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
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 C25001 試験（海外第 3 相試験） 5
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析 20
2.7.2.3.2 曝露－反応解析 30
2.7.2.3.3 非日本人 CTCL 患者における薬物動態の日本人 CTCL 患者への外挿 40
2.7.2.4 特別な試験 41
2.7.2.4.1 CTCL 患者における免疫原性 41
2.7.2.5 結論 41
2.7.2.6 参考文献 42
2.7.2.7 付録 43

表

表 2.7.2.1-1　ブレンツキシマブ　ベドチンの CTCL 患者を対象とした臨床試験 5
表 2.7.2.2-1　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの 血清中 ADC の薬物動態パラメータの要約統計量（C25001 試験、薬物動態解析対象集団） 7
表 2.7.2.2-2　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの血清中 TAb の薬物動態パラメータの要約統計量（C25001 試験、薬物動態解析対象集団） 9
表 2.7.2.2-3　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの 血漿中 MMAE の薬物動態パラメータの要約統計量（C25001 試験、薬物動態解析対象集団） 10
表 2.7.2.2-4　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの ADA 発現率（C25001 試験、安全性解析対象集団） 12
表 2.7.2.2-5　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの 皮膚組織中の CD30 陽性率（C25001 試験、ITT 集団） 18
表 2.7.2.3-1　母集団薬物動態解析に用いたデータセットに含まれる臨床試験 20
表 2.7.2.3-2　母集団薬物動態解析に用いた被験者背景 21
表 2.7.2.3-3　母集団薬物動態解析で検討した共変量 21
表 2.7.2.3-4　血清中 ADC の母集団薬物動態パラメータ（最終薬物動態モデル） 23
表 2.7.2.3-5　ADA 発現別の CL（L/hr）の要約（C25001 試験及び C25007 試験） 27
表 2.7.2.3-6　血漿中 MMAE の母集団薬物動態パラメータ（最終薬物動態モデル） 29
表 2.7.2.3-7　曝露－有効性解析の概要 31
表 2.7.2.3-8　四分位群ごとの ADC の AUC/Time の要約 33

表 2.7.2.3-9　曝露－有害事象解析の概要 34

図

図 2.7.2.2-1　試験計画の概要（C25001 試験） 6
図 2.7.2.2-2　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの 血清中 ADC 濃度推移（C25001 試験、薬物動態解析対象集団） 8
図 2.7.2.2-3　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの 血清中 TAb 濃度推移（C25001 試験、薬物動態解析対象集団） 9
図 2.7.2.2-4　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの 血漿中 MMAE 濃度推移（C25001 試験、薬物動態解析対象集団） 11
図 2.7.2.2-5　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの 診断疾患及び治療群ごとの血清中 sCD30 濃度推移（C25001 試験、薬力学解析対象集団） 14
図 2.7.2.2-6　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの 診断疾患及び治療群ごとの血清中 TARC 濃度推移（C25001 試験、薬力学解析対象集団） 15
図 2.7.2.2-7　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの診断疾患及び治療群ごとの血清中 CTACK 濃度推移（C25001 試験、薬力学解析対象集団） 17
図 2.7.2.2-8　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの診断疾患及び治療群ごとの皮膚組織中の CD30 陽性率の推移（C25001 試験、ITT 集団） 19
図 2.7.2.3-1　血清中 ADC の母集団薬物動態モデル 22
図 2.7.2.3-2　本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの 血清中 ADC 濃度推移の予測値 24
図 2.7.2.3-3　pcALCL 患者及び他の種類のがん患者における血清中 ADC 濃度推移の比較 25
図 2.7.2.3-4　本剤 1.8 mg/kg を 21 日ごとに 3 サイクル 30 分かけて静脈内投与したときの 血清中 ADC の AUC の診断疾患別の post-hoc 推定値 26
図 2.7.2.3-5　ADC の CL と ADA 発現の関係（C25001 試験及び C25007 試験） 27
図 2.7.2.3-6　血漿中 MMAE の母集団薬物動態モデル 28
図 2.7.2.3-7　本剤 1.8 mg/kg を 21 日ごとに 3 サイクル 30 分かけて静脈内投与したときの 血漿中 MMAE 濃度の予測値 29
図 2.7.2.3-8　本剤 1.8 mg/kg を 21 日ごとに 3 サイクル 30 分かけて静脈内投与したときの 血漿中 MMAE の AUC の post-hoc 推定値 30
図 2.7.2.3-9　ORR4 達成の有無と ADC の AUC/Time との関係（A）及び ADC の AUC/Time と ORR4 の達成確率との関係（B） 32
図 2.7.2.3-10　血清中 ADC の AUC/Time の四分位群ごとの PFS の Kaplan-Meier 曲線 33
図 2.7.2.3-11　Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現と ADC の AUC/Time との関係 35
図 2.7.2.3-12　Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現と MMAE の AUC/Time との関係 36

図 2.7.2.3-13　Grade 3 以上の有害事象の発現と ADC の AUC/Time との関係 38
図 2.7.2.3-14　Grade 3 以上の有害事象の発現と MMAE の AUC/Time との関係 39
図 2.7.2.3-15　本剤及びベキサロテン投与群の相対用量強度（安全性解析対象集団） 40

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate cAC10 (anti-human CD30 antibody) and MMAE attached via a linker	抗体薬物複合体 〔cAC10（ヒト CD30 に特異的な抗体）と MMAE をリンカーで結合したもの〕
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/Time	-	（本剤投与期間又は有効性評価用若しくは安全性評価用に定義された期間の AUC を当該期間で平均化した AUC）
BSA	body surface area	体表面積
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum observed serum/plasma concentration	最高血清／血漿中濃度
CTACK	cutaneous T-cell-attracting chemokine	皮膚 T 細胞誘引ケモカイン
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞リンパ腫
C_{trough}	observed serum/plasma concentration at the end of a dosing interval	トラフにおける血清／血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
IRF	independent review facility	独立評価委員会
MF	mycosis fungoides	菌状息肉症
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
Nab	neutralizing antidrug antibodies (neutralizing antitherapeutic antibodies against brentuximab vedotin)	中和抗体（ブレンツキシマブ　ベドチンに対する中和活性を有する ADA）
ORR4	objective response rate lasting at least 4 months	4 ヵ月以上持続する客観的奏効
pcALCL	primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
sCD30	soluble CD30	可溶性 CD30
TAb	total antibody (ADC and cAC10)	全抗体 （ADC 及び非結合型抗体 cAC10）
TARC	thymus and activation-regulated chemokine	胸腺及び活性化調節ケモカイン
Vc (V1)	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
VPC	visual predictive check	視覚的事後予測性評価

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ブレンツキシマブ　ベドチン（以下、本剤）は CD30 を標的とする抗体薬物複合体（ADC）であり、以下の 3 成分により構成される。

・ヒト CD30 に対する特異的なキメラ IgG1 抗体である cAC10

・強力な微小管阻害剤であるモノメチルアウリスタチン E（MMAE）

・cAC10 と MMAE を共有結合で連結しているリンカー(プロテアーゼにより切断される)

本項では､CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫(CTCL)患者を対象とした海外臨床試験 C25001 試験（表 2.7.2.1-1）における本剤の臨床薬理成績について要約する。また、ADC 及び MMAE の母集団薬物動態モデルを構築し、CTCL 患者と他の種類のがん患者の薬物動態の比較、及び抗薬物抗体（ADA）が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。さらに、C25001 試験で得られた成績を用いて曝露－反応解析を行い、ADC 及び MMAE の曝露量と安全性及び有効性の関係を評価した。

国内では再発又は難治性の CD30 陽性皮膚原発悪性リンパ腫患者を対象とした非盲検、単群、多施設共同第 2 相医師主導試験（SGN-35-OU 試験）において、本剤の安全性及び有効性を検討したが、薬物動態、免疫原性及び薬力学の評価は行われなかった。

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]。

表 2.7.2.1-1　ブレンツキシマブ　ベドチンの CTCL 患者を対象とした臨床試験

				Analysis Set	
Study	Phase	Brentuximab Vedotin Dose	Enrolled	PK	PD
C25001	3	1.8 mg/kg Q3W	131	66	125

出典：C25001 試験　治験総括報告書

CTCL: cutaneous T-cell lymphoma; PD: pharmacodynamics; PK: pharmacokinetics; Q3W: every 3 weeks.

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 C25001 試験（海外第 3 相試験）

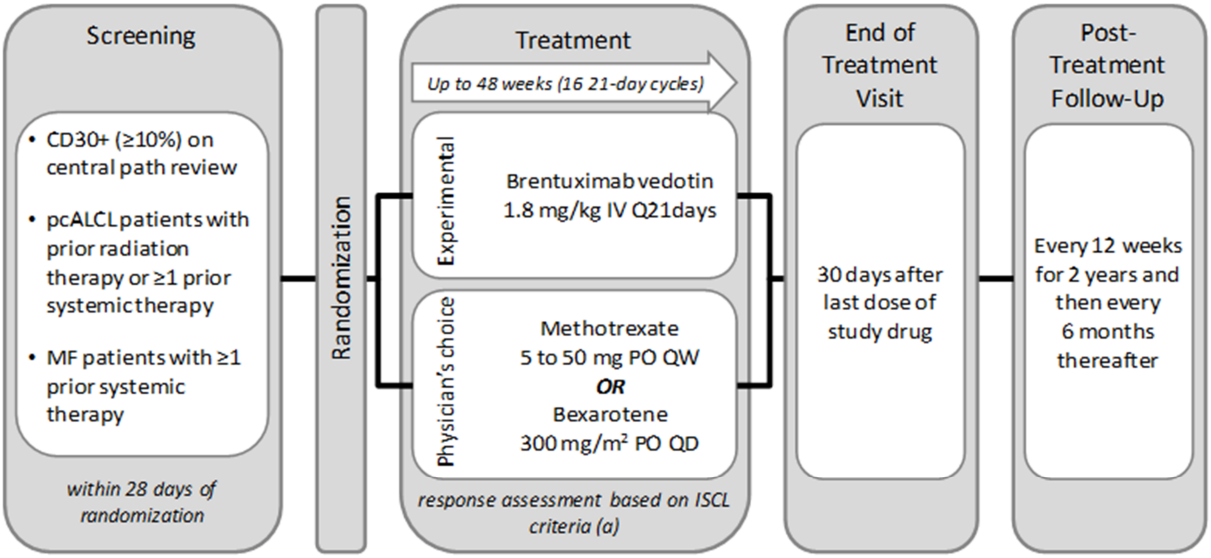
：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

C25001 試験は、CD30 陽性の外国人 CTCL 患者を対象とした、本剤群と治験責任医師が選択した化学療法（メトトレキサート又はベキサロテン）群の 1：1 による非盲検、無作為化、多施設共同第 3 相試験であった。CD30 陽性の CTCL 患者の内訳は、過去に 1 回以上の全身療法を受けた菌状息肉症（MF）患者、若しくは過去に放射線療法又は 1 回以上の全身療法を受けた原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）の患者であった。試験計画の概要を図 2.7.2.2-1 に示した。

237 例よりスクリーニングされた 131 例の患者を、本剤群 66 例、治験責任医師が選択した化学療法群 65 例の 2 群に割りつけた。診断疾患は、本剤群 66 例のうち 50 例が MF、16 例が pcALCL であった。

本剤群の患者には、21 日サイクルの 1 日目に、本剤 1.8 mg/kg を約 30 分間かけて静脈内投与した。治験薬の投与は最大 16 サイクル（48 週間）とした。体重が 100 kg を超える患者には、体重を 100 kg として算出した用量を投与した。

治験責任医師が選択した化学療法群に割りつけられた患者には、治験責任医師の判断に従ってメトトレキサート又はベキサロテンのいずれかを投与した。メトトレキサートは、5～50 mg を週 1 回、最大 48 週間経口投与し、メトトレキサートの製品概要及び C25001 試験の治験実施計画書に従って用量を変更した。ベキサロテンは、1 日 1 回食後に、最大 48 週間経口投与した。ベキサロテンの用量は、患者ごとに個別に決定し（推奨総投与量：300 mg/m^2/日）、毒性発現時には減量又は一時的な中断を可能とした。



出典：C25001 試験　治験総括報告書　Figure 9.a
ISCL: International Society for Cutaneous Lymphomas; IV: intravenous administration; MF: mycosis fungoides; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma; PO: oral administration; Q21days: dosing every 21 days; QD: once daily; QW: once weekly.
(a)　Olsen et al, 2011[2].

図 2.7.2.2-1　試験計画の概要（C25001 試験）

2.7.2.2.1.1 薬物動態

薬物動態評価用の血液検体は、本剤群の全ての患者から、奇数サイクルの 1 日目の投与前 4 時間以内及び投与終了後 30 分（±25 分）、サイクル 2 及び 4 の 1 日目の投与前 4 時間以内、並びに試験治療終了時に採取した。さらに、本剤群の被験者 66 例をグループ A に 34 例、グループ B に 32 例の 2 群に無作為に割り付け、グループ A の患者ではサイクル 1 及び 3 の投与後 24 及び 72 時間に、グループ B の患者ではサイクル 1 及び 3 の投与後 48 及び 96 時間に血液検体を採取した。

試料中濃度の測定には、ADC 及びブレンツキシマブ　ベドチンを構成する抗体部分〔全抗体（Tab）〕の血清中濃度についてはバリデートされた酵素免疫測定法（ELISA）を、MMAE の血漿中濃度についてはバリデートされた高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を用いた[1]。

薬物動態パラメータの推定に十分な薬物動態データが得られた患者を薬物動態解析対象集団とし、本剤投与群の個々の患者の血清中 ADC 濃度、血清中 TAb 濃度及び血漿中 MMAE 濃度の実測値から、最高血清／血漿中濃度（C_{max}）及びトラフにおける血清／血漿中濃度（C_{trough}）をサイクル別／来院日別に記述統計量により要約した。血清中又は血漿中濃度の平均値をサイクル別／来院日別に経時的にプロットした。

（1）ADC

診断疾患（MF 及び pcALCL）ごとの ADC の C_{max} 及び C_{trough} を表 2.7.2.2-1 に、血清中 ADC 濃度（中央値）推移を図 2.7.2.2-2 に示した。本剤 1.8 mg/kg を MF 患者及び pcALCL 患者に 21 日サイクルで反復静脈内投与したときの、ADC の C_{trough} は投与期間を通じてほぼ同程度であり、蓄積は認められなかった。また、ADC の C_{trough} 及び C_{max} は診断疾患（MF 又は pcALCL）に関わらず同程度であった。

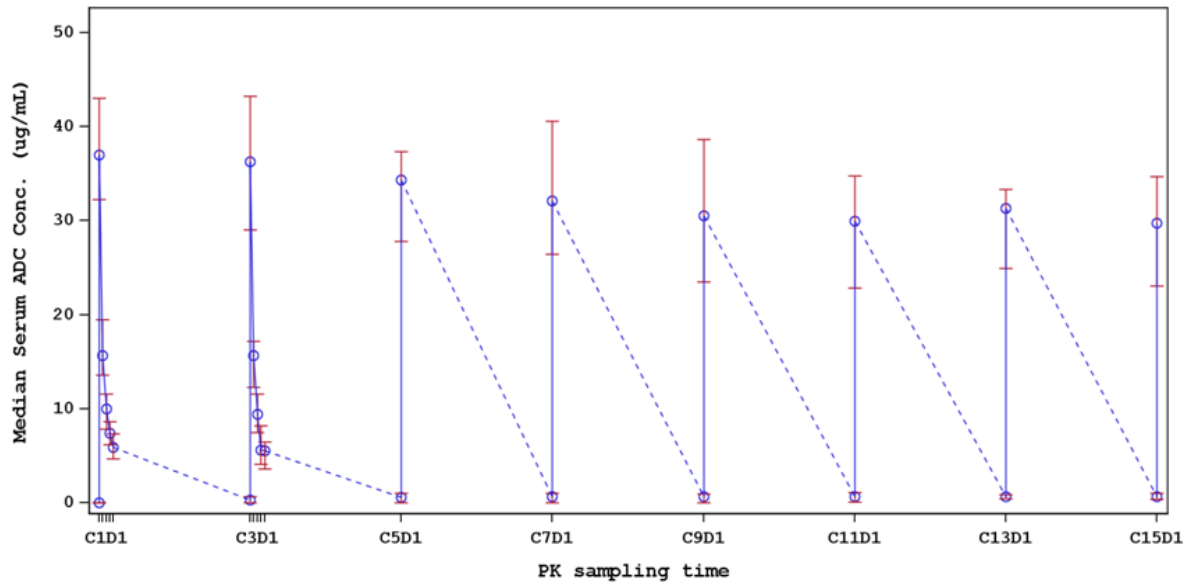
表 2.7.2.2-1　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの血清中 ADC の薬物動態パラメータの要約統計量（C25001 試験、薬物動態解析対象集団）

Parameter	MF N=50	pcALCL N=16	All N=66
C_{max} (µg/mL)			
Cycle 1 Day 1			
n	50	15	65
Geometric mean (%CV)	37.40 (23.208)	37.38 (24.575)	37.39 (23.334)
Cycle 3 Day 1			
n	41	12	53
Geometric mean (%CV)	32.07 (38.833)	38.55 (31.630)	33.43 (37.015)
C_{trough} (µg/mL)			
Cycle 2 Day 1			
n	31	11	42
Geometric mean (%CV)	0.29 (89.827)	0.60 (283.199)	0.35 (381.365)
Cycle 4 Day 1			
n	28	8	36
Geometric mean (%CV)	0.56 (57.201)	0.85 (53.388)	0.61 (56.383)

出典：C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.1

ADC: antibody drug conjugate; C_{max}: maximum observed serum concentration; CTCL: cutaneous T-cell lymphoma; C_{trough}: observed serum concentration at the end of a dosing interval; CV: coefficient of variation; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma;.MF: mycosis fungoides

Patients received 1.8 mg/kg of brentuximab vedotin as an intravenous infusion over 30 minutes on Day 1 of each 21 days cycle.



出典：C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.2.2.1A 及び Table 14.2.1.1A
ADC: antibody drug conjugate; C: cycle; Conc.: concentration; CTCL: cutaneous T-cell lymphoma; D: day; PK: pharmacokinetics.
Patients received 1.8 mg/kg of brentuximab vedotin as an intravenous infusion over 30-minutes on Day 1 of each 21 days cycle.
Median (Bars represent 1st and 3rd quartiles)
C1D1: N=65, 66, 30, 27, 31 and 28 at pre dose, 0.5, 24, 48, 72 and 96 hr after dose, respectively; C3D1: N=58, 56, 29, 21, 27 and 24 at pre dose, 0.5, 24, 48, 72 and 96 hr after dose, respectively; C5D1: N=49 and 46 at pre dose and 0.5 hr after dose, respectively; C7D1: N=40 and 39 at pre dose and 0.5 hr after dose, respectively; C9D1: N=38 and 36 at pre dose and 0.5 hr after dose, respectively; C11D1: N=36 and 36 at pre dose and 0.5 hr after dose, respectively; C13D1: N=25 and 25 at pre dose and 0.5 hr after dose, respectively; C15D1: N=24 and 23 at pre dose and 0.5 hr after dose, respectively.

図 2.7.2.2-2　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの血清中 ADC 濃度推移（C25001 試験、薬物動態解析対象集団）

（2）TAb

診断疾患（MF 及び pcALCL）ごとの TAb の C_{max} 及び C_{trough} を表 2.7.2.2-2 に、血清中 TAb 濃度（中央値）推移を図 2.7.2.2-3 に示した。本剤 1.8 mg/kg を MF 患者及び pcALCL 患者に 21 日サイクルで反復静脈内投与したときの、TAb の C_{trough} は投与期間を通じてほぼ同程度であり、蓄積は認められなかった。また、TAb の C_{trough} 及び C_{max} は診断疾患（MF 又は pcALCL）に関わらず同程度であった。

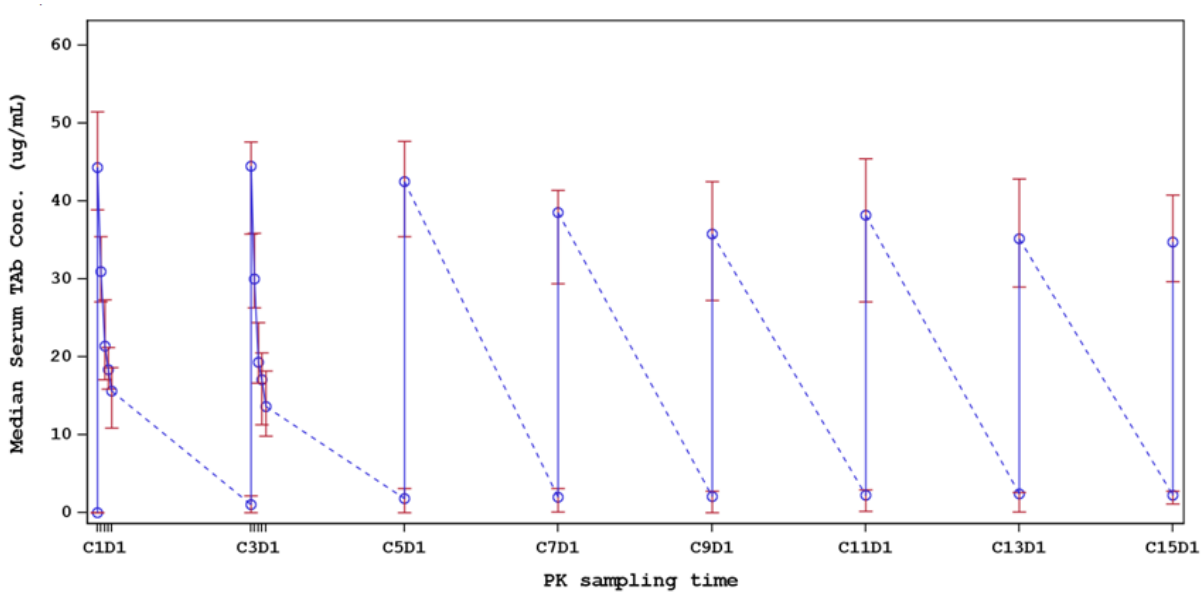
表 2.7.2.2-2　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの血清中 TAb の薬物動態パラメータの要約統計量（C25001 試験、薬物動態解析対象集団）

Parameter	MF N=50	pcALCL N=16	All N=66
C_{max} (µg/mL)			
Cycle 1 Day 1			
n	50	15	65
Geometric mean (%CV)	43.65 (21.600)	43.80 (21.545)	43.69 (21.421)
Cycle 3 Day 1			
n	41	12	53
Geometric mean (%CV)	36.96 (29.655)	41.51 (23.108)	37.94 (28.112)
C_{trough} (µg/mL)			
Cycle 2 Day 1			
n	32	11	43
Geometric mean (%CV)	0.68 (85.052)	1.63 (166.421)	0.85 (146.071)
Cycle 4 Day 1			
n	29	8	37
Geometric mean (%CV)	1.56 (61.762)	2.83 (50.056)	1.78 (59.333)

出典：C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.2

C_{max}: maximum observed serum concentration; C_{trough}: observed serum concentration at the end of a dosing interval; CTCL: cutaneous T-cell lymphoma; CV: coefficient of variation; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma; MF: mycosis fungoides; TAb: total antibody.

Patients received 1.8 mg/kg of brentuximab vedotin as an intravenous infusion over 30 minutes on Day 1 of each 21 days cycle.



出典：C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.2.2.2A 及び Table 14.2.1.2A

C: cycle; Conc.: concentration; CTCL: cutaneous T-cell lymphoma; D: day; PK: pharmacokinetics; TAb: total antibody.

Patients received 1.8 mg/kg of brentuximab vedotin as an intravenous infusion over 30 minutes on Day 1 of each 21 days cycle.

Median (Bars represent 1st and 3rd quartiles)

C1D1: N=65, 66, 32, 28, 31 and 28 at pre dose, 0.5, 24, 48, 72 and 96 hr after dose, respectively; C3D1: N=58, 56, 29, 21, 27 and 24 at pre dose, 0.5, 24, 48, 72 and 96 hr after dose, respectively; C5D1: N=49 and 46 at pre dose and 0.5 hr after dose, respectively; C7D1: N=40 and 39 at pre dose and 0.5 hr after dose, respectively; C9D1: N=38 and 36 at pre dose and 0.5 hr after dose, respectively; C11D1: N=36 and 36 at pre dose and 0.5 hr after dose, respectively; C13D1: N=23 and 24 at pre dose and 0.5 hr after dose, respectively; C15D1: N=24 and 22 at pre dose and 0.5 hr after dose, respectively.

図 2.7.2.2-3　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの血清中 TAb 濃度推移（C25001 試験、薬物動態解析対象集団）

（3）MMAE

診断疾患（MF 及び pcALCL）ごとの MMAE の C_{max} 及び C_{trough} を表 2.7.2.2-3 に、血漿中 MMAE 濃度（中央値）推移を図 2.7.2.2-4 に示した。本剤 1.8 mg/kg を MF 患者及び pcALCL 患者に 21 日サイクルで反復静脈内投与したときの、MMAE の C_{trough} は投与期間を通じてほぼ同程度であり、蓄積は認められなかった。また、MMAE の C_{trough} 及び C_{max} は診断疾患（MF 又は pcALCL）に関わらず同程度であった。

サイクル 5 以降の MMAE の C_{max} がサイクル 1 及び 3 に比べ低い原因は、本剤投与後約 1～3 日で血漿中 MMAE 濃度が C_{max} に到達するのに対し、サイクル 5 以降では投与後 24 時間での採血を実施せず、投与後 1 時間で採血したためと考えられた。

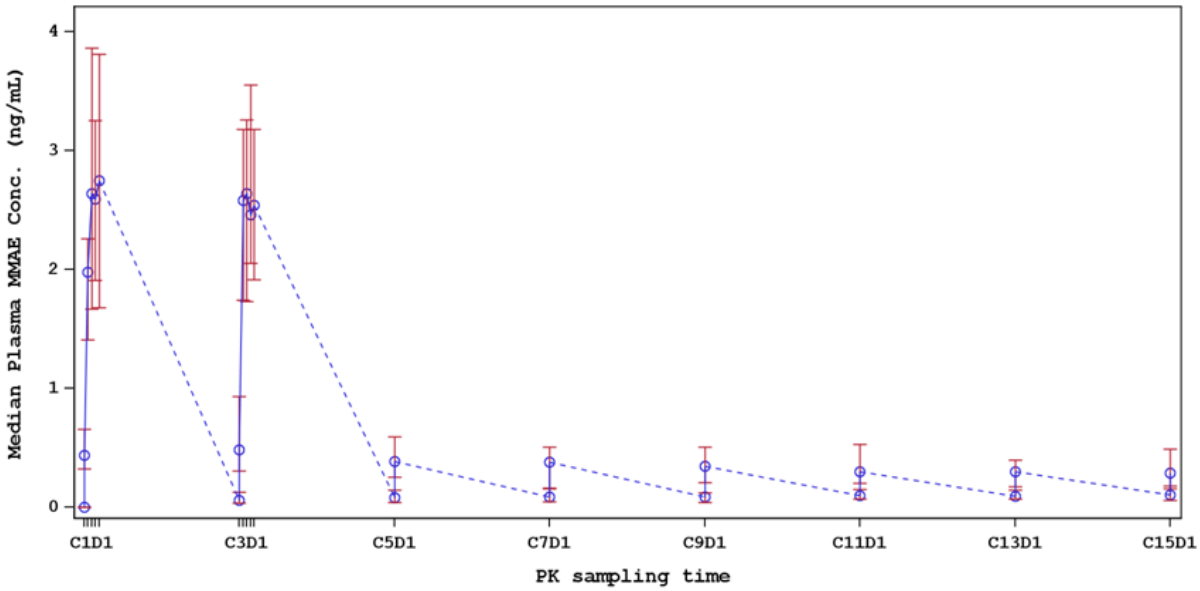
表 2.7.2.2-3　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの血漿中 MMAE の薬物動態パラメータの要約統計量（C25001 試験、薬物動態解析対象集団）

Parameter	MF N=50	pcALCL N=16	All N=66
C_{max} (ng/mL)			
Cycle 1 Day 1			
n	46	13	59
Geometric mean (%CV)	2.90 (56.901)	2.27 (54.558)	2.75 (57.544)
Cycle 3 Day 1			
n	36	12	48
Geometric mean (%CV)	2.84 (41.409)	2.75 (39.724)	2.82 (40.658)
C_{trough} (ng/mL)			
Cycle 2 Day 1			
n	33	11	44
Geometric mean (%CV)	0.07 (66.567)	0.08 (84.976)	0.08 (73.058)
Cycle 4 Day 1			
n	34	10	44
Geometric mean (%CV)	0.08 (85.970)	0.11 (79.469)	0.09 (84.337)

出典：C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.3

C_{max}: observed maximum plasma concentration; CTCL; cutaneous T-cell lymphoma; C_{trough}: observed plasma concentration at the end of a dosing interval; CV: coefficient of variation, pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, MF: mycosis fungoides; MMAE: monomethyl auristatin E.

Patients received 1.8 mg/kg of brentuximab vedotin as an intravenous infusion over 30 minutes on Day 1 of each 21 days cycle.



出典：C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.2.2.3 及び Table 14.2.1.3
C: cycle; Conc.: concentration; CTCL: cutaneous T-cell lymphoma; CV: coefficient of variation; D: day; MMAE: monomethyl auristatin E; PK: pharmacokinetics.
Patients received 1.8 mg/kg of brentuximab vedotin as an intravenous infusion over 30 minutes on Day 1 of each 21 days cycle.
Median (Bars represent 1st and 3rd quartiles)
C1D1: N=63, 63, 29, 29, 29 and 28 at pre dose, 0.5, 24, 48, 72 and 96 hr after dose, respectively; C3D1: N=55, 55, 27, 22, 25 and 24 at pre dose, 0.5, 24, 48, 72 and 96 hr after dose, respectively; C5D1: N=47 and 45 at pre dose and 0.5 hr after dose, respectively; C7D1: N=41 and 40 at pre dose and 0.5 hr after dose, respectively; C9D1: N=37 and 35 at pre dose and 0.5 hr after dose, respectively; C11D1: N=35 and 34 at pre dose and 0.5 hr after dose, respectively; C13D1: N=26 and 25 at pre dose and 0.5 hr after dose, respectively; C15D1: N=23 and 23 at pre dose and 0.5hr after dose, respectively.

図 2.7.2.2-4　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの血漿中 MMAE 濃度推移（C25001 試験、薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.1.2 免疫原性

血清中の ADA 及びブレンツキシマブ　ベドチンに対する中和抗体（Nab）の有無について、ADA はバリデートされた電気化学発光法により、Nab は ELISA 法により評価した[1]。

本剤投与前又は投与後の血清中 ADA を評価し、ADA 陽性の患者について抗体価を評価した。ベースラインにおける ADA 及び Nab は本剤投与前検体を用いて評価した。本剤投与後の 1 又は 2 時点で ADA 陽性の場合を一時的陽性、3 時点以上で陽性の場合を持続的陽性と評価した。ADA 陽性の検体について Nab を評価した。免疫原性の評価結果の要約を表 2.7.2.2-4 に示す。

本剤群 66 例中 60 例（91%）において免疫原性を評価した〔MF：46/50 例（92%）、pcALCL：14/16 例（88%）〕。MF 患者では免疫原性を評価した患者の 91%（42/46 例）がベースライン時は ADA 陰性であり、その 45%（19/42 例）が本剤投与後に ADA 陽性となった。pcALCL 患者では免疫原性を評価した全例（14/14 例）がベースライン時は ADA 陰性であり、その 43%（6/14 例）が本剤投与後に ADA 陽性となった。ベースラインで ADA 陰性であった患者の半数以上が、試験期間中を通じて ADA 陰性であった〔MF：23/42 例（55%）、pcALCL：8/14 例（57%）〕。ベースラインで ADA 陽性であった MF 患者の 4 例のうち、75%（3/4 例）は試験期間中一時的に ADA 陽性であり、25%（1/4 例）はベースライン後の全ての時点で ADA 陰性であった。

安全性解析対象集団における ADA 陽性率は 42%（28/66 例）であったが、ADA 陽性の 28 例中 16 例は一時的陽性であり、23 例は抗体価が 25 以下と低値であった。また、ADA 陽性の 28 例中 20 例が Nab 陽性であった。

表 2.7.2.2-4　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの ADA 発現率（C25001 試験、安全性解析対象集団）

	MF N=50	pcALCL N=16	Subtotal N=66
	number of patients (%)		
Overall			
Immunogenicity-evaluable subjects (a)	46 (92)	14 (88)	60 (91)
Baseline negative	42 (84)	14 (88)	56 (85)
ADA negative (b)	23 (46)	8 (50)	31 (47)
ADA positive (c)	19 (38)	6 (38)	25 (38)
Transiently positive (d)	9 (18)	4 (25)	13 (20)
Persistently positive (e)	10 (20)	2 (13)	12 (18)
Neutralizing ADA positive (f)	14 (28)	4 (25)	18 (27)
Titer (g)	19 (38)	6 (38)	25 (38)
Low (≤25)	15 (30)	5 (31)	20 (30)
High (>25)	4 (8)	1 (6)	5 (8)
Baseline positive	4 (8)	0	4 (6)
ADA negative (b)	1 (2)	0	1 (2)
ADA positive (c)	3 (6)	0	3 (5)
Transiently positive (d)	3 (6)	0	3 (5)
Persistently positive (e)	0	0	0
Neutralizing ADA positive (f)	2 (4)	0	2 (3)
Baseline positive			
Titer (g)	3 (6)	0	3 (5)
Low (≤25)	3 (6)	0	3 (5)
High (>25)	0	0	0
Combined	46 (92)	14 (88)	60 (91)
ADA negative (b)	24 (48)	8 (50)	32 (48)
ADA positive (c)	22 (44)	6 (38)	28 (42)
Transiently positive (d)	12 (24)	4 (25)	16 (24)
Persistently positive (e)	10 (20)	2 (13)	12 (18)
Neutralizing ADA positive (f)	16 (32)	4 (25)	20 (30)
Titer (g)	22 (44)	6 (38)	28 (42)
Low (≤25)	18 (36)	5 (31)	23 (35)
High (>25)	4 (8)	1 (6)	5 (8)

出典：C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.1.6

ADA: antibody drug conjugate; MF: mycosis fungoides: pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.

Patients received 1.8 mg/kg of brentuximab vedotin as an intravenous infusion over 30 minutes on Day 1 of each 21 days cycle.

(a) Patients with a sample at Baseline and at least 1 postbaseline visit.

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

(c) Positive was defined as confirmed ADA-positive response at any postbaseline time point.

(d) Transiently positive was defined as 1 or 2 postbaseline, confirmed ADA-positive responses.

(e) Persistently positive was defined as more than 2 postbaseline, confirmed ADA-positive responses.

(f) Patients who are neutralizing ADA positive at any postbaseline time point were counted.

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

2.7.2.2.1.3 薬力学

血清バイオマーカー〔可溶性 CD30（sCD30）、胸腺及び活性化調節ケモカイン（TARC）及び皮膚 T 細胞誘引ケモカイン（CTACK）〕評価用の血液検体は、各サイクルの 1 日目及び

試験治療終了時に採取し、各濃度推移及びベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて要約した。各バイオマーカーの中央値を診断疾患（MF 及び pcALCL）、治療群ごとに経時的にプロットした。

これらのバイオマーカーは、CTCL の病態生理学との関係から選択した。sCD30 は、in vitro 及び in vivo で CD30 陽性細胞から放出されることが示されている。ホジキンリンパ腫（HL）、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）及び初期の MF 患者で sCD30 濃度の上昇が認められており、循環 sCD30 濃度と腫瘍量との関係も報告されている[3]。TARC は CC ケモカインの 1 種であり、CC ケモカイン受容体 4 に結合する。CC ケモカイン受容体 4 は、Th2 リンパ球で顕著に発現することから、TARC は Th2 リンパ球が関与する皮膚の炎症を媒介し、CTCL 患者においては悪性 T 細胞の皮膚への誘導に重要な役割を果たすと考えられている。MF／セザリー症候群患者では CTACK（CCR10 リガンド）の血清中濃度の上昇が認められることから疾患活動性のマーカーと推定されている。

また、皮膚組織中の CD30 発現率を評価するために、治療開始前（ベースライン）、サイクル 3 の 21 日目及び試験治療終了時に皮膚生検を実施し、サイクル 3 の 21 日目及び試験治療終了時の皮膚組織中の CD30 発現率におけるベースラインからの変化率を評価した。

薬力学解析対象集団には、薬力学パラメータの評価に十分な用量が投与され、CTACK、TARC 及び sCD30 のうち 1 種以上のデータが得られた患者を含めた。

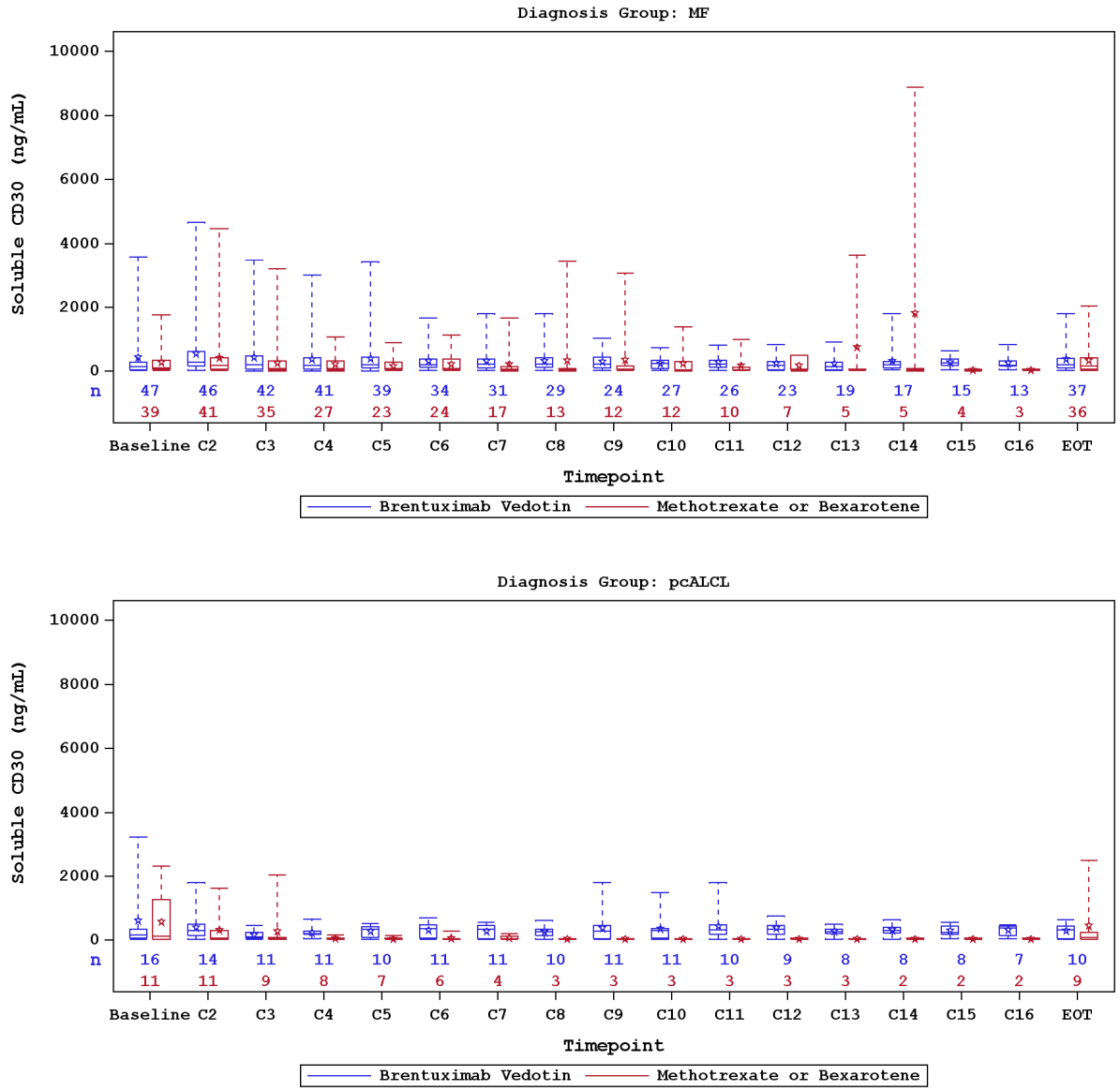
バイオマーカーの各測定値及びベースライン値からの変化量を記述統計量を用いて測定時点ごとに要約した。

（1）血清バイオマーカー

1）sCD30

本剤群及び治験責任医師が選択した化学療法群の両群において、ベースライン、サイクル 2～16 の 1 日目の治験薬投与前及び試験治療終了時に採取した血清を用いて sCD30 を評価した。診断疾患及び治療群ごとの血清中 sCD30 濃度の推移を図 2.7.2.2-5 に示した。ベースラインにおける血清中 sCD30 濃度の個体間変動は大きかったが、中央値は本剤群及び治験責任医師が選択した化学療法群でそれぞれ 144 ng/mL 及び 117 ng/mL とほぼ同程度であった。いずれの治療群においても、血清中 sCD30 の濃度は治療期間中及び試験治療終了時で大きな変化はなかった。サイクル 8 の 1 日目、サイクル 16 の 1 日目及び試験治療終了時における血清中 sCD30 濃度のベースラインからの変化量（中央値）は、本剤群でそれぞれ+46 ng/mL、+30 ng/mL 及び+28 ng/mL、治験責任医師が選択した化学療法群でそれぞれ+3 ng/mL、+3 ng/mL 及び +11 ng/mL であった（C25001 試験　治験統括報告書　Table14.2.1.4）。

診断疾患（MF 及び pcALCL）で層別解析した場合でも、血清中 sCD30 濃度に治療期間中及び試験治療終了時で大きな変化はなかった。



出典：C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.2.2.7

C: cycle; EOT: end of treatment; MF: mycosis fungoides; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, PD: pharmacodynamics; sCD30: soluble CD30.

Patients received 1.8 mg/kg of brentuximab vedotin as an intravenous infusion over 30 minutes on Day 1 of each 21 days cycle. Solid line in the box indicates the median value, and '☆' indicates the mean value. Lower or upper box line indicates 25th and 75th percentiles, respectively. Lower and upper end of the whiskers indicate the maximum and the minimum values, respectively.

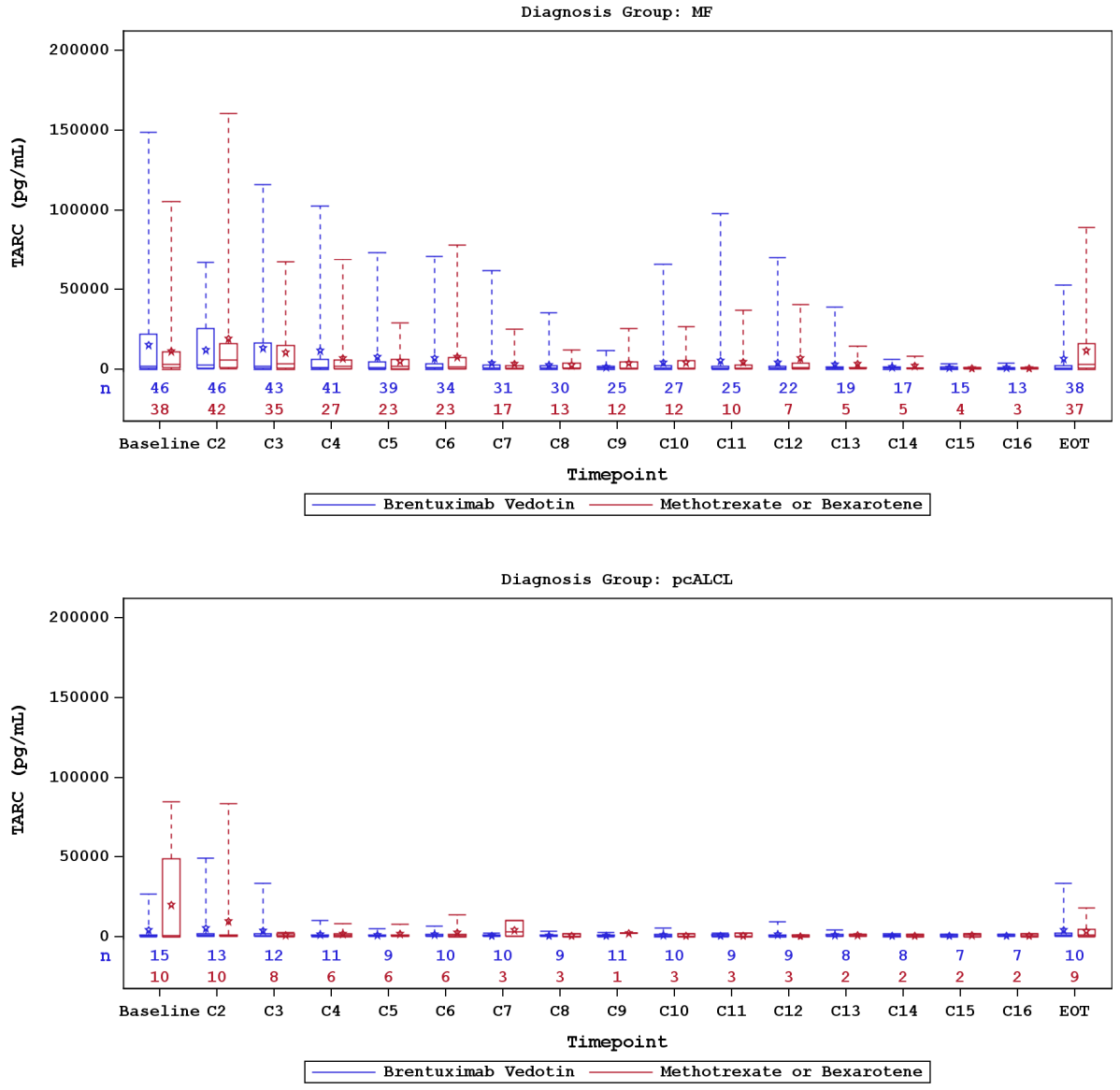
図 2.7.2.2-5　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの診断疾患及び治療群ごとの血清中 sCD30 濃度推移（C25001 試験、薬力学解析対象集団）

2）TARC

本剤群及び治験責任医師が選択した化学療法群において、ベースライン、サイクル 2～16 の 1 日目の治験薬投与前及び試験治療終了時に採取した血清を用いて TARC 濃度を評価した。診断疾患及び治療群ごとの血清中 TARC 濃度の推移を図 2.7.2.2-6 に示した。ベースラインにおける血清中 TARC 濃度の個体間変動は大きかったが、平均値は本剤群及び治験責任医師が選択した化学療法群でそれぞれ 12,814 pg/mL 及び 13,368 pg/mL とほぼ同程度であった。サイクル 8 の 1 日目、サイクル 16 の 1 日目及び試験治療終了時における血清中 TARC 濃度のベ

ースラインからの変化量（平均値）は、本剤群でそれぞれ-6,330 pg/mL、-5,005 pg/mL 及び-5,318 pg/mL であり、治験責任医師が選択した化学療法群ではそれぞれ-1,848 pg/mL、-287 pg/mL 及び-1,534 pg/mL であった（C25001 試験　治験統括報告書　Table14.2.1.4）。

診断疾患（MF 及び pcALCL）で層別解析した場合でも、ベースラインにおける血清中 TARC 濃度の個体間変動は大きかったが、平均値は本剤群及び治験責任医師が選択した化学療法群でほぼ同程度であった。



出典：C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.2.2.6

C: cycle; EOT: end of treatment; MF: mycosis fungoides; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma; TARC: serum thymus and activation-regulated chemokine.

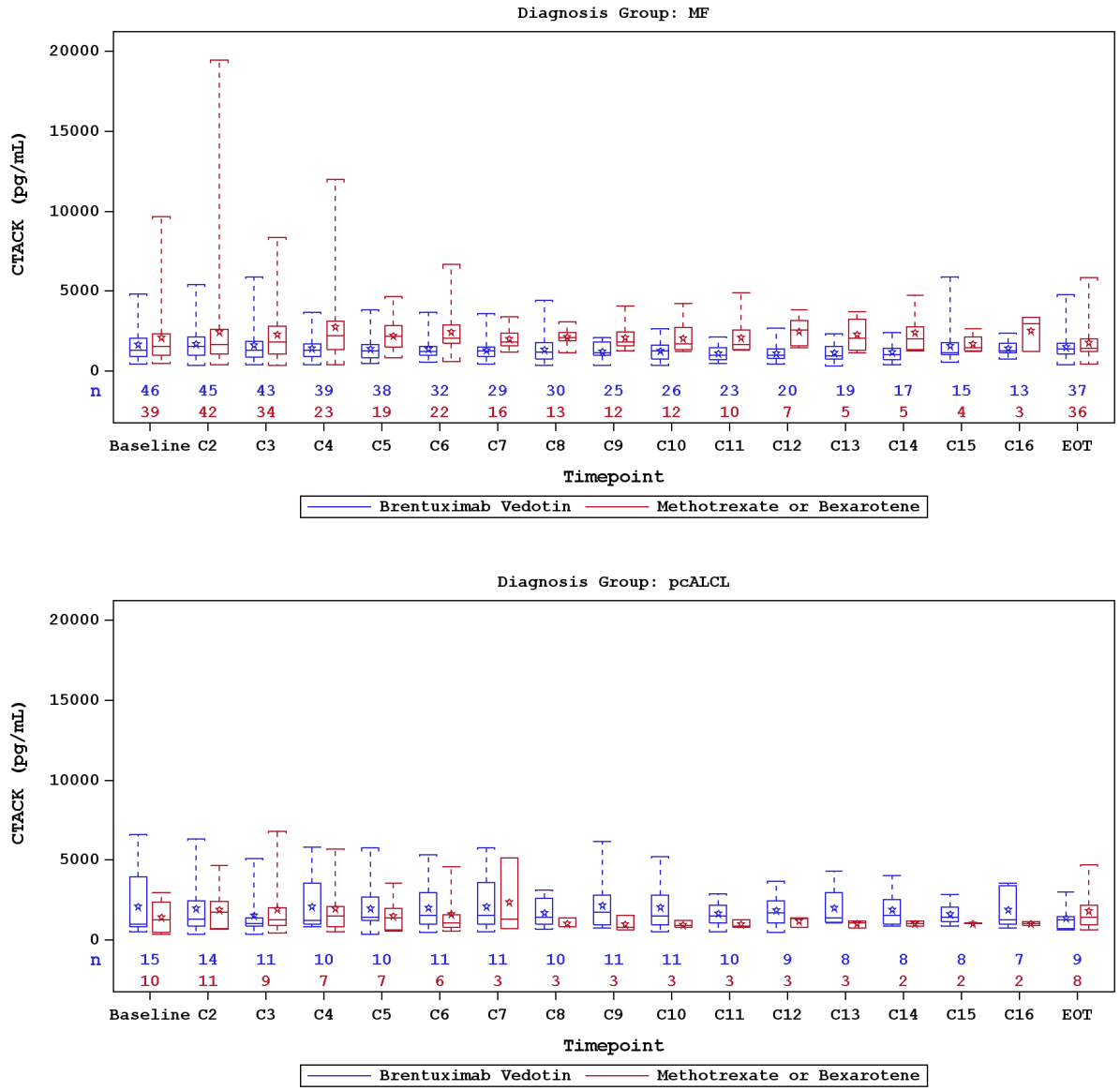
Patients received 1.8 mg/kg of brentuximab vedotin as an intravenous infusion over 30 minutes on Day 1 of each 21 days cycle. Solid line in the box indicates the median value, and '☆' indicates the mean value. Lower or upper box line indicates 25th and 75th percentiles, respectively. Lower and upper end of the whiskers indicate the maximum and the minimum values, respectively.

図 2.7.2.2-6　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの診断疾患及び治療群ごとの血清中 TARC 濃度推移（C25001 試験、薬力学解析対象集団）

3）CTACK

本剤群及び治験責任医師が選択した化学療法群において、ベースライン、サイクル 2～16 の 1 日目の治験薬投与前及び試験治療終了時に採取した血清を用いて CTACK 濃度を評価した。診断疾患及び治療群ごとの血清中 CTACK 濃度の推移を図 2.7.2.2-7 に示した。ベースラインにおける血清中 CTACK 濃度の個体間変動は大きかったが、平均値は本剤群及び治験責任医師が選択した化学療法群で、それぞれ 1,755 pg/mL 及び 1,951 pg/mL と同程度であった。サイクル 8 の 1 日目、サイクル 16 の 1 日目及び試験治療終了時における、血清中 CTACK 濃度のベースラインからの変化量（平均値）は、本剤群ではそれぞれ-173 pg/mL、-583 pg/mL 及び-284 pg/mL であり、治験責任医師が選択した化学療法群では、+97 pg/mL、+602 pg/mL 及び-77 pg/mL であった（C25001 試験　治験統括報告書　Table14.2.1.4）。すなわち、血清中 CTACK 濃度（平均値、中央値）は本剤群では治療期間中経時的に低下したのに対し、治験責任医師が選択した化学療法群では上昇した。

診断疾患（MF 及び pcALCL）で層別解析した場合でも、血清中 CTACK 濃度（平均値、中央値）は本剤群では低下したのに対し、治験医師が選択した化学療法群では上昇が認められた。



出典：C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.2.2.5

C: cycle; CTACK: cutaneous T-cell-attracting-chemokine; EOT: end of treatment; MF: mycosis fungoides; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.

Patients received 1.8 mg/kg of brentuximab vedotin as an intravenous infusion over 30 minutes on Day 1 of each 21 days cycle. Solid line in the box indicates the median value, and '☆' indicates the mean value. Lower or upper box line indicates 25th and 75th percentiles, respectively. Lower and upper end of the whiskers indicate the maximum and minimum values, respectively.

図 2.7.2.2-7　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの診断疾患及び治療群ごとの血清中 CTACK 濃度推移（C25001 試験、薬力学解析対象集団）

4）血清バイオマーカーの結論

本剤群又は治験責任医師が選択した化学療法群のいずれにおいても、sCD30 の血清中濃度のベースラインからの変化量に意味のある差は認められなかったことから、血清中 sCD30 濃度は臨床効果と相関しないと考えられた。一方で、TARC 及び CTACK の血清中濃度は、本剤群ではいずれもベースラインから低下したが、治験責任医師が選択した化学療法群では血清中 TARC 濃度の低下は顕著ではなく、血清中 CTACK 濃度は経時的に上昇した。以上のことから、TARC 及び CTACK は治療反応のバイオマーカーである可能性が示唆された。

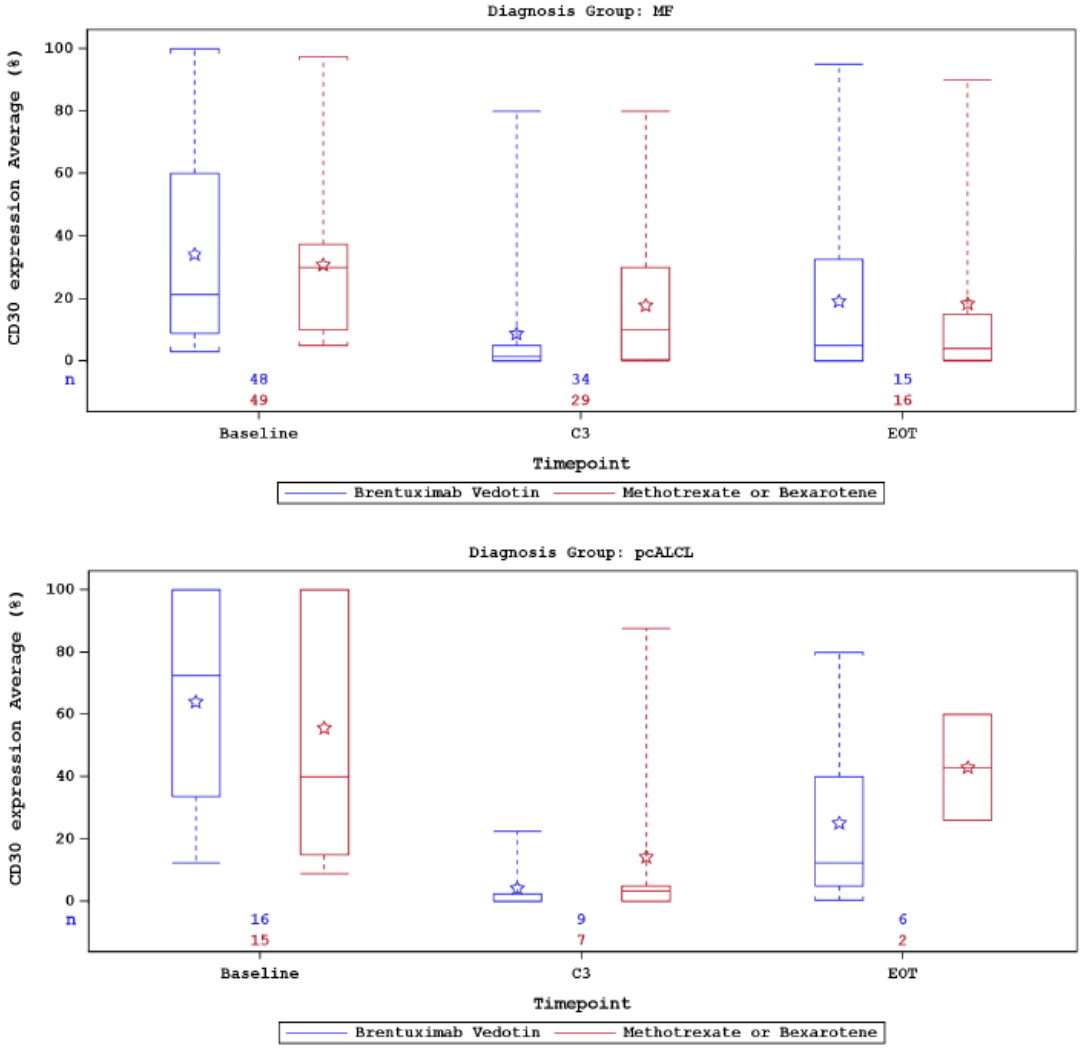
（2）皮膚組織中の CD30 発現

皮膚組織中の CD30 発現率（%）を、ベースライン、サイクル 3 の 21 日目及び試験治療終了時に評価した。ベースラインにおける皮膚組織中 CD30 発現率の中央値は、本剤群で 32.50%、治験責任医師が選択した化学療法群では 31.25%と同程度であった。サイクル 3 の投与 21 日目及び試験治療終了時では、本剤群及び治験責任医師が選択した化学療法群のいずれも CD30 の発現率は低下した。本剤群及び治験責任医師が選択した化学療法群におけるベースラインからの変化量の中央値は、サイクル 3 の 21 日目ではそれぞれ-20.50%及び-11.58%、試験治療終了時では-17.50%及び-13.25%であった（表 2.7.2.2-5 及び図 2.7.2.2-8）。

表 2.7.2.2-5　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの皮膚組織中の CD30 陽性率（C25001 試験、ITT 集団）

	ITT population	
	Brentuximab Vedotin	Methotrexate or Bexarotene
	N = 64	N = 64
Baseline		
n	64	64
Mean (Std dev)	41.56 (32.775)	36.53 (29.785)
Median	32.50	31.25
Min (a), Max	3.0, 100.0	5.0, 100.0
Number of biopsies (b)		
Mean	2.1	2.1
Median	2.0	2.0
Min, Max	1, 4	1, 4
Cycle 3 Day 21		
n	43	36
Mean(Std dev)	7.77 (16.424)	17.13 (23.819)
Median	0.50	5.00
Min, Max	0.0, 80.0	0.0, 87.5
Change from Baseline at Cycle3 Day 21 (%)		
n	43	36
Mean(Std dev)	-33.23 (34.301)	-15.41 (26.915)
Median	-20.50	-11.58
Min, Max	-100.0, 52.0	-97.5, 42.5
EOT		
n	21	18
Mean(Std dev)	20.79 (27.854)	21.11 (30.277)
Median	5.00	6.25
Min, Max	0.0, 95.0	0.0, 90.0
Change from Baseline at EOT		
n	21	18
Mean(Std dev)	-27.41 (30.119)	-11.41 (24.765)
Median	-17.50	-13.25
Min, Max	-94.5, 23.5	-40.0, 48.0

出典：C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.1.5A
EOT: end of treatment; ITT: intent to treat; Max: maximum; Min: minimum; Std dev: standard deviation
Patients received 1.8 mg/kg of brentuximab vedotin as an intravenous infusion over 30 minutes on Day 1 of each 21 days cycle.
Average CD30 expression based on Ventana anti-CD30 (Ber-H2) assay/Ventana worksheet among all biopsies for baseline visit and based on Ventana anti-CD30 (Ber-H2) assay/Quest worksheet among all biopsies for postbaseline visits.
Baseline visit was defined as the latest visit before and including Cycle 1 Day 1 that showed the patient was CD30 positive.
(a) The minimum CD30 expression level at Baseline was below 10% because patients may have had multiple biopsies, with some being less than 10%. To be eligible for the study, patients must have had at least 1 biopsy greater than 10%.
(b) Number of biopsies per subjects at screening period.



出典　C25001 試験　治験総括報告書　Figure 14.2.2.4A

C: cycle; EOT: end of treatment; ITT: intent to treat; MF: mycosis fungoides; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.

The bottom and top of the box are the 25th and 75th percentiles; the band near the middle of the box is the median; '☆'indicates the mean; the ends of vertical lines are the minimum and the maximum values.

Average CD30 expression based on Ventana worksheet among all biopsies for baseline visit and based on Quest worksheet among all biopsies for postbaseline visits.

Patients received 1.8 mg/kg of brentuximab vedotin as an intravenous infusion over 30 minutes on Day 1 of each 21 days cycle.

図 2.7.2.2-8　CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの診断疾患及び治療群ごとの皮膚組織中の CD30 陽性率の推移（C25001 試験、ITT 集団）

19

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 母集団薬物動態解析

：添付資料番号 5.3.3.5-1（参考）

CTCL 患者を対象とした C25001 試験及び CD30 陽性の悪性腫瘍患者を対象とした 5 試験に組入れられた 380 例の患者データ（表 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-2）を用いて母集団薬物動態解析を実施した。構築した母集団薬物動態モデルを用いて、ADC 及び MMAE それぞれの薬物動態に対する共変量（表 2.7.2.3-3）の影響を評価し、C25001 試験の CTCL 患者における ADC 及び MMAE の全身曝露量を推定した。

診断疾患の検討では、CTCL、HL 又は全身性未分化大細胞リンパ腫を共変量として検討した結果、CTCL が ADC の薬物動態に対して統計学的に有意な影響を与えたため、更に CTCL の病型である MF 及び pcALCL についても評価した。解析対象としたデータセットに含まれる診断疾患では HL（64.74%）が最も多く、ALCL、MF、pcALCL 及びその他の血液悪性腫瘍の割合は、それぞれ 17.37%、13.16%、4.21%及び 0.52%であった（表 2.7.2.3-1）。

表 2.7.2.3-1　母集団薬物動態解析に用いたデータセットに含まれる臨床試験

Study	Disease (N)	Dose (mg/kg)	Title
SG035-0001	ALCL (3) HL (44) HM (1)	0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, or 1.2 mg/kg	A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 in Patients with Relapsed/Refractory CD30+ Hematologic Malignancies
SG035-0002	ALCL (5) HL (40) HM (1)	0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, or 1.8 mg/kg	A Phase I Dose Escalation Study of Weekly SGN-35 Alone and in Combination with Gemcitabine in Patients with Relapsed/Refractory CD30-Positive Hematologic Malignancies
SG035-0003	HL (102)	1.2 or 1.8 mg/kg	A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL)
SG035-0004	ALCL (58)	1.2 or 1.8 mg/kg	A Phase 2 study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL)
C25007	HL (60)	1.8 mg/kg	A Single-arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Who Are Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy
C25001	MF (50) pcALCL (16)	1.8 mg/kg	A Randomized Open-Label Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) versus Physicians Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients with CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL)

出典：母集団薬物動態解析報告書　Table 1 及び Table 10

ALCL: anaplastic large cell lymphoma; CD30+: CD30 positive; HL: Hodgkin lymphoma; HM: hematologic malignancy; MF: mycosis fungoides; pcALCL：primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.

表 2.7.2.3-2　母集団薬物動態解析に用いた被験者背景

Covariate	Mean	SD	25th Percentile	50th Percentile	75th Percentile	Range	N
Age (year)	41.57	16.86	28	37	54	12-87	380
Height (cm)(a)	169.9	15.96	162.6	170.2	178.1	146-200	380
Weight (kg)	76.46	20.31	61.4	73.1	88	39.1-168.1	380
Body Surface Area (m^2)(a)	1.865	0.2915	1.674	1.846	2.042	1.264-2.858	380
Albumin (g/L)	36.81	6.599	33	37	42	17-53	380
Alanine Aminotransferase (U/L)	24.64	21.81	13	19	29	4-232	380
Aspartate Aminotransferase (U/L)	24.01	16.97	16	21	27	8-226	380
Bilirubin (µmol/L)	7.781	7.544	5.098	6.84	8.55	1.71-123.1	380
Creatinine (µmol/L)(b)	72.44	20.52	58.26	70.72	84.99	35.36-159.1	380
Creatinine Clearance (mL/min)	139.3	54.81	104	129.9	166.6	28.52-438.6	380

出典：母集団薬物動態解析報告書　Table 7

ID: identification, min: minimum; SD: standard deviation.

(a) ID 55 and 305 were missing height data and therefore body surface area could not be calculated. During the pharmacokinetic modeling the population median were used for these patients.

(b) Creatinine Clearance based on Cockcroft formula.

表 2.7.2.3-3　母集団薬物動態解析で検討した共変量

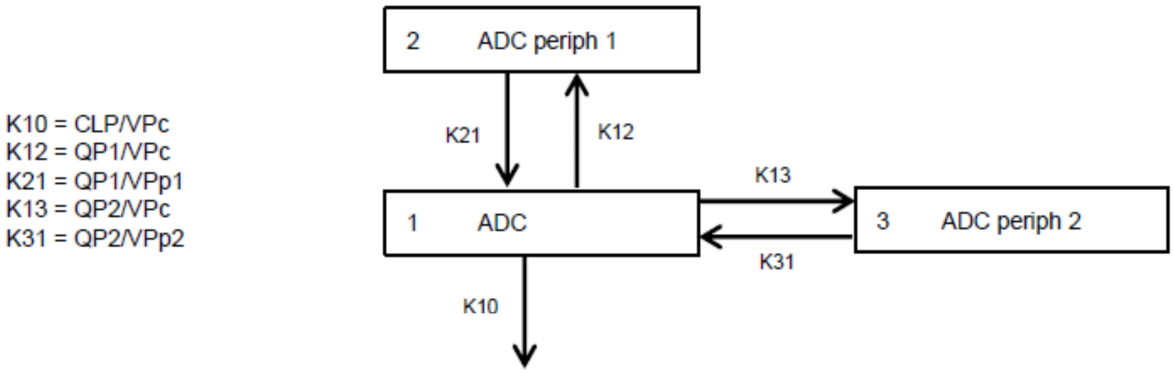
Parameter (if Relevant to Analyte)	Analyte	
	Brentuximab vedotin ADC	MMAE
CL	Age, weight, sex, BSA, race, ethnicity, tumor type (CTCL, HL, ALCL), AST, ALT, ADA response, ALB, bilirubin, creatinine CL, formulation	Age, weight, sex, BSA, race, ethnicity, tumor type (CTCL, HL, ALCL), AST, ALT, ADA response, ALB, bilirubin, creatinine CL, formulation
Volume of distribution	Weight, sex, BSA, race, ethnicity, tumor type, ADA response	Weight, sex, BSA, race, ethnicity, tumor type, ADA response
Intercompartmental CL	Weight, sex, BSA	Weight, sex, BSA
Formation rate constant		Weight, sex, BSA, tumor type

出典：母集団薬物動態解析報告書　Table 9

ADA: antidrug antibody; ADC: antibody drug conjugate; ALB: albumin; ALCL: anaplastic large cell lymphoma; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; BSA: body surface area; CL: clearance; CTCL: cutaneous T-cell lymphoma; HL: Hodgkin lymphoma; MMAE: monomethyl auristatin E.

2.7.2.3.1.1 ADC

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



出典：母集団薬物動態解析報告書　Figure 7
ADC: antibody drug conjugate; CLP: clearance of ADC; K: intercompartment rate constant; periph: peripheral compartment; QP1 ad QP2: intercompartmental clearance of ADC from central to first and second peripheral compartments, respectively; VPc: volume of ADC central compartment; VPp1 and VPp2: volume of ADC first and second peripheral compartments, respectively.

図 2.7.2.3-1　血清中 ADC の母集団薬物動態モデル

最終モデルには共変量として、クリアランス（CL）に対して pcALCL（診断疾患）、ADA の発現（ADA 陽性、ADA 陰性又は欠測に分類）、体表面積（BSA）及びアルブミン濃度が、並びに、中央コンパートメントの分布容積（Vc）に対して BSA が組み込まれた。なお、ADA の測定法が異なるため、初期に実施した試験（SG035-0001 試験、SG035-0002 試験、SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験）と、その後に実施した試験（C25001 試験及び C25007 試験）の ADA 陽性をそれぞれ異なる共変量として扱った。

ADC の最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータ推定値を表 2.7.2.3-4 に示した。診断疾患別の結果としては、pcALCL の CL が非 pcALCL に比べ低く（表中、pcALCL tumor type on CL）、pcALCL（N=16）患者では、他の種類のがん患者に比べ高い血清中 ADC 濃度が認められた。ADA 陽性の場合、ADC の CL はわずかに高く、ADA 測定法に依存しなかった（表中、Antitherapeutic AB positive new studies on CL 及び Antitherapeutic AB positive old studies on CL）。その他の共変量効果では、ADC の CL 及び Vc が BSA の増加に伴い増加すること（表中、BSA on CL 及び BSA on V1）、ADC の CL がアルブミン濃度の上昇に伴い低下すること（表中、ALB concentration on CL）が示されたが、これらの共変量の影響はいずれもわずかであった。

ADC の最終モデルを用いて、本剤 1.8 mg/kg を 21 日ごとに 3 サイクル投与した際の血清中 ADC 濃度推移をシミュレーションした（図 2.7.2.3-2）。本用法・用量では ADC はほとんど蓄積しないことが示され、C25001 試験において ADC の C_{max} 及び C_{trough} の実測値にサイクル間での大きな変化が認められなかったことと一致した（表 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-2）。

ADC の最終モデルの適格性を視覚的事後予測性評価（VPC）により評価した結果、概ねモデルに基づく 95%予測区間に包含され、本モデルが実測値を適切に記述できていることが確認された（母集団薬物動態解析報告書　Figure 15）。

表 2.7.2.3-4　血清中 ADC の母集団薬物動態パラメータ（最終薬物動態モデル）

Parameter	Population Mean (SE%)	%CV IIV (Shrinkage)
CL (L/hr)	0.0478 (2.7%)	40.0 (2.4%)
Central volume (V1) (L)	3.5 (1.2%)	14.9 (15.2%)
Intercompartmental CL 1 (Q2) (L/hr)	0.0673 (3.1%)	-
Peripheral volume 1 (V2) (L)	3.67 (2.3%)	-
Intercompartmental CL 2 (Q3) (L/hr)	0.0125 (3.3%)	-
Peripheral volume 2 (V3) (L)	5.79 (1.3%)	-
Antitherapeutic AB positive new studies on CL	0.125 (10.1%)	-
Antitherapeutic AB positive old studies on CL	0.177 (6.0%)	-
Antitherapeutic AB results missing	0.192 (9.4%)	-
BSA on V1	1.27 (4.9%)	-
ALB concentration on CL	-0.496 (3.6%)	-
BSA on CL	0.457 (16.8%)	-
pcALCL tumor type on CL	0.728 (8.9%)	-
Residual variability	29.1%CV (0.3%)	-

出典：母集団薬物動態解析報告書　Table 16

AB: antibody; ADA: antidrug antibody; ADC: antibody drug conjugate; ALB: albumin; BSA: body surface area; CL: clearance; CV: confidence of variation; IIV: interindividual variability; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma; Q2: inter-compartmental clearance; Q3: second intercompartmental clearance; SE: standard error; V1: volume of central compartment; V2: first peripheral volume of distribution; V3: second peripheral volume of distribution.

The covariate models were defined as follows:

Continuous covariates;

$$TVP = P_{pop} \cdot \prod_{i=1}^{n} \mathrm{cov}_i^{\theta_i}$$

TVP represents the model predicted PK parameter (i.e., CL) for the "typical" individual with covariate value(s) cov_i, P_{pop} represents the population central tendency for the PK parameter, cov_i represents the individual value for the covariate normalized for the population mean, and θ_i represents a scale factor.

Categorical covariates;

$$TVP = P_{pop} \cdot \prod_{i=1}^{n} \theta_i^{\mathrm{cov}_i}$$

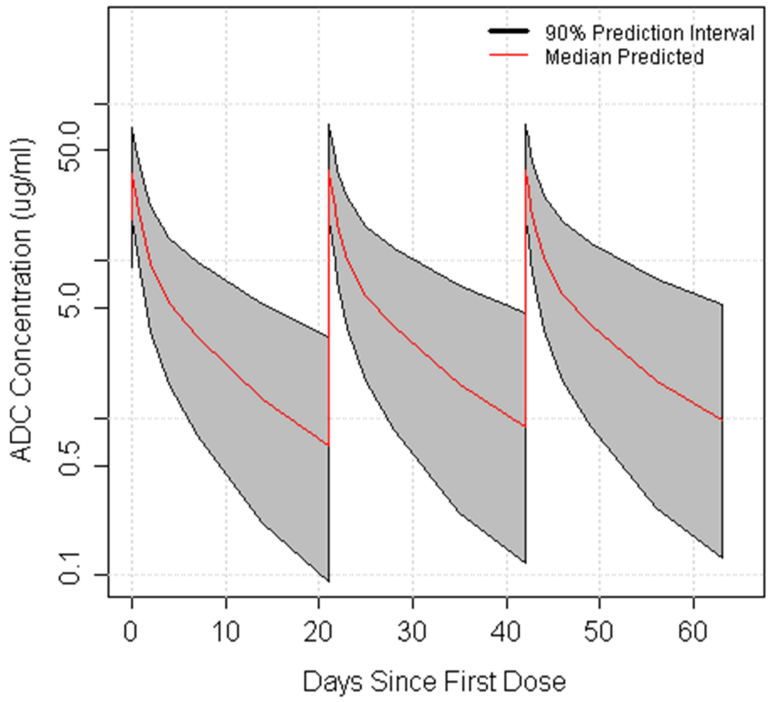
θ_i is a direct proportionality constant. With this type of model, θ_i is fixed to 1 for the reference subgroup where the covariate value is set to 0, and estimated for the test subgroup where the covariate value is set to 1

Antitherapeutic AB (ADA, notated as ATA in the following formula) status effect;

$$ATAStatusEffect = \left(1 + \left(\theta_i \times ATA_{posnew}\right) + \left(\theta_{i+1} \times ATA_{posold}\right) + \left(\theta_{i+2} \times ATA_{missing}\right)\right)$$

The parameterization for this effect was multiplied by ADC CL. With ADA negative patients all the indicator variables (ATA_{posnew}, ATA_{posold}, $ATA_{missing}$) for ADA status are equal to 0 and drop out of the estimate for CL. When a status is positive for patients in the new studies (C25001 and C25007), positive for patients in the older studies (C35001, C35002, C35003 and C35004) or missing the appropriate indicator variable was changed to 1 and the θ for the effect on CL is estimated.

23

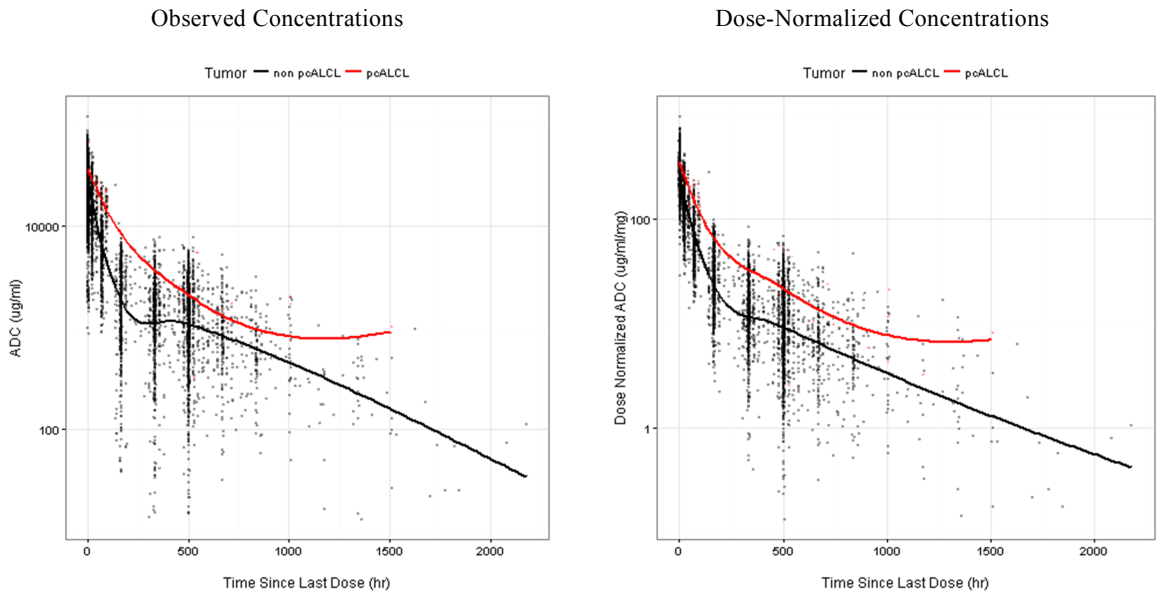


出典：母集団薬物動態解析報告書　Figure 27
ADC: antibody drug conjugate.
The solid red line is the median of the simulated data, and the shaded gray area represents the simulated 95th percentile of the expected concentration range.
Patients received 1.8 mg/kg of brentuximab vedotin as an intravenous infusion over 30 minutes on Day 1 of each 21 days cycle.

図 2.7.2.3-2　本剤 1.8 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与したときの血清中 ADC 濃度推移の予測値

（1）診断疾患の影響

診断疾患（pcALCL 又は他の種類のがん）ごとの血清中 ADC の実測値及び用量補正した実測値の濃度推移から、pcALCL 患者の血清中 ADC 濃度は、用量の違いによらず他の種類のがん患者よりも高値であることが示された（図 2.7.2.3-3）。



出典：母集団薬物動態解析報告書　Figure 5
ADC: antibody drug conjugate; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.
Red and black lines are loess smooth line. Dotted data points indicate serum concentrations of ADC.

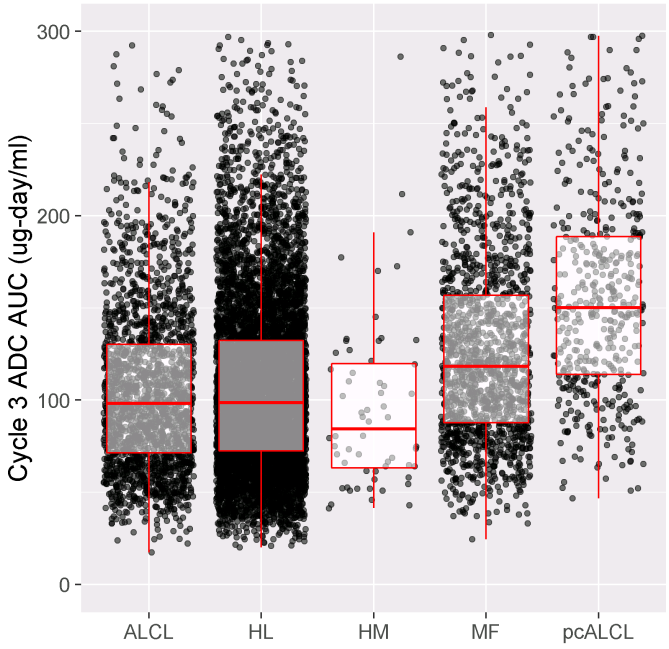
図 2.7.2.3-3　pcALCL 患者及び他の種類のがん患者における血清中 ADC 濃度推移の比較

そこで post-hoc 推定値を用いてサイクル 3（定常状態）における ADC の血清中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）に対する診断疾患又は ADA 発現の影響について検討したところ、ADA 陰性の pcALCL 患者の AUC の予測値（幾何平均値）は、非 pcALCL 患者に比べ約 35%高くなった。また、ADA 陰性の MF 患者の AUC の幾何平均値も、ADA 陰性の HL 患者の AUC と比較して約 16%高くなった（図 2.7.2.3-4）。

この理由のひとつとして、pcALCL 患者及び MF 患者が登録された C25001 試験における患者のアルブミン濃度が他の種類のがん患者に比べ高かったこと（母集団薬物動態解析報告書 Figure 1）が考えられた。さらに、pcALCL 患者及び MF 患者を含む CTCL 患者では、HL の患者と比べベースラインの血清中 sCD30 濃度が低く（C25007 試験の HL 患者の平均値：829.1 ng/mL に対し、C25001 試験の CTCL 患者の平均値：476.3 ng/mL）、血清中 sCD30 濃度と腫瘍量との関係[3]から、CTCL では HL や ALCL など他の種類のがんと比較して腫瘍量が少ないことが推察され、これが血清中 ADC 濃度が高くなる要因とも示唆された。

ただし、モデル解析で認められた診断疾患の影響は ADC の AUC の個体間変動〔ADA 陰性患者の定常状態における AUC の変動係数（CV）が 39%～45%〕を超えるものではなく、定常状態における ADC の曝露量に及ぼす診断疾患の影響は大きなものではないと考えられた。

以上のことから、他の種類のがん患者の ADC の曝露量と pcALCL を含む CTCL 患者における ADC の曝露量の間に臨床的に意味のある違いはないと考えられた。



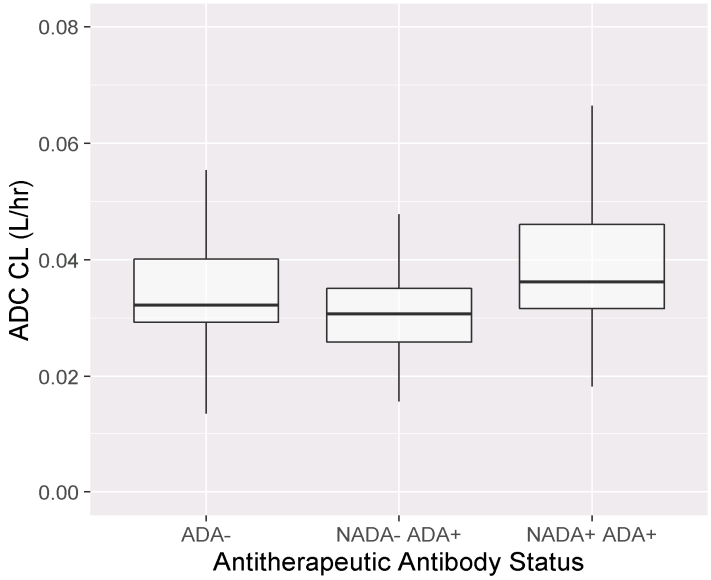
出典：母集団薬物動態解析報告書　Figure 28
ADC: antibody drug conjugate; ALCL: anaplastic large cell lymphoma; AUC: area under the serum concentration versus time curve; HL: Hodgkin lymphoma; HM: hematologic malignancies; MF: mycosis fungoides; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.
Solid line indicates the median value. Lower and upper box-line indicates 25th and 75th percentiles. Lower and upper whisker indicates the minimum and the maximum values.

図 2.7.2.3-4　本剤 1.8 mg/kg を 21 日ごとに 3 サイクル 30 分かけて静脈内投与したときの血清中 ADC の AUC の診断疾患別の post-hoc 推定値

（2）ADA の影響

用量で補正した血清中 ADC 濃度を用いて、ADA の発現（ADA 陽性、ADA 陰性又は欠測）ごとの VPC を実施したところ、実測値の分布は概ねモデルに基づく 90%予測区間に包含され、本モデルが実測値を適切に記述できていることが確認された（母集団薬物動態解析報告書 Figure 20）。なお、ADA 陽性を試験の実施時期〔初期に実施した試験：SG035-0001、SG035-0002、SG035-0003 及び SG035-0004、その後に実施した試験：C25001 試験及び C25007 試験〕で分けて VPC プロットを行った結果からも、実測値の分布は概ねモデルに基づく 95%予測区間に包含されたことから、本モデルは実測値を適切に記述できていることが確認された（母集団薬物動態解析報告書　Figure 16）。

ADA の発現と ADC の CL の関係を、C25001 試験及び C25007 試験から得られた post-hoc 推定値を用いて ADA 及び Nab 発現状況別に検討した（図 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.3-5）。ADA 発現の有無にかかわらず CL の範囲は重複したものの、Nab 陽性の患者における CL（0.040 L/hr、幾何平均値）は、Nab 陰性（0.036 L/hr）の患者よりもわずかに高かった。また、ADA 陽性患者の定常状態における ADC の AUC（幾何平均値）は、ADA 陰性患者に比べ、非 pcALCL では 12%、pcALCL では 9%低かった（母集団薬物動態解析報告書　Table 21）。しかしながら、ADA 陰性患者の定常状態 ADC の AUC の個体間の CV が 39%（pcALCL）～45%（非 pcALCL）であることを考慮すると、ブレンツキシマブ　ベドチンに対する免疫原性は、ADC の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。



出典：母集団薬物動態解析報告書　Figure 26
ADC: antibody drug conjugate; ADA+: antidrug antibody positive; ADA-: antidrug antibody negative; CL: clearance; NADA: neutralizing antidrug antibody negative; NADA+: neutralizing antidrug antibody positive.
Solid line indicates the median value. Lower and upper box-line indicates 25th and 75th percentiles. Lower and upper whisker indicates the minimum and the maximum value.

図 2.7.2.3-5　ADC の CL と ADA 発現の関係（C25001 試験及び C25007 試験）

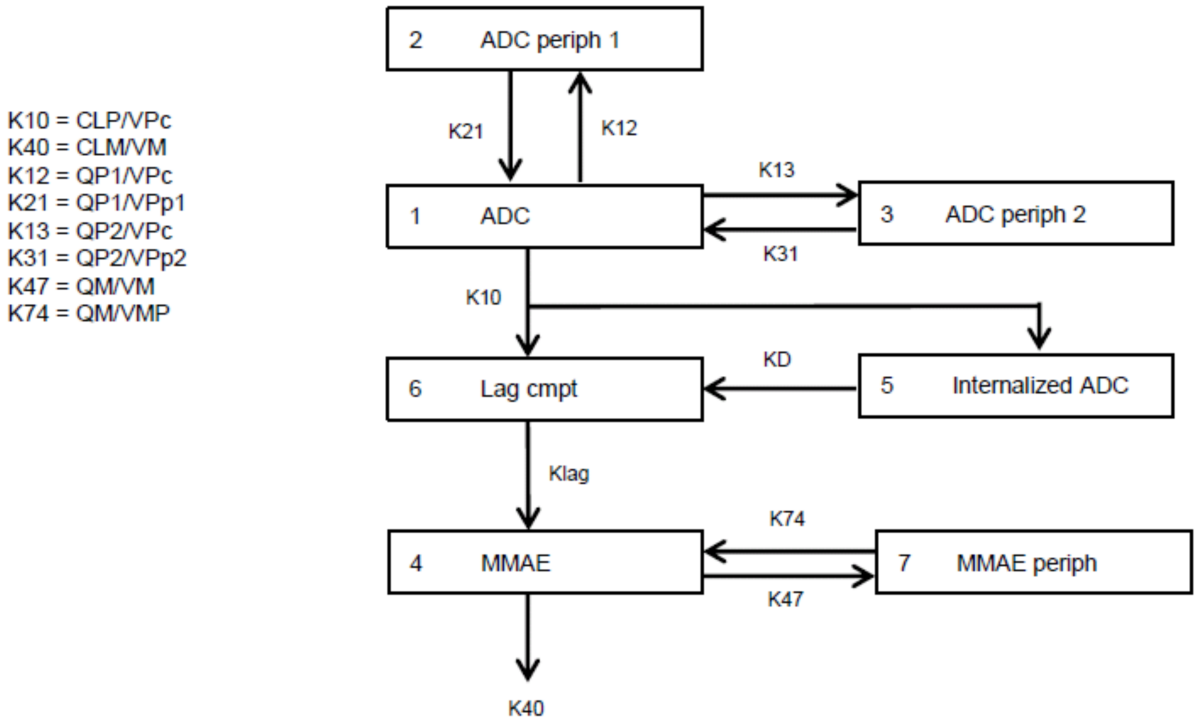
表 2.7.2.3-5　ADA 発現別の CL（L/hr）の要約（C25001 試験及び C25007 試験）

ADA Status	N	Median	Mean	Geometric Mean	10th Percentile	90th Percentile	Standard Deviation	CV
Nab-ADA+	639	0.031	0.032	0.031	0.023	0.043	0.009	28%
Nab+ADA+	351	0.040	0.043	0.040	0.030	0.058	0.018	42%
ADA-	801	0.033	0.038	0.036	0.025	0.054	0.017	45%

出典：母集団薬物動態解析報告書　Table 18
ADA-: antidrug antibody negative; ADA+: antidrug antibody positive; CV: coefficient of variation; Nab-: neutralizing antidrug antibody negative; Nab+: neutralizing antidrug antibody positive.
N represents the individual parameter values, not the number of patients because patient ADA status may have changed from negative to positive.

2.7.2.3.1.2 MMAE

ADC の最終モデルから得られた薬物動態パラメータを用いて、血漿中 MMAE の母集団薬物動態モデルを構築した（図 2.7.2.3-6）。本モデルには MMAE の生成過程を考慮した線形 2 コンパートメントモデルを用い、MMAE の生成過程を、ADC からの直接生成及び ADC の標的部位との結合を介した生成に分け、ラグタイムを伴うよう記述した。



出典：母集団薬物動態解析報告書　Figure 36
ADC: antibody drug conjugate; CLM: apparent clearance of MMAE; CLP: clearance of ADC; cmpt: compartment; K: intercompartment rate constant; KD: binding rate constant; Klag: rate constant for lag compartment; periph :peripheral compartment; MMAE: monomethyl auristatin E; QM: apparent intercompartmental clearance of MMAE; QP1 and QP2 :intercompartmental clearance of ADC from central to first and second peripheral compartments, respectively; VM and VMP :apparent volume of MMAE central and peripheral compartments, respectively; VPc: volume of ADC central compartment; VPp1 and VPp2: volume of ADC first and second peripheral compartments, respectively.

図 2.7.2.3-6　血漿中 MMAE の母集団薬物動態モデル

MMAE の最終モデルの母集団薬物動態パラメータ推定値を表 2.7.2.3-6 に示した。MMAE の最終モデルには、共変量として、CL に対してクレアチニン濃度、BSA、ビリルビン濃度及びアルブミン濃度が、並びに Vc に対して BSA が組み込まれた。アルブミン濃度の上昇とともに MMAE の CL は上昇すること、クレアチニン及びビリルビン濃度の上昇とともに MMAE の CL が低下することが示された。この結果は、腎機能は MMAE の CL と相関し、クレアチニンクリアランスが高いほど MMAE の CL が高くなることを示すと考えられた。また、肝機能低下の指標である高値のビリルビン濃度は、MMAE の CL 低下の指標となることが示された。さらに、BSA（体格）は Vc と相関することが示された。pcALCL（診断疾患）及び ADA 発現は、MMAE の CL に対し統計学的に有意な共変量とはならなかった。

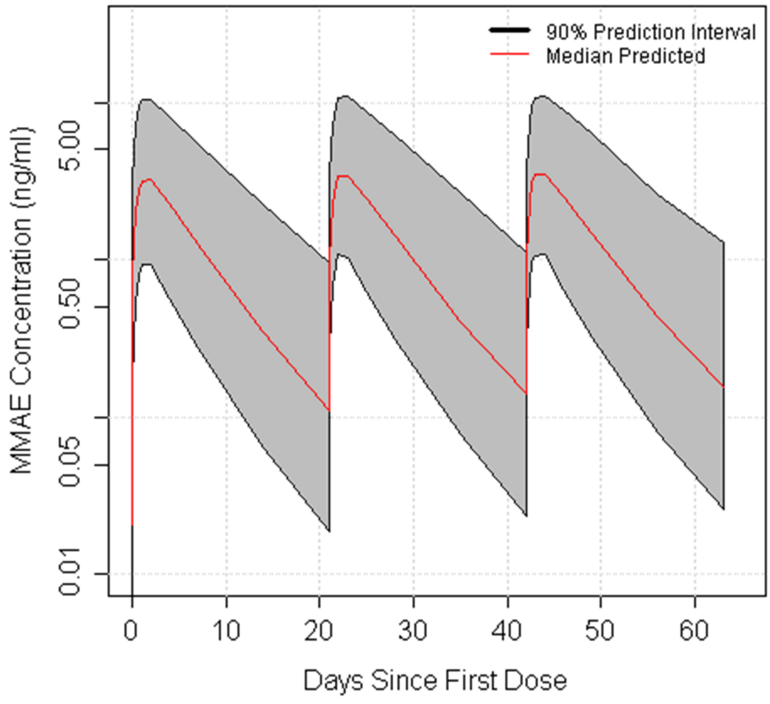
MMAE の最終モデルを用いて、本剤 1.8 mg/kg を 21 日ごとに 3 サイクル投与した際の血漿中 MMAE 濃度をシミュレーションした（図 2.7.2.3-7）。シミュレーションの結果は血漿中 MMAE 濃度の実測値（表 2.7.2.2-3 及び図 2.7.2.2-4）とよく一致し、本試験の用法・用量では MMAE はほとんど蓄積しないことが示された。

表 2.7.2.3-6　血漿中 MMAE の母集団薬物動態パラメータ（最終薬物動態モデル）

Parameter	Population Mean (SE%)	%CV IIV (shrinkage)
CL (L/hr)	0.577 (1.2%)	42.5 (3.1%)
Central volume (V1) (L)	16.0 (1.4%)	66.7 (5.1%)
Binding rate constant (KD 1/hr)	0.0069 (1.6%)	-
Fraction metabolized	1 FIX	-
ADC to MMAE conversion rate (ALFM 1/hr)	2.64 (1.0%)	-
Rate constant for lag compartment (K_{lag} 1/hr)	15.7 (1.0%)	-
Intercompartmental CL (Q2) (L/hr)	2.65 (1.2%)	-
Peripheral volume (V2) (L)	14.2 (1.1%)	-
ALB concentration on CL	0.982 (3.2%)	-
BSA on CL	2.81 (6.4%)	-
BSA on V1	0.89 (9.5%)	-
Bilirubin concentration on CL	-0.1 (7.5%)	-
Creatinine concentration on CL	-0.143 (10.2%)	-
Residual variability	42.3% (CV: 0.3%)	-

出典：母集団薬物動態解析報告書 Erratum Table 6

ADC: antibody drug conjugate; ALB: albumin; BSA: body surface area; CL: clearance; CV: coefficient of variation; ALFM: rate constant to describe the decline in direct conversion of ADC to MMAE following time after dose; FIX: parameter was fixed; IIV: interindividual variability; K_{lag}: rate constant for lag compartment; KD: binding rate constant; MMAE: monomethyl auristatin E; Q2: inter-compartmental clearance: SE: standard error; V1: volume of central compartment; V2: first peripheral volume of distribution. The covariate models were the same as in 表 2.7.2.3-4.



出典：母集団薬物動態解析報告書 Figure 55

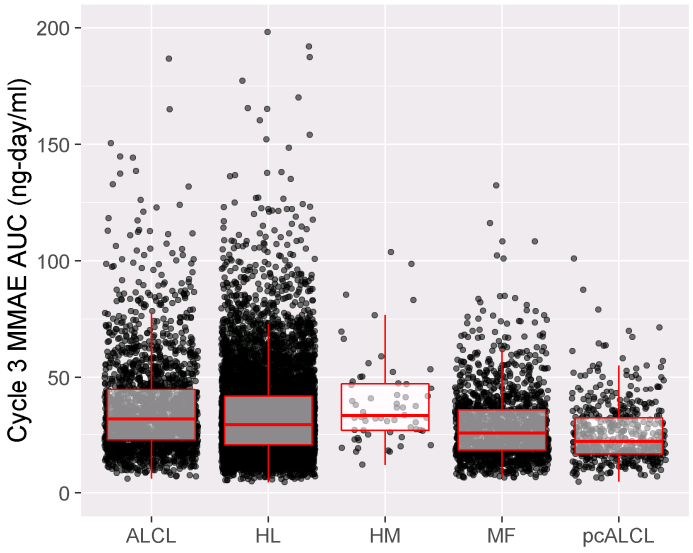
MMAE: monomethyl auristatin E; VPC: visual predictive check.

The solid red line is the median of the simulated data, and the shaded gray area is the simulated 95th percentile of the expected concentration range.

図 2.7.2.3-7　本剤 1.8 mg/kg を 21 日ごとに 3 サイクル 30 分かけて静脈内投与したときの血漿中 MMAE 濃度の予測値

MMAE の最終モデルを VPC により評価したところ、実測値の分布はシミュレーション値の 95%予測区間に包含され、本モデルが実測値を適切に記述できていることが確認された（母集団薬物動態解析報告書　Figure 43）。

MMAE の最終モデルにおいて、診断疾患としての pcALCL は MMAE の CL に対する統計学的に有意な共変量ではなく、AUC への影響は認められなかった（図 2.7.2.3-8）。



出典：母集団薬物動態解析報告書　Figure 56
ALCL: anaplastic large cell lymphoma; AUC: area under the plasma concentration versus time curve; HL: Hodgkin lymphoma; HM: hematologic malignancies; MF: mycosis fungoides; MMAE: monomethyl auristatin E; pcALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.
Solid line indicates the median value. Lower and upper box-line indicates 25th and 75th percentiles. Lower and upper whisker indicates the minimum and the maximum values.

図 2.7.2.3-8　本剤 1.8 mg/kg を 21 日ごとに 3 サイクル 30 分かけて静脈内投与したときの血漿中 MMAE の AUC の post-hoc 推定値

2.7.2.3.2 曝露－反応解析

：**添付資料番号 5.3.4.2-1（参考）**

前項で示した母集団薬物動態モデルを用いて、C25001 試験の各患者における ADC 及び MMAE の曝露量を推定し、曝露量と有効性又は安全性評価項目との関連を検討した。

- 有効性評価項目
  - 独立評価委員会（IRF）により判定された 4 ヵ月以上持続する客観的奏効（ORR4）
  - 無増悪生存期間（PFS）
- 安全性評価項目
  - Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー
  - Grade 3 以上の有害事象

解析対象は C25001 試験の本剤群の患者全例（66 例）とし、曝露量の指標には、以下に示す血清中 ADC 又は血漿中 MMAE の AUC/Time を用いた。

- 有効性解析においては、本剤投与期間、疾患進行又は打ち切りまでの期間の AUC を当該期間で平均化することにより算出した。

・安全性解析においては、上記の安全性評価項目に該当する事象が発現しなかった患者では本剤を投与した期間、該当する事象が発現した患者では該当する事象（Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー及び Grade 3 以上の有害事象については、最も Grade の高い事象）が最初に発現するまでの期間の AUC を当該期間で平均化することにより算出した。

2.7.2.3.2.1 曝露－有効性解析

カテゴリー変数の共変量としては、診断疾患（MF 又は pcALCL）、性別、人種及びベースラインにおける Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status スコアを、連続量の共変量としてはベースラインにおける CD30 の平均値を検討した（表 2.7.2.3-7）。IRF により判定された ORR4 については、global response score を二項ロジスティック回帰を用いて解析した。PFS についてはランダム化から疾患進行又は何らかの原因による死亡のいずれか早い時点までの期間とし、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

表 2.7.2.3-7　曝露－有効性解析の概要

Efficacy Metric	Exposure Metric	Graphical Evaluation	Model-Based Evaluation (if Appropriate)
ORR4 per IRF	1) Time-averaged AUC for ADC over the duration of treatment for patients not achieving a 4-month durable response. 2) Time-averaged AUC for ADC over the duration of treatment or time of first response +4 months, whichever is shorter, for patients achieving a 4-month durable response.	Stacked histogram and/or box and whisker plots. If there was substantial imbalance of key predictive factors (baseline disease diagnosis) between the groups, this plot may not have been included in the report.	Binomial logistic regression using ADC exposure as predictor.
PFS per IRF	Time-averaged AUC for ADC to the point of progression or censoring (or over the duration of treatment if shorter than the time to progression or censoring).	Kaplan-Meier plot by exposure tertile or quartile (or if insufficient data, 2 groups [above vs below median]) were plotted. If there was substantial imbalance of key predictive factors (baseline disease diagnosis) between the groups, this plot may not have been included in the report.	Cox proportional hazards using ADC exposure as predictor.

出典：曝露－反応解析報告書　Table 2

ADC: antibody drug conjugate; AUC: area under the serum or plasma concentration versus time curve; ORR4: objective response rate lasting at least 4 months; IRF: independent review facility; PFS: progression free survival.

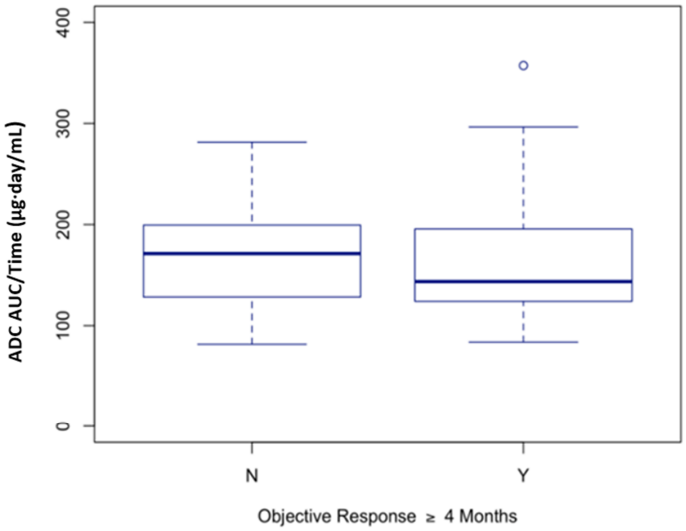
Duration of treatment is defined as date of last dose plus 3 weeks (duration of cycle).

（1）ORR4

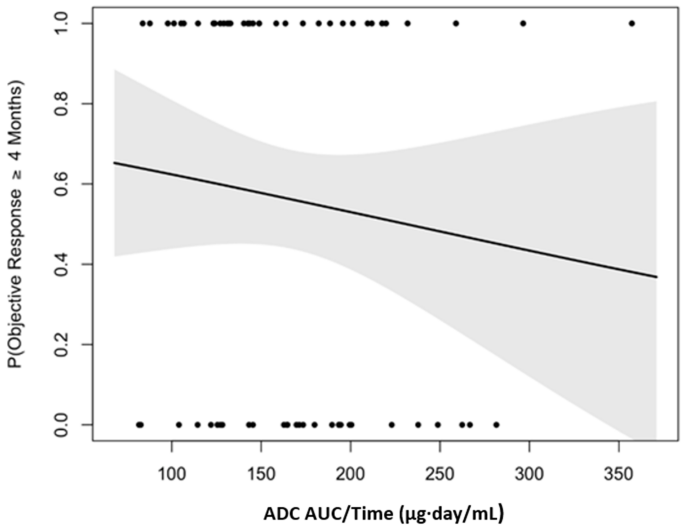
ORR4 達成の有無と AUC/Time の関係を図 2.7.2.3-9 に示した。その結果、ORR4 達成の有無によらず、AUC/Time は同程度であり、ORR4 達成に明らかな曝露－反応関係がないことが示された（図 2.7.2.3-9、A）。ロジスティック解析の結果、ORR4 達成確率の予測値の 95%信

頼区間（CI）は広く、検討した ADC の AUC/Time の範囲における ORR4 達成確率の予測は 0.4～0.6 の範囲であった（図 2.7.2.3-9、B）。

A. Box Plot(a)



B. Logistic Regression(b)



出典：曝露－反応解析報告書　Figure 1 及び Figure 2

ADC: antibody drug conjugate; AUC/Time: time averaged area under the concentration time curve; N: no; ORR4: objective response rate lasting at least 4 months; P: probability; Y: yes.

(a) Solid line indicates the median value. Lower or upper box-line indicates 25th and 75th percentile. Lower or upper whisker indicates the minimum and the maximum value.

(b) Gray shaded area indicates 95% confidential interval. Black solid line indicates Probability (peripheral neuropathy of Grade 2 or higher).

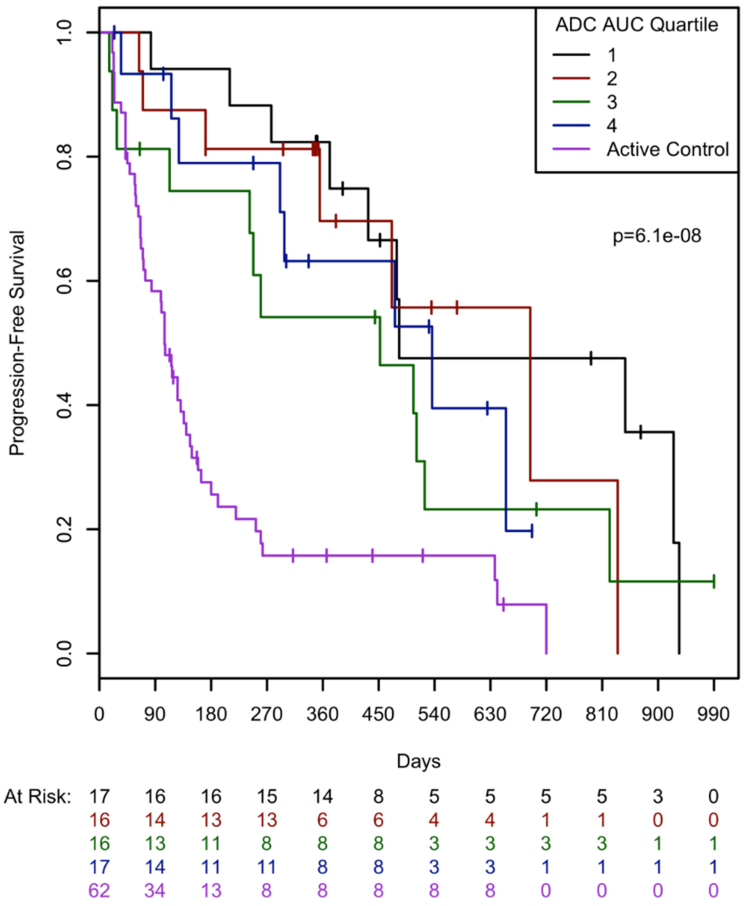
図 2.7.2.3-9　ORR4 達成の有無と ADC の AUC/Time との関係（A）及び ADC の AUC/Time と ORR4 の達成確率との関係（B）

（2）PFS

本剤群における ADC の AUC/Time の四分位群（表 2.7.2.3-8）ごとの PFS 率及び治験責任医師が選択した化学療法群の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.2.3-10 に示した。AUC/Time の各四分

位群の PFS の推移に大きな差は認められなかった。本剤群の患者では ADC の AUC/Time の四分位群にかかわらず、治験責任医師が選択した化学療法群の患者と比較して PFS が延長した。

なお、PFS に対し ADC の AUC/Time を連続変数として Cox 比例ハザード回帰分析を実施した場合においても、ADC の AUC/Time と PFS の間に有意な相関は認められなかった（曝露－反応解析報告書　8.1.2.2）。



出典：曝露－反応解析報告書　Figure 3
ADC: antibody drug conjugate; AUC: area under the serum concentration versus time curve.
AUC/Time is defined as time averaged AUC (μg·day/mL).

図 2.7.2.3-10　血清中 ADC の AUC/Time の四分位群ごとの PFS の Kaplan-Meier 曲線

表 2.7.2.3-8　四分位群ごとの ADC の AUC/Time の要約

Quartile	Lower AUC	Upper AUC	N
1	81.68	<125.6	17
2	≥125.6	<157.5	16
3	≥157.5	<193.8	16
4	≥193.8	357.1	17

出典：曝露－反応解析報告書　Table 6
ADC: antibody drug conjugate, AUC: area under the concentration time curve; N: number of patients.
AUC/Time is defined as time averaged AUC (μg·day/mL).