

審議結果報告書

平成 25 年 11 月 28 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] アドセトリス点滴静注用 50mg
[一般名] ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）
[申請者名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 22 日

[審議結果]

平成 25 年 11 月 18 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

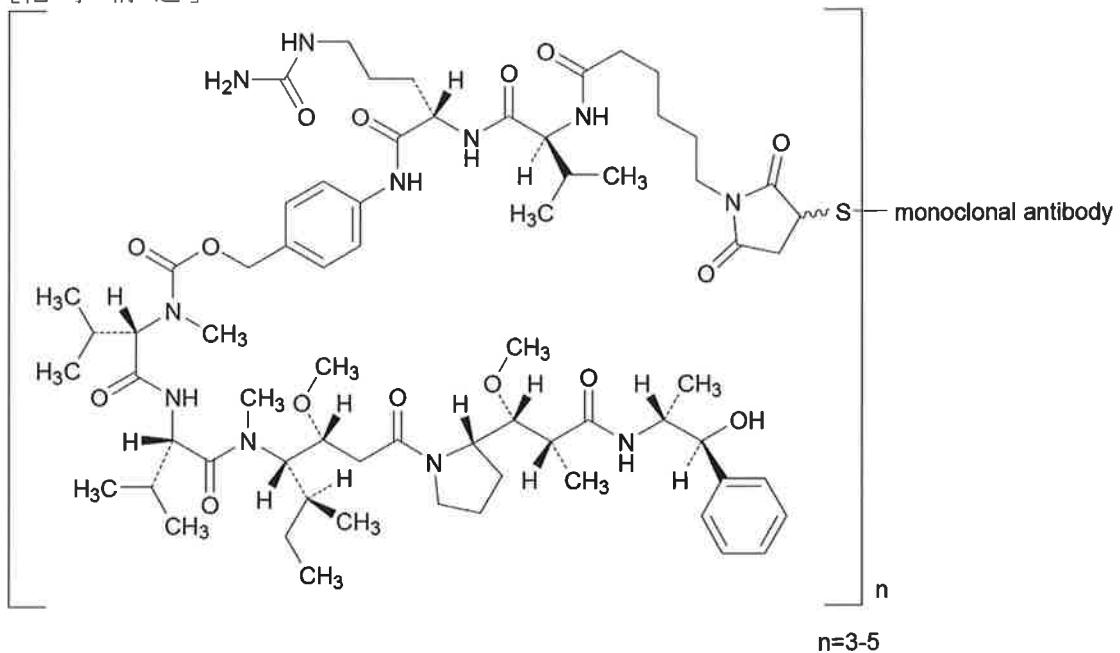
平成 25 年 11 月 8 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] アドセトリス点滴静注用 50mg
- [一 般 名] ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）
- [申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 25 年 3 月 22 日
- [剤 形・含 量] 1 バイアル中にブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）を 55mg 含有する用時溶解注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

〔化 学 構 造〕



アミノ酸配列及びジスルフィド結合は、以下のとおりである。

[アミノ酸配列]

軽鎖

DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD FDGDSYMNWy QQKPGQPPKV
 LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEDAATY YCQQSNEDPW
 TFGGGTKLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
 QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTL SKADY EKHKVYACEV
 THQGLSSPVT KSFNRGEC

重鎖

QIQLQQSGPE VVKPGASVKI SCKASGYTFT DYYITWVKQK PGQGLEWIGW
 IYPGSGNTKY NEKFKGKATL TVDTSSSTAF MQLSSLTSED TAVYFCANYG
 NYWFAYWGQG TQVTVSAAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF
 PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPSS SLGTQTYIC
 NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT
 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
 LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPPVLD
 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG(K)

分子内ジスルフィド結合：実線

分子間ジスルフィド結合：1（軽鎖 Cys²¹⁸-重鎖 Cys²²⁰）、2（重鎖 Cys²²⁶-重鎖 Cys²²⁶）、3（重鎖 Cys²²⁹-重鎖 Cys²²⁹）

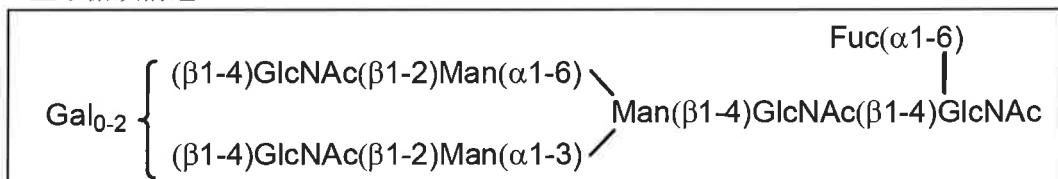
部分的ピログルタミン酸：重鎖 Glu¹

薬物結合可能部位：軽鎖 Cys²¹⁸、重鎖 Cys²²⁰、重鎖 Cys²²⁶、重鎖 Cys²²⁹

糖鎖結合部位：重鎖 Asn²⁹⁷

部分的プロセシング：重鎖 Lys⁴⁴⁷

主な糖鎖構造



Gal : ガラクトース、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース

分子式 : C₆₈₆₀H₁₀₅₃₂N₁₇₄₀O₂₁₆₈S₄₀

分子量 : 153,352

化学名 :

(日本名) ブレンツキシマブ ベドチンは、抗体薬物複合体（分子量：約 153,000）であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約 148,000）の平均 3~5 個の Cys 残基に、モノノメチルアリスタチン E ({(S)-1-[(S)-1-[(3R,4S,5S)-1-((S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ]-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン

-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル][メチル]アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}(メチル)アミン)に4-((S)-2-{(S)-2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサンアミド]-3-メチルブタンアミド}-5-ウレイドペンタナミド)ベンジルオキシカルボニル基がリンカーとして結合しているベドチン(1-(6-{[(2S)-1-{[(2S)-5-カルバモイルアミノ]-1-[(4-{[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル](メチル)アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]メチルカルバモイルオキシ}メチルフェニル)アミノ]-1-オキソペンタ-2-イル}アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-6-オキソヘキシリ)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基(C₆₈H₁₀₆N₁₁O₁₅; 分子量: 1317.63))が結合している。

抗体部分は、キメラモノクローナル抗体で、マウス抗ヒト CD30 抗体の可変部及びヒト IgG1 の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で產生される。タンパク質部分は、447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖(γ1 鎖) 2 分子及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖(κ 鎖) 2 分子で構成される糖タンパク質である。

(英名) Brentuximab Vedotin is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 153,000) consisting of Vedotin (1-(6-{[(2S)-1-{[(2S)-5-carbamoylamino-1-[(4-{[(2S)-1-{[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]amino}-1-methoxy-2-methyl-3-oxopropyl]pyrrolidin-1-yl}-3-methoxy-5-methyl-1-oxoheptan-4-yl](methyl)amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]methylcarbamoyloxy}methylenaphthalen-1-oxopentan-2-yl]amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]amino}-6-oxohexyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylgroup (C₆₈H₁₀₆N₁₁O₁₅; molecular weight: 1317.63)), which is composed of monomethyl auristatin E({(S)-1-[(S)-1-{[(3R,4S,5S)-1-((S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]amino]-1-methoxy-2-methyl-3-oxopropyl]pyrrolidin-1-yl)-3-methoxy-5-methyl-1-oxoheptan-4-yl][methyl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}(methyl)amine) and 4-((S)-2-{(S)-2-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanamido]-3-methylbutanamido}-5-ureidopentanamido)benzyloxycarbonyl linker, attached to an average of 3-5 Cys residues of a recombinant monoclonal antibody (molecular weight: ca. 148,000). The monoclonal antibody moiety is a chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from a mouse anti-human CD30 monoclonal antibody and constant regions derived from a human IgG1 and produced in Chinese hamster ovary cells. The protein moiety is a glycoprotein composed of 2 H-chain (γ1-chain) molecules consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chain (κ-chain) molecules consisting of 218 amino acid residues each.

[特記事項] 希少疾病用医薬品(平成24年3月19日付薬食審査発0319第1号
厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 25 年 11 月 8 日

[販 売 名] アドセトリス点滴静注用 50mg

[一 般 名] ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）

[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 3 月 22 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、infusion reaction、末梢性ニューロパチー、骨髓抑制、感染症、進行性多巣性白質脳症、腫瘍崩壊症候群、Stevens-Johnson 症候群、肺障害、急性膵炎及び肝機能障害については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 再発又は難治性の CD30 陽性の下記疾患：

ホジキンリンパ腫

未分化大細胞リンパ腫

[用法・用量] 通常、成人には、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。

[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（1）

平成 25 年 9 月 27 日

I. 申請品目

[販売名]	アドセトリス点滴静注用 50mg
[一般名]	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）
[申請者名]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 22 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）を 55mg 含有する用時溶解注射剤
[申請時効能・効果]	再発又は難治性の CD30 陽性の下記疾患： ホジキンリンパ腫 未分化大細胞リンパ腫
[申請時用法・用量]	通常、成人には、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。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 本薬の概要

CD30 は、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーに属する 1 型膜貫通型タンパクであり、ホジキンリンパ腫（以下、「HL」）の Reed-Sternberg 細胞、未分化大細胞リンパ腫（以下、「ALCL」）及びその他の T 細胞性リンパ増殖性疾患の T 細胞等に発現している。

ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、米国 Seattle Genetics 社により創製された抗体薬物複合体であり、マウス抗ヒト CD30 抗体の可変部とヒト免疫グロブリン G1 (IgG1) の定常部から構成されるキメラ型モノクローナル抗体と、チューブリン重合阻害作用を有する monomethyl auristatin E（以下、「MMAE」）が、マレイミド、カブロイルスペーサー、バリン、シトルリン及び *p*-アミノベンジルオキシカルボニル基を構成成分とするリンカーを介して共有結合されている。

本薬は、CD30 に結合し、CD30 を介して抗体薬物複合体として細胞内に取り込まれた後に、細胞内でプロテアーゼにより分解され遊離した MMAE が細胞周期を停止及びアポトーシスを誘導することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外において、米国 Seattle Genetics 社により、2006 年 11 月から再発又は難治性の CD30 陽性の造血器腫瘍患者を対象とした第 I 相試験（SG035-0001 試験）が実施された。その後、2009 年 2 月から自家造血幹細胞移植施行後の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者を対象とした第 II 相試験（SG035-0003 試験）及び 2009 年 6 月から再発又は難治性の CD30 陽性の全身性 ALCL（皮膚のみに限局する原発性皮膚 ALCL を除く、以下、「sALCL」）患者を対象とした第 II 相試験（SG035-0004 試験）が実施された。

上記 SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験成績を基に、米国では Seattle Genetics 社により 2011 年 2 月に、EU では Takeda Global Research and Development Centre 社により 2011 年 5 月に本薬の承認申請が行われた。米国では 2011 年 8 月に、「ADCETRIS (brentuximab vedotin) is indicated for treatment of patients with Hodgkin lymphoma (HL) after failure of autologous stem cell transplant (ASCT) or after failure of at least two prior multi-agent chemotherapy regimens in

patients who are not ASCT candidates.」及び「ADCETRIS is indicated for treatment of patients with systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL) after failure of at least one prior multi-agent chemotherapy regimen.」を効能・効果として迅速承認（Accelerated approval）され、また、EUでは2012年10月に、「ADCETRIS is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT) or following at least two prior therapies when ASCT or multi-agent chemotherapy is not a treatment option.」及び「ADCETRIS is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL).」を効能・効果として承認された。

なお、2013年8月時点において、本薬はHL及びsALCLに関する適応にて、5つの国又は地域で承認されている。

本邦では、武田バイオ開発センター株式会社により、2011年10月から再発又は難治性のCD30陽性のHL及びsALCL患者を対象とした第I/II相試験（TB-BC010088試験）が実施された。

今般、2013年3月にSG035-0003試験、SG035-0004試験及びTB-BC010088試験を主要な試験成績として本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は「CD30陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫」を予定される効能又は効果として、2012年3月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（24薬）第267号）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、マウス抗ヒトCD30抗体の可変部とヒト免疫グロブリンG1（IgG1）の定常部から構成されるキメラ型モノクローナル抗体（以下、「cAC10」）の鎖間ジスルフィド結合を還元し、生成したチオール基にマレイミド、カプロイルスペーサー、バリン、シトルリン及びp-アミノベンジルオキシカルボニル基を構成成分とするリンカーを介してチューブリン重合阻害作用を有するmonomethyl auristatin E（以下、「MMAE」）を共有結合させた抗体薬物複合体である。

cAC10及びMMAEにリンカーを結合した中間体（以下、「SGD-1006」）が原薬の重要な中間体として管理されている。なお、原薬の中間体及び原薬の開発において、クオリティ・バイ・デザイン（以下、「QbD」）の手法が利用されている（「(4) クオリティ・バイ・デザイン（QbD）」の項参照）。

1) 抗ヒトCD30モノクローナル抗体（cAC10）

i) 細胞基材の調製及び管理

■より入手した抗ヒトCD30抗体産生ハイブリドーマよりクローニングした抗ヒトCD30抗体の重鎖及び軽鎖可変領域をコードする遺伝子をそれぞれヒト $\gamma 1$ 定常部及びヒト κ 定常部遺伝子発現プラスミドにライゲーションすることにより、キメラ重鎖遺伝子及びキメラ軽鎖遺伝子が作製された。両遺伝子を発現プラスミドに導入して■及び■の遺伝子発現構成体が構築され、また、■を変換して■の遺伝子発現構成体が構築された。■の遺伝子発現構成体を動物原料不含培地で■したチャイニーズハムスター卵巣（以下、「CHO」）細胞株に導入することにより、本薬製造に最適な工程開発用シードバンクが作製された。工程開発用シードバンクからマスターセルバンク（以下、「MCB」）が調製され、MCBからワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。

MCB及び生産後セルバンク（以下、「PPCB」）に対する特性解析（アイソザイム解析、コピー数、プラスミド塩基配列及びサザンプロット）の結果、製造期間中の遺伝的安定性が

確認された。

また、MCB 及び PPCB に対して純度試験（マイコプラズマ否定試験、無菌試験、抗体産生試験、*in vivo* ウイルス試験、*in vitro* ウイルス試験、電子顕微鏡観察、逆転写酵素活性及び感染性試験、*in vitro* ウシウイルス試験、及び *in vitro* ブタウイルス試験）が実施され、WCB に対しては純度試験の一部が実施された。その結果、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性のレトロウイルス及びレトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB には適切な保存条件が定められている。また、WCB は必要に応じて更新される [REDACTED] MCB を [REDACTED]。

ii) 製造方法

cAC10 の製造工程は、拡大培養、生産培養、ハーベスト清澄化、クロマトグラフィー工程1*、[REDACTED] ウィルス不活化、クロマトグラフィー工程2*、[REDACTED] ウィルスろ過、[REDACTED] ろ過及び調液、並びにろ過及びボトル充てん工程からなる。ろ過及びボトル充てん工程で得られた工程液が原薬の重要中間体（cAC10）とされ、[REDACTED] (以下、「[REDACTED]」) 製容器に充てんされ、[REDACTED] °C 以下で [REDACTED] 力月まで保存可能とされている。重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程とされている。

cAC10 の製造工程について、実験室スケール又は実生産スケールでプロセス評価が実施されている。

iii) 外来性感染性物質の安全性評価

cAC10 の製造工程では、宿主細胞株である CHO 細胞株以外に動物由来原材料は使用されていない。MCB 及び WCB 調製時の培地に含まれる [REDACTED] 以下、「[REDACTED]」の製造には、生物由来原料基準に適合したブタ由来のトリプシンが使用されている。

MCB、WCB 及び PPCB について純度試験が実施されている（「i）細胞基材の調製及び管理」の項参照）。また、実生産スケールでハーベスト前の未精製バルクについて、エンドトキシン試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験（培養法及び DNA 染色法）、透過型電子顕微鏡観察、外来性ウイルス試験（*in vitro*）及び定量的 Polymerase Chain Reaction（以下、「PCR」）試験（マウス微小ウイルス（以下、「MMV」）試験）が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、未精製バルクに対するマイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス試験（*in vitro*）及び MMV 試験（定量的 PCR 法）が、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された。

ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指數 (\log_{10})			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	MMV	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3型
クロマトグラフィー工程1*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] ウィルス不活化	≥ [REDACTED]	[REDACTED]	≥ [REDACTED]	[REDACTED]
クロマトグラフィー工程2*	[REDACTED]	—	—	—
クロマトグラフィー工程3*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	≥ [REDACTED]
[REDACTED] による [REDACTED] ろ過	≥ [REDACTED]	≥ [REDACTED]	≥ [REDACTED]	≥ [REDACTED]
総ウイルスクリアランス指數	≥ 16.8	≥ 7.7	≥ 14.5	≥ 11.1

* : 総対数減少値が [REDACTED] 以下

iv) 特性

①構造・組成

a) 一次構造

- アミノ酸組成分析により、アミノ酸組成は塩基配列から予測される組成と一致することが確認された。
- エドマン分解による N 末端アミノ酸配列解析、並びに [REDACTED] 及び [REDACTED] ペプチドマップ分析により、cAC10 の塩基配列から推定されるアミノ酸配列と一致することが確認された。

b) 高次構造

- [REDACTED] ペプチドマップ分析及び逆相液体クロマトグラフィー(以下、「RPC」)により、軽鎖内及び重鎖内ジスルフィド結合がそれぞれ 2 及び 4 カ所、重鎖間及び重鎖一軽鎖間ジスルフィド結合がいずれも 2 カ所存在することが確認された。
- 非変性及び変性条件下の遊離スルフヒドリル解析の結果、cAC10 1molあたりそれぞれ [REDACTED] 及び [REDACTED] の遊離スルフヒドリル基が認められた。
- フーリエ変換赤外分光法(以下、「FTIR」)及び遠紫外円偏光二色性(以下、「CD」)分光分析の結果、cAC10 の主な二次構造要素は β シート構造であることが確認された。
- 示差走査熱量測定(以下、「DSC」)の結果、熱転移点は [REDACTED] °C 及び [REDACTED] °C の 2 カ所であった。

c) 糖鎖構造

- [REDACTED] ペプチドマップ分析及びキャピラリーゲル電気泳動(以下、「CE-SDS」)の結果、重鎖の [REDACTED] %が重鎖 297 番目の Asn 残基に N-結合型糖鎖修飾を受けていることが確認された。
- [REDACTED] (以下、「[REDACTED]」) 及びマトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析(以下、「MALDI-TOF/MS」)の結果、検出糖鎖構造の約 [REDACTED] %が末端にガラクトースが 0~2 個付加したフコシル 2 本鎖糖鎖(G0、G1 及び G2 糖鎖)であった。また、その他に、[REDACTED] 糖鎖([REDACTED] 糖鎖)、[REDACTED] した [REDACTED] 糖鎖([REDACTED] 糖鎖)及び[REDACTED] 糖鎖([REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED])が確認された。
- 糖鎖組成分析及びシアル酸分析の結果、cAC10 1molあたりの [REDACTED] の含量は約 [REDACTED] mol であり、[REDACTED] は検出されなかった。

d) 物理的化学的性質

分子量

- 液体クロマトグラフィー/[REDACTED] 質量分析(以下、「LC/[REDACTED]-MS」)により得られた cAC10 の分子量は、理論分子量とほぼ一致した。

電気泳動

- SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(以下、「SDS-PAGE」)の結果、非還元条件下では、単量体を示す主バンドに加えて、断片体([REDACTED] ([REDACTED]))、[REDACTED] により [REDACTED] が [REDACTED] した分子種である [REDACTED] と 1 つの [REDACTED] からなる [REDACTED] 等)、二量体等のバンドが確認された。また、還元条件下では、重鎖及び軽鎖を示す主バンドに加えて、約 [REDACTED] 及び [REDACTED] kDa にマイナーバンドが確認された。
- CE-SDS の結果、非還元条件下では、単量体の主ピークに加えて、断片体のピークが確認された。また、還元条件下では、重鎖のピーク及び軽鎖のピークに加えて、[REDACTED] のピーク等が確認された。
- キャピラリー等電点電気泳動(imaged capillary isoelectric focusing system、以下、「icIEF」)

の結果、主ピークの等電点は [REDACTED] であり、酸性側及び塩基性側にそれぞれピークが検出され、酸性バリアント及び塩基性バリアントの存在が確認された。

液体クロマトグラフィー

- サイズ排除クロマトグラフィー（以下、「SEC」）分析の結果、単量体の主ピークに加えて、主に [REDACTED] の凝集体及び [REDACTED] [REDACTED] のピークが認められた。また、[REDACTED] 法（以下、「[REDACTED]」）では、SEC で認められたよりも [REDACTED] の [REDACTED] を含む凝集体が確認された。
- [REDACTED] イオン交換クロマトグラフィー（以下、「[REDACTED]EX」）の結果、主ピークに加えて、[REDACTED] [REDACTED] の程度や [REDACTED] [REDACTED] が異なる分子種等を含む塩基性バリアント、及び [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 等を含む酸性バリアントが認められた。

その他

- 吸光係数（280nm）は [REDACTED] ± [REDACTED] mL/(mg·cm) であった。

e) 生物学的性質

- CD30抗原* を用いた酵素免疫測定（以下、「ELISA」）（[REDACTED] 法及び [REDACTED] 法）により cAC10 特異的な結合が確認された。なお、ELISA（[REDACTED] 法）により酸性及び塩基性バリアントの結合活性は標準物質とほぼ同等であることが確認された。
- 表面プラズモン共鳴法（以下、「SPR」）による CD30抗原* に対する平衡解離定数（以下、「 K_D 」）は [REDACTED] nmol/L であった。
- [REDACTED] 法によるヒト CD30 陽性の [REDACTED] 由来 [REDACTED] 細胞株に対する K_D は、[REDACTED] nmol/L であった。
- [REDACTED] ([REDACTED]) の [REDACTED] において、[REDACTED] [REDACTED] 由来 [REDACTED] 及び [REDACTED] 細胞株に対する cAC10 の抗体依存性細胞傷害（以下、「ADCC」）活性はほとんど [REDACTED] であった。また、CD30 陽性の [REDACTED] 由来 [REDACTED] 細胞株に対する cAC10 の補体依存性細胞傷害（以下、「CDC」）活性は [REDACTED] 。

f) 目的物質関連物質

目的物質関連物質とされた分子種はない。

②不純物

a) 製造工程由来不純物

[REDACTED]、宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来タンパク（以下、「HCP」）、プロテイン A、[REDACTED]（[REDACTED]）、[REDACTED]、エンドトキシン、バイオバーデン及びウイルスが製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCP 含量については、cAC10 の規格及び試験方法により管理される。

b) 目的物質由来不純物

[REDACTED] 等の凝集体、断片体、[REDACTED] バリアント、[REDACTED] バリアント及び [REDACTED] バリアントが目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は cAC10、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

v) 管理

cAC10 の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（icIEF、結合 ELISA 及びペプチドマップ）、pH、浸透圧、純度試験（icIEF、CE-SDS（非還元及び還元）、SEC 及び HCP）、N-グリカン構造解析（[REDACTED]）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（結合 ELISA）、

定量法（紫外可視吸光度測定法）及びポリソルベート 80 濃度（高速液体クロマトグラフィー、以下、「HPLC」）が設定されている。

2) MMAE とリンカーとの結合体（SGD-1006）

i) 特性

SGD-1006 は白色～黄色の粉末であり、性状、溶解性、溶解温度範囲及び旋光度について検討されている。

SGD-1006 の化学構造は、元素分析、核磁気共鳴スペクトル (^1H -、 ^{13}C -NMR)、質量スペクトル (MS) 及び赤外吸収スペクトルにより確認されている。

ii) 製造方法

SGD-1006 は [REDACTED] 及び [REDACTED] を MMAE 部分の出発物質 [REDACTED]
として合成される。
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

重要工程として、[REDACTED] 合成工程及び [REDACTED] 工程が設定されている。また、SGD-1006 の品質を恒常に確保するため、重要中間体として 全工程の生成物* が管理されている。

全工程の生成物*

iii) SGD-1006 の管理

SGD-1006 の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (FTIR 及び HPLC)、旋光度、純度試験 (主ピーク及び類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー (GC))、残留 金属^{1*} (マススペクトル))、水分及び定量法 (HPLC) が設定されている。

3) プレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）

i) 製造方法

原薬の製造工程は、cAC10 解凍・貯留及びろ過、[REDACTED] 反応、[REDACTED] 反応、[REDACTED] 反応、ろ過^{1*} 、ろ過^{2*} 、[REDACTED]、ろ過及びボトル充てん、並びに凍結工程からなる。ろ過及びボトル充てん工程で得られた工程液が原薬とされ、[REDACTED] 製容器に充てんされ、[REDACTED] °C 以下で保存される。重要工程は、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス評価が実施されている。

ii) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、B、C（臨床試験用）及び C（製法バリデーション用）とする）。なお、製法 B から製法 C（臨床試験用）への変更時に、製剤の製法も変更されている（「(2) 3) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項参照）。

- 製法 A から製法 B : [REDACTED] 工程の条件変更

- 製法 B から製法 C (臨床試験用) : cAC10 の製法変更、製造スケール、工程の条件変更、ろ過1*工程のろ過膜の変更及びろ過2*工程の追加
- 製法 C (臨床試験用) から製法 C (製法バリデーション用) : 工程の最適化及びろ過2*工程におけるろ過液の変更

これらの製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

iii) 特性解析

①構造・組成

a) 一次構造

- アミノ酸組成分析の結果、SGD-1006との結合によると考えられるCys含量の低下が認められたものの、アミノ酸組成は塩基配列から予測される組成と一致することが確認された。
- エドマン分解によるN末端アミノ酸配列解析、並びにペプチドマップ分析の結果、cAC10の塩基配列から推定されるアミノ酸配列と一致することが確認された。

b) 高次構造

- ペプチドマップ分析、RPC並びに条件下の遊離スルフヒドリル解析の結果、本薬製造工程中でがされることにする以外は、本薬のジスルフィド結合パターンはcAC10と同一であることが確認された。
- FTIR及び遠紫外CD分光分析の結果、本薬の主な二次構造要素はcAC10と同様にβシート構造であることが確認された。
- DSCの結果、熱転移点は°C及び°CでcAC10と同様であった。と比較してののが理由は、のに起因すると考えられる、と申請者は説明している。

c) 糖鎖構造

- ペプチドマップ、CE-SDS、MALDI-TOF/MS、糖鎖組成及びシアル酸分析の結果、本薬の糖鎖構造はcAC10と同様であることが確認された。

d) 抗体に対する薬物の結合パターン

- 本薬には結合薬物数が異なるバリアントが存在し、により分離される。結合薬物数の抗体に対するモル比(以下、「MR」)分布は■～■であり(MRバリアント)、製法Cによる標準物質の平均MR(以下、「MR_D」)は4.0であった。
- Cys残基に結合する薬物数は、重鎖及び軽鎖でそれぞれ■～■及び■～■であった。
- 及びをMRバリアントにはの部位(SGD-1006結合部位)の相違により複数のアイソフォームが存在することが確認された。

e) 物理的化学的性質

分子量

- LC/■-MSにより得られた本薬の分子量は、理論分子量とほぼ一致した。

電気泳動

- 変性条件下におけるCE-SDSの結果、非還元試料では、重鎖(L体)、軽鎖(H体)、により■がした分子種である■及び■

- に相当する■つの主ピークに加えて、■を含む分子種(■■■■■)及び■■の■の■には、■■■■■を含む分子種のピークが認められた。また、還元試料では、■■■■■に相当する■つの主ピークに加えて、■■■■■のピーク等が確認された。
- icIEF の結果、主要バリアントの等電点は■であり、cAC10 のプロファイルと類似していることが確認された。

液体クロマトグラフィー

- ■条件下における SEC 分析及び■の結果、本薬の分子量分布は cAC10 と同様であるものの、凝集体及び断片体の含量は cAC10 より■していることが確認された。

その他

- 吸光係数 (280nm) は■±■mL/(mg·cm) であり、cAC10 と同様であった。

f) 生物学的性質

- CD30抗原* を用いた ELISA 法 (■法及び■法) の結果、CD30抗原* 結合曲線は cAC10 と本薬で類似していた。
- SPR による CD30抗原* に対する K_D 及び■による■細胞株に対する K_D は、cAC10 と同様であった。
- CD30抗原* を用いた ELISA 法 (■法) の結果、MR 値と結合活性との間に相関関係は認められなかったが、■細胞株を用いた細胞毒性試験の結果、MR 値の増加に伴い細胞毒性の増強が認められた。
- 単量体と比較して、■■は、結合活性及び■細胞株に対する細胞毒性とともに■を示した。一方、■は、■に対する■が■(■%)、細胞毒性は■を示した(■%)。
- 電荷バリアントの生物活性を検討するため、■で■の電荷バリアントに■を■て CD30抗原* に対する■活性を測定した結果、全電荷バリアント、cAC10 及び原薬で■であった。また、■が多く含まれる■領域のバリアントの MR 値は■であり目標 MR 値(■)よりも■、■細胞株に対する細胞毒性(■)は■%であったが、その他の■及び■は■の■及び細胞毒性を示した。
- CD30 陽性の■細胞に対しては細胞毒性を示したが、CD30 隆性の■由来■細胞株に対しては細胞毒性を示さなかった。
- エフェクター細胞(ナチュラルキラー細胞)の存在下において、L428 及び L540cy 細胞株に対する ADCC 活性は、cAC10 と同様にほとんど認められなかつた。また、WIL2-S 細胞株に対する CDC 活性も、cAC10 と同様に検出されなかつた。

g) 目的物質関連物質

目的物質関連物質とされた分子種はない。

②不純物

a) 製造工程由来不純物

■(■)、■(以下、「■」)■(■)、■(■)、バイオバーデン、エンドトキシン、■(■)、■(■)、■(酸化物を含む)、cAC10 製造工程由来不純物(「(1) 1) iv) ②a) 製造工程由来不純物」の項参照)、SGD-1006 製造工程由来不純物、並びに製造装置からの溶出物及び漏出物が製造工程由来不純物とされた。いず

れの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されるか又は安全性評価の結果、問題はなかった、と申請者は説明している。また、残留・混入の可能性がある [] 及びエンドトキシンについては、原薬及び製剤の規格及び試験方法（純度試験（RPC）及びエンドトキシン）により管理される。

b) 目的物質由来不純物

[] バリアント（凝集体及び断片体）、[] バリアント（[] バリアント及び[] バリアント）及び[] バリアント（[]、[] バリアント及び[]）が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は重要中間体（cAC10 及び SGD-1006）、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

iv) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（icIEF 及び HIC）、pH、浸透圧、純度試験（icIEF、CE-SDS（非還元及び還元）、RPC、HIC 及び SEC）、エンドトキシン試験、微生物限度試験、MR_D（[]）、生物活性（結合 ELISA 及び細胞毒性）、タンパク含量（紫外可視吸光度測定法）及びポリソルベート 80 濃度（HPLC）が設定されている。

v) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、下表のとおりである。

原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 A : 3	[] ℃以下	[] カ月	■ 製容器
	製法 C（臨床試験用）: 3		[] カ月*	
	製法 C（製法バリデーション用）: 3		[] カ月*	
加速試験	製法 C（臨床試験用）: 3	[] ± [] ℃	[] カ月*	
苛 酷 試 験	高温	[] ± [] ℃、[] ± [] %RH	[] 週	■ 製容器
		[] ± [] ℃、[] ± [] %RH	[] 週	
	光	製法 C（臨床試験用）: 1	積算照度 120 万 lux·h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ²	

* : 安定性試験を継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかつた。

苛酷試験（高温条件）について、[] ℃では安定であったが、[] ℃では [] 及び [] の増加が認められ、[] ℃では [] 及び [] の増加に加え、[] の増加、[] の減少及び [] の傾向が認められた。

光安定性試験では、[] 及び [] の増加が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[] 製容器を用いて、遮光下、[] ℃以下で保存するとき、[] カ月とされた。なお、製法 C（臨床試験用）及び製法 C（製法バリデーション用）原薬の長期保存試験は [] カ月まで継続予定である。

（2）製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル（30mL）あたり原薬 55mg を含有する注射剤である。製剤には、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、トレハロース水和物及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。なお、注射用水 10.5mL で再調製したときに原薬 50mg を含む注射液 10mL を採取できるよう、表示量に対して 10%過量に充てんされている。二次包装は紙箱である。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、原薬解凍、■、無菌ろ過、無菌充てん、凍結乾燥、キャップ巻締め、バイアル外部洗浄、検査及びラベル・包装からなる。重要工程は、■工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセス評価が実施されている。

また、製剤の開発において、QbD の手法が利用されている（「(4) クオリティ・バイ・デザイン (QbD)」の項参照）。

3) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

製剤の開発段階における製造方法の主な変更は、原薬の製法 B から C への変更時に行われ、製造所、製造スケール並びに製剤の■及び■が変更された。なお、製剤の開発段階における製法は、原薬の製法にあわせて、それぞれ製法 A、B 及び C とされている。

製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、再調製時間、確認試験 (icIEF 及び HIC)、pH、浸透圧比、純度試験 (溶状、icIEF、CE-SDS (非還元及び還元)、RPC、HIC 及び SEC)、水分、製剤均一性試験、エンドトキシン試験、無菌試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、■ (■)、生物活性 (結合 ELISA 及び細胞毒性) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、下表のとおりである。

製剤の主要な安定性試験の概略

		ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		製法 A : 3 製法 C : 3	5±3°C	■ カ月 *1 ■ カ月 *2	ガラスバイアル
加速試験		製法 C : 3	25±2°C、60±5%RH	■ カ月 *2	
苛 酷 試 験	高温	製法 C : 3	■ ±■°C、■ ±■%RH	■ カ月	ガラスバイアル
		製法 C : 3	■ ±■°C、■ ±■%RH	■ カ月	
		製法 C : 3	■ °C ±■°C	■ 週	
光		製法 C : 1	積算照度 120 万 lux·h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ²	ガラスバイアル及びガラスバイアルを紙箱で遮光	

*1 : ■ ロットは ■ カ月、その他の ■ ロットは ■ カ月、*2 : 安定性試験を継続中。

長期保存試験及び加速試験では、試験期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験 (高温条件) について、■ °C 及び ■ °C では安定であったが、■ °C では、■ 、■ 及び ■ の増加、並びに ■ の変化が認められた。

光安定性試験では、遮光していない試料では ■ の増加が認められたが、紙箱で遮光した試料では品質特性に明確な変化は認められなかった。

申請者は、以上の安定性試験成績を踏まえ、製剤の有効期間を、ガラスバイアルを用いて、遮光下、2~8°Cで保存するとき、36 カ月としている（「<審査の概略> (3) 製剤の有効期間について」の項参照）。なお、製法 C 製剤の長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

(3) 標準物質

標準物質は原薬から調製され、■℃以下で保存される。標準物質の安定性は、現時点
で■カ月まで確認されている。標準物質の規格及び試験方法は、含量、性状、確認試験(icIEF
及びHIC)、pH、浸透圧、純度(icIEF、CE-SDS(非還元及び還元)、RPC、HIC及びSEC)、
■(■)、生物活性(結合ELISA及び細胞毒性)、タンパク含量(紫外可視吸光度測定法)
及びポリソルベート80濃度(HPLC)が設定されている。

(4) クオリティ・バイ・デザイン (QbD)

本薬の開発には QbD の手法が利用されている。本薬の品質特性のなかから、一般的な知見等を利用して以下に示す重要品質特性（以下、「CQA」）が特定され、各 CQA に影響を及ぼしうる製造工程及びその影響度の評価結果に基づき、各 CQA の管理段階及び管理方法が決定された。また、製造工程のプロセス特性解析により重要工程パラメータ（CPP）が特定され、工程管理に反映された。これらを踏まえて、本薬の品質を担保する管理戦略が構築された。

- 特定された CQA : [REDACTED] の [REDACTED]、[REDACTED] の [REDACTED]、[REDACTED] の [REDACTED]、
 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] の [REDACTED] の [REDACTED]、
 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、微粒子数、[REDACTED]、細胞
 毒性、エンドトキシン、[REDACTED]、[REDACTED]、微生物汚染、ウイルス汚
 染、[REDACTED]、製剤の性状 ([REDACTED])、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] の [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] の [REDACTED] での [REDACTED]、[REDACTED]、再調製時間及び原葉
 製造工程からの工程由来不純物 ([REDACTED] 不純物)

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

(1) CQA の特定及び管理について

申請者は、以下に示す [REDACTED] 及び [REDACTED] の組合せによるリスクランクイングとフィルタリングにより本薬の CQA を特定した後、各 CQA の管理戦略を検討している。

- 一般的な知見及び公表論文、並びに本薬独自のデータを基に、各品質特性の [] ([] 又は一般的な []) 及び [] ([]、[] 又は [])への [] を [] 段階で分類。
 - 一般的な知見等を基に、各品質特性が []、[]、[] 及び [] の製造工程により影響を受ける [] を [] 段階で分類。

機構は、以下のように考える。

上記の申請者の手法では、[REDACTED] 及び [REDACTED] に影響を与える得る品質特性が [REDACTED] を考慮することで CQA とされない可能性がある。そのため、申請者の手法により本薬の CQA と特定されなかったものの、[REDACTED] が相対的に高い品質特性の管理方法についても確認した。その結果、本薬の CQA の特定に関する上記の申請者の手法は必ずしも適切ではないと考えるが、本薬の品質特性は、規格及び試験方法、工程内管理試験等により適切に管理されていると判断した。

(2) 原薬の遊離不純物（不純物A*）の規格値について

申請者は、原薬の遊離薬物不純物である不純物A* の規格値として、「含量を ■%以下」

と規定している。しかしながら、当該遊離薬物不純物の含量は抗体薬物複合体に対する含有割合として設定されているため 不純物A* の投与量は [REDACTED] μg/day ([REDACTED] μg/kg × [REDACTED] kg/day) となり、活性本体である MMAE とリンクーからなる SGD-1006 の投与量 [REDACTED] μg/day に対して SGD-1006 の [REDACTED] の投与を許容する規格値となっている。また、ロット分析結果では当該遊離薬物不純物は常に [REDACTED] % 程度に保たれており、より低い含量での管理は可能と考えられたことから、機構は、当該遊離薬物不純物の規格値の適切性に関して申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

[REDACTED] に [REDACTED] 及び [REDACTED] が [REDACTED] した不純物A* は、[REDACTED] 及び [REDACTED] の [REDACTED] の [REDACTED] への結合を妨げること、並びに [REDACTED] の [REDACTED] により [REDACTED] の [REDACTED] が [REDACTED] することから、MMAE と比較して毒性は低いと考えられ、実際、*in vitro* の細胞毒性試験では不純物A* の活性は MMAE と比較して約 [REDACTED] 倍低かった。さらに、MMAE の最大耐量（以下、「MTD」）は、580 μ g/kg（サル、3週間に1回、計4回）（「3」）

(iii) <提出された資料の概略> (2) 2) カニクイザル 11 週間反復静脈内投与毒性試験」の項参照)、ヒトの投与量 (human equivalent dose の 1/10) に換算すると ■ μg/kg であり、不純物 A* の投与量(■ μg/kg)よりも大きい。以上より 不純物 A* の最大投与量及び MMAE の MTD を考慮すると、不純物 A* の規格値は、安全性上の問題はなく、適切と考える。

なお、原薬■ロットにおける不純物A*の含量は■～■%の範囲であり、個別規格の設定を求められるレベル以下に管理されていたものの、製造工程上不純物A*は混在する可能性が高いため、個別規格を設定した。また、不純物A*及びその他の遊離薬物不純物含量については、出荷試験及び安定性試験、さらには年次品質照査で継続的に確認する。現時点では、不純物A*について、製造実績に基づいて規格値を設定するための十分なデータが得られていないものの、十分なロット数の製造実績が揃った時点で、規格値の再設定を検討する。

機構は、設定された不純物A* の規格値に安全性上の問題は認められていないこと、並びに 不純物A* 及びその他の遊離薬物不純物含量は今後継続的に確認されることを踏まえ、不純物A* を含む遊離薬物不純物に対する申請者の管理戦略は受け入れ可能であると判断した。

(3) 製剤の有効期間について

製剤の有効期間は、ICH Q5Cにより、実保存条件で実施した長期保存試験成績に基づいて設定する必要があるとされているものの、申請者は、申請製法製剤（製法C製剤）とは [REDACTED] の [REDACTED] 及び [REDACTED] が異なる製法A製剤の長期保存試験成績に基づき、製剤の有効期間を設定していた（「<提出された資料の概略> (2) 5) 製剤の安定性」の項参照）。

機構は、製法 C 製剤の長期保存試験成績に基づき、製剤の有効期間を設定するよう求め、申請者は、製法 C 製剤 3 ロットの 36 カ月までの長期保存試験成績を追加提出した上で、いずれの試験項目についても試験期間を通じて明確な変化は認められていないことから、製剤の有効期間を、ガラスバイアルを用いて、遮光下、2~8°Cで保存するとき、36 カ月と設定する旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

- 1) CD30 陽性のホジキンリンパ腫 (HL) 及び未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) 由来細胞に対する増殖抑制作用 (報告書 ■■■-1363-A、■■■-1304、■■■-1308、■■■-1305)

in vitro :

フローサイトメトリー (以下、「FCM」) 法により CD30 陽性と判定されたヒトホジキンリンパ腫 (以下、「HL」) 由来細胞株 (L540cy 及び L428 細胞株) 及びヒト未分化大細胞リンパ腫 (以下、「ALCL」) 由来細胞株 (Karpas 299、SR-786 及び SU-DHL-1 細胞株) を用いて、ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の増殖抑制作用が検討され、各細胞に対する本薬の IC₅₀ 値は下表のとおりであった。なお、対照として、CD30 隣性のヒト非ホジキンリンパ腫 (以下、「NHL」) 由来 WSU-NHL 細胞株及びヒト結腸癌由来 HCT-116 細胞株、並びに抗体薬物複合体 (以下、「ADC」) である本薬の構成成分であり、チューブリン重合阻害作用を有する monomethyl auristatin E (以下、「MMAE」) が用いられた。

本薬及び MMAE の増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	
	本薬	MMAE
L540cy	0.091±0.031	0.639±0.109
L428	>6.7	1.579±0.151
Karpas 299	0.032±0.005	0.334±0.072
SR-786	0.008±0.005	0.111±0.035
SU-DHL-1	0.062±0.043	0.537±0.279
WSU-NHL	>6.7	0.234±0.101
HCT-116	>6.7	2.255±0.456

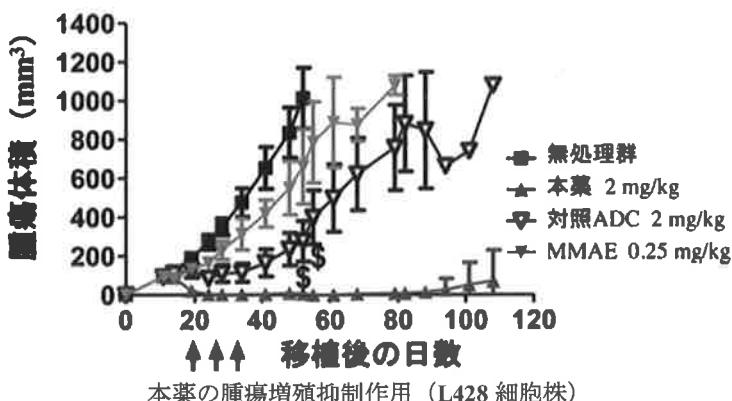
平均±標準偏差、n=3

in vivo :

① L428 細胞株

non-obese disease (以下、「NOD」) マウスに、重度複合免疫不全 (以下、「SCID」) マウス及びインターロイキン (以下、「IL」)-2 受容体サイトカイン共通ガンマ鎖欠損 (以下、「γ_C^{null}」) マウスを順に戻し交配して作製した NOD/SCID/γ_C^{null} マウスに、L428 細胞株を皮下移植したマウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍体積の平均値が約 100mm³ に達した移植 10 日目から、本薬 1mg/kg を 4 日間に 1 回、計 4 回腹腔内投与し、腫瘍体積が算出された (対照として、ヒト CD30 に結合しない ADC (以下、「対照 ADC」) 1mg/kg を 4 日間に 1 回、計 4 回腹腔内投与した)。その結果、無処理群及び対照 ADC 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。

また、本薬及び対照 ADC の用量を 2mg/kg に增量し、投与回数を計 3 回として上記と同様な試験が実施され、無処理群と比較して、本薬群及び対照 ADC 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (下図)。



本薬の腫瘍増殖抑制作用 (L428 細胞株)

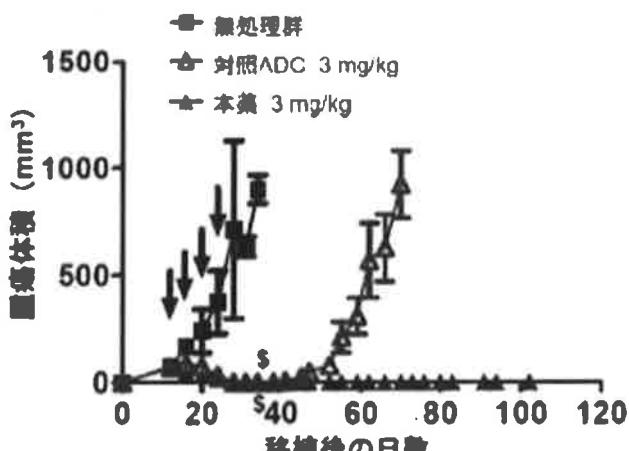
平均値±標準偏差、n=5 (初回投与開始時の例数 (対照 ADC 群では、73 日後に 1 例、82 日後に 2 例、88 日後に 1 例、MMAE 群では、55 日後に 1 例、61 日後に 2 例、腫瘍体積が 1,000mm³ を越えたために安楽死させた))、矢印は本薬、対照 ADC 又は MMAE 投与日、\$: 無処理群に対して p<0.001 (t 検定) (腫瘍移植 52 日後の腫瘍体積について統計解析が行われた)

申請者は、L428 細胞株に対して本薬は *in vitro* では非感受性であった一方 *in vivo* では感受性であった理由は不明であるものの、本薬の細胞内への取込み等が *in vitro* と *in vivo* で異なる可能性及び *in vivo* では貪食作用等の機序により感受性を示した可能性が考えられる、と説明している。

②L540cy 細胞株

L540cy 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍体積の平均が約 100mm³ に達した移植 12 日目から、本薬 1mg/kg を 4 日間に 1 回、計 4 回腹腔内投与し、腫瘍体積が算出された (対照として、対照 ADC 1mg/kg を 4 日間に 1 回、計 4 回腹腔内投与した)。その結果、無処理群及び対照 ADC 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。

また、本薬及び対照 ADC の用量を 3mg/kg に增量して上記と同様な試験が実施され、無処理群と比較して、本薬群及び対照 ADC 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (下図)。



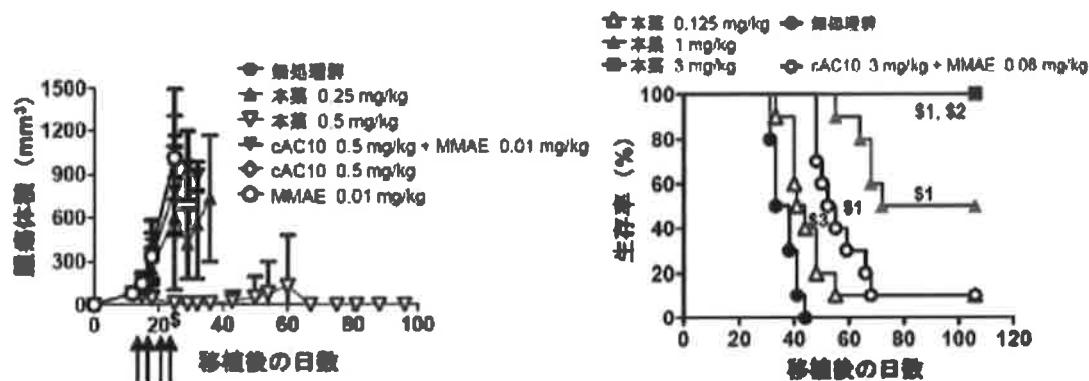
本薬の腫瘍増殖抑制作用 (L540cy 細胞株)

平均値±標準偏差、n=5 (初回投与時の例数 (対照 ADC 群では、62 日後に 1 例、腫瘍体積が 1,000mm³ を越えたために安楽死させた))、矢印は本薬又は対照 ADC 投与日、\$: 無処理群に対して p<0.001 (t 検定) (腫瘍移植 34 日後の腫瘍体積について統計解析が行われた)

③Karpas 299 細胞株

Karpas 299 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。本薬 0.25 及び 0.5mg/kg を 4 日間に 1 回、計 4 回静脈内投与し、腫瘍体積が算出された（対照として、マウス抗ヒト CD30 抗体の可変部とヒト免疫グロブリン G1（以下、「IgG1」）の定常部から構成されるキメラ型モノクローナル抗体（以下、「cAC10」）0.5mg/kg、MMAE 0.01mg/kg 及び cAC10 0.5mg/kg と MMAE 0.01mg/kg との混合物が 4 日間に 1 回、計 4 回静脈内投与された）。その結果、無処理群と比較して、本薬 0.5mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（下図、左）。

また、Karpas 299 細胞株を尾静脈内に注入した SCID マウスを用いて、本薬の生存期間への影響が検討された。移植 9 日目から、本薬 0.125、1 及び 3mg/kg を 4 日間に 1 回、計 4 回静脈内投与し、生存率が算出された（対照として、cAC10 3mg/kg と MMAE 0.06mg/kg との混合物が 4 日間に 1 回、計 4 回静脈内投与された）。その結果、無処理群と比較し、すべての群で統計学的に有意な生存期間の延長作用が認められた（下図、右）。



本薬の腫瘍増殖抑制作用及び生存期間延長効果（Karpas 299 細胞株）

平均值±標準偏差

左図：n=8（初回投与時の例数（本薬 0.25mg/kg 群では、25 日後に 3 例、32 日後に 1 例、本薬 0.5mg/kg 群では、60 日後に 1 例、cAC10+MMAE 群では、25 日後に 2 例、29 日後に 3 例、32 日後に 2 例、腫瘍体積が 1,000mm³ を越えたために安楽死させた）、矢印は本薬、cAC10、MMAE 及び cAC10 と MMAE との混合物の投与日、\$；無処理群に対して p<0.001 (t 検定)（腫瘍移植 25 日後の腫瘍体積について統計解析が行われた）

右図: n=10 (初回投与時の例数)、\\$1; 無処理群に対して $p < 0.001$ 、\\$2; cAC10+MMAE 群に対して $p < 0.001$ 、\\$3; 無処理群に対して $p < 0.01$ (log-rank 検定) (生存期間について統計解析が行われた)

以上の *in vitro* 及び *in vivo* での検討結果より、CD30 陽性の HL 及び ALCL に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が示された、と申請者は説明している。

2) 作用機序

- i) CD30 陽性細胞及び CD30 組換えタンパクに対する結合特性（報告書 ■■-0411-B、
■■-1356、■■-0922、■■-1355、■■-1435、■■1299、01-130）

CD30に対する本薬及びcAC10の結合活性が、Karpas 299細胞株を用いて、時間分解蛍光法により検討された。その結果、本薬（3ロット）及びcAC10の解離定数（ K_D 値±平均値の標準誤差）は、それぞれ 2.48 ± 0.38 、 2.48 ± 0.45 、 1.81 ± 0.37 （以上、本薬）及び 1.49 ± 0.08 nmol/Lであり、CD30に対する結合活性は、本薬とcAC10との間で同程度であった。

また、CD30に対する本薬及びcAC10の結合活性が、ヒト、カニクイザル、ラット及びマウスのCD30陽性リンパ球を用いて、FCM法により検討された。その結果、CD30に対する本薬及びcAC10の結合活性は、ヒトとカニクイザルとの間で同程度であった。一方、ラット及びマウスのCD30陽性リンパ球に対する本薬の結合活性は認められなかった。

さらに、CD30に対する本薬及びcAC10の結合活性が、[REDACTED]を用い

て、酵素免疫測定（以下、「ELISA」）法により検討された。その結果、CD30に対する結合活性は、本薬と cAC10との間で同程度であった。

ii) 本薬の細胞内への取込みとリソゾームへの輸送（報告書 ■■■-1309）

本薬の細胞内局在が、蛍光標識した IgG 抗体及び L540cy 細胞株を用いて、蛍光免疫染色法により検討された。その結果、本薬及び本薬由来の cAC10 が、抗 lisosome-associated membrane protein 1 (Lamp-1) 抗体で染色されるリソゾームと共に染色されることから、リソゾームに局在することが確認された。

iii) MMAE の放出（報告書 ■■■-1361、■■■-1861、■■■-0446-B）

本薬からの MMAE の放出について、リソゾームのプロテアーゼの一種であるヒトカテプシン B 精製物又は Karpas 299 細胞株から調製したリソゾーム画分とインキュベートした本薬を用いて、ウエスタンプロット法及び質量分析法により検討された。その結果、本薬から MMAE が放出されることが確認された。

また、細胞表面に結合した本薬、細胞内に取り込まれた本薬（結合型）及び遊離型 MMAE の濃度の経時的变化が、¹⁴C 標識した MMAE を含む本薬並びに L540cy 又は Karpas 299 細胞株を用いて、液体シンチレーション計測法により検討された。その結果、本薬はほぼ細胞膜に結合した。その後、経時的に細胞内部の ¹⁴C 標識した MMAE の濃度が上昇し、そのほとんどは遊離型であった。

iv) 微小管形成に対する作用（報告書 ■■■-1357、■■■-1306）

微小管形成速度に対する MMAE の作用が、ウシの脳から精製したチューブリンを用いて、吸光度測定法により検討された。その結果、チューブリン重合阻害剤ビンプラスチン硫酸塩（以下、「ビンプラスチン」）と同程度の微小管の形成速度であった。

また、微小管形成に対する本薬の作用が、接着性の細胞である CD30 陽性の胎児性癌由来 Tera-2 細胞株を用いて、蛍光免疫染色法により検討された。その結果、無処理群と比較して、本薬群で細胞数の減少、細胞の円形化及び微小管染色像（ビオチン標識した抗チューブリン抗体及び蛍光標識したストレプトアビジンで検出）の不明瞭化が確認された。

v) 細胞周期停止及びアポトーシスの誘導作用（報告書 ■■■-1307）

本薬による細胞周期停止及びアポトーシスの誘導作用が、L540cy 及び Karpas 299 細胞株を用いて、G2/M 期及び sub-G0/G1 期の細胞数を指標として検討された。その結果、本薬及び MMAE で 30 時間処理した後に G2/M 期及び sub-G0/G1 期の細胞数の増加が認められた。なお、CD30 陰性の NHL 由来 Ramos 細胞株においては、MMAE 処理により G2/M 期及び sub-G0/G1 期の細胞数の増加が認められたものの、本薬処理では G2/M 期及び sub-G0/G1 期の細胞数に変化は認められなかった。

vi) 食作用の誘導作用（報告書 ■■■-1329）

本薬によるマクロファージの食作用の誘導作用が、ヒト末梢血単核球から分離したマクロファージ及び CD30 陽性のヒトリンパ芽球由来 WIL2-S 細胞株を用いて、FCM 法により検討された。その結果、本薬が結合した WIL2-S 細胞株に対するマクロファージの食作用は 70%以上であったのに対して、本薬が結合していない WIL2-S 細胞株に対するマクロファージの食作用は 20%以下であった。なお、CD30 陰性の Ramos 細胞株に対しては、本薬によるマクロファージの食作用の誘導作用は認められなかった。

なお、申請者は、以上の結果より、本薬が CD30 陽性細胞に対するマクロファージの食作用を誘導することが示唆されたものの、ヒト悪性腫瘍由来細胞株を移植したマウスを用いた試験では、マクロファージの食作用と本薬の直接的な細胞傷害作用を区別できないことから、本薬の腫瘍増殖抑制効果におけるマクロファージの食作用の関与は不明であ

る旨を説明している。

vii) 抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性及び補体依存性細胞傷害（CDC）活性（報告書
■-1329）

エフェクター細胞（ナチュラルキラー細胞）の存在下において、L428 細胞株及び L540cy 細胞株に対する本薬の抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性はほとんど認められなかつた。また、ヒト血清存在下において、WIL2-S 細胞株に対する本薬の補体依存性細胞傷害（CDC）活性は認められなかつた。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系、心血管系及び呼吸系等に及ぼす影響（報告書 ■00051）

カニクイザルを用いた単回投与試験（各群雄 3 例）において、①中枢神経系（一般状態、神経学的所見及び体温）、②心血管系（心電図、心拍数及び血圧（収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧））、③呼吸系（呼吸数及び血液ガス）、並びに④その他（体重・摂餌量及び血漿生化学）に及ぼす本薬（0.3、1 及び 3mg/kg）の影響が検討された。その結果、上記①～④の検討項目について、本薬投与による影響は認められなかつた。

2) hERG 電流に及ぼす影響（報告書 129-09-001）

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（以下、「hERG」）を導入したヒト胎児腎由来 HEK-293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する MMAE（10 及び 100 μ mol/L）の影響がパッチクランプ法により検討された。MMAE 100 μ mol/L による当該電流の抑制（平均±標準誤差）は 23.7±5.6% (n=4) であり、対照（生理食塩水）群と比較して有意差が認められた (p<0.05, t-検定)。一方、MMAE 10 μ mol/L による当該電流の抑制（平均±標準誤差）は 10.3±3.0% (n=4) であり、対照（生理食塩水）群と比較して有意差は認められなかつた。当該用量は、本薬 1.8mg/kg 投与時の血漿中 MMAE の平均 C_{max}* の 1,000 倍以上であることから、本薬由来の MMAE が hERG カリウムチャネルを遮断する可能性は低い、と申請者は説明している。

* : TB-BC010088 試験における本薬（1.8mg/kg）初回投与時の MMAE の C_{max} は 5.00nmol/L

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、CD30 陽性の HL 及び ALCL に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

本薬の作用機序について

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

本薬は、HL 及び ALCL 細胞の細胞膜上に発現する CD30 に選択的に結合する。その後、CD30 との複合体として細胞内に取り込まれた後、リソソームに輸送され、プロテアーゼにより本薬から MMAE が細胞内に放出される。放出された MMAE は、チューブリンに結合することによりチューブリンの重合及び微小管形成を阻害し、細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導する（「<提出された資料の概略> (1) 2) 作用機序」の項参照）。

本薬は、本薬と同様にチューブリン重合阻害作用を有するビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤（ビンプラスチン又はビンクリスチン硫酸塩）による治療歴を有する HL 又は ALCL 患者に対して投与される薬剤であること（「4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付けについて」の項参照）から、機構は、当該患者に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤に対する耐性の獲得機序として、①微小管の構造上の変化、②薬物代謝系亢進及び③P-gp（以下、「P-gp」）等の薬剤排出機構の活性化

が報告されている (J Clin Oncol 1999; 17: 1061-70)。

これらのうち、MMAE の類縁体である Dolastatin 10 は、ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤のチューブリンへの結合を競合的には阻害しないこと (J Biol Chem 2004; 279: 30731-40, J Biol Chem 1990; 265: 17141-9) を踏まえると、MMAE のチューブリンへの結合部位はビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤とは異なると考えられることから、①の機序によりビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤に耐性を獲得した患者においても、本薬はチューブリンに結合することができると推測される。

以上の点等より、ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する HL 又は ALCL 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、ラット及びサルにおいて検討された。また、本薬の構成成分である MMAE に係る血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等の薬物動態学的な検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

(1) 分析法

1) 本薬の測定法

ラット及びサル血清中並びにラット羊水中における本薬は、固相化した [REDACTED] モノクローナル抗体、ビオチン標識した [REDACTED] モノクローナル抗体及び [REDACTED] (以下、「[REDACTED]」) 標識した [REDACTED] を用いた ELISA 法により測定された。

2) 全抗体 (TAb) の測定法

ラット及びサル血清中並びにラット羊水中における全抗体（以下、「TAb」）*は、固相化した [REDACTED] モノクローナル抗体、ビオチン標識した [REDACTED] モノクローナル抗体及び [REDACTED] 標識した [REDACTED] を用いた ELISA 法により測定された。

* : MMAE 結合型 cAC10 及び非結合型 cAC10 と定義された。ELISA 法による測定結果は、本薬及び cAC10 を含む複数の分子種に由来し、それぞれの分子種が固有の消失速度を有することから、TAb として $t_{1/2}$ 及び $t_{1/2}$ に関連する PK パラメータ ($AUC_{0-\infty}$ 、CL 及び V_{ss}) は評価されなかった。

3) MMAE の測定法

ラット及びサル血清中並びにラット羊水中における MMAE は、LC-MS/MS 法により測定された。

4) ラット抗ヒト抗体 (RAHA) 及びサル抗ヒト抗体 (PAHA) の測定法

ラット血清中におけるラット抗ヒト抗体（以下、「RAHA」）及びサル血清中におけるサル抗ヒト抗体（以下、「PAHA」）は、開発初期においては、固相化した本薬、ビオチン化した本薬及び [REDACTED] 標識した [REDACTED] を用いた ELISA 法により検討された。また、開発後期においては、ELISA 法と比較して、RAHA 又は PAHA 測定に対する試料中の本薬による干渉の影響を低減した測定法として、ビオチン化した本薬、 [REDACTED] 標識した本薬及び固相化した [REDACTED] を用いた電気化学発光（以下、「ECL」）法が用いられた。

(2) 吸収

1) 単回投与

雌性ラットに本薬 0.5 及び 5.0mg/kg を単回静脈内投与し、本薬及び TAb の血清中濃度が検討された（下表）。本薬の投与により、3/12 例（25%）で RAHA の発現が認められ、いずれも 5.0mg/kg 群であった。本薬投与後、本薬及び TAb は多相性の消失推移を示した。また、本薬及び TAb の C_{max} 及び AUC は概ね用量比例性を示した。RAHA 陽性例と陰性例との間で本薬及び TAb の PK パラメータに明確な差異は認められなかった。

雌性ラットに本薬を単回静脈内投与した際の本薬及び TAb の PK パラメータ

	投与量 (mg/kg)	n*	RAHA	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (day)	$AUC_{0-\text{last}}$ (day· $\mu\text{g}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ (day· $\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	CL ($\text{mL}/\text{day}/\text{kg}$)	V_{ss} (mL/kg)
本薬	0.5	6	陰性	13	0.042	20	20	14.6	25	183
	5.0	3	陰性	171	0.042	253	253	8.5	20	135
	5.0	3	陽性	171	0.042	245	246	10.1	20	152
TAb	0.5	6	陰性	15	0.042	40	—	—	—	—
	5.0	3	陰性	240	0.042	557	—	—	—	—
	5.0	3	陽性	240	0.042	475	—	—	—	—

算術平均、*：測定時点ごとに異なるラットから採血された

雌性ラットに本薬 3 及び 10mg/kg を単回静脈内投与し、MMAE の血清中濃度が検討された（下表）。MMAE の C_{max} 及び AUC は概ね用量比例性を示した。また、MMAE の T_{max} （中央値）は 1.0 日であったことから、MMAE は本薬から緩やかに解離することが示唆された、と申請者は説明している。

雌性ラットに本薬を単回静脈内投与した際の MMAE の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (day)	$AUC_{0-\text{last}}$ (day·ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (day·ng/mL)	$t_{1/2}$ (day)
3	0.34	1.0	0.94	1.2	2.2
10	0.93	1.0	3.6	3.9	2.5

算術平均、3 例/測定時点（測定時点ごとに異なるラットから採血された）

雌性カニクイザルに本薬 0.3 及び 1.0mg/kg を 1 時間かけて単回静脈内投与、並びに本薬 3mg/kg を 30 分かけて単回静脈内投与し、本薬、TAb 及び MMAE の血清中濃度が検討された（下表）。ELISA 法により PAHA 発現を検討した結果、本薬の投与により、17/18 例（94%）で PAHA の発現が認められた。なお、本薬及び TAb の PK に及ぼす PAHA の影響に係る厳密な解析は実施していないものの、PAHA 陰性例と比較して、陽性例における本薬投与時の本薬及び TAb の血清中濃度推移には終末相において急速な低下が認められており、その要因の一つとして PAHA の発現が影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

本薬 0.3～3mg/kg の用量範囲において、本薬の $AUC_{0-\infty}$ は概ね用量比を上回って上昇した。当該理由として、本薬の消失に関与している抗原依存的及び抗原非依存的な消失のうち、本薬を高用量で投与した場合には抗原依存的な消失が飽和した可能性が考えられる、と申請者は説明している。本薬の CL 及び V_{ss} は用量によらず同程度であった。また、0.3～3mg/kg の用量範囲において、本薬投与時における TAb の $AUC_{0-\text{last}}$ 及び MMAE の C_{max} は概ね用量比例性を示した。

雌性カニクイザルに本薬を単回静脈内投与した際の本薬及び TAb の PK パラメータ

	投与量 (mg/kg)	n	PAHA	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} [*] (day)	AUC _{0-last} (day· $\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-∞} (day· $\mu\text{g/mL}$)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)
8201-470試験										
本薬	0.3	6	陽性	6.95 ±1.25	0.0486	10.7 ±1.8	11.0 ±1.7	1.82 ±0.37	27.7 ±4.3	68.0 ±11.8
	1	5 ^{*2}	陽性	29.2 ±5.5	0.0486	53.3 ±8.3	55.3 ±9.2	2.69 ±0.56	18.5 ±3.0	67.4 ±19.8
TAb	0.3	6	陽性	8.30 ±1.77	0.0486	17.4 ±2.0	—	—	—	—
	1	6	陽性	24.8 ±2.8	0.0486	68.6 ±7.5	—	—	—	—
8213480試験										
本薬	3	5	陽性	77.20 ±9.87	0.0278	140.27 ±20.28	140.41 ±20.29	1.61 ±0.24	21.70 ±2.89	63.28 ±8.58
	3	1	陰性	89.16	0.0278	209.98	210.09	2.44	14.28	57.77
TAb	3	5	陽性	87.41 ±7.30	0.0278	227.94 ±23.91	—	—	—	—
	3	1	陰性	96.62	0.0278	392.39	—	—	—	—

算術平均土標準偏差、*1：中央値、*2：Dixon 検定で外れ値と判定された 1 例を除外

雌性カニクイザルに本薬を単回静脈内投与した際の MMAE の PK パラメータ

本薬の投与量 (mg/kg)	n		C _{max} (ng/mL)	T _{max} [*] (day)	AUC _{0-last} (day·ng/mL)	AUC _{0-∞} (day·ng/mL)	t _{1/2} (day)
8201-470試験							
0.3	1	陽性	0.0119	1.0417	0.0142	—	—
1	6	陽性	0.0268 ±0.0059	1.0417	0.111 ±0.034	—	—
8213480試験							
3	5	陽性	0.08 ±0.007	2.0208	0.43 ±0.05	0.49 ±0.05	2.98 ±0.72
3	1	陰性	0.07	1.0208	0.46	0.53	3.02

算術平均土標準偏差、*：中央値

2) 反復投与

i) 本薬

雌性ラットに本薬 0.3、1、3 及び 10mg/kg を 1 週間に 1 回、計 2 回静脈内投与し、本薬、TAb 及び MMAE の血清中濃度が検討された（下表）。ELISA 法により RAHA 発現を検討した結果、本薬の投与により、0.3mg/kg 群においてのみ RAHA の発現が認められた（1/9 例（11%））。本薬 0.3～10mg/kg の用量範囲において、本薬、TAb 及び MMAE の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-1d}）は概ね用量比例性を示した。反復投与により、本薬及び TAb の蓄積は認められなかった。

本薬 10mg/kg を投与した際の MMAE の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-1d}）は、本薬 10mg/kg と等モル量である MMAE 0.2mg/kg を急速静注した際の C_{max}（投与 1 及び 2 回目でそれぞれ 29.7 及び 50.2ng/mL）及び AUC_{0-1d}（投与 1 及び 2 回目でそれぞれ 16.2 及び 25.6day·ng/mL）と比較して低値を示した。また、本薬 10mg/kg を投与した際の MMAE の T_{max} は 1 日であり投与 7 日目まで検出可能であったが、MMAE 0.2mg/kg を急速静注した際の MMAE の T_{max} は 0.00347 日であり投与 2 日目以降は検出されなかった。なお、本試験における採血点が少ないことから、平均滞留時間は解析することができなかった、と申請者は説明している。

雌性ラットに本薬を 2 週間反復静脈内投与した際の本薬及び TAB の PK パラメータ

	投与量 (mg/kg)	n ^{*1}	投与回数 (回)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (day)	AUC _{0-1d} (day·μg/mL)
本薬	0.3	8 ^{*2}	1	6.80	0.00347	4.06
			2	4.96	0.00347	3.13
	1	9	1	21.0	0.00347	13.1
			2	17.2	0.00347	11.2
	3	9	1	50.8	0.00347	32.8
			2	53.6	0.00347	35.8
	10	9	1	283	0.00347	181
			2	238	0.00347	167
TAB	0.3	8 [*]	1	6.04	0.00347	3.96
			2	5.85	0.00347	4.00
	1	9	1	20.2	0.00347	14.0
			2	20.2	0.00347	13.9
	3	9	1	59.7	0.00347	40.2
			2	54.0	0.00347	38.9
	10	9	1	261	0.00347	175
			2	192	0.00347	148

算術平均値、*1：測定時点ごとに異なるラットから採血された、*2：RAHA 陽性の 1 例を除外

雌性ラットに本薬を 2 週間反復静脈内投与した際の MMAE の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	n ^{*1}	投与回数 (回)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (day)	AUC _{0-1d} (day·ng/mL)
0.3	8 ^{*2}	1	0.0111	1.00	—
		2	0.0152	1.00	—
1	9	1	0.0410	1.00	0.0295
		2	0.0544	1.00	0.0374
3	9	1	0.138	1.00	0.0901
		2	0.154	1.00	0.105
10	9	1	0.463	1.00	0.317
		2	0.708	1.00	0.442

算術平均値、*1：測定時点ごとに異なるラットから採血された、*2：RAHA 陽性の 1 例を除外

雌雄カニクイザルに本薬 2 又は 3mg/kg を 1 週間に 1 回、計 4 回静脈内投与し（4 回目の投与は、2mg/kg 群の 2/4 例のみ実施され、3mg/kg 群では実施されなかった。）、本薬、TAB 及び MMAE の血清中濃度が検討された（下表）。ELISA 法により PAHA 発現を検討した結果、本薬の投与により、2 及び 3mg/kg 群ともに 3/4 例（75%）で PAHA の発現が認められた。2 及び 3mg/kg 群の PAHA 陽性例ではそれぞれ初回投与後 26 及び 21 日目以降に血清中本薬濃度は定量下限（6.25ng/mL）未満まで低下し、PAHA 陰性例と比較して、PAHA 陽性例では血清中本薬濃度の速やかな低下が認められた。また、4 回目投与時における MMAE の PK パラメータは、1 回目投与時と同程度であった。

雌雄カニクイザルに本薬を4週間反復静脈内投与した際の本薬及びTabのPKパラメータ

	本薬の投与量 (mg/kg)	n	PAHA	投与回数 (回)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} ^{*1} (day)	AUC (day·μg/mL)	C _{max} 蓄積比 (4回目/1回目)	AUC蓄積比 (4回目/1回目)
本薬	2	1	陰性	1	57.83	0.0625	104.80	0.9	0.9
				4	52.73	0.0278	97.83		
		3	陽性	1	51.84 ±6.14	0.0278	98.17 ±7.40	0.6	0.2
				4	33.59 ^{*2}	0.0278 ^{*2}	21.26 ^{*2}		
	3 ^{*3}	1	陰性	1	90.33	0.0278	193.24	—	—
				4	—	—	—		
		3	陽性	1	89.66 ±8.76	0.0278	201.52 ±11.11	—	—
				4	—	—	—		
Tab	2	1	陰性	1	105.40	0.5208	164.81	1.1	1.1
				4	110.90	0.5208	181.41		
		3	陽性	1	58.13 ±7.47	0.0278	166.50 ±15.51	0.7	0.2
				4	38.21 ^{*2}	0.0278 ^{*2}	30.29 ^{*2}		
	3 ^{*3}	1	陰性	1	74.76	0.0278	204.1	—	—
				4	—	—	—		
		3	陽性	1	90.55 ±11.21	0.0278	221.43 ±48.71	—	—
				4	—	—	—		

算術平均土標準偏差、*1：中央値、*2：n=1、*3：4回目の投与は未実施

雌雄カニクイザルに本薬を4週間反復静脈内投与した際のMMAEのPKパラメータ

	本薬の投与量 (mg/kg)	n	PAHA	投与回数 (回)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} ^{*1} (day)	AUC (day·μg/mL)	C _{max} 蓄積比 (4回目/1回目)	AUC蓄積比 (4回目/1回目)
MMAE	2	1	陰性	1	0.05	2.0208	0.23	1.4	1.4
				4	0.07	1.208	0.33		
		3	陽性	1	0.05 ±0.006	2.0208	0.23 ±0.03	2.2	1.3
				4	0.11 ^{*2}	1.0208 ^{*2}	0.30 ^{*2}		
	3 ^{*3}	1	陰性	1	0.07	3.0208	0.38	—	—
				4	—	—	—		
		3	陽性	1	0.07 ±0.004	2.0208	0.34 ±0.02	—	—
				4	—	—	—		

算術平均土標準偏差、*1：中央値、*2：n=1、*3：4回目の投与は未実施

雌雄カニクイザルに本薬1及び3mg/kgを3週間に1回、計9回静脈内投与し、本薬、Tab及びMMAEの血清中濃度が検討された(下表)。ECL法によりPAHA発現を検討した結果、本薬の投与により、3mg/kg群の雄1例を除いた39/40例でPAHAの発現が認められた。

線形閾値モデルを用いて、MMAEの蓄積係数(9回目投与時におけるC_{max}又はAUC/初回投与時におけるC_{max}又はAUC、以下、それぞれ「C_{max}AI」又は「AUC AI」)をPAHAの抗体価に対して回帰させた。その結果、抗体価の閾値の95%信頼区間(以下、「CI」)上限値は、AUC AIについては雌及び雄でそれぞれ26,132及び13,614、C_{max} AIについては雌及び雄でそれぞれ3,177及び7,699であり、当該閾値を超える抗体価が認められる場合には、MMAEのAUC AI及びC_{max} AIが上昇する傾向が認められた。PAHAの抗体価(投与148及び176日目の幾何平均値)に基づき、本薬、Tab及びMMAEのPKパラメータを用量群ごとに層別した結果は下表のとおりであった。PAHAの抗体価が高値を示した群では、投与169日目におけるMMAEの曝露量は投与1日目と比較して高値を示し、本薬及びTabの曝露量は低値を示した。一方、PAHAの抗体価が低値を示した群では、投与1日目と投与

169日目との間で本薬、TAb及びMMAEの曝露量に明確な差異は認められなかった。また、PAHAの抗体価が高値を示した群において、MMAEのT_{max}は初回投与時（約2日）と比較して、9回目投与時（約1.5時間）では顕著に短縮した。

PAHAの抗体価が高値を示した群において認められたMMAE曝露量の上昇については、PAHAが本薬のMMAE部分と結合することにより、循環血中に存在するMMAE濃度が見かけ上高くなることに起因する可能性が考えられるが、反復投与後にMMAE曝露量の上昇、及びT_{max}の短縮が認められた明確な理由は不明であると申請者は説明している。

雌雄カニクイザルに本薬を26週間反復静脈内投与した際の本薬及びTAbのPKパラメータ

	投与量 (mg/kg)	PAHA 抗体価 ^{*1}	n	投与回数 (回)	C _{max} ^{*2} (μg/mL)	AUC ^{*2, *3} (day·μg/mL)
本薬	1	High	13	1	27.1±5.6	48.0±4.3
				9	0.231±0.703	0.028±0.080 ^{*4}
		Low	7	1	25.8±3.9	41.7±7.7
				9	13.798±17.689	18.8±21.7 ^{*5}
	3	High	7	1	83.5±16.8	157.1±23.3
				9	0.048±0.077	0 ^{*6}
		Low	13	1	83.3±14.5	182.5±37.8
				9	87.353±38.877	186.349±98.422 ^{*7}
	1	High	13	1	26.0±5.1	61.8±7.1
				9	0.006±0.022	0 ^{*8}
		Low	7	1	25.7±4.6	56.2±8.7
				9	10.4±13.5	15.0±20.6 ^{*9}
	TAb	High	7	1	79.3±15.9	201.6±46.5
				9	0	0
		Low	13	1	78.8±13.7	227.9±43.1
				9	70.306±33.840	225±121 ^{*4}

算術平均±標準偏差、*1：線形閾値モデルを用いた解析から得られたC_{max}AIに関する抗体価の閾値の95%CI上限値（雌3,177及び雄7,699）を基に層別化した、*2：いずれの測定時点においても、本薬及びTAbの血清中濃度が定量下限未満の動物の結果については、0として扱われた、*3：1回目投与ではAUC_{0-21d}、9回目投与ではAUC_{168-189d}、*4：n=8、*5：n=4、*6：n=3、*7：n=11、*8：n=12、*9：n=5

雌雄カニクイザルに本薬を26週間反復静脈内投与した際のMMAEのPKパラメータ

	投与量 (mg/kg)	PAHA 抗体価 ^{*1}	n	投与回数 (回)	C _{max} ^{*2} (μg/mL)	AUC ^{*2, *3} (day·μg/mL)
MMAE	1	High	13	1	0.0317±0.0106	0.1528±0.0614
				9	7.59±11.98	7.43±14.58
		Low	7	1	0.0278±0.0113	0.1284±0.0554
				9	0.092±0.071	0.190±0.040
	3	High	7	1	0.0824±0.0233	0.4917±0.1696
				9	16.37±19.96	18.13±24.59
		Low	13	1	0.0841±0.0390	0.5142±0.2473
				9	0.134±0.090	0.367±0.244

算術平均±標準偏差、*1：線形閾値モデルを用いた解析から得られたC_{max}AIに関する抗体価の閾値の95%CI上限値（雌3,177及び雄7,699）を基に層別化した、*2：いずれの測定時点においても、MMAEの血清中濃度が定量下限未満動物の結果については、0として扱われた、*3：1回目投与ではAUC_{0-21d}、9回目投与ではAUC_{168-189d}

ii) MMAE

雌雄ラットにMMAE 0.0097、0.097及び0.194mg/kgを1週間に1回、計4回静脈内投与し、血清中MMAE濃度が検討された（下表）。

MMAEのAUC_{0-24h}は概ね用量比例性を示したが、C_{max}は用量比を下回って上昇した。

MMAE の C_{max} が用量比を下回って上昇した理由として、MMAE は投与直後から速やかに血漿中濃度が低下することを踏まえると、採血の時期の差異が C_{max} の結果に影響を及ぼした可能性がある。また、0.0097 及び 0.097mg/kg 群とともに、初回投与時における MMAE の C_{max} 及び AUC_{0-24h} に明確な性差は認められなかつたが、0.194mg/kg 群では C_{max} 及び AUC_{0-24h} ともに雌と比較して雄で低値を示した。一方、4 回目投与時における MMAE の C_{max} 及び AUC_{0-24h} について、0.0097mg/kg 群では明確な性差は認められなかつたが、0.097 及び 0.194mg/kg 群では、初回投与時の結果とは異なり、雌と比較して雄で高値を示した。当該結果について、一部の群において MMAE の曝露量に性差が認められたものの、投与回数及び用量ごとに結果が異なる傾向が認められていること等の理由から、カニクイザルにおける MMAE の PK の性差の有無については明確となっていない。さらに、MMAE の V_d はラット血漿容積 (0.0396~0.0416L/kg) (J Appl Physiol 1994; 76: 485-9, J Nucl Med 1985; 26: 72-6) と比較して高値を示したことから、MMAE の組織移行性は高いことが示唆された、と申請者は説明している。

雌雄ラットに MMAE を 4 週間反復静脈内投与した際の MMAE の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	測定日 (日)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_d (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
0.0097	雄	1	0.593	2.610	2.747	5.76	29,327	3,531
		22	0.698	3.984	4.123	5.17	17,559	2,353
	雌	1	0.495	2.567	2.686	5.65	29,425	3,612
		22	0.840	3.067	3.140	4.68	20,848	3,089
0.097*	雄	1	3.530	25.698	32.293	10.9	47,223	3,004
		22	5.490	52.445	—	—	—	—
	雌	1	3.750	28.591	—	—	—	—
		22	4.835	28.600	—	—	—	—
0.194*	雄	1	5.795	49.414	—	—	—	—
		22	11.050	70.993	—	—	—	—
	雌	1	12.550	91.009	—	—	—	—
		22	7.005	49.184	—	—	—	—

2 回/測定時点（測定時点ごとに異なるラットから採血された）、*: 雄の 0.097mg/kg 群における初回投与時を除き、MMAE の血清中濃度推移に明確な終末相が認められなかつたため、 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 V_d 及び CL について評価は行われなかつた。

(3) 分布

1) 組織分布

雄性ラットに 3H 標識した MMAE 0.057mg/kg（平均投与量）を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA) 法により検討された。血漿中放射能のほとんどは投与 4 時間後までに全身循環から消失し、放射能は広範囲の組織に速やかに分布した。放射能が高値を示した組織 (C_{max} が $0.20\mu\text{g eq/g}$ 以上) は、脳下垂体前葉、肺、腎皮質及び腎髓質（それぞれ 0.520 、 0.242 、 0.232 及び $0.217\mu\text{g eq/g}$ ）であった。一方、脳、脊髄及び水晶体については、いずれの測定時点においても放射能は定量下限 ($0.003\mu\text{g eq/g}$) 未満であった。また、投与 96 時間後までに、ほとんどの組織で放射能は消失したが、胸腺、脳下垂体前葉、脳下垂体後葉及び眼球ブドウ膜においては放射能が検出された（それぞれ 0.013 、 0.006 、 0.005 及び $0.009\mu\text{g eq/g}$ ）。ブドウ膜については、投与 28 日後においても放射能がわずかに検出された ($0.005\mu\text{g eq/g}$) ことから、MMAE はメラニンに結合することが示唆された、と申請者は説明している。なお、本薬及び cAC10 の組織分布試験は実施されていない。

2) 血漿タンパク結合性及び血球移行性

3H 標識した MMAE (1, 10 及び 100nmol/L) をマウス、ラット、サル及びヒトの血漿とインキュベートし、超遠心分離法を用いて血漿タンパク結合率が検討された。血漿タンパ

ク結合率（各濃度の平均値）は、マウス、ラット、サル及びヒトでそれぞれ 18.8～28.5%、72.0～73.5%、17.1～18.9%及び 67.9～82.2%であり、血漿タンパク結合率は、マウス及びサルと比較し、ラット及びヒトで高値を示した。また、マウス及びヒトでは MMAE 濃度の上昇に伴い血漿タンパク結合率が増加する傾向が認められた。

雌雄ラットに、MMAE を³H 標識した本薬 3mg/kg を静脈内投与したとき、投与後 15 分～336 時間における放射能の血液/血漿濃度比（各測定時点の平均値）は 0.644～0.909 の範囲であった。また、雌雄ラットに、³H 標識した MMAE 0.056mg/kg を静脈内投与したとき、投与後 15 分～336 時間における放射能の血液/血漿濃度比（各測定時点の平均値）は 1.332～7.062 であったことから、MMAE は血球に移行することが示唆された、と申請者は説明している。

3) 胎盤透過性及び胎児移行性

妊娠ラットに、本薬 0.3、1、3 及び 10mg/kg を妊娠 6 及び 13 日目に静脈内投与し、妊娠 18 日目における母動物及び胎児の血清中、並びに羊水中の本薬、TAb 及び MMAE 濃度が検討された（下表）。

なお、本薬 10mg/kg 群のすべてのラットに胎児は存在しなかった。胎児における本薬、TAb 及び MMAE の血清中濃度は母動物と比較していずれも低値を示したものの、胎児の血清中に本薬、TAb 及び MMAE が検出されたことから、本薬を投与した際に、本薬、TAb 及び MMAE は胎盤を透過して胎児に移行すると考えられた、と申請者は説明している。

妊娠ラットに本薬を反復静脈内投与した際の本薬、TAb 及び MMAE の血清中及び羊水中濃度

	投与量 (mg/kg)	母動物血清中 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	胎児血清中 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	羊水中 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
本薬	0.3	0.137±0.056 ^{*1}	0.0309±0.0176 ^{*1}	0 ^{*1}
	1	0.574±0.094 ^{*1}	0.1±0.026 ^{*1}	0.00301±0.00598 ^{*1}
	3	4.41±0.92 ^{*1}	—	0.0758、 0.0329
TAb	0.3	0.326±0.138 ^{*1}	0.0708±0.0476 ^{*1}	0
	1	1.26±0.15 ^{*1}	0.187±0.052 ^{*1}	0.0257±0.0168 ^{*1}
	3	9.81±1.97 ^{*2}	—	0.241、 0.118
MMAE	0.3	0 ^{*1}	0.0376±0.0112 ^{*1}	0.0189±0.0093 ^{*1}
	1	0.0012±0.00360 ^{*1}	0.188±0.029 ^{*1}	0.205±0.192 ^{*1}
	3	0.028±0.0044 ^{*1}	—	2.16、 0.155

算術平均±標準偏差、定量下限未満は 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ として扱った、*1 : n=9、*2 : n=7

（4）代謝

本承認申請において、代謝に関する非臨床試験成績は、MMAE を用いた試験成績のみが提出され、本薬を用いた試験成績は提出されていない。当該理由について、本薬から MMAE が遊離した後、cAC10 は体内で個々のアミノ酸にまで分解されると考えられることから、代謝に関する非臨床試験としては MMAE を用いた検討のみを行い、本薬を用いた検討は実施しなかった、と申請者は説明している。

1) *in vitro* 代謝

³H 標識した MMAE (10 $\mu\text{mol}/\text{L}$) をラット、カニクイザル及びヒト肝細胞と 37°Cで 4 時間インキュベートし、本薬の代謝物の生成が検討された。ラット、カニクイザル及びヒト肝細胞での MMAE の消失率はそれぞれ 32、18 及び 32%であり、明確な種差は認められなかった。カニクイザル肝細胞において 12 種の代謝物が検出され、また、ラット及びヒト肝細胞においても、カニクイザルで認められた代謝物のうち、それぞれ組合せの異なる 9 種の代謝物が検出された。ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

³H 標識した MMAE (0.9、10 及び 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$) をニコチンアミドアデニジヌクレオチドリン酸（以下、「NADPH」）存在下でヒト肝ミクロソームと 37°Cで 40 分間インキュベートした結果、主な代謝物として C4 (O-脱メチル体)、C7 (N-脱メチル体) 及び C8 (ケトン体)

が検出された。また、³H標識したMMAE(6及び16μmol/L)を遺伝子組換えヒトCYP(CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4)とインキュベートし、本薬の代謝に関与するCYPアイソザイムが検討された。CYP3A4発現系において、C4、C7及びC8が検出され、また、CYP2D6発現系においてC7が検出された。さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、CYP3A4活性とC4、C7及びC8の生成との間に相関が認められ、CYP3A4阻害剤又は抗CYP3A4モノクローナル抗体により、C4、C7及びC8の生成が顕著に阻害された。

以上より、MMAEの代謝には、主にCYP3A4が関与することが示唆された、と申請者は説明している。

2) *in vivo* 代謝

雌雄ラットにMMAEを³H標識した本薬3mg/kgを単回静脈内投与し、糞中及び尿中の代謝物が検討された。その結果、糞中及び尿中とともに本薬は検出されず、糞中及び尿中ともに主な代謝物はMMAEであった。また、その他の糞中代謝物としてC4が検出された。なお、尿中代謝物として、その他に5種の代謝物が認められたが、当該代謝物はいずれも微量であったことから代謝物の同定は行わなかった、と申請者は説明している。

(5) 排泄

1) 尿中及び糞中排泄

雌雄ラットにMMAEを³H標識した本薬3mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与48時間後までに投与放射能の約50%が糞中及び尿中へ排泄され、また、投与672時間後までの放射能の糞中排泄率(投与量に対する%)は雄及び雌でそれぞれ89.3及び96.9%、尿中排泄率はそれぞれ14.3及び7.1%であった。

雌雄ラットに³H標識したMMAE 0.056mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与48時間後までに投与放射能の約95%が糞中及び尿中へ排泄され、また、投与672時間後までの放射能の糞中排泄率は雄及び雌でそれぞれ96.7及び102%、尿中排泄率はそれぞれ15.1及び9.4%であった。なお、いずれの検討においても、尿中及び糞中排泄に性差は認められなかった。

以上より、MMAEを³H標識した本薬及び³H標識したMMAEを投与した場合のいずれにおいても、放射能は主に糞中排泄され、また、放射能の排泄はMMAEを³H標識した本薬群と比較し³H標識したMMAE群で速やかであった、と申請者は説明している。

2) 乳汁中排泄

本薬及びMMAEの乳汁中排泄に関する検討は行われておらず、本薬及びMMAEの乳汁中排泄は不明であるため、本薬の授乳婦への使用について、授乳を中止させる又は本薬投与を避ける旨を添付文書にて注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

(6) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害

MMAE(0.1~100μmol/L)存在下でCYP分子種(1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4/5)の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートした結果、MMAEはCYP3A4/5の基質であるミダゾラムの代謝を阻害したが(IC_{50} 値:10μmol/L)、同じくCYP3A4/5の基質であるテストステロンの代謝は阻害しなかった。その他のCYP分子種の基質の代謝にはMMAEは明確な阻害作用を示さなかった。

MMAE(0.1~100μmol/L)及びNADPH存在下で、上記CYP分子種の基質をヒト肝ミクロソームと30分間プレインキュベーションした結果、MMAEはCYP3A4/5によるテストステロン及びミダゾラムの代謝を時間依存的に阻害した。さらに、MMAEによるCYP3A4/5に対する時間依存的阻害について、テストステロンの6β-水酸化を指標として検討した結果、不可逆的不活化の速度定数(K_{inact})及び阻害定数(K_i)はそれぞれ 0.10min^{-1} 及び $1.12\mu\text{mol/L}$ であり、 K_{inact}/K_i 比は90mmol/L/minであった。

2) 酵素誘導

ヒト肝細胞を MMAE (0.1、1 及び 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$) で 3 日間処置した結果、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4/5 の酵素活性（溶媒対照に対する割合）は、それぞれ 49~55、62~70、55~63、34~47、35~39 及び 32~53% に低下したことから、MMAE が CYP 分子種に対する誘導作用を示すとの知見は得られなかったと考えられる。なお、本検討では、MMAE が CYP3A4 を除く CYP 分子種に対する阻害作用を示さなかった結果（「1) 酵素阻害」の項参照）と相反する結果が得られたが、いずれの CYP 分子種においても MMAE の濃度依存的な阻害作用は認められておらず、また MMAE の処置による肝細胞の形態の顕著な変化及び細胞増殖抑制作用は認められなかったことから、本検討結果の臨床的な意義は不明である、と申請者は説明している。

3) トランスポーター

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて MMAE (1、10 及び 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の膜透過性が検討された結果、頂側膜側から基底膜側への見かけの透過率 ($P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$) と基底膜側から頂側膜側への見かけの透過率 ($P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}$) との比 ($P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}/P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ 、以下、「排出比」) は、MMAE 1、10 及び 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ でそれぞれ 15、34 及び 49 であり、MMAE は Caco-2 細胞株に発現する排出トランスポーターの基質であることが示唆された。Caco-2 細胞株を用いて、MMAE 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ における P-gp を介した膜透過が検討された結果、MMAE の排出比は 28 であった一方、P-gp 阻害剤であるベラパミル (60 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 及び PSC833 (10 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の存在下ではそれぞれ 2.9 及び 1.3 に低下した。また、Caco-2 細胞株を用いた別の検討では、MMAE (10 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の排出比は 8.8 であった一方、P-gp 阻害剤である LY335979 (10 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 存在下では 1.6、乳癌耐性タンパク（以下、「BCRP」）阻害剤である Ko143 (5 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 存在下では 6.0、多剤耐性関連タンパク（以下、「MRP」）2 阻害剤であるインドメタシン (100 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 存在下では 4.3 であった。ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド(以下、「OATP」)1B1、OATP1B3、有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）2 及び有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣（以下、「CHO」）細胞株、並びにヒト OAT3 を発現させた HEK-293 細胞株を用いて、³H 標識された MMAE (10 又は 100nmol/L) の、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 を介した輸送が検討された。その結果、放射能の細胞内取込みは対照群 (CHO 又は HEK-293 細胞株) と同様であり、また、各トランスポーターに対する阻害剤の存在下においても、放射能の細胞内取込みに対する明確な影響は認められなかった。以上より、MMAE は、P-gp の基質である一方、BCRP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 の基質ではないと考えられた、と申請者は説明している。

また、Caco-2 細胞株を用いて、P-gp を介したジゴキシン (10 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の輸送に対する MMAE の阻害作用が検討された。その結果、ジゴキシンの排出比は、MMAE 非存在下及び存在下 (50 $\mu\text{mol}/\text{L}$) でそれぞれ 14 及び 11 であり、P-gp を介したジゴキシンの輸送に対して MMAE が示した阻害作用は弱く、その IC₅₀ 値は 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 以上であったことから、MMAE の P-gp に対する阻害作用について、臨床的に懸念のある結果は示されていないと考えられた、と申請者は説明している。

(7) その他

1) 本薬の血漿中安定性

本薬 (0.33mg/mL) を対照 (1% ウシ血清アルブミン含有リン酸緩衝生理食塩水)、並びにラット、サル及びヒトの血漿と 37°C で 3 週間インキュベートし、血漿中における本薬の安定性が検討された。その結果、血漿中に遊離した MMAE の割合（添加量に対する%）はそれぞれ 0.147、並びに 2.048、0.374 及び 0.527% であり、サル及びヒト血漿中での本薬の安定性は対照群と大きく変わらなかった。なお、サル及びヒトと比較してラット血漿中にお

いて本薬がやや不安定であった明確な理由は不明である、と申請者は説明している。

2) 本薬の細胞内異化反応

未標識及び¹⁴C 標識した本薬(200ng/mL)を CD30 陽性細胞(Karpas 299、L428 及び L540cy 細胞株)及び CD30 陰性細胞(WSU-NHL 及び Ramos 細胞株)と 37°Cで 3 日間インキュベートし、本薬の異化反応が検討された。CD30 陰性細胞ではいずれの時点においても細胞画分及び細胞培養液中に MMAE は検出されなかった。一方、CD30 陽性細胞では細胞画分及び細胞培養液中に MMAE が検出され、添加 24 時間後までに細胞内 MMAE 濃度は 400nmol/L 以上に達した。この細胞内 MMAE 濃度は、放射測定法、質量分析法及びバイオアッセイ法を用いて測定した場合いずれにおいても一致しており、MMAE が本薬の異化反応により生成されることが示された、と申請者は説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受け入れられると判断した。

本薬の組織分布について

機構は、本薬及び cAC10 の組織分布に関する検討を実施しなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬及び cAC10 の組織分布については、以下の理由より考察可能であると考えることから、検討を行わなかった。

- 本薬は IgG1 モノクローナル抗体(cAC10)にリンカーを介して MMAE を共有結合させた ADC であり、本薬及び cAC10 の抗原非特異的な分布については内在性 IgG と同様であると考える。一方、抗原特異的な分布については、組織交差反応性試験の結果から、CD30 の発現に依存していることが示されていること(「(i) <提出された資料の概略> (1) 2) i) CD30 陽性細胞及び CD30 組換えタンパクに対する結合特性」及び「(iii) <提出された資料の概略> (6) 4) 交差反応性試験」の項参照)。
- ラット及びカニクイザルを用いた単回投与試験における本薬の分布容積の結果(「<提出された資料の概略> (2) 1) 単回投与」の項参照)から、本薬の組織移行性は低いと考えること。

機構は、MMAE はメラニンに結合することが示唆されたことから(「<提出された資料の概略> (3) 1) 組織分布」の項参照)、本薬の臨床使用時における、メラニン含有組織への MMAE 又は代謝物の分布に起因する安全性上の懸念点について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

有色ラットを用いた MMAE の単回投与試験の結果から、MMAE 関連物質の皮膚組織に対する結合は認められなかつたものの、メラニン含有組織であるブドウ膜に対して可逆的に結合すること、及びブドウ膜からの MMAE の消失は緩やかであることが示されていることから、本薬を臨床において反復投与した際には、メラニン含有組織に対して MMAE が結合し、MMAE がメラニン含有組織に蓄積する可能性は否定できない。しかしながら、メラニン含有組織において、ADC である本薬からの MMAE の遊離は遅く、MMAE の濃度は低いことが推測されること、また MMAE は光に対して安定であり、サルにおいて MMAE のメラニンへの結合に起因すると考えられる毒性の発現は認められていない(「(iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照)ことを踏まえると、臨床においても、MMAE のメラニンへの結合に起因すると考えられる毒性が発現する可能性は低いと考える。また、海外第Ⅱ相試験(SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験)及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(TB-BC010088 試験)の結果から、日本人と欧米人との間で皮膚、眼等のメラニン含有組織での毒性発現に明確な差異は認められていない。

以上より、MMAE 又はその代謝物がメラニン含有組織に分布することに起因する、本薬の安全性上の懸念は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬及び cAC10 は組織移行性が低く主に血管内に分布すると考えること、及びヒトにおける本薬の安全性プロファイルについて一定の評価がなされていると考えることから、本薬及び cAC10 の組織分布の検討は必須ではないと判断した。

非臨床試験において MMAE 又はその代謝物がメラニン含有組織であるブドウ膜に長期間分布する可能性が示唆されていることから、本薬の臨床使用時にはメラニン含有組織への分布との関連が示唆される有害事象の発現に留意する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒対照)、3 及び 15mg/kg を単回静脈内投与した試験並びに雌雄のカニクイザルに本薬 1、2、3、4 及び 6mg/kg を単回静脈内投与した試験では、いずれも本薬に起因した死亡は認められなかったことから、ラット及びサルの概略の致死量はそれぞれ 15mg/kg を超える量及び 6mg/kg を超える量と判断された。

また、雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒対照)、0.5、5 及び 10mg/kg、並びに MMAE 0 (溶媒対照)、0.01、0.1 及び 0.2mg/kg を単回静脈内投与した試験では、本薬群において死亡例は認められなかったが、MMAE 0.2mg/kg 群のすべての動物が瀕死状態となり、投与 2 日後に安楽死させられた。本薬 5mg/kg 以上の群及び MMAE 0.1mg/kg 以上の群で胆管上皮の肥厚又は過形成並びに肝細胞の単細胞壊死、本薬 10mg/kg 群及び MMAE 0.1mg/kg 以上の群で骨髓毒性（骨髄細胞減少、総白血球数減少等）及び胸腺のリンパ組織枯渇が認められたことから、本薬及び MMAE のラットでの無毒性量は、それぞれ 0.5mg/kg 及び 0.01mg/kg と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒対照)、0.5、5 及び 10mg/kg、MMAE 0 (溶媒対照)、0.0097、0.097 及び 0.194mg/kg、並びに cAC10 10mg/kg を 1 週間に 1 回、計 4 回静脈内投与し、また、各群の一部の動物については、最終投与後 4 週間の回復期間が設けられた。本薬、MMAE 及び cAC10 投与に起因した死亡は認められなかった。本薬 5mg/kg 以上の群及び MMAE 0.097mg/kg 以上の群において、赤血球産生の減少（網状赤血球数、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの低値）、本薬 5mg/kg 以上及び MMAE 0.194mg/kg 群において骨髄細胞、胸腺重量及び精母細胞の減少並びに精巣におけるセルトリ細胞の空胞化（MMAE 群は最終投与 4 週後の回復群のみ）が認められた。本薬 10mg/kg 及び MMAE 0.194mg/kg 群において総ビリルビン及び γ グルタミルトランスペプチダーゼ増加、胸腺のリンパ組織の枯渇、肝臓の巣状凝固壊死、無精子症及び精細管の変性（精巣所見について MMAE 群は最終投与 4 週後の回復群のみ）が認められた。精巣の所見を除き、これらの毒性所見には回復又は回復傾向が認められた。cAC10 群においては毒性所見が認められず、cAC10 がラットの CD30 に結合しないことと整合している、と申請者は説明している。

以上の結果より、本薬及び MMAE の無毒性量は各々 0.5 及び 0.097mg/kg と判断された。また、本薬の重篤な毒性が発現しない最大投与量は 5mg/kg と判断された。なお、MMAE の無毒性量の曝露量 (AUC_{0-24h}) は雄で 25.7ng·day/mL、雌で 28.6ng·day/mL であり、日本人 HL 又は ALCL 患者に反復投与した時の初回投与時の MMAE の曝露量*とほぼ同程度であった。

*: TB-BC010088 試験における本薬(1.8mg/kg)初回投与時の MMAE の曝露量($AUC_{0-\infty}$)は 23.3 ng·day/mL

2) カニクイザル 11 週間反復静脈内投与毒性試験

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒対照)、1、3 及び 6mg/kg 並びに MMAE 0.058mg/kg (本薬 3mg/kg の MMAE と等モル量) を 3 週間に 1 回、計 4 回静脈内投与し、また、一部の動物については、最終投与後 5 週間の回復期間が設けられた。本薬 6mg/kg 群で 3/16 例が重度の好中球減少に続発した細菌感染により死亡又は安樂死され、これらの個体においては、骨髓における細胞減少、壊死及び出血、肝臓における多巣性凝固壊死並びに胸腺及び脾臓におけるリンパ球減少が認められた。本薬 1mg/kg 以上の群及び MMAE 群において、骨髓における全造血細胞数の減少、出血、顆粒球及び巨核球の増加、胸腺及び脾臓におけるリンパ系細胞の減少が認められたが、本薬 1mg/kg 群の所見は軽度であったことから 3mg/kg 以上の群の毒性所見に基づいて本薬の無毒性量が判断された。本薬 3mg/kg 以上の群及び MMAE 群ではアルブミン及び無機リンの低値、骨髓における壊死及び好中球数減少、本薬 6mg/kg 群で胸腺におけるリンパ組織の枯渇を伴う胸腺重量の減少が認められた。

以上の結果より、本薬の無毒性量は 1mg/kg と判断された。

3) カニクイザル 26 週間反復静脈内投与毒性試験

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒対照)、1 及び 3mg/kg を 3 週間に 1 回、計 9 回静脈内投与し、また、一部の動物については、最終投与後 6 週間の回復期間が設けられた。本薬投与に起因した死亡は認められなかった。本薬 3mg/kg 群において、1/20 例に 6 回目投与後、一過性に円背位、活動性の低下並びに顔面及び口腔粘膜の蒼白が観察されたが、当該毒性所見は、その後の投与では認められなかったことから投与との関連は不明とされている。本薬 1mg/kg 以上の群において主に好中球数の減少による総白血球数の減少、3mg/kg 群の雌において大型非染色細胞数の減少が認められた。いずれの群においても病理組織学的検査等では本薬投与による影響は認められなかったことから、本薬群において無毒性量の根拠となる毒性所見は認められなかった。また、本薬群で認められた血液学的検査値の変化にはいずれも回復性が認められた。

以上の結果より、無毒性量は 3mg/kg と判断された。当該用量初回投与時の曝露量 (AUC_{0-21d}) は雄で $189\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ 、雌で $162\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ であり、日本人 HL 又は ALCL 患者に反復投与した時の初回投与時の曝露量*の約 2.4～2.8 倍であった。

*: TB-BC010088 試験における本薬 (1.8mg/kg) 初回投与時の曝露量 (AUC_{0-21d}) は $66.76\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$

4) cAC10 のカニクイザル 6 週間反復静脈内投与毒性試験

雌雄カニクイザルに cAC10 0 (溶媒対照)、10、50 及び 100mg/kg を 1 週間に 1 回、計 6 回静脈内投与し、また、一部の動物については、最終投与後 4 週間の回復期間が設けられた。cAC10 投与に起因した死亡及び cAC10 投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果より、cAC10 の無毒性量は 100mg/kg と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

MMAE の遺伝毒性試験が実施された。細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンパ腫細胞 L5178Y TK⁺/-を用いた突然変異試験において遺伝毒性は認められなかった。一方、ラット小核試験では小核の誘発が認められることから、追加試験が実施され、その結果、MMAE は主に動原体陽性の小核形成を誘発することが確認され、MMAE のチューブリン重合阻害作用と整合した結果であると判断されている。

本薬のリンカ一部分の構成成分 (マレイミド、カプロイルスペーサー、バリン、シトルリン及び *p*-アミノベンジルオキシカルボニル基) の遺伝毒性が検討され、マレイミドは細菌を用いた復帰突然変異試験で陽性を示した。カプロン酸は細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であり、バリン、シトルリン及び *p*-アミノベンジルオキシカルボニル基については、DEREK (Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge) for Windows Version 12

(Lhasa Limited 社) を用いた *in silico* 解析により変異原性は示さないと判定された。

(4) がん原性試験

本薬は、進行性の悪性腫瘍の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であるため、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本薬は、進行性の悪性腫瘍の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であるため、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施されていない。

ラットにおける反復投与毒性試験において精巣毒性が認められていること（「(2) 1) ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験」の項参照）及び MMAE が異数性誘発性の特性を有すること（「(3) 遺伝毒性試験」の項参照）から、本薬投与が、男性患者の妊娠性に潜在的なリスクとなる可能性が考えられる。一方、本薬投与による女性生殖器への影響について、反復投与毒性試験（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）において卵巣等の女性生殖器への影響は認められていないが、組織交差反応性試験（「(6) 4) 交差反応性試験」の項参照）ではヒト組織パネルにおいて卵管で僅かな本薬特異的な染色が観察されており、MMAE のチューブリン重合阻害作用に起因する毒性が、細胞分裂が盛んな卵胞の発育期や子宮内膜の増殖期に影響を及ぼす可能性は否定できない、と申請者は説明している。

2) ラット胚胎児発生に関する試験

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒対照)、0.3、1、3 及び 10mg/kg 及び MMAE 0.2mg/kg (本薬 10mg/kg 中の MMAE と等モル量) を妊娠 6 及び 13 日目に計 2 回静脈内投与し、妊娠 21 日に帝王切開された。本薬 3mg/kg 以上の群では母動物の体重、摂餌量、白血球数及び血小板数の減少、網状赤血球数、ヘマトクリット及び平均赤血球容積の増加、骨髓過形成、胸腺のリンパ球枯渇並びに脾臓の髄外造血が認められた。MMAE 群では母動物の赤血球数の減少並びに好中球及び单球数の増加が認められた。胚胎児については、本薬 3mg/kg 以上の群で全吸收胚数、着床後死亡及び死亡胎児数の増加が認められた。生存胎児については、3mg/kg 群で 2 例得られ、臍ヘルニア及び後肢の回転異常が各 1 例認められ、10mg/kg 群では得られなかった。MMAE 群では吸收胚数、着床後死亡の増加等が認められたが、その程度は本薬 3 及び 10mg/kg 群の変化よりも軽度であった。

以上の結果より、本薬の胚胎児発生に対する無毒性量は、1mg/kg と判断された。当該用量の MMAE 曝露量 ($AUC_{0-\text{last}}$) は 0.0295ng·day/mL で、MMAE 0.2mg 群の MMAE 曝露量 ($AUC_{0-\text{last}}$) は 16.2ng·day/mL であり、日本人 HL 又は ALCL 患者に反復投与した時の初回投与時の MMAE の曝露量^{*1} よりも低かった。さらに、3mg/kg 群の本薬の曝露量 ($AUC_{0-\text{last}}$) は 83.3 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ であり、日本人 HL 又は ALCL 患者に反復投与した時の初回投与時の曝露量^{*2} と同程度であった。

*1 : TB-BC010088 試験における本薬 (1.8mg/kg) 初回投与時の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) は 23.3ng·day/mL

*2 : TB-BC010088 試験における本薬 (1.8mg/kg) 初回投与時の曝露量 (AUC_{0-21d}) は 66.76 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$

(6) その他の毒性試験

1) 免疫otoxicity 試験

カニクイザルにおける 11 週間反復投与毒性試験（「(2) 2) カニクイザル 11 週間反復静脈内投与毒性試験」の項参照）では、免疫表現型検査により本薬 3mg/kg 以上の群においてリンパ球数の減少、B リンパ球 (CD3-/CD20+) の相対割合の減少並びに CD3+ 及び CD3+/CD4+ の T リンパ球の相対割合の増加が認められたが、CD3+/CD8+ の T リンパ球及びナチュラルキラー細胞 (CD3-/CD16+) の相対割合には変化が認められず、病理組織学的検査では胸腺皮質においてリンパ球の枯渇/減少及び脾臓の胚中心においてリンパ球の減少が認められた。回復期間中においても循環血中の B リンパ球 (CD3-/CD20+) 数が減少し

たものの、胸腺皮質の所見は回復した。26週間反復投与毒性試験（「(2) 3) カニクイザル26週間反復静脈内投与毒性試験」の項参照）では1mg/kg以上の群で総白血球数の減少（リンパ球数の減少）が認められたものの、病理組織学的変化は認められず、白血球数及びリンパ球数は6週間の回復期間中に回復した。

2) 毒性発現の機序に関する試験

ラット4週間反復投与毒性試験で認められた骨髓毒性及び精巣毒性の経時的な推移について詳細に検討することを目的とした毒性発現の機序に関する試験が実施された。下記のとおり、骨髓毒性の検討のためにラットにおける単回投与試験2試験、及び精巣毒性の検討のために反復投与試験1試験が実施され、当該試験の結果から本薬投与による骨髓毒性及び精巣毒性は回復性が認められた。

- 雌性SDラットに本薬0（溶媒対照）及び10mg/kgを単回静脈内投与し、投与14日後まで毎日3匹ずつ安楽死され、本薬の骨髓毒性の推移が検討された。骨髓細胞の減少、壊死及び出血を特徴とする骨髓毒性が認められ、骨髓球系細胞の中では、好中球に最も大きな影響が認められ、また、汎血球減少が観察された。骨髓細胞の減少とそれに関連した変化は投与1～5日後に観察され、投与5～12日後からは再生反応（代償性の過形成並びに核の左方移動及び多染性）が認められ、投与後13日目には回復していた。
- 雌性SDラットにMMAE 0.2mg/kgを単回静脈内投与し、投与10日後まで毎日3匹ずつが安楽死され、さらに投与14日後に3匹が安楽死され、MMAEの骨髓毒性の推移が検討された。MMAEの忍容性は不良であり、投与後4日以内に3/33例が死亡した。骨髓の細胞減少とそれに関連した血液学的パラメータの変化は、投与2～5日後に観察されたが、その後再生反応が認められ、投与7～8日後までに回復が確認された。また、投与10日後に肝臓における多巣性のリンパ組織球性浸潤が2/3例で認められた。
- 雄性SDラットに本薬0（溶媒対照）及び10mg/kgを1週間に1回、計4回静脈内投与し、最終投与4日後から16週後までの回復期間における毒性所見の可逆性、持続性及び遅発性が検討された。最終投与4日後から精巣毒性（精細管変性）及び肝毒性（壊死性肝炎病巣並びに上皮壊死及び胆管周囲炎を伴う胆管の肥厚及び過形成）並びに血液学的検査における白血球数及び赤血球数の減少が認められた。精巣毒性は最終投与4及び8週後に重症化したが、16週後には部分的な回復が認められた。肝臓並びに白血球数及び赤血球数への影響は16週間の回復期間において回復性が認められた。

3) 代謝物に関する試験

本薬の3種類の代謝物C4、C7及びC8について（「(ii) <提出された資料の概略> (4) 代謝」の項参照）、Karpas 299、L540cy及びL428細胞株に対する増殖抑制作用はMMAEと同程度又はより低いことが確認された。また、CD34陽性の初代培養ヒト骨髓細胞に対する増殖抑制作用は、代謝物C8ではMMAEと同程度であったのに対し、代謝物C4及びC7ではMMAEより低かった。

4) 交差反応性試験

カニクイザル及びヒトの正常組織を用いたビオチン化cAC10の組織交差反応性試験並びにラット肝組織及びヒト組織を用いた本薬の組織交差反応性試験が実施された。カニクイザルの組織については甲状腺の上皮細胞に染色が認められたものの、CD30の発現パターン（Am J Pathol 1994; 145: 276-80）と一致しないこと及びサル反復投与毒性試験では甲状腺への影響は認められていないことから、甲状腺の染色については毒性学的な意義は不明である。また、ラット肝組織では本薬特異的な結合は認められず、ヒト組織については本薬の非標的組織に対する交差反応性の可能性が示唆されたが、この交差反応性の毒性学的意義は不明である、と申請者は説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の臨床使用は可能と判断した。ただし、本薬投与による、精巣毒性については注意が必要であると考える。また、生殖発生毒性試験において胚胎児死亡が認められていることから、本薬の妊娠又は妊娠している可能性のある婦人への投与については、治療上の有益性が胎児への潜在的危険性を上回ると判断される場合に限り使用できることとし、やむを得ず妊婦に投与する場合には胎児へのリスクについて十分に説明する必要があると考える。

(1) マレイミドの遺伝毒性について

機構は、マレイミドの遺伝毒性が示唆されたこと（「<提出された資料の概略> (3) 遺伝毒性試験」の項参照）から、本薬投与により生体内においてマレイミドが遊離して遺伝毒性が生じる可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ヒト、ラット及びカニクイザルの血漿中における MMAE の経時的放出量に基づく本薬の安定性評価の結果、本薬は安定であることが示されたこと（「(ii) <提出された資料の概略> (7) 1) 本薬の血漿中安定性」の項参照）から本薬がヒト血漿中で安定であること等を踏まえると、体内でマレイミドが生成される可能性は低いと考える。なお、SG035-0001 試験で採取した試料を用いて、MMAE にリンカーが結合した中間体（以下、「SGD-1006」）の血漿タンパクへの移行性を *in vitro* で検討した結果、血漿中に存在する本薬及び遊離型 MMAE の約 1.5%に相当する SGD-1006 がアルブミン等の血漿タンパクに移行することが示されたものの、本薬投与後における生体内での遊離マレイミドの分布に関する明確な試験成績は得られていない。

機構は、以下のように考える。

本薬投与後の生体内でのマレイミドの分布は不明であることから、マレイミドの遺伝毒性試験成績については、添付文書等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。

(2) 本薬と MMAE の毒性プロファイルの異同について

機構は、ラット反復投与毒性試験で認められた精巣毒性及びラット胚胎児試験で認められた胚胎児毒性が、いずれも等モル量の MMAE 群と比較して本薬群で増強した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ラット反復投与毒性試験において、本薬投与後の MMAE の曝露量が、等モル量の MMAE 投与時と比較して低値を示したこと、及び本薬投与時の MMAE の滞留時間が、等モル量の MMAE 投与時と比較して延長すると考えられること（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 反復投与」の項参照）を踏まえ、ラットにおける精巣毒性及び胚胎児毒性は、MMAE の高濃度で短期間の曝露よりも、本薬投与後に認められる MMAE の低濃度で長期間の曝露による影響の方が大きいと考えられる。

機構は、以下のように考える。

MMAE のトキシコキネティクスに基づく申請者の上記の考察は受け入れ可能と考える。ラット毒性試験で得られた精巣毒性及び胚胎児毒性の所見については、添付文書等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

(1) 分析法

1) ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）の測定法

ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）のヒト血清中濃度は、

固相化した [REDACTED] モノクローナル抗体、ビオチン標識した [REDACTED] モノクローナル抗体及び [REDACTED] (以下、「[REDACTED]」) 標識した [REDACTED] を用いた酵素免疫測定（以下、「ELISA」）法により測定された。

2) 全抗体 (Tab) の測定法

MMAE 結合型及び非結合型の cAC10 (全抗体、以下、「Tab」) のヒト血清中濃度は、固相化した [REDACTED] モノクローナル抗体、ビオチン標識した [REDACTED] モノクローナル抗体及び [REDACTED] 標識した [REDACTED] を用いた ELISA 法により測定された。

3) MMAE の測定法

MMAE のヒト血漿中、尿中及び糞中濃度は、LC-MS/MS 法により測定された。

4) 抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体 (ATA) の測定法

ヒト血清中の抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体 (antitherapeutic antibody、以下、「ATA」) の測定には、海外第 I 相試験 (SG035-0001 試験) では、固相化した本薬、ビオチン標識した本薬及び [REDACTED] 標識した [REDACTED] を用いた ELISA 法が用いられた。また、SG035-0001 試験以降の臨床試験においては、固相化した [REDACTED]、ビオチン標識した本薬及び [REDACTED] 標識した本薬を用いた電気化学発光（以下、「ECL」）法が用いられた。

上記測定法において ATA が検出された試料については、本薬を用いた吸収試験を実施し、ATA の陽性及び陰性の判定がなされた。また、当該吸収試験により ATA 陽性と判断された場合、バイオアッセイにより中和抗体の有無が検討された。当該バイオアッセイでは、本薬が用量依存的な増殖抑制作用を示すヒト CD30 陽性のヒト未分化大細胞リンパ腫由来細胞株 [REDACTED]

に対して、①ATA 陽性例から得られた検体及び②本薬を添加し、[REDACTED] 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を指標として、本薬に対する中和抗体の存在の有無が検討された。

(2) 検体中の本薬、Tab 及び MMAE が ATA 測定に及ぼす影響

ECL 法を用いて ATA を測定した場合、本薬 3 μ g/mL 共存下で、ATA (250ng/mL) を検出することが可能であることが示されている。なお、検体中に共存する Tab が ATA 測定に及ぼす影響については検討していないものの、Tab は ATA 測定に対して本薬と同程度の影響を及ぼすと推測される、と申請者は説明している。

また、申請用法・用量で本薬を投与した海外第 II 相試験 (SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験) において、ATA 測定時点（第 2 サイクルの本薬投与前）での ATA 陰性例における本薬及び Tab の血清中濃度（中央値 [範囲]）は、SG035-0003 試験ではそれぞれ 0.757 [0.09, 1.62] μ g/mL 及び 1.790 [0.30, 3.59] μ g/mL、SG035-0004 試験ではそれぞれ 0.710 [0.03, 32.70] μ g/mL 及び 1.745 [0.03, 42.90] μ g/mL であった。

以上より、申請者は以下のように説明している。

ECL 法を用いることにより、臨床試験で得られたほとんどの検体について、検体中の本薬及び Tab の影響を受けることなく、ATA 測定が可能であったと考える。また、検体中に共存する MMAE が ATA 測定に及ぼす影響については検討していないものの、SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験において、ATA 測定時点での ATA 陰性例における MMAE の血漿中濃度（中央値 [範囲]）は、それぞれ 0.0876 [0.028, 0.647] ng/mL 及び 0.1435 [0.034, 1.440] ng/mL と低値を示したことから、検体中の MMAE が ATA 測定に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

(3) 検体中の可溶性 CD30 が本薬、TAb 及び ATA 測定に及ぼす影響

可溶性 CD30 (以下、「sCD30」) (0.01~100 μ g/mL) 共存下で、本薬 (25ng/mL) 及び TAb (200ng/mL) の測定に sCD30 が及ぼす影響を検討した結果、本薬及び TAb の血清中濃度の 0.5 倍超の sCD30 が共存する場合、本薬及び TAb の測定値が 20%超低下することが示された。また、sCD30 (0.1~102.4 μ g/mL) 共存下で、ATA (250 及び 500ng/mL) の測定に sCD30 が及ぼす影響を検討した結果、sCD30 濃度が 12.8 μ g/mL 以上の場合には ATA の測定値が低下したものの、検討された最高濃度 (102.4 μ g/mL) においても ATA が検出可能であることが示された。

ホジキンリンパ腫 (以下、「HL」) 患者を対象とした海外第 II 相試験 (SG035-0003 試験)、未分化大細胞リンパ腫 (以下、「ALCL」) のうち、全身性 ALCL (皮膚のみに限局する原発性皮膚 ALCL を除く ALCL、以下、「sALCL」) 患者を対象とした海外第 II 相試験 (SG035-0004 試験)、及び国内第 I / II 相試験 (TB-BC010088 試験) において、ベースライン時の sCD30 の血中濃度 (平均値) は、それぞれ 0.1562 μ g/mL (n=91、濃度範囲 : 0.012 ~ 0.72 μ g/mL)、5.7 μ g/mL (n=57、濃度範囲 : 0 ~ 154 μ g/mL) 及び 0.404 μ g/mL (n=20、濃度範囲 : 0.0189 ~ 3.562 μ g/mL) であった。

以上より、検体中の sCD30 が本薬、TAb 及び ATA 測定に及ぼす影響について、申請者は以下のように説明している。

本薬及び TAb の測定については、両測定法の定量範囲がともに 0.0125~0.4 μ g/mL であることを踏まえると、本薬及び TAb の測定に検体中の sCD30 が影響を及ぼす可能性が考えられるものの、本薬投与後、本薬と sCD30 との結合は速やかに飽和すると考えられることから、実際の臨床検体の測定においては、細胞膜に発現する CD30 と交差可能な本薬の血清中濃度が測定されていると考える。また、ATA については、臨床試験で得られたほとんどの検体について、検体中の sCD30 の影響を受けることなく、測定が可能であると考える。

(4) 開発過程における原薬の製造工程の変更

開発過程において原薬の製造工程の変更が行われており（「2. <提出された資料の概略> (1) 3) ii) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)」の項参照）、今般の承認申請において提出された臨床試験のうち、[■] 第 [■] 相試験 ([■] 試験及び [■] 試験) 並びに [■] 第 [■] 相試験 ([■] 試験及び [■] 試験) においては製法 A 製剤、[■] 第 [■] 相試験 ([■] 試験) 並びに [■] 第 [■] 相試験 ([■] 試験及び [■] 試験) においては製法 B 製剤、[■] 第 [■] 相試験 ([■] 試験及び [■] 試験) 、[■] 第 [■] 相試験 ([■] 試験) 並びに [■] 第 [■] 相試験 ([■] 試験) においては製法 C 製剤がそれぞれ使用された。

製法 A 製剤から製法 C 製剤に至るまでの製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後で原薬は同等/同質であると判断されている。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

CD30 陽性の造血器腫瘍患者を対象として、本薬単独投与時、並びにケトコナゾール及びリファンピシン併用投与時における薬物動態（以下、「PK」）が検討された。

(1) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2-1 : SG035-0001 試験<2006 年 11 月～2009 年 7 月>)

再発又は難治性の CD30 陽性の造血器腫瘍患者 45 例を対象に、本薬の安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬 0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.2、1.8、2.7 及び 3.6mg/kg を 2 時間かけて 3 週間間隔で静脈内投与し、本薬及び TAb の血清中濃度、並びに MMAE の血漿中濃度が検討された（下表）。なお、ベースライン時における体重が 100kg を超える患者では、体重を 100kg とみなして投与量が算出された。

0.1～3.6mg/kg の用量範囲において、本薬の曝露量は概ね用量比例性を示した。V_{ss}については、1.2mg/kg 以上の用量群と比較して、0.8mg/kg 以下の群で低値を示す傾向が認められたものの、t_{1/2} 及び CL は概ね同程度であったことを踏まえると、本薬 0.1～3.6mg/kg の用量範囲において、本薬の PK は概ね線形性を示すと考える、と申請者は説明している。

本薬の血清中濃度は概ね投与終了直後に最も高値を示し、第 2 サイクルまでに定常状態に達した。本薬の分布については、本薬 1.2～2.7mg/kg を投与した際の V_{ss} は約 6～10L であったこと、並びにヒト（体重 60～70kg）における血漿容量及び細胞外液量はそれぞれ約 3L 及び約 12L と報告されていること（臨床薬物動態学：臨床薬理学・薬物療法の基礎として 改訂第 4 版（南江堂、2009 年）、臨床薬物動態学：薬物治療の適正化のために 改訂第 2 版（丸善株式会社、2007 年））を踏まえると、本薬は血管内及び細胞間質に分布することが示唆された、と申請者は説明している。

1.8mg/kg 群において、第 1 サイクルの AUC_{0-21d} に対する第 2 又は第 3 サイクルの AUC_{0-21d} の幾何平均比 [90%信頼区間（以下、「CI」）] はそれぞれ 1.05 [0.82, 1.34] 又は 0.93 [0.60, 1.43] 、C_{max} の幾何平均比 [90%CI] はそれぞれ 1.04 [0.93, 1.17] 又は 0.73 [0.26, 2.01] であったことから、本薬 1.8mg/kg を 3 週間間隔で投与した場合、本薬が蓄積する傾向は認められなかった。一方、2.7mg/kg 群においては、第 1 サイクルの AUC_{0-21d} に対する第 2 又は第 3 サイクルの AUC_{0-21d} の幾何平均比 [90%CI] はそれぞれ 1.12 [1.03, 1.21] 又は 1.24 [1.10, 1.40] 、C_{max} の幾何平均比 [90%CI] はそれぞれ 1.08 [0.96, 1.20] 又は 1.11 [0.96, 1.29] であったことから、本薬 2.7mg/kg を 3 週間間隔で投与した場合、本薬がわずかに蓄積する傾向が認められた。なお、1.8 及び 2.7mg/kg 群以外の投与群については、組み入れられた患者が少数例であったことから、本薬の蓄積に関する評価は行わなかった、と申請者は説明している。

本薬投与時における MMAE の曝露量は概ね用量比例性を示し、MMAE の血漿中濃度は第 2 サイクルで定常状態に達した。また、第 2 及び 3 サイクルにおける MMAE の AUC_{0-21d} 及び C_{max} は第 1 サイクルと比較して低値を示した。本薬の反復投与により MMAE の曝露量が低下した明確な機序は不明であるが、本薬投与後に循環血中に検出される MMAE の一部は、本薬が CD30 発現細胞に取り込まれた後、細胞内において本薬から遊離した MMAE が腫瘍細胞のアポトーシスに伴い循環血中に放出されたものと考えられる。したがって、本薬の投与回数の増加に伴い、MMAE の曝露量が低下した理由として、本薬の投与により血中の CD30 発現細胞数が減少したため、CD30 発現細胞から循環血中に放出される MMAE 量が減少したためである可能性が考えられる、と申請者は説明している。

いずれの用量においても、Tab と本薬との間で T_{max} は同程度であったが、Tab の曝露量は本薬と比較して高値を示した。

本薬及び Tab の PK パラメータ

	投与量 (mg/kg)	サイクル	n	AUC _{0-∞} (day·μg/mL)	AUC _{0-21d} (day·μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} * ¹ (day)	T _{1/2} (day)	CL (L/day)	V _{ss} (L)
本薬	0.1	1	3	5.36 (42)	5.33 (42)	1.80 (55)	0.083 (0.083, 0.086)	2.38 (25)	1.33 (38)	1.88 (25)
		2	2	—	7.52	2.25	0.098 (0.083, 0.113)	3.10	0.99	1.21
	0.2	1	4	9.82 (6)	9.73 (5)	2.88 (9)	0.085 (0.083, 0.085)	2.47 (74)	1.45 (25)	1.48 (78)
		2	3	—	7.93 ⁷²	2.45 (13)	0.097 (0.083, 0.656)	2.36 ^{*2}	1.51 ^{*2}	1.79 ^{*2}
	0.4	1	3	22.61 (41)	21.83 (40)	6.14 (36)	0.097 (0.080, 0.115)	5.85 (26)	1.29 (49)	3.66 (76)
		2	3	—	32.42 (31)	8.02 (25)	0.097 (0.085, 0.210)	4.56 (51)	0.89 (34)	1.83 (23)
	0.6	1	3	43.74 (32)	43.13 (32)	10.18 (6)	0.085 (0.084, 0.087)	3.41 (66)	1.10 (49)	1.59 (115)
		2	3	—	43.81 (26)	9.41 (6)	0.087 (0.085, 0.201)	3.30 (28)	1.08 (42)	1.25 (37)
	0.8	1	3	65.59 (40)	64.17 (43)	13.72 (16)	0.090 (0.085, 0.101)	3.79 (63)	1.02 (29)	1.88 (124)
		2	3	—	43.42 (51)	13.06 (23)	0.090 (0.087, 0.091)	3.35 (229)	1.51 (51)	1.49 (165)
	1.2	1	4	46.14 (62)	45.21 (63)	18.89 (27)	0.085 (0.081, 0.092)	3.79 (11)	1.96 (105)	5.85 (260)
		2	5 ^{*3}	—	39.61 (39)	23.03 (20)	0.085 (0.083, 0.093)	5.37 (28)	2.15 (48)	9.32 (32)
	1.8	1	12	79.41 (30)	76.65 (31)	31.98 (29)	0.089 (0.084, 0.254)	4.43 (38)	1.76 (17)	8.21 (24)
		2	11	—	77.58 (44) * ⁴	31.67 (17) * ⁴	0.090 (0.082, 0.265) * ⁴	4.60 (44) * ⁴	1.71 (42) * ⁴	6.50 (80) * ⁴

TAb	2.7	1	12	125.75 (19)	116.94 (20)	45.01 (16)	0.094 (0.087, 0.179)	5.98 (30)	1.71 (33)	10.18 (39)
		2	10	—	128.05 (23)	49.60 (17)	0.090 (0.083, 0.165)	7.84 (52)	1.46 (42)	10.94 (62)
	3.6	1	1	190.71	190.33	76.70	0.115	2.38	1.81	3.88
		2	0	—	—	—	—	—	—	—
	0.1	1	3	—	8.23 (51)	2.33 (72)	0.083 (0.083, 0.086)	—	—	—
		2	2	—	8.01	3.20	0.098 (0.083, 0.113)	—	—	—
	0.2	1	4	—	14.80 (17)	3.51 (11)	0.085 (0.085, 0.210)	—	—	—
		2	3	—	10.93 ^{*5}	3.05 (21)	0.208 (0.097, 0.656)	—	—	—
	0.4	1	3	—	38.96 (48)	7.89 (38)	0.115 (0.080, 0.222)	—	—	—
		2	3	—	51.01 (34)	9.61 (28)	0.097 (0.085, 0.210)	—	—	—
	0.6	1	3	—	66.38 (15)	14.81 (14)	0.085 (0.084, 0.087)	—	—	—
		2	3	—	59.06 (33)	10.92 (15)	0.201 (0.087, 0.209)	—	—	—
	0.8	1	3	—	85.48 (20)	17.18 (16)	0.101 (0.085, 0.201)	—	—	—
		2	3	—	61.80 (69)	14.24 (23)	0.091 (0.090, 0.208)	—	—	—
	1.2	1	4	—	112.04 (27)	24.67 (26)	0.131 (0.081, 0.247)	—	—	—
		2	5 ^{*3}	—	105.72 (23)	31.91 (26)	0.085 (0.083, 0.176)	—	—	—
	1.8	1	12	—	169.12 (29)	36.63 (28)	0.132 (0.084, 1.103)	—	—	—
		2	11	—	166.61 (51) ^{*4}	39.69 (35) ^{*4}	0.091 (0.083, 0.265) ^{*4}	—	—	—
	2.7	1	12	—	243.46 (22)	53.29 (21)	0.094 (0.087, 0.758)	—	—	—
		2	10	—	282.51 (24)	56.01 (21)	0.092 (0.090, 1.066)	—	—	—
	3.6	1	1	—	441.25	105	0.115	—	—	—
		2	0	—	—	—	—	—	—	—

幾何平均（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：n=1、*3：第1サイクルで1.8mg/kgを投与し、第2サイクルで1.2mg/kgを投与した1例を含む、*4：n=10、*5：n=2

投与量 (mg/kg)	サイクル	n	AUC _{0-∞} (day·ng/mL)	AUC _{0-21d} (day·ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{*1} (day)	T _{1/2} (day)
0.1	1	3	2.76 ^{*2}	2.71 ^{*2}	0.27 (10)	5.935 (0.208, 5.944)	4.44 ^{*2}
	2	2	—	—	0.17	6.418 (5.965, 6.870)	—
0.2	1	4	7.35 ^{*3}	7.15 ^{*3}	0.42 (107)	3.016 (0.208, 8.004)	4.13 ^{*3}
	2	3	—	—	0.33 (77)	6.021 (0.656, 6.972)	—
0.4	1	3	6.43 (7)	6.24 (6)	0.65 (7)	0.212 (0.205, 0.222)	4.08 (24)
	2	3	—	6.19 ^{*3}	0.64 (29)	6.847 (0.208, 6.949)	4.58 ^{*3}
0.6	1	3	5.63 (59)	5.53 (58)	0.61 (32)	0.215 (0.212, 7.955)	3.59 (4)
	2	3	—	—	0.47 (91)	6.912 (0.087, 6.934)	—
0.8	1	3	27.98 ^{*3}	27.05 ^{*3}	1.60 (105)	6.964 (6.944, 7.004)	3.46 ^{*3}
	2	3	—	39.27 ^{*3}	2.93 (305)	6.690 (0.184, 6.837)	2.54 ^{*3}
1.2	1	4	20.29 (212)	20.05 (215)	2.72 (272)	1.069 (0.206, 3.088)	3.13 (28)
	2	5 ^{*6}	—	18.41 (91)	2.42 (82)	2.918 (1.083, 3.076)	3.54 (25)
1.8	1	12	37.03 (47)	36.07 (47)	4.97 (43)	2.093 (1.086, 3.934)	3.60 (25)
	2	11	—	27.52 (70) ^{*4}	2.55 (125)	2.544 (0.254, 6.983)	3.73 (18) ^{*4}
2.7	1	12	53.20 (41) ^{*5}	51.28 (39) ^{*5}	7.00 (44)	2.988 (1.090, 7.813)	3.43 (22) ^{*5}
	2	10	—	34.49 (69)	3.86 (62)	2.979 (1.000, 6.812)	4.27 (13)
3.6	1	1	—	—	20.00	3.001	—
	2	0	—	—	—	—	—

幾何平均（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：n=1、*3：n=2、*4：n=10、*5：n=11、*6：第1サイクルで1.8mg/kgを投与し、第2サイクルで1.2mg/kgを投与した1例を含む

(2) 海外第I相試験 (5.3.5.2-2 : SG035-0002 試験<2008年3月～2010年2月>)

再発又は難治性のCD30陽性の造血器腫瘍患者44例を対象に、本薬の安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。4週間を1サイクルとして、各サイクルの1、8及び15日目に本薬0.4、0.6、0.8、1.0、1.2及び1.4mg/kgを静脈内投与

し、本薬及び TAb の血清中濃度、並びに MMAE の血漿中濃度が検討された（下表）。なお、投与時間は、試験開始当初は 2 時間とされ、試験途中からは 30 分以上に変更された。また、ベースライン時における体重が 100kg を超える患者では、体重を 100kg とみなして投与量が算出された。

0.4～1.4mg/kg の用量範囲において、本薬及び MMAE の曝露量は概ね用量比例性を示した。本薬について、1.0 及び 1.2mg/kg 群では、第 1 サイクルの AUC_{0-7d} に対する第 3 サイクルの AUC_{0-7d} の幾何平均比 [90%CI] はそれぞれ 1.72 [1.53, 1.94] 及び 1.28 [0.97, 1.67] 、C_{max} の幾何平均比 [90%CI] は 1.20 [1.10, 1.30] 及び 1.08 [0.96, 1.22] であり、反復投与により本薬が蓄積する傾向が認められた。また、MMAE について、1.0 及び 1.2mg/kg 群では、第 1 サイクルの AUC_{0-7d} に対する第 3 サイクルの AUC_{0-7d} の幾何平均比 [90%CI] はそれぞれ 1.09 [0.66, 1.80] 及び 1.17 [0.92, 1.49] 、C_{max} の幾何平均比 [90%CI] は 1.05 [0.62, 1.79] 及び 1.06 [0.84, 1.34] であり、反復投与によりわずかに蓄積することが示された。

いずれの用量においても、TAb と本薬との間で T_{max} は同程度であったが、TAb の曝露量は本薬と比較して高値を示した。

本薬投与時における本薬及び TAb の PK パラメータ

	投与量 (mg/kg)	サイクル	n	AUC _{0-7d} (day·μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	C _{trough} (μg/mL)	T _{max} ^{*1} (day)
本薬	0.4	1	4	10.84 (17)	6.56 (10)	0.37 (58) *2	0.09 (0.09, 0.10)
		3	4	20.47 (42) *2	11.78 (18) *2	0.08*3	0.10 (0.09, 0.10) *2
	0.6	1	4	18.69 (23)	11.06 (18)	0.48 (45)	0.09 (0.03, 0.10)
		3	3	12.57 (116)	9.87 (26)	0.32*3	0.10 (0.09, 0.10)
	0.8	1	6	23.70 (31)	13.08 (22)	0.64 (53) *4	0.09 (0.09, 0.16)
		3	5	31.57 (33)	15.83 (23)	0.94 (35) *5	0.10 (0.09, 0.26)
	1.0	1	12	34.54 (13)	21.99 (13)	1.19 (42) *6	0.09 (0.03, 0.25)
		3	9	57.75 (26)	25.65 (27)	2.03 (43) *7	0.09 (0.03, 0.17)
	1.2	1	12	40.19 (8)	24.21 (17)	1.01 (166) *6	0.03 (0.03, 0.11)
		3	7	52.59 (33) *8	26.00 (28) *8	1.76 (47) *4	0.03 (0.02, 0.11) *8
	1.4	1	6	47.00 (21)	28.40 (22)	1.76 (50) *4	0.03 (0.03, 0.10)
		3	5	68.99 (22) *5	27.18 (9) *5	2.37 (29) *5	0.03 (0.03, 0.11) *5
TAb	0.4	1	4	18.18 (28)	7.38 (30)	0.97 (37) *2	0.13 (0.09, 0.20)
		3	4	31.95 (51) *2	9.72 (11) *2	0.23*3	0.10 (0.09, 0.10) *2
	0.6	1	4	28.99 (17)	11.62 (19)	1.05 (32)	0.12 (0.03, 0.18)
		3	3	48.80*3	15.26*3	0.99*3	0.10*3
	0.8	1	6	40.76 (41)	15.86 (33)	1.83 (38) *4	0.09 (0.09, 0.09)
		3	4	75.19 (25)	24.70 (34)	2.58 (53)	0.10 (0.09, 0.25)
	1.0	1	11	60.96 (27)	21.17 (23)	3.61 (51)	0.09 (0.03, 0.25)
		3	9	117.77 (28)	32.69 (26)	5.26 (43) *8	0.10 (0.03, 0.25)
	1.2	1	12	75.00 (19)	27.39 (24)	1.63 (327) *9	0.03 (0.03, 0.20)
		3	6	119.01 (31) *4	38.10 (14) *4	5.43 (37) *4	0.11 (0.03, 0.11) *4
	1.4	1	5	78.08 (27)	26.05 (21)	4.65 (37)	0.03 (0.03, 0.19)
		3	5	143.14 (16) *5	39.32 (21) *5	5.83 (29) *5	0.03 (0.03, 0.03) *5

幾何平均（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：n=3、*3：n=2、*4：n=5、*5：n=4、*6：n=11、

*7：n=7、*8：n=6、*9：n=10

本薬投与時における MMAE の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	サイクル	n	AUC _{0-7d} (day·ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	T _{max} ^{*1} (day)
0.4	1	4	8.48 (22)	1.85 (15)	0.13 (194)	1.03 (0.99, 1.07)
	3	4	8.00 (79)	1.71 (72)	0.06 (16) ^{*2}	0.95 (0.26, 1.04)
0.6	1	4	9.63 (41)	1.91 (39)	0.28 (85)	3.03 (1.03, 3.06)
	3	3	9.25 (53)	1.92 (52)	0.19 (84)	1.01 (0.99, 1.02)
0.8	1	6	8.22 (92)	1.64 (90)	0.16 (45)	2.97 (1.00, 3.00)
	3	5	9.01 (37)	1.74 (39)	0.15 (118) ^{*3}	1.03 (0.99, 2.99)
1.0	1	12	14.52 (70)	2.78 (77)	0.32 (80) ^{*4}	2.99 (0.99, 3.06)
	3	9	13.60 (74)	2.56 (72)	0.27 (43) ^{*5}	0.97 (0.25, 3.01)
1.2	1	12	15.93 (60)	3.12 (60)	0.28 (148)	2.89 (1.00, 3.08)
	3	7	19.48 (32) ^{*6}	3.51 (33)	0.47 (25) ^{*7}	1.99 (0.99, 3.07)
1.4	1	5	14.69 (50)	2.97 (56)	0.33 (74)	2.96 (0.98, 3.03)
	3	5	12.83 (51) ^{*3}	2.62 (45)	0.51 (123) ^{*3}	1.08 (0.97, 2.99)

幾何平均（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：n=3、*3：n=4、*4：n=11、*5：n=7、*6：n=6、

*7：n=5

(3) 国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2-5 : TB-BC010088 試験<2011 年 10 月～実施中 (データカットオフ : 2012 年 9 月 24 日) >)

再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び sALCL 患者 20 例を対象に、本薬の忍容性、安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

I 相部分において、本薬 1.2 及び 1.8mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与し、本薬及び TAB の血清中濃度、並びに MMAE の血漿中濃度が検討された（下表）。なお、投与時間は、第 2 サイクルまでは 2 時間、第 3 サイクル以降は注入による毒性が認められない場合は 30 分まで短縮することが可能とされ、また、投与量は、ベースライン時における体重が 100kg を超える患者では、体重を 100kg とみなして算出された。

1.2mg/kg 群と 1.8mg/kg 群との間で本薬の C_{max} 及び AUC は概ね用量比例性を示し、t_{1/2}、CL 及び V_{ss} に明確な差異は認められなかった。また、本薬の血清中濃度は概ね投与終了直後に最も高値を示した。第 1 サイクルに対する第 2 サイクルの AUC_{0-21d} 及び C_{max} の幾何平均比 [90%CI] は、1.2mg/kg 群ではそれぞれ 1.12 [0.85, 1.48] 及び 1.08 [0.91, 1.27]、1.8mg/kg 群ではそれぞれ 1.07 [0.84, 1.36] 及び 0.94 [0.75, 1.19] であり、両群ともに反復投与により本薬が蓄積する傾向は認められなかった。

MMAE の C_{max} 及び AUC に本薬の用量の増加に伴う上昇は認められなかった。当該理由について、申請者は、1.2mg/kg 群の 1 例において、MMAE の曝露量が他の 2 例と比較して高値を示したためと考えられるが、当該患者において MMAE の曝露量が高値を示した明確な理由は不明である、と説明している。また、第 1 サイクルに対する第 2 サイクルの AUC_{0-21d} 及び C_{max} の幾何平均比 [90%CI] は、1.2mg/kg 群ではそれぞれ 0.66 [0.42, 1.06] 及び 0.53 [0.29, 0.95]、1.8mg/kg 群ではそれぞれ 0.69 [0.33, 1.41] 及び 0.52 [0.21, 1.29] であり、反復投与により MMAE の曝露量が低下する傾向が認められた。

いずれの用量においても、TAB と本薬との間で T_{max} は同程度であったが、TAB の曝露量は本薬と比較して高値を示した。

本薬投与時における本薬及び TAb の PK パラメータ

	投与量 (mg/kg)	サイクル	AUC _{0-∞} (day·μg/mL)	AUC _{0-21d} (day·μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (day) * (範囲)	T _{1/2} (day)	CL (L/day)	V _{ss} (L)
本薬	1.2	1	41.96 (31.67)	40.17 (29)	18.89 (34)	0.090 (0.087, 0.228)	4.94 (41)	1.40 (38)	7.16 (24)
		2	— (47.09)	44.94 (40.46)	20.31 (40.46)	0.088 (0.083, 0.169)	5.06 (65)	1.30 (51)	6.87 (17)
	1.8	1	74.23 (5.702)	66.76 (1.5)	31.47 (9.6)	0.089 (0.088, 0.094)	7.42 (49)	1.20 (16)	8.85 (26)
		2	— (13)	71.42 (13)	29.60 (13)	0.174 (0.167, 0.240)	7.29 (13)	1.25 (24)	9.58 (11)
TAb	1.2	1	— (31)	79.04 (24)	21.94 (24)	0.087 (0.082, 0.090)	—	—	—
		2	— (45)	84.44 (33)	20.34 (33)	0.088 (0.083, 0.249)	—	—	—
	1.8	1	— (4.5)	145.5 (14)	34.78 (14)	0.089 (0.088, 0.094)	—	—	—
		2	— (7.4)	155.2 (15)	35.75 (15)	0.174 (0.094, 0.240)	—	—	—

幾何平均（変動係数%）、n=3、*：中央値（範囲）

本薬投与時における MMAE の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	サイクル	AUC _{0-∞} (day·ng/mL)	AUC _{0-21d} (day·ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (day) * (範囲)	T _{1/2} (day)
1.2	1	27.66 (65.59)	27.19 (65)	4.16 (73)	2.92 (1.07, 3.94)	3.57 (12)
	2	— (107)	18.00 (107)	2.20 (123)	2.93 (1.10, 2.98)	3.71 (15)
1.8	1	23.30 (42.13)	22.78 (43)	3.59 (50)	1.97 (1.95, 3.96)	3.57 (12)
	2	— (7.5)	15.67 (7.5)	1.86 (8.4)	2.96 (1.04, 2.98)	4.15 (11)

幾何平均（変動係数%）、n=3、*：中央値（範囲）

(4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-1 : SGN35-008A 試験<2009 年 12 月～2010 年 6 月>)

再発又は難治性の CD30 陽性の造血器腫瘍患者 56 例 (PK 解析対象は 45 例) を対象に、CYP3A4 基質 (ミダゾラム) の PK に及ぼす本薬の影響 (A-mid 群) 、本薬及び MMAE の PK に及ぼす CYP3A4 誘導剤 (リファンピシン) の影響 (A-rif 群) 、本薬及び MMAE の PK に及ぼす CYP3A4 阻害剤 (ケトコナゾール) の影響 (A-ket 群) 、並びに MMAE のマスバランスを検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本薬は、3 週間を 1 サイクルとして、1.2mg/kg (A-ket 群) 又は 1.8mg/kg (A-ket 群以外) を各サイクルの 1 日目に投与することとされた。また、A-mid、A-rif 及び A-ket 群では、それぞれミダゾラム 1mg を第 1 サイクルの 3 日前及び第 3 日目に静脈内投与、リファンピシン 600mg を第 1 サイクルの第 14 日目から第 2 サイクルの第 21 日目まで 1 日 1 回経口投与、及びケトコナゾール 400mg を第 1 サイクルの第 19 日目から第 2 サイクルの第 21 日目まで 1 日 1 回経口投与することとされた。MMAE のマスバランスについては、A-rif 群において検討された。なお、ベースライン時における体重が 100kg を超える患者では、体重を 100kg とみなして投与量が算出された。

A-mid 群におけるミダゾラムの PK パラメータは下表のとおりであった。ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時のミダゾラムの AUC_{0-∞} の幾何平均比の 90%CI は、生物学的同等性の判定に用いられる基準 (0.80～1.25) 内であった。一方、ミダゾラムの C_{max} の幾何平均比の 90%CI は生物学的同等性の判定に用いられる基準の上限値及び下限値をともに超えていた。

当該結果について、申請者は以下のように説明している。

ミダゾラムは分布相において急速に血中濃度が減少することが報告されており（臨床薬理 1983; 14: 573-91）、採血時間のわずかな差異により、測定値が大きく変動した可能性が考えられることから、 C_{max} の結果に基づき、本薬及び MMAE とミダゾラムとの薬物動態学的相互作用の可能性について考察することは困難であると考える。ただし、 C_{max} の幾何平均比は 1 に近似していること、及び AUC_{0-inf} に本薬併用投与の影響は認められていないことを踏まえると、臨床において、本薬及び MMAE が CYP3A4 基質との薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低いと考える。

A-mid 群におけるミダゾラムの PK パラメータ

	n	ミダゾラム 単独投与	本薬 併用投与	幾何平均比 [90%CI]
AUC_{0-inf} (hr· $\mu\text{g}/\text{mL}$)	15	0.079	0.074	0.94 [0.81, 1.10]
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	14	0.073	0.084	1.15 [0.76, 1.74]

幾何平均

A-rif 群における本薬及び MMAE の PK パラメータは下表のとおりであった。本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比の 90%CI は、ともに生物学的同等性の判定に用いられる基準 (0.8~1.25) 内であった。一方、MMAE の $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-10d} 及び C_{max} の幾何平均比の 90%CI の上限値は 1 未満であり、本薬とリファンピシンとの併用により、MMAE の曝露量が低下する傾向が認められた。

当該結果について、申請者は以下のように説明している。

本薬を投与した際の腫瘍縮小効果は、MMAE と比較して本薬の曝露量との関連が高いことが示唆されており（「(8) 1) 曝露量と有効性との関連」の項参照）、MMAE の曝露量の低下により、本薬投与時の有効性が大きく減弱する可能性は低いと考える。また、好中球減少症等の有害事象では MMAE 曝露量の上昇との関連が示唆されているが（「(8) 2) 曝露量と安全性との関連」の項参照）、MMAE の曝露量の低下に伴い有害事象が発現するリスクが高くなることはないと考える。以上より、本薬と CYP3A4 誘導剤との薬物動態学的相互作用について注意喚起する必要性は低いと考える。

A-rif 群における本薬及び MMAE の PK パラメータ

	PKパラメータ	n	本薬 単独投与	リファンピシン 併用投与	幾何平均比 [90%CI]
本薬	$AUC_{0-\infty}$ (day· $\mu\text{g}/\text{mL}$)	11	89.84	93.40	1.04 [0.87, 1.24]
	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	11	36.74	34.05	0.93 [0.81, 1.06]
MMAE	$AUC_{0-\infty}$ (day· ng/mL)	14	40.06	21.54	0.54 [0.43, 0.68]
	AUC_{0-10d} (day· ng/mL)	14	31.83	17.66	0.55 [0.44, 0.71]
	C_{max} (ng/mL)	14	4.98	2.80	0.56 [0.42, 0.76]

幾何平均

A-ket 群における本薬及び MMAE の PK パラメータは下表のとおりであった。本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の本薬の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比の 90%CI は生物学的同等性の判定に用いられる基準 (0.8~1.25) 内であったものの、 C_{max} の幾何平均比の 90%CI は、生物学的同等性の判定に用いられる基準の上限値及び下限値を超えており、個体間変動が大きかった。ただし、本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比はともに 1 に近似していることを踏まえると、本薬の PK にケトコナゾールは明確な影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。一方、MMAE については、本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-17d} 及び C_{max} の幾何平均比の 90%CI の上限が 1 を上回ったことから、本薬とケトコナゾールとの併用により、MMAE の曝露量が上昇する可能性が示唆された、と申請者は説明している。

A-ket 群における本薬及び MMAE の PK パラメータ

	PK パラメータ	n	本薬 単独投与	ケトコナゾール 併用投与	幾何平均比 [90%CI]
本薬	AUC _{0-∞} (day·μg/mL)	11	52.77	56.26	1.07 [0.95, 1.19]
	C _{max} (μg/mL)	16	22.57	22.38	0.99 [0.75, 1.31]
MMAE	AUC _{0-∞} (day·ng/mL)	14	26.65	35.72	1.34 [0.98, 1.84]
	AUC _{0-17d} (day·ng/mL)	14	25.82	32.05	1.24 [0.95, 1.61]
	C _{max} (ng/mL)	16	4.11	5.13	1.25 [0.90, 1.72]

幾何平均

MMAE のマスバランスについて、A-rif 群の 8 例を対象に検討された。その結果、本薬投与 1 週間後までに、投与量の約 23.5%が MMAE として尿及び糞中に回収され、回収された MMAE の 72%が糞中に排泄された。また、MMAE は主に未変化体として尿糞中に排泄され、その他に、MMAE の代謝物として 8 種類の化合物が尿糞中に排泄された。以上より、ヒトにおいて、MMAE は主に未変化体として糞中に排泄されることが示唆された、と申請者は説明している。

(5) 海外第 I 相試験 (5.3.5.4-1 : SGN35-007 試験<2010 年 2 月～2011 年 8 月>)

再発又は難治性の CD30 陽性の造血器腫瘍患者 52 例（評価対象は 46 例）を対象に、心室再分極に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬 1.8mg/kg を 30 分かけて 3 週間間隔で静脈内投与し、本薬及び TAb の血清中濃度、MMAE の血漿中濃度、並びに心電図が検討された。なお、ベースライン時における体重が 100kg を超える患者では、体重を 100kg とみなして投与量が算出された。

いずれの評価時点においても、QTcF 間隔の変化量の平均値の 90%CI の上限は 10msec 未満であったことから、CD30 陽性の造血器腫瘍患者に本薬を申請用法・用量で投与した場合、本薬投与により臨床的に意味のある QTcF 間隔の延長は生じないことが示唆された、と申請者は説明している。また、第 1 及び第 3 サイクルにおける MMAE の血漿中濃度と、ベースラインからの QTcF 間隔の変化量との間に有意な関連が認められ、本薬 1.8mg/kg を投与した際の MMAE の C_{max} に相当する血漿中 MMAE 濃度 (7.0ng/mL) の場合、QTcF 間隔が -6.5msec 変化することが予測された。ただし、当該シミュレーションの結果から得られた QTc 短縮の程度は小さく、安全性リスクとの関連はないと考えられることから、SGN35-007 試験で認められた QTc 間隔の変化の臨床的な意義は低いと考える、と申請者は説明している。

(6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

海外第 I 相試験 (SG035-0001 試験、SG035-0002 試験、SGN35-008A 試験及び SGN35-008B 試験（現段階で得られている 4 例の結果のみ本解析に使用された、「(7) 腎機能及び肝機能の低下が本薬及び MMAE の PK に及ぼす影響」の項参照）) 並びに海外第 II 相試験 (SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験) の 6 試験から得られた再発又は難治性の CD30 陽性の造血器腫瘍 314 例（本薬及び MMAE について、それぞれ 7,081 及び 7,452 測定時点）の PK データを基に、非線形混合効果モデルを用いて本薬及び MMAE の母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された。なお、本薬の PK は、本薬の消失経路として 2 つの MMAE の生成経路（本薬から直接 MMAE が生成する経路、及び本薬が標的部位に結合後 MMAE が生成する経路）を伴う 3-コンパートメントモデル、MMAE の PK は 2-コンパートメントモデルにより記述された。本薬及び MMAE の PK パラメータ (CL 及び V_e) に対する共変量として、性別、年齢、人種、民族、体重、体表面積、疾患 (HL、sALCL 又はその他)、クレアチニンクリアランス、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アルブミン、ビリルビン値、免疫原性、用量及び投与サイクル、ベースラインの腫瘍の大きさ並びに製造工程が検討された。その結果、本薬 (CL 及び V_e) 及び MMAE (V_e) の PK パラメータに対する臨床的に意味の

ある共変量として体重が選択され、当該 PK パラメータはいずれも体重が高値の患者で高値を示した。

以上より、本薬の用法・用量として体重に基づく用量 (1.8mg/kg) を設定することは適切と考える、と申請者は説明している。

なお、本薬の臨床試験においては、ベースラインにおいて体重が 100kg を超える患者に対する割合は、患者の体重を 100kg とみなして投与量を算出する旨が設定され、以下の理由から、当該設定は適切であると考える、と申請者は説明している。

- 海外第 II 相試験 (SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験) に組み入れられた患者のうち、ベースラインにおいて体重が 100kg を超えていた患者はそれぞれ 11 及び 7 例であり、当該患者に本薬を投与した際の本薬の曝露量は、体重 70kg の患者で認められた値の範囲内であったこと。
- SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験から得られた有効性及び安全性データについて、ベースラインにおける体重に基づき部分集団解析を行った結果、ベースラインにおける体重が 100kg を超える患者と 100kg 以下の患者との間で、本薬の有効性及び安全性に明確な差異は認められなかったこと。

(7) 腎機能及び肝機能の低下が本薬及び MMAE の PK に及ぼす影響

申請者は、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における本薬の用量調節及び注意喚起の必要性について、以下のように説明している。

腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象に、本薬及び MMAE の PK を検討することを目的とした臨床試験成績は得られていないが、当該患者における本薬及び MMAE の PK を探索的に検討するために PPK 解析を実施した。

腎機能障害患者については、クレアチニンクリアランスが低値であった患者を対象とした解析の結果、本薬の CL は重度の腎機能低下 (クレアチニンクリアランス : 30mL/min 未満) により影響を受けること、及び MMAE の CL は中等度以上の腎機能低下 (クレアチニンクリアランス : 50mL/min 以下) により影響を受けることが示唆された。当該解析結果から、重度の腎機能障害患者において、本薬及び MMAE の曝露量が上昇する可能性はあるものの、当該解析に用いられた臨床試験に組み入れられた中等度及び重度の腎機能障害患者はそれぞれ 8 及び 3 例と少数例であったことを踏まえると、腎機能の低下が本薬及び MMAE の PK に及ぼす影響について結論付けることは困難であると考える。また、肝機能障害患者については、肝機能の指標として ALT、AST、総ビリルビン及び血清アルブミン値を用いて解析を行った結果、いずれの指標についても、本薬及び MMAE の PK との明確な関連は認められなかった。以上より、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における本薬の用量調節及び注意喚起を行う必要性は乏しいと考える。

なお、肝機能及び腎機能の低下が本薬及び MMAE の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした海外第 I 相試験 (SGN35-008B 試験) が実施中であり、20■ 年 ■ 月以降に結果が得られる予定である。

(8) 曝露量と有効性及び安全性との関連

1) 曝露量と有効性との関連

CD30 陽性の造血器腫瘍患者を対象とした海外第 I 相試験 (SG035-0001 試験 (本薬 0.1～3.6mg/kg、3 週 1 回投与) 及び SG035-0002 試験 (本薬 0.4～1.4mg/kg、週 1 回投与)) に基づき、第 1 サイクルにおける本薬及び MMAE の曝露量 (AUC 及び C_{max}) と腫瘍体積の最大変化率との関連が検討された。なお、SG035-0001 試験及び SG035-0002 試験に組み入れられた sALCL 患者は少数例 (7 例) であったことから、本検討では HL 患者のみが解析対象とされた。その結果、本薬については、SG035-0001 試験及び SG035-0002 試験ともに、第 1 サイクルにおける本薬の AUC 及び C_{max} と腫瘍体積の最大縮小率との間に有意な相関が認められた。MMAE については、SG035-0001 試験では、MMAE の AUC 及び C_{max} と腫瘍体積の

最大縮小率との間に有意な相関が認められたが、SG035-0002 試験では有意な相関が認められなかった。以上より、本薬の腫瘍縮小効果は、MMAE の曝露量と比較して本薬の曝露量とより強く相関する可能性が示唆された、と申請者は説明している。

2) 曝露量と安全性との関連

海外第 I 相試験（SG035-0001 試験及び SG035-0002 試験）並びに海外第 II 相試験（SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験）の併合データに基づき、定常状態における本薬及び MMAE の曝露量（AUC 及び C_{max} ）と有害事象（下痢、好中球減少症及び末梢性ニューロパチー）の重症度との関連が検討された。その結果、下痢の重症度と本薬及び MMAE の曝露量との間に明確な関連は認められなかった。好中球減少症については、本薬の AUC、並びに MMAE の AUC 及び C_{max} が高値を示した患者において重症度が高い傾向が認められ、また、末梢性ニューロパチー関連事象については、本薬の AUC が高値を示した患者において重症度が高い傾向が認められた。

なお、海外第 II 相試験（SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験）のみの併合データを用いた解析においても同様の結果が得られた。

(9) 本薬の PK に及ぼす ATA の影響

本薬を投与した際の ATA の発現が、SG035-0002 試験、SG035-0003 試験、SG035-0004 試験、SGN35-008A 試験及び TB-BC010088 試験において ECL 法を用いて検討された。SG035-0002 試験、SG035-0003 試験、SG035-0004 試験、SGN35-008A 試験及び TB-BC010088 試験の本薬投与前後に ATA 測定を行った例において、本薬投与前ではそれぞれ 3/42 例 (7%)、6/101 例 (6%)、2/56 例 (4%)、6/54 例 (11%) 及び 3/17 例 (18%) に ATA 陽性例が認められ、また、投与後ではそれぞれ 14/42 例 (33%)、35/101 例 (35%)、22/56 例 (39%)、21/54 例 (39%) 及び 8/17 例 (47%) に ATA 陽性例が認められた。なお、本薬投与前に陰性であり、投与後初めて陽性を示した例は、SG035-0002 試験、SG035-0003 試験、SG035-0004 試験、SGN35-008A 試験及び TB-BC010088 試験において、それぞれ 12/42 例 (29%)、30/101 例 (30%)、21/56 例 (38%)、18/54 例 (33%) 及び 6/17 例 (35%) であった。

本薬の PK に及ぼす ATA の影響について、申請者は以下のように説明している。

SG035-0002 試験、SGN35-008A 試験及び TB-BC010088 試験から得られた PK データに基づき、ATA が本薬の PK に及ぼす影響を検討した。その結果、ATA 陰性例及び陽性例における本薬の CL の幾何平均値（変動係数%）は、SG035-0002 試験（ATA 陰性例及び陽性例はそれぞれ 27 及び 17/44 例）ではそれぞれ 0.0618mL/hr (42.4%) 及び 0.0812mL/hr (56.4%)、SGN35-008A 試験（ATA 陰性例及び陽性例はそれぞれ 23 及び 16/39 例）ではそれぞれ 1.382mL/hr (43.3%) 及び 2.582mL/hr (79.4%)、TB-BC010088 試験（ATA 陰性例及び陽性例は各 3/6 例）ではそれぞれ 1.043mL/hr (21.04%) 及び 1.555mL/hr (36.36%) であり、いずれの試験においても、ATA 陰性例と比較して、陽性例における本薬の CL は高値を示す傾向が認められた。しかしながら、いずれの試験においても CL の個体間変動は大きいこと、及び TB-BC010088 試験は少数例での検討結果であることを踏まえると、現時点において、本薬の PK に及ぼす ATA の影響は明確ではないと考える。なお、PPK 解析の結果、免疫原性は本薬の PK に対する有意な共変量ではないことが示されている（「(6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照）。

＜審査の概略＞

(1) 日本人と外国人における本薬の PK の差異について

申請者は、日本人と外国人における本薬、MMAE 及び TAb の PK の差異について、以下のように説明している。

本薬 1.2 及び 1.8mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与した国内臨床試験（TB-BC010088 試験）と海外臨床試験（SG035-0001 試験及び SGN35-008A 試験）の結果に基づき、本薬投与時の

本薬、MMAE 及び TAb の PK における国内外差を検討した。その結果、本薬の C_{max} 及び AUC は、初回及び 2 回目投与時ともに国内外で同様であった一方、外国人と比較して、日本人における $t_{1/2}$ は長く、CL は低値を示す傾向が認められた。しかしながら、本薬の CL 及び $t_{1/2}$ の個体間変動が大きいことを考慮すると、当該パラメータについて日本人と外国人との間で明確な差異は認められていないと考える。MMAE の C_{max} 及び AUC については、本薬 1.2mg/kg を投与した場合、日本人と外国人との間で同様であったが、本薬 1.8mg/kg を投与した場合では日本人で低値を示す傾向が認められた。1.8mg/kg 群において、MMAE の C_{max} 及び AUC が日本人で低値を示した理由として、日本人 1 例において他の 2 例と比較して MMAE の曝露量が低値を示したためであると考えられること、及び海外臨床試験における MMAE の C_{max} 及び AUC の個体間変動が大きいことを踏まえると、日本人と外国人との間で MMAE の PK に明確な差異はないと考える。TAb については、日本人と外国人との間で C_{max} は同様であった一方、AUC は日本人でわずかに低値を示す傾向が認められたが、TAb の AUC の個体間変動が大きいことを踏まえると、日本人と外国人との間で TAb の PK に明確な差異は認められていないと考える。

以上より、日本人と外国人との間で、本薬投与時の本薬、MMAE 及び TAb の PK に明確な差異は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬投与時における本薬、MMAE 及び TAb の PK の個体間変動は国内外問わず大きいこと、並びに日本人における PK は少数例（6 例）での検討結果であることから、PK における国内外差に関する厳密な評価には限界があるものの、現時点において、日本人と外国人との間で本薬投与時の本薬、MMAE 及び TAb の PK が明らかに異なる傾向は認められないと考える。ただし、現時点までに得られている本薬、MMAE 及び TAb の PK の国内外差に関するデータは限られていることから、今後も日本人と外国人における本薬、MMAE 及び TAb の PK の差異について評価可能な情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に情報提供する必要があると考える。

（2）薬物動態学的相互作用

非臨床試験において、MMAE が P 糖タンパク（以下、「P-gp」）の基質であることが示されていることから（「3. (ii) <提出された資料の概略> (6) 3 トランスポーター」の項参照）、機構は、本薬と P-gp 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

MMAE は P-gp の基質であることから、P-gp 阻害剤及び誘導剤との併用により、MMAE の曝露量が影響を受ける可能性はあると考える。しかしながら、以下の理由から、本薬と P-gp 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用が臨床上問題となる可能性は低いと考えることから、本薬と P-gp 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について、注意喚起を行う必要性は低いと考える。

- 本薬を P-gp 阻害剤と併用した場合、MMAE の曝露量が上昇する可能性があるが、現時点において、P-gp 阻害による MMAE 曝露量の上昇の程度及び有害事象の発現については明確となっていないこと。また、本薬を P-gp 誘導剤と併用した場合には、MMAE の曝露量が減少する可能性があるものの、その結果、有害事象が発現するリスクが高くなることはないと考えること。
- 本薬投与時の MMAE の曝露量と腫瘍縮小効果に関する解析において（「<提出された試料の概略> (8) 1) 曝露量と有効性との関連」の項参照）、本薬の有効性は MMAE の曝露量よりも本薬の曝露量とより強く相関する可能性が高い結果となったことを踏まえると、本薬と P-gp 阻害剤又は誘導剤との併用による MMAE 曝露量の変化により、本薬の有効性について、臨床上問題となる影響が生じる可能性は低いと考えること。

機構は、以下のように考える。

本薬と P-gp 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用については明確ではないと考えることから、今後も情報収集を行い、当該薬物動態学的相互作用に係る新たな知見が得られた場合には適切に情報提供する必要があると考える。MMAE が P-gp の基質となることについて、添付文書により適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第 I / II 相試験 1 試験、並びに海外で実施された第 I 相試験 4 試験及び第 II 相試験 2 試験の計 7 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

区分資料	地域実施	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	TB-BC010088	I / II	再発又は難治性の CD30 陽性の HL 又は sALCL	I 相： 6 II 相： 14	I 相：本薬 1 回 1.2 及び 1.8mg/kg を 3 週間間隔投与 II 相：本薬 1 回 1.8mg/kg を 3 週間間隔投与	安全性 有効性
	海外	SGN35-007	I	再発又は難治性の CD30 陽性の造血器腫瘍	52	本薬 1 回 1.8mg/kg を 3 週間間隔投与	安全性
		SGN35-008A	I	再発又は難治性の CD30 陽性の造血器腫瘍	56	本薬 1 回 1.2 又は 1.8mg/kg を 3 週間間隔投与	PK
		SG035-0001	I	再発又は難治性の CD30 陽性の造血器腫瘍	45	本薬 1 回 0.1~3.6mg/kg を 3 週間間隔投与	安全性
		SG035-0002	I	再発又は難治性の CD30 陽性の造血器腫瘍	44	本薬 1 回 0.4~1.4mg/kg を 1 週間間隔投与	安全性
		SG035-0003	II	再発又は難治性の CD30 陽性の HL	102	本薬 1 回 1.8mg/kg を 3 週間間隔投与	安全性 有効性
		SG035-0004	II	再発又は難治性の CD30 陽性の sALCL	58	本薬 1 回 1.8mg/kg を 3 週間間隔投与	安全性 有効性

HL : ホジキンリンパ腫、sALCL : 全身性未分化大細胞リンパ腫

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK 等に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 臨床薬理試験

CD30 陽性の造血器腫瘍患者を対象とした以下の臨床薬理試験 2 試験が提出され、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)、試験期間中又は本薬の最終投与から 30 日以内の死亡例として、SGN35-007 試験では疾患進行による死亡 1 例が認められた。また SGN35-008A 試験では頭蓋内出血/サイトメガロウイルス感染/汎血球減少症による死亡 1 例が認められ、いずれの有害事象も本薬との因果関係は否定されなかった。

1) 海外第 I 相試験 (5.3.5.4-1 : SGN35-007 試験<2010 年 2 月～2011 年 8 月>)

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-1 : SGN35-008A 試験<2009 年 12 月～2010 年 6 月>)

(2) 国内臨床試験

国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2-5 : TB-BC010088 試験<2011 年 10 月～実施中 [データカット

オフ：2012年9月24日】>)

再発又は難治性のCD30陽性のHL患者及びsALCL患者（目標症例数：17～23例）を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、第Ⅰ相部分は国内3施設、第Ⅱ相部分は国内5施設で実施された。

用法・用量は、第Ⅰ相部分では本薬1.2及び1.8mg/kgを3週間間隔で静脈内投与することとされ、また、第Ⅱ相部分では本薬1回1.8mg/kgを3週間間隔で静脈内投与することとされた。本薬の投与期間は、病勢進行（以下、「PD」）又は忍容不能な毒性が発現しない限り、最大16サイクルまで継続できることとされた。なお、ベースライン時における体重が100kgを超える患者では、体重を100kgとみなして投与量が算出された。

本試験に登録された20例全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

第Ⅰ相部分では、第1サイクルまでが用量制限毒性（Dose limiting toxicity、以下、「DLT」）の評価期間とされ、忍容性等が評価された。その結果、組み入れられた6例においてDLTは認められず、最大耐量（Maximum tolerated dose、以下「MTD」）には達しなかった。また、第Ⅱ相部分における有効性について、主要評価項目とされた中央判定による最良効果を総合した腫瘍縮小効果は下表のとおりであった。

腫瘍縮小効果（中央判定、2012年9月24日データカットオフ）

最良総合効果 ^{*1}	例数 (%)	
	HL 9例	sALCL 5例
完全奏効（以下、「CR」）	2 (22.2)	2 (40.0)
部分奏効（以下、「PR」）	4 (44.4)	2 (40.0)
安定（以下、「SD」）	3 (33.3)	0
PD	0	0
判定不能・評価なし	0	1 (20.0) ^{*2}
奏効（CR又はPR）例 (奏効率 [95%CI] (%))	6 (66.7 [29.9, 92.5])	4 (80.0 [28.4, 99.5])

*1 : Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86)に基づく

*2 : データカットオフ時点において、1例で画像評価が未実施であった。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与28日後まで）の死亡は認められなかった。

（3）海外臨床試験

1) 海外第Ⅰ相試験（5.3.5.2-1 : SG035-0001 試験<2006年11月～2009年7月>）

再発又は難治性のCD30陽性の造血器腫瘍患者（目標症例数：各投与量レベル3～12例、42～51例）を対象に、本薬の安全性及びMTDを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外4施設で実施された。

用法・用量は、本薬0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.2、1.8、2.7及び3.6mg/kgを3週間間隔で静脈内投与することとされた。なお、体重が100kgを超える患者では、患者の体重を100kgとみなして投与量が算出された。

本試験に登録された45例全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

第1サイクルまでがDLTの評価期間とされ、忍容性等が評価された。1.8及び2.7mg/kgコホートにおいて各1/6例（17%、それぞれGrade 4の血小板減少症及びGrade 3の急性腎不全）でDLTが認められた。3.6mg/kgコホートとして1例のみ投与され、本薬の初回投与後にGrade 5の発熱性好中球減少症及び敗血症性ショックが発現し、当該患者は死亡した。その後、1.8及び2.7mg/kgコホートとして各12例に本薬が投与された。1.8mg/kgコホートでは更なるDLTの発現はなく、また2.7mg/kgコホートでは新たに2例でDLTとされた有害事象（高血糖、前立腺炎及び発熱性好中球減少症（いずれもGrade 3））が発現し、結果的に2.7mg/kgコホートでは3/12例（25%）でDLTが認められた。以上の結果より、本薬の

MTD は 1.8mg/kg とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 3.6mg/kg 群の 1/1 例 (100%) に認められた。当該患者の死因は発熱性好中球減少症及び敗血症性ショックとされ、本薬との因果関係は否定されなかった。

2) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2-2 : SG035-0002 試験<2008年3月～2010年2月>)

再発又は難治性の CD30 陽性の造血器腫瘍患者（目標症例数：各投与レベル 3～12 例、39～72 例）を対象に、本薬の週 1 回間隔での単独投与時及びゲムシタビン塩酸塩（以下、「ゲムシタビン」）との併用投与時の安全性及び MTD を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 及び 1.4mg/kg を、4 週間を 1 サイクルとして、1、8 及び 15 日目に静脈内投与することとされた。本薬の投与期間は、PD 又は忍容不能な毒性が発現しない限り、最大 12 サイクルまで継続できることとされた。なお、ベースライン時における体重が 100kg を超える患者では、体重を 100kg とみなして投与量が算出された。

本試験に登録された 44 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

第 1 サイクルまでが DLT 評価期間とされ、忍容性等が評価された。1.0 及び 1.4mg/kg コホートにおいて、それぞれ 2/12 例（下痢及び嘔吐（いずれも Grade 3））並びに 2/6 例（Grade 3 の下痢及び Grade 4 の高血糖）で DLT が認められた。なお、本試験は、本薬単独投与部分の登録完了後にゲムシタビンとの併用投与部分の被験者登録を開始する計画であったが、本薬単独投与部分終了時点で申請者の判断により早期中止され、ゲムシタビンとの併用投与時の安全性等は検討されなかった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 1.2mg/kg 群の 1/12 例 (8.3%) に認められた。当該患者の死因はインフルエンザ性肺炎とされ、本薬との因果関係は否定された。

3) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2-3 : SG035-0003 試験<2009年2月～2010年8月>)

自家造血幹細胞移植（以下、「ASCT」）施行後の再発又は難治性 HL 患者（目標症例数：100 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 25 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1.8mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与することとされた。本薬の投与期間は、PD 又は忍容不能な毒性が発現しない限り、最大 16 サイクルまで継続できることとされた。なお、ベースライン時における体重が 100kg を超える患者では、体重を 100kg とみなして投与量が算出された。

本試験に登録された 102 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた中央判定による最良効果を総合した腫瘍縮小効果は下表のとおりであった。

腫瘍縮小効果（中央判定、全患者集団、102例）	
最良総合効果*	例数 (%)
CR	34 (33.3)
PR	42 (41.2)
SD	22 (21.6)
PD	3 (2.9)
判定不能・評価なし	1 (1.0)
奏効（CR 又は PR）例	76
(奏効率 [95%CI] (%))	(74.5 [64.9, 82.6])

* : Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく

安全性について、投与期間中又は最終投与から 30 日以内の死亡は認められなかった。

4) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2-4 : SG035-0004 試験<2009年6月～2011年6月>）

シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩（以下、「ドキソルビシン」）、ビンクリスチン硫酸塩（以下、「ビンクリスチン」）及びプレドニゾロンの併用、又は当該併用レジメンと同等の化学療法を施行後の再発又は難治性の sALCL 患者（目標症例数：55例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 22 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1.8mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与することとされた。本薬の投与期間は、PD 又は忍容不能な毒性が発現しない限り、最大 16 サイクルまで継続できることとされた。なお、ベースライン時における体重が 100kg を超える患者では、体重を 100kg とみなして投与量が算出された。

本試験に登録された 58 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた中央判定による最良効果を総合した腫瘍縮小効果は下表のとおりであった。

腫瘍縮小効果（中央判定、全患者集団、58例）

最良総合効果 ^{＊1}	例数 (%)
CR	34 (58.6)
PR	16 (27.6)
SD	2 (3.4)
PD	3 (5.2)
病理診断による除外 ^{＊2}	2 (3.4)
判定不能・評価なし	1 (1.7)
奏効（CR 又は PR）例	50
（奏効率 [95%CI] (%)）	(86.2 [74.6, 93.9])

*1 : Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) 、 *2 : 試験実施施設での病理学的検査の結果 sALCL と診断されたが、中央判定では sALCL と診断されなかつた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 6 例に認められた。これらの死亡例のうち、ALCL による死亡 3 例を除く患者の死因は、急性腎不全/急性心筋梗塞、呼吸不全及び突然死各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、①再発又は難治性の CD30 陽性の HL 又は sALCL を対象に、有効性及び安全性を検討した国内第Ⅰ / Ⅱ 相試験（TB-BC010088 試験）、②再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者を対象に有効性及び安全性を検討した海外第Ⅱ 相試験（SG035-0003 試験）並びに③再発又は難治性の CD30 陽性の sALCL 患者を対象に有効性及び安全性を検討した海外第Ⅱ 相試験（SG035-0004 試験）であると判断し、当該 3 試験を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性 HL 及び sALCL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されていると判断した。

1) 有効性の評価項目について

申請者は、再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び sALCL 患者を対象とした TB-BC010088 試験の第Ⅱ 相試験部分、SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験の主要評価項目として設定された奏効率が改善することの臨床的意義について、以下のように説明している。

標準治療の確立していない再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び sALCL 患者において奏効が得られることにより、腫瘍量の減少により B 症状等の随伴症状の改善が期待されるとともに、造血幹細胞移植を含む後治療の成績改善につながるとの報告がある (Br J Haematol 2004; 124: 645-52、Ann Oncol 2008; 19: 1312-9、Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14: 741-7、J Clin Oncol 2008; 26: 2264-71) ことから、当該患者において奏効率を改善することの臨床的意義は高いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価結果について

申請者は、再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び sALCL 患者に対する本薬の有効性について、以下の①及び②のように説明している。

① 再発又は難治性の CD30 陽性の HL

TB-BC010088 試験の第Ⅱ相試験部分の有効性について、申請後に提出された結果（2013 年 5 月 24 日データカットオフ）に基づく、主要評価項目とされた中央判定による奏効（CR 又は PR）は 6/9 例（奏効率 [95%CI] (%) は、66.7 [29.9, 92.5]、以下、同順）であり、奏効期間の中央値 [範囲]（カ月）は推定不能 [2.8, 12.3] であった。なお、申請時に提出された結果（2012 年 9 月 24 日データカットオフ）では、CR2 例、PR4 例及び SD3 例であったが、申請後に提出された結果（2013 年 5 月 24 日データカットオフ）では CR5 例、PR1 例及び SD3 例であった。

また、SG035-0003 試験での有効性について、主要評価項目とされた中央判定による奏効は、76/102 例（74.5 [64.9, 82.6]）であり、奏効期間の中央値 [95%CI]（カ月）は 6.7 [3.6, 14.8] であった。

② 再発又は難治性の CD30 陽性の sALCL

TB-BC010088 試験の第Ⅱ相試験部分の有効性について、申請後に提出された結果（2013 年 5 月 24 日データカットオフ）に基づく、主要評価項目とされた中央判定による奏効（CR 又は PR）は、5/5 例（100 [54.9, 100]）であり、奏効期間の中央値 [95%CI]（カ月）は 9.7 [3.1, 9.7] であった。なお、申請時に提出された結果（2012 年 9 月 24 日データカットオフ）では、CR 及び PR が各 2 例、並びに画像評価の未実施が 1 例であったが、申請後に提出された結果（2013 年 5 月 24 日データカットオフ）では CR4 例、PR1 例であった。

また、SG035-0004 試験での有効性について、主要評価項目とされた中央判定による本薬の奏効は、50/58 例（86.2 [74.6, 93.9]）であり、奏効期間の中央値 [95%CI]（カ月）は 13.2 [5.7, 推定不能] であった。

機構は、以下のように考える。

再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び sALCL 患者において、本薬投与により奏効が認められたことから、当該患者に対する一定の有効性は示されていると判断した。

（3）安全性について（有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下の検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、infusion reaction、末梢性ニューロパシー、骨髄抑制、感染症、進行性多巣性白質脳症、腫瘍崩壊症候群、Stevens-Johnson 症候群（以下、「SJS」）、肺障害及び急性胰炎であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考える。しかしながら、造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人に対する

本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる国内安全性情報の収集が必要であると考える。

なお、申請者は、申請後に、海外での製造販売後の自発報告等において、死亡例を含む重篤な急性膵炎を認めたことを踏まえ、本邦での製造販売後には、急性膵炎について注意喚起を行う必要がある旨を説明している（「10）急性膵炎」の項参照）。機構は、急性膵炎以外の有害事象に関する海外での製造販売後の自発報告等を踏まえ、同様に注意喚起を行う必要性について、申請者に照会中である。

また、TB-BC010088 試験について、申請後の 2013 年 5 月 24 日までの結果を基に安全性評価結果が提出された。申請時に提出された当該試験に係る安全性の結果との差異について、2012 年 9 月 24 日と 2013 年 5 月 24 日のデータカットオフ時点において、発現率が 10% 以上変更となった有害事象は下表のとおりであった。

機構は、申請後に提出された安全性の結果を踏まえても検討結果に変更はないと判断したことから、以後の検討結果は申請時に提出された結果に基づき記載した。

TB-BC010088 試験における有害事象（発現率 10%以上）

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver14.1)	例数 (%)							
	2012 年 9 月 24 日データカットオフ				2013 年 5 月 24 日データカットオフ ^{*1}			
	HL (14 例)		sALCL (6 例)		HL (14 例)		sALCL (6 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	14 (100)	9 (64)	5 (83)	2 (33)	14 (100)	10 (71)	6 (100)	3 (50)
血液及びリンパ系障害								
好中球減少症	6 (43)	2 (14)	5 (83)	0	7 (50)	2 (14)	6 (100)	1 (17)
白血球減少症	9 (64)	2 (14)	3 (50)	0	9 (64)	2 (14)	4 (67)	0
好酸球増加症	2 (14)	0	0	0	2 (14)	0	1 (17)	0
胃腸障害								
下痢	2 (14)	0	1 (17)	0	3 (21)	0	2 (33)	0
口内炎	1 (7)	0	1 (17)	0	1 (7)	0	2 (33)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態								
疲労	4 (29)	0	1 (17)	0	4 (29)	0	2 (33)	0
発熱	0	0	2 (33)	0	0	0	1 (17) ^{*2}	0
インフルエンザ様疾患	3 (21)	0	0	0	5 (36)	0	1 (17)	0
免疫系障害								
過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (17)	1 (17)
感染症及び寄生虫症								
上気道感染	3 (21)	0	0	0	3 (21)	0	1 (17)	0
鼻咽頭炎	3 (21)	0	1 (17)	0	4 (29)	0	3 (50)	0
臨床検査								
体重減少	0	0	0	0	2 (14)	0	0	0
γ-グルタミントラニスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0
筋骨格系及び結合織障害								
単径部痛	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0
神経系障害								
末梢性感觉ニューロパチー	8 (57)	0	1 (17)	0	10 (71)	0	2 (33)	0
頭痛	3 (21)	0	0	0	2 (14) ^{*2}	0	1 (17)	0
皮膚及び皮下組織障害								
そう痒症	2 (14)	0	0	0	2 (14)	0	1 (17)	0
爪の障害	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0
嵌入爪	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0

*1：最終投与 29 日後以降に病勢進行による死亡が 1 例認められた。*2：治験責任医師の判断により、本薬投与前から発現していた症状として、有害事象から削除された。

1) 本薬の HL 及び sALCL での安全性の差異、並びに安全性の国内外差について

SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要

	例数 (%)			
	SG035-0003 試験 HL (102 例)	SG035-0004 試験 sALCL (58 例)	TB-BC010088 試験	
		HL (14 例)	sALCL (6 例)	
全有害事象	100 (98)	58 (100)	14 (100)	5 (83)
死亡に至った有害事象	0	6 (10)	0	0
死亡を除く重篤な有害事象	25 (25)	24 (41)	3 (21)	1 (17)
Grade 3 以上の有害事象	56 (55)	36 (52)	9 (64)	2 (33)
本薬と因果関係がある有害事象	94 (92)	53 (91)	14 (100)	5 (83)
投与中止に至った有害事象	20 (20)	16 (28)	0	0
減量に至った有害事象	11 (11)	7 (12)	0	0
休薬に至った有害事象	48 (47)	23 (40)	5 (36)	0

また、日本人患者と外国人患者での有害事象の発現率について、HL 又は sALCL 患者のいずれかで、全 Grade として 20%以上、又は Grade 3 以上として 10%以上の差異が認められた有害事象は下表のとおりであった。

HL 又は sALCL 患者のいずれかで 20%以上 (全 Grade) 又は 10%以上 (Grade 3 以上) の国内外差が認められた有害事象 (SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験)

器官別大分類 基本語	例数 (%)							
	SG035-0003 試験 ^{*1} HL (102 例)		SG035-0004 試験 ^{*1} sALCL (58 例)		TB-BC010088 試験 ^{*2}			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	HL (14 例)	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	100 (98)	56 (55)	58 (100)	36 (62)	14 (100)	9 (64)	5 (83)	2 (33)
血液及びリンパ系障害								
好中球減少症	22 (22)	20 (20)	12 (21)	12 (21)	6 (43)	2 (14)	5 (83)	0
貧血	9 (9)	6 (6)	6 (10)	4 (7)	5 (36)	1 (7)	2 (33)	0
血小板減少症	8 (8)	8 (8)	8 (14)	8 (14)	2 (14)	0	0	0
白血球減少症	1 (<1)	0	1 (2)	1 (2)	9 (64)	2 (14)	3 (50)	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	12 (86)	8 (57)	4 (67)	2 (33)
胃腸障害								
恶心	43 (42)	0	23 (40)	1 (2)	4 (29)	1 (7)	0	0
下痢	37 (36)	1 (<1)	17 (29)	2 (3)	2 (14)	0	1 (17)	0
便秘	16 (16)	0	13 (22)	1 (2)	3 (21)	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態								
疲労	47 (46)	2 (2)	22 (38)	3 (5)	4 (29)	0	1 (17)	0
発熱	30 (29)	2 (2)	20 (34)	1 (2)	0	0	2 (33)	0
感染症及び寄生虫症								
蜂巣炎	1 (<1)	0	2 (3)	1 (2)	0	0	1 (17)	1 (17)
臨床検査								
ALT 増加	2 (2)	1 (<1)	1 (2)	1 (2)	4 (29)	0	1 (17)	0
AST 増加	1 (<1)	0	0	0	3 (21)	0	1 (17)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	3 (21)	0	2 (33)	0
代謝及び栄養障害								
低リン酸血症	0	0	2 (3)	1 (2)	2 (14)	2 (14)	0	0
神経系障害								
末梢性感觉ニューロパチー	48 (47)	9 (9)	24 (41)	7 (12)	8 (57)	0	1 (17)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
咳嗽	21 (21)	0	10 (17)	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害								
発疹	14 (14)	0	14 (24)	0	5 (36)	0	1 (17)	0

*1 : MedDRA ver.13.0、*2 : MedDRA ver.14.1

申請者は、HL 及び sALCL 患者における安全性プロファイルの差異の有無について、以下のように説明している。

SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験の HL 及び sALCL 患者における有害事象の発現状況について、HL 患者と比較して sALCL 患者で死亡及び重篤な有害事象の発現率が高く、また疾患間で発現率に差異が認められた事象も認められた（発現率の差異が 10%以上あつた事象：上気道感染、関節痛、発疹及び末梢性浮腫）ものの、臨床的に意義のある差異はなく、両疾患における安全性プロファイルは概ね同様であったと考える。また、TB-BC010088 試験では対象患者数が限られることから疾患間の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、明確な差異は認められていないと考える。

また、申請者は、日本人患者における本薬の安全性について、以下のように説明している。

外国人患者と比較して日本人患者で 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、リンパ球減少症、貧血、好中球減少症、白血球減少症、ALT 増加、AST 増加、血中乳酸脱水素酵素增加及び発疹であった。また、外国人患者と比較して日本人患者で 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症、白血球減少症、蜂巣炎及び低リン酸血症であった。

以上のうち、臨床検査値に付随する有害事象については、SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験と比較して TB-BC010088 試験においてより頻回の検査実施が規定された検査スケジュールの差異が、国内外での当該有害事象の発現率に差異が生じた要因の一つとして考えられた。また、TB-BC010088 試験において認められた Grade 3 の蜂巣炎については、本薬との因果関係が否定され、抗菌剤等の処置により回復しており、本薬の休薬や減量等も行われなかつた。これらのことから、民族差を踏まえた日本人患者の安全性について、臨床的に問題となる差異は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験の結果から、HL 及び sALCL 患者における安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないと考えることから、本薬の安全性は、両疾患を併合した結果も含めて検討することとした。

HL 及び sALCL の日本人患者に対する本薬の使用症例数は極めて少なく、国内外差を踏まえた日本人患者での本薬の安全性を検討することに限界があることから、製造販売後の日本人患者における更なる安全性情報の収集が必要と考える。なお、リンパ球減少症、白血球減少症等の特に Grade 3 以上で発現状況に差異が認められた有害事象については、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い可能性があることを、資材等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。

2) infusion reaction

申請者は、本薬投与による infusion reaction について、以下のように説明している。

海外第 II 相試験である SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験の併合解析結果では、17/160 例 (11%) で infusion reaction^{*1} が認められた。当該 17 例において重篤例は認められず、いずれも Grade 1 又は 2 であり、本薬との因果関係は全例で否定されなかつた。また、15/17 例 (88%) では第 2 サイクルまでに infusion reaction が発現した。3 例以上に報告された infusion reaction の関連症状は、悪寒 6 例、恶心 5 例、呼吸困難及びそう痒症各 4 例、並びに咳嗽 3 例であった。TB-BC010088 試験では infusion reaction^{*1} は認められなかつた。

海外第 I 相試験では、SG035-0001 試験、SG035-0002 試験、SGN35-007 試験及び SGN35-008A 試験において、それぞれ 2/45 例 (4%)、6/44 例 (14%)、11/52 例 (21%) 及び 7/56 例 (13%) で infusion reaction^{*2} が認められた。海外第 I 相試験において発現した infusion reaction のうち 5 例が Grade 3 であり、有害事象の内訳は、重篤なアナフィラキシー、重篤なアナフィラキシー/低酸素症、注入に伴う反応、重篤な呼吸困難、及びそう痒症/蕁麻疹各 1 例で

あった。いずれの有害事象も本薬との因果関係は否定されなかった。このうち、重篤なアナフィラキシーを発現した1例で当該事象により本薬の投与が中止された。

*1：治験責任医師が注入に伴う反応であると判断した有害事象と定義された。

*2：SG035-0001 試験及び SG035-0002 試験では、治験責任医師がそれぞれ過敏症反応及び急性の注入に伴う反応であると判断した有害事象、また、SGN35-007 試験及び SGN35-008A 試験では、治験責任医師が注入に伴う反応であると判断した有害事象又は本薬の点滴静注が中断に至った有害事象と定義された。

機構は、infusion reaction に対する前投薬について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験では、infusion reaction に対する前投薬を必須とせず、infusion reaction を発現した患者では、その後の本薬投与時に前投薬を行うことができることとされた。

SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験において、infusion reaction に対する前投薬は 20 例に実施され、infusion reaction 発現前に前投薬を実施した例、及び infusion reaction 発現後の本薬投与時に前投薬を実施した例各 10 例であった。infusion reaction 発現前に前投薬が実施された 10/160 例では、いずれの患者でも infusion reaction は発現しなかった。また、infusion reaction 発現前に前投薬が実施されなかつた 150/160 例のうち 17 例で infusion reaction が発現した。いずれも Grade 1 又は 2 であり、その初回発現の時期は第 1、2、3 及び 15 サイクルにおいてそれぞれ 9、6、1 及び 1 例であった。infusion reaction を発現した 10/17 例において、infusion reaction の発現後に本薬を投与する際には前投薬が実施された。このうち、8/10 例で infusion reaction は再発せず、2/10 例では前投薬を実施したにもかかわらず infusion reaction が再度認められた。一方、7/17 例では、infusion reaction が認められた後も前投薬が実施されずに本薬が投与されたものの、infusion reaction は再発しなかつた。なお、TB-BC010088 試験で infusion reaction は認められなかつた。

以上より、SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験では、infusion reaction 発現前に infusion reaction に対する前投薬が実施されなかつた患者において infusion reaction が発現したもの、重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であったこと、infusion reaction の発現時に本薬投与の中止等により、投与の完遂及びその後の投与継続が可能であったことから、infusion reaction 発現前に infusion reaction に対する前投薬を推奨する必要はないと考える。ただし、infusion reaction を発現した患者では、その後の本薬投与時に、アセトアミノフェン、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を実施する必要があると考える。

機構は、本薬の投与速度と infusion reaction の発現との関連性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験では、約 30 分かけて本薬を投与することと規定されたが、投与速度に関するデータは、本薬の中止等の前後を含め収集されておらず、投与速度と infusion reaction の発現との関連性は不明である。TB-BC010088 試験では、第 I 相部分では約 2 時間かけて本薬を投与し、第 3 サイクル以降は infusion reaction が認められない場合に 30 分に短縮することが可能とされ、また第 II 相部分では 30 分以上かけて投与することと規定されたが、infusion reaction は認められなかつた。以上より、本薬の投与速度が infusion reaction の発現に及ぼす影響については不明であるが、本薬を 30 分以上かけて投与することにより本薬による infusion reaction は管理可能な範囲であったと考える。

なお、モノクローナル抗体では infusion reaction 発現後の再投与時に投与速度を減じて投与することが一般的に推奨されていることから（J Support Oncol 2007; 5: 451-7）、本薬においても infusion reaction 発現後に本薬投与を再開する際には、投与速度を減じて慎重に投与する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

海外第I相試験ではGrade 3のinfusion reactionが5例に報告されているものの、1例を除いて本薬の投与を継続することが可能であったこと、また、海外第II相試験の併合解析結果では本薬投与後のinfusion reactionは概ね第2サイクルまでに発現し、いずれもGrade 2以下であること、本薬の中止や抗ヒスタミン剤等の処置により改善していること等から、本薬投与後のinfusion reactionは発現時の適切な処置により管理可能と考える。前投薬については、臨床試験における前投薬の実施状況及びinfusion reactionの発現状況を踏まえると、本薬の初回投与時から推奨する必要性は低く、infusion reactionを発現した患者に本薬を投与する場合に前投薬を実施する必要性も明確ではないと考える。また、臨床試験において本薬の投与速度に関する情報が収集されておらず、本薬の投与速度がinfusion reactionの発現に及ぼす影響についても不明である。

以上より、臨床試験におけるinfusion reactionの発現状況、infusion reactionが発現した場合の処置の状況について、適切に情報提供すべきと考える。また、添付文書等においてinfusion reactionが発現した場合に適切な処置が行われるよう注意喚起すべきと考える。

3) 末梢性ニューロパチー

申請者は、本薬投与による末梢性ニューロパチーについて、以下のように説明している。
SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及びTB-BC010088 試験における末梢性ニューロパチーの発現状況は下表のとおりであった。

基本語	例数 (%)			
	SG035-0003 試験・SG035-0004 試験 併合解析 (160 例)		TB-BC010088 試験 (20 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性感覚ニューロパチー	72 (45)	16 (10)	9 (45)	0
末梢性運動ニューロパチー	15 (9)	3 (2)	0	0
錯覚	9 (6)	0	0	0
脱髓性多発ニューロパチー	3 (2)	3 (2)	0	0
神経痛	3 (2)	1 (<1)	0	0
感覺鈍麻	2 (1)	0	0	0
筋力低下	2 (1)	1 (<1)	0	0
灼熱感	1 (<1)	0	0	0
歩行障害	1 (<1)	0	0	0
神經伝導検査異常	1 (<1)	0	0	0
多発ニューロパチー	1 (<1)	1 (<1)	0	0

* : Standardised MedDRA query (SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験は MedDRA ver.13.0、TB-BC010088 試験は ver.14.1) に該当する有害事象

SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験の併合解析結果において、末梢性ニューロパチーは 89/160 例 (56%) に発現し、Grade 3 が 21/160 例 (13%)、Grade 4 以上は認められなかった。本薬投与による末梢性ニューロパチーによって、本薬の投与を中止した患者は 19/160 例 (12%)（末梢性感覚ニューロパチー12 例、末梢性運動ニューロパチー3 例、脱髓性多発ニューロパチー2 例、筋力低下及び神経痛各 1 例）、減量した患者は 14/160 例 (9%)、休薬した患者は 24/160 例 (15%)、中断した患者は 1/160 例 (1%) であった。また、当該試験における末梢性ニューロパチーの初回発現率は、第 1~4、5~8、9~12 及び 13~16 サイクルでそれぞれ 40/160 例 (25%)、33/98 例 (34%)、10/36 例 (28%) 及び 6/12 例 (50%) であり、本薬の投与サイクル数が増えるにつれて増加した。同様に、Grade 3 の末梢性ニューロパチーでは、それぞれ 2/160 例 (1%)、2/126 例 (2%)、9/78 例 (12%) 及び 8/45 例 (18%) であり、後期の投与サイクルほど初回発現率が高かった。

末梢性ニューロパチーは概ね可逆的であり、発現から回復又は軽快までの期間の中央値は 16 週間であった。本薬投与終了後の最終観察（安全性フォローアップ来院から約 1 年後）

時点で、末梢性ニューロパチーが発現した患者のうち、全 Grade では 15/89 例 (17%)、Grade 3 では 3/21 例 (14%) で未回復（回復又は軽快以外）であった。なお、Grade 3 の当該 3 例は、最終観察時点においても Grade 3 のままであった。

TB-BC010088 試験では、末梢性ニューロパチーは 9/20 例 (45%) に発現し、Grade 2 が 1/20 例 (5%)、Grade 1 が 8/20 例 (40%) であった。いずれの患者でも、本薬と末梢性ニューロパチーとの因果関係は否定されなかった。本薬投与による末梢性ニューロパチーによって、本薬の投与を中止、減量又は休薬した患者は認められなかった。

なお、今般の対象疾患は前治療の影響により、本薬投与開始時点で末梢性ニューロパチーを発現している患者も多く存在しており、SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験の併合解析結果において、本薬投与開始時点で 39/160 例 (24%) (Grade 1 及び 2 がそれぞれ 32 及び 7 例) が末梢性ニューロパチーを合併していたが、当該事象の合併の有無により、本薬投与後の末梢性ニューロパチーの発現率及び重症度に明らかな差異はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による末梢性ニューロパチーは概ね可逆性であったものの、最終観察時点で Grade 3 の末梢性ニューロパチーが持続した患者を含めて未回復であった患者が複数認められていることも踏まえ、適切な対応がとられるよう注意が必要である。したがって、添付文書等を用いて、臨床試験で規定された本薬の休薬、減量等の目安を情報提供する必要があると考える（「(6) 3) 休薬・減量・中止基準について」の項参照）。

4) 骨髓抑制

申請者は、本薬投与による骨髓抑制について、以下のように説明している。

SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験の併合解析又は TB-BC010088 試験で発現率 10%以上の骨髓抑制の有害事象は、下表のとおりであった。

骨髓抑制*（発現率 10%以上）（SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験）

基本語	例数 (%)			
	SG035-0003 試験・SG035-0004 試験 併合解析 (160 例)		TB-BC010088 試験 (20 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少症	34 (21)	32 (20)	11 (55)	2 (10)
貧血	15 (9)	10 (6)	7 (35)	1 (5)
血小板減少症	16 (10)	16 (10)	2 (10)	0
白血球減少症	2 (1)	1 (<1)	12 (60)	2 (10)
リンパ球減少症	0	0	16 (80)	10 (50)

治験責任医師により有害事象と判定された骨髓抑制、*：器官別大分類 血液及びリンパ系障害（併合解析は MedDRA ver.13.0、TB-BC010088 試験は ver.14.1）に該当する有害事象（骨髓抑制として集計しなかったリンパ節症及び好酸球増加症を除く）

SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験の併合解析結果において、好中球減少症により本薬の減量及び休薬に至った患者は、それぞれ 1/160 例 (1%) 及び 23/160 例 (14%)、また、血小板減少症により本薬の減量及び休薬に至った患者は、それぞれ 2/160 例 (1%) 及び 7/160 例 (4%) であった。また、Grade 4 の血小板減少症を発現した 1/5 例に関連する出血事象 (Grade 3 の吐血) が認められており、いずれの事象も重篤で本薬との因果関係は否定されなかった。なお、好中球減少症及び血小板減少症により、本薬が中止された患者は認めなかった。

TB-BC010088 試験において、好中球減少症により本薬の休薬に至った患者は 1/20 例 (5%) であり、中止又は減量された患者は認められなかった。血小板減少症により本薬が中止、減量又は休薬された患者は認められなかった。

SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験において発熱性好中球減少症は認められなかったが、海外第 I 相試験では、SGN35-007 試験及び SGN35-008A 試験にお

いて、それぞれ Grade 4 及び 3 の発熱性好中球減少症が各 1 例で認められた。

なお、上記の併合解析及び TB-BC010088 試験において、骨髓抑制と関連する Grade 3 以上の臨床検査値異常は、それぞれ、好中球数減少 19/158 例 (12%) 及び 2/20 例 (10%)、ヘモグロビン減少 7/158 例 (4%) 及び 1/20 例 (5%)、血小板数減少 10/156 例 (6%) 及び 0 例、白血球数減少 9/158 例 (6%) 及び 2/20 例 (10%)、リンパ球数減少 30/158 例 (19%) 及び 8/20 例 (40%) であった。

機構は、以下のように考える。

SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験で認められた骨髓抑制は、概ね休薬のみで回復していることから、休薬等の適切な処置により本薬による骨髓抑制は管理可能と考える。したがって、骨髓抑制が発現した際に適切な対処が可能となるよう、添付文書等を用いて、臨床試験で規定された本薬の休薬、減量等の目安を情報提供する必要があると考える（「(6) 3) 休薬・減量・中止基準について」の項参照）。

5) 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験の併合解析結果では、98/160 例 (61%) に感染症が認められた。Grade 3 又は 4 の感染症は 14/160 例 (9%) で報告され、Grade 5 の感染症は認められなかった。18/160 例 (11%) で本薬が休薬され、中止された患者は認められなかった。5%以上の患者で認められた有害事象は上気道感染 49/160 例 (31%)、副鼻腔炎 13/160 例 (8%)、気管支炎 12/160 例 (8%)、尿路感染 9/160 例 (6%) 及び帯状疱疹 8/160 例 (5%) であった。16/160 例 (10%) が重篤な有害事象であり、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎（以下、「PCP」）、肺炎、ブドウ球菌性菌血症、尿路感染、好中球減少症/肺炎/尿路感染の各 1 例で本薬との因果関係が否定されなかった。なお、好中球減少症又はリンパ球減少症が発現してから 7 日以内の感染症発現有無を確認することにより、両者の関係について検討を行ったが、大半は両事象の発現時期に明確な関係は認められなかった。

TB-BC010088 試験では、10/20 例 (50%) に感染症が認められた。Grade 3 の感染症は 2/20 例 (10%) に認められ、Grade 4 以上の事象は報告されなかった。このうち重篤な有害事象は蜂巣炎、無菌性髄膜炎、PCP 及び肺炎各 1 例であり、蜂巣炎を除く 3 例で本薬との因果関係が否定されなかった。いずれの事象も、本薬の休薬や薬剤治療により回復又は軽快した。なお、海外第 II 相試験と同様に、好中球減少症又はリンパ球減少症と感染症の発現時期に明確な関係は認められなかった。

海外第 I 相試験では、感染症により本薬との因果関係が否定できない死亡が 2 例認められており、1 例 (SG035-0001 試験における本薬 3.6mg/kg 投与例) は発熱性好中球減少症/敗血症性ショック、他の 1 例 (SGN35-008A 試験) は頭蓋内出血/サイトメガロウイルス感染/汎血球減少症であった。

機構は、SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験における感染症に対する予防投与の実施状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験では、感染症に対する予防投与に関する規定はなかった。

SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験では、ヘルペスウイルス感染症を予防することを目的として抗ウイルス剤が投与された 43/160 例のうち、2/43 例 (5%) でヘルペスウイルス感染（単純ヘルペス及びヘルペスウイルス感染各 1 例）が認められ、抗ウイルス剤が投与されなかった 117/160 例のうち、10/117 例 (9%) でヘルペスウイルス感染（帯状疱疹 7 例、単純ヘルペス 3 例及び口腔ヘルペス 1 例）が認められた。PCP を予防することを目的として ST 合剤等が投与された 32/160 例において、PCP は発現せず、ST 合剤等が投与されなかった 128/160 例のうち、1/128 例 (1%) で PCP が認められた。

また、TB-BC010088 試験では、抗ウイルス剤の投与は行われず、2/20 例（10%）でヘルペスウイルス感染（単純ヘルペス及び口腔ヘルペス各 1 例）が認められた。ST 合剤等が投与された 7/20 例において、PCP は発現せず、ST 合剤等が投与されなかった 13/20 例のうち 1/13 例（8%）で PCP が認められた。

機構は、本薬により重度の感染症が発現していることに加え、HL 及び sALCL が免疫不全のために易感染状態となっていることを踏まえ、①感染症の既往歴等のある患者について注意喚起を行う必要性、②本薬投与が免疫機能低下とその回復に及ぼす影響、及び③CD30 が発現する活性化リンパ球に本薬が結合することに起因する臨床的な影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①について、SG035-0003 試験において、口腔カンジタ症の既往歴のある患者で Grade 3 の気管支肺アスペルギルス症が認められ、本薬との因果関係は否定された。その他に SG035-0004 試験で 1 例及び TB-BC010088 試験で 2 例の感染症の既往歴等（単純ヘルペス/帯状疱疹の既往、PCP の既往及びカンジタ症の合併各 1 例）のある患者が組み入れられたが、このうち 2 例で本薬投与後に Grade 1 の口腔ヘルペス、Grade 2 の単純ヘルペスを認め、別の 1 例では本薬投与後の感染症は認められなかった。以上より、本薬投与後の感染症は適切な処置により管理可能と考えるもの、帯状疱疹等の再燃による潜在的な安全性のリスクは否定できないことから、感染症の既往歴等のある患者に対する適切な注意喚起が必要であると考える。

②について、本薬の臨床試験において、液性免疫又は細胞性免疫に関する因子（免疫グロブリン等）については測定されなかつたが、海外第Ⅱ相試験の併合解析（SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験）並びに TB-BC010088 試験では、それぞれ Grade 3 以上のリンパ球減少が認められた 9/15 例（60%）及び 2/8 例（25%）で本薬の最終投与 30 日後にリンパ球数がベースラインまで回復しなかつたことを踏まえると、本薬投与により免疫機能が低下した場合には回復に時間を要する可能性はあると考える。しかしながら、再発又は難治性の HL 及び sALCL 患者においては、原疾患又は前治療に起因する免疫不全のために易感染状態となっており、当該患者に対して本薬が投与される際にも疾患管理の一環として、リンパ球数の測定を含む免疫機能の定期的な評価が行われると考えられ、本薬投与後の免疫機能の適切な管理は可能と考える。

③について、CD30 は活性化リンパ球に発現が認められ、リンパ球の増殖、活性化等に関する報告がある（Clin Chim Acta 2012; 413: 1338-49）。リンパ球における CD30 の発現時期及び機能については明らかになっていないが、T 細胞での CD30 発現時期に IL-5 及び IFN- γ 産生が誘導されること等の報告から（Ann N Y Acad Sci 2002; 975: 101-13、Biol Chem 2012; 393: 101-6）、CD30 が特定時期において免疫応答と関与する可能性があることを踏まえると、CD30 が発現する活性化リンパ球に本薬が結合することにより、免疫機能に影響を及ぼす可能性は否定できないが、その臨床的な影響については不明である。

機構は、以下のように考える。

SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験では、本薬投与により発現した感染症により投与中止に至った患者は認められておらず、本薬の休薬により試験が継続され、いずれも回復していることから、感染症に対する対応や本薬投与の延期等が適切に実施されることで、管理可能な有害事象であると考える。しかしながら、海外第Ⅰ相試験での死亡例も含めて重篤な事象も認められていることから、臨床試験における感染症の発現状況については、添付文書等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。

また、抗ウイルス剤等の投与が感染症発症の予防に及ぼす影響は不明であると考えることから、使用実態下における抗ウイルス剤等の予防投与の有無やその内容、及び感染症の発現状況について情報収集すべきと考える。さらに、本薬の CD30 陽性正常 T 細胞への結合が免疫機能に影響を及ぼし、易感染状態を招く可能性も考えられること、及び本薬投与

後の免疫に関する因子の変動と感染症の発現との関連性については明らかでないことから、引き続き文献情報等も含め情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には適切に情報提供すべきと考える。

6) 進行性多巣性白質脳症（PML）

申請者は、本薬投与による進行性多巣性白質脳症（以下、「PML」）について、以下のように説明している。

SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験において、PML は認められなかった。SGN35-010 試験において、重篤な PML1 例が認められ、当該患者は PML により死亡に至った。なお、MRI 所見及び脳脊髄液からの JC ウィルスの検出等により、本薬との因果関係が否定できない PML と判定された。また、海外での製造販売後の自発報告において、PML 及び PML の疑い各 1 例が報告され（2012 年 8 月 18 日データカットオフ）、PML の患者では回復傾向が認められ、PML の疑いの患者では MRI で決定的な所見が確認されず、延髄障害、精神状態変化を伴った急速進行性の上向性麻痺及び造血幹細胞移植後の HL が死因として報告された。なお、PML の症状はそれぞれ第 3、2 及び 8 サイクルの本薬投与後に発現した。

* : ASCT 施行後の残存病変により再発リスクの高い CD30 陽性の HL 患者に対するプラセボ対照比較試験である海外第Ⅲ相試験（SGN35-005 試験）において、プラセボを投与され HL の進行を認めた患者に対し本薬を投与する SGN35-005 試験の拡大試験

機構は、以下のように考える。

PML はヒト免疫不全ウイルス感染症、造血器悪性腫瘍、自己免疫疾患、臓器移植後等の基礎疾患及び抗悪性腫瘍剤、免疫抑制剤の使用等による細胞性免疫の低下を背景として発症し、進行性の経過及び致死的な転帰となる疾患であり（進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン 2013（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 プリオン病及び遲発性ウイルス感染症に関する調査研究班、2013 年）、HL 及び sALCL 患者の治療に際しては、本薬投与の有無にかかわらず注意が必要な事象ではあるが、本薬投与後に重篤な PML を発現し死亡に至った患者も認められていることから、これまでに得られている PML の発現状況について、添付文書等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。

7) 腫瘍崩壊症候群（TLS）

申請者は、本薬投与による腫瘍崩壊症候群（以下、「TLS」）の発現状況について、以下のように説明している。

SG035-0004 試験及び海外での製造販売後の自発報告において TLS が各 1 例報告された（2012 年 8 月 18 日データカットオフ）。SG035-0004 試験での 1 例においては、第 1 サイクルの 1 日目に本薬との因果関係の否定できない Grade 3 の TLS が認められ、また、別の 1 例はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に対する適応外使用の患者であり、初回投与の約 1 週間後に TLS が認められた。いずれの患者も輸液等の処置により回復した。TB-BC010088 試験及び SG035-0003 試験で TLS は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない重篤な TLS が発現していること、SG035-0004 試験において本薬投与後の Grade 4 の尿酸値上昇が当該重篤例を含め 2/58 例（4%）で認められていることから、本薬投与開始後には TLS の発現に注意が必要であり、これまでに得られている TLS の発現状況について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

8) Stevens-Johnson 症候群（SJS）

申請者は、本薬投与による SJS の発現状況について、以下のように説明している。

SG035-0003 試験及び海外での製造販売後の自発報告において、SJS が各 1 例報告された

(2012年8月18日データカットオフ)。いずれの患者もSJSの発現により本薬投与は中止され、ステロイドの投与等の処置により回復した。なお、SJSはそれぞれ第2及び7サイクルの本薬投与後に発現した。TB-BC010088試験及びSG035-0004試験でSJSは認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与後に因果関係の否定できないSJSが発現し、本薬の投与が中止に至っていること、及びSJSは発症すると重篤化する可能性があることから、本薬投与開始後にはSJSの発現状況に注意とともに異常が認められた場合には適切な対応が取られる必要があると考える。したがって、これまでに得られているSJSの発現状況について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

9) 肺障害

申請者は、本薬単独投与時の肺障害の発現状況について、以下のように説明している。

SG035-0002試験では、1/44例(2%)で低酸素症が認められた。当該患者は重篤と判断され、本薬との因果関係は否定された。SG035-0003試験では、7/102例(7%)に肺毒性が認められ、内訳は肺臓炎3例、肺障害2例、並びに低酸素症、肺線維症及び放射線性肺臓炎各1例であった。このうち2例が重篤な有害事象と判断され、肺臓炎の1例では本薬との因果関係は否定されなかった。なお、当該1例について、肺障害は第3サイクルの本薬投与後に発現し、以降本薬は投与されなかった。SGN35-007試験において、6/52例(12%)で肺毒性が認められ、内訳は低酸素症4例、肺浸潤2例、放射線性肺臓炎、呼吸窮迫及び呼吸不全各1例であった。このうち、低酸素症2例、放射線性肺臓炎、呼吸窮迫及び呼吸不全各1例は重篤な有害事象と判断され、低酸素症の2例で本薬との因果関係は否定されなかった。なお、低酸素症2例(重篤及び非重篤各1例)はinfusion reactionとして報告された。以上の試験において、死亡に至った事象は認められなかった。SG035-0004試験において、2/58例(3%)で肺毒性が認められ、内訳は肺水腫及び呼吸不全各1例であった。いずれも重篤な有害事象と判断され、呼吸不全の1例は死亡に至った。なお、いずれも本薬との因果関係は否定された。SG035-0001試験、SGN35-008A試験及びTB-BC010088試験において、肺毒性は認められなかった。

また、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用時の肺毒性の発現状況について、「(6) 4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について」の項に記載したとおり、本薬とブレオマイシン塩酸塩(以下、「ブレオマイシン」)との併用時に肺障害の発現率が、本薬単独投与時と比較して高かったことから、本薬とブレオマイシンとの併用投与は禁忌とする、と申請者は説明している。

機構は、海外の製造販売後における、本薬投与後の肺障害の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない肺障害として、呼吸不全5例、肺臓炎4例、肺浸潤3例、間質性肺疾患、肺障害及び肺胞出血各2例、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、器質化肺炎、肺毒性、放射線性肺臓炎及び呼吸窮迫各1例が認められている(20■年■月■日データカットオフ)。肺浸潤の1例を除いて、すべて重篤な有害事象と判断された。また、呼吸不全3例、肺臓炎、肺胞出血及び呼吸窮迫各1例は死亡に至った。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない重篤な肺臓炎等が認められていることから、添付文書等を用いて適切に注意喚起すべきと考える。また、海外の製造販売後における報告を含め、これまでに得られている本薬投与後の肺障害の発現状況については適切に情報提供する必

要があると考える。なお、本薬とブレオマイシンとの併用を禁忌とすることについて、申請者の説明を了承した（「(6) 4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について」の項参照）。

10) 急性膵炎

申請者は、本薬投与による急性膵炎の発現状況について、以下のように説明している。

申請後の 2013 年 6 月 27 日までに、海外での製造販売後の自発報告を含め、本薬投与後の重篤な急性膵炎が 12 例報告された。6/12 例で本薬との因果関係が否定できないと判断され、このうち 1 例で急性膵炎により死亡に至った。5/6 例は第 1 又は 2 サイクルの本薬投与後に、また 1/6 例は 3 回目（週 1 回投与）の本薬投与後に発現した。また、急性膵炎の回復後に本薬を再投与された 1/4 例で急性膵炎の再発が認められた。なお、SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験において急性膵炎は認められていない。

機構は、以下のように考える。

本薬投与後に重篤な急性膵炎が発現し死亡に至った患者も認められていることから、定期的に膵酵素を含む検査を行う等急性膵炎の発現に注意が必要であり、これまでに得られている急性膵炎の発現状況について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

11) その他

①肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害の発現状況について、以下のように説明している。

SG035-0003 試験において、ALT 増加 2 例、脂肪肝、肝腫瘍、トランスアミナーゼ増加、肝生検及び AST 増加各 1 例が認められ、このうち Grade 3 以上の事象は ALT 増加、トランスアミナーゼ増加及び脂肪肝各 1 例（いずれも Grade 3）であった。SG035-0004 試験において、トランスアミナーゼ増加 2 例、ALT 増加及び肝機能検査値異常各 1 例が認められ、このうち Grade 3 以上の事象はトランスアミナーゼ増加（Grade 3）及び ALT 増加（Grade 4）各 1 例であった。TB-BC010088 試験において、ALT 増加 5 例、AST 増加 4 例が認められ、Grade 3 以上の事象は認められなかった。

治験責任医師により有害事象として判断された上記の有害事象に加えて、本薬投与開始後に Grade が 1 以上悪化した肝機能検査値の発現状況は下表のとおりであった。

Grade が 1 以上悪化した肝機能検査値の発現状況
(SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験の併合解析、並びに TB-BC010088 試験)

基本語	例数 (%)							
	SG035-0003 試験・SG035-0004 試験 併合解析 (160 例*)				TB-BC010088 試験 (20 例)			
	1Grade 悪化	2Grade 悪化	3Grade 悪化	4Grade 悪化	1Grade 悪化	2Grade 悪化	3Grade 悪化	4Grade 悪化
ALT 増加	50 (31)	3 (2)	1 ² (1)	0	8 (40)	1 (5)	0	0
アルブミン低下	15 ² (9)	1 (1)	0	0	3 (15)	0	0	0
アルカリホスファターゼ増加	28 (18)	2 (1)	0	0	4 (20)	0	0	0
AST 増加	58 (36)	5 ² (3)	0	0	8 (40)	0	0	0
ビリルビン増加	2 (1)	2 (1)	0	0	0	0	0	0

*1：ベースライン値が測定されたのは、ALT 増加及び AST 増加は 156 例、アルブミン低下は 158 例、アルカリホスファターゼ増加は 157 例、ビリルビン増加は 147 例であった。*2：SG035-0003 試験における ALT 増加、アルブミン低下各 1 例、及び SG035-0004 試験における AST 増加 1 例で、Grade 3 の肝機能検査値異常が認められた。

機構は、以下のように考える。

SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験では、有害事象としての肝機能障害の発現例は限られているものの、AST 及び ALT の悪化傾向となる患者が半数程度で

認められていること、並びにラット反復投与毒性試験において肝毒性（壊死性肝炎病巣並びに上皮壞死及び胆管周囲炎を伴う胆管の肥厚及び過形成）が認められていること（「3.（ⅲ）<提出された資料の概略>（6）2）毒性発現の機序に関する試験」の項参照）を踏まえると、これまでに得られている試験成績を基に、本薬投与後の肝機能障害のリスクについて適切に注意喚起すべきと考える。

②高血糖

申請者は、本薬投与による高血糖の発現状況について、以下のように説明している。

SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験の併合解析結果では、有害事象としての高血糖又は血中ブドウ糖増加は 9/160 例 (6%) で認められた。このうち 5 例で Grade 3 の高血糖と報告され、4/5 例で本薬との因果関係が否定されなかつた。Grade 4 の報告はなかつた。臨床検査値としての Grade 3 以上の血中ブドウ糖増加は、9/160 例 (6%) で認められた。なお、当該試験において、糖尿病又は高血糖の既往歴又は合併症を有する患者に対する除外基準は設けられていなかつた。

TB-BC010088 試験では、有害事象としての高血糖及び血中ブドウ糖増加、並びに臨床検査値異常としての Grade 3 以上の血中ブドウ糖増加は認められなかつた。なお、本試験において、スクリーニング検査でヘモグロビン A_{1c} が 7.0% 以上の糖尿病患者は対象から除外された。

なお、非臨床試験において高血糖を示唆する所見、脾臓の病理組織変化は認められておらず、本薬による高血糖又は糖尿病の発現機序は不明である。

機構は、糖尿病の既往歴又は合併症の有無別での高血糖又は糖尿病の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験では、本薬投与前に高血糖又は糖尿病の合併が認められた 21/160 例のうち、6/21 例 (29%) で本薬投与後に悪化が認められた。また、糖尿病又は高血糖の既往歴又は合併症の報告が無かつた 139/160 例のうち 6/139 例 (4%) で本薬投与後に高血糖が認められた。以上より、糖尿病の既往又は合併にかかわらず、本薬投与後に高血糖が発現する可能性が考えられるが、SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験において、高血糖及び糖尿病により本薬投与の中止に至った例は報告されておらず、薬物治療等により血糖管理を行なながら本薬の投与が継続可能であった。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない Grade 3 の高血糖が認められており、インスリンや降血糖薬等の治療により血糖値のコントロールを要した患者も認められたこと等から注意が必要であり、高血糖の発現状況について適切に注意喚起すべきと考える。

③抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体 (ATA)

申請者は、ATA について、以下のように説明している。

SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験において、ベースライン及び本薬投与後の測定値を有する 157/160 例 (98%) のうち、ベースライン時に ATA 陽性と判定された 8 例を除外した 149 例において、本薬投与後に 96/149 例 (64%) が陰性、42/149 例 (28%) が一時的陽性 (1 つ又は 2 つの測定時点で陽性)、11/149 例 (7%) が持続的陽性 (3 つ以上の測定時点で陽性) と判断された。投与期間の中央値は、陰性及び一時的陽性例で 25 週間 (範囲 : 3.0~75.0 週間 [陰性]、5.0~54.0 週間 [一時的陽性]) であるのに対し、持続的陽性例では 43 週間 (範囲 : 15.0~51.0 週間) であり、陰性及び一時的陽性例と比較して、持続的陽性例で投与期間が同等又は長い傾向が認められた。また、陰性及び一時的陽性例、並びに持続的陽性例において、有害事象はそれぞれ 136/138 例 (99%)、11/11 例 (100%)、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 79/138 例 (57%)、5/11 例 (45%) であり、陰性及び一時的陽性例と持続的陽性

例で有害事象の発現状況に明らかに異なる傾向は認められなかった。ただし infusion reaction について、陰性例 7/96 例 (7%)、一時的陽性例 5/42 例 (12%)、及び持続的陽性例 3/11 例 (27%) であり、持続的陽性例で発現率が高かった。

TB-BC010088 試験では、ベースライン及び本薬投与後の測定値を有する 17/20 例のうち、ベースライン時に ATA 陽性と判定された 3 例を除外した 14 例において、本薬投与後に 8/14 例 (57%) が陰性、5/14 例 (36%) が一時的陽性、1/14 例 (7%) が持続的陽性と判定された。

機構は、以下のように考える。

ATA 発現例での本薬の安全性は、現時点では明確ではないと考える。したがって、実施中の臨床試験等において ATA と本薬の安全性に関する新たな知見が得られた場合には、適切に情報提供する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付けについて

機構は、国際的な臨床腫瘍学の代表的な教科書及び海外の診療ガイドラインにおける、再発又は難治性の HL 及び sALCL に対する本薬の記載内容について、以下の①及び②のとおりであることを確認した。

①再発又は難治性の HL について

- NCCN Hodgkin Lymphoma Clinical Practice Guidelines in Oncology (v.2.2013) : 本薬の単独投与は、再発又は難治性の HL に対する治療選択肢の一つである。
- Williams Hematology, 8th edition (McGraw-Hill Companies, Inc. 2010, USA) : 難治性の HL を対象とした 2 つの第 I 相試験 (SG035-0001 試験及び SG035-0002 試験)において、本薬投与により奏効が得られた。

なお、National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2012 年 8 月 30 日版) において、本薬に関する記載はなかった。

②再発又は難治性の sALCL について

- NCCN Non-Hodgkin's Lymphoma Clinical Practice Guidelines in Oncology (v.1.2013、以下、「NCCN ガイドライン」) : 本薬の単独投与は、造血幹細胞移植への適応の有無によらず、再発又は難治性の sALCL に対する治療選択肢の一つである。

また、機構は、再発又は難治性の HL 及び sALCL に対する本薬の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①再発又は難治性の HL について

国内の診療ガイドラインはなく、海外の診療ガイドライン等を参考として治療されている。HL に対する初回治療として、多剤併用化学療法が標準的に実施され、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチニ硫酸塩（以下、「ビンブラスチニ」）及びダカルバジンの併用レジメン（以下、「ABVD」）による治療後に約 20～30% で再発又は難治性となることが報告されている（Int J Hematol 2010; 92: 713-24、Jpn J Clin Oncol 2000; 30: 146-52）。初回治療に再発又は難治性の HL 患者において、ASCT 後に再発又は難治性となった患者、及び ASCT の適応とならない患者に対しては上記の多剤併用化学療法等による救援療法等が実施されているが、標準的な治療方法はない。本薬は、多剤併用化学療法及び ASCT の治療歴を有する再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者を対象とした SG035-0003 試験、及び多剤併用化学療法の治療歴を有する再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者を対象とした TB-BC010088 試験において一定の有効性が示され、管理可能な安全性プロファイルが確認されたことから、再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者における治療選択肢の一つとなると考える。

②再発又は難治性の sALCL について

国内の診療ガイドラインはなく、海外の診療ガイドライン等を参考として治療されている。ALCL に対する初回治療として、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロンの併用レジメン（以下、「CHOP」）又は CHOP 類似の併用レジメンが一般的に実施され、初回治療への反応は良好であるものの 40～65%で再発することが報告されている（Blood 2008; 111: 5496-504）。再発又は難治性となった sALCL 患者に対しては多剤併用化学療法、ASCT 等が実施されているものの、標準的な治療方法はない。本薬は、多剤併用化学療法の治療歴を有する再発又は難治性の CD30 の sALCL 患者を対象とした SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験において一定の有効性が示され、管理可能な安全性プロファイルが確認されたことから、再発又は難治性の CD30 陽性の sALCL 患者における治療選択肢の一つとなると考える。

なお、未治療の CD30 陽性の HL を対象とした海外第Ⅲ相試験（C25003 試験）及び sALCL を含む未治療の CD30 陽性の成熟型 T 細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（SGN35-014 試験）が実施中であり、主要評価項目の解析時期は、ともに 20██ 年頃を予定している。

機構は、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項並びに本項における検討結果を踏まえ、本薬は再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者及び sALCL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

（5）効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「再発又は難治性の CD30 陽性の下記疾患：ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫」と設定されていた。また、申請者は、承認申請時点において、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、①「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨、②本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行う旨を注意喚起する予定であると説明していた。

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」、並びに本項における以下の検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の CD30 陽性の下記疾患：ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫」と設定し、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項では下記の旨を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- ・ 免疫組織学的検査等により検査を行い、CD30 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30 陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

1) 皮膚に限局した皮膚原発 ALCL に対する使用について

SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験では、再発又は難治性の sALCL 患者が対象とされたことから、原発性皮膚 ALCL（以下、「pcALCL」）に対する本薬の使用経験はないものの、申請者は、当該患者に対する本薬の使用について、以下のように説明している。

TB-BC010088 試験では、他臓器に浸潤し sALCL と同様に進展した pcALCL を組み入れることが可能とされており、pcALCL から他臓器へ浸潤した例として登録された 3/6 例につい

ついでに皮膚病変の完全消失が認められ、1/3例でGrade 3の蜂巣炎が発現したもののが処置等により本薬投与は継続可能であった。また、SG035-0004試験において、ベースライン時に悪性皮膚病変が認められた部分集団15/58例(26%)のうち14例で皮膚病変の完全消失が認められた。なお、pcALCLを含むCD30陽性の皮膚原発性リンパ腫を対象として、海外で実施された本薬の非盲検第II相試験において、組み入れられたpcALCL3例全例で奏効が得られたとの報告がある(Blood 2012; 120: 3688)。

以上の知見に加えて、国内診療ガイドラインにおいて、pcALCLに対しては放射線療法が第一選択とされているが、病変が広範囲であり放射線療法を行うことが困難な患者では抗悪性腫瘍薬の単独投与が第一選択とされている(皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインII:皮膚リンパ腫(日本皮膚科学会雑誌 2009; 119: 1189-211))ことを踏まえると、抗悪性腫瘍薬の単独投与に適応のある再発又は難治性のpcALCLに対して本薬が治療選択肢の一つとなると考える。

なお、CD30陽性の菌状息肉症及びpcALCLを対象とした海外第III相試験(C25001試験)が実施中であり、当該試験の結果が20■年後半に得られる予定である。

機構は、以下のように考える。

NCCNガイドラインにおいて本薬がpcALCLを除くsALCLにおける治療選択肢とされていること等を踏まえると、pcALCLに対する本薬の投与を積極的に推奨する根拠は得られていないと考える。しかしながら、下記の理由を踏まえると、臨床試験で対象とされた集団を効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起することを前提として、効能・効果に敢えて「全身性」と明記する必要性は乏しいと考える。

- SG035-0004試験及びTB-BC010088試験では、他臓器に浸潤し sALCLと同様に進展したpcALCLを組み入れることが可能とされ、TB-BC010088試験においてpcALCLから他臓器へ浸潤した例として登録された患者において、本薬の有効性及び安全性がsALCLと異なる結果は得られていないこと。
- 本薬が造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識と経験のある医師によって使用される薬剤であることを踏まえると、臨床試験の対象患者を的確に周知することにより患者選択は適切になされると考えられること。

2) ASCT 施行歴のない再発又は難治性の HLに対する使用について

SG035-0003試験では、ASCT施行後の再発又は難治性のHL患者が対象とされており、当該試験において、ASCT施行歴のない再発又は難治性のHLに対する使用経験はないものの、申請者は、ASCT施行歴のない再発又は難治性のHLに対する本薬の使用について、以下のように説明している。

HL患者を対象とした本薬の臨床試験のうち、海外第I相試験(SG035-0001試験及びSG035-0002試験)並びにTB-BC010088試験では、ASCT施行後の再発又は難治性のHL患者に加え、治験責任医師によりASCTが適応とならないと判断された、又はASCTによる治療を拒否した患者についても登録可能と設定した。SG035-0001試験及びSG035-0002試験におけるASCT施行歴の有無別の奏効率(奏効率[95%CI])(%)は、ASCT施行歴のないHL患者で6/20例(30[11.9, 54.3])、ASCT施行歴を有するHL患者で29/60例(48[35.2, 61.6])であった。TB-BC010088試験におけるASCT施行歴の有無別の奏効率(奏効率[95%CI])(%)は、ASCT施行歴のないHL患者で5/6例(83[35.9, 99.6])、ASCT施行歴を有するHL患者で4/8例(50[15.7, 84.3])であった。また、当該3試験でのASCT施行歴の有無別の集団間での本薬の安全性プロファイルについて、患者数が限られることから比較には限界があるものの、明らかな差異はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

再発又は難治性のHLに対する本薬とASCTの有効性を比較した臨床試験は実施されてお

らず、ASCT 施行歴のない再発又は難治性の HL に対する本薬の臨床的有用性は不明であると考える。ただし、SG035-0001 試験、SG035-0002 試験及び TB-BC010088 試験においては、ASCT 施行歴のない再発又は難治性の HL 患者において奏効例が確認されていることを踏まえると、臨床試験で対象とされた集団を効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起することを前提として、効能・効果に ASCT 施行歴の有無を記載する必要性は乏しいと考える。

3) CD30 の発現検査について

SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験において実施された CD30 発現検査の測定方法(免疫組織化学(以下、「IHC」)法及びフローサイトメトリー(以下、「FCM」)法)並びに CD30 陽性の定義は下表のとおりであった。

CD30 の発現検査の測定方法及び CD30 陽性の定義

	SG035-0003 試験	SG035-0004 試験	TB-BC010088 試験
測定方法	IHC 法	IHC 法	IHC 法又は FCM 法
陽性の定義	中央検査機関で上記検査法により Reed Sternberg 細胞又は Reed Sternberg 様細胞の細胞膜又は細胞質が CD30 陽性であることが確認されていること。	中央検査機関で上記検査法により目印細胞 (hallmark cells : インゲン豆の形状をした核と核傍に好酸性の領域がある中型の細胞、ドーナツ細胞とも呼ばれる) の細胞膜が CD30 陽性であることが確認されていること。	実施医療機関で IHC 法又はフローサイトメトリー法により腫瘍細胞が CD30 陽性であることが報告書より確認されていること。

機構は、①TB-BC010088 試験において IHC 法と FCM 法の検査結果が異なった場合の本薬投与の適否、及び②CD30 陰性例に対する本薬の使用について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①について、TB-BC010088 試験では、IHC 法及び FCM 法により CD30 発現検査が実施された 3/20 例では、両測定法による結果ともに陽性であり、検査法により一方が陽性、他方が陰性と判定された例は認められなかった。なお、17/20 例では IHC 法による検査のみが実施された。CD30 陽性の HL 又は sALCL の診断は、両測定法で結果が異なる場合においても、IHC 法及びヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色の結果による形態学的観察、FCM 法の結果等を踏まえて総合的に評価され、CD30 陽性の HL 又は sALCL と判定された場合には本薬の投与対象となると考える。

②について、本薬の臨床試験はいずれも CD30 陽性患者を対象としており、海外での製造販売後においても、HL 及び sALCL 患者でも CD30 陰性例への使用経験は報告されていない。なお、sALCL 患者を対象とした SG035-0004 試験において、1 例で実施医療機関において CD30 陽性と判定され試験に組み入れられたものの、中央判定では CD30 陽性として確定されなかった。当該患者は本薬 1.8mg/kg を投与され、第 3 サイクル投与後、患者により治療継続が拒否され本薬投与を中止された。中央判定による最良効果は CR であり、Grade 3 以上の有害事象として、末梢性運動ニューロパチー及び末梢性感覺ニューロパチーが認められた。

機構は、以下のように考える。

本薬は CD30 を標的とする抗体薬物複合体であり、薬理学的な観点から効果が期待される CD30 陽性例を対象として開発されたことから、CD30 陽性の確認が適切に行われるよう、効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。

(6) 用法・用量について

機構は、以下に示す検討結果から、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人には、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。」と設定することは可能と判断した。また、用法・用量に関する使用上の注意の項では、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 注射液の調製法及び点滴時間 1バイアルを日局注射用水10.5mLで溶解した後、必要量を0.4～1.2mg/mLとなるように日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈する。調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。
- 本薬の投与により、副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量、中止すること。

末梢性ニューロパシーに対する休薬、減量及び中止基準

NCI-CTCAE Grade*	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
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。回復した場合は、1.2mg/kgに減量して投与を再開。
Grade 3（日常生活に支障がある）	投与中止
Grade 4（障害をきたす感覚ニューロパシー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパシー）	投与中止

* : NCI-CTCAE v3.0に基づく

好中球減少症に対する休薬、減量及び中止基準

NCI-CTCAE Grade*	処置
Grade 1（LLN未満1,500/mm ³ 以上）又はGrade 2（1,500未満1,000/mm ³ 以上）	同一用法・用量で、投与を継続
Grade 3（1,000未満500/mm ³ 以上）又はGrade 4（500/mm ³ 未満）	ベースライン又はGrade 2以下に回復するまで休薬。回復後は、同一用法・用量で投与を再開。

LLN：基準値下限、* : NCI-CTCAE v3.0に基づく

1) 用量及び投与間隔について

申請者は、本薬の用量及び投与間隔の設定について、以下のように説明している。

本薬0.1～3.6mg/kgを3週間間隔投与することとされたSG035-0001試験において、本薬のMTDが1.8mg/kgと決定された。また、第1サイクルを28日間として、第1、8及び15日目に投与することとされたSG035-0002試験での安全性について、SG035-0001試験、SG035-0003試験及びSG035-0004試験の結果と比較した結果、より高頻度の投与スケジュールとされたSG035-0002試験において末梢性ニューロパシーの発現率が高く、重症度も高くなる傾向が認められたことから、投与間隔として3週間間隔投与が選択された。

本薬1.8mg/kgを3週間間隔投与することとされたSG035-0003試験及びSG035-0004試験では、有効性が示され、管理可能な安全性プロファイルが確認された（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）。また、当該試験では投与変更（休薬、減量又は中止）が94/160例（59%）で行われ、このうち79/160例（49%）が有害事象による投与変更であった。本薬の投与変更に至った主な有害事象は、好中球減少症及び末梢性感覚ニューロパシーであり、それぞれ23/160例（13%）及び25/160例（16%）であった。

本薬1.8mg/kgを3週間間隔投与することとされたTB-BC010088試験では、有効性及び安全性について、SG035-0003試験及びSG035-0004試験と同様の結果が得られた（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）。有害事象のために本薬投与を減量又は中止された患者は認められなかつたが、白血球減少症、好中球減少症等の有害事象により、1.8mg/kg投与コホートの5/17例で本薬投与が休薬された。また、当該試験及び海外臨床試験（SG035-0001試験及びSGN35-008A試験）の結果から、本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められなかつた（「(ii) <審査の概略> (1) 日本人と外国人における本薬のPK

の差異について」の項参照)。

以上より、再発又は難治性の CD30 陽性の HL 又は sALCL に対する本薬の用量及び投与間隔について、SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験で検討された 1 回 1.8mg/kg、3 週間間隔投与を、申請用法・用量として設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 投与回数について

申請者は、本薬の投与回数について、以下のように説明している。

SG035-0001 試験では、第 2 サイクル後に腫瘍縮小効果を判定し、CR、PR、SD 又は臨床的利益が得られたと判定された患者では、更に投与を 2 サイクル継続することとされた。また、第 4 サイクル以降の投与継続については、治験責任医師及び治験依頼者である Seattle Genetics 社とで継続の可否を協議することとされ、最大投与回数は事前に規定されなかった。SG035-0001 試験に組み入れられた HL 患者 42 例及び sALCL 患者 2 例うち、HL の 1 例で最長 16 サイクルまで本薬投与が継続され、当該患者における本薬の中止理由は PD であった。

SG035-0001 試験の結果を踏まえ、SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験では、投与サイクルの上限は 16 サイクルと規定された。SG035-0003 試験における投与サイクルの中央値は 9 サイクルであり、16 サイクル投与された患者は 18/102 例 (18%) であった。SG035-0004 試験における投与サイクルの中央値は 7 サイクルであり、16 サイクル投与された患者は 10/58 例 (17%) であった。また、国内第 I / II 相試験 (TB-BC010088 試験) においても、SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験と同様に、本薬の投与サイクルの上限は 16 サイクルと規定され、投与サイクルの中央値は 8 サイクルであり、16 サイクルが投与された患者は 2/20 例 (10%) であった。

機構は、本薬の最長投与回数を用法・用量として設定する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の継続投与及び再投与^{*}の安全性及び有効性を評価することを目的として 20■ 年■ 月から実施中である海外第 II 相試験 (SGN35-006 試験) において、HL13 例及び sALCL6 例 (継続投与が 14 例及び再投与が 5 例) で 16 サイクルを超えて本薬が投与されている (20■ 年■ 月■ 日データカットオフ)。なお、TB-BC010088 試験では本薬の投与サイクルの上限が第 16 サイクルと設定されたことから、日本人患者において 16 サイクルを超える本薬の使用経験はない。

* : 「投与継続」は以前に本薬の臨床試験で容忍不能な毒性が発現することなく 16 サイクル投与の試験治療を完了し、その後本薬の投与を継続して受ける患者と定義された。また「再投与」は以前に本薬の臨床試験で CR 又は PR に至ったが、その後疾患が進行又は再発し、本薬の再投与を受ける患者と定義された。

SGN35-006 試験で第 16 サイクルを超えて本薬が投与された 19 例において、本薬の投与期間を通じて発現率が 25% 以上であった有害事象のうち、初回発現時のサイクル別の発現率が、第 1~16 サイクルと第 17 サイクル以降^{*}で同様であった有害事象は、末梢性感覺ニューロパチーが 10/19 例 (53%) 及び 4/9 例 (44%)、上気道感染が 8/19 例 (42%) 及び 4/11 例 (36%)、頭痛が 4/19 例 (21%) 及び 3/15 例 (20%)、副鼻腔炎が 3/19 例 (16%) 及び 3/16 例 (19%) であった。なお、その他の有害事象として疲労、筋痙攣、脱毛症、関節痛、咳嗽、好中球減少症、発熱、下痢及び発疹は、本薬の投与期間のうち主に第 16 サイクルまでに発現する傾向が認められた。

* : 第 16 サイクルまでに該当有害事象を発現していない患者における発現率。

第 17 サイクル以降に発現した有害事象について、Grade 3 以上の有害事象は 7/19 例 (37%) であり、内訳は、好中球減少症 3 例、末梢性感覺ニューロパチー 2 例、深部静脈血栓症、脱

水及び末梢性運動ニューロパチー各 1 例であった。Grade 4 以上の有害事象は認められなかつた。また、重篤な有害事象は血小板減少症（Grade 3）1 例であつた。第 17 サイクル以降に本薬投与の中止に至つた有害事象は 3/19 例（16%）であり、内訳は、末梢性運動ニューロパチー2 例、末梢性感覺ニューロパチー1 例であつた。

当該 19 例における奏効率 [95%CI] (%) (治験責任医師判定) は、95 ([74, 99.9]) (18/19 例) であった。

以上より、第 1～16 サイクルと比較して、第 17 サイクル以降の投与期間における本薬の安全性プロファイルに明らかな差異は認められておらず、第 17 サイクル以降の本薬投与における安全性は管理可能な範囲であると考えられたこと、また、本薬の対象疾患である再発又は難治性の HL 及び sALCL では治療選択肢が極めて限られていることを踏まえ、最大投与回数を本薬の用法・用量として設定する必要性は低いと考えている、と申請者は説明している。

機構は、以下のように考える。

SG035-0001 試験では、本薬の投与サイクルの上限は規定されず、結果的に第 16 サイクルまで本薬が投与されたことを基に、次相の投与回数の上限が設定された経緯を踏まえると、16 サイクルを超える本薬投与の経験例は極めて限られていることから、実施中の臨床試験成績等において本薬長期投与時の安全性について懸念を生じる情報が得られた際には、速やかに情報提供を行う必要があると考える。また、日本人での 16 サイクル超の投与経験がないことについて、適切に情報提供する必要があると考える。

3) 休薬・減量・中止基準について

申請者は、本薬投与中に末梢性ニューロパチー及び好中球減少症が発現した場合の本薬の休薬・減量又は中止の目安を、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起することとした経緯について、以下のように説明している。

SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験において本薬の投与変更に至つた主な有害事象は、末梢性ニューロパチー及び好中球減少症であり（「1）用量及び投与間隔について」の項参照）、SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験における当該有害事象が発現した際の用量調節の規定を参考として、用法・用量に関連する使用上の注意の項の注意喚起を設定した。なお、好中球減少症以外の骨髄抑制については、本薬を休薬することにより概ね管理可能であることから、添付文書において休薬・減量又は中止の目安を注意喚起する必要性は低いと考える。

また、末梢性ニューロパチー及び好中球減少症に係る用量調節の基準は、SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験で概ね共通であったが、添付文書において臨床試験の規定から変更した内容及び経緯は、下記のとおりである。

① 末梢性ニューロパチーについて

SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験では、Grade 2 の末梢性ニューロパチーが認められた場合、当該事象から回復するまで本薬を休薬し、Grade 1 以下に回復後は用量変更前と同じ用量で投与することと規定された。また、Grade 3 の末梢性ニューロパチーが認められた場合、治験責任医師と治験依頼者が協議の上で治療の中止を検討することと規定された。

SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験において、Grade 2 の末梢性ニューロパチーを発現後、本薬を同一用量で投与継続された 7/21 例（33%）、及び本薬を減量の上で投与継続された 2/10 例（20%）で症状が悪化し、本薬が休薬された 22 例では休薬中の症状悪化は認められなかった。また、Grade 3 の末梢性ニューロパチーを発現後、17/21 例では本薬投与が中止され、同一用量で継続された 4/21 例のうち 2 例で症状が悪化した。以上より、Grade 2 及び

3 の末梢性ニューロパシーは、本薬投与の休薬及び減量によって管理可能と考えられたことから、用量に関連する使用上の注意の項では当該事象が回復した後、本薬の用量を 1.2mg/kg に減量の上で投与再開する規定とした。

② 好中球減少症について

SG035-0003 試験、SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験では、本薬との因果関係が否定できないと判定された Grade 4 の好中球減少症が発現した場合、Grade 2 以下に回復するまで本薬投与を休薬し、Grade 2 以下に回復後は用量変更前と同じ用量又は 1.2mg/kg に減量の上で投与すること、また遺伝子組み換えヒト顆粒球コロニー刺激因子（以下、「G-CSF」）製剤の投与を考慮することと規定された。

SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験での Grade 4 の好中球減少症の発現例について、2/11 例では Grade 4 の好中球減少症の発現により本薬が中止され、9/11 例では好中球減少症の発現後に 2 サイクル以上、本薬投与が継続された。投与が継続された 8/9 例では本薬の休薬（3 ～21 日間）又は G-CSF 製剤が投与され、1/9 例では本薬が 1.2mg/kg に減量された。以上より、Grade 4 の好中球減少症の発現後、本薬の休薬及び G-CSF 製剤を投与することにより、本薬を減量せずに投与を継続することが可能であると考えられたことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、Grade 4 の好中球減少症が発現した場合、Grade 2 以下に回復するまで本薬投与を休薬し、Grade 2 以下に回復後は、同一用法・用量で投与を再開し、再投与に際しては G-CSF 製剤の投与を考慮することと規定した。

機構は、以下のように考える。

好中球減少症発現時における G-CSF 製剤の投与に関する規定を除いて、申請者の説明を了承した。好中球減少症発現時に G-CSF 製剤の投与を考慮することについては、好中球減少症発現時に行われる通常の対症療法であり、敢えて用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要性は乏しく、資材等で臨床試験における対応状況等を含めて情報提供することで差し支えないと判断した。

4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、以下のように説明している。

本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用における、本薬の有効性及び安全性については不明であることから、本薬が他の抗悪性腫瘍剤と併用される可能性は低いと考えるが、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、他の抗悪性腫瘍剤併用時の安全性及び有効性は確立しておらず、他の抗悪性腫瘍剤とは併用できない旨を注意喚起する。

他の抗悪性腫瘍剤との併用投与する本薬の臨床試験として、①未治療の HL 患者を対象とした SGN35-009 試験（ABVD、又はドキソルビシン、ビンプラスチニン及びダカルバジン（以下、「AVD」）との併用試験）、②未治療の CD30 陽性の成熟 T 細胞及びナチュラルキラー細胞腫瘍を対象とした SGN35-011 試験（シクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾン（以下、「CH-P」）、又は CHOP との併用試験）、③未治療の CD30 陽性の成熟型 T 細胞性リンパ腫を対象とした SGN35-014 試験（CH-P と本薬との併用投与群と CHOP 投与群との比較試験）及び④未治療の CD30 陽性の古典的 HL 患者を対象とした C25003 試験（ADV と本薬との併用投与群と ABVD 投与群との比較試験）が実施中である。

これら 4 試験のうち、SGN35-009 試験の ABVD 併用群では、11/25 例（44%）で肺毒性が認められ、内訳は肺毒性 9 例、並びに低酸素症、間質性肺疾患及び肺臓炎各 1 例であった。このうち 6/25 例（24%）が Grade 3 以上であり、2 例で肺毒性により死亡に至った。一方、AVD 併用群の 26 例では肺毒性は認められなかった。また、SGN35-011 試験では、4/39 例（10%）で肺毒性が認められ、内訳は呼吸不全 2 例、並びに急性呼吸不全、肺臓炎及び肺水腫各 1 例であった。なお、C25003 試験及び SGN35-014 試験において肺毒性に該当する事象は報告されていない。

以上より、SGN35-009 試験においてブレオマイシンとの併用時に肺毒性の発現率が高かったことから、ブレオマイシンを投与中の患者に対する本薬の投与は、添付文書において禁忌として注意喚起を行う。なお、本薬とブレオマイシン以外の抗悪性腫瘍剤との併用により肺毒性のリスクに及ぼす影響は不明であると考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明内容を了承した。また、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関して新たな臨床試験成績等において安全性上の問題に関する情報が得られた際には、適切に情報提供する必要があると考える。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、再発又は難治性の CD30 陽性の HL 又は sALCL 患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査（以下、「本調査」）の実施を計画しており、調査計画について、以下のように説明している。

本調査の重点調査項目は、国内外の臨床試験において高頻度に発現し、本薬による治療継続に影響を及ぼす可能性のある有害事象として、末梢性ニューロパチー、感染症、好中球減少症及び infusion reaction を設定した。

調査予定例数は、海外第 II 相試験（SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験）の併合解析結果における末梢性ニューロパチー、感染症、Grade 3 以上的好中球減少症及び infusion reaction の発現率が、それぞれ 56%、61%、20% 及び 11% であったことから、最も発現率が低い infusion reaction の 11% を参考に、各事象を 10 例以上、95% の確率で観察するための症例数として、140 例と設定した。

観察期間は、以下の理由から本薬の投与開始から 16 サイクルと設定した。

- 第 17 サイクル以降の安全性を検討した海外臨床試験（SGN35-006 試験）で、主な有害事象は第 16 サイクルまでに発現する傾向が認められたこと。
- 第 17 サイクル以降に複数の患者で初回発現が認められた事象（末梢性感覺ニューロパチー、上気道感染、疲労、筋痙攣、頭痛、好中球減少症、副鼻腔炎、食欲減退、末梢性運動ニューロパチー、浮動性めまい、腹痛及び紅斑）は、いずれも最長 16 サイクルとされた海外第 II 相試験 2 試験（SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験）で認められ、重症度についても差異はないと考えることから、第 17 サイクル以降に新たな安全性の懸念はないと考えること。

機構は、以下のように考える。

国内第 I / II 相試験（TB-BC010088 試験）に組み入れられた患者数は 20 例と限られていることから、製造販売後には本調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、得られた安全性情報を迅速に医療現場に提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目及び目標症例数については、申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと考える。また、観察期間についても、SGN35-006 試験の結果も踏まえると、本薬長期投与時の安全性として検討を要する懸念は特定されておらず、申請者の計画どおり 16 サイクルまでとすることで差し支えないと考える。

(8) 小児における開発について

機構は、小児の CD30 陽性の HL 及び ALCL 患者に対する本薬の小児用法・用量に関する開発状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

現在、海外では、欧米において小児の再発又は難治性の HL（5 歳以上 18 歳未満）又は ALCL（2 歳以上 18 歳未満）を対象とした本薬単独投与の第 I / II 相試験（C25002 試験）が実施中であり、主要解析は 20 [] 年 [] 月に予定されている。本邦における開発については、

当該試験結果を踏まえて検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

国内における HL 及び ALCL に対する本薬の小児用法・用量に関する開発が、海外から遅滞なく実施されるよう、申請者は、小児患者に対する開発要望に関する情報を収集・分析するとともに、海外での本薬の開発計画の情報等を入手した上で、本邦から海外臨床試験に参加する等の適切な対応を講じるべきであると考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第 I / II 相試験 (TB-BC010088 試験)

有害事象は、第 I 相部分 (1.2mg/kg 群) 3/3 例 (100%)、第 I 相部分 (1.8mg/kg 群) 3/3 例 (100%)、第 II 相部分 (HL 群) 9/9 例 (100%) 及び第 II 相部分 (sALCL 群) 4/5 例 (80%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、第 I 相部分 (1.2mg/kg 群) 3/3 例 (100%)、第 I 相部分 (1.8mg/kg 群) 3/3 例 (100%)、第 II 相部分 (HL 群) 9/9 例 (100%) 及び第 II 相部分 (sALCL 群) 4/5 例 (80%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20% 以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 20% 以上) (2012 年 9 月 24 日データカットオフ)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.14.1)	例数 (%)							
	第 I 相部分				第 II 相部分			
	1.2mg/kg 群		1.8mg/kg 群		HL 群		sALCL 群	
	3 例	Grade 3 以上	3 例	Grade 3 以上	9 例	Grade 3 以上	5 例	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	2 (67)	3 (100)	1 (33)	9 (100)	6 (67)	4 (80)	2 (40)
血液及びリンパ系障害								
リンパ球減少症	3 (100)	2 (67)	2 (67)	1 (33)	8 (89)	5 (56)	3 (60)	2 (40)
白血球減少症	2 (67)	0	1 (33)	0	7 (78)	2 (22)	2 (40)	0
好中球減少症	1 (33)	0	0	0	6 (67)	2 (22)	4 (80)	0
貧血	2 (67)	1 (33)	1 (33)	0	3 (33)	0	1 (20)	0
胃腸障害								
悪心	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0	2 (22)	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態								
疲労	1 (33)	0	0	0	3 (33)	0	1 (20)	0
感染症及び寄生虫症								
鼻咽頭炎	1 (33)	0	1 (33)	0	2 (22)	0	0	0
臨床検査								
ALT 増加	0	0	1 (33)	0	3 (33)	0	1 (20)	0
AST 増加	0	0	1 (33)	0	2 (22)	0	1 (20)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (67)	0	0	0	2 (22)	0	1 (20)	0
代謝及び栄養障害								
食欲減退	1 (33)	1 (33)	0	0	3 (33)	0	0	0
神経系障害								
末梢性感覺ニューロパチー	2 (67)	0	1 (33)	0	6 (67)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害								
発疹	1 (33)	0	1 (33)	0	3 (33)	0	1 (20)	0

重篤な有害事象は、第 I 相部分 (1.2mg/kg 群) 1/3 例 (33%)、第 II 相部分 (HL 群) 2/9

例（22%）、第Ⅱ相部分（sALCL 群）1/5 例（20%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、第Ⅰ相部分（1.2mg/kg 群）では、無菌性髄膜炎 1 例、第Ⅱ相部分（HL 群）では、PCP 及び肺炎各 1 例、第Ⅱ相部分（sALCL 群）では、蜂巣炎 1 例であった。このうち、第Ⅰ相部分（1.2mg/kg 群）の無菌性髄膜炎 1 例、第Ⅱ相部分（HL 群）の PCP 及び肺炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請後に、TB-BC010088 試験について、2013 年 5 月 24 日までの結果を基に安全性評価結果が提出された。有害事象は、第Ⅰ相部分（1.2mg/kg 群）3/3 例（100%）、第Ⅰ相部分（1.8mg/kg 群）3/3 例（100%）、第Ⅱ相部分（HL 群）9/9 例（100%）及び第Ⅱ相部分（sALCL 群）5/5 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、第Ⅰ相部分（1.2mg/kg 群）3/3 例（100%）、第Ⅰ相部分（1.8mg/kg 群）3/3 例（100%）、第Ⅱ相部分（HL 群）9/9 例（100%）及び第Ⅱ相部分（sALCL 群）5/5 例（100%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率 20%以上）（2013 年 5 月 24 日データカットオフ）

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.14.1)	例数 (%)							
	第Ⅰ相部分		第Ⅱ相部分					
	1.2mg/kg 群		1.8mg/kg 群		HL 群		sALCL 群	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	2 (67)	3 (100)	2 (67)	9 (100)	6 (67)	5 (100)	3 (60)
血液及びリンパ系障害								
リンパ球減少症	3 (100)	2 (67)	2 (67)	1 (33)	8 (89)	5 (56)	3 (60)	2 (40)
白血球減少症	2 (67)	0	1 (33)	0	7 (78)	2 (22)	3 (60)	0
好中球減少症	1 (33)	0	0	0	7 (78)	2 (22)	5 (100)	1 (20)
貧血	2 (67)	1 (33)	1 (33)	0	3 (33)	0	1 (20)	0
胃腸障害								
悪心	1 (33)	1 (33)	2 (67)	0	2 (22)	0	0	0
下痢	2 (67)	0	0	0	2 (22)	0	1 (20)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態								
疲労	1 (33)	0	0	0	3 (33)	0	2 (40)	0
インフルエンザ様疾患	1 (33)	0	1 (33)	0	3 (33)	0	1 (20)	0
感染症及び寄生虫症								
鼻咽頭炎	1 (33)	0	1 (33)	0	3 (33)	0	2 (40)	0
上気道感染	0	0	1 (33)	0	2 (22)	0	1 (20)	0
臨床検査								
ALT 増加	0	0	1 (33)	0	3 (33)	0	1 (20)	0
AST 増加	0	0	1 (33)	0	3 (33)	0	1 (20)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (67)	0	0	0	2 (22)	0	1 (20)	0
代謝及び栄養障害								
食欲減退	1 (33)	1 (33)	0	0	3 (33)	0	0	0
神経系障害								
末梢性感觉ニューロパシー	2 (67)	0	1 (33)	0	8 (89)	0	1 (20)	0
皮膚及び皮下組織障害								
発疹	1 (33)	0	1 (33)	0	3 (33)	0	1 (20)	0

重篤な有害事象は、第Ⅰ相部分（1.2mg/kg 群）1/3 例（33%）、第Ⅱ相部分（HL 群）2/9 例（22%）、第Ⅱ相部分（sALCL 群）2/5 例（40%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、第Ⅰ相部分（1.2mg/kg 群）では、播種性帶状疱疹、無菌性髄膜炎及び骨髄異形成症候群各 1 例、第Ⅱ相部分（HL 群）では、PCP 及び肺炎各 1 例、第Ⅱ相部分（sALCL 群）では、蜂巣炎及び過敏症各 1 例であった。このうち、第Ⅰ相部分（1.2mg/kg 群）の播種性

帶状疱疹、無菌性髄膜炎及び骨髓異形成症候群各1例、第II相部分（HL群）のPCP及び肺炎各1例、第II相部分（sALCL群）の過敏症1例は、本薬との因果関係が否定されなかつた。

本薬の投与中止に至った有害事象は、第I相部分（1.8mg/kg群）1/3例（33%）認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパシー1例であり、本薬との因果関係が否定されなかつた。

（2）海外第I相試験（SG035-0001試験）

有害事象は、0.1mg/kg群3/3例（100%）、0.2mg/kg群2/4例（50%）、0.4mg/kg群3/3例（100%）、0.6mg/kg群3/3例（100%）、0.8mg/kg群3/3例（100%）、1.2mg/kg群4/4例（100%）、1.8mg/kg群12/12例（100%）、2.7mg/kg群12/12例（100%）及び3.6mg/kg群1/1例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、0.1mg/kg群2/3例（67%）、0.2mg/kg群1/4例（25%）、0.4mg/kg群3/3例（100%）、0.6mg/kg群3/3例（100%）、0.8mg/kg群3/3例（100%）、1.2mg/kg群3/4例（75%）、1.8mg/kg群12/12例（100%）、2.7mg/kg群11/12例（92%）及び3.6mg/kg群1/1例（100%）に認められた。いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率20%以上）

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.8.0)	例数（%）									
	0.1mg/kg群		0.2mg/kg群		0.4mg/kg群		0.6mg/kg群		0.8mg/kg群	
	3例	4例	3例	3例	3例	3例	3例	3例	3例	3例
全有害事象	3 (100)	2 (67)	2 (50)	1 (25)	3 (100)	1 (33)	3 (100)	1 (33)	3 (100)	0
血液及びリンパ系障害										
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害										
下痢	0	0	2 (50)	0	1 (33)	0	2 (67)	0	1 (33)	0
恶心	0	0	1 (25)	0	1 (33)	0	1 (33)	0	0	0
嘔吐	0	0	2 (50)	0	1 (33)	0	2 (67)	0	0	0
全身障害及び投与局所様態										
疲労	1 (33)	0	1 (25)	0	0	0	2 (67)	0	1 (33)	0
発熱	2 (67)	0	1 (25)	0	1 (33)	0	1 (33)	0	1 (33)	0
神経系障害										
末梢性ニューロパシー	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (33)	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0

有害事象（発現率20%以上、続き）

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.8.0)	例数（%）							
	1.2mg/kg群		1.8mg/kg群		2.7mg/kg群		3.6mg/kg群	
	4例	12例	12例	1例	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	4 (100)	2 (50)	12 (100)	5 (42)	12 (100)	6 (50)	1 (100)	1 (100)
血液及びリンパ系障害								
好中球減少症	1 (25)	0	4 (33)	1 (8)	5 (42)	2 (17)	0	0
胃腸障害								
下痢	1 (25)	0	1 (8)	0	1 (8)	0	1 (100)	0
恶心	0	0	4 (33)	0	2 (17)	0	1 (100)	0
嘔吐	0	0	2 (17)	0	1 (8)	0	1 (100)	1 (100)
全身障害及び投与局所様態								
疲労	1 (25)	0	4 (33)	0	6 (50)	0	0	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.8.0)	例数 (%)							
	1.2mg/kg 群		1.8mg/kg 群		2.7mg/kg 群		3.6mg/kg 群	
	全 Grade	Grade 3 以上						
発熱	0	0	3 (25)	0	5 (42)	2 (17)	1 (100)	1 (100)
神経系障害								
末梢性ニューロパシー	1 (25)	0	4 (33)	0	4 (33)	0	0	0
頭痛	1 (25)	0	3 (25)	0	3 (25)	0	0	0

重篤な有害事象は、0.1mg/kg 群 2/3 例 (67%) 、0.2mg/kg 群 1/4 例 (25%) 、0.4mg/kg 群 1/3 例 (33%) 、0.6mg/kg 群 2/3 例 (67%) 、1.8mg/kg 群 3/12 例 (25%) 、2.7mg/kg 群 4/12 例 (33%) 、3.6mg/kg 群 1/1 例 (100%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、0.1mg/kg 群では、疾患進行、高カルシウム血症及びリンパ腫各 1 例、0.2mg/kg 群では、疾患進行、貧血、咳嗽、脱水、血便排泄及び肺炎各 1 例、0.4mg/kg 群では、心筋虚血 1 例、0.6mg/kg 群では、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌感染性滑液包炎及び深部静脈血栓症各 1 例、1.8mg/kg 群では、アナフィラキシー、アスペルギルス症及び失神各 1 例、2.7mg/kg 群では、発熱 2 例、ブドウ球菌性菌血症、腹痛、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、末梢性感覺運動ニューロパシー、前立腺炎、急性腎不全及び敗血症各 1 例、3.6mg/kg 群では、発熱性好中球減少症及び敗血症性ショック各 1 例であった。このうち、0.1mg/kg 群の高カルシウム血症 1 例、0.4mg/kg 群の心筋虚血 1 例、1.8mg/kg 群のアナフィラキシー 1 例、2.7mg/kg 群の末梢性感覺運動ニューロパシー及び発熱各 1 例、3.6mg/kg 群の発熱性好中球減少症及び敗血症性ショック各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、0.1mg/kg 群 1/3 例 (33%) 、0.2mg/kg 群 1/4 例 (25%) 、0.4mg/kg 群 1/3 例 (33%) 、0.6mg/kg 群 1/3 例 (33%) 、1.2mg/kg 群 1/4 例 (25%) 、1.8mg/kg 群 5/12 例 (42%) 、2.7mg/kg 群 4/12 例 (33%) 、3.6mg/kg 群 1/1 例 (100%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、0.1mg/kg 群では、疾患進行 1 例、0.2mg/kg 群では、疾患進行 1 例、0.4mg/kg 群では、心筋虚血 1 例、0.6mg/kg 群では、疾患進行 1 例、1.2mg/kg 群では、末梢性感覺ニューロパシー 1 例、1.8mg/kg 群では、疲労、血小板減少症、アナフィラキシー、アスペルギルス症及び末梢性ニューロパシー各 1 例、2.7mg/kg 群では、疲労、血小板減少症、高血糖、好中球減少症、末梢性感覺運動ニューロパシー及び急性腎不全各 1 例、3.6mg/kg 群では、発熱性好中球減少症及び敗血症性ショック各 1 例であった。このうち、0.4mg/kg 群の心筋虚血 1 例、1.2mg/kg 群の末梢性感覺ニューロパシー 1 例、1.8mg/kg 群の疲労、血小板減少症、アナフィラキシー及び末梢性ニューロパシー各 1 例、2.7mg/kg 群の疲労、血小板減少症、高血糖、好中球減少症及び末梢性感覺運動ニューロパシー各 1 例、3.6mg/kg 群の発熱性好中球減少症及び敗血症性ショック各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第 I 相試験 (SG035-0002 試験)

有害事象は、0.4mg/kg 群 4/4 例 (100%) 、0.6mg/kg 群 4/4 例 (100%) 、0.8mg/kg 群 6/6 例 (100%) 、1.0mg/kg 群 12/12 例 (100%) 、1.2mg/kg 群 12/12 例 (100%) 及び 1.4mg/kg 群 6/6 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、0.4mg/kg 群 3/4 例 (75%) 、0.6mg/kg 群 4/4 例 (100%) 、0.8mg/kg 群 6/6 例 (100%) 、1.0mg/kg 群 12/12 例 (100%) 、1.2mg/kg 群 12/12 例 (100%) 及び 1.4mg/kg 群 6/6 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20% 以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率 20%以上）												
器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.13.0)	例数 (%)											
	0.4mg/kg 群		0.6mg/kg 群		0.8mg/kg 群		1.0mg/kg 群		1.2mg/kg 群		1.4mg/kg 群	
	4 例		4 例		6 例		12 例		12 例		6 例	
全有害事象	全 Grade	Grade 3 以上										
全有害事象	4 (100)	4 (100)	4 (100)	1 (25)	6 (100)	2 (33)	12 (100)	5 (42)	12 (100)	7 (58)	6 (100)	5 (83)
胃腸障害												
悪心	1 (25)	1 (25)	0	0	3 (50)	0	7 (58)	0	6 (50)	0	5 (83)	0
下痢	1 (25)	0	0	0	2 (33)	0	4 (33)	1 (8)	6 (50)	0	1 (17)	1 (17)
全身障害及び投与局所様態												
疲労	0	0	2 (50)	0	4 (67)	0	5 (42)	1 (8)	8 (67)	0	4 (67)	0
発熱	0	0	1 (25)	0	1 (17)	0	2 (17)	0	5 (42)	0	2 (33)	0
感染症及び寄生虫症												
上気道感染	0	0	1 (25)	0	1 (17)	0	2 (17)	0	4 (33)	0	2 (33)	0
代謝及び栄養障害												
食欲減退	0	0	0	0	1 (17)	0	5 (42)	0	2 (17)	0	2 (33)	0
筋骨格系及び結合組織障害												
関節痛	2 (50)	0	2 (50)	0	2 (33)	0	2 (17)	0	3 (25)	0	1 (17)	0
筋肉痛	0	0	0	0	1 (17)	0	1 (8)	0	5 (42)	0	3 (50)	0
神経系障害												
末梢性感觉ニユーロパチー	2 (50)	0	2 (50)	0	5 (83)	1 (17)	7 (58)	0	9 (75)	2 (17)	4 (67)	3 (50)

重篤な有害事象は、0.4mg/kg 群 1/4 例 (25%) 、0.6mg/kg 群 1/4 例 (25%) 、0.8mg/kg 群 1/6 例 (17%) 、1.0mg/kg 群 2/12 例 (17%) 、1.2mg/kg 群 2/12 例 (17%) 、1.4mg/kg 群 3/6 例 (50%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、0.4mg/kg 群では、嘔吐及び恶心各 1 例、0.6mg/kg 群では、低酸素症 1 例、0.8mg/kg 群では、インフルエンザ性肺炎及びカテーテル留置部位感染各 1 例、1.0mg/kg 群では、下痢、高血糖、嘔吐、電解質失調及び好中球減少症各 1 例、1.2mg/kg 群では、インフルエンザ性肺炎、細菌性肺炎及び尿路感染各 1 例、1.4mg/kg 群では、下痢、高血糖、末梢性運動ニューロパチー及び末梢性感觉ニューロパチー各 1 例であった。このうち、1.0mg/kg 群の下痢、高血糖、電解質失調、好中球減少症及び嘔吐各 1 例、1.4mg/kg 群の下痢、高血糖、末梢性運動ニューロパチー及び末梢性感觉ニューロパチー各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、0.8mg/kg 群 2/6 例 (33%) 、1.0mg/kg 群 3/12 例 (25%) 、1.2mg/kg 群 3/12 例 (25%) 、1.4mg/kg 群 5/6 例 (83%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、0.8mg/kg 群では、末梢性感觉ニューロパチー及び末梢性運動ニューロパチー各 1 例、1.0mg/kg 群では、末梢性感觉ニューロパチー、肝酵素上昇及び嘔吐各 1 例、1.2mg/kg 群では、末梢性感觉ニューロパチー 2 例及びインフルエンザ性肺炎 1 例、1.4mg/kg 群では、末梢性感觉ニューロパチー 2 例、末梢性運動ニューロパチー、悪寒及び筋肉痛各 1 例であった。このうち、0.8mg/kg 群の末梢性感觉ニューロパチー及び末梢性運動ニューロパチー各 1 例、1.0mg/kg 群の末梢性感觉ニューロパチー、肝酵素上昇及び嘔吐各 1 例、1.2mg/kg 群の末梢性感觉ニューロパチー 2 例、1.4mg/kg 群の末梢性感觉ニューロパチー 2 例、末梢性運動ニューロパチー、悪寒及び筋肉痛各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外第Ⅱ相試験 (SG035-0003 試験)

有害事象は 100/102 例 (98%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 94/102 例 (92%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 20%以上)		
器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.13.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	100 (98)	56 (55)
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	22 (22)	20 (20)
胃腸障害		
恶心	43 (42)	0
下痢	37 (36)	1 (<1)
嘔吐	22 (22)	0
全身障害及び投与局所様態		
疲労	47 (46)	2 (2)
発熱	30 (29)	2 (2)
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	38 (37)	0
神経系障害		
末梢性感觉ニューロパチー	48 (47)	9 (9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	21 (21)	0

重篤な有害事象は、25/102 例 (25%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、腹痛、脱髓性多発ニューロパチー、肺臓炎、気胸、肺塞栓症、腎孟腎炎及び発熱各 2 例、上腹部痛、気管支炎、カンジダ症、蜂巣炎、糖尿病性昏睡、下痢、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、側腹部痛、胃腸出血、H1N1 インフルエンザ、吐血、喀血、HL、高血糖、腸管穿孔、肺感染、精神状態変化、筋力低下、恶心、末梢性運動ニューロパチー、胸水、PCP、肺炎、敗血症性ショック、軟部組織感染、ブドウ球菌性菌血症、SJS、血小板減少症、ブドウ球菌性尿路感染及び手首関節骨折各 1 例であった。このうち、発熱及び脱髓性多発ニューロパチー各 2 例、血小板減少症、腹痛、吐血、PCP、肺炎、ブドウ球菌性菌血症、高血糖、筋力低下、末梢性運動ニューロパチー、精神状態変化、肺臓炎、肺塞栓症及び SJS 各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、20/102 例 (20%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性感觉ニューロパチー 6 例、末梢性運動ニューロパチー 3 例、HL2 例、関節痛、脱髓性多発ニューロパチー、アレルギー性皮膚炎、筋力低下、骨髄異形成症候群、肺臓炎、肺塞栓症、SJS 及び咽喉絞扼感各 1 例であった。このうち、末梢性感觉ニューロパチー 5 例、末梢性運動ニューロパチー 3 例、関節痛、脱髓性多発ニューロパチー、アレルギー性皮膚炎、筋力低下、肺臓炎、肺塞栓症、SJS 及び咽喉絞扼感各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第Ⅱ相試験 (SG035-0004 試験)

有害事象は 58/58 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 53/58 例 (91%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 20%以上)		
器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.13.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	58 (100)	36 (62)
血液及びリンパ系障害		

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.13.0)	例数 (%)	
	58 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少症	12 (21)	12 (21)
胃腸障害		
悪心	23 (40)	1 (2)
下痢	17 (29)	2 (3)
便秘	13 (22)	1 (2)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	22 (38)	3 (5)
発熱	20 (34)	1 (2)
神経系障害		
末梢性感覺ニューロパチー	24 (41)	7 (12)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	14 (24)	0

重篤な有害事象は、25/58 例 (43%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、ALCL3 例、上室性不整脈、四肢痛、敗血症性ショック及び尿路感染各 2 例、腹痛、急性心筋梗塞、貧血、無力症、心房細動、完全房室ブロック、徐脈、蜂巣炎、便秘、食欲減退、深部静脈血栓症、脱髓性多発ニューロパチー、下痢、脳症、ブドウ球菌性心内膜炎、水分過負荷、ウイルス性胃腸炎、胃腸出血、全身性浮腫、頭蓋内出血、水腎症、高カルシウム血症、クレブシエラ性菌血症、下肢骨折、精神状態変化、菌状息肉症、筋炎、神経痛、好中球減少症、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覺ニューロパチー、肺炎、肺塞栓症、肺水腫、丘疹、腎不全、急性腎不全、呼吸不全、網膜静脈閉塞、脊髄圧迫、突然死、細菌重複感染、失神、気管障害、腫瘍フレア、腫瘍崩壊症候群及び嘔吐各 1 例であった。このうち、尿路感染 2 例、好中球減少症、網膜静脈閉塞、便秘、下痢、嘔吐、肺炎、腫瘍崩壊症候群、筋炎、腫瘍フレア、脱髓性多発ニューロパチー、神経痛、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覺ニューロパチー及び肺塞栓症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 16/58 例 (28%) に認められ、内訳は末梢性感覺ニューロパチー 6 例、網膜静脈閉塞、突然死、トランスアミナーゼ上昇、ALCL、脱髓性多発ニューロパチー、頭蓋内出血、神経痛、腎不全、急性腎不全及び皮膚炎各 1 例であった。このうち、末梢性感覺ニューロパチー 5 例、網膜静脈閉塞、トランスアミナーゼ上昇、脱髓性多発ニューロパチー、神経痛及び皮膚炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (SGN35-007 試験)

有害事象は 52/52 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 46/52 例 (88%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.13.0)	例数 (%)	
	52 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	52 (100)	31 (60)
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	11 (21)	9 (17)
胃腸障害		
悪心	20 (38)	1 (2)
嘔吐	12 (23)	2 (4)
下痢	12 (23)	0
全身障害及び投与局所様態		
疲労	20 (38)	1 (2)
発熱	20 (38)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.13.0)	例数 (%)	
	52 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	11 (21)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	11 (21)	0
神経系障害		
末梢性感觉ニューロパチー	26 (50)	5 (10)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	13 (25)	0
呼吸困難	12 (23)	3 (6)

重篤な有害事象は、19/52 例 (37%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱 4 例、HL3 例、呼吸困難、低酸素症、筋力低下、悪心、末梢性感觉ニューロパチー、肺炎及び嘔吐各 2 例、貧血、アナフィラキシー、足関節部骨折、軸索型ニューロパチー、骨痛、徐脈、心肺停止、胸部不快感、クロストリジウム検査陽性、サイトメガロウイルス血症、脱水、脱髓性多発ニューロパチー、医療機器関連感染、十二指腸潰瘍、発熱性好中球減少症、大腿骨骨折、肝性脳症、高ビリルビン血症、高血糖、多汗症、メトヘモグロビン血症、汎血球減少症、心囊液貯留、末梢性運動ニューロパチー、胸水、そう痒症、放射線性肺臓炎、腎不全、呼吸窮迫、呼吸不全及び蕁麻疹各 1 例であった。このうち、末梢性感觉ニューロパチー、呼吸困難、低酸素症及び発熱各 2 例、軸索型ニューロパチー、肝性脳症、末梢性運動ニューロパチー、胸部不快感、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、徐脈、悪心、嘔吐、高ビリルビン血症、アナフィラキシー、高血糖、多汗症、そう痒症及び蕁麻疹各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、8/52 例 (15%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性感觉ニューロパチー 4 例、軸索型ニューロパチー、血小板減少症、無力症及び血中クレアチニン増加各 1 例であった。このうち、末梢性感觉ニューロパチー 3 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(7) 海外第 I 相試験 (SGN35-008A 試験)

有害事象は、A-ket 群で 19/19 例 (100%)、A-mid 群で 14/16 例 (88%)、A-rif 群で 20/21 例 (95%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、A-ket 群で 15/19 例 (79%)、A-mid 群で 12/16 例 (75%)、A-rif 群で 17/21 例 (81%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.13.0)	有害事象 (発現率 20%以上)					
	例数 (%)					
	A-ket 群		A-mid 群		A-rif 群	
	19 例		16 例		21 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	19 (100)	9 (47)	14 (88)	4 (25)	20 (95)	9 (43)
血液及びリンパ系障害						
好中球減少症	3 (16)	3 (16)	1 (6)	0	7 (33)	7 (33)
胃腸障害						
悪心	9 (47)	0	2 (13)	0	6 (29)	0
下痢	6 (32)	0	3 (19)	0	4 (19)	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	8 (42)	0	3 (19)	1 (6)	5 (24)	0
発熱	7 (37)	1 (5)	0	0	6 (29)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.13.0)	例数 (%)					
	A-ket 群		A-mid 群		A-rif 群	
	19 例		16 例		21 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経系障害 頭痛	4 (21)	0	4 (25)	0	5 (24)	0

重篤な有害事象は、A-ket 群で 5/19 例 (26%)、A-mid 群で 2/16 例 (13%)、A-rif 群で 3/21 例 (14%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、A-ket 群では深部静脈血栓症、横断性脊髄炎、気道感染、発熱、ブドウ球菌感染、腸閉塞及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎各 1 例、A-mid 群では便秘、脱水、成長障害、腸炎、胃腸出血、肝壊死、腹痛、ALT 増加、AST 増加、吐血、恶心及び嘔吐各 1 例、A-rif 群では発熱性好中球減少症、心房細動、汎血球減少症、サイトメガロウイルス感染、頭蓋内出血、肺炎及び敗血症性ショック各 1 例であった。このうち、A-ket 群の深部静脈血栓症、気道感染及び発熱各 1 例、A-mid 群の腸炎、胃腸出血、肝壊死、腹痛、ALT 增加、AST 増加、吐血、恶心及び嘔吐各 1 例、A-rif 群の発熱性好中球減少症、汎血球減少症、サイトメガロウイルス感染、頭蓋内出血、肺炎及び敗血症性ショック各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、試験期間中に死亡した 1 例を除き、認められなかつた。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-5）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（検査の実施に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、CD30 に結合し、CD30 を介して抗体薬物複合体として細胞内に取り込まれた後に、細胞内でプロテアーゼにより分解され遊離した MMAE が細胞周期を停止及びアポトーシスを誘導することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、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に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 25 年 11 月 5 日

I. 申請品目

[販売名]	アドセトリス点滴静注用 50mg
[一般名]	ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）
[申請者名]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 22 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

（1）有効性について

機構は、審査報告（1）の「4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、標準的な治療法が確立していない再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫（以下、「HL」）患者及び再発又は難治性の CD30 陽性の全身性未分化大細胞リンパ腫（以下、「sALCL」）患者を対象とした国内第 I / II 相試験（TB-BC010088 試験）並びに海外第 II 相試験（SG035-0003 試験及び SG035-0004 試験）において奏効が得られたことから、当該患者に対するブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

（2）安全性について

機構は、審査報告（1）の「4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象として、infusion reaction、末梢性ニューロパチー、骨髄抑制、感染症、進行性多巣性白質脳症（以下、「PML」）、腫瘍崩壊症候群（以下、「TLS」）、Stevens-Johnson 症候群（以下、「SJS」）、肺障害及び急性肺炎があり、本薬の使用において、これらの有害事象の発現に注意すべきであると判断した。また、上記の点を踏まえ、本薬の使用にあたって、造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬の投与対象となる患者の病態（前治療歴及び治療開始時の腫瘍量）は、患者ごとに大きく異なる可能性があることから、特に本薬の製造販売開始直後の時期には、有害事象の観察及び管理を慎重に行う必要があると考える。
- 末梢性ニューロパチー、PML、SJS、肺障害等の有害事象に対応するためには、神経内科、皮膚科、呼吸器内科等との連携が重要である。上記の有害事象に対して早期の適切な対応が可能となるよう、当該診療領域と緊急時に十分な連携が可能な医療施設において本薬は使用されるべきである。
- 海外の製造販売後に報告された肺障害に関して、当該報告に含まれる有害事象の具体的な症状等を想起しにくいため、個々の事象の発現状況に加えて、発現時期及び肺合併症の有無等のリスク因子を検討した上で、当該検討結果についても医療現場に適切

に情報提供する必要があると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、海外の製造販売後に報告された肺障害の発現時期及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬との因果関係が否定できない 22 例 (20■年■月■日データカットオフ、審査報告 (1) 「4. (iii) <審査の概略> (3) 9) 肺障害」の項参照) における肺障害の発現時期について、第 2 サイクルの投与後が 7 例、第 3 サイクルの投与後が 3 例、第 1、4、5、6、8 又は 9 サイクルの投与後が各 1 例、不明が 6 例であり、当該事象の発現時期に一定の傾向は認められなかった。また、10/22 例でプレオマイシン塩酸塩 (以下、「プレオマイシン」) を含む化学療法による前治療歴を有しており、6/22 例で感染症の既往歴又は合併症を伴っていたが、本薬投与により発現する肺障害の明らかなリスク因子については不明と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与時に注意を要する有害事象の発現に対する観察、管理等は、前治療歴、治療開始時の病期等の患者の状態に応じて、また、発現する有害事象に応じて神経内科、皮膚科、呼吸器内科等の診療領域と連携して慎重に行う必要があることについて、資材等を用いて適切に注意喚起及び情報提供する必要があると考える。

また、本薬投与により発現する肺障害の明らかなリスク因子は不明であることを考慮すると、現時点では、これまでに得られている肺障害の個々の事象の発現状況に加えて、発現時期、肺合併症の有無等の情報について、資材等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、審査報告 (1) の作成時点で申請者に確認中であった、承認申請後に、海外の製造販売後における自発報告等を基に新たに注意喚起を行うこととされた急性胰炎以外に、注意喚起を行うべき有害事象の有無等について、申請者は以下のように回答した。

本薬投与による有害事象の発現状況は、米国 Seattle Genetics 社及び Millennium 社とともに、海外の製造販売後における自発報告等を踏まえ定期的に検討しており、20■年■月■日までに得られた情報から、新たに注意喚起を行うべき有害事象として肝機能障害が認められた。肝機能障害の発現状況について、肝障害 (Standardised MedDRA query ver.16) に該当する 84 例のうち 17 例が死亡し、死因の内訳は、疾患進行 9 例、移植片対宿主病 3 例、造血幹細胞移植後の特発性肺症候群、敗血症、アルコール乱用、劇症肝炎、心拡大・心不全・肺水腫・脂肪性肝炎各 1 例であった (2013 年 8 月 18 日データカットオフ)。なお、疾患進行 1 例における肝性脳症・高ビリルビン血症、劇症肝炎の症例における劇症肝炎・トランスマミナーゼ増加、心拡大・心不全・肺水腫・脂肪性肝炎の症例における肝腫大の 3 例については本薬との因果関係が否定されなかった。

また、肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (SGN35-008B 試験) における、本薬 1.2mg/kg を 3 週間間隔で投与した際の本薬及び monomethyl auristatin E (以下、「MMAE」) の薬物動態 (以下、「PK」) パラメータは下表のとおりであった (2009 年 12 月～実施中 [データカットオフ : 20■年■月■日])。肝機能障害及び腎機能障害は本薬の曝露量に明らかな影響を及ぼさなかつたが、肝機能障害患者での MMAE の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の肝機能正常患者に対する幾何平均比は、それぞれ 1.2～2.8 及び 1.8～3.5 であり、重度の腎機能障害患者での MMAE の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の腎機能正常患者に対する幾何平均比は、それぞれ 2.1 及び 1.9 であった。肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本薬の用量調節の必要性は乏しいと考えていたが (審査報告 (1) 「4. (ii) <提出された資料の概略> (7) 腎機能及び肝機能の低下が本薬及び MMAE の PK に及ぼす影響」の項参照)、

当該結果を踏まえ、肝機能障害患者及び重度の腎機能障害患者に対する本薬の初回用量は1.2mg/kgと設定する必要があると考えた。なお、本試験の最終解析結果は20■年■月に得られる予定である。

肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本薬及びMMAEの
PKパラメータ（20■年■月■日データカットオフ）

	正常 ^{*1}	肝機能障害の程度 ^{*2}			腎機能障害の程度 ^{*3}		
		軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
n	8	1	5	1	4	3	3
本薬							
C _{max} (μg/mL)	23.39 (28)	20.70	18.93 (19)	18.70	18.78 (28) ^{*4}	24.44 (12)	17.37 (20)
AUC _{0-∞} (μg·day/mL)	51.39 (19)	29.26	33.47 (61)	46.62	44.66 (45) ^{*4}	62.55 (21)	36.57 (31)
MMAE							
C _{max} (ng/mL)	4.05 (75)	11.30	6.59 (54)	4.92	3.15 (95)	3.73 (28)	8.38 (17)
AUC _{0-∞} (ng·day/mL)	27.23 (80)	95.49	60.30 (71)	48.08	23.10 (79)	29.61 (41)	51.65 (39)

幾何平均（変動係数%）、*1：海外第I相試験（SGN35-008A試験、審査報告（1）「4.（ii）<提出された資料の概略>（4）海外第I相試験」の項参照）におけるA-ket群（本薬1.2mg/kgを3週間間隔投与）の本薬単独投与群の結果（19例のうち肝機能及び腎機能がともに正常な患者であった8例）、*2：軽度、中等度及び重度は、それぞれChild-Pugh分類A、B及びCと定義された、*3：軽度、中等度及び重度は、それぞれクレアチニンクリアランス（mL/min）50超80以下、30以上50以下、及び30未満と定義された、*4：n=3

SGN35-008B試験における安全性について、登録された17例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。試験期間中の死亡は4例に認められ、死因の内訳は腎機能障害患者において心筋梗塞1例（重度の腎機能障害として登録された患者）、肝機能障害患者において脳ヘルニア、真菌性下気道感染、クリプトコッカス性真菌血症各1例（それぞれChild-Pugh分類B、B及びCとして登録された患者であり、全例がPS3）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。なお、真菌性下気道感染の患者は、本薬投与（計1回）24日後に呼吸窮迫等を発現し、本薬投与26日後に真菌感染症（接合真菌症）により死亡し、またクリプトコッカス性真菌血症の患者は、本薬投与（計1回）2日後に採取された末梢血培養検査の結果 *Cryptococcus neoformans* が陽性であり、本薬投与6日後にクリプトコッカス性真菌血症により死亡した、と申請者は説明している。

機構は、以下のように考える。

SG035-0003試験、SG035-0004試験及びTB-BC010088試験において、肝機能検査値の増悪傾向となる患者が半数程度で認められたこと等（審査報告（1）「4.（iii）<審査の概略>（3）11）①肝機能障害」の項参照）に加えて、本薬投与後に劇症肝炎等の重篤な肝機能障害が発現し死亡に至った患者も認められていることから、定期的に肝機能検査を行う等、肝機能障害の発現に注意が必要であると考える。したがって、これまでに得られている劇症肝炎を含む肝機能障害の発現状況について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

また、SGN35-008B試験では、肝機能障害患者及び重度の腎機能障害患者においてMMAEの曝露量が増加しており、海外第I相試験及び海外第II相試験の併合データにおいて、本薬の腫瘍縮小効果がMMAEの曝露量と比較して本薬の曝露量とより強く相關する可能性が示唆されていること等（審査報告（1）「4.（ii）<提出された資料の概略>（8）1）曝露量と有効性との関連」の項参照）を踏まえると、本薬の初回投与量を肝機能障害患者及び重度の腎機能障害患者において1.2mg/kgと設定する臨床薬理学的根拠は得られていないと考える。しかしながら、MMAEの曝露量が高い患者で好中球減少の重症度が高くなる傾向

が認められたこと（審査報告（1）「4. (ii) <提出された資料の概略> (8) 2) 噴露量と安全性との関連」の項参照）を踏まえると、MMAE の噴露量が肝機能障害患者及び重度の腎機能障害患者において増加することについては適切に注意喚起する必要があると考える。

さらに、SGN35-008B 試験において、真菌感染症による死亡例が中等度及び重度の肝機能障害を有する患者で各 1 例報告されたことについては、適切に情報提供する必要があり、また当該状況に加えて以下の理由から、中等度及び重度の肝機能障害患者に対する本薬投与の可否は慎重に判断されるべきであると考える。

- ・ 感染症が本薬の重要な特定されたリスクであること（「(5) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項参照）
- ・ MMAE の噴露量の増加が肝機能障害を有する患者で認められたことを踏まえ、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者では、MMAE の噴露量の増加が、感染症を含む致死的な有害事象を発現する可能性が考えられること

以上より、機構は、添付文書の警告及び用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起するとともに、SGN35-008B 試験で得られた薬物動態成績を添付文書の薬物動態の項において情報提供する必要があると考える。なお、実施中の SGN35-008B 試験の最終解析結果が得られた際には、適切に情報提供すべきと考える。

＜警告＞

- ・ 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薬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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ・ 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では、本剤の構成成分である MMAE の血中濃度が上昇するため、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すること。

機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（3）臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付けについて」及び「4. (iii) <審査の概略> (5) 効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び sALCL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり以下のように設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果＞

再発又は難治性の CD30 陽性の下記疾患：

ホジキンリンパ腫
未分化大細胞リンパ腫

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

- 免疫組織学的検査等により検査を行い、CD30 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30 陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「4. (iii) <審査の概略> (6) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量を申請どおり以下のように設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項では以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人には、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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 注射液の調製法及び点滴時間 1バイアルを日局注射用水 10.5mLで溶解した後、必要量を 0.4~1.2mg/mLとなるように日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈する。調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。
- 本薬の投与により、副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量、中止すること。

末梢性ニューロパチーに対する休薬、減量及び中止基準

NCI-CTCAE Grade*	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
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。回復した場合は、1.2mg/kg に減量して投与を再開。
Grade 3 (日常生活に支障がある)	投与中止
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

* : NCI-CTCAE v3.0に基づく

好中球減少症に対する休薬、減量及び中止基準

NCI-CTCAE Grade*	処置
Grade 1 (LLN 未満 1,500/mm ³ 以上) 又は Grade 2 (1,500 未満 1,000/mm ³ 以上)	同一用法・用量で、投与を継続
Grade 3 (1,000 未満 500/mm ³ 以上) 又は Grade 4 (500/mm ³ 未満)	ベースライン又は Grade 2 以下に回復するまで休薬。回復後は、同一用法・用量で投与を再開。

LLN : 基準値下限、* : NCI-CTCAE v3.0に基づく

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を確認することを目的とし

て、本薬が投与された再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び未分化大細胞リンパ腫患者の全症例を対象に、解析対象症例数 140 例、観察期間を投与開始から 16 サイクルとした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、末梢性ニューロパチー、感染症、好中球減少症及び infusion reaction を設定することを計画している。

機構は、審査報告（1）における「4. (iii) <審査の概略> (7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では得られている日本人患者における本薬の安全性情報は限られており、当該情報を迅速に情報収集する必要があることから、本調査を実施する必要があると判断した。また、重点調査項目、解析対象症例数及び観察期間については、申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 肺障害について、海外での製造販売後において本薬との因果関係を否定できない間質性肺疾患を含む肺臓炎が報告されている。臨床試験において日本人患者では当該事象の発現が認められなかったものの、検討された日本人患者数は極めて限られていることを踏まえると、本調査の重点調査項目に肺障害を追加すべきであると考える。
- ヘルペスウイルス感染症、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎等の感染症の発症予防を目的とした抗ウイルス薬、ST 合剤等の投与の有無及びその内容について情報収集すべきであると考える。
- 造血幹細胞移植（以下、「SCT」）施行例における本薬投与後の移植片対宿主病、感染症等の有害事象の発現状況等、及び本薬の安全性に SCT が及ぼす影響等に関する情報は重要である。また、本薬投与後に SCT が実施されることも想定されるが、当該患者における安全性の情報は限られている。したがって、本調査において、本薬投与前後における SCT の施行の有無等に関する情報を、可能な限り収集すべきであると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本調査の計画について、以下の点を改訂するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

- 肺障害を重点調査項目に加えること。
- 感染症の発症予防を目的とした抗ウイルス薬の投与の有無等に関する情報を収集すること。
- 本薬投与前後における SCT の施行の有無等に関する情報を収集すること。

また、自家造血幹細胞移植施行後の残存病変により再発リスクの高い CD30 陽性の HL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（SGN35-005 試験）が実施中であり、20■年■月■日に試験成績が得られる予定であることから、機構は、当該試験成績が得られ次第、適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 末梢神経障害 ・ 感染症 ・ PML ・ 骨髓抑制 ・ infusion reaction ・ TLS ・ SJS ・ 肺障害 ・ 急性膵炎 ・ 肝機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 生殖毒性 ・ 胸腺におけるリンパ組織枯渇 ・ CYP3A4 阻害剤との相互作用 	なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性		

医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 製造販売後調査（全例調査） 	・ 製造販売後調査（全例調査）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 適正使用のための医療従事者向け資材の作成及び配布

製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査
対象患者	再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び未分化大細胞リンパ腫
観察期間	投与開始から 16 サイクル
予定症例数	140 例
重点調査項目	末梢性ニューロパチー、感染症、好中球減少症、infusion reaction、肺障害

III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
54	15	95%CI	範囲
71	下 8	12/160 例 (8%)	25/160 例 (16%)

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]

再発又は難治性の CD30 陽性の下記疾患：

ホジキンリンパ腫

未分化大細胞リンパ腫

[用法・用量]

通常、成人には、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。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を探査するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警 告]

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。
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。

[禁 忌]

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. ブレオマイシンを投与中の患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30 陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
2. 注射液の調製法及び点滴時間 1バイアルを日局注射用水10.5mLで溶解した後、必要量を0.4～1.2mg/mLとなるように日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈する。調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。
3. 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では、本剤の構成成分であるモノメチルアウリスタチンE (MMAE) の血中濃度が上昇するため、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すること。
4. 本剤の投与により、副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。

末梢神経障害

Grade*	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。

* : NCI-CTCAE v3.0 に基づく

好中球減少症

Grade*	処置
Grade 1 (LLN 未満 1,500/mm ³ 以上) 又は Grade 2 (1,500 未満 1,000/mm ³ 以上)	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade 3 (1,000 未満 500/mm ³ 以上) 又は Grade 4 (500/mm ³ 未満)	ベースライン又は Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後は、同一用法・用量で投与を再開する。

LLN : 基準値下限、* : NCI-CTCAE v3.0 に基づく