

アドセトリス®

適正使用のためのQ&A

この「適正使用のためのQ & A」は、電子添文の理解を深めていただくために、本剤の適正使用における留意点について、電子添文に記載していない情報も含めQ & A形式で掲載しています。
本剤の使用にあたっては、電子添文を確認し、本資材を熟読の上、十分な注意を払ってください。



抗悪性腫瘍剤／微小管阻害薬結合抗CD30モノクローナル抗体

薬価基準収載

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品^{注)}

アドセトリス®

 点滴静注用50mg

プレントキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)注

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤を投与する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 外国で実施された臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されていることから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断すること。[9.3、16.6.2 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 プレオマイシン塩酸塩を投与中の患者[10.1 参照]

アドセトリス適正使用のためのQ&A

目次

全効能・効果共通事項

- Q 1 小児における用法及び用量について、注意すべきことはありますか? 1
- Q 2 薬剤の調製において、希釈後の最終濃度を 0.4 ~ 1.2mg/mL と規定しているのは、
どのような理由ですか? 1
- Q 3 避妊について、患者にどのように指導する必要がありますか? 2
- Q 4 Infusion reaction に対するプレメディケーション実施に関する情報はありますか? 2
- Q 5 進行性多巣性白質脳症 (PML)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、肺障害
の対処等でどのようなことに注意すべきですか? 2
- Q 6 肝機能障害のある患者及び重度の腎機能障害患者では、MMAE の血中濃度はどの程度
上昇するのでしょうか? また、これらの患者においてどのようなことに注意すべきですか? ... 3
- Q 7 本剤の薬物動態は、他剤の併用で影響を受けますか? 4
- Q 8 本剤で特に注意すべき副作用はどのようなものですか? 5

再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫 (HL) 及び末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL)

- Q 9 休薬、減量、中止はどのように行いますか? 6
- Q10 ホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫における臨床試験では最大 16 サイクル
(1 サイクル / 3 週) までの投与となっておりますが、17 サイクル以上の投与経験は
ありますか? 6
- Q11 肺障害の発現状況等はどのようになっていますか? 7
- Q12 本剤投与後に自家又は同種造血幹細胞移植を受けた患者はいますか?
その場合の安全性情報はありますか? 8
- Q13 小児と成人で MMAE の血中濃度は同程度ですか? 8
- Q14 主な臨床試験成績はどのような結果ですか? 9
- Q15 再発又は難治性の CD30 陽性ホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫患者を対象
とした国内市販後の全例調査における重点調査項目 (安全性) の発現状況はどのような
結果ですか? 32

未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫 (HL)

- Q16 休薬、減量、中止はどのように行いますか? 34
- Q17 発熱性好中球減少症の発現頻度が高くなっていますが、臨床試験ではどのように対処
していましたか? 36
- Q18 肺障害の発現状況等はどのようになっていますか? 39
- Q19 小児と成人で MMAE の血中濃度は同程度ですか? 39
- Q20 主な臨床試験成績はどのような結果ですか? 40

未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL)

- Q21 休薬、減量、中止はどのように行いますか? 49
- Q22 発熱性好中球減少症の発現頻度等はどのようになっていますか? 50
- Q23 肺障害の発現状況等はどのようになっていますか? 51
- Q24 主な臨床試験成績はどのような結果ですか? 52

再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL)

- Q25 休薬、減量、中止はどのように行いますか? 60
- Q26 皮膚 T 細胞リンパ腫における臨床試験では最大 16 サイクル (1 サイクル / 3 週) までの
投与となっておりますが、17 サイクル以上の投与経験はありますか? 60
- Q27 肺障害の発現状況等はどのようになっていますか? 61
- Q28 主な臨床試験成績はどのような結果ですか? 62

全効能・効果共通事項

Q 1 小児における用法及び用量について、注意すべきことはありますか？

A 未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫の小児患者に対する用量は、「体表面積換算」であることにご留意ください。特に、以下の効能又は効果については誤投与防止のため用量計算にご注意ください。

| 効能又は効果 | 未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫 | | 再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫 |
|---------|--|--|---|
| 成人 / 小児 | 成人 | 小児 | 小児 |
| 用量計算 | 体重換算 | 体表面積換算 | 体重換算 |
| 用法及び用量 | ドキシソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として以下の用量を 2 週間に 1 回、最大 12 回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。 ・成人には、1 回 1.2mg/kg（体重） | ドキシソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として以下の用量を 2 週間に 1 回、最大 12 回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。 ・小児には、1 回 48mg/m ² （体表面積） | 通常、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として 3 週間に 1 回 1.8mg/kg（体重）を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。 |

Q 2 薬剤の調製において、希釈後の最終濃度を 0.4 ~ 1.2mg/mL と規定しているのは、どのような理由ですか？

A 品質の安定性と国内・外国の臨床試験での使用経験を踏まえて規定しています。
注射用水で溶解した本剤を「0.9%塩化ナトリウム注射液」で希釈した結果、本剤 0.2~1.8mg/mL の濃度において製剤の品質に変化は認められず 24 時間まで安定でした。
また、注射用水で溶解した本剤を「5%ブドウ糖液」で希釈した結果では、本剤 0.4~1.8mg/mL の濃度において製剤の品質に変化は認められず 24 時間まで安定でした。
しかし、再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした国内臨床試験 (TB-BC010088 試験) では 0.4 ~ 1.2mg/mL を最終濃度と規定して実施し、1.2mg/mL を超える濃度での使用経験がないことから、本剤の希釈後の最終濃度は 0.4 ~ 1.2 mg/mL と規定しました。

Q3 避妊について、患者にどのように指導する必要がありますか？

A 妊娠する可能性のある女性患者

動物試験（ラット）で生殖毒性が示唆されている¹⁾ので、目安として本剤投与中及び本剤終了後6ヵ月間²⁾は適切な方法で避妊をするよう指導をお願いします。

パートナーが妊娠する可能性のある男性患者

動物試験（ラット）で精巣毒性が報告されている³⁾ので、目安として本剤投与中及び本剤終了後6ヵ月間⁴⁾は適切な方法で避妊をするよう指導をお願いします。

1) プレンツキシマブ ベドチンの生殖発生毒性試験(2014年1月17日承認, CTD 2.6.6.6)

2) Company Core Data Sheet [CCDS: 企業中核データシート] (社内資料)

3) プレンツキシマブ ベドチンの反復投与毒性試験(2014年1月17日承認, CTD 2.6.6.3)

4) 欧州のプレツキシマブ ベドチンの添付文書

Q4 Infusion reaction に対するプレメディケーション実施に関する情報はありますか？

A 再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者及び未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした国内特定使用成績調査(全例調査: n=284)では、プレメディケーション(副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、アセトアミノフェンなど)は各医師の判断にて行われ、サイクル1～16を通じ50～60%の症例で実施されました。プレメディケーション実施有無別のInfusion reactionの副作用発現頻度は、実施ありの患者群で1.18%(13/1099回投与)、実施なしの患者群で0.76%(6/788回投与)でした。

Q5 進行性多巣性白質脳症(PML)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、肺障害の対処等でどのようなことに注意すべきですか？

A 進行性多巣性白質脳症(PML)

- 意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止してください。
- 神経内科医等と連携し、適切な処置を行ってください。

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)

- 下記の異常が認められた場合は本剤の投与を中止してください。

投与後の発熱(38℃以上)、眼の充血、眼脂(眼分泌物)、まぶたの腫れ、目が開けづらい、口唇や陰部のびらん、咽頭痛、紅斑

- 皮膚科医、眼科医等と連携し、適切な処置を行ってください。

肺障害

- 息切れ、呼吸困難、乾性咳嗽、発熱等があらわれた場合には、主治医に速やかに連絡するよう患者に説明してください。
- 呼吸器内科医等と連携し、適切な処置を行ってください。

Q 6 肝機能障害のある患者及び重度の腎機能障害患者では、MMAE の血中濃度はどの程度上昇するのでしょうか？ また、これらの患者においてどのようなことに注意すべきですか？

A 軽度から重度の腎機能障害又は肝機能障害を有する造血器腫瘍患者に本剤 1.2mg/kg を投与した外国臨床試験(SGN35-008B)の結果を示します。

腎機能障害患者 (10 例) については、軽度及び中等度では MMAE の AUC 及び C_{max} の幾何平均比は 0.78 ~ 1.09 で、腎機能正常患者と顕著な差はみられませんでした。しかし、重度(3 例)では AUC 及び C_{max} の幾何平均比は 1.90 及び 2.07 で、腎機能正常患者より約 1.9 及び 2.1 倍高値でした。

MMAE の薬物動態パラメータ(腎機能障害患者)

| パラメータ | 腎機能障害 | | | 総計 [n=10] |
|--------------------|----------|-----------|----------|--------------|
| | 軽度 (n=4) | 中等度 (n=3) | 重度 (n=3) | |
| AUC _{0-∞} | 0.85 | 1.09 | 1.90 | 1.16 |
| C _{max} | 0.78 | 0.92 | 2.07 | 1.10 |

腎機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比。

腎機能障害(クレアチニンクリアランス値)：軽度(> 50~80mL/min)、中等度(30~50mL/min)、重度(< 30mL/min)

肝機能障害患者 (7 例) については、軽度、中等度及び重度における MMAE の AUC 及び C_{max} の幾何平均比は 1.21 ~ 3.51 で、いずれの障害の程度においても肝機能正常患者より高値でした。肝機能障害患者全体での AUC 及び C_{max} の幾何平均比は 2.29 及び 1.68 で、肝機能正常患者より約 2.3 及び 1.7 倍高値でした。

MMAE の薬物動態パラメータ(肝機能障害患者)

| パラメータ | 肝機能障害 | | | 総計 [n=7] |
|--------------------|----------|-----------|----------|-------------|
| | 軽度 (n=1) | 中等度 (n=5) | 重度 (n=1) | |
| AUC _{0-∞} | 3.51 | 2.21 | 1.77 | 2.29 |
| C _{max} | 2.79 | 1.63 | 1.21 | 1.68 |

肝機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比。

肝機能障害(Child-Pugh 分類)：軽度(A)、中等度(B)、重度(C)

なお、本剤の血中濃度については、肝機能障害及び腎機能障害患者において上昇する傾向は認められませんでした。

肝機能障害のある患者及び重度の腎機能障害のある患者は「慎重投与」の対象です。

本剤の構成成分であり微小管形成阻害作用を有する MMAE (モノメチルアウリスタチンE) の血中濃度が上昇するため、副作用が強くあらわれるおそれがあります。減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意してください。

また、SGN35-008B 試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されていることから、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者への投与の可否を慎重に判断してください。

Q7 本剤の薬物動態は、他剤の併用で影響を受けますか？

A 本剤の構成成分である MMAE は CYP3A4 の基質です。本剤を強力な CYP3A4 阻害剤と併用すると、MMAE の血中濃度増加により好中球減少症等の MMAE による毒性の発現頻度が高まる可能性があります。CYP3A4 阻害剤と併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。

本剤及び MMAE の薬物動態に、リファンピシン (CYP3A4 誘導剤) 又はケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤) が及ぼす影響について検討した臨床試験 (SGN35-008A 試験) の結果を示します。

リファンピシン又はケトコナゾール併用時における本剤及び MMAE の薬物動態への影響

| 併用薬 | 対象物質 | AUC _{0-∞} | | C _{max} | |
|---------|------|--------------------|--|------------------|--|
| | | n | 幾何平均比 ^{a)} (90%CI) | n | 幾何平均比 ^{a)} (90%CI) |
| リファンピシン | 本剤 | 11 | 1.04 (0.87~1.24) | 11 | 0.93 (0.81~1.06) |
| | MMAE | 14 | 0.54 (0.43~0.68) 0.69 (0.49~0.98) ^{b)} | 14 | 0.56 (0.42~0.76) 0.84 (0.57~1.22) ^{b)} |
| ケトコナゾール | 本剤 | 11 | 1.07 (0.95~1.19) | 16 | 1.25 (0.75~1.31) |
| | MMAE | 14 | 1.34 (0.98~1.84) 1.73 (1.22~2.46) ^{b)} | 16 | 1.25 (0.90~1.72) 1.92 (1.31~2.82) ^{b)} |

SGN35-008A 試験 a) 幾何平均比(併用時/本剤単独投与時)、b) 2回目投与時の MMAE の時期効果を調整した幾何平均比

別の臨床試験において、本剤を 3 週に 1 回、2 回単独投与した場合、本剤では投与 1 回目及び 2 回目で薬物動態プロファイルは同様でしたが、MMAE では投与 2 回目の AUC 及び C_{max} は 1 回目の約 50 ~ 80% まで低下すること(時期効果)が認められました。そこで、本試験で得られた投与 2 回目の MMAE の AUC 及び C_{max} に対する時期効果を統計モデルにより調整した幾何平均比も算出しました(表の b)に示すデータ)。

① 本剤の薬物動態への影響

リファンピシン又はケトコナゾールの併用により本剤の AUC_{0-∞}及び C_{max} の変化は示唆されなかったことから、CYP3A4 誘導剤又は CYP3A4 阻害剤の併用は、いずれも本剤の薬物動態へ影響を及ぼさないと考えられました。

② MMAE の薬物動態への影響

(1) CYP3A4 誘導剤との併用

リファンピシン併用時には、本剤単独投与時に比べ MMAE の AUC_{0-∞}及び C_{max} は 46% 及び 44% (時期効果調整時は 31% 及び 16%) 低下しました。体循環系にある本剤及び遊離型 MMAE のうち、有効性に寄与するのは本剤であることから、CYP3A4 誘導剤の併用による MMAE の AUC_{0-∞}及び C_{max} の低下については臨床的な影響はないと考えられました。

(2) CYP3A4 阻害剤との併用

ケトコナゾール併用時には、本剤単独投与時に比べ MMAE の AUC_{0-∞}及び C_{max} は 34% 及び 25% (時期効果調整時は 73% 及び 92%) 増加しました。したがって、本剤を強力な CYP3A4 阻害剤と併用すると、MMAE の血中濃度増加により好中球減少症等の MMAE による毒性の発現頻度が高まる可能性が考えられました。

Q 8 本剤で特に注意すべき副作用はどのようなものですか？

A 電子添文では「重大な副作用」として以下の副作用が記載されています。本剤の投与対象患者は患者ごとに病態（前治療歴及び治療開始時の病期）が大きく異なる可能性があります。この点も踏まえて、慎重に観察・管理してください。副作用発現状況の詳細については、本剤単独投与での試験〔1〕再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫患者を対象、〔2〕皮膚T細胞リンパ腫患者を対象）に基づく頻度を〔1〕p19～31〔2〕p64～69、p72～74に、併用投与（①AVD、②CHP）での試験（①未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者、②未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者を対象）に基づく頻度を①p42～43、p46～48②p55～59に示します。

| 重大な副作用 | 頻度 | 注意事項 |
|--------------------------------|----------------------|---|
| 末梢神経障害 | 56.2% | 末梢神経障害 (PN) 合併患者は、PNが増悪するおそれがあり、慎重に投与することが必要です。PN発現時は休薬、減量等の適切な処置を行ってください。PN発現時の休薬・減量基準は Q9、Q16、Q21 及び Q25 を参照してください。 |
| 感染症 | 23.8% | 感染症合併患者は、骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがあり、慎重に投与することが必要です。本剤投与により好中球減少やリンパ球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、免疫不全の徴候について綿密な検査を行ってください。ニューモシスティス、カンジダ等の真菌、ヘルペス等のウイルスによる日和見感染に注意してください。 |
| 進行性多巣性白質脳症 (PML) | 頻度不明 | 適切な診断、早期対応が重要です (Q5 参照)。 |
| 骨髄抑制 | 58.2% | 好中球減少 (49.4%)、発熱性好中球減少症 (13.3%)、貧血 (12.9%)、白血球減少 (11.5%)、血小板減少 (4.3%)、リンパ球減少 (3.2%) などが認められているため、定期的な血液検査を実施してください。骨髄抑制が発現した場合は、休薬、減量等の適切な処置を行ってください。好中球減少症発現時の休薬基準は Q9、Q16、Q21 及び Q25 を参照してください。 AVDとの併用においては、発熱性好中球減少症は高い頻度 (18%) であり注意が必要です。G-CSFの予防的投与の有無別頻度(本剤との関連が否定された事象を含む)は、有が11%、無が21%でした (Q17 参照)。 CHPとの併用においては、発熱性好中球減少症は高い頻度 (16%) であり注意が必要です。G-CSFの予防的投与の有無別頻度(本剤との関連が否定された事象を含む)は、有が16%、無が20%でした (Q22 参照)。 |
| Infusion reaction | 8.1% | 2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionを発現することもあるので、患者の状態を十分に観察してください。 |
| 腫瘍崩壊症候群 | 0.4% | 異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行ってください。腫瘍量が多いときは特に注意が必要です。予防措置として高尿酸血症治療剤の事前投与や水分補給等も考慮してください [#] 。 |
| 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) | 0.2% | Q5 参照 |
| 急性膀胱炎 | 0.1% | 患者の状態を十分に観察し、腹痛等の膀胱炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、定期的に膀胱尿の検査等を行い、観察してください。 |
| 劇症肝炎・肝機能障害 | 劇症肝炎：頻度不明、肝機能障害：9.4% | 観察(定期的に肝機能検査を行う等)を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行ってください。 |
| 肺障害 | 1.1% | Q5、Q11、Q18、Q23 及び Q27 参照 |

「重篤副作用疾患別対応マニュアル：腫瘍崩壊症候群」(厚生労働省)より

再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫(HL) 及び末梢性 T 細胞リンパ腫(PTCL)

Q9 休薬、減量、中止はどのように行いますか？

A 本剤投与後に末梢神経障害及び好中球減少症が発現した患者では、以下の基準を参考に休薬、減量、中止を行ってください。(Q8 参照)

末梢神経障害発現時の用量調節の目安

- Grade 2 以上の末梢神経障害があらわれた場合には、以下に示す基準を参考に休薬、減量等の適切な処置を行ってください。

| Grade ^{注)} | 処置 |
|---|---|
| Grade 1 (機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ) | 同一用法・用量で、投与を継続する。 |
| Grade 2 (機能障害はあるが、日常生活に支障はない) | ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、1.2mg/kg に減量して投与を再開する。 |
| Grade 3 (日常生活に支障がある) | |
| Grade 4 (障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー) | 投与中止する。 |

注) Grade は NCI-CTCAE に基づく。

好中球減少症発現時の用量調節の目安

- 好中球減少症 (1,000/mm³ 未満) があらわれた場合は、以下に示す基準を参考に休薬等の適切な処置を行ってください。また、がん診療ガイドライン等に従って G-CSF 製剤の投与を考慮してください。休薬後、投与を再開する場合にも G-CSF 製剤の投与を考慮してください。

| 好中球数 | 処置 |
|--------------------------|---|
| 1,000/mm ³ 以上 | 同一用法・用量で、投与を継続する。 |
| 1,000/mm ³ 未満 | ベースライン又は 1,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 |

Q10 ホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫における臨床試験では最大 16 サイクル (1 サイクル / 3 週) までの投与となっていますが、17 サイクル以上の投与経験はありますか？

A ホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫における外国臨床試験 (SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験) では 17 サイクル以上の投与経験がありますが、日本人患者 (国内臨床試験 TB-BC010088 試験) では 17 サイクル以上の投与経験はありません。

Q11 肺障害の発現状況等はどうなっていますか？

A 外国臨床試験での肺障害の発現状況は下表のとおりです。

| 試験 / 対象 | 肺障害の有害事象の頻度 | 肺障害の有害事象 (のべ例数) | 本剤との関連が否定できない事象 | |
|---------|---|--|--|--|
| 第Ⅰ相試験 | SG035-0001/ 再発又は難治性の CD30 陽性造血器腫瘍 | 0% (0/45 例) | | |
| | SG035-0002/ 再発又は難治性の CD30 陽性造血器腫瘍 | 2% (1/44 例) | 低酸素症 1 例 ¹⁾ | |
| | SGN35-007/ 再発又は難治性の CD30 陽性造血器腫瘍 | 12% (6/52 例) | 低酸素症 4 例 ²⁾ 肺浸潤 2 例 放射線性肺臓炎 1 例 ¹⁾ 呼吸窮迫 1 例 ¹⁾ 呼吸不全 1 例 ¹⁾ | 低酸素症 2 例 |
| | SGN35-008A/ 再発又は難治性の CD30 陽性造血器腫瘍 | 0% (0/56 例) | | |
| 第Ⅱ相試験 | SG035-0003*/ 再発又は難治性の CD30 陽性ホジキンリンパ腫 | 7% (7/102 例) | 肺臓炎 3 例 ²⁾ 肺障害 2 例 低酸素症 1 例 肺線維症 1 例 放射線性肺臓炎 1 例 | 肺臓炎 1 例 |
| | SG035-0004*/ 再発又は難治性のCD30陽性 全身性未分化大細胞リンパ腫 | 3% (2/58 例) | 肺水腫 1 例 ¹⁾ 呼吸不全 1 例 ^{1,4)} | |
| | SGN35-012試験/ 再発又は難治性のCD30陽性 の非ホジキンリンパ腫 | 3% (1/35 例) | 急性呼吸窮迫症候群 1 例 ^{1,4)} | 急性呼吸窮迫症候群 1 例 ^{1,4)} |
| 第Ⅲ相試験 | SGN35-005*/ 自家造血幹細胞移植後の再発 又は進行リスクのある古典的 ホジキンリンパ腫患者 | 本剤群： 5% (8/167 例) プラセボ群： 3% (5/160 例) | 本剤群： 肺臓炎 4 例 ²⁾ 急性呼吸窮迫症候群 2 例 ^{1,4)} 肺浸潤 1 例 肺毒性 2 例 放射線性肺臓炎 1 例 ¹⁾ | 本剤群： 肺臓炎 3 例 ³⁾ 急性呼吸窮迫症候群 2 例 ^{1,4)} 肺浸潤 1 例 肺毒性 1 例 |

1) 重篤例 2) うち 2 例は重篤例 3) うち 1 例は重篤例 4) 転帰が死亡

* 第Ⅱ相試験 (SG035-0003/ SG035-0004) は 12 週間以上に自家造血幹細胞移植 (ASCT) が完了している患者を対象とした。第Ⅲ相試験 (SGN35-005) は ASCT の 30 ~ 45 日後の患者を対象とした。

外国第Ⅱ相試験 (SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験) では、本剤との関連性が否定できない肺臓炎が 160 例中 1 例 (0.6%) で報告されました。その 1 例は前治療として ABVD、RICE 療法、放射線療法、ASCT を受けており、本剤を 3 サイクル投与後に肺臓炎の症状が発現しました。

外国第Ⅱ相試験 (SGN35-012 試験) では、本剤との関連性が否定できない急性呼吸窮迫症候群が 35 例中 1 例で報告されました。血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫患者で、本剤を 2 サイクル投与後、呼吸器症状が発現し、35 日目に急性呼吸窮迫症候群に至り、死亡しました。本事象の原因は、感染症である可能性が高く、そのほか原疾患に伴う免疫抑制状態の影響も考えられると報告されました。

ASCT後の地固め療法を検討した外国第Ⅲ相試験(SGN35-005)では、間質性肺疾患(SMQ:MedDRA標準検索式)の発現頻度は、本剤群5%(8/167例)、プラセボ群3%(5/160例)でした。

外国市販後では肺臓炎、呼吸不全、肺浸潤、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺疾患、器質化肺炎等が報告されています。これらの事象の発現時期はサイクル1～9の範囲であり、肺障害のリスクとなるブレオマイシンを含む化学療法(ABVD)や放射線治療を前治療として行われている例が多くを占めており、感染症の既往又は合併が認められた症例もありました。

国内における再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫(HL)患者及び全身性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)患者を対象とした試験(国内第Ⅰ/Ⅱ相試験:TB-BC010088試験)では肺障害に該当する報告はありませんでした。

再発又は難治性のCD30陽性のHL及びALCL患者を対象とした国内特定使用成績調査(全例調査:n=284)では、本剤との関連性が否定できない肺障害の発現頻度が4.58%(13/284例)であり、その13例の内訳は間質性肺疾患11例、呼吸不全2例、急性呼吸窮迫症候群1例でした(1例は間質性肺疾患と呼吸不全の2事象を発現)。4例(間質性肺疾患3例、呼吸不全2例)で転帰が死亡となりました。これらのうち、2例(間質性肺疾患2例、呼吸不全1例)については、本剤投与開始時に肺線維症又は間質性肺疾患を合併していました。残りの間質性肺疾患の1例は、本剤投与後に発現した間質性肺炎が回復した後、本剤を再投与したところ、間質性肺炎が再発し、死亡に至りました。また、残りの呼吸不全の1例は、本剤1回目投与後、治療に伴う腫瘍壊死による肺炎のため、呼吸不全となり、死亡に至りました。

Q12 本剤投与後に自家又は同種造血幹細胞移植を受けた患者はいますか？ その場合の安全性情報はありますか？

A 本剤投与後に自家又は同種造血幹細胞移植を受けた患者は、外国第Ⅱ相試験SG035-0003試験の102例中8例、外国第Ⅱ相試験SG035-0004試験の58例中16例でした。これらの症例における安全性に関する追跡データは得られていませんが、これまでに移植に関する死亡等の重大なリスク発現は報告されていません。

Q13 小児と成人でMMAEの血中濃度は同程度ですか？

A 本剤の構成成分であり微小管形成阻害作用を有するMMAE(モノメチルアウリスタチンE)の血中濃度が上昇すると副作用が強くあらわれるおそれがあります。臨床試験において小児と成人ではMMAEの血中濃度に明確な差異はみられませんでした。

Q14 主な臨床試験成績はどのような結果ですか?

A I. 成人における試験

1. 再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫患者及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした試験 (国内第 I / II 相試験 : TB-BC010088 試験)^{5), 6)}、2. 再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫患者を対象とした試験 (外国第 II 相試験 : SG035-0003 試験)^{7), 8)}、3. 再発又は難治性の CD30 陽性の全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした試験 (外国第 II 相試験 : SG035-0004 試験)^{9), 10)}、4. 再発又は難治性の CD30 陽性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした試験 (外国第 II 相試験 : SGN35-012 試験)^{11), 12)} の結果を示します。

II. 小児における試験

再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした試験 (外国第 I / II 相試験 : C25002 試験)^{13), 14)} の結果を示します。

I. 成人における試験

1. 再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫患者及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした試験 (国内第 I / II 相試験 : TB-BC010088 試験)^{5), 6)}

5) プレンツキシマブ ベドチンの国内第 I/II 相試験成績 (2014 年 1 月 17 日承認, CTD 2.7.2.2, 2.7.6.5)

6) Ogura M, et al. : Cancer Sci. 2014 ; 105 (7) : 840-6

本試験は武田薬品工業株式会社 (旧 : 武田バイオ開発センター) が実施した。

本論文の著者のうち 3 名は武田薬品工業株式会社の社員である。

■ 試験の概要

| | | | |
|--------|--|--|-----------|
| 目的 | 第 I 相パート | 日本人再発又は難治性 CD30 陽性ホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者におけるプレントキシマブ ベドチンの忍容性及び安全性を検討する (用量探索試験)。 | |
| | 第 II 相パート | 日本人再発又は難治性 CD30 陽性ホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者におけるプレントキシマブ ベドチンの有効性及び安全性を検討する。 | |
| 対象 | 再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者 (皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く) | | |
| 例数 | 第 I 相パート | ホジキンリンパ腫 5 例、全身性未分化大細胞リンパ腫 1 例 | |
| | 第 II 相パート | ホジキンリンパ腫 9 例、全身性未分化大細胞リンパ腫 5 例 | |
| 試験デザイン | 単群非盲検多施設共同試験 | | |
| 投与方法 | 3 週間を 1 サイクルとし、1 サイクルに 1 回 下記の用量を中止基準に該当しない限り最大 16 サイクルまで投与。 | | |
| | 第 I 相パート | 1 回 1.2 又は 1.8mg/kg (静脈内) | |
| | 第 II 相パート | 1 回 1.8mg/kg (静脈内) | |
| 評価項目 | 第 I 相パート | 主要評価項目 | 安全性、忍容性 |
| | | 副次評価項目 | 奏効率、薬物動態等 |
| | 第 II 相パート | 主要評価項目 | 安全性及び奏効率 |

患者背景

| 患者背景 | 第Ⅰ相パート | | 第Ⅱ相パート | | 計 [n=20] | |
|----------------------|---------------------|---------------------|-------------|----------------------|-------------|---------|
| | 1.2mg/kg 群 [n=3] | 1.8mg/kg 群 [n=3] | HL [n=9] | sALCL [n=5] | | |
| 年齢, 歳, 中央値 (範囲) | 41 (41-50) | 42 (31-79) | 32 (22-88) | 44 (37-66) | 41 (22-88) | |
| 性別 | 男性, n (%) | 1 (33) | 1 (33) | 4 (44) | 5 (100) | 11 (55) |
| | 女性, n (%) | 2 (67) | 2 (67) | 5 (56) | 0 (0) | 9 (45) |
| ECOG PS | 0, n (%) | 2 (67) | 2 (67) | 7 (78) | 0 (0) | 11 (55) |
| | 1, n (%) | 1 (33) | 1 (33) | 2 (22) | 5 (100) | 9 (45) |
| 病型 | HL, n (%) | 2 (67) | 3 (100) | 9 (100) | 0 (0) | 14 (70) |
| | NS, n (%) | 2 (67) | 2 (67) | 8 (89) | - | 12 (60) |
| | MC, n (%) | 0 (0) | 1 (33) | 0 (0) | - | 1 (5) |
| | 分類不能, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (11) ^{*1} | - | 1 (5) |
| | ALCL, n (%) | 1 (33) | 0 (0) | 0 (0) | 5 (100) | 6 (30) |
| | ALK 陽性, n (%) | 1 (33) | - | - | 0 (0) | 1 (5) |
| | ALK 陰性, n (%) | 0 (0) | - | - | 5 (100) | 5 (25) |
| 病期 | stage I, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (22) | 1 (20) | 3 (15) |
| | stage II, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (33) | 1 (20) | 4 (20) |
| | stage III, n (%) | 1 (33) | 1 (33) | 3 (33) | 0 (0) | 5 (25) |
| | stage IV, n (%) | 2 (67) | 2 (67) | 1 (11) | 3 (60) | 8 (40) |
| 前化学治療レジメン数, 中央値 (範囲) | 5 (3-9) | 5 (1-11) | 3 (1-5) | 3 (1-6) | 3 (1-11) | |
| ASCT治療歴, n (%) | 2 (67) | 2 (67) | 4 (44) | 0 (0) | 8 (40) | |

—: 該当なし。HL: ホジキンリンパ腫。sALCL: 全身性未分化大細胞リンパ腫。ALCL: 未分化大細胞リンパ腫。ECOG PS: 米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス。ALK: 未分化リンパ腫キナーゼ。NS: 結節硬化型。MC: 混合細胞型。ASCT: 自家造血幹細胞移植。

^{*1}第Ⅱ相パートのホジキンリンパ腫1例は分類不能であったが組織学的検査によりCD30陽性が確認された。

Ogura M, et al.: Cancer Sci. 2014; 105(7):840-6

試験結果

有効性

本剤単独投与時の安全性及び忍容性を検討する第Ⅰ相パートに続き、有効性及び安全性を検討した第Ⅱ相パートを実施しました。第Ⅱ相パートの主要評価項目である独立評価機関判定結果に基づく奏効率 (CR + PR) はホジキンリンパ腫患者及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者でそれぞれ 6 例 / 9 例 [95%信頼区間:30%, 93%]、及び 5 例 / 5 例 [95%信頼区間:55%, 100%] でした。

国内試験成績(第Ⅱ相パート) (独立評価機関判定) [主要評価項目]

| | ホジキンリンパ腫 [n=9] | 全身性未分化大細胞リンパ腫 [n=5] |
|----------------------|----------------------|-----------------------|
| 奏効率(CR+PR) (95%信頼区間) | 6 例 / 9 例 (30%, 93%) | 5 例 / 5 例 (55%, 100%) |
| 完全寛解(CR) 例数 | 5 | 4 |
| 部分寛解(PR) 例数 | 1 | 1 |

Ogura M, et al.: Cancer Sci. 2014; 105(7): 840-6 改変

なお、11 例 (55%) で 16 サイクルの投与が行われ、投与サイクルの中央値は 16 サイクル (範囲: 4 ~ 16 サイクル) でした。日本人患者 (国内臨床試験) では、最大 16 サイクルまでの投与経験しかありません。

2. 《海外データ》再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫患者を対象とした試験 (外国第Ⅱ相試験: SG035-0003 試験)^{7), 8)}

7) プレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績①(2014年1月17日承認, CTD 2.7.3.2, 2.7.6.3)

8) Younes A, et al.: J Clin Oncol. 2012; 30 (18): 2183-9

本試験はシアトルジェネティクス社の資金提供により実施された。

試験の概要

| | | |
|--------|--|------------------------------|
| 目的 | 自家造血幹細胞移植施行後の再発又は難治性ホジキンリンパ腫患者に対して、プレントキシマブベドチンを単独投与(1.8mg/kgを3週に1回静脈内投与)したときの抗腫瘍効果(奏効率)を評価する。 | |
| 対象 | 再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫患者(自家造血幹細胞移植後) | |
| 例数 | 102 例 | |
| 試験デザイン | 単群非盲検多施設共同試験 | |
| 投与方法 | 3週間を1サイクルとし、1サイクルに1回1.8mg/kg(静脈内)。中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与。 | |
| 評価項目 | 主要評価項目 | 奏効率 |
| | 副次評価項目 | 奏効期間、完全寛解率、無増悪生存期間、全生存期間、安全性 |
| | その他の評価項目 | 腫瘍縮小の最大値など |

患者背景

| | | |
|----------------------------------|-----------------------|---------|
| 年齢, 歳, 中央値(範囲) | 31 (15-77) | |
| 性別 | 男性, n (%) | 48 (47) |
| | 女性, n (%) | 54 (53) |
| 人種 | アジア系, n (%) | 7 (7) |
| | 黒人又はアフリカ系アメリカ人, n (%) | 5 (5) |
| | 白人, n (%) | 89 (87) |
| | その他, n (%) | 1 (1) |
| ECOG PS ^{*1} | 0, n (%) | 42 (41) |
| | 1, n (%) | 60 (59) |
| ベースライン時の B 症状, n (%) | 35 (34) | |
| 骨髄病変, n (%) | 8 (8) | |
| 放射線治療歴, n (%) | 67 (66) | |
| 前化学治療レジメン数, 中央値(範囲) | 3.5 (1-13) | |
| 一次治療抵抗性 ^{*2} , n (%) | 72 (71) | |
| 直近治療の病状 ^{*3} | 再発, n (%) | 59 (58) |
| | 難治性, n (%) | 43 (42) |
| 直近全身治療の最良奏効 | 完全寛解(CR), n (%) | 12 (12) |
| | 部分寛解(PR), n (%) | 35 (34) |
| | 安定(SD), n (%) | 23 (23) |
| | 進行(PD), n (%) | 26 (25) |
| | その他/不明, n (%) | 6 (6) |
| ASCT 治療歴 | 1回, n (%) | 91 (89) |
| | 2回, n (%) | 11 (11) |
| 直近の自家造血幹細胞移植後再発までの期間, 月, 中央値(範囲) | 6.7 (0-131) | |
| 初回診断から投与開始までの期間, 月, 中央値(範囲) | 39.9 (11.8-219.7) | |

ECOG PS: 米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス。ASCT: 自家造血幹細胞移植。

^{*1} ECOGによるPerformance Status(ECOG PS)の規準は次の通り:0:全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。1:肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる(例:軽い家事、事務作業)。(http://www.jcog.jpより引用)

^{*2} 一次治療抵抗性は一次治療で完全寛解を得られなかった、又は、一次治療後3か月以内に再発した疾患と定義される。

^{*3} 再発とは直近治療の最良奏効が完全寛解又は部分寛解を意味し、難治性とは直近治療の最良奏効が安定、進行を意味する。

Younes A, et al.: J Clin Oncol. 2012; 30(18): 2183-9

試験結果

有効性

102例における主要評価項目である独立評価機関判定結果に基づく奏効率 (CR + PR) は75% (95%信頼区間: 64.9, 82.6) でした。また、副次評価項目であるCRが認められた被験者は34例 (33%) でした。

腫瘍の縮小は独立評価機関判定が可能だった98例中96例に認められました。

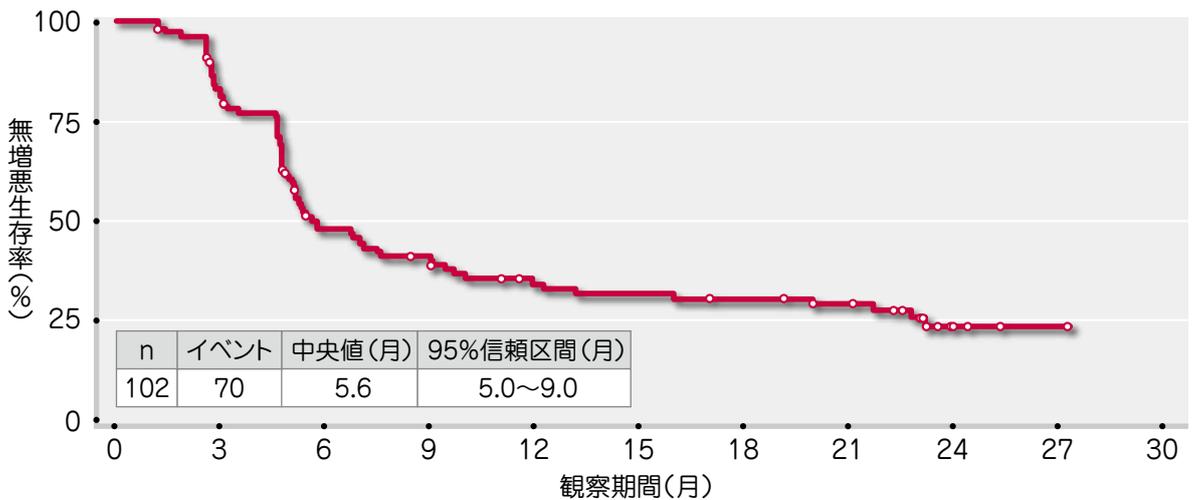
副次評価項目である奏効期間の中央値は6.7ヵ月 (範囲: 1.2 ~ 26.1ヵ月)、無増悪生存期間の中央値は5.6ヵ月 (範囲: 1.2 ~ 27.3ヵ月)、全生存期間の中央値は27.0ヵ月 (範囲: 1.8 ~ 27.3ヵ月) でした (Kaplan-Meier 法による)。

ホジキンリンパ腫患者に対する臨床的有効性 (独立評価機関判定) [主要評価項目] [副次評価項目]

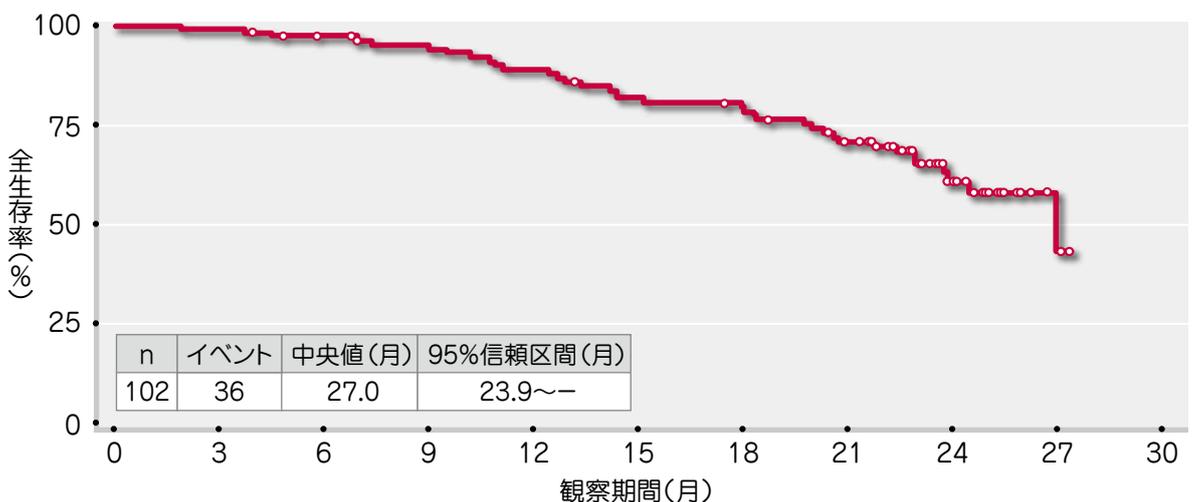
| | ホジキンリンパ腫 (n = 102) |
|-------------------------|--------------------|
| 完全寛解 (CR) 例数 (%) | 34 (33) |
| 部分寛解 (PR) 例数 (%) | 42 (41) |
| 安定 (SD) 例数 (%) | 22 (22) |
| 進行 (PD) 例数 (%) | 3 (3) |
| 判定不能 (NE) 例数 (%) | 1 (1) |
| 奏効率 (CR + PR) (95%信頼区間) | 75% (64.9, 82.6) |

プレッツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績 (社内資料、承認審査時評価資料)

ホジキンリンパ腫患者における無増悪生存期間 (独立評価機関判定) [副次評価項目]



ホジキンリンパ腫患者における全生存期間 [副次評価項目]



なお、18例 (18%) で16サイクルの投与が行われ、投与サイクルの中央値は9サイクル (範囲: 1~16サイクル) でした。

3. 《海外データ》再発又は難治性の CD30 陽性の全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした試験 (外国第Ⅱ相試験 : SG035-0004 試験)^{9),10)}

9) プレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績②(2014年1月17日承認, CTD 2.7.6.4)

10) Pro B, et al. : J Clin Oncol. 2012 ; 30 (18) : 2190-6

本試験はシアトルジェネティクス社の資金提供により実施された。

■ 試験の概要

| | | |
|--------|--|------------------------------|
| 目的 | 一次治療(シクロホスファミド水和物+ドキソルビシン塩酸塩+ビンクリスチン硫酸塩+プレドニゾン* [CHOP] 又は同等の化学療法) 施行後の再発又は難治性全身性未分化大細胞リンパ腫患者に対して、プレツキシマブ ベドチン単独投与 1.8mg/kg を 3 週間に 1 回静脈内投与したときの抗腫瘍効果(奏効率)を評価する。 | |
| 対象 | 再発又は難治性の CD30 陽性の全身性未分化大細胞リンパ腫患者 (皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く) | |
| 例数 | 58 例 | |
| 試験デザイン | 単群非盲検多施設共同試験 | |
| 投与方法 | 3 週間を 1 サイクルとし、1 サイクルに 1 回 1.8mg/kg (静脈内)。 中止基準に該当しない限り最大 16 サイクルまで投与。 | |
| 評価項目 | 主要評価項目 | 奏効率 |
| | 副次評価項目 | 奏効期間、完全寛解率、無増悪生存期間、全生存期間、安全性 |
| | その他の評価項目 | 腫瘍縮小の最大値など |

※本邦未承認薬

■ 患者背景

| | | |
|-----------------------|-----------------------|------------|
| 年齢, 歳, 中央値(範囲) | | 52 (14-76) |
| 性別 | 男性, n (%) | 33 (57) |
| | 女性, n (%) | 25 (43) |
| 人種 | アジア系, n (%) | 1 (2) |
| | 黒人又はアフリカ系アメリカ人, n (%) | 7 (12) |
| | 白人, n (%) | 48 (83) |
| | その他, n (%) | 2 (3) |
| ECOG PS*1 | 0, n (%) | 19 (33) |
| | 1, n (%) | 38 (66) |
| | 2*2, n (%) | 1 (2) |
| 独立評価機関判定による病理診断 | sALCL, n (%) | 56 (97) |
| | その他*3, n (%) | 2 (3) |
| ALK | 陽性, n (%) | 16 (28) |
| | 陰性, n (%) | 42 (72) |
| ベースライン時の悪性皮膚病変, n (%) | | 15 (26) |
| ベースライン時の B 症状, n (%) | | 17 (29) |
| 骨髄病変, n (%) | | 8 (14) |
| 一次治療抵抗性*4, n (%) | | 36 (62) |
| 直近治療の病状 | 難治性*5, n (%) | 29 (50) |
| | 再発*6, n (%) | 29 (50) |
| いずれの前治療にも抵抗性, n (%) | | 13 (22) |
| 前化学治療レジメン数, 中央値(範囲) | | 2 (1-6) |
| 放射線治療歴, n (%) | | 26 (45) |
| ASCT治療歴, n (%) | | 15 (26) |

ECOG PS: 米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス。sALCL: 全身性未分化大細胞リンパ腫。ALK: 未分化リンパ腫キナーゼ。ASCT: 自家造血幹細胞移植。

*1 ECOGによるPerformance Status (ECOG PS) の規準は次の通り ; 0: 全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。

1: 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる(例: 軽い家事、事務作業)。2: 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。(http://www.jco.jpより引用)

*2 適格基準より逸脱するため、解析対象から除外した。

*3 試験施設の病理診断では全身性未分化大細胞リンパ腫と診断されたが、独立評価機関判定では確認されなかった。患者はプロトコルに従って非奏効として記録された。

*4 一次治療で完全寛解を得られなかった又は一次治療後3ヵ月以内に再発。

*5 患者が過去に1回だけ治療を受けている場合は最良奏効が、部分寛解、安定又は進行を示し、患者が過去に2回以上の治療を受けている場合は直近治療の最良奏効が、安定又は進行を示す。

*6 患者が過去に1回だけ治療を受けている場合は完全寛解を示し、患者が過去に2回以上の治療を受けている場合は直近治療に最良奏効が完全寛解又は部分寛解を示す。

Pro B, et al.: J Clin Oncol. 2012 ; 30 (18) : 2190-6

試験結果

有効性

58例における主要評価項目である独立評価機関判定結果に基づく奏効率 (CR + PR) は 86% (95%信頼区間: 74.6, 93.9) でした。また、副次評価項目である CR が認められた被験者は 34 例 (59%) でした。

腫瘍の縮小は独立評価機関判定が可能だった 57 例中 56 例に認められました。

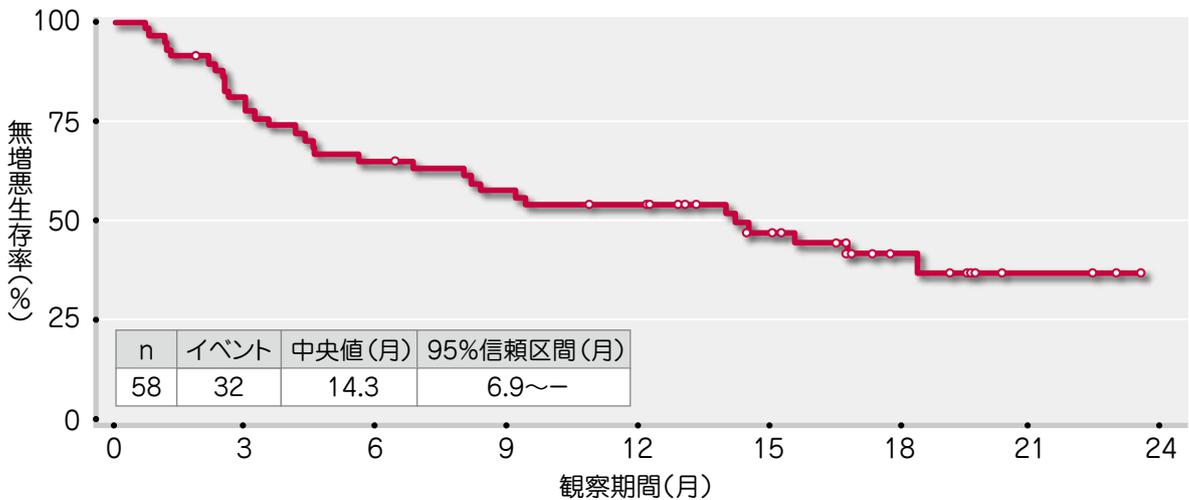
副次評価項目である奏効期間の中央値は 13.2 ヶ月 (範囲: 0.1 ~ 21.7 ヶ月)、無増悪生存期間の中央値は 14.3 ヶ月 (範囲: 0.8 ~ 23.6 ヶ月)、全生存期間は中央値に達せず評価不能 (範囲: 0.8 ~ 23.8 ヶ月) でした (Kaplan-Meier 法による)。

全身性未分化大細胞リンパ腫患者に対する臨床の有効性 (独立評価機関判定) [主要評価項目] [副次評価項目]

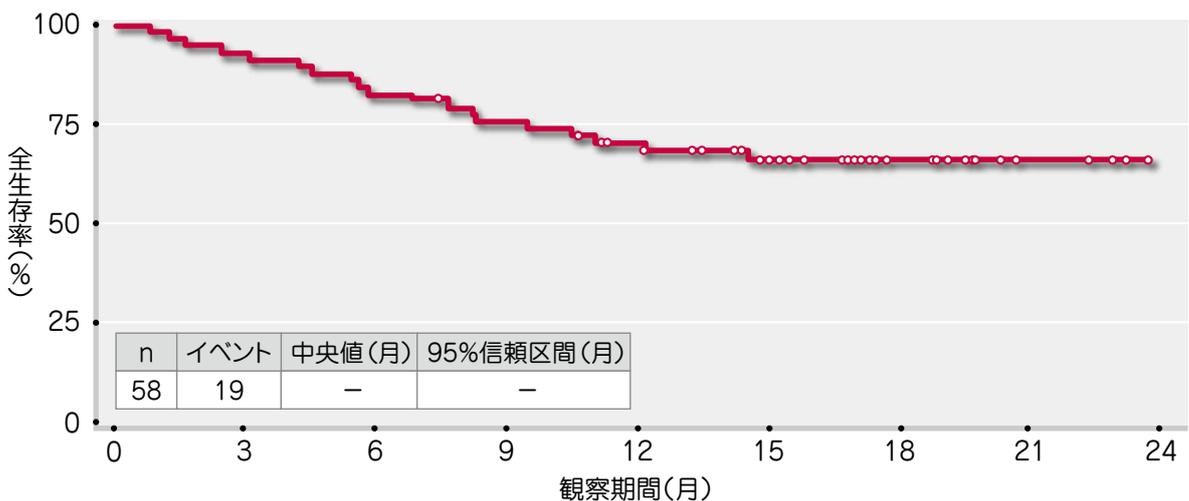
| | 全身性未分化大細胞リンパ腫 [n = 58] |
|-------------------------|------------------------|
| 完全寛解 (CR) 例数 (%) | 34 (59) |
| 部分寛解 (PR) 例数 (%) | 16 (28) |
| 安定 (SD) 例数 (%) | 2 (3) |
| 進行 (PD) 例数 (%) | 3 (5) |
| 組織学的に不適合 (HI) 例数 (%) | 2 (3) |
| 判定不能 (NE) 例数 (%) | 1 (2) |
| 奏効率 (CR + PR) (95%信頼区間) | 86% (74.6, 93.9) |

ブレソキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績 (社内資料、承認審査時評価資料)

全身性未分化大細胞リンパ腫患者における無増悪生存期間 (独立評価機関判定) [副次評価項目]



全身性未分化大細胞リンパ腫患者における全生存期間 [副次評価項目]



なお、10 例 (17%) で 16 サイクルの投与が行われ、投与サイクルの中央値は 7 サイクル (範囲: 1 ~ 16 サイクル) でした。

4. 《海外データ》再発又は難治性の CD30 陽性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした試験 (外国第Ⅱ相試験:SGN35-012 試験)^{11),12)}

11) プレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績③(社内資料)

12) Horwitz SM, et al. : Blood. 2014; 123(20): 3095-3100.

本試験は、Seattle Genetics 社の資金提供により実施された。

本論文の著者のうち 1 名は同社の社員で、試験計画、解析、執筆等の支援を受けている。

著者に同社より研究資金、謝礼金等を受領している者が含まれる。

■ 試験の概要

| | | |
|--------|--|--|
| 目的 | 再発又は難治性の CD30 陽性の非ホジキンリンパ腫患者に対して、プレッツキシマブ ベドチンを単独投与 (1.8mg/kg を 3 週間に 1 回静脈内投与) したときの抗腫瘍効果を全奏効率に基づき評価する。 | |
| 対象 | 再発又は難治性 CD30 陽性非ホジキンリンパ腫患者; T 細胞リンパ腫 (パート A) | |
| 例数 | T 細胞リンパ腫 35 例 | |
| 試験デザイン | 外国第Ⅱ相非盲検試験 | |
| 投与方法 | 3 週間を 1 サイクルとし 1 サイクルの 1 日目に 1 回 1.8mg/kg (静脈内)。 安定以上を達成した被験者は、病勢進行、許容できない毒性又は試験終了までプレッツキシマブ ベドチン投与を継続可能。 | |
| 評価項目 | 主要評価項目 | 全奏効率 (治験責任医師判定) |
| | 副次評価項目 | 完全寛解率、奏効期間、病勢コントロール率、無増悪生存期間、完全寛解期間、CD30 発現と抗腫瘍効果の相関、有害事象 など |
| | その他の評価項目 | 全生存期間、腫瘍の最大縮小率など |

患者背景 (安全性解析対象集団)

| | | AITL [n=13] | PTCL-NOS [n=22] | 合計: T細胞リンパ腫 [n=35] |
|------------------------------|---------------------------|----------------|--------------------|--------------------------|
| 年齢, 歳 | 中央値 | 64.0 | 64.5 | 64.0 |
| | 最小値, 最大値 | 55.0, 79.0 | 33.0, 83.0 | 33.0, 83.0 |
| 性別 | 男性, n(%) | 10(77) | 17(77) | 27(77) |
| | 女性, n(%) | 3(23) | 5(23) | 8(23) |
| 人種 | アジア人, n(%) | 0 | 1(5) | 1(3) |
| | 黒人又はアフリカ系アメリカ人, n(%) | 2(15) | 3(14) | 5(14) |
| | ハワイ先住民又は太平洋諸島の住人, n(%) | 0 | 0 | 0 |
| | 白人, n(%) | 11(85) | 18(82) | 29(83) |
| ECOG PS*1 | 0, n(%) | 2(15) | 5(23) | 7(20) |
| | 1, n(%) | 8(62) | 15(68) | 23(66) |
| | 2, n(%) | 3(23) | 2(9) | 5(14) |
| 病理学的診断 | AITL, n(%) | 13(100) | 0 | 13(37) |
| | PTCL-NOS, n(%) | 0 | 22(100) | 22(63) |
| NHLからの移行例, n(%) | | 0 | 1(5) | 1(3) |
| 初回診断時の病期 | Stage I-II, n(%) | 2(15) | 2(9) | 4(11) |
| | Stage III-IV, n(%) | 9(69) | 18(82) | 27(77) |
| | 不明, n(%) | 2(15) | 2(9) | 4(11) |
| バルキー病変 ^(a) , n(%) | | 3(23) | 2(9) | 5(14) |
| 診断から初回投与までの 期間, 月 | 中央値 | 13.2 | 9.5 | 11.1 |
| | 最小値, 最大値 | 3.2, 52.6 | 1.1, 78.2 | 1.1, 78.2 |
| IPIスコア | 0-3, n(%) | 8(62) | 12(55) | 20(57) |
| | ≥4, n(%) | 1(8) | 7(32) | 8(23) |
| | 不明, n(%) | 4(31) | 3(14) | 7(20) |
| 一次治療抵抗性, n(%) | | 9(69) | 16(73) | 25(71) |
| 直近治療の病状 | 難治性 ^(b) , n(%) | 9(69) | 13(59) | 22(63) |
| | 再発 ^(c) , n(%) | 4(31) | 9(41) | 13(37) |
| ベースライン時のB症状 | 発熱, n(%) | 3(23) | 3(14) | 6(17) |
| | 寝汗, n(%) | 2(15) | 3(14) | 5(14) |
| | 体重減少>10%, n(%) | 0 | 1(5) | 1(3) |

AITL: 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫。ECOG PS: 米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス。PTCL-NOS: 末梢性T細胞リンパ腫・非特定期型。NHL: 非ホジキンリンパ腫。IPI: 国際予後指標。

(a) ≥5 cmのベースライン指標病変が1つ以上。

(b) 難治性: 前治療が1つのみの場合は、直近治療の最良奏効がPR、SD、PDのいずれかであるか、その治療でCRとなった後、治療完了の3ヵ月以内に再発。前治療が2つ以上の場合は、直近治療の最良奏効がSDかPDである。

(c) 再発: 前治療が1つのみの場合は、CR後、直近治療の完了後3ヵ月超以降に再発。前治療が2つ以上の場合は、直近治療の最良奏効がCR又はPRである。

*1 ECOGによるPerformance Status (ECOG PS)の規準は次の通り; 0: 全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。1: 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる(例: 軽い家事、事務作業)。2: 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす(<http://www.jco.jp>より引用)。

試験結果

有効性

T細胞リンパ腫被験者 34 例における主要評価項目である治験責任医師判定に基づく全奏効率 (ORR; CR+PR) は 41% (95% 信頼区間: 24.6, 59.3) であり、95% 信頼区間の下限である 24.6% が事前に設定した閾値である 10% を超えました ($p < 0.001$ 、Clopper-Pearson 検定)。血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL) 被験者の ORR は 54% (95% 信頼区間 25.1, 80.8)、末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定期型 (PTCL-NOS) 被験者の ORR は 33% (95% 信頼区間 14.6, 57.0) でした。

腫瘍の縮小は判定が可能であった 29 例中 23 例に認められました (T 細胞リンパ腫被験者 34 例中 5 例は、ベースライン後の画像評価がありませんでした。これら 5 例はいずれも臨床的病勢進行と判定しました)。

T細胞リンパ腫被験者に対する全奏効率、最良臨床効果、病勢コントロール率

(有効性評価可能解析対象集団)(治験責任医師判定)[主要評価項目(a)][副次評価項目(b)]

| | AITL(n = 13) | PTCL-NOS(n = 21) | 合計:T細胞リンパ腫 (N = 34) |
|----------------------------------|--------------|------------------|------------------------|
| 全奏効率 [†] 例数(%) (a) | 7(54) | 7(33) | 14(41) |
| 95% 信頼区間 | 25.1, 80.8 | 14.6, 57.0 | 24.6, 59.3 |
| p値 | <0.001 | 0.007 | <0.001 |
| 最良臨床効果*(b) | | | |
| 完全寛解(CR) 例数(%) | 5(38) | 3(14) | 8(24) |
| 部分寛解(PR) 例数(%) | 2(15) | 4(19) | 6(18) |
| 安定(SD) 例数(%) | 3(23) | 3(14) | 6(18) |
| 病勢進行(PD) 例数(%) | 3(23) | 11(52) | 14(41) |
| 病勢コントロール率 例数(%) [‡] (b) | 10(77) | 10(48) | 20(59) |
| 95% 信頼区間 | 46.2, 95 | 25.7, 70.2 | 40.7, 75.4 |

AITL:血管免疫芽球形T細胞リンパ腫。PTCL-NOS:末梢性T細胞リンパ腫・非特定型。

[†] Clopper-Pearson法(Clopper 1934)を用いて両側95%正確信頼区間及び両側p値を算出した。

* Cheson 2007による。奏効状態は重複しない。PDは、Cheson 2007に基づくPDと、治験責任医師の判定による臨床的PDが含まれる。

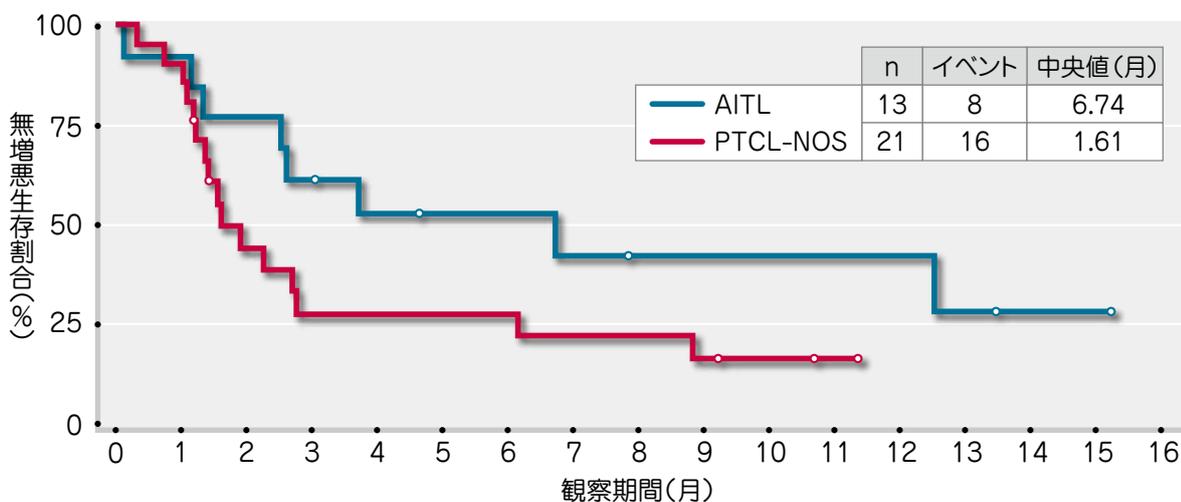
[‡] CR + PR + SD。

Horwitz SM, et al. : Blood. 2014; 123(20): 3095-3100.改変

T細胞リンパ腫被験者では、27例(79%)に病勢進行(PD)又は死亡が認められました。無増悪生存期間(PFS)の推定中央値は、T細胞リンパ腫被験者全体で2.5ヵ月(95%信頼区間:1.4, 6.1、範囲:0.3~37.4+ヵ月)、AITL被験者で6.7ヵ月(95%信頼区間:1.3, 20.4、範囲:0.5~37.4+ヵ月)、PTCL-NOS被験者で1.6ヵ月(95%信頼区間:1.2, 2.8]、範囲:0.3~31.5+ヵ月)でした。

T細胞リンパ腫被験者全体で23例(68%)に死亡が認められました。全生存期間(OS)の推定中央値は、T細胞リンパ腫被験者全体で18.1ヵ月(95%信頼区間:6.8, 33.6、範囲:0.5~39.3+ヵ月)、AITL被験者で20.1ヵ月(95%信頼区間:2.5, -、範囲:0.5~38.4+ヵ月)、PTCL-NOS被験者で17.0ヵ月(95%信頼区間:4.3, -、範囲:1~39.3+ヵ月)でした。

T細胞リンパ腫被験者における無増悪生存期間(有効性評価可能解析対象集団)[副次評価項目]



AITL:血管免疫芽球形T細胞リンパ腫。PTCL-NOS:末梢性T細胞リンパ腫・非特定型。

線の上の丸点は打ち切りとなった被験者を示す。

Horwitz SM, et al. : Blood. 2014; 123(20): 3095-3100.

II. 小児における試験

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫の小児患者を対象とした試験(外国第I/II相試験:C25002試験)^{13),14)}

13) プレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績④(社内資料)

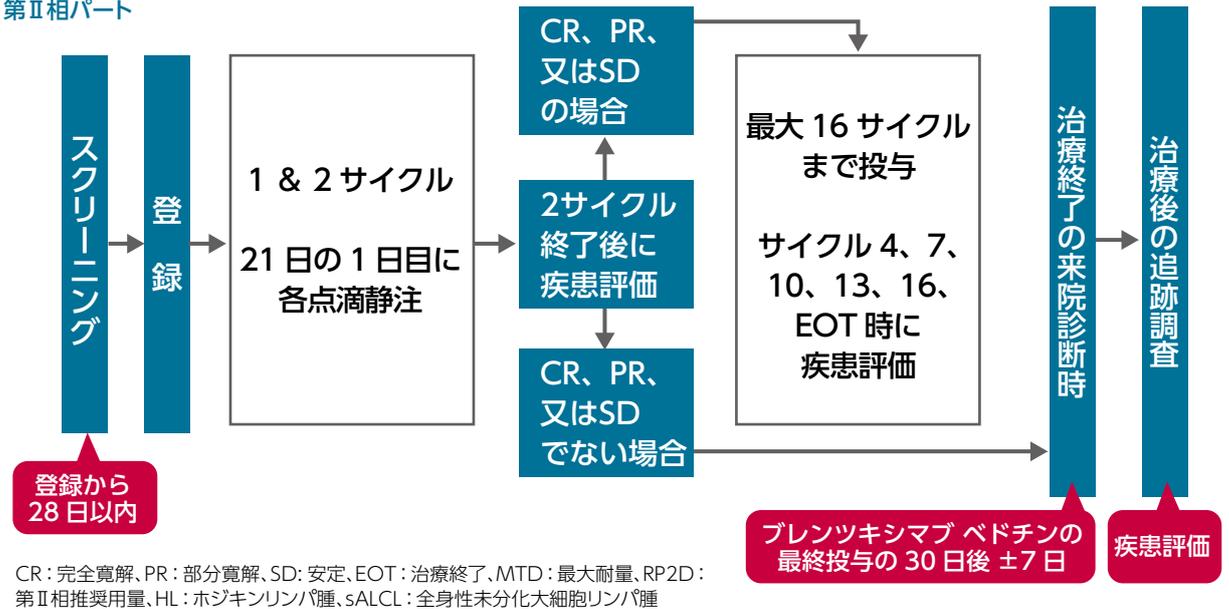
14) Locatelli F, et al. : Lancet Haematol. 2018; 5(10): e450-e461.

本試験は、Millennium Pharmaceuticals 社の資金提供により実施された。

本論文の著者のうち6名は同社の社員で、試験計画、解析、執筆等の支援を受けている。

試験デザイン

第II相パート



対象

2歳以上18歳未満*の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫(HL)及び全身性未分化大細胞リンパ腫(sALCL)の小児患者33例(1.8mg/kg投与例:再発又は難治性のHL群16例,sALCL群17例)

*HL患者の場合、5歳以上18歳未満。

主要評価項目

第I相パートでは有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン測定値、並びに血清中プレントキシマブ ベドチン(ADC)濃度、血清中Tab濃度及び血漿中MMAE濃度を評価しました。

第II相パートではIWGのRevised Response Criteria for Malignant Lymphoma(2007年版)を用いたIRF判定に基づく全期間を通じての全奏効率(CR+PR)を評価しました。

IWG: 国際ワーキンググループ。

IRF: 中央判定委員会。

結果

- 外国人の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫の小児被験者を対象に、第I相パートでは本剤の開始用量を1.4mg/kgとし、標準的な3+3デザインを用いて1.8mg/kgまで用量を漸増しました。第II相パートでは第II相パート推奨用量(RP2D)として1.8mg/kgを21日サイクルの1日目に点滴静注しました。投与期間は最大16サイクルでした。
- 第II相パートにおいて、RP2Dで投与を受けた再発又は難治性のホジキンリンパ腫被験者の評価可能例9例におけるIRF判定に基づくORRは、33%(95%信頼区間:7.5, 70.1)であった。その内訳は、CRが2例(22%)、PRが1例(11%)でした。
- 第II相パートにおいて、RP2Dで投与を受けた再発又は難治性の全身性未分化大細胞リンパ腫被験者の評価可能例15例におけるIRF判定に基づくORRは、53%(95%信頼区間:26.6, 78.7)でした。その内訳は、CRが6例(40%)、PRが2例(13%)でした。

副作用発現状況の詳細

I. 成人における試験

1. 国内第 I / II 相試験 (TB-BC010088 試験) における副作用発現状況

再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫を対象とした国内第 I / II 相試験では、20 例中 20 例 (100%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められました。

主な副作用 (20%以上) は、リンパ球減少症 15 例 (75%)、好中球減少症 13 例 (65%)、白血球減少症 13 例 (65%)、末梢性感覚ニューロパチー 12 例 (60%)、貧血 7 例 (35%)、疲労 6 例 (30%)、鼻咽頭炎 6 例 (30%)、LDH 増加 5 例 (25%)、発疹 5 例 (25%)、食欲減退 4 例 (20%)、悪心 4 例 (20%)、ALT (GPT) 増加 4 例 (20%)、AST (GOT) 増加 4 例 (20%)、下痢 4 例 (20%) 及び上気道感染 4 例 (20%) でした (承認時)。

外国第 II 相臨床試験 (SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験、p.20 ~ 25) よりも発現頻度が高かった主な有害事象は、全 Grade ではリンパ球減少症、白血球減少症、好中球減少症、貧血、血中乳酸脱水素酵素増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Grade 3 以上ではリンパ球減少症でした。

国内第 I / II 相試験における副作用*

| 副作用 | 国内第 I / II 相試験 (n=20) | |
|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| | 全 Grade 発現症例数 (%) | Grade 3 以上 発現症例数 (%) |
| 副作用発現症例数 | 20 (100) | 12 (60) |
| リンパ球減少症 | 15 (75) | 9 (45) |
| 好中球減少症 | 13 (65) | 3 (15) |
| 白血球減少症 | 13 (65) | 2 (10) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 12 (60) | 0 (0) |
| 貧血 | 7 (35) | 1 (5) |
| 疲労 | 6 (30) | 0 (0) |
| 鼻咽頭炎 | 6 (30) | 0 (0) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 5 (25) | 0 (0) |
| 発疹 | 5 (25) | 0 (0) |
| 食欲減退 | 4 (20) | 1 (5) |
| 悪心 | 4 (20) | 1 (5) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (20) | 0 (0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (20) | 0 (0) |
| 下痢 | 4 (20) | 0 (0) |
| 上気道感染 | 4 (20) | 0 (0) |
| 肺炎 | 3 (15) | 1 (5) |
| 血小板減少症 | 3 (15) | 1 (5) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 3 (15) | 0 (0) |
| 好酸球増加症 | 3 (15) | 0 (0) |
| 頭痛 | 3 (15) | 0 (0) |
| そう痒症 | 3 (15) | 0 (0) |
| 口内炎 | 3 (15) | 0 (0) |
| インフルエンザ様疾患 | 3 (15) | 0 (0) |
| 低リン酸血症 | 2 (10) | 2 (10) |
| 便秘 | 2 (10) | 0 (0) |
| 全身性皮疹 | 2 (10) | 0 (0) |
| 消化不良 | 2 (10) | 0 (0) |
| 関節痛 | 2 (10) | 0 (0) |
| 筋肉痛 | 2 (10) | 0 (0) |

MedDRA Ver.14.1、CTCAE Ver.3.0 により集計

TB-BC010088 試験

※ 10%以上発現した副作用を示した。

国内第 I / II 相試験における Grade 3 以上の有害事象

| 有害事象 | 国内第 I / II 相試験 (n=20) | |
|-----------------------------|-----------------------|--------------------|
| | 全体 | 本剤との関連を否定できない(副作用) |
| | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| Grade 3 以上の有害事象発現症例数 | 13 (65) | 12 (60) |
| リンパ球減少症 | 10 (50) | 9 (45) |
| 好中球減少症 | 3 (15) | 3 (15) |
| 白血球減少症 | 2 (10) | 2 (10) |
| 低リン酸血症 | 2 (10) | 2 (10) |
| 食欲減退 | 1 (5) | 1 (5) |
| 悪心 | 1 (5) | 1 (5) |
| 肺炎 | 1 (5) | 1 (5) |
| 嘔吐 | 1 (5) | 1 (5) |
| 貧血 | 1 (5) | 1 (5) |
| 血小板減少症 | 1 (5) | 1 (5) |
| 骨髄異形成症候群 | 1 (5) | 1 (5) |
| 播種性帯状疱疹 | 1 (5) | 1 (5) |
| 過敏症 | 1 (5) | 1 (5) |
| CD4 リンパ球減少 | 1 (5) | 0 (0) |
| 蜂巣炎 | 1 (5) | 0 (0) |
| 低アルブミン血症 | 1 (5) | 0 (0) |
| 白血球増加症 | 1 (5) | 0 (0) |

MedDRA Ver.14.1、NCI-CTCAE Ver.3.0 により集計
TB-BC010088 試験

国内第 I / II 相試験における重篤な有害事象

| 有害事象 | 国内第 I / II 相試験 (n=20) | |
|---------------------|-----------------------|--------------------|
| | 全体 | 本剤との関連を否定できない(副作用) |
| | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| 重篤な有害事象発現症例数 | 5 (25) | 4 (20) |
| 無菌性髄膜炎 | 1 (5) | 1 (5) |
| ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 | 1 (5) | 1 (5) |
| 肺炎 | 1 (5) | 1 (5) |
| 播種性帯状疱疹 | 1 (5) | 1 (5) |
| 過敏症 | 1 (5) | 1 (5) |
| 骨髄異形成症候群 | 1 (5) | 1 (5) |
| 蜂巣炎 | 1 (5) | 0 (0) |

MedDRA Ver.14.1、CTCAE Ver.3.0 により集計
TB-BC010088 試験

2. 外国第 II 相試験 (SG035-0003 試験) における副作用発現状況

外国における再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫を対象とした第 II 相試験では、副作用は被験者 102 例中 93 例 (91%) に認められました。主な副作用 (20%以上) は、末梢性感覚ニューロパチー 43 例 (42%)、悪心 36 例 (35%) 及び疲労 35 例 (34%) でした (承認時)。

ホジキンリンパ腫患者における副作用*

| 副作用 | 発現症例数 (%) [n=102] | 副作用 | 発現症例数 (%) [n=102] |
|-----------------|----------------------|--------------|----------------------|
| 副作用発現症例数 | 93 (91) | 嘔吐 | 13 (13) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 43 (42) | そう痒症 | 12 (12) |
| 悪心 | 36 (35) | 関節痛 | 12 (12) |
| 疲労 | 35 (34) | 筋肉痛 | 11 (11) |
| 好中球減少症 | 19 (19) | 末梢性運動ニューロパチー | 11 (11) |
| 下痢 | 18 (18) | 脱毛症 | 10 (10) |
| 発熱 | 14 (14) | | |

MedDRA Ver.13.0 により集計
SG035-0003 試験

* 10%以上発現した副作用を示した。

外国第Ⅱ相試験(SG035-0003 試験)における Grade 3 以上の有害事象

| 有害事象 | ホジキンリンパ腫 SG035-0003(n=102) |
|----------------------|-------------------------------|
| | 発現症例数(%) |
| Grade 3 以上の有害事象発現症例数 | 56 (55) |
| 好中球減少症 | 20 (20) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 8 (8) |
| 血小板減少症 | 8 (8) |
| 貧血 | 6 (6) |
| 高血糖 | 4 (4) |
| 腹痛 | 2 (2) |
| 不安 | 2 (2) |
| 脱髄性多発ニューロパチー | 2 (2) |
| 疲労 | 2 (2) |
| 再発ホジキン病 | 2 (2) |
| 肺臓炎 | 2 (2) |
| 肺塞栓症 | 2 (2) |
| 腎盂腎炎 | 2 (2) |
| 発熱 | 2 (2) |
| 失神 | 2 (2) |
| 上腹部痛 | 1 (1) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1) |
| 予期不安 | 1 (1) |
| 無力症 | 1 (1) |
| 骨痛 | 1 (1) |
| 気管支反応性亢進 | 1 (1) |
| 気管支肺アスペルギルス症 | 1 (1) |
| 糖尿病 | 1 (1) |
| 糖尿病性昏睡 | 1 (1) |
| 下痢 | 1 (1) |
| 呼吸困難 | 1 (1) |
| 胃腸出血 | 1 (1) |
| H1N1インフルエンザ | 1 (1) |
| 吐血 | 1 (1) |
| 喀血 | 1 (1) |
| 脂肪肝 | 1 (1) |
| 高血圧 | 1 (1) |
| 低カリウム血症 | 1 (1) |
| 低酸素症 | 1 (1) |
| 特発性血小板減少性紫斑病 | 1 (1) |
| 筋力低下 | 1 (1) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (1) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 1 (1) |
| ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 | 1 (1) |
| 肺炎 | 1 (1) |
| 気胸 | 1 (1) |
| ヘルペス後神経痛 | 1 (1) |
| 重感 | 1 (1) |
| 敗血症性ショック | 1 (1) |
| 軟部組織感染 | 1 (1) |
| ブドウ球菌性菌血症 | 1 (1) |
| スティーブンス・ジョンソン症候群 | 1 (1) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 1 (1) |
| 振戦 | 1 (1) |
| 尿路感染 | 1 (1) |
| ブドウ球菌性尿路感染 | 1 (1) |
| 手首関節骨折 | 1 (1) |

MedDRA Ver.13.0、CTCAE Ver.3.0 により集計
SG035-0003 試験

外国第Ⅱ相試験(SG035-0003 試験)における重篤な有害事象

| 有害事象 | | ホジキンリンパ腫 SG035-0003(n=102) | |
|--------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| | | 全て 発現症例数(%) | 本剤との関連を否定できない (副作用) 発現症例数(%) |
| 重篤な有害事象発現症例数 | | 25(25) | 14(14) |
| 血液およびリンパ系障害 | 血小板減少症 | 1(1) | 1(1) |
| 胃腸障害 | 腹痛 | 2(2) | 1(1) |
| | 上腹部痛 | 1(1) | 0 |
| | 下痢 | 1(1) | 0 |
| | 胃腸出血 | 1(1) | 0 |
| | 吐血 | 1(1) | 1(1) |
| | 腸管穿孔 | 1(1) | 0 |
| | 悪心 | 1(1) | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | 発熱 | 2(2) | 2(2) |
| 感染症および寄生虫症 | 腎盂腎炎 | 2(2) | 0 |
| | 気管支炎 | 1(1) | 0 |
| | カンジダ症 | 1(1) | 0 |
| | 蜂巣炎 | 1(1) | 0 |
| | H1N1インフルエンザ | 1(1) | 0 |
| | 肺炎 | 1(1) | 0 |
| | ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 | 1(1) | 1(1) |
| | 肺炎 | 1(1) | 1(1) |
| | 敗血症性ショック | 1(1) | 0 |
| | 軟部組織感染 | 1(1) | 0 |
| | ブドウ球菌性菌血症 | 1(1) | 1(1) |
| | ブドウ球菌性尿路感染 | 1(1) | 0 |
| | 傷害、中毒および処置合併症 | 手首関節骨折 | 1(1) |
| 代謝および栄養障害 | 高血糖 | 1(1) | 1(1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 側腹部痛 | 1(1) | 0 |
| | 筋力低下 | 1(1) | 1(1) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む) | びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 | 1(1) | 0 |
| | 再発ホジキン病 | 1(1) | 0 |
| 神経系障害 | 脱髄性多発ニューロパチー | 2(2) | 2(2) |
| | 糖尿病性昏睡 | 1(1) | 0 |
| | 末梢性運動ニューロパチー | 1(1) | 1(1) |
| 精神障害 | 精神状態変化 | 1(1) | 1(1) |
| | 肺臓炎 | 2(2) | 1(1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 気胸 | 2(2) | 0 |
| | 肺塞栓症 | 2(2) | 1(1) |
| | 喀血 | 1(1) | 0 |
| | 胸水 | 1(1) | 0 |
| | 皮膚および皮下組織障害 | スティーブンス・ジョンソン症候群 | 1(1) |

MedDRA Ver.13.0 により集計
SG035-0003 試験

3. 外国第Ⅱ相試験(SG035-0004 試験)における副作用発現状況

外国における再発又は難治性の CD30 陽性の全身性未分化大細胞リンパ腫を対象とした第Ⅱ相試験では、副作用は被験者 58 例中 53 例(91%)に認められました。主な副作用(20%以上)は、末梢性感覚ニューロパチー 24 例(41%)、悪心 15 例(26%)及び疲労 13 例(22%)でした(承認時)。

全身性未分化大細胞リンパ腫患者における副作用※

| 副作用 | 発現症例数(%) [n=58] | 副作用 | 発現症例数(%) [n=58] |
|--------------|--------------------|-------|--------------------|
| 副作用発現症例数 | 53 (91) | 嘔吐 | 8 (14) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 24 (41) | 便秘 | 7 (12) |
| 悪心 | 15 (26) | 上気道感染 | 7 (12) |
| 疲労 | 13 (22) | 発熱 | 6 (10) |
| 下痢 | 11 (19) | 脱毛症 | 6 (10) |
| 好中球減少症 | 10 (17) | 発疹 | 6 (10) |
| 筋肉痛 | 9 (16) | | |

MedDRA Ver.13.0 により集計

SG035-0004 試験

※ 10%以上発現した副作用を示した。

外国第Ⅱ相試験(SG035-0004 試験)における Grade 3 以上の有害事象

| 有害事象 | 全身性未分化大細胞リンパ腫 SG035-0004(n=58) | 有害事象 | 全身性未分化大細胞リンパ腫 SG035-0004(n=58) |
|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|
| | 発現症例数(%) | | 発現症例数(%) |
| Grade 3 以上の有害事象 発現症例数 | 36 (62) | ブドウ球菌性心内膜炎 | 1 (2) |
| 好中球減少症 | 12 (21) | 水分過負荷 | 1 (2) |
| 血小板減少症 | 8 (14) | 胃腸出血 | 1 (2) |
| 末梢性感覚 ニューロパチー | 7 (12) | 全身性浮腫 | 1 (2) |
| 貧血 | 4 (7) | 峠径部膿瘍 | 1 (2) |
| 再発未分化大細胞リンパ腫、 T細胞及びヌル細胞型 | 3 (5) | 頭痛 | 1 (2) |
| 疲労 | 3 (5) | 知覚過敏 | 1 (2) |
| 深部静脈血栓症 | 2 (3) | 高血糖 | 1 (2) |
| 下痢 | 2 (3) | 高血圧 | 1 (2) |
| 低カリウム血症 | 2 (3) | 低血糖症 | 1 (2) |
| 菌状息肉症 | 2 (3) | 低リン酸血症 | 1 (2) |
| 四肢痛 | 2 (3) | クレブシエラ性菌血症 | 1 (2) |
| 末梢性運動 ニューロパチー | 2 (3) | 白血球減少症 | 1 (2) |
| 尿路感染 | 2 (3) | 精神状態変化 | 1 (2) |
| 嘔吐 | 2 (3) | 筋痙縮 | 1 (2) |
| 体重減少 | 2 (3) | 筋骨格痛 | 1 (2) |
| 腹痛 | 1 (2) | 筋肉痛 | 1 (2) |
| 急性心筋梗塞 | 1 (2) | 筋炎 | 1 (2) |
| アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加 | 1 (2) | 悪心 | 1 (2) |
| 上室性不整脈 | 1 (2) | 頸部痛 | 1 (2) |
| 心房細動 | 1 (2) | 神経痛 | 1 (2) |
| 完全房室ブロック | 1 (2) | 疼痛 | 1 (2) |
| 背部痛 | 1 (2) | 肺炎 | 1 (2) |
| 徐脈 | 1 (2) | 多発ニューロパチー | 1 (2) |
| 蜂巣炎 | 1 (2) | 肺塞栓症 | 1 (2) |
| 凝血異常 | 1 (2) | 肺水腫 | 1 (2) |
| 錯乱状態 | 1 (2) | 発熱 | 1 (2) |
| 便秘 | 1 (2) | 丘疹 | 1 (2) |
| 食欲減退 | 1 (2) | 腎不全 | 1 (2) |
| 脱水 | 1 (2) | 急性腎不全 | 1 (2) |
| 脱髄性多発 ニューロパチー | 1 (2) | 呼吸不全 | 1 (2) |
| うつ病 | 1 (2) | 敗血症性ショック | 1 (2) |
| 皮膚炎 | 1 (2) | 脊髄圧迫 | 1 (2) |
| 嚥下障害 | 1 (2) | 突然死 | 1 (2) |
| 呼吸困難 | 1 (2) | 細菌重複感染 | 1 (2) |
| 脳症 | 1 (2) | 失神 | 1 (2) |
| | | 気管障害 | 1 (2) |
| | | トランスアミナーゼ上昇 | 1 (2) |
| | | 腫瘍フレア | 1 (2) |
| | | 腫瘍崩壊症候群 | 1 (2) |
| | | 霧視 | 1 (2) |

MedDRA Ver.13.0、CTCAE Ver.3.0 により集計
SG035-0004 試験

外国第II相試験(SG035-0004 試験)における重篤な有害事象

| 有害事象 | 全身性未分化大細胞リンパ腫 SG035-0004 (n=58) | |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------|
| | 全て | 本剤との関連を否定できない (副作用) |
| | 発現症例数(%) | 発現症例数(%) |
| 重篤な有害事象発現症例数 | 25 (43) | 11 (19) |
| 血液およびリンパ系障害 | | |
| 貧血 | 1 (2) | 0 |
| 好中球減少症 | 1 (2) | 1 (2) |
| 心臓障害 | | |
| 上室性不整脈 | 2 (3) | 0 |
| 急性心筋梗塞 | 1 (2) | 0 |
| 心房細動 | 1 (2) | 0 |
| 完全房室ブロック | 1 (2) | 0 |
| 徐脈 | 1 (2) | 0 |
| 眼障害 | | |
| 網膜静脈閉塞 | 1 (2) | 1 (2) |
| 胃腸障害 | | |
| 腹痛 | 1 (2) | 0 |
| 便秘 | 1 (2) | 1 (2) |
| 下痢 | 1 (2) | 1 (2) |
| 胃腸出血 | 1 (2) | 0 |
| 嘔吐 | 1 (2) | 1 (2) |
| 全身障害および投与局所様態 | | |
| 無力症 | 1 (2) | 0 |
| 全身性浮腫 | 1 (2) | 0 |
| 突然死 | 1 (2) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | | |
| 敗血症性ショック | 2 (3) | 0 |
| 尿路感染 | 2 (3) | 2 (3) |
| 蜂巣炎 | 1 (2) | 0 |
| ブドウ球菌性心内膜炎 | 1 (2) | 0 |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 (2) | 0 |
| クレブシエラ性菌血症 | 1 (2) | 0 |
| 肺炎 | 1 (2) | 1 (2) |
| 細菌重複感染 | 1 (2) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | |
| 下肢骨折 | 1 (2) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | |
| 食欲減退 | 1 (2) | 0 |
| 水分過負荷 | 1 (2) | 0 |
| 高カルシウム血症 | 1 (2) | 0 |
| 腫瘍崩壊症候群 | 1 (2) | 1 (2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | |
| 四肢痛 | 2 (3) | 0 |
| 筋炎 | 1 (2) | 1 (2) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | | |
| 再発未分化大細胞型リンパ腫、 T細胞およびナル細胞型 | 3 (5) | 0 |
| 菌状息肉症 | 1 (2) | 0 |
| 腫瘍フレア | 1 (2) | 1 (2) |
| 神経系障害 | | |
| 脱髄性多発ニューロパチー | 1 (2) | 1 (2) |
| 脳症 | 1 (2) | 0 |
| 頭蓋内出血 | 1 (2) | 0 |
| 神経痛 | 1 (2) | 1 (2) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 1 (2) | 1 (2) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 1 (2) | 1 (2) |
| 脊髄圧迫 | 1 (2) | 0 |
| 失神 | 1 (2) | 0 |
| 精神障害 | | |
| 精神状態変化 | 1 (2) | 0 |
| 腎および尿路障害 | | |
| 水腎症 | 1 (2) | 0 |
| 腎不全 | 1 (2) | 0 |
| 急性腎不全 | 1 (2) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | |
| 肺塞栓症 | 1 (2) | 1 (2) |
| 肺水腫 | 1 (2) | 0 |
| 呼吸不全 | 1 (2) | 0 |
| 気管障害 | 1 (2) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | |
| 丘疹 | 1 (2) | 0 |
| 血管障害 | | |
| 深部静脈血栓症 | 1 (2) | 0 |

4. 外国第Ⅱ相試験(SGN35-012 試験)における副作用発現状況

外国における再発又は難治性のCD30陽性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第Ⅱ相試験のT細胞リンパ腫患者では、副作用は被験者35例中28例(80%)に認められました。主な副作用(15%以上)は、末梢性感覚ニューロパチー13例(37%)及び疲労7例(20%)でした(効能追加申請時)。

再発又は難治性のCD30陽性のT細胞リンパ腫被験者における副作用(安全性解析対象集団)

| 副作用 | 合計:T細胞リンパ腫 [n=35] | AITL [n=13] | PTCL-NOS [n=22] |
|--------------------|----------------------|-------------|-----------------|
| | 発現症例数(%) | 発現症例数(%) | 発現症例数(%) |
| 副作用発現症例数 | 28 (80) | 12 (92) | 16 (73) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 13 (37) | 7 (54) | 6 (27) |
| 疲労 | 7 (20) | 5 (38) | 2 (9) |
| 悪心 | 5 (14) | 2 (15) | 3 (14) |
| 好中球減少症 | 5 (14) | 2 (15) | 3 (14) |
| 便秘 | 4 (11) | 2 (15) | 2 (9) |
| 発熱 | 4 (11) | 3 (23) | 1 (5) |
| 脱毛症 | 3 (9) | 2 (15) | 1 (5) |
| 悪寒 | 3 (9) | 2 (15) | 1 (5) |
| 食欲減退 | 3 (9) | 1 (8) | 2 (9) |
| 下痢 | 3 (9) | 0 | 3 (14) |
| 頭痛 | 3 (9) | 1 (8) | 2 (9) |
| 体重減少 | 3 (9) | 2 (15) | 1 (5) |
| 無力症 | 2 (6) | 1 (8) | 1 (5) |
| 感覚鈍麻 | 2 (6) | 0 | 2 (9) |
| 筋肉痛 | 2 (6) | 0 | 2 (9) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 2 (6) | 1 (8) | 1 (5) |
| そう痒症 | 2 (6) | 2 (15) | 0 |
| 発疹 | 2 (6) | 2 (15) | 0 |
| 洞性頻脈 | 2 (6) | 1 (8) | 1 (5) |
| 嘔吐 | 2 (6) | 2 (15) | 0 |
| ざ瘡 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 貧血 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 背部痛 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 口唇炎 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 結膜炎 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 浮動性めまい | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 味覚異常 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 消化不良 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 顔面痛 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 潮紅 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| せつ | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| リンパ球減少症 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 粘膜の炎症 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 筋痙縮 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 末梢性浮腫 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 腓骨神経麻痺 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 肺炎 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 湿性咳嗽 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 肺水腫 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 全身性皮疹 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 腫瘍崩壊症候群 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 蕁麻疹 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |

AITL: 血管免疫芽球形T細胞リンパ腫。PTCL-NOS: 末梢性T細胞リンパ腫・非特定型。
MedDRA Ver18.0, NCI-CTCAE Ver.4.03 により集計。
SGN35-012 試験。

外国第Ⅱ相試験(SGN35-012 試験)における Grade 3 以上の有害事象* (安全性解析対象集団)

| 有害事象 | 合計:T細胞リンパ腫 [n=35] | AITL [n=13] | PTCL-NOS [n=22] |
|----------------------|----------------------|-------------|-----------------|
| | 発現症例数(%) | 発現症例数(%) | 発現症例数(%) |
| Grade 3 以上の有害事象発現症例数 | 23 (66) | 10 (77) | 13 (59) |
| 好中球減少症 | 5 (14) | 2 (15) | 3 (14) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 4 (11) | 3 (23) | 1 (5) |
| 血小板減少症 | 4 (11) | 1 (8) | 3 (14) |
| 貧血 | 3 (9) | 1 (8) | 2 (9) |
| 急性腎障害 | 2 (6) | 0 | 2 (9) |
| 脱水 | 2 (6) | 0 | 2 (9) |
| 高カリウム血症 | 2 (6) | 1 (8) | 1 (5) |
| 肺炎 | 2 (6) | 1 (8) | 1 (5) |
| 腫瘍崩壊症候群 | 2 (6) | 0 | 2 (9) |
| 尿路感染 | 2 (6) | 1 (8) | 1 (5) |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 腹水 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 白内障 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 悪寒 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 錯乱状態 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 食欲減退 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 譫妄 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 齲歯 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 脳症 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 剥脱性発疹 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 発熱性好中球減少症 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 全身性浮腫 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 播種性帯状疱疹 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 高血圧 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 低ナトリウム血症 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 低血圧 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 間欠性跛行 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| リパーゼ増加 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 精神状態変化 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 髄膜転移 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 疼痛 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 腭炎 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 末梢性運動ニューロパチー | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 末梢性T細胞性リンパ腫、組織型不明 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 腹膜炎 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 肺水腫 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 発熱 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 発疹 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 全身性皮疹 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 敗血症 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| ブドウ球菌性菌血症 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 2型糖尿病 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |

AITL：血管免疫芽球性T細胞リンパ腫。PTCL-NOS：末梢性T細胞リンパ腫・非特定期型。

MedDRA Ver18.0, NCI-CTCAE Ver.4.03 により集計。

SGN35-012 試験。

* 本剤との関連が否定された事象を含む。

外国第Ⅱ相試験(SGN35-012 試験)における重篤な有害事象* (安全性解析対象集団)

| 有害事象 | 合計：T細胞リンパ腫 (n=35) | AITL (n=13) | PTCL-NOS (n=22) |
|-------------------|----------------------|-------------|-----------------|
| | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| 重篤な有害事象発現症例数 | 15 (43) | 7 (54) | 8 (36) |
| 急性腎不全 | 2 (6) | 0 | 2 (9) |
| 錯乱状態 | 2 (6) | 1 (8) | 1 (5) |
| 脱水 | 2 (6) | 0 | 2 (9) |
| 肺炎 | 2 (6) | 1 (8) | 1 (5) |
| 発熱 | 2 (6) | 0 | 2 (9) |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 血管免疫芽球形T細胞性リンパ腫 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 蜂巣炎 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 譫妄 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 浮動性めまい | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 脳症 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 発熱性好中球減少症 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 播種性帯状疱疹 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 高カルシウム血症 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| リパーゼ増加 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 脾炎 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 末梢性T細胞性リンパ腫、組織型不明 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 発疹 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| 敗血症 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |
| ブドウ球菌性菌血症 | 1 (3) | 0 | 1 (5) |
| 尿路感染 | 1 (3) | 1 (8) | 0 |

AITL：血管免疫芽球形T細胞リンパ腫。PTCL-NOS：末梢性T細胞リンパ腫・非特定期型。
MedDRA Ver18.0, NCI-CTCAE Ver.4.03 により集計。

SGN35-012 試験。

* 本剤との関連が否定された事象を含む。

II. 小児における試験

外国第I / II相試験(C25002 試験)における副作用発現状況

再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫の小児患者を対象とした外国第I / II相試験 (C25002 試験) では 33 例中 23 例 (70%) に副作用が認められました。主な副作用 (10%以上) は、悪心 8 例 (24%)、錯感覚 5 例 (15%)、発熱 5 例 (15%)、好中球減少症 4 例 (12%)、末梢性感覚ニューロパチー 4 例 (12%) でした (効能追加申請時)。

再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫の小児被験者における副作用 (安全性解析対象集団)

| 副作用 | 外国第I / II相試験 C25002 (n=33) | | |
|--------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| | 1.8 mg/kg 全症例 [n=33] | 1.8 mg/kg r/r HL [n=16] | 1.8 mg/kg r/r sALCL [n=17] |
| | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| 副作用発現症例数 | 23 (70) | 13 (81) | 10 (59) |
| 悪心 | 8 (24) | 5 (31) | 3 (18) |
| 錯感覚 | 5 (15) | 4 (25) | 1 (6) |
| 発熱 | 5 (15) | 4 (25) | 1 (6) |
| 好中球減少症 | 4 (12) | 3 (19) | 1 (6) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 4 (12) | 2 (13) | 2 (12) |
| 腹痛 | 2 (6) | 2 (13) | 0 |
| リンパ球数減少 | 2 (6) | 0 | 2 (12) |
| 嘔吐 | 3 (9) | 2 (13) | 1 (6) |
| 上腹部痛 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 関節痛 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 咳嗽 | 2 (6) | 1 (6) | 1 (6) |
| 下痢 | 2 (6) | 1 (6) | 1 (6) |
| 胃炎 | 2 (6) | 1 (6) | 1 (6) |
| 肝毒性 | 2 (6) | 2 (13) | 0 |
| 筋肉痛 | 2 (6) | 2 (13) | 0 |
| 好中球数減少 | 2 (6) | 0 | 2 (12) |
| 四肢痛 | 2 (6) | 1 (6) | 1 (6) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 2 (6) | 0 | 2 (12) |
| 蕁麻疹 | 2 (6) | 1 (6) | 1 (6) |
| ALT (GPT) 増加 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| アナフィラキシー反応 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 不安 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| AST (GOT) 増加 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 無力症 | 1 (3) | 0 | 1 (6) |
| 癌疼痛 | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 食欲減退 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 呼吸困難 | 1 (3) | 0 | 1 (6) |
| 発熱性好中球減少症 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 熱感 | 1 (3) | 0 | 1 (6) |
| 潮紅 | 1 (3) | 0 | 1 (6) |

(次頁へつづく)

再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫の小児被験者における副作用
(安全性解析対象集団) (つづき)

| 副作用 | 外国第I / II相試験 C25002 (n=33) | | |
|--------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| | 1.8 mg/kg 全症例 [n=33] | 1.8 mg/kg r/r HL [n=16] | 1.8 mg/kg r/r sALCL [n=17] |
| | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| 消化器痛 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 頭痛 | 1 (3) | 0 | 1 (6) |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 1 (3) | 0 | 1 (6) |
| 白血球減少症 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| リンパ節痛 | 1 (3) | 0 | 1 (6) |
| 筋痙縮 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (3) | 0 | 1 (6) |
| 末梢性浮腫 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 末梢性運動ニューロパチー | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 咽頭炎 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 肺炎 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 発疹 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| トランスアミナーゼ上昇 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 白血球数減少 | 1 (3) | 0 | 1 (6) |

MedDRA Ver.19.0, NCI-CTCAE Ver.4.03 により集計。
C25002 試験。

外国第I / II相試験 (C25002 試験) における Grade 3 以上の有害事象* (安全性解析対象集団)

| 有害事象 | 外国第I / II相試験 C25002 (n=33) | | |
|----------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| | 1.8 mg/kg 全症例 [n=33] | 1.8 mg/kg r/r HL [n=16] | 1.8 mg/kg r/r sALCL [n=17] |
| | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| Grade 3 以上の有害事象発現症例数 | 16 (48) | 11 (69) | 5 (29) |
| 好中球減少症 | 4 (12) | 3 (19) | 1 (6) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (6) | 2 (13) | 0 |
| 発熱 | 2 (6) | 1 (6) | 1 (6) |
| 白血球減少症 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 肺炎 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 好中球数減少 | 1 (3) | 0 | 1 (6) |
| 貧血 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 発熱性好中球減少症 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 血小板減少症 | 1 (3) | 0 | 1 (6) |
| 心停止 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 肝毒性 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| アナフィラキシー反応 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 低カリウム血症 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 筋肉痛 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 末梢性運動ニューロパチー | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 (3) | 0 | 1 (6) |

MedDRA Ver.19.0, NCI-CTCAE Ver.4.03 により集計。
C25002 試験。

* 本剤との関連が否定された事象を含む。

外国第I / II相試験(C25002 試験)における重篤な有害事象* (安全性解析対象集団)

| 有害事象 | | 外国第I / II相試験 C25002 (n=33) | | |
|-------------------|------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| | | 1.8 mg/kg 全症例 [n=33] | 1.8 mg/kg r/r HL [n=16] | 1.8 mg/kg r/r sALCL [n=17] |
| | | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| 重篤な有害事象発現症例数 | | 8 (24) | 7 (44) | 1 (6) |
| 心臓障害 | 上室性頻脈 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| | 心停止 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 発熱 | 2 (6) | 1 (6) | 1 (6) |
| 血液およびリンパ系障害 | 発熱性好中球減少症 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 胃腸障害 | 嘔吐 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 肝毒性 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 免疫系障害 | アナフィラキシー反応 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 肺炎 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 筋肉痛 | 1 (3) | 1 (6) | 0 |

MedDRA Ver.19.0, NCI-CTCAE Ver.4.03 により集計。
C25002 試験。

* 本剤との関連が否定された事象を含む。

再発又は難治性のCD30陽性ホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした国内特定使用成績調査(全例調査)に関して

Q15 再発又は難治性の CD30 陽性ホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした国内市販後の全例調査における重点調査項目(安全性)の発現状況はどのような結果ですか?

A 調査の概要

| | |
|--------|---|
| 調査名 | アドセトリス点滴静注用特定使用成績調査(全例調査) 「再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫又は未分化大細胞リンパ腫」 |
| 目的 | 日常診療の使用実態下での再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫又は未分化大細胞リンパ腫患者に対するアドセトリス点滴静注用 50mg (以下、本剤)の安全性を検討した。また、参考までに有効性に関する情報も収集した。 |
| 対象例数 | 本剤が投与された全症例を対象とした。 284 例 |
| 用法・用量 | 通常、成人には、プレントキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)として 3 週間に 1 回 1.8mg/kg (体重) を点滴静注した。なお、患者の状態に応じて適宜減量した。電子添文の使用上の注意を参照することとした。 |
| 観察期間 | 本剤の投与開始から 16 サイクル後(3 週 / 1 サイクル)までの期間 |
| 調査期間 | 2014 年 4 月 17 日～全例調査の承認条件解除時 |
| 患者登録期間 | 2014 年 4 月 17 日～全例調査の承認条件解除時 登録症例数が 140 例の予定症例数に到達したことから、2014 年 10 月 1 日より、調査票の作成及び提出を必要とする期間から患者登録のみで可(調査票の作成・提出を要さない)とする期間へ移行した。 |
| 調査症例数 | 【計画時】 140 例 【解析時】 患者登録症例数: 292 例 調査票収集症例数: 284 例 安全性評価対象症例数: 284 例 有効性評価対象症例数: 280 例 |

患者背景

| | | |
|------------|-------------------------|-------------|
| 年齢, 歳, 中央値 | 62.0 | |
| 性別 | 男性, n (%) | 184 (64.8) |
| | 女性, n (%) | 100 (35.2) |
| 罹病期間 | 1年未満, n (%) | 75 (26.4) |
| | 1~3年未満, n (%) | 105 (37.0) |
| | 3~5年未満, n (%) | 47 (16.5) |
| | 5年以上, n (%) | 55 (19.4) |
| | 不明, n (%) | 2 (0.7) |
| 診断名 | ホジキンリンパ腫, n (%) | 182 (64.1) |
| | 未分化大細胞リンパ腫, n (%) | 101 (35.6) |
| | びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫, n (%) | 1 (0.4) |
| 状態 | 再発又は難治性, n (%) | 281 (98.9) |
| | 初発, n (%) | 3 (1.1) |
| CD30 | 陽性, n (%) | 284 (100.0) |
| ECOG PS*1 | 0, n (%) | 114 (40.1) |
| | 1, n (%) | 104 (36.6) |
| | 2, n (%) | 32 (11.3) |
| | 3, n (%) | 19 (6.7) |
| | 4, n (%) | 15 (5.3) |

ECOG PS : 米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス。

*1 ECOGによるPerformance Status (ECOG PS)の規準は次の通り; 0: 全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。1: 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる(例: 軽い家事、事務作業)。2: 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。3: 限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。4: 全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。(http://www.jcog.jpより引用)

■ 調査結果

安全性

重点調査項目として、末梢神経障害、感染症、好中球減少症、Infusion reaction、肺障害を設定しました。

| | | 副作用 発現頻度 |
|--------|-------------------|-----------------------------|
| 全体 | | 74.30% |
| 重点調査項目 | 末梢神経障害 | 39.44% (Grade 3 以上: 6.69%) |
| | 感染症 | 13.03% (Grade 3 以上: 6.69%) |
| | 好中球減少症 | 35.21% (Grade 3 以上: 22.54%) |
| | Infusion reaction | 6.69% (Grade 3 以上: 0.35%) |
| | 肺障害 | 4.58% (Grade 3 以上: 3.87%) |

未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫 (HL)

Q16 休薬、減量、中止はどのように行いますか？

A 本剤投与後に末梢神経障害及び好中球減少症が発現した患者では、以下の基準を参考に休薬、減量、中止を行ってください。(Q8 参照)

末梢神経障害発現時の用量調節の目安

- Grade 2 以上の末梢神経障害があらわれた場合には、以下に示す基準を参考に休薬、減量等の適切な処置を行ってください。

| Grade ^{注)} | 処置 | |
|---|--|---|
| | 成人 | 小児 |
| Grade 1 (機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ) | 同一用法・用量で、投与を継続する。 | |
| Grade 2 (機能障害はあるが、日常生活に支障はない) | 0.9mg/kg に減量して投与を継続する。 | 36mg/m ² に減量して投与を継続する。 |
| Grade 3 (日常生活に支障がある) | Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、0.9mg/kg に減量して投与を再開する。神経毒性を有する併用薬剤については、各電子添文を参照し、減量を考慮する。 | Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、36mg/m ² に減量して投与を再開する。神経毒性を有する併用薬剤については、各電子添文を参照し、減量を考慮する。 |
| Grade 4 (障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー) | 投与中止する。 | |

注) Grade は NCI-CTCAE に基づく。

好中球減少症発現時の用量調節の目安

- 好中球減少症 (1,000/mm³ 未満) があらわれた場合は、以下に示す基準を参考に休薬等の適切な処置を行ってください。また、がん診療ガイドライン等に従って G-CSF 製剤の投与を考慮してください。成人では、休薬後、投与を再開する場合にも G-CSF 製剤の投与を考慮してください。

| 好中球数 | 処置 |
|--------------------------|---|
| 1,000/mm ³ 以上 | 同一用法・用量で、投与を継続する。 |
| 1,000/mm ³ 未満 | ベースライン又は 1,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 |

参考

国際共同第Ⅲ相試験 (C25003 試験) 及び国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験 (C25004 試験) における末梢神経障害及び血液毒性以外の休薬、減量、中止の基準

| 毒性 | C25003 試験及び C25004 試験 |
|--------------------|--|
| Grade 1 又は Grade 2 | 同じ用量で治験治療を継続。 |
| Grade 3 又は Grade 4 | 毒性が Grade 2 以下に回復又はベースライン値に戻るまで A+AVD*投与を休薬。 |

* 本剤、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジン併用群

注) Grade は NCI-CTCAE v.4.03 に基づく。

国際共同第Ⅲ相試験(C25003 試験)における前述基準の実施状況

Grade 3 以上の非血液毒性に該当する有害事象は、本薬 /AVD 群で 44% (294/662 例) に認められた。主な有害事象(3%以上)は、肺炎、発熱、嘔吐、悪心、疲労、腹痛、下痢、敗血症及び ALT 増加(各 3%)であった。Grade 3 以上の非血液毒性に該当する有害事象により、試験の用量調節基準に基づき本薬 /AVD の休薬 (1 薬剤以上) に至った症例は、1% (4/662 例)のみであった。これらの有害事象の転帰はいずれも回復であった。なお、Grade 3 以上の非血液毒性に該当する有害事象による本薬 /AVD の延期は 16% (107/662 例)及び減量は 3% (22/662 例)に認められた。

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(C25004 試験)における前述基準の実施状況

Grade 3 以上の非血液毒性に該当する有害事象は、41% (24/59 例)に認められた。主な有害事象(3%以上)は、嘔吐(9%)、背部痛、胃腸障害、悪心、敗血症及び体重減少(各 4%)であった。Grade 3 以上の非血液毒性に該当する有害事象により、試験の用量調節基準に基づき本薬 /AVD の休薬 / 投与中断 (1 薬剤以上) に至った症例は、2% (1/59 例)であり、有害事象の転帰は回復であった。なお、Grade 3 以上の非血液毒性に該当する有害事象による本薬 /AVD の延期は 15% (9/59 例)に認められ、減量に至った有害事象は認められなかった。

Q17 発熱性好中球減少症の発現頻度が高くなっていますが、臨床試験ではどのように対処していましたか？

A I. 成人における試験

国際共同第Ⅲ相試験 (C25003 試験) における骨髓抑制の発現状況は下記のとおりです。発熱性好中球減少症については、本剤群 (A+AVD 群) で ABVD 群より高く、好中球減少性敗血症又は敗血症性ショックにより死亡に至った例 (2 例) が認められていることより注意が必要です。

本剤とドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジン併用投与する際には、予防投与 (一次予防) を含めた G-CSF 製剤の使用を考慮してください。(「G-CSF 適正使用ガイドライン」* (日本癌治療学会) の「一次予防的投与」の項を参照してください。)

* <http://www.jsco-cpg.jp/item/30/index.html>

■ 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (C25003 試験) における骨髓抑制

| 有害事象*** | A+AVD 群 [n=662]* | | ABVD 群 [n=659]** | |
|-----------|------------------|------------|------------------|------------|
| | 発現症例数 (%) | | 発現症例数 (%) | |
| | 全ての Grade | Grade 3 以上 | 全ての Grade | Grade 3 以上 |
| 合計 | 517(78) | — | 406(62) | — |
| 好中球減少† | 454(69) | 430(65) | 361(55) | 317(48) |
| 貧血 | 140(21) | 54(8) | 67(10) | 25(4) |
| 発熱性好中球減少症 | 128(19) | 128(19) | 52(8) | 52(8) |
| 血小板減少† | 30(5) | 12(2) | 15(2) | 6(<1) |
| リンパ球減少† | 17(3) | 8(1) | 12(2) | 5(<1) |

* 本剤、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジン併用群

** ドキシソルピシン塩酸塩、プレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジン併用群

*** 本剤との関連が否定された事象を含む。† (血球) 減少症と (血球) 数減少の併合集計。

MedDRA Ver.19.0, NCI-CTCAE Ver.4.03 により集計。

G-CSF の予防的投与*、**の有無別の発熱性好中球減少症及び関連するその他の有害事象

| 有害事象*** | A+AVD 群 [n=662] | | ABVD 群 [n=659] | |
|---|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | 5日目までにG-CSFを | | 5日目までにG-CSFを | |
| | 投与した [n=83] | 投与しなかった [n=579] | 投与した [n=43] | 投与しなかった [n=616] |
| | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| 発熱性好中球減少症 | 9 (11) | 119 (21) | 3 (7) | 49 (8) |
| サイクル1における発熱性好中球減少症 | 1 (1) | 61 (11) | 2 (5) | 24 (4) |
| 好中球減少† | 29 (35) | 425 (73) | 9 (21) | 352 (57) |
| Grade 3以上の好中球減少† | 24 (29) | 406 (70) | 8 (19) | 309 (50) |
| Grade 4以上の好中球減少† | 18 (22) | 295 (51) | 7 (16) | 171 (28) |
| 感染症及び寄生虫症 (SOC) | 39 (47) | 322 (56) | 19 (44) | 312 (51) |
| Grade 3以上の感染症及び寄生虫症 (SOC) | 9 (11) | 107 (18) | 3 (7) | 63 (10) |
| 発熱性好中球減少症、好中球減少症、敗血症、好中球減少性敗血症、発熱又は感染症及び寄生虫症 (SOC) の重篤な有害事象 | 20 (24) | 190 (33) | 4 (9) | 107 (17) |

* 治験実施計画書では、A+AVD 群の患者の好中球減少症の管理のために、実施医療機関の使用指針に基づく G-CSF の使用を許可した。予定する患者数の約 70% の登録後、A+AVD 群に割り付けられた患者に対し、サイクル 1 の開始時に G-CSF の予防的投与を推奨することを治験責任医師に連絡した。

** 本集計は、G-CSF を好中球減少症に対する処置として本剤投与日 (1 日目) から 5 日目の間に投与した場合を「予防投与あり」として扱った。

*** 本剤との関連が否定された事象を含む。† 好中球減少症と好中球数減少の併合集計。

G-CSF : 顆粒球コロニー刺激因子, SOC : 器別大分類。

MedDRA Ver.19.0, NCI-CTCAE Ver.4.03 により集計。

■ 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(C25003 試験)において発熱性好中球減少症は A+AVD 群、ABVD 群ともにサイクル 1 で最も多く認められました。

サイクル 1 で認められた発熱性好中球減少症は、A+AVD 群で 62 例(9%)、ABVD 群で 26 例(4%)でした。その後、いずれの治療群でも発熱性好中球減少症の発現頻度は低下しました。

■ 国際共同第Ⅲ相試験(C25003 試験)における G-CSF の予防的投与の実施状況

A+AVD 群における G-CSF の種類別投与状況

| | 予防的に投与 [n=83] | 予防的に投与せず [n=579] | A+AVD 群 合計 [n=662] |
|------------------------------|------------------|---------------------|-----------------------|
| 持続型 G-CSF 製剤(ペグ化), n (%) | 28 (34) | 107 (18) | 135 (20) |
| 短時間作用型 G-CSF 製剤(非ペグ化), n (%) | 61 (73) | 416 (72) | 477 (72) |

持続型 G-CSF 製剤(ペグ化)の予防的投与の開始時期及び投与期間*

| | | A+AVD 群(n=30) n (%) | ABVD 群(n=14) n (%) |
|-------------------------|------|------------------------|-----------------------|
| 持続型 G-CSF 製剤(ペグ化)を受けた患者 | | 9 (30) | 4 (29) |
| 開始日 ** | 2 日目 | 6 (67) | 4 (100) |
| | 3 日目 | 3 (33) | 0 |
| 投与期間 | 1 日 | 9 (100) | 4 (100) |

* 予防投与が行われた A+AVD 群(n=83)及び ABVD 群(n=43)のうち、それぞれ当該情報のある例(n=30 及び n=14)のみで集計した。

**2 日目は本剤投与日翌日に該当

短時間作用型 G-CSF 製剤(非ペグ化)の予防的投与の開始時期及び投与期間*

| | | A+AVD 群(n=30) n (%) | ABVD 群(n=14) n (%) |
|-----------------------------|------|------------------------|-----------------------|
| 短時間作用型 G-CSF 製剤(非ペグ化)を受けた患者 | | 21 (70) | 10 (71) |
| 開始日 ** | 1 日目 | 2 (10) | 0 |
| | 2 日目 | 6 (29) | 3 (30) |
| | 3 日目 | 2 (10) | 3 (30) |
| | 4 日目 | 4 (19) | 2 (20) |
| | 5 日目 | 7 (33) | 2 (20) |
| 投与期間 | 1 日 | 1 (5) | 0 |
| | 2 日 | 0 | 2 (20) |
| | 3 日 | 3 (14) | 0 |
| | 4 日 | 1 (5) | 2 (20) |
| | 5 日 | 11 (52) | 4 (40) |
| | 6 日 | 1 (5) | 2 (20) |
| | 8 日 | 1 (5) | 0 |
| | 12 日 | 2 (10) | 0 |
| | 13 日 | 1 (5) | 0 |

* 予防投与が行われた A+AVD 群(n=83)及び ABVD 群(n=43)のうち、それぞれ当該情報のある例(n=30 及び n=14)のみで集計した。

**1 日目は、本剤投与日に該当

II. 小児における試験

国際共同第I/II相試験(C25004試験)における骨髄抑制の発現状況は下記のとおりです。

■ 発現状況

国際共同第I/II相試験(C25004試験)における骨髄抑制

| 有害事象* | [n=59] | |
|-----------|----------|-----------|
| | 発現症例数(%) | |
| | 全てのGrade | Grade 3以上 |
| 合計 | 53(90) | — |
| 好中球減少† | 52(88) | 51(86) |
| 白血球減少† | 31(53) | 28(47) |
| 貧血 | 14(24) | 4(7) |
| 発熱性好中球減少症 | 10(17) | 10(17) |
| リンパ球減少† | 9(15) | 7(12) |
| 血小板減少 | 2(3) | 0 |

* 本剤との関連が否定された事象を含む。† (血球)減少症と(血球)数減少の併合集計。
MedDRA Ver.23.0、NCI-CTCAE Ver.4.03により集計。

■ 発現時期

国際共同第I/II相試験(C25004試験)において、発熱性好中球減少症の発現例数はサイクル1からサイクル6までの全期間を通じてほぼ一定で推移しました。

■ 国際共同第I/II相試験(C25004試験)におけるG-CSFの予防的投与*の実施状況

国際共同第I/II相試験(C25004試験)において、G-CSF製剤の予防的投与を実施した症例はありませんでした。C25004試験の治験実施計画書では、Grade 3以上の好中球減少症が発現した場合には、施設ガイドラインに基づきG-CSFを投与するよう規定していましたが、一律のG-CSFの予防的投与の推奨はしていませんでした。

*G-CSFを好中球減少症に対する処置として本剤投与開始日(1日目)から5日目の間に投与すること。

Q18 肺障害の発現状況等はどのようになっていますか？

A I. 成人における試験

国際共同第Ⅲ相試験(C25003 試験)における肺障害の発現状況は下表のとおりです。

間質性肺疾患(SMQ: MedDRA 標準検索式)の有害事象*

| 有害事象 | A+AVD 群[n=662] | | ABVD 群[n=659] | |
|-----------|----------------|------------|---------------|---------------------|
| | 発現症例数(%) | | 発現症例数(%) | |
| | 全ての Grade | Grade 3 以上 | 全ての Grade | Grade 3 以上 |
| 合計 | 12(2) | 5(<1) | 44(7) | 21(3) ¹⁾ |
| 肺浸潤 | 6(<1) | 2(<1) | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 6(<1) | 2(<1) | 18(3) | 9(1) ²⁾ |
| 間質性肺疾患 | 1(<1) | 1(<1) | 6(<1) | 3(<1) |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 0 | 0 | 1(<1) | 1(<1) ²⁾ |
| 器質化肺炎 | 0 | 0 | 1(<1) | 1(<1) |
| 肺線維症 | 0 | 0 | 4(<1) | 0 |
| 肺毒性 | 0 | 0 | 16(2) | 7(1) ²⁾ |

*本剤との関連が否定された事象を含む

¹⁾ 死亡 3 例

²⁾ 死亡 1 例

II. 小児における試験

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(C25004 試験)における肺障害の発現状況は下表のとおりです。

間質性肺疾患(SMQ: MedDRA 標準検索式)の有害事象

| 有害事象 | [n=59] | |
|-----------|-----------|------------|
| | 発現症例数(%) | |
| | 全ての Grade | Grade 3 以上 |
| 合計 | 1(2) | 1(2) |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 1(2) | 1(2) |

Q19 小児と成人で MMAE の血中濃度は同程度ですか？

A 本剤の構成成分であり微小管形成阻害作用を有する MMAE (モノメチルアウリスタチン E) の血中濃度が上昇すると副作用が強くあらわれるおそれがあります。臨床試験において本剤 48mg/m² を静脈内投与した小児と本剤 1.2mg/kg を静脈内投与した成人では MMAE の血中濃度に明確な差異はみられませんでした。

Q20 主な臨床試験成績はどのような結果ですか?

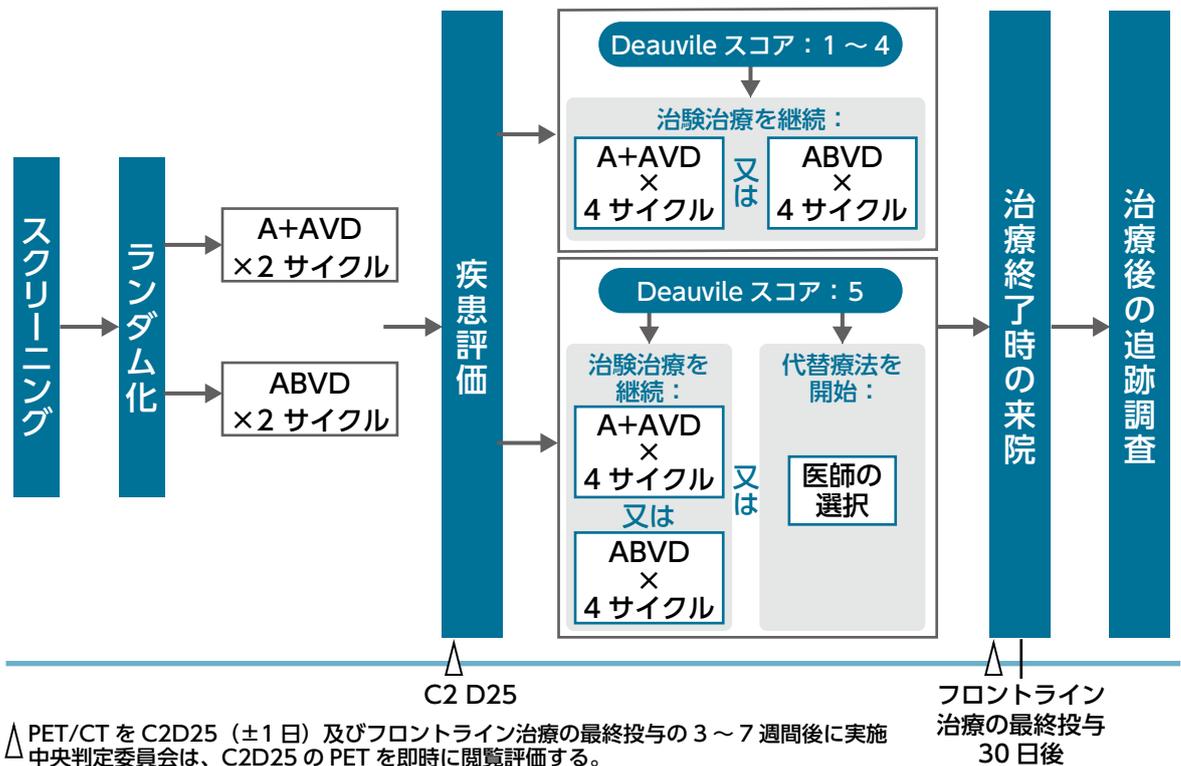
A I. 成人における試験

未治療のホジキンリンパ腫患者を対象とした試験（国際共同第Ⅲ相試験：C25003 試験）^{15),16)}の結果を示します。

未治療のホジキンリンパ腫患者を対象とした試験（国際共同第Ⅲ相試験：検証試験、C25003 試験）^{15),16)}

- 15) プレンツキシマブ ベドチンの国際共同第Ⅲ相試験成績①(社内資料)
 16) Connors JM, et al.: N Engl J Med. 2018; 378 (4) : 331-344.
 本試験はシアトルジェネティクス社の資金提供により実施された。

■ 試験デザイン



A+AVD 群：4 週間を 1 サイクルとした各サイクルの 1 及び 15 日目に、ドキシソリン塩酸塩 25mg/m²、ビンプラスチン硫酸塩 6mg/m²、ダカルバジン 375mg/m² の順に静脈内投与した。ダカルバジン投与終了後約 1 時間以内に本剤 1.2mg/kg の投与を開始し、約 30 分かけて静脈内投与した。これを最大 6 サイクルまで繰り返した。
 ABVD 群：4 週間を 1 サイクルとした各サイクルの 1 及び 15 日目に、ドキシソリン塩酸塩 25mg/m²、ブレオマイシン塩酸塩 10 単位/m²、ビンプラスチン硫酸塩 6mg/m²、ダカルバジン 375mg/m² の順に静脈内投与した。これを最大 6 サイクルまで繰り返した。

| Deauville スコア : PET/CT の結果 |
|----------------------------|
| 1: 背景値を超える集積を認めない |
| 2: 縦隔より低い集積を認める |
| 3: 縦隔よりは高いが肝臓よりは低い集積を認める |
| 4: 肝臓と比較して中程度に高い集積を認める |
| 5: 肝臓と比較して著明に高い集積を認める |

CT: コンピュータ断層撮影法, PET: ポジトロン断層撮影法

プレントキシマブ ベドチンの国際共同第Ⅲ相試験成績①(社内資料)

■対象

Ann Arbor 分類Ⅲ又はⅣ期で未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫患者 1,334 例(日本人患者 23 例を含む)。A+AVD 投与群 664 例、ABVD 投与群 670 例)

■主要評価項目

mPFS (検証項目) : ランダム化された日から、IRF が中央検査機関の結果に基づき IWG 基準に従って評価した PD が初めて認められた日又は死亡(死因は問わない)に加え、フロントライン治療終了後に CR が得られず抗癌化学療法又は放射線療法を受けた場合も含めた期間

IRF: independent review facility (独立評価機関判定)

IWG: International Working Group (国際ワーキンググループ)

■結果

- ・ 追跡調査期間の中央値が両群ともに 24.6 カ月で、mPFS の中央値は両群とも推定できませんでしたが、mPFS イベントは A+AVD 群 117 件、ABVD 群 146 件に認められました (2017 年 4 月 20 日データカットオフ)。
- ・ 無作為化の層別因子(地域、ベースライン時の IPFP リスク因子)による層別ログランク検定を用いた結果、A+AVD 群では ABVD 群と比較して統計学的に有意な mPFS の延長が認められました ($p=0.035$)。その結果、A+AVD 群の ABVD 群に対する優越性が検証されました。また、層別 Cox 回帰モデルを用いたハザード比は 0.770、95% CI: 0.603 ~ 0.983 でした。
- ・ mPFS イベントが認められない患者は、2 年時点で A+AVD 群の 82.1% (95% CI: 78.8 ~ 85.0) 及び ABVD 群の 77.2% (95% CI: 73.7 ~ 80.4)、3 年時点で A+AVD 群の 78.8% (95% CI: 74.8 ~ 82.3) 及び ABVD 群の 74.7% (95% CI: 70.8 ~ 78.2) と推定されました (Kaplan-Meier 法、層別 Cox 回帰モデル)。
- ・ 副次評価項目である全生存期間 (OS) の中間解析の時点で、OS イベント数は A+AVD 投与群で 28 件、ABVD 投与群で 39 件でした (ハザード比: 0.728、95% CI: 0.448 ~ 1.184、 $p=0.199$ 、層別 Cox 回帰モデル)。OS 中央値は両群とも推定できませんでした。(2017 年 4 月 20 日データカットオフ)

副作用発現状況 国際共同第Ⅲ相試験(C25003 試験)

国際共同第Ⅲ相試験(C25003 試験)＜併用投与時＞

| | A+AVD 群* | ABVD 群** |
|-----------|----------|----------|
| 解析対象例数 | 662 | 659 |
| 副作用発現例数 | 641 | 617 |
| 副作用発現率(%) | 97 | 94 |

* 本剤、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジン併用群

** ドキシソルビシン塩酸塩、プレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジン併用群

国際共同第Ⅲ相試験(C25003 試験)において本剤群で1%以上認められた副作用＜併用投与時＞

| 副作用 | A+AVD 群 [n=662] | | ABVD 群 [n=659] | | 副作用 | A+AVD 群 [n=662] | | ABVD 群 [n=659] | |
|-----------------|--------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|
| | 全て 例数(%) | Grade 3以上 例数(%) | 全て 例数(%) | Grade 3以上 例数(%) | | 全て 例数(%) | Grade 3以上 例数(%) | 全て 例数(%) | Grade 3以上 例数(%) |
| 胃腸障害 | 490 (74) | 85 (13) | 467 (71) | 25 (4) | 神経系障害 | 439 (66) | 69 (10) | 309 (47) | 13 (2) |
| 悪心 | 319 (48) | 19 (3) | 342 (52) | 7 (1) | 末梢性感覚 ニューロパチー | 180 (27) | 30 (5) | 107 (16) | 3 (<1) |
| 嘔吐 | 182 (27) | 20 (3) | 156 (24) | 7 (1) | 末梢性ニューロ パチー | 163 (25) | 25 (4) | 73 (11) | 6 (<1) |
| 便秘 | 216 (33) | 9 (1) | 168 (25) | 2 (<1) | 末梢性運動 ニューロパチー | 40 (6) | 13 (2) | 7 (1) | 0 |
| 胃食道逆流性 疾患 | 13 (2) | 0 | 28 (4) | 1 (<1) | 多発ニューロ パチー | 10 (2) | 1 (<1) | 5 (<1) | 1 (<1) |
| 口内炎 | 118 (18) | 8 (1) | 93 (14) | 2 (<1) | 錯感覚 | 75 (11) | 0 | 63 (10) | 0 |
| 口腔内潰瘍 形成 | 19 (3) | 1 (<1) | 12 (2) | 1 (<1) | 感覚鈍麻 | 29 (4) | 1 (<1) | 17 (3) | 0 |
| 下痢 | 120 (18) | 15 (2) | 61 (9) | 2 (<1) | 味覚異常 | 41 (6) | 0 | 46 (7) | 0 |
| 腹痛 | 91 (14) | 14 (2) | 30 (5) | 2 (<1) | 頭痛 | 35 (5) | 1 (<1) | 38 (6) | 0 |
| 上腹部痛 | 40 (6) | 2 (<1) | 20 (3) | 0 | 浮動性めまい | 31 (5) | 0 | 22 (3) | 0 |
| 消化不良 | 48 (7) | 1 (<1) | 37 (6) | 0 | 嗜眠 | 10 (2) | 1 (<1) | 15 (2) | 2 (<1) |
| 口腔内痛 | 17 (3) | 0 | 17 (3) | 0 | 一般・全身障害 および投与部位 の状態 | 312 (47) | 37 (6) | 314 (48) | 24 (4) |
| 腹部膨満 | 12 (2) | 0 | 10 (2) | 0 | 疲労 | 169 (26) | 16 (2) | 178 (27) | 6 (<1) |
| 鼓腸 | 9 (1) | 0 | 6 (<1) | 0 | 無力症 | 48 (7) | 4 (<1) | 34 (5) | 0 |
| 腹部不快感 | 13 (2) | 0 | 3 (<1) | 0 | 倦怠感 | 10 (2) | 1 (<1) | 10 (2) | 0 |
| 舌潰瘍 | 7 (1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 発熱 | 113 (17) | 14 (2) | 91 (14) | 11 (2) |
| 胃炎 | 7 (1) | 2 (<1) | 2 (<1) | 1 (<1) | 疼痛 | 16 (2) | 2 (<1) | 10 (2) | 1 (<1) |
| 血液および リンパ系障害 | 445 (67) | 405 (61) | 325 (49) | 278 (42) | 非心臓性胸痛 | 9 (1) | 1 (<1) | 16 (2) | 0 |
| 好中球減少症 | 366 (55) | 344 (52) | 270 (41) | 242 (37) | 悪寒 | 22 (3) | 1 (<1) | 34 (5) | 1 (<1) |
| 発熱性好中球 減少症 | 120 (18) | 120 (18) | 46 (7) | 46 (7) | 注入部位疼痛 | 10 (2) | 0 | 22 (3) | 1 (<1) |
| 貧血 | 107 (16) | 46 (7) | 51 (8) | 18 (3) | 皮膚および 皮下組織障害 | 236 (36) | 9 (1) | 214 (32) | 2 (<1) |
| 白血球減少症 | 38 (6) | 23 (3) | 37 (6) | 18 (3) | 脱毛症 | 159 (24) | 1 (<1) | 135 (20) | 0 |
| 血小板減少症 | 20 (3) | 9 (1) | 8 (1) | 2 (<1) | | | | | |

集計期間：2012年11月9日～2017年4月20日(データカットオフ時点)
MedDRA Ver.19.0, CTCAE Ver.4.03 により集計

| 副作用 | A+AVD群 [n=662] | | ABVD群 [n=659] | | 副作用 | A+AVD群 [n=662] | | ABVD群 [n=659] | |
|------------------------------|-------------------|------------------------|------------------|------------------------|-------------------|-------------------|------------------------|------------------|------------------------|
| | 全て 例数 (%) | Grade 3以上 例数 (%) | 全て 例数 (%) | Grade 3以上 例数 (%) | | 全て 例数 (%) | Grade 3以上 例数 (%) | 全て 例数 (%) | Grade 3以上 例数 (%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 27 (4) | 3 (<1) | 15 (2) | 0 | 口腔咽頭痛 | 34 (5) | 1 (<1) | 22 (3) | 2 (<1) |
| 皮膚乾燥 | 10 (2) | 0 | 11 (2) | 0 | しゃっくり | 9 (1) | 0 | 11 (2) | 0 |
| 爪変色 | 8 (1) | 0 | 10 (2) | 0 | 肺塞栓症 | 7 (1) | 6 (<1) | 6 (<1) | 6 (<1) |
| そう痒症 | 13 (2) | 0 | 12 (2) | 0 | 筋骨格系および 結合組織障害 | 167 (25) | 9 (1) | 124 (19) | 4 (<1) |
| 寝汗 | 8 (1) | 0 | 2 (<1) | 0 | 四肢痛 | 35 (5) | 0 | 31 (5) | 1 (<1) |
| 臨床検査 | 229 (35) | 122 (18) | 135 (20) | 79 (12) | 背部痛 | 15 (2) | 1 (<1) | 6 (<1) | 0 |
| 好中球数減少 | 84 (13) | 81 (12) | 75 (11) | 64 (10) | 筋骨格痛 | 7 (1) | 2 (<1) | 2 (<1) | 1 (<1) |
| 白血球数減少 | 44 (7) | 25 (4) | 31 (5) | 16 (2) | 筋肉痛 | 43 (6) | 1 (<1) | 29 (4) | 1 (<1) |
| リンパ球数減少 | 13 (2) | 6 (<1) | 9 (1) | 4 (<1) | 関節痛 | 39 (6) | 0 | 30 (5) | 0 |
| 体重減少 | 90 (14) | 5 (<1) | 21 (3) | 0 | 骨痛 | 35 (5) | 2 (<1) | 9 (1) | 0 |
| アラニンアミ トランスフェ ラーゼ増加 | 44 (7) | 16 (2) | 15 (2) | 1 (<1) | 顎痛 | 8 (1) | 0 | 12 (2) | 0 |
| アスパラギン酸 アミトランス フェラーゼ増加 | 30 (5) | 5 (<1) | 8 (1) | 0 | 筋痙縮 | 23 (3) | 0 | 17 (3) | 0 |
| γ-グルタミルト ランスフェラー ゼ増加 | 19 (3) | 8 (1) | 5 (<1) | 2 (<1) | 筋力低下 | 22 (3) | 1 (<1) | 11 (2) | 0 |
| 血小板数減少 | 8 (1) | 3 (<1) | 5 (<1) | 3 (<1) | 代謝および 栄養障害 | 121 (18) | 21 (3) | 85 (13) | 9 (1) |
| 感染症および 寄生虫症 | 186 (28) | 83 (13) | 158 (24) | 46 (7) | 食欲減退 | 86 (13) | 4 (<1) | 60 (9) | 2 (<1) |
| 上気道感染 | 24 (4) | 2 (<1) | 25 (4) | 2 (<1) | 低カリウム血症 | 19 (3) | 3 (<1) | 7 (1) | 4 (<1) |
| 咽頭炎 | 10 (2) | 2 (<1) | 8 (1) | 2 (<1) | 脱水 | 20 (3) | 7 (1) | 6 (<1) | 2 (<1) |
| 鼻炎 | 9 (1) | 0 | 3 (<1) | 0 | 高血糖 | 15 (2) | 3 (<1) | 4 (<1) | 1 (<1) |
| 肺炎 | 17 (3) | 12 (2) | 16 (2) | 9 (1) | 低マグネシウ ム血症 | 10 (2) | 2 (<1) | 2 (<1) | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 17 (3) | 0 | 13 (2) | 1 (<1) | 低ナトリウム血症 | 7 (1) | 3 (<1) | 5 (<1) | 2 (<1) |
| 気道感染 | 8 (1) | 1 (<1) | 4 (<1) | 2 (<1) | 血管障害 | 67 (10) | 13 (2) | 97 (15) | 5 (<1) |
| 口腔ヘルペス | 10 (2) | 1 (<1) | 8 (1) | 0 | ほてり | 16 (2) | 0 | 9 (1) | 0 |
| 単純ヘルペス | 7 (1) | 0 | 0 | 0 | 静脈炎 | 9 (1) | 0 | 11 (2) | 0 |
| 敗血症 | 17 (3) | 16 (2) | 3 (<1) | 2 (<1) | 精神障害 | 51 (8) | 3 (<1) | 38 (6) | 0 |
| 好中球減少性 敗血症 | 8 (1) | 8 (1) | 2 (<1) | 2 (<1) | 不眠症 | 34 (5) | 1 (<1) | 23 (3) | 0 |
| 尿路感染 | 8 (1) | 0 | 7 (1) | 1 (<1) | 眼障害 | 26 (4) | 0 | 26 (4) | 0 |
| 結膜炎 | 7 (1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 心臓障害 | 30 (5) | 8 (1) | 16 (2) | 3 (<1) |
| 呼吸器・胸郭および 縦隔障害 | 136 (21) | 28 (4) | 180 (27) | 33 (5) | 頻脈 | 14 (2) | 0 | 2 (<1) | 0 |
| 呼吸困難 | 43 (6) | 8 (1) | 82 (12) | 8 (1) | 傷害・中毒および 処置合併症 | 12 (2) | 2 (<1) | 18 (3) | 1 (<1) |
| 労作性呼吸困難 | 12 (2) | 0 | 20 (3) | 0 | 注入に伴う反応 | 9 (1) | 2 (<1) | 13 (2) | 0 |
| 咳嗽 | 28 (4) | 0 | 52 (8) | 0 | 生殖系および 乳房障害 | 19 (3) | 1 (<1) | 11 (2) | 1 (<1) |
| 湿性咳嗽 | 9 (1) | 0 | 7 (1) | 0 | 耳および迷路障害 | 7 (1) | 0 | 16 (2) | 0 |
| | | | | | 肝胆道系障害 | 16 (2) | 7 (1) | 4 (<1) | 0 |
| | | | | | 肝毒性 | 7 (1) | 3 (<1) | 0 | 0 |
| | | | | | 腎および尿路障害 | 12 (2) | 1 (<1) | 8 (1) | 1 (<1) |

集計期間：2012年11月9日～2017年4月20日(データカットオフ時点)
MedDRA Ver.19.0, NCI-CTCAE Ver.4.03 により集計

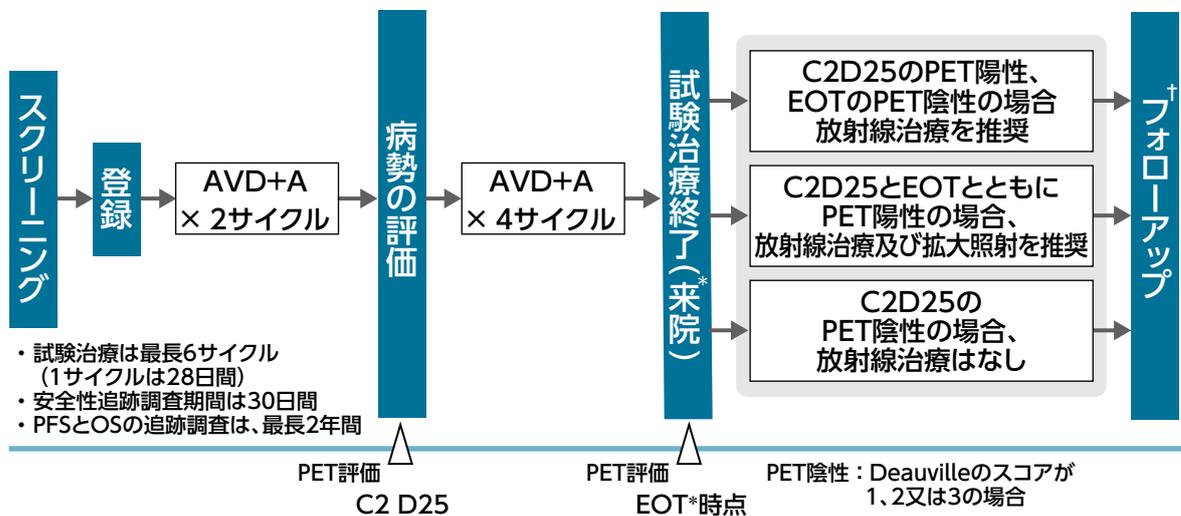
II. 小児における試験

未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫患者を対象とした試験（国際共同第I/II相試験：C25004 試験）¹⁷⁾の結果を示します。

未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫患者を対象とした試験 （国際共同第I/II相試験：C25004 試験）¹⁷⁾

17) プレンツキシマブ ベドチンの国際共同第I/II相試験成績（2022年5月26日承認、CTD 2.7.6.1、2.7.3.2、2.7.3.4、2.7.4.2）
（承認審査時評価資料）

■ 試験デザイン（第II相パート）



△ PET 評価は、C2D25 とプロトコール最終投与完了後 3～7 週間後（EOT）に実施

AVD+A は薬剤投与の順番（ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジン + プレンツキシマブ ベドチン）

C2D25: 2 サイクルの 25 日目、EOT: 試験治療終了（来院*）、PET: ポジトロン断層撮影

* プロトコール最終投与完了後 30 日（±7 日）。

† 死亡、試験の終了、最後の被験者の登録から 2 年経過のうち最も早い時点まで、生存調査を実施することとした。また、各被験者の登録から 10 年間の任意の長期追跡調査を計画している。

各被験者で 6 サイクルの投与が完了した場合、許容できない有害事象が発現した場合、病勢の進行（PD）が認められた場合、被験者の同意撤回又は試験が中止された場合には、試験治療を中止することとした。被験者はいつでも試験治療を中止できることとした。

プレントキシマブ ベドチンの国際共同第I/II相試験成績（2022年5月26日承認、CTD 2.7.6.1）（承認審査時評価資料）

■対象

5歳以上18歳未満のAnn Arbor分類Ⅲ又はⅣ期で未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者59例(日本人患者2例を含む)

■主要評価項目

第Ⅰ相パートでは小児患者へのAVDとの併用投与における、本剤の推奨用量の決定、有害事象*、及び重篤な有害事象*を発現した被験者の割合を評価しました。

第Ⅱ相パートではIWGの基準に基づき、EOT時点で完全寛解(CR)、部分寛解(PR)及び奏効を達成したとIRFによって評価された被験者の割合、サイクル2終了後にIRFによってPET陰性と評価された被験者の割合及び推奨用量の試験治療を6サイクル完了した被験者の割合を評価しました。

*試験治療の初回投与から試験治療の最終投与後30日まで
IWG: International Working Group (国際ワーキンググループ)
IRF: independent review facility (中央判定委員会)

■結果

- ・第Ⅰ相パートのDLT評価可能集団の6例において、DLT観察期間*中にDLTは報告されず、本剤の最大耐量には達しませんでした。その結果、小児患者に本剤をAVDと併用投与する際の第Ⅱ相パート推奨用量は48mg/m²と決定しました。
- ・EOT時点でCRを達成した被験者の割合(IRF評価)は第Ⅱ相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の被験者51例中38例(75%)がEOT時点でCRを達成しました。(95%信頼区間: 60, 86)。
- ・サイクル2終了後にPET陰性と評価された被験者の割合(IRF評価)は第Ⅱ相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の被験者51例中46例(90%)がサイクル2終了時にPET陰性(Deauvilleスコア3以下)でした。なお、サイクル2終了時にDeauvilleスコア3であった被験者は21例(41%)であり、PET陰性の感度分析として、PET陰性をDeauvilleスコアが1又は2としたときの被験者は25例(49%)でした。
- ・EOT時点でPRを達成した被験者の割合(IRF評価)は第Ⅱ相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の被験者51例中6例(12%)がEOT時点でPRを達成しました(95%信頼区間: 4, 24)。
- ・EOT時点で奏効を達成した被験者の割合(IRF評価)は第Ⅱ相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の被験者51例中44例(86%)がEOT時点で奏効(CR又はPR)を達成しました(95%信頼区間: 74, 94)。
- ・推奨用量の試験治療を6サイクル完了した被験者の割合は第Ⅱ相パートの安全性解析対象集団の被験者51例全例(100%)が6サイクルの試験治療を完了しました。このうち51例中49例(96%)が推奨用量で6サイクルの試験治療を完了しました。残りの2例(4%)は本剤の用量を変更(減量)し、そのうち1例は末梢性ニューロパチーによる減量でした。

* DLT観察期間は、サイクル1+28日間[初回投与(1日目)から56日目まで]

副作用発現状況の詳細

国際共同第I/II相試験：C25004 試験における副作用発現状況

副作用発現頻度は、59 例中 57 例(97%)でした。主な副作用(20% 以上)は、嘔吐 46 例(78%)、悪心 42 例(71%)、好中球減少症 33 例(56%)、白血球数減少 24 例(41%)、好中球数減少 22 例(37%)、口内炎 18 例(31%)、便秘 17 例(29%)、腹痛 16 例(27%)、貧血、下痢(以上、各 12 例(20%))でした。

国際共同第I/II相試験(C25004 試験)における副作用* <併用投与> (安全性解析対象集団)

| 副作用 | 第I相パート (n=8) | 第II相パート (n=51) | 第I/II相パート (n=59) |
|-----------|-----------------|-------------------|---------------------|
| | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| 副作用発現症例数 | 8 (100) | 49 (96) | 57 (97) |
| 嘔吐 | 8 (100) | 38 (75) | 46 (78) |
| 悪心 | 8 (100) | 34 (67) | 42 (71) |
| 好中球減少症 | 5 (63) | 28 (55) | 33 (56) |
| 白血球数減少 | 5 (63) | 19 (37) | 24 (41) |
| 好中球数減少 | 4 (50) | 18 (35) | 22 (37) |
| 口内炎 | 4 (50) | 14 (27) | 18 (31) |
| 便秘 | 4 (50) | 13 (25) | 17 (29) |
| 腹痛 | 2 (25) | 14 (27) | 16 (27) |
| 貧血 | 1 (13) | 11 (22) | 12 (20) |
| 下痢 | 4 (50) | 8 (16) | 12 (20) |
| 脱毛症 | 0 | 10 (20) | 10 (17) |
| 食欲減退 | 2 (25) | 8 (16) | 10 (17) |
| 発熱性好中球減少症 | 1 (13) | 9 (18) | 10 (17) |
| 上腹部痛 | 2 (25) | 7 (14) | 9 (15) |
| 無力症 | 5 (63) | 3 (6) | 8 (14) |
| 頭痛 | 3 (38) | 5 (10) | 8 (14) |
| 背部痛 | 1 (13) | 6 (12) | 7 (12) |
| 疲労 | 2 (25) | 5 (10) | 7 (12) |
| 発熱 | 1 (13) | 6 (12) | 7 (12) |
| 白血球減少症 | 1 (13) | 5 (10) | 6 (10) |
| リンパ球数減少 | 0 | 6 (12) | 6 (10) |
| 口腔内痛 | 0 | 6 (12) | 6 (10) |
| 顎痛 | 0 | 6 (12) | 6 (10) |

MedDRA Ver.23.0 より集計。

* 10%以上発現した副作用を示した。

(データカットオフ日：2020年12月18日)

国際共同第I/II相試験(C25004 試験)における Grade 3 以上の有害事象* <併用投与>
(安全性解析対象集団)

| 有害事象 | 第I相パート (n=8) | 第II相パート (n=51) | 第I/II相パート (n=59) |
|----------------------|-----------------|-------------------|---------------------|
| | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| Grade 3 以上の有害事象発現症例数 | 8 (100) | 46 (90) | 54 (92) |
| 好中球減少症 | 5 (63) | 28 (55) | 33 (56) |
| 白血球数減少 | 5 (63) | 19 (37) | 24 (41) |
| 好中球数減少 | 4 (50) | 18 (35) | 22 (37) |
| 発熱性好中球減少症 | 1 (13) | 9 (18) | 10 (17) |
| 貧血 | 1 (13) | 5 (10) | 6 (10) |
| リンパ球数減少 | 0 | 6 (12) | 6 (10) |
| 白血球減少症 | 1 (13) | 4 (8) | 5 (8) |
| 嘔吐 | 2 (25) | 3 (6) | 5 (8) |
| リンパ球減少症 | 0 | 2 (4) | 2 (3) |
| 体重減少 | 0 | 2 (4) | 2 (3) |
| 悪心 | 0 | 2 (4) | 2 (3) |
| 胃腸障害 | 0 | 2 (4) | 2 (3) |
| 敗血症 | 0 | 2 (4) | 2 (3) |
| 背部痛 | 0 | 2 (4) | 2 (3) |
| 頭痛 | 1 (13) | 0 | 1 (2) |
| 肝毒性 | 1 (13) | 0 | 1 (2) |
| 口内炎 | 1 (13) | 0 | 1 (2) |
| ヘモグロビン血症 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 白血球増加症 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| ポリメラーゼ連鎖反応陽性 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 大腸炎 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 下痢 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 口唇感染 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 帯状疱疹 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| カテーテル留置部位感染 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 医療機器関連感染 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 皮膚感染 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 低酸素症 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 肺塞栓症 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 粘膜の炎症 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 疼痛 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 肝機能異常 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 食欲減退 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 脱水 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 可逆性後白質脳症症候群 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| ポードレンジ | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 褥瘡性潰瘍 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 心臓内血栓 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |

* 本剤との関連が否定された事象を含む。
MedDRA Ver.23.0, NCI-CTCAE Ver.4.03 より集計。

国際共同第I/II相試験(C25004 試験)における重篤な有害事象* <併用投与> (安全性解析対象集団)

| 有害事象 | 第I相パート (n=8) | | 第II相パート (n=51) | | 第I/II相パート (n=59) | |
|------------------|-----------------|---------------------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|
| | 全て | 本試験治療との因果 関係が否定できない (副作用) | 全て | 本試験治療との因果 関係が否定できない (副作用) | 全て | 本試験治療との因果 関係が否定できない (副作用) |
| | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| 重篤な有害事象 発現症例数 | 1 (13) | 1 (13) | 23 (45) | 18 (35) | 24 (41) | 19 (32) |
| 発熱性好中球減少症 | 1 (13) | 1 (13) | 9 (18) | 9 (18) | 10 (17) | 10 (17) |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 3 (6) | 3 (6) | 3 (5) | 3 (5) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 3 (6) | 2 (4) | 3 (5) | 2 (3) |
| 便秘 | 0 | 0 | 2 (4) | 2 (4) | 2 (3) | 2 (3) |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 2 (4) | 2 (4) | 2 (3) | 2 (3) |
| 悪心 | 0 | 0 | 2 (4) | 2 (4) | 2 (3) | 2 (3) |
| 発熱 | 0 | 0 | 2 (4) | 1 (2) | 2 (3) | 1 (2) |
| 敗血症 | 0 | 0 | 2 (4) | 1 (2) | 2 (3) | 1 (2) |
| 腹痛 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| 急性呼吸窮迫 症候群 | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 貧血 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| 菌血症 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| 大腸炎 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| 脱水 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| 医療機器関連感染 | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| 帯状疱疹 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| 高尿酸血症 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| 低酸素症 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| イレウス | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| 心臓内血栓 | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 口唇感染 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| 粘膜の炎症 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| 末梢性運動 ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| 肺炎 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| 気胸 | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 可逆性後白質脳症 症候群 | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| 皮膚感染 | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 白血球数減少 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |

* 本剤との関連が否定された事象を含む。

MedDRA Ver.23.0, NCI-CTCAE Ver.4.03 より集計。

(データカットオフ日: 2020年12月18日)

未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL)

Q21 休薬、減量、中止はどのように行いますか？

A 本剤投与後に末梢神経障害及び好中球減少症が発現した患者では、以下の基準を参考に休薬、減量、中止を行ってください。(Q8 参照)

末梢神経障害発現時の用量調節の目安

- Grade 2 以上の末梢神経障害があらわれた場合には、以下に示す基準を参考に休薬、減量等の適切な処置を行ってください。

| Grade ^{注)} | 処置 |
|---|---|
| Grade 1 (機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ) | 同一用法・用量で、投与を継続する。 |
| Grade 2 (機能障害はあるが、日常生活に支障はない) | 感覚ニューロパチー： 同一用法・用量で、投与を継続する。 運動ニューロパチー： 1.2mg/kg に減量して投与を継続する。 |
| Grade 3 (日常生活に支障がある) | 感覚ニューロパチー： 1.2mg/kg に減量して投与を継続する。 運動ニューロパチー： 投与中止する。 |
| Grade 4 (障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー) | 投与中止する。 |

注) Grade は NCI-CTCAE に基づく。

好中球減少症発現時の用量調節の目安

- 好中球減少症 (1,000/mm³ 未満) があらわれた場合は、以下に示す基準を参考に休薬等の適切な処置を行ってください。また、がん診療ガイドライン等に従って G-CSF 製剤の投与を考慮してください。休薬後、投与を再開する場合にも G-CSF 製剤の投与を考慮してください。

| 好中球数 | 処置 |
|--------------------------|---|
| 1,000/mm ³ 以上 | 同一用法・用量で、投与を継続する。 |
| 1,000/mm ³ 未満 | ベースライン又は 1,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 |

Q22 発熱性好中球減少症の発現頻度等はどのようになっていますか？

A 国際共同第Ⅲ相試験 (SGN35-014 試験)^{18), 19)} における骨髄抑制の発現状況は下記のとおりです。

発熱性好中球減少症は、本剤群(A+CHP 群) 41 例(18%)及び CHOP 群 33 例(15%)に認められました。

本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾロンを併用する際には、予防投与(一次予防)を含めた G-CSF 製剤の使用を考慮してください。(「G-CSF 適正使用ガイドライン」*(日本癌治療学会)の「一次予防的投与」の頁をご参照ください。)

* <http://www.jsco-cpg.jp/guideline/30.html#g03>

■ 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (SGN35-014 試験)における骨髄抑制

| 有害事象*** | A+CHP群* [n=223] | | CHOP群** [n=226] | |
|---------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
| | 発現症例数 (%) | | 発現症例数 (%) | |
| | 全てのGrade | Grade 3以上 | 全てのGrade | Grade 3以上 |
| 合計 | 131 (59) | — | 126 (56) | — |
| 好中球減少 [†] | 85 (38) | 77 (35) | 86 (38) | 77 (34) |
| 貧血 | 46 (21) | 30 (13) | 36 (16) | 23 (10) |
| 発熱性好中球減少症 | 41 (18) | 41 (18) | 33 (15) | 33 (15) |
| 血小板減少 [†] | 19 (9) | 14 (6) | 13 (6) | 9 (4) |
| リンパ球減少 [†] | 2 (1) | 2 (1) | 1 (0) | 1 (0) |

* 本剤 + シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)併用群。

** シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)併用群。

*** 本剤との関連が否定された事象を含む。

[†] (血球)減少症と(血球)数減少の併合集計。

MedDRA Ver.21.0, NCI-CTCAE Ver.4.03 により集計。国際共同第Ⅲ相試験 (SGN35-014 試験)。

G-CSF の予防的投与の有無別の発熱性好中球減少症及び関連するその他の有害事象

| 有害事象** | A+CHP群 (n=223) | | CHOP群 (n=226) | |
|---|----------------|--------------------|----------------|--------------------|
| | G-CSFの一次予防 | | G-CSFの一次予防 | |
| | 投与した [n=75] | 投与しなかった [n=148] | 投与した [n=61] | 投与しなかった [n=165] |
| | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| 発熱性好中球減少症 | 12 (16) | 29 (20) | 7 (11) | 26 (16) |
| サイクル1における発熱性好中球減少症 | 9 (12) | 17 (11) | 4 (7) | 16 (10) |
| 好中球減少† | 12 (16) | 73 (49) | 10 (16) | 76 (46) |
| Grade 3以上の好中球減少† | 10 (13) | 67 (45) | 8 (13) | 69 (42) |
| Grade 4以上の好中球減少† | 7 (9) | 39 (26) | 6 (10) | 43 (26) |
| 感染症及び寄生虫症 (SOC) | 37 (49) | 79 (53) | 28 (46) | 74 (45) |
| Grade 3以上の感染症及び寄生虫症 (SOC) | 12 (16) | 30 (20) | 8 (13) | 23 (14) |
| 発熱性好中球減少症、好中球減少症、敗血症、好中球減少性敗血症、発熱又は感染症及び寄生虫症 (SOC) の重篤な有害事象 | 23 (31) | 41 (28) | 15 (25) | 37 (22) |

本集計は、G-CSF を好中球減少症に対する処置として本剤投与日 (1 日目) から 8 日目の間に投与した場合に「予防投与あり」として扱った。

サイクル 1 における事象は初回投与日からサイクル 2 の 1 日目の前まで (又はサイクル 2 の 1 日目の投与がない場合は 22 日目まで) の期間に始まった事象である。

** 本剤との関連が否定された事象を含む。† 好中球減少症と好中球数減少の併合集計。

G-CSF : 顆粒球コロニー刺激因子。SOC : 器官別大分類。

MedDRA Ver.21.0、NCI-CTCAE ver.4.03 により集計。

国際共同第Ⅲ相試験 (SGN35-014 試験)。

Q23 肺障害の発現状況等はどうなっていますか?

A 国際共同第Ⅲ相試験 (SGN35-014 試験) における肺障害の発現状況は下表のとおりです。
間質性肺疾患 (SMQ : MedDRA 標準検索式) の有害事象 *

| 有害事象 | A+CHP群 (n=223) | | CHOP群 (n=226) | |
|-----------|----------------|------------|---------------|------------|
| | 発現症例数 (%) | | 発現症例数 (%) | |
| | 全ての Grade | Grade 3 以上 | 全ての Grade | Grade 3 以上 |
| 合計 | 5 (2) | 2 (1) | 2 (1) | 1 (0) |
| 肺臓炎 | 5 (2) | 2 (1) | 0 | 0 |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 0 | 0 | 1 (0) | 1 (0) |
| 間質性肺疾患 | 0 | 0 | 1 (0) | 0 |

*本剤との関連が否定された事象を含む。

MedDRA Ver.21.0、NCI-CTCAE Ver.4.03 により集計。

Q24 主な臨床試験成績はどのような結果ですか？

A 未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者を対象とした試験(国際共同第Ⅲ相試験:SGN35-014試験)^{18),19)}の結果を示します。

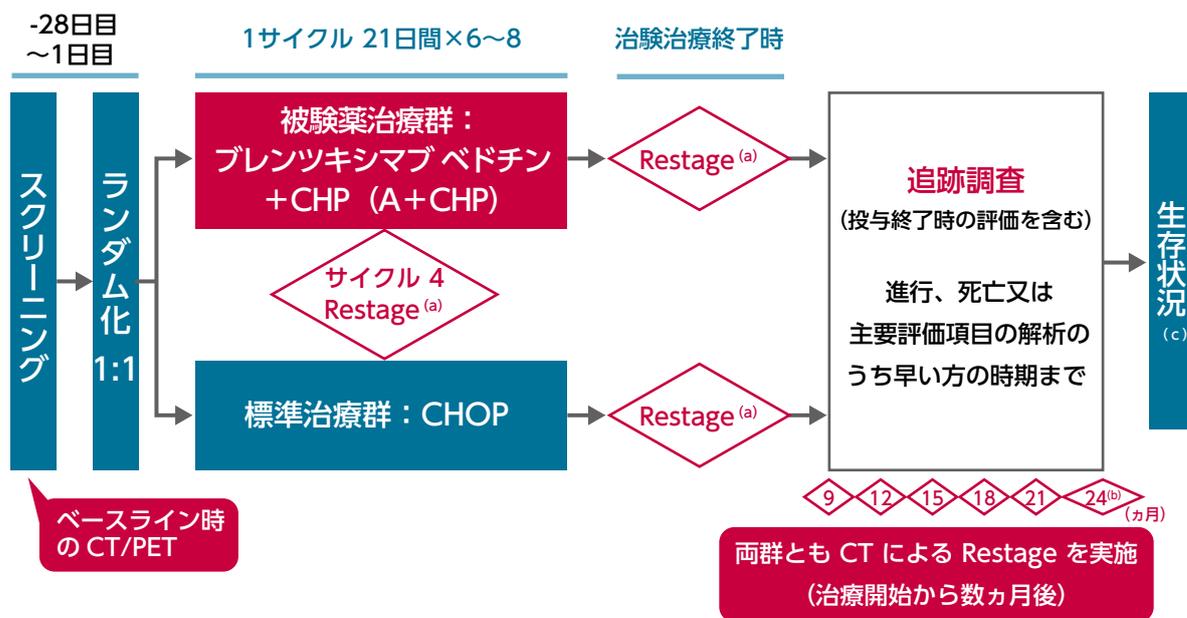
未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者を対象とした試験 (国際共同第Ⅲ相試験:検証試験,SGN35-014試験)^{18),19)}

18) プレンツキシマブ ベドチンの国際共同第Ⅲ相試験成績②(社内資料)

19) Horwitz S, et al.: Lancet. 2019; 393(10168): 229-240.

本試験は、Seattle Genetics社とMillennium Pharmaceuticals社の資金提供により実施された。本論文の著者のそれぞれ4名、2名は同社の社員で、試験計画、解析、執筆等の支援を受けている。著者に同社より研究支援、謝礼金等を受領している者が含まれる。

■試験デザイン



(a) コンピュータ断層撮影法(CT)及びポジトロン断層撮影(PET)を施行。

(b) 24ヵ月以後、治験責任(分担)医師の判定による進行、死亡、又は主要評価項目の解析のいずれか早い時期まで6ヵ月ごとにCTを施行する。

(c) 進行が確認された被験者については、死亡又は治験終了のいずれか早い時期まで6ヵ月ごとに生存期間の追跡調査を継続する。

A+CHP群 : 21日サイクルの1日目に、シクロホスファミド水和物 750mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩 50mg/m² 及び盲検化したブレントキシマブ ベドチン 1.8mg/kg を静脈内投与した。21日サイクルの1日目に、ビンクリスチン硫酸塩のプラセボも盲検下で静脈内投与した。21日サイクルの1~5日目に、プレドニゾン(国内未承認) 100mg を1日1回経口投与した。

CHOP群 : 21日サイクルの1日目に、シクロホスファミド水和物 750mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩 50mg/m² 及び盲検化したビンクリスチン硫酸塩 1.4mg/m² (用量の上限 2mg) を静脈内投与した。21日サイクルの1日目に、ブレントキシマブ ベドチンのプラセボも盲検下で静脈内投与した。21日サイクルの1~5日目に、プレドニゾン(国内未承認) 100mg を1日1回経口投与した。

ブレントキシマブ ベドチンの国際共同第Ⅲ相試験成績②(社内資料)

■対象

未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者 452 例 (日本人患者 43 例を含む。A+CHP 投与群 226 例、CHOP 投与群 226 例)

■主要評価項目

中央判定委員会 (以下、IRF) の判定に基づく無増悪生存期間 (PFS) (検証項目)

PFS は、ランダム化日から次のいずれかの事象が最初に発現した日までの期間と定義した。

1. 最初に病勢進行 (PD) と判定された日
2. 死亡日 (死因は問わない)
3. 残存腫瘍又は PD により次の抗がん化学療法を実施した日

■結果

- ・ データカットオフ時点で、PFS イベントは、A+CHP 群で 95 例、CHOP 群で 124 例に認められました (データカットオフ日: 2018 年 8 月 15 日、追跡調査期間の中央値は A+CHP 群 35.91 ヶ月、CHOP 群 41.79 ヶ月)。
- ・ A+CHP 群の 226 例、CHOP 群 226 例における IRF 判定結果に基づく PFS はランダム化層別因子 (実施医療機関の病理学的評価による病型及び IPI スコア) による層別ログランク検定を行った結果、A+CHP 群では CHOP 群と比較して統計学的に有意な PFS の延長が認められました ($p=0.0110$)。その結果、A+CHP 群の CHOP 群に対する優越性が検証されました。また、層別 Cox 回帰モデルを用いたハザード比は 0.71 (95% 信頼区間: 0.54, 0.93) であり、A+CHP 群では CHOP 群と比べて PFS イベント (PD、死亡又は新たな治療の開始) のリスクが 29% 軽減しました。
- ・ PFS の中央値は A+CHP 群 48.20 ヶ月 (95% 信頼区間: 35.15, -)、CHOP 群 20.80 ヶ月 (95% 信頼区間: 12.68, 47.57) でした。

また、病型別の結果を下表に示しました。

| 病理組織型* | 投与群 | 例数 | PFS イベント数 (件) | ハザード比 (95% 信頼区間) | p 値 | PFS の中央値 (月) (95% 信頼区間) |
|--------------|-------------|-----|---------------|-------------------|--------|-------------------------|
| 全体 | A + CHP 投与群 | 226 | 95 | 0.71 (0.54, 0.93) | 0.0110 | 48.20 (35.15, -) |
| | CHOP 投与群 | 226 | 124 | | | 20.80 (12.68, 47.57) |
| ALK 陽性 sALCL | A + CHP 投与群 | 49 | 5 | 0.29 (0.11, 0.79) | 0.0100 | - (-, -) |
| | CHOP 投与群 | 49 | 16 | | | - (-, -) |
| ALK 陰性 sALCL | A + CHP 投与群 | 113 | 50 | 0.65 (0.44, 0.95) | 0.0235 | 48.20 (23.72, -) |
| | CHOP 投与群 | 105 | 60 | | | 15.44 (9.03, -) |
| PTCL-NOS | A + CHP 投与群 | 29 | 19 | 0.75 (0.41, 1.37) | 0.3493 | 21.16 (7.66, 36.24) |
| | CHOP 投与群 | 43 | 31 | | | 11.43 (6.80, 19.61) |
| AITL | A + CHP 投与群 | 30 | 18 | 1.40 (0.64, 3.07) | 0.3994 | 13.90 (5.62, -) |
| | CHOP 投与群 | 24 | 13 | | | 47.57 (14.55, -) |
| ATLL | A + CHP 投与群 | 4 | 2 | 0.76 (0.10, 5.51) | - | - |
| | CHOP 投与群 | 3 | 2 | | | - |
| EATL | A + CHP 投与群 | 1 | 1 | 24E10 (0.00, -) | - | - |
| | CHOP 投与群 | 2 | 2 | | | - |

*ALK: 未分化リンパ腫キナーゼ。sALCL: 全身性未分化大細胞リンパ腫。PTCL-NOS: 末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定期型。AITL: 血管免疫芽球形 T 細胞リンパ腫。ATLL: 成人 T 細胞白血病/リンパ腫。EATL: 腸症関連 T 細胞リンパ腫。

-: 推定不能。

- ・ 副次評価項目である全生存期間（OS）はランダム化層別因子（実施医療機関の病理学的評価による病型及び IPI スコア）による層別ログランク検定を行った結果、A+CHP 群では CHOP 群と比較して統計学的に有意な OS の延長が認められました ($p=0.0244$)。また、層別 Cox 回帰モデルを用いたハザード比は 0.66 (95% 信頼区間: 0.46, 0.95) であり、A+CHP 群では CHOP 群と比べて死亡リスクが 34% 軽減しました。
- ・ OS の観察期間の中央値 42.12 ヶ月 (95% 信頼区間: 40.41, 43.79) の時点で両治療群とも OS の中央値に到達しませんでした。

有害事象発現状況の詳細

国際共同第Ⅲ相試験(SGN35-014 試験)における有害事象発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (SGN35-014 試験) では、本剤とシクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、プレドニゾン (国内未承認) を併用した 223 例 (日本人 20 例含む) 中 221 例 (99%) に有害事象が認められました。

主な有害事象 (20%以上) は、A+CHP 群では悪心 103 例 (46%)、末梢性感覚ニューロパチー 100 例 (45%)、下痢 85 例 (38%)、好中球減少症 85 例 (38%)、便秘 64 例 (29%)、脱毛症 58 例 (26%)、発熱 58 例 (26%)、嘔吐 57 例 (26%)、疲労 54 例 (24%) 及び貧血 46 例 (21%) でした。CHOP 群では末梢性感覚ニューロパチー 92 例 (41%)、悪心 87 例 (38%)、好中球減少症 85 例 (38%)、便秘 67 例 (30%)、脱毛症 56 例 (25%)、下痢 46 例 (20%) 及び疲労 46 例 (20%) でした。

未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者における有害事象* <併用投与時>

(安全性解析対象集団)

| 有害事象 | A+CHP 群* [n=223] | CHOP 群** [n=226] | 有害事象 | A+CHP 群* [n=223] | CHOP 群** [n=226] |
|--------------|---------------------|---------------------|---------|---------------------|---------------------|
| | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| 治療下で発現した有害事象 | 221 (99) | 221 (98) | 呼吸困難 | 32 (14) | 24 (11) |
| 悪心 | 103 (46) | 87 (38) | 頭痛 | 31 (14) | 31 (14) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 100 (45) | 92 (41) | 浮動性めまい | 28 (13) | 20 (9) |
| 下痢 | 85 (38) | 46 (20) | 咳嗽 | 27 (12) | 22 (10) |
| 好中球減少症 | 85 (38) | 85 (38) | 低カリウム血症 | 27 (12) | 18 (8) |
| 便秘 | 64 (29) | 67 (30) | 口内炎 | 27 (12) | 27 (12) |
| 脱毛症 | 58 (26) | 56 (25) | 無力症 | 26 (12) | 16 (7) |
| 発熱 | 58 (26) | 42 (19) | 体重減少 | 26 (12) | 17 (8) |
| 嘔吐 | 57 (26) | 39 (17) | 不眠症 | 25 (11) | 31 (14) |
| 疲労 | 54 (24) | 46 (20) | 筋肉痛 | 24 (11) | 19 (8) |
| 貧血 | 46 (21) | 36 (16) | 末梢性浮腫 | 24 (11) | 18 (8) |
| 発熱性好中球減少症 | 41 (18) | 33 (15) | 発疹 | 22 (10) | 15 (7) |
| 食欲減退 | 39 (17) | 27 (12) | | | |

* 本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、プレドニゾン (国内未承認) 併用群。

** シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾン (国内未承認) 併用群。

※ 本剤群で 10%以上 に発現した有害事象 (本剤との関連が否定された事象を含む) を示した。

集計期間: 2013 年 1 月 24 日 ~ 2018 年 9 月 24 日 (データカットオフ時点)。

MedDRA Ver.21.0, NCI-CTCAE Ver.4.03 により集計。SGN35-014 試験。

国際共同第Ⅲ相試験(SGN35-014試験)におけるGrade 3以上の有害事象* (本剤群で1例以上) <併用投与時>
(安全性解析対象集団)

| 有害事象 | A+CHP群 [n=223] | CHOP群 [n=226] |
|---------------------|-------------------|------------------|
| | 発現症例数(%) | 発現症例数(%) |
| Grade 3以上の有害事象発現症例数 | 147(66) | 146(65) |
| 好中球減少症 | 77(35) | 76(34) |
| 発熱性好中球減少症 | 41(18) | 33(15) |
| 貧血 | 30(13) | 23(10) |
| 白血球減少症 | 16(7) | 14(6) |
| 下痢 | 13(6) | 2(1) |
| 血小板減少症 | 13(6) | 9(4) |
| 肺炎 | 12(5) | 5(2) |
| 低カリウム血症 | 8(4) | 3(1) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 8(4) | 6(3) |
| 敗血症 | 6(3) | 4(2) |
| 悪心 | 5(2) | 4(2) |
| 呼吸困難 | 4(2) | 4(2) |
| 高血糖 | 4(2) | 1(0) |
| 肺塞栓症 | 4(2) | 7(3) |
| 発熱 | 4(2) | 0 |
| 尿路感染 | 4(2) | 1(0) |
| 腹痛 | 3(1) | 1(0) |
| クロストリジウム・ディフィシル大腸炎 | 3(1) | 0 |
| 食欲減退 | 3(1) | 3(1) |
| 低ナトリウム血症 | 3(1) | 3(1) |
| 低リン酸血症 | 3(1) | 0 |
| 胸水 | 3(1) | 2(1) |
| 呼吸不全 | 3(1) | 2(1) |
| 口内炎 | 3(1) | 3(1) |
| 急性腎障害 | 2(1) | 0 |
| 無力症 | 2(1) | 0 |
| 蜂巣炎 | 2(1) | 0 |
| クロストリジウム・ディフィシル感染 | 2(1) | 0 |
| 便秘 | 2(1) | 3(1) |
| 咳嗽 | 2(1) | 0 |
| 膀胱炎 | 2(1) | 0 |

| 有害事象 | A+CHP群 [n=223] | CHOP群 [n=226] |
|-------------------|-------------------|------------------|
| | 発現症例数(%) | 発現症例数(%) |
| 医療機器関連感染 | 2(1) | 0 |
| 塞栓症 | 2(1) | 0 |
| 疲労 | 2(1) | 4(2) |
| 高血圧 | 2(1) | 7(3) |
| 低カルシウム血症 | 2(1) | 3(1) |
| インフルエンザ | 2(1) | 1(0) |
| 粘膜の炎症 | 2(1) | 2(1) |
| 好中球減少性感染 | 2(1) | 1(0) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 2(1) | 1(0) |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 2(1) | 0 |
| 肺臓炎 | 2(1) | 0 |
| 発疹 | 2(1) | 1(0) |
| 敗血症性ショック | 2(1) | 2(1) |
| 上室性頻脈 | 2(1) | 0 |
| 失神 | 2(1) | 3(1) |
| 腫瘍崩壊症候群 | 2(1) | 0 |
| 嘔吐 | 2(1) | 4(2) |
| 腹部膨満 | 1(0) | 1(0) |
| 軟部組織膿瘍 | 1(0) | 0 |
| 急性呼吸不全 | 1(0) | 0 |
| 痔瘻感染 | 1(0) | 0 |
| 不安 | 1(0) | 0 |
| 関節痛 | 1(0) | 1(0) |
| 心房細動 | 1(0) | 1(0) |
| 背部痛 | 1(0) | 1(0) |
| 細菌感染 | 1(0) | 0 |
| 細菌性腎盂腎炎 | 1(0) | 0 |
| 細菌性敗血症 | 1(0) | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 1(0) | 0 |
| 骨痛 | 1(0) | 0 |
| 気管支肺炎 アスペルギルス症 | 1(0) | 0 |
| 悪液質 | 1(0) | 1(0) |
| 心停止 | 1(0) | 1(0) |

| 有害事象 | A+CHP群 [n=223] | CHOP群 [n=226] |
|-----------------|-------------------|------------------|
| | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (0) | 0 |
| 褥瘡性潰瘍 | 1 (0) | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 1 (0) | 1 (0) |
| 脱水 | 1 (0) | 3 (1) |
| 皮膚囊腫 | 1 (0) | 0 |
| 薬疹 | 1 (0) | 0 |
| 出血性 十二指腸潰瘍 | 1 (0) | 0 |
| 出血性十二指腸炎 | 1 (0) | 0 |
| 湿疹 | 1 (0) | 0 |
| 駆出率減少 | 1 (0) | 0 |
| 錐体外路障害 | 1 (0) | 0 |
| 溢出 | 1 (0) | 0 |
| 顔面浮腫 | 1 (0) | 0 |
| 成長障害 | 1 (0) | 0 |
| 胃出血 | 1 (0) | 0 |
| 胃腸出血 | 1 (0) | 0 |
| H1N1 インフルエンザ | 1 (0) | 0 |
| 頭痛 | 1 (0) | 1 (0) |
| 肝機能異常 | 1 (0) | 0 |
| 高ナトリウム血症 | 1 (0) | 0 |
| 高熱 | 1 (0) | 0 |
| 高尿酸血症 | 1 (0) | 0 |
| 聴力低下 | 1 (0) | 0 |
| 低アルブミン血症 | 1 (0) | 1 (0) |
| 低血糖 | 1 (0) | 1 (0) |
| 低血圧 | 1 (0) | 4 (2) |
| 低酸素症 | 1 (0) | 0 |
| 感染 | 1 (0) | 1 (0) |
| 絞扼性兎径ヘルニア | 1 (0) | 0 |
| 注射部位感染 | 1 (0) | 0 |
| 腸管穿孔 | 1 (0) | 0 |
| 大腸ポリープ | 1 (0) | 0 |
| 白血球増加症 | 1 (0) | 0 |
| 四肢損傷 | 1 (0) | 0 |

| 有害事象 | A+CHP群 [n=223] | CHOP群 [n=226] |
|-----------------------|-------------------|------------------|
| | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| 肺感染 | 1 (0) | 0 |
| リンパ節感染 | 1 (0) | 0 |
| リンパ球数減少 | 1 (0) | 0 |
| リンパ球減少症 | 1 (0) | 1 (0) |
| 精神状態変化 | 1 (0) | 0 |
| 片頭痛 | 1 (0) | 0 |
| 菌状息肉症 | 1 (0) | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 1 (0) | 0 |
| 食道炎 | 1 (0) | 1 (0) |
| 口腔内痛 | 1 (0) | 0 |
| 中咽頭カンジダ症 | 1 (0) | 0 |
| 顎痛 | 1 (0) | 0 |
| 耳下腺炎 | 1 (0) | 0 |
| 末梢性T細胞性 リンパ腫、組織型不明 | 1 (0) | 1 (0) |
| 直腸周囲膿瘍 | 1 (0) | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (0) | 0 |
| 誤嚥性肺炎 | 1 (0) | 0 |
| 多尿 | 1 (0) | 0 |
| 失神寸前の状態 | 1 (0) | 1 (0) |
| 肺空洞形成 | 1 (0) | 0 |
| 肺水腫 | 1 (0) | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 (0) | 0 |
| 腎不全 | 1 (0) | 0 |
| 呼吸窮迫 | 1 (0) | 0 |
| RSウイルス感染 | 1 (0) | 0 |
| 副鼻腔炎 | 1 (0) | 0 |
| 脾破裂 | 1 (0) | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 1 (0) | 2 (1) |
| 頻呼吸 | 1 (0) | 0 |
| 腫瘍出血 | 1 (0) | 0 |
| 上部消化管出血 | 1 (0) | 0 |
| 心室細動 | 1 (0) | 0 |
| ウイルス感染 | 1 (0) | 0 |
| 体重減少 | 1 (0) | 1 (0) |
| 白血球数減少 | 1 (0) | 0 |

集計期間：2013年1月24日～2018年9月24日（データカットオフ時点）。
MedDRA Ver.21.0, NCI-CTCAE Ver.4.03 により集計。

* 本剤との関連が否定された事象を含む。

国際共同第Ⅲ相試験(SGN35-014試験)における重篤な有害事象* (本剤群で1例以上) <併用投与時>
(安全性解析対象集団)

| 有害事象 | A+CHP 群 [n=223] | CHOP 群 [n=226] |
|--------------------------|--------------------|-------------------|
| | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| 重篤な有害事象 発現症例数 | 87 (39) | 87 (38) |
| 発熱性 好中球減少症 | 31 (14) | 26 (12) |
| 肺炎 | 11 (5) | 3 (1) |
| 発熱 | 9 (4) | 7 (3) |
| 好中球減少症 | 8 (4) | 6 (3) |
| 肺臓炎 | 5 (2) | 0 |
| 敗血症 | 5 (2) | 4 (2) |
| 下痢 | 4 (2) | 3 (1) |
| 急性腎障害 | 3 (1) | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 3 (1) | 2 (1) |
| 呼吸不全 | 3 (1) | 2 (1) |
| 腫瘍崩壊症候群 | 3 (1) | 0 |
| 蜂巣炎 | 2 (1) | 0 |
| クロストリジウム・ディ フィシレ大腸炎 | 2 (1) | 0 |
| 脱水 | 2 (1) | 3 (1) |
| 医療機器関連感染 | 2 (1) | 0 |
| インフルエンザ | 2 (1) | 0 |
| 好中球減少性感染 | 2 (1) | 1 (0) |
| 末梢性感覚 ニューロパチー | 2 (1) | 0 |
| ニューモシスチス・イ ロペチ肺炎 | 2 (1) | 0 |
| 肺塞栓症 | 2 (1) | 5 (2) |
| 尿路感染 | 2 (1) | 0 |
| 腹痛 | 1 (0) | 1 (0) |
| 軟部組織膿瘍 | 1 (0) | 0 |
| 急性呼吸不全 | 1 (0) | 0 |
| 貧血 | 1 (0) | 1 (0) |
| 痔瘻感染 | 1 (0) | 0 |
| 無力症 | 1 (0) | 0 |
| 心房細動 | 1 (0) | 1 (0) |
| 細菌性腎盂腎炎 | 1 (0) | 0 |
| 細菌性敗血症 | 1 (0) | 0 |
| 骨痛 | 1 (0) | 0 |
| 気管支肺アスペルギル ス症 | 1 (0) | 0 |
| 心停止 | 1 (0) | 1 (0) |
| カテーテル 留置部位蜂巣炎 | 1 (0) | 0 |

| 有害事象 | A+CHP 群 [n=223] | CHOP 群 [n=226] |
|-----------------------|--------------------|-------------------|
| | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| クロストリジウム・ディ フィシレ感染 | 1 (0) | 0 |
| 便秘 | 1 (0) | 1 (0) |
| 咳嗽 | 1 (0) | 0 |
| サイトメガロ ウイルス感染 | 1 (0) | 0 |
| 食欲減退 | 1 (0) | 0 |
| 浮動性めまい | 1 (0) | 0 |
| 出血性 十二指腸潰瘍 | 1 (0) | 0 |
| 出血性十二指腸炎 | 1 (0) | 0 |
| 呼吸困難 | 1 (0) | 0 |
| 塞栓症 | 1 (0) | 0 |
| 腸炎 | 1 (0) | 1 (0) |
| 感染性小腸結腸炎 | 1 (0) | 0 |
| エプスタイン・バーウ イルス感染 | 1 (0) | 0 |
| 溢出 | 1 (0) | 0 |
| 水分過負荷 | 1 (0) | 0 |
| H1N1 インフルエンザ | 1 (0) | 0 |
| 血尿 | 1 (0) | 1 (0) |
| 喀血 | 1 (0) | 0 |
| 頭痛 | 1 (0) | 0 |
| 肝機能異常 | 1 (0) | 0 |
| 高熱 | 1 (0) | 0 |
| 低カリウム血症 | 1 (0) | 0 |
| 低血圧 | 1 (0) | 1 (0) |
| 感染性皮膚潰瘍 | 1 (0) | 0 |
| 感染 | 1 (0) | 1 (0) |
| 絞扼性単径ヘルニア | 1 (0) | 0 |
| 注射部位感染 | 1 (0) | 0 |
| 腸管穿孔 | 1 (0) | 0 |
| 白血球減少症 | 1 (0) | 3 (1) |
| リンパ節感染 | 1 (0) | 0 |
| リンパ節症 | 1 (0) | 0 |
| リンパ球減少症 | 1 (0) | 0 |
| 精神状態変化 | 1 (0) | 0 |
| 粘膜の炎症 | 1 (0) | 1 (0) |
| 菌状息肉症 | 1 (0) | 0 |
| 悪心 | 1 (0) | 4 (2) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (0) | 0 |

| 有害事象 | A+CHP 群 [n=223] | CHOP 群 [n=226] |
|-------------------|--------------------|-------------------|
| | 発現症例数(%) | 発現症例数(%) |
| 外耳炎 | 1(0) | 0 |
| 四肢痛 | 1(0) | 0 |
| 乳頭様甲状腺癌 | 1(0) | 0 |
| 末梢性T細胞性リンパ腫、組織型不明 | 1(0) | 0 |
| 末梢性運動ニューロパチー | 1(0) | 0 |
| 直腸周囲膿瘍 | 1(0) | 0 |
| 胸水 | 1(0) | 0 |
| 誤嚥性肺炎 | 1(0) | 0 |
| 肺空洞形成 | 1(0) | 0 |
| 発疹 | 1(0) | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1(0) | 0 |
| 腎不全 | 1(0) | 1(0) |
| RS ウイルス感染 | 1(0) | 0 |
| 痙攣発作 | 1(0) | 1(0) |
| 敗血症性ショック | 1(0) | 2(1) |
| 洞性頻脈 | 1(0) | 0 |
| 軟部組織感染 | 1(0) | 1(0) |
| 脾破裂 | 1(0) | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 1(0) | 2(1) |
| 上室性頻脈 | 1(0) | 0 |
| 失神 | 1(0) | 0 |
| 頻脈 | 1(0) | 2(1) |
| 血小板減少症 | 1(0) | 1(0) |
| 腫瘍出血 | 1(0) | 0 |
| 上部消化管出血 | 1(0) | 0 |
| 尿閉 | 1(0) | 0 |
| 心室細動 | 1(0) | 0 |
| 嘔吐 | 1(0) | 3(1) |
| 体重減少 | 1(0) | 0 |

集計期間：2013年1月24日～2018年9月24日（データカットオフ時点）。
MedDRA Ver.21.0、NCI-CTCAE Ver.4.03 により集計。

* 本剤との関連が否定された事象を含む。

再発又は難治性の CD30 陽性の 皮膚 T 細胞リンパ腫(CTCL)

Q25 休薬、減量、中止はどのように行いますか？

A 本剤投与後に末梢神経障害及び好中球減少症が発現した患者では、以下の基準を参考に休薬、減量、中止を行ってください。(Q8 参照)

末梢神経障害発現時の用量調節の目安

- Grade 2 以上の末梢神経障害があらわれた場合には、以下に示す基準を参考に休薬、減量等の適切な処置を行ってください。

| Grade ^{注)} | 処置 |
|---|---|
| Grade 1 (機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ) | 同一用法・用量で、投与を継続する。 |
| Grade 2 (機能障害はあるが、日常生活に支障はない) | ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、1.2mg/kg に減量して投与を再開する。 |
| Grade 3 (日常生活に支障がある) | |
| Grade 4 (障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー) | 投与中止する。 |

注) Grade は NCI-CTCAE に基づく。

好中球減少症発現時の用量調節の目安

- 好中球減少症 (1,000/mm³ 未満) があらわれた場合は、以下に示す基準を参考に休薬等の適切な処置を行ってください。また、がん診療ガイドライン等に従って G-CSF 製剤の投与を考慮してください。休薬後、投与を再開する場合にも G-CSF 製剤の投与を考慮してください。

| 好中球数 | 処置 |
|--------------------------|---|
| 1,000/mm ³ 以上 | 同一用法・用量で、投与を継続する。 |
| 1,000/mm ³ 未満 | ベースライン又は 1,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 |

Q26 皮膚 T 細胞リンパ腫における臨床試験では最大 16 サイクル(1 サイクル / 3 週)までの投与となっていますが、17 サイクル以上の投与経験はありますか？

A 皮膚 T 細胞リンパ腫における海外第Ⅲ相試験 (C25001 試験) 及び国内第Ⅱ相試験 (SGN-35-OU 試験) では、17 サイクル以上の投与経験はありません。

Q27 肺障害の発現状況等はどのようになっていますか?

A 海外第Ⅲ相試験(C25001 試験)では、本剤群で肺障害に該当する報告はありませんでした。
国内第Ⅱ相試験(SGN-35-OU 試験)における肺障害の発現状況は下表のとおりです。

間質性肺疾患(SMQ : MedDRA 標準検索式)の有害事象

| 有害事象 | [n=16] | |
|------|-----------|------------|
| | 発現症例数(%) | |
| | 全ての Grade | Grade 3 以上 |
| 合計 | 1 (6) | 1 (6) |
| 肺毒性 | 1 (6) | 1 (6) |

Q28 主な臨床試験成績はどのような結果ですか？

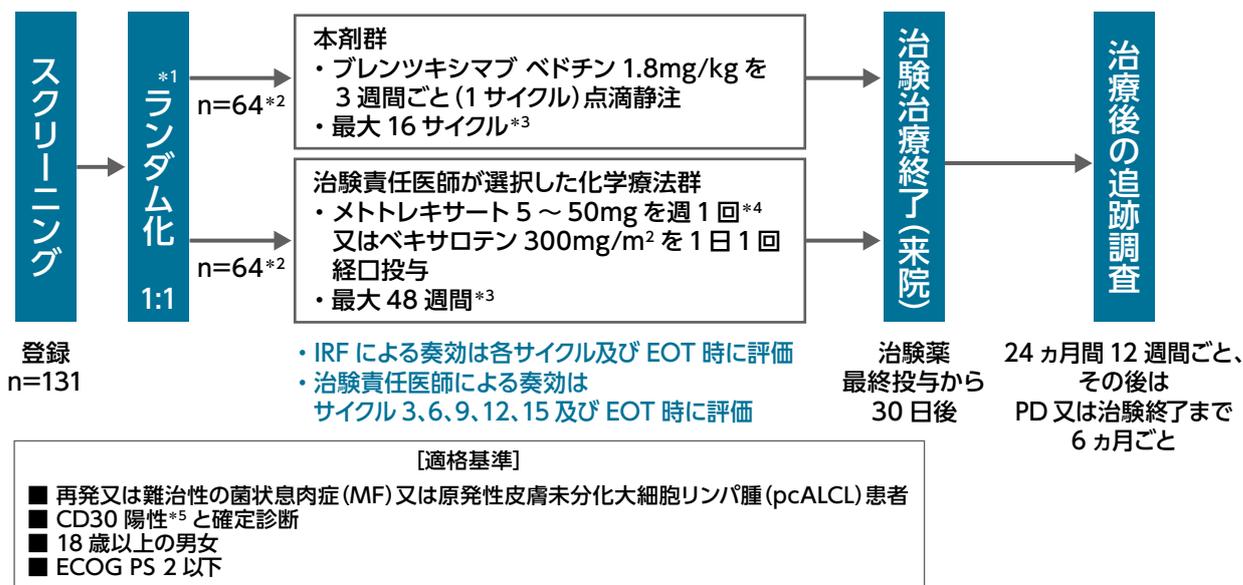
A 1. 再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫患者を対象とした試験（海外第Ⅲ相試験：C25001 試験）²⁰⁾ 及び 2. 再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫患者を対象とした試験（国内第Ⅱ相試験：SGN-35-OU 試験）²¹⁾ の結果を示します。

1. 再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫患者を対象とした試験 （海外第Ⅲ相試験：検証試験、C25001 試験）²⁰⁾

20) プレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績⑤(2023年11月24日承認、CTD 2.7.6.1、2.7.3.1、2.7.3.2、2.7.4.2)（承認審査時評価資料）

■ 試験デザイン：非盲検、2群、ランダム化、多施設共同試験

試験概略図



*1 病理組織型(MF 又は pcALCL)で層別化

*2 被験者 131 例が登録され、Ber - H2 抗体を用いた免疫組織化学染色検査で、10% 以上のリンパ系細胞に CD30 が確認されなかった 3 例を ITT 解析対象集団から除外した

*3 サイクル 3 終了時及びその後の疾患評価時に CR 又は PR が確認された場合に最大投与の継続投与が認められた

*4 皮膚 T 細胞リンパ腫は国内未承認です。

国内承認効能又は効果：下記疾患の自覚的並びに他覚的症狀の緩解

急性白血病、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病

用法及び用量：〈白血病〉メトトレキサートとして、通常、成人 5 ~ 10mg を 1 日量として 1 週間に 3 ~ 6 日経口投与する。

〈絨毛性疾患〉1 フールを 5 日間とし、メトトレキサートとして、通常、成人 1 日 10 ~ 30mg を経口投与する。

休薬期間は、通常、7 ~ 12 日間であるが、前回の投与によって副作用があらわれた場合は、副作用が消失するまで休薬する。

なお、いずれの場合でも年齢、症状により適宜増減する。

*5 中央検査機関による検査において CD30 陽性であることが確認された患者が組入れ対象とされた

IRF：中央判定委員会。EOT：投与終了（時）。PD：進行。ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス。

CR：完全奏効。PR：部分奏効。

プレッツキシマブ ベドチンの海外第Ⅲ相試験成績(承認審査時評価資料)

■ 対象

再発又は難治性の CD30 陽性の MF 又は pcALCL 患者 131 例（本剤投与群 66 例、治験責任医師が選択した化学療法投与群 65 例）

■ 主要評価項目

ORR4[†]を達成した被験者の割合(IRF 評価) (検証項目)

[†] 4ヵ月以上持続する奏効(CR+PR)。奏効の判定は、治験責任医師による mSWAT を用いた皮膚評価、IRF によるリンパ節及び内臓の画像評価、及び IRF における循環セザリー細胞の検出(MF 被験者のみ)で構成される GRS に基づいている。

■ 重要な副次評価項目

無増悪生存期間 (PFS)[†]等

[†] 主要評価項目である ORR4 に続き、階層的な検定手順により重要な副次評価項目 (CR 率、PFS、Skindex-29 (症状ドメイン) スコアの変化) について仮説検定を実施した。p 値は重み付き Holm 法により調整。

■ 結果

・ ITT 解析対象集団において、最終解析時点の ORR4 (IRF 判定) は、ブレンツキシマブ ベドチン (以下、本剤) 群 56.3% (36 例) (95%信頼区間 [44.1, 68.4]) 及び治験責任医師が選択した化学療法群 12.5% (8 例) (95%信頼区間 [4.4, 20.6]) であり、ベースライン時の病理組織型 (MF 又は pcALCL) を層別因子とした Newcombe の方法により調整した群間差は 43.5% (95%信頼区間 [27.6, 56.5]) でした。

ベースライン時の病理組織型 (MF 又は pcALCL) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った結果、本剤群では治験責任医師が選択した化学療法群と比較して統計学的に有意な差が認められました ($p < 0.001$)。その結果、治験責任医師が選択した化学療法群に対する本剤群の優越性が検証されました。また、ベースライン時の病理組織型 (MF 又は pcALCL) 別の ORR4 (IRF 判定) を下表に示しました。

・ 重要な副次評価項目である最終解析時点の PFS の中央値 (IRF 判定) は本剤群で 16.7 ヶ月 (95%信頼区間 : 14.9, 22.8)、治験責任医師が選択した化学療法群で 3.5 ヶ月 (95%信頼区間 : 2.4, 4.6) でした。層別[§] Cox 回帰モデルを用いたハザード比は 0.270 (95%信頼区間 : 0.169, 0.430) であり、層別[§] ログランク検定を行った結果、本剤群では治験責任医師が選択した化学療法群と比較して統計学的に有意な差がみられました ($p < 0.001$)。

[§] 層別因子 : ベースライン時の病理組織型 (MF 又は pcALCL)。

病理組織型別の ORR4 (ITT 解析対象集団) (IRF 判定) (サブグループ解析) [主要評価項目]

| | 本剤群 | 治験責任医師が選択した化学療法群 |
|-------------------------------------|------------------------|----------------------|
| MF | n=48 | n=49 |
| ORR4, n (%) [95%信頼区間 [†]] | 24 (50.0) [35.9, 64.1] | 5 (10.2) [3.4, 22.2] |
| 群間差 [95%信頼区間] [#] | 39.8 [19.9, 56.2] | |
| pcALCL | n=16 | n=15 |
| ORR4, n (%) [95%信頼区間 [†]] | 12 (75.0) [47.6, 92.7] | 3 (20.0) [4.3, 48.1] |
| 群間差 [95%信頼区間] [#] | 55.0 [19.7, 80.4] | |

[†] 95%信頼区間は、分子又は分子と分母の差が 5 以下のデータであれば Exact 法、それ以外は正規近似法を用いて算出した。

[#] 投与群間の 95%信頼区間 (本剤群 - 治験責任医師が選択した化学療法群)

PFS (IRF 判定) [重要な副次評価項目]

| | 本剤群 (n=64) | 治験責任医師が選択した化学療法群 (n=64) |
|-----------------------|----------------------|----------------------------|
| イベント数 (件) | 36 | 50 |
| ハザード比 ** (95%信頼区間) | 0.270 (0.169, 0.430) | |
| p 値 ^{††} | <0.001 | |
| PFS の中央値, 月 (95%信頼区間) | 16.7 (14.9, 22.8) | 3.5 (2.4, 4.6) |

** ベースライン時の病理組織型 (MF 又は pcALCL) を層別因子とした層別 Cox 回帰分析モデルにより算出した。

^{††} P 値は、ベースライン時の病理組織型 (MF 又は pcALCL) を層別因子とした層別ログランク検定により算出した。

副作用発現状況の詳細

海外第Ⅲ相試験：C25001 試験における副作用発現状況

海外第Ⅲ相試験(C25001 試験)では、本剤群で 57 例(86%)、治験責任医師が選択した化学療法群で 44 例(71%)に副作用が認められました。主な副作用(本剤群で 15% 以上)は、末梢性感覚ニューロパチー[本剤投与群 44% (29 例)、治験責任医師が選択した化学療法投与群 0% (0 例)、以下同順)、悪心[32% (21 例)、8% (5 例)]、疲労[27% (18 例)、23% (14 例)]及び下痢[18% (12 例)、5% (3 例)]でした。

海外第Ⅲ相試験(C25001 試験)における副作用(安全性解析対象集団)

| 副作用 | 本剤群 (n=66) | 治験責任医師が選択した化学療法群 | | |
|--------------|---------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
| | | メトレキサート 又はベキサロテン (n=62) | ベキサロテン (n=37) | メトレキサート (n=25) |
| | 発現症例数(%) | 発現症例数(%) | 発現症例数(%) | 発現症例数(%) |
| 副作用発現症例数 | 57 (86) | 44 (71) | 30 (81) | 14 (56) |
| 神経系障害 | 42 (64) | 6 (10) | 5 (14) | 1 (4) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 29 (44) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性運動ニューロパチー | 4 (6) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 3 (5) | 0 | 0 | 0 |
| 多発ニューロパチー | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 錯感覚 | 4 (6) | 0 | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 異常感覚 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 味覚異常 | 3 (5) | 0 | 0 | 0 |
| 神経痛 | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 感覚消失 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 2 (3) | 6 (10) | 5 (14) | 1 (4) |
| 群発頭痛 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 脱髄性多発ニューロパチー | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 平衡障害 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 片頭痛 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 1 (2) | 1 (2) | 1 (3) | 0 |
| 無嗅覚 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 30 (45) | 12 (19) | 9 (24) | 3 (12) |
| 悪心 | 21 (32) | 5 (8) | 4 (11) | 1 (4) |
| 嘔吐 | 8 (12) | 1 (2) | 1 (3) | 0 |
| 下痢 | 12 (18) | 3 (5) | 2 (5) | 1 (4) |
| 便秘 | 3 (5) | 2 (3) | 2 (5) | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 1 (4) |
| 膵炎 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 消化不良 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 腸管穿孔 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| メレナ | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 舌腫脹 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |

| 副作用 | 本剤群 (n=66) 発現症例数(%) | 治験責任医師が選択した化学療法群 | | |
|-------------------|---------------------------|--|------------------------------|--------------------------------|
| | | メトトレキサート 又はベキサロテン (n=62) 発現症例数(%) | ベキサロテン (n=37) 発現症例数(%) | メトトレキサート (n=25) 発現症例数(%) |
| | | 発現症例数(%) | 発現症例数(%) | 発現症例数(%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 30 (45) | 23 (37) | 14 (38) | 9 (36) |
| 疲労 | 18 (27) | 14 (23) | 11 (30) | 3 (12) |
| 無力症 | 5 (8) | 5 (8) | 2 (5) | 3 (12) |
| 発熱 | 5 (8) | 2 (3) | 0 | 2 (8) |
| 悪寒 | 4 (6) | 0 | 0 | 0 |
| 冷感 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 全身健康状態低下 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 多臓器機能不全症候群 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 1 (4) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 26 (39) | 13 (21) | 10 (27) | 3 (12) |
| そう痒症 | 7 (11) | 4 (6) | 4 (11) | 0 |
| 全身性そう痒症 | 4 (6) | 1 (2) | 1 (3) | 0 |
| 脱毛症 | 8 (12) | 1 (2) | 1 (3) | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 4 (6) | 1 (2) | 1 (3) | 0 |
| 斑状皮疹 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 3 (5) | 1 (2) | 1 (3) | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 汗疹 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 寝汗 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 顔面腫脹 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 薬疹 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚剥脱 | 1 (2) | 2 (3) | 2 (5) | 0 |
| 血管性紫斑病 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 13 (20) | 3 (5) | 3 (8) | 0 |
| 筋肉痛 | 6 (9) | 1 (2) | 1 (3) | 0 |
| 関節痛 | 5 (8) | 1 (2) | 1 (3) | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 頸部痛 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (3) | 0 |
| 筋痙縮 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 筋力低下 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 9 (14) | 4 (6) | 1 (3) | 3 (12) |
| 憩室炎 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 蜂巣炎 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 口角口唇炎 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 気道感染 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 膿痂疹 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (3) | 0 |

海外第Ⅲ相試験(C25001 試験)における副作用(安全性解析対象集団)(つづき)

| 副作用 | 本剤群 (n=66) 発現症例数(%) | 治験責任医師が選択した化学療法群 | | |
|--------------------|---------------------------|--|------------------------------|--------------------------------|
| | | メトトレキサート 又はベキサロテン (n=62) 発現症例数(%) | ベキサロテン (n=37) 発現症例数(%) | メトトレキサート (n=25) 発現症例数(%) |
| 鼻咽頭炎 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 9 (14) | 14 (23) | 13 (35) | 1 (4) |
| 食欲減退 | 7 (11) | 1 (2) | 1 (3) | 0 |
| 高尿酸血症 | 3 (5) | 0 | 0 | 0 |
| 高血糖 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 低アルブミン血症 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 8 (12) | 15 (24) | 11 (30) | 4 (16) |
| 体重減少 | 3 (5) | 1 (2) | 1 (3) | 0 |
| 呼吸音異常 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (2) | 5 (8) | 2 (5) | 3 (12) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 1 (4) |
| 好中球数減少 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 7 (11) | 9 (15) | 8 (22) | 1 (4) |
| 好中球減少症 | 5 (8) | 4 (6) | 4 (11) | 0 |
| 白血球減少症 | 2 (3) | 1 (2) | 1 (3) | 0 |
| 貧血 | 1 (2) | 4 (6) | 4 (11) | 0 |
| 血小板減少症 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (6) | 1 (2) | 1 (3) | 0 |
| 呼吸困難 | 4 (6) | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 4 (6) | 0 | 0 | 0 |
| ほてり | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 頻脈 | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 耳鳴 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 回転性めまい | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 2 (3) | 2 (3) | 2 (5) | 0 |
| 霧視 | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 肝細胞損傷 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 肝毒性 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 薬物過敏症 | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 2 (3) | 3 (5) | 3 (8) | 0 |
| 不眠症 | 2 (3) | 3 (5) | 3 (8) | 0 |

MedDRA Ver.19.0 より集計。
本剤群で 1 例以上発現した副作用を示した。

(データカットオフ日:2016年5月31日)

海外第Ⅲ相試験(C25001 試験)における Grade 3 以上の有害事象(安全性解析対象集団)

| 有害事象 | 治験責任医師が選択した化学療法群 | | | |
|----------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
| | 本剤群 (n=66) | メトレキサート 又はベキサロテン (n=62) | ベキサロテン (n=37) | メトレキサート (n=25) |
| | | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| Grade 3 以上の有害事象発現症例数 | 27 (41) | 29 (47) | 20 (54) | 9 (36) |
| 疲労 | 3 (5) | 1 (2) | 0 | 1 (4) |
| 高血糖 | 3 (5) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 3 (5) | 2 (3) | 2 (5) | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 3 (5) | 0 | 0 | 0 |
| 蜂巣炎 | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 薬物過敏症 | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性運動ニューロパチー | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚感染 | 2 (3) | 1 (2) | 0 | 1 (4) |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 無力症 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (3) | 0 |
| 癌疼痛 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (3) | 0 |
| 便秘 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 憩室炎 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 薬疹 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 溢出 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 全身健康状態低下 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 溶血性尿毒症症候群 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 肝細胞損傷 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 肝毒性 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 低カルシウム血症 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 低血圧 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 膿痂疹 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 気管支分泌増加 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 腸管穿孔 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 下気道感染 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ腫 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| メレナ | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 多臓器機能不全症候群 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 頸部痛 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 肺炎 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |

| 有害事象 | 本剤群 (n=66) | 治験責任医師が選択した化学療法群 | | |
|-----------|---------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
| | | メトレキサート 又はベキサロテン (n=62) | ベキサロテン (n=37) | メトレキサート (n=25) |
| | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| 陰茎痛 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 静脈穿刺不良 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| そう痒症 | 1 (2) | 2 (3) | 2 (5) | 0 |
| 全身性そう痒症 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症 | 1 (2) | 3 (5) | 2 (5) | 1 (4) |
| 副鼻腔炎 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 尿閉 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 1 (4) |
| 蕁麻疹 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver.19.0, NCI-CTCAE Ver.4.03 より集計。
本剤群で1例以上発現した Grade 3 以上の有害事象を示した。

(データカットオフ日:2016年5月31日)

海外第Ⅲ相試験(C25001 試験)における重篤な有害事象(安全性解析対象集団)

| 有害事象 | 本剤群 (n=66) | 治験責任医師が選択した化学療法群 | | |
|------------------|---------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
| | | メトレキサート 又はベキサロテン (n=62) | ベキサロテン (n=37) | メトレキサート (n=25) |
| | | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| 重篤な有害事象 発現症例数 | 19 (29) | 18 (29) | 9 (24) | 9 (36) |
| 蜂巣炎 | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 2 (3) | 4 (6) | 1 (3) | 3 (12) |
| 脱髄性多発ニューロパチー | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 憩室炎 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 薬疹 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 溢出 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 疲労 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 骨折 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 全身健康状態低下 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 溶血性尿毒症症候群 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 肝細胞損傷 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 高血糖 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 低血圧 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 膿痂疹 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 腸管穿孔 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 下気道感染 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ腫 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 多臓器機能不全症候群 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 頸部痛 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 脾炎 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症 | 1 (2) | 3 (5) | 2 (5) | 1 (4) |
| 副鼻腔炎 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| ストレス | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 尿閉 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver.19.0、NCI-CTCAE Ver.4.03 より集計。
本剤群で1例以上発現した重篤な有害事象を示した。

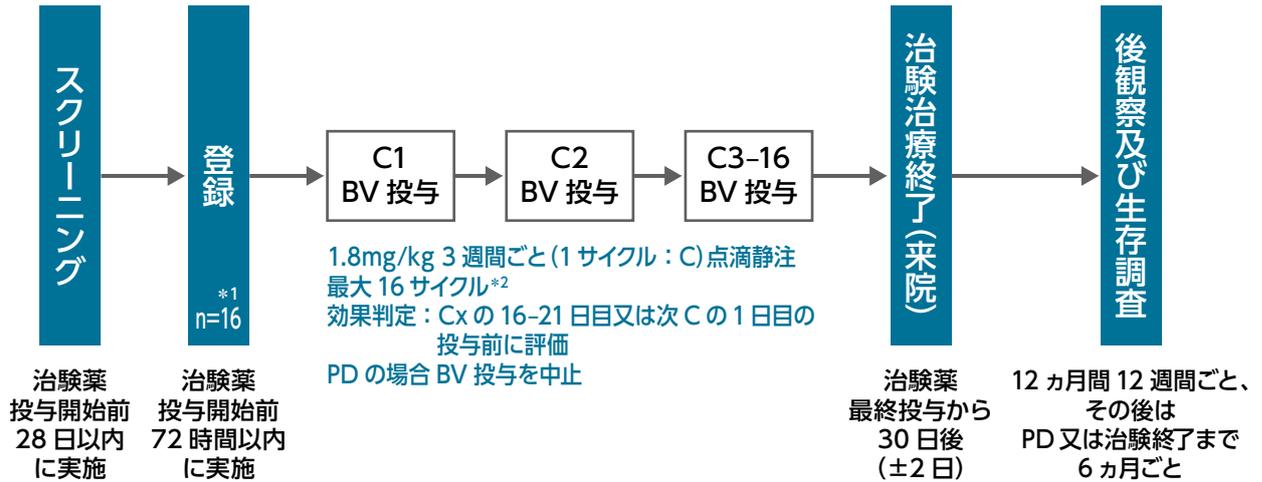
(データカットオフ日:2016年5月31日)

2. 再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫患者を対象とした試験 (国内第II相試験：SGN-35-OU 試験)²¹⁾

21) プレンツキシマブ ベドチンの国内第II相試験成績(2023年11月24日承認、CTD 2.7.6.2、2.7.3.1、2.7.3.2、2.7.4.2) (承認審査時評価資料)

■ 試験デザイン：非盲検、単群、多施設共同、医師主導治験

試験概略図



[適格基準]

- 再発又は難治性 CD30 陽性*3 リンパ増殖性疾患 (MF、pcALCL 含む)
 - ・コホート1：MF、pcALCL
 - ・コホート2：コホート1以外の CD30 陽性リンパ増殖性疾患
- 20歳以上の男女
- ECOG PS 2 以下

*1 コホート1 (n=13)：MF (n=8)、pcALCL (n=5)の患者、コホート2 (n=3)：コホート1以外の CD30 陽性リンパ増殖性疾患の患者 [リンパ腫様丘疹症 (n=2) 及び原発性皮膚γδ T 細胞リンパ腫 (n=1)]

*2 サイクル3終了時及びその後の疾患評価時に CR 又は PR が確認された場合に最大投与の継続投与が認められた

*3 施設病理判定により組織学的に CD30 陽性であることが確認された患者が組入れ対象とされた。なお、試験への組入れ後に中央病理判定が実施され、CD30 陽性と判定されなかった患者についても試験を継続することとされた

BV：プレントキシマブ ベドチン。PD：進行。MF：菌状息肉症。pcALCL：原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫。ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス。CR：完全奏効。PR：部分奏効。

プレントキシマブ ベドチンの国内第II相試験成績(承認審査時評価資料)

■対象

コホート 1 は再発又は難治性の CD30 陽性の MF 患者及び pcALCL 患者 (n=13)、コホート 2 は再発又は難治性の CD30 陽性の MF 及び pcALCL 以外の CD30 陽性リンパ増殖性疾患患者 * (n=3)

*リンパ腫様丘疹症及び原発性皮膚γδ T 細胞リンパ腫の患者が組み入れられた。

■主要評価項目

ORR4[†]を達成した被験者の割合 (IRF 評価)

[†] 4 ヶ月以上持続する奏効 (CR+PR)。奏効の判定は、治験責任医師による mSWAT を用いた皮膚評価、IRF によるリンパ節及び内臓の画像評価、及び IRF における循環セザリー細胞の検出 (MF 被験者のみ) で構成される GRS に基づいている。

■解析対象集団

- ・「最大の解析対象集団 (FAS)」、「調整された最大の解析対象集団 (mFAS)」及び「安全性データの解析対象集団 (SAF)」を設けました。
- ・有効性解析：FAS は治験に症例登録され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者、mFAS は治験に症例登録され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者のうち、CD30 の中央病理判定において陰性と判定されたものを除外した被験者
- ・安全性解析：SAF は治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者
- ・FAS、mFAS 及び SAF はコホート 1 及びコホート 1+2 について設け、それぞれ FAS1 及び FAS2、mFAS1 及び mFAS2、SAF1 及び SAF2 と記載しました。

■結果

ORR4 を達成した被験者は FAS1 で 9 例、FAS2 で 10 例であり、ORR4 (IRF 判定) は FAS1 で 69.2% [95%信頼区間 [38.6, 90.9] (Exact 法)]、FAS2 で 62.5% [95%信頼区間 [35.4, 84.8] (Exact 法)] でした。

いずれにおいても Exact 二項検定 (片側) の結果、帰無仮説 12% に対して統計学的に有意な差が認められました (いずれも $p < 0.0001$)。

副作用発現状況の詳細

国内第Ⅱ相試験：SGN-35-OU 試験における副作用発現状況

国内第Ⅱ相試験 (SGN-35-OU 試験) では、SAF2 において 16 例中 16 例 (100%) に 82 件副作用が認められました。主な副作用 (15% 以上) は、末梢性ニューロパチー 9 例 (56%)、発熱、好酸球増加症 [以上、各 4 例 (25%)]、薬疹、下痢、倦怠感、肝機能異常 [以上、各 3 例 (19%)] でした (効能追加申請時)。

国内第Ⅱ相試験 (SGN-35-OU 試験) における副作用 (安全性解析対象集団)

| 副作用 | SAF1 (n=13) | SAF2 (n=16) |
|----------------------|----------------|----------------|
| | 発現症例数 (%) | 発現症例数 (%) |
| 副作用発現症例数 | 13 (100) | 16 (100) |
| 神経系障害 | 12 (92) | 13 (81) |
| 末梢性ニューロパチー | 8 (62) | 9 (56) |
| 感覚鈍麻 | 2 (15) | 2 (13) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 2 (15) | 2 (13) |
| 浮動性めまい | 1 (8) | 1 (6) |
| 頭痛 | 1 (8) | 1 (6) |
| 味覚障害 | 1 (8) | 1 (6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (46) | 8 (50) |
| 薬疹 | 2 (15) | 3 (19) |
| 発疹 | 1 (8) | 2 (13) |
| 脱毛症 | 1 (8) | 1 (6) |
| そう痒症 | 1 (8) | 1 (6) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 (8) | 1 (6) |
| 胃腸障害 | 6 (46) | 7 (44) |
| 下痢 | 2 (15) | 3 (19) |
| 悪心 | 2 (15) | 2 (13) |
| 腹部不快感 | 1 (8) | 1 (6) |
| 腹痛 | 0 | 1 (6) |
| 上腹部痛 | 1 (8) | 1 (6) |
| 口角口唇炎 | 1 (8) | 1 (6) |
| 便秘 | 1 (8) | 1 (6) |
| 消化不良 | 1 (8) | 1 (6) |
| 肩径ヘルニア | 1 (8) | 1 (6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 7 (54) | 7 (44) |
| 発熱 | 4 (31) | 4 (25) |
| 倦怠感 | 3 (23) | 3 (19) |
| 末梢性浮腫 | 2 (15) | 2 (13) |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 (31) | 4 (25) |
| 好酸球増加症 | 4 (31) | 4 (25) |
| 臨床検査 | 4 (31) | 4 (25) |
| C - 反応性蛋白増加 | 2 (15) | 2 (13) |
| γ - グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (15) | 2 (13) |

国内第II相試験(SGN-35-OU 試験)における副作用(安全性解析対象集団) (つづき)

| 副作用 | SAF1 (n=13) | SAF2 (n=16) |
|-----------------------|----------------|----------------|
| | 発現症例数(%) | 発現症例数(%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (8) | 1 (6) |
| アミラーゼ増加 | 1 (8) | 1 (6) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (8) | 1 (6) |
| リパーゼ増加 | 1 (8) | 1 (6) |
| 好中球数減少 | 1 (8) | 1 (6) |
| 白血球数減少 | 1 (8) | 1 (6) |
| 代謝および栄養障害 | 3 (23) | 4 (25) |
| 高尿酸血症 | 1 (8) | 2 (13) |
| 脂質異常症 | 1 (8) | 1 (6) |
| 食欲減退 | 1 (8) | 1 (6) |
| 肝胆道系障害 | 2 (15) | 3 (19) |
| 肝機能異常 | 2 (15) | 3 (19) |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (23) | 3 (19) |
| 带状疱疹 | 1 (8) | 1 (6) |
| サルモネラ症 | 1 (8) | 1 (6) |
| 播種性带状疱疹 | 1 (8) | 1 (6) |
| 耳および迷路障害 | 1 (8) | 1 (6) |
| 耳鳴 | 1 (8) | 1 (6) |
| 腎および尿路障害 | 1 (8) | 1 (6) |
| 急性腎障害 | 1 (8) | 1 (6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (8) | 1 (6) |
| 肺毒性 | 1 (8) | 1 (6) |

MedDRA/J Ver.24.1 より集計。

SAF1 はコホート 1 (13 例)の安全性解析対象集団、SAF2 はコホート 1+2 (16 例)の安全性解析対象集団。

国内第II相試験(SGN-35-OU 試験)における Grade 3 以上の有害事象(安全性解析対象集団)

| 有害事象 | SAF1 (n=13) | SAF2 (n=16) |
|----------------------|----------------|----------------|
| | 発現症例数(%) | 発現症例数(%) |
| Grade 3 以上の有害事象発現症例数 | 8 (62) | 9 (56) |
| 末梢性ニューロパチー | 3 (23) | 3 (19) |
| 好酸球増加症 | 2 (15) | 2 (13) |
| 発熱 | 2 (15) | 2 (13) |
| 肝機能異常 | 1 (8) | 2 (13) |
| 尿管ヘルニア | 1 (8) | 1 (6) |
| 骨髄炎 | 1 (8) | 1 (6) |
| 好中球数減少 | 1 (8) | 1 (6) |
| 白血球数減少 | 1 (8) | 1 (6) |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (8) | 1 (6) |
| 急性腎障害 | 1 (8) | 1 (6) |
| 肺毒性 | 1 (8) | 1 (6) |

MedDRA/J Ver.24.1、NCI-CTCAE Ver.5.0 より集計。

SAF1 はコホート 1 (13 例) の安全性解析対象集団、SAF2 はコホート 1+2 (16 例) の安全性解析対象集団。

国内第II相試験(SGN-35-OU 試験)における重篤な有害事象(安全性解析対象集団)

| 有害事象 | SAF1 (n=13) | SAF2 (n=16) |
|--------------|----------------|----------------|
| | 発現症例数(%) | 発現症例数(%) |
| 重篤な有害事象発現症例数 | 5 (38) | 5 (31) |
| 好酸球増加症 | 1 (8) | 1 (6) |
| 尿管ヘルニア | 1 (8) | 1 (6) |
| 発熱 | 1 (8) | 1 (6) |
| 好中球数減少 | 1 (8) | 1 (6) |
| 高尿酸血症 | 1 (8) | 1 (6) |
| 急性腎障害 | 1 (8) | 1 (6) |
| 肺毒性 | 1 (8) | 1 (6) |

MedDRA/J Ver.24.1、NCI-CTCAE Ver.5.0 より集計。

SAF1 はコホート 1 (13 例) の安全性解析対象集団、SAF2 はコホート 1+2 (16 例) の安全性解析対象集団。



武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号