

審査報告書

平成 30 年 8 月 3 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 50 mg
[一 般 名] プレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 1 月 31 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にプレントキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) 55 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (24 薬) 第 267 号、平成 24 年 3 月 19 日付け薬食審査発 0319 第 1 号)
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫に対する有効性は示され、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判断する。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、骨髄抑制 (好中球減少症及び発熱性好中球減少症) について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

再発又は難治性の CD30 陽性の下記疾患:

ホジキンリンパ腫

再発又は難治性の未分化大細胞リンパ腫

(下線部追加、取消線部削除)

[用法及び用量]

1. 未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫

ドキシソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、成人には、プレントキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として 2 週間に 1 回 1.2 mg/kg (体重) を最大 12 回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

2. 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

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 1.8 mg/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。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 30 年 6 月 28 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	アドセトリス点滴静注用 50 mg
[一般名]	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)
[申請者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 30 年 1 月 31 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) 55 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・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 再発又は難治性の未分化大細胞リンパ腫

(下線部追加、取消線部削除)

[申請時の用法・用量]	<p><u>1. 未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫</u> ドキシソルピシン、ビンブラスチン及びダカルバジンとの併用において、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 1 日 1 回 1.2 mg/kg (体重) を 1 及び 15 日目に点滴静注した後、13 日間休薬 (16~28 日目) する。この 4 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。</p> <p><u>2. 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</u> 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 1.8 mg/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。</p>
-------------	---

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	7

8. 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.....	26
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	27

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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、HL の Reed-Sternberg 細胞、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。

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 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 MMAE が、マレイミド、カプロイルスペーサー、バリリン、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。

本邦において、本薬は、2014 年 1 月に「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」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

未治療の HL に対する本薬の臨床開発として、海外において、米国 Seattle Genetics 社により、未治療の HL 患者を対象とした第 I 相試験 (SGN35-009 試験) が 2010 年 1 月から実施された。その後、米国 Millennium Pharmaceuticals 社により、未治療の cHL 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (C25003 試験) が 2012 年 11 月から実施された。

米国では、C25003 試験を主要な臨床試験成績として、2017 年 11 月に本薬の未治療の HL に関する承認申請が行われ、2018 年 3 月に「ADCETRIS is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated Stage III or IV cHL, in combination with chemotherapy.」を効能・効果として承認された。EU では、C25003 試験を主要な臨床試験成績として、2017 年 11 月に本薬の未治療の HL に関する承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2018 年 5 月時点において、本薬は、未治療の HL に関する効能・効果にて、1 カ国で承認されている。

本邦においては、申請者により、上記 C25003 試験への患者登録が 20 年 月 から開始された。

今般、C25003 試験を主要な試験成績として、未治療の HL に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

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・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. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

6.1.1.1 抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体の測定法

ヒト血清中の抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた ECL 法により行われた(検出感度:23.573 ng/mL)。

ヒト血清中の抗ブレンツキシマブ ベドチン中和抗体の検出は、本薬、固相化した抗 MMAE 抗体、ビオチン標識した可溶性 CD30 及び HRP 標識したストレプトアビジンを用いた ELISA 法により行われた(検出感度:375 ng/mL)。

申請者は、検体中の本薬が抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体の測定に及ぼす影響について、以下のよう

に説明している。
上記の方法における、抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は 25 µg/mL であった。当該方法が使用された C25003 試験において、抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体が測定された時点で採取された検体の 1 つでは血清中本薬濃度が 25 µg/mL を上回ったものの¹⁾、その他の検体では血清中本薬濃度が 25 µg/mL 未満であったことから、C25003 試験で得られた検体は概ね本薬の影響を受けずに抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体の測定が可能であったと考える。

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬と AVD との併用投与時について検討された。

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : C25003 試験<2012 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 4 月 20 日] >)

未治療の進行期 cHL 患者 1,334 例 (PK 解析対象は 720 例) を対象に、本薬/AVD 投与の有効性及び安全性を ABVD 投与と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、本薬/AVD 群では、第 1 及び 15 日目にドキソルビシン 25 mg/m²、ビンブラスチン 6 mg/m² 及びダカルバジン 375 mg/m² の静脈内投与との併用で、本薬 1.2 mg/kg を 30 分～1 時間かけて静脈内投与、ABVD 群では、第 1 及び 15 日目にドキソルビシン 25 mg/m²、ブレオマイシン 10 U/m²、ビンブラスチン 6 mg/m² 及びダカルバジン 375 mg/m² を静脈内投与することとされ、本薬/AVD 群において本薬及び全抗体の血清中濃度並びに MMAE の血漿中濃度が検討された。また、118 例 (各群 59 例) において、ドキソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジンの血漿中濃度が検討された。

¹⁾ 第 2 サイクル第 1 日目投与前の 1 例の検体で、血清中本薬濃度が 26.7 µg/mL であった。

第1及び3サイクルの第1日目における本薬、全抗体及びMMAEのPKパラメータは表1及び2のとおりであった。第1サイクルの第1日目における本薬及びMMAEのPKパラメータは、本薬1.2 mg/kgを単独投与した際のPKパラメータ（「平成25年11月8日付け審査報告書 アドセトリス点滴静注用50mg」参照）と概ね同程度であったことから、AVD投与は本薬及びMMAEのPKに影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

表1 本薬及び全抗体のPKパラメータ

測定対象	投与日(日)	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{14day} (µg·day/mL)	AUC _∞ (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL(L/day)	V _z (L)
本薬	1	55	22.9 (28.1)	43.2 (28.9)	46.0 (25.4) *1	3.70 (19.8) *1	1.68 (28.4) *1	8.96 (29.4) *1
	57	52	23.6 (27.8)	56.1 (23.8) *2	—	5.00 (16.9) *3	1.37 (28.2) *2	9.96 (27.7) *4
全抗体	1	55	22.6 (23.6)	80.7 (25.3)	89.9 (27.6) *5	4.30 (18.0) *5	—	—
	57	52	26.4 (22.5)	112 (21.9) *4	—	5.35 (20.7) *6	—	—

幾何平均値(変動係数%)、—:算出せず、*1:n=53、*2:n=50、*3:n=44、*4:n=49、*5:n=51、*6:n=47

表2 MMAEのPKパラメータ

投与日(日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} *1(day)	AUC _{14day} (ng·day/mL)	AUC _∞ (ng·day/mL)	t _{1/2} (day)
1	59	3.20 (73.6)	1.86 (0.828, 6.94)	18.8 (74.9)	20.1 (75.8) *2	3.11 (35.0) *3
57	56	1.36 (51.7)	1.88 (0.188, 7.01)	9.46 (50.3) *4	—	3.92 (21.9) *5

幾何平均値(変動係数%)、—:算出せず、*1:中央値(範囲)、*2:n=49、*3:n=51、*4:n=54、*5:n=44

また、第1サイクルの第1日目におけるドキシソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジンのPKパラメータは表3のとおりであった。

表3 ドキシソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジンのPKパラメータ

測定対象	投与群	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng·h/mL)
ドキシソルビシン	本薬/AVD群	57	695 (78.2)	521 (78.3) *1
	ABVD群	56	725 (93.5)	538 (50.1) *2
ビンブラスチン	本薬/AVD群	55	189 (113)	211 (54.0) *3
	ABVD群	56	182 (140)	188 (50.7) *4
ダカルバジン	本薬/AVD群	57	6,520 (50.0)	16,400 (61.7) *4
	ABVD群	54	7,310 (84.4)	14,900 (51.9) *3

幾何平均値(変動係数%)、*1:n=56、*2:n=53、*3:n=52、*4:n=54

申請者は、上記の結果に基づき、本薬及びMMAEがドキシソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジンのPKに及ぼす影響について、以下のように説明している。

下記の点から、本薬/AVD投与時において、本薬及びMMAEはドキシソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジンのPKに影響を及ぼす可能性は低いと考える。

- ドキシソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジンの曝露量は、いずれも本薬/AVD群とABVD群との間で同程度であったこと。
- 下記の点を考慮すると、ABVD群においてブレオマイシンがドキシソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジンのPKに影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
 - ドキシソルビシンはカルボニル還元酵素及びmicrosomal glycosidase並びにABCトランスポーターの基質(Drug Metab Dispos 1976; 4: 79-87、Expert Opin Drug Metab Toxicol 2011; 7: 1201-10)、ダカルバジンはCYP1A1及び1A2の基質である(Clin Cancer Res 1999; 5: 2192-7)が、当該酵素及びトランスポーターを介したブレオマイシンの薬物動態学的相互作用に関する報告はないこと。

- ▶ ビンブラスチンはCYP3Aの基質である (Cancer Res 1993; 53: 5121-6) が、*in vitro* においてブレオマイシンはCYP3Aに対する阻害作用を示さなかったこと (Int J Clin Pharmacol Ther 2001; 39: 517-28)。

6.2.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

C25003試験の結果を基に、本薬の曝露量 (AUC/Time) と有効性及び安全性との関連並びに MMAE の曝露量 (AUC/Time) と安全性との関連が検討された。なお、当該検討に用いられた本薬及び MMAE の AUC/Time は、PPK 解析²⁾ により推定された。

6.2.2.1 曝露量と有効性との関連

本薬の AUC/Time³⁾ と mPFS との関連について、Cox 比例ハザード回帰分析により検討された。その結果、本薬の AUC/Time と mPFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.2.2 曝露量と安全性との関連

本薬及び MMAE の AUC/Time⁴⁾ と発熱性好中球減少症、Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー、Grade 4 以上の好中球減少症及び Grade 3 以上の有害事象との関連について、ロジスティック回帰分析により検討された。その結果、本薬の AUC/Time の増加に伴い発熱性好中球減少症及び Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現率が増加し、MMAE の AUC/Time の増加に伴い発熱性好中球減少症、Grade 4 以上の好中球減少症及び Grade 3 以上の有害事象の発現率が増加することが示唆された。一方、本薬の AUC/Time と Grade 4 以上の好中球減少症及び Grade 3 以上の有害事象の発現率、並びに MMAE の AUC/Time と Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.3 PKの国内外差

申請者は、C25003試験の日本人患者と外国人患者との間で、本薬、全抗体及び MMAE の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと (表 4) 等から、本薬、全抗体及び MMAE の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

表 4 日本人患者及び外国人患者における本薬、全抗体及び MMAE の PK パラメータ

測定対象	投与日 (日)	日本人患者			外国人患者				
		n	C _{max} (µg/mL ^{*1})	AUC _{14day} (µg·day/mL ^{*2})	t _{1/2} (day)	n	C _{max} (µg/mL ^{*1})	AUC _{14day} (µg·day/mL ^{*2})	t _{1/2} (day)
本薬	1	4	30.6 (18.7)	48.0 (24.9)	3.75 (18.3)	51	22.4 (27.9)	42.9 (29.4)	3.70 (20.1) ^{*6}
	57	3	21.7 (24.0)	53.5 (24.2)	4.54 (10.7)	49	23.7 (28.0)	56.3 (24.0) ^{*3}	5.03 (17.0) ^{*7}
全抗体	1	4	27.8 (11.3)	84.3 (36.8)	4.32 (12.1)	51	22.3 (23.9)	80.4 (24.5)	4.30 (18.5) ^{*3}
	57	3	25.4 (29.8)	108 (29.8)	5.14 (18.2)	49	26.4 (22.4)	112.5 (21.8) ^{*4}	5.37 (21.0) ^{*8}
MMAE	1	4	3.19 (83.4)	22.6 (79.7)	3.73 (57.0)	55	3.20 (73.7)	18.5 (75.1)	3.06 (31.2) ^{*3}
	57	3	0.852 (53.2)	6.70 (68.2)	4.17 (13.9)	53	1.39 (51.0)	9.65 (49.7) ^{*5}	3.90 (22.5) ^{*7}

幾何平均値 (変動係数%)、*1: MMAE では ng/mL、*2: MMAE では ng·day/mL、*3: n=47、*4: n=46、*5: n=51、*6: n=49、*7: n=41、*8: n=44

²⁾ C25003試験で得られた本薬及び MMAE の PK データ (661 例、本薬: 15,637 測定時点、MMAE: 15,656 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルにより実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3)。

³⁾ 本薬投与期間、疾患進行又は打ち切りまでの期間の AUC を当該期間で平均化することにより算出された。

⁴⁾ 該当する事象が発現しなかった患者では本薬投与期間、該当する事象が発現した患者では該当する事象 (Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー及び Grade 3 以上の有害事象については、最も Grade の高い事象) が最初に発現するまでの期間の AUC を当該期間で平均化することにより算出された。

6.2.4 抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体が本薬の PK に及ぼす影響

C25003 試験において、抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体の発現状況が検討された。抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体が測定された患者 (632 例) のうち、109 例 (17.2%) で抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体が検出され、うち、12 例で中和抗体が検出された⁵⁾。

申請者は、C25003 試験における以下の結果等を考慮すると、抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体は本薬の PK に明確な影響を及ぼさないと考える旨を説明している。

- 抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体測定時点において、抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体陽性の患者と陰性の患者との間で血清中本薬濃度に明確な差異は認められなかったこと (表 5)。
- 中和抗体測定時点⁶⁾において、中和抗体陽性の患者 (7 例) における血清中本薬濃度の範囲は、陰性の患者 (57 例) における血清中本薬濃度の範囲内であったこと (中央値 (範囲) : それぞれ 0.04 (0, 1.0) 及び 0.63 (0, 1.8) µg/mL)。

表 5 抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体陽性患者及び陰性患者における血清中本薬濃度 (µg/mL)

測定時点	n	抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体陽性の患者	n	抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体陰性の患者
第 2 サイクルの第 1 日目投与前	65	0.56 (0, 1.8)	529	0.80 (0, 26.7)
第 6 サイクルの第 1 日目投与前	19	1.50 (0.5, 2.2)	506	1.20 (0, 2.9)

中央値 (範囲)

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 6 に示す海外第 I 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 1 試験が提出された。

表 6 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	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	国際共同	C25003	III	未治療の進行期 ^{*1} cHL患者	1,334 ①664 ②670	1 サイクルを 28 日間とし、以下の①又は②を第 1 及び 15 日目に静脈内投与 (最大 6 サイクルまで) ① 本薬 1.2 mg/kg 及び AVD ② ABVD	有効性 安全性 PK
	海外	SGN35-009	I	未治療の進行期 ^{*2} HL患者	51 ①25 ②26	1 サイクルを 28 日間とし、以下の①又は②を第 1 及び 15 日目に静脈内投与 (最大 6 サイクルまで) ① 本薬 0.6, 0.9 又は 1.2 mg/kg 及び ABVD ② 本薬 1.2 mg/kg 及び AVD	安全性 PK

*1 : III 期又は IV 期、*2 : II A 期 (bulky 病変を有する患者のみ)、II B 期、III 期又は IV 期

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験において認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

⁵⁾ C25003 試験において中和抗体が検出された 12 例のうち、10 例において CR が認められた。

⁶⁾ 第 2 サイクルの第 1 日目投与前。当該時点における抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体陽性例のうち、1 例で中和抗体が測定できなかった。なお、第 6 サイクルの第 1 日目投与前において中和抗体の陽性例は認められなかった。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : C25003 試験<2012年11月～実施中 [データカットオフ日 : 2017年4月20日] >)

未治療の進行期⁷⁾ cHL 患者 (目標症例数 : 1,240 例) を対象に、本薬/AVD 投与の有効性及び安全性を ABVD 投与と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 21 の国又は地域、218 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、本薬/AVD 群では、第 1 及び 15 日にドキソルビシン 25 mg/m²、ビンブラスチン 6 mg/m² 及びダカルバジン 375 mg/m² の静脈内投与との併用で、本薬 1.2 mg/kg を静脈内投与、ABVD 群では、第 1 及び 15 日にドキソルビシン 25 mg/m²、ブレオマイシン 10 U/m²、ビンブラスチン 6 mg/m² 及びダカルバジン 375 mg/m² を静脈内投与することとされた。いずれの群においても第 2 サイクルに PET 検査を実施し⁸⁾、中央判定による Deauville スコア (Leuk Lymphoma 2010; 51: 2171-80) が 5 と判定された場合には、治験責任医師の判断で試験開始時に割り付けられた治療から代替治療⁹⁾ への変更が可能とされ、代替治療への変更がなく、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 6 サイクル投与することとされた¹⁰⁾。

本試験に登録され、無作為化された 1,334 例 (本薬/AVD 群 664 例、ABVD 群 670 例) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 1,321 例 (本薬/AVD 群 662 例、ABVD 群 659 例) が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 IWG 基準 (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく中央判定による mPFS¹¹⁾ の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7 および図 1 のとおりであり、ABVD 群に対する本薬/AVD 群の優越性が検証された。

表 7 mPFS の解析結果 (ITT 集団、中央判定、2017 年 4 月 20 日データカットオフ)

	本薬/AVD 群	ABVD 群
例数	664	670
イベント数 (%)	117 (17.6)	146 (21.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [48.2, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.770 [0.603, 0.983]	
p 値 (両側) *2	0.035	

*1 : IPFP の risk factor の数 (0~1、2~3 又は 4~7) 及び登録地域 (北米・南米、アジア又は欧州) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2 : 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準両側 0.05

⁷⁾ Ann Arbor 分類でⅢ又はⅣ期の患者が組入れ対象とされた。

⁸⁾ 第 2 サイクルの第 25 日目±1 日に PET 検査を実施することとされた。

⁹⁾ 医師が選択した化学療法又は放射線療法とされ、具体的な治療内容は規定されていなかった。

¹⁰⁾ 代替治療へ変更された場合には、1 つの代替治療の完了までとされた。

¹¹⁾ mPFS のイベントの定義は、①疾患進行又は死因を問わない死亡、及び②フロントライン治療 (7.R.2.2 参照) 完了時の評価で CR が得られなかったことによる後続治療 (化学療法又は放射線療法) の実施とされた。

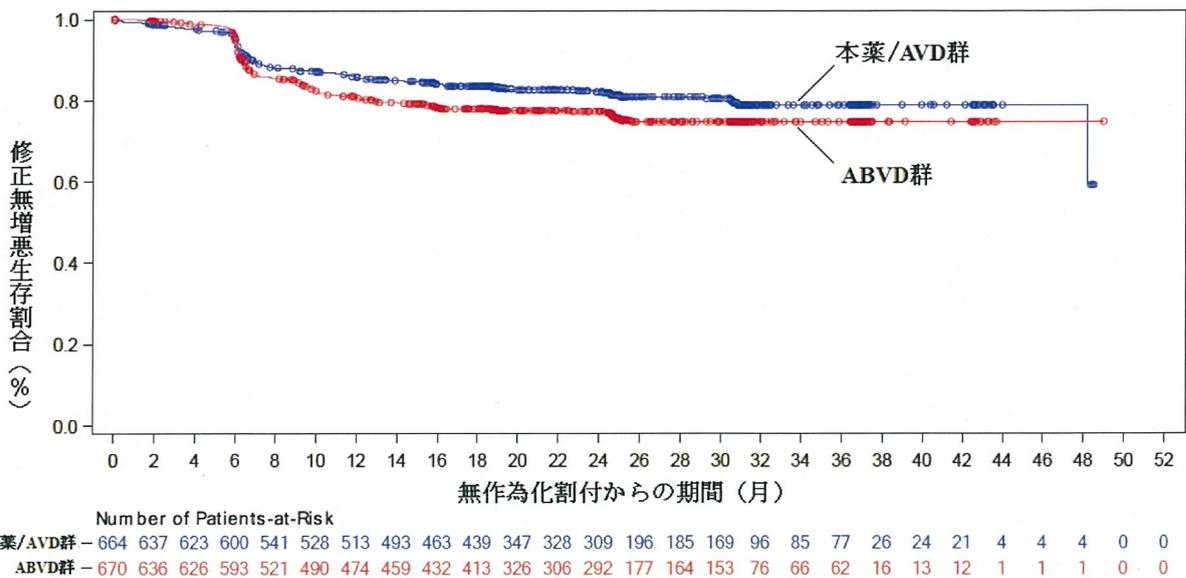


図1 mPFSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、中央判定、2017年4月20日データカットオフ)

安全性について、治験薬の投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬/AVD群9/662例(1.4%)、ABVD群12/659例(1.8%)に認められた。死因は、本薬/AVD群では心筋梗塞2例、心肺停止、貪食細胞性組織球症、呼吸不全、多臓器機能不全症候群、好中球減少性敗血症、敗血症性ショック及び死亡(死因不明)各1例、ABVD群では肺炎3例、心停止2例、ニューモシチス・イロベチ肺炎、肺毒性、心肺不全、脳血管発作、肺臓炎、呼吸障害及び死亡(死因不明)各1例であった。このうち、本薬/AVD群の心筋梗塞、心肺停止、貪食細胞性組織球症、呼吸不全、多臓器機能不全症候群、好中球減少性敗血症、敗血症性ショック及び死亡(死因不明)¹²⁾各1例、ABVD群の肺炎2例、心停止、ニューモシチス・イロベチ肺炎、肺毒性、肺臓炎及び呼吸障害各1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第I相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : SGN35-009 試験<2010年1月~2012年9月>)

未治療の進行期¹³⁾ HL患者(目標症例数:50~70例)を対象に、本薬とABVD又はAVDとの併用投与の安全性等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、1サイクルを28日間とし、本薬/ABVD群では、第1及び15日目にドキソルビシン25 mg/m²、ブレオマイシン10 U/m²、ビンブラスチン6 mg/m²及びダカルバジン375 mg/m²の静脈内投与との併用で、本薬0.6、0.9又は1.2 mg/kgを静脈内投与すること、本薬/AVD群では、第1及び15日目にドキソルビシン25 mg/m²、ビンブラスチン6 mg/m²及びダカルバジン375 mg/m²の静脈内投与との併用で、本薬1.2 mg/kgを静脈内投与することとされた。いずれの群においても、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大6サイクル投与することとされた。

¹²⁾ 21歳女性:第1サイクルの第1及び15日目に治験治療を受けた。第1サイクルの第22日目にGrade4の好中球減少性敗血症が発現し、翌日死亡に至った。

¹³⁾ Ann Arbor分類でIIA(bulky病変を有する患者のみ)、IIB、III又はIV期の患者が組入れ対象とされた。

本試験に登録された 51 例全例¹⁴⁾ (本薬/ABVD 群 25 例 (本薬 0.6、0.9 及び 1.2 mg/kg 投与例はそれぞれ 6、13 及び 6 例)、本薬/AVD 群 26 例) に本薬が投与され、安全性の解析対象及び DLT の評価対象とされた。

DLT 評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、DLT は認められなかった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.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重要な試験は、未治療の進行期 cHL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (C25003 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、及び「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について(平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡)等に基づき、C25003 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、未治療の進行期 cHL に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、C25003 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

C25003 試験が計画された 20■年当時、NCCN ガイドライン (v.2.2012) 等において、C25003 試験の対象患者に対する標準的な治療の一つとして ABVD 投与が推奨されていたことから、C25003 試験の対照群として ABVD 群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、C25003 試験の主要評価項目について、以下のように説明している。

未治療の cHL は、化学療法によって一定の割合で治癒が得られる疾患であり (J Clin Oncol 2011; 29: 4215-6 等)、ABVD 等の化学療法を一定期間実施した時点において CR が得られ、かつ当該 CR が維持されることが重要である。なお、化学療法を一定期間実施した時点で CR が得られない場合には、後続治療として、その他の化学療法又は放射線療法が実施される。

C25003 試験では、上記の点を踏まえ、治験治療 (本薬/AVD 投与又は ABVD 投与) の開始から 6 サイクルまで¹⁰⁾ の治療をフロントライン治療と定義するとともに、主要評価項目とされた mPFS のイベントとして「疾患進行」、「死因を問わない死亡」及び「フロントライン治療完了時の評価で CR が得られなかったことによる後続治療 (化学療法又は放射線療法) の実施¹⁵⁾」を定義した。上記のイベント定

¹⁴⁾ 試験計画時は、本薬/ABVD 群の各本薬用量の目標症例数は各 6 例と設定されていたが、本薬/ABVD により肺毒性が懸念されたことから、20■年■月■日付けで治験実施計画書の改訂が行われ、本薬/ABVD 群の本薬 0.9 mg/kg 投与の目標症例数の変更 (6 例から 12 例) 及び本薬/AVD の評価を目的としたコホートの追加が行われた。

¹⁵⁾ mPFS イベントの発現日は、フロントライン治療終了後初回の PET 検査において CR が得られず、かつ Deauville スコア 3 以上と評価された日とされた。

義に基づく mPFS によって、フロントライン治療による CR の達成及び当該 CR の維持が適切に評価でき、当該 mPFS が延長することには臨床的意義があると考えることから、未治療の cHL に対する本薬の有効性の評価項目として、当該 mPFS を設定することは適切であったと考える。

なお、C25003 試験のフロントライン治療において、第 2 サイクルにおける治験治療（本薬/AVD 投与又は ABVD 投与）の投与終了後の PET 検査の結果が Deauville スコア 5 であった場合等には、治験責任医師の判断により代替治療へ変更可能とされていたが（図 2）、フロントライン治療の有効性を十分に評価するために、疾患進行による切替えを除き、いかなる理由の切替えであっても mPFS のイベント又は打ち切りとは取り扱わなかった。

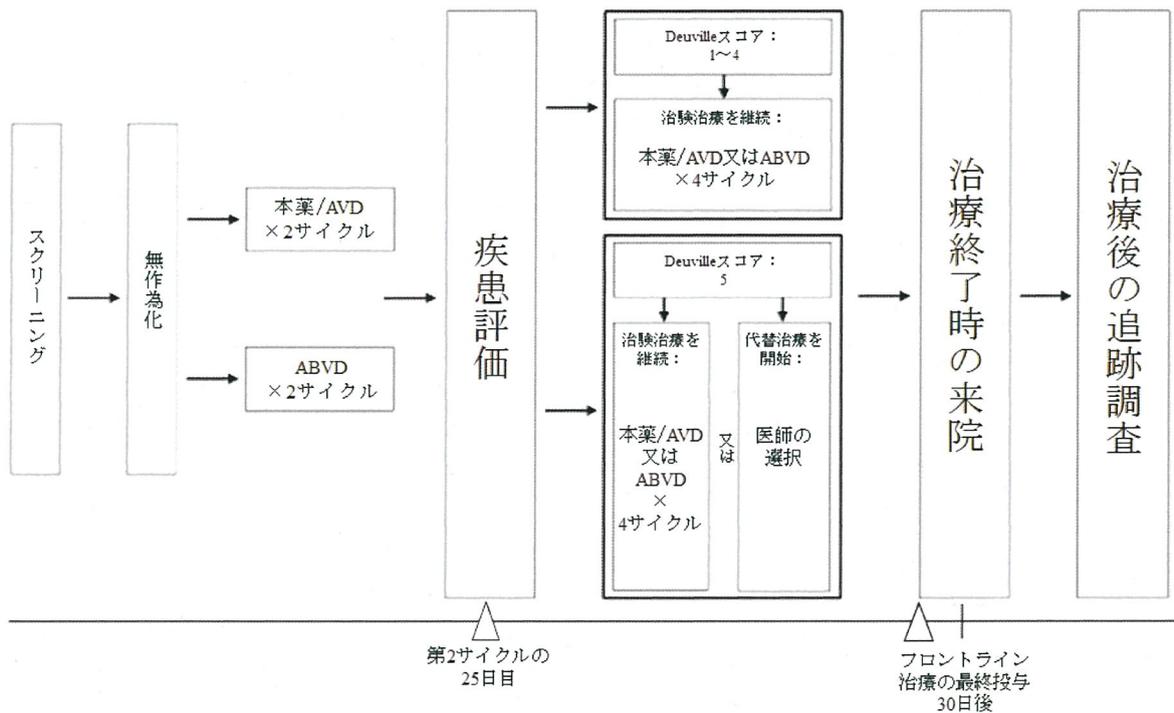


図 2 C25003 試験の概略

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

未治療の進行期 cHL 患者に対する治療は治癒を目的として実施されることから、本薬の有効性を評価する上では、OS を主要評価項目として設定すべきであったと考える。しかしながら、C25003 試験で定義されたフロントライン治療により mPFS が延長することに臨床的意義がある旨の申請者の説明は一定の理解は可能であることから、C25003 試験で主要評価項目とされた中央判定による mPFS の結果を中心に評価し、OS の結果についても確認することとした。また、C25003 試験では、①一定の条件を満たした患者ではフロントライン治療期間中に代替治療へ変更可能とされており、当該変更が実施された患者が認められたこと、及び②フロントライン治療期間の終了時点において CR が得られたか否かが不明な患者が認められたことから、上記①及び②が本薬の有効性評価に及ぼす影響についても確認する方針とした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

C25003 試験において主要評価項目とされた中央判定に基づく mPFS について、ABVD 群に対する本薬/AVD 群の優越性が検証された (7.1.1 参照)。

機構は、C25003 試験では、①一定の条件を満たした患者はフロントライン治療期間中に代替治療へ変更可能とされており、当該変更が実施された患者が認められたこと、及び②フロントライン治療期間の終了時点において CR が得られたか否かが不明な患者が認められたことから、上記①及び②が本薬の有効性評価に及ぼす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。

上記①について、第 2 サイクルでの PET 検査で Deauville スコア 5 と判定された患者は、本薬/AVD 群 21 例、ABVD 群 30 例に認められ、うち、それぞれ 1 及び 2 例¹⁶⁾ が代替治療に変更された。また、上記②について、フロントライン治療期間の終了時点において CR が得られたか否かが不明で、かつ後続治療が実施された患者は、本薬/AVD 群 1 例、ABVD 群 3 例に認められた。

C25003 試験において主要評価項目とされた mPFS について、下記 (i) 及び (ii) の解析を実施した結果は表 8 のとおりであり、当該解析においても主解析と同様の結果が得られたことから、上記①及び②が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

- (i) 第 2 サイクルでの PET 検査の結果、Deauville スコア 5 であったことに基づく代替治療への変更もイベントとして取り扱った場合の解析。
- (ii) フロントライン治療期間の終了時点の評価において CR が得られたか否かが不明であった患者に対する後続治療の実施もイベントとして取り扱った場合の解析。

表 8 イベントの定義を変更した mPFS の解析結果 (ITT 集団、中央判定、2017 年 4 月 20 日データカットオフ)

	上記 (i) の解析		上記 (ii) の解析	
	本薬/AVD 群	ABVD 群	本薬/AVD 群	ABVD 群
例数	664	670	664	670
イベント数 (%)	117 (17.6)	146 (21.8)	118 (17.8)	149 (22.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [48.2, NE]	NE [NE, NE]	NE [48.2, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.770 [0.604, 0.983]		0.760 [0.596, 0.968]	
p 値 (両側) *2	0.035		0.026	

*1: IPFP の risk factor の数 (0~1、2~3 又は 4~7)、登録地域 (北米・南米、アジア又は欧州) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

C25003 試験において、副次評価項目とされた OS の中間解析 (2017 年 4 月 20 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 9 及び図 3 のとおりであった。なお、当該試験では、主要評価項目において統計学的に有意差が認められた場合に、階層的手順に従って OS についても検定を行うこととされたが、OS の中間解析結果では統計学的な有意差は認められなかった。

表 9 OS の解析結果 (ITT 集団、中央判定、2017 年 4 月 20 日データカットオフ)

	本薬/AVD 群	ABVD 群
例数	664	670
死亡 (%)	28 (4.2)	39 (5.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.728 [0.448, 1.184]	
p 値 (両側) *2	0.199	

*1: IPFP の risk factor の数 (0~1、2~3 又は 4~7)、登録地域 (北米・南米、アジア又は欧州) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準両側 0.0075

¹⁶⁾ mPFS のイベント (疾患進行) と判断された後に切り替えられた 1 例を除く。

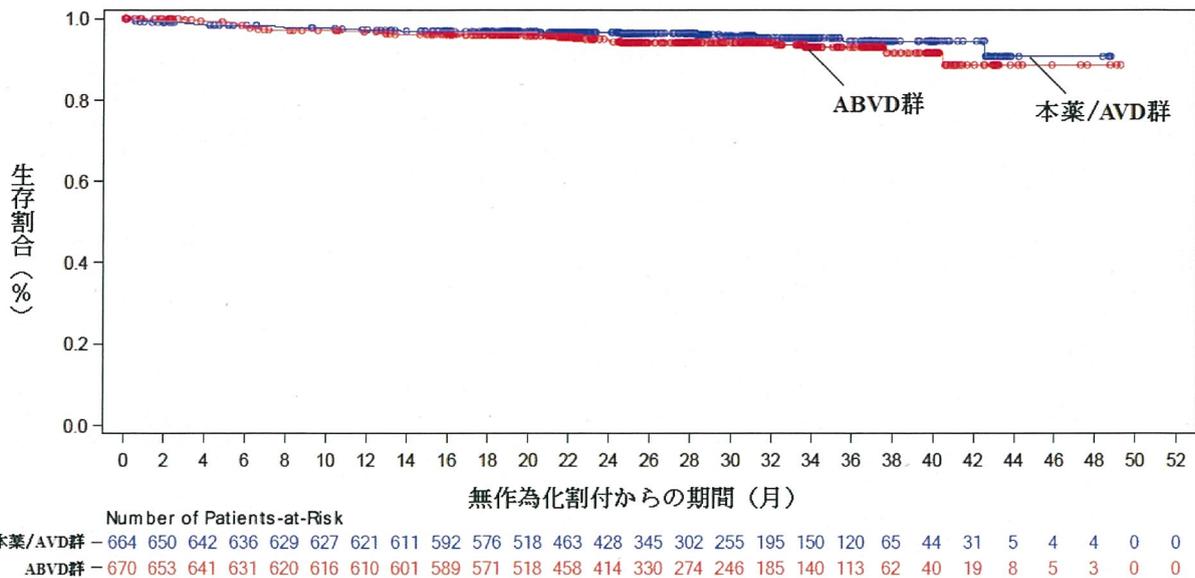


図3 OSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、中央判定、2017年4月20日データカットオフ)

また、C25003試験の日本人患者における、主要評価項目とされた中央判定に基づくmPFSの部分集団解析の結果及びKaplan-Meier曲線は、表10及び図4のとおりであった。

表10 日本人患者におけるmPFSの解析結果 (ITT集団、中央判定、2017年4月20日データカットオフ)

	本薬/AVD群	ABVD群
例数	10	13
イベント数 (%)	2 (20.0)	3 (23.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [2.7, NE]	NE [6.8, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.903 [0.150, 5.417]	
p値 (両側)*2	0.911	

*1: 非層別Cox比例ハザードモデルにより算出、*2: 非層別log-rank検定

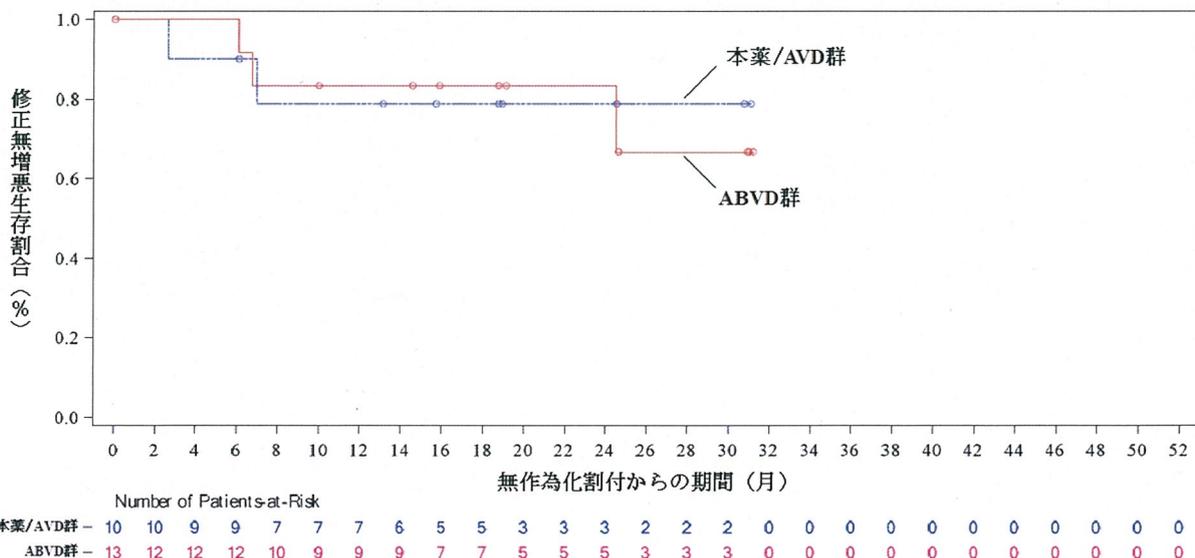


図4 日本人患者におけるmPFSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、中央判定、2017年4月20日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、C25003 試験に組み入れられた未治療の cHL に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

- C25003 試験において、主要評価項目とされた IWG 基準に基づく中央判定による mPFS について、ABVD 群に対する本薬/AVD 群の優越性が検証され、かつ mPFS の定義を変更した上記の感度解析結果と主要評価項目の解析結果との間で明確な差異は認められなかったこと。
- C25003 試験の副次評価項目とされた OS について、ABVD 群と比較して本薬/AVD 群で明確に短縮する傾向は認められなかったこと。
- C25003 試験の日本人集団の mPFS の結果について、組み入れられた日本人患者数は限られており評価には限界があるものの、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 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、以下に示す検討の結果、未治療の cHL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（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、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）（「平成 25 年 11 月 8 日付け審査報告書 アドセトリス点滴静注用 50 mg」参照）であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、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によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、未治療の cHL においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

C25003 試験における安全性の概要は、表 11 のとおりであった。

表 11 安全性の概要（C25003 試験）

	例数 (%)	
	本薬/AVD 群 662 例	ABVD 群 659 例
全有害事象	653 (98.6)	646 (98.0)
Grade 3 以上の有害事象	549 (82.9)	434 (65.9)
死亡に至った有害事象	9 (1.4)	13 (2.0)
重篤な有害事象	284 (42.9)	178 (27.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象 ^{*1}	88 (13.3)	105 (15.9)
本薬の投与中止に至った有害事象 ^{*2}	67 (10.1)	—
治験薬の休薬に至った有害事象 ^{*1}	44 (6.6)	32 (4.9)
本薬の休薬に至った有害事象 ^{*2}	40 (6.0)	—
治験薬の減量に至った有害事象 ^{*1}	191 (28.9)	65 (9.9)
本薬の減量に至った有害事象 ^{*2}	166 (25.1)	—

*1: 本薬、ドキソルビシン、プレオマイシン、ビンブラスチン又はダカルバジンのいずれか 1 剤以上の中止、休薬又は減量、*2: 本薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象の事象名は情報収集されなかった。

C25003 試験において、ABVD 群と比較して本薬/AVD 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、好中球減少症（本薬/AVD 群：382 例（57.7%）、ABVD 群：295 例（44.8%）、以下、同順）、末梢性感覚

ニューロパチー（189例（28.5%）、111例（16.8%））、末梢性ニューロパチー（174例（26.3%）、85例（12.9%））、体重減少（148例（22.4%）、40例（6.1%））、腹痛（142例（21.5%）、65例（9.9%））、貧血（140例（21.1%）、67例（10.2%））、発熱性好中球減少症（128例（19.3%）、52例（7.9%））であった。ABVD群と比較して本薬/AVD群で発現率が3%以上高かったGrade3以上の有害事象は、好中球減少症（357例（53.9%）、260例（39.5%））、発熱性好中球減少症（128例（19.3%）、52例（7.9%））、貧血（54例（8.2%）、25例（3.8%））、末梢性感覚ニューロパチー（31例（4.7%）、3例（0.5%））、末梢性ニューロパチー（27例（4.1%）、6例（0.9%））、ALT増加（22例（3.3%）、1例（0.2%））であった。ABVD群と比較して本薬/AVD群で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（114例（17.2%）、43例（6.5%））、発熱（44例（6.6%）、28例（4.2%））、好中球減少症（19例（2.9%）、4例（0.6%））であった。ABVD群と比較して本薬/AVD群で発現率が2%以上高かった治験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チー（23例（3.5%）、6例（0.9%））であった。ABVD群と比較して本薬/AVD群で発現率が2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー（19例（2.9%）、5例（0.8%））、末梢性ニューロパチー（16例（2.4%）、1例（0.2%））であった。ABVD群と比較して本薬/AVD群で発現率が2%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー（55例（8.3%）、16例（2.4%））、末梢性ニューロパチー（57例（8.6%）、10例（1.5%））、末梢性運動ニューロパチー（16例（2.4%）、1例（0.2%））、体重減少（15例（2.3%）、1例（0.2%））であった。ABVD群と比較して本薬/AVD群で発現率が1%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

本薬/AVD群と比較してABVD群で発現率が2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、呼吸困難（2例（0.3%）、25例（3.8%））であった。本薬/AVD群と比較してABVD群で発現率が10%以上高かった有害事象、発現率が3%以上高かったGrade3以上の有害事象、発現率が1%以上高かった死亡に至った有害事象、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象並びに治験薬の休薬及び減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、未治療のcHL患者と、既承認の再発又は難治性のCD30陽性のHL患者との間での本薬投与の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

未治療のcHL患者を対象としたC25003試験の本薬/AVD群と再発又は難治性のCD30陽性のHL患者を対象とした海外第II相試験（SG035-0003試験）¹⁷⁾における有害事象の発現状況を比較した。

C25003試験の本薬/AVD群及びSG035-0003試験における安全性の概要は、表12のとおりであった。

表12 C25003試験の本薬群及びSG035-0003試験における安全性の概要

	例数 (%)	
	C25003試験 本薬/AVD群 662例	SG035-0003試験 (本薬単独投与) 102例
全有害事象	653 (98.6)	100 (98.0)
Grade3以上の有害事象	549 (82.9)	56 (54.9)
死亡に至った有害事象	9 (1.4)	0
重篤な有害事象	284 (42.9)	24 (23.5)
本薬の投与中止に至った有害事象*	67 (10.1)	19 (18.6)

*: C25003試験では、本薬の投与中止に至った有害事象の事象名は情報収集されなかった。

¹⁷⁾ 本薬は単独で投与することとされ、本薬の用法・用量は、1.8 mg/kgを3週間間隔で静脈内投与と設定された。

SG035-0003 試験¹⁸⁾と比較して C25003 試験の本薬/AVD 群で発現率が 30%以上高かった有害事象は、好中球減少症 (C25003 試験 : 382 例 (57.7%)、SGN035-0003 試験 : 22 例 (21.6%)、以下、同順) であった。SG035-0003 試験と比較して C25003 試験の本薬/AVD 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (357 例 (53.9%)、20 例 (19.6%))、発熱性好中球減少症 (128 例 (19.3%)、0 例)、好中球数減少 (83 例 (12.5%)、0 例) であった。SG035-0003 試験と比較して C25003 試験の本薬/AVD 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 (114 例 (17.2%)、0 例)、発熱 (44 例 (6.6%)、2 例 (2.0%))、好中球減少症 (19 例 (2.9%)、0 例)、敗血症 (14 例 (2.1%)、0 例) であった。なお、既承認の効能・効果である再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者又は ALCL 患者を対象とした製造販売後調査 (全例調査) の結果が得られているが、当該調査において、新たな注意喚起が必要となる事象は認められていない。

また、申請者は、本薬/AVD 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

C25003 試験の本薬/AVD 群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 13 のとおりであった。

表 13 安全性の国内外差の概要 (C25003 試験)

	例数 (%)			
	本薬/AVD 群		ABVD 群	
	日本人患者 10 例	外国人患者 652 例	日本人患者 13 例	外国人患者 646 例
全有害事象	10 (100)	643 (98.6)	13 (100)	633 (98.0)
Grade 3 以上の有害事象	7 (70.0)	542 (83.1)	9 (69.2)	425 (65.8)
死亡に至った有害事象	0	9 (1.4)	0	13 (2.0)
重篤な有害事象	4 (40.0)	280 (42.9)	3 (23.1)	175 (27.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象 ^{*1}	2 (20.0)	86 (13.2)	1 (7.7)	104 (16.1)
本薬の投与中止に至った有害事象 ^{*2}	1 (10.0)	66 (10.1)	—	—
治験薬の休薬に至った有害事象 ^{*1}	0	44 (6.7)	0	32 (5.0)
本薬の休薬に至った有害事象 ^{*2}	0	40 (6.1)	—	—
治験薬の減量に至った有害事象 ^{*1}	3 (30.0)	188 (28.8)	1 (7.7)	64 (9.9)
本薬の減量に至った有害事象 ^{*2}	2 (20.0)	164 (25.2)	—	—

*1 : 本薬、ドキシソルビシン、プレオマイシン、ビンブラスチン又はダカルバジンのいずれか 1 剤以上の中止、休薬又は減量、*2 : 本薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象の事象名は情報収集されなかった。

C25003 試験の本薬/AVD 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー (日本人患者 : 10 例 (100%)、外国人患者 : 179 例 (27.5%)、以下、同順)、便秘 (7 例 (70.0%)、272 例 (41.7%))、脱毛症 (7 例 (70.0%)、166 例 (25.5%))、食欲減退 (6 例 (60.0%)、112 例 (17.2%))、不眠症 (5 例 (50.0%)、121 例 (18.6%))、上気道感染 (4 例 (40.0%)、66 例 (10.1%))、肝機能異常 (3 例 (30.0%)、2 例 (0.3%))、血管痛 (3 例 (30.0%)、1 例 (0.2%))、血管炎 (2 例 (20.0%)、0 例) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 (3 例 (30.0%)、125 例 (19.2%))、白血球減少症 (2 例 (20.0%)、23 例 (3.5%)) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は、急性膵炎 (1 例 (10.0%)、0 例)、斑状丘疹状皮疹 (1 例 (10.0%)、0 例) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、急性膵炎 (1 例 (10.0%)、0 例) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現

¹⁸⁾ SG035-0003 試験における有害事象は、MedDRA/J ver.13.0 により集計された。

率が10%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、悪心（2例（20.0%）、0例）、食欲減退（1例（10.0%）、0例）、嘔吐（1例（10.0%）、0例）であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった死亡に至った有害事象、及び治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C25003 試験において、本薬/AVD 群と ABVD 群との間で発現率に差異が認められた有害事象及び SG035-0003 試験（本薬単独投与）と比較して、C25003 試験の本薬/AVD 群で発現率が高かった有害事象については、本薬/AVD 投与時に注意が必要である。また、検討された日本人患者数は極めて限られていることから、C25003 試験の結果を基に本薬/AVD 投与の安全性の国内外差について結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった事象には注意が必要である。しかしながら、上記の有害事象は、いずれも本薬の既知の有害事象であること等から、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応が行われるのであれば、未治療の cHL 患者においても本薬/AVD 投与は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、C25003 試験の ABVD 群と比較して本薬/AVD 群において重篤な有害事象の発現率が高かった好中球減少症及び発熱性好中球減少症に着目して検討を行った。

7.R.3.2 好中球減少症及び発熱性好中球減少症

申請者は、本薬/AVD 投与による好中球減少症及び発熱性好中球減少症の発現状況について、以下のように説明している。

好中球減少症及び発熱性好中球減少症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.19.0) の「造血障害による白血球減少症」（狭域）に該当する PT を集計した。

C25003 試験における好中球減少症及び発熱性好中球減少症に関連する有害事象の発現状況は、表 14 のとおりであった。

表 14 好中球減少症及び発熱性好中球減少症に関連する有害事象の発現状況（C25003 試験）

MedDRA PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬/AVD 群 662 例		ABVD 群 659 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少症及び発熱性好中球減少症に関連する有害事象	501 (75.7)	476 (71.9)	392 (59.5)	347 (52.7)
好中球減少症	382 (57.7)	357 (53.9)	295 (44.8)	260 (39.5)
発熱性好中球減少症	128 (19.3)	128 (19.3)	52 (7.9)	52 (7.9)
好中球数減少	86 (13.0)	83 (12.5)	79 (12.0)	67 (10.2)
白血球数減少	46 (6.9)	26 (3.9)	34 (5.2)	18 (2.7)
白血球減少症	42 (6.3)	25 (3.8)	37 (5.6)	18 (2.7)
リンパ球数減少	15 (2.3)	6 (0.9)	11 (1.7)	4 (0.6)
好中球減少性敗血症	8 (1.2)	8 (1.2)	2 (0.3)	2 (0.3)
無顆粒球症	3 (0.5)	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
顆粒球数減少	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	0
リンパ球減少症	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)

C25003 試験において、予定症例数の 70%が登録された後に、ABVD 群と比較して本薬/AVD 群で発熱性好中球減少症の発現率が高かったこと等から、本薬/AVD 群の患者に対しては、第 1 サイクルから G-CSF 製剤の一次予防的投与を行うことが独立データモニタリング委員会により推奨された。G-CSF 製剤

の一次予防的投与の有無別の好中球減少症及び発熱性好中球減少症に関連する有害事象の発現状況は、表 15 のとおりであった。

表 15 G-CSF 製剤の一次予防的投与の有無別における
好中球減少症及び発熱性好中球減少症に関連する有害事象の発現状況 (全 Grade、C25003 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬/AVD 群 662 例		ABVD 群 659 例	
	G-CSF なし 579 例	G-CSF あり 83 例	G-CSF なし 616 例	G-CSF あり 43 例
好中球減少症及び発熱性好中球減少症に関連する有害事象	464 (80.1)	37 (44.6)	379 (61.5)	13 (30.2)
好中球減少症	357 (61.7)	25 (30.1)	286 (46.4)	9 (20.9)
発熱性好中球減少症	119 (20.6)	9 (10.8)	49 (8.0)	3 (7.0)
好中球数減少	81 (14.0)	5 (6.0)	79 (12.8)	0
白血球数減少	40 (6.9)	6 (7.2)	34 (5.5)	0
白血球減少症	40 (6.9)	2 (2.4)	34 (5.5)	3 (7.0)
リンパ球数減少	12 (2.1)	3 (3.6)	11 (1.8)	0
好中球減少性敗血症	7 (1.2)	1 (1.2)	2 (0.3)	0
顆粒球数減少	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0
リンパ球減少症	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0
無顆粒球症	1 (0.2)	2 (2.4)	1 (0.2)	0

C25003 試験の本薬/AVD 群において、死亡に至った好中球減少症及び発熱性好中球減少症に関連する有害事象は、G-CSF 製剤の一次予防的投与が実施されなかった患者 1 例 (0.2% : 好中球減少性敗血症) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な好中球減少症及び発熱性好中球減少症に関連する有害事象は、G-CSF 製剤の一次予防的投与が実施されなかった患者 125 例 (21.6% : 発熱性好中球減少症 105 例、好中球減少症 19 例、好中球減少性敗血症 7 例、好中球数減少 3 例)、G-CSF 製剤の一次予防的投与が実施された患者 10 例 (12.0% : 発熱性好中球減少症 9 例、好中球減少性敗血症 1 例) に認められ、うち、G-CSF 製剤の一次予防的投与が実施されなかった患者 123 例 (21.2% : 発熱性好中球減少症 102 例、好中球減少症 19 例、好中球減少性敗血症 7 例、好中球数減少 3 例)、G-CSF 製剤の一次予防的投与が実施された患者 9 例 (10.8% : 発熱性好中球減少症 8 例、好中球減少性敗血症 1 例) では、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好中球減少症及び発熱性好中球減少症に関連する有害事象は、G-CSF 製剤の一次予防的投与が実施されなかった患者 11 例 (1.9% : 発熱性好中球減少症 8 例、好中球減少症 3 例)、G-CSF 製剤の一次予防的投与が実施された患者 1 例 (1.2% : 発熱性好中球減少症) に認められた。治験薬の休薬に至った好中球減少症及び発熱性好中球減少症に関連する有害事象は、G-CSF 製剤の一次予防的投与が実施されなかった患者 2 例 (0.3% : 発熱性好中球減少症及び好中球減少症各 1 例) に認められ、G-CSF 製剤の一次予防的投与が実施された患者では認められなかった。治験薬の減量に至った好中球減少症及び発熱性好中球減少症に関連する有害事象は、G-CSF 製剤の一次予防的投与が実施されなかった患者 22 例 (3.8% : 好中球減少症 10 例、発熱性好中球減少症 8 例、好中球数減少 3 例、白血球数減少 2 例、顆粒球数減少 1 例)、G-CSF 製剤の一次予防的投与が実施された患者 1 例 (1.2% : 好中球減少症) に認められた。

申請者は、本薬/AVD 投与時の発熱性好中球減少症への対応について、以下のように説明している。

国内の診療ガイドライン等において、化学療法による発熱性好中球減少症の発現率が 20%以上である場合は G-CSF 製剤による一次予防的投与が推奨される旨が記載されている (G-CSF 適正使用ガイドライ

ン 2013 年版 日本癌治療学会編（金原出版、2013 年）等）。C25003 試験の本薬/AVD 群では、G-CSF 製剤の一次予防的投与が実施されなかった患者における発熱性好中球減少症の発現率は 20.6%であったこと等から、本薬/AVD 投与の際には、当該診療ガイドラインに基づき、G-CSF 製剤の一次予防的投与を実施することが推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/AVD 投与では、ABVD 投与又は本薬単独投与と比較して、Grade 3 以上及び重篤な好中球減少症及び発熱性好中球減少症の発現率が高かったこと等から、添付文書等を用いて、C25003 試験における本薬/AVD 投与時の好中球減少症及び発熱性好中球減少症の発現状況について情報提供するとともに、本薬/AVD 投与に際しては、最新の診療ガイドライン等を参考に、一次予防的投与を含めた G-CSF 製剤の使用を考慮する旨を医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、既承認の効能・効果である「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」を「CD30 陽性の下記疾患：ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の未分化大細胞リンパ腫」に変更することとされていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、既承認の内容と同様に、以下の旨が設定されていた。

- 「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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬/AVD 投与の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン並びに臨床腫瘍学及び血液学の代表的な教科書における、未治療の cHL に対する本薬/AVD 投与の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（v.3.2018）：未治療かつ Ann Arbor 分類に基づく III 又は IV 期の cHL 患者に対して、本薬/AVD 投与が推奨される（IPFP の risk factor 数 4 以上又はブレオマイシンが禁忌であり、ニューロパチーの合併のない患者に対しては Category 2A¹⁹⁾、その他の患者には Category 2B²⁰⁾）。

申請者は、未治療の CD30 陽性の HL に対する本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

¹⁹⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

²⁰⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

未治療の進行期（Ann Arbor 分類でⅢ又はⅣ期）の cHL 患者を対象とした C25003 試験の結果、本薬/AVD 投与の臨床的有用性が示されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、本薬/AVD 投与は当該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考える。

SGN35-009 試験において、限局期（Ann Arbor 分類でⅡA（bulky 病変を有する患者のみ）、ⅡB）の患者 6/7 例に CR が認められたこと等から、限局期の患者に対する本薬の有効性は示唆されていると考える。しかしながら、C25003 試験では、限局期（Ann Arbor 分類でⅠ又はⅡ期）の cHL 患者は除外されており、当該患者に対する本薬/AVD 投与の臨床的有用性は不明であることから、当該患者に対して本薬/AVD 投与は推奨されないと考える。

また、C25003 試験の対象患者の組織型は cHL に限定されており、cHL 以外の組織型である NPLHL は組入れ対象から除外されていた。しかしながら、cHL は概ね CD30 陽性である一方で、NPLHL は概ね CD30 陰性であること（WHO Classification of Tumours of haematopoietic and Lymphoid Tissues Revised 4th Edition（International Agency for Research on Cancer, 2017））を考慮すると、CD30 陽性の HL の組織型は概ね cHL と一致するものと考えられる。加えて、C25003 試験において CD30 の発現状況が確認²¹⁾された患者のうち 1020/1025 例（99.5%）（本薬/AVD 群 527/528 例、ABVD 群 493/497 例）の患者が CD30 陽性²²⁾であったこと等も考慮すると、本薬の効能・効果を cHL に限定する必要はないと考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に、C25003 試験の組入れ対象とされた患者の組織型及び病期を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、既承認の効能・効果と同一の下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「CD30 陽性の下記疾患：ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の未分化大細胞リンパ腫」と設定した。

- 「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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加えて、本薬は造血器悪性腫瘍に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることも考慮し、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.5 用法・用量について

未治療の CD30 陽性の HL に係る本薬の申請用量・用法は、「ドキシソルピシン、ビンブラスチン及びダカルバジンとの併用において、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 1 日 1 回 1.2 mg/kg（体重）を 1 及び 15 日目に点滴静注した後、13 日間休薬（16～28 日目）する。この 4 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、既承認時に設定された内容に加えて、以下の旨が注意喚起されていた。

²¹⁾ CD30 の結果が得られなかった患者は本薬/AVD 群及び ABVD 群の約 20 及び 26%に認められたが、当該結果が得られなかった原因は、概ね検体不良又は検体の誤った取扱いによるものであった。

²²⁾ 免疫組織化学法により評価可能なリンパ球の 20%以上に CD30 が認められた場合、CD30 陽性と判定された。

- ドキシソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジンとの併用に際しては、原則6サイクル投与を繰り返すこと。6サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- ドキシソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジン以外の抗悪性腫瘍薬との併用並びに本薬単独投与における有効性及び安全性は確立していない。
- ドキシソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジンとの併用に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- 本薬の投与により副作用が発現した場合の本薬の用量調節基準について。

機構は、「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

- ドキシソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、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2週間に1回1.2mg/kg（体重）を最大12回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 注射液の調製法及び点滴時間について。
- 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に対する投与について。
- 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）	0.9 mg/kg に減量して投与を継続する。
Grade 3（日常生活に支障がある）	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、0.9 mg/kg に減量して投与を再開する。 神経毒性を有する併用薬剤については、各添付文書を参照し、減量を考慮する。
Grade 4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

*：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・用量で投与を用法・用量で投与を再開する。

*：NCI-CTCAE v3.0に基づく

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

未治療の HL 患者を対象とした海外第 I 相試験 (SGN35-009 試験) において、本薬/ABVD 群 (本薬の投与量: 0.6、0.9 又は 1.2 mg/kg) では治験薬との因果関係が否定されない肺毒性に関連した有害事象が 11/25 例 (肺毒性 9 例、間質性肺疾患及び肺臓炎各 1 例) に認められた一方で、本薬/AVD 群では肺毒性に関連した有害事象は認められず、本薬 1.2 mg/kg と AVD との併用投与の忍容性が確認されたことから、C25003 試験における本薬の用法・用量を、1 サイクルを 28 日間とし、AVD との併用で、第 1 及び 15 日目に本薬 1.2 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与すると設定した。

C25003 試験の結果、未治療の cHL 患者に対する本薬/AVD 投与の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、当該試験の用法・用量に基づき本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 本薬の投与サイクル数 (投与回数) について

申請者は、本薬の投与サイクル数について、以下のように説明している。

進行期 cHL 患者に対する一次治療では、6 サイクル終了後に当該治療の有効性を評価し、経過観察への移行、又は一次治療から後続治療への切替えを判断する機会が多いこと等を踏まえ、C25003 試験では、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、本薬/AVD 投与を最大 6 サイクル実施する設定とした。当該設定に基づき実施された C25003 試験において本薬/AVD 投与の臨床的有用性が示されたこと、及び C25003 試験において本薬/AVD 投与を 6 サイクル実施された患者は 593/662 例 (89.6%) であったことから、本薬の継続投与が可能な場合には、本薬/AVD 投与を 6 サイクル実施することが推奨されると考え、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、原則として 6 サイクル投与を行う旨を設定した。また、6 サイクルを超えて本薬/AVD 投与を実施した場合の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないものの、①6 サイクルを超える投与により安全性上の懸念が生じることを示唆する結果は得られていないこと、及び②国内診療ガイドライン (造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 日本血液学会編 (金原出版、2013 年)) において、ABVD 療法は 6~8 サイクルの投与が推奨されていることから、投与サイクル数の上限を設定する必要性は乏しいと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

未治療の進行期 cHL 患者に対して、6 サイクルを超えて本薬/AVD 投与を実施した臨床試験成績は得られておらず、現時点において当該投与の有効性及び安全性は不明であること等から、6 サイクルを超えた本薬/AVD 投与は推奨されないと考える。したがって、本薬/AVD は 2 週間に 1 回の投与を繰り返すことも考慮し、本薬の投与回数は最大 12 回までとする旨を用法・用量において明記することが適切であると判断した。

7.R.5.3 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤及び本薬単独投与について

申請者は、未治療の CD30 陽性の HL 患者において、本薬と AVD 以外の抗悪性腫瘍剤の併用投与及び本薬単独投与に関する臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下のように注意喚起する旨を説明している。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ドキシソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジン以外の抗悪性腫瘍薬との併用並びに本薬単独投与における有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

未治療の CD30 陽性の HL 患者に対する本薬と AVD 以外の抗悪性腫瘍剤の併用投与及び本薬単独投与における有効性及び安全性は不明であり、現時点において未治療の CD30 陽性の HL 患者に対して当該投与は推奨されないと考えることから、申請どおり、用法・用量において、本薬はドキシソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジンと併用する旨を明記することが適切であると判断した。なお、用法・用量において本薬と併用する薬剤を明記する場合には、申請者が設定した上記の用法・用量に関連する使用上の注意の項における注意喚起を設定する必要性は低いと判断した。

7.R.5.4 本薬の用量調節について

機構は、本薬の用量調節について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

C25003 試験において、推奨される本薬の投与中止・休薬・減量の基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の変更を加えた上で、C25003 試験における設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

- 末梢神経障害以外の Grade 3 又は 4 の非血液毒性について、C25003 試験では、毒性が Grade 2 以下又はベースライン値に回復するまで、すべての治験薬投与を休薬することが推奨されていたものの、遵守が必須な用量調節基準とは位置付けられていなかったこと等を考慮すると、当該事象の発現時には、医師が患者の状態に応じて本薬の用量調節の対応について判断することが可能と考え、当該事象に対する用量調節の設定は不要と判断した。なお、C25003 試験において、末梢神経障害以外の Grade 3 又は 4 の非血液毒性発現時に本薬/AVD 投与を休薬した患者は 4 例（便秘、医療機器関連感染、肺臓炎及び斑状皮疹各 1 例）であり、本薬の休薬以外の対応が実施された患者が多く認められた（投与延期 107 例、減量 22 例）。
- Grade 3 又は 4 の血液毒性について、C25003 試験では推奨される本薬の用量調節基準は設定しておらず、当該事象発現時には各施設の対応方針に基づき対応する旨を設定していた。しかしながら、C25003 試験において、用量調節に至った好中球減少症が一定数認められたこと（7.R.3.2 参照）等から、既承認の効能・効果に対する好中球減少症発現時の本薬の用量調節基準と同一の基準を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、C25003 試験において末梢神経障害以外の Grade 3 又は 4 の非血液毒性の発現時に実施された本薬の用量調節の詳細については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された未治療の CD30 陽性の HL 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、C25003 試験における有害事象の発現状況を考慮し、骨髄抑制

(好中球減少症及び発熱性好中球減少症)と設定した。

調査予定症例数については、C25003 試験における発熱性好中球減少症の発現率等を考慮し、100 例と設定した。

観察期間は、本薬の投与開始から 6 サイクル終了までとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対する本薬/AVD 投与の安全性情報は限られていること、並びに C25003 試験及び再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (SG035-003 試験) の結果より、再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者に対する本薬単独投与時と比較して、未治療の CD30 陽性の HL 患者に対する本薬/AVD 投与時の発熱性好中球減少症の発現率は高く、実臨床下での当該事象の発現状況 (重症度、処置、転帰等も含む) を検討することが適切と考えることから、申請者の提案のとおり、骨髄抑制 (好中球減少症及び発熱性好中球減少症) について検討することを目的とした調査を実施することが適切であると判断した。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。

7.R.7 小児における開発について

機構は、小児の未治療の HL に対する本薬の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。

未治療の CD30 陽性の HL の小児患者を対象とした本薬/AVD 投与の国際共同第Ⅱ相試験が実施中であり、当該試験成績は 20 年 頃に得られる予定である。当該試験成績が得られ次第、本邦における、未治療の CD30 陽性の HL の小児患者に対する用法・用量の追加に係る一変申請について検討する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 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「7.1 評価資料」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。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (C25003 試験)

有害事象は、本薬/AVD 群で 653/662 例 (98.6%)、ABVD 群で 646/659 例 (98.0%) に認められ、治療薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/AVD 群で 641/662 例 (96.8%)、ABVD 群で 617/659 例 (93.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬/AVD 群 662 例		ABVD 群 659 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	653 (98.6)	549 (82.9)	646 (98.0)	434 (65.9)
胃腸障害				
悪心	348 (52.6)	20 (3.0)	371 (56.3)	7 (1.1)
便秘	279 (42.1)	11 (1.7)	241 (36.6)	4 (0.6)
嘔吐	216 (32.6)	23 (3.5)	183 (27.8)	9 (1.4)
下痢	181 (27.3)	19 (2.9)	121 (18.4)	5 (0.8)
口内炎	138 (20.8)	10 (1.5)	104 (15.8)	3 (0.5)
腹痛	142 (21.5)	21 (3.2)	65 (9.9)	4 (0.6)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	189 (28.5)	31 (4.7)	111 (16.8)	3 (0.5)
末梢性ニューロパチー	174 (26.3)	27 (4.1)	85 (12.9)	6 (0.9)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	382 (57.7)	357 (53.9)	295 (44.8)	260 (39.5)
貧血	140 (21.1)	54 (8.2)	67 (10.2)	25 (3.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	211 (31.9)	19 (2.9)	211 (32.0)	7 (1.1)
発熱	179 (27.0)	19 (2.9)	147 (22.3)	13 (2.0)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	173 (26.1)	1 (0.2)	146 (22.2)	0
臨床検査				
体重減少	148 (22.4)	6 (0.9)	40 (6.1)	1 (0.2)

重篤な有害事象は、本薬/AVD 群で 284/662 例 (42.9%)、ABVD 群で 178/659 例 (27.0%) に認められた。各群で 10 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/AVD 群で発熱性好中球減少症 114 例 (17.2%)、発熱 44 例 (6.6%)、好中球減少症 19 例 (2.9%)、肺炎 18 例 (2.7%)、腹痛及び敗血症各 14 例 (2.1%)、便秘、下痢、肺塞栓症及び嘔吐各 11 例 (1.7%)、脱水 10 例 (1.5%)、ABVD 群で発熱性好中球減少症 43 例 (6.5%)、発熱 28 例 (4.2%)、肺炎 15 例 (2.3%)、肺臓炎 12 例 (1.8%) であった。このうち、本薬/AVD 群の発熱性好中球減少症 110 例、発熱 39 例、好中球減少症 19 例、肺炎 14 例、敗血症 13 例、腹痛 11 例、便秘及び嘔吐各 10 例、下痢 9 例、脱水 6 例、肺塞栓症 5 例、ABVD 群の発熱性好中球減少症 38 例、発熱 21 例、肺臓炎 10 例、肺炎 9 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、本薬/AVD 群で 88/662 例 (13.3%)、ABVD 群で 105/659 例 (15.9%) に認められた。各群で 10 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/AVD 群で末梢性感覚ニューロパチー 23 例 (3.5%)、末梢性ニューロパチー 16 例 (2.4%)、末梢性運動ニューロパチー 10 例 (1.5%)、ABVD 群で呼吸困難 25 例 (3.8%)、肺毒性及び咳嗽各 12 例 (1.8%)、一酸化炭素拡散能減少 10 例 (1.5%) であった。このうち、本薬/AVD 群の末梢性感覚ニューロパチー 23 例、末梢性ニューロパチー 14 例、末梢性運動ニューロパチー 10 例、ABVD 群の呼吸困難 25 例、肺毒性及び咳嗽各 11 例、一酸化炭素拡散能減少 8 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第 I 相試験 (SGN35-009 試験)

有害事象は、本薬/ABVD 群で 24/25 例 (96.0%)、本薬/AVD 群で 26/26 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、本薬/ABVD 群で 22/25 例 (88.0%)、本薬/AVD 群で 26/26 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)			
	本薬/ABVD 群 25 例		本薬/AVD 群 26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	24 (96.0)	22 (88.0)	26 (100)	21 (80.8)
胃腸障害				
悪心	18 (72.0)	0	22 (84.6)	0
嘔吐	15 (60.0)	0	11 (42.3)	0
便秘	12 (48.0)	0	9 (34.6)	0
下痢	6 (24.0)	0	11 (42.3)	0
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	20 (80.0)	20 (80.0)	20 (76.9)	20 (76.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	14 (56.0)	1 (4.0)	3 (11.5)	0
疲労	11 (44.0)	1 (4.0)	13 (50.0)	1 (3.8)
悪寒	11 (44.0)	0	2 (7.7)	0
臨床検査				
体重減少	8 (32.0)	0	5 (19.2)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
骨痛	5 (20.0)	0	10 (38.5)	0
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	18 (72.0)	0	19 (73.1)	1 (3.8)
頭痛	9 (36.0)	0	4 (15.4)	0
精神障害				
不眠症	7 (28.0)	0	10 (38.5)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
肺毒性	9 (36.0)	6 (24.0)	0	0
咳嗽	9 (36.0)	1 (4.0)	3 (11.5)	0
呼吸困難	8 (32.0)	3 (12.0)	6 (23.1)	1 (3.8)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	9 (36.0)	0	9 (34.6)	0

重篤な有害事象は、本薬/ABVD 群で 14/25 例 (56.0%)、本薬/AVD 群で 7/26 例 (26.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は本薬/ABVD 群で、肺毒性 6 例 (24.0%)、発熱性好中球減少症 4 例 (16.0%)、発熱 3 例 (12.0%)、呼吸困難 2 例 (8.0%)、本薬/AVD 群で発熱性好中球減少症 2 例 (7.7%) であり、いずれも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、本薬/ABVD 群で 6/25 例 (24.0%)、本薬/AVD 群で 3/26 例 (11.5%) 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、本薬/ABVD 群で末梢性感覚ニューロパチー 3 例 (12.0%)、呼吸困難 2 例 (8.0%)、低ナトリウム血症 1 例 (4.0%)、本薬/AVD 群で末梢性感覚ニューロパチー 2 例 (7.7%)、末梢性運動ニューロパチー 1 例 (3.8%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の未治療の CD30 陽性の HL に対する有効性は示され、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。本薬は未治療の CD30 陽性の HL 患者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。また、機構は、本薬の効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 8 月 3 日

申請品目

[販 売 名] アドセトリス点滴静注用 50 mg
[一 般 名] ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 1 月 31 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、未治療の進行期 cHL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (C25003 試験) において、主要評価項目とされた中央判定による mPFS について、対照 (ABVD) 群に対する本薬/AVD 群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対して、本薬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支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- C25003 試験において、ABVD 群と比較して本薬/AVD 群で好中球減少症の発現率が高かったこと (審査報告 (1) 7.R.3.2 項参照) を考慮すると、本薬/AVD 投与により造血幹細胞が抑制される可能性があることから、再発時に HDC/ASCT を行う場合の造血幹細胞の採取効率に及ぼす影響について検討することが望ましい。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、未治療の cHL 患者に対する本薬/AVD 投与が HDC/ASCT を行う場合の造血幹細胞の採取効率に及ぼす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。

下記の点を考慮すると、未治療の cHL 患者に対する本薬/AVD 投与が、再発時に HDC/ASCT を行う場合の造血幹細胞の採取効率に悪影響を及ぼす可能性はないと考える。

- C25003 試験では、フロントライン治療完了後に造血幹細胞採取を行った際の採取効率に関する情報は収集されていないものの、本薬/AVD 群 16 例及び ABVD 群 17 例において二次治療として HDC/ASCT が施行されたこと。
- 再発又は難治性の CD30 陽性の悪性リンパ腫患者において、本薬を含む救援化学療法後に HDC/ASCT が実施された場合に、造血幹細胞の採取効率に対する影響は認められなかった旨が報告されていること (Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 1529-31)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/AVD 投与が造血幹細胞の採取効率に及ぼす影響について、臨床試験において当該情報は得られていないこと等から、現時点において明確に結論付けることは困難である。未治療の cHL 患者に対する本薬/AVD 投与が再発時の造血幹細胞の採取効率に及ぼす影響については、後続治療の実施において重要な情報と考えることから、本薬の製造販売後に引き続き当該情報の収集を行い、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供する必要があると判断した。

以上より、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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、未治療の cHL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象 (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、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) であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に引き続き注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、未治療の cHL 患者においても本薬は認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。

1.3 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「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項に C25003 試験の組入れ対象とされた患者の組織型及び病期を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、既承認の効能・効果と同一の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「CD30 陽性の下記疾患：ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の未分化大細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

<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。

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回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、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した上で、本薬の用法・用量を「ドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、成人には、プレントキシマブベドチン（遺伝子組換え）として2週間に1回1.2 mg/kg（体重）を最大12回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 注射液の調製法及び点滴時間について。
- 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に対する投与について。
- 本薬の投与により副作用が発現した場合の本薬の用量調節基準について。

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。

1.5 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骨髄抑制（好中球減少症及び発熱性好中球減少症）について検討することを目的として、本薬が投与された未治療のCD30陽性のHL患者を対象に、調査予定症例数を100例、観察期間を本薬の投与開始から6サイクル終了までと設定した製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 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、骨髄抑制（好中球減少症及び発熱性好中球減少症）について検討することを目的とした製造販売後調査を実施することは適切であり、上記の内容で当該調査を実施することは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。

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（案）について、表18に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表19及び20に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 18 医薬品リスク管理計画（案）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 進行性多巣性白質脳症（PML） 骨髄抑制 Infusion reaction 腫瘍崩壊症候群 Stevens-Johnson 症候群 急性膵炎 肝機能障害 肺障害 	<ul style="list-style-type: none"> 消化管障害 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 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

今般の一変申請において変更なし

表 19 医薬品リスク管理計画（案）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・試験及び追加の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"> 未治療の CD30 陽性の HL 患者における使用成績調査 製造販売後臨床試験（C25003 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資料の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 20 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬/AVD 投与時の好中球減少症及び発熱性好中球減少症の発現状況を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された未治療の CD30 陽性の HL 患者
観察期間	本薬の投与開始から 12 回投与（2 週間に 1 回投与）終了 2 週間後まで
予定症例数	100 例
主な調査項目	安全性検討事項：骨髄抑制（好中球減少症及び発熱性好中球減少症） 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、病期分類、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、併用する化学療法の投与状況等

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

3. 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

瘍の治療に対して十分な知識・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、承認申請された効能・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。なお、再審査期間は残余期間（平成36年1月16日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加、取消線部削除）

再発又は難治性のCD30陽性の下記疾患：

ホジキンリンパ腫

再発又は難治性の未分化大細胞リンパ腫

[用法・用量]（下線部追加）

1. 未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫

ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、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2週間に1回1.2 mg/kg（体重）を最大12回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

2. 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

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1.8 mg/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]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

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]（変更なし）

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]（変更なし）

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。

と。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 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の場合
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 10.5 mL で溶解した後、必要量を 0.4~1.2 mg/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

1) 未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫

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

2) 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

Grade ^注	処置
Grade 1 (機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ)	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade 2 (機能障害はあるが、日常生活に支障はない)	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、1.2 mg/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。

好中球減少症 (共通)

Grade ^注	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・用量で投与を用法・用量で投与を再開する。

LLN：基準値下限

注：NCI-CTCAE v3.0 に基づく

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABC トランスポーター	ATP binding cassette transporter	ATP 結合カセットトランスポーター
ABVD	doxorubicin 、 bleomycin 、 vinblastine、 dacarbazine	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン及びダカルバジンとの併用
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AVD	doxorubicin 、 vinblastine 、 dacarbazine	ドキソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジンとの併用
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CR	complete remission	完全寛解
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HDC/ASCT	high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植併用大量化学療法
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IPFP	International Prognostic Factor Project (N Engl J Med 1998; 339: 1506-14)	
ITT	intent to treat	
IWG 基準	International Working Group	
LLN	lower limit of normal	基準下限値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
mPFS	modified progression free survival	修正無増悪生存期間
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hodgkin Lymphoma	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NE	not estimable	推定不能
NLPHL	Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma	結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫
OS	overall survival	全生存期間

PET	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影法
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
SMQ	standardized MedDRA query	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
U	Unit	単位
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
全抗体		MMAE 結合形及び非結合形の抗ヒトCD30モノクローナル抗体
ドキソルビシン		ドキソルビシン塩酸塩
ビンブラスチン		ビンブラスチン硫酸塩
ブレオマイシン		ブレオマイシン塩酸塩
本薬		ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）
本薬/ABVD		本薬及び ABVD との併用
本薬/AVD		本薬及び AVD との併用