目次

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

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DXd	the topoisomerase I inhibitor derivative of exatecan released from trastuzumab deruxtecan	トラスツズマブ デルクステカンから遊離した、トポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカンの誘導体
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
T-DXd	trastuzumab deruxtecan	トラスツズマブ デルクステカン

1.　非臨床試験計画概略

トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（trastuzumab deruxtecan: T-DXd）は、抗ヒト上皮増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）モノクローナル抗体（monoclonal antibody: mAb）とトポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカンの誘導体（DXd）を切断可能なペプチド含有リンカーを介して共有結合させた HER2 を標的とした抗体薬物複合体である。1 抗体あたりの薬物抗体比は約 8 である。この mAb は、トラスツズマブとアミノ酸配列が同一のヒト化抗 HER2 免疫グロブリン G1κ モノクローナル抗体である。T-DXd は腫瘍細胞の細胞膜上に発現する HER2 に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離した DXd がデオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid: DNA）傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示す。また、T-DXd は抗体依存性細胞傷害活性及び HER2 を介した Akt のリン酸化阻害活性も示す。

T-DXd は、日本では 2020 年 3 月に「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」を効能又は効果として、医薬品の条件付き早期承認制度のもと、製造販売承認された（販売名: エンハーツ®点滴静注用 100mg）。T-DXd は、2025 年 3 月時点で日本では、「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」、「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌」、「がん化学療法後に増悪した *HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、及び「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・効果で承認されている。今回、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する切除不能な進行・再発の固形腫瘍の適応追加のため、承認事項一部変更承認申請を行う。

T-DXd の初回承認申請時又は承認事項一部変更承認申請時には、非臨床薬理試験、薬物動態試験、及び毒性試験を実施し、その試験成績を提出し（1.13.1.2）、審査済である。本概括評価では、HER2 タンパク過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する様々な腫瘍に対する T-DXd の薬理試験成績をまとめた。

2.　薬理試験

2.1　効力を裏付ける試験

様々ながん種（乳癌、胃癌、大腸癌、膵臓癌、肺癌、卵巣癌、食道癌、及び胆管癌）由来の 34 種の異種移植マウスモデル（腫瘍中 HER2 タンパク発現レベルが免疫組織化学染色[immunohistochemistry: IHC]で 0～3+）を用いて、T-DXd の抗腫瘍活性を検討した。T-DXd の投与により、検討した 34 モデル中 28 モデルで腫瘍退縮が認められ、抗腫瘍活性が認められたモデルの HER2 タンパク発現は IHC 0～3+であった。T-DXd の投与により、腫瘍中 HER2 タンパク発現が IHC 3+の 13 モデルすべて及び IHC 2+の 5 モデル中 3 モデルで、また *HER2* 遺伝子増幅陽性の 19 モデル中 18 モデルで腫瘍退縮が認められた。

以上、T-DXd は HER2 タンパク過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する様々な腫瘍に有効であることが示唆された。

2.2　副次的薬理試験

該当なし。

3.　薬物動態試験

該当なし。

4.　毒性試験

該当なし。

5.　総括及び結論

5.1　薬理試験

初回承認時に示したとおり、T-DXd は腫瘍細胞の細胞膜上に発現する HER2 に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離した DXd が DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示す。また、T-DXd は抗体依存性細胞障害活性及び HER2 を介した Akt のリン酸化阻害活性も示す。T-DXd の投与により、検討した 34 モデル中 28 モデルで腫瘍退縮が認められ、抗腫瘍活性が認められたモデルの HER2 タンパク発現は IHC 0～3+であった。T-DXd の投与により、HER2 タンパク発現が IHC 3+の 13 モデルすべて及び IHC 2+の 5 モデル中 3 モデルで、また *HER2* 遺伝子増幅陽性の 19 モデル中 18 モデルで腫瘍退縮効果が認められた。HER2 タンパク過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する様々な腫瘍に T-DXd が有効であることが示唆された。