# 目次

略号一覧表 ..... 4
2.7.2 臨床薬理試験 ..... 5
2.7.2.1 背景及び概観 ..... 5
2.7.2.1.1 臨床薬理試験の概略 ..... 5
2.7.2.1.2 方法及び解析 ..... 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 ..... 8
2.7.2.2.1 C25004 試験 ..... 8
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 16
2.7.2.3.1 小児における母集団薬物動態解析 ..... 16
2.7.2.3.2 曝露－反応関係の探索的解析 ..... 33
2.7.2.3.3 小児及び成人患者集団における本剤の薬物動態の比較 ..... 35
2.7.2.3.4 日本人小児患者及び非日本人小児患者における薬物動態の比較 ..... 37
2.7.2.4 特別な試験 ..... 39
2.7.2.4.1 小児患者における免疫原性 ..... 39
2.7.2.5 結論 ..... 39
2.7.2.6 参考文献 ..... 40
2.7.2.7 付録 ..... 41

# 表

表 2.7.2.1-1　ブレンツキシマブ　ベドチンの小児臨床試験 ..... 5
表 2.7.2.1-2　ブレンツキシマブ　ベドチンの生体試料分析法（C25004 試験） ..... 6
表 2.7.2.1-3　母集団薬物動態解析で評価した共変量 ..... 7
表 2.7.2.2-1　C25004 試験：本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの 血清中 ADC の薬物動態学的パラメータ（薬物動態解析対象集団） ..... 10
表 2.7.2.2-2　C25004 試験：本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの 血清中 TAb の薬物動態学的パラメータ（薬物動態解析対象集団） ..... 12
表 2.7.2.2-3　C25004 試験：本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの 血漿中 MMAE の薬物動態学的パラメータ（薬物動態解析対象集団） ..... 13
表 2.7.2.2-4　C25004 試験：ADA 及び Nab 発現率（免疫原性解析対象集団） ..... 14
表 2.7.2.3-1　血清中 ADC の母集団薬物動態学的パラメータ（最終モデル） ..... 17
表 2.7.2.3-2　血清中 ADC の薬物動態学的パラメータ（モデル推定値）（C25004 試験） ..... 20
表 2.7.2.3-3　血漿中 MMAE の母集団薬物動態学的パラメータ（最終モデル） ..... 27
表 2.7.2.3-4　血漿中 MMAE の薬物動態学的パラメータ（モデル推定値）　（C25004 試験） ..... 30

表 2.7.2.3-5　本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの日本人及び非日本人小児患者における ADC の薬物動態学的パラメータ　（薬物動態解析対象集団／第 1 相及び第 2 相）（C25004 試験）..... 38
表 2.7.2.3-6　本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの日本人及び非日本人小児患者における TAb の薬物動態学的パラメータ　（薬物動態解析対象集団／第 1 相及び第 2 相）（C25004 試験）..... 38
表 2.7.2.3-7　本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの日本人及び非日本人小児患者における MMAE の薬物動態学的パラメータ（C25004 試験）..... 39

図

図 2.7.2.2-1　C25004 試験：本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの 血清中 ADC 濃度推移（薬物動態解析対象集団）..... 9
図 2.7.2.2-2　C25004 試験 : 体表面積正規化後の血清中 ADC の CL と年齢の関係 （薬物動態解析対象集団）..... 10
図 2.7.2.2-3　C25004 試験：血清中 ADC の曝露量（$AUC_{inf}$）と年齢の関係 （薬物動態解析対象集団）..... 11
図 2.7.2.2-4　C25004 試験：本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの 血清中 TAb 濃度推移（薬物動態解析対象集団）..... 11
図 2.7.2.2-5　C25004 試験：本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの 血漿中 MMAE 濃度推移（薬物動態解析対象集団）..... 12
図 2.7.2.2-6　C25004 試験：血漿中 MMAE の曝露量（$AUC_{15D}$）と年齢の関係 （薬物動態解析対象集団）..... 13
図 2.7.2.3-1　血清中 ADC の母集団薬物動態構造モデル..... 17
図 2.7.2.3-2　ADC モデルの診断プロット（最終モデル）..... 18
図 2.7.2.3-3　全データに対する血清中 ADC の VPC プロット（最終モデル）..... 19
図 2.7.2.3-4　試験ごとの血清中 ADC の VPC プロット（最終モデル）..... 19
図 2.7.2.3-5　小児患者における血清中 ADC の CL と年齢の関係..... 20
図 2.7.2.3-6　化学療法併用患者における血清中 ADC の CL の共変量による フォレストプロット..... 22
図 2.7.2.3-7　化学療法非併用患者における血清中 ADC の CL の共変量による フォレストプロット..... 23
図 2.7.2.3-8　化学療法併用患者における血清中 ADC の AUC の共変量による フォレストプロット..... 24
図 2.7.2.3-9　化学療法非併用患者における血清中 ADC の AUC の 共変量によるフォレストプロット..... 25
図 2.7.2.3-10　血清中 ADC 及び血漿中 MMAE の母集団薬物動態構造モデル..... 27
図 2.7.2.3-11　MMAE モデルの診断プロット（最終モデル）..... 28
図 2.7.2.3-12　全データに対する血漿中 MMAE の VPC プロット（最終モデル）..... 29
図 2.7.2.3-13　試験ごとの血漿中 MMAE の VPC プロット（最終モデル）..... 30

図 2.7.2.3-14　血漿中 MMAE の CL の共変量によるフォレストプロット ..... 32
図 2.7.2.3-15　血漿中 MMAE の AUC の共変量によるフォレストプロット ..... 33
図 2.7.2.3-16　血清中 ADC 及び血漿中 MMAE の定常状態 AUC による無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット ..... 34
図 2.7.2.3-17　発熱性好中球減少症発現率のモデル予測 ..... 35
図 2.7.2.3-18　本剤を体表面積換算又は体重換算の用量で 2 週間に 1 回投与したときの定常状態における ADC の曝露量と年齢の関係、〔小児患者：体表面積換算（48 mg/m$^2$）で 投与（C25004 試験）〕、〔成人患者：体重換算（1.2 mg/kg）で投与（C25003 試験）〕 ..... 36
図 2.7.2.3-19　本剤を体表面積換算又は体重換算で 2 週間に 1 回投与したときの定常状態に おける MMAE の曝露量と年齢の関係、〔小児患者：体表面積換算（48 mg/m$^2$）で投与 （C25004 試験）〕、〔成人患者：体重換算（1.2 mg/kg）で投与（C25003 試験）〕 ..... 37

## 略号一覧表

| 略号 | 略していない表現又は説明 | |
|---|---|---|
| | 英語 | 日本語 |
| ABVD | Adriamycin (doxorubicin), bleomycin, vinblastine, and dacarbazine | アドリアマイシン（ドキソルビシン）、ブレオマイシン、ビンブラスチン及びダカルバジン |
| ADA | antidrug antibodies (formerly antitherapeutic antibodies) | 抗薬物抗体（以前の抗ブレンツキシマブ　ベドチン抗体） |
| ADC | antibody-drug conjugate | 抗体薬物複合体 |
| ALCL | anaplastic large cell lymphoma | 未分化大細胞リンパ腫 |
| AUC | area under the serum or plasma concentration versus time curve | 血清／血漿中薬物濃度–時間曲線下面積 |
| $AUC_{15D}$ | area under the serum or plasm concentration versus time curve from time 0 to 15 days postdose | 0 時間から投与後 15 日までの血清／血漿中薬物濃度–時間曲線下面積 |
| $AUC_{inf}$ | area under the serum or plasma concentration versus time curve from time 0 to infinity | 0 時間から無限大時間までの血清／血漿中薬物濃度–時間曲線下面積 |
| $AUC_{\tau,ss}$ | time-averaged area under the serum or plasma concentration versus time curve at steady state over the dosing interval | 定常状態における投与間隔の血清／血漿中薬物濃度–時間曲線下面積 |
| AVD | Adriamycin (doxorubicin), vinblastine, and dacarbazine | アドリアマイシン（ドキソルビシン）、ビンブラスチン及びダカルバジン |
| BLQ | below the limit of quantitation | 定量下限未満 |
| cHL | classical Hodgkin lymphoma | 古典的ホジキンリンパ腫 |
| CL | clearance | クリアランス |
| CL/BSA | BSA-normalized ADC clearance | 体表面積正規化クリアランス |
| $C_{max}$ | maximum observed serum or plasma concentration | 最高血清／血漿中濃度 |
| DLT | dose-limiting toxicity | 用量制限毒性 |
| ELISA | enzyme-linked immunosorbent assay | 酵素免疫測定法 |
| ETA | subject specific random effect | 個体間変量効果 |
| FOCE | first order conditional estimation | 条件付き一次近似 |
| HL | Hodgkin lymphoma | ホジキンリンパ腫 |
| IIV | inter-individual variability | 個体間変動 |
| Kd | binding rate constant | 結合速度定数 |
| MMAE | monomethyl auristatin E | モノメチルアウリスタチン E |
| Nab | neutralizing antidrug antibodies (formerly neutralizing antitherapeutic antibodies) | 中和抗体（以前の中和活性を有する抗ブレンツキシマブ　ベドチン抗体） |
| PFS | progression free survival | 無増悪生存期間 |
| Q2W | every 2 weeks | 2 週間に 1 回 |
| QP2 | inter-compartmental clearance 1 | コンパートメント間クリアランス 1 |
| SE | standard error | 標準誤差 |
| $t_{1/2z}$ | terminal disposition phase half-life | 終末相の消失半減期 |
| TAb | total antibody | 全抗体 |
| V1 | central volume of distribution | 中央コンパートメントの分布容積 |
| V3 | peripheral volume 2 of distribution | 末梢コンパートメント 2 の分布容積 |
| VPC | visual predictive check | 視覚的予測性評価 |

## 2.7.2 臨床薬理試験

### 2.7.2.1 背景及び概観

本項では、小児古典的ホジキンリンパ腫（cHL）患者を対象とした C25004 試験で得られたブレンツキシマブ　ベドチン（以下、本剤）に関する臨床薬理成績について要約する。また、母集団薬物動態モデルを構築し、体重換算に代わる体表面積換算の投与レジメンの妥当性を検討するとともに、小児患者と成人患者における曝露量の比較を行った。さらに、C25004 試験で得られた成績を用いて探索的な曝露－反応解析を行い、定常状態における抗体薬物複合体（ADC）及びモノメチルアウリスタチン E（MMAE）の曝露量と安全性及び有効性の関係を評価した。なお、本剤の臨床薬理プロファイルの詳細に関しては、本剤のこれまでの承認申請時に評価資料として提出済みである[1]。

#### 2.7.2.1.1 臨床薬理試験の概略

小児 cHL 患者を対象として実施した C25004 試験より得られた成績を用いて、本剤の薬物動態及び安全性を評価した（表 2.7.2.1-1）。

薬物動態成績をノンコンパートメント法により解析し、記述統計量を用いて要約した。また、母集団薬物動態解析を実施し小児の投与量を体表面積換算で設定する妥当性を検討した。さらに、探索的な曝露－反応解析を行い、定常状態における ADC 及び MMAE の曝露量と、安全性及び有効性評価項目との関係を評価した。

表 2.7.2.1-1　ブレンツキシマブ　ベドチンの小児臨床試験

| Study | Phase | Brentuximab Vedotin Dose | Enrolled | Assessed |
|---|---|---|---|---|
| C25004 | 1/2 | 48 mg/m$^2$ Q2W | 59 | 59 |

出典：C25004 試験　治験総括報告書
Q2W: every 2 weeks.

#### 2.7.2.1.2 方法及び解析

##### 2.7.2.1.2.1 生体試料の分析法

ブレンツキシマブ　ベドチン全抗体（TAb）及び ADC の血清中濃度は、測定範囲 12.5～400 ng/mL で検証済みの酵素免疫測定法（ELISA）により測定した。また、MMAE の血漿中濃度は、固相抽出後に測定範囲 25.0～1000 pg/mL で検証済みの高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法により測定した。

抗薬物抗体（以前の抗ブレンツキシマブ　ベドチン抗体、ADA）は血清検体を試料として、分析感度 4 ng/mL の電気化学発光法により検出した。ブレンツキシマブ　ベドチンに対する中和抗体（以前の中和活性を有する抗ブレンツキシマブ　ベドチン抗体、Nab）の有無についても血清検体を用いて、ELISA 法により評価した。

生体試料の分析法の詳細は、表 2.7.2.1-2 に示す添付資料に記載した。

表 2.7.2.1-2 ブレンツキシマブ ベドチンの生体試料分析法（C25004 試験）

| Method | Analyte | Report Number(s) | 添付資料番号（区分） |
|---|---|---|---|
| ELISA | TAb and ADC | 8364-915 | 5.3.1.4-1（評価） |
| LC-MS/MS | MMAE | 8362584 | 5.3.1.4-2（評価） |
| Electrochemiluminescence | ADA | 8364-915 | 5.3.1.4-1（評価） |
| ELISA | Nab | RIDH | 5.3.1.4-3（評価） |

ADA: antidrug antibodies (formerly described as antitherapeutic antibodies), ADC: antibody-drug conjugate, ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, LC-MS/MS: liquid chromatography followed by tandem mass spectrometric detection, MMAE: monomethyl auristatin E, Nab: neutralizing antidrug antibodies (formerly described as neutralizing antitherapeutic antibodies), TAb: total antibody.

### 2.7.2.1.2.2 薬物動態

個々の患者の血漿中 MMAE 又は血清中 TAb 濃度－時間データを、Phoenix WinNonlin（version 8.2, Certara, Princeton, NJ）を用いてノンコンパートメント法により解析し、薬物動態学的パラメータを算出した。

ADC、TAb 及び MMAE の薬物動態学的パラメータを用量群別、サイクル別、及び来院日別に、記述統計量を用いて要約した。血清中又は血漿中濃度の個別値及び平均値を用量群別及びサイクル別／来院日別に経時的にプロットした。

### 2.7.2.1.2.3 免疫原性

免疫原性解析対象集団の患者を、ADA 陰性、一時的 ADA 陽性、持続的 ADA 陽性、ADA 抗体価低値又は高値、及び Nab 陰性又は陽性に分類し、記述統計量を用いて免疫原性成績を要約した。ADA の発現、ADA 抗体価及び Nab については患者別の一覧を示した。ADA 陽性であった患者について Nab の陰性又は陽性の結果を示した。

### 2.7.2.1.2.4 母集団薬物動態

C25004 試験及び既に提出済みである再発又は難治性のホジキンリンパ腫（HL）又は全身性未分化大細胞リンパ腫（ALCL）の小児患者を対象とした C25002 試験から収集した薬物動態成績を用いて母集団薬物動態モデルを構築した。ブレンツキシマブ ベドチンの血清中 ADC 及び血漿中 MMAE の濃度－時間データを、非線形混合効果モデルを用いて解析した。母集団薬物動態解析は、NONMEM®（Version 7.4 以降、ICON Development Solutions, Dublin, Ireland）を用いて実施した。グラフ出力及びデータ操作は R（Version 3.0.2 以上）もしくは Microsoft® Excel 2003 を用いた。

本剤の薬物動態を明らかにするため、ADC と MMAE の 2 種類の母集団薬物動態モデルを構築した。最初に ADC モデルを構築し、得られた個々のパラメータ推定値を用いて MMAE の生成と ADC の消失とを関連付け、MMAE モデルを構築した。過去に C25002 試験でブレンツキシマブ ベドチンについて構築したモデル[1]を出発点として利用し、個体間変動（IIV）がパラメータに及ぼす影響を評価した。次に、表 2.7.2.1-3 に示す共変量が ADC の薬物動態に及ぼす影響を評価した。こうして ADC モデルから得られた個々のパラメータを用いて ADC 濃度を予測し、MMAE の母集団薬物動態モデルを構築した。その後、表 2.7.2.1-3 に示す共変量が MMAE の薬物動態に及ぼす影響を評価した。これら 2 つのモデルの共変量は、個体間変量効果（ETA）の経験的ベイズ推定のシュリンケージが 30%以下のパラメータのみについて評価した。

表 2.7.2.1-3　母集団薬物動態解析で評価した共変量

| | Analyte | |
|---|---|---|
| Parameter | ADC | MMAE |
| Clearance | Age (year), Weight (kg), BSA ($m^2$), BMI ($kg/m^2$), Albumin (g/L), ALT (U/L), AST (U/L), Bilirubin (µmol/L), Creatinine (µmol/L), Concurrent Chemotherapy (AVD), Disease Type (HL vs non-HL), Sex, Race, Ethnicity, Lymphoma Volume | Age (year), Weight (kg), BMI ($kg/m^2$), BSA ($m^2$), Albumin (g/L), ALT (U/L), AST (U/L), Bilirubin (µmol/L), Creatinine (µmol/L), Concurrent Chemotherapy (AVD), Disease Type (HL vs non-HL), Sex, Race, Ethnicity, Lymphoma Volume |
| Volumes of Distribution | Weight (kg), Sex, BSA ($m^2$), Race, Albumin (g/L), Ethnicity, Disease Type (HL vs non-HL) | Weight (kg), Sex, BSA ($m^2$), Race, Albumin (g/L), Ethnicity, Disease Type (HL vs non-HL) |
| Inter-compartmental clearance | Weight (kg), Sex, BSA ($m^2$) | Weight (kg), Sex, BSA ($m^2$) |
| Formation rate constant | NA | Weight (kg), Sex, BSA ($m^2$), Disease Type (HL vs non-HL) |

出典：母集団薬物動態解析報告書　Table 7

ADC: antibody-drug conjugate, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, AVD: doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine, BMI: body mass index, BSA: body surface area, HL: Hodgkin lymphoma, MMAE: monomethyl auristatin E, NA: not applicable.

残差変動に対する両対数変換アプローチ及び条件付き一次近似（FOCE）法又はハイブリッド法によりモデル構築を行った。モデルの選択は、目的関数の変化によって判断される適合度及び多種の診断プロットに基づいた。

視覚的予測性評価（VPC）プロットを作成し、これに観測データを重ね合わせ、予測区間と比較した。標準誤差（SE）が得られない場合、若しくは FOCE 法又はハイブリッド法が収束しなかった場合には、パラメータ精度の評価のためにブートストラップ法を使用した。ブートストラップデータセットを 500 セット以上作成し、最終モデルを用いて実行した。収束に成功した各パラメータ推定値の下側 2.5%及び上側 97.5%の値を取るパーセンタイル法により、ブートストラップ信頼区間を構築した。この区間は、分布の対称性の仮定を課すことなくパラメータの真の信頼区間を示すと考えられる。

### 2.7.2.1.2.5 曝露－反応解析

C25004 試験のデータを用いて記述的な曝露－反応解析を行い、本剤の曝露量と安全性又は有効性評価項目との関連性を検討した。ADC 及び MMAE の定常状態における曝露量と、安全性評価項目〔Grade 3 以上の好中球減少症又は好中球数減少、全 Grade の発熱性好中球減少症、全 Grade の末梢性ニューロパチー及び Grade 3 以上の治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）〕との関係、並びに、ADC と MMAE の定常状態における曝露量と、有効性評価項目〔無増悪生存期間（PFS）〕との関係について、探索的解析により評価した。

安全性及び有効性の各評価項目について、グラフを用いた探索的解析を行い、ADC 又は MMAE の曝露量との間に明らかな傾向が認められるか否かを評価した。曝露－反応関係に一定の傾向が認められた場合、2 値データではロジスティック回帰、生存データではコックス比例ハザード回帰を用いて、曝露－反応関係を更に評価した。フルモデルアプローチ（すなわち、関心のあるすべての共変量を追加し、有意でないものを 1 つずつ削除する）を用いて、曝露指標と選定された共変量を検定した。統計解析及びデータ処理はすべて、R Statistical Software（Version 4.0.3）により行った。

### 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

#### 2.7.2.2.1 C25004 試験

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

C25004 試験は、新たに CD30 陽性の cHL と診断された小児患者を対象に、AVD〔アドリアマイシン（ドキソルビシン）25 mg/m$^2$、ビンブラスチン 6 mg/m$^2$ 及びダカルバジン 375 mg/m$^2$〕による多剤併用化学療法と併用したときのブレンツキシマブ　ベドチンの安全性、忍容性及び推奨用量を評価するためにデザインされた第 1/2 相試験であった。第 1 相パートでは、AVD 併用下での推奨用量を決定するため、本剤の 2 つの用量群（48 mg/m$^2$ 及び 36 mg/m$^2$）を評価する計画であった。

開始用量〔48 mg/m$^2$ の 2 週間に 1 回（Q2W）投与〕は、小児患者を対象とした C25002 試験及び成人患者を対象とした SG035-0001 試験データ[1]を母集団薬物動態解析した結果に基づき、小児における本剤の用量を C25002 試験（小児）及び C25003 試験（成人）で観察された曝露量と同程度になるように設定した。C25003 試験は、進行期の成人 cHL 患者を対象とした一次治療として、本剤と AVD 又はアドリアマイシン（ドキソルビシン）、ブレオマイシン、ビンブラスチン及びダカルバジン（ABVD）を投与した第 3 相ランダム化ピボタル試験であった。母集団薬物動態解析のシミュレーションの結果、小児患者の用量を体表面積に基づいた値とすることにより、成人患者と小児患者との曝露量が同程度になることが示された[2]。したがって、C25004 試験では、本剤の用量を患者の体表面積に基づいて決定した。体表面積が 2.5 m$^2$ を超える患者に対して投与されたブレンツキシマブ　ベドチンの最大用量は 120 mg であるため、体表面積が 2.5 m$^2$ を超える場合は 2.5 m$^2$ として用量を算出した。

第 1 相パートでは患者 8 例に対し、本剤 48 mg/m$^2$ を、AVD 併用下で 6 サイクルにわたり 2 週間に 1 回投与した。本試験では、用量制限毒性（DLT）評価期間（1 日目から 56 日目）中に顆粒球コロニー刺激因子が投与された 2 例の患者を DLT 評価可能集団から除外した。DLT 評価可能集団は、本剤 48 mg/m$^2$ を AVD と併用投与した 6 例の患者で構成され、治験実施計画書に規定された DLT は報告されなかった。本剤 48 mg/m$^2$ Q2W が第 2 相推奨用量と決定されたため、36 mg/m$^2$ Q2W 用量群には患者を登録しなかった。第 2 相パートでは、更に 51 例に対し本剤の第 2 相推奨用量（48 mg/m$^2$ Q2W）と AVD の併用投与を行った。

本試験では小児患者 59 例が登録され、年齢の中央値は 14 歳（範囲：6～17 歳）であった。11 例（19%）が 5～11 歳、48 例（81%）が 12～17 歳であった。

本剤と AVD を、28 日間を 1 サイクルとした各サイクルの 1 日目及び 15 日目に投与し、最大 6 サイクルまで継続した。最初に AVD を投与し、その約 1 時間後に本剤を点滴静注した。

ADC 及び TAb の血清中濃度、並びに MMAE の血漿中濃度を測定するため、第 1 相パートでは血液検体を以下の時点で採取した。

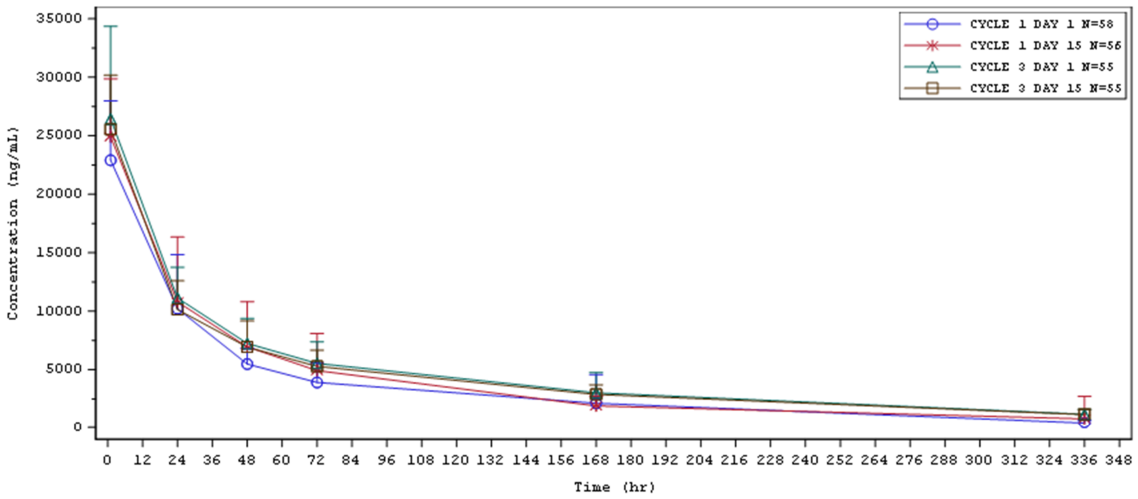
- サイクル 1～6：1 日目及び 15 日目の本剤投与開始前 4 時間以内及び投与終了時
- サイクル 1 及び 3：1 日目の本剤投与開始から 24 時間後（2 日目）、48 時間後（3 日目）、72 時間後（4 日目）及び 168 時間後（8 日目）、並びに 15 日目の本剤投与開始から 24 時間後（16 日目）、48 時間後（17 日目）、72 時間後（18 日目）及び 168 時間後（22 日目）

第 2 相パートではこのスケジュールを見直し、サイクル 1 及び 3 の 16 日目、17 日目、18 日目及び 22 日目の採血を実施しなかった。

血清中 ADA 及び Nab 評価用の血液検体はスクリーニング時と、サイクル 2、4 及び 6 の 1 日目の投与前、並びに投与終了時に採取した。Nab の評価は ADA 陽性の検体について行った。

### 2.7.2.2.1.1 ADC の薬物動態

小児患者に対し、サイクル 1 及び 3 に本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの血清中 ADC 濃度推移を図 2.7.2.2-1 に示す。本剤を静脈内投与したとき、血清中 ADC は概ね投与終了時に最高血清中濃度（$C_{max}$）に達した。その後、血清中 ADC 濃度は多指数関数的に減少し、終末相の消失半減期（$t_{1/2z}$）は約 4 日であった。




出典：C25004 試験　治験総括報告書　Figure 11.i
ADC: antibody-drug conjugate, SD: standard deviation.
Mean+SD

**図 2.7.2.2-1　C25004 試験：本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの血清中 ADC 濃度推移（薬物動態解析対象集団）**

小児患者における ADC の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す。本剤 48 mg/m$^2$ Q2W 投与によるサイクル 1 の 1 日目からサイクル 3 の 1 日目までの 0 時間から投与後 15 日までの血清中 ADC の薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{15D}$）の蓄積率（C3D1/C1D1 比）は 1.31 とわずかであった（表 2.7.2.2-1）。

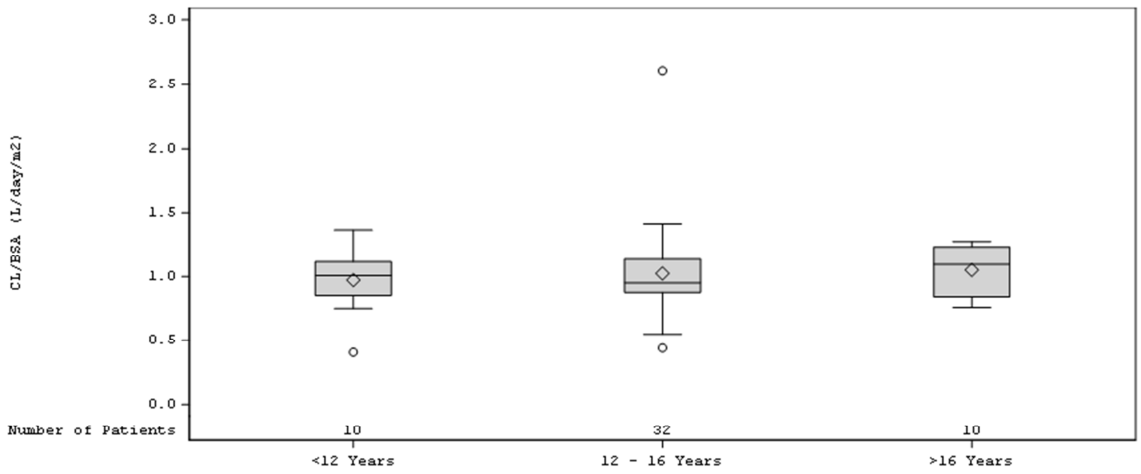
表 2.7.2.2-1　C25004 試験：本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの血清中 ADC の薬物動態学的パラメータ（薬物動態解析対象集団）

| | | Geometric Mean (%CV) | |
|---|---|---|---|
| Parameter (unit) | Cycle/Day | 48 mg/m$^2$ | N |
| $C_{max}$ (µg/mL) | C1D1 | 22.5 (22.6) | 57 |
| | C1D15 | 24.5 (19.9) | 40 |
| | C3D1 | 26.4 (21.3) | 55 |
| | C3D15 | 25.3 (18.6) | 32 |
| $AUC_{15D}$ (day･µg/mL) | C1D1 | 46.7 (33.5) | 57 |
| | C1D15 | 50.4 (38.2) | 40 |
| | C3D1 | 61.1 (29.2) | 54 |
| | C3D15 | 60.3 (18.7) | 30 |
| $R_{ac,AUC15D}$ | C1D15/C1D1 | 1.13 (30.0) | 39 |
| | C3D1/C1D1 | 1.31 (32.8) | 52 |
| | C3D15/C1D1 | 1.34 (26.3) | 28 |
| $AUC_{inf}$ (day･µg/mL) | C1D1 | 49.1 (33.2) | 52 |
| $t_{1/2z}$ (day) | C1D1 | 3.78 (28.0) | 52 |
| CL (L/day) | C1D1 | 1.41 (38.7) | 52 |
| CL/BSA (L/day/m$^2$) | C1D1 | 0.978 (31.0) | 52 |
| $V_z$ (L) | C1D1 | 7.67 (45.4) | 52 |
| $V_z$/BSA (L/m$^2$) | C1D1 | 5.33 (40.5) | 52 |

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.5.1

ADC: antibody-drug conjugate, $AUC_{15D}$: area under the concentration versus time curve from time 0 to 15 days postdose, $AUC_{inf}$: area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity, BSA: body surface area, C: cycle, CL: clearance, $C_{max}$: maximum observed serum concentration, CV: coefficient of variation, D: day, $R_{ac}$: accumulation ratio, $t_{1/2z}$: terminal disposition half-life, $V_z$: terminal phase volume of distribution.

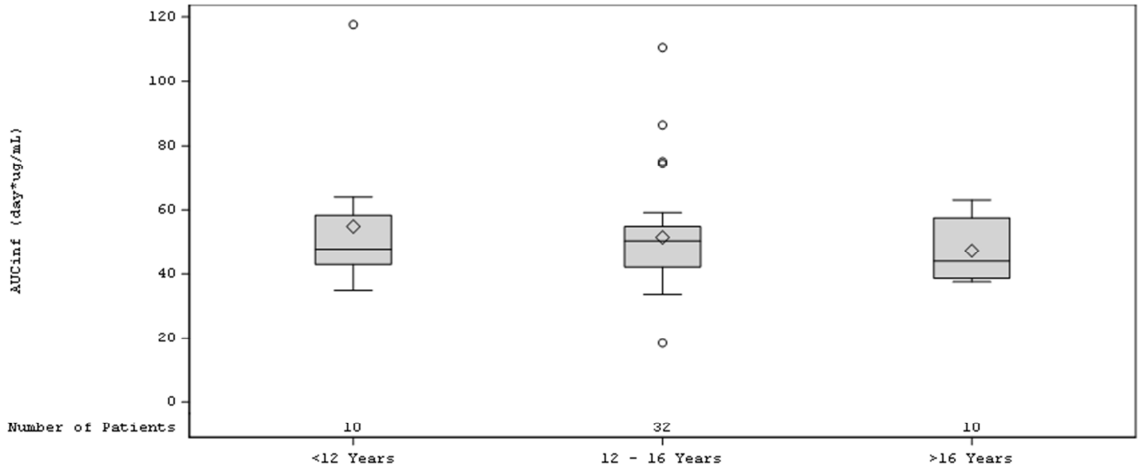
ADC のクリアランス（CL）は患者の年齢が上がるにつれ増加する傾向が認められたが、体表面積で正規化した ADC の CL（CL/BSA）には、年齢群間で明らかな違いはみられなかった（図 2.7.2.2-2）。また、体表面積換算の用量で本剤 48 mg/m$^2$ を投与したときの ADC の 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{inf}$）は、年齢群間で同程度であった（図 2.7.2.2-3）。




出典：C25004 試験　治験総括報告書　Figure 11.m

ADC: antibody-drug conjugate, BSA: body surface area, CL/BSA: BSA-normalized clearance.

図 2.7.2.2-2　C25004 試験：体表面積正規化後の血清中 ADC の CL と年齢の関係（薬物動態解析対象集団）

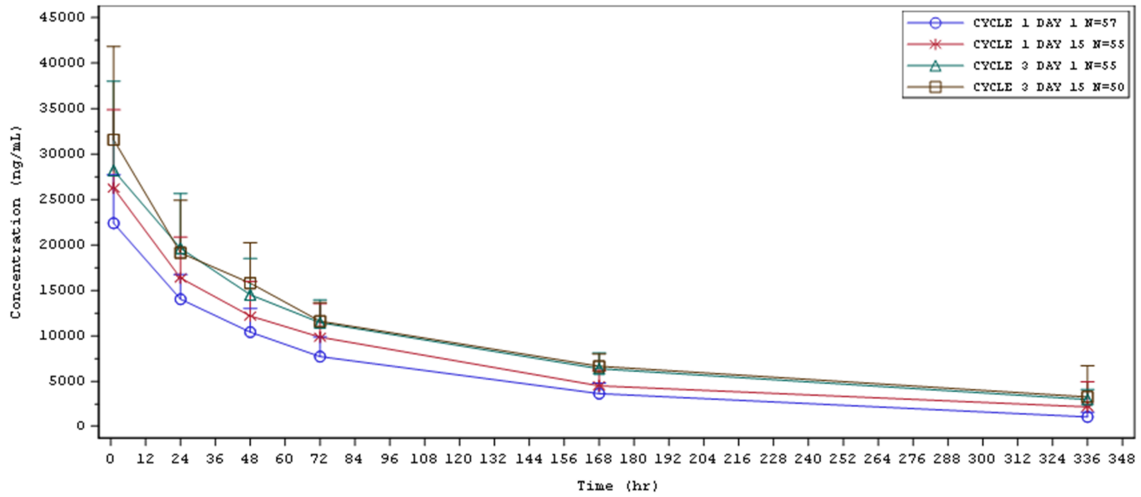



出典：C25004 試験　治験総括報告書　Figure 11.n
ADC: antibody-drug conjugate, $AUC_{inf}$: area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity.

**図 2.7.2.2-3　C25004 試験：血清中 ADC の曝露量（$AUC_{inf}$）と年齢の関係（薬物動態解析対象集団）**

### 2.7.2.2.1.2 TAb の薬物動態

小児患者に対し、サイクル 1 及び 3 に本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの血清中 TAb 濃度推移を図 2.7.2.2-4 に、TAb の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-2 に示す。本剤を静脈内投与したとき、血清中の TAb 濃度は概ね投与終了時までに $C_{max}$ に達し、その後約 4 日の $t_{1/2z}$ で減少した。




出典：C25004 試験　治験総括報告書　Figure 11.j
SD: standard deviation, TAb: total antibody
Mean+SD

**図 2.7.2.2-4　C25004 試験：本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの血清中 TAb 濃度推移（薬物動態解析対象集団）**

表 2.7.2.2-2　C25004 試験：本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの血清中 TAb の薬物動態学的パラメータ（薬物動態解析対象集団）

| | | Geometric Mean (%CV) | |
|---|---|---|---|
| Parameter (unit) | Cycle/Day | 48 mg/m$^2$ | N |
| $t_{max}$ (hr)(a) | C1D1 | 1.00 (0.530, 20.8) | 55 |
| | C1D15 | 1.00 (0.500, 334) | 40 |
| | C3D1 | 1.00 (0.00, 23.3) | 52 |
| | C3D15 | 1.00 (0.520, 1.50) | 31 |
| $C_{max}$ (µg/mL) | C1D1 | 21.9 (23.3) | 55 |
| | C1D15 | 25.4 (32.3) | 40 |
| | C3D1 | 28.1 (28.7) | 52 |
| | C3D15 | 29.9 (33.1) | 31 |
| $AUC_{15D}$ (day･µg/mL) | C1D1 | 75.1 (23.1) | 55 |
| | C1D15 | 94.0 (27.5) | 39 |
| | C3D1 | 115 (24.2) | 52 |
| | C3D15 | 123 (19.3) | 29 |
| $AUC_{inf}$ (day･µg/mL) | C1D1 | 82.8 (25.1) | 50 |
| $t_{1/2z}$ (day) | C1D1 | 4.34 (21.5) | 50 |

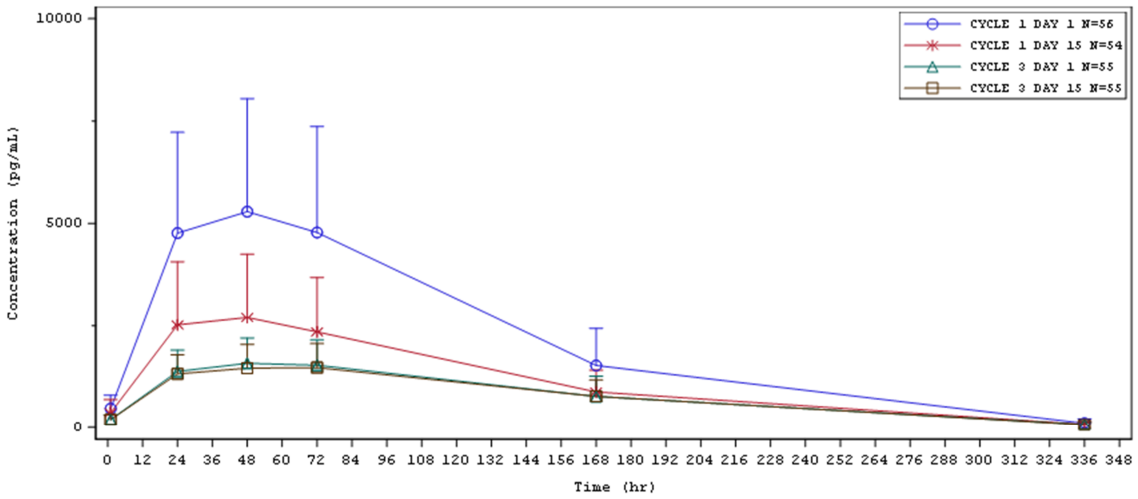
出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.5.2

$AUC_{15D}$: area under the concentration versus time curve from time 0 to 15 days postdose, $AUC_{inf}$: area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity, C: cycle; $C_{max}$: maximum observed serum concentration, CV: coefficient of variation, D: day, max: maximum value, min: minimum value, $t_{1/2z}$: terminal disposition half-life, TAb: total antibody, $t_{max}$: time to reach maximum observed serum concentration.

(a)　Median (min, max).

### 2.7.2.2.1.3 MMAE の薬物動態

小児患者に対し、サイクル 1 及び 3 に本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの血漿中 MMAE 濃度推移を図 2.7.2.2-5 に示す。本剤を静脈内投与したとき、血漿中 MMAE 濃度は投与終了後約 2 日で $C_{max}$ に到達し、その後約 2 日の $t_{1/2z}$ で減少した。




出典：C25004 試験　治験総括報告書　Figure 11.k

MMAE: monomethyl auristatin E, SD: standard deviation.

Mean+SD

図 2.7.2.2-5　C25004 試験：本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの血漿中 MMAE 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

小児患者における MMAE の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-3 に示す。本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したとき、血漿中 MMAE の蓄積はみられなかった。

表 2.7.2.2-3　C25004 試験：本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの血漿中 MMAE の薬物動態学的パラメータ（薬物動態解析対象集団）

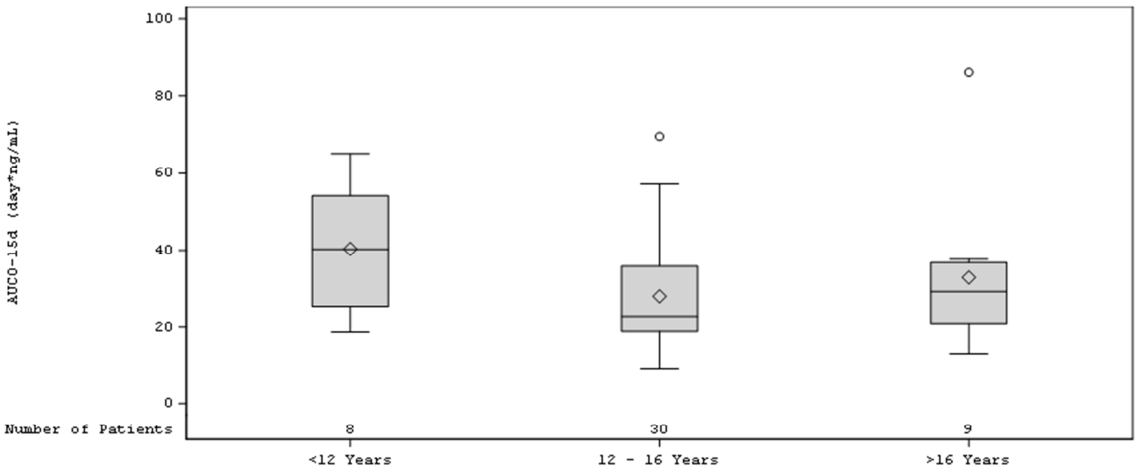
| | | Geometric Mean (%CV) | |
|---|---|---|---|
| Parameter (unit) | Cycle/Day | 48 mg/m$^2$ | N |
| $t_{max}$ (hr)(a) | C1D1 | 44.4 (19.7, 72.0) | 54 |
| | C1D15 | 42.9 (20.0, 72.0) | 37 |
| | C3D1 | 45.3 (20.3, 71.7) | 53 |
| | C3D15 | 46.0 (20.0, 71.7) | 31 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | C1D1 | 4.88 (51.0) | 54 |
| | C1D15 | 2.50 (55.9) | 37 |
| | C3D1 | 1.56 (37.6) | 53 |
| | C3D15 | 1.51 (37.0) | 31 |
| $AUC_{15D}$ (day･ng/mL) | C1D1 | 27.2 (54.1) | 47 |
| | C1D15 | 15.6 (63.9) | 31 |
| | C3D1 | 10.1 (44.3) | 48 |
| | C3D15 | 10.2 (52.3) | 20 |
| $AUC_{inf}$ (day･ng/mL) | C1D1 | 27.4 (54.0) | 42 |
| $t_{1/2z}$ (day) | C1D1 | 2.12 (17.8) | 42 |

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.5.3

$AUC_{15D}$: area under the concentration versus time curve from time 0 to 15 days postdose, $AUC_{inf}$: area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity, C: cycle, $C_{max}$: maximum observed serum concentration, CV: coefficient of variation, D: day, max: maximum value, min: minimum value, MMAE: monomethyl auristatin E, $t_{1/2z}$: terminal disposition half-life, $t_{max}$: time to reach maximum observed serum concentration.

(a)　Median (min, max).

本剤を体表面積換算の用量で投与したときの MMAE の曝露量は、ADC の場合と同様に年齢群間で同程度であった（図 2.7.2.2-6）。




出典：C25004 試験　治験総括報告書　Figure 11.o

$AUC_{15D}$: area under the concentration versus time curve from time 0 to 15 days postdose, MMAE: monomethyl auristatin E.

図 2.7.2.2-6　C25004 試験：血漿中 MMAE の曝露量（$AUC_{15D}$）と年齢の関係（薬物動態解析対象集団）

### 2.7.2.2.1.4 免疫原性

免疫原性の結果を表 2.7.2.2-4 に示す。59 例全例（100%）が治験薬投与を 1 回以上受け、ベースライン時及び投与開始後に 1 回以上の免疫原性データがあり、免疫原性の解析対象となった。ベースライン時には、1 例を除く全例が ADA 陰性であった。ベースライン時に ADA 陽性であった 1 例の抗体価は 5.00 未満であった。

全体として、59 例中 55 例（93%）が投与開始後のすべての時点で ADA 陰性（陽性の確定なし）であり、残りの 4 例（7%）はいずれも一時的 ADA 陽性であり、抗体価は低かった（25 以下）。これら 4 例中 3 例はベースライン時に ADA 陰性であり、本剤投与後に ADA が発現した。ベースライン時に ADA 陽性であった 1 例（ベースライン時の抗体価は 5.00 未満）では、投与開始後も ADA 陽性であったが、抗体価は上昇しておらず、本剤の投与に起因する ADA ではないことが示唆された。持続的 ADA 陽性の患者はいなかった。59 例中 2 例（3%）が Nab 陽性であった。

本試験において評価した日本人小児患者において免疫原性は認められなかった。

表 2.7.2.2-4　C25004 試験：ADA 及び Nab 発現率（免疫原性解析対象集団）

| | Phase 1<br>N=8 | Phase 2<br>N=51 | Phase 1+Phase 2<br>N=59 |
|---|---|---|---|
| | | N (%) | |
| Overall | | | |
| Patients with at least 1 baseline and postbaseline immunogenicity assessment | 8 (100) | 51 (100) | 59 (100) |
| Baseline Negative | 7 (88) | 51 (100) | 58 (98) |
| ADA Negative (a) | 7 (88) | 48 (94) | 55 (93) |
| ADA Positive (b) | 0 | 3 (6) | 3 (5) |
| Transient Positive (c) | 0 | 3 (6) | 3 (5) |
| Persistently Positive (d) | 0 | 0 | 0 |
| Nab Negative (e) | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| Nab Positive (f) | 0 | 2 (4) | 2 (3) |
| ADA Titer (g) | | | |
| Low (≤25) | 0 | 3 (6) | 3 (5) |
| High (>25) | 0 | 0 | 0 |
| Baseline Positive | 1 (13) | 0 | 1 (2) |
| ADA Negative (a) | 0 | 0 | 0 |
| ADA Positive (b) | 1 (13) | 0 | 1 (2) |
| Transient Positive (c) | 1 (13) | 0 | 1 (2) |
| Persistently Positive (d) | 0 | 0 | 0 |
| Nab Negative (e) | 1 (13) | 0 | 1 (2) |
| Nab Positive (f) | 0 | 0 | 0 |
| ADA Titer (g) | | | |
| Low (≤25) | 1 (13) | 0 | 1 (2) |
| High (>25) | 0 | 0 | 0 |
| Baseline Combined | 8 (100) | 51 (100) | 59 (100) |
| ADA Negative (a) | 7 (88) | 48 (94) | 55 (93) |
| ADA Positive (b) | 1 (13) | 3 (6) | 4 (7) |
| Transient Positive (c) | 1 (13) | 3 (6) | 4 (7) |
| Persistently Positive (d) | 0 | 0 | 0 |
| Nab Negative (e) | 1 (13) | 1 (2) | 2 (3) |
| Nab Positive (f) | 0 | 2 (4) | 2 (3) |
| ADA Titer (g) | | | |
| Low (≤25) | 1 (13) | 3 (6) | 4 (7) |
| High (>25) | 0 | 0 | 0 |

表 2.7.2.2-4　C25004 試験：ADA 及び Nab 発現率（免疫原性解析対象集団）（続き）

| | Phase 1<br>N=8 | Phase 2<br>N=51 | Phase 1+Phase 2<br>N=59 |
|---|---|---|---|
| Baseline | | | |
| Patients assessed | 8 (100) | 51 (100) | 59 (100) |
| ADA Positive (hr) | 1 (13) | 0 | 1 (2) |
| Neutralizing status | | | |
| Positive | 0 | 0 | 0 |
| Negative | 1 (13) | 0 | 1 (2) |
| ADA Negative | 7 (88) | 51 (100) | 58 (98) |
| Cycle 2 Day 1 | | | |
| Patients assessed | 7 (100) | 50 (100) | 57 (100) |
| ADA Positive (hr) | 0 | 2 (4) | 2 (4) |
| Neutralizing status | | | |
| Positive | 0 | 2 (4) | 2 (4) |
| Negative | 0 | 0 | 0 |
| ADA Negative | 7 (100) | 48 (96) | 55 (96) |
| Cycle 4 Day 1 | | | |
| Patients assessed | 8 (100) | 50 (100) | 58 (100) |
| ADA Positive (hr) | 0 | 0 | 0 |
| Neutralizing status | | | |
| Positive | 0 | 0 | 0 |
| Negative | 0 | 0 | 0 |
| ADA Negative | 8 (100) | 50 (100) | 58 (100) |
| Cycle 6 Day 1 | | | |
| Patients assessed | 8 (100) | 49 (100) | 57 (100) |
| ADA Positive (hr) | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| Neutralizing status | | | |
| Positive | 0 | 0 | 0 |
| Negative | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| ADA Negative | 8 (100) | 48 (98) | 56 (98) |
| EOT | | | |
| Patients assessed | 7 (100) | 51 (100) | 58 (100) |
| ADA Positive (hr) | 1 (14) | 0 | 1 (2) |
| Neutralizing status | | | |
| Positive | 0 | 0 | 0 |
| Negative | 1 (14) | 0 | 1 (2) |
| ADA Negative | 6 (86) | 51 (100) | 57 (98) |

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 11.x.

ADA: antidrug antibodies (formerly described as antitherapeutic antibodies), EOT: end of treatment, Nab: neutralizing antidrug antibodies (formerly described as neutralizing antitherapeutic antibodies).

Baseline was defined as the value collected at the time closest to, but before, the start of study drug administration.

Percentages were based on the number of patients calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase who were assessed overall and at each visit.

The immunogenicity population included patients who received at least 1 dose of study drug and had the baseline sample and at least 1 postbaseline sample assessment.

(a) Negative: defined as ADA response negative (not confirmed positive) at all postbaseline time points.

(b) Positive: defined as confirmed ADA positive response at any postbaseline time point.

(c) Transient positive: defined as 1 or 2 postbaseline confirmed ADA positive responses.

(d) Persistently positive: defined as more than 2 postbaseline confirmed ADA positive responses.

(e) Patient with Nab negative at any postbaseline time point was counted.

(f) Patient with Nab positive at any postbaseline time point was counted.

(g) Patient was categorized based on the maximum titer among all postbaseline confirmed positive time points.

(h) Positive: defined as confirmed ADA positive response.

### 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.2.3.1 小児における母集団薬物動態解析

：添付資料番号 5.3.3.5-1（参考）

小児を対象とした母集団薬物動態解析を行い ADC 及び MMAE の濃度－時間データを説明した。母集団薬物動態解析対象として、本剤 48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回（C25004 試験、N=59）及び本剤 1.4 mg/kg を 3 週間に 1 回又は 1.8 mg/kg を 3 週間に 1 回（C25002 試験、N=36）投与した小児患者計 95 例から得たデータを用いた。

この母集団薬物動態解析データセットには 95 例の患者より収集した 9,479 点のデータが含まれ、うち 6,871 点は C25004 試験、2,608 点は C25002 試験のデータであった。投与記録は 978 点、濃度記録は 8,501 点であった。濃度記録の内訳は、2,899 点が ADC 濃度、2,748 点が MMAE 濃度、2,854 点が TAb 濃度（解析対象外）であった。ADC 濃度が定量下限未満（BLQ）であった 21 点（0.7%）及び MMAE 濃度が BLQ であった 76 点（2.9%）を解析対象から除外した。

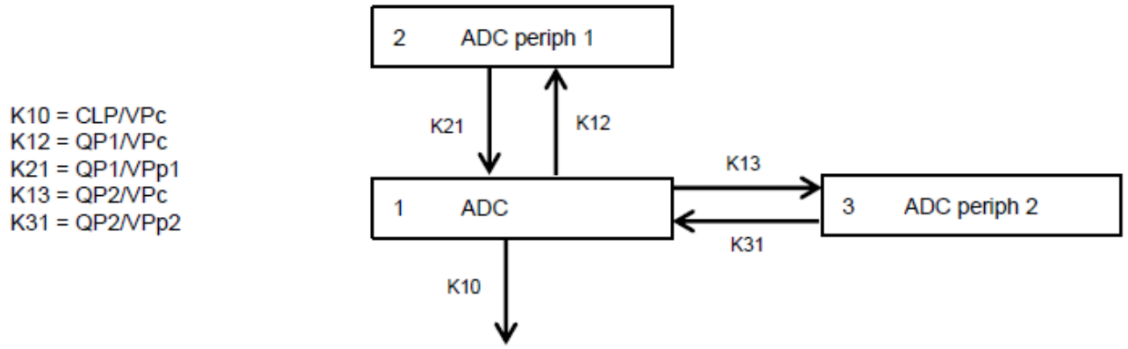
試験ごとに評価した連続共変量及びカテゴリー共変量の要約は母集団薬物動態解析報告書に示した（母集団薬物動態解析報告書　表 3 及び表 4）。

##### 2.7.2.3.1.1 ADC

血清中 ADC の母集団薬物動態構造モデルを図 2.7.2.3-1 に示す。ADC の薬物動態を、0 次吸収及び 1 次消失を含む線形 3 コンパートメントモデルを用いて記述した。

モデル構築過程において、中央コンパートメントの分布容積（V1）に対する IIV を組み込んだとき、CL と V1 の ETA の値の間に高い相関が認められた。このため、V1 に対しては ETA を組み込まなかった。CL、コンパートメント間クリアランス 1（QP2）、末梢コンパートメント 2 の分布容積（V3）について、Omega ブロックに ETA を組み込んだところ、最良のモデル適合が得られた。いずれのパラメータについてもシュリンケージは低く、すべてのパラメータについて共変量効果が検討できたことが示唆された。両対数残差モデルを採用した。

共変量の選択には変数増加法／変数減少法を用いた。CL に対する体表面積は選択基準（目的関数が≥7.9 ポイント減少）を満たさなかったが、本剤に関連するモデル構築の経験を考慮してモデルに組み込んだままとした。共変量選択プロセスに基づき、アルブミン、リンパ腫体積、化学療法、CL に対する体表面積、V3 に対する体表面積及び QP2 に対する非 HL を最終モデルの共変量として組み込んだ。




出典：母集団薬物動態解析報告書　Figure 4

ADC: antibody-drug conjugate, CLP: ADC clearance, periph: peripheral, QP1: ADC inter-compartmental clearance from central to 1st peripheral compartment, QP2: ADC inter-compartmental clearance from central to 2nd peripheral compartment, VPc: volume of ADC central compartment, VPp1: volume of ADC 1st peripheral compartment, VPp2: volume of ADC 2nd peripheral compartment.

図 2.7.2.3-1　血清中 ADC の母集団薬物動態構造モデル

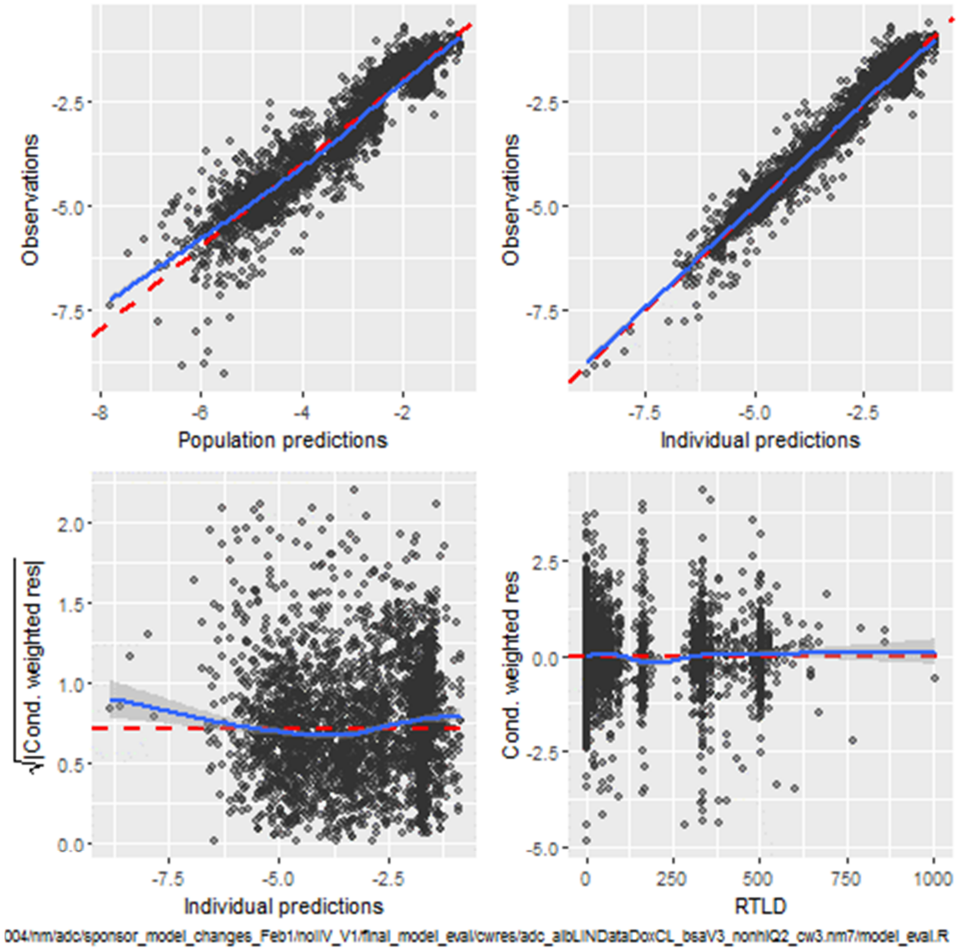
表 2.7.2.3-1　血清中 ADC の母集団薬物動態学的パラメータ（最終モデル）

| Parameter | Population Mean (%SE) | %CV IIV (%shrinkage) |
|---|---|---|
| Clearance (L/hr) | 0.0208 (16.3) | 48.4 (7.2) |
| Central Volume (V1) (L) | 2.54 (0.7) | - |
| Inter-compartmental clearance 1 (QP2) (L/hr) | 0.0192 (14.2) | 65.0 (13.4) |
| Peripheral Volume 1 (V2) (L) | 97.1 (18.9) | - |
| Inter-compartmental clearance 2 (QP3) (L/hr) | 0.0865 (7.3) | - |
| Peripheral Volume 2 (V3) (L) | 3.39 (15.8) | 60.3 (12.9) |
| BSA effect on CL | 1.38 (23.2) | - |
| Albumin effect on CL | -0.776 (12.3) | - |
| Tumor linear diameter size effect on CL | 0.12 (17.3) | - |
| Effect of non-HL Tumor Type on QP2 | 0.509 (32.2) | - |
| BSA effect on V3 | 1.96 (20.8) | - |
| ADA positivity effect on CL | 2.6 (6.4) | - |
| Concurrent chemotherapy treatment on CL | 2.12 (18.7) | - |
| Residual Variability | 32.1%CV (0.7) | - |

出典：母集団薬物動態解析報告書　Table 10

ADA: antidrug antibodies, ADC: antibody-drug conjugate, BSA: body surface area, CL: clearance, CV: coefficient of variation, HL: Hodgkin lymphoma, IIV: inter-individual variability, SE: standard error.

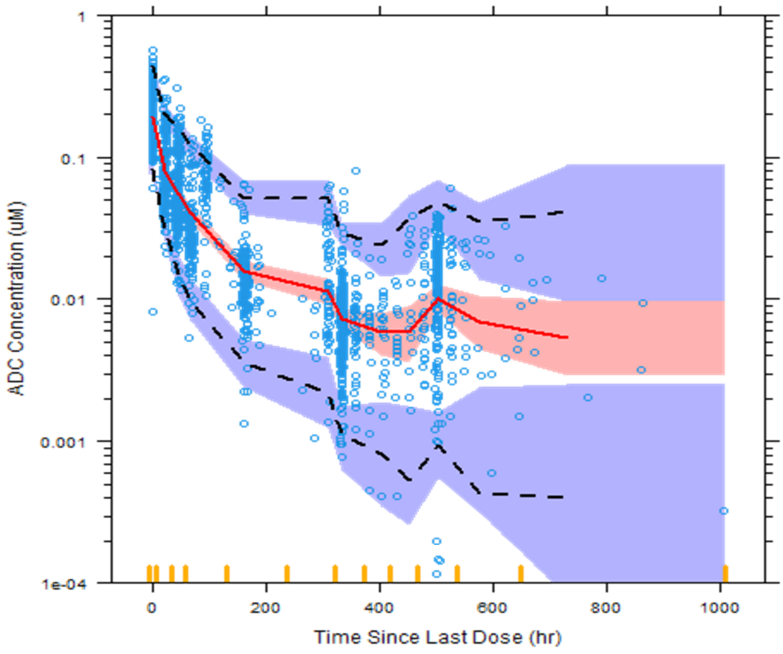
図 2.7.2.3-2 に示す ADC モデルの診断プロットから、モデルは許容可能であることが示唆された。上段の図は母集団の予測値及び個々の予測値と観察値との関係を示しており、強い相関が認められたことから、このモデルにより濃度の実測値を適切に予測できることが示唆された。下段の図で赤の破線と青の実線が重複していることから、残差変動が許容可能であり（左下図）、モデルの適合度が観察時間を通じて許容範囲内にある（右下図）ことが示唆された。




出典：母集団薬物動態解析報告書 Figure 10
ADC: antibody-drug conjugate, Cond. weighted res: conditioned weighted residuals, RTLD: relative time after last dose.
The red dashed line is the linear fit through the data and the blue solid line is a loess fitted line through the data. In the lower right plot, the red dashed line is at 0.

図 2.7.2.3-2 ADC モデルの診断プロット（最終モデル）

最終的な ADC 母集団薬物動態モデルを VPC により評価した。すべてのデータの VPC プロットを図 2.7.2.3-3 に、試験別の VPC プロットを図 2.7.2.3-4 に示す。実線及び破線で示したモデル予測は、データの傾向を適切に表していると思われた。全体として、VPC によりモデルがデータセットの ADC 濃度を適切に記述することが示された。

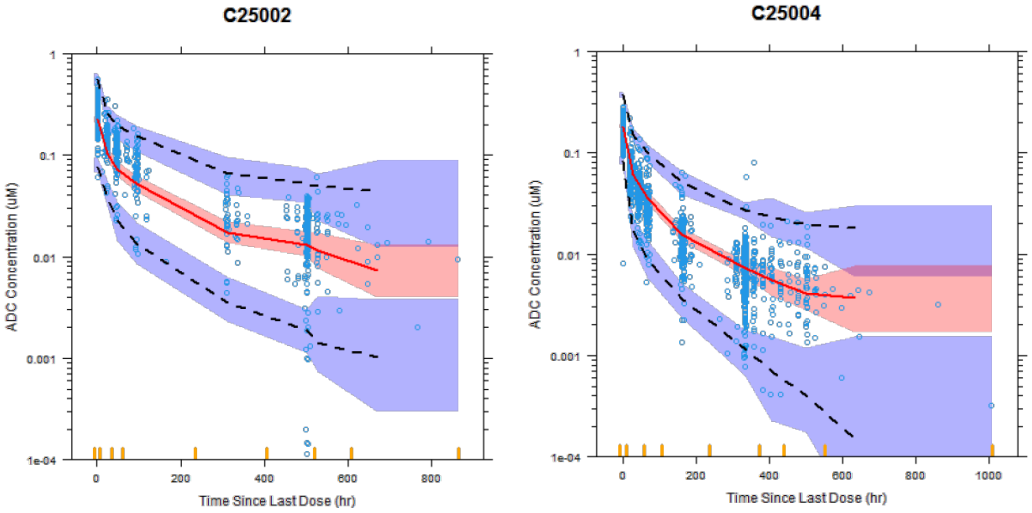



出典：母集団薬物動態解析報告書　Figure 15

ADC: antibody-drug conjugate, CI: confidence interval, VPC:visual predictive check.

The light blue circles are the observed concentrations, the black dashed lines show the model predicted 90% intervals, and the red solid line shows the median predicted values. The blue shaded area around the black dashed lines is the 90% CI around the 90% prediction interval. The pink shaded area is the 90% CI around the median prediction. The short vertical lines on the x-axis show the edges of the binned concentrations used to calculate the other values.

図 2.7.2.3-3　全データに対する血清中 ADC の VPC プロット（最終モデル）




出典：母集団薬物動態解析報告書　Figure 16 及び Figure 17

ADC: antibody-drug conjugate, CI: confidence interval, VPC:visual predictive check.

The light blue circles are the observed concentration, the black dashed lines show the model predicted 90% intervals, and the red solid line shows the median predicted values. The blue shaded area around the black dashed lines is the 90% CI around the 90% prediction interval. The pink shaded area is the 90% CI around the median prediction. The short vertical lines on the x-axis show the edges of the binned concentrations used to calculate the other values.

図 2.7.2.3-4　試験ごとの血清中 ADC の VPC プロット（最終モデル）

共変量効果についてグラフを用いた探索的検討を行った。これらのプロットから、ADC の CL が体表面積の増加に伴い増加すること、アルブミン濃度の上昇に伴い減少すること、並びにリンパ腫体積の増加に伴い増加すること、本剤と AVD の併用投与を受けている患者では CL が約 2 倍高いこと、非 HL 患者では QP2 が HL 患者の約半分であること、また、V3 は体表面積の増加に伴い増加することが示された。

ADC の最終薬物動態モデルを用いて、データセットのすべての患者を対象として、本剤投与開始後 5 サイクルまでの ADC 濃度をシミュレーションした。150 回の反復シミュレーションの結果得られた薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.3-2 に示す。48 mg/m$^2$ を 2 週間に 1 回投与したとき、ADC の AUC が 16%増加したことから、ADC の曝露量は本剤を 3～5 サイクル投与した後に定常状態に達することが示唆された。

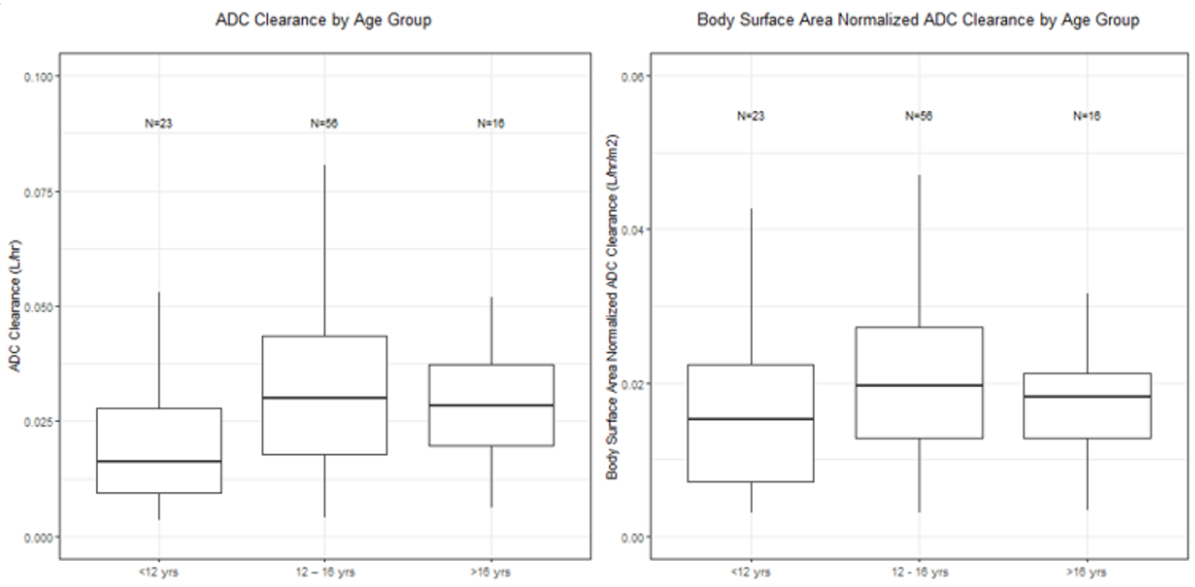
**表 2.7.2.3-2　血清中 ADC の薬物動態学的パラメータ（モデル推定値）（C25004 試験）**

| Parameter (unit) | Cycle | Median | Mean | Geometric Mean | Lowest 5th Percentile | Highest 95th Percentile | SD | %CV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_{14D}$ (µg·day/mL) | 1 | 51.7 | 55.1 | 51.4 | 31.7 | 82.5 | 20.9 | 37.9 |
| | 5 | 60.5 | 64.0 | 59.7 | 36.9 | 95.0 | 24.2 | 37.8 |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 1 | 25.3 | 26.6 | 24.0 | 10.6 | 47.2 | 11.3 | 42.5 |
| | 5 | 26.0 | 27.5 | 24.9 | 11.2 | 48.6 | 11.7 | 42.5 |
| $C_{min}$ (µg/mL) | 1 | 0.4 | 0.5 | 0.4 | 0.1 | 1.2 | 0.4 | 80.0 |
| | 5 | 0.8 | 0.9 | 0.7 | 0.2 | 2.2 | 0.7 | 77.8 |

出典：母集団薬物動態解析報告書　Table 13、Table 15 及び Table 17

ADC: antibody-drug conjugate, $AUC_{14D}$: area under the concentration versus time curve from time 0 to 14 days postdose, $C_{max}$: maximum concentration, $C_{min}$: minimum concentration, CV: coefficient of variation, SD: standard deviation.

C25004 試験及び C25002 試験の小児患者における ADC の CL 及び体表面積で正規化した CL の分布を図 2.7.2.3-5 に示す。各患者の CL のベースライン値を用いた場合、CL を体表面積により正規化すると年齢群間で同程度の値となった。




出典：母集団薬物動態解析報告書　Figure 59 及び Figure 60

ADC: antibody-drug conjugate, CL: clearance.

**図 2.7.2.3-5　小児患者における血清中 ADC の CL と年齢の関係**

ADC の CL 及び AUC に対し年齢、体格、リンパ腫体積及びアルブミンが及ぼす影響を検討するため、化学療法（AVD）併用患者及び化学療法非併用患者でそれぞれ 500 回の反復シミュレーションを行い、フォレストプロットを作成した。

化学療法併用例及び非併用例における ADC の CL に対する共変量効果をそれぞれ図 2.7.2.3-6 及び図 2.7.2.3-7 に、ADC の AUC に対する共変量効果をそれぞれ図 2.7.2.3-8 及び図 2.7.2.3-9 に示す。化学療法の併用により、ADC の CL はすべての共変量について高値となった。年齢及び体重は最終モデルで共変量として選択されなかったため、CL の範囲は同様であった。ADC の CL 及び AUC に最も大きな影響を及ぼしたのは、リンパ腫体積、アルブミン及び体表面積であった。