

ファーマコメトリクスを用いた医薬品の推奨臨床用量の正当化：非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬エサキセレノン及び抗HER2抗体薬物複合体トラスツズマブ デルクステカン

吉原，一孝

<https://hdl.handle.net/2324/7182255>

出版情報：Kyushu University, 2023, 博士（創薬科学），論文博士
バージョン：
権利関係：



博士論文

ファーマコメトリクスを用いた医薬品の推奨臨床用量の正当化：非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
エサキセレノン及び抗 **HER2** 抗体薬物複合体トラスツズマブ
デルクステカン

2024 年

九州大学大学院 薬学府 臨床薬学専攻

臨床薬物治療学分野

吉原 一孝

目次

目次	2
略語	6
諸言	9
第1章 非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬エサキセレノンの高血圧症に対する推奨臨床用量の正当化	12
1 背景・目的	13
2 方法	17
2-1 母集団薬物動態解析	17
2-1-1 臨床データ	17
2-1-2 ソフトウェア	19
2-1-3 母集団薬物動態モデル構築	19
2-1-4 モデルに基づくシミュレーション	24
2-2 曝露－反応解析	24
2-2-1 臨床データ	24
2-2-2 ソフトウェア	25
2-2-3 エサキセレノンの曝露指標の算出	25
2-2-4 曝露－有効性モデルの構築及びモデルに基づくシミュレーション	27
2-2-5 曝露－安全性モデル構築及びモデルに基づくシミュレーション	28
3 結果	31
3-1 母集団薬物動態解析	31
3-1-1 被験者背景	31
3-1-2 母集団薬物動態モデル	32

3-1-3	共変量がエサキセレノンの曝露量に及ぼす影響の検討	39
3-2	曝露－反応解析	41
3-2-1	被験者背景	41
3-2-2	曝露－有効性モデル	42
3-2-3	曝露－安全性モデル	49
4	考察	62
4-1	母集団薬物動態解析	62
4-2	曝露－反応解析	66
4-2-1	曝露－有効性解析	67
4-2-2	曝露－安全性解析	69
4-3	限界 (Limitation)	72
4-4	結論	73
第2章 抗HER2抗体薬物複合体トラスツズマブ デルクステカンのHER2陽性進行胃癌に		
対する推奨臨床用量の正当化		
		75
1	背景・目的	76
2	方法	80
2-1	臨床データ	80
2-2	母集団薬物動態解析	84
2-2-1	トラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) 及び遊離薬物 (DXd) の母集団薬物 動態モデル構築	84
2-2	曝露－有効性解析	89
2-2-1	曝露－有効性モデル構築及びモデルに基づくシミュレーション	89
2-3	曝露－安全性解析	91
2-3-1	曝露－安全性モデル構築及びモデルに基づくシミュレーション	91
3	結果	93

3-1	母集団薬物動態解析	93
3-1-1	被験者背景	93
3-1-2	母集団薬物動態モデル	97
3-2	曝露－反応解析	108
3-2-1	被験者背景	108
3-2-2	曝露－有効性解析	112
3-2-3	曝露－安全性解析	120
4	考察	123
4-1	母集団薬物動態解析	123
4-2	曝露－有効性解析	124
4-3	曝露－安全性解析	125
4-4	限界 (Limitation)	127
4-5	結論	128
	総括	129
	引用文献	132
	Appendix	143
	Appendix 1. Prediction-corrected visual predictive checks (pcVPC) stratified by study for the final pharmacokinetic model	143
	Appendix 2. Goodness-of-fit plots (based on standardized residuals and Cook’s distance) for the final exposure-efficacy models for change from baseline in (a) SBP and (b) DBP	146
	Appendix 3. Goodness-of-fit plots (based on the Schoenfeld residuals and the DFbeta residuals) for the final exposure-safety Cox proportional hazard models for increased serum potassium event, defined as (i) ≥ 5.5 mEq/L and (ii) ≥ 5.1 mEq/L, for the fixed dosing regimen and the up-titration regimen	148
	Appendix 4. Simulation-based model evaluation for the final exposure-safety Cox proportional	

hazard models for increased serum potassium event, defined as (i) ≥ 5.5 mEq/L and (ii) ≥ 5.1 mEq/L, for the fixed dosing regimen and the up-titration regimen.....	150
Appendix 5. Baseline covariates in the exposure-efficacy dataset according to T-DXd steady-state C_{\min} quartiles.....	152
Appendix 6. Baseline covariates in the exposure-safety dataset according to T-DXd steady-state AUC and C_{\max} quartiles.	154
公表論文	157
謝辞	158

略語

ACEI	Angiotensin converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害剤
ADC	Antibody drug conjugate	抗体薬物複合体
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
ARB	Angiotensin receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	血中濃度-時間推移曲線下面積
BLA	Biologics license application	生物学的製剤承認申請
BLQ	Below the limit of quantification	定量下限未満
BMI	Body mass index	ボディマス指数
C_{av} , C_{ave}	Average concentration	平均濃度
CfB	Change from baseline	ベースラインからの変化量
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
C_{min}	Minimum concentration	最低濃度
CrCL	Creatinine clearance	Cockcroft-Gault 式に基づくクレアチニンクリアランス
CV	Coefficient of variation	変動係数
CWRES	Conditional weighted residual	条件付き重み付き残差
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DAR	Drug-to-antibody ratio	薬物抗体比
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
DDI	Drug-drug interaction	薬物間相互作用
DoR	Duration of response	奏効期間
DXd	Topoisomerase I inhibitor (exatecan derivative)	トポイソメラーゼ I 阻害剤 (エキサテカン誘導体)
EBE	Empirical Bayesian estimate	経験ベイズ推定値
ECD	Extracellular domain	細胞外リガンド結合ドメイン
eGFR	Estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine	血清クレアチニンに基づく推定糸球体濾過量
E_{max}	Maximum effect	最大効果
EMA	European medicines agency	欧州医薬品庁
FCM	Full covariate modeling	-

FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FL-DP	Frozen liquid drug product	水性注射剤を凍結した製剤
FOCE	First order conditional estimation	条件付き一次近似法
FOCE- INTER	First order conditional estimation with interaction	η と ε の相関を考慮した条件付き 一次近似法
GCP	Good Clinical Practice	臨床試験の実施の基準
GEJ	Esophagogastric junction	食道胃接合部
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GOF	Goodness-of-fit	適合性
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮成長因子受容体 2
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
ISH	In situ hybridization	-
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム 質量分析法
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
Lyo-DP	Lyophilized powder drug product	凍結乾燥製剤
MR	Mineralocorticoid receptor	ミネラルコルチコイド受容体
NCI-	National Cancer Institute Organ	-
ODWG	Dysfunction Working Group	-
NDA	New drug application	新薬承認申請
NME	New molecular entity	新規分子化合物
NONMEM	Nonlinear mixed-effect model	非線形混合効果モデル
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OFV	Objective function value	目的関数値
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
PAC	Plasma aldosterone concentration	血漿アルドステロン濃度
pcVPC	Prediction-corrected visual predictive check	-
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
PMDA	Pharmaceutical and medical devices agency	医薬品医療機器総合機構
PRA	Plasma renin activity	血漿レニン活性

q3w	Tri-weekly	3週に1回
qd	Once daily	1日1回
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone system	レニン-アンジオテンシン-アル ドステロン系
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors	固形癌の治療効果判定
RP2D	Recommended Phase II dose	第II相試験の推奨用量
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SS	Steady state	定常状態
TBIL	Total bilirubin	総ビリルビン
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan	トラスツズマブ デルクステカン
UGT	UDP-glucuronosyl transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素

諸言

米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) は 2014 年、2000 年 10 月～2012 年 9 月の期間に FDA に新薬承認申請されたが初回申請では承認に至らなかった新規分子化合物 (NME) を対象に、FDA がなぜ承認を拒否したのか、その理由について自ら分析した結果を *JAMA* 誌に発表した¹。その結果は驚くべきもので、同期間中に FDA 申請された 302 件の NME のうち半数 (151 件) が初回申請で承認に至っておらず、再提出による承認の遅延 (71 件) か最終的に非承認 (80 件) となっていること、またその承認拒否理由として最も多かったのが用量選択に関する疑義 (24 件 (15.9%)) であるという内容であった。この発表により、例え第 III 相試験で有効性の立証に成功していても、推奨用法用量の妥当性を規制当局に対して適切に説明できなければ承認に至らない可能性があるという事実が製薬企業の間で広く認識されていくことになる。この論文の発表以前は、用法用量は製薬企業が選択 (dose selection) するものであり、不確実性の高い用法用量選択をしたとしても、それは意思決定のリスクに対する製薬企業の考え方の問題であると捉えられていた。しかし、この論文の発表を境に、推奨用法用量の選択は規制当局に対して適切に正当化 (dose justification) できるものでなければならないという認識へと変化していく。

規制当局に対する推奨用法用量の正当化の方法として、現在最も有効と考えられている手法がファーマコメトリクスである。ファーマコメトリクスとは定量的薬理学のことであり、バイオロジー、薬理、疾患及び生理機能を数理モデル化し、薬剤と患者の間の相互作用とそこから生じる有益な効果や副作用について記述・定量化することを目的とするサイエンス分野である²。ファーマコメトリクスの手法の中で、推奨用法用量の正当化に中心的に用いられるものが母集団薬物動態解析と曝露-反応解析である。母集団薬物動態解析とは、一般的には、多数の被験者から得られた血中薬物濃度の経時推移データを被験者間のばらつきやそれに影響を及ぼす内的・外的要因 (共変量) を考慮しながらコンパートメントモデルと呼ばれる構造モデルによって記述する解析手法であり、統計モデルとしては被験者を変量効果にもつ非線形混合効果モデルに該当する³⁻⁶。また、曝露-反応解析とは、薬物曝露

と反応の間の関連性を数理モデル化する解析手法であり、一般的には薬物曝露の変数には血中薬物濃度の経時推移ではなく血中薬物濃度－時間推移曲線下面積 (AUC) などの要約変数を用い、反応変数は臨床エンドポイントとし、これらの関連性について治験デザインや薬理作用の重要な側面を考慮した比較的単純な回帰分析 (線形回帰、最大効果 (Emax) モデルや sigmoid Emax モデルなどの非線形回帰、ロジスティック回帰、Cox 回帰など) を用いて記述する解析全般のことを指す⁷⁻⁹。Ogasawara ら¹⁰は、2003～2016 年の期間に FDA に生物学的製剤承認申請 (BLA) が承認された生物学的製剤 79 件を対象に FDA の審査報告書を調査し、添付文書上の承認用法用量がどのような手法を用いて正当化されたかについて分析を行った結果、大半の薬剤で推奨用法用量の正当化に曝露－反応解析の手法が用いられており、2012～2016 年の期間に入るとその傾向が顕著になったと述べている。また、Lu ら¹¹は、2010～2015 年の期間に FDA に新薬承認申請 (NDA) /BLA が承認された抗悪性腫瘍薬 41 件を対象に FDA の審査報告書を調査し、約 90%の抗悪性腫瘍薬において製薬企業又は FDA により曝露－反応解析が推奨用法用量の正当化のために実施されていたと述べている。

個々の患者における用量－曝露関係の定量的な情報 (母集団薬物動態解析) と、任意の曝露において期待される有効性と安全性の定量的な情報 (曝露－反応解析) から、個々の患者における用量－曝露－反応関係の定量的な情報を得ることができる。それに基づいて、任意の用量間の患者集団レベルでのベネフィットリスクバランスの差異や、用量調節が必要となる患者サブ集団に対する最適な用量調節の妥当性を、主観ではなく客観的な数値 (モデル予測値) に基づき、またその数値の算出方法や算出の際に置いた仮定を数式表現により透明性をもって説明することが可能になる。これが、推奨用法用量の妥当性の説明方法としてファーマコメトリクスが優れている点である。

本研究では『ファーマコメトリクスを用いた医薬品の推奨臨床用量の正当化：非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬エサキセレノン及び抗 HER2 抗体薬物複合体トラズズマブ デルクステカン』と題し、2 つの薬剤について、ファーマコメトリクスの手法

を用いて推奨臨床用量の正当化を行うとともに、一連のファーマコメトリス解析を通じて明らかにした各薬剤の重要な特性についてそれぞれ議論を展開した。

第1章は、非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体 (MR) 拮抗薬エサキセレノンの高血圧症に対する推奨用法用量について、母集団薬物動態解析及び有効性と安全性に関する曝露-反応解析に基づき正当化した研究である。MR 拮抗薬は複数の臨床試験によって降圧効果、腎保護効果及び心保護効果が立証されているが、一方で高カリウム血症という固有のリスクが存在し、それが MR 拮抗薬の広範な使用を妨げる重要な臨床的課題となっている。本研究では、エサキセレノンの推奨臨床用量範囲 (2.5 及び 5 mg qd) が曝露-反応関係及び対照薬 (エプレレノン) に対する比較有効性の観点で妥当であり、また高カリウム血症の発現リスクの高い患者では低用量を初回量とする漸増投与 (1.25-2.5-5 mg qd) をすることで副作用発現リスクが抑えられることを、ファーマコメトリス解析を通じて定量的に裏付けることを目指した。

第2章は、抗 HER2 抗体薬物結合体 (ADC) トラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) の HER2 陽性胃癌に対する推奨用法用量について、母集団薬物動態解析及び有効性と安全性に関する曝露-反応解析に基づき正当化した研究である。T-DXd の臨床開発は HER2 陽性乳癌を最初の適応症として進められ、最終的に 5.4 mg/kg q3w 静脈内投与の用法用量で承認された。乳癌と並行して HER2 陽性胃癌の適応症に対しても進められたが、胃癌患者ではモノクローナル抗体や ADC の曝露量がその他固形癌患者と比べて低くなるというデータが複数報告されており、T-DXd の第 I 相試験でも胃癌患者における T-DXd の曝露量が乳癌患者と比べて低い傾向が認められた。本研究では、HER2 陽性胃癌に対する推奨用法用量は HER2 陽性乳癌患者の承認用量よりも高い 6.4 mg/kg q3w が妥当であることを、薬物動態の癌腫間の差異、胃癌患者における曝露-有効性関係、並びに種々の安全性エンドポイント (特に T-DXd の重要な特定されたリスクである間質性肺疾患) に対する曝露-安全性関係の癌腫間の類似性から、定量的に裏付けることを目指した。

第1章

非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 エサキセレノンの高血圧症に対する推奨臨床用量の 正当化

1 背景・目的

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) は血行動態の安定性を維持する重要なホルモン機構である¹²。RAAS の最下流の構成成分であるアルドステロンは、アンジオテンシン II、血清カリウム値、副腎皮質刺激ホルモンなど、様々な刺激に反応して副腎皮質で合成されるミネラルコルチコイドホルモンであり¹³、腎臓の遠位尿細管上皮細胞や集合管上に発現するミネラルコルチコイド受容体 (MR) との相互作用を介して、水分貯留、ナトリウム再吸収、カリウム排泄を促進し、体液量及び血圧を調節している^{12,14}。

アルドステロンはナトリウムとカリウムのホメオスタシスや血圧調節において生理的役割を果たす一方、過剰なアルドステロンはナトリウム及び体液の貯留、血管内皮機能障害、末梢血管抵抗の増加及び交感神経系の亢進により、高血圧の発症及び持続につながる¹⁵。このようなアルドステロンが関与する高血圧は本態性高血圧症患者の約 5~10%に認められ、いわゆる治療抵抗性高血圧患者においてその有病率はさらに高いと考えられている (17~23%)¹⁵。従って、特に他の降圧薬の投与を受けても血圧が目標値に到達しないコントロール不良の高血圧症患者において、MR は高血圧治療の重要な標的となることが期待されている。

本研究の実施時点において、高血圧症の適応症を有する MR 拮抗薬としてはスピロノラクトン及びエプレレノンが存在しており、複数の臨床試験によってその有用性が立証されていた^{16,17}。しかし、スピロノラクトンは主に2つの副作用の懸念によって臨床現場での広範な使用が妨げられている¹⁴。一つ目は、腎不全患者における高カリウム血症発現の懸念である。二つ目は、低い MR 選択性に起因する、女性化乳房や月経困難症、勃起不全などの性ホルモン受容体に関連した副作用発現の懸念である。一方、エプレレノンは、スピロノラクトンに比べて MR 選択性が高く、性ホルモン受容体関連の副作用リスクは軽減されたが、微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者及び中等度以上の腎機能障害患者に対しては、重度の高カリウム血症発現の懸念から投与禁忌となっている¹⁸。このため、薬力学的特性が異なる可能性のある非ステロイド型 MR 拮抗薬の開発が望まれている¹⁹。

本研究の主題であるエサキセレン (CS-3150 ; MINNEBRO®) は、新規非ステロイド型 MR 拮抗薬であり、従来のステロイド構造をもつスピロラクトン及びエプレレノンに比べ、高い MR 結合親和性及び選択性を有する²⁰。

エサキセレンの臨床薬物動態は、これまでに健康被験者²¹⁻²⁵、軽度から中等度の肝機能障害患者²⁶、本態性高血圧症患者²⁷⁻²⁹、糖尿病性腎臓病患者³⁰⁻³²など、多様な被験者集団で評価されている。エサキセレンを単回経口投与後の血漿中エサキセレンの曝露量は、広範囲の用量 (1.25~200 mg) に亘って概ね用量比例的に増加した²¹。エサキセレン 5 mg を単回経口投与したときの絶対的生物学的利用率は約 90%であり、エサキセレンの経口吸収性は良好であった²²。エサキセレン 5 mg を高脂肪食摂取後に単回投与したときの血漿中エサキセレンの曝露量は、空腹時に投与したときと同程度であり、エサキセレンの薬物動態は食事の影響を受けなかった²²。エサキセレンを単回経口投与後の血漿中エサキセレン濃度の消失半減期は約 19~25 時間であり、エサキセレン 10~100 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの血漿中エサキセレンの曝露量には約 1.4~2.0 倍の累積が認められた²¹。*In vitro* 試験及びヒトマスバランス試験により、エサキセレンは複数の代謝経路 (シトクロム P450 (CYP) 3A4/5 及び複数の UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) アイソフォーム) により代謝されると考えられ、未変化体としての尿中排泄は少ないことが示された (健康被験者における尿中排泄率は約 1.6%)²³。また、臨床薬物間相互作用 (DDI) 試験により、エサキセレンと強い CYP3A 阻害剤 (イトラコナゾール) との併用投与によりエサキセレンの無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf}) は 53.1%増加し、一方、強い CYP3A 誘導剤 (リファンピシン) との併用投与によりエサキセレンの AUC_{inf} は 68.8%減少することが示された²⁴。

高血圧患者におけるエサキセレンの有効性及び安全性は、複数の臨床試験で検討されている²⁷⁻³²。有効性については、本態性高血圧症患者を対象とした第 III 相無作為化二重盲検比較試験において、エサキセレン 2.5 mg 1 日 1 回 (qd) 投与の降圧効果はエプレレノン 50 mg/day に対して非劣性が検証され、また 5 mg qd 投与の降圧効果はエプレレノン 50

mg/day に対して優越性を示した²⁸。一方、安全性については、エサキセレノン治療によって高カリウム血症が全く見られなかったということはなく³³、高血圧患者における血清カリウム値上昇（血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上）の発現率はエサキセレノン 2.5 mg qd 投与群及び 5 mg qd 投与群で 3.0~4.5%で²⁸、また糖尿病性腎臓病患者における発現率はそれよりも高値であった³⁰。最終的に、高血圧症の適応症に対する通常用量は 2.5 mg qd、効果不十分な場合は 5 mg qd まで増量可能という用法用量にて国内承認された³³。また、中等度の腎機能障害のある患者及びアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者では、初回量として 1.25 mg qd から開始し、その後血清カリウム値に応じて 2.5 mg qd へ漸増し、効果不十分な場合には 5 mg qd まで漸増可能という用法用量で承認された³³。

数理モデルを用いた用量－曝露－反応関係の定量的な理解は、各用量における患者集団レベルでのベネフィットリスクバランスを明らかにするとともに、多様な背景因子をもつ患者に対して個別に最適な用量調節を規定するために重要である。このファーマコメトリクス的手法は、現在、医薬品開発或いは規制当局での用量選択に関する意思決定において不可欠な部分となっている³⁵。

本研究の目的は、以下の母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析を通じて、エサキセレノンの推奨用法用量の妥当性を最終的に裏付けることである。

- まず、母集団薬物動態解析の手法を用いてエサキセレノンの薬物動態を数理モデル化し、エサキセレノンの薬物動態パラメータに影響を及ぼす共変量を明らかにする。さらに、エサキセレノンが高曝露或いは低曝露となる内的・外的要因を特定し、曝露の変動リスクを定量化することで、当該サブ集団でのエサキセレノンの用量調節要否の妥当性を裏付ける。
- 次に、曝露－反応解析の手法を用いて有効性エンドポイントである座位収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP）のベースラインからの変化量（CfB）に対する曝露－反応関係をモデル化し、有効性に影響を及ぼす共変量を明らかにする。さらに、対照薬（エプレレノン）と同様かそれ以上の有効性が得られるエサキセレノンの曝露量

の範囲を決定するとともに、推奨臨床用量の範囲における増量の意義を示す。

- また、重要な安全性エンドポイントである血清カリウム値上昇の発現に対する曝露－反応関係をモデル化し、血清カリウム値上昇の発現リスクに影響を及ぼす共変量を明らかにする。さらに、構築した安全性の曝露－反応モデルを用いたシミュレーションにより、血清カリウム値上昇の発現リスクが高い患者には漸増投与をすることで血清カリウム値上昇の発現率は固定用量投与よりも低値に抑えられることを示す。

2 方法

2-1 母集団薬物動態解析

2-1-1 臨床データ

エサキセレノンの母集団薬物動態解析は、本邦で実施された臨床試験 15 試験（第 I 相試験 7 試験、第 II 相試験 5 試験、第 III 相試験 3 試験）を併合し、これらの試験に含まれる計 1,623 名の日本人被験者（健康被験者 166 名、軽度から中等度の本態性高血圧症患者 1,097 名、糖尿病性腎臓病患者 360 名）から得られた 8,263 点の血漿中エサキセレノン濃度を用いて実施した。試験デザインを **Table 1-1** に要約する。これらの試験では、エサキセレノンを 2.5~200 mg の用量範囲で単回静脈内又は経口投与、或いは 0.625~100 mg の用量範囲で固定用量又は漸増投与により 1 日 1 回最長 12 週間に亘って経口投与した。第 I 相試験 (J101²¹、J102²¹、J108²⁴、J109²⁶、J110²⁵、J111²⁴ 及び J112 試験²²) では各被験者から約 19~34 点の血漿サンプルを採取した。頻回及びスパース採血が実施された第 II 相試験 (J201²⁷、J202³⁰ 及び J206 試験²⁹) では、各被験者から約 5~11 点の血漿サンプルを採取した。スパース採血が実施された第 II 相及び第 III 相試験 (J203²⁷、J204³⁰、J301²⁸、J305²⁹ 及び J306 試験³²) では、各被験者から約 2~3 点の血漿サンプルを採取した。

全ての臨床試験は第一三共株式会社が治験依頼者となり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則並びに GCP (Good Clinical Practice) ガイドラインに従って実施された。全ての臨床試験の治験実施計画書は治験審査委員会によって承認を受け、また全ての被験者から治験参加前に書面によるインフォームドコンセントを得た。

血漿中エサキセレノン濃度は、全ての臨床試験を通じて妥当性の確認された液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (LC-MS/MS 法) を用いて測定した²¹。日内変動及び日間変動の真度及び精度は、何れも適合基準 (定量下限では真度 \pm 20%以内、精度 20%以下、定量下限以外では真度 \pm 15%以内、精度 15%以下) を満たした。血漿中エサキセレノン濃度の定量下限は 0.10 ng/mL であった。

Table 1-1. Overview of clinical studies used in the population pharmacokinetic analysis

Study no.	Study population	No of subjects	Dosage regimen	Pharmacokinetic sampling
Phase I studies				
J101	Healthy males	48	5, 10, 20, 50, 100, 200 mg SD	Intensive
J102	Healthy males	40	10, 20, 50, 100 mg qd, 10-day	Intensive
J108	Healthy males	20	2.5 mg SD × 2, with or without itraconazole	Intensive
J109	Healthy volunteers with normal / mild / moderate HI	18	2.5 mg SD	Intensive
J110	Healthy males	24	2.5 mg SD × 2, with or without amlodipine	Intensive
J111	Healthy males	12	5 mg SD × 2, with or without rifampicin	Intensive
J112	Healthy males	24	5 mg SD × 3, with or without food, or IV injection (over 1 hour)	Intensive
Phase II studies				
J201	Hypertension	49	1.25, 2.5, 5, 10 mg qd, 6-weeks	Sparse (trough) with intensive
J202	DKD on ARB and CB	98	1.25, 2.5, 5 mg qd, 4-weeks	Sparse (trough) with intensive
J203	Hypertension	334	1.25, 2.5, 5 mg qd, 12-weeks	Sparse (trough)
J204	DKD on ARB or ACEI	359	0.625, 1.25, 2.5, 5 mg qd, 12-weeks	Sparse (trough)
J206	Hypertension with moderate RI	33	1.25-2.5-5 mg qd, up-titration, 12-weeks	Sparse (trough) with intensive
Phase III studies				
J301	Hypertension	659	2.5, 5 mg qd, 12-weeks	Sparse (trough)
J305	Hypertension with moderate RI on ARB or ACEI	58	1.25-2.5-5 mg qd, up-titration, 12-weeks	Sparse (trough)
J306	Hypertension with DKD on ARB or ACEI	51	1.25-2.5-5 mg qd, up-titration, 12-weeks	Sparse (trough)

ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CB, calcium channel blocker; DKD, diabetic kidney disease; HI, hepatic impairment; IV, intravenous; qd, once daily; RI, renal impairment; SD, single dose.

2-1-2 ソフトウェア

母集団薬物動態解析には NONMEM ソフトウェア version 7.2 を用い、Pearl-Speaks-NONMEM (PsN) version 4.6.0 を用いて実行した。母集団薬物動態解析では、解析を通じて条件付き一次近似法 (First Order Conditional Estimation, FOCE アルゴリズム) を使用した³⁶。NONMEM 出力の集計やグラフ化、シミュレーションを含むその他の全ての統計解析には R ソフトウェア version 3.3.1 を用いた。

2-1-3 母集団薬物動態モデル構築

2-1-3-1 ベースモデル

エサキセレノンの母集団薬物動態モデルの構造モデル (ベースモデル) は、生物学的・薬理的な妥当性や、目的関数値 (objective function value, OFV)、及び様々な goodness-of-fit (GOF) の診断プロットに基づき、適切なコンパートメント数 (2 又は 3)、吸収過程 (1 次吸収、又は 0 次過程と 1 次過程が連続した吸収等) 及び消失過程 (線形又は非線形) を最適化して構築した。血漿中エサキセレノン濃度-時間推移の吸収相は、短時間の緩やかな上昇の後に急峻に立ち上がるシグモイド曲線を示したことから、0 次過程と 1 次過程が連続した吸収モデル (いわゆるシグモイド吸収モデル) を候補に含めた。母集団薬物動態モデルはクリアランス (CL)、中心コンパートメント (V_c) 及び末梢コンパートメント (V_{p1}, V_{p2}) の分布容積、コンパートメント間の分布クリアランス (CL_{d1}, CL_{d2})、1 次の吸収速度定数 (k_a)、0 次の吸収時間 ($D1, D2$)、及び生物学的利用率 (F) をパラメータとした (Fig. 1-1)。本研究では経口投与後及び静脈内投与後の血漿中エサキセレノン濃度データが利用可能であり、母集団薬物動態モデルをそれらに同時に当てはめることによって、F は薬物動態パラメータとして推定可能であった。

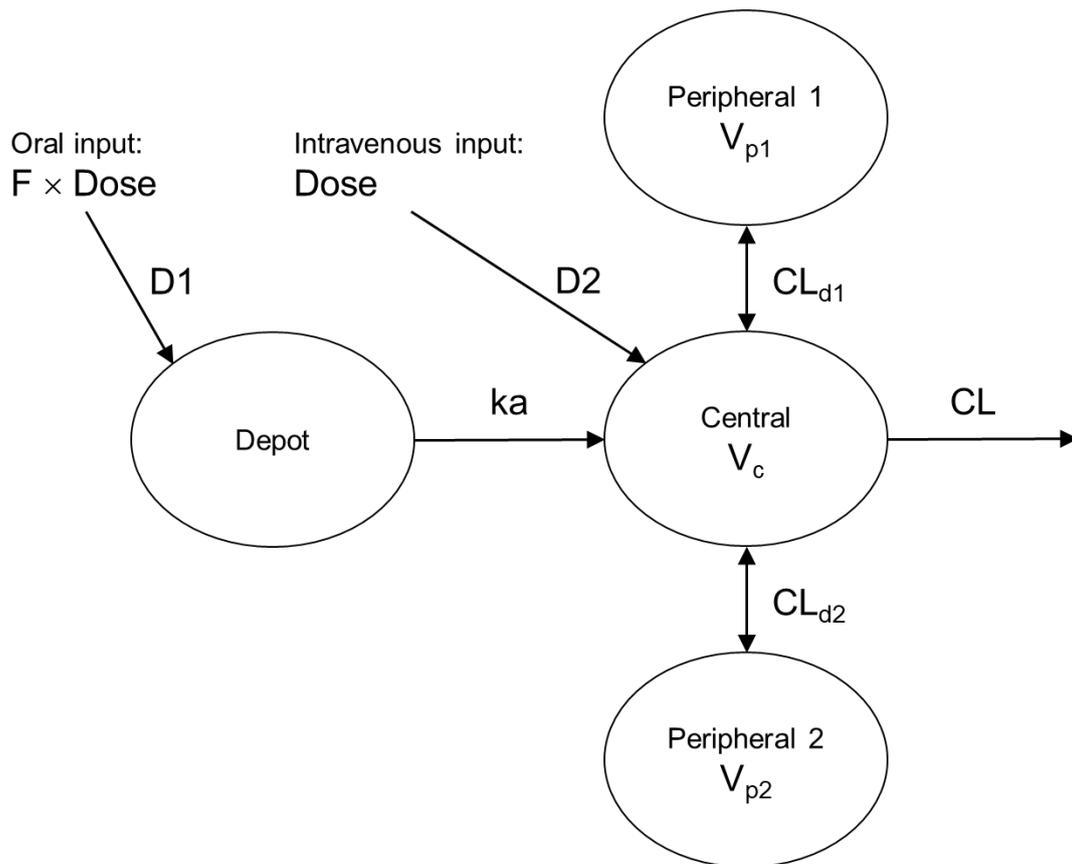


Fig. 1-1. Structural pharmacokinetic model of esaxerenone following oral and intravenous administration.

CL, clearance; CL_{d1} , CL_{d2} , inter-compartment clearances between central and first peripheral compartment, and between central and second peripheral compartment, respectively; D1, D2, zero-order input duration to depot and central compartment, respectively; F, absolute bioavailability; ka, first-order absorption rate constant; V_c , V_{p1} , and V_{p2} , volumes of distribution for central compartment, first peripheral compartment and second peripheral compartment, respectively.

エサキセレノンの第 I 相 DDI 試験 (J108 試験及び J111 試験)²⁴ではエサキセレノンとイトラコナゾール及びリファンピシンとの間で DDI が認められており、これらの薬剤の併用はエサキセレノンの薬物動態パラメータに影響を及ぼすと考えられたことから、イトラコナゾール併用及びリファンピシン併用の効果を構造モデルの一部 (構造モデル共変量) としてそれぞれ CL 及び F に組み込んだ。また、第 I 相単回投与試験 (J101 試験)²¹においてエサキセレノンは 50 mg 以上の用量で用量比を下回る曝露量の上昇を示したことから、F に対する用量 (< 50 mg 又は ≥ 50 mg) の効果についても構造モデル共変量として組み込んだ。

薬物動態パラメータの個体間変動は対数正規分布に従うと仮定し、指数関数を用いて記述した (Eq. 1-1)

$$\theta_i = \theta_{TV} \cdot \exp(\eta_i) \quad (\text{Eq. 1-1})$$

where θ_i is the pharmacokinetic parameter for the i -th subject; θ_{TV} is the typical population estimate; and η_i is the subject-specific normally-distributed random-effect with mean 0 and variance ω^2 .

パラメータが識別可能であれば、可能な限り多くの薬物動態パラメータに個体間変動をモデル化した。個体間変動 (η_i) は最初は独立に正規分布に従うと仮定し、個体間変動の間の相関の有無を評価した後、必要と判断された場合には相関 (共分散パラメータ) を考慮した。

血漿中エサキセレノン濃度は対数正規分布に従うと考えられたことから、残差変動には”log-transformation to both-sides”アプローチを適用した (Eq. 1-2)。

$$\ln(y_{ij}) = \ln(\hat{y}_{ij}) + \varepsilon_{ij} \quad (\text{Eq. 1-2})$$

where y_{ij} and \hat{y}_{ij} are the j -th observed or predicted plasma esaxerenone concentration for the i -th subject, respectively; and ε_{ij} is an independent normally-distributed random-effect with mean 0 and variance σ^2 .

本研究のデータセットでは、血漿中エサキセレノン濃度の定量下限未満値 (BLQ) は投与後の濃度測定値の約 2.1%程度と少数であったことから、BLQ データは母集団薬物動態解析から除外した。

2-1-3-2 共変量解析

ベースモデルを構築した後、full covariate modeling (FCM) アプローチ³⁷を用いて共変量

を母集団薬物動態モデルへ組み入れた。FCM アプローチは共変量をステップワイズに選択することに重点を置かず、興味のある共変量効果のパラメータ推定に重点を置いた共変量解析の手法である。まず、興味のある共変量候補と薬物動態パラメータの経験ベイズ推定値 (EBE) の相関関係について、グラフによる視覚的診断及び統計的評価 (t 検定、ANOVA 又は (非) 線形回帰) を行った。共変量と薬物動態パラメータの相関関係の方向性が科学的に妥当と考えられ、また相関に統計学的に強いエビデンス ($p < 0.001$) が認められた共変量候補は一度にベースモデルに組み込み、full covariate モデルを構築した。ただし、複数の共変量候補の間に強い相関が認められた場合は、その中で薬理学的に最も妥当と考えられる共変量を選択した。full covariate モデルを構築した後、薬物動態パラメータに対する各共変量効果を推定し、その 95%ブートストラップ信頼区間と生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) を比較することにより、各共変量効果の臨床的意義を評価した。

連続変数である共変量に関する共変量-パラメータの関係は、薬物動態パラメータの EBE と共変量のプロットに従い、全被験者の中央値でセンタリングしたべき乗関数 (power function) (Eq. 1-3)、指数関数 (exponential function) (Eq. 1-4) 又は区分線形関数 (piece-wise linear function) (Eq. 1-5, Eq. 1-6) を用いてモデル化した。一方、カテゴリカル変数である共変量の効果については、指示変数 (0/1) を用いて変化率 (fractional change) (Eq. 1-7) としてモデル化した。

べき乗関数 (power function) :

$$\theta_i = \theta_{TV} \cdot \left(\frac{\text{cov}_i}{\text{median}_{\text{cov}}} \right)^{K_{\text{cov}}} \quad (\text{Eq. 1-3})$$

指数関数 (exponential function) :

$$\theta_i = \theta_{TV} \cdot \exp(K_{\text{cov}} \cdot (\text{cov}_i - \text{median}_{\text{cov}})) \quad (\text{Eq. 1-4})$$

区分線形関数 (piece-wise linear function) :

$$\theta_i = \theta_{TV} \cdot (1 + K_{\text{cov}} \cdot (\text{cov}_i - \text{median}_{\text{cov}})) \quad (\text{Eq. 1-5})$$

If $\text{cov}_i > \text{a break point (BP)}$:

$$\theta_i = \theta_{TV} \cdot (1 + K_{\text{cov}} \cdot (\text{BP} - \text{median}_{\text{cov}})) \quad (\text{Eq. 1-6})$$

変化率 (fractional change) :

$$\theta_i = \theta_{TV} \cdot \exp(K_{\text{cov}})^{\text{cov}_i} \quad (\text{Eq. 1-7})$$

where cov_i is an individual covariate value; $\text{median}_{\text{cov}}$ is the median covariate value; and K_{cov} is a covariate scale factor that describes the magnitude of the covariate-parameter relationship.

本研究で検討した共変量候補は、病態（健康被験者又は高血圧症又は糖尿病性腎臓病）、性別、年齢、体重、アルカリホスファターゼ（ALP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン（TBIL）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、血清クレアチニンに基づく推定糸球体濾過量（eGFR）³⁸、喫煙習慣（非喫煙者又は元喫煙者又は喫煙者）、治験中の強い CYP3A 阻害剤又は誘導剤の併用（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のみ）、並びに中等度腎機能低下（高血圧症患者のみ。指示変数として扱う）（moRI）である。

2-1-3-3 最終モデル

共変量解析の終了後、母集団薬物動態モデル（最終モデル）により各共変量効果のパラメータ推定値が精度よく推定され、またそれらが生物学的に妥当と考えられることを確認した。また、薬物動態パラメータの個体間変動の EBE を算出し、ベースモデルで観察された共変量と薬物動態パラメータの相関関係が最終モデルによって適切に説明されたことを確認した。

最終モデルが血漿中エサキセレノン濃度観測値を適切に記述していることを確認するため、標準的な GOF プロットと prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) を用いて評価した³⁹。pcVPC は以下の手順に従って実施した。まず、最終モデルを用いて、解析データセットに含まれる全被験者の実際の服薬履歴及び採血時点での血漿中エサキセレノン濃

度をシミュレーションする操作を 500 データセットに対して繰り返す。次に、血漿中エサキセレン濃度のシミュレーション値全体の 10th、50th 及び 90th パーセンタイル、並びに各シミュレーションデータセットから得られる 10th、50th 及び 90th パーセンタイル分布の 2.5th–97.5th パーセンタイルの範囲（95%予測区間）を算出し、それらを血漿中エサキセレン濃度の観測値の 10th、50th 及び 90th パーセンタイル値と比較した。

また、復元抽出によるブートストラップ法を用いて、最終モデルのモデルパラメータの信頼区間を構築した。試験及び用量で層別リサンプリングしたブートストラップを 1,000 回繰り返し、収束に成功した解析のブートストラップパラメータ推定値の 2.5th–97.5th パーセンタイルの範囲を各モデルパラメータの 95%信頼区間とした。

2-1-4 モデルに基づくシミュレーション

特定された臨床的に重要な共変量がエサキセレンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、モデルに基づくシミュレーションを実施した。各共変量効果のモデルパラメータの点推定値及び 95%ブートストラップ信頼区間に基づいて、任意の共変量の値を有する被験者（個体間変動値(η_i)を 0 とする)の定常状態における血漿中濃度–時間曲線下面積(AUC_{SS}、F×用量/CL として算出)をシミュレーションし、典型的な被験者の AUC_{SS}（リファレンス）からの変化率の点推定値と 95%信頼区間をトルネードプロットで図示した。本研究のデータセットの大部分を占める患者対象の臨床試験では主にトラフ時点のみのスパース採血が実施されていること、また一般に慢性疾患に使用される長期の薬剤効果は定常状態における一日当たりの曝露量を反映しやすいことを考慮して、トルネードプロットには AUC_{SS} の変化率を示した。

2-2 曝露–反応解析

2-2-1 臨床データ

有効性の曝露–反応解析には、日本人本態性高血圧症患者を対象とした 2 つの無作為化

比較試験（第 II 相試験 J203²⁷ 及び第 III 相試験 J301²⁸）を併合したデータを用いた。安全性の曝露－反応解析には、高カリウム血症の発現リスクが高い日本人高血圧患者を対象とした 3 つの臨床試験（第 II 相試験 J204³⁰、第 III 相試験 J305²⁹ 及び J306³²）を併合したデータを用いた。試験デザインを **Table 1-2** に要約する。

2-2-2 ソフトウェア

データハンドリング、統計解析及びシミュレーションを含む、すべての有効性及び安全性の曝露－反応解析に R ソフトウェア version 3.3.1 を用いた。

2-2-3 エサキセレノンの曝露指標の算出

曝露－反応解析に供する各被験者のエサキセレノンの曝露指標の算出には、母集団薬物動態モデルの最終モデルで得られた各被験者の薬物動態パラメータの EBE を用いた。有効性及び安全性の曝露－反応解析に用いた曝露指標の種類、並びにその算出方法の詳細は後述する。

Table 1-2. List of clinical studies used in the exposure-response analyses

Study no.	Study population	No of subjects	Study design	Dosage regimens
Efficacy exposure-response analysis				
J203	Hypertension	332	Phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled	0, 1.25, 2.5, 5 mg qd, 12 weeks
J301 (ESAX-HTN)	Hypertension	659	Phase III, randomized, double-blind, parallel-group, active comparator-controlled (eplerenone 50 mg/day)	2.5, 5 mg qd, 12 weeks
Safety exposure-response analysis				
J204	DKD on ARB or ACEI	353	Phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled	0, 0.625, 1.25, 2.5, 5 mg qd, 12 weeks
J305	Hypertension with moderate RI on ARB or ACEI	58	Phase III, single-arm, open-label	1.25-2.5-5 mg qd, up-titration, 12 weeks
J306	Hypertension with DKD on ARB or ACEI	51	Phase III, single-arm, open-label	1.25-2.5-5 mg qd, up-titration, 12 weeks

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; DKD, diabetic kidney disease; qd, once daily; RI, renal impairment.

2-2-4 曝露－有効性モデルの構築及びモデルに基づくシミュレーション

曝露－有効性解析で評価する有効性エンドポイントは、治療期 12 週時点における座位収縮期血圧 (SBP) 及び拡張期血圧 (DBP) のベースラインからの変化量 (CfB) とした。本研究はある特定の時点 (治療期 12 週時点) の有効性データとそれに対応する曝露データとの関連性を評価するいわゆるランドマーク解析であること、また血漿中エサキセレン濃度は治療期 12 週時点までに十分に定常状態に達していると考えられること (21.3 時間の血漿中消失半減期に基づけば、治療開始後 1 週間以内に定常状態に到達していると考えられる) から、定常状態における AUC、平均血漿中濃度 (C_{av}) 及び最高血漿中濃度 (C_{max}) を検討する曝露指標とした。最終的には、J203 試験及び J301 試験ではトラフ時点のスパース採血が実施され、吸収相に関する情報が限られていたことを考慮し、定常状態における AUC (AUC_{ss} 、 $F \times \text{用量} / CL$ として算出) を曝露指標として選択した。

曝露－有効性解析の解析対象集団は、各試験の最大の解析対象集団 (FAS) のうち、治療開始後に測定可能な血漿中エサキセレン濃度が 1 点以上得られた被験者とした。プラセボ群に割り付けられた被験者も曝露－有効性解析の対象とし、これらの被験者の AUC_{ss} は 0 として取り扱った。エプレレノン投与群の被験者は解析から除外した。

エサキセレンの AUC_{ss} と治療期 12 週時点における座位 SBP 及び DBP の CfB との相関関係を回帰分析の手法を用いて検討した。まず、これらの有効性エンドポイントに対するベースモデルをグラフ評価及び統計的評価、生物学的妥当性、並びにモデルの収束性に基づいて構築した。

ベースモデルを確立した後、FCM アプローチを用いて共変量を曝露－有効性モデルに組み入れた。本研究で考慮した共変量候補は、年齢、性別、降圧剤の前治療 (有/無)、糖尿病の合併 (有/無)、肥満 (ボディマス指数 (BMI) $< 25 \text{ kg/m}^2$ 又は $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ で定義)、血清クレアチニンに基づく eGFR、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、SBP (SBP の曝露－反応モデルのみ)、DBP (DBP の曝露－反応モデルのみ)、血漿レニン活性 (PRA) 及び血漿アルドステロン濃度 (PAC) の各ベースライン値である。各共変量候補について単変量解析を実施し、切

片項又は曝露効果の項に対して統計学的に有意な影響 ($p < 0.001$) を及ぼした共変量候補を一度に曝露-有効性モデルに組み込み、full covariate モデルを構築した。full covariate モデルにおいて、切片項又は曝露効果の項に対する関連性のエビデンスがなくなった共変量 ($p > 0.05$) は、full covariate モデルから除外した。

共変量解析の終了後、曝露-有効性モデルの最終モデルにより各共変量効果のパラメータ推定値が精度よく推定され、またそれらが生物学的に妥当と考えられることを確認した。最終モデルが有効性エンドポイントの観測値を適切に記述していることを確認するため、標準化残差や予測値に対して大きな影響力のある観測値の評価 (Cook の距離 (Cook's distance) に基づく) 等、標準的な回帰分析の GOF プロットを用いて評価した。

特定された共変量が有効性エンドポイントに及ぼす影響を評価するため、最終モデルに基づくシミュレーションを実施した。シミュレーションでは、母集団薬物動態解析により特定されたエサキセレノンの薬物動態の共変量 (体重及びビトラコナゾール又はリファンピシンの併用) による有効性エンドポイントへの影響についても検討を行った。任意の共変量値とエサキセレノンの AUC_{SS} (母集団薬物動態モデルの最終モデルに基づく、個体間変動を考慮したシミュレーション値) を有する仮想患者 10,000 例を発生させ、治療期 12 週時点における座位 SBP 及び DBP の C_{fb} をシミュレーションした結果をグラフに表示した。

2-2-5 曝露-安全性モデル構築及びモデルに基づくシミュレーション

曝露-安全性解析は、血清カリウム値上昇の発現を対象として実施した。本研究の重要な目的は、血清カリウム値上昇の発現リスクが高い集団における漸増投与の安全性面のベネフィットを明らかにすることであるため、エサキセレノンの曝露指標と血清カリウム値上昇の初回発現までの時間の関連性について time-to-event 解析の手法を用いて評価した。エサキセレノンの曝露指標としては、各被験者の薬物動態パラメータの EBE に基づく血漿中濃度個別予測値-時間推移 (すなわち時間依存的曝露) と血清カリウム値上昇の初回発現までの C_{av} を検討した。最初、投与開始から血清カリウム値上昇の初回発現までの時間依存的曝

露を検討したが、血清カリウム値上昇の大部分は十分に定常状態に達した時点で発現していたことから、定常状態における C_{av} (C_{avSS} 、 $F \times \text{用量} / CL / 24 \text{ h}$ として算出) は時間依存的曝露と同様の結果を与え、同時に計算量と計算時間を大幅に短縮できると考えられた。漸増投与が行われた臨床試験の C_{avSS} については、漸増投与された各用量の C_{avSS} にそれぞれの投与期間を考慮し、投与開始から血清カリウム値上昇の初回発現又は打ち切り(血清カリウム値上昇が発現しなかった被験者の場合)までの時間平均 C_{avSS} (C_{avSS}^* と定義)とすることがより適切と考えられたことから、 C_{avSS}^* を最終的な曝露指標として選択した。

曝露-安全性解析の解析対象集団は、各試験の安全性解析対象集団のうち、治療開始後に測定可能な血漿中エサキセレン濃度が 1 点以上得られた被験者としたプラセボ群に割り付けられた被験者も曝露-安全性解析の対象とし、これらの被験者の C_{avSS}^* は 0 として取り扱った。

曝露-安全性解析は投与方法によって層別して実施した。J204 試験(固定用量)及び J305/J306 試験(漸増投与)の臨床データに対して、それぞれ曝露-安全性モデルを構築した。まず、各投与方法に対して、血清カリウム値上昇の初回発現までの Kaplan-Meier プロットをエサキセレンの C_{avSS}^* の三分位別(exposure-tertile bins)に作成し、 C_{avSS}^* と血清カリウム値上昇の初回発現までの時間の関係を探索的に評価した。その後、エサキセレンの C_{avSS}^* を説明変数にもつ多変量 Cox 回帰を用いて、 C_{avSS}^* と血清カリウム値上昇の初回発現までの時間の関係をモデル解析した。

血清カリウム値上昇は以下の 3 つ (i)~(iii) を定義した。

- (i) 血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上
- (ii) 血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上
- (iii) 血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上

なお、血清カリウム値上昇の定義(iii)はイベント数が少なく、多変量 Cox 回帰を実施できなかったため、本研究では定義(i)及び(ii)に対してのみ多変量 Cox 回帰を行った。

エサキセレンの C_{avSS}^* のみを説明変数にもつ Cox モデル(ベースモデル)を確立した後、

FCMアプローチを用いて曝露－安全性の関係に影響する共変量候補を各 Cox モデルに組み入れた。本研究で検討された共変量候補は、年齢、性別、降圧剤の前治療（有/無）、糖尿病の合併（有/無）、血清カリウム値、血清クレアチニンに基づく eGFR、HbA1c、SBP、DBP、PRA、PAC の各ベースライン値であった。各共変量候補について単変量解析を実施し、切片項又は曝露効果の項に対して統計学的に有意な影響（ $p < 0.001$ ）を及ぼした共変量候補を一度に Cox モデルに組み込み、full covariate モデルを構築した。

共変量解析の終了後、曝露－安全性 Cox モデルの最終モデルの適切を評価するため、比例ハザードの仮定の評価（Schoenfeld 残差に基づく）及び共変量の係数に対して大きな影響力のある観測値の評価（DFbeta 残差に基づく）を行った。さらに、最終モデルについてシミュレーションに基づく評価を行った。まず、血清カリウム値上昇の初回発現までの時間の観測データに対して、曝露－安全性 Cox モデルの最終モデルと同じ共変量モデル構造をもたせた Weibull モデルを当てはめた。得られた Weibull 分布に基づいて 500 名の仮想患者を発生させ、そのシミュレーションデータに曝露－安全性 Cox モデルの最終モデルを当てはめるプロセスを 1,000 回繰り返した。各 Cox 回帰のパラメータ推定値の平均値をシミュレーションに用いた Weibull モデルのパラメータ値及び曝露－安全性 Cox モデルの最終モデルのパラメータ推定値と比較した。

曝露－安全性解析で特定された共変量及び母集団薬物動態解析により特定されたエサキセレノンの薬物動態の共変量（イトラコナゾールの併用及び体重）が安全性に及ぼす影響を評価し、血清カリウム値上昇の発現リスクが高い集団における漸増投与の安全性面のベネフィットを評価するため、一連のモデルに基づくシミュレーションを実施した。曝露－安全性 Cox モデルの最終モデルを用いて、様々な共変量の状況における血清カリウム値上昇の初回発現までの時間の典型的な Kaplan-Meier 曲線をシミュレーションした。

3 結果

3-1 母集団薬物動態解析

3-1-1 被験者背景

母集団薬物動態解析対象データにおける健康被験者、本態性高血圧症患者及び糖尿病性腎臓病患者の被験者背景を **Table 1-3** に要約した。健康被験者は各患者集団よりも年齢が若く、体重が低かった。

Table 1-3. Demographic characteristics for the study population

Characteristics (unit)	Healthy volunteers (N=166)	Patients with hypertension (N=1097)	Patients with diabetic kidney disease (N=360)
Sex (male/female)	162 / 4	796 / 301	281 / 79
Age (yr)	30 ± 12, [20,73]	57 ± 9.8, [20,87]	65 ± 8.9, [39,87]
Body weight (kg)	63.5 ± 6.73, [48.6,87.0]	70.1 ± 13.1, [36.9,136]	69.4 ± 12.7, [34.5,125]
eGFR (mL/min/1.73m ²)	93.3 ± 14.0, [59.9,140]	76.2 ± 14.4, [36.3,141]	68.1 ± 16.9, [35.0,149]
ALP (U/L)	208 ± 51.2, [84.0,405]	220 ± 59.3, [71.0,474]	217 ± 60.1, [80.0,407]
ALT (U/L)	17 ± 7.7, [6.0,53]	25 ± 14, [7.0,88]	25 ± 16, [7.0,97]
AST (U/L)	19.0 ± 13.6, [11.0,180]	25 ± 8.4, [10,88]	25.6 ± 10.9, [11,92]
Total bilirubin (mg/dL)	0.9 ± 0.3, [0.3,2.2]	0.8 ± 0.3, [0.2,2.8]	0.7 ± 0.3, [0.2,2.0]
GGT (U/L)	23.1 ± 27.3, [8.00,295]	48.9 ± 60.5, [7.00,961]	36.7 ± 32.0, [8.00,252]
Smoking status (non- or ex-smoker/current smoker)	110 / 56	892 / 205	264 / 96
Moderate renal impairment in patients with hypertension (no/yes)	NA	1006 / 91	NA
Itraconazole coadministration in healthy volunteers (no/yes)	146 / 20	NA	NA
Rifampicin coadministration in healthy volunteers (no/yes)	155 / 11	NA	NA
Strong CYP3A4 inhibitor coadministration in Phase II/III (no/yes)	NA	1060 / 37	331 / 29
Strong CYP3A4 inducer coadministration in Phase II/III (no/yes)	NA	1096 / 1	360 / 0

The data are expressed as mean ± standard deviation, [range]. eGFR, estimated glomerular filtration rate; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transferase; NA, not applicable.

3-1-2 母集団薬物動態モデル

エサキセレノン単回及び反復投与後の血漿中エサキセレノンの薬物動態は、0次過程と1次過程が連続した吸収及び1次消失を伴う3-コンパートメントの構造モデルによって最もよく記述された (Fig. 1-1)。また、2-1-3-1項に記したように、イトラコナゾール併用及びリファンピシン併用の効果がCL及びFに、また用量 (<50 mg 又は ≥50 mg) の効果がFにそれぞれ構造モデル共変量として組み込まれた。

ベースモデル (構造モデル) に考慮した各要素について、除外又は別の構造モデルに変更したときのOFVの変化を Table 1-4 に要約した。シグモイド吸収モデルから1次吸収モデルへの変更 (モデル#2)、Fに対する用量 (<50 mg 又は ≥50 mg) の効果の除外 (モデル#3)、F及びCLに対するイトラコナゾール併用 (モデル#4) 又はリファンピシン併用 (モデル#5) の効果の除外、或いは3-コンパートメントモデルから2-コンパートメントモデルへの変更 (モデル#6) によって、OFVはベースモデル (モデル#1) から何れも顕著に増加し、モデルの当てはまりが悪化した。

Table 1-4. Changes in objective function value (OFV) by the removal of key model elements

Model number	Descriptions	Changes in OFV
#1	The base model (3-compartment model with first-order elimination, sequential zero- and first-order absorption, the effects of coadministrations of itraconazole or rifampicin on F and CL, and the dose effect (≥50 mg) on F)	Reference model
#2	#1 with first-order absorption model	+ 3336.232 (vs #1)
#3	#1 – the dose effect (≥50 mg) on F	+ 49.847 (vs #1)
#4	#1 – the effect of coadministration of itraconazole on F and CL	+ 367.574 (vs #1)
#5	#1 – the effect of coadministration of rifampicin on F and CL	+ 1618.774 (vs #1)
#6	#1 with two-compartment model	+ 892.458 (vs #1)

CL, clearance; F, absolute bioavailability; OFV, objective function value.

ベースモデルのパラメータ EBE に基づく共変量スクリーニングでは、体重、年齢、性別、AST、eGFR、moRI、病態（糖尿病性腎臓病又はそれ以外）及び喫煙習慣（喫煙者又はそれ以外）がエサキセレノンの CL と統計学的に有意に関連することが示唆された ($p < 0.001$)。体重は性別と強く相関し、eGFR は moRI 及び病態（糖尿病性腎臓病又はそれ以外）と強く相関していたことから、エサキセレノンの CL に対する体重、eGFR 及び喫煙習慣の効果を full covariate モデルに組み入れた。年齢と体重も相関を示していたが、若年の被験者が患者よりも体重が低い健康被験者で主に構成されているにもかかわらず高い CL を示すトレンドが明確であったことを考慮し、体重の効果に加えて年齢の効果も full covariate モデルに含めることとした。また、エサキセレノンの CL に対する AST の効果は、グラフによる視覚的診断では僅かな負のトレンドが認められたが、想定されるエサキセレノンの主要なクリアランス経路が肝クリアランスであることを考慮し、full covariate モデルに組み入れた。強い CYP3A 阻害剤又は誘導剤の併用（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のみ）によるエサキセレノンの CL への影響は認められなかった。これは第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において強い CYP3A 阻害剤又は誘導剤の併用例が限られていたためと考えられる (Table 1-3)。

V_c に対する共変量スクリーニングでは、年齢はエサキセレノンの V_c と統計学的に有意に関連し、若年の被験者で V_c がわずかに低かった。グラフによる視覚的診断では僅かな正のトレンドであったが、CL に対して年齢効果が認められた点も考慮し、 V_c に対する年齢効果も full covariate モデルに含めることとした。体重と V_c との関連性は解析対象集団全体では明確ではなかったが、健康被験者のサブ集団では明確な正のトレンドが認められた。 V_c に対する体重の影響はその生物学的妥当性が明らかであったため、 V_c に対する体重効果を full covariate モデルに含めた。体重と V_c との関連性が解析対象集団全体で明確でなかったのは、患者では主にトラフ時点のスパース採血が実施されており、 V_c に関する情報が限定されていたためと考えられる。

推定された最終モデルにおける CL と共変量の関係 (Eq. 1-8) を以下に示す。

$$\begin{aligned}
CL_i &= CL_{TV} \cdot \exp(-0.301)^{ITR_i} \cdot \exp(1.11)^{RIF_i} \\
&\cdot \left(\frac{BW_i}{68}\right)^{0.581} \cdot \exp(-0.00303 \cdot (AGE_i - 58)) \\
&\cdot \exp(0.0581)^{SMK_i} \cdot \left(\frac{AST_i}{23}\right)^{-0.0494} \cdot (1 + 0.00176 \cdot (eGFR_i - 75))
\end{aligned} \tag{Eq. 1-8}$$

where coadministration of itraconazole (ITR) = 0 for no and 1 for yes; coadministration of rifampicin (RIF) = 0 for no and 1 for yes; body weight (BW) is in kg; age is in years; smoking status (SMK) = 0 for non- or ex-smoker and 1 for current smoker; AST is in IU/L; eGFR is in mL/min/1.73m², and eGFR ≥90 mL/min/1.73m² is set to 90 mL/min/1.73m² (i.e. piece-wise linear model with a breakpoint of 90 mL/min/1.73m²).

また、推定された最終モデルにおける V_c と共変量の関係 (Eq. 1-9) 及び F と共変量の関係 (Eq. 1-10) を以下に示す。

$$V_{c_i} = V_{c_{TV}} \cdot \left(\frac{BW_i}{68}\right)^{1.37} \cdot \exp(0.00427 \cdot (AGE_i - 58)) \tag{Eq. 1-9}$$

$$F_i = F_{TV} \cdot \exp(0.196)^{ITR_i} \cdot \exp(-0.0395)^{RIF_i} \cdot \exp(-0.219)^{DOSE50_i} \tag{Eq. 1-10}$$

where body weight (BW) is in kg; age is in years; DOSE50 is the indicator variable of esaxerenone dose level coded as 0 for <50 mg and 1 for ≥50 mg.

最終モデルの母集団パラメータ推定値を **Table 1-5** に示す。D1 及び ka の個体間変動の推定値はやや大きく、%変動係数 (%CV) としてそれぞれ約 78 及び 45%であった。一方、CL 及び V_c の個体間変動の推定値は%CV として 20%未満であり、共変量により個体間変動の多くの部分が説明された。固定効果パラメータは概ね精度よく推定された。個体間変動の shrinkage⁴⁰ は CL では小さかったが (20.3%)、他のパラメータではやや大きかった (約 70~75%)。これは患者対象試験では主にトラフ時点のスパース採血が実施されたことによるものと考えられる。

Table 1-5. Parameter estimates for the final pharmacokinetic model for esaxerenone

Parameter (unit)	Population estimate (SE) [95% CI]	Inter-individual variability (SE) [95% CI] (%) ^a	Shrinkage
D1 (h)	0.888 (0.0985) [0.820,0.969]	77.9 (9.65) [70.7,86.3]	69.8%
ka (1/h)	0.628 (0.0507) [0.573,0.715]	45.1 (5.87) [37.5,54.4]	70.2%
D2 (h)	1 (fixed)	NT	-
V _c (L)	43.4 (2.86) [40.5,48.1]	16.9 (2.75) [11.2,21.4]	75.2%
- Effect of age (exponential)	0.00427 (0.00146) [0.00209,0.00646]		
- Effect of body weight (power)	1.37 (0.180) [1.11,1.64]		
CL (L/h)	3.28 (0.137) [3.15,3.40]	18.2 (0.344) [16.6,19.7]	20.3%
- Effect of itraconazole (fractional change)	-0.301 (0.0245) [-0.393,-0.210]		
- Effect of rifampicin (fractional change)	1.11 (0.0392) [0.962,1.26]		
- Effect of age (exponential)	-0.00303 (0.000540) [-0.00406,-0.00196]		
- Effect of body weight (power)	0.581 (0.0415) [0.492,0.663]		
- Effect of smoking status (fractional change)	0.0588 (0.0139) [0.0339,0.0858]		
- Effect of AST (power)	-0.0494 (0.0180) [-0.0898,-0.00687]		
- Effect of eGFR (piece-wise linear)	0.00176 (0.000503) [0.000597,0.00299]		
CL _{d1} (L/h)	8.76 (0.590) [7.72,9.56]	NE	-
V _{p1} (L)	48.1 (2.43) [43.8,51.6]	NE	-
CL _{d2} (L/h)	0.0253 (0.00431) [0.0207,0.0321]	NE	-
V _{p2} (L)	3.28 (0.339) [2.87,3.73]	NE	-
F (frac)	0.853 (0.0351) [0.822,0.879]	NE	-
- Effect of dose (≥50 mg) (fractional change)	-0.219 (0.0226) [-0.284,-0.170]		
- Effect of itraconazole (fractional change)	0.196 (0.0138) [0.0766,0.315]		
- Effect of rifampicin (fractional change)	-0.0395 (0.0301) [-0.261,0.188]		
- Proportional residual error (%) ^a	31.9 (0.841) [29.4,34.0]		

CI, bootstrap confidence interval; CL, clearance; CL_{d1}, CL_{d2}, inter-compartment clearances between central and first peripheral compartment, and between central and second peripheral compartment, respectively; D1, D2, zero-order input duration to depot and central compartment, respectively; F, absolute bioavailability; ka, first-order absorption rate constant; NE, not estimable; NT, not tested; SE, standard error; V_c, V_{p1}, and V_{p2}, volumes of distribution for central compartment, first peripheral compartment and second peripheral compartment, respectively.

a. Reported as % coefficient of variation.

一連の GOF プロットでは、最終モデルがデータを適切に記述していることが示された。血漿中エサキセレン濃度の観測値と母集団予測値又は個別予測値の間にはそれぞれ良好な一致性が認められ、また条件付き重み付き残差⁴¹とモデル予測値又は投与後時間との間に注目すべきトレンドは認められなかった (Fig. 1-2)。共変量補正後の個体間変動の EBE は各共変量に対して 0 を中心に概ね対称に分布しており、最終モデルが共変量とパラメータの関係を適切に記述していることが示された (Fig. 1-3)。

臨床試験で層別した pcVPC では、最終モデルがエサキセレンを様々な患者集団に単回又は反復投与後のエサキセレン濃度に対して優れた予測性能を持つことが示された (Appendix 1)。

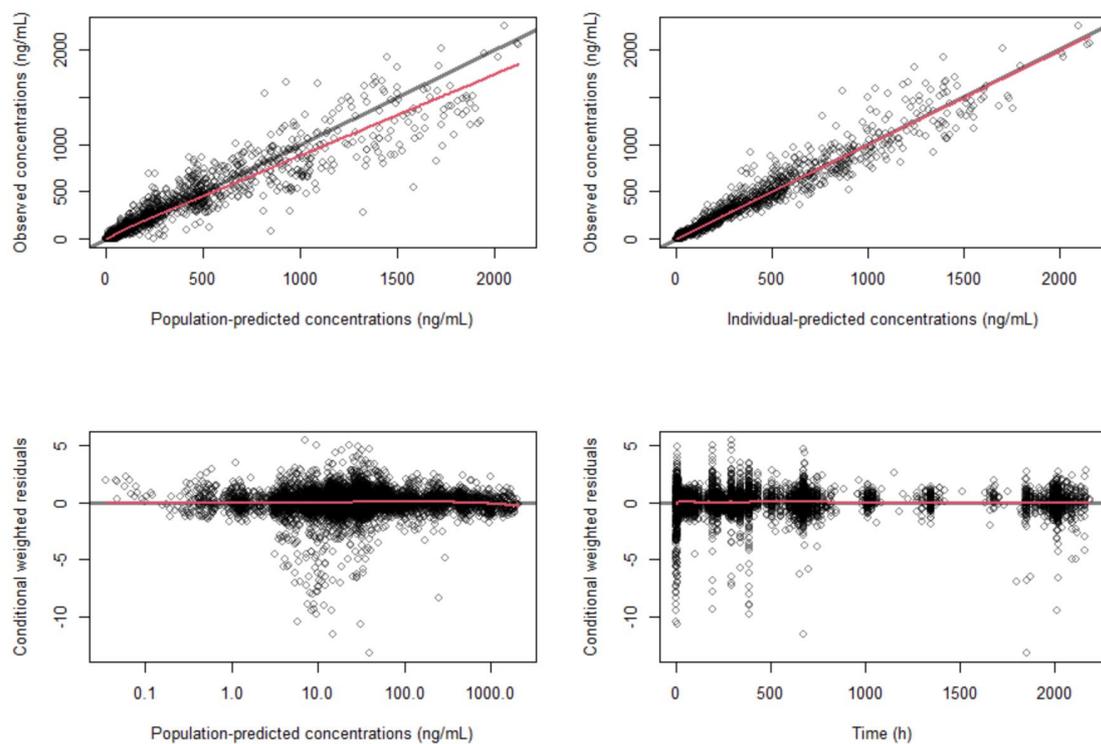


Fig 1-2. Goodness-of-fit plots for the final pharmacokinetic model.

The red solid line is a non-parametric smoother.

(a)

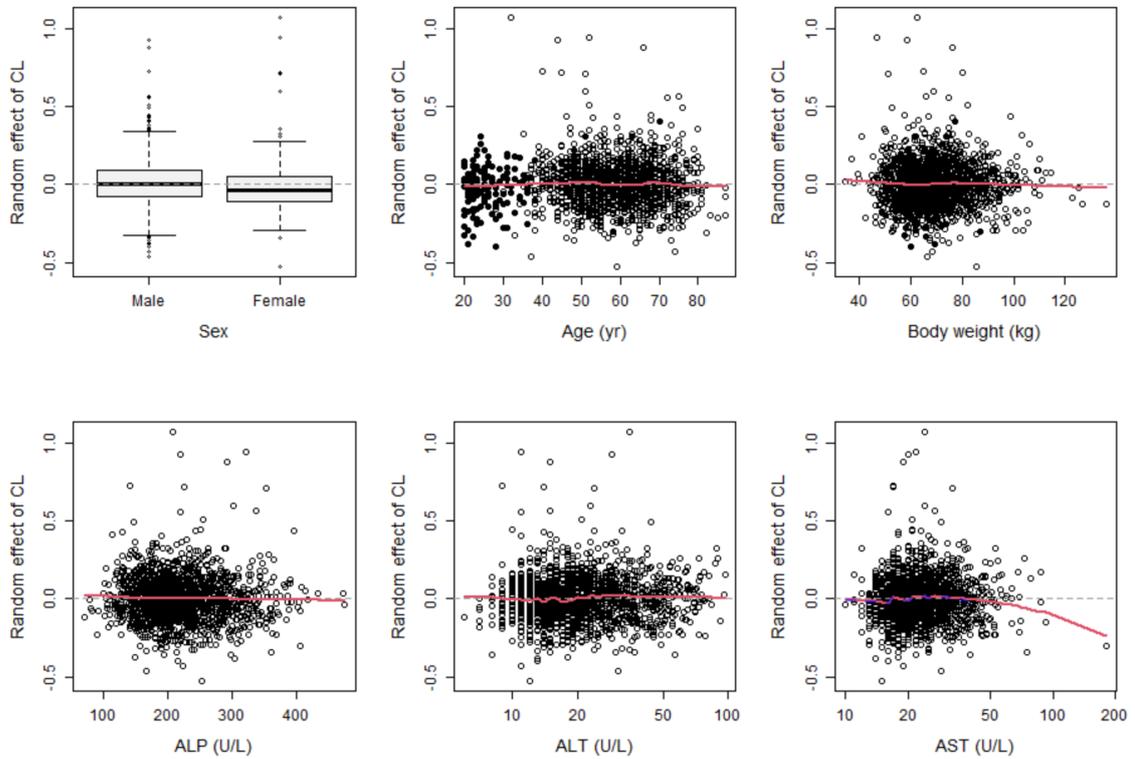


Fig. 1-3. Distributions of the individual-predicted random-effect for (a) clearance (CL) and (b) volume of distribution for central compartment (V_c) for the final pharmacokinetic model against the covariates.

The red solid line is a non-parametric smoother. In the scatter plots against age or body weight, the open and closed circles represent patients and healthy volunteers, respectively. eGFR, estimated glomerular filtration rate; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; DN, diabetic nephropathy; GGT, gamma-glutamyl transferase; moRI, moderate renal impairment; TBIL, total bilirubin.

(a) (cont'd)

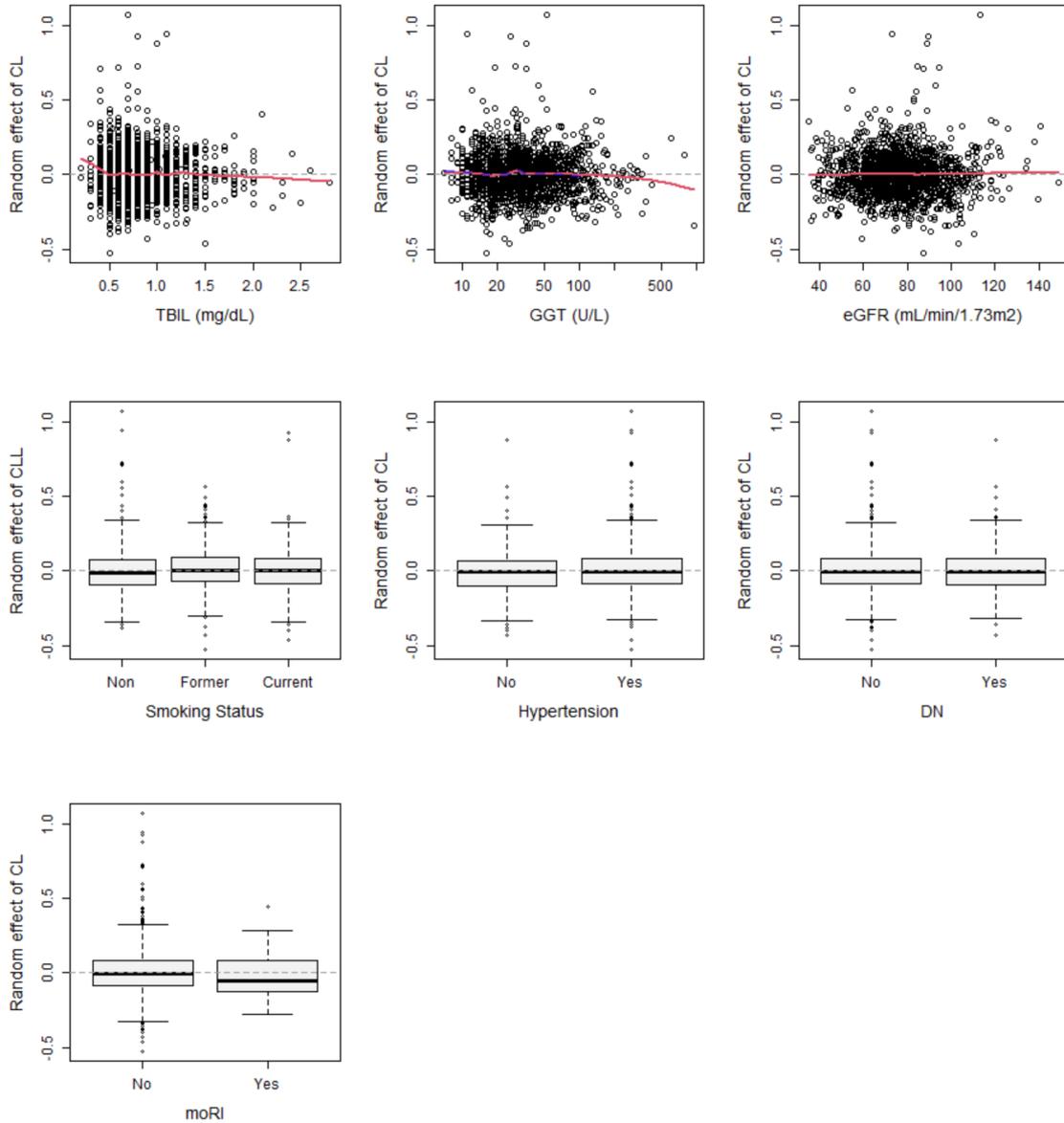


Fig. 1-3 (cont'd). Distributions of the individual-predicted random-effect for (a) clearance (CL) and (b) volume of distribution for central compartment (V_c) for the final pharmacokinetic model against the covariates.

The red solid line is a non-parametric smoother. In the scatter plots against age or body weight, the open and closed circles represent patients and healthy volunteers, respectively. eGFR, estimated glomerular filtration rate; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; DN, diabetic nephropathy; GGT, gamma-glutamyl transferase; moRI, moderate renal impairment; TBIL, total bilirubin.

(b)

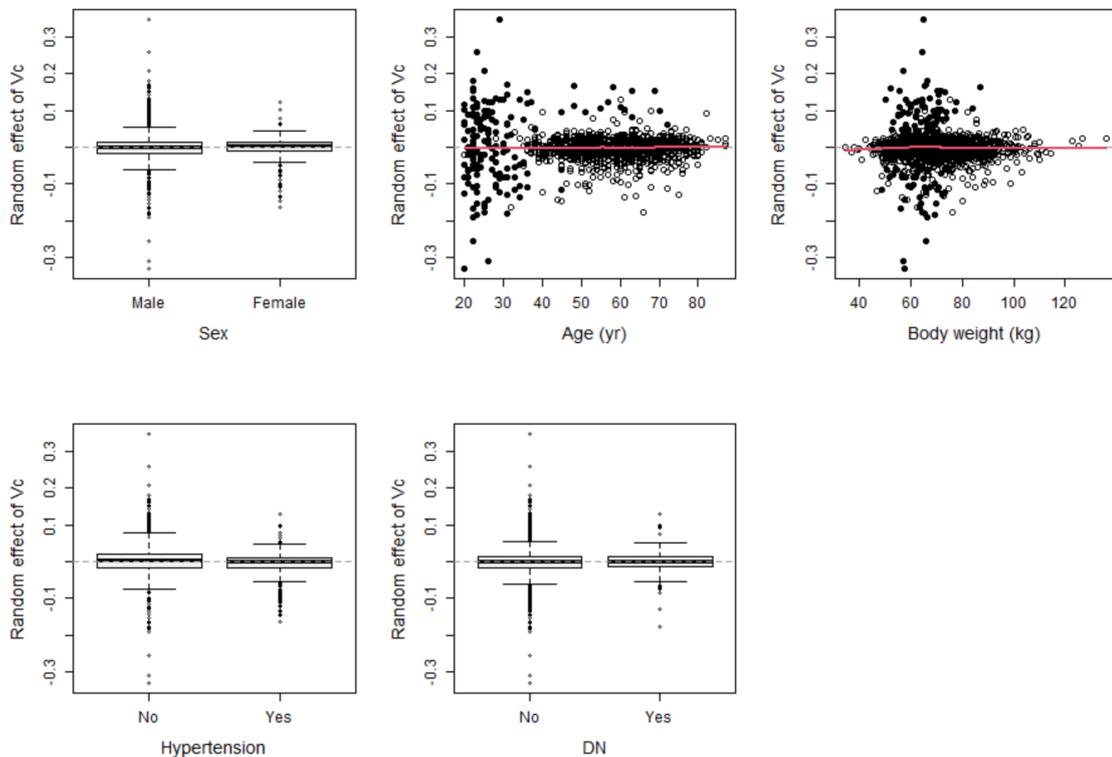


Fig. 1-3 (cont'd). Distributions of the individual-predicted random-effect for (a) clearance (CL) and (b) volume of distribution for central compartment (V_c) for the final pharmacokinetic model against the covariates.

The red solid line is a non-parametric smoother. In the scatter plots against age or body weight, the open and closed circles represent patients and healthy volunteers, respectively. eGFR, estimated glomerular filtration rate; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; DN, diabetic nephropathy; GGT, gamma-glutamyl transferase; moRI, moderate renal impairment; TBIL, total bilirubin.

3-1-3 共変量がエサキセレノンの曝露量に及ぼす影響の検討

最終モデルに基づくトルネードプロットを **Fig. 1-4** に示す。この図は、FCM アプローチにより評価された各共変量効果によるエサキセレノンの AUC_{SS} の変化率のモデル予測値（点推定値と 95%信頼区間）を示しており、共変量効果の 95%信頼区間全体が生物学的同等性の判定基準（80%~125%）に含まれる場合に、その共変量による AUC_{SS} への影響に臨床的意義はないと判断する。その結果、体重（-28~+36%）及びイトラコナゾール（+64%）

又はリファンピシン (-68%) の併用はエサキセレノンの AUC_{SS} に大きな影響を及ぼすが、その他の共変量 (年齢、eGFR、AST 及び喫煙習慣等) は顕著な影響を及ぼさないことが示された (AUC_{SS} の変動が±20%以内)。

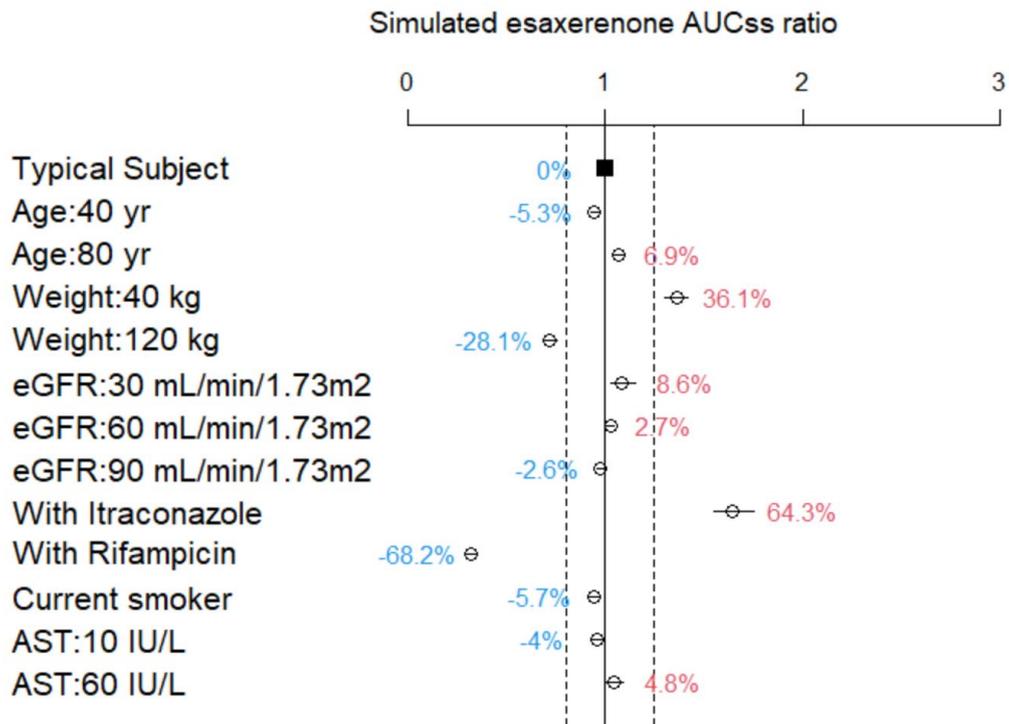


Fig. 1-4. Tornado plot comparing the predicted covariate effects on area under the plasma esaxerenone concentration curve at steady state (AUC_{SS}).

For each covariate value, a dot and a horizontal line represents a point estimate and 95% bootstrap confidence interval, respectively, for the respective AUC_{SS} ratio relative to typical subjects defined as 58 years old, 68 kg, non- or ex-smoker, aspartate aminotransferase (AST) 23 IU/L, estimated glomerular filtration rate (eGFR) 75 mL/min/1.73m², without itraconazole or rifampicin. The vertical dashed lines indicate the traditional thresholds of bioequivalence (0.80 to 1.25).

3-2 曝露－反応解析

3-2-1 被験者背景

曝露－有効性解析では 991 名（エサキセレノン群 906 名、プラセボ群 85 名）、曝露－安全性解析では 462 名（エサキセレノン群 390 名、プラセボ群 72 名）がそれぞれ解析対象となった。曝露－有効性解析及び曝露－安全性解析に使用したデータの被験者背景を **Table 1-6** に要約した。

Table 1-6. Description of subjects' characteristics

Efficacy exposure-response analysis	Study J203 (N=332)	Study J301 (N=659)	Overall (N=991)	
Sex (male/female)	229 / 103	484 / 175	713 / 278	
Age (yr)	57 ± 9.1	55 ± 9.5	56 ± 9.4	
Baseline SPB (mmHg)	157 ± 8.86	155 ± 9.60	156 ± 9.38	
Baseline DPB (mmHg)	97.2 ± 5.37	97.7 ± 5.56	97.6 ± 5.50	
eGFR (mL/min/1.73m ²)	78.9 ± 11.8	78.7 ± 12.4	78.8 ± 12.2	
HbA1c (%)	5.6 ± 0.58	5.6 ± 0.62	5.6 ± 0.60	
PRA (ng/mL/h)	1.04 ± 1.01	0.85 ± 0.88	0.91 ± 0.93	
PAC (pg/mL)	111 ± 40.7	121 ± 47.6	118 ± 45.6	
Prior antihypertensive treatment (no/yes)	158 / 174	314 / 345	472 / 519	
Diabetes complication (no/yes)	294 / 38	566 / 93	860 / 131	
Overweight/obese (no/yes)	168 / 164	326 / 333	494 / 497	
Safety exposure-response analysis	Study J204 (N=353)	Study J305 (N=58)	Study J306 (N=51)	Overall (N=462)
Sex (male/female)	278 / 75	45 / 13	39 / 12	362 / 100
Age (yr)	65 ± 9.4	68 ± 7.6	63 ± 9.8	65 ± 9.3
Baseline SPB (mmHg)	138 ± 11.3	158 ± 13.0	157 ± 11.5	142 ± 14.2
Baseline DPB (mmHg)	76.2 ± 8.61	90.1 ± 7.79	88 ± 7.3	79.2 ± 10.0
eGFR (mL/min/1.73m ²)	67.2 ± 17.4	50.9 ± 6.53	73.1 ± 19.5	65.8 ± 17.7
HbA1c (%)	6.9 ± 0.62	5.8 ± 0.53	6.8 ± 0.6	6.7 ± 0.7
PRA (ng/mL/h)	3.87 ± 4.56	1.53 ± 1.59	2.58 ± 9.15	3.34 ± 5.19
PAC (pg/mL)	80.5 ± 36.4	93.9 ± 34.7	86.2 ± 35.0	83.3 ± 36.2
Baseline sK ⁺ (mEq/L)	4.2 ± 0.30	4.3 ± 0.27	4.2 ± 0.28	4.2 ± 0.30
Prior antihypertensive treatment (no/yes)	0 / 353	0 / 58	0 / 51	0 / 462
Diabetes complication (no/yes)	0 / 353	45 / 13	0 / 51	45 / 417

Data are expressed as mean ± standard deviation. DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, hemoglobin A1c; PAC, plasma aldosterone concentration; PRA, plasma renin activity; SBP, systolic blood pressure; sK⁺, serum potassium.

3-2-2 曝露－有効性モデル

3-2-2-1 座位拡張期血圧 (SBP) 及び収縮期血圧 (DBP)

エサキセレノンの AUC_{SS} と治療期 12 週時点における座位 SBP 及び DBP の CfB との間の曝露－反応関係は、評価された曝露量の範囲に亘ってほぼ直線的であり、線形モデルによってよく記述された (Fig. 1-5)。エサキセレノンの AUC_{SS} が高いほど、治療期 12 週時点の座位 SBP 及び DBP は大きく低下した。探索的解析の結果、J301 試験における SBP 及び DBP の低下は、J203 試験よりも評価された曝露量の範囲に亘って小さかった。そのため、切片項に試験効果 (J203 又は J301) を指示変数として組み入れた線形モデルを SBP 及び DBP の CfB のベースモデルとして選択した。

(a) SBP

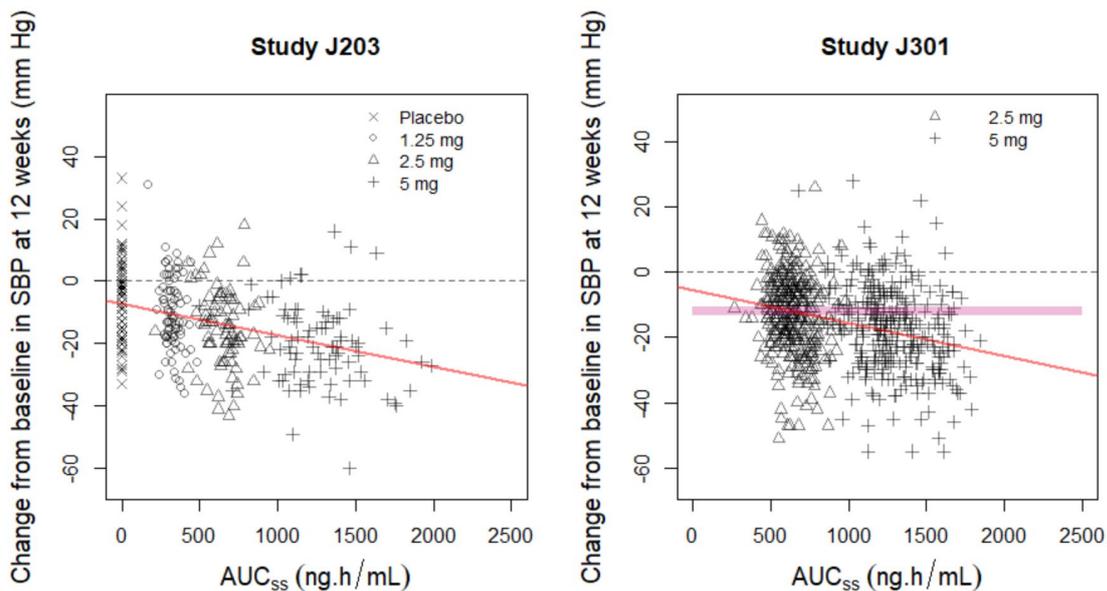


Fig. 1-5. Relationship between individual-predicted esaxerenone exposure (AUC_{SS}) and change from baseline in (a) SBP and (b) DBP at 12 weeks.

The solid red line represents the linear model fit. For Study J301, the pink-shaded region represents the observed 95% confidence interval for eplerenone 50 mg/day. AUC_{SS} , area under the plasma esaxerenone concentration-time curve at steady state; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

(b) DBP

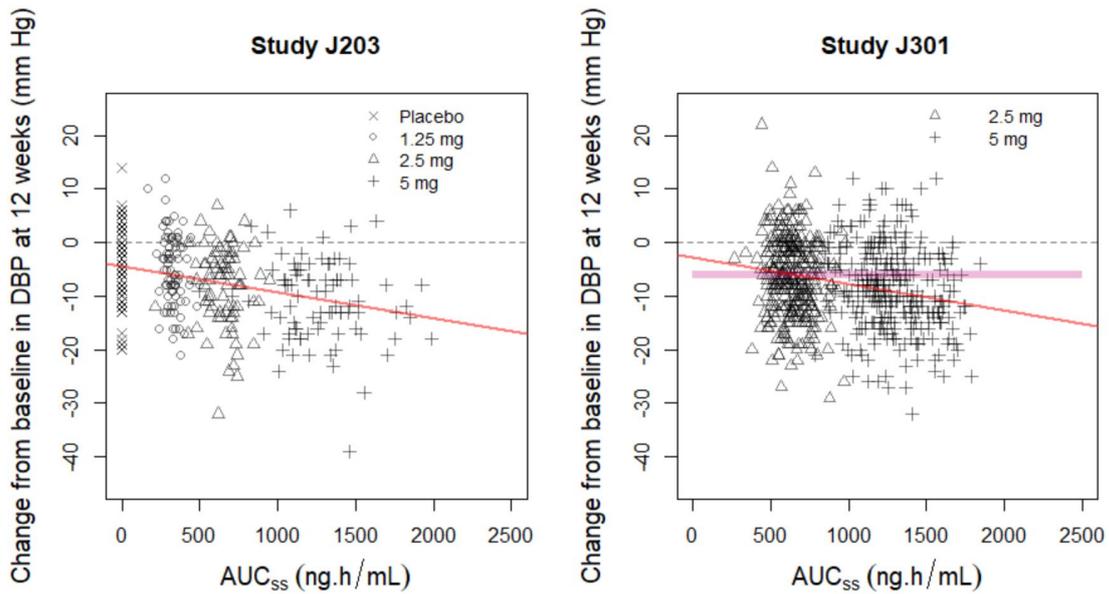


Fig. 1-5 (cont'd). Relationship between individual-predicted esaxerenone exposure (AUC_{SS}) and change from baseline in (a) SBP and (b) DBP at 12 weeks.

The solid red line represents the linear model fit. For Study J301, the pink-shaded region represents the observed 95% confidence interval for eplerenone 50 mg/day. AUC_{SS} , area under the plasma esaxerenone concentration-time curve at steady state; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

3-2-2-2 共変量がエサキシレノンの有効性に及ぼす影響の検討

座位 SBP の CfB に対する共変量スクリーニングでは、性別、年齢、降圧剤の前治療、肥満、SBP、PRA 及び PAC の各ベースライン値が座位 SBP の CfB と統計学的に有意に関連することが示唆された ($p < 0.001$)。これらの共変量候補を一度に full covariate モデルに組み入れたとき、肥満及びベースラインの PAC の切片項に対する関連性のエビデンスが認められなくなったため、これらの共変量は full covariate モデルから除外した。座位 SBP の CfB に対する曝露-反応モデルの最終モデルは、切片項に性別 (by study)、年齢、降圧剤の前治療、SBP 及び PRA の各ベースライン値の影響を含むモデルとなり、以下のように推定された (Eq. 1-11)。

$$\begin{aligned}
\text{CfB in SBP (mmHg)} &= 28.8 \\
&+ 2.52 \cdot \text{Study J301} \\
&- 0.00867 \cdot AUC_{SS} \\
&- 1.76 \cdot \text{Sex} - 5.69 \cdot \text{Sex} \cdot \text{Study J301} \\
&- 0.145 \cdot \text{Age} \\
&- 0.20 \cdot \text{baseline SBP} \\
&+ 3.85 \cdot \text{prior antihypertensive treatment} \\
&+ 1.03 \cdot \text{baseline PRA}
\end{aligned}
\tag{Eq. 1-11}$$

where esaxerenone AUC_{SS} is in ng·h/mL; age is in years; baseline SBP is in mmHg; baseline PRA is in ng/mL/h; sex = 0 for male and 1 for female, prior antihypertensive treatment = 0 for no and 1 for yes, and Study J301 = 0 for no and 1 for yes.

座位 DBP の CfB に対する共変量スクリーニングでは、性別、年齢、降圧剤の前治療、肥満、DBP、PRA 及び PAC の各ベースライン値が座位 DBP の CfB と統計学的に有意に関連することが示唆された ($p < 0.001$)。これらの共変量候補を一度に full covariate モデルに組み入れたとき、肥満及びベースラインの PRA の切片項に対する関連性のエビデンスが認められなくなったため、これらの共変量は full covariate モデルから除外した。座位 DBP の CfB に対する曝露-反応モデルの最終モデルは、切片項に性別 (by study)、年齢、降圧剤の前治療、DBP (by study) 及び PAC の各ベースライン値の影響を含むモデルとなり、以下のように推定された (Eq. 1-12)。

$$\begin{aligned}
\text{CfB in DBP (mmHg)} &= -12.5 \\
&+ 27.6 \cdot \text{Study J301} \\
&- 0.00449 \cdot AUC_{SS} \\
&- 0.713 \cdot \text{Sex} - 2.72 \cdot \text{Sex} \cdot \text{Study J301} \\
&- 0.0844 \cdot \text{Age} \\
&+ 0.106 \cdot \text{baseline DBP} - 0.265 \cdot \text{baseline DBP} \cdot \text{Study J301} \\
&+ 2.69 \cdot \text{prior antihypertensive treatment} \\
&+ 0.0109 \cdot \text{baseline PAC}
\end{aligned}
\tag{Eq. 1-12}$$

where esaxerenone AUC_{SS} is in ng·h/mL; age is in years; baseline DBP is in mmHg; baseline PAC is in pg/mL; sex = 0 for male and 1 for female, prior antihypertensive treatment = 0 for no and 1 for yes, and Study J301 = 0 for no and 1 for yes.

座位 SBP 及び DBP の CfB に対する曝露－有効性モデルの最終モデルのパラメータ推定値を **Table 1-7** に示す。座位 SBP 及び DBP の CfB に対するエサキセレノンの AUC_{SS} の効果は、共変量による調整後でも統計学的に有意であった ($p < 0.001$)。一連の GOF プロットでは、曝露－有効性モデルの最終モデルがデータを適切に記述していることが示された (**Appendix 2**)。

Table 1-7. Parameter estimates for the final exposure-efficacy models

Parameters	Estimate (SE)	p-value
Change from baseline in SBP		
Intercept	28.8 (6.35)	<0.001
Study J301 effect on intercept	2.52 (0.998)	0.0118
AUC _{SS} (ng·h/mL)	-0.00867 (0.000899)	<0.001
Sex (female: Study 203)	-1.76 (1.38)	0.202
Study 301 effect on sex (female)	-5.69 (1.71)	<0.001
Age (yr)	-0.145 (0.0419)	<0.001
Baseline SBP (mmHg)	-0.200 (0.0412)	<0.001
Prior antihypertensive treatment	3.85 (0.746)	<0.001
Baseline PRA (ng/mL/h)	1.03 (0.409)	0.0120
Change from baseline in DBP		
Intercept	-12.5 (7.86)	0.112
Study J301 effect on intercept	27.6 (8.76)	0.00166
AUC _{SS} (ng·h/mL)	-0.00449 (0.000546)	<0.001
Sex (female: Study 203)	-0.713 (0.848)	0.401
Study 301 effect on sex (female)	-2.72 (1.06)	0.0104
Age (yr)	-0.0844 (0.0263)	0.00135
Baseline DBP (mmHg)	0.106 (0.075)	0.157
Study J301 effect on baseline DBP	-0.265 (0.0891)	0.00304
Prior antihypertensive treatment	2.69 (0.455)	<0.001
Baseline PAC (pg/mL)	0.0109 (0.00512)	0.0336

AUC_{SS}, area under the plasma esaxerenone concentration-time curves at steady state; DBP, diastolic blood pressure; PAC, plasma aldosterone concentration; PRA, plasma renin activity; SBP, systolic blood pressure; SE, standard error.

曝露－有効性モデルの最終モデルに基づくシミュレーションを **Fig. 1-6** に示す。この図は、曝露－有効性解析又は母集団薬物動態解析により特定された各共変量について、任意の値をもつ仮想患者集団における座位 SBP 及び DBP の C_{fB} のモデル予測値の分布（エサキセレノンの AUC_{SS} の個体間変動を考慮したシミュレーション値）を示している。その結果、有効性に対する共変量では、性別、座位血圧のベースライン値、年齢及び降圧剤の前治療は座位血圧の C_{fB} に大きな影響を及ぼすが、PRA 及び PAC のベースライン値の影響は限定的であることが示された。また、座位血圧の C_{fB} に対するエサキセレノンの薬物動態の共変量（体重及びイトラコナゾール又はリファンピシンの併用）の影響は、エサキセレノン 5 mg qd にリファンピシンを併用した場合を除き、有効性に対する共変量による影響の範囲内であった。

(a) SBP

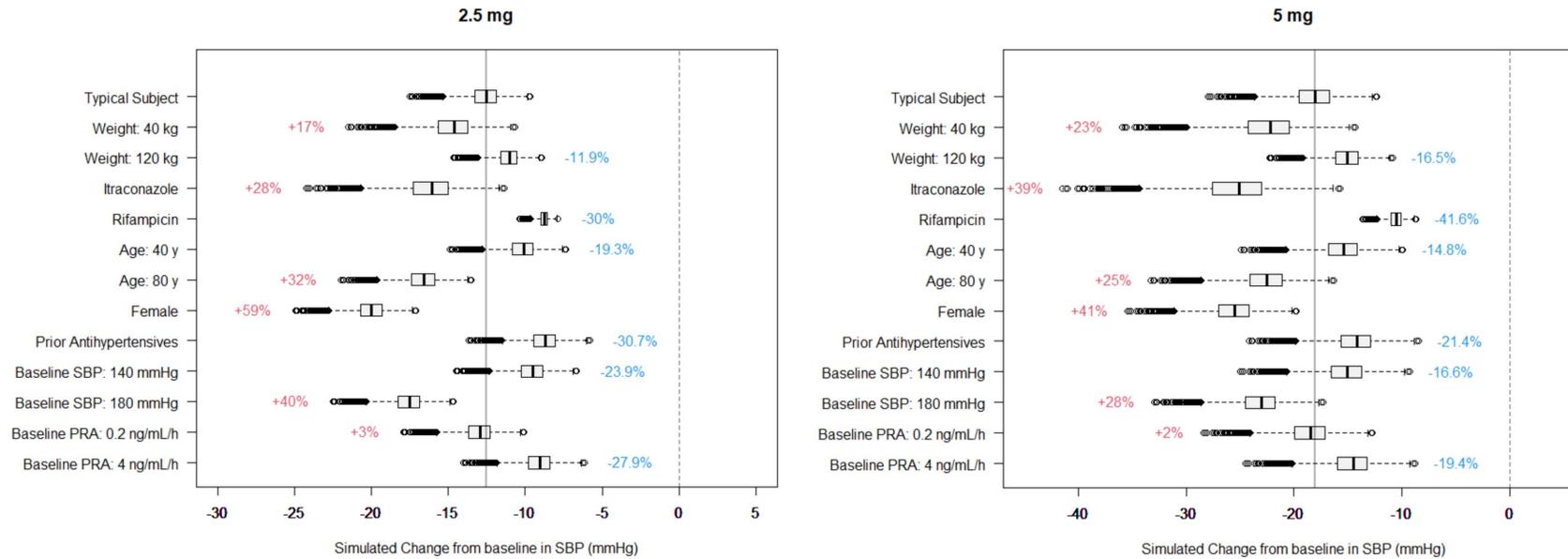


Fig 1-6. Model-predicted change from baseline in (a) SBP and (b) DBP at week 12 following administration of esaxerenone 2.5 and 5 mg once daily. Box plots illustrate the median, interquartile range (25–75%), and outliers (anything further than 1.5-fold the interquartile range). The percentages represent relative increases or decreases in response, relative to typical subjects defined as male, no itraconazole or rifampicin, age 55 years, weight 70 kg, non-smoker, estimated glomerular filtration rate 77 mL/min/1.73 m², and aspartate aminotransferase 24 IU/L, baseline SBP 155 mmHg, baseline DBP 96 mmHg, baseline PRA 0.6 ng/mL/h, and baseline PAC 108 pg/mL. DBP, diastolic blood pressure; PAC, plasma aldosterone concentration; PRA, plasma renin activity; SBP, systolic blood pressure. A study effect (J301) was assumed.

(b) DBP

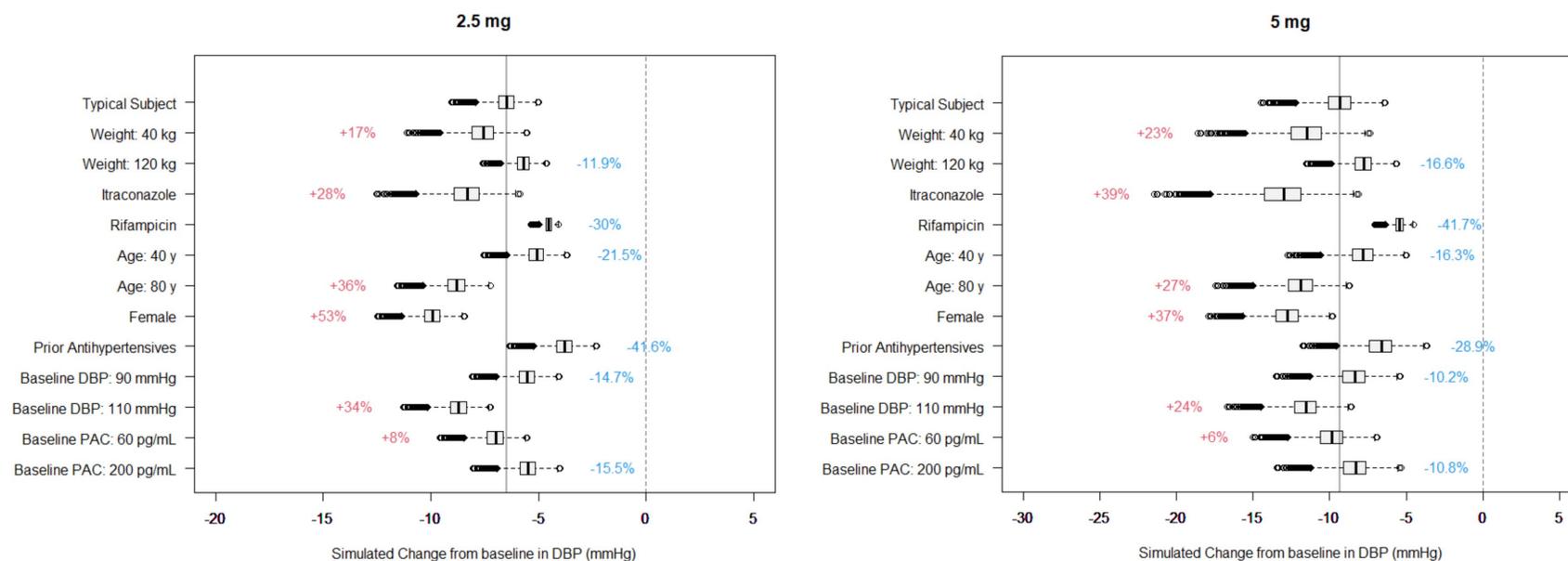


Fig 1-6 (cont'd). Model-predicted change from baseline in (a) SBP and (b) DBP at week 12 following administration of esaxerenone 2.5 and 5 mg once daily. Box plots illustrate the median, interquartile range (25–75%), and outliers (anything further than 1.5-fold the interquartile range). The percentages represent relative increases or decreases in response, relative to typical subjects defined as male, no itraconazole or rifampicin, age 55 years, weight 70 kg, non-smoker, estimated glomerular filtration rate 77 mL/min/1.73 m², and aspartate aminotransferase 24 IU/L, baseline SBP 155 mmHg, baseline DBP 96 mmHg, baseline PRA 0.6 ng/mL/h, and baseline PAC 108 pg/mL. DBP, diastolic blood pressure; PAC, plasma aldosterone concentration; PRA, plasma renin activity; SBP, systolic blood pressure. A study effect (J301) was assumed.

3-2-3 曝露－安全性モデル

3-2-3-1 血清カリウム値上昇

血清カリウム値上昇の初回発現までの時間について、エサキセレノンの C_{avSS*} の三分位別 (exposure-tertile bins) の Kaplan-Meier プロットを Fig. 1-7 に示す。固定用量下では、血清カリウム値上昇の定義(i)～(iii)の何れに対しても、エサキセレノンの C_{avSS*} が高いほど血清カリウム値上昇のリスクが高かった。一方、漸増投与下では、エサキセレノンの C_{avSS*} が高いほど血清カリウム値上昇の発現リスクが低下した。このことは、漸増投与下においてエサキセレノンが高用量まで漸増された被験者は、血清カリウム値上昇の発現リスクが比較的低い被験者であったことを反映していると考えられる。

(i) ≥ 5.5 mEq/L

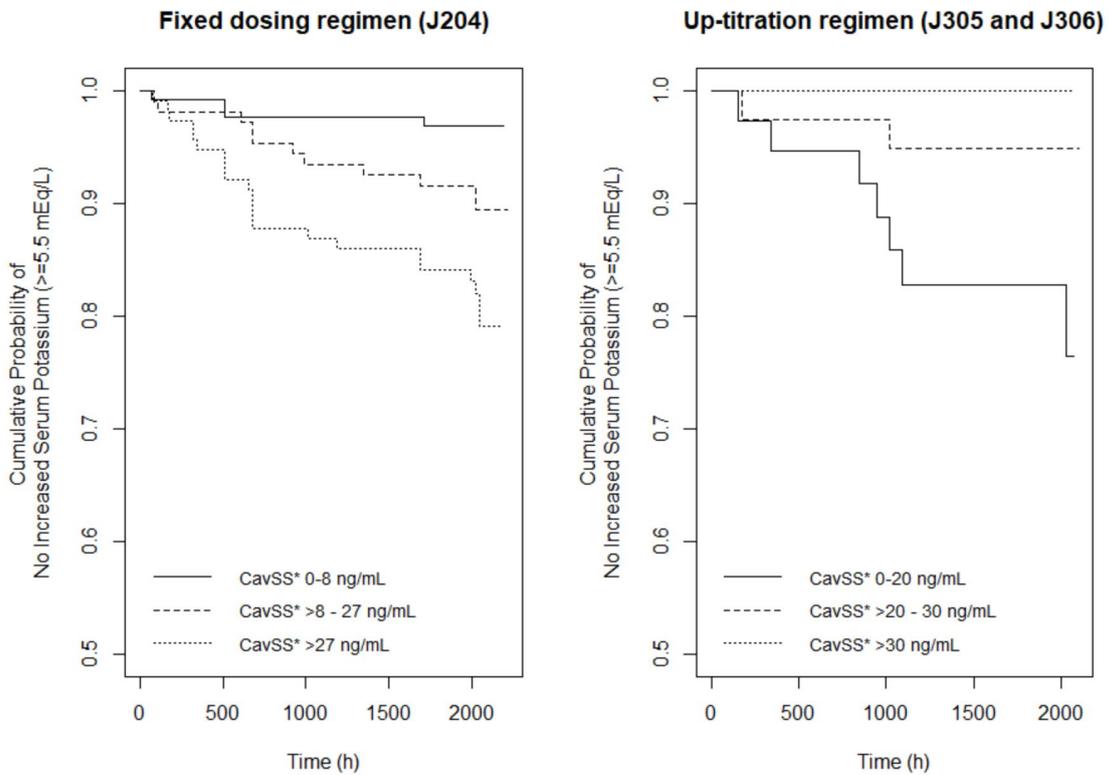


Fig 1-7. Kaplan-Meier plots of the first occurrence of increased serum potassium event, defined as (i) ≥ 5.5 mEq/L, (ii) ≥ 5.1 mEq/L and (iii) ≥ 6.0 mEq/L or two consecutive visits with ≥ 5.5 mEq/L, for the fixed dosing regimen and the up-titration regimen: stratified by individual-predicted esaxerenone exposure (C_{avSS^*}).

C_{avSS^*} : average plasma esaxerenone concentration at steady state up to the time of the first occurrence of an increased serum potassium event

(ii) ≥ 5.1 mEq/L

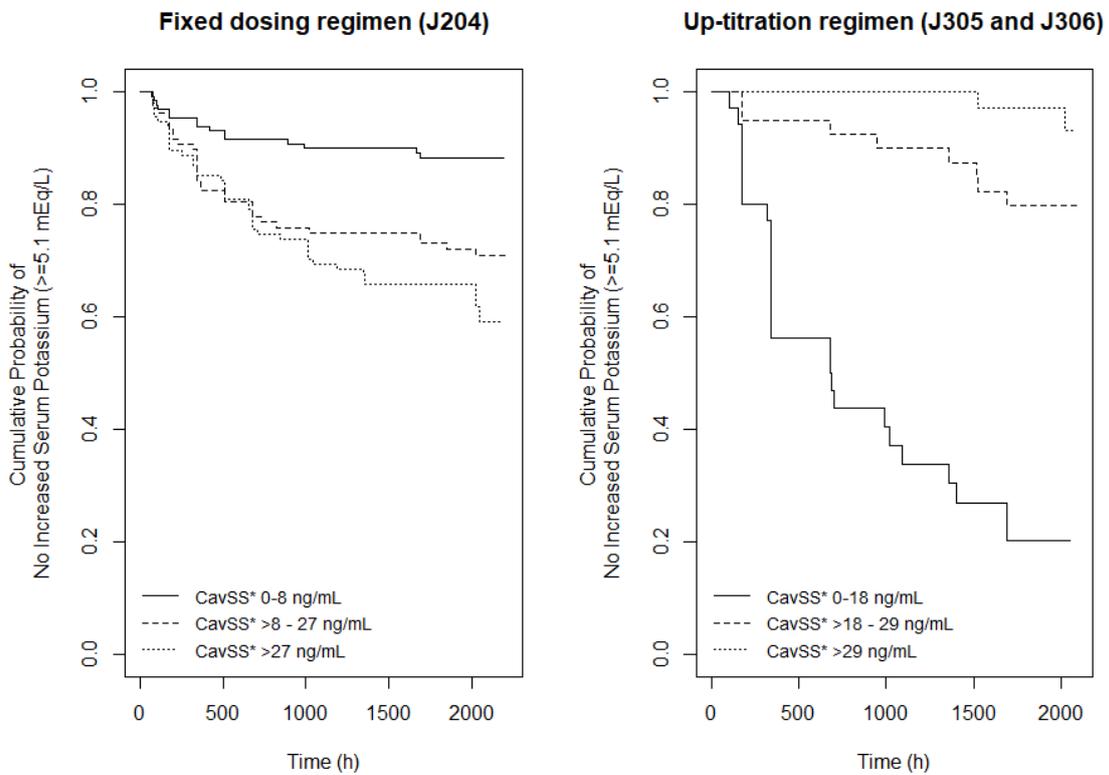


Fig 1-7 (cont'd). Kaplan-Meier plots of the first occurrence of increased serum potassium event, defined as (i) ≥ 5.5 mEq/L, (ii) ≥ 5.1 mEq/L and (iii) ≥ 6.0 mEq/L or two consecutive visits with ≥ 5.5 mEq/L, for the fixed dosing regimen and the up-titration regimen: stratified by individual-predicted esaxerenone exposure (C_{avSS*}).

C_{avSS*} : average plasma esaxerenone concentration at steady state up to the time of the first occurrence of an increased serum potassium event

(iii) ≥ 6.0 mEq/L or two consecutive visits with ≥ 5.5 mEq/L

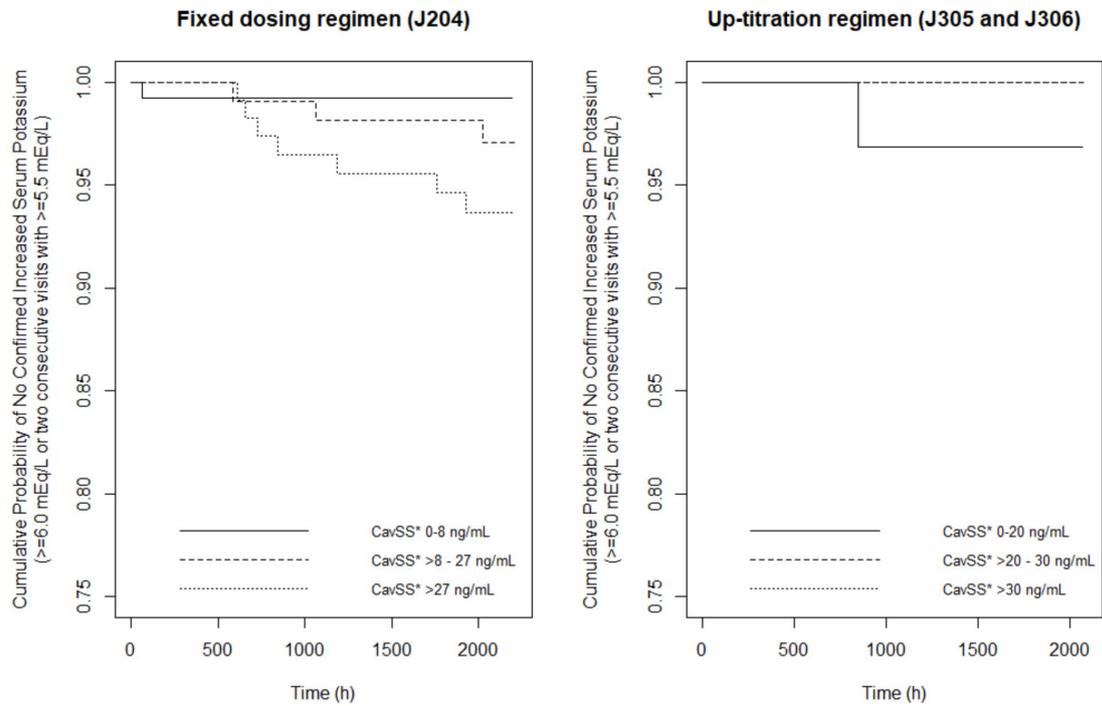


Fig 1-7 (cont'd). Kaplan-Meier plots of the first occurrence of increased serum potassium event, defined as (i) ≥ 5.5 mEq/L, (ii) ≥ 5.1 mEq/L and (iii) ≥ 6.0 mEq/L or two consecutive visits with ≥ 5.5 mEq/L, for the fixed dosing regimen and the up-titration regimen: stratified by individual-predicted esaxerenone exposure (C_{avSS^*}).

C_{avSS^*} : average plasma esaxerenone concentration at steady state up to the time of the first occurrence of an increased serum potassium event

3-2-3-2 共変量がエサキセレノンの安全性に及ぼす影響の検討

血清カリウム値上昇の定義(i) (血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上) に対する多変量 Cox 回帰の結果、固定用量下では、ベースラインの血清カリウム値が高いほど、血清カリウム値上昇の発現リスクが高かった。また、ベースラインの eGFR の低下は血清カリウム値上昇の発現リスクの増加と有意に関連していたが、この関連性はエサキセレノンの C_{avSS^*} が低い被験者において弱まる傾向が認められた。このことから、ベースラインの eGFR の効果を切片項と曝露効果 (傾き) の項の両方に組み込んだ。血清カリウム値上昇の発現リスクに対するエサキセレノンの C_{avSS^*} の効果は、ベースラインの血清カリウム値及び eGFR の共変量効果を調整後も統計学的に有意であった ($p=0.0011$)。漸増投与下では、血清カリウム値上昇の発現件数が少なかったため、共変量の検出は困難と考えられた。そこで、固定用量下と漸増投与下の比較を可能にするため、固定用量下の多変量 Cox 回帰で特定された共変量モデル構造を漸増投与下のモデルにも採用することとした。血清カリウム値上昇の定義(i)に対する固定用量及び漸増投与での曝露-安全性モデルの最終モデルは、それぞれ以下のように推定された (Eq. 1-13、Eq. 1-14)。

$$h_{FD}(t) = h_{FD0} \cdot \exp \left(\begin{array}{l} ((0.0790 - 0.000823 \cdot \text{baseline eGFR}) \cdot C_{avSS^*}) \\ + 2.94 \cdot \text{baseline serum } K^+ \\ + 0.0124 \cdot \text{baseline eGFR} \end{array} \right) \quad (\text{Eq. 1-13})$$

$$h_{UT}(t) = h_{UT0} \cdot \exp \left(\begin{array}{l} (-0.477 + 0.00612 \cdot \text{baseline eGFR}) \cdot C_{avSS^*} \\ + 4.49 \cdot \text{baseline serum } K^+ \\ - 0.196 \cdot \text{baseline eGFR} \end{array} \right) \quad (\text{Eq. 1-14})$$

where esaxerenone C_{avSS^*} is in ng/mL; baseline serum potassium (K^+) is in mEq/L; baseline eGFR is in mL/min/1.73m²; $h_{FD}(t)$ and $h_{UT}(t)$ are the hazard functions for the fixed-dosing and up-titration regimens, respectively, and $h_{FD0}(t)$ and $h_{UT0}(t)$ are the corresponding baseline hazards.

同様に、血清カリウム値上昇の定義(ii) (血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上) に対する多変量 Cox 回帰の結果でも、固定用量下では、ベースラインの血清カリウム値が高く、ベースラインの eGFR が低いほど、血清カリウム値上昇の発現リスクが高かった。漸増投与下では、血清カリウム値上昇の定義(i)の解析アプローチとの整合性を考慮し、固定用量下の多変量 Cox 回帰の共変量モデル構造を漸増投与下のモデルにも採用した。血清カリウム値上昇の定義(ii)に対する固定用量及び漸増投与での曝露-安全性モデルの最終モデルは、それぞれ以下のように推定された (Eq. 1-15、Eq. 1-16)。

$$h_{FD}(t) = h_{FD0} \cdot \exp \left(\begin{array}{l} 0.0243 \cdot C_{avSS*} \\ + 3.16 \cdot \text{baseline serum } K^+ \\ - 0.0200 \cdot \text{baseline eGFR} \end{array} \right) \quad (\text{Eq. 1-15})$$

$$h_{UT}(t) = h_{UT0} \cdot \exp \left(\begin{array}{l} -0.194 \cdot C_{avSS*} \\ + 1.44 \cdot \text{baseline serum } K^+ \\ - 0.0217 \cdot \text{baseline eGFR} \end{array} \right) \quad (\text{Eq. 1-16})$$

where esaxerenone C_{avSS*} is in ng/mL; baseline serum K^+ is in mEq/L; baseline eGFR is in mL/min/1.73m²; $h_{FD}(t)$ and $h_{UT}(t)$ are the hazard functions for the fixed-dosing and up-titration regimens, respectively, and $h_{FD0}(t)$ and $h_{UT0}(t)$ are the corresponding baseline hazards.

血清カリウム値上昇の初回発現までの時間に対する曝露-安全性 Cox モデルの最終モデルのパラメータ推定値を Table 1-8 に示す。Schoenfeld 残差及び DFbeta 残差には顕著なトレンドは認められなかった (Appendix 3)。シミュレーションに基づくモデル評価では、曝露-安全性 Cox モデルの最終モデルがデータを適切に記述していることが示された (Appendix 4)。1,000 回のシミュレーションにおける各 Cox 回帰のパラメータ推定値の平均値は、シミュレーションに用いた Weibull モデルのパラメータ値 (名目値) 及び曝露-安全性 Cox モデルの最終モデルのパラメータ推定値とそれぞれ概ね一致しており、相違は 20%

未満であった。

Table 1-8. Parameter estimates for the final exposure-safety Cox models

Parameters	Fixed dosing regimen		Up-titration regimen	
	Estimate (SE)	p-value	Estimate (SE)	p-value
Increased sK⁺ (≥5.5 mEq/L)				
C _{avSS*} (ng/mL)	0.0790 (0.0242)	0.0011	-0.477 (0.402)	0.235
eGFR effect on C _{avSS*}	-0.000823 (0.000411)	0.0452	0.00612 (0.00715)	0.392
Baseline sK ⁺ (mEq/L)	2.94 (0.604)	<0.001	4.49 (1.99)	0.0243
eGFR (mL/min/1.73m ²)	0.0124 (0.0174)	0.477	-0.196 (0.153)	0.199
Increased sK⁺ (5.1 mEq/L)				
C _{avSS*} (ng/mL)	0.0243 (0.00430)	<0.001	-0.194 (0.0381)	<0.001
Baseline sK ⁺ (mEq/L)	3.16 (0.397)	<0.001	1.44 (0.718)	0.0444
eGFR (mL/min/1.73m ²)	-0.0200 (0.00758)	0.00812	-0.0217 (0.00112)	0.0517

C_{avSS*}, average plasma esaxerenone concentration at steady state up to the time of the first occurrence of an increased serum potassium event or censoring; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SE, standard error; sK⁺, serum potassium.

3-2-3-3 高カリウム血症の発現リスクが高い患者における固定用量投与と漸増投与の安全性の比較 (シミュレーション)

曝露－安全性解析で特定された共変量（ベースラインの血清カリウム値及び eGFR）及び母集団薬物動態解析により特定されたエサキセレノンの薬物動態の共変量（イトラコナゾールの併用及び体重）が安全性に及ぼす影響を評価し、血清カリウム値上昇の発現リスクが高い集団における漸増投与の安全性面のベネフィットを評価するため、一連のモデルに基づくシミュレーションを実施した結果を **Fig. 1-8**～**Fig. 1-10** に示す。

Fig. 1-8 では、ベースラインの血清カリウム値（範囲：4.1～4.9 mEq/L）及び eGFR（範囲：37.5～82.5 mL/min/1.73m²）を様々な組み合わせでもつ患者に対して、固定用量（5 mg qd）及び漸増投与（1.25 mg qd から 5 mg qd まで）での血清カリウム値上昇の初回発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線をシミュレーションし、それぞれレジメン間で比較した。その結果、血清カリウム値上昇の発現リスクはベースラインの血清カリウム高値及び eGFR 低値によ

り増大するが、これらのリスク因子をもつ患者には漸増投与（1.25-2.5-5 mg qd）をすることで血清カリウム値上昇の発現率は固定用量投与（5 mg qd）よりも低値に抑えられることが示された。

Fig. 1-9 では、ベースラインの血清カリウム値 4.3 mEq/L 及び eGFR 66 mL/min/1.73m² を有する典型的な高リスク患者（J204 試験の被験者背景に基づく）を対象に、固定用量（5 mg qd）及び漸増投与（1.25 mg qd から 5 mg qd まで）での血清カリウム値上昇の初回発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線をシミュレーションし、それぞれレジメン間で比較した。その結果、典型的な高リスク患者における治療期 12 週時点の血清カリウム値上昇（定義(i)）の累積発現率のモデル予測値は 1.4%（95%信頼区間：0-5.3%）であった。

Fig. 1-10 では、典型的な高血圧患者（ベースラインの eGFR が 77 mL/min/1.73m² 且つベースラインの血清カリウム値が 4.2 mEq/L）を対象に、エサキセレノンの曝露量に影響を及ぼす共変量であるイトラコナゾールの併用及び体重が、固定用量（1.25、2.5 及び 5 mg qd）での血清カリウム値上昇の発現リスクにどの程度の影響を及ぼすかについて検討した。その結果、典型的な患者集団では血清カリウム値上昇の発現リスクに対するこれらの共変量の影響は比較的限られており、低用量を用いた場合にはその影響はさらに小さくなることが示された。

(i) ≥ 5.5 mEq/L

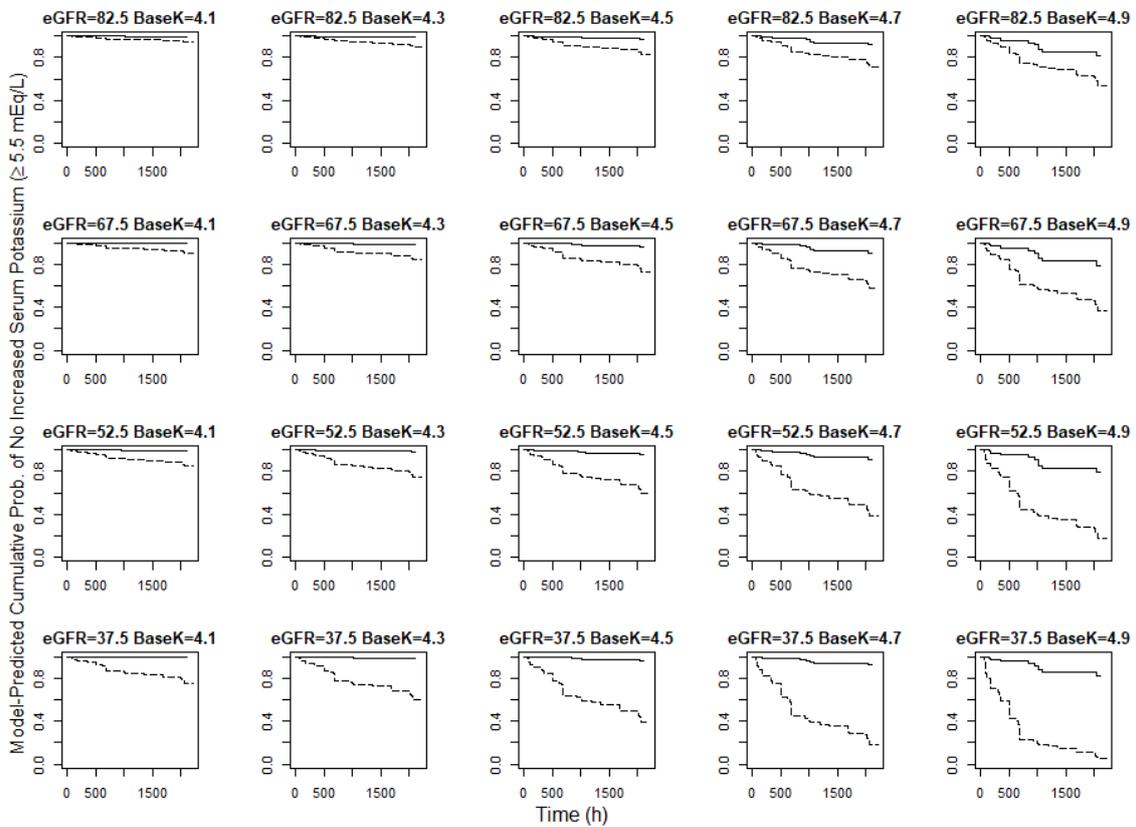


Fig. 1-8. Model-predicted typical Kaplan-Meier curves of the first occurrence of increased serum potassium event, defined as (i) ≥ 5.5 mEq/L and (ii) ≥ 5.1 mEq/L, for varying values of estimated glomerular filtration rate (eGFR) and baseline serum potassium (K^+) to compare between the fixed dosing regimen (5 mg) versus the up-titration regimen (from 1.25 mg up to 5 mg).

The solid and dashed lines represent the up-titration regimen (from 1.25 mg to 5 mg) and the fixed dosing regimen (5 mg), respectively. The subjects were assumed to be male, not taking itraconazole or rifampicin, aged 55 years, weighing 70 kg, non-smokers, and with an aspartate aminotransferase level of 24 IU/L.

(ii) ≥ 5.1 mEq/L

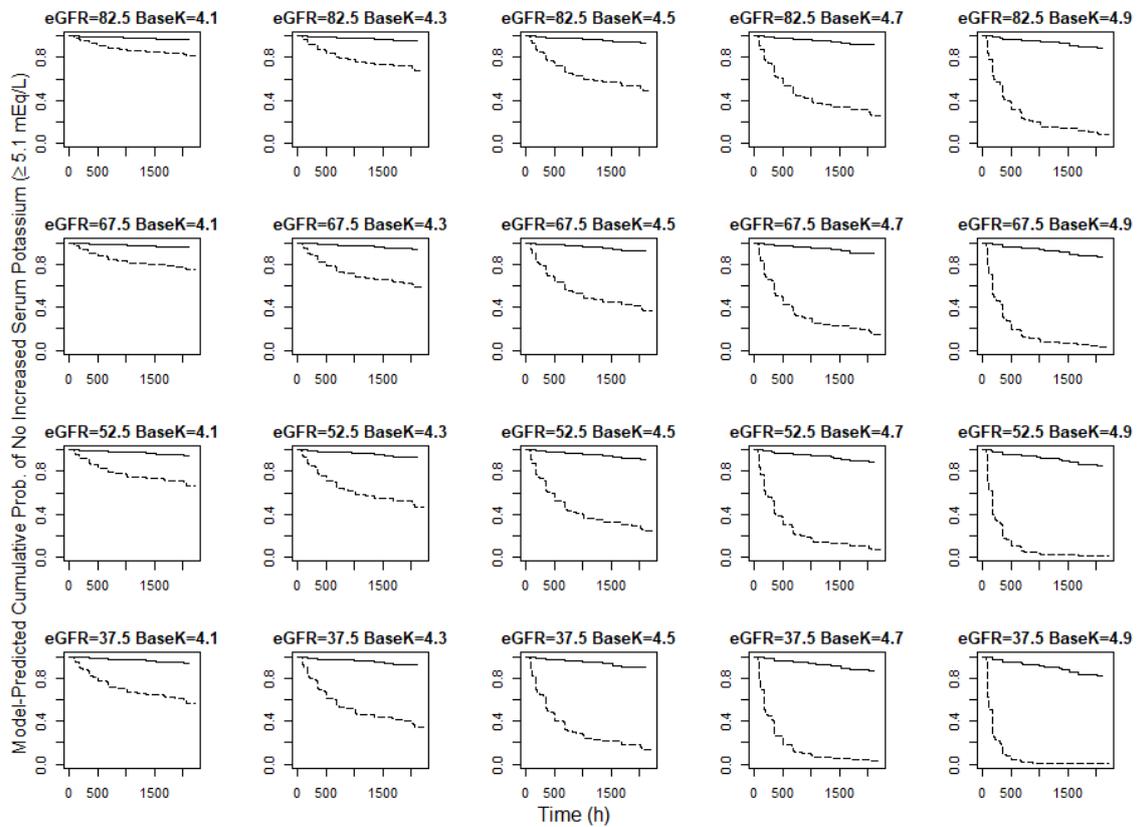


Fig. 1-8 (cont'd). Model-predicted typical Kaplan-Meier curves of the first occurrence of increased serum potassium event, defined as (i) ≥ 5.5 mEq/L and (ii) ≥ 5.1 mEq/L, for varying values of estimated glomerular filtration rate (eGFR) and baseline serum potassium (K^+) to compare between the fixed dosing regimen (5 mg) versus the up-titration regimen (from 1.25 mg up to 5 mg).

The solid and dashed lines represent the up-titration regimen (from 1.25 mg to 5 mg) and the fixed dosing regimen (5 mg), respectively. The subjects were assumed to be male, not taking itraconazole or rifampicin, aged 55 years, weighing 70 kg, non-smokers, and with an aspartate aminotransferase level of 24 IU/L.

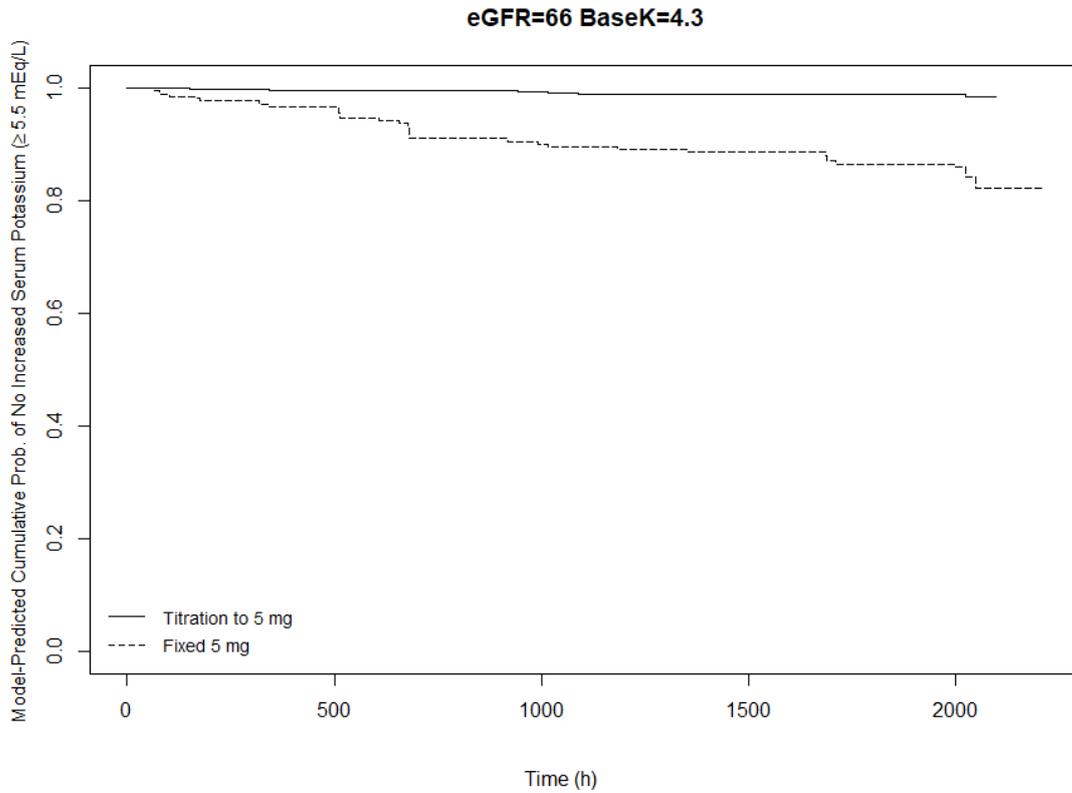


Fig. 1-9. Model-predicted typical Kaplan-Meier curves of the first occurrence of increased serum potassium event, defined as ≥ 5.5 mEq/L, in a high-risk population based on Study J204 (baseline serum potassium 4.3 mEq/L, baseline estimated glomerular filtration rate 66 mL/min/1.73m²) under the fixed dosing regimen (5 mg) versus the up-titration regimen (from 1.25 to 5 mg). The subjects were assumed to be male, not taking itraconazole or rifampicin, aged 67 years, weighing 67 kg, non-smokers, and with an aspartate aminotransferase level of 23 IU/L.

(i) ≥ 5.5 mEq/L

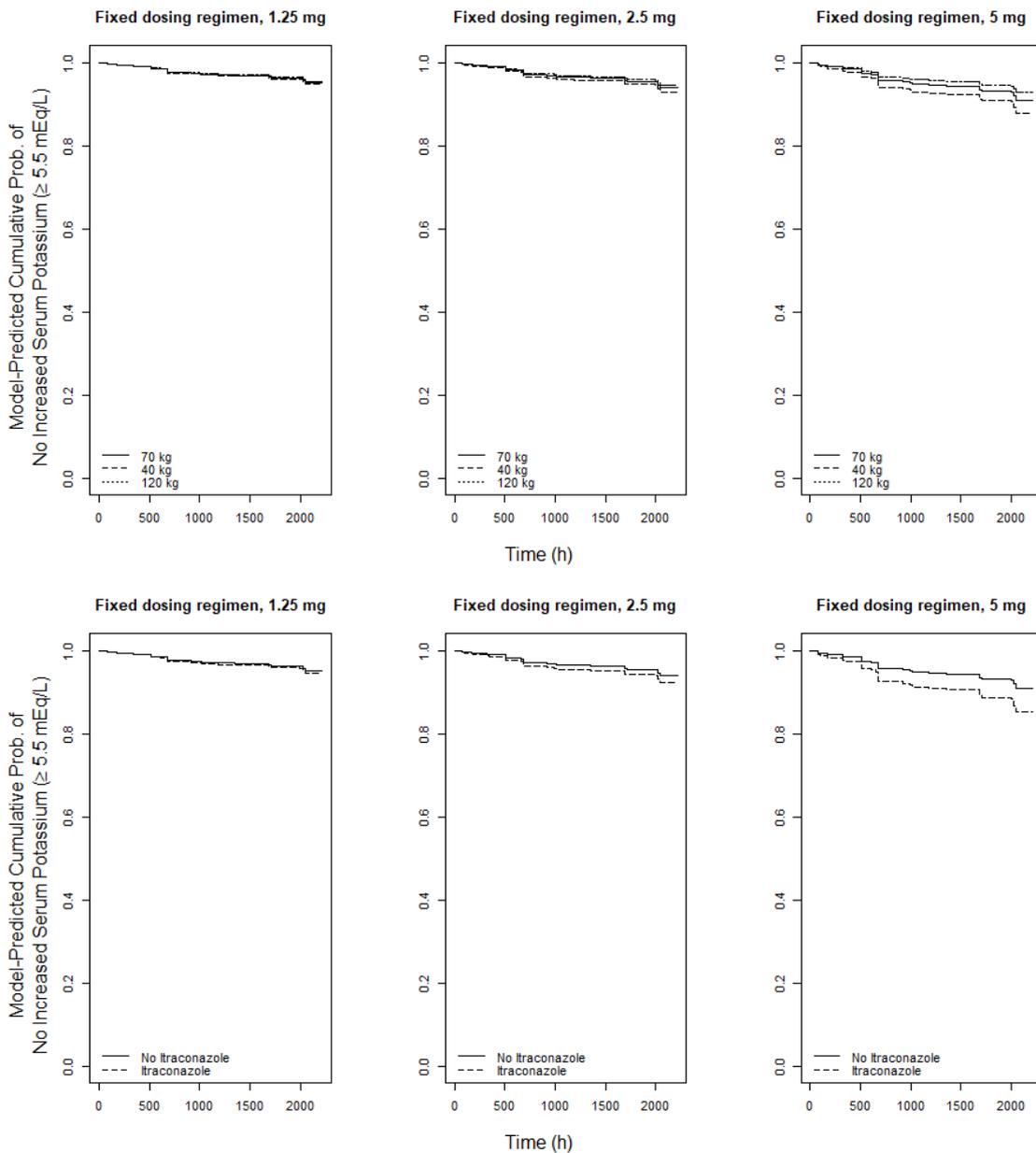


Fig. 1-10. Model-predicted typical Kaplan-Meier curves of the first occurrence of increased serum potassium event, defined as (i) ≥ 5.5 mEq/L and (ii) ≥ 5.1 mEq/L, under the fixed dosing regimen (1.25, 2.5 and 5 mg) to investigate the impact of covariates influencing esaxerenone exposure (body weight and coadministration of itraconazole).

Subjects were assumed to be male, not taking itraconazole or rifampicin, age 55 years, weight 70 kg, non-smoker, estimated glomerular filtration rate 77 mL/min/1.73 m², aspartate aminotransferase 24 IU/L, and baseline serum potassium 4.2 mEq/L.

(ii) ≥ 5.1 mEq/L

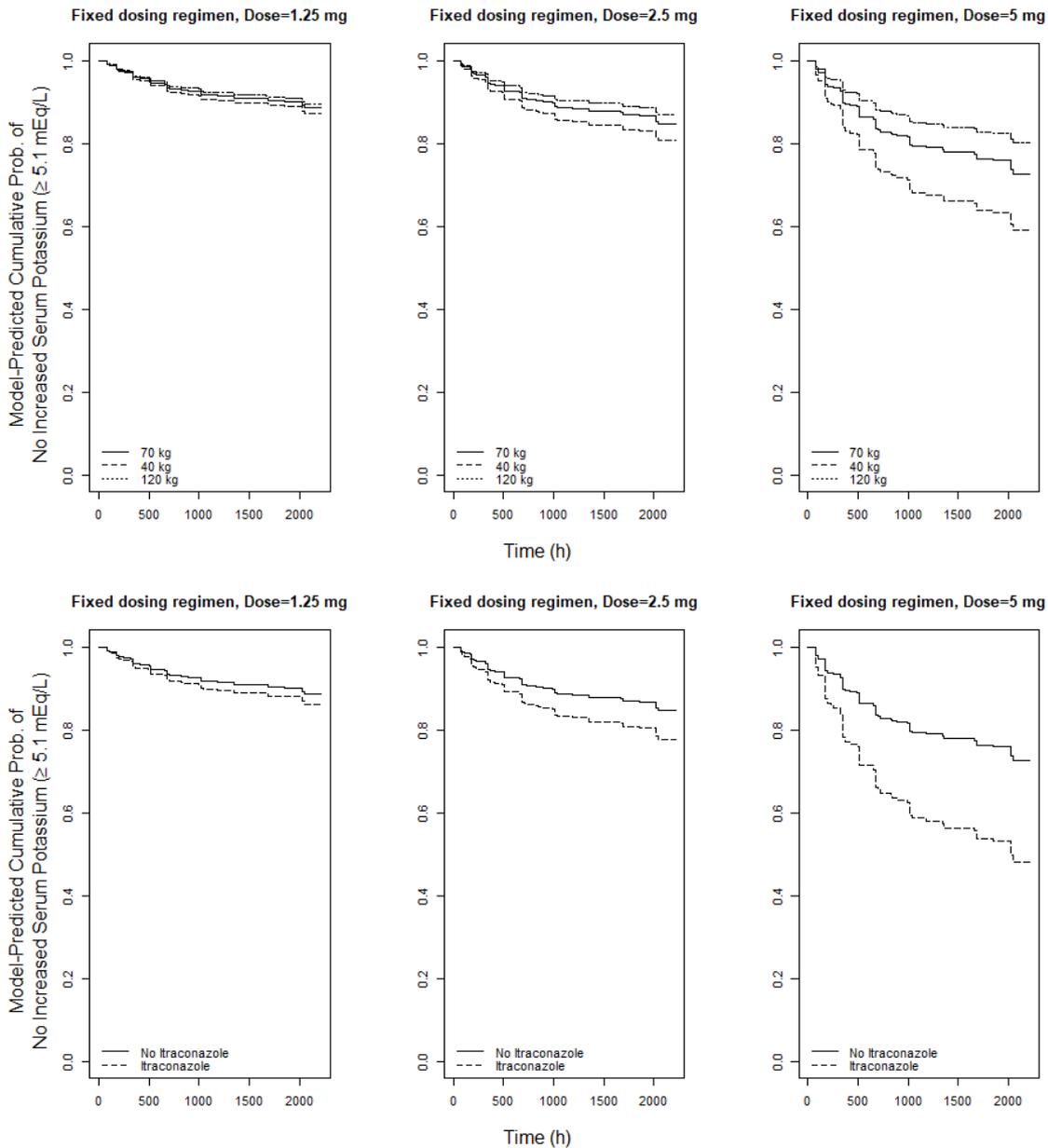


Fig. 1-10 (cont'd). Model-predicted typical Kaplan-Meier curves of the first occurrence of increased serum potassium event, defined as (i) ≥ 5.5 mEq/L and (ii) ≥ 5.1 mEq/L, under the fixed dosing regimen (1.25, 2.5 and 5 mg) to investigate the impact of covariates influencing esaxerenone exposure (body weight and coadministration of itraconazole).

Subjects were assumed to be male, not taking itraconazole or rifampicin, age 55 years, weight 70 kg, non-smoker, estimated glomerular filtration rate 77 mL/min/1.73 m², aspartate aminotransferase 24 IU/L, and baseline serum potassium 4.2 mEq/L.

4 考察

4-1 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析では、本邦で実施された臨床試験 15 試験を併合し、これらの試験に含まれる計 1,623 名の日本人被験者（健康被験者 166 名、軽度から中等度の本態性高血圧症患者 1,097 名、糖尿病性腎臓病患者 360 名）から得られた 8,263 点の血漿中エサキセレノン濃度を用いて、エサキセレノンの母集団薬物動態をモデル化し、エサキセレノンの薬物動態パラメータに影響を及ぼす共変量を明らかにした。この母集団薬物動態解析を通じて、エサキセレノンが高曝露或いは低曝露となるリスクを有する患者サブ集団を特定し、曝露の変動リスクを定量化することで、当該サブ集団でのエサキセレノンの用量調節要否の妥当性を裏付けた。

エサキセレノンを 2.5～200 mg の用量範囲で単回静脈内又は経口投与、或いは 0.625～100 mg の用量範囲で固定用量又は漸増投与により 1 日 1 回最長 12 週間に亘って経口投与した後の血漿中エサキセレノンの薬物動態は、0 次過程と 1 次過程が連続した吸収及び 1 次消失を伴う 3-コンパートメントの構造モデル（[Fig. 1-1](#)）によって良好に記述された。

母集団薬物動態解析の結果、経口投与されたエサキセレノンの生物学的利用率は高く（母集団平均値 85.3%）、高用量（ ≥ 50 mg）を投与時にわずかに低下する（低下率 19.7%）と推定された。生物学的利用率が高い薬剤は、一般に消化管における CYP3A 阻害薬との薬物間相互作用を受けにくいと考えられる。本研究では、強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール併用によるエサキセレノンの生物学的利用率の上昇率は約 22%程度と推定され、この特徴が裏付けられた。50 mg 以上の用量でエサキセレノンの生物学的利用率が僅かに低下することについては、エサキセレノンは溶解性が低く膜透過性が高い薬剤であることを踏まえると、溶解律速による吸収低下の可能性が考えられる²²。エサキセレノンの水（37℃）での溶解度は 10 $\mu\text{g/mL}$ であり、50 mg 以上の用量の場合、水溶媒 250 mL に溶解するエサキセレノンは用量の 5%以下である。このことは、食事の影響を評価する臨床薬理試験において、

エサキセレノン 5 mg 投与時にはエサキセレノンの曝露量に対する食事の影響は認められなかったが、50 mg 投与時には食事の影響が認められたこと（食後投与時にエサキセレノンの AUC が 1.20 倍に上昇（J103 試験（data on file））とも一致している。なお、エサキセレノンの推奨臨床用量の範囲（1.25～5 mg）は 50 mg よりも遥かに低いため、50 mg 以上の用量で認められた生物学的利用率低下の臨床的意義は限定的である。

また、母集団薬物動態解析により、エサキセレノンはクリアランスが低く（母集団平均値 3.28 L/h 又は 54.7 mL/min）、定常状態における分布容積が大きい（母集団平均値 94.8 L（ $V_c + V_{p1} + V_{p2}$ に基づく））ことが示された。これらの結果は、非臨床研究及び臨床試験での知見とも整合する。エサキセレノンは脂溶性が比較的高い薬剤であり（pH 7.0 における $\log D = 3.4$ ）、ラットに $[^{14}C]$ エサキセレノンを単回経口投与後、 $[^{14}C]$ エサキセレノンは中枢を除く全身に広く分布することが示されている⁴²。また、投与 48 時間後には殆どの組織において放射能濃度は BLQ となったが、肝臓及び眼球では他の組織と比較して放射能の消失の遅延が認められ、後者からエサキセレノン又は代謝物がメラニンに対する親和性を有することが示唆された。分布容積が小さく分布平衡が非常に遅い末梢コンパートメント（ $V_{p2} = 3.28$ L、 $CL_{d2} = 0.0253$ L/h）は、眼や皮膚等のメラニン含有組織への分布を反映している可能性が考えられる。また、*in vitro* 研究及びヒトマスバランス試験により、エサキセレノンは CYP3A4/5 及び複数の UGT アイソフォームにより代謝され、未変化体としての尿中排泄は少ないことが示されている。このクリアランスが低く、分布容積が大きいという特性により、血漿中エサキセレノン濃度の半減期は比較的長くなると考えられる。最終モデルの母集団薬物動態パラメータ推定値に基づき、3 相性消失の各消失相におけるエサキセレノンの典型的な半減期（ $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 及び $t_{1/2\gamma}$ ）を求めると、それぞれ 1.62、21.3 及び 90.7 時間と推定された。エサキセレノンを 1 日 1 回投与時の血中濃度推移の大部分を記述する消失半減期 $t_{1/2\beta}$ （21.3 時間）は投与間隔に対して十分に長く、エサキセレノンの 1 日 1 回投与の正当性を裏付けている（Fig. 1-11）。

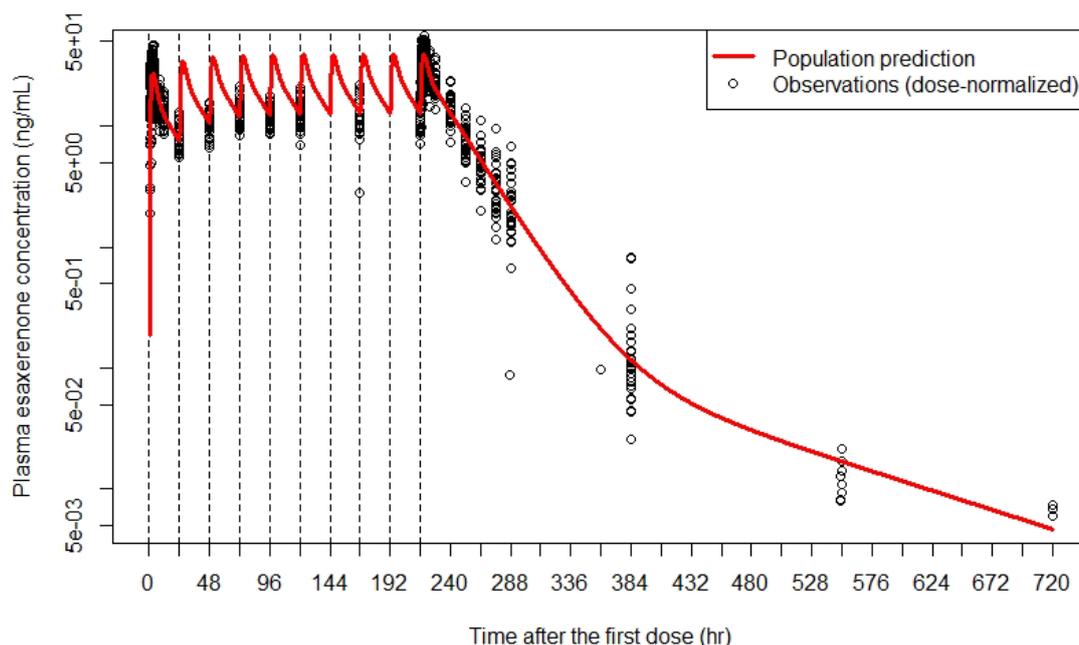


Fig. 1-11. Time-course of model-predicted plasma esaxerenone concentrations following 10-day multiple-dose administration of esaxerenone 2.5 mg qd to a typical healthy volunteer. The red solid line represents the population prediction. The open circles represent the observed concentrations (dose-normalized to 2.5 mg) in Phase I multiple ascending dose study (Study J102). The vertical dashed lines represent dosing events.

母集団薬物動態モデルの共変量解析の結果、イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）又はリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）の併用投与及び体重はエサキセレノンの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼすことが示された（Fig. 1-4）。その他に、エサキセレノンの薬物動態の共変量として年齢、AST、eGFR、喫煙習慣の影響が特定され、これらは統計学的に有意であったが、いずれも臨床的に重要な共変量ではなかった。イトラコナゾール又はリファンピシンの併用によって、エサキセレノンのクリアランスはそれぞれ 26%低下及び 3.03 倍上昇し、また生物学的利用率はそれぞれ 22%上昇及び 3.9%低下し、その結果、エサキセレノンの AUC_{SS} はそれぞれ約 64%上昇及び 68%低下すると推定された。*in vitro* 研究では、エサキセレノンの総クリアランスに対する CYP3A4/5 のクリアランスの寄与率は約 30%と推定されており²³、母集団薬物動態解析によって推定されたイトラコナゾール併用によるエサキセレノンのクリアランスへの影響（26%低下）はこの *in vitro* 研究の結果とよく整合し

た。推定されたイトラコナゾール及びリファンピシンによるエサキセレノンの曝露量への影響の大きさを考慮すると、強い CYP3A 阻害剤及び誘導剤は併用に注意する必要がある。

クリアランス及び中心コンパートメントの分布容積 (V_c) に対する体重効果のべき乗係数の推定値はそれぞれ 0.581 及び 1.37 と推定され、汎用されるアロメトリー係数⁴³である 0.75 (クリアランス) 及び 1 (分布容積) と概ね同程度であった。体重が 40 kg 及び 120 kg の被験者におけるエサキセレノンの AUC_{SS} は、68 kg の典型的な被験者と比べてそれぞれ約 36% 高値及び 28% 低値になると推定された。体重によるエサキセレノンの曝露量への影響は限定的と考えられたが、体重効果の 95% 信頼区間は生物学的同等性の判定基準 (80%~125%) 内に完全に含まれず、薬物動態学的観点のみから臨床的意義を結論づけることはできない。対象患者集団におけるエサキセレノンの有効性及び安全性の曝露-反応関係に基づいて評価する必要があり、これについては次項で述べる。

腎機能 (eGFR)、肝機能 (AST)、年齢及び喫煙習慣によるエサキセレノンの曝露量への影響は、何れも臨床的に重要ではなかった ($\pm 20\%$ 以内) (Fig. 1-4)。エサキセレノンの AUC_{SS} に対する eGFR の影響は僅かであり、eGFR が 30 mL/min/1.73m² の被験者におけるエサキセレノンの AUC_{SS} は、90 mL/min/1.73m² の典型的な被験者と比べて約 11.1% 高値になると推定された。エサキセレノンのヒトマスバランス試験において、未変化体としての尿中排泄率は 1.6% と小さかったことから²³、エサキセレノンの総クリアランスに対する腎クリアランスの寄与率は低いと考えられたが、母集団薬物動態解析の結果はこの考えを裏付けるものであった。MR 拮抗薬は糖尿病性腎臓病に対する有望な治療オプションとして期待されており、エサキセレノンが腎機能低下の影響を受けにくい薬物動態特性を有することが明らかになったことは重要である。

AST によるエサキセレノンの AUC_{SS} への影響は、10~60 IU/L の範囲の AST の変動に対して AUC_{SS} への影響は $\pm 5\%$ 未満で、エサキセレノンの曝露量に対する肝機能障害の影響は限定的であることが示された。全身循環血中に移行したエサキセレノンは主として肝代謝により消失すると考えられるが、エサキセレノンは複数の UGT アイソフォーム (UGT1A1、

UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15 等) の基質にもなること、また UGT 代謝能は軽度から中等度の肝機能障害による影響を比較的受けにくいとする報告があることから⁴⁴、妥当な結果と考えられる。なお、重度の肝機能障害を有する被験者は今回の解析データセットに含まれていないことから、当該患者サブ集団におけるエサキセレノンの曝露量の変動については明確な結論を導くことはできない。

年齢の上昇に伴いエサキセレノンのクリアランスは僅かに低下し、 V_c は僅かに増大した。80 歳の被験者におけるエサキセレノンの AUC_{SS} は、58 歳の典型的な被験者と比べて約 6.6% 高値であった。一般に、体脂肪率は加齢とともに上昇するため、脂溶性薬物の分布容積は高齢者において増大する⁴⁵。一方、CYP 活性は通常に加齢に対しては概ね保たれており、肝抽出率が低い薬物の多くは加齢とともにクリアランスが顕著に低下することはないと考えられる⁴⁵。なお、本研究では、年齢と体重の分布が大きく異なった健康被験者と患者集団のデータを併合して評価したため、クリアランスと V_c にそれぞれ体重効果に加えて年齢効果を含めることがモデル解析上、重要であった。

喫煙者におけるエサキセレノンの AUC_{SS} は、非喫煙者又は元喫煙者と比べて約 6% 低値であった。喫煙習慣の影響は僅かだったものの、喫煙者で高クリアランスとなるトレンドは健康被験者及び患者集団に一貫して認められた。この結果の解釈の一つとして、喫煙による UGT1A4 や UGT2B7 等の UGT アイソフォームの誘導の可能性が考えられる⁴⁶。エサキセレノンは UGT1A4 及び UGT2B7 を含む複数の UGT アイソフォームの基質である。しかし、UGT 活性に対する喫煙の影響の程度については相反する報告もあり、明確な結論を導くことは困難である。

4-2 曝露－反応解析

エサキセレノンの有効性の曝露－反応解析では、日本人本態性高血圧症患者を対象とした 2 つの無作為化比較試験を併合したデータ (計 991 名 : エサキセレノン群 906 名、プラセボ群 85 名) を用いて、有効性エンドポイントである座位収縮期血圧 (SBP) 及び拡張期血

圧 (DBP) のベースラインからの変化量 (CfB) に対する曝露-反応関係をモデル化し、有効性に影響を及ぼす共変量を明らかにした。構築した曝露-有効性モデルに基づき、対照薬 (エプレレノン) と同様かそれ以上の有効性が得られるエサキセレノンの曝露量の範囲を決定するとともに、推奨臨床用量の範囲における増量の意義を示した。

また、エサキセレノンの安全性の曝露-反応解析では、高カリウム血症の発現リスクが高い日本人高血圧患者を対象とした 3 つの臨床試験を併合したデータ (計 462 名: エサキセレノン群 390 名、プラセボ群 72 名) を用いて、重要な安全性エンドポイントである血清カリウム値上昇の発現に対する曝露-反応関係をモデル化し、血清カリウム値上昇の発現リスクに影響を及ぼす共変量を明らかにした。構築した安全性の曝露-反応モデルを用いたシミュレーションにより、血清カリウム値上昇の発現リスクが高い患者には低用量を初回用量とする漸増投与 (1.25-2.5-5 mg qd) をすることで血清カリウム値上昇の発現率は固定用量投与 (5 mg qd) よりも低値に抑えられることを示した。

これらの有効性及び安全性の曝露-反応解析を通じて、エサキセレノンの推奨用法用量の妥当性を裏付けた。

4-2-1 曝露-有効性解析

高血圧治療の主な目的は、血圧を正常値まで低下させ、それによって高血圧による標的臓器障害を予防することである⁴⁷。本態性高血圧症患者を対象としたエサキセレノンの 2 つの無作為化比較試験の併合データを用いた曝露-有効性解析の結果、エサキセレノンの曝露量 (AUC_{SS}) と治療期 12 週時点における座位 SBP 及び DBP の CfB との間の曝露-反応関係は、評価された曝露量の範囲に亘ってほぼ直線的であり、エサキセレノンの AUC_{SS} が高いほど治療期 12 週時点の座位 SBP 及び DBP は大きく低下することが示された (Fig. 1-5)。この結果は、エサキセレノンの用量を 2.5 mg qd から 5 mg qd に増量することにより更なる有効性が得られることを裏付けた。推定された曝露-有効性モデルから、J301 試験の対照群 (エプレレノン投与群) で得られた座位 SBP 及び DBP の CfB の最小二乗平均値

(-10.2/-5.2 mmHg (男性) 及び-15.9/-7.9 mmHg (女性)²⁸⁾ に相当する CfB を与えるエサキセレノンの AUC_{SS} は、典型的な男性及び女性患者でそれぞれ約 590-660 ng·h/mL 及び約 390-500 ng·h/mL と推定された。この結果は、エサキセレノンの推奨臨床用量である 2.5 mg qd 及び 5 mg qd によって、エプレレノン 50 mg/day と同様かそれ以上の降圧効果が得られるエサキセレノンの曝露量の範囲に到達していることを示している。

曝露-有効性関係の共変量解析の結果、性別、年齢、降圧剤の前治療、血圧のベースライン値、PRA (SBP モデルのみ) 及び PAC (DBP モデルのみ) が統計学的に有意な共変量として特定された。いくつかの共変量 (性別及び DBP のベースライン値の影響) については、2つの臨床試験の間で影響の大きさに違いが認められたため、曝露-反応モデルに交互作用項 (試験ごと) を加えて調整した。その結果、降圧剤の前治療歴がなく、血圧のベースライン値が高く、PRA のベースライン値が低く (SBP のみ)、PAC のベースライン値が低い (DBP のみ)、高齢の女性患者において、エサキセレノンによる降圧効果がより大きくなることが示された (Table. 1-7)。これらの共変量の中で、性別が最も影響の大きい共変量であり、次いで血圧のベースライン値、年齢及び降圧剤の前治療であった。他のベースライン共変量の影響は比較的限定されていた (Fig. 1-6)。

高血圧の性差は、高血圧の重症度及び有病率、食塩感受性高血圧の頻度において明確に認められている^{48,49)}。食塩感受性高血圧症の女性患者及び食塩感受性高血圧の齧歯類モデルの雌ではアルドステロン産生が性特異的に上昇していること、また閉経前の女性では血管内皮細胞の MR 発現に内因性の上昇が認められることが知られており⁴⁹⁾、これらの知見は本研究で認められたエサキセレノンの降圧効果の性差のメカニズムを説明できる可能性がある。しかし、座位 SBP 及び DBP の CfB に対する性別の影響の大きさが解析した2つの無作為比較試験の間で均一でなかったことを踏まえると、性別がエサキセレノンの降圧効果にどの程度影響するかについては更なる検討が必要である。

アルドステロン濃度高値は MR を活性化するが、肥満、糖尿病或いは慢性腎臓病患者ではアルドステロン非依存的に MR の活性化が生じる⁵⁰⁾。従って、試験対象集団によっては、

PAC のベースライン値とエサキセレノンの降圧効果との関連性が明確でなかったり、偶発的に負の相関が認められたりすることは十分に考えられる。一方、従来のレニンプロファイリングによる高血圧症の分類に基づくと、低レニン活性患者では MR 拮抗薬に対する反応性は高いと考えられる⁵¹。本研究では、PRA のベースライン値と座位 SBP 及び DBP の C_fB との間に統計学的に有意な関連性が認められ、この仮説と一致したが、エサキセレノンの降圧効果に対する PRA のベースライン値の影響は比較的小さかった。本研究のデータセットでは被験者の約 52%が降圧剤の前治療を受けており、前治療による降圧でアルドステロン濃度及びレニン濃度が変動している可能性に留意する必要がある¹⁵。ベースラインのアルドステロン/レニン比は、未治療の高血圧症患者では MR 拮抗薬に対する反応性を予測するが、既に高血圧症に対する多剤併用療法を受けている患者では薬剤反応性を予測しないことが報告されている^{15,52}。

母集団薬物動態解析により特定されたエサキセレノンの薬物動態の共変量（体重及びイトラコナゾール又はリファンピシンの併用）が座位 SBP 及び DBP の C_fB に及ぼす影響についても、モデルに基づくシミュレーションを用いて評価した（Fig. 1-6）。シミュレーションの結果、2.5 mg qd 投与時では、これらの共変量の影響は有効性に対する共変量による影響の範囲内であることが示された。一方、5 mg qd 投与時では、薬物動態の共変量によるエサキセレノンの曝露量の絶対変化は用量比例的のため、有効性に対する当該共変量による影響は大きくなり、特にリファンピシンの併用では比較的大きな影響が示された（座位 SBP 及び DBP の C_fB の変化が-42%）。しかし、このような状況でも-10.5/-5.4 mmHg（SBP/DBP のモデル予測値の中央値）の降圧効果は残存すると予測された。従って、患者の体重及びイトラコナゾール又はリファンピシンの併用の有無によってエサキセレノンの初回量の調節は不要と考えられたが、患者の臨床反応を慎重に観察する必要がある。

4-2-2 曝露－安全性解析

高カリウム血症は、糸球体濾過量や尿細管流量の低下、遠位尿細管へのナトリウム到達量

の低下、或いは遠位ネフロンにおけるアルドステロン感受性イオントランスポーター発現の低下により腎臓でのカリウム排泄が低下した場合に生じる。そのため、腎障害、糖尿病及び副腎疾患の合併や、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)、アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEI) 及びカリウム保持性利尿薬の使用は、高カリウム血症発現の主要な危険因子となることが知られている^{53,54}。アルドステロンはカリウムホメオスタシスにおいて中心的役割を果たしていることから、高カリウム血症は MR 拮抗薬の治療に内在するリスクであり、MR 拮抗薬の潜在的な有用性にもかかわらず過小処方につながる可能性がある重要な臨床的課題である。

高カリウム血症の発現リスクが高い日本人高血圧患者を対象としたエサキセレノンの 3 つの臨床試験の併合データを用いて、血清カリウム値上昇 (定義(i)血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上及び(ii)血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上) の初回発現までの時間に対する曝露-安全性 Cox 回帰を実施した結果、固定用量下では、評価された 0.625~5 mg qd のエサキセレノン用量範囲に亘ってエサキセレノンの曝露量 (C_{avss} *) が高いほど血清カリウム値上昇の発現リスクが有意に高かった (Fig. 1-7)。一方、血清カリウム値をモニタリングしながらエサキセレノンを 1.25 mg qd から 5 mg qd まで漸増する漸増投与下では、エサキセレノンの C_{avss} * が高いほど血清カリウム値上昇の発現リスクは有意に低下した (Fig. 1-7)。後者は一見直観に反する結果のように思われるが、薬物を漸増投与する場合、ある種の交絡によって逆の曝露-反応関係 (或いは用量-反応関係) が観察される現象は、近年“titration paradox”として概念化されている⁵⁵。血清カリウム値上昇に関する薬剤感受性に個体間変動があり、且つ漸増投与の目的が全患者において任意の血清カリウム値の閾値を超えないようにすることである場合、高い用量まで漸増される患者は薬剤による血清カリウム値上昇に対して比較的抵抗性がある患者となる。そのため、個々の患者で正の曝露-反応関係が保たれていても、適切に漸増投与がなされていれば、患者集団における平均曝露量 (又は平均用量) と血清カリウム値上昇の発現リスクの間には負の相関関係が見られることになる。本解析によって“titration paradox”の現象が示されたことは、臨床試験 (J305 及び J306 試験) で用いら

れた漸増投与法がエサキセレノンによる血清カリウム値上昇のマネジメントに適切に機能したことを裏付けている。

曝露－安全性関係の共変量解析の結果、ベースラインの血清カリウム値及びeGFRは、血清カリウム値上昇の定義(i) (血清カリウム値が5.5 mEq/L以上) 及び定義(ii) (血清カリウム値が5.1 mEq/L以上) の何れに対しても、血清カリウム値上昇の発現リスクに有意な影響を及ぼす共変量であることが示された (Table 1-8)。固定用量及び漸増投与の何れにおいても、ベースラインの血清カリウム値が高いほど血清カリウム値上昇の発現リスクが高かった。これは予期された結果であり、薬理的にも妥当である^{53,56}。ベースラインのeGFR低値は血清カリウム値上昇の既知の危険因子であるが、本研究でもベースラインのeGFR低値は血清カリウム値上昇の発現リスク上昇と統計学的に有意な関連性 (固定用量下) 又は数値的な関連性 (漸増投与下) が示された。固定用量下のCoxモデルでは、ベースラインのeGFRは主にC_{avSS*}の効果修飾因子として血清カリウム値上昇 (定義(i)) の発現リスクに影響しており、エサキセレノンのC_{avSS*}が低い被験者 (即ち低用量投与時) では血清カリウム値上昇の発現リスクに対するベースラインのeGFRの影響は小さくなると予測された (Table 1-8)。近年、他のMR拮抗薬について、末期腎不全患者に低用量を投与したときの血清カリウム値上昇リスクはこれまで予想されていたよりも低いことが報告されており⁵⁷、本研究の結果と整合している。一方、漸増投与下のCoxモデルでは、eGFR低下に伴い血清カリウム値上昇 (定義(i)) の発現リスクが数値的に上昇する傾向が認められたが、固定用量下とは逆に、血清カリウム値上昇の発現リスクに対するベースラインのeGFRの影響はエサキセレノンのC_{avSS*}が高い被験者 (即ち高用量まで漸増された用量) において減弱すると予測された (Table 1-8)。この結果は、ベースラインのeGFRが低下していても血清カリウム値が上昇しにくい患者のみが高用量に漸増されていることを示唆しており、これも前述の”titration paradox”の存在を裏付けている。

モデルに基づくシミュレーションの手法を用いることで、同じ被験者背景をもつ患者集団に対して漸増投与を行う場合と行わない場合の血清カリウム値上昇の初回発現までの時

間の Kaplan-Meier 曲線を仮想的に直接比較することができる。シミュレーションの結果、ベースラインの血清カリウム値（範囲：4.1～4.9 mEq/L）及び eGFR（範囲：37.5～82.5 mL/min/1.73m²）の様々な組み合わせを想定した何れのシミュレーションシナリオにおいても、漸増投与下での血清カリウム値上昇の発現率は固定用量下よりも少なくなることが示され（Fig. 1-8）、高カリウム血症の発現リスクの高い集団においてエサキセレノンを 1.25 mg から 5 mg まで漸増投与することの安全性面のベネフィットを裏付けた。ベースラインの血清カリウム値 4.3 mEq/L 及び eGFR 66 mL/min/1.73m² を有する典型的な高リスク患者（J204 試験の被験者背景に基づく）における治療期 12 週時点の血清カリウム値上昇（定義(i)）の累積発現率のモデル予測値は 1.4%（95%信頼区間：0-5.3%）であった（Fig. 1-9）。さらに、エサキセレノンの曝露量に影響を及ぼす共変量であるイトラコナゾールの併用及び体重が固定用量（1.25、2.5 及び 5 mg qd）での血清カリウム値上昇（定義(i)）の発現リスクにどの程度の影響を及ぼすかについて、モデルに基づくシミュレーションを実施した（Fig. 1-10）。母集団薬物動態解析において、低体重（40kg vs. 典型的な患者 68kg）及びイトラコナゾールの併用によりエサキセレノンの AUC_{ss} はそれぞれ約 36%及び 64%上昇すると予測されている。曝露-安全性モデルに基づくシミュレーションの結果、典型的な患者集団では血清カリウム値上昇の発現リスクに対するこれらの共変量の影響は比較的限られており、低用量を用いた場合にはその影響はさらに小さくなることが示された。従って、患者の体重及びイトラコナゾールの併用の有無によってエサキセレノンの初回量の調節は不要と考えられたが、血清カリウム値の慎重なモニタリングを考慮する必要がある。

4-3 限界 (Limitation)

本研究には二つの限界がある。一つ目は、血清カリウム値上昇の定義(iii)（血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上）について、十分なイベント数が得られていなかったため、予定していた多変量 Cox 回帰を実施できなかったことである。二つ目は、漸増投与下の多変量 Cox 回帰において、同様に血清カリウム値上昇のイベント数が少

なかったため、共変量の検出が困難と考えられ、固定用量下の多変量 Cox 回帰で特定された共変量モデル構造を漸増投与下のモデルにも採用することとしたことである。これらは解析上の限界ではあるものの、血清カリウム値上昇の発現リスクに関するエサキセレノンの良好な安全性プロファイルを反映しており、本研究の結論をさらに裏付けるものである。

4-4 結論

母集団薬物動態モデル解析により、エサキセレノンの曝露量に最も影響を及ぼす共変量は強い CYP3A 阻害剤（約 64%上昇）又は強い CYP3A 誘導剤（約 68%低下）の併用投与、次いで体重（約 36%高値～28%低値）であり、強い CYP3A 阻害剤及び誘導剤は併用に注意する必要があること、一方、これらの共変量によってエサキセレノンの初回量の調節は不要と考えられることを示した。また、腎機能障害、軽度から中等度の肝機能障害、及び年齢がエサキセレノンの曝露量に及ぼす影響の臨床的意義は限定的（±20%以内）であることを示した。

曝露－有効性モデル解析により、エサキセレノンの推奨臨床用量である 2.5 mg qd 及び 5 mg qd がエプレレノン 50 mg/day と同様かそれ以上の降圧効果が得られるエサキセレノンの曝露量の範囲に到達する用量としてその妥当性を裏付けた。また、これら 2 用量の曝露量の範囲における直線的な曝露－反応関係に基づき、エサキセレノンの用量を 2.5 mg qd から 5 mg qd に増量することにより更なる有効性が得られることを裏付けた。

曝露－安全性モデル解析により、固定用量下では、エサキセレノンの曝露量が高いほど血清カリウム値上昇の発現リスクが高いこと、一方、血清カリウム値をモニタリングしながらエサキセレノンを経口投与する漸増投与下では、エサキセレノンの曝露量と血清カリウム値上昇の発現リスクは逆相関していることを示した。このことは、漸増投与下、エサキセレノンによって血清カリウム値が上昇しにくい患者のみが高い用量まで漸増されたことを示唆している。また、固定用量下では、ベースラインの血清カリウム高値及び eGFR 低値は、血清カリウム値上昇の発現リスクの上昇と関連していることを示した。モデルに基づくシミュ

レーションにより、ベースラインの血清カリウム値及びeGFRを様々な組み合わせでもつ患者において漸増投与下での血清カリウム値上昇の発現率は固定用量下よりも少なくなることを示し、高カリウム血症の発現リスクの高い患者は血清カリウムモニタリングに従い12週間に亘って1.25 mg qd から5 mg qd へ漸増投与することで、安全性面のベネフィットが得られることを裏付けた。

第 2 章

抗 HER2 抗体薬物複合体トラスツズマブ デルクステ カンの HER2 陽性進行胃癌に対する推奨臨床用量の 正当化

1 背景・目的

胃癌は全世界における癌死亡率（age-standardized mortality rate）が各種癌腫の中で4番目に高く⁵⁸、進行胃癌/食道胃接合部（GEJ）癌の治療法の発展にも関わらず全生存期間は約1年にとどまる予後不良な疾患である⁵⁹。胃癌の罹患率は東アジア地域で特に高く、現在、世界の新規胃癌の60%以上が東アジア地域で発生している⁶⁰。

胃癌/GEJ 癌はその約1/5がヒト上皮増殖因子受容体2型（HER2）の過剰発現又はHER2遺伝子の増幅を有しているといわれ⁶¹、抗HER2モノクローナル抗体であるトラスツズマブを化学療法に追加することで、HER2陽性胃癌/GEJ 癌患者における全生存期間及び無増悪生存期間（PFS）は改善することが示されている⁶²。そのため、HER2陽性胃癌/GEJ 癌患者に対して推奨される一次治療は化学療法とトラスツズマブの併用療法となっているが^{63,64}、トラスツズマブ治療後に進行したHER2陽性転移性胃癌は予後不良であり、治療の選択肢も少ない⁶⁵。以上から、HER2陽性進行胃癌/GEJ 癌における新しい有効な治療法が望まれている。

トラスツズマブ デルクステカン（T-DXd）（DS-8201a；ENHERTU[®]）は、ヒト化抗HER2 IgG1モノクローナル抗体トラスツズマブにトポイソメラーゼI阻害作用を有するカンプトテシン誘導体（DXd）をリソソーム酵素によって切断されるテトラペプチドをベースにしたリンカーを介して結合させた抗HER2抗体薬物結合体（ADC）である^{66,67}。T-DXdは、HER2を発現する腫瘍細胞に特異的に結合して細胞内に取り込まれた後、DXdが遊離し、DXdのトポイソメラーゼI阻害作用により抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。遊離したDXdは高い細胞膜透過性を有しており、HER2非発現の隣接腫瘍細胞に対しても細胞障害を引き起こす、いわゆるバイスタンダー効果が期待されている⁵⁹。

T-DXd及び遊離DXdの臨床薬物動態は様々な固形癌患者において評価されている。進行性の固形癌患者にT-DXd 0.8～8.0 mg/kgを単回静脈内投与したときの血清中T-DXdの薬物動態は、3.2～8.0 mg/kgの用量範囲で線形性を示した⁶⁸。血清中T-DXdの消失相半減期（平均値）は低用量（0.8～1.6 mg/kg）では約2.18～3.07日、それより高用量（3.2～8.0 mg/kg）

では約 4.23～7.33 日であった。3.2～8.0 mg/kg の用量範囲における T-DXd のクリアランス（平均値）は約 6.41～11.3 mL/day/kg であり、定常状態における分布容積は血漿容量と概ね一致した。T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週間ごとに反復静脈内投与したとき、血清中 T-DXd の薬物動態は 3 回目投与時（サイクル 3）までに概ね定常状態に達し、血清中 T-DXd の曝露量には約 1.35 倍の累積が認められた。血清中遊離 DXd 濃度は血清中 T-DXd 濃度の約 1/400（モル比）であり、非常に低かった。T-DXd 3.2～8.0 mg/kg を単回静脈内投与したときの遊離 DXd の最高血清中濃度（中央値）は約 7 時間で、血清中 T-DXd の最高血清中濃度（約 2 時間（中央値））よりもやや遅かった。遊離 DXd の消失相半減期（平均値）は約 6 日で血清中 T-DXd と同程度であり、遊離 DXd の消失は生成速度が律速であることが示唆された。T-DXd 6.4 mg/kg を 3 週間ごとに反復静脈内投与したとき、血漿中遊離 DXd の薬物動態は 3 回目投与時（サイクル 3）までに概ね定常状態に達し、血清中遊離 DXd の曝露量に累積は認められなかった。遊離 DXd の主要なクリアランス経路は胆汁中排泄又は代謝であると考えられている。DXd の代謝に関与する酵素は主に CYP3A4 であり、また OATP1B 等のトランスポーターの基質となることが非臨床試験で示されている⁶⁹。

T-DXd の臨床開発は HER2 陽性乳癌を最初の適応症として進められた。まず、進行性の固形癌患者を対象とした第 I 相 first-in-human 試験（J101 試験）が実施され、5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg の 3 週間ごと（q3w）の静脈内投与が第 II 相試験の推奨用量（RP2D）として選択された⁶⁸。続いて、トラスツズマブ エムタンシン治療歴のある HER2 陽性進行乳癌患者を対象とした第 II 相 DESTINY-Breast01 試験（U201 試験）において、Part 1 で RP2D を含む 3 用量（5.4 mg/kg q3w、6.4 mg/kg q3w 及び 7.4 mg/kg q3w）が検討され、その中から 5.4 mg/kg q3w が推奨用量として選択された後、Part 2 で当該用量の臨床的有用性が示された⁷⁰。最終的に、この第 II 相 DESTINY-Breast01 試験を主要な試験成績として、5.4 mg/kg q3w の静脈内投与が 2 つ以上の抗 HER2 療法を受けた HER2 陽性転移性乳癌の適応症において日米欧で承認された⁷¹。

T-DXd の臨床開発は、乳癌と並行して HER2 陽性胃癌の適応症に対しても進められたが

72、胃癌に対する用量選択には重要な課題が存在した。まず、胃癌患者においてモノクローナル抗体やADCの曝露量が乳癌を含むその他固形癌患者と比べて低くなるというデータが複数報告されていたことである（トラスツズマブ^{73,74}、ペルツズマブ^{75,76}、トラスツズマブ エムタンシン⁷⁷、ニボルマブ⁷⁸、ベバシズマブ⁷⁹など）。また、ペルツズマブやトラスツズマブ エムタンシンなど、乳癌に対して有効性が示されたHER2を標的とするモノクローナル抗体又はADCは、胃癌の第III相試験においていずれも統計学的に有意な有効性を示せなかったことである^{80,81,82}。さらに、乳癌の承認用量と同じ用量を用いたトラスツズマブの胃癌/GEJ癌の第III相試験では、主要エンドポイントは達成されたものの、血清中トラスツズマブの曝露量の四分位に基づくサブ集団解析の結果、最も低い曝露量をもつ四分位群ではトラスツズマブのベネフィットが認められず、当該サブ集団の曝露量不足の懸念が米国の規制当局（FDA）より指摘されていたことである⁸³。T-DXdについても、進行性の固形癌患者を対象とした第I相 first-in-human 試験において、胃癌患者におけるT-DXdの曝露量が乳癌患者と比べて約10%低い傾向が認められていた。このことから、同じ用量の場合、胃癌患者の曝露量は乳癌患者よりも低くなる可能性があるかと判断し、その後のHER2陽性胃癌の臨床試験用量には高用量の6.4 mg/kg q3wの静脈内投与を選択した。最終的に、トラスツズマブ治療歴のあるHER2陽性進行胃癌/GEJ癌患者を対象とした第II相DESTINY-Gastric01試験（J202試験）において、T-DXd 6.4 mg/kg q3wの静脈内投与は主治医選択による化学療法（イリノテカン又はパクリタキセル）に対して主要エンドポイントである客観的奏効率（ORR）並びに全生存期間（OS）を有意に改善することが示された⁸⁴。

本研究の目的は、以下を通じて、HER2陽性胃癌/GEJ癌患者におけるT-DXdの推奨用法用量の妥当性を最終的に裏付けることである。

- まず、胃癌、乳癌又はその他の固形癌を有する多様な癌患者集団を対象に、母集団薬物動態解析の手法を用いてT-DXd及び遊離DXdの薬物動態を数理モデル化し、T-DXd及び遊離DXdの薬物動態パラメータの癌腫間（乳癌 vs.胃癌）の違いの有無と程度を最終的に明らかにする。さらに、HER2陽性胃癌患者に6.4 mg/kg q3wで静脈

内投与したときの T-DXd の曝露量が HER2 陽性乳癌患者に 5.4 mg/kg q3w で静脈内投与したときの曝露量と同様な曝露量が得られることを示す。

- 次に、HER2 陽性の胃癌/GEJ 癌患者を対象に、有効性エンドポイントである ORR 及び確定奏効率 (confirmed ORR) 等に対する曝露-反応関係をモデル化し、HER2 陽性胃癌患者において HER2 陽性乳癌の承認用量 5.4 mg/kg q3w よりも高い 6.4 mg/kg q3w を選択する有効性面の意義を示す。
- また、胃癌、乳癌又はその他の固形癌を有する多様な癌患者集団を対象に、種々の安全性エンドポイント (血液学的毒性や間質性肺疾患 (ILD) など) に対する曝露-反応関係をモデル化し、安全性リスクの癌腫間の違いの有無を明らかにする。さらに、T-DXd の重要な特定されたリスクである ILD の累積発現率は HER2 陽性胃癌患者の 6.4 mg/kg q3w と HER2 陽性乳癌患者の 5.4 mg/kg q3w の間で同程度であることを示す。

2 方法

2-1 臨床データ

本研究で用いた全ての臨床試験の治験実施計画書は治験審査委員会によって承認を受け、また全ての患者から治験参加前に書面によるインフォームドコンセントを得た。

母集団薬物動態解析及び曝露－安全性解析では、胃癌、乳癌又はその他の固形癌を有する患者を対象とした非盲検試験 6 試験（第 I 相 First-in-human 試験（J101 試験）^{68,72}、J102 試験⁸⁵、A103 試験及び A104 試験^{エラー! 参照元が見つかりません。}、第 II 相 DESTINY-Breast01 試験（U201 試験）⁶⁹、第 II 相 DESTINY-Gastric01 試験（J202 試験）⁸⁴）を対象とし、T-DXd を 0.8～8.0 mg/kg の用量範囲で静脈内投与された計 808 名の癌患者の併合データを解析に供した（**Table 2-1**）。

曝露－有効性解析では、第 I 相 first-in-human 試験（J101 試験）及び第 II 相 DESTINY-Gastric01 試験（J202 試験）を対象とし、これらの試験に組み入れられた HER2 陽性（IHC 法 3+、又は IHC 法 2+且つ ISH 法陽性）の胃癌/GEJ 癌患者計 160 名の併合データを解析に供した（**Table 2-1**）。曝露－有効性解析のデータセットに含まれた胃癌/GEJ 癌患者 160 名のうち、141 名が T-DXd 6.4 mg/kg q3w、18 名が T-DXd 5.4 mg/kg q3w、1 名が T-DXd 1.6 mg/kg q3w で投与された。

何れの解析でも T-DXd が 1 回以上投与され、T-DXd 投与後の血清中 T-DXd 又は遊離 DXd の薬物動態サンプルが 1 時点以上採取された癌患者を対象とした。有効性及び安全性データの欠測補填を行わず、有効性又は安全性のデータがない癌患者は曝露－反応解析から除外した。

Table 2-1. Datasets included in the analyses.

Study name	Study design	Patient population	Country	Tumor types	T-DXd dose, mg/kg	PK sampling timepoints	PPK and exposure-safety analysis, <i>N</i>	Exposure-efficacy analysis, <i>N</i>
First-in-human (J101) (NCT02564900)	First-in-human, dose-escalation and dose-expansion phase 1 study Multicenter, nonrandomized, open-label, multiple-dose	Advanced breast cancer or gastric/GEJ cancer regardless of HER2 status in part 1 and multiple cohorts, including patients with: HER2-positive breast cancer treated with trastuzumab emtansine, HER2-positive gastric/GEJ cancer treated with trastuzumab, HER2-low-expressing breast cancer, other HER2-expressing solid tumors; and a pharmacokinetic cohort of patients with HER2-expressing breast cancer	Japan	Advanced solid tumors	0.8-8.0	Before and after infusion (Cycles 1, 2, 3, 4, 6, 8) ^a At 2, 4, and 7 hours after start of infusion (Cycle 1) On days 2, 4, 8, and 15 (Cycle 1) On days 8 and 15 (Cycle 3) At 4 hours from start of infusion (dose escalation phase Cycle 3)	Total: 286 T-DXd dose, mg/kg 0.8: <i>n</i> = 3 1.6: <i>n</i> = 3 3.2: <i>n</i> = 3 5.4: <i>n</i> = 91 6.4: <i>n</i> = 180 8.0: <i>n</i> = 6	Total: 41 T-DXd dose, mg/kg 1.6: <i>n</i> = 1 5.4: <i>n</i> = 18 6.4: <i>n</i> = 22
J102 (NCT03366428)	Phase 1 multicenter, nonrandomized, open-label, multiple-dose study to assess the effect of T-DXd on the QT interval and pharmacokinetics	HER2-expressing metastatic and/or unresectable breast cancer	Japan	Advanced HER2-expressing breast cancer	6.4	Same as U102 with additional collection at 2 hours after start of infusion on days 2, 4, 8, and 15 of Cycle 3	51	–

A103 (NCT03368196)	Phase 1 multicenter, nonrandomized, open-label study to assess safety and pharmacokinetics of T-DXd	HER2-positive advanced and/or refractory gastric/GEJ adenocarcinoma or breast cancer	Taiwan	Advanced HER2-positive breast cancer or gastric cancer	6.4	Same as U102 with additional collection at 2 hours after start of infusion on days 2, 4, 8, and 15 of Cycle 3	12	–
A104 (NCT03383692)	Phase 1 multicenter, nonrandomized, open-label, single sequence, crossover, drug-interaction, and pharmacokinetic study	HER2-expressing advanced solid tumors	Japan, South Korea, Taiwan	Advanced HER2-expressing solid tumors	5.4	Before and after infusion (Cycles 1,2,3,4,6,8) At 2, 4, and 7 hours after start of infusion (Cycles 2, 3) Days 2, 4, 8, 12, and 17 (Cycles 2, 3)	40	–
DESTINY-Breast01 (U201) (NCT03248492)	Phase 2, global, multicenter, randomized, open-label, multiple-dose study Part 1 was a dose-finding and pharmacokinetic study of T-DXd 5.4 mg/kg, 6.4 mg/kg, or 7.4 mg/kg; part 2 evaluated the efficacy and safety of T-DXd 5.4 mg/kg	Patients with unresectable and/or metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine	North America, Asia, Europe	Advanced HER2-positive breast cancer	5.4-7.4	Before and after infusion (Cycles 1, 2, 3, 4, 6, 8) ^a At 2, 4, and 7 hours after start of infusion (Cycle 1) On days 8 and 15 (Cycle 1) At 4 and 7 hours the start of infusion (Cycle 3) Days 2 and 4 (PK stage of Part 1 Cycle 1)	Total: 250 T-DXd dose, mg/kg 5.4: n = 181 6.4: n = 48 7.4: n = 21	–

DESTINY-Gastric01 (J202) (NCT03329690)	Phase 2, randomized, parallel study	Patients with HER2-positive advanced gastric/GEJ cancer who had progressed after 2 previous regimens and 2 exploratory cohorts of patients with untreated HER2-low-expressing tumors	Japan, South Korea	Advanced HER2-expressing gastric cancer	6.4	Before and after infusion (Cycles 1, 2, 3, 4, 6, 8) ^a At 4 and 7 hours after the start of infusion (Cycles 1, 3) On days 8 and 15 (Cycles 1, 3)	169	119
---	-------------------------------------	--	--------------------	---	-----	--	-----	-----

GEJ, gastroesophageal junction; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; PPK, population pharmacokinetics; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

^aPK samples were also conditionally collected on day 22 if day 1 of the next cycle was delayed by ≥ 3 days or the patient could not continue to the next cycle.

2-2 母集団薬物動態解析

2-2-1 トラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) 及び遊離薬物 (DXd) の母集団薬物動態モデル構築

全ての臨床試験を通じて、血清中 T-DXd 濃度は妥当性の確認された電気化学発光法（プレート上に固定化した conjugated DXd に対する特異的抗体で T-DXd を捕捉し、ビオチン化抗トラスツズマブ抗体及び SULFO-TAG ストレプトアビジンを用いて検出する）で測定し、血清中遊離 DXd 濃度は妥当性の確認された LC-MS/MS 法で測定した。血清中 T-DXd 濃度及び遊離 DXd 濃度測定の測定内変動及び測定間変動の真度及び精度は、いずれも適合基準（血清中 T-DXd 濃度：真度 \pm 20%以内、精度 20%以下、血清中遊離 DXd 濃度：真度 \pm 15%以内、精度 15%以下）を満たした。血清中 T-DXd 濃度及び遊離 DXd 濃度の定量下限はそれぞれ 400 ng/mL 及び 0.01 ng/mL であった。

母集団薬物動態解析のデータセットには、808 例の癌患者から得られた 14,044 点の血清中 T-DXd 濃度及び 14,122 点の血清中遊離 DXd 濃度が含まれた。血清中 T-DXd 濃度及び血清中遊離 DXd 濃度の定量下限未満値（BLQ）は投与後の濃度測定値の 1%未満と少数であったことから、BLQ データは母集団薬物動態解析から除外した。また、母集団薬物動態モデルのベースモデルによる条件付き重み付き残差（CWRES）の絶対値が 5 を超える濃度は外れ値として解析から除外した。

母集団薬物動態解析には NONMEM ソフトウェア version 7.3 を用い、解析を通じて η と ε の相関を考慮した条件付き一次近似法（First Order Conditional Estimation with Interaction, FOCE-INTER アルゴリズム）を使用した³⁶。

本研究のために更新したデータセットに対して、T-DXd 及び遊離 DXd の薬物動態モデルパラメータを 2 段階で再推定した。まず第 1 段階では、T-DXd の血清中濃度データのみを用いて、T-DXd のモデルパラメータとそれに対する共変量効果を再推定した。次に第 2 段階では、T-DXd 及び遊離 DXd の血清中濃度データを全て用い、T-DXd の母集団パラメータ及び共変量効果のパラメータを第 1 段階で得られた推定値に固定した上で、遊離 DXd のモ

デルパラメータとそれに対する共変量効果を再推定した(いわゆる PPP&D アプローチ⁸⁶)。

T-DXd 及び遊離 DXd の母集団薬物動態モデル構築は、過去に乳癌開発のために構築した母集団薬物動態モデル⁸⁷の最終モデルと同じモデル構造及び同じ共変量をもつモデルを初期モデルとして開始した (Fig. 2-1)。初期モデルの構造モデルは、T-DXd については1次消失を伴う2-コンパートメントの静脈内投与モデル、遊離 DXd については1次消失と時間(サイクル)依存的な T-DXd からの DXd の遊離速度定数を伴う1-コンパートメントモデルで構成された。母集団薬物動態モデルは、T-DXd についてはクリアランス (CL_{intact})、中心コンパートメント ($V_{1,intact}$) 及び末梢コンパートメント ($V_{2,intact}$) の分布容積及びコンパートメント間の分布クリアランス (Q_{intact})、遊離 DXd についてはクリアランス (CL_{drug})、中心コンパートメントの分布容積 (V_{drug}) 及び T-DXd からの遊離速度定数 (K_{rel}) でパラメータ化した。

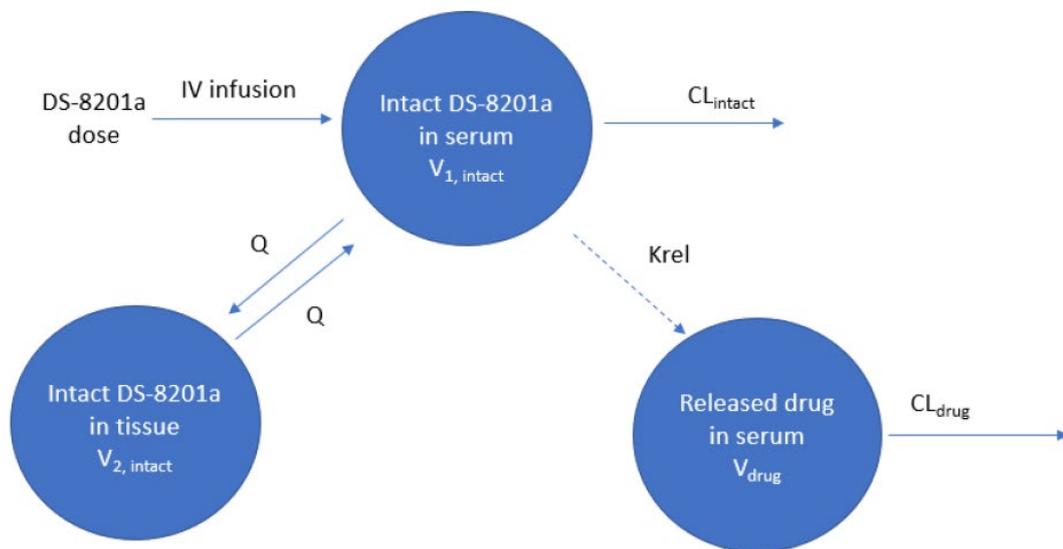


Fig. 2-1. Structural model schematic

CL, elimination clearance of T-DXd; CL_{drug} , elimination clearance of released DXd; drug, DXd; Intact DS-8201a, T-DXd; IV, intravenous; K_{rel} , release rate constant; Q, distributional clearance; $V_{1,intact}$, T-DXd central volume of distribution; $V_{2,intact}$, T-DXd peripheral volume of distribution; V_{drug} = released DXd volume of distribution.

遊離 DXd は、T-DXd の中心コンパートメントから $K_{rel} \cdot DAR \cdot (500/150000)$ の速度定数で生

成し（その際、T-DXd の中心コンパートメントの薬物量には影響を及ぼさない）、 CL_{drug}/V_{drug} の速度定数で遊離 DXd の中心コンパートメントから消失すると仮定した。遊離 DXd の中心コンパートメントの薬物量の時間変化の微分方程式 (Eq. 2-1) を以下に示す。

$$\frac{dA_{drug}(t)}{dt} = K_{rel} \cdot A_1(t) \cdot DAR \cdot \frac{500}{150000} - \frac{CL_{drug}}{V_{drug}} \cdot A_{drug}(t) \quad (\text{Eq. 2-1})$$

where $A_{drug}(t)$ is the amount of released DXd in mg; t is the time in h; $A_1(t)$ is the amount of T-DXd in the central compartment; DAR is the drug-to-antibody ratio of T-DXd (i.e. 8); K_{rel} is the release rate constant in 1/h; CL_{drug} is the clearance of released DXd in L/h; V_{drug} is the volume of distribution for the released DXd in L; 500/150000 is the ratio of molecular weight of DXd to T-DXd.

K_{rel} の時間（サイクル（T-DXd の投与間隔である 3 週を 1 サイクルとする））依存性は、Fraction of K_{rel} at Cycle >1 (FPC1) 及び Exponent of Cycle effect on K_{rel} (FPC2) の 2 つのパラメータを用いて記述した (Eq. 2-2)。

$$K_{rel} = K_{rel,TV} \cdot cycle^{FPC2} \cdot (FPC1 \text{ if } cycle > 1) \quad (\text{Eq. 2-2})$$

where K_{rel} is the time-varying release rate constant; $K_{rel,TV}$ is the typical release rate constant; FPC1, fraction of K_{rel} at Cycle > 1; FPC2, exponent of Cycle effect on K_{rel} ; Cycle, treatment cycle number (i.e. 1, 2, 3, ...).

なお、遊離 DXd のコンパートメントに移行した薬物量は遊離 DXd の血清中濃度の情報のみでは決まらないため、この構造モデルでは遊離 DXd に関する薬物動態パラメータは識別不能となる。DXd はエキサテカンの誘導体であることを考慮し、 V_{drug} の母集団平均値を別のカンプトテシン誘導体であるエキサテカンメシル酸をヒトに静脈内投与したときの分布容積の文献報告値 (17 L/m²) に固定することにより、パラメータの識別不能性の問題を

解消した⁸⁷。

薬物動態パラメータの個体間変動は対数正規分布に従うと仮定し、指数関数を用いて記述した (Eq.2-3)

$$\theta_i = \theta_{TV} \cdot \exp(\eta_i) \quad (\text{Eq.2-3})$$

where θ_i is the pharmacokinetic parameter for the i -th subject; θ_{TV} is the typical population estimate; and η_i is the subject-specific normally-distributed random-effect with mean 0 and variance ω^2 .

T-DXd の残差変動には比例誤差と絶対誤差の混合誤差モデル (Eq. 2-4) を、遊離 DXd の残差変動には比例誤差モデルをそれぞれ適用した (Eq. 2-5)。

混合誤差モデル :

$$y_{ij} = \hat{y}_{ij} + \sqrt{\hat{y}_{ij}^2 \cdot \theta_{prop}^2 + \theta_{add}^2} \cdot \varepsilon_{ij} \quad (\text{Eq. 2-4})$$

比例誤差モデル :

$$y_{ij} = \hat{y}_{ij} + (\hat{y}_{ij} \cdot \theta_{prop}) \cdot \varepsilon_{ij} \quad (\text{Eq. 2-5})$$

where y_{ij} and \hat{y}_{ij} are the j -th observed or predicted serum drug concentration for the i -th subject, respectively; θ_{prop} and θ_{add} are the standard deviation of the proportional residual error and the additive residual error, respectively; and ε_{ij} is an independent normally-distributed random-effect with mean 0 and variance 1.

初期モデルに含まれた共変量は、T-DXd に体重 (on CL_{intact} , $V_{1,intact}$)、性別 (on CL_{intact} , $V_{1,intact}$)、ベースラインの血清アルブミン (on CL_{intact})、ベースラインの腫瘍サイズ (on CL_{intact}) 及び国 (日本又はその他 : on CL_{intact} , $V_{2,intact}$)、また遊離 DXd に体重 (on CL_{drug})、ベースラインのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値 (AST) (on CL_{drug})、ベースラインの総ビリ

ルビン (TBIL) (on CL_{drug})、リトナビル (CYP3A 及び OATP1B 阻害剤) の併用 (on CL_{drug}) 及びイトラコナゾール (CYP3A 阻害剤) の併用 (on CL_{drug})、年齢 (on V_{drug}) 及び製剤 (FL-DP1、FL-DP2 又は Lyo-DP : on V_{drug}) であった。なお、FL-DP1 及び FL-DP2 は水性注射剤を凍結した製剤 (frozen liquid drug product : 治験製剤)、Lyo-DP は凍結乾燥製剤 (lyophilized powder drug product : 市販製剤) であり、FL-DP1 製剤と FL-DP2 製剤/Lyo-DP 製剤の間では製造方法が異なる原薬が使用された。

初期モデルを本研究のデータセットに当てはめた後、探索的解析及び尤度比検定に基づき、必要に応じて初期モデルの構造の修正や既存の共変量の除外を行い、ベースモデルを構築した。ベースモデルを構築した後、胃癌開発のために新たに設定した共変量候補について変数減少法 ($p < 0.001$) を用いて共変量選択を行った。新たに設定した共変量候補は、T-DXd に癌腫 (胃癌、乳癌、その他)、胃全摘術の有無、人種 (白人、黒人、アジア人、その他)、ベースラインのアラニンアミノトランスフェラーゼ値 (ALT)、ベースラインの AST、ベースラインの TBIL、ベースラインの Cockcroft-Gault 式に基づくクレアチンクリアランス (CrCL) 及び肝機能障害 (NCI-ODWG 基準) であり、遊離 DXd が癌腫 (胃癌、乳癌、その他)、人種 (白人、黒人、アジア人、その他)、ベースラインの CrCL 及び肝機能障害 (NCI-ODWG 基準) であった。この中で癌腫 (胃癌、乳癌、その他) の効果を本研究で最も重要な共変量と位置付けた。

母集団薬物動態モデルの最終モデルが血清中 T-DXd 及び遊離 DXd の濃度観測値を適切に記述していることを確認するため、標準的な GOF プロットと癌腫 (胃癌、乳癌、その他) で層別した prediction-corrected visual predictive check (pcVPC)³⁹ を用いて評価した。また、癌腫 (胃癌、乳癌、その他) に加え、人種、サイクル、性別又は用量によって層別した pcVPC も行った。

母集団薬物動態モデルの最終モデルで得られた各患者の薬物動態パラメータの経験ベイズ推定値 (EBE) を用いて、胃癌患者に T-DXd を 6.4 mg/kg q3w 又は乳癌患者に 5.4 mg/kg q3w で静脈内投与時のサイクル 1 及びサイクル 10 (定常状態) における T-DXd 及び遊離

DXd の血清中濃度－時間曲線下面積 (AUC)、最高血清中濃度 (C_{max}) 及び最低血清中濃度 (C_{min}) を算出し、両者を比較した。また、薬物動態パラメータの EBE を用いて算出したこれらの血清中 T-DXd 及び遊離 DXd の曝露指標を、続く曝露－反応解析に供した。

2-2 曝露－有効性解析

2-2-1 曝露－有効性モデル構築及びモデルに基づくシミュレーション

曝露－有効性解析で評価する有効性エンドポイントは、第 II 相 DESTINY-Gastric01 試験⁸⁴における主要エンドポイントである客観的奏効率 (ORR ; RECIST ガイドラインに基づく独立中央判定による評価)、同試験における副次的エンドポイントである確定奏効率 (confirmed ORR ; 最初の効果から 4 週以上の間隔をあけた再評価で効果が確定された ORR)、奏効期間 (DoR)、及び無増悪生存期間 (PFS) とした。

二値データである ORR 及び confirmed ORR に対する曝露－反応関係は線形ロジスティック回帰の手法を用いて評価し、time-to-event データである DoR 及び PFS との関係は Cox 回帰の手法を用いて評価を行った。血清中 T-DXd 及び遊離 DXd の曝露指標としては、サイクル 1 及び定常状態における AUC、 C_{max} 、 C_{min} 、並びに有効性イベントが発現したサイクル (有効性イベントが発現しなかった患者については治療終了時点又はカットオフ日のいずれか早い方が含まれるサイクル) の終了時までの平均血清中薬物濃度 (C_{ave}) を検討し、曝露指標間の相関を考慮した上で、統計的有意性に基づいて各有効性エンドポイントに対する曝露指標を選択した。曝露指標のみを組み入れた単変量の曝露－反応モデルにおいてトレンドが認められた場合 (曝露効果 (傾き) の項が $p < 0.05$)、この曝露－反応関係が交絡因子の影響を受けていないことを担保するため、続けて共変量解析を実施した。曝露－有効性解析で検討した共変量を **Table 2-2** に示す。連続共変量は中央値に従って二値化し、カテゴリカル変数として扱った。共変量は曝露－反応モデルの切片項と曝露効果 (傾き) の項に対して検討し、共変量モデルは変数増減法 (変数増加法 ($p < 0.05$) 及び変数減少法 ($p < 0.05$)) を用いて選択した。ORR 等の二値データに対する単変量の曝露－反応モデルの goodness-of-

fit は、曝露－反応モデルの予測値（推定値と 90%信頼区間）と、曝露指標の四分位群における反応変数（平均値と 90%信頼区間）の曝露指標（平均値）に対するプロットを重ね合わせた図を作成することにより評価した。

共変量解析を終了後、最終モデルを用いて、HER2 陽性胃癌患者に対して T-DXd を 5.4 mg/kg q3w 又は 6.4 mg/kg q3w で静脈内投与したときの各有効性エンドポイントをシミュレーションし、用量反応関係を評価した。

Table 2-2. Investigated candidate exposure-efficacy covariates.

Exposure-efficacy covariates
Race-country (Asian-Japan, Asian Non-Japan, Non-Asian)
Lines of prior systemic chemotherapy (\geq median, <median)
Baseline age, weight (\geq median, <median)
Sex (male, female)
Baseline tumor size (\geq median, <median)
Baseline HER2 IHC status (3+, 2+/ISH +)
HER2 ECD (\geq median, <median)
Baseline albumin (\geq median, <median)
Baseline ECOG PS (0 vs 1 or greater)
Primary tumor location (gastric/GEJ)
Histological subtype (intestinal, diffuse, or unknown)
Number of metastatic sites (\geq median, <median)
Previous total gastrectomy (yes/no)
Prior treatment with irinotecan or other topoisomerase I inhibitors (yes/no)
Most recent treatment with trastuzumab or trastuzumab-similar treatment including T-DM1 (yes/no)
Presence of liver metastasis at baseline (yes/no)
Prior treatment with checkpoint inhibitors (nivolumab or pembrolizumab) (yes/no)

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GEJ, gastroesophageal junction; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HER2 ECD, human epidermal growth factor receptor 2 extracellular domain; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; T-DM1, trastuzumab emtansine.

2-3 曝露－安全性解析

2-3-1 曝露－安全性モデル構築及びモデルに基づくシミュレーション

曝露－安全性解析で評価する安全性エンドポイントは、貧血（any Grade 及び Grade 3 以上）、好中球数減少（any Grade 及び Grade 3 以上）、血小板数減少（any Grade 及び Grade 3 以上）、及びグレード 2 以上の左室駆出率（LVEF）低下の各発現の有無、並びに間質性肺疾患（ILD）（any Grade 及び Grade 3 以上）の初回発現までの時間とした。

Time-to-event データである ILD の初回発現までの時間に対する曝露－反応関係は Cox 回帰の手法を用いて評価し、二値データの他の安全性エンドポイントに対する曝露－反応関係は線形ロジスティック回帰の手法を用いて評価した。

血清中 T-DXd 及び遊離 DXd の曝露指標としては、サイクル 1 及び定常状態における AUC、 C_{max} 、 C_{min} 、並びに安全性イベントが発現したサイクル（安全性イベントが発現しなかった患者については治療終了時点又はカットオフ日のいずれか早い方が含まれるサイクル）の終了時までの C_{ave} を検討し、曝露指標間の相関及び過去に乳癌開発のために構築した曝露－安全性モデル⁸⁸との整合性を考慮した上で、統計的有意性に基づき各安全性エンドポイントに対する曝露指標を選択した。共変量解析は、過去に乳癌開発のために構築した最終モデル⁸⁸と同じ共変量をもつモデルを初期モデルとして開始し、初期モデルを本研究のデータセットに当てはめた（ベースモデル）。その後、曝露－有効性解析と同様の変数増減法を用いて共変量を選択した。ただし、過去の解析で選択された共変量は、ベースモデルで統計学的に有意でなかった場合を除き、最終モデルに含めることとした。曝露－安全性解析で検討した共変量を **Table 2-3** に示す。

共変量解析を終了後、最終モデルを用いて、HER2 陽性胃癌患者に対して T-DXd を 5.4 mg/kg q3w 又は 6.4 mg/kg q3w で静脈内投与したときの各安全性エンドポイントをシミュレーションし、用量反応関係を評価した。また、ILD について、HER2 陽性乳癌患者に対して T-DXd を 5.4 mg/kg q3w で静脈内投与したときと HER2 陽性胃癌患者に 6.4 mg/kg q3w で静脈内投与したときの累積発現率のシミュレーションを行い、両者の間で比較した。さらに、

日本人と日本以外のアジア人の患者の間で各安全性イベント発現率のモデル予測値を比較した。

Table 2-3. Investigated candidate exposure-safety covariates.

Exposure-safety covariates
Primary tumor location (unknown or gastric, GEJ)
Previous total gastrectomy (yes/no)
Race-country (Asian-Japan, Asian-non-Japan, non-Asian)
Baseline age, weight (<median, ≥median)
Sex (male, female)
Baseline ECOG PS (0 vs 1 or greater)
Baseline albumin, AST, and total bilirubin (<median, ≥median)
Renal impairment ^a (normal, mild, moderate/severe)
Number of prior nonhormonal cancer therapies (<median, ≥median)
Tumor type (breast, gastric, or other)
HER2 status (positive, low, or unknown/other)
Presence of lung metastases at baseline (yes/no)
Presence of liver metastases at baseline (yes/no)
Prior treatment with checkpoint inhibitors (nivolumab or pembrolizumab) (yes/no)
Baseline platelets (for thrombocytopenia), hemoglobin (for anemia), and neutrophils (for neutropenia) [(<median, ≥median)]

AST, aspartate aminotransferase; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GEJ, gastroesophageal junction; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HER2 ECD, human epidermal growth factor receptor 2 extracellular domain.

^aNormal function, mild impairment, moderate impairment, and severe impairment were defined as creatinine clearance levels (using the Cockcroft–Gault equation) of >90 mL/min, >60 to ≤90 mL/min, >30 to ≤60 mL/min, and ≤30 mL/min, respectively.

3 結果

3-1 母集団薬物動態解析

3-1-1 被験者背景

母集団薬物動態解析対象データにおける被験者背景を **Table 2-4** に要約した。母集団薬物動態解析の対象となった 808 名のうち、胃癌/GEJ 癌患者は 217 例 (27%)、乳癌患者は 512 名 (63%)、その他の固形癌は 79 名 (10%) であった。予期された通り、乳癌患者 (女性 100%) と胃癌/GEJ 癌患者 (男性 73.7%) の間で性別の比率にインバランスが認められた。

Table 2-4. Baseline covariates in the PopPK dataset by study.

Covariate	J101 N = 286	J102 N = 51	A103 N = 12	A104 N = 40	DESTINY- Breast01 N = 250	DESTINY- Gastric01 N = 169
Age, years	58 [23, 83]	56 [31, 79]	54.5 [36, 69]	57 [31, 80]	56 [28, 96]	65 [29, 82]
Bodyweight, kg	58.1 [34.6, 125.4]	51.5 [38.9, 75.2]	60 [51, 68]	55.8 [41.3, 90.7]	59.7 [37.9, 121]	57 [27.3, 108.9]
BSA, m ²	1.6 [1.2, 2.3]	1.5 [1.2, 1.8]	1.6 [1.5, 1.8]	1.6 [1.3, 2]	1.6 [1.3, 2.2]	1.6 [1.1, 2.2]
Albumin, g/L	38 [23, 50]	40 [28, 48]	41.5 [31, 47]	41 [31, 49]	41 [22, 50]	35 [23, 48]
LDH, U/L	238 [115, 3815]	242 [142, 891]	235 [140, 2262]	207 [148, 865]	222 [109, 1896]	213 [117, 2032]
ALP, U/L	224 [46, 2653]	247 [115, 1705]	67 [37, 130]	217.5 [56, 428]	95 [32, 675]	276 [50, 2095]
ALT, U/L	18 [5, 202]	21 [6, 88]	12.5 [9, 41]	17 [7, 87]	19.5 [6, 138]	18 [2, 85]
AST, U/L	30 [10, 170]	28 [15, 103]	21.5 [16, 63]	24.5 [12, 82]	32 [13, 189]	27 [11, 123]
Total bilirubin, mmol/L	8.6 [3.4, 28.2]	10.3 [5.1, 23.9]	9.1 [6.7, 12.5]	8.6 [5.1, 18.8]	7 [3, 56]	8.6 [2.6, 34.2]
Creatinine clearance, mL/min	84.8 [28.3, 188]	87.5 [55.8, 143.8]	77.4 [61, 139.1]	88.1 [50.5, 188.1]	89.2 [31.8, 189.2]	73.7 [30.8, 205.5]
Tumor size, mm	57 [10, 267]	57 [14, 230]	62 [23, 177]	55 [16, 189]	57 [11, 245]	46 [12, 290]
HER2 ECD, ng/mL	16.3 [7.9, 327.3]	-	-	14.8	14.3 [4, 324.7]	14.8 [4, 327.3]
Sex, <i>n</i> (%)						
Male	62 (22)	0	0	18 (45)	0	128 (76)
Female	224 (78)	51 (100)	12 (100)	22 (55)	250 (100)	41 (24)
Race, <i>n</i> (%)						
White	80 (28)	0	0	0	132 (53)	0
Black/African American	8 (3)	0	0	0	5 (2)	0
Asian						

Other	190 (66)	51 (100)	12 (100)	40 (100)	101 (40)	169 (100)
Unknown	8 (3)	0	0	0	7 (3)	0
	0	0	0	0	5 (2)	0
Country, <i>n</i> (%)						
Japan	177 (62)	51 (100)	0	31 (78)	53 (21)	134 (79)
Non-Japan Asia	14 (5)	0	12 (100)	9 (23)	49 (20)	35 (21)
Non-Japan Other	95 (33)	0	0	0	148 (59)	0
Hepatic function, <i>n</i> (%)						
Normal	169 (59)	26 (51)	9 (75)	30 (75)	141 (56)	116 (69)
Mild impairment	117 (41)	25 (49)	3 (25)	10 (25)	105 (42)	52 (31)
Moderate impairment	0	0	0	0	1 (0)	1 (1)
Unknown	0	0	0	0	3 (1)	0
Renal function, <i>n</i> (%) ^a						
Normal	167 (58)	35 (69)	5 (42)	23 (58)	163 (65)	68 (40)
Mild impairment	96 (34)	16 (31)	7 (58)	17 (42)	75 (30)	81 (48)
Moderate impairment	22 (8)	0	0	0	12 (5)	20 (12)
Severe impairment	1 (0)	0	0	0	0	0
Tumor type, <i>n</i> (%)						
Breast cancer	182 (64)	51 (100)	12 (100)	17 (43)	250 (100)	0
Gastric/GEJ cancer	47 (16)	0	0	1 (3)	0	169 (100)
Colorectal cancer	20 (7)	0	0	1 (3)	0	0
NSCLC	18 (6)	0	0	6 (15)	0	0
Other cancer	19 (7)	0	0	15 (38)	0	0
HER2 status, <i>n</i> (%) ^b						
Low	69 (24)	47 (92)	0	14 (35)	1 (0)	50 (30)
Positive	187 (65)	4 (8)	12 (100)	23 (58)	249 (100)	119 (70)
Unknown/other	30 (10)	0	0	3 (8)	0	0
ECOG PS, <i>n</i> (%)						
0	177 (62)	31 (61)	3 (25)	21 (53)	143 (57)	83 (49)
≥1	109 (38)	20 (39)	9 (75)	19 (48)	107 (43)	86 (51)

Prior HER2 therapy, <i>n</i> (%)	201 (70)	12 (24)	12 (100)	24 (60)	250 (100)	127 (75)
T-DXd formulation, <i>n</i> (%)						
FL-DP1	265 (93)	0	0	0	0	0
FL-DP2	21 (7)	0	0	0	142 (57)	0
Lyo-DP	0	51 (100)	12 (100)	40 (100)	108 (43)	169 (100)
Total gastrectomy						
Yes	0	0	0	0	0	32 (19)
No	239 (84)	51 (100)	12 (100)	39 (98)	250 (100)	137 (81)
Unknown	47 (16)	0	0	1 (3)	0	0

ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; BSA, body surface area; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FL-DP, frozen liquid drug product; GEJ, gastroesophageal junction; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HER2 ECD, human epidermal growth factor receptor 2 extracellular domain; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; LDH lactate dehydrogenase, Lyo-DP, lyophilized drug product; NSCLC, non-small cell lung cancer; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; U, unit.

Data are median [range] unless stated otherwise.

^aNormal function, mild impairment, moderate impairment, and severe impairment were defined as creatinine clearance levels (using the Cockcroft–Gault equation) of >90 mL/min, >60 to ≤90 mL/min, >30 to ≤60 mL/min, and ≤30 mL/min, respectively.

^bPositive = HER2 IHC 3+ or HER2 IHC 2+/ISH+; low = HER2 IHC 1+ or HER2 IHC 2+/ISH-.

3-1-2 母集団薬物動態モデル

T-DXd を 3 週間ごとに静脈内投与したときの血清中 T-DXd 及び遊離 DXd の薬物動態は、T-DXd については 1 次消失を伴う 2-コンパートメントの静脈内投与モデル、遊離 DXd については 1 次消失と時間 (サイクル) 依存的な T-DXd からの DXd 遊離速度定数を伴う 1-コンパートメントモデルによって適切に記述された。本研究の母集団薬物動態モデルの最終モデルに組み入れられた共変量は、T-DXd に癌腫 (on CL_{intact} , $V_{1,intact}$)、体重 (on CL_{intact} , $V_{1,intact}$)、ベースラインの血清アルブミン (on CL_{intact})、ベースラインの腫瘍サイズ (on CL_{intact}) 及び国 (on CL_{intact} , $V_{2,intact}$) (Table 2-5)、また遊離 DXd に癌腫 (on CL_{drug} , V_{drug})、体重 (on CL_{drug})、ベースラインの AST (on CL_{drug})、ベースラインの TBIL (on CL_{drug})、リトナビルの併用 (on CL_{drug}) 及びイトラコナゾールの併用 (on CL_{drug})、年齢 (on V_{drug}) 及び製剤 (on V_{drug}) であった (Table 2-6)。過去に乳癌開発のために構築した最終モデルの共変量と比較すると、今回、癌腫の効果が T-DXd 及び遊離 DXd のクリアランス及び分布容積の共変量として新たに特定され、T-DXd のクリアランス及び分布容積に対する性別の効果が除かれた。

推定された T-DXd の最終モデルにおける CL_{intact} (Eq. 2-6)、 $V_{1,intact}$ (Eq. 2-7) 及び $V_{2,intact}$ (Eq. 2-8) と共変量の間を以下に示す。

$$CL_{intact,i}(L/d) = 0.420 \cdot \left(\frac{Weight_i}{57.8}\right)^{0.460} \cdot \left(\frac{Albumin_i}{40}\right)^{-0.601} \cdot \left(\frac{TumorSize_i}{57}\right)^{0.0638} \\ \cdot 1.15(\text{if gastriccancer}) \cdot 1.06(\text{if othercancer}) \\ \cdot 0.905(\text{if inJapan}) \quad (\text{Eq. 2-6})$$

$$V_{1,intact,i}(L) = 2.78 \cdot \left(\frac{Weight_i}{57.8}\right)^{0.552} \\ \cdot 1.18(\text{if gastriccancer}) \cdot 1.05(\text{if othercancer}) \quad (\text{Eq. 2-7})$$

$$V_{2,intact,i}(L) = 4.98 \cdot 0.844(\text{if inJapan}) \quad (\text{Eq. 2-8})$$

where the typical patient is defined as a breast cancer patient in non-Japan country with weight 57.8 kg, albumin 40 g/L, and tumor size 57 mm.

また、推定された遊離 DXd の最終モデルにおける CL_{drug} (Eq. 2-9)、 V_{drug} (Eq. 2-10) 及び K_{rel} (Eq. 2-11) と共変量の関係を以下に示す。

$$CL_{drug,i}(L/h) = 19.6 \cdot \left(\frac{Weight_i}{57.8}\right)^{0.409} \cdot \left(\frac{TBIL_i}{8}\right)^{-0.209} \cdot \left(\frac{AST_i}{30}\right)^{-0.214} \\ \cdot 0.849(\text{if gastriccancer}) \cdot 0.877(\text{if othercancer}) \\ \cdot 0.894(\text{if itraconazole}) \cdot 0.882(\text{if ritonavir}) \quad (\text{Eq. 2-9})$$

$$V_{drug,i}(L) = (17.0 \cdot BSA_i) \cdot \left(\frac{Age_i}{57}\right)^{0.493} \\ \cdot 1.184(\text{if gastriccancer}) \cdot 0.801(\text{if othercancer}) \\ \cdot 1.272(\text{if FL - DP2}) \cdot 0.784(\text{if FL - DP1}) \quad (\text{Eq. 2-10})$$

$$K_{rel,i}(1/h) = 0.0159 \cdot Cycle^{-0.149} \cdot 0.816(\text{if Cycle} > 1) \quad (\text{Eq. 2-11})$$

where the typical patient is defined as a breast cancer patient administered the Lyo-DP formulation of T-DXd with age 57 years, weight 57.8 kg, total bilirubin (TBIL) 8 $\mu\text{mol/L}$, AST 30 U/L, without coadministration of itraconazole or ritonavir; Cycle, treatment cycle number (i.e. 1, 2, 3, ...).

最終モデルにより推定された T-DXd 及び遊離 DXd の薬物動態の癌腫間 (乳癌 vs. 胃癌) の違いについては、乳癌患者と比べて胃癌患者は CL_{intact} が約 15% 高く、 $V_{1,intact}$ が約 18% 高く、 CL_{drug} が約 15% 低く、 V_{drug} が約 18% 高かった。 CL_{intact} はベースラインの血清アルブミンが低いほど高値となる傾向が示されたが、ベースラインの血清アルブミンの中央値は乳癌患者 (第 II 相 DESTINY-Breast01 試験 : 41 g/L) よりも胃癌患者 (第 II 相 DESTINY-Gastric01 試験 : 35 g/L) で低く、この影響により胃癌患者の CL_{intact} は乳癌患者よりも更に約 10% 高くなると考えられた。

Table 2-5. Parameters of the final T-DXd model.

Parameter	Estimate		Between-subject Variability		
	Typical Value	RSE, (%) ^a	Magnitude, (%CV) ^b	RSE, (%) ^a	Shrinkage, (%) ^c
Clearance (CL _{intact} , L/d)	0.420	1.43	24.19	5.57	5.92
Central volume of distribution (V _{1,intact} , L)	2.78	0.78	15.46	5.80	5.28
Distributional clearance (Q _{intact} , L/d)	0.198	1.58	29.09	9.60	28.39
Peripheral volume of distribution (V _{2,intact} , L)	4.98	4.68	63.77	9.62	24.24
Albumin (g/L) on CL _{intact}	-0.601	10.99	-	-	-
Country (Japan) on CL _{intact}	-0.0952	18.20	-	-	-
Tumor size (mm) on CL _{intact}	0.0638	19.02	-	-	-
Body weight (kg) on CL _{intact}	0.460	10.15	-	-	-
Gastric cancer on CL _{intact}	0.154	18.98	-	-	-
Other cancer on CL _{intact}	0.0566	61.69	-	-	-
Body weight (kg) on V _{1,intact}	0.552	5.36	-	-	-
Gastric cancer on V _{1,intact}	0.178	8.75	-	-	-
Other cancer on V _{1,intact}	0.0456	45.43	-	-	-
Country (Japan) on V _{2,intact}	-0.156	32.64	-	-	-
Residual variability ^d					
Proportional residual error SD	0.151	0.39	-	-	-
Additive residual error SD (ng/mL)	1220	2.41	-	-	-
Covariance of CL _{intact} and V _{1,intact} ^e	0.0204	8.50	-	-	-

CL, clearance; CV, coefficient of variation; RSE, relative standard error, sqrt, square root.

^aRSE of parameter estimate was calculated as 100×(SE/typical value); RSE of between-subject variability magnitude was calculated as 100×(SE/variance estimate).

^bCV% for the between-subject variability estimates were based on the estimated variances.

^cShrinkage (%) was calculated as 100×(1-SD(ETA)/sqrt(variance)).

^dOverall residual variability shrinkage was estimated to be 8.24%.

^eThe correlation coefficient between CL_{intact} and V_{1,intact} was estimated as 0.544.

Table 2-6. Parameters of the final released DXd model.

Parameter	Estimate		Between-subject Variability		
	Typical Value	RSE, (%) ^a	Magnitude, (%CV) ^b	RSE, (%) ^a	Shrinkage, (%) ^c
Released drug clearance (CL _{drug} , L/h)	19.6	3.76	25.19	11.18	36.88
Released drug volume of distribution (V _{drug} , L)	Fixed 17*BSA	-	37.40	8.74	23.71
Release rate (K _{rel} , 1/h)	0.0159	3.77	36.37	8.04	16.31
Fraction of K _{rel} at Cycle >1 (FPC1)	0.816	1.48	23.70	7.45	18.21
Exponent of Cycle effect on K _{rel} (FPC2)	-0.149	14.19	-	-	-
Ritonavir on CL _{drug}	-0.118	20.40	-	-	-
Itraconazole on CL _{drug}	-0.106	13.10	-	-	-
AST (U/L) on CL _{drug}	-0.214	16.34	-	-	-
Total bilirubin (µmol/L) on CL _{drug}	-0.209	17.61	-	-	-
Body weight (kg) on CL _{drug}	0.409	22.83	-	-	-
Gastric cancer on CL _{drug}	-0.151	42.57	-	-	-
Other cancer on CL _{drug}	-0.123	16.39	-	-	-
Age (year) on V _{drug}	0.493	22.90	-	-	-
FL-DP2 formulation on V _{drug}	0.272	16.29	-	-	-
FL-DP1 formulation on V _{drug}	-0.216	37.03	-	-	-
Gastric cancer on V _{drug}	0.184	32.19	-	-	-
Other cancer on V _{drug}	-0.199		-	-	-
Residual variability ^d Proportional residual error SD	0.296	0.45	-	-	-

AST, aspartate aminotransferase; BSA, body surface area; CV, coefficient of variation; FL-DP1, frozen liquid drug product 1; FL-DP2, frozen liquid drug product 2; RSE, relative standard error; SD, standard deviation; SE, standard error; sqrt, square root.

^a RSE of parameter estimate are calculated as $100 \times (\text{SE}/\text{typical value})$; RSE of between-subject variability magnitude are calculated as $100 \times (\text{SE}/\text{variance estimate})$.

^b CV% for the between-subject variability estimates are based on the estimated variances.

^c Shrinkage (%) is calculated as $100 \times (1 - \text{SD}(\text{ETA})/\text{sqrt}(\text{variance}))$.

^d Overall residual variability shrinkage was estimated to be 6.32%.

一連の GOF プロットでは、最終モデルが血清中 T-DXd 濃度及び遊離 DXd 濃度を適切に記述していることが示された (Fig. 2-2)。血清中 T-DXd 及び遊離 DXd 濃度の観測値と母集団予測値又は個別予測値との間にはそれぞれ良好な一致性が認められ、また条件付き重み付き残差の分布並びにモデル予測値又は投与後時間との散布図に注目すべき偏りは認められなかった。癌種で層別した pcVPC では、最終モデルが乳癌患者及び胃癌患者の何れの集団に対しても優れた予測性能を持つことが示された (Fig. 2-3)。

(i) T-DXd

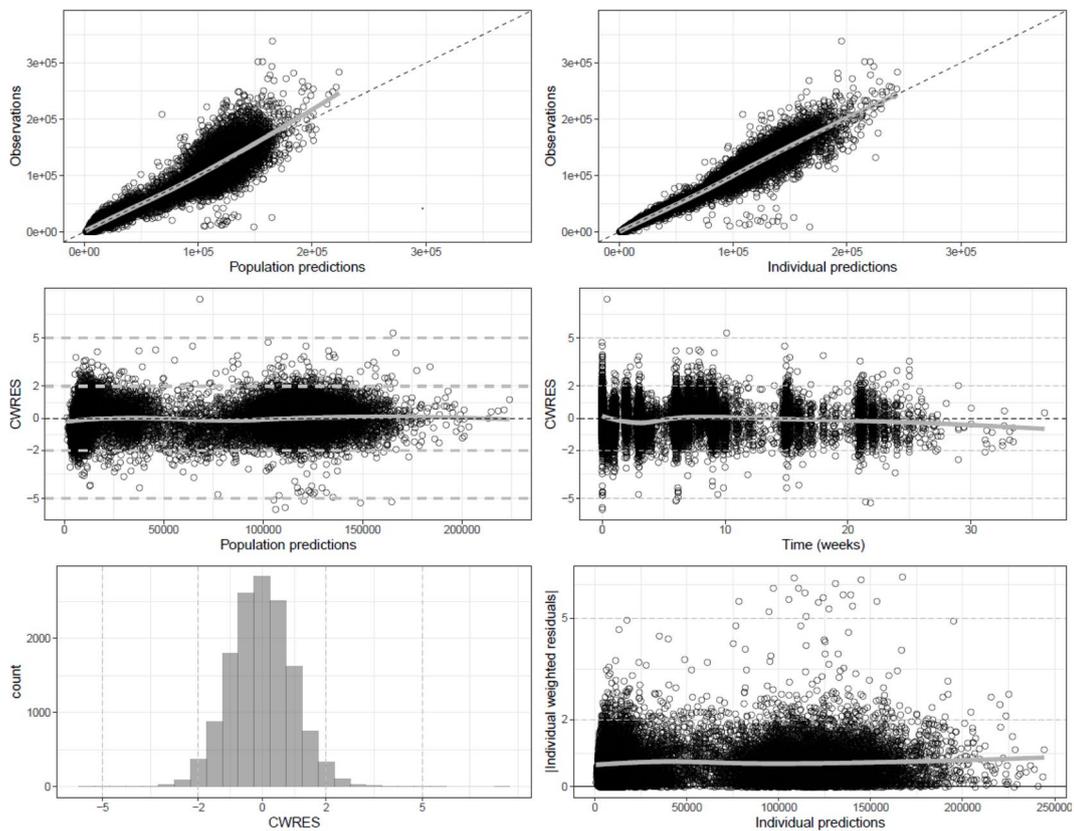


Fig 2-2. Goodness-of-fit plots for the final pharmacokinetic model for (i) T-DXd and (ii) released DXd.

The circles represent observations, the dashed lines represent identify lines or reference lines, and the solid lines represent loess smoothers.

(ii) Released DXd

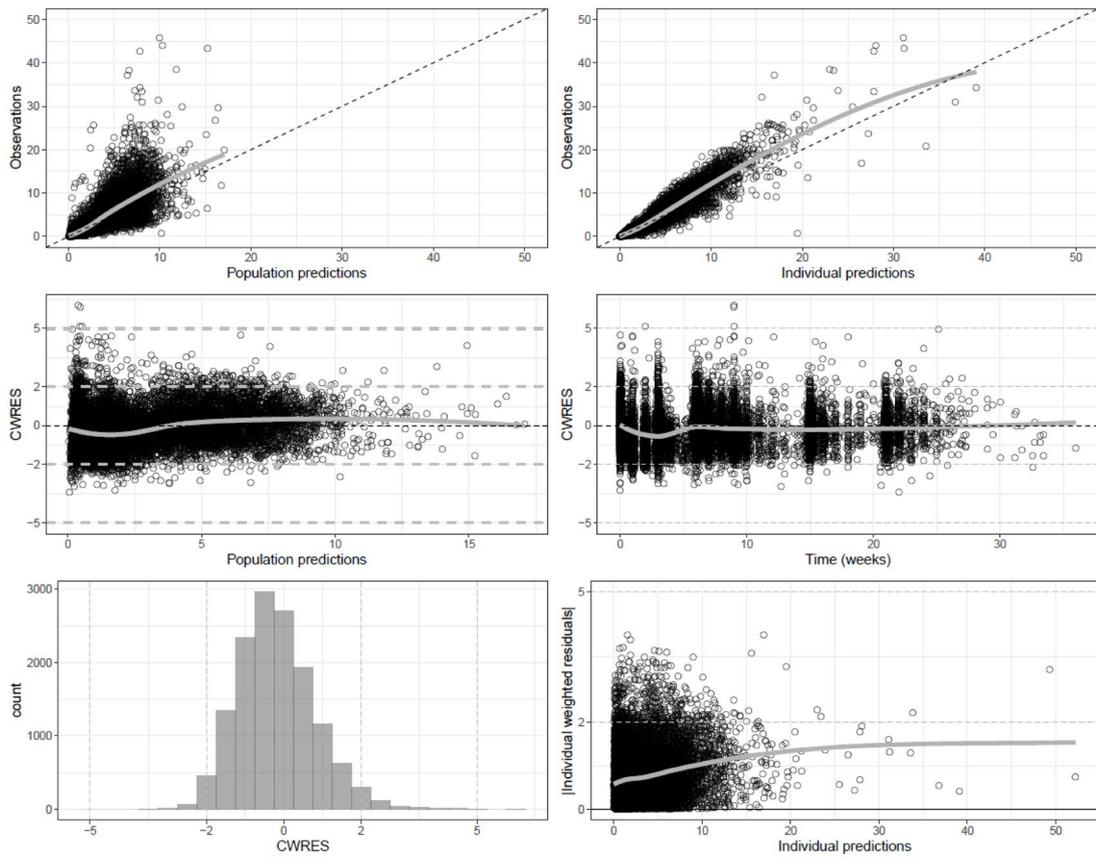


Fig 2-2 (cont'd). Goodness-of-fit plots for the final pharmacokinetic model for (i) T-DXd and (ii) released DXd.

The circles represent observations, the dashed lines represent identify lines or reference lines, and the solid lines represent loss smoothers.

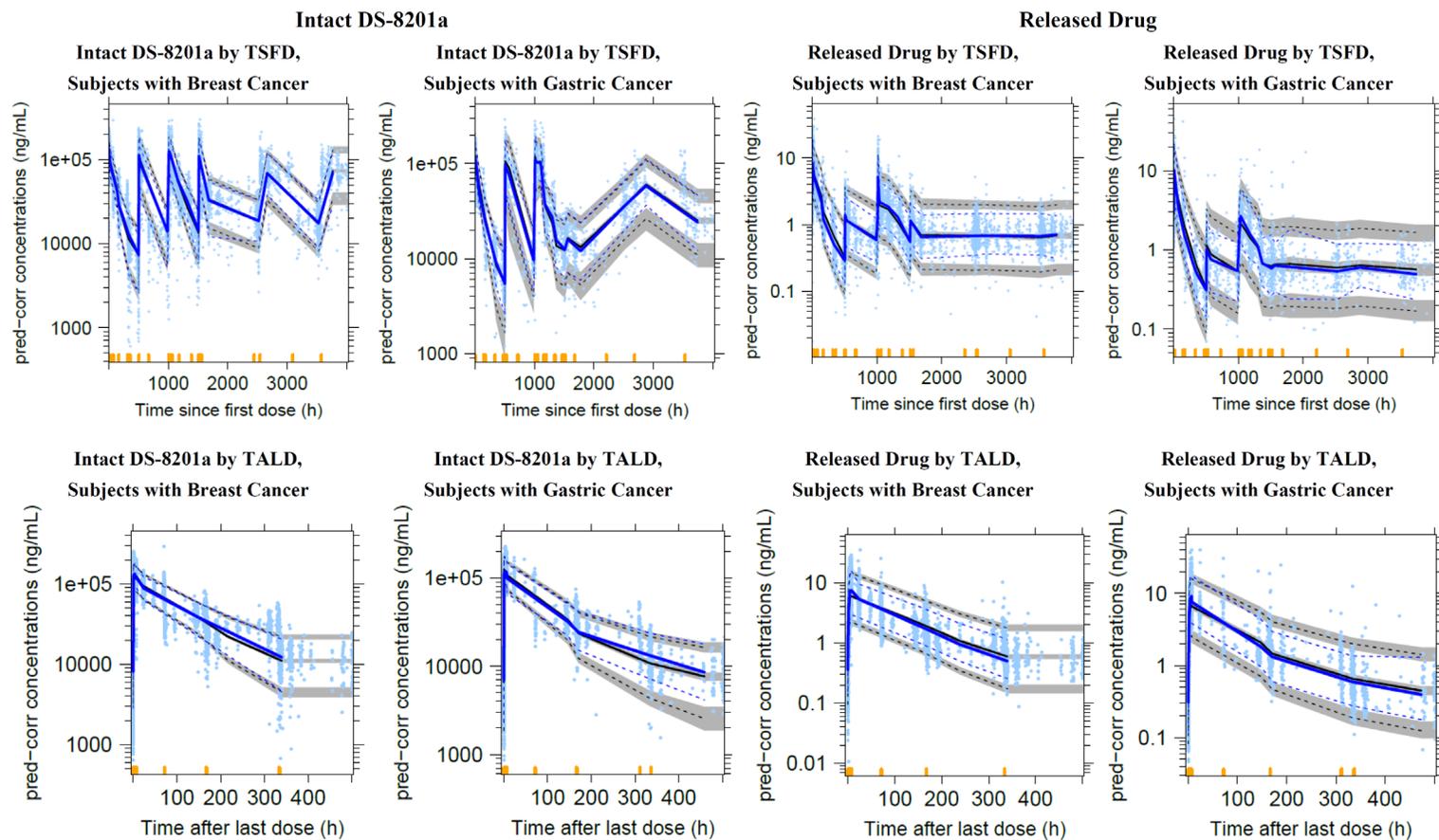


Fig. 2-3. Prediction-corrected visual predictive checks (pcVPC) stratified by tumor type for the final pharmacokinetic model of T-DXd and released DXd.

Blue dots are prediction-corrected observed concentrations; blue lines are 5th (dashed), 50th (solid), and 95th (dashed) percentiles of observed concentrations; and black lines are 5th (dashed), 50th (solid), and 95th (dashed) percentiles of simulations. Gray bands are 95% prediction interval for corresponding black lines based on 500 simulations. Short yellow lines indicate bin intervals; TALD=time after last dose; TSFD=time after first dose; intact DS-8201a=T-DXd; released drug=released DXd

3-1-2-1 乳癌患者 (5.4 mg/kg q3w) と胃癌患者 (6.4 mg/kg q3w) における T-DXd 及び遊離 DXd の曝露量の比較 (シミュレーション)

最終モデルで得られた各患者の薬物動態パラメータの EBE を用いて、胃癌患者に T-DXd を 6.4 mg/kg q3w 又は乳癌患者に 5.4 mg/kg q3w で静脈内投与時のサイクル 1 及び定常状態における T-DXd 及び遊離 DXd の曝露量 (AUC、 C_{max} 及び C_{min}) を比較した。その結果、T-DXd の曝露量はサイクル 1 及び定常状態のいずれにおいても胃癌患者 6.4 mg/kg q3w と乳癌患者 5.4 mg/kg q3w で同程度であった (幾何平均値の差異 0~7%) (Table 2-7、Fig. 2-4)。遊離 DXd の曝露量については、サイクル 1 では胃癌患者 6.4 mg/kg q3w が乳癌患者 5.4 mg/kg q3w よりもやや高くなる傾向がみられたが (幾何平均値の差異 26~28%)、定常状態には概ね同程度となった (幾何平均値の差異 10~16%) (Table 2-8、Fig. 2-5)。

Table 2-7. T-DXd exposures at Cycle 1 and steady-state.

T-DXd Exposure Metric, geometric mean	Breast Cancer T-DXd 5.4 mg/kg Q3W N = 270	Gastric Cancer T-DXd 6.4 mg/kg Q3W N = 193	Geometric Mean Ratio (Breast Cancer / Gastric Cancer)
Cycle 1 C _{min} (µg/mL)	4.93	4.96	0.99
Cycle 1 C _{max} (µg/mL)	112	114	0.98
Cycle 1 AUC (µg*day/mL)	565	580	0.97
Steady-state C _{min} (µg/mL)	11.2	10.4	1.07
Steady-state C _{max} (µg/mL)	125	126	0.99
Steady-state AUC (µg*day/mL)	743	743	1.00

AUC, area under the concentration-time curve; C_{max}, maximum concentration; C_{min}, minimum concentration; Q3W, every 3 weeks; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

Table 2-8. Released DXd exposures at Cycle 1 and steady-state.

Released DXd Exposure Metric, geometric mean	Breast Cancer T-DXd 5.4 mg/kg Q3W N = 270	Gastric Cancer T-DXd 6.4 mg/kg Q3W N = 193	Geometric Mean Ratio (Breast Cancer / Gastric Cancer)
Cycle 1 C _{min} (µg/mL)	0.279	0.376	0.74
Cycle 1 C _{max} (µg/mL)	6.37	8.65	0.74
Cycle 1 AUC (µg*day/mL)	34.0	47.0	0.72
Steady-state C _{min} (µg/mL)	0.418	0.465	0.90
Steady-state C _{max} (µg/mL)	4.39	5.22	0.84
Steady-state AUC (µg*day/mL)	27.7	32.9	0.84

AUC, area under the concentration-time curve; C_{max}, maximum concentration; C_{min}, minimum concentration; Q3W, every 3 weeks; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

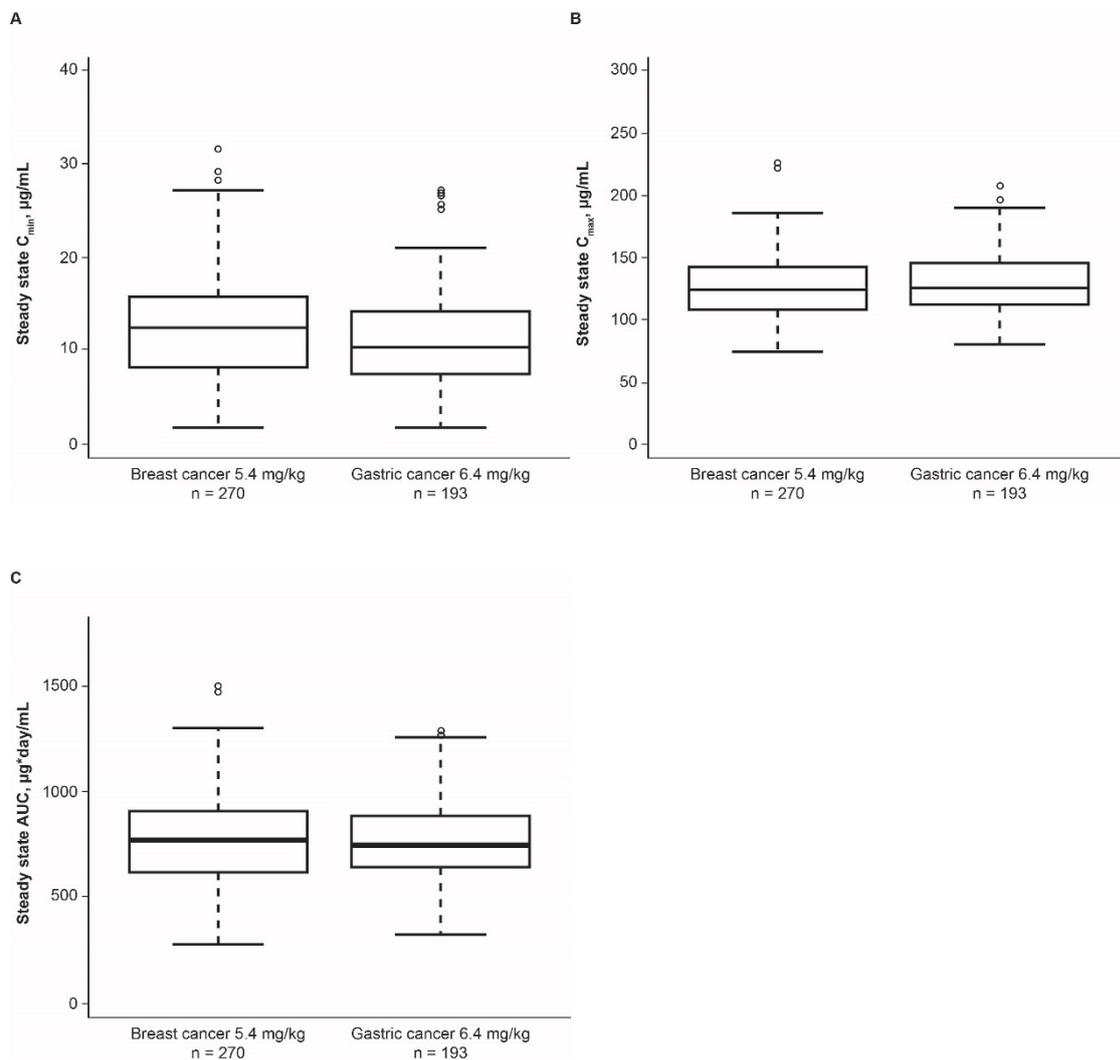


Fig. 2-4. Post hoc pharmacokinetic exposure of (A) C_{\min} , (B) C_{\max} , and (C) AUC at steady state of T-DXd in patients with gastric cancer treated with 6.4 mg/kg dosing and patients with breast cancer treated with 5.4 mg/kg dosing.

AUC, area under the curve; C_{\max} , maximum concentration; C_{\min} , trough concentration; T-DXd, trastuzumab deruxtecan. Boxes show the median and interquartile range of data. Whiskers represent the extent of data within 1.5 times the interquartile range. Points represent data outside the whiskers.

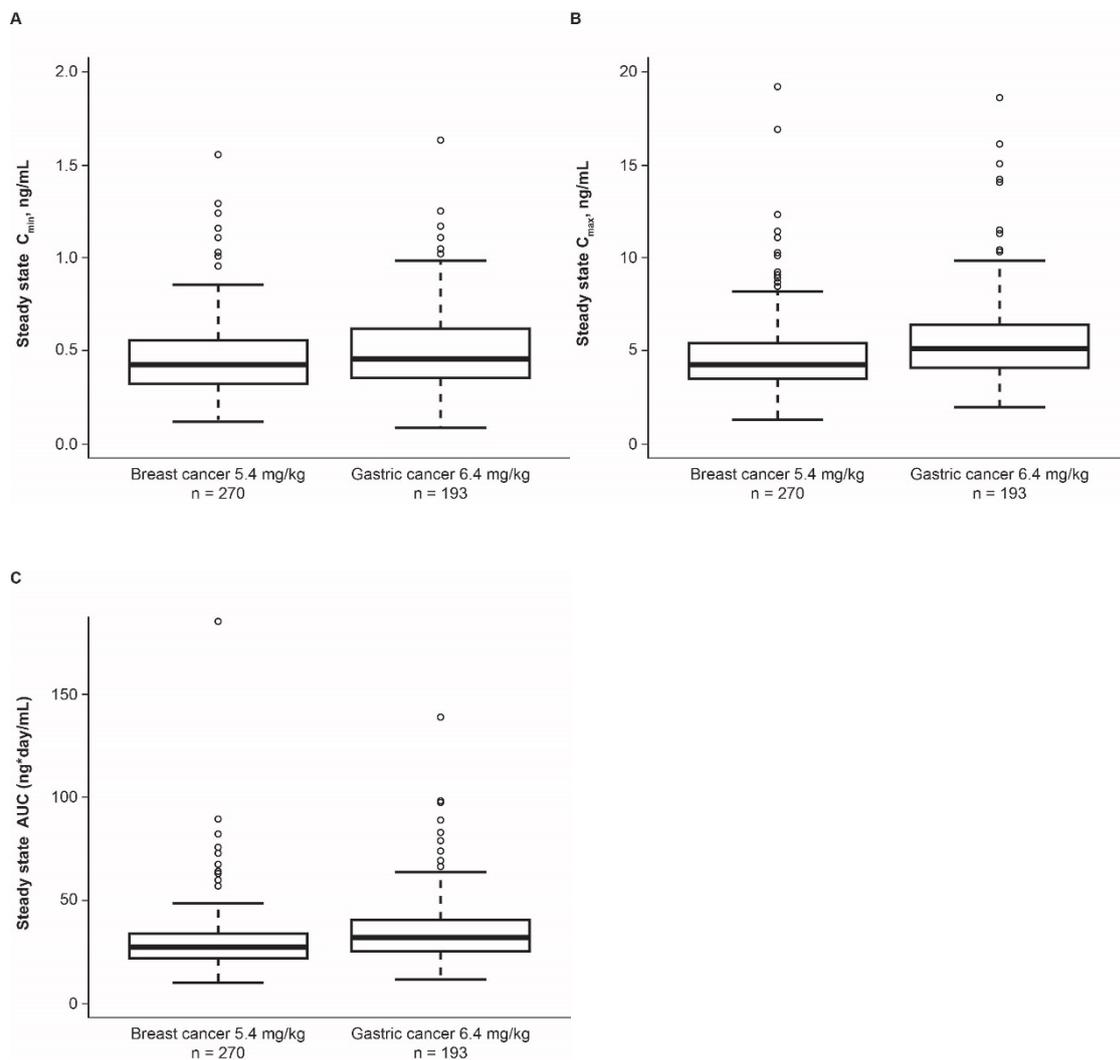


Fig. 2-5. Post hoc pharmacokinetic exposure of (A) C_{min} , (B) C_{max} , and (C) AUC at steady state of released DXd in patients with gastric cancer treated with 6.4 mg/kg dosing and patients with breast cancer treated with 5.4 mg/kg dosing.

AUC, area under the curve; C_{max} , maximum concentration; C_{min} , trough concentration; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan. Boxes show the median and interquartile range of data. Whiskers represent the extent of data within 1.5 times the interquartile range. Points represent data outside the whiskers.

3-2 曝露－反応解析

3-2-1 被験者背景

曝露－有効性解析（160名）及び曝露－安全性解析（808名）の解析対象データにおける被験者背景を **Table 2-9** 及び **Table 2-10** に要約した。何れの解析対象集団においても、被験者背景因子の分布は曝露量の四分位群の間で顕著な違いは見られなかった（**Appendix 5**、**Appendix 6**）。

Table 2-9. Baseline covariates in the exposure-efficacy dataset.

Covariate	Exposure-efficacy population N = 160
Age, years	66 [34-82]
Albumin level, g/L	36 [23-48]
HER2 ECD, ng/mL	16 [4-327]
Tumor size, mm	50 [12-204]
Body weight, kg	57 [34-110]
Sex, <i>n</i> (%)	
Male	118 (74)
Female	42 (26)
Country, <i>n</i> (%)	
Japan	131 (82)
Non-Japan Asia	24 (15)
Non-Japan Other	5 (3)
ECOG PS, <i>n</i> (%)	
0	89 (56)
≥1	71 (44)
HER2 IHC status, <i>n</i> (%)	
2+	36 (23)
3+	124 (78)
Primary tumor location, <i>n</i> (%)	
Gastric	137 (86)
Gastroesophageal junction	23 (14)
Histological subtype, <i>n</i> (%)	
Intestinal	86 (54)
Diffuse	27 (17)
Unknown	47 (29)
Total gastrectomy, <i>n</i> (%)	
No	98 (61)
Yes	21 (13)
Unknown	41 (26)
Liver metastasis at baseline, <i>n</i> (%)	89 (56)
Metastatic sites at baseline, <i>n</i> (%)	
<2	21 (13)
≥2	139 (87)
Prior lines of systemic chemotherapy, <i>n</i> (%)	
≥4	29 (18)
3	42 (26)
≤2	89 (56)
Prior checkpoint inhibitor, <i>n</i> (%)	45 (28)
Prior irinotecan or other topoisomerase I inhibitors, <i>n</i> (%)	31 (19)
Prior trastuzumab or trastuzumab-similar treatment, <i>n</i> (%)	63 (39)

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HER2 ECD, human epidermal growth factor receptor 2 extracellular domain; IHC, immunohistochemistry.

Data are median [range] unless stated otherwise.

Table 2-10. Baseline covariates in the exposure-safety dataset.

Covariate	Exposure-safety population N = 808
Age, years	59 [23-96]
Body weight, kg	58 [27-125]
AST level, U/L	29 [10-189]
Total bilirubin value, mmol/L	8.6 [2.6-56]
Hemoglobin level, g/L	116 [53-163]
Neutrophil count, 10 ⁹ /L	3.67 [0.71-73.7]
Platelet count, 10 ⁹ /L	218 [73-751]
Albumin level, g/L	39 [22-50]
Creatinine clearance level, mL/min	84.6 [28.3-205.5]
Sex, n (%)	
Female	600 (74)
Male	208 (26)
Country, n (%)	
Japan	446 (55)
Non-Japan, Asia	96 (12)
Non-Japan, other	266 (33)
Race, n (%)	
Asian	563 (70)
White	212 (26)
Black or African American	13 (2)
Other/unknown	20 (2)
Race-country, n (%)	
Asian-Japan	444 (55)
Asian-non-Japan	119 (15)
Non-Asian	245 (30)
Tumor type, n (%)	
Breast	512 (63)
Gastric/GEJ	217 (27)
Other	79 (10)
Total gastrectomy, n (%)	
Yes	32 (4)
No	729 (90)
Unknown/not applicable	48 (6)
Primary tumor location, n (%)	
Gastric	185 (23)
GEJ	31 (4)
Unknown/other	592 (73)
Lung metastases, n (%)	330 (41)
Liver metastasis, n (%)	306 (38)
ECOG PS, n (%)	
0	458 (57)
≥1	350 (43)

HER2 status, ^a n (%)	
Positive	567 (70)
Low	136 (17)
Unknown/other	105 (13)
Prior nonhormonal cancer therapies, n (%)	
≥5	340 (42)
<5	468 (58)
Prior checkpoint inhibitor, n (%)	75 (9)
Renal impairment status, ^b n (%)	
Normal	341 (42)
Mild	334 (41)
Moderate	132 (16)
Severe	1 (0.1)

AST, aspartate aminotransferase; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GEJ, gastroesophageal junction; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HER2 ECD, human epidermal growth factor receptor 2 extracellular domain; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization

Data are median [range] unless stated otherwise.

^aPositive = HER2 IHC 3+ or HER2 IHC 2+/ISH+; low = HER2 IHC 1+ or HER2 IHC 2+/ISH-.

^bNormal function, mild impairment, moderate impairment, and severe impairment were defined as creatinine clearance levels (using the Cockcroft–Gault equation) of >90 mL/min, >60 to ≤90 mL/min, >30 to ≤60 mL/min, and ≤30 mL/min, respectively.

3-2-2 曝露－有効性解析

客観的奏効率及び確定奏効率に対する単変量のロジスティック回帰分析の結果、統計学的に有意な曝露－反応関係が認められたのは確定奏効率と T-DXd の $C_{\min,ss}$ の関係のみであり、T-DXd の $C_{\min,ss}$ が高いほど確定奏効率が高くなることが示された ($p=0.023$; Fig. 2-6)。その他に統計学的に有意な曝露－反応関係は認められなかった (Table 2-11)。客観的奏効率には、事前に規定した有意水準を満たす曝露－反応関係は見出されなかったが、客観的奏効率と T-DXd の $C_{\min,ss}$ との間には確定奏効率の場合と同様な数値的な曝露－反応関係が認められた ($p = 0.066$; Fig. 2-7)。DoR 及び PFS については、T-DXd の曝露指標の四分位別の Kaplan-Meier プロットに注目すべき曝露－反応関係は見られず、Cox 回帰による曝露－反応関係の評価は実施しなかった。本研究のデータセットでは大半の患者が治療開始後 6 ヶ月時点までに打ち切りとなっていたことから、ここから DoR 及び PFS の曝露－反応関係に関する正確な結論を導き出すことは困難と考えられる。

確定奏効率と T-DXd の $C_{\min,ss}$ の曝露－反応モデルの共変量選択の結果、組織学的分類 (Lauren 分類⁸⁹ : 腸型 intestinal type (膨張性増殖を示し境界明瞭)、びまん型 diffuse type (胃深部組織への浸潤増殖傾向が顕著で漿膜浸潤を生じやすく予後が不良) 又は不明 unknown)、チェックポイント阻害剤 (ニボルマブ又はペムブロリズマブ) の前治療の有無及びベースラインの HER2 発現状況 (IHC3+又は IHC2+/ISH+) が曝露効果 (傾き) の項に、ベースラインの血清中 HER2-ECD (細胞外リガンド結合ドメイン extracellular domain) 濃度が切片項に組み入れられた (Eq. 2-12)。

$$\log\left(\frac{\text{Prob}(\text{cORR})}{1-\text{Prob}(\text{cORR})}\right) = -2.455 + 1.253 [\text{if HER2ECD} \geq 16.2 \text{ ng/mL}]$$

$$+ \left(\begin{array}{l} 0.101 \\ + 0.140(\text{if diffuse histology}) \\ + 0.00781(\text{if unknown histology}) \\ + 0.106(\text{if prior checkpoint inhibitor use}) \\ - 0.174(\text{if HER2 IHC2+ / ISH+}) \end{array} \right) \cdot C_{\min,ss,T-DXd} (\mu\text{g/mL}) \quad (\text{Eq. 2-12})$$

where the typical patient is defined as a gastric cancer patient with HER2 ECD <16.2 ng/mL, intestinal-type histology, HER2 IHC3+, and no prior checkpoint inhibitor; Prob(cORR), the probability of confirmed objective response rate (cORR).

最終モデルに基づくシミュレーションの結果、ベースラインの HER2 が高発現 (IHC3+) で、血清中 HER2-ECD 濃度が高く、チェックポイント阻害剤の前治療があり、びまん型の胃癌を有する胃癌患者において確定奏効率が高くなることが示された。しかし、これらの共変量効果の 90%信頼区間は広く、また T-DXd の $C_{\min,ss}$ のばらつきによる影響の範囲とも大きく重なり合っていることを踏まえると、これらの共変量効果の臨床的意義の解釈には限界がある (Fig. 2-8)。

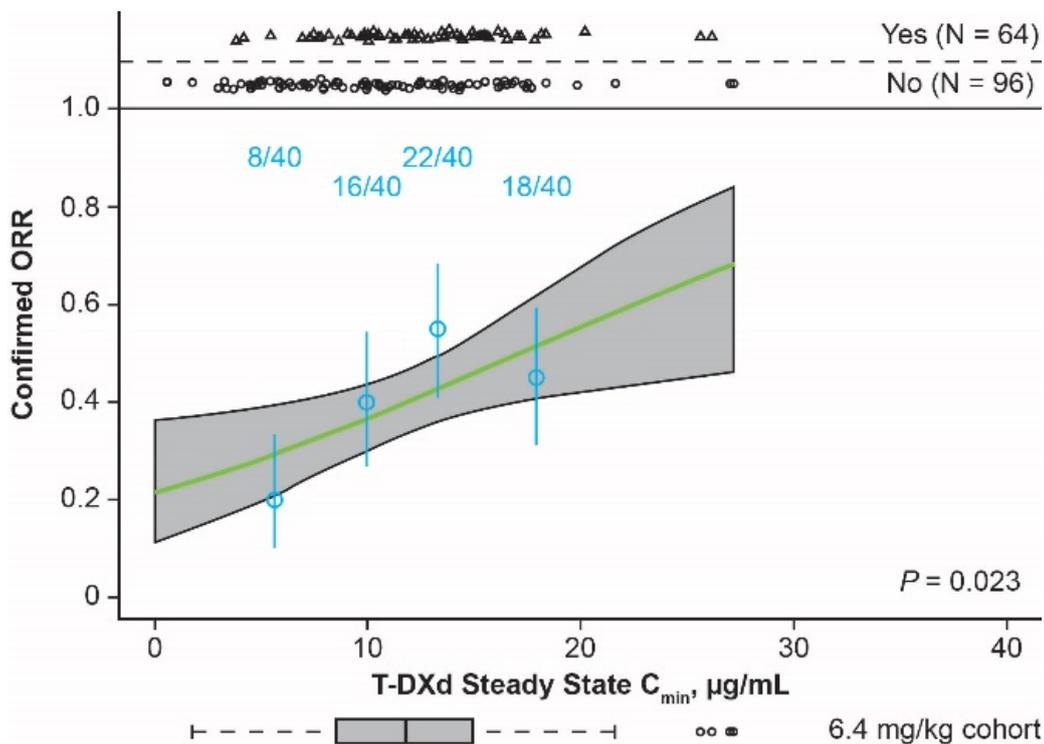


Fig. 2-6. Univariate logistic regression analysis for confirmed ORR versus steady state T-DXd C_{min} in patients with gastric cancer.

C_{min}, trough concentration; ORR, objective response rate; T-DXd, trastuzumab deruxtecan. Yes and No refer to whether or not patients experienced objective response. Patients are stratified into T-DXd exposure quartiles. Values in blue represent the responders in each quartile. The blue circles show the mean exposure and confirmed ORR per quartile. Vertical blue bars are the 90% CIs of the confirmed ORR. The green line is the linear logistic regression fit. The gray band represents the 5th to 95th percentile CI of the fit. The plots show data for all dose groups. The horizontal box plot shows the exposure distribution for the 6.4 mg/kg dose group. The P value is for the slope of the logistic regression fit.

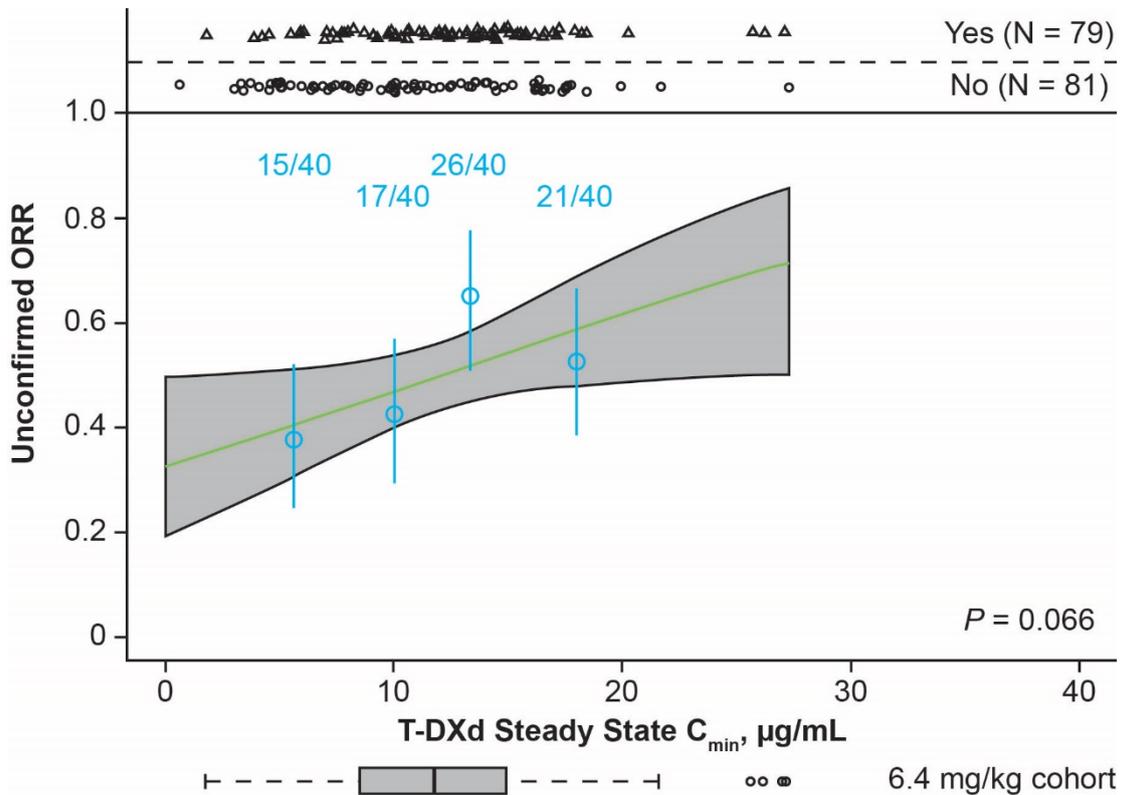


Fig. 2-7. Univariate logistic regression analysis for ORR versus steady state T-DXd C_{min} .

CI, confidence interval; C_{min} , minimum concentration; ORR, objective response rate; T-DXd, trastuzumab deruxtecan. Yes and No refer to whether or not patients experienced objective response. Patients are stratified into T-DXd exposure quartiles. Values in blue represent the responders in each quartile. The blue circles show the mean exposure and ORR per quartile. Vertical blue bars are the 90% CIs of the ORR. The green line is the linear logistic regression fit. The gray band represents the 5th to 95th percentile CI of the fit. The plots show data for all dose groups. The horizontal boxplot shows the exposure distribution for the 6.4 mg/kg dose group. The P value is for the slope of the logistic regression fit.

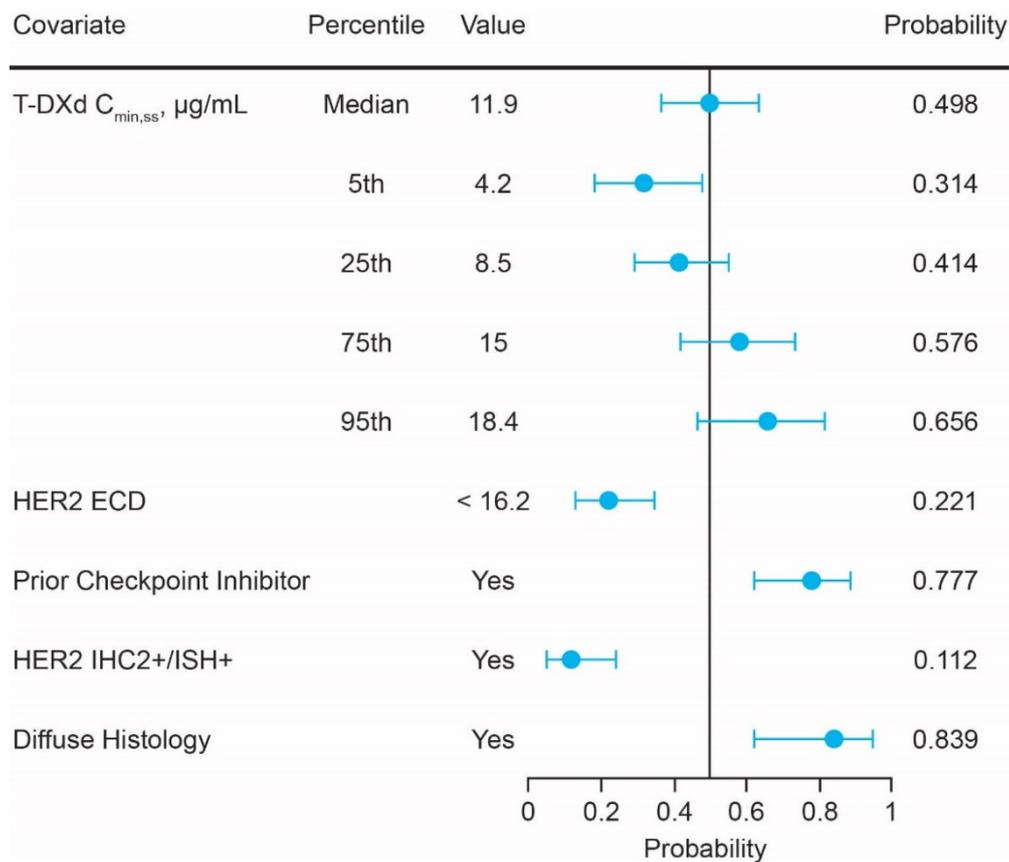


Fig. 2-8. Forest plot of univariate model confirmed ORR.

C_{min,ss}, steady state minimum concentration; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HER2 ECD, human epidermal growth factor receptor 2 extracellular domain; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; ORR, objective response rate; T-DXd, trastuzumab deruxtecan. Data are shown as the probability estimate and 90% CIs for 1000 simulated models incorporating parameter uncertainty. The vertical axis corresponds to the model-predicted probability for a patient with HER2 ICH 3+, HER2 ECD ≥ 16.2 ng/mL, intestinal histology, no prior checkpoint inhibitor use, and the indicated median exposure. ORR confirmed on a follow-up scan ≥ 4 weeks after the initial response.

Table 2-11. Summary of Exposure-Response Relationships for efficacy and safety.

End Point	Exposure Variable	Slope Effect	Covariates on Intercept [increase/decrease in event rate]	Covariates on Slope (increase/decrease in event rate)
ORR ^a	C _{min,ssT-DXd}	+ (NS: <i>P</i> = 0.06)	Not selected	Not selected
Confirmed ORR ^b	C _{min,ssT-DXd}	+	HER2 ECD ≥16.2 ng/mL (+)	Diffuse histology (+), ^c unknown histology (+), ^c prior checkpoint inhibitor use (+), HER2 IHC 2+ (-) ^d
Anemia, any grade	C _{aveDXd}	+	ALB ≥35 g/L (-)	Gastric cancer (+), ^e other cancer (+) ^e
Anemia, grade ≥3	C _{aveDXd}	+	ECOG PS ≥1 (-), age ≥66 years (+), Hb <10 ⁷ g/L (+), prior nonhormonal cancer therapies ≥5 (-), ALB ≥35 g/L (-)	Asian-Japan (+), ^f Asian-non-Japan (+), ^f T-BIL ≥8.6 μmol/L (-)
Neutropenia, any grade	C _{aveDXd}	+	NEUT <4.14 × 10 ⁹ /L (+), prior nonhormonal cancer therapies ≥5 (+)	Asian-Japan (+), ^f Asian-non-Japan (+), ^f male (-), ^g prior total gastrectomy (+), ALB ≥35 (+)
Neutropenia, grade ≥3	C _{aveDXd}	+	NEUT <4.14 × 10 ⁹ /L (+)	Asian-Japan (+), ^f Asian-non-Japan (+) ^d , HER2-low (+), ^h HER2 unknown (-), ^h prior checkpoint inhibitor use (+), male (+) ^g
Thrombocytopenia, any grade	C _{aveDXd}	+	PLT <221 × 10 ⁹ /L (+)	Asian-Japan (+), ^f Asian-non-Japan (+) ^d
Thrombocytopenia, grade ≥3	C _{aveDXd}	+	Not selected	Asian-Japan (+), ^f Asian-non-Japan (+), ^f PLT <221 × 10 ⁹ /L (+), CrCL >60 to ≤90 mL/min (-), CrCL ≤60 mL/min (-)

ILD, any grade	AUC _{ssT-DXd}	+	BW ≥56 kg (-), Asian-Japan (+), ^f Asian-non-Japan (-), ^f CrCL >60 to ≤90 mL/min (+), CrCL ≤60 mL/min (+)	Not selected
ILD, grade ≥3	C _{max,ssT-DXd}	+	Not selected	Not selected

ALB, albumin; AUC_{ssT-DXd}, steady state area under the concentration time curve of trastuzumab deruxtecan; BW, body weight; C_{aveDXd}, average concentration of released drug to the end of the cycle, which included the event or, for patients who did not have an event, the end-of-treatment visit or the cutoff date (whichever occurred first); CrCL, creatinine clearance; C_{max,ssT-DXd}, steady state maximum concentration of trastuzumab deruxtecan; C_{min,ssT-DXd}, steady state minimum concentration of trastuzumab deruxtecan; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; Hb, hemoglobin; HER2 ECD, human epidermal growth factor receptor 2 extracellular domain; IHC; immunohistochemistry; ILD, interstitial lung disease; NEUT, neutrophils; NS, not significant; ORR, objective response rate; PLT, platelets; T-BIL, total bilirubin; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan.

^aORR as determined by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors by independent central review.

^bORR confirmed on a follow-up scan ≥4 weeks after the initial response as designated by an independent committee.

Covariate values were obtained at baseline measurement.

Reference category of covariates: ^cHistological subtype = intestinal type; ^dHER2 IHC = 3+; ^etumor type = breast cancer; ^fRace-country = Non-Asian; ^gSex = female; ^hHER2 status = positive.

3-2-2-1 胃癌患者に 5.4 mg/kg q3w 又は 6.4 mg/kg q3w を投与したときの有効性の比較 (シミュレーション)

曝露－有効性解析に使用した胃癌/GEJ 癌患者全 160 名に対し、最終モデルを用いて 5.4 mg/kg q3w 又は 6.4 mg/kg q3w を投与したときの確定奏効率及び客観的奏効率のシミュレーションを行った (Table 2-12)。その結果、確定奏効率のモデル予測値 (90%信頼区間) は 5.4 mg/kg q3w 投与で 36.0 (29.3–43.7) %、6.4 mg/kg q3w 投与で 40.0 (33.1–47.6) %、また客観的奏効率のモデル予測値 (90%信頼区間) は 5.4 mg/kg q3w 投与で 46.9 (40.1–53.6) %、6.4 mg/kg q3w 投与で 49.8 (43.2–56.1) %であり、HER2 陽性胃癌/GEJ 癌患者に 6.4 mg/kg q3w を投与したときの有効性は 5.4 mg/kg q3w を投与したときよりも高くなることが示された。

Table 2-12. Model-predicted ORR and confirmed ORR with T-DXd 5.4 and 6.4 mg/kg q3w in patients with HER2-positive gastric cancer.

T-DXd dose	Efficacy endpoint	Model predictions: estimate (90% CI)
5.4 mg/kg q3w	Confirmed ORR	36.0 (29.3, 43.7) %
	ORR	46.9 (40.1, 53.6) %
6.4 mg/kg q3w	Confirmed ORR	40.0 (33.1, 47.6) %
	ORR	49.8 (43.2, 56.1) %

CI, confidence interval; ORR, objective response rate; q3w, tri-weekly.

3-2-3 曝露－安全性解析

単変量のロジスティック回帰分析の結果、遊離 DXd の C_{ave} が高いほど血液学的毒性（貧血、好中球数減少及び血小板数減少）の発現率が統計学的に有意に上昇することが示された（いずれも $p < 0.001$; **Table 2-11**）。本研究で最も重要な共変量と位置付けた癌腫（胃癌、乳癌、その他）は、貧血（any Grade）に対する曝露－反応関係の曝露効果（傾き）の項の有意な共変量として特定され、乳癌患者よりも胃癌患者で貧血（any Grade）の発現率が高かった。

ILD（any Grade 及び Grade 3 以上）の初回発現までの時間に対する単変量の Cox 回帰分析の結果、T-DXd の AUC_{ss} が高いほど ILD（any Grade）の発現リスクが有意に高く（ $p < 0.001$; **Table 2-11**、**Fig. 2-9**）、また T-DXd の $C_{max,ss}$ が高いほど ILD（Grade 3 以上）の発現リスクが有意に高いことが示された（ $p = 0.001$; **Table 2-11**）。癌腫は ILD（any Grade）に対する有意な共変量ではなく、共変量として最終モデルに含めなかった。ILD（Grade 3 以上）は胃癌患者試験における発現例数が極めて少数であったことから、最終モデルに含めなかった。

ILD（any Grade）と T-DXd の AUC_{ss} の曝露－反応モデルの共変量選択の結果、体重、人種/国（非アジア人、日本人又は日本以外のアジア人）及びベースラインの CrCL が切片項に組み入れられた。低体重で、腎機能障害（特に中等度/重度）を有する、日本人患者において ILD（any Grade）の発現リスクが高くなることが示された（**Eq. 2-13**）。

$$h_{ILD}(t) = h_{ILD,0} \cdot \exp \left(\begin{array}{l} 0.00172 \cdot AUC_{SS,T-DXd} (\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}) \\ + 0.387 \text{ [if Asian - Japan]} \\ - 1.3 \text{ [if Asian - Non - Japan]} \\ - 0.537 \text{ [if body weight} \geq 56 \text{ kg]} \\ + 0.136 \text{ [if CrCL} > 60 \text{ to} \leq 90 \text{ mL/min]} \\ + 0.812 \text{ [if CrCL} < 60 \text{ mL/min]} \end{array} \right) \quad (\text{Eq. 2-13})$$

where $h_{ILD}(t)$ is the hazard functions for any-grade ILD.

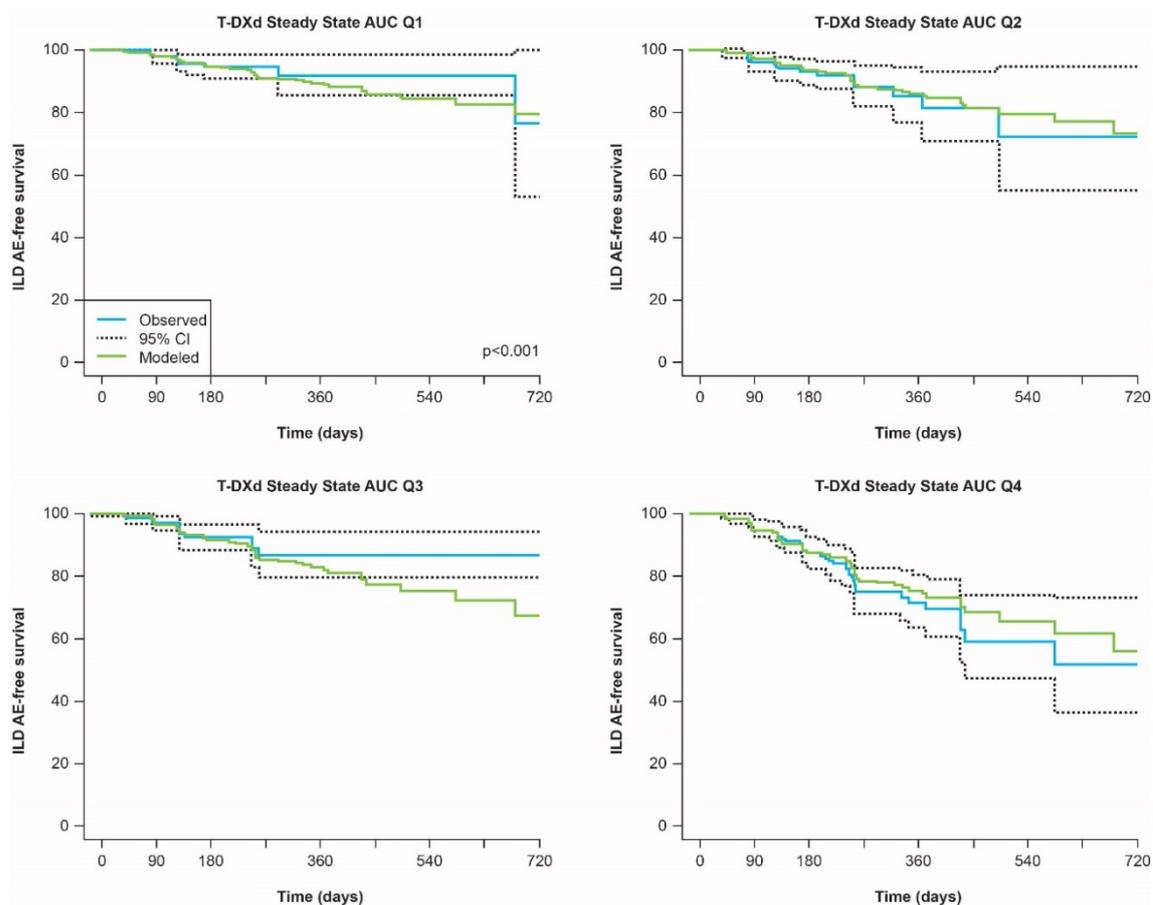


Fig. 2-9. Univariate Cox regression analysis of any-grade ILD by T-DXd steady state AUC quartile. AE, adverse event; AUC, area under the curve; ILD, interstitial lung disease; Q, quartile; T-DXd, trastuzumab-deruxtecan. P value is for the slope of the exposure term in the Cox regression model. The panels represent univariate Cox regression fits for each of the 4 steady-state T-DXd AUC exposure quartiles.

3-2-3-1 乳癌患者（5.4 mg/kg q3w）と胃癌患者（6.4 mg/kg q3w）における安全性の比較（シミュレーション）

ILD（any Grade 及び Grade 3 以上）の初回発現までの時間に対する Cox 回帰モデル（最終モデル）を用いて、胃癌患者に T-DXd を 6.4 mg/kg q3w 又は乳癌患者に 5.4 mg/kg q3w で静脈内投与時の ILD（any Grade 及び Grade 3 以上）の累積発現率の人種別シミュレーションを行った。その結果、T-DXd の曝露量の比較結果と同様に、ILD（any Grade 及び Grade 3 以上）の累積発現率は乳癌患者（5.4 mg/kg q3w）と胃癌患者（6.4 mg/kg q3w）の間で同程度となることが示された。例えば、治療開始後 360 日時点までの ILD（Grade 3 以上）の乳癌患者（5.4 mg/kg q3w）及び胃癌患者（6.4 mg/kg q3w）累積発現率のモデル予測値（90%信頼区

間) は、日本人ではそれぞれ 2.3 (1.6–2.9) %及び 2.5 (1.8–3.2) %、日本以外のアジア人患者ではそれぞれ 2.2 (1.5–2.8) %及び 2.0 (1.4–2.7) %であり、これらの人種間で類似していた (Table 2-13)。

Table 2-13. Summary of Model-Predicted Interstitial Lung Disease by Race-Country.

End Point	Asian-Japan		Asian-Non-Japan	
	Breast cancer 5.4 mg/kg	Gastric cancer 6.4 mg/kg	Breast cancer 5.4 mg/kg	Gastric cancer 6.4 mg/kg
Any grade ILD over 90 days	3.9 (3.0-4.9)	4.1 (3.2-5.3)	0.5 (0.0-1.1)	0.7 (0.0-1.3)
Any grade ILD over 180 days	9.7 (8.2-11.8)	10.2 (8.7-12.8)	1.4 (0.0-2.8)	1.7 (0.0-3.4)
Any grade ILD over 360 days	19.8 (17.4-23.3)	20.5 (18.1-24.6)	3.0 (0.0-6.0)	3.8 (0.0-7.5)
Grade ≥3 ILD over 90 days	0.9 (0.5-1.3)	1.0 (0.6-1.4)	0.9 (0.5-1.3)	0.8 (0.5-1.2)
Grade ≥3 ILD over 180 days	1.8 (1.1-2.7)	2.0 (1.2-3.0)	1.8 (1.1-2.7)	1.6 (0.9-2.5)
Grade ≥3 ILD over 360 days	2.3 (1.6-2.9)	2.5 (1.8-3.2)	2.2 (1.5-2.8)	2.0 (1.4-2.7)

ILD, interstitial lung disease. Data are shown as model-predicted rates (%) estimate and 90% confidence intervals. Modeled safety end point rates used patients from all dose groups in indicated race-country and tumor type group. Simulations were based on patients in the specified population and race-country category using patient specific exposures and covariates.

4 考察

本研究では、母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析の手法を用いて、HER2 陽性胃癌患者にトラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) 6.4 mg/kg q3w の静脈内投与したときのベネフィットリスクバランスを定量的に明らかにし、HER2 陽性胃癌に対しては HER2 陽性進行乳癌で承認されている 5.4 mg/kg q3w よりも高い 6.4 mg/kg q3w を推奨臨床用量とする妥当性を正当化した。

4-1 母集団薬物動態解析

胃癌患者においてモノクローナル抗体や ADC の曝露量がその他固形癌患者と比べて低くなるというデータは複数報告されている⁷³⁻⁷⁹。T-DXd についても進行性の固形癌患者を対象とした第 I 相 first-in-human 試験において、胃癌患者における T-DXd の曝露量が乳癌患者と比べて約 10%低い傾向が認められていた。本研究では、胃癌、乳癌又はその他の固形癌を有する患者を対象とした非盲検試験 6 試験に組み入れられた多様な癌患者 808 名のデータを用いて、母集団薬物動態解析の手法により T-DXd 及び遊離 DXd の薬物動態を数理モデル化し、癌腫（胃癌、乳癌、その他）の効果が T-DXd 及び遊離 DXd のクリアランス及び分布容積の有意な共変量となることを見出した。母集団薬物動態解析の結果、胃癌患者は乳癌患者と比べて T-DXd のクリアランス (CL_{intact}) が約 15%高く、中心コンパートメントの分布容積 ($V_{1,intact}$) が約 18%高く、また遊離 DXd のクリアランス (CL_{drug}) が約 15%低く、中心コンパートメントの分布容積 (V_{drug}) が約 18%高かった (Table 2-5、Table 2-6)。さらに、モデルに基づくシミュレーションにより、T-DXd の曝露量 (AUC、 C_{max} 及び C_{min}) はサイクル 1 及び定常状態において胃癌患者 6.4 mg/kg q3w と乳癌患者 5.4 mg/kg q3w で同程度となること、また遊離 DXd の曝露量についてはサイクル 1 では胃癌患者 6.4 mg/kg q3w が乳癌患者 5.4 mg/kg q3w よりもやや高くなる傾向がみられたが、定常状態には概ね同程度となることを裏付けた (Table 2-7、Table 2-8、Fig. 2-4、Fig. 2-5)。

胃癌患者において、T-DXd やその他のモノクローナル抗体/ADC の曝露量が低値となるメ

カニズムはまだ分かっていない。一つの仮説は、癌腫間の病態の重さの違いである。モノクローナル抗体/ADCは、他の免疫グロブリンと同様に異化作用を受けることにより体内から消失すると考えられる⁹⁰。癌は各種増殖因子や炎症性サイトカインを分泌して、全身性の炎症を引き起こし、異化を亢進させる⁹¹。より病態が悪い癌患者ほど、モノクローナル抗体/ADCの異化も亢進すると考えられる。血清アルブミン値は病態に関連するマーカーであり、炎症性疾患では低下するが、本研究で用いたデータセットではベースラインの血清アルブミン（中央値）は乳癌患者（第II相 DESTINY-Breast01 試験：41 g/L）よりも胃癌患者（第II相 DESTINY-Gastric01 試験：35 g/L）で低かった。このことは、胃癌患者の方が乳癌患者よりも集団として病態が重かった可能性を示唆している。しかし本研究において、CL_{intact}に対する癌腫の共変量効果はベースラインの血清アルブミンの効果が同時に組み入れられた上で検出されている。このことから、癌腫の効果がベースラインの血清アルブミンのみでは説明しきれない病態の重さの違いを反映している可能性もあるが、全く別の要因が関係している可能性もあり、明確な結論を導くことは困難である。

4-2 曝露－有効性解析

第I相 first-in-human 試験及び第II相 DESTINY-Gastric01 試験に組み入れられた HER2 陽性（IHC 法 3+、又は IHC 法 2+且つ ISH 法陽性）の胃癌/GEJ 癌患者計 160 名のデータを用いて、有効性エンドポイントである客観的奏効率（ORR）及び確定奏効率（confirmed ORR）等に対する曝露－反応関係をモデル化し、HER2 陽性胃癌/GEJ 癌患者に 6.4 mg/kg q3w を投与したときの有効性は 5.4 mg/kg q3w を投与したときよりも高くなることを裏付けた。

確定奏効率に対する単変量のロジスティック回帰分析の結果、T-DXd の C_{min,ss} が高いほど確定奏効率は統計学的に有意に高くなることが示された（ $p = 0.023$ ；Fig. 2-6）。客観的奏効率には、事前に規定した有意水準を満たす曝露－反応関係は見出されなかったが、客観的奏効率と T-DXd の C_{min,ss} との間には確定奏効率の場合と同様な数値的な曝露－反応関係が認められた（ $p = 0.066$ ；Fig. 2-7）。胃癌/GEJ 癌患者に 5.4 mg/kg q3w 又は 6.4 mg/kg q3w を投与

したときの確定奏効率のモデル予測値（90%信頼区間）は、5.4 mg/kg q3w 投与で 36.0（29.3–43.7）%、6.4 mg/kg q3w 投与で 40.0（33.1–47.6）%であった（Table 2-12）。

確定奏効率に対する曝露–反応モデルの共変量選択の結果、ベースラインの HER2 が高発現（IHC3+）で、血清中 HER2-ECD 濃度が高く、チェックポイント阻害剤の前治療があり、びまん型の胃癌を有する胃癌患者において確定奏効率が高くなることを見出した（Fig. 2-8）。胃癌は腫瘍内 HER2 発現レベルの不均一性が高いことが知られており、血清中 HER2-ECD 濃度が抗 HER2 療法に対する効果予測マーカーとなる可能性が研究により示唆されている⁹²。本研究はこの結果を裏付けた。血清中 HER2-ECD 濃度は、HER2 の ECD 部位が血液中のプロテアーゼ作用により切断され、細胞表面から血液中に遊離したものであり、IHC/ISH で評価した HER2 発現状況と相関することが示されている^{93,94}。一方、臨床用量での血清中 T-DXd 濃度は血清中 HER2 ECD 濃度よりもはるかに高く、血清中 HER2 ECD が T-DXd の薬物動態、延いては T-DXd の薬効に対し阻害的な影響を及ぼしている可能性は低いと考えられる。

4-3 曝露–安全性解析

胃癌、乳癌又はその他の固形癌を有する患者を対象とした非盲検試験 6 試験に組み入れられた多様な癌患者 808 名のデータを用いて、種々の安全性エンドポイント（血液学的毒性や間質性肺疾患（ILD）など）に対する曝露–反応関係をモデル化し、安全性リスクに特筆すべき癌腫間の違いは無いことを明らかにした。さらに、T-DXd の重要な特定されたリスクである ILD の累積発現率について、HER2 陽性胃癌患者の 6.4 mg/kg q3w と HER2 陽性乳癌患者の 5.4 mg/kg q3w とを比較し、臨床的に管理可能な範囲内の差異であることを裏付けた。

単変量のロジスティック回帰分析の結果、遊離 DXd の C_{ave} が高いほど血液学的毒性（貧血、好中球数減少及び血小板数減少）の発現率が統計学的に有意に高くなることが示された（いずれも $p < 0.001$; Table 2-11）。血液学的毒性は減量又は休薬により管理可能であった。

癌腫は貧血（any Grade）に対する曝露–反応関係の曝露効果（傾き）の項の有意な共変量

として特定され、乳癌患者よりも胃癌患者で貧血（any Grade）の発現率が高かった。貧血（Grade 3 以上）を含むその他全ての安全性エンドポイントに対しては、癌腫の効果は認められなかった。

ILD（any Grade 及び Grade 3 以上）の初回発現までの時間に対する単変量の Cox 回帰分析の結果、T-DXd の AUC_{ss} が高いほど ILD（any Grade）の発現リスクが有意に高く（ $p < 0.001$ ；**Table 2-11**）、また T-DXd の $C_{max,ss}$ が高いほど ILD（Grade 3 以上）の発現リスクが有意に高かった（ $p = 0.001$ ；**Table 2-11**）。癌腫は ILD（any Grade 及び Grade 3 以上）に対する有意な共変量ではなかった。ILD（any Grade）に対する曝露－反応モデルの共変量選択の結果、低体重で、腎機能障害（特に中等度/重度）を有する、日本人患者において ILD（any Grade）の発現リスクが高くなることが示された。胃癌患者に T-DXd を 6.4 mg/kg q3w 又は乳癌患者に 5.4 mg/kg q3w で静脈内投与時の ILD（any Grade 及び Grade 3 以上）の累積発現率の人種別シミュレーションの結果、ILD（any Grade 及び Grade 3 以上）の累積発現率は乳癌患者（5.4 mg/kg q3w）と胃癌患者（6.4 mg/kg q3w）の間で同程度となることが示された。治療開始後 360 日時点までの ILD（Grade 3 以上）の乳癌患者（5.4 mg/kg q3w）及び胃癌患者（6.4 mg/kg q3w）累積発現率のモデル予測値は、日本人ではそれぞれ 2.3%及び 2.5%、日本以外のアジア人患者ではそれぞれ 2.2%及び 2.0%であった（**Table 2-13**）。

T-DXd を含む薬剤による ILD の発症機序はまだ十分に分かっていない⁹⁵。一般的には、医薬品による直接的な細胞障害作用と免疫学的な機序による障害作用の可能性が考えられている。薬剤性 ILD が疑われる薬剤として、ニボルマブやペムブロリズマブなどのチェックポイント阻害剤、エベロリムスやテムシロリムスなどの mTOR 阻害剤、ゲフィチニブやエルロチニブ塩酸塩などのチロシンキナーゼ阻害剤、パクリタクセル、ドセタキセル水和物、ゲムシタピン塩酸塩などの抗悪性腫瘍薬が挙げられる⁹⁶。

本研究において、ILD（any Grade）の発現率に人種間の差異（日本人で高値）が認められた理由は不明であるが、他の薬剤（ゲフィチニブなど）でも薬剤性 ILD の報告は日本人で多いことが知られている⁹⁷。以前の研究では、薬剤性肺障害について医療機関などから報告

される用語に地域差があり、日本とフランスでは「pneumonia interstitial（間質性肺炎）」が好まれ、それ以外の国では「pneumonia（肺炎）」が好まれる傾向があったと報告されている⁹⁸。また、近年、臨床的に薬剤性ILDと診断された日本人患者及び健康成人を対象としたケースコントロール研究において、薬剤性ILD発現とHLA-DRB1*04:05との間に有意な関連があり、またHLA-DRB1*04:05の頻度は日本で非常に高いことが明らかにされている⁹⁹。

4-4 限界（Limitation）

本研究には二つの限界がある。一つ目は、曝露－有効性解析に使用したデータセットに含まれる胃癌/GEJ癌患者のほとんどがT-DXdを6.4 mg/kg q3wで投与された患者であり（160名中141名が6.4 mg/kg q3w）、他の用量が投与された患者数は比較的限られていたことである（18名が5.4 mg/kg q3w、1名が1.6 mg/kg q3w）。一用量のみのデータを用いた曝露－反応解析は、複数用量データを用いた曝露－反応解析と比べて、交絡因子の影響を受けやすい³⁵。そのため、本研究では単変量の曝露－反応モデルでトレンドが認められた場合、曝露－有効性関係が交絡因子の影響を受けていないことを担保するため共変量解析を実施することとし、交絡因子の影響を可能な限り排除した。

二つ目は、本研究で使用したデータセットでは、乳癌患者と胃癌/GEJ癌患者の間で性別の比率にインバランスが認められ、癌腫と性別がある程度の相関を示していることである。本研究では、癌腫の効果がT-DXd及び遊離DXdのクリアランス及び分布容積の共変量として新たに特定され、T-DXdのクリアランス及び分布容積に対する性別の効果が除かれた。2017年までに米国食品医薬品局（FDA）に承認された合計23剤のモノクローナル抗体を対象に母集団薬物動態モデルに組み入れられた共変量の内容を網羅的に調査した結果、7剤で性別がクリアランスの共変量に、12剤で性別が分布容積の共変量になったと報告されている¹⁰⁰。一方、様々な固形癌を有する患者1,582名を併合した大規模なトラスツズマブの母集団薬物動態解析では、クリアランス及び分布容積に対する癌腫（胃癌）の効果並びにクリアランスに対する体重の効果を調整した後、性別の効果は検出されなかったと報告している

74. 本研究でも、クリアランスに癌腫の効果を組み入れたとき、クリアランスに対する性別の効果は減少した。性別が T-DXd の薬物動態に影響する因子であった可能性も完全に否定できないが、乳癌患者のほぼ全員が女性であったことを踏まえると、本研究のデータセットから明確な結論を導くことは困難である。

4-5 結論

母集団薬物動態解析により、癌腫（胃癌、乳癌、その他）は T-DXd 及び遊離 DXd のクリアランス及び分布容積の有意な共変量であり、HER2 陽性胃癌患者に T-DXd を 6.4 mg/kg q3w で静脈内投与したときの T-DXd 及び遊離 DXd の曝露量は、HER2 陽性乳癌患者に T-DXd を 5.4 mg/kg q3w で静脈内投与したときの曝露量と同程度になることを示した。

曝露－有効性解析により、HER2 陽性胃癌/GEJ 癌患者に 6.4 mg/kg q3w を投与したときの確定奏効率（confirmed ORR）及び客観的奏効率（ORR）は、5.4 mg/kg q3w を投与したときよりも高くなることを示した。

曝露－安全性解析により、種々の安全性エンドポイント（血液学的毒性や ILD など）に対する曝露－反応関係に特筆すべき癌腫間の違いは無く、T-DXd の重要な特定されたリスクである ILD の累積発現率は HER2 陽性胃癌患者の 6.4 mg/kg q3w と HER2 陽性乳癌患者の 5.4 mg/kg q3w の間で同程度であることを示した。

以上を通じて、HER2 陽性胃癌/GEJ 癌患者における T-DXd の推奨用法用量 6.4 mg/kg q3w の妥当性を最終的に裏付けた。

総括

医薬品開発を通じて最終的に選択した推奨用法用量は、承認申請において規制当局に対して適切に正当化する必要があり、その正当化の方法として現在最も有効と考えられている手法がファーマコメトリクスである。本研究では『ファーマコメトリクスを用いた医薬品の推奨臨床用量の正当化：非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬エサキセレノン及び抗 HER2 抗体薬物複合体トラスツズマブ デルクステカン』と題し、2つの薬剤について、ファーマコメトリクス解析により推奨臨床用量の正当化を行うとともに、一連の解析を通じて明らかにした各薬剤の重要な特性についてそれぞれ議論を展開した。

第1章では、非ステロイド型 MR 拮抗薬エサキセレノンの高血圧症に対する推奨用法用量を母集団薬物動態解析及び有効性と安全性に関する曝露－反応解析に基づき正当化した。まず有効性について、エサキセレノンの推奨臨床用量である 2.5 mg qd 及び 5 mg qd 投与は、エプレレノン 50 mg/day と同様かそれ以上の降圧効果が得られるエサキセレノンの曝露量の範囲に到達する用量としてその妥当性を裏付けた。また、これら2用量の曝露量の範囲における直線的な曝露－反応関係に基づき、エサキセレノンの用量を 2.5 mg qd から 5 mg qd に増量することにより更なる有効性が得られることを裏付けた。次に安全性について、固定用量下ではエサキセレノンの曝露量が高いほど血清カリウム値上昇の発現リスクが高いこと、一方、漸増投与下ではエサキセレノンの曝露量と血清カリウム値上昇の発現リスクは逆相関していることを示した。また、固定用量下では、ベースラインの血清カリウム高値及び eGFR 低値は、血清カリウム値上昇の発現リスクの上昇と関連していることを示した。さらに、モデルに基づくシミュレーションにより、ベースラインの血清カリウム値及び eGFR を様々な組み合わせでもつ患者において漸増投与下での血清カリウム値上昇の発現率は固定用量下よりも少なくなることを示し、高カリウム血症の発現リスクの高い患者は血清カリウムモニタリングに従い低用量を初回量とする漸増投与 (1.25-2.5-5 mg qd) をすることで、安全性面のベネフィットが得られることを裏付けた。以上を通じて、高血圧症に対するエサ

キセレノンの推奨用法用量の妥当性を最終的に裏付けた。

第2章では、抗HER2抗体薬物結合体(ADC)トラスツズマブ デルクステカン(T-DXd)のHER2陽性胃癌に対する推奨用法用量にはHER2陽性乳癌患者の承認用量(5.4 mg/kg q3w)よりも高い用量(6.4 mg/kg q3w)が妥当であることを、母集団薬物動態解析及び有効性と安全性に関する曝露-反応解析に基づき正当化した。まず薬物動態について、癌腫(胃癌、乳癌、その他)はT-DXd及び遊離薬物(DXd)のクリアランス及び分布容積の有意な共変量であり、HER2陽性胃癌患者に6.4 mg/kg q3wを投与したときのT-DXd及び遊離DXdの曝露量は、HER2陽性乳癌患者に5.4 mg/kg q3wを投与したときの曝露量と同程度になることを示した。次に有効性について、HER2陽性胃癌患者に6.4 mg/kg q3wを投与したときの確定奏効率及び客観的奏効率は5.4 mg/kg q3wを投与したときよりも高くなることを示した。また安全性について、種々の安全性エンドポイント(血液学的毒性やILDなど)に対する曝露-反応関係に特筆すべき癌腫間の違いは無く、T-DXdの重要な特定されたリスクであるILDの累積発現率はHER2陽性胃癌患者の6.4 mg/kg q3wとHER2陽性乳癌患者の5.4 mg/kg q3wの間で同程度であることを示した。以上を通じて、HER2陽性胃癌患者におけるT-DXdの推奨用法用量6.4 mg/kg q3wの妥当性を最終的に裏付けた。

FDAは2023年1月、抗悪性腫瘍薬の用法用量最適化に関するガイダンス案を新たに発出し、抗悪性腫瘍薬の至適用法用量は癌腫間で必ずしも同じになるとは言えないという前提で、新たな適応症の後期試験を行う際には用法用量選択に関する強い根拠が求められるというスタンスを示している(ガイダンス案III章E)¹⁰¹。第2章で展開したT-DXdのHER2陽性胃癌に対する推奨用法用量の正当化の研究は、この課題に正面から取り組んだものであり、本書執筆時点において(2023年12月)、海外の学会でも取り上げられたことを確認している(the Fourteenth American Conference on Pharmacometrics (ACoP14))。本研究成果が

ファーマコメトリクスを用いた抗悪性腫瘍薬の新たな適応症に対する推奨用法用量の正当化のベストプラクティスの一つとなれば幸いである。

最後に、本研究成果は、エサキセレノン（高血圧症の新規申請）及び T-DXd（胃癌の効能追加）の承認申請において、推奨用法用量を正当化する根拠資料としてそれぞれの申請地域の規制当局（FDA、EMA、PMDA など）に提出され、特に大きな疑義を受けることなく承認されたことを付記しておく。

引用文献

1. Sacks LV, Shamsuddin HH, Yasinskaya YI, et al. Scientific and regulatory reasons for delay and denial of FDA approval of initial applications for new drugs, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311(4):378-84.
2. Piet H van der Graaf. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2012;1(9):e8.
3. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1977;5(5):445-79.
4. United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Population pharmacokinetics. 2022.
5. European Medicines Agency. Reporting the results of population pharmacokinetic analyses - Scientific guideline. 2007.
6. 厚生労働省. 母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン. 2019.
7. Overgaard RV, Ingwersen SH, Tornøe CW. Establishing Good Practices for Exposure-Response Analysis of Clinical Endpoints in Drug Development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2015;4(10):565-75.
8. United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications. 2003.
9. 厚生労働省. 医薬品の曝露－反応解析ガイドライン. 2020.
10. Ogasawara K, Breder CD, Lin DH, et al. Exposure- and Dose-response Analyses in Dose Selection and Labeling of FDA-approved Biologics. *Clin Ther*. 2018;40(1):95-102.e2.
11. Lu D, Lu T, Stroh M, et al. A survey of new oncology drug approvals in the USA from 2010 to 2015: a focus on optimal dose and related postmarketing activities. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77(3):459-76.

12. Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):797.
13. Briet M, Schiffrin EL. Vascular actions of aldosterone. *J Vasc Res.* 2013;50(2):89-99.
14. Capelli I, Gasperoni L, Ruggeri M, et al. New mineralocorticoid receptor antagonists: update on their use in chronic kidney disease and heart failure. *J Nephrol.* 2020;33(1):37-48.
15. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Aldosterone and arterial hypertension. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(2):83-93.
16. Douglas JG, Hollifield JW, Liddle GW. Treatment of low-renin essential hypertension. Comparison of spironolactone and a hydrochlorothiazide-triamterene combination. *JAMA.* 1974;227(5):518-21.
17. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens.* 2002;15(8):709-16.
18. Selara tablets 25 mg/ Selara tablets 50 mg/ Selara tablets 100 mg [package insert]. Pfizer Japan Inc., Tokyo, Japan 2021 [in Japanese].
19. Kolkhof P, Nowack C, Eitner F. Nonsteroidal antagonists of the mineralocorticoid receptor. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(5):417-24.
20. Arai K, Homma T, Morikawa Y, et al. Pharmacological profile of CS-3150, a novel, highly potent and selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist. *Eur J Pharmacol.* 2015;761:226-34.
21. Kato M, Furuie H, Shimizu T, et al. Single- and multiple-dose escalation study to assess pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of oral esaxerenone in healthy Japanese subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(8):1821-1829.
22. Kurata A, Furuie H, Ishizuka T, et al. Absolute Bioavailability of Esaxerenone and Food Effects on its Pharmacokinetics After a Single Oral Dose in Healthy Japanese Subjects: An Open-Label

- Crossover Study. *Adv Ther.* 2019;36(7):1618-1627.
23. Yamada M, Mendell J, Takakusa H, et al. Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of [14C]Esaxerenone, a Novel Mineralocorticoid Receptor Blocker in Humans. *Drug Metab Dispos.* 2019;47(3):340-349.
 24. Kirigaya Y, Shiramoto M, Ishizuka T, et al. Effects of itraconazole and rifampicin on the single-dose pharmacokinetics of the nonsteroidal mineralocorticoid receptor blocker esaxerenone in healthy Japanese subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(10):2070-2079.
 25. Kirigaya Y, Shiramoto M, Ishizuka T, et al. Pharmacokinetic interactions of esaxerenone with amlodipine and digoxin in healthy Japanese subjects. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020;21(1):55.
 26. Kurata A, Yoshida T, Inoue M, et al. Pharmacokinetics and Safety of Single-Dose Esaxerenone in Japanese Subjects with Mild to Moderate Hepatic Impairment. *Adv Ther.* 2020;37(1):253-264.
 27. Ito S, Itoh H, Rakugi H, et al. Efficacy and safety of esaxerenone (CS-3150) for the treatment of essential hypertension: a phase 2 randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Hum Hypertens.* 2019;33(7):542-551.
 28. Ito S, Itoh H, Rakugi H, et al. Double-Blind Randomized Phase 3 Study Comparing Esaxerenone (CS-3150) and Eplerenone in Patients With Essential Hypertension (ESAX-HTN Study). *Hypertension.* 2020;75(1):51-58.
 29. Ito S, Itoh H, Rakugi H, et al. Antihypertensive effects and safety of esaxerenone in patients with moderate kidney dysfunction. *Hypertens Res.* 2021;44(5):489-497.
 30. Ito S, Shikata K, Nangaku M, et al. Efficacy and Safety of Esaxerenone (CS-3150) for the Treatment of Type 2 Diabetes with Microalbuminuria: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(8):1161-1172.
 31. Ito S, Kashihara N, Shikata K, et al. Esaxerenone (CS-3150) in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (ESAX-DN): Phase 3 Randomized Controlled Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(12):1715-1727.

32. Itoh H, Ito S, Rakugi H, et al. Efficacy and safety of dosage-escalation of low-dosage esaxerenone added to a RAS inhibitor in hypertensive patients with type 2 diabetes and albuminuria: a single-arm, open-label study. *Hypertens Res.* 2019;42(10):1572-1581.
33. Rakugi H, Yamakawa S, Sugimoto K. Management of hyperkalemia during treatment with mineralocorticoid receptor blockers: findings from esaxerenone. *Hypertens Res.* 2021;44(4):371-385.
34. Minnebro tablets 1.25 mg/ Minnebro tablets 2.5 mg/ Minnebro tablets 5 mg [package insert]. Daiichi Sankyo Company, Limited, Tokyo, Japan 2022 [in Japanese].
35. Overgaard RV, Ingwersen SH, Tornøe CW. Establishing Good Practices for Exposure-Response Analysis of Clinical Endpoints in Drug Development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2015;4(10):565-75.
36. Wang Y. Derivation of various NONMEM estimation methods. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2007;34(5):575-93.
37. Xu XS, Yuan M, Zhu H, et al. Full covariate modelling approach in population pharmacokinetics: understanding the underlying hypothesis tests and implications of multiplicity. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(7):1525-1534.
38. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):982-92.
39. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, et al. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J.* 2011;13(2):143-51.
40. Savic RM, Karlsson MO. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *AAPS J.* 2009;11(3):558-69.
41. Hooker AC, Staats CE, Karlsson MO. Conditional weighted residuals (CWRES): a model diagnostic for the FOCE method. *Pharm Res.* 2007;24(12):2187-97.
42. Yamada M, Takei M, Suzuki E, et al. Pharmacokinetics, distribution, and disposition of

- esaxerenone, a novel, highly potent and selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist, in rats and monkeys. *Xenobiotica*. 2017;47(12):1090-1103.
43. Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008;48:303-32.
 44. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(12):1147-61.
 45. Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*. 2011;12(7):601-10.
 46. Petros WP, Younis IR, Ford JN, et al. Effects of tobacco smoking and nicotine on cancer treatment. *Pharmacotherapy*. 2012;32(10):920-31.
 47. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269 - 1324.
 48. Gillis EE, Sullivan JC. Sex Differences in Hypertension: Recent Advances. *Hypertension*. 2016;68(6):1322-1327.
 49. Faulkner JL, Belin de Chantemèle EJ. Female Sex, a Major Risk Factor for Salt-Sensitive Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(12):99.
 50. Shibata H, Itoh H. Mineralocorticoid receptor-associated hypertension and its organ damage: clinical relevance for resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2012;25(5):514-23.
 51. Gordon RD, Laragh JH, Funder JW. Low renin hypertensive states: perspectives, unsolved problems, future research. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16(3):108-13.
 52. Mahmud A, Mahgoub M, Hall M, et al. Does aldosterone-to-renin ratio predict the antihypertensive effect of the aldosterone antagonist spironolactone? *Am J Hypertens*. 2005;18(12 Pt 1):1631-5.

53. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(Suppl 3):iii2-iii11.
54. Lazich, I. & Bakris, G. L. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2014;34(3):333-9.
55. Schnider TW, Minto CF, Filipovic M. The Drug Titration Paradox: Correlation of More Drug With Less Effect in Clinical Data. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(2):401-408.
56. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, et al. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation*. 2008;118(16):1643-50.
57. Zhu Y, Liu Y, Cai R, et al. The safety and efficacy of low-dose mineralocorticoid receptor antagonists in dialysis patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(8):e24882.
58. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
59. Aoki M, Iwasa S, Boku N. Trastuzumab deruxtecan for the treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: a clinical perspective. *Gastric Cancer*. 2021;24(3):567-576.
60. Sekiguchi M, Oda I, Matsuda T, et al. Epidemiological Trends and Future Perspectives of Gastric Cancer in Eastern Asia. *Digestion*. 2022;103(1):22-28.
61. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*. 2015;18(3):476-484.
62. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-697.
63. Shah MA, Kennedy EB, Alarcon-Rozas AE, et al. Immunotherapy and Targeted Therapy for

- Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023;41:1470-1491.
64. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33:1005-1020.
 65. Kahraman S, Yalcin S. Recent advances in systemic treatments for HER-2 positive advanced gastric cancer. *Onco Targets Ther*. 2021;14:4149-4162.
 66. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5097-5108.
 67. Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, et al. The latest research and development into the antibody-drug conjugate, [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy. *Chem Pharm Bull*. 2019;67(3):173-185.
 68. Doi T, Shitara K, Naito Y, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody–drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol*. 2017;18:1512-1522.
 69. Takahashi S, Karayama M, Takahashi M, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan with Concomitant Ritonavir or Itraconazole in Patients with HER2-Expressing Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2021;27(21):5771-5780.
 70. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610-621.
 71. Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) for injection, for intravenous use. Prescribing information. Daiichi Sankyo, Inc.; 2021.
 72. Shitara K, Iwata H, Takahashi S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):827-836.

73. Cosson VF, Ng VW, Lehle M, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of trastuzumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;73(4):737-747.
74. Quartino AL, Li H, Kirschbrown WP, et al. Population pharmacokinetic and covariate analyses of intravenous trastuzumab (Herceptin®), a HER2-targeted monoclonal antibody, in patients with a variety of solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;83(2):329-340.
75. Kang YK, Rha SY, Tassone P, et al. A phase IIa dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. *Br J Cancer.* 2014;111(4):660-6.
76. Kirschbrown WP, Wang B, Nijem I, et al. Pharmacokinetic and exposure-response analysis of pertuzumab in patients with HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;84(3):539-550.
77. Chen SC, Kagedal M, Gao Y, et al. Population pharmacokinetics of trastuzumab emtansine in previously treated patients with HER2-positive advanced gastric cancer (AGC). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80(6):1147-1159.
78. Osawa M, Hasegawa M, Bello A, et al. Population pharmacokinetics analysis of nivolumab in Asian and non-Asian patients with gastric and gastro-esophageal junction cancers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;83(4):705-715.
79. Han K, Jin J, Maia M, et al. Lower exposure and faster clearance of bevacizumab in gastric cancer and the impact of patient variables: analysis of individual data from AVAGAST phase III trial. *AAPS J.* 2014;16(5):1056-1063.
80. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1372-1384.

81. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):640-653.
82. Patel TH, Cecchini M. Targeted therapies in advanced gastric cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2020;21(9):70.
83. Yang J, Zhao H, Garnett C, et al. The combination of exposure-response and case-control analyses in regulatory decision making. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(2):160-6.
84. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2419-2430.
85. Shimomura A, Takano T, Takahashi S, et al. Effect of Trastuzumab Deruxtecan on QT/QTc Interval and Pharmacokinetics in HER2-Positive or HER2-Low Metastatic/Unresectable Breast Cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;113(1):160-169.
86. Zhang L, Beal SL, Sheiner LB. Simultaneous vs. sequential analysis for population PK/PD data I: best-case performance. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2003;30(6):387-404.
87. Yin O, Xiong Y, Endo S, et al. Population pharmacokinetics of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive breast cancer and other solid tumors. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(5):1314-1325.
88. Yin O, Iwata H, Lin CC, et al. Exposure-response relationships in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and other solid tumors treated with trastuzumab deruxtecan. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(4):986-996.
89. Lauren P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.
90. Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal

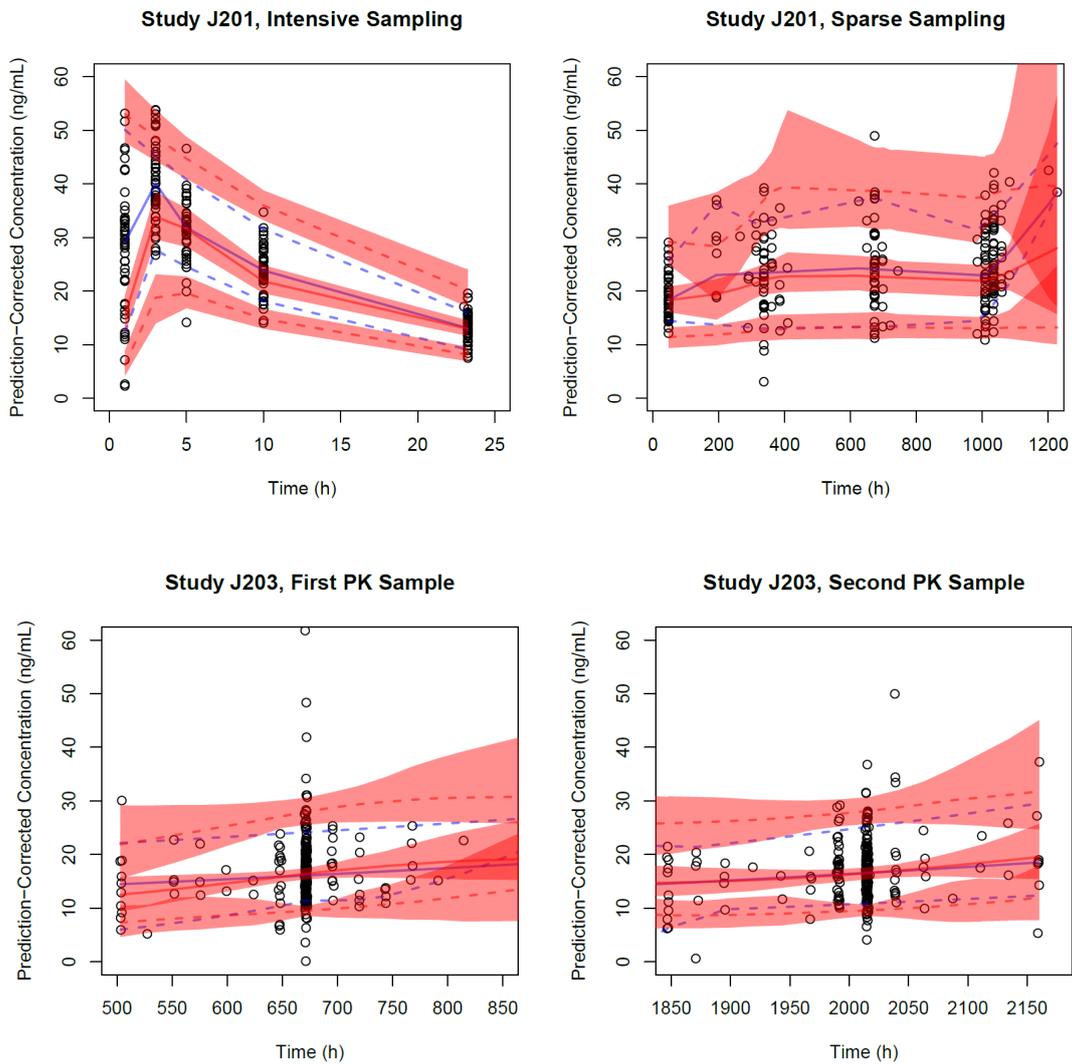
- antibodies. *Drug Discov Today*. 2006;11(1-2):81-8.
91. Wang Y, Booth B, Rahman A, et al. Toward greater insights on pharmacokinetics and exposure-response relationships for therapeutic biologics in oncology drug development. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(5):582-584.
 92. Roviello G, Catalano M, Iannone LF, et al. Current status and future perspectives in HER2 positive advanced gastric cancer. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(6):981-996.
 93. Tsé C, Gauchez AS, Jacot W, et al. HER2 shedding and serum HER2 extracellular domain: biology and clinical utility in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(2):133-142.
 94. Dai SQ, An X, Wang F, et al. Serum HER 2 extracellular domain level is correlated with tissue HER 2 status in metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *PLoS One*. 2013;8(5):e63458.
 95. Kumagai K, Aida T, Tsuchiya Y, et al. Interstitial pneumonitis related to trastuzumab deruxtecan, a human epidermal growth factor receptor 2-targeting Ab-drug conjugate, in monkeys. *Cancer Sci*. 2020;111(12):4636-4645.
 96. 厚生労働省. 2022 年度 医薬品・医療機器等安全性情報 No.394. 医薬品による薬剤性間質性肺疾患に関するゲノム研究について
 97. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(12):1348-57.
 98. Koo LC, Clark JA, Quesenberry CP, et al. National differences in reporting 'pneumonia' and 'pneumonia interstitial': an analysis of the WHO International Drug Monitoring Database on 15 drugs in nine countries for seven pulmonary conditions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(11):775-787.
 99. Imatoh T, Ushiki A, Ota M, et al. Association of HLA-DRB1*04:05 allele with drug-induced interstitial lung disease in Japanese population. *Pharmacogenomics J*. 2020;20(6):823-830.

100. Bajaj G, Suryawanshi S, Roy A, et al. Evaluation of covariate effects on pharmacokinetics of monoclonal antibodies in oncology. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(9):2045-2058.
101. United States Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry. Optimizing the Dosage of Human Prescription Drugs and Biological Products for the Treatment of Oncologic Diseases. 2023.

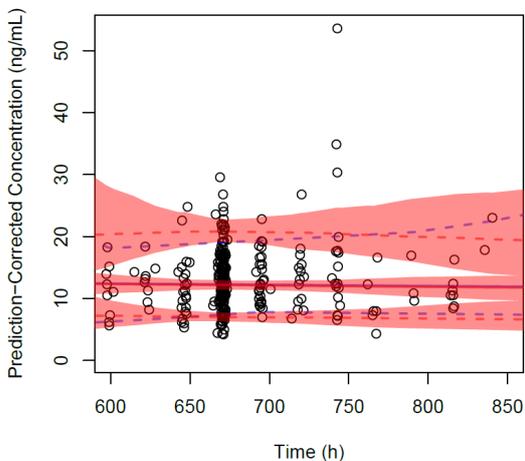
Appendix

Appendix 1. Prediction-corrected visual predictive checks (pcVPC) stratified by study for the final pharmacokinetic model.

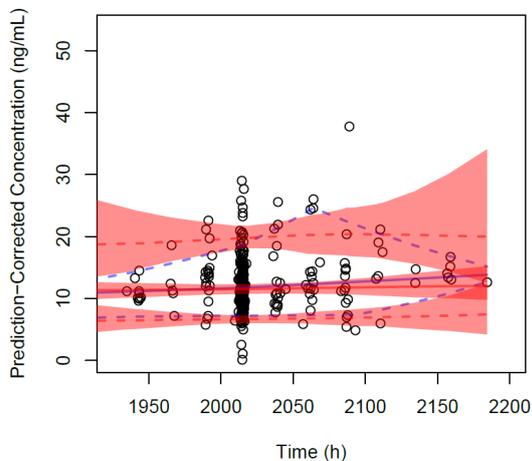
The solid and dashed blue lines represent the observed median and 10th–90th percentile range, respectively. The solid and dashed red lines represent the simulated median and 10th–90th percentile range, respectively. The red shaded areas represent the 2.5th–97.5th percentile range for the simulated median and 10th–90th percentile range.



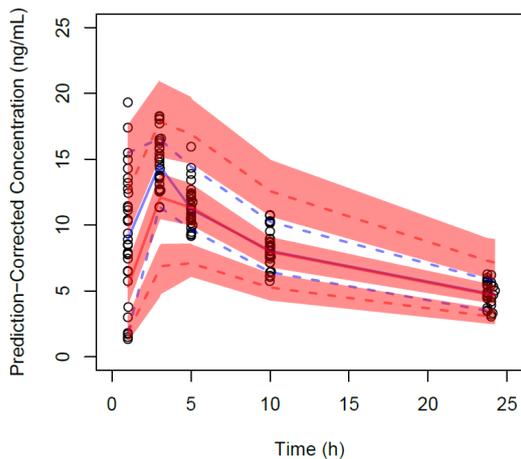
Study J204, First PK Sample



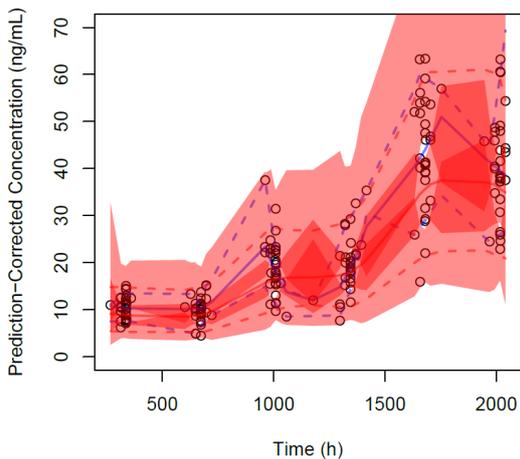
Study J204, Second PK Sample



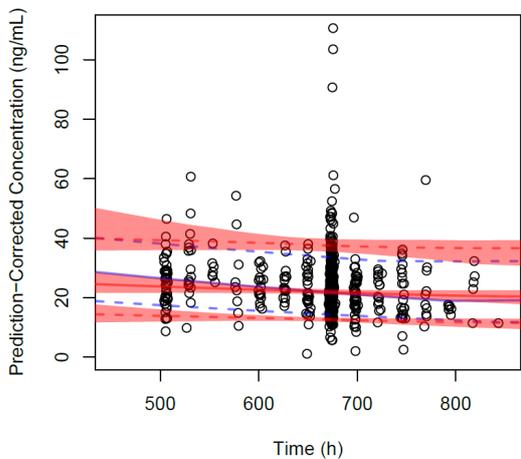
Study J206, Intensive Sampling



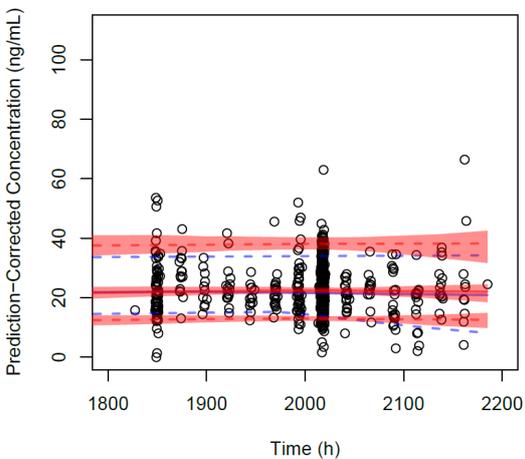
Study J206, Sparse Sampling



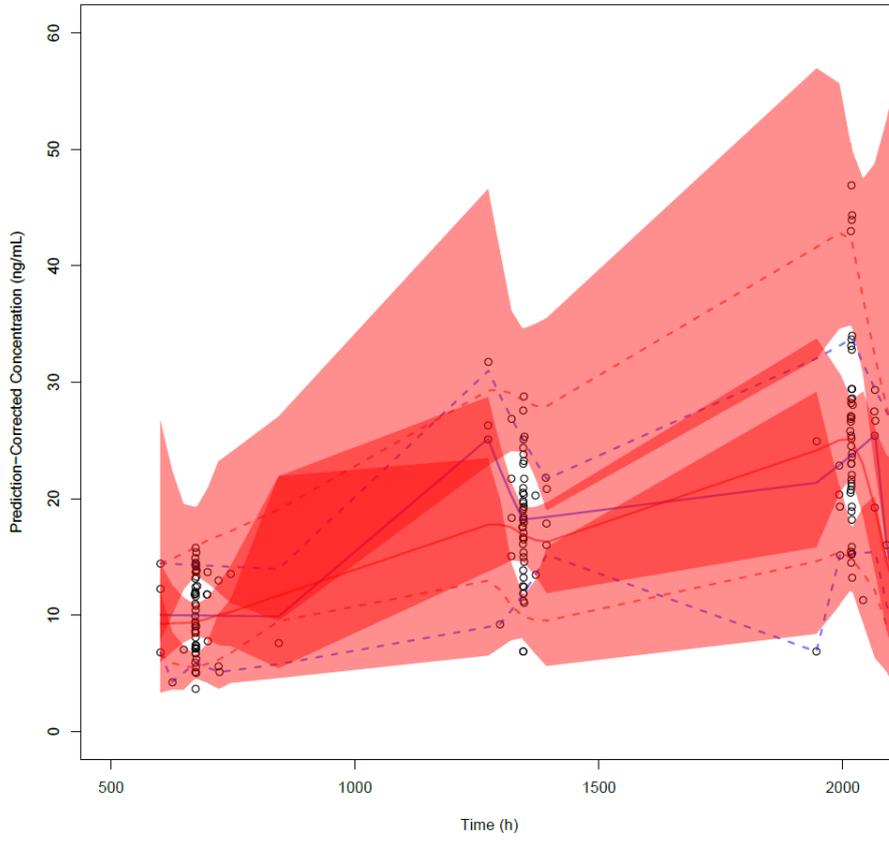
Study J301, First PK Sample



Study J301, Second PK Sample



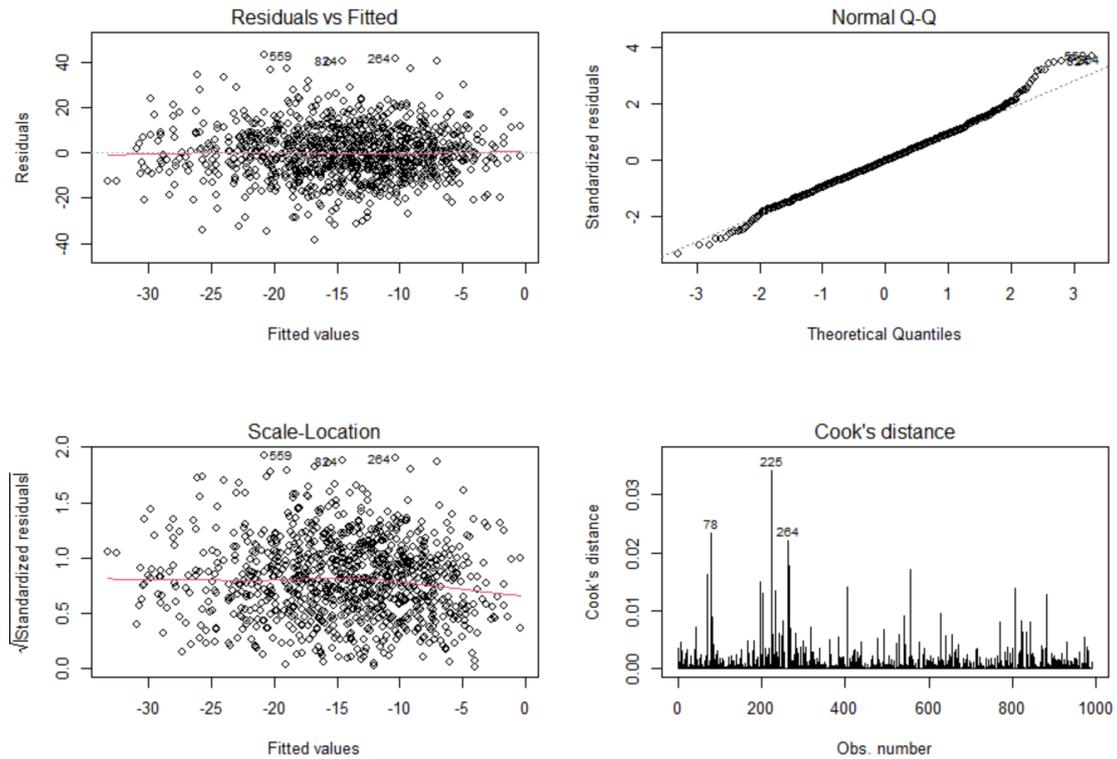
Study J305



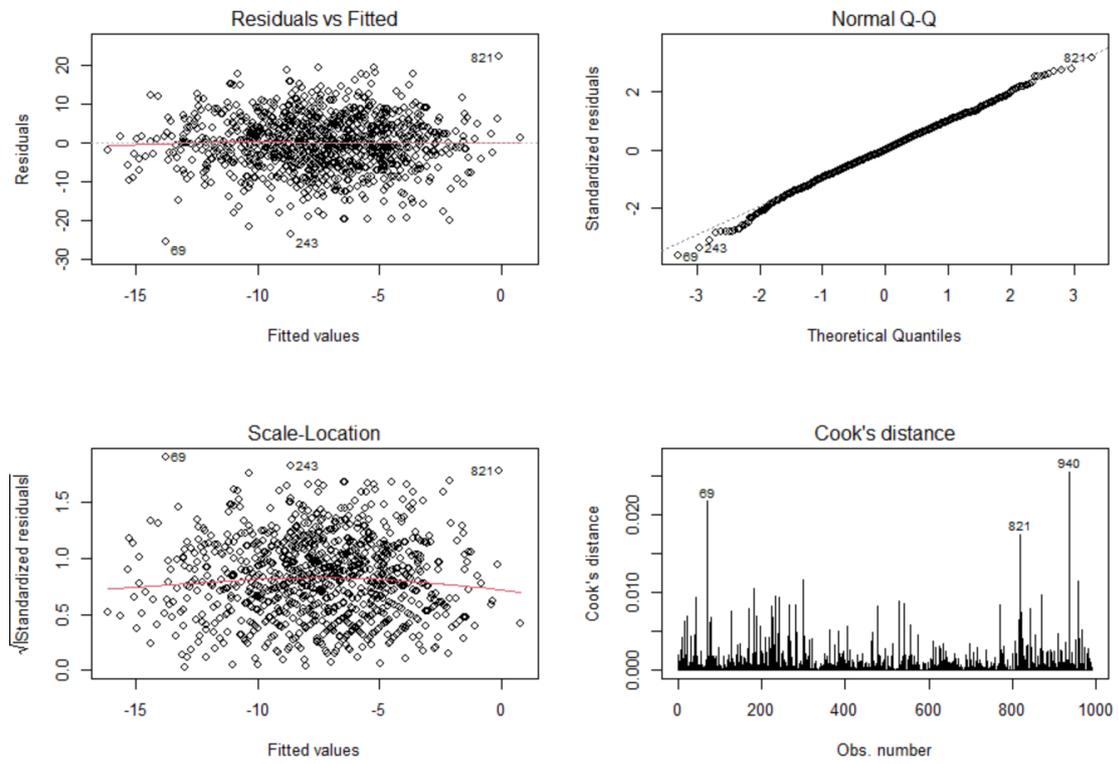
Appendix 2. Goodness-of-fit plots (based on standardized residuals and Cook's distance) for the final exposure-efficacy models for change from baseline in (a) SBP and (b) DBP.

The red line represents non-parametric smoothing functions, and the numbers in the plots indicate subject ID numbers.

(a) SBP



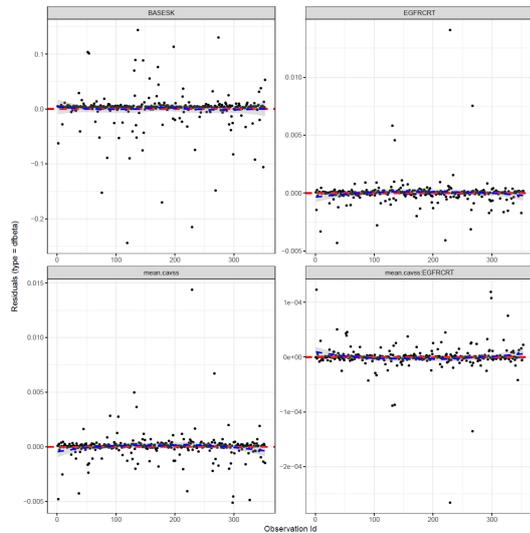
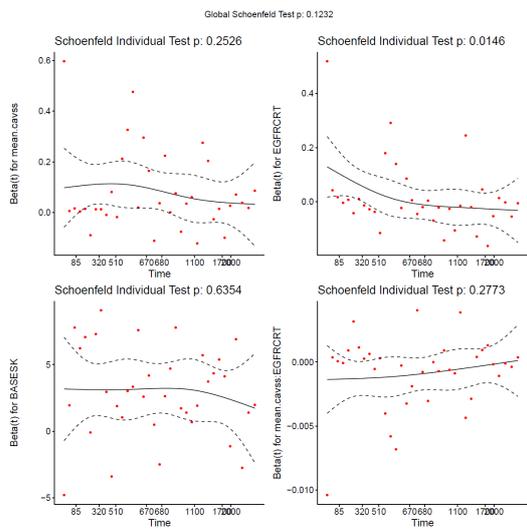
(b) DBP



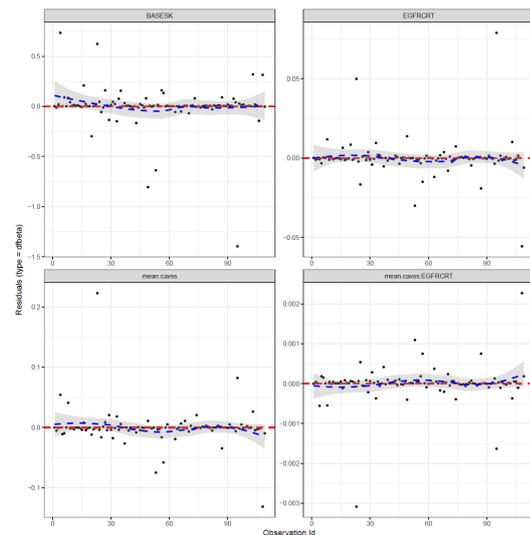
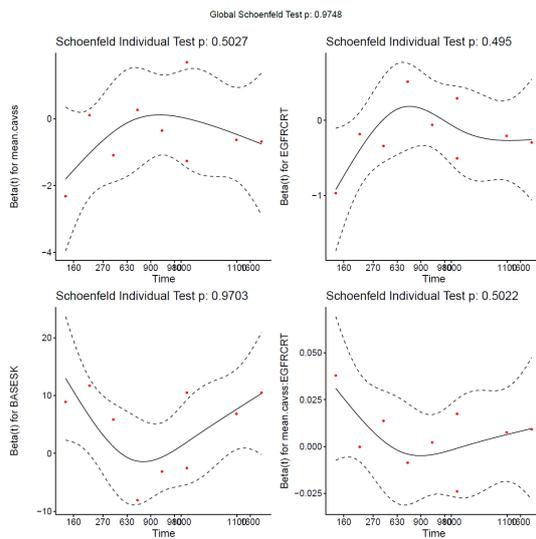
Appendix 3. Goodness-of-fit plots (based on the Schoenfeld residuals and the DFbeta residuals) for the final exposure-safety Cox proportional hazard models for increased serum potassium event, defined as (i) ≥ 5.5 mEq/L and (ii) ≥ 5.1 mEq/L, for the fixed dosing regimen and the up-titration regimen.

(i) ≥ 5.5 mEq/L

Fixed dosing regimen model

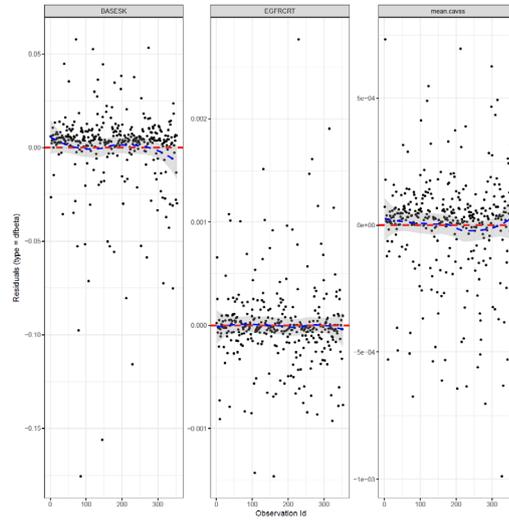
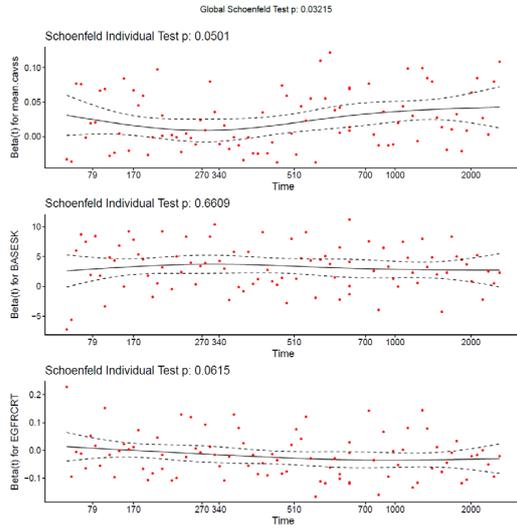


Up-titration regimen model

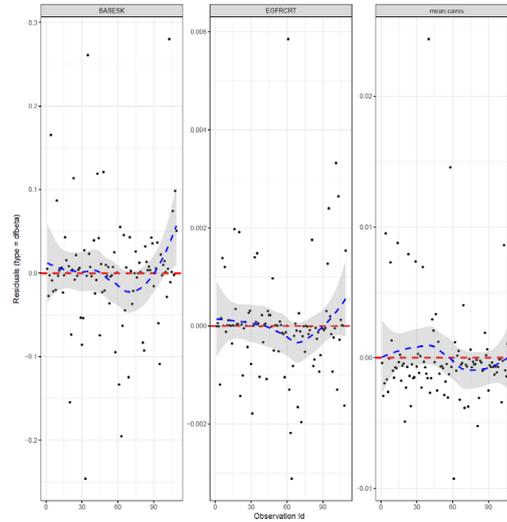
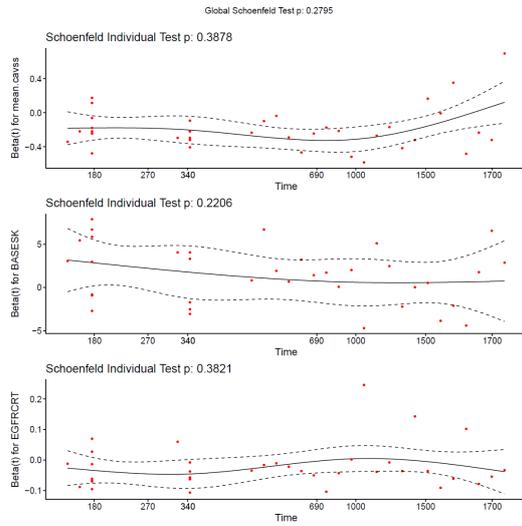


(ii) ≥ 5.1 mEq/L

Fixed dosing regimen model



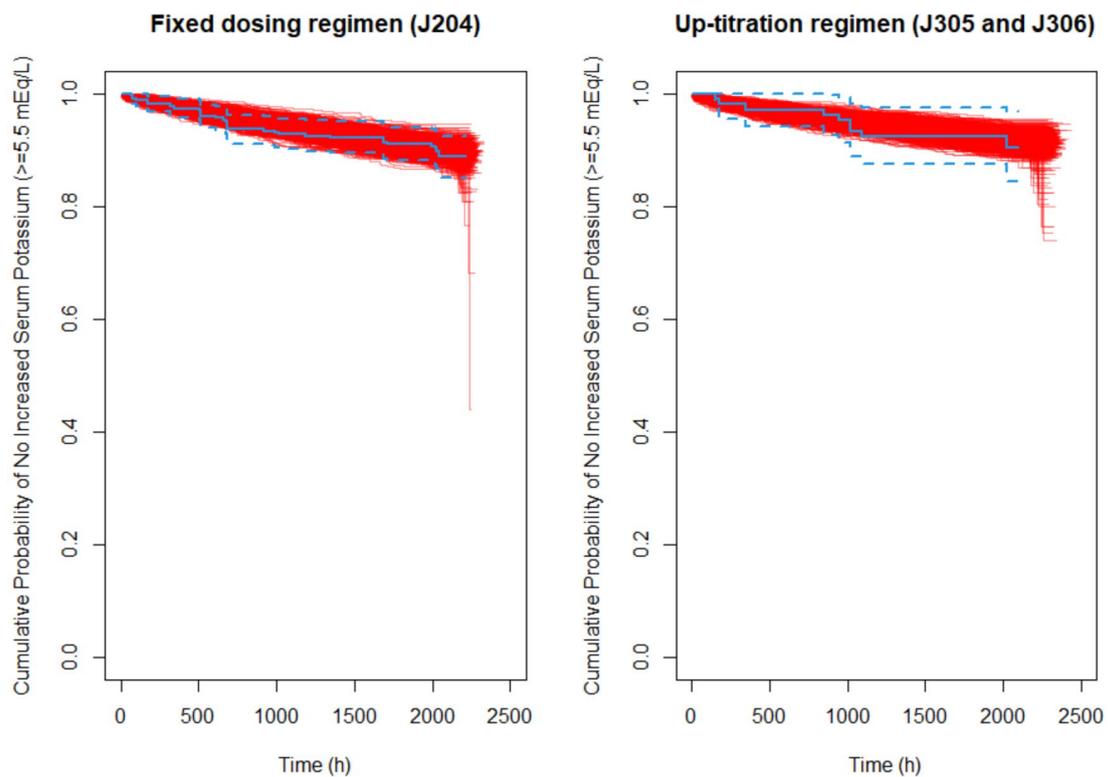
Up-titration regimen model



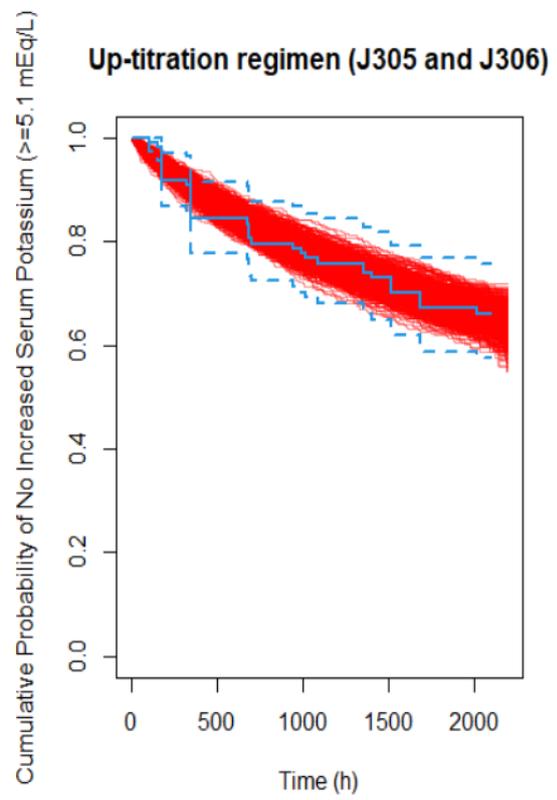
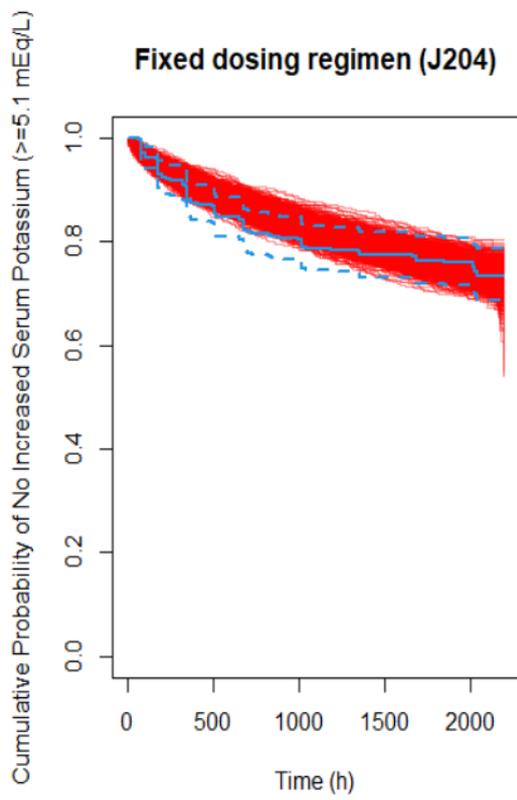
Appendix 4. Simulation-based model evaluation for the final exposure-safety Cox proportional hazard models for increased serum potassium event, defined as (i) ≥ 5.5 mEq/L and (ii) ≥ 5.1 mEq/L, for the fixed dosing regimen and the up-titration regimen.

For each panel, the red shaded area represents the simulated Kaplan-Meier curves (1000 simulations), and the blue solid and dashed lines represent the observed Kaplan-Meier curve with a 95% confidence interval.

(i) ≥ 5.5 mEq/L



(ii) ≥ 5.1 mEq/L



Appendix 5. Baseline covariates in the exposure-efficacy dataset according to T-DXd steady-state C_{\min} quartiles

Covariate	Quartile 1 <i>N</i> = 40	Quartile 2 <i>N</i> = 40	Quartile 3 <i>N</i> = 40	Quartile 4 <i>N</i> = 40
Age, years	65 [35, 82]	66 [34, 79]	67 [37, 81]	66 [41, 81]
Albumin level, g/L	33 [25, 40]	37 [27, 48]	35 [23, 45]	38 [31, 44]
HER2 ECD, ng/mL	16 [4, 327]	16 [9, 145]	16 [9, 201]	15 [9, 140]
Tumor size, mm	72 [16, 204]	43 [12, 162]	48 [15, 177]	46 [15, 155]
Body weight, kg	51 [34, 82]	59 [34, 110]	57 [37, 87]	58 [35, 83]
Sex, <i>n</i> (%)				
Male	27 (68)	32 (80)	30 (75)	29 (72)
Female	13 (32)	8 (20)	10 (25)	11 (28)
Country, <i>n</i> (%)				
Japan	30 (75)	32 (80)	34 (85)	35 (88)
Non-Japan, Asia	9 (22)	5 (12)	5 (12)	5 (12)
Non-Japan, other	1 (2)	3 (8)	1 (2)	0 (0)
ECOG PS, <i>n</i> (%)				
0	18 (45)	22 (55)	23 (57)	26 (65)
≥1	22 (55)	18 (45)	17 (42)	14 (35)
HER2 IHC status, <i>n</i> (%)				
2+	9 (22)	9 (22)	8 (20)	10 (25)
3+	31 (78)	31 (78)	32 (80)	30 (75)
Primary tumor location, <i>n</i> (%)				
Gastric	35 (88)	32 (80)	37 (92)	33 (82)
Gastroesophageal junction	5 (12)	8 (20)	3 (8)	7 (18)
Histological subtype, <i>n</i> (%)				
Intestinal	16 (40)	23 (57)	22 (55)	25 (62)
Diffuse	7 (18)	8 (20)	6 (15)	6 (15)
Unknown	17 (42)	9 (22)	12 (30)	9 (22)
Total gastrectomy, <i>n</i> (%)				
No	23 (57)	26 (65)	22 (55)	27 (68)
Yes	4 (10)	6 (15)	6 (15)	5 (12)
Unknown	13 (32)	8 (20)	12 (30)	8 (20)
Liver metastasis at baseline, <i>n</i> (%)	25 (62)	20 (50)	23 (57)	21 (52)
Metastatic sites at baseline, <i>n</i> (%)				
<2	3 (8)	7 (18)	5 (12)	6 (15)
≥2	37 (92)	33 (82)	35 (88)	34 (85)

Prior lines of systemic chemotherapy, <i>n</i> (%)				
≥4	10 (25)	6 (15)	7 (18)	6 (15)
3	7 (18)	12 (30)	13 (32)	10 (25)
≤2	23 (57)	22 (55)	20 (50)	24 (60)
Prior checkpoint inhibitor, <i>n</i> (%)	11 (28)	12 (30)	12 (30)	10 (25)
Prior irinotecan or other topoisomerase I inhibitors, <i>n</i> (%)	13 (32)	3 (8)	7 (18)	8 (20)
Prior trastuzumab or trastuzumab-similar treatment, <i>n</i> (%)	18 (45)	15 (38)	16 (40)	14 (35)

C_{min}, minimum concentration; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HER2 ECD, human epidermal growth factor receptor 2 extracellular domain; IHC, immunohistochemistry; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

Data are median [range] unless stated otherwise.

Appendix 6. Baseline covariates in the exposure-safety dataset according to T-DXd steady-state AUC and C_{max} quartiles.

Covariate	T-DXd AUC _{ss} Quartile				T-DXd C _{max,ss} Quartile			
	Quartile 1 N = 203	Quartile 2 N = 203	Quartile 3 N = 200	Quartile 4 N = 202	Quartile 1 N = 207	Quartile 2 N = 197	Quartile 3 N = 204	Quartile 4 N = 200
Age, years	58 [28, 82]	62 [23, 81]	61 [31, 88]	55 [29, 96]	61 [28, 82]	62 [28, 88]	60 [29, 81]	55 [23, 96]
Body weight, kg	52 [27, 82]	56 [36, 110]	60 [37, 119]	63 [40, 125]	52 [27, 79]	56 [38, 101]	60 [35, 110]	65 [38, 125]
AST level, U/L	31 [10, 189]	30 [12, 170]	28 [10, 156]	29 [13, 154]	32 [10, 156]	32 [12, 170]	28 [10, 189]	26.5 [11, 154]
Total bilirubin value, mmol/L	8.0 [2.6, 56]	8.6 [2.6, 33.5]	8.6 [3, 32.5]	8.3 [3, 30]	8.6 [3, 34.2]	8 [2.6, 33.5]	8.6 [3, 56]	8 [3, 30]
Hemoglobin level, g/L	108 [78, 152]	113 [77, 163]	119 [80, 151]	122 [53, 157]	108 [79, 151]	115 [77, 163]	118 [80, 150]	122 [53, 157]
Neutrophil count, 10 ⁹ /L	4.2 [1.4, 73.7]	3.5 [0.7, 19.1]	3.3 [1.3, 20.0]	3.6 [1.0, 15.9]	3.7 [0.7, 73.7]	3.6 [1.2, 27.8]	3.5 [1.0, 17.8]	3.8 [1.0, 20.0]
Platelet count, 10 ⁹ /L	233 [87, 751]	211 [79, 656]	212 [85, 501]	210 [73, 572]	212 [87, 548]	205 [79, 751]	230 [97, 501]	228 [73, 572]
Albumin level, g/L	37 [22, 48]	38 [23, 47]	40 [25, 50]	40 [26, 50]	37 [23, 48]	39 [22, 48]	39 [23, 50]	40 [26, 50]
Sex, n (%)								
Female	145 (71)	132 (65)	152 (76)	171 (85)	141 (68)	133 (68)	157 (77)	169 (84)
Male	58 (29)	71 (35)	48 (24)	31 (15)	66 (32)	64 (32)	47 (23)	31 (16)

Country, n (%)								
Japan	103 (51)	120 (59)	116 (58)	107 (53)	121 (58)	103 (52)	122 (60)	100 (50)
Non-Japan, Asia	30 (15)	29 (14)	23 (12)	14 (7)	29 (14)	33 (17)	23 (11)	11 (6)
Non-Japan, other	70 (34)	54 (27)	61 (30)	81 (40)	57 (28)	61 (31)	59 (29)	89 (44)
Race, n (%)								
Asian	142 (70)	152 (75)	142 (71)	127 (63)	158 (76)	138 (70)	149 (73)	118 (59)
White	52 (26)	45 (22)	53 (26)	62 (31)	44 (21)	54 (27)	47 (23)	67 (34)
Black or African American	2 (1)	2 (1)	2 (1)	7 (3)	1 (0)	2 (1)	1 (0)	9 (4)
Other/unknown	7 (3)	4 (2)	3 (2)	6 (3)	4 (2)	3 (2)	7 (3)	6 (3)
Race-country, n (%)								
Asian-Japan	101 (50)	120 (59)	116 (58)	107 (53)	120 (58)	103 (52)	121 (59)	100 (50)
Asian-non-Japan	41 (20)	32 (16)	26 (13)	20 (10)	38 (18)	35 (18)	28 (14)	18 (9)
Non-Asian	61 (30)	51 (25)	58 (29)	75 (37)	49 (24)	59 (30)	55 (27)	82 (41)
Tumor type, n (%)								
Breast	115 (57)	113 (56)	131 (66)	153 (76)	118 (57)	115 (58)	129 (63)	150 (75)
Gastric/GEJ	70 (34)	74 (36)	49 (24)	24 (12)	78 (38)	65 (33)	47 (23)	27 (14)
Other	18 (9)	16 (8)	20 (10)	25 (12)	11 (5)	17 (9)	28 (14)	23 (12)
Total gastrectomy, n (%)								
Yes	14 (7)	13 (6)	3 (2)	2 (1)	15 (7)	14 (7)	1 (0)	2 (1)
No	171 (84)	173 (85)	188 (94)	196 (97)	165 (80)	173 (88)	195 (96)	195 (98)
Unknown/NA	18 (9)	17 (8)	9 (4)	4 (2)	27 (13)	10 (5)	8 (4)	3 (2)
Primary tumor location, n (%)								
Gastric								
GEJ	62 (31)	61 (30)	43 (22)	19 (9)	73 (35)	54 (27)	37 (18)	21 (10)
Unknown/other	8 (4)	12 (6)	6 (3)	5 (2)	5 (2)	10 (5)	10 (5)	6 (3)
	133 (66)	130 (64)	151 (76)	178 (88)	129 (62)	133 (68)	157 (77)	173 (86)
Lung metastases, n (%)	85 (42)	98 (48)	76 (38)	71 (35)	89 (43)	89 (45)	74 (36)	78 (39)

Liver metastasis, n (%)	89 (44)	78 (38)	73 (36)	66 (33)	85 (41)	77 (39)	82 (40)	62 (31)
ECOG PS, n (%)								
0	101 (50)	108 (53)	115 (57)	134 (66)	114 (55)	109 (55)	110 (54)	125 (62)
≥1	102 (50)	95 (47)	85 (42)	68 (34)	93 (45)	88 (45)	94 (46)	75 (38)
HER2 status, ^a n (%)								
Positive	143 (70)	144 (71)	137 (68)	143 (71)	164 (79)	141 (72)	129 (63)	133 (66)
Low	30 (15)	34 (17)	38 (19)	34 (17)	24 (12)	29 (15)	40 (20)	43 (22)
Unknown/other	30 (15)	25 (12)	25 (12)	25 (12)	19 (9)	27 (14)	35 (17)	24 (12)
Prior nonhormonal cancer therapies, n (%)								
≥5	87 (43)	74 (36)	81 (40)	98 (49)	86 (42)	77 (39)	83 (41)	94 (47)
<5	116 (57)	129 (64)	119 (60)	104 (51)	121 (58)	120 (61)	121 (59)	106 (53)
Prior checkpoint inhibitor, n (%)	21 (10)	22 (11)	19 (10)	13 (6)	17 (8)	19 (10)	21 (10)	18 (9)
Renal impairment status, ^b n (%)								
Normal	89 (44)	87 (43)	88 (44)	70 (35)	93 (45)	92 (47)	76 (37)	73 (36)
Mild	39 (19)	42 (21)	26 (13)	25 (12)	49 (24)	36 (18)	30 (15)	17 (8)
Moderate	0	1 (0)	0	0	0	1 (1)	0	0
Severe	75 (37)	73 (36)	86 (43)	107 (53)	65 (31)	68 (35)	98 (48)	110 (55)

AST, aspartate aminotransferase; AUC_{ss}, area under the concentration-time curve at steady-state; C_{max,ss}, maximum concentration at steady-state; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GEJ, gastroesophageal junction; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HER2 ECD, human epidermal growth factor receptor 2 extracellular domain; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; NA, not applicable.

Data are median [range] unless stated otherwise.

^aPositive = HER2 IHC 3+ or HER2 IHC 2+/ISH+; low = HER2 IHC 1+ or HER2 IHC 2+/ISH-.

^bNormal function, mild impairment, moderate impairment, and severe impairment were defined as creatinine clearance levels (using the Cockcroft–Gault equation) of >90 mL/min, >60 to ≤90 mL/min, >30 to ≤60 mL/min, and ≤30 mL/min, respectively.

公表論文

本研究の第 1 章の内容は以下の学術雑誌に掲載されたものである。

Yoshihara K, Fukae M, Kastrissios H, Wada R, Shimizu T, Ishizuka H. Population pharmacokinetics of esaxerenone, a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor blocker, in patients with essential hypertension, patients with diabetic nephropathy, and healthy volunteers. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2023;52:100516.

<https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2023.100516>

Yoshihara K, Fukae M, Kastrissios H, Wada R, Shimizu T. Exposure-response analysis of the efficacy and safety of esaxerenone, a novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor blocker, in hypertensive patients with or without diabetic kidney disease. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2024;55:100535.

<https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2023.100535>

本研究の第 2 章の内容は以下の学術雑誌に掲載されたものである。

Yoshihara K, Kobayashi Y, Endo S, Fukae M, Hennig S, Kastrissios H, Kamiyama E, Garimella T, Abutarif M. Trastuzumab Deruxtecan Dosing in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Gastric Cancer: Population Pharmacokinetic Modeling and Exposure-Response Analysis. *J Clin Pharmacol.* 2023;63(11):1232-1243.

<https://doi.org/10.1002/jcph.2295>

謝辞

本学位論文作成の機会を与えて下さり、また研究全般にわたり格別のご指導、ご高配を賜りました、主査の九州大学病院薬剤部臨床薬学講座 家入一郎教授に心より御礼申し上げます。

本学位論文の作成にあたりご指導、ご助言を頂きました、副査の九州大学大学院薬学研究院薬剤学分野/グローバルヘルスケア分野 小柳悟教授、九州大学病院薬剤部臨床薬物治療学 廣田豪准教授、並びに九州大学大学院薬学研究院臨床育薬学分野・臨床薬学教育センター 小林大介先生に厚く御礼申し上げます。

本研究の共同研究者としてご助言、ご支援を頂きました第一三共株式会社の石塚一志氏、清水貴子氏（現・株式会社オーファンパシフィック）、深江真登氏、小林好真氏、神山恵美氏、遠藤聖子氏、Daiichi Sankyo, Inc.の Malaz Abutarif 氏、Tushar Garimella 氏、Certara Inc.の Russ Wada 氏（現・QuanTx Consulting Inc.）、Helen Kastrissios 氏（現・QuanTx Consulting Inc.）、Stefanie Hennig 氏に厚く御礼申し上げます。

主論文の執筆に際し貴重なご助言を頂きました、第一三共株式会社の吉村元信氏、井川佳之氏に厚く御礼申し上げます。

最後に、本学位論文の作成に際し、忍耐強く協力してくれた妻と子供たちに感謝します。