

審査報告書

令和元年 11 月 5 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] 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 31 年 3 月 29 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 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号、及び指定番号：（31 薬）第 427 号、平成 31 年 3 月 4 日付け薬生薬審発 0304 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 CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性 T 細胞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、末梢神経障害、骨髄抑制（好中球減少）及び肺障害について、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〕

CD30 陽性の下記疾患：

- ホジキンリンパ腫
- 末梢性 T 細胞リンパ腫
- 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]

〈未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫〉

ドキソルビシン塩酸塩、ビンプ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。

〈未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉

シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロ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 3 週間に 1 回 1.8 mg/kg（体重）を最大 8 回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

〈再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫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、取消線部削除)

[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。

別 紙

審査報告 (1)

令和元年 9 月 25 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 31 年 3 月 29 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] CD30 陽性の下記疾患：
○ホジキンリンパ腫
○末梢性 T 細胞リンパ腫
○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]

1. 成人

1. 1. <未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫>

ドキソルビシン塩酸塩、ビンプ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。

<未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫>

シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロ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 3 週間に 1 回 1.8 mg/kg（体重）を最大 8 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末梢性 T 細胞リンパ腫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。

2. 小児

<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、幼児及び小児には、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。

(下線部追加、取消線部削除)

[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	4
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	4
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.....	8
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	35
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	35

[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、腫瘍壞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」、2018 年 9 月に「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」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

PTCL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CD30陽性のPTCL患者を対象とした第Ⅰ相試験（011試験）が2011年2月から実施された。その後、未治療のCD30陽性のPTCL患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（014試験）が2013年1月から実施された。また、再発又は難治性のCD30陽性のNHL患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（012試験）が2011年8月から実施された。

小児の再発又は難治性のHL及びALCLに対する臨床開発として、海外において、米国Millennium Pharmaceuticals社により、再発又は難治性のHL又はsALCL患者¹⁾を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（C25002試験）が2012年4月から実施された。

米国では、014試験を主要な臨床試験成績として、2018年10月に本薬の未治療のCD30陽性のPTCLに関する承認申請が行われ、2018年11月に「ADCETRIS is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated sALCL or other CD30-expressing PTCL, including angioimmunoblastic T-cell lymphoma and PTCL not otherwise specified, in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone.」を効能・効果として承認された。EUでは、014試験を主要な臨床試験成績として、20■■年■月に本薬の未治療のCD30陽性のPTCLに関する承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2019年8月時点において、本薬は、未治療のCD30陽性のPTCLに関する効能・効果にて、米国のみで承認されており、また、再発又は難治性のCD30陽性のPTCLに関する効能・効果並びに小児の再発又は難治性のCD30陽性のHL及びALCLに対する本薬の用法・用量が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、PTCLに対する臨床開発について、申請者により、上記の014試験への患者登録が20■■年■月から開始された。また、小児の再発又は難治性のHL及びALCLに対する臨床開発については、独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センターにより、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の臨床研究・治験推進研究事業による医師主導治験として、再発又は難治性のCD30陽性のHL又はsALCL患者を

¹⁾ 第Ⅰ相パートの組入れ対象は、再発又は難治性のCD30陽性の造血器悪性腫瘍患者とされた。

対象とした第I相試験（BV-HLALCL試験）が20■年■月から実施された。

今般、014試験、BV-HLALCL試験及びC25002試験を主要な試験成績として、CD30陽性のPTCLに係る効能・効果及び用法・用量、並びに小児の再発又は難治性のCD30陽性のHL及びALCLに対する用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。また、承認審査の過程において、012試験の成績が追加提出されている。

なお、本薬は、①「CD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫」及び②「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、それぞれ①2019年3月及び②2012年3月に希少疾患用医薬品に指定されている（指定番号：①（31薬）第427号及び②（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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」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。

6.1 臨床薬理試験

がん患者における本薬のPKは、本薬単独投与時及び本薬/CHP投与時について検討された。

6.1.1 国内第I相試験（CTD 5.3.5.2-3 : BV-HLALCL 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ日：20■年■月■日] >）

2歳以上18歳未満の再発又は難治性のCD30陽性のHL又はsALCL患者6例（PK解析対象は6例）を対象に、本薬のPK等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。

用法・用量は、本薬1.8mg/kgをQ3Wで静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度、血漿中MMAE濃度等が検討された。なお、抗ブレンツキシマブベドチン抗体の評価は実施されなかった。

投与第1及び22日目（それぞれ第1及び2回目の投与日）における本薬及びMMAEのPKパラメータは、それぞれ表1及び表2のとおりであった。

表1 本薬のPKパラメータ

投与日 (日)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{21day} (μg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)	V _{ss} (L)
1	28.8 (25.9)	71.2 (29.5)	4.54 (37.7)	0.797 (39.3)	4.40 (39.3)
22	29.8 (9.05)	62.1 (46.5)	5.10 (56.8)	0.971 (98.8)	5.22 (36.5)

幾何平均値（変動係数%）、6例

表2 MMAEのPKパラメータ

投与日 (日)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (day)	AUC _{21day} (ng·day/mL)	t _{1/2} (day)
1	2.79 (34.7)	2.95 (1.02, 3.02)	18.6 (29.6)	2.82 (14.4)
22	2.19 (42.4)	2.96 (0.983, 3.01)	13.7 (40.9)	3.39 (7.54)

幾何平均値（変動係数%）、6例、*：中央値（範囲）

6.1.2 海外第I相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 011 試験<2011年2月～2017年5月>)

18歳以上の未治療のCD30陽性のPTCL患者39例(PK解析対象は39例)²⁾を対象に、本薬のPK等を検討することとした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、1サイクルを21日間とし、Arm 1では、第1及び2サイクルの第1日目に本薬1.8mg/kgを静脈内投与し、第3サイクル以降はCHOP³⁾を投与し、CHOPの投与終了後に本薬1.8mg/kg投与を再開することとされた。Arm 2及び3では、CHP⁴⁾との併用で、本薬1.8mg/kgを静脈内投与することとされた。疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、Arm 1のCHOP、Arm 2及び3のCHPは最大6サイクル、Arm 1、2及び3の本薬単独は最大10サイクル投与することとされた。

血清中本薬濃度及び血漿中MMAE濃度は表3のとおりであった。

抗ブレンツキシマブベドチン抗体が評価された17例のうち、7例(41%)で抗ブレンツキシマブベドチン抗体が検出された。なお、中和抗体の測定は実施されなかった。

表3 血清中本薬濃度(μg/mL) 及び血漿中MMAE濃度(ng/mL)

測定対象	測定時点	Arm 1		Arm 2		Arm 3	
		例数	濃度	例数	濃度	例数	濃度
本薬	第1サイクル投与終了時	13	35 (18)	5	29 (26)	—	—
	第1サイクル第2日目	13	14 (29)	5	8.3 (52)	—	—
	第2サイクル投与前	9	0.38 (63)	5	0.21 (80)	—	—
	第10サイクル投与前	9	0.51 (130)	3	1.0 (64)	12	1.2 (78)
	第11サイクル投与前	11	0.79 (67)	4	1.0 (53)	12	1.1 (87)
	第12サイクル投与前	10	0.99 (50)	3	1.6 (22)	10	1.3 (72)
MMAE	第1サイクル投与終了時	13	0.15 (51)	5	0.22 (90)	—	—
	第1サイクル第2日目	13	3.7 (46)	5	4.9 (150)	—	—
	第2サイクル投与前	11	0.12 (59)	4	0.053 (110)	—	—
	第10サイクル投与前	8	0.11 (64)	3	0.058 (41)	11	0.091 (35)
	第11サイクル投与前	11	0.085 (63)	4	0.074 (25)	10	0.093 (59)
	第12サイクル投与前	10	0.11 (58)	3	0.092 (54)	10	0.070 (55)

幾何平均値（変動係数%）、—：測定せず

²⁾ Arm 1、2及び3でそれぞれ13、6及び20例(PK解析対象はそれぞれ13、6及び20例)が対象とされた。

³⁾ 第1日目にシクロホスファミド750mg/m²、ドキソルビシン50mg/m²及びビンクリスチシン1.4mg/m²(最大2mg)を静脈内投与、第1～5日目にprednisone(本邦未承認)100mgを経口投与することとされた。

⁴⁾ 第1日目にシクロホスファミド750mg/m²及びドキソルビシン50mg/m²を静脈内投与、第1～5日目にprednisone(本邦未承認)100mgを経口投与することとされた。

6.1.3 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : C25002 試験<2012年4月～2018年5月>)

2歳以上18歳未満⁵⁾の再発又は難治性のHL又はsALCL患者36例(PK解析対象は33例)を対象に、本薬のPK等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。

用法・用量は、本薬1.4又は1.8mg/kgをQ3Wで静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度、血漿中MMAE濃度等が検討された。

投与1及び148日目(それぞれ第1及び8回目の投与日)における本薬及びMMAEのPKパラメータは、それぞれ表4及び表5のとおりであった。

抗ブレンツキシマブベドチン抗体が評価された34例のうち、14例(41%)で抗ブレンツキシマブベドチン抗体が検出され、うち、9例で中和抗体が検出された。

表4 本薬のPKパラメータ

用量 (mg/kg)	投与日 (日)	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{21day} (μg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)	V _z (L)
1.4	1	3	22.9 (15.0)	50.3 (22.8)	3.88、4.71 ^{*1}	1.09、1.58 ^{*1}	5.64、7.94 ^{*1}
1.8	1	30	31.8 (28.5)	63.3 (31.3) ^{*2}	4.73 (34.1) ^{*3}	1.16 (36.0) ^{*3}	6.33 (39.5) ^{*3}
	148	14	33.7 (29.9)	98.0 (48.2) ^{*4}	7.34 (22.0) ^{*5}	0.818 (44.6) ^{*4}	7.35 (31.2) ^{*5}

幾何平均値(変動係数%) (2例の場合は個別値)、*1:2例、*2:26例、*3:25例、*4:13例、*5:11例

表5 MMAEのPKパラメータ

用量 (mg/kg)	投与日 (日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (day)	AUC _{21day} (ng·day/mL)	t _{1/2} (day)
1.4	1	3	4.45 (57.5)	1.94 (0.994, 3.85)	22.8 (29.8)	2.69、3.40 ^{*2}
1.8	1	32	4.39 (67.3)	1.87 (0.740, 3.98)	27.0 (60.9) ^{*3}	3.15 (28.5) ^{*4}
	148	13	2.01 (56.6)	2.02 (0.899, 4.05)	14.9 (57.1) ^{*5}	3.90 (12.3) ^{*6}

幾何平均値(変動係数%) (2例の場合は個別値)、*1:中央値(範囲)、*2:2例、*3:27例、*4:22例、*5:10例、*6:5例

6.1.4 曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験(014試験)の結果を基に、本薬の曝露量(トラフ濃度)と有効性及び安全性との関連並びにMMAEの曝露量(トラフ濃度)と安全性との関連が検討された。

6.1.4.1 曝露量と有効性との関連

本薬のトラフ濃度⁶⁾の四分位点で本薬群を4群⁷⁾に分割し、Kaplan-Meier法を用いて、本薬の各曝露量群のPFSが推定された。その結果、本薬のトラフ濃度とPFSとの間に明確な関連は認められなかった。

6.1.4.2 曝露量と安全性との関連

本薬のトラフ濃度⁶⁾の四分位点で本薬群を4群⁷⁾に分割し、本薬のトラフ濃度と発熱性好中球減少症、Grade 2以上の末梢性ニューロパシー、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検討された。また、MMAEのトラフ濃度⁶⁾の四分位点で本薬群を4群⁸⁾に分割し、MMAE

⁵⁾ 組入れ対象は、sALCLでは2歳以上18歳未満の患者、HLでは5歳以上18歳未満の患者とされた。

⁶⁾ 1サイクルを21日間とし、第4サイクル第1日目投与前の実測値。

⁷⁾ 各群における本薬のトラフ濃度(μg/mL)の範囲は、0以上0.6095以下、0.6095超0.909以下、0.909超1.186以上及び1.186超2.3以下であった。

⁸⁾ 各群におけるMMAEのトラフ濃度(ng/mL)の範囲は、0以上0.067以下、0.067超0.099以下、0.099超0.149以上及び0.149超0.7以下であった。

のトラフ濃度と上記の有害事象との関連について検討された。その結果、MMAE のトラフ濃度が高値を示した 2 つの曝露量群において、トラフ濃度が低値を示した 2 つの曝露量群と比較して発熱性好中球減少症、Grade 4 以上的好中球減少症及び Grade 3 以上の有害事象の発現率が高値を示す傾向が認められた。一方、本薬のトラフ濃度と上記の有害事象の発現率、及び MMAE のトラフ濃度と Grade 2 以上の末梢性ニューロパシーとの間に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 小児患者と成人患者との間における PK の差異及び小児患者における PK の国内外差について

申請者は、本薬及び MMAE の PK の①小児患者と成人患者との間における差異、並びに②小児患者における国内外差について、それぞれ以下のように説明している。

①小児患者と成人患者との間における PK の差異について：

下記の点等から、小児患者と成人患者との間で本薬及び MMAE の PK に明確な差異は認められていないと考える。

- 国内第 I / II 相試験 (TB-BC010088 試験) において、20 歳以上の患者に本薬 1.8 mg/kg を静脈内投与した際の、第 1 日目における①本薬及び②MMAE の C_{max} 、 AUC_{21day} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値 (変動係数%) は、①31.5 (9.6) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、66.8 (1.5) $\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$ 及び 7.42 (49) 日、並びに②3.59 (50) ng/mL 、22.8 (43) $\text{ng} \cdot \text{day}/\text{mL}$ 及び 3.57 (12) 日であり (「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)、国内第 I 相試験 (BV-HLALCL 試験) において 2 歳以上 18 歳未満の患者に本薬 1.8 mg/kg を静脈内投与した際の、第 1 日目における本薬及び MMAE の C_{max} 、 AUC_{21day} 及び $t_{1/2}$ (6.1.1 参照) と明確な差異は認められなかつたこと。
- 海外第 I 相試験 (SG035-0001 試験) において、18 歳以上の患者に本薬 1.8 mg/kg を静脈内投与した際の、第 1 日目における①本薬及び②MMAE の C_{max} 、 AUC_{21day} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値 (変動係数%) は、①32.0 (29) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、76.7 (31) $\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$ 及び 4.43 (38) 日、並びに②4.97 (43) ng/mL 、36.1 (47) $\text{ng} \cdot \text{day}/\text{mL}$ 及び 3.60 (25) 日であり (「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)、海外第 I / II 相試験 (C25002 試験) において 2 歳以上 18 歳未満の患者に本薬 1.8 mg/kg を静脈内投与した際の、第 1 日目における本薬及び MMAE の C_{max} 、 AUC_{21day} 及び $t_{1/2}$ (6.1.3 参照) と明確な差異は認められなかつたこと。

②小児患者における PK の国内外差について：

国内第 I 相試験 (BV-HLALCL 試験) 及び海外第 I / II 相試験 (C25002 試験) において、2 歳以上 18 歳未満の患者に本薬 1.8 mg/kg を静脈内投与した際の、第 1 日目における本薬及び MMAE の C_{max} 、 AUC_{21day} 並びに $t_{1/2}$ に明確な差異は認められなかつたこと (6.1.1 及び 6.1.3 参照) 等から、小児患者において本薬及び MMAE の PK に明確な国内外差は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 シクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾロンとの薬物動態学的相互作用について

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬及び MMAE と併用薬であるシクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾロンとの間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験（011 試験）において、本薬単独投与時と本薬/CHP 投与時との間で血清中本薬濃度及び血漿中 MMAE 濃度に明確な差異は認められなかったこと（6.1.2 参照）。また、ドキソルビシンは本薬及び MMAE の PK に影響を及ぼさないことが確認されていること（「平成 30 年 8 月 3 日付け審査報告書 アドセトリス点滴静注用 50 mg」参照）。
- ①本薬の抗体部分はタンパク分解経路を介して消失すると考えること、②本薬の臨床使用時において、MMAE による CYP 分子種の阻害又は誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えること（「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）等から、本薬及び MMAE がシクロホスファミド及びプレドニゾロンの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。また、本薬及び MMAE はドキソルビシンの PK に影響を及ぼさないことが確認されている（「平成 30 年 8 月 3 日付け審査報告書 アドセトリス点滴静注用 50 mg」参照）。

機構が考査した内容は、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、本薬及び MMAE とシクロホスファミド及びプレドニゾロンとの間における薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該相互作用については、公表論文等を含め、引き続き情報収集を行う必要があると判断した。

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 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 1 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験及び海外第 II 相試験 1 試験の計 5 試験が提出された。また、参考資料として、表 6 に示す国内第 I / II 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	国内	BV-HLALCL	I	再発又は難治性の CD30 陽性の HL 又は sALCL 患者（2 歳以上 18 歳未満）	6	本薬 1.8 mg/kg を Q3W で静脈内投与	安全性 PK
	国際共同	014	III	未治療の CD30 陽性の PTCL 患者	452 ①226 ②226	1 サイクルを 21 日間とし、以下を投与。 ①CHP との併用で、第 1 日目に本薬 1.8 mg/kg を静脈内投与（6～8 サイクル） ②CHOP を投与（6～8 サイクル）	有効性 安全性
	海外	011	I	未治療の CD30 陽性の PTCL 患者	39 Arm 1 : 20 Arm 2 : 6 Arm 3 : 13	1 サイクルを 21 日間とし、以下を投与。 Arm 1 : 本薬 1.8 mg/kg を第 1 及び 2 サイクルの第 1 日目に静脈内投与した後、第 3 サイクル以降に CHOP を投与（最大 14 サイクル） Arm 2 及び 3 : CHP との併用で、第 1 日目に本薬 1.8 mg/kg を静脈内投与（最大 16 サイクル）	安全性 PK

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
		C25002	I / II	再発又は難治性の HL 又は sALCL 患者（2 又は 5 歳以上 18 歳未満）	36	本薬 1.4 又は 1.8 mg/kg を Q3W で 静脈内投与（最大 16 回）	安全性 有効性 PK
		012	II	再発又は難治性の CD30 陽性の NHL 患者	パート A : 103 パート B : 16 パート C : 53	RIT との併用（パート B）又は非併用（パート A 及び C）で、本薬 1.8 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性 PK
参考	国内	TB-BC010088	I / II	再発又は難治性の CD30 陽性の HL 又は sALCL 患者	20	本薬 1.2 又は 1.8 mg/kg を Q3W で 静脈内投与	安全性

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、「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、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。TB-BC010088 試験については、初回承認申請時に提出されていることから（「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）、試験成績の概略の記載を省略した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.5.2-3 : BV-HLALCL 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ日 : 20■年■月■日] >）

2 歳以上 18 歳未満の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 又は sALCL 患者（目標症例数：6~9 例）を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1.8 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 6 例のうち、評価可能病変のない 1 例を除く 5 例が有効性の解析対象とされた。また、本試験に登録された 6 例全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 の評価期間とされた第 1 回目の投与後 21 日間において、DLT は認められなかった。

有効性について、IWG 基準（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく治験責任医師判定による奏効率の結果は、表 7 のとおりであった。

表 7 最良総合効果及び奏効率
(有効性の解析対象、治験責任医師判定、20■年■月■日データカットオフ)

最良総合効果	HL		sALCL	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
CR	1 (25.0)		1 (100)	
PR	1 (25.0)		0	
SD	1 (25.0)		0	
PD	1 (25.0)		0	
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI] (%))			3 (60.0 [14.7, 94.7])	

なお、再発⁹⁾ の CD30 陽性の HL 又は sALCL 患者における治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は 75.0 (3/4 例) [19.4, 99.4] であり、難治性¹⁰⁾ の CD30 陽性の HL 患者における治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は 0 (0/1 例) [0, 97.5] であった。

安全性について、本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。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 : 014 試験<2013 年 1 月～実施中 [データカットオフ日：2018 年 8 月 15 日] >）

18 歳以上の未治療の CD30 陽性の PTCL 患者¹¹⁾（目標症例数：450 例）を対象に、本薬/CHP 投与の有効性及び安全性を CHOP 投与と比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 17 の国又は地域、132 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間とし、本薬/CHP 群では、CHP⁴⁾ との併用で、第 1 日目に本薬 1.8 mg/kg を静脈内投与、CHOP 群では CHOP³⁾ を投与することとされた¹²⁾。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、6～8 サイクル投与することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 452 例（本薬/CHP 群 226 例、CHOP 群 226 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、治験薬の投与が行われなかつた 3 例（いずれも本薬/CHP 群）を除く、449 例（本薬/CHP 群 223 例、CHOP 群 226 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 基準に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 1 のとおりであり、CHOP 群に対する本薬/CHP 群の優越性が検証された。

表 8 PFS の主要解析結果（ITT 集団、中央判定、2018 年 8 月 15 日データカットオフ）

	本薬/CHP 群	CHOP 群
例数	226	226
イベント数 (%)	95 (42.0)	124 (54.9)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	48.2 [35.2, NE]	20.8 [12.7, 47.6]
ハザード比 [95%CI] *1	0.71 [0.54, 0.93]	
p 値（両側）*2	0.0110	

*1 : ALK 融合遺伝子の有無、IPI スコア (0～1、2～3 又は 4～5) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*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

9) いざれかの前治療により CR を達成した後に疾患進行が認められた患者。

10) 初回治療により CR を達成しなかつた患者。

11) ALK 融合遺伝子陽性の sALCL のうち、IPI スコアが 2 未満の患者は、組入れ対象とされなかつた。

12) 014 試験では、本邦未承認の prednisone が併用薬として使用されたが、prednisone は生体内で代謝され、活性代謝物であるプレドニゾロンが薬理作用を発現するものであり、prednisone とプレドニゾロンの活性は等価であること（グッドマン・ギルマン薬理書下 第 11 版、廣川書店）等から prednisone の代替としてプレドニゾロンを併用した場合でも本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響はないと考える旨を申請者は説明している。

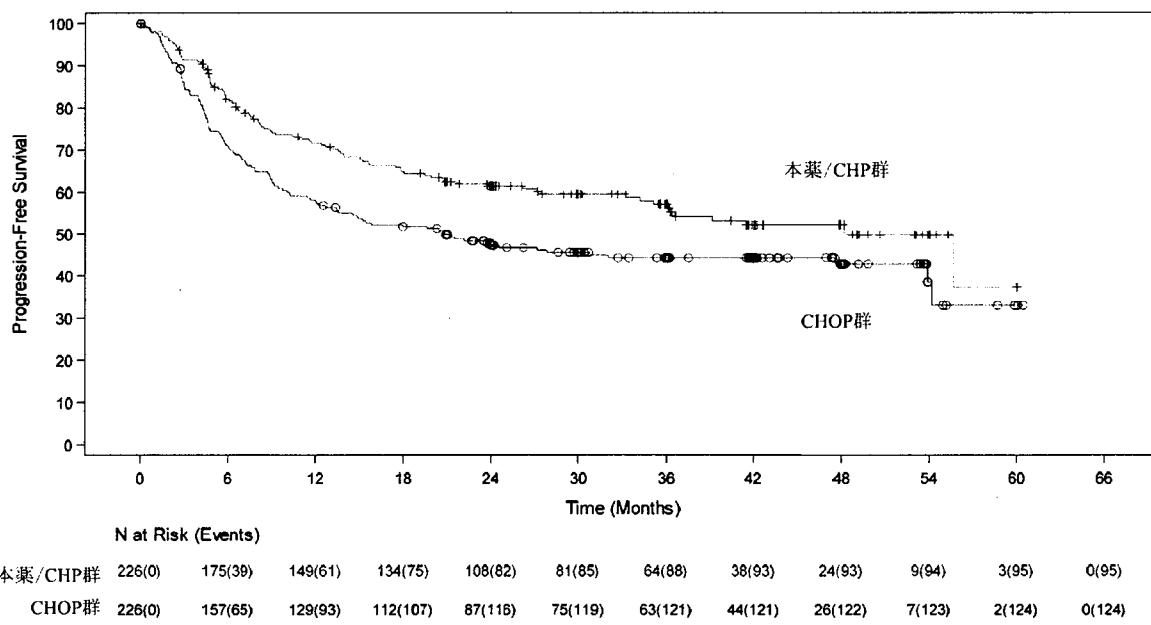


図1 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、中央判定、2018年8月15日データカットオフ)

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、本薬/CHP群8/223例(3.6%)及びCHOP群13/226例(5.8%)に認められた。疾患進行11例(本薬/CHP群4例、CHOP群7例)以外の死因は、本薬/CHP群で心停止、誤嚥性肺炎、肺空洞形成及び心室細動各1例、CHOP群で敗血症2例、多臓器機能不全症候群、心停止、不整脈及び死亡(死因不明)各1例であった。このうち、本薬/CHP群の誤嚥性肺炎及び心室細動各1例、CHOP群の敗血症2例、多臓器機能不全症候群及び心停止各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第I相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 011 試験<2011年2月～2017年5月>)

18歳以上の未治療のCD30陽性のPTCL患者¹¹⁾(目標症例数: Arm 1 (sequential treatment群) sALCL患者20例、Arm 2 (combination treatment群用量確認パート) sALCL患者6～12例、Arm 3 (combination treatment群拡大パート) PTCL患者20例)を対象に、本薬とCHOPの連続投与及び本薬/CHP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10施設で実施された。

用法・用量は、Arm 1では、1サイクルを21日間とし、本薬1.8mg/kgを第1及び2サイクルの第1日に静脈内投与し、第3サイクル以降はCHOPを6サイクル投与し、CHOPの投与終了後に本薬1.8mg/kg投与を再開することとされた。Arm 2及び3では、1サイクルを21日間とし、CHPとの併用で、第1日に本薬1.8mg/kgを静脈内投与することとされた。疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、Arm 1のCHOP、Arm 2及び3のCHPは最大6サイクル、Arm 1、2及び3の本薬単独は最大10サイクル投与することとされた。

本試験に登録された39例(Arm 1:13例、Arm 2:6例、Arm 3:20例)全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、安全性の解析対象のうち、Arm 2に登録された6例が、DLTの評価対象とされた。

DLTの評価期間とされた第1サイクルにおいて、1/6例(Grade 3のそう痒性皮疹)にDLTが認められたが、MTDには達しなかった。

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。

7.1.3.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : C25002 試験<2012年4月～2018年5月>)

2歳以上18歳未満⁵⁾の再発又は難治性のHL又はsALCL患者(目標症例数:第Ⅰ相パート最大12例、第Ⅱ相パート30例¹³⁾(HL患者及びsALCL患者各15例))を対象に、本薬の安全性、有効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12施設で実施された。

用法・用量は、本薬1.4又は1.8mg/kgをQ3Wで静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大16回投与することとされた。

本試験に登録された36例(第Ⅰ相パート12例、第Ⅱ相パート24例(第Ⅰ相パートに登録された患者を除く))のうち、1.8mg/kg投与患者32例(HL患者15例及びsALCL患者17例)¹⁴⁾が主要な有効性の解析対象とされた。また、36例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。安全性の解析対象のうち、第Ⅰ相パートに登録された12例がDLTの評価対象とされた。

第Ⅰ相パートでは、DLTの評価期間とされた第1回目の投与後21日間において、1.8mg/kgコホートの1/9例(Grade 3の肝毒性及び発熱性好中球減少症)にDLTが認められたが、MTDには達しなかったことから、第Ⅱ相パートの用法・用量として、1.8mg/kgが選択された。

有効性について、本薬1.8mg/kgが投与された患者集団(病型別)における、主要評価項目とされたIWG基準に基づく中央判定による奏効率の結果は、表9のとおりであった。

表9 最良総合効果及び奏効率(本薬1.8mg/kgが投与された患者集団(病型別)、中央判定)

最良総合効果	HL	sALCL
	例数 (%) 15例	例数 (%) 17例
CR	5 (33.3)	7 (41.2)
PR	2 (13.3)	2 (11.8)
SD	2 (13.3)	5 (29.4)
PD	6 (40.0)	3 (17.6)
奏効(CR+PR)(奏効率[95%CI](%))	7 (46.7 [21.3, 73.4])	9 (52.9 [27.8, 77.0])

なお、本薬1.8mg/kgが投与された患者集団における再発¹⁵⁾のCD30陽性のHL及びsALCL患者における中央判定による奏効率[95%CI](%)は、それぞれ66.7(6/9例)[29.9, 92.5]及び54.5(6/11例)[23.4, 83.3]であり、難治性¹⁶⁾のCD30陽性のHL及びsALCL患者における中央判定による奏効率[95%CI](%)は、それぞれ0(0/5例)[0, 52.2]及び25.0(1/4例)[0.6, 80.6]であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、1/36例(2.8%)に認められた。死因は、心停止(第Ⅰ相パートの1.8mg/kgコホート)1例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.1.3.3 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-5 : 012 試験<2011年8月～2015年6月>)

12歳以上の再発又は難治性のCD30陽性のNHL患者¹⁷⁾(目標症例数:パートA95例(PTCL患者30例、B細胞リンパ腫患者65例)、パートB DLBCL患者15例、パートC DLBCL患者50例)を対象

13) 第Ⅰ相パートで決定された推奨用量を投与された、第Ⅰ相パートの患者を含めた症例数として30例と設定された。

14) 本薬1.8mg/kgが投与されたHL患者1例は、本薬投与後に治療効果判定を受ける前に死亡したため除外された。

15) 直近の前治療に対してPR以上の奏効を達成した後に疾患進行が認められた患者。

16) 直近の前治療に対して治療反応性を示さなかった患者。

17) 再発又は難治性のCD30陽性のsALCL患者を対象とした0004試験において、当該患者に対する本薬の一定の有効性が示されたことから(「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)、ALCL患者は組入れ対象とされなかった。

に、本薬の有効性、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 33 施設で実施された。

用法・用量は、パート A 及び C では、本薬 1.8 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされた。パート B では、RIT 375 mg/m² 及び本薬 1.8 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされた（RIT は最大 8 回投与）。本薬の投与期間は、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 176 例のうち、172 例（パート A 103 例（PTCL 患者 35 例¹⁸⁾、B 細胞リンパ腫患者 68 例）、パート B 16 例、パート C 53 例）に本薬が投与された。このうち、治療開始前の評価が実施されなかった等の理由を有する 7 例を除く 165 例（パート A 101 例（PTCL 患者 34 例、B 細胞リンパ腫患者 67 例）、パート B 12 例、パート C 52 例）が有効性の解析対象とされた。また、本薬が投与された 172 例が安全性の解析対象とされた。

有効性について、パート A に登録された再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL 患者集団における、主要評価項目とされた治験責任医師判定による奏効率¹⁹⁾ の結果は、表 10 のとおりであった。

表 10 最良総合効果及び奏効率（パート A の PTCL 患者集団、治験責任医師判定）

最良総合効果	例数 (%)
	34 例
CR	8 (23.5)
PR	6 (17.6)
SD	6 (17.6)
PD	14 (41.2)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI] (%))	14 (41.2 [24.6, 59.3])

なお、再発²⁰⁾ の CD30 陽性の PTCL 患者における治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は、66.7 (8/12 例) [34.9, 90.1] であり、難治性²¹⁾ の CD30 陽性の PTCL 患者における治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は、27.3 (6/22 例) [10.7, 50.2] であった。

安全性について、パート A に登録された CD30 陽性の再発又は難治性の PTCL 患者集団において、本薬投与期間中又は投与終了 30 日以内の死亡は、3/35 例 (8.6%) に認められた。疾患進行 2 例以外の死因は急性呼吸窮迫症候群 1 例であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

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、成人の CD30 陽性の PTCL 患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、成人の未治療の CD30 陽性の PTCL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (014 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、日本人の未治療の CD30 陽性の PTCL の成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）、「「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、014 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。

¹⁸⁾ 登録された患者の年齢の中央値（範囲）は、64 (33-83) 歳であった。

¹⁹⁾ 再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL に対する臨床的意義のある奏効率として、閾値奏効率は 10% と設定された。

²⁰⁾ 前治療が 1 レジメンの場合、直近の治療に対して CR を達成後 3 カ月以降に疾患進行が認められた患者。また、前治療が 2 レジメン以上の場合、直近の治療に対して PR 以上の奏効を達成した後に疾患進行が認められた患者。

²¹⁾ 前治療が 1 レジメンの場合、直近の治療に対して CR を達成しなかった、又は CR 達成後 3 カ月未満に疾患進行が認められた患者。また、前治療が 2 レジメン以上の場合、直近の治療に対して治療反応性を示さなかった患者。

また、機構は、提出された評価資料のうち、小児の再発又は難治性の HL 又は sALCL 患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、当該患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (C25002 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。また、機構は、日本人の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び ALCL の小児患者における本薬の有効性及び安全性については、国内第 I 相試験 (BV-HLALCL 試験) を中心に評価する方針とした。

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 CD30 陽性の PTCL 患者に対して、本薬/CHP 投与の有効性は示されたと判断した。

また、機構は、再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び sALCL の小児患者に対して、本薬単独投与の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 成人の CD30 陽性の PTCL 患者における本薬の有効性について

7.R.2.1.1 014 試験の対照群について

申請者は、014 試験の対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

014 試験の計画当時 (20■年)、NCCN ガイドライン (v.2.2011) 等において、未治療の PTCL に対する標準的な治療の一つとして CHOP 療法が推奨されていたことから、未治療の CD30 陽性の PTCL 患者を対象とした 014 試験の対照群として CHOP 群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.1.2 014 試験の有効性の評価項目について

申請者は、014 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 CD30 陽性の PTCL において、一定期間の化学療法によって CR が得られない場合には、後続治療が実施されることから、治療によって CR が得られ、かつ CR が維持されることが臨床的に重要である。

014 試験では、PFS のイベントとして「疾患進行」、「死亡」及び「疾患進行又は残存病変に対する後続治療の実施」を定義しており、当該イベント定義に基づく PFS の延長は、後続治療を回避しつつ奏効が維持されることに繋がることから、臨床的意義があると考え、主要評価項目として当該イベント定義に基づく PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

未治療の PTCL 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、未治療の PTCL において 014 試験で定義された PFS 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、014 試験で主要評価項目とされた中央判定による PFS 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。

7.R.2.1.3 014 試験の有効性の評価結果について

014 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 PFS について、CHOP 群に対する本薬/CHP 群の優越性が検証された（7.1.2.1 参照）。

なお、IWG 基準に基づく治験責任医師判定による PFS の結果は、表 11 のとおりであった。

表 11 PFS の解析結果 (ITT 集団、治験責任医師判定、2018 年 8 月 15 日データカットオフ)

	本薬/CHP 群	CHOP 群
例数	226	226
イベント数 (%)	91 (40.3)	120 (53.1)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	49.8 [41.5, NE]	23.8 [13.6, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.70 [0.53, 0.92]	
p 値 (両側) *2	0.0096	

*1 : ALK 融合遺伝子の有無、IPI スコア (0~1、2~3 又は 4~5) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、

*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)

014 試験では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、①ALK 融合遺伝子陽性の sALCL における中央判定による PFS、②全体集団における中央判定による CR 率、③OS 及び④奏効率の順序で階層的な仮説検定を実施する計画とされていた。上記の①～④のすべての解析で統計学的な有意差が認められた。

副次評価項目とされた OS の解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 12 及び図 2 のとおりであった。

表 12 OS の解析結果 (ITT 集団、2018 年 8 月 15 日データカットオフ)

	本薬/CHP 群	CHOP 群
例数	226	226
死亡数 (%)	51 (22.6)	73 (32.3)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	NE [NE, NE]	NE [54.2, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.66 [0.46, 0.95]	
p 値 (両側) *2	0.0244	

*1 : ALK 融合遺伝子の有無、IPI スコア (0~1、2~3 又は 4~5) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*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

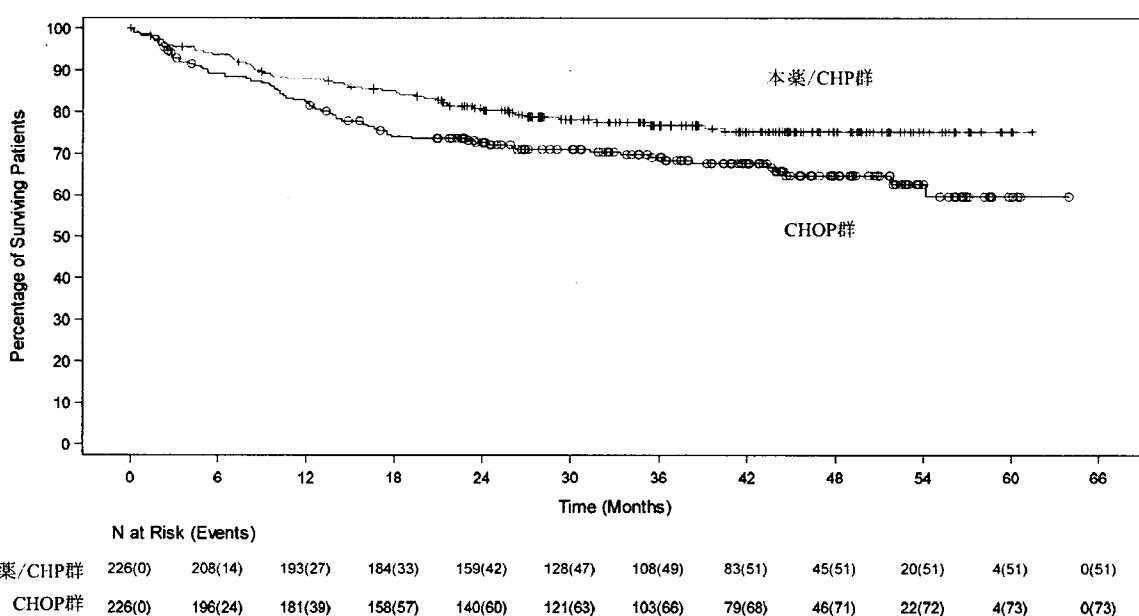


図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2018 年 8 月 15 日データカットオフ)

014 試験の日本人患者における、IWG 基準に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 13 及び図 3 のとおりであった。

表 13 日本人患者における PFS の主要解析結果 (ITT 集団、中央判定、2018 年 8 月 15 日データカットオフ)

	本薬/CHP 群	CHOP 群
例数	20	23
イベント数 (%)	10 (50.0)	13 (56.5)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	55.7 [6.28, NE]	27.1 [7.23, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.82 [0.36, 1.89]	
p 値 (両側) *2	0.6409	

*1 : ALK 融合遺伝子の有無、IPI スコア (0~1、2~3 又は 4~5) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*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)

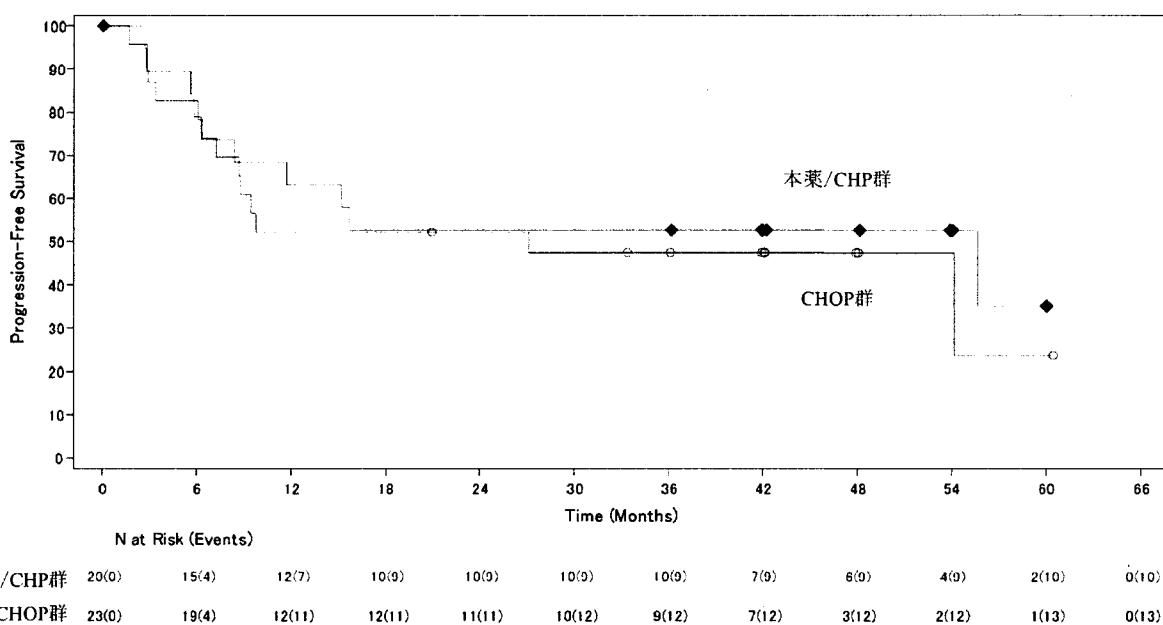


図 3 日本人患者における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、中央判定、2018 年 8 月 15 日データカットオフ)

014 試験の日本人患者における、OS の解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 14 及び図 4 のとおりであった。

表 14 日本人患者における OS の解析結果 (ITT 集団、2018 年 8 月 15 日データカットオフ)

	本薬/CHP 群	CHOP 群
例数	20	23
死亡数 (%)	4 (20.0)	7 (30.4)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	NE [NE, NE]	54.2 [35.4, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.56 [0.16, 1.92]	
p 値 (両側) *2	0.3472	

*1 : ALK 融合遺伝子の有無、IPI スコア (0~1、2~3 又は 4~5) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*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)

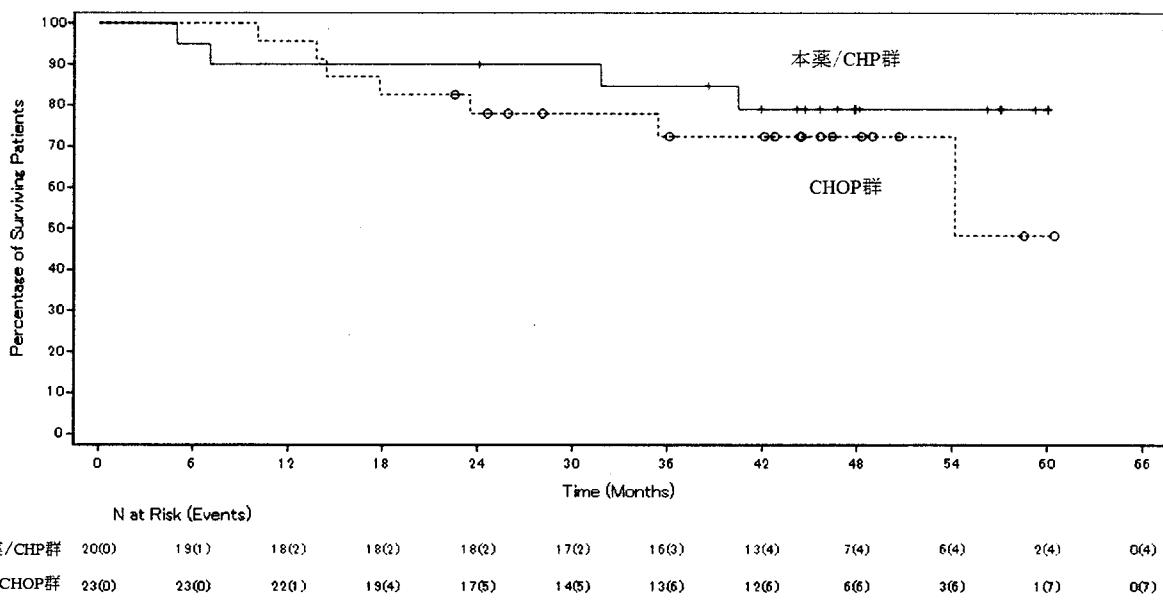


図4 日本人患者におけるOSのKaplan-Meier曲線(ITT集団、2018年8月15日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、成人の未治療のCD30陽性のPTCL患者に対する本薬/CHP投与の有効性は示されたと判断した。

- 014試験において、主要評価項目とされたIWG基準に基づくPFSについて、CHOP群に対する本薬/CHP群の優越性が検証されたこと。
- 014試験において、CHOP群と比較して本薬/CHP群で統計学的に有意なOSの延長が認められたこと。
- 014試験における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、当該試験における日本人集団のPFS及びOSの結果について、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.2.2 小児の再発又は難治性のCD30陽性のHL及びsALCL患者における有効性について

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

2歳以上18歳未満⁵⁾の再発又は難治性のHL又はsALCL患者を対象としたC25002試験において本薬1.8mg/kgが投与された患者集団で一定の奏効が認められた(7.1.3.2参照)。また、当該試験の第Ⅱ相パートにおける、IWG基準に基づく中央判定による奏効率[95%CI] (%)は、45.8[25.6, 67.2](11/24例)(HL患者:33.3[7.5, 70.1](3/9例)及びsALCL患者:53.3[26.6, 78.7](8/15例))であった。

日本人の小児患者を対象としたBV-HLALCL試験で検討された症例数は極めて限られており、日本人小児の再発又は難治性のCD30陽性のHL及びsALCL患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があるものの、当該試験において、IWG基準に基づく治験責任医師判定による奏効率[95%CI] (%)は、60.0[14.7, 94.7](3/5例)(HL患者:50.0(2/4例)及びsALCL患者:100(1/1例))であった(7.1.1.1参照)。

以上の結果に加え、下記の点等から、小児の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び sALCL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと考える。

- 成人の再発又は難治性の CD30 陽性の HL (0003 試験) 及び sALCL (0004 試験) (「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」及び 7.1.3.2 参照) と小児の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び sALCL (C25002 試験の第 II 相パート)との間で、本薬単独投与時の奏効率に明確な差異は認められなかつたこと。
- 再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び sALCL の診断及び治療体系について、小児と成人との間で明確な差異はないと考えること。
- 本薬の PK について、小児と成人との間で明確な差異が認められなかつたこと (6.R.1 参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、成人の CD30 陽性の PTCL、並びに小児の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び ALCL 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された事象 (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) (「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」及び「平成 30 年 8 月 3 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関する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・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、成人の CD30 陽性の PTCL 並びに小児の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び ALCL においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 成人の CD30 陽性の PTCL 患者における本薬の安全性について

7.R.3.1.1 成人の CD30 陽性の PTCL 患者における本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、成人における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。

014 試験における安全性の概要は、表 15 のとおりであった。なお、休薬に至った有害事象は収集されなかつた。

表 15 安全性の概要 (014 試験)

	例数 (%)	
	本薬/CHP 群 223 例	CHOP 群 226 例
全有害事象	221 (99.1)	221 (97.8)
Grade 3 以上の有害事象	147 (65.9)	146 (64.6)
死亡に至った有害事象	8 (3.6)	16 (7.1)
重篤な有害事象	87 (39.0)	87 (38.5)
治験薬*の投与中止に至った有害事象	16 (7.2)	19 (8.4)
本薬の投与中止に至った有害事象	4 (1.8)	—
治験薬*の減量に至った有害事象	37 (16.6)	30 (13.3)
本薬の減量に至った有害事象	21 (9.4)	—

* : 本薬、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン又は prednisone (本邦未承認) のいずれか 1 剤以上

014 試験において、CHOP 群と比較して本薬/CHP 群で 10%以上高かった有害事象は、下痢（本薬/CHP 群：85 例（38.1%）、CHOP 群：46 例（20.4%）以下、同順）であった。CHOP 群と比較して本薬/CHP 群で 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（11 例（4.9%）、3 例（1.3%））、発熱性好中球減少症（31 例（13.9%）、26 例（11.5%））及び肺臓炎（5 例（2.2%）、0 例）であった。CHOP 群と比較して本薬/CHP 群で 3%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シー（11 例（4.9%）、4 例（1.8%））であった。CHOP 群と比較して本薬/CHP 群で 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、CHOP 群と比較して本薬/CHP 群で 3%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象及び CHOP 群と比較して本薬/CHP 群で 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。

また、申請者は、既承認の再発又は難治性の CD30 陽性の ALCL と未治療の CD30 陽性の PTCL 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 CD30 陽性の PTCL 患者を対象とした 014 試験の本薬/CHP 群、及び再発又は難治性の CD30 陽性の sALCL 患者を対象とした 0004 試験における安全性の概要は、表 16 のとおりであった。

表 16 014 試験の本薬/CHP 群及び 0004 試験における安全性の概要

	例数 (%)	
	014 試験 本薬/CHP 群 223 例	0004 試験 (本薬単独投与) 58 例
全有害事象	221 (99.1)	58 (100)
Grade 3 以上の有害事象	147 (65.9)	36 (62.1)
死亡に至った有害事象	8 (3.6)	6 (10.3)
重篤な有害事象	87 (39.0)	25 (43.1)
本薬の投与中止に至った有害事象	4 (1.8)	16 (27.6)
本薬の減量に至った有害事象	21 (9.4)	7 (12.1)

0004 試験と比較して 014 試験の本薬/CHP 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、発熱性好中球減少症（014 試験：41 例（18.4%）、0004 試験：0 例、以下、同順）、好中球減少症（85 例（38.1%）、12 例（20.7%））、脱毛症（58 例（26.0%）、8 例（13.8%））、貧血（46 例（20.6%）、6 例（10.3%））であった。0004 試験と比較して 014 試験の本薬/CHP 群で発現率が 5%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（41 例（18.4%）、0 例）、好中球減少症（77 例（34.5%）、12 例（20.7%））、貧血（30 例（13.5%）、4 例（6.9%））、白血球減少症（16 例（7.2%）、1 例（1.7%））であった。0004 試験と比較して 014 試験の本薬/CHP 群で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（31 例（13.9%）、0 例）であった。0004 試験と比較して 014 試験の本薬/CHP 群で 2%以上高かった死亡に至った有害事象、本薬の投与中止又は減量に至った有害事象は認められなかった。

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 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、0004 試験と比較して、012 試験パート A の PTCL 患者で 20%以上発現率が高かった有害事象、並びに 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止又は減量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。

014 試験において CHOP 群と比較して本薬/CHP 群で発現率が高かった有害事象については、未治療の CD30 陽性の PTCL 患者に対する本薬投与時に注意が必要である。しかしながら、上記の事象はいずれも本薬及び併用薬である CHP の既知の有害事象であること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、成人の CD30 陽性の PTCL 患者において本薬/CHP 投与は忍容可能と考える。

7.R.3.1.2 成人の CD30 陽性の PTCL 患者における安全性の国内外差について

申請者は、014 試験において認められた安全性情報を基に、成人での本薬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。

014 試験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 17 のとおりであった。

表 17 安全性の国内外差の概要 (014 試験)

	例数 (%)			
	日本人集団		外国人集団	
	本薬/CHP 群 20 例	CHOP 群 23 例	本薬/CHP 群 203 例	CHOP 群 203 例
全有害事象	20 (100)	23 (100)	201 (99.0)	198 (97.5)
Grade 3 以上の有害事象	20 (100)	23 (100)	127 (62.6)	123 (60.6)
死亡に至った有害事象	0	0	8 (3.9)	13 (6.4)
重篤な有害事象	5 (25.0)	8 (34.8)	82 (40.4)	79 (38.9)
治験薬*の投与中止に至った有害事象	1 (5.0)	1 (4.3)	15 (7.4)	18 (8.9)
本薬の投与中止に至った有害事象	0	—	4 (2.0)	—
治験薬*の減量に至った有害事象	7 (35.0)	5 (21.7)	30 (14.8)	25 (12.3)
本薬の減量に至った有害事象	2 (10.0)	—	19 (19.4)	—

* : 本薬、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン又は prednisone (本邦未承認) のいずれか 1 剤以上

014 試験の本薬/CHP 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 30% 以上高かった有害事象は、脱毛症（日本人患者 16 例 (80.0%) 、外国人患者 42 例 (20.7%) 、以下、同順) 、好中球減少症 (17 例 (85.0%) 、68 例 (33.5%)) 、恶心 (16 例 (80.0%) 、87 例 (42.9%)) 、便秘 (13 例 (65.0%) 、51 例 (25.1%)) 、食欲減退 (10 例 (50.0%) 、29 例 (14.3%)) 、発熱性好中球減少症 (10 例 (50.0%) 、31 例 (15.3%)) 、口内炎 (8 例 (40.0%) 、19 例 (9.4%)) 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、好中球減少症 (17 例 (85.0%) 、60 例 (29.6%)) 、発熱性好中球減少症 (10 例 (50.0%) 、31 例 (15.3%)) 、白血球減少症 (5 例 (25.0%) 、11 例 (5.4%)) 、下痢 (3 例 (15.0%) 、10 例 (4.9%)) 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減量に至った有害事象は、発熱性好中球減少症 (3 例 (15.0%) 、3 例 (1.5%)) 、好中球減少症 (3 例 (15.0%) 、4 例 (2.0%)) 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、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上のうち、好中球減少症等の血液毒性については、外国人患者と比較して日本人患者においてより頻回の検査が実施されたことが、国内外での当該事象の発現率に差異が生じた要因の一つとなった可能性が考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者数が限られていることから、014 試験の結果を基に本薬/CHP 投与の安全性の国内外差について明確に結論付けることは困難であるが、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。しかしながら、上記の事象はいずれも本薬の既知の有害事象であること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、日本人の成人患者において本薬/CHP 投与は忍容可能と考える。

機構は、次項では、014 試験の CHOP 群及び 0004 試験と比較して、014 試験の本薬/CHP 群で重篤な有害事象の発現率が高かった発熱性好中球減少症に着目して検討を行った。

7.R.3.1.3 発熱性好中球減少症

申請者は、本薬/CHP 投与による発熱性好中球減少症の発現状況及び当該事象への対応について、以下のように説明している。

発熱性好中球減少症に関連する有害事象として、MedDRA PT の「発熱性好中球減少症」を集計した。

014 試験において、発熱性好中球減少症は本薬/CHP 群 41 例（18.4%）、CHOP 群 33 例（14.6%）に認められ、うち、Grade 4 以上の事象は本薬/CHP 群 5 例（2.2%）、CHOP 群 7 例（3.1%）に認められた。

014 試験において、293 例が登録された時点で実施された安全性レビューの結果、全体集団において感染症の発現率が高かったこと等から、ASCO ガイドラインに基づく G-CSF 製剤の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勧告された。

G-CSF 製剤の予防的投与の有無別の発熱性好中球減少症の発現状況は、表 18 のとおりであった。

表 18 G-CSF 製剤の予防的投与の有無別における発熱性好中球減少症の発現状況（014 試験）

MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬/CHP 群		CHOP 群	
	G-CSF 投与なし	G-CSF 投与あり	G-CSF 投与なし	G-CSF 投与あり
	148 例	75 例	165 例	61 例
発熱性好中球減少症	29 (19.6)	12 (16.0)	26 (15.8)	7 (11.5)

014 試験の本薬/CHP 群において、死亡に至った発熱性好中球減少症は認められなかった。重篤な発熱性好中球減少症は、G-CSF 製剤の予防的投与が実施されなかった患者 21 例（14.2%）、G-CSF 製剤の予防的投与が実施された患者 10 例（13.3%）に認められ、うち、G-CSF 製剤の予防的投与が実施されなかった患者 17 例（11.5%）、G-CSF 製剤の予防的投与が実施された患者 8 例（10.7%）では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止又は減量に至った発熱性好中球減少症は認められなかつた。

発熱性好中球減少症への対応について、国内外の診療ガイドラインにおいて、発熱性好中球減少症の発現率が 20%を超えることが予想される化学療法を実施する場合は、G-CSF 製剤による予防的投与が推奨されている（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）、J Clin Oncol 2015; 33: 3199-212）。

014 試験において、①本薬/CHP 群では G-CSF 製剤の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約 20%であったこと、②本薬/CHP 群の G-CSF 製剤の予防的投与が実施されなかった患者にのみ死亡に至った感染症（敗血症及び肺炎各 1 例）が認められたこと等から、上記の

診療ガイドライン等に基づき、本薬/CHP 投与の際には、G-CSF 製剤の予防的投与の実施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/CHP 投与では、CHOP 投与又は本薬単独投与と比較して、重篤な発熱性好中球減少症の発現率が高かったこと（7.R.3.1.1 参照）等から、添付文書等を用いて、014 試験における本薬/CHP 投与時の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、既承認の未治療の CD30 陽性の HL に対する本薬/AVD 投与時の注意喚起と同様に、本薬/CHP 投与に際しては、最新の診療ガイドライン等を参考に、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.3.2 小児の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び sALCL 患者における本薬の安全性について

申請者は、小児の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び sALCL 患者を対象とした C25002 試験及び BV-HLALCL 試験において認められた安全性情報を基に、当該小児患者の安全性について、以下のように説明している。なお、いずれの試験においても、休薬に至った有害事象は収集されなかった。

①安全性プロファイルについて：

C25002 試験及び BV-HLALCL 試験における安全性の概要は、表 19 のとおりであった。

表 19 安全性の概要（C25002 試験の本薬 1.8 mg/kg 投与群及び BV-HLALCL 試験）

	例数 (%)	
	C25002 試験の本薬 1.8 mg/kg 投与群 (外国人の小児患者)	BV-HLALCL 試験 (日本人の小児患者)
	33 例	6 例
全有害事象	33 (100)	6 (100)
Grade 3 以上の有害事象	16 (48.5)	3 (50.0)
死亡に至った有害事象	1 (3.0)	0
重篤な有害事象	8 (24.2)	0
本薬の投与中止に至った有害事象	2 (6.1)	0
本薬の減量に至った有害事象	3 (9.1)	1 (16.7)

C25002 試験の本薬 1.8 mg/kg 投与群において、発現率が 15% 以上の有害事象は、発熱 15 例 (45.5%)、悪心 11 例 (33.3%)、鼻炎 7 例 (21.2%)、錯覚、嘔吐及び咽頭炎各 6 例 (18.2%)、下痢、好中球減少症及び筋肉痛各 5 例 (15.2%) であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 4 例 (12.1%)、発熱及び GGT 増加各 2 例 (6.1%) であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 2 例 (6.1%) であった。2 例以上に認められた死亡に至った有害事象及び本薬の投与中止又は減量に至った有害事象は認められなかった。

BV-HLALCL 試験において、3 例以上に認められた有害事象は、白血球数減少及び発熱各 5 例 (83.3%)、好中球数減少及び上気道感染各 3 例 (50.0%) であった。Grade 3 以上の有害事象は、白血球数減少、好中球数減少及びリンパ球数減少各 2 例 (33.3%)、貧血 1 例 (16.7%) であった。本薬の減量に至った有害事象は、好中球数減少及び白血球数減少各 1 例 (16.7%) であった。

②安全性の国内外差について：

C25002 試験の本薬 1.8 mg/kg 群と比較して BV-HLALCL 試験で発現率が 40%以上高かった有害事象は、白血球数減少（BV-HLALCL 試験：5 例（83.3%）、C25002 試験：1 例（3.0%）、以下、同順）、上気道感染（3 例（50.0%）、0 例）、好中球数減少（3 例（50.0%）、2 例（6.1%））であった。C25002 試験の本薬 1.8 mg/kg 投与群と比較して BV-HLALCL 試験で発現率が 40%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止又は減量に至った有害事象は認められなかった。

③年齢別の安全性について：

成人の HL 患者（0003 試験）と比較して小児の HL 患者（C25002 試験で本薬 1.8 mg/kg が投与された HL 患者）で、発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、発熱（C25002 試験：8 例（50.0%）、0003 試験：30 例（29.4%）、以下、同順）、錯覚（5 例（31.3%）、4 例（3.9%））であった。成人の HL 患者（0003 試験）と比較して小児の HL 患者（C25002 試験で本薬 1.8 mg/kg が投与された HL 患者）で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、GGT 増加（2 例（12.5%）、0 例）であった。成人の HL 患者（0003 試験）と比較して小児の HL 患者（C25002 試験で本薬 1.8 mg/kg が投与された HL 患者）で発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止又は減量に至った有害事象は認められなかった。

成人の sALCL 患者（0004 試験）と比較して小児の sALCL 患者（C25002 試験で本薬 1.8 mg/kg が投与された sALCL 患者）で発現率が 20%以上高かった有害事象は、鼻炎（C25002 試験：4 例（23.5%）、0004 試験：2 例（3.4%））であった。成人の sALCL 患者（0004 試験）と比較して小児の sALCL 患者（C25002 試験で本薬 1.8 mg/kg が投与された sALCL 患者）で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止又は減量に至った有害事象は認められなかった。

C25002 試験の本薬 1.8 mg/kg 投与群における、①12 歳未満の患者（12 例）及び②12 歳以上の患者（21 例）での安全性について、有害事象は全例で認められた。本薬との因果関係が否定できない有害事象は、12 歳未満では 9 例（75.0%）に、12 歳以上では 14 例（66.7%）に認められた。15%以上の発現率の差が認められた有害事象は、錯覚（12 歳未満：1 例（8.3%）、12 歳以上：5 例（23.8%）、以下、同順）、頭痛（3 例（25.0%）、0 例）、リンパ球数減少（2 例（16.7%）、0 例）及び好中球数減少（2 例（16.7%）、0 例）であった。Grade 3 以上の有害事象は、12 歳未満では 5 例（41.7%）に、12 歳以上では 11 例（52.4%）に認められた。本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、12 歳未満では 3 例（25.0%）に、12 歳以上では 6 例（28.6%）に認められた。15%以上の発現率の差が認められた Grade 3 以上の有害事象及び本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の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。

検討された小児の患者数が限られていることから、上記の臨床試験の結果を基に小児の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び sALCL 患者の安全性について明確に結論付けることは困難であるが、成人患者と比較して小児患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。しかしながら、（i）当該事象は成人患者に対する本薬投与時の既知の事象であったこと、（ii）成人と比較して小児患者で重篤な有害事象等に明確な差異は認められなかつたこと等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知

識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、日本人の小児患者において本薬単独投与は忍容可能であると判断した。

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「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」を「CD30陽性の下記疾患：ホジキンリンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫」に変更することとされていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、既承認の効能・効果と同一の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 本薬の臨床的位置付け、投与対象及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、成人のPTCL並びに小児の再発又は難治性のHL及びPTCLに対する本薬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(v2.2019)：
 - 未治療のPTCL患者には、本薬/CHP投与が推奨される(ALCL患者：Category 1²²⁾、ALCL以外のPTCL患者：Category 2A²³⁾）。
 - 再発又は難治性のCD30陽性のPTCL患者には、本薬単独投与が推奨される(Category 2A)。
- ・ ESMOガイドライン(Ann Oncol 2015; 26 Suppl 5: v108-15)：再発又は難治性のCD30陽性のALCL患者には、本薬単独投与が推奨される(エビデンスレベルIII, A²⁴⁾)
- ・ 小児白血病・リンパ腫臨床ガイドライン 2016年版：小児を含む再発又は難治性のALCL患者において、本薬単独投与による有効例が報告されている。

<教科書>

- ・ Williams Hematology, 9th Edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2016, USA)：再発又は難治性のALCL患者において、本薬単独投与が治療選択肢の一つとされている。また、再発又は難治性のCD30陽性のALCL以外のPTCL患者においても、本薬単独投与の有効性が期待されている。
- ・ Principles and Practice of Pediatric Oncology 7th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2016, USA)：小

²²⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、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。

²³⁾ 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。

²⁴⁾ 前向きコホート試験で、高い有効性のエビデンスがあり、高い臨床的有用性が認められ強く推奨される。

児の再発又は難治性のHL患者において、本薬単独投与の高い有効性が報告されている。

申請者は、①成人のCD30陽性のPTCL及び②小児の再発又は難治性のCD30陽性のHL及びPTCLにおける本薬の臨床的位置付け、投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

① 成人のCD30陽性のPTCLについて：

成人の未治療のCD30陽性のPTCL患者を対象とした014試験の結果、本薬/CHP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/CHP投与は当該患者に対する標準的治療の一つとして位置付けられると考える。

また、成人の再発又は難治性のCD30陽性のPTCL患者について、012試験のパートAに登録された当該患者における、主要評価項目とされたIWG基準に基づく治験責任医師判定による奏効率[95%CI](%)は41.2[24.6,59.3]（14/34例）であり、事前に設定された閾値奏効率を有意に上回った（7.1.3.3参照）。また、012試験には、日本人患者は登録されていないものの、下記の理由等から、日本人の再発又は難治性のCD30陽性のPTCLの成人患者においても、本薬単独投与の有効性は期待できると考える。

- CD30陽性のPTCLの診断及び治療体系に明確な国内外差は認められないこと。
- 成人の未治療のCD30陽性のPTCL患者を対象とした014試験における日本人集団のPFS及びOSの結果について、全体集団と明確に異なる傾向は認められなかつたこと（7.R.2.1.3参照）。
- 既承認の効能・効果である再発又は難治性のALCLにおいて、本薬の有効性及び安全性に明確な国内外差は認められていないこと（「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）。

なお、成人の再発又は難治性のPTCLに対してフォロデシン塩酸塩、プララトレキサート、ロミデプシン等が承認されているが、本薬と既承認の抗悪性腫瘍剤との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績が得られていないことから、現時点では本薬と当該薬剤との使い分けについては不明であり、各薬剤の作用機序等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて適切な薬剤が選択されるものと考える。

② 小児の再発又は難治性のCD30陽性のHL及びPTCLについて：

小児の再発又は難治性のCD30陽性のHL及びsALCL患者を対象としたC25002試験の第II相パート及びBV-HLALCL試験の結果、当該患者に対する本薬単独投与の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2及び7.R.3参照）から、本薬単独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。また、小児の再発又は難治性のCD30陽性のPTCLのうち、sALCL以外の病理組織型に対しても本薬単独投与の臨床的有用性は期待できる（7.R.4.2参照）。

以上の検討結果から、添付文書の臨床成績の項に、各臨床試験の組入れ対象とされた患者の病理組織型等を記載し、効能・効果に関する注意の項において、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、末梢性T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。

014 試験において、CHOP 群と比較して本薬/CHP 群で PFS の延長が検証されたことに加え、統計学的に有意な OS の延長も認められたことを考慮すると、本薬/CHP 投与は、成人の未治療の CD30 陽性の PTCL 患者に対する標準的治療の一つとして位置付けられると判断した。なお、PTCL の病理組織型の一つである ATLL については、①本邦では未治療の ATLL に対する標準的治療として mLSG15 療法²⁵⁾ が推奨されていること、及び②ATLL に対する有効性の評価は 2009 年の国際的合意に基づく判定基準 (J Clin Oncol 2008; 27: 453-9)²⁶⁾ を用いることが推奨されており、他の PTCL と異なること (NCCN ガイドライン (v.2.2011)) を考慮すると、提出された臨床試験の結果に基づき ATLL に対して本薬/CHP 投与が推奨されるか否かについて明確に結論付けることは困難である。

成人の再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL 患者については、対照群を設定した比較試験によって本薬の臨床的有用性が示されていない。また、日本人の当該患者を対象に、本薬の有効性を検討した臨床試験成績は得られていない。しかしながら、下記の点等を考慮すると、当該患者に対する本薬単独投与の一定の臨床的有用性は期待でき、国際的な教科書及び診療ガイドラインにおいて、本薬単独投与が当該患者に対する治療の一つとして記載されていることも踏まえると、日本人においても本薬単独投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとなり得ると考える。

- 成人の未治療の CD30 陽性の PTCL において、本薬/CHP 投与の臨床的有用性が示され、かつ本薬の有効性及び安全性に明確な国内外差は認められていないこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) 。
- 既承認の効能・効果である成人の再発又は難治性の sALCL 患者を対象とした 0004 試験及び TB-BC010088 試験により、本薬単独投与の臨床的有用性が認められており、かつ本薬の有効性、安全性及び PK に明確な国内外差は認められていないこと (「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) 。
- 成人の再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL 患者を対象とした 012 試験のパート A において、本薬単独投与により一定の奏効が認められ、かつ忍容可能であったこと。
- 再発又は難治性の PTCL は予後不良の疾患であり、かつ当該患者に対する標準的な治療は確立されていないこと。

また、小児の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び PTCL に関する申請者の説明を了承した。

以上の検討結果に加え、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であることを考慮すると、添付文書の臨床成績の項に、各臨床試験の組入れ対象とされた患者の病理組織型等を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、既承認の効能・効果と同一の上記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、末梢性 T 細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

²⁵⁾ 1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの第 1 日目に VCAP、第 8 日目に AMP、第 15～17 日目に VECP 療法を静脈内又は経口投与、及び偶数サイクルの VCAP 療法開始前にシタラビン、メトトレキサート及びプレドニゾロンを髄腔内投与。

²⁶⁾ ATLL は、白血病及びリンパ腫の両方の病態を示す複雑な病型であることから、当該判定基準には末梢血病変を含む多くの確認すべき病変が含まれている。

7.R.4.2 CD30 陽性の PTCL の病理組織型について

申請者は、本薬の病理組織型別の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

PTCL には、本薬の既承認の効能・効果である ALCL に加えて、ATLL、AITL、PTCL-NOS 等の病理組織型が含まれる (Blood 2016; 127: 2375-90)。

成人の未治療の CD30 陽性の PTCL 患者を対象とした 014 試験では、sALCL、PTCL-NOS、AITL、ATLL、腸症関連 T 細胞リンパ腫及び肝脾 T 細胞リンパ腫の病理組織型の患者が組入れ対象とされた。当該試験での病理組織型別の IWG 基準に基づく中央判定による PFS の結果は、表 20 のとおりであった。

**表 20 014 試験における病理組織型別の PFS の解析結果
(ITT 集団、中央判定、2018 年 8 月 15 日データカットオフ)**

組織型*	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (ヶ月)	ハザード比 [95%CI]
ALK 融合遺伝子陽性 sALCL	本薬/CHP	49	5 (10.2)	NE [NE, NE]	0.29
	CHOP	49	16 (32.7)	NE [NE, NE]	[0.11, 0.79]
ALK 融合遺伝子陰性 sALCL	本薬/CHP	113	50 (44.2)	48.2 [23.7, NE]	0.65
	CHOP	105	60 (57.1)	15.4 [9.03, NE]	[0.44, 0.95]
PTCL-NOS	本薬/CHP	29	19 (65.5)	21.2 [7.66, 36.2]	0.75
	CHOP	43	31 (72.1)	11.4 [6.80, 19.6]	[0.41, 1.37]
AITL	本薬/CHP	30	18 (60.0)	13.9 [5.62, NE]	1.40
	CHOP	24	13 (54.2)	47.6 [14.6, NE]	[0.64, 3.07]
ATLL	本薬/CHP	4	2 (50.0)	NE [2.76, NE]	0.76
	CHOP	3	2 (66.7)	6.34 [2.86, NE]	[0.10, 5.51]
腸症関連 T 細胞リンパ腫	本薬/CHP	1	1 (100)	2.50 [NE, NE]	NE
	CHOP	2	2 (100)	11.1 [6.47, 15.8]	[NE, NE]

* : 肝脾 T 細胞リンパ腫患者は登録されなかった。

また、成人の再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL 患者を対象とした 012 試験のパート A では、sALCL を除く病理組織型の患者が組入れ対象とされた。当該試験に組み入れられた患者の病理組織型は① PTCL-NOS (22 例) 及び②AITL (13 例) であり、有効性の解析対象とされた患者における IWG 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率は、それぞれ①33.3% (7/21 例) 及び②53.8% (7/13 例) であった。

以上より、014 試験及び 012 試験のパート A に組み入れられなかった病理組織型、及び組み入れられたものの症例数が少なかった病理組織型に対する評価には限界があるが、下記の点等を考慮すると、当該病理組織型の患者に対しても本薬の投与は許容されると考える。

- 014 試験の全体集団において本薬/CHP 投与の臨床的有用性が示されたことに加え、病理組織型別の PFS について、全体集団と明確に異なる傾向は認められなかったこと。
- 012 試験のパート A の結果、sALCL 以外の PTCL (PTCL-NOS 及び AITL) 患者において一定の奏効が認められたこと。
- PTCL の診断及び治療体系は病理組織型にかかわらず同様であること。

機構は、小児の再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL のうち、C25002 試験及び BV-HLALCL 試験の対象とされなかった、sALCL 以外の病理組織型の患者に対する本薬投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

小児の ALCL 以外の PTCL は極めて希少な疾患であることから、C25002 試験及び BV-HLALCL 試験では sALCL 患者が対象とされた。しかしながら、下記の点等を考慮すると、小児の再発又は難治性の

CD30 陽性の PTCL のうち、sALCL 以外の病理組織型の患者に対しても、成人の再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL と同様に、本薬単独投与の臨床的有用性は期待できると考える。

- 成人の再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL については、病理組織型によらず本薬単独投与の臨床的有用性が期待できること（表 20 参照）。
- 成人と小児との間で、PTCL の診断、病態及び治療体系、並びに本薬の PK に明確な差異は認められないこと（6.R.1 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本邦では、ATLL については、ATLL 以外の PTCL と治療体系が一部異なっているものの（7.R.4.1 参照）、上記の申請者の説明に加え、下記の点等を考慮すると、本薬の効能・効果から ATLL を除外する必要性は低く、その他の病理組織型も含めて、効能・効果を CD30 陽性の PTCL と設定することは可能と判断した。ただし、上記の病理組織型別の有効性の結果については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

- PTCL 患者に対する OS の延長が期待できる治療は本薬/CHP 投与以外に認められていないこと。
- PTCL 患者数は極めて少なく、病理組織型ごとに臨床試験を実施して本薬の有効性等を検討することは困難であると考えること。
- 本薬は造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であること。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、以下のように設定されていた。

＜用法・用量＞

《未治療の CD30 陽性の PTCL》

シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロ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 3 週間に 1 回 1.8 mg/kg（体重）を最大 8 回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

《再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL》

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。

《再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び ALCL》

通常、幼児及び小児には、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。

また、用法・用量に関する注意の項において、既承認の用法・用量に関する注意に加えて、以下の旨が注意喚起されていた。

- 未治療の CD30 陽性の PTCL 患者に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.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 臨床的位置付け及び効果・効果について」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・用量に関連する注意の項を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>

《未治療の CD30 陽性の PTCL》

シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロ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 3 週間に 1 回 1.8 mg/kg（体重）を最大 8 回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

《再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び PTCL》

通常、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として 3 週間に 1 回 1.8 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。

<用法・用量に関する注意>

- 注射液の調製法及び点滴時間について。
- 再発又は難治性のCD30陽性のHL及びPTCLにおいて、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。
- 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。

好中球減少症（効能共通）

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

末梢神経障害（未治療の CD30 陽性の PTCL）

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）	感覚ニューロパチー：同一用法・用量で、投与を継続する。 運動ニューロパチー：1.2 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）	感覚ニューロパチー：1.2 mg/kg に減量して投与を継続する。 運動ニューロパチー：投与中止する。
Grade 4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

末梢神経障害（再発又は難治性の HL 及び PTCL）

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、1.2 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）	投与中止する。
Grade 4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

Grade は NCI-CTCAE 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。

① 成人の CD30 陽性の PTCL の用法・用量について：

未治療の CD30 陽性の PTCL 患者を対象とした海外第 I 相試験（011 試験）において、本薬 1.8 mg/kg と CHP との併用投与の忍容性が確認されたことから、014 試験における本薬の用法・用量を、1 サイクルを 21 日間とし、CHP との併用で、第 1 日目に本薬 1.8 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与すると設定した。014 試験の結果、未治療の CD30 陽性の PTCL 患者に対する本薬/CHP 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・用量に基づき未治療の CD30 陽性の PTCL に係る本薬の申請用法・用量を設定した。

また、再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL に対する本薬の用法・用量は、既承認の ALCL に対する用法・用量、及び 012 試験のパート A での用法・用量を考慮し、既承認の本薬単独投与の用法・用量と同じ本薬 1.8 mg/kg Q3W 投与と設定した。

② 小児の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び ALCL の用法・用量について：

本薬 1.4 及び 1.8 mg/kg を Q3W で投与することとされた C25002 試験の第 I 相パートにおいて、本薬の MTD には達しなかったことから、第 II 相パートにおける推奨用法・用量として、成人の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び ALCL に対する用法・用量と同じ、本薬 1.8 mg/kg Q3W 投与が選択された。C25002 試験の第 II 相パートにおいて、本薬単独投与の臨床的有用性が認められたこと等から、当該試験の用法・用量に基づき、小児の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び ALCL に対する本薬の用法・用量を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の用法・用量に関する申請者の説明を概ね了承した。ただし、（i）小児の PTCL 患者のうち、sALCL 以外の病理組織型の患者に対しても、本薬単独投与の臨床的有用性が期待できると考えること（7.R.4.2 参照）、及び（ii）再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び PTCL について、成人と小児との間で本薬単独投与の用法・用量は同一であることから、再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び PTCL に対する本薬の用法・用量については、成人と小児の用法・用量を纏めて設定することが適切であると判断した。

7.R.5.2 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。

014 試験、C25002 試験の第 II 相パート及び 012 試験のパート A に登録された PTCL 患者集団において、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・用量に関連する注意の項において、下記の変更を加えた上で、各臨床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。

- 好中球減少症について、C25002 試験の第 II 相パートにおいて、推奨される本薬の用量調節基準は設定しなかったものの、次サイクルの開始基準として好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以上を規定していた。また、012 試験において、G-CSF 製剤を投与したにもかかわらず Grade 4 の好中球減少症を発現した場合には本薬 1.8 mg/kg から 1.2 mg/kg への減量を考慮することとしたが、当該有害事象を発現した患者

は認められなかった。したがって、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。

- 血小板減少症について、C25002 試験の第Ⅱ相パートにおいて、7日を超えて持続する Grade 4 の血小板減少症を発現した場合には本薬 1.8 mg/kg から 1.2 mg/kg に減量することとしたが、当該有害事象を発現した患者は認められなかった。したがって、当該事象に対する用量調節基準は設定しなかった。
- 末梢神経障害以外の非血液毒性について、014 試験では当該事象に対する用量調節基準は設定されておらず、当該事象発現時には各施設の方針に基づき対応する旨を設定していたこと等を考慮すると、当該事象に対する用量調節基準は設定しなかった。また、C25002 試験の第Ⅱ相パート及び 012 試験において、Grade 3 以上の有害事象を発現した場合には本薬を休薬、減量又は投与中止することとしたものの、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基準は設定しなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.3 本薬と併用投与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 PTCL に対する本薬単独投与、及び再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、それぞれ以下のように説明している。

未治療の CD30 陽性の PTCL に対する本薬単独投与の臨床的有用性が示された臨床試験成績は認められていないこと等から、当該投与は推奨されない。

また、再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL について、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の臨床的有用性が示された臨床試験成績は認められていないこと等から、既承認の効能・効果である ALCL と同様に、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されない。

以上より、未治療の CD30 陽性の PTCL については、本薬の用法・用量において、併用する抗悪性腫瘍剤を明確に記載する。また、再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL については、既承認の添付文書の用法・用量に関連する注意の項で注意喚起している下記の旨について、「ALCL」を「PTCL」に変更した上で、引き続き注意喚起する。

- 再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び ALCL において、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。

機構は、申請者の説明を了承した。

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、①未治療の CD30 陽性の PTCL 患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査、並びに②再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び PTCL 患者（ただし、成人は既承認の効能・効果である HL 及び ALCL 患者を除く）を対象とした全例調査方式の製造販売後調査をそれぞれ以下のように設定し、実施することを計画している。

① 未治療の CD30 陽性の PTCL 患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査：

- 安全性検討事項について、014 試験の本薬/CHP 投与群における有害事象の発現状況を考慮し

て骨髓抑制（好中球減少及び発熱性好中球減少症）を設定し、また、調査予定症例数について、発熱性好中球減少症の発現率等を考慮し、50例と設定した。

- 観察期間について、014試験の本薬/CHP投与群における発熱性好中球減少症の初回発現時期及び消失までの期間を考慮し、本薬の投与開始から8回終了後から3週間までの期間と設定した。
- ② 再発又は難治性のCD30陽性のHL及びPTCL患者（ただし、成人は既承認の効能・効果であるHL及びALCL患者を除く）を対象とした全例調査方式の製造販売後調査：
- 安全性検討事項について、本薬投与時に特に注目すべき事象等と考える末梢神経障害、骨髓抑制（好中球減少）及び肺障害を設定した。
 - 調査予定症例数について、成人患者では、成人の再発又は難治性のCD30陽性のHL及びALCL患者を対象とした特定使用成績調査における有害事象（末梢神経障害、骨髓抑制（好中球減少）、肺障害等）の発現率を考慮し、80例と設定した。また、小児患者では、小児の再発又は難治性のHL及びPTCL患者数、調査期間等を踏まえた実施可能性を考慮し、6例と設定した。
 - 観察期間について、再発又は難治性のCD30陽性のHL及びALCL患者を対象とした特定使用成績調査における有害事象の発現時期等を考慮し、本薬の投与開始から12カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①の調査について、下記の点を考慮すると、当該調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により、本薬/CHP投与の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

- 014試験における本薬/CHP投与時の好中球減少及び発熱性好中球減少症の発現率は、既承認の未治療のCD30陽性のHLを対象としたC25003試験での本薬/AVD投与時と比較して低い傾向が認められていること。
- 「7.R.3 安全性について」の項における検討結果から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題は認められていないこと。
- 成人の再発又は難治性のCD30陽性のHL及びALCL患者を対象とした特定使用成績調査が終了し、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こと、未治療のCD30陽性のHL患者を対象とした製造販売後調査が実施されていること等から、日本人患者における本薬投与時の安全性情報は一定程度集積されていること。

また、上記②の調査について、当該調査の対象となる日本人患者に対する本薬の投与経験は限られていることから、当該患者を対象とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要がある。ただし、下記の点を考慮すると、当該患者に対する本薬投与時の安全性情報について、適切に情報収集及び情報提供を行うことを前提として、全例調査方式により調査を実施する必要性は低いと判断した。

- 012試験で認められた主な有害事象は、既承認の効能・効果において認められた事象であること（7.R.3.1参照）。
- 成人の再発又は難治性のCD30陽性のHL及びALCL患者を対象とした特定使用成績調査が終了し、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こと等から、日本人の成人患者における本薬投与時の安全性情報は一定程度集積されていること。
- 成人患者と比較して、小児患者で特徴的な有害事象の発現は認められなかったこと（7.R.3参照）。

本調査の安全性検討事項、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。

7.2 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 國際共同第Ⅲ相試験（014 試験）

有害事象は、本薬/CHP 群で 221/223 例（99.1%）、CHOP 群で 221/226 例（97.8%）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、本薬/CHP 群で 210/223 例（94.2%）、CHOP 群で 212/226 例（93.8%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 21 のとおりであった。

表 21 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬/CHP 群 223 例		CHOP 群 226 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	221 (99.1)	147 (65.9)	221 (97.8)	146 (64.6)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	85 (38.1)	77 (34.5)	85 (37.6)	76 (33.6)
貧血	46 (20.6)	30 (13.5)	36 (15.9)	23 (10.2)
発熱性好中球減少症	41 (18.4)	41 (18.4)	33 (14.6)	33 (14.6)
胃腸障害				
悪心	103 (46.2)	5 (2.2)	87 (38.5)	4 (1.8)
便秘	64 (28.7)	2 (0.9)	67 (29.6)	3 (1.3)
下痢	85 (38.1)	13 (5.8)	46 (20.4)	2 (0.9)
嘔吐	57 (25.6)	2 (0.9)	39 (17.3)	4 (1.8)
口内炎	27 (12.1)	3 (1.3)	27 (11.9)	3 (1.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	54 (24.2)	2 (0.9)	46 (20.4)	4 (1.8)
発熱	58 (26.0)	4 (1.8)	42 (18.6)	0
無力症	26 (11.7)	2 (0.9)	16 (7.1)	0
末梢性浮腫	24 (10.8)	0	18 (8.0)	2 (0.9)
臨床検査				
体重減少	26 (11.7)	1 (0.4)	17 (7.5)	1 (0.4)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	39 (17.5)	3 (1.3)	27 (11.9)	3 (1.3)
低カリウム血症	27 (12.1)	8 (3.6)	18 (8.0)	3 (1.3)
筋骨格系及び結合組織障害				
筋肉痛	24 (10.8)	0	19 (8.4)	0
神経系障害				
末梢性感覺ニューロパチー	100 (44.8)	8 (3.6)	92 (40.7)	6 (2.7)
頭痛	31 (13.9)	1 (0.4)	31 (13.7)	1 (0.4)
浮動性めまい	28 (12.6)	0	20 (8.8)	2 (0.9)
精神障害				
不眠症	25 (11.2)	0	31 (13.7)	0
呼吸器、胸郭及び縫隔障害				
呼吸困難	32 (14.3)	4 (1.8)	24 (10.6)	4 (1.8)
咳嗽	27 (12.1)	2 (0.9)	22 (9.7)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	58 (26.0)	0	56 (24.8)	3 (1.3)

重篤な有害事象は、本薬/CHP 群で 87/223 例（39.0%）、CHOP 群で 87/226 例（38.5%）に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/CHP 群で発熱性好中球減少症 31 例（13.9%）、肺炎 11 例（4.9%）、発熱 9 例（4.0%）、好中球減少症 8 例（3.6%）、肺臓炎及び敗血症各 5 例（2.2%）、CHOP 群で発熱性好中球減少症 26 例（11.5%）、未分化大細胞型リンパ腫（T 細胞及びヌル細胞型）11 例（4.9%）、発熱 7 例（3.1%）、好中球減少症 6 例（2.7%）並びに肺塞栓症 5 例（2.2%）であった。このうち、本薬/CHP 群の発熱性好中球減少症 29 例、肺炎 9 例、好中球減少症 8 例、敗血症 4 例、発熱及び肺臓炎各 3 例、CHOP 群の発熱性好中球減少症 26 例、好中球減少症 6 例及び発熱 2 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有害事象は、本薬/CHP 群で 16/223 例（7.2%）、CHOP 群で 19/226 例（8.4%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本薬/CHP 群で末梢性感覺ニューロパチー 4 例（1.8%）、CHOP 群で末梢性感覺ニューロパチー 4 例（1.8%）、敗血症、未分化大細胞型リンパ腫（T 細胞及びヌル細胞型）、並びに末梢性運動ニューロパチー各 2 例（0.9%）であった。このうち、本薬/CHP 群の末梢性感覺ニューロパチー 3 例、CHOP 群の末梢性感覺ニューロパチー 4 例、敗血症及び末梢性運動ニューロパチー各 2 例では、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（011 試験）

有害事象は、39/39 例（100%）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 38/39 例（97.4%）に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、悪心及び末梢性感覺ニューロパチー各 28 例（71.8%）、疲労 23 例（59.0%）、下痢及び脱毛症各 19 例（48.7%）、呼吸困難 18 例（46.2%）、便秘 15 例（38.5%）、末梢性浮腫及び筋肉痛各 13 例（33.3%）、貧血、嘔吐及び悪寒各 12 例（30.8%）であった。

重篤な有害事象は、19/39 例（48.7%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 10 例（25.6%）、発熱 3 例（7.7%）、心不全、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、敗血症及び尿路感染各 2 例（5.1%）であった。このうち、発熱性好中球減少症 8 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、敗血症及び尿路感染各 2 例、発熱及び心不全各 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有害事象は、眼そう痒症 1 例（2.6%）であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3 海外第 II 相試験（012 試験）

有害事象は、32/35 例（91.4%）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 28/35 例（80.0%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、末梢性感覺ニューロパチー 13 例（37.1%）、疲労 12 例（34.3%）、発熱 8 例（22.9%）、食欲減退 7 例（20.0%）であった。

重篤な有害事象は、15/35 例（42.9%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、急性腎不全、錯乱状態、脱水、肺炎及び発熱各 2 例（5.7%）であった。このうち、肺炎及び発熱各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は、いずれも末梢性感覺ニューロパチー 3 例（8.6%）であった。

7.2.4 国内第I相試験 (BV-HLALCL 試験)

有害事象は、6/6例(100%)に認められ、全例で本薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。発現率が50%以上の有害事象は、白血球数減少及び発熱各5例(83.3%)、好中球数減少及び上気道感染各3例(50.0%)であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.5 海外第I/II相試験 (C25002 試験)

有害事象は、36/36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25/36例(69.4%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、発熱16例(44.4%)、悪心13例(36.1%)であった。

重篤な有害事象は、8/36例(22.2%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱2例(5.6%)であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、2/36例(5.6%)に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、心停止及び肝毒性各1例(2.8%)であり、このうち、肝毒性は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CD30陽性のHL及びPTCL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CD30陽性のHL及びPTCL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、臨床的位置付け及び効能・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）

令和元年 11 月 5 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 31 年 3 月 29 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、①成人の未治療の CD30 陽性の PTCL に対する本薬/CHP 投与、並びに②小児の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び ALCL に対する本薬単独投与の有効性について、それぞれ以下の①及び②のように判断した。

- ① 成人の未治療の CD30 陽性の PTCL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（014 試験）において、主要評価項目とされた IWG 基準に基づく PFS について、CHOP 群に対する、本薬/CHP 群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬/CHP 投与の有効性は示されたと判断した。
- ② 2 歳以上 18 歳未満の再発又は難治性の HL 又は sALCL 患者を対象とした海外第 I / II 相試験（C25002 試験）の第 II 相パートにおいて、本薬単独投与により一定の奏効が認められたこと等から、小児の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び ALCL 患者に対する本薬単独投与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。

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、成人の CD30 陽性の PTCL、並びに小児の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び ALCL 患者に対する本薬投与時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、急性胰炎及び肝機能障害）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注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識・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、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。

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、本薬は CD30 陽性の HL 及び PTCL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項において、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、末梢性 T 細胞リンパ腫」と設定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・効果に関連する注意の項を設定するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

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、本一変申請に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、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>

〈未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉

シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロ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 3 週間に 1 回 1.8 mg/kg（体重）を最大 8 回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

〈再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫〉

通常、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として 3 週間に 1 回 1.8 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。

<用法・用量に関連する注意>

- ・ 注射液の調製法及び点滴時間について。
- ・ 再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び PTCL において、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。
- 副作用が発現した場合の本薬の休薬、減量又は中止基準について。

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・用量に関連する注意の項を設定するように申請者に指示し、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、本薬に係る製造販売後調査について、以下のように計画している。
- ① 未治療の CD30 陽性の PTCL 患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査
 - 安全性検討事項：骨髄抑制（好中球減少及び発熱性好中球減少症）
 - 調査予定症例数：50 例
 - 観察期間：本薬投与開始から 8 回投与終了後 3 週間までの期間
 - ② 再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び PTCL 患者（ただし、成人は既承認の効能・効果である HL 及び ALCL 患者を除く）を対象とした全例調査方式の製造販売後調査
 - 安全性検討事項：末梢神経障害、骨髄抑制（好中球減少）及び肺障害
 - 調査予定症例数：成人 80 例及び小児 6 例
 - 観察期間：12 ヶ月間

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、本薬に係る上記①及び②の製造販売後調査について、それぞれ以下のように判断した。

- 上記①の調査については、当該調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により、本薬/CHP 投与の安全性情報を収集することで差し支えない。
- 上記②の調査については、当該調査を実施し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要がある。ただし、当該患者に対する本薬投与時の安全性情報について、適切に情報収集及び情報提供を行うことを前提として、全例調査方式により調査を実施する必要性は低い。当該調査の安全性検討事項、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。

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、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 22 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 23 及び表 24 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 22 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 骨髄抑制 infusion reaction 腫瘍崩壊症候群 Stevens-Johnson 症候群 急性肺炎 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		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表 23 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 患者における一般使用成績調査 再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び PTCL 患者における特定使用成績調査 製造販売後臨床試験（C25003 試験及び 014 試験の継続試験） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

表 24 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再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び PTCL 患者に対する本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び PTCL 患者（成人の HL 及び ALCL 患者を除く）
観察期間	本薬投与開始から 12 カ月間
予定症例数	成人 80 例及び小児 6 例
主な調査項目	安全性検討事項：末梢神経障害、骨髄抑制（好中球減少）及び肺障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、前治療歴、診断名、臨床病期、PTCL の病型等）、本薬の投与状況、併用薬等

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、CTD 5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えた。

ないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備

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（令和6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）

CD30陽性の下記疾患：

- ホジキンリンパ腫
- 末梢性T細胞リンパ腫
- 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、取消線部削除）

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

ドキソルビシン塩酸塩、ビンプラスチニ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。

〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉

シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロ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3週間に1回1.8mg/kg（体重）を最大8回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び未梢性T細胞リンパ腫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1.8mg/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]

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]　(下線部追加)

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. プレオマイシン塩酸塩を投与中の患者

[効能・効果に関する注意]　(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。

[用法・用量に関する注意]　(下線部追加、取消線部削除)

〈効能共通〉

1. 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。
2. 本剤の投与により、好中球減少症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。

好中球数 Grade ^{注1)}	処置
1,000/mm ³ 以上 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。
1,000/mm ³ 未満 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 1,000/mm ³ 以上 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。

〈未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫〉

3. 本剤の投与により、末梢神経障害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。

Grade ^{注1)}	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。

〈未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉

4. 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を減量、中止すること。

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

〈再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び未梢性 T 細胞リンパ腫未分化大細胞リンパ腫〉

54. 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。

55. 本剤の投与により、末梢神経障害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。

Grade ^{注1)}	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。

注1) Grade は NCI-CTCAE v3.0に基づく。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma	血管免疫芽球性T細胞リンパ腫
ATLL	adult T-cell leukemia/lymphoma	成人T細胞白血病/リンパ腫
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AMP		ドキソルビシン、ラニムスチンとプレドニゾロンとの併用
ASCO	American Society of Clinical Oncology	
AVD		ドキソルビシン、ビンプラスチン及びダカルバジンとの併用
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチンとprednisone(本邦未承認)との併用
CHP	cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone	シクロホスファミド、ドキソルビシンとprednisone(本邦未承認)との併用
CI	confidential interval	信頼区間
CR	complete remission	完全寛解
CYP	cytochrome P450	シトクロムP450
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ESMO	European Society of Medical Oncology	
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HL	hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
IPI	International Prognostic Index	国際予後指標
ITT	intent-to-treat	
IWG	International Working Group	
LLN	lower limit of normal	基準値下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA日本語版
mLSG15療法		modified LSG15療法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリストチンE
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NE	not estimable	推定不能
NHL	non-hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性T細胞リンパ腫

PTCL-NOS	peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified	末梢性T細胞リンパ腫、非特定型
Q3W	quaque 3 week	3週間に1回投与
RIT	Rituximab	リツキシマブ（遺伝子組換え）
sALCL	systemic anaplastic large-cell lymphoma	全身性未分化大細胞型リンパ腫
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
VCAP		ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシンとプレドニゾロンとの併用
VECP		ビンデシン硫酸塩、カルボプラチナ、エトポシドとプレドニゾロンとの併用
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
シクロホスファミド		シクロホスファミド水和物
0003 試験		SG035-0003 試験
0004 試験		SG035-0004 試験
011 試験		SGN35-011 試験
012 試験		SGN35-012 試験
014 試験		SGN35-014 試験
ドキソルビシン		ドキソルビシン塩酸塩
ビンクリスチン		ビンクリスチン硫酸塩
ビンプラスチン		ビンプラスチン硫酸塩
本薬		ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）
本薬/CHP		本薬と CHP との併用