目次

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

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
AUC	area under the serum or plasma concentration versus time curve	血清／血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
BRM	biological response modifiers	—
BSA	body surface area	体表面積
CCR4	CC chemokine receptor	CC ケモカイン受容体 4
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品委員会
CHOEP	cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, etoposide, and prednisone	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン及びエトポシド
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン
CHP	cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone	シクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾン
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTACK	cutaneous T-cell-attracting chemokine	皮膚 T 細胞誘引ケモカイン
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞リンパ腫
C_{trough}	observed serum/plasma concentration at the end of a dosing interval	トラフにおける血清／血漿中濃度
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
EORTC	Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GRS	global response score	—
HDAC	histone deacetylase	ヒストン脱アセチル化酵素
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
IRF	independent review facility	独立評価委員会
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
mFAS	modified full analysis set	調整された最大の解析対象集団
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
Nab	neutralizing antidrug antibodies (neutralizing antitherapeutic antibodies against brentuximab vedotin)	中和抗体（ブレンツキシマブ　ベドチンに対する中和活性を有する ADA）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NE	not estimable	推定不能
OPDREC	Objective Primary Disease Response Evaluation Criteria	客観的な原疾患の治療効果判定基準
ORR	objective response rate	客観的奏効率
ORR4	objective response rate lasting at least 4 months	4 ヵ月以上持続する客観的奏効
OS	overall survival	全生存期間
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	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
QOL	quality of life	—
sALCL	systemic anaplastic large cell lymphoma	全身性未分化大細胞リンパ腫
sCD30	soluble CD30	可溶性 CD30
SD	stable disease	安定
SDT	skin-directed therapies	皮膚局所療法
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SS	Sézary syndrome	セザリー症候群
TAb	total antibody	全抗体
TARC	thymus and activation-regulated chemokine	胸腺及び活性化調節ケモカイン
TNF-R	tumor necrosis factor receptor	腫瘍壊死因子受容体
TNM	（Tumor-Node-Metastasis）	（腫瘍-リンパ節-転移）
TNMB	（Tumor-Node-Metastasis-Blood）	（腫瘍-リンパ節-転移 -血液）
Vc	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.5 臨床に関する概括評価

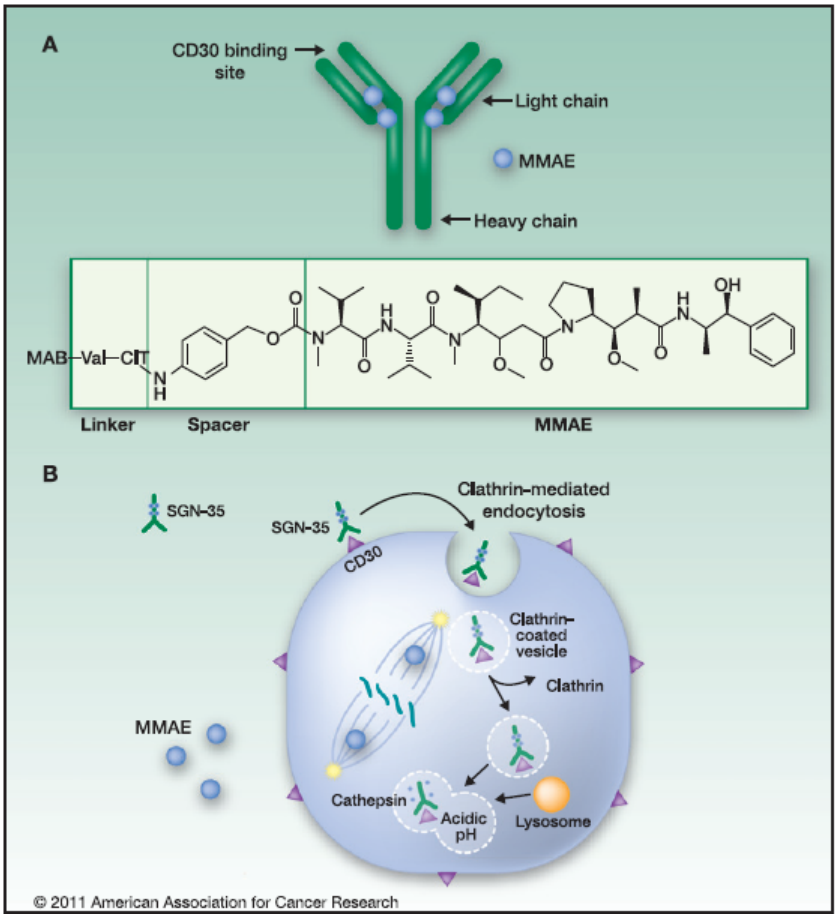
2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 製品の概要

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

本剤は、微小管阻害剤のモノメチルアウリスタチン E（MMAE）に、細胞表面マーカーCD30 を標的とした抗体（抗 CD30 モノクローナル抗体）を酵素で切断されるリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体（ADC）である。本剤は、CD30 を発現する腫瘍細胞に結合し、ADC-CD30 複合体として選択的に細胞内に取り込まれた後、MMAE を放出する。MMAE は、細胞内でチューブリンに結合して微小管ネットワークを崩壊させ細胞周期の停止を促し、CD30 発現細胞のアポトーシスを誘導することにより抗腫瘍活性を示す[1]。

CD30 は、腫瘍壊死因子受容体（TNF-R）スーパーファミリーに属する膜貫通型の糖蛋白受容体であり、活性化 T 細胞の表面の他、造血系の様々な細胞に発現し、細胞死及び細胞増殖の両方に関与しているものと考えられている。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。



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

図 2.5.1.1-1　ブレンツキシマブ　ベドチンの構造及び作用機序

これらの薬理作用に基づき、CD30 陽性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。

2.5.1.2 CTCL の臨床的／病態生理学的側面

2.5.1.2.1 病態及び症状

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。皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020[2]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（表 2.5.1.2-1）。

表 2.5.1.2-1　CTCL の病型

· 菌状息肉症（Mycosis fungoides：MF）
· 菌状息肉症のバリアントと亜型
- 毛方向性菌状息肉症（Folliculotropic MF）
- パジェット様細網症（Pagetoid reticulosis）
- 肉芽腫様弛緩皮膚（Granulomatous slack skin）
· セザリー症候群（Sézary syndrome）
· 原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖異常症（Primary cutaneous CD30＋ T-cell lymphoproliferative disorders）
- 原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma：pcALCL）
- リンパ腫様丘疹症（Lymphomatoid papulosis）
· 重症型蚊刺アレルギー（Severe mosquito bite allergy）
· 原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫（Primary cutaneous γδT-cell lymphma）
· 原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫（Primary cutaneous CD8＋ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma）
· 原発性皮膚末端型 CD8 陽性 T 細胞リンパ腫(a)（Primary cutaneous acral CD8＋ T-cell lymphoma）
· 原発性皮膚 CD4 陽性小型・中型 T 細胞リンパ増殖異常症(a)（Primary cutaneous CD4＋ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder）
· 成人 T 細胞白血病・リンパ腫（Adult T-cell leukemia/lymphoma）
· 節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型（Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type）
· 末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型（Peripheral T-cell lymphoma, NOS）
· 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫（Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma）
· 種痘様水疱症様リンパ増殖異常症（Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder）

出典：皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020[2] 表 2 一部改変
CTCL：皮膚 T 細胞リンパ腫、EORTC：European Organization for Research and Treatment of Cancer、WHO：世界保健機関
下線：WHO 分類改訂第 4 版（2017）で追加、名称変更された病型（WHO-EORTC 分類 2005 年をもとに WHO 分類改訂第 4 版の病名を採用）。
(a) 暫定的疾患単位

CTCL は希少な疾患群であり、その罹患率には人種差があることが報告されている。米国の調査では、黒人の CTCL の発現頻度（10.0/100 万人）は、ヒスパニック系白人（5.1/100 万人）、アジア人又は太平洋諸島の住民（5.1/100 万人）及び非ヒスパニック系白人（8.1/100 万人）と比較して CTCL の発現頻度が高かった[3]。厚生労働省の令和 2 年患者調査によると、CTCL 全体の患者数の報告はないが、CTCL の最も一般的な病型である MF の国内患者数は 2,000 人と報告されている[4]。また、日本人皮膚リンパ腫レジストリを用いた調査では、2012 年～2017 年に原発性皮膚リンパ腫と診断された 2,090 人のうち、皮膚 T 細胞／NK 細胞リンパ腫が 1,609 人であり、そのうち MF が 1,003 人（皮膚 T 細胞／NK 細胞リンパ腫の 62.3%）と大半を占め、pcALCL が 126 人（6.0%）であった。pcALCL とともに原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖異常症に含まれる LyP は 66 人（3.2%）、MF から続発することも知られている SS は、24 人（1.1%）と非常にまれであった[5]。

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[6]。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[7][8]。

以下に、CTCL の主要な病型である MF 及び SS 並びに pcALCL の病態、症状、病期分類及び予後を示す。

2.5.1.2.1.1 MF 及び SS

MF は皮膚に初発する斑又は局面が主要な症状であり、病理組織学的には、CD4（まれに CD8）陽性の異型性をもった T 細胞が表皮向性を示し浸潤する。進行は緩徐で、初期には進展しない症例もみられる。初期病変は皮膚にとどまるが進行すると腫瘤を形成し（腫瘤期）、リンパ節腫脹を伴うようになる。進行性に経過すると、臓器や血液に浸潤する。SS は紅皮症・リンパ節腫脹・末梢血中への異型リンパ球出現の 3 主徴があり、de novo で発症するほか MF から進展する症例が存在するため、MF と同じカテゴリーに分類されている。

MF 及び SS の病期分類を表 2.5.1.2-2 に示した。

MF 及び SS の病期は、皮膚病変の特徴とリンパ節及び内臓の浸潤の程度により分類される。国内外で最も一般的に用いられる病期分類システムは TNMB 分類であり、皮膚病変の広がりと性状（T）、リンパ節の病変（N）、内臓病変の有無（M）及び血液中の異型リンパ球の割合（B）により、I 期（I A、I B）、II 期（II A、II B）、III 期（III A、III B）及び IV 期（IV A1、IV A2、IV B）の 9 段階に分類される。また、臨床的には、紅斑期、局面期（扁平浸潤期）、腫瘤期と進行する。

表 2.5.1.2-2　菌状息肉症及びセザリー症候群の病期分類（TNMB 分類）

T₁：体表面積の＜10%
　T1a（紅斑のみ），T1b（局面±紅斑）
T₂：体表面積の≧10%
　T2a（紅斑のみ），T2b（局面±紅斑）
T₃：腫瘤形成　1 病変またはそれ以上
T₄：紅皮症　体表面積の 80%以上

N₀：臨床的に異常リンパ節なし．生検不要
N₁：臨床的に異常リンパ節あり．
　組織学的に Dutch Gr1 または NCI LN₀₋₂ に相当*
　N₁ₐ：クローン性増殖なし　N₁b：クローン性増殖あり
N₂：臨床的に異常リンパ節あり．
　組織学的に Dutch Gr 2 または NCI LN₃ に相当*
　N₂ₐ：クローン性増殖なし　N₂b：クローン性増殖あり
N₃：臨床的に異常リンパ節あり．
　組織学的に Dutch Gr 3-4 または NCI LN₄ に相当*
Nx：臨床的に異常リンパ節あるが，組織学的確認なし．

M₀：内臓病変なし　M₁：内臓病変あり

B₀：異型リンパ球が末梢血リンパ球の 5% 以下
B₁：異型リンパ球が末梢血リンパ球の 5% を超えるが，B2 基準を満たさない
B₂：クローン陽性で下記の 1 つを満たす：1）セザリー細胞≧1000 個/uL，2）CD4/CD8≧10，3）CD4+CD7−≧40% または CD4+CD26−≧30%

Stage	T	N	M	B
I A	1	0	0	0,1
I B	2	0	0	0,1
II A	1-2	1,2	0	0,1
II B	3	0-2	0	0,1
III A	4	0-2	0	0
III B	4	0-2	0	1
IV A1	1-4	0-2	0	2
IV A2	1-4	3	0	0-2
IV B	1-4	0-3	1	0-2

*リンパ節の NCI 分類
NCI LN₀：リンパ節に異型リンパ球なし．
NCI LN₁：所々，孤立性異型リンパ球（集塊を作らない）
NCI LN₂：多数の異型リンパ球または 3-6 細胞の小集塊
NCI LN₃：異型リンパ球の大きな集塊あるが，リンパ節の基本構造は保たれる．
NCI LN₄：リンパ節構造が異型リンパ球または腫瘍細胞によって部分的あるいは完全に置換される．

出典：皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020[2]

MF 及び SS の生存期間は病期に依存している。英国及び複数の国・地域にまたがる MF 及び SS 患者の予後解析に関する報告によると、早期（I A）の 10 年生存率は 90%近いが、腫瘤期である II B 以降から 5 年程度の短期予後が不良であり、その中でもリンパ節構造を置換するリンパ節浸潤や皮膚外臓器浸潤を伴う病期（IV A2 及び IV B）の 5 年生存率は 40%以下と特に予後が悪い（表 2.5.1.2-3 及び表 2.5.1.2-4）[9][10]。

表 2.5.1.2-3　英国の菌状息肉症及びセザリー症候群の病期別予後

病期	I A	I B	II A	II B	III A	III B	IV A1	IV A2	IV B
生存期間中央値（年）	35.5	21.5	15.8	4.7	4.7	3.4	3.8	2.1	1.4
5 年生存率（%）	94	84	78	47	47	40	37	18	18
10 年生存率（%）	88	70	52	34	37	25	18	15	NR
20 年生存率（%）	73	52	47	21	25	NR	15	3	NR
疾患特異的 5 年生存率（%）	98	89	89	56	54	48	41	23	18
疾患特異的 10 年生存率（%）	95	77	67	42	45	45	20	20	NR
疾患特異的 20 年生存率（%）	90	67	60	29	31	NR	17	6	NR
病状進行率（5 年）（%）	8	21	17	48	53	82	62	77	82
病状進行率（10 年）（%）	12	38	33	58	62	73	83	80	NR
病状進行率（20 年）（%）	18	47	41	71	74	NR	86	94	NR

出典：Ager NS et al[9]
NR: not reached

表 2.5.1.2-4　世界的な進行期菌状息肉症及びセザリー症候群の病期別予後

病期	II B	III A	III B	IV A1	IV A2	IV B
生存期間中央値（月）	68.37	NR	62.40	52.70	29.00	33.30
1 年生存率（%）	88.50	89.60	88.50	90.40	81.00	78.50
2 年生存率（%）	80.10	79.80	77.80	79.40	59.60	54.30
5 年生存率（%）	57.40	60.20	55.70	48.30	32.90	39.00
疾患特異的 1 年生存率（%）	93.10	91.95	93.22	93.41	87.27	78.54
疾患特異的 2 年生存率（%）	86.40	83.89	86.77	85.39	69.20	54.28
疾患特異的 5 年生存率（%）	67.47	68.26	66.12	55.98	44.36	39.04

出典：Scarisbrick JJ et al [10]
NR: not reached

2.5.1.2.1.2 pcALCL

pcALCL は、臨床的にドーム状又は局面状に隆起した腫瘍やまれに皮下腫瘍として発症し、しばしば腫瘍の中心部が潰瘍化する。病理組織学的には CD4 陽性の大型の異型リンパ球がシート状に増殖し、多くの細胞で CD30 陽性を示し、細胞障害性分子（granzyme B、T-cell restricted intracellular antigen-1 等）もしばしば陽性になる。一方、anaplastic lymphoma kinase は陰性である。腫瘤は顔面、体幹、四肢等、身体のどの部位にも生じうるが、下肢に多発する症例では予後が不良なことが多い[11]。

pcALCL を含む MF 及び SS 以外の CTCL では、病変の広がりを示す統一した基準として、MF で定義される血液中の異型リンパ球の割合（B）を除いた TNM 分類が一般に用いられる[12]。TNM 分類では、一般にリンパ節又は内臓の病変が存在しない MF 以外の皮膚リンパ腫は N0 及び M0 と診断されるが、再発時又は進行時に病期分類を適用できるようにリンパ節の病変（N）及び内臓病変の有無（M）についても定義されている。しかし、これら疾患に対する TNM 分類を用いた病期分類は作成されていない。

pcALCL の予後に関しては、2009 年に米国及びオランダから、2017 年に英国から 40 名以上の大規模な解析が報告されている[13][14][15]。これらの報告では、5 年生存率は 75%～80%、疾患特異的 5 年生存率は 85%～91%であり、pcALCL は生命予後の良好な病型である。皮膚病変（T）の程度別の疾患特異的 5 年生存率は、T1 及び T2 で 93%、T3 で 77%であった。また、下肢に病変を有する症例の疾患特異的 5 年生存率（76%）は、下肢に病変のない症例（96%）と比べて有意に低かった[14]。

2.5.1.2.2 治療

欧米の主要な地域においてCTCLの治療ガイドラインが作成されている。海外ではNational Comprehensive Cancer Network（NCCN）やEuropean Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）などが、国内では日本皮膚科学会／日本皮膚悪性腫瘍学会が治療ガイドラインを作成し、各地域における治療指針を示している。地域によって使用できる薬剤及び治療にわずかな相違はあるものの、CTCLの治療指針は国内外で同様と考えられる。

CTCL患者の一般的な治療目標は、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などである[16]。CTCLは、多様かつ希少な疾患群であるため、一部の病型を除いて標準的な治療法は確立していない。以下に、CTCLの主要な病型であるMF及びSS並びにpcALCLの治療を要約する。

2.5.1.2.2.1 MF及びSS

（1）海外

MF及びSSには、造血幹細胞移植以外に根治を期待できる治療法はない[5][6][7]。

早期のCTCLは、通常、様々な皮膚局所療法（SDT）により管理される。これらは早期CTCLの管理に有効であることが多いが、病勢コントロールを維持するためには、治療と維持療法を繰り返すことがしばしば必要である[17]。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[18][19]、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。

全身療法は、比較的早期から皮膚局所療法や放射線療法との併用で用いられる。米国では、MF及びSSの全身療法の治療薬として、本剤に加えて、ベキサロテン、モガムリズマブ、ボリノスタット及びロミデプシンなどが承認されている。この他に、インターフェロン、メトトレキサート、その他のレチノイドでも臨床的ベネフィットが報告されているが、これらの薬剤の大規模な臨床試験の報告はない。

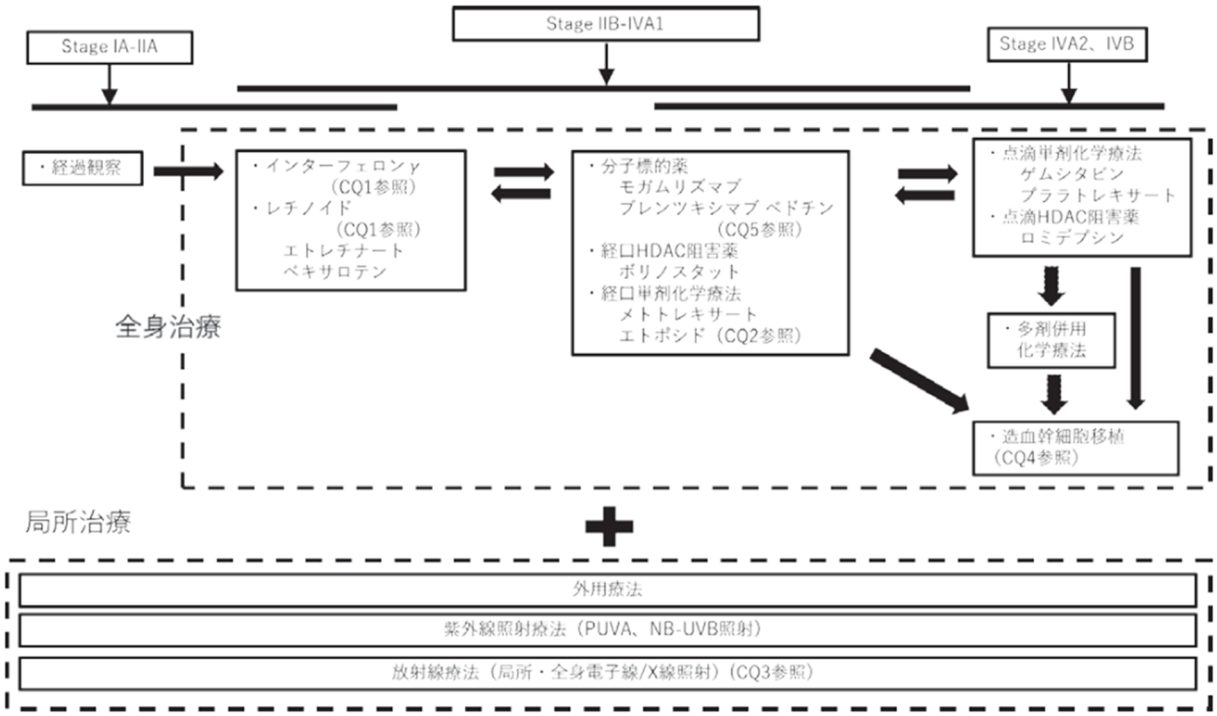
欧米では、メトトレキサート及びベキサロテンが汎用されている[20]。レチノイドX受容体作動薬であるベキサロテンは、過去に1種類以上の全身療法に抵抗性を示した進行期CTCL患者の治療として欧米で承認されている。また、メトトレキサートは欧州ではCTCLの適応はなく、米国でもMFへの適応のみ承認されているが、CTCLの治療に使用されている。

本剤は、NCCNガイドライン[16]において、IB期以降のMF患者を対象としたランダム化試験（C25001試験）の結果から、進行期MF及びSSに対してメトトレキサート及びベキサロテンより有効な全身療法として推奨されている（カテゴリー2A）。

（2）国内

本邦の皮膚リンパ腫診療ガイドライン2020[2]におけるMF及びSSの治療アルゴリズムを図 2.5.1.2-1 に示す。

国内のCTCLの治療指針は欧米と同様である。CTCL治療の一次、二次及びそれ以降の治療ラインに普遍的に受け入れられている単一の標準治療はなく、皮膚リンパ腫診療ガイドライン2020[2]を参考に、病期や疾患の特性（症状、進行速度、大細胞転化の有無など）に加えて、個々の患者の個別性（年齢、妊娠希望の有無、患者の経済的・社会的背景、価値観、死生観など）を考慮して決定する[21]。



出典：皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020[2]
CQ：クリニカルクエスチョン、HDAC：ヒストン脱アセチル化酵素

図 2.5.1.2-1　菌状息肉症及びセザリー症候群の治療アルゴリズム

病期 I A～II A の MF に対してはステロイド外用療法、紫外線療法、放射線療法等の局所療法を第一選択とし、局所療法に抵抗性の場合、レチノイドやインターフェロン等の biological response modifiers（BRM）製剤を用いた全身療法を併用する。病期 I A～II A の早期 MF に対する初回治療として化学療法の適応はない。

病期 II B 又は III では、局所療法と BRM 療法による全身療法の併用を検討する。これらの治療に抵抗性の疾患では化学療法が適応となる。

病期 IV では、BRM 療法や化学療法による全身療法が検討される。また、造血幹細胞移植も選択肢の一つとして検討される。

上述のとおり、分子標的薬を含む化学療法は、病期 II B～III で局所療法及び BRM 療法に抵抗性の場合、並びに皮膚外病変を伴う病期 IV の進行期 MF 及び SS に適応される。標準的な化学療法は確立していないため、患者の年齢、合併症、全身状態等を考慮して薬剤を選択する。

本剤は、国内では CTCL への適応はないものの、皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020[2]では再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL に対する使用が提案されている。

2.5.1.2.2.2 pcALCL

（1）海外

NCCN ガイドライン[16]では、原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖異常症の病型の 1 つとして pcALCL の治療方針が記載されている。

pcALCL の孤立性又は集簇病変の場合は、一次療法として放射線療法又は外科的切除を行う。

多巣性病変の場合は、一次治療として本剤が推奨されている。その他に、皮膚局所療法との併用又は単剤で、メトトレキサート、レチノイド、プララトレキサート、インターフェロンなどの全身療法や経過観察が推奨されている。

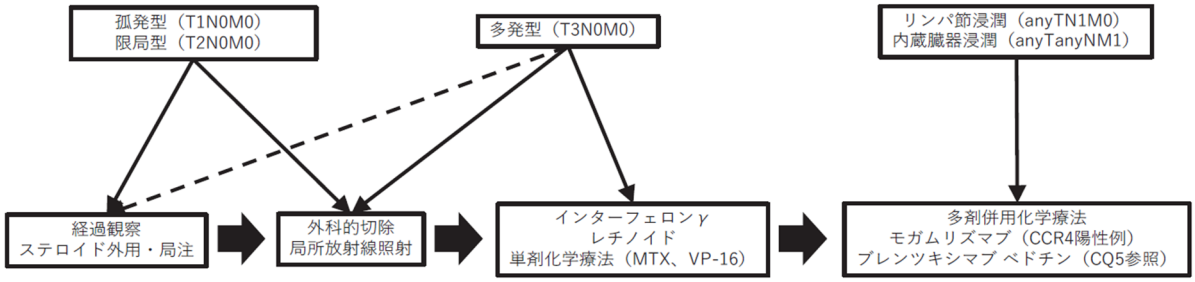
所属リンパ節病変を伴う皮膚 ALCL の場合は、本剤と放射線療法の併用又は放射線療法が推奨されている。その他に、本剤と CHP（シクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾン）の併用や、メトトレキサート、プララトレキサート、CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン）又は CHOEP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン及びエトポシド）と放射線療法の併用が推奨されている。

（2）国内

本邦の皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020[2]における pcALCL の治療アルゴリズムを図 2.5.1.2-2 に示す。

pcALCL の皮膚病変の多くは、外科的切除や電子線照射等の局所療法で寛解可能である。

局所療法が困難な多発病変を有する症例や、リンパ節病変を有する場合には化学療法を考慮する。メトトレキサートの単剤化学療法を第一選択とする報告が多いが、単剤化学療法施行後も腫瘍縮退がみられない場合やリンパ節や内臓への浸潤がみられる場合には、多剤併用化学療法を選択する[7]。



出典：皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020[2]
CCR4：CC ケモカイン受容体 4、MTX：メトトレキサート、VP-16：エトポシド、CQ：クリニカルクエスチョン

図 2.5.1.2-2　原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫の治療アルゴリズム

2.5.1.2.3 アンメットメディカルニーズ

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、外観（美容）の問題などがある[22]。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[16]。現在、CD30、CC ケモカイン受容体 4（CCR4）、CD25 及び CD52、並びにヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）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[18][19]、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。本邦でも、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 の主要な病型である MF の生存期間は病期に依存している。MF 早期（I A）の 10 年生存率は 90%近いが、腫瘤期である II B 以降から 5 年程度の短期予後が不良であり、その中でもリンパ節構造を置換するリンパ節浸潤や皮膚外臓器浸潤を伴う病期（IV A2 及び IV B）の 5 年生存率は 40%以下と特に予後が不良な重篤な疾患である。患者数が少ないこともあり、いまだに根治的治療はなく、単一の標準治療も確立されていない。

本邦では、以前から適応の如何及び前治療の有無にかかわらずインターフェロン-γ、ゲムシタビン、メトトレキサート、エトポシド等が使用されてきたが、2011 年以降、ボリノスタット、モガムリズマブ、ベキサロテン及びデニロイキン　ジフチトクスが CTCL の効能・効果を取得し、CTCL 治療の薬剤の選択肢は広がってきた。

少なくとも 1 回の全身治療歴のある MF 及び SS 患者を対象に、モガムリズマブの有効性及び安全性をボリノスタットと比較した第 3 相ランダム化非盲検試験（MAVORIC 試験）では、主要評価項目である PFS の中央値はモガムリズマブ群 7.7 ヵ月、ボリノスタット群 3.1 ヵ月であり、副次評価項目である客観的奏効率（ORR）はモガムリズマブ群 28.0%（186 例中 52 例）、ボリノスタット群 4.8%（186 例中 9 例）であった[23][24]。

また、既存の薬剤で報告されている有効性は、全身化学療法未治療 CTCL では単剤療法で ORR 32%～75%、完全奏効（CR）率 0%～22%、効果の持続期間 3～15 ヵ月[25][26][27]、多剤併用療法で ORR 96%、CR 率 29%、効果の持続期間 4.5～12 ヵ月[28]、再発・難治性 CTCL では ORR 29.5%～70.5%、CR 率 0%～11.5%、効果の持続期間は長くても 10 ヵ月程度であり[29][30][31][32][33][34]、CR 率及び効果の持続が課題である。また、再発・難治性の CTCL では長期寛解が得られることはまれであり、しばしば全身療法を含む複数回の治療変更が必要となる。十分な治療効果を発揮するためには、毒性で治療を中断することなく治療継続できることも重要である。

本剤は、CD30 を標的とした抗体薬物複合体であり、CD30 発現細胞への選択性が高く標的細胞以外に及ぼす毒性が抑えられることにより、CD30 陽性の CTCL に対して既存の CTCL 全身療法よりも優れた治療効果を発揮できる可能性がある。また、海外では既に CTCL の治療薬として承認され、使用が推奨されている。MF における CD30 発現は多様かつ不均一ではあるが、既報のデータからは多くの症例で発現していることが示唆される[35]。また、原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖異常症は CTCL の 15%程度を占める 2 番目に多い病型である[3][36]。その他のまれな病型でも、2/3 以上 の症例で CD30 発現が検出されたという報告もある[37]。このように、CTCL では CD30 陽性の割合が高いことからも、本剤は国内の CTCL 患者の治療選択肢となることが期待される。

2.5.1.3 CTCL の臨床開発計画

本剤の CTCL に関する臨床開発計画を図 2.5.1.3-1 に示した。

地域	主要試験	資料区分	実施時期	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
海外	第 3 相試験（C25001 試験）	評価	2012 年 6 月～2018 年 7 月（最後の被験者の最終来院／交信日）	━	━	━	━	━	━	━				
国内	第 2 相試験（SGN-35-OU 試験）	評価	2019 年 2 月～2021 年 12 月（最後の被験者の追跡終了日）								━	━	━	

CTCL：皮膚 T 細胞リンパ腫

図 2.5.1.3-1　本剤の CTCL に関する臨床開発計画

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

海外では、CD30 陽性の CTCL 患者を対象として本剤と治験責任医師が選択した化学療法（メトトレキサート又はベキサロテン）を比較する第 3 相ランダム化非盲検比較試験（C25001 試験）を実施した。その結果、主要評価項目である 4 ヵ月以上持続する客観的奏効（ORR4）を達成した被験者の割合で高い奏効が認められ、検討した部分集団においても一貫した本剤のベネフィットがみられた。また、本剤群におけるベネフィットは重要な副次評価項目でも認められた。この結果を踏まえて、米国では「全身療法歴のある原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫又は CD30 陽性の菌状息肉症」、欧州では「少なくとも 1 回の全身療法歴のある CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫」の適応で承認を取得した。

国内では再発又は難治性の CD30 陽性皮膚原発悪性リンパ腫患者を対象とした非盲検、単群の多施設共同第 2 相医師主導治験（SGN-35-OU 試験）が実施された。これらの結果を踏まえ、本邦では成人に対する「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（以下、一変申請）を行う。

なお、これら試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に準拠して実施された。

臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1 に示した。

表 2.5.1.3-1　臨床データパッケージ

試験番号 （開発相） 実施地域	対象疾患／試験デザイン 本剤の用法・用量／ 本剤の投与期間(a)	主要評価項目	登録例数 試験期間 実施状況	添付資料 番号 資料区分
C25001 （第 3 相） 海外	CD30 陽性 CTCL 患者（MF 又は pcALCL）(b)／ 本剤の有効性、安全性及び QOL の評価を目的とする 2 群ランダム化非盲検試験（本剤 vs メトトレキサート又はベキサロテン）／ 本剤 1.8 mg/kg 3 週に 1 回静脈内投与／ 16 サイクル	ORR4 を達成した被験者の割合（IRF 判定）	ブレンツキシマブベドチン群：66 例 治験責任医師の選択した化学療法群：65 例 メトトレキサート：27 例 ベキサロテン：38 例 2012 年 6 月～2018 年 7 月（最後の被験者の最終来院／交信日） 試験終了	5.3.5.1-1 評価
SGN-35-OU （第 2 相） 国内、医師主導	再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者(c)／ 本剤の有効性及び安全性の評価を目的とする単群非盲検試験／ 本剤 1.8 mg/kg 3 週に 1 回静脈内投与／ 16 サイクル	ORR4 を達成した被験者の割合（IRF 判定）	16 例 コホート 1：13 例 コホート 2：3 例 2019 年 2 月～2021 年 12 月（最後の被験者の追跡終了日） 試験終了	5.3.5.2-1 評価

CTCL：皮膚 T 細胞リンパ腫、IRF：中央判定委員会、MF：菌状息肉症、ORR4：4 ヵ月以上持続する客観的奏効、pcALCL：原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、QOL：quality of life
(a) 最長の投与期間を投与サイクル数として示した。
(b) 過去に 1 回以上の全身療法を受けた MF、若しくは過去に放射線療法又は 1 回以上の全身療法を受けた pcALCL。
(c) コホート 1：CD30 陽性の MF 又は pcALCL、コホート 2：コホート 1 以外の CD30 陽性リンパ増殖性疾患

2.5.1.4 規制当局との協議

2.5.1.4.1 海外

米国及び欧州では、CTCL 患者を対象とした海外第 3 相試験（C25001 試験）の結果を踏まえて、2017 年に CTCL の承認を取得している（表 2.5.1.4-1）。

表 2.5.1.4-1　海外における申請効能の承認状況

地域	承認取得時期	効能・効果
米国	2017 年 11 月	全身療法歴のある原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）又は CD30 陽性の菌状息肉症（MF）
欧州	2017 年 12 月	少なくとも 1 回の全身療法歴のある CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫

この他に複数の国又は地域で承認されている。

なお、C25001 試験の試験計画（対象集団、対照薬剤の選択、重要な副次評価項目の設定、主要評価項目の統計学的検定の重要な観点及び客観的奏効率）は、欧州医薬品委員会（CHMP）の助言を踏まえて決定した。また、C25001 試験の初版及びすべての改訂版は、米国食品医薬品局（FDA）の Special Protocol Assessment において承認された。

2.5.1.4.2 国内

「再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫」の一変申請にあたり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（受付番号 [redacted]）を実施した。本相談では、[redacted]及び[redacted]の[redacted]について確認し、申請者が示した[redacted]及び[redacted]をもって[redacted]を[redacted]との見解を得た。[redacted]、海外第 3 相試験（C25001 試験）及び岡山大学病院が自ら治験を実施する者として、再発又は難治性の CD30 陽性皮膚原発悪性リンパ腫患者を対象とした非盲検、単群の多施設共同第 2 相医師主導治験（SGN-35-OU 試験）の 2 試験を含める臨床データパッケージをもって「再発又は難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫」の一変申請を行う。

2.5.1.5 参考文献

[1] Katz J, Janik JE, Younes A. Brentuximab Vedotin (SGN-35). Clin Cancer Res. 2011;17(20):6428-36.

[2] 大塚幹夫、伊豆津宏二、大熊加惠、河合一浩、清原英司、島内隆寿ら．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．日皮会誌．2020;130(6):1347-423.（添付なし）

[3] Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases, Blood. 2009;113(21):5064-73.

[4] 厚生労働省患者調査　令和 2 年患者調査　閲覧第 119 表　総患者数、傷病基本分類別.（添付なし）

[5] Fujii K, Hamada T, Shimauchi T, Asai J, Fujisawa Y, Ihn H, et al. Cutaneous lymphoma in Japan, 2012–2017: A nationwide study. J Dermatol Sci. 2020;97(3):187-93.

[6] 濱田利久．皮膚リンパ腫と皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫．日本臨床．2015;73(8):603-8.

[7] 菅谷誠．皮膚リンパ腫．医学と薬学．2015;72(2):223-8.

[8] Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas, Blood. 2005;105(10):3768-85.

[9] Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchel TJ, Cox M, Ferreira S, et al: Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Staging Proposal, J Clin Oncol, 2010;28(31): 4730-9.

[10] Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al. Cutaneous lymphoma international consortium study of outcome in advanced stages of mycosis fungoides and Sézary syndrome: Effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model, J Clin Oncol, 2015;33(32): 3766-73.

[11] Beljaards RC, Kaudewitz P, Berti E, Gianotti R, Neumann C, Rosso R, et al. Primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma: Definition of a new type of cutaneous lymphoma with a favorable prognosis, A European multicenter study of 47 patients. Cancer. 1993;71(6):2097-104.

[12] Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a

proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lyphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007;110(2):479-84.

[13] Woo DK, Jones CR, Vanoli-Storz MN, Kohler S, Reddy S, Advani R, et al: Prognostic factors in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: characterization of clinical subset with worse outcome, Arch Dermatol, 2009;145(6):667-74.

[14] Benner MF, Willemze R: Applicability and prognostic value of the new TNM classification system in 135 patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. Arch Dermatol, 2009; 145(12):1399-404.

[15] Hapgood G, Pickles T, Sehn LH, Villa D, Klasa R, Scott DW, et al: Outcome of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a 20-year British Columbia Cancer Agency experience, Br J Haematol, 2017;176:234-40.

[16] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Primary Cutaneous Lymphoma, Version 2.2022 – June 8, 2022.（添付なし）

[17] Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M, Porcu P, Kim YH. Review of the treatment of mycosis fungoides and sézary syndrome: a stage-based approach. J Natl Compr Canc Netw 2008;6(4):436-42.

[18] Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hönigsmann H. Ultraviolet radiation for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 1995;9(5):1077-88.

[19] Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol 2013;24(4):857-77.

[20] Quaglino P, Maule M, Prince HM, Porcu P, Horwitz S, Duvic M, et al. Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sezary syndrome: a multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium. Annals Oncol 2017;28(10): 2517-2525.

[21] 宮垣朝光．皮膚リンパ腫の診断と治療　菌状息肉症　進行期菌状息肉症の治療戦略．日本臨床．2021;79(suppl 3):497-502.

[22] Scarisbrick JJ. New drugs in cutaneous T-cell lymphomas. Curr Opin Oncol. 2016;28(5):384-9.

[23] Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(9):1192-204.

[24] Kim YH, Khodadoust M, de Masson A, Moins-Teisserenc H, Ito T, Dwyer K, et al. Patient characteristics of long-term responders to mogamulizumab: results from the MAVORIC study. Eur J Cancer. 2021 Oct;156 Suppl 1:S48-9.

[25] Sugaya M, Tokura Y, Hamada T, Tsuboi R, Moroi Y, Nakahara T, et al. Phase II study of i.v. interferon-gamma in Japanese patients with mycosis fungoides, J Dermatol. 2014;41(1):50-6.

[26] Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. J Am Acad Dermatol. 2003;49(5):873-8.

[27] Marchi E, Alinari L, Tani M, Stefoni V, Pimpinelli N, Berti E, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. Cancer. 2005;104(11):2437-41.

[28] Grozea PN, Jones SE, McKelvey EM, Coltman CA, Fisher R, Haskins CL. Combination chemotherapy for mycosis fungoides: a Southwest Oncology Group study. Cancer Treat Rep. 1979;63(4):647-53.

[29] Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma, J Clin Oncol, 2007; 25(21): 3109-15.

[30] Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, et al: Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol, 2014;32(11):1157-63.

[31] Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol. 2001;19(9):2456-71.

[32] Kawai H, Ando K, Maruyama D, Yamamoto K, Kiyohara E, Terui Y, et al. Phase II study of E7777 in Japanese patients with relapsed/refractory peripheral and cutaneous T-cell lymphoma. Cancer Sci. 2021;112(6):2426-35.

[33] Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, Bendandi M, Modugno G, Gherlinzoni F, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. J Clin Oncol. 2000;18(13):2603-6.

[34] Purnak S, Azar J, Mark LA. Etoposide as a single agent in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective analysis. Dermatol Ther. 2018;31(2):e12586.

[35] Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, Geskin LJ, Swerdlow SH. CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides. Am J Surg Pathol 2009;33(12):1860-8.

[36] Imam MH, Shenoy PJ, Flowers CR, Phillips A, Lechowicz MJ. Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States. Leuk Lymphoma 2013;54(4):752-9.

[37] Wehkamp U, Mitteldorf C, Stendel S, Stranzenbach R, Nicolay JP, Wobser M, et al. Most rare subtypes of cutaneous lymphomadisplay variable CD30 expression: analysis of the German Cutaneous Lymphoma Network. Br J Dermatol 2021;185:200-32.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当せず

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）患者を対象とした海外臨床試験 C25001 試験成績を用いて、本剤の薬物動態〔抗体薬物複合体（ADC）、全抗体（ブレンツキシマブ　ベドチンを構成する抗体部分、TAb）及びモノメチルアウリスタチン E（MMAE）の血清／血漿中濃度推移〕、薬力学（血清バイオマーカー及び皮膚組織中 CD30 発現率）及び免疫原性を評価した。さらに、母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析を実施した。

2.5.3.1 薬物動態特性

2.5.3.1.1 C25001 試験（海外第 3 相試験）

本剤 1.8 mg/kg を菌状息肉症（MF）患者及び原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）患者に 21 日サイクルで反復静脈内投与したときの、ADC のトラフにおける血清中濃度（C_{trough}）は投与期間を通じてほぼ同程度であり、蓄積は認められなかった。また、ADC の C_{trough} 及び最高血清中濃度は診断疾患（MF 又は pcALCL）に関わらず同程度であった。血清中 TAb 濃度及び血漿中 MMAE 濃度についても ADC と同様であった（2.7.2.2.1.1）。

2.5.3.1.2 母集団薬物動態解析

C25001 試験の CD30 陽性の CTCL 患者及び他の臨床試験で本剤を投与された CD30 陽性の悪性腫瘍患者、計 380 例の患者データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。構築した母集団薬物動態モデルを用いて、ADC 及び MMAE それぞれの薬物動態に対する共変量を評価し、C25001 試験の CTCL 患者における ADC 及び MMAE の全身曝露量を推定した（2.7.2.3.1）。

ADC の最終モデルには共変量として、クリアランス（CL）に対して pcALCL（診断疾患）、抗薬物抗体（ADA）の発現（ADA 陽性、ADA 陰性又は欠測に分類）、体表面積（BSA）及びアルブミン濃度が、並びに、中央コンパートメントの分布容積（Vc）に対して BSA が組み込まれた。年齢、性別及び人種は統計学的に有意な共変量とならなかった。そこで、ADC の最終モデルを用いて、定常状態における ADC の血清中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）に対する pcALCL（診断疾患）又は ADA 発現の影響を検討した。その結果、ADA 陰性の pcALCL 患者の AUC 予測値（幾何平均値）は、非 pcALCL 患者に比べ約 35%高く、また ADA 陰性の MF 患者の AUC の幾何平均値も、ADA 陰性のホジキンリンパ腫（HL）患者と比較して 16%高くなった。また、ADA 陽性患者の定常状態における ADC の AUC（幾何平均値）は、ADA 陰性患者に比べ、非 pcALCL 患者では 12%、pcALCL 患者では 9%低くなった。ただし、ADC の AUC の個体間変動（ADA 陰性患者の定常状態における AUC の変動係数%が 39%～45%）を超えるものではなく、これら共変量の影響は大きなものではないと考えられた。したがって、診断疾患（CTCL 対他のがん）及び免疫原性は ADC の全身曝露に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えた。その他の共変量では、ADC の CL 及び Vc が BSA の増加に伴い増加すること、ADC の CL がアルブミン濃度の上昇に伴い低下することが示されたが、これらの共変量の影響はいずれもわずかであった。

MMAE の最終モデルには、共変量として、CL に対してクレアチニン濃度、BSA、ビリルビン濃度及びアルブミン濃度が、並びに Vc に対して BSA が組み込まれた。MMAE の CL はアルブミン濃度の上昇とともに上昇し、クレアチニン及びビリルビン濃度の上昇とともに低下した。したがって、腎機能は MMAE の CL と相関し、クレアチニンクリアランスが高いほ

ど MMAE の CL が高くなることを示すと考えられた。また、肝機能の低下によりビリルビン濃度が上昇することから、MMAE の CL が低下することが示された。年齢、性別及び人種に加え、pcALCL（診断疾患）及び ADA 発現は MMAE の CL に対し統計学的に有意な共変量とはならなかった。

以上、母集団薬物動態解析の結果より、本剤の CTCL 患者における治療では、年齢、性別及び人種に加え、診断疾患及び ADA 発現に基づく用量調整は必要ないと考えられた。

2.5.3.1.3 非日本人患者における薬物動態の日本人患者への外挿

日本人 CTCL 患者における本剤の曝露及び免疫原性は評価されていない。しかしながら、母集団薬物動態解析の結果、診断疾患は本剤の薬物動態に大きな影響を与えなかったことから、先行試験で得られた他のがん種での薬物動態の人種差に関する知見を、CTCL 患者に外挿可能と考えた。すなわち、これまでに得られた他のがん種での臨床試験成績から、本剤の薬物動態について日本人 CTCL 患者と非日本人 CTCL 患者間に臨床的に意味のある違いはないものと考えられた。

なお、今回、日本人 CTCL 患者を対象とした SGN-35-OU 試験の結果、外国人 CTCL 患者と比べ日本人 CTCL 患者における本剤の有効性及び安全性に明らかな違いは認められなかった（2.7.3.2.2）。

2.5.3.2 薬力学特性

MF 患者及び pcALCL 患者を対象とし、本剤群及び治験責任医師が選択した化学療法群の両群において、血清バイオマーカー〔可溶性 CD30（sCD30）、胸腺及び活性化調節ケモカイン（TARC）及び皮膚 T 細胞誘引ケモカイン（CTACK）〕を評価した。その結果、sCD30 の血清中濃度については、本剤群又は治験責任医師が選択した化学療法群のいずれにおいても、ベースラインからの変化量に意味のある差は認められなかった。一方で、TARC 及び CTACK の血清中濃度については、本剤群ではいずれもベースラインから低下したが、治験責任医師が選択した化学療法群では TARC 濃度の低下は顕著ではなく、CTACK 濃度は経時的に上昇した。以上のことから、TARC 及び CTACK は治療反応のバイオマーカーである可能性が示唆された〔2.7.2.2.1.3（1）〕。

また、皮膚組織中の CD30 発現率（%）を評価した結果では、サイクル 3 の投与 21 日目及び治療終了時、本剤群及び治験責任医師が選択した化学療法群のいずれも CD30 の発現率はベースラインに比べ低下した。〔2.7.2.2.1.3（2）〕。

2.5.3.3 曝露－反応解析

CTCL 患者を対象として実施した C25001 試験の全患者（66 例）における ADC 及び MMAE の曝露量を母集団薬物動態モデルを用いて推定し、曝露量と有効性又は安全性評価項目との関連を検討した（2.7.2.3.2）。

有効性評価項目については、独立評価委員会により判定された 4 ヵ月以上持続する客観的奏効）及び無増悪生存期間と ADC 及び MMAE の曝露量との間に明確な関連は認められなかった（2.7.2.3.2.1）。安全性評価項目についてロジスティック回帰により解析した結果、Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現確率と ADC 及び MMAE の曝露量との間に関連は認めら

れなかったが、Grade 3 以上の有害事象の発現確率と ADC の曝露量との間には統計学的に有意な相関が認められた。なお、本剤の投与量を 1.8 mg/kg から 1.2 mg/kg に減量した時の ADC の曝露量から Grade 3 以上の有害事象の発現確率を推定した結果、1.8 mg/kg を開始用量とした患者が Grade 3 以上の有害事象を発現した場合、1.2 mg/kg への減量により毒性が減弱する可能性があることが示唆された（2.7.2.3.2.2）。なお、Grade 3 以上の有害事象の発現確率と MMAE の曝露量の間には統計学的に有意な関連は認められなかった。

2.5.3.4 免疫原性

C25001 試験の本剤投与群 66 例中 60 例（91%）において、ベースライン時及び本剤投与後の少なくとも 1 時点で ADA を評価した。MF 患者では免疫原性を評価した 46 例中 42 例（91%）がベースラインで ADA 陰性であり、そのうち 19 例（45%）は本剤投与後に陽性となった。pcALCL 患者では全例（14 例）がベースラインで ADA 陰性であり、そのうち 6 例（43%）は本剤投与後陽性となった。ベースラインで ADA 陰性であった患者の 56 例中 31 例（55%）は試験期間中 ADA 陰性であった。ベースラインで ADA 陽性であった MF 患者の 4 例中 3 例（75%）は、試験期間中一時的に ADA 陽性となった。ベースラインで ADA 陽性であった MF 患者の 1 例（25%）は、ベースライン後の全ての評価時点で ADA 陰性であった（2.7.2.2.1.2）。

母集団薬物動態解析の結果、ADA 陽性は ADC の CL の統計学的に有意な共変量であったが、最終モデルによるシミュレーションの結果、ADA 陽性による AUC の低下は 9%～12%であり、定常状態の AUC に対する影響は小さかった。ADA 陰性患者の定常状態 ADC の AUC の個体間変動（39%～45%）を考慮すると、ブレンツキシマブ　ベドチンに対する免疫原性は、ADC の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

なお、日本人 CTCL 患者を対象とした SGN-35-OU 試験では本剤の免疫原性は評価しなかったが、これまでに得られた他のがん種での臨床試験成績から、日本人と他の人種の間で ADA の発現が顕著に異なる傾向は認められていない（2.7.2.4.1）。

2.5.3.5 参考文献

該当せず

2.5.4 有効性の概括評価

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)に対するブレンツキシマブ　ベドチン（以下、本剤）の有効性を、海外第 3 相国際共同治験（以下、C25001 試験）及び国内第 2 相医師主導治験（以下、SGN-35-OU 試験）の 2 試験の結果に基づき評価した。

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験の試験デザインの概要を 2.7.3.1.1 に示した。

2.5.4.1 海外第 3 相国際共同治験（C25001 試験）

2.5.4.1.1 試験対象集団

C25001 試験の被験者背景を 2.7.3.2.1.1 に示した。これらの試験対象集団は、概して全身療法を必要とする CD30 陽性 CTCL 患者の集団を代表するものであった。

C25001 試験では、被験者の人口統計学的特性は、投与群間で概ね均衡がとれていた。intent-to-treat（ITT）解析対象集団全体の年齢の中央値は 60.0 歳であり、男性（55%）、白人（85%）が多かった。診断疾患の内訳は、菌状息肉症（MF）が 100 例、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）が 31 例であった。

Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status 及び試験登録時の骨髄病変の有無は、投与群間で類似していた。ITT 解析対象集団全体では、ほとんどの被験者で ECOG performance status は 0（70%）又は 1（27%）であり、試験登録時に骨髄病変の所見がなかった（97%）。本剤群の被験者は、治験責任医師が選択した化学療法群の被験者よりも初回診断からの期間が長く、疾患が進行しており、疾病負荷（腫瘍量）が高く、内臓病変が多かった。

前治療の数、種類及び前治療に対する奏効は、投与群間で概ね均衡がとれていた。放射線療法を含む直近の前治療で進行（PD）であった被験者は 32 例（25%）、直近の全身療法で PD であった被験者は 78 例（61%）であった。

2.5.4.1.2 有効性評価項目の結果

C25001 試験の有効性の統計解析手法を 2.7.3.1.1.8 (1)に示した。また、主要評価項目の結果を 2.7.3.2.1.2 に、重要な副次評価項目の結果を 2.7.3.2.1.3 に、その他の副次評価項目の結果を 2.7.3.2.1.4 に、その他の有効性評価項目の結果を 2.7.3.2.1.5 に示した。

本項では、最終解析時点の結果について言及した。

C25001 試験の主要評価項目は 4 ヵ月以上持続する客観的奏効（ORR4）〔独立評価委員会（IRF）判定〕であり、IRF の評価で最初に記録された奏効から最終奏効まで 4 ヵ月以上持続する客観的奏効〔完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）〕を達成した被験者の割合と定義した。

ITT 解析対象集団において、最終解析時点の ORR4（IRF 判定）を達成した被験者は、本剤群 36 例（56.3%）〔95% 信頼区間（CI） [44.1, 68.4]〕及び治験責任医師が選択した化学療法群 8 例（12.5%）（95% CI [4.4, 20.6]）であり、投与群間差は 43.8%（95% CI [29.1, 58.4]）であった。また、Newcombe の方法[1][2]によりベースライン時の診断疾患（MF 又は pcALCL）を層別因子として調整した投与群間差は 43.5%（95% CI [27.6, 56.5]）であり、Cochran-Mantel-Haenszel 検定の結果、投与群間に統計学的に有意な差がみられた（$p<0.001$）。

主要評価項目である ORR4 では、ITT 解析対象集団以外の解析対象集団による解析、治験責任医師評価による ORR4、客観的な原疾患の治療効果判定基準（OPDREC）[3]を用いた感度分析及び部分集団解析も実施した。本剤による ORR4 の統計学的に有意な改善は、全ての解析対象集団で一貫していた。また、ORR4 の OPDREC を用いた感度分析及び部分集団解析の結果も主解析の結果と整合しており、本剤群で一貫して良好であった。

C25001 試験の重要な副次評価項目として、CR を達成した被験者の割合（CR 率）、無増悪生存期間（PFS）及び Skindex-29 質問票（症状ドメイン）のベースラインからの変化を設定した。主要評価項目が統計学的に有意であったため、重要な副次評価項目を重み付き Holm 法[4]を用いて検定し、多重性を調整した調整後 p 値が 0.05（両側）以下であった場合、統計的に有意であると判断した。重要な副次評価項目の主解析は ITT 解析対象集団で、CR 率の感度分析は奏効評価可能集団を用いて実施した。

最終解析時点で CR（IRF 判定）を達成した被験者は、本剤群で 10 例（15.6%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 1 例（1.6%）、リスク差は 14.1%（正規近似法による 95% CI：[4.7, 23.5]）であり統計学的に有意な差がみられた（p=0.0046、調整後 p=0.0046）。

最終解析のデータカットオフ日（2016 年 5 月 31 日）時点で、86 例（67%）に PFS イベントが認められた。PFS（IRF 判定）の中央値は本剤群で 16.7 ヵ月、治験責任医師が選択した化学療法群で 3.5 ヵ月、ハザード比は 0.270（95% CI [0.169, 0.430]）であり、投与群間に統計学的に有意な差がみられた（p<0.001、調整後 p<0.001）。本剤群と治験責任医師が選択した化学療法群の Kaplan-Meier 曲線は約 1.5 ヵ月時点から明らかに分離しており、その分離は持続した。米国食品医薬品局（FDA）ガイダンスに概説されている打切りガイドライン[5]に基づくシナリオを含む様々な打切りシナリオを用いた感度分析や追加解析として全登録被験者集団を対象とした PFS（IRF 判定）の結果は、PFS（IRF 判定）の主解析の結果と整合しており、本剤群で一貫して良好な結果が得られた。直近の CT スキャン及び血液評価を用いた global response score（GRS）に基づく PFS（IRF 判定）も、主解析の結果と整合していた。さらに、PFS（治験責任医師判定）及び一連の打切りシナリオを用いた PFS（治験責任医師判定）の感度分析の結果も、PFS（IRF 判定）の主解析の結果と整合しており、本剤群で一貫して良好な結果が得られた。

Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースライン値は、投与群間で同様であった。最終解析時点の Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの最大変化量の平均値は、本剤群で-27.96 ポイント（標準偏差 26.877）、治験責任医師が選択した化学療法群で-8.62 ポイント（標準偏差 17.013）であった。投与群間差の推定値は-18.9（95% CI [-26.6, -11.2]）であり、統計学的に有意な差がみられた（p<0.001、調整後 p<0.001）。ベースラインからの最大減少量の中央値は、本剤群で-32.14 ポイント（範囲：-78.6～42.9 ポイント）、治験責任医師が選択した化学療法群で-10.42 ポイント（範囲：-50.0～28.6 ポイント）であった。混合効果モデル（mixed model for repeated measures）を使用した感度分析の結果は、主解析の結果と整合していた。

その他の副次評価項目及びその他の有効性評価項目の結果も、これらの主要評価項目及び重要な副次評価項目でみられた本剤の有効性を支持するものであった（2.7.3.2.1.4 及び 2.7.3.2.1.5）。

また、試験終了時点（投与後 24 ヵ月の追跡調査を完了後）の有効性評価項目の解析結果でも、同様の有効性が示された（2.7.3.2.1.4 及び 2.7.3.2.1.5）。

2.5.4.2 国内第 2 相医師主導治験（SGN-35-OU 試験）

2.5.4.2.1 試験対象集団

SGN-35-OU 試験の被験者背景を 2.7.3.2.2.1 に示した。試験対象集団の人口統計学的特性は C25001 試験の ITT 解析対象集団と同様であり、概して全身療法を必要とする CD30 陽性 CTCL 患者の集団を代表するものであった。

SGN-35-OU 試験では、年齢の中央値は 52.5～54.0 歳、男性が多かった（60%強）。診断疾患の内訳は、MF が 8 例、pcALCL が 5 例、リンパ腫様丘疹症（LyP）が 2 例、原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫が 1 例であった。最大の解析対象集団（FAS）である FAS1（コホート 1）には MF 及び pcALCL の計 13 例が、FAS2（コホート 1＋2）には登録された全ての病型の計 16 例が含まれた。

ほとんどの被験者で ECOG performance status は 0 又は 1 であり、ECOG performance status が 2 の被験者は 2 例のみであった。MF 被験者のほとんどは試験登録時の病期が II B（6 例）であり、病期 IV B であった被験者はいなかった。また、pcALCL 被験者及びその他の診断疾患の被験者で内臓病変を有している被験者はいなかった。試験中の中央病理判定で病理組織学的に CD30 陽性と判定された被験者は 11 例（69%）であった。

2.5.4.2.2 有効性評価項目の結果

SGN-35-OU 試験の有効性の統計解析手法を 2.7.3.1.1.8 (2)に示した。また、主要評価項目の結果を 2.7.3.2.2.2 に、副次評価項目の結果を 2.7.3.2.2.3 に、その他の評価項目の結果を 2.7.3.2.2.4 に示した。本項では、FAS1（コホート 1）及び FAS2（コホート 1＋2）の結果について言及した。

SGN-35-OU 試験では、C25001 試験において非日本人 CTCL 患者で認められた本剤による ORR4 の臨床的に意義のある改善が日本人 CTCL 患者でもみられるか否かを評価する目的で、C25001 試験と同じく ORR4 を主要評価項目として設定した。その結果、両試験の結果を用いた日本人と外国人の比較及び C25001 試験の結果の日本人への外挿が可能であると考える。

4 ヵ月以上持続する客観的奏効を達成した被験者は FAS1 で 9 例、FAS2 で 10 例であり、ORR4（IRF 判定）は FAS1 で 69.2%（95% CI [38.6%, 90.9%]）、FAS2 で 62.5%（95% CI [35.4%, 84.8%]）であった。いずれにおいても Exact 二項検定（片側）の結果、帰無仮説 12%に対して統計学的に有意な差がみられた（いずれも $p<0.0001$）。

副解析である調整された最大の解析対象集団（mFAS）における ORR4（IRF 判定）は、主解析である FAS における ORR4（IRF 判定）と同様であり、結果の安定性が確認された。

探索的解析として、部分集団解析を実施した〔2.7.3.3.3 (2)〕。

副次評価項目のうち、PFS（IRF 判定）、全生存期間（OS）及び GRS 総合最良効果（IRF 判定）〔客観的奏効率（ORR）及び CR 率〕について要約する。OS 及び PFS は、Kaplan-Meier 法で累積生存率を推定し、Greenwood の公式に基づき両側 CI を推定した。さらに、中央値及びその両側 CI を推定した。GRS 総合効果判定は、カテゴリ〔CR、PR、安定（SD）、PD 及び再発〕ごとの例数及び割合を示した。

FAS1 の PFS 追跡調査期間の中央値は、16.4 ヵ月（範囲：11.4～29.6 ヵ月）であり、13 例中 3 例で IRF 判定による PFS イベントが認められた。PFS（IRF 判定）の中央値は推定できなかった〔95% CI [11.7 ヵ月, 推定不能（NE）]〕。12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、それぞれ 83.1%（95% CI [47.2, 95.5]）及び 71.2%（95% CI [33.4, 90.0]）であった。FAS2 の PFS 追跡調査期間の中央値は、16.4 ヵ月（範囲：11.4～30.3 ヵ月）であり、16 例中 4 例で IRF 判定による PFS イベントが認められた。PFS（IRF 判定）の中央値は推定できなかった（95% CI [11.7 ヵ月, NE]）。12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、それぞれ 79.5%（95% CI [48.6, 93.0]）及び 69.6%（95% CI [36.4, 87.8]）であった。

FAS1 の OS 追跡調査期間の中央値は、16.1 ヵ月（範囲：11.4～29.6 ヵ月）であり、13 例中 1 例で OS イベントが認められた。OS の中央値は推定できなかった（95% CI [11.7 ヵ月, NE]）。12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定全生存率は、それぞれ 90.0%（95% CI [47.3, 98.5]）及び 90.0%（95% CI [47.3, 98.5]）であった。FAS2 の OS 追跡調査期間の中央値は、15.1 ヵ月（範囲：7.9～29.6 ヵ月）であり、16 例中 1 例で OS イベントが認められた。OS の中央値は推定できなかった（95% CI [NE, NE]）。12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定全生存率は、それぞれ 90.9%（95% CI [50.8,98.7]）及び 90.9%（95% CI [50.8, 98.7]）であった。

試験期間中に IRF 判定の GRS で CR を達成した被験者は FAS1 で 4 例、FAS2 で 6 例であり、CR 率（IRF 判定）は FAS1 で 31%（95% CI [9.1, 61.4]）、FAS2 で 38%（95% CI [15.2, 64.6]）であった。また、IRF 判定の GRS で奏効（CR＋PR）例は FAS1 で 9 例、FAS2 で 11 例であり、ORR（IRF 判定）は FAS1 で 69%（95% CI [38.6, 90.9]）、FAS2 で 69%（95% CI [41.3, 89.0]）であった。

その他の副次評価項目及びその他の評価項目の結果も、これらの主要評価項目及び一部の副次評価項目でみられた本剤の有効性を支持するものであった（2.7.3.2.2.3 及び 2.7.3.2.2.4）。

2.5.4.3 MF/pcALCL 以外の CTCL に対する有効性

C25001 試験では、治験結果の解釈を容易にするために MF 及び pcALCL のみを対象とした。

一方、SGN-35-OU 試験では、MF 及び pcALCL に加え、LyP が 2 例及び原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫が 1 例登録され、このうち LyP の 2 例は GRS 総合最良効果で CR を達成し、1 例では奏効が 4 ヵ月以上持続した〔2.7.3.2.2.2 及び 2.7.3.2.2.3 (10)〕。このように、例数は少ないものの MF 及び pcALCL 以外の病型の CTCL 被験者でも本剤投与による奏効が確認された。

また、海外では、セザリー症候群（SS）や LyP を含む CTCL 患者を対象とした 2 つの海外第 2 相医師主導治験が報告されている[6][7]。

Kim ら（2015）による第 2 相試験[6]では、任意の CD30 発現レベルを有する 1 回以上の全身療法が無効であった病期 I B～IV B の MF 及び SS 患者を対象に、また、Duvic ら（2015）

による第 2 相試験[7]では､1 回以上の全身療法が無効であった MF 及び pcALCL に加えて LyP を含む CD30 陽性 CTCL 患者を対象に、本剤 1.8 mg/kg を 21 日ごとに 8 サイクル投与した。臨床的改善が認められた被験者は最大 8 サイクル、CR を達成した被験者は 2 サイクルの追加投与を受けることができた（合計最大 16 サイクル）。奏効は、コンセンサスガイドライン[8]に基づき GRS を用いて評価された。

2 つの海外第 2 相医師主導治験で報告された ORR は、MF 被験者で 54%～70%、原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖異常症（LyP 又は pcALCL）被験者で 100%、SS 被験者で 67%であった。主要評価項目は ORR であった。

表 2.5.4-1　海外第 2 相医師主導治験の有効性概要

試験番号 実施施設 （国）	対象	例数	奏効率	
			ORR	CR 率
NCT01396070[6]	MF/SS	30	21/30 (70%)	1/30 (3%)
多施設共同	MF	27	19/27 (70%)	0/27 (0%)
（米国）	SS	3	2/3 (67%)	1/3 (33%)
NCT01352520[7]	CTCL	48	35/48 (73%)	17/48 (35%)
University of Texas	MF	28	15/28 (54%)	2/28 (7%)
MD Anderson Cancer Center	LyP	9	9/9 (100%)	5/9 (56%)
（米国）	pcALCL	2	2/2 (100%)	2/2 (100%)
	LyP/MF	7	7/7 (100%)	6/7 (86%)
	pcALCL/LyP	1	1/1 (100%)	1/1 (100%)
	pcALCL/MF	1	1/1 (100%)	1/1 (100%)

MF：菌状息肉症、SS：セザリー症候群、CTCL：皮膚 T 細胞リンパ腫、LyP：リンパ腫様丘疹症、pcALCL：原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、ORR：客観的奏効率、CR：完全奏効

Kim ら（2015）による第 2 相試験[6]では、SS 被験者 3 例の転帰は、CR が 1 例、PR が 1 例（病期 IV B の被験者）及び PD が 1 例であった。SS 被験者 3 例を含む有効性評価が可能であった 30 例中 21 例（70%）が客観的奏効を達成した（90% CI [53%, 83%]）。CD30 発現レベルにかかわらず臨床的ベネフィットが示され、スクリーニング時に CD30 発現が 10%未満の被験者でも 13 例中 7 例（54%）で PR であった。

Duvic ら（2015）による第 2 相試験[7]では、リンパ増殖異常症被験者全体の ORR は 100%であった。LyP を有する被験者の 17 例中 12 例が CR を達成した（LyP 被験者 5 例、LyP/MF 被験者 6 例、LyP/pcALCL 被験者 1 例）。また、LyP 被験者 4 例及び LyP/MF 被験者 1 例が PR を達成した。

海外では、まれな病型を含む CTCL 患者に本剤を投与したレトロスペクティブな研究やレジストリ研究も報告されており、いずれも C25001 試験と同様の結果が報告されている（表 2.5.4-2）。また、症例報告として SS 患者[9][10][11][12]、皮膚原発 γδT 細胞リンパ腫患者[13][14][15]、LyP 患者[16][17]、原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫[18]への投与が報告されており、概して良好な結果が得られている。

表 2.5.4-2　本剤が投与された CTCL 患者の文献報告

実施施設（国）	対象	例数	奏効率		
			ORR4	ORR	CR 率
Pennsylvania 大学（米国）[19]	SS	13	3/13 (23%)	5/13 (38%)	1/13 (8%)
EORTC 9 施設（8 ヵ国）[20]	MF/SS	72	28/67 (42%)	45/67 (67%)	18/67 (27%)
	MF	57	22/46 (48%)	37/54 (69%)	14/54 (26%)
	SS	15	6/10 (60%)	8/13 (62%)	4/13 (31%)
McGill 大学（カナダ）[21]	CTCL	17	9/17 (53%)	12/17 (71%)	4/17 (24%)
	MF	12	7/12 (58%)	9/12 (75%)	3/12 (25%)
	SS	2	1/2 (50%)	2/2 (100%)	0/2 (0%)
	pcALCL	2	1/2 (50%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)
	PC-ENKTL	1	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Spanish Primary Cutaneous Lymphoma Registry（スペイン）[16]	CTCL	67	—	45/67 (67%)	25/67 (37%)
	MF	48	—	30/48 (63%)	18/48 (38%)
	SS	7	—	5/7 (71%)	2/7 (29%)
	CD30 陽性 LPD（LyP 2 例含む）	12	—	10/12 (83%)(a)	5/12 (42%)

AE：有害事象、CR：完全奏効、CTCL：皮膚 T 細胞リンパ腫、LPD：リンパ増殖異常症、LyP：リンパ腫様丘疹症、MF：菌状息肉症、ORR：客観的奏効率、ORR4：4 ヵ月以上持続する客観的奏効、pcALCL：原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、PC-ENKTL：皮膚原発節外性 NK/T 細胞リンパ腫、PN：末梢性ニューロパチー、SAE：重篤な有害事象、SS：セザリー症候群

(a) 文献では 84%と報告されているが、表中の記載は報告されている発現例数から算出される割合と一致させた。

このように、SGN-35-OU 試験における日本人の LyP 及び原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫患者に対する本剤の投与経験に加え、海外で SS、LyP、原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫及び原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫患者に対して本剤を投与した複数の報告から、本剤は C25001 試験に含まれなかった MF 及び pcALCL 以外の CTCL の病型に対しても有効性が期待される。

2.5.4.4 有効性のまとめ

再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL に対する本剤の有効性を、海外第 3 相国際共同治験（以下、C25001 試験）及び国内第 2 相医師主導治験（以下、SGN-35-OU 試験）の 2 試験の結果に基づき評価した。本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、最大 16 サイクル投与は、再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL に対して、持続的な客観的奏効を示し、PFS を有意に延長した。

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、本剤投与により対照薬（メトトレキサート又はベキサロテン）と比較して統計的に有意に高い ORR4 及び CR 率、並びに PFS の延長が示された。

主要評価項目である ORR4 の結果から、CTCL の治療目標である持続的な客観的奏効が示された。最終解析時点の ORR4（IRF 判定）は、本剤群で 56.3%、治験責任医師が選択した化学療法群で 12.5%、投与群間差は 43.8%（95% CI [29.1, 58.4]）であった。また、Newcombe の方法[1][2]によりベースライン時の診断疾患（MF 又は pcALCL）を層別因子として調整し

た投与群間差は 43.5%（95% CI [27.6, 56.5]）であり、投与群間に統計学的に有意な差がみられた（p<0.001、CMH 検定）。この結果は、全ての解析対象集団及び治験責任医師判定による ORR4 でも示され、OPDREC を用いた評価を含む全ての感度分析でも確認された。

また、重要な副次評価項目である CR 率、PFS 及び Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの最大変化量でも本剤群で統計学的に有意な差がみられた。最終解析時点で、本剤群では CR 率（IRF 判定）15.6%、PFS（IRF 判定）中央値 16.7 ヵ月、Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの最大変化量の平均値-27.96 ポイントであり、治験責任医師が選択した化学療法群（メトトレキサート又はベキサロテン）では CR 率（IRF 判定）1.6%、PFS（IRF 判定）中央値 3.5 ヵ月、Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの最大変化量の平均値-8.62 ポイントであった。このように、本剤投与は化学療法（メトトレキサート又はベキサロテン）と比較して高い CR 率を示し、PFS を有意に延長した。被験者が自己申告する Skindex-29（症状ドメイン）スコアから、本剤群で健康関連 quality of life（QOL）の有意な改善が示された。

さらに、ORR は本剤群で 67.2%、治験責任医師が選択した化学療法群で 20.3%であった。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。

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。SGN-35-OU 試験でみられた有効性の結果は、海外第 3 相国際共同治験である C25001 試験で外国人 CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、最大 16 サイクル投与したときの結果と同様であった。主要評価項目である ORR4（IRF 判定）は、FAS1（MF 及び pcALCL）で 69.2%、FAS2（登録された全ての病型）で 62.5%であり、いずれも統計学的に有意な改善が示された（p<0.0001）。また、副次評価項目である CR 率（IRF 判定）は FAS1 で 31%、FAS2 で 38%、PFS（IRF 判定）の中央値は FAS1 及び FAS2 ともに推定不能、ORR（IRF 判定）は FAS1 及び FAS2 ともに 69%であり、その他の有効性評価項目とともに主要評価項目の結果を裏付けるものであった。

また、SGN-35-OU 試験では MF 及び pcALCL のみならず、その他の CD30 陽性リンパ増殖異常症である LyP 及び原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫の被験者にも本剤が投与され、2 例で CR が認められ、うち 1 例では長期的な奏効が確認された。海外の複数の報告に基づく SS、LyP、原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫及び原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫患者に対する本剤の投与報告も踏まえ、本剤は C25001 試験に含まれなかった MF 及び pcALCL 以外の CTCL の病型に対しても有効性が期待される。

以上から、C25001 試験及び SGN-35-OU 試験の有効性の結果は、全身療法を必要とする再発又は難治性の CD30 陽性 CTCL 成人患者への本剤の使用を支持するものであった。

2.5.4.5 参考文献

[1] Yan X, Su X G. Stratified Wilson and Newcombe Confidence Intervals for Multiple Binomial Proportions. Stat. Biopharm. Res. 2010;2(3):329-35.

[2] 佐々木 英麿、舟尾 暢男．Mantel-Haenszel 法により調整したリスク差の信頼区間に関する一考察．2017 年 SAS ユーザー総会．
[3] Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous Tcell ymphoma. Journal of Clinical Oncology 2010;28(29):4485-91.
[4] Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. Scand J Statist 1979;6:65-70.
[5] Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) and Center for Drug Evaluation and Research (CDER). [updated 2007 May; cited 2022 Sep 28].（添付なし）
https://scimega.com/downloads/industry-reports/2007-05-Clinical-Trial-Endpoints-for-the-Approval-of-Cancer-Drugs-and-Biologics.pdf
[6] Kim YH, Tavallaee M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. J Clin Oncol 2015;33(32):3750-8.
[7] Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. J Clin Oncol 2015;33(32):3759-65.
[8] Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR. Clinical End Points and Response Criteria in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: A Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol 2011;29(18):2598-607.
[9] Corey K, Cook D, Bekker J, Mugnaini E, Lin JH. A case of refractory Sezary syndrome with large-cell transformation responsive to brentuximab vedotin. JAMA Dermatol 2014;150(2):210-2.
[10] Mehra T, Ikenberg K, Moos RM, Benz R, Nair G, Schanz U, et al. Brentuximab as a treatment for CD30+ mycosis fungoides and Sezary syndrome. JAMA Dermatology 2015;151(1):73-7.
[11] Saintes C, Saint-Jean M, Renaut JJ, Dreno B, Quereux G. Dramatic efficacy of brentuximab vedotin in two patients with epidermotropic cutaneous T-cell lymphomas after treatment failure despite variable CD30 expression. Br J Dermatol 2015;172(3):819-21.
[12] Lamarque M, Bossard C, Contejean A, Brice P, Parrens M, Le Gouill S, et al. Brentuximab vedotin in refractory or relapsed peripheral T-cell lymphomas: the French named patient program experience in 56 patients. Haematologica 2016;101(3):e103-6.
[13] Rubio-Gonzalez B, Zain J, Garcia L, Rosen ST, Querfeld C. Cutaneous Gamma-Delta T-Cell Lymphoma Successfully Treated With Brentuximab Vedotin. JAMA Dermatol 2016;152(12):1388-90.
[14] Talpur R, Chockalingam R, Wang C, Tetzlaff MT, Duvic M. A Single-Center Experience With Brentuximab Vedotin in Gamma Delta T-Cell Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016;16(2):e15-9.

[15] Lastrucci I, Grandi V, Gozzini A, Vannucchi M, Kovalchuk S, Santucci M, et.al. Complete remission with brentuximab vedotin in a case of primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma relapsed after allogeneic stem cell transplantation. Int J Dermatol 2021;60(6):778-80.

[16] Muniesa C, Gallardo F, García-Doval I, Estrach MT, Combalia A, Morillo-Andújar M, et al. Brentuximab vedotin in the treatment of cutaneous T-cell lymphomas: data from the Spanish Primary Cutaneous Lymphoma Registry. 2022. doi: 10.1111/jdv.18563.

[17] Wieser I, Oh CW, Talpur R, Duvic M. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. J Am Acad Dermatol 2016;74(1):59-67.

[18] Cyrenne BM, Subtil A, Girardi M, Foss F. Primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic CD8+ T-cell lymphoma: long-term remission after brentuximab vedotin. Int J Dermatol. 2017;56(12):1448-50.

[19] Lewis DJ, Haun PL, Samimi SS, Vittorio CC, Villasenor-Park J, Barta SK, et al. Brentuximab Vedotin for relapsed or refractory Sézary syndrome. JAMA Dermatol 2021;157(3):1-5. doi:10.1001/jamadermatol.2020.4901.

[20] Papadavid E, Kapniari E, Pappa V, Nikolaou V, Iliakis T, Dalamaga M, et al. Multicentric EORTC retrospective study shows efficacy ofbrentuximab vedotin in patients who have mycosis fungoides and Sezary syndrome with variable CD30 positivity. Br J Dermatol 2021;185(5):1035-44.

[21] Henderson Berg MH, Davison K, Popradi G. Real-world effectiveness of brentuximab vedotin in the treatment of CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma: a single-centre retrospective review. Br J Dermatol 2022;186(2):379-81.

2.5.5 安全性の概括評価

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)に対するブレンツキシマブ　ベドチン（以下、本剤）の安全性を、海外第 3 相国際共同治験（以下、C25001 試験）及び国内第 2 相医師主導治験（以下、SGN-35-OU 試験）の 2 試験の結果に基づき評価した。

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験の試験デザイン及び安全性評価計画の概要を 2.7.4.1.1 に示した。

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験では、試験対象集団における本剤の安全性プロファイルを、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、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status、心電図及び免疫再構築評価など〕により評価した。

本項では、C25001 試験では最終解析時点の結果を記載した。また、SGN-35-OU 試験では、コホート 1〔菌状息肉症（MF）及び原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）〕とコホート 2（MF 及び pcALCL 以外の CD30 陽性リンパ増殖性疾患）を含めた安全性解析対象集団（以下、SAF2）の結果に焦点を当てた。

2.5.5.1 本剤の曝露

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験の被験者の内訳及び曝露状況安全性評価計画の概要を 2.7.4.1.2.1 に示した。

C25001 試験では、被験者 131 例が登録され、本剤群に 66 例、治験責任医師が選択した化学療法群に 65 例がランダムに割り付けられた。

本剤群の 23 例（35%）及び治験責任医師が選択した化学療法群の 5 例（8%）が、治験実施計画書で規定された最大投与(16 サイクル／48 週間)を完遂した。投与中止の主な理由は、本剤群では有害事象（26%）、治験責任医師が選択した化学療法群では疾患進行（62%）であった。効果不十分により試験を中止した被験者は、本剤群（3%）では治験責任医師が選択した化学療法群（6%）と比較して少なかった。最終解析時点で、本剤群で 3 例（5%）が治験薬の投与を継続していた。治験責任医師が選択した化学療法群は全例が投与を完了又は中止していた。

安全性解析対象集団における被験者ごとの投与期間の中央値は、本剤群で 268.5 日、治験責任医師が選択した化学療法群のうちベキサロテン投与被験者で 114 日、メトトレキサート投与被験者で 77 日であった。

投与延期（dose delayed）は本剤群で 40 例（61%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 11 例（18%）に報告された。休薬（dose held）は本剤群で 1 例（2%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 16 例（26%）に報告された。減量は本剤群で 17 例（26%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 21 例（34%）に報告された。本剤の点滴中断（dose interrupted）は 5 例（8%）に報告された。

SGN-35-OU 試験では、被験者 16 例（コホート 1 : 13 例、コホート 2 : 3 例）が登録された。登録された被験者の診断疾患の内訳は、コホート 1 では MF が 8 例、pcALCL が 5 例、コホート 2 ではリンパ腫様丘疹症（LyP）が 2 例、原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫が 1 例であった。

登録された被験者 16 例のうち、全例が治験薬の投与を受け、10 例が治験実施計画書で規定された最大投与（16 サイクル）を完遂した。

SAF2 における被験者ごとの投与期間の中央値は 344.0 日であった。試験期間を通じて投与延期は 8 例（50%）、休薬は 7 例（44%）、減量は 5 例（31%）で報告された。投与（点滴）の中断は報告されなかった。

2.5.5.2 試験対象集団

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験の被験者の人口統計学的特性及びその他の特性の概要を 2.5.4.1.1、2.5.4.2.1 及び 2.7.4.1.2.2 に示した。これらの試験対象集団は、概して全身療法を必要とする CD30 陽性 CTCL 患者の集団を代表するものであった。

2.5.5.3 有害事象

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験の有害事象の概要を 2.7.4.2 に示した。

2.5.5.3.1 有害事象の概要

C25001 試験（安全性解析対象集団）で発現した有害事象の概要を表 2.5.5-1 に示した。

C25001 試験の最終解析時点で、安全性解析対象集団で発現した有害事象、治験薬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、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は両投与群間で大きな違いはみられなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤群（24%）で高かった。また、試験期間中の死亡は、本剤群で 4 例（6%）報告され、治験責任医師が選択した化学療法群では報告されなかった。

全体的に、本剤群では治験責任医師が選択した化学療法群よりも治験薬の投与期間が長く、本剤群は治験責任医師が選択した化学療法群と比較して総人年が多かった（本剤群 44.48 人年、治験責任医師が選択した化学療法群 25.90 人年）。総人年曝露量あたりの有害事象の発現頻度は、本剤群で 13.15 件／人年、治験責任医師が選択した化学療法群で 14.90 件／人年であり、本剤群で数値上低く、各薬剤（ベキサロテン 14.78 件／人年、メトトレキサート 15.17 件／人年）と比較しても低かった。

表 2.5.5-1　有害事象の概要（C25001 試験、安全性解析対象集団、最終解析時点）

	Brentuximab Vedotin N=66 n (%)	Physician's Choice		
		Total N=62 n (%)	Methotrexate N=25 n (%)	Bexarotene N=37 n (%)
Any AE	63 (95)	56 (90)	23 (92)	33 (89)
Grade 3 or higher AE	27 (41)	29 (47)	9 (36)	20 (54)
Drug-related AE	57 (86)	44 (71)	14 (56)	30 (81)
Drug-related Grade 3 or higher AE	19 (29)	18 (29)	3 (12)	15 (41)
SAE	19 (29) (a)	18 (29)	9 (36)	9 (24)
Drug-related SAE	9 (14) (b)	3 (5)	2 (8)	1 (3)
AEs resulting in study drug discontinuation	16 (24) (c)	5 (8)	1 (4)	4 (11)
Deaths that occurred within 30 days of last dose study drug	4 (6)	0	0	0

出典：C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.4.1.1

AE: adverse event; EDC: electronic data capture, EOT: end of treatment, SAE: serious adverse event.

A patient was counted once for each type of event.

(a) 最終解析後、1 例に発現した重篤な有害事象の発現時期が収集期間外であったため EDC から削除され、18 例（27%）に修正された。

(b) 最終解析後、1 例に発現した重篤な有害事象の発現時期が収集期間外であったため EDC から削除され、8 例（12%）に修正された。

(c) この他に、誤って EOT 用紙を用いて報告された有害事象により治験薬の投与を中止した被験者が 1 例報告された。この有害事象（リンパ腫）は、その後死亡に至った。

SGN-35-OU 試験（安全性解析対象集団）で発現した有害事象の概要を表 2.5.5-2 に示した。

SGN-35-OU 試験（SAF2）では、有害事象は 16 例全例（100%）に報告され、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も 16 例全例（100%）に報告された。Grade 3 以上の有害事象は 9 例（56%）に報告され、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は 8 例（50%）に報告された。重篤な有害事象は 5 例（31%）に報告され、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象も 5 例（31%）に報告された。コホート 2 に登録された 3 例には重篤な有害事象は発現しなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（19%）に報告され、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。

試験期間中の死亡は報告されなかった。

表 2.5.5-2　有害事象の概要（SGN-35-OU 試験、安全性解析対象集団）

	SAF1 N=13		SAF2 N=16	
	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）	発現件数
有害事象	13 (100)	127	16 (100)	138
Grade 3 以上の有害事象	8 (62)	19	9 (56)	20
副作用	13 (100)	75	16 (100)	82
Grade 3 以上の副作用	7 (54)	17	8 (50)	18
重篤な有害事象	5 (38)	7	5 (31)	7
重篤な副作用	5 (38)	7	5 (31)	7
重要な有害事象	13 (100)	46	15 (94)	49
重要な副作用	13 (100)	29	15 (94)	31
投与中止に至った有害事象	2 (15)	2	3 (19)	5
投与中止に至った副作用	2 (15)	2	3 (19)	5
試験期間中の死亡	0	0	0	0

出典：SGN-35-OU 試験　治験総括報告書　表 12.2.1-1、表 12.2.1-2、表 12.2.3.2-1、表 12.2.3.2-2、表 12.2.3.2-3 及び表 12.2.3.2-4
SAF: safety data set

2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験の比較的よく見られる有害事象を 2.7.4.2.1.2 に示した。

C25001 試験（安全性解析対象集団）では、有害事象は本剤群で 63 例（95%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 56 例（90%）に 1 件以上報告された。20%以上の被験者で報告された有害事象は、本剤群では末梢性感覚ニューロパチー（45%）、悪心（36%）、疲労及び下痢（各 29%）であった。治験責任医師が選択した化学療法群では疲労（27%）のみであった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で 57 例（86%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 44 例（71%）に 1 件以上報告された。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、本剤群では末梢性感覚ニューロパチー（44%）、悪心（32%）、疲労（27%）、治験責任医師が選択する化学療法群では疲労（23%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は本剤群で 27 例（41%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 29 例（47%）に報告された。5%以上の被験者で認められた Grade 3 以上の有害事象は、本剤群では疲労、高血糖、好中球減少症及び末梢性感覚ニューロパチー（各 5%）であり、治験責任医師が選択した化学療法群では高トリグリセリド血症（13%）、敗血症及び貧血（各 5%）であった。

SGN-35-OU 試験（SAF2）では、有害事象は 16 例全例（100%）に報告された。20%以上の被験者で報告された有害事象は、末梢性ニューロパチー（56%）、下痢及び発熱（各 31%）、薬疹及び好酸球増加症（各 25%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 16 例全例（100%）に報告された。20%以上の被験者で報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、末梢性ニューロパチー（56%）、発熱及び好酸球増加症（各 25%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 9 例（56%）に報告された。10%（2 例）以上の被験者で報告された Grade3 以上の有害事象は、末梢性ニューロパチー（19%）、発熱、好酸球増加症及び肝機能異常（各 13%）であった。

2.5.5.3.3 試験期間中の死亡

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験の死亡を 2.7.4.2.1.3 に示した。

C25001 試験では、治験薬の最終投与後 30 日以内に 4 例の死亡が報告された。いずれも本剤群の被験者であり、そのうち 3 例の死亡は本剤との因果関係が否定された。残りの 1 例の死因は多臓器機能不全症候群であり、治験責任医師により原疾患及び内臓リンパ節転移部位に対する本剤の治療効果の両方に起因するものと判断された。

SGN-35-OU 試験では、試験期間中に死亡した被験者はいなかった。

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験で発現した重篤な有害事象を 2.7.4.2.1.4 に示した。

C25001 試験（安全性解析対象集団）では、重篤な有害事象は、本剤群 19 例（29%）及び治験責任医師が選択した化学療法群 18 例（29%）に計 60 件発現した。本剤群の 2 例以上に報告された重篤な有害事象は、蜂巣炎及び発熱〔各 2 例（3%）〕であった。治験責任医師が選択した化学療法群の 2 例以上に報告された重篤な有害事象は、発熱〔4 例（6%）〕及び敗血症〔3 例（5%）〕であった。

治験薬との因果関係の否定できない重篤な有害事象は、本剤群 9 例（14%）及び治験責任医師が選択した化学療法群 3 例（5%）に計 20 件発現した。各投与群で 2 例以上に報告された因果関係の否定できない重篤な有害事象はなかった。

SGN-35-OU 試験（SAF2）では、重篤な有害事象は 5 例（31%）に 7 件報告され、いずれも因果関係が否定できなかった。いずれの事象も 1 例のみに報告された。

2.5.5.3.5 重要な有害事象

2.5.5.3.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を 2.7.4.2.1.5 (1)に示した。

C25001 試験（安全性解析対象集団）では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で 16 例（24%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 5 例（8%）に報告された。本剤群では、治験薬の投与を中止した被験者の半数以上（9 例）が末梢性ニューロパチー〔医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）〕の事象により投与を中止した。末梢性ニューロパチー（SMQ）以外で複数の被験者で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。治験責任医師が選択した化学療法群では、複数の被験者で報告された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。

SGN-35-OU 試験（SAF2）では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（19%）に 5 件報告され、いずれも因果関係が否定できなかった。複数の被験者で報告された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。治験薬の投与中止に至った末梢性ニューロパチー（SMQ）の有害事象は 1 件であった。

2.5.5.3.5.2 末梢性ニューロパチー

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験で発現した末梢性ニューロパチーを 2.7.4.2.1.5 (1)に示した。

末梢性ニューロパチーは本剤の特定されたリスクであるが、CTCL 患者では、末梢性ニューロパチーを発現する他のリスクがいくつか考えられる。

ニューロパチーは高齢により発現リスクが高まるとされている[1][2][3][4]。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[5]。年齢の中央値は C25001 試験で 60.0 歳、SGN-35-OU 試験で 52.5 歳であった。

また、両試験に登録された MF 患者は過去に 1 回以上の全身療法を、pcALCL 患者及びその他の病型の患者は過去に 1 回以上の全身療法又は放射線療法を受けていることから、前治療の影響も懸念される。C25001 試験の対照薬であるベキサロテンではニューロパチーや末梢神経炎のリスクが、メトトレキサートでは中枢神経系障害のリスクが報告されているが[6][7][8][9][10]、C25001 試験に登録された被験者のうち 48 例（38%）がベキサロテン、51 例（40%）がメトトレキサートの前治療を受けていた（C25001 試験　治験総括報告書 Table 14.1.1.4）。それに加えて、放射線療法では急性又は遅発性に末梢性ニューロパチーが発現し、時間の経過に伴い筋肉及び神経の合併症の発現頻度は増加するとされている[11]。C25001 試験〔intent-to-treat（ITT）解析対象集団〕の被験者の 64%が放射線療法歴を有していた（C25001 試験　治験総括報告書　Table 14.1.1.4）。

さらに、明確な疫学的データはないものの、リンパ腫患者の 5%に末梢神経系異常が発現することや[12]、古典的 MF ではときおり末梢性ニューロパチーの症例が報告されている[13]。

C25001 試験では、末梢性ニューロパチー（SMQ）の有害事象は、本剤群で 44 例（67%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 4 例（6%）で報告された。本剤群で報告された主な末梢性ニューロパチー（SMQ）の有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー30 例（45%）、錯感覚 6 例（9%）及び末梢性運動ニューロパチー4 例（6%）であった。治験責任医師が選択した化学療法群では複数の被験者で報告された事象はなかった。いずれの投与群でも Grade 4 の末梢性ニューロパチー（SMQ）は報告されなかった。

治験薬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、本剤群で 41 例（62%）に報告され、治験責任医師が選択した化学療法群では報告されなかった。

本剤群の末梢性ニューロパチー（SMQ）の発現までの時間の中央値は 12.0 週間、Grade 3 の末梢性ニューロパチー（SMQ）の発現までの時間の中央値は 19.5 週間であった。

本剤群で末梢性ニューロパチー（SMQ）を発現した被験者 44 例のうち、9 例（20%）は本剤の投与を中止し、16 例（36%）は本剤の投与を延期した。末梢性ニューロパチー（SMQ）により本剤の投与を中止した被験者は、投与中止前に中央値で 11 サイクル（範囲：4～15 サイクル）の投与を受けていた。

最終解析時点で、本剤群で末梢性ニューロパチー（SMQ）を発現した被験者 44 例のうち、投与終了時来院までに 23 例（52%）で、最終追跡調査時点までに 36 例（82%）で事象の回復又は改善が認められた。最終追跡調査時点に Grade 3 の末梢性ニューロパチー（SMQ）の事象は報告されなかった。本剤群で発現した末梢性ニューロパチー（SMQ）48 件のうち、35 件が回復、13 件が改善した。回復までの期間の中央値は 27.0 週間（範囲：0～111 週間）、改善までの期間の中央値は 8.0 週間（範囲：1～35 週間）であった。

SGN-35-OU 試験（SAF2）では、末梢性ニューロパチー関連事象は 13 例（81%）に 14 件報告された。その内訳は、末梢性ニューロパチーが 9 例（56%）に 9 件、感覚鈍麻が 2 例（13%）に 3 件、末梢性感覚ニューロパチーが 2 例（13%）に 2 件であった。いずれも治験薬との因果関係が否定できなかった。Grade 3 の末梢性ニューロパチー（SMQ）は 3 例（19%）に 3 件報告され、いずれもサイクル 1～3 の間に発現し、本剤の投与中止又は休薬により回復又は軽快した。Grade 4 の事象は報告されなかった。

末梢性ニューロパチー（SMQ）の 1 件で本剤の投与中止、2 件で休薬、3 件で減量した。末梢性ニューロパチー（SMQ）の大半は試験終了までに回復（4 件）又は軽快（5 件）したが、5 件は未回復であった。未回復の 4 件は本剤の投与を継続し、1 件は減量して継続していた。

2.5.5.3.5.3 血液毒性

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験で発現した血液毒性を 2.7.4.2.1.5 (3)に示した。

C25001 試験では、血液毒性として好中球減少症関連事象（基本語の「好中球減少症」及び「好中球数減少」を含む）について評価した。好中球減少症関連事象は、本剤群で 6 例（9%）、治験責任医師が選択した化学療法群で 4 例（6%、全てベキサロテン投与被験者）に報告された。本剤群では 3 例（5%）で最大で Grade 3 の事象が、1 例（2%）で Grade 4 の事象が報告された。治験責任医師が選択した化学療法群では 2 例（3%）で Grade 3 の事象が報告され、Grade 4 の事象は報告されなかった。

本剤群では、好中球減少症関連事象により 4 例（6%）が本剤の投与を延期した。減量や投与中止は行われなかった。

発熱性好中球減少症はいずれの投与群でも報告されなかった。

SGN-35-OU 試験（SAF2）では、血液毒性として MedDRA SMQ「造血障害による血球減少症」（広域）に含まれる基本語について評価した。血液毒性は 2 例（13%）に 7 件報告された。その内訳は、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少が各 1 例（6%）であった。血小板数減少の 1 件を除いて因果関係が否定できなかった。

好中球数減少及び白血球数減少（各 3 件）は全て同一被験者で発現し、Grade 4 の好中球数減少のみ重篤な有害事象と判断された。いずれの事象も休薬、減量又は本剤の投与を継続して回復した。

2.5.5.3.5.4 感染

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験で発現した感染を 2.7.4.2.1.5 (4)に示した。

感染症および寄生虫症〔器官別大分類（SOC）〕の治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤群で 3 例（5%）に報告された。その内訳は、Grade 3 の蜂巣炎、Grade 3 の膿痂疹及び Grade 3 の憩室炎が各 1 例であった。これらの重篤な有害事象はいずれも回復又は後遺症はあるが回復した。Grade 3 の膿痂疹は治験薬の投与中止に至った。また、感染症および寄生虫症（SOC）に含まれる非重篤の Grade 1 の大腸菌感染（1 件）は、治験薬との因果関係は否定されたものの本剤の投与を中止して回復した。治験責任医師が選択した化学療法群では、1 例（2%）に因果関係が否定できない重篤な敗血症が報告された。

Grade 3 又は 4 の好中球減少症関連事象を発現した被験者（本剤群 3 例、治験責任医師が選択した化学療法群 2 例）のうち、各投与群で 1 例ずつに感染症および寄生虫症（SOC）の有害事象が報告された。その内訳は、本剤群の 1 例では蜂巣炎、下気道感染及び上気道感染、治験責任医師が選択した化学療法群の 1 例では切開部位感染、外耳炎、皮膚感染及び股部白癬であった。

SGN-35-OU 試験（SAF2）では、感染症および寄生虫症（SOC）の治験薬との因果関係が否定できない事象は 3 例（19%）に 3 件報告され、その内訳は、帯状疱疹、サルモネラ症及び播種性帯状疱疹が各 1 例（6%）であった。Grade 3 以上の感染症および寄生虫症（SOC）の事象は骨髄炎が 1 例（6%）に報告されたが、本剤との因果関係は否定された。感染症および寄生虫症（SOC）に含まれる事象のうち、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

Grade 3 の好中球数減少を発現した被験者 1 例は、感染症および寄生虫症（SOC）に含まれる結膜炎、足部白癬及び毛包炎を発現した。いずれも Grade 3 の好中球数減少が回復した後に報告された事象であり、本剤との因果関係は否定され、本剤の投与を継続したまま回復した。

2.5.5.3.5.5 注入に伴う反応

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験で発現した注入に伴う反応を 2.7.4.2.1.5 (5)に示した。

C25001 試験では、治験責任医師が本剤の点滴投与に関連する事象と判断した場合に、注入に伴う反応として有害事象を報告することとした。注入に伴う反応は、本剤群で 9 例（14%）に報告された。Grade 3 以上の注入に伴う反応は、2 例（3%）に報告された。Grade 3 の蕁麻疹は治験薬の投与中止に至った。注入に伴う反応は、そう痒症（3 例、いずれも Grade 1）及び呼吸困難（2 例、Grade 1 及び Grade 2）を除き、いずれも各 1 例に報告された。いずれも重篤な有害事象とはみなされず、Grade 4 の事象やアナフィラキシーは報告されなかった。

本剤群で注入に伴う反応を発現した被験者 9 例のうち、1 例はベースライン時に抗薬物抗体（ADA）陽性かつ試験期間中も一時的 ADA 陽性であり、ADA 抗体価は一貫して低かった。5 例はベースライン時に ADA 陰性であったが、試験期間中に ADA 陽性となった。残りの 3 例は試験期間を通して ADA 陰性であった。

SGN-35-OU 試験（SAF2）では、注入に伴う反応は報告されなかった。なお、SGN-35-OU 試験では、治験責任医師が本剤の点滴投与に関連する事象と判断した場合に注入に伴う反応として有害事象を報告することは規定されていなかった。

2.5.5.3.5.6 その他

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験で発現したその他の重要な有害事象を 2.7.4.2.1.5 (6)に示した。

いずれの試験でも、過去に本剤投与により観察された比較的頻度の低い有害事象であるスティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、腫瘍崩壊症候群及び進行性多巣性白質脳症は報告されなかった。

2.5.5.3.6 その他の安全性評価項目

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験では、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、投与変更又はその他の治療介入を要した場合に、有害事象として報告された〔2.7.4.1.1.3 (5)〕。

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験におけるバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の結果の概要を 2.7.4.4 に示した。

C25001 試験では、本剤群の被験者の ADA 及び中和抗体（Nab）の発現状況を検討した。母集団薬物動態解析の結果、ブレンツキシマブ　ベドチンに対する免疫原性は抗体薬物複合体の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。また、被験者の ADA 及び Nab の発現状況と有害事象の発現に相関は示されていない。

また、ADA 発現と注入に伴う反応の関係を検討した（2.5.5.3.5.5）。

2.5.5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験で検討した特別な患者集団及び状況下における安全性を 2.7.4.5 に示した。

CTCL 患者は一般に高齢であることから（年齢中央値：C25001 試験 60.0 歳、SGN-35-OU 試験 52.5 歳）、C25001 試験における高齢被験者の有害事象の発現状況を検討した。全ての高齢カテゴリ（60 歳以上：35 例、65 歳以上：28 例、70 歳以上：16 例、及び 75 歳以上：9 例）における有害事象全体の発現頻度は本剤群全体と比較して概ね同様であった。発現した事象の種類並びに発現頻度も、各高齢カテゴリ及び本剤群全体で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

外因性要因及び薬物相互作用に関する検討は行わなかった。また、妊娠例や過量投与の報告はなく、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に関する新たなデータも得られなかった。

2.5.5.5 日本人における安全性

日本人の再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者に本剤を投与したときの安全性は、日本人 CTCL 患者を対象とした国内第 2 相医師主導試験（SGN-35-OU 試験）で検討した。

SGN-35-OU 試験では、日本人 CTCL 患者を対象に本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、最大 16 サイクル投与した。SGN-35-OU 試験（SAF2）でみられた安全性プロファイルは、海外第 3 相国際共同治験である C25001 試験で外国人 CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、最大 16 サイクル投与したときの安全性プロファイルと概ね一致していた。

登録された FAS2 の被験者 16 例中 10 例が治験実施計画書で規定された最大投与（16 サイクル）を完遂した。全例（100%）で有害事象が報告され、最も高頻度にみられた有害事象は末梢性ニューロパチー（56%）であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現頻度（50%）は C25001 試験よりやや高かったものの、重篤な有害事象の発現頻度（31%）は C25001 試験と同様であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 5 例に 7 件発現したが、全て既知の事象であり、いずれも治験薬投与の中止、休薬及び減量等による処置で回復又は軽快した。試験期間中の死亡は認められなかった。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。

2.5.5.6 MF/pcALCL 以外の CTCL に対する安全性

C25001 試験では、治験結果の解釈を容易にするために MF 及び pcALCL のみを対象とした。

一方、SGN-35-OU 試験では、MF 及び pcALCL に加え、LyP が 2 例及び原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫が 1 例登録された。MF/pcALCL 以外の病型の被験者で発現した有害事象の種類及び発現頻度に明らかな傾向はなく、重篤な有害事象は認められなかった。1 例は有害事象（肝機能異常、腹痛及び下痢）により 2 サイクル終了後に本剤の投与を中止した。

また、海外では、セザリー症候群（SS）や LyP を含む CTCL 患者を対象とした 2 つの海外第 2 相医師主導治験が報告されている[14][15]。Kim ら（2015）による第 2 相試験[14]では、任意の CD30 発現レベルを有する 1 回以上の全身療法が無効であった病期 I B～IV B の MF 及び SS 患者を対象に、また、Duvic ら（2015）による第 2 相試験[15]では、1 回以上の全身療法が無効であった MF 及び pcALCL に加えて LyP を含む CD30 陽性 CTCL 患者を対象に、本剤 1.8 mg/kg を 21 日ごとに 8 サイクル投与した。臨床的改善が認められた被験者は最大 8 サイクル、CR を達成した被験者は 2 サイクルの追加投与を受けることができた（合計最大 16 サイクル）。報告された安全性結果は被験者全体の結果であり病型別の有害事象プロファイルは報告されていないが、本剤の忍容性は良好で、概して既に報告されている試験結果と同様であった。

Kim ら（2015）による第 2 相試験[14]では、MF 又は SS 患者で構成される CTCL 集団において、本剤の忍容性は良好であることが示された。主な有害事象は末梢性ニューロパチー（66%）であり、既に報告されている本剤の単剤投与試験の結果と一致していた。その他に、疲労（47%）、悪心（28%）、脱毛症（22%）及び好中球減少症（19%）などが報告された。また、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 3 件報告され、その内訳は錯乱、急性腎不全及びニューロパチーが各 1 件であった。10 例（31%）が投与延期及び／又は減量（1.2 mg/kg まで）を行い、6 例（19%）が毒性により治験薬の投与を中止した。用量調節や毒性による投与中止に至った主な有害事象は、末梢性ニューロパチーであった。報告された末梢性ニューロパチーのほとんどは感覚ニューロパチーと運動ニューロパチーが複合していた。末梢性ニューロパチーを発現した 21 例中 12 例で Grade 2 の事象が報告された。Kaplan-Meier 法による末梢性ニューロパチーの改善までの期間の中央値は 49.0 週間（範囲：20.4～70.1 週間）であり、12 ヵ月までに 59%、24 ヵ月までに 86%で改善又は回復が認められた。

Duvic ら（2015）による第 2 相試験[15]では、登録された被験者 48 例のうち、MF のみが 28 例、pcALCL のみが 2 例、LyP のみが 9 例、LyP と MF の合併（LyP/MF）が 7 例、LyP と pcALCL の合併（LyP/pcALCL）が 1 例、pcALCL と MF の合併（pcALCL/MF）が 1 例であった。本剤は、MF、pcALCL 及び LyP を含む CD30 陽性 CTCL に対して安全かつ有効な治療法

であることが示された。本試験で認められた毒性は他の試験で報告されている毒性と類似していた。主な用量制限毒性は、末梢性感覚ニューロパチー（67%）及び疲労（35%）であった。Grade 1 のニューロパチーは 30 例に発現し、21 例で Grade 2 に進行した。ニューロパチーは 31 例中 14 例で回復し、回復までの期間の中央値は 41.5 週間（範囲：2～66 週間）であった。本剤の投与により、腫瘍フレアや病変及び周囲の皮膚に活発な炎症を伴うことがあるが、投与を継続して消失した。また、CD30 発現レベルが高い被験者では皮膚病変にそう痒及び灼熱感が生じる可能性がある。サイクル 2 及びサイクル 3 の間に、24%の被験者で表皮海綿症及び好酸球増加症を伴うそう痒性過敏症の薬疹が発現したが、コルチコステロイドの局所投与により管理された。

海外では、まれな病型を含む CTCL 患者に本剤を投与したレトロスペクティブな研究やレジストリ研究も報告されている（表 2.5.5-3）。ほとんどの報告では複数の病型をまとめて評価しているが、その安全性の結果は C25001 試験及び本剤の既知の安全性プロファイルと同様であった。

また、症例報告として SS 患者[16][17][18][19]、皮膚原発 γδT 細胞リンパ腫患者[20][21][22]、LyP 患者[23][24]、原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫[25]への投与が報告されており、報告された安全性に関する情報は本剤の安全性プロファイルと一致していた。

このように、これらの安全性の結果は本剤の既知の安全性プロファイルと一致しており、これらのまれな病型に対する本剤の安全性及び忍容性を裏付ける情報であると考えられた。

表 2.5.5-3　本剤が投与された CTCL 患者の文献報告

実施施設（国）	対象	例数	安全性	詳細
Pennsylvania 大学（米国）[26]	SS	13	本剤との因果関係が否定できない Grade 2 以上の AE：4 例（31%） PN：2 例（15%） AE による治療中止：なし	末梢神経障害は 4 例で報告されたが、そのうち 2 例で回復した。Grade 2 の有害事象は、神経ニューロパチー（2 例）、便秘（1 例）及び手足症候群（1 例）であった。
EORTC 9 施設（8 ヵ国）[27]	MF/SS MF SS	72 57 15	PN：32 例（44%） AE による治療中止：6 例（8%）	安全性は集約して報告された。試験終了時点で、総投与回数の中央値は 6 回（四分位範囲：4～12 回）であり、24 例が投与完了、8 例が投与継続、34 例が投与を中止していた。投与中止の主な理由は疾患進行であり、有害事象による投与中止は 6 例であった。最も頻度の高い有害事象は末梢性ニューロパチー（44%）であり、そのほとんど（88%）は可逆的であった。
McGill 大学（カナダ）[28]	CTCL MF SS pcALCL PC-ENKTL	17 12 2 2 1	AE：13 例（76%） PN：8 例（47%） AE による治療中止：4 例（24%）	安全性は集約して報告された。有害事象は 76%（13 例）で発現した（Grade 1～3）。有害事象により、6 例（末梢性ニューロパチー4 例、発熱性好中球減少症 1 例、肝酵素上昇 1 例）で本剤の減量（1.4 mg/kg まで）が必要であった。有害事象による投与中止は 24%で報告された。最も頻度の高い有害事象は末梢性ニューロパチー（47%）であり、ほとんどの患者（末梢性ニューロパチーを発現した 8 例中 7 例）で報告された末梢性ニューロパチーは Grade 1 又は 2 の事象であった。SS 患者 2 例ではいずれも Grade 2 の末梢性ニューロパチーが発現した。追跡調査期間中の死亡（7 例）のうち、本剤に起因するものはなかった。
Spanish Primary Cutaneous Lymphoma Registry（スペイン）[23]	CTCL MF SS CD30 陽性 LPD（LyP 2 例含む）	67 48 7 12	SAE：13 例（19%） PN：38 例（57%）	安全性は集約して報告された。最も頻度の高い有害事象は末梢性ニューロパチー（57%）であり、ほとんどの患者（85%）で報告された末梢性ニューロパチーは Grade 1 又は 2 の事象であった。本剤投与中、その他の有害事象が 27 例（40%）に認められた。13 例で重篤な有害事象が発現し、1 例が敗血症により死亡した。

AE：有害事象、CR：完全奏効、CTCL：皮膚 T 細胞リンパ腫、LPD：リンパ増殖異常症、LyP：リンパ腫様丘疹症、MF：菌状息肉症、ORR：客観的奏効率、ORR4：4 ヵ月以上持続する客観的奏効、pcALCL：原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、PC-ENKTL：皮膚原発節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型、PN：末梢性ニューロパチー、SAE：重篤な有害事象、SS：セザリー症候群

2.5.5.7 安全性の結論

再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 被験者に本剤 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。

C25001 試験で再発・難治性 CTCL 患者（MF 及び pcALCL）に本剤 1.8 mg/kg を 21 日間サイクルの Day 1 に最大 16 サイクルを投与したときの安全性プロファイルは、本剤単剤投与時の既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

本剤群では、35%の被験者が治験実施計画書で許容されている最大サイクル（16 サイクル）の治験薬投与を完了した。投与中止の主な理由は有害事象（26%）であった。一方、治験責任医師が選択した化学療法群では、8%の被験者が最大サイクルの治験薬投与を完了した。投与中止の主な理由は疾患進行（62%）であった。効果不十分により試験を中止した被験者は、本剤群（3%）では治験責任医師が選択した化学療法群（6%）と比較して少なかった。

本剤群の被験者は、治験責任医師が選択した化学療法群（メトトレキサート又はベキサロテン）と比較して長期にわたり投与を継続したが（最終解析時点の投与サイクルの中央値：本剤群 12.0 サイクル、ベキサロテン投与被験者 5.5 サイクル、メトトレキサート投与被験者 3.0 サイクル）、本剤群の治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は増加しなかった（いずれも両群ともに 29%）。また、総人年曝露量あたりの有害事象の発現頻度は、本剤群では治験責任医師が選択した化学療法群よりも全体的に低かった（本剤群 13.15 件／人年、治験責任医師が選択した化学療法群 14.90 件／人年）。

C25001 試験の本剤群で最も高頻度にみられた有害事象は末梢性感覚ニューロパチー（45%）であった。末梢性感覚ニューロパチーを含む末梢性ニューロパチー（SMQ）の有害事象は本剤群の 44 例（67%）で報告され、9 例（14%）で治験薬の投与中止に至った。末梢性ニューロパチー（SMQ）により投与を中止した被験者の曝露量の中央値は 11 サイクル（範囲：4～15 サイクル）であった。ほとんどの被験者（82%）で、最終追跡調査時点までに末梢性ニューロパチー（SMQ）は回復又は改善しており、最終追跡調査時点に持続していた末梢性ニューロパチー（SMQ）の重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった。末梢性ニューロパチーは本剤の既知の毒性であり、一般に投与延期及び減量により管理可能である。

本剤群の全 Grade の好中球減少症関連事象（基本語の「好中球減少症」及び「好中球数減少」を含む）及び Grade 3 以上の好中球減少症関連事象の発現頻度（それぞれ 9%及び 5%）は、治験責任医師が選択した化学療法群の発現頻度（それぞれ 6%及び 3%）と大きな違いはなかった。Grade 3 以上の好中球減少症関連事象が発現した本剤群 3 例中 1 例及び治験責任医師が選択した化学療法群 2 例中 1 例に、感染症および寄生虫症（SOC）に分類される有害事象が発現した。また、本剤群 3 例及び治験責任医師が選択した化学療法群 1 例に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な感染症および寄生虫症（SOC）の有害事象が報告された。本剤群の 1 例は投与を中止し、1 例は投与を中断したが、いずれも回復又は後遺症はあるが回復した。過去に本剤投与により観察された比較的頻度の低い有害事象であるスティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、腫瘍崩壊症候群、進行性多巣性白質脳症などは報告されなかった。

再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者（MF 及び pcALCL）に対する本剤の安全性及び忍容性は、日本人 CTCL 患者を対象とした国内第 2 相医師主導治験（SGN-35-OU 試験）でも確認された。SGN-35-OU 試験では、日本人 CTCL 患者を対象に本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、最大 16 サイクル投与した。SGN-35-OU 試験（SAF2）でみられた安全性の結果は、海外第 3

相国際共同治験である C25001 試験で外国人 CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、最大 16 サイクル投与したときの結果と概ね一致していた。

登録された FAS2 の被験者 16 例中 10 例が治験実施計画書で規定された最大投与（16 サイクル）を完遂した。全例（100%）で有害事象が報告され、最も高頻度にみられた有害事象は末梢性ニューロパチー（56%）であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象（50%）は C25001 試験よりやや高かったものの重篤な有害事象の発現頻度（31%）は C25001 試験と同様であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 5 例に 7 件発現したが、全て既知の事象であり、いずれも治験薬投与の中止、休薬及び減量等による処置で回復又は軽快した。試験期間中の死亡は認められなかった。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。

このように、本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、最大 16 サイクル投与は、日本人の再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者に対して忍容可能かつ管理可能な安全性プロファイルを示した。

2.5.5.8 参考文献

[1] Zinzani PL, Bonthapally V, Huebner D, Lutes R, Chi A, Pileri S. Panoptic clinical review of the current and future treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas: Cutaneous T-cell lymphomas. Crit Rev Oncol Hematol 2016;99:228-40.

[2] Schmader KE, Baron R, Haanpaa ML, Mayer J, O'Connor AB, Rice AS, et al. Treatment considerations for elderly and frail patients with neuropathic pain. Mayo Clin Proc 2010;85(3 Suppl):S26-32.

[3] Mathis S, Vallat J, Ingrand P, Neau J, Bouche P. Causes of neuropathy in the elderly: A retrospective study with 785 patients. European Geriatric Medicine 2015;6:114-8.

[4] Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. The Journal of Supportive Oncology 2003;1(4 Suppl 2):18-24.

[5] 濱田利久．皮膚リンパ腫と皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫．日本臨床．2015;73(8):603-8.

[6] Targretin (bexarotene) [US Package Insert]. San Diego, CA 92121: Ligand Pharmaceuticals Incorporated, 2016.

[7] Targretin (bexarotene) [Summary of Product Characteristics]. Hertfordshire, UK: Eisai Ltd, 2015.

[8] Methotrexate (prescribing information) - 2016. Huntsville, AL, USA: DAVA Pharmaceuticals, Inc., 2016.

[9] Methotrexate (Summary of Product Characteristics). UK: Hospira UK Ltd, 2016.

[10] Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. J Am Acad Dermatol 2003;49(5):873-8.

[11] Delanian S, Lefaix JL, Pradat PF. Radiation-induced neuropathy in cancer survivors. Radiotherapy & Oncology 2012;105(3):273-82.

[12] Hughes RA, Britton T, Richards M. Effects of lymphoma on the peripheral nervous system. JR Soc Med 1994;87(9):526-30.
[13] Hazrati LN, Bril V, Nag S. Muscle and nerve involvement in granulomatous mycosis fungoides. Muscle & Nerve 2007;36(6):860-5.
[14] Kim YH, Tavallaee M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. J Clin Oncol 2015;33(32):3750-8.
[15] Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. J Clin Oncol 2015;33(32):3759-65.
[16] Corey K, Cook D, Bekker J, Mugnaini E, Lin JH. A case of refractory Sezary syndrome with large-cell transformation responsive to brentuximab vedotin. JAMA Dermatol 2014;150(2):210-2.
[17] Mehra T, Ikenberg K, Moos RM, Benz R, Nair G, Schanz U, et al. Brentuximab as a treatment for CD30+ mycosis fungoides and Sezary syndrome. JAMA Dermatology 2015;151(1):73-7.
[18] Saintes C, Saint-Jean M, Renaut JJ, Dreno B, Quereux G. Dramatic efficacy of brentuximab vedotin in two patients with epidermotropic cutaneous T-cell lymphomas after treatment failure despite variable CD30 expression. Br J Dermatol 2015;172(3):819-21.
[19] Lamarque M, Bossard C, Contejean A, Brice P, Parrens M, Le Gouill S, et al. Brentuximab vedotin in refractory or relapsed peripheral T-cell lymphomas: the French named patient program experience in 56 patients. Haematologica 2016;101(3):e103-6.
[20] Rubio-Gonzalez B, Zain J, Garcia L, Rosen ST, Querfeld C. Cutaneous Gamma-Delta T-Cell Lymphoma Successfully Treated With Brentuximab Vedotin. JAMA Dermatol 2016;152(12):1388-90.
[21] Talpur R, Chockalingam R, Wang C, Tetzlaff MT, Duvic M. A Single-Center Experience With Brentuximab Vedotin in Gamma Delta T-Cell Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016;16(2):e15-9.
[22] Lastrucci I, Grandi V, Gozzini A, Vannucchi M, Kovalchuk S, Santucci M, et.al. Complete remission with brentuximab vedotin in a caseof primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma relapsed after allogeneic stem cell transplantation. Int J Dermatol 2021;60(6):778-80.
[23] Muniesa C, Gallardo F, García-Doval I, Estrach MT, Combalia A, Morillo-Andújar M, et al. Brentuximab vedotin in the treatment of cutaneous T-cell lymphomas: data from the Spanish Primary Cutaneous Lymphoma Registry. 2022. doi: 10.1111/jdv.18563.
[24] Wieser I, Oh CW, Talpur R, Duvic M. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. J Am Acad Dermatol 2016;74(1):59-67.
[25] Cyrenne BM, Subtil A, Girardi M, Foss F. Primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic CD8+ T-cell lymphoma: long-term remission after brentuximab vedotin. Int J Dermatol. 2017;56(12):1448-50.

[26] Lewis DJ, Haun PL, Samimi SS, Vittorio CC, Villasenor-Park J, Barta SK, et al. Brentuximab Vedotin for relapsed or refractory Sézary syndrome. JAMA Dermatol 2021;157(3):1-5. doi:10.1001/jamadermatol.2020.4901.

[27] Papadavid E, Kapniari E, Pappa V, Nikolaou V, Iliakis T, Dalamaga M, et al. Multicentric EORTC retrospective study shows efficacy ofbrentuximab vedotin in patients who have mycosis fungoides and Sezary syndrome with variable CD30 positivity. Br J Dermatol 2021;185(5):1035-44.

[28] Henderson Berg MH, Davison K, Popradi G. Real-world effectiveness of brentuximab vedotin in the treatment of CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma: a single-centre retrospective review. Br J Dermatol 2022;186(2):379-81.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

皮膚 T 細胞リンパ腫（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[1]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（表 2.5.1.2-1）。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[2][3]。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[4]。

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、外観（美容）の問題などがある[5]。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[6]（2.5.1.2.1）。

2.5.6.1.2 現行の治療

日本及び欧米の主要な地域において CTCL の治療ガイドラインが作成されている。地域によって使用できる薬剤及び治療にわずかな相違はあるものの、CTCL の治療指針は国内外で同様と考えられる。

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[7]。現在、CD30、CC ケモカイン受容体 4（CCR4）、CD25 及び CD52、並びにヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）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[8][9]、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。

海外では、本剤は既に C25001 試験の結果をもとに CTCL に対する適応が承認されており、欧米の治療ガイドラインで CTCL 治療のための全身療法の一つとして本剤の投与が推奨されている。国内では、本剤は CTCL への適応はないもののメトトレキサート、ベキサロテンと比較して客観的奏効率（ORR）、完全奏効（CR）率及び無増悪生存期間で優れていることから、皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020[1]で再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL に対する使用が提案されている（CQ5）（2.5.1.2.2 及び 2.5.1.2.3）。

2.5.6.2 ベネフィット

再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者（MF 及び pcALCL）に本剤 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、最大 16 サイクル投与したときのベネフィットを以下に示す。

・本剤は、CD30 の抗体薬物複合体（ADC）であり、細胞表面に CD30 抗原を提示している CTCL 患者の腫瘍細胞に対して、腫瘍障害性薬物であるモノメチルアウリスタチン E（MMAE）を特異的に腫瘍細胞内に到達させるよう設計された分子標的薬である（2.5.1.1 及び 2.5.1.2）。
  ・CD30 は、細胞死及び細胞増殖の両方に関与しているものと考えられている。CD30 抗原は、T 細胞性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。
  ・CTCL 患者の腫瘍細胞には CD30 発現が報告されている。MF における CD30 発現は多様かつ不均一ではあるが、既報のデータからは多くの症例で発現していることが示唆される[10]。また、原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖異常症は CTCL の 15%程度を占める 2 番目に多い病型である[11][12]。その他のまれな病型でも、2/3 以上の症例で CD30 発現が検出されたという報告もある[13]。
  ・本剤は CD30 の発現が認められる CTCL の腫瘍細胞に MMAE を特異的に作用させることにより、CTCL に対して優れた治療効果を発揮するとともに、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を抑えることが期待される。
  ・現在、国内で CTCL に対して承認を取得している CD30 を標的とする薬剤はない。

・本剤投与により CTCL 患者における持続的な奏効が示された（2.5.4.1.2）。
  ・C25001 試験の最終解析時点では、主要評価項目である 4 ヵ月以上持続する客観的奏効率（ORR4）〔独立評価委員会（IRF）判定〕は、本剤群で 56.3%、治験責任医師が選択した化学療法群（メトトレキサート又はベキサロテン）で 12.5%であり、本剤投与による ORR4 を達成した被験者の割合は対照薬と比較して有意に高かった（$p<0.001$、Cochran–Mantel–Haenszel 検定）。
  ・対照薬（メトトレキサート又はベキサロテン）と比較して有意な持続的な奏効は、全ての解析対象集団及び治験責任医師判定による ORR4 でも示され、客観的な原疾患の治療効果判定基準（OPDREC）[14]を用いた評価を含む全ての感度分析でも確認された。
  ・C25001 試験の最終解析時点では、重要な副次評価項目である無増悪生存期間（PFS）（IRF 判定）の中央値は、本剤群で 16.7 ヵ月、治験責任医師が選択した化学療法群（メトトレキサート又はベキサロテン）で 3.5 ヵ月であり、本剤投与により PFS が有意に延長した。
  ・対照薬（メトトレキサート又はベキサロテン）と比較して有意な PFS（IRF 判定）の延長は、米国食品医薬品局（FDA）ガイダンスの打切りガイドラインを用いた解析や様々な打切りシナリオを用いた感度分析、全登録被験者集団を対象とした PFS（IRF 判定）、直近のコンピュータ断層撮影（CT）スキャン及び血液評価を用いた global response score（GRS）に基づく PFS（IRF 判定）、PFS（治験責任医師判定）及びその感度分析（FDA ガイダンスの打切りガイドラインを用いた解析を含む）でも確認された。

・本剤投与により多くの CTCL 患者で奏効が示された（2.5.4.1.2）。
　・C25001 試験の最終解析時点では、重要な副次評価項目である CR 率（IRF 判定）は、本剤群で 15.6%、治験責任医師が選択した化学療法群（メトトレキサート又はベキサロテン）で 1.6%であり、本剤投与による CR を達成した被験者の割合は対照と比較して有意に高かった。
　・その他の副次評価項目である ORR は、本剤群で 67.2%、治験責任医師が選択した化学療法群で 20.3%であった。

・本剤投与により皮膚症状に基づく健康関連 QOL の改善がみられた（2.5.4.1.2）。
　・C25001 試験の最終解析時点では、重要な副次評価項目である Skindex-29（症状ドメイン）スコアのベースラインからの最大変化量の平均値は、本剤群で-27.96 ポイント、治験責任医師が選択した化学療法群で-8.62 ポイントであった。投与群間差の推定値は-18.9 であり、統計学的に有意な差がみられた。
　・対照薬（メトトレキサート又はベキサロテン）と比較して有意な健康関連 QOL の改善は、混合効果モデル（mixed model for repeated measures）を使用した感度分析でも確認された。

・日本人 CTCL 患者でも、海外 CTCL 患者と同様に本剤の有効性が認められた（2.5.4.2.2）。
　・SGN-35-OU 試験の最大の解析対象集団（FAS1）（MF 及び pcALCL）において、主要評価項目である ORR4（IRF 判定）は 69.2%であり、統計学的に有意な改善が示された（p<0.0001）。
　・SGN-35-OU 試験の FAS1 において、副次評価項目である CR 率（IRF 判定）は 31%、PFS（IRF 判定）の中央値は推定不能、ORR（IRF 判定）は 69%であり、その他の安全性評価項目とともに主要評価項目の結果を裏付けるものであった。
　・SGN-35-OU 試験の FAS1 で得られた ORR4、CR 率、PFS を含む有効性評価項目の結果は、海外 CTCL 患者を対象とした C25001 試験の結果と概ね同様であった。

・MF/pcALCL 以外の CTCL でも本剤の投与が報告されており、奏効が認められた（2.5.4.3）。
　・SGN-35-OU 試験では、LyP が 2 例及び原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫が 1 例登録され、このうち LyP の 2 例は GRS 総合最良効果で CR を達成し、1 例では奏効が 4 ヵ月以上持続した。
　・これら MF/pcALCL 以外の CTCL 患者を含む FAS2（登録された全ての病型）で得られた有効性評価項目の結果は、FAS1（MF 及び pcALCL）と同様であった。

2.5.6.3 リスク

再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 21 日間サイクルの Day 1 に最大 16 サイクルを投与したときの安全性プロファイルを以下に示す。

・再発又は難治性の CD30 陽性の CTCL 患者に本剤 1.8 mg/kg を 21 日間サイクルの Day 1 に最大 16 サイクルを投与したときの毒性は忍容可能であった。安全性プロファイルは、

本剤単剤投与時の既知の安全性プロファイルと概ね一致しており、新たな安全性シグナルはみられなかった（2.5.5.3 及び 2.5.5.4）。

・本剤群の被験者は、治験責任医師が選択した化学療法群（メトトレキサート又はベキサロテン）と比較して長期にわたり投与を継続したが（最終解析時点の投与サイクルの中央値：本剤群 12.0 サイクル、ベキサロテン投与被験者 5.5 サイクル、メトトレキサート投与被験者 3.0 サイクル）、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は増加しなかった（いずれも両投与群ともに 29%）。また、総人年曝露量あたりの有害事象の発現頻度は、本剤群では治験責任医師が選択した化学療法群よりも全体的に低かった（本剤群 13.15 件／人年、治験責任医師が選択した化学療法群 14.90 件／人年）。

・本剤群で最も高頻度にみられた有害事象は末梢性感覚ニューロパチー（45%）であった。

・CTCL 患者は一般に中高年に多いが、CTCL 患者に本剤を投与したときの安全性プロファイルは、比較的若年の既承認適応疾患（ホジキンリンパ腫又は全身性未分化大細胞リンパ腫）の患者に投与したときの安全性プロファイルと同様であった。

・本剤の既知の毒性である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。過去に観察された比較的頻度の低い有害事象はみられなかった（2.5.5.3.5）。

・末梢性ニューロパチー〔医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）〕の有害事象は本剤群の 67%で報告され、9 例（14%）で治験薬の投与中止に至った。末梢性ニューロパチー（SMQ）により投与を中止した被験者の曝露量の中央値は 11 サイクル（範囲：4～15 サイクル）であった。ほとんどの被験者（82%）で、最終追跡調査時点までに末梢性ニューロパチー（SMQ）は回復又は改善しており、最終追跡調査時点に持続していた末梢性ニューロパチー（SMQ）の重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった。末梢性ニューロパチーは一般に投与延期及び減量により管理可能である。

・本剤群の全 Grade の好中球減少症関連事象（基本語の「好中球減少症」及び「好中球数減少」を含む）及び Grade 3 以上の好中球減少症関連事象の発現頻度（それぞれ 9%及び 5%）は、治験責任医師が選択した化学療法群の発現頻度（それぞれ 6%及び 3%）と大きな違いはなかった。Grade 3 以上の好中球減少症関連事象が発現した本剤群 3 例中 1 例及び治験責任医師が選択した化学療法群 2 例中 1 例に、感染症および寄生虫症〔器官別大分類（SOC）〕に分類される有害事象が発現した。また、本剤群 3 例及び治験責任医師が選択した化学療法群 1 例に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な感染症および寄生虫症（SOC）の有害事象が報告された。本剤群の 1 例は投与を中止し、1 例は投与を中断したが、いずれも回復又は後遺症はあるが回復した。

・過去に本剤投与により観察された比較的頻度の低い有害事象であるスティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、腫瘍崩壊症候群、進行性多巣性白質脳症などは報告されなかった。

・再発又は難治性の CD30 陽性の日本人 CTCL 患者（MF 及び pcALCL）に対する本剤の安全性及び忍容性は、海外の CTCL 患者を対象とした C25001 試験の結果と概ね一致しており、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（2.5.5.3 及び 2.5.5.5）。
  ・登録された FAS2 の被験者 16 例中 10 例が治験実施計画書で規定された最大投与（16 サイクル）を完遂した。
  ・全例（100%）で有害事象が報告され、最も高頻度にみられた有害事象は末梢性ニューロパチー（56%）であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象（50%）は C25001 試験よりやや高かったものの重篤な有害事象の発現頻度（31%）は C25001 試験と同様であった。
  ・治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 5 例に 7 件発現したが、全て既知の事象であり、いずれも治験薬投与の中止、休薬及び減量等による処置で回復又は軽快した。試験期間中の死亡は認められなかった。
  ・再発又は難治性の CD30 陽性の日本人 CTCL 患者に本剤を投与したときの安全性プロファイルは、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かった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

CTCL 患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討した C25001 試験及び 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ると判断した。

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 ORR4 や PFS に基づく持続的な奏効、CR 率や 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 相医師主導治験（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（SAF2）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。また、SGN-35-OU 試験の安全性の結果は、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。

既承認の疾患における本剤の単剤投与時の薬物動態に明確な人種間の差は認められていないこと、C25001 試験に参加した地域（米国、欧州等）と日本の CTCL の診断及び治療体系に大きな差がないと考えられることに加え、SGN-35-OU 試験でみられた有効性及び安全性の結

果は C25001 試験の結果と同様であったことから、外国人 CTCL 患者を対象とした C25001 試験で検証された本剤の有効性の結果は日本人 CTCL 患者に外挿可能であると判断した。

C25001 試験及び SGN-35-OU 試験では、持続的な臨床的ベネフィットを評価する目的で、ORR4（IRF 判定）を主要評価項目として設定した。CD30 陽性 CTCL は一般に治癒しない慢性の疾患であるため、患者は再発を繰り返し複数の治療を受ける。このような疾患特性から、一過性の客観的奏効をもたらすだけでは治療目標を達成できず、CTCL 患者の臨床的ベネフィットにつながらない。

CTCL 治療において単剤又は多剤併用で使用される化学療法は、いずれも奏効率は高い[15]が、効果の持続が課題であり、頻繁な免疫抑制と蓄積毒性により維持療法の開発は行われていない[15][16]。また、レチノイド（ベキサロテン）や HDAC 阻害薬（ボリノスタット）など比較的新しい薬剤は、比較的長期間の投与が可能な毒性プロファイルを有し、比較的長く奏効する傾向があるが、奏効率は約 40%と比較的低い[17][18]。したがって、従来の化学療法で得られる高い奏効率と新しい薬剤で得られる長期間の奏効が達成できる単剤療法が望まれていた。

C25001 試験の ORR4 の結果は、本剤を投与した試験対象集団の過半数（56.3%）が意義のある最小奏効期間（4 ヵ月）を達成したことを意味しており、臨床的ベネフィットが示された。このように、ORR4 は CTCL 治療薬としての承認取得に適切な主要評価項目であり、多くの患者に改善された臨床的ベネフィットを明確に示すことができると考えた。

C25001 試験は、2012 年に計画、開始されたが、その後、複数の CTCL 治療薬が登場した。

CTCL は患者数が少ない希少疾病であることから、これらの薬剤と直接比較するための国内臨床試験を実施することは困難であった。

前述（2.5.1.2.3）のとおり、ボリノスタットを対照薬としたモガムリズマブの第 3 相ランダム化非盲検試験（MAVORIC 試験）では、主要評価項目である PFS の中央値はモガムリズマブ群 7.7 ヵ月、ボリノスタット群 3.1 ヵ月であり、副次評価項目である ORR はモガムリズマブ群 28.0%（186 例中 52 例）、ボリノスタット群 4.8%（186 例中 9 例）であった[19][20]。また、再発・難治性 CTCL 患者を対象としたその他の臨床試験結果の報告でも、ORR 29.5%～70.5%、CR 率 0%～11.5%、効果の持続期間は長くても 10 ヵ月程度であり[17][18][21][22][23][24]、特に CR 率及び効果の持続が課題である。C25001 試験では、これらの薬剤と同等又はそれ以上の奏効（CR 率）及び奏効の延長が認められており、直接比較ではないものの、新しい CTCL 治療薬で報告されている臨床試験結果と比較しても遜色のない有効性が期待される。

CTCL は希少かつ多様な疾患群であるが、C25001 試験では治験結果の解釈を容易にするために MF 及び pcALCL のみを対象とした。一方、SGN-35-OU 試験では、MF 及び pcALCL に加え、LyP 及び原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫の被験者 3 例が登録され、うち 1 例では ORR4 の達成が確認された。このほかに、2 つの海外医師主導治験及び同時期に報告された複数の文献や症例報告では LyP、SS 及び原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫等のより悪性度及び侵襲性の

高い CTCL 患者でも本剤の活性が報告されており、C25001 試験に含まれなかった CD30 発現 CTCL の様々な病型に対する本剤の有効性及び安全性を裏付けている。

海外では、既に C25001 試験の結果をもとに CTCL に対する適応が承認されており、欧米の治療ガイドラインで CTCL 治療のための全身療法の一つとして本剤の投与が推奨されている。国内では、新しい CTCL 治療薬は登場しているが、いまだに多くの患者が再発と治療を繰り返している。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[7]。

新たな薬剤の登場により CTCL 治療は進展したが、基本的な治療戦略は変わっていない。現在の治療で治癒する患者はほんのわずかであり、大半の患者は長期にわたり複数の治療ラインを繰り返す[20]。治療を繰り返す過程では、疾患の症状、投与経路、毒性及び治療目標などの患者の状況に応じて治療を選択する必要がある[7]。したがって、長期経過をたどる疾患である CTCL では、作用機序の異なる様々な治療選択肢があることは患者にベネフィットをもたらすと考える。

本剤は、CD30 陽性 CTCL 患者に対して世界中で比較的早期に使用される全身療法薬であるメトトレキサート及びベキサロテンと比較して、長期にわたり奏効が持続することが示された。また、本剤はメトトレキサート及びベキサロテンと比較して長期間投与することができ、その毒性は忍容可能であり管理可能であると考えられた。例数は少ないが、本剤投与による MF 及び pcALCL 以外の CTCL の希少な病型に対する奏効も報告されており、標準治療が確立していないこれら希少な病型を含めて効果が期待される。

このように、上述の 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。

2.5.6.5 補遺

該当せず

2.5.6.6 参考文献

[1] 大塚幹夫、伊豆津宏二、大熊加惠、河合一浩、清原英司、島内隆寿ら．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．日皮会誌．2020;130(6):1347-423.（添付なし）

[2] 菅谷誠．皮膚リンパ腫．医学と薬学．2015;72(2):223-8.

[3] Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas, Blood. 2005;105(10):3768-85.

[4] Beljaards RC, Kaudewitz P, Berti E, Gianotti R, Neumann C, Rosso R, et al. Primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma: Definition of a new type of cutaneous lymphoma with a favorable prognosis, A European multicenter study of 47 patients. Cancer. 1993;71(6):2097-104.

[5] Scarisbrick JJ. New drugs in cutaneous T-cell lymphomas. Curr Opin Oncol. 2016;28(5):384-9.

[6] 濱田利久．皮膚リンパ腫と皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫．日本臨床．2015;73(8):603-8.
[7] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Primary Cutaneous Lymphoma, Version 2.2022 - June 8, 2022.（添付なし）
[8] Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hönigsmann H. Ultraviolet radiation for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 1995;9(5):1077-88.
[9] Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol 2013;24(4):857-77.
[10] Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, Geskin LJ, Swerdlow SH. CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides. Am J Surg Pathol 2009;33(12):1860-8.
[11] Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases, Blood. 2009;113(21):5064-73.
[12] Imam MH, Shenoy PJ, Flowers CR, Phillips A, Lechowicz MJ. Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States. Leuk Lymphoma 2013;54(4):752-9.
[13] Wehkamp U, Mitteldorf C, Stendel S, Stranzenbach R, Nicolay JP, Wobser M, et al. Most rare subtypes of cutaneous lymphomadisplay variable CD30 expression: analysis of the German Cutaneous Lymphoma Network. Br J Dermatol 2021;185:200-32.
[14] Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous Tcell ymphoma. Journal of Clinical Oncology 2010;28(29):4485-91.
[15] Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), International Society of Cutaneous Lymphoma (ISCL) and United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. Blood 2011;118(15):4024-35.
[16] Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M, Porcu P, Kim YH. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a stage-based approach. J Natl Compr Canc Netw 2008;6(4):436-42.
[17] Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma, J Clin Oncol, 2007; 25(21): 3109-15.
[18] Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol. 2001;19(9):2456-71.
[19] Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(9):1192-204.

[20] Kim YH, Khodadoust M, de Masson A, Moins-Teisserenc H, Ito T, Dwyer K, et al. Patient characteristics of long-term responders to mogamulizumab: results from the MAVORIC study. Eur J Cancer. 2021 Oct;156 Suppl 1:S48-9.

[21] Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, et al: Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol, 2014;32(11):1157-63.

[22] Kawai H, Ando K, Maruyama D, Yamamoto K, Kiyohara E, Terui Y, et al. Phase II study of E7777 in Japanese patients with relapsed/refractory peripheral and cutaneous T-cell lymphoma. Cancer Sci. 2021;112(6):2426-35.

[23] Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, Bendandi M, Modugno G, Gherlinzoni F, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. J Clin Oncol. 2000;18(13):2603-6.

[24] Purnak S, Azar J, Mark LA. Etoposide as a single agent in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective analysis. Dermatol Ther. 2018;31(2):e12586.

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.5 参考文献に記載

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

該当せず

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

該当せず

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.5 参考文献に記載

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.5.8 参考文献に記載

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

2.5.6.6 参考文献に記載