目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1 第 1 相パート副次評価項目 12
2.7.3.2.2 第 1 相パート探索的評価項目 14
2.7.3.2.3 第 2 相パート主要評価項目 17
2.7.3.2.4 第 2 相パート副次評価項目 19
2.7.3.2.5 IRF 及び治験責任医師の評価による PFS の Deauville スコアの感度分析 （PET 評価を有する安全性解析対象集団） 21
2.7.3.2.6 B 症状の消失 24
2.7.3.2.7 健康関連 QOL（PRO）及び医療資源の利用 24
2.7.3.2.8 日本人被験者の有効性結果 25
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.3.3.1 試験対象集団 25
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 26
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 26
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 27
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 28
2.7.3.6 参考文献 28
2.7.3.7 付録 29

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧 4
表 2.7.3.1-2 C25004 試験で評価した有効性評価項目 6
表 2.7.3.1-3 有効性評価項目の定義 7
表 2.7.3.2-1 被験者の内訳（C25004 試験） 9
表 2.7.3.2-2 人口統計学的特性（C25004 試験：安全性解析対象集団） 10
表 2.7.3.2-3 ベースラインの疾患特性（C25004 試験：安全性解析対象集団） 11
表 2.7.3.2-4 IWG 基準に基づく奏効評価、Deauville スコア及び PET 評価（IRF 評価）（C25004 試験：第 1 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団） 13
表 2.7.3.2-5 IWG 基準に基づく PFS（IRF 評価） （C25004 試験：第 1 相パートの安全性解析対象集団） 15
表 2.7.3.2-6 IWG 基準に基づく奏効評価、Deauville スコア及び PET 評価（IRF 評価）（C25004 試験：第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団） 18
表 2.7.3.2-7 IWG 基準に基づく PFS（IRF 評価） （C25004 試験：第 2 相パートの安全性解析対象集団） 20

図

図 2.7.3.2-1　IWG 基準に基づく PFS（IRF 評価）の Kaplan-Meier 曲線 （C25004 試験：安全性解析対象集団） 16
図 2.7.3.2-2　PET 陰性／陽性別の PFS（IRF 評価）の Kaplan-Meier 曲線 （C25004 試験：安全性解析対象集団のうち Cycle 2 Day 25 の PET 評価を有する被験者） 23

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
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
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
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
CR	complete remission (response)	完全寛解（奏効）
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
EOT	end of treatment	試験治療終了（来院）
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
IRF	independent review facility	中央判定委員会
ISRT	involved site radiotherapy	-
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
LTFU	long-term follow-up	長期追跡調査
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
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）
NE	not estimate	推定不能
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢の進行
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory	-
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PR	partial remission (response)	部分寛解（奏効）
PRO	patient-reported outcome(s)	患者報告アウトカム
PTFU	posttreatment follow-up	治療終了後追跡調査
QOL	quality of life	-

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

この臨床的有効性では、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検討した C25004 試験の有効性結果について記載する。

CD30 陽性の進行期 cHL 小児患者に対する一次治療としての本剤の有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。なお、成人の未治療の CD30 陽性 cHL に対する本剤と AVD との併用投与は C25003 試験で検討されており[1]、2018 年 9 月に製造販売承認を取得している。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号 相 施設数 実施地域	試験デザイン 対象疾患	有効性 評価項目	用法・用量	登録 被験者数 （日本人 被験者数） 実施状況	添付資料番号 資料区分 試験期間
C25004 試験 第 1/2 相 14 施設 海外及び日本	非盲検、多剤併用、多施設共同、反復投与 3+3 デザイン（第 1 相パート） 初発の小児進行期古典的ホジキンリンパ腫患者	腫瘍縮小効果（CR、PR、ORR）、PET による治療効果判定、PFS、EFS、OS、DOR、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、有効性評価項目に ADA 及び Nab が及ぼす影響、HRQOL、医療資源の利用	本剤：48 mg/m^2（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 28 日サイクルの 1 及び 15 日目に静脈内投与 最長 6 サイクル投与	合計 59 例（2 例） 第 1 相 8 例（0 例） 第 2 相 51 例（2 例） 追跡調査実施中	5.3.5.2-1 評価 2017 年 9 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月

ADA：抗薬物抗体、CR：完全寛解（奏効）、DOR：奏効期間、EFS：無イベント生存期間、HRQOL：健康関連 quality of life、Nab：中和抗体、ORR：全奏効率、OS：全生存期間、PET：ポジトロン断層撮影、PFS：無増悪生存期間、PR：部分寛解（奏効）

C25004 試験の試験計画の概要を以下に示す。なお、試験デザインの詳細は、2.7.6.1 及び治験実施計画書（C25004 試験　治験総括報告書　16.1.1）に示した。

試験デザイン

C25004 試験は、新たに CD30 陽性の進行期 cHL と診断された小児患者に一次治療として本剤と AVD を併用投与する、第 1/2 相、非盲検、多剤併用、多施設共同試験である。

第 1 相パートでは、用量制限毒性（DLT）の評価が可能な被験者を 6 例以上登録し、本剤 48 mg/m^2 を AVD と併用投与したときの安全性及び薬物動態（PK）を評価し、本剤の最大耐量及び第 2 相推奨用量を決定した。

第 2 相パートでは、被験者を追加登録し、第 1 相パートで決定した推奨用量での投与を受けた合計 55 例以上の評価可能例における安全性及び有効性を評価した。

各被験者で 6 サイクルの投与が完了した場合、許容できない有害事象が発現した場合、病勢の進行（PD）が認められた場合、被験者の同意撤回又は試験が中止された場合には、試験治療を中止することとした。

死亡、試験の終了、最後の被験者の登録から 2 年経過のうち最も早い時点まで、生存調査を実施することとした。また、各被験者の登録から 10 年間の任意の長期追跡調査（LTFU）を計画している。

対象被験者

C25004 試験では、5～17 歳の新たに CD30 陽性の進行期（III 期又は IV 期）cHL と確定診断され、治療歴のない患者を対象とした。Lansky Play-Performance 又は Karnofsky Performance Status の performance score が 50 以上であり、十分な肝機能、腎機能、造血機能を有する患者を適格とした。また、安全性の観点から、既知の脳／髄膜の活動性疾患（進行性多巣性白質脳症を含む）、神経障害（末梢性感覚ニューロパチー及び末梢性運動ニューロパチーを含む）、全身性抗生物質による治療を要した活動性全身性の感染症、悪性腫瘍の既往、心血管性疾患を有する患者は除外した。なお、すべての選択基準及び除外基準は 2.7.6.1 に記載した。

試験治療

C25004 試験では、28 日サイクルの 1 日目と 15 日目に試験治療（A+AVD）を最長 6 サイクル静脈内投与した。A+AVD は、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 から構成された。先に実施医療機関のガイドラインに従って AVD をドキソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジンの順に投与することとし、ダカルバジン投与終了の約 1 時間後に本剤の投与を開始することとした。

C25004 試験では、同様の疾患特性を有する成人集団を評価した C25003 試験と同じ併用レジメン（A+AVD）を投与することを計画した。成人患者で確認されている既知の安全性プロファイル及びホジキンリンパ腫（HL）の初回治療における用量強度の重要性を考慮して、C25004 試験では、成人患者の承認用量である本剤 1.2 mg/kg の 2 週に 1 回投与と同程度の本剤の曝露量が得られることが期待される本剤 48 mg/m^2 を開始用量として設定した。

有効性の評価

疾患の評価（治療効果及び病勢）は、治験責任医師により疾患の進行が認められるまで、又は被験者が死亡若しくは試験が終了するまで、評価スケジュールに規定された時点において、国際ワーキンググループ（IWG）の Revised Criteria for Response Assessment for Malignant Lymphoma（以下、IWG 基準）に基づき、治験責任（分担）医師及び中央判定委員会（IRF）が評価することとした。

Cycle 2 の投与完了後と試験治療終了（EOT）時に、再病期診断を実施して原疾患の状態を評価した。診断時にポジトロン断層撮影（PET）陽性であったリンパ節部位が Cycle 2 の終了時点でも PET 陽性と判定された被験者には、EOT 時に involved site radiotherapy（ISRT）の実施を検討することとした。また、EOT 時点で PET 陽性の 1 cm を超える残存リンパ節を有する場合のみ追加照射の実施を検討した。Cycle 2 終了時又は EOT 時に PET 陽性のリンパ節外

病変を有する被験者にも放射線療法を考慮した。EOT 時の疾患評価完了までは放射線療法は実施しないこととした。

有効性評価項目

C25004 試験で評価した有効性評価項目を表 2.7.3.1-2 に示した。

表 2.7.3.1-2　C25004 試験で評価した有効性評価項目

	第 1 相パート	第 2 相パート
IWG の基準に基づき、EOT 時点で CR を達成したと IRF によって評価された被験者の割合〔EOT 時点で CR を達成した被験者の割合（IRF 評価）〕	○	◎
IWG の基準に基づき、EOT 時点で PR を達成したと IRF によって評価された被験者の割合〔EOT 時点で PR を達成した被験者の割合（IRF 評価）〕	○	◎
IWG の基準に基づき、EOT 時点で奏効（CR 又は PR）を達成したと IRF によって評価された被験者の割合〔EOT 時点で奏効を達成した被験者の割合（IRF 評価）〕	○	◎
Cycle 2 終了後に IRF によって PET 検査で陰性と評価された被験者の割合〔Cycle 2 終了後に PET 陰性と評価された被験者の割合（IRF 評価）〕	○	◎
Cycle 6 終了後に IRF によって PET 検査で陽性と評価された被験者の割合〔Cycle 6 終了後に PET 陽性と評価された被験者の割合（IRF 評価）〕	○	－
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	－	◎
有効性評価項目に ADA 及び Nab が及ぼす影響	○	○
無増悪生存期間（PFS）	△	○
無イベント生存期間（EFS）	△	○
全生存期間（OS）	△	○
奏効期間（DOR）	△	○
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	△	○
PedsQL 4.0 Generic Core Scale 及び PedsQL 3.0 Cancer Module の総スコア及びドメインスコア	△	△
PedsQL 4.0 Generic Core Scale 及び PedsQL 3.0 Cancer Module を用いた HRQOL に関する被験者報告と親報告の一致	△	△
有効性と PedsQL 4.0 Generic Core Scales 及び PedsQL 3.0 Cancer Module との相関	△	△
医療資源の利用	△	△

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：探索的評価項目
ADA：抗薬物抗体、CR：完全寛解（奏効）、EOT：試験治療終了（来院）、HRQOL：健康関連 quality of life、IRF：中央判定委員会、IWG：国際ワーキンググループ、Nab：中和抗体、PedsQL：Pediatric Quality of Life Inventory、PET：ポジトロン断層撮影、PR：部分寛解（奏効）

C25004 試験で使用した有効性評価項目の定義を表 2.7.3.1-3 にまとめた。

表 2.7.3.1-3　有効性評価項目の定義

有効性評価項目	定義
全奏効率（ORR）	ORR は、PET、CT、MRI 及び臨床評価を用いて IRF により IWG 基準に基づき評価された、EOT 時点で CR 又は PR を達成した被験者の割合
無増悪生存期間（PFS）	PFS（IRF 評価）は、初回投与から IRF 評価による PD 又は何らかの原因による死亡のいずれか早い日までの期間と定義した。客観的 PD が認められなかった被験者、生存している被験者、解析時にまだ PFS 追跡調査を継続中であった被験者又は PD の記録前に試験から除外された被験者は、最後の適切な疾患評価が行われた日で打切りとした。また、一次治療の一環として SCT 又は放射線療法以外の抗腫瘍治療を受けた被験者は、これらの代替治療を開始する前の最後の適切な疾患評価が行われた日で打切りとした。被験者が SCT 又は放射線療法以外の抗腫瘍治療の開始後に IRF 評価により PD と判定された場合や死亡した場合は打切りとし、PFS イベントを有するとはみなさないこととした。初回投与後に疾患評価が得られなかった被験者は、初回投与日で打切りとした。
無イベント生存期間（EFS）	EFS（IRF 評価）は、初回投与から次のいずれかの治療失敗のうちいずれか早い日までの期間と定義した：追跡期間中を含む IRF 評価による PD、何らかの理由による 6 サイクル未満での治療中止、又は何らかの原因による死亡。 試験期間中にいずれの事象も発現しなかった場合、最後の適切な疾患評価が行われた日で打切りとした。また、一次治療の一環として SCT 又は放射線療法以外の抗腫瘍治療を受けた被験者は、これらの代替治療を開始する前の最後の適切な疾患評価が行われた日で打切りとした。被験者が SCT 又は放射線療法以外の抗腫瘍治療の開始後に IRF 評価により PD と判定された場合や死亡した場合は打切りとし、EFS イベントを有するとはみなさないこととした。
全生存期間（OS）	OS は、初回投与から何らかの原因による死亡までの期間と定義した。死亡が確認できない場合、最後に被験者が生存していることが確認できた日で打切りとした。初回投与日以降のデータがない被験者は、初回投与日で打切りとした。
奏効期間（DOR）	奏効を達成した被験者の DOR（IRF 評価）は、最初の客観的奏効（IRF 評価による CR 又は PR）から最初の PD 又は何らかの原因による死亡までのいずれか早い日までの期間と定義した。客観的 PD が認められなかった被験者、生存している被験者、解析時にまだ PFS 追跡調査を継続中であった被験者又は PD の記録前に試験から除外された被験者は、最後の適切な疾患評価が行われた日で打切りとした。また、一次治療の一環として SCT 又は放射線療法以外の抗腫瘍治療を受けた被験者は、これらの代替治療を開始する前の最後の適切な疾患評価が行われた日で打切りとした。被験者が SCT 又は放射線療法以外の抗腫瘍治療の開始後に IRF 評価により PD と判定された場合や死亡した場合は打切りとした。
PET 陰性	PET 陰性は、PET 検査において Deauville スコアが 3 以下の場合、又は、2 以下の場合と定義した。
PET 陽性	PET 陽性は、PET 検査において Deauville スコアが 3 を超える場合、又は、2 を超える場合と定義した。

CR：完全寛解（奏効）、CT：コンピューター断層撮影、EOT：試験治療終了（来院）、IRF：中央判定委員会、IWG：国際ワーキンググループ、MRI：磁気共鳴画像、PD：病勢の進行、PET：ポジトロン断層撮影、PR：部分寛解（奏効）、SCT：造血幹細胞移植

有効性評価項目の解析

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。有効性評価項目のうち腫瘍縮小効果（ORR、CR、PR）、PET による治療効果判定及び DOR は、腫瘍縮小効果評価可能集団を用いて評価した。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 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、PFS、EFS 及び OS 及び EOT 後の HL に対する放射線療法を受けた被験者の割合は、安全性解析対

象集団を用いて評価した。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。

第 2 相パートでは、EOT 時点での全奏効率（ORR）、完全寛解（奏効）（CR）及び部分寛解（奏効）（PR）の割合、並びに IRF により Cycle 2 終了後に PET 陰性と評価された被験者の割合を、Clopper-Pearson 法を用いた両側 80% CI とともに要約した。また、参考として 95% CI も算出した。PET 陰性の被験者の感度分析として、PET 陰性を Deauville スコアが 1 又は 2 としたときの解析を実施した。同様の解析を治験責任医師による有効性評価に基づき実施した。

さらに、IRF により Cycle 6 終了後に PET 陽性と評価された被験者の割合及び試験治療後に HL に対する放射線療法を受けた被験者の割合を、正確な両側 95% CI とともに要約した。

Cycle 6 終了後の PET 検査、無増悪生存期間（PFS）、無イベント生存期間（EFS）及び奏効期間（DOR）は、IRF 及び治験責任医師により評価された。PFS、EFS 及び全生存期間（OS）の解析は、Cycle 2 の Day 25 及び EOT 時点で PET 検査結果の状態により実施した。PFS は、ベースライン時の Ann Arbor 分類による病期別でも評価した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

C25004 試験の試験治療の曝露状況を表 2.7.3.2-1 に要約した。

C25004 試験では、スクリーニング検査を受けた 63 例のうち 59 例が登録され、全例が A+AVD の試験治療を受けた。死亡及び有害事象により試験を中止した症例はおらず、59 例全例が最長 6 サイクルの試験治療を完了した。

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。

表 2.7.3.2-1　被験者の内訳（C25004 試験）

Subject disposition, n (%)	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Screened	9	54	63
Safety population	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Response-evaluable population (INV)	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Response-evaluable population (IRF)	8 (100)	51 (100)	59 (100)
PK population	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Immune-reconstitution population	8 (100)	51 (100)	59 (100)
DLT-evaluable population	6 (75)	0	6 (10)
Immunogenicity population	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Discontinued study drug	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Primary reason to discontinue from study drug			
Completed maximum number of cycles per protocol	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Adverse event	0	0	0
Progressive disease	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Unsatisfactory therapeutic response	0	0	0
Withdrawal by patient	0	0	0
Participated in PFSFU	8 (100)	50 (98)	58 (98)
Participated in OSFU	0	6 (12)	6 (10)
Participated in LTFU	7 (88)	0	7 (12)
Discontinued from the study	0	0	0

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.1.1.1

DLT: dose-limiting toxicity; INV: investigator; IRF: independent review facility; LTFU: long-term follow-up; OSFU: overall survival follow-up; PFSFU: progression-free survival follow up; PK: pharmacokinetic.

Percentages are based on the number of patients calculated relative to the total number of patients in the safety population for each phase.

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.2-2 に要約した。

性別は、男性 31 例（53%）、女性 28 例（47%）であった。年齢の中央値は 14.0 歳（範囲：6～17 歳）であり、5～11 歳が 11 例（19%）、12～17 歳が 48 例（81%）であった。白人が 34 例（58%）と半数を占め、12 例（20%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であり、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。

表 2.7.3.2-2　人口統計学的特性（C25004 試験：安全性解析対象集団）

	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Sex, n (%)			
Male	4 (50)	27 (53)	31 (53)
Female	4 (50)	24 (47)	28 (47)
Race, n (%)			
White	8 (100)	26 (51)	34 (58)
Black or African American	0	12 (24)	12 (20)
Other(a)	0	9 (18)	9 (15)
Asian	0	3 (6)	3 (5)
Not reported	0	1 (2)	1 (2)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	2 (25)	21 (41)	23 (39)
Not Hispanic or Latino	6 (75)	26 (51)	32 (54)
Not reported	0	4 (8)	4 (7)
Age (years)(b)			
n	8	51	59
Mean (std dev)	12.4 (3.81)	13.9 (2.88)	13.7 (3.03)
Median	13.0	14.0	14.0
Minimum, maximum	6, 17	6, 17	6, 17
Age Group, n (%)(b)			
5-11 years	3 (38)	8 (16)	11 (19)
12-17 years	5 (63)	43 (84)	48 (81)
Baseline body surface area (m^2)(c)			
n	8	49	57
Mean (std dev)	1.38 (0.377)	1.48 (0.287)	1.47 (0.299)
Median	1.35	1.51	1.50
Minimum, maximum	0.8, 1.9	0.8, 2.0	0.8, 2.0

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.1.1.3

std dev: standard deviation

Baseline was defined as the value closest to but before the start of study drug administration.

Percentages are based on the number of patients calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase with non-missing values reported for the corresponding parameter.

(a)　'Other' reported races were described as mulatto (n=3) and brown (n=6).

(b)　Age on the date of assent (not calculated based on local restriction of data collection).

(c)　Calculated body surface area (m^2) = square root (height (cm)×weight (kg)/3600) based on Mosteller formula.

安全性解析対象集団のベースラインの疾患特性を表 2.7.3.2-3 に要約した。

病理組織学的サブタイプは、48 例（81%）が結節性硬化型であった。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。

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 症状が報告された被験者は 23 例（39%）であった。B 症状のうち、説明のつかない 10%を超える体重減少は 12 例（20%）、説明のつかない持続又は再発する 38 度を超える発熱は 16 例（27%）、再発する盗汗（ひどい寝汗）は 15 例（25%）で報告された。3 つの B 症状すべてが報告された被験者は 6 例（10%）であった。

cHL 診断からの期間の中央値は 2.71 週（範囲：0.7～12.1 週）であった。

表 2.7.3.2-3　ベースラインの疾患特性（C25004 試験：安全性解析対象集団）

	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Primary diagnosis, n (%)			
Classical Hodgkin lymphoma	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Nodular sclerosis classical	6 (75)	42 (82)	48 (81)
Lymphocyte-rich classical	1 (13)	2 (4)	3 (5)
Mixed-cellularity classical	1 (13)	5 (10)	6 (10)
Lymphocyte-depleted classical	0	0	0
Hodgkin lymphoma NOS	0	2 (4)	2 (3)
Time since initial diagnosis (weeks)(a)			
n	8	51	59
Mean (std dev)	2.57 (1.360)	3.37 (2.423)	3.26 (2.315)
Median	2.43	2.71	2.71
Minimum, maximum	0.7, 4.9	0.9, 12.1	0.7, 12.1
Ann Arbor Stage, n (%)			
III	5 (63)	27 (53)	32 (54)
IV	3 (38)	24 (47)	27 (46)
Lansky/Karnofsky performance score, n (%)			
>90	4 (50)	20 (39)	24 (41)
50 to 90	4 (50)	26 (51)	30 (51)
<50	0	0	0
Median	95.0	90.0	90.0
Minimum, maximum	80, 100	70, 100	70, 100
Evidence of bone marrow involvement, n (%)			
Yes	1 (13)	8 (16)	9 (15)
No	7 (88)	43 (84)	50 (85)
Evidence of extranodal involvement, n (%)			
Yes	4 (50)	31 (61)	35 (59)
No	4 (50)	20 (39)	24 (41)
Number of extranodal sites, n (%)			
1	0	12 (39)	12 (34)
≥2	4 (100)	19 (61)	23 (66)
Not applicable	4	20	24
Any baseline B symptom, n (%)(b)			
Yes	2 (25)	21 (41)	23 (39)
No	6 (75)	28 (55)	34 (58)
Missing	0	2	2
All three baseline B symptoms, n (%)(b)			
Yes	0	6 (12)	6 (10)
No	8 (100)	43 (84)	51 (86)
Missing	0	2	2
Unexplained weight loss, >10% of body weight, n (%)(b)			
Yes	0	12 (24)	12 (20)
No	8 (100)	37 (73)	45 (76)
Missing	0	2	2
Unexplained, persistent, or recurrent fever >38°C, n (%)(b)			
Yes	2 (25)	14 (27)	16 (27)
No	6 (75)	35 (69)	41 (69)
Missing	0	2	2
Recurrent drenching night sweats, n (%)(b)			
Yes	1 (13)	14 (27)	15 (25)
No	7 (88)	35 (69)	42 (71)
Missing	0	2	2

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.1.1.4.
NOS: not otherwise specified
Baseline was defined as the value closest to but before the start of study drug administration.
Percentages are based on the number of patients calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase with non-missing values reported for the corresponding parameter. For Lansky and Karnofsky performance scores, the percentages are based on the number of patients in the relevant analysis set for each phase with results for the given score.
(a) Time since initial diagnosis (weeks) = (first dose date of study drug - date of initial diagnosis)/7.
(b) Unexplained weight loss, unexplained, persistent or recurrent fever, and recurrent drenching night sweats are the 3 individual B symptoms.

C25004 試験では、すべての被験者に A+AVD を同一用量で投与したが、第 1 相パートと第 2 相パートでは目的及び評価項目が異なっていた（表 2.7.3.1-2）。そのため、それぞれのパートで検討された有効性評価項目を個別に報告する。なお、試験全体（第 1 相パート及び第 2 相パートの合計）の有効性結果については C25004 試験　治験総括報告書　11.4.1.2 に記載されている。

両パートの探索的評価項目である健康関連 quality of life（QOL）〔患者報告アウトカム（PRO）〕及び医療資源の利用はまとめて報告する。

2.7.3.2.1 第 1 相パート副次評価項目

第 1 相パート副次評価項目の結果を表 2.7.3.2-4 に示した。

表 2.7.3.2-4　IWG 基準に基づく奏効評価、Deauville スコア及び PET 評価（IRF 評価）
（C25004 試験：第 1 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団）

	Phase 1 N=8		
	n (%)	**(80% CI)**	**(95% CI)**
ORR at Cycle 2	8 (100)	(75, 100)	(63, 100)
ORR at EOT	8 (100)	(75, 100)	(63, 100)
Clinical response at Cycle 2			
Complete remission	6 (75)	(46, 93)	(35, 97)
Partial remission	2 (25)	(7, 54)	(3, 65)
Stable disease	0		
Progressive disease	0		
Clinical response at EOT			
Complete remission	7 (88)	(59, 99)	(47, 100)
Partial remission	1 (13)	(1, 41)	(<1, 53)
Stable disease	0		
Progressive disease	0		
Deauville score after Cycle 2			
1	0		
2	7 (88)		
3	0		
4	0		
5	1 (13)		
NE	0		
Deauville score at EOT			
1	2 (25)		
2	5 (63)		
3	0		
4	1 (13)		
5	0		
NE	0		
PET− after Cycle 2			
Deauville score of 1 or 2(a)	7 (88)	(59, 99)	(47, 100)
Deauville score of 1 or 2 or 3(b)	7 (88)	(59, 99)	(47, 100)
PET+ after Cycle 6			
Deauville score of 3 or 4 or 5(a)	1 (13)	(1, 41)	(<1, 53)
Deauville score of 4 or 5(b)	1 (13)	(1, 41)	(<1, 53)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.1.1A

CI: confidence interval; EOT: end of treatment; IRF: independent review facility; IWG: International Working Group; NE: not estimable; ORR: overall response rate; PET: positron emission tomography; PET–: PET-negative; PET+: PET-positive.

Clinical response summaries are based on EOT assessments. CIs are based on exact binomial distribution (Clopper-Pearson method).

ORR: complete remission and partial remission rates.

(a) Sensitivity analysis of PET− after Cycle 2 defined as an IRF Deauville score of 1 or 2, and PET+ after Cycle 6, defined as IRF Deauville scores of 3 or 4 or 5, respectively.

(b) PET− after Cycle 2 defined as an IRF Deauville score of (1 or 2 or 3). PET+ after Cycle 6 defined as an IRF Deauville score of (4 or 5).

（1）EOT 時点で CR を達成した被験者の割合（IRF 評価）

第 1 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の被験者 8 例中 7 例（88%）が EOT 時点で CR を達成した。

（2）EOT 時点で PR を達成した被験者の割合（IRF 評価）

第 1 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の被験者 8 例中 1 例（13%）が EOT 時点で PR を達成した。

（3）EOT 時点で奏効を達成した被験者の割合（IRF 評価）

第 1 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の被験者 8 例中全例（100%）が EOT 時点で奏効（CR 又は PR）を達成した。

（4）Cycle 2 終了後に PET 陰性と評価された被験者の割合（IRF 評価）

第 1 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の被験者 8 例中 7 例（88%）が、Cycle 2 終了後に Deauville スコア 3 未満となり、PET 陰性を達成した。

（5）Cycle 6 終了後に PET 陽性と評価された被験者の割合（IRF 評価）

第 1 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の被験者 8 例全例が、6 サイクルの試験治療を完了し、EOT 来院を実施した（C25004 試験　治験総括報告書　12.1 及び Listing 16.2.6.2A）。

EOT 時点で、IRF 判定による Deauville スコア 1 が 2 例（25%）、Deauville スコア 2 が 5 例（63%）、Deauville スコア 4 が 1 例（13%）であり、第 1 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の被験者 8 例中 1 例（13%）が、6 サイクルの治療後に IRF によって PET 陽性と判断された（表 2.7.3.2-4）。

（6）有効性評価項目に抗薬物抗体及び中和抗体が及ぼす影響

抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（Nab）が本剤の有効性パラメータに及ぼす影響を検討した（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.1.2A 及び Table 15.2.1.2B）。

第 1 相パートの免疫原性解析対象集団 8 例中 1 例（13%）が ADA 陽性であった。当該被験者は試験治療の期間に 2 回の ADA 陽性を示したが、いずれの時点でも抗体価は低く（5.00 未満）、Nab は陰性であった（C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.5.4）。EOT 時の疾患の評価は IRF 及び治験責任医師いずれも CR であり、奏効が認められた。

2.7.3.2.2 第 1 相パート探索的評価項目

（1）PFS（IRF 評価）

データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点における PFS 追跡調査期間の中央値は、第 1 相パートの安全性解析対象集団で 30.03 ヵ月〔範囲：7*～32*ヵ月（*は打切り）〕であり、8 例中 2 例で IRF 評価による PFS イベントが認められた（表 2.7.3.2-5 及び図 2.7.3.2-1）。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）]）。

なお、第 1 相パートの安全性解析対象集団では治験責任医師評価では PFS イベントは認められなかった（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.2.1B 及び Figure 15.2.1.1B）。

表 2.7.3.2-5　IWG 基準に基づく PFS（IRF 評価）
（C25004 試験：第 1 相パートの安全性解析対象集団）

	Phase 1 N=8
PFS (months)	
Number with events, n (%)	2 (25)
Number censored, n (%)	6 (75)
25th percentile (95% CI)	12.1 (8.97, NE)
Median (95% CI)	NE (8.97, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)
Minimum, maximum	7*, 32*
Median follow-up (months)	30.03
Estimated progression-free rate (%) at	
6 months (95% CI)	100.0 (100.00, 100.00) [n=8]
12 months (95% CI)	85.7 (33.41, 97.86) [n=6]
15 months (95% CI)	71.4 (25.82, 91.98) [n=5]
18 months (95% CI)	71.4 (25.82, 91.98) [n=5]
24 months (95% CI)	71.4 (25.82, 91.98) [n=5]
Reasons for event, n (%)	
PD	2 (25)
Death	0
Reasons for censoring, n (%)	
Lack of evaluation of tumor response	0
Received antitumor treatment other than SCT or radiotherapy as part of frontline treatment	1 (13)
Lost to follow-up	0
Withdrawal	0
No documented PFS event	5 (63)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.2.1A

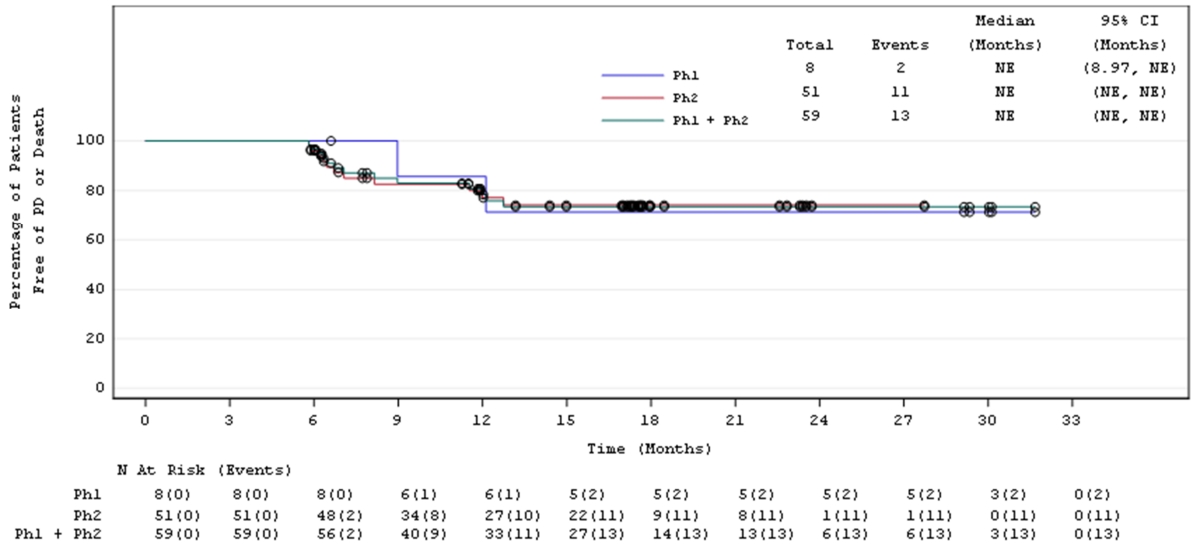
CI: confidence interval; IRF: independent review facility; IWG: International Working Group; NE: not evaluable; PD: progressive disease; PFS: progression-free survival; SCT: stem cell transplantation.

Median follow-up (months) is calculated based on the reverse Kaplan-Meier method switching patients' PFS event-censored status. Probability of being event-free [n=number of patients at risk].

PFS per IRF is defined as the time from the first dose until disease progression per IRF or death due to any cause, whichever occurs first. For patients who do not have an objective PD, did not die, and are either still on study follow-up at the time of the analysis, or were removed from the study before documentation of PD, PFS is censored on the date of last adequate disease assessment. In addition, for patients who were given antitumor treatment, other than SCT or radiotherapy as part frontline therapy, censoring was at the last adequate disease assessment before initiation of such alternative treatment. It should be noted that if a patient experienced disease progression per IRF or died after the initiation of the antitumor treatment, other than SCT or radiotherapy, such patients are censored and have not been considered to have a PFS event. Patients lacking an evaluation of tumor response after their first dose have their PFS censored at the day of first dose.

* Denotes a censored observation.

図 2.7.3.2-1　IWG 基準に基づく PFS（IRF 評価）の Kaplan-Meier 曲線
（C25004 試験：安全性解析対象集団）



出典：C25004 試験　治験総括報告書　Figure 15.2.1.1A
CI: confidence interval, IRF: independent review facility; IWG: International Working Group; NE: not estimable; PD: progressive disease; PFS: progression-free survival; Ph: phase.
Symbols on the plot indicate censored patients.

（2）EFS（IRF 評価）

EFS イベントは、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に発現した事象とした（表 2.7.3.1-3）。第 1 相パートの全例が 6 サイクルの治療を完了したため、EFS の結果は PD 又は死亡のイベントを捕捉した PFS の結果と一致した（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.2.2A 及び Figure 15.2.1.2A）。

第 1 相パートの安全性解析対象集団の 8 例中 2 例で IRF 評価による EFS イベントがみられ、EFS（IRF 評価）の中央値は推定できなかった（95% CI：[8.97 ヵ月, NE]）。なお、治験責任医師評価では EFS イベントは認められなかった（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.2.2B 及び Figure 15.2.1.2B）。

（3）OS

データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、第 1 相パートで死亡は認められなかった。第 1 相パートの安全性解析対象集団の OS 追跡調査期間の中央値は 32.28 ヵ月〔範囲：29*～38*ヵ月（* は打切り）〕であり、全例が OS 追跡調査を継続していた（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.2.3 及び Figure 15.2.2.1）。

（4）DOR（IRF 評価）

第 1 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団における IRF 評価の DOR 追跡調査期間の中央値は 28.06 ヵ月〔範囲：5*～30*ヵ月（*は打切り）〕であり、奏効（CR 又は PR）は 8 例（100%）で認められ、その後 2 例（25%）が PD となった。DOR（IRF 評価）の中央値は推定できなか

った（95% CI：[7.26 ヵ月, NE]）（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.3.1.1A 及び Figure 15.2.3.1A）。

なお、治験責任医師評価の DOR 追跡調査期間の中央値は 27.71 ヵ月〔範囲：2*～30*ヵ月（* は打切り）〕であり、奏効（CR 又は PR）は 8 例（100%）で認められ、その後 PD となった被験者はいなかった。DOR（治験責任医師評価）の中央値は推定できなかった（95% CI：[NE, NE]）（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.3.1.1B 及び Figure 15.2.3.1B）。

（5）試験治療後に HL に対する放射線療法を受けた被験者の割合

Cycle 2 終了後及び／又は EOT 時の再病期診断の結果に応じて、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%）が EOT 時（Cycle 6 終了後）に放射線療法を受けた（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.1.1C）。

2.7.3.2.3 第 2 相パート主要評価項目

第 2 相パート主要評価項目の結果を表 2.7.3.2-6 に示した。

表 2.7.3.2-6　IWG 基準に基づく奏効評価、Deauville スコア及び PET 評価（IRF 評価）
（C25004 試験：第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団）

	Phase 2 N=51		
	n (%)	**(80% CI)**	**(95% CI)**
ORR at Cycle 2	47 (92)	(85, 97)	(81, 98)
ORR at EOT	44 (86)	(78, 92)	(74, 94)
Clinical response at Cycle 2			
Complete remission	39 (76)	(67, 84)	(63, 87)
Partial remission	8 (16)	(9, 24)	(7, 29)
Stable disease	4 (8)	(3, 15)	(2, 19)
Progressive disease	0		
Not evaluable	0		
Clinical response at EOT			
Complete remission	38 (75)	(65, 82)	(60, 86)
Partial remission	6 (12)	(6, 20)	(4, 24)
Stable disease	0		
Progressive disease	7 (14)	(8, 22)	(6, 26)
Not evaluable	0		
Deauville score after Cycle 2			
1	2 (4)		
2	23 (45)		
3	21 (41)		
4	2 (4)		
5	3 (6)		
NE	0		
Deauville score at EOT			
1	4 (8)		
2	25 (49)		
3	12 (24)		
4	7 (14)		
5	3 (6)		
NE	0		
PET− after Cycle 2			
Deauville score of 1 or 2(a)	25 (49)	(39, 59)	(35, 63)
Deauville score of 1 or 2 or 3(b)	46 (90)	(83, 95)	(79, 97)
PET+ after Cycle 6			
Deauville score of 3 or 4 or 5(a)	22 (43)	(34, 53)	(29, 58)
Deauville score of 4 or 5(b)	10 (20)	(13, 29)	(10, 33)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.1.1A

CI: confidence interval; EOT: end of treatment; IRF: independent review facility; IWG: International Working Group; NE: not estimable; ORR: overall response rate; PET: positron emission tomography; PET+: PET-positive; PET–: PET-negative.

Clinical response summaries are based on EOT assessments. CIs are based on exact binomial distribution (Clopper-Pearson method).

ORR: complete remission and partial remission rates.

(a) Sensitivity analysis of PET− after Cycle 2 defined as an IRF Deauville score of 1 or 2, and PET+ after Cycle 6 defined as IRF Deauville scores of 3 or 4 or 5, respectively.

(b) PET− after Cycle 2 defined as an IRF Deauville score of (1 or 2 or 3). PET+ after Cycle 6 defined as an IRF Deauville score of (4 or 5).

（1）EOT 時点で CR を達成した被験者の割合（IRF 評価）

第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の被験者 51 例中 38 例（75%）が EOT 時点で CR を達成した（95% CI：[60%, 86%]）。

（2）Cycle 2 終了後に PET 陰性と評価された被験者の割合（IRF 評価）

第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の被験者 51 例中 46 例（90%）が Cycle 2 終了時に PET 陰性（Deauville スコア 3 以下）であった。なお、Cycle 2 終了時に Deauville スコア 3 であった被験者は 21 例（41%）であり、感度解析として Deauville スコア 3 の被験者を PET 陰性から除外した感度分析の結果、25 例（49%）が PET 陰性と判定された。

（3）EOT 時点で PR を達成した被験者の割合（IRF 評価）

第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の被験者 51 例中 6 例（12%）が EOT 時点で PR を達成した（95% CI：[4%, 24%]）。

（4）EOT 時点で奏効を達成した被験者の割合（IRF 評価）

第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の被験者 51 例中 44 例（86%）が EOT 時点で奏効（CR 又は PR）を達成した（95% CI：[74%, 94%]）。

（5）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

第 2 相パートの安全性解析対象集団の被験者 51 例全例（100%）が 6 サイクルの試験治療を完了した（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.1.1.8）。このうち 51 例中 49 例（96%）が推奨用量で 6 サイクルの試験治療を完了した。残りの 2 例（4%）は本剤の用量を変更（減量）し、そのうち 1 例は末梢性ニューロパチーによる減量であった（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.24 及び Table 12.u）。

2.7.3.2.4 第 2 相パート副次評価項目

（1）PFS（IRF 評価）

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 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、11 例（22%）で PD が認められた。死亡は認められなかった（表 2.7.3.2-7）。

PFS（IRF 評価）の中央値は推定できなかった（95% CI：[NE, NE]）。データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、9 例（18%）の被験者が一次治療の一環として放射線療法又は試験治療外の抗腫瘍療法を受けたため、PFS 評価の打切りとされた。他の被験者は、PFS の追跡調査を継続しているか、PFS イベントが発生していた。

なお、治験責任医師評価による PFS イベントは 8 例（16%）で PD が認められた。10 例（20%）の被験者が一次治療の一環として放射線療法又は試験治療外の抗腫瘍療法を受けたため、PFS 評価の打切りとされ、残りの被験者は PFS 追跡調査中であった。PFS（治験責任医師評価）の中央値は推定できなかった（95% CI：[NE, NE]）（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.2.1B 及び Figure 15.2.1.1B）。

表 2.7.3.2-7　IWG 基準に基づく PFS（IRF 評価）
（C25004 試験：第 2 相パートの安全性解析対象集団）

	Phase 2 N=51
PFS (months)	
Number with events, n (%)	11 (22)
Number censored, n (%)	40 (78)
25th percentile (95% CI)	12.7 (6.70, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)
Minimum, maximum	6, 28*
Median follow-up (months)	17.25
Estimated progression-free rate (%) at	
6 months (95% CI)	96.1 (85.22, 99.00) [n=48]
12 months (95% CI)	77.2 (61.42, 87.11) [n=27]
15 months (95% CI)	74.2 (57.87, 84.97) [n=22]
18 months (95% CI)	74.2 (57.87, 84.97) [n=9]
24 months (95% CI)	74.2 (57.87, 84.97) [n=1]
Reasons for event, n (%)	
PD	11 (22)
Death	0
Reasons for censoring, n (%)	
Lack of evaluation of tumor response	0
Received antitumor treatment other than SCT or radiotherapy as part of frontline treatment	9 (18)
Loss to follow-up	0
Withdrawal	0
No documented PFS event	31 (61)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.2.1A
CI: confidence interval; IRF: independent review facility; IWG: International Working Group; NE: not estimable; PD: progressive disease; PFS: progression-free survival; SCT: stem cell transplantation.
Median follow-up (months) is calculated based on the reverse Kaplan-Meier method, switching patients' event and censored status. Probability of being event-free [n=number of patients at risk].
PFS per IRF is defined as the time from the first dose until disease progression per IRF or death due to any cause, whichever occurs first. For patients who do not have an objective PD, did not die, and are either still on study follow-up at the time of the analysis, or were removed from the study before documentation of PD, PFS is censored on the date of last adequate disease assessment. In addition, for patients who were given antitumor treatment, other than SCT or radiotherapy as part of the frontline treatment, censoring was at the last adequate disease assessment before initiation of such alternative treatment. It should be noted that if a patient experienced disease progression per IRF or died after the initiation of the antitumor treatment, other than SCT or radiotherapy, such patients are censored, and have not been considered to have a PFS event. Patients lacking an evaluation of tumor response after their first dose have their PFS censored at the day of first dose.
* Denotes a censored observation.

（2）EFS（IRF 評価）

第 2 相パートの被験者全員が 6 サイクルの治療を完了したため、EFS は PFS と一致した（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.2.2A 及び Figure 15.2.1.2A）。

第 2 相パートの安全性解析対象集団の EFS（IRF 評価）の中央値は推定できなかった（95% CI：[NE, NE]）。51 例中 11 例（22%）が IRF 評価による EFS イベントを発現した。なお、治験責任医師による評価では EFS イベントは 8 例（16%）に発現した（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.2.2B 及び Figure 15.2.1.2B）。

（3）OS

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、第 2 相パートで死亡は認められなかった。第 2 相パートの安全性解析対象集団における OS 追跡調査期間の中央値は 17.71 ヵ月〔範囲：13*～28*ヵ月（*は打切り）〕であり、全例が OS 追跡調査を継続していた（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.2.3 及び Figure 15.2.2.1）。

（4）DOR（IRF 評価）

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の DOR 追跡調査期間の中央値は 15.38 ヵ月〔範囲：0*～26*ヵ月（*は打切り）〕であり、IRF 評価による奏効（CR 又は PR）が 51 例（100%）で認められ、そのうち 11 例（22%）でその後 PD となった。第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団の DOR（IRF 評価）の中央値は推定できなかった（95% CI：[NE, NE]）（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.3.1.1A 及び Figure 15.2.3.1A）。

なお、治験責任医師評価では奏効（CR 又は PR）が被験者 51 例（100%）で認められ、そのうち 8 例（16%）でその後 PD となった。DOR（治験責任医師評価）の中央値は推定できなかった（95% CI：[NE, NE]）（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.3.1.1B 及び Figure 15.2.3.1B）。

（5）試験治療後に HL に対する放射線療法を受けた被験者の割合

Cycle 2 終了後及び／又は EOT 時の再病期診断の結果に応じて、EOT 時の放射線療法が推奨された（2.7.3.1）。

第 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 HL に対する放射線療法を受けた（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.1.1C）。

（6）有効性評価項目に抗薬物抗体及び中和抗体が及ぼす影響

ADA 及び Nab が本剤の有効性パラメータに及ぼす影響を検討した（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.1.2A 及び Table 15.2.1.2B）。

第 2 相パートの免疫原性解析対象集団 51 例中 3 例（6%）が ADA 陽性であった。これら 3 例はいずれも一時的 ADA 陽性であり、抗体価は低かった（25 未満）。2 例で Nab は陽性であった（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.6.2）。一時的 ADA 陽性の 3 例では、EOT 時の IRF による疾患の評価は CR（2 例）又は PR（1 例）であり、奏効が認められた。また、Nab 陽性の 2 例では、EOT 時の IRF による疾患の評価は CR（1 例）又は PR（1 例）であり、奏効が認められた。治験責任医師による評価では、一時的 ADA 陽性かつ Nab 陽性の被験者 1 例が EOT 時に SD と判定された（C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.5.4）。

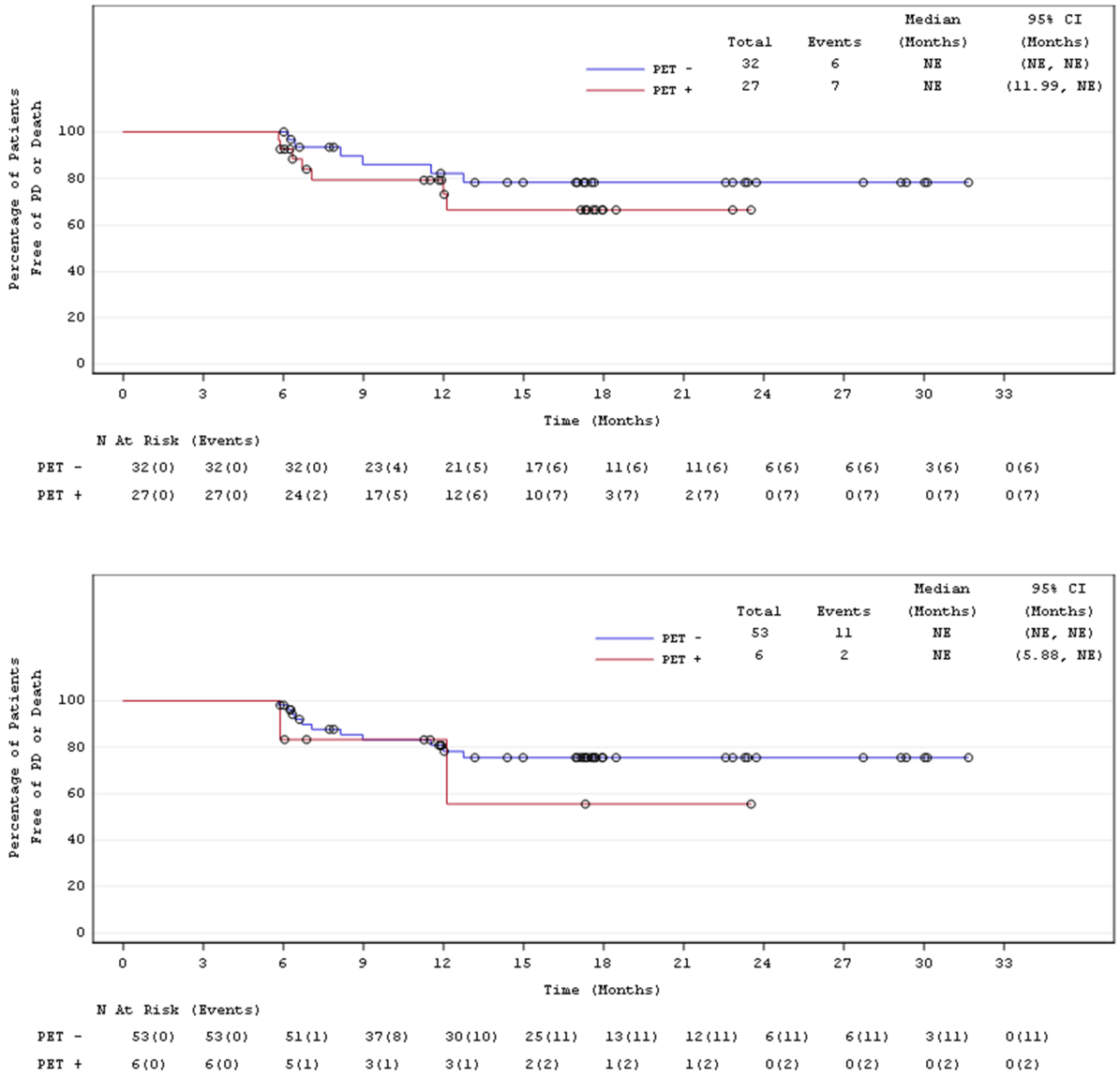
2.7.3.2.5 IRF 及び治験責任医師の評価による PFS の Deauville スコアの感度分析（PET 評価を有する安全性解析対象集団）

C25004 試験では、PET 検査において Deauville スコアが 1、2 又は 3 の場合を PET 陰性と定義した。一般に、Deauville スコア 2 以下では PET 陰性、Deauville スコア 4 以上では PET 陽性と明確にみなされるが、Deauville スコア 3 の被験者の scanning 及び臨床データには解釈

が必要となる場合がある。一般に、Deauville スコア 3 の患者では標準治療による良好な予後が示唆される[2]。

感度分析として、Deauville スコア 3 の被験者を PET 陽性に含めた場合の解析を実施した。その結果、Cycle 2 終了時に Deauville スコア 3 を示した被験者は、PET の定義にかかわらず、IRF 評価による PFS イベントの発現頻度に影響を与えなかった（図 2.7.3.2-2）。Deauville スコア 3 の被験者を PET 陽性に含めた場合、試験全体で PET 陰性被験者 32 例のうち 6 例（19%）が PFS イベントを発現した。一方、Deauville スコア 3 の被験者を PET 陰性に含めた場合、PET 陰性被験者 53 例のうち 11 例（21%）が PFS イベントを発現した。いずれの解析でも、PET の定義にかかわらず、PFS の中央値は推定できなかった。症例数は少ないものの、Deauville スコア 3 の被験者を PET 陽性に含めた場合、PET 陽性被験者における PFS の中央値の 95% CI の下限は 5.88 ヵ月（Deauville スコア 4 又は 5）から 11.99 ヵ月（Deauville スコア 3～5）に延長された。Deauville スコア 3 の被験者の PFS が Deauville スコア 4 及び 5 の被験者と同程度に短かった場合、PFS の中央値の 95% CI の下限の延長は観察されなかったと考えられる（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.2.4A 及び Table 15.2.2.7A）。

図 2.7.3.2-2　PET 陰性／陽性別の PFS（IRF 評価）の Kaplan-Meier 曲線
（C25004 試験：安全性解析対象集団のうち Cycle 2 Day 25 の PET 評価を有する被験者）



出典：C25004 試験　治験総括報告書　Figure 15.2.3.29A 及び 15.2.3.32A
CI: confidence interval; IRF: independent review facility; NE: not estimable; PD: progressive disease; PET: positron emission tomography; PET+: PET-positive; PET–: PET-negative; PFS: progression-free survival.
Symbols on the plot indicate censored patients.
上図：Cycle 2 Day 25 時点で、PET–（Deauville スコア 2 以下）及び PET+（Deauville スコア 3、4 及び 5）と定義。
下図：Cycle 2 Day 25 時点で、PET–（Deauville スコア 3 以下）及び PET+（Deauville スコア 4 及び 5）と定義。

治験責任医師評価による PFS イベント数は、IRF 評価による PFS イベント数より少なかったが（治験責任医師評価 8 件、IRF 評価 13 件）（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.2.1A 及び Table 15.2.2.1B）、傾向は同様であり、Deauville スコア 3 の被験者が PET 陰性又は陽性のどちらに割り振られたとしても、PET 陰性での PFS イベントの割合は治験責任医師評価と IRF 評価のどちらにおいても同程度であった。また、Deauville スコア 3 の被験者を PET 陽性に含めた場合、PET 陽性被験者における PFS の中央値の 95% CI の下限はわずかに延長する（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.2.4B 及び Table 15.2.2.7B）。この結果は IRF 評

価と同様に、症例数は少ないものの、Deauville スコア 4 又は 5 の被験者よりも Deauville スコア 3 の被験者の方が PFS が長いことを示唆している（C25004 試験　治験総括報告書 Figure 15.2.3.29B 及び Figure 15.2.3.32B）。

同様の感度解析を複数実施した（C25004 試験　治験総括報告書　Table 11.p）。Cycle 2 終了時又は EOT 時に Deauville スコア 3 の被験者を PET 陽性又は陰性とし、PFS（IRF 評価及び治験責任医師評価）、EFS（IRF 評価及び治験責任医師評価）及び OS に対する影響を検討した。EOT 時点の Deauville スコアに基づく結果は Cycle 2 終了時の Deauville スコアに基づく結果と同等であった。

EFS の結果は PFS の結果と同様であった。データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で投与中止に至った事象が認められなかったため、EFS は PFS と一致した。

また、データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で死亡が報告されなかったため、OS の結果は注目するものではない。

2.7.3.2.6 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（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.1.1.5）。

2.7.3.2.7 健康関連 QOL（PRO）及び医療資源の利用

（1）健康関連 QOL（PRO）

健康関連 QOL は Pediatric Quality of Life Inventory（PedsQL）4.0 Generic Core Scale 及び PedsQL 3.0 Cancer Module を用いて測定した。子と親は個別に質問票に記入した。PedsQL 4.0 Generic Core Scale と PedsQL 3.0 Cancer Module のいずれにおいても、子と親の報告の一貫性は高かった。ベースライン時から EOT までの第 1 相パート、第 2 相パート及び試験全体（第 1 相パート及び第 2 相パート）の PRO 評価の回答率は、子及び親ともに全体的に高かった（それぞれ 88%～100%）。PFS 追跡調査期間中の回答率も子及び親ともに高かった（それぞれ 81%～100%）が、回答者数は時間とともに低下した（C25004 試験　治験総括報告書 Table 15.2.7.8A）。

PedsQL 4.0 Generic Core Scale スコアの平均値は、全体的にベースラインから Cycle 5 までわずかな低下（好ましくない変化）を示したが、EOT 時点でベースライン値以上に回復し、PFS 追跡調査期間中は上昇を続け、改善を示した。PedsQL 3.0 Cancer Module スコアの平均値は、全体的に治療期間中はわずかに低下したが、EOT 時点及び PFS 追跡調査期間にベースライン値以上に回復した。PRO を奏効（CR 又は PR）で分析すると、奏効を達成した被験者では、奏効を達成しなかった被験者よりも、EOT 時点まで試験期間をとおして高い平均スコア（改善を示す）の傾向があった（C25004 試験　治験総括報告書　11.4.1.8.1）。

（2）医療資源の利用

医療機関受診のほとんどは外来受診であり、救急外来受診はほとんどなかった。外来受診総数の中央値（試験全体：第 1 相パート及び第 2 相パート）は 2 回（範囲：0～74 回）であった。全体的に（試験全体：第 1 相パート及び第 2 相パート）、入院の中央値は 0 回（範囲：

0～14 回）、入院期間の中央値は 0 日（範囲：0～179 日）であった。集中治療室への入院は 1 例で報告された。医療資源を利用した最も多い理由は、有害事象／毒性（47%）であった（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.8）。

2.7.3.2.8 日本人被験者の有効性結果

日本人被験者は、第 2 相パートに 2 例登録された。

日本人被験者 2 例はいずれも男性であった。年齢の平均値は 15.5 歳（1[redacted] 歳及び 1[redacted] 歳）、BSA の平均値は 1.65 m^2（1.5 m^2 及び 1.8 m^2）であった（日本申請用解析報告書(1) Table 15.1.1.3J 及び 25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.4.1）。

病理組織学的サブタイプは、いずれも結節性硬化型であった。初診時の Ann Arbor 分類による病期は III 期が 1 例、IV 期が 1 例であった。

Lansky Play-Performance 又は Karnofsky Performance Status の performance score は 90 又は 100 であった。

いずれも 1 つの節外部位に節外浸潤を有しており、ベースライン時に B 症状は報告されなかった。

cHL 診断からの期間の平均値は 3.86 週（3.6 週及び 4.1 週）であった（日本申請用解析報告書(1)　Table 15.1.1.4J）。

被験者 2 例全例（100%）が EOT 時点で CR を達成し（95% CI：[16%, 100%]）、EOT 時点での ORR は 100%であった（95% CI：[16%, 100%]）。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（日本申請用解析報告書(1)　Table 15.2.1.1JA）。

被験者 2 例全例（100%）が推奨用量で 6 サイクルの試験治療を完了した（C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.5.1 及び Listing 16.2.5.2）。

主要解析のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、被験者 2 例全例（100%）が 2 回目の PFS 追跡調査を完了していた。その時点で、1 例は CR、1 例は PR であり、PD は認められなかった。DOR はいずれも 16.2 ヵ月であった（C25004 試験　治験総括報告書 Listing 16.2.6.2A）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

未治療の進行期 cHL 小児患者を対象とした臨床試験は C25004 試験のみであり、併合解析は実施していない。

C25004 試験の結果は、未治療の進行期 cHL 成人患者を対象に本剤を AVD と併用投与した第 3 相、ランダム化、非盲検試験である C25003 試験の結果[1]と概ね一致しており、成人データの外挿が可能であると考えた。

2.7.3.3.1 試験対象集団

C25004 試験の人口統計学的及びベースラインの基準値を 2.7.3.2 に示した。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

C25004 試験の有効性評価項目の結果の概要を 2.7.3.2 に示した。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団を用いて、第 2 相パートの主要評価項目である EOT 時点で CR を達成した被験者の割合（IRF 評価）、Cycle 2 終了後に PET 陰性と評価された被験者の割合（IRF 評価）、EOT 時点で PR を達成した被験者の割合（IRF 評価）及び EOT 時点で奏効（CR 又は PR）を達成した被験者の割合（IRF 評価）について、年齢、BSA 及び体重別の部分集団解析を実施した。第 2 相パートの主要評価項目の 1 つである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は、全例が推奨用量での 6 サイクル投与を完了していることから層別での検討は行わなかった。また、第 2 相パートの安全性解析対象集団を用いて、PFS（IRF 評価）について年齢、BSA 及び体重別の部分集団解析を実施した。

なお、性別及び人種に関する部分集団解析は検討していない。

2.7.3.3.3.1 年齢

年齢別の有効性解析では、第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団 51 例を 5～11 歳の 8 例と 12～17 歳の 43 例に層別して検討した（日本申請用解析報告書(2)　Table 1.1.1 及び Table 1.2.1.1）。なお、日本人被験者 2 例はいずれも 12～17 歳の年齢層に含まれた。

5～11 歳の被験者（8 例）では、EOT 時点の IRF 評価において、6 例が CR、2 例が PR を達成し、ORR は 100%であった。また、6 例（75%）が Cycle 2 終了後に PET 陰性と評価された（IRF 評価）。PFS は、8 例全例が打切りとなり、PFS の中央値は推定できなかった。

12～17 歳の被験者（43 例）では、EOT 時点の IRF 評価において、32 例が CR、4 例が PR を達成し、ORR は 84%であった。また、40 例（93%）が Cycle 2 終了後に PET 陰性と評価された（IRF 評価）。PFS は、11 例で PFS イベントが発現したが、PFS の中央値は推定できなかった。

2.7.3.3.3.2 BSA

BSA 別の有効性解析では、第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団を BSA が中央値（1.51 m^2）未満の群（低 BSA 群）26 例と中央値以上の群（高 BSA 群）25 例に層別して検討した（日本申請用解析報告書(2)　Table 1.1.2 及び Table 1.2.2.1）。なお、日本人被験者 2 例はいずれも高 BSA 群に含まれた。

低 BSA 群（26 例）では、EOT 時点の IRF 評価において、20 例が CR、3 例が PR を達成し、ORR は 88%であった。また、21 例（81%）が Cycle 2 終了後に PET 陰性と評価された（IRF 評価）。PFS は、5 例（19%）で PFS イベントが発現したが、PFS 中央値は推定できなかった。

高 BSA 群（25 例）では、EOT 時点の IRF 評価において、18 例が CR、3 例が PR を達成し、ORR は 84%であった。また、25 例全例（100%）が Cycle 2 終了後に PET 陰性と評価された（IRF 評価）。PFS は、6 例（24%）で PFS イベントが発現したが、PFS の中央値は推定できなかった。

2.7.3.3.3.3 体重

体重別の有効性解析では、第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団を体重が中央値（50.0 kg）未満の群（低体重群）25 例と中央値以上の群（高体重群）26 例に層別して検討した（日本申請用解析報告書(2)　Table 1.1.3 及び Table 1.2.3.1）。なお、日本人被験者 2 例はいずれも高体重群に含まれた。

低体重群（25 例）では、EOT 時点の IRF 評価において、19 例が CR、3 例が PR を達成し、ORR は 88%であった。また、20 例（80%）が Cycle 2 終了後に PET 陰性と評価された（IRF 評価）。PFS は、5 例（20%）で PFS イベントが発現したが、PFS 中央値は推定できなかった。

高体重群（26 例）では、EOT 時点の IRF 評価において、19 例が CR、3 例が PR を達成し、ORR は 85%であった。また、26 例全例（100%）が Cycle 2 終了後に PET 陰性と評価された（IRF 評価）。PFS は、6 例（23%）で PFS イベントが発現したが、PFS 中央値は推定できなかった。

2.7.3.3.3.4 初診時の Ann Arbor 分類による病期

第 1 相パート、第 2 相パート及び試験全体の腫瘍縮小効果評価可能集団で病期別の PFS を検討した（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.2.16A 及び Figure 15.2.3.41A）。第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団 51 例を、III 期の 27 例（53%）と IV 期の 24 例（47%）に層別して評価した。なお、日本人被験者の 1 例は III 期、もう 1 例は IV 期であった。

いずれの病型でも PFS の中央値は推定できなかった。IRF 評価による PFS イベントは、III 期の被験者で 4 例（15%）、IV 期の被験者で 7 例（29%）に発現した。なお、治験責任医師評価による PFS イベントは、両病期で同程度であった〔III 期 4 例（15%）、IV 期 4 例（17%）〕（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.2.16B 及び Figure 15.2.3.41B）。なお、症例数が少ないことから解釈には注意が必要である。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

C25004 試験の結果を踏まえ、未治療の進行期 cHL 小児患者に対する推奨用法・用量は、AVD との併用において「小児には、ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として 2 週間に 1 回 48 mg/m^2（体表面積）を最大 12 回点滴静注する」とする。

C25004 試験では、未治療の進行期 cHL 小児患者を対象に 28 日間サイクルの 1 日目と 15 日目に（2 週に 1 回）本剤と AVD を最長 6 サイクル投与した。C25004 試験では、同様の疾患特性を有する成人集団を評価した C25003 試験[1]と同じ併用レジメン（A+AVD）を投与することを計画した。成人患者で確認されている既知の安全性プロファイル及び HL の初回治療における用量強度の重要性を考慮して、C25004 試験では、成人患者に承認用量である本剤 1.2 mg/kg の 2 週に 1 回投与と同程度の本剤の曝露量が得られることが期待される本剤 48 mg/m^2 を開始用量として設定した。

C25004 試験の第 1 相パートで本剤 48 mg/m^2 の開始用量で第 2 相パートの推奨用量を検討した結果、DLT 評価可能集団 6 例において、DLT 観察期間中に治験実施計画書に定義された DLT は報告されず、本剤の最大耐量には達しなかった。その結果、未治療の進行期 cHL 小児患者に本剤を AVD と併用投与する際の第 2 相推奨用量は 48 mg/m^2 と決定された（2.7.4.1.2.3）。

第 2 相パートでは被験者を拡大し、28 日間サイクルの 1 日目と 15 日目に（2 週に 1 回）本剤 48 mg/m^2 と AVD を最長 6 サイクル投与したときの有効性及び安全性を検討した。

第 2 相パートの主要評価項目である奏効評価では、未治療の進行期 cHL 小児患者において成人患者で観察されたものと同等の奏効率を示した（2.7.3.2.3）。また、PFS、EFS 及び OS の予備的データも成人患者で観察されたデータと同様であった（2.7.3.2.4）。本剤投与後に放射線療法を受けた被験者の割合は、小児 HL 患者を対象とした他の報告[3][4][5]と比較して低かった（2.7.3.2.4）。

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 CD30 陽性の進行期 cHL 小児患者において忍容可能であり、許容可能な安全性プロファイルを有することが示唆された。また、新たな安全性シグナルは確認されず、C25004 試験でみられた安全性プロファイルは、既に承認されている進行期 cHL 成人患者における本剤と AVD の併用投与でみられる安全性プロファイルと概ね一致していた（2.7.4）。このことから、CD30 陽性の進行期 cHL 小児患者の治療において、本剤を AVD と併用投与するベネフィットリスクプロファイルが良好であると考えた。

母集団薬物動態解析の結果から、BSA は本剤の抗体薬物複合体（ADC）及びモノメチルアウリスタチン E（MMAE）のクリアランスに対する重要な共変量であった（2.7.2.3.1）。本剤を BSA 換算の用量（48 mg/m^2）で 2 週に 1 回、AVD と併用投与したときの ADC 及び MMAE の曝露量は、小児の年齢層（12 歳未満、12～16 歳、16 歳超）にかかわらず同程度であった。また、ADC 及び MMAE の曝露量は、本剤を BSA 換算の用量（48 mg/m^2）で 2 週に 1 回投与を受けた小児患者と本剤を体重換算の用量（1.2 mg/kg）で 2 週に 1 回投与を受けた成人患者でも同程度であった（2.7.2.3.3）。

以上より、未治療の進行期 cHL 小児患者に対する本剤の推奨用法・用量は妥当であると考えた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

C25004 試験において本剤 48 mg/m^2 を AVD と併用投与したときの第 1 相パート及び第 2 相パートの ORR は、Cycle 2 終了時でそれぞれ 100%及び 92%、EOT 時点でそれぞれ 100%及び 86%であった（表 2.7.3.2-4 及び表 2.7.3.2-6）。また、第 1 相パート及び第 2 相パートの PET 陰性と評価された被験者の割合は、Cycle 2 終了時でそれぞれ 88%及び 90%、EOT 時点でそれぞれ 88%及び 80%であった（表 2.7.3.2-4 及び表 2.7.3.2-6）。このように、6 サイクルの投与期間中の有効性に大きな変化はなく、耐薬性への影響は認められないと考えられた。

2.7.3.6 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] Follows GA, Ardeshna KM, Barrington SF, Culligan DJ, Hoskin PJ, Linch D, et al. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2014;166(1):34-49.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 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.

2.7.3.7 付録

該当せず

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2.7.4.2 有害事象 15
2.7.4.2.1 有害事象の解析 15
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 36
2.7.4.3 臨床検査値の評価 36
2.7.4.3.1 血液生化学検査 37
2.7.4.3.2 血液学的検査 37
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 37
2.7.4.4.1 Performance Status 37
2.7.4.4.2 心電図、心エコー及び MUGA スキャン 37
2.7.4.4.3 免疫再構築 38
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 38
2.7.4.5.1 内因性要因 38
2.7.4.5.2 外因性要因 45
2.7.4.5.3 薬物相互作用 45
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 45
2.7.4.5.5 過量投与 45
2.7.4.5.6 薬物乱用 45
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 45
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 45
2.7.4.6 市販後データ 46
2.7.4.7 参考文献 46
2.7.4.8 付録 47

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験の一覧 4
表 2.7.4.1-2 被験者の内訳（C25004 試験） 8
表 2.7.4.1-3 曝露量と試験治療の投与（C25004 試験：安全性解析対象集団） 9
表 2.7.4.1-4 全サイクルにおける投与変更（C25004 試験：安全性解析対象集団） 10
表 2.7.4.1-5 人口統計学的特性（C25004 試験：安全性解析対象集団） 12
表 2.7.4.1-6 ベースラインの疾患特性（C25004 試験：安全性解析対象集団） 13

表 2.7.4.1-7　20%以上の被験者に報告された併用薬（C25004 試験：安全性解析対象集団） 15
表 2.7.4.2-1　有害事象の概要（C25004 試験：安全性解析対象集団） 16
表 2.7.4.2-2　有害事象の概要（C25004 試験：日本人部分集団） 17
表 2.7.4.2-3　10%以上の被験者に発現した有害事象　（C25004 試験：安全性解析対象集団） 18
表 2.7.4.2-4　10%以上の被験者に発現した因果関係が否定できない有害事象　（C25004 試験：安全性解析対象集団） 19
表 2.7.4.2-5　Grade 3 以上の有害事象（C25004 試験：安全性解析対象集団） 20
表 2.7.4.2-6　因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象　（C25004 試験：安全性解析対象集団） 22
表 2.7.4.2-7　有害事象（C25004 試験：日本人部分集団） 23
表 2.7.4.2-8　重篤な有害事象（C25004 試験：安全性解析対象集団） 25
表 2.7.4.2-9　重篤な有害事象（C25004 試験：日本人部分集団） 26
表 2.7.4.2-10　末梢性ニューロパチー（SMQ）の概要（C25004 試験：安全性解析対象集団） 28
表 2.7.4.2-11　末梢性ニューロパチー（SMQ）（C25004 試験：安全性解析対象集団） 29
表 2.7.4.2-12　末梢性ニューロパチー（SMQ）の発現時期　（C25004 試験：安全性解析対象集団） 30
表 2.7.4.2-13　末梢性ニューロパチー（SMQ）の回復又は改善までの時間　（C25004 試験：安全性解析対象集団） 31
表 2.7.4.2-14　重症度別の好中球減少症（C25004 試験：安全性解析対象集団） 32
表 2.7.4.2-15　発熱性好中球減少症の発現時期及び G-CSF 投与時期　（C25004 試験：安全性解析対象集団） 33
表 2.7.4.2-16　G-CSF 使用別の好中球減少症、発熱性好中球減少症及び関連事象（C25004 試験：安全性解析対象集団） 34
表 2.7.4.2-17　注入に伴う反応（C25004 試験：安全性解析対象集団） 35
表 2.7.4.5-1　いずれかの年齢群で 10%以上の被験者に発現した有害事象　（C25004 試験：安全性解析対象集団） 40
表 2.7.4.5-2　年齢別の G-CSF 投与の有無別の好中球減少症及び関連事象の概要（C25004 試験：安全性解析対象集団） 42

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
ADA	antidrug antibodies (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）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate 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
BSA	body surface area	体表面積
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EOT	end of treatment	試験治療終了（来院））
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過率
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
HLT	high level term	高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
LTFU	long-term follow-up	長期追跡調査
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
MUGA	multigated acquisition	－
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）
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィットリスク評価報告
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PT	preferred term	基本語
PTFU	posttreatment follow-up	治療終了後追跡調査
RDI	relative dose intensity	相対用量強度
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SSQ	special search query	－
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
ULN	upper limit of the normal range	基準値上限

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

この臨床的安全性では、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）したときの安全性及び忍容性を検討した C25004 試験の安全性結果について記載する。

C25004 試験は、新たに CD30 陽性の進行期 cHL と診断された小児患者を対象に、安全性及び忍容性を評価し、一次治療として AVD と併用する本剤の推奨用量を決定することを主目的とした第 1/2 相、多施設共同、非盲検、多剤併用試験であった。C25004 試験の治療期は終了し、主試験の治療終了後追跡調査（PTFU）及び任意の長期追跡調査（LTFU）を実施中である。

当該被験者集団における本剤の安全性プロファイルは、有害事象、試験中の死亡、死亡以外の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象、特に注目すべき有害事象、臨床検査値、及びその他の安全性関連観察項目〔バイタルサイン、心電図、心エコー又は multigated acquisition（MUGA）スキャン、Lansky Play-Performance 又は Karnofsky Performance Status、及び免疫再構築測定〕により評価した。

CD30 陽性の進行期 cHL 小児患者に対する一次治療としての本剤の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。なお、成人の未治療の CD30 陽性 cHL に対する本剤と AVD との併用投与は C25003 試験で検討されており[1]、2018 年 9 月に製造販売承認を取得している。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号 相 施設数 実施地域	試験デザイン 対象疾患	安全性 評価項目	用法・用量	登録 被験者数 （日本人 被験者数） 実施状況	添付資料番号 資料区分 試験期間
C25004 試験 第 1/2 相 14 施設 海外及び日本	非盲検、多剤併用、多施設共同、反復投与 3+3 デザイン（第 1 相パート） 初発の小児進行期古典的ホジキンリンパ腫患者	試験治療下で発現した有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査）、身体検査、performance status、バイタルサイン、12 誘導心電図、心エコー及び MUGA スキャン	本剤：48 mg/m^2（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 28 日サイクルの 1 及び 15 日目に静脈内投与 最長 6 サイクル投与	合計 59 例（2 例） 第 1 相 8 例（0 例） 第 2 相 51 例（2 例） 追跡調査実施中	5.3.5.2-1 評価 2017 年 9 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月

MUGA: multigated acquisition.

C25004 試験の試験計画の概要を以下に示す。なお、試験デザインの詳細は、2.7.6.1 及び治験実施計画書（C25004 試験　治験総括報告書　16.1.1）に示した。

試験デザイン

C25004 試験は、新たに CD30 陽性の進行期 cHL と診断された小児患者に一次治療として本剤と AVD を併用投与する、第 1/2 相、非盲検、多剤併用、多施設共同試験である。

第 1 相パートでは、用量制限毒性（DLT）の評価が可能な被験者を 6 例以上登録し、本剤 48 mg/m^2 を AVD と併用投与したときの安全性及び薬物動態（PK）を評価し、本剤の最大耐量及び第 2 相推奨用量を決定した。

第 2 相パートでは、被験者を追加登録し、第 1 相パートで決定した推奨用量での投与を受けた合計 55 例以上の評価可能例における安全性及び有効性を評価した。

各被験者で 6 サイクルの投与が完了した場合、許容できない有害事象が発現した場合、病勢の進行が認められた場合、被験者の同意撤回又は試験が中止された場合には、試験治療を中止することとした。

死亡、試験の終了、最後の被験者の登録から 2 年経過のうち最も早い時点まで、生存調査を実施することとした。また、各被験者の登録から 10 年間の任意の LTFU を計画している。

対象被験者

C25004 試験では、5～17 歳の新たに CD30 陽性の進行期（III 期又は IV 期）cHL と確定診断され、治療歴のない患者を対象とした。Lansky Play-Performance 又は Karnofsky Performance Status の performance score が 50 以上であり、十分な肝機能、腎機能、造血機能を有する患者を適格とした。また、安全性の観点から、既知の脳／髄膜の活動性疾患（進行性多巣性白質脳症を含む）、神経障害（末梢性感覚ニューロパチー及び末梢性運動ニューロパチーを含む）、全身性抗生物質による治療を要した活動性全身性の感染症、悪性腫瘍の既往、心血管性疾患を有する患者は除外した。なお、すべての選択基準及び除外基準は 2.7.6.1 に記載した。

試験治療

C25004 試験では、28 日サイクルの 1 日目と 15 日目に試験治療（A+AVD）を最長 6 サイクル静脈内投与した。A+AVD は、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 から構成された。先に実施医療機関のガイドラインに従って AVD をドキソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジンの順に投与することとし、ダカルバジン投与終了の約 1 時間後に本剤の投与を開始することとした。

C25004 試験では、同様の疾患特性を有する成人集団を評価した C25003 試験と同じ併用レジメン（A+AVD）を投与することを計画した。成人患者で確認されている既知の安全性プロファイル及びホジキンリンパ腫（HL）の初回治療における用量強度の重要性を考慮して、C25004 試験では、成人患者の承認用量である本剤 1.2 mg/kg の 2 週に 1 回投与と同程度の本剤の曝露量が得られることが期待される本剤 48 mg/m^2 を開始用量として設定した。

安全性の評価

C25004 試験では、本剤を小児 cHL 患者に投与したときの安全性を、有害事象、試験中の死亡、死亡以外の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象、特に注目すべき有害事象、臨床検査値、及びその他の安全性関連観察項目（バイタルサイン測定、心電図、心エコー又は MUGA スキャン、Lansky Play-Performance 又は Karnofsky Performance Status、及び免疫再構

築測定）により評価した。安全性解析の詳細な手法は、統計解析計画書（C25004 試験　治験総括報告書　16.1.9）に記載している。

有害事象

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現頻度、重症度及び種類について評価した。

TEAE は、試験治療の初回投与から試験治療の最終投与後 30 日までに発現した事象と定義した。本概要では、特に断りのない限り TEAE を「有害事象」と表記する。

有害事象は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）第 23.0 版を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で要約した。同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は、PT ごとに 1 例として計上した。

本臨床的安全性では、全 Grade の有害事象、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、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、試験期間中の死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象、特に注目すべき有害事象について要約した。

その他の重要な有害事象として、試験治療の投与中止に至った有害事象及び投与変更に至った有害事象を評価した。

特に注目すべき有害事象として、本剤の単独投与又は AVD との併用投与における安全性プロファイルとして知られている 2 つの臨床的に重要な事象である末梢性ニューロパチー及び好中球減少症に加え、注入に伴う反応及び抗薬物抗体（ADA）発現別の有害事象も検討した。末梢性ニューロパチーは、MedDRA 標準検索式（SMQ）の「末梢性ニューロパチー」（広域）に含まれる PT と定義して評価した〔2.7.4.2.1.5（1）〕。好中球減少症の検討では、好中球減少症及び好中球数減少の PT を合わせて評価した〔2.7.4.2.1.5（2）〕。

因果関係

C25004 試験では、有害事象と試験治療との因果関係を「関連なし」又は「関連あり」の 2 分類で判定し、治験責任（分担）医師により「関連あり」と判定された場合、「試験治療との因果関係が否定できない有害事象」として評価した。併用レジメンに含まれるそれぞれの薬剤に対する因果関係を判定した。

重症度

C25004 試験では、有害事象の重症度を米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）第 4.03 版（2010 年 6 月 14 日発効）を用いて Grade 1～5 の 5 段階で評価した。

DLT

第 1 相パートでは、第 2 相用量設定のために DLT 評価可能集団における DLT 発現を評価した（2.7.4.1.2.3）。DLT 評価可能集団は、第 1 相パートで 1 回以上の試験治療の投与を受けて DLT 観察期間［Cycle 1＋28 日間〔初回投与（Day 1）から Day 56 まで〕］に DLT を発現した被験者、及び Cycle 1 の試験治療を完了し DLT 観察期間に関連する治験手順／評価を完了した DLT 未発現の被験者と定義した。

DLT は、DLT 観察期間中に発現し、本剤との因果関係が否定できないと判断された以下の事象と定義した。

・Grade 3 以上の非血液毒性。ただし、至適な支持療法（制吐剤、止瀉薬など）を受けていない状況で発現し、連続で 5 日間を超えて持続した Grade 3 以上の非血液毒性（嘔吐、下痢、便秘、発熱、感染、粘膜の炎症など）は除く。適切な治療で Grade 2 以下にコントロール可能であった Grade 3 以上の非血液毒性は、DLT とみなさない（脱毛症は除く）。

・14 日間を超える投与の延期

Grade 2 の膵炎（臨床所見及び／又は X 線検査所見を伴わない酵素値上昇のみ）は DLT とみなすが、無症状の臨床検査値異常は DLT とみなさなかった。

臨床検査値

臨床検査値（血液生化学検査及び血液学的検査）は、実測値及びベースラインからの変化量を来院ごとに要約した。

臨床検査結果も、該当する場合は NCI CTCAE 第 4.03 版に従って重症度を判定した。臨床検査値異常は、ベースラインからの変化が臨床的に有意であると判断された場合、並びに試験治療の中止、投与変更又は治療介入に至った場合に、有害事象として報告された。

バイタルサイン、身体所見、心電図、心エコー、MUGA スキャン、免疫再構築

バイタルサイン、体重、心エコー、MUGA スキャンの実測値（及び／又はベースラインからの変化量）の記述統計量を経時的に要約し、被験者ごとに示した。

Lansky Play-Performance 又は Karnofsky Performance Status の performance score は、ベースラインからの最大変化をシフトテーブルで示した。

免疫再構築として、小児の免疫機能に対する試験治療の影響を末梢血 CD34 陽性細胞数、総リンパ球数及びリンパ球サブセット、総免疫グロブリン（Ig）並びに IgG、IgM 及び IgA 測定、破傷風、各種血清型のポリオウイルス及びヘモフィルスインフルエンザ菌 B 型に対する抗体の一連の測定データから評価した。

免疫原性

免疫原性は、評価スケジュールに規定された時点で採取した血液検体から、ADA 陰性、一時的又は持続的 ADA 陽性、抗体価及び中和抗体（Nab）陽性を判定し、記述統計量を用いて要約した。

解析対象集団

C25004 試験の安全性データは、別途規定する項目を除いて安全性解析対象集団を用いて解析した。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定義した。

DLT 評価可能集団は、第 1 相パートで 1 回以上の試験治療の投与を受けて DLT 観察期間［Cycle 1＋28 日間〔初回投与（Day 1）から Day 56 まで〕］に DLT を発現した被験者、及び、Cycle 1 の試験治療を完了し DLT 観察期間に関連する治験手順／評価を完了した DLT 未発現の被験者と定義した。

免疫原性解析対象集団は、1 回以上の本剤の投与を受け、ベースライン時及び投与開始後に 1 回以上免疫原性が評価された被験者と定義した。

免疫再構築は、1 回以上の本剤の投与を受け、免疫再構築を評価するのに十分な血液検体を確保できた被験者で評価した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳及び曝露状況

① 全体集団

C25004 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-2 に要約した。

C25004 試験では、スクリーニング検査を受けた 63 例のうち 59 例が登録され、全例が A+AVD の試験治療を受けた。死亡及び有害事象により試験を中止した症例はおらず、59 例全例が最長 6 サイクルの試験治療を完了した。

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 59 例全例とした。

表 2.7.4.1-2　被験者の内訳（C25004 試験）

Subject disposition, n (%)	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Screened	9	54	63
Safety population	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Response-evaluable population (INV)	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Response-evaluable population (IRF)	8 (100)	51 (100)	59 (100)
PK population	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Immune-reconstitution population	8 (100)	51 (100)	59 (100)
DLT-evaluable population	6 (75)	0	6 (10)
Immunogenicity population	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Discontinued study drug	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Primary reason to discontinue from study drug			
Completed maximum number of cycles per protocol	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Adverse event	0	0	0
Progressive disease	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Unsatisfactory therapeutic response	0	0	0
Withdrawal by patient	0	0	0
Participated in PFSFU	8 (100)	50 (98)	58 (98)
Participated in OSFU	0	6 (12)	6 (10)
Participated in LTFU	7 (88)	0	7 (12)
Discontinued from the study	0	0	0

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.1.1.1

DLT: dose-limiting toxicity; INV: investigator; IRF: independent review facility; LTFU: long-term follow-up; OSFU: overall survival follow-up; PFSFU: progression-free survival follow up; PK: pharmacokinetic.

Percentages are based on the number of patients calculated relative to the total number of patients in the safety population for each phase.

C25004 試験の試験治療の曝露状況を表 2.7.4.1-3 に要約した。

投与を受けたすべての被験者は最長 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。

相対用量強度（RDI）の中央値は、本剤で 99.9%（範囲：87.89%～103.18%）、ドキソルビシンで 99.9%（範囲：74.65%～103.11%）、ビンブラスチンで 99.7%（範囲：78.07%～102.88%）、ダカルバジンで 99.9%（範囲：91.92%～108.28%）であった。

表 2.7.4.1-3　曝露量と試験治療の投与（C25004 試験：安全性解析対象集団）

	A+AVD Phase 1+Phase 2 N=59			
	Brentuximab vedotin	Doxorubicin	Vinblastine	Dacarbazine
Treatment duration, weeks				
n	59	59	59	59
Mean (std dev)	25.97 (1.938)	25.97 (1.938)	25.97 (1.938)	25.97 (1.938)
Median	25.29	25.29	25.29	25.29
Minimum, maximum	23.7, 31.1	23.7, 31.1	23.7, 31.1	23.7, 31.1
Total number of doses taken				
n	59	59	59	59
Mean (std dev)	12.0 (0)	12.0 (0.13)	12.0 (0)	12.0 (0)
Median	12.0	12.0	12.0	12.0
Minimum, maximum	12, 12	11, 12	12, 12	12, 12
Number of treated cycles				
n	59	59	59	59
Mean (std dev)	6.0 (0)	6.0 (0)	6.0 (0)	6.0 (0)
Median	6.0	6.0	6.0	6.0
Minimum, maximum	6, 6	6, 6	6, 6	6, 6
Relative dose intensity (%)				
n	59	59	59	59
Mean (std dev)	99.443 (2.3929)	99.365 (3.4381)	98.329 (3.9251)	99.982 (2.0147)
Median	99.912	99.945	99.754	99.958
Minimum, maximum	87.89, 103.18	74.65, 103.11	78.07, 102.88	91.92, 108.28

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.1.1.7

A+AVD: brentuximab vedotin with Adriamycin (doxorubicin), vinblastine, and dacarbazine; BSA: body surface area; C1D1: Cycle 1 Day 1; std dev: standard deviation.

Percentages are based on the number of patients calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase.

Treatment cycle defined as a cycle in which the patient received any amount of individual drugs of the A+AVD regimen.

Treatment duration (weeks)=(last dose date of any individual drug of the A+AVD regimen - first dose date of any individual drug of the A+AVD regimen+14)/7.

Relative dose intensity (%): 100×(total dose received (mg) / total dose intended (mg), where the total intended dose is the summation of prescribed dose level at C1D1×actual BSA (m^2) at each dosing visit.

② 日本人部分集団

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、いずれも最長 6 サイクルの試験治療を完了した（日本申請用解析報告書(1)　Table 15.1.1.1J）。

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（日本申請用解析報告書(1) Table 15.1.1.7J）。

RDI の中央値は、本剤で 101.0%（範囲：98.78%～103.17%）、ドキソルビシンで 101.4%（範囲：99.74%～103.11%）、ビンブラスチンで 100.9%（範囲：98.83%～102.88%）、ダカルバジンで 101.0%（範囲：98.96%～103.11%）であった（日本申請用解析報告書(1)　Table 15.1.1.7J）。

2.7.4.1.2.2 試験治療の投与変更

① 全体集団

安全性解析対象集団の全サイクルにおける投与変更を表 2.7.4.1-4 に示した。

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、1 回以上の試験治療（A+AVD）の投与延期が 43 例（73%）に認められた。本剤の減量及び点滴中断は各 3 例（5%）に、休薬は 1 例（2%）に報告された。AVD レジメン（ドキソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジン）の減量は、それぞれ 1 例（2%）、4 例（7%）及び 3 例（5%）に報告された。ダカルバジンの点滴中断は 2 例（3%）に報告された。

試験治療の投与を中止した被験者は報告されなかった。

表 2.7.4.1-4　全サイクルにおける投与変更（C25004 試験：安全性解析対象集団）

	A+AVD Phase 1+Phase 2 N=59			
All Cycles, n (%)	Brentuximab vedotin	Doxorubicin	Vinblastine	Dacarbazine
Patients treated	59	59	59	59
Patients with no action taken	15 (25)	16 (27)	14 (24)	16 (27)
Patients with at least 1 action taken	44 (75)	43 (73)	45 (76)	43 (73)
Action on study drug				
Dose reduced	3 (5)	1 (2)	4 (7)	3 (5)
Dose held	1 (2)	0	0	0
Dose interrupted	3 (5)	0	0	2 (3)
Dose delayed	43 (73)	43 (73)	43 (73)	43 (73)
Discontinued permanently	0	0	0	0

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.1.1.8

A+AVD: brentuximab vedotin with Adriamycin (doxorubicin), vinblastine, and dacarbazine.

Percentages are based on the number of patients calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase. In each cycle, a patient may have multiple actions taken.

② 日本人部分集団

日本人被験者 2 例では、試験治療（A+AVD）の投与延期が 1 例（50%）に認められた。当該被験者はすべての投与サイクルで A+AVD の投与を延期した。

いずれの被験者でも投与延期以外の投与変更は報告されなかった（日本申請用解析報告書(1)　Table 15.1.1.8J）。

2.7.4.1.2.3 DLT、最大耐量及び第 2 相推奨用量の決定

C25004 試験の第 1 相パートに登録された最初の 3 例は、DLT 観察期間［Cycle 1＋28 日間〔初回投与（Day 1）から Day 56 まで〕］中に DLT に対するモニタリングを行うこととした。

最初の 3 例のうち DLT が発現した被験者数が 0 例であったことから、更に 3 例の被験者を登録して、DLT に対するモニタリングを行うこととした。

第 1 相パートでは、2 例が DLT 観察期間に顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）の投与を受けたため DLT 評価可能集団から除外することとなり、合計 8 例が試験治療を受けた。

DLT 評価可能集団 6 例において、DLT 観察期間中に治験実施計画書に定義された DLT は報告されず、本剤の最大耐量には達しなかった。その結果、小児患者に本剤を AVD と併用投与する際の第 2 相推奨用量は 48 mg/m^2 と決定された（C25004 試験　治験総括報告書 12.1.1）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

① 全体集団

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-5 に要約した。

性別は、男性 31 例（53%）、女性 28 例（47%）であった。年齢の中央値は 14.0 歳（範囲：6～17 歳）であり、5～11 歳が 11 例（19%）、12～17 歳が 48 例（81%）であった。白人が 34 例（58%）と半数を占め、12 例（20%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であり、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。

表 2.7.4.1-5　人口統計学的特性（C25004 試験：安全性解析対象集団）

	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Sex, n (%)			
Male	4 (50)	27 (53)	31 (53)
Female	4 (50)	24 (47)	28 (47)
Race, n (%)			
White	8 (100)	26 (51)	34 (58)
Black or African American	0	12 (24)	12 (20)
Other(a)	0	9 (18)	9 (15)
Asian	0	3 (6)	3 (5)
Not reported	0	1 (2)	1 (2)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	2 (25)	21 (41)	23 (39)
Not Hispanic or Latino	6 (75)	26 (51)	32 (54)
Not reported	0	4 (8)	4 (7)
Age (years)(b)			
n	8	51	59
Mean (std dev)	12.4 (3.81)	13.9 (2.88)	13.7 (3.03)
Median	13.0	14.0	14.0
Minimum, maximum	6, 17	6, 17	6, 17
Age Group, n (%)(b)			
5-11 years	3 (38)	8 (16)	11 (19)
12-17 years	5 (63)	43 (84)	48 (81)
Baseline body surface area, (m^2)(c)			
n	8	49	57
Mean (std dev)	1.38 (0.377)	1.48 (0.287)	1.47 (0.299)
Median	1.35	1.51	1.50
Minimum, maximum	0.8, 1.9	0.8, 2.0	0.8, 2.0

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.1.1.3

std dev: standard deviation.

Baseline was defined as the value closest to but before the start of study drug administration.

Percentages are based on the number of patients calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase with non-missing values reported for the corresponding parameter.

(a)　'Other' reported races were described as mulatto (n=3) and brown (n=6).

(b)　Age on the date of assent (not calculated based on local restriction of data collection).

(c)　Calculated body surface area (m^2) = square root (height (cm)×weight (kg)/3600) based on Mosteller formula.

② 日本人部分集団

日本人被験者 2 例はいずれも男性であった。年齢の平均値は 15.5 歳（1[redacted] 歳及び 1[redacted] 歳）、BSA の平均値は 1.65 m^2（1.5 m^2 及び 1.8 m^2）であった（日本申請用解析報告書(1) Table 15.1.1.3J 及び 25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.4.1）。

2.7.4.1.3.2 ベースラインの疾患特性

① 全体集団

安全性解析対象集団のベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-6 に要約した。

病理組織学的サブタイプは、48 例（81%）が結節性硬化型であった。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。

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 症状が報告された被験者は 23 例（39%）であった。B 症状のうち、説明のつかない 10%を超える体重減少は 12 例（20%）、説明のつかない持続又は再発する 38 度を超える発熱は 16 例（27%）、再発する盗汗（ひどい寝汗）は 15 例（25%）で報告された。3 つの B 症状すべてが報告された被験者は 6 例（10%）であった。

cHL 診断からの期間の中央値は 2.71 週（範囲：0.7～12.1 週）であった。

表 2.7.4.1-6 ベースラインの疾患特性（C25004 試験：安全性解析対象集団）

	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Primary diagnosis, n (%)			
Classical Hodgkin lymphoma	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Nodular sclerosis classical	6 (75)	42 (82)	48 (81)
Lymphocyte-rich classical	1 (13)	2 (4)	3 (5)
Mixed-cellularity classical	1 (13)	5 (10)	6 (10)
Lymphocyte-depleted classical	0	0	0
Hodgkin lymphoma NOS	0	2 (4)	2 (3)
Time since initial diagnosis (weeks)(a)			
n	8	51	59
Mean (std dev)	2.57 (1.360)	3.37 (2.423)	3.26 (2.315)
Median	2.43	2.71	2.71
Minimum, maximum	0.7, 4.9	0.9, 12.1	0.7, 12.1
Ann Arbor Stage, n (%)			
III	5 (63)	27 (53)	32 (54)
IV	3 (38)	24 (47)	27 (46)
Lansky/Karnofsky performance score, n (%)			
>90	4 (50)	20 (39)	24 (41)
50 to 90	4 (50)	26 (51)	30 (51)
<50	0	0	0
Median	95.0	90.0	90.0
Minimum, maximum	80, 100	70, 100	70, 100
Evidence of bone marrow involvement, n (%)			
Yes	1 (13)	8 (16)	9 (15)
No	7 (88)	43 (84)	50 (85)
Evidence of extranodal involvement, n (%)			
Yes	4 (50)	31 (61)	35 (59)
No	4 (50)	20 (39)	24 (41)
Number of extranodal sites, n (%)			
1	0	12 (39)	12 (34)
≥2	4 (100)	19 (61)	23 (66)
Not applicable	4	20	24
Any baseline B symptom, n (%)(b)			
Yes	2 (25)	21 (41)	23 (39)
No	6 (75)	28 (55)	34 (58)
Missing	0	2	2
All three baseline B symptoms, n (%)(b)			
Yes	0	6 (12)	6 (10)
No	8 (100)	43 (84)	51 (86)
Missing	0	2	2

表 2.7.4.1-6　ベースラインの疾患特性（C25004 試験：安全性解析対象集団）（続き）

	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Unexplained weight loss, >10% of body weight, n (%)(b)			
Yes	0	12 (24)	12 (20)
No	8 (100)	37 (73)	45 (76)
Missing	0	2	2
Unexplained, persistent, or recurrent fever >38ºC, n (%)(b)			
Yes	2 (25)	14 (27)	16 (27)
No	6 (75)	35 (69)	41 (69)
Missing	0	2	2
Recurrent drenching night sweats, n (%)(b)			
Yes	1 (13)	14 (27)	15 (25)
No	7 (88)	35 (69)	42 (71)
Missing	0	2	2

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.1.1.4.
std dev: standard deviation.
Baseline was defined as the value closest to but before the start of study drug administration.
Percentages are based on the number of patients calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase with non-missing values reported for the corresponding parameter. For Lansky and Karnofsky performance scores, the percentages are based on the number of patients in the relevant analysis set for each phase with results for the given score.
(a) Time since initial diagnosis (weeks) = (first dose date of study drug - date of initial diagnosis)/7.
(b) Unexplained weight loss, unexplained, persistent or recurrent fever, and recurrent drenching night sweats are the 3 individual B symptoms.

② 日本人部分集団

病理組織学的サブタイプは、いずれも結節性硬化型であった。初診時の Ann Arbor 分類による病期は III 期が 1 例、IV 期が 1 例であった。

Lansky Play-Performance 又は Karnofsky Performance Status の performance score は 90 又は 100 であった。

いずれも 1 つの節外部位に節外浸潤を有しており、ベースライン時に B 症状は報告されなかった。

cHL 診断からの期間の平均値は 3.86 週（3.6 週及び 4.1 週）であった（日本申請用解析報告書(1)　Table 15.1.1.4J）。

2.7.4.1.3.3 併用薬

安全性解析対象集団で 20%以上の被験者に報告された併用薬を表 2.7.4.1-7 に要約した。

安全性解析対象集団の 59 例全例（100%）で 1 種類以上の併用薬が報告された。最も多く報告された併用薬はオンダンセトロンであり、59 例全例（100%）が使用していた。次いでパラセタモール（63%）、Bactrim（61%）、塩化ナトリウム（47%）、metamizole（42%）、ジフェンヒドラミン及びフィルグラスチム（各 39%）であった。

表 2.7.4.1-7　20%以上の被験者に報告された併用薬（C25004 試験：安全性解析対象集団）

Preferred Medication Name, n (%)	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Patients with at least 1 concomitant medication	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Ondansetron	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Paracetamol	8 (100)	29 (57)	37 (63)
Bactrim	7 (88)	29 (57)	36 (61)
Sodium chloride	5 (63)	23 (45)	28 (47)
Metamizole	1 (13)	24 (47)	25 (42)
Diphenhydramine	2 (25)	21 (41)	23 (39)
Filgrastim	3 (38)	20 (39)	23 (39)
Metoclopramide	4 (50)	18 (35)	22 (37)
Dexamethasone	2 (5)	17 (33)	19 (32)
Ranitidine	1 (13)	17 (33)	18 (31)
Vertigo-vomex N	1 (13)	17 (33)	18 (31)
Ceftriaxone	3 (38)	11 (22)	14 (24)
Lactulose	1 (13)	13 (25)	14 (24)
Tramadol	3 (38)	11 (22)	14 (24)
Allopurinol	2 (25)	11 (22)	13 (22)
Chlorphenamine	4 (50)	9 (18)	13 (22)
Hyoscine	1 (13)	12 (24)	13 (22)
Aciclovir	4 (50)	8 (16)	12 (20)
Cefepime	2 (25)	10 (20)	12 (20)
Glucose	4 (50)	8 (16)	12 (20)
Lorazepam	2 (25)	10 (20)	12 (20)
Palonosetron	3 (38)	9 (18)	12 (20)
Propofol	4 (50)	8 (16)	12 (20)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.1.1.6.1.
WHODrug: World Health Organization Drug Dictionary.
Concomitant medication defined as any medication administered from the date of informed consent through 30 days after the last dose of study drug.
Concomitant medications are coded using WHODrug_01Mar2016E.
Patients with 1 or more medications within a WHODrug level are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of patients in each category calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase.

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

① 全体集団

安全性解析対象集団で発現した有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示した。

安全性解析対象集団では、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、51 例（86%）では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、試験治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 19 例（32%）で報告された。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。

表 2.7.4.2-1　有害事象の概要（C25004 試験：安全性解析対象集団）

	Phase 1 N=8 n (%)	Phase 2 N=51 n (%)	Phase 1+Phase 2 N=59 n (%)
Any TEAE	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Any drug-related TEAE	8 (100)	49 (96)	57 (97)
Grade 3 or higher TEAE	8 (100)	46 (90)	54 (92)
Drug-related grade 3 or higher TEAEs	8(100)	43 (84)	51 (86)
AEs resulting in study drug discontinuation	0	0	0
SAEs	1 (13)	23 (45)	24 (41)
Drug-related SAEs	1 (13)	18 (35)	19 (32)
On-study deaths	0	0	0
Follow-up deaths	0	0	0

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.1.

AE: adverse event; SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.

A TEAE was defined as any AE that occurred after administration of the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.

Percentages are based on the number of patients in each category calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase.

On-study death was defined as a death that occurred between the first dose of protocol treatment and 30 days after the last dose of protocol treatment.

Follow-up death was defined as a death that occurred after 30 days of the last dose of protocol treatment.

② 日本人部分集団

日本人部分集団で発現した有害事象の概要を表 2.7.4.2-2 に示した。

日本人被験者 2 例では、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。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は 2 例全例（100%）で報告された。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。

表 2.7.4.2-2　有害事象の概要（C25004 試験：日本人部分集団）

	Phase 1 N=0 n (%)	Phase 2 N=2 n (%)	Phase 1+Phase 2 N=2 n (%)
Any treatment-emergent adverse events	0	2 (100)	2 (100)
Grade 3 or higher adverse events	0	2 (100)	2 (100)
Drug-related adverse events	0	2 (100)	2 (100)
Drug-related grade 3 or higher adverse events	0	2 (100)	2 (100)
Adverse events resulting in study drug discontinuation	0	0	0
Serious adverse events	0	2 (100)	2 (100)
Drug-related serious adverse events	0	2 (100)	2 (100)
Serious adverse events resulting in study drug discontinuation	0	0	0
On-study deaths	0	0	0
Follow-up deaths	0	0	0

出典：日本申請用解析報告書(1)　Table 15.3.1.1J

A+AVD: brentuximab vedotin +Adriamycin (doxorubicin), vinblastine, and dacarbazine; AE; adverse event.

A treatment-emergent AE was defined as any AE that occurs after administration of the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.

Percentages are based on the number of patients in each category calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase.

On-study deaths was defined as deaths that occurred between the first dose of protocol treatment and 30 days after the last dose of protocol treatment.

Follow-up deaths was defined as deaths that occurred after 30 days of the last dose of protocol treatment.

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

① 全体集団

安全性解析対象集団の 10%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4.2-3 に要約した。

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。

表 2.7.4.2-3　10%以上の被験者に発現した有害事象
（C25004 試験：安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	基本語	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Any TEAE		8 (100)	51 (100)	59 (100)
Vomiting	嘔吐	8 (100)	42 (82)	50 (85)
Nausea	悪心	8 (100)	36 (71)	44 (75)
Neutropenia	好中球減少症	5 (63)	29 (57)	34 (58)
Pyrexia	発熱	4 (50)	21 (41)	25 (42)
White blood cell count decreased	白血球数減少	5 (63)	20 (39)	25 (42)
Abdominal pain	腹痛	2 (25)	21 (41)	23 (39)
Constipation	便秘	4 (50)	18 (35)	22 (37)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	4 (50)	18 (35)	22 (37)
Stomatitis	口内炎	4 (50)	18 (35)	22 (37)
Headache	頭痛	5 (63)	14 (27)	19 (32)
Anaemia	貧血	1 (13)	13 (25)	14 (24)
Back pain	背部痛	2 (25)	12 (24)	14 (24)
Decreased appetite	食欲減退	2 (25)	12 (24)	14 (24)
Diarrhoea	下痢	4 (50)	10 (20)	14 (24)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (38)	10 (20)	13 (22)
Weight decreased	体重減少	1 (13)	12 (24)	13 (22)
Fatigue	疲労	3 (38)	9 (18)	12 (20)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (38)	8 (16)	11 (19)
Alopecia	脱毛症	0	11 (22)	11 (19)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (13)	9 (18)	10 (17)
Rhinitis	鼻炎	3 (38)	7 (14)	10 (17)
Arthralgia	関節痛	1 (13)	8 (16)	9 (15)
Cough	咳嗽	1 (13)	8 (16)	9 (15)
Asthenia	無力症	5 (63)	3 (6)	8 (14)
Bone pain	骨痛	0	8 (16)	8 (14)
Oral pain	口腔内痛	1 (13)	7 (14)	8 (14)
Pain in extremity	四肢痛	2 (25)	6 (12)	8 (14)
Dizziness	浮動性めまい	1 (13)	6 (12)	7 (12)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	7 (14)	7 (12)
Nasal congestion	鼻閉	2 (25)	5 (10)	7 (12)
Pruritus	そう痒症	0	7 (14)	7 (12)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (25)	4 (8)	6 (10)
Leukopenia	白血球減少症	1 (13)	5 (10)	6 (10)
Myalgia	筋肉痛	1 (13)	5 (10)	6 (10)
Pain	疼痛	0	6 (12)	6 (10)
Pain in jaw	顎痛	0	6 (12)	6 (10)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	2 (25)	4 (8)	6 (10)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (13)	5 (10)	6 (10)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.1 及び Table 15.3.1.3.

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event.

A TEAE was defined as any AE that occurred after administration of the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.

Patients with 1 or more AEs within a level of MedDRA term are counted only once for each PT.

Percentages are based on the number of patients in each category calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase.

AEs are coded using the MedDRA Version 23.0.

安全性解析対象集団の 10%以上の被験者に発現した因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-4 に要約した。

安全性解析対象集団の被験者 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%以上の被験者に認めら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。

表 2.7.4.2-4　10%以上の被験者に発現した因果関係が否定できない有害事象
（C25004 試験：安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	基本語	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Patients with at least 1 drug-related TEAE		8 (100)	49 (96)	57 (97)
Vomiting	嘔吐	8 (100)	38 (75)	46 (78)
Nausea	悪心	8 (100)	34 (67)	42 (71)
Neutropenia	好中球減少症	5 (63)	28 (55)	33 (56)
White blood cell count decreased	白血球数減少	5 (63)	19 (37)	24 (41)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	4 (50)	18 (35)	22 (37)
Stomatitis	口内炎	4 (50)	14 (27)	18 (31)
Constipation	便秘	4 (50)	13 (25)	17 (29)
Abdominal pain	腹痛	2 (25)	14 (27)	16 (27)
Anaemia	貧血	1 (13)	11 (22)	12 (20)
Diarrhoea	下痢	4 (50)	8 (16)	12 (20)
Alopecia	脱毛症	0	10 (20)	10 (17)
Decreased appetite	食欲減退	2 (25)	8 (16)	10 (17)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (13)	9 (18)	10 (17)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (25)	7 (14)	9 (15)
Asthenia	無力症	5 (63)	3 (6)	8 (14)
Headache	頭痛	3 (38)	5 (10)	8 (14)
Back pain	背部痛	1 (13)	6 (12)	7 (12)
Fatigue	疲労	2 (25)	5 (10)	7 (12)
Pyrexia	発熱	1 (13)	6 (12)	7 (12)
Leukopenia	白血球減少症	1 (13)	5 (10)	6 (10)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	6 (12)	6 (10)
Oral pain	口腔内痛	0	6 (12)	6 (10)
Pain in jaw	顎痛	0	6 (12)	6 (10)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.4 及び Table 15.3.1.1

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event.

A TEAE was defined as any AE that occurred after administration of the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.

Patients with 1 or more AEs within a level of MedDRA term are counted only once for each PT.

Percentages are based on the number of patients in each category calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase.

AEs are coded using the MedDRA Version 23.0.

安全性解析対象集団で発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2-5 に要約した。

安全性解析対象集団の 54 例（92%）で 1 件以上の Grade 3 以上の有害事象が認められた。10%以上の被験者で認められた 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 4 の有害事象は 44 例（75%）で認められた。20%以上の被験者で認められた Grade 4 の有害事象は、好中球減少症（51%）、好中球数減少（27%）及び白血球数減少（20%）であった。この他に、Grade 4 のリンパ球数減少が 2 例（3%）、発熱性好中球減少症、白血球減少症、粘膜の炎症、敗血症、急性呼吸窮迫症候群及び褥瘡性潰瘍が各 1 例（2%）に認められた。Grade 5 の有害事象は報告されなかった（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.13）。

表 2.7.4.2-5　Grade 3 以上の有害事象（C25004 試験：安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	基本語	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Patients with at least 1 Grade 3 or higher TEAE		8 (100)	46 (90)	54 (92)
Neutropenia	好中球減少症	5 (63)	28 (55)	33 (56)
White blood cell count decreased	白血球数減少	5 (63)	19 (37)	24 (41)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	4 (50)	18 (35)	22 (37)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (13)	9 (18)	10 (17)
Anaemia	貧血	1 (13)	5 (10)	6 (10)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	6 (12)	6 (10)
Leukopenia	白血球減少症	1 (13)	4 (8)	5 (8)
Vomiting	嘔吐	2 (25)	3 (6)	5 (8)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	2 (4)	2 (3)
Weight decreased	体重減少	0	2 (4)	2 (3)
Nausea	悪心	0	2 (4)	2 (3)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	2 (4)	2 (3)
Sepsis	敗血症	0	2 (4)	2 (3)
Back pain	背部痛	0	2 (4)	2 (3)
Headache	頭痛	1 (13)	0	1 (2)
Hepatotoxicity	肝毒性	1 (13)	0	1 (2)
Stomatitis	口内炎	1 (13)	0	1 (2)
Haemoglobinaemia	ヘモグロビン血症	0	1 (2)	1 (2)
Leukocytosis	白血球増加症	0	1 (2)	1 (2)
Polymerase chain reaction positive	ポリメラーゼ連鎖反応陽性	0	1 (2)	1 (2)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2)	1 (2)
Colitis	大腸炎	0	1 (2)	1 (2)
Diarrhoea	下痢	0	1 (2)	1 (2)
Lip infection	口唇感染	0	1 (2)	1 (2)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (2)	1 (2)
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	0	1 (2)	1 (2)
Device related infection	医療機器関連感染	0	1 (2)	1 (2)
Skin infection	皮膚感染	0	1 (2)	1 (2)
Hypoxia	低酸素症	0	1 (2)	1 (2)
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	0	1 (2)	1 (2)

表 2.7.4.2-5　Grade 3 以上の有害事象（C25004 試験：安全性解析対象集団）（続き）

Preferred Term, n (%)	基本語	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	1 (2)	1 (2)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	1 (2)	1 (2)
Pain	疼痛	0	1 (2)	1 (2)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (2)	1 (2)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (2)	1 (2)
Dehydration	脱水	0	1 (2)	1 (2)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群	0	1 (2)	1 (2)
Peau d'orange	ポードレンジ	0	1 (2)	1 (2)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	1 (2)	1 (2)
Intracardiac thrombus	心臓内血栓	0	1 (2)	1 (2)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.5.1 及び Table 15.3.1.5.

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event.

A TEAE was defined as any AE that occurred after administration of the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.

Patients with 1 or more AEs within a level of MedDRA term are counted only once for each PT.

Percentages are based on the number of patients in each category calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase.

AEs are coded using the MedDRA Version 23.0.

安全性解析対象集団で発現した因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2-6 に要約した。

安全性解析対象集団の 51 例（86%）で 1 件以上の因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象が認められた。10%以上の被験者で報告された因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（54%）、白血球数減少（39%）、好中球数減少（37%）及び発熱性好中球減少症（17%）であった。

表 2.7.4.2-6　因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象
（C25004 試験：安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	基本語	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Patients with at least 1 drug-related Grade 3 or higher TEAE		8 (100)	43 (84)	51 (86)
Neutropenia	好中球減少症	5 (63)	27 (53)	32 (54)
White blood cell count decreased	白血球数減少	5 (63)	18 (35)	23 (39)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	4 (50)	18 (35)	22 (37)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (13)	9 (18)	10 (17)
Leukopenia	白血球減少症	1 (13)	4 (8)	5 (8)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	5 (10)	5 (8)
Vomiting	嘔吐	2 (25)	3 (6)	5 (8)
Anaemia	貧血	1 (13)	3 (6)	4 (7)
Back pain	背部痛	0	2 (4)	2 (3)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	2 (4)	2 (3)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	2 (4)	2 (3)
Nausea	悪心	0	2 (4)	2 (3)
Colitis	大腸炎	0	1 (2)	1 (2)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (2)	1 (2)
Dehydration	脱水	0	1 (2)	1 (2)
Haemoglobinaemia	ヘモグロビン血症	0	1 (2)	1 (2)
Hepatotoxicity	肝毒性	1 (13)	0	1 (2)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (2)	1 (2)
Hypoxia	低酸素症	0	1 (2)	1 (2)
Lip infection	口唇感染	0	1 (2)	1 (2)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	1 (2)	1 (2)
Pain	疼痛	0	1 (2)	1 (2)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	1 (2)	1 (2)
Sepsis	敗血症	0	1 (2)	1 (2)
Stomatitis	口内炎	1 (13)	0	1 (2)
Weight decreased	体重減少	0	1 (2)	1 (2)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.8.1.

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event.

A TEAE was defined as any AE that occurred after administration of the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.

Patients with 1 or more AEs within a level of MedDRA term are counted only once for each PT.

Percentages are based on the number of patients in each category calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase.

AEs are coded using the MedDRA Version 23.0.

② 日本人部分集団

日本人部分集団で発現した有害事象を表 2.7.4.2-7 に要約した。

日本人被験者の 2 例全例（100%）で、1 件以上の有害事象が報告された。2 例に認められた有害事象は、リンパ球数減少、悪心、好中球数減少、嘔吐及び白血球数減少（各 100%）であった。

表 2.7.4.2-7　有害事象（C25004 試験：日本人部分集団）

Preferred Term, n (%)	基本語	Phase 1 N=0	Phase 2 N=2	Phase 1+Phase 2 N=2
Any Treatment-emergent Adverse Events		0	2 (100)	2 (100)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	2 (100)	2 (100)
Nausea	悪心	0	2 (100)	2 (100)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	2 (100)	2 (100)
Vomiting	嘔吐	0	2 (100)	2 (100)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	2 (100)	2 (100)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (50)	1 (50)
Alopecia	脱毛症	0	1 (50)	1 (50)
Anaemia	貧血	0	1 (50)	1 (50)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (50)	1 (50)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (50)	1 (50)
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	1 (50)	1 (50)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	1 (50)	1 (50)
Fatigue	疲労	0	1 (50)	1 (50)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	1 (50)	1 (50)
Headache	頭痛	0	1 (50)	1 (50)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (50)	1 (50)
Lip infection	口唇感染	0	1 (50)	1 (50)
Pyrexia	発熱	0	1 (50)	1 (50)
Stomatitis	口内炎	0	1 (50)	1 (50)
Taste disorder	味覚障害	0	1 (50)	1 (50)
Weight decreased	体重減少	0	1 (50)	1 (50)

出典：日本申請用解析報告書(1)　Table 15.3.1.1J 及び Table 15.3.1.3J.

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

A treatment-emergent AE was defined as any AE that occurs after administration of the first dose of study drug and up through 30 days after the last dose of study drug.

Patients with one or more AEs within a level of MedDRA term are counted only once for each preferred term.

Percentages are based on the number of patients in each category calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase.

AEs are coded using the MedDRA version 23.0.

日本人被験者の 2 例全例で 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。2 例に認められた因果関係が否定できない有害事象は、悪心、嘔吐、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（日本申請用解析報告書(1)　Table 15.3.1.6J）。

日本人被験者の 2 例全例（100%）で 1 件以上の Grade 3 以上の有害事象が認められた。2 例に認められた 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（日本申請用解析報告書(1)　Table 15.3.1.5J）。

Grade 4 の有害事象は 2 例全例（100%）で認められた。2 例に認められた Grade 4 の有害事象は、好中球数減少及び白血球数減少であり、いずれも試験治療との因果関係は否定されなかった。その他の Grade 4 又は Grade 5 の有害事象は報告されなかった（日本申請用解析報告書(1)　Table 15.3.1.13J）。

2.7.4.2.1.2 死亡

試験期間中の死亡は、試験治療の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現した死亡と定義した。データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、C25004 試験では試験期間中及び追跡期間中の死亡は報告されていない。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

① 全体集団

安全性解析対象集団で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-8 に要約した。

安全性解析対象集団では、24 例（41%）で 1 件以上の重篤な有害事象が認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 10 例（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%）あった。

試験治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 19 例（32%）で報告された。2 例以上に報告された試験治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 10 例（17%）、好中球減少症 3 例（5%）、便秘、胃腸障害、悪心及び嘔吐各 2 例（3%）であった（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.9.1）。

表 2.7.4.2-8　重篤な有害事象（C25004 試験：安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	基本語	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Patients with at least 1 serious TEAE		1 (13)	23 (45)	24 (41)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (13)	9 (18)	10 (17)
Neutropenia	好中球減少症	0	3 (6)	3 (5)
Vomiting	嘔吐	0	3 (6)	3 (5)
Constipation	便秘	0	2 (4)	2 (3)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	2 (4)	2 (3)
Nausea	悪心	0	2 (4)	2 (3)
Pyrexia	発熱	0	2 (4)	2 (3)
Sepsis	敗血症	0	2 (4)	2 (3)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (2)	1 (2)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (2)	1 (2)
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	0	1 (2)	1 (2)
Anaemia	貧血	0	1 (2)	1 (2)
Bacteraemia	菌血症	0	1 (2)	1 (2)
Colitis	大腸炎	0	1 (2)	1 (2)
Dehydration	脱水	0	1 (2)	1 (2)
Device-related infection	医療機器関連感染	0	1 (2)	1 (2)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (2)	1 (2)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (2)	1 (2)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	1 (2)	1 (2)
Hypoxia	低酸素症	0	1 (2)	1 (2)
Ileus	イレウス	0	1 (2)	1 (2)
Intracardiac thrombus	心臓内血栓	0	1 (2)	1 (2)
Lip infection	口唇感染	0	1 (2)	1 (2)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	1 (2)	1 (2)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	1 (2)	1 (2)
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	0	1 (2)	1 (2)
Pneumonia	肺炎	0	1 (2)	1 (2)
Pneumothorax	気胸	0	1 (2)	1 (2)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群	0	1 (2)	1 (2)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	1 (2)	1 (2)
Skin infection	皮膚感染	0	1 (2)	1 (2)
Venous thrombosis	静脈血栓症	0	1 (2)	1 (2)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	1 (2)	1 (2)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.7.1

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event.

A TEAE was defined as any AE that occurred after administration of the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.

Patients with 1 or more AEs within a level of MedDRA term are counted only once for each PT.

Percentages are based on the number of patients in each category calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase.

AEs are coded using MedDRA Version 23.0.

② 日本人部分集団

日本人部分集団で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-9 に要約した。

日本人被験者の 2 例全例（100%）で 1 件以上の重篤な有害事象が認められた。報告された重篤な有害事象は、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、いずれも 1 例ずつに報告された。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（C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.7）。

表 2.7.4.2-9　重篤な有害事象（C25004 試験：日本人部分集団）

Preferred Term, n (%)	基本語	Phase 1 N=0	Phase 2 N=2	Phase 1+Phase 2 N=2
Patients with at least 1 serious TEAE		0	2 (100)	2 (100)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	1 (50)	1 (50)
Lip infection	口唇感染	0	1 (50)	1 (50)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	1 (50)	1 (50)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	1 (50)	1 (50)

出典：日本申請用解析報告書(1)　Table 15.3.1.7J
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: treatment-emergent adverse event
A TEAE was defined as any AE that occurs after administration of the first dose of study drug and up through 30 days after the last dose of study drug.
Patients with one or more AE within a level of MedDRA term are counted only once for each preferred term.
Percentages are based on the number of patients in each category calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase.
AEs are coded using the MedDRA version 23.0.

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は、試験治療の投与中止又は投与変更（投与延期又は休薬、減量及び／又は点滴中断）に至った有害事象とした。

（1）試験治療の投与中止に至った有害事象

試験治療の投与中止に至った有害事象は認められなかった（C25004 試験　治験総括報告書 Table 15.3.1.10）。

（2）試験治療の投与変更に至った有害事象

① 全体集団

安全性解析対象集団では、本剤の減量に至った有害事象は 3 例（5%）に、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%）に報告された（日本申請用解析報告書(2) Table 4.2 及び Table 5.4.2）。本剤の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各 1 例（2%）（同一被験者に発現）であり、発熱性好中球減少症及び体重減少を発現した 1 例では他のすべての薬剤も減量した（C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.5.1 及び正誤表 Listing 16.2.7.1）。

本剤の投与延期に至った有害事象は 43 例（73%）に、試験治療（A+AVD）のいずれかの投与延期に至った有害事象は 43 例（73%）に報告された。投与延期が報告された 43 例全例が試験治療の 4 剤すべてを延期していた。試験治療（A+AVD）の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（日本申請用解析報告書(2)　Table 4.2 及び Table 5.4.3）。

本剤の休薬／点滴中断に至った有害事象は 2 例（3%）に、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%）に報告された（日本申請用解析報告書(2) Table 4.2 及び Table 5.4.1）。本剤の休薬／点滴中断に至った有害事象は嘔吐が 1 例（2%）、呼吸困難及び低酸素症が各 1 例（2%）（同一被験者に発現）に報告された。この呼吸困難及び低酸素症は、治験責任医師により注入に関連すると判断された（C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.5.1 及び Listing 16.2.7.1）。本剤以外の薬剤の休薬／点滴中断に至った有害事象は報告されなかった。

② 日本人部分集団

日本人被験者 2 例では、試験治療（A+AVD）の投与延期に至った有害事象が 1 例（50%）に報告された（C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.5.1）。この投与延期に至った有害事象は Grade 3 又は Grade 4 の好中球数減少であり、いずれも因果関係は否定されなかった（C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.7.1）。

日本人被験者 2 例では、試験治療（A+AVD）のいずれかの減量及び休薬／点滴中断に至った有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.5 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象として、本剤の単独投与又は AVD との併用投与における安全性プロファイルとして知られている 2 つの臨床的に重要な事象である、末梢性ニューロパチーと好中球減少症及び関連事象を評価した。また、注入に伴う反応（infusion related reaction）及び ADA 発現別の有害事象についても本項で評価した。

（1）末梢性ニューロパチー

① 全体集団

末梢性ニューロパチーの包括的レビューは、末梢性ニューロパチー（SMQ 広域）に含まれる PT を用いて実施した。C25004 試験で報告された末梢性ニューロパチー（SMQ）の発現頻度及び重症度を、special search query（SSQ）を用いて末梢性感覚ニューロパチーの PT と末梢性運動ニューロパチーの PT に分類して評価した。末梢性ニューロパチー（SMQ）には、末梢性感覚ニューロパチー（SSQ）の PT、末梢性運動ニューロパチー（SSQ）の PT 及び感覚及び運動の両方の要素を有する PT が含まれる。

安全性解析対象集団の末梢性ニューロパチー（SMQ）の概要を表 2.7.4.2-10 に要約した。

末梢性ニューロパチー（SMQ）は 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（SSQ）に含まれる事象は 11 例（19%）で、末梢性運動ニューロパチー（SSQ）に含まれる事象は 5 例（8%）で報告された。

表 2.7.4.2-10　末梢性ニューロパチー（SMQ）の概要（C25004 試験：安全性解析対象集団）

	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Treatment-emergent PN (SMQ) adverse event, n (%)	2 (25)	12 (24)	14 (24)
Treatment-emergent PMN (SSQ) adverse event, n (%)	0	5 (10)	5 (8)
Treatment-emergent peripheral sensory neuropathy (SSQ) adverse event, n (%)	2 (25)	9 (18)	11 (19)
Treatment-emergent drug-related PN (SMQ) adverse event, n (%)	2 (25)	10 (20)	12 (20)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.14 及び Table 12.r

PMN: peripheral motor neuropathy; PN: peripheral neuropathy; PT: preferred term; SMQ: standardised MedDRA queries; SSQ: special search query.

PTs included in the PMN (SSQ) were gait disturbance, muscular weakness, and PMN.

PTs included in the peripheral sensory neuropathy (SSQ) were hypoaesthesia, neuropathy peripheral, paraesthesia, peripheral sensory neuropathy, and sensory disturbance.

安全性解析対象集団で報告された末梢性ニューロパチー（SMQ）を表 2.7.4.2-11 に要約した。

末梢性感覚ニューロパチー（SSQ）には、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚、末梢性ニューロパチー、感覚鈍麻及び感覚障害の PT が含まれた。末梢性感覚ニューロパチー（SSQ）の事象は 11 例（19%）で報告された。最も多く報告された事象は末梢性感覚ニューロパチー（PT）で 5 例（8%）に報告された。

末梢性運動ニューロパチー（SSQ）には、筋力低下、末梢性運動ニューロパチー及び歩行障害の PT が含まれた。末梢性運動ニューロパチー（SSQ）の事象は 5 例（8%）で報告された。最も多く報告された事象は筋力低下及び末梢性運動ニューロパチーで各 3 例（5%）に報告された。

表 2.7.4.2-11　末梢性ニューロパチー（SMQ）（C25004 試験：安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	基本語	CTC Grade	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Patients with at least 1 treatment-emergent PN (SMQ) AE		Grade 1	1 (13)	10 (20)	11 (19)
		Grade 2	1 (13)	2 (4)	3 (5)
Patients with at least 1 treatment-emergent PMN (SSQ) AE		Grade 1	0	3 (6)	3 (5)
		Grade 2	0	2 (4)	2 (3)
Muscular weakness	筋力低下	Grade 1	0	3 (6)	3 (5)
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	Grade 1	0	1 (2)	1 (2)
		Grade 2	0	2 (4)	2 (3)
Gait disturbance	歩行障害	Grade 1	0	1 (2)	1 (2)
Patients with at least 1 treatment-emergent peripheral sensory neuropathy (SSQ) AE		Grade 1	1 (13)	8 (16)	9 (15)
		Grade 2	1 (13)	1 (2)	2 (3)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	Grade 1	1 (13)	2 (4)	3 (5)
		Grade 2	1 (13)	1 (2)	2 (3)
Paraesthesia	錯感覚	Grade 1	0	3 (6)	3 (5)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	Grade 1	0	2 (4)	2 (3)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	Grade 1	0	1 (2)	1 (2)
Sensory disturbance	感覚障害	Grade 1	0	1 (2)	1 (2)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.17
AE: adverse event; CTC: Common Terminology Criteria; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PMN: peripheral motor neuropathy; PN: peripheral neuropathy; PT: preferred term; SMQ: standardised MedDRA queries; SSQ: special search query.
AEs are coded using the MedDRA Version 23.0.
Patients with 1 or more AEs within a level of MedDRA term is counted only once for each PT.
Only patients who experienced any treatment-emergent PN (SMQ) AEs are included in the table.
Types of peripheral neuropathy include peripheral motor and sensory neuropathy.

安全性解析対象集団の 1 例で発現した Grade 1 の末梢性運動ニューロパチーは重篤な有害事象として報告され、試験治療との因果関係が否定されなかった（C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.7.1）。

安全性解析対象集団では、試験治療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（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.10）。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（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.24）。その他の投与変更は報告されなかった。

末梢性ニューロパチーの発現時期

安全性解析対象集団で発現した末梢性ニューロパチー（SMQ）の発現時期を表 2.7.4.2-12 に要約した。

末梢性ニューロパチー（SMQ）が報告された被験者 14 例の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、報告された最大 Grade である Grade 2 の末梢性ニューロパチー（SMQ）の発現時期の中央値は 6.86 週（範囲：0.9～19.9 週）であった。

表 2.7.4.2-12　末梢性ニューロパチー（SMQ）の発現時期
（C25004 試験：安全性解析対象集団）

	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Time to onset of first treatment-emergent PN (SMQ) adverse event (weeks)(a)			
n	2	12	14
Mean (std dev)	9.00 (7.273)	7.95 (5.684)	8.10 (5.617)
Median	9.00	5.93	5.93
Minimum, maximum	3.9, 14.1	0.9, 19.9	0.9, 19.9
Time to onset of worst grade treatment-emergent PN (SMQ) adverse event (weeks)(b)			
n	2	12	14
Mean (std dev)	10.21 (8.990)	8.74 (5.610)	8.95 (5.756)
Median	10.21	6.86	6.86
Minimum, maximum	3.9, 16.6	0.9, 19.9	0.9, 19.9

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.18

PN: peripheral neuropathy; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ: standardised MedDRA queries; std dev: standard deviation.

PN (SMQ) events include peripheral sensory and peripheral motor neuropathy.

(a) Time to onset of first event was calculated as time from first dose of study drug to onset of first treatment-emergent PN event.

(b) Time to onset of worst event was calculated as time from first dose of study drug to onset of worst treatment-emergent PN event.

末梢性ニューロパチーの回復又は改善

安全性解析対象集団で発現した末梢性ニューロパチー（SMQ）の回復又は改善までの時間を表 2.7.4.2-13 に要約した。

末梢性ニューロパチー（SMQ）が報告された 14 例のうち、試験治療終了（EOT）時点ですべての末梢性ニューロパチーが回復していた被験者は 9 例（64%）、最後の追跡調査の時点で回復していた被験者は 11 例（79%）であった。少なくとも 1 つの末梢性ニューロパチー（SMQ）が回復した被験者は 12 例であり、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継続中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。治験実施計画書に規定したとおり、これらの被験者ではベースラインまで回復するか試験を終了するまでのいずれか早い時期まで、すべての重症度の変化を追跡する。

表 2.7.4.2-13　末梢性ニューロパチー（SMQ）の回復又は改善までの時間
（C25004 試験：安全性解析対象集団）

Subset of Patients With Treatment-Emergent PN (SMQ) Events	Phase 1 N=2	Phase 2 N=12	Phase 1+Phase 2 N=14
Time to resolution of treatment-emergent PN (SMQ) adverse event (weeks)(a)			
n	2	10	12
Mean (std dev)	11.21 (15.253)	13.81 (20.456)	13.38 (19.093)
Median	11.21	1.57	1.57
Minimum, maximum	0.4, 22.0	0.3, 50.3	0.3, 50.3
Time to improvement in treatment-emergent PN (SMQ) adverse event (weeks)(b)			
n	0	0	0
At EOT, n (%)			
Patients with resolution or improvement in PN adverse events	2 (100)	7 (58)	9 (64)
Patients with resolution of all PN adverse events	2 (100)	7 (58)	9 (64)
Patients with improvement in PN adverse events	0	0	0
Patients with no resolution or improvement of any PN adverse event	0	5 (42)	5 (36)
Patients with ongoing PN adverse events(c)	0	5 (42)	5 (36)
Grade 1	0	3 (25)	3 (21)
Grade 2	0	2 (17)	2 (14)
At last follow-up, n (%)			
Patients with resolution or improvement in PN adverse events	2 (100)	9 (75)	11 (79)
Patients with resolution of all peripheral PN events	2 (100)	9 (75)	11 (79)
Patients with improvement in PN adverse events	0	0	0
Patients with no resolution or improvement of any PN adverse events	0	3 (25)	3 (21)
Patients with ongoing PN adverse events(c)	0	3 (25)	3 (21)
Grade 1	0	2 (17)	2 (14)
Grade 2	0	1 (8)	1 (7)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.19

EOT: end of treatment; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PN: peripheral neuropathy; SMQ: Standardised MedDRA Query; std dev: standard deviation.

Percentages are based on the number of patients in each category calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase who experienced treatment-emergent PN (SMQ) events.

PN (SMQ) events includes peripheral sensory and motor neuropathy.

Resolution is defined as an event outcome of resolved or resolved with sequelae.

Improvement is defined as an unresolved event that decreased by at least 1 grade from worst grade with no higher grade thereafter.

(a) Time to resolution (weeks) was calculated as the time from onset date to resolution of resolved PN (SMQ) event. Patients with multiple resolved events were counted once at the longest time to resolution.

(b) Time to improvement (weeks) was calculated as time from onset date to improvement of unresolved PN (SMQ) event. Patients with multiple improved but unresolved events were counted once for the longest time to improvement.

(c) Ongoing is defined as event outcome of unresolved or unknown or events without an end date.

② 日本人部分集団

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（日本申請用解析報告書(1)　Table 15.3.1.2J）。

（2）好中球減少症及び関連事象

本項では、好中球減少症及び好中球数減少の PT を合わせて評価した。また、発熱性好中球減少症についても評価した。好中球減少症及び発熱性好中球減少症に対する G-CSF の使用状況も検討した。

① 全体集団

安全性解析対象集団の好中球減少症（好中球減少症又は好中球数減少）を重症度別に表 2.7.4.2-14 に要約した。

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。最大重症度の内訳は、Grade 4 が 44 例（75%）、Grade 3 が 7 例（12%）、Grade 1 が 1 例（2%）であった。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、その重症度は Grade 4 の事象が 3 例（5%）、Grade 3 の事象が 1 例（2%）であった。

表 2.7.4.2-14　重症度別の好中球減少症（C25004 試験：安全性解析対象集団）

	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Treatment-emergent adverse events, n (%)	8 (100)	44 (86)	52 (88)
Grade 1	0	1 (2)	1 (2)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	1 (13)	6 (12)	7 (12)
Grade 4	7 (88)	37 (73)	44 (75)
Drug-related adverse events, n (%)	8 (100)	43 (84)	51 (86)
Grade 1	0	1 (2)	1 (2)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	1 (13)	7 (14)	8 (14)
Grade 4	7 (88)	35 (69)	42 (71)
Serious adverse events, n (%)	0	4 (8)	4 (7)
Grade 3	0	1 (2)	1 (2)
Grade 4	0	3 (6)	3 (5)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.25

PT: preferred term.

PTs of neutropenia and neutrophil count decreased were counted as neutropenia.

好中球減少症（好中球減少症又は好中球数減少）により 36 例（61%）が投与を延期した（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.22）。その他の投与変更は報告されなかった。

発熱性好中球減少症

安全性解析対象集団では、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（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.2.2）。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

（C25004 試験　治験総括報告書正誤表　Table 15.3.1.23）。いずれの発熱性好中球減少症も回復した（C25004 試験　治験総括報告書正誤表　Listing 16.2.7.1）。

発熱性好中球減少症の発現時期及び回復までの期間

安全性解析対象集団で発現した発熱性好中球減少症の発現時期及び G-CSF 使用時期を表 2.7.4.2-15 に要約した。

初回の発熱性好中球減少症の発現時期（投与開始から発現までの期間）の中央値は 46.5 日（範囲：9～158 日）、回復までの期間の中央値は発現後 4 日（範囲：0～13 日）であった。最初に G-CSF を投与した時期の中央値は、試験治療の投与開始後 17 日（範囲：8～149 日）であった。

表 2.7.4.2-15　発熱性好中球減少症の発現時期及び G-CSF 投与時期
（C25004 試験：安全性解析対象集団）

	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Time to first febrile neutropenia (days)			
Number of patients	1	9	10
Mean (std dev)	51.0 (NE)	62.2 (53.96)	61.1 (51.00)
Median (range)	51.0 (51, 51)	42.0 (9, 158)	46.5 (9, 158)
Time from febrile neutropenia onset to resolution (days)			
Number of events	1	18	19
Mean (std dev)	1.0 (NE)	4.4 (3.27)	4.2 (3.28)
Median (range)	1.0 (1, 1)	4.0 (0, 13)	4.0 (0, 13)
Time to first dose of G-CSF (days)			
Number of patients	5	32	37
Mean (std dev)	61.4 (43.79)	36.6 (40.45)	40.0 (41.18)
Median (range)	71.0 (8, 114)	16.5 (8, 149)	17.0 (8, 149)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.28
G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor; NE: not estimable; std dev: standard deviation.
Time to first event was calculated as date from first treatment exposure date to event date.
Time from event to resolution was calculated as days from event onset date to event end date.
Time to first G-CSF was calculated as days from first treatment exposure date to G-CSF treatment received date.

好中球減少症及び発熱性好中球減少症に対する G-CSF の使用

DLT 評価及び第 2 相推奨用量の決定に影響を及ぼす可能性があったため、第 1 相パートの DLT 観察期間中（Day 1～56）は G-CSF の使用を禁止したが、その後は実施医療機関のガイドラインに従って、好中球減少症を発現した被験者への G-CSF の使用が許可された。

DLT 観察期間中に G-CSF を使用した 2 例は、DLT 評価対象集団から除外した（2.7.4.1.2.3）。

安全性解析対象集団で発現した好中球減少症、発熱性好中球減少症及び関連事象の発現状況を G-CSF 使用の有無別に表 2.7.4.2-16 に要約した。

G-CSF の使用は 37 例（63%）で報告された。この 37 例のうち、発熱性好中球減少症は Cycle 1 に 3 例（8%）、試験期間中に 8 例（22%）で報告された。また、好中球減少症（好中球減少症又は好中球数減少）は Cycle 1 に 31 例（84%）、試験期間中に 37 例（100%）で報告された。感染症および寄生虫症（SOC）に含まれる有害事象（PT）は 20 例（54%）で報告された。

重篤な有害事象が発現した 17 例（46%）のうち、好中球減少症、発熱性好中球減少症、敗血症、好中球減少性敗血症、発熱又は感染症および寄生虫症（SOC）に含まれる有害事象（PT）の重篤な有害事象は 6 例（16%）で報告された。

表 2.7.4.2-16　G-CSF 使用別の好中球減少症、発熱性好中球減少症及び関連事象
（C25004 試験：安全性解析対象集団）

Overall incidence, n (%)	G-CSF N=37	No G-CSF N=22	Total N=59
Febrile neutropenia in Cycle 1	3 (8)	0	3 (5)
Febrile neutropenia on study	8 (22)	2 (9)	10 (17)
Febrile neutropenia on study, grade 3	7 (19)	2 (9)	9 (15)
Febrile neutropenia on study, grade 4	1 (3)	0	1 (2)
Neutropenia	22 (59)	12 (55)	34 (58)
Grade 3 or higher neutropenia	22 (59)	11 (50)	33 (56)
Grade 4 neutropenia	20 (54)	10 (45)	30 (51)
Neutropenia or neutrophil count decreased in Cycle 1	31 (84)	10 (45)	41 (69)
Neutropenia or neutrophil count decreased on study	37 (100)	15 (68)	52 (88)
Neutropenia or neutrophil count decreased on study, grade 1	0	1 (5)	1 (2)
Neutropenia or neutrophil count decreased on study, grade 2	0	0	0
Neutropenia or neutrophil count decreased on study, grade 3	6 (16)	1 (5)	7 (12)
Neutropenia or neutrophil count decreased on study, grade 4	31 (84)	13 (59)	44 (75)
Grade 3 or higher TEAEs	37 (100)	17 (77)	54 (92)
Infections and infestations (SOC)	20 (54)	14 (64)	34 (58)
Grade 3 or higher infections and infestations (SOC)	5 (14)	0	5 (8)
Any SAE on study	17 (46)	7 (32)	24 (41)
SAE of febrile neutropenia, neutropenia, sepsis, neutropenic sepsis, pyrexia, infections and infestations (SOC)	6 (16)	0	6 (10)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.27
G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor; SAE: serious adverse event; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event.

② 日本人部分集団

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。事象はいずれも好中球数減少であり、試験治療との因果関係は否定されなかった。1 例では、重篤な好中球減少症（好中球減少症又は好中球数減少）が複数回報告された。これらの事象は本剤の投与を延期することなく回復した（C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.7.1 及び日本申請用解析報告書(1)　Table 15.3.1.25J）。

日本人被験者の別の 1 例では 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。本事象は本剤の投与変更を行わず、G-CSF、抗生物質、解熱鎮痛消炎剤などの併用薬の投与により回復した。初回の発熱性好中球減少症は本剤の投与開始から 18 日後に発現し、その 10 日後には回復した（C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.4.5 及び Listing 16.2.7.1）。

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（C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.4.5）。

（3）注入に伴う反応

本剤のような生物製剤及び蛋白由来の薬剤による治療では、注入に伴う反応等の急性反応を引き起こす可能性がある。本剤投与前の注入に伴う反応に対するプレメディケーションは必須ではないが、本剤投与により注入に伴う反応が発現した被験者には、治験担当医師の判断により各実施医療機関のガイドラインに従って、次の本剤投与前にプレメディケーションを使用可能とした。

治験担当医師は、それぞれの有害事象（医師記載用語）が注入に伴う反応か否かを評価し、電子症例報告書に記録した。

① 全体集団

安全性解析対象集団で発現した注入に伴う反応を表 2.7.4.2-17 に要約した。

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。低酸素症は Grade 3、嘔吐の 1 件及び白血球減少症は Grade 2 であり、他の事象は Grade 1 であった（C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.7.1）。これら 5 例は、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）〕。

表 2.7.4.2-17　注入に伴う反応（C25004 試験：安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	基本語	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Patients with at least 1 infusion-related TEAE		0	5 (10)	5 (8)
Vomiting	嘔吐	0	3 (6)	3 (5)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (2)	1 (2)
Hypoxia	低酸素症	0	1 (2)	1 (2)
Infusion site pain	注入部位疼痛	0	1 (2)	1 (2)
Leukopenia	白血球減少症	0	1 (2)	1 (2)
Nausea	悪心	0	1 (2)	1 (2)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.26
TEAE: treatment-emergent adverse event.

② 日本人部分集団

日本人被験者 2 例ではいずれも、注入に伴う反応は報告されなかった。

（4）ADA 発現別の有害事象

他の蛋白由来の薬剤と同様に、本剤を投与された患者に薬剤免疫原性又は ADA が認められる場合がある。本剤に対する ADA の発現により、重度の注入に伴う反応が発現する可能性がある。

免疫原性は、1 回以上の本剤の投与を受け、ベースライン時及び投与開始後に 1 回以上免疫原性が評価された被験者 59 例について評価した。被験者を ADA の状況により ADA 陰性

又は ADA 陽性に分類した。ADA 陰性は、投与開始後のすべての評価で ADA 陰性であった（陽性が確認されない）場合と定義した。ADA 陽性は、投与開始後のいずれかの評価で ADA 陽性が確認された場合と定義した。ADA 陽性の被験者は、更に一時的 ADA 陽性又は持続的 ADA 陽性のいずれかに分類した。一時的 ADA 陽性は、投与開始後の評価で 1 回又は 2 回陽性が確認された場合と定義した。持続的 ADA 陽性は、投与開始後の評価で 3 回以上陽性が確認された場合と定義した。Nab の評価は、ADA 陽性の被験者に対してのみ実施した。

① 全体集団

C25004 試験の免疫原性解析対象集団は 59 例であった。試験期間中、55 例（93%）が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。このうち 5 例（9%）で 1 件以上の注入に伴う反応が認められた（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.12）。

残りの 4 例（7%）で一時的 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（5.0 未満が 3 例、5.0 が 1 例）、2 例（3%）で 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（C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.5.4）。

② 日本人部分集団

日本人被験者 2 例はいずれも、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（C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.5.4）。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

C25004 試験で報告された有害事象を SOC、高位語（HLT）及び PT ごとに要約した。全 Grade の PT が多く報告された有害事象の SOC は、胃腸障害（93%）、一般障害および投与部位の状態（76%）、血液およびリンパ系障害（71%）、臨床検査及び筋骨格系および結合組織障害（各 59%）、感染症および寄生虫症（58%）、皮膚および皮下組織障害（53%）、神経系障害（51%）、及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（49%）であった（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.2）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

C25004 試験において本剤が投与された日本人被験者で認められた重篤な有害事象の詳細を 2.7.6.1 に示した。また、安全性解析の対象期間内に報告されたすべての重篤な有害事象の詳細は、治験総括報告書に記載した（C25004 試験　治験総括報告書　15.3.3）。

なお、C25004 試験では、試験期間中の死亡は報告されていない。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査値異常は、ベースラインからの変化が臨床的に有意であると判断された場合、並びに試験治療の中止、投与変更に至った又は治療介入を要した場合に、有害事象として報告された。

2.7.4.3.1 血液生化学検査

安全性解析対象集団において、ベースラインの Grade 0 から投与開始後に Grade 4 へ変動した血液生化学検査項目は、カルシウム増加 4 例（7%）、尿酸増加 3 例（5%）、カルシウム減少 2 例（3%）、血糖減少及びクレアチニン増加各 1 例（2%）であった。また、ベースラインの Grade 0 から投与開始後に Grade 3 へ変動した血液生化学検査項目は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及びリン酸減少各 3 例（5%）、ナトリウム減少 1 例（2%）であった（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.4.5）。

2.7.4.3.2 血液学的検査

安全性解析対象集団において、ベースラインの Grade 0 から投与開始後に Grade 4 へ変動した血液学的検査項目は、好中球数減少 44 例（75%）、白血球数減少 15 例（25%）、血小板数減少 4 例（7%）及びリンパ球数減少 2 例（4%）であった。また、ベースラインの Grade 0 から投与開始後に Grade 3 へ変動した血液学的検査項目は、白血球数減少 19 例（32%）、好中球数減少 9 例（15%）、リンパ球数減少 5 例（9%）並びに白血球数増加）、血小板数減少及びリンパ球数増加各 1 例（2%）であった（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.4.4）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び身体的所見の評価において、臨床的に意味のある安全性所見は認められなかった。

2.7.4.4.1 Performance Status

安全性解析対象集団では、53 例（90%）で、ベースライン時及び投与開始後 1 回以上の Lansky Play-Performance 又は Karnofsky Performance Status の performance score が報告された。ベースライン時点で Lansky Play-Performance 又は Karnofsky Performance Status の performance score が 100 であった被験者は 26 例（44%）、90 が 18 例（31%）、80 が 7 例（12%）及び 70 が 2 例（3%）であった。ベースライン時点で Lansky Play-Performance 又は Karnofsky Performance Status の performance score が 100 であった被験者では、投与開始後に 90 に低下した被験者が 3 例（5%）、80 に低下した被験者が 1 例（2%）報告された。ベースライン時点で performance score が 90 であった被験者では、投与開始後に 80 に低下した被験者が 1 例（2%）報告された。ベースライン時点で 80 であった被験者では、90 へ改善した被験者が 2 例（3%）報告された。ベースライン時点で 70 であった被験者では、40 へ低下した被験者が 1 例（2%）報告された（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.4.8）。

2.7.4.4.2 心電図、心エコー及び MUGA スキャン

各被験者におけるスクリーニング時の 12 誘導心電図の結果を治験総括報告書に示した（C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.8.6）。

心エコー又は MUGA スキャンは、スクリーニング時、Cycle 3 終了後、EOT 及び無増悪生存期間の追跡調査期間（最終投与の 1 年後）に評価した。ベースラインの Grade 0 から投与

開始後に Grade 3 への変動が 1 例（2%）、Grade 2 への変動が 3 例（5%）で報告された（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.4.9）。

日本人被験者 2 例では、心エコー又は MUGA スキャンはいずれの測定時点でも正常範囲内であった（C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.8.7）。

2.7.4.4.3 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。

小児の免疫機能に対する試験治療の影響は、スクリーニング時、EOT 及び最終投与の 6、12 及び 18 ヵ月後に、末梢血 CD34 陽性細胞数、総リンパ球数及びリンパ球サブセット、総 Ig 並びに IgG、IgM 及び IgA 測定、破傷風抗体、ポリオ血清型、ヘモフィルスインフルエンザ菌 B 型の一連の測定により評価した。

免疫再構築は、1 回以上の試験治療の投与を受け、免疫再構築を評価するのに十分な血液検体を確保できた被験者 59 例について評価した。

Ig レベル、末梢血 CD34 陽性細胞数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。免疫再構築の評価は追跡調査期間も継続中である。

免疫再構成の測定結果の要約を C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.2.6.1 に示した。また、スクリーニング時から無増悪生存追跡期間までの免疫再構築パラメータの平均値を C25004 試験　治験総括報告書　Figure 15.3.4.6 に示した。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

年齢別の有害事象（全 Grade）、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象並びに好中球減少症及び関連事象について検討した。また、BSA 及び体重別の有害事象（全 Grade）、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因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象についても安全性部分集団解析を実施した。

なお、性別及び人種に関する部分集団解析は検討していない。

2.7.4.5.1.1 年齢

年齢別の安全性解析では、安全性解析対象集団を 5～11 歳の 11 例（19%）と 12～17 歳の 48 例（81%）に層別して検討した（C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.1.1.3）。なお、日本人被験者 2 例はいずれも 12～17 歳の年齢群に含まれた（2.7.4.1.3.1②）。

（1）有害事象（全 Grade）

いずれかの年齢群で 10%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4.5-1 に示した。

5～11 歳の被験者（11 例）の 30%以上で認められた有害事象は、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%）であった。

12～17 歳の被験者（48 例）の 30%以上で認められた有害事象は、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。

表 2.7.4.5-1　いずれかの年齢群で 10%以上の被験者に発現した有害事象
（C25004 試験：安全性解析対象集団）

		Phase 1+Phase 2 N=59	
Preferred Term, , n (%)	基本語	Age Group: 5 to 11 years N=11 (19)	Age Group: 12 to 17 years N=48 (81)
Vomiting	嘔吐	10 (91)	40 (83)
Pyrexia	発熱	9 (82)	16 (33)
Nausea	悪心	8 (73)	36 (75)
Neutropenia	好中球減少症	7 (64)	27 (56)
White blood cell count decreased	白血球数減少	5 (45)	20 (42)
Rhinitis	鼻炎	4 (36)	6 (13)
Abdominal pain	腹痛	3 (27)	20 (42)
Anaemia	貧血	3 (27)	11 (23)
Back pain	背部痛	3 (27)	11 (23)
Cough	咳嗽	3 (27)	6 (13)
Decreased appetite	食欲減退	3 (27)	11 (23)
Diarrhoea	下痢	3 (27)	11 (23)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	3 (27)	19 (40)
Stomatitis	口内炎	3 (27)	19 (40)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (18)	0
Asthenia	無力症	2 (18)	6 (13)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	2 (18)	8 (17)
Odynophagia	嚥下痛	2 (18)	3 (6)
Oral pain	口腔内痛	2 (18)	6 (13)
Pain in extremity	四肢痛	2 (18)	6 (13)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	2 (18)	4 (8)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (18)	4 (8)
Constipation	便秘	1 (9)	21 (44)
Headache	頭痛	0	19 (40)
Weight decreased	体重減少	0	13 (27)
Fatigue	疲労	0	12 (25)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (9)	12 (25)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (9)	10 (21)
Alopecia	脱毛症	1 (9)	10 (21)
Arthralgia	関節痛	1 (9)	8 (17)
Bone pain	骨痛	0	8 (17)
Dizziness	浮動性めまい	0	7 (15)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	7 (15)
Nasal congestion	鼻閉	0	7 (15)
Pruritus	そう痒症	0	7 (15)
Pain in jaw	顎痛	0	6 (13)
Anxiety	不安	0	5 (10)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (9)	5 (10)
Dehydration	脱水	0	5 (10)
Dyspnoea	呼吸困難	0	5 (10)
Leukopenia	白血球減少症	1 (9)	5 (10)
Myalgia	筋肉痛	1 (9)	5 (10)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	5 (10)
Pain	疼痛	1 (9)	5 (10)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	5 (10)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.3.1.

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event.

A TEAE was defined as any AE that occurred after administration of the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.

Patients with 1 or more AEs within a level of MedDRA term are counted only once for each PT.

Percentages are based on the number of patients in each category calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase and age group.

AEs are coded using the MedDRA Version 23.0.

（2）Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象は、5～11 歳の 9 例（82%）及び 12～17 歳の 45 例（94%）に認められた（日本申請用解析報告書(2)　Table 5.1.3）。

5～11 歳の被験者の 10%以上で認められた有害事象は、好中球減少症（55%）、白血球数減少（36%）、好中球数減少（27%）、発熱性好中球減少症及び貧血（各 18%）であった。

12～17 歳の被験者の 10%以上で認められた有害事象は、好中球減少症（56%）、白血球数減少（42%）、好中球数減少（40%）、発熱性好中球減少症（17%）、リンパ球数減少（13%）及び嘔吐（10%）であった。

（3）重篤な有害事象

5～11 歳の被験者では、重篤な有害事象は 3 例（27%）で報告された。その内訳は、発熱性好中球減少症 2 例（18%）、貧血、発熱、気胸及び胃腸障害各 1 例（9%）であった（C25004 試験　治験総括報告書　Table15.3.1.7.2）。

12～17 歳の被験者では、重篤な有害事象は 21 例（44%）で報告された。そのうち 2 例以上に報告された有害事象は、発熱性好中球減少症 8 例（17%）、嘔吐及び好中球減少症各 3 例（6%）、悪心、便秘及び敗血症各 2 例（4%）であった（C25004 試験　治験総括報告書　Table15.3.1.7.2）。

（4）好中球減少症及び関連事象

G-CSF 投与の有無別の好中球減少症及び関連事象の概要を年齢別に表 2.7.4.5-2 に示した。

5～11 歳の被験者では、11 例中 7 例（64%）で G-CSF を投与された。この 7 例では、発熱性好中球減少症は Cycle 1 ではみられず、試験治療中に 2 例（29%）で報告された。好中球減少症又は好中球数減少は Cycle 1 に 6 例（86%）、試験治療中に 7 例全例（100%）で報告された。感染症および寄生虫症（SOC）の PT は 4 例（57%）で報告された。重篤な有害事象は 3 例（43%）で報告されたが、重篤な好中球減少症、発熱性好中球減少症、敗血症、好中球減少性敗血症、発熱及び感染症および寄生虫症（SOC）の PT は報告されなかった。

12～17 歳の被験者では、48 例中 30 例（63%）で G-CSF を投与された。この 30 例では、発熱性好中球減少症が Cycle 1 に 3 例（10%）、試験治療中に 6 例（20%）で報告された。好中球減少症又は好中球数減少は Cycle 1 に 25 例（83%）、試験治療中に 30 例全例（100%）で報告された。そのうち Grade 4 の好中球減少症又は好中球数減少は 25 例（83%）で報告された。感染症および寄生虫症（SOC）の PT は 16 例（53%）で報告された。重篤な有害事象は 14 例（47%）で報告され、重篤な好中球減少症、発熱性好中球減少症、敗血症、好中球減少性敗血症、発熱及び感染症および寄生虫症（SOC）の PT は 6 例（20%）で報告された。

いずれの年齢群でも G-CSF を使用した被験者（5～11 歳 : 7 例、12～17 歳 : 30 例）は G-CSF を使用しなかった被験者（5～11 歳 : 4 例、12～17 歳 : 18 例）より多かった。G-CSF は試験治療の投与により好中球減少症が認められた場合に、第 1 相パートの DLT 観察期間を除いて次の投与の前から治験責任医師の判断で治験実施医療機関のガイドラインに従って使用が認められていた。

表 2.7.4.5-2　年齢別の G-CSF 投与の有無別の好中球減少症及び関連事象の概要（C25004 試験：安全性解析対象集団）

	Age Group: 5 to 11 years N=11 (19)			Age Group: 12 to 17 years N=48 (81)		
Preferred Term, n (%)	G-CSF N=7	No-G-CSF N=4	Total N=11	G-CSF N=30	No-G-CSF N=18	Total N=48
Febrile neutropenia in Cycle 1	0	0	0	3 (10)	0	3 (6)
Febrile neutropenia on study	2 (29)	0	2 (18)	6 (20)	2 (11)	8 (17)
Febrile neutropenia on study, Grade 3	2 (29)	0	2 (18)	5 (17)	2 (11)	7 (15)
Febrile neutropenia on study, Grade 4	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)
Neutropenia	4 (57)	3 (75)	7 (64)	18 (60)	9 (50)	27 (56)
Grade 3 or higher neutropenia	4 (57)	2 (50)	6 (55)	18 (60)	9 (50)	27 (56)
Grade 4 neutropenia	4 (57)	2 (50)	6 (55)	16 (53)	8 (44)	24 (50)
Neutropenia or neutrophil count decreased in Cycle 1	6 (86)	1 (25)	7 (64)	25 (83)	9 (50)	34 (71)
Neutropenia or neutrophil count decreased on study	7 (100)	3 (75)	10 (91)	30 (100)	12 (67)	42 (88)
Neutropenia or neutrophil count decreased on study, Grade 1	0	1 (25)	1 (9)	0	0	0
Neutropenia or neutrophil count decreased on study, Grade 2	0	0	0	0	0	0
Neutropenia or neutrophil count decreased on study, Grade 3	1 (14)	0	1 (9)	5 (17)	1 (6)	6 (13)
Neutropenia or neutrophil count decreased on study, Grade 4	6 (86)	2 (50)	8 (73)	25 (83)	11 (61)	36 (75)
Grade 3 or higher TEAEs	7 (100)	2 (50)	9 (82)	30 (100)	15 (83)	45 (94)
Infections and infestations (SOC)	4 (57)	3 (75)	7 (64)	16 (53)	11 (61)	27 (56)
Grade 3 or higher infections and infestations (SOC)	0	0	0	5 (17)	0	5 (10)
Any SAE on study	3 (43)	0	3 (27)	14 (47)	7 (39)	21 (44)
SAE of febrile neutropenia, neutropenia, sepsis, neutropenic sepsis, pyrexia, infections and infestations (SOC)	0	0	0	6 (20)	0	6 (13)

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 15.3.1.27

G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor; SAE: serious adverse event; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event.

2.7.4.5.1.2 BSA

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。なお、日本人被験者 2 例はいずれも高 BSA 群に含まれた（2.7.4.1.3.1②）。

（1）有害事象（全 Grade）

低 BSA 群又は高 BSA 群に発現した有害事象を日本申請用解析報告書(2)　Table 5.2.1 に示した。

低 BSA 群の被験者の 30%以上で認められた有害事象は、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%）であった。

高 BSA 群の被験者の 30%以上で認められた有害事象は、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。

両群間の発現頻度に 20%以上の差異があった有害事象は、嘔吐、悪心、便秘、下痢、体重減少及び脱毛症であり、いずれも高 BSA 群で高かった。

試験治療との因果関係が否定できない有害事象でも同様の傾向が認められた（日本申請用解析報告書(2)　Table 5.2.2）。

（2）Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象は、低 BSA 群で 27 例（90%）、高 BSA 群で 27 例（93%）に認められた（日本申請用解析報告書(2)　Table 5.2.3）。

低 BSA 群の被験者の 10%以上で認められた有害事象は、好中球減少症（60%）、白血球数減少（37%）、好中球数減少（30%）、発熱性好中球減少症、貧血及びリンパ球数減少（各 10%）であった。

高 BSA 群の被験者の 10%以上で認められた有害事象は、好中球減少症（52%）、白血球数減少及び好中球数減少（各 45%）、発熱性好中球減少症（24%）、白血球減少症及び嘔吐（各 14%）、貧血及びリンパ球数減少（各 10%）であった。

両群間の発現頻度に 10%以上の差異があった有害事象は、発熱性好中球減少症、白血球減少症、好中球数減少及び嘔吐であり、いずれも高 BSA 群で高かった。

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傾向が認められた（日本申請用解析報告書(2)　Table 5.2.4）。

2.7.4.5.1.3 体重

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。なお、日本人被験者 2 例はいずれも高体重群に含まれた（日本申請用解析報告書(1)　Table 15.1.1.3J 及び 25004 試験　治験総括報告書 Listing 16.2.4.1）。

（1）有害事象（全 Grade）

低体重群又は高体重群に発現した有害事象を日本申請用解析報告書(2)　Table 5.3.1 に示した。

低体重群の被験者の 30%以上で認められた有害事象は、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%）であった。

高体重群の被験者の 30%以上で認められた有害事象は、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。

低体重群で 20%以上高かった事象は口腔内痛であり、高体重群で 20%以上高かった事象は体重減少及び脱毛症であった。

試験治療との因果関係が否定できない有害事象でも同様の傾向が認められた（日本申請用解析報告書(2)　Table 5.3.2）。

（2）Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象は、低体重群で 26 例（90%）、高体重群で 28 例（93%）に認められた（日本申請用解析報告書(2)　Table 5.3.3）。

低体重群の被験者の 10%以上で認められた有害事象は、好中球減少症（55%）、白血球数減少及び好中球数減少（35%）、貧血（14%）、発熱性好中球減少症及びリンパ球数減少（各 10%）であった。

高体重群の被験者の 10%以上で認められた有害事象は、好中球減少症（57%）、白血球数減少（47%）、好中球数減少（40%）、発熱性好中球減少症（23%）、白血球減少症及び嘔吐（各 13%）及びリンパ球数減少（10%）であった。

両群間の発現頻度に 10%以上の差異があった有害事象は、白血球数減少及び発熱性好中球減少症であり、いずれも高体重群で高かった。

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傾向が認められた（日本申請用解析報告書(2)　Table 5.3.4）。

2.7.4.5.1.4 肝機能及び腎機能障害

C25004 試験では、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する安全性プロファイルを評価していない。

C25004 試験では、小児患者は試験治療の初回投与前 4 日以内に十分な肝機能及び腎機能を有する場合に登録できることとした。十分な肝機能は、AST 又は ALT が各年齢の基準値上限（ULN）の 2.5 倍以下、総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下（ジルベール症候群による高間接ビリルビン血症を除く）により規定し、十分な腎機能は、クレアチニンクリアランス又は放射性同位体糸球体濾過率（GFR）が 70 mL/分/1.73 m^2 又は Schwartz 式から導いた年齢及び性別ごとの血清クレアチニンにより規定した。

肝機能障害患者又は腎機能障害患者に本剤を投与したデータは限られているが、モノメチルアウリスタチン E（MMAE）クリアランスは肝機能障害及び重度の腎機能障害により影響

を受ける可能性が示唆されている。軽度及び中等度の腎機能障害患者では影響は認められていない。

2.7.4.5.2 外因性要因

C25004 試験の被験者は、登録された地域、国及び治験実施施設ごとに集計された（C25004 試験　治験総括報告書　Table15.1.1.2）。しかし、各サブグループの症例数が小さいため、外因性因子のサブグループ解析は行わなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

C25004 試験では、薬物相互作用の評価は行わなかった。未治療の成人 cHL 患者に A+AVD を投与した 25003 試験の結果から、本剤を AVD と併用投与後の血清中 ADC 及び血漿中 MMAE の PK 特性は本剤単独療法における PK 特性と類似していることが示されている。また、本剤は AVD の血漿中曝露量に影響を及ぼさなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

C25004 試験の小児被験者では妊娠例は報告されていない。なお、思春期前の被験者には検査を行わなかった。

C25004 試験では、妊娠可能な女性は、スクリーニング時若しくはサイクル 1 日目の血清又は尿妊娠反応検査が陰性であることとしており、同意取得時から試験治療の最終投与後 6 ヵ月間は効果的な避妊法を二重に用いる又は完全な禁欲に合意することとした。

現在、本剤の乳汁中への移行、乳汁を介した幼児への影響又は乳汁産生への影響に関する利用可能な情報はない。授乳中の幼児に重篤な有害反応が生じる可能性があるため、本剤投与中の授乳は推奨しない。

2.7.4.5.5 過量投与

ブレンツキシマブ　ベドチンには、過剰摂取に対する既知の解毒剤はない。

C25004 試験では、臨床的に重要な過量投与は認められなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

該当せず

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

該当せず

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤が自動車運転及び機械操作に軽微な影響を及ぼす可能性が示唆されているが、C25004 試験からは追加すべき新たなデータは得られなかった。

2.7.4.6 市販後データ

本剤の国際誕生日は 2011 年 8 月 19 日（米国）であり、2021 年 8 月 18 日時点で 76 の国と地域で承認されている。

最新の定期的ベネフィットリスク評価報告（PBRER）では、2021 年 8 月 18 日時点で、本剤の製造販売後の世界累積推定曝露人数は約 87,894 人であった（5.3.6　PBRER）。

当該調査単位期間中に入手した安全性情報及び累積されたデータを評価した結果、本剤のベネフィット・リスク評価に影響を及ぼすような重大な情報はなく、本剤のベネフィット・リスクプロファイルは引き続き良好であると考える。

2.7.4.7 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）

2.7.4.8 付録

該当せず

目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献 2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献 2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献 2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当せず

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.6 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.6 参考文献に記載

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.7 参考文献に記載

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 国際共同第 1/2 相試験（C25004 試験） 2.7.6.1-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
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
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
ADC	antibody drug conjugate	抗体薬物複合体
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{15D}	area under the concentration-time curve from time 0 to 15 days	0～15 日目までの薬物濃度－時間曲線下面積
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
BSA	body surface area	体表面積
CI	confidence interval	信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	－
CL/BSA	BSA-normalized ADC clearance	－
C_{max}	maximum observed concentration	最高血中濃度
CR	complete remission (response)	完全寛解（奏効）
CTC	Common Terminology Criteria	共通用語規準
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ECG	electrocardiogram	12 誘導心電図
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
EOT	end of treatment (visit)	試験治療終了（来院）
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
HiB	Haemophilus influenza B	ヘモフィルスインフルエンザ菌 B 型
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IRF	independent review facility	中央判定委員会
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
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）
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢の進行
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態

略号	略していない表現又は説明	
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PN	peripheral neuropathy	末梢性ニューロパチー
PR	partial remission (response)	部分寛解（奏効）
PT	preferred term	基本語
SMQ	standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life	終末相の消失半減期
TAb	total (free and conjugated) therapeutic antibody	全（遊離型及び結合型）抗体
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}	C_{max} 到達時間
ULN	upper limit of the normal range	基準値上限

2.7.6 個々の試験のまとめ

番号	実施地域	相	試験番号（評価･参考）	試験目的	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数	投与期間	施設数	試験期間（年･月）	添付資料番号
2.7.6.1	海外及び日本	1/2	C25004（評価）	第 1 相 安全性、忍容性、推奨用量決定、PK、有効性、免疫原性 第 2 相 有効性、安全性、忍容性、免疫原性、PK	初発の進行期 HL 小児患者（5 歳以上 18 歳未満の男女）	非盲検、多剤併用、多施設共同、反復投与 第 1 相 3+3 デザイン（開始用量 48 mg/m^2、DLT 発現時は 36 mg/m^2 に減量）	本剤 48 mg/m^2 （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 28 日サイクルの 1 及び 15 日目に静脈内投与 最長 6 サイクル投与	合計 59 例 第 1 相 8 例 第 2 相 51 例	168 日間（6 サイクル）	14	2017 年 9 月～20[redacted] 年 [redacted]月（最後の被験者の主要評価項目のデータ収集完了日）	5.3.5.2-1

DLT：用量制限毒性、HL：ホジキンリンパ腫、PK：薬物動態

4

2.7.6.1 国際共同第 1/2 相試験（C25004 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

試験の標題

An Open-label Study of Brentuximab Vedotin + Adriamycin, Vinblastine, and Dacarbazine in Pediatric Patients With Advanced-Stage Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma

実施医療機関

14 施設（米国、ブラジル、日本、イタリア）

公表文献

Suri A, Mould DR, Song G, Kinley J, Venkatakrishnan K. Population pharmacokinetics of brentuximab vedotin in adult and pediatric patients with relapsed/refractory hematologic malignancies: model-informed hypothesis generation for pediatric dosing regimens. J Clin Pharmacol 2020;60(12):1585-97.

試験期間

2017 年 9 月 6 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の主要評価項目のデータ収集完了日）

試験の種類

第 1/2 相

2.7.6.1.1 試験方法

2.7.6.1.1.1 試験の目的

第 1 相パート

［主目的］

小児の進行期ホジキンリンパ腫（HL）患者を対象に 1 次治療としてアドリアマイシン（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ブレンツキシマブ　ベドチン（SGN-35、アドセトリス。以下、本剤）の安全性及び忍容性を評価し、推奨用量を特定する。

［副目的］

- 本剤の抗体薬物複合体（ADC）、モノメチルアウリスタチン E（MMAE）及び全（遊離型及び結合型）抗体（TAb）の最高血中濃度（C_{max}）、0～15 日目までの薬物濃度－時間曲線下面積（AUC_{15D}）及び C_{max} 到達時間（t_{max}）を、記述統計量を用いて要約する。
- 進行期 HL 小児患者の試験治療終了（EOT）時の完全寛解（CR）率を評価する。
- 進行期 HL 小児患者の EOT 時の部分寛解（PR）率を評価する。
- 進行期 HL 小児患者の EOT 時の全奏効率（ORR）を評価する。
- Cycle 2 終了後のポジトロン断層撮影（PET）検査結果が陰性（以下、PET 陰性）であった被験者の割合を評価する。
- Cycle 6 終了後の PET 検査結果が陽性（以下、PET 陽性）であった被験者の割合を評価する。
- 本剤の免疫原性を評価する。

第 2 相パート

［主目的］

· 進行期 HL 小児患者の EOT 時の CR 率を評価する。
· Cycle 2 終了後に PET 陰性であった被験者の割合を評価する。
· 進行期 HL 小児患者の EOT 時の PR 率を評価する。
· 進行期 HL 小児患者の EOT 時の ORR を評価する。
· 推奨用量で試験治療を 6 サイクル完了した被験者の割合を評価する。

［副目的］

· 試験治療を受けた進行期 HL 小児患者における無増悪生存期間（PFS）、無イベント生存期間（EFS）、全生存期間（OS）及び奏効期間（DOR）を評価する。
· 試験治療後に HL に対する放射線療法を受けた被験者の割合を評価する。
· 進行期 HL 小児患者を対象に 1 次治療として AVD と併用投与したときの本剤の安全性及び忍容性を評価する。
· 本剤の免疫原性を評価する。
· 本剤の安全性、有効性及び薬物動態（PK）に対する抗薬物抗体（ADA）有無の影響を評価する。
· 本剤、MMAE 及び TAb の C_{max}、AUC_{15D} 及び t_{max} を、記述統計量を用いて要約する。
· 末梢性ニューロパチー（PN）関連の有害事象の発現頻度、重症度及び回復までの期間を記述する。
· 免疫再構築を評価する。

2.7.6.1.1.2 試験デザイン

本試験は、新たに CD30 陽性の進行期古典的 HL と診断された小児患者に一次治療として本剤と、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を併用投与（A+AVD）する、第 1/2 相、非盲検、多剤併用、多施設共同試験である。

第 1 相パートでは、本剤 48 mg/m^2 の投与を受けて用量制限毒性（DLT）について評価可能となる被験者を 6 例以上登録し、推奨用量を決定することとした。本試験に登録された最初の 3 例は、DLT 観察期間〔Cycle 1＋28 日間（初回投与から 56 日目まで）〕中に DLT に対するモニタリングを行うこととした。最初の 3 例のうち DLT が発現した被験者数が 0 又は 1 例であった場合は、更に 3 例の被験者を登録して、DLT に対するモニタリングを行うこととした。最初の 6 例のうち DLT が発現した被験者数が 0 又は 1 例のまま DLT 観察期間を完了した場合は、48 mg/m^2 を推奨用量とすることとした。試験治療を受けた 6 例の DLT 評価可能例のうち 2 例以上で DLT が発現した場合は、本剤の用量を 36 mg/m^2 に減量することとした。36 mg/m^2 の投与を受けた 6 例のうち DLT が発現した被験者数が 0 又は 1 例となった場合は、36 mg/m^2 を推奨用量とすることとした。36 mg/m^2 の投与を受けた最初の 6 例のうち 2 例以上で DLT が発現した場合は、36 mg/m^2 及び 48 mg/m^2 はともに過度の毒性があるとみなし、得られた PK データを検討し、これらの用量で得られた曝露量が予想と一致するか否かを検証した後に本試験を中止することとした。

第 2 相パートでは約 49 例の被験者を追加登録し、第 1 相パートで決定した推奨用量での投与を受けた合計 55 例以上の評価可能例における安全性及び有効性を評価することとした。得られた PK データは安全性データと併せて検討し、推奨用量に関する最終判断の指針とすることとした。

各被験者で 6 サイクルの投与が完了した場合、許容できない有害事象が発現した場合、病勢の進行（PD）が認められた場合、被験者の同意撤回又は試験が中止された場合には、試験治療を中止することとした。被験者はいつでも試験治療を中止できることとした。

毒性は米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）第 4.03 版（2010 年 6 月 14 日発効）に従って評価し、本剤及び TAb の血清中濃度並びに MMAE の血漿中濃度の測定、ADA 及び中和抗体（Nab）発現の判定は評価スケジュールに規定された時点で採取した血液検体により評価することとした。また、治療効果及び病勢は、国際ワーキンググループ（IWG）の Revised Criteria for Response Assessment for Malignant Lymphoma に基づき、治験責任（分担）医師及び中央判定委員会（IRF）が評価することとした。

Cycle 2 の投与完了後と EOT 時に、再病期診断を行って原疾患の状態を評価し、診断時に PET 陽性であったリンパ節部位が Cycle 2 の終了時点でも PET 陽性と判定された被験者には、EOT 時に involved site radiotherapy の実施を検討することとした。さらに、EOT 時点でも依然として PET 陽性となった 1 cm を超える残存リンパ節についても EOT の疾患評価完了後に放射線療法の実施を検討することとした。

死亡、試験の終了、最後の被験者の登録から 2 年経過のうち最も早い時点まで、生存調査を実施することとした。

2.7.6.1.1.3 対象及び組入れ基準

［対象］

初発の進行期 HL 小児患者

［選択基準］

1. 5 歳以上 18 歳未満の男性及び女性患者。
2. 組織学的に CD30 陽性の古典的 HL と確定診断された患者。
3. 進行期 HL（III 期及び IV 期）と新たに診断された患者。
4. 治療歴がない HL の患者。
5. Lansky Play-Performance 又は Karnofsky Performance Status の performance score が 50 以上である患者。
6. IWG の基準に基づいた放射線学的検査法により 2 方向で測定可能な病変を有することが確認される患者。
7. 以下のいずれかの条件を満たす患者

   女性の場合

   · 外科的不妊手術を受けている患者。

   · 妊娠可能な女性については、同意取得時から試験治療最終投与後 6 ヵ月間は、1 種類の非常に効果的な避妊法ともう 1 種類の効果的な避妊法（バリア法）を二重に用いることに合意する患者。

・被験者のライフスタイルに合致する（通常の生活習慣で性交渉をしない）場合は完全な禁欲に合意する患者〔周期的避妊法（例：カレンダー法、排卵法、徴候体温法、排卵後法）、抜去法、殺精子剤単独及び授乳性無月経法は避妊法として認めない。女性用コンドームと男性用コンドームを同時に使用してはならない〕

男性の場合（過去に外科的不妊手術、例えば精管切除術を受けている場合を含む）

・試験治療期間中及び試験治療最終投与後 6 ヵ月間は有効なバリア避妊法を用いることに合意する患者。

・被験者のライフスタイルに合致する（通常の生活習慣で性交渉をしない）場合は、完全な禁欲に合意する患者（周期的避妊法［例：カレンダー法、排卵法、徴候体温法、排卵後法］、抜去法、殺精子剤単独及び授乳性無月経法は避妊法として認めない。女性用コンドームと男性用コンドームを同時に使用してはならない）

8. 試験関連手順（通常診療による医療行為は除く）を実施する前に、患者又は患者の保護者は将来不利益を被ることなく、いつでも同意／アセントを撤回できることを理解したうえで、自由意思で文書により（かつ適宜、被験者の理解力に応じて医療機関所定のアセント文書により）同意する患者。
9. 試験に必要な手順として適切に静脈より投与できる患者。
10. 試験治療の初回投与前 4 日以内の臨床検査値が以下の基準を満たしている患者。

・絶対好中球数：1,500/μL 以上（骨髄浸潤が認められていない患者のみ）。

・血小板数：75,000/μL 以上（骨髄浸潤が認められていない患者のみ）。

・総ビリルビン：年齢別基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下又はジルベール症候群による高間接ビリルビン血症を有する患者では ULN の 3 倍以下。

・ALT 又は AST：年齢別 ULN の 2.5 倍以下。

・クレアチンクリアランス若しくは放射性同位体による糸球体濾過率が 70 mL/min/1.73 m^2 以上、又は年齢別／性別血清クレアチニンが表 2.7.6.1-1 の基準を満たす：

表 2.7.6.1-1　血清クレアチニン値（mg/dL）の年齢別／性別基準値

年齢	血清クレアチニン（mg/dL）の最大値*	
	男性	女性
2 歳以上 6 歳未満	0.8	0.8
6 歳以上 10 歳未満	1	1
10 歳以上 13 歳未満	1.2	1.2
13 歳以上 16 歳未満	1.5	1.4
16 歳以上	1.7	1.4

*米国疾病予防管理センターが公表している小児の身長データを用いて、Schwartz の推算式から算出した。

・ヘモグロビン：8 g/dL 以上（適格基準を満たすための輸血は許容される）

［除外基準］

1. 結節性リンパ球優位型 HL の患者。
2. 進行性多巣性白質脳症（PML）の徴候又は症状は PML の既往歴を含む既知の脳／髄膜の活動性疾患を有する患者。
3. 末梢性感覚ニューロパチー又は末梢性運動ニューロパチーを有する患者。

4. 授乳中の女性患者、又はスクリーニング時若しくは Day 1（試験治療の初回投与開始前）の血清又は尿妊娠反応検査が陽性の女性患者。
5. 内科的又は精神学的に重大な疾患があり、実施計画書に従った治療の遂行が困難であると治験責任（分担）医師又はメディカルモニターが判断した患者。
6. 日常生活動作に困難を生ずる、又は薬物投与を要する症候性神経疾患を有する患者。
7. 試験治療の初回投与開始前 2 週間以内に全身性抗生物質の投与を要する活動性全身性のウイルス、細菌、真菌の感染が認められる患者。
8. 組み換え蛋白、マウス蛋白、又は治験薬若しくは AVD の薬剤の組成に含まれる添加剤のいずれかに対して過敏症を有することが判明している患者。
9. ヒト免疫不全ウイルス陽性が既知の患者。
10. B 型肝炎ウイルス表面抗原陽性が既知、又は活動性 C 型肝炎感染が既知若しくは疑われる患者（それぞれ血中の B 型肝炎ウイルス DNA 又は C 型肝炎ウイルス RNA により判定する）。
11. 試験治療の初回投与開始前 3 年以内に他の悪性腫瘍と診断されたか、又はそれに対して治療を受けた患者、又は悪性腫瘍の既往がありその残存病変が認められる患者。ただし、非黒色腫皮膚癌又は上皮内癌（タイプは問わない）に限り、病変が完全に摘出されていれば適格とする。
12. 試験治療の初回投与前 2 週間未満の間に、強力なチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤又は一覧に記載された中程度の CYP3A4 阻害剤を使用した患者。
13. 試験治療の初回投与開始前 6 ヵ月以内に以下のいずれかの心血管系の疾患又は検査異常を認める患者。
    - 心エコーで左室内径短縮率が 27%未満。又は、心エコーが実施できない場合、放射性核種による血管造影（マルチゲートスキャン）で左室駆出率が 50%未満
    - ニューヨーク心臓協会クラス III 又は IV の心不全
    - コントロール不良の不整脈、うっ血性心不全、狭心症を始めとする心血管系疾患、又は心電図により認められる急性虚血又は活動性の刺激伝導系異常

2.7.6.1.1.4 被験者数

予定被験者数 55 例
登録被験者数 59 例

［設定根拠］

A+AVD 療法の EOT 時点における真の ORR を 90%と仮定し、第一種の過誤確率を 0.2（両側）、評価可能例を 55 例としたとき、本試験の検出力（ORR が 80%を上回る確率）は約 78%となる。

2.7.6.1.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

A+AVD は、ブレンツキシマブ　ベドチン 48 又は 36 mg/m^2 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を、28 日間を 1 サイクルとして最長 6 サイクル投与した。

・アドリアマイシン（ドキソルビシン）（A）：28 日間を 1 サイクルとした各サイクルの Day 1 及び Day 15 に 25 mg/m^2 を静脈内投与した。
・ビンブラスチン（V）：28 日間を 1 サイクルとした各サイクルの Day 1 及び Day 15 に 6 mg/m^2 を静脈内投与した。
・ダカルバジン（D）：28 日間を 1 サイクルとした各サイクルの Day 1 及び Day 15 に 375 mg/m^2 を静脈内投与した。
・ブレンツキシマブ　ベドチン（A）：28 日間を 1 サイクルとした各サイクルの Day 1 及び Day 15 に 48 又は 36 mg/m^2 を約 30 分かけて静脈内投与した。

AVD は上に記載されている順番どおり、施設内ガイドラインに従って投与した。本剤はダカルバジン投与終了後約 1 時間の時点で開始した。

用量は各実施医療機関の基準に従って被験者の体表面積（BSA）に基づいて算出したが、直近の用量算出時から BSA が 10%以上変動した被験者については用量調整を行った。

本剤は点滴静注用凍結乾燥製剤であり、1 バイアルに 50 mg 含有し、本試験に組み入れられた被験者には、本剤（ロット番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）を 2 週間に 1 回（1 サイクルに 2 回）、最大 12 回（6 サイクル間）静脈内投与した。

本試験は、試験治療〔最長 6 サイクル（1 サイクルは 28 日間）〕、安全性追跡調査期間（30 日間）、無増悪生存期間追跡調査（最長 2 年間）及び全生存期間追跡調査（最長 2 年間）で構成された。

2.7.6.1.1.6 評価項目及び評価基準

［第 1 相パート］

主要評価項目

・小児患者への AVD との併用投与における、本剤の推奨用量の決定
・試験治療の初回投与から治験試験治療の最終投与後 30 日までに有害事象を発現した被験者の割合
・試験治療の初回投与から治験試験治療の最終投与後 30 日までに重篤な有害事象を発現した被験者の割合

副次評価項目

・ADC、TAb 及び MMAE の C_{max} 及び AUC_{15D} の平均値
・ADC、TAb 及び MMAE の t_{max} の中央値
・IWG の基準に基づき、EOT 時点で CR を達成したと IRF によって評価された被験者の割合
・IWG の基準に基づき、EOT 時点で PR を達成したと IRF によって評価された被験者の割合
・IWG の基準に基づき、EOT 時点で奏効を達成したと IRF によって評価された被験者の割合
・Cycle 2 終了後に IRF によって PET 陰性と評価された被験者の割合
・Cycle 6 終了後に IRF によって PET 陽性と評価された被験者の割合

・ベースライン時、Cycle 2 Day 1 の投与前、Cycle 4 Day 1 の投与前、Cycle 6 Day 1 の投与前（Cycle 6 より前に投与を中止した場合は中止時）及び EOT 時における ADA 陽性（持続的 ADA 陽性又は一時的 ADA 陽性）、ADA 抗体価及び Nab 陽性と判定された被験者の割合
・安全性、有効性及び PK に関する評価項目に ADA 及び Nab が及ぼす影響

［第 2 相パート］

主要評価項目

・IWG の基準に基づき、EOT 時点で CR を達成したと IRF によって評価された被験者の割合
・Cycle 2 終了後に IRF によって PET 陰性と評価された被験者の割合
・IWG の基準に基づき、EOT 時点で PR を達成したと IRF によって評価された被験者の割合
・IWG の基準に基づき、EOT 時点で奏効を達成したと IRF によって評価された被験者の割合
・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

副次評価項目

・PFS、EFS、OS、DOR
・試験治療後に HL に対して放射線療法を受けた被験者の割合
・試験治療の初回投与から試験治療の最終投与後 30 日までに有害事象を発現した被験者の割合
・試験治療の初回投与から試験治療の最終投与後 30 日までに重篤な有害事象を発現した被験者の割合
・ベースライン時、Cycle 2 Day 1 の投与前、Cycle 4 Day 1 の投与前、Cycle 6 Day 1 の投与前（Cycle 6 より前に投与を中止した場合は中止時）及び EOT 時における ADA 陽性（持続的 ADA 陽性又は一時的 ADA 陽性）、ADA 抗体価及び Nab 陽性と判定された被験者の割合
・安全性、有効性及び PK に関する評価項目に ADA 及び Nab が及ぼす影響
・ADC、TAb 及び MMAE の C_{max} 及び AUC_{15D} の平均値
・ADC、TAb 及び MMAE の t_{max} の中央値
・試験治療の初回投与から試験の終了までに（重篤か否かを問わず）PN 関連事象を発現した被験者の割合
・PN 関連の有害事象が発現するまでの期間及び PN 関連のすべての有害事象が回復するまでの期間
・次の抗がん治療（ファーストライン治療の一環として実施する放射線療法は除く）の開始までのベースライン時、EOT 時並びに最終投与後 6、12 及び 18 ヵ月（±1 ヵ月）の免疫再構築〔末梢血 CD34 陽性細胞数、総リンパ球数及びリンパ球サブセット、総免疫グロブリン（Ig）値、IgG 値、IgM 値、IgA 値、並びに破傷風抗体、ヘモフィルスインフルエンザ菌 B 型（HiB）及びポリオ血清型の値〕

［有効性］

疾患の進行が治験責任医師により認められるまで、又は被験者が死亡、若しくは試験が終了するまで、評価スケジュールに規定された時点において、IRF 及び治験責任医師による疾患の評価を行った。被験者が死亡又は PD が確認された場合を除き、Cycle 2 Day 25 以降、EOT 時点の疾患評価が完了する前に試験を中止した場合、HL に対する次の治療を開始する前に、コンピューター断層撮影（CT）、磁気共鳴画像（MRI）及び PET 検査を実施することとした。

PET 検査は、Deauville スコアが 1、2 又は 3 の場合に PET 陰性と定義した。Cycle 2 の終了後、基礎疾患の状態を評価するため、再病期診断を実施した。

［PK］

治験実施計画書の規定どおり PK 解析用の血液検体を収集し、ADC 及び TAb の血清中濃度、並びに MMAE の血漿中濃度を解析した。

第 1 相パートでは、PK 解析及び薬物濃度測定用の血液検体は、Cycle 1～6 では Day 1 及び Day 15 に、Cycle 1 及び Cycle 3 では Day 2、3、4、8、16、17、18 及び 22 に採取した。第 2 相パートでは、治験実施計画書改訂第 2 版で PK 解析用検体の採取スケジュールを変更し、Cycle 1 及び Cycle 3 の Day 16、17、18 及び 22 の採血を省略した。

ADC 及び TAb の血清中濃度は酵素結合免疫吸着測定法を用い、MMAE の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて解析した。

［安全性］

以下の項目に基づき評価した。

- 重篤な有害事象を含むすべての試験治療下で発現した有害事象（TEAE）
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査）
- 身体検査
- パフォーマンスステータス
- 血圧、心拍数、体温及び呼吸数などのバイタルサイン
- 12 誘導心電図（ECG）及び心エコー

［免疫原性］

血液検体を用いて解析した。検体は、スクリーニング（ベースライン）時、Cycle 2、4、6 Day 1 の試験治療投与前（又は Cycle 6 より前に試験治療が終了した場合は終了時）及び EOT 時に採取した。

2.7.6.1.1.7 統計手法

［有効性］

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、ベースライン後に 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。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。

主要評価項目（腫瘍縮小効果評価可能集団）

第 1 相パートでは、有効性の主要評価項目は設定しなかった。

第 2 相パートでは、EOT 時点での ORR、CR 及び PR の割合、並びに IRF により Cycle 2 終了後に PET 陰性と評価された被験者の割合を、Clopper-Pearson 法を用いた両側 80% CI とともに要約した。また、参考として 95% CI も算出した。PET 陰性の被験者の感度分析として、PET 陰性を Deauville スコアが 1 又は 2 としたときの解析を実施した。同様の解析を治験責任医師による有効性評価に基づき実施した。

副次評価項目

IRF により Cycle 6 終了後に PET 陽性と評価された被験者の割合及び試験治療後に HL に対する放射線療法を受けた被験者の割合を、正確な両側 95%CI とともに要約した（腫瘍縮小効果評価可能集団）。

Cycle 6 終了後の PET 検査、PFS、EFS 及び DOR は、IRF 及び治験責任医師により評価された。PFS、EFS 及び OS の解析は、Cycle 2 の Day 25 及び EOT 時点で PET 検査結果の状態により実施した。また、PFS はベースライン時の Ann Arbor 分類による病期別でも評価した。

［PK 解析］

薬物動態解析対象集団を用いて解析した。薬物動態解析対象集団は、A+AVD 投与を受け、投与後の評価可能な PK 値が 1 つ以上ある被験者とした。

ADC、TAb 血清中濃度-時間データ及び MMAE 血漿中濃度-時間データを、ノンコンパートメントモデル解析により算出し、ADC、TAb 及び MMAE の PK を特徴づけた。PK 解析では、治験薬投与時間から相対的に算出した実際の投与時間を用いた。

患者数、平均値、幾何平均、標準偏差、中央値、変動係数、最小値及び最大値は記述統計を用いて要約し、ADC、TAb、及び MMAE の PK パラメータをサイクル及び試験日ごとに示した。個々の血清／血漿中濃度の平均値を、サイクル及び試験日ごとに経時的にプロットした。

［免疫原性］

免疫原性は、評価スケジュールに規定された時点で採取した検体から、ADA 陰性、一時的又は持続的 ADA 陽性、抗体価及び Nab 陽性について、記述統計量を用いて要約した。

［免疫再構築］

免疫再構築解析対象集団を用いて実施した。各評価時点の免疫再構築（総リンパ球数及びリンパ球サブセットの計数、総 Ig 値、IgG 値、IgM 値及び IgA 値、破傷風、HiB 及び各種血清型のポリオウイルスに対する抗体の濃度、並びに末梢血 CD34 陽性細胞数）に関する実測値及びベースラインからの経時変化について記述統計量を用いて要約した。

［安全性］

安全性解析対象集団を用いて解析した安全性は、TEAE の発現割合、重症度及び種類、並びに、バイタルサイン、神経障害の評価、ECG 及び臨床検査値のベースラインからの変化量を用いて評価した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 23.0 版を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で要約した。

TEAE は、試験治療の初回投与から試験治療の最終投与後 30 日までに発現した事象と定義した。

同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は、PT ごとに 1 例として計上した。

重症度は NCI CTCAE 4.03 版に基づき分類し、有害事象の治験薬との因果関係は「関連あり」と「関連なし」の 2 段階で判定した。

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査）は、実測値及びベースラインからの変化量を来院ごとに要約した。

バイタルサイン及び体重の実測値（及び／又はベースラインからの変化量）の記述統計量を経時的に要約し、被験者ごとに示した。

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-2 に示す。

本試験ではスクリーニング検査を受けた 63 例のうち 59 例が登録され、全例が A+AVD の試験治療を受けた。死亡及び有害事象により試験を中止した症例はなく、全 59 例が本試験治療の最長 6 サイクルを完了した。

A+AVD の試験治療を受けた全被験者 59 例を、安全性解析対象集団、腫瘍縮小効果評価可能集団及び薬物動態解析対象集団とした。

表 2.7.6.1-2　被験者の内訳

Subject disposition, n (%)	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Screened	9	54	63
Safety population	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Response-evaluable population (INV)	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Response-evaluable population (IRF)	8 (100)	51 (100)	59 (100)
PK population	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Immune-reconstitution population	8 (100)	51 (100)	59 (100)
DLT-evaluable population	6 (75)	0	6 (10)
Immunogenicity population	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Discontinued study drug	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Primary reason to discontinue from study drug			
Completed maximum number of cycles per protocol	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Adverse event	0	0	0
Progressive disease	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Unsatisfactory therapeutic response	0	0	0
Withdrawal by patient	0	0	0
Participated in PFSFU	8 (100)	50 (98)	58 (98)
Participated in OSFU	0	6 (12)	6 (10)
Participated in LTFU	7 (88)	0	7 (12)
Discontinued from the study	0	0	0

出典：C25004 試験　治験総括報告書 Table 10.a

DLT: dose-limiting toxicity; INV: investigator; IRF: independent review facility; LTFU: long-term follow-up; OSFU: overall survival follow-up ; PFSFU: progression-free survival follow up ; PK: pharmacokinetic.

Percentages are based on the number of patients calculated relative to the total number of patients in the safety population for each phase.

2.7.6.1.2.2 被験者背景

（1）人口統計学及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団のうち、男性は 53%（31/59 例）、女性は 47%（28/59 例）であり、女性より男性の割合が高かった。年齢の中央値は全体で 14.0 歳（範囲：6～17 歳）であり、年齢層では 5 歳以上 11 歳以下（19%）と比較して 12 歳以上 17 歳以下（81%）の割合が高かった。全体で 58%が白人であり、54%が非ヒスパニック系又はラテン系であった。人口統計学的特性において第 1 相パートと第 2 相パートでやや違いがみられるものの、大きな差はみられなかった。

（2）治験薬の曝露状況

本試験に組み入れられた被験者は 59 例すべてが A+AVD の試験治療を 2 週間に 1 回受けた。被験者はいずれも最長 6 サイクルの試験治療を完了した。

試験治療の投与回数の中央値は全体で 12.0 回（範囲：12～12 回）であり、曝露期間の中央値は 25.29 週（範囲：23.7～31.1 週）であった。

2.7.6.1.2.3 有効性の評価

（1）第 1 相パート副次評価項目（EOT 時点における CR、PR 及び ORR）

第 1 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団のうち、IWG に基づく IRF 評価で CR 及び PR を達成したと判定された被験者の割合はそれぞれ 88%（7/8 例）及び 13%（1/8 例）であり、8 例全例（100%）が奏効を達成した。

（2）第 1 相パート副次評価項目（Cycle 2 終了後の PET 陰性の被験者の割合及び Cycle 6 終了後の PET 陽性の被験者の割合）

第 1 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団のうち、Cycle 2 の終了後の検査で Deauville スコアが 3 以下と評価された PET 陰性の被験者の割合は 88%（7/8 例）であった（スコアはいずれも 1 又は 2）。Cycle 6 終了後には当該 7 例はすべてが PET 陰性となり、8 例中 1 例（13%）が IRF によって PET 陽性と判断された。EOT 時点で 2 例（25%）の Deauville スコアが 1 に改善し、5 例（63%）の Deauville スコアは 2 であった。また Cycle 2 の終了後の検査で Deauville スコアが 5 であった 1 例は、Cycle 6 終了後にはスコアが 4 に改善した。

（3）第 1 相パート副次評価項目（ADA 及び Nab の有効性評価項目に及ぼす影響）

免疫原性解析対象集団のうち、ADA を発現した被験者の割合は 13%（1/8 例）であった。本被験者は試験治療の期間に ADA 陽性結果を 2 回示したが、いずれの時点でも抗体価は低く（<5.00）、Nab は陰性であった。ADA による有効性への影響はみられなかった。

（4）第 2 相パート主要評価項目（EOT 時点における CR、PR 及び ORR）

第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団のうち、IWG に基づく IRF 評価で CR 及び PR を達成した被験者の割合はそれぞれ 75%（38/51 例）及び 12%（6/51 例）であり、奏効を達成した被験者の割合は 86%（44 例）であった。

（5）第 2 相パート主要評価項目（Cycle 2 終了後の PET 陰性の被験者の割合）

第 2 相パートの腫瘍縮小効果評価可能集団のうち、Cycle 2 の終了後の検査で Deauville スコアが 3 以下と評価された PET 陰性の被験者の割合は 90%（46/51 例）であった。

（6）第 2 相パート主要評価項目（推奨用量を 6 サイクル完了した被験者の割合）

安全性解析対象集団の全例（100%）が 6 サイクルの試験治療を完了したが、このうち 2 例（4%）は本剤を減量投与していたため、推奨用量で 6 サイクルの試験治療を完了したのは 49 例（96%）であった。本剤を減量投与した 2 例のうち 1 例は、PN 関連事象の発現による減量であった。

（7）第 2 相パート副次評価項目（PFS、EFS、OS、DOR、放射線療法を受けた被験者の割合）

PFS 追跡期間の中央値は 17.25 ヵ月〔範囲：6～28*ヵ月（*は打切り）〕であり、第 2 相安全性解析対象集団のうち 11 例（22%）が疾患進行のイベントを発現した。死亡はみられなかった。PFS の中央値は推定できず、PFS 期間は 6～28*ヵ月（*は打切り）の範囲であった。

第 2 相パートの全例が 6 サイクルの治療を完了したため、EFS は PFS と一致した。

第 2 相パートの全例が試験治療の 6 サイクルの治療を完了しており、第 2 相パートの OS の中央値は 17.71 ヵ月〔範囲：13*～28*ヵ月（*は打切り）〕であり、すべての患者が生存しており、生存の追跡調査を継続している。

DOR 追跡期間の中央値は 15.38 ヵ月〔範囲：0*～26*ヵ月（*は打切り）〕であり、IRF による DOR の中央値は推定できなかった。

第 2 相パート安全性解析対象集団 51 例のうち、12 例（24%）が Cycle 6 の後に HL に対する放射線療法を受けた。

2.7.6.1.2.4 薬物動態の評価

本剤を静脈内投与した際、ADC 及び TAb の血清中濃度は投与終了付近で C_{max} に到達した。

一方で、MMAE の t_{max}（中央値）は、投与後約 2 日であった。ADC 及び TAb の両血清中濃度は多重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。本剤 48 mg/m^2 の 2 週に 1 回投与における血清中 ADC の蓄積率は約 1.3 であった。

MMAE の血漿中濃度は指数関数的に減少し、$t_{1/2z}$ の平均値は約 2 日であった。本剤 48 mg/m^2 を 2 週に 1 回反復投与した際、血漿中の MMAE の蓄積はみられなかった。

ADC クリアランスの分布から、加齢に伴い ADC のクリアランスが増加する傾向が示されたものの、BSA で補正すると（CL/BSA）、3 つの年齢群（<12 歳、12～16 歳、及び>16 歳）間で CL/BSA に明らかな違いはみられなかった。

2.7.6.1.2.5 免疫原性の評価

59 例のうちベースライン後に ADA 陽性を示した被験者は 4 例（7%）であり、いずれも一時的 ADA 陽性で、抗体価は低かった（抗体価 25 以下）。ADA 陽性を示した 4 例のうち 1 例はベースライン時に ADA 陽性が認められていたものの、抗体価は本剤投与後にも増加しなかったことから、本剤の投与に起因する ADA ではないことが示唆された。

59 例のうち Nab 陽性であった被験者は 2 例（3%）であった。

本試験における免疫原性の結果は本剤に対する他の試験で得られた結果と同様であった。

2.7.6.1.2.6 安全性の評価

TEAE の概要を表 2.7.6.1-3 に示す。

A+AVD のレジメンで本剤を 2 週に 1 回静脈内投与したときの忍容性は良好であり、安全性上重要な所見は認められなかった。

TEAE は 59 例すべて（100%）に発現したものの、DLT は認められなかった。

本試験中に、死亡及び TEAE による投与中止はなかった。

表 2.7.6.1-3　TEAE の概要（安全性解析対象集団）

	Phase 1 N=8	Phase 2 N=51	Phase 1+Phase 2 N=59
Any TEAE	8 (100)	51 (100)	59 (100)
Any drug-related TEAE	8 (100)	49 (96)	57 (97)
Grade 3 or higher TEAE	8 (100)	46 (90)	54 (92)
Drug-related grade 3 or higher TEAEs	8 (100)	43 (84)	51 (86)
AEs resulting in study drug discontinuation	0	0	0
SAEs	1 (13)	23 (45)	24 (41)
Drug-related SAEs	1 (13)	18 (35)	19 (32)
On-study deaths	0	0	0
Follow-up deaths	0	0	0

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Table 12.d

AE: adverse event; SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.

A TEAE was defined as any AE that occurred after administration of the first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.

Percentages are based on the number of patients in each category calculated relative to the total number of patients in the relevant analysis set for each phase.

On-study death was defined as a death that occurred between the first dose of protocol treatment and 30 days after the last dose of protocol treatment.

Follow-up death was defined as a death that occurred after 30 days of the last dose of protocol treatment.

（1）有害事象

安全性解析対象集団の全例（100%）に 1 件以上の TEAE が発現した。

最も多くみられた事象は全体で嘔吐〔85%（50/59 例）〕であり、次いで悪心〔75%（44/59 例）〕及び好中球減少症〔58%（34/59 例）〕であった。これらの TEAE は第 1 相パート（それぞれ 100%、100%及び 63%）及び第 2 相パート（82%、71%及び 57%）のいずれにおいても多く認められ、第 1 相パート及び第 2 相パートで発現した事象に大きな違いはみられなかった。

試験治療と関連ありと判断された TEAE は全体で 97%（57/59 例）に発現し、多くみられた事象は嘔吐〔78%（46/59 例）〕、悪心〔71%（42/59 例）〕及び好中球減少症〔56%（33/59 例）〕であった。

（2）Grade 3 以上の有害事象

重症度が Grade 3 以上の TEAE は全体の 92%（54/59 例）に発現し、第 1 相パート（100%）及び第 2 相パート（90%）で大きな違いはみられなかった。

Grade 3 以上の TEAE のうち多くみられたのは好中球減少症〔56%（33/59 例）〕、白血球数減少〔41%（24/59 例）〕及び好中球数減少〔37%（22/59 例）〕であり、第 1 相パート及び第 2 相パートでも同様であった。

試験治療と関連ありと判断された Grade 3 以上の TEAE は全体の 86%(51/59 例)に発現し、多くみられた事象は、Grade 3 以上の TEAE の結果と同じ（好中球減少症 54%、白血球数減少 39%及び好中球数減少 37%）であった。

（3）死亡

本試験期間中に、死亡例はなかった。

（4）重篤な有害事象

重篤な有害事象は全体で 41%（24/59 例）に発現し、このうち試験治療と関連ありと判断されたのは 32%（19/59 例）であった。

最も多くみられた重篤な有害事象は発熱性好中球減少症〔17%（10/59 例）〕であり、いずれも試験治療と関連ありと判断された。

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.1-4 に示す。

重篤な有害事象のうち試験治療と関連ありと判断された事象は 19 例に認められ、このうちアジア人（日本人）は 2 例であった。日本人被験者 2 例に発現した試験治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.1-5 及び表 2.7.6.1-6 に示す。

表 2.7.6.1-4　重篤な有害事象の一覧

Phase/Patient ID Sex/Age/Race	Onset Cycle Day	Days From First Dose	Days From Last Dose	MedDRA PT (Verbatim Text)	Intensity (CTC Grade)	Action Taken	Study Drug Relationship	Outcome[a]
1/[redacted] M/1[redacted]/White	C2D16	51	2	発熱性好中球減少症/Febrile neutropenia (Febrile neutropenia)	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
2/[redacted] M/1[redacted]/Other (Mulatto)	C3D22	113	8	大腸炎/Colitis (Typhlitis)	Grade 3	Dose delayed Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C3D23	114	9	敗血症/Sepsis (Sepsis)	Grade 4	Dose delayed Concomitant medication administered	Yes	Resolved
2/[redacted] F/1[redacted]/Black or African American	C4D15	98	1	呼吸困難/Dyspnoea (Dyspnea)	Grade 1	Dose interrupted Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C4D15	98	1	低酸素症/Hypoxia (Hypoxia)	Grade 3	Dose interrupted Concomitant medication administered	Yes	Resolved
2/[redacted] F/1[redacted]/Other (Mulatto)	C3D22	106	8	心臓内血栓/Intracardiac thrombus (Mobile pendiculated intracardiac thrombosis)	Grade 3	Concomitant medication administered	No	Resolved
2/[redacted] M/1[redacted]/Other (Brown)	C3D8	64	8	便秘/Constipation (Constipation)	Grade 1	No action taken	Yes	Resolved
	C3D8	64	8	末梢性運動ニューロパチー/Peripheral motor neuropathy (Peripheral motor neuropathy)	Grade 1	No action taken	Yes	Resolved
2/[redacted] M/1[redacted]/Other (Brown)	C1D3	3	3	急性呼吸窮迫症候群/Acute respiratory distress syndrome (Acute respiratory distress syndrome)	Grade 4	Dose delayed Concomitant medication administered Concomitant procedure performed	No	Resolved
	C2D15	47	15	可逆性後白質脳症症候群/Posterior reversible encephalopathy syndrome [Seizure (Reversible posterior leukoencephalopathy)]	Grade 3	Dose delayed Concomitant medication administered Concomitant procedure performed	No	Resolved
2/[redacted] F/1[redacted]/White	C1D8	8	8	肺炎/Pneumonia (Pneumonia)	Grade 2	Concomitant medication administered	Yes	Resolved

表 2.7.6.1-4　重篤な有害事象の一覧（続き）

Phase/Patient ID Sex/Age/Race	Onset Cycle Day	Days From First Dose	Days From Last Dose	MedDRA PT (Verbatim Text)	Intensity (CTC Grade)	Action Taken	Study Drug Relationship	Outcome[a]
2/[redacted] F/1[redacted]/Other (Brown)	C1D14	14	14	医療機器関連感染/Device related infection (Cather related infection)	Grade 3	Dose delayed Concomitant medication administered	No	Resolved
	C2D17	53	2	嘔吐/Vomiting (Vomit)	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C2D17	53	2	悪心/Nausea (Nauseas)	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C2D17	53	2	上腹部痛/Abdominal pain upper (Epigastralgia)	Grade 2	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C2D17	53	2	菌血症/Bacteraemia (Bacteremia)	Grade 2	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C2D17	53	2	敗血症/Sepsis (Sepsis)	Grade 3	Concomitant medication administered	No	Resolved
2/[redacted] M/1[redacted]/White	C3D13	71	13	静脈血栓症/Venous thrombosis (Venous thrombosis)	Grade 2	Concomitant medication administered	No	Resolved
2/[redacted] M/1[redacted]/White	C1D4	4	4	胃腸障害/Gastrointestinal disorder [Gastrointestinal disorder (Anorexia, Oral pain, Sleepness, Weight loss, Nausea, Abdominal pain, Dysuria, Constipation and Fatigue)]	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C3D25	84	11	発熱性好中球減少症/Febrile neutropenia (Febrile neutropenia)	Grade 3	Dose delayed Concomitant medication administered Concomitant procedure performed	Yes	Resolved
	C4D25	115	11	貧血/Anaemia (Anemia)	Grade 3	Concomitant procedure performed	Yes	Resolved
	C4D25	115	11	発熱性好中球減少症/Febrile neutropenia (Febrile neutropenia)	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C6D10	156	10	発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia Febrile neutropenia)	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved

表 2.7.6.1-4　重篤な有害事象の一覧（続き）

Phase/Patient ID Sex/Age/Race	Onset Cycle Day	Days From First Dose	Days From Last Dose	MedDRA PT (Verbatim Text)	Intensity (CTC Grade)	Action Taken	Study Drug Relationship	Outcome[a]
2/[redacted] F/1[redacted]/White	C2D27	55	13	肺塞栓症/Pulmonary embolism (Pulmonary embolism)	Grade 3	Dose delayed Concomitant medication administered	Yes	Resolved
2/[redacted] F/1[redacted]/White	C1D2	2	2	胃腸障害/Gastrointestinal disorder (Gastrointestinal disorder)	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C1D21	21	3	嘔吐/Vomiting (Vomiting)	Grade 2	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C1D22	22	4	高尿酸血症/Hyperuricaemia (Hyperuricemia)	Grade 1	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C2D8	40	8	好中球減少症/Neutropenia (Neutropenia)	Grade 4	Dose delayed Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C2D10	42	10	発熱性好中球減少症/Febrile neutropenia (Febrile neutropenia)	Grade 3	Dose delayed Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C2D20	52	4	嘔吐/Vomiting (Vomiting)	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C3D10	74	10	発熱性好中球減少症/Febrile neutropenia (Febrile neutropenia)	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C4D24	115	10	発熱性好中球減少症/Febrile neutropenia (Febrile neutropenia)	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
2/[redacted] M/1[redacted]/Black or African American	C3D14	70	14	発熱性好中球減少症/Febrile neutropenia (Febrile neutropenia)	Grade 3	Dose delayed Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C5D12	131	12	発熱/Pyrexia (Fever)	Grade 2	Dose delayed Concomitant medication administered	No	Resolved

表 2.7.6.1-4　重篤な有害事象の一覧（続き）

Phase/Patient ID Sex/Age/Race	Onset Cycle Day	Days From First Dose	Days From Last Dose	MedDRA PT (Verbatim Text)	Intensity (CTC Grade)	Action Taken	Study Drug Relationship	Outcome[a]
2/[redacted] F/1[redacted]/Other (Brown)	C2D1	29	1	発熱性好中球減少症/Febrile neutropenia (Febrile neutropenia)	Grade 3	Concomitant medication administered	No	Resolved
	C3D13	69	13	発熱/Pyrexia (Pyrexia 38 degrees celsius)	Grade 1	Dose delayed Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C3D13	69	13	嘔吐/Vomiting (Vomiting)	Grade 2	Dose delayed Concomitant medication administered	No	Resolved
	C3D13	69	13	粘膜の炎症/Mucosal inflammation (Mucosal inflamation)	Grade 4	Dose delayed Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C4D5	103	5	脱水/Dehydration (Dehydration)	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C4D20	118	6	発熱性好中球減少症/Febrile neutropenia (Febrile neutropenia 38.6 degrees celsius)	Grade 4	Dose reduced Dose delayed Concomitant medication administered	Yes	Resolved
2/[redacted] M/1[redacted]/Black or African American	C4D7	91	7	帯状疱疹/Herpes zoster (Herpes zoster)	Grade 3	Dose delayed Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C5D24	142	10	好中球減少症/Neutropenia (Neutropenia)	Grade 4	Dose delayed Concomitant medication administered	Yes	Resolved
2/[redacted] F/1[redacted]/White	C5D1	134	1	発熱性好中球減少症/Febrile neutropenia (Febrile neutropenia)	Grade 3	Concomitant medication administered Concomitant procedure performed	Yes	Resolved
2/[redacted] F/1[redacted]/White	C6D13	158	13	発熱性好中球減少症/Febrile neutropenia (Febrile neutropenia)	Grade 3	Dose delayed Concomitant medication administered	Yes	Resolved
2/[redacted] M/1[redacted]/White	C5D5	121	5	皮膚感染/Skin infection (Skin infection)	Grade 3	No action taken	No	Resolved

表 2.7.6.1-4　重篤な有害事象の一覧（続き）

Phase/Patient ID Sex/Age/Race	Onset Cycle Day	Days From First Dose	Days From Last Dose	MedDRA PT (Verbatim Text)	Intensity (CTC Grade)	Action Taken	Study Drug Relationship	Outcome[a]
2/[redacted] M/1[redacted]/White	C1D9	9	9	発熱性好中球減少症/Febrile neutropenia (Febrile neutropenia)	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
2/[redacted] M/1[redacted]/White	C2D9	48	9	腹痛/Abdominal pain (Abdominal pain)	Grade 2	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C2D9	48	9	便秘/Constipation (Constipation)	Grade 2	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C2D30	69	9	腹痛/Abdominal pain (Abdominal pain)	Grade 2	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C3D35	109	17	好中球減少症/Neutropenia (Neutropenia)	Grade 3	Dose delayed Concomitant medication administered	Yes	Resolved
2/[redacted] F/1[redacted]/White	C2D30	59	16	気胸/Pneumothorax (Pneumothorax)	Grade 2	Dose delayed	No	Resolved
	C4D30	120	16	気胸/Pneumothorax (Pneumothorax)	Grade 2	Dose delayed Concomitant procedure performed	No	Resolved
2/[redacted] F/1[redacted]/Black or African American	C1D16	16	3	発熱性好中球減少症/Febrile neutropenia (Febrile neutropenia)	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C1D21	21	8	イレウス/Ileus (Ileus)	Grade 2	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C1D26	26	13	イレウス/Ileus (Ileus)	Grade 2	No action taken	Yes	Resolved
	C1D26	26	13	発熱性好中球減少症/Febrile neutropenia (Febrile neutropenia)	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C3D9	66	9	発熱性好中球減少症/Febrile neutropenia (Febrile neutropenia)	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C3D24	81	8	悪心/Nausea (Nausea)	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved

表 2.7.6.1-4　重篤な有害事象の一覧（続き）

Phase/Patient ID Sex/Age/Race	Onset Cycle Day	Days From First Dose	Days From Last Dose	MedDRA PT (Verbatim Text)	Intensity (CTC Grade)	Action Taken	Study Drug Relationship	Outcome[a]
2/[redacted] M/1[redacted]/Asian	C1D9	9	9	好中球数減少/Neutrophil count decreased (Neutrophil count decreased)	Grade 4	Dose delayed	Yes	Resolved
	C2D4	44	4	好中球数減少/Neutrophil count decreased (Neutrophil count decreased)	Grade 4	No action taken	Yes	Resolved
	C2D18	58	4	好中球数減少/Neutrophil count decreased (Neutrophil count decreased)	Grade 4	Dose delayed	Yes	Resolved
	C3D17	92	3	好中球数減少/Neutrophil count decreased (Neutrophil count decreased)	Grade 4	Dose delayed	Yes	Resolved
	C4D17	128	3	好中球数減少/Neutrophil count decreased (Neutrophil count decreased)	Grade 4	Dose delayed	Yes	Resolved
	C5D38	177	11	好中球数減少/Neutrophil count decreased (Neutrophil count decreased)	Grade 4	Dose delayed	Yes	Resolved
	C6D15	205	1	好中球数減少/Neutrophil count decreased (Neutrophil count decreased)	Grade 4	No action taken	Yes	Resolved
	C6D19	209	5	白血球数減少/White blood cell count decreased (White blood cell count decreased)	Grade 4	No action taken	Yes	Resolved
2/[redacted] M/1[redacted]/Asian	C1D18	18	4	発熱性好中球減少症/Febrile neutropenia (Febrile neutropenia)	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C1D19	19	5	口唇感染/Lip infection (Lip infection)	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved
	C5D24	135	10	発熱性好中球減少症/Febrile neutropenia (Febrile neutropenia)	Grade 3	Concomitant medication administered	Yes	Resolved

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.4.1 及び Listing 16.2.7.1

AE, adverse event; C, Cycle; D, Day; F, Female; M, male; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.

AEs are coded using the MedDRA version 23.0.

Treatment-emergent AE=defined as any AE that occurs after administration of the first dose of study drug and up through 30 days after the last dose of study drug.

Number of days from first dose=(AE start date - first dose date of Cycle 1 Day 1) + 1.

Number of days from last dose=(AE start date - date of last administration of study drug received prior to AE start date) + 1.

a If outcome is death, specify if it was related to disease under study or complications thereof.

表 2.7.6.1-5　日本人被験者に発現した試験治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象の詳細（1）

症例番号	[redacted]	人種	アジア人（日本人）
年齢／性別	1[redacted]歳／男性	試験治療	ブレンツキシマブ　ベドチン（SGN-35）、ドキソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジン
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	好中球数減少／Grade 4／回復 白血球数減少／Grade 4／回復		
病歴	結節性硬化型ホジキン病（原疾患）、川崎病		
併用薬	ジメモルファンリン、L-カルボシステイン、アロプリノール、炭酸水素ナトリウム、輸液（維持液）、フルコナゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、アズレンスルホン酸ナトリウム、オンダンセトロン、バシトラシンフラジオマイシン、ベタメタゾン吉草酸エステルゲンタマイシン、ヘパリン類似物質 ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ 該当なし		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：本試験参加への同意取得 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Cycle 1 Day 1）：ホジキンリンパ腫に対し治験薬（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の投与を開始した。 *投与7日目　：臨床検査の結果、Grade 3 の好中球数減少を認めた〔白血球数 2410/μL（好中球 38%）〕。 *投与9日目　:好中球数減少は Grade 4 に悪化し〔白血球数 1840/μL（好中球 14%）〕、Grade 3 の非血液毒性が認められた（GOT 195 U/L, GPT 215 U/L）。治験責任医師は非重篤と判断した。 *投与12日目　：白血球数が更に減少〔Grade 4、1390/μL（好中球 4%）〕したため、治験責任医師は好中球数減少を重篤と判断した。 *投与13日目　:GOT 及び GPT の増加がフルコナゾールの副作用に関連していたため，当該薬剤の投与を中止した。 *投与14日目　：白血球数 1850/μL（好中球 4%）、GOT 110 U/L 及び GPT 244 U/L。治験責任医師は、治験薬の Cycle 1 Day 15 投与を延期した。 *投与22日目　：GOT 34 U/L、GPT 64 U/L 及び白血球数 5180/μL（好中球 30%）。好中球数は回復し、本事象の転帰は回復と判断された。 *投与23日目　（Cycle 1 Day 15）：治験薬の投与を実施した。 *投与29日目　：再度 Grade 3 の好中球数減少を発現した。 *投与36日目　：好中球数減少が Grade 4 に悪化し、　*投与37日目　に予定の治験薬の Cycle 2 Day 1 投与を延期した。 *投与41日目　（Cycle 2 Day 1）：好中球数減少は継続していたものの、治験責任医師の判断に基づき治験薬の投与を実施した。 *投与44日目　：好中球数が減少し、治験責任医師は本事象を重篤、治験薬との関連の可能性ありと判断した。 *投与50日目　：好中球数は増加し、本事象の転帰は回復と判断された。 *投与55日目　（Cycle 2 Day 15）：Grade 3 の好中球数減少は依然として認められたものの、治験責任医師の判断に基づき治験薬の投与を実施した。 *投与58日目　：好中球数が減少し、治験責任医師は本事象を重篤、治験薬との関連の可能性ありと判断した。 *投与65日目　：好中球数は 500/μL を下回り、重症度は Grade 4 と判断された。 *投与69日目　：好中球数減少は Grade 4 のままであり、同日予定していた治験薬の Cycle 3 Day 1 投与を延期した。 *投与75日目　：好中球数は増加し、本事象の転帰は回復と判断された。 *投与76日目　（Cycle 3 Day 1）：治験薬の投与を実施した。 *投与85日目　：好中球数は 683/μL に増加し、重症度は Grade 3 に改善した。 *投与90日目　（Cycle 3 Day 15）：好中球数は 986/μL に増加し、治験責任医師の判断に基づき治験薬の投与を実施した。 *投与92日目　：好中球数は 490/μL に減少し，重症度は Grade 4 に悪化した。治験責任医師は本事象を重篤、治験薬との関連の可能性ありと判断した。 *投与104日目　：好中球数は 227/μL に減少し、同日予定していた治験薬の Cycle 4 Day 1 投与を延期した。		

*新薬承認情報提供時に置き換え

	*投与111日目　：好中球数は 3666/μL に増加し、本事象の転帰は回復と判断された。 *投与126日目　（Cycle 4 Day 15）：好中球数 626/μL、重症度は Grade 3 であったが、治験責任医師の判断に基づき治験薬の投与を実施した。 *投与128日目　：好中球数は 426/μL に減少し、治験責任医師は本事象を重篤、治験薬との関連の可能性ありと判断した。 *投与140日目　（Cycle 5 Day 1）：好中球数は 554/μL、重症度は Grade 3 であったが、治験責任医師の判断に基づき治験薬の投与を実施した。 *投与142日目　：白血球数は 730/μL（好中球 42.0%）、重症度は Grade 4。白血球数の減少は好中球数減少によるものであり、非重篤と判断された。 *投与153日目　：好中球数は 413/μL に減少し、重症度は Grade 4 に悪化したため、治験薬の Cycle 5 Day 15 投与を延期した。 *投与162日目　：好中球数は 1199/μL に増加し、本事象の転帰は回復と判断された。 *投与167日目　（Cycle 5 Day 15）：治験薬の投与を実施した。 *投与174日目　：Grade 3 の好中球数減少（763/μL）を認めた。 *投与177日目　：好中球数は 424/μL に減少し、重症度は Grade 4 に悪化した。治験責任医師は本事象を重篤、治験薬との関連の可能性ありと判断した。 *投与180日目　：好中球数は 290/μL に減少し、重症度は Grade 4 のままであったため、治験薬の Cycle 6 Day 1 投与を延期した。 *投与191日目　（Cycle 6 Day 1）：好中球数は 1268/μL に増加し、本事象の転帰は回復と判断された。治験薬の投与を実施した。 *投与201日目　：Grade 3 の好中球数減少（714/μL）を認めた。 *投与205日目　：好中球数は 233/μL に減少し、重症度は Grade 4 に悪化した。治験責任医師は本事象を重篤、治験薬との関連の可能性ありと判断した。 *投与209日目　：好中球数は 45/μL に減少し、重症度は Grade 4 のままであった。また白血球数が 890/μL に減少し、Grade 4 の白血球数減少を認めた。治験責任医師は本事象を重篤、治験薬との関連の可能性ありと判断した。 *投与223日目　：好中球数 491/μL（Grade 4）、白血球数 2340/μL、好中球 21.0%であり、白血球数減少の転帰は回復と判断された。 *投与225日目　：好中球数は 1390/μL に増加し、好中球数減少の転帰は回復と判断された。
治験責任医師及び治験依頼者の見解	本剤、ドキソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジンと好中球数減少及び白血球数減少との因果関係は否定できないと判断した。

出典：C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.4.2、Listing 16.2.4.4、Listing 16.2.4.5 及び CIOMS
MedDRA/J 第 23.0 版を用いてコード化した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1-6　日本人被験者に発現した試験治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象の詳細（2）

症例番号	[redacted]	人種	アジア人（日本人）
年齢／性別	1[redacted]歳／男性	試験治療	ブレンツキシマブ　ベドチン（SGN-35）、ドキソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジン
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	発熱性好中球減少症／Grade 3／回復 口腔感染／Grade 3／回復 発熱性好中球減少症／Grade 3／回復		
病歴	結節性硬化型ホジキン病（原疾患）、注意欠如・多動性障害		
併用薬	スルファメトキサゾール・トリメトプリム、アロプリノール、オンダンセトロン、酪酸菌（宮入菌）製剤、ヘパリン類似物質、メチルフェニデート ＜重篤な有害事象の治療用薬剤＞ アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、血漿分画製剤（静注用人免疫グロブリン）、輸液（高カロリー液）、アセトアミノフェン、アシクロビル、セフォゾプラン、フィルグラスチム、リドカイン、セフジトレン、バラシクロビル、輸液（維持液）		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：本試験参加への同意取得。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Cycle 1 Day 1）：ホジキンリンパ腫に対し治験薬（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の投与を開始した。 *投与14日目　：治験薬投与のため入院。Grade 3 の好中球減少症を発現したものの、発熱及び全身状態に著しい変化はみられなかった。 *投与15日目　（Cycle 1 Day 15）：治験薬の投与を実施した。 *投与16日目　：全身状態に著しい変化はみられず、被験者は退院した。 *投与18日目　：自宅で口唇の腫脹及び疼痛並びに発熱（37°C～39°C 未満）を発現し、救急外来を受診した。被験者は Grade 3 の発熱性好中球減少症により入院した。 *投与19日目　：口唇のヘルペスウイルス感染（Grade 3 の口腔ヘルペス）の疑いのため、抗ウイルス薬、IVIg、G-CSF 及び抗生物質を点滴投与した。 *投与25日目　：口唇の症状は徐々に改善し、熱も下がる傾向が続いたことから、抗ウイルス薬、G-CSF、抗生物質を経口投与に切り替え、被験者は退院した。 *投与28日目　：治験薬投与のため来院。検査の結果、好中球数増加が認められたものの発熱はなかった。発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断された。 *投与30日目　：抗ウイルス薬及び抗生物質による口唇治療は完了し、症状は消失した。ヘルペス性口内炎の転帰は回復と判断された。 *投与125日目　：治験薬投与のため入院。Grade 4 の好中球減少症を認め、フィルグラスチム 300 μg を投与した。 *投与126日目　（Cycle 5 Day 15）：好中球数の増加（1,573.6/μL）がみられ、治験薬の投与を実施した。 *投与127日目　：全身状態に顕著な変化は認められず、被験者は退院した。 *投与135日目　：倦怠感及び発熱（38.6°C）により救急外来を受診した。好中球数の減少（29.4/μL）を認め Grade 3 の発熱性好中球減少症と診断、入院加療となった。セフォゾプラン 1 g TID 及びフィルグラスチム 150 μg QD の投与を開始した。発熱（37°C～40°C 未満）がみられたため、アセトアミノフェン（経口剤 200 mg 及び静注液 1000 mg）を投与した。 *投与139日目　：被験者は発熱（36°C～38°C 未満）したが、解熱剤の投与は行わなかった。好中球数の増加がみられ、フィルグラスチム 150 μg の投与を中止した。 *投与141日目　：経過観察で発熱及び好中球数の減少は認められず、セフォゾプランの投与は中止した。被験者の全身状態は良好であり、発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断された。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	本剤、ドキソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジンと発熱性好中球減少症及び口腔感染との因果関係は否定できないと判断した。		

TID：1 日 3 回、QD：1 日 1 回
出典：C25004 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.4.2、Listing 16.2.4.4、Listing 16.2.4.5 及び CIOMS
MedDRA/J 第 23.0 版を用いてコード化した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

（5）投与中止に至った有害事象

本試験期間中に、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。

（6）好中球減少症

安全性解析対象集団において好中球減少症（PT「好中球減少症」及び「好中球数減少」と定義）は 88%（52/59 例）に発現した。

重症度は 1 例（Grade 1）を除き Grade 4（44/59 例）及び Grade 3（7/59 例）であった。

また、好中球減少症を発現した 52 例のうち、1 例を除き、いずれも試験治療と関連ありと判断された。

重篤な好中球減少症は、4 例に認められた。

（7）発熱性好中球減少症

安全性解析対象集団において発熱性好中球減少症は 17%（10/59 例）に発現した。いずれも Grade 3 又は Grade 4 であり、因果関係が否定できなかった。また、いずれも重篤な有害事象と判断された。発熱性好中球減少症は最も多く認められた重篤な有害事象であった。

（8）末梢性ニューロパチー

本試験では、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、錯感覚、感覚鈍麻、多発ニューロパチー、筋力低下及び脱髄性多発ニューロパチーなどを含む PN 関連事象を MedDRA 標準検索式（SMQ）で定義した。

安全性解析対象集団において PN（SMQ）は 24%（14/59 例）に発現した。

PN 関連事象（SMQ）を発現した 14 例のうち、2 例を除く 12 例で試験治療と関連ありと判断された。

重症度は Grade 1（11/59 例）及び Grade 2（3/59 例）であった。

PN 関連事象（SMQ）により 2 例（3%）が減量投与を行った。

重篤な末梢性運動ニューロパチーが 1 例（2%）に認められた。

（9）注入に伴う反応

安全性解析対象集団において注入に伴う反応は 8%（5/59 例）に発現した。複数例に発現した事象は嘔吐（3 例）のみであった。

（10）ADA

合計 55 例（93%）が、試験中のすべての検体採取において ADA 陰性であった。このうち 4 例が一時的 ADA 陽性となり、25 以下の低い抗体価を示した。いずれも持続性はなかった。

（11）臨床検査、バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

臨床検査、バイタルサイン、身体検査及び心電図検査から安全性に関する重要な所見は認められなかった。

2.7.6.1.3 結論

進行期古典的 HL 小児患者を対象に A+AVD レジメンで本剤を投与したときの CR を達成した被験者の割合は、本試験第 1 相パートでは 88%であり、第 2 相パートでは 75%であった。死亡例はなく、PFS 及び EFS の期間の中央値は推定できなかった。安全性解析対象集団における放射線療法の実施率は、早期の評価にもかかわらず第 1 相パートでは 13%、第 2 相パートでは 24%であったことから、がんサバイバーシップ及び quality of life の長期的な改善の可能性が示唆された。ADC 及び MMAE の評価結果から、小児の BSA に基づく A+AVD レジメンの有効性が示された。

A+AVD で本剤を 2 週間に 1 回投与したときの忍容性は良好であり、DLT は認められなかった。また、Lansky 及び／又は Karnofsky の performance score の変化は、大多数の被験者でわずかであった。本試験の結果より、安全性上重要な所見は認められなかった。

本試験の免疫原性の結果は、本剤の他の臨床試験で得られた結果と一致しており、免疫原性の状態が本剤の PK、有効性及び安全性に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。

本試験の安全性、PK、有効性、免疫原性及び患者報告アウトカムの結果から、進行期古典的 HL 小児患者における A+AVD のベネフィットーリスク比が良好であることが示唆された。A+AVD レジメンはその安全性、有効性及び特性により進行期古典的 HL 治療に伴う長期的影響を軽減できる可能性が示された。長期追跡調査は現在実施中である。