

(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>5 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>ADCETRIS</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・難治性未分化大細胞リンパ腫</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 10 人/年</p> <p><推定方法> 日本小児血液・がん学会疾患登録例数において、未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) 登録件数は、2008年16例、2009年24例、2010年15例であった。標準治療のひとつであるALCL99の無イベント生存率が約70%であることから¹⁾、再発・増悪例の発生は4-8例/年と推測される。当初は頻回再発例が加わるようになるため、約10人と推定した。(文献番号1)</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)</p> <p>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</p> <p>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</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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ALCLは細胞表面抗原CD30を発現する非ホジキンリンパ腫の一種でT細胞またはnull細胞を起源とし、2001年WHO分類では成熟T/NK細胞性腫瘍に分類される²⁾。ALCL患者の約50~80%に未分化リンパ腫キナーゼ (anaplastic lymphoma kinase; ALK) の発現が認められる。その発現には2p23の染色体異常が関与し、ALK陽性ALCLの約70~80%に染色体転座t(2;5)(p23;q35)が認められる³⁾。ALK陽性ALCLはALK陰性ALCLと比較して化学療法に対する有効性があり、全生存率が有意に高いことが知られている⁴⁾。</p> <p>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</p>	

減少、盗汗)が認められる。これは、この疾患が急速進行性であることを示している⁴⁾。

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、ドキソルビシンによる多剤併用化学療法であり、試験登録された 352 例の 2 年無イベント生存率は 74.1%、2 年全生存率は 92.5%と報告されている¹⁾。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。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%の頻度の高リスク群に対する治療整備、約 30%の頻度の再発例に対する治療整備が課題である。後方視的集計により、初期治療早期から進行を示す治療抵抗例、および化学療法に感受性を示しながら頻回に再発を生じる例に対する同種造血細胞移植の有効性が示唆されている^{5),6)}。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ものの至適治療期間は明確でなく⁷⁾、年余にわたる長期治療が行われることも少なくない。小児において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。

国内外ともに小児再発・難治性 ALCL に対する標準治療は確立されておらず、予後が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、小児再発・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。

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)

再発 ALCL 患者に対するセカンドライン治療に関する報告は限られている。

	<p>Brentuximab vedotin は、成人期の CD30 陽性の再発・難治性の全身性 ALCL 患者を対象とした第 II 相試験の成績により、米国では 2011 年 8 月に迅速承認を取得している。また、欧州では 2012 年 10 月に条件付き販売承認を取得している。</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。欧米において小児年齢を対象とした第 I/II 相試験が進行中であり、有害事象は概ね管理可能と判断され、成人と同様の用量が第 II 相試験において推奨されている。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>	<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>いずれの国でも承認なし</p>		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p> <p>効能・効果</p> <p>用法・用量</p> <p>備考</p>	
<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p> <p>効能・効果</p> <p>用法・用量</p> <p>備考</p>		
<p>独国</p>	<p>販売名 (企業名)</p> <p>効能・効果</p>		

		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		
	豪国	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記載する。）</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		
		〔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 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	Recurrent Childhood NHL Treatment : 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		ガイドライン名		

	国	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	ガイドライン名	
	州	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（HL）および全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）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 HL および sALCL 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) Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas.

N Engl J Med 2010;363(19):1812-1821. ¹⁰⁾

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 カ月以上であった。

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。

2) Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. J Clin Oncol 2012;30(18):2190-2196. ¹¹⁾

概要：

【試験デザイン】

CD30 陽性の再発／難治性未分化大細胞リンパ腫（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：客観的奏効率（Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma に基づく）
- 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
- 対象：CD30 陽性の再発／難治性 ALCL 患者 58 名

【試験結果】

本試験には 58 名の CD30 陽性再発／難治性 ALCL 患者が登録された。被験者の約 50%が直近の治療に抵抗性であった。前治療歴レジメン数の中央値は 2 レジメン（1～6 レジメン）であった。

本試験の結果、86%（50/58）の被験者で客観的奏効が得られ、また、57%の被験者が完全奏功（CR）に達するという高い効果が得られた。また、ほぼ全ての被験者（97%）で腫瘍の縮小が確認された。本剤の奏効は持続的であり、解析時点ではまだ中央値に達しておらず、12 か月生存率は 70%であった。無増悪生存期間中央値は 13.3 か月（95%CI, 6.9 か月 NE）で、生存期間中央値は解析時点で未達であった。

主な有害事象（20%以上）は、末梢性感覚ニューロパチー（41%）、悪心（40%）、疲労（38%）、発熱（34%）、下痢（29%）、発疹（24%）、便秘（22%）、好中球減少症（21%）であり、概ね管理可能と考えられた。

本試験の結果から、本剤の CD30 再発／難治性 ALCL 患者に対する高い治療効果が示された。

3) 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. ¹²⁾

概要：

【試験デザイン】

2歳から18歳未満の再発／難治性ホジキンリンパ腫（HL）および全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）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 sALCL 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sALCL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^{*}>

1) Phase I/II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed/refractory HL or sALCL. ¹³⁾

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）および全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）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 1.8 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 HL および sALCL 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 sALCL 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%、sALCL 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

1) Newland AM, Li JX, Wasco LE, Aziz MT, Lowe DK. Brentuximab vedotin: a CD30-directed antibody-cytotoxic drug conjugate. *Pharmacotherapy*. 2013;33(1):93-104. ¹⁴⁾

【概要】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) 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) 米国の National Cancer Institute による PDQ® (Physician Data Query) の Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment、Recurrent Childhood NHL Treatment に以下が記されている。

For recurrent or refractory anaplastic large cell lymphoma, (中略)

Brentuximab vedotin has been evaluated in adults with anaplastic large cell lymphoma. A phase I study in adults with CD30-positive cancers identified a recommended phase II dose of 1.8 mg/kg, administered every 3 weeks; two of two patients with anaplastic large cell lymphoma achieved CR. (Younes A, et al. N Engl J Med 363: 1812-21, 2010.) A phase II trial in adults with relapsed anaplastic large cell lymphoma has shown CR rates of approximately 55% to 60% and PR rates of 29%. (Pro B, et al. J Clin Oncol 30: 2190-6, 2012.) The number of pediatric patients treated with brentuximab vedotin is not sufficient to determine whether they respond differently than adult patients. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-non-hodgkins/HealthProfessional/page9>

<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) 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・難治性未分化大細胞リンパ腫」とした。

CD30 陽性の再発・難治性全身性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) を対象とした海外第 2 相試験 (単独投与) において、本剤は 86% (50/58) の被験者で客観的奏効が得られ、ほぼ全ての被験者で腫瘍の縮小が確認された。特に完全奏効率は 57% と高く、本剤による治療が再発・難治性の全身性 ALCL 患者に対する予後の改善に寄与する可能性が示唆された。現在、CD30 陽性の再発・難治性の全身性 ALCL 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。」とした。

これは米国で承認されている用法・用量であり、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 5)。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・難治性未分化大細胞リンパ腫」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。対象症例数が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 5) 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) 無し

6. 参考文献一覧

1. Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. J Clin Oncol. 2009;27(6):897-903.

2. Medeiros LJ, Elenitoba-Johnson KS. Anaplastic Large Cell Lymphoma. Am J Clin

Pathol. 2007;127(5):707-22.

3. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;83(2):293-302.

4. Stein H, Foss HD, Dürkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood*. 2000;96(12):3681-3695.

5. Mori T, Takimoto T, Katano N, Kikuchi A, Tabuchi K, Kobayashi R, et al. Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan. *Br J Haematol*. 2006;132(5):594-597.

6. Woessmann W, Peters C, Lenhard M, Burkhardt B, Sykora KW, Dilloo D, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents--a Berlin-Frankfurt-Münster group report. *Br J Haematol*. 2006;133(2):176-182.

7. Brugières L, Pacquement H, Le Deley MC, Leverger G, Lutz P, Paillard C, et al. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2009;27(30):5056-5061.

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 N, Leonard J, Kennedy D, Lynch C, Sievers E, et al, Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas. *N Engl J Med* 2010;363(19):1812-1821.

11. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2190-2196.

12. 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.

13. 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.

14. Newland AM, Li JX, Wasco LE, Aziz MT, Lowe DK. Brentuximab

vedotin: a CD30-directed antibody-cytotoxic drug conjugate.
Pharmacotherapy. 2013;33(1):93-104.