アレセンサカプセル150 mg
（アレクチニブ塩酸塩）

［再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ALCL	Anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALCL99	—	デキサメサゾン，シクロホスファミド，大量メトトレキサート，イホスファミド，エトポシド，シタラビン，ドキソルビシンによる多剤併用化学療法
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
BV	Brentuximab vedotin	ブレンツキシマブ　ベドチン
CD	Cluster of differentiation	白血球分化抗原
CHOP	Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone	シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン併用
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete remission	完全寛解
DOR	Duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
EFS	Event free survival	無イベント生存期間
EFS 割合	—	無イベント生存割合
ESHAP	Etoposide, methylprednisolone, cytarabine, and cisplatin	エトポシド，メチルプレドニゾロン，シタラビン，シスプラチン併用
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FFS	Failure free survival	治療成功生存期間
FFS 割合	—	治療成功生存割合
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験実施に関する基準
IBD	International birth date	国際誕生日
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	Overall survival	全生存期間
OS 割合	—	全生存割合
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	Progressive disease	病勢進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PFS 割合	—	無増悪生存割合
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PR	Partial remission	部分寛解
PS	Performance status	全身状態
SD	Stable disease	安定
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
WHO	World health organization	世界保健機関

目次

頁

2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 背景 6
2.5.1.1.1 ALK 陽性 ALCL の病態及び疫学 6
2.5.1.1.2 ALK 陽性 ALCL に対する治療の現状 7
2.5.1.2 臨床開発計画 9
2.5.1.3 臨床データパッケージ 9
2.5.1.4 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 10
2.5.3.1 要約 10
2.5.4 有効性の概括評価 12
2.5.4.1 ALC-ALCL 試験の概略 12
2.5.4.2 ALC-ALCL 試験の患者背景 12
2.5.4.3 ALC-ALCL 試験の有効性の成績 12
2.5.4.3.1 奏効率 12
2.5.4.3.2 完全寛解率（CR 率） 13
2.5.4.3.3 奏効期間（DOR） 13
2.5.4.3.4 無増悪生存期間（PFS） 14
2.5.4.3.5 無イベント生存期間（EFS） 15
2.5.4.3.6 全生存期間（OS） 15
2.5.4.4 本剤と BV の有効性の比較 16
2.5.4.4.1 臨床試験実施計画の比較 16
2.5.4.4.2 患者背景の比較 18
2.5.4.4.3 有効性の比較 20
2.5.4.5 有効性成績のまとめ 22
2.5.5 安全性の概括評価 23
2.5.5.1 全般的な曝露状況 23
2.5.5.2 安全性の概要 23
2.5.5.3 比較的よくみられる有害事象 24
2.5.5.4 死亡 26
2.5.5.5 その他の重篤な有害事象 26
2.5.5.6 その他の重要な有害事象 26
2.5.5.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 26
2.5.5.8 市販後経験 27

2.5.5.8.1 国内の市販後安全性定期報告 27
2.5.5.8.2 海外の定期報告（PBRER） 28
2.5.5.9 本剤と BV の安全性の比較 28
2.5.5.10 安全性成績のまとめ 28
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 30
2.5.6.1 治療の背景 30
2.5.6.1.1 疾患又は症状 30
2.5.6.1.2 現行の治療 30
2.5.6.2 ベネフィット 31
2.5.6.3 リスク 31
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 32
2.5.6.5 補遺 32
2.5.7 参考文献 33

図一覧

図 2.5.4.3.3-1　DOR の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験，中央判定委員会評価）.....14
図 2.5.4.3.4-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験）.....14
図 2.5.4.3.5-1　EFS の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験）.....15
図 2.5.4.3.6-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験）.....16
図 2.5.4.4.3-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験及び SG035-0004 試験）.....21
図 2.5.4.4.3-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験及び SG035-0004 試験）.....21

表一覧

表 2.5.1.3-1　臨床データパッケージ.....9
表 2.5.4.3.1-1　奏効率（ALC-ALCL 試験，中央判定委員会評価）.....13
表 2.5.4.3.2-1　CR 率（ALC-ALCL 試験，中央判定委員会評価）.....13
表 2.5.4.3.4-1　Kaplan-Meier 法で推定した 1 年 PFS 割合（ALC-ALCL 試験）.....15
表 2.5.4.3.5-1　Kaplan-Meier 法で推定した 1 年 EFS 割合（ALC-ALCL 試験）.....15
表 2.5.4.3.6-1　Kaplan-Meier 法で推定した 1 年 OS 割合（ALC-ALCL 試験）.....16
表 2.5.4.4.1-1　ALC-ALCL 試験，SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験の主な試験デザイン.....17
表 2.5.4.4-1　ALC-ALCL 試験，SG035-0004 試験及び TB-BC010088 試験の主な患者背景.....19
表 2.5.4.4.3-1　ALC-ALCL 試験及び SG035-0004 試験の有効性の比較.....20
表 2.5.5.1-1　曝露状況の要約（ALC-ALCL 試験）.....23
表 2.5.5.2-1　安全性の概要（ALC-ALCL 試験）.....23
表 2.5.5.3-1　有害事象の重症度別の集計（ALC-ALCL 試験）.....24
表 2.5.5.9-1　ALC-ALCL 試験及び SG035-0004 試験の安全性の概要.....28

添付資料一覧

該当なし。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

アレクチニブ塩酸塩は，中外製薬株式会社で創製された，未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）阻害剤である。本邦では，アレクチニブ塩酸塩を150 mg 含有した製剤（販売名「アレセンサカプセル150 mg」，以下，本剤）が，「*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果で承認されている。

再発又は難治性の ALK 陽性の未分化大細胞リンパ腫（ALCL）患者を対象とした医師主導国内第 II 相臨床試験（ALC-ALCL 試験）の結果から，本剤が再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対して高い臨床的有用性を有すると考えられたことから，「再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫」を本剤の効能・効果に追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，一変申請）を行うこととした。

2.5.1.1 背景

2.5.1.1.1 ALK 陽性 ALCL の病態及び疫学

最新の WHO 分類では，ALCL は，細胞表面抗原 CD30の一様な発現を特徴とする成熟 T 及び NK 細胞リンパ腫の亜型の一つに分類されている[1)]。ALCL の内，*ALK* 遺伝子に染色体転座が認められ，ALK タンパクが陽性の場合，ALK 陽性の ALCL に分類される[1)]。ALK 陽性 ALCL に認められる *ALK* 遺伝子の染色体転座は複数あるが，もっとも頻度が高い染色体転座は，ALK 陽性 ALCL の84%に認められる t（2; 5）（p23.2-23.1; q35.1）であり，この転座により，2番染色体上の *ALK* 遺伝子及び5番染色体上の *NPM1*遺伝子が融合する[1)]。ALCL の病型は，全身型（リンパ節や節外部位が侵される）及び皮膚型の2つがある。ALK 陽性及び陰性ともに節外病変も多く認められ，皮膚病変は20%以上の患者に認められる。新規患者の多くは進行期であり，疾患関連症状又は予後不良因子と考えられる B 症状（発熱，体重減少，盗汗）が認められる。初発の成人 ALK 陽性 ALCL は，ALK 陰性 ALCL を含む他の代表的な T 細胞リンパ腫と比較すると相対的に予後は良好と報告されており，3年全生存割合（OS 割合）及び3年無イベント生存割合（EFS 割合）は，それぞれ ALK 陽性 ALCL では89.8%及び75.8%に対し，ALK 陰性 ALCL では62.1%及び45.7%，血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫では67.5%及び50.0%，非特定型末梢性 T 細胞リンパ腫では，53.9%及び41.1%であった[2)]。その他にも，ALK 陽性 ALCL では5年 OS 割合70%，5年治療成功生存割合（FFS 割合）60%に対し，ALK 陰性 ALCL では5年 OS 割合49%，5年 FFS 割合36%と ALK 陽性 ALCL の予後が良好であることが報告されている[3)]。

国内の2014年の小児を含む悪性リンパ腫の年間罹患数は28486人であると報告されている[4)]。国内における ALCL の発症頻度は，悪性リンパ腫の内1.5～2.0%と報告されている[5),6)]。また，ALCL の内，約半数が ALK 陽性と報告されている[3),7)]。国際共同研究で ALK 陽性の ALCL の5年 FFS 割合が60%と報告されていることから[3)]，残りの40%全例が再発患者であると仮定すると，再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL 患者が悪性リンパ腫患者に占める割合は0.3～0.4%程度と推測され，再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL の年間罹患者数は85～113人程度と推測される。

一方，小児 ALCL の年間罹患者数は2008年から2010年に日本小児血液・がん学会に登録された患者数から15～24人程度と推測される[8)]。小児 ALCL における ALK 陽性率は80～90%程度と報告されていること[9),10)]及び初発未治療の小児 ALCL 患者400例以上を対象とした日本を含む国際共同臨床試験により2年 EFS 割合が71～74%と報告されており[11),12)]，残りの26～29%が全例再発患者であると仮定すると再発又は難治性と診断される小児の ALK 陽性 ALCL が小児 ALCL に占める割合は少なくとも20.8～23.4%程度と推測される。

2.5.1.1.2　ALK 陽性 ALCL に対する治療の現状

2.5.1.1.1項に示したように，悪性リンパ腫に占める ALCL の割合は少なく，患者数が限られていることに関連し，ALCL の臨床成績は末梢性 T 細胞リンパ腫や NK 細胞リンパ腫等の他のリンパ腫も対象に含めて実施された臨床試験の中で部分集団の結果として報告されていることが多く，その情報は限られている。特に更に患者数が少ない ALK 陽性の ALCL の臨床成績の報告は限られている。以下に，ALK 陽性 ALCL に対する治療の現状を国内外のガイドラインを参考に説明する。

(1) 成人の初発 ALK 陽性 ALCL に対する標準治療

国内外のガイドラインで推奨される，成人の初発 ALK 陽性 ALCL に対する標準治療は，ALK 陰性 ALCL を含む他の T 細胞リンパ腫と同様に多剤併用化学療法（限局期では放射線療法を追加）であるが，推奨されるレジメンには国内外で若干の違いがある[13),14)]。造血器腫瘍診療ガイドラインでは，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン併用（CHOP）療法が推奨されているが，National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインでは，CHOP 療法に加え，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，エトポシド，プレドニゾロン併用療法及び用量調整エトポシド，プレドニゾロン，ビンクリスチン，シクロホスファミド，ドキソルビシン併用療法も推奨されている[13),14)]。

(2) 成人の再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL に対する標準治療

成人の再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL に対して推奨される標準治療は，造血器腫瘍診療ガイドラインでは，ALCL 以外の T 細胞リンパ腫も含めた再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対して推奨される治療法が示されているが，その中で再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対してのみ推奨される治療法は示されていない[13)]。したがって，国内では再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対して特有の推奨される治療法は存在しておらず，再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫のようにより広い定義の疾患に対して推奨される標準治療が適用されていると考えられる。造血器腫瘍診療ガイドラインでは，一次治療で部分寛解（PR）以下の患者に対する治療として臨床試験への参加又は救援療法の実施が記載されており，再発又は難治性の CD30陽性 ALCL に対してはブレンツキシマブ　ベドチン（BV）も選択肢となることが記載されている[13)]。一方，NCCN ガイドラインでは成人の再発又は難治性の ALCL に対する治療としてより広い疾患に対して推奨される治療法の一つとして示されている[14)]。NCCN ガイドラインでは臨床試験への参加が第一選択肢とされており，それ以外の選択肢として BV を含む種々の治療レジメンが記載されているが，その中で ALK 陽性 ALCL に対してのみの推奨としてクリゾチニブが記載されている[14)]。ただし，クリゾチニブは国内外で再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対する適応は有していない[15),16)]。

CD30に対する抗体–薬物複合体である BV は，再発又は難治性 ALCL を対象とした海外第 II 相臨床試験（SG035-0004試験）において，単剤での治療成績が5年 OS 割合60%，5年無増悪生存割合（PFS 割合）39%と有効性が示されている[17),18)]。本試験には再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL も含まれており，ALK 陽性 ALCL 及び ALK 陰性 ALCL の5年 OS 割合は56%（95%CI：32～81%）及び61%（95%CI：47～76%）と，ALK 発現状況に依らず，長期生存成績は変わらなかったと報告されている[18)]。安全性の面では，末梢性感覚ニューロパチー等の投与中止に至った有害事象が24%に認められたと報告されている[17)]。BV は，SG035-0004試験及び国内第 I/II 相臨床試験[19)]の結果に基づき，国内で再発又は難治性の 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適応で承認されている[20)]。この適応の中に再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL も含まれており，BV は再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL 患者に対する治療として用いられている。

国内外のいずれのガイドラインでも，二次治療で完全寛解（CR）又は PR（造血器腫瘍診療ガイドラインでは PR 以下）を達成した患者に対する治療選択肢の一つとして自家造血幹細胞

移植及び同種造血幹細胞移植等の造血幹細胞移植が記載されている[13),14)]。造血幹細胞移植は，さまざまな副作用や合併症がおこることが知られており，高齢者をはじめ，すべての患者に適応できないものの，再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL の治癒を目指すことができる治療法である。SG035-0004試験でも BV による治療後に ALK 陽性の ALCL 患者7例を含む約30%の患者がいずれかの造血幹細胞移植へと移行しているが，造血幹細胞移植を実施した患者の5年 PFS 割合は69%と報告されており，約30%は5年以内に再発又は死亡に至っている[18)]。また，BV 治療後に再発をきたした患者の治療成績の報告は少ないものの，BV による治療失敗後の全生存期間（OS）中央値は2.9カ月という報告があり[21)]，BV 治療後の再発患者に対する治療法の確立は ALK 陽性 ALCL を含む成人の再発又は難治性の ALCL に対する治療戦略上の課題となっている。

以上のとおり，BV は ALK 陽性の ALCL を含む成人の再発又は難治性の ALCL に対して一定の有効性を示しているが，BV 治療後の造血幹細胞移植も含め，その治療成績は十分に満足できるものではない。安全性の面でも末梢性感覚ニューロパチー等の投与中止に至った有害事象が報告されており，忍容性の点で課題がある。また，BV 治療後の再発患者に対する治療法の確立も課題となっている。したがって，ALK 陽性の ALCL を含む成人の再発又は難治性の ALCL に対してより高い有効性と安全性を持つ薬剤の開発が切望されている。

(3) 小児の ALK 陽性の ALCL に対する標準治療

小児の ALK 陽性の ALCL に対する標準治療は，小児白血病・リンパ腫の診療ガイドラインでは，ALK の発現状況に依らず ALCL に対する標準治療としてまとめて示されている[22)]。したがって，国内では ALK 陽性の ALCL 患者に対して推奨される標準治療として，ALCL に対して推奨される標準治療が適用されていると考えられる。小児の初発 ALCL に対する標準治療として，欧州及び日本の国際共同臨床試験[11),12)]により有効性及び安全性が確認された ALCL99が記載されている[22)]。ALCL99は，デキサメサゾン，シクロホスファミド，大量メトトレキサート，イホスファミド，エトポシド，シタラビン，ドキソルビシンによる多剤併用化学療法であり，臨床試験の解析対象となった352例の2年 EFS 割合は74.1%，2年 OS 割合は92.5%と報告されている[11)]。初発の小児 ALCL に対する治療成績は概ね良好であるものの，再発患者に対する治療法の確立が課題となっている。レトロスペクティブな報告により，初期治療早期から進行を示す難治性の患者，及び化学療法に感受性を示しながら，頻回に再発を生じる患者に対する同種造血幹細胞移植の有効性が示唆されている[23),24)]。また，再発患者に対するビンブラスチン単独投与の臨床試験にて，奏効率83%，CR 率83%，5年 OS 割合65%と有効性が示唆されている[25)]ものの，至適治療期間は明確でなく，年余にわたる長期治療が行われることも少なくない。造血幹細胞移植を含むさまざまな治療が選択されているものの，特に従来の化学療法に抵抗性を示す難治例の予後は不良である[23)-27)]。更に，化学療法によるがん治療後の晩期合併症（二次がん，成長障害，内分泌障害等）は，小児においては深刻な問題である。このように，小児の再発又は難治性の ALCL に対するいくつかの治療が開発されてきているものの，いずれも標準的な治療としては確立しておらず[22)]，成人の再発又は難治性 ALCL に対する標準治療となっている BV も国内で小児の適応は有していない。したがって，小児の再発又は難治性の ALCL に対する高い有効性と安全性を有する新規治療薬の開発が切望されている。

以上をまとめると，成人の再発又は難治性の ALCL に対する代表的な標準治療と考えられる BV の有効性と安全性が十分に満足できるものではなく，BV 治療後の再発患者の治療選択肢が限られること及び小児の再発又は難治性の ALCL に対する標準治療は確立していないことから，再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対して高い有効性と安全性を持つ新しい治療法の必要性が高く，特に小児患者に対する新規治療法の開発の必要性は高いと考えられる。

2.5.1.2　臨床開発計画

国内における本剤の「再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫」の効能に対する開発については，2015年5月から国立研究開発法人 日本医療研究開発機構の「革新的がん医療実用化研究事業」として，ALC-ALCL 試験が国立病院機構 名古屋医療センター 永井宏和医師を中心に，3施設の医師主導治験として実施された。

ALC-ALCL 試験にて本剤の高い臨床的有用性を推測させうる成績が得られたことから，中外製薬株式会社が本剤の「再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫」の効能に対する開発を進めることとした。[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに[redacted]相談が行われ，「[redacted]」との機構の意見を得た。これらを踏まえ，ALC-ALCL 試験の結果を元に「再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫」を本剤の効能・効果に追加する一変申請を行うこととした。

なお，2018年12月時点では，米国，欧州等の海外で再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL を対象とした本剤の臨床試験は実施されていない。

2.5.1.3　臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1に示す。本申請では有効性，安全性，薬物動態の評価資料として国内臨床試験1試験（ALC-ALCL 試験）を用いた。

表 2.5.1.3-1　臨床データパッケージ

地域	試験番号	相	試験デザイン	対象	登録例数	用法・用量	主要評価項目	治験実施期間	CTD 番号 <資料区分>
国内	ALC-ALCL	II	非盲検単群	再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL 患者	10	本剤300 mg 1日2回（体重35 kg 未満では150 mg 1日2回）経口投与	奏効率	2015年5月29日～継続中	5.3.5.2-1 <評価>

2.5.1.4　医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守

本剤の国内臨床試験は，ヘルシンキ宣言，「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」14条第3項及び第80条の2に規定する基準，並びに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP）を遵守して実施されたことを確認した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

該当なし。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本項では，ALC-ALCL 試験で得られた薬物動態の結果に基づき，臨床薬理に関する概括を記載する。

本試験では，本剤を食後に単回投与（サイクル1 Day1）及び反復投与後（サイクル1 Day21）のアレクチニブとその主活性代謝物である M4の薬物動態，及びアレクチニブの曝露と有効性・安全性との関係性を評価した。また，これまでに実施された国内外の *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌（NSCLC）成人患者対象試験から得られた薬物動態（PK）データを基に構築した母集団薬物動態モデルによるシミュレーションデータと本試験で得られた PK データ（平均トラフ濃度）の相関性を確認した。

2.7.2.2.1に記載した通り，小児の曝露量が成人で忍容性が確認された曝露量を超えないようにするために，本試験では体重35 kg 未満の小児には，本剤150 mg 1日2回投与とすることとした。なお，小児の対象年齢は本剤（1号カプセル）が服用可能な6歳以上15歳未満とした。このため，本剤の薬物動態は，以下の3群に分けて比較評価した。

- 体重が35 kg 未満の小児患者（6歳以上15歳未満）2例を対象に，本剤1回150 mg を1日2回，朝・夕食後に連日経口投与した群（小児150 mg/回投与群）
- 体重が35 kg 以上の小児患者（6歳以上15歳未満）2例を対象に，本剤1回300 mg を1日2回，朝・夕食後に連日経口投与した群（小児300 mg/回投与群）
- 成人患者（15歳以上）6例を対象に，本剤1回300 mg を1日2回，朝・夕食後に連日経口投与した群（成人300 mg/回投与群）

2.5.3.1　要約

本剤の臨床薬理学的評価で得られた主な知見は次のとおりである。

(1) 本剤の薬物動態

本剤を食後に単回投与時のアレクチニブと M4の血漿中濃度及び PK パラメータを，小児150 mg/回投与群，小児300 mg/回投与群及び成人300 mg/回投与群間で比較した。その結果，いずれの投与群においても個体間のばらつきが認められたものの明らかな違いは認められなかった。反復投与後においても同様に，各投与群における本剤の薬物動態に明らかな違いは認められなかった（2.7.2.2.2）。

(2) アレクチニブの曝露量と最良総合効果及び有害事象との関係

- アレクチニブの定常状態（サイクル1 Day21）における曝露量と最良総合効果との関係性について評価した結果，曝露量の大小にかかわらず CR が認められたため，小児150mg/回投与群，小児300mg/回投与群及び成人300mg/回投与群のいずれにおいても ALCL に対して強い抗腫瘍効果をもたらすのに必要な曝露量に到達していることが示唆された（2.7.2.2.3）。
- アレクチニブの定常状態（サイクル1 Day21）における曝露量と Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象との関係性について評価した結果，Grade 3以上の有害事象の発現の有無と曝露量との間に明らかな相関は認められなかった（2.7.2.2.4）。

(3) ALK 陽性 ALCL 患者に対する用法・用量設定の妥当性

これまでに実施された国内外の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 成人患者対象試験から得られた PK データを基に構築した母集団薬物動態モデルによるシミュレーションデータと本試験で得

られた PK データ（平均トラフ濃度）の相関性を確認した。

その結果，本試験で認められた小児を含めた個体間のばらつきは想定の範囲内のばらつきであると考えられ，小児300 mg/回投与群，成人300 mg/回投与群及び小児150 mg/回投与群のいずれにおいても，当初想定した通りの曝露量に達していることが確認された。

また，体重15 kg 未満の小児では成人で想定されるばらつき幅の上側（平均+2×標準偏差）を超える可能性があるが，6歳児で想定される体重範囲（平均値±2×標準偏差）としては，男児で15.4~25.4 kg，女児で14.6~28.2 kg である。ほとんどの小児で15 kg を上回っていると考えられ，6歳以上15歳未満の小児に対して設定した用量においても，曝露量が成人で想定されるばらつき幅の上側（平均+2×標準偏差）を超える可能性は低いと考えられる（2.7.2.3.1）。

以上より，本試験で設定した本剤の用法・用量は，成人及び6歳以上の小児を含めた ALK 陽性 ALCL 患者において，十分な抗腫瘍効果が期待され，且つ忍容性の確保が可能な用法・用量であると考えられる。

2.5.4　有効性の概括評価

再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL 患者に対する本剤の有効性は，ALC-ALCL 試験の成績に基づいて評価した。

本項では，ALC-ALCL 試験の概略，患者背景及び有効性成績を2.5.4.1項～2.5.4.3項に記載した。また，本剤の有効性の考察の一環として，国内において ALK 陽性の ALCL を含む成人の再発又は難治性の ALCL に対する代表的な標準治療と考えられる BV の過去の臨床試験成績（SG035-0004試験及び TB-BC010088試験）[17),18),19),28)]と ALC-ALCL 試験の成績を比較した結果を2.5.4.4項に示した。本来これらの試験を比較することは適切ではないが，対象疾患の希少性を考慮して，比較の限界を適切に考慮しつつ，比較評価することは本剤の有効性を解釈する上で有用と考えた。

2.5.4.1　ALC-ALCL 試験の概略

再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL 患者を対象（目標例数：10例）に，本剤の有効性を中央判定委員会の判定による奏効率を用いて検討することを主目的とした第 II 相非対照非盲検多施設共同試験（ALC-ALCL 試験）が2015年5月から国内3施設で実施された。

用法･用量は，本剤1回300 mg を1日2回，朝・夕食後に経口投与にて反復投与した。ただし，体重35 kg 未満の患者には，本剤1回150 mg を1日2回，朝・夕食後に投与した。21日間反復投与を1サイクルとして原則最大16サイクルまでとし，17サイクル以降も投与継続が必要と主治医が判断した場合，継続投与を可能とした。

主要評価項目は，奏効率（中央判定委員会評価）とした。副次的評価項目は，CR 率（中央判定委員会評価），奏効期間（DOR），無増悪生存期間（PFS），無イベント生存期間（EFS），OS とした。

本試験では，登録された10例の内，本剤を投与された10例を安全性解析対象集団とした。また，本試験では登録後の不適格例は認められなかったため，10例全例を最大の解析対象集団（FAS）として有効性の解析対象とした。

本試験では2017年12月10日をデータカットオフ日として主要解析が実施された。データカットオフ日時点の FAS の観察期間中央値は382.5日であった。

2.5.4.2　ALC-ALCL 試験の患者背景

性別は，男性が8例，女性が2例，年齢の中央値は19.5歳，年齢の分布は，15歳未満が4例，15歳以上が6例であった。身長の平均値は159.48 cm，体重の平均値は 52.805 kg であった。Performance status（PS）は，「0」が4例，「1」が2例，「2」が4例であった。病期は，I 期が2例，II 期が2例，III 期が5例，IV 期が1例であった。B 症状の有無は，「なし」が3例，「あり」が7例であった。再発・難治性の状況は，「初回寛解導入不能」が4例，「第1再発」が4例，「第2再発」が2例であった。既往歴の有無は，「なし」が7例，「あり」が3例であった。合併症の有無は，「なし」が0例，「あり」が10例であった。アレルギーの有無は，「なし」が9例，「あり」が1例であった。主な前治療歴として，BV が5例，ALCL99及びエトポシド，メチルプレドニゾロン，シタラビン，シスプラチン併用（ESHAP）療法が各4例，CHOP 療法が3例に使用歴があった。

2.5.4.3　ALC-ALCL 試験の有効性の成績

2.5.4.3.1　奏効率

(1)　試験全体の結果

ALC-ALCL 試験の主要評価項目である奏効率を表 2.5.4.3.1-1に示す。中央判定委員会の判定による10例の最良総合効果は，CR が6例，PR が2例で，奏効率は80.0%（8/10例）（両側90%信頼区間［CI］：56.15～95.91%）であった。

表 2.5.4.3.1-1　奏効率（ALC-ALCL 試験，中央判定委員会評価）

例数	CR	PR	SD	PD	奏効例数（CR+PR）	奏効率（%）	両側90%信頼区間（%）
10	6	2	0	2	8	80.0	56.15～95.91

［5.3.5.2-1 表11-5を改変］

(2) 部分集団の結果

ALC-ALCL 試験の部分集団解析では，15歳未満の小児 ALCL 患者4例の奏効率は100.0%（CR4例），15歳以上の ALCL 患者6例の奏効率は66.7%（CR2例，PR2例）であった。また，前治療歴別の奏効率の成績では，BV の投与歴を有する患者5例の奏効率は60.0%（CR1例，PR2例），BV の投与歴を有さない患者5例の奏効率は100.0%（CR5例）であった。投与量別の奏効率の成績では，300 mg/回投与例8例の奏効率は75.0%（CR4例，PR2例），150 mg/回投与例2例の奏効率は100.0%（CR2例）であった。

2.5.4.3.2　完全寛解率（CR 率）

ALC-ALCL 試験の CR 率を表 2.5.4.3.2-1に示す。中央判定委員会の判定による CR 率は，60.0%（6/10例）（両側90%CI：34.33～83.03%）であった。

表 2.5.4.3.2-1　CR 率（ALC-ALCL 試験，中央判定委員会評価）

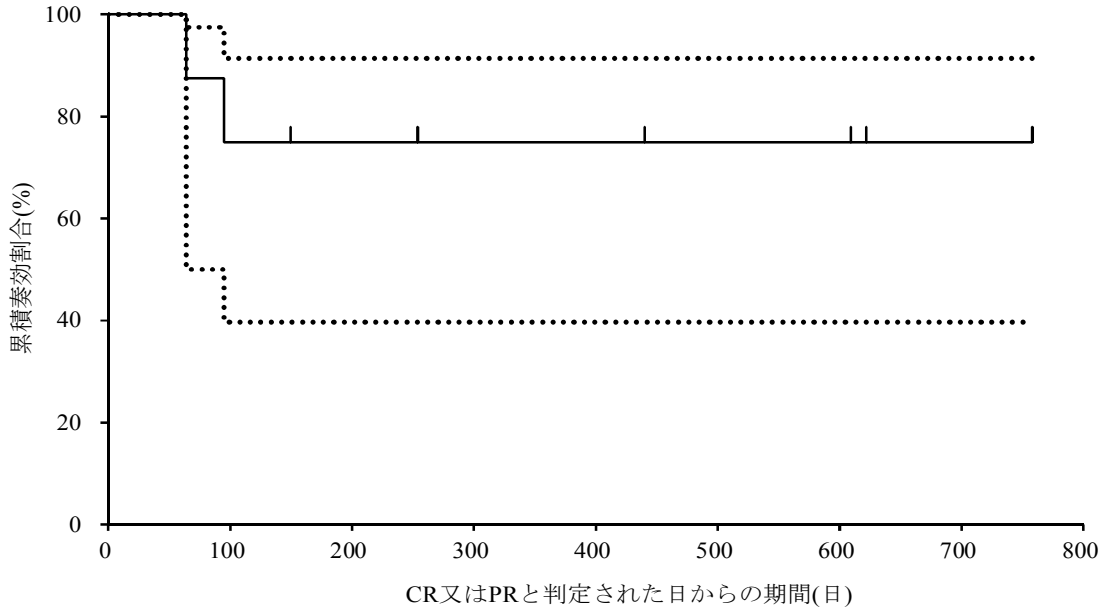
例数	完全寛解例（CR）	完全寛解率（%）	両側 90%信頼区間（%）
10	6	60.0	34.33～83.03

［5.3.5.2-1 表11-6を改変］

2.5.4.3.3　奏効期間（DOR）

ALC-ALCL 試験の CR 又は PR と判定された8例における DOR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.3.3-1に示す。2017年12月10日のデータカットオフ日時点までに，2例が病勢進行（PD）と判定されていた。PD と判定された2例の DOR は64日及び95日であり，データカットオフ日時点で打切りであった6例の CR 又は PR と判定されてから打切りまでの期間の範囲は150～758日であった（5.3.5.2-1 表16.2.6-2）。

図 2.5.4.3.3-1　DOR の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験，中央判定委員会評価）



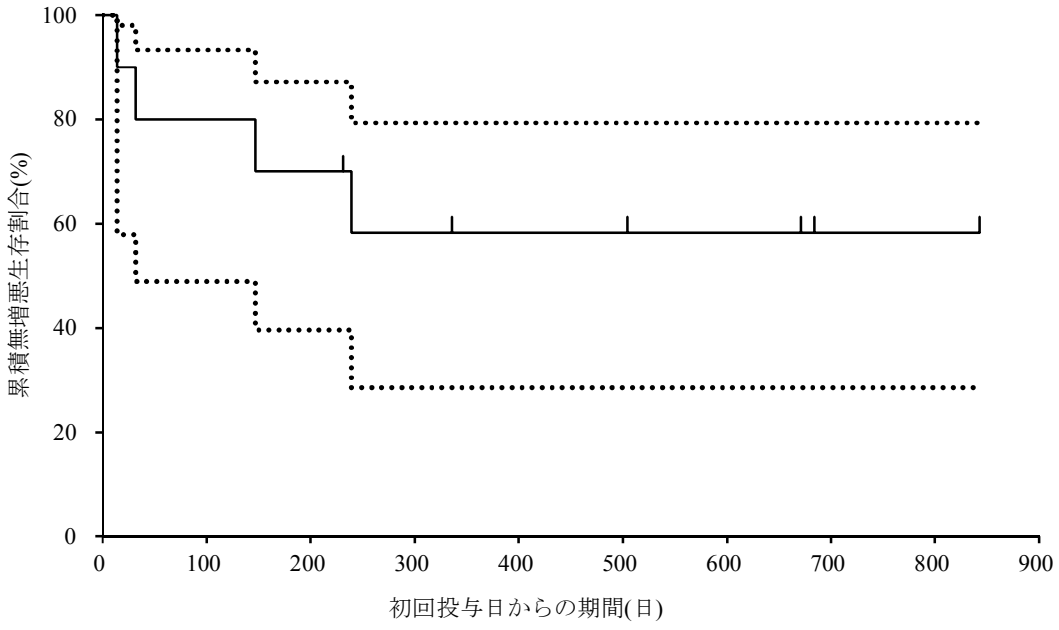
実線は推定値，点線は両側90%信頼区間

［5.3.5.2-1 図11-2を再掲］

2.5.4.3.4　無増悪生存期間（PFS）

ALC-ALCL 試験の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.3.4-1に，Kaplan-Meier 法で推定した1年 PFS 割合を表 2.5.4.3.4-1に示す。2017年12月10日のデータカットオフ日時点で，PD 又は原因を問わない死亡は4件認められていた。Kaplan-Meier 法で推定した1年 PFS 割合は，58.3%（両側90%CI：28.6～79.3%）であった。

図 2.5.4.3.4-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験）



実線は推定値，点線は両側90%信頼区間

［5.3.5.2-1 図11-3を再掲］

表 2.5.4.3.4-1　Kaplan-Meier 法で推定した1年 PFS 割合（ALC-ALCL 試験）

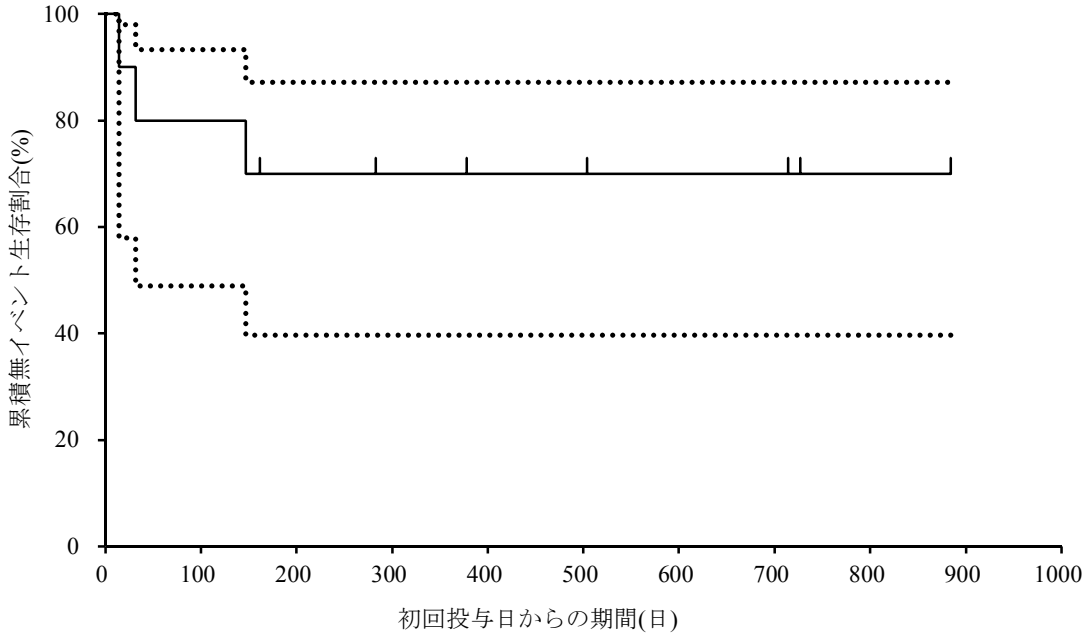
初回投与日からの期間	PFS 割合の推定値（%）	両側90%信頼区間（%）
1年	58.3	28.6～79.3

［5.3.5.2-1 図11-3を再掲］

2.5.4.3.5　無イベント生存期間（EFS）

ALC-ALCL 試験の EFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.3.5-1に，Kaplan-Meier 法で推定した1年 EFS 割合を表 2.5.4.3.5-1に示す。2017年12月10日のデータカットオフ日時点で，PD を含む治療の失敗又は何らかの理由（PD，毒性，被験者の意向，進行が証明されないまま幹細胞移植以外の新たな治療を開始した場合，死亡等）による治療中止は3件認められていた。Kaplan-Meier 法で推定した1年 EFS 割合は，70.0%（両側90%CI：39.6～87.2%）であった。

図 2.5.4.3.5-1　EFS の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験）



実線は推定値，点線は両側90%信頼区間

［5.3.5.2-1 図11-4を再掲］

表 2.5.4.3.5-1　Kaplan-Meier 法で推定した1年 EFS 割合（ALC-ALCL 試験）

初回投与日からの期間	EFS 割合の推定値（%）	両側90%信頼区間（%）
1年	70.0	39.6～87.2

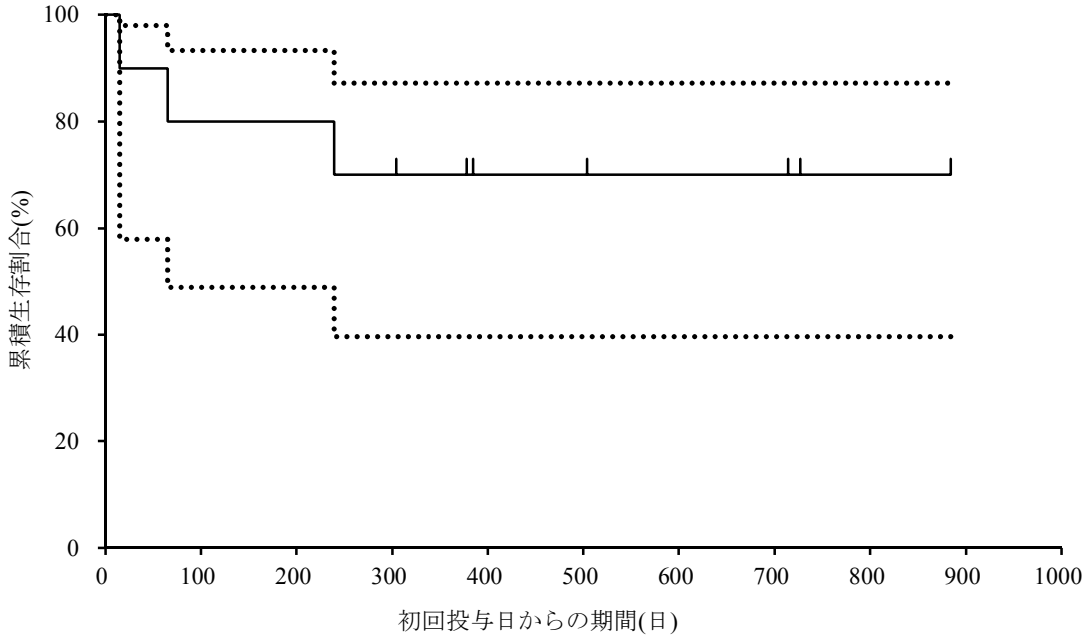
［5.3.5.2-1 図11-4を再掲］

2.5.4.3.6　全生存期間（OS）

(1)　試験全体の結果

ALC-ALCL 試験の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.3.6-1に，Kaplan-Meier 法で推定した1年 OS 割合を表 2.5.4.3.6-1に示す。2017年12月10日のデータカットオフ日時点で，死亡は3件認められていた。Kaplan-Meier 法で推定した1年 OS 割合は，70.0%（両側90%CI：39.6～87.2%）であった。

図 2.5.4.3.6-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験）



実線は推定値，点線は両側90%信頼区間

［5.3.5.2-1 図11-5を再掲］

表 2.5.4.3.6-1　Kaplan-Meier 法で推定した1年 OS 割合（ALC-ALCL 試験）

初回投与日からの期間	OS 割合の推定値（%）	両側90%信頼区間（%）
1年	70.0	39.6～87.2

［5.3.5.2-1 図11-5を再掲］

(2)　部分集団の結果

2017年12月10日のデータカットオフ日時点の15歳未満の小児患者4例の生存状況は生存4例であり，生存例の投与開始から OS の最終観察日（又は打切日）までの期間は304日，385日，714日及び884日であった。一方，15歳以上の患者6例の生存状況は生存3例，死亡3例であり，死亡例の投与開始から死亡までの期間は，15日，65日及び239日，生存例の投与開始から OS の最終観察日（又は打切日）までの期間は378日，504日及び727日であった。

また，BV の治療歴を有する5例の生存状況は生存2例，死亡3例であり，死亡例の投与開始から死亡までの期間は，15日，65日及び239日，生存例の投与開始から OS の最終観察日（又は打切日）までの期間は304日及び727日であった。一方，BV の治療歴を有さない5例の生存状況は全例生存であり，投与開始から OS の最終観察日（又は打切日）までの期間は，378日，385日，504日，714日及び884日であった。

投与量別では，300 mg/回投与例8例の生存状況は生存5例，死亡3例であり，死亡例の投与開始から死亡までの期間は，15日，65日及び239日，生存例の投与開始から OS の最終観察日（又は打切日）までの期間は378日，385日，504日，727日及び884日であった。一方，150 mg/回投与例2例の生存状況は全例生存であり，投与開始から OS の最終観察日（又は打切日）までの期間は，304日及び714日であった。

2.5.4.4　本剤と BV の有効性の比較

2.5.4.4.1　臨床試験実施計画の比較

ALC-ALCL 試験と BV の過去の臨床試験（SG035-0004試験及び TB-BC010088試験）[28)]の主な試験デザインを比較した結果を表 2.5.4.4.1-1に示す。なお，TB-BC010088試験は第 II 相試験

部分の再発又は難治性の ALCL 患者の情報を示した。

ALC-ALCL 試験では再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL 患者を対象とし，SG035-0004試験及び TB-BC010088試験では，再発又は難治性の CD30陽性の全身性 ALCL 患者を対象とした。また，ALC-ALCL 試験は6歳以上と小児患者も含んでいた。ALC-ALCL 試験では原発性の皮膚 ALCL は除外しており，ALCL が一般的に CD30陽性である点を考慮すると，3試験の対象患者の主な違いは年齢と ALK 発現状況であると考えられた。有効性の主要評価項目，副次的評価項目及びその定義は3試験で大きな違いはなかった。

表 2.5.4.4.1-1　ALC-ALCL 試験，SG035-0004試験及び TB-BC010088試験の主な試験デザイン

試験名	ALC-ALCL 試験	SG035-0004 試験	TB-BC010088 試験
国内／海外	国内	海外	国内
相	第 II 相	第 II 相	第 II 相
対象患者	再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL	再発又は難治性の CD30 陽性の全身性 ALCL	
年齢	6 歳以上	12 歳以上	20 歳以上
デザイン	非対照非盲検多施設共同試験	単群非盲検多施設共同試験	単群非盲検多施設共同試験
治験治療 用法・用量	本剤 300 mg/回 1 日 2 回（体重 35 kg 未満は 150 mg/回 1 日 2 回），連日経口投与	BV 1.8 mg/kg/3 週，点滴静注	
投与期間	21 日を 1 サイクルとして最大 16 サイクル。ただし，主治医判断で 17 サイクル以降も投与可能。 PD 又は忍容不能な毒性の発現まで投与。	21 日を 1 サイクルとして最大 16 サイクル，PD 又は忍容不能な毒性の発現まで投与。	21 日を 1 サイクルとして 8 サイクル以上最大 16 サイクル，PD 又は忍容不能な毒性の発現まで投与。
有効性の解析対象	1 回以上の本剤投与を受けた被験者（登録後の不適格例を除く）	1 回以上の BV 投与を受けた被験者	
有効性の主要評価項目及び定義	奏効率（中央判定委員会評価）： 解析対象集団の内，最良総合効果が CR 又は PR である被験者の割合	客観的奏効率（中央判定）： 最良効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合	
有効性の副次的評価項目及び定義	・CR 率（中央判定委員会評価）： 解析対象集団の内，最良総合効果が CR である被験者の割合 ・奏効期間（中央判定委員会評価）： 最初に CR 又は PR と判定された日から，最初に PD と判定された日又は何らかの原因による死亡日の内早い方までの期間。PD に至らないまま解析の時点まで試験参加を継続した被験者，試験治療及び幹細胞移植以外の抗腫瘍治療を受けた被験者，並びに CR 又は PR と判定される前に試験から除外された被験者における奏効期間のデータについては，測定対象の病変について PD が否定された最後の画像評価日を打切日とした。 ・PFS（中央判定委員会評価）： 初回投与日から，最初に PD と判定された日又は何らかの原因による死亡日の内早い方までの期間。PD に至らないまま解析の時点まで試験参加を継続した被験者，試験治療及び幹細胞移植以外の抗腫瘍治療を受けた被験者，並びに CR 又は PR と判定される前に試験から除外された被験者における PFS のデータについては，測定対象の病変について PD が否定された最後の画像評価日を打切日とした。また初回投与後の画像評価が実施さ	・CR 率（中央判定）： 最良効果が CR である被験者の割合 ・奏効期間（中央判定）： 最初に奏効（CR 又は PR）が確認された日から最初に確認された PD 又は死亡（死因は問わない）のいずれかに至るまでの期間。PD が確認されないまま解析時点まで試験参加を継続した被験者，BV 投与又は造血幹細胞移植以外の抗腫瘍治療を受けた被験者，並びに PD が確認される前に試験から除外された被験者における奏効期間のデータについては，PD が否定された最後の画像評価日の翌日を打切日とした。 ・PFS（中央判定）： BV 初回投与日から最初に確認された PD 又は死亡（死因は問わない）のいずれかに至るまでの期間。 PD が確認されないまま解析時点まで試験参加を継続した被験者，BV 投与又は造血幹細胞移植以外の抗腫瘍治療を受けた被験者，並びに PD が確認される前に試験から除外された被験者における PFS のデータについては，PD が否定された最後の画像評価日の翌日を打切日とした。初回投与後に一度も画像評価が実施されなかった被験者は1日目で打切りとした。	

試験名	ALC-ALCL 試験	SG035-0004 試験	TB-BC010088 試験
	れなかった被験者では，イベント期間は1 日で打切りとした。 ・OS： 初回投与日から何らかの原因による死亡日までの期間。死亡を確認できない被験者については，生存が確認されている最後の日付で打切りとすることとした。初回投与日以降のデータが欠如している被験者の生存期間は1 日で打切りとすることとした。 ・EFS： 初回投与日から，PD を含む治療の失敗又は何らかの理由（PD，毒性，被験者の意向，進行が証明されないまま幹細胞移植以外の新たな治療を開始した場合，死亡等）による治療中止までの期間。	・OS： BV 初回投与日から死亡日（死因は問わない）までの期間。死亡が確認されていない被験者については，生存が確認された最後の日付を打切日とした。初回投与日以降のデータが得られていない被験者は1日目で打切りとした。 ・EFS[a)]： BV 初回投与日から PD を含む治療の失敗又は何らかの理由（PD，毒性，被験者希望，PD が確認されないまま造血幹細胞移植以外の新たな治療を開始した場合，又は死亡など）による投与中止に至るまでの期間。EFS における PD は治験責任医師判定に基づき評価した。	
腫瘍評価方法	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（2007）[29)]	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（2007）[29)]	

a) SG035-0004試験では探索的評価項目として設定。
［5.3.5.2-1及び参考文献28)から作成］

2.5.4.4.2　患者背景の比較

ALC-ALCL 試験と BV の過去の臨床試験（SG035-0004試験及び TB-BC010088試験）[17),19),28)]の患者背景の比較を表 2.5.4.4-1に示す。なお，TB-BC010088試験は第 II 相試験部分の再発又は難治性の ALCL 患者の結果を示した。また，BV の臨床試験結果は文献からの引用であるため，比較が可能な患者背景のみを示した。

ALC-ALCL 試験及び TB-BC010088試験ではそれぞれ10例中8例及び5例全例と男性が多かったが，SG035-0004試験では男女比がほぼ1:1であった。また，年齢の中央値は，ALC-ALCL 試験では6歳以上の小児患者も対象としていたことを反映し，ALC-ALCL 試験が19.5歳と最も若かった。人種は，SG035-0004試験はおよそ8割を占めた白人に加え黒人やアジア人等，多様な人種が含まれていた一方，ALC-ALCL 試験及び TB-BC010088試験はすべてアジア人であった。ALK 発現状況は， ALC-ALCL 試験は全例 ALK 陽性であったが，SG035-0004試験では ALK 陽性の患者数の割合が28%と少なく，TB-BC010088試験は ALK 陽性の患者はいなかった。初発 ALCL で ALK 陽性の患者は予後がよいと報告されている[2),3)]ことから，ALK 発現状況の観点では，ALC-ALCL 試験に登録された患者の予後が SG035-0004 試験及び TB-BC010088試験に比べて良いと考えられた。病期は，ALC-ALCL 試験では III 期が50%と最も多かった一方，SG035-0004試験及び TB-BC010088試験は IV 期が36%及び60%と最も多く，ALC-ALCL 試験よりも進行した患者の割合が高い傾向にあった。Eastern Cooperative Oncology Group （ECOG）PS は，SG035-0004試験及び TB-BC010088試験では PS 1の患者の割合が66%及び100%と多かったが，ALC-ALCL 試験では PS 2の患者も対象としていたため，PS 2の患者が40%と多く，ALC-ALCL 試験で全身状態が悪い患者が多かったものと考えられた。また，悪性リンパ腫において一般的に予後不良因子とされる B 症状がベースライン時に認められた患者の割合も ALC-ALCL 試験で高かった。前治療レジメン数では ALC-ALCL 試験は中央値が1と SG035-0004 試験及び TB-BC010088試験に比べ少なかった。

以上をまとめると，各試験で共通に報告されている患者背景の比較から，ALK 発現状況を考慮すると，SG035-0004試験及び TB-BC010088試験に登録された患者と比較して ALC-ALCL 試験に登録された患者は相対的に予後が良好と考えられた。また，ECOG PS やベースライン時の B 症状の有無を考慮すると，ALC-ALCL 試験に登録された患者と比較して SG035-0004試験及び TB-BC010088試験に登録された患者は全身状態及び予後が同等か相対的に良いと考え

られた。なお，ALK 発現状況の差異は，SG035-0004試験にて BV の再発又は難治性の ALCL に対する有効性が ALK 発現状況に依らず変わらないと報告されている[18]ことから，試験間の有効性の比較に大きな影響は与えないと考えられた。また，SG035-0004試験はアジア人以外の多様な人種も含んでいるが，SG035-0004試験及び TB-BC010088試験（第 II 相臨床試験部分）の ALCL 患者における奏効率の結果（86%及び100%）[17),19)]から BV の再発又は難治性の ALCL に対する有効性は日本人と外国人で明らかな差はないと考えられるため，人種の分布の差異は試験間の有効性の比較に大きな影響は与えないと考えられた。

表 2.5.4.4-1　ALC-ALCL 試験，SG035-0004試験及び TB-BC010088試験の主な患者背景

試験名	ALC-ALCL 試験	SG035-0004 試験	TB-BC010088 試験
例数	N=10	N=58	N=5
性別			
男性	8（80%）	33（57%）	5（100%）
女性	2（20%）	25（43%）	0
年齢			
中央値	19.5 歳	52 歳	44 歳
（範囲）	（6～70歳）	（14～76歳）	（37～66歳）
人種			
白人	–	48（83%）	–
黒人	–	7（12%）	–
アジア人	10（100%）	1（2%）	5（100%）
その他	–	2（3%）	–
ALK 発現状況			
陽性	10（100%）	16（28%）	0
陰性	0	42（72%）	5（100%）
病期 a)			
I	2（20%）	11（19%）	1（20%）
II	2（20%）	13（22%）	1（20%）
III	5（50%）	8（14%）	0
IV	1（10%）	21（36%）	3（60%）
不明	–	5（9%）	–
ECOG PS			
0	4（40%）	19（33%）	0
1	2（20%）	38（66%）	5（100%）
2	4（40%）	1（2%）	0
B 症状の有無 b)			
あり	7（70%）	17（29%）	1（20%）
なし	3（30%）	41（71%）	4（80%）
前治療のレジメン数 c)			
中央値	1	2	3
（範囲）	（1～7）	（1～6）	（1～6）

a)　SG035-0004試験は初回診断時の病期，申請資料概要[28)]からの引用
b)　TB-BC010088試験は申請資料概要[28)]からの引用
c)　SG035-0004試験及び TB-BC010088試験は化学療法のレジメン数
［5.3.5.2-1 表11-1，表11-2，参考文献17)，19)及び28)から作成］

2.5.4.4.3　有効性の比較

2.5.4.4.2項に示したように，TB-BC010088試験に含まれる再発又は難治性の ALCL の症例数は5例と少なく，全例が ALK 陰性の患者であったことから，本項では ALC-ALCL 試験と BV の SG035-0004試験[17),18)]の有効性を比較した。本項では主な有効性の評価項目として，奏効率，CR 率，PFS 及び OS の比較を行った。ALC-ALCL 試験と SG035-0004試験の奏効率及び CR 率の比較を表 2.5.4.4.3-1に示す。なお，奏効率及び CR 率の比較において，ALC-ALCL 試験の BV 前治療の影響，SG035-0004試験の ALK 発現状況の影響を除外し，両試験の BV の投与歴を有さない再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL 患者同士の結果を比較するため，試験全体の結果に加え，ALC-ALCL 試験は前治療に BV の投与歴を有さない患者の結果，SG035-0004試験は ALK 陽性 ALCL 患者の結果も示した。

SG035-0004試験で報告された BV の奏効率及び CR 率が86%及び57%であったのに対し，ALC-ALCL 試験における本剤の奏効率及び CR 率は80.0%及び60.0%であった。また， ALC-ALCL 試験の BV 投与歴を有さない患者と SG035-0004試験の ALK 陽性 ALCL 患者の奏効率及び CR 率を比較したところ，BV の奏効率及び CR 率が81%及び69%であったのに対し，本剤の奏効率及び CR 率はいずれも100.0%であった。

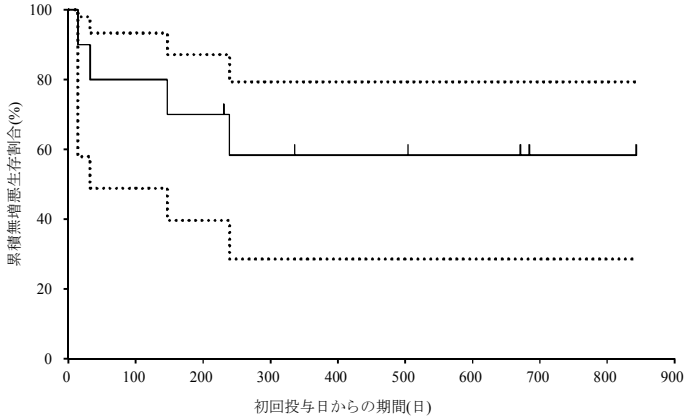
PFS と OS は SG035-0004試験と Kaplan-Meier 曲線を比較し，イベントの発現状況を比較することとした。ALC-ALCL 試験及び SG035-0004試験（ALK 発現状況別）の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.4.3-1に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.4.3-2に示した。PFS の比較では，ALC-ALCL 試験と SG035-0004試験の ALK 陽性の ALCL 患者（図中の Positive）で PFS の分布に明らかな差異はないと考えられた。また，OS の比較でも ALC-ALCL 試験と SG035-0004試験の ALK 陽性の ALCL 患者（図中の Positive）で OS の分布に明らかな差異はないと考えられた。

表 2.5.4.4.3-1　ALC-ALCL 試験及び SG035-0004試験の有効性の比較

試験名	ALC-ALCL 試験		SG035-0004試験	
対象	試験全体	BV 投与歴を有さない患者	試験全体	ALK 陽性 ALCL 患者
例数	N=10	N=5	N=58	N=16
奏効率	80.0%（90%CI: 56.15-95.91%）	100.0%	86%（95%CI: 74.6-93.9%）	81%
CR 率	60.0%（90%CI: 34.33-83.03%）	100.0%	57%（95%CI: 43.2-69.8%）	69%

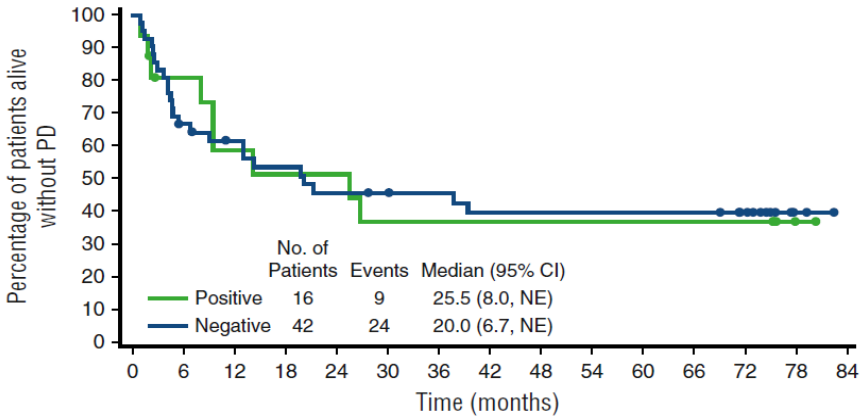
［5.3.5.2-1 表11-3，表11-5，表11-6，表16.2.6-1，参考文献17)より作成］

図 2.5.4.4.3-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験及び SG035-0004試験）



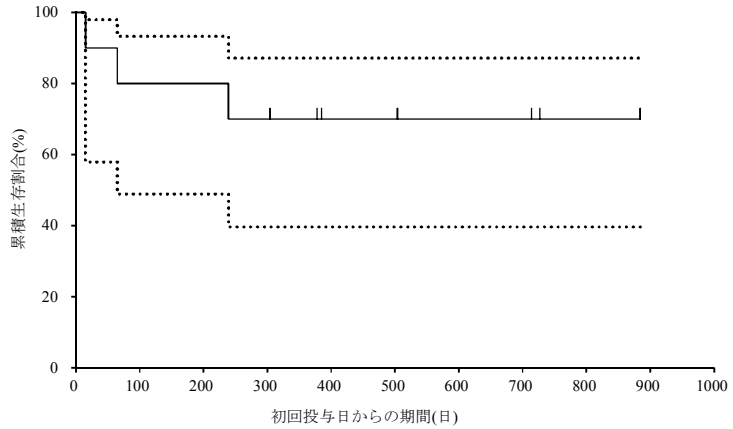
実線は推定値，点線は両側90%信頼区間

［5.3.5.2-1 図11-3を再掲］



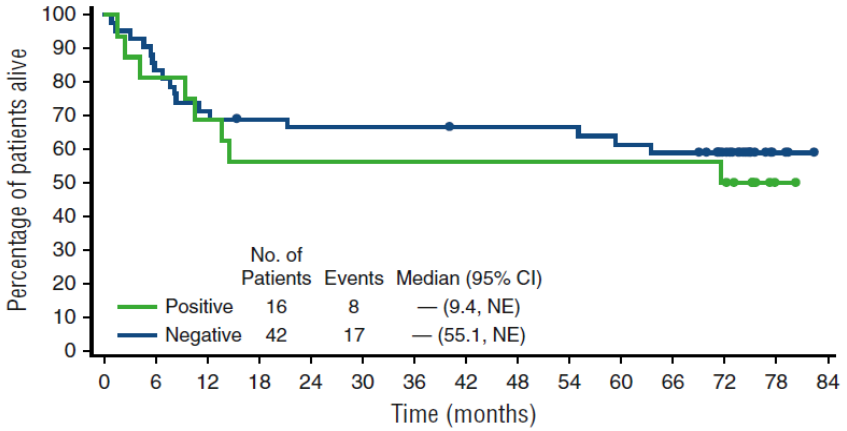
［参考文献18)の Figure 2を再掲］

図 2.5.4.4.3-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験及び SG035-0004試験）



実線は推定値，点線は両側90%信頼区間

［5.3.5.2-1 図11-5を再掲］



［参考文献18)の Figure 2を再掲］

2.5.4.5　有効性成績のまとめ

再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL 患者に対する本剤の有効性を評価した ALC-ALCL 試験の主要評価項目である中央判定委員会の判定による奏効率は，80.0%（8/10例）（両側90% CI：56.15～95.91%）であった。

副次的評価項目については，中央判定委員会の判定による CR 率は，60.0%（6/10例）（両側90%CI：34.33～83.03%）であった。2017年12月10日のデータカットオフ日時点までに，2例が PD と判定されていた。PD と判定された2例の奏効期間は64日及び95日であり，データカットオフ日時点で打切りであった6例の CR 又は PR と判定されてから打切りまでの期間の範囲は150～758日であった。また，Kaplan-Meier 法で推定した1年 PFS 割合は，58.3%（両側90%CI：28.6～79.3%），1年 EFS 割合は，70.0%（両側90%CI：39.6～87.2%），1年 OS 割合は，70.0%（両側90%CI：39.6～87.2%）であった。

ALC-ALCL 試験の追跡期間が限られていることと被験者数が少ないため結論付けることは難しいものの，奏効率及び OS の部分集団の結果から，本剤の有効性は300 mg/回投与例及び150 mg/回投与例，すなわち体重が35 kg 以上及び35 kg 未満の被験者間で大きな差異はないと考えられ，本剤が15歳未満の小児患者や BV 既治療患者の予後を改善することが示唆された。

本剤の有効性の考察の一環として ALK 陽性の ALCL を含む再発又は難治性の ALCL に対する代表的な標準治療の一つと考えられる BV の過去の臨床試験成績（SG035-0004試験及び TB-BC010088試験）と比較した。同一試験内で直接有効性を比較したわけではないため，結果の解釈に限界はあるものの，BV の SG035-0004試験の対象の中には ALK 陽性の ALCL 患者が含まれており，この患者集団は ALC-ALCL 試験の対象と大きく変わらないと考えられること，有効性の評価項目の定義も試験間で大きく変わらないと考えられること，SG035-0004試験及び TB-BC010088試験（第 II 相臨床試験部分）の再発又は難治性の ALCL 患者における奏効率の結果（86%及び100%）から BV の有効性は日本人と外国人で明らかな差はないと考えられることから比較することは可能であると考えた。

ALC-ALCL 試験の成績を SG035-0004試験の成績と比較したところ，SG035-0004試験で報告された再発又は難治性の ALCL 患者に対する BV の奏効率及び CR 率が86%及び57%であったのに対し，ALC-ALCL 試験における再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対する本剤の奏効率及び CR 率は80.0%及び60.0%であった。また，両試験の BV の投与歴を有さない再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL 患者同士の結果を比較したところ，SG035-0004試験の ALK 陽性の ALCL 患者16例に対する BV の奏効率及び CR 率が81%及び69%と報告されているのに対し，ALC-ALCL 試験の BV 前治療歴を有さない5例に対する本剤の奏効率と CR 率はいずれも100.0%であった。

2.5.5　安全性の概括評価

再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL 患者に対する本剤の安全性は，ALC-ALCL 試験の成績に基づいて評価した。

本剤の安全性の考察の一環として，国内において ALK 陽性の ALCL を含む成人の再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対する代表的な標準治療と考えられる BV の過去の臨床試験成績（SG035-0004試験）[17),18)]と ALC-ALCL 試験の成績を比較した。本来これらの試験を比較することは適切ではないが，対象疾患の希少性を考慮して，比較の限界を適切に考慮しつつ，比較評価することは本剤の安全性を解釈する上で有用と考えた。

2.5.5.1　全般的な曝露状況

ALC-ALCL 試験の安全性解析対象例は，治験薬を少なくとも1回投与された10例（300 mg/回投与例8例，150 mg/回投与例2例）であった。

ALC-ALCL 試験での本剤の曝露状況の要約を表 2.5.5.1-1に示す。

治験薬中断期間を除く治験薬投与期間の中央値は，全体で340.0日，300 mg/回投与例で308.0日，150 mg/回投与例で505.0日であった。登録日から最終観察日までの観察期間の中央値は，全体で382.5日，300 mg/回投与例で382.5日，150 mg/回投与例で509.5日であった。

表 2.5.5.1-1　曝露状況の要約（ALC-ALCL 試験）

項目		全体		300 mg/回		150 mg/回	
		例数	分布率（%）	例数	分布率（%）	例数	分布率（%）
全体		10	100.0	8	100.0	2	100.0
治験薬投与期間（日）	例数	10		8		2	
	平均値 ± 標準偏差	399.4±316.55		373.0±332.82		505.0±313.96	
	中央値	340.0		308.0		505.0	
	最小値～最大値	14～925		14～925		283～727	
観察期間（日）	例数	10		8		2	
	平均値 ± 標準偏差	421.9±287.13		400.0±301.98		509.5±290.62	
	中央値	382.5		382.5		509.5	
	最小値～最大値	15～884		15～884		304～715	

［5.3.5.2-1 表12-1を再掲］

2.5.5.2　安全性の概要

ALC-ALCL 試験の安全性の概要を表 2.5.5.2-1に示す。

有害事象及び副作用の発現割合は，各々100.0%（10/10例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は，全体で20.0%（2/10例）であった。重篤な副作用の発現割合は，全体で10.0%（1/10例）であった。

表 2.5.5.2-1　安全性の概要（ALC-ALCL 試験）

項目	全体			300 mg/回			150 mg/回		
	N=10			N=8			N=2		
	例数	割合(%)	95%CI	例数	割合(%)	95%CI	例数	割合(%)	95%CI
有害事象	10	100.0	69.15～100.00	8	100.0	63.06～100.00	2	100.0	15.81～100.00
重篤な有害事象	2	20.0	2.52～55.61	2	25.0	3.19～65.09	0	0.0	0.00～84.19
副作用	10	100.0	69.15～100.00	8	100.0	63.06～100.00	2	100.0	15.81～100.00
重篤な副作用	1	10.0	0.25～44.50	1	12.5	0.32～52.65	0	0.0	0.00～84.19

［5.3.5.2-1 表12-3を再掲］

2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象

ALC-ALCL 試験の有害事象の重症度別の集計を表 2.5.5.3-1に示す。

ALC-ALCL 試験では有害事象が10/10例（100.0%）に認められた。全体で20%以上に認められた有害事象は，「下痢」，「上気道感染」，「斑状丘疹状皮疹」及び「血中アルカリホスファターゼ増加」が各40.0%，「口内炎」，「便秘」，「気管支炎」及び「頭痛」が各30.0%，「悪心」，「嘔吐」，「口唇炎」，「倦怠感」，「末梢性浮腫」，「発熱」，「疼痛」，「結膜炎」，「アレルギー性鼻炎」，「咳嗽」，「高尿酸血症」，「そう痒症」，「皮膚乾燥」，「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「好中球数減少」が各20.0%であった。

Grade 3以上の因果関係を問わない有害事象は50.0%（5/10例）に認められた。Grade 3 以上の有害事象は，全体で「好中球数減少」が2例（20.0%），「口内炎」，「十二指腸狭窄」，「末梢性浮腫」，「疼痛」，「急性扁桃炎」，「胆管炎」，「胆管狭窄」，「播種性血管内凝固」，「発熱性好中球減少症」，「未分化大細胞型リンパ腫，T 細胞およびヌル細胞型」，「高トリグリセリド血症」，「腫瘍崩壊症候群」，「食欲減退」，「血小板数減少」，「血中アミラーゼ増加」及び「白血球数減少」が各1例（10.0%）であった。Grade 3以上の有害事象は300 mg/回投与例でのみ認められた。

これらの内，「末梢性浮腫」，「急性扁桃炎」，「腫瘍崩壊症候群」及び「好中球数減少」各1例は本剤との因果関係が否定されなかった。

表 2.5.5.3-1　有害事象の重症度別の集計（ALC-ALCL 試験）

器官別大分類 基本語	全体 （N=10）		300 mg/回 （N=8）		150 mg/回 （N=2）	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
有害事象発現例数 (%)	10 (100.0%)	5 (50.0%)	8 (100.0%)	5 (62.5%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	8 (80.0%)	2 (20.0%)	6 (75.0%)	2 (25.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
下痢	4 (40.0%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
口内炎	3 (30.0%)	1 (10.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
便秘	3 (30.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
悪心	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
嘔吐	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
口唇炎	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
歯周病	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
十二指腸狭窄	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肛門出血	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
齲歯	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (60.0%)	1 (10.0%)	5 (62.5%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
倦怠感	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	2 (20.0%)	1 (10.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発熱	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
疼痛	2 (20.0%)	1 (10.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
インフルエンザ様疾患	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注入部位血管外漏出	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	6 (60.0%)	1 (10.0%)	4 (50.0%)	1 (12.5%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
上気道感染	4 (40.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
気管支炎	3 (30.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
インフルエンザ	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
咽頭炎	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
急性扁桃炎	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口唇感染	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中耳炎	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)

器官別大分類 基本語	全体 (N=10)		300 mg/回 (N=8)		150 mg/回 (N=2)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
肝胆道系障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胆管炎	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胆管狭窄	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	3 (30.0%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
結膜炎	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼浮腫	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (30.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
開口障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
関節痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋肉痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
背部痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
軟部組織障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
血液およびリンパ系障害	2 (20.0%)	2 (20.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
播種性血管内凝固	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発熱性好中球減少症	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管炎	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高血圧	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (40.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
アレルギー性鼻炎	2 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
咳嗽	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咽頭の炎症	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	4 (40.0%)	0 (0.0%)	4 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	3 (30.0%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傾眠	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
味覚異常	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血尿	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
不眠症	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	4 (40.0%)	3 (30.0%)	4 (50.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高尿酸血症	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高トリグリセリド血症	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腫瘍崩壊症候群	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
食欲減退	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	6 (60.0%)	0 (0.0%)	4 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
斑状丘疹状皮疹	4 (40.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
そう痒症	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
カテーテル留置部位紅斑	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
発疹	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ケロイド瘢痕	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脱毛症	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚色素過剰	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

器官別大分類 基本語	全体 （N=10）		300 mg/回 （N=8）		150 mg/回 （N=2）	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
臨床検査	7 (70.0%)	2 (20.0%)	6 (75.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (40.0%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
好中球数減少	2 (20.0%)	2 (20.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中クレアチニン増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中コレステロール増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血小板数減少	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中アミラーゼ増加	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中ビリルビン増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
体重増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
白血球数減少	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

事象名：MedDRA/J ver. 14.0
［5.3.5.2-1 表12-4，表12-6及び5.3.5.2-2 aelst から作成］

2.5.5.4　死亡

ALC-ALCL 試験の試験期間中（治験薬初回投与日からデータカットオフ日まで）の死亡例は全体で3/10例（30.0%）であり，死亡理由は PD が2例，有害事象（未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型）が1例であった。300 mg/回投与例で認められた「未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型」は原疾患の悪化と判断され，本剤との因果関係は否定された。死亡例の一覧を表 2.7.4.7-1に示した。

2.5.5.5　その他の重篤な有害事象

ALC-ALCL 試験では，死亡例以外の重篤な有害事象は，全体で1/10例（10.0%）に認められた。内訳は，300 mg/回投与例で認められた「急性扁桃炎」が1例であった。「急性扁桃炎」は，本剤との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象を発現した症例の一覧を表 2.7.4.7-2に示した。

2.5.5.6　その他の重要な有害事象

(1) 治験薬の投与中止に至った有害事象

ALC-ALCL 試験では，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。

(2) 治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象

ALC-ALCL 試験では，治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象の情報は収集しなかった。

2.5.5.7　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，本剤の過去の臨床試験等の結果から，本剤のリスクと考えられる間質性肺疾患，肝機能障害，好中球減少及び白血球減少，徐脈，QT 間隔延長，視覚障害，消化管穿孔及び血栓塞栓症を特に注目すべき有害事象として集計した。集計には以下の医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）及び器官別大分類（SOC）を用いた。

- 間質性肺疾患：MedDRA SMQ「間質性肺疾患（広域）」
- 肝機能障害：MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（広域）」
- 好中球減少及び白血球減少：MedDRA SMQ「造血障害による血球減少症（広域）」
- 徐脈：MedDRA SMQ「不整脈（広域）」
- QT 間隔延長：MedDRA SMQ「トルサード　ド　ポアント／ＱＴ延長（広域）」
- 視覚障害：MedDRA SOC「眼障害」
- 消化管穿孔：MedDRA SMQ「消化管の穿孔（広域）」
- 血栓塞栓症：MedDRA SMQ「塞栓および血栓（広域）」

上記の特に注目すべき有害事象を発現した症例の一覧を表 2.7.4.7-3に示す。間質性肺疾患，徐脈，QT 間隔延長，消化管穿孔に該当する有害事象は ALC-ALCL 試験では認められなかった。

肝機能障害に該当する有害事象は6例（60.0%）に認められた。内訳は「血中アルカリホスファターゼ増加」が4例，「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が2例，「血中ビリルビン増加」，「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」が各1例であった。Grade 3以上の肝機能障害に該当する有害事象は認められなかった。

好中球減少及び白血球減少に該当する有害事象は2例（20.0%）に認められた。内訳は「好中球数減少」が2例，「白血球数減少」，「血小板数減少」及び「発熱性好中球減少症」が各1例であった。Grade 3以上の好中球減少及び白血球減少に該当する有害事象は2例に認められ，その内訳は Grade 4の「白血球数減少」，「好中球数減少」及び「血小板数減少」が各1例，Grade 3の「発熱性好中球減少症」及び「好中球数減少」が各1例であった。

血栓塞栓症に該当する有害事象は1例（10.0%）に認められた。内訳は「播種性血管内凝固」が1例であった。「播種性血管内凝固」の重症度は Grade 3であった。

視覚障害に該当する有害事象は，3例（30.0%）に認められた。内訳は「結膜炎」が2例，「眼瞼浮腫」が1例であった。Grade 3以上の視覚障害に該当する有害事象は認められなかった。

2.5.5.8　市販後経験

本剤は，「*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の適応で，2014年7月4日に本邦で初めて承認された。米国では2015年12月11日に，欧州連合では2017年2月16日に承認されており，2018年7月3日現在，二次治療を適応として世界約68カ国，一次治療を適応として世界57カ国で承認されている。

2.5.5.8.1　国内の市販後安全性定期報告

承認条件及び医薬品リスク管理計画に基づき，2014年9月5日より本剤投与予定症例全例を対象とした使用成績調査を開始し，2017年3月31日まで実施した。

安全性解析対象症例1221例における副作用等発現症例率は53.56%（654/1221例），発現件数は1512件であり，主な副作用（副作用発現症例率5%以上）は，血中クレアチニン増加8.19%（100/1221例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加7.12%（87/1221例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加7.12%（87/1221例），血中ビリルビン増加6.30%（77/1221例），便秘5.89%（72/1221例）であった。重篤な副作用発現症例率は9.99%（122/1221例），発現件数は158件であった。主な重篤な副作用発現症例率（副作用発現症例5例以上）の内訳は，間質性肺疾患3.11%（38/1221例），貧血0.90%（11/1221例），肺臓炎0.49%（6/1221例），好中球数減少，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各0.40%（5/1221例）であった。

重点調査項目及びその他の安全性検討事項の副作用発現症例率は以下のとおりであった。間質性肺疾患は3.84%（47/1221例），肝機能障害は19.81%（242/1221例），好中球減少及び白血球減少は7.61%（93/1221例），QT 間隔延長は0.24%（3/1221例），徐脈は0.65%（8/1221例），視覚障害は0.73%（9/1221例），消化管穿孔は0.24%（3/1221例），動脈血栓塞栓症は0.08%（1/1221例），静脈血栓塞栓症は0.57%（7/1221例）であった。

また，第1回～第6回安全性定期報告において，国内で集積された副作用・感染症例報告からの検討において，添付文書改訂等の新たな安全確保措置が必要なものはなかった。添付文書改訂を行った研究・措置報告は2件あったものの，添付文書改訂は完了しており，本剤の国内市販後における安全性は確保されていると考える。

2.5.5.8.2　海外の定期報告（PBRER）

国際誕生日（IBD）である2014年7月4日から2018年7月3日までの本剤の市販後推定使用患者数は，[redacted]例と推定された（日本：[redacted]例，米国：[redacted]例，欧州経済地域：[redacted]例，その他：[redacted]例）。

また，IBD から2018年7月3日までの市販後情報源からの累積の有害事象報告より，報告数の多かった SOC は，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」，「感染症および寄生虫症」，「臨床検査」，「胃腸障害」であった。これらのデータから，新たな安全性上の懸念は示唆されなかった。

2.5.5.9　本剤と BV の安全性の比較

ALC-ALCL 試験で報告された本剤の安全性の概要と BV の過去の臨床試験（SG035-0004試験）において報告された BV の安全性の概要[17]を比較した結果を表 2.5.5.9-1に示した。なお，BV の TB-BC010088試験では，ALCL 患者のみの安全性が報告されていないため，本項では結果を示さなかった[19]。

Grade 3以上の有害事象の発現割合は SG035-0004試験が60%であったのに対し，ALC-ALCL 試験では50%であった。死亡に至った有害事象の発現割合は，両試験とも10%であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は SG035-0004試験が24%であったのに対し，ALC-ALCL 試験では0%であった。

表 2.5.5.9-1　ALC-ALCL 試験及び SG035-0004試験の安全性の概要

	ALC-ALCL 試験 (N=10)	SG035-0004試験 (N=58)
有害事象	100%	報告なし
重篤な有害事象	20%	報告なし
Grade 3以上の有害事象	50%	60%
死亡に至った有害事象	10%	10%
用量変更に至った有害事象	N.A. a)	12%
休薬に至った有害事象	N.A. a)	40%
投与中止に至った有害事象	0%	24%

a) 休薬又は用量変更に至った有害事象の情報は収集していない。
［5.3.5.2-1 表12-3，表12-6，表12-8，表16.2.7-4及び参考文献17)から作成］

2.5.5.10　安全性成績のまとめ

再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL 患者に対する本剤の安全性は，ALC-ALCL 試験の成績に基づいて評価した。

ALC-ALCL 試験で，全体で20%以上に認められた有害事象は，「下痢」，「上気道感染」，「斑状丘疹状皮疹」及び「血中アルカリホスファターゼ増加」が各40.0%，「口内炎」，「便秘」，「気管支炎」及び「頭痛」が各30.0%，「悪心」，「嘔吐」，「口唇炎」，「倦怠感」，「末梢性浮腫」，「発熱」，「疼痛」，「結膜炎」，「アレルギー性鼻炎」，「咳嗽」，「高尿酸血症」，「そう痒症」，「皮膚乾燥」，「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「好中球数減少」が各20.0%であった。

Grade 3以上の因果関係を問わない有害事象は50.0%（5/10例）に認められた。Grade 3 以上の

有害事象は，全体で「好中球数減少」が2例（20.0%），「口内炎」，「十二指腸狭窄」，「末梢性浮腫」，「疼痛」，「急性扁桃炎」，「胆管炎」，「胆管狭窄」，「播種性血管内凝固」，「発熱性好中球減少症」，「未分化大細胞型リンパ腫，T 細胞およびヌル細胞型」，「高トリグリセリド血症」，「腫瘍崩壊症候群」，「食欲減退」，「血小板数減少」，「血中アミラーゼ増加」及び「白血球数減少」が各1例（10.0%）であった。Grade 3以上の有害事象は300 mg/回投与例でのみ認められた。

有害事象による死亡例は300 mg/回投与例で認められた「未分化大細胞型リンパ腫、T 細胞およびヌル細胞型」の1例であったが，死亡の原因は原疾患の悪化と判断され，本剤との因果関係は否定された。

特に注目すべき有害事象として，間質性肺疾患，肝機能障害，好中球減少及び白血球減少，徐脈，QT 間隔延長，視覚障害，消化管穿孔及び血栓塞栓症を評価した。ALC-ALCL 試験では，肝機能障害に該当する有害事象は6例（60.0%）に，好中球減少及び白血球減少に該当する有害事象は2例（20.0%）に，血栓塞栓症に該当する有害事象は1例（10.0%）に，視覚障害に該当する有害事象は3例（30.0%）に認められた。間質性肺疾患，徐脈，QT 間隔延長及び消化管穿孔は認められなかった。

ALC-ALCL 試験で得られた本剤の安全性プロファイルは，既承認適応症の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者で得られた安全性プロファイルと変わらず，ALCL 患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。また，ALC-ALCL 試験では，投与中止に至った有害事象が認められなかったことから，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者と同様に，長期投与時においても高い忍容性を示すことが期待できると考えられた。

ALC-ALCL 試験の体重35 kg 未満の150 mg/回投与例は2例と少ないため，結論付けることは難しいが，150 mg/回投与例では Grade 3以上の有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず，体重35 kg 以上の300 mg/回投与例と比較して本剤の安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられた。

安全性について，国内において ALK 陽性の ALCL を含む成人の再発又は難治性の ALCL に対する代表的な標準治療と考えられる BV の過去の臨床試験成績（SG035-0004試験）と比較したところ，Grade 3以上の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は，SG035-0004試験がそれぞれ60%及び24%であったのに対して，ALC-ALCL 試験はそれぞれ50%及び0%であった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL の疾患又は症状は2.5.1.1.1項に示した。

2.5.6.1.2　現行の治療

ALK 陽性の ALCL の患者数が少ないため，再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL のみを対象とした臨床試験はほとんど実施されてこなかった。このことと関連し，造血器腫瘍診療ガイドラインでは再発又は難治性の ALCL を含む末梢性 T 細胞リンパ腫に対する治療法として，より広い疾患に対して推奨される治療法が記載されているが，再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL に対してのみに推奨される治療法は示されていない[13]。したがって，国内では再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対する特有の推奨される治療法は存在しておらず，再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫のようにより広い定義の疾患に対して推奨される標準治療が適用されていると考えられる。造血器腫瘍診療ガイドラインでは，再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対して推奨される治療法として臨床試験への参加及び BV を含む救援療法が記載されている[13]。BV は国内で CD30陽性の再発又は難治性の ALCL に対する適応を有しており[20]，この適応の中に再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL も含まれていることから，国内で再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL 患者に対する治療として用いられている。BV の再発又は難治性 ALCL を対象とした SG035-0004試験における単剤での治療成績は，5年 OS 割合60%，5年 PFS 割合39%（ALK 陽性 ALCL16例では5年 OS 割合56%，5年 PFS 割合37%）と報告されている[18]。また，安全性の面では末梢性感覚ニューロパチー等の投与中止に至った有害事象が24%に認められたと報告されている[17]。

造血器腫瘍診療ガイドラインでは，二次治療で CR 又は PR 以下を達成した患者に対する治療選択肢の一つとして自家造血幹細胞移植及び同種造血幹細胞移植等の造血幹細胞移植が記載されている[13]。造血幹細胞移植は，さまざまな副作用や合併症がおこることが知られており，高齢者をはじめ，すべての患者に適応できないものの，再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL の治癒を目指すことができる治療法である。SG035-0004試験では BV による治療後に ALK 陽性の ALCL 7例を含む約30%の患者がいずれかの造血幹細胞移植へと移行しているが，造血幹細胞移植を実施した患者の5年 PFS 割合は69%と報告されており，約30%は5年以内に再発又は死亡に至っている[18]。また，BV による治療失敗後の OS 中央値は2.9カ月という報告があり[21]，BV 治療後の再発患者に対する治療法の確立が課題となっている。

このように，BV は再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対して一定の有効性を示しており，標準治療として用いられているものの，BV 治療後の造血幹細胞移植も含めた治療成績は十分に満足できるものではない。また，安全性の面でも末梢性感覚ニューロパチー等の投与中止に至った有害事象が報告されており，忍容性の点で課題がある。したがって，再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対して高い有効性と安全性を持つ新規治療法の開発の必要性は高いと考えられる。

一方，小児の再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対して推奨される治療法は，成人と同様にガイドラインには示されておらず，再発又は難治性の ALCL 等のより広い疾患に対して推奨される治療としても記載がない[22]。小児の再発又は難治性の ALCL に対しては，ビンブラスチン単独投与の臨床試験成績が奏効率83%，CR 率83%，5年 OS 割合65%と報告されており[25]，その他の治療法を含め近年いくつかの治療法が開発されてきているものの，いずれも標準的な治療としては確立しておらず，BV も小児に対する適応は有していない。したがって，小児の再発又は難治性の ALCL に対する高い有効性と安全性を持つ新しい治療法の確立が求められており，小児の再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対しても高い有効性と安全性を持つ新しい治療法の確立が求められている。

2.5.6.2　ベネフィット

第 II 相非盲検非対照多施設共同試験である ALC-ALCL 試験で示された，再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対する本剤の有効性は，主要評価項目である中央判定委員会評価の奏効率は，80.0%（8/10例）（両側90% CI：56.15～95.91%）であった。奏効率について，ALC-ALCL 試験の成績を BV の過去の臨床試験成績（SG035-0004試験）と比較したところ，SG035-0004試験の ALK 陽性の ALCL 患者16例に対する BV の奏効率が81%と報告されている[17]のに対し，ALC-ALCL 試験の BV 投与歴を有さない患者5例に対する本剤の奏効率は100.0%（5/5例）であり，本剤は再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対して BV と同程度又はそれ以上の有効性が期待できると考えられた。

ALC-ALCL 試験の主要評価項目は中央判定委員会評価の奏効率を設定した。前述のとおり，再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対してガイドラインで示される治療法の内，治癒を目指せる治療法として造血幹細胞移植があるが，造血幹細胞移植前に救援療法により奏効を得ていることと生存期間延長との関連が報告されている[30]ことから，本剤により奏効が得られることの臨床的意義は高いと考える。

ALC-ALCL 試験の部分集団別の奏効率の結果では，15歳未満の小児患者4例の奏効率は100.0%（CR4例）であり，ビンブラスチンの単剤投与を検討した過去の臨床試験成績（奏効率83%，CR 率83%）[25]と同程度又はそれ以上の有効性が期待できると考えられた。

また，前治療として BV の治療歴を有する5例の奏効率は60%（CR1例，PR2例）であり，これら5例の2017年12月10日のデータカットオフ日時点の生存状況は生存2例，死亡3例であった。これら5例の Kaplan-Meier 法による OS 中央値の推定は実施していないが，得られた死亡例の投与開始から死亡までの期間（15，65，239日）及び生存例の投与開始から OS の最終観察日（又は打切日）までの期間（304，727日）の結果から，再発又は難治性の ALCL に対する過去の報告（BV 治療失敗後の OS 中央値2.9カ月）[21]と比較し，本剤によって BV の治療後の再発例の予後を改善することが期待できると考えられた。

投与量別の奏効率は，体重35 kg 以上の300 mg/回投与例8例の奏効率は75.0%（CR4例，PR2例），体重35 kg 未満の150 mg/回投与例2例の奏効率は100.0%（CR2例）であり，本剤の投与量すなわち患者の体重に依らず本剤の有効性が期待できると考えられた。

比較可能な副次的評価項目について，SG035-0004試験と比較したところ，SG035-0004試験で再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL16例に対する BV の CR 率が69%と報告されている[17]のに対し，ALC-ALCL 試験の本剤の CR 率は，60.0%（6/10例）（両側90%CI：34.33～83.03%）であり，BV 投与歴を有さない患者に対する本剤の CR 率は100.0%（5/5例）であったことから，CR 率の結果からも本剤は再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対して BV と同程度又はそれ以上の有効性が期待できると考えられた。

2.5.6.3　リスク

ALC-ALCL 試験では本剤300 mg/回投与例8例及び本剤150 mg/回投与例2例全例（100.0%）に有害事象が発現した。Grade 3以上の有害事象は全体で5例（50.0%）に発現し，全例が，300 mg/回投与例であった。本試験では3例（30.0%）が治験期間中に死亡し，死亡理由は PD が2例（20.0%），有害事象が1例（10.0%）であった。有害事象の内訳は300 mg/回投与例で認められた「未分化大細胞型リンパ腫、T 細胞およびヌル細胞型」が1例であり，原疾患の悪化と判断され，本剤との因果関係は否定された。死亡例以外の重篤な有害事象は300 mg/回投与例で1例（10.0%）に認められ（「急性扁桃炎」1例），本剤との因果関係は否定されなかった。ALC-ALCL 試験では，投与中止に至った有害事象が認められなかったことから，*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と同様に，長期投与時においても高い忍容性を示すことが期待できると考えられた。また，ALC-ALCL 試験では，体重35 kg 未満の150 mg/回投与例で Grade 3以上の有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が認められなかったことから，体重35 kg 以上の300 mg/回投与例と比較して本剤の安全性プロファイルは大きく変わらないと考えられ

た。ALC-ALCL 試験の安全性を BV の過去の臨床試験成績[17]と比較したところ，Grade 3以上の有害事象の発現率は，SG035-0004試験が60%であったのに対して，ALC-ALCL 試験は50%であった。また，投与中止に至った有害事象の発現率は SG035-0004試験が24%と報告されているのに対して，ALC-ALCL 試験では投与中止に至った有害事象は認められなかった。以上から，BV との比較においても本剤の忍容性は良好であることが示唆された。

本剤の過去の臨床試験等の結果から，間質性肺疾患，肝機能障害，好中球減少及び白血球減少を本剤の重要な特定されたリスクとして設定している。ALC-ALCL 試験では，重要な特定されたリスクの内，肝機能障害，好中球減少及び白血球減少の発現が認められたが，重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象に該当する有害事象は認められなかった。ALC-ALCL 試験で得られた再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL 患者に対する本剤の安全性プロファイルを踏まえて評価した結果，本剤の使用経験等をもとに設定されたリスクからの変更はない。製造販売後に適切に注意喚起することで，十分管理可能だと考えられた。これらのリスクを最小化するための方策は1.11 医薬品リスク管理計画（案）に記載した。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

ALC-ALCL 試験で示された，再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対する本剤の中央判定委員会評価の奏効率の結果から，体重35kg 未満の患者には150 mg/回，体重35kg 以上の患者には300 mg/回を投与することで本剤の有効性が期待できると考えられた。また，ALC-ALCL 試験で示されたこれらの結果を ALK 陽性の ALCL を含む再発又は難治性の ALCL に対する代表的な標準治療と考えられる BV の過去の臨床成績と比較したところ，再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対して本剤は BV と同程度又はそれ以上の有効性が期待できると考えられた。BV は再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対して一定の有効性を示しているものの，BV 治療後の造血幹細胞移植も含めた治療成績は十分に満足できるものではないことから，本剤が再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対する新たな治療選択肢になりうると考えられた。また，再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL の中でも特に新たな治療法の確立が求められる，小児患者に対する本剤の有効性を検討したところ，小児の再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL 患者4例に対する奏効率及び OS の結果から，既存報告の臨床成績に比べ予後の改善が期待できるものと考えた。また，再発又は難治性の ALCL では BV 治療後の再発患者に対する治療の確立が課題となっており，BV の治療歴を有する5例に対する奏効率及び OS の結果から，本剤が BV 治療後の再発患者に対する新たな治療選択肢になりうると考えられた。

ALC-ALCL 試験で認められた再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL 患者における本剤の安全性プロファイルは，300 mg/回投与例及び150 mg/回投与例の間で大きな差異は認められず，本剤の既知の安全性プロファイルと変わらず，新たなリスクは特定されなかった。また，小児患者においても問題となる有害事象は認められなかった。ALC-ALCL 試験では，投与中止に至った有害事象が認められなかったことから本剤の忍容性は良好だと考えられた。また，BV の過去の臨床試験成績と比較したところ，Grade 3以上の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率が低く，本剤の忍容性は BV と比較しても良好であることが示唆された。

以上のことから，本剤のベネフィットはリスクを上回り，再発又な難治性の ALK 陽性の ALCL に対する代表的な標準治療である BV と比較し本剤のベネフィット・リスクバランスは良好だと考えられることから，再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対して，主治医が個々の患者の状態や意思等を考慮し，その患者にとって最適な有効性と安全性プロファイルを持つ治療薬を選択する際，新たな治療選択肢の一つとなると考えられた。更に，標準治療のない小児の再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL や極めて予後不良と考えられる BV 治療後の再発患者に対しては本剤が新たな標準治療になると考えられた。

2.5.6.5　補遺

該当資料なし。

2.5.7　参考文献

1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition. Lyon, International Agency for Research on Cancer; 2017.
2) Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2010 Nov 4;116(18):3418-25.
3) Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. ALK^- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK^+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood. 2008 Jun 15;111(12):5496-504.
4) 国立がん研究センターがん対策情報センター. 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975年～2014年）. Available from: http://ganjoho.jp/
5) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan : Incidence of recently recognized entities. Pathol Int. 2000 Sep;50(9):696-702.
6) Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases.2001-2006. Pathol Int. 2008 Mar;58(3):174-82.
7) Sibon D, Fournier M, Brière J, Lamant L, Haioun C, Coiffier B, et al. Long-Term Outcome of Adults With Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma Treated Within the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte Trials. J Clin Oncol. 2012 Nov 10;30(32):3939-46.
8) 日本小児血液・がん学会. 疾患登録委員会 血液腫瘍集計結果.
Available from: http://www.jspho.jp/pdf/standing_committee/disease_registry/ketsueki.pdf
9) Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, Yakisan E, Simonitsch I, Janka-Schaub G, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. Blood. 2001 Jun 15;97(12):3699-706.
10) Brugières L, Le Deley MC, Pacquement H, Meguerian-Bedoyan Z, Terrier-Lacombe MJ, Robert A, et al. $CD30^+$ Anaplastic Large-Cell Lymphoma in Children: Analysis of 82 Patients Enrolled in Two Consecutive Studies of the French Society of Pediatric Oncology. Blood. 1998 Nov 15;92(10):3591-8.
11) Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, et al. Impact of the Methotrexate Administration Dose on the Need for Intrathecal Treatment in Children and Adolescents With Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Randomized Trial of the EICNHL Group. J Clin Oncol. 2009 Feb 20;27(6):897-903.
12) Le Deley MC, Rosolen A, Williams DM, Horibe K, Wrobel G, Attarbaschi A, et al. Vinblastine in Children and Adolescents With High-Risk Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of the Randomized ALCL99-Vinblastine Trial. J Clin Oncol. 2010 Sep 1;28(25):3987-93.
13) 日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版第2版. 金原出版.
14) NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). T-Cell Lymphomas, Version 5, 2018. Available from: http://www.nccn.org
15) ファイザー株式会社. クリゾチニブカプセル添付文書. 2018年7月改訂（第10版）.
Available from: http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/671450_4291026M1023_1_14.pdf
16) ファイザー株式会社. XALKORI®（crizotinib）capsules 米国添付文書. Revised 12/2018.
Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202570s027lbl.pdf

17）Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. J Clin Oncol. 2012 Jun 20;30(18):2190-6.
18）Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. Blood. 2017 Dec 21;130(25):2709-17.
19）Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Ishizawa K, Uike N, Uchida T, et al. Phase I / II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma. Cancer Sci. 2014 Jul;105(7):840-6.
20）武田薬品工業株式会社. ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注 添付文書. 2018年9月改訂（第6版）.
Available from: http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/400256_4291425D1021_1_09.pdf
21）Chihara D, Wong S, Feldman T, Fanale MA, Sanchez L, Connors JM, et al. Outcome of patients with relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma who have failed brentuximab vedotin. Hematol Oncol. 2018 Sep 12:1-4.
22）日本小児血液・がん学会. 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン2016年版第3版. 金原出版.
23）Mori T, Takimoto T, Katano N, Kikuchi A, Tabuchi K, Kobayashi R, et al. Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan. Br J Haematol. 2006 Mar;132(5):594-7.
24）Woessmann W, Peters C, Lenhard M, Burkhardt B, Sykora K-W, Dilloo D, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents - a Berlin-Frankfurt-Münster group report. Br J Haematol. 2006 Apr;133(2):176-82.
25）Brugières L, Pacquement H, Le Deley MC, Leverger G, Lutz P, Paillard C, et al. Single-Drug Vinblastine As Salvage Treatment for Refractory or Relapsed Anaplastic Large-Cell Lymphoma: A Report From the French Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol. 2009 Oct 20;27(30):5056-61.
26）Brugières L, Quartier P, Le Deley MC, Pacquement H, Perel Y, Bergeron C, et al. Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: treatment results in a series of 41 children - a report from the French Society of Pediatric Oncology. Ann Oncol. 2000 Jan;11(1):53-8.
27）Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, Burkhardt B, Rossig C, Kremens B, et al. Relapsed or Refractory Anaplastic Large-Cell Lymphoma in Children and Adolescents After Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM) - Type First-Line Therapy: A BFM-Group Study. J Clin Oncol. 2011 Aug 1;29(22):3065-71.
28）武田薬品工業株式会社. アドセトリス点滴静注用 50 mg 申請資料概要　第2部（モジュール2）CTD の概要（サマリー）2.7.3臨床的有効性（未分化大細胞リンパ腫）.
Available from: http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400006/index.html
29）Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J Clin Oncol 2007 Feb 10;25(5):579-86.
30）Fukano R, Mori T, Kobayashi R, Mitsui T, Fujita N, Iwasaki F, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma: a study of children and adolescents in Japan. Br J Haematol. 2015 Feb;168(4):557-63.