

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	武田薬品工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-198
	成分名 (一般名)	brentuximab vedotin (r-INN)
	販売名	ADCETRIS (米国における販売名)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	CD30 陽性の再発・難治性ホジキンリンパ腫
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常、成人には3週間に1回、brentuximab vedotinとして1回 1.8 mg/kg (体重) を30分以上かけて点滴静注する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 本剤の小児に関する適用は、現時点では海外未承認であり、小児を対象とする臨床試験成績はない。現在、海外では、小児の再発・難治性ホジキンリンパ腫 (HL) 患者 (5歳以上18歳未満) 又は小児の再発・難治性全身性未分化大細胞リンパ腫 (sALCL) 患者 (2歳以上18歳未満) を対象とした第1/2相試験を開始する予定である。 本邦における小児 HL の発症数は20人程度/年と推測される (「5.備考」の記載参照)。再発・難治性の小児 HL はおよそ10%程度であり、	

	<p>年間2～3人の発症数と推測される(このうちCD30陽性は90～95%)。これらのことから、小児を対象とする国内治験は実施できない。また、海外臨床試験において、9例の小児患者での本剤投与経験があり、そのうち5例が小児HL患者である。本剤投与経験が少ないことから、小児に対する臨床的意義は判断できない。</p> <p>以上のことから、小児患者を対象とした海外第1/2相試験の成績を踏まえて公知申請を検討する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>1. ホジキンリンパ腫(HL)</p> <p>HLは、リンパ系組織から発生する腫瘍(リンパ腫)の一種である。病理組織学的には単核のHodgkin細胞と多核のReed-Sternberg(RS)細胞と呼ばれる悪性細胞の存在が特徴である。病変部の大部分の細胞は反応性・炎症性細胞のリンパ球、組織球、好酸球、好中球及び形質細胞等であり、その中に少数の腫瘍細胞が混在するのが特徴である。結節性リンパ球優位型HLを除くHLでは、腫瘍細胞表面にCD30抗原が発現している。HLは表在リンパ節、特に頸部リンパ節腫脹で発症することが多い。腫大したリンパ節は一般に無痛性で弾性硬、可動性に富み、線維化により硬化する。不明熱、盗汗、体重減少などが認められる場合がある。これらの全身症状はB症状と呼ばれ、予後不良因子とされている。</p> <p>小児HLに対する治療の基本は、化学療法と低線量病変部放射線照射(low-dose involved-field radiation therapy: LD-IFRT)である。適応例には化学療法のみ、その他の例には化学療法とLD-IFRTが選択される。早期治療に対する反応性により初期化学療法の強度を決定し、不要な追加化学療法、放射線療法の回避が試みられている。使用される化学療法レジメン、治療スケジュールは臨床試験により異なっている。国内における治療は未整備であり、それぞれの患者に応じて、海外臨床試験成果などに基づいた治療が選択されている状況にある。小児HLに対する代表的な臨床試験であり、国内における治療にも用いられることの多いGPOH-HD-2002研究では、ビンクリスチン、エトポシド、プレドニゾロン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、プロカルバジンなどを用いた化学療法(OEPA/OPPA +/- COPP)と適応例に対するLD-IFRTにより、5年無イベント生存率89%、5年生存率97%が報告されている。小児HLに対する治療では、</p>

	<p>2次がん、不妊、心毒性などの晩期毒性の軽減は極めて重要な課題である。小児HLに対する治療終了20年後の2次がんの頻度は10.6%、30年後には26.3%とする報告が存在する。分子標的治療を含む、より毒性の低い治療開発が期待されている。</p> <p>小児HLの10%程度に相当する再発・難治例に対する治療は未整備である。低リスク群として初期治療後に局所再発した患者は、化学療法/LD-IFRTにより救済されることがあるものの、その他の再発・難治例は、造血細胞移植が行われても無進行生存率は30~65%と報告されている。</p> <p>以上のことから、再発・難治性の小児HLは、適応疾患の重篤性の「ア生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>2011年11月現在、小児年齢を対象としたbrentuximab vedotinの有効性及び安全性に関する報告は公表されていないことから、「エ 上記の基準に該当しない」に該当すると考えられる。</p> <p>欧米では、小児の再発・難治性HL(5歳以上18歳未満)又は小児の再発・難治性sALCL患者(2歳以上18歳未満)に対してSGN-35単独投与時の最大耐量及び至適用量を検討することを主目的とした第1相パート、並びに有効性を検討することを主目的とした第2相パートの2つのパートからなる第1/2相試験を開始する予定である。</p> <p>本剤の小児患者に対する有用性は上記の試験成績に基づき判断されるべきと考えられるが、HLの発症年齢のピークの一つは15~35歳であること、また、HLの生物学的特性が年齢により大きく異なるとは考え難いことから、小児においても成人年齢を対象とした臨床試験の結果が再現される可能性が高いと期待される。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
米国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	小児の適用なし <u>The safety and effectiveness of ADCETRIS have not been established in the pediatric population. Clinical trials of ADCETRIS included only 9 pediatric patients and this number is not sufficient to determine whether they respond differently than adult patients.</u>
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪州	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	

薬についての み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量	

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞（下線部分は学会要望書からの追加記載事項）。

2011年11月現在、再発・難治性HL又はsALCLを対象としたいくつかの海外臨床試験で本剤を投与された再発・難治性小児HL5例の解析結果が公表されている。以下に公表内容を記載する。

Complete Remissions Observed in a Subset of Pediatric Patients with CD30-Expressing Malignant Lymphomas Treated in Clinical Studies of Brentuximab Vedotin (SGN 35) (文献番号1)

概要：

【背景情報】

これまでに海外で実施された本剤の第1相及び第2相の各臨床試験（4試験）に、9名のCD30陽性造血器腫瘍小児患者が登録されている。本公表結果では、小児HL患者5名及びALCL患者4名から得られたデータを統合した結果が示されている。以下にその結果の概要を示す。

【試験結果】

上記4試験に9名の小児HL（5名）及びALCL患者（4名）（12～17歳）が登録され、各臨床試験の用法・用量に従って本剤投与を受けた。本剤の3週間隔投与を受けた小児患者7名のうち、本剤の用量は1.2 mg/kgが1名、1.8 mg/kgが6名であった。また、毎週投与（4週間で3回投与）を受けた患者2名では、本剤の用量は0.8 mg/kgが1名、1.2 mg/kgが1名であった。投与サイクル数の中央値は3～16+サイクルであった。9名全ての患者は前化学療法歴があり（レジメン数の中央値：2～7）、4名は自家造血幹細胞移植を受けていた。

本剤投与を受けた9名の小児患者のうち、6名でCRが認められた（HL：5名中2名、ALCL：4名中4名）。残りの3名（いずれもHL）はSDであった。CR期間は約3～12ヵ月であり、フォローアップ期間（6～12ヵ月）終了時点で6名中5名の小児被験者でCRが持続していた。

主な有害事象は、疲労、悪心及び末梢性ニューロパチーであった。グレード1又は2の末梢性ニューロパチーが7名に認められた。グレード3以上の有害事象は3名に認められ、発現した事象は知覚過敏、白血球減少症及び好中球減少症であった。試験期間中の死亡に至る有害事象の発現はなかった。

＜海外臨床試験等＞

1) なし

＜日本における臨床試験等＞

1) なし

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) なし

<日本における教科書等>

1) なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) なし

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) なし

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 要望効能・効果については、成人と同一の効能・効果と考えているが、海外第 1/2 相試験成績を踏まえて検討する予定である。

<要望用法・用量について>

1) 小児における用法・用量については、海外第 1/2 相試験成績を踏まえて検討する予定である。

<臨床的位置づけについて>

1) 小児を対象とした第 1/2 相試験を計画中であることから、本剤の小児に関する具体的な開発計画は、海外試験成績を踏まえて検討する予定である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

国内での小児を対象とした臨床試験は症例数の観点から実施できない（「企業としての開発の意思」参照）ことから、成人での臨床試験において、海外と国内の類似性が認められた場合には、小児を対象とした海外試験成績に基づき公知申請を希望する。

5. 備考

<その他>

1) CD30 陽性の再発・難治性ホジキンリンパ腫の国内推定患者数

2006 年の本邦における悪性リンパ腫の年間罹患数は 18,636 人と推計されている。また、WHO 病型分類による国内調査によると、悪性リンパ腫全体に占める HL は 4.4~7.3%とされている。したがって、本邦での HL の年間罹患数は約 820~1,360 人/年と推計される。HL は、病期が重要な予後予測因子である。限局早期患者と比較し、進行期の患者は予後不良であり、その割合は全体の 60%を占める。各病期における初回治療に無効な再発・難治性 HL 患者で、ASCT に無効又は ASCT 未実施の患者の総数は、約 80~260 人/年と推計される。なお、90~95%の HL 患者で CD30 抗原が陽性である。

これらのことから、本剤の適応となる CD30 陽性の再発・難治性 HL の患者数は約 70~250 人/年と推計される。

本邦における小児リンパ腫の発症数は 200 人程度/年と推計される。小児リンパ腫における HL の頻度は 10%程度と報告されていることから、小児 HL の発症数は 20 人程度/年と推測される。再発・難治性となる割合は 10%程度であることから、再発・難治性の小児 HL の発症数は 2~3 人/年と推測される。

6. 参考文献一覧

1. Fanale M, Franklin A, Ramchandren R, Termuhlen A, Gopal AK, Shustov A, et al, Complete Remissions Observed in a Subset of Pediatric Patients with CD30-Expressing Malignant Lymphomas Treated in Clinical Studies of Brentuximab Vedotin (SGN-35). The European Multidisciplinary Cancer Congress, 2011.