目次

2.2 緒言 .....2

## 2.2 緒言

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

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

本剤は、CD30 を発現する腫瘍細胞に結合し、ADC-CD30 複合体として選択的に細胞内に取り込まれた後、MMAE を放出する。MMAE は、細胞内でチューブリンに結合して微小管ネットワークを崩壊させ細胞周期の停止を促し、CD30 発現細胞のアポトーシスを誘導することにより抗腫瘍活性を示す。CD30 は、皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）を含むリンパ増殖性疾患の細胞表面に発現が認められるが、正常細胞での発現はごくわずかである。本剤は、細胞表面に CD30 抗原を発現している腫瘍細胞に対して、細胞障害性薬剤を特異的に腫瘍細胞内に到達させるよう設計されていることから、細胞選択性が高く、非選択的な細胞障害性薬剤が標的細胞以外に及ぼす毒性が抑えられることにより、化学療法よりも優れた治療効果を発揮できる可能性がある。

これらの薬理作用に基づき、CD30 陽性の悪性腫瘍に対する治療薬として本剤の開発を進め、国内では 2014 年 1 月に再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫（HL）及び未分化大細胞リンパ腫（ALCL）の成人患者に対する製造販売承認を取得した。その後、2018 年 9 月に未治療の CD30 陽性の HL 成人患者、2019 年 12 月に未治療及び再発又は難治性の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）成人患者に対する製造販売承認を取得し適応を拡大した。また、小児に対する開発も進めており、2019 年 12 月に再発又は難治性の CD30 陽性の HL 及び PTCL 小児患者、2022 年 5 月に未治療の CD30 陽性の HL 小児患者に対する製造販売承認を取得した。

海外では、米国では 2011 年 8 月に、欧州では 2012 年 10 月に成人患者における「再発又は難治性の CD30 陽性の HL 又は全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）」の効能・効果で製造販売承認を取得して以降、2023 年 7 月現在、80 以上の国又は地域で承認されている。

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、希少かつ多様な疾患群である。皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020 の分類では、世界保健機関（WHO）分類改訂第 4 版に基づき、CTCL の病型として菌状息肉症（MF）及びセザリー症候群（SS）、並びに原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）及びリンパ腫様丘疹症（LyP）を含む原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖異常症等が含まれる。

病態の進行パターンや予後は、CTCL の病型により様々である。CTCL の中でも、特に pcALCL では多くの細胞で CD30 陽性を示すことが知られている。

CTCL は奏効が持続せず再発を繰り返し、慢性的な経過を呈す疾患である。CTCL に伴う主な症状として、そう痒症、疼痛、睡眠障害、外観（美容）の問題などがある。CTCL は中高年で発症することが多く、罹患患者の平均年齢は 60 歳代前半と報告されている。

CTCL 患者の一般的な治療目標には、症状コントロールの達成、疾患負荷（腫瘍量）の軽減、治療関連毒性の最小化が挙げられる。現在、CD30、CC ケモカイン受容体 4、CD25 及び CD52、並びにヒストン脱アセチル化酵素などを治療標的とした薬剤が登場し使用されているが、造血幹細胞移植以外に CTCL の根治が期待できる治療法はない。多くの MF 及び SS 治療は治療終了後に寛解が持続しないことから、病勢コントロールと quality of life（QOL）を改善及び維持するために、副作用が少なく蓄積毒性のない治療を継続したり維持療法として治療を行う。しかし、疾患進行に伴い奏効率及び無増悪期間が低下するため、進行期又は予後不良の特徴を有する患者の治療に全身療法が用いられる。本邦で全身療法後の CTCL 患者に対して全生存期間の延長効果を示した治療法は存在せず、CTCL 患者に対して持続的な奏効が得られることは臨床的に意義があると考える。

CTCL 患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討した海外第 3 相国際共同治験（C25001 試験）及び国内第 2 相医師主導治験（SGN-35-OU 試験）の結果は、全身療法を必要とする CD30 陽性 CTCL 成人患者の治療に本剤を使用することを支持するものであった。

再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者（MF 及び pcALCL）を対象とした海外第 3 相ランダム化非盲検比較試験（C25001 試験）において、本剤投与により 4 ヵ月以上持続する客観的奏効を達成した被験者の割合（ORR4）や無増悪生存期間（PFS）に基づく持続的な奏効、完全奏効（CR）率や客観的奏効率（ORR）に基づく高い奏効率が示され、患者の皮膚病変に基づく QOL も向上した。各評価項目の感度分析やその他の有効性評価項目の結果も本剤群で一貫して良好であり、これらの結果を裏付けるものであった。一方、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、最大 16 サイクルを投与したときの毒性は忍容可能であり、新たな安全性シグナルはみられなかった。また、末梢性ニューロパチーや血液毒性及びそれに伴う感染症は管理可能であった。

また、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者（MF 及び pcALCL）に対する本剤の有効性及び安全性は、日本人 CTCL 患者を対象とした国内第 2 相試験（SGN-35-OU 試験）でも確認された。C25001 試験と同じく主要評価項目である ORR4 では持続的な奏効がみられ、PFS や ORR を含む副次評価項目も良好な結果であり、C25001 試験の結果と概ね同様であった。SGN-35-OU 試験でみられた安全性の結果も C25001 試験の結果と概ね一致していた。これらの SGN-35-OU 試験の結果は、国内で承認されている適応で本剤を単剤投与した臨床試験の安全性の結果と大きな違いはなく、日本人 CTCL 患者で新たな安全性シグナルは認められなかった。

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験の結果に加え、国内外の CTCL 治療の現状に鑑みて、本剤は全身療法が必要な日本人 CD30 陽性 CTCL 患者の有用な治療選択肢の一つとなりうると考える。

以上から、今般、以下の内容で本剤の成人に対する「再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫」の適応追加に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

| | |
|---|---|
| 効能又は効果 | CD30 陽性の下記疾患：<br>○ホジキンリンパ腫<br>○末梢性 T 細胞リンパ腫<br>○再発又は難治性の皮膚 T 細胞リンパ腫 |
| 用法及び用量 | 〈未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫〉<br>ドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として以下の用量を 2 週間に 1 回、最大 12 回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。<br>・成人には、1 回 1.2 mg/kg（体重）<br>・小児には、1 回 48 mg/m$^2$（体表面積）<br>〈未治療の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫〉<br>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。<br>〈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〉<br>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。<br>〈再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫〉<br>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：変更箇所）

以上