

審議結果報告書

令和5年10月25日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] アドセトリス点滴静注用50mg
[一般名] ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）
[申請者名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和5年2月10日

[審議結果]

令和5年10月23日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は5年10カ月とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販売名] アドセトリス点滴静注用 50 mg
[一般名] ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和5年2月10日

令和5年9月28日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
31	3	<u>partial response</u>	<u>partial remission</u>

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和5年9月28日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] アドセトリス点滴静注用 50 mg
[一般名] ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和5年2月10日
[剤形・含量] 1バイアル中にブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) 55 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

CD30 陽性の下記疾患：

- ホジキンリンパ腫
- 末梢性 T 細胞リンパ腫
- 再発又は難治性の皮膚 T 細胞リンパ腫

(下線部追加)

[用法及び用量]

〈未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫〉

ドキシソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として以下の用量を 2 週間に 1 回、最大 12 回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

- 成人には、1 回 1.2 mg/kg (体重)

- 小児には、1回 48 mg/m² (体表面積)

〈未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉

シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として 3 週間に 1 回 1.8 mg/kg (体重) を最大 8 回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

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

通常、ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として 3 週間に 1 回 1.8 mg/kg (体重) を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

〈再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫〉

通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として 3 週間に 1 回 1.8 mg/kg (体重) を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和5年8月10日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] アドセトリス点滴静注用 50 mg
[一般名] プレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和5年2月10日
[剤形・含量] 1バイアル中にプレツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) 55 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果] CD30 陽性の下記疾患：
○ホジキンリンパ腫
○末梢性 T 細胞リンパ腫
○再発又は難治性の皮膚 T 細胞リンパ腫

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] <未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫>
ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、プレツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として以下の用量を2週間に1回、最大12回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
・ 成人には、1回 1.2 mg/kg (体重)
・ 小児には、1回 48 mg/m² (体表面積)
<未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫>
シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩及びプレドニゾンとの併用において、通常、成人には、プレツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として3週間に1回 1.8 mg/kg (体重) を最大8回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
<再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫>
通常、プレツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として3週間に1回 1.8 mg/kg (体重) を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
<再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫>
通常、成人には、プレツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え) として3週間に1回 1.8 mg/kg (体重) を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	20
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Seattle Genetics 社（現米国 Seagen 社）により創製された抗体薬物複合体であり、マウス抗ヒト CD30 抗体の可変部とヒト IgG1 の定常部から構成されるキメラ型モノクローナル抗体と、チューブリン重合阻害作用を有する MMAE が、マレイミド、カプロイルスパーサー、バリン、シトルリン及び p-アミノベンジルオキシカルボニル基を構成成分とするリンカーを介して共有結合されている。本薬は、CD30 に結合し、CD30 を介して抗体薬物複合体として細胞内に取り込まれた後に、細胞内でプロテアーゼにより分解され遊離した MMAE が細胞周期を停止及びアポトーシスを誘導することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2014 年 1 月に「再発又は難治性の CD30 陽性の下記疾患：ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫」を効能・効果として承認されて以降、2018 年 9 月に未治療の CD30 陽性の HL（成人）に係る効能・効果、2019 年 12 月に CD30 陽性の PTCL（成人）に係る効能・効果、小児の再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び PTCL に係る用法・用量、並びに 2022 年 5 月に小児の未治療の CD30 陽性の HL に係る用法・用量がそれぞれ承認されている。

1.2 開発の経緯等

再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL に対する臨床開発として、米国 Millennium Pharmaceuticals 社により、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（C25001 試験）が 2012 年 6 月から実施された。

米国及び EU では、C25001 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2017 年 6 月及び 2017 年 4 月に承認申請が行われ、米国では 2017 年 11 月に、「ADCETRIS is indicated for the treatment of adult patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (pcALCL) or CD30-expressing mycosis fungoides (MF) who have received prior systemic therapy.」を効能・効果として承認され、EU では、2017 年 12 月に、「ADCETRIS is indicated for the treatment of adult patients with CD30+ cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) after at least 1 prior systemic therapy.」を効能・効果として承認された。

なお、2023 年 7 月時点において、本薬は、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL に関する効能・効果にて、79 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、岡山大学病院による医師主導治験として、再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚原発悪性リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（OU 試験）が 2019 年 2 月から実施された。

今般、C25001 試験及び OU 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者に対する効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

「臨床薬理試験に関する資料」として、C25001 試験成績に基づき、曝露量と有効性及び安全性との関連に関する検討結果等が提出された。

申請者は、①曝露量と有効性との関連については、本薬の曝露量と ORR4（奏効（CR 又は PR）が 4 カ月以上持続した患者の割合）及び PFS との間に明確な関連は認められなかった旨、②曝露量と安全性との関連については、本薬の曝露量と Grade 3 以上の有害事象の発現率との間に関連が認められた旨等を説明している。

機構は、提出された資料に基づき、臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第Ⅱ相試験 1 試験及び海外第Ⅲ相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。

なお、海外第Ⅲ相試験（C25001 試験）では、①最終被験者登録の 10 カ月後に治験総括報告書作成のための解析（2016 年 5 月 31 日データカットオフ）及び②試験終了時（すべての被験者が約 24 カ月の追跡調査を完了後）に有効性データの更新（2018 年 9 月 28 日データカットオフ）が行われているが、C25001 試験については、特に記載のない限り、主要解析とされた①の結果を記載する。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	OU	Ⅱ	再発又は難治性の CD30 陽性 の下記疾患： コホート 1：MF 及び pcALCL 患者 コホート 2：MF 及び pcALCL 以外のリンパ増殖異常症患者	コホート 1:13 コホート 2:3	1 サイクルを 21 日間とし、本薬 1.8 mg/kg を Q3W で静脈内投与（最大 16 サイクル）	有効性 安全性
	海外	C25001	Ⅲ	再発又は難治性の CD30 陽性 の CTCL 患者	①66 ②65	①本薬群：1 サイクルを 21 日間とし、 本薬 1.8 mg/kg を Q3W で静脈内投 与（最大 16 サイクル） ②対照群：治験責任医師が MTX*1 又 は BEX*2 からいずれかを選択（最大 48 週間）	有効性 安全性

*1：MTX 5～50 mg を QW で経口投与、*2：BEX 300 mg/m² を QD で経口投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：OU 試験＜2019年2月～2021年12月＞）

再発又は難治性¹⁾のCD30陽性²⁾の皮膚原発悪性リンパ腫患者³⁾（目標症例数：コホート1 12例、コホート2 3～5例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内6施設で実施された。

用法・用量は、1サイクルを21日間とし、本薬1.8mg/kgをQ3Wで静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大16サイクル投与することとされた。

本試験に登録された16例（コホート1：13例、コホート2：3例）⁴⁾全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、コホート1において主要評価項目とされたGRS（J Clin Oncol 2011; 29: 2598-607）に基づく中央判定⁵⁾によるORR4 [95%CI]（%）⁶⁾は、69.2 [38.6, 90.9]（9/13例）であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：C25001 試験＜2012年6月～2018年7月 [データカットオフ日：2016年5月31日] >）

再発又は難治性のCD30陽性⁷⁾のCTCL患者⁸⁾（目標症例数⁹⁾：124例）を対象に、本薬の有効性及び安全性をMTX（経口投与はCTCLに対して本邦適応外）又はBEXから治験責任医師が選択した治療と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外34施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、1サイクルを21日間とし、本薬1.8mg/kgをQ3Wで静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大16サイクル投与することとされた。対照群は、治験責任医師により①MTX 5～50mgをQWで経口投与又は②BEX 300mg/m²をQDで経口投与から1つを選択することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大48週間投与することとされた。

¹⁾ 前治療として1サイクル以上の全身療法を受け（pcALCLでは前治療に放射線療法も含む）、効果不十分であった患者が組入れ対象とされた。

²⁾ 施設病理判定により組織学的にCD30陽性であることが確認された患者が組入れ対象とされた。なお、試験への組入れ後に中央病理判定が実施され、CD30陽性と判定されなかった患者についても試験を継続することとされた。

³⁾ コホート1はpcALCL及びMF患者、コホート2はpcALCL及びMF以外のリンパ増殖異常症患者が組入れ対象とされた。

⁴⁾ コホート1にはpcALCL患者5例及びMF患者8例、コホート2にはLyP患者2例及びPCGD-TCL患者1例が組み入れられた。

⁵⁾ GRSに基づく評価は、①治験責任医師によるmSWATを用いた皮膚評価、②中央判定によるリンパ節浸潤及び内臓浸潤の画像評価、並びに③中央判定（C25001試験）又は治験施設判定（OU試験）による血液中の循環セザリー細胞の検出（MF患者のみ）の結果に基づき、中央判定により行われた。

⁶⁾ C25001試験の対照群におけるORR4の結果を考慮し、ORR4の閾値は12%と設定された。

⁷⁾ 中央検査機関による検査においてCD30陽性であることが確認された患者が組入れ対象とされた。

⁸⁾ 組織学的にMF又はpcALCLと診断された患者が組入れ対象とされた。また、MF患者は1回以上の全身療法、pcALCL患者では1回以上の全身療法又は放射線療法による治療歴を有する患者が対象とされた。

⁹⁾ 対照群のORR4を40%と仮定し、本薬群は30%の改善が期待されるORR4を想定し、有意水準両側5%、検出力90%として目標症例数が算出された。また、pcALCL患者を各群に15例以上を割り付けることとされた。

本試験に登録され、無作為化された 131 例（本薬群 66 例、対照群 65 例）のうち、CD30 陽性の基準を満たさなかった 3 例¹⁰⁾を除く 128 例（本薬群 64 例、対照群 64 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、無作為化された 131 例のうち、治験薬が投与されなかった 3 例（いずれも対照群）を除く 128 例（本薬群 66 例、対照群 62 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、試験開始時点では GRS に基づく中央判定による奏効率と設定されていた。しかしながら、対照群と比較し本薬群において持続的な臨床的ベネフィットを明らかにすることを目的として、被験者の組入れ開始前に、主要評価項目は、GRS に基づく中央判定による ORR4 に変更された（治験実施計画書改訂第 1 版（2011 年 12 月 21 日付け））。

有効性について、主要評価項目とされた、GRS に基づく中央判定⁵⁾による ORR4¹¹⁾の主要解析の結果¹²⁾は表 2 のとおりであり、対照群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 2 ORR4 の主要解析の結果（ITT 集団、中央判定、2016 年 5 月 31 日データカットオフ）

	本薬群	対照群
例数	64	64
4 カ月以上の奏効持続の達成例	36	8
ORR4 [95%CI] (%)	56.3 [44.1, 68.4]	12.5 [4.4, 20.6]
群間差 [95%CI] *1	43.5 [27.6, 56.5]	
p 値 (両側) *2	<0.001	

*1 : Newcombe の方法 (Stat Biopharm Res 2010; 2: 329-35 等) により、層別因子 (病理組織型 (pcALCL, MF)) で調整、*2 : 病理組織型 (pcALCL, MF) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 0.05

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群で 4/66 例 (6.1%) に認められ、対照群では認められなかった。死因は、敗血症、リンパ腫、肺塞栓症及び多臓器機能不全症候群各 1 例であり、うち、多臓器機能不全症候群 1 例¹³⁾は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者を対象とした海外第 III 相試験 (C25001 試験) であると判断した。

また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚原発悪性リンパ腫患者を対象とした国内第 II 相試験 (OU 試験) を評価する方針とした。

¹⁰⁾ 本試験の開始当初は Quest clinical trial assay を用いて CD30 陽性であることを確認していたが、その後 Ventana anti-CD30 (Ber-H2) assay が利用可能となったことから、Ventana anti-CD30 (Ber-H2) assay を用いて CD30 陽性と判定された患者を ITT 集団として扱うことに変更された (治験実施計画書改訂第 3 版 (2013 年 3 月 4 日付け))。当該 3 例は Quest clinical trial assay では CD30 陽性と判定されたが、Ventana anti-CD30 (Ber-H2) assay では CD30 陽性と判定されなかったため、ITT 集団から除外された。

¹¹⁾ CR 達成後に再発が認められたものの、PD の基準を満たさない場合は奏効が維持されたと扱うこととされた。

¹²⁾ ORR4 の主要な解析の実施後、中央判定委員会に提供された追加情報に基づき、本薬群の 1 例で 4 カ月以上の奏効の持続を達成していないことが判明したことから、試験終了時の解析 (2018 年 9 月 28 日データカットオフ) では、本薬群の ORR4 [95%CI] (%) は 54.7 [42.5, 66.9] (35/64 例) と修正されている。

¹³⁾ 5 歳女性、pcALCL 患者。本薬投与 12 及び 26 日目にそれぞれ腸管穿孔及び膵炎が認められ、本薬投与 29 日目に多臓器不全により死亡した。治験責任医師により、多臓器不全症候群は原疾患及び膵頭部リンパ節に対する本薬の治療効果の両方に起因するものと判断された。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、C25001 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

C25001 試験の計画当時（2012 年）、NCCN ガイドライン（NHL）（v.4.2011）等において、全身療法の適応となる CTCL 患者に対する一次治療又は二次治療として MTX 及び BEX が治療選択肢として推奨されていた。以上より、C25001 試験の対照群として、MTX 及び BEX から治験責任医師が前治療歴を考慮していずれかの治療を選択すると設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は理解可能である。ただし、対照群で選択された治療の差異が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性があることから、対照群で選択された各治療と本薬を比較した有効性の評価結果について確認することとした（7.R.2.3 参照）。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、C25001 試験における主要評価項目について、以下のように説明している。

下記の点から、C25001 試験の主要評価項目として ORR4 を設定した。

- CTCL は再発を繰り返し、疾患に伴う疼痛、そう痒症、睡眠障害等が長期的に続くこと（Curr Opin Oncol 2016; 28: 384-9 等）から、持続的な奏効が得られることにより、これらの症状の改善が持続することが期待でき、臨床的意義があると考えること
- C25001 試験計画当時、CTCL に対する治療薬のうち、奏効期間の中央値が最も長かったロミデプシンの臨床試験では奏効期間が約 4.9 カ月持続していたこと（Gloucester Pharmaceuticals, Inc. Sponsor's Background Package for the Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting Scheduled for September 2, 2009）から、CTCL に対する新規治療薬において長い奏効期間が得られることは重要であると考えたこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は難治性の CTCL 患者に対する治療目的は延命であると考えことから、当該患者に対する本薬の有効性を評価する上では、OS を主要評価項目として設定することが適切であったと考えるものの、当該患者において奏効が持続することに臨床的意義があるとする旨の申請者の説明は一定の理解は可能である。ただし、奏効期間が持続する期間として 4 カ月以上と設定する根拠は乏しいと考えることから、本薬の有効性については、主要評価項目とされた中央判定による ORR4 に加えて、真のエンドポイントである OS の結果等についても確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

C25001 試験において、主要評価項目とされた GRS に基づく中央判定による ORR4 について、対照群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.2 参照）。なお、対照群で選択された治療（①MTX 及び②BEX）と本薬群との ORR4 の群間差 [95%CI]（%）は、それぞれ①48.6 [26.7, 67.7] 及び②40.5 [23.7, 57.3] であり、対照群として選択された薬剤間で本薬の有効性評価に及ぼす影響は認められなかった。

また、C25001 試験では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、①中央判定による CR 率、②中央判定による PFS 及び③Skindex-29 質問票（症状ドメイン）スコア（Arch Dermatol 2005; 141: 325-30）のベースラインからの変化量について仮説検定を実施する計画とされ、副次評価項目に対する多重性に関しては重み付け Holm 法（Scand J Stat 1979; 6: 65-70）を用いて調整された。上記①～③のいずれの解析においても統計学的な有意差が認められた。

副次評価項目とされた中央判定による PFS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 1 のとおりであった。

表 3 PFS の主要解析結果（ITT 集団、中央判定、2016 年 5 月 31 日データカットオフ）

	本薬群	対照群
例数	64	64
死亡又は増悪数 (%)	36 (56.3)	50 (78.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	16.7 [14.9, 22.8]	3.5 [2.4, 4.6]
ハザード比 [95%CI] *1	0.270 [0.169, 0.430]	
p 値 (両側) *2	<0.001	

*1：病理組織型（MF、pcALCL）を層別因子とした層別 Cox 回帰分析により算出、*2：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、p 値は重み付け Holm 法により調整、有意水準両側 0.05

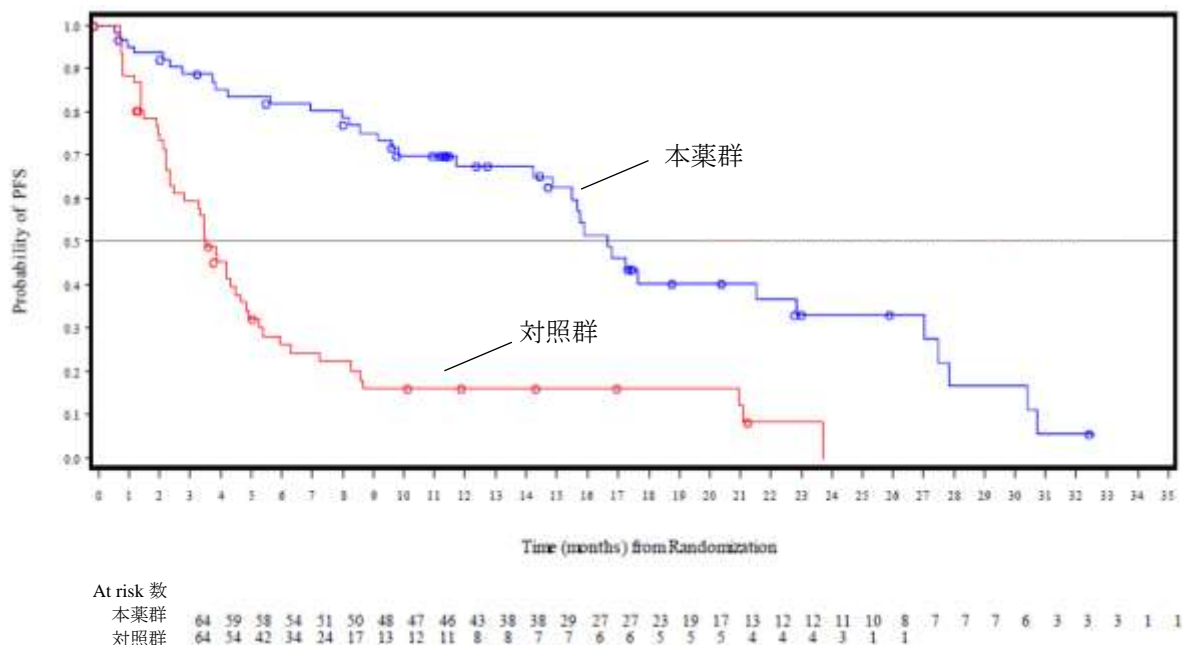


図 1 PFS の主解析時の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、中央判定、2016 年 5 月 31 日データカットオフ）

C25001 試験では、治験実施計画書において OS は評価項目として設定されていなかったものの、C25001 試験終了時（2018 年 9 月 28 日データカットオフ）のデータに基づき、OS の解析が事後的に実施された。その結果、試験終了時の OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであった。

表4 OSの試験終了時の解析結果 (ITT 集団、2018年9月28日データカットオフ)

	本薬群	対照群
例数	64	64
死亡数 (%)	23 (35.9)	25 (39.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [41.0, NE]	55.2 [27.2, NE]
ハザード比 [95%CI] *	0.745 [0.421, 1.318]	

*: 病理組織型 (MF、pcALCL) を層別因子とした層別 Cox 回帰分析により算出

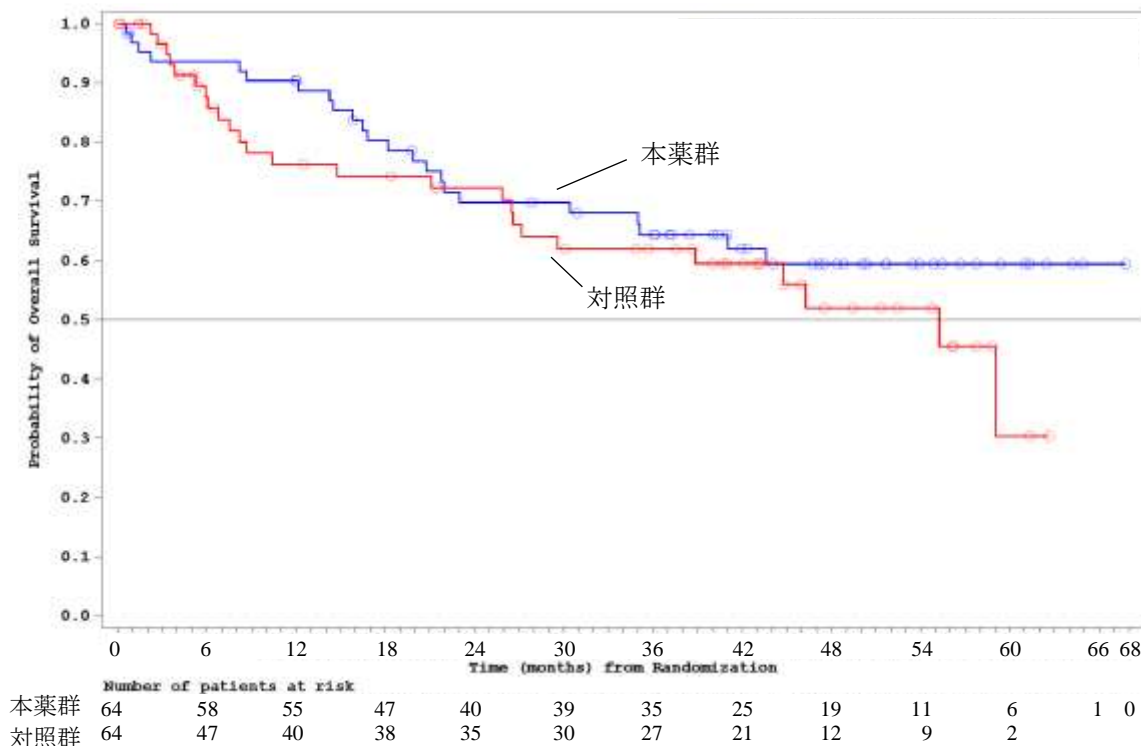


図2 OSの試験終了時のKaplan-Meier曲線 (ITT 集団、2018年9月28日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、C25001試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- C25001試験において主要評価項目とされたGRSに基づく中央判定によるORR4について、対照群に対する本薬の優越性が検証されたこと
- 奏効期間が持続する期間として4カ月以上と設定する根拠は乏しいと考えるものの、C25001試験の対象患者において4カ月以上の奏効を達成することには一定の臨床的意義はあると考えること
- C25001試験において副次評価項目とされた中央判定によるPFSについて、対照群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が認められ、かつ得られたPFSの延長効果は臨床的に意義があると考えられること
- C25001試験のOSについて、事後的な検討であり評価には限界があるものの、試験終了時のOSの解析結果から、対照群と比較して本薬群でOSが短縮する傾向は認められなかったこと

7.R.2.4 日本人患者における有効性について

申請者は、日本人患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

OU 試験のコホート 1 において、主要評価項目とされた GRS に基づく中央判定による ORR4 [95%CI] (%) は、69.2 [38.6, 90.9] (9/13 例) であった (7.1.1.1 参照)。なお、コホート 1 及びコホート 2 における GRS に基づく中央判定による ORR4 [95%CI] (%) は 62.5 [35.4, 84.8] (10/16 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OU 試験において検討された日本人症例数が限られていること等から評価には限界があるものの、OU 試験において認められた ORR4 の結果は C25001 試験の本薬群と同程度であったこと、OU 試験のコホート 1 及びコホート 2 において GRS に基づく治験責任医師判定による CR が 6/16 例に認められていること¹⁴⁾ に加え、CTCL の診断及び治療体系、並びに本薬の PK に明確な国内外差は認められていないことを考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要とされた事象 (infusion reaction、末梢性神経障害、骨髄抑制、感染症、進行性多巣性白質脳症、腫瘍崩壊症候群、Stevens-Johnson 症候群、肺障害、急性膵炎及び肝機能障害) (「令和 4 年 4 月 7 日付け審査報告書 アドセトリス点滴静注用 50 mg」等参照) であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、C25001 試験及び OU 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬投与の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について、以下のように説明している。

C25001 試験及び OU 試験における安全性の概要は、表 5 のとおりであった。

表5 安全性の概要 (C25001試験及びOU試験)

	例数 (%)		
	C25001 試験		OU 試験 16 例
	本薬群 66 例	対照群 62 例	
全有害事象	63 (95.5)	56 (90.3)	16 (100)
Grade 3 以上の有害事象	27 (40.9)	29 (46.8)	9 (56.3)
死亡に至った有害事象	4 (6.1)	0	0
重篤な有害事象	19 (28.8)	18 (29.0)	5 (31.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	16 (24.2)	5 (8.1)	3 (18.8)
治験薬の休薬に至った有害事象	3 (4.5)	16 (25.8)	6 (37.5)
治験薬の減量に至った有害事象	17 (25.8)	17 (27.4)	4 (25.0)

C25001 試験において、対照群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー (本薬群 : 30 例 (45.5%)、対照群 : 1 例 (1.6%)、以下、同順)、悪心 (24 例 (36.4%)、

¹⁴⁾ GRS に基づく治験責任医師判定の結果は CR 6 例、PR 5 例、SD 4 例、PD 1 例であった。

8例(12.9%)、下痢(19例(28.8%)、4例(6.5%))、脱毛症(10例(15.2%)、2例(3.2%))、嘔吐(11例(16.7%)、3例(4.8%))、呼吸困難(7例(10.6%)、0例)及び食欲減退(10例(15.2%)、3例(4.8%))であった。同様に、発現率が5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー(5例(7.6%)、0例)であった。同様に、発現率が5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー(11例(16.7%)、0例)であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、本薬投与の安全性の国内外差について、C25001試験及びOU試験の結果に基づき、以下のように説明している。

C25001試験の本薬群と比較してOU試験で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、末梢性ニューロパチー(日本人患者:9例(56.3%)、外国人患者:3例(4.5%)、以下、同順)、好酸球増加症(4例(25.0%)、0例)、薬疹(4例(25.0%)、2例(3.0%))、肝機能異常及び倦怠感(3例(18.8%)、0例)、発熱(5例(31.3%)、11例(16.7%))、上咽頭炎(3例(18.8%)、3例(4.5%))、高尿酸血症(3例(18.8%)、4例(6.1%))、GGT増加(2例(12.5%)、1例(1.5%))、並びにCRP増加、発疹、アレルギー性鼻炎及び足部白癬(2例(12.5%)、0例)であった。同様に、発現率が10%以上高く、かつ日本人患者において2例以上に認められたGrade 3以上の有害事象は、末梢性ニューロパチー(3例(18.8%)、1例(1.5%))、並びに好酸球増加症、肝機能異常及び発熱(2例(12.5%)、0例)であった。同様に、発現率が高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。同様に、発現率が5%以上高く、かつ日本人患者において2例以上に認められた本薬の休薬に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー(2例(12.5%)、0例)であった。同様に、発現率が5%以上高く、かつ日本人患者において2例以上に認められた重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構は、再発又は難治性のCD30陽性のCTCLと、既承認の効能・効果であるCD30陽性のHL及びPTCLとの間における本薬の安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

C25001試験と本薬単独投与により実施された海外臨床試験(0003試験¹⁵⁾及び0004試験¹⁶⁾)との間における本薬の安全性の概要は、表6のとおりであった。

¹⁵⁾ 自家造血幹細胞移植後の再発又は難治性HL患者を対象とした海外第Ⅱ相試験

¹⁶⁾ シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用又は同等の化学療法施行後の再発又は難治性sALCL患者を対象とした海外第Ⅱ相試験

表 6 本薬単独投与により実施された臨床試験の本薬投与群（C25001 試験、0003 試験及び 0004 試験）の安全性の概要

	例数 (%)		
	C25001 試験* ² CTCL 患者 66 例	0003 試験* ² HL 患者 102 例	0004 試験* ² sALCL 患者 58 例
全有害事象	63 (95.5)	100 (98.0)	58 (100)
Grade 3 以上の有害事象	27 (40.9)	56 (54.9)	36 (62.1)
死亡に至った有害事象* ¹	4 (6.1)	0	6 (10.3)
重篤な有害事象	19 (28.8)	25 (24.5)	23 (43.1)
本薬の投与中止に至った有害事象	16 (24.2)	20 (19.6)	16 (27.6)
本薬の休薬に至った有害事象	3 (4.5)	—	—
本薬の減量に至った有害事象	17 (25.8)	11 (10.8)	7 (12.1)

—：本薬の休薬は規定されていなかったため該当なし、*¹：本薬の最終投与から 30 日以内の死亡、*²：本薬の用法・用量は、1.8 mg/kg を Q3W で静脈内投与

0003 試験及び 0004 試験の本薬群と比較して、C25001 試験の本薬群で発現率が 10% 以上高かった有害事象は、全身性そう痒症（C25001 試験：7 例（10.6%）、0003 試験：1 例（1.0%）、0004 試験：0 例、以下、同順）であった。同様に、発現率が 5% 以上高かった本薬の減量に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー（11 例（16.7%）、10 例（9.8%）、4 例（6.9%））であった。同様に、発現率が 5% 以上高かった死亡に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C25001 試験において対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象については注意が必要である。また、本薬の安全性の国内外差について、OU 試験で検討された日本人患者数が限られていることから明確に結論付けることは困難であるが、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。

再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者と既承認の効能・効果との安全性の比較について、本薬の投与対象が異なることから評価には限界があるものの、既承認の効能・効果と比較して CTCL 患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。

しかしながら、上記の有害事象は概ね本薬で既知の事象であること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者において、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、本薬の効能・効果は、「CD30 陽性の下記疾患：再発又は難治性の皮膚 T 細胞リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、既承認の内容と同様に、以下の旨が設定されていた。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30 陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を「CD30 陽性の下記疾患：再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」と整備した上で、効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

CTCL は、皮膚に浸潤する成熟した胸腺後 T 細胞のクローン増殖によって特徴付けられる多様な疾患群である（皮膚悪性腫瘍ガイドライン 第3版 皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020（日本皮膚科学会、日本皮膚悪性腫瘍学会編））。国内外の診療ガイドライン及び教科書における、再発又は難治性の CTCL に含まれる病理組織型である MF、pcALCL 等に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（Primary Cutaneous Lymphomas）（v.1.2023）：病期 I B、II A、III 及び IV 期の MF、SS、並びに大細胞転化を生じた MF に対する治療選択肢の一つとして推奨される（Category 2A¹⁷⁾）。
- ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2018; 29: iv30-40）：CD30 陽性の進行期 MF 及び SS、並びに CD30 陽性の pcALCL 等において本薬投与が推奨される（エビデンスレベル II、推奨グレード B¹⁸⁾）。
- 皮膚悪性腫瘍ガイドライン 第3版 皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020（日本皮膚科学会、日本皮膚悪性腫瘍学会編）：病期 II B、III A、III B 及び IV A1 期の MF 及び SS に対して本薬が治療選択肢の一つとして記載されている。また、IFN γ 、レチノイド及び単剤化学療法後の pcALCL、又はリンパ節浸潤や内臓臓器浸潤を伴う pcALCL に対する治療選択肢の一つとして記載されている。

<教科書>

- Braun-Falco's Dermatology, 4th edition（Springer, 2022, Switzerland）：病期 II B 以降の MF に対する二次治療として推奨されている。また、pcALCL に対する治療選択肢の一つとして記載されている。
- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th edition（Wolters Kluwer, 2023, USA）：MF 及び SS に対する全身療法の一つとして記載されている。また、放射線治療又は 1 つ以上の全身療法を受けた pcALCL 患者に対する治療選択肢の一つとして記載されている。

申請者は、再発又は難治性の CTCL に対する本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

CTCL は再発を繰り返す疾患であり、進行期又は予後不良の特徴を有する患者に対して、抗悪性腫瘍剤の単独又は多剤併用等による全身療法が実施されているが、OS の延長が期待できる標準的な治療は確立していない。以上の状況において、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者を対象とした C25001

¹⁷⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

¹⁸⁾ 小規模な無作為化試験若しくはバイアスが疑われる大規模な無作為化試験、又はこれらの種類の試験若しくは均一化されていない試験のメタアナリシスによるエビデンスが存在し、臨床的有用性は限られているものの、中等度から高い有効性のエビデンスが存在し、一般的に推奨される。

試験において、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等から、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、本薬と再発又は難治性の CTCL に対して本邦で既承認のモガムリズマブ（遺伝子組換え）、デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）、ポリノスタット等との使い分けについて、現時点で本薬とこれらの抗悪性腫瘍剤の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから明確に結論付けることは困難であり、各薬剤の作用機序、安全性プロファイル、個々の患者の状態等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものとする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C25001 試験の対照群である治験責任医師が選択する治療の一つとして設定された MTX の経口投与は CTCL に対して本邦適応外であることから、日本人の再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者に対する C25001 試験の結果解釈には慎重を期する必要があるが、下記の点等を考慮すると、本薬は再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

- 海外において、MTX の経口投与は再発又は難治性の CTCL に対する治療選択肢の一つとして推奨されていること（NCCN ガイドライン（Primary Cutaneous Lymphomas）（v.1.2023）等）
- 日本人の再発又は難治性の原発性皮膚悪性リンパ腫患者を対象とした OU 試験において、一定の有効性が示されていること（7.R.2.4）

7.R.4.2 本薬の投与対象となる病理組織型及び効能・効果について

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

CTCL は多様かつ希少な疾患群であることから、均質な患者集団で有効性及び安全性の評価が可能となるよう、C25001 試験では、CTCL の主要な病理組織型であり、かつ臨床的及び組織学的特徴等が類似している MF 及び pcALCL 患者を対象とした。C25001 試験における病理組織型別の有効性及び安全性の結果は表 7 及び表 8 のとおりであり、全体集団と各病理組織型の患者集団との間で、本薬の有効性及び安全性が明確に異なる傾向は認められなかった。

表 7 病理組織型別の ORR4 の主解析結果（ITT 集団、中央判定、2016 年 5 月 31 日データカットオフ）

	MF 患者集団		pcALCL 患者集団	
	本薬群	対照群	本薬群	対照群
例数	48	49	16	15
4 カ月以上の奏効持続の達成例	24	5	12	3
ORR4 [95%CI] (%)	50.0 [35.9, 64.1]	10.2 [3.4, 22.2]	75.0 [47.6, 92.7]	20.0 [4.3, 48.1]
群間差 [95%CI]	39.8 [19.9, 56.2]		55.0 [19.7, 80.4]	

表 8 病理組織型別の安全性の概要（C25001 試験）

	例数 (%)			
	MF 患者集団		pcALCL 患者集団	
	本薬群 50 例	対照群 49 例	本薬群 16 例	対照群 13 例
全有害事象	50 (100)	43 (87.8)	13 (81.3)	13 (100)
Grade 3 以上の有害事象	21 (42.0)	21 (42.9)	6 (37.5)	8 (61.5)
死亡に至った有害事象	3 (6.0)	0	1 (6.3)	0
重篤な有害事象	15 (30.0)	14 (28.6)	4 (25.0)	4 (30.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	14 (28.0)	3 (6.1)	2 (12.5)	2 (15.4)
治験薬の休薬に至った有害事象	2 (4.0)	12 (24.5)	1 (6.3)	4 (30.8)
治験薬の減量に至った有害事象	11 (22.0)	12 (24.5)	6 (37.5)	5 (38.5)

また、C25001 試験で対象とされなかった MF 及び pcALCL 以外の病理組織型の CTCL 患者に対する本薬の投与について、下記の点を考慮すると、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL のうち、MF 又は pcALCL 以外の病理組織型に対しても本薬の臨床的有用性は期待できると考える。

- OU 試験のコホート 2 に組み入れられた LyP 2 例において、いずれも GRS に基づく中央判定で CR が認められたこと
- 公表論文において、MF 及び pcALCL 以外の CTCL の病型である SS、LyP、PCGD-TCL 等において、本薬投与により奏効が認められた旨が報告されていること (J Clin Oncol 2015; 33: 3750-8、J Am Acad Dermatol 2016; 74: 59-67、Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016; 16: e15-9、Int J Dermatol 2017; 56: 1448-50 等)

以上より、添付文書の臨床成績の項に、C25001 試験及び OU 試験において組み入れられた患者の病理組織病型を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、既承認の効能・効果と同一の下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「CD30 陽性の下記疾患：再発又は難治性の皮膚 T 細胞リンパ腫」と設定した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30 陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL のうち、MF 及び pcALCL 以外の病理組織型に対する本薬の投与経験は極めて限られており、MF 及び pcALCL 以外の病理組織型における本薬の有効性及び安全性について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、上記の申請者の説明に加え、下記の点等を考慮すると、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において上記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果において、CTCL の病理組織型を MF 及び pcALCL のみに限定する必要性は低いと判断した。

- 再発又は難治性の CTCL 患者に対して OS の延長が期待できる標準的治療はなく、病理組織型に応じた標準的治療も確立されていないこと (7.R.4.1 参照)
- CTCL の患者数は極めて限られており、病理組織型ごとに臨床試験を実施して本薬の有効性等を検討することは困難と考えること

なお、本薬の効能・効果の記載については、本邦において CTCL に係る効能・効果で承認されている他の抗悪性腫瘍剤の記載を踏まえ、「CD30 陽性の下記疾患：再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」と整備して設定することが適切であると判断した。

7.R.5 用法・用量について

再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL に係る本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ以下のように設定されていた。

<用法・用量>

通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回1.8 mg/kg（体重）を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

<用法及び用量に関連する注意>

- 本薬の点滴時間について。
- 好中球減少症が発現した場合の本薬の休薬基準について。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について。
- 末梢神経障害が発現した場合の休薬、減量及び中止について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

〈効能共通〉

- 調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。
- 好中球減少症が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬すること。

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

〈再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞性リンパ腫〉

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量、中止すること。

Grade ^{注)}	処置
Grade 1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade 2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	ベースライン又はGrade 1以下に回復するまで休薬する。 回復した場合は、1.2 mg/kgに減量して投与を再開する。
Grade 3（日常生活に支障がある）	
Grade 4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

注) GradeはNCI-CTCAEに基づく。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

再発又は難治性のHL患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（0003試験）及び再発又は難治性のsALCL患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（0004試験）において、本薬1.8 mg/kgをQ3Wで最大16サイクル投与する用法・用量の臨床的有用性が認められたこと（「平成25年11月28日付け審査報告書 アドセトリス点滴静注50 mg」参照）から、上記の臨床試験と同様に、C25001試験における本薬の用法・用量を、1.8 mg/kgをQ3Wで最大16サイクル静脈内投与すると設定した。

上記の用法・用量で実施されたC25001試験において、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2及び7.R.3参照）から、当該試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者を対象に、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項において、他の抗悪性腫瘍剤と併用した際の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

さらに、末梢神経障害及び好中球減少症発現時の本薬の休薬、減量及び中止基準について、C25001 試験では既承認の効能・効果で設定されている基準と同様の基準が設定され、当該試験の対象患者に対する本薬の臨床的有用性が認められた。したがって、本一変申請において用法・用量に関連する注意の項の、末梢神経障害及び好中球減少症発現時の本薬の休薬、減量及び中止基準については変更する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の用法・用量に関連する注意の項については、本薬の効能・効果の記載を踏まえ、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

〈効能共通〉

- ・ 調製後の希釈液を 30 分以上かけて点滴静脈内投与すること。
- ・ 好中球減少症が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬すること。

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

〈再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫〉

- ・ 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量、中止すること。

Grade ^{注)}	処置
Grade 1 (機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ)	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade 2 (機能障害はあるが、日常生活に支障はない)	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 回復した場合は、1.2 mg/kg に減量して投与を再開する。
Grade 3 (日常生活に支障がある)	
Grade 4 (障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー)	投与中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE に基づく。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、現時点では、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者を対象に本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- ・ C25001 試験の本薬群及び OU 試験において、既承認の効能・効果における本薬投与時と比較して発現率が高かった有害事象が認められたものの、概ね本薬の既知の事象であったこと等を考慮すると、本薬について新たに特定された安全性上の懸念はないと考えること (7.R.3 参照)
- ・ CTCL と同じ T 細胞性リンパ腫の一種である PTCL 患者を含め、既承認の効能・効果に係る製造販売後調査において、日本人患者における本薬の投与経験は一定程度得られており、現時点までに収

集された日本人患者での本薬の安全性情報¹⁹⁾ について、現時点で新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第Ⅱ相試験（OU 試験）

有害事象は、コホート 1 で 13/13 例（100%）、コホート 2 で 3/3 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、コホート 1 で 13/13 例（100%）、コホート 2 で 3/3 例（100%）に認められた。いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象は表 9 のとおりであった。

表 9 いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象（OU 試験）

SOC PT (MedDRA/J ver.24.1)	例数 (%)			
	コホート 1 13 例		コホート 2 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	13 (100)	8 (61.5)	3 (100)	1 (33.3)
血液およびリンパ系障害				
好酸球増加症	4 (30.8)	2 (15.4)	0	0
胃腸障害				
下痢	4 (30.8)	0	1 (33.3)	0
腹痛	1 (7.7)	0	1 (33.3)	0
痔核	0	0	1 (33.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	5 (38.5)	2 (15.4)	0	0
倦怠感	3 (23.1)	0	0	0
肝胆道系障害				
肝機能異常	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (33.3)	1 (33.3)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	3 (23.1)	0	0	0
外陰部腔カンジダ症	0	0	1 (33.3)	0
代謝および栄養障害				
高尿酸血症	2 (15.4)	0	1 (33.3)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	3 (23.1)	0	0	0
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	8 (61.5)	3 (23.1)	1 (33.3)	0
呼吸器、胸郭および縦郭障害				
咳嗽	0	0	1 (33.3)	0
皮膚および皮下組織障害				
薬疹	3 (23.1)	0	1 (33.3)	0
発疹	1 (7.7)	0	1 (33.3)	0

¹⁹⁾ ①再発又は難治性の CD30 陽性の HL 患者又は ALCL 患者を対象とした使用成績調査（終了）：2014 年 9 月時点で登録された 292 例のうち、284 例の調査票が収集され、全例に対して安全性解析が実施された。

②再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL 患者及び HL 患者（小児のみ）を対象とした使用成績調査：2023 年 2 月時点で登録された 86 例のうち、59 例の調査票が収集され、調査票が固定された 50 例に対して安全性解析が実施された。なお、2023 年 5 月現在、91 例（小児患者 6 例を含む）が登録されている。

③未治療の CD30 陽性の HL 患者を対象とした使用成績調査：2022 年 8 月時点で登録された 113 例のうち、112 例の調査票が固定され、全 112 例に対して安全性解析が実施された。

SOC PT (MedDRA/J ver.24.1)	例数 (%)			
	コホート 1 13 例		コホート 2 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	13 (100)	8 (61.5)	3 (100)	1 (33.3)
血管障害				
リンパ浮腫	0	0	1 (33.3)	0

重篤な有害事象は、コホート 1 で 5/13 例 (38.5%) に認められ、コホート 2 では認められなかった。認められた重篤な有害事象は、好酸球増加症、鼠径ヘルニア、発熱、好中球数減少、高尿酸血症、急性腎障害及び肺毒性各 1 例 (7.7%) (重複あり) であり、うち、好酸球増加症、鼠径ヘルニア、発熱、好中球数減少、高尿酸血症、急性腎障害及び肺毒性各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 で 2/13 例 (15.4%)、コホート 2 で 1/3 例 (33.3%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 で末梢性ニューロパチー及び肺毒性各 1 例 (7.7%)、コホート 2 で腹痛、下痢及び肝機能障害各 1 例 (33.3%) (重複あり) であり、うち、コホート 1 の末梢性ニューロパチー及び肺毒性各 1 例、コホート 2 の腹痛、下痢及び肝機能異常各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験 (C25001 試験)

有害事象は、本薬群で 63/66 例 (95.5%)、対照群で 56/62 例 (90.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 57/66 例 (86.4%) 及び 44/62 例 (71.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象 (C25001 試験)

SOC PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬群 66 例		対照群 62 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	63 (95.5)	27 (40.9)	56 (90.3)	29 (46.8)
胃腸障害				
悪心	24 (36.4)	1 (1.5)	8 (12.9)	0
下痢	19 (28.8)	2 (3.0)	4 (6.5)	0
嘔吐	11 (16.7)	1 (1.5)	3 (4.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	19 (28.8)	3 (4.5)	17 (27.4)	1 (1.6)
発熱	11 (16.7)	0	11 (17.7)	1 (1.6)
末梢性浮腫	7 (10.6)	0	6 (9.7)	0
無力症	7 (10.6)	1 (1.5)	5 (8.1)	1 (1.6)
感染症および寄生虫症				
皮膚乾燥	2 (3.0)	2 (3.0)	7 (11.3)	1 (1.6)
代謝および栄養障害				
食欲減退	10 (15.2)	0	3 (4.8)	0
高 TG 血症	1 (1.5)	0	11 (17.7)	8 (12.9)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	8 (12.1)	0	4 (6.5)	0
筋肉痛	8 (12.1)	0	2 (3.2)	0
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	30 (45.5)	3 (4.5)	1 (1.6)	0
呼吸器、胸郭および縦郭障害				
呼吸困難	7 (10.6)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害				

SOC PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬群 66 例		対照群 62 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
そう痒症	11 (16.7)	1 (1.5)	8 (12.9)	2 (3.2)
脱毛症	10 (15.2)	0	2 (3.2)	0
斑状丘疹状皮疹	7 (10.6)	1 (1.5)	3 (4.8)	0
全身性そう痒症	7 (10.6)	1 (1.5)	1 (1.6)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 19/66 例 (28.8%)、対照群で 18/62 例 (29.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で蜂巣炎及び発熱各 2 例 (3.0%)、対照群で発熱 4 例 (6.5%)、敗血症 3 例 (4.8%) であった。このうち、本薬群の蜂巣炎 1 例、対照群の発熱及び敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 16/66 例 (24.2%)、対照群で 5/62 例 (8.1%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で末梢性感覚ニューロパチー 5 例 (7.6%)、末梢性ニューロパチー 2 例 (3.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の有効性、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和5年9月27日

申請品目

[販売名] アドセトリス点滴静注用 50 mg
[一般名] ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和5年2月10日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性のCD30陽性のCTCL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(C25001試験)において、主要評価項目とされたGRSに基づく中央判定によるORR4について、対照群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- C25001試験では、治験実施計画書においてOSが評価項目として設定されておらず、事後的に検討されているが、抗悪性腫瘍剤の第Ⅲ相試験では、OSを評価項目として設定する必要がある。
- C25001試験では、副次評価項目とされた中央判定によるPFSでは対照群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が示され、Kaplan-Meier曲線が両群で大きく分離している。一方、事後的な検討ではあるものの、OSの結果では対照群と比較して本薬群で明確な延長傾向が認められていないことから、OSの結果については、後治療による影響も考慮して評価すべきである。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、C25001試験において後治療がOSに及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

C25001試験の試験終了時点(2018年9月28日データカットオフ)において、抗悪性腫瘍剤による後治療を1回以上実施された被験者は、本薬群及び対照群でそれぞれ78.1%(50/64例)及び75.0%(48/64例)であり、両群で同様であった。また、当該被験者のうち、本薬群では28.0%(14/50例)に

MTX、12.0% (6/50 例) に BEX が、対照群では 68.8% (33/48 例) で本薬²⁰⁾ がそれぞれ処方され、対照群では多くの患者で後治療として本薬が投与されていた。

後治療が OS に及ぼす影響を検討するために、C25001 試験の試験終了時点 (2018 年 9 月 28 日データカットオフ) の OS について、下記に示す追加検討 1~3 を行った。いずれの検討でも本薬群で良好な結果が得られており、OS の主解析の結果 (審査報告 (1) 7.R.2.3 参照) を支持するものとする。ただし、C25001 試験では OS を評価項目として設定しておらず、検討された症例数及び死亡イベント数が限られていること等から、当該結果の解釈には限界があるとする。

<追加検討 1>

①後治療を受けた被験者 (98 例) と②受けなかった被験者 (30 例) の各部分集団における OS を解析した。その結果、①の集団における本薬群 (50 例) 及び対照群 (48 例) の OS の中央値 [95%CI] (カ月) はそれぞれ NE [41.0, NE] 及び 59.0 [44.7, NE]、対照群に対する本薬群の HR は 0.812 であった。また、②の集団における本薬群 (14 例) 及び対照群 (16 例) の OS の中央値 [95%CI] (カ月) はそれぞれ NE [1.4, NE] 及び 6.0 [2.3, NE]、対照群に対する本薬群の HR は 0.612 であった。

<追加検討 2>

後治療を受けた被験者において、後治療開始時点で打ち切りとした場合の OS を解析した。その結果、死亡イベントが発生した被験者において後治療を受けていたのは本薬群で 23 例中 18 例、対照群で 25 例中 19 例であり、後治療開始時点で打ち切りとした場合の OS のイベント数は本薬群及び対照群でそれぞれ 5 件及び 6 件であった。OS の中央値 [95%CI] (カ月) は本薬群及び対照群でそれぞれ NE [NE, NE] 及び 21.1 [21.1, NE]、対照群に対する本薬群の HR は 0.469 であった。

<追加検討 3>

後治療による影響を考慮した解析として、RPSFT モデルを用い、対照群のうち後治療として本薬投与に切り替えた被験者 (33 例) に対して、仮に切り替えなかったと仮定した場合の OS の解析を実施した。その結果、RPSFT モデルにより調整した対照群に対する本薬群の HR [95%CI] は 0.924 [0.241, 2.927] であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C25001 試験において OS の適切な評価が可能となるよう、治験実施計画書において OS を評価項目として設定する必要があったとする。

また、抗悪性腫瘍剤による後治療が OS に及ぼす影響について、検討された症例数及び死亡イベント数が限られており評価には限界があるとするものの、上記の申請者の説明は一定の理解が可能であり、申請者の説明を了承した。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承

²⁰⁾ C25001 試験では対照群の患者が治験薬による治療後に本薬投与への切替えの可否についての規定はなかったが、C25001 試験の治験薬投与終了後の拡大アクセス試験等において、本薬の投与が行われた。

認時等に注意が必要と判断された事象（infusion reaction、末梢性神経障害、骨髄抑制、感染症、進行性多巣性白質脳症、腫瘍崩壊症候群、Stevens-Johnson 症候群、肺障害、急性膵炎及び肝機能障害）であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30 陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加え、以下の意見が出された。

- 国内診療ガイドライン（皮膚悪性腫瘍ガイドライン 第3版 皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020（日本皮膚科学会、日本皮膚悪性腫瘍学会編））では「皮膚 T 細胞性リンパ腫」ではなく「皮膚 T 細胞リンパ腫」と記載しており、本薬の効能・効果も「皮膚 T 細胞リンパ腫」とすることがより適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の専門協議における議論を踏まえ、本薬の効能・効果については、申請どおり、「再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量及び用量・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回 1.8 mg/kg（体重）を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

〈効能共通〉

- 調製後の希釈液を 30 分以上かけて点滴静脈内投与すること。
- 好中球減少症が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬すること。

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

〈再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫〉

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量、中止すること。

Grade ^{注)}	処置
Grade 1 (機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ)	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade 2 (機能障害はあるが、日常生活に支障はない)	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
Grade 3 (日常生活に支障がある)	回復した場合は、1.2 mg/kg に減量して投与を再開する。
Grade 4 (障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー)	投与中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE に基づく。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上に加え、機構は、「1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

1.5 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 11 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 12 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 末梢神経障害 感染症 進行性多巣性白質脳症 骨髄抑制 infusion reaction 腫瘍崩壊症候群 Stevens-Johnson 症候群 急性膵炎 肝機能障害 肺障害 	<ul style="list-style-type: none"> 消化管障害 生殖毒性 胸腺におけるリンパ組織枯渇 CYP3A4 阻害剤との相互作用 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 未治療の CD30 陽性の HL の成人患者における使用成績調査 再発又は難治性の CD30 陽性の PTCL 患者及び HL の小児患者における使用成績調査 未治療の CD30 陽性の HL の小児患者における使用成績調査 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で、承認して差し支えないと判断する。本申請は希少疾病用医薬品として指定された効能・効果のみを有する医薬品に対する希少疾病用医薬品に指定されていない効能・効果等の追加に係るものであることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 5 年 10 カ月と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

CD30 陽性の下記疾患：

- ホジキンリンパ腫
- 末梢性 T 細胞リンパ腫
- 再発又は難治性の皮膚 T 細胞リンパ腫

[用法・用量]（下線部追加）

〈未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫〉

ドキシソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として以下の用量を 2 週間に 1 回、最大 12 回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

- 成人には、1回 1.2 mg/kg（体重）
- 小児には、1回 48 mg/m²（体表面積）

〈未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉

シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回 1.8 mg/kg（体重）を最大8回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

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

通常、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回 1.8 mg/kg（体重）を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

〈再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫〉

通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回 1.8 mg/kg（体重）を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

1. 本剤を投与する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 外国で実施された臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されていることから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断すること。

[禁忌]（変更なし）

1. 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者
2. ブレオマイシン塩酸塩を投与中の患者

[効能・効果に関連する注意]（変更なし）

1. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30 陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

〈効能共通〉

1. 調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。
2. 好中球減少症が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬すること。

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

〈未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫〉

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

Grade ^{注)}	処置	
	成人	小児
Grade 1 (機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ)	同一用法・用量で、投与を継続する。	
Grade 2 (機能障害はあるが、日常生活に支障はない)	0.9 mg/kg に減量して投与を継続する。	36 mg/m ² に減量して投与を継続する。
Grade 3 (日常生活に支障がある)	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、0.9 mg/kg に減量して投与を再開する。神経毒性を有する併用薬剤については、各電子添文を参照し、減量を考慮する。	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、36 mg/m ² に減量して投与を再開する。神経毒性を有する併用薬剤については、各電子添文を参照し、減量を考慮する。
Grade 4 (障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー)	投与中止する。	

〈未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉

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

Grade ^{注)}	処置
Grade 1 (機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ)	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade 2 (機能障害はあるが、日常生活に支障はない)	感覚ニューロパチー：同一用法・用量で、投与を継続する。 運動ニューロパチー：1.2 mg/kg に減量して投与を継続する。
Grade 3 (日常生活に支障がある)	感覚ニューロパチー：1.2 mg/kg に減量して投与を継続する。 運動ニューロパチー：投与中止する。
Grade 4 (障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー)	投与中止する。

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

5. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
6. 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。

Grade ^{注)}	処置
Grade 1 (機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ)	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade 2 (機能障害はあるが、日常生活に支障はない)	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
Grade 3 (日常生活に支障がある)	回復した場合は、1.2 mg/kg に減量して投与を再開する。
Grade 4 (障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー)	投与中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE に基づく。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
BEX	bexarotene	ベキサロテン
CI	confidence interval	信頼区間
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CR	complete response	完全奏効
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞リンパ腫
ESMO	European Society for Medical Oncology	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GRS	Global Response Score	
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
IFN γ	interferon gamma	インターフェロン ガンマ
ITT	intent-to-treat	
LyP	lymphomatoid papulosis	リンパ腫様丘疹症
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	mycosis fungoides	菌状息肉症
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
mSWAT	modified severity-weighted assessment tool	修正重症度評価ツール
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン (Primary Cutaneous Lymphomas)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Primary Cutaneous Lymphomas	
NCCN ガイドライン (NHL)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas	
NCI	National Cancer Institute	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NE	not estimable	推定不能
OS	overall survival	全生存期間
ORR4		奏効 (CR 又は PR) が 4 カ月以上持続した患者の割合
OU 試験		SGN-35-OU 試験
pcALCL	primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫
PD	progressive disease	病勢進行
PCGD-TCL	primary cutaneous γ/δ T-cell lymphoma	原発性皮膚ガンマ/デルタ T 細胞リンパ腫
PFS	progression free survival	無増悪生存期間

略語	英語	日本語
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial remission	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
QD	quaque die	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
QW	quaque 1 week	1 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RPSFT	rank-preserving structural failure time	
sALCL	systemic anaplastic large cell lymphoma	全身性未分化大細胞リンパ腫
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
SS	sézary syndrome	セザリー症候群
TG	triglyceride	トリグリセリド
0003 試験		SG035-0003 試験
0004 試験		SG035-0004 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬		ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)