目次

1. まとめ....7
2. 分析法....8
2.1 非標識 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、抗 Dato-DXd 抗体、及び DXd の分析法....8
2.1.1 Dato-DXd の分析法....9
2.1.2 総抗 TROP2 抗体の分析法....9
2.1.3 DXd の分析法....9
2.1.4 抗 Dato-DXd 抗体の分析法....10
2.2 放射性標識 DXd の分析法....10
3. 吸収....10
3.1 単回投与試験....10
3.1.1 カニクイザルに Dato-DXd を単回静脈内投与後の薬物動態....10
3.2 反復投与試験....13
3.2.1 Dato-DXd の静脈内反復投与後のトキシコキネティクス....13
3.2.1.1 ラット 3 ヵ月間間歇（1 回／3 週）静脈内投与毒性及び 2 ヵ月間回復性試験（GLP 適用）....13
3.2.1.2 サル 6 週間間歇（1 回／3 週）静脈内投与毒性試験（GLP 非適用）....15
3.2.1.3 サル 3 ヵ月間間歇（1 回／3 週）静脈内投与毒性及び 2 ヵ月間回復性試験（GLP 適用）....15
3.2.2 DXd の静脈内反復投与後のトキシコキネティクス（GLP 適用）....18
4. 分布....20
4.1 定量全身オートラジオグラフィー....20
4.1.1 ラットに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の定量全身オートラジオグラフィー....20
4.1.2 カニクイザルに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の定量全身オートラジオグラフィー....22
4.2 DXd の In Vitro 血漿タンパク結合....24
4.3 ［^{14}C］標識 DXd の In Vitro 血球移行性....24
5. 代謝（種間比較）....25
5.1 In Vitro 代謝プロファイル....25
5.1.1 Dato-DXd のマウス、ラット、サル、及びヒトの血漿中での安定性....25
5.1.2 DXd の代謝に関与する CYP 分子種....25
5.1.3 ラット、サル、及びヒトの肝ミクロソームにおける DXd のウリジン二リン酸－グルクロン酸転移酵素（UGT）に対する代謝安定性....26
5.2 In Vivo 代謝プロファイル....26

5.2.1　ラットに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の尿中、糞中、及び胆汁中代謝プロファイル....26
5.2.2　カニクイザルに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の尿中、糞中、及び胆汁中代謝物の解析....27
6.　排泄....28
6.1　ラットに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の放射能の尿中、糞中、及び呼気中排泄....28
6.2　胆管カニューレ挿入ラットに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の放射能の胆汁中、尿中、及び糞中排泄....29
6.3　カニクイザルに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の放射能の尿中及び糞中排泄.29
6.4　胆管カニューレ挿入カニクイザルに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の放射能の胆汁中、尿中、及び糞中排泄....30
7.　薬物動態学的薬物相互作用....31
8.　その他の薬物動態試験....31
9.　考察及び結論....31

表一覧

表 2.6.4.2-1　分析法のバリデーション....9
表 2.6.4.3-1　雄性カニクイザルに Dato-DXd を単回静脈内投与後の Dato-DXd 及び総抗 TROP2 抗体の薬物動態パラメータ....13
表 2.6.4.3-2　ラット 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験における トキシコキネティクスパラメータ....14
表 2.6.4.3-3　サル 6 週間間歇静脈内投与毒性試験における トキシコキネティクスパラメータ（個体値）....15
表 2.6.4.3-4　サル 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験における トキシコキネティクスパラメータ....16
表 2.6.4.3-5　サル 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験の 10 mg/kg 群における トキシコキネティクスパラメータ（個体値）....18
表 2.6.4.3-6　DXd のラット間歇静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクス パラメータ....19
表 2.6.4.3-7　DXd のカニクイザル間歇静脈内投与毒性試験における トキシコキネティクスパラメータ....19
表 2.6.4.4-1　雄性 Sprague Dawley ラットに［^{14}C］標識 DXd を 1 mg/kg（110 μCi/kg）の用量で静脈内投与後の血漿中及び組織中［^{14}C］標識 DXd 由来放射能濃度....20
表 2.6.4.4-2　雄性サルに［^{14}C］標識 DXd を 1 mg/kg（110 μCi/kg）の用量で静脈内投与後の血漿中及び組織中［^{14}C］標識 DXd 由来放射能濃度....22
表 2.6.4.5-1　マウス、ラット、サル、及びヒト血漿中でインキュベート 21 日後の Dato-DXd から遊離した DXd の割合（理論値、%）....25
表 2.6.4.5-2　ラット、サル、及びヒト肝ミクロソーム中で 60 分間インキュベート後の 未変化体の残存率（%）....26
表 2.6.4.5-3　ラット尿中、糞中、及び担汁中の代謝物プロファイル....27
表 2.6.4.5-4　カニクイザルの尿中、糞中、及び胆汁中の DXd 及び同定された代謝物の組成....28
表 2.6.4.6-1　ラットに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与 7 日間の尿中、糞中、 及び呼気中累積放射能排泄率....29
表 2.6.4.6-2　胆管カニューレ挿入ラットに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与 2 日間の 胆汁中、尿中、及び糞中累積放射能排泄率....29
表 2.6.4.6-3　カニクイザルに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後 4 日間の 尿中及び糞中の累積放射能排泄率....30
表 2.6.4.6-4　胆管カニューレ挿入カニクイザルに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後 4 日間の胆汁中、尿中、及び糞中の累積放射能排泄率....30

図一覧

図 2.6.4.2-1　［^{14}C］標識 DXd の構造 10
図 2.6.4.3-1　雄性カニクイザルに Dato-DXd を単回静脈内投与後の Dato-DXd 及び総抗 TROP2 抗体の血漿中濃度時間推移図 12
図 2.6.4.5-1　推定される DXd の代謝経路 28

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 (anti-Dato-DXd antibody)	抗薬物抗体（抗 Dato-DXd 抗体）
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
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
C0	initial plasma concentration	初期血漿中濃度
CL	total body clearance	全身クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
d	day(s)	日
ECL	electro-chemiluminescence	電気化学発光
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
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
LBA	ligand binding assay	リガンド結合法
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析法
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンター
MRTinf	mean residence time up to infinity	無限大時間までの平均滞留時間
n	number of subjects/animals	被験者数／動物数
NA	not applicable	該当せず
ND	not detected	検出せず
NS	no sample	サンプルなし
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量全身オートラジオグラフィー
t1/2	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
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
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
Vss	volume of distribution at steady state	定常状態下の分布容積

－: 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
MAAA-1432a	DXd のエピマー
MAAA-1468a	DXd の酸化体
MAAA-1509a	DXd のグルクロン酸抱合体
SN-38	イリノテカンの活性代謝物
総抗 TROP2 抗体	薬物結合型及び非結合型抗 TROP2 抗体の和

1. まとめ

ラット及びカニクイザル血漿中のダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）（datopotamab deruxtecan、Dato-DXd、DS-1062a）及び総抗 trophoblast cell surface antigen（TROP）2 抗体（薬物結合型及び非結合型抗 TROP2 抗体の和）濃度を測定するために、リガンド結合（ligand binding assay: LBA）法を開発しバリデートした。ラット及びサル血漿中の抗薬物抗体（anti-drug antibody: ADA）である抗 Dato-DXd 抗体を検出するために、電気化学発光（electro-chemiluminescence: ECL）法を開発しバリデートした。検体中の MAAA-1181a（DXd、Dato-DXd の薬物部分）濃度を測定するために、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（liquid chromatography tandem mass spectrometry: LC-MS/MS）法を開発しバリデートした。

Dato-DXd をカニクイザルに単回静脈内投与した際の薬物動態（pharmacokinetics: PK）を評価した。Dato-DXd 及び総抗 TROP2 抗体の血漿中濃度－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（total body clearance: CL）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トキシコキネティクス（toxicokinetics: 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: 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 10～80 mg/kg で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。

［^{14}C］標識 DXd（^{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（quantitative whole-body autoradiography: QWBA）によって評価した。ラットに ^{14}C-DXd を 1 mg/kg の用量で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 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後、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。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。

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 37°C のインキュベート期間を通して経時的に増加し、21 日の時点で 1.4%（マウス）～6.5%（サル）であった。

ヒトチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）発現ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームを用いた 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においてウリジン二リン酸－グルクロン酸転移酵素（uridine diphosphate-glucuronosyltransferase: 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。ラット及びサルでは、尿中、糞中、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。

2. 分析法

2.1 非標識 Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、抗 Dato-DXd 抗体、及び DXd の分析法

マウス及びサル血漿中の Dato-DXd 及び総抗 TROP2 抗体濃度はバリデートされた LBA 法によって測定した。ラット及びサル血漿中の ADA は、バリデートされた ECL 法によって検出した。検体中の DXd 濃度は、バリデートされた LC-MS/MS 法によって測定した。バリデートされた分析法の概要を表 2.6.4.2-1 に示す。

表 2.6.4.2-1　分析法のバリデーション

測定対象	測定方法	動物試料	検量線範囲 (ng/mL)	定量下限 (ng/mL)	添付資料番号
Dato-DXd[a] 及び総抗 TROP2 抗体[b]	LBA	ラット及びサル血漿	10.0 to 7500	10.0	4.2.2.1-1
抗 Dato-DXd 抗体	ECL	ラット及びサル血漿	NA	NA	4.2.2.1-2
DXd	LC-MS/MS	ヒト及びマウス血漿、緩衝液	0.100 to 20.0	0.100	4.2.2.1-3 4.2.2.1-4
	LC-MS/MS	血漿上清（マウス、ラット、サル、ヒト）	0.100 to 20.0	0.100	4.2.2.1-5
	LC-MS/MS	ラット血漿	0.100 to 20.0	0.100	4.2.2.1-6
	LC-MS/MS	サル血漿	0.100 to 20.0	0.100	4.2.2.1-7
	LC-MS/MS	ラット及びサル血漿	0.100 to 20.0	0.100	4.2.2.1-8

ECL = electro-chemiluminescence; LBA = ligand binding assay; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable
[a] Dato-DXd was referred to MAAP-9002a in the report.
[b] Total anti-TROP2 antibody was referred to total antibody in the report.

2.1.1　Dato-DXd の分析法

添付資料番号: 4.2.2.1-1

ラット及びサル血漿中の Dato-DXd 濃度は、バリデートされた LBA 法によって測定した。[redacted]、[redacted] 標識[redacted]を検出抗体として用いた。定量下限（lower limit of quantitation: LLOQ）は 10.0 ng/mL であった。

2.1.2　総抗 TROP2 抗体の分析法

添付資料番号: 4.2.2.1-1

ラット及びサル血漿中の総抗 TROP2 抗体濃度は、バリデートされた LBA 法によって測定した。[redacted]、[redacted] 標識[redacted]を検出抗体として用いた。本分析法では、DXd 結合及び非結合抗 TROP2 抗体の両方が検出される。LLOQ は 10.0 ng/mL であった。

2.1.3　DXd の分析法

添付資料番号: 4.2.2.1-3、4.2.2.1-4、4.2.2.1-5、4.2.2.1-6、4.2.2.1-7、4.2.2.1-8

ラット及びサル血漿中の DXd 濃度は、バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した。In vitro タンパク結合試験及び in vitro 安定性試験では、ヒト及びマウス血漿、並びに全ての種の超遠心分離後の血漿上清及び緩衝液中の DXd 濃度は、簡易バリデートされた LC-MS/MS を用いて測定した。本分析法では、遊離した DXd のみが検出される。検体はエタノールを用いて除タンパク処理し LC-MS/MS で分析した。LLOQ は 0.100 ng/mL であっ

た。

2.1.4　抗 Dato-DXd 抗体の分析法

添付資料番号: 4.2.2.1-2

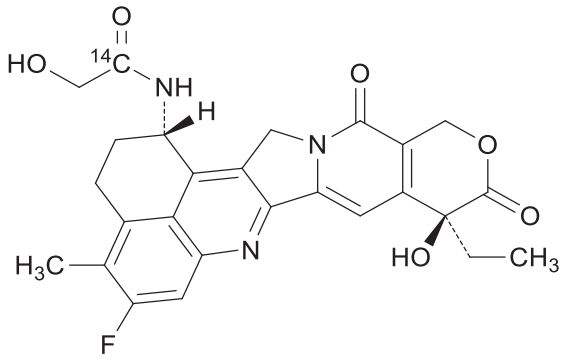
ラット及びサル血漿中の ADA を検出するために、バリデートされた ECL 法を用いた。[redacted] 及び [redacted] 標識 [redacted] を血漿とインキュベートした。

2.2　放射性標識 DXd の分析法

DXd の分布、代謝、及び排泄試験には、放射性標識体 ^{14}C-DXd を用いた。^{14}C-DXd の構造を図 2.6.4.2-1 に示す。調製した投与液の安定性は各試験で動物への投与後にラジオ高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography: HPLC）を用いて放射化学的純度を測定することにより担保した。

検体中の放射能は液体シンチレーションカウンター（liquid scintillation counting: LSC）で測定した。分布試験では、オートラジオグラフィーにて、組織中の放射能を検出・定量した。検体中の ^{14}C-DXd 及びその代謝物はラジオ HPLC 及び液体クロマトグラフィー質量分析法（liquid chromatography-mass spectrometry: LC-MS）を用いて分析した。

図 2.6.4.2-1　［^{14}C］標識 DXd の構造



3.　吸収

3.1　単回投与試験

3.1.1　カニクイザルに Dato-DXd を単回静脈内投与後の薬物動態

添付資料番号: 4.2.2.2-1

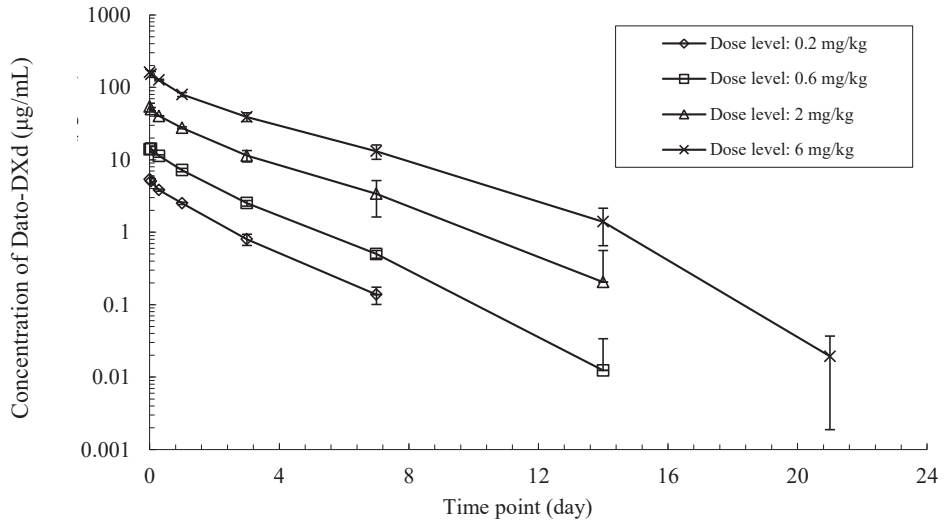
【方法】雄性カニクイザル（各群 3 例）に Dato-DXd を 0.2、0.6、2、又は 6 mg/kg の用量で単回静脈内投与後の Dato-DXd の PK を検討した。投与前から投与 21 日後までの規定の時点に、Dato-DXd 及び総抗 TROP2 抗体の血漿中濃度を LBA 法で測定し、DXd の血漿中濃度を LC-MS/MS 法で測定し、ADA を ECL 法で検出した。

【結果】Dato-DXd 及び総抗 TROP2 抗体の血漿中濃度推移を図 2.6.4.3-1 に、PK パラメータを表 2.6.4.3-1 に示す。雄性カニクイザルに Dato-DXd を 0.2～6 mg/kg の用量で単回静脈

内投与したとき、Dato-DXd の AUC は、用量の増加に伴い増加した。Dato-DXd の終末相の消失半減期（terminal elimination half-life: t1/2）は 1.48～1.96 日であった。CL は用量の増加に伴い減少傾向を示した。Dato-DXd と総抗 TROP2 抗体の PK に明らかな差は認められなかった。ADA は投与 14 日後に 0.2 mg/kg で 2 例、0.6 mg/kg で 2 例、2 mg/kg で 1 例に検出され、投与 21 日後に 2 mg/kg で 2 例、6 mg/kg で 2 例に検出された。血漿中 DXd 濃度は、2 mg/kg で 1 例、6 mg/kg で 3 例から検出されたが低濃度であり、Cmax（平均 0.353 ng/mL）到達時間は投与 7 時間後であった。

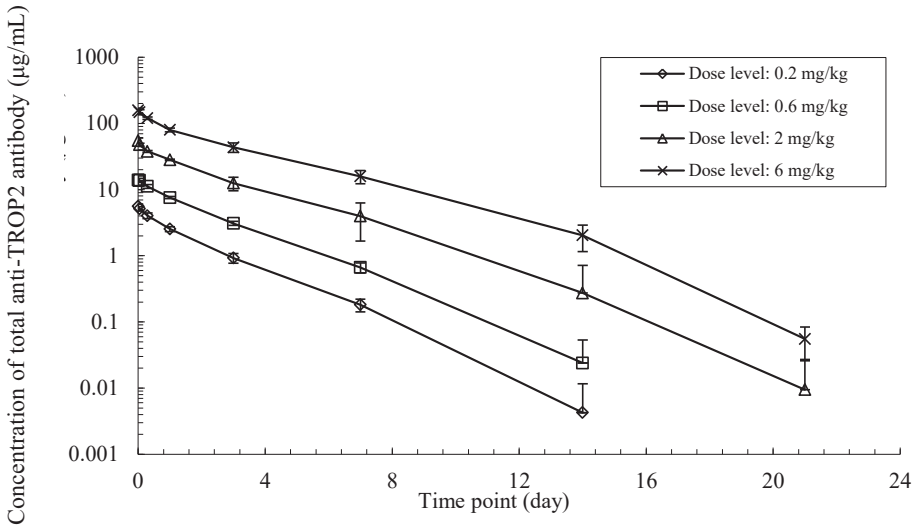
図 2.6.4.3-1　雄性カニクイザルに Dato-DXd を単回静脈内投与後の Dato-DXd 及び総抗 TROP2 抗体の血漿中濃度時間推移図

Dato-DXd



The data represent the mean ± standard deviation (n = 3).

総抗 TROP2 抗体



The data represent the mean ± standard deviation (n = 3).

表 2.6.4.3-1　雄性カニクイザルに Dato-DXd を単回静脈内投与後の Dato-DXd 及び総抗 TROP2 抗体の薬物動態パラメータ

投与用量 (mg/kg)	0.2	0.6	2	6
Dato-DXd				
AUClast (μg·d/mL)	8.75 ± 0.52	26.8 ± 1.0	113 ± 23	391 ± 42
AUC21d (μg·d/mL)	9.23 ± 0.65	27.9 ± 0.8	119 ± 19	392 ± 41
AUCinf (μg·d/mL)	9.05 ± 0.61	27.5 ± 0.8	118 ± 21	392 ± 41
t1/2 (d)	1.48 ± 0.11	1.65 ± 0.16	1.96 ± 0.33	1.48 ± 0.32
CL (mL/d/kg)	22.2 ± 1.6	21.8 ± 0.7	17.3 ± 2.8	15.4 ± 1.5
Vss (mL/kg)	38.4 ± 1.9	42.2 ± 3.2	41.6 ± 2.9	43.4 ± 0.4
MRTinf (d)	1.74 ± 0.20	1.94 ± 0.18	2.47 ± 0.58	2.83 ± 0.29
総抗 TROP2 抗体				
AUClast (μg·d/mL)	9.63 ± 0.91	30.3 ± 2.0	123 ± 28	423 ± 52
AUC21d (μg·d/mL)	10.0 ± 0.7	31.0 ± 1.0	126 ± 25	423 ± 52
AUCinf (μg·d/mL)	9.91 ± 0.80	30.8 ± 1.4	125 ± 26	423 ± 52
t1/2 (d)	1.67 ± 0.10	1.60 ± 0.26	1.50 ± 0.23	1.47 ± 0.18
MRTinf (d)	1.95 ± 0.23	2.17 ± 0.22	2.60 ± 0.69	3.13 ± 0.28

AUC21d = area under the plasma concentration-time curve up to 21 days; AUCinf = area under the plasma concentration-time curve up to infinity; AUClast = area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time; CL = total body clearance; d = day; MRTinf = mean residence time up to infinity; t1/2 = terminal elimination half-life; Vss = volume of distribution at steady state
Values are mean ± standard deviation (n = 3).

3.2　反復投与試験

3.2.1　Dato-DXd の静脈内反復投与後のトキシコキネティクス

3.2.1.1　ラット 3 ヵ月間間歇（1 回／3 週）静脈内投与毒性及び 2 ヵ月間回復性試験（GLP 適用）

添付資料番号: 4.2.3.2-1

【方法】雌雄の Crl:CD(SD)ラットを用いた 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験で、Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の TK を評価した（2.6.6.3.1 参照）。

【結果】結果を表 2.6.4.3-2 に示す。Dato-DXd 及び総抗 TROP2 抗体の平均 C0 及び投与 21 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 21 days: AUC21d）、並びに DXd の平均 Cmax 及び AUC21d は、用量に応じて増加した。t1/2 は評価した用量域で同等であった。Dato-DXd と総抗 TROP2 抗体の TK パラメータに明らかな差はなかった。いずれのパラメータでも性差及び反復投与後の変化は認められなかった。ADA 陽性反応が 20 mg/kg の雄 1 例で検出された。

表 2.6.4.3-2　ラット 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験における
トキシコキネティクスパラメータ

投与用量 (mg/kg)	20		60		200	
動物数	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4
Dato-DXd						
C0 (μg/mL)						
初回投与	445 ± 21.2	459 ± 32.7	1580 ± 43.2	1610 ± 88.6	4830 ± 230	4600 ± 336
4 回目投与	681 ± 44.8	635 ± 55.5	2400 ± 92.7	2130 ± 303	6660 ± 376	5510 ± 375[a]
t1/2 (d)						
初回投与	7.45 ± 2.99	9.71 ± 0.252	6.91 ± 0.807	6.87 ± 2.66	8.86 ± 0.204	7.69 ± 0.877
4 回目投与	10.1 ± 6.09	9.55 ± 4.17	12.9 ± 4.31	10.7 ± 1.14	11.3 ± 1.90	11.8 ± 4.13[a]
AUC21d (μg·d/mL)						
初回投与	1830 ± 126	1950 ± 145	6000 ± 332	6260 ± 434	18,800 ± 897	18,600 ± 423
4 回目投与	2720 ± 968	2430 ± 844	10,200 ± 2470	7290 ± 965	28,400 ± 5470	20,600 ± 5460[a]
総抗 TROP2 抗体						
C0 (μg/mL)						
初回投与	412 ± 29.8	422 ± 30.6	1600 ± 50.2	1720 ± 97.0	4870 ± 74.6	4800 ± 262
4 回目投与	657 ± 75.0	617 ± 65.4	2550 ± 107	2110 ± 185	6840 ± 583	5090 ± 683[a]
t1/2 (d)						
初回投与	8.67 ± 2.68	11.6 ± 0.295	8.09 ± 0.818	8.18 ± 2.60	9.30 ± 0.391	8.63 ± 1.45
4 回目投与	12.9 ± 7.02	11.1 ± 5.48	15.8 ± 5.93	12.7 ± 1.65	13.8 ± 3.83	14.7 ± 5.67[a]
AUC21d (μg·d/mL)						
初回投与	2100 ± 147	2140 ± 117	6990 ± 444	7380 ± 472	22,800 ± 1250	22,800 ± 816
4 回目投与	3230 ± 1170	2920 ± 1070	12,000 ± 3010	8690 ± 1060	33,400 ± 6070	24,600 ± 7230[a]
DXd						
Cmax (ng/mL)						
初回投与	0.163 ± 0.0219	0.128 ± 0.0150	0.466 ± 0.0318	0.403 ± 0.0947	2.44 ± 0.221	1.49 ± 0.198
4 回目投与	0.327 ± 0.102	0.278 ± 0.0771	1.08 ± 0.422	0.901 ± 0.106	4.06 ± 0.809	3.25 ± 1.25[a]
t1/2 (d)						
初回投与	NC	NC	5.84 ± NC	NC	3.22 ± 0.217	4.08 ± 1.63
4 回目投与	14.4 ± 16.8	NC	3.43 ± 0.608	3.35 ± 0.508	5.84 ± 0.879	5.41 ± 2.59[a]
AUC21d (ng·d/mL)						
初回投与	0.631 ± 0.0575	0.523 ± 0.112	3.41 ± 0.392	3.03 ± 0.726	10.8 ± 0.411	8.86 ± 0.729
4 回目投与	2.40 ± 0.395	0.826 ± 0.0494	5.97 ± 1.49	4.28 ± 0.783	19.9 ± 3.37	13.0 ± 0.269[a]

AUC21d = area under the plasma concentration-time curve up to 21 days; BLQ = below the lower limit of quantification; C0 = initial plasma concentration; d = day; NC = not calculated due to below the lower limit of quantification (BLQ: <0.100 ng/mL) in the group; t1/2 = terminal elimination half-life
a: The number of animals is 3 due to the death of 1 female in the TK group on Day 64.
Values are mean ± standard deviation (n = 4).

3.2.1.2　サル 6 週間間歇（1 回／3 週）静脈内投与毒性試験（GLP 非適用）

添付資料番号: 4.2.3.2-2

【方法】雌雄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）で、総抗 TROP2 抗体及び DXd の TK を評価した（2.6.6.3.2 参照）。

【結果】結果を表 2.6.4.3-3 に示す。総抗 TROP2 抗体の平均 C0 及び AUC21d、並びに DXd の平均 Cmax 及び AUC21d は、概して用量に応じて増加した。2 回目投与後に、10 mg/kg 群の雄 1 例及び 30 mg/kg 群の雌 1 例で、総抗 TROP2 抗体の AUC21d 減少が認められた一方で、初回投与と比較して DXd の AUC21d の増加が認められた。これらの結果を除き、いずれの分析対象物質の TK パラメータにも、性差及び反復投与後の変化は認められなかった。

表 2.6.4.3-3　サル 6 週間間歇静脈内投与毒性試験における
トキシコキネティクスパラメータ（個体値）

投与用量 (mg/kg)	10		30	
動物数	雄: 1	雌: 1	雄: 2	雌: 2
総抗 TROP2 抗体				
C0 (µg/mL)				
初回投与	234	165	718, 670	673, 658
2 回目投与	216	188	716, 593	701, 671
t1/2 (d)				
初回投与	2.65	2.96	2.26, 3.51	4.45, 3.65
2 回目投与	0.188	1.26	2.86, 3.44	0.421, 6.22
AUC21d (µg·d/mL)				
初回投与	933	754	2600, 3050	3520, 3380
2 回目投与	58.4	338	2810, 3450	521, 3490
DXd				
Cmax (ng/mL)				
初回投与	0.143	0.0956	0.485, 0.434	0.401, 0.309
2 回目投与	3.27	0.516	0.614, 0.492	4.87, 0.361
t1/2 (d)				
初回投与	NC	NC	NC, NC	NC, NC
2 回目投与	3.59	9.48	3.67, 5.63	NC, 5.88
AUC21d (ng·d/mL)				
初回投与	1.32	0.495	2.12, 3.55	3.55, 3.12
2 回目投与	4.77	0.891	2.33, 3.71	8.42, 2.76

AUC21d = area under the plasma concentration-time curve up to 21 days; BLQ = below the lower limit of quantification; C0 = initial plasma concentration; Cmax = maximum plasma concentration; d = day; NC = not calculated due to BLQ (0.02 ng/mL) in the animal; t1/2 = terminal elimination half-life

3.2.1.3　サル 3 ヵ月間間歇（1 回／3 週）静脈内投与毒性及び 2 ヵ月間回復性試験（GLP 適用）

添付資料番号: 4.2.3.2-3

【方法】雌雄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（1 回／3 週）

で、Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd の TK を評価した（2.6.6.3.3 参照）。

【結果】結果を表 2.6.4.3-4 及び表 2.6.4.3-5 に示す。Dato-DXd 及び総抗 TROP2 抗体の平均 C0 及び AUC21d は、10 から 80 mg/kg で初回及び 4 回目投与後ともに用量に応じて増加した。10 mg/kg の 4 回目投与後における Dato-DXd 及び総抗 TROP2 抗体の TK パラメータは、初回投与後と比較して低値傾向を示した。10 mg/kg の 6 例（雌雄各 3 例）における Dato-DXd の AUC21d の個体値は、初回投与後では 544、768、613、600、734、及び 733 µg·d/mL、4 回目投与後では 0、850、339、6.75、1.07、及び 107 µg·d/mL であった。ADA の解析の結果、10 mg/kg の 6 例中 5 例で投与期間終了時に ADA 陽性反応が検出され、10 mg/kg で認められた TK パラメータの低下は、ADA 産生に起因すると考えられた。10 mg/kg における初回投与後の DXd の平均 Cmax 及び AUC21d は、用量の増加に伴い増加した。4 回目投与後の DXd の平均 Cmax 及び AUC21d は初回投与後と比較して高値であった。10 mg/kg を除き、Dato-DXd、総抗 TROP2 抗体、及び DXd のいずれの TK パラメータにも明らかな性差はなかった。

表 2.6.4.3-4　サル 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験における
トキシコキネティクスパラメータ

投与用量 (mg/kg)	10		30		80	
動物数	雄: 3	雌: 3	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5
Dato-DXd						
C0 (µg/mL)						
初回投与	224 ± 46.5	208 ± 7.13	645 ± 49.0	575 ± 24.6	1600 ± 255	1490 ± 172
4 回目投与	179 ± 155	71.5 ± 72.7	680 ± 117	610 ± 35.4	1820 ± 236	1600 ± 148
t1/2 (d)						
初回投与	2.42 ± 0.578	2.90 ± 0.235	2.35 ± 0.973	3.55 ± 1.21	7.90 ± 1.34	6.48 ± 0.658
4 回目投与	1.72 ± NC[a]	0.232 ± 0.317	3.73 ± 1.15	3.96 ± 0.571	6.72 ± 1.24	5.93 ± 0.888
AUC21d (µg·d/mL)						
初回投与	642 ± 115	689 ± 77.1	2730 ± 335	2360 ± 302	7760 ± 1000	7140 ± 801
4 回目投与	396 ± 428	38.4 ± 59.8	2490 ± 774	2550 ± 402	8850 ± 1510	8370 ± 1180
回復期間 (µg/mL)						
回復 22 日目	-	-	*2.25, 24.3*	*2.59, 6.40*	*164, 42.6*	*86.5, 94.4*
回復 57 日目	-	-	*BLQ, BLQ*	*BLQ, BLQ*	*0.0227, 0.0103*	*0.0233, 0.0237*
総抗 TROP2 抗体						
C0 (µg/mL)						
初回投与	222 ± 45.1	199 ± 17.2	646 ± 62.0	565 ± 26.7	1630 ± 182	1490 ± 145
4 回目投与	173 ± 150	76.0 ± 70.9	673 ± 127	614 ± 44.3	1820 ± 238	1610 ± 170
t1/2 (d)						
初回投与	2.70 ± 0.589	2.70 ± 1.04	2.53 ± 0.844	4.00 ± 1.30	8.74 ± 1.81	7.08 ± 0.801
4 回目投与	1.97 ± NC[a]	0.270 ± 0.357	3.99 ± 1.73	4.31 ± 0.708	7.63 ± 1.65	6.37 ± 1.11
AUC21d (µg·d/mL)						
初回投与	737 ± 135	790 ± 94.2	3080 ± 381	2670 ± 288	9190 ± 1130	8540 ± 1080
4 回目投与	425 ± 463	42.6 ± 64.3	2700 ± 837	2890 ± 492	10,500 ± 1740	10,200 ± 1330

投与用量 (mg/kg)	10		30		80	
動物数	雄: 3	雌: 3	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5
回復期間 (μg/mL)						
回復 22 日目	-	-	*3.59, 34.3*	*3.84, 9.17*	*216, 57.4*	*116, 130*
回復 57 日目	-	-	*BLQ, BLQ*	*BLQ, BLQ*	*0.111, 0.0195*	*0.0664, 0.0736*
DXd						
Cmax (ng/mL)						
初回投与	0.230 ± 0.0546	0.154 ± 0.0149	0.585 ± 0.0820	0.438 ± 0.0394	1.65 ± 0.372	1.36 ± 0.257
4 回目投与	3.38 ± 5.12	7.48 ± 5.45	0.777 ± 0.224	0.582 ± 0.0416	1.71 ± 1.34	1.50 ± 0.248
t1/2 (d)						
初回投与	NC	NC	NC	NC	6.14 ± 1.23	6.40 ± 1.21[b]
4 回目投与	7.88 ±NC[a]	4.38 ± 0.754	5.77 ± NC[a]	NC	6.31 ± 0.972[c]	5.71 ± 0.612[c]
AUC21d (ng·d/mL)						
初回投与	1.14 ± 0.768	0.642 ± 0.0861	4.56 ± 0.976	3.94 ± 1.11	11.7 ± 2.02	10.9 ± 1.54
4 回目投与	8.27 ± 11.6	24.5 ± 20.7	5.03 ± 0.761	4.04 ± 0.290	10.8 ± 3.12	10.9 ± 2.20
回復期間 (ng/mL)						
回復 22 日目	-	-	*BLQ, BLQ*	*BLQ, BLQ*	*0.137, 0.109*	*BLQ, BLQ*
回復 57 日目	-	-	*BLQ, BLQ*	*BLQ, BLQ*	*BLQ, BLQ*	*BLQ, BLQ*

AUC21d = area under the plasma concentration-time curve up to 21 days; BLQ = below the lower limit of quantification (<0.0100 μg/mL for Dato-DXd and total anti-TROP2 antibody and <0.100 ng/mL for DXd); C0 = initial plasma concentration; Cmax = maximum plasma concentration; d = day; NC = not calculated due to BLQ in the group; t1/2 = terminal elimination half-life
a: The number of animals is 2 due to BLQ in the group.
b: The number of animals is 4 due to BLQ in the group.
c: The number of animals is 3 due to BLQ in the group.
Values are mean ± standard deviation.　Data in italics are individual data.

表 2.6.4.3-5　サル 3 ヵ月間間歇静脈内投与毒性試験の 10 mg/kg 群における
トキシコキネティクスパラメータ（個体値）

投与用量(mg/kg)	10					
性	雄			雌		
動物 No.	7	8	9	10	11	12
ADA	陽性	陰性	陽性	陽性	陽性	陽性
Dato-DXd						
C0 (μg/mL)						
初回投与	173	264	235	202	207	216
4 回目投与	0	273	264	46.0	15.1	154
t1/2 (d)						
初回投与	2.80	2.71	1.76	2.75	3.17	2.78
4 回目投与	NC	2.71	0.730	0.0647	0.0341	0.597
AUC21d (μg·d/mL)						
初回投与	544	768	613	600	734	733
4 回目投与	0	850	339	6.75	1.07	107
総抗 TROP2 抗体						
C0 (μg/mL)						
初回投与	172	259	236	202	181	215
4 回目投与	0	270	249	53.8	18.9	155
t1/2 (d)						
初回投与	3.22	2.81	2.06	3.31	3.29	1.50
4 回目投与	NC	2.91	1.03	0.0807	0.0480	0.682
AUC21d (μg·d/mL)						
初回投与	623	886	703	683	858	830
4 回目投与	0	919	355	9.75	1.51	117
DXd						
Cmax (ng/mL)						
初回投与	0.197	0.293	0.200	0.143	0.171	0.148
4 回目投与	9.29	0.257	0.603	9.28	11.8	1.35
t1/2 (d)						
初回投与	NC	NC	NC	NC	NC	NC
4 回目投与	7.11	NC	8.66	4.64	4.98	3.53
AUC21d (ng·d/mL)						
初回投与	0.591	2.02	0.814	0.623	0.736	0.566
4 回目投与	21.6	1.04	2.13	29.0	42.6	1.95

ADA = anti-drug antibody; AUC21d = area under the plasma concentration-time curve up to 21 days; BLQ = below the lower limit of quantification; C0 = initial plasma concentration; Cmax = maximum plasma concentration; d = day; NC = not calculated due to BLQ (<0.0100 μg/mL for Dato-DXd and total anti-TROP2 antibody and <0.100 ng/mL for DXd) in the group; t1/2 = terminal elimination half-life

3.2.2　DXd の静脈内反復投与後のトキシコキネティクス（GLP 適用）

添付資料番号: 4.2.3.7.7-3、4.2.3.7.7-4

【方法】DXd をラット又はカニクイザルに 4 週間間歇静脈内投与（2.6.6.8.2 参照）したときの DXd の TK を評価した。

【結果】ラットの結果を表 2.6.4.3-6、サルの結果を表 2.6.4.3-7 に示す。ラット及びカニ

クイザルともに、DXd の平均 C0 及び投与 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）は用量の増加に伴い増加した。DXd の TK パラメータにおいて、明らかな反復投与後の変化や性差は認められなかった。

表 2.6.4.3-6　DXd のラット間歇静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクスパラメータ

投与用量 (mg/kg)	3		10		30	
動物数	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4
C0 (ng/mL)						
初回投与	2910 ± 546	1440 ± 363	14,600 ± 3290	7430 ± 3190	65,100 ± 12,700	43,800 ± 8420
5 回目投与	4420 ± 1340	2610 ± 1140	13,600 ± 2450	12,100 ± 4840	59,600 ± 12,800	70,200 ± 19,000
t1/2 (d)						
初回投与	0.0373 ± 0.00621	0.0250 ± 0.0155	0.0518 ± 0.0438	0.0440 ± 0.0283	0.112 ± 0.0454	0.0639 ± 0.0458
5 回目投与	0.0361± 0.00632	0.0350 ± 0.00549	0.0609 ± 0.0567	0.0312 ± 0.00216	0.121 ± 0.0335	0.0907 ± 0.0102
AUC1d (ng·d/mL)						
初回投与	27.8 ± 3.08	16.6 ± 3.09	122 ± 28.8	66.9 ± 19.6	536 ± 96.5	396 ± 58.0
5 回目投与	42.2 ± 12.6	28.9 ± 12.0	134 ± 19.6	108 ± 39.1	520 ± 81.1	596 ± 136

AUC1d = area under the plasma concentration-time curve up to 1 day; C0 = initial plasma concentration; d = day; t1/2 = terminal elimination half-life
Values are mean ± standard deviation (n = 4).

表 2.6.4.3-7　DXd のカニクイザル間歇静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクスパラメータ

投与用量 (mg/kg)	1		3		12	
動物数	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 5	雌: 5
C0 (ng/mL)						
初回投与	1560 ± 464	1310 ± 340	8350 ± 1330	5020 ± 1280	36,600 ± 4050	22,800 ± 5470
4 回目投与	1860 ± 974	1480 ± 789	6730 ± 1470	10,600 ± 5700	52,100 ± 6220[a]	46,900 ± 20,800
t1/2 (d)						
初回投与	0.0571 ± 0.0319	0.0384 ± 0.00248	0.161 ± 0.00944	0.165 ± 0.0254	0.174 ± 0.0263	0.167 ± 0.0425
4 回目投与	0.107 ± 0.0592	0.0390 ± 0.000578	0.176 ± 0.0626	0.152 ± 0.0671	0.180 ± 0.0534[a]	0.123± 0.0279
AUC1d (ng·d/mL)						
初回投与	18.0 ± 4.12	13.3 ± 2.48	79.1 ± 13.2	47.7 ± 7.50	349 ± 64.2	212 ± 43.0
4 回目投与	20.2 ± 7.64	15.7 ± 6.34	68.2 ± 13.6	95.2 ± 55.9	473 ± 20.7[a]	384 ± 170[b]

AUC1d = area under the plasma concentration-time curve up to 1 day; C0 = initial plasma concentration; d = day; t1/2 = terminal elimination half-life
a: The number of animals is 4 due to the death of 1 male on Day 12.
b: The number of animals is 4 due to the death of 1 female on Day 23.
Values are mean ± standard deviation.

4.　分布

4.1　定量全身オートラジオグラフィー

4.1.1　ラットに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の定量全身オートラジオグラフィー

添付資料番号: 4.2.2.3-1

【方法】雄性 Sprague Dawley ラット（各時点 1 例）に ^{14}C-DXd を 1 mg/kg（110 μCi/kg）の用量で単回静脈内投与し、投与 0.25、2、4、8、24、48、及び 96 時間後の放射能の組織分布を QWBA によって評価した。

【結果】結果を表 2.6.4.4-1 に示す。血漿中及び血液中 Cmax は投与 0.25 時間後にそれぞれ 142 及び 94.8 ng equiv/g であった。血漿中及び血液中の放射能は Tmax 以降に急速に低下し、投与 48 時間後には BLQ であった。大部分の組織で Tmax は投与 0.25 時間後であり、投与 8 時間後には放射能は 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。放射能は速やかに全身に分布し、組織から速やかに消失した。高い放射能濃度（>300 ng equiv/g［血漿中 Cmax の約 2 倍］）が大腸壁、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、及び大動脈で認められた（20,420～347 ng equiv/g）。脳（全体）、水晶体、及び脊髄中の放射能は、いずれの時点でも BLQ であった。

表 2.6.4.4-1　雄性 Sprague Dawley ラットに［^{14}C］標識 DXd を 1 mg/kg（110 μCi/kg）の用量で静脈内投与後の血漿中及び組織中［^{14}C］標識 DXd 由来放射能濃度

Tissue	^{14}C-DXd-derived Radioactivity (ng equiv/g)						
	Hours Postdose						
	0.25	2	4	8	24	48	96
Plasma*	142	13.3	8.52	6.37	3.90	BLQ	BLQ
Blood*	94.8	8.82	5.41	4.21	2.53	BLQ	BLQ
Blood (cardiac)	114	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Adrenal cortex	251	10.5	6.19	BLQ	14.2	BLQ	BLQ
Adrenal gland	248	10.6	6.60	BLQ	12.4	BLQ	BLQ
Adrenal medulla	250	10.4	6.98	BLQ	6.18	BLQ	BLQ
Aorta	347	9.60	9.39	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bile (in duct)	43,302	918	56.5	54.4	48.8	BLQ	BLQ
Bone (femur)	103	7.91	5.18	6.99	8.07	BLQ	BLQ
Bone marrow (femur)	216	23.1	6.09	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Brain (whole)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Brown fat	182	8.88	5.75	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Cecum contents	37.0	488	886	12,728	933	77.9	7.66
Cecum mucosa	168	26.9	94.8	1100	45.5	5.17	BLQ
Epididymis	139	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Esophagus wall	215	15.8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Ex-orbital lachrymal gland	296	12.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye	50.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Tissue	^{14}C-DXd-derived Radioactivity (ng equiv/g)						
	Hours Postdose						
	0.25	2	4	8	24	48	96
Harderian gland	402	79.3	35.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Heart	176	6.01	6.07	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Intra-orbital lachrymal gland	295	11.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Kidney	737	32.3	21.0	11.3	13.7	8.60	10.1
Kidney cortex	538	32.5	29.5	13.1	16.9	11.3	11.3
Kidney medulla	915	31.4	8.52	9.39	9.25	BLQ	7.43
Large intestine contents	335	51,546	54,887	57,973	2464	77.2	BLQ
Large intestine wall	127	4931	8490	20,420	104	26.3	BLQ
Lens	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Liver	656	46.1	23.9	18.6	11.7	BLQ	BLQ
Lung	253	18.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Lymph node (cervical)	270	29.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Meninges	36.6	5.27	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Muscle (femoral)	264	18.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Nasal turbinates	42.8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Non-pigmented skin	206	99.7	104	87.8	72.6	5.72	5.22
Oral mucosa	157	6.08	5.73	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pancreas	361	32.6	14.0	8.62	6.65	BLQ	BLQ
Pituitary gland	413	17.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Prostate	249	98.9	22.3	19.3	7.86	BLQ	BLQ
Salivary gland	178	15.0	8.93	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Seminal vesicle	91.3	13.4	31.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Small intestine contents	44,946	9328	316	148	1097	BLQ	BLQ
Small intestine wall	14,489	618	83.3	117	61.4	BLQ	BLQ
Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Spleen	207	21.7	45.6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Stomach contents	BLQ	16.5	19.9	9.46	1935	BLQ	BLQ
Stomach wall (glandular)	164	29.0	13.2	7.61	24.4	BLQ	BLQ
Stomach wall (non-glandular)	85.1	12.7	BLQ	11.1	7.19	5.45	BLQ
Testis	28.8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Thymus	161	48.3	7.20	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Thyroid gland	177	18.9	11.6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Trachea	60.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Urinary bladder contents	39,983	832	58.2	75.8	8.56	BLQ	BLQ
Urinary bladder wall	3372	855	21.4	117	59.2	BLQ	BLQ
Uveal tract	67.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
White fat (inguinal)	77.3	5.90	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ = below the lower limit of quantification; LLOQ = lower limit of quantification; LSC = liquid scintillation counting; QWBA = quantitative whole-body autoradiography
BLQ = <LLOQ for LSC = <1.31 ng equiv/g (plasma) or <2.31 ng equiv/g (blood)
BLQ = <LLOQ for QWBA = <5.11 ng equiv/g
*Radioactivity was determined by LSC.

4.1.2　カニクイザルに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の定量全身オートラジオグラフィー

添付資料番号: 4.2.2.3-2

【方法】雄性カニクイザル（各時点 1 例）に ^{14}C-DXd を 1 mg/kg（110 μCi/kg）の用量で単回静脈内投与し、投与 1、8、24、48、及び 96 時間後の放射能の組織分布を QWBA によって評価した。

【結果】結果を表 2.6.4.4-2 に示す。血漿中及び血液中 Cmax は投与 1 時間後にそれぞれ 65.7 及び 39.6 ng equiv/g であった。血漿中及び血液中の放射能濃度は Tmax 以降に徐々に低下したが、投与 96 時間後には LLOQ よりも多く残留した。大部分の組織で Tmax は投与 1 時間後であり、食道壁、肝臓、小腸壁、脾臓、胃壁（腺）、並びに腎臓（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。放射能は速やかに全身に分布し、組織から徐々に消失した。高い放射能濃度（>140 ng equiv/g［血漿中 Cmax の約 2 倍］）が大腸壁、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、及び大動脈で認められた（42,357～146 ng equiv/g）。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。

表 2.6.4.4-2　雄性サルに［^{14}C］標識 DXd を 1 mg/kg（110 μCi/kg）の用量で静脈内投与後の血漿中及び組織中［^{14}C］標識 DXd 由来放射能濃度

Tissue	^{14}C-DXd-derived Radioactivity (ng equiv/g)				
	Hours Postdose				
	1	8	24	48	96
Plasma*	65.7	12.2	10.4	6.00	3.23
Blood*	39.6	7.30	5.23	4.01	3.14
Blood (cardiac)	74.8	11.7	BLQ	BLQ	BLQ
Adrenal cortex	101	18.4	BLQ	BLQ	BLQ
Adrenal gland	102	18.3	BLQ	BLQ	BLQ
Adrenal medulla	98.7	18.0	BLQ	BLQ	BLQ
Aorta	146	7.72	BLQ	BLQ	BLQ
Bile (in gall bladder)	86,485	22,405	1138	545	BLQ
Bone (femur)	15.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bone marrow (femur)	33.2	14.8	11.9	9.53	BLQ
Brain (whole)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Brown fat	346	11.6	BLQ	BLQ	BLQ
Cecum contents	59.4	91,853	42,171	684	46.2
Cecum mucosa	91.7	329	11,441	763	BLQ
Epididymis	98.1	112	9.37	BLQ	BLQ
Esophagus wall	85.2	42.0	28.4	18.4	7.85
Ex-orbital lachrymal gland	86.0	28.3	26.7	9.83	BLQ
Eye - Anterior chamber	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye - Choroid	130	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye - Ciliary body	227	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye - Cornea	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye - Iris	15.9	BLQ	NS	BLQ	NS

Tissue	^{14}C-DXd-derived Radioactivity (ng equiv/g)				
	Hours Postdose				
	1	8	24	48	96
Eye - Lens	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye - Retina	75.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye - Sclera	179	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye - Uveal tract	132	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye- Vitreous humor	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye - Whole	26.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Gall bladder	4714	189	174	20.2	BLQ
Heart	50.6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Intra-orbital lachrymal gland	16.7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Kidney	799	142	202	96.4	74.8
Kidney cortex	875	193	242	133	104
Kidney medulla	471	52.1	128	13.9	11.9
Large intestine contents	30.0	95,531	64,194	750	57.9
Large intestine wall	96.7	1682	42,357	BLQ	BLQ
Liver	497	69.5	43.5	17.5	20.2
Lung	84.0	13.4	BLQ	BLQ	BLQ
Lymph node (cervical)	57.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Meninges	41.7	13.4	BLQ	BLQ	BLQ
Muscle (femoral)	30.1	14.7	BLQ	BLQ	BLQ
Nasal turbinates	71.0	11.4	BLQ	BLQ	BLQ
Oral mucosa	91.3	93.8	25.6	17.1	BLQ
Orbital area	72.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pancreas	103	29.6	61.6	10.7	BLQ
Pigmented skin	296	36.1	BLQ	BLQ	BLQ
Pituitary gland	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Prostate	73.2	24.4	BLQ	BLQ	BLQ
Salivary gland	95.7	14.1	11.2	BLQ	BLQ
Seminal vesicle	80.3	201	BLQ	BLQ	BLQ
Small intestine contents	85,245	1207	138	53.1	15.2
Small intestine wall	31,436	1418	46.2	14.4	10.4
Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Spleen	53.4	19.9	11.3	10.9	7.49
Stomach contents	28,042	18.9	603	3032	BLQ
Stomach wall (glandular)	120	20.8	49.1	19.2	7.60
Stomach wall (non-glandular)	64.7	6.99	7.37	BLQ	BLQ
Testis	44.2	53.5	20.3	6.72	BLQ
Thymus	64.9	14.1	BLQ	BLQ	BLQ
Thyroid gland	41.8	23.9	BLQ	BLQ	BLQ
Trachea	69.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Urinary bladder contents	20,989	1972	61.3	8.15	BLQ
Urinary bladder wall	1247	1054	22.4	20.0	BLQ
White fat (inguinal)	235	113	106	BLQ	BLQ

BLQ = below the lower limit of quantitation; LLOQ = lower limit of quantitation; LSC = liquid scintillation counting; NS = no sample; QWBA = quantitative whole-body autoradiography
BLQ = <LLOQ for LSC = <1.26 ng equiv/g (plasma) or <0.577 ng equiv/g (blood)
BLQ = <LLOQ for QWBA = <6.64 ng equiv/g
*Radioactivity was determined by LSC.

4.2　DXd の In Vitro 血漿タンパク結合

添付資料番号: 4.2.2.3-3

マウス、ラット、サル、及びヒトの血漿（各 3 例）における DXd（10、30、及び 100 ng/mL）の血漿タンパク結合を、超遠心法によって検討した。

血漿タンパク結合率の平均値はマウスで 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。

4.3　［^{14}C］標識 DXd の In Vitro 血球移行性

添付資料番号: 4.2.2.3-4

マウス、ラット、サル、及びヒトの血液（各 3 例）における ^{14}C-DXd（10、30、及び 100 ng/mL）の in vitro 血球移行性を検討した（マウスは 12 匹からプールした血液を 1 例とした）。

^{14}C-DXd の放射能の血球移行率は、マウスで 31.6%～33.8%、ラットで 27.8%～32.7%、サルで 36.4%～39.7%、及びヒトで 13.0%～17.7%であった。血液／血漿中放射能濃度比は、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。

5.　代謝（種間比較）

5.1　In Vitro 代謝プロファイル

5.1.1　Dato-DXd のマウス、ラット、サル、及びヒトの血漿中での安定性

添付資料番号: 4.2.2.4-1

【方法】Dato-DXd のマウス、ラット、サル、及びヒト血漿中での in vitro 安定性を評価するために、Dato-DXd（終濃度 10 及び 100 µg/mL）を各血漿及び 1%ウシ血清アルブミンを添加したリン酸緩衝生理食塩液中で 37°C で 21 日間インキュベートし、0、1、3、7、14、及び 21 日目に DXd 濃度を LC-MS/MS 法で測定した。

【結果】Dato-DXd から遊離した DXd の割合は、10 及び 100 µg/mL でほぼ同程度であったが、種差が認められた（表 2.6.4.5-1）。遊離した DXd の割合は、マウス、ラット、サル、及びヒト血漿中で 21 日間のインキュベート期間を通して経時的に増加したが、6.5%以下であった。

以上の結果より、Dato-DXd は血漿中で安定であることが示された。

表 2.6.4.5-1　マウス、ラット、サル、及びヒト血漿中でインキュベート 21 日後の Dato-DXd から遊離した DXd の割合（理論値、%）

	Dato-DXd 濃度（µg/mL）	
	10	**100**
マウス血漿	1.5	1.4
ラット血漿	1.8	1.7
サル血漿	6.5	5.5
ヒト血漿	5.0	3.8
リン酸緩衝生理食塩液 ＋1%ウシ血清アルブミン	0.2	0.2

Theoretical release rate = Cumulative amount of DXd released/Initial amount of DXd in Dato-DXd (theoretical).

5.1.2　DXd の代謝に関与する CYP 分子種

添付資料番号: 4.2.2.4-2

【方法】DXd の代謝に関与する CYP 分子種を推定するため、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て検討した。DXd をニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate: NADPH）存在下でヒト CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、又は CYP3A5 を発現したミクロソームと 37°C で 30 分間インキュベートした。また、DXd を NADPH 存在下及び各 CYP 分子種の特異的阻害剤の非存在下又は存在下でヒト肝ミクロソームと 37°C で 30 分間インキュベートした。その後、MAAA-1468a（DXd の酸化体）を LC-MS/MS 法で分析して各分子種での生成濃度を測定し、阻害剤による阻害率を算出した。

【結果】CYP 発現ミクロソームを用いた評価での MAAA-1468a の生成濃度は、CYP1A2 が 4.449 nmol/L、CYP2D6 が 145.5 nmol/L、CYP3A4 が 121.2 nmol/L、CYP3A5 が 9.192 nmol/L であり、その他の CYP では BLQ（<2 nmol/L）であった。ヒト肝ミクロソーム

及び特異的 CYP 阻害剤を用いた評価での各阻害率は、CYP1A2 が−1.3%、CYP2B6 が 3.7%、CYP2C8 が 16.3%、CYP2C9 が−2.9%、CYP2C19 が 6.0%、CYP2D6 が 8.9%、CYP3A4/5 が 94.9%であった。以上より、DXd 酸化代謝に関与する主要な CYP 分子種は CYP3A4 であると考えられた。

5.1.3　ラット、サル、及びヒトの肝ミクロソームにおける DXd のウリジン二リン酸－グルクロン酸転移酵素（UGT）に対する代謝安定性

添付資料番号: 4.2.2.4-3

【方法】ラット、サル、及びヒトにおける UGT に対する DXd の代謝安定性を評価するために、ウリジン二リン酸グルクロン酸存在下、ラット（プール）、カニクイザル（プール）、ヒト（野生型、プール）、及びヒト（UGT1A1*28/*28: UGT1A1 酵素活性が低下した遺伝子変異体、個々のドナー2 名分）の肝ミクロソーム（0.5 mg protein/mL）と、DXd（10、100、及び 1000 ng/mL）又は SN-38（100 及び 1000 ng/mL、イリノテカンの活性代謝物）を 0、15、30、及び 60 分間インキュベートした。DXd は LC-MS/MS で測定し、各肝ミクロソーム中でインキュベート後の DXd の残存率を算出した。

【結果】ラット、サル、及びヒト肝ミクロソーム中で 60 分間インキュベート後の未変化体（DXd 又は SN-38）の残存率を表 2.6.4.5-2 に示す。DXd はラット、サル、及びヒト肝ミクロソームにおいて UGT に対して高い代謝安定性を示すことが確認された。

表 2.6.4.5-2　ラット、サル、及びヒト肝ミクロソーム中で 60 分間インキュベート後の未変化体の残存率（%）

	DXd 濃度（ng/mL）			SN-38 濃度（ng/mL）	
	10	100	1000	100	1000
ラット	98.2	99.6	96.1	19.2	25.0
サル	110.2	96.5	102.9	34.3	39.3
ヒト（野生型）	103.1	97.4	99.9	34.6	42.8
ヒト（UGT1A1*28/*28）ドナー1	92.0	101.4	99.7	70.4	75.6
ヒト（UGT1A1*28/*28）ドナー2	108.5	104.7	98.4	82.6	89.1

Residual percentage = (mean value of concentrations of DXd or SN-38 in 60-minute incubation samples [ng/mL]) / (mean value of concentrations of DXd or SN-38 in 0-minute incubation samples [ng/mL]) × 100

5.2　In Vivo 代謝プロファイル

5.2.1　ラットに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の尿中、糞中、及び胆汁中代謝プロファイル

添付資料番号: 4.2.2.4-4

【方法】非絶食下の雄性ラット（3 例）に ^{14}C-DXd を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後、胆管カニューレ未挿入ラットの尿及び糞、並びに胆管カニューレ挿入ラットの胆汁を投与 2 日後まで採取し（6.1、6.2 参照）、ラジオ HPLC 及び LC-MS を用いて分析した。

【結果】尿中、糞中、及び胆汁中の主な放射性成分は DXd であった。尿、糞、及び胆汁のラジオクロマトグラムでは用量の 1.1%を超える代謝物ピークは検出されなかった。（表

2.6.4.5-3）。

表 2.6.4.5-3　ラット尿中、糞中、及び担汁中の代謝物プロファイル

代謝物	% in Analysis Sample[a]			累積排泄率 (% of Dose)		
	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁
DXd	86.4	87.7	89.0	23.4	61.1	63.7
Peak 2[b]	BLQ	1.6	BLQ	NA	1.1	NA
Total[c]	NA	NA	NA	27.1	69.7	71.6

BLQ = below the lower limit of quantitation in the radiochromatogram (<1.0% in analysis sample); NA = not applicable
[a] Bile was collected from bile duct-cannulated rats.
[b] The structure was unidentified.
[c] Total excretion of radioactivity in each sample

5.2.2　カニクイザルに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の尿中、糞中、及び胆汁中代謝物の解析

添付資料番号: 4.2.2.4-5

【方法】雄性カニクイザルに ^{14}C-DXd を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後、胆管カニューレ未挿入サル（3 例）の尿及び糞、並びに胆管カニューレ挿入サル（4 例）の胆汁を投与 4 日後まで採取し、マスバランスを評価した（6.3、6.4 参照）尿中、糞中、及び担汁中の代謝物の組成及び構造を解析するために、高放射能が確認された時点の試料（尿及び胆汁は投与 0.25 日後まで、糞は投与 1 日後まで）を採取し、ラジオ HPLC 及び LC-MS を用いて解析した。

【結果】カニクイザルの尿中、糞中、及び胆汁中の DXd 及び代謝物の組成を表 2.6.4.5-4 に示す。尿中の主な放射性成分は DXd であり、ラジオ HPLC クロマトグラムでは 83.2%であった。MAAA-1432a（DXd のエピマー）及び 1 つの代謝物（未同定）は、それぞれ 2.4%及び 2.1%と微量であった。

糞中の主な放射性成分は DXd であり、82.3%であった。MAAA-1432a 及び MAAA-1468a はそれぞれ 2.6%及び 1.5%と微量であった。

胆汁中の主な放射性成分は DXd であり、81.3%であった。 1 つの代謝物（未同定）、MAAA-1468a、及び MAAA-1509a（DXd のグルクロン酸抱合体）のピークが検出されたが、それぞれ 2.7%、2.6%、及び 1.6%と微量であった。他の 2 つの代謝物（いずれも未同定）は、1.1%以下であった。推定される DXd の代謝経路を図 2.6.4.5-1 に示す。

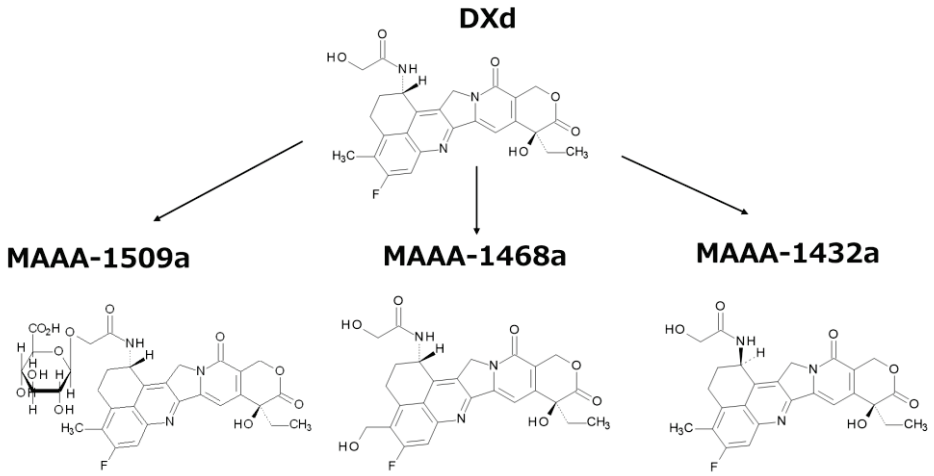
以上の結果から、尿中、糞中、胆汁中の主な放射性成分は DXd であった。

表 2.6.4.5-4　カニクイザルの尿中、糞中、及び胆汁中の DXd 及び同定された代謝物の組成

代謝物	% in Analysis Sample[a]			% of Dose		
	尿 [b,c]	糞 [d]	胆汁 [b]	尿	糞	胆汁
DXd	83.2	82.3	81.3	4.8	34.2	54.9
MAAA-1432a	2.4	2.6	ND	0.1	1.1	NA
MAAA-1468a	BLQ	1.5	2.6	NA	0.6	1.8
MAAA-1509a	BLQ	BLQ	1.6	NA	NA	1.1
Total[e]	NA	NA	NA	5.8	41.6	67.5

BLQ = below the lower limit of quantitation in the radiochromatogram (<1.0% in analysis sample); NA = not applicable; ND = not detected
[a] Composition of DXd and identified metabolites on the radiochromatogram
[b] Composition of DXd and identified metabolites up to 0.25 days postdose
[c] Pooled n = 2 due to obtaining no urine sample in one monkey up to 0.25 days postdose
[d] Composition of DXd and identified metabolites up to 1 day postdose
[e] Total excretion of radioactivity in each sample

図 2.6.4.5-1　推定される DXd の代謝経路



6.　排泄

6.1　ラットに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の放射能の尿中、糞中、及び呼気中排泄

添付資料番号: 4.2.2.5-1

【方法】非絶食下の雄性ラット（3 例）に ^{14}C-DXd を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、投与 7 日後までの放射能の尿中、糞中、及び呼気中排泄を LSC により評価した。

【結果】結果を表 2.6.4.6-1 に示す。投与 2 日後までに、投与した放射能の 96.9%（尿中排泄率 27.1%、糞中排泄率 69.7%、呼気中排泄率 0.1%）が体内から排泄された。投与 7 日後までに、投与した放射能の 97.6%（尿中排泄率 27.2%、糞中排泄率 70.4%、呼気中排泄率 0.1%）が排泄された。以上の結果より、ラットに ^{14}C-DXd を単回静脈内投与後の放射能の主排泄経路は糞中排泄であることが示された。

表 2.6.4.6-1　ラットに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与 7 日間の尿中、糞中、及び呼気中累積放射能排泄率

時間（日）	累積放射能排泄率（% of Dose）			
	尿	糞	呼気	合計
0 - 1	27.0 ± 2.9	58.8 ± 6.0	0.1 ± 0.0	85.9 ± 3.8
0 - 2	27.1 ± 2.8	69.7 ± 2.7	0.1 ± 0.0	96.9 ± 0.1
0 - 3	27.2 ± 2.7	70.3 ± 3.0	0.1 ± 0.0	97.5 ± 0.3
0 - 4	27.2 ± 2.7	70.4 ± 3.1	0.1 ± 0.0	97.6 ± 0.4
0 - 5	27.2 ± 2.7	70.4 ± 3.1	0.1 ± 0.0	97.6 ± 0.4
0 - 6	27.2 ± 2.7	70.4 ± 3.1	0.1 ± 0.0	97.6 ± 0.5
0 - 7	27.2 ± 2.7	70.4 ± 3.1	0.1 ± 0.0	97.6 ± 0.5

The data are expressed as the mean ± standard deviation (n = 3).

6.2　胆管カニューレ挿入ラットに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の放射能の胆汁中、尿中、及び糞中排泄

添付資料番号: 4.2.2.5-2

【方法】胆管カニュレーションを施した非絶食下の雄性ラット（3 例）に ^{14}C-DXd を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、投与 2 日後までの放射能の胆汁中、尿中、及び糞中排泄を LSC により評価した。

【結果】結果を表 2.6.4.6-2 に示す。投与 0.17 日後以内に胆汁への急速な排泄が観察された。投与 1 日後までに、投与した放射能の 92.3%（胆汁中排泄率 71.5%、尿中排泄率 19.8%、糞中排泄率 1.0%）が体内から排泄された。投与 2 日後までに、投与した放射能の 96.3%（胆汁中排泄率 71.6%、尿中排泄率 21.9%、糞中排泄率 2.7%）が排泄された。以上の結果より、胆管カニューレ挿入ラットに ^{14}C-DXd を単回静脈内投与後の放射能の主排泄経路は胆汁中排泄であることが示された。

表 2.6.4.6-2　胆管カニューレ挿入ラットに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与 2 日間の胆汁中、尿中、及び糞中累積放射能排泄率

時間（日）	累積放射能排泄率（% of Dose）			
	胆汁	尿	糞	合計
0 - 0.17	71.3 ± 3.5	NS	NS	NA
0 - 0.33	71.4 ± 3.4	NS	NS	NA
0 - 1	71.5 ± 3.4	19.8 ± 1.7	1.0 ± 0.3	92.3 ± 2.8
0 - 2	71.6 ± 3.4	21.9 ± 3.1	2.7 ± 0.7	96.3 ± 1.1

NA = not applicable; NS = no sample
The data are expressed as the mean ± standard deviation (n = 3).

6.3　カニクイザルに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の放射能の尿中及び糞中排泄

添付資料番号: 4.2.2.3-2

【方法】雄性カニクイザル（3 例）に ^{14}C-DXd を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、投与 4 日後までの放射能の尿中及び糞中排泄を LSC により評価した。

【結果】結果を表 2.6.4.6-3 に示す。投与 4 日後までに、投与した放射能の 77.2%（糞中

排泄率 61.8%、尿中排泄率 15.4%［ケージリンス、デブリス、及び洗浄液を含む］）が体内から排泄された。以上の結果より、カニクイザルに ^{14}C-DXd を単回静脈内投与後の放射能の主排泄経路は糞中排泄であることが示された。

表 2.6.4.6-3　カニクイザルに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後 4 日間の尿中及び糞中の累積放射能排泄率

時間（日）	累積放射能排泄率（% of Dose）		
	尿 [a]	糞	合計
0 - 0.25	10.1 ± 8.6	NA	10.1 ± 8.6
0 - 1	12.6 ± 9.4	41.6 ± 20.8	54.2 ± 25.5
0 - 2	14.3 ± 10.0	54.4 ± 8.0	68.6 ± 15.7
0 - 3	14.9 ± 9.9	60.8 ± 2.5	75.7 ± 9.9
0 - 4	15.4 ± 9.6	61.8 ± 3.8	77.2 ± 9.4

NA = not applicable
The data are expressed as the mean ± standard deviation (n = 3).
[a] The cage rinse, debris, and wash were included into urine because radioactivity in them was treated as that in urine.

6.4　胆管カニューレ挿入カニクイザルに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の放射能の胆汁中、尿中、及び糞中排泄

添付資料番号: 4.2.2.5-3

【方法】胆管カニュレーションを施した雄性カニクイザル（4 例）に ^{14}C-DXd を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、投与 4 日後までの放射能の胆汁中、尿中、及び糞中排泄を LSC により評価した。

【結果】結果を表 2.6.4.6-4 に示す。投与 4 日後までに、投与した放射能の 82.5%（胆汁中排泄率 70.7%、糞中排泄率 0.1%、尿中排泄率 11.7%［ケージリンス、デブリス、及び洗浄液を含む］）が体内から排泄された。以上の結果より、胆管カニューレ挿入カニクイザルに ^{14}C-DXd を単回静脈内投与後の放射能の主排泄経路は胆汁中排泄であることが示された。

表 2.6.4.6-4　胆管カニューレ挿入カニクイザルに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後 4 日間の胆汁中、尿中、及び糞中の累積放射能排泄率

時間（日）	累積放射能排泄率（% of Dose）			
	胆汁 [a]	尿 [b]	糞	合計
0 - 0.25	67.5 ± 8.7	2.1 ± 3.2	NA	69.6 ± 10.0
0 - 1	70.6 ± 8.1	7.6 ± 4.3	0.1 ± 0.1	78.3 ± 9.3
0 - 2	70.6 ± 8.1	9.3 ± 4.8	0.1 ± 0.1	80.0 ± 9.5
0 - 3	70.7 ± 8.1	10.5 ± 4.1	0.1 ± 0.1	81.3 ± 9.4
0 - 4	70.7 ± 8.1	11.7 ± 4.0	0.1 ± 0.1	82.5 ± 9.3

NA = not applicable
The data are expressed as the mean ± standard deviation (n = 4).
[a] A small amount of collected bile spilled and was wiped with gauze.　Results were added to bile recovery for that single animal and that single time point.
[b] The cage rinse and wipe were included into urine because radioactivity in them was treated as that in urine.

7.　薬物動態学的薬物相互作用

In vitro 薬物動態学的薬物相互作用はヒト生体試料を用いて検討し、2.7.2 に記載した。

8.　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

9.　考察及び結論

カニクイザルに Dato-DXd を 0.2～6 mg/kg の用量で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。定常状態下の分布容積に用量に伴う明確な変化は認められなかった。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）における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において、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。ラット及びカニクイザルのヒトに対する曝露マージンは、2.4.5.3.6 及び 2.6.6.9.6 に掲載した。

^{14}C-DXd の放射能の組織分布をラット及びサルの QWBA によって評価した。ラットに ^{14}C-DXd を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後、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。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 BLQ であった。大部分の組織で 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 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後、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。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、腎髄質、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、30、及び 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。

Dato-DXd をマウス、ラット、サル、及びヒトの血漿中で 21 日間インキュベート後の DXd の割合は 6.5%以下であり、Dato-DXd は血漿中で安定であることが示された。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において 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。ラットでは投与 7 日後までに投与量の 70.4%、サルでは投与 4 日後までに投与量の 61.8%が糞中に排泄された。ラット及びサルの尿中、糞中、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。

目次

1. 薬物動態試験：一覧表 2
2. 分析方法及びバリデーション試験 6
3. 薬物動態試験：吸収：単回投与 11
3.1 カニクイザルに単回静脈内投与後の薬物動態 11
4. 薬物動態試験：吸収：反復投与 12
5. 薬物動態試験：分布 13
5.1 ［^{14}C］標識 DXd のラット定量全身オートラジオグラフィー 13
5.2 ［^{14}C］標識 DXd のサル定量全身オートラジオグラフィー 20
6. 薬物動態試験：タンパク結合 28
6.1 DXd の In Vitro 血漿タンパク結合 28
7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 29
8. 薬物動態試験：その他の分布試験 30
8.1 ［^{14}C］標識 DXd の In Vitro 血球移行性 30
9. 薬物動態試験：代謝：In Vivo 31
9.1 ラットに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の代謝物構造解析 31
9.2 カニクイザルに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の代謝物構造解析 32
10. 薬物動態試験：代謝：In Vitro 33
10.1 マウス、ラット、カニクイザル、及びヒト血漿並びに緩衝液における Dato-DXd の安定性 33
10.2 DXd の代謝に関与するチトクローム P450 分子種 34
10.3 DXd のウリジン二リン酸－グルクロン酸転移酵素（UGT）に対する代謝安定性 35
11. 薬物動態試験：推定代謝経路 36
12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 37
13. 薬物動態試験：排泄 38
13.1 ラットに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の尿中、糞中、及び呼気中排泄 38
13.2 カニクイザルに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の尿中及び糞中排泄 39
14. 薬物動態試験：排泄：胆汁中 40
14.1 胆管カニューレ挿入ラットに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の胆汁中、尿中、及び糞中排泄 40
14.2 胆管カニューレ挿入カニクイザルに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の胆汁中、尿中、及び糞中排泄 41
15. 薬物動態試験：薬物相互作用 42
16. 薬物動態試験：その他 43

1.　薬物動態試験：一覧表

Type of Study	Test System	Test Article	Method of Administration	Testing Facility	Attachment Number	Location in CTD
Analytical Method						
Validation of ligand binding assay methods to determine Dato-DXd[a] and total anti-TROP2 antibody[b] concentrations for pharmacokinetic/toxicokinetic analysis rats and monkeys	Rat and monkey plasma	Not applicable	Not applicable	[redacted] Japan	4.2.2.1-1	4.2.2.1
Validation of electro-chemiluminescence method to detect anti-Dato-DXd[a] antibody in rats and monkeys	Rat and monkey plasma	Not applicable	Not applicable	[redacted] Japan	4.2.2.1-2	4.2.2.1
Validation of LC-MS/MS method to determine DXd[c] concentrations for stability analysis	Human and mouse (BALB/c) plasma, and buffer	Not applicable	Not applicable	[redacted] Japan	4.2.2.1-3	4.2.2.1
Selectivity of validated LC-MS/MS method to determine DXd[c] concentration for stability analysis	Nude mouse (BALB/c-nu/nu) plasma	Not applicable	Not applicable	[redacted] Japan	4.2.2.1-4	4.2.2.1
Validation of LC-MS/MS method to determine DXd[c] concentrations for protein binding analysis	Plasma supernatant	Not applicable	Not applicable	[redacted] Japan	4.2.2.1-5	4.2.2.1
Validation of LC-MS/MS method to determine DXd[c] concentrations for toxicokinetic analysis in rats	Rat plasma	Not applicable	Not applicable	[redacted] Japan	4.2.2.1-6	4.2.2.1
Validation of LC-MS/MS method to determine DXd[c] concentrations for toxicokinetic analysis in monkeys	Monkey plasma	Not applicable	Not applicable	[redacted] Japan	4.2.2.1-7	4.2.2.1
Validation of LC-MS/MS method to determine DXd[c] concentrations for toxicokinetic analysis in rats and monkeys	Rat and monkey plasma	Not applicable	Not applicable	[redacted] Japan	4.2.2.1-8	4.2.2.1

Type of Study	Test System	Test Article	Method of Administration	Testing Facility	Attachment Number	Location in CTD
Absorption						
Pharmacokinetics after single intravenous administration of Dato-DXd to cynomolgus monkeys	Cynomolgus monkeys	Dato-DXd[a]	Intravenous, single dose	[redacted] Japan	4.2.2.2-1	4.2.2.2
Toxicokinetics in rat plasma in the intermittent dose toxicity study of Dato-DXd	Crl:CD(SD) rats	Dato-DXd[a]	Intravenous, Q3W for 3 months (5 dosings)	Daiichi Sankyo Co., Ltd, and [redacted] Japan	4.2.3.2-1	4.2.3.2
Toxicokinetics in monkey plasma in the 6-week intermittent dose toxicity study of Dato-DXd (exploratory study)	Cynomolgus monkeys	Dato-DXd[a]	Intravenous, Q3W for 6 weeks (3 dosings)	Daiichi Sankyo Co., Ltd, Japan	4.2.3.2-2	4.2.3.2
Toxicokinetics in monkey plasma in the 3-month intermittent dose toxicity study of Dato-DXd	Cynomolgus monkeys	Dato-DXd[a]	Intravenous, Q3W for 3 months (5 dosings)	[redacted] Japan	4.2.3.2-3	4.2.3.2
Toxicokinetics in rat plasma in the 4-week intermittent dose toxicity study of DXd	Crl:CD(SD) rats	DXd monohydrate[d]	Intravenous, QW for 4 weeks (5 dosings)	[redacted] Japan	4.2.3.7.7-3	4.2.3.7.7
Toxicokinetics in monkey plasma in the 4-week intermittent dose toxicity study of DXd	Cynomolgus monkeys	DXd monohydrate[d]	Intravenous, QW for 4 weeks (5 dosings)	[redacted] Japan	4.2.3.7.7-4	4.2.3.7.7

Type of Study	Test System	Test Article	Method of Administration	Testing Facility	Attachment Number	Location in CTD
Distribution						
Quantitative whole-body autoradioluminography after single intravenous administration of ^{14}C-DXd to rats	SD Rats	^{14}C-DXd[c]	Intravenous, single dose	[redacted] USA	4.2.2.3-1	4.2.2.3
Quantitative whole-body autoradioluminography after single intravenous administration of ^{14}C-DXd to cynomolgus monkeys	Cynomolgus monkeys	^{14}C-DXd[c]	Intravenous, single dose	[redacted] USA	4.2.2.3-2	4.2.2.3
Plasma protein binding of DXd	Mouse, rat, monkey, and human plasma	DXd·3/10 C_2H_3N·2/5 CH_4O·3/10 H_2O[f]	In vitro	[redacted] Japan	4.2.2.3-3	4.2.2.3
Blood cell distribution of ^{14}C-DXd	Mouse, rat, monkey, and human blood	^{14}C-DXd[c]	In vitro	[redacted] Japan	4.2.2.3-4	4.2.2.3
Metabolism						
Study on Dato-DXd stability in mouse, rat, monkey and human plasma and buffer	Mouse, rat, monkey, and human plasma, and buffer	DXd[c]	In vitro	[redacted] Japan	4.2.2.4-1	4.2.2.4
CYP isoforms involved in the metabolism of DXd	Human CYP expressing microsomes and human liver microsomes	DXd[c]	In vitro	[redacted] Japan	4.2.2.4-2	4.2.2.4
UGT metabolic stability of DXd	Rat, monkey, and human liver microsomes	DXd[c]	In vitro	[redacted] Japan.	4.2.2.4-3	4.2.2.4
Metabolic profiles in urine, feces, and bile after single intravenous administration of ^{14}C-DXd to rats	Crl:CD(SD) rats	^{14}C-DXd[c]	Intravenous, single dose	[redacted] Japan	4.2.2.4-4	4.2.2.4

Type of Study	Test System	Test Article	Method of Administration	Testing Facility	Attachment Number	Location in CTD
Structure elucidation of metabolites in urine, feces, and bile after single intravenous administration of ^{14}C-DXd to cynomolgus Monkeys	Cynomolgus monkeys	^{14}C-DXd[c]	Intravenous, single dose	[redacted] Japan	4.2.2.4-5	4.2.2.4
Excretion						
Excretion of radioactivity in urine, feces, and expired air after single intravenous administration of ^{14}C-DXd to rats	Crl:CD(SD) rats	^{14}C-DXd[c]	Intravenous, single dose	[redacted] Japan	4.2.2.5-1	4.2.2.5
Excretion of radioactivity in bile after single intravenous administration of ^{14}C-DXd to rats	Crl:CD(SD) rats (Bile duct-cannulated)	^{14}C-DXd[c]	Intravenous, single dose	[redacted] Japan	4.2.2.5-2	4.2.2.5
Excretion of radioactivity in urine and feces after single intravenous administration of ^{14}C-DXd to monkeys	Cynomolgus monkeys	^{14}C-DXd[c]	Intravenous, single dose	[redacted] USA	4.2.2.3-2	4.2.2.3
Excretion of radioactivity in bile after single intravenous administration of ^{14}C-DXd to monkeys	Cynomolgus monkeys (Bile duct-cannulated)	^{14}C-DXd[c]	Intravenous, single dose	[redacted] USA	4.2.2.5-3	4.2.2.5
Pharmacokinetic Drug Interaction						
Not applicable						
Other						
Not applicable						

^{14}C-DXd = ^{14}C-labeled DXd; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; Q3W = every 3 weeks; QW = every week; SD = Sprague Dawley; USA = the United States

[a] Dato-DXd was referred to MAAP-9002a or DS-1062a in the reports.
[b] total anti-TROP2 antibody was referred to total antibody in the report.
[c] DXd was referred to MAAA-1181a in the reports.
[d] DXd monohydrate was referred to MAAA-1181c in the reports.
[e] ^{14}C-DXd was referred to ^{14}C-MAAA-1181a in the reports.
[f] DXd·3/10 C_2H_3N·2/5 CH_4O·3/10 H_2O was referred to MAAA-1181c in the report.

2.　分析方法及びバリデーション試験

Animal Species	**Rats**		**Monkeys**	
Analyte	Dato-DXd	Total anti-TROP2 antibody	Dato-DXd	Total anti-TROP2 antibody
Sample Matrix	Plasma		Plasma	
Analytical Method	Ligand binding assay		Ligand binding assay	
Maximum Required Dilution	10-fold		10-fold	
Calibration Curve Range (ng/mL)	10.0 to 7500		10.0 to 7500	
LLOQ (ng/mL)	10.0		10.0	
Intra-day Reproducibility **Accuracy (% RE)** **Precision (% CV)** **Total Error (% TE)**	 1.11 to 7.67 0.366 to 5.09 4.07 to 8.74	 −3.07 to 6.44 1.82 to 3.98 4.31 to 8.83	 −3.67 to 7.00 0.691 to 4.12 1.08 to 10.2	 −1.60 to 1.94 1.04 to 3.02 1.44 to 4.40
Inter-day Reproducibility **Accuracy (% RE)** **Precision (% CV)** **Total Error (%TE)**	 −5.44 to 7.67 0.366 to 10.1 0.495 to 14.4	 −9.22 to 10.0 0.500 to 10.3 1.52 to 17.3	 −10.7 to 19.0 0 to 8.47 0.800 to 22.6	 −17.5 to 14.4 0.590 to 9.88 0.997 to 25.5
Dilution Reproducibility	10-, 100-, and 1000-fold		10-, 100-, and 1000-fold	
Stability in Plasma	−80°C: 92 days		−80°C: 92 days	
Freeze and Thaw Stability	5 cycles		5 cycles	
Attachment Number	4.2.2.1-1		4.2.2.1-1	

CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; RE = relative error

Animal Species	**Rats**	**Monkeys**
Analyte	Anti-Dato-DXd antibody	Anti-Dato-DXd antibody
Sample Matrix	Plasma	Plasma
Analytical Method	Electro-chemiluminescence assay	Electro-chemiluminescence assay
Maximum Required Dilution	10-fold	10-fold
Quantification Range (ng/mL)	Not applicable	Not applicable
LLOQ (ng/mL)	Not applicable	Not applicable
Normalization Factor	1.15	1.87
Screening Cut Off Point (Potentially Positive) **Specificity Cut Off Point (Positive)**	Signal > Cut-off point %difference <−29.0%	Signal > Cut-off point %difference < −53.4%
Intra-day Reproducibility		
CV, Signal (%) **CV, %Difference (%)** **CV, Measured Value (%)** **RE (%)**	0.5 to 3.5 0.0 to 0.2 1.8 to 3.3 3.1 to 16.4	1.5 to 2.0 0.0 1.8 8.3 to 11.9
Inter-day Reproducibility (6 times) **1) Each day (n = 3), 2) Total (n = 18)**		
CV, Signal (%) **CV, %Difference (%)** **CV, Measured Value (%)** **RE (%)**	1) 0.4 to 5.4 1) 0.0 to 0.3 1) 0.7 to 3.3, 2) 3.5 to 5.5 1) −4.3 to 16.4, 2) 2.1 to 13.1	1) 0.3 to 12.5 1) 0.0 to 0.4 1) 0.3 to 2.6, 2) 3.3 to 6.0 1) −7.8 to 11.9, 2) 2.5 to 3.2
Stability in Plasma	−80°C: 119 days	−80°C: 119 days
Freeze and Thaw Stability	6 cycles	6 cycles
Attachment Number	4.2.2.1-2	4.2.2.1-2

CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; RE = relative error

Animal Species	**Humans**	**Mice (BALB/c, BALB/c-nu/nu)**	―
Analyte	DXd		
Sample Matrix	Plasma		Buffer
Pretreatment	Protein precipitation by ethanol		
Analytical Method	LC-MS/MS		
Internal Standard	MAAA-1454a		
Quantification Range (ng/mL)	0.100 to 20.0		
LLOQ (ng/mL)	0.100		
Intra-day Reproducibility **Accuracy (% RE)** **Precision (% CV)**	 −3.5 to 11.3 1.2 to 5.1	 −0.5 to 10.0 (BALB/c), −6.0 to 7.0 (BALB/c-nu/nu) 0.5 to 1.7 (BALB/c), 1.5 to 6.8 (BALB/c-nu/nu)	 0.0 to 13.3 2.0 to 2.9
Dilution Reproducibility	10-fold in plasma 50-fold in deproteinated plasma	10-fold in plasma (BALB/c) 50-fold in deproteinated plasma (BALB/c)	50-fold in deproteinated buffer
Stability in Plasma	−80°C: 94 days in plasma −80°C: 92 days in deproteinated plasma	−80°C: 94 days in plasma (BALB/c), 38 days in plasma (BALB/c-nu/nu) −80°C: 92 days in deproteinated plasma (BALB/c)	−80°C: 97 days in deproteinated buffer
Freeze and Thaw Stability	5 cycles in plasma 1 cycle in deproteinated plasma	1 cycle in deproteinated plasma	1 cycle in deproteinated buffer
Attachment Number	4.2.2.1-3, 4.2.2.1-4		4.2.2.1-3

CV = coefficient of variation; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; RE = relative error

Animal Species	**Mice**	**Rats**	**Monkeys**	**Humans**
Analyte	DXd			
Sample Matrix	Plasma supernatant			
Pretreatment	Protein precipitation by ethanol			
Analytical Method	LC-MS/MS			
Internal Standard	MAAA-1454a			
Quantification Range (ng/mL)	0.100 to 20.0			
LLOQ (ng/mL)	0.100			
Intra-day Reproducibility **Accuracy (% RE)** **Precision (% CV)**	 2.0 to 10.0 1.1 to 5.8	 −6.5 to 3.7 1.2 to 9.3	 2.0 to 5.6 1.2 to 3.4	 −4.5 to 8.0 0.6 to 12.0
Dilution Reproducibility				
Stability in Plasma	−80°C: 36 days	−80°C: 32 days	−80°C: 36 days	−80°C: 32 days
Freeze and Thaw Stability	5 cycles			
Attachment Number	4.2.2.1-5			

CV = coefficient of variation; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; RE = relative error

Animal Species	**Rats**	**Monkeys**	**Rats**	**Monkeys**
Analyte	DXd	DXd	DXd	
Sample Matrix	Plasma	Plasma	Plasma	
Pretreatment	Protein precipitation by ethanol	Protein precipitation by ethanol	Filtration after protein precipitation by ethanol	
Analytical Method	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	
Internal Standard	MAAA-1454a	MAAA-1454a	MAAA-1454a	
Quantification Range (ng/mL)	0.100 to 20.0	0.100 to 20.0	0.100 to 20.0	
LLOQ (ng/mL)	0.100	0.100	0.100	
Intra-day Reproducibility **Accuracy (% RE)** **Precision (% CV)**	 1.0 to 4.3 0.6 to 2.2	 −14.0 to −1.9 2.1 to 8.1	 −10.5 to 1.9 1.2 to 13.4	 −5.5 to −0.6 1.3 to 9.4
Inter-day Reproducibility **Accuracy (% RE)** **Precision (% CV)**	 3.0 to 8.0 6.7 to 12.6	 −6.9 to 8.0 7.7 to 12.1	 3.0 to 9.0 1.9 to 9.2	 −4.4 to 6.0 6.6 to 13.3
Dilution Reproducibility	5000-fold in plasma 50-fold in deproteinated plasma	5000-fold in plasma 50-fold in deproteinated plasma	100-fold in plasma 100-fold in deproteinated plasma	
Stability in Plasma	−80°C: 112 days in plasma −80°C: 200 days in deproteinated plasma	−80°C: 114 days in plasma −80°C: 202 days in deproteinated plasma	Not confirmed	
Freeze and Thaw Stability	5 cycles in plasma 1 cycle in deproteinated plasma	5 cycles in plasma 1 cycle in deproteinated plasma	Not confirmed	
Attachment Number	4.2.2.1-6	4.2.2.1-7	4.2.2.1-8	

CV = coefficient of variation; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; RE = relative error

3.　薬物動態試験：吸収：単回投与

3.1　カニクイザルに単回静脈内投与後の薬物動態

			Test Article: Dato-DXd	
			Location in CTD: 4.2.2.2	
			Attachment No. 4.2.2.2-1	
Species	Cynomolgus monkeys			
Sex/Number of Animals	Male/n = 3 for each group			
Feeding Condition	Fasted			
Vehicle/Formulation	10 mmol/L histidine buffer (pH 6.0)			
Method of Administration	Single intravenous			
Dose (mg/kg)	0.2, 0.6, 2, 6			
Sample	Plasma			
Sampling Time	Before dosing ,0.083, 1, 7 hours, 1, 3, 7, 14, 21 days			
Analyte	Dato-DXd, total anti-TROP2 antibody, DXd, anti-Dato-DXd antibody			
Assay	Ligand binding assay (Dato-DXd, total anti-TROP2 antibody, anti-Dato-DXd antibody), LC-MS/MS (DXd)			
PK Parameters	**0.2 mg/kg**	**0.6 mg/kg**	**2 mg/kg**	**6 mg/kg**
Dato-DXd				
AUClast (μg·d/mL)	8.75 ± 0.52	26.8 ± 1.0	113 ± 23	391 ± 42
AUC21d (μg·d/mL)	9.23 ± 0.65	27.9 ± 0.8	119 ± 19	392 ± 41
AUCinf (μg·d/mL)	9.05 ± 0.61	27.5 ± 0.8	118 ± 21	392 ± 41
t1/2 (d)	1.48 ± 0.11	1.65 ± 0.16	1.96 ± 0.33	1.48 ± 0.32
CL (mL/d/kg)	22.2 ± 1.6	21.8 ± 0.7	17.3 ± 2.8	15.4 ± 1.5
Vss (mL/kg)	38.4 ± 1.9	42.2 ± 3.2	41.6 ± 2.9	43.4 ± 0.4
MRTinf (d)	1.74 ± 0.20	1.94 ± 0.18	2.47 ± 0.58	2.83 ± 0.29
Total Anti-TROP2 Antibody				
AUClast(μg·d/mL)	9.63 ± 0.91	30.3 ± 2.0	123 ± 28	423 ± 52
AUC21d (μg·d/mL)	10.0 ± 0.7	31.0 ± 1.0	126 ± 25	423 ± 52
AUCinf (μg·d/mL)	9.91 ± 0.80	30.8 ± 1.4	125 ± 26	423 ± 53
t1/2 (d)	1.67 ± 0.10	1.60 ± 0.26	1.50 ± 0.23	1.47 ± 0.18
MRTinf (d)	1.95 ± 0.23	2.17 ± 0.22	2.60 ± 0.69	3.13 ± 0.28

AUC21d = area under the plasma concentration-time curve up to 21 days; AUCinf = area under the plasma concentration-time curve up to infinity; AUClast = area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time; CL = total body clearance; d = day(s); LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry MRTinf = mean residence time up to infinity; PK = pharmacokinetic; t1/2 = terminal elimination half-life; Vss = volume of distribution at steady state
The data are expressed as the mean ± standard deviation.

4.　薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.7 に記載

5.　薬物動態試験：分布

5.1　［^{14}C］標識 DXd のラット定量全身オートラジオグラフィー

	Test Article: ^{14}C-labeled DXd
	Location in CTD: 4.2.2.3
	Attachment No.: 4.2.2.3-1
Species	SD rats
Sex/Number of Animals	Male/1 at each time
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	Saline, 0.1 mol/L sodium hydroxide, 1 mol/L hydrochloric acid (pH 7.0)
Method of Administration	Single intravenous
Dose (mg/kg)	1
Radionuclide	^{14}C
Radioactivity administered	3.693 MBq/kg
Sampling Time (h)	0.25, 2, 4, 8, 24, 48, 96
Assay	Quantitative whole-body autoradiography

Radioactivity Concentration (ng equiv/g)

Tissues/organs	**0.25 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**96 h**
Plasma*	142	13.3	8.52	6.37	3.90	BLQ	BLQ
Blood*	94.8	8.82	5.41	4.21	2.53	BLQ	BLQ
Blood (cardiac)	114	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Adrenal cortex	251	10.5	6.19	BLQ	14.2	BLQ	BLQ
Adrenal gland	248	10.6	6.60	BLQ	12.4	BLQ	BLQ
Adrenal medulla	250	10.4	6.98	BLQ	6.18	BLQ	BLQ
Aorta	347	9.60	9.39	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bile (in duct)	43,302	918	56.5	54.4	48.8	BLQ	BLQ
Bone (femur)	103	7.91	5.18	6.99	8.07	BLQ	BLQ
Bone marrow (femur)	216	23.1	6.09	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Brain (whole)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Brown fat	182	8.88	5.75	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

						Test Article: ^{14}C-labeled DXd	
						Location in CTD: 4.2.2.3	
						Attachment No.: 4.2.2.3-1	
Cecum contents	37.0	488	886	12728	933	77.9	7.66
Cecum mucosa	168	26.9	94.8	1100	45.5	5.17	BLQ
Epididymis	139	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Esophagus wall	215	15.8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Ex-orbital lachrymal gland	296	12.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye	50.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Harderian gland	402	79.3	35.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Heart	176	6.01	6.07	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Intra-orbital lachrymal gland	295	11.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Kidney	737	32.3	21.0	11.3	13.7	8.60	10.1
Kidney cortex	538	32.5	29.5	13.1	16.9	11.3	11.3
Kidney medulla	915	31.4	8.52	9.39	9.25	BLQ	7.43
Large intestine contents	335	51,546	54,887	57,973	2464	77.2	BLQ
Large intestine wall	127	4931	8490	20,420	104	26.3	BLQ
Lens	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Liver	656	46.1	23.9	18.6	11.7	BLQ	BLQ
Lung	253	18.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Lymph node (cervical)	270	29.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Meninges	36.6	5.27	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Muscle (femoral)	264	18.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Nasal turbinates	42.8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Non-pigmented skin	206	99.7	104	87.8	72.6	5.72	5.22
Oral mucosa	157	6.08	5.73	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pancreas	361	32.6	14.0	8.62	6.65	BLQ	BLQ
Pituitary gland	413	17.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Prostate	249	98.9	22.3	19.3	7.86	BLQ	BLQ
Salivary gland	178	15.0	8.93	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

						Test Article: ^{14}C-labeled DXd	
						Location in CTD: 4.2.2.3	
						Attachment No.: 4.2.2.3-1	
Seminal vesicle	91.3	13.4	31.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Small intestine contents	44,946	9328	316	148	1097	BLQ	BLQ
Small intestine wall	14,489	618	83.3	117	61.4	BLQ	BLQ
Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Spleen	207	21.7	45.6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Stomach contents	BLQ	16.5	19.9	9.46	1935	BLQ	BLQ
Stomach wall (glandular)	164	29.0	13.2	7.61	24.4	BLQ	BLQ
Stomach wall (non-glandular)	85.1	12.7	BLQ	11.1	7.19	5.45	BLQ
Testis	28.8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Thymus	161	48.3	7.20	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Thyroid gland	177	18.9	11.6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Trachea	60.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Urinary bladder contents	39,983	832	58.2	75.8	8.56	BLQ	BLQ
Urinary bladder wall	3372	855	21.4	117	59.2	BLQ	BLQ
Uveal tract	67.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
White fat (inguinal)	77.3	5.90	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Individual tissue to plasma concentration ratio							
Tissues/organs	**0.25 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**96 h**
Plasma*	1.00 (1.49)	1.00 (1.51)	1.00 (1.57)	1.00 (1.51)	1.00 (1.54)	NC	NC
Blood*	0.67 (1.00)	0.66 (1.00)	0.64 (1.00)	0.66 (1.00)	0.65 (1.00)	NC	NC
Blood (cardiac)	0.81 (1.20)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Adrenal cortex	1.78 (2.65)	0.79 (1.19)	0.73 (1.14)	NC	3.64 (5.63)	NC	NC
Adrenal gland	1.75 (2.61)	0.80 (1.21)	0.77 (1.22)	NC	3.18 (4.91)	NC	NC
Adrenal medulla	1.77 (2.64)	0.78 (1.18)	0.82 (1.29)	NC	1.58 (2.45)	NC	NC
Aorta	2.45 (3.65)	0.72 (1.09)	1.10 (1.73)	NC	NC	NC	NC
Bile (in duct)	305.93	68.93 (104.08)	6.64 (10.45)	8.55 (12.93)	12.52 (19.33)	NC	NC
Bone (femur)	0.73 (1.08)	0.59 (0.90)	0.61 (0.96)	1.10 (1.66)	2.07 (3.19)	NC	NC

						Test Article: ^{14}C-labeled DXd	
						Location in CTD: 4.2.2.3	
						Attachment No.: 4.2.2.3-1	
Bone marrow (femur)	1.53 (2.28)	1.73 (2.62)	0.72 (1.13)	NC	NC	NC	NC
Brain (whole)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Brown fat	1.29 (1.92)	0.67 (1.01)	0.68 (1.06)	NC	NC	NC	NC
Cecum mucosa	1.19 (1.77)	2.02 (3.05)	11.13 (17.52)	172.79 (261.32)	11.67 (18.01)	NC	NC
Epididymis	0.98 (1.46)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Esophagus wall	1.52 (2.26)	1.19 (1.80)	NC	NC	NC	NC	NC
Ex-orbital lachrymal gland	2.09 (3.12)	0.93 (1.40)	NC	NC	NC	NC	NC
Eye	0.35 (0.53)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Harderian gland	2.84 (4.23)	5.96 (9.00)	4.17 (6.56)	NC	NC	NC	NC
Heart	1.24 (1.85)	0.45 (0.68)	0.71 (1.12)	NC	NC	NC	NC
Intra-orbital lachrymal gland	2.08 (3.11)	0.83 (1.25)	NC	NC	NC	NC	NC
Kidney	5.20 (7.77)	2.42 (3.66)	2.46 (3.88)	1.78 (2.69)	3.50 (5.41)	NC	NC
Kidney cortex	3.80 (5.67)	2.44 (3.69)	3.47 (5.46)	2.06 (3.12)	4.33 (6.69)	NC	NC
Kidney medulla	6.46 (9.64)	2.35 (3.56)	1.00 (1.57)	1.48 (2.23)	2.37 (3.66)	NC	NC
Large intestine wall	0.90 (1.34)	370.36 (559.17)	996.97 (1569.06)	3207.15 (4850.34)	26.69 (41.21)	NC	NC
Lens	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Liver	4.64 (6.92)	3.46 (5.23)	2.80 (4.41)	2.92 (4.41)	3.01 (4.65)	NC	NC
Lung	1.79 (2.67)	1.36 (2.06)	NC	NC	NC	NC	NC
Lymph node (cervical)	1.91 (2.85)	2.18 (3.29)	NC	NC	NC	NC	NC
Meninges	0.26 (0.39)	0.40 (0.60)	NC	NC	NC	NC	NC
Muscle (femoral)	1.86 (2.78)	1.38 (2.08)	NC	NC	NC	NC	NC
Nasal turbinates	0.30 (0.45)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Non-pigmented skin	1.46 (2.17)	7.49 (11.31)	12.20 (19.20)	13.79 (20.86)	18.60 (28.72)	NC	NC
Oral mucosa	1.11 (1.66)	0.46 (0.69)	0.67 (1.06)	NC	NC	NC	NC
Pancreas	2.55 (3.81)	2.45 (3.69)	1.65 (2.60)	1.35 (2.05)	1.70 (2.63)	NC	NC
Pituitary gland	2.92 (4.36)	1.29 (1.94)	NC	NC	NC	NC	NC

						Test Article: ^{14}C-labeled DXd	
						Location in CTD: 4.2.2.3	
						Attachment No.: 4.2.2.3-1	
Prostate	1.76 (2.62)	7.42 (11.21)	2.62 (4.13)	3.04 (4.60)	2.01 (3.11)	NC	NC
Salivary glands	1.26 (1.88)	1.13 (1.71)	1.05 (1.65)	NC	NC	NC	NC
Seminal vesicle	0.65 (0.96)	1.01 (1.52)	3.69 (5.81)	NC	NC	NC	NC
Small intestine wall	102.37	46.40 (70.06)	9.79 (15.40)	18.42 (27.86)	15.73 (24.28)	NC	NC
Spinal cord	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Spleen	1.46 (2.18)	1.63 (2.46)	5.36 (8.43)	NC	NC	NC	NC
Stomach wall (glandular)	1.16 (1.72)	2.18 (3.28)	1.55 (2.45)	1.20 (1.81)	6.26 (9.67)	NC	NC
Stomach wall (non-glandular)	0.60 (0.90)	0.96 (1.44)	NC	1.74 (2.63)	1.84 (2.85)	NC	NC
Testis	0.20 (0.30)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Thymus	1.14 (1.70)	3.63 (5.48)	0.85 (1.33)	NC	NC	NC	NC
Thyroid gland	1.25 (1.86)	1.42 (2.14)	1.36 (2.14)	NC	NC	NC	NC
Trachea	0.43 (0.64)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Urinary bladder wall	23.83 (35.56)	64.23 (96.97)	2.51 (3.95)	18.39 (27.81)	15.17 (23.42)	NC	NC
Uveal tract	0.48 (0.71)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
White fat (inguinal)	0.55 (0.82)	0.44 (0.67)	NC	NC	NC	NC	NC

Pharmacokinetic Parameters

Tissues/organs	**Cmax (ng equiv/g)**	**Tmax (h)**	**t1/2 (h)**	**AUClast (ng equiv·h/g)**	**AUCinf (ng equiv·h/g)**	**Tissue: Plasma***	**Tissue: Blood****	**r^2**
Plasma*	142	0.25	18.9	312	418	1.00	1.51	0.9653
Blood*	94.8	0.25	19.1	207	276	0.66	1.00	0.9807
Blood (cardiac)	114	0.25	NC	28.6	NC	0.09	0.14	NC
Adrenal cortex	251	0.25	NC	453	NC	1.45	2.19	NC
Adrenal gland	248	0.25	NC	435	NC	1.40	2.11	NC
Adrenal medulla†	250	0.25	41.8	389	762	1.25	1.88	0.5427
Aorta	347	0.25	NC	446	NC	1.43	2.16	NC
Bile (in duct)	43,302	0.25	96.7	55,514	62,325	178.08	268.75	0.9961

						Test Article: ^{14}C-labeled DXd		
						Location in CTD: 4.2.2.3		
						Attachment No.: 4.2.2.3-1		
Bone (femur)	103	0.25	NC	286	NC	0.92	1.38	NC
Bone marrow (femur)	216	0.25	NC	303	NC	0.97	1.47	NC
Brain (whole)	BLQ	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Brown fat	182	0.25	NC	240	NC	0.77	1.16	NC
Cecum mucosa	1100	8.00	NC	12,504	NC	40.11	60.53	NC
Epididymis	139	0.25	NC	34.6	NC	0.11	0.17	NC
Esophagus wall	215	0.25	NC	268	NC	0.86	1.30	NC
Ex-orbital lachrymal gland	296	0.25	NC	365	NC	1.17	1.76	NC
Eye	50.2	0.25	NC	12.6	NC	0.04	0.06	NC
Harderian gland	402	0.25	NC	649	NC	2.08	3.14	NC
Heart	176	0.25	NC	229	NC	0.73	1.11	NC
Intra-orbital lachrymal gland	295	0.25	NC	363	NC	1.17	1.76	NC
Kidney†	737	0.25	217.1	1941	5090	6.23	9.40	0.2465
Kidney cortex†	538	0.25	146.3	1935	4327	6.21	9.37	0.5570
Kidney medulla	915	0.25	249.9	1641	4322	5.27	7.95	0.9870
Large intestine wall	20,420	8.00	NC	241,458	NC	774.55	1168.92	NC
Lens	BLQ	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Liver	656	0.25	20.7	1213	1564	3.89	5.87	0.9726
Lung	253	0.25	NC	316	NC	1.01	1.53	NC
Lymph node (cervical)	270	0.25	NC	342	NC	1.10	1.66	NC
Meninges	36.6	0.25	NC	47.2	NC	0.15	0.23	NC
Muscle (femoral)	264	0.25	NC	328	NC	1.05	1.59	NC
Nasal turbinates	42.8	0.25	NC	10.7	NC	0.03	0.05	NC
Non-pigmented skin†	206	0.25	21.9	3394	3559	10.89	16.43	0.6015
Oral mucosa	157	0.25	NC	206	NC	0.66	1.00	NC
Pancreas†	361	0.25	22.1	667	879	2.14	3.23	0.7632
Pituitary gland	413	0.25	NC	509	NC	1.63	2.47	NC

						Test Article: ^{14}C-labeled DXd		
						Location in CTD: 4.2.2.3		
						Attachment No.: 4.2.2.3-1		
Prostate	249	0.25	13.0	793	940	2.54	3.84	0.9961
Salivary gland	178	0.25	NC	247	NC	0.79	1.20	NC
Seminal vesicle	91.3	0.25	NC	163	NC	0.52	0.79	NC
Small intestine wall†	14,489	0.25	30.8	20,404	23,132	65.45	98.78	0.5398
Spinal cord	BLQ	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Spleen	207	0.25	NC	328	NC	1.05	1.59	NC
Stomach wall (glandular)	164	0.25	3.3	555	671	1.78	2.69	0.9189
Stomach wall (non-glandular)	85.1	0.25	40.2	443	758	1.42	2.14	0.9436
Testis	28.8	0.25	NC	7.20	NC	0.02	0.03	NC
Thymus	161	0.25	NC	282	NC	0.91	1.37	NC
Thyroid gland	177	0.25	NC	254	NC	0.82	1.23	NC
Trachea	60.5	0.25	NC	15.1	NC	0.05	0.07	NC
Urinary bladder wall†	3372	0.25	13.4	7197	8343	23.09	34.84	0.1097
Uveal tract	67.5	0.25	NC	16.9	NC	0.05	0.08	NC
White fat (inguinal)	77.3	0.25	NC	96.4	NC	0.31	0.47	NC

AUCinf = area under the plasma concentration-time curve up to infinity; AUClast = area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time;
BLQ = below the lower limit of quantification; Cmax = maximum plasma concentration; LLOQ = lower limit of quantification; LSC = liquid scintillation counting;
NA = not applicable; NC = not calculated because of insufficient data; QWBA = quantitative whole-body autoradiography; r^2 = coefficient of determination; SD = Sprague Dawley;
t1/2 = terminal elimination half-life; Tmax = time to reach maximum plasma concentration
Values in parentheses are the tissue to blood ratios.
‡Radioactivity was determined by LSC.
BLQ = <LLOQ for LSC = <1.31 ng equiv/g (plasma) or <2.31 ng equiv/g (blood)
BLQ = <LOQ for QWBA = <5.11 ng equiv/g
* =Tissue:plasma ratio based on AUClast
** =Tissue:blood ratio based on AUClast
† : t1/2 and AUCinf are approximated values since the correlation coefficient (r^2) is <0.8.

5.2　［^{14}C］標識 DXd のサル定量全身オートラジオグラフィー

					Test Article: ^{14}C-labeled DXd
					Location in CTD: 4.2.2.3
					Attachment No.: 4.2.2.3-2
Species	Cynomolgus monkeys				
Sex/Number of Animals	Male/1 at each time				
Feeding Condition	Fasted				
Vehicle/Formulation	Saline, 0.1 mol/L sodium hydroxide, 1 mol/L hydrochloric acid (pH 7.0)				
Method of Administration	Single intravenous				
Dose (mg/kg)	1				
Radionuclide	^{14}C				
Radioactivity administered	3.746 MBq/kg				
Sampling Time (h)	1, 8, 24, 48, 96				
Assay	Quantitative whole-body autoradiography				
Radioactivity Concentration (ng equiv/g)					
Tissues/organs	**1 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**96 h**
Plasma*	65.7	12.2	10.4	6.00	3.23
Blood*	39.6	7.30	5.23	4.01	3.14
Blood (cardiac)	74.8	11.7	BLQ	BLQ	BLQ
Adrenal cortex	101	18.4	BLQ	BLQ	BLQ
Adrenal gland	102	18.3	BLQ	BLQ	BLQ
Adrenal medulla	98.7	18.0	BLQ	BLQ	BLQ
Aorta	146	7.72	BLQ	BLQ	BLQ
Bile (in gall bladder)	86,485	22,405	1138	545	BLQ
Bone (femur)	15.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bone marrow (femur)	33.2	14.8	11.9	9.53	BLQ
Brain (whole)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Brown fat	346	11.6	BLQ	BLQ	BLQ
Cecum contents	59.4	91,853	42,171	684	46.2
Cecum mucosa	91.7	329	11,441	763	BLQ

				Test Article: ^{14}C-labeled DXd	
				Location in CTD: 4.2.2.3	
				Attachment No.: 4.2.2.3-2	
Epididymis	98.1	112	9.37	BLQ	BLQ
Esophagus wall	85.2	42.0	28.4	18.4	7.85
Ex-orbital lachrymal gland	86.0	28.3	26.7	9.83	BLQ
Eye - Anterior chamber	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye - Choroid	130	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye - Ciliary body	227	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye - Cornea	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye - Iris	15.9	BLQ	NS	BLQ	NS
Eye - Lens	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye - Retina	75.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye - Sclera	179	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye - Uveal tract	132	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye - Vitreous humor	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye - Whole	26.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Gall bladder	4714	189	174	20.2	BLQ
Heart	50.6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Intra-orbital lachrymal gland	16.7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Kidney	799	142	202	96.4	74.8
Kidney cortex	875	193	242	133	104
Kidney medulla	471	52.1	128	13.9	11.9
Large intestine contents	30.0	95,531	64,193	750	57.9
Large intestine wall	96.7	1682	42,357	BLQ	BLQ
Liver	497	69.5	43.5	17.5	20.2
Lung	84.0	13.4	BLQ	BLQ	BLQ
Lymph node (cervical)	57.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Meninges	41.7	13.4	BLQ	BLQ	BLQ
Muscle (femoral)	30.1	14.7	BLQ	BLQ	BLQ

				Test Article: ^{14}C-labeled DXd	
				Location in CTD: 4.2.2.3	
				Attachment No.: 4.2.2.3-2	
Nasal turbinates	71.0	11.4	BLQ	BLQ	BLQ
Oral mucosa	91.3	93.8	25.6	17.1	BLQ
Orbital area	72.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pancreas	103	29.6	61.6	10.7	BLQ
Pigmented skin	296	36.1	BLQ	BLQ	BLQ
Pituitary gland	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Prostate	73.2	24.4	BLQ	BLQ	BLQ
Salivary gland	95.7	14.1	11.2	BLQ	BLQ
Seminal vesicle	80.3	201	BLQ	BLQ	BLQ
Small intestine contents	85,245	1207	138	53.1	15.2
Small intestine wall	31,436	1418	46.2	14.4	10.4
Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Spleen	53.4	19.9	11.3	10.9	7.49
Stomach contents	28,042	18.9	603	3031	BLQ
Stomach wall (glandular)	120	20.8	49.1	19.2	7.60
Stomach wall (non-glandular)	64.7	6.99	7.37	BLQ	BLQ
Testis	44.2	53.5	20.3	6.72	BLQ
Thymus	64.9	14.1	BLQ	BLQ	BLQ
Thyroid gland	41.8	23.9	BLQ	BLQ	BLQ
Trachea	69.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Urinary bladder contents	20,989	1972	61.3	8.15	BLQ
Urinary bladder wall	1247	1054	22.4	20.0	BLQ
White fat (inguinal)	235	113	106	BLQ	BLQ
Individual tissue to plasma concentration ratio					
Tissues/organs	**1 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**96 h**
Plasma*	1.00 (1.66)	1.00 (1.67)	1.00 (1.98)	1.00 (1.50)	1.00 (1.03)
Blood*	0.60 (1.00)	0.60 (1.00)	0.50 (1.00)	0.67 (1.00)	0.97 (1.00)

				Test Article: ^{14}C-labeled DXd	
				Location in CTD: 4.2.2.3	
				Attachment No.: 4.2.2.3-2	
Blood (cardiac)	1.14 (1.89)	0.96 (1.60)	NC	NC	NC
Adrenal cortex	1.54 (2.56)	1.51 (2.52)	NC	NC	NC
Adrenal gland	1.55 (2.57)	1.50 (2.50)	NC	NC	NC
Adrenal medulla	1.50 (2.50)	1.47 (2.46)	NC	NC	NC
Aorta	2.22 (3.69)	0.63 (1.06)	NC	NC	NC
Bile (in gall bladder)	1316.20 (2186.40)	1834.66 (3068.32)	109.79 (217.45)	90.79 (135.97)	NC
Bone (femur)	0.23 (0.39)	NC	NC	NC	NC
Bone marrow (femur)	0.51 (0.84)	1.21 (2.03)	1.15 (2.28)	1.59 (2.38)	NC
Brain (whole)	NC	NC	NC	NC	NC
Brown fat	5.27 (8.76)	0.95 (1.59)	NC	NC	NC
Cecum mucosa	1.40 (2.32)	26.94 (45.05)	1103.88 (2186.24)	127.17 (190.47)	NC
Epididymis	1.49 (2.48)	9.15 (15.30)	0.90 (1.79)	NC	NC
Esophagus wall	1.30 (2.15)	3.44 (5.75)	2.74 (5.43)	3.07 (4.60)	2.43 (2.50)
Ex-orbital lachrymal gland	1.31 (2.17)	2.32 (3.88)	2.58 (5.10)	1.64 (2.45)	NC
Eye - Anterior chamber	NC	NC	NC	NC	NC
Eye - Choroid	1.98 (3.29)	NC	NC	NC	NC
Eye - Ciliary body	3.46 (5.75)	NC	NC	NC	NC
Eye - Cornea	NC	NC	NC	NC	NC
Eye - Iris	0.24 (0.40)	NC	NA	NC	NA
Eye - Lens	NC	NC	NC	NC	NC
Eye - Retina	1.15 (1.91)	NC	NC	NC	NC
Eye - Sclera	2.73 (4.53)	NC	NC	NC	NC
Eye - Uveal tract	2.01 (3.35)	NC	NC	NC	NC
Eye - Vitreous humor	NC	NC	NC	NC	NC
Eye - Whole	0.40 (0.66)	NC	NC	NC	NC
Gall bladder	71.74 (119.17)	15.47 (25.88)	16.77 (32.21)	3.37 (5.04)	NC
Heart	0.77 (1.28)	NC	NC	NC	NC

				Test Article: ^{14}C-labeled DXd	
				Location in CTD: 4.2.2.3	
				Attachment No.: 4.2.2.3-2	
Intra-orbital lachrymal gland	0.25 (0.42)	NC	NC	NC	NC
Kidney	12.17 (20.21)	11.65 (19.48)	19.51 (38.65)	16.06 (24.06)	23.15 (23.79)
Kidney cortex	13.32 (22.13)	15.78 (26.39)	23.32 (46.18)	22.16 (33.19)	32.24 (33.13)
Kidney medulla	7.17 (11.91)	4.27 (7.14)	12.33 (24.42)	2.32 (3.47)	3.70 (3.80)
Large intestine wall	1.47 (2.44)	137.71 (230.31)	4086.93 (8094.21)	NC	NC
Liver	7.56 (12.55)	5.69 (9.52)	4.20 (8.31)	2.92 (4.37)	6.24 (6.41)
Lung	1.28 (2.12)	1.10 (1.83)	NC	NC	NC
Lymph node (cervical)	0.87 (1.44)	NC	NC	NC	NC
Meninges	0.63 (1.05)	1.10 (1.84)	NC	NC	NC
Muscle (femoral)	0.46 (0.76)	1.20 (2.01)	NC	NC	NC
Nasal turbinates	1.08 (1.79)	0.94 (1.57)	NC	NC	NC
Oral mucosa	1.39 (2.31)	7.68 (12.85)	2.47 (4.88)	2.84 (4.26)	NC
Orbital area	1.10 (1.83)	NC	NC	NC	NC
Pancreas	1.57 (2.60)	2.43 (4.06)	5.94 (11.76)	1.79 (2.67)	NC
Pigmented skin	4.50 (7.47)	2.96 (4.94)	NC	NC	NC
Pituitary gland	NC	NC	NC	NC	NC
Prostate	1.11 (1.85)	2.00 (3.34)	NC	NC	NC
Salivary gland	1.46 (2.42)	1.16 (1.94)	1.08 (2.14)	NC	NC
Seminal vesicle	1.22 (2.03)	16.45 (27.51)	NC	NC	NC
Small intestine wall	478.42 (794.73)	116.12 (194.20)	4.46 (8.83)	2.40 (3.59)	3.22 (3.31)
Spinal cord	NC	NC	NC	NC	NC
Spleen	0.81 (1.35)	1.63 (2.72)	1.09 (2.16)	1.82 (2.73)	2.32 (2.38)
Stomach wall (glandular)	1.83 (3.04)	1.70 (2.85)	4.74 (9.39)	3.20 (4.79)	2.35 (2.42)
Stomach wall (non-glandular)	0.98 (1.64)	0.57 (0.96)	0.71 (1.41)	NC	NC
Testis	0.67 (1.12)	4.38 (7.33)	1.96 (3.87)	1.12 (1.68)	NC
Thymus	0.99 (1.64)	1.15 (1.93)	NC	NC	NC
Thyroid gland	0.64 (1.06)	1.96 (3.28)	NC	NC	NC

				Test Article: ^{14}C-labeled DXd	
				Location in CTD: 4.2.2.3	
				Attachment No.: 4.2.2.3-2	
Trachea	1.05 (1.75)	NC	NC	NC	NC
Urinary bladder wall	18.97 (31.52)	86.32 (144.36)	2.16 (4.28)	3.34 (5.00)	NC
White fat (inguinal)	3.58 (5.94)	9.27 (15.50)	10.18 (20.16)	NC	NC

Pharmacokinetic Parameters

Tissues/organs	**Cmax (ng equiv/g)**	**Tmax (h)**	**t1/2 (h)**	**AUClast (ng equiv·h/g)**	**AUCinf (ng equiv·h/g)**	**Tissue: Plasma***	**Tissue: Blood****	**r^2**
Plasma*	65.7	1.0	44.1	946	1152	1.00	1.60	0.9765
Blood*	39.6	1.0	102.1	592	1055	0.63	1.00	0.9536
Blood (cardiac)	74.8	1.0	NC	389	NC	0.41	0.66	NC
Adrenal cortex	101	1.0	NC	534	NC	0.56	0.90	NC
Adrenal gland	102	1.0	NC	535	NC	0.57	0.90	NC
Adrenal medulla	98.7	1.0	NC	521	NC	0.55	0.88	NC
Aorta	146	1.0	NC	721	NC	0.76	1.22	NC
Bile (in gall bladder)	86,485	1.0	7.9	685,341	691,534	724.47	1158.10	0.8105
Bone (femur)	15.3	1.0	NC	15.3	NC	0.02	0.03	NC
Bone marrow (femur)	33.2	1.0	63.6	675	1549	0.71	1.14	0.9880
Brain (whole)	BLQ	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Brown fat	346	1.0	NC	1708	NC	1.81	2.89	NC
Cecum mucosa	114,41	24.0	NC	242,169	NC	256.00	409.22	NC
Epididymis	112	8.0	NC	1802	NC	1.90	3.04	NC
Esophagus wall	85.2	1.0	38.8	2291	2730	2.42	3.87	1.0000
Ex-orbital lachrymal gland	86.0	1.0	25.1	1372	1727	1.45	2.32	0.8761
Eye - Anterior chamber	BLQ	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Eye - Choroid	130	1.0	NC	130	NC	0.14	0.22	NC
Eye - Ciliary body	227	1.0	NC	227	NC	0.24	0.38	NC
Eye - Cornea	BLQ	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC

						Test Article: ^{14}C-labeled DXd		
						Location in CTD: 4.2.2.3		
						Attachment No.: 4.2.2.3-2		
Eye - Iris	15.9	1.0	NC	15.9	NC	0.02	0.03	NC
Eye - Lens	BLQ	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Eye - Retina	75.5	1.0	NC	75.5	NC	0.08	0.13	NC
Eye - Sclera	179	1.0	NC	179	NC	0.19	0.30	NC
Eye - Uveal tract	132	1.0	NC	132	NC	0.14	0.22	NC
Eye - Vitreous humor	BLQ	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Eye - Whole	26.0	1.0	NC	26.0	NC	0.03	0.04	NC
Gall bladder	4714	1.0	11.8	28,478	28,823	30.10	48.12	0.8654
Heart	50.6	1.0	NC	50.6	NC	0.05	0.09	NC
Intra-orbital lachrymal gland	16.7	1.0	NC	16.7	NC	0.02	0.03	NC
Kidney†	799	1.0	55.0	14,655	20,593	15.49	24.76	0.7985
Kidney cortex	875	1.0	64.5	18,384	28,077	19.43	31.07	0.8282
Kidney medulla†	471	1.0	24.2	6149	6566	6.50	10.39	0.6278
Large intestine wall	42,357	24.0	NC	358,631	NC	379.11	606.02	NC
Liver†	497	1.0	79.3	5099	7407	5.39	8.62	0.4276
Lung	84.0	1.0	NC	438	NC	0.46	0.74	NC
Lymph node (cervical)	57.1	1.0	NC	57.1	NC	0.06	0.10	NC
Meninges	41.7	1.0	NC	238	NC	0.25	0.40	NC
Muscle (femoral)	30.1	1.0	NC	188	NC	0.20	0.32	NC
Nasal turbinates	71.0	1.0	NC	370	NC	0.39	0.63	NC
Oral mucosa	93.8	8.0	NC	2205	NC	2.33	3.73	NC
Orbital area	72.4	1.0	NC	72.4	NC	0.08	0.12	NC
Pancreas†	103	1.0	23.8	2174	2542	2.30	3.67	0.4472
Pigmented skin	296	1.0	NC	1508	NC	1.59	2.55	NC
Pituitary gland	BLQ	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Prostate	73.2	1.0	NC	421	NC	0.44	0.71	NC
Salivary gland†	95.7	1.0	8.7	698	839	0.74	1.18	0.6365

						Test Article: ^{14}C-labeled DXd		
						Location in CTD: 4.2.2.3		
						Attachment No.: 4.2.2.3-2		
Seminal vesicle	201	8.0	NC	1064	NC	1.13	1.80	NC
Small intestine wall†	31,436	1.0	37.0	168,215	168,771	177.82	284.25	0.7654
Spinal cord	BLQ	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Spleen	53.4	1.0	114.9	1272	2514	1.34	2.15	0.9329
Stomach wall (glandular)	120	1.0	27.8	2653	2958	2.80	4.48	0.9627
Stomach wall (non-glandular)	64.7	1.0	NC	443	NC	0.47	0.75	NC
Testis	53.5	8.0	NC	1301	NC	1.37	2.20	NC
Thymus	64.9	1.0	NC	349	NC	0.37	0.59	NC
Thyroid gland	41.8	1.0	NC	273	NC	0.29	0.46	NC
Trachea	69.2	1.0	NC	69.2	NC	0.07	0.12	NC
Urinary bladder wall†	1247	1.0	7.6	18,436	18,655	19.49	31.15	0.6680
White fat (inguinal)†	235	1.0	23.4	3216	6784	3.40	5.44	0.6175

Values in parentheses are tissue to blood ratios.
AUCinf = area under the plasma concentration-time curve up to infinity; AUClast = area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time;
BLQ = below the lower limit of quantification; Cmax = maximum plasma concentration; LLOQ = lower limit of quantification; NA = not applicable; LSC = liquid scintillation counting; NC = not calculated because of insufficient data; NS = no sample; QWBA = quantitative whole-body autoradiography; r^2 = coefficient of determination;
t1/2 = terminal elimination half-life; Tmax = time to reach maximum plasma concentration
‡Radioactivity was determined by LSC.
BLQ = <LLOQ for LSC = <1.26 ng equiv/g (plasma) or <0.577 ng equiv/g (blood)
BLQ = <LLOQ for QWBA = <6.64 ng equiv/g
* = Tissue:plasma ratio based on AUClast
** =Tissue:blood ratio based on AUClast
† = t1/2 and AUCinf are approximated values since the correlation coefficient (r^2) is <0.8.

6.　薬物動態試験：タンパク結合

6.1　DXd の In Vitro 血漿タンパク結合

				Test Article: DXd·3/10 C_2H_3N·2/5 CH_4O·3/10 H_2O	
				Location in CTD: 4.2.2.3	
				Attachment No.: 4.2.2.3-3	
Test System	In vitro				
Substrate Concentration as DXd (ng/mL)	10, 30, 100				
Sample	Plasma (mouse, rat, cynomolgus monkey, human), pool				
Method	Ultracentrifugation				
Assay	LC-MS/MS				
Substrate Concentration (ng/mL)	**Plasma Protein Binding Ratio (%)**				
	Mice	**Rats**	**Monkeys**	**Humans**	
10	92.5 ± 0.6	96.7 ± 0.2	89.1 ± 0.3	98.0 ± 0.2	
30	91.5 ± 0.6	96.1 ± 0.2	86.9 ± 1.3	97.4 ± 0.3	
100	90.3 ± 0.7	94.2 ± 1.4	86.5 ± 0.8	96.8 ± 0.1	

LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry.
The data are expressed as the mean ± standard deviation (n = 3).

7.　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

本申請で該当する試験は実施していない。

8.　薬物動態試験：その他の分布試験

8.1　［^{14}C］標識 DXd の In Vitro 血球移行性

			Test Article: ^{14}C-labeled DXd	
			Location in CTD: 4.2.2.3	
			Attachment No.: 4.2.2.3-4	
Test System	In vitro			
Substrate Concentration as DXd (ng/mL)	10, 30, 100			
Sex/Number of Animals	Female (mice, n = 36), male (rats, cynomolgus monkeys, humans, n = 3)			
Sample	Blood (mice, rats, cynomolgus monkeys, humans)			
Method	Centrifugation			
Radionuclide	^{14}C			
Specific Radioactivity	3.64 MBq/mg			
Assay	Liquid scintillation counting			
	Mice	**Rats**	**Monkeys**	**Humans**
Substrate Concentration as DXd (ng/mL)	**Distribution to Blood Cells (%)**			
10	32.9 ± 2.8	32.7 ± 6.1	36.4 ± 7.5	14.8 ± 1.7
30	33.8 ± 2.2	29.7 ± 5.5	39.0 ± 3.2	13.0 ± 3.8
100	31.6 ± 1.4	27.8 ± 1.2	39.7 ± 2.1	17.7 ± 3.4
Substrate Concentration as DXd (ng/mL)	**Blood/Plasma Ratio**			
10	0.84 ± 0.03	0.87 ± 0.08	0.92 ± 0.12	0.60 ± 0.02
30	0.85 ± 0.03	0.83 ± 0.06	0.95 ± 0.05	0.59 ± 0.03
100	0.82 ± 0.02	0.81 ± 0.01	0.95 ± 0.04	0.62 ± 0.02

The data are expressed as the mean ± standard deviation (n = 3).

9.　薬物動態試験：代謝：In Vivo

9.1　ラットに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の代謝物構造解析

				Test Article: ^{14}C-labeled DXd		
				Location in CTD: 4.2.2.4		
				Attachment No: 4.2.2.4-4		
Species	Crl:CD(SD) rats					
Sex/Number of Animals	Male/3 (non-cannulated), Male/3 (bile-duct cannulated)					
Feeding Condition	Non-fasted					
Vehicle/Formulation	Saline, 0.1 mol/L sodium hydroxide, 1 mol/L hydrochloric acid (pH 7.0)					
Method of Administration	Single intravenous					
Dose (mg/kg)	1					
Sample	Urine, feces (pool)			Bile (pool)		
Sampling Time (day)	0 - 2			0 - 2		
Radioactivity administered	^{14}C, 3.708 MBq/kg					
Analytical Method	Radio-HPLC, LC-MS					
	% in Analysis Sample[a]			**% of Dose**		
Metabolite	**Urine[c]**	**Feces**	**Bile**	**Urine**	**Feces**	**Bile**
DXd	86.4	87.7	89.0	23.4	61.1	63.7
Peak 2[b]	BLQ	1.6	BLQ	NA	1.1	NA
Total[c]	NA	NA	NA	27.1	69.7	71.6

BLQ = below the lower limit of quantitation in the radiochromatogram (<1.0% in analysis sample); HPLC = high performance liquid chromatography; LC-MS = liquid chromatography-mass spectrometry; NA = not applicable; SD = Sprague Dawley
Pooled samples of the samples collected in the studies (4.2.2.5-1 and 4.2.2.5-2) were used.
[a] Composition of DXd and its metabolites on the radio-chromatogram
[b] The structure was unidentified; [c] Total excretion of radioactivity in each sample (4.2.2.5-1 and 4.2.2.5-2)

9.2　カニクイザルに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の代謝物構造解析

				Test Article: ^{14}C-labeled DXd		
				Location in CTD: 4.2.2.4		
				Attachment No: 4.2.2.4-5		
Species	Cynomolgus monkeys					
Sex/Number of Animals	Male/3 (non-cannulated), Male/4 (bile-duct cannulated)					
Feeding Condition	Non-fasted					
Vehicle/Formulation	Saline, 0.1 mol/L sodium hydroxide, 1 mol/L hydrochloric acid (pH 7.0)					
Method of Administration	Single intravenous					
Dose (mg/kg)	1					
Sample	Urine, bile (pool)			Feces (pool)		
Sampling Time (day)	0 – 0.25			0 - 1		
Radioactivity administered	^{14}C, 3.799 MBq/kg (non-cannulated), 3.812 MBq/kg (bile-duct cannulated)					
Analytical Method	Radio-HPLC, LC-MS					
	% in Analysis Sample[a]			**% of Dose**		
Metabolite	**Urine[b,c]**	**Feces[d]**	**Bile[b]**	**Urine**	**Feces**	**Bile**
DXd	83.2	82.3	81.3	4.8	34.2	54.9
MAAA-1432a	2.4	2.6	ND	0.1	1.1	NA
MAAA-1468a	BLQ	1.5	2.6	NA	0.6	1.8
MAAA-1509a	BLQ	BLQ	1.6	NA	NA	1.1
Total[e]	NA	NA	NA	5.8	41.6	67.5

BLQ = below the lower limit of quantitation in the radiochromatogram (<1.0% in analysis sample); HPLC = high performance liquid chromatography; LC-MS = liquid chromatography-mass spectrometry; NA = not applicable; ND = not detected
Pooled samples of the samples collected in the studies (4.2.2.3-2 and 4.2.2.5-3) were used.
[a] Composition of DXd and identified metabolites on the radio-chromatogram; [b] Pooled N = 2 due to obtaining no urine sample in one monkey up to 0.25 days postdose; [c] Pooled n = 2 due to obtaining no urine sample in one monkey up to 0.25 days postdose; [d] Composition of DXd and identified metabolites up to 1 day postdose; [e] Total excretion of radioactivity in each sample (4.2.2.3-2 and 4.2.2.5-3)

10. 薬物動態試験：代謝：In Vitro

10.1 マウス、ラット、カニクイザル、及びヒト血漿並びに緩衝液における Dato-DXd の安定性

							Test Article: Dato-DXd					
							Location in CTD: 4.2.2.4					
							Attachment No.: 4.2.2.4-1					
Test System	In vitro											
Substrate Concentration (μg/mL)	10.0, 100											
Sample	Plasma (mice, rats, cynomolgus monkeys, humans), pool											
Pretreatment	Protein precipitation by ethanol											
Assay	LC-MS/MS											
Analyte	DXd											
	%Theoretical Release Rate											
Substrate Concentration (μg/mL)	**10.0**						**100**					
Time (day)	**0**	**1**	**3**	**7**	**14**	**21**	**0**	**1**	**3**	**7**	**14**	**21**
Mouse plasma	0.0	0.0	0.2	0.5	1.1	1.5	0.0	0.1	0.2	0.5	1.1	1.4
Rat plasma	0.0	0.1	0.3	0.7	1.3	1.8	0.0	0.1	0.3	0.7	1.2	1.7
Monkey plasma	0.0	0.2	0.8	2.2	4.6	6.5	0.0	0.2	0.9	2.2	4.5	5.5
Human plasma	0.0	0.2	0.8	2.0	3.9	5.0	0.0	0.2	0.9	2.3	3.2	3.8
PBS containing 1% BSA	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.2

BSA = bovine serum albumin; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; PBS = phosphate buffered saline
%Theoretical release rate = (Mean measured concentration of DXd at each time point/molecular weight of DXd/1000)/(prepared concentration of Dato-DXd/molecular weight of Dato-DXd × drug load) × 100

10.2 DXd の代謝に関与するチトクローム P450 分子種

	Test Article: DXd
	Location in CTD: 4.2.2.4
	Attachment No.: 4.2.2.4-2
Test System	In vitro
Sample (concentration)	Human CYP-expressing microsomes (50 pmol/mL) and human liver microsomes (0.5 mg protein/mL)
Incubation time	30 minutes for CYP-expressing microsomes and human liver microsomes
Substance Concentration (µmol/mL)	10
Assay	LC-MS/MS
Analyte	MAAA-1468a (an oxidized metabolite of DXd)

CYP-expressing microsomes			**Human Liver Microsomes**			
CYP isoforms	**MAAA-1468a concentration (nmol/L)**	**CYP content in human liver microsomes (pmol/mg protein)**	**CYP isoforms**	**MAAA-1468a concentration (nmol/L)**	**Inhibitor**	**Inhibition ratio (%)**
CYP1A2	4.449	52	CYP1A2	121.2	Furafylline	−1.3
CYP2B6	BLQ	17	CYP2B6	115.3	Thio-TEPA	3.7
CYP2C8	BLQ	-	CYP2C8	100.2	Montelukast	16.3
CYP2C9	BLQ	73	CYP2C9	123.2	Sulfaphenazole	−2.9
CYP2C19	BLQ	14	CYP2C19	112.5	S-(+)-*N*-3-Benzylnirvanol	6.0
CYP2D6	145.5	8	CYP2D6	109.0	Quinidine anhydrous	8.9
CYP3A4	121.2	137	CYP3A4/5	6.122	Ketoconazole	94.9
CYP3A5	9.192	116	No inhibitor	119.7	-	0.0
Control	2.936	-				
Control + cytochrome b_5	BLQ	-				

BLQ = below the lower limit of quantification <2 nmol/L

10.3 DXd のウリジン二リン酸－グルクロン酸転移酵素（UGT）に対する代謝安定性

									Test Article: DXd			
									Location in CTD: 4.2.2.4			
									Attachment No.: 4.2.2.4-3			
Test System					In vitro							
Substrate Concentration (ng/mL)					10, 100, 1000							
Sample					Liver microsomes (rats [pooled], monkeys [pooled], humans [wild type, pooled], humans [UGT1A1*28/*28, 2 donors])							
Assay					LC-MS/MS							
Analyte					DXd, SN-38							
	Residual Percentage of DXd											
DXd Concentration (ng/mL)	**10**				**100**				**1000**			
Incubation Time (minutes)	0	15	30	60	0	15	30	60	0	15	30	60
Rat	100	104.8	106.5	98.2	100	97.1	98.6	99.6	100	99.0	96.0	96.1
Monkey	100	106.7	111.7	110.2	100	98.8	97.9	96.5	100	103.1	100.7	102.9
Human (wild type)	100	94.7	95.1	103.1	100	103.6	96.3	97.4	100	98.5	92.5	99.9
Human (UGT1A1*28/*28) donor 1	100	92.5	90.5	92.0	100	99.8	98.6	101.4	100	98.4	97.3	99.7
Human (UGT1A1*28/*28) donor 2	100	101.5	94.3	108.5	100	101.0	92.9	104.7	100	101.0	92.8	98.4
	Residual Percentage of SN-38											
SN-38 Concentration (μg/mL)	**100**				**1000**							
Incubation Time (minutes)	0	15	30	60	0	15	30	60				
Rat	100	23.2	19.3	19.2	100	32.0	26.6	25.0				
Monkey	100	59.6	44.7	34.3	100	68.4	52.3	39.3				
Human (wild type)	100	62.2	40.2	34.6	100	69.5	45.6	42.8				
Human (UGT1A1*28/*28) donor 1	100	87.0	80.3	70.4	100	96.5	88.9	75.6				
Human (UGT1A1*28/*28) donor 2	100	93.8	85.8	82.6	100	95.7	93.5	89.1				

UGT = uridine diphosphate glucuronosyltransferases
Residual percentage = (mean value of concentrations of DXd or SN-38 in 60-minute incubation samples [ng/mL])/ (mean value of concentrations of DXd or SN-38 in 0-minute incubation samples [ng/mL]) × 100

11. 薬物動態試験：推定代謝経路

本申請で該当する試験は実施していない。

12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.7.2 に記載

13. 薬物動態試験：排泄

13.1 ラットに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の尿中、糞中、及び呼気中排泄

	Test Article: ^{14}C-labeled DXd
	Location in CTD: 4.2.2.5
	Attachment No.: 4.2.2.5-1
Species	Crl:CD(SD) rats
Sex/Number of Animals	Male/3
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	Saline, 0.1 mol/L sodium hydroxide, 1 mol/L hydrochloric acid (pH 7.0)
Method of Administration	Single intravenous
Dose (mg/kg)	1
Sample	Urine, feces, and expired air
Radioactivity administered	3.708 MBq/kg
Radionuclide	^{14}C
Assay Method	Liquid scintillation counting
Sampling Time (day)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

Sampling Time (day)	**Cumulative Excretion of Radioactivity (% of Dose)**			
	Urine	**Feces**	**Expired Air**	**Total**
0 - 1	27.0 ± 2.9	58.8 ± 6.0	0.1 ± 0.0	85.9 ± 3.8
0 - 2	27.1 ± 2.8	69.7 ± 2.7	0.1 ± 0.0	96.9 ± 0.1
0 - 3	27.2 ± 2.7	70.3 ± 3.0	0.1 ± 0.0	97.5 ± 0.3
0 - 4	27.2 ± 2.7	70.4 ± 3.1	0.1 ± 0.0	97.6 ± 0.4
0 - 5	27.2 ± 2.7	70.4 ± 3.1	0.1 ± 0.0	97.6 ± 0.4
0 - 6	27.2 ± 2.7	70.4 ± 3.1	0.1 ± 0.0	97.6 ± 0.5
0 - 7	27.2 ± 2.7	70.4 ± 3.1	0.1 ± 0.0	97.6 ± 0.5

13.2 カニクイザルに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の尿中及び糞中排泄

	Test Article: ^{14}C-labeled DXd
	Location in CTD: 4.2.2.3
	Attachment No.: 4.2.2.3-2
Species	Cynomolgus monkeys
Sex/Number of Animals	Male/3
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	Saline, 0.1 mol/L sodium hydroxide, 1 mol/L hydrochloric acid (pH 7.0)
Method of Administration	Single intravenous
Dose (mg/kg)	1
Sample	Urine, feces, and cage
Radioactivity Administered	3.799 MBq/kg
Radionuclide	^{14}C
Assay Method	Liquid scintillation counting
Sampling Time (day)	Predose, 0.25 (only for urine), 1, 2, 3, 4

Sampling Time (day)	**Cumulative Excretion of Radioactivity (% of Dose)**		
	Urine[a]	**Feces**	**Total**
0 - 0.25	10.1 ± 8.6	NA	10.1 ± 8.6
0 - 1	12.6 ± 9.4	41.6 ± 20.8	54.2 ± 25.5
0 - 2	14.3 ± 10.0	54.4 ± 8.0	68.6 ± 15.7
0 - 3	14.9 ± 9.9	60.8 ± 2.5	75.7 ± 9.9
0 - 4	15.4 ± 9.6	61.8 ± 3.8	77.2 ± 9.4

NA = not applicable
The data are expressed as the mean ± standard deviation (n = 3).
[a] The cage rinse, debris, and wash were included into urine because radioactivity in them was treated as that in urine.

14. 薬物動態試験：排泄：胆汁中

14.1 胆管カニューレ挿入ラットに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の胆汁中、尿中、及び糞中排泄

				Test Article: ^{14}C-labeled DXd	
				Location in CTD: 4.2.2.5	
				Attachment No.: 4.2.2.5-2	
Species			Crl:CD(SD) rats		
Sex/Number of Animals			Male/3		
Feeding Condition			Non-fasted		
Vehicle/Formulation			Saline, 0.1 mol/L sodium hydroxide, 1 mol/L hydrochloric acid (pH 7.0)		
Method of Administration			Single intravenous		
Dose (mg/kg)			1		
Sample			Bile, urine, feces, gastro-intestinal contents, and carcass		
Radioactivity Administered			3.708 MBq/kg		
Radionuclide			^{14}C		
Assay Method			Liquid scintillation counting		
Sampling Time (day)			0.17, 0.33, 1, 2		
Sampling Time (day)	**Cumulative Excretion of Radioactivity (% of dose)**				
	Bile	**Urine**	**Feces**	**Total**	
0 - 0.17	71.3 ± 3.5	NS	NS	NA	
0 - 0.33	71.4 ± 3.4	NS	NS	NA	
0 - 1	71.5 ± 3.4	19.8 ± 1.7	1.0 ± 0.3	92.3 ± 2.8	
0 - 2	71.6 ± 3.4	21.9 ± 3.1	2.7 ± 0.7	96.3 ± 1.1	

NA = not applicable; NS = no sample; SD = Sprague Dawley
The data are expressed as the mean ± standard deviation (n = 3).

14.2 胆管カニューレ挿入カニクイザルに［^{14}C］標識 DXd を単回静脈内投与後の胆汁中、尿中、及び糞中排泄

	Test Article: ^{14}C-labeled DXd
	Location in CTD: 4.2.2.5
	Attachment No.: 4.2.2.5-3
Species	Cynomolgus monkeys
Sex/Number of Animals	Male/4
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	Saline, 0.1 mol/L sodium hydroxide, 1 mol/L hydrochloric acid (pH 7.0)
Method of Administration	Single intravenous
Dose (mg/kg)	1
Sample	Bile, urine, feces, and cage
Radioactivity Administered	3.812 MBq/kg
Radionuclide	^{14}C
Assay Method	Liquid scintillation counting
Sampling Time (day)	Predose, 0.25 (for Bile and urine), 1, 2, 3, 4

Sampling Time (day)	**Cumulative Excretion of Radioactivity (% of Dose)**			
	Bile[a]	**Urine[b]**	**Feces**	**Total**
0 - 0.25	67.5 ± 8.7	2.1 ± 3.2	NA	69.6 ± 10.0
0 - 1	70.6 ± 8.1	7.6 ± 4.3	0.1 ± 0.1	78.3 ± 9.3
0 - 2	70.6 ± 8.1	9.3 ± 4.8	0.1 ± 0.1	80.0 ± 9.5
0 - 3	70.7 ± 8.1	10.5 ± 4.1	0.1 ± 0.1	81.3 ± 9.4
0 - 4	70.7 ± 8.1	11.7 ± 4.0	0.1 ± 0.1	82.5 ± 9.3

NA = not applicable
The data are expressed as the mean ± standard deviation (n = 4).
[a] A small amount of collected bile spilled and was wiped with gauze. Results were added to bile recovery for that single animal and that single timepoint (72 hour postdose).
[b] The cage rinse and wipe were included into urine because radioactivity in them was treated as that in urine.

15. 薬物動態試験：薬物相互作用

2.7.2 に記載

16. 薬物動態試験：その他

本申請で該当する試験は実施していない。