

総説

ブレンツキシマブ ベドチン治療に伴う末梢神経障害

俵 陵 輔¹
平 山 泰 生^{2,*}
三 澤 園 子³
今 村 俊 樹¹

要 旨

ブレンツキシマブ ベドチン (BV) は、抗CD30抗体に微小管阻害薬であるモノメチルアウリスタチンE (MMAE) を結合させた抗体薬物複合体で、腫瘍細胞の表面抗原CD30に結合して選択的に細胞内へ取り込まれた後、MMAEを放出することで腫瘍細胞の増殖抑制作用を発揮する薬剤である。現在、BVは、CD30陽性ホジキンリンパ腫および末梢性T細胞リンパ腫に対する治療薬として成人だけでなく小児の患者にも用いられており、BVを投与された患者の約半数で作用メカニズムに関連した末梢神経障害が認められる。BV誘発性末梢神経障害では感覚神経障害（手足のしびれ、知覚異常、疼痛等）や運動神経障害（手足の力の入りづらさ、動かしづらさ等）が認められ、BVによる治療の継続が困難になる場合もあるが、適切な評価と的確な対処により症状の回復が期待される。本稿では、BV誘発性末梢神経障害の発現メカニズム、これまでに得られている臨床知見、評価、ならびに対処方法を要約した。

1：武田薬品工業株式会社 日本オンコロジー事業部 メディカルアフェアーズ部

2：医療法人 東札幌病院 血液腫瘍内科 3：千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

*：2022年11月逝去

責任著者連絡先：武田薬品工業株式会社 日本オンコロジー事業部 メディカルアフェアーズ部 今村俊樹
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町2-1-1

Tel：03-3278-2111 E-mail：toshiki.imamura@takeda.com

キーワード：ブレンツキシマブ ベドチン、末梢神経障害、ホジキンリンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫

はじめに

ブレンツキシマブ ベドチン (brentuximab vedotin : BV) は、細胞表面抗原 CD30 を標的とする抗 CD30 抗体と細胞障害活性を有する微小管阻害薬モノメチルアウリスタチン E (monomethyl auristatin E : MMAE) を、プロテアーゼで切断されるリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate : ADC) である (図 1)¹⁾。細胞表面上の CD30 に BV が結合すると ADC-CD30 複合体として細胞内に取り込まれ、リソソームに輸送された後に蛋白質分解反応によって MMAE が放出される。MMAE がチューブリンに結合することで微小管の働きが阻害され、細胞周期の停止とアポトーシスが誘導されて、腫瘍細胞の増殖抑制作用が発揮される¹⁾。

BV は、日本で 2014 年 1 月に再発または難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma : HL) および未分化大細胞リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma : ALCL) 成人患者に対する製造販売承認を取得した。その後、2018 年 9 月には未治療の CD30 陽性の HL 成人患者、2019 年 12 月には未治療および再発または難治性の CD30 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 (peripheral T-cell lymphoma : PTCL) 成人患者、さらに 2019 年 12 月には再発または難治性の CD30 陽性の HL および PTCL 小児患者、2022 年 5 月には未治療の CD30 陽性の HL 小児患者、2023 年 11 月には再発または難治性の CD30 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫成人患者の適応を取得した。

BV は、適応症ごとに定められた用法・用量で、2 週間または 3 週間に 1 回、BV を投与することと定められている²⁾。一方で、BV による治療の継続を困難にする事象として手足のしびれ等の末梢神経障害 (peripheral neuropathy : PN) が知られている³⁾。当該事象は BV の添付文書で「重大な副作用」として注意喚起されており、また投与患者の 56.2%

で認められたと報告されている²⁾。

化学療法誘発性 PN (chemotherapy induced PN : CIPN) は、軸索障害、神経細胞体障害、髄鞘障害の 3 つに分類され、このうち最も多くみられる軸索障害は、細胞体障害に起因する障害と比べて発現後早期に薬剤を中止することで神経障害からの回復が期待できると推測されている⁴⁾。CIPN の一種である BV 誘発性 PN (brentuximab vedotin induced PN : BVPN) は、この軸索障害が発現していると考えられており、BVPN でも症状発現後早期に、適切に評価・対応することで症状の回復が期待される。本稿では、BV 投与を受けた患者で認められる PN について、その発現メカニズム、これまでに得られている知見、評価、ならびに対処方法を要約する。

BVPN の発現メカニズム

BV を構成する MMAE は強力な微小管阻害薬で¹⁾、細胞分裂に必要な微小管の働きを阻害することによって腫瘍細胞の増殖抑制作用を発揮する。CD30 を発現していない神経細胞に BV がどのような機序でダメージを与えているのかは未だ解明されていないものの、CD30 発現細胞に取り込まれた後に遊離した MMAE が、何らかのメカニズムで正常な末梢神経細胞の軸索の微小管にも影響を及ぼし、軸索輸送を阻害することで BVPN を誘発する可能性が示唆されている (図 2)^{5)~7)}。前述の CIPN において、この軸索障害は、一般的に太く長い軸索から障害が発生し、臨床的には四肢末端から感覚神経障害を呈することが多いが、軸索障害では神経細胞体が保たれているため、これに起因する障害は可逆的な場合がある⁴⁾。

BV は、感覚神経障害、運動神経障害、および自律神経障害のいずれをも引き起こす可能性があるが、特に感覚神経障害は発現頻度が高く、しびれ、感覚鈍麻、疼痛等の四肢末端

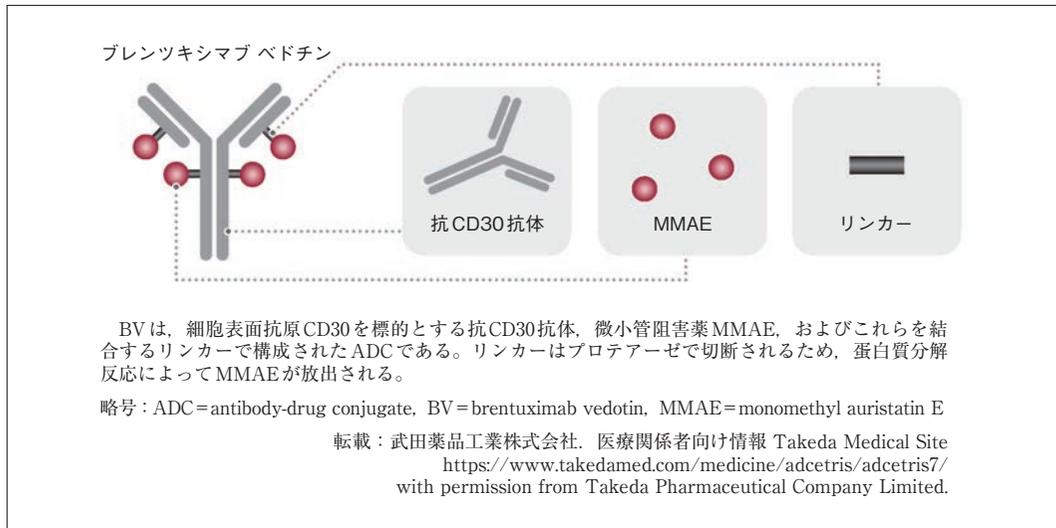


図1 BVの構造

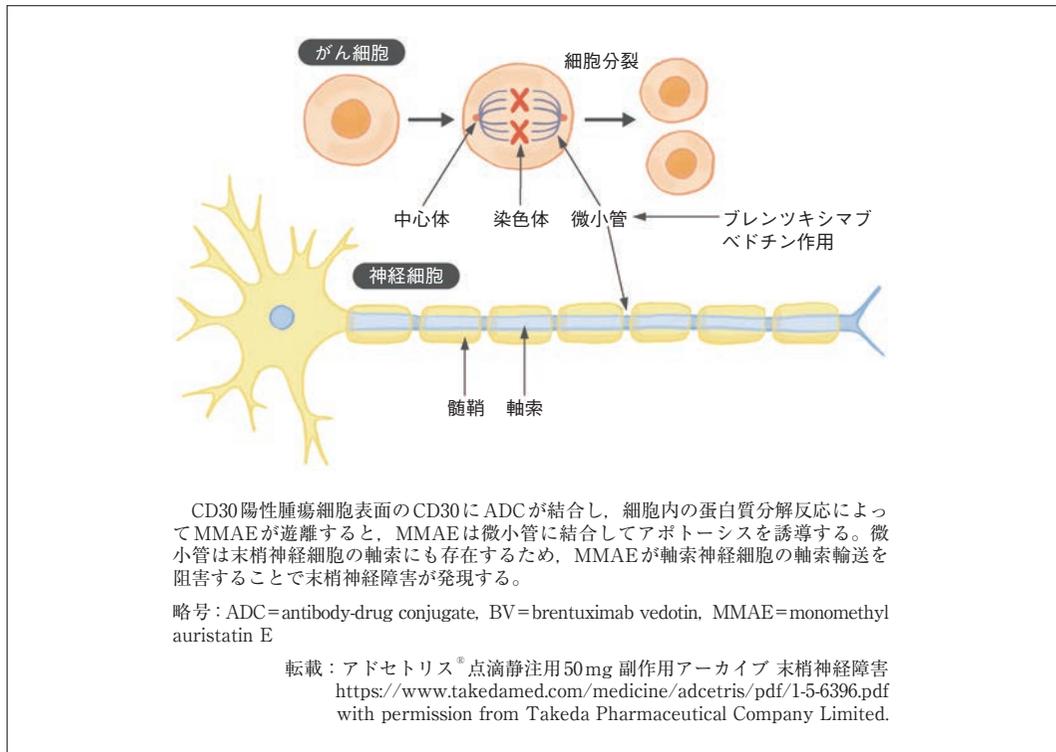


図2 BV誘発性末梢神経障害の発現メカニズム

から始まる“glove and stocking”型の感覚神経障害を訴える患者が多いと報告されている⁴⁾⁷⁾。なかには、痛覚過敏や敏感に感じる（アロディニア）等の訴えもある⁴⁾⁷⁾。これらの症状は通常混在しており、また同じ症候であっても患者から異なる表現を用いて説明されることもあるため⁴⁾、感覚神経障害に関する患者からの訴えは多様である。神経学的検査時の所見として、四肢遠位の振動覚や腱反射の低下が認められることが多い。深部感覚の低下に基づく感覚性運動失調を有する患者では転倒のリスクがあるため、注意が必要である⁷⁾。運動神経障害は、主に四肢の遠位で認められ、筋萎縮、筋力低下（弛緩性麻痺）等の症状を呈する⁴⁾⁷⁾。運動神経障害は通常、感覚神経障害の後に発現するが、運動神経障害が先行して発現したとの報告もある⁵⁾⁷⁾。なお、感覚神経障害を全く伴わない運動神経障害が発現した場合は、ギラン・バレー症候群等の他の疾患との鑑別が必要である⁴⁾⁷⁾⁸⁾。自律神経障害の報告頻度は低いものの、血圧や腸管運動等に影響を及ぼす場合があり、症状として起立性低血圧、便秘等が報告されている⁷⁾。

BV誘発性の神経症状は、通常、投与直後の数日間で最も重くなり、その後、次の投与（サイクル）までに軽快・消失する。しかし、投与を重ねるごとに症状が重くなったり持続時間が長くなったりし、サイクル間で解消されなくなることもある⁷⁾。また、投与直後から症状が認められる場合もあれば、1サイクル目には認められなかった症状がそれ以降のサイクルで発現する場合もある。BV初回投与からPN発現までの期間は、患者によって異なるものの、これまでに実施された主な臨床試験では中央値で約3カ月と報告されていることから、2サイクル目以降のBV投与で初めてPNを発現した患者が多かったと推測される（表1）。これは、BVPNの症状が1回投与量や累積投与量と関連しているためと考えられる³⁾。また、軸索障害であるBVPNにより引

き起こされる症状は可逆的であることが多いとされており⁴⁾⁷⁾、BVの臨床試験でPN発現後の消失状況を追跡したところ、PNが完全消失または軽快した患者の割合は年々増加していた⁹⁾。

BVの主要臨床試験での有効性とPN

これまでに実施されたBVの主な臨床試験の有効性の結果およびPNの発現状況を、適応症ごとに要約する。また、臨床試験ごとの詳細を表1に示した。これらの臨床試験での用法・用量は、特に記載のない限り、1回1.8mg/kgを3週間に1回（単独で点滴静注）であった。

いずれの臨床試験でも各対象疾患に対する有効性が認められた。また、臨床試験によってPNの発現割合に違いはあるものの、その後の追跡調査でPNを発現した患者の約6割以上でPN症状の消失、7割以上でPN症状の消失または軽快が確認された。

1. 再発または難治性のCD30陽性のHLおよび全身性ALCL患者を対象とした臨床試験

自家造血幹細胞移植後の再発または難治性HL患者（102名）を対象とした非盲検第2相試験（NCT00848926）では、客観的奏効率率（objective response rate：ORR）は75%であった。PNは55%（Grade 3以上：11%）の患者で発現した¹⁰⁾。BV投与開始からPN発現までの期間（中央値）は12.4週、PN発現からPN軽快/消失までの期間（中央値）は13.2週で¹⁰⁾、追跡調査時点（初回投与からの期間の中央値：35.1カ月）ではPN発現患者の73%でPNが完全に消失した¹¹⁾。

再発または難治性全身性ALCL（systemic ALCL：sALCL）患者（58名）を対象とした非盲検第2相試験（NCT00866047）では、ORRは86%であった。PNは53%（Grade 3以上：14%）の患者で発現した¹²⁾。BV投与開始からPN発現までの期間（中央値）は15週、PN発現からPN軽快/消失までの期間（中央値）は

表1 プレンツキシマブ ベドチンの

ClinicalTrials.gov Identifier 試験デザイン 対象疾患 (BV 安全性解析対象集団)	BV 投与量 レジメン	主要有効性 評価	PN の発現割合 (n/N)
NCT00848926 ¹⁰⁾¹¹⁾ 非盲検, 第2相 (SG035-0003) 再発または難治性HL (自家造血幹細胞移植後) (N=102)	1.8mg/kg, Q3W 単剤	ORR : 75%	[発現] 55% ^a (56/102) 感覚PN : 42% (43/102) 運動PN : 11% (11/102) [残存 (観察期間中央値: 35.1カ月)] 発現患者の27% (15/56)
NCT00866047 ¹²⁾¹³⁾ 非盲検, 第2相 (SG035-0004) 再発または難治性sALCL (N=58)	1.8mg/kg, Q3W 単剤	ORR : 86%	[発現] 53% ^a (31/58) 感覚PN : 41% (24/58) 運動PN : 5% (N.D.) [残存 (観察期間中央値: 71.4カ月)] 発現患者の33% (11/33)
NCT01100502 ¹⁴⁾¹⁵⁾ 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 第3相 (AETHERA, SGN35-005) 再発または難治性HL (自家造血幹細胞移植後の地固め療法) (N=167)	1.8mg/kg, Q3W 単剤	PFS中央値 : 42.9カ月	67% ^a (112/167) 感覚PN : 56% (94/167) 運動PN : 23% (38/167) 5年フォローアップ報告 [発現] 追加治療なく寛解を>5年維持した患者のうち, 76名で発現 [残存] 試験継続中の患者のうち, 14名で残存
NCT01712490 ¹⁶⁾¹⁷⁾ 無作為化, 非盲検, 第3相 (ECHELON-1, C25003) 未治療HL (N=662, 日本人患者10名を含む ^b)	1.2mg/kg, Q2W AVDと併用	2年 modified PFS rate : 82.1%	[発現] 67% ^a (442/662) 感覚PN : 29% (189/662) 日本人で発現した感覚PN : 100% (10/10) ^b [残存 (追跡期間中央値: 73.0カ月)] 19% (125/662)
NCT01777152 ¹⁸⁾¹⁹⁾ 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 第3相 (ECHELON-2, SGN35-014) 未治療PTCL (N=223, 日本人患者20名を含む)	1.8mg/kg, Q3W CHPと併用	PFS中央値 : 48.2カ月	[発現] 52% ^a (117/223) 感覚PN : 45% (100/223) 運動PN : 4% (8/223) 感覚運動PN : 3% (6/223) [残存 (追跡期間中央値: 47.6カ月)] 21% (47/223)
NCT01492088 ²⁰⁾ 非盲検, 第1/2相 (C25002) 5歳以上18歳未満の再発または難治性HLおよび2歳以上18歳未満の再発または難治性sALCL (HL : N=19, sALCL : N=17)	1.4 (第1相) or 1.8 (第1/2相) mg/kg, Q3W 単剤	(第1/2相) ORR HL : 47% sALCL : 53%	33% (12/36) 感覚PN : 11% (4/36)

GradeはNCI-CTCAEに基づく。別途注釈がある場合を除き、有害事象名 (PN, 感覚PN, 運動PN) はMedDRA a : MedDRA標準検索式で「PN」または「感覚PN」に含まれる事象を示す。

b : 審査報告書 (平成30年8月3日) (https://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20180913003/400256000_22600)

主要臨床試験での有効性評価とPN発現状況

Grade 3以上の 発現割合 (n/N)	BV投与からPN発現および PN発現から軽快/消失までの 期間 (中央値)	PNが完全に消失した 患者割合	試験の進捗
[発現] 11% ^a (N.D.) 感覚PN：8% (8/102) 運動PN：1% (1/102) [残存 (観察期間中央値：35.1ヵ月)] 0%	投与～発現：12.4週 発現～軽快/消失：13.2週	発現患者の73%	完了
[発現] 14% ^a (N.D.) 感覚PN：12% (7/58) [残存 (観察期間中央値：71.4ヵ月)] 0%	投与～発現：15週 発現～軽快/消失：14.1週	発現患者の67%	完了
13% ^a (22/167) 感覚PN：10% (17/167) 運動PN：6% (10/167) 5年フォローアップ報告 [発現] N.D. [残存] 試験継続中でPNが残存している 患者の7% (1/14)	発現～軽快/消失：37.6週	追加治療なく寛解を 5年超維持し、PNを 発現した患者の95% (PNが消失/軽快)	完了
[発現] 11% ^a (70/662) 感覚PN：5% (31/662) [残存 (追跡期間中央値：73.0ヵ月)] 2% (16/662)	発現～消失：16.0週 発現～軽快：42.0週	発現患者の72%	継続中
[発現] 4% ^a (9/223) [残存 (追跡期間中央値：47.6ヵ月)] 0.4% (1/223)	発現～消失：17.0週	発現患者の72% (PNが消失/軽快)	完了
3% (1/36)	投与～発現：10.3週 発現～消失：0.5週	発現患者の92% (PNが消失/軽快、最 終評価時)	完了

を用いてコード化された。

(表つづく)

AMX00031_A100_1.pdf から引用。

(表1 プレンツキシマブ ベドチンの主要臨床試験での有効性評価とPN発現状況のつづき)

ClinicalTrials.gov Identifier 試験デザイン 対象疾患 (BV 安全性解析対象集団)	BV 投与量 レジメン	主要有効性 評価	PNの発現割合 (n/N)
JMACCT ID : JMA-IIA00229²¹⁾ 非盲検, 第1相 (医師主導治験, BV-HLALCL) 2歳以上18歳未満の再発または難治性HLおよびsALCL (HL : N = 4, sALCL : N = 2, 全例日本人患者)	1.8mg/kg, Q3W 単剤	ORR : 60% (HL : 50%, sALCL : 100%)	感覚PN : 17% ^c (1/6)
NCT02979522²²⁾ 非盲検, 第1/2相 (C25004) 5歳以上18歳未満の未治療HL (N = 59, 日本人患者2名を含む)	48mg/m ² , Q2W AVDと併用	(第2相) CR : 75% PR : 12% CR+PR : 86%	24% ^a (14/59)
NCT01578499²³⁾²⁴⁾ 無作為化, 非盲検, 第3相 (ALCANZA, C25001) 再発または難治性菌状肉腫および原発性皮膚ALCL (N = 66)	1.8mg/kg, Q3W 単剤	4カ月以上持続 する客観的奏 効 : 56.3%	[発現] 67% ^a (44/66) 感覚PN ^a : 45% (30/66) [残存 (追跡期間中央値: 45.9カ月)] 発現患者の41% ^a (18/44)
NCT02139592²⁵⁾ 市販後調査 再発または難治性HLおよびsALCL (N = 284, 国内で実施)	添付文書に従い, 1.8mg/kg, Q3Wで 開始することを推 奨	—	39% (112/284) 感覚PN : 39% (111/284) 運動PN : 5% (15/284)

GradeはNCI-CTCAEに基づく。別途注釈がある場合を除き、有害事象名 (PN, 感覚PN, 運動PN) はMedDRA a : MedDRA 標準検索式で「PN」または「感覚PN」に含まれる事象を示す。

c : 論文内で有害事象名およびGradeの評価方法は明記されていない。

略号 : ALCL = anaplastic large cell lymphoma, AVD = doxorubicin + vinblastine + dacarbazine, BV = Hodgkin lymphoma, JMACCT ID = Japan medical association-center for clinical trials identifier, MedDRA criteria for adverse events, N.D. = no data in the manuscript, ORR = objective response rate, PFS = lymphoma, Q2W = every 2 weeks, Q3W = every 3 weeks, sALCL = systemic anaplastic large cell lymphoma

14.1週で、追跡調査時点 (観察期間中央値 : 71.4カ月) ではPN発現患者の67%でPNが完全に消失した¹³⁾。

自家造血幹細胞移植後の予後不良因子を有する一次治療抵抗性または再発古典的HL患者 (329名) に対する早期地固め療法として、BVまたはプラセボを投与した無作為化、二重盲検、第3相試験 (NCT01100502) では、BV群 [intention-to-treat (ITT) 集団 : 165名] の無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) 中央値は42.9カ月であった。PNはBV群 (安全性解析対象集団 : 167名) の67% (Grade 3以上 : 13%) の患者で発現した。BV投与開

始からPN発現までの期間 (中央値) は13.7週、PN発現からPN消失までの期間 (中央値) は23.4週で、PN発現患者の85%でPNは消失または軽快した。また、プラセボ群 (安全性解析対象集団 : 160名) では、19%の患者でPNが発現した¹⁴⁾。5年フォローアップ報告では、PN発現からPN軽快/消失までの期間 (中央値) はBV群で37.6週、プラセボ群で9.1週であった。追加治療なく5年を超えて寛解を維持した患者のうち、PNを発現した95名 (BV群 : 76名、プラセボ群 : 19名) では、いずれの群でも95%の患者でPNが軽快/消失たと報告されている。試験継続中でPNが残存している

Grade 3以上の 発現割合 (n/N)	BV投与からPN発現および PN発現から軽快/消失までの 期間 (中央値)	PNが完全に消失した 患者割合	試験の進捗
0% ^c	発現～消失：24時間以内	100%	完了
0% ^a	-	-	完了
[発現] 9% ^a (6/66) 感覚PN ^a ：5% (3/66) [残存 (追跡期間中央値：45.9ヵ月)] 0%	発現～消失：33.0週 発現～軽快：15.0週	発現患者の59%	完了
7% (19/284) 感覚PN：6% (18/284) 運動PN：3% (8/284)	-	-	完了

を用いてコード化された。

brentuximab vedotin, CHP = cyclophosphamide + doxorubicin + prednisone, CR = complete response, HL = = medical dictionary for regulatory activities, NCI-CTCAE = National cancer institute-common terminology progression-free survival, PN = peripheral neuropathy, PR = partial response, PTCL = peripheral T-cell

14名におけるPNの重症度は、10名でGrade 1, 3名でGrade 2, 1名でGrade 3であった¹⁵⁾。

2. 未治療のCD30陽性のHL患者を対象とした臨床試験

未治療HL患者 (1334名) を対象とした無作為化、非盲検、第3相試験 (NCT01712490) では、対象患者はBV (2週間に1回, 1.2mg/kg) をドキシソルビシン+ビンブラスチン+ダカル

バジン (AVD) と併用した群 (ITT集団：664名, BV-AVD群) または対照群 (ドキシソルビシン+ブレオマイシン+ビンブラスチン+ダカルバジン, ABVD群) (ITT集団：670名) に無作為化され、2年modified PFS rate*はそれぞれ82.1%および77.2% (ハザード比：0.77, p=0.04) であった。PNはBV-AVD群 (安全性解析対象集団：662名) の67% (Grade 3以

*：当該試験の主要評価項目は修正無増悪生存期間 (modified PFS) である。modified PFSは、無作為化された日から、中央判定委員会がInternational Working Group基準に従って評価した病勢の進行が初めて認められた日または死亡 (死因は問わない) に加え、フロントライン治療終了後に完全寛解が得られず抗腫瘍化学療法または放射線療法を受けた場合も含めた期間と定義した。

上：11%）の患者で発現した¹⁶⁾。PN発現からPN消失まで、PN発現からPN軽快までの期間（中央値）はそれぞれ16.0週、42.0週で、追跡調査時点（追跡期間中央値：73.0カ月）ではPN発現患者の72%でPNが消失した¹⁷⁾。また、ABVD群（安全性解析対象集団：659名）では、PNは43%（Grade 3以上：2%）の患者で発現し¹⁶⁾、追跡調査時点ではPN発現患者の79%で消失した¹⁷⁾。

3. 未治療のCD30陽性のPTCL患者を対象とした臨床試験

未治療PTCL患者（452名）を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第3相試験（NCT01777152）では、対象患者はBVをシクロホスファミド+ドキソルビシン+プレドニゾン（CHP）と併用した群（ITT集団：226名、BV-CHP群）または対照群（シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾン、CHOP群）（ITT集団：226名）に無作為化され、PFS中央値はそれぞれ48.2カ月および20.8カ月（ハザード比：0.71, $p=0.0110$ ）であった。PNはBV-CHP群（安全性解析対象集団：223名）の52%（Grade 3以上：4%）の患者で発現した¹⁸⁾。PN発現からPN消失までの期間（中央値）は17.0週で¹⁸⁾、追跡調査時点（追跡期間中央値：47.6カ月）ではPN発現患者の72%でPNは消失または軽快した¹⁹⁾。また、CHOP群（安全性解析対象集団：226名）では、PNは55%（Grade 3以上：4%）の患者で発現し¹⁸⁾、追跡調査時点ではPN発現患者の78%で消失または軽快した¹⁹⁾。

4. 再発または難治性のCD30陽性のHLおよびsALCL、ならびに未治療のCD30陽性のHLの小児患者を対象とした臨床試験

5歳以上18歳未満の再発または難治性HL患者（1.8mg/kgが投与された有効性評価対象集団：15名）および2歳以上18歳未満の再発または難治性sALCL患者（1.8mg/kgが投与された有効性評価対象集団：17名）を対象とした非盲検第1/2相試験（NCT01492088）で、

第1相試験ではBVを3週間に1回1.4mg/kgを、第1/2相試験ではBVを3週間に1回1.8mg/kgを単独で点滴静注した。1.8mg/kgが投与された患者のORRは、HL小児患者で47%、sALCL小児患者で53%であった。第1相および第2相試験を通じて、PNは33%（安全性解析対象集団：36名、Grade 3以上：3%）の患者で発現した。BV投与開始からPN発現までの期間（中央値）は10.3週、PN発現からPN消失までの期間（中央値）は0.5週で、PN発現患者の92%でPNが消失または軽快した²⁰⁾。

2歳以上18歳未満の再発または難治性HL患者（full analysis set：4名）およびsALCL小児患者（full analysis set：1名）を対象とした非盲検第1相試験（医師主導治験、Japan medical association-center for clinical trials identifier：JMA-IIA00229）では、ORRは60%（HL患者：50%、sALCL患者：100%）であった。感覚PNが1名、17%（安全性解析対象集団：6名、Grade 3以上：0%）に発現し、発現から24時間以内に消失した²¹⁾。

5歳以上18歳未満の未治療HL患者（第1相パート：8名、第2相パート：51名）を対象とした非盲検第1/2相試験（NCT02979522）では、BV（2週間に1回、48mg/m²）をAVDとともに点滴静注した。第2相パート登録患者で、完全寛解した患者割合は75%、部分寛解した患者割合は12%、奏効率は86%であった。第1相および第2相試験を通じて、PNは24%（Grade 3以上：0%）の患者で発現した²²⁾。

5. その他の臨床試験および市販後調査

再発または難治性CD30陽性の菌状息肉症および原発性皮膚ALCL患者（131名）を対象とした無作為化、非盲検、第3相試験（NCT01578499）では、対象患者はBV群（ITT集団：64名）または対照群（メトトレキサートまたはベキサロテン）（ITT集団：64名）に無作為化され、4カ月以上持続する客観的奏効はそれぞれ56.3%および12.5%であっ

た。PNはBV群（安全性解析対象集団：66名）の67%（Grade 3以上：9%）の患者で発現した²³⁾。PN発現からPN消失まで、PN発現からPN軽快までの期間（中央値）はそれぞれ33.0週、15.0週で、追跡調査時点（追跡期間中央値：45.9カ月）では発現患者の59%でPNが完全に消失した²⁴⁾。対照群（安全性解析対象集団：62名）では、PNは6%（Grade 3以上：0%）の患者で発現し²³⁾、追跡調査時点では発現患者の50%で完全に消失した²⁴⁾。

再発または難治性CD30陽性HLおよびsALCL患者を対象とした市販後調査（安全性解析対象集団：284名、NCT02139592）では、PNは39%（Grade 3以上：7%）の患者で発現した²⁵⁾。

PNの評価と鑑別

BVPN発現時に早期に対処するため、BVの投与開始前は患者の状態を把握・評価するとともに患者へPNの好発時期や好発部位等の情報提供を行うこと、投与中はPNの客観的な評価と症状緩和、投与終了後は投与中と同様の評価を継続することが重要である²⁶⁾。「がん薬物治療に伴う末梢神経障害診療ガイドライン2023年版」（CIPN診療ガイドライン）では、CIPNを誘起する化学療法薬使用前のリスク因子の確認、予防、患者からPNの訴えを認めたと時の見極め方法、ならびに対処を簡潔にまとめた「診断、治療アルゴリズム」（図3）が示されている⁴⁾。特に化学療法開始前のPNの有無およびPN発現リスクを有する薬剤による治療歴は、BVに限らず、CIPN発現リスクを有する薬剤による治療を開始する前に確認すべき重要事項である。本項では、PN発現のリスク因子とBVの投与開始前、投与中、および投与終了後にPNを適切に評価するための参考情報を要約する。

1. PN発現のリスク因子

1) 患者要因

PNの発症リスクを高める要因として、糖尿病、化学療法開始時のPN、クレアチニンクリアランスの低下、栄養不足、飲酒、肥満、喫煙歴、および化学療法が挙げられる⁴⁾²⁷⁾。また、未治療HL患者にBV-AVDを投与した非盲検第3相試験結果を年齢ごとに解析したところ、60歳以上の患者でGrade 3/4のPNの発現割合が高かった〔60歳以上：18%（15/83）、60歳未満：10%（56/579）²⁸⁾〕との報告があることから、統計学的検定は実施されていないものの、60歳以上の患者ではGrade 3以上のPNを発現しやすい可能性が示唆されている。

2) 治療要因

PNの発現割合は、疾患（がん種）よりも投与薬剤との関連が強いことが報告されている²⁷⁾。これまでに受けた治療で、PNの発現リスクが知られている薬剤（タキサン系薬剤、ビンカルカロイド系薬剤、白金製剤等⁴⁾）を使用していた場合は、あらかじめPNの発現を念頭において治療を開始すること、ならびに、これらの薬剤の1回投与量、総投与量の増加に伴い、発現頻度が高くなる可能性があることを留意する必要がある²⁹⁾。また、BVを構成するMMAEの代謝には主にCYP3A4が関与しており、CYP3A4阻害薬との併用によって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ため、BVの添付文書ではCYP3A4阻害薬を併用注意としている²⁾。

2. PNの評価

1) BV投与開始前

BV投与開始前に、上記のリスク因子、PN発現リスクを有する薬剤による治療歴に加え、糖尿病等のPNを発現しうる疾患の合併、および原疾患である腫瘍の浸潤による神経障害の有無を確認する²⁶⁾。また、投与開始後の変化を客観的に捉えるため、食生活、排便習慣、睡眠時間といった患者の日常生活に関する情

報とともに、病状の理解度や家族からの支援状況を聞き取る²⁶⁾²⁹⁾³⁰⁾。さらに、投与予定の薬剤、投与日数、予測される副作用症状・発現時期・回復過程、ならびに副作用発現時もこれまで通りに日常生活を送るための工夫等を医療従事者と患者の間で共有し、患者の理解を深めておくことも重要である²⁶⁾²⁹⁾³⁰⁾。患者への指導では、PNによる温冷覚の低下や運動神経の障害によって思わぬ事故が起こる可能性があるため、予測されるPNの症状とともに「火傷に気を付ける」「転倒やけがに気を付ける」等、具体例を挙げて伝えると印象に残りやすい³¹⁾。

2) BV投与中

患者からPNの訴えを認めるときは、先に述べた「診断、治療アルゴリズム」(図3)を参照し、CIPN以外の機序によるPNを除外するとともに、患者の意向を考慮して介入の方針を定める⁴⁾。症状の程度(Grade)の評価には、最新の有害事象共通用語規準(common terminology criteria for adverse events: CTCAE)が広く用いられている。BVPNが可逆的となるかは1回投与量や累積投与量と関連していると考えられるため、早期発見と早期対処(対症薬の投与等)が求められる。「服のボタンが留めにくい」「文字がうまく書けない」「歩行がうまくできない」等³¹⁾の日常生活の問題に注目した声掛けをすると、わずかな変調でも患者からの気づきを得られやすい。さらに、患者が苦痛・疼痛をどの程度負担に感じているかを客観的に捉えるための評価スケールとして、Visual Analogue Scale, Pain Intensity Numerical Rating Scale, Brief Pain Inventory等がある⁴⁾。これらはPNの程度を評価するものではないが、PNを痛みと感じる患者もいること、症状の程度を言葉で表現することが難しい場合もあることを考慮すると、有用なスケールであると考えられる。また、末梢神経伝導検査等の各種検査結果も参考にPNを総合的に評価することが推奨さ

れている⁴⁾。

BVによる治療は、がんの診断後や再発後等、患者の不安が強い時期に開始することになるため、投与開始前に加えて、それ以降も予測される副作用症状や発現時期等を繰り返し説明することが望ましい³¹⁾。患者が小児の場合、症状を的確に聞き取ることが難しい場合があるため、本人への声掛けと併せ、保護者への聞き取りも十分に行う。

3) BV投与終了後

PNの発現によりBVを減量・休薬した患者では、治療を中止した不安やPNが改善しないことへの不安を抱える場合があり²⁶⁾、治療を完遂した患者でもPNが改善するまでに数カ月から年単位の時間を要し、一部、未回復であった患者も認められているため、PNの評価継続に加え、精神的な支援も重要である²⁶⁾。また、PNは仕事や家事等の日常生活に長期にわたり影響を及ぼす可能性もあるため、治療早期から家族や周囲の理解とサポートが得られる体制を構築しておくことも、患者の負担を軽減するために大切である²⁶⁾²⁹⁾。なお、BV投与終了後にもPNの残存または悪化が報告されているため⁷⁾、投与終了後も投与中と同様の評価を継続する。

BVPNの対処方法

BVの添付文書には、PNが発現したときの対処方法として、適応症ごと、GradeごとにBVの用量調整方法が示されている(表2)²⁾。National cancer institute (NCI)-CTCAEに基づいて症状のGradeを評価し、Grade 1では同一用法・用量で投与継続、Grade 2では適応症および症状により対処が異なり、同一用法・用量で投与継続、減量、または休薬、Grade 3も同じく適応症および症状により対処が異なり、減量、休薬、または投与中止、Grade 4では投与中止としている。なお、PNにはしびれや痛みといった陽性症状とともに、

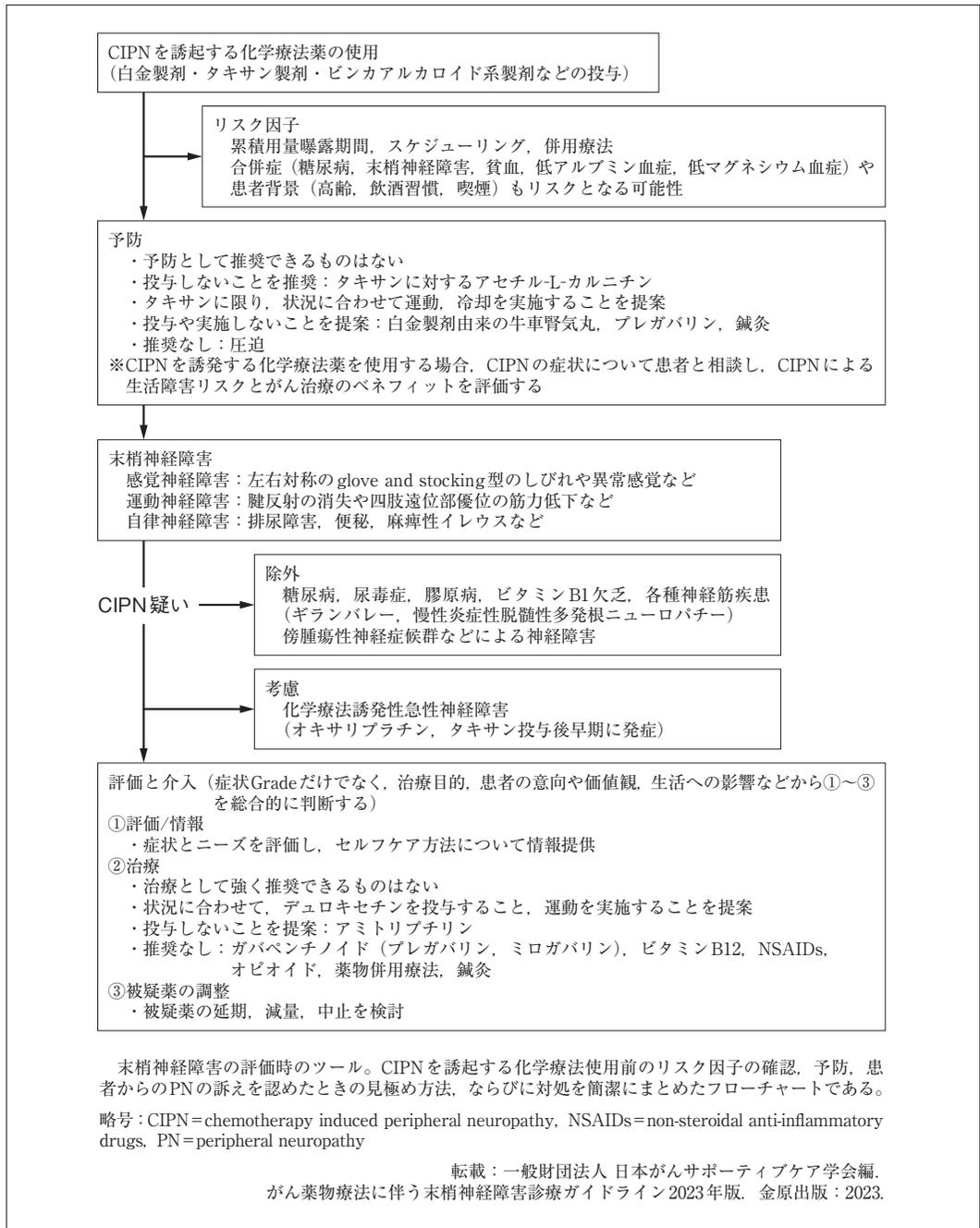


図3 診断, 治療アルゴリズム

表2 適応症ごとのプレントキシマブ ベドチンの用量調整方法

Grade	処置	
	成人	小児
未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫		
Grade 1 (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。	
Grade 2 (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。	36mg/m ² に減量して投与を継続する。
Grade 3 (日常生活に支障がある)	Grade 2以下に回復するまで休薬する。 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、各電子添文を参照し、減量を考慮する。	Grade 2以下に回復するまで休薬する。 回復した場合は、36mg/m ² 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、各電子添文を参照し、減量を考慮する。
Grade 4 (障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かすまた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		
Grade 1 (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。	
Grade 2 (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。	
Grade 3 (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。	
Grade 4 (障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かすまたは麻痺をきたす運動ニューロパチー)	投与中止する。	
再発または難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫、および皮膚T細胞リンパ腫		
Grade 1 (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。	
Grade 2 (機能障害はあるが、日常生活に支障はない)	ベースラインまたはGrade 1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。	
Grade 3 (日常生活に支障がある)		
Grade 4 (障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かすまたは麻痺をきたす運動ニューロパチー)	投与中止する。	

Gradeは、National cancer institute-common terminology criteria for adverse events (NCI-CTCAE) に基づく。

転載：武田薬品工業株式会社。アドセトリス®点滴静注用50mg 添付文書，2023年11月改訂（第4版）。
https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/400256_4291425D1021_1_14

感覚低下や筋力低下など神経脱落に伴って現れる陰性症状もある⁶⁾。陽性症状は、患者自身が気づきやすく、症状が軽快・消失した場合も患者から訴えがあることが多い一方⁶⁾、患者の訴える“しびれ”に陰性症状である感覚低下や麻痺が含まれる可能性があり、症状を判別しやすい陽性症状の軽快・消失が必ずしもPNの回復とはいえないため、陰性症状の有無ならびにGradeの評価も含めた細やかな対処が求められる。

PNに対する診療の指針を示した3つのガイドラインから、それぞれで推奨している対処方法、推奨の強さ、およびエビデンスの確実性を表3にまとめた。

CIPN診療ガイドラインでは、PN症状（しびれ、疼痛）の予防として推奨できるものはないと明記された。治療として強く推奨できるものはないが、状況に合わせたデュロキセチンの投与が提案されている〔推奨の強さ：2（弱）〕。また、プレガバリン、ミロガバリン、ビタミンB12、非ステロイド性消炎鎮痛薬、オピオイドの投与は推奨なし〔推奨の強さ：3（推奨なし）〕、 Amitriptylineは投与しないことが提案されている〔推奨の強さ：4（弱）〕⁴⁾。

米国臨床腫瘍学会（ASCO）から発表されている「Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers：ASCO guideline update」では、耐え難い神経障害に発展した場合、医師は患者と治療延期、投与量減量、化学療法の中止に関して話し合うことが推奨されている（推奨の強さ：中等度）。また、疼痛を有する神経障害を呈した場合はデュロキセチンを投与してもよい（推奨の強さ：中等度）とされている一方、プレガバリン、三環系抗うつ薬等による介入は臨床試験を除き行ってはならないとされている（大規模な検証が必要）⁴⁾³²⁾。

欧州臨床腫瘍学会（ESMO）、欧州腫瘍看

護学会（EONS）、および欧州神経腫瘍学会（EANO）から発表されている「Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity：ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up」では、推奨できる治療としてデュロキセチンを挙げている。また、有効性を示すエビデンスが不十分であるが考慮できる治療としてプレガバリン、 Amitriptyline、強オピオイド等を挙げている⁴⁾³³⁾。なお、日本では、プレガバリン、ミロガバリンは神経障害性疼痛、ビタミンB12は末梢性神経障害、 Amitriptylineは末梢性神経障害性疼痛の適応を有するが、デュロキセチン、非ステロイド性消炎鎮痛薬、およびオピオイドは保険適用外使用となる。ただし、「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて（保医発0227第4号、令和5年2月27日）」では、デュロキセチン塩酸塩（内服薬）を神経障害性疼痛に対して処方した場合、保険が適用されると通知されている³⁴⁾。処方にあたっては、本通知ならびに最新の情報を確認する必要がある。プレガバリンの類似薬で神経障害性疼痛に適応を有するミロガバリンは、複数の報告で有用性が示唆されており³⁵⁾³⁶⁾、現在国内で介入試験が実施されている（Japan Registry of Clinical Trials 臨床研究実施計画番号：jRCTs031210101）。

非薬物療法である運動療法は、CIPN診療ガイドラインでは「運動の実施を提案する〔推奨の強さ：2（弱）〕⁴⁾とあるものの、ASCOガイドラインでは「臨床試験を除き、行ってはならない」³²⁾とされており、評価が分かれている。運動療法の有用性を検討した報告が限られているため、見解が一致していないと考えられるが、CIPN診療ガイドラインでは、CIPNの一部の症状を改善する可能性があること、またCIPN以外の利益やリスクが低いことを鑑み、一度発症したPNに対するリハビリテーションとして取り入れることが提案され

表3 ガイドラインでのCIPNの症状に対する治療・対症療法の推奨状況

対症療法	がん薬物療法に伴う末梢神経障害診療ガイドライン ⁴⁾		ASCO Guideline Update ⁴⁾⁽³²⁾		ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines ⁴⁾⁽³³⁾	
	推奨の強さ	エビデンスの確実性	推奨の強さ	エビデンスの確実性	推奨の強さ	エビデンスの確実性
薬物療法	2 弱	B 中	中等度	中	B 推奨できるもの	I エビデンスレベルの高い大規模無作為化比較試験または無作為化比較試験のメタアナリシスによりエビデンスが確認されている
	4 弱	D 非常に弱い	(三環系抗うつ薬：臨床試験を除き介入を行ってほらない)	(三環系抗うつ薬：低)	C 考慮できるもの	II 小規模無作為化比較試験、エビデンスレベルの低い大規模無作為化比較試験、またはそれらのメタアナリシスによりエビデンスが確認されている
	3 推奨なし	C 弱	臨床試験を除き介入を行ってほらない	低	C ^b 考慮できるもの	II 小規模無作為化比較試験、エビデンスレベルの低い大規模無作為化比較試験、またはそれらのメタアナリシスによりエビデンスが確認されている
	3 推奨なし	C 弱	-	-	-	-
非薬物療法	3 推奨なし	C 弱	-	-	-	-
	3 推奨なし	C 弱	-	-	-	-
	3 推奨なし	D 非常に弱い	-	-	-	-
	3 推奨なし	D 非常に弱い	-	-	C ^{bc} 考慮できるもの	II 小規模無作為化比較試験、エビデンスレベルの低い大規模無作為化比較試験、またはそれらのメタアナリシスによりエビデンスが確認されている
運動療法	2 弱	B 中	臨床試験を除き介入を行ってほらない	低	-	-

a：保険適用外使用。なお、「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて（保医発0227第4号、令和5年2月27日）」では、デュロキセチン塩酸塩（内服薬）を神経障害性疼痛に対して処方した場合、保険が適用されると通知されている³⁰⁾。

b：神経障害性疼痛を対象とした臨床試験結果を用いた評価

c：ガイドラインでは“強オピオイド”と記載

略号：ASCO = American Society of Clinical Oncology, CIPN = chemotherapy induced peripheral neuropathy, EANO = European Association of Neuro-Oncology, EONS = European Oncology Nursing Society, ESMO = European Society for Medical Oncology

ている⁴⁾。ただし、運動神経障害を呈している患者では転倒することのないように注意を促す必要があること、また適切な運動療法の内容や強度については未だ検討が続いていることを考慮する必要がある⁴⁾。

PN以外に留意すべきBVの 安全性プロファイル

これまでの臨床試験結果に基づき、BVのリスク管理計画で重要な特定されたリスクとして、また添付文書でも重大な副作用として挙げられている主な事象として、骨髄抑制、肺障害、およびinfusion reactionがある²⁾。添付文書では、PNと同じく、発現頻度の高い重大な副作用として骨髄抑制(58.2%) [好中球減少(49.4%)、発熱性好中球減少症(13.3%)、貧血(12.9%)、白血球減少(11.5%)、血小板減少(4.3%)、リンパ球減少(3.2%)]が挙げられており、用法・用量に関連する注意として、好中球減少症が発現し、好中球数 $1000/\text{mm}^3$ 未満となった場合は、ベースラインまたは $1000/\text{mm}^3$ 以上に回復するまでBVを休薬することと定めている。また、主に未治療CD30陽性のHL成人患者がBVとAVDを併用したとき、およびPTCL成人患者がBVとCHPを併用したときに発熱性好中球減少症が認められており、これらの薬剤との併用時は顆粒球コロニー形成刺激因子製剤の予防的投与を考慮する。肺障害は、頻度は低い(1.1%)ものの致死的な転帰に至る可能性があるため注意を要する事象で、これまでに呼吸不全(0.3%)、肺浸潤(0.3%)、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)等が報告されている。さらに作用機序は不明であるものの、ブレオマイシン塩酸塩を含む化学療法とBVの併用時は、BV非併用時と比較して、非感染性の肺毒性(間質性肺炎等)の発現頻度が高かったことから、ブレオマイシン塩酸塩とBVの併

用は禁忌とされている。Infusion reactionはモノクローナル抗体製剤に多い事象で、当該事象も頻度は低いものの、アナフィラキシーが報告されている(0.1%)。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ため、投与中はバイタルサイン等の患者の状態について十分に観察するとともに、重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分に対処可能な準備をしたうえで投与を開始することが求められる。

おわりに

BVは、CD30陽性HLおよびPTCLに対する治療として成人および小児患者で用いられている薬剤であり、BV投与患者の56.2%でPNが認められている²⁾。本稿で紹介したBVの臨床試験では、CTCAEを用いて自覚症状によるPNの発症と改善を評価しているものの、他疾患との鑑別ならびに適切な評価のため、臨床症状に加えて神経伝導検査等の各種検査結果も参照してPNを総合的に評価することが推奨されている⁴⁾。さらにBVの添付文書、CIPN診療ガイドライン、およびPNに対する対処方法を示したガイドライン等に基づく的確な対処によって、PNを発現した患者でも投与を継続することが可能と推測される。BVPNのメカニズム、投与中の評価、ならびに対処方法等、これまでに得られた知見をまとめた本稿が、BVPNの早期発見・早期対処の一助となることを期待する。

<謝辞>

本総説の構成および内容の検討に柿本宜秀氏および武田薬品工業株式会社 日本オンコロジー事業部 メディカルアフェアーズ部の木寺夏穂氏に貢献いただいた。

本総説の作成には武田薬品工業株式会社が関与し、投稿に関する費用は武田薬品工業株式会社が負担した。本総説のライティング・投稿サポートは、Good

Publication Practice (GPP) を遵守の上, ProScribe 株式会社 (Envision Pharma Group) の本間由紀子 および海老名寛子が関与した。

利益相反

著者である三澤園子は武田薬品工業株式会社から本稿に関するサポートを, アレクシオンファーマ合同会社から研究助成を, アレクシオンファーマ合同会社, 小野薬品工業株式会社, 中外製薬株式会社, および藤本製薬株式会社からコンサルティング料を, 第一三共株式会社およびCSL ベーリング株式会社から講演等に対する謝礼を受領している。俵 陵輔 および今村俊樹は武田薬品工業株式会社の社員である。平山泰生は, 本論文に関して開示すべき利益相反関連事項はない。

文 献

- 1) Katz J, Janik JE, Younes A. Brentuximab Vedotin (SGN-35). *Clin Cancer Res.* 2011 ; **17** : 6428-6436.
- 2) 武田薬品工業株式会社. アドセトリス[®]点滴静注用50mg 添付文書, 2023年11月改訂 (第4版).
- 3) Oak E, Bartlett NL. A safety evaluation of brentuximab vedotin for the treatment of Hodgkin lymphoma. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 ; **15** : 875-882.
- 4) 一般財団法人 日本がんサポーターブケア学会編. JASCC がん支持医療ガイドシリーズ がん薬物療法に伴う末梢神経障害診療ガイドライン2023年版. 金原出版 : 2023.
- 5) Mariotto S, Tecchio C, Sorio M, et al. Clinical and neurophysiological serial assessments of brentuximab vedotin-associated peripheral neuropathy. *Leuk Lymphoma.* 2019 ; **60** : 2806-2809.
- 6) Corbin ZA, Nguyen-Lin A, Li S, et al. Characterization of the peripheral neuropathy associated with brentuximab vedotin treatment of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *J Neurooncol.* 2017 ; **132** : 439-446.
- 7) Velasco R, Domingo-Domenech E, Sureda A. Brentuximab-Induced Peripheral Neurotoxicity : A Multidisciplinary Approach to Manage an Emerging Challenge in Hodgkin Lymphoma Therapy. *Cancers (Basel).* 2021 ; **13** : 6125.
- 8) Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, et al. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol.* 2006 ; **33** : 15-49.
- 9) Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1) : 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2021 ; **8** : e410-e421.
- 10) Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012 ; **30** : 2183-2189.
- 11) Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016 ; **128** : 1562-1566.
- 12) Pro B, Advani R, Brice P, 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** : 2190-2196.
- 13) Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood.* 2017 ; **130** : 2709-2717.
- 14) Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA) : a

- randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 ; **385** : 1853-1862.
- 15) Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018 ; **132** : 2639-2642.
- 16) Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 ; **378** : 331-344.
- 17) Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 ; **387** : 310-320.
- 18) Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2) : a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 ; **393** : 229-240.
- 19) Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. The ECHELON-2 Trial : 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2022 ; **33** : 288-298.
- 20) Locatelli F, Mauz-Koerholz C, Neville K, et al. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma : a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Haematol*. 2018 ; **5** : e450-e461.
- 21) Koga Y, Sekimizu M, Iguchi A, et al. Phase I study of brentuximab vedotin (SGN-35) in Japanese children with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Int J Hematol*. 2020 ; **111** : 711-718.
- 22) 武田薬品工業株式会社. アドセトリス[®]点滴静注用50mg 医薬品インタビューフォーム, 2023年11月改訂 (第9版).
- 23) Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA) : an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017 ; **390** : 555-566.
- 24) Horwitz SM, Scarisbrick JJ, Dummer R, et al. Randomized phase 3 ALCANZA study of brentuximab vedotin vs physician's choice in cutaneous T-cell lymphoma : final data. *Blood Adv*. 2021 ; **5** : 5098-5106.
- 25) Izutsu K, Ogura M, Tobinai K, et al. Safety profile of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma : a post-marketing surveillance study. *Int J Hematol*. 2021 ; **113** : 404-412.
- 26) アドセトリス[®] 副作用アーカイブ 末梢神経障害 (2022年5月作成 第4版). Available from : <https://www.takedamed.com/medicine/adcetris/pdf/1-5-6396.pdf> (Accessed 17 June 2022).
- 27) Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy : A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014 ; **155** : 2461-2470.
- 28) Evens AM, Connors JM, Younes A, et al. Older patients (aged ≥ 60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma : a detailed analysis from the phase III ECHELON-1 study. *Haematologica*. 2022 ; **107** : 1086-1094.
- 29) 小川美喜, 麓 泰子, 高井祥子. がん化学療法による副作用対策とケアの工夫. In : 東札幌病院編集委員会 (編), チームがん医療実践テキスト. 東京, 先端医学社 ; 2011.
- 30) 大串祐美子. がん化学療法看護の特徴と看護

- 師の役割の重要性. In: 東札幌病院編集委員会 (編), チームがん医療実践テキスト. 東京, 先端医学社; 2011.
- 31) 平山泰生. 手足がしびれる—CIPN. In: すっきりしない症状 まれな症状の緩和ケア—どこまでやったら合格か?. 緩和ケア 2022; 32 (Suppl.): 35-39.
- 32) Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 3325-3348.
- 33) Jordan B, Margulies A, Cardoso F, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31: 1306-1319.
- 34) 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて (保医発0227第4号, 令和5年2月27日). Available from: <https://www.jspm.ne.jp/files/news/jams/ibunka-ml-898-2.pdf> (Accessed 28 September 2023).
- 35) 石川雄大, 高木昭佳, 梶浦新也ほか. 抗がん薬に伴う末梢神経障害に対するミロガバリンの有効性評価. 医療薬学 2021; 47(1): 1-9.
- 36) Sugimoto M, Takagi T, Suzuki R, et al. Mirogabalin vs pregabalin for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in pancreatic cancer patients. *BMC Cancer.* 2021; 21: 1319.

Peripheral Neuropathy Associated with Brentuximab Vedotin Treatment

Ryosuke Tawara¹, Yasuo Hirayama^{2,*}, Sonoko Misawa³ and Toshiki Imamura¹

1: *Japan Medical Affairs, Japan Oncology Business Unit, Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.*

2: *Department of Hematology Oncology, Higashi Sapporo Hospital*

3: *Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University*

*: Deceased in November 2022

Corresponding author: Toshiki Imamura

Japan Medical Affairs, Japan Oncology Business Unit, Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.

2-1-1, Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8668, Japan

Tel: +81-3-3278-2111 E-mail: toshiki.imamura@takeda.com

Abstract

Brentuximab vedotin (BV) is an antibody-drug conjugate, which consists of an anti-CD30 monoclonal antibody and a potent inhibitor of microtubule polymerization, monomethyl auristatin E (MMAE). After binding to cell surface CD30 antigen, BV is internalized and free MMAE is released, resulting in cytotoxicity in the tumor microenvironment. BV was approved for treatment of adult and pediatric patients with Hodgkin lymphoma and peripheral T-cell lymphoma in Japan. BV-induced peripheral neuropathy was observed in approximately half of patients who were treated with BV. BV-induced peripheral neuropathy results in sensory symptoms, including numbness in hands and feet, abnormality in sensation, and pain, and in motor symptoms, including

weakness and difficulty moving hands and feet ; therefore, it is a common cause of dose-delay or early discontinuation of BV treatment. The symptoms of BV-induced peripheral neuropathy can be relieved with accurate, prompt assessment and appropriate medical care. In this manuscript, we summarize the mechanism of BV-induced peripheral neuropathy, findings from clinical trials, assessment methods, and management of peripheral neuropathy.

(受理日：2024年4月22日)