



＊2019年12月改訂(第1版、効能又は効果変更)

抗悪性腫瘍剤／

微小管阻害薬結合抗 CD30 モノクローナル抗体

日本標準商品分類番号

874291

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存。

有効期間：4年

ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)注

アドセトリス®点滴静注用50mg

「タケダ」

Adcetris® for I.V. Infusion 50mg

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX00031
販売開始	2014年4月

1. 警告

1.1 本剤を投与する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 外国で実施された臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されていることから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断すること。[9.3、16.6.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

2.2 プレオマイシン塩酸塩を投与中の患者[10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アドセトリス点滴静注用50mg
有効成分	1バイアル中 ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え) ^{注1)} 55mg ^{注2)}
添加剤	1バイアル中 トレハロース水和物 770mg クエン酸水和物 2.3mg クエン酸ナトリウム水和物 61.7mg ポリソルベート80 2.2mg

注1) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから50mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、10.5mLで溶解した時に5mg/mLとなる。

3.2 製剤の性状

販売名	アドセトリス点滴静注用50mg
剤形	注射剤(バイアル)
性状	白色～灰白色の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)
pH	約6.6(日局注射用水10.5mLにて溶解時)
浸透圧比 ^{注3)}	約1(日局注射用水10.5mLにて溶解時)

注3) 日局生理食塩液に対する比

4. 効能又は効果

CD30陽性の下記疾患：

○ホジキンリンパ腫

＊○末梢性T細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5.2 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

6. 用法及び用量

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

ドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)として2週間に1回1.2mg/kg(体重)を最大12回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

＊〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉

シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びブレドニゾロンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)として3週間に1回1.8mg/kg(体重)を最大8回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

＊〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

通常、ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)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。

＊7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。

7.2 好中球減少症が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休業すること。[8.2、11.1.4参照]

好中球数	処置
1,000/mm ³ 以上	同一用法・用量で、投与を継続する。
1,000/mm ³ 未満	ベースライン又は1,000/mm ³ 以上に回復するまで休業する。

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

7.3 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休業、減量、中止すること。[9.1.2、11.1.1参照]

Grade ^{注1)}	処置
Grade1(機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ)	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2(機能障害はあるが、日常生活に支障はない)	0.9mg/kgに減量して投与を継続する。
Grade3(日常生活に支障がある)	Grade2以下に回復するまで休業する。回復した場合は、0.9mg/kgに減量して投与を再開する。 神経毒性を有する併用薬剤については、各添付文書を参照し、減量を考慮する。
Grade4(障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー)	投与中止する。

＊〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉

7.4 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を減量、中止すること。[9.1.2、11.1.1参照]

Grade ^{注1)}	処置
Grade1(機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ)	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2(機能障害はあるが、日常生活に支障はない)	感覚ニューロパチー： 同一用法・用量で、投与を継続する。 運動ニューロパチー： 1.2mg/kgに減量して投与を継続する。
Grade3(日常生活に支障がある)	感覚ニューロパチー： 1.2mg/kgに減量して投与を継続する。 運動ニューロパチー： 投与中止する。
Grade4(障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー)	投与中止する。

＊〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

7.5 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

7.6 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。[9.1.2、11.1.1参照]

Grade ^{注1)}	処置
Grade1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	ベースライン又はGrade1以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、1.2mg/kgに減量して投与を再開する。
Grade3（日常生活に支障がある）	投与中止する。
Grade4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

注1) GradeはNCI-CTCAEに基づく。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionを発現することもあるので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。また、好中球減少やリンパ球減少があらわれることがあるので、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。[7.2、11.1.2、11.1.4参照]

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

8.4 急性性肺炎があらわれることがあるので、定期的に肺酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8参照]

8.5 劇症肝炎、肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[11.1.9参照]

＊〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

8.6 本剤とドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用投与、又は本剤とシクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）との併用投与において、高頻度に発熱性好中球減少症が認められたことから、本剤とこれらの薬剤を併用投与する際には、最新のガイドライン等を参考に予防投与（一次予防）を含めたG-CSF製剤の使用を考慮すること。[11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.2 末梢神経障害のある患者

末梢神経障害が増悪するおそれがある。[7.3、7.4、7.6、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者（クレアチンクリアランス値<30mL/min）

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の構成成分であるモノメチルアウリスチンE（MMAE）の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。MMAEの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

外国臨床試験において、中等度及び重度（Child-Pugh分類 B及びC）の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されている。[1.2、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。動物試験（ラット）で精巣毒性が報告されている¹⁾。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性（流産又は胎児毒性）について患者に十分説明すること。動物試験（ラット）では、ヒト推奨用量（1.8mg/kgを3週に1回投与）と同程度の曝露量となる3mg/kgの投与で、胚・胎児毒性が認められた²⁾。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明である。

＊9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.3、17.1.7、17.1.8参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

in vitro 試験において、本剤の構成成分であるMMAEは主にCYP3A4で代謝される。[16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ブレオマイシン塩酸塩（ブレオ） [2.2参照]	肺毒性（間質性肺炎等）が発現するおそれがある。	機序は不明であるが、ブレオマイシン塩酸塩を含む併用化学療法（ABVD療法 ^{注1)} ）に本剤を併用したところ、非感染性の肺毒性の発現がABVD療法よりも高い頻度で認められた ³⁻⁵⁾ 。

注1) ABVD：ドキソルビシン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール等	本剤をケトコナゾールと併用したところ、本剤の血中濃度には変化は認められなかったものの、MMAEの血中濃度のAUC _{0-∞} 及びCmaxが34%及び25%増加した ⁶⁾ 。本剤を強力なCYP3A4阻害剤と併用すると、好中球減少症等のMMAEによる毒性の発現頻度が高まる可能性があるため、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	MMAEの代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A4阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が増加する可能性がある。

＊11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 末梢神経障害（58.2%）

末梢性感覚ニューロパチー（33.4%）、末梢性ニューロパチー（14.9%）、錯感覚（8.1%）、末梢性運動ニューロパチー（5.9%）、感覚鈍麻（3.2%）、筋力低下（2.4%）、脱髄性多発ニューロパチー（0.3%）、神経痛（0.7%）等があらわれることがあるので、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、休薬、減量等の適切な処置を行うこと。[7.3、7.4、7.6、9.1.2参照]

11.1.2 感染症（25.1%）

細菌、真菌、ウイルス等による重篤な感染症（肺炎（3.9%）、敗血症（2.2%）等）があらわれることがある。また、ニューモシステス、カンジダ等の真菌、ヘルペス等のウイルスによる日和見感染に注意すること。[8.2、9.1.1参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 骨髓抑制 (61.4%)

好中球減少 (51.8%)、発熱性好中球減少症 (14.5%)、貧血 (13.7%)、白血球減少 (10.1%)、血小板減少 (4.8%)、リンパ球減少 (2.6%) があらわれることがある。[7.2、8.2、8.6参照]

11.1.5 Infusion reaction (7.8%)

アナフィラキシー (頻度不明)、悪心 (2.1%)、悪寒 (1.0%)、そう痒症 (0.5%)、咳嗽 (0.5%)、じん麻疹 (0.3%)、呼吸困難 (0.4%)、低酸素症 (0.1%) 等を含むInfusion reactionがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中断し、適切な処置 (酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等) を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。重篤なInfusion reactionが認められた場合は、投与を中止すること。[8.1参照]

11.1.6 腫瘍崩壊症候群 (0.5%)

異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

11.1.7 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.2%)

11.1.8 急性膵炎 (0.1%)

腹痛等の膵炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.9 劇症肝炎 (頻度不明)、肝機能障害 (9.1%)

劇症肝炎、ALT、AST 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.10 肺障害 (1.2%)

呼吸不全 (0.4%)、肺浸潤 (0.4%)、肺臓炎 (0.6%)、間質性肺疾患 (0.1%)、急性呼吸窮迫症候群 (0.1%)、器質化肺炎 (頻度不明) 等の肺障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、不眠症	嗜眠、記憶障害、知覚過敏
消化器	悪心(42.8%)、便秘、嘔吐、下痢、口内炎、腹痛	消化不良、上腹部痛	口腔咽頭痛、口腔内痛、口腔内潰瘍形成、腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、鼓腸、咽頭炎、胃炎、吐血、舌潰瘍
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、労作性呼吸困難、しゃっくり、湿性咳嗽、肺塞栓症、鼻出血、鼻閉、咽喉絞扼感
血液／リンパ系			リンパ節症、好酸球増加症
皮膚	脱毛症		斑状丘疹状皮疹、そう痒症、発疹、皮膚乾燥、寝汗、注入部位疼痛、紅斑性皮疹、爪変色、多汗症、斑状皮疹、紅斑、じん麻疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、そう痒性皮疹
眼			結膜炎、眼充血
代謝異常	食欲減退		脱水、高血糖、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症
その他	疲労、発熱、体重減少	筋肉痛、関節痛、無力症	四肢痛、骨痛、悪寒、上気道感染、筋痙攣、疼痛、背部痛、ほてり、口腔カンジダ症、頻脈、筋骨格痛、倦怠感、口腔ヘルペス、尿路感染、非心臓性胸痛、静脈炎、末梢性浮腫、鼻炎、頭痛、気道感染、帯状疱疹、潮紅、低血圧、単純ヘルペス、腫瘍フレア、毛包炎、頸部痛、LDH増加、ALP増加、粘膜の炎症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

(1) 本剤は、1バイアルに日局注射用水10.5mLを加えると、濃度 5mg/mLの溶解液になる。溶解の際には、日局注射用水をゆっくりとバイアル内に注入し、泡立てないよう静かに回転させて混和すること。溶解後の液は無色澄明～わずかに乳白色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合は使用しないこと。

<必要量の計算>

必要量 (mL) = 用量 (mg/kg) × 体重^(注1) (kg) / 5 (mg/mL)

注1) 体重が100kgを超える場合は100kgとして計算する。

(2) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2～8℃ (凍結させないこと) で保存し、24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

14.1.2 希釈

(1) 必要量をバイアルから抜き取り最終濃度が0.4～1.2mg/mLとなるように日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈する。強く攪拌すると凝集体を形成するおそれがあるので、バッグを静かに回転させて混和すること。他剤と混和してはならない。

(2) 希釈後速やかに投与しない場合は、2～8℃ (凍結させないこと) で保存し、溶解後から24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

投与前後には、ラインを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 単回投与毒性試験 (ラット) 及び反復投与毒性試験 (ラット及びサル) において胸腺のリンパ組織枯渇が認められた。

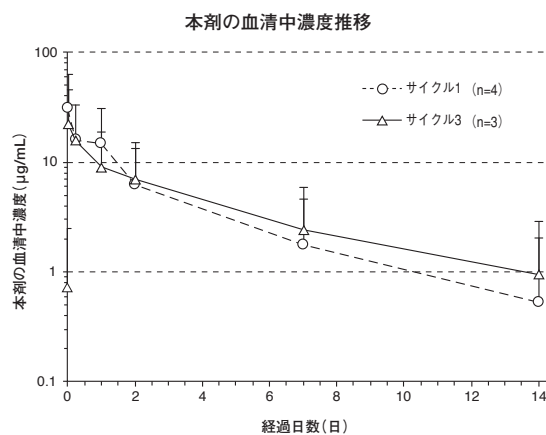
15.2.2 本剤のリンカーの構成成分であるマレイミドは、細菌突然変異試験法 (エームズ試験) において変異原性が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

<未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫>

16.1.1 日本人患者に4週間を1サイクルとした1及び15日目に、ドキソルビン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジン投与との併用下で本剤1.2 mg/kgを点滴静注したときの本剤の血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。サイクル1の1日目 (C1D1) に対するサイクル3の1日目 (C3D1) 投与時のAUC_{0-τ}の幾何平均比は1.01であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった⁷⁾。



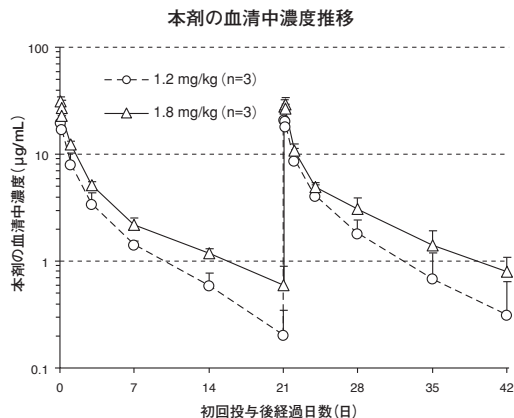
本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与時期	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (day・μg/mL)	t _{1/2} (day)
1.2mg/kg	C1D1 (n=4)	30.6 (18.7)	48.0 (24.9)	3.75 (18.3)
	C3D1 (n=3)	21.7 (24.0)	53.5 (24.2)	4.54 (10.7)

幾何平均 (%変動係数)

* <再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫>

16.1.2 日本人患者に3週間に1回本剤1.2 mg/kg又は1.8 mg/kg^(注1)を点滴静注したときの本剤の血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。1回目に対する2回目投与時のAUC_{0-τ}及びC_{max}の幾何平均比はそれぞれ1.07～1.12及び0.94～1.08であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった⁸⁾。



本剤の薬物動態パラメータ

投与量 ^{注1)}	投与回数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (day・μg/mL)	t _{1/2} (day)
1.2mg/kg (n=3)	1	18.89 (34)	40.17 (29)	4.94 (41)
	2	20.31 (40)	44.94 (47)	5.06 (65)
1.8mg/kg (n=3)	1	31.47 (9.6)	66.76 (1.5)	7.42 (49)
	2	29.60 (13)	71.42 (13)	7.29 (13)

幾何平均 (%変動係数)

注1) 本剤の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫患者に対する承認用量は1.8mg/kgを3週間に1回投与である。

16.3 分布

本剤の定常状態における分布容積は6～10Lであった⁶⁾。MMAEのヒト血漿蛋白に対する*in vitro*結合率は68～82%であった。また、*in vitro*試験により、MMAEはP-糖蛋白の基質であることが示された⁹⁾。

16.4 代謝

*in vitro*試験により、MMAEは主にCYP3A4で代謝されることが示された⁹⁾。[10.参照]

16.5 排泄

造血管腫瘍患者に本剤1.8mg/kgを点滴静注したとき、投与後1週間までに投与量の約24%がMMAEとして尿糞中に排泄された⁶⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度から重度の腎機能障害を有する造血管腫瘍患者に本剤1.2mg/kgを投与したとき、重度の腎機能障害患者におけるMMAEのAUC_{0-∞}及びC_{max}は腎機能正常患者より約1.9及び2.1倍高値であった⁶⁾ (外国人データ)。[9.2.1参照]

MMAEの薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能障害			総計(n=10)
	軽度(n=4)	中等度(n=3)	重度(n=3)	
AUC _{0-∞}	0.85	1.09	1.90	1.16
C _{max}	0.78	0.92	2.07	1.10

腎機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比

腎機能障害 (クレアチニンクリアランス値): 軽度 (> 50～80mL/min)、中等度 (30～50mL/min)、重度 (< 30mL/min)

16.6.2 肝機能障害患者

軽度から重度の肝機能障害を有する造血管腫瘍患者に本剤1.2mg/kgを投与したとき、肝機能障害患者におけるMMAEのAUC_{0-∞}及びC_{max}は肝機能正常患者より約2.3及び1.7倍高値であった⁶⁾ (外国人データ)。[1.2、9.3参照]

MMAEの薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能障害			総計(n=7)
	軽度(n=1)	中等度(n=5)	重度(n=1)	
AUC _{0-∞}	3.51	2.21	1.77	2.29
C _{max}	2.79	1.63	1.21	1.68

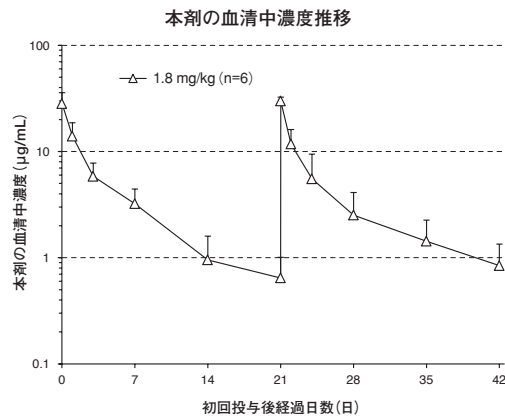
肝機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比

肝機能障害 (Child-Pugh分類): 軽度 (A)、中等度 (B)、重度 (C)

* 16.6.3 小児等

〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

- (1) 2歳以上18歳未満の日本人小児患者に3週間に1回本剤1.8mg/kgを点滴静注したときの本剤の血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。1回目に対する2回目投与時のAUC_{0-τ}及びC_{max}の幾何平均比はそれぞれ0.9569及び1.082であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった¹⁰⁾。



本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与回数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (day・μg/mL)	t _{1/2} (day)
1.8mg/kg (n=6)	1	28.77 (25.88)	71.22 (29.48)	4.541 (37.65)
	2	29.76 (9.049)	62.10 (46.52)	5.101 (56.78)

幾何平均 (%変動係数)

17. 臨床成績

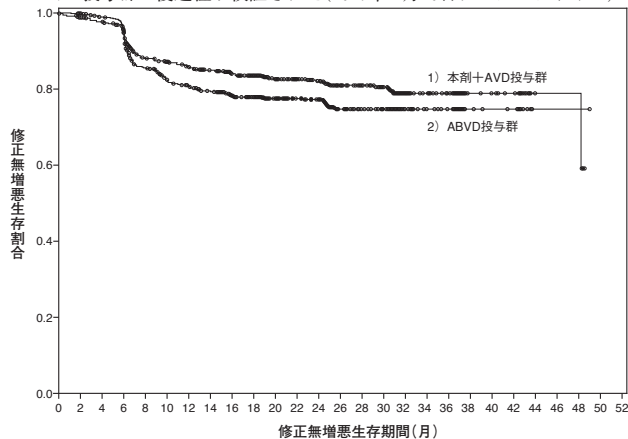
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (非盲検試験)

未治療の進行期 (Ann Arbor分類Ⅲ又はⅣ期) 古典的ホジキンリンパ腫患者1,334例 (日本人患者23例を含む。本剤+AVD投与群^{注1)} 664例、ABVD投与群^{注2)} 670例)を対象に、ABVD投与を対照として本剤+AVD投与の有効性及び安全性を評価した。

主要評価項目である修正無増悪生存期間 (mPFS)^{注3)}は盲検下にて中央判定委員会により評価 (中央判定)され、ABVD投与群に対する本剤+AVD投与群の優越性が検証された (2017年4月20日データカットオフ)⁷⁾。



at risk 数

1) 664 637 623 600 541 528 513 493 463 439 347 328 309 196 185 169 96 85 77 26 24 21 4 4 4 0 0
2) 670 636 626 593 521 490 474 459 432 413 326 306 292 177 164 153 76 66 62 16 13 12 1 1 1 0 0

中央判定に基づく修正無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 (2017年4月20日データカットオフ)

国際共同第Ⅲ相試験成績 (中央判定)

	本剤+AVD投与群 ^{注1)} (n=664)	ABVD投与群 ^{注2)} (n=670)
mPFS イベント数 (件)	117	146
ハザード比 (95%信頼区間) ^{注4)}	0.770 (0.603, 0.983)	
p 値 ^{注5)}	0.035	
mPFS の中央値 (月) (95%信頼区間)	NE ^{注6)} (48.2, NE)	NE (NE, NE)

注1) 本剤+AVD投与: 4週間に1サイクルとし、各サイクルの1及び15日目に、ドキソルビン塩酸塩25mg/m²、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m²、ダカルバジン375mg/m²、本剤1.2mg/kgの順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。

注2) ABVD投与: 4週間に1サイクルとし、各サイクルの1及び15日目に、ドキソルビン塩酸塩25mg/m²、プレオマイシン塩酸塩10単位/m²、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m²、ダカルバジン375mg/m²の順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。

注3) イベントに該当する事象として、病勢の進行及び死亡に加え、フロントライン治療終了時点で中央判定委員会により完全寛解と評価されず抗がん化学療法又は放射線療法を受けた場合も含めてmPFSと定義した。

注4) 無作為化の層別因子による層別Cox回帰モデル

注5) 無作為化の層別因子による層別ロジック検定、有意水準両側0.05

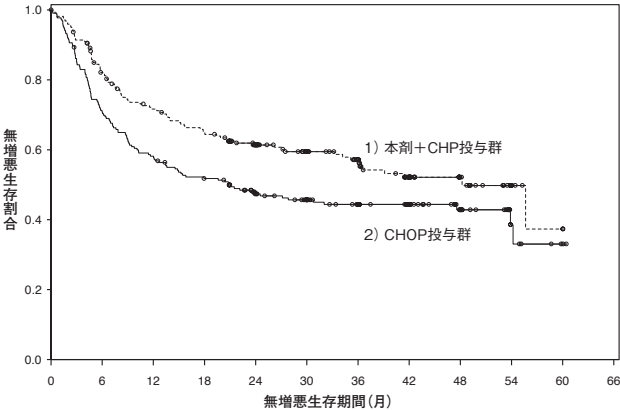
注6) NE: Not Estimable (推定不能)

副作用発現頻度は、本剤+AVD投与群で97%〔641/662例（日本人10例含む）〕及びABVD投与群で94%〔617/659例（日本人13例含む）〕であった。主な副作用は、好中球減少症〔本剤+AVD投与群55%（366例）、ABVD投与群41%（270例）、以下同順〕、悪心〔48%（319例）、52%（342例）〕、便秘〔33%（216例）、25%（168例）〕、嘔吐〔27%（182例）、24%（156例）〕、末梢性感覚ニューロパチー〔27%（180例）、16%（107例）〕、疲労〔26%（169例）、27%（178例）〕、末梢性ニューロパチー〔25%（163例）、11%（73例）〕、脱毛症〔24%（159例）、20%（135例）〕及び発熱性好中球減少症〔18%（120例）、7%（46例）〕であった。

＊〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）

未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者^{注7)} 452例（日本人患者43例を含む。本剤+CHP投与群^{注8)} 及びCHOP投与群^{注9)} 各226例）を対象に、CHOP投与を対照として本剤+CHP投与の有効性及び安全性を評価した。主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）^{注10)} は盲検下にて中央判定委員会により評価（中央判定）され、CHOP投与群に対する本剤+CHP投与群の優越性が検証された（2018年8月15日データカットオフ）¹¹⁾。

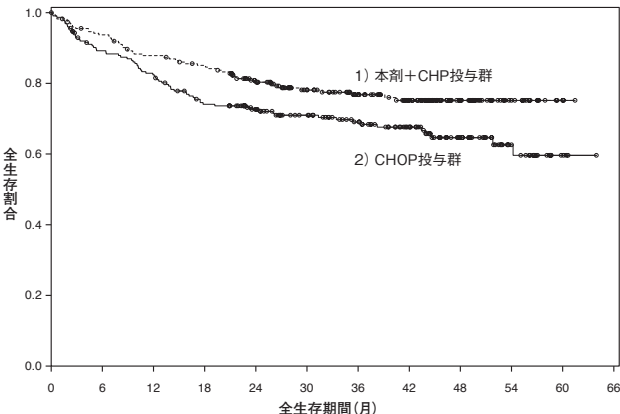


中央判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（2018年8月15日データカットオフ）

国際共同第Ⅲ相試験成績（中央判定）

	本剤+CHP投与群 ^{注8)} (n=226)	CHOP投与群 ^{注9)} (n=226)
PFS イベント数 (件)	95	124
ハザード比 (95%信頼区間) ^{注11)}	0.71 (0.54, 0.93)	
p 値 ^{注12)}	0.0110	
PFSの中央値(月) (95%信頼区間)	48.20 (35.15, -)	20.80 (12.68, 47.57)

副次評価項目である全生存期間（OS）は、CHOP投与群と比較して本剤+CHP投与群で統計学的に有意な延長が認められた（2018年8月15日データカットオフ）¹¹⁾。



全生存期間のKaplan-Meier曲線（2018年8月15日データカットオフ）

国際共同第Ⅲ相試験成績

	本剤+CHP投与群 ^{注8)} (n=226)	CHOP投与群 ^{注9)} (n=226)
OS イベント数 (件)	51	73
ハザード比 (95%信頼区間) ^{注11)}	0.66 (0.46, 0.95)	
p 値 ^{注12)}	0.0244	

	本剤+CHP投与群 ^{注8)} (n=226)	CHOP投与群 ^{注9)} (n=226)
OSの中央値(月) (95%信頼区間)	NE ^{注13)} (NE, NE)	NE (54.2, NE)

注7) 対象とされた病理組織型は、全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）・ALK陽性型、sALCL・ALK陰性型、末梢性T細胞リンパ腫・非特定型（PTCL-NOS）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）、腸症関連T細胞リンパ腫（EATL）、肝脾T細胞リンパ腫であり、肝脾T細胞リンパ腫を除く全ての病理組織型の患者が組み入れられた。

注8) 本剤+CHP投与：3週間を1サイクルとし、各サイクルの1日目に、シクロホスファミド水和物750mg/m²、ドキシソルビン塩酸塩50mg/m²、本剤1.8mg/kgを静脈内投与し、各サイクルの1～5日目にプレドニゾン100mg（国内未承認）を経口投与する。これを6～8サイクル繰り返した。

注9) CHOP投与：3週間を1サイクルとし、各サイクルの1日目に、シクロホスファミド水和物750mg/m²、ドキシソルビン塩酸塩50mg/m²、ビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m²（上限2mg）を静脈内投与し、各サイクルの1～5日目にプレドニゾン100mg（国内未承認）を経口投与する。これを6～8サイクル繰り返した。

注10) イベントに該当する事象として、病勢の進行及び死亡に加え、残存腫瘍又は病勢進行により抗がん化学療法を受けた場合も含めてPFSと定義した。

注11) 無作為化の層別因子による層別Cox回帰モデル

注12) 無作為化の層別因子による層別ログランク検定、有意水準両側0.05

注13) NE：Not Estimable（推定不能）

副作用発現頻度は、本剤+CHP投与群で90%〔201/223例（日本人20例含む）〕及びCHOP投与群で85%〔193/226例（日本人23例含む）〕であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー〔本剤+CHP投与群44%（98例）、CHOP投与群38%（87例）、以下同順〕、好中球減少症〔34%（75例）、30%（68例）〕、悪心〔32%（71例）、27%（61例）〕、便秘〔21%（47例）、22%（50例）〕、脱毛症〔17%（38例）、13%（30例）〕、下痢〔16%（36例）、7%（16例）〕、疲労〔16%（36例）、16%（36例）〕及び発熱性好中球減少症〔16%（35例）、12%（28例）〕であった。

＊〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

17.1.3 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）を対象として、第Ⅱ相パートでは、それぞれ9例及び5例に本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった⁸⁾。

国内試験成績（第Ⅱ相パート）（中央判定）

	ホジキンリンパ腫 (n=9)	全身性未分化大細胞リンパ腫 (n=5)
完全寛解(CR) 例数 (%)	5 (56)	4 (80)
部分寛解(PR) 例数 (%)	1 (11)	1 (20)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	67% (29.9, 92.5)	100% (54.9, 100.0)

副作用発現頻度は、100%（14/14例）であった。主な副作用は、好中球減少症86%（12例）、リンパ球減少症、白血球減少症〔以上、71%（10例）〕、末梢性感覚ニューロパチー 64%（9例）、疲労36%（5例）、貧血、鼻咽頭炎〔以上、29%（4例）〕、LDH増加、発疹、食欲減退、ALT増加、AST増加、下痢、上気道感染〔以上、21%（3例）〕であった。

17.1.4 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者（自家造血幹細胞移植後）102例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった¹²⁾。

海外第Ⅱ相試験成績（中央判定）

	ホジキンリンパ腫 (n=102)
完全寛解(CR) 例数 (%)	34 (33)
部分寛解(PR) 例数 (%)	42 (41)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	75% (64.9, 82.6)

副作用発現頻度は、91%（93/102例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 42%（43例）、悪心35%（36例）及び疲労34%（35例）であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性の全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）58例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった¹³⁾。

海外第Ⅱ相試験成績（中央判定）

	全身性未分化大細胞リンパ腫 (n=58)
完全寛解(CR) 例数 (%)	34 (59)
部分寛解(PR) 例数 (%)	16 (28)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	86% (74.6, 93.9)

副作用発現頻度は、91%（53/58例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー 41%（24例）、悪心26%（15例）及び疲労22%（13例）であった。

