

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本リンパ網内系学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
優先順位	7 位 (全 11 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	brentuximab vedotin
	販売名	ADCETRIS
	会社名	武田バイオ開発センター株式会社
	国内関連学会	日本血液学会 (選定理由) 造血器悪性腫瘍治療薬であることから。
	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 (要望する効能・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 (要望する用法・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)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当)	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 (致命的な疾患) <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) 1. ホジキンリンパ腫 (HL) 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	

するものにチェックし、該当するところを根拠として記載する。

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。

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 コース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、初発進行期症例には ABVD 療法を 6 コースもしくは 8 コースが標準治療である。「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 FTF (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奏効 (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。よって、救援化学療法に奏効した再発・難治性 HL 症例には、年齢又は臓器予備能を考慮して、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、救援化学療法に抵抗性もしくは、Auto-PBSCT 後の再発・難治性 HL 症例には、他の化学療法もしく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。また、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、その予後も不良である。

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

（上記の基準に該当すると考えた根拠）（文献番号 3）

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

Auto-PBSCT 後の再発／難治性 HL 患者では治療選択肢が限られ、予後不良である。この患者集団に対して、これまでに承認されている薬剤はなく、標準的治療を評価するための大規模な検証試験は実施されていない。また、NCCN ガイドラインでも推奨されている治療法はなく、比較的大規模な prospective 試験としてサルベージ療法としての GVD 療法（gemcitabine + vinorelbine + pegylated liposomal doxorubicin：国内ではいずれも当該疾患に対して未承認）が検討されているのみである。本試験では、91 名の被験者が GVD 療法を受け、奏効率は 75%（CR 率：17%）であった。安全性に関しては、有害事象としてグレード 3/4 の好中球減少症（27%/24%）、グレード 3/4 の発熱性好中球数減少（8%/3%）、及び血小板減少症（43%）が報告されている。

上記 GVD 療法の外、単剤（gemcitabine、vinorelbine）で小規模の検討がなされており、奏効率は、gemcitabine で約 20%～60%、vinorelbine では約 50%であった。いずれも被験者数が少ない第 II 相試験又は retrospective なレビュー報告であり、有用性の検証はなされていない。

Brentuximab vedotin は、CD30 陽性の再発・難治性 HL 患者を対象とした第 II 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%）で腫瘍の縮小が確認された。Kaplan-Meier

	<p>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。</p> <p>上記の海外第 II 相試験成績により、米国では 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、欧州では 2011 年 5 月に申請されており、現在審査中である。</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 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>[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に下線)</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="502 1120 606 1254">米国</td> <td data-bbox="606 1120 758 1254">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="758 1120 1386 1254">ADCETRIS (brentuximab vedotin) for Injection (Seattle Genetics, Inc.) (文献番号 1)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="606 1254 758 1926">効能・効果</td> <td data-bbox="758 1254 1386 1926"> <p>本剤は CD30 を標的とする抗体薬物複合体であり、以下を適応とする。 <u>自家造血幹細胞移植 (ASCT) 後に増悪したホジキンリンパ腫患者、ASCT が適用されない患者においては、少なくとも 2 つ以上の多剤化学療法後に増悪したホジキンリンパ腫患者</u> 少なくとも 1 つ以上の多剤化学療法後に増悪した全身性未分化大細胞リンパ腫患者</p> <p><u>ADCETRIS is a CD30-directed antibody-drug conjugate indicated for:</u> <u>The treatment of patients with Hodgkin lymphoma after failure of autologous stem cell transplant (ASCT) or after failure of at least two prior multi-agent chemotherapy regimens in patients who are not ASCT candidates.</u> The treatment of patients with systemic anaplastic large cell lymphoma after failure of at least one prior multi-agent chemotherapy regimen.</p> </td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="606 1926 758 2024">用法・用量</td> <td data-bbox="758 1926 1386 2024"> <p><u>推奨用量である 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、30 分以上かけて点滴静注する。</u></p> </td> </tr> </table>		米国	販売名 (企業名)	ADCETRIS (brentuximab vedotin) for Injection (Seattle Genetics, Inc.) (文献番号 1)		効能・効果	<p>本剤は CD30 を標的とする抗体薬物複合体であり、以下を適応とする。 <u>自家造血幹細胞移植 (ASCT) 後に増悪したホジキンリンパ腫患者、ASCT が適用されない患者においては、少なくとも 2 つ以上の多剤化学療法後に増悪したホジキンリンパ腫患者</u> 少なくとも 1 つ以上の多剤化学療法後に増悪した全身性未分化大細胞リンパ腫患者</p> <p><u>ADCETRIS is a CD30-directed antibody-drug conjugate indicated for:</u> <u>The treatment of patients with Hodgkin lymphoma after failure of autologous stem cell transplant (ASCT) or after failure of at least two prior multi-agent chemotherapy regimens in patients who are not ASCT candidates.</u> The treatment of patients with systemic anaplastic large cell lymphoma after failure of at least one prior multi-agent chemotherapy regimen.</p>		用法・用量
米国	販売名 (企業名)	ADCETRIS (brentuximab vedotin) for Injection (Seattle Genetics, Inc.) (文献番号 1)									
	効能・効果	<p>本剤は CD30 を標的とする抗体薬物複合体であり、以下を適応とする。 <u>自家造血幹細胞移植 (ASCT) 後に増悪したホジキンリンパ腫患者、ASCT が適用されない患者においては、少なくとも 2 つ以上の多剤化学療法後に増悪したホジキンリンパ腫患者</u> 少なくとも 1 つ以上の多剤化学療法後に増悪した全身性未分化大細胞リンパ腫患者</p> <p><u>ADCETRIS is a CD30-directed antibody-drug conjugate indicated for:</u> <u>The treatment of patients with Hodgkin lymphoma after failure of autologous stem cell transplant (ASCT) or after failure of at least two prior multi-agent chemotherapy regimens in patients who are not ASCT candidates.</u> The treatment of patients with systemic anaplastic large cell lymphoma after failure of at least one prior multi-agent chemotherapy regimen.</p>									
	用法・用量	<p><u>推奨用量である 1.8 mg/kg を 3 週に 1 回、30 分以上かけて点滴静注する。</u></p>									

			<u>The recommended dose is 1.8 mg/kg administered only as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks.</u>	
		備考		
	英国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	独国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	仏国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪	販売名（企業名）	承認なし	
		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 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		
		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□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 \square 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>

2011年9月6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、19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相試験結果1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年米国血液学会年次総会にて報告された、CD30陽性の再発/難治性HL患者を対象とした海外臨床第II相試験結果1報を併せて選択した。

<海外臨床試験等>（文献番号2）

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第1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 II 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。

2) 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（文献番号 3）

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：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 HL 患者に対する高い治療効果が示された。

<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無し

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

無し

(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>

無し

<日本における教科書等>

無し

(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) 無し

<日本におけるガイドライン等>

1) 無し

(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) 無し

(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確認された。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唆された。

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。

<臨床的位置づけについて>

- 2) 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。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

1) 実施すべき試験

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 brentuximab vedotin の単群非盲検第 I/II 相試験が計画されており、企業より治験届が提出されている。

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 4.4~7.4%とされている。したがって、本邦での HL の年間罹患数は約 820~1,380 人/年と推計される。HL は病期が重要な予後予測因子であり、限局早期に比し進行期の患者は予後不良で全体の 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%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. ADCETRIS[®] Prescribing Information. Seattle Genetics, Inc., United States, 2011.

2. 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.

3. Chen R, Gopal A, Smith S, Ansell S, Rosenblatt J, Klasa R, et al, 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.