

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／微小管阻害薬結合抗CD30モノクローナル抗体  
ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)注アドセトリス<sup>®</sup>点滴静注用50mg  
ADCetris<sup>®</sup> for I.V. Infusion 50mg

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1バイアル中、ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)として55mg*含有(本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。) *:注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから50mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、10.5mLで溶解した時に5mg/mLとなる。
一般名	和名:ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)[JAN] 洋名:Brentuximab Vedotin (Genetical Recombination)[JAN]
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2014年1月17日 薬価基準収載年月日:2014年4月17日 販売開始年月日:2014年4月17日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く) くすり相談チャットボット「DI-bot」 <a href="https://www.takedamed.com/contact/">https://www.takedamed.com/contact/</a> (二次元コード) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takedamed.com/">https://www.takedamed.com/</a>



本IFは2023年11月改訂の電子化された添付文書(電子添文)の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 – 日本病院薬剤師会 –

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

---

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	4
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	
(1)承認条件	5
(2)流通・使用上の制限事項	5
6. RMPの概要	5

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1)和名	6
(2)洋名	6
(3)名称の由来	6
2. 一般名	
(1)和名(命名法)	6
(2)洋名(命名法)	6
(3)ステム(stem)	6
3. 構造式又は示性式	6
4. 分子式及び分子量	7
5. 化学名(命名法)又は本質	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1)外観・性状	8
(2)溶解性	8
(3)吸湿性	8
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	8
(5)酸塩基解離定数	8
(6)分配係数	8
(7)その他の主な示性値	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	
(1)剤形の区別	9
(2)製剤の外観及び性状	9
(3)識別コード	9
(4)製剤の物性	9
(5)その他	9
2. 製剤の組成	
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	9
(2)電解質等の濃度	9
(3)熱量	9

3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	10
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	11
(2)包装	11
(3)予備容量	11
(4)容器の材質	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	
(1)用法及び用量の解説	12
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	13
4. 用法及び用量に関連する注意	17
5. 臨床成績	
(1)臨床データパッケージ	20
(2)臨床薬理試験	21
(3)用量反応探索試験	23
(4)検証的試験	32
(5)患者・病態別試験	67
(6)治療的使用	68
(7)その他	68

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	72
2. 薬理作用	
(1)作用部位・作用機序	72
(2)薬効を裏付ける試験成績	73
(3)作用発現時間・持続時間	75

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	
(1)治療上有効な血中濃度	76
(2)臨床試験で確認された血中濃度	76
(3)中毒域	77
(4)食事・併用薬の影響	77
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1)解析方法	78
(2)吸収速度定数	78
(3)消失速度定数	78
(4)クリアランス	78

(5)分布容積	78
(6)その他	78
3. 母集団(ポピュレーション)解析	
(1)解析方法	78
(2)パラメータ変動要因	78
4. 吸収	79
5. 分布	
(1)血液-脳関門通過性	79
(2)血液-胎盤関門通過性	79
(3)乳汁への移行性	79
(4)髄液への移行性	79
(5)その他の組織への移行性	79
(6)血漿蛋白結合率	79
6. 代謝	
(1)代謝部位及び代謝経路	80
(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	80
(3)初回通過効果の有無及びその割合	80
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	80
7. 排泄	80
8. トランスポーターに関する情報	81
9. 透析等による除去率	81
10. 特定の背景を有する患者	81
11. その他	83

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	84
2. 禁忌内容とその理由	85
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	85
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	85
5. 重要な基本的注意とその理由	86
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	
(1)合併症・既往歴等のある患者	88
(2)腎機能障害患者	88
(3)肝機能障害患者	89
(4)生殖能を有する者	89
(5)妊婦	89
(6)授乳婦	90
(7)小児等	90
(8)高齢者	91
7. 相互作用	
(1)併用禁忌とその理由	91
(2)併用注意とその理由	92
8. 副作用	
(1)重大な副作用と初期症状	92
(2)その他の副作用	111
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	126
10. 過量投与	126
11. 適用上の注意	126

12. その他の注意	
(1) 臨床使用に基づく情報	127
(2) 非臨床試験に基づく情報	127

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
(1) 薬効薬理試験	128
(2) 安全性薬理試験	128
(3) その他の薬理試験	128
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験	128
(2) 反復投与毒性試験	128
(3) 遺伝毒性試験	129
(4) がん原性試験	129
(5) 生殖発生毒性試験	129
(6) 局所刺激性試験	129
(7) その他の特殊毒性	130

## Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	131
2. 有効期間	131
3. 包装状態での貯法	131
4. 取扱い上の注意	131
5. 患者向け資材	131
6. 同一成分・同効薬	131
7. 国際誕生年月日	131
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	131
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	132
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	133
11. 再審査期間	133
12. 投薬期間制限に関する情報	134
13. 各種コード	134
14. 保険給付上の注意	134

## Ⅺ. 文献

1. 引用文献	135
2. その他の参考文献	136

## Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	137
2. 海外における臨床支援情報	139

## Ⅻ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	143
(1) 粉碎	143
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	143
2. その他の関連資料	143



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

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)〕(以下、本剤)は、細胞表面マーカー CD30を標的とする新規の抗体薬物複合体(ADC：antibody-drug conjugate)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。

CD30は、腫瘍壊死因子受容体(TNF-R：tumor necrosis factor receptor)スーパーファミリーに属する膜貫通型受容体の糖蛋白質である。通常、正常細胞では活性化したリンパ球の表面に認められる。腫瘍細胞では、ホジキンリンパ腫(HL)のReed-Sternberg細胞と未分化大細胞リンパ腫(ALCL)及び皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)を含むリンパ増殖性疾患細胞表面でも発現が報告されている。

本剤は、CD30を発現する腫瘍細胞に対して選択的にアポトーシスを誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示す。本剤はCD30抗体とモノメチルアウリスタチンE (MMAE)の複合体であり、細胞表面上のCD30に本剤が結合すると、ブレンツキシマブ ベドチン-CD30複合体として細胞内に取り込まれた後、リソソームに輸送される。その後、モノメチルアウリスタチンE (MMAE)が細胞内で放出される。放出されたMMAEがチューブリンに結合することにより、微小管形成が阻害され、細胞周期の停止が誘導される。その結果、CD30発現腫瘍細胞はアポトーシスに陥る。

これらの薬理作用に基づき、CD30陽性悪性腫瘍に対する治療薬として本剤の開発を進め、国内では、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)患者を対象とした国内第I/II相試験(TB-BC010088試験)、海外第II相試験(SG035-0003試験、SG035-0004試験)により、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、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。未治療のCD30陽性のHL患者を対象とした国際共同第III相試験(C25003試験)により、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2018年9月に未治療のCD30陽性のHL成人患者に対する製造販売承認を取得した。

未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫(PTCL\*)を対象とした国際共同第III相試験(SGN35-014試験)並びに再発又は難治性のCD30陽性のPTCLを対象とした海外第II相試験(SGN35-012試験)により、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2019年12月に未治療及び再発又は難治性のCD30陽性のPTCL\*成人患者に対する製造販売承認を取得した。

小児に対する開発も進めており、再発又は難治性のHL及びPTCLを対象とした国内第I相試験(BV-HLALCL試験)、海外第I/II相試験(C25002試験)により、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2019年12月に再発又は難治性のCD30陽性のHL及びPTCL小児患者に対する製造販売承認を取得した。

日本人を含む小児の未治療進行期HL患者を対象とした国際共同第I/II相臨床試験(C25004試験)により、2022年5月に未治療のCD30陽性HL小児患者に対する製造販売承認を取得した。

さらには、再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)患者を対象とした海外第III相試験(C25001試験)及び国内第II相試験(SGN-35-OU試験)により、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2023年11月に再発又は難治性のCD30陽性のCTCL成人患者に対する製造販売承認を取得した。海外においては、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)」の効能又は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。

\* PTCLはWHO分類での正式名称ではないが、実臨床及び文献において一般的に用いられており、本邦では複数の品目が再発又は難治性のPTCLを適応症として承認を取得している。



## 2. 製品の治療学的特性

(1) アドセトリスは抗腫瘍活性を高めるため、細胞表面マーカー CD30 を標的とした抗体に、酵素で切断されるリンカーを介して抗悪性腫瘍薬(モノメチルアウリスタチンE：MMAE)を結合させた抗体薬物複合体である。

(「VI.2.薬理作用」の項参照)

(2) アドセトリスはCD30陽性の腫瘍細胞のCD30に結合し、複合体(ブレンツキシマブ ベドチン-CD30複合体)として選択的に細胞内へ取り込まれた後、抗チューブリン薬であるMMAEを放出することで腫瘍増殖抑制作用を示す。

(「VI.2.薬理作用」の項参照)

(3) 未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者の修正無増悪生存期間(mPFS)を有意に延長させた。

### ●国際共同第Ⅲ相試験(C25003試験)

未治療の進行期(Ann Arbor分類Ⅲ又はⅣ期)古典的ホジキンリンパ腫患者1,334例(日本人患者23例を含む。本剤+AVD投与群664例、ABVD投与群670例)を対象としたC25003試験において、主要評価項目である修正無増悪生存期間(mPFS)の中央値は、両群とも推定不能であったが、本剤+AVD群ではABVD群と比較して統計学的に有意なmPFSの延長が認められた(検証項目) [p=0.035 (層別ログランク検定)、ハザード比0.770 (95%信頼区間:0.603, 0.983) (層別Cox回帰モデル)]。

(「V.5. (4) 検証的試験」の項参照)

(4) 5歳以上18歳未満の未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者の腫瘍縮小効果が認められた。

### ●国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(C25004試験)

5歳以上18歳未満の未治療のCD30陽性の進行期(Ann Arbor分類Ⅲ又はⅣ期)古典的ホジキンリンパ腫患者を対象に、第Ⅱ相パートでは、51例(日本人患者2例を含む)にAVDとの併用において本剤48mg/m<sup>2</sup>を投与したC25004試験において、第Ⅱ相パートの主要評価項目である試験治療終了時点の奏効率(完全寛解+部分寛解)は86% (95%信頼区間:73.7, 94.3)であった。

(「V.5. (7) その他」の項参照)

(5) 未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者の無増悪生存期間(PFS)を有意に延長させた。

### ●国際共同第Ⅲ相試験(SGN35-014試験)

未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者452例(日本人患者43例を含む。本剤+CHP<sup>1</sup>群226例、CHOP<sup>2</sup>群226例)を対象としたSGN35-014試験において、主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)は以下のとおりであった。

・本剤+CHP群ではCHOP群と比較して統計学的に有意なPFSの延長が認められた(検証項目) [p=0.0110 (層別ログランク検定)、ハザード比0.71 (95%信頼区間:0.54, 0.93) (層別Cox回帰モデル)]。

・PFSの中央値は、本剤+CHP群で48.20ヵ月(95%信頼区間:35.15, -)、CHOP群20.80ヵ月(95%信頼区間:12.68, 47.57)であった。

<sup>1</sup>CHP: シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾン<sup>注)</sup>

<sup>2</sup>CHOP: シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾン<sup>注)</sup>

注)プレドニゾンは国内未承認である。

(「V.5. (4) 検証的試験」の項参照)

(6)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細胞リンパ腫において腫瘍縮小効果が認められた。

●国内第I/II相試験(TB-BC010088試験)

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫\*患者(皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く)を対象に、第II相パートでは、それぞれ9例及び5例に本剤1.8mg/kgを投与したTB-BC010088試験において、第II相パートの主要評価項目である奏効率(完全寛解+部分寛解)は9例中6例、5例中5例であった。

●海外第II相試験(SG035-0003試験)

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者(自家造血幹細胞移植後)102例を対象に本剤1.8mg/kgを投与したSG035-0003試験において、主要評価項目である奏効率(完全寛解+部分寛解)は75%(95%信頼区間:64.9, 82.6)であった。

●海外第II相試験(SG035-0004試験)

再発又は難治性のCD30陽性の全身性未分化大細胞リンパ腫\*患者(皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く)58例を対象に本剤1.8mg/kgを投与したSG035-0004試験において主要評価項目である奏効率(完全寛解+部分寛解)は86%(95%信頼区間:74.6, 93.9)であった。

●海外第II相試験(SGN35-012試験)

再発又は難治性のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者35例を対象に本剤1.8mg/kgを投与したSGN35-012試験において主要評価項目である奏効率(完全寛解+部分寛解)は41%(95%信頼区間:24.6, 59.3)であり、95%信頼区間の下限である24.6%が事前に設定した閾値である10%を超えた( $p < 0.001$ 、Clopper-Pearson検定)。

●国内第I相試験(BV-HLALCL試験)

2歳以上18歳未満の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫\*患者(皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く)それぞれ4例及び2例を対象に本剤1.8mg/kgを投与したBV-HLALCL試験において評価可能例5例における副次評価項目である奏効率(完全寛解+部分寛解)は4例中2例、1例中1例であった。

\*未分化大細胞リンパ腫は、末梢性T細胞リンパ腫の1病型

●海外第I/II相試験(C25002試験)

2歳以上18歳未満<sup>†</sup>の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫\*患者(皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く)を対象に、それぞれ9例及び15例に本剤1.8mg/kgを投与したC25002試験(第II相パート)において、奏効率(完全寛解+部分寛解)は33%(95%信頼区間:7.5, 70.1)、53%(95%信頼区間:26.6, 78.7)であった。

(「V.5. (7) その他」の項参照)

\*未分化大細胞リンパ腫は、末梢性T細胞リンパ腫の1病型

<sup>†</sup>ホジキンリンパ腫患者の場合、5歳以上18歳未満

(7)再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫において腫瘍縮小効果が認められた。

●国内第Ⅱ相試験(SGN-35-OU試験)

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者16例(コホート1<sup>‡</sup>:13例、コホート2<sup>§</sup>:3例)を対象に、本剤1.8mg/kgを投与したSGN-35-OU試験において、主要評価項目である4ヵ月以上持続する奏効(完全奏効又は部分奏効)を達成した被験者の割合はFAS1<sup>¶</sup>で69.2% (95%信頼区間:38.6, 90.9)、FAS2<sup>¶</sup>で62.5% (95%信頼区間: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 $p < 0.0001$ )。

●海外第Ⅲ相試験(C25001試験)

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者131例(本剤群66例、治験責任医師が選択した化学療法群65例)を対象としたC25001試験において、主要評価項目である4ヵ月以上持続する奏効(完全奏効又は部分奏効)を達成した被験者の割合は、本剤群で56.3% (36例) (95%信頼区間:44.1, 68.4)及び治験責任医師が選択した化学療法群で12.5% (8例) (95%信頼区間:4.4, 20.6)であり、群間差は43.5% (95%信頼区間:27.6, 56.5) [ベースライン時の病理組織型(菌状息肉症(MF)又は原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫(pcALCL))を層別因子としたNewcombeの方法により調整]であった。本剤群では治験責任医師が選択した化学療法群と比較して統計学的に有意な差が認められた(検証項目) [ $p < 0.001$  (ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定)]。

<sup>‡</sup>菌状息肉症(MF)又は原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫(pcALCL)の患者を対象とし、いずれの患者も組み入れられた。

<sup>§</sup>MF及びpcALCL以外のリンパ増殖性疾患の患者を対象とし、リンパ腫様丘疹症及び原発性皮膚 $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫の患者が組み入れられた。

<sup>¶</sup>FAS1はコホート1 (13例)の最大の解析対象集団、FAS2はコホート1+2 (16例)の最大の解析対象集団  
(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)

(8)重大な副作用として、末梢神経障害、感染症、進行性多巣性白質脳症(PML)、骨髄抑制、Infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、急性膵炎、劇症肝炎、肝機能障害及び肺障害があらわれることがある。

(「VIII.8.副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP (「I.6.RMPの概要」の項参照)	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材 ・医療従事者向け資材(適正使用のためのQ&A) (「XIII.2.その他の関連資料」の項参照) ・患者向け資材	有 無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年11月時点)

本剤は「CD30陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫」〔平成24年3月19日、指定番号：(24薬)第267号〕及び「CD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫」〔平成31年3月4日、指定番号：(31薬)第427号〕を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定を受けている。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 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。(「I .6. RMPの概要」の項参照)

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

### ■医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

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"> <li>・末梢神経障害</li> <li>・感染症</li> <li>・進行性多巣性白質脳症(PML)</li> <li>・骨髄抑制</li> <li>・Infusion reaction</li> <li>・腫瘍崩壊症候群</li> <li>・Stevens-Johnson症候群</li> <li>・急性膵炎</li> <li>・肝機能障害</li> <li>・肺障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・消化管障害</li> <li>・生殖毒性</li> <li>・胸腺におけるリンパ組織枯渇</li> <li>・CYP3A4阻害剤との相互作用</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・未治療のCD30陽性のHL患者における一般使用成績調査</li> <li>・再発又は難治性のCD30陽性のPTCL患者及びHL患者(小児のみ)における特定使用成績調査</li> <li>・未治療のCD30陽性のHL患者(小児)における特定使用成績調査</li> </ul>
有効性に関する調査・試験の計画
なし

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材(適正使用のためのQ&amp;A)の作成及び提供</li> </ul>

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アドセトリス点滴静注用50mg

#### (2) 洋名

ADCetris for I.V. Infusion 50mg

#### (3) 名称の由来

アドセトリス(ADCetris)は、標的とする腫瘍細胞内に直接、薬物を送り込むことを可能にした薬剤である抗体薬物複合体の略である「ADC (Antibody-Drug Conjugate)」と、アドセトリスを構成する抗体、薬物、これらを結ぶリンカーの3部位の3、またCD30など3を意味する「tris」を由来としている。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え) [JAN]

#### (2) 洋名 (命名法)

Brentuximab Vedotin (Genetical Recombination) [JAN]

brentuximab vedotin [INN]

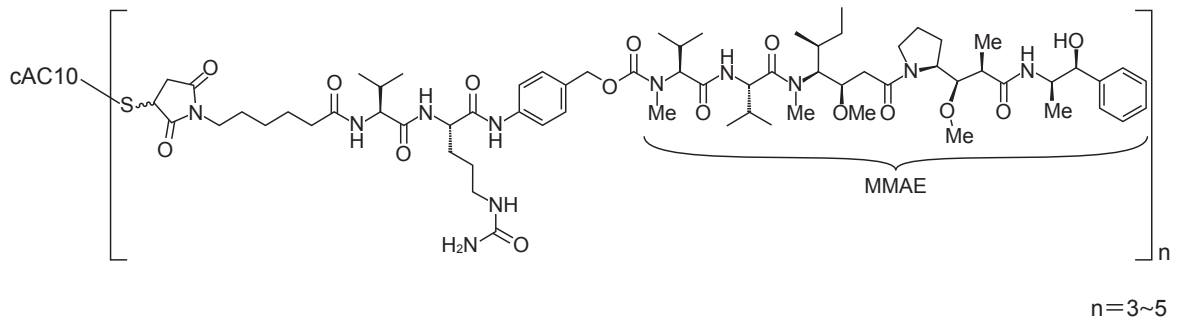
#### (3) ステム (stem)

モノクローナル抗体(キメラ由来)：-ximab

### 3. 構造式又は示性式

ブレンツキシマブ ベドチン(分子量:約153,000)は、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体(分子量:約148,000)の平均3～5個のCys残基に、MMAEとリンカーからなるベドチン(1-(6-[(2S)-1-[(2S)-5-カルバモイルアミノ-1-[(4-[(2S)-[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ]-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル]-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル](メチル)アミノ]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]メチルカルバモイルオキシ}メチルフェニル)アミノ]-1-オキソペンタン-2-イル}アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ]-6-オキソヘキシル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基；C<sub>68</sub>H<sub>106</sub>N<sub>11</sub>O<sub>15</sub>；分子量：1317.63)が結合している。抗体部分は、キメラモノクローナル抗体(cAC10)で、マウス抗ヒトCD30抗体の可変部及びヒトIgG1の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。タンパク質部分は、447個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2分子及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2分子で構成される糖タンパク質である。

構造式：



#### 4. 分子式及び分子量

分子式：L鎖：218個のアミノ酸残基

H鎖：447個のアミノ酸残基

ペドチン (C<sub>68</sub>H<sub>106</sub>N<sub>11</sub>O<sub>15</sub>)

分子量：約153,000

#### 5. 化学名(命名法)又は本質

該当しない

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：SGN-35



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

無色澄明～わずかに乳白色を帯びた液

##### (2) 溶解性

該当しない

##### (3) 吸湿性

該当しない

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

該当しない

##### (7) その他の主な示性値

pH：約6.6

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存試験及び加速試験において、性状、たん白質濃度、生物活性等について実施した結果、変化は認められていない。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

(1) キャピラリー等電点電気泳動

(2) 疎水性相互作用液体クロマトグラフィー

##### 定量法

紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

白色～灰白色の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：約6.6（日局注射用水10.5mLにて溶解時）

浸透圧比<sup>注)</sup>：約1（日局注射用水10.5mLにて溶解時）

注)日局生理食塩液に対する比

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アドセトリス点滴静注用50mg
有効成分	1バイアル中 ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え) <sup>注1)</sup> 55mg <sup>注2)</sup>
添加剤	1バイアル中 トレハロース水和物 770mg クエン酸水和物 2.3mg クエン酸ナトリウム水和物 61.7mg ポリソルベート80 2.2mg

注1)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2)注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから50mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、10.5mLで溶解した時に5mg/mLとなる。

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体等

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5 ± 3℃ (2 ~ 8℃)	製剤バイアル中	48 ヶ月	変化なし
光安定性試験	可視光照射とUV光照射*	製剤バイアル中	—	類縁物質は増加したが、性状、生物活性等に変化は認められなかった。

測定項目：性状、たん白質濃度、不溶性微粒子数、生物活性等

\*総照度として120万 lux・hr 及び総UV放射エネルギーとして200W・hr/m<sup>2</sup>

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

### ■調製法

#### (1) 溶解

1) 本剤は、1バイアルに日局注射用水10.5mLを加えると、濃度5mg/mLの溶解液になる。溶解の際には、日局注射用水をゆっくりとバイアル内に注入し、泡立てないように静かに回転させて混和すること。溶解後の液は無色澄明～わずかに乳白色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合は使用しないこと。

<必要量の計算>

体重から換算した投与量

必要量(mL) = 用量(mg/kg) × 体重<sup>注1)</sup>(kg) / 5(mg/mL)

注1) 体重が100kgを超える場合は100kgとして計算する。

体表面積から換算した投与量<sup>注2)</sup>

必要量(mL) = 用量(mg/m<sup>2</sup>) × 体表面積(m<sup>2</sup>) / 5(mg/mL)

注2) 未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫の小児患者に対して適用される。

2) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2 ~ 8℃ (凍結させないこと)で保存し、24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

#### (2) 希釈

1) 必要量をバイアルから抜き取り最終濃度が0.4 ~ 1.2mg/mLとなるように日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈する。強く攪拌すると凝集体を形成するおそれがあるので、バッグを静かに回転させて混和すること。他剤と混和してはならない。

2) 希釈後速やかに投与しない場合は、2 ~ 8℃ (凍結させないこと)で保存し、溶解後から24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

#### (3) 投与时

1) 本剤は点滴静脈内投与し、急速投与は行わないこと。

2) 投与前後には、ラインを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。

## ■溶解後の安定性

- (1) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2～8℃（凍結させないこと）で保存し、24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。
- (2) 希釈後速やかに投与しない場合は、2～8℃（凍結させないこと）で保存し、溶解後から24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。
- (3) 本剤を生理食塩液で0.2～1.8mg/mLに希釈し、ポリ塩化ビニル製、ポリオレフィン製、ポリエチレン製、ポリプロピレン製及びエチレン酢酸ビニル製の静脈内投与用バッグ内で、25℃及び2～8℃で24時間保存したとき、本剤の品質（性状、たん白質濃度、純度、生物活性、不溶性微粒子数等）に変化は認められなかった。

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

日局注射用水に溶解し、日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈して使用すること。  
他の注射剤又は輸液との混合を避けること。

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

点滴静注用50mg：1バイアル

### (3) 予備容量

該当資料なし

### (4) 容器の材質

ガラス製バイアル/ブチルゴム製ゴム栓/アルミニウム製オーバーシール/紙箱

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 「17. 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。[17.1.1-17.1.11参照]

5.2 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。

<解説>

5.1 「V. 治療に関する項目」及び「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の内容を熟知し、有効性及び安全性を十分に理解し、ベネフィット/リスクのバランスを考慮の上、本剤の投与対象となるかを判断すること。

5.2 本剤は、CD30を発現する腫瘍細胞に対して選択的にアポトーシスを誘導することによって腫瘍増殖抑制作用を示すので、病理診断等をもとに、CD30陽性であるホジキンリンパ腫又は末梢性T細胞リンパ腫患者と適切に診断された患者に投与すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

##### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫>

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。

・成人には、1回1.2mg/kg(体重)

・小児には、1回48mg/m<sup>2</sup>(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1.8mg/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1.8mg/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1.8mg/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。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫>

海外で未治療のCD30陽性の進行期ホジキンリンパ腫患者(IIa期のうちbulky病変を有する患者及びIIb～IV期の患者)を対象とした第I相用量漸増試験(SGN35-009試験)を実施した。本試験の用量漸増コホートでは、ドキシソルビシン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン(ABVD)との併用において本剤0.6、0.9又は1.2mg/kgを2週間に1回投与し、4週を1サイクルとして最大6サイクル投与した。その結果、最大用量である1.2mg/kgまで用量制限毒性(DLT)は認められなかった。

ABVDとの併用において25例中11例(44%)に肺毒性関連事象が認められ、うち2例が死亡したため、本剤をブレオマイシン塩酸塩と併用することは禁忌と結論づけられた。そこでブレオマイシン塩酸塩を除いたドキシソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン(AVD)と本剤の1.2mg/kgを併用投与するコホートが追加されたが、DLTは認められず、肺毒性に関連する有害事象は認められなかった。したがって、AVDとの併用において本剤を2週間に1回投与する場合の推奨用量は1.2mg/kgと決定された。

また、未治療のCD30陽性の進行期(Ann Arbor分類III又はIV期)古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第III相試験であるC25003試験(本剤+AVD併用投与)において、本剤の1.2mg/kgの2週間に1回投与が推奨用量として選択され、日本からも同一の用法・用量で参画した。本試験において、本剤とAVDの併用療法12回投与することにより有効性が示され、安全性プロファイルは忍容可能であることが示唆された。また本剤は、AVDを構成する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の薬物動態にも明らかな影響を及ぼさなかった。

以上のことから、未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫の推奨用量は、本剤1.2mg/kgを2週間に1回投与とすることが妥当と判断した。

未治療のCD30陽性の進行期(Ann Arbor分類III又はIV期)古典的ホジキンリンパ腫小児患者を対象とした国際共同第I/II相試験(C25004試験)を実施した。第I相パートでは、同様の疾患特性を有する成人集団を評価したC25003試験と同じ本剤とAVDの併用レジメンを投与した。成人患者の承認用量である本剤1.2 mg/kgの2週間に1回投与と同程度の本剤の曝露量が期待される本剤48 mg/m<sup>2</sup>を開始用量として2週間に1回投与し、4週を1サイクルとして最大6サイクル投与した。その結果、用量制限毒性(DLT)評価可能集団6例においてDLTは認められず、本剤の第II相推奨用量は48 mg/m<sup>2</sup>と決定された。

第II相パートでは被験者を拡大し、第I相パートと同じ併用レジメンで最長6サイクル投与したときの有効性及び安全性を検討した。有効性について、第II相パートの主要評価項目である奏効評価では、成人患者で観察されたものと同程度の奏効率を示した。安全性についても、小児患者において忍容可能であり、許容可能な安全性プロファイルを有することが示唆された。また、新たな安全性シグナルは確認されず、既に承認されている進行期古典的ホジキンリンパ腫成人患者における本剤とAVDの併用投与でみられる安全性プロファイルと概ね一致していた。

C25004試験には、6～17歳の小児ホジキンリンパ腫患者59例が含まれており、年齢、体表面積及び体重別の有効性及び安全性を評価した。症例数が少ないことから解釈には注意が必要であるが、それぞれの部分集団間で有効性及び安全性に大きな違いはみられず、年齢別の開始用量の設定は不要と考えた。

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

以上より、未治療の進行期古典的ホジキンリンパ腫小児患者に対する本剤の推奨用法及び用量は、「2



週間に1回48mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を最大12回点滴静注する]が妥当であると判断した。

注意：本剤とプレオマイシン塩酸塩は併用しないこと。(「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」の項参照)

注意：本剤の未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫に対する承認用法及び用量は「ドキシソルビン塩酸塩、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1.2mg/kg (体重)
- ・小児には、1回48mg/m<sup>2</sup> (体表面積)である。

#### <未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫>

海外で未治療のCD30陽性成熟T/NK細胞腫瘍患者を対象とした第I相用量漸減試験(SGN35-011試験)を実施した。本試験の第1パートでは本剤1.8mg/kgとシクロホスファミド水和物、ドキシソルビン塩酸塩及びプレドニゾン(CHP)療法の併用で6例中1例に用量制限毒性(DLT) (Grade 3の皮疹)が認められたが、本試験で検討した用量(1.8mg/kg)では本剤の最大耐量(MTD)には到達せず、引き続き、本剤1.8mg/kgで第2パートへの登録を進めた。第2パートでは有効性が確認され、安全性においては良好な忍容性を示し、有害事象は投与の延期又は減量により管理可能であった。以上の結果より、CHPとの併用において本剤を3週間に1回投与する場合の推奨用量は1.8mg/kgと決定された。

未治療のCD30陽性末梢性T細胞リンパ腫(成熟型T細胞リンパ腫)患者を対象とした国際共同第III相試験(SGN35-014試験)の推奨用法・用量として、本剤の1.8mg/kgの3週間に1回投与が選択され、日本からも同一の用法・用量で参画した。本試験では、本剤1.8mg/kgとCHPとの併用療法を6又は8サイクル投与することにより有効性を示し、安全性プロファイルは忍容可能であることが示された。日本人部分集団においても全集団と一貫した有効性を示し、管理可能な安全性プロファイルが示された。

本剤1.8mg/kgとCHPの併用療法において、血清中抗体薬物複合体(ADC)及びMMAEの濃度推移は本剤1.8mg/kg単独投与時と類似していた。また全集団と日本人部分集団においても明らかな差は認められなかった。

本試験では試験全体の一貫性を保つため本邦では承認されていないプレドニゾンを併用薬として本邦でも使用した。しかし、下記の理由からプレドニゾンの代替としてプレドニゾロンを併用した場合でも本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響はないと考える。

- ・プレドニゾンは糖質コルチコイドとしての薬理作用を有さないが、肝臓で代謝され、活性代謝物であるプレドニゾロンが糖質コルチコイドとしての薬理作用を発現し、プレドニゾンとプレドニゾロンの糖質コルチコイドとしての活性は等価であると考えられている。
- ・海外において、プレドニゾン製剤とプレドニゾロン製剤の既承認用法・用量は同一である。

以上のことから、未治療のCD30陽性末梢性T細胞リンパ腫に対する推奨用法及び用量は、CHPとの併用で本剤1.8mg/kgを3週間に1回投与とすることが妥当と判断した。

注意：プレドニゾンは国内未承認である。

### <再発又は難治のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫>

末梢性T細胞リンパ腫の一つである未分化大細胞リンパ腫を含む再発又は難治性のホジキンリンパ腫又は未分化大細胞リンパ腫患者を対象に本剤単独投与の国内第I/II相試験(TB-BC010088試験)を実施した。本試験の用量は、先行した海外臨床試験結果を参考とし、第I相パートの用量を本剤1.2又は1.8mg/kgに設定した。第II相パートでは海外推奨用量と同じ本剤1.8mg/kgの3週間に1回投与で評価した。その結果、主要評価項目の客観的奏効率が海外と同様の結果が得られ、安全性も概ね管理可能と考えられた。

以上のことから、日本人再発又は難治性のCD30陽性ホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫患者の推奨用量は、本剤1.8mg/kgの3週間に1回投与が妥当と判断した。

さらに、日本人患者は登録されていないものの、再発又は難治性のCD30陽性末梢性T細胞リンパ腫患者において、本剤1.8mg/kg単独投与した結果、有効性及び安全性が確認されている。

これらのことから、再発又は難治性のCD30陽性末梢性T細胞リンパ腫に対する推奨用法及び用量は、再発又は難治性のCD30陽性未分化大細胞リンパ腫と同様に本剤1.8mg/kgを3週に1回投与とすることが妥当と判断した。

海外で2歳以上18歳未満の再発又は難治性のCD30陽性ホジキンリンパ腫又は全身性未分化大細胞リンパ腫小児患者(ホジキンリンパ腫は5歳以上)を対象とした第I/II相用量漸増試験(C25002試験)を実施した。本試験の第1パートでは、本剤1.4又は1.8mg/kgを21日サイクルの1日目に単独投与した。その結果、本剤の最大耐量(MTD)には1.8mg/kgでも到達せず、小児患者集団に対する第II相推奨用量は1.8mg/kgに決定した。

国内で2歳以上18歳未満の再発又は難治性のCD30陽性ホジキンリンパ腫又は全身性未分化大細胞リンパ腫小児患者を対象とした医師主導第I相試験(BV-HLALCL試験)が実施された。6例に本剤1.8mg/kgを21日サイクルの1日目に投与したが、用量制限毒性(DLT)の発現は認められず、忍容性は良好であった。全奏効率(ORR)は、実施症例数は少ないものの、それぞれホジキンリンパ腫50% (2/4例)、全身性未分化大細胞リンパ腫100% (1/1例)であり、本剤の有効性が示された。安全性プロファイルは、C25002試験の海外小児又はTB-BC010088試験の日本人成人のものと同様であり、日本人小児に特有な事象は認められず、良好な忍容性を示した。

本剤を投与したときの抗体薬物複合体(ADC)の薬物動態プロファイルは、国内小児患者と海外小児患者又は国内成人患者との間で類似していることが示唆された。外国人成人患者を対象とした臨床試験において本剤の腫瘍縮小効果は血清中ADC濃度と相関している可能性が示唆されており、サイクル1の血清中ADCの曝露量が日本人小児患者と日本人成人患者間でほぼ同程度であったことから、本剤の日本人小児患者における腫瘍縮小効果は日本人成人患者と同様に期待できると考えられた。

以上のことから、再発又は難治性のCD30陽性ホジキンリンパ腫又は全身性未分化大細胞リンパ腫の幼児及び小児患者に対する推奨用法及び用量は、成人と同様に本剤1.8mg/kgを3週間に1回投与とすることが妥当と判断した。

注意：本剤の再発又は難治のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫に対する承認用法及び用量は「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1.8mg/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。」である。

### <再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫>

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(C25001試験)の計画時点(2012年)で、再発又は難治性ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(SG035-0003試験)及び再発又は難治性全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(SG035-0004試験)の結果から、本剤単剤投与時の用量は1.8 mg/kgの3週に1回投与が推奨されており、16サイクルまでの投与経験があった。この結果をもとに、C25001試験では、本剤1.8mg/kgを3週に1回、最大16サイクル投与することとした。

有効性の結果は一貫して良好であり、安全性の結果は既知の安全性プロファイルと同様であった。なお、米国及び欧州では、C25001試験の結果を踏まえて既に皮膚T細胞リンパ腫の適応の承認を取得しており、その承認された用法及び用量は本剤1.8mg/kgの3週間に1回投与である。

曝露-有効性解析として、ADCの曝露量(AUC/Time)とC25001試験の有効性評価項目であるORR4<sup>\*1</sup>及び無増悪生存期間(PFS)<sup>\*2</sup>との関連を検討した。その結果、ADCの曝露量(AUC/Time)とORR4又はPFSとの間には統計学的に有意な相関は認められなかった。したがって、C25001試験における本剤の曝露量範囲で十分な治療効果が達成されたことを裏付けるものと考えられた。

日本人CD30陽性皮膚T細胞リンパ腫患者に対する本剤の有効性は、国内第Ⅱ相医師主導治験であるSGN-35-OU試験で検討された。SGN-35-OU試験では、日本人CD30陽性皮膚T細胞リンパ腫(MF、pcALCL及びその他の皮膚T細胞リンパ腫)患者に本剤1.8mg/kgを3週に1回、最大16サイクル投与した。その結果、一貫して本剤の有効性が示唆された。また、本剤は忍容可能かつ管理可能な安全性プロファイルを示し、新たな安全性シグナルは認められず、本剤投与の安全性は一般に既存の添付文書の内容及び既知の安全性プロファイルと整合していた。

SGN-35-OU試験とC25001試験における有効性評価項目の結果は同程度であり、SGN-35-OU試験の登録例数が少ないため正確な比較は困難であるが、両試験間の有害事象の発現頻度、発現事象及び重症度に大きな違いはなく、日本人で特徴的な安全性シグナルは認められなかった。このことから、外国人皮膚T細胞リンパ腫患者を対象としたC25001試験で検証された本剤の有効性の結果は日本人皮膚T細胞リンパ腫患者に外挿可能であると判断した。

母集団薬物動態解析で年齢、性別及び人種の影響を検討した結果、最終モデルでは有意な共変量とはみなされなかった。また、病理組織型別の検討では原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫はADCのAUCの共変量であったが、その影響は大きなものではなく、ADCの全身曝露に対して臨床的に意味のある変動を及ぼさないと考えた。

以上から、年齢、性別、人種及び皮膚T細胞リンパ腫の病型などによる本剤の用量調節は不要と考えられた。

したがって、本剤1.8mg/kgの3週間に1回投与を日本人の再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者に対する用法及び用量とすることは妥当であると判断した。

\*1 独立評価委員会の判定による4ヵ月以上持続する奏効を達成した被験者の割合。

\*2 独立評価委員会の判定による。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

###### 〈効能共通〉

7.1 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。

7.2 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。[8.2、11.1.4参照]

好中球数	処置
1,000/mm <sup>3</sup> 以上	同一用法・用量で、投与を継続する。
1,000/mm <sup>3</sup> 未満	ベースライン又は1,000/mm <sup>3</sup> 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〉

7.3 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。[9.1.2、11.1.1参照]

Grade <sup>注)</sup>	処置	
	成人	小児
Grade1 (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。	
Grade2 (機能障害はあるが、日常生活に支障はない)	0.9mg/kgに減量して投与を継続する。	36mg/m <sup>2</sup> に減量して投与を継続する。
Grade3 (日常生活に支障がある)	Grade2以下に回復するまで休薬する。 回復した場合は、0.9mg/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。	Grade2以下に回復するまで休薬する。 回復した場合は、36mg/m <sup>2</sup> 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。
Grade4 (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〉

7.4 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。[9.1.2、11.1.1参照]

Grade <sup>注)</sup>	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： 1.2mg/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： 1.2mg/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、末梢性T細胞リンパ腫及び皮膚T細胞リンパ腫〉

7.5 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。

7.6 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。  
[9.1.2、11.1.1参照]

Grade <sup>注)</sup>	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、1.2mg/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。



<解説>

7.1 Infusion reaction等を発症する可能性があるため、急速投与は行わず、30分以上かけて投与すること。

7.2 好中球減少症

①好中球減少症は、未治療の進行期古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(C25003試験)では、本剤+AVD\*の併用投与にて66%と高頻度にみられている。また、発熱性好中球減少症が18%にみられている。

\*本剤、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

②好中球減少症は、再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした外国第Ⅱ相試験(単独投与)で18%にみられている。

③好中球減少症は、未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫(成熟型T細胞リンパ腫)患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(SGN35-014試験)では、本剤+CHP\*\*の併用投与にて34%と高頻度にみられている。また、発熱性好中球減少症が16%にみられている。

\*\*本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、プレドニゾン(国内未承認)

Grade 3又は4の好中球減少症がみられた場合には、上記の表の基準に従って休薬等の適切な処置を行うこと。また、ガイドライン等に従ってG-CSF製剤の投与を考慮すること。休薬後、投与を再開する場合にもG-CSF製剤の投与を考慮すること。

(「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状 11.1.4」の項参照)

7.3 未治療のCD30陽性の進行期古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした試験において、末梢神経障害は、成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(C25003試験)では63%と高頻度にみられている。小児を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(C25004試験)では、24%にみられている。

Grade 2～3の末梢神経障害がみられた場合には、上記の表の基準に従って休薬、減量の処置を行うこと。Grade 4の場合には本剤の投与を中止すること。

(「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照)

7.4 未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫(成熟型T細胞リンパ腫)患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(SGN35-014試験)では、末梢神経障害(SMQ)\*は、本剤+CHP\*\*の併用投与にて50%と高頻度にみられている。

\*末梢性ニューロパチーのSMQ(ICH国際医薬品用語集の標準検索式)に該当するものを末梢神経障害として評価した。

\*\*本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、プレドニゾン(国内未承認)

Grade 2～3の末梢神経障害がみられた場合には、上記の表の基準に従って中止、減量の処置を行うこと。Grade 4の場合には本剤の投与を中止すること。

(「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照)

7.5 再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫患者及び皮膚T細胞リンパ腫における本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用については、十分な臨床試験成績は得られておらず、有効性及び安全性は確立していない。

特に安全性に関して、どのような副作用が発現するかが確認されていないので、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用は危険を伴う可能性がある。本剤での単独治療を行うこと。

7.6 再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした外国第Ⅱ相試験(単独投与)で末梢神経障害は53%、皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験で末梢神経障害(SMQ)\*は81%、海外第Ⅲ相試験で67%と高頻度にみられている。

\*末梢性ニューロパチーのSMQ(ICH国際医薬品用語集の標準検索式)に該当するものを末梢神経障害として評価した。

Grade 2～3の末梢神経障害がみられた場合には、上記の表の基準に従って休薬、減量の処置を行うこと。Grade 4の場合には本剤の投与を中止すること。

(「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照)



## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### ■初回承認時(2014年1月)

相	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅰ相	外国人再発又は難治性CD30陽性造血器腫瘍患者(45例)		○	○	単一群オープン用量漸増試験(外国臨床試験、SG035-0001試験)
第Ⅰ相	外国人再発又は難治性CD30陽性造血器腫瘍患者(44例)		○	○	単一群オープン用量漸増試験(外国臨床試験、SG035-0002試験)
第Ⅱ相	外国人再発又は難治性CD30陽性ホジキンリンパ腫患者(102例)	○	○		単一群オープン試験(外国臨床試験、SG035-0003試験)
第Ⅱ相	外国人再発又は難治性CD30陽性全身性未分化大細胞リンパ腫患者(58例)	○	○		単一群オープン試験(外国臨床試験、SG035-0004試験)
第Ⅰ相	外国人再発又は難治性CD30陽性造血器腫瘍患者(52例)		○		単一群オープン試験(外国臨床試験、SGN35-007試験)
第Ⅰ相	外国人再発又は難治性CD30陽性造血器腫瘍患者(56例)		○	○	3群オープン試験(外国臨床試験、SGN35-008A試験)
第Ⅰ/Ⅱ相	日本人再発又は難治性CD30陽性ホジキンリンパ腫患者(14例)及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者(6例)	○	○	○	単一群オープン用量漸増2パート試験(国内臨床試験、TB-BC010088試験)
第Ⅰ相	外国人CD30陽性造血器腫瘍患者(17例)		○	○	肝又は腎機能低下被験者を対象とする単一群オープン試験(外国臨床試験、SGN35-008B試験)

#### ■未治療のCD30陽性ホジキンリンパ腫効能追加承認時(2018年9月)

相	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅰ相	外国人未治療のホジキンリンパ腫患者(51例)	○	○	○	非盲検2群用量漸増試験(海外臨床試験、SGN35-009試験)
第Ⅲ相	未治療の進行期古典的ホジキンリンパ腫患者[1,334例(日本人:23例)]	○	○	○	国際共同無作為化非盲検2群比較試験(国際共同臨床試験、C25003試験)

#### ■CD30陽性末梢性T細胞リンパ腫効能追加承認時(2019年12月)

相	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅰ相	外国人未治療の全身性未分化大細胞リンパ腫を含むCD30陽性成熟T/NK細胞腫瘍患者(39例)	○	○	○	非盲検2パート3アーム用量漸減試験(外国臨床試験、SGN35-011試験)
第Ⅱ相	再発又は難治性非ホジキンリンパ腫患者(172例、内CD30陽性末梢性T細胞リンパ腫35例)	○	○	○	非盲検3パート多施設共同試験(外国臨床試験、SGN35-012試験)
第Ⅲ相	未治療のCD30陽性成熟T細胞リンパ腫患者[452例(日本人:43例)]	○	○	○	国際共同無作為化二重盲検比較試験(国際共同臨床試験、SGN35-014)

#### ■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細胞リンパ腫における小児の用法及び用量追加承認時(2019年12月)

相	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅰ/Ⅱ相	外国人再発又は難治性CD30陽性の小児ホジキンリンパ腫又は全身性未分化大細胞リンパ腫患者(36例)	○	○	○	単一群オープン用量漸増試験(外国臨床試験、C25002試験)
第Ⅰ相	日本人再発又は難治性CD30陽性の小児ホジキンリンパ腫又は全身性未分化大細胞リンパ腫患者(6例)	○	○	○	単一群オープン試験(国内臨床試験、BV-HLALCL試験)
第Ⅰ/Ⅱ相	日本人再発又は難治性CD30陽性ホジキンリンパ腫患者(14例)及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者(6例)	○	○	○	単一群オープン用量漸増2パート試験(参考資料)(国内臨床試験、TB-BC010088試験)

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V.1.効能又は効果」の項を参照すること。

■未治療のCD30陽性ホジキンリンパ腫における小児の適応追加承認時(2022年5月)

相	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第I/ II相	未治療の小児進行期古典的ホジキンリンパ腫患者 [59例(日本人:2例)]	○	○	○	国際共同非盲検多剤併用多施設共同試験 (国際共同臨床試験、C25004試験)

■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承認時(2023年11月)

相	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第III相	CD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者(菌状息肉症又は原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫) 本剤:66例 メトトレキサート:27例 ベキサロテン:38例	○	○	○	非盲検2群無作為化多施設共同試験 (外国臨床試験、C25001試験)
第II相	コホート1 再発又は難治性のCD30陽性の菌状息肉症又は原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫患者:13例 コホート2 コホート1以外のCD30陽性リンパ増殖異常症患者:3例	○	○		非盲検単群多施設共同医師主導治験 (国内臨床試験、SGN-35-OU試験)

(2) 臨床薬理試験

1) 成人

①海外第I相試験(外国:SGN35-009試験)

ステージII a (bulky病変を有する)又はステージII b-IVの未治療のホジキンリンパ腫患者51例を対象として、本剤(0.6、0.9、1.2mg/kg)にドキソルビシン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン(ABVD)又はドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン(AVD)を併用投与した場合の安全性プロファイルを検討した結果、本剤を1.2mg/kgまでABVD又はAVDと併用投与しても、治験実施計画書で規定した用量制限毒性(DLT)は認められなかった。このため、本剤の最大耐量(MTD)は1.2mg/kg以上とした。

(効能追加承認時資料:2018年9月)

注意:本剤とブレオマイシン塩酸塩は併用しないこと。〔Ⅷ.2.禁忌内容とその理由〕の項参照)

注意:本剤の未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫に対する承認用法及び用量は「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、プレントキシマブ 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1.2mg/kg(体重)
- ・小児には、1回48mg/m<sup>2</sup>(体表面積)である。

②単一群オープン単独用量漸増試験(外国:SG035-0001試験)

再発又は難治性のCD30陽性の造血器腫瘍患者(45例)を対象とした単一群オープン単独用量漸増試験により、0.1mg/kg(3例)から3.6mg/kg(1例)まで投与され、3週に1回の場合の最大耐量(MTD)を1.8mg/kgと判定した。

(承認時資料:2014年1月)

注意:本剤の承認された効能又は効果は「Ⅴ.1.効能又は効果」の項を参照すること。

注意:本剤の承認された用法及び用量は「Ⅴ.3.(1)用法及び用量の解説」の項を参照すること。

③海外第I相試験(外国:SGN35-011試験)

未治療のCD30陽性成熟T/NK細胞腫瘍患者(39例)を対象として、未治療のCD30陽性成熟T/NK細胞腫瘍患者(39例)を対象として、多剤併用化学療法施行前、施行中(併用)及び施行後に本剤を投与した。本試験は2パート3アームで構成され、本剤をCHP療法\*と併用した際の最大耐量(MTD)を決定す

ることを目的に第1パートのアーム2を実施した。サイクル1からサイクル2の1日目までに本剤とCHP療法の併用が7日以上延期となった場合に、DLTと定義した。

本剤1.8mg/kgとCHP療法の併用で6例中1例にDLT (Grade 3の皮疹)が認められたが、本試験で検討した用量(1.8mg/kg)では本剤の最大耐量(MTD)には到達しなかった。

\*本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾン(国内未承認)

(効能追加承認時資料：2019年12月)

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V.1.効能又は効果」の項を参照すること。

## 2) 小児

### ①国際共同第I / II 相試験 (C25004 試験)

未治療のCD30陽性の進行期(Ann Arbor分類Ⅲ又はⅣ期)古典的ホジキンリンパ腫小児患者を対象として、本剤(48mg/m<sup>2</sup>)をアドリアマイシン(ドキソルビシン)、ビンブラスチン及びダカルバジン(AVD)と28日を1サイクルとして、各サイクルの1日目及び15日目に静脈内(IV)投与し、最大6サイクル併用投与した。用量制限毒性(DLT)観察期間をサイクル1+28日間〔初回投与(1日目)から56日目まで〕とした。第I相パートに登録された最初の3例においてDLTは発現せず、更に3例の被験者を登録してモニタリングを行った。第I相パートでは合計8例が投与を受けたが、DLT観察期間に顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)の投与を受けた2例はDLT評価可能集団から除外された。DLT評価可能集団6例において、DLT観察期間中に治験実施計画書に定義されたDLTは報告されず、本剤の最大耐量には達しなかった。その結果、未治療の進行期ホジキンリンパ腫小児患者に本剤をAVDと併用投与する際の第II相推奨用量は48mg/m<sup>2</sup>と決定された。

(小児の効能追加承認時資料：2022年5月)

### ②単一群オープン用量漸増試験(外国：C25002 試験)

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者(皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く)それぞれ16例及び17例を対象に、本剤1.4mg/kg又は1.8mg/kgを投与した。3週間に1回を1サイクルとし、本剤は1日目に点滴静注(静脈内投与)した。中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。

3例を1.4mg/kgコホートに登録後、本剤を投与したがDLTは認められなかった。次いで、1.8mg/kgコホートに3例を登録後、本剤を投与したがDLTは認められなかった。追加で3例を1.8mg/kgコホートに登録後、本剤を投与した結果、3例中1例に計2件のDLTが認められた。サイクル1の13日目にGrade 3の肝毒性、サイクル1の14日目にGrade 3の発熱性好中球減少症が認められ、いずれも治験実施計画書に規定されたDLTの基準を満たした。その後、1.8mg/kg投与時の安全性及び忍容性を更に評価するため追加で3例を登録し、1.8mg/kgコホートを9例に拡大した。これらの3例にDLTは認められなかった。本剤の最大耐量(MTD)には1.8mg/kgでも到達せず、小児患者集団に対する第II相推奨用量は1.8mg/kgに決定した。

(小児の用法及び用量追加承認時資料：2019年12月)

注意：本剤の再発又は難治のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫に対する承認用法及び用量は「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1.8mg/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。」である。

### ③単一群オープン試験(国内：BV-HLALCL 試験)

小児の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者(皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く)それぞれ4例及び2例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り投与した。本試験の結果から、本剤1.8mg/kgの21日間に1回反復点滴静注は、小児の再発又は難治性のホジキンリンパ腫又は全身性未分化大細胞リンパ腫患者に対して忍容性は良好で管理可能な安全性プロファイルを示すことが確認された。

(小児の用法及び用量追加承認時資料：2019年12月)

### (3) 用量反応探索試験

#### 1) 海外第 I 相試験 (外国: SGN35-009 試験)

目的	ステージ II a (bulky病変を有する)又はステージ II b-IVの未治療のホジキンリンパ腫患者を対象として、本剤にABVD (ドキシソルビシン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン)又はAVD (ドキシソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン)を併用投与した場合の安全性プロファイル及び最大耐量(MTD)を検討する。
試験デザイン	忍容性試験ならびに用量反応探索試験
対象	未治療のホジキンリンパ腫患者(51例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・成人(18～60歳)の前治療歴のないホジキンリンパ腫患者で、組織学的に確定診断されたステージ II aのbulky病変を有する又はステージ II b-IVの患者。</li><li>・画像検査(スパイラルCTが望ましい)で確認された最長径が1.5cm以上の二次元的に測定可能な病変を有する患者。</li><li>・十分な臓器機能を有し、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance statusが2以下の患者。</li></ul>
試験方法	<p>本剤 + ABVD療法 ABVD (ドキシソルビシン塩酸塩25mg/m<sup>2</sup>、ブレオマイシン塩酸塩10単位/m<sup>2</sup>、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m<sup>2</sup>、ダカルバジン375mg/m<sup>2</sup>)は1サイクルを28日間とし、各サイクルの1日目及び15日目に静脈内(IV)投与した。 本剤はABVD投与終了の約1時間後に静脈内(IV)投与した。</p> <p>本剤 + AVD療法 AVD (ドキシソルビシン塩酸塩25mg/m<sup>2</sup>、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m<sup>2</sup>、ダカルバジン375mg/m<sup>2</sup>)は1サイクルを28日間とし、各サイクルの1日目及び15日目に静脈内(IV)投与した。 本剤はAVD投与終了の約1時間後に静脈内(IV)投与した。</p> <p>本剤の用量は、ABVD併用時は0.6、0.9及び1.2mg/kg、AVD併用時は1.2mg/kgとした。用量漸増(ABVDレジメンのみ)は、6例が用量制限毒性(DLT)を評価するまでは行わないこととした。減量は、最大耐量(MTD)を超えた場合に行うこととした(AVDレジメンのみ)。 両治療群ともに最大6サイクルまで投与</p>
主要評価項目	安全性及び最大耐用量(MTD)の特定
結果	<p>登録被験者数は51例で、本剤 + ABVD群: 25例(本剤0.6mg/kg: 6例、0.9mg/kg: 13例、1.2mg/kg: 6例)、本剤1.2mg/kg + AVD群: 26例であった。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ABVD又はAVDと併用時のMTDを1.2mg/kg以上とした。</li><li>・治験治療との関連性が否定できない有害事象は48例(94%) [本剤 + ABVD群: 22例(88%)、本剤 + AVD群: 26例(100%)]であった。主な治験治療との関連性が否定できない有害事象(20%以上)は、末梢性感覚ニューロパチー 32例(63%)、好中球減少症30例(59%)、悪心27例(53%)、嘔吐16例(31%)、疲労14例(27%)、発熱12例(24%)及び下痢10例(20%)であった。</li></ul>

(効能追加承認時資料: 2018年9月)

注意: 本剤とブレオマイシン塩酸塩は併用しないこと。〔Ⅷ.2.禁忌内容とその理由〕の項参照)

注意: 本剤の未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫に対する承認用法及び用量は「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、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1.2mg/kg (体重)
- ・小児には、1回48mg/m<sup>2</sup> (体表面積)である。



## 2) 単一群オープン用量漸増試験 (外国：SG035-0001 試験)

目的	再発又は難治性のCD30陽性の造血器腫瘍患者における本剤の安全性の評価及び本剤を3週に1回投与したときの最大耐量(MTD)を特定する。
試験デザイン	忍容性試験ならびに用量反応探索試験
対象	再発又は難治性のCD30陽性の造血器腫瘍患者(45例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ CD30陽性の造血器腫瘍であることが組織学的に確定診断された患者</li> <li>・ 画像評価で10mm以上の測定可能病変が確認できる患者</li> <li>・ 18歳以上</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 同種造血幹細胞移植が施行された患者</li> <li>・ 抗CD30抗体による治療を受けた患者</li> </ul>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 開始用量は0.1mg/kgとし、用量漸増計画には標準的な3+3例のデザインを採用した。1つの用量コホートに3例の被験者を登録し、用量制限毒性(DLT)を評価した。1サイクル(21日間)でいずれの被験者にもDLTが認められなかった場合は、次の用量コホートへの登録を開始した。DLTが1例に認められた場合は、同一コホートに3例の被験者を追加し、1つのコホートで2例以上にDLTが認められた場合は、それ以上の増量は行わないこととした。</li> <li>・ 本剤の投与方法は、単剤投与0.1～3.6mg/kg、3週に1回とした。</li> </ul>
主要評価項目	安全性及び最大耐用量の特定
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 登録被験者数は、本剤0.1mg/kgコホート：3例、0.2mg/kgコホート：4例、0.4mg/kgコホート：3例、0.6mg/kgコホート：3例、0.8mg/kgコホート：3例、1.2mg/kgコホート：4例、1.8mg/kgコホート：12例、2.7mg/kgコホート：12例、及び3.6mg/kgコホート：1例であった。</li> <li>・ 単剤投与、3週に1回の場合の最大耐用量(MTD)を1.8 mg/kgと判定した。</li> <li>・ 本剤との関連性が否定できない主な有害事象(10%以上)は疲労14例(31%)、末梢性ニューロパチー、好中球減少症及び発熱各9例(各20%)、悪心7例(16%)、脱毛症、下痢及び嘔吐各6例(各13%)、腹痛、便秘、咳嗽及び頭痛各5例(各11%)であった。</li> </ul>

(承認時資料：2014年1月)

注意：本剤の承認された効能又は効果は「**V.1.効能又は効果**」の項を参照すること。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「**V.3.(1)用法及び用量の解説**」の項を参照すること。

### 3) 海外第 I 相用量漸減試験 (外国: SGN35-011 試験)

目的	未治療の全身性未分化大細胞リンパ腫(sALCL)患者に多剤併用化学療法施行前、施行中(併用)及び施行後にブレンツキシマブ ベドチン(以下、本剤)を投与したときの安全性プロファイルを評価する。 また、多剤併用化学療法と本剤を併用したときの最大耐量(MTD)を決定し、全身性未分化大細胞リンパ腫を含む未治療のCD30陽性成熟T/NK細胞腫瘍患者に対して多剤併用化学療法中及び施行後に本剤のMTDを投与したときの安全性プロファイルを評価する。
試験デザイン	非盲検、多施設共同、第 I 相2パート3アーム用量漸減試験
対象	未治療の全身性未分化大細胞リンパ腫を含むCD30陽性成熟T/NK細胞腫瘍患者(39例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18歳以上の未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)陰性又はALK陽性sALCLを含む未治療のCD30陽性成熟T/NK細胞腫瘍患者(ALK陽性sALCL患者は、国際予後指標(IPI)スコアが2以上)。</li> <li>・ 組織学的にsALCLを含むCD30陽性成熟T/NK細胞腫瘍と確定診断された患者。</li> <li>・ フルオロデオキシグルコースポジトロン断層撮影(FDG-PET)陽性でコンピュータ断層撮影(CT)にて長径1.5cm以上の測定可能病変を有する患者(螺旋状コンピュータ断層撮影が望ましい)。</li> <li>・ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance statusが2以下の患者</li> </ul>
試験方法	<p>本剤 〔単剤投与時〕 21日サイクルの1日目に1.8mg/kgを静脈内投与 〔CHP療法併用時〕 21日サイクルの1日目に1.2又は1.8mg/kgを静脈内投与 本剤は21日サイクルの1日目のCHP療法完了後、1時間以内に投与</p> <p>対照薬 〔CHOP療法〕 21日サイクルの1日目にシクロホスファミド水和物750mg/m<sup>2</sup>、ドキシソルビシン塩酸塩50mg/m<sup>2</sup>、及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m<sup>2</sup>(上限用量2mg)を静脈内投与 21日サイクルの1～5日目にプレドニゾン*100mg/日を経口投与 〔CHP療法〕 21日サイクルの1日目にシクロホスファミド水和物750mg/m<sup>2</sup>、ドキシソルビシン塩酸塩50mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与 21日サイクルの1～5日目にプレドニゾン*100mg/日を経口投与 *プレドニゾンは国内未承認</p> <p>Sequential treatment群(第1パートのアーム1)では、本剤単独2サイクル後にCHOP6サイクル、その後8サイクル本剤単独投与。 Combination treatment群(第1パートのアーム2及び第2パートのアーム3)では、本剤+CHPを6サイクル、その後10サイクル本剤単独投与。</p>
主要評価項目	安全性評価項目: 有害事象、臨床検査値、DLT
結果	Sequential treatment群には13例が登録された。Combination treatment群には26例(第1パートのアーム2に6例、第2パートのアーム3に20例)が登録された。 第1パートのアーム2のサイクル1からサイクル2の1日目までに本剤とCHP療法の併用が7日以上延期となった場合に、DLTと定義した。本剤1.8mg/kgとCHP療法の併用で6例中1例にDLT(Grade 3の皮疹)が認められた。本試験で検討した用量(1.8mg/kg)では本剤のMTDには到達せず、引き続き、本剤1.8mg/kgで第2パートへの登録を進めた。 副作用は37例(95%) [Sequential treatment群: 12例(92%)、Combination treatment群: 25例(96%)]に認められた。主な副作用(40%以上)は、sequential treatment群では、末梢性感覚ニューロパチー(10例、77%)、疲労(7例、54%)、悪心(6例、46%)であった。Combination treatment群では、末梢性感覚ニューロパチー(19例、73%)、悪心(17例、65%)、疲労(16例、62%)、下痢(11例、42%)であった。

(効能追加承認時資料: 2019年12月)

注意: 本剤の承認された効能又は効果は「**V.1.効能又は効果**」の項を参照すること。

注意: 本剤の承認された用法及び用量は「**V.3.(1)用法及び用量の解説**」の項を参照すること。



4) 海外第 I / II 相用量漸増試験 (外国 : C25002 試験) <sup>7,8)</sup>

目的	標準治療、根治的治療、延命治療及び緩和療法がない又は無効となった再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫(HL)及び全身性未分化大細胞リンパ腫(sALCL)の小児患者における、ブレンツキシマブ ベドチンの安全性及び薬物動態を評価し、ブレンツキシマブ ベドチンの最大耐量(MTD)及び/又は第II相推奨用量(RP2D)を決定し、ブレンツキシマブ ベドチンの抗腫瘍活性を評価することである。		
試験デザイン	単群、非盲検、多施設共同、用量漸増、第 I / II 相試験		
対象	再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫の小児患者33例〔再発又は難治性のホジキンリンパ腫16例、再発又は難治性の全身性未分化大細胞リンパ腫17例(初回再発の全身性未分化大細胞リンパ腫10例含む)〕		
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2歳以上18歳未満の男女(HL患者の場合、5歳以上18歳未満)。</li> <li>・ 標準治療、根治的治療、延命治療及び緩和療法がない又は無効となったHL又はsALCLと確定診断されている患者〔再発又は難治性CD30陽性造血器悪性腫瘍(例：縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫)は第I相パートに参加可能)〕。</li> <li>・ sALCL患者の場合は、未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)発現状況が確認されている患者。</li> <li>・ HL患者の場合は、2回目以上の再発又は進行期への導入療法若しくはサルベージ療法としての全身化学療法が無効となった、及び過去に造血幹細胞移植を受けた、造血幹細胞移植に不適格とされた又は造血幹細胞移植による治療を拒否した患者。</li> <li>・ 再発又は難治性のsALCL患者は、初回寛解後又はフロントライン化学療法に難治性であること。</li> <li>・ 16歳以下の場合は、Lansky Play Performance Scaleのperformance scoreが60以上である患者</li> <li>・ 第II相パートのコホートでは、再発又は難治性のsALCLを有する評価可能例15例以上(初回再発のsALCL患者10例以上を含む)と再発又は難治性のHLを有する評価可能例15例以上にRP2Dを投与するために十分な数の患者を登録する。など</li> </ul>		
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 21日間を1サイクルとし、1日目にブレンツキシマブ ベドチンを点滴静注(静脈内投与)した。</li> <li>・ 第I相パートでは開始用量は1.4mg/kgとし、標準的な3+3デザインを用い1.8mg/kgまで用量を漸増した。</li> <li>・ 病勢進行又は忍容不能な毒性の発現まで、ブレンツキシマブ ベドチンを最大16サイクル投与した。</li> <li>・ MTD及び/又はRP2D決定後、第II相パートではブレンツキシマブ ベドチン1.8mg/kgを投与した。</li> <li>・ 16サイクルを超えるブレンツキシマブ ベドチンの投与は、治験依頼者と治験責任医師の協議に基づいて許可した。</li> </ul>		
評価項目	第I相パート	主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン測定値</li> <li>・ 血清中ブレンツキシマブ ベドチン(ADC)濃度、血清中TAb濃度及び血漿中MMAE濃度</li> </ul>
		副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体(ATA)の発現の有無(陰性又は陽性)</li> <li>・ ATA陽性検体の場合、ATA抗体価及び中和ATA (nATA)の発現の有無(陽性又は陰性)</li> <li>・ 国際ワーキンググループ(以下、IWG)のRevised Response Criteria for Malignant Lymphomaを用いた中央判定委員会(以下、IRF)判定に基づく全期間を通じての全奏効率(CR+PR)、無増悪期間(TTP)、奏効までの期間(TTR)、奏効期間(DOR)、無イベント生存期間(EFS)、無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS)</li> </ul>
	第II相パート	主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Revised Response Criteria for Malignant Lymphomaを用いたIRF判定に基づくRP2Dで投与したときの全期間を通じての全奏効率(CR+PR)</li> </ul>
		副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TTP、TTR、DOR、EFS、PFS及びOS</li> <li>・ 有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン測定値</li> <li>・ 血清中ブレンツキシマブ ベドチン(ADC)濃度、血清中TAb濃度及び血漿中MMAE濃度</li> <li>・ ATA及びnATAの発現の有無(陽性又は陰性)並びにATA抗体価</li> </ul>

注意：本剤の再発又は難治のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫に対する承認用法及び用量は「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1.8mg/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。」である。

解析計画	安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象はMedDRA Ver.19.0を使用して器官別大分類及び基本語で分類</li> <li>GradeはNCI-CTCAE Ver.4.03に従って評価</li> </ul>
	薬物動態	記述統計量を用いて、サイクル1及び8の各時点の各用量でのADC及びTAbの血清中濃度並びにMMAEの血漿中濃度を要約
	免疫原性	免疫原性データは、ATA陰性、一時的ATA陽性、持続的ATA陽性、ATA抗体価低値及び高値、並びにnATAの発現の有無に分類したうえで、記述統計量を用いて要約
	有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>Response-Evaluable Populationを対象として、IRF判定に基づく全期間を通じてのORR、CR率及びPR率、SD及びPD並びにそれぞれの両側95%信頼区間を算出。また、疾患別・投与群別に、2項分布の信頼区間を用いて算出</li> <li>TTP、TTR、DOR、EFS、PFS及びOSは、IRF判定に基づく奏効からKaplan-Meier法を用いて推定、推定可能な場合、四分位点及びその両側95%信頼区間を算出</li> <li>TTR、DORはResponse-Evaluable Populationを、TTP、EFS、PFS、OSは安全性解析対象集団を対象として算出</li> </ul>
結果	<p>MTD及び／又はRP2D  3例を1.4mg/kgコホートに登録後、本剤を投与したがDLTは認められなかった。次いで、1.8mg/kgコホートに3例を登録後、本剤を投与したがDLTは認められなかった。追加で3例を1.8mg/kgコホートに登録後、本剤を投与した結果、3例中1例に計2件(Grade 3の肝毒性及びGrade 3の発熱性好中球減少症が各1件)のDLTが認められた。いずれも治験実施計画書に規定されたDLTの基準を満たした。その後、1.8mg/kg 投与時の安全性及び忍容性を更に評価するため追加で3例を登録し、1.8mg/kgコホートを9例に拡大した。これらの3例にDLTは認められなかった。本剤のMTDには1.8mg/kgでも到達せず、小児患者集団に対するRP2Dは1.8mg/kgに決定した。</p> <p>有害事象(第I相パートの主要評価項目)(第II相パートの副次評価項目)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用発現頻度は、33例中23例(70%)であった。主な副作用(10%以上)は、悪心8例(24%)、錯感覚、発熱[以上、各5例(15%)]、好中球減少症、末梢性感覚ニューロパチー[以上、各4例(12%)]であった。</li> <li>重篤な有害事象は8例に認められ、Grade 5の心停止、Grade 3の肝毒性、発熱性好中球減少症、肺炎、発熱、アナフィラキシー反応及び筋肉痛、Grade 2の発熱及び上室性頻脈、並びにGrade 1の嘔吐及び発熱であった。</li> <li>投与中止に至った有害事象は2例に認められ、再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫被験者では、心停止(Grade 5)により試験中止、及び肝毒性(Grade 3)により本剤の投与中止に至った。</li> <li>治験期間中の死亡例は、再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫被験者1例、追跡調査中の死亡例が8例(再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫被験者6例、再発又は難治性のCD30陽性の全身性未分化大細胞リンパ腫被験者2例)報告された。治験期間中の死因は心停止と報告され、本剤との因果関係は否定された。追跡調査期間中の死亡7例は対象疾患又は合併症、1例は急性呼吸不全が原因であった。本剤の最終投与から133日から643日の間に死亡が報告された。</li> </ul>	

注意：本剤の再発又は難治のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫に対する承認用法及び用量は「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1.8mg/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。」である。

5) 国際共同第 I / II 相試験 (非盲検試験) (国際共同: C25004 試験)<sup>9)</sup>

目的	第 I 相 パート	主目的	小児の CD30 陽性の進行期ホジキンリンパ腫(HL)患者を対象にフロントライン治療として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(AVD)と併用投与したときの本剤の安全性及び忍容性を評価し、推奨用量を特定する。
		副目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の抗体薬物複合体(ADC)、モノメチルアウリスタチン E(MMAE) 及び全(遊離型及び結合型)抗体(TAb)の最高血中濃度(<math>C_{max}</math>)、0～15日目までの薬物濃度-時間曲線下面積(<math>AUC_{15D}</math>)及び<math>C_{max}</math>到達時間(<math>t_{max}</math>)を、記述統計量を用いて要約する。</li> <li>・進行期HL小児患者の試験治療終了(EOT)時の完全寛解(CR)率を評価する。</li> <li>・進行期HL小児患者のEOT時の部分寛解(PR)率を評価する。</li> <li>・進行期HL小児患者のEOT時の全奏効率(ORR)を評価する。</li> <li>・サイクル2終了後のポジトロン断層撮影(PET)検査結果が陰性(以下、PET陰性)であった被験者の割合を評価する。</li> <li>・サイクル6終了後のPET検査結果が陽性(以下、PET陽性)であった被験者の割合を評価する。</li> <li>・本剤の免疫原性を評価する。</li> </ul>
	第 II 相 パート	主目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>・進行期HL小児患者のEOT時のCR率を評価する。</li> <li>・サイクル2終了後にPET陰性であった被験者の割合を評価する。</li> <li>・進行期HL小児患者のEOT時のPR率を評価する。</li> <li>・進行期HL小児患者のEOT時のORRを評価する。</li> <li>・推奨用量で試験治療を6サイクル完了した被験者の割合を評価する。</li> </ul>
		副目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>・試験治療を受けた進行期HL小児患者における無増悪生存期間(PFS)、無イベント生存期間(EFS)、全生存期間(OS)及び奏効期間(DOR)を評価する。</li> <li>・試験治療後にHLに対する放射線療法を受けた被験者の割合を評価する。</li> <li>・進行期HL小児患者を対象にフロントライン治療としてAVDと併用投与したときの本剤の安全性及び忍容性を評価する。</li> <li>・本剤の免疫原性を評価する。</li> <li>・本剤の安全性、有効性及び薬物動態(PK)に対する抗薬物抗体(ADA)有無の影響を評価する。</li> <li>・本剤、MMAE及びTAAbの<math>C_{max}</math>、<math>AUC_{15D}</math>及び<math>t_{max}</math>を、記述統計量を用いて要約する。</li> <li>・末梢性ニューロパチー (PN)関連の有害事象の発現頻度、重症度及び回復までの期間を記述する。</li> <li>・免疫再構築を評価する。</li> </ul>
試験デザイン		<p>国際共同第 I / II 相非盲検試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・第 I 相パートでは、用量制限毒性(DLT)の評価が可能な被験者を6例以上登録し、本剤48mg/m<sup>2</sup>をAVDと併用投与したときの安全性及びPKを評価し、本剤の最大耐量及び第 II 相推奨用量を決定した。</li> <li>・追加の被験者を第 II 相パートに登録し、第 I 相パートで推奨用量の投与を受けた被験者を含めて評価可能例の総数が55例以上になるようにした。</li> </ul>	
対象		初発の CD30 陽性の進行期HL小児患者59例(日本人:2例)	

主な登録基準			<ul style="list-style-type: none"> <li>・5歳以上18歳未満の男性及び女性患者</li> <li>・組織学的にCD30陽性の古典的HLと確定診断された患者</li> <li>・進行期HL（Ann Arbor分類Ⅲ又はⅣ期）と新たに診断された患者</li> <li>・治療歴がないHLの患者</li> <li>・Lansky Play-Performance 又は Karnofsky Performance Status の performance score が50以上である患者</li> </ul>
試験方法			<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤48又は36mg/m<sup>2</sup>とドキソルビシン塩酸塩(A)、ビンブラスチン硫酸塩(V)及びダカルバジン(D)を、28日間を1サイクルとして最長6サイクル投与した。</li> <li>・28日間を1サイクルとした各サイクルの1及び15日目にドキソルビシン塩酸塩25mg/m<sup>2</sup>、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m<sup>2</sup>、及びダカルバジン375mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与した。</li> <li>・AVDは上に記載されている順番どおり、施設内ガイドラインに従って投与した。</li> <li>・本剤はダカルバジン投与終了後約1時間の時点で48又は36mg/m<sup>2</sup>を約30分かけて静脈内投与した。</li> <li>・用量は各実施医療機関の基準に従って被験者の体表面積(BSA)に基づいて算出したが、直近の用量算出時からBSAが10%以上変動した被験者については用量調整を行った。</li> <li>・成人患者の承認用量である本剤1.2mg/kgの2週に1回投与と同程度の本剤の曝露量が得られることが期待される本剤48mg/m<sup>2</sup>を開始用量として設定した。</li> </ul>
評価項目	第Ⅰ相パート	主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小児患者へのAVDとの併用投与における、本剤の推奨用量の決定</li> <li>・有害事象*を発現した被験者の割合</li> <li>・重篤な有害事象*を発現した被験者の割合</li> </ul> <p>*試験治療の初回投与から試験治療の最終投与後30日まで</p>
	第Ⅱ相パート	主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・IWGの基準に基づき、EOT時点でCRを達成したとIRFによって評価された被験者の割合</li> <li>・サイクル2終了後にIRFによってPET陰性と評価された被験者の割合</li> <li>・IWGの基準に基づき、EOT時点でPRを達成したとIRFによって評価された被験者の割合</li> <li>・IWGの基準に基づき、EOT時点で奏効を達成したとIRFによって評価された被験者の割合</li> <li>・推奨用量の試験治療を6サイクル完了した被験者の割合</li> </ul>



評価項目	第Ⅱ相パート	副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PFS、EFS、OS、DOR</li> <li>・ 試験治療後にHLに対して放射線療法を受けた被験者の割合</li> <li>・ 有害事象*を発現した被験者の割合</li> <li>・ 重篤な有害事象*を発現した被験者の割合</li> <li>・ ベースライン時、サイクル2の1日目の投与前、サイクル4の1日目の投与前、サイクル6の1日目の投与前(サイクル6より前に投与を中止した場合は中止時)及びEOT時におけるADA陽性(持続的ADA陽性又は一時的ADA陽性)、ADA抗体価及びNab陽性と判定された被験者の割合及び奏効率への影響</li> <li>・ 安全性、有効性及びPKに関する評価項目にADA及びNabが及ぼす影響</li> <li>・ ADC、TAb及びMMAEの<math>C_{max}</math>及び<math>AUC_{15D}</math>の平均値</li> <li>・ ADC、TAb及びMMAEの<math>t_{max}</math>の中央値</li> <li>・ 試験治療の初回投与から試験の終了までに(重篤か否かを問わず)PN関連事象を発現した被験者の割合</li> <li>・ PN関連の有害事象が発現するまでの期間及びPN関連のすべての有害事象が回復するまでの期間</li> <li>・ 次の抗がん治療(ファーストライン治療の一環として実施する放射線療法は除く)の開始までのベースライン時、EOT時並びに最終投与後6、12及び18ヵ月(±1ヵ月)の免疫再構築[末梢血CD34陽性細胞数、総リンパ球数及びリンパ球サブセット、総免疫グロブリン(Ig)値、IgG値、IgM値、IgA値、並びに破傷風抗体、ヘモフィルスインフルエンザ菌B型(HiB)及びポリオ血清型の値]</li> </ul> <p>*試験治療の初回投与から試験治療の最終投与後30日まで</p>
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ EOT時点でのORR、CR及びPR率</li> <li>・ サイクル2終了後のPET陰性率</li> </ul>		<p><b>【第Ⅱ相パート】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腫瘍縮小効果評価可能集団においてEOT時点でのORR、CR、PRの割合、並びにIRFによりサイクル2終了後にPET陰性と評価された被験者の割合をClopper-Pearson法を用いた両側80%信頼区間とともに要約。参考として95%信頼区間も算出</li> <li>・ PET陰性の感度分析として、PET陰性をDeauvilleスコアが1又は2としたときの解析を実施</li> <li>・ 治験責任医師による同様の有効性評価の解析も実施</li> </ul>
	サイクル6終了後のPET陽性率、放射線治療を受けた被験者の割合、PFS、EFS、DOR、及びOS		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腫瘍縮小効果評価可能集団においてIRFによりサイクル6終了後のPET陽性と評価された被験者の割合及び試験治療後にHLに対する放射線治療を受けた被験者の割合を、正確な両側95%信頼区間とともに要約</li> <li>・ サイクル6終了後のPET検査、PFS、EFS及びDORは、IRF及び治験責任医師により評価された。PFS、EFS及びOSの解析は、サイクル2の25日目及びEOT時点でPET検査結果の状態により実施</li> <li>・ PFSはベースライン時のAnn Arbor分類による病期別でも評価</li> </ul>

解析計画	PK解析	<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬物動態解析対象集団においてADC、TAb血清中濃度-時間データ及びMMAE血漿中濃度-時間データを、ノンコンパートメントモデル解析により算出</li> <li>・PK解析では、治験薬投与時間から相対的に算出した実際の投与時間を用いた</li> <li>・患者数、平均値、幾何平均、標準偏差、中央値、変動係数、最小値及び最大値は記述統計を用いて要約</li> </ul>
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性解析対象集団において安全性を解析</li> <li>・有害事象はMedDRA Ver.23.0を使用して器官別大分類及び基本語で分類</li> <li>・Gradeは、NCI-CTCAE Ver.4.03に従って評価</li> </ul>
結果	<p>DLT</p> <p>第I相パートに登録された最初の3例においてDLTは発現せず、更に3例の被験者を登録して、モニタリングを行ったが、DLTは発現しなかった。合計8例が投与を受けたが、DLT観察期間*に顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)の投与を受けた2例はDLT評価可能集団から除外された。DLT評価可能集団6例において、DLT観察期間中に治験実施計画書に定義されたDLTは報告されず、本剤の最大耐量には達しなかった。その結果、未治療の進行期HL小児患者に本剤をAVDと併用投与する際の第II相推奨用量は48mg/m<sup>2</sup>と決定された。</p> <p>*DLT観察期間は、サイクル1+28日間[初回投与(1日目)から56日目まで]</p> <p>有害事象(第I相パートの主要評価項目、第II相パートの副次評価項目)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用発現頻度は、59例中57例(97%)であった。主な副作用(20%以上)は、嘔吐46例(78%)、悪心42例(71%)、好中球減少症33例(56%)、白血球数減少24例(41%)、好中球数減少22例(37%)、口内炎18例(31%)、便秘17例(29%)、腹痛16例(27%)、貧血、下痢[以上、各12例(20%)]であった。</li> <li>・重篤な有害事象は24例(41%)に認められた。</li> <li>・本試験において死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。</li> </ul>	

腫瘍縮小効果評価可能集団：本剤+AVDの投与を1回以上受け、ベースライン時に測定可能な病変を有し、ベースライン後にIRF及び/又は治験責任医師による疾患評価が1回以上行われた被験者とした。

薬物動態解析対象集団：本剤+AVD投与を受け、投与後の評価可能なPK値が1つ以上ある被験者とした。

安全性解析対象集団：本剤+AVDのいずれかの薬剤の投与を1回以上受けた被験者とした。



(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①未治療の進行期古典的ホジキンリンパ腫を対象とした試験

(国際共同第Ⅲ相試験：C25003試験)<sup>10,11)</sup>

目的	進行期古典的ホジキンリンパ腫のフロントライン治療において、本剤及びAVD併用療法 <sup>注1)</sup> とABVD療法 <sup>注2)</sup> で得られた修正無増悪生存期間(mPFS)を比較する。
試験デザイン	国際共同第Ⅲ相無作為化非盲検2群比較試験(検証試験)
対象	未治療の進行期古典的ホジキンリンパ腫患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上の男女</li> <li>・Ann Arbor分類Ⅲ又はⅣ期で未治療のホジキンリンパ腫患者</li> <li>・現在のWHO分類に従って組織学的に古典的ホジキンリンパ腫[結節硬化型、混合細胞型、リンパ球豊富型、リンパ球減少型、古典的ホジキンリンパ腫-NOS(非特定)]と確定診断された患者</li> <li>・ECOG PSが2以下の患者</li> <li>・IWGのRevised Response Criteria for Malignant Lymphoma(2007年版)に基づいた放射線検査方法(スパイラルCTが望ましい)により測定可能な標的病変を有することが確認されている患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫と診断されている患者</li> <li>・授乳中の女性患者。スクリーニング時、又は初回投与開始前の血清妊娠反応検査が陽性の女性患者</li> <li>・進行性多巣性白質脳症(PML)の徴候や症状を含む既知の脳疾患や髄膜疾患(原疾患又はそれ以外の病因による)を有する患者</li> <li>・感覚性又は運動性の末梢性ニューロパチーを有する患者</li> <li>・初回投与開始前2週間以内に全身性抗生物質の投与を要する活動性全身性のウイルス、細菌、真菌の感染が認められる患者</li> <li>・初回投与開始前12週間以内に免疫抑制化学療法、治療用放射線照射、免疫療法(免疫グロブリン補充、他のモノクローナル抗体療法等)を行った患者</li> <li>・ヒト免疫不全ウイルス(HIV)陽性が既知の患者</li> <li>・B型肝炎ウイルス表面抗原陽性が既知、又は活動性C型肝炎感染が既知若しくは疑われる患者</li> </ul>
例数	1,334例(日本人：23例)
試験方法	<p>患者は、地域<sup>注3)</sup>及びIPFPリスク因子<sup>注4)</sup>(0～1、2～3、4～7で分類)により層別化</p> <p><b>【本剤+AVD療法】</b> 28日間を1サイクルとし、各サイクルの1及び15日目に、ドキシソルビシン塩酸塩25mg/m<sup>2</sup>、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m<sup>2</sup>、ダカルバジン375mg/m<sup>2</sup>、本剤1.2mg/kgの順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。</p> <p><b>【ABVD療法】</b> 28日間を1サイクルとし、各サイクルの1及び15日目に、ドキシソルビシン塩酸塩25mg/m<sup>2</sup>、ブレオマイシン塩酸塩10単位/m<sup>2</sup>、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m<sup>2</sup>、ダカルバジン375mg/m<sup>2</sup>の順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。</p>
評価項目	<p>主要評価項目</p> <p>修正無増悪生存期間(mPFS)(検証項目):無作為化された日から、IRFがIWG基準に従って評価した病勢の進行(PD)が初めて認められた日又は死亡(死因は問わない)に加え、フロントライン治療終了後に完全寛解(CR)が得られず抗癌化学療法又は放射線療法を受けた場合も含めた期間*</p>

評価項目	重要な副次評価項目	全生存期間(OS)：無作為化された日から死亡日までの期間
	その他の副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤 + AVD療法又はABVD療法終了時における完全寛解(CR)率(IRF判定)</li> <li>・全奏効率[ORR；完全寛解(CR) + 部分寛解(PR)] (IRF判定)</li> <li>・フロントライン治療終了時の完全寛解(CR)率(IRF判定)</li> <li>・サイクル2終了時におけるPET陰性の割合</li> <li>・無イベント生存期間(EFS) (IRF判定)</li> <li>・無病生存期間(DFS) (IRF判定)</li> <li>・奏効期間(DOR) (IRF判定)</li> <li>・完全寛解(CR)期間(DOCR) (IRF判定)</li> <li>・有害事象</li> <li>・治験期間中の死亡例 治験治療薬の最終投与後30日以内に認められた死亡)等</li> </ul>
解析計画	修正無増悪生存期間(mPFS)及び2年修正無増悪生存率	<ul style="list-style-type: none"> <li>・層別ログランク検定を用いて治療群間を比較(両側有意水準：0.05、層別因子：地域<sup>注3)</sup>及びベースライン時のIPFPリスク因子<sup>注4)</sup>)</li> <li>・層別Cox回帰モデルによりハザード比及び両側95%信頼区間を算出(層別因子：地域<sup>注3)</sup>及びベースライン時のIPSリスク因子<sup>注4)</sup>)</li> <li>・Kaplan-Meier生存曲線及び2年時点の修正無増悪生存率とその95%信頼区間を治療群ごとに推定</li> </ul> <p>mPFSの最終解析は、最終被験者ランダム化から24ヵ月までに推定するmPFSイベント260件が認められた時点で実施</p>
	全生存期間(OS)及び2年全生存率	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全体の第一種の過誤の制御にO'Brien-Fleming型のLan-DeMetsの<math>\alpha</math>消費関数を使用</li> <li>・層別ログランク検定を用いて治療群間を比較(層別因子：地域<sup>注3)</sup>及びベースライン時のIPSリスク因子<sup>注4)</sup>)</li> <li>・層別Cox回帰モデルによりハザード比とその95%信頼区間を算出(層別因子：地域<sup>注3)</sup>及びベースライン時のIPSリスク因子<sup>注4)</sup>)</li> <li>・各治療群のOSの分布をKaplan-Meier法で推定し、生存期間(推定可能な場合)の25%点、50%点(中央値)、75%点(算出可能であれば)及び2年時点の全生存率とその両側95%信頼区間を算出</li> </ul>
	完全寛解(CR)率	<ul style="list-style-type: none"> <li>・相対リスク及びオッズ比とそれらの95%信頼区間を算出</li> <li>・治療群間における完全寛解(CR)率の差の95%信頼区間を算出</li> </ul>
	全奏効率(ORR；CR+PR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤 + AVD又はABVDのいずれかの治療の割付け治療完了時のIRF判定による完全寛解(CR)又は部分寛解(PR)した症例の割合を算出</li> <li>・相対リスク及びオッズ比とそれらの95%信頼区間を算出</li> </ul>
	サイクル2終了時におけるPET陰性率	<ul style="list-style-type: none"> <li>・サイクル2のPETの結果から治療サイクル2でのDeauvilleスコアが<math>\leq 3</math>と判断された陰性被験者の割合を算出</li> <li>・相対リスク及びオッズ比とそれらの95%信頼区間を算出</li> </ul>
	その他の有効性パラメータ	層別Cox回帰モデルによりハザード比とその9%信頼区間を算出(層別因子：地域 <sup>注3)</sup> 及びベースライン時のIPSリスク因子 <sup>注4)</sup> )
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象は、MedDRA ver.19.0を使用して器官別大分類及び基本語で分類</li> <li>・GradeはNCI CTCAE ver.4.03に従って評価</li> </ul>
	試験期間	2012年11月9日～2017年4月20日(データカットオフ時点)

ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス。

IPS：国際予後スコア。

※なおイベント発生日は、フロントライン治療終了後の初回PETで完全寛解(CR)が得られずDeauvilleスコア3以上と判定された日とした。

注1) 本剤、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン併用群

注2) ドキシソルピシン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン併用群

注3) 地域：南北アメリカ、ヨーロッパ、アジア

注4) IPSリスク因子：1) 男性、2) 45歳以上、3) Ann Arbor分類Ⅳ期、4) ヘモグロビン値 $<10.5\text{g/dL}$ 、5) 白血球数 $\geq 15,000/\text{mm}^3$ 、6) リンパ球数 $<600/\text{mm}^3$ 又は白血球分画 $<8\%$ 、7) 血清アルブミン値 $<4.0\text{g/dL}$ を予後不良因子として因子数により0-1、2-3、4-7に分類。

## ■患者背景

患者背景		本剤 + AVD群 n = 664	ABVD群 n = 670
年齢、中央値(範囲)		35 (18,82)	37 (18,83)
年齢区分、n (%)	45歳未満	451 (68)	423 (63)
	45-59歳	129 (19)	145 (22)
	60-64歳	24 (4)	40 (6)
	65歳以上	60 (9)	62 (9)
性別、n (%)	男性	378 (57)	398 (59)
	女性	286 (43)	272 (41)
人種、n (%)	白人	560 (84)	554 (83)
	アジア人	56 (8)	57 (9)
	黒人又はアフリカ系 アメリカ人	20 (3)	25 (4)
	その他	18 (3)	17 (3)
	未報告	10 (2)	17 (3)
地域、n (%)	南北アメリカ	261 (39)	262 (39)
	ヨーロッパ <sup>(a)</sup>	333 (50)	336 (50)
	アジア	70 (11)	72 (11)
病型タイプ、n (%)	ホジキンリンパ腫(HL)	661 (100)	664 (99)
	結節性リンパ球優性	0	0
	古典的HL <sup>(b)</sup>	144 (22)	140 (21)
	結節硬化型HL	425 (64)	386 (58)
	リンパ球豊富型HL	12 (2)	20 (3)
	混合細胞型HL	78 (12)	111 (17)
	リンパ球減少HL	2 (<1)	7 (1)
	その他 <sup>(c)</sup>	3 (<1)	6 (<1)
初回診断時の Ann Arbor 病期分類、n (%)	Stage II <sup>(d)</sup>	1 (<1)	0
	Stage III	237 (36)	246 (37)
	Stage IV	425 (64)	421 (63)
	該当なし	1 (<1)	1 (<1)
	欠損	0	2
IPSリスク因子、n (%)	0-1	141 (21)	141 (21)
	2-3	354 (53)	351 (52)
	4-7	169 (25)	178 (27)
ECOG PS、n (%)	0	376 (57)	378 (57)
	1	260 (39)	263 (39)
	2	28 (4)	27 (4)
	欠損	0	2
診断時の節外病変、n (%)	あり	411 (62)	416 (62)
	1節外病変	217 (33)	223 (33)
	>1節外病変	194 (29)	193 (29)
	なし	217 (33)	228 (34)
	不明	36 (5)	25 (4)
	欠損	0	1
B症状のある患者数、n (%) <sup>(e)</sup>		400 (60)	381 (57)

ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス。

IPS：国際予後スコア。

(a) 南アフリカとロシアはヨーロッパに含めた。

(b) 古典的ホジキンリンパ腫には、古典的ホジキンリンパ腫NOSと診断された患者が含まれる。

(c) 初期診断がホジキンリンパ腫であり、その後誤診されたことが判明した患者。

(d) Stage II diseaseはプロトコル違反。

(e) 試験薬の治療開始前に1回以上B症状を呈した患者。

a) 有効性の結果

<主要評価項目> (検証項目)

主要評価項目である修正無増悪生存期間(mPFS)<sup>注1)</sup>は盲検下にて中央判定委員会(以下、IRF)により評価され、修正無増悪生存期間(mPFS)の中央値は両群とも推定不能であったが、無作為化層別因子(地域、ベースライン時のIPFPリスク因子)による層別ログランク検定を行った結果、本剤+AVD群<sup>注2)</sup>ではABVD群<sup>注3)</sup>と比較して統計学的に有意な修正無増悪生存期間(mPFS)の延長が認められた(p=0.035)。その結果、本剤+AVD群のABVD群に対する優越性が検証された。

また、層別<sup>注4)</sup>Cox回帰モデルを用いたハザード比は0.770 (95%信頼区間: 0.603, 0.983)であり、本剤+AVD群ではABVD群に比べて修正無増悪生存期間(mPFS)イベントのリスクが23.0%軽減した(データカットオフ日: 2017年4月20日、追跡調査期間の中央値が両群ともに24.6ヵ月)。

修正無増悪生存期間(mPFS)イベントが認められない患者は、2年時点で本剤+AVD群の82.1% (95%信頼区間: 78.8, 85.0)及びABVD群の77.2% (95%信頼区間: 73.7, 80.4)と推定された。

注1) イベントに該当する事象として、病勢の進行及び死亡に加え、フロントライン治療終了時点で中央判定委員会により完全寛解と評価されず抗癌化学療法又は放射線療法を受けた場合も含めてmPFSと定義した。

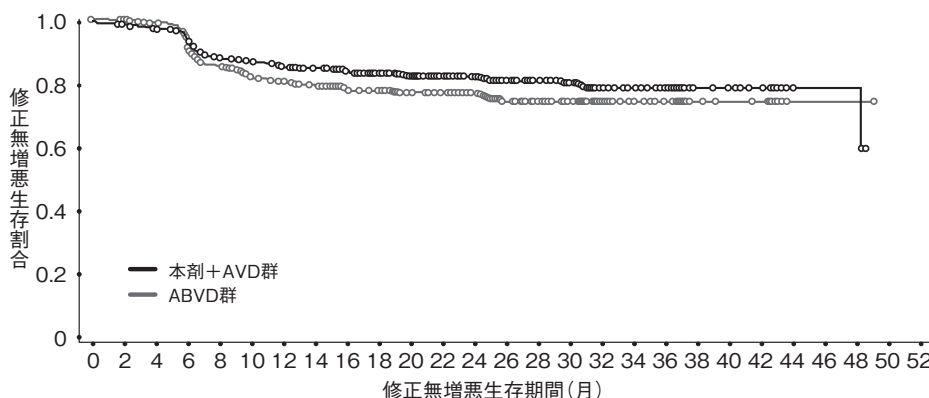
注2) 本剤、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン併用群

注3) ドキシソルピシン塩酸塩、プレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン併用群

注4) 層別因子(地域、ベースライン時のIPSリスク因子)を用いた層別Cox回帰モデルにより算出した。

■修正無増悪生存期間(mPFS)のKaplan-Meier曲線(ITT) (IRF判定)

[主要評価項目]



症例数

本剤+AVD群	664	637	623	600	541	528	513	493	463	439	347	328	309	196	185	169	96	85	77	26	24	21	4	4	4	0	0
ABVD群	670	636	626	593	510	490	474	459	432	413	326	306	292	177	164	153	76	66	62	16	13	12	1	1	1	0	0

プロット上の(O)は打ち切り例を示す

■ 国際共同第Ⅲ相試験成績 (IRF 判定)

	本剤 + AVD 群 <sup>注1)</sup> (n = 664)	ABVD 群 <sup>注2)</sup> (n = 670)
修正無増悪生存期間 (mPFS) <sup>注3)</sup> イベント数 (件)	117	146
ハザード比 <sup>注4)</sup> (95% 信頼区間)	0.770 (0.603, 0.983)	
p 値 <sup>注5)</sup>	0.035	
修正無増悪生存期間 (mPFS) の 中央値 (月) (95% 信頼区間)	NE <sup>注6)</sup> (48.2, NE)	NE (NE, NE)
2 年修正無増悪生存率 (%) (95% 信頼区間) [at risk 数]	82.1 (78.8, 85.0) [n = 309]	77.2 (73.7, 80.4) [n = 292]

注1) 本剤、ドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン併用群

注2) ドキソルビシン塩酸塩、プレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン併用群

注3) イベントに該当する事象として、病勢の進行及び死亡に加え、フロントライン治療終了時点で中央判定委員会により完全寛解と評価されず抗腫瘍化学療法又は放射線療法を受けた場合も含めて mPFS と定義した。

注4) 層別因子 (地域、ベースライン時の IPS リスク 因子) を用いた層別 Cox 回帰モデルにより算出した。

注5) 層別因子 (地域、ベースライン時の IPS リスク 因子) を用いた層別ログランク検定により算出した。有意水準両側 0.05

注6) NE : Not Estimable (推定不能)

< 重要な副次評価項目 >

■ 全生存期間 (OS) (ITT)

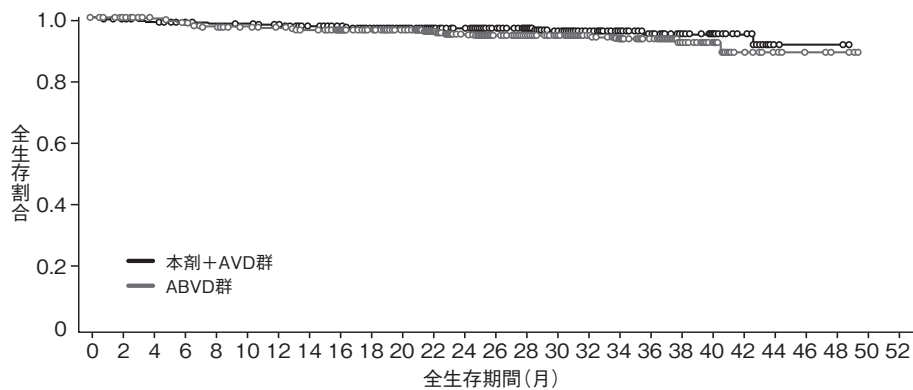
重要な副次評価項目である全生存期間 (OS) 中間解析<sup>注1)</sup> の時点で本剤 + AVD 群の 28 件、ABVD 群の 39 件で死亡が認められた。全生存期間 (OS) の中央値は両群とも推定不能であった [ハザード比 : 0.728、95% 信頼区間 : 0.448, 1.184 (層別<sup>注2)</sup> Cox 回帰モデル)、p = 0.199 (層別<sup>注3)</sup> ログランク検定)] (データカットオフ日 : 2017 年 4 月 20 日、追跡調査期間の中央値が本剤 + AVD 群で 27.8 ヶ月、ABVD 群で 27.4 ヶ月の時点)。

注1) 全生存期間 (OS) の中間解析を mPFS の最終解析時点で実施した。全生存期間 (OS) の最終解析は 112 件の死亡が認められた時点で実施する予定。

注2) 層別因子 (地域、ベースライン時の IPS リスク 因子) を用いた層別 Cox 回帰モデルにより算出した。

注3) 層別因子 (地域、ベースライン時の IPS リスク 因子) を用いた層別ログランク検定により算出した。

■ 全生存期間 (OS) の Kaplan-Meier 曲線 (ITT)



症例数

本剤 + AVD 群 664 650 642 636 629 627 621 611 592 576 518 463 428 345 302 255 195 150 120 65 44 31 5 4 4 0 0  
 ABVD 群 670 653 641 631 620 616 610 601 589 571 518 458 414 330 274 246 185 140 113 62 40 19 8 5 3 0 0

プロット上の (O) は打ち切り例を示す



## ■全生存期間(OS)の要約(ITT)

	本剤+AVD群 <sup>注1)</sup> (n = 664)	ABVD群 <sup>注2)</sup> (n = 670)
全生存期間(OS) イベント数(件)	28	39
ハザード比 <sup>注3)</sup> (95%信頼区間)	0.728 (0.448, 1.184)	
p値 <sup>注4)</sup>	0.199	
全生存期間(OS)の中央値(月) (95%信頼区間)	NE <sup>注5)</sup> (NE, NE)	NE (NE, NE)
2年全生存率(% ) (95%信頼区間) [at risk数]	96.6 (94.8, 97.7) [n = 428]	94.2 (92.0, 95.9) [n = 414]

注1) 本剤、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン併用群

注2) ドキシソルピシン塩酸塩、プレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン併用群

注3) 層別因子(地域、ベースライン時のIPSリスク因子)を用いた層別Cox回帰モデルにより算出した。

注4) 層別因子(地域、ベースライン時のIPSリスク因子)を用いた層別ログランク検定により算出した。

注5) NE: Not Estimable (推定不能)

## <その他の副次評価項目>

### ■完全寛解(CR)率(IRF判定) (ITT)

その他の副次評価項目であるIRF判定結果に基づく割付け治療完了時の完全寛解(CR)率は本剤+AVD群で73% (488例)、ABVD群で70% (472例) [相対リスク:1.042、95%信頼区間:0.97, 1.11 (層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)]であった。フロントライン治療完了時の完全寛解(CR)率は、本剤+AVD群で73% (488例)、ABVD群で71% (474例) (相対リスク:1.038、95%信頼区間:0.97, 1.11)であった<sup>†</sup>。

†相対リスク及びオッズ比とそれらの95%信頼区間を算出。治療群間におけるCR率の差の95%信頼区間を算出。

### ■全奏効率(ORR) (IRF判定) (ITT)

割付け治療完了時の全奏効率(ORR)は、本剤+AVD群で86% (569例)、ABVD群で83% (553例) [相対リスク:1.038、95%信頼区間:0.99, 1.09] (層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)]であった<sup>‡</sup>。

‡本剤+AVD又はABVDのいずれかの治療の割付け治療完了時のIRF判定によるCR又はPRした症例の割合を算出。相対リスク及びオッズ比とそれらの95%信頼区間を算出。

### ■PET陰性率(IRF判定) (ITT)

サイクル2終了時のPET陰性率(Deauvilleスコアが3以下)は本剤+AVD群で89% (588例)、ABVD群で86% (577例) [(相対リスク:1.028、95%信頼区間:0.99, 1.07) (層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)]であった<sup>§</sup>。

§サイクル2のPETの結果から治療サイクル2でのDeauvilleスコアが≤3と判断された陰性被験者の割合を算出。相対リスク及びオッズ比とそれらの95%信頼区間を算出。

### ■無イベント生存期間(EFS) (IRF判定)

無イベント生存期間(EFS)は、無作為化からあらゆる原因による治療失敗を示すイベント発生までの期間と定義した[病勢の進行(PD)、早期治療中止(理由は問わない)、又は死亡(死因は問わない)のうち早い方までの期間]。

無イベント生存期間(EFS)の中央値は両群とも推定不能であったが、層別\* Cox回帰モデルを用いたハザード比は0.900 (95%信頼区間:0.726, 1.117)であった。

\*層別因子: 地域、ベースライン時のIPSリスク因子。



#### ■無病生存期間(DFS) (IRF判定)

無病生存期間(DFS)は、完全寛解(CR)から病勢の進行(PD)又はリンパ腫もしくは治療による急性毒性による死亡のいずれかの発現までの期間として定義した。

無病生存期間(DFS)の中央値は両群とも推定不能であったが、層別\* Cox回帰モデルを用いたハザード比は0.701 (95%信頼区間: 0.504, 0.976)であった。

#### ■奏効期間(DOR) (IRF判定)

奏効期間(DOR)は、客観的奏効[部分寛解(PR)又は完全寛解(CR)]が得られた患者で、最初に奏効が確認されたときから病勢の進行(PD)までの期間とした。

奏効後に病勢の進行(PD)となった患者は本剤+AVD群86例(14%)、ABVD群99例(16%)であった。奏効期間の中央値は、両群とも推定不能であったが、層別\* Cox回帰モデルを用いたハザード比は0.826 (95%信頼区間: 0.618, 1.104)であった。

#### ■完全寛解(CR)期間(DOCR) (IRF判定)

完全寛解(CR)期間(DOCR)は、完全寛解(CR)が得られた患者で、最初に完全寛解(CR)が確認されたときから病勢の進行(PD)までの期間とした。

完全寛解(CR)後に病勢の進行(PD)となった患者は、本剤+AVD群59例(11%)、ABVD群72例(14%)であった。完全寛解(CR)期間の中央値は、両群とも推定不能であったが、層別\* Cox回帰モデルを用いたハザード比は0.772 (95%信頼区間: 0.546, 1.092)であった。

\*層別因子: 地域、ベースライン時のIPSリスク因子。

### b) 安全性の結果

副作用は、本剤+AVD群で662例(日本人10例含む)中641例(97%)、ABVD群で659例(日本人13例含む)中617例(94%)に認められた。主な副作用は、好中球減少症[本剤+AVD群366例(55%)、ABVD群270例(41%)、以下同順]、悪心[319例(48%)、342例(52%)]、便秘[216例(33%)、168例(25%)]、嘔吐[182例(27%)、156例(24%)]、末梢性感覚ニューロパチー [180例(27%)、107例(16%)]、疲労[169例(26%)、178例(27%)]、末梢性ニューロパチー [163例(25%)、73例(11%)]、脱毛症[159例(24%)、135例(20%)]及び発熱性好中球減少症[120例(18%)、46例(7%)]であった。Grade3以上の副作用は本剤+AVD群で525例(79%)、ABVD群で389例(59%)に認められた。重篤な副作用は、本剤+AVD群で240例(36%)、ABVD群で125例(19%)に認められた。治験治療の中止に至った有害事象は、本剤+AVD群で88例(13%)、ABVD群で105例(16%)に認められた。

治験期間中の死亡例(治験治療薬の最終投与後30日以内に認められた死亡)は本剤+AVD群で9例(1%)及びABVD群で13例(2%)であった。治験期間中の死因の内訳は、本剤+AVD群では、心筋梗塞が2例、心肺停止、貧食細胞性組織球症、呼吸不全、(原因不明の)死亡、多臓器機能不全症候群、好中球減少性敗血症及び敗血症性ショックが各1例であった。ABVD群では、肺炎3例、心停止2例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺毒性、心肺不全、肺臓炎、急性呼吸窮迫症候群、呼吸障害、脳血管発作及び原因不明の死亡が各1例であった。死亡が認められた本剤+AVD群9例のうち8例及びABVD群13例のうち7例では治験治療薬との因果関係が否定されなかった。

②未治療のCD30陽性の末梢性T細胞(成熟型T細胞)リンパ腫患者を対象とした試験

(国際共同第Ⅲ相試験：SGN35-014試験)<sup>12～14)</sup>

目的	<p>主目的： 未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫のフロントライン治療において、本剤＋シクロホスファミド水和物＋ドキシソルビシン塩酸塩＋プレドニゾン(国内未承認)併用療法(本剤＋CHP療法)とシクロホスファミド水和物＋ドキシソルビシン塩酸塩＋ビンクリスチン硫酸塩＋プレドニゾン(国内未承認)併用療法(CHOP療法)で得られた無増悪生存期間(PFS)〔中央判定委員会(以下IRF)判定〕を比較検証する。</p> <p>副次目的 ・全身性未分化大細胞リンパ腫(sALCL)患者のPFS (IRF判定)を2群間で比較する。 ・治験治療終了後の寛解率(IRF判定)を2群間で比較する。 ・全生存期間(OS)を2群間で比較する。 ・2群の安全性及び忍容性を評価する。</p>
試験デザイン	国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験(検証試験)
対象	未治療のCD30陽性末梢性T細胞リンパ腫患者452例(日本人：43例)
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 実施医療機関での評価により Revised European-American Lymphoma WHO 2008分類に従ってCD30陽性末梢性T細胞リンパ腫と新たに診断された患者で以下の病型に限り適格とする。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ IPIスコア2以上の未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)陽性sALCL</li> <li>・ ALK陰性sALCL</li> <li>・ 末梢性T細胞リンパ腫・非特定型</li> <li>・ 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫</li> <li>・ 成人T細胞白血病/リンパ腫〔急性及びリンパ腫型のみ。さらに、ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)陽性であること〕</li> <li>・ 腸症関連T細胞リンパ腫</li> <li>・ 肝脾T細胞リンパ腫</li> </ul> </li> <li>2. FDG-PET陽性でCTにて長径1.5cm以上の測定可能病変を有する患者</li> <li>3. 18歳以上のECOG PSが2以下の患者 など</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 最新の診断が以下のいずれかである患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CD30陽性の原発性皮膚T細胞リンパ増殖症及びリンパ腫の患者。なお、所属リンパ節を超えて皮膚以外に腫瘍が浸潤している皮膚未分化大細胞リンパ腫は適格とする(皮膚及び局所に対する過去の単剤療法は許容する)</li> <li>・ 形質転換型を含む、菌状息肉症の患者</li> </ul> </li> <li>2. 進行性多巣性白質脳症の既往を有する患者</li> <li>3. ベースライン時にGrade 2以上の末梢性ニューロパチー〔米国国立がん研究所(NCI)の有害事象共通用語規準(CTCAE)第4.03版による〕を有する、又は脱髄性のシャルコー・マリー・トゥース病を有する患者</li> <li>4. 初回の治験治療開始前2週間以内にGrade 3 (NCI CTCAE第4.03版による)以上の活動性のウイルス、細菌又は真菌感染症が認められた患者。ヒト免疫不全ウイルスの感染が既知、B型肝炎ウイルス表面抗原陽性、又は活動性のC型肝炎ウイルスの感染が既知若しくは疑われる患者</li> <li>5. 妊娠中又は授乳中の女性患者</li> <li>6. 排尿障害を有する患者</li> </ol>

試験方法	<p>以下のいずれかの治験治療を6～8サイクル実施するグループに被験者を1：1の割合で無作為化した[サイクル数は治験責任(分担)医師の判断に従うこととした]。治験治療は6～8サイクルの多剤併用化学療法として行った。治療期間は最大8サイクル(約6ヵ月間)とした。</p> <p><b>【被験薬治療群：本剤+CHP群】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・21日サイクルの1日目に、シクロホスファミド水和物750mg/m<sup>2</sup>、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m<sup>2</sup>及び盲検化した本剤1.8mg/kgを静脈内投与した。</li> <li>・21日サイクルの1日目に、ビンクリスチン硫酸塩のプラセボも盲検下で静脈内投与した。</li> <li>・21日サイクルの1～5日目に、プレドニゾン(国内未承認)100mgを1日1回経口投与した。</li> </ul> <p><b>【標準治療群：CHOP群】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・21日サイクルの1日目に、シクロホスファミド水和物750mg/m<sup>2</sup>、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m<sup>2</sup>及び盲検化したビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m<sup>2</sup>(用量の上限2mg)を静脈内投与した。</li> <li>・21日サイクルの1日目に、ブレンツキシマブ ベドチンのプラセボも盲検下で静脈内投与した。</li> <li>・21日サイクルの1～5日目に、プレドニゾン(国内未承認)100mgを1日1回経口投与した。</li> </ul>	
評価項目	<p>主要評価項目</p>	<p>IRFの判定に基づく無増悪生存期間(PFS)(検証項目)</p> <p>PFSは、無作為化日から次のいずれかの事象が最初に発現した日までの期間と定義した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 最初に病勢進行(PD)と判定された日</li> <li>2. 死亡日(死因は問わない)</li> <li>3. 残存腫瘍又はPDにより次の抗がん化学療法を実施した日(地固め放射線療法、地固めの自家造血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植、幹細胞の動員を目的とした化学療法は除く)。</li> </ol>
	<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・sALCL患者の無増悪生存期間(PFS)(IRF判定)</li> <li>・治験治療終了後の完全寛解(CR)率(IRF判定)</li> <li>・全生存期間(OS)</li> <li>・治験治療終了後の全奏効率(ORR)(IRF判定)</li> <li>・有害事象</li> <li>・治験期間中の死亡例(治験治療薬の最終投与後30日以内に認められた死亡)</li> <li>・臨床検査値</li> <li>・臨床的有効性(部分寛解、安定、病勢進行、判定不能)</li> </ul>

解析計画	無増悪生存期間 (PFS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ITT解析対象集団においてKaplan-Meier法によりPFSを推定</li> <li>共変量による調整を行わずに層別ログランク検定を用いて、治療群間を比較 (両側有意水準*1: 0.05、無作為化層別因子: ALK陽性sALCL又は他のすべての病型及びIPIスコア0-1/2-3/4-5)</li> <li>PFS中央値及び3ヵ月後からフォローアップ期間終了までのPFS率も3ヵ月ごとに報告し、補正された二重対数変換法を用いて中央値及び3ヵ月ごとの値の両側95%信頼区間を算出</li> <li>層別*2Cox回帰モデルを用いて、本剤+CHP群のCHOP群に対するPFSのハザード比を算出</li> </ul>
	sALCL被験者のPFS (サブグループ解析)	中央測定機関の病理学的評価によりsALCLであることが確認された被験者集団を対象に、ITT解析対象集団におけるPFS (IRF判定)を主解析と同じ手法で解析
	完全寛解 (CR)率	<ul style="list-style-type: none"> <li>ITT解析対象集団において治験治療終了後にRevised Response Criteria for Malignant Lymphomaに従ってIRFがCRと判定した被験者の割合を算出</li> <li>治療群間のCR率は無作為化層別因子*2により層別化したCochran-Mantel-Haenszel法を用いて検定</li> <li>絶対CR率及びClopper-Pearsonの方法を用いた正確な両側95%信頼区間を算出</li> </ul>
	全生存期間 (OS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ITT解析対象集団においてKaplan-Meier法によりOSを推定</li> <li>共変量による調整を行わずに層別*2ログランク検定を用いて、治療群間を比較</li> <li>補正された二重対数変換法を用いて中央値とその両側95%信頼区間を算出</li> <li>層別*2Cox回帰モデルを用いて、本剤+CHP群のCHOP群に対するOSのハザード比を算出</li> </ul>
	全奏効率 (ORR; CR+PR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ITT解析対象集団において治験治療終了後にRevised Response Criteria for Malignant Lymphomaに従ってIRFがCR又は部分寛解 (PR)と判定した被験者の割合を算出</li> <li>治療群間のORRは無作為化層別因子*2により層別化したCochran-Mantel-Haenszel法を用いて検定</li> <li>絶対ORR及びClopper-Pearsonの方法を用いた正確な両側95%信頼区間を算出</li> </ul>
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象は、MedDRA Ver.21.0を使用して器官別大分類及び基本語で分類</li> <li>GradeはNCI-CTCAE Ver.4.03に従って評価</li> </ul>
	PFSのサブグループ解析	<ul style="list-style-type: none"> <li>サブグループは、年齢、性別、ECOG performance status、病型 (ALK陽性sALCL、ALK陰性sALCL、AITL、PTCL-NOS)、病期、IPIスコアに基づき設定</li> <li>層別*2Cox回帰モデルを用いて、本剤+CHP群のCHOP群に対するPFSのハザード比とその95%信頼区間を算出</li> </ul>
試験期間	2013年1月24日～2018年8月15日 (最終症例の最終来院日) 2018年9月24日 (データベースロック時点)	

WHO: World Health Organization. ECOG: 米国東海岸がん臨床試験グループ。FDG-PET: フルオロデオキシグルコースボジロン断層撮影。CT: コンピュータ断層撮影。ITT: intent-to-treat. ALCL: 未分化大細胞リンパ腫。IPI: 国際予後指標。

\*1 統計解析計画書では片側検定を計画していたが、治験総括報告書では両側検定でp値を算出し、 $p < 0.05$ の場合に、片側有意水準0.025と同等の有意差があったとした。

\*2 無作為化層別因子: ALK陽性sALCL又は他のすべての病型及びIPIスコア0-1/2-3/4-5。

## ■患者背景

患者背景		本剤+CHP 群 (n=226)	CHOP 群 (n=226)
年齢,歳	平均値(標準偏差)	55.3 (14.7)	54.8 (15.5)
	中央値	58.0	58.0
	最小値, 最大値	18, 85	18, 83
年齢区分, n (%)	65歳未満	157 (69)	156 (69)
	65歳以上	69 (31)	70 (31)
性別,n (%)	男性	133 (59)	151 (67)
	女性	93 (41)	75 (33)
人種,n (%)	アジア人	45 (20)	54 (24)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	12 (5)	6 (3)
	ハワイ先住民又は太平洋諸島の住人	1 (0)	0
	白人	139 (62)	142 (63)
	その他	3 (1)	2 (1)
	不明	26 (12)	22 (10)
民族,n (%)	ヒスパニック系又はラテン系	10 (4)	4 (2)
	ヒスパニック系、ラテン系以外	186 (82)	193 (85)
	不明	30 (13)	29 (13)
ECOG PS <sup>(a)</sup> , n (%)	0	84 (37)	93 (41)
	1	90 (40)	86 (38)
	2	51 (23)	47 (21)
実施医療機関による診断,n (%)	全身性未分化大細胞リンパ腫 (sALCL)	162 (72)	154 (68)
	ALK - 陽性	49 (22)	49 (22)
	ALK - 陰性	113 (50)	105 (46)
	末梢性T細胞リンパ腫・非特定型 (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)
	血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (AITL)	30 (13)	24 (11)
	成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATLL)	4 (2)	3 (1)
	腸症関連T細胞リンパ腫 (EATL)	1 (0)	2 (1)
診断から初回投与までの期間,月	n	222	224
	平均値(標準偏差)	1.1 (1.5)	1.1 (0.9)
	中央値	0.8	0.9
	最小値, 最大値	0, 19	0, 10
診断時の病期分類, n (%)	Stage I	12 (5)	9 (4)
	Stage II	30 (13)	37 (16)
	Stage III	57 (25)	67 (30)
	Stage IV	127 (56)	113 (50)
ベースライン時の IPI スコア,n (%)	0	8 (4)	16 (7)
	1	45 (20)	32 (14)
	2	74 (33)	78 (35)
	3	66 (29)	66 (29)
	4	29 (13)	25 (11)
	5	4 (2)	9 (4)
CD30 陽性の細胞の割合,% (各実施医療機関の病理評価) <sup>(b)</sup>	n	224	226
	平均値(標準偏差)	76.5 (32.7)	77.0 (30.7)
	中央値	90.5	90.0
	最小値, 最大値	10, 100	10, 100
CD30 陽性の細胞の割合,% (中央測定機関の病理評価)	n	222	220
	平均値(標準偏差)	81.1 (28.4)	77.6 (30.6)
	中央値	95.0	90.0
	最小値, 最大値	0, 100	0, 100

ECOG PS:米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス。ALK:未分化リンパ腫キナーゼ。IPI:国際予後指標。

(a) 1例の被験者(本剤+CHP群)は治療開始後にベースライン時 ECOG=0のデータを得たため、ECOGの要約に含まれていない。

ECOGによるPerformance Status (ECOG PS)の規準は次のとおり:0:全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。1:肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる(例:軽い家事、事務作業)。2:歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす(<http://www.jcog.jp>より引用)。

(b) 2例の被験者は実施機関が報告したCD30の値が≥10%であったが、正確な値は報告されなかった。



a) 有効性の結果

<主要評価項目>

■無増悪生存期間(PFS) (検証項目)

本剤+CHP群\*の226例、CHOP群†226例における中央判定委員会(以下IRF)判定結果に基づく無増悪生存期間(PFS)は無作為化層別因子(実施医療機関の病理学的評価による病型及びIPIスコア)による層別ログランク検定を行った結果、本剤+CHP群ではCHOP群と比較して統計学的に有意なPFSの延長が認められた(p=0.0110、有意水準両側0.05)。その結果、本剤+CHP群のCHOP群に対する優越性が検証された。また、層別‡Cox回帰モデルを用いたハザード比は0.71(95%信頼区間:0.54,0.93)であり、本剤+CHP群ではCHOP群と比べてPFSイベント(PD、死亡又は新たな治療の開始)のリスクが29%軽減した(データカットオフ日:2018年8月15日、追跡調査期間の中央値は本剤+CHP群35.91ヵ月、CHOP群41.79ヵ月)。

PFSの中央値は本剤+CHP群48.20ヵ月(95%信頼区間:35.15,-)、CHOP群20.80ヵ月(95%信頼区間:12.68,47.57)であった。

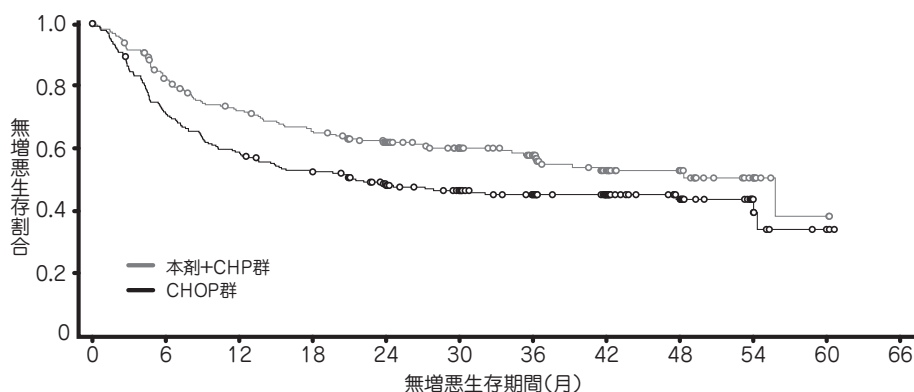
PFSイベントが認められない被験者は、36ヵ月時点で、CHOP群の44.4%(95%信頼区間:37.6,50.9)に対して本剤+CHP群では57.1%(95%信頼区間:49.9,63.7)と推定された。

\*本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、プレドニゾン(国内未承認)併用群

†シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾン(国内未承認)併用群

‡無作為化層別因子:実施医療機関の病理学的評価による病型及びIPIスコア。

■無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線(IRF判定)(ITT)



症例数(イベント数)

本剤+CHP群	226(0)	175(39)	149(61)	134(75)	108(82)	81(85)	64(88)	38(93)	24(93)	9(94)	3(95)	0(95)
CHOP群	226(0)	157(66)	129(93)	112(107)	87(116)	75(119)	63(121)	44(121)	26(122)	7(123)	2(124)	0(124)

プロット上の(O)は打ち切り例を示す

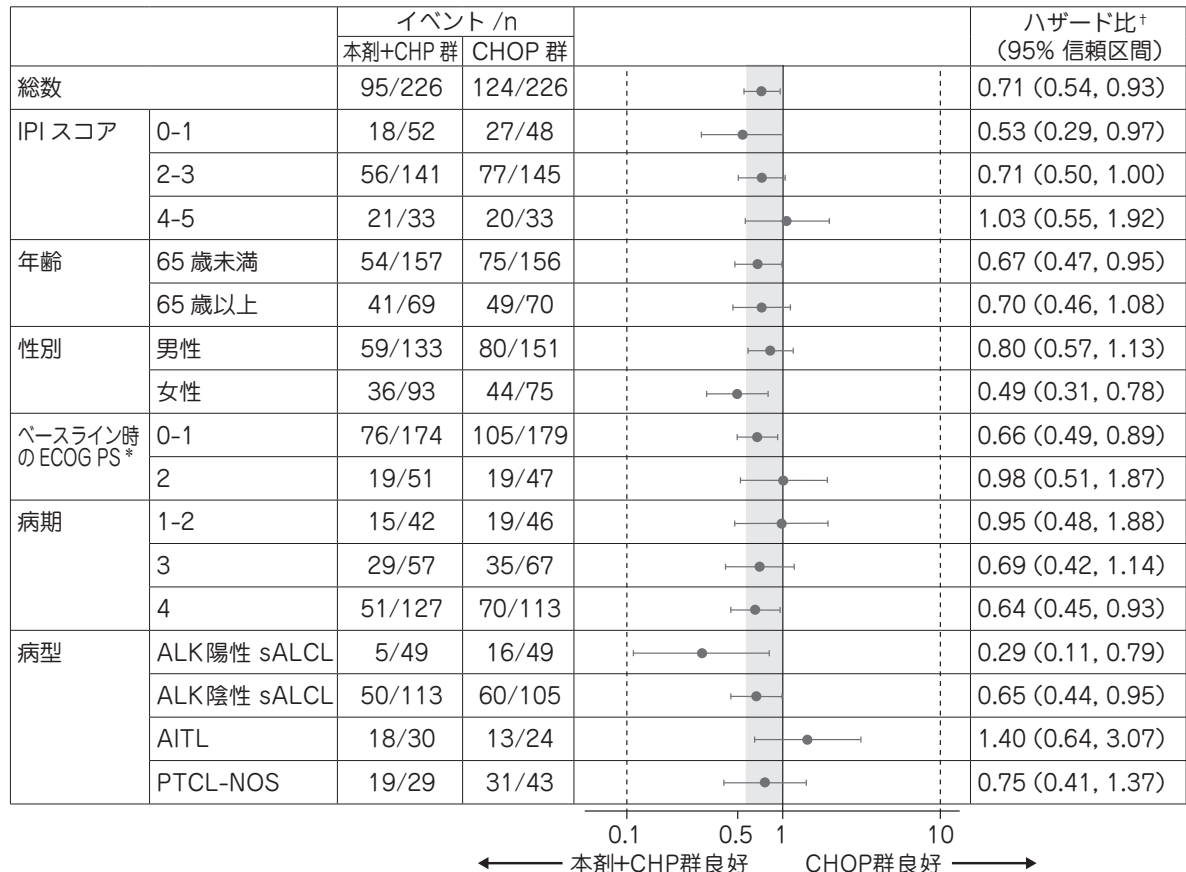
	n	イベント	中央値(月) (95%信頼区間)	ハザード比* (95%信頼区間)	p値*
本剤+CHP群	226	95	48.20 (35.15, -)	0.71 (0.54, 0.93)	0.0110
CHOP群	226	124	20.80 (12.68, 47.57)		

\*p値は、無作為化層別因子(ALK陽性sALCL又は他のすべての病型及びIPIスコア0-1/2-3/4-5)を用いた層別ログランク検定により算出した。また、ハザード比は、無作為化層別因子(ALK陽性sALCL又は他のすべての病型及びIPIスコア0-1/2-3/4-5)を用いた層別Cox回帰モデルにより算出した。

■無増悪生存期間(PFS) (主要評価項目) (サブグループ解析)

IRF判定結果に基づき病型の診断別にPFSをサブグループ解析した結果、ALK陽性及びALK陰性のsALCL、AITL、PTCL-NOSにおいて本剤+CHP群のハザード比の点推定値はそれぞれ、0.29、0.65、1.40、0.75であった。また、すべての病型の信頼区間はITT解析対象集団全体の信頼区間と重なっていた。

■ベースライン特性、予後因子及び病型別の無増悪生存期間のフォレストプロット (IRF判定) (ITT) (主要評価項目) (サブグループ解析)



IPI：国際予後指標。ALK：未分化リンパ腫キナーゼ。sALCL：全身性未分化大細胞リンパ腫。AITL：血管免疫芽球性T細胞リンパ腫。PTCL-NOS：末梢性T細胞リンパ腫・非特定型。ECOG：米国東海岸がん臨床試験グループ。IRF：中央判定委員会。

ハザード比は無作為化時の層別化因子<sup>†</sup>を考慮したCox回帰モデルにより算出した。実施機関診断に基づく適応病型のサブグループ。

\* ECOGによるPerformance Status (ECOG PS)の規準は次のとおり：0：全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。1：肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる(例：軽い家事、事務作業)。2：歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす(<http://www.jco.jp>より引用)。

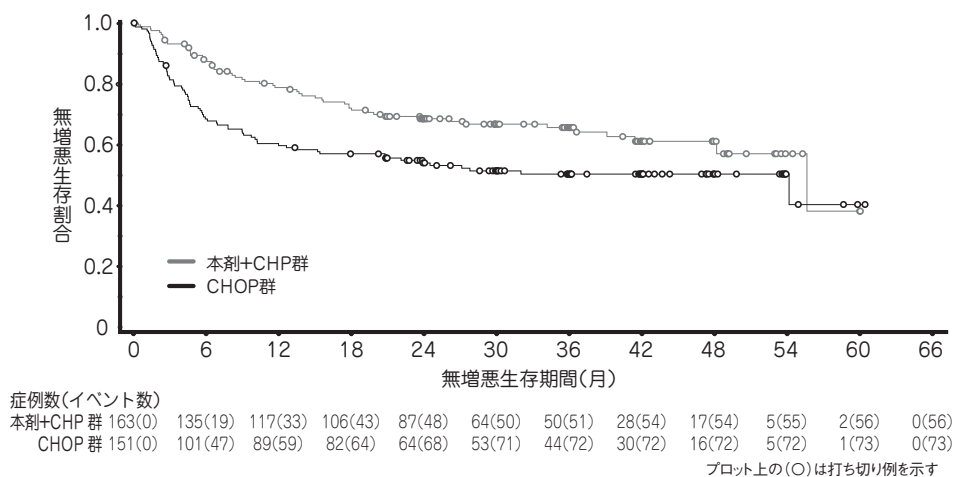
† 無作為化層別化因子：ALK陽性sALCL又は他のすべての病型及びIPIスコア0-1/2-3/4-5。

<副次評価項目>

■sALCL 被験者集団の無増悪生存期間(サブグループ解析)

中央測定機関で全身性未分化大細胞リンパ腫が確認された本剤+CHP群163例、CHOP群151例におけるIRF判定結果に基づく無増悪生存期間(PFS)は無作為化層別因子(実施医療機関の病理学的評価による病型及びIPIスコア)による層別ログランク検定を行った結果、本剤+CHP群ではCHOP群と比較して統計学的に有意なPFSの延長が認められた(p=0.0031)。また、層別\*Cox回帰モデルを用いたハザード比は0.59(95%信頼区間:0.42,0.84)であり、本剤+CHP群はCHOP群と比較してPFSイベントのリスクが41%軽減した。

■sALCL 被験者集団の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(IRF判定)(ITT)(サブグループ解析)



	n	イベント	中央値(月)	ハザード比* (95%信頼区間)	p値*
本剤+CHP群	163	56	55.7 (48.2, -)	0.59 (0.42, 0.84)	0.003
CHOP群	151	73	54.2 (13.4, -)		

\*p値は、無作為化層別因子(ALK陽性sALCL又は他のすべての病型及びIPIスコア0-1/2-3/4-5)を用いた層別ログランク検定により算出した。また、ハザード比は、無作為化層別因子(ALK陽性sALCL又は他のすべての病型及びIPIスコア0-1/2-3/4-5)を用いた層別Cox回帰モデルにより算出した。

■完全寛解(CR)率及び全奏効率(ORR)

副次評価項目であるIRF判定結果に基づく治験治療終了後のCR率は、本剤+CHP群68%(95%信頼区間:61.2, 73.7)、CHOP群56%(95%信頼区間:49.0, 62.3)であった[層別\*Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定:p=0.0066]。

治験治療終了後のORR(IRF判定)は、本剤+CHP群83%(95%信頼区間:77.7, 87.8)、CHOP群72%(95%信頼区間:65.8, 77.9)であった(層別\*CMH検定:p=0.0032)。

\*無作為化層別因子:ALK陽性sALCL又は他のすべての病型及びIPIスコア0-1/2-3/4-5。

## ■ 治験治療終了後の治療効果判定 (IRF 判定) (ITT)

	本剤+CHP群 (n=226)	CHOP群 (n=226)
治験治療終了時の治療効果判定 <sup>(a)(b)</sup> 、n (%)		
完全寛解 (CR)	153 (68)	126 (56)
部分寛解 (PR)	35 (15)	37 (16)
安定 (SD)	5 (2)	11 (5)
病勢進行 (PD)	15 (7)	31 (14)
判定不能 (NE) <sup>(c)</sup>	18 (8)	21 (9)
全奏効率 (ORR; CR+PR)、n (%)	188 (83)	163 (72)
ORRの95%信頼区間 <sup>(d)</sup>	(77.7, 87.8)	(65.8, 77.9)
ORRの差(95%信頼区間)	11.1 (3.4, 18.7)	-
ORRの層別化* CMH p値	0.0032	-
完全寛解 (CR)率、n (%)	153 (68)	126 (56)
CR率の95%信頼区間 <sup>(d)</sup>	(61.2, 73.7)	(49.0, 62.3)
CR率の差(95%信頼区間)	11.9 (3.1, 20.8)	-
CR率の層別化* CMH p値	0.0066	-

本剤+CHP: プレンツキシマブ ベドチン+シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、プレドニゾン(国内未承認)。CHOP: 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、プレドニゾン(国内未承認)。CMH: Cochran-Mantel-Haenszel。

(a) Cheson 2007 に基づくEOT時の最良奏効 (CR、PR、SD、PD)。

(b) CR、PR、SD、PD、及びNEは相互に重複しない。

(c) NEはベースライン後の奏効評価がない被験者を含む。

(d) Clopper-Pearson法を用いて算出した両側95%正確信頼区間。

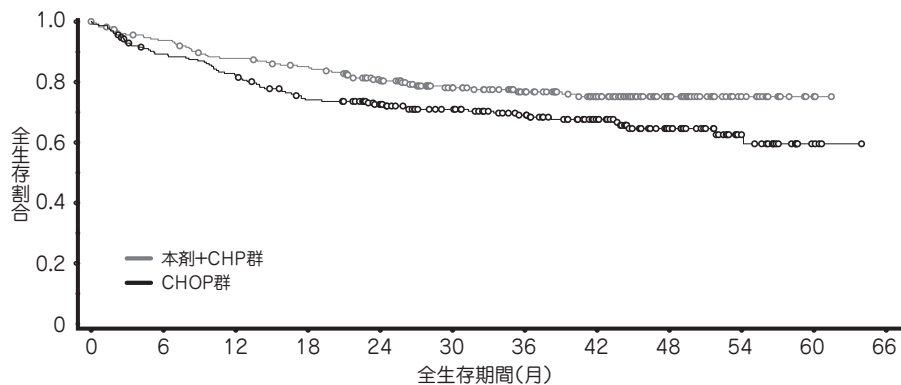
\* 無作為化層別因子: ALK陽性sALCL又は他のすべての病型及びIPIスコア0-1/2-3/4-5。

## ■ 全生存期間 (OS)

副次評価項目である全生存期間 (OS) は無作為化層別因子 (実施医療機関の病理学的評価による病型及びIPIスコア) による層別ログランク検定を行った結果、本剤+CHP群ではCHOP群と比較して統計学的に有意なOSの延長が認められた (p=0.0244)。

また、層別\* Cox 回帰モデルを用いたハザード比は0.66 (95%信頼区間: 0.46, 0.95) であり、本剤+CHP群ではCHOP群と比べて死亡リスクが34%軽減した (データカットオフ日: 2018年8月15日)。OSの観察期間の中央値42.12ヵ月 (95%信頼区間: 40.41, 43.79) の時点で両治療群ともOSの中央値に到達しなかった。

## ■ 全生存期間 (OS) の Kaplan-Meier 曲線 (ITT)



症例数(イベント数)

本剤+CHP群 226(0) 208(14) 193(27) 184(33) 159(42) 128(47) 108(49) 83(51) 45(51) 20(51) 4(51) 0(51)  
CHOP群 226(0) 196(24) 181(39) 158(57) 140(60) 121(63) 103(66) 79(68) 46(71) 22(72) 4(73) 0(73)

プロット上の(O)は打ち切り例を示す

	n	イベント	中央値(月) (95%信頼区間)	ハザード比* (95%信頼区間)	p値*
本剤+CHP群	226	51	NE <sup>注)</sup> (NE, NE)	0.66 (0.46, 0.95)	0.0244
CHOP群	226	73	NE (54.2, NE)		

\* p値は、無作為化層別因子 (ALK陽性sALCL又は他のすべての病型及びIPIスコア0-1/2-3/4-5) を用いた層別ログランク検定により算出した。また、ハザード比は、無作為化層別因子 (ALK陽性sALCL又は他のすべての病型及びIPIスコア0-1/2-3/4-5) を用いた層別Cox回帰モデルにより算出した。

注) NE: Not Estimable(推定不能)

## b) 安全性の結果

副作用発現頻度は、本剤+CHP群で223例(日本人20例含む)中201例(90%)及びCHOP群で226例(日本人23例含む)中193例(85%)であった。主な副作用(本剤+CHP群で16%以上)は、末梢性感覚ニューロパチー〔本剤+CHP群98例(44%)、CHOP群87例(38%)、以下同順〕、好中球減少症〔75例(34%)、68例(30%)〕、悪心〔71例(32%)、61例(27%)〕、便秘〔47例(21%)、50例(22%)〕、脱毛症〔38例(17%)、30例(13%)〕、下痢〔36例(16%)、16例(7%)〕、疲労〔36例(16%)、36例(16%)〕及び発熱性好中球減少症〔35例(16%)、28例(12%)〕であった。

重篤な有害事象は本剤+CHP群で87例(39%)及びCHOP群で87例(38%)に認められた。

投与中止に至った有害事象は本剤+CHP群で14例(6%)及びCHOP群で15例(7%)であった。有害事象の内訳は、本剤+CHP群では、末梢性感覚ニューロパチー2例、心停止、成長障害、腸管穿孔、末梢性T細胞性リンパ腫、組織型不明、肺炎、誤嚥性肺炎、肺臓炎、肺空洞形成、発疹、呼吸不全、敗血症、心室細動〔以上、各1例〕であった。CHOP群では、末梢性感覚ニューロパチー、敗血症、未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型〔以上、各2例〕、心停止、肺炎、呼吸不全、不整脈、水疱、発熱性好中球減少症、水頭症、多臓器機能不全症候群、敗血症性ショック〔以上、各1例〕であった。

治験期間中の死亡例(治験治療薬の最終投与後30日以内に認められた死亡)は本剤+CHP群で8例(4%)及びCHOP群で13例(6%)であった。治験期間中の死因の内訳は、本剤+CHP群では、急性腎障害、心停止、末梢性T細胞性リンパ腫、組織型不明、肺炎、誤嚥性肺炎、肺空洞形成、敗血症、心室細動〔以上、各1例〕であった。CHOP群では、未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型8例、敗血症、多臓器機能不全症候群〔以上、各2例〕及び心停止、不整脈、死亡、発熱性好中球減少症、水頭症、敗血症性ショック〔以上、各1例〕であった。



③再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫

(第Ⅲ相試験：C25001試験)<sup>15)</sup>

目的	主目的	CD30陽性の菌状肉腫(MF)又は原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫(pcALCL)患者を対象に、本剤により4ヵ月以上の奏効が得られた被験者の割合(ORR4)を特定し、対照治療と比較する。
	重要な副目的	本剤の完全奏効(CR)が得られた被験者の割合(CR率)、無増悪生存期間(PFS)及び投与期間中の症状負荷を特定し、対照治療と比較評価する。
	その他の副目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の奏効期間(DOR)、皮膚反応の持続期間(皮膚奏効期間)を評価する。</li> <li>・本剤の無イベント生存期間(EFS)を特定し対照治療と比較評価する。</li> <li>・血液中の本剤及びモノメチルアウリスタチンE(MMAE)の薬物動態を評価する。</li> <li>・本剤の免疫原性を特定する。</li> <li>・Quality of life (QOL)の患者報告による転帰を評価する。</li> <li>・本剤の安全性を評価する。</li> </ul>
試験デザイン	2群、非盲検、ランダム化、多施設共同、第Ⅲ相試験	
対象	再発又は難治性のCD30陽性 <sup>*1</sup> の皮膚T細胞リンパ腫患者(MF又はpcALCL)	
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・組織学的にCD30陽性のMF又はpcALCLと確定診断され、画像で又は臨床的に測定可能な病変を有する</li> <li>・18歳以上の男女</li> <li>・MF患者は1回以上の全身療法を、pcALCL患者は1回以上の全身療法又は放射線療法を受けていること</li> <li>・ECOG performance statusが2以下の患者</li> </ul>	
例数	131例(本剤群：66例、治験責任医師が選択した化学療法群：65例)	
試験方法	<p>被験者を病理組織型(MF又はpcALCL)で層別化し、本剤群又は治験責任医師が選択した化学療法群(治験責任医師の選択によりメトトレキサート又はベキサロテンいずれかの投与を受ける)にランダムに割り付けた。</p> <p><b>【本剤群】</b> 本剤1.8mg/kgを各サイクル(1サイクルを21日とする)のDay1に約30分かけて最大16サイクル静脈内投与した。</p> <p><b>【治験責任医師が選択した化学療法群】</b> メトトレキサート5～50mgを週1回<sup>*2</sup>又はベキサロテン300mg/m<sup>2</sup>を1日1回、最大48週間経口投与した。</p>	
評価項目	主要評価項目	ORR4(検証項目):ORR4を達成した被験者の割合[中央判定委員会(IRF)判定]
	重要な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・CR率(IRF判定)</li> <li>・PFS(IRF判定)</li> <li>・Skindex-29(症状ドメイン)スコアの変化</li> </ul>
	その他の副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・DOR(IRF判定)</li> <li>・皮膚奏効期間(治験責任医師判定)</li> <li>・EFS(IRF判定)</li> <li>・安全性</li> <li>・治験期間中の死亡例(治験治療薬の最終投与後30日以内に認められた死亡)</li> </ul>
	その他の有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・GRS総合最良臨床効果(IRF判定/治験責任医師判定)</li> <li>・皮膚評価(mSWAT)に基づく皮膚病変の最良臨床効果(治験責任医師判定)</li> <li>・奏効までの期間(IRF判定)</li> <li>・全生存期間(OS)(事後解析<sup>†</sup>)</li> </ul>
解析計画	ORR4	<ul style="list-style-type: none"> <li>・治験責任医師によるmSWATを用いた皮膚評価、IRFによるリンパ節及び内臓の画像評価、及びIRFにおける循環セザリー細胞の検出(MF被験者のみ)で構成されるGRSを用いて判定</li> <li>・ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて投与群間を比較</li> <li>・ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)を層別因子としたNewcombeの方法により調整した投与群間における差の95%信頼区間を算出(事後解析<sup>†</sup>)</li> </ul>

解析計画	CR率	ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて投与群間を比較し、正規近似法により投与群間におけるリスク差の95%信頼区間を算出
	GRS総合最良臨床効果	GRSを用いて判定。CR、部分奏効(PR)、ORR (CR+PR)、安定(SD)及び病勢進行(PD)ごとの例数、割合及び95%信頼区間を算出
	mSWATに基づく皮膚病変の最良臨床効果	CR、PR、ORR、SD及びPDごとの例数、割合及びExact法を用いて95%信頼区間を算出 ・サブグループ解析はベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)に基づき設定
	mSWATスコアの最大変化率	・mSWATスコアに従って評価し、皮膚病変の変化率の最大値を評価 ・サブグループ解析はベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)に基づき設定
	PFS、EFS、奏効までの期間及びOS	・Kaplan-Meier法を用いて推定し、層別ログランク検定を用いて投与群間を比較[層別因子：ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)] ・層別Cox回帰モデルを用いてハザード比及び95%信頼区間を算出[層別因子：ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)]
	DOR及び皮膚奏効期間	Kaplan-Meier法を用いて記述的に要約
	Skindex-29(症状ドメイン)スコアの変化	・Skindex-29質問票の症状ドメイン7項目を用いて、2つの投与群の皮膚症状の軽減の平均値を比較 ・各被験者の症状軽減はベースラインからの最大軽減と定義し、症状ドメイン7項目のスコアの合計を1～100の尺度に正規化して評価 ・投与群、ベースラインのSkindex-29(症状ドメイン)スコア、病理組織型及びECOG performance statusを共変量とした共分散分析(ANCOVA)モデルを用いて算出 ・感度分析として、ベースラインのSkindex-29(症状ドメイン)スコア、病理組織型、ECOG performance status、サイクル、投与群、投与群とサイクルの交互作用及びベースラインのSkindex-29(症状ドメイン)スコアとサイクルの交互作用を、平均効果モデル及び共分散構造を一次の自己回帰構造とした経時測定データに対する混合効果モデルによる解析を行い、投与群間のベースラインからの変化量の差及びその95%信頼区間を算出
	安全性	・有害事象は、MedDRA Ver.19.0を使用して器官別大分類及び基本語で分類 ・GradeはNCI-CTCAE Ver.4.03に従って評価
その他	主要評価項目が統計学的に有意であった場合のみ、重要な副次評価項目[CR率、PFS、Skindex-29(症状ドメイン)スコアの変化]を重み付きHolm法を用いて検定	
試験期間	2012年6月11日(最初の被験者の同意取得日)～2018年7月6日(最後の被験者の最終来院/交信日)	

治験総括報告書のための最終解析のデータカットオフ日：2016年5月31日

試験終了時の有効性及びその他の試験評価項目の更新のデータカットオフ日：2018年9月28日

ECOG：米国東海岸がん臨床試験グループ。GRS：global response score。mSWAT：modified severity-weighted assessment tool。

\*1 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。

\*2 皮膚T細胞リンパ腫は国内未承認である。

国内承認効能又は効果：下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

急性白血病、絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎)、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病  
用法及び用量：〈白血病〉メトレキサートとして、通常、成人5～10mgを1日量として1週間に3～6日経口投与する。

〈絨毛性疾患〉1クールを5日間とし、メトレキサートとして、通常、成人1日10～30mgを経口投与する。休業期間は、通常、7～12日間であるが、前回の投与によって副作用があらわれた場合は、副作用が消失するまで休業する。

なお、いずれの場合でも年齢、症状により適宜増減する。

† 事後解析であるが、承認申請時に当局から提出を求められ、評価されたデータのため記載している。

■患者背景

		本剤群 (n=64)	治験責任医師が 選択した化学療法群 (n=64)	
年齢、歳 <sup>(a)</sup>	平均値(標準偏差)	59.5 (13.99)	56.6 (14.30)	
	中央値	62.0	58.5	
	最小値、最大値	22, 83	22, 83	
性別、n (%)	男性	33 (52)	37 (58)	
	女性	31 (48)	27 (42)	
人種、n (%)	白人	56 (88)	53 (83)	
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (5)	3 (5)	
	アジア人 <sup>(b)</sup>	1 (2)	5 (8)	
	未報告	3 (5)	1 (2)	
	その他	1 (2)	2 (3)	
ECOG PS、n (%)	0	43 (67)	46 (72)	
	1	18 (28)	16 (25)	
	2	3 (5)	2 (3)	
初回診断からの 期間、月 <sup>(c)</sup>	n	64	61	
	平均値(標準偏差)	75.30 (118.704)	62.23 (65.080)	
	中央値	42.17	36.99	
	最小値、最大値	2.6, 763.9	3.1, 273.2	
pcALCL患者の 治験登録時の TNM分類、n (%) <sup>(d)</sup>	n	16	15	
	皮膚病変	T1	1 (6)	4 (27)
		T2	3 (19)	5 (33)
		T3	12 (75)	6 (40)
	リンパ節病変	N0	10 (63)	11 (73)
		N1	2 (13)	1 (7)
		N2	2 (13)	1 (7)
		N3	2 (13)	2 (13)
	内臓病変	M0	12 (75)	14 (93)
		M1	4 (25)	1 (7)
MF患者の 治験登録時の 病期分類、n (%)	n	48	49	
	I A	4 (8)	1 (2)	
	I B	6 (13)	12 (24)	
	II A	5 (10)	5 (10)	
	II B	19 (40)	19 (39)	
	III A	4 (8)	2 (4)	
	III B	0	0	
	IV A <sub>1</sub>	0	1 (2)	
	IV A <sub>2</sub>	2 (4)	8 (16)	
	IV B	7 (15)	0	
不明	1 (2)	1 (2)		
治験登録時の骨髄 病変の有無、n (%)	あり	2 (3)	2 (3)	
	なし	62 (97)	62 (97)	

ECOG PS: 米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス。TNM: Tumor-Node-Metastasis。TNMB: Tumor-Node-Metastasis-Blood。

(a) 同意書署名日の年齢。

(b) 「インド人」、「中国人」、「未報告」、及び「その他」のサブグループを含めた。

(c) 初回診断からの期間=(治験薬の初回投与日-初回診断日)/30.4375。

(d) ITT解析対象集団の全被験者(MF及びpcALCL)に関するTNMB病期分類の内容を示した。

a) 有効性の結果

<主要評価項目>

■ ORR4 (IRF 判定) (検証項目)

本剤群の64例、治験責任医師が選択した化学療法群64例におけるIRF判定結果に基づく最終解析時点のORR4は、本剤群で56.3% (36例) (95%信頼区間: 44.1, 68.4)及び治験責任医師が選択した化学療法群で12.5% (8例) (95%信頼区間: 4.4, 20.6)であり、ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)を層別因子としたNewcombeの方法により調整した群間差は43.5% (95%信頼区間: 27.6, 56.5)であった。ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を行った結果、本剤群では治験責任医師が選択した化学療法群と比較して統計学的に有意な差が認められた(p<0.001)。その結果、治験責任医師が選択した化学療法群に対する本剤群の優越性が検証された。

■ ORR4 (ITT 解析対象集団、最終解析時点) (IRF 判定) [主要評価項目]

	本剤群 (n=64)	治験責任医師が選択した 化学療法群 (n=64)
ORR4、n (%) [95%信頼区間]	36 (56.3) [44.1, 68.4]	8 (12.5) [4.4, 20.6]
p値*	<0.001	
群間差[95%信頼区間]†	43.5 [27.6, 56.5]	

\*p値は、ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定により算出した。有意水準両側0.05。

†ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)を層別因子としたNewcombeの方法により調整し算出した。

<重要な副次評価項目>

■ 完全奏効(CR)が得られた被験者の割合(CR率) (IRF 判定)

重要な副次評価項目であるIRF判定結果に基づく最終解析時点のCR率は本剤群で15.6% (10例)、治験責任医師が選択した化学療法群で1.6% (1例)、リスク差は14.1% (正規近似法による95%信頼区間: 4.7, 23.5)であった。

ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を行った結果、本剤群では治験責任医師が選択した化学療法群と比較して統計学的に有意な差がみられた[p=0.0046、調整後p=0.0046 (重み付きHolm法を用いて調整)]。

■ 最良臨床効果 (ITT 解析対象集団、最終解析時点) (IRF 判定) [重要な副次評価項目<sup>(a)</sup>] [その他の有効性評価項目<sup>(b)</sup>]

	本剤群 (n=64)	治験責任医師が選択した 化学療法群 (n=64)
CR <sup>(a)</sup> 、n (%) [95%信頼区間]	10 (15.6) [6.7, 24.5]	1 (1.6) [0.0, 8.4]
p値* (調整後p値 <sup>†</sup> )	0.0046 (0.0046)	
リスク差[95%信頼区間]	14.1 [4.7, 23.5]	
PR <sup>(b)</sup> 、n (%) [95%信頼区間]	33 (51.6) [39.3, 63.8]	12 (18.8) [9.2, 28.3]
ORR (CR+PR) <sup>(b)</sup> 、 n (%) [95%信頼区間]	43 (67.2) [55.7, 78.7]	13 (20.3) [10.5, 30.2]
リスク差[95%信頼区間]	46.9 [31.7, 62.0]	
SD <sup>(b)</sup> 、n (%) [95%信頼区間]	10 (15.6) [6.7, 24.5]	18 (28.1) [17.1, 39.1]
PD <sup>(b)</sup> 、n (%) [95%信頼区間]	5 (7.8) [2.6, 17.3]	22 (34.4) [22.7, 46.0]

\*p値は、ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定により算出した。

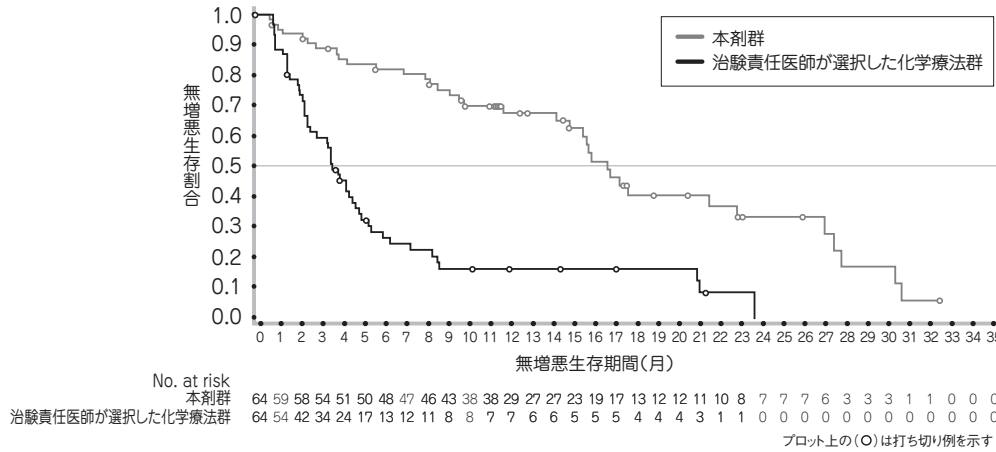
†調整後p値は、重み付きHolm法を用いて調整している。

### ■無増悪生存期間(PFS) (IRF判定)

最終解析時点でPFSイベント数は本剤群で36件、治験責任医師が選択した化学療法群で50件であった。IRF判定結果に基づくPFSの中央値は本剤群で16.7ヵ月(95%信頼区間:14.9, 22.8)、治験責任医師が選択した化学療法群で3.5ヵ月(95%信頼区間:2.4, 4.6)であった。層別\**Cox*回帰モデルを用いたハザード比は0.270(95%信頼区間:0.169, 0.430)であり、層別\*ログランク検定を行った結果、本剤群では治験責任医師が選択した化学療法群と比較して統計学的に有意な差がみられた〔 $p < 0.001$ 、調整後 $p < 0.001$ (重み付きHolm法を用いて調整)〕。

\*層別因子:ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)。

### ■PFSのKaplan-Meier曲線(ITT解析対象集団、最終解析時点)(IRF判定)[重要な副次評価項目]



	本剤群 (n=64)	治験責任医師が選択した 化学療法群 (n=64)
イベント数(件)	36	50
ハザード比*(95%信頼区間)	0.270 (0.169,0.430)	
p値†(調整後p値‡)	<0.001 (<0.001)	
PFSの中央値、月(95%信頼区間)	16.7 (14.9,22.8)	3.5 (2.4,4.6)

\*ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)を層別因子とした層別*Cox*回帰分析モデルにより算出した。

† p値は、ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)を層別因子とした層別ログランク検定により算出した、有意水準両側0.05。

‡ 調整後p値は、重み付きHolm法を用いて調整している。

### ■Skindex-29(症状ドメイン)スコアの変化

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。

群間差の推定値は-18.9ポイント(95%信頼区間:-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 $p < 0.001^{\dagger}$ )。

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。

\*p値は投与群、ベースラインのSkindex-29(症状ドメイン)スコア、病理組織型及びECOG performance statusを共変量とした共分散分析(ANCOVA)モデルを用いて算出した。

† 調整後p値は、重み付きHolm法を用いて調整している。



■ 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

(ITT 解析対象集団、最終解析時点) [重要な副次評価項目]

	本剤群 (n=64)	治験責任医師が選択した 化学療法群 (n=64)
ベースライン値 <sup>(a)</sup>		
例数	61	57
平均値(標準偏差)	57.47 (23.371)	55.10 (21.099)
中央値	57.14	53.57
最小値、最大値	0.0, 100.0	14.3, 100.0
ベースラインからの最大減少量		
例数	58	54
平均値(標準偏差)	-27.96 (26.877)	-8.62 (17.013)
中央値	-32.14	-10.42
最小値、最大値	-78.6, 42.9	-50.0, 28.6
p 値 <sup>(b)</sup> (調整後 p 値 <sup>(c)</sup> )	<0.001 (<0.001)	
差の推定値(95%信頼区間)	-18.9 (-26.6, -11.2)	

Skindex-29のスコアが高いほど症状が重篤であることを示す。

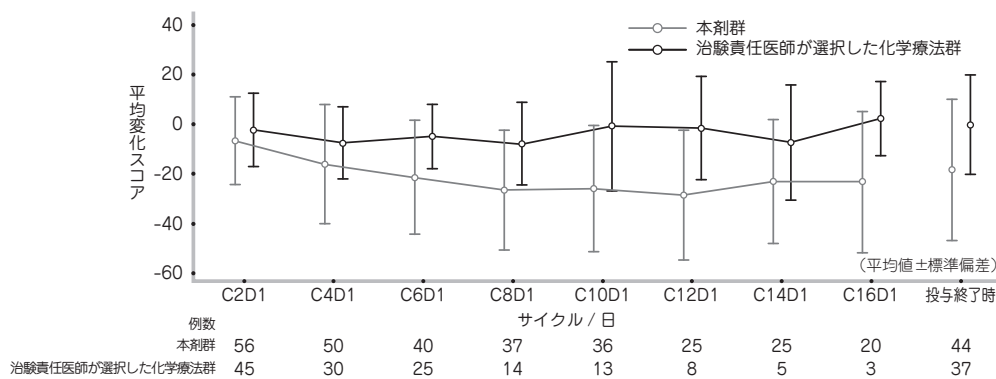
(a) ベースラインは、治験薬開始前の治験薬開始に最も近い時点で収集された値として定義した。

(b) p 値は投与群、ベースラインのSkindex-29(症状ドメイン)スコア、病理組織型及びECOG performance statusを共変量とした共分散分析(ANCOVA)モデルを用いて算出した。

(c) 調整後 p 値は、重み付きHolm法を用いて調整している。

■ Skindex-29 (症状ドメイン) スコアのベースラインからの平均変化量の推移

(ITT 解析対象集団、最終解析時点) [重要な副次評価項目]



■ 奏効期間(DOR) (IRF 判定) (その他の副次評価項目)、及び奏効までの期間(IRF 判定) (その他の有効性評価項目)

本剤群の奏効(CR+PR)例43例におけるIRF判定結果に基づく最終解析時点のDORの推定中央値は15.1ヵ月(95%信頼区間: 9.7, 25.5)、DORの範囲は0.7~29.3ヵ月であった。治験責任医師が選択した化学療法群の奏効例13例のDORの推定中央値は18.3ヵ月(95%信頼区間: 3.5, 18.4)、DORの範囲は1.6~18.4ヵ月であった。

また、奏効例の奏効までの期間の中央値はいずれの投与群でも2.1ヵ月であり、ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)を層別因子とした層別Cox回帰モデルを用いたハザード比は0.760(95%信頼区間: 0.401, 1.442)であった。

■ DOR 及び奏効までの期間 (ITT 解析対象集団、最終解析時点) (IRF 判定)

[その他の副次評価項目<sup>(a)</sup>] [その他の有効性評価項目<sup>(b)</sup>]

	本剤群 (n=64)	治験責任医師が選択した 化学療法群 (n=64)
奏効 (CR+PR) 例	43	13
DOR <sup>(a)</sup> 中央値、月 (95% 信頼区間)	15.1 (9.7, 25.5)	18.3 (3.5, 18.4)
最小値、最大値	0.7, 29.3	1.6*, 18.4
奏効までの期間 <sup>(b)</sup> 中央値、 月 (95% 信頼区間)	2.1 (2.1, 2.3)	2.1 (0.8, 2.6)
ハザード比 <sup>†</sup> (95% 信頼区間)	0.760 (0.401, 1.442)	

\*観察打ち切りを示す。

† ベースライン時の病理組織型 (MF 又は pcALCL) を層別因子とした層別 Cox 回帰モデルにより算出した。

■ 皮膚奏効期間 (ITT 解析対象集団) (治験責任医師判定) (その他の副次評価項目)

治験責任医師判定結果に基づく最終解析時点の本剤群の皮膚奏効 (CR+PR) 例 47 例における皮膚奏効期間の推定中央値は 20.6 ヶ月 (95% 信頼区間: 14.1, 25.7)、皮膚奏効期間の範囲は 0.6 ~ 29.3 ヶ月であった。治験責任医師が選択した化学療法群の皮膚奏効例 19 例の皮膚奏効期間の推定中央値は 18.3 ヶ月 (95% 信頼区間: 3.5, 18.9)、皮膚奏効期間の範囲は 0.7 ~ 18.9 ヶ月であった。

■無イベント生存期間(EFS) (ITT解析対象集団) (IRF判定) (その他の副次評価項目)

最終解析時点でEFSイベント数は本剤群で54件、治験責任医師が選択した化学療法群で63件であった。IRF判定結果に基づくEFSの中央値は本剤群で9.4ヵ月(95%信頼区間: 5.9, 11.7)、治験責任医師が選択した化学療法群で2.3ヵ月(95%信頼区間: 1.7, 3.5)であった。層別Cox回帰モデルを用いた治療群間のハザード比は0.285 (95%信頼区間: 0.189, 0.429)であった。

\*層別因子: ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)

■皮膚評価(mSWAT)に基づく皮膚病変の最良臨床効果(治験責任医師判定) (その他の有効性評価項目及びそのサブグループ解析)

治験責任医師判定結果によるmSWATに基づく最終解析時点のORRは本剤群で73.4%、治験責任医師が選択した化学療法群で29.7%、リスク差は43.8%であった。また、mSWATに基づくCR率は本剤群で26.6%、治験責任医師が選択した化学療法群で1.6%、リスク差は25.0%であった。

MF被験者のmSWATに基づくCR率は、本剤群で16.7%、治験責任医師が選択した化学療法群で0%、リスク差は16.7%であった。pcALCL被験者のmSWATに基づくCR率は本剤群で56.3%、治験責任医師が選択した化学療法群で6.7%、リスク差は49.6%であった。

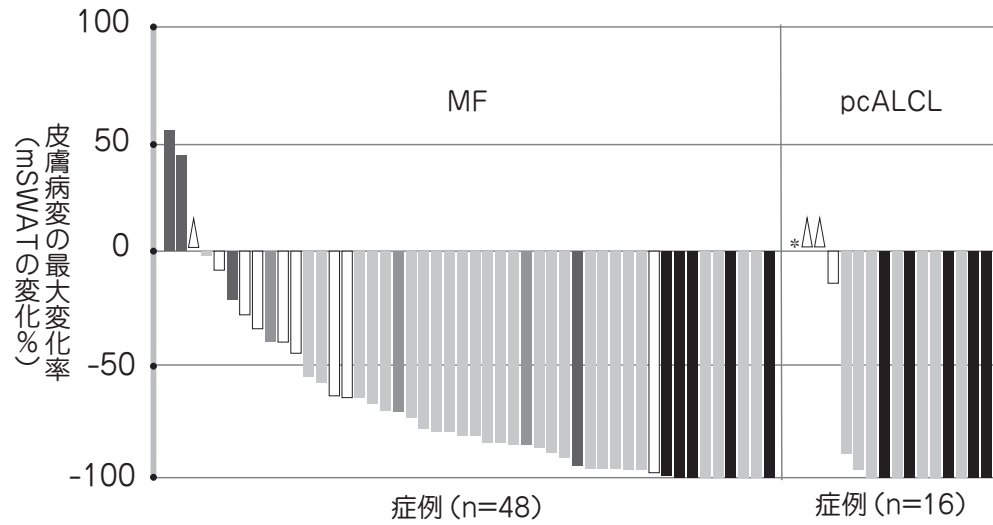
mSWATが50%以上減少したMF被験者は、本剤群で48例中37例、治験責任医師が選択した化学療法群で49例中20例に認められた。pcALCL被験者では、本剤群で16例中12例、治験責任医師が選択した化学療法群で15例中6例に認められた。

■皮膚評価(mSWAT)に基づく皮膚病変の最良臨床効果(ITT解析対象集団、最終解析時点) (治験責任医師判定) [その他の有効性評価項目][サブグループ解析<sup>(a)</sup>]

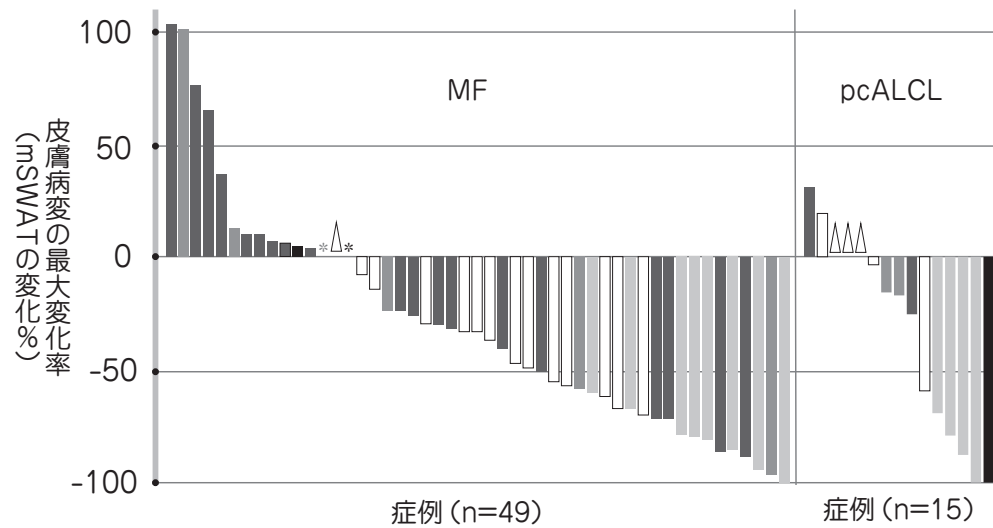
	本剤群	治験責任医師が 選択した化学療法群	リスク差
	n (%) [95%信頼区間]	n (%) [95%信頼区間]	[95%信頼区間]
全体(MF+pcALCL)例	64	64	
CR	17 (26.6) [15.7, 37.4]	1 (1.6) [0.0, 8.4]	25.0 [7.0, 41.8]
PR	30 (46.9) [34.6, 59.1]	18 (28.1) [17.1, 39.1]	
ORR (CR+PR)	47 (73.4) [62.6, 84.3]	19 (29.7) [18.5, 40.9]	43.8 [28.2, 59.3]
SD	12 (18.8) [9.2, 28.3]	32 (50.0) [37.8, 62.2]	
PD	2 (3.1) [0.4, 10.8]	7 (10.9) [3.3, 18.6]	
MF症例 <sup>(a)</sup>	48	49	
CR	8 (16.7) [6.1, 27.2]	0 [0.0, 7.3]	16.7 [-3.4, 35.4]
PR	27 (56.3) [42.2, 70.3]	14 (28.6) [15.9, 41.2]	
ORR (CR+PR)	35 (72.9) [60.3, 85.5]	14 (28.6) [15.9, 41.2]	44.3 [26.5, 62.2]
SD	10 (20.8) [9.3, 32.3]	26 (53.1) [39.1, 67.0]	
PD	2 (4.2) [0.5, 14.3]	6 (12.2) [3.1, 21.4]	
pcALCL症例 <sup>(a)</sup>	16	15	
CR	9 (56.3) [31.9, 80.6]	1 (6.7) [0.2, 31.9]	49.6 [17.5, 76.4]
PR	3 (18.8) [4.0, 45.6]	4 (26.7) [7.8, 55.1]	
ORR (CR+PR)	12 (75.0) [47.6, 92.7]	5 (33.3) [11.8, 61.6]	41.7 [4.7, 70.4]
SD	2 (12.5) [1.6, 38.3]	6 (40.0) [15.2, 64.8]	
PD	0 [0.0, 20.6]	1 (6.7) [0.2, 31.9]	

■病理組織型別の皮膚評価(mSWAT)スコアの変化率の中央値及びGRS 総合最良臨床効果 (ITT 解析対象集団、最終解析時点)(治験責任医師判定)[その他の有効性評価項目][サブグループ解析]

本剤群



治験責任医師が選択した化学療法群



\*mSWAT の変化率が0であることを示す

GRS 総合最良臨床効果	
■	完全奏効 (CR)
■	部分奏効 (PR)
□	安定 (SD)
■	病勢進行 (PD)
■	最良臨床効果なし
△	ベースライン後の評価なし

■全生存期間(OS) (ITT解析対象集団) (その他の有効性評価項目) (事後解析\*)

試験終了時点のOSイベントは、本剤群で64例中23例、治験責任医師が選択した化学療法群で64例中25例が認められた。

OSの中央値は、本剤群では推定できず[95%信頼区間:41.0ヵ月, 推定不能(NE)]、治験責任医師が選択した化学療法群では55.2ヵ月(95%信頼区間:27.2ヵ月,NE)であった(データカットオフ日:2018年9月28日、追跡調査期間の中央値が本剤群で48.4ヵ月、治験責任医師が選択した化学療法群で42.9ヵ月の時点)。

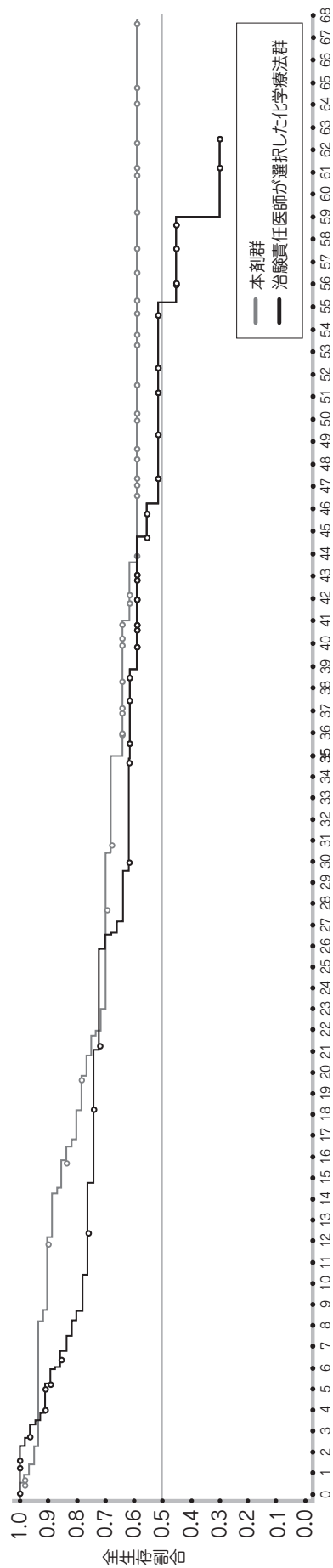
\*事後解析であるが、承認申請時に当局から提出を求められ、評価されたデータのため記載している。

	本剤群 (n=64)	治験責任医師が選択した 化学療法群 (n=64)
イベント数(件)	23	25
ハザード比 <sup>†</sup> (95%信頼区間)	0.745 (0.421, 1.318)	
p値 <sup>‡</sup>	0.310	
OSの中央値、月	NE	55.2

<sup>†</sup> ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)を層別因子とした層別Cox回帰モデルにより算出した。

<sup>‡</sup> p値は、ベースライン時の病理組織型(MF又はpcALCL)を層別因子とした層別ログランク検定により算出した。





No. at risk

本剤群  
治験責任医師が選択した  
化学療法群

Time (月)	本剤群 (No. at risk)	治験責任医師が選択した化学療法群 (No. at risk)
0	64	64
1	60	59
2	58	55
3	58	52
4	58	52
5	58	51
6	58	51
7	58	49
8	58	47
9	56	44
10	56	44
11	56	44
12	55	40
13	53	40
14	53	40
15	53	39
16	51	39
17	47	38
18	47	38
19	46	38
20	44	37
21	44	37
22	41	35
23	41	35
24	40	35
25	40	34
26	40	34
27	40	32
28	40	31
29	39	31
30	39	30
31	39	30
32	39	29
33	39	29
34	39	29
35	39	29
36	39	28
37	36	27
38	36	27
39	36	26
40	36	24
41	35	23
42	35	21
43	35	21
44	34	21
45	34	19
46	33	19
47	32	19
48	32	17
49	32	17
50	31	17
51	31	15
52	31	13
53	31	13
54	31	11
55	28	11
56	28	10
57	27	9
58	27	8
59	26	7
60	26	7
61	24	6
62	24	6
63	23	4
64	23	3
65	22	3
66	21	1
67	21	1
68	21	0

プロット上の(O)は打ち切り例を示す

**b) 安全性の結果(その他の副次評価項目)**

副作用発現頻度は、本剤群で66例中57例(86%)及び治験責任医師が選択した化学療法群で62例中44例(71%)であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー〔本剤群29例(44%)、治験責任医師が選択した化学療法群0例(0%)、以下同順〕、悪心〔21例(32%)、5例(8%)〕、疲労〔18例(27%)、14例(23%)〕及び下痢〔12例(18%)、3例(5%)〕であった。

重篤な有害事象は本剤群で19例(29%)及び治験責任医師が選択した化学療法群で18例(29%)に認められた。

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%)であった。有害事象の内訳は、本剤群では末梢性感覚ニューロパチー5例、末梢性ニューロパチー2例、薬疹、薬物過敏症、大腸菌感染、感覚鈍麻、膿痂疹、末梢性運動ニューロパチー、肺塞栓症、斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹、回転性めまい〔以上、各1例〕であった。治験責任医師が選択した化学療法群では斑状丘疹状皮疹、無力症、血尿、高ナトリウム血症、好中球減少症、眼窩周囲感染、傾眠〔以上、各1例〕であった。

治験期間中の死亡例(治験治療薬の最終投与後30日以内に認められた死亡)は本剤群で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報告されなかった。治験期間中の死因の内訳は、本剤群では、敗血症、リンパ腫、多臓器機能不全症候群及び肺塞栓症が各1例であった。死亡が認められた本剤群4例のうち1例(多臓器機能不全症候群)では治験治療薬との因果関係が否定されなかった。

**④国内第Ⅱ相試験：SGN-35-OU試験<sup>16)</sup>**

目的	CD30陽性の菌状息肉症(MF)又は原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫(pcALCL)を有する被験者群(コホート1)及びコホート1以外のCD30陽性リンパ増殖性疾患を有する被験者群(コホート2)のそれぞれにおいて本剤の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	単群、非盲検、多施設共同、第Ⅱ相試験(国内医師主導第Ⅱ相試験)
対象	再発又は難治性のCD30陽性*の皮膚T細胞リンパ腫患者 ・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(全身性未分化大細胞リンパ腫、セザリー症候群又はTNMB分類でB2基準を満たす患者を除外した)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20歳以上の男女</li> <li>・施設病理判定にて組織学的に確認されたCD30陽性リンパ増殖性疾患(pcALCL、CD30陽性MFを含む)患者</li> <li>・前治療で1サイクル以上の全身療法〔インターフェロン・ベキサロテン・ボリノスタット・抗腫瘍化学療法など〕を受け、効果が不十分であった患者。pcALCLにおいては、前治療で放射線療法を受け、効果が不十分であった患者も含む。なお、効果不十分と判断されるのは、通常、1サイクル以上の全身療法を行い、病勢の増悪が認められる場合とし、医師が臨床症状、画像所見等を総合的に判断して決定する。</li> <li>・ECOG performance statusが2以下の患者</li> </ul>

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全身性未分化大細胞リンパ腫(sALCL)の合併</li> <li>・ セザリー症候群又はB2疾患の合併</li> </ul> <p>末梢血セザリー細胞数の計測は施設判定にて行うものとする。なお、異常リンパ球数が750 <math>\mu</math>Lを越えて登録する場合には中央判定手順に従い計測を行い、治験調整医師が結果を総合的に判断して当該被験者の適格性を判断する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 登録前6ヵ月以内の心血管状態又は検査値が下記のいずれかに該当する患者             <ol style="list-style-type: none"> <li>1)心筋梗塞</li> <li>2)ニューヨーク心臓協会(NYHA)クラスⅢ又はⅣ心不全</li> <li>3)心臓不整脈、うっ血性心不全、狭心症、又は急性虚血の心電図所見若しくは臨床的に有意な伝導系異常を含むコントロールされていない心血管所見</li> </ol> </li> <li>・ 少なくとも3年間寛解していない他の原発悪性腫瘍の既往</li> </ul> <p>ただし、上皮内病変の非メラノーマ皮膚癌や、生検での上皮内子宮頸がん、細胞診での子宮頸部上皮内腫瘍のような上皮内癌を完全に切除できている場合は、3年間の制限を設けない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 進行性多巣性白質脳症(PML)の徴候又は症状を含む既知の活動性脳／髄膜疾患</li> <li>・ これまでにヒト免疫不全ウイルス(HIV)が確認されている患者</li> </ul> <p>なお、HIV検査を実施したことがない被験者については、本治験の適格性判断のためのHIV検査は必須とはしない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 既知のB型肝炎表面抗原陽性、既知の活性型C型肝炎感染又はその疑い</li> <li>・ 治験薬投与前12週間以内に、抗体指向性又は免疫グロブリンベースの免疫療法(例えば、免疫グロブリン置換、他のモノクローナル抗体療法)を受けた患者</li> <li>・ 妊娠中若しくは授乳中の女性患者、又はスクリーニング期間中の血清妊娠検査若しくは任意のサイクルの1日目の尿妊娠検査で陽性の女性患者等</li> </ul>	
<p>例数</p>	<p>コホート1：13例(CD30陽性のMF又はpcALCL) コホート2：3例(コホート1以外のCD30陽性リンパ増殖性疾患)</p>	
<p>試験方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 3週間を1サイクルとし、1サイクルの1日目に1回1.8mg/kg(静脈内)</li> <li>・ 3サイクル目投与後、効果判定で部分奏効(PR)又は完全奏効(CR)と判定された被験者には最大16サイクルまで投与した。また、安定(SD)と判定された被験者には、治験責任医師等の判断で最大16サイクルまで投与を継続可能とした。</li> <li>・ 治験中の任意の時点で、病勢進行(PD)と判定された被験者については投与を中止した。</li> </ul>	
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目</p>	<p>ORR4：4ヵ月以上持続する奏効(CR又はPR)を達成した被験者の割合[中央判定委員会(IRF)判定]</p>
	<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ORR4 (治験責任医師判定)</li> <li>・ 全生存期間(OS)</li> <li>・ 無増悪生存期間(PFS)、皮膚評価(mSWAT)に基づくPFS(IRF判定)</li> <li>・ mSWATに基づくORR4、皮膚奏効期間及び奏効までの期間、皮膚病変の最良臨床効果(治験責任医師判定)</li> <li>・ ORR1：4週間以上持続する奏効(CR又はPR)を達成した被験者の割合(治験責任医師判定／IRF判定)</li> <li>・ GRS総合最良臨床効果(IRF判定)</li> <li>・ 合計mSWAT (治験責任医師判定)</li> <li>・ 安全性</li> <li>・ 治験期間中の死亡例(治験治療薬の最終投与後30日以内に認められた死亡)</li> </ul>

解析計画	解析対象集団	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「最大の解析対象集団(FAS)」、「調整された最大の解析対象集団(mFAS)」及び「安全性データの解析対象集団(SAF)」を設けた。</li> <li>・有効性解析：FASは治験に症例登録され、治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者、mFASは治験に症例登録され、治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者のうち、CD30の中央病理判定において陰性と判定されたものを除外した被験者</li> <li>・安全性解析：SAFは治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者</li> <li>・FAS、mFAS及びSAFはコホート1及びコホート1+2について設け、それぞれFAS1及びFAS2、mFAS1及びmFAS2、SAF1及びSAF2と記載した。</li> </ul>	
	主要評価項目	ORR4 Exact法を用いて点推定値及びその95%両側信頼区間を推定。帰無仮説12%に対するExact二項検定(片側)をFAS1、FAS2の順に閉検定手順に従い実施	
	副次評価項目	ORR4、mSWATに基づくORR4及びORR1	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ORR4及びmSWATに基づくORR4については、割合及びその95%両側信頼区間(Exact法)を推定</li> <li>・ORR1については、点推定値及びその95%両側信頼区間を推定</li> </ul>
		OS、PFS、mSWATに基づくPFS、皮膚奏効期間及び奏効までの期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Kaplan-Meier法を用いて累積生存率を推定し、Greenwoodの公式に基づき95%両側信頼区間を推定</li> <li>・中央値及びその95%両側信頼区間(二重対数変換を利用したBrookmeyer and Crowley法)を推定</li> <li>・mSWATに基づく奏効までの期間は奏効例を対象に要約統計量を算出</li> </ul>
		mSWATに基づく皮膚病変の最良臨床効果	CR、PR、SD、PD、再発、CR+PR (ORR) 及びCR+PR+SD ごとの例数割合及び95%両側信頼区間(Exact法)を算出
		GRS総合最良臨床効果	GRSを用いて判定。CR、PR、SD、PD、再発、CR+PR (ORR) 及びCR+PR+SD ごとの例数、割合及び95%両側信頼区間を算出
		合計mSWAT	評価時点ごとに要約統計量及び平均の95%両側信頼区間を推定
		安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象は、MedDRA/J Ver.24.1を使用して器官別大分類及び基本語で分類</li> <li>・GradeはNCI-CTCAE Ver.5.0に従って評価</li> </ul>
試験期間	2019年2月18日(最初の被験者の組入れ日)～2021年12月28日(最後の被験者の完了日)		

\* 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。

mSWAT: modified severity-weighted assessment tool。

ECOG: 米国東海岸がん臨床試験グループ。GRS: global response score。

■患者背景

		FAS1 (n=13)	FAS2 (n=16)	
性別、n (%)	男性	8 (62)	10 (63)	
	女性	5 (38)	6 (38)	
年齢、歳	平均値(標準偏差)	52.8 (13.15)	54.1 (13.40)	
	中央値	54.0	52.5	
	最小値、最大値	32, 76	32, 78	
年齢区分、n (%)	65歳未満	11 (85)	13 (81)	
	65歳以上	2 (15)	3 (19)	
合計mSWAT スコア	平均値(標準偏差)	43.05 (40.344)	36.18 (39.026)	
	中央値	38.20	27.40	
	最小値、最大値	1.4, 146.0	1.3, 146.0	
原疾患名、n (%)	CD30陽性MF	8 (62)	8 (50)	
	pcALCL	5 (38)	5 (31)	
	リンパ腫様丘疹症(LyP)	0	2 (13)	
	原発性皮膚 $\gamma$ $\delta$ T細胞リンパ腫(PCGDTCL)	0	1 (6)	
病期分類(MF)、n (%)	I A	0	0	
	I B	0	0	
	II A	0	0	
	II B	6 (75)	6 (75)	
	III A	1 (13)	1 (13)	
	III B	0	0	
	IV A <sub>1</sub>	0	0	
	IV A <sub>2</sub>	1 (13)	1 (13)	
	IV B	0	0	
	不明	0	0	
原疾患TNM分類 (pcALCL、その他の 病理組織型)、n (%)	T	T1a	0	0
		T1b	0	0
		T2a	0	1 (13)
		T2b	0	0
		T2c	0	0
		T3a	1 (20)	1 (13)
		T3b	4 (80)	6 (75)
		不明	0	0
	N	N0	3 (60)	5 (63)
		N1	0	0
		N2	2 (40)	3 (38)
		N3	0	0
		不明	0	0
	M	M0	5 (100)	8 (100)
		M1	0	0
不明		0	0	
ECOG PS、n (%)	0	9 (69)	12 (75)	
	1	2 (15)	2 (13)	
	2	2 (15)	2 (13)	
病理組織学的検査 (中央病理判定)	陽性発現	9 (69)	11 (69)	
	陽性非発現	4 (31)	5 (31)	
CD30、n (%)	不明	0	0	

TNM: Tumor-Node-Metastasis。

ECOG PS: 米国東海岸がん臨床試験グループのパフォーマンスステータス。



## a) 有効性の結果

### <主要評価項目>

#### ■ ORR4 (IRF 判定)

FAS1の13例、FAS2の16例におけるIRF判定結果に基づくORR4はFAS1で69.2% (9例) (95%信頼区間: 38.6, 90.9)、FAS2で62.5% (10例) (95%信頼区間: 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 $p < 0.0001$ )。

#### ■ ORR4 (IRF 判定)

	FAS1 (n=13)	FAS2 (n=16)
ORR4、n (%)	9 (69.2)	10 (62.5)
95%信頼区間	38.6, 90.9	35.4, 84.8
p値*	<0.0001	<0.0001

\*Exact二項検定(片側)、帰無仮説12%

### <副次評価項目>

#### ■ ORR4 (治験医師判定)

治験責任医師判定結果に基づくORR4はFAS1で53.8% (7例) (95%信頼区間: 25.1, 80.8)、FAS2で56.3% (9例) (95%信頼区間: 29.9, 80.2)であった。

#### ■ ORR4 (治験責任医師判定) [副次評価項目]

	FAS1 (n=13)	FAS2 (n=16)
ORR4、n (%)	7 (53.8)	9 (56.3)
95%信頼区間	25.1, 80.8	29.9, 80.2

#### ■ 皮膚評価(mSWAT)に基づくORR4 (治験責任医師判定)

治験責任医師判定結果によるmSWATに基づくORR4はFAS1で61.5% (8例) (95%信頼区間: 31.6, 86.1)、FAS2で62.5% (10例) (95%信頼区間: 35.4, 84.8)であった。

#### ■ mSWATに基づくORR4 (治験責任医師判定) [副次評価項目]

	FAS1 (n=13)	FAS2 (n=16)
mSWATに基づくORR4、n (%)	8 (61.5)	10 (62.5)
95%信頼区間	31.6, 86.1	35.4, 84.8

#### ■ 全生存期間(OS)

FAS1は、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%信頼区間: 11.7ヵ月, 推定不能(NE)]。

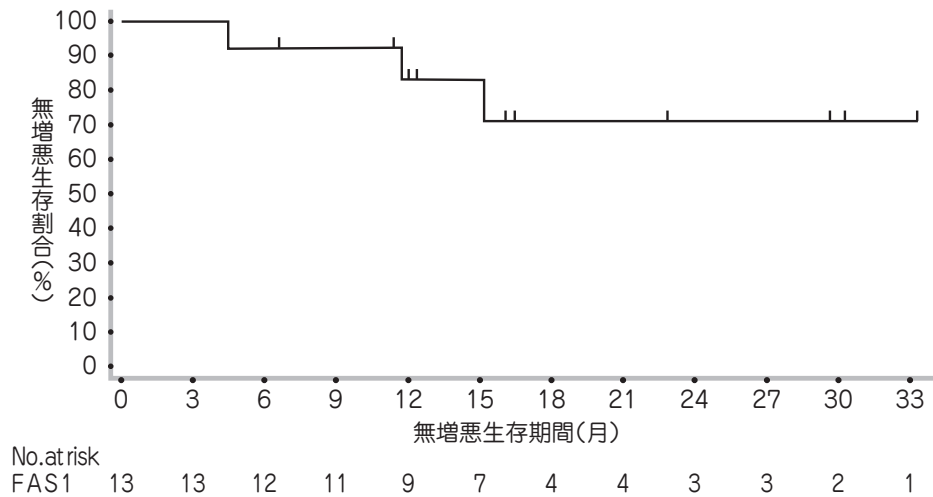
FAS2は、16例中1例でOSイベントが認められた。OSの中央値は推定できなかった(95%信頼区間: NE, NE)。

■無増悪生存期間(PFS)

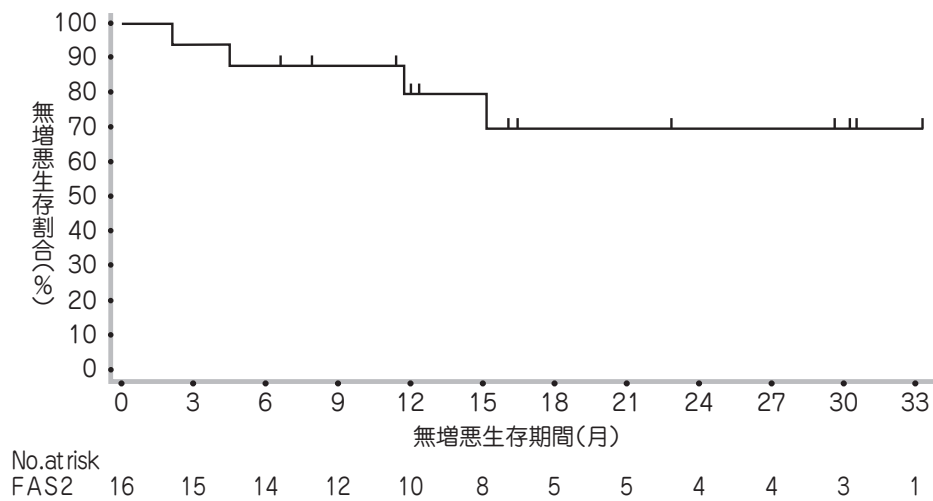
FAS1は、13例中3例でIRF判定結果によるPFSイベントが認められた。PFSの中央値は推定できなかった(95%信頼区間：11.7ヵ月, NE)。

FAS2は、16例中4例でIRF判定結果によるPFSイベントが認められた。PFSの中央値は推定できなかった(95%信頼区間：11.7ヵ月, NE)。

■PFSのKaplan-Meier曲線(IRF判定) (FAS1) [副次評価項目]



■PFSのKaplan-Meier曲線(IRF判定) (FAS2) [副次評価項目]



	FAS1 (n=13)	FAS2 (n=16)
PFS イベント数	3	4
PFSの中央値、月(95%信頼区間 <sup>†</sup> )	NE (11.7, NE)	NE (11.7, NE)

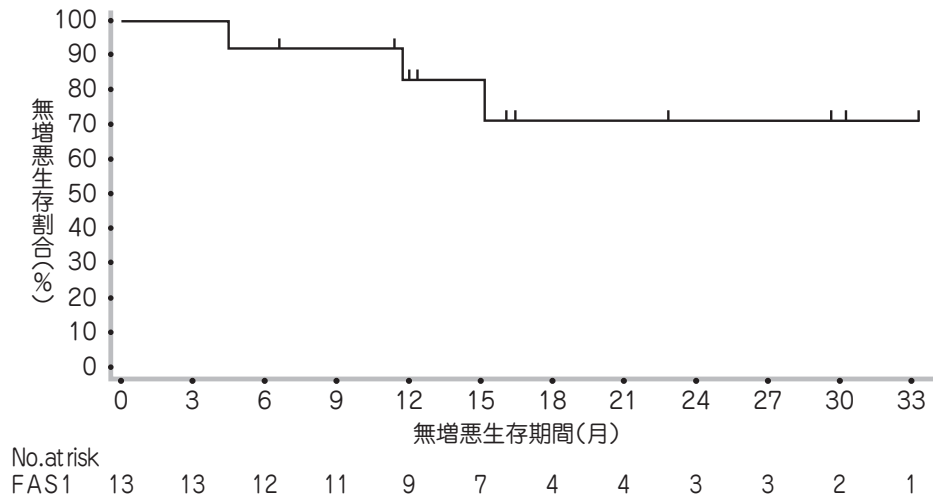
<sup>†</sup> 二重対数変換を利用したBrookmeyer and Crowley法を用いた信頼区間。

■皮膚評価(mSWAT)に基づく無増悪生存期間(PFS) (IRF判定)

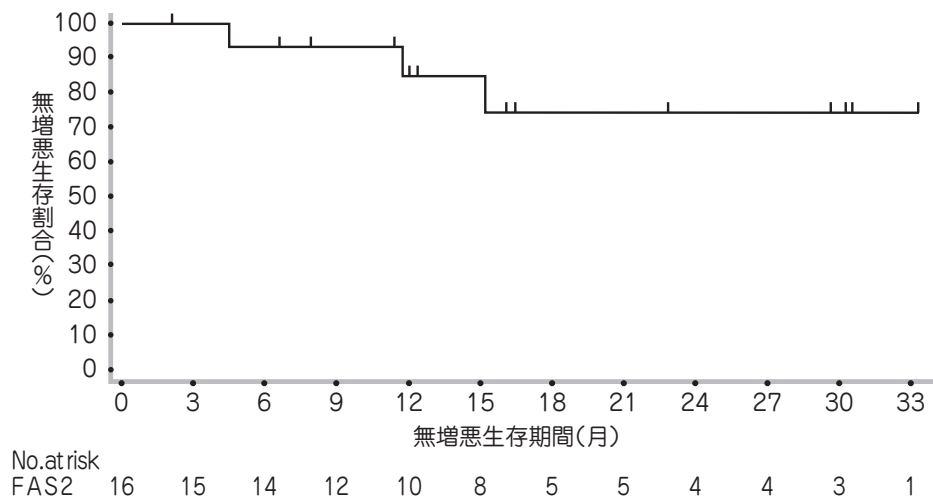
FAS1は、13例中3例でIRF判定結果によるmSWATに基づくPFSイベントが認められた。mSWATに基づくPFSの中央値は推定できなかった(95%信頼区間:11.7ヵ月, NE)。

FAS2は、16例中3例でIRF判定結果によるmSWATに基づくPFSイベントが認められた。mSWATに基づくPFSの中央値は推定できなかった(95%信頼区間:15.1ヵ月, NE)。

■mSWATに基づくPFSのKaplan-Meier曲線(IRF判定) (FAS1) [副次評価項目]



■mSWATに基づくPFSのKaplan-Meier曲線(IRF判定) (FAS2) [副次評価項目]



	FAS1 (n=13)	FAS2 (n=16)
mSWATに基づくPFSイベント数	3	3
mSWATに基づくPFSの中央値、 月(95%信頼区間 <sup>†</sup> )	NE (11.7, NE)	NE (15.1, NE)

<sup>†</sup> 二重対数変換を利用したBrookmeyer and Crowley法を用いた信頼区間。

### ■皮膚評価(mSWAT)に基づく皮膚病変の最良臨床効果(治験責任医師判定)

治験責任医師判定結果に基づく皮膚病変のCRを達成した被験者はFAS1で5例、FAS2で7例であり、mSWATに基づくCR率はFAS1で38% (95%信頼区間: 13.9, 68.4)、FAS2で44% (95%信頼区間: 19.8, 70.1)であった。また、皮膚病変の奏効(CR+PR)例はFAS1で9例、FAS2で11例であり、mSWATに基づくORRはFAS1で69% (95%信頼区間: 38.6, 90.9)、FAS2で69% (95%信頼区間: 41.3, 89.0)であった。

### ■mSWATに基づく皮膚病変の最良臨床効果(治験責任医師判定) [副次評価項目]

	FAS1 (n=13)	FAS2 (n=16)
CR, n (%) [95%信頼区間]	5 (38) [13.9, 68.4]	7 (44) [19.8, 70.1]
PR, n (%) [95%信頼区間]	4 (31) [9.1, 61.4]	4 (25) [7.3, 52.4]
SD, n (%) [95%信頼区間]	4 (31) [9.1, 61.4]	5 (31) [11.0, 58.7]
PD, n (%) [95%信頼区間]	0 (0) [0.0, 24.7]	0 (0) [0.0, 20.6]
再発, n (%) [95%信頼区間]	0 (0) [0.0, 24.7]	0 (0) [0.0, 20.6]
CR+PR (ORR), n (%) [95%信頼区間]	9 (69) [38.6, 90.9]	11 (69) [41.3, 89.0]
CR+PR+SD, n (%) [95%信頼区間]	13 (100) [75.3, 100.0]	16 (100) [79.4, 100.0]

### ■皮膚評価(mSWAT)に基づく皮膚奏効期間及び奏効までの期間(治験責任医師判定)

治験責任医師判定結果によるmSWATに基づく奏効(CR+PR)例はFAS1で9例、FAS2で11例であった。

皮膚奏効期間の推定中央値はFAS1で13.6ヵ月(95%信頼区間: 4.2, NE)、FAS2で13.6ヵ月(95%信頼区間: 6.7, NE)であった。

奏効までの期間の中央値はFAS1、FAS2いずれも1.74ヵ月(範囲: 1.5 ~ 4.3ヵ月)であった。

### ■mSWATに基づく皮膚奏効期間及び奏効までの期間(治験責任医師判定) [副次評価項目]

	FAS1 (n=13)	FAS2 (n=16)
奏効(CR+PR)例	9	11
皮膚奏効期間中央値、 月(95%信頼区間*)	13.6 (4.2, NE)	13.6 (6.7, NE)
奏効までの期間 中央値、月(範囲)	1.74 (1.5 ~ 4.3)	1.74 (1.5 ~ 4.3)

\*二重対数変換を利用したBrookmeyer and Crowley法を用いた信頼区間。

### ■合計皮膚評価(mSWAT) (治験責任医師判定)

治験責任医師判定結果に基づくFAS1の合計mSWATの中央値は、スクリーニング時38.200、治験終了時0.650であり、96.689%減少した。

FAS2の合計mSWATの中央値も同様に、スクリーニング時27.400、治験終了時0.625であり、96.919%減少した。

### ■ORR1 (治験責任医師判定/IRF判定)

治験責任医師判定結果に基づくORR1はFAS1で69.2% (9例) (95%信頼区間: 38.6, 90.9)、FAS2で68.8% (11例) (95%信頼区間: 41.3, 89.0)であった。

IRF判定結果に基づくORR1はFAS1で69.2% (9例) (95%信頼区間: 38.6, 90.9)、FAS2で62.5% (10例) (95%信頼区間: 35.4, 84.8)であった。

■ ORR1 (治験責任医師判定) [副次評価項目]

	FAS1 (n=13)	FAS2 (n=16)
ORR1: 4週間以上持続する奏効(CR又はPR)を達成した被験者の割合、n (%)	9 (69.2)	11 (68.8)
95%信頼区間	38.6, 90.9	41.3, 89.0

■ ORR1 (IRF判定) [副次評価項目]

	FAS1 (n=13)	FAS2 (n=16)
ORR1、n (%)	9 (69.2)	10 (62.5)
95%信頼区間	38.6, 90.9	35.4, 84.8

■ GRS 総合最良臨床効果 (IRF判定)

IRF判定結果によるGRSに基づくCRを達成した被験者はFAS1で4例、FAS2で6例であり、CR率はFAS1で31% (95%信頼区間:9.1, 61.4)、FAS2で38% (95%信頼区間:15.2, 64.6)であった。また、GRSに基づく奏効(CR+PR)例はFAS1で9例、FAS2で11例であり、ORRはFAS1で69% (95%信頼区間:38.6, 90.9)、FAS2で69% (95%信頼区間:41.3, 89.0)であった。

■ GRS 総合最良臨床効果 (IRF判定) [副次評価項目]

	FAS1 (n=13)	FAS2 (n=16)
CR、n (%) [95%信頼区間]	4 (31) [9.1, 61.4]	6 (38) [15.2, 64.6]
PR、n (%) [95%信頼区間]	5 (38) [13.9, 68.4]	5 (31) [11.0, 58.7]
SD、n (%) [95%信頼区間]	4 (31) [9.1, 61.4]	4 (25) [7.3, 52.4]
PD、n (%) [95%信頼区間]	0 (0) [0.0, 24.7]	1 (6) [0.2, 30.2]
再発、n (%) [95%信頼区間]	0 (0) [0.0, 24.7]	0 (0) [0.0, 20.6]
CR+PR (ORR)、n (%) [95%信頼区間]	9 (69) [38.6, 90.9]	11 (69) [41.3, 89.0]
CR+PR+SD、n (%) [95%信頼区間]	13 (100) [75.3, 100.0]	15 (94) [69.8, 99.8]

b) 安全性の結果 (副次評価項目)

副作用発現頻度は、SAF2で16例中16例(100%)であった。主な副作用は、末梢性ニューロパチー9例(56%)、発熱、好酸球増加症[以上、各4例(25%)]、倦怠感、下痢、薬疹、肝機能異常[以上、各3例(19%)]であった。

重篤な有害事象はSAF2で5例(31%)に認められた。

投与中止に至った有害事象はSAF2で3例(19%)であった。有害事象の内訳は、末梢性ニューロパチー、下痢、腹痛、肺毒性、肝機能異常[以上、各1例]であった。

治験期間中の死亡例(治験治療薬の最終投与後30日以内に認められた死亡)は報告されなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし



## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

#### ①未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者における一般使用成績調査

日常診療の使用実態下において未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者に対する本剤 + AVD併用時の好中球減少及び発熱性好中球減少症の発現状況を検討する。

#### ②再発又は難治性のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者及びホジキンリンパ腫患者(小児のみ)における特定使用成績調査

成人の再発又は難治性のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者(未分化大細胞リンパ腫を除く)及び小児の再発又は難治性のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者及びホジキンリンパ腫患者に対し、日常診療の使用実態下における末梢神経障害、骨髄抑制(好中球減少)、肺障害の発現状況等を検討する。

#### ③未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者(小児)における特定使用成績調査

日常診療の使用実態下において小児の未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者に対する本剤 + AVD併用時の骨髄抑制(好中球減少、発熱性好中球減少症)、末梢神経障害、及び肺障害の発現状況を検討する。

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

### 臨床成績

#### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫>

##### 1) 国際共同第 I / II 相試験(非盲検試験: C25004 試験)<sup>9)</sup>

5歳以上18歳未満の未治療の進行期(Ann Arbor分類Ⅲ又はⅣ期)古典的ホジキンリンパ腫患者を対象に、第Ⅱ相パートでは、51例(日本人患者2例を含む)にAVDとの併用において本剤48mg/m<sup>2</sup>を投与<sup>注)</sup>した。有効性は下表のとおりであった。

副作用発現頻度は、96% (49/51例)であった。主な副作用は、嘔吐75% (38例)、悪心67% (34例)、好中球減少症55% (28例)、白血球数減少37% (19例)、好中球数減少35% (18例)、口内炎、腹痛[以上、27% (14例)]、便秘25% (13例)、貧血22% (11例)、脱毛症20% (10例)であった。

#### ■国際共同第 I / II 相試験(第Ⅱ相パート、試験治療終了時)における臨床的有効性(中央判定)

	ホジキンリンパ腫(n = 51)
完全寛解(CR)例数(%)	38 (75)
部分寛解(PR)例数(%)	6 (12)
奏効率(CR + PR) (95%信頼区間)	86% (73.7, 94.3)

注)4週間を1サイクルとし、各サイクルの1及び15日目に、ドキソルビシン塩酸塩25mg/m<sup>2</sup>、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m<sup>2</sup>、ダカルバジン375mg/m<sup>2</sup>、本剤48mg/m<sup>2</sup>の順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。

＜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＞

2) 国内第Ⅰ / Ⅱ相試験(非盲検試験：TB-BC010088試験)<sup>17)</sup>

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫\*患者(皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く)を対象に、第Ⅱ相パートでは、それぞれ9例及び5例に本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった<sup>18)</sup>。

副作用発現頻度は、100% (14/14例)であった。主な副作用は、好中球減少症86% (12例)、リンパ球減少症、白血球減少症[以上、71% (10例)]、末梢性感覚ニューロパチー 64% (9例)、疲労36% (5例)、貧血、鼻咽頭炎[以上、29% (4例)]、LDH増加、発疹、食欲減退、ALT増加、AST増加、下痢、上気道感染[以上、21% (3例)]であった。

■国内試験(第Ⅱ相パート)における臨床的有効性(中央判定)

	ホジキンリンパ腫 (n = 9)	全身性未分化大細胞リンパ腫* (n = 5)
完全寛解(CR) 例数(%)	5 (56)	4 (80)
部分寛解(PR) 例数(%)	1 (11)	1 (20)
奏効率(CR + PR) (95%信頼区間)	67% (29.9, 92.5)	100% (54.9, 100.0)

\*未分化大細胞リンパ腫は、末梢性T細胞リンパ腫の1病型である。

3) 海外第Ⅱ相試験(非盲検試験：SG035-0003試験)<sup>19,20)</sup>

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者(自家造血幹細胞移植後) 102例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった。

副作用発現頻度は、91% (93/102例)であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 42% (43例)、悪心35% (36例)及び疲労34% (35例)であった。

■海外第Ⅱ相試験(SG035-0003試験)における臨床的有効性(中央判定)

	ホジキンリンパ腫 (n = 102)
完全寛解(CR) 例数(%)	34 (33%)
部分寛解(PR) 例数(%)	42 (41%)
奏効率(CR + PR) (95%信頼区間)	75% (64.9, 82.6)

4) 海外第Ⅱ相試験(非盲検試験：SG035-0004試験)<sup>21,22)</sup>

再発又は難治性のCD30陽性の全身性未分化大細胞リンパ腫\*患者(皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く) 58例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった。

副作用発現頻度は、91% (53/58例)であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 41% (24例)、悪心26% (15例)及び疲労22% (13例)であった。

■海外第Ⅱ相試験(SG035-0004試験)における臨床的有効性(中央判定)

	全身性未分化大細胞リンパ腫* (n=58)
完全寛解(CR)例数(%)	34 (59%)
部分寛解(PR)例数(%)	16 (28%)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	86% (74.6, 93.9)

\*未分化大細胞リンパ腫は、末梢性T細胞リンパ腫の1病型である。

5) 海外第Ⅱ相試験(非盲検試験：SGN35-012試験)<sup>23)</sup>

再発又は難治性のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者35例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り投与した。有効性は下表のとおりであった<sup>24)</sup>。

副作用発現頻度は、80% (28/35例)であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 37% (13例)、疲労20% (7例)であった。

■海外第Ⅱ相試験成績(治験責任医師判定)

	合計(n=34)	血管免疫芽球性 T細胞リンパ腫 (n=13)	末梢性T細胞 リンパ腫・非特定型 (n=21)
完全寛解(CR)例数(%)	8 (24)	5 (38)	3 (14)
部分寛解(PR)例数(%)	6 (18)	2 (15)	4 (19)
奏効率(CR + PR) (95%信頼区間)	41% (24.6, * 59.3)	54% (25.1, 80.8)	33% (14.6, 57.0)

\*事前に設定した閾値である10%を上回った(p<0.001、Clopper-Pearson検定)。

6) 国内第Ⅰ相試験(非盲検試験：BV-HLALCL試験)

2歳以上18歳未満の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫\*患者(皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く)それぞれ4例及び2例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り投与した。有効性は下表のとおりであった<sup>25)</sup>。

副作用発現頻度は、100% (6/6例)であった。主な副作用は、白血球数減少83% (5例)、発熱67% (4例)、好中球数減少50% (3例)、リンパ球数減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、体重減少[以上、33% (2例)]であった。

■国内第Ⅰ相試験における臨床的有効性(治験責任医師判定)

	ホジキンリンパ腫 (n=4)	全身性未分化大細胞リンパ腫* (n=1)
完全寛解(CR)例数(%)	1 (25)	1 (100)
部分寛解(PR)例数(%)	1 (25)	0 (0)
奏効率(CR + PR) (95%信頼区間)	50% (6.8, 93.2)	100% (2.5, 100.0)

\*未分化大細胞リンパ腫は、末梢性T細胞リンパ腫の1病型である。

## 7) 海外第 I / II 相試験(非盲検試験：C25002 試験)<sup>8)</sup>

2歳以上18歳未満<sup>注)</sup>の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫\*患者(皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く)を対象に、第II相パートでは、それぞれ9例及び15例に本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。引き続き臨床的ベネフィットが得られると判断された患者に限定し16サイクルを超えて投与した。有効性は下表のとおりであった<sup>7)</sup>。

副作用発現頻度は、70% (23/33例)であった。主な副作用は、悪心24% (8例)、錯感覚、発熱(以上、15% (5例))、好中球減少症、末梢性感覚ニューロパチー〔以上、12% (4例)〕であった。

注)ホジキンリンパ腫患者の場合、5歳以上18歳未満

### ■海外第 I / II 相試験(第 II 相パート)における臨床的有効性(中央判定)

	ホジキンリンパ腫 (n = 9)	全身性未分化大細胞リンパ腫* (n = 15)
完全寛解(CR)例数(%)	2 (22)	6 (40)
部分寛解(PR)例数(%)	1 (11)	2 (13)
奏効率(CR + PR) (95%信頼区間)	33% (7.5, 70.1)	53% (26.6, 78.7)

\*未分化大細胞リンパ腫は、末梢性T細胞リンパ腫の1病型である。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗CD30モノクローナル抗体

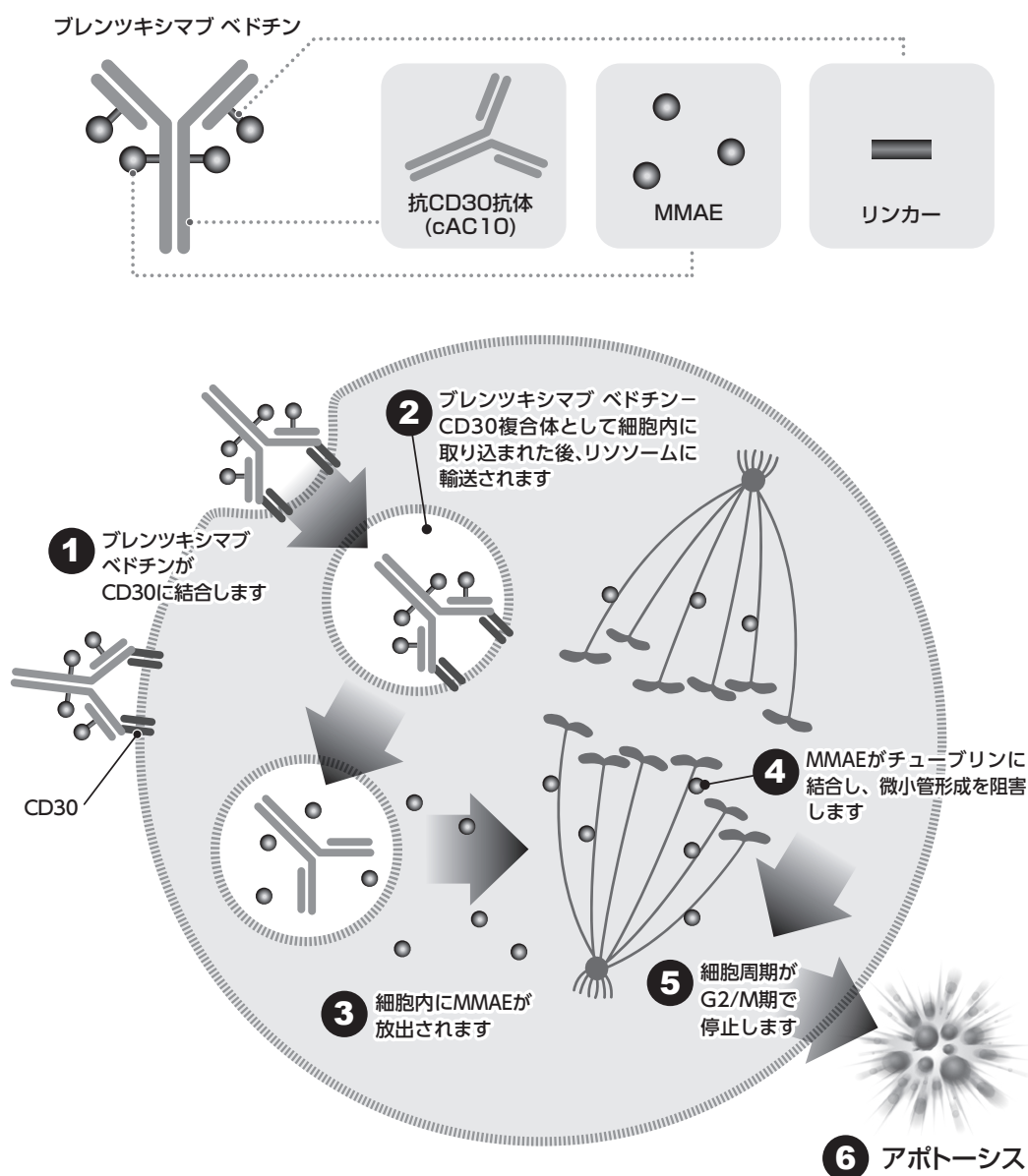
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>26)</sup>

ブレンツキシマブ ベドチンは、細胞障害活性を有するMMAEと抗CD30 IgG1型キメラ抗体をプロテアーゼ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。本剤の腫瘍増殖抑制作用は、まずCD30発現細胞にADCが結合し、ADC-CD30複合体として細胞内に取り込まれた後、蛋白質分解反応によってMMAEが遊離することによって発現する。遊離したMMAEがチューブリンに結合することにより、微小管形成が阻害され、細胞周期の停止とアポトーシスが誘導される。

#### ■ブレンツキシマブ ベドチンの作用機序(推定)<sup>26)</sup>



26) Katz J et al.: Clin Cancer Res., 17(20):6428-36, 2011.

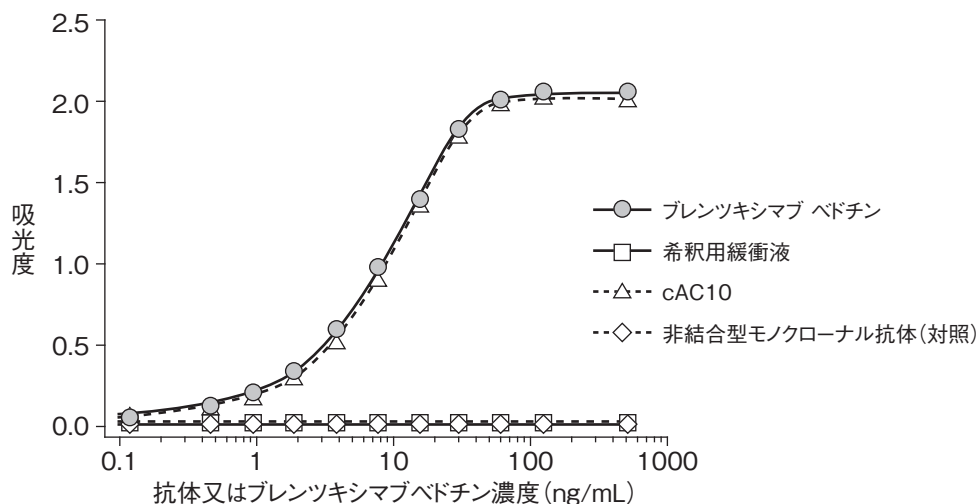


(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) CD30 陽性細胞に対するブレンツキシマブ ベドチンの結合親和性

CD30に特異的に結合するcAC10ならびにブレンツキシマブ ベドチンは、組換えヒトCD30に高い親和性(cAC10:  $K_D = 1.5 \times 10^{-9}M$ 、ブレンツキシマブ ベドチン:  $K_D = \text{約} 2 \times 10^{-9}M$ )で選択的に結合する。

■ヒトCD30に対するcAC10及びブレンツキシマブ ベドチンの結合

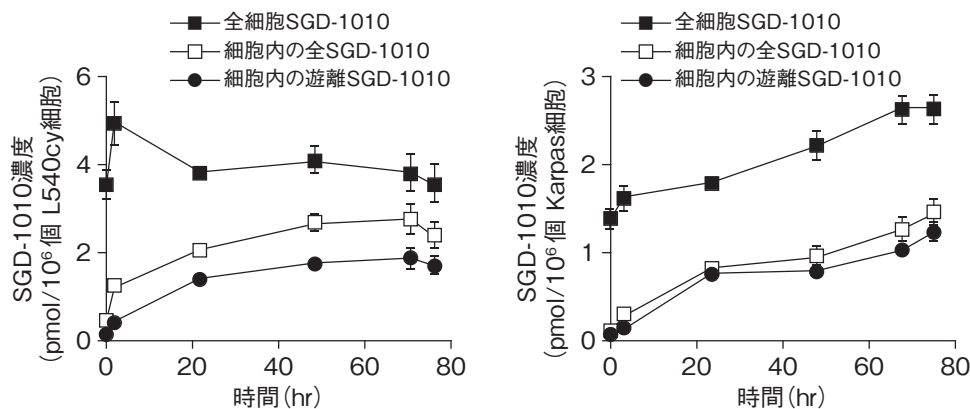


[試験方法]

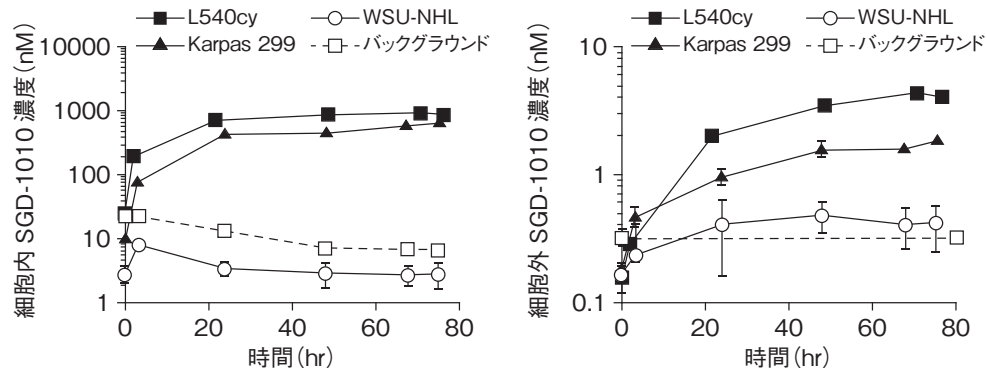
ブレンツキシマブ ベドチン、cAC10又は対照抗体(非結合型のモノクローナル抗体)を、組換えヒトCD30の精製物でコーティングしたプレートに添加し、続いてペルオキシダーゼ抱合ヤギ抗ヒトIgG1抗体のF(ab')<sub>2</sub>を添加し、ABTSで基質を変換して、ヒトCD30との結合を検出した。

2) 細胞内でのMMAEの放出

CD30陽性ホジキンリンパ腫(HL)由来のL540cy及びCD30陽性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)由来のKarpas 299細胞株を、<sup>14</sup>C vcMMAE (SGD-1010)を含むブレンツキシマブ ベドチンとともにインキュベートした後、細胞に結合した抗体薬物複合体(ADC)と細胞内に放出されたMMAEを測定したところ、最初は放射性標識薬物の大半は細胞膜に結合していたが、時間の経過とともに細胞(L540cy及びKarpas 299)内部の薬物濃度が上昇していった。細胞内の薬物の大部分が遊離型であったことから、MMAEは細胞内に取り込まれると直ちにブレンツキシマブ ベドチンから放出されることが示唆された。



また、ブレンツキシマブ ベドチンを添加してインキュベートした後、遊離型MMAEの細胞内及び細胞外濃度を測定したところ、CD30陰性のWSU-NHL細胞株では、3日間にわたりバックグラウンドレベルを超えるMMAEの放出は認められなかった。対照的に、CD30陽性であるL540cyとKarpas 299細胞株では、処理後24時間に細胞内の遊離型MMAEが高濃度(400nmol/L以上)で認められた。



### 3) 抗腫瘍作用

#### 1) *in vitro* 試験<sup>27)</sup>

CD30陰性細胞ならび陽性細胞における検討

*in vitro* 細胞障害性試験では、ブレンツキシマブ ベドチンはCD30陽性HL由来のL540cy細胞株及びCD30陽性ALCL由来Karpas 299細胞株に対しては細胞障害性を示したが(50%阻害濃度[IC<sub>50</sub>]はそれぞれ0.091nmol/L、0.032nmol/L)、CD30陰性細胞(WSU-NHL)に対しては最高6.7nmol/Lの濃度でも影響を及ぼさなかった。

27) ブレンツキシマブ ベドチンの薬効薬理試験成績(*in vitro* 試験) (社内資料)

#### 2) *in vivo* 試験(ホジキンリンパ腫)<sup>28)</sup>

##### ① HL腫瘍皮下移植モデルにおけるMMAEの検討(マウス)

ブレンツキシマブ ベドチン1mg/kgを4日間隔で4回腹腔内投与したところ、CD30陽性HL由来L428細胞株の皮下移植マウスモデルで腫瘍増殖の遅延が認められた。ブレンツキシマブ ベドチン2mg/kgを4日間隔で3回投与したところ、すべての腫瘍が退縮し、108日目の試験終了時には5匹中4匹で腫瘍が検出されなかった。ブレンツキシマブ ベドチンによる送達量の5倍に相当する量でMMAEを投与した場合には、腫瘍増殖の遅延はごくわずかであり、腫瘍の消失は認められなかった。

##### ② HL腫瘍皮下移植モデルにおける抗体薬物複合体(ADC)の検討(マウス)

SCIDマウスに対するL540cy細胞株の皮下移植によって進行性腫瘍が形成され、無処置の場合、移植後40日以内に1,000mm<sup>3</sup>大まで増大することが知られている。この腫瘍体積の平均値が、約100mm<sup>3</sup>に達した時点で、次のような実験を開始した。

マウスにブレンツキシマブ ベドチン1mg/kgを4日間隔で計4回腹腔内投与したところ、無処置群及び非結合性対照ADC投与群と比べて腫瘍増殖の遅延が認められた。

続いて、3mg/kgを4日間隔で計4回投与したところ、すべての腫瘍が退縮し、102日目の試験終了時には5匹中5匹で腫瘍が検出されなかった。一方、非結合性対照ADC(CD30に結合しないADC)3mg/kgを投与した場合は、当初こそ腫瘍の退縮が認められたものの、最終的には対照ADCを投与したすべてのマウスで腫瘍が増大し、安楽死が必要となった。

また、ブレンツキシマブ ベドチン1mg/kgを4日間隔で計4回投与したところ、7匹中3匹で腫瘍の完全消失かつ持続的な効果が認められ、残りの4匹のマウスでも無処置群及び非結合性対照ADC投与群と比べて腫瘍増殖の遅延が認められるなど、ブレンツキシマブ ベドチンの抗腫瘍効果が確認された。

28) ブレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬理試験成績(*in vivo* 試験) (社内資料)

### 3) *in vivo* 試験(全身性未分化大細胞リンパ腫)<sup>28)</sup>

#### ALCL 細胞皮下移植モデルにおける検討(マウス)

Karpas 299細胞株を皮下に移植したマウスに、ブレンツキシマブ ベドチン0.25mg/kg、0.5mg/kgを4日間隔で計4回静脈内投与したところ、それぞれ用量依存的な腫瘍増殖の遅延が認められた。cAC10 (0.5mg/kg)又はMMAE (0.01mg/kg)単独を投与した場合とcAC10 (0.5mg/kg)とMMAE (0.01mg/kg)の混合物を投与した場合には、Karpas 299腫瘍に対する有意な増殖阻害効果は認められなかった(cAC10又はMMAE 単独投与の場合：p=0.9\*、cAC10とMMAEの混合物投与の場合：p=0.2\*、t-test)。

\*ブレンツキシマブ ベドチン、cAC10、MMAE、cAC10とMMAEの混合物は、無処置群と比較して $p \leq 0.01$ であれば有意差ありとした。

28)ブレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬理試験成績(*in vivo* 試験)(社内資料)

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

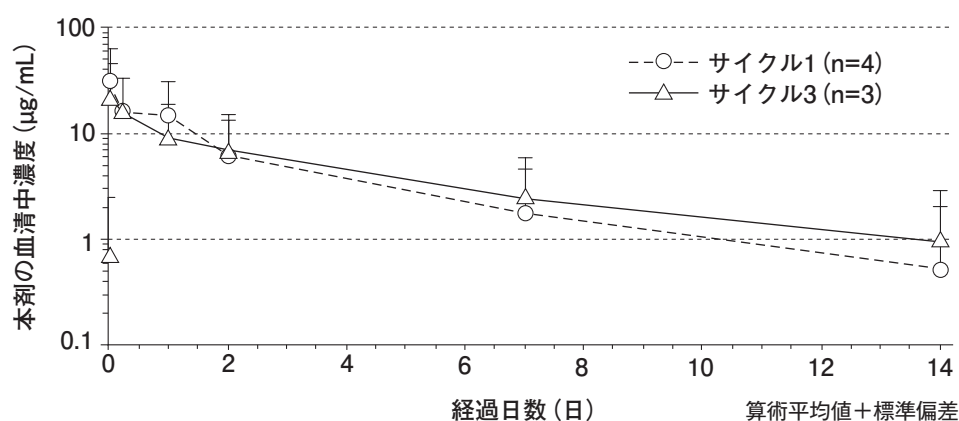
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 未治療の CD30 陽性のホジキンリンパ腫患者

国際共同第Ⅲ相試験に組み入れられた日本人患者に4週間を1サイクルとした1及び15日目に、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投与との併用下で本剤1.2mg/kgを点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。サイクル1の1日目(C1D1)に対するサイクル3の1日目(C3D1)投与時のAUC<sub>0-τ</sub>の幾何平均比は1.01であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった<sup>10)</sup>。

#### ■日本人におけるブレンツキシマブ ベドチンの血清中濃度推移



#### ■日本人におけるブレンツキシマブ ベドチンの薬物動態パラメータ

投与量	投与時期	薬物動態パラメータ		
		C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-τ</sub> (日・µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (日)
1.2mg/kg	C1D1 (n=4)	30.6 (18.7)	48.0 (24.9)	3.75 (18.3)
	C3D1 (n=3)	21.7 (24.0)	53.5 (24.2)	4.54 (10.7)

幾何平均(%変動係数)

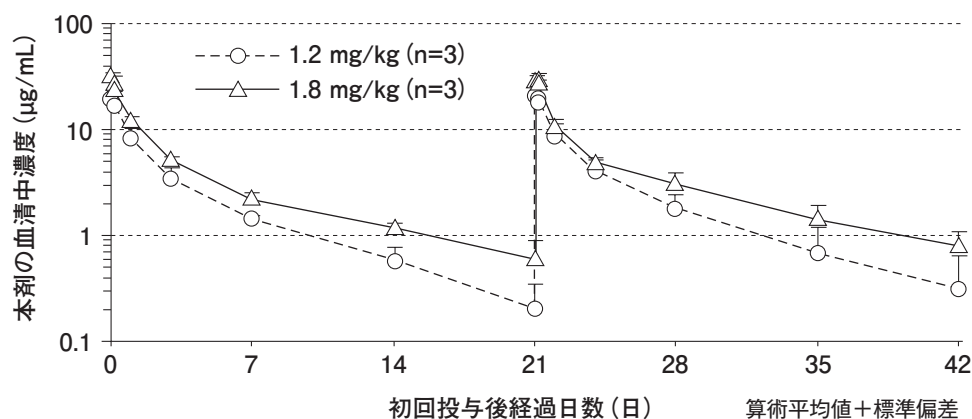
10) ブレンツキシマブ ベドチンの国際共同第Ⅲ相試験成績①(社内資料)

## 2) 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 細胞リンパ腫患者<sup>18)</sup>

国内第 I / II 相試験の第 I 相パートにおいて3週間に1回本剤 1.2mg/kg 又は 1.8mg/kg を点滴静注したときの本剤の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

1回目に対する2回目投与時の AUC<sub>0-τ</sub> 及び C<sub>max</sub> の幾何平均比はそれぞれ 1.07 ~ 1.12 及び 0.94 ~ 1.08 であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった。

### ■日本人におけるブレンツキシマブ ベドチンの血清中濃度推移



### ■日本人におけるブレンツキシマブ ベドチンの薬物動態パラメータ

用法・用量	サイクル	薬物動態パラメータ					
		AUC <sub>0-τ</sub> (µg・日/mL) 幾何平均 (% CV)	C <sub>max</sub> (µg/mL) 幾何平均 (% CV)	T <sub>max</sub> (日) 中央値 (最小, 最大)	t <sub>1/2</sub> (日) 幾何平均 (% CV)	CL (L/日) 幾何平均 (% CV)	V <sub>ss</sub> (L) 幾何平均 (% CV)
1.2mg/kg 3週に1回 [n = 3]	1	40.17 (29)	18.89 (34)	0.090 (0.087, 0.228)	4.94 (41)	1.40 (38)	7.16 (24)
	2	44.94 (47)	20.31 (40)	0.088 (0.083, 0.169)	5.06 (65)	1.30 (51)	6.87 (17)
1.8mg/kg 3週に1回 [n = 3]	1	66.76 (1.5)	31.47 (9.6)	0.089 (0.088, 0.094)	7.42 (49)	1.20 (16)	8.85 (26)
	2	71.42 (13)	29.60 (13)	0.174 (0.167, 0.240)	7.29 (13)	1.25 (24)	9.58 (11)

18) ブレンツキシマブ ベドチンの国内第 I / II 相試験成績(社内資料)

注意：本剤の再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫に対する承認用法及び用量は「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 1.8mg/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。」である。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし



## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

本剤の定常状態における分布容積は6～10Lであった<sup>29)</sup>。

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団(ポピュレーション)解析

### (1) 解析方法

ブレンツキシマブ ベドチンの薬物動態モデル:

0次の注入過程及び1次の消失過程を含む線形の3-コンパートメントモデル

MMAEの薬物動態モデル:

ブレンツキシマブ ベドチンから直接生成及びブレンツキシマブ ベドチンが仮想の標的部位へ結合後MMAEを生成する2つの生成過程並びに1次の消失過程を有する2コンパートメントモデル。MMAEの生成の遅延を説明するために、ラグコンパートメント(トランジットコンパートメント)及び投与から時間経過により低下するADCからの生成率を構造モデルに組み入れた。

### (2) パラメータ変動要因

国内及び外国臨床試験での本剤、MMAE及びTAb (total antibody)の薬物動態特性について、日本人患者と外国人患者で類似することが示唆された。また、外国人成人試験データを用いて母集団薬物動態解析法により内因性要因の影響を検討した結果、性別、年齢、人種、疾患(HL、ALCLあるいはその他)、腎及び肝機能については、本剤の薬物動態に対して臨床的に意味のある相関は認められなかった。体重のみが臨床的に有意[体重とADCの薬物動態パラメータの相関係数はクリアランス/体重で0.487 (L/h/kg)、中心コンパートメント分布容積/体重で0.811 (L/kg)で、体重とMMAEの薬物動態パラメータの相関係数は中心コンパートメント分布容積/体重で0.211 (L/kg)]な共変量であった。さらに、外国人成人及び小児試験のデータを用いて、血清中ブレンツキシマブ ベドチン及び血漿中MMAEについて母集団薬物動態解析を実施した結果、血清中ブレンツキシマブ ベドチンについては、体表面積が、クリアランス、中央コンパートメントの分布容積及び末梢コンパートメント2の分布容積に対して統計学的に有意な共変量であった。また、抗ブレンツキシマブ ベドチン抗体(ATA)発現、ビリルビン及びアルブミンもクリアランスに対して統計学的に有意な共変量であった。血漿中MMAEについては、体表面積が、中央コンパートメントの分布容積、解離定数及び末梢コンパートメント2の分布容積に対して統計学的に有意な共変量であった。また、ビリルビンも解離定数に対して統計学的に有意な共変量であった。しかしながら、これ

らの統計学的に有意な共変量はブレンツキシマブ ベドチン 及びMMAEの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

なお、本剤の推奨用量は体重に基づく用量(mg/kg)であり、体重が100kgを超える患者では100kgとして算出することとしている。

#### 4. 吸収

該当しない

#### 5. 分布

##### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

##### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

###### <参考：ラット>

非GLP胚・胎児毒性試験では、妊娠ラットに、1、3及び10mg/kgを7日間隔で計2回(妊娠6及び13日目)投与、又は0.4、1.2及び4.0mg/kgを3日間隔で計5回(妊娠6、9、12、15及び18日目)投与のスケジュールでブレンツキシマブ ベドチンを投与し、妊娠20日目にブレンツキシマブ ベドチン、全抗体及びMMAEの胎盤通過性を評価した。胎児におけるブレンツキシマブ ベドチン及び全抗体の血清中濃度は、母体の血清中濃度よりも高かった。母体におけるMMAE及び全抗体の羊水中濃度は血清中濃度よりも高かったのに対し、ブレンツキシマブ ベドチン濃度は羊水中と血清中で同程度だった。なお、3mg/kgを超える投与量では、全ての雌性ラットで胎児は存在しなかった。

GLP準娩の胚・胎児毒性試験では、対照物質、ブレンツキシマブ ベドチン(0.3、1、3及び10mg/kg)又はMMAE (0.2mg/kg)を7日間隔で計2回(妊娠6及び13日目)投与した後、妊娠18日目にブレンツキシマブ ベドチン、全抗体及びMMAEの胎盤通過性を評価した。ブレンツキシマブベドチンを投与した母体における胎児の血清中にブレンツキシマブベドチン、全抗体及びMMAEが検出されたが、同じ投与量の同じ測定時点での胎児血清中濃度は、3成分共に母体より低い値であった。MMAEを投与した母体におけるMMAEの羊水中濃度は血清中濃度よりも高く、母体の血液を介して移行したMMAEにより胎児が曝露されることが示唆された。なお、10mg/kg投与群では、全ての雌性ラットで胎児は存在しなかった。

##### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

##### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

##### (6) 血漿蛋白結合率

MMAEのヒト血漿蛋白に対する*in vitro*結合率は68～82%であった。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考：in vitro>

in vitro 試験<sup>30)</sup>により、本剤の構成成分である MMAE は主に CYP3A4 で代謝されることが示された。[<sup>3</sup>H] MMAE を NADPH 添加ヒト肝ミクロソームに加えたところ、[<sup>3</sup>H] MMAE は 8 種の放射性代謝物に変換された。8 種の放射性代謝物のうち、3 種が比較的生成量の多い代謝物 (C4、C7 及び C8 と命名) であると考えられた。

各種の組換えヒト CYP 分子種と共にインキュベートしたところ、[<sup>3</sup>H] MMAE は CYP3A4 により C4、C7 及び C8 に代謝され、また、CYP2D6 により C7 に代謝されることが認められた。ヒト肝ミクロソームにおける CYP3A4 活性と C4、C7 及び C8 の生成との間に強い相関が認められた。CYP3A4 の化学的阻害物質であるケトコナゾール又は抗 CYP3A4 モノクローナル抗体により C4、C7 及び C8 の生成が顕著に阻害されたことから、CYP3A4 の関与が確認された。

30) プレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬物動態試験成績 (社内資料)

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

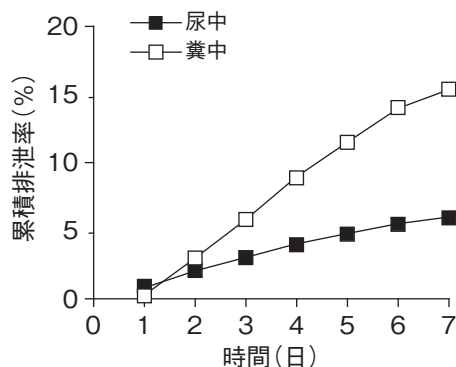
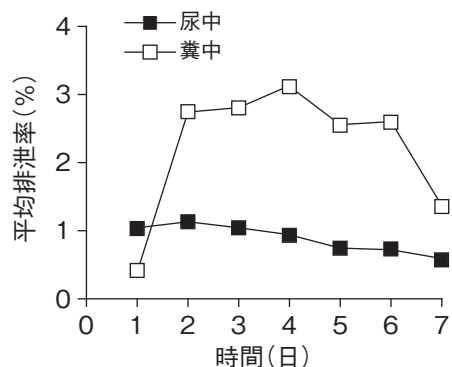
### 排泄部位及び排泄経路

MMAE の主な排泄経路は糞中である。

### 排泄率

CD30 陽性の造血器腫瘍患者 8 例に対し、プレントキシマブ ベドチン 1.8mg/kg を点滴静注したところ、本剤投与後 1 週間までに投与量の約 24% に相当する MMAE が尿及び糞中に排泄された<sup>29)</sup>。(外国人のデータ)

MMAE の総排泄量のうち、糞中排泄の割合の中央値は 72% (範囲：59 ~ 77%) であり、残りは尿中排泄であった<sup>29)</sup>。(外国人のデータ)



29) プレンツキシマブ ベドチンの臨床薬理試験成績 (社内資料)

## 8. トランスポーターに関する情報

*In vitro* 試験により、MMAEはP-糖蛋白の基質であることが示された<sup>30)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者における薬物動態 (外国人のデータ)

外国第 I 相試験 (SGN35-008B) で軽度から重度の腎機能障害を有する造血器腫瘍患者に本剤 1.2mg/kg を投与すると、重度の腎機能障害患者において MMAE の血中濃度が上昇する結果が得られた<sup>29)</sup>。腎機能正常患者に対する腎機能障害患者のパラメータの幾何平均比を以下に示す。本剤の血中濃度については腎機能障害患者において上昇する傾向は認められなかった。

#### ■ MMAE の薬物動態パラメータ (腎機能障害患者)

パラメータ	腎機能障害			総計 (n = 10)
	軽度 (n = 4)	中等度 (n = 3)	重度 (n = 3)	
AUC <sub>0-∞</sub>	0.85	1.09	1.90	1.16
C <sub>max</sub>	0.78	0.92	2.07	1.10

腎機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比。

腎機能障害 (クレアチニンクリアランス値) : 軽 (> 50 ~ 80mL/min)、中等度 (30 ~ 50mL/min)、重度 (< 30mL/min)

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V.1.効能又は効果」の項を参照すること。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「V.3.(1)用法及び用量の解説」の項を参照すること。

### (2) 肝機能障害患者における薬物動態 (外国人のデータ)

外国第 I 相試験 (SGN35-008B) で軽度から重度の肝機能障害を有する造血器腫瘍患者に本剤 1.2mg/kg を投与すると、MMAE の血中濃度が上昇する結果が得られた<sup>29)</sup>。肝機能正常患者に対する肝機能障害患者のパラメータの幾何平均比を以下に示す。本剤の血中濃度については肝機能障害患者において上昇する傾向は認められなかった。

#### ■ MMAE の薬物動態パラメータ (肝機能障害患者)

パラメータ	肝機能障害			総計 (n = 7)
	軽度 (n = 1)	中等度 (n = 5)	重度 (n = 1)	
AUC <sub>0-∞</sub>	3.51	2.21	1.77	2.29
C <sub>max</sub>	2.79	1.63	1.21	1.68

肝機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比。

肝機能障害 (Child-Pugh 分類) : 軽度 (A)、中等度 (B)、重度 (C)

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V.1.効能又は効果」の項を参照すること。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「V.3.(1)用法及び用量の解説」の項を参照すること。

### ■(参考) Child-Pugh分類

判定基準	1点	2点	3点
脳症(度)	なし	I～II	III～IV
腹水	なし	軽度	中等度
ビリルビン(mg/dL)	< 2.0	2.0～3.0	> 3.0
アルブミン(g/dL)	> 3.5	2.8～3.5	< 2.8
プロトロンビン時間(%)	> 80	50～80	< 50
(INR)	< 1.7	1.7～2.2	> 2.2

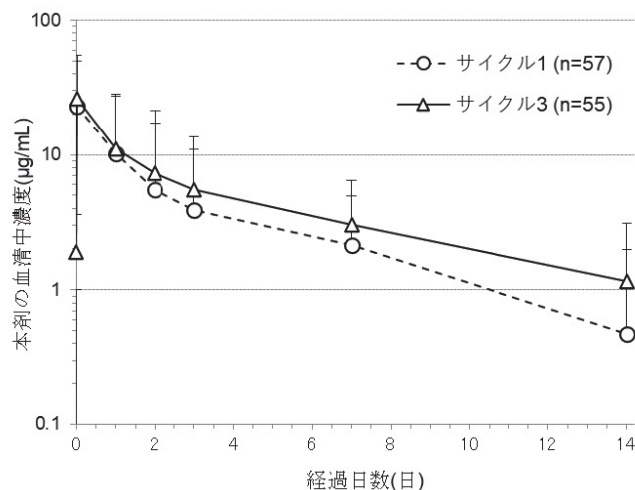
grade A (得点) : 5～6点、grade B (得点) : 7～9点、grade C (得点) : 10～15点  
 「内科学書 改訂第8版(vol.4 消化管・腹膜疾患 肝・胆道・膵疾患)」(中山書店)より

### (3) 小児における薬物動態

#### 1) 未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者<sup>9)</sup>

5歳以上18歳未満の小児患者(日本人患者2例を含む)に4週間を1サイクルとした1及び15日目に、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投与との併用下で本剤48mg/m<sup>2</sup>を点滴静注したときの本剤の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。サイクル1の1日目(C1D1)に対するサイクル3の1日目(C3D1)投与時のAUC<sub>0-τ</sub>の幾何平均比は約1.3であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった。C1D1における半減期は3.78日であった。

#### ■本剤の血清中濃度推移



#### ■本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与時期	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-τ</sub> (day · µg/mL)
48mg/m <sup>2</sup>	C1D1	22.5 (22.6) (n=57)	46.7 (33.5) (n=57)
	C3D1	26.4 (21.3) (n=55)	61.1 (29.2) (n=54)

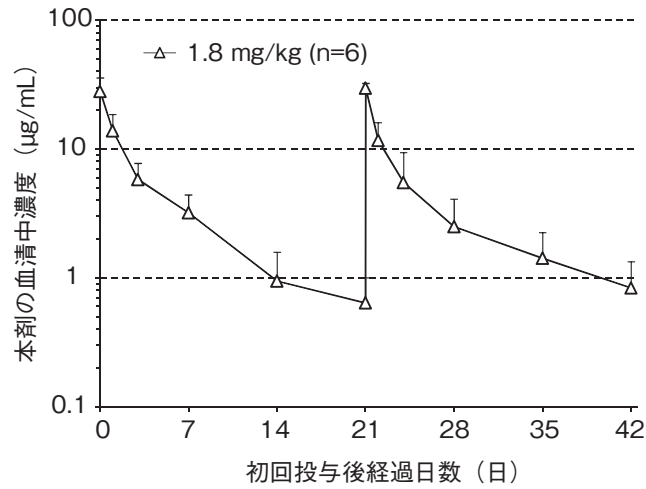
幾何平均(%変動係数)



2) 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 細胞リンパ腫患者

2歳以上18歳未満の日本人小児患者に3週間に1回本剤1.8mg/kgを点滴静注したときの本剤の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。1回目に対する2回目投与時のAUC<sub>0-τ</sub>及びC<sub>max</sub>の幾何平均比はそれぞれ0.9569及び1.082であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった<sup>25)</sup>。

■本剤の血清中濃度推移



■本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与回数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-τ</sub> (day · µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)
1.8mg/kg(n=6)	1	28.77 (25.88)	71.22 (29.48)	4.541 (37.65)
	2	29.76 (9.049)	62.10 (46.52)	5.101 (56.78)

幾何平均(%変動係数)

11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

1.1 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。

1.2 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。[9.3、16.6.2 参照]

#### <解説>

1.1 他の造血器悪性腫瘍の治療薬と同様に、本剤についても緊急時に十分対応ができる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもと、本療法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、治療開始前には、患者又はその家族に対して、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性及び危険性について十分説明し理解を得た上で、同意を得られた患者に対して本剤を投与すること。

1.2 外国第 I 相試験(SGN35-008B)において、重度\*の肝機能障害患者1例中1例でクリプトコッカス性真菌血症による死亡が認められ、中等度\*の肝機能障害患者5例中1例で真菌性下気道感染による死亡が認められた。中等度及び重度の肝機能障害患者への投与に際しては、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。

\*中等度及び重度はChild-Pugh分類による grade B及び grade Cに該当した。

(「VII.10.特定の背景を有する患者(2)」の項参照)

## 2. 禁忌内容とその理由

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

2.2 プレオマイシン塩酸塩を投与中の患者[10.1 参照]

<解説>

2.1 投与前には十分な問診を行い、過去に本剤の成分を含む製剤に対しGrade 3以上の重度の過敏症の既往歴がないかを確認の上、それら既往歴のある患者に対しては、本剤を投与しないこと。

なお、本剤の組成・性状は、次のとおりである。

成分		1バイアル中の分量
有効成分	ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え) <sup>注1)</sup>	55mg <sup>注2)</sup>
添加剤	トレハロース水和物	770mg
	クエン酸水和物	2.3mg
	クエン酸ナトリウム水和物	61.7mg
	ポリソルベート80	2.2mg
性状	白色～灰白色の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)	
pH	約6.6(日局注射用水10.5mLにて溶解時)	
浸透圧比 <sup>注3)</sup>	約1(日局注射用水10.5mLにて溶解時)	

注1)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2)注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから50mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、10.5mLで溶解した時に5mg/mLとなる。

注3)日局生理食塩液に対する比

2.2 本剤とプレオマイシン塩酸塩は併用しないこと。

ホジキンリンパ腫患者を対象に、本剤をドキソルビシン塩酸塩+プレオマイシン塩酸塩+ビンブラスチン硫酸塩+ダカルバジン(ABVD)又はドキソルビシン塩酸塩+ビンブラスチン硫酸塩+ダカルバジン(AVD)と併用した外国第I相試験(SGN35-009試験)で、その安全性中間評価において、本剤とABVDを併用投与された被験者の44%(25例中11例)に非感染性の肺毒性が認められた。この発現率は、これまでにプレオマイシン塩酸塩を含む治療レジメンで報告されている発現率(10～25%)と比較して高値であった。11例中6例では重篤な肺毒性が認められ、ほとんどの症例でステロイド投与により改善が認められたが、2例が死亡に至った。

一方、本剤とAVDを併用投与された被験者において、肺毒性は認められなかった。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

#### 〈効能共通〉

- 8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionを発現することもあるので、本剤投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]
- 8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。また、好中球減少やリンパ球減少があらわれることがあるので、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。[7.2、11.1.2、11.1.4参照]
- 8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
- 8.4 急性膵炎があらわれることがあるので、定期的に膵酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8参照]
- 8.5 劇症肝炎、肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[11.1.9参照]

#### 〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

- 8.6 本剤と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投与、又は本剤とシクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)との併用投与において、高頻度に発熱性好中球減少症が認められたことから、成人に本剤とこれらの薬剤を併用投与する際には、最新のガイドライン等を参考に予防投与(一次予防)を含めたG-CSF製剤の使用を考慮すること。[11.1.4参照]

#### 〈解説〉

- 8.1 外国第Ⅰ相試験(SG035-0001、SG035-0002、SGN35-007、SGN35-008A)では、197例中Grade 3のInfusion reactionが5例に報告された。そのうち2例では重篤なアナフィラキシー反応が報告された。アセトアミノフェン、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン等のプレメディケーションを一律に実施しなかった外国第Ⅱ相試験(SG035-0003、SG035-0004)では160例中17例(11%)の被験者でInfusion reactionが認められた。ほとんどのInfusion reactionがサイクル2までに発現した。7例はプレメディケーションを実施せずに、また、10例はプレメディケーションを実施して本剤投与を継続した。プレメディケーションを実施した被験者のうち1例で、最終的にInfusion reactionのため本剤投与を中止した。Infusion reactionは、本剤投与を中断することにより、概ねその後の投与継続が可能であった。
- 8.2 本剤投与により骨髄抑制(リンパ球減少症、好中球減少症等)があらわれることがあるため(「**Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状** 11.1.4」の項参照)、感染の発現等に注意すること。本剤の投与前に毎回血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。好中球減少症については「**V.4. 用法及び用量に関連する注意**」に記載されている用量調節基準に従い、休薬すること。
- 8.3 本剤投与により腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるため(「**Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状** 11.1.6」の項参照)、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。
- 8.4 本剤投与により急性膵炎があらわれることがあるため(「**Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状** 11.1.8」の項参照)、腹痛等の膵炎を示唆する症状の発現等に注意すること。
- 8.5 本剤投与により劇症肝炎があらわれることがあるため(「**Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状** 11.1.9」の項参照)、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

8.6 成人の未治療の進行期古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(C25003試験)では、本剤+AVD\*の併用投与にて、発熱性好中球減少症が18%にみられている。

SGN35-014試験の本剤と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\*\* (CHP)併用群では発熱性好中球減少症の発現頻度が高く、試験期間中のいずれかの時点で発熱性好中球減少症を発現した被験者の割合は、G-CSF製剤の予防投与を行わなかった被験者で20% (29/148例)であった。G-CSF製剤の予防投与を行った被験者では、発熱性好中球減少症の発現頻度の低下がみられ16% (12/75例)であった。

成人に本剤+AVD又は本剤+CHPの併用投与を行う場合は、予防投与(一次予防)を含めたG-CSF製剤の使用を考慮すること。

\*本剤、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

\*\*プレドニゾンは国内未承認である。

#### G-CSFの予防的投与\*、\*\*の有無別の発熱性好中球減少症及び関連するその他の有害事象

有害事象***	本剤+AVD群 [n=662]				ABVD群 [n=659]			
	5日目までにG-CSFを				5日目までにG-CSFを			
	投与した [n=83]		投与 しなかった [n=579]		投与した [n=43]		投与 しなかった [n=616]	
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	
発熱性好中球減少症	9	(11)	119	(21)	3	(7)	49	(8)
サイクル1における発熱性好中球減少症	1	(1)	61	(11)	2	(5)	24	(4)
好中球減少症****	29	(35)	425	(73)	9	(21)	352	(57)
Grade 3以上の好中球減少症****	24	(29)	406	(70)	8	(19)	309	(50)
Grade 4以上の好中球減少症****	18	(22)	295	(51)	7	(16)	171	(28)
感染症及び寄生虫症(SOC)	39	(47)	322	(56)	19	(44)	312	(51)
Grade 3以上の感染症及び寄生虫症(SOC)	9	(11)	107	(18)	3	(7)	63	(10)
発熱性好中球減少症、好中球減少症、敗血症、好中球減少性敗血症、発熱又は感染症及び寄生虫症(SOC)の重篤な有害事象	20	(24)	190	(33)	4	(9)	107	(17)

\* 治験実施計画書では、本剤+AVD群の患者の好中球減少症の管理のために、実施医療機関の使用指針に基づくG-CSFの使用を許容した。予定する患者数の約70%の登録後、本剤+AVD群に割り付けられた患者に対し、サイクル1の開始時にG-CSFの予防的投与を推奨することを治験責任医師に連絡した。

\*\* 本集計は、G-CSFを好中球減少症に対する処置として本剤投与日(1日目)から5日目の間に投与した場合を「予防投与あり」として扱った。

\*\*\* 本剤との関連が否定された事象を含む。

\*\*\*\* 好中球減少症と好中球数減少の併合集計

本剤+AVD群:本剤、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン併用群

ABVD群:ドキシソルピシン塩酸塩、プレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン併用群

G-CSF:顆粒球コロニー刺激因子、SOC:器官別大分類

MedDRA ver.19.0、NCI CTCAE ver.4.03により集計。



## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。[11.1.2参照]

##### 9.1.2 末梢神経障害のある患者

末梢神経障害が増悪するおそれがある。[7.3、7.4、7.6、11.1.1参照]

#### <解説>

9.1.1 本剤投与により好中球減少症やリンパ球減少症があらわれることがあり、感染症を合併している患者の場合、本剤投与により感染症増悪のおそれがある。本剤による治療効果とのベネフィット/リスクのバランスを十分考慮の上、本剤を投与する場合は慎重に経過観察を行うこと。

9.1.2 末梢神経障害は、チューブリン重合を促進(タキサン系[パクリタキセル、ドセタキセルなど]及びエポシロン類[ixabepiloneなど])又は阻害(ビンカアルカロイド系[ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、dolastatin、エリブリンメシル酸塩など])する微小管阻害剤、白金化合物(シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンなど)、免疫調整薬(サリドマイド、レナリドミド水和物)、プロテアソーム阻害剤(ボルテゾミブ)など、いくつかの化学療法剤の毒性として知られている。これらの薬剤は、チューブリンの安定性の変化や細胞内のカルシウム恒常性の崩壊といった様々な機序によって軸索輸送を遮断することで末梢神経障害を引き起こすと考えられており、一部では末梢神経組織の形態変化(脱髄など)との関連も報告されている。

本剤に含まれるMMAEは強力な微小管阻害剤であり、末梢神経障害のある患者では、本剤の投与により末梢神経障害が増悪するおそれがある。本剤による治療効果とのベネフィット/リスクのバランスを十分考慮の上、本剤を投与する場合は慎重に経過観察を行うこと。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 重度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス値<30mL/min)

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の構成成分であるモノメチルアウリスタチンE (MMAE)の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照]

#### <解説>

本剤の構成成分であるMMAEの排泄には腎臓が関与している。

外国第I相試験(SGN35-008B)で重度の腎機能障害のある患者でMMAEの血中濃度が上昇する結果が得られた。好中球減少症等のMMAEによる毒性の発現頻度が高まる可能性があるため、重度の腎機能障害のある患者に対する投与では減量の考慮及び慎重な観察が必要である。

(「Ⅶ.10.特定の背景を有する患者(1)」の項参照)



### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。MMAEの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

外国臨床試験において、中等度及び重度(Child-Pugh分類B及びC)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。[1.2、16.6.2参照]

#### <解説>

本剤の構成成分であるMMAEの代謝及び排泄には肝臓が関与している。

外国第I相試験(SGN35-008B)において、重度\*の肝機能障害患者1例中1例でクリプトコッカス性真菌血症による死亡が認められ、中等度\*の肝機能障害患者5例中1例で真菌性下気道感染による死亡が認められた。中等度及び重度の肝機能障害患者への投与に際しては、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。

\*中等度及び重度はChild-Pugh分類によるgrade B及びgrade Cに該当した。

(「**Ⅶ.10.特定の背景を有する患者(2)**」の項参照)

外国第I相試験(SGN35-008B)で肝機能障害のある患者でMMAEの血中濃度が上昇する結果が得られた。好中球減少症等のMMAEによる毒性の発現頻度が高まる可能性があるため、肝機能障害のある患者に対する投与では減量の考慮及び慎重な観察が必要である。

(「**Ⅶ.10.特定の背景を有する患者(2)**」の項参照)

### (4) 生殖能を有する者

#### 9.4 生殖能を有する者

パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。動物試験(ラット)で精巣毒性が報告されている<sup>31)</sup>。

#### <解説>

パートナーが妊娠する可能性のある男性の患者では、目安として本剤投与中及び本剤終了後6ヵ月間\*は適切な方法で避妊をするよう指導をすること。

非臨床毒性試験では、本剤の精巣毒性が認められ、雄の授胎能への影響が示唆され、MMAEが遺伝毒性物質(染色体異数性誘発性)であることが示されている。

\*欧州の添付文書

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性(流産又は胎児毒性)について患者に十分説明すること。動物試験(ラット)では、ヒト推奨用量(1.8mg/kgを3週に1回投与)と同程度の曝露量となる3mg/kgの投与で、胚・胎児毒性が認められた<sup>32)</sup>。

<解説>

胎盤通過性が認められた本剤のラット生殖発生毒性試験では臨床曝露量と同程度の曝露となる3mg/kg投与群で胚致死作用及び胎児異常(臍ヘルニア及び後肢の回転異常)が認められている。しかしながら、本剤の有用性を考えると、治療選択肢が非常に限られた患者群において、妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対しても、本剤による治療の提供が不可欠な場合があり、このような患者に対しては全般的なベネフィット/リスク評価は肯定的であると考えられる。

したがって、妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対しては、治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合に限り本剤を妊娠中に使用することができることとした。

なお、妊婦及び妊娠している可能性のある女性に本剤を投与する場合は、流産等が起こる可能性があるため、胎児への危険性について十分な説明を行うこと。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明である。

<解説>

ヒト乳汁中への移行は不明であり、また乳児に対するリスクは不明であることから、本剤を投与された授乳婦は授乳しないことが望ましい。

(7) 小児等

9.7 小児等

<未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫>

低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

<未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫及び再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫>

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<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>

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

<未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫>

C25004試験では、5歳以上18歳未満の未治療のCD30陽性の進行期古典的ホジキンリンパ腫患者を対象として臨床試験を実施し、6歳から17歳の患者でAVDとの併用において本剤48mg/m<sup>2</sup>を2週に1回投与時の有効性及び安全性が確認された。

<未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫>

SGN35-014試験の対象は18歳以上であり、小児等は含まれていない。

<再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫>

SGN-35-OU試験の対象は20歳以上、C25001試験の対象は18歳以上であり、小児等は含まれていない。

<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>

BV-HLALCL試験及びC25002試験では、2歳以上18歳未満の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫又は全身性未分化大細胞リンパ腫患者(C25002試験では、再発又は難治性のホジキンリンパ腫は5歳以上)を対象として臨床試験を実施し、BV-HLALCL試験では5歳以上14歳以下の患者、C25002試験では7歳以上18歳未満の患者で、本剤1.8mg/kg投与時の有効性及び安全性が確認された。これらの臨床試験成績を踏まえ記載した。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

#### <解説>

外国第Ⅱ相試験(n=160)では、12例が65歳以上であった(ホジキンリンパ腫患者3例、全身性未分化大細胞リンパ腫患者9例)。

重篤な有害事象は、65歳以上の症例では67%に、18～64歳の症例では29%に認められた。また、精神障害(器官別大分類)の発現率は、18～64歳の症例(24%)と比較して65歳以上の症例(58%)で高い傾向が認められた。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(n=20)では、3例が65歳以上であった(ホジキンリンパ腫患者1例、全身性未分化大細胞リンパ腫患者2例)。当該試験では重篤な有害事象が5例報告されたが、65歳以上での発現例はなかった。

未治療のCD30陽性成熟型T細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(SGN35-014試験)(n=449)において、有害事象全体の発現頻度は本剤+CHP群\*〔<65:152/154(99%)、≥65:69/69(100%)〕及びCHOP群\*\*〔<65:153/156(98%)、≥65:68/70(97%)〕であり、年齢に関係なく概ね同様であったが、両治療群ともGrade3以上の重篤な有害事象の発現頻度は、本剤+CHP群〔<65:96/154(62%)、≥65:51/69(74%)〕及びCHOP群〔<65:95/156(61%)、≥65:51/70(73%)〕であり、65歳以上の被験者の方が高かった。

\*本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾン(国内未承認)

\*\*シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾン(国内未承認)

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

*in vitro* 試験において、本剤の構成成分であるMMAEは主にCYP3A4で代謝される。[16.4参照]

## (1) 併用禁忌とその理由

### 10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ブレオマイシン塩酸塩 (ブレオ) [2.2参照]	肺毒性(間質性肺炎等)が発現するおそれがある。	機序は不明であるが、ブレオマイシン塩酸塩を含む併用化学療法(ABVD療法 <sup>注)</sup> )に本剤を併用したところ、非感染性の肺毒性の発現がABVD療法よりも高い頻度で認められた <sup>33～35)</sup> 。

注) ABVD: ドキソルビシン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

#### <解説>

「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」の項参照

## (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール等	本剤をケトコナゾールと併用したところ、本剤の血中濃度には変化は認められなかったものの、MMAEの血中濃度のAUC <sub>0-∞</sub> 及びC <sub>max</sub> が34%及び25%増加した <sup>29)</sup> 。本剤を強力なCYP3A4阻害剤と併用すると、好中球減少症等のMMAEによる毒性の発現頻度が高まる可能性があるため、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	MMAEの代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A4阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が増加する可能性がある。

### <解説>

本剤を強力なCYP3A4阻害剤と併用すると、MMAEの血中濃度が増加する可能性がある。

したがって、CYP3A4の強力な阻害剤との併用投与時には、患者の状態を慎重に観察し、好中球減少症等のMMAEによる毒性の発現に備えたモニタリングも考慮する必要がある。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 末梢神経障害(56.2%)

末梢性感覚ニューロパチー(31.9%)、末梢性ニューロパチー(14.0%)、錯感覚(8.0%)、末梢性運動ニューロパチー(5.8%)、感覚鈍麻(3.2%)、筋力低下(2.3%)、脱髄性多発ニューロパチー(0.3%)、神経痛(0.8%)等があらわれることがあるので、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、休薬、減量等の適切な処置を行うこと。[7.3、7.4、7.6、9.1.2 参照]

### <解説>

MMAEは強力な微小管阻害剤であり、微小管形成を阻害することによって腫瘍増殖抑制作用を発揮する。末梢神経障害は、微小管形成を促進又は阻害する微小管阻害剤、白金化合物、免疫調整薬、プロテアソーム阻害剤など、いくつかの化学療法剤の毒性として知られている。

末梢神経障害のある患者では、慎重に投与することが必要である(「**Ⅷ.6. (1)合併症・既往歴等のある患者** 9.1.2」の項参照)。

本剤投与により末梢神経障害(Grade 2～3)が発現した場合は、休薬、減量、投与中止の処置を行うこと(「**V.4.用法及び用量に関連する注意**」の項参照)。

Grade 4の末梢神経障害が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。

(臨床試験での発現状況)

## ■成人

### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫(併用投与)>

国際共同第Ⅲ相試験(C25003試験)(n=662)で認められた末梢神経障害\*は、大半がGrade 1又は2で、Grade 3以上の末梢神経障害は10%であった。主な末梢神経障害は、末梢性感覚ニューロパチー及び錯感覚、末梢性運動ニューロパチー、感覚鈍麻、筋力低下等の症状であった。

末梢神経障害は概ね可逆的であり、発現から消失までの期間の中央値は10週間であった。末梢神経障害発現例は、投与終了時で51%、最終追跡調査時(投与終了時に続く追跡調査の中央値91.4週)で67%において当該事象の症状の改善又は消失が認められた。

(発現時期)

国際共同第Ⅲ相試験(C25003試験)において末梢神経障害の有害事象\*の初回発現までの期間の中央値は、本剤+AVD群で8.0週(範囲:0~29週)、ABVD群で7.0週(範囲:0~32週)であった。また、最悪Gradeの初回発現までの期間の中央値は、本剤+AVD群で12.0週(範囲:0~29週)、ABVD群で8.0週(範囲:0~32週)であった。

\*本剤との関連が否定された事象を含む

(症状の改善・消失)

国際共同第Ⅲ相試験(C25003試験)において末梢神経障害の有害事象における症状の改善・消失に関する状況は以下のとおりである。

有害事象*		本剤+AVD群[n=442]	ABVD群[n=286]
		発現症例数(%)	発現症例数(%)
症状の改善又は消失が みられた例	投与終了時	226 (51)	174 (61)
	最終追跡調査時	295 (67)	214 (75)
症状が消失して いない例	投与終了時	320 (72)	147 (51)
	最終追跡調査時	251 (57)	112 (39)
発現から消失までの期間(週)、中央値(範囲)		10.0 (0~139)	6.0 (0~162)

\*本剤との関連が否定された事象を含む

### <未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫(併用投与)>

国際共同第Ⅲ相試験(SGN35-014試験)(n=449)において、本剤との関連が否定された事象を含む末梢性ニューロパチー(SMQ)\*は、本剤+CHP群\*\*117例(52%)及びCHOP群\*\*\*124例(55%)に認められた。

両治療群とも末梢性ニューロパチー(SMQ)の大半の事象の重症度はGrade 1であった。また、Grade 2は本剤+CHP群33例(15%)及びCHOP群26例(12%)、Grade 3は本剤+CHP群8例(4%)及びCHOP群10例(4%)、Grade 4は本剤+CHP群の1例のみに認められた。

末梢性ニューロパチー(SMQ)が治験治療開始後に最初に発現するまでの期間(中央値)は、本剤+CHP群9.1週間(範囲:0~21週間)及びCHOP群6.1週間(範囲:0~24週間)であった。

また、回復するまでの期間(中央値)は本剤+CHP群17.0週間(範囲:0~195週間)、CHOP群11.4週間(範囲:0~220週間)であった。

\*末梢性ニューロパチーのSMQ(ICH国際医薬品用語集の標準検索式)に該当するものを末梢神経障害として評価した。

\*\*本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルピシン塩酸塩、プレドニゾン(国内未承認)

\*\*\*シクロホスファミド水和物、ドキソルピシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾン(国内未承認)



### <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(単独投与)>

再発又は難治性のCD30陽性のHL及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした外国第Ⅱ相試験(n=160)で認められた末梢神経障害\*は、大半がGrade 1又は2で、Grade 3の末梢神経障害は13%であった。主な末梢神経障害は、末梢性感覚ニューロパチー及び錯感覚、脱髄性多発ニューロパチー、神経痛等の症状であった。

末梢神経障害は概ね可逆的であり、発現から回復又は軽快までの期間の中央値は16週間であった。末梢神経障害発現例の多くは、最終観察時点(安全性フォローアップ来院から約1年後)で当該事象の回復又は軽快が認められた。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(n=20)では、末梢神経障害(すべて末梢性感覚ニューロパチー)は12例(60%)に認められ、Grade 2の末梢神経障害は3例(15%)、残りの9例はすべてGrade 1であった。

末梢神経障害(特にGrade 3)は、初回の発現率は後期の投与サイクルで高くなった。

\*末梢性ニューロパチーのSMQ (ICH国際医薬品用語集の標準検索式)に該当するものを末梢神経障害として評価した。

### <再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫>

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(C25001試験)で認められた末梢神経障害\*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%)であった。本剤群で報告された主な末梢神経障害の有害事象は、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く、筋力低下、神経痛、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチーがそれぞれ1例(2%)に報告された。いずれの投与群でもGrade 4の末梢神経障害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神経障害は、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。

末梢神経障害の発現までの時間の中央値は、本剤群で12.0週間(範囲:0~48週間)、治験責任医師が選択した化学療法群で2.5週間(範囲:0~10週間)であった。また、本剤群におけるGrade 3の末梢神経障害の発現までの時間の中央値は、19.5週間(範囲:6~25週間)であった。

最終追跡調査の時点で、本剤群で末梢神経障害が発現した44例のうち38例(86%)で回復又は改善が認められ、その内訳は全事象の回復が26例(59%)及び改善が12例(27%)であった。本剤群で発現した末梢神経障害が回復又は改善するまでの期間の中央値は29.0週間であった。

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(SGN-35-OU試験)で認められた末梢神経障害\*は、SAF2では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。SAF2では、末梢神経障害のほとんど(12件)はサイクル4までに発現しており、残りはそれぞれサイクル5~8及びサイクル13~16に1件ずつ発現した。末梢神経障害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。

\*末梢性ニューロパチーのSMQ (ICH国際医薬品用語集の標準検索式)に該当するものを末梢神経障害として評価した。



## ■小児

### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫(併用投与)>

小児の未治療のCD30陽性のHL患者を対象とした国際共同第I/II相試験(C25004試験)における末梢神経障害関連有害事象\*の発現頻度は、24% (14/59例)であった。重症度はGrade 1 (11/59例)及びGrade 2 (3/59例)であった。

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

### <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(単独投与)>

小児の再発又は難治性のCD30陽性のHL患者及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした海外第I/II相試験(C25002試験；単群)及び国内第I相医師主導試験(BV-HLALCL試験；単群)における末梢神経障害関連有害事象の発現頻度は、それぞれ33% (11/33例) [Grade 3以上：3% (1/33例)]及び17% (1/6例) [Grade 3以上：なし]であった。

### 《参考》CTCAEの日本語訳JCOG/JSCO版(抜粋)<sup>注)</sup>

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
神経障害：感覚性 (末梢性感覚 ニューロパチー) Neuropathy; sensory	症状がない； 深部腱反射消失 又は知覚異常 (疼きを含む)が あるが機能障害 はない	知覚変化又は知 覚異常(疼きを含 む)による機能障 害はあるが、日 常生活には支障 がない	日常生活に支障 がある知覚変化 又は知覚異常	活動不能/ 動作不能	死亡
神経障害：運動性 (末梢性運動 ニューロパチー) Neuropathy; motor	症状がなく、診 察/検査によっ てのみ脱力が確 認される	症状を伴う脱力 により機能障害 はあるが、日常 生活には支障が ない	脱力により日常 生活に支障あり； 歩行時にバラン スの確保又は補 助を要する(例： 杖又は歩行器)	生命を脅 かす； 活動不能/ 動作不能 (例：麻痺)	死亡

注) CTCAEの最新版の日本語訳については、JCOGのweb site (<http://www.jcog.jp/doctor/tool/>)を参照すること。

#### 11.1.2 感染症(23.8%)

細菌、真菌、ウイルス等による重篤な感染症(肺炎(3.6%)、敗血症(2.0%)等)があらわれることがある。また、ニューモシステイス、カンジダ等の真菌、ヘルペス等のウイルスによる日和見感染に注意すること。[8.2、9.1.1 参照]

#### <解説>

本剤投与患者は、もともと易感染状態にあると考えられるが、本剤投与により好中球減少症やリンパ球減少症があらわれることがあり、免疫機能の低下を助長する可能性がある。

(臨床試験での発現状況)

## ■成人

### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫(併用投与)>

国際共同第III相試験(C25003試験) (n=662)で認められたGrade 3以上の感染症および寄生虫症は13%であった。本剤+AVD群\*の主な上気道感染、肺炎、口腔カンジダ症、敗血症等であった。

\*本剤、ドキソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

国際共同第Ⅲ相試験 (C25003 試験) における感染症および寄生虫症 (器官分類) の副作用  
(本剤群で1%以上)

副作用	本剤 + AVD 群* [n=662]		ABVD 群** [n=659]	
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
	全ての Grade	Grade 3 以上	全ての Grade	Grade 3 以上
合計	186 (28)	83 (13)	158 (24)	46 (7)
上気道感染	24 (4)	2 (<1)	25 (4)	2 (<1)
肺炎	17 (3)	12 (2)	16 (2)	9 (1)
口腔カンジダ症	17 (3)	0	13 (2)	1 (<1)
敗血症	17 (3)	16 (2)	3 (<1)	2 (<1)
咽頭炎	10 (2)	2 (<1)	8 (1)	2 (<1)
口腔ヘルペス	10 (2)	1 (<1)	8 (1)	0 (10)
鼻炎	9 (1)	0	3 (<1)	0 (17)
気道感染	8 (1)	1 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
好中球減少性敗血症	8 (1)	8 (1)	2 (<1)	2 (<1)
尿路感染	8 (1)	0	7 (1)	1 (<1)
単純ヘルペス	7 (1)	0	0	0
結膜炎	7 (1)	0	1 (<1)	0

\* 本剤、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン  
 \*\* ドキシソルピシン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン  
 MedDRA ver.19.0、NCI CTCAE ver.4.03 により集計。

＜未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫(併用投与)＞

未治療のCD30陽性成熟型T細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(SGN35-014試験)の本剤 + CHP 群\* における感染症関連有害事象 (MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する事象) (5%以上) の発現状況は以下のとおりである。

\* 本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、プレドニゾン (国内未承認)

国際共同第Ⅲ相試験における「感染症および寄生虫症」 (器官別大分類) の有害事象

	本剤 + CHP 群* (n=223)	
	全Grade [n (%) ]	Grade 3 以上 [n (%) ]
「感染症および寄生虫症」	116 (52)	42 (19)
上気道炎	17 (8)	0
肺炎	16 (7)	12 (5)
尿路感染症	11 (5)	4 (2)

\* 本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、プレドニゾン (国内未承認)

＜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(単独投与)＞

再発又は難治性のCD30陽性のHL及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした外国第Ⅱ相試験(n=160)における感染症は、ほとんどがGrade 1又は2であった。感染症のために本剤の投与延期を要した症例は11%であり、本剤の投与中止に至った症例はなかった。重篤な感染症は10%の被験者で報告されたが、重篤な感染症に特定の病原体によるなどの特徴的なパターンは認められず、ほとんどは本剤との関連性が否定された。

肺炎については、肺炎3例、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎1例、ブドウ球菌性肺炎1例の計5例(3%)に認められた。

外国第Ⅱ相試験における感染症および寄生虫症(器官別大分類)の副作用

副作用	ホジキンリンパ腫 SG035-0003 (n = 102)	全身性未分化 大細胞リンパ腫 SG035-0004 (n = 58)	外国第Ⅱ相 合計 (n = 160)
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)
合計	13 (13)	14 (24)	27 (17)
上気道感染	5 (5)	7 (12)	12 (8)
帯状疱疹	4 (4)	1 (2)	5 (3)
肺炎	2 (2)	1 (2)	3 (2)
毛包炎	0	2 (3)	2 (1)
尿路感染	0	2 (3)	2 (1)
膀胱炎	0	1 (2)	1 (1)
皮膚真菌感染	1 (1)	0	1 (1)
消化管感染	1 (1)	0	1 (1)
膿痂疹	0	1 (2)	1 (1)
鼻咽頭炎	1 (1)	0	1 (1)
食道感染	0	1 (2)	1 (1)
口腔カンジダ症	0	1 (2)	1 (1)
ニューモシステイスジロヴェシ肺炎	1 (1)	0	1 (1)
ブドウ球菌性肺炎	0	1 (2)	1 (1)
鼻炎	1 (1)	0	1 (1)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1)	0	1 (1)
ウイルス性上気道感染	0	1 (2)	1 (1)

SG035-0003 試験及びSG035-0004 試験

外国第Ⅱ相試験における感染症および寄生虫症(器官別大分類)の重篤な副作用

	副作用	本剤投与開始 から副作用発 現までの日数	最大 Grade	本剤投与開始か ら最大Gradeと なるまでの日数	本剤の 投与状況 (中止/継続)
1	ニューモシステイスジロヴェシ肺炎	89	3	89	投与継続
2	肺炎	152	3	152	投与継続
3	ブドウ球菌性菌血症	143	3	143	投与継続
4	尿路感染	57	3	57	投与継続
5	好中球減少症	31	4	33	投与継続
	肺炎	33	3	33	投与継続
	尿路感染	33	3	33	投与継続

SG035-0003 試験及びSG035-0004 試験

## 国内第 I / II 相試験における感染症および寄生虫症(器官別大分類)の副作用

副作用	国内第 I / II 相合計 (n = 20) 発現症例数 (%)
合計	11 (55)
鼻咽頭炎	6 (30)
上気道感染	4 (20)
肺炎	3 (15)
胃腸炎	1 (5)
単純ヘルペス	1 (5)
播種性帯状疱疹	1 (5)
無菌性髄膜炎	1 (5)
口腔ヘルペス	1 (5)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (5)
ウイルス感染	1 (5)

TB-BC010088 試験

### <再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫>

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした海外第III相試験(C25001試験)で認められた感染症および寄生虫症\*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。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。

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした国内第II相試験(SGN-35-OU試験)で認められた感染症および寄生虫症\*は、SAF2では9例(56%)に18件報告された。そのうち、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\*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。

\* MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する事象。

## ■小児

### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫(併用投与)>

小児の未治療のCD30陽性のHL患者を対象とした国際共同第I/II相試験(C25004試験)で認められた感染症関連有害事象(MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する事象)は58% (34/59例) [Grade 3以上: 8% (5/59例)]であった。

### <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(単独投与)>

小児の再発又は難治性のCD30陽性のHL患者及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした海外第I/II相試験(C25002試験; 単群)及び国内第I相医師主導試験(BV-HLALCL試験; 単群)における感染症関連有害事象の発現頻度は、それぞれ55% (18/33例) [Grade 3以上: 3% (1/33例)]及び50% (3/6例) [Grade 3以上: なし]であった。

### 11.1.3 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### <解説>

PMLはJCウイルス(JCV)が引き起こす日和見感染症の1つである。JCVは無症候性にヒトに感染しており、何らかの原因で免疫が低下すると増殖が亢進し、血行性に脳に伝播する。本剤は免疫力を低下させ、PML発症を惹起する可能性が考えられる。PMLに対しては、診療ガイドライン\*等を参照し、適切な処置を行うこと。

\*厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)  
フロン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班. 進行性多巣性白質脳症  
(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy:PML)診療ガイドライン2023.

(臨床試験、市販後での発現状況)

臨床試験で1例、市販後で5例の計6例が報告されている(2013年8月18日時点)。

PMLを発現した6例中3例はPMLにより死亡した。

臨床試験における1例は、多剤併用化学療法、局所に対する放射線療法など、PML発現の危険因子を複数有する患者であった。症例の内容を以下に示す。

有害事象名	進行性多巣性白質脳症(PML)
性別、年齢	男性、40歳代
原疾患	ホジキンリンパ腫(IIIB期)
既往歴	慢性閉塞性肺疾患
併用薬	Fluconazole, Levothyroxine, Lorazepam, Tiotropium, Budesonide W/ Formoterol, Morphine, Prochlorperazine
症状経過	
投与前	複数の化学療法、放射線療法及び自家造血幹細胞移植でコントロールされていた。 HIVは陰性で重大な日和見感染の既往はなかった。 投与直前に神経学的異常はなかった。
1回目の投与から3週間以内	非特異的神経症状(協調運動障害)が認められたが、神経学的検査では異常は認められなかった。
3回目の投与(最終投与)から数週間後	左側脱力、顔面左中央部不全麻痺及び不明瞭発語により入院。 脳MRI(1回目)では、T2強調画像で境界不明瞭な高信号域を認め、FLAIR画像にて左右の大脑半球にびまん性の分布が認められた。
入院2週間後	2回目のMRIでは、拡散強調画像にて両側後前頭頂部及び右後頭葉実質の信号異常の進行が認められた。
入院3週間後	3回目のMRIでは、背景の萎縮に重なったびまん性白質病変の進行性変化が認められた。下内側の側頭葉海馬傍回にわずかな硬膜造影効果及び灰白質/白質の境界不明瞭化が新たに認められた。 以上の所見及び被験者の症状がPMLと一致していたことから、腰椎穿刺が行われ、脳脊髄液からJCウイルスがPCR法により検出されたことから、PMLと確認された。
投与開始から90日後	PMLにより死亡。 本症例のPMLは、本剤との関連性が否定できないと判定された。

SGN35-010 試験



#### 11.1.4 骨髄抑制 (58.2%)

好中球減少(49.4%)、発熱性好中球減少症(13.3%)、貧血(12.9%)、白血球減少(11.5%)、血小板減少(4.3%)、リンパ球減少(3.2%)があらわれることがある。[7.2、8.2、8.6 参照]

#### <解説>

毒性試験(ラット、サル)で骨髄抑制作用が認められており、本剤の構成成分であるMMAEのような微小管阻害剤において骨髄抑制のリスクは知られている。

(臨床試験での発現状況)

#### ■成人

#### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫(併用投与)>

国際共同第Ⅲ相試験(C25003試験) (n=662)における骨髄抑制は次のとおりである。

発熱性好中球減少症については、120例(18%)報告されている。(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項を参照)

#### 国際共同第Ⅲ相試験(C25003試験)における骨髄抑制

副作用	本剤 + AVD群* [n=662]	ABVD群** [n=659]
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
	全てのGrade	全てのGrade
合計	495 (75)	371 (56)
好中球減少	438 (66)	334 (51)
発熱性好中球減少症	120 (18)	46 (7)
貧血	107 (16)	51 (8)
白血球減少	81 (12)	67 (10)
血小板減少	28 (4)	13 (2)
リンパ球減少	15 (2)	10 (2)

\*本剤、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

\*\*ドキシソルピシン塩酸塩、プレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン  
MedDRA ver.19.0、NCI CTCAE ver.4.03により集計。

#### <未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫(併用投与)>

未治療のCD30陽性成熟型T細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(SGN35-014試験)の本剤 + CHP群\*における骨髄抑制関連有害事象(SMQ「造血障害による血球減少症」に含まれる事象)のうち、主な有害事象の発現状況は以下のとおりである。

\*本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、プレドニゾン(国内未承認)

#### 国際共同第Ⅲ相試験における骨髄抑制関連有害事象(SMQ)

	本剤 + CHP群* (n=223)	
	全Grade [n (%)]	Grade 3以上[n (%)]
好中球減少	85 (38)	77 (35)
発熱性好中球減少症	41 (18)	41 (18)
貧血	46 (21)	30 (13)
血小板減少	19 (9)	14 (6)
リンパ球減少	2 (0.9)	2 (0.9)

\*本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、プレドニゾン(国内未承認)

### <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(単独投与)>

再発又は難治性のCD30陽性のHL及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした外国第Ⅱ相試験(n=160)における骨髓抑制(好中球減少症、血小板減少症、貧血、白血球減少症)は34例(21%)であった。

外国第Ⅱ相試験(n=160)における骨髓抑制は次のとおりである。

なお、発熱性好中球減少症については、外国第Ⅰ相試験(n=197)で4例報告されている。

### 外国第Ⅱ相試験及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における骨髓抑制

副作用	外国第Ⅱ相			国内第Ⅰ/Ⅱ相 合計 (n = 20)
	ホジキンリンパ腫 SG035-0003 (n = 102)	全身性未分化 大細胞リンパ腫 SG035-0004 (n = 58)	合計 (n = 160)	
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)	
好中球減少症	19 (19)	10 (17)	29 (18)	13 (65)
血小板減少症	4 (4)	4 (7)	8 (5)	3 (15)
貧血	3 (3)	3 (5)	6 (4)	7 (35)
リンパ球減少症	0	0	0	15 (75)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0
白血球減少症	1 (1)	1 (2)	2 (1)	13 (65)

SG035-0003試験、SG035-0004試験及びTB-BC010088試験

### <再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫>

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(C25001試験)では、血液毒性として好中球減少症関連事象について評価した。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。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。

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(SGN-35-OU試験)で認められた血液毒性は、SAF2では、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件は、サイクル16に播種性帯状疱疹が発現した後に発現していることから、本剤との因果関係は否定された。

## ■小児

### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫(併用投与)>

小児の未治療のCD30陽性のHL患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(C25004試験)では骨髓抑制関連有害事象として、好中球減少症58% (34/59例)、白血球数減少42% (25/59例)、好中球数減少37% (22/59例)、貧血24% (14/59例)、発熱性好中球減少症17% (10/59例)、リンパ球減少12% (7/59例)、白血球減少症10% (6/59例)、リンパ球減少症及び血小板減少症3% (2/59例)が認められた。

### <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(単独投与)>

小児の再発又は難治性のCD30陽性のHL患者及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした海外第I/II相試験(C25002試験;単群)では骨髄抑制関連有害事象として、好中球減少21% (7/33例)、貧血6% (2/33例)、リンパ球減少6% (2/33例)、血小板減少3% (1/33例)及び発熱性好中球減少症3% (1/33例)が認められた。国内第I相医師主導試験(BV-HLALCL試験;単群)では、好中球減少50% (3/6例)、貧血17% (1/6例)及びリンパ球減少33% (2/6例)が認められた。

### 《参考》CTCAEの日本語訳JCOG/JSCO版(抜粋)

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
好中球 (好中球減少症) Neutrophils	< LLN - 1,500/mm <sup>3</sup> < LLN - 1.5 × 10 <sup>9</sup> /L	< 1,500 - 1,000/mm <sup>3</sup> < 1.5 - 1.0 × 10 <sup>9</sup> /L	< 1,000 - 500/mm <sup>3</sup> < 1.0 - 0.5 × 10 <sup>9</sup> /L	< 500/mm <sup>3</sup> < 0.5 × 10 <sup>9</sup> /L	死亡
G3-4の好中球減少を 伴う感染 (感染巣不明) (発熱性好中球減少症) Febrile neutropenia	—	—	あり	生命を脅かす (例:敗血症性 ショック、血 圧低下、アシ ドーシス、壊 死)	死亡

注) CTCAEの最新版の日本語訳については、JCOGのweb site (<http://www.jcog.jp/doctor/tool/>)を参照すること。

#### 11.1.5 Infusion reaction (8.1%)

アナフィラキシー (0.1%)、悪心(2.1%)、悪寒(1.0%)、そう痒症(0.7%)、咳嗽(0.4%)、じん麻疹(0.4%)、呼吸困難(0.6%)、低酸素症(0.2%)等を含むInfusion reactionがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中断し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。重篤なInfusion reactionが認められた場合は、投与を中止すること。[8.1 参照]

### <解説>

一般に生物製剤及び蛋白由来製剤の投与は、Infusion reactionと呼ばれる急性反応を伴うことが多く見られる。この反応は異種(動物由来)蛋白に対する免疫応答のため、その発現率はヒト化又は完全ヒト型抗体と比較して本剤のようなキメラ抗体で高くなると想定される。

(臨床試験での発現状況)

#### ■成人

##### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫(併用投与)>

国際共同第III相試験(C25003試験) (本剤 + AVD群\* : n=662、ABVD群\*\* : n=659)で認められたInfusion reactionは、本剤 + AVD群で57例(9%)、ABVD群で100例(15%)であった。

\*本剤、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

\*\*ドキシソルピシン塩酸塩、プレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

##### <未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫(併用投与)>

未治療のCD30陽性成熟型T細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第III相試験(SGN35-014試験) (本剤 + CHP群\* : n=223、CHOP群\*\* : n=226)で認められたInfusion reactionは、本剤 + CHP群で10例(4%)及びCHOP群で13例(6%)であった。

\*本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、プレドニゾン(国内未承認)

\*\*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、プレドニゾン(国内未承認)

### <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(単独投与)>

外国第Ⅰ相試験SG035-0001、SG035-0002、SGN35-007、SGN35-008A)では、197例中Grade 3のInfusion reactionが5例に報告された。そのうち2例では重篤なアナフィラキシー反応が報告された。

外国第Ⅱ相試験では本剤投与前のプレメディケーションは必須としなかったが、Infusion reactionが示唆された場合は、次の投与時からプレメディケーションを行うようにした。160例中150例では、Infusion reactionが発現する前のプレメディケーションは実施しなかった。そのうち17例(11%)で、Infusion reactionが発現したが、いずれもGrade 1又は2であり、その初回発現の時期は、サイクル1が9例、サイクル2が6例、サイクル3が1例、サイクル15が1例であった。17例中10例では、その後、プレメディケーションが実施され、うち8例ではInfusion reactionの再発は認められなかったが、残りの2例ではプレメディケーションを実施したにもかかわらず再度Infusion reaction (Grade 2:1例、Grade 1:1例)が認められた。17例中7例については、Infusion reactionが認められた後もプレメディケーションを実施せずに本剤の投与を継続したが、その後はInfusion reactionは認められなかった。

Infusion reactionのために投与調節(点滴中断又は点滴中止)が、7例で行われた。

外国第Ⅱ相試験におけるInfusion reactionの発現状況は以下のとおりである。

(重篤なアナフィラキシー反応が報告された2例の内容)

- ・男性、30歳代、ホジキンリンパ腫患者で、サイクル2の本剤(1.8mg/kg)投与時にGrade 3のアナフィラキシー反応を発現した。本剤投与は中断し、ジフェンヒドラミン、ヒドロコルチゾン、エピネフリン及び生理食塩水の静脈内投与による処置を受けたが、本剤の投与を中止した。
- ・女性、10歳代、ホジキンリンパ腫患者で、サイクル2の本剤(1.8mg/kg)投与時にGrade 3のアナフィラキシー反応が発現し、本剤投与を中断した。処置により症状が回復したため、その後、プレメディケーションと注入時間の延長を行ってサイクル2投与の再開をし、所定の用量の投与を完了した。

### 外国第Ⅱ相試験におけるInfusion reaction

	ホジキンリンパ腫 SG035-0003 (n = 102)	全身性未分化 大細胞リンパ腫 SG035-0004 (n = 58)	外国第Ⅱ相 合計 (n = 160)
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)
合計	12 (12)	5 (9)	17 (11)
悪寒	5 (5)	1 (2)	6 (4)
悪心	4 (4)	1 (2)	5 (3)
呼吸困難	4 (4)	0	4 (3)
瘙痒症	4 (4)	0	4 (3)
咳嗽	3 (3)	0	3 (2)
浮動性めまい	1 (1)	1 (2)	2 (1)
紅斑	2 (2)	0	2 (1)
潮紅	2 (2)	0	2 (1)
発熱	1 (1)	1 (2)	2 (1)
発疹	1 (1)	1 (2)	2 (1)
咽喉絞扼感	2 (2)	0	2 (1)
嘔吐	1 (1)	1 (2)	2 (1)
背部痛	1 (1)	0	1 (1)

## 外国第Ⅱ相試験における Infusion reaction (つづき)

	ホジキンリンパ腫 SG035-0003 (n = 102)	全身性未分化 大細胞リンパ腫 SG035-0004 (n = 58)	外国第Ⅱ相 合計 (n = 160)
下痢	0	1 (2)	1 (1)
消化不良	1 (1)	0	1 (1)
嚥下障害	1 (1)	0	1 (1)
顔面感覚鈍麻	1 (1)	0	1 (1)
局所腫脹	0	1 (2)	1 (1)
口腔咽頭痛	1 (1)	0	1 (1)
蕁麻疹	1 (1)	0	1 (1)

SG035-0003 試験及びSG035-0004 試験

### <再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫>

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(C25001試験)では、治験責任医師が選択した化学療法群で使用したメトトレキサート及びベキサロテンは経口剤であることから、注入に伴う反応は本剤群のみで報告された。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。その内訳は、Grade 3の蕁麻疹及び薬物過敏症各1例であり、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。注入に伴う反応は、サイクル2では8例、サイクル3では2例に発現した。

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(SGN-35-OU試験)の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。

## ■小児

### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫(併用投与)>

小児の未治療のCD30陽性のHL患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(C25004試験)では、Infusion reactionの発現頻度は8% (5/59例)であった。その内訳は、嘔吐5% (3/59例)、呼吸困難、低酸素症、注入部位疼痛、白血球減少症及び悪心各2% (1/59例)であった。低酸素症はGrade 3、嘔吐の1件及び白血球減少症はGrade 2であり、他の事象はGrade 1であった。

### <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(単独投与)>

小児の再発又は難治性のCD30陽性のHL患者及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(C25002試験;単群)ではInfusion reactionの発現頻度は、6% (2/33例)であった。国内第Ⅰ相医師主導試験(BV-HLALCL試験;単群)では、Infusion reaction (治験責任医師にInfusion reactionに該当すると判断された有害事象)の集計はしていない。



《参考》CTCAEの日本語訳JCOG/JSCO版(抜粋)<sup>注1)</sup>

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
アレルギー反応/ 過敏症 (薬剤熱を含む) Allergic reaction/ hypersensitivity (in- cluding drug fever)	一過性の潮 紅あるいは 皮疹；<38℃ の薬剤熱	皮疹；潮紅；蕁麻疹； 呼吸困難；≥38℃ (≥100.4F)の薬剤 熱	蕁麻疹の有無によら ず症状のある気管支 痙攣；非経口的治療 を要する；アレル ギーによる浮腫/血 管性浮腫；血圧低下	アナフィ ラキシー	死亡
サイトカイン放出 症候群/急性輸注 反応 <sup>注2)</sup> Cytokine release syndrome/acute infusion reaction	軽度の反応； 点滴の中断 を要さない； 治療を要さ ない	治療又は点滴の中 断が必要，ただし 症状に対する治療 (例：抗ヒスタミン 薬，NSAIDs，麻薬 性薬剤，静脈内輸液) には速やかに反応す る；≤24時間の予防 的投薬を要する	遷延(症状に対する 治療及び/または短 時間の点滴中止に対 して速やかに反応し ない)；一度改善し ても再発する；続発 症(例：腎障害，肺 浸潤)により入院を 要する	生命を脅 かす；陽 圧呼吸又 は人工呼 吸を要す る	死亡

注1) CTCAEの最新版の日本語訳については、JCOGのweb site (<http://www.jcog.jp/doctor/tool/>)を参照すること。

注2) サイトカイン放出症候群/急性輸注反応は、アレルギー/過敏反応(Allergic/hypersensitive reaction)とは異なるが、両AE間で一部の症状が共通している。急性輸注反応はサイトカイン放出を引き起こす薬剤によって発生することがある(例：モノクローナル抗体等の生物学的製剤)。通常、徴候及び症状は薬剤点滴中またはその直後に発生し、点滴終了より24時間以内に完全に回復する。徴候/症状には以下のものが含まれる：アレルギー反応/過敏症(薬剤熱を含む)；関節痛；気管支痙攣；咳；めまい；呼吸困難(息切れ)；疲労(無力、嗜眠、倦怠感)；頭痛；高血圧；低血圧；筋肉痛；悪心；痒痒感；皮疹/落屑；悪寒戦慄；発汗；頻脈；腫瘍痛(治療により惹起または増強される腫瘍痛)；蕁麻疹(蕁麻疹、みみず腫れ、膨疹)；嘔吐。

### 11.1.6 腫瘍崩壊症候群(0.4%)

異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

#### <解説>

腫瘍崩壊症候群は急性白血病や悪性リンパ腫で本剤のような細胞傷害性を有する薬剤による治療が開始された際(通常投与開始後12～72時間以内)に多く起こることが知られている。重篤な場合は生命を脅かすこともあるので、注意すること。

(臨床試験、市販後での発現状況)

#### ■成人

##### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫(併用投与)>

国際共同第Ⅲ相試験(C25003試験)(本剤+AVD群\*：n=662、ABVD群\*\*：n=659)で認められた腫瘍崩壊症候群は、本剤+AVD群で1例(<1%)、ABVD群では報告はなかった。

\*本剤、ドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

\*\*ドキソルビシン塩酸塩、プレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

##### <未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫(併用投与)>

未治療のCD30陽性成熟型T細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(SGN35-014試験)(本剤+CHP群\*：n=223)で認められた腫瘍崩壊症候群の発現頻度は、0.9%(2/223例)であった。

\*本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾン(国内未承認)

#### <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(単独投与)>

外国において、本剤の投与を受けた患者4例〔再発又は難治性のCD30陽性のHL及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした外国第Ⅱ相試験(n=160) 1例(0.6%)、本剤の市販後3例〕で重篤な有害事象として腫瘍崩壊症候群が報告されている(2013年8月18日時点)。3例は本剤の投与を継続したが、市販後の1例は同時期に併発した上部消化管出血により死亡した。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、腫瘍崩壊症候群の報告はなかった。

外国第Ⅱ相試験で報告された1例の内容を示す。

- ・男性、40歳代、全身性未分化大細胞リンパ腫患者で、サイクル1の1日目の本剤(1.8mg/kg)投与後、異常高熱、低酸素症、捻髪音及び喘鳴を発現した。2型糖尿病及び小発作てんかんの既往歴があった。臨床検査で尿素窒素、クレアチニン、尿酸及びリン酸の上昇、カルシウムの低下が確認され、腫瘍崩壊症候群と診断された。  
静脈内輸液、ラスブリカーゼ、酸素吸入及びネブライザーなどによる処置が入院後に行われ、発現5日後に回復した。

#### <再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫>

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(C25001試験)及び再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(SGN-35-OU試験)では、腫瘍崩壊症候群の報告はなかった。

### ■小児

#### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫(併用投与)>

小児の未治療のCD30陽性のHL患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(C25004試験)では、腫瘍崩壊症候群の報告はなかった。

#### <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(単独投与)>

小児の再発又は難治性のCD30陽性のHL患者及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(C25002試験；単群)及び国内第Ⅰ相医師主導試験(BV-HLALCL試験；単群)では、腫瘍崩壊症候群の報告はなかった。

#### 11.1.7 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群) (0.2%)

#### <解説>

(臨床試験、市販後での発現状況)

### ■成人

#### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫(併用投与)>

国際共同第Ⅲ相試験(C25003試験)(本剤+AVD群\*：n=662、ABVD群\*\*：n=659)で認められた皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)は、本剤+AVD群で1例(<1%)、ABVD群では報告はなかった。

\*本剤、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

\*\*ドキシソルピシン塩酸塩、プレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

#### <未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫(併用投与)>

未治療のCD30陽性成熟型T細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(SGN35-014試験)では、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)の報告はなかった。

#### <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(単独投与)>

外国において、本剤投与を受けた患者6例〔再発又は難治性のCD30陽性のHL及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした外国第Ⅱ相試験(n=160) 1例(0.6%)、本剤の市販後5例〕で重篤な有害事象として皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)が報告されている(2013年8月18日時点)。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、皮膚粘膜眼症候群の報告はなかった。

#### <再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫>

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(C25001試験)及び再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(SGN-35-OU試験)では、皮膚粘膜眼症候群の報告はなかった。

### ■小児

#### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫(併用投与)>

小児の未治療のCD30陽性のHL患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(C25004試験)では、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)の報告はなかった。

#### <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(単独投与)>

小児の再発又は難治性のCD30陽性のHL患者及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(C25002試験；単群)及び国内第Ⅰ相医師主導試験(BV-HLALCL試験；単群)では、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)の報告はなかった。

#### 11.1.8 急性腭炎(0.1%)

腹痛等の腭炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4参照]

#### <解説>

(臨床試験、市販後での発現状況)

### ■成人

#### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫(併用投与)>

国際共同第Ⅲ相試験(C25003試験) (本剤+AVD群\*：n=662、ABVD群\*\*：n=659)で認められた急性腭炎は、本剤+AVD群で1例(<1%)、ABVD群では報告はなかった。

\*本剤、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

\*\*ドキシソルピシン塩酸塩、プレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

#### <未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫(併用投与)>

未治療のCD30陽性成熟型T細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(SGN35-014試験)では、急性腭炎の報告はなかった。

#### <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(単独投与)>

外国第Ⅱ相試験及び国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験では、急性腭炎の報告はなかった。

その他の外国臨床試験及び外国市販後において、6例の急性腭炎の報告があった。そのうち5例では1又は2回目の投与後に、他の1例では3回目(週1回投与)の投与後に認められた。また、2回目の投与後に発現した1例では転帰は死亡と報告され、死因の一つとして急性腭炎があげられた(2013年6月27日時点)。

### <再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫>

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(C25001試験)及び国内第Ⅱ相試験(SGN-35-OU試験)では、急性膵炎の報告はなかった。

### ■小児

#### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫(併用投与)>

小児の未治療のCD30陽性のHL患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(C25004試験)では、急性膵炎の報告はなかった。

#### <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(単独投与)>

小児の再発又は難治性のCD30陽性のHL患者及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(C25002試験；単群)及び国内第Ⅰ相医師主導試験(BV-HLALCL試験；単群)では、急性膵炎の報告はなかった。

### 11.1.9 劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害(9.4%)

劇症肝炎、ALT、AST等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

### <解説>

(臨床試験、市販後での発現状況)

### ■成人

#### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫(併用投与)>

国際共同第Ⅲ相試験(C25003試験)(本剤+AVD群\*：n=662、ABVD群\*\*：n=659)で認められた肝機能障害は、本剤+AVD群で80例(12%)、ABVD群で28例(4%)であった。

\*本剤、ドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

\*\*ドキソルビシン塩酸塩、プレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

#### <未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫(併用投与)>

未治療のCD30陽性成熟型T細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(SGN35-014試験)の本剤+CHP群\*における肝胆道系障害の有害事象(MedDRA器官別大分類「肝胆道系障害」に含まれる事象)及び肝機能の臨床検査値異常の有害事象(MedDRA高位グループ語「肝胆道系検査」に含まれる事象)(いずれかの投与群で5%以上)の発現状況は以下のとおりである。

\*本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾン(国内未承認)

### 国際共同第Ⅲ相試験における「肝胆道系障害」に含まれる事象及び肝機能の臨床検査値異常の有害事象

	SGN35-014試験	
	本剤+CHP群*(n=223)	
	全Grade [n (%)]	Grade 3以上[n (%)]
「肝胆道系障害」	5 (2)	1 (0.4)
臨床検査		
ALT増加	9 (4)	0
AST増加	6 (3)	0
γ-GTP増加	1 (0.4)	0

\*本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾン(国内未承認)



#### <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(単独投与)>

再発又は難治性のCD30陽性のHL及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした外国第Ⅱ相試験(n=160)では、肝機能障害が6例(4%)報告された。肝胆道系障害としては1例(脂肪肝:Grade 3)、肝機能の臨床検査値異常としては、トランスアミナーゼ上昇2例(うち1例Grade 3)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(Grade 3)・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加・肝機能検査異常各1例が報告された。国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験では、肝胆道系障害の有害事象はなく、臨床検査値異常はGrade 1又は2のみであった。

その他の外国臨床試験及び外国市販後においては、肝不全や劇症肝炎等の重篤な肝障害が報告され、本剤との因果関係が考えられる死亡例も報告された。

市販後で報告された劇症肝炎の1例の内容を示す。B型肝炎ウイルス感染の有無を含め、詳細な情報は得られていない。

・男性、20歳代、ホジキンリンパ腫患者で、サイクル2の本剤投与の2日後に劇症肝炎を発現した。肝障害関連の既往歴はないが、INR上昇(1.3-1.4)のためにビタミンKの投与を受けていた。サイクル2の本剤投与の約1週間前に頻回の下痢を伴う胃腸炎を発現した。トランスアミナーゼが300に増加したが、胃腸炎のためと判断された。サイクル2の本剤投与後、トランスアミナーゼが4000、ビリルビンが8となり、劇症肝炎により死亡した。

#### <再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫>

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(C25001試験)において、肝胆道系障害の有害事象は2例(3%)で報告された。また、2例以上にみられた肝機能の臨床検査値異常の有害事象はALT増加が3例(5%)であった。

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(SGN-35-OU試験)では、SAF2において肝胆道系障害の有害事象は3例(19%)で報告された。2例以上にみられた肝機能の臨床検査値異常の有害事象は $\gamma$ -GTP増加が2例(13%)であった。

### ■小児

#### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫(併用投与)>

小児の未治療のCD30陽性のHL患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(C25004試験)における肝胆道系障害の有害事象は3% (2/59例)であり、2例以上にみられた肝機能の臨床検査値異常の有害事象はALT増加5% (3/59例)、AST増加及び $\gamma$ -GTP増加が各3% (2/59例)であった。

#### <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(単独投与)>

小児の再発又は難治性のCD30陽性のHL患者及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(C25002試験;単群)における肝胆道系障害の有害事象は12% (4/33例)であり、2例以上にみられた肝機能の臨床検査値異常の有害事象は $\gamma$ -GTP増加6% (2/33例)であった。また、国内第Ⅰ相医師主導試験(BV-HLALCL試験;単群)では肝胆道系の有害事象の報告はなく、2例以上にみられた肝機能の臨床検査値異常の有害事象はALT増加及びAST増加が各33% (2/6例)であった。



### 11.1.10 肺障害(1.1%)

呼吸不全(0.3%)、肺浸潤(0.3%)、肺臓炎(0.6%)、間質性肺疾患(0.1%)、急性呼吸窮迫症候群(0.1%)、器質化肺炎(頻度不明)等の肺障害があらわれることがある。

#### <解説>

(臨床試験、市販後での発現状況)

#### ■成人

##### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫(併用投与)>

国際共同第Ⅲ相試験(C25003試験)(本剤+AVD群\*:n=662、ABVD群\*\*:n=659)で認められた肺障害は、本剤+AVD群で8例(1%)、ABVD群で39例(6%)であった。

\*本剤、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

\*\*ドキシソルビシン塩酸塩、プレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

##### <未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫(併用投与)>

未治療のCD30陽性成熟型T細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(SGN35-014試験)(本剤+CHP群\*:n=223)では、肺障害関連有害事象として肺臓炎2%(5/223例)が認められた。

\*本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、プレドニゾン(国内未承認)

##### <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(単独投与)>

再発又は難治性のCD30陽性のHL及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした外国第Ⅱ相試験(n=160)では、本剤との関連性が考えられる肺臓炎が1例(0.6%)に報告された。その1例は前治療としてABVD、RICE療法\*、放射線療法、自家造血幹細胞移植を受けており、本剤を3サイクル投与後に肺臓炎が発現した。

外国市販後では肺臓炎、呼吸不全、肺浸潤、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺疾患、器質化肺炎等が報告されている。これらの事象の発現時期はサイクル1～9の範囲であり、肺障害のリスクとなるプレオマイシン塩酸塩を含む化学療法(ABVD)や放射線治療を前治療として行われている例が多くを占めており、感染症の既往又は合併が認められた症例もあった。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では肺障害に該当する副作用はなかった。

\*リツキシマブ、イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド

##### <再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫>

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(C25001試験)において肺毒性の報告はなかった。

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(SGN-35-OU試験)では、SAF 2においてGrade 3の肺毒性が1例(6%)に1件報告され、重篤な有害事象と判断された。本剤の投与を中止後に軽快し、本剤との因果関係は否定できなかった。

#### ■小児

##### <未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫(併用投与)>

小児の未治療のCD30陽性のHL患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(C25004試験)における肺障害の有害事象は、急性呼吸窮迫症候群1例が報告されたが、本剤との関連性はないと判断された。

##### <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(単独投与)>

小児の再発又は難治性のCD30陽性のHL患者及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(C25002試験;単群)及び国内第Ⅰ相医師主導試験(BV-HLALCL試験;単群)では、肺障害関連有害事象の報告はなかった。

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	5%以上10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛、味覚異常	浮動性めまい、不眠症、嗜眠、記憶障害、知覚過敏
消化器	悪心(42.2%)、便秘、嘔吐、下痢、口内炎	腹痛、消化不良	上腹部痛、口腔咽頭痛、口腔内痛、口腔内潰瘍形成、腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、鼓腸、咽頭炎、胃炎、吐血、舌潰瘍
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、労作性呼吸困難、しゃっくり、湿性咳嗽、肺塞栓症、鼻出血、鼻閉、咽喉絞扼感
血液/リンパ系			リンパ節症、好酸球増加症
皮膚	脱毛症		斑状丘疹状皮疹、そう痒症、発疹、皮膚乾燥、寝汗、注入部位疼痛、紅斑性皮疹、爪変色、多汗症、斑状皮疹、紅斑、じん麻疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、そう痒性皮疹
眼			結膜炎、眼充血
代謝異常	食欲減退		脱水、高血糖、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症
その他	疲労、発熱	体重減少、筋肉痛、関節痛、無力症	四肢痛、骨痛、悪寒、上気道感染、筋痙縮、疼痛、背部痛、ほてり、口腔カンジダ症、頻脈、筋骨格痛、倦怠感、口腔ヘルペス、尿路感染、非心臓性胸痛、静脈炎、末梢性浮腫、鼻炎、顎痛、気道感染、带状疱疹、潮紅、低血圧、単純ヘルペス、腫瘍フレア、毛包炎、頸部痛、LDH増加、AL-P増加、粘膜の炎症

<解説>

電子添文の17項に記載している試験(本剤の効能及び効果、用法及び用量における主要な臨床試験)の副作用発現頻度を併合し記載した。

## ■副作用の種類別発現頻度

### 1) 成人

①未治療の進行期古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(C25003試験)において10%以上の被験者に発現した副作用

副作用	本剤 + AVD 群* (n=662) 発現症例数(%)
副作用発現症例数	641 (97)
好中球減少症	366 (55)
悪心	319 (48)
便秘	216 (33)
嘔吐	182 (27)
末梢性感覚ニューロパチー	180 (27)
疲労	169 (26)
末梢性ニューロパチー	163 (25)
脱毛症	159 (24)
下痢	120 (18)
発熱性好中球減少症	120 (18)
口内炎	118 (18)
発熱	113 (17)
貧血	107 (16)
腹痛	91 (14)
体重減少	90 (14)
食欲減退	86 (13)
好中球数減少	84 (13)
錯感覚	75 (11)

MedDRA ver.19.0 により集計 (効能追加承認時)

C25003 試験

\*本剤、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

②未治療のCD30 陽性の末梢性T 細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(SGN35-014試験)において10%以上の被験者に発現した本剤との関連性が否定できない有害事象

副作用	本剤 + CHP 群* (n=223)	
	全Grade	Grade3以上
	発現症例数(%)	発現症例数(%)
副作用発現症例数	201 (90)	116 (52)
末梢性感覚ニューロパチー	98 (44)	8 (4)
好中球減少症	75 (34)	67 (30)
悪心	71 (32)	4 (2)
便秘	47 (21)	0
脱毛症	38 (17)	0
下痢	36 (16)	7 (3)
疲労	36 (16)	2 (1)
発熱性好中球減少症	35 (16)	35 (16)
嘔吐	32 (14)	0
貧血	30 (13)	19 (9)
食欲減退	26 (12)	3 (1)
発熱	22 (10)	0

MedDRA Ver.21.0、NCI-CTCAE Ver.4.03 により集計

SGN35-014 試験

\*本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、プレドニゾン(国内未承認)

③再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫を対象とした国内第I/II相試験(TB-BC010088試験)において10%以上の被験者に発現した本剤との関連性が否定できない有害事象

副作用	国内第I/II相試験(n = 20)	
	全Grade	Grade3以上
	発現症例数(%)	発現症例数(%)
副作用発現症例数	20 (100)	12 (60)
リンパ球減少症	15 (75)	9 (45)
好中球減少症	13 (65)	3 (15)
白血球減少症	13 (65)	2 (10)
末梢性感覚ニューロパチー	12 (60)	0 (0)
貧血	7 (35)	1 (5)
疲労	6 (30)	0 (0)
鼻咽頭炎	6 (30)	0 (0)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (25)	0 (0)
発疹	5 (25)	0 (0)
食欲減退	4 (20)	1 (5)
悪心	4 (20)	1 (5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (20)	0 (0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (20)	0 (0)
下痢	4 (20)	0 (0)
上気道感染	4 (20)	0 (0)
肺炎	3 (15)	1 (5)
血小板減少症	3 (15)	1 (5)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (15)	0 (0)
好酸球増加症	3 (15)	0 (0)
頭痛	3 (15)	0 (0)
掻痒症	3 (15)	0 (0)
口内炎	3 (15)	0 (0)
インフルエンザ様疾患	3 (15)	0 (0)
低リン酸血症	2 (10)	2 (10)
便秘	2 (10)	0 (0)
全身性皮疹	2 (10)	0 (0)
消化不良	2 (10)	0 (0)
関節痛	2 (10)	0 (0)
筋肉痛	2 (10)	0 (0)

CTCAE ver.3.0により集計 (承認時集計)  
TB-BC010088試験

- ④再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫を対象とした外国第Ⅱ相試験(SG035-0003試験及びSG035-0004試験)においていずれかの試験で10%以上の被験者に発現した本剤との関連性が否定できない有害事象

副作用	ホジキンリンパ腫 SG035-0003 (n = 102)	全身性未分化 大細胞リンパ腫 SG035-0004 (n = 58)	外国第Ⅱ相 試験総計 (n = 160)
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)
副作用発現症例数	93 (91)	53 (91)	146 (91)
末梢性感覚ニューロパチー	43 (42)	24 (41)	67 (42)
悪心	36 (35)	15 (26)	51 (32)
疲労	35 (34)	13 (22)	48 (30)
下痢	18 (18)	11 (19)	29 (18)
好中球減少症	19 (19)	10 (17)	29 (18)
嘔吐	13 (13)	8 (14)	21 (13)
筋肉痛	11 (11)	9 (16)	20 (13)
発熱	14 (14)	6 (10)	20 (13)
脱毛症	10 (10)	6 (10)	16 (10)
瘙痒症	12 (12)	4 (7)	16 (10)
発疹	9 (9)	6 (10)	15 (9)
関節痛	12 (12)	2 (3)	14 (9)
末梢性運動ニューロパチー	11 (11)	3 (5)	14 (9)
便秘	6 (6)	7 (12)	13 (8)
上気道感染	5 (5)	7 (12)	12 (8)

MedDRA Ver.13.0により集計。  
SG035-0003試験及びSG035-0004試験

(承認時集計)



⑤再発又は難治性のCD30 陽性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(SGN35-012 試験)において発現した本剤との関連性が否定できない有害事象

副作用	合計 (n=35)	AITL群 (n=13)	PTCL-NOS群 (n=22)
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
副作用発現症例数	28 (80)	12 (92)	16 (73)
末梢性感覚ニューロパチー	13 (37)	7 (54)	6 (27)
疲労	7 (20)	5 (38)	2 (9)
悪心	5 (14)	2 (15)	3 (14)
好中球減少症	5 (14)	2 (15)	3 (14)
便秘	4 (11)	2 (15)	2 (9)
発熱	4 (11)	3 (23)	1 (5)
脱毛症	3 (9)	2 (15)	1 (5)
悪寒	3 (9)	2 (15)	1 (5)
食欲減退	3 (9)	1 (8)	2 (9)
下痢	3 (9)	0	3 (14)
頭痛	3 (9)	1 (8)	2 (9)
体重減少	3 (9)	2 (15)	1 (5)
無力症	2 (6)	1 (8)	1 (5)
感覚鈍麻	2 (6)	0	2 (9)
筋肉痛	2 (6)	0	2 (9)
末梢性運動ニューロパチー	2 (6)	1 (8)	1 (5)
そう痒症	2 (6)	2 (15)	0
発疹	2 (6)	2 (15)	0
洞性頰脈	2 (6)	1 (8)	1 (5)
嘔吐	2 (6)	2 (15)	0
ざ瘡	1 (3)	1 (8)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (3)	1 (8)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (3)	1 (8)	0
貧血	1 (3)	0	1 (5)
背部痛	1 (3)	1 (8)	0
口唇炎	1 (3)	0	1 (5)
結膜炎	1 (3)	1 (8)	0
浮動性めまい	1 (3)	0	1 (5)
味覚異常	1 (3)	0	1 (5)
消化不良	1 (3)	0	1 (5)
顔面痛	1 (3)	0	1 (5)
潮紅	1 (3)	1 (8)	0
せつ	1 (3)	0	1 (5)
リンパ球減少症	1 (3)	1 (8)	0
粘膜の炎症	1 (3)	0	1 (5)
筋痙縮	1 (3)	0	1 (5)
末梢性浮腫	1 (3)	1 (8)	0
腓骨神経麻痺	1 (3)	1 (8)	0
肺炎	1 (3)	0	1 (5)
湿性咳嗽	1 (3)	0	1 (5)
肺水腫	1 (3)	1 (8)	0
紅斑性皮疹	1 (3)	1 (8)	0
全身性皮疹	1 (3)	0	1 (5)
腫瘍崩壊症候群	1 (3)	0	1 (5)
蕁麻疹	1 (3)	1 (8)	0

AITL：血管免疫芽球形T細胞リンパ腫。PTCL-NOS：末梢性T細胞リンパ腫・非特定型

MedDRA Ver18.0により集計

SGN35-012 試験

※サブグループ解析。

⑥再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(SGN-35-OU試験)において発現した本剤との関連性が否定できない有害事象(単独投与)

調査例数	16
副作用発現症例数	16
副作用発現症例率(%)	100

副作用	SAF1 (n=13)	SAF2 (n=16)
	発現症例数(%)	発現症例数(%)
副作用発現症例数	13 (100)	16 (100)
神経系障害	12 (92)	13 (81)
末梢性ニューロパチー	8 (62)	9 (56)
感覚鈍麻	2 (15)	2 (13)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (15)	2 (13)
浮動性めまい	1 (8)	1 (6)
頭痛	1 (8)	1 (6)
味覚障害	1 (8)	1 (6)
皮膚および皮下組織障害	6 (46)	8 (50)
薬疹	2 (15)	3 (19)
発疹	1 (8)	2 (13)
脱毛症	1 (8)	1 (6)
そう痒症	1 (8)	1 (6)
斑状丘疹状皮疹	1 (8)	1 (6)
胃腸障害	6 (46)	7 (44)
下痢	2 (15)	3 (19)
悪心	2 (15)	2 (13)
腹部不快感	1 (8)	1 (6)
腹痛	0	1 (6)
上腹部痛	1 (8)	1 (6)
口角口唇炎	1 (8)	1 (6)
便秘	1 (8)	1 (6)
消化不良	1 (8)	1 (6)
単径ヘルニア	1 (8)	1 (6)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (54)	7 (44)
発熱	4 (31)	4 (25)
倦怠感	3 (23)	3 (19)
末梢性浮腫	2 (15)	2 (13)
血液およびリンパ系障害	4 (31)	4 (25)
好酸球増加症	4 (31)	4 (25)
臨床検査	4 (31)	4 (25)
C-反応性蛋白増加	2 (15)	2 (13)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (15)	2 (13)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (8)	1 (6)
アミラーゼ増加	1 (8)	1 (6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8)	1 (6)
リパーゼ増加	1 (8)	1 (6)

副作用	SAF1 (n=13)	SAF2 (n=16)
	発現症例数(%)	発現症例数(%)
好中球数減少	1 (8)	1 (6)
白血球数減少	1 (8)	1 (6)
代謝および栄養障害	3 (23)	4 (25)
高尿酸血症	1 (8)	2 (13)
脂質異常症	1 (8)	1 (6)
食欲減退	1 (8)	1 (6)
肝胆道系障害	2 (15)	3 (19)
肝機能異常	2 (15)	3 (19)
感染症および寄生虫症	3 (23)	3 (19)
帯状疱疹	1 (8)	1 (6)
サルモネラ症	1 (8)	1 (6)
播種性帯状疱疹	1 (8)	1 (6)
耳および迷路障害	1 (8)	1 (6)
耳鳴	1 (8)	1 (6)
腎および尿路障害	1 (8)	1 (6)
急性腎障害	1 (8)	1 (6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8)	1 (6)
肺毒性	1 (8)	1 (6)

MedDRA/J Ver24.1により集計。

SAF1はコホート1(13例)の安全性解析対象集団、SAF2はコホート1+2(16例)の安全性解析対象集団。

集計期間：2019年2月18日(最初の被験者の組入れ日)～2021年12月28日(最後の被験者の完了日)

SGN-35-OU 試験

⑦海外第Ⅲ相試験(C25001試験)において発現した本剤との関連性が否定できない有害事象

	本剤群	メトトレキサート 又はベキサロテン
調査例数	66	62
副作用発現症例数	57	44
副作用発現症例率(%)	86	71

副作用	本剤群 (n=66)	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 (n=62)	メトトレキサート (n=25)	ベキサロテン (n=37)
		発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)
副作用発現症例数	57 (86)	44 (71)	14 (56)	30 (81)
神経系障害	42 (64)	6 (10)	1 (4)	5 (14)
末梢性感覚ニューロパチー	29 (44)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	4 (6)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	3 (5)	0	0	0
多発ニューロパチー	1 (2)	0	0	0
錯感覚	4 (6)	0	0	0
感覚鈍麻	2 (3)	0	0	0
異常感覚	1 (2)	0	0	0
味覚異常	3 (5)	0	0	0
神経痛	2 (3)	0	0	0
感覚消失	1 (2)	0	0	0
頭痛	2 (3)	6 (10)	1 (4)	5 (14)
群発頭痛	1 (2)	0	0	0
脱髄性多発ニューロパチー	1 (2)	0	0	0
平衡障害	1 (2)	0	0	0
片頭痛	1 (2)	0	0	0
浮動性めまい	1 (2)	1 (2)	0	1 (3)
無嗅覚	1 (2)	0	0	0
胃腸障害	30 (45)	12 (19)	3 (12)	9 (24)
悪心	21 (32)	5 (8)	1 (4)	4 (11)
嘔吐	8 (12)	1 (2)	0	1 (3)
下痢	12 (18)	3 (5)	1 (4)	2 (5)
便秘	3 (5)	2 (3)	0	2 (5)
胃食道逆流性疾患	1 (2)	0	0	0
腹痛	1 (2)	0	0	0
上腹部痛	1 (2)	1 (2)	1 (4)	0
膵炎	1 (2)	0	0	0
消化不良	1 (2)	0	0	0
腸管穿孔	1 (2)	0	0	0
メレナ	1 (2)	0	0	0
舌腫脹	1 (2)	0	0	0
腹部膨満	0	1 (2)	0	1 (3)
口腔内潰瘍形成	0	1 (2)	0	1 (3)

副作用	本剤群 (n=66)	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 (n=62)	メトトレキサート (n=25)	ベキサロテン (n=37)
		発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)
一般・全身障害および 投与部位の状態	30 (45)	23 (37)	9 (36)	14 (38)
疲労	18 (27)	14 (23)	3 (12)	11 (30)
無力症	5 (8)	5 (8)	3 (12)	2 (5)
発熱	5 (8)	2 (3)	2 (8)	0
悪寒	4 (6)	0	0	0
冷感	1 (2)	0	0	0
全身健康状態低下	1 (2)	0	0	0
多臓器機能不全症候群	1 (2)	0	0	0
末梢腫脹	0	1 (2)	0	1 (3)
末梢性浮腫	1 (2)	1 (2)	1 (4)	0
皮膚および皮下組織障害	26 (39)	13 (21)	3 (12)	10 (27)
そう痒症	7 (11)	4 (6)	0	4 (11)
全身性そう痒症	4 (6)	1 (2)	0	1 (3)
脱毛症	8 (12)	1 (2)	0	1 (3)
斑状丘疹状皮疹	4 (6)	1 (2)	0	1 (3)
斑状皮疹	1 (2)	0	0	0
蕁麻疹	3 (5)	1 (2)	0	1 (3)
ざ瘡様皮膚炎	2 (3)	0	0	0
汗疹	1 (2)	0	0	0
寝汗	1 (2)	0	0	0
紅斑	1 (2)	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (2)	0	0	0
顔面腫脹	1 (2)	0	0	0
湿疹	1 (2)	0	0	0
薬疹	1 (2)	0	0	0
皮膚剥脱	1 (2)	2 (3)	0	2 (5)
血管性紫斑病	1 (2)	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	1 (2)	1 (4)	0
皮膚乾燥	0	3 (5)	1 (4)	2 (5)
乾皮症	0	1 (2)	0	1 (3)
毛髪成長異常	0	1 (2)	0	1 (3)
皮膚びらん	0	1 (2)	1 (4)	0
筋骨格系および結合組織障害	13 (20)	3 (5)	0	3 (8)
筋肉痛	6 (9)	1 (2)	0	1 (3)
関節痛	5 (8)	1 (2)	0	1 (3)
筋骨格系胸痛	1 (2)	0	0	0
頸部痛	1 (2)	0	0	0
四肢痛	1 (2)	1 (2)	0	1 (3)
筋痙縮	1 (2)	0	0	0
筋力低下	1 (2)	0	0	0



副作用	本剤群 (n=66)	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 (n=62)	メトトレキサート (n=25)	ベキサロテン (n=37)
		発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)
筋炎	0	1 (2)	0	1 (3)
感染症および寄生虫症	9 (14)	4 (6)	3 (12)	1 (3)
憩室炎	1 (2)	0	0	0
蜂巣炎	1 (2)	0	0	0
口角口唇炎	1 (2)	0	0	0
気道感染	1 (2)	0	0	0
インフルエンザ	1 (2)	0	0	0
膿痂疹	1 (2)	0	0	0
皮膚感染	0	2 (3)	1 (4)	1 (3)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (2)	1 (2)	0	1 (3)
鼻咽頭炎	1 (2)	0	0	0
尿路感染	1 (2)	0	0	0
帯状疱疹	0	1 (2)	1 (4)	0
敗血症	0	1 (2)	1 (4)	0
代謝および栄養障害	9 (14)	14 (23)	1 (4)	13 (35)
食欲減退	7 (11)	1 (2)	0	1 (3)
高尿酸血症	3 (5)	0	0	0
高血糖	1 (2)	0	0	0
低アルブミン血症	1 (2)	0	0	0
高コレステロール血症	0	4 (6)	0	4 (11)
高トリグリセリド血症	0	11 (18)	0	11 (30)
高脂血症	0	1 (2)	0	1 (3)
脂質異常症	0	1 (2)	1 (4)	0
臨床検査	8 (12)	15 (24)	4 (16)	11 (30)
体重減少	3 (5)	1 (2)	0	1 (3)
呼吸音異常	1 (2)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2)	5 (8)	3 (12)	2 (5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2)	1 (2)	1 (4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (6)	2 (8)	2 (5)
好中球数減少	1 (2)	0	0	0
白血球数減少	1 (2)	0	0	0
リンパ球数減少	0	1 (2)	1 (4)	0
血中コレステロール増加	0	4 (6)	0	4 (11)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (2)	0	1 (3)
血中尿酸増加	0	1 (2)	0	1 (3)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	1 (2)	0	1 (3)
サイロキシン減少	0	1 (2)	0	1 (3)
遊離サイロキシン減少	0	1 (2)	0	1 (3)

副作用	本剤群 (n=66)	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 (n=62)	メトトレキサート (n=25)	ベキサロテン (n=37)
		発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)
遊離トリヨードチロニン減少	0	1 (2)	0	1 (3)
血中トリグリセリド増加	0	5 (8)	0	5 (14)
血液およびリンパ系障害	7 (11)	9 (15)	1 (4)	8 (22)
好中球減少症	5 (8)	4 (6)	0	4 (11)
白血球減少症	2 (3)	1 (2)	0	1 (3)
リンパ球減少症	0	1 (2)	1 (4)	0
貧血	1 (2)	4 (6)	0	4 (11)
血小板減少症	1 (2)	0	0	0
好酸球増加症	0	1 (2)	0	1 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (6)	1 (2)	0	1 (3)
呼吸困難	4 (6)	0	0	0
咳嗽	0	1 (2)	0	1 (3)
血管障害	4 (6)	0	0	0
ほてり	2 (3)	0	0	0
高血圧	2 (3)	0	0	0
心臓障害	2 (3)	0	0	0
頻脈	2 (3)	0	0	0
耳および迷路障害	2 (3)	0	0	0
耳鳴	1 (2)	0	0	0
回転性めまい	1 (2)	0	0	0
眼障害	2 (3)	2 (3)	0	2 (5)
霧視	2 (3)	0	0	0
眼乾燥	0	2 (3)	0	2 (5)
肝胆道系障害	2 (3)	0	0	0
肝細胞損傷	1 (2)	0	0	0
肝毒性	1 (2)	0	0	0
免疫系障害	2 (3)	0	0	0
薬物過敏症	2 (3)	0	0	0
精神障害	2 (3)	3 (5)	0	3 (8)
不眠症	2 (3)	3 (5)	0	3 (8)
抑うつ気分	0	1 (2)	0	1 (3)
内分泌障害	0	7 (11)	0	7 (19)
甲状腺機能低下症	0	5 (8)	0	5 (14)
続発性甲状腺機能低下症	0	2 (3)	0	2 (5)
腎および尿路障害	0	2 (3)	0	2 (5)
頻尿	0	1 (2)	0	1 (3)
血尿	0	1 (2)	0	1 (3)

MedDRA Ver.19.0により集計

集計期間：2012年6月11日(最初の被験者の同意取得日)～2016年5月31日(データカットオフ時点：最終解析時点)

C25001試験

## 2) 小児

①未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫小児患者を対象とした国際共同第I / II相試験(C25004試験)において10%以上の被験者に発現した本剤との関連性が否定できない有害事象(併用投与)

副作用	第I相パート (n=8)	第II相パート (n=51)	第I / II相パート (n=59)
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)
副作用発現症例数	8 (100)	49 (96)	57 (97)
嘔吐	8 (100)	38 (75)	46 (78)
悪心	8 (100)	34 (67)	42 (71)
好中球減少症	5 (63)	28 (55)	33 (56)
白血球数減少	5 (63)	19 (37)	24 (41)
好中球数減少	4 (50)	18 (35)	22 (37)
口内炎	4 (50)	14 (27)	18 (31)
便秘	4 (50)	13 (25)	17 (29)
腹痛	2 (25)	14 (27)	16 (27)
貧血	1 (13)	11 (22)	12 (20)
下痢	4 (50)	8 (16)	12 (20)
脱毛症	0	10 (20)	10 (17)
食欲減退	2 (25)	8 (16)	10 (17)
発熱性好中球減少症	1 (13)	9 (18)	10 (17)
上腹部痛	2 (25)	7 (14)	9 (15)
無力症	5 (63)	3 (6)	8 (14)
頭痛	3 (38)	5 (10)	8 (14)
背部痛	1 (13)	6 (12)	7 (12)
疲労	2 (25)	5 (10)	7 (12)
発熱	1 (13)	6 (12)	7 (12)
白血球減少症	1 (13)	5 (10)	6 (10)
リンパ球数減少	0	6 (12)	6 (10)
口腔内痛	0	6 (12)	6 (10)
顎痛	0	6 (12)	6 (10)

MedDRA Ver.23.0より集計。  
C25004試験

②小児の再発又は難治性のCD30 陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫を対象とした国内第 I 相試験(BV-HLALCL 試験)において発現した本剤との関連性が否定できない有害事象

副作用	国内第 I 相試験 (n = 6)	
	全 Grade	Grade3 以上
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
副作用発現例数	6 (100)	3 (50)
白血球数減少	5	2
発熱	4	0
好中球数減少	3	2
ALT (GPT) 減少	2	0
AST (GOT) 減少	2	0
リンパ球数減少	2	2
体重減少	2	0
心電図 QT 延長	1	0
倦怠感	1	0
関節痛	1	0
筋肉痛	1	0
頸部痛	1	0
気管支狭窄	1	0
鼻出血	1	0
喉頭痛	1	0
口腔咽頭痛	1	0
頭痛	1	0
末梢性感覚ニューロパチー	1	0
振戦	1	0
ざ瘡様皮膚炎	1	0
斑状丘疹状皮疹	1	0
貧血	1	1
眼窩周囲浮腫	1	0
腹痛	1	0
悪心	1	0
嘔吐	1	0
膿疱性皮疹	1	0
上気道感染	1	0
低アルブミン血症	1	0

MedDRA Ver.20.0、NCI-CTCAE Ver.4.03 により集計  
BV-HLALCL 試験

③再発又は難治性のCD30 陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫小児患者(皮膚に局限した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く)を対象とした試験海外第 I / II 相試験 (C25002 試験)において発現した本剤との関連性が否定できない有害事象

副作用	1.8mg/kg 全症例 (n=33)	1.8mg/kg r/rHL (n=16)	1.8mg/kg r/rsALCL (n=17)	1.8mg/kg 初回再発のsALCL (n=10)
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)
副作用発現症例数	23 (70)	13 (81)	10 (59)	6 (60)
悪心	8 (24)	5 (31)	3 (18)	2 (20)
錯感覚	5 (15)	4 (25)	1 (6)	0 (0)
発熱	5 (15)	4 (25)	1 (6)	1 (10)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (12)	2 (13)	2 (12)	1 (10)
好中球減少症	4 (12)	3 (19)	1 (6)	1 (10)
嘔吐	3 (9)	2 (13)	1 (6)	1 (10)
腹痛	2 (6)	2 (13)	0 (0)	0 (0)
下痢	2 (6)	1 (6)	1 (6)	1 (10)
胃炎	2 (6)	1 (6)	1 (6)	0 (0)
リンパ球数減少	2 (6)	0 (0)	2 (12)	1 (10)
好中球数減少	2 (6)	0 (0)	2 (12)	1 (10)
筋肉痛	2 (6)	2 (13)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	2 (6)	1 (6)	1 (6)	0 (0)
咳嗽	2 (6)	1 (6)	1 (6)	0 (0)
肝毒性	2 (6)	2 (13)	0 (0)	0 (0)
斑状丘疹状皮疹	2 (6)	0 (0)	2 (12)	2 (20)
蕁麻疹	2 (6)	1 (6)	1 (6)	1 (10)
便秘	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
頭痛	1 (3)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
末梢性運動ニューロパチー	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
無力症	1 (3)	0 (0)	1 (6)	1 (10)
熱感	1 (3)	0 (0)	1 (6)	1 (10)
末梢性浮腫	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
発熱性好中球減少症	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
リンパ節痛	1 (3)	0 (0)	1 (6)	1 (10)
ALT (GPT)増加	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
白血球数減少	1 (3)	0 (0)	1 (6)	1 (10)
関節痛	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
筋痙縮	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
呼吸困難	1 (3)	0 (0)	1 (6)	1 (10)
高トランスアミナーゼ血症	1 (3)	0 (0)	1 (6)	1 (10)
発疹	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
アナフィラキシー反応	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
食欲減退	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
血管障害潮紅	1 (3)	0 (0)	1 (6)	1 (10)
上腹部痛	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
消化器痛	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)



副作用	1.8mg/kg 全症例 (n=33)	1.8mg/kg r/rHL (n=16)	1.8mg/kg r/rsALCL (n=17)	1.8mg/kg 初回再発のsALCL (n=10)
	発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)	発現症例数(%)
末梢性ニューロパチー	1 (3)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
白血球減少症	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
AST (GOT)増加	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
不安	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
咽頭炎	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
肺炎	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)

r/r: 再発又は難治性。HL: ホジキンリンパ腫。sALCL: 全身性未分化大細胞リンパ腫  
MedDRA Ver.19.0により集計  
C25002 試験

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

##### 14.1.1 溶解

(1) 本剤は、1バイアルに日局注射用水10.5mLを加えると、濃度5mg/mLの溶解液になる。溶解の際には、日局注射用水をゆっくりとバイアル内に注入し、泡立てないように静かに回転させて混和すること。溶解後の液は無色澄明～わずかに乳白色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合は使用しないこと。

<必要量の計算>

体重から換算した投与量

必要量(mL) = 用量(mg/kg) × 体重<sup>注1)</sup> (kg) /5 (mg/mL)

注1) 体重が100kgを超える場合は100kgとして計算する。

体表面積から換算した投与量<sup>注2)</sup>

必要量(mL) = 用量(mg/m<sup>2</sup>) × 体表面積(m<sup>2</sup>) /5 (mg/mL)

注2) 未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫の小児患者に対して適用される。

(2) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2～8℃（凍結させないこと）で保存し、24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

##### 14.1.2 希釈

(1) 必要量をバイアルから抜き取り最終濃度が0.4～1.2mg/mLとなるように日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈する。強く攪拌すると凝集体を形成するおそれがあるので、バッグを静かに回転させて混和すること。他剤と混和してはならない。

(2) 希釈後速やかに投与しない場合は、2～8℃（凍結させないこと）で保存し、溶解後から24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

投与前後には、ラインを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。

<解説>

調製時の損失を考慮して過量充填されており、ブレンツキシマブ ベドチンとしては1バイアルに55mgが充填されている。1バイアルに日局注射用水10.5mLを加えると、濃度5mg/mLのブレンツキシマブ ベドチン溶解液になる。最終溶解液10mLには50mg相当量のブレンツキシマブ ベドチンを含むことになる。

本剤には防腐剤が含まれていないことから溶解後、速やかに希釈しない場合は2～8℃（凍結させないこと）で保存し、溶解後から24時間以内に投与すること。また、未使用分は廃棄すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

#### <解説>

他のタンパク製剤同様、本剤も免疫原性を誘発する可能性がある。

外国第Ⅱ相試験において、約3分の1の症例(33%)がベースライン時(初回投与前2時間以内)以降の検体で抗グレンツキシマブ ベドチン抗体(ATA)陽性と判定された。また、ベースライン時にATA陽性と判定された被験者は5%であった。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、ATAは、ベースライン時に20例中16例が陰性で4例が陽性であった。陰性16例中9例は本剤の全投与期間を通して陰性であった。その他の7例については、5例が陰性から一時的陽性(1つ又は2つの測定時点で陽性)に、2例が陰性から持続的陽性(3つ以上の測定時点で陽性)になった。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 単回投与毒性試験(ラット)及び反復投与毒性試験(ラット及びサル)において胸腺のリンパ組織枯渇が認められた。

15.2.2 本剤のリンカーの構成成分であるマレイミドは、細菌突然変異試験法(エームズ試験)において変異原性が認められた。

#### <解説>

15.2.1 本剤の非臨床試験において胸腺のリンパ組織枯渇が認められている。胸腺は小児期におけるT細胞の成熟の場であり、思春期で最大となり、その後急速に萎縮する。小児期の本剤投与した場合は、T細胞機能低下に基づく免疫低下がリスクとなる可能性がある。

15.2.2 本剤のリンカーの構成部分であるマレイミドで変異原性が認められた。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

＜心血管系に対する作用＞

HEK (Human Embryonic Kidney) 293細胞に発現させたhERG K<sup>+</sup> (human ether-a-go-go related gene)チャンネルとMMAEとの相互作用をGLP試験で評価した。

100μmol/LのMMAEにより、陰性対照と比較して有意なhERGテール電流ピーク値の抑制が認められた(p<0.05, t-test)。一方、10μmol/LのMMAEでは、陰性対照との間で有意差が認められなかった。ヒトでのブレンツキシマブ ベドチンの臨床用量である1.8mg/kgでは、血漿中のMMAEの平均最高濃度(C<sub>max</sub>)は4.97ng/mL (6.92nmol/L)であった。10μmol/LのMMAE (患者でのMMAEのC<sub>max</sub>の約1,000倍)は、hERGチャンネルに対して毒性学的に重大と考えられる影響を示さなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

ラットにおけるブレンツキシマブ ベドチン及びMMAEの単回静脈内投与により認められた主な毒性は、骨髄毒性であった。

ラットでは、被験物質の投与により骨髄(萎縮/細胞減少)、腸間膜リンパ節(リンパ組織枯渇)、胸腺(リンパ組織枯渇、萎縮及びリンパ組織壊死)、脾臓(リンパ組織枯渇)、肝臓(肝細胞の単細胞壊死、胆管の過形成/肥厚及び炎症)、腸管(陰窩上皮の単細胞壊死)及び睪臓(腺房細胞の単細胞壊死)で変化が認められた。脾臓及び腸管の所見は、ブレンツキシマブ ベドチン投与においては、15mg/kgを投与したときにのみ認められ、10mg/kg以下の投与量では認められなかった。

ブレンツキシマブ ベドチン及びMMAEをラットに単回投与したときの無毒性量は、それぞれ0.5及び0.01mg/kgと推定された。

カニクイザルでは、ブレンツキシマブ ベドチンの単回投与後における病理組織学的検査は実施していないが、最高6mg/kg投与までの忍容性が認められた。

#### (2) 反復投与毒性試験

ブレンツキシマブ ベドチン及びMMAEの反復静脈内投与により認められた主な毒性は骨髄毒性であり、単回投与毒性試験と同様であった。

ラットにブレンツキシマブ ベドチンを最高15mg/kgの投与量で最長4週間反復投与した毒性試験では、骨髄(細胞減少)、胸腺(リンパ組織枯渇)、脾臓(リンパ組織枯渇)、肝臓(巣状凝固壊死)、腸管(小腸陰窩上皮のアポトーシス)、精巣(精細管変性)及び肺(肺胞組織球症)で変化が認められた。4週間の回復期間終了後には、精巣毒性を除くすべての臓器で回復性が認められた。ラットの精巣毒性については、16週間の回復期間終了後に部分的な回復が認められた。MMAEの反復投与でもブレンツキシマブ ベドチンの場合と質的に類似した毒性が認められた。一方、cAC10の反復投与では毒性変化は認められなかった。なお、ラットでは1ヵ月を超える毒性試験は実施しなかった。

カニクイザルにブレンツキシマブ ベドチンを最高6mg/kgの投与量で最長11週間反復投与した毒性試験では、骨髄(細胞減少)、胸腺(リンパ組織枯渇)及び脾臓(リンパ組織枯渇)で変化が認められた。カニクイザルにおいてもMMAEの反復投与は、ブレンツキシマブ ベドチンの場合と質的に類似し

た毒性が認められた。一方、cAC10の反復投与では毒性変化は認められなかった。なお、カニクイザルでは1ヵ月間以下の反復投与毒性試験は実施しなかった。

カニクイザルを用いたブレンツキシマブ ベドチンの26週間反復投与毒性試験では、3mg/kg以下の投与量の忍容性は良好であったが、軽微から軽度な総白血球数の減少(リンパ球数の減少を含む)が認められた。これらの末梢血白血球数の減少と病理組織学的所見との相関性はなかった。

ラット及びカニクイザルにブレンツキシマブ ベドチンを反復投与したときの無毒性量は、それぞれ0.5及び3mg/kgと推定された。3mg/kgの投与では、臨床用量(1.8mg/kg)を投与した場合の2～3倍の曝露量に達した。なお、ラットにおける重篤な毒性が発現しない最大投与量(HNSTD)は5mg/kgと推定された。

主な標的臓器の病理組織学的所見(骨髄細胞減少及びリンパ組織枯渇)と一致して、末梢血の血液学的パラメータに減少が認められた。ブレンツキシマブ ベドチン6mg/kgを1回投与した16匹のカニクイザルのうち3匹で、重度の好中球減少に続発した細菌感染による死亡(1匹は死亡、2匹は早期に安楽死)が観察されたが、この好中球減少はブレンツキシマブ ベドチンに由来するMMAEの微小管阻害作用に起因すると考えられた。

ラット及びカニクイザルにブレンツキシマブ ベドチンを反復投与したときの主な影響(骨髄細胞減少及びリンパ組織枯渇)とそれらに関連する末梢血白血球数の減少はブレンツキシマブ ベドチン由来のMMAEの微小管阻害作用に起因すると考えられた。

### (3) 遺伝毒性試験

ブレンツキシマブ ベドチンには遺伝毒性が見られ、これはMMAEの微小管阻害作用(異数性誘発性)に起因すると考えられた。

ブレンツキシマブ ベドチンのリンカー部分は、マレイミド、カプロイルスペーサー、バリニン-シトルリンジペプチド及びp-アミノベンジルオキシカルボニル基から構成される。このうちマレイミドには、細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames試験)とマウスリンパ腫細胞を用いた突然変異試験において変異原性が認められた。カプロン酸は、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であった。バリニン及びシトルリンは天然由来のアミノ酸であるため、遺伝毒性は陰性と考えられた。バリニン、シトルリン及びp-アミノベンジルオキシカルボニル基については、*in silico*解析で変異原性を示唆する構造は認められなかった。

### (4) がん原性試験

該当しない

### (5) 生殖発生毒性試験

ラットにおける胚・胎児発生に関する試験の結果から、ブレンツキシマブ ベドチンは早期胚吸収及び着床後胚死亡の増加を伴った胚・胎児死亡の増加と胎児生存率の低下を引き起こすことが確認された。このような胚・胎児発生に対する影響は、ブレンツキシマブ ベドチンに由来するMMAEの微小管阻害作用に起因すると考えられた。

ブレンツキシマブ ベドチンを反復投与(7日間隔で2回)したときの胚・胎児発生に対する無毒性量は、1mg/kgと推定された。

### (6) 局所刺激性試験

局所刺激性は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の一環として評価した。注射部位には被験物質に関連した臨床的に有意な影響は観察されなかったことから、ブレンツキシマブ ベドチンの静脈内投与に関連した局所刺激性はないことが示された。



## (7) その他の特殊毒性

### 免疫原性

国内及び外国の3つの臨床試験において、ブレンツキシマブ ベドチンに対する抗体(ATA)について検討した。このとき、ATAの発現状態を次の3つのカテゴリーに分類して検討した。

- ・ 陰性：ベースライン以降のすべての検体でATA陽性が確認されなかった場合
- ・ 一時的陽性：ベースライン以降の1又は2つの測定時点での検体でATA陽性が確認された場合
- ・ 持続的陽性：ベースライン以降の3つ以上の測定時点の検体でATA陽性が確認された場合(注：治療終了時にATA陽性である必要はない)

外国の2つの臨床試験における被験者157例のうち、ベースライン時には、ほとんどの被験者(157例中149例：95%)がATA陰性であった。半数以上の被験者(61%)は、ベースライン時にATA陰性で、また、全投与期間を通じてATA陰性であった。ブレンツキシマブ ベドチン投与後、42例(27%)が一時的にATA陽性となり、11例(7%)が持続的にATA陽性(ベースライン以降で3回以上の陽性)となった。157例中8例の被験者(5%)はベースライン時にATA陽性であり、ブレンツキシマブ ベドチン投与後は、2例(1%)が陰性、5例(3%)が一時的陽性、及び1例(1%)が持続的陽性となった。また、ATA陽性となった最初の時期について、サイクル毎に評価を行った。ベースライン時(第1サイクルの投与前)にATA陽性であった被験者はわずかであった。ATA陽性となった被験者の大部分では、第2サイクルの投与前、すなわちブレンツキシマブ ベドチンの初回投与から約3週間後に初めてATA陽性と判定された。

国内の1つの臨床試験では、ほとんどの被験者(17例中14例：82%)がベースライン時にATA陰性であった。約半数の被験者(47%)は、ベースライン時に陰性、かつ、全投与期間を通じてATA陰性であった。ブレンツキシマブ ベドチン投与後、5例(29%)が一時的にATA陽性となり、1例(6%)が持続的にATA陽性となった。17例中3例(18%)はベースライン時にATA陽性であり、ブレンツキシマブ ベドチン投与後は、1例が陰性、及び2例が一時的陽性となった。

ATA陽性と判定された検体について、中和抗体の有無を評価した。ATA陽性と判定された被験者のうち4例において、ベースライン以降の少なくとも1検体以上で中和抗体陽性が認められた。

ATA陽性については、全てブレンツキシマブ ベドチンの抗体部分に関係していると考えられた。また、ブレンツキシマブ ベドチン投与時のATAの発現に関して、日本人と外国人の間で顕著に異なる傾向は認められなかった。

未治療の進行期古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(C25003試験)において、本剤の投与を1回以上受けた本剤+AVD(ドキシソルピシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン)群662例のうち、ベースライン及びベースライン後のいずれかの時点でATAの評価がなされた被験者は632例であった。ベースライン後の評価でATA陰性であった被験者は523例(83%)であった。ベースライン後の評価で1回以上ATA陽性であった被験者は109例(17%)であった。このうち、持続性のATA陽性は本剤+AVD群の4例(4%)に認められ、内訳は、ベースラインでATA陰性であったがベースライン後にATA陽性(持続性)であった被験者が2例(50%)、ベースライン及びベースライン後ともにATA陽性(持続性)であった被験者が2例(50%)であった。また、一時的なATA陽性は本剤+AVD群の105例(96%)に認められ、内訳は、ベースラインでATA陰性であったがベースライン後にATA陽性(一時的)であった被験者が77例(73%)、ベースライン及びベースライン後ともにATA陽性(一時的)であった被験者が28例(27%)であった。

本剤+AVD群で、infusion reactionはATA陰性であった42例(8%)、一時的にATA陽性であった13例(12%)に認められた。持続的にATA陽性であった4例(1%未満)では、infusion reactionは認められず、中和抗体陰性であった。本剤+AVD群で一時的にATA陽性であった被験者のうち、中和抗体陽性であった12例で認められたinfusion reactionは、薬物過敏症及び眼瞼浮腫(各1例)であった。本剤におけるATA又は中和抗体の状態と本剤+AVD群におけるinfusion reactionの発現との間に明らかな関連性は認められなかった。

ATAの発現及び中和抗体に関連する有害事象の発現との間に関連性は認められなかった。



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：アドセトリス点滴静注用50mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)

生物由来製品、劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：4年

### 3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存。

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

個装箱開封後は遮光保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：本剤と同様の末梢性T細胞リンパ腫の効能又は効果を有する薬剤としては、フォロデシン塩酸塩、プララトレキサート、モガムリズマブ(遺伝子組換え)及びロミデプシンが、又、ホジキンリンパ腫の効能又は効果を有する薬剤としては、ニボルマブ(遺伝子組換え)及びペムブロリズマブ(遺伝子組換え)がある。皮膚T細胞リンパ腫の効能又は効果を有する薬剤としては、ベキサロテン、デニロイキン ジフチトクス(遺伝子組換え)、モガムリズマブ(遺伝子組換え)、ポリノスタットがある。

### 7. 国際誕生年月日

2011年8月19日(米国)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アドセトリス 点滴静注用50mg	2014年1月17日	22600AMX00031	2014年4月17日	2014年4月17日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

変更年月日	項目	変更前	変更後
2018年 9月21日	効能又は効果	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	CD30陽性の下記疾患： ホジキンリンパ腫 再発又は難治性の未分化大細胞リンパ腫
	用法及び用量	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1.8mg/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。	1.未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫 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、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2週間に1回1.2mg/kg（体重）を最大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。 2.再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫 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1.8mg/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。
2019年 12月20日	効能又は効果	CD30陽性の下記疾患： ホジキンリンパ腫 再発又は難治性の未分化大細胞リンパ腫	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
	用法及び用量	1.未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫 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、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2週間に1回1.2mg/kg（体重）を最大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。 2.再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫 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1.8mg/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。	〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉 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、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2週間に1回1.2mg/kg（体重）を最大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。 〈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1.8mg/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1.8mg/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。

変更年月日	項目	変更前	変更後
2022年 5月26日	効能又は 効果	<b>CD30陽性の下記疾患:</b> ○ホジキンリンパ腫 ○末梢性T細胞リンパ腫	文言に変更なし (小児に対する「未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫」の適応追加)
	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、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2週間に1回1.2mg/kg(体重)を最大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。	〈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1.2mg/kg(体重) ・小児には、1回48mg/m <sup>2</sup> (体表面積)
2023年 11月24日	効能又は 効果	<b>CD30陽性の下記疾患:</b> ○ホジキンリンパ腫 ○末梢性T細胞リンパ腫	<b>CD30陽性の下記疾患:</b> ○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
	用法及び 用量	－	〈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1.8mg/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。

#### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

#### 11. 再審査期間

〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫〉

10年：2014年1月17日～2024年1月16日(希少疾病用医薬品)

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

上記の残余期間：2018年9月21日～2024年1月16日(希少疾病用医薬品)

〈CD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉

上記の残余期間：2019年12月20日～2024年1月16日(希少疾病用医薬品)

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

上記の残余期間：2019年12月20日～2024年1月16日(希少疾病用医薬品)

〈小児の未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

6年1日：2022年5月26日～2028年5月26日(希少疾病用医薬品)

〈再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫：単独投与〉

5年10ヵ月：2023年11月24日～2029年9月23日

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
アドセトリス 点滴静注用50mg	4291425D1021	4291425D1021	123356801	622335601

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン(2016年版). 5章 リンパ腫. 日本小児血液・癌学会. 金原出版株式会社.  
[https://www.jspho.org/pdf/journal/childhood\\_leukemia\\_lymphoma\\_guideline/Lymphoma.pdf](https://www.jspho.org/pdf/journal/childhood_leukemia_lymphoma_guideline/Lymphoma.pdf).
- 2) Loge JH, et al.: Ann Oncol. 1999; 10 (1) : 71-77. (PMID:10076725)
- 3) Das P, et al.: Ann Oncol. 2005; 16 (5) : 793-797. (PMID:15802277)
- 4) van Leeuwen FE, et al.: J Clin Oncol. 2000; 18 (3) : 487-497. (PMID:10653864)
- 5) Aleman BM, et al.: Blood. 2007; 109 (5) : 1878-1886. (PMID:17119114)
- 6) Koga Y, et al.: Acta Med Okayama. 2018; 72 (4) : 437-440. (PMID:30140095)
- 7) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績④(社内資料)
- 8) Locatelli F, et al. : Lancet Haematol. 2018; 5: e450-e461. (PMID:30290902)
- 9) ブレンツキシマブ ベドチンの国際共同第I/II相試験成績(社内資料) (2022年5月26日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.1)
- 10) ブレンツキシマブ ベドチンの国際共同第III相試験成績①(社内資料)
- 11) Connors JM, et al. : N Engl J Med. 2018; 378 (4) : 331-344. (PMID:29224502)
- 12) ブレンツキシマブ ベドチンの国際共同第III相試験成績②(社内資料)
- 13) Horwitz S, et al. : Lancet. 2019; 393 (10168) : 229-240. (PMID:30522922)
- 14) Richardson NC, et al. : Oncologist. 2019; 24 (5) : e180-e187. (PMID:30914464)
- 15) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績⑤(2023年11月24日承認、CTD2.7.6.1)
- 16) ブレンツキシマブ ベドチンの国内第II相試験成績(2023年11月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 17) Ogura M, et al. : Cancer Sci. 2014; 105 (7) : 840-846. (PMID:24814862)
- 18) ブレンツキシマブ ベドチンの国内第I/II相試験成績(社内資料) (2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.5)
- 19) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績①(社内資料) (2014年1月17日承認、CTD2.7.3.2、2.7.6.3)
- 20) Younes A, et al. : J Clin Oncol. 2012; 30 (18) : 2183-2189. (PMID:22454421)
- 21) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績②(社内資料) (2014年1月17日承認、CTD2.7.6.4)
- 22) Pro B, et al. : J Clin Oncol. 2012; 30 (18) : 2190-2196. (PMID:22614995)
- 23) Horwitz SM, et al. : Blood, 2014; 123 (20) : 3095-3100. (PMID:24652992)
- 24) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績③(社内資料)
- 25) ブレンツキシマブ ベドチンの国内第I相試験成績(社内資料)
- 26) Katz J et al.: Clin Cancer Res. 2011; 17 (20):6428-6436. (PMID:22003070)
- 27) ブレンツキシマブ ベドチンの薬効薬理試験成績(社内資料) (2014年1月17日承認、CTD2.6.2.2)
- 28) ブレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬理試験成績(社内資料) (2014年1月17日承認、CTD2.6.2.2)
- 29) ブレンツキシマブ ベドチンの臨床薬理試験成績(社内資料) (2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.3)
- 30) ブレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬物動態試験成績(社内資料) (2014年1月17日承認、CTD2.6.4.4、2.6.4.5)
- 31) ブレンツキシマブ ベドチンの反復投与毒性試験(社内資料) (2014年1月17日承認、CTD2.6.6.3)
- 32) ブレンツキシマブ ベドチンの生殖発生毒性試験(社内資料) (2014年1月17日承認、CTD2.6.6.6)
- 33) Duggan DB et al.: J Clin Oncol. 2003; 21 (4):607-614. (PMID:12586796)
- 34) Martin WG et al.: J Clin Oncol. 2005; 23 (30):7614-7620. (PMID:16186594)
- 35) Hoskin PJ et al.: J Clin Oncol. 2009; 27 (32):5390-5396. (PMID:19738111)

## 2. その他の参考文献

該当しない



## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は2011年8月に米国で承認されて以来、2023年7月現在、米国、欧州、カナダを含む80カ国以上で承認されている。

国名	販売名	会社名	承認年月	剤形	含量	効能又は効果	用法及び用量
米国	ADCETRIS™ (brentuximab vedotin) for Injection	Seattle Genetics, Inc.	2011年8月	注射剤 (凍結乾燥注射剤)	50mg/ バイアル	成人患者の以下の治療を適応とする。	
						・ドキシソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジンとの併用における、未治療のⅢ期又はⅣ期の古典的ホジキンリンパ腫(cHL)	2週間に1回1.2mg/kg(体重)を30分かけて点滴静注。最大投与量は120mg。最大投与回数は12回。
			・自家造血幹細胞移植(auto-HSCT)後の再発又は進行のリスクが高い古典的ホジキンリンパ腫(cHL)の地固め療法 ・auto-HSCTが不応、又はauto-HSCTが適用でない患者では少なくとも2回の多剤併用化学療法が不応となった古典的ホジキンリンパ腫 ・シクロホスファミド、ドキシソルビシン及びプレドニゾンとの併用における、未治療の全身性未分化大細胞リンパ腫(sALCL)又は他のCD30陽性末梢T細胞リンパ腫(PTCL)(血管免疫芽球性T細胞リンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫・非特定型を含む) ・少なくとも1回の多剤併用化学療法が不応となった全身性未分化大細胞リンパ腫(sALCL) ・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陽性菌状息肉症(MF)			3週間に1回1.8mg/kg(体重)を30分かけて点滴静注。最大投与量は180mg。	
			2022年11月			2歳以上の小児患者 ・ドキシソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、プレドニゾン及びシクロホスファミドとの併用における、未治療でリスクの高い古典的ホジキンリンパ腫(cHL)	3週間に1回1.8mg/kg(体重)を30分かけて点滴静注。最大投与量は180mg。最大投与回数は5回。

欧州	ADCETRIS 50 mg powder for concentrate for solution for infusion.	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.	2012年10月	注射剤 (凍結乾燥注射剤)	50mg/バイアル	<p><u>ホジキンリンパ腫</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ドキシソルビシン、ビンブラスチン及びダカルバジンとの併用における、未治療のCD30陽性Ⅳ期のホジキンリンパ腫(HL)の成人患者</li> </ul> <p>・自家造血幹細胞移植(ASCT)後の再発又は進行のリスクが高いCD30陽性ホジキンリンパ腫(HL)の成人患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・以下の条件を満たす再発又は難治性のCD30陽性ホジキンリンパ腫(HL)の成人患者: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ASCT後又は</li> <li>2. ASCTや多剤併用化学療法が適応とならない場合には少なくとも2回の治療を施行後</li> </ol> </li> </ul> <p><u>全身性未分化大細胞リンパ腫</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・シクロホスファミド、ドキシソルビシン及びプレドニゾンと併用し未治療の全身性未分化大細胞リンパ腫(sALCL)の成人患者</li> <li>・再発又は難治性のsALCLの成人患者</li> </ul> <p><u>皮膚T細胞リンパ腫</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・少なくとも1回の全身療法歴のあるCD30陽性皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)の成人患者</li> </ul>	<p>各28日サイクルの1日目と15日目に1.2mg/kg(体重)を30分かけて点滴静注(6サイクル)。</p> <p>3週間に1回1.8mg/kg(体重)を30分かけて点滴静注。</p>
----	--	---	----------	---------------	-----------	---	--

なお、本邦における承認事項は下記のとおりであり、米国及び欧州の場合と異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p><b>4. 効能又は効果</b></p> <p>CD30陽性の下記疾患：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ホジキンリンパ腫</li> <li>○末梢性T細胞リンパ腫</li> <li>○再発又は難治性の皮膚T細胞リンパ腫</li> </ul>
--

<p><b>6. 用法及び用量</b></p> <p><b>〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉</b></p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・成人には、1回1.2mg/kg(体重)</li> <li>・小児には、1回48mg/m<sup>2</sup>(体表面積)</li> </ul> <p><b>〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉</b></p> <p>シクロホスファミド水和物、ドキシソルビ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、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1.8mg/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。</p> <p><b>〈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〉</b></p> <p>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1.8mg/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。</p> <p><b>〈再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫〉</b></p> <p>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1.8mg/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。</p>
--

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦における電子添文「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書記載内容及びオーストラリアの分類とは異なる。

#### 9.4 生殖能を有する者

パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。動物試験(ラット)で精巣毒性が報告されている<sup>31)</sup>。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性(流産又は胎児毒性)について患者に十分説明すること。動物試験(ラット)では、ヒト推奨用量(1.8mg/kgを3週に1回投与)と同程度の曝露量となる3mg/kgの投与で、胚・胎児毒性が認められた<sup>32)</sup>。

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明である。

### ■米国の添付文書(2023年6月改訂)

#### 8.1 Pregnancy

##### *Risk Summary*

ADCETRIS can cause fetal harm based on the findings from animal studies and the drug's mechanism of action [see *Clinical Pharmacology (12.1)*]. In animal reproduction studies, administration of brentuximab vedotin to pregnant rats during organogenesis at doses similar to the clinical dose of 1.8 mg/kg every three weeks caused embryo-fetal toxicities, including congenital malformations (see *Data*). The available data from case reports on ADCETRIS use in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.

##### *Data*

##### Animal Data

In an embryo-fetal developmental study, pregnant rats received 2 intravenous doses of 0.3, 1, 3, or 10 mg/kg brentuximab vedotin during the period of organogenesis (once each on Pregnancy Days 6 and 13). Drug-induced embryo-fetal toxicities were seen mainly in animals treated with 3 and 10 mg/kg of the drug and included increased early resorption (≥99%), post-implantation loss (≥99%), decreased numbers of live fetuses, and external malformations (i.e., umbilical hernias and malrotated hindlimbs). Systemic exposure in animals at the brentuximab vedotin dose of 3 mg/kg is approximately the same exposure in patients with cHL or sALCL who received the recommended dose of 1.8 mg/kg every three weeks.

#### 8.2 Lactation

##### *Risk Summary*

There is no information regarding the presence of brentuximab vedotin in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from ADCETRIS, including cytopenias and neurologic or gastrointestinal toxicities, advise patients that breastfeeding is not recommended during ADCETRIS treatment.

### 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

ADCETRIS can cause fetal harm based on the findings from animal studies and the drug's mechanism of action [see Use in Specific Populations (8.1)].

#### *Pregnancy Testing*

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating ADCETRIS therapy.

#### *Contraception*

##### Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during ADCETRIS treatment and for 2 months after the last dose of ADCETRIS. Advise females to immediately report pregnancy [see Use in Specific Populations (8.1)].

##### Males

ADCETRIS may damage spermatozoa and testicular tissue, resulting in possible genetic abnormalities. Males with female sexual partners of reproductive potential should use effective contraception during ADCETRIS treatment and for 4 months after the last dose of ADCETRIS [see Nonclinical Toxicology (13.1)].

#### *Infertility*

##### Females

Based on findings in animal studies with MMAE-containing antibody-drug conjugates (ADCs), ADCETRIS may impair female fertility. The effect on fertility is reversible [see Nonclinical Toxicology (13.1)].

##### Males

Based on findings in rats, male fertility may be compromised by treatment with ADCETRIS [see Nonclinical Toxicology (13.1)].

### ■オーストラリアの分類

An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy (2023年4月)	<b>Category : D</b> Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.
---	--

### (2) 小児等に関する記載

本邦における電子添文の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書記載内容とは異なる。

#### 9.7 小児等

##### 〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

##### 〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫及び再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

##### 〈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〉

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ADCETRIS have been established in pediatric patients age 2 and older with previously untreated high risk classical Hodgkin lymphoma in combination with doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisone, and cyclophosphamide. The safety and effectiveness of ADCETRIS have not been established for all other indications [see *Indications and Usage (1)*].

##### Previously Untreated High Risk classical Hodgkin Lymphoma (cHL) in Combination with Doxorubicin, Vincristine, Etoposide, Prednisone, and Cyclophosphamide

The safety and effectiveness of ADCETRIS have been established in pediatric patients 2 years and older with previously untreated high risk cHL in combination with doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisone, and cyclophosphamide chemotherapy.

Use of ADCETRIS for this indication is supported by evidence from Study 7: AHOD1331, a randomized study which included pediatric patients with previously untreated high risk cHL, including patients in the following age groups: 9 patients 3 to less than 6 years of age, 81 patients 6 to less than 12 years of age, and 345 patients 12 to less than 17 years of age [see *Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.1)*].

The safety and efficacy of ADCETRIS have not been established for this indication in patients younger than 2 years.

##### Previously Untreated High Risk classical Hodgkin Lymphoma (cHL) in Combination with Etoposide, Prednisone, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Prednisone, and Dacarbazine

The safety and effectiveness of ADCETRIS in combination with etoposide (E), prednisone (P), and doxorubicin (A)/cyclophosphamide (C), prednisone (P), and dacarbazine (Dac) (AEPA/CAPDac) were assessed but have not been established based on a single arm, open-label trial (NCT01920932) in 77 patients, which included 48 pediatric patients age 6 to less than 17 with previously untreated high risk (IIB, IIIB, IVA, or IVB) cHL. No new safety signals were identified in this study.

##### Relapsed or Refractory classical HL (cHL)

###### *ADCETRIS in Combination with Gemcitabine*

The safety and effectiveness of ADCETRIS in combination with gemcitabine were assessed but have not been established based on a study (NCT01780662) in 45 patients, which included 18 pediatric patients age 5 to less than 17 with relapsed or refractory cHL. No new safety signals were identified in this study.

###### *ADCETRIS Monotherapy*

The safety and effectiveness of ADCETRIS monotherapy was assessed but have not been established based on a study (NCT01492088) in 36 patients, which included 15 pediatric patients age 8 to less than 17 with relapsed or refractory cHL. No new safety signals were identified in this study.

##### Relapsed or Refractory Systemic ALCL (sALCL)

###### *ADCETRIS monotherapy*

The safety and effectiveness of ADCETRIS monotherapy was assessed but have not been established based on a study (NCT01492088) in 36 patients, which included 16 pediatric patients age 7 to less than 17 with sALCL. No new safety signals were identified in this study.

##### Newly Diagnosed ALK+ALCL

The safety and effectiveness of ADCETRIS in combination with alternating chemotherapy Courses A (dexamethasone, ifosfamide, methotrexate, etoposide, cytarabine) and B (dexamethasone, methotrexate, cyclophosphamide, doxorubicin) administered every 21 days for a total of 6 cycles was assessed but have not been established based on a study (NCT01979536) in 67 patients, which included 61 pediatric patients age 2 to less than 17 with newly diagnosed ALK+ALCL. No new safety signals were identified in this study.

■欧州の添付文書(2022年11月改訂)

**4.2 Posology and method of administration**

*Paediatric population*

The safety and efficacy of ADCETRIS in children less than 18 years have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.



## **XIII. 備考**

### **1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報**

#### **(1) 粉碎**

該当資料なし

#### **(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性**

該当資料なし

### **2. その他の関連資料**

医療従事者向け資料：

適正使用のためのQ&A（RMPのリスク最小化のために作成された資料）

「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

