目次

2.2 緒言 2

2.2 緒言

ブレンツキシマブ　ベドチン（以下、本剤）は、CD30 を標的とする抗体薬物複合体（ADC）であり、Seattle Genetics, Inc.（米国ワシントン州ボセル、現 Seagen Inc.）で創製された。Seattle Genetics, Inc.と Millennium Pharmaceuticals, Inc.（武田薬品工業株式会社の子会社）の共同事業化契約に基づき、本剤の開発が進められた。同契約により、タケダグループは米国・カナダを除く全世界を対象とした独占的販売権を獲得しており、本邦での本剤の開発は、武田薬品工業株式会社が実施している。

本剤は ADC として次の 3 つの部分から構成される。1）ヒト CD30 に対する特異的なキメラモノクローナル抗体である cAC10、2）極めて強力な微小管阻害剤であるモノメチルアウリスタチン E（MMAE）、及び 3）プロテアーゼによって切断されるリンカーの 3 つであり、リンカーを介して cAC10 と MMAE が共有結合で連結した構造をとる。モノクローナル抗体は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生され、化合物は化学合成により製造される。本剤は、無菌かつ保存剤を含まない白色～灰白色の塊又は粉末の凍結乾燥注射剤であり、単回使用のバイアル製剤である。

本剤は、CD30 を発現する腫瘍細胞に結合し、ADC-CD30 複合体として選択的に細胞内に取り込まれた後、MMAE を放出する。MMAE は、細胞内でチューブリンに結合して微小管ネットワークを崩壊させ細胞周期の停止を促し、CD30 発現細胞のアポトーシスを誘導することにより抗腫瘍活性を示す。

これらの薬理作用に基づき、CD30 陽性悪性腫瘍に対する治療薬として本剤の開発を進め、国内では 2014 年 1 月に再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫（HL）及び未分化大細胞リンパ腫（ALCL）の成人患者に対する製造販売承認を取得した。その後、2018 年 9 月に未治療の CD30 陽性の HL 成人患者、2019 年 12 月に未治療及び再発又は難治性の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）成人患者に対する製造販売承認を取得し適応を拡大した。現在、再発又は難治性の CD30 陽性皮膚原発悪性リンパ腫に対する治療薬としても開発が進められている。また、小児に対する開発も進めており、2019 年 12 月に再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び PTCL 小児患者に対する製造販売承認を取得した。

海外では、米国では 2011 年 8 月に、欧州では 2012 年 10 月に成人患者における「再発又は難治性の CD30 陽性の HL 又は全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）」の効能・効果で製造販売承認を取得して以降、2022 年 2 月現在、70 以上の国又は地域で承認されている。

CD30 を発現する古典的ホジキンリンパ腫（cHL）は胚中心由来のリンパ系腫瘍であり、頸部、胸部、腋窩又は鼠径部等のリンパ節腫脹のほか、全身症状として発熱、体重減少、寝汗（B 症状）を伴うことがある。その他に、疲労、食欲不振、皮膚のそう痒などが認められる。

本邦では、悪性リンパ腫は小児がんのうち白血病、脳腫瘍、神経芽腫に次いで多く発生する小児にとって重要な疾患であるが、欧米と比較して患者数は少ない。特に、HL は少なく、リンパ腫全体に占める HL の割合は小児若年者では 17%程度と報告されている。一般に、乳児期を含め 5 歳未満の発症は稀である。

小児 HL は多くの患者で治癒可能な疾患となっている。特に、10 歳未満の小児患者では、青年よりも無再発生存率が有意に高く、成人と比較して治療成績が有意に改善した。

一方、進行期の HL 患者には再発又は難治の症例もみられ、早期例の約 10%、進行例の最大 25%で再発がみられる。したがって、このような再発・難治 HL 患者の予後予測因子の同定及び進行期の HL 患者に対する一次治療の治療成績の改善が望まれる。また、小児 HL 患者では既存の治療で高い治癒率が得られているが、使用される多くの多剤併用レジメンは、二次がん、心血管疾患、甲状腺機能障害、男性不妊症、肺疾患及び感染症などの有意な病的状態をもたらす。放射線療法及びアルキル化剤を含む化学療法による重篤な続発症の一部は、特に治療時に成長、発達が活発である若年患者では顕著である。さらに、心毒性の発現は年齢と関連しているとされており、若年患者で最もリスクが高い。女性患者の乳癌及び二次性骨髄系腫瘍を含む二次がんは HL で生存した患者における死亡（非腫瘍死）の主な原因となっている。したがって、現在の小児 HL の一次治療の目標は、現在の高い生存率を維持して長期にわたる晩期合併症を軽減することにある。

成人 HL 患者及び小児再発・難治 HL 患者に対する本剤の有用性はすでに確認されていることから、新たに CD30 陽性の進行期 cHL と診断された小児患者を対象とした国際共同第 1/2 相臨床試験（C25004 試験）を実施し、未治療の小児進行期 HL 患者に本剤とドキソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジン（AVD）を併用投与したときの有効性及び安全性を検討した。その結果、成人 HL 患者と同様の有効性及び安全性が示された。また、治療後の放射線療法を受けた被験者の割合は他の報告と比較して低く、放射線療法による続発症を軽減し、小児 cHL 患者における長期的な健康の確保が期待できる。

このように、本剤と AVD の併用投与は小児 cHL 患者の治療選択肢として有用かつ臨床的に意義のあるものと考える。

以上から、今般、以下の内容で本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

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
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、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として以下の用量を 2 週間に 1 回、最大 12 回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。 · 成人には、1 回 1.2 mg/kg（体重） · 小児には、1 回 48 mg/m^2（体表面積） 〈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。

（下線部：変更箇所）