

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本小児血液・がん学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>4 位 (全 9 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ブレンツキシマブベドチン, Brentuximab vedotin</p>
	<p>販売名</p>	<p>アドセトリス®点滴静注用 50mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>武田バイオ開発センター株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>CD30 陽性の小児再発・難治性ホジキンリンパ腫</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>通常、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。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 5-10 人 <推定方法> 日本小児血液・がん学会に登録される20歳までの新規発症ホジキンリンパ腫は年間20-30例。そのうちの約10%が再発、難治例と推測される。頻回再発例、成人診療部門により対応される未登録例を考慮するとこれよりも人数は多いと推測される。</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 効能・効果：再発または難治性のCD30陽性ホジキンリンパ腫、および、再発・難治性のCD30陽性未分化大細胞リンパ腫 用法・用量：通常、成人にはブレンツキシマブベドチンとして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>「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、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) ホジキンリンパ腫 (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、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、腫瘍細胞表面には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。 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</p>	

扱われる。早期治療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、それぞれの症例に応じて、海外における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 (文献①)。

一方で、小児 HL に対する治療において、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。特に放射線照射、アントラサイクリン系薬剤、アルキル化薬は用量依存性に晩期合併症の risk factor になる (文献②)。また、経時的に頻度が増加するとの報告がある (二次がん: 治療終了 20 年後 10.6%、30 年後 26.3%) (文献③)。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。

小児 HL の 10%程度に相当する治療抵抗・再発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が行われ、局所再発を生じた例は、化学療法、LD-IFRT により救済されることがあるものの、その他の治療抵抗・再発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 (文献④⑤)。

再発・難治性 HL は国内外いずれにおいても標準治療はなく、予後不良な重篤な疾患であることから、新規薬剤の開発が早急に求められている。以上のことから、再発・難治 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。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等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
- ウ 欧米等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

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

1) CD30 陽性の再発・難治性 HL 患者を対象とした本剤の海外第 2 相試験成績について (SG035-0003) (文献⑥)

オープンラベル第 II 相試験であり、米国、カナダ、欧州の 25 施設が参加して行われた。対象患者は成人期の CD30 陽性の自家造血細胞移植 (ASCT) 後の再発または治療抵抗性 HL 患者であり、外来で 1 回 1.8mg/kg、30 分点滴静注で 3 週ごとに投与され、増悪がなければ最大 15 回まで継続された。102 名の患者が登録され、75% (76/102) の被験者で客観的奏効が得られ、高い完全寛解率 (CR) (34%) が得られた。また、ほぼ全ての被験者 (96%) で腫瘍の縮小が確認された。Kaplan-Meier 法により推定した無増悪生存期間の中央値は 25.1 週間 (95%CI: 21.9, 39.1、範囲: 5.1~67 週間以上)、及び生存期間の中央値は未達であった (範囲: 8~69.1 週間以上)。これらのことから、本剤単独による治療が再発・難治性の HL 患者における予後の改善に寄与する可能性が示唆された (文献⑥)。

上記の海外第 II 相試験成績により、米国 FDA では 2011 年 2 月に申請され、2011 年 8 月 19 日に accelerated approval にて承認された。また、欧州 EMA では 2011 年 5 月に申請されており、10 月に承認された。

2) 成人再発・治療抵抗性 CD30 陽性 HL に対する brentuximab vedotin 国内フェーズ 1/2 試験

2013 年 10 月の第 75 回日本血液学会学術集会にて成果が発表された (文献⑦)。シングルアームの非盲検多施設共同試験であり、対象は、再発・治療抵抗性の CD30 陽性 HL 患者または全身性未分化大細胞性リンパ腫 (sALCL) 患者 20 例。フェーズ 1 では、コホート 1 (3 例) に brentuximab vedotin 1.2mg/kg を、コホート 2 (3 例) に 1.8mg/kg を 3 週間おきに投与。フェーズ 2 では 14 例に対し、1.8mg/kg を 3 週間隔で投与した。最大 16 サイクルまで投与し、12 週間おきに追跡した。全体の患者背景 (20 例) は、HL が 14 例、sALCL が 6 例。年齢中央値は 41 歳 (範囲: 22-88 歳)、男性 11 例女性 9 例、ECOG PS 0 は 11 例。前治療レジメン数中央値は 3 (範囲: 1-11) で、自家造血幹細胞移植歴を持つ患者は 8 例だった。フェーズ 1/2 全体における治療サイクル数中央値は 16 サイクル (範囲: 4-16)。16 サイクルの治療完遂例は 11 例 (55%)、治療継続中の患者は 1 例 (5%)、病勢進行による治療中断は 5 例 (25%)、有害事象による治療中断は 1 例 (5%) だった。減量を要した患者 (1 例)、有害事象による治療中断例 (1 例) はいずれも末梢神経

	<p>障害によるものだった。フェーズ 1 において用量制限毒性 (DLT) は発現しなかった。また、薬物動態プロファイルは、どちらの投与量も投与後すみやかに血中濃度が上昇し、投与 3 週間後にはベースライン近くまで減少したほか、用量依存的に血中濃度曲線下面積 (AUC) と Cmax は増加。1.8mg/kg の血中半減期はおよそ 1 週間だった。これらの結果は、これまでに報告された海外データとほぼ同様の結果だった。フェーズ 1/2 試験における主な有害事象は、グレード 3 以上のリンパ球減少症が 50% の患者で見られたほか、グレード 3 以上の好中球減少症が 15%、白血球減少症が 10%、グレード 1 または 2 の下肢感覚性神経障害が 60% などだった。フェーズ 2 部分における客観的奏効率 (ORR) は、HL 患者 (9 例) が 67%、sALCL 患者 (5 例) が 100% だった。完全奏効 (CR) は HL 患者が 56%、sALCL 患者が 80%、部分奏効 (PR) がそれぞれ 11%、20% で、測定不能だった 1 例を除いた全例で腫瘍縮小効果が確認された。CR 期間中央値は、HL 患者が未達、sALCL 患者が 8.1 カ月。これらより本邦における再発・治療抵抗性の CD30 陽性ホジキンリンパ腫に対する brentuximab vedotin 単剤の 3 週間隔投与 (1.8mg/kg) は、安全かつ高い奏効率を示すことが示唆された (文献⑦)。</p> <p>2013 年 12 月現在、小児年齢を対象とした Brentuximab vedotin の有効性・安全性に関する報告は公表されていない。欧米において早期臨床試験が開始されている段階である。HL の発症年齢のピークのひとは 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成果が再現される可能性が高いと期待される。</p> <p>以上のことから、本剤は医療上の有用性「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」に該当すると考えている。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<p><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</p> <p>いずれの国でも承認なし 〔欧米等 6 か国での承認内容〕</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</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></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></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を下線)		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		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	
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	販売名 (企業名)																																																								
	効能・効果																																																								
	用法・用量																																																								
	備考																																																								
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																																																								
<p>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)</p>	<p><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</p> <p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>米国 National Cancer Institute による PDQ® (Physician Data Query) の Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment、Recurrent Childhood NHL Treatment</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>Recurrent Childhood NHL Treatment :</td> </tr> </tbody> </table>	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	米国 National Cancer Institute による PDQ® (Physician Data Query) の Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment、Recurrent Childhood NHL Treatment	効能・効果	Recurrent Childhood NHL Treatment :																																																	
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	米国 National Cancer Institute による PDQ® (Physician Data Query) の Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment、Recurrent Childhood NHL Treatment																																																							
	効能・効果	Recurrent Childhood NHL Treatment :																																																							

記載する。）		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	recurrent or refractory anaplastic large cell lymphoma	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1.8mg/kg	
		ガイドラインの根拠論文	Phase I/II study of brentuximab vedotin in pediatric patients (pts) with relapsed or refractory (RR) Hodgkin lymphoma (HL) or systemic anaplastic large-cell lymphoma (sALCL): Interim phase (ph) I safety data. ASCO Annual Meeting 2013. abstract 10028.	
		備考	http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-non-hodgkins/HealthProfessional/page9	
	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 (または効能・効果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>

2013年12月17日、Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) にてキーワード”brentuximab vedotin” あるいは開発コード名である”SGN-35” を用い文献検索を行った結果、144件の文献が得られた。このうち、臨床試験結果が報告されている海外臨床第1相および第2相試験結果2報を選択した。これに加え、本検索結果外であるが、2013年米国臨床腫瘍学会年次集会にて報告された、小児の再発・難治性ホジキンリンパ腫および全身性未分化大細胞リンパ腫を対象とした brentuximab vedotin の臨床第I/II相試験の第I相部分中間解析結果を文献として選択した。

また、本邦では2013年10月の日本血液学会学術集会にて日本の再発・治療抵

抗性ホジキンリンパ腫および全身性未分化大細胞リンパ腫を対象とした brentuximab vedotin の第 I/II 相試験の結果が報告されたため、これも併せて文献として選択した。

<海外における臨床試験等>

1)

(文献⑩)

Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A: Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med. 363:1812-1821, 2010

概要：

【試験デザイン】

CD30 陽性の再発／難治性造血器腫瘍患者を対象とした、brentuximab vedotin の忍容性及び安全性を検討する用量漸増第 I 相試験を検討する海外単群非盲検第 1 相試験

- 主要評価項目：安全性プロファイルの評価、最大耐量 (MTD) の特定 (副次評価項目として有効性)
- 投与スケジュール：本剤 0.1～3.6 mg/kg を 3 週ごとに点滴静脈内投与
- 対象： CD30 陽性の再発／難治性造血器腫瘍患者 45 名

【試験結果】

被験者 45 名が各用量コホート (本剤 0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.2、1.8、2.7、3.6 mg/kg) に登録され、MTD は 1.8 mg/kg であった。客観的奏効は、17 名 (26%) に認められ、そのうち 11 名 (26%) が完全奏効 (CR) であった。また、腫瘍の縮小は 86% (36/42) の被験者で認められた。第 2 相試験以降の臨床推奨用量である本剤 1.8 mg/kg の用量コホートでは、客観的奏効率は 50% (6/12) であった。奏効期間の中央値は解析時点で 9.7 ヶ月以上であった。主な有害事象は、疲労、発熱、下痢、悪心、好中球数減少症及び末梢性ニューロパチーであった。多くの事象が軽度又は中等度であり、管理可能であると考えられた。本試験結果から、本剤の忍容性及び安全性が確認され、また、本剤の CD30 陽性再発／難治性造血器腫瘍患者に対する高い有効性及び持続的な効果が示唆された。

(文献⑥)

2) Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Ramchandren R, Bartlett NL, Cheson BD, de Vos S, Forero-Torres A, Moskowitz CH, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Kennedy DA, Sievers EL, Chen R : Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 30:2183-2139, 2012

概要：

【試験デザイン】

CD30 陽性の再発／難治性 HL 患者を対象とした、brentuximab vedotin の有効性及び安全性を検討する海外単群非盲検第 II 相試験

- 主要評価項目：全奏効率
- 投与スケジュール：本剤 1.8 mg/kg を 3 週ごとに点滴静脈内投与、増悪がなければ最大 16 回まで継続
- 対象：CD30 陽性の ASCT 施行後の再発または治療抵抗性 HL 患者 102 名

【試験結果】

75% (76/102) の被験者で客観的奏効が得られ、高い CR 率 (34%) が得られた。また、ほぼ全ての被験者 (96%) で腫瘍の縮小が確認された。Kaplan-Meier 法により推定した無増悪生存期間の中央値は 25.1 週間 (95%CI: 21.9, 39.1、範囲: 5.1~67 週間以上)、及び生存期間の中央値は未達であった (範囲: 8~69.1 週間以上)。これらのことから、本剤単独による治療が再発・難治性の HL 患者における予後の改善に寄与する可能性が示唆された。

(文献⑩)

3) **Kathleen Neville, Lia Gore, Christine Mauz-Körholz, Angelo Rosolen, Judith Landman-Parker, Jose Sanchez de Toledo, Auke Beishuizen, Anna Rachel Keating Franklin, Adedigbo Fasanmade, Jingyuan Wang, Dirk Huebner, Franco Locatelli; Phase I/II study of brentuximab vedotin in pediatric patients (pts) with relapsed or refractory (RR) Hodgkin lymphoma (HL) or systemic anaplastic large-cell lymphoma (sALCL): Interim phase (ph) I safety data. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 10028)**

概要：

【試験デザイン】

2 歳から 18 歳未満の再発／難治性 HL および ALCL 患者を対象とした、brentuximab vedotin の有効性及び安全性を検討する海外単群非盲検第 II 相試験

- 主要評価項目：安全性、薬物動態ならびに第 II 相試験における推奨用量
- 投与スケジュール：本剤 1.4 mg/kg から投与開始し、1.8mg/kg へ増量し 3 週ごとに点滴静脈内投与
- 対象：2 歳から 18 歳未満の再発／難治性 HL および ALCL 患者 12 名

【試験結果】

本試験の第 I 部分には 10 名の HL、2 名の ALCL 患者が登録された。小児に対する第 II 相試験の推奨用量は 1.8mg/kg であった。主な有害事象 (頻度 15%以上) は、悪心 (50%)、腹痛、下痢 (各 25%)、上腹部痛、知覚障害、咳嗽、倦怠感、低カリウム血症、白血球減少症、リンパ球減少症、嘔吐、体重減少 (各 17%) であった。重篤な有害事象が 7 回認められ、4 例が 1.8mg/kg 投与例であ

った。詳細は本薬に関連しない本薬に関連しないグレード2の上室性頻拍（1例）、グレード3の発熱性好中球減少症（1例）、グレード3の気管攣縮およびグレード2の喉頭浮腫（1例）、本薬に関連しない致死性の心停止（1例）であった。1.8mg/kgの治療を受けた1例は、本薬に関連する重篤な副作用により、治療を中止した。薬物動態は未発表。

1.8mg/kgを3週毎に投与した大部分の症例で毒性は軽度から中等度であり、治療継続が可能であった。第II相試験での用量は成人と同様に1.8mg/kgを推奨する。

<日本における臨床試験等* >

（文献⑦）

Maruyama D, Ogura M, Tobinai K, et al. Phase I/II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed/refractory HL or sALCL. 第75回日本血液学会学術集会 2013. abstract OS-1-57.

概要：

【試験デザイン】

CD30陽性の再発／難治性ホジキンリンパ腫（HL）およびALCL患者を対象とした、brentuximab vedotinの有効性及び安全性を検討する国内単群非盲検第I/II相多施設共同試験

- 主要評価項目：客観的奏効率（Revised Response Criteria for Malignant Lymphomaに基づく）
- 投与スケジュール：第I相部分ではコホート1に1.2mg/kg、コホート2および第II相部分に1.8mg/kgを3週ごとに点滴静脈内投与

対象：CD30陽性の再発／難治性ALCL患者20名

【試験結果】

再発・治療抵抗性のCD30陽性HL患者およびALCL患者20例が登録された。第I相部分では、コホート1（3例）にbrentuximab vedotin 1.2mg/kg、コホート2（3例）に1.8mg/kgを3週間おきに投与した。第II相部分では14例に対し、1.8mg/kgを3週間隔で最大16サイクルまで投与した。年齢中央値は41歳（範囲：22-88歳）で、解析時における治療サイクル数中央値は8サイクル（範囲：1-16）であった。第I相部分において用量制限毒性（DLT）は発現しなかった。また、薬物動態プロファイルの結果は、これまでに報告された海外データとほぼ同様の結果だった。主な有害事象は、主なグレード3以上の有害事象（頻度10%以上）はリンパ球減少症、白血球減少症、好中球減少症、低フォスファターゼ血症であった。グレード1または2の末梢神経障害が45%に認められた。有害事象は管理可能だった。解析時点での客観的奏効率は、HL患者（9例）が64%、sALCL患者（5例）が83%で、完全奏効はHL患者が21%、ALCL患者が33%であった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

Newland AM, Li JX, Wasco LE, Aziz MT, Lowe DK. Brentuximab Vedotin_A CD30 Directed Antibody Cytotoxic Drug Conjugate Pharmacotherapy. 33:93-104, 2013

文献⑫

brentuximab vedotin は CD30 抗体を有する細胞障害性の薬剤であり、治療抵抗性および再発ホジキンリンパ腫、ALCL に対する治療として、他の薬剤と比較して高い効果が示されている。brentuximab vedotin の副作用は管理可能であるが、好中球減少症、末梢神経障害、腫瘍崩壊症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、白質脳症などの致死的な副作用も報告されている。brentuximab vedotin は FDA から自家幹細胞移植後再発もしくは 2 種類以上の多剤併用化学療法に対して治療抵抗性を示すホジキンリンパ腫と 1 種類以上の多剤併用化学療法に抵抗性を示す全身性 ALCL に承認が得られている。

(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) 記載なし

<日本における教科書等>

1) 記載なし

(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>

米国の National Cancer Institute による PDQ® (Physician Data Query) の Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment、Treatment of Primary Refractory/Recurrent Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents に以下が記されている。

Chemotherapy: (中略)

Brentuximab vedotin.

Brentuximab vedotin has been evaluated in adults with Hodgkin lymphoma. A phase I study in adults with CD30-positive lymphomas identified a recommended phase II dose of 1.8 mg/kg on an every 3-week schedule and showed an objective response rate of 50% (6 of 12 patients) at the recommended phase II dose. (Younes A, et al. N Engl J Med 363: 1812-21, 2010.) A phase II trial in adults with Hodgkin lymphoma (N = 102) who relapsed after autologous stem cell transplantation showed a complete remission rate of 32% and a partial remission rate of 40%. (Seattle Genetics, Inc.: ADCETRIS (Brentuximab Vedotin): Prescribing Information. Bothell, Wa: Seattle Genetics, 2012. Available online. Last accessed August 08, 2013, Younes A, et al. J

Clin Oncol 30: 2183-9, 2012.) The number of pediatric patients treated with brentuximab vedotin is not sufficient to determine whether they respond differently than adult patients. There are ongoing trials to determine the toxicity and efficacy of combining brentuximab vedotin with chemotherapy.

<日本におけるガイドライン等>

1) 記載なし

(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) 1) 要望する効能・効果は、以下の理由から「CD30 陽性の小児再発・難治性ホジキンリンパ腫」とした。

CD30 陽性の再発・難治性全身性 HL を対象とした海外第 2 相試験（単独投与）において、75%（76/102）の被験者で客観的奏効が得られ、高い CR 率（34%）が得られた。また、ほぼ全ての被験者（96%）で腫瘍の縮小が確認された。

Kaplan-Meier 法により推定した無増悪生存期間の中央値は 25.1 週間（95%CI：21.9, 39.1、範囲：5.1～67 週間以上）、及び生存期間の中央値は未達であった（範囲：8～69.1 週間以上）。これらのことから、本剤単独による治療が再発・難治性の HL 患者における予後の改善に寄与する可能性が示唆された。

現在、小児 CD30 陽性の再発・難治性 HL に対して標準的な治療法はなく、予後が不良な疾患である。本剤は、これらの患者に対する有効な治療法になると考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 要望する用法・用量は海外第 I/II 相試験の推奨用量を参考として小児においても成人と同様に「通常、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。」であり、また、小児を対象とした海外第 I/II 相試験における第 II 相試験の推奨用量である（文献番号⑩）。

これは米国で承認されている用法・用量であり、日本においても、専門医の十分な管理下で使用する場合、日本の小児患者に適用可能であることから妥当と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 海外第 II 相試験において本剤単独での有効性が認められており、本試験成績により米国で承認されている。また、小児において海外第 I/II 相試験が進行

中であり、第 I 相部分の結果から小児に対しても成人量と同様の用量および用法が推奨されている。したがって、本試験の対象である「CD30 陽性の小児再発・難治性ホジキンリンパ腫」患者に対し、本剤を単独投与することは妥当と考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 日本人小児再発・難治性 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患者を対象とした brentuximab vedotin の単群非盲検第 I/II 相試験。対象症例数のごくわずかであるため、試験の実施は極めて困難であり、安全性評価を主目的としたごく少数例の試験を行う。小児を対象とした海外第 I/II 相試験（文献番号⑩）により決定された推奨用量による brentuximab vedotin 単剤療法の安全性（第 I 相試験）と有効性（第 I/II 相試験）を評価する。試験適格基準、除外基準、評価方法は、小児を対象とした海外第 I/II 相試験と同一とする。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, et al.: Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. J Clin Oncol, 28:3680-3686, 2010
- 2) Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC et al.: Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Blood, 117:1806-1816, 2011
- 3) Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al.: Late Effects Study Group: High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. J Clin Oncol. 21:4386-4394, 2003
- 4) Lieskovsky YE, Donaldson SS, Torres MA, et al: High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for recurrent or refractory pediatric Hodgkin's disease: results and prognostic indices. J Clin Oncol. 22:4532-4540, 2004
- 5) Akhtar S, Abdelsalam M, El Weshi A, et al: High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma in the kingdom of Saudi Arabia: King Faisal specialist hospital and research center experience. Bone Marrow

Transplant. 42:S37-S40, 2008

6) Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. : Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 30:2183-2139, 2012

7) Maruyama D, Ogura M, Tobinai K, et al. Phase I/II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed/refractory HL or sALCL. 第75回日本血液学会学術集会 2013. abstract OS-1-57.

8) ADCETRIS® Prescribing Information. Seattle Genetics, Inc., United States, 2013.

9) ADCETRIS® Package leaflet. Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd. 2012

10) Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al.: Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A: Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med. 363:1812-1821, 2010

11) Kathleen Neville, Lia Gore, Christine Mauz-Körholz, et al.: Phase I/II study of brentuximab vedotin in pediatric patients (pts) with relapsed or refractory (RR) Hodgkin lymphoma (HL) or systemic anaplastic large-cell lymphoma (sALCL): Interim phase (ph) I safety data. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 10028)

12) Newland AM, Li JX, Wasco LE, Aziz MT, Lowe DK. Brentuximab Vedotin_A CD30 Directed Antibody Cytotoxic Drug Conjugate Pharmacotherapy. 33:93-104, 2013