

(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

<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 ; 日本リンパ網内系学会)</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>8 位 (全 11 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>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>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。</p>
<p>要望内容</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 checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬</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、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。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当)</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 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>1. 未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) 未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) は、細胞表面抗原 CD30 の一様な発</p>	

するものチェックし、該当するところを根拠として記載する。

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。

ALCL の初回治療は、CHOP 療法又は CHOP 療法類似の治療が国内外で初回標準療法として用いられている。その他、大量 methotrexate 療法や大量 cytarabine 療法などの薬剤を組み合わせた方法が初回治療として用いられることがある。一般的に、ALCL は ALK 陽性と ALK 陰性で初回治療後の予後が異なることが知られている。本邦の ALCL 患者 143 例 (ALK 陽性 83 例、陰性 60 例) を対象としたレトロスペクティブな解析結果では、ALK 陽性と ALK 陰性の 5 年生存率は各々約 70%と 40%であった。一方、国内 4 施設を含むアジア地域 8 施設、北米 6 施設、欧州 9 施設の計 23 施設による ALCL の国際共同解析結果では、ALK 陽性と陰性の 5 年生存率は各々約 70%と 49%であり、国内外の治療成績に関して、海外の成績とほぼ同様の結果が得られている。本試験の初回治療による 5 年治療成功生存率は ALK 陽性で 60%、ALK 陰性で 36%であり、ALK 陽性の予後が良好であった。しかし、ALK 陽性又は陰性において、特に初回治療後 2 年以内は治療成功生存率と生存の曲線がほぼ同様の推移を示していることから、ALCL では初回治療後 2 年以内に再発が認められ、有効な救援療法がないことが示唆されている。

ALCL のセカンドライン治療としては、ALK 陽性・陰性いずれの場合も、CHASE、ESHAP、DHAP、ICE など悪性リンパ腫に対して有効な薬剤を組み合わせた多剤併用療法が実施されている。また、再発・難治性 ALCL の予後は不良であることから重篤な疾患であり、セカンドライン治療としての治療選択肢に臨床試験への参画が検討される状況である。なお、ALK 陰性の場合には初回治療後の予後が不良のため、初回治療から ASCT 併用大量化学療法を用いることも検

討されている。また、再発・難治性 ALCL 患者に対して、ASCT 以外にも同種造血幹細胞移植なども行われているが、患者数が少なくプロスペクティブな試験の実施が困難であることから、公表されている試験成績はない。

国内外ともに再発・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、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・難治性全身性 ALCL を対象とした海外第 2 相試験成績について

初回再発 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。ALCL を含む非 Hodgkin リンパ腫又は末梢性 T 細胞性リンパ腫 (PTCL) 患者に対するいくつかの文献で、対象としたリンパ腫患者全体で多剤併用化学療法による CR 率が 25~30%であったことが報告されているが、いずれも 1 年未満で再発が認められる場合が多く、初回再発 ALCL 患者に対する標準的治療として検証された治療はない。また、NCCN ガイドラインでも、この患者集団に対して推奨されている治療法はなく、臨床試験への登録が推奨されており、個々の患者で治療を検討されているのが現状である。

その他、ALCL を含む再発/難治性 PTCL 患者に対する単剤治療が検討されている。Pralatrexate は、ALCL を含む PTCL 患者に対する治療薬として 2009 年に FDA より承認されている。Pralatrexate の第 II 相試験では、109 名の再発/難治性 PTCL 患者 (ALCL 17 名を含む) で奏効率が 29% (CR 率 11%) であった。このうち、ALCL 患者では 35%の奏効率が得られていた。PTCL 患者全体の無増悪生存期間は 3.5 ヶ月、生存期間中央値は 14.5 ヶ月であった。この第 II 相試験の結果に基づき、pralatrexate は再発/難治性 PTCL 患者 (ALCL を含む) に対する初めての治療薬として承認された。

	<p>なお、その他の薬剤では被験者数が限られており、再発／難治性 PTCL 患者（ALCL を含む）に対する有用性を示唆する臨床試験報告はない。</p> <p>Brentuximab vedotin は、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（3 週に 1 回投与）において、86%（50 / 58）の被験者で客観的奏効が得られ、高い CR 率（53%）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。Kaplan-Meier 法により推定した無増悪生存期間（範囲：3.4～51.3 週間以上）及び全生存期間（範囲：8～69.1 週間以上）の中央値は、いずれもデータカットオフ時点で未達であった。これらのことから、本剤単独による治療が再発・難治性の全身性 ALCL 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</p> <p>（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>米国</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> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="507 1523 762 1668">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1523 1382 1668">ADCETRIS (brentuximab vedotin) for Injection (Seattle Genetics, Inc.)（文献番号 1）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1668 762 2013">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1668 1382 2013"> <p>本剤は <u>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></p> <p>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</p> <p><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</u></p> <p>ADCETRIS is a CD30-directed antibody-drug</p> </td> </tr> </table>	販売名（企業名）	ADCETRIS (brentuximab vedotin) for Injection (Seattle Genetics, Inc.)（文献番号 1）	効能・効果
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 <u>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></p> <p>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</p> <p><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</u></p> <p>ADCETRIS is a CD30-directed antibody-drug</p>				

			<p><u>conjugate indicated for:</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.</u></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> <p><u>The recommended dose is 1.8 mg/kg administered only as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks.</u></p>	
	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		
	豪国	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 （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	<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に下線）		
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）		

チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		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>

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ALCL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 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。

2) Complete remissions with brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma

ASH Annual Meeting 2010 abstract 961（文献番号 3）

概要：

【試験デザイン】

CD30 陽性の再発／難治性 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（最大 16 サイクルまで）
- 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 60%が初回治療から治療抵抗性（primary refractory）であり、また約 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、53%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(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いなかった(95%CI: 36週, NE)。無増悪生存期間及び生存期間中央値も同様に、解析時点で未達であった。

主な有害事象(20%以上)は、悪心(38%)、末梢性感覚ニューロパチー(38%)、疲労(34%)、発熱(33%)、下痢(29%)、好中球減少症及び発疹(各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。

<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CR率は53%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「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、本試験の対象である「CD30陽性の再発・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) 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。

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. Complete remissions with brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. ASH Annual Meeting 2010. abstract 961.