

(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-196
	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 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 checked="" type="checkbox"/> 現在開発中 { <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input 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 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 checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u>) 国内症例が少なく、早期の症例登録が困難であるため、海外試験成績による公知申請を希望する。	
「医療上の必要性に係る基準」へ	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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない	

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。)

(上記に分類した根拠)

1. ホジキンリンパ腫 (HL)

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。

HLはAnn-Arbor分類により、臨床病期(ステージ)I期からIV期に分類される。HLの初回治療は、限局期であれば化学療法であるABVD療法2~4サイクル後の病変領域への放射線照射(involved field radiation therapy; IFRT)が標準治療であり、初発進行期患者にはABVD療法を6サイクル又は8サイクルが標準治療である。「ABVD療法」は、日本ではダカルバジンを減量した「ABVd療法」も標準治療として用いられる。

限局早期HLに対するABVD療法+区域照射では、5年FFTF(freedom from treatment failure)は92%であり、8%の患者で再発・難治性である。一方、進行期HLに対するABVD療法では、5年FFS(failure-free survival)は61%であり、約40%の患者で再発・難治性である。初回治療の奏効後に再発が認められたHL患者及び初回治療中に病勢が進行した又は完全寛解(CR)が得られなかったHL患者に対しては、セカンドライン治療として標準量の化学療法を施行しても長期の無病生存が得られる可能性は10~30%程度と低い。このことから、救援化学療法に奏効した再発・難治性HL患者に対しては、年齢又は臓器予備能を考慮し、自家末梢血幹細胞移植(Auto-PBSCT)併用大量化学(放射線)療法が実施される。Auto-PBSCT併用大量化学(放射線)療法は再発後でも治癒を期待できる唯一の選択肢となっており、約50%の患者で治癒が期待できる。しかしながら、救援化学療法に抵抗性、又はAuto-PBSCT後の再発・難治性HL患者に対しては、他の化学療法又は同種造血幹細胞移植なども試みられているものの、その予後は極めて不良である。Auto-PBSCT後再発後の生存期間中央値は約2年以内であり、極めて予後不良の重篤病態であることが知られている。一方、Auto-PBSCTや大量化学療法を組み込むことができない65歳以上の患者や臓器障害を有する患者では、救援化学療法

として CHASE、ESHAP、DHAP、ICE などの併用化学療法による治療が患者個々に応じて行われているが、標準治療は未確立であり、その予後も不良である。このように、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
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

1. 米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Hodgkin's Lymphomas. V.3.2011.)

Brentuximab vedotin は、CD30 陽性の再発・難治性 HL 患者を対象とした第 2 相試験 (3 週に 1 回投与) 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%) で腫瘍の縮小が認められた。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された。

上記の海外第 2 相試験成績により、米国では 2011 年 2 月に承認申請がなされ、2011 年 8 月 19 日に迅速承認 (accelerated approval) にて承認された。

また、米国での本剤の承認を受け、2011 年 9 月 16 日に NCCN ガイドラインが改訂された。本ガイドラインでは、Auto-PBSCT 後に再発した HL 患者、あるいは Auto-PBSCT が不適合で 2 度の多剤併用による化学療法後に再発した HL 患者に対するセカンドライン治療として、本剤による治療が推奨されている。

国内では、HL に対する治療ガイドラインがないことから、NCCN ガイドラインに基づき治療が行われている。

以上のことから、本剤は医療上の有用性「ウ 欧米において標準的

	治療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」に該当すると考えている。
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	
	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			
豪国	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 英国 独国 仏国 加国 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
	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	

	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29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、28件の文献が得られた。このうち、欧米における再発／難治性 HL 患者に対する適応取得のための承認申請資料に利用された海外臨床第1相試験結果2報を選択した。これに加え、本検索結果外の報告であるが、2010年米国血液学会（ASH）年次総会にて報告された、本剤の再発・難治性 HL 患者に対するピボタル試験として実施された海外臨床第2相試験結果1報を併せて選択した。

<海外臨床試験等>

1) Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas.

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

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（HL患者42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（40％）に認められ、そのうち11名（26％）が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ヵ月以上であった。

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った。死亡に至る有害事象が発現した被験者は1名（本剤3.6 mg/kgコホート）であった。本被験者は、

本剤の初回投与後 14 日目に、発熱性好中球減少症及び敗血症性ショックにより死亡し、いずれの事象も本剤との関連性は否定されなかった。

2) A Phase 1 Weekly Dosing Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed/Refractory CD30-Positive Hematologic Malignancies (文献番号 1)

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 週 1 回投与の忍容性及び安全性を検討する用量漸増海外単群非盲検第 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 0.4~1.4 mg/kg を週 1 回 (Day 1、8、15 に投与し、28 日を 1 サイクルとする) 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 44 名 (HL 患者 38 名)

【試験結果】

被験者 44 名が各用量コホート (0.4、0.6、0.8、1.0、1.2、1.4 mg/kg) に登録され、MTD は 1.2 mg/kg であった。客観的奏効は 24 名 (59%) に認められ、そのうち 14 名 (34%) が CR であった。また、腫瘍の縮小は 85% (35/41) の被験者で認められた。45 週 (中央値) のフォローアップ期間終了時点で、奏効期間中央値は未達であった。

主な有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー、疲労、悪心、下痢、関節痛及び発熱であった。多くの事象が軽度又は中等度であった。死亡に至る有害事象が発現した被験者は 1 名 (本剤 1.2 mg/kg コホート) であった。本被験者は、本剤の初回投与後 84 日目 (最終投与後 28 日目) に、インフルエンザ性肺炎により死亡した。本剤との関連性は否定された。

3) Results of a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma

ASH Annual Meeting 2010 abstract 283

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 2 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 (最大 16 サイクルまで)
- 対象：ASCT 施行後の CD30 陽性再発・難治性 HL 患者 102 名

【試験結果】

本試験には 102 名の CD30 陽性再発・難治性患者が登録された。被験者の約 70% が初回治療から治療抵抗性 (primary refractory) であり、また約 40% が ASCT を含む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 4 レジメン (1~13 レジメン) であった。

本試験の結果、75% (76/102) の被験者で客観的奏効が得られ、また、34% の被験者が 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 (94%) 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、12 ヶ月時点の生存率は 88% 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 (47%)、疲労 (46%)、悪心 (42%)、上気道感染 (37%)、下痢 (36%)、発熱 (29%)、好中球減少症 (22%)、嘔吐 (22%) 及び咳嗽 (21%) であった。グレード 3 以上の主な有害事象は、好中球減少症 (20%)、末梢性感覚ニューロパチー (8%)、血小板減少症 (8%) 及び貧血 (6%) であった。死亡に至る有害事象が発現した被験者はなかった。

<日本における臨床試験等>

1) 日本における臨床試験成績はなし

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

(下線部分は学会要望書からの追加記載事項)。

1) Ansell SM, Brentuximab vedotin: delivering an antimetabolic drug to activated lymphoma cells. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20(1):99-105. Epub 2010 Dec 2.

2) Jona A and Younes A, Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Blood Reviews* 2010;24:233-238.

3) Mayes S, Brown N and Illidge TM, New antibody drug treatments for lymphoma. *Review Expert Opin Biol Ther* 2011;11(5):623-640.

4) 小椋美知則, 悪性リンパ腫に対する新規薬剤の開発動向. *臨床血液*. 2011; 52:62 - 72.

(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>

(下線部分は学会要望書からの追加記載事項)。

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Hodgkin's Lymphomas. V.3.2011. (HODG-11、MS-19～MS-21、REF-11 に記載) (文献番号 2) MS-19 の一部抜粋し、該当箇所の翻訳を以下に示す。

CD30 を標的とする ADC である brentuximab vedotin は、再発又は難治性 CD30 陽性リンパ腫の患者において有効性が示されている。HDT/ASCR 施行後の再発又は難治性ホジキンリンパ腫患者 102 名を対象とした第 2 相多施設共同試験では、中央値 9 ヶ月の追跡期間で、brentuximab vedotin の客観的奏効が 75% 及び完全寛解が 34% であった。本試験結果に基づき、brentuximab vedotin は、HDT/ASCR 施行後に病勢進行した患者、又は HDT/ASCR が不適合で 2 度の多剤併用による化学療法後に再発した患者を対象とした治療薬として FDA 承認を受けた。委員会は、HDT/ASCR 施行後に病勢進行した患者、又は HDT/ASCR への適応性にかかわらず 2 度の多剤併用による化学療法を受けた全ての患者の選択肢として brentuximab vedotin を追加した。

<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) 要望する効能・効果は、以下の理由から「CD30 陽性の再発・難治性ホジキンリンパ腫」とした。
 - CD30 陽性の再発・難治性 HL 患者を対象とした海外第 2 相試験 (単独投与) において、本剤は 75% (76/102) 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認められた。特に CR 率は 34% と高く、本剤による治療が再発・難治性の HL 患者に対する予後の改善に寄与する可能性が示された。現在、CD30 陽性の再発・難治性の 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極めて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「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。」とした。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、日本の患者に適用可能であることから妥当と考えられる。なお、現在国内では、本剤1.2 mg/kg及び1.8 mg/kgでの忍容性及び安全性を確認する第1/2相試験が進められている。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 海外第2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。したがって、これら試験の対象である「CD30陽性の再発・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

<本要望書を受けての企業見解について>

今般、学会からの早期承認に係る要望書を受け、本剤の開発企業として、本邦における本剤の早期の承認申請及び承認取得の可能性を検討し、これまでに得られている臨床試験成績等に基づく公知申請を希望する。

前述のとおり、既に終了した海外第2相試験では、本剤の再発・難治性HL患者に対するCRを含む高い有効性及び持続的な効果が示唆された。本試験の結果に基づき、米国では2011年8月に迅速承認(accelerated approval)を取得し、さらに上市后、医療現場での使用実績を積むことにより、安全性情報等の集積が見込まれている。一方、欧州では、2011年6月に承認申請が受理され、現在審査が進められていると同時に、指定患者プログラム(named patient program)下で使用実績を積み、安全性情報等を集積中である。

上述の欧米の承認申請に用いられた海外臨床試験の試験成績は、国際的に信頼できる学術雑誌(New England Journal of Medicineなど)に掲載され、また、数多くの主要な医学学会(米国血液学会[ASH]、米国臨床腫瘍学会[ASCO]及び欧州臨床腫瘍学会[ESMO]など)で高い有効性を示す結果が公表されている。さらに、本剤による治療は、再発・難治性HLにおける治療選択肢として米国NCCNガイドラインに既に記載され、標準治療の一つとして広く知られている。

これらのことから、本剤は現在治療法のない致死的な疾患に対する有用な治療選択肢の一つとして公知の治療であると考え、また、疾患の重篤性から可能な限り速やかに国内臨床現場に提供する必要性を考慮し、これまでに得られている海外臨床試験成績等に基づく公知申請を希望する。

なお、本邦においては、国内臨床試験デザインに関する対面助言を実施した。その結果を受けて、日本人再発・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本剤の単群非盲検第1/2相試験が計

画された。その後、初回治験計画届を提出し、第 1/2 相臨床試験を実施中である。公知申請が受け入れられない場合には、第 1 相パート終了時に申請することを希望する。第 2 相パートは、申請後も継続する予定である。

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。

6. 参考文献一覧

1. Fanale MA, Forero-Torres A, Rosenblatt JD, Advani RH, Franklin AR, Kennedy DA, et al, A Phase 1 Weekly Dosing Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed/Refractory CD30-Positive Hematologic Malignancies. Manuscript, *Clin Cancer Res* 2012;18(1):248-255.

2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Hodgkin's Lymphomas. V.3.2011.