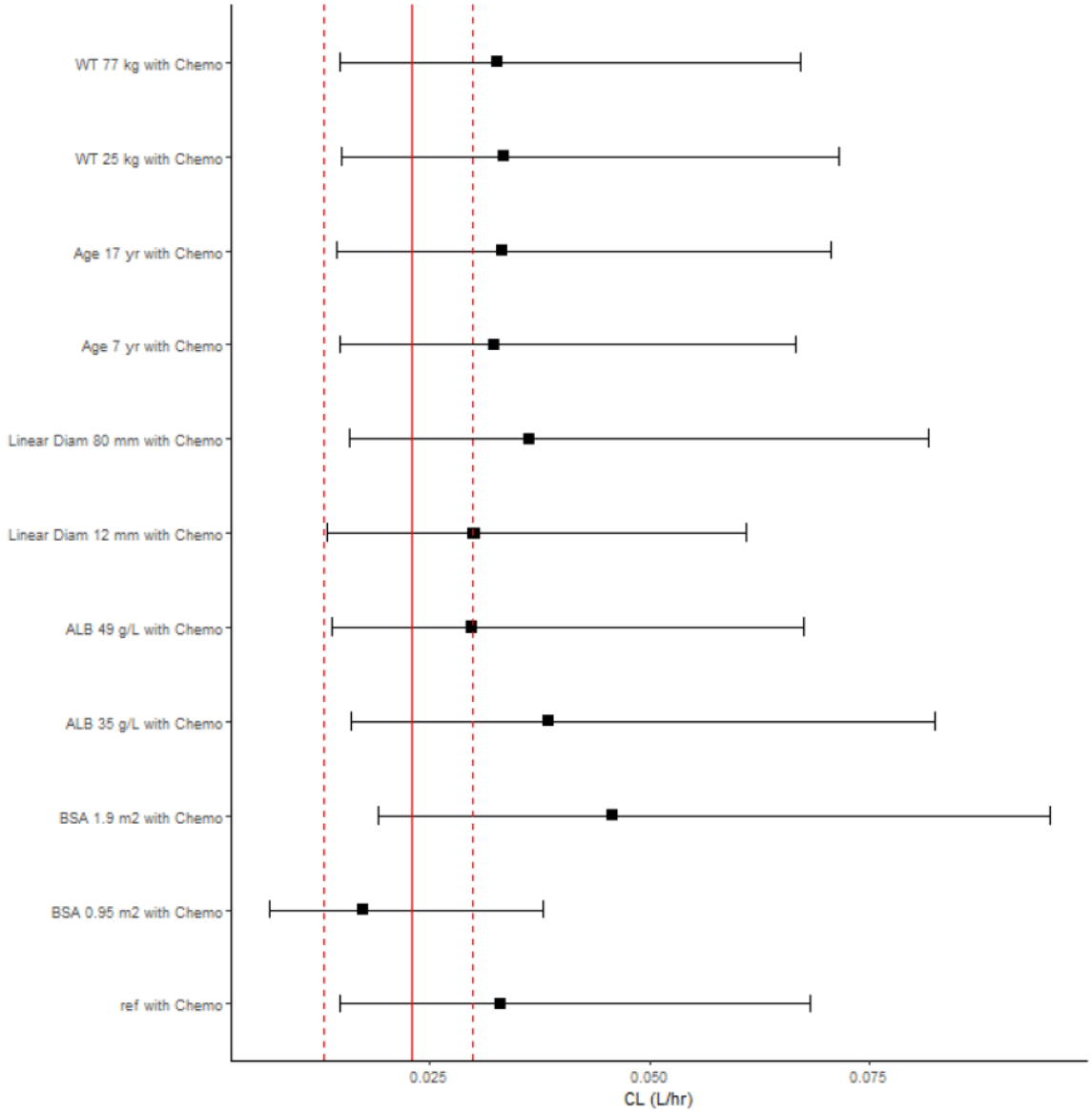
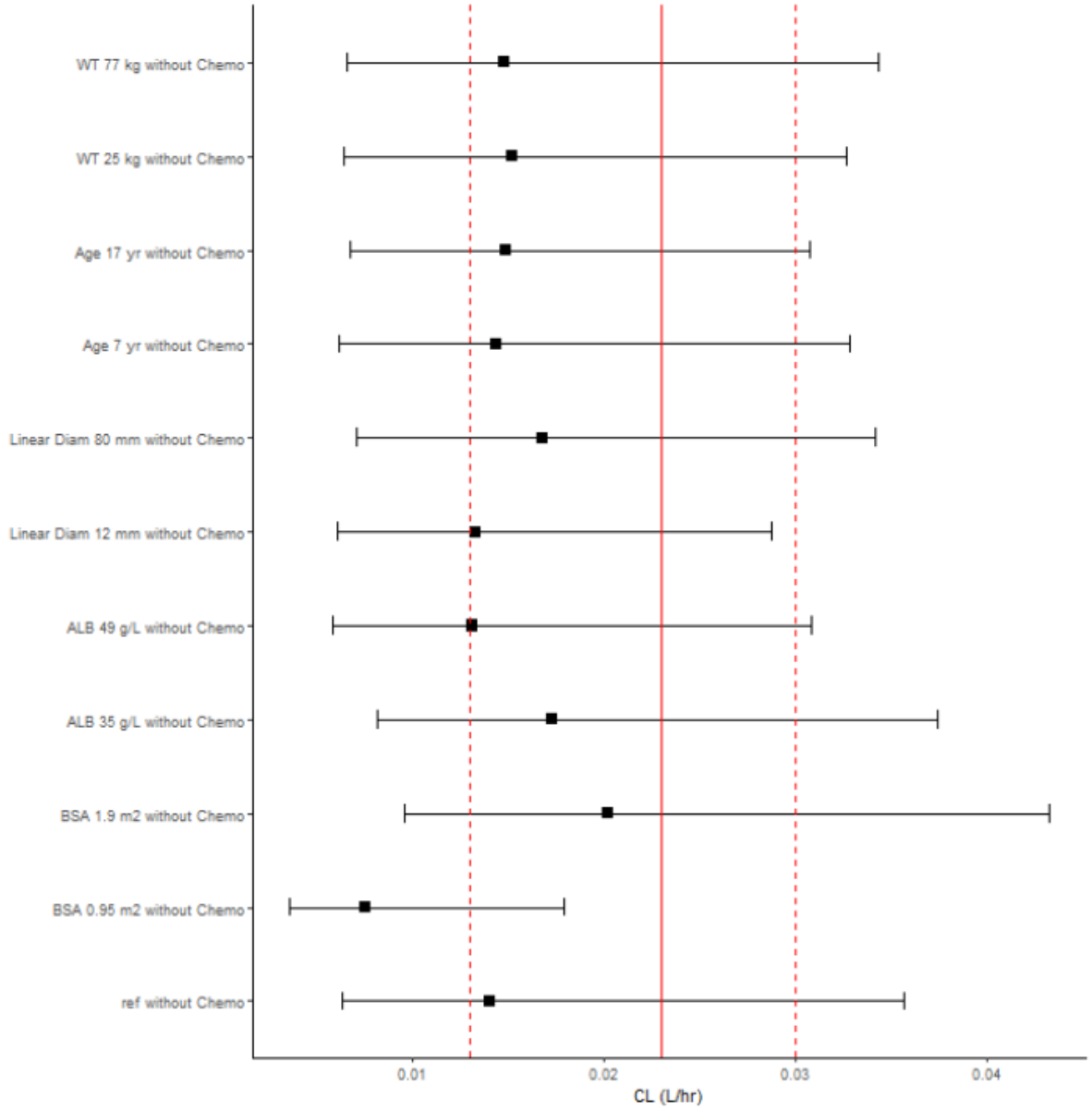


出典：母集団薬物動態解析報告書 Figure 66

ADC: antibody-drug conjugate, ALB: albumin, BSA: body surface area, Chemo: chemotherapy, CL: clearance, Diam: diameter, ref: reference, WT: weight.

The horizontal black lines and box display the 5th, 95th quantiles, and the median, respectively, of ADC CL values for the median, 5th, and 95th quantiles of various continuous covariate values. In this plot, the vertical red dashed lines are the 5th and 95th bootstrap confidence intervals of ADC CL. The solid red vertical line is the median of the bootstrap CL estimates. The reference patient is a virtual patient with median covariate values.

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

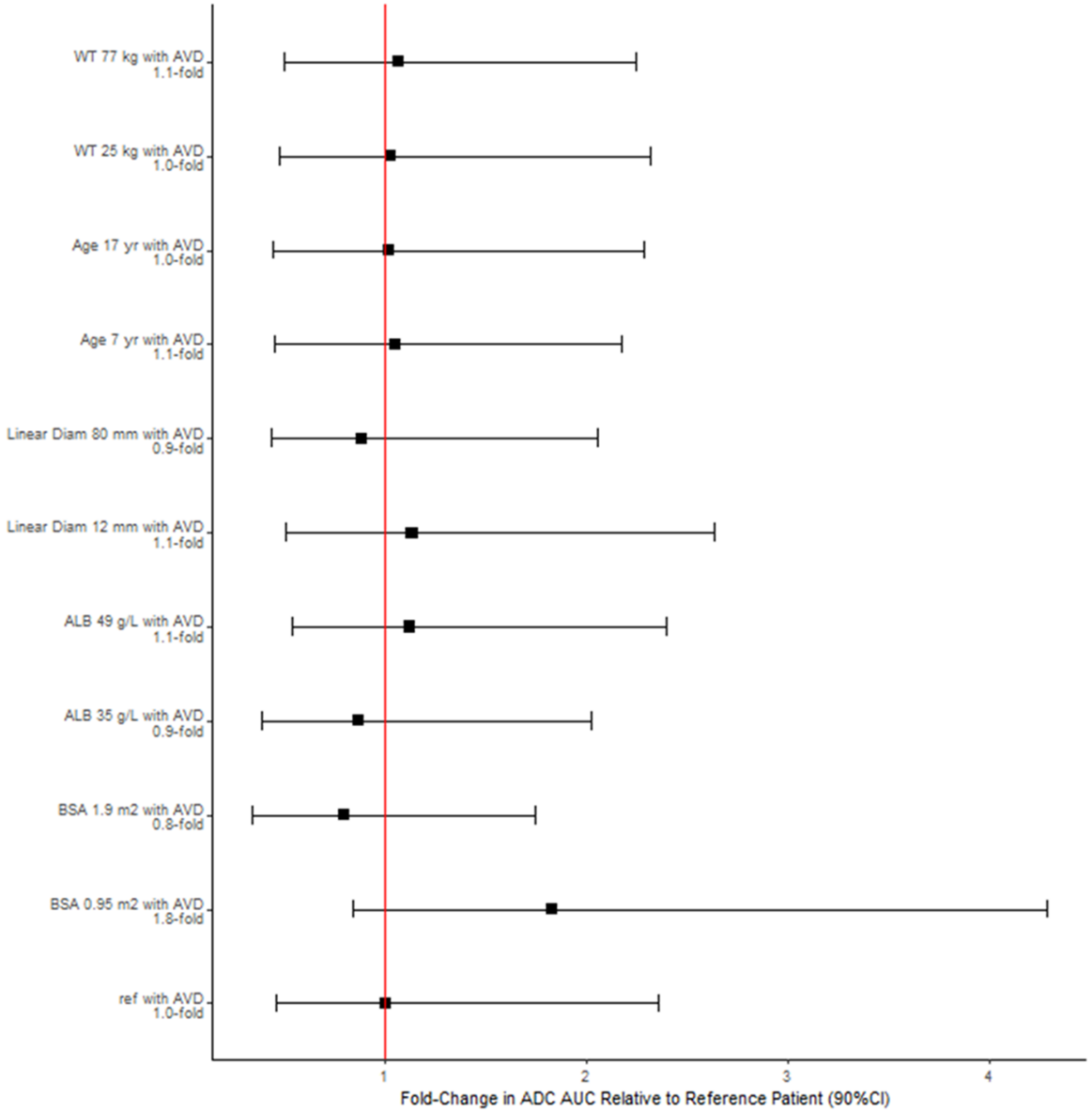


出典：母集団薬物動態解析報告書 Figure 67

ADC: antibody-drug conjugate, ALB: albumin, BSA: body surface area, Chemo: chemotherapy, CL: clearance, Diam: diameter, ref: reference, WT: weight.

The horizontal black lines and box display the 5th, 95th quantiles, and the median, respectively, of ADC CL values for the median, 5th, and 95th quantiles of various continuous covariate values. In this plot, the vertical red dashed lines are the 5th and 95th bootstrap confidence intervals of ADC CL. The solid red vertical line is the median of the bootstrap CL estimates. The reference patient is a virtual patient with median covariate values.

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

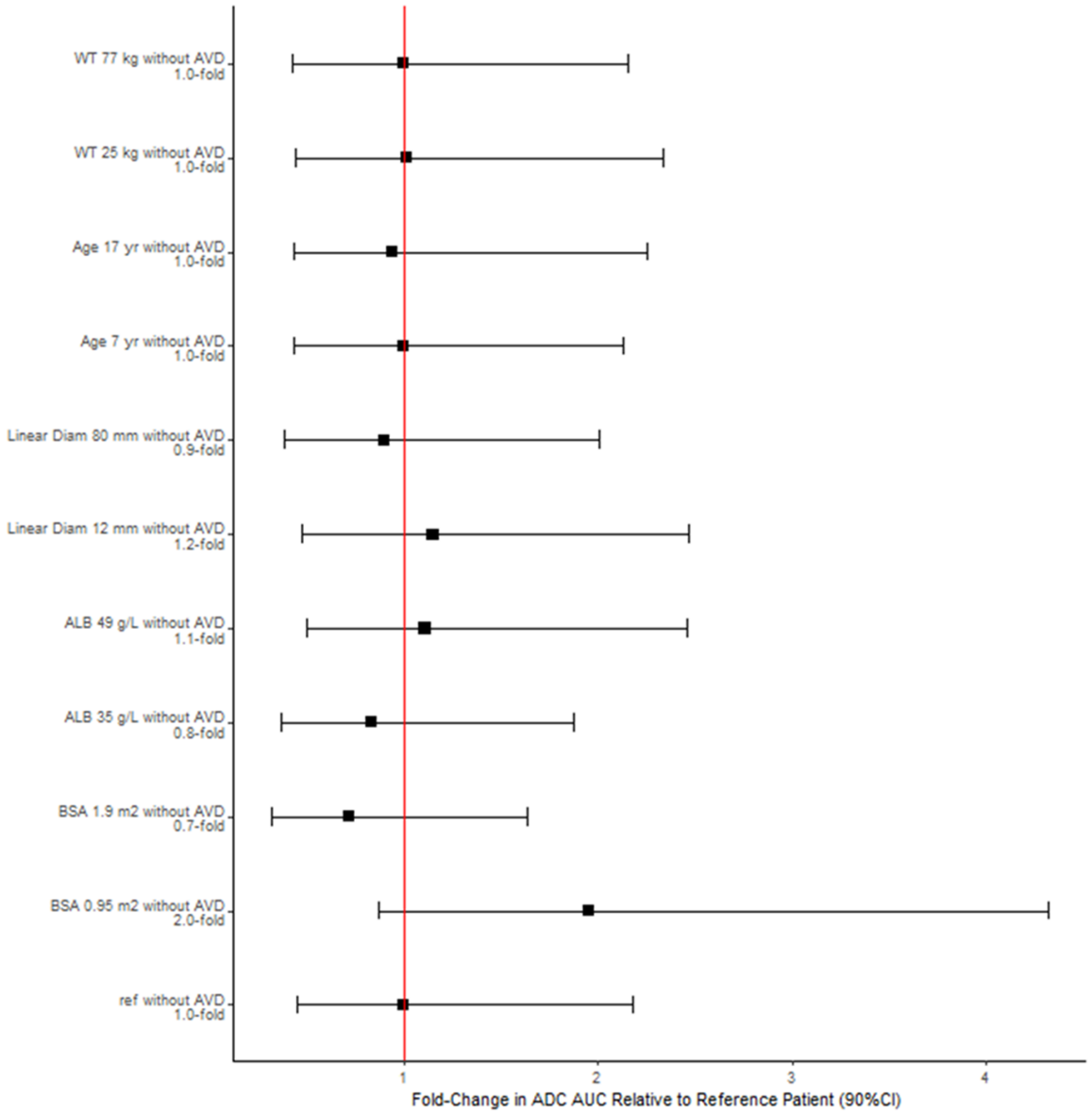


出典：母集団薬物動態解析報告書 Figure 68

ADC: antibody-drug conjugate, ALB: albumin, AUC: area under the concentration versus time curve, AVD: Adriamycin (doxorubicin), vinblastine, dacarbazine, BSA: body surface area, CI: confidence interval, Diam: diameter, ref: reference, WT: weight.

The horizontal black lines and box display the fold change in the 5th, 95th quantiles, and the median, respectively, of ADC AUC values for the median, 5th, and 95th quantiles of various continuous covariate values. The fold increase was calculated by dividing the 5th, 95th quantiles, and the median AUC values for each covariate by the median AUC of the reference patient. The vertical red line shows the reference patient which is equal to 1. The reference patient is a virtual patient with median covariate values.

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



出典：母集団薬物動態解析報告書　Figure 69
ADC: antibody-drug conjugate, ALB: albumin, AUC: area under the concentration versus time curve, AVD: Adriamycin (doxorubicin), vinblastine, dacarbazine, BSA: body surface area, CI: confidence interval, Diam: diameter, ref: reference, WT: weight.
The horizontal black lines and box display the fold change in the 5th, 95th quantiles, and the median, respectively, of ADC AUC values for the median, 5th, and 95th quantiles of various continuous covariate values. The fold increase was calculated by dividing the 5th, 95th quantiles, and the median AUC values for each covariate by the median AUC of the reference patient. The vertical red line shows the reference patient which is equal to 1. The reference patient is a virtual patient with median covariate values.

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

2.7.2.3.1.2 MMAE

ADC モデルの最終化後、ADC モデルから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。MMAE モデルの概略を図 2.7.2.3-10 に示す。MMAE の薬物動態は一次消失過程と、MMAE 生成過程として ADC からの直接生成、及び仮想の標的部位への ADC の結合を介した MMAE 生成を伴う 2 コンパートメントモデルで表された。このモデルには、MMAE の ADC からの直接生成及び ADC

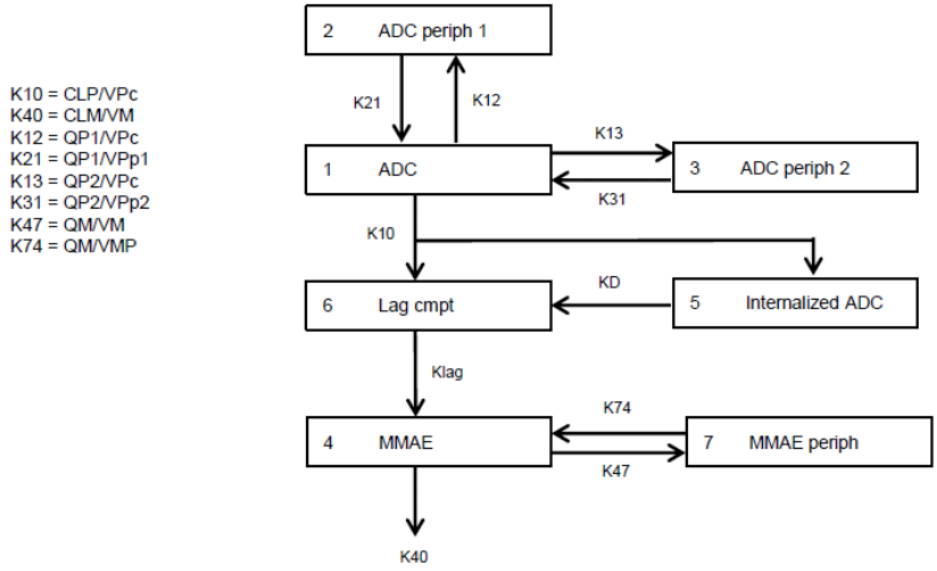
の標的部位との結合を介した MMAE 生成の遅延を説明するためのラグコンパートメントを組み込んだ。ADC から直接生成された MMAE の割合は、ADC 投与後の時間経過とともに低下した。

モデル構築過程において、CL、V1 及び ADC から MMAE への変換率に対する IIV を組み込むことにより、目的関数値に基づくモデル適合は最良となることが確認された。全パラメータのシュリンケージは 20%を下回ったため、IIV の変動係数は高かったが、これらの IIV はモデルに組み入れることとした。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 に対するクレアチニン濃度は選択基準（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。モデルの共変量として、アルブミン、ADA 陽性、CL に対する体表面積及びクレアチニン濃度、V1 に対する非 HL 腫瘍タイプ及び体表面積、並びに ADC から MMAE への変換率に対する非 HL 腫瘍タイプを組み込んだ。

上記の共変量をモデルに追加した後、パラメータに IIV を追加することにより、更なるモデル構築を行った。結合速度定数（Kd）に対する ETA を追加すると、目的関数が 682 ポイントと大幅に減少したため、この項のみをモデルに追加した。共変量プロットを用いて Kd ETA を視覚的に評価した結果、アルブミンと Kd の間に一定の傾向がみられたことから、この効果をモデルに追加したところ、更に目的関数が 113 ポイント減少した。このモデルを最終モデルとした。

最終 MMAE モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-3 に示した。パラメータ精度を示す%SE は 27.5%以下であった。IIV パラメータ値の変動係数は 50.6%～147%であったが、シュリンケージは 4.2%～18.8%の範囲であった。残差変動は 37.5%であった。



出典：母集団薬物動態解析報告書　Figure 5

ADC: antibody-drug conjugate, CLM: apparent MMAE clearance, CLP: ADC clearance, cmpt: compartment, KD, binding rate constant, MMAE: monomethyl auristatin E, periph: peripheral, QM: apparent MMAE inter-compartmental clearance, 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, VM: apparent volume of MMAE central compartment, VMP: apparent volume of MMAE peripheral compartment.

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

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）

Parameter	Population Mean (%SE)	%CV IIV (%shrinkage)
Clearance (L/hr)	0.794 (2.0)	50.6 (9.1)
Central Volume (V1) (L)	20.1 (0.7)	79.9 (4.2)
Binding Rate Constant (Kd) (1/hr)	0.0186(a) (0.4)	147 (7.8)
Fraction Metabolized	1 FIX	-
ADC to MMAE Conversion Rate (ALFM) (1/hr)	0.00462(b) (0.7)	88.8 (18.8)
Lag Compartment Rate Constant (Klag) (1/hr) (Q64)	60.8 (1.3)	-
Inter-compartmental clearance 1 (QP2) (L/hr)	0.643 (1.2)	-
Peripheral Volume (V2) (L)	2.74 (0.7)	-
Creatinine Concentration on CL	-0.0952 (9.3)	-
Albumin Concentration on CL	-0.0805 (27.5)	-
Body Surface Area on CL	0.964 (8.4)	-
Anti-drug Antibodies Positive Status on CL	0.696 (5.3)	-
Non-Hodgkin’s Lymphoma Tumor Type on V1	0.296 (15.1)	-
Body Surface Area on V1	0.546 (9.7)	-
Non-Hodgkin’s Lymphoma Tumor Type on ALFM	0.884 (17.7)	-
Albumin Concentration on Kd	-4.11 (3.3)	-
Residual Variability	37.5% (1.2)	-

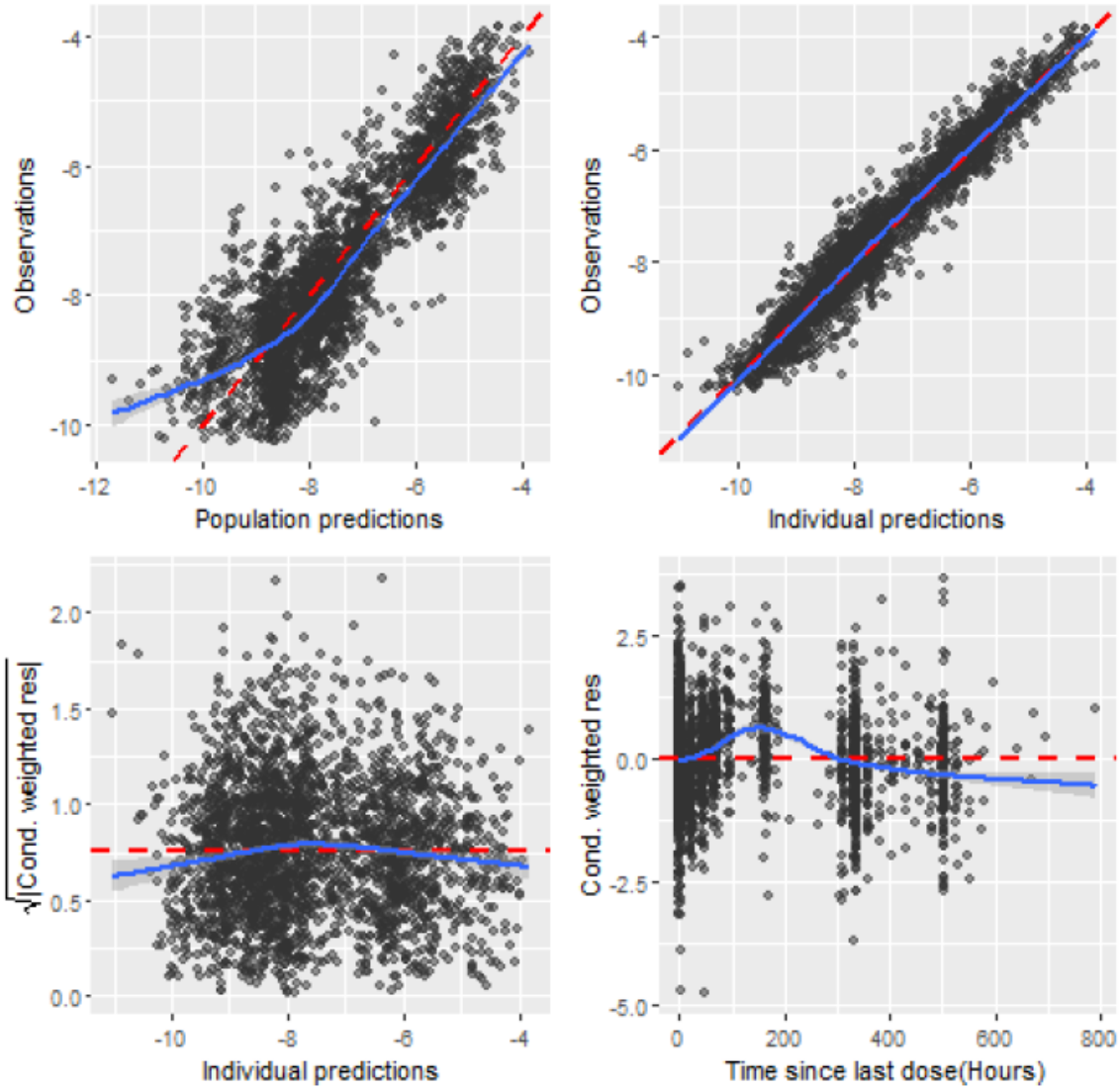
出典：母集団薬物動態解析報告書正誤表　Table 4

ADC: antibody-drug conjugate, ALFM: rate constant to describe the decline in direct conversion of ADC to MMAE following time after dose, CL: clearance, CV: coefficient of variation, IIV: inter-individual variability, MMAE: monomethyl auristatin E, SE: standard error, V1: central volume

(a)　In the NONMEM control stream, the Kd parameter was divided by 10000. As a result, the value in the MMAE_iivKd_albKd.smr was 10000-fold greater than the actual value. The value in the above table is the actual value for Kd.

(b)　In the NONMEM control stream, the ALFM parameter was divided by 1000. As a result, the value in the MMAE_iivKd_albKd.smr was 1000-fold greater than the actual value. The value in the above table is the actual value for ALFM.

全体として、図 2.7.2.3-11 に示す最終 MMAE 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間に強い相関があることを示しており、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。下段左の図で赤の破線と青の実線が重複しているため、残差変動は許容可能であることが示唆された。右下図では、投与約 175 時間後に Loess 近似曲線（青線）の上昇がみられたが、条件付き重み付き残差はほとんどが 2.5 から-2.5 の狭い範囲内にあった。

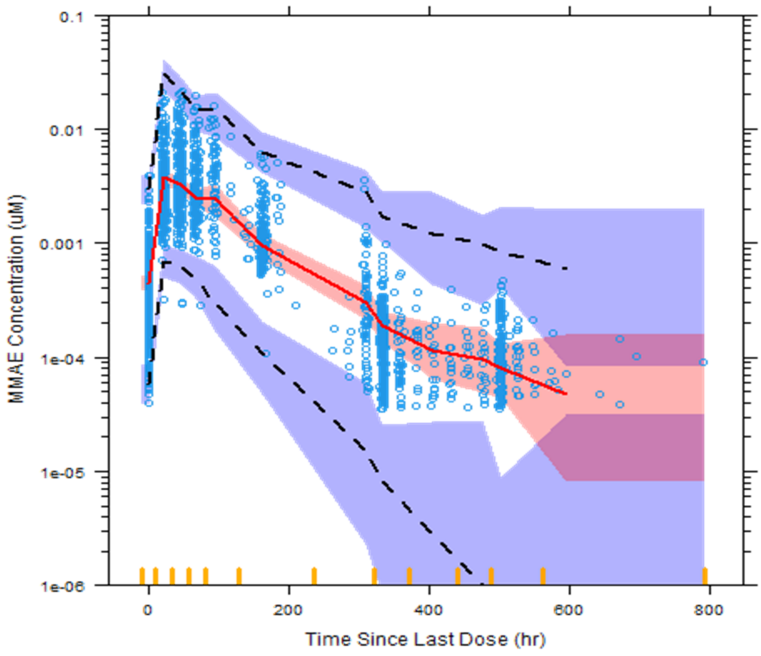


出典：母集団薬物動態解析報告書　Figure 35
MMAE: monomethyl auristatin E
Cond. weighted res: conditioned weighted residuals.
The red dashed line is the linear fit through the data and the blue solid line is a loess fitted line through the data. In the lower right plot, the red dashed line is at 0.

図 2.7.2.3-11　MMAE モデルの診断プロット（最終モデル）

最終的な MMAE 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 2.7.2.3-12 に、試験別の VPC プロットを図 2.7.2.3-13 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る。全体として、VPC により、モデルがデータセットの MMAE 濃度を適切に予測することが示された。

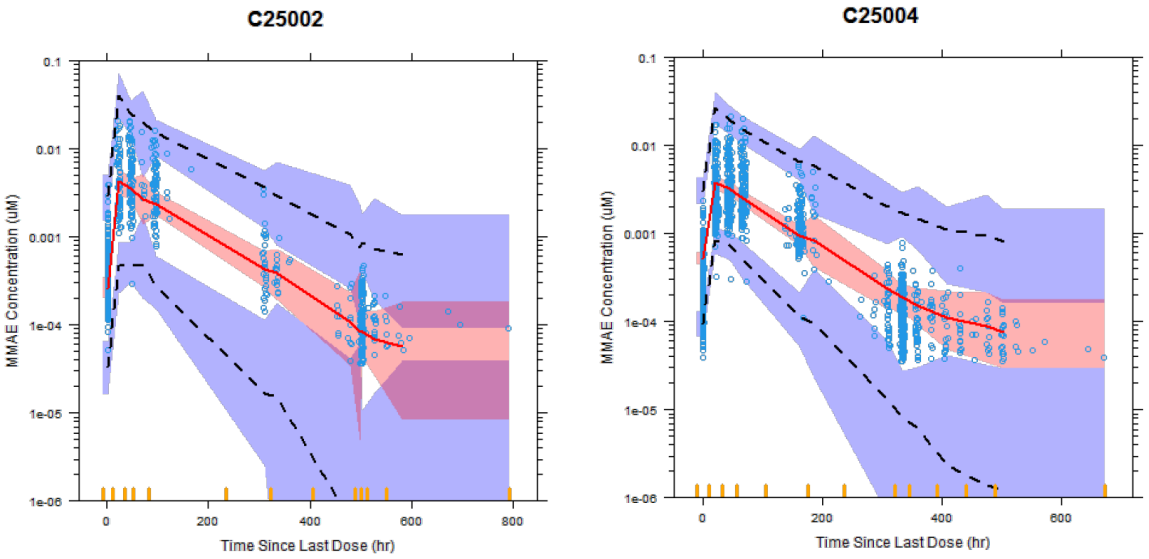


出典：母集団薬物動態解析報告書 Figure 40

CI: confidence interval, MMAE: monomethyl auristatin E, 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 2.7.2.3-12　全データに対する血漿中 MMAE 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 41 及び Figure 42

CI: confidence interval, MMAE: monomethyl auristatin E, 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 2.7.2.3-13　試験ごとの血漿中 MMAE 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、MMAE の CL はクレアチニン濃度及びアルブミン濃度の上昇に伴い減少し、体表面積の増加に伴い増加することが示された。MMAE の V1 は、HL 患者では非 HL 患者よりも大きいほか、体表面積の増加に伴い増加することが示された。ADC から MMAE への直接生成に関する変換率は、腫瘍タイプ不明の患者では低値だったが、HL 患者と ALCL 患者で同程度であり、MMAE の Kd はアルブミン濃度の上昇とともに減少した。

MMAE 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、投与開始後 5 サイクルまでの MMAE 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 2.7.2.3-4 に示す。体表面積で換算した投与レジメンにおいて、サイクル 1 から 5 までに AUC が約 50%減少する傾向が認められた。

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）

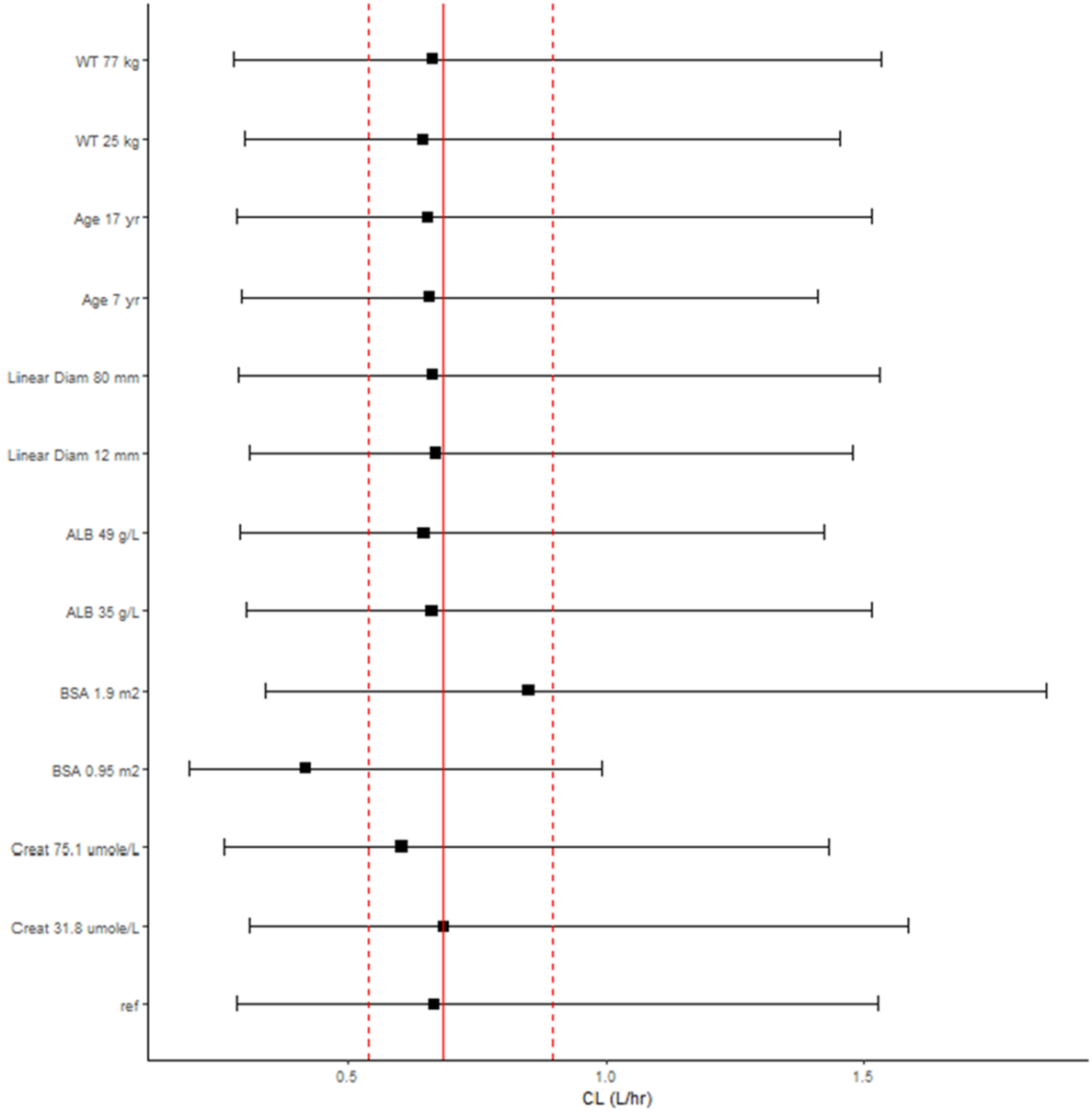
Parameter (unit)	Cycle	Median	Mean	Geometric Mean	Lowest 5th Percentile	Highest 95th percentile	SD	%CV
AUC_{14D} (ng･day/mL)	1	26.7	35.5	26.3	9.4	72.1	30.0	84.5
	5	12.0	14.3	11.8	5.2	26.0	9.4	65.7
C_{max} (ng/mL)	1	0.160	0.527	0.177	0.021	2.006	1.693	321.3
	5	0.207	0.296	0.206	0.050	0.820	0.308	104.1
C_{min} (ng/mL)	1	0.173	0.352	0.168	0.021	1.294	0.565	160.5
	5	0.108	0.198	0.093	0.008	0.678	0.294	148.5

出典：母集団薬物動態解析報告書　Table 23、Table 25 及び Table 27

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, MMAE: monomethyl auristatin E, SD: standard deviation.

MMAE の CL 及び AUC に対し年齢、体格、リンパ腫体積、アルブミン及びクレアチニンが及ぼす影響を検討するため、500 回の反復シミュレーションを実施し、フォレストプロットを作成した。

MMAE の CL 及び AUC に対する共変量効果を、それぞれ図 2.7.2.3-14 及び図 2.7.2.3-15 に示す。年齢、体重、及びリンパ腫体積は最終モデルで共変量として選択されなかったため、CL の範囲は同様であり、AUC の範囲は標準患者と重複していた。MMAE の CL 及び AUC に最も大きな影響を及ぼしたのは体表面積であった。

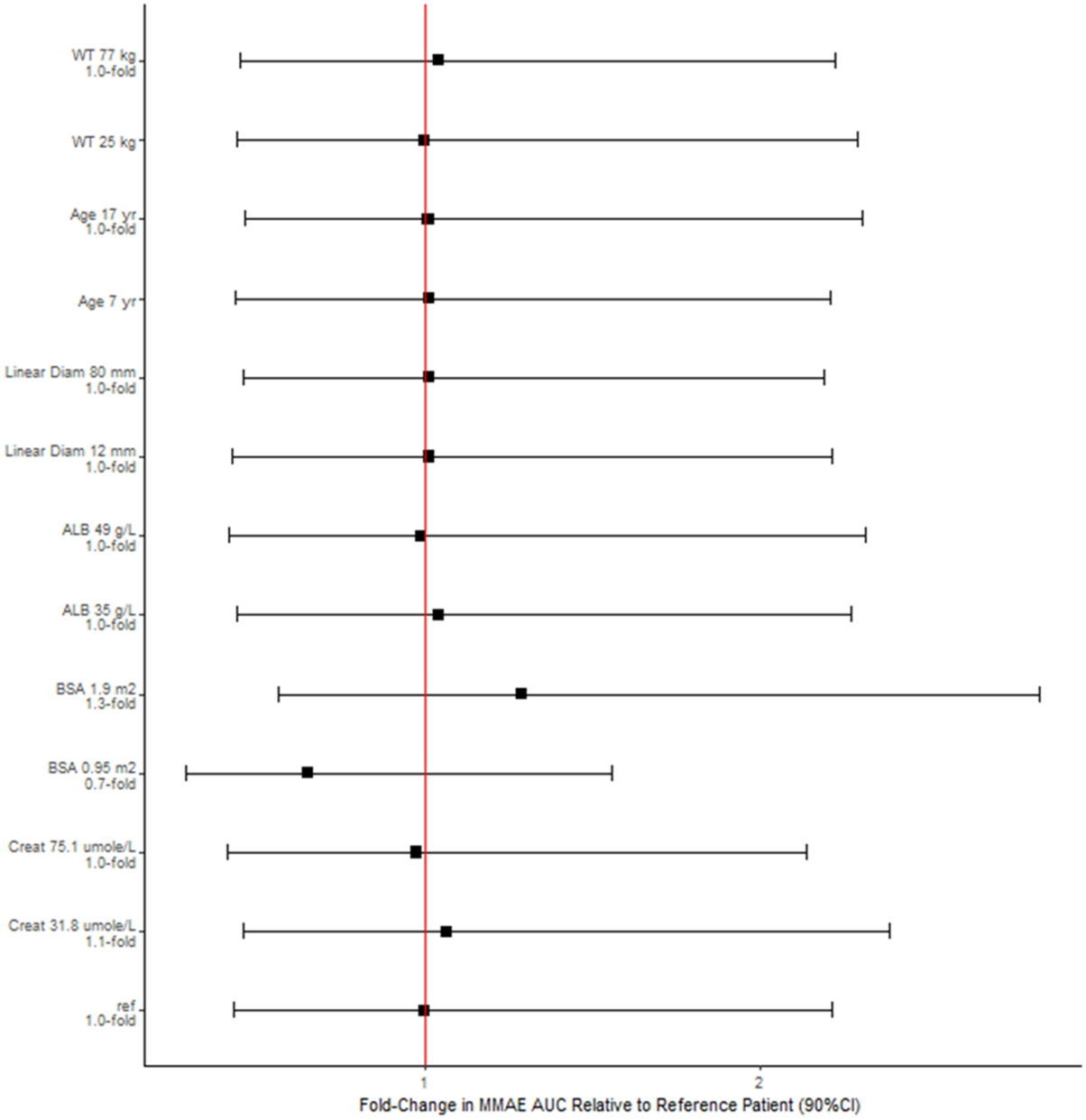


出典：母集団薬物動態解析報告書 Figure 70

ALB: albumin, AUC: area under the concentration versus time curve, BSA: body surface area, CL: clearance, Creat: Creatinine, Diam: diameter; MMAE: monomethyl auristatin E, ref: reference patient, WT: weight.

The horizontal black lines and box display the 5th, 95th quantiles, and the median, respectively, of MMAE CL values for the median, 5th, and 95th quantiles of various continuous covariate values. In this plot, the vertical red dashed lines are the 5th and 95th bootstrap confidence intervals of MMAE CL. The solid red vertical line is the median of the bootstrap CL estimates. The reference patient is a virtual patient with median covariate values.

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



出典：母集団薬物動態解析報告書　Figure 71

ALB: albumin, AUC: area under the concentration versus time curve, BSA: body surface area, CI: confidence interval, Creat: creatinine, Diam: diameter, MMAE: monomethyl auristatin E, ref: reference, WT: weight.

The horizontal black lines and box display the fold change in the 5th, 95th quantiles, and the median, respectively, of MMAE AUC values for the median, 5th, and 95th quantiles of various continuous covariate values. The fold increase was calculated by dividing the 5th, 95th quantiles, and the median AUC values for each covariate by the median AUC of the reference patient. The vertical red line shows the reference patient which is equal to 1. The reference patient is a virtual patient with median covariate values.

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

2.7.2.3.2 曝露－反応関係の探索的解析

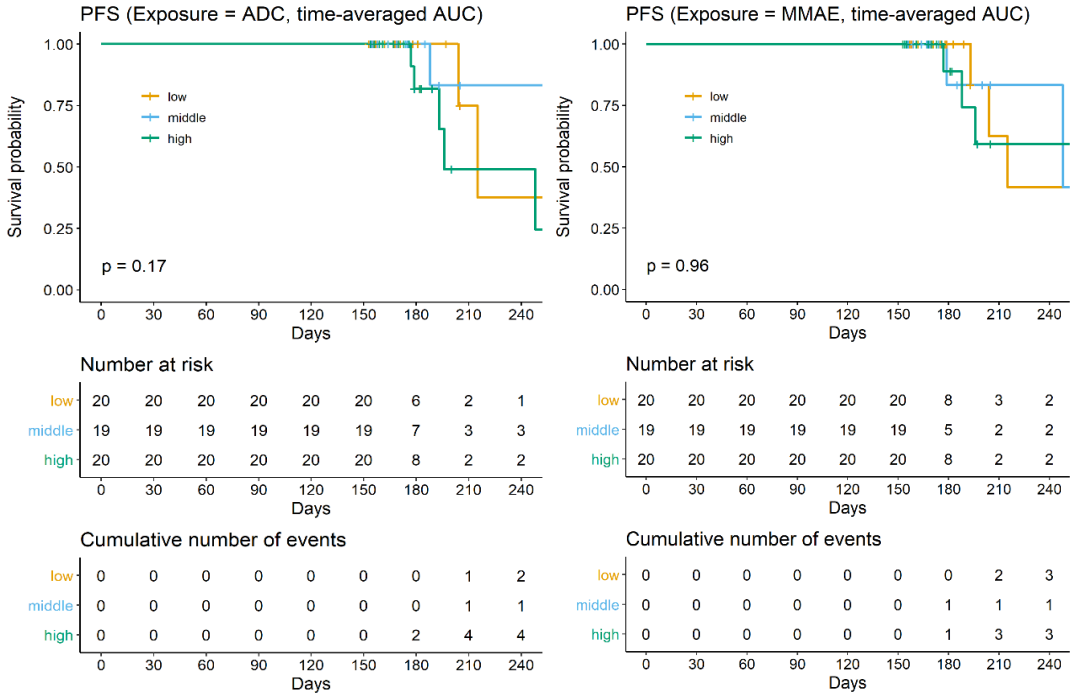
：添付資料番号 5.3.3.5-2（参考）

C25004 試験の被験者 59 例を曝露－反応（安全性及び有効性）解析の対象とした。ADC 及び MMAE の時間平均的な AUC を曝露量の指標として用いるため、定常状態における投与間隔の AUC（$AUC_{\tau,ss}$）を算出した。これらの曝露量の指標は、最終的な母集団薬物動態モデル

（2.7.2.3.1）から得られた個々の薬物動態学的パラメータの事後推定値を用いて予測した、定常状態における 1 サイクル（1～15 日目）の個々の濃度推移から得たものである。

2.7.2.3.2.1 曝露－有効性解析

この解析では、有効性評価項目として PFS のみを評価した。59 例全例が生存し、投与サイクル及び追跡調査期間を含む試験期間中にすべての症例で奏効（完全寛解又は部分寛解）を示したため、全生存率及び全奏効率は解析しなかった。血清中 ADC 及び血漿中 MMAE の $AUC_{\tau,ss}$ と PFS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.2.3-16 に示す。ADC 又は MMAE の曝露量と PFS の間に明らかな関係は認められなかった



出典：曝露反応解析報告書　Figure 3

ADC: antibody-drug conjugate, AUC: area under the concentration versus time curve, MMAE: monomethyl auristatin E, PFS: progression free survival.

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

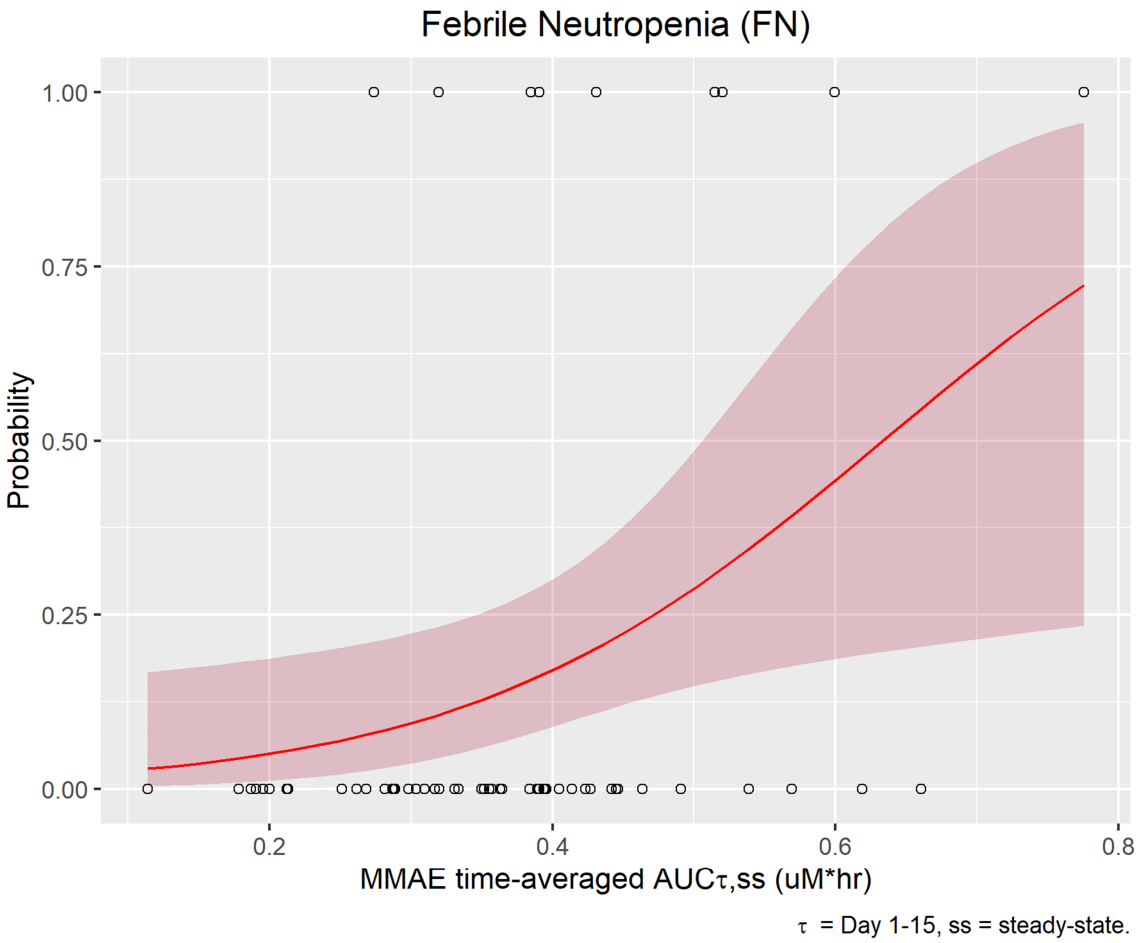
2.7.2.3.2.2 曝露－安全性解析

ADC 及び MMAE の曝露量と、Grade 3 以上の好中球減少症又は好中球数減少、発熱性好中球減少症、末梢性ニューロパチー及び Grade 3 以上の有害事象の発現率との関連性を検討した。

曝露量の指標（ADC 及び MMAE の時間平均 $AUC_{\tau,ss}$）と対象となる有害事象の発現率との関係を、ロジスティック回帰モデルを用いて評価した。この解析では、年齢及び性別も共変量として検討した。

ADC 曝露量と Grade 3 以上の好中球減少症又は好中球数減少、発熱性好中球減少症、末梢性ニューロパチー又は Grade 3 以上の有害事象の発現率との間に明らかな関連性は認められなかった（$p>0.05$）。MMAE の曝露量の増加に伴い発熱性好中球減少症の発現率が有意に

（p<0.05）上昇したが、これは成人患者で観察された結果と一致していた。MMAE の曝露量の範囲での発熱性好中球減少症イベントが発現する確率のモデル予測を図 2.7.2.3-17 に示す。MMAE の曝露量と Grade 3 以上の好中球減少症又は好中球数減少、末梢性ニューロパチー又は Grade 3 以上の有害事象の発現率との間に、統計的に有意な関連性は認められなかった。



出典：曝露反応解析報告書　Figure 2
$AUC_{\tau,ss}$: time-averaged area under the concentration versus time curve at steady state over the dosing interval, MMAE: monomethyl auristatin E.

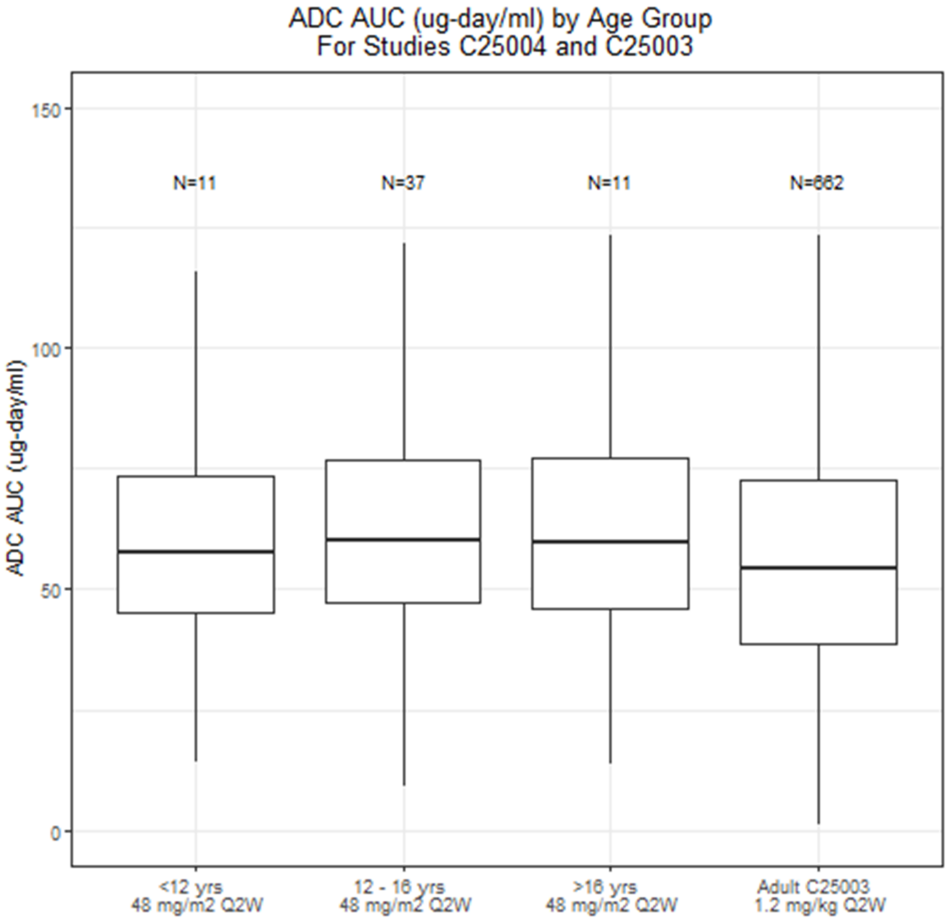
図 2.7.2.3-17　発熱性好中球減少症発現率のモデル予測

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

小児患者における ADC 及び MMAE の母集団薬物動態モデルを構築した（2.7.2.3.1）。投与レジメンを小児患者と成人患者とで比較するため、ADC 及び MMAE の曝露量を評価するシミュレーションを実施した。

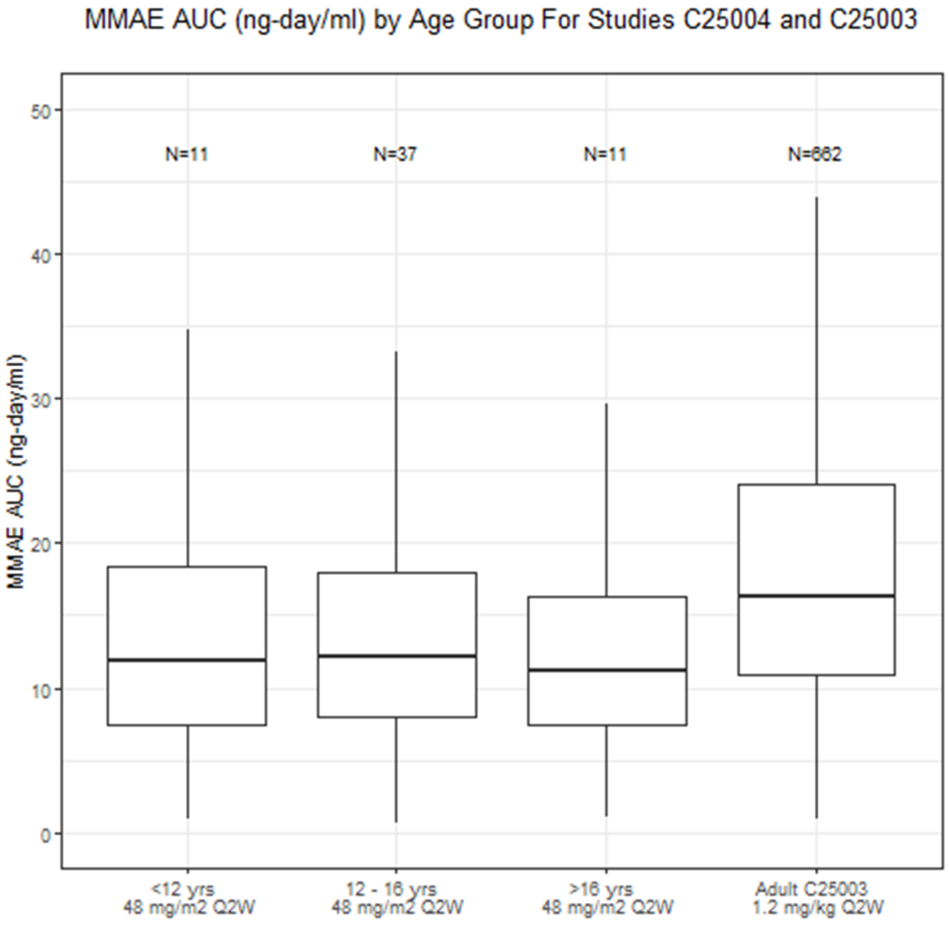
最初に実施したシミュレーションでは、C25004 試験で 48 mg/m^2 を 2 週間に 1 回投与された小児患者における ADC 及び MMAE の曝露量を、C25003 試験で 1.2 mg/kg を 2 週間に 1 回投与された成人患者における値[1]と比較した。ADC の AUC の箱ひげ図を図 2.7.2.3-18 に、MMAE の AUC の箱ひげ図を図 2.7.2.3-19 に示す。これらの投与レジメンによる ADC の AUC は年齢群間で重複しており、体表面積に基づく用量を小児患者に投与したときの曝露量は、成人患者に体重換算の用量で投与したときの曝露量と同程度であることが示唆された。

MMAE では、成人患者の AUC の範囲が小児患者の AUC の範囲の上方にあるものの、MMAE の AUC についても同様の結論を導くことができる。



出典：母集団薬物動態解析報告書　Figure 62
ADC: antibody-drug conjugate, AUC: area under the concentration versus time curve, Q2W: every 2 weeks.

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）〕



出典：母集団薬物動態解析報告書　Figure 63
AUC: area under the concentration versus time curve, MMAE: monomethyl auristatin E, Q2W: every 2 weeks.

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）〕

本剤を体表面積換算の用量で投与したときの ADC 及び MMAE の全身曝露量は、小児患者の年齢群間で同程度であったことから、ブレンツキシマブ　ベドチンを 48 mg/m^2 を 2 週間に 1 回投与することの妥当性が支持された。

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

C25004 試験において評価された日本人小児患者 2 例の ADC、TAb 及び MMAE の薬物動態学的パラメータを非日本人小児患者と比較した結果を、表 2.7.2.3-5、表 2.7.2.3-6 及び表 2.7.2.3-7 に示す。体表面積換算で本剤 48 mg/m^2 を 2 週間に 1 回日本人小児患者に投与したときの薬物動態学的パラメータは、比較した例数に差があるものの、非日本人小児患者と顕著な差は認められなかった。

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）

		Japanese		Non-Japanese	
		[redacted]	[redacted]	Geometric Mean	N
Parameter (unit)	Cycle/Day			(%CV)	
t_{max} (hr)(a)	C1D1	1.33	1.12	1.00 (0.530, 164)	55
	C3D1	1.33	0.620	1.00 (0.00, 23.0)	53
C_{max} (µg/mL)	C1D1	18.0	18.8	22.6 (22.6)	55
	C3D1	23.4	27.5	26.4 (21.5)	53
AUC_{15D} (day･µg/mL)	C1D1	33.8	48.2	46.9 (33.6)	55
	C3D1	67.9	71.0	60.8 (29.8)	52
AUC_{inf} (day･µg/mL)	C1D1	39.3	53.4	49.2 (33.5)	50
$t_{1/2z}$ (day)	C1D1	5.64	4.28	3.74 (28.1)	50
CL (L/day)	C1D1	2.16	1.37	1.40 (39.3)	50
CL/BSA (L/day/m^2)	C1D1	1.22	0.900	0.975 (31.5)	50
CL/BW (L/day/kg)	C1D1	0.0337	0.0272	0.0298 (34.6)	50
V_z (L)	C1D1	17.6	8.45	7.53 (44.6)	50
V_z/BSA (L/m^2)	C1D1	9.92	5.56	5.26 (40.5)	50

出典：日本申請用解析報告書(2)　Table 3.1 及び C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.5.3.1

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, BW: body weight, C:cycle, CL: clearance, C_{max}: maximum observed serum concentration, CV: coefficient of variation, D: day, max: maximum, min: minimum, $t_{1/2z}$: terminal disposition half-life, t_{max}: time to reach maximum observed serum concentration, V_z: terminal phase volume of distribution.

(a)　Median (min, max).

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）

		Japanese		Non-Japanese	
Parameter (unit)	Cycle/Day	[redacted]	[redacted]	Geometric Mean (%CV)	N
t_{max} (hr)(a)	C1D1	1.33	1.12	1.00 (0.530, 20.8)	53
	C3D1	1.33	0.620	1.00 (0.00, 23.3)	50
C_{max} (µg/mL)	C1D1	18.8	20.3	22.0 (23.5)	53
	C3D1	23.0	30.6	28.1 (29.0)	50
AUC_{15D} (day･µg/mL)	C1D1	49.0	99.7	75.3 (22.6)	53
	C3D1	112	131	115 (24.7)	50

出典：日本申請用解析報告書(2)　Table 3.2 及び C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.5.3.1

AUC_{15D}: area under the concentration versus time curve from time 0 to 15 days postdose, C:cycle, C_{max}: maximum observed serum concentration, CV: coefficient of variation, D: day, max: maximum value, min: minimum value, TAb: total antibody, t_{max}: time to reach maximum observed serum concentration

(a)　Median (min, max).

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）

		Japanese		Non-Japanese	
Parameter (unit)	Cycle/Day	[redacted]	[redacted]	Geometric Mean (%CV)	N
t_{max} (hr)(a)	C1D1	44.8	65.0	44.3 (19.7, 72.0)	52
	C3D1	69.8	22.7	45.3 (20.3, 71.7)	51
C_{max} (ng/mL)	C1D1	5.23	1.66	4.98 (50.3)	52
	C3D1	1.53	1.95	1.55 (38.3)	51
AUC_{15D} (day･ng/mL)	C1D1	50.7	12.2	27.7 (53.2)	46
	C3D1	11.2	15.8	10.0 (45.3)	46

出典：日本申請用解析報告書(2)　Table 3.3 及び C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.5.3.1

AUC_{15D}: area under the concentration versus time curve from time 0 to 15 days postdose, 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_{max}: time to reach maximum observed serum concentration.

(a)　Median (min, max).

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 小児患者における免疫原性

C25004 試験では、59 例全例（100%）においてベースライン時及び本剤投与後の少なくとも 1 時点で ADA が評価可能であった。ベースライン時には、1 例が ADA 陽性であった。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 陰性であった。投与開始後のいずれかの時点で ADA 陽性を示した 4 例はいずれも一時的 ADA 陽性であった。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。59 例中 2 例（3%）が Nab 陽性であった。

また、日本人小児患者において ADA の発現は認められなかった。

以上のことから、小児患者に本剤を体表面積換算の用量で投与した C25004 試験における免疫原性に、これまで本剤で報告されている ADA 発現率と比較して顕著に異なる傾向は認められなかった。

2.7.2.5 結論

母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析の結果から、以下のことが示された。

- 体表面積は、ADC 及び MMAE の CL に対する重要な共変量であった。本剤を体表面積換算の用量で投与したときのシミュレーションの結果、ADC と MMAE の全身曝露量は小児患者の年齢群間で同程度であったことから、AVD 併用下では 28 日間を 1 サイクルとして本剤 48 mg/m^2 の 2 週間に 1 回投与が支持された。
- 年齢、体重、性別、及び人種は、ADC 又は MMAE の薬物動態に対する共変量ではなかった。また、リンパ腫体積は MMAE の薬物動態に対する共変量ではなかった。
- ADC の薬物動態は、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により表され、体表面積の増加に伴う CL の増加、アルブミン濃度の上昇に伴う CL の減少、リンパ腫体積の増加に伴う CL の増加、本剤と AVD の併用投与を受けている患者における約 2 倍の CL、HL 患者と比較して非 HL 患者は約 1/2 の QP2、及び体表面積の増加に伴う V3 の増加が示された。

- MMAE の薬物動態は、一次の消失過程と、MMAE 生成過程として ADC からの直接生成及び ADC の仮想の標的部位への結合を介した MMAE の生成を伴う 2 コンパートメントモデルで表すことができた。このモデルには、MMAE の ADC からの直接生成及び標的部位への ADC 結合を介した生成について予想される遅延を説明するためのラグコンパートメントを組み込んだ。最終モデルにおいて、クレアチニン及びアルブミン濃度の上昇に伴う CL の減少、体表面積の増加に伴う CL の増加、非 HL 患者と比較した HL 患者の V1 の増加、体表面積の増加に伴う V1 の増加、HL と ALCL 腫瘍タイプ間の ADC から MMAE への直接生成に関する変換率及びアルブミン濃度の上昇に伴う Kd の減少が示された。
- AVD 併用下で 2 週間に 1 回、本剤 48 mg/m^2 を体表面積換算の用量で投与した小児患者の成績及び本剤 1.2 mg/kg を体重換算で投与した成人患者の成績を用いたシミュレーションの結果、ADC 及び MMAE の AUC は小児患者と成人患者で同程度であったことから、本剤を体表面積換算の用量で小児患者に投与したときの ADC 及び MMAE の曝露量は小児の年齢群間で同程度であり、体重換算の用量で成人に投与したときと同程度であることが示唆された。
- 探索的な曝露－有効性解析では、ADC 又は MMAE の曝露量と PFS との間に明らかな関連性は認められなかった。
- 探索的な曝露－安全性解析では、MMAE の曝露量の増加に伴い発熱性好中球減少症の発現率の上昇（$p<0.05$、N=59）が確認された。
- 探索的な曝露－安全性解析では、ADC の曝露量と、Grade 3 以上の好中球減少症又は好中球数減少、発熱性好中球減少症、末梢性ニューロパチー又は Grade 3 以上の有害事象の発現率との間に明らかな関連性は認められなかった（$p>0.05$）。また、MMAE の曝露量と Grade 3 以上の好中球減少症又は好中球数減少、末梢性ニューロパチー、又は Grade 3 以上の有害事象の発現率との間に、統計学的に有意な関連性は認められなかった（$p>0.05$）。

日本人小児患者 2 例の ADC、TAb 及び MMAE の薬物動態学的パラメータを非日本人小児患者と比較した結果、以下のことが示された。

- C25004 試験において体表面積換算で本剤 48 mg/m^2 を 2 週間に 1 回日本人小児患者 2 例に投与したときの薬物動態学的パラメータに非日本人小児患者との顕著な差は認められなかった。

2.7.2.6 参考文献

[1] アドセトリス点滴静注用 50 mg 製造承認申請資料 2013 年 3 月申請 CTD2.7.1 及び CTD2.7.2（eCTD 受付番号：250304001）、2018 年 1 月申請 CTD2.7.2 並びに 2019 年 3 月申請 CTD2.7.2（eCTD 受付番号：310222002）

[2] Suri A, Mould DR, Song G, Kinley J, Venkatakrishnan K. Population pharmacokinetics of brentuximab vedotin in adult and pediatric patients with relapsed/refractory hematologic malignancies: Model-informed hypothesis generation for pediatric dosing regimens. J Clin Pharmacol. 2020;60(12):1585-97.

2.7.2.7 付録

該当せず