目次

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 2.5.6-1
2.5.7 参考文献 2.5.7-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
A+AVD	brentuximab vedotin with Adriamycin (doxorubicin), vinblastine, and dacarbazine	ブレンツキシマブ　ベドチンとアドリアマイシン（ドキソルビシン）、ビンブラスチン及びダカルバジン
ABV	Adriamycin (doxorubicin), bleomycin, and vinblastine	ドキソルビシン、ブレオマイシン及びビンブラスチン
ABVD	Adriamycin (doxorubicin), bleomycin, vinblastine, and dacarbazine	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン及びダカルバジン
ABVE-PC	Adriamycin (doxorubicin), bleomycin, vincristine, etoposide, predonisone, and cyclophosphamide	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンクリスチン、エトポシド、predonisone 及びシクロホスファミド
ADA	antidrug antibody (formerly described as antitherapeutic antibodies)	抗薬物抗体（以前の抗ブレンツキシマブベドチン抗体）
ADC	antibody drug conjugate	抗体薬物複合体
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	asparate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AVD	Adriamycin (doxorubicin), vinblastine, and dacarbazine	アドリアマイシン（ドキソルビシン）、ビンブラスチン及びダカルバジン
AVPC	Adriamycin (doxorubicin), vincristine, predonisone, and cyclophosphamide	ドキソルビシン、ビンクリスチン、predonisone 及びシクロホスファミド
BEACOPP	bleomycin, etoposide, Adriamycin(doxorubicin), cyclophosphamide, procarbazine, and predonisone	ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、プロカルバジン及び predonisone
BSA	body surface area	体表面積
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum observed serum or plasma concentration	最高血清／血漿中濃度
COPDAC	cyclophosphamide, vincristine, predonisone, and dacarbazine	シクロホスファミド、ビンクリスチン、predonisone 及びダカルバジン
COPP	cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, and procarbazine	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン及びプロカルバジン
CR	complete remission (response)	完全寛解（奏効）
DBVE	Adriamycin(doxorubicin), bleomycin, vincristine, and etoposide	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンクリスチン及びエトポシド
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
EMA	European Medicines Agency	－
EOT	end of treatment	治療終了／試験治療終了
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IRF	independent review facility	中央判定委員会
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
MOPP	mechlorethamine, vincristine, procarbazine, and predonisolone	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン及びプレドニゾロン
Nab	neutralizing antidrug antibodies (formerly neutralizing antitherapeutic antibodies)	中和抗体（以前の中和活性を有する抗ブレンツキシマブ　ベドチン抗体）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NE	not estimate	推定不能
OEPA	vincristine, etoposide, predonisone, and Adriamycin (doxorubicin)	ビンクリスチン、エトポシド、predonisone 及びドキソルビシン
OEPA／OPPA	vincritsine, procarbazine, predosolone and Adriamycin (doxorubicin)	ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン及びドキソルビシン
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢の進行
PDCO	Paediatric Committee	－
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PIP	Paediatric Investigation Plan	－
PR	partial remission (response)	部分寛解（奏効）
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
RS	Reed-Sternberg	－
sALCL	systemic anaplastic large cell lymphoma	全身性未分化大細胞リンパ腫
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SSQ	special search query	－
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life	終末相の消失半減期
TAb	total antibody	全抗体
VAMP	vincristine, Adriamycin (doxorubicin), methotrexate, and prednisolone	ビンクリスチン、ドキソルビシン、メトトレキサート及びプレドニゾロン
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.5 臨床に関する概括評価

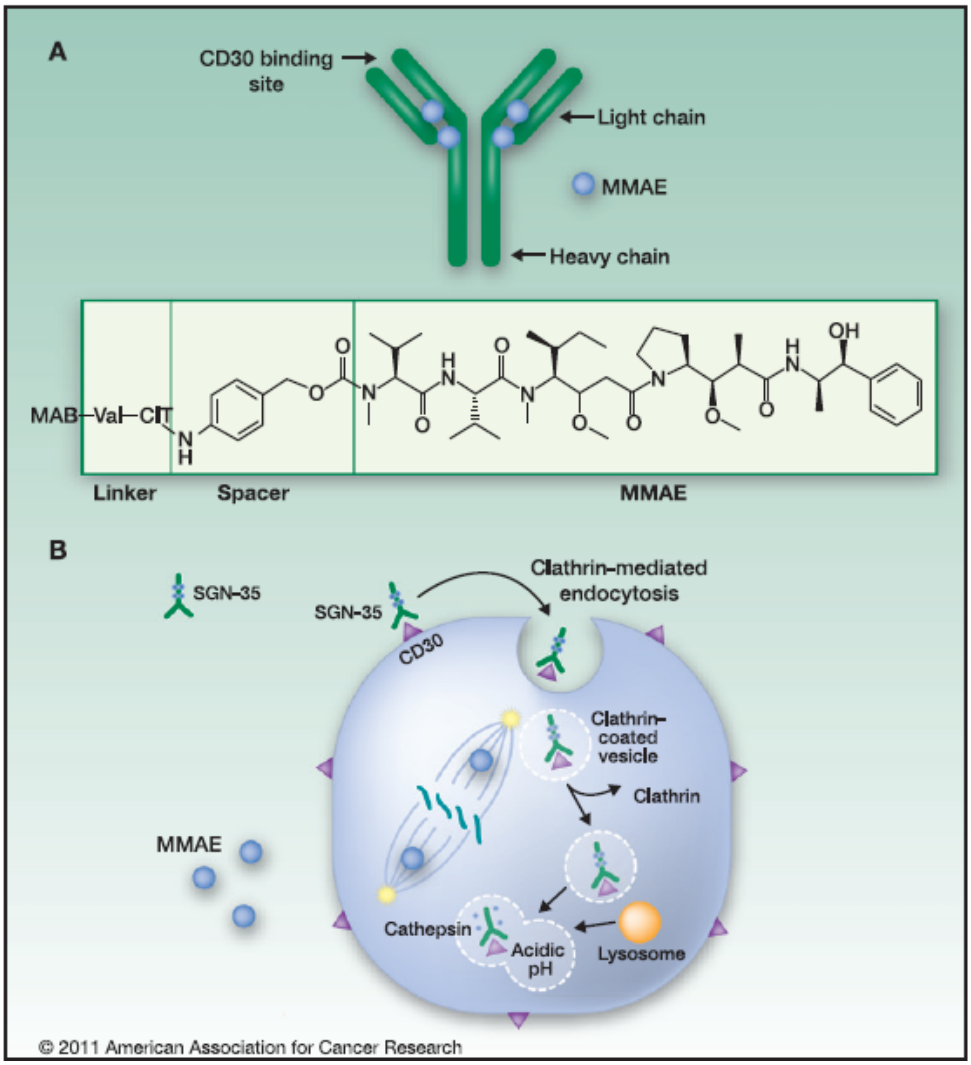
2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 製品の概要

ブレンツキシマブ　ベドチン（以下、本剤）の構造及び作用機序を図 2.5.1.1-1 に示した。

本剤は、微小管阻害剤のモノメチルアウリスタチン E（MMAE）に、細胞表面マーカーCD30 を標的とした抗体（抗 CD30 モノクローナル抗体）を酵素で切断されるリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体（ADC）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[1]。



出典：Clin Cancer Res 2011;17:6428-36[1]
CIT：クエン酸、MAB：モノクローナル抗体、MMAE：モノメチルアウリスタチン E、
SGN-35：ブレンツキシマブ　ベドチン

図 2.5.1.1-1　ブレンツキシマブ　ベドチンの構造及び作用機序

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。

2.5.1.2 CD30 陽性ホジキンリンパ腫の臨床的／病態生理学的側面

CD30 を発現する古典的ホジキンリンパ腫（cHL）は、全 HL の 95%を占める胚中心由来のリンパ系腫瘍である。cHL を決定づける病理組織学的な特徴は、炎症性細胞の背景に悪性の Reed-Sternberg（RS）細胞が散見されることである。RS 細胞は特徴的形態と CD30 発現を含む免疫表現型を有する。cHL は世界保健機関（WHO）分類により、結節性硬化型、混合細胞型、リンパ球豊富型、リンパ球減少型の 4 つの病理組織学的サブタイプに分類される。また、結節性リンパ球優位型 HL は免疫表現型（CD30 陰性）と疾患の経過が異なるため、cHL とは区別して管理される。HL では、頸部、胸部、腋窩又は鼠径部など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。

米国では、2013 年に新たに HL と診断された患者数は成人を含めて推定 9,290 人である[2]。また、欧州では 2018 年に推定 14,000 人が新たに HL と診断された[3]。小児 HL の年間発生率は、米国及び欧州では小児 10 万人当たり約 0.5～1.5 人である[4][5]。

本邦でも、悪性リンパ腫は小児がんでは白血病、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 の割合は小児及び成人では 5%～10%、小児若年者では 17%程度と報告されており[6][7][8]、3～4 割を占める欧米とは異なっている。国立がん研究センターがん対策情報センターの全国がん罹患モニタリング集計によると、2017 年時点の悪性リンパ腫の年間罹患者数は 34,571 人であり、そのうち 0～19 歳の患者は 351 人であった[9]。前述の国内における悪性リンパ腫に占める HL の割合を踏まえると、小児及び成人の HL の年間罹患者数は約 1,180～2,360 人、0～19 歳の患者は約 60 人と推定される。日本の小児 HL 患者 157 例を対象としたレトロスペクティブな研究では、男児の方が多く（68%）、発症年齢の中央値は 10 歳 1 ヵ月（1 歳 8 ヵ月～17 歳 8 ヵ月）であり 0～4 歳の患者は稀であった（13%）。また、病理組織型はリンパ球減少型が少なく（3%）、cHL の他の 3 つの病理組織学的サブタイプ（リンパ球豊富型、結節硬化型、混合細胞型）が 9 割を占め、いずれも均等に報告されていた[10]。

2.5.1.2.1 病期分類及び予後

小児 HL の病期分類やリスク分類は現在もなお研究が進められているが、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン[11]では、成人と同様に修正 Ann Arbor 分類とそれに基づくリスク分類が提唱されている。

Ann Arbor 分類では、1 ヵ所のリンパ節領域に限局性の病変がある場合を I 期、横隔膜の片側に 2 ヵ所以上のリンパ節領域に限局性の病変がある場合を II 期、横隔膜の両側にリンパ節領域の病変がある場合を III 期、リンパ節外臓器にびまん性病変がある又は遠隔のリンパ節外臓器に病変がある場合を IV 期と分類している。さらに、リンパ節外臓器への限局性浸潤、B 症状と定義される全身症状（発熱、盗汗、ベースライン時から 10%を超える体重減少）及び巨大腫瘤の有無により細分化される。

病期は重要な予後予測因子であり、小児 HL 患者は病期などから低リスク、中リスク及び高リスクに分類され、治療法の選択にも用いられる。小児 HL 患者の約 26%～34%が低リスクに分類される。

日本の小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン[12]でも、修正 Ann Arbor 分類が採用されている（表 2.5.1.2-1）。日本の小児 HL157 例のレトロスペクティブな調査では、I 及び IIA 期を限局期（低リスク）、IIB 期以上を進行期（高リスク）としたとき、進行期の患者が約半数（46%）を占めていた[10]。

表 2.5.1.2-1　HL の病期分類（修正 Ann Arbor 分類）

I 期	病期が 1 ヵ所のみのリンパ節領域（I 期），または 1 個のリンパ節の節外臓器の限局性病変（IE 期）のみの場合（脾臓・胸腺・ワルダイエル輪）
II 期	病変は横隔膜を境界にして一方の側に限局していて，なおかつ，病変が 2 カ所以上のリンパ節領域に存在する場合（II 期），または病変リンパ節とそれに関連したひとつのリンパ節外臓器（または部位）への限局性の浸潤がある場合（横隔膜の同側の他のリンパ節外領域の有無は問わない）（IIE 期）
III 期	病変が横隔膜を境界にして両側のリンパ節領域に進展している場合（III 期）。病変リンパ節領域に関連するリンパ節外臓器（または部位）への限局性浸潤を伴っている場合は IIIE 期とする。脾臓浸潤がある場合は IIIS と記載し，両者を認める場合は IIIE+S と記載する。
IV 期	病変がリンパ節外臓器へびまん性（多発性）に浸潤している場合（領域リンパ節の浸潤の有無は問わない）。または，リンパ節病変と，それに関連しない遠隔のリンパ節外臓器に病変がある場合。

出典：小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン（2016 年版）[12]
リンパ節以外の病変の扱いについては，病変がリンパ節外臓器のみに限局している場合やリンパ節病変に近接したリンパ節臓器に限局性に浸潤している場合には，それはリンパ節病変と同様に扱い，『E』という記号を付記する。肝臓などリンパ節外臓器にびまん性に浸潤進展した状態は IV 期として扱う。リンパ節外の臓器浸潤が病理学的に証明された場合には，浸潤部位の記号に続けて（＋）と記載する。浸潤部位は下記の表記に従う。
N=nodes, H＝liver, M=bone marrow, S=spleen, P＝pleura, O=bone, D=skin

2.5.1.2.2 標準治療

小児 HL 患者は、病期などから低リスク、中リスク及び高リスクに分類され、最適な治療法が選択される。NCCN ガイドライン[11]では、小児 HL 患者の初回の全身治療として、リスク別に AVPC（ドキソルビシン、ビンクリスチン、predonisone 及びシクロホスファミド）、ABVE-PC（ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンクリスチン、エトポシド、predonisone 及びシクロホスファミド）、OEPA（ビンクリスチン、エトポシド、predonisone 及びドキソ

ルビシン）、OEPA-COPDAC（OEPA、シクロホスファミド、ビンクリスチン、predonisone 及びダカルバジン）などが推奨されている。

低リスクの小児 HL 患者の治療には、臨床試験に参加するか OEPA（EuroNet-PHL-C1 試験レジメン）、又は混合細胞型の患者では AVPC（ADOD0431 試験レジメン）が推奨される。一部の患者では、ABVD（ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン及びダカルバジン）も考慮する。

中リスクの小児 HL 患者の治療には、臨床試験に参加するか ABVE-PC（AHOD0031 レジメン）又は OEPA-COPDAC（EuroNet-PHL-C1 試験レジメン）が推奨される。一部の患者では、低リスクの小児 HL と同様に ABVD も考慮する。

高リスクの小児 HL 患者の治療には、臨床試験に参加するか ABVE-PC（AHOD1331 試験レジメン）又は OEPA-COPDAC（EuroNet-PHL-C1 試験レジメン）が推奨される。一部の患者では、BEACOPP（ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、プロカルバジン及び predonisone）及び ABVD も考慮する。

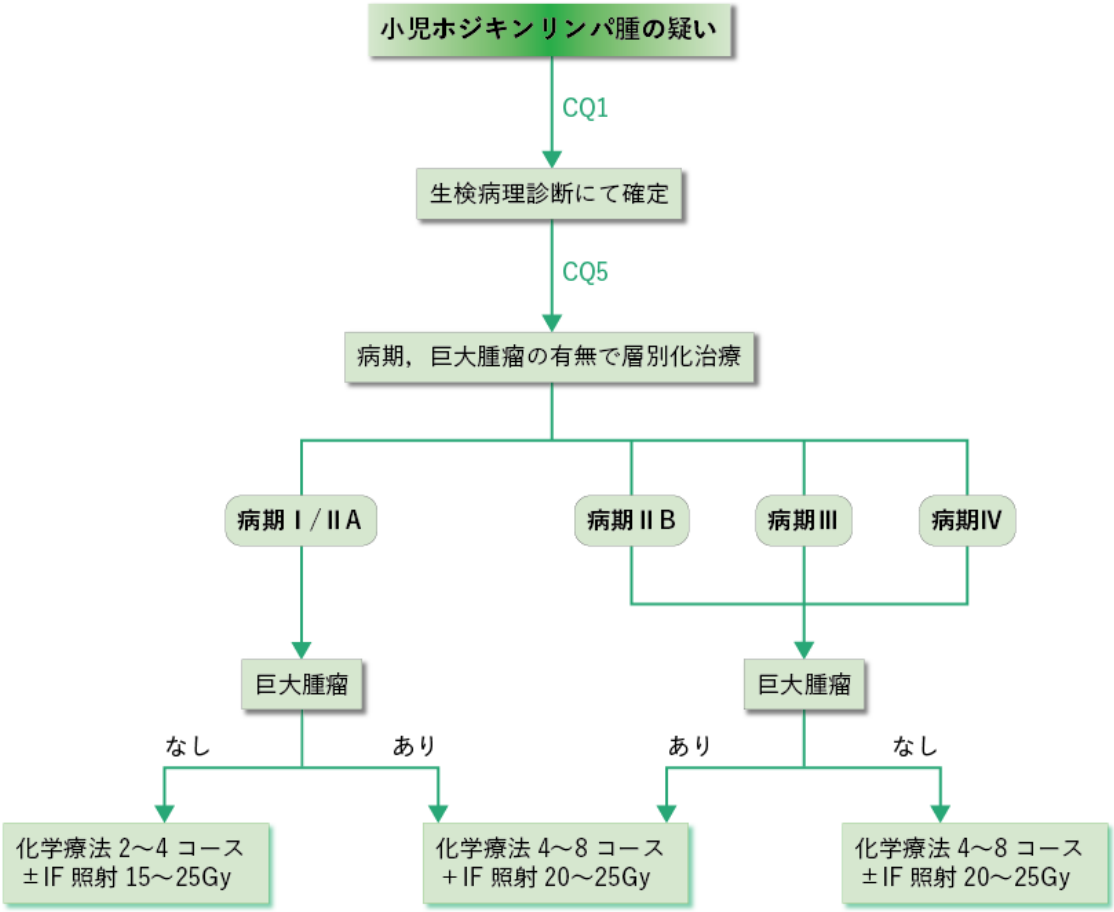
再発・難治の小児 HL 患者の治療選択肢としては、標準用量での導入化学療法（再導入療法）、自家造血幹細胞移植と高用量化学療法の併用、又は新規アプローチがある。再導入療法に用いるレジメンは大きく 4 つのカテゴリに分類され、その 1 つとして本剤と免疫療法の併用レジメンが含まれる。

小児 HL は治癒率が最も高い小児がんであり、これまでに報告されている 5 年又は 10 年生存率は早期例では 90%以上、進行例で最大 70%程度である[13][14][15]。小児 HL における 5 年無イベント生存率は約 80%～90%程度であり[11]、特に 10 歳未満の小児患者では青年より無再発生存率が有意に改善し、治療成績は成人と比較して有意に改善した。一方、進行期の症例には難治の症例もときにみられ、早期例の約 10%、進行例の最大 25%で再発がみられる[16][17][18]。

また、小児 HL 患者では高い治癒率が示されるものの、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重大な合併症をもたらす[19][20][21][22]。放射線療法及びアルキル化剤による重篤な続発症の一部は、治療時に特に成長及び発達が活発である若年患者で顕著である。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）の主な原因である[23][24]。

国内における成人 cHL 患者の治療は、造血器腫瘍診療ガイドライン[25]を参考に行われている。cHL に推奨される治療法は限局期（Ann Arbor 病期分類 I～II 期）又は進行期（同分類 III～IV 期）で異なるが、ともに化学療法単独又は化学療法と放射線療法の併用が推奨されている。特に、進行期 cHL では、本剤とアドリアマイシン（ドキソルビシン）、ビンブラスチン及びダカルバジン（AVD）の併用療法が標準治療の 1 つとして位置づけられている。

小児 HL の治療に関して、小児白血病・リンパ腫　診療ガイドライン（2016 年版）[12]に診療アルゴリズムが示されている（図 2.5.1.2-1）。



CQ は対応するクリニカルクエスチョンの番号を示す。
出典：小児白血病・リンパ腫　診療ガイドライン 2016 年版[12]
IF：involved field（初発時に腫瘍が存在したリンパ節領域）

図 2.5.1.2-1　小児ホジキンリンパ腫の診療アルゴリズム

小児 HL の治療では、1970～1980 年代に MOPP（メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン及びプレドニゾロン）及び ABVD といった多剤併用化学療法の有効性が示され、放射線照射との併用で高い治癒率が達成された。しかし、抗腫瘍薬（特にアルキル化剤やアントラサイクリン）及び放射線照射量依存性の性腺障害、二次がん、心・肺障害などの重篤な晩期合併症、非腫瘍死が報告され[26][27][28]、現在は生存率を高く維持しつつ晩期合併症を減らす治療戦略（化学療法の軽減及び初発時に腫瘍が存在したリンパ節領域を照射野とする低線量放射線照射）が標準的となっている。

現在使用されている代表的な多剤併用化学療法レジメンは、早期例（I 期又は IIA 期で巨大腫瘤を有しない症例）に対しては VAMP（ビンクリスチン、ドキソルビシン、メトトレキサート及びプレドニゾロン）、OEPA／OPPA（ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン及びドキソルビシン）及び DBVE（ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンクリスチン及びエトポシド）などが挙げられる。これらの無イベント生存率は 87%～92%であり、完全寛解となった症例の放射線照射の省略も検討されている。

進行例（IIB～IV 期又は巨大腫瘤を有する症例）に対しては、OEPA-COPDAC／COPP（シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン及びプロカルバジン）、OPPA-COPP、COPP／ABV（ドキソルビシン、ブレオマイシン及びビンブラスチン）、BEACOPP-COPP／ABV 又は BEACOPP-ABVD などがあり、概ね 80%以上の無イベント生存率が報告されている。これらの治療は、以前使用されていた成人レジメンである MOPP 療法や ABVD 療法と比較して、より高い治癒率及び晩期合併症の軽減が期待できるが、青年期及び若年成人に対する小児レジメンと成人レジメンをプロスペクティブに検討した比較結果は報告されていない。化学療法で完全寛解に導入された症例に対しては照射の省略も考慮される。一方、化学療法に対する反応が不良であった場合は追加照射が行われる。

これまで、国内における小児 HL のプロスペクティブに検討した臨床試験の結果は得られておらず、日本における臨床背景、治療、予後及び晩期合併症などの実態は必ずしも明らかではない。古賀らが 1985 年から 2000 年までの国内 157 例についてレトロスペクティブに解析した結果[10]、多くの症例は 6 コース以上にわたって COPP や ABVD といった治療を受けており、45%の患者が放射線治療を受けていた。これら日本人小児 HL 患者 157 例の 5 年無イベント生存率は 81.5%、全生存率は 94.8%であった。予後因子としては、10 歳以上、進行期、B 症状ありで予後が悪かった。また、放射線治療の有無で予後に差はなかった。

2.5.1.2.3 アンメットメディカルニーズ

前述のとおり、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[16][17][18]。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[19][20][21][22]。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[23][24]。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[29]。

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おり、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）の結果から、本剤は未治療の小児進行期 HL 患者に対する新たな治療選択肢を提供できる可能性がある。また、これまで日本人小児 HL 患者を対象としたプロスペクティブな臨床試験のデータは得られていない。本剤の C25004 試験は、例数は少ないものの日本人を含む未治療の小児 HL 患者に対する治療法をプロスペクティブに検討した試験であり、小児 HL 治療に対する臨床的に重要な情報を提供しうる。

2.5.1.3 小児の未治療 HL の臨床開発計画

武田薬品工業株式会社の 100%子会社である Millennium Pharmaceuticals, Inc.（以下、Millennium 社）は、Seattle Genetics, Inc.（現 Seagen Inc.）と 2009 年 12 月 14 日に共同事業化契約を締結し、米国・カナダを除く全世界を対象とした本剤の開発・製造・販売権を取得した。

成人では未治療進行期 HL 患者に対して、本剤を AVD と併用したときの有効性及び安全性が確認されており、国内では成人の未治療進行期 HL 患者に対して 2018 年 9 月に製造販売承認を取得している。

小児の未治療進行期 HL 患者を対象とした本剤の臨床試験として、国際共同第 1/2 相臨床試験（C25004 試験）を 2017 年 9 月から開始した。C25004 試験には日本の医療機関も参加している。なお、C25004 試験は、Millennium 社により医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、ガイドライン（21 CFR Parts 11, 50, 54, 56, 312;ICH E6）及び Directive 2001/20/EC に準拠して実施された。

臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1 に示した。

表 2.5.1.3-1　臨床データパッケージ

試験番号 （開発相） 実施地域	対象疾患／試験デザイン 用法・用量／投与期間	主要評価項目	投与例数 試験期間	添付資料 番号 資料区分
C25004 （第 1/2 相） 国際共同	対象疾患： ・新たに CD30 陽性の進行期古典的 HL と診断された小児患者 試験デザイン： ・非盲検、多剤併用、多施設共同 用量： A+AVD ブレンツキシマブ　ベドチン 48 又は 36 mg/m^2 ドキソルビシン 25 mg/m^2 ビンブラスチン 6 mg/m^2 ダカルバジン 375 mg/m^2 投与期間：28 日を 1 サイクルとして最長 6 サイクル	第 1 相パート ・推奨用量の決定 ・有害事象の発現頻度 ・重篤な有害事象の発現頻度 第 2 相パート ・CR 率 ・Cycle 2 終了後の PET 陰性率 ・PR 率 ・ORR ・推奨用量の試験治療を 6 サイクル完了した被験者の割合	59 例： 第 1 相パート：8 例 第 2 相パート：51 例 2017 年 9 月～20[redacted] 年 [redacted] 月（データカットオフ日：主要評価項目のデータ収集における最後の被験者の最終来院日）	5.3.5.2-1 評価

A+AVD：ブレンツキシマブ　ベドチン、ドキソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジン、CR：完全寛解、HL：ホジキンリンパ腫、ORR：全寛解率、PET：ポジトロン断層撮影、PR：部分寛解

なお、小児の再発又は難治性の CD30 陽性 HL に対する本剤の有効性は既に示されており、本邦では、2019 年 12 月に当該適応に対して製造販売承認を取得している。

2.5.1.4 規制当局との協議

2.5.1.4.1 海外

国際共同第 1/2 相臨床試験（C25004 試験）は、成人患者を対象とした開発プログラムの延長であり、European Medicines Agency（EMA）で承認された本剤の Paediatric Investigation Plan（PIP）（EMEA 000980 PIP 01-10）において、新たに進行期 cHL と診断された小児患者対象

に、初回治療として本剤を多剤化学療法レジメンと併用投与したときの安全性及び有効性を評価するよう計画された。一般に、乳児期を含め 5 歳未満の発症は稀であることから[7][30]、5 歳未満の患者は除外することとした。

EMA の Paediatric Committee（PDCO）との合意に基づき、Millennium 社は最後の被験者の登録から 15 ヵ月が経過した 20[redacted] 年 [redacted] 月に主要解析のためのデータカットオフを行い、20[redacted] 年[redacted]月に治験総括報告書を、20[redacted] 年[redacted]月に本剤の common technical document addendum を EMA に提出した。

なお、国際共同第 1/2 相臨床試験（C25004 試験）では、二次がん、治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象、心血管系機能異常の発現、進行中の末梢神経障害の評価、発達評価、免疫機能異常及び生存を含む長期安全性の転帰を評価するために、PDCO との合意に基づき任意の長期追跡調査が設定された。長期追跡調査の同意／アセントが得られた患者を対象に、治療終了（EOT）来院日から 2 年後に長期追跡調査の来院を開始し、各患者の登録日から少なくとも 10 年間継続することとした。長期追跡調査の期間中、cHL に対する他の治療レジメン及び治療日、治療開始前の奏効（治験責任医師評価）及び各治療の最良効果（治験責任医師評価）を記録する。現在、長期追跡調査は継続中である。

2.5.1.4.2 国内

本剤は、CD30 陽性の HL 及び ALCL に対して 2012 年 3 月 19 日付で希少疾病用医薬品として指定を受けている〔指定番号：（24 薬）第 267 号〕。

2.5.1.5 参考文献

[1] Katz J, Janik JE, Younes A. Brentuximab Vedotin (SGN-35). Clin Cancer Res. 2011;17:6428-36.
[2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11-30.
[3] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur J Cancer 2018;103:356-87.
[4] Dinand V, Arya LS. Epidemiology of childhood Hodgkin’s disease: is it different in developing countries? Indian Pediatr 2006;43(2):141-7.
[5] Cartwright RA, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. Hematological Oncology 2004;22(1):11-26.
[6] 古賀友紀、熊谷昌明．小児ホジキンリンパ腫．日本小児血液学会雑誌．2010;24(4):255-60.
[7] 三井哲夫．小児リンパ腫診療の進歩．臨床血液．2017;58(10):2168-77.
[8] 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. Pathology International. 2008;58:174-82.
[9] 国立がん研究センター がん対策情報センター．全国がん罹患モニタリング集計 2017 年罹患数・率報告． https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html#a14. Accessed Apr 5, 2021.（添付なし）

[10] 古賀友紀、熊谷昌明、瀧本哲也、三間屋純一、中澤温子、堀部敬三ら．本邦における小児 Hodgkin リンパ腫 157 例の後方視的検討－小児がん研究 4 グループによる調査－．臨床血液．2012;53(4):443-9.

[11] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pediatric Hodgkin Lymphoma Version 3. 2021. National Comprehensive Cancer Network. March 18, 2021.

[12] 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン（2016 年版）．5 章　リンパ腫．日本小児血液・癌学会．金原出版株式会社．
https://www.jspho.org/pdf/journal/childhood_leukemia_lymphoma_guideline/Lymphoma.pdf.
（添付なし）

[13] Hunger SP, Link MP, Donaldson SS. ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience. J Clin Oncol. 1994;12(10):2160-6.

[14] Thomson AB, Wallace WH. Treatment of paediatric Hodgkin's disease: a balance of risks. Eur J Cancer 2002;38(4):468-77.

[15] Smith RS, Chen Q, Hudson MM, Link MP, Kun L, Weinstein H, et al. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. J Clin Oncol. 2003;21(10):2026-33.

[16] Kelly KM. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015. 2015;514-21.

[17] Daw S, Wynn R, Wallace H. Management of relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma in children and adolescents. Br J Haematol. 2011;152;249-60.

[18] Daw S, Hasenclever D, Mascarin M, Fernández-Teijeiro A, Balwierz W, Beishuizen A, et al. Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group. HemaSphere. 2020;4:1-14.

[19] Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O, Kaasa S. Reduced health-related quality of life among Hodgkin's disease survivors: a comparative study with general population norms. Ann Oncol. 1999;10(1):71-7.

[20] Das P, Ng AK, Stevenson MA, Mauch PM. Clinical course of thoracic cancers in Hodgkin's disease survivors. Ann Oncol. 2005;16(5):793-7.

[21] van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA, et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. J Clin Oncol. 2000;18(3):487-97.

[22] Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood 2007;109(5):1878-86.

[23] Capra M, Hewitt M, Radford M, Hayward J, Weston CL, Machin D, et al. Long-term outcome in children with Hodgkin's lymphoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group HD82 trial. Eur J Cancer 2007;43(7):1171-9.

[24] Behringer K, Josting A, Schiller P, Eich HT, Bredenfeld H, Diehl V, et al. Solid tumors in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Ann Oncol. 2004;15(7):1079-85.

[25] 日本血液学会編．造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版．金原出版株式会社．http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html.（添付なし）

[26] Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, Leisenring WM, Tooze JA, Goodman P, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Blood. 2011;117(6):1806-16.

[27] O'Brien MM, Donaldson SS, Balise RR, Whittemore AS, Link MP. Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy. J Clin Oncol. 2010;28:1232-9.

[28] Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. N Engl J Med. 1996;334:745-51.

[29] Koga Y, Baba S, Fukano R, Nakamura K, Soejima T, Maeda N, et al. The Effect of Interim FDG-PET-guided Response-Adapted Therapy in Pediatric Patients with Hodgkin's Lymphoma (HL-14): Protocol for a Phase II Study. Acta Med Okayama. 2018;72(4):437-40.

[30] National Cancer Institute. Childhood Hodgikin Lymphoma Treatment (PDQ®) – Health Professional Version. General Information About Childfood Hodgkin Lymohoma. Available at: https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-hodgkin-treatment-pdq#_1. Accessed May 30 2017.（添付なし）

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当せず

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

本剤の薬物動態特性について、小児古典的ホジキンリンパ腫（cHL）患者を対象として、高感度かつバリデーション済みの分析法を用いて検討した（C25004 試験）。本剤を多剤併用化学療法〔アドリアマイシン（ドキソルビシン）、ビンブラスチン及びダカルバジン（AVD）〕と併用投与したときの抗体薬物複合体（ADC）、モノメチルアウリスタチン E（MMAE）及び全抗体（TAb）を分析対象とし、これらの薬物動態プロファイルを、ノンコンパートメント法及び母集団解析法を用いて検討した。

2.5.3.1.1 小児患者における薬物動態（C25004 試験）

本剤を静脈内投与したとき、血清中 ADC は概ね投与終了時に最高血清中濃度（C_{max}）に達した後、多指数関数的に減少し、終末相の消失半減期（$t_{1/2z}$）は約 4 日であった。また、血清中 TAb 濃度も概ね投与終了時までに C_{max} に達し、その後約 4 日の $t_{1/2z}$ で減少した。血漿中 MMAE 濃度は投与終了後約 2 日で C_{max} に達し、その後約 2 日の $t_{1/2z}$ で減少した（2.7.2.2.1.1）。

本剤 48 mg/m^2 を 2 週間に 1 回投与したときの 0 時間から投与後 15 日までの血清中 ADC の薬物濃度－時間曲線下面積の蓄積率（C3D1/C1D1 比）は 1.31 とわずかであった。血漿中 MMAE の蓄積はみられなかった。

体表面積で正規化した ADC のクリアランス（CL）に年齢群間（12 歳未満、12－16 歳、16 歳超）で明らかな違いはみられず、本剤 48 mg/m^2 を体表面積換算の用量で投与したときの ADC の 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積は、年齢群間で同程度であった（2.7.2.2.1.1）。また、本剤を体表面積換算の用量で投与したときの MMAE の曝露量は、ADC の場合と同様に年齢群間で同程度であった（2.7.2.2.1.3）。

2.5.3.1.2 小児における母集団薬物動態解析

小児を対象とした母集団薬物動態解析では、本剤 48 mg/m^2 を 2 週間に 1 回（C25004 試験、N=59）及び本剤 1.4 mg/kg 又は 1.8 mg/kg を 3 週間に 1 回（C25002 試験[1]、N=36）投与した小児患者 95 例から得た ADC 濃度データ 2,899 点、MMAE 濃度データ 2,748 点を用いて、NONMEM®による混合効果モデル解析を行った。本剤の薬物動態を明らかとするため、ADC 及び MMAE について母集団薬物動態モデルを構築した。最初に ADC モデルを構築し、得られた個々のパラメータ推定値を用いて MMAE の生成と ADC の消失とを関連付け、MMAE モデルを構築した。これらのモデルを用いて、薬物動態に及ぼす要因を検討するための共変量解析を実施した。検討した共変量は、年齢、体重、体表面積、体格指数、アルブミン、ALT、AST、ビリルビン、クレアチニン、化学療法（AVD）、疾患（HL 及び非 HL）、性別、人種、民族及びリンパ腫体積であった（2.7.2.3.1）。

ADC の薬物動態は、0 次吸収及び 1 次消失を含む線形 3 コンパートメントモデルで表された。共変量効果を検討した結果、ADC の CL は体表面積の増加に伴い増加すること、アルブミン濃度の上昇に伴い減少すること、並びにリンパ腫体積の増加に伴い増加すること、本剤と AVD の併用投与を受けている患者では CL が約 2 倍高いこと、非 HL 患者ではコンパートメント間クリアランス 1 が HL 患者の約半分であること、及び、末梢コンパートメント 2 の分布容積は体表面積の増加に伴い増加することが示された（2.7.2.3.1.1）。

MMAE の薬物動態は、一次消失過程及び、MMAE 生成過程として ADC からの直接生成、及び仮想の標的部位への ADC の結合を介した MMAE 生成を伴う 2 コンパートメントモデルで表された。このモデルには、MMAE の ADC からの直接生成及び ADC の標的部位との結合を介した MMAE 生成の遅延を説明するためのラグコンパートメントを組み込んだ。ADC から直接生成された MMAE の割合は、ADC 投与後の時間経過とともに低下した。共変量効果を検討した結果、MMAE の CL はクレアチニン濃度及びアルブミン濃度の上昇に伴い低下し、体表面積の増加に伴い上昇することが示された。MMAE の中央コンパートメントの分布容積は、HL 患者では非 HL 患者よりも大きく、体表面積の増加に伴い増加することが示された。ADC から MMAE への直接生成に関する変換率は、HL 患者及び未分化大細胞リンパ腫患者で同程度だった。また、MMAE の結合速度定数はアルブミン濃度の増加とともに減少することが示された（2.7.2.3.1.2）。

2.5.3.1.3 曝露－反応解析

小児 cHL 患者を対象として実施した C25004 試験の被験者 59 例より得られた ADC 及び MMAE の定常状態における投与間隔の血漿中薬物濃度－時間曲線下面積を指標として探索的な曝露―反応解析を実施した。有効性では ADC 及び MMAE の曝露量と無増悪生存期間（PFS）の相関を評価した結果、ADC 及び MMAE ともに曝露量と PFS の間に明らかな関係は認められなかった（図 2.7.2.3-16）。安全性では、ADC の曝露量と、Grade 3 以上の好中球減少症又は好中球数減少、発熱性好中球減少症、末梢性ニューロパチー及び Grade 3 以上の有害事象の発現率を検討した結果、いずれも明らかな関連性は認められなかった。一方、MMAE の曝露量の増加に伴い発熱性好中球減少症の発現率が有意に（$p<0.05$）上昇したが、これは成人患者で観察された結果と一致していた。MMAE の曝露量と Grade 3 以上の好中球減少症又は好中球数減少、末梢性ニューロパチー又は Grade 3 以上の有害事象の発現率との間に、統計学的に有意な関連性は認められなかった（2.7.2.3.2.2）。

2.5.3.1.4 小児患者及び成人患者における薬物動態の比較

C25004 試験で 48 mg/m^2 を 2 週間に 1 回投与された小児患者における ADC 及び MMAE の曝露量を、C25003 試験で 1.2 mg/kg を 2 週間に 1 回投与された成人患者における曝露量と比較した。その結果、体表面積換算の用量を小児患者に投与したときの ADC 及び MMAE の曝露量は、ともに成人患者に体重換算の用量で投与したときの曝露量と同程度であることが示唆された。本剤を体表面積換算の用量で投与したときの ADC 及び MMAE の全身曝露量は小児患者の年齢群に関わらず同程度であったことから、本剤を小児患者に投与する場合は体表面積換算の用量として 48 mg/m^2 を 2 週間に 1 回投与することが妥当と考えられた（2.7.2.3.3）。

2.5.3.1.5 日本人小児患者及び非日本人小児患者における薬物動態の比較

C25004 試験において評価された日本人小児患者 2 例の ADC、TAb 及び MMAE の薬物動態学的パラメータを非日本人小児患者と比較した結果、体表面積換算で本剤 48 mg/m^2 を 2 週間に 1 回日本人小児患者に投与したときの薬物動態学的パラメータは、比較した例数に差があるものの、非日本人小児患者と顕著な差は認められなかった（表 2.7.2.3-5、表 2.7.2.3-6 及び表 2.7.2.3-7）。

2.5.3.2 小児患者における免疫原性

C25004 試験では、59 例全例（100%）においてベースライン時及び本剤投与後の少なくとも 1 時点で抗薬物抗体（ADA）が評価可能であった。ベースライン時には、1 例が ADA 陽性であった。全体として、59 例中 55 例（93%）が投与開始後のすべての時点で ADA 陰性であり、残りの 4 例（7%）は、いずれも一時的 ADA 陽性であり、抗体価は低かった。これら 4 例中 3 例はベースライン時に ADA 陰性であり、本剤投与後に ADA が発現した。ベースライン時に ADA 陽性であった 1 例では、投与開始後も ADA 陽性であったが、抗体価は上昇しておらず、本剤の投与に起因する ADA ではないことが示唆された。59 例中 2 例（3%）が中和抗体陽性であった。

また、日本人小児患者において ADA の発現は認められなかった（2.7.2.2.1.4）。

以上のことから、小児患者に本剤を体表面積換算の用量で投与した C25004 試験における免疫原性に、これまで本剤で報告されている ADA 発現率と比較して顕著に異なる傾向は認められなかった。

2.5.3.3 参考文献

[1] アドセトリス点滴静注用 50 mg 製造承認申請資料 2013 年 3 月申請 CTD2.7.1 及び CTD2.7.2（eCTD 受付番号：250304001）、2018 年 1 月申請 CTD2.7.2 並びに 2019 年 3 月申請 CTD2.7.2（eCTD 受付番号：310222002）

2.5.4 有効性の概括評価

CD30 陽性の進行期（III 期又は IV 期）古典的ホジキンリンパ腫（cHL）小児患者に対する一次治療としてブレンツキシマブ　ベドチン（以下、本剤）をアドリアマイシン（ドキソルビシン）、ビンブラスチン及びダカルバジン（AVD）と併用投与（A+AVD）したときの有効性を C25004 試験で評価した。

2.5.4.1 試験対象集団

有効性の評価項目は、腫瘍縮小効果評価可能集団及び安全性解析対象集団のいずれかを用いて解析した。腫瘍縮小効果評価可能集団は、A+AVD の投与を 1 回以上受け、ベースライン時に測定可能な病変を有し、投与開始後に中央判定委員会（IRF）及び／又は治験責任医師による疾患評価が 1 回以上行われた被験者とした。IRF 評価と治験責任医師評価では、腫瘍縮小効果評価可能集団は個別に定義した。また、安全性解析対象集団は、A+AVD のいずれかの薬剤の投与を 1 回以上受けた被験者とした（2.7.3.1）。

腫瘍縮小効果評価可能集団及び安全性解析対象集団は、いずれも 59 例全例（第 1 相パート 8 例、第 2 相パート 51 例）とした。性別は、男性 31 例（53%）、女性 28 例（47%）であり、均等であった。年齢の中央値は 14.0 歳（範囲：6～17 歳）であり、白人が 34 例（58%）と半数を占めアジア人は 3 例（5%）（うち日本人は 2 例）であった。体表面積（BSA）の中央値は 1.50 m^2（範囲：0.8～2.0 m^2）であった（2.7.3.2）。

全例が CD30 陽性の cHL と診断され、大半の被験者の病理組織学的サブタイプは結節性硬化型であった（81%）。初診時の Ann Arbor 分類による病期は III 期が 32 例（54%）、IV 期が 27 例（46%）であった。試験登録時、節外浸潤は 35 例（59%）、骨髄浸潤は 9 例（15%）で確認が報告された。節外浸潤を有する被験者 35 例のうち、12 例（34%）は 1 つの節外部位、23 例（66%）は 2 つ以上の節外部位に病変が認められた。登録時の performance status は全体に高く、Lansky Play-Performance 又は Karnofsky Performance Status の performance score の中央値は 90（範囲：70～100）であり、90 を超える被験者は 24 例（41%）であった。ベースライン時に少なくとも 1 つの B 症状が報告された患者は 23 例（39%）であった（2.7.3.2）。

2.5.4.2 全奏効率（IRF 評価）

腫瘍縮小効果評価可能集団（59 例）を対象に、国際ワーキンググループの Revised Criteria for Response Assessment for Malignant Lymphoma に基づき IRF が評価した疾患評価の結果から、全奏効率（ORR）を評価した（2.7.3.1）。

Cycle 2 終了後の IRF 評価では、第 1 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の 8 例中全例（100%）が奏効〔完全寛解（奏効）（CR）又は部分寛解（奏効）（PR）〕を達成した。また、第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の 51 例中 47 例（92%）が奏効を達成した（表 2.7.3.2-4 及び表 2.7.3.2-6）。

試験治療終了（EOT）時点での IRF 評価では、第 1 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の 8 例中全例（100%）が奏効（CR 又は PR）を達成した。また、第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の 51 例中 44 例（86%）が奏効を達成した〔2.7.3.2.1 (3)及び 2.7.3.2.3 (4)〕。本剤投与後に小児 cHL 患者でみられた ORR は、成人 cHL 患者を対象に本剤と AVD を併用投与した C25003 試験でみられた ORR〔85.7%（95% CI：[82.8, 88.3]）〕[1]と同様であった。

2.5.4.3 CR 又は PR の割合（IRF 評価）

Cycle 2 終了後の IRF 評価では、第 1 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の 8 例中 6 例（75%）が CR、2 例（25%）が PR を達成した。また、第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の 51 例中 39 例（76%）が CR、8 例（16%）が PR を達成した（表 2.7.3.2-4 及び表 2.7.3.2-6）。

EOT 時点での IRF 評価では、第 1 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の 8 例中 7 例（88%）が CR、1 例（13%）が PR を達成した。また、第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の 51 例中 38 例（75%）が CR、6 例（12%）が PR を達成した〔2.7.3.2.1 (1)、2.7.3.2.1 (2)、2.7.3.2.3 (1)及び 2.7.3.2.3 (3)〕。

2.5.4.4 ポジトロン断層撮影陰性と評価された被験者の割合

C25004 試験では、Deauville スコア 3 以下の場合をポジトロン断層撮影（PET）陰性と定義した（2.7.3.1）。

Cycle 2 終了時に PET 陰性であった被験者の割合は、第 1 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団では 8 例中 7 例（88%）、第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団では 51 例中 46 例（90%）あった〔2.7.3.2.1 (4)及び 2.7.3.2.3 (2)〕。

EOT 時点で PET 陰性であった被験者の割合は、第 1 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団では 8 例中 7 例（88%）、第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団では 51 例中 41 例（80%）あった（表 2.7.3.2-4 及び表 2.7.3.2-6）。

2.5.4.5 無増悪生存期間及び無イベント生存期間

安全性解析対象集団（59 例）を対象に、無増悪生存期間（PFS）及び無イベント生存期間（EFS）を評価した（2.7.3.1）。

主要解析のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）は、最後の被験者の登録後 15 ヵ月の時点に設定した。第 1 相パートの安全性解析対象集団では、PFS 追跡調査期間の中央値は 30.03 ヵ月〔範囲：7*～32*ヵ月（*は打切り）〕であり、8 例中 2 例（25%）で IRF 評価による PFS イベントが認められた。PFS（IRF 評価）の中央値は推定できなかった（95% CI : [8.97 ヵ月, 推定不能（NE）]）。12 ヵ月時点の無増悪生存割合は 85.7%（95% CI : [33.41%, 97.86%]）であった。また、第 2 相パートの安全性解析対象集団では、PFS 追跡調査期間の中央値は 17.25 ヵ月〔範囲：6～28*ヵ月（*は打切り）〕であり、51 例中 11 例（22%）で IRF 評価による PFS イベントが認められた。PFS（IRF 評価）の中央値は推定できなかった（95% CI : [NE, NE]）。12 ヵ月時点の無増悪生存割合は 77.2%（95% CI : [61.42%, 87.11%]）であった。第 1 相パート及び第 2 相パートともに死亡は認められなかった〔2.7.3.2.2 (1)及び 2.7.3.2.4 (1)〕。本剤投与後に小児 cHL 患者でみられた PFS は、成人 cHL 患者を対象に本剤と AVD を併用投与した C25003 試験でみられた PFS（中央値：推定不能、12 ヵ月後の修正無増悪生存割合：85.8%、24 ヵ月後の修正無増悪生存割合：82.1%）[1]よりわずかに低いものの同様の傾向であった。

EFS イベントには、病勢の進行（PD）、死亡、又は 6 サイクル未満での治療中止のうち最も早い時点を含めた。第 1 相パート及び第 2 相パートの全例が 6 サイクルの試験治療を完了したため、EFS イベントは PFS イベントと一致しており、EFS は PFS と一致していた〔2.7.3.2.2 (2)及び 2.7.3.2.4 (2)〕。本剤投与後に小児 cHL 患者でみられた EFS は、成人 cHL 患者を対象

に本剤と AVD を併用投与した C25003 試験でみられた EFS（中央値：推定不能、12 ヵ月後の無イベント生存割合：79.9%、24 ヵ月後の無イベント生存割合：76.5%）[1]と同様であった。

2.5.4.6 全生存期間

安全性解析対象集団（59 例）を対象に、全生存期間（OS）を評価した（2.7.3.1）。

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、第 1 相パート及び第 2 相パートともに死亡は認められなかった。OS 追跡調査期間の中央値は、第 1 相パートでは 32.28 ヵ月〔範囲：29*～38*ヵ月（*は打切り）〕、第 2 相パートでは 17.71 ヵ月〔範囲：13*～28*ヵ月（*は打切り）〕であり、全被験者が OS 追跡調査を継続していた。12 ヵ月時点での生存割合は第 1 相パート及び第 2 相パートともに 100%であった〔2.7.3.2.2 (3)及び 2.7.3.2.4 (3)〕。本剤投与後に小児 cHL 患者でみられた OS は、成人 cHL 患者を対象に本剤と AVD を併用投与した C25003 試験でみられた OS（中央値：推定不能、12 ヵ月後の生存割合：97.2%、24 ヵ月後の生存割合：96.6%）[1]と同様であった。

2.5.4.7 試験治療後にホジキンリンパ腫に対する放射線療法を受けた被験者の割合

Cycle 2 及び／又は EOT 時の PET による再病期分類の結果に応じて、EOT 時の放射線療法が推奨された（2.7.3.1）。

第 1 相パートの安全性解析対象集団 8 例中 1 例（13%）及び第 2 相パートの安全性解析対象集団 51 例中 12 例（24%）が EOT 時（Cycle 6 完了後）に放射線療法を受けた〔2.7.3.2.2 (5)及び 2.7.3.2.4 (5)〕。本剤投与後に放射線療法を受けた被験者の割合は、成人で A+AVD による一次治療完了後に CR が得られず（Deauville スコアが 3 以上）後続治療として放射線療法を受けた被験者の割合（8%）[1]より高かったが、同時期に報告された小児ホジキンリンパ腫（HL）患者を対象とした他の報告（50%～88%）[2][3][4]と比較して低かった。

2.5.4.8 抗薬物抗体及び中和抗体が有効性に及ぼす影響

抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（Nab）の発現は、本剤の奏効に影響を及ぼさないと考えられた。第 1 相パートの免疫原性解析対象集団 8 例中 1 例（13%）及び第 2 相パートの免疫原性解析対象集団 51 例中 3 例（6%）で一時的 ADA 陽性が認められたが、いずれも抗体価は低かった。また、このうち第 2 相パートの 2 例では Nab 陽性であった。これらの被験者ではいずれも EOT 時の IRF 評価で奏効（CR 又は PR）が認められた〔2.7.3.2.1 (6)及び 2.7.3.2.4 (6)〕。

2.5.4.9 B 症状の消失

ベースライン時に少なくとも 1 つの B 症状が報告された被験者 23 例全例（100%）で B 症状が消失した。B 症状の消失までの期間の中央値は 5.14 週間（範囲：0.3～10.1 週間）であった（2.7.3.2.6）。

2.5.4.10 部分集団解析

年齢、BSA、体重及び初診時の Ann Arbor 分類による病期別の部分集団解析を行った。

症例数が少ないことから解釈には注意が必要であるが、それぞれの部分集団間で有効性に大きな違いはみられなかった（2.7.3.3.3）。

2.5.4.11 日本人小児 HL 患者の有効性

C25004 試験では、日本人被験者は第 2 相パートに 2 例登録された。

被験者 2 例全例（100%）が EOT 時点で CR を達成し、EOT 時点での ORR は 100%であった。被験者 2 例全例（100%）が Cycle 2 終了時の Deauville スコア 3（IRF 評価）であり、PET 陰性であった。2 回目の PFS 追跡調査の時点で、1 例は CR、1 例は PR であり、PD は認められなかった。奏効期間はいずれも 16.2 ヵ月であった（2.7.3.2.8）。

2.5.4.12 有効性の結論

本剤は、未治療の進行期（III 期又は IV 期）cHL 小児患者において成人患者と同程度の ORR を示した。PFS、EFS 及び OS も、成人患者で観察されたデータと概ね同様であった。

小児患者に対する本剤投与後の放射線療法の割合は、成人で観察された割合より高かったが、同時期に報告された小児 HL 患者を対象とした他の報告と比較して低かった。

日本人の進行期 cHL 小児患者でも奏効が認められており、本剤と AVD の併用投与は日本人 cHL 小児患者に対しても有効であることが示唆された。

2.5.4.13 参考文献

[1] アドセトリス点滴静注用 50 mg 製造承認申請資料 2018 年 1 月申請 CTD（eCTD 受付番号：300118001）

[2] Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. J Clin Oncol. 2010;28(23):3680-6.

[3] Friedman D, Wolden S, Constine L, Chen L, McCarten KM, Fitzgerald TJ, et al. AHOD0031: A phase III study of dose-intensive therapy for intermediate risk hodgkin lymphoma: a report from the children's oncology group. Blood. 2010;116(21):766.

[4] Wolden SL, Chen L, Kelly KM, Herzog P, Gilchrist GS, Thomson J, et al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma--a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2012;30(26):3174-80.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 本剤の曝露

C25004 試験の第 1 相パートにおいて用量制限毒性（DLT）観察期間中に治験実施計画書に定義された DLT が報告されなかったことから（2.7.4.1.2.3）、C25004 試験では、小児の古典的ホジキンリンパ腫（cHL）被験者に 28 日サイクルの 1 日目と 15 日目に A+AVD（本剤 48 mg/m^2、ドキソルビシン 25 mg/m^2、ビンブラスチン 6 mg/m^2 及びダカルバジン 375 mg/m^2）の投与を最長 6 サイクル投与した（2.7.4.1.1）。

登録された 59 例全例が最長 6 サイクルの試験治療を完了した。被験者が受けた投与サイクルの中央値は 6 サイクル（範囲：6～6 サイクル）、投与期間の中央値は 25.29 週間（範囲：23.7～31.1 週間）であった（2.7.4.1.2.1）。

安全性解析対象集団では、投与変更のうち投与延期が最も多くみられ〔43 例（73%）〕、本剤の減量、休薬及び点滴中断した被験者は少なく〔それぞれ 3 例（5%）、1 例（2%）及び 3 例（5%）〕、6 サイクル完了前の投与中止はみられなかった（2.7.4.1.2.2）。

2.5.5.2 有害事象

2.5.5.2.1 有害事象の概要

安全性解析対象集団の 59 例全例（100%）で有害事象が報告され、そのうち 57 例（97%）で試験治療との因果関係が否定できない有害事象が報告された。Grade 3 以上の有害事象は 54 例（92%）に報告され、そのうち 51 例（86%）で試験治療との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象が報告された。重篤な有害事象は 24 例（41%）で報告され、そのうち 19 例（32%）で試験治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象が報告された。試験治療の投与中止に至った有害事象及び治験中の死亡は認められなかった（2.7.4.2.1）。

2.5.5.2.2 比較的よく見られる有害事象

安全性解析対象集団の 59 例全例（100%）で、1 件以上の有害事象が報告された。20%以上の被験者で報告された有害事象は、嘔吐（85%）、悪心（75%）、好中球減少症（58%）、発熱及び白血球数減少（各 42%）、腹痛（39%）、便秘、好中球数減少及び口内炎（各 37%）、頭痛（32%）、貧血、背部痛、食欲減退及び下痢（各 24%）、口腔咽頭痛及び体重減少（各 22%）並びに疲労（20%）であった（2.7.4.2.1.1）。

安全性解析対象集団の 57 例（97%）で、1 件以上の因果関係が否定できない有害事象が報告された。20%以上の被験者に報告された因果関係が否定できない有害事象は、嘔吐（78%）、悪心（71%）、好中球減少症（56%）、白血球数減少（41%）、好中球数減少（37%）、口内炎（31%）、便秘（29%）、腹痛（27%）、貧血及び下痢（各 20%）であった（2.7.4.2.1.1）。

安全性解析対象集団の 54 例（92%）で、1 件以上の Grade 3 以上の有害事象が報告された。10%以上の被験者で報告された Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（56%）、白血球数減少（41%）、好中球数減少（37%）、発熱性好中球減少症（17%）、貧血及びリンパ球数減少（各 10%）であった。Grade 5 の有害事象は報告されなかった（2.7.4.2.1.1）。

2.5.5.2.3 重篤な有害事象

安全性解析対象集団の 24 例（41%）で、1 件以上の重篤な有害事象が報告された。2 例以上に報告された重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 10 例（17%）、好中球減少症及び嘔吐各 3 例（5%）、便秘、胃腸障害、悪心、発熱及び敗血症各 2 例（3%）であった（2.7.4.2.1.3）。

2.5.5.2.4 試験治療の投与中止又は投与変更に至った有害事象

安全性解析対象集団では、試験治療（A+AVD）の投与中止に至った有害事象は認められなかった〔2.7.4.2.1.4 (1)〕。

試験治療（A+AVD）のいずれかの減量に至った有害事象は 3 例（5%）に報告され、そのうち 2 例は本剤のみを減量し、他の 1 例はすべての薬剤を減量した。減量に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー2 例（3%）、発熱性好中球減少症及び体重減少 1 例（2%）であり、発熱性好中球減少症及び体重減少を発現した 1 例はすべての薬剤を減量した〔2.7.4.2.1.4 (2)〕。

治験治療（A+AVD）のいずれかの投与延期に至った有害事象は 43 例（73%）に報告され、いずれもすべての薬剤を延期していた。投与延期に至った主な有害事象は、好中球減少症 29 例（49%）、好中球数減少 9 例（15%）、発熱性好中球減少症 5 例（9%）及び発熱 4 例（7%）であった〔2.7.4.2.1.4 (2)〕。

試験治療（A+AVD）のいずれかの休薬／点滴中断に至った有害事象は 2 例（3%）に報告され、いずれも本剤のみの休薬／点滴中断であった。休薬／点滴中断に至った有害事象は、呼吸困難、低酸素症及び嘔吐各 1 例（2%）であった〔2.7.4.2.1.4 (2)〕。

2.5.5.2.5 特に注目すべき有害事象

末梢性ニューロパチー〔MedDRA 標準検索式（SMQ）〕は安全性解析対象集団の 14 例（24%）で報告され、試験治療との因果関係が否定できない末梢性ニューロパチー（SMQ）は 12 例（20%）で報告された。末梢性感覚ニューロパチー〔special search query（SSQ）〕は 11 例（19%）で、末梢性運動ニューロパチー（SSQ）は 5 例（8%）で報告された〔2.7.4.2.1.5 (1)〕。

試験治療（A+AVD）の投与中止に至った末梢性ニューロパチー（SMQ）は報告されなかった。本剤の減量に至った末梢性ニューロパチー（SMQ）は 2 例（3%）で報告された。その他の投与変更は報告されなかった〔2.7.4.2.1.5 (1)〕。

末梢性ニューロパチー（SMQ）発現時期（投与開始から発現までの期間）の中央値は 5.93 週（範囲：0.9～19.9 週）であり、11 例（79%）は治療終了後追跡調査時に回復していた。回復までの期間の中央値は 1.57 週（範囲：0.3～50.3 週）であった。最後の追跡調査の時点で未回復の末梢性ニューロパチー（SMQ）が認められた被験者は 3 例（21%）であり、その事象の重症度は Grade 1 が 2 例、Grade 2 が 1 例であった〔2.7.4.2.1.5 (1)〕。

好中球減少症（好中球減少症又は好中球数減少）は 52 例（88%）で報告された。その大半は Grade 3〔7 例（12%）〕又は Grade 4〔44 例（75%）〕の好中球減少症（好中球減少症又は好中球数減少）であり、重篤な好中球減少症（好中球減少症又は好中球数減少）は 4 例（7%）に報告された。発熱性好中球減少症は 10 例（17%）で発現し、いずれも重症度は Grade 3 又は Grade 4 であり、重篤な有害事象として報告された。発熱性好中球減少症により 5 例（8%）

が試験治療（A+AVD）のすべての薬剤の投与を延期し、1 例（2%）が試験治療（A+AVD）のすべての薬剤を減量した。いずれの発熱性好中球減少症も回復した。C25004 試験では、顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）の使用は 37 例（63%）で報告された〔2.7.4.2.1.5 (2)〕。

注入に伴う反応は 5 例（8%）で認められた。その内訳は、嘔吐 3 例（5%）、呼吸困難、低酸素症、注入部位疼痛、白血球減少症及び悪心各 1 例（2%）であった〔2.7.4.2.1.5 (3)〕。

試験期間中、4 例（7%）で一時的抗薬物抗体（ADA）陽性が報告されたが、これらの被験者では注入に伴う反応は報告されなかった。一時的 ADA 陽性が認められた 4 例の抗体は 25 以下の低力価であり、2 例（3%）で中和抗体（Nab）陽性が報告された。C25004 試験では、投与開始後の評価で持続的 ADA 陽性が報告された被験者はいなかった〔2.7.4.2.1.5 (4)〕。

2.5.5.2.6 免疫再構築

末梢リンパ球の分化及び活性化、Ig レベル、並びにワクチン及び抗原応答を含む免疫機能の評価は、小児集団における本剤の安全性評価において重要であると考えた。

末梢血 CD34 陽性細胞数、Ig レベル及びその他の免疫機能の経時的な測定では、臨床的に重要とはみなされない微小な変動が認められた。免疫再構築の結果から、小児集団への A+AVD 投与は免疫機能に対して臨床的に意味のある影響を与えないことが示唆された（2.7.4.4.3）。

2.5.5.2.7 部分集団解析

年齢、体表面積（BSA）及び体重別に有害事象の発現状況を検討した。

年齢別の検討で被験者の 30%以上で認められた有害事象は、5～11 歳（11 例）では嘔吐（91%）、発熱（82%）、悪心（73%）、好中球減少症（64%）、白血球数減少（45%）及び鼻炎（36%）、12～17 歳（48 例）では嘔吐（83%）、悪心（75%）、好中球減少症（56%）、便秘（44%）、腹痛及び白血球数減少（各 42%）、頭痛、好中球数減少及び口内炎（各 40%）及び発熱（33%）であった。5～11 歳の年齢層に含まれる被験者数が少なく明確な評価は困難であるものの、年齢群別の明確な違いはみられなかった。Grade 3 以上の有害事象でも同様の結果であった（2.7.4.5.1.1）。

BSA 別の安全性解析では、BSA が中央値（1.50 m^2）未満の群（低 BSA 群）30 例と中央値以上の群（高 BSA 群）29 例に層別して検討した。BSA 別の検討で被験者の 30%以上で認められた有害事象は、低 BSA 群では嘔吐（73%）、悪心及び好中球減少症（各 63%）、発熱（47%）、白血球数減少（40%）、腹痛、好中球数減少及び口内炎（各 30%）、高 BSA 群では嘔吐（97%）、悪心（86%）、好中球減少症（52%）、腹痛及び便秘（各 48%）、好中球数減少、白血球数減少、口内炎及び体重減少（各 45%）、頭痛（41%）、発熱（38%）、下痢（35%）、食欲減退及び脱毛症（各 31%）であった。低 BSA 群と高 BSA 群では発現頻度に差異のある事象はあるものの、有害事象の発現傾向に大きな違いはなかった。試験治療との因果関係が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象、試験治療との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象でも同様の結果であった（2.7.4.5.1.2）。

体重別の安全性解析では、体重が中央値（49.00 kg）未満の群（低体重群）29 例と中央値以上の群（高体重群）30 例に層別して検討した。体重別の検討で被験者の 30%以上で認められた有害事象は、低体重群では嘔吐（76%）、悪心（66%）、好中球減少症（59%）、発熱（52%）、白血球数減少（38%）、腹痛及び好中球数減少（各 35%）、貧血、便秘及び口内炎（各 31%）、高体重群では嘔吐（93%）、悪心（83%）、好中球減少症（57%）、白血球数減少（47%）、腹痛、便秘及び口内炎（各 43%）、好中球数減少、頭痛及び体重減少（各 40%）、発熱、下痢及び脱毛症（各 33%）であった。低体重群と高体重群では発現頻度に差異のある事象はあるものの、有害事象の発現傾向に大きな違いはなかった。試験治療との因果関係が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象、試験治療との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象でも同様の結果であった（2.7.4.5.1.3）。

2.5.5.2.8 日本人における安全性

C25004 試験では 2 例の日本人被験者が登録された。いずれも最長 6 サイクルの試験治療を完了した。被験者が受けた投与サイクルの中央値は 6 サイクル（範囲：6～6 サイクル）、投与期間の中央値は 27.64 週間（範囲：24.1～31.1 週間）であった（2.7.4.1.2.1）。

2 例全例（100%）で有害事象、試験治療との因果関係が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び試験治療との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象が報告された。また、2 例全例（100%）で重篤な有害事象及び試験治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象が報告された。治験治療（A+AVD）の投与中止に至った有害事象及び治験中の死亡は認められなかった（2.7.4.2.1）。

Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少であった（2.7.4.2.1.1）。

重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症、口唇感染、好中球数減少及び白血球数減少であり、各 1 例（50%）に報告された。いずれの重篤な有害事象も試験治療との因果関係が否定されなかった（2.7.4.2.1.3）。

Grade 3 又は Grade 4 の好中球数減少による試験治療（A+AVD）のすべての薬剤の投与延期が 1 例（50%）に報告された。試験治療（A+AVD）のいずれかの減量及び休薬／点滴中断は報告されなかった〔2.7.4.2.1.4 (2)〕。

日本人被験者 2 例では末梢性ニューロパチー（SMQ）は認められなかった〔2.7.4.2.1.5 (1)〕。

日本人被験者 2 例はいずれも最大で Grade 4 の好中球減少症（好中球減少症又は好中球数減少）を発現した。また、1 例で Grade 3 の発熱性好中球減少症が発現し、重篤な発熱性好中球減少症として複数回報告された。この発熱性好中球減少症は試験治療（A+AVD）の投与変更を行わず、併用薬の投与により回復した。発熱性好中球減少症を発現した 1 例で G-CSF の使用が報告された〔2.7.4.2.1.5 (2)〕。

日本人被験者 2 例では注入に伴う反応は報告されなかった〔2.7.4.2.1.5 (3)〕。また、ベースライン時及び投与開始後のすべての評価時点で ADA 陰性であった〔2.7.4.2.1.5 (4)〕。

2.5.5.3 安全性の結論

小児 cHL 患者に 28 日サイクルで 2 週に 1 回、最大 6 サイクル AVD と併用投与するときの本剤の推奨用量は 48 mg/m^2 と特定された。C25004 試験では、全被験者が 6 サイクルの試験治療を完遂し、減量を要した被験者はわずかであった。

試験期間中の死亡は認められなかった。

C25004 試験の安全性成績から、本剤と AVD の併用投与は、未治療の進行期 cHL 小児患者において忍容可能であり、許容できる安全性プロファイルを有することが示唆された。小児 HL 患者に本剤と AVD を併用投与したとき、各薬剤の既知の安全性プロファイルと比較して新たな臨床的に重要なリスクは検出されなかった。また、C25004 試験で認められた安全性プロファイルは、本剤と AVD の併用投与を受けた成人 HL 患者における安全性プロファイル[1]と概ね一致していた。

C25004 試験では、2 例の日本人小児 cHL 患者が本剤と AVD の併用投与を受けたが、新たな安全性シグナルは認められず、本剤と AVD の併用投与は日本人小児 cHL 患者に対しても忍容可能であることが示唆された。

2.5.5.4 参考文献

[1] アドセトリス点滴静注用 50 mg 製造承認申請資料 2018 年 1 月申請 CTD（eCTD 受付番号：310222002）

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

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、ホジキンリンパ腫（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[1]。一般に、乳児期を含め 5 歳未満の発症は稀である[1][2]（2.5.1.2）。

2.5.6.1.2 現行の治療

国内における成人進行期 cHL 患者の治療では、化学療法単独又は化学療法と放射線療法の併用が推奨されており、本剤と AVD（ドキソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジン）の併用療法が標準治療の 1 つとして位置づけられている[3]（2.5.1.2.2）。

小児 HL の治療も同様に化学療法と放射線療法が併用される。現在では様々な化学療法レジメンが用いられているが、国内で小児 HL を対象にプロスペクティブに検討した臨床試験の結果は得られておらず、日本における臨床背景、治療、予後及び晩期合併症などの実態は必ずしも明らかではない（2.5.1.2.2）。

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[4][5][6][7]。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[8][9]。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[10]（2.5.1.2.3）。

2.5.6.2 ベネフィット

C25004 試験において、未治療の進行期（III 期又は IV 期）小児 cHL 患者を対象に 28 日サイクルで 2 週間に 1 回本剤 48 mg/m^2 を AVD と併用投与したときに得られたベネフィットを以下に示す。

- 既承認である成人患者に本剤と AVD を併用投与したときと同程度の有効性が示された。
  - 未治療の進行期（III 期又は IV 期）小児 cHL 患者に本剤と AVD を併用投与したときの全奏効率（ORR）（第 1 相パート 100%、第 2 相パート 86%）は、成人 cHL 患者に本剤と AVD を併用投与したときの ORR[11]と同程度であった（2.5.4.2）。
  - 無増悪生存期間（PFS）、無イベント生存期間（EFS）及び全生存期間（OS）も、成人 cHL 患者で観察された有効性データ[11]と同様であった（2.5.4.5 及び 2.5.4.6）。

・その他の有効性評価項目でも効果が認められ、ORR などで認められた本剤と AVD の併用投与による有効性を支持するものであった（2.5.4.3、2.5.4.4 及び 2.5.4.8）。
・本剤と AVD を併用投与したときの ORR 及びポジトロン断層撮影（PET）陰性率は、Cycle 2 終了時及び試験治療終了（EOT）時点で大きな変化はなく、効果は速やかに認められ耐薬性への影響は認められないと考えられた（2.7.3.5）。
・体表面積換算の本剤 48 mg/m^2 を 2 週間に 1 回投与された小児 cHL 患者における抗体薬物複合体及びモノメチルアウリスタチン E の曝露量は、体重換算の本剤 1.2 mg/kg を 2 週間に 1 回投与された成人患者の曝露量と同程度であることが示唆された（2.5.3.1.4）。

・本剤投与後の放射線療法の割合を軽減できる可能性が示唆された。
・本剤投与後に放射線療法を受けた被験者の割合（第 1 相パート 13%、第 2 相パート 24%）は、同時期に報告された小児 HL 患者を対象とした他の報告（50%～88%）[12][13][14]と比較して低かった（2.5.4.7）。

・日本人の進行期小児 cHL 患者でも奏効が認められた。
・日本人被験者 2 例全例（100%）が EOT 時点で完全寛解（奏効）（CR）を達成し、EOT 時点での ORR は 100%であった（2.5.4.11）。
・日本人被験者においてその他の有効性評価項目でも効果が認められ、C25004 試験の全体集団と同様の有効性が得られた（2.5.4.11）。
・本剤 48 mg/m^2 を 2 週間に 1 回日本人小児患者に投与したときの薬物動態学的パラメータは、非日本人小児患者と顕著な差は認められなかった（2.5.3.1.5）。

2.5.6.3 リスク

C25004 試験において、未治療の進行期（III 期又は IV 期）小児 cHL 患者を対象に 28 日サイクルで 2 週間に 1 回本剤 48 mg/m^2 を AVD と併用投与したときの安全性プロファイルを以下に示す。新たな臨床的に重要なリスクは検出されなかった。

・小児 cHL 患者に本剤と AVD を投与したときの安全性は忍容可能であり、成人 cHL 患者に投与したときの安全性プロファイルと概ね一致していた。各薬剤の既知の安全性プロファイルと比較して新たな臨床的に重要なリスクは検出されなかった。
・全被験者が 6 サイクルの試験治療を完遂した（2.5.5.1）。
・試験期間中の死亡は認められなかった（2.5.5.2.1）。
・有害事象は全被験者に発現し、主な有害事象は嘔吐、悪心、好中球減少症、発熱及び白血球数減少であった。また、Grade 3 以上の事象は被験者の 92%で発現し、主な Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症、白血球数減少、好中球数減少、発熱性好中球減少症、貧血及びリンパ球数減少であった。有害事象、因果関係が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の種類及び発現頻度は、成人 HL 患者における報告[11]と同様であった（2.5.5.2.1 及び 2.5.5.2.2）。

- 重篤な有害事象は被験者の 41%に発現し、主な事象は発熱性好中球減少症（17%）であった。これは成人 HL 患者における報告[11]と同様であった（2.5.5.2.3）。
- 有害事象は本剤と AVD の併用投与に大きな影響を与えなかった。投与中止に至った有害事象は認められず、投与延期により投与の継続が可能であった。減量に至った有害事象はわずかであった（2.5.5.2.4）。
- C25004 試験に登録された小児 HL 患者集団において、年齢、BSA 及び体重別の有害事象の発現傾向に明確な違いは見られなかった（2.5.5.2.7）。

- 本剤の特に注目すべき有害事象である末梢性ニューロパチー及び好中球減少症は管理可能であった。
  - 末梢性ニューロパチー〔MedDRA 標準検索式（SMQ）〕の発現頻度（24%）は成人 HL 患者における報告[11]と比較して低かった。投与中止に至った事象はなく減量を要したのは 2 例のみであった。末梢性ニューロパチー（SMQ）を発現した被験者の大半（79%）は回復し、最後の追跡調査の時点で未回復であった被験者の末梢性ニューロパチー（SMQ）の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった（2.5.5.2.5）。
  - 好中球減少症（好中球減少症又は好中球数減少）の発現頻度（88%）は成人 HL 患者における報告[11]と比較して高かった。大半の被験者が Grade 3（12%）又は Grade 4（75%）の好中球減少症（好中球減少症又は好中球数減少）を発現し、重篤な好中球減少症（好中球減少症又は好中球数減少）は 7%に報告された。Grade 3 又は Grade 4 の発熱性好中球減少症の発現頻度（17%）は成人 HL[11]と同程度であり、いずれの発熱性好中球減少症も試験治療の投与変更なく、若しくは、投与延期又は減量により回復した。C25004 試験では、過半数（63%）の被験者が G-CSF を使用した（2.5.5.2.5）。

- 日本人小児 cHL 患者でも新たな臨床的に重要なリスクは認められず、忍容可能であることが示唆された。
  - C25004 試験の日本人小児 cHL 被験者に発現した有害事象の種類及び重症度は、C25004 試験の被験者集団全体及び成人 cHL 患者でみられている既知の安全性プロファイルと一致していた。日本人小児 cHL 被験者に特有の有害事象の傾向は認められなかった（2.5.5.2.8）。
  - 日本人小児 cHL 被験者では末梢性ニューロパチー（SMQ）は認められなかった。好中球減少症（好中球減少症又は好中球数減少）は両被験者に発現した。そのうち 1 例では発熱性好中球減少症が報告されたが、試験治療の投与変更を行わずに回復した（2.5.5.2.8）。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

C25004 試験で得られた CD30 陽性の進行期（III 期又は IV 期）cHL の小児患者に本剤を投与した結果は、既存の成人における未治療 cHL に対する適応症を小児患者にも追加することを支持するものであった。

C25004 試験の結果から、28 日サイクルの 2 週間に 1 回最大 6 サイクル AVD と併用投与するときの本剤の推奨用量は、体表面積換算の用量である 48 mg/m^2 とした。この推奨用量は、

成人患者に体重換算で本剤 1.2 mg/kg を 28 日サイクルの 2 週間に 1 回最大 6 サイクル AVD と併用投与したときと同等の曝露が得られることが示唆されている。小児 cHL 患者で認められた安全性プロファイルは cHL 成人患者で認められた安全性プロファイルと同様であり、新たな臨床的に重要なリスクは検出されなかった。また、小児 cHL 患者に本剤と AVD を併用投与したときの奏効率及び time-to-event の有効性評価項目（PFS、EFS 及び OS）の結果から、この推奨用量の投与により成人 cHL 患者と同様の有効性が示された。

日本人小児 cHL 患者においても、本剤と AVD を併用投与したときの有効性及び安全性が確認された。これまで日本人小児 HL 患者を対象としたプロスペクティブな臨床試験のデータは得られていない。C25004 試験では、例数は少ないものの日本人を含む未治療の小児 HL 患者に対する本剤と AVD の併用投与をプロスペクティブに検討し、小児 HL 治療における本剤と AVD の併用投与の臨床的な有用性を確認した。

未治療の進行期小児 cHL 患者の治療目標は、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し、健康に生きることである。既存の小児 cHL の治療では様々な合併症が報告されており、放射線療法及びアルキル化剤による重篤な続発症の一部は、特に成長及び発達が活発である若年患者で顕著である。本剤と AVD の併用投与は、未治療の進行期小児 cHL 患者に対する治療効果を示し、2 サイクル又は 6 サイクルの治療後に PET 陽性であった場合に実施された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かった。したがって、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。

以上より、小児 cHL 患者に対して、本剤と AVD の併用投与は成人 cHL 患者と同様の有効性及び管理可能な安全性プロファイルを示したことから、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。

2.5.6.5 補遺

該当せず

2.5.6.6 参考文献

[1] 三井哲夫．小児リンパ腫診療の進歩．臨床血液．2017;58(10):2168-77.

[2] National Cancer Institute. Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®) – Health Professional Version. General Information About Childfood Hodgkin Lymohoma. Available at: https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-hodgkin-treatment-pdq#_1. Accessed May 30 2017.（添付なし）

[3] 日本血液学会編．造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版．金原出版株式会社．http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html.（添付なし）

[4] Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O, Kaasa S. Reduced health-related quality of life among Hodgkin's disease survivors: a comparative study with general population norms. Ann Oncol. 1999;10(1):71-7.

[5] Das P, Ng AK, Stevenson MA, Mauch PM. Clinical course of thoracic cancers in Hodgkin's disease survivors. Ann Oncol. 2005;16(5):793-7.

[6] van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA, et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. J Clin Oncol. 2000;18(3):487-97.

[7] Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood 2007;109(5):1878-86.

[8] Capra M, Hewitt M, Radford M, Hayward J, Weston CL, Machin D, et al. Long-term outcome in children with Hodgkin's lymphoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group HD82 trial. Eur J Cancer 2007;43(7):1171-9.

[9] Behringer K, Josting A, Schiller P, Eich HT, Bredenfeld H, Diehl V, et al. Solid tumors in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Ann Oncol. 2004;15(7):1079-85.

[10] Koga Y, Baba S, Fukano R, Nakamura K, Soejima T, Maeda N, et al. The Effect of Interim FDG-PET-guided Response-Adapted Therapy in Pediatric Patients with Hodgkin’s Lymphoma (HL-14): Protocol for a Phase II Study. Acta Med Okayama. 2018;72(4):437-40.

[11] アドセトリス点滴静注用 50 mg 製造承認申請資料 2018 年 1 月申請 CTD（eCTD 受付番号：300118001）

[12] Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. J Clin Oncol. 2010;28(23):3680-6.

[13] Friedman D, Wolden S, Constine L, Chen L, McCarten KM, Fitzgerald TJ, et al. AHOD0031: A phase III study of dose-intensive therapy for intermediate risk hodgkin lymphoma: a report from the children's oncology group. blood. 2010;116(21):766.

[14] Wolden SL, Chen L, Kelly KM, Herzog P, Gilchrist GS, Thomson J, et al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma--a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2012;30(26):3174-80.

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.5 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

該当せず

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.3.3 参考文献に記載

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.13 参考文献に記載

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.5.4 参考文献に記載

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載