

(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	武田バイオ開発センター株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-199
	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・難治性未分化大細胞リンパ腫
	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。 本邦における小児リンパ腫の発症数は200人程度/年と推測される (「5.備考」の記載参照)。小児リンパ腫におけるALCLの頻度は10	

	<p>～20%程度と報告されていることから、小児 ALCL の発症数は 20～40 人／年と推測される。そのうち、再発・難治性は 30%程度であることから、再発・難治性の小児 ALCL の発症数は 6～12 人／年と推測される（このうち CD30 陽性はほぼ 100%）。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 4 例が小児 sALCL 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（致命的な疾患）</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</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>1. 未分化大細胞リンパ腫（ALCL）</p> <p>ALCL は、細胞表面抗原 CD30 の一様な発現を特徴とする成熟 T 及び NK 細胞リンパ腫の亜型である。ALCL 患者では 50～80%に染色体転座 t (2; 5) (p23; q35) が認められ、この転座により、2 番染色体上の未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）遺伝子と 5 番染色体上の NPM（ヌクレオフォスミン）遺伝子が融合する（ALK 陽性）。一般に、ALK 陽性患者は比較的若年層にみられ、ALK 陰性患者に比べて全生存率及び治療成功生存率（failure-free survival）は良好である。さらに ALK 陽性患者の方が、一般に一次治療に奏効しやすいと考えられている。ALCL の臨床像としては、全身型（リンパ節や節外部位が侵される）と皮膚型という大きく異なる 2 つの病型のいずれかを呈する。ALK 陽性及び陰性ともに節外病変も多く認められ、皮膚病変は 20%以上の患者に認められる。新規患者の多くは進行期であり、疾患関連症状又は予後不良因子と考えられる B 症状（発熱、体重減少、盗汗）が認められる。これは、この疾患が急速進行性（aggressive nature）であることを示している。</p> <p>小児 ALCL に対する標準治療には、欧州と日本の国際共同臨床試験により有効性と安全性が確認された ALCL99 が位置づけられる。ALCL99 はデキサメサゾン、シクロホスファミド、大量メトトレキサート、イホスファミド、エトポシド、シタラビン、ドキシソルビシンによる多剤併用化学療法であり、本試験に登録された 352 名の被験者の 2 年無イベント生存率は 74.1%、2 年生存率は 92.5%と報告されている。臨床試験に参加した国別の成績に差は明らかでなかった。</p>

	<p>小児 ALCL に対する初期治療成績は概ね良好であるものの、約 20% の高リスク群に対する治療、及び約 30% の再発例に対する治療整備が課題である。レトロスペクティブ解析により、初期治療早期から進行を示す治療抵抗例、及び化学療法に対して反応性を示したものの頻回に再発を生じる患者群に対する同種造血細胞移植の有効性が示唆されている。また、再発例に対するビンブラスチン単独投与の有効性が示唆されているが、至適治療期間は明確でなく、長期にわたる治療が行われることも少なくない。小児患者に対するがん治療後の晩期合併症（2次がん、成長障害、内分泌障害など）は深刻な問題であり、分子標的治療などの新規治療開発が期待されている。</p> <p>以上のことから、再発・難治性 ALCL は、適応疾患の重篤性の「ア生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」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>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、ALK 陽性 ALCL の発症年齢のピークは 10 歳代であること、また、ALK 陽性 ALCL 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]																																																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td> <u>小児の適用なし</u> <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> </td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪州</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			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	<u>小児の適用なし</u> <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)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考
	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	<u>小児の適用なし</u> <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)	承認なし																																																								
	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	<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]																																																									

<p>(欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての 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。)</p>	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	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あるいはsALCLを対象としたいくつかの海外臨床試験において本剤を投与された再発・難治性小児ALCL 4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・難治性未分化大細胞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 ALCL は 1.5～2.0% と報告されている。

ALCL は、初回治療後の予後が ALK 陽性と ALK 陰性で異なることが示されている。国内の悪性リンパ腫全体に占める ALK 陽性 ALCL の割合は 0.5%、ALK 陰性 ALCL の割合は 1.5% であるため、ALCL 初発で ALK 陽性の患者は約 90 人/年、ALCL 初発で ALK 陰性の患者は約 280 人/年と推計される。また、ALK 陽性患者の 30% (約 30 人/年) 及び ALK 陰性患者の 60% (約 170 人/年) が再発・難治性であるとの報告がある。なお、ALCL 患者のほぼ 100% で CD30 抗原が陽性である。

これらのことから、CD30 陽性の再発・難治性 ALCL の年間罹患数は約 200 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 ALCL の頻度は 10～20% 程度と報告されていることから、小児 ALCL の発症数は 20～40 人/年と推測される。再発・難治性は 30% 程度であることから、再発・難治性の小児 ALCL の発症数は 6～12 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.