目次

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

図一覧

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

略語一覧

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

トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（trastuzumab deruxtecan: T-DXd）は、抗ヒト上皮増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）モノクローナル抗体（monoclonal antibody: mAb）とトポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカンの誘導体（DXd）を切断可能なペプチド含有リンカーを介して共有結合させた HER2 を標的とした抗体薬物複合体である。mAb は、トラスツズマブとアミノ酸配列が同一のヒト化抗 HER2 免疫グロブリン G1κ モノクローナル抗体である。薬物リンカーは、mAb の軽鎖－重鎖間又は重鎖－重鎖間ジスルフィド結合を還元することにより生成したシステイン残基とのチオエーテル結合を介して、mAb に結合している。1 抗体あたりの薬物抗体比は約 8 である。T-DXd の構造を図 2.6.1.1-1 に、DXd の構造を図 2.6.1.1-2 に示す。

図 2.6.1.1-1　T-DXd の構造

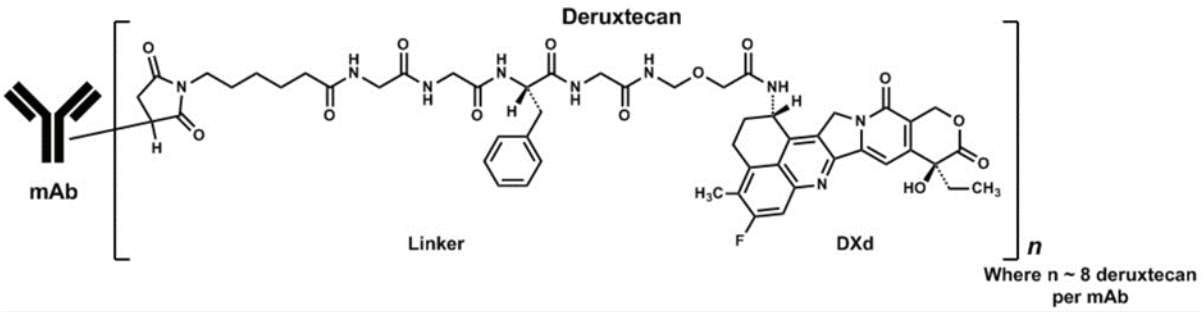
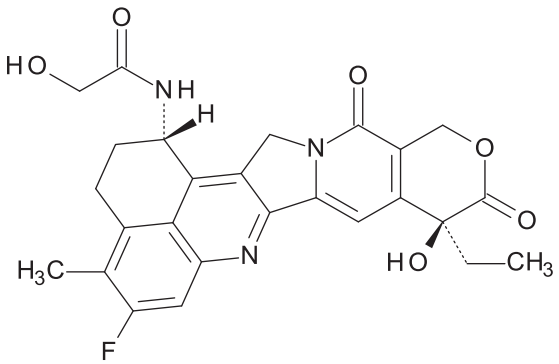


図 2.6.1.1-2　DXd の構造



2.　主薬理作用

T-DXd は、T-DXd から遊離した DXd のトポイソメラーゼ I 阻害により HER2 発現癌細胞で抗腫瘍活性を示す。また、T-DXd は、抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC）活性と HER2 を介した Akt のリン酸化阻害活性も示す。In vitro の検討

では、T-DXd は HER2 発現に依存した細胞増殖抑制活性を示し、HER2 結合活性及び ADCC 活性において薬物の結合による影響はほとんどないことが確認された。HER2 陽性腫瘍移植マウスモデルを用いた in vivo の検討では、T-DXd は HER2 を標的とした抗腫瘍活性及び腫瘍退縮効果を示し、この活性は T-DXd に使用している抗 HER2 抗体に比べ強力であることが確認された。

様々ながん種由来の腫瘍移植マウスモデルを用いた in vivo の検討では、T-DXd は HER2 タンパク過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する腫瘍に有効であることが示唆された。

3.　申請効能又は効果、用法及び用量

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

目次

1. まとめ....3
2. 効力を裏付ける試験....3
2.1 様々ながん種由来の異種移植マウスモデルでの T-DXd の抗腫瘍活性....3
3. 副次的薬理試験....6
4. 安全性薬理試験....6
5. 薬力学的薬物相互作用....6
6. 考察及び結論....6

表一覧

表 2.6.2.2-1 様々ながん種由来の異種移植マウスモデルでの HER2 タンパク発現又は *HER2* 遺伝子増幅、及び T-DXd の腫瘍体積増殖率....5

図一覧

図 2.6.2.2-1 様々ながん種由来の異種移植マウスモデルでの T-DXd の抗腫瘍活性....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）
CDX	cell line-derived xenograft	細胞株移植
ETV	estimated tumor volume	推定腫瘍体積
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
T-DXd	trastuzumab deruxtecan	トラスツズマブ デルクステカン
TGv	relative tumor growth volume	－
PDX	patient-derived xenograft	患者由来腫瘍組織移植
QW	every week	1 週間に 1 回

－: 該当する表記なし

1.　まとめ

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（腫瘍中ヒト上皮増殖因子受容体 2[human epidermal growth factor receptor 2: 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、トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（trastuzumab deruxtecan: 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。

2.　効力を裏付ける試験

2.1　様々ながん種由来の異種移植マウスモデルでの T-DXd の抗腫瘍活性

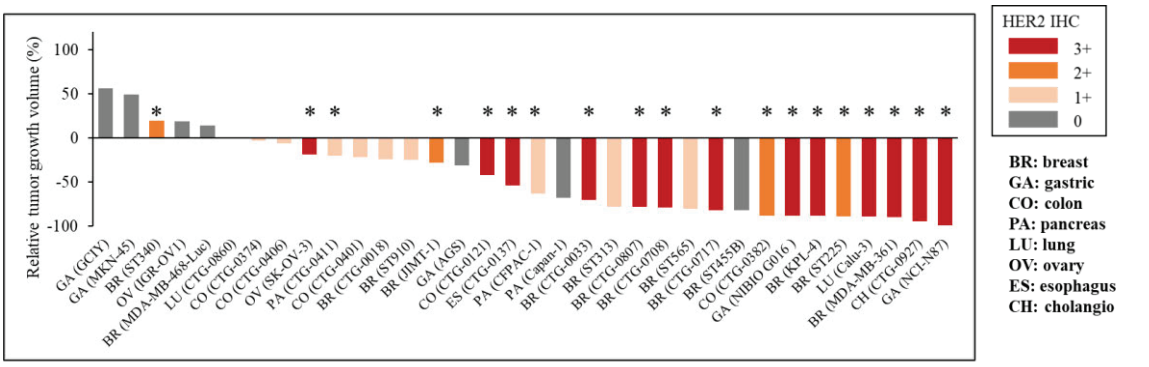
添付資料番号: 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2

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（13 の細胞株移植[cell line-derived xenograft: CDX]モデル及び 21 の患者由来腫瘍組織移植[patient-derived xenograft: PDX]モデル）を用いて、T-DXd の抗腫瘍活性を検討した。ヒト腫瘍細胞株（乳癌: KPL-4、MDA-MB-361、JIMT-1、MDA-MB-468-Luc、胃癌: NCI-N87、AGS、GCIY、MKN-45、膵臓癌: CFPAC-1、Capan-1、肺癌: Calu-3、卵巣癌: SK-OV-3、IGR-OV1）、又は患者由来腫瘍組織（乳癌: CTG-0033、CTG-0708、CTG-0717、CTG-0807、ST225、ST340、CTG-0018、ST313、ST565、ST910、ST455B、胃癌: NIBIO G016、大腸癌: CTG-0121、CTG-0382、CTG-0374、CTG-0401、CTG-0406、膵臓癌: CTG-0411、食道癌: CTG-0137、肺癌: CTG-0860、胆管癌: CTG-0927）を雌性ヌードマウス（CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj、NCr、又は Crl:NU(NCr)-*Foxn1*^{nu}）又は雌性 NOD SCID マウス（NOD.CB17-*Prkdc*^{scid}/J）に移植し、T-DXd を 10 mg/kg の投与量で単回又は 1 週間に 1 回を 2 回静脈内投与した（初回投与日 Day 0、各群 5～6 例）。各マウスの腫瘍径を投与 17～38 日後まで測定し、推定腫瘍体積（estimated tumor volume: ETV）を算出した。腫瘍の HER2 タンパク発現及び *HER2* 遺伝子増幅をそれぞれ IHC 及び蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法で評価した。

結果を図 2.6.2.2-1 及び表 2.6.2.2-1 に示す。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。腫瘍退縮は 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 モデルで認められた。なお、*HER2* 遺伝子増幅陽性の 19 モデルのうち、14 モデルが IHC 3+、3 モデルが IHC 2+の HER2 タンパク発現を示した。

以上、様々ながん種由来の HER2 タンパク過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する腫瘍に対する T-DXd の有効性が示唆された。

図 2.6.2.2-1　様々ながん種由来の異種移植マウスモデルでの T-DXd の抗腫瘍活性



*: HER2 gene amplification-positive

表 2.6.2.2-1　様々ながん種由来の異種移植マウスモデルでの HER2 タンパク発現又は *HER2* 遺伝子増幅、及び T-DXd の腫瘍体積増殖率

Cancer type	Model	Xenograft	N	Dosing schedule	Timing of TGv determination[a]	Mean TGv (%)	HER2 IHC score	HER2 gene amplification
Breast	KPL-4	CDX	6	QW × 2	Day 21	−88	3+	Positive
Breast	MDA-MB-361	CDX	6	Single	Day 21	−90	3+	Positive
Breast	CTG-0033	PDX	5	Single	Day 28	−70	3+	Positive
Breast	CTG-0708	PDX	5[b]	Single	Day 28	−79	3+	Positive
Breast	CTG-0717	PDX	5	Single	Day 28	−82	3+	Positive
Breast	CTG-0807	PDX	5	Single	Day 28	−78	3+	Positive
Breast	JIMT-1	CDX	6	QW × 2	Day 21	−28	2+	Positive
Breast	ST225	PDX	5	Single	Day 19	−89	2+	Positive
Breast	ST340	PDX	5	Single	Day 27	20	2+	Positive
Breast	CTG-0018	PDX	5[c]	Single	Day 38	−24	1+	Negative
Breast	ST313	PDX	5	Single	Day 28	−78	1+	Negative
Breast	ST565	PDX	5	Single	Day 29	−80	1+	Negative
Breast	ST910	PDX	5	Single	Day 21	−25	1+	Negative
Breast	MDA-MB-468-Luc	CDX	6	Single	Day 21	14	0	Not done
Breast	ST455B	PDX	5	Single	Day 18	−82	0	Negative
Cholangio	CTG-0927	PDX	5	Single	Day 28	−94	3+	Positive
Colon	CTG-0121	PDX	5	Single	Day 28	−42	3+	Positive
Colon	CTG-0382	PDX	5	Single	Day 28	−88	2+	Positive
Colon	CTG-0374	PDX	5	Single	Day 28	−3	1+	Negative
Colon	CTG-0401	PDX	5	Single	Day 28	−22	1+	Negative
Colon	CTG-0406	PDX	5	Single	Day 28	−6	1+	Negative
Esophagus	CTG-0137	PDX	5	Single	Day 27	−54	3+	Positive
Gastric	NCI-N87	CDX	6	Single	Day 21	−99	3+	Positive
Gastric	NIBIO G016	PDX	5	Single	Day 22	−88	3+	Positive
Gastric	AGS	CDX	6[b]	Single	Day 21	−31	0	Negative
Gastric	GCIY	CDX	5	QW × 2	Day 21	56	0	Negative
Gastric	MKN-45	CDX	6	Single	Day 17	49	0	Negative
Lung	Calu-3	CDX	6	Single	Day 21	−89	3+	Positive
Lung	CTG-0860	PDX	5	Single	Day 21	0	2+	Negative
Ovary	SK-OV-3	CDX	6	Single	Day 17	−19	3+	Positive
Ovary	IGR-OV1	CDX	6	Single	Day 21	19	0	Negative
Pancreas	CFPAC-1	CDX	6	Single	Day 21	−63	1+	Positive
Pancreas	CTG-0411	PDX	5	Single	Day 28	−20	1+	Positive
Pancreas	Capan-1	CDX	6	Single	Day 21	−68	0	Negative

CDX, cell line-derived xenograft; IHC, immunohistochemistry; N, number; PDX, patient-derived xenograft; QW, every week; TGv, relative tumor growth volume

a Start of administration, Day 0

b N = 4 for vehicle group at the timing of TGv determination

c N = 4 for T-DXd-treated group at the timing of TGv determination

Antitumor activity of T-DXd was evaluated by determining TGv (%). The TGv values were calculated for each mouse according to the following equation and rounded to integers. Then, the mean TGv of each drug-treated group was calculated using individual TGv values and rounded to an integer.

If Tf ≥ Ti: TGv (%) = 100 × (Tf – Ti) / (Cfave – Ciave)

If Tf < Ti: TGv (%) = 100 × (Tf – Ti) / Ti

Tf: ETV of a mouse in the drug-treated group on the day of TGv calculation

Ti: ETV of a mouse in the drug-treated group on the day of initial treatment (Day 0)

Cfave: mean ETV of the vehicle group on the day of TGv calculation (rounded to one decimal place)

Ciave: mean ETV of the vehicle group on Day 0 (rounded to one decimal place)

3.　副次的薬理試験

該当なし。

4.　安全性薬理試験

該当なし。

5.　薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

6.　考察及び結論

初回承認時に示したとおり、T-DXd は HER2 を発現する腫瘍に特異的に結合し、DXd のトポイソメラーゼ I 阻害によって腫瘍の増殖を抑制する。また、T-DXd は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 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。

目次

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

1.　薬理試験：　一覧表

Type of Study	Test System	Test Article	Method of Administration	Testing Facility	Attachment Number	Location in CTD
Primary Pharmacodynamics						
In Vivo						
Antitumor activity in various cancers	CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj mice; CDX models of breast cancer (JIMT-1, KPL-4, MDA-MB-468-Luc), gastric cancer (GCIY, MKN-45, NCI-N87), pancreatic cancer (Capan-1, CFPAC-1), ovarian cancer (IGR-OV1, SK-OV-3), and lung cancer (Calu-3) and a PDX model of gastric cancer (NIBIO G016). NCr mice; PDX models of breast cancer (CTG-0018, CTG-0033, CTG-0708, CTG-0717, CTG-0807), colon cancer (CTG-0121, CTG-0374, CTG-0382, CTG-0401, CTG-0406), pancreatic cancer (CTG-0411), lung cancer (CTG-0860), cholangiocarcinoma (CTG-0927), and esophageal cancer (CTG-0137) Crl:NU(NCr)-*Foxn1*^{nu} mice; PDX models of breast cancer (ST225, ST313, ST340, ST455B, ST565, ST910) NOD.CB17-*Prkdc*^{scid}/J mice; CDX models of breast cancer (MDA-MB-361) and gastric cancer (AGS)	T-DXd	Single or repeated (QW × 2) intravenous	Daiichi Sankyo Co., Ltd., Japan [redacted]	4.2.1.1-1 4.2.1.1-2	4.2.1.1
Secondary Pharmacodynamics						
No new information.						
Safety Pharmacology						
No new information.						
Pharmacodynamic Drug Interactions						
No studies have been conducted.						

CDX, cell line-derived xenograft; PDX, patient-derived xenograft; QW, every week; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

2.　効力を裏付ける試験

				Test Article: T-DXd		
Type of Study	**Species/Strain**	**Method of Admin.**	**Doses**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Attachment Number**
Antitumor activity in various cancers	Nude mice (CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj, NCr, or Crl:NU(NCr)-*Foxn1*^{nu}); CDX models (JIMT-1, KPL-4, MDA-MB-468-Luc, GCIY, MKN-45, NCI-N87, Capan-1, CFPAC-1, IGR-OV1, SK-OV-3, Calu-3) and PDX models (CTG-0018, CTG-0033, CTG-0708, CTG-0717, CTG-0807, ST225, ST313, ST340, ST455B, ST565, ST910, NIBIO G016, CTG-0121, CTG-0374, CTG-0382, CTG-0401, CTG-0406, CTG-0411, CTG-0860, CTG-0927, CTG-0137) NOD.CB17-*Prkdc*^{scid}/J mice; CDX models of MDA-MB-361 and AGS	Single or repeated (QW × 2) intravenous	10 mg/kg	Female, 5 or 6/group	T-DXd showed antitumor activity in the models for which HER2 protein expression levels ranged from IHC 0 to IHC 3+ and showed tumor regression in 28 out of 34 models (82%). T-DXd showed tumor regression in 16 out of 18 models for which HER2 protein expression levels ranged from IHC 2+ to IHC 3+, and in 18 of 19 models with HER2 gene amplification.	4.2.1.1-1 4.2.1.1-2

CDX, cell line-derived xenograft; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; PDX, patient-derived xenograft; QW, every week; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

3.　副次的薬理試験

該当なし。

4.　安全性薬理試験

該当なし。

5.　薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。