

審議結果報告書

平成 30 年 6 月 1 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ガザイバ点滴静注1000mg
[一 般 名] オビヌツズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 8 月 23 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 5 月 23 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 30 年 4 月 24 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ガザイバ点滴静注 1000 mg
- [一 般 名] オビヌツズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 中外製薬株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 29 年 8 月 23 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にオビヌツズマブ（遺伝子組換え）1000 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] オビヌツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト CD20 モノクローナル抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。オビヌツズマブは、抗体遺伝子とともに β -1,4-マンノシル-糖タンパク質 4- β -N-アセチルグルコサミン転移酵素及びマンノシル-オリゴ糖 1,3-1,6- α -マンノシダーゼの遺伝子が導入されたチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。オビヌツズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000～150,000）である。
- Obinutuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human CD20 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Obinutuzumab is produced in Chinese hamster ovary cells transfected with antibody genes together with genes encoding β -1,4-mannosyl-glycoprotein 4- β -N-acetylglucosaminyltransferase and mannosyl-oligosaccharide 1,3-1,6- α -mannosidase. Obinutuzumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000 – 150,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 219 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

```
DIVMTQTPLS LPVTPGEPAS ISCRSSK3LL HSNGITYLYW YLQKPGQSPQ
LLIYQMSNLV SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCAQNLELP
YTFGGGKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
```

H鎖

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR
IFPGDGD TDY NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV
FDGYWLVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD
YFPEPVT VSW NSGALTSGVH TTPAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY
ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCP CPAPPELLGGP SVFLFPPKPK
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK
```

鎖内ジスルフィド結合：実線

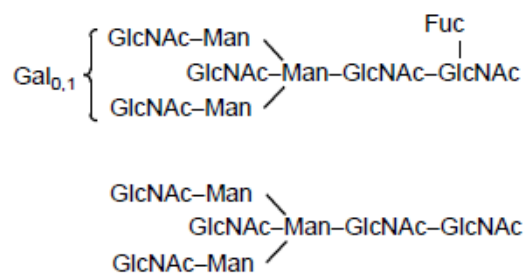
鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C219－H鎖 C222、H鎖 C228－H鎖 C228、H鎖 C231－H鎖 C231

部分的ピログルタミン酸：H鎖 Q1

糖鎖結合：H鎖 N299

部分的プロセシング：H鎖 K449

主な糖鎖構造の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₅₂₄H₁₀₀₈₄N₁₇₁₆O₂₀₂₂S₄₄（タンパク部分）

分子量：約 148,000～150,000

〔特 記 事 項〕 なし

〔審 査 担 当 部〕 新薬審査第五部

〔審 査 結 果〕

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の CD20 陽性の濾胞性リンパ腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、感染症について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

〔効能又は効果〕

CD20 陽性の濾胞性リンパ腫

〔用法及び用量〕

通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 1000 mg を点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1 サイクル目は 1、8、15 日目、2 サイクル目以降は 1 日目に投与する。維持療法では、単独投与により 2 カ月に 1 回、最長 2 年間、投与を繰り返す。

○シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合

3 週間を 1 サイクルとし、8 サイクル

○シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合

3 週間を 1 サイクルとし、8 サイクル

○ベンダムスチン塩酸塩併用の場合

4 週間を 1 サイクルとし、6 サイクル

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

平成 30 年 3 月 9 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	ガザイバ点滴静注 1000 mg
〔一 般 名〕	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	中外製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 29 年 8 月 23 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル中にオビヌツズマブ（遺伝子組換え）1000 mg を含有する注射剤
〔申請時の効能・効果〕	CD20 陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫
〔申請時の用法・用量〕	通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1000 mg を点滴静注する。 導入療法は、3 週間を 1 サイクルとし、初回サイクルは 1、8、15 日目に、2－8 サイクルは 1 日目に投与する。併用する抗悪性腫瘍剤が 4 週間隔投与の場合には、4 週間を 1 サイクルとし、初回サイクルは 1、8、15 日目に、2－6 サイクルは 1 日目に投与する。 24 週間の導入療法後、本剤単独にて 2 カ月毎に 2 年間維持療法を行う。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	26
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	77
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	77

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、スイス GlycArt Biotechnology AG 社（現 Roche Glycart AG 社）により創製されたヒト CD20 に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。

本薬は、B-NHL 細胞の細胞膜上に発現する CD20 に結合し、B-NHL 細胞に対して ADCC 及び ADCP 活性を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、スイス F.Hoffmann-La Roche 社により、再発又は難治性の CD20 陽性の B-NHL 患者を対象とした第 I / II 相試験（BO20999 試験）が 2007 年 9 月から実施された。その後、リツキシマブ抵抗性の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者を対象とした海外第 III 相試験（GADOLIN 試験）及び未治療の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（GALLIUM 試験）が、それぞれ 2010 年 4 月及び 2011 年 7 月から実施された。

米国及び EU では、GADOLIN 試験を主要な試験成績として、いずれも 2015 年 8 月に本薬のリツキシマブ抵抗性の FL に関する承認申請が行われ、米国では 2016 年 2 月に「GAZYVA, in combination with bendamustine followed by GAZYVA monotherapy, is indicated for the treatment of patients with follicular lymphoma (FL) who relapsed after, or are refractory to, a rituximab-containing regimen.」を効能・効果として承認され、EU では 2016 年 6 月に「Gazyvaro in combination with bendamustine followed by Gazyvaro maintenance is indicated for the treatment of patients with follicular lymphoma (FL) who did not respond or who progressed during or up to 6 months after treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen.」を効能・効果として承認された。また、米国及び EU では、GALLIUM 試験を主要な試験成績として、2017 年 6 月及び 2016 年 10 月に未治療の進行期 FL に関する承認申請が行われ、米国では 2017 年 11 月に「GAZYVA, in combination with chemotherapy followed by GAZYVA monotherapy in patients achieving at least a partial remission, is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated stage II bulky, III or IV follicular lymphoma.」を効能・効果として承認され、EU では 2017 年 9 月に「Gazyvaro in combination with chemotherapy, followed by Gazyvaro maintenance therapy in patients achieving a response, is indicated for the treatment of patients with previously untreated advanced follicular lymphoma.」を効能・効果として承認された。

なお、2018 年 1 月時点において、本薬は FL に関する効能・効果で、80 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の CD20 陽性の B-NHL 患者を対象とした第 I 相試験（JO21900 試験）が 2008 年 ■ 月から実施された。また、上記の GALLIUM 試験への患者登録が 2011 年 ■ 月から開始された。

今般、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

マウス抗ヒト CD20 抗体（B-Ly1）を産生するマウスハイブリドーマ細胞（Biotest Bulletin 1987; 3: 131-9）から抽出した RNA を増幅することにより調製された H 鎖及び L 鎖の可変領域をヒト化した後、ヒト

IgG1 H 鎖及びヒト κ 型 L 鎖の定常領域の遺伝子配列と融合し、遺伝子断片が作製された。当該遺伝子断片を発現ベクターに挿入し、本薬の遺伝子発現構成体が作製された。また、抗体のグリコシル化を目的として、ヒト α -マンノシダーゼ II 及びラット N-アセチルグルコサミン転移酵素 III の遺伝子発現構成体が作製された。これらの構成体を CHO 細胞に導入し、得られた細胞株から本薬製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び PPC について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に外来性のウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。 WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、接種培養、生産培養、ハーベスト、 クロマトグラフィー、 ウイルス不活化、 、 、 ウイルス除去、 限外/透析ろ過、ろ過、並びに保管及び試験工程からなる。得られた原薬は、 容器に保管され、 ± °C で保存される。

重要工程は、 、 及び 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケール及びスケールダウンモデルでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び PPC について、純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。ハーベスト前の未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ試験、 *in vitro* 外来性ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が実施されている。また、ハーベスト後の未精製バルクについて、バイオバーデン及びエンドトキシン試験が実施されている。実施された試験項目の範囲で外来性のウイルス性及び非ウイルス性感感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前後の未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)		
	X-MuLV	MMV	SV40
クロマトグラフィー			
低 pH ウイルス不活化			
ウイルス除去ろ過			
総ウイルスクリアランス指数	≥ 15.11*	≥ 6.86	≥ 8.92*

*：ウイルス除去ろ過工程のウイルスクリアランス指数として に対する指数を推定値として用いた場合には、 及び の総ウイルスクリアランス指数は、それぞれ 及び となる。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発段階における製造方法の主な変更点は以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 G1、製法 G2、製法 G3（v1.0）及び v1.1（申請製法）とする）。第Ⅲ相試験では製法 G3（v1.0）の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 G1 から製法 G2 : █████、████、████等の変更
- 製法 G2 から製法 G3 (v1.0) : █████、██████、██████、████等の変更
- 製法 G3 (v1.0) から v1.1 (申請製法) : █████の変更

いずれの製法の変更前後においても、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、原薬の同等性/同質性が確認されている。

また、製造工程の開発には ObD の手法が利用されている (2.3 参照)。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

実施された特性解析は表2のとおりである。

表2 特性解析における評価項目

一次構造/ 高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（ 、 、 、 、 、酸化、 ）、二次構造、ジスルフィド結合、遊離チオール基
物理的・化学的性質	分子量、等電点、分子量変化体（高分子量変化体、低分子量変化体）、電荷変化体
糖鎖構造	、 、 、 、
生物学的性質	CD20 結合活性
	FcRn 結合活性
	細胞死誘導活性（ 、 ）
	ADCC 活性、ADCP 活性

生物活性について、細胞死誘導活性は、CD20 陽性のヒト B 細胞株を [REDACTED] し、フローサイトメトリー法により確認された。ADCC 活性は、NK92-6DF5 細胞をエフェクター細胞として、CD20 陽性のヒト B リンパ芽球細胞である WIL2-S 細胞株を標的細胞として用いた試験系により確認された。ADCP 活性は、ヒト PBMC 由来の単球から誘導された M1 及び M2c 型マクロファージをエフェクター細胞として、CD20 陽性の Raji 細胞株を標的細胞として用いた試験系により確認された。なお、CDC 活性は著しく低いことが確認されている (3.1.3 参照)。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果に基づき、分子量変化体、電荷関連変化体、酸化体、糖鎖の変化体及び構造変化体が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

[illegible]

、 、 、 、 及び が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、 、 pH、純度試験（ 、 、 ）、エンドトキシン、微生物限度、 、 力価（ADCC 活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 G3 (v1.0)	3	± °C	カ月	容器
	申請製法	3		カ月*	
加速試験	申請製法	3	± °C	カ月	
苛酷試験	製法 G3 (v1.0)	3	± °C/ %RH	週	容器

*： カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、 における 、並びに における が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化がより顕著に認められたことに加えて、 における 、並びに 、並びに が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、 容器を用いて、 ± °Cで保存するとき、 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（40 mL）あたり本薬 1,000 mg を含有する注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、トレハロース水和物、ポロキサマー188 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充てん・打栓、巻締め、二次包装及び表示、並びに保管及び試験工程からなる。

重要工程は、 及び 工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 DP1、DP2 及び DP3（申請製法）とする）。第Ⅲ相試験では DP3（申請製法）で製造された製剤が使用された。

- 製法 DP1 から製法 DP2 : [REDACTED]
- 製法 DP2 から DP3（申請製法） : [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]

いずれの製法の変更前後においても、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製剤の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（[REDACTED]、[REDACTED]）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（ADCC 活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。なお、安定性試験には、製法 G3（v1.0）で製造された原薬を使用し、[REDACTED] [REDACTED] で申請製法により製造された製剤各 3 ロットが使用された。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	6*	5±3℃	36 カ月	ブチルゴム栓及びガラス製バイアル
加速試験	6	■±■℃/■±■%RH	■ カ月	
苛酷試験	6	■±■℃/■±■%RH	■ 日	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

*: 3 ロットについては [REDACTED] カ月までの試験成績が提出されており、[REDACTED] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、[REDACTED] における [REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED] における [REDACTED]、並びに [REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED] における [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] が認められた。また、不溶性異物が認められ、PDMS とタンパクの複合体であることが確認された。その他の試験項目については、実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。当該試験において不溶性異物が認められているものの、異物の同定結果より安全上の問題はない、と申請者は説明している。

加速試験では、[REDACTED] における [REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED] における [REDACTED]、[REDACTED] における [REDACTED] が認められた。また、不溶性異物が認められ、PDMS とタンパクの複合体であることが確認された。

苛酷試験では、加速試験で認められた上記の変化がより顕著に認められた。また、[REDACTED] [REDACTED] が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、ブチルゴム栓及びガラス製バイアルを用いて、紙箱による遮光下、5±3℃で保存するとき、36 カ月と設定された（2.R.1 参照）。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：

目的物質関連物質、製造工程由来不純物及び製剤化に関連する品質特性について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、下記の CQA が特定された。

➤ 分子量変化体、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、酸化体、グリコシル化、構造変化体（XXXXXXXXXX）、HCP、宿主細胞由来 DNA、XXXXXXXXXX、原材料、外来性感染性物質、タンパク含量、浸透圧、pH、性状、L-ヒスチジン含量、トレハロース含量、ポロキサマー188 含量、不溶性微粒子、不溶性異物、採取容量及び無菌

- 工程の特性解析：

CQA への影響に基づくリスクアセスメントにより工程パラメータが分類され、各工程の特性解析が実施された。

- 管理方法の策定：

上記の工程の特性解析を含む工程知識に基づき、工程パラメータの管理、工程内管理、並びに規格及び試験方法の組合せにより本薬の品質特性が適切に管理されていることが確認された（目的物質関連物質/目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

2.R.1 製剤の安定性試験において認められた不溶性異物について

機構は、製剤の長期保存試験において目視可能な不溶性異物が認められた旨、及び 2013 年以降に製造された全てのロットの保持サンプルで当該異物の存在が確認された旨が申請者により説明されていることを踏まえ、①認められた不溶性異物の同定結果と発生原因、②検討された改善策及び必要な対応、並びに③申請製剤の品質管理及び製剤の有効期間について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

- ① 不溶性異物は、いずれのロットも製剤出荷試験時には確認されず、保存中に形成されたものであり、当該不溶性異物が PDMS とタンパクの複合体であった。また、不溶性異物の生じた原因は、ゴム栓からバイアル中へ溶出した PDMS によるものであることを確認した。
- ② 改善策については、施栓系の変更やゴム栓の洗浄により PDMS の溶出を軽減する検討を行ったが、不溶性異物の発生は解消することができなかった。しかしながら、下記の点を考慮すると、保存中に不溶性異物が発生した製剤であっても、その品質は許容可能であり、製剤処方や剤形の変更等の対応は不要と考えている。
 - 認められた不溶性異物は、保存中に発生する内在性のものであるが、同定した成分を踏まえると、安全性上の懸念は低いと考えられること。
 - 本剤投与時と同様の希釈操作を行うと当該異物を目視で検出できなくなることから、患者に当該異物が投与される可能性は低いと考えられること。

③ 製剤の不溶性異物の規格設定について、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]を設定する。加えて、[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]を設定し、本剤の安定性を評価する。当該規格を設定することにより、本剤の有効期間を 36 カ月と設定することは可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

製剤中の不溶性異物は、本剤に対する免疫原性の発現等のリスク因子であると考え。臨床試験で実際に使用された治験薬においても不溶性異物が発生していた可能性も考えられるが、不溶性異物の発生状況はロット毎に異なっていることを考慮すると、臨床試験成績のみから当該異物が安全性に及ぼす影響を的確に評価することは困難である。

以上より、少なくとも、下記の点に適切に対応することを前提として、申請者の提示する製剤の不溶性異物規格及び有効期間を設定することは受入れ可能と判断した。

- 本剤の投与時にはインラインフィルターの使用を必須とし、添付文書の「適用上の注意」においてその旨情報提供すること。
- [REDACTED]の変更等も含め、不溶性異物の発現を防止するための検討を継続すること。

申請者は、上記の点について対応すると回答し、機構はこれを了承した。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、静脈内投与における使用前例量を超える新添加剤である L-ヒスチジン塩酸塩水和物及びトレハロース水和物が含有されている。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、いずれの新添加剤についても日本薬局方適合品であることから、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.2.2 安全性について

機構は、提出された資料から、いずれの新添加剤についても、申請された製剤の使用量において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 CD20 に対する結合性 (CTD 4.2.1.1-12、4.2.1.1-13、4.2.1.1-14、4.2.1.1-15、4.2.1.1-16、4.2.1.1-33)

ヒト DLBCL 由来 SU-DHL-4、SU-DHL-4 m706、OCI-LY18、OCI-LY10 及び OCI-LY3 細胞株、ヒトバークットリンパ腫由来 Raji、Ramos 及び Ramos T1 細胞株、並びにヒト MCL 由来 Z-138 細胞株に対する本薬及びリツキシマブの結合が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬及びリツキシマブの EC₅₀ 値は表 5 のとおりであった。

¹⁾ たやすく検出される不溶性異物を認めない。

表5 各種 B-NHL 由来細胞株に対する本薬及びリツキシマブの結合性

由来	細胞株	EC ₅₀ 値 (nmol/L)	
		本薬	リツキシマブ
DLBCL	SU-DHL-4	7	9
	SU-DHL-4 m706	9	15
	OCI-LY18	43	35
	OCI-LY10	74	57
	OCI-LY3	78	69
バーキットリンパ腫	Raji	77	79
	Ramos	33	36
	Ramos T1	44	44
MCL	Z-138	22	30

n=1 (個別値)

SU-DHL-4 細胞株を用いて、リツキシマブの結合に対する本薬の阻害作用が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬は、SU-DHL-4 細胞株に対するリツキシマブ 5 µg/mL の結合を競合的に阻害し、EC₅₀ 値 (n=1) は 9.74 µg/mL であった。

また、本薬のエピトープが、SPR 法、X 線結晶構造解析等により検討された。その結果、ヒト CD20 タンパクの 172 及び 173 番目のアミノ酸が本薬との結合に重要であることが示唆された。

カニクイザル PBMC に発現する CD20 タンパクに対する本薬の結合が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の EC₅₀ 値 (n=1) は、53.43 ng/mL であった。

3.1.2 FcγR に対する結合性 (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-20、4.2.1.1-33)

4 種類のヒト FcγR に対する本薬及びリツキシマブの結合が、SPR 法により検討された。その結果、本薬及びリツキシマブの K_D 値は表 6 のとおりであった。

表6 ヒト FcγR に対する本薬及びリツキシマブの結合性

FcγR	n	K _D 値 (µmol/L)	
		本薬	リツキシマブ
FcγRⅢa (F158) *1	3	0.27±0.03	2.0±0.36
FcγRⅢa (V158) *2	3	0.055±0.0007	0.66±0.06
FcγRⅢb-NA2*3	1	0.93	7.4
FcγRⅡb	1	6.93	5.65

平均値±標準誤差、n=1 の場合は個別値、*1: FcγRⅢa の 158 番目のアミノ酸がフェニルアラニン、*2: FcγRⅢa の 158 番目のアミノ酸がバリン、*3: FcγRⅢb の対立遺伝子の一種 (Blood 2009; 113: 3716-25)

カニクイザル FcγRⅢa に対する本薬及びリツキシマブの結合が、SPR 法により検討された。その結果、本薬及びリツキシマブの K_D 値 (平均値±標準誤差、n=3) は、それぞれ 104±1 及び 706±85 nmol/L であった。

3.1.3 CDC 活性 (CTD 4.2.1.1-6)

SU-DHL-4、Raji、Ramos 及び Z-138 細胞株に対する本薬及びリツキシマブの CDC 活性が、LDH 活性を指標に検討された。その結果、本薬及びリツキシマブの EC₅₀ 値は表 7 のとおりであった。

表7 各種 B-NHL 由来細胞株に対する本薬及びリツキシマブの CDC 活性

由来	細胞株	EC ₅₀ 値 (μg/mL)	
		本薬	リツキシマブ
DLBCL	SU-DHL-4	2.7	0.062
バーキットリンパ腫	Raji	NA	0.23
	Ramos	3.4	0.027
MCL	Z-138	12	0.055

n=1 (個別値)、NA: 算出できず

3.1.4 ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1-22)

ヒト FcγRⅢa (F158) 及び FcγRⅢa (V158) の遺伝子を導入したヒト非ホジキンリンパ腫由来 NK-92 細胞株をエフェクター細胞として、SU-DHL-4、Raji、Ramos 及び Z-138 細胞株に対する本薬及びリツキシマブの ADCC 活性が、LDH 活性を指標に検討された。その結果、本薬及びリツキシマブの EC₅₀ 値は表 8 のとおりであった。

表8 各種 B-NHL 由来細胞株に対する本薬及びリツキシマブの ADCC 活性

エフェクター細胞に導入した遺伝子	由来	細胞株	EC ₅₀ 値 (ng/mL)	
			本薬	リツキシマブ
ヒト FcγRⅢa (F158) *1	DLBCL	SU-DHL-4	0.514、0.459	8.18
	バーキットリンパ腫	Raji	2.355、2.471	19.39
		Ramos	0.738、0.857	26.18
	MCL	Z-138	1.772、2.251	21.99
ヒト FcγRⅢa (V158) *2	バーキットリンパ腫	Raji	1.223、1.232	4.32

n=1 又は 2 (個別値)、*1: ヒト FcγRⅢa の 158 番目のアミノ酸がフェニルアラニン、*2: ヒト FcγRⅢa の 158 番目のアミノ酸がバリン

3.1.5 ADCP 活性 (CTD 4.2.1.1-26、4.2.1.1-28)

抗 CD20 抗体存在下で、M1 及び M2c マクロファージを用いて、本薬 1、10 及び 1,000 ng/mL の ADCP 活性 (蛍光標識した Raji 細胞株を貪食したマクロファージ (CD206 陽性細胞) の割合) が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の ADCP 活性は表 9 のとおりであった。

表9 Raji 細胞株に対する本薬の ADCP 活性

マクロファージ	濃度 (ng/mL)	ADCP 活性 (%)
M1	1	4.2、4.2
	10	5.4、5.3
	1,000	11.4、11.3
M2c	1	5.8、6.5
	10	8.9、9.3
	1,000	19.7、20.8

n=2 (個別値)

抗 CD20 抗体存在下で、ヒト全血及び PMN を用いて本薬 10 μg/ml の ADCP 活性 (蛍光標識した CLL 患者由来初代培養細胞を貪食した好中球 (CD15 陽性細胞) の割合) が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬及びリツキシマブの ADCP 活性は表 10 のとおりであった。

表10 CLL 患者由来初代培養細胞に対する本薬及びリツキシマブの ADCP 活性

	n	ADCP 活性 (%)		
		対照 (無処置)	本薬	リツキシマブ
ヒト全血	3	11.7±3.5	22.2±6.7	14.8±5.7
ヒト PMN	6	4.0±2.4	39.2±9.4	40.5±8.1

平均値±標準偏差

3.1.6 細胞死誘導作用 (CTD 4.2.1.1-9)

SU-DHL-4、OCI-LY18、OCI-LY10、OCI-LY3、Raji、Ramos、Ramos T1 及び Z-138 細胞株、ヒト DLBCL 由来 WSU-DLCL2 及び OCI-LY19 細胞株並びにヒトバーキットリンパ腫由来 Namalwa 細胞株に対する本薬 10 µg/mL 及びリツキシマブ 10 µg/mL の細胞死誘導作用が、アネキシン V 染色を指標に検討された。その結果、各種 B-NHL 由来細胞株で細胞死が認められた細胞の割合は表 11 のとおりであった。

表 11 各種 B-NHL 由来細胞株に対する本薬及びリツキシマブの細胞死誘導作用

由来	細胞株	細胞死が認められた細胞の割合 (%) *1	
		本薬	リツキシマブ
DLBCL	SU-DHL-4	29.1	30.9
	OCI-LY18	19.1	6.5
	OCI-LY10	69.1	36.1
	OCI-LY3	73.5	36.5
	WSU-DLCL2	38.3	13.9
	OCI-LY19*2	3.9	3.9
バーキットリンパ腫	Raji	25.7	20.4
	Ramos	36.5	15.2
	Ramos T1	26.5	15.2
	Namalwa*2	6.1	3.9
MCL	Z-138	26.1	10.0

n=1 (個別値)、*1: (アネキシン V 陽性細胞数/全細胞数) × 100、*2: CD20 陰性のヒト B-NHL 由来細胞株 (Br J Haematol 2011; 155: 426-37)

3.1.7 B 細胞数の減少作用 (CTD 4.2.1.1-29、4.2.1.1-32)

ヒト全血を用いて、B 細胞に対する本薬及びリツキシマブの影響が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬及びリツキシマブによる B 細胞数の減少が認められ、EC₅₀ 値は表 12 のとおりであった。

表 12 本薬及びリツキシマブによる B 細胞数の減少作用

	FcγRIIIa の遺伝子型*	EC ₅₀ 値 (ng/mL)	
		本薬	リツキシマブ
被験者 1	F/F	3.325	75.44
被験者 2	F/F	1.607	29
被験者 3	F/F	1.975	35.84
被験者 4	F/F	2.865	50.72
被験者 5	F/V	5.135	56.99
被験者 6	V/V	2.536	31.72
被験者 7	F/F	1.682	2.42
被験者 8	V/V	0.666	10.47
被験者 9	F/V	0.464	9.41
被験者 10	F/V	0.328	6.64
被験者 11	F/F	0.750	19.98

n=1 (個別値)、*: ヒト FcγRIIIa の 158 番目のアミノ酸がバリン若しくはフェニルアラニンのホモ接合型 (V/V 又は F/F)、又はバリンとフェニルアラニンのヘテロ接合型 (F/V)

ヒト全血を用いて、B 細胞に対する①本薬、②ADCC 活性を欠損させた本薬²⁾ 及び③Fc 受容体を介した作用を欠損させた本薬³⁾ の影響が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、上記①～③のいずれにおいても B 細胞数の減少が認められた。

²⁾ 297 番目のアミノ酸をアスパラギンからアスパラギン酸へ置換。

³⁾ 329 番目のアミノ酸をプロリンからグリシンへ置換、並びに 234 及び 235 番目のアミノ酸をそれぞれロイシンからアラニンへ置換。

3.1.8 B-NHL 由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.8.1 FL 由来細胞株に対する作用 (CTD 4.2.1.1-51)

ヒト FL 由来 RL 細胞株を皮下移植した SCID マウス (7 又は 10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日) として、第 17 日目から本薬 10、30 及び 100 mg/kg 並びにリツキシマブ 30 mg/kg がそれぞれ 1 週間に 2 回静脈内投与され、第 34 日目に腫瘍体積変化量⁴⁾ が算出された。その結果、本薬 10、30 及び 100 mg/kg 群並びにリツキシマブ 30 mg/kg 群の TGI⁵⁾ は、それぞれ 25、75、85 及び 43% であった。

3.1.8.2 FL 以外の B-NHL 由来細胞株に対する作用 (CTD 4.2.1.1-40、4.2.1.1-44、4.2.1.1-46、4.2.1.1-54)

SU-DHL4、Raji 及び Z-138 細胞株をそれぞれ皮下移植した SCID-beige マウス (各 10 例/群) を用いて、本薬 1、10、30 及び 100 mg/kg の腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、いずれの細胞株に対しても本薬の TGI が濃度依存的に増加した。

SU-DHL4 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウスを用いて、リツキシマブ投与後における本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日) として、第 22 日目からリツキシマブ 30 mg/kg が 1 週間に 1 回静脈内投与され、第 35 日目に再増殖が認められたマウス (10 例/群) を用いて、本薬 30 mg/kg 又はリツキシマブ 30 mg/kg が静脈内投与され、第 48 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、本薬及びリツキシマブ群の TCR 値⁶⁾ (平均値 [95%CI]) は、それぞれ 0.5 [0.38, 0.67] 及び 0.82 [0.63, 1.1] であった。

3.2 安全性薬理試験

カンクイザルを用いた 13 及び 26 週間反復投与毒性試験において、本薬 5、10、25、30、50 及び 100 mg/kg 投与による心電図、血圧、一般状態、呼吸数等に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった (5.2 参照)。

3.3 薬力学的薬物相互作用試験

3.3.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.4-1)

プレドニゾロン 1、10 及び 100 µg/mL 存在下で培養したヒト PBMC をエフェクター細胞として、Raji 細胞株に対する本薬の ADCC 活性が、LDH 活性を指標に検討された。その結果、プレドニゾロン 1 及び 10 µg/mL 存在下で PBMC を培養した場合において、本薬の ADCC 活性に対する影響は認められなかった一方、プレドニゾロン 100 µg/mL 存在下で PBMC を培養した場合において、本薬の ADCC 活性に対する阻害作用が認められた。

申請者は、ヒトにおけるプレドニゾロンの臨床曝露量 (C_{max} : 845 ng/mL)⁷⁾ 及び上記の非臨床試験での濃度 (100,000 ng/mL) を考慮すると、本薬の臨床使用時に、本薬の ADCC 活性に対してプレドニゾロンによる阻害作用が起こる可能性は低いと考える旨を説明している。

⁴⁾ (腫瘍体積変化量算出日における腫瘍体積の中央値) - (本薬投与開始日における腫瘍体積の中央値)

⁵⁾ 腫瘍増殖抑制率 (%) : $100 - \left(\frac{\text{本薬及びリツキシマブ群の腫瘍体積変化量}}{\text{対照 (0.9\% NaCl) 群の腫瘍体積変化量}} \right) \times 100$

⁶⁾ 対照 (0.9% NaCl) 群に対する各薬剤群の腫瘍体積の比率 : $\left(\frac{\text{第 48 日目における本薬又はリツキシマブ群の腫瘍体積}}{\text{第 48 日目における対照 (0.9\% NaCl) 群の腫瘍体積}} \right)$

⁷⁾ 海外第 II 相試験 (GAO4915g 試験) において、DLBCL 患者に本薬と CHOP を併用した際のプレドニゾロンの C_{max} の平均値

3.3.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.4-5、4.2.1.4-6、4.2.1.4-8、4.2.1.4-9、4.2.1.4-10)

WSU-DLCL2 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、本薬又は CV 単独と比較して本薬と CV との併用で、腫瘍増殖抑制作用の増強が示唆された。

RL 細胞株を皮下移植した SCID マウス (5 又は 9 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、本薬又はシクロホスファミド単独と比較して本薬とシクロホスファミドとの併用で、腫瘍増殖抑制作用の増強が示唆された。

Z-138 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、本薬又はベンダムスチン単独と比較して本薬とベンダムスチンとの併用で、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p < 0.05$, Tukey-Kramer test)。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、CD20 陽性の B-NHL の一つである FL に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、本薬の作用機序及び CD20 陽性の B-NHL に対する既承認の抗体医薬品であるリツキシマブとの薬理学的特性の差異について、それぞれ以下のように説明している。

本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上の CD20 に結合し、ADCC 及び ADCC 活性を誘導することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる (3.1.1、3.1.4、3.1.5 及び 3.1.8 参照)。

また、本薬とリツキシマブとの薬理学的特性の差異について、本薬及びリツキシマブは、いずれも腫瘍細胞の細胞膜上の CD20 に結合し、ADCC 活性を誘導する。しかしながら、本薬は、下記の点がリツキシマブと異なると考えている。

- ①本薬は 1 細胞あたりの結合可能な抗体分子数が少ないこと (Blood 2010; 115: 4393-402 等)、及び
- ②本薬と CD20 の複合体は、細胞表面から細胞内への移行性が低く、細胞表面に存在し続けることから、本薬はリツキシマブよりもエフェクター細胞と結合しやすいことが示唆されている (Mol Cancer Ther 2013; 12: 2031-42 等)。
- 本薬は、リツキシマブよりも Fc 領域に結合する糖鎖のフコース含有量が低いこと (Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108: 12669-74) から、FcγRⅢa 及び FcγRⅢb に対する結合性の増強が認められている (3.1.2 参照)。
- 本薬は、リツキシマブよりも CDC 活性が低い一方で、ADCC 活性等を強く誘導する作用が認められている (3.1.3、3.1.4、3.1.5、3.1.6 及び 3.1.7 参照)。

さらに、申請者は、リツキシマブ投与後に再増殖が認められた腫瘍細胞に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められたこと (3.1.8.2 参照) から、リツキシマブ抵抗性の B-NHL 由来の腫瘍に対しても本薬の有効性は期待できる旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬とリツキシマブとの薬理学的特性の差異がリツキシマブ抵抗性の腫瘍に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用に及ぼす影響に関しては、現時点では不明な点が

残されていると考える。当該情報については、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、サル等において検討された。

4.1 分析法

4.1.1 本薬の測定法

サル血清中及び乳汁中の本薬の定量は、以下の①又は②を用いた ELISA 法により行われた。

① [REDACTED]

② [REDACTED]

4.1.2 抗オビヌツズマブ抗体の測定法

サル血清中の抗オビヌツズマブ抗体の定量は、ビオチン標識及びジゴキシゲニン標識した本薬を用いた ELISA 法により行われた。

4.2 吸収

4.2.1 単回投与

雄性サルに本薬 1 及び 10 mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 13）。本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} ）は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。

表 13 本薬の PK パラメータ（雄性サル、単回静脈内投与）

投与量 (mg/kg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)
1	32.0、25.5	3,670、3,610	0.273、0.277	67.3、59.0	184、159
10	325、322	41,900、39,700	0.239、0.252	57.7、60.0	194、194

n=2（個別値）

4.2.2 反復投与

雌雄サルに本薬 10、30 及び 100 mg/kg を QW で 13 週間反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 14）。血清中本薬濃度の推移に明確な性差は認められなかった。投与 1 日目における本薬の曝露量は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。また、反復投与により本薬の蓄積が認められた。

抗オビヌツズマブ抗体は、10 mg/kg 群の 3/6 例で検出された。

表 14 本薬の PK パラメータ（雌雄サル、13 週間反復静脈内投与）

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{168h} (µg·h/mL)
1	10	雄	3	268 (6.5)	22,000 (7.8)
		雌	3	273 (9.2)	20,100 (8.5)
	30	雄	3	907 (22.5)	69,100 (27.2)
		雌	3	966 (11.4)	72,700 (7.2)
	100	雄	5	3,080 (10.8)	219,000 (12.4)
		雌	5	3,350 (10.3)	226,000 (6.4)
78	10	雄	3	606 (19.9)	59,900 (45.0)
		雌	3	332 (23.5)	10,900 (148.8)
	30	雄	3	1,610 (22.1)	154,000 (37.7)
		雌	3	1,470 (11.2)	139,000 (10.4)
	100	雄	5	5,110 (33.5)	470,000 (41.2)
		雌	5	5,210 (9.2)	462,000 (15.7)

平均値（変動係数%）

4.3 分布

サルを用いた単回投与試験における本薬の V_{ss}（4.2.1 参照）、及びサルの血漿量（44.8 mL/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）を考慮すると、本薬の組織移行性は低く、主に循環血中へ分布すると考えられること等から、本薬の組織分布に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

妊娠サル（妊娠 20 日目）に本薬 25 及び 50 mg/kg を QW で分娩まで反復静脈内投与し、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性が検討された。その結果、分娩後 28 日目における母動物の血清中本薬濃度（平均値±標準偏差）はそれぞれ 394±333 及び 144±90.6 µg/mL であり、出生児の血清中本薬濃度（平均値±標準偏差）はそれぞれ 86.6±51.6 及び 241±166 µg/mL であった。当該結果及び分娩後 28 日目の乳汁中本薬濃度（4.4 参照）を考慮すると、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行することが示唆された、と申請者は説明している。

4.4 代謝及び排泄

本薬は抗体医薬品であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えられることから、「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、本薬の代謝及び排泄に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

妊娠サル（妊娠 20 日目）に本薬 25 及び 50 mg/kg を QW で分娩まで反復静脈内投与した結果、分娩後 28 日目の乳汁中本薬濃度（平均値±標準偏差）はそれぞれ 0.0557±0.0253 及び 0.188±0.181 µg/mL であったことから、本薬は乳汁中に排泄されることが示唆された、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（組織交差反応性試験、*in vitro* サイトカイン放出試験、*in vitro* 溶血性及び血液適合性試験）の成績が提出された。本薬はヒト及びカニクイザルの CD20 に結合すること（3.1.1 参照）、並びに CD20 結合エピトープのアミノ酸配

列の比較結果に基づき、げっ歯類の CD20 を認識しないと考えられることから、本薬の毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。

なお、カニクイザルを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間反復皮下投与毒性試験では、溶媒として ■ mmol/L ■■■■■、■■■ mmol/L ■■■■■ 及び ■■■% ■■■■■ ■■ を含有する溶液 (pH ■■■)、その他の *in vivo* 試験では、溶媒として 20 mmol/L L-ヒスチジン、240 mmol/L トレハロース及び 0.02%ポロキサマー188 を含有する溶液 (pH 6.0) が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていないものの、カニクイザルを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間反復皮下投与毒性試験における初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された (表 15)。

表 15 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	0、10、30、100	毒性変化なし ^{b)}	>100	4.2.3.2-2
雌雄 カニクイザル	皮下	0、4～10、17～41 ^{a)}	毒性変化なし ^{c)}	>17～41	4.2.3.2-4

a) 30 及び 120 mg/body、b) 13 週間反復静脈内投与毒性試験における初回投与後の結果、c) 4 週間反復皮下投与毒性試験における初回投与後の結果

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 13 及び 26 週間反復静脈内投与毒性試験並びに 4 週間反復皮下投与毒性試験が実施された (表 16)。主な所見は、本薬の薬理作用に基づく末梢血における B 細胞の枯渇及び NK 細胞の減少、並びに脾臓及びリンパ節における CD20 陽性細胞の減少及び胚中心の消失であった。なお、カニクイザル 26 週間反復静脈内投与毒性試験での最小毒性量 (5 mg/kg/週) における C_{max} 及び AUC_{168h} (377 µg/mL 及び 39,800 µg·h/mL) は、臨床曝露量⁸⁾と比較して、それぞれ 0.4 及び 0.35 倍であった。

⁸⁾ 日本人の CD20 陽性の B-NHL 患者を対象とした JO29737 試験において、本薬 1,000 mg を 3 週間ごとに投与した際の C_{max} は 925 µg/mL、 AUC_{168h} は 114,480 µg·h/mL であった。

表 16 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄 カニク イザル	静脈内	13 週間 (QW) + 回復 37 週間	0、10、 30、100	瀕死屠殺 ^{a)} ：100（回復群の雌雄各 1/2 例） 月経出血、貧血 ^{b)} 、低体温、脱水症状、鼻分泌物、歯肉炎、漿膜等の炎症細胞巣、多巣性小葉中心性肝細胞壊死 ^{c)} ≥10：末梢血の B 細胞の枯渇・NK 細胞の減少、脾臓・リンパ節の CD20 陽性細胞の減少・胚中心の消失 回復性：あり	30	4.2.3.2-2
雌雄 カニク イザル	静脈内	26 週間 (QW) + 回復 37 週間	0、5、 25、50	瀕死屠殺 ^{d)} ：5（主群の雄 1/4 例）、25（回復群の雄 2/2 例・雌 1/2 例）及び 50（主群・回復群の雌各 1/4 及び 1/2 例） アナフィラキシー・アナフィラキシー様反応、体重・摂餌量の減少、消瘦、赤血球数・ヘモグロビン・総タンパク・アルブミンの減少、血中クレアチニン・尿素窒素の増加、尿タンパク ≥5：歯肉炎、末梢血の B 細胞の枯渇・NK 細胞の減少、脾臓・リンパ節の CD20 陽性細胞の減少・胚中心の消失、精巣上体の炎症 ≥25：坐骨神経・脳下垂体・腎臓・脳脈絡叢・前立腺・甲状腺・腸・漿膜・外膜の単核球浸潤・炎症、免疫複合体性糸球体腎炎、動脈炎、動脈周囲炎 回復性：あり	<5	4.2.3.2-3
雌雄 カニク イザル	皮下	4 週間 (QW) + 回復 28 週間	0、4～10、 17～41 ^{e)}	瀕死屠殺 ^{a)} ：17～41（回復群の雄 1/2 例） 食道・腸等の炎症、白血球数・血小板数の増加、ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少、C 反応性タンパクの増加 ≥4～10：末梢血の B 細胞の枯渇・NK 細胞の減少、脾臓・リンパ節の CD20 陽性細胞の減少・胚中心の消失 17～41：フィブリノーゲン・クレアチニンの増加 回復性：あり	4～10	4.2.3.2-4

a) 死因は、B 細胞の枯渇の二次的影響による日和見感染又は過敏反応に起因する状態の悪化と判断された、b) 本薬投与前から認められていたことから、本薬との関連性は低いと判断された、c) 瀕死状態に関連した二次的な変化と判断された、d) 死因は、過敏反応に起因する状態の悪化と判断された。5 mg/kg 群の雄 1 例において、抗オビヌズマブ抗体の産生、末梢血中の免疫複合体及び B 細胞数の正常化が認められた、e) 30 及び 120 mg/body

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は進行がんの治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に対する試験は実施されていない。

本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響について、申請者は、以下のように説明している。

カニクイザルを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験において、雌雄生殖器の器官重量、病理組織学的検査、精巣容積、精子形成、精子数、精子運動性及び形態、雌の月経周期、プロラクチン、黄体形成

ホルモン、卵胞刺激ホルモン、エストラジオール及びプロゲステロンに、本薬の投与に関連した影響は認められなかったことから、本薬が雌雄の受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験が実施された（表 17）。母動物及び出生児で B 細胞の枯渇が認められた。出生児で認められた B 細胞の枯渇については、回復性が認められた。なお、最小毒性量（25 mg/kg/週）における C_{max} 及び AUC_{168h}（1,220 µg/mL 及び 125,000 µg・h/mL）は、臨床曝露量⁸⁾と比較して、それぞれ 1.3 及び 1.1 倍であった。

本薬の投与に関連した母動物の生殖機能、胚・胎児発生、出生児の生存及び発達に対する影響は認められなかったものの、出生児において B 細胞の枯渇が認められたこと等から、添付文書等により、妊娠中及び授乳中の患者への本薬投与に関する注意喚起を実施する、と申請者は説明している。

表 17 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
拡充型出生前及び出生後の発生	雌カニクイザル	静脈内	妊娠 20 日～分娩 (QW)	0、25、50	母動物： 瀕死屠殺 ^{a)} ：≥25（各群 3 例） ≥25：脾臓・リンパ節の胚中心の消失 出生児： 瀕死屠殺 ^{a)} ：≥25（各 1 及び 2 例） ≥25：末梢血の B 細胞の枯渇	母動物： <25 胚・胎児・ 出生児： <25	4.2.3.5.3-1

a) 二次的な日和見感染又は本薬に対する免疫反応、若しくはその両方に起因すると判断された

5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないものの、カニクイザル反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）に基づき本薬の投与部位に対する影響が評価された。その結果、本薬の局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

5.7 その他の試験

5.7.1 組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施された（表 18）。

表 18 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト正常組織	IHC 法	リンパ組織（腸管関連リンパ組織、リンパ節、脾臓、胸腺、扁桃腺）・乳腺・甲状腺のリンパ球、骨髄中のリンパ球・造血細胞、胆管上皮・唾液腺・肺の内皮細胞の細胞質に交差反応性が認められた	4.2.3.7.7-1
カニクイザル正常組織		リンパ組織、小腸・心臓・腎臓・肺・卵巣・膵臓・下垂体・前立腺・唾液腺・精巣・子宮内膜の内皮細胞に交差反応性が認められた	4.2.3.7.7-2
ヒト及びカニクイザル正常組織		ヒト及びカニクイザルのリンパ組織等の B 細胞領域における単核白血球の細胞膜及び細胞質、ヒトの内皮細胞・上皮細胞・血小板の細胞質、カニクイザルの内皮細胞・上皮細胞・小脳顆粒層細胞・小脳神経突起・皮膚毛包根鞘の細胞質に交差反応性が認められた	4.2.3.7.7-3

5.7.2 in vitro サイトカイン放出試験

ヒト全血を用いた in vitro サイトカイン放出試験が実施された（表 19）。

表 19 *in vitro* サイトカイン放出試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト全血	本薬 0.01～200 µg/mL を添加し、サイトカイン及び CD11b の発現を指標とした好中球活性化を測定	TNF- α の放出、好中球の活性化	参考 4.2.3.7.7-4
	本薬 0.1～100 µg/mL を添加し、サイトカインを測定	IL-6・IL-8・TNF- α の放出	参考 4.2.3.7.7-5
	本薬 0.1～100 µg/mL を添加し、サイトカイン及び CD11b の発現を指標とした好中球活性化を測定	IL-6・IL-8・IFN- γ ・TNF- α 等の放出、好中球の活性化	参考 4.2.3.7.7-6

5.7.3 *in vitro* 溶血性及び血液適合性試験

ヒト全血を用いた *in vitro* 溶血性及び血液適合性試験が実施された（表 20）。

表 20 *in vitro* 溶血性及び血液適合性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト全血	本薬を 5 mg/mL までの最終濃度で添加し、ヘモグロビン濃度の測定及び 37℃で 10 分培養後の沈殿を観察	なし 溶血作用・凝集作用は示されなかった	参考 4.2.3.7.7-7

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1.1 分析法

6.1.1.1 本薬の測定法

ヒト血清中の本薬の定量は、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX を用いた
 ELISA 法により行われた（定量下限値：XXXX ng/mL）。

6.1.1.2 抗オビヌツズマブ抗体の測定法

ヒト血清中の抗オビヌツズマブ抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬、ジゴキシゲニン標識した本薬及び XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX を用いた 2 つの ELISA 法（それぞれ方法①⁹⁾ 及び②¹⁰⁾）により行われた（①検出感度：XXXX ng Eq./mL 及び②検出感度：XXXX ng Eq./mL）。

申請者は、検体中の本薬が抗オビヌツズマブ抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

上記①及び②の方法における、抗オビヌツズマブ抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は、それぞれ①XXXX 及び②XXXX µg/mL であった。当該方法が使用された臨床試験において、抗オビヌツズマブ抗体が測定された時点における血清中本薬濃度の最高値はそれぞれ①1,860 及び②1,250 µg/mL であったことを考慮すると、一部の検体において、血清中の本薬が両方法による抗オビヌツズマブ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性がある。

⁹⁾ BO20999 試験、BO21000 試験、BO21003 試験及び JO21900 試験の検体が測定された。

¹⁰⁾ BO21005 試験、GALLIUM 試験、GADOLIN 試験、GAO4915g 試験及び JO21900 試験の検体が測定された。

6.1.2 開発過程における原薬及び製剤の製造工程の変更

開発過程において原薬及び製剤の製造工程の変更が行われた（2.1.4 及び 2.2.3 参照）。今般の申請で提出された臨床試験において使用された製剤の原薬及び製剤の製法は、表 21 のとおりであった。申請製剤に至るまでの間における原薬及び製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価が実施され、各変更前後で原薬及び製剤は同等/同質であると判断されている（2.1.4 及び 2.2.3 参照）。

表21 各臨床試験で使用された製剤の原薬及び製剤の製法

原薬の製法	製剤の製法	試験名
G1及びG2	DP1又は DP2	海外第 I / II 相試験（BO20999試験及び BO21003試験）
G2	DP2	国内第 I 相試験（JO21900試験）
G2及びG3（v1.0）	DP2又は DP3	海外第 I b 相試験（BO21000試験）
G3（v1.0）	DP3	国内第 II 相試験（JO29737試験）、海外第 II 相試験（GAO4915g 試験）、海外第 III 相試験（GADOLIN 試験）、国際共同第 III 相試験（GALLIUM 試験及び BO21005試験）

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時並びに本薬と CHOP 又はベンダムスチンとの併用投与時について検討された。

臨床試験における本薬の投与速度は主に以下のように設定され（RI）、一部の試験では、第 2 サイクル以降に SDI 実施基準¹⁾を満たした場合は、SDI（100 mg/h で投与開始し、投与開始後 30 分間で infusion reaction が認められない場合は、投与速度を 900 mg/h まで上げる）とされた。特に記載しない限り、各臨床試験における本薬の投与速度は RI である。

- 初回投与では 50 mg/h で開始し、400 mg/h を上限として、infusion reaction 又は過敏症がない場合には、30 分毎に 50 mg/h ずつ上げることができる。2 回目以降の投与では、前回の投与において投与中断又は処置を有する infusion reaction 又は過敏症が発現していない場合は、100 mg/h で開始し、400 mg/h を上限として、infusion reaction 又は過敏症がない場合には、30 分毎に 100 mg/h ずつ上げることができる。

なお、各臨床試験における本薬又はリツキシマブ併用時の CHOP、CVP 又はベンダムスチンの用法・用量は、表 22 のとおりであった。

表 22 本薬又はリツキシマブ併用時の CHOP、CVP 又はベンダムスチンの各用法・用量

	用法・用量
CHOP	1 サイクルを 21 日間として、シクロホスファミド 750 mg/m ² 、ドキソルビシン 50 mg/m ² 及びビンクリスチン 1.4 mg/m ² （最大 2 mg）を第 1 日目に静脈内投与、並びに PSL* ¹ 80 又は 100 mg を第 1～5 日目に経口投与* ²
CVP	1 サイクルを 21 日間として、シクロホスファミド 750 mg/m ² 及びビンクリスチン 1.4 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与、並びに PSL* ¹ 80 又は 100 mg を第 1～5 日目に経口投与* ²
ベンダムスチン* ³	1 サイクルを 28 日間として、ベンダムスチン 90 mg/m ² を第 1 及び 2 日目に静脈内投与

*1：メチルプレドニゾロンは 80 mg、プレドニゾロン/prednisone（本邦未承認）は 100 mg、*2：JO29737 試験、GALLIUM 試験及び GAO4915g 試験においては静脈内投与も可能とされた、*3：ベンダムスチンと併用する場合は、第 1 サイクルの第 1 日目に PSL 80 又は 100 mg を経口又は静脈内投与することとされた

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD5.3.3.2-1：JO21900 試験＜2008 年 ■ 月～2011 年 ■ 月＞）

¹⁾ ①RI 投与が連続 3 回以上実施され、かつ本薬との因果関係ありと判定された Grade 3 以上の infusion reaction が発現していないこと、及び②SDI 投与前の末梢血中リンパ球数が 5,000 /μL 未満であることの両方を満たす。

再発又は難治性の CD20 陽性の B-NHL 患者 12 例（PK 解析対象は 12 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間とし、第 1 サイクルは第 1 日目に本薬①200、②400、③800 又は④1,200 mg を、第 8 日目に本薬①400、②800、③1,200 又は④2,000 mg をそれぞれ静脈内投与し、第 2 サイクル以降は第 1 日目に本薬①400、②800、③1,200 又は④2,000 mg をそれぞれ静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 23 のとおりであった。本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{last} ）は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。

表 23 本薬の PK パラメータ

投与日 (日)	投与量 (mg)	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	CL (mL/day)	$t_{1/2}$ (day)
1	200	3	79.0 $\pm$ 17.2	305 $\pm$ 39.5	257 $\pm$ 12.6	9.65 $\pm$ 2.00
	400	3	157 $\pm$ 24.4	768 $\pm$ 109	220 $\pm$ 49.0	10.9 $\pm$ 1.80
	800	3	358 $\pm$ 37.2	1,470 $\pm$ 297	347 $\pm$ 82.4	6.11 $\pm$ 0.617
	1,200	3	415 $\pm$ 81.7	1,970 $\pm$ 624	248 $\pm$ 155	14.5 $\pm$ 8.87
8	400	3	201 $\pm$ 40.5	1,630 $\pm$ 283	115 $\pm$ 43.9	17.1 $\pm$ 4.68
	800	3	421 $\pm$ 56.4	4,190 $\pm$ 1,190	80.2 $\pm$ 43.4	28.1 $\pm$ 19.7
	1,200	3	669 $\pm$ 124	6,540 $\pm$ 1,070	108 $\pm$ 16.9	14.2 $\pm$ 1.44
	2,000	3	833 $\pm$ 186	9,340 $\pm$ 2,060	69.1 $\pm$ 11.2	30.3 $\pm$ 7.88
148	400	3	359 $\pm$ 118	3,470 $\pm$ 1,820	38.8 $\pm$ 31.5	37.0 $\pm$ 19.4
	800	2	703、1,690	6,880、17,000	27.4、31.1	14.6、35.8
	1,200	3	1,040 $\pm$ 146	10,800 $\pm$ 722	44.1 $\pm$ 9.29	27.2 $\pm$ 6.23
	2,000	2	1,800、2,020	21,600、28,700	—	—

平均値 $\pm$ 標準偏差（n=2 の場合は個別値）、—：算出せず

6.2.1.2 国内第Ⅱ相試験（CTD5.3.3.2-2：JO29737 試験＜2015 年 ■ 月～2016 年 ■ 月＞）

未治療の CD20 陽性の B-NHL 患者 36 例（PK 解析対象は 20 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間とし、第 1～6 サイクルでは CHOP との併用、第 7 及び 8 サイクルでは単独で、本薬 1,000 mg を第 1 サイクルは第 1、8 及び 15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。なお、第 2 サイクル以降に SDI 実施基準を満たした場合は、本薬を SDI で投与可能とされた。

本薬の PK パラメータは表 24 のとおりであった。投与前及び投与終了時の血清中本薬濃度は、第 22 日目まで増加し、第 22 日目（投与前：504 $\pm$ 125 $\mu\text{g/mL}$ 、投与終了時：907 $\pm$ 246 $\mu\text{g/mL}$ ）と第 148 日目（投与前：380 $\pm$ 143 $\mu\text{g/mL}$ 、投与終了時：727 $\pm$ 182 $\mu\text{g/mL}$ ）との間で概ね同程度であったことから、第 21 日目までに定常状態に到達することが示唆された、と申請者は説明している。

表 24 本薬の PK パラメータ

投与日 (日)	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{last}^{*1} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	CL (mL/day)	$t_{1/2}$ (day)
1	20	452 $\pm$ 124	1,720 $\pm$ 447	300 $\pm$ 123	7.46 $\pm$ 2.63
22	17 ^{*2}	925 $\pm$ 221	6,790 $\pm$ 1,450	215 $\pm$ 45.3	15.4 $\pm$ 7.55 ^{*3}

平均値 $\pm$ 標準偏差、*1：第 1 及び 22 日目ではそれぞれ $AUC_{7\text{day}}$ 及び $AUC_{11\text{day}}$ 、*2：SDI 施行例、*3：n=13

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD5.3.5.4-1：BO20999 試験（第Ⅰ相部分）＜2007 年 9 月～2013 年 11 月＞）

再発又は難治性の CD20 陽性の B-NHL 又は CLL 患者 34 例（PK 解析対象は 26 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日

間とし、第1サイクルは第1日目に本薬①50、②100、③200、④400、⑤800、⑥1,200又は⑦1,600 mgを、第8日目に本薬①100、②200、③400、④800、⑤1,200、⑥2,000又は⑦800 mgをそれぞれ静脈内投与し、第2～8サイクルは第1日目に本薬①100、②200、③400、④800、⑤1,200、⑥2,000又は⑦800 mgをそれぞれ静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬のPKパラメータは表25のとおりであった。本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{last}) は概ね用量に比例して増加した。

表 25 第 I 相部分における本薬の PK パラメータ

投与日 (日)	投与量 (mg)	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	CL_{ss} (mL/day)	$t_{1/2}$ (day)
1	50	2	12.8、17.9	50.4、77.2	—	—
	100	3	39.4 $\pm$ 8.4	158 $\pm$ 65.2	—	—
	200	2	63.2、91.2	257、361	—	—
	400	4	134.5 $\pm$ 36.4	522 $\pm$ 296	—	—
	800	6	234 $\pm$ 70.4	1,049 $\pm$ 287	—	—
	1,200	6	307 $\pm$ 94.2	1,314 $\pm$ 608	—	—
	1,600	3	566 $\pm$ 168	2,491 $\pm$ 466	—	—
8	100	2	41.3、46.1	209、413	—	—
	200	3	103 $\pm$ 44.7	810 $\pm$ 422	—	—
	400	1	181	1,540	—	—
	800*1	4	374 $\pm$ 81.3	3,190 $\pm$ 1,430	—	—
	1,200	6	461 $\pm$ 117	4,310 $\pm$ 1,440	—	—
	2,000	6	736 $\pm$ 179	7,060 $\pm$ 3,260	—	—
	800*2	3	869 $\pm$ 197	7,490 $\pm$ 3,440	—	—
148	200	1	177	15,400	64.4	31.4
	400	2	190、350	3,690、8,610	60.6、132	34.3、59.8
	800	5	798 $\pm$ 426	43,900 $\pm$ 34,000	109 $\pm$ 75.3	29.0 $\pm$ 14.1
	1,200	5	1,220 $\pm$ 720	87,200 $\pm$ 82,700	95.1 $\pm$ 70.8	39.2 $\pm$ 18.6
	2,000	6	1,560 $\pm$ 705	107,000 $\pm$ 90,700	185 $\pm$ 275	25.2 $\pm$ 17.3

平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=1又は2の場合は個別値)、*1：第1日目に本薬 400 mg、第8日目に本薬 800 mg を投与、*2：第1日目に本薬 1,600 mg、第8日目に本薬 800 mg を投与、—：算出せず

6.2.2.2 海外第 I b 相試験 (CTD5.3.5.4-3：BO21000 試験 (未治療患者パート) <2009 年 2 月～2015 年 11 月>)

未治療の CD20 陽性の FL 患者 81 例 (PK 解析対象は 65 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、本薬/ベンダムスチン群では 1 サイクルを 28 日間とし、ベンダムスチンとの併用で、本薬 1,000 mg を第 1 サイクルは第 1 及び 8 日目、第 2～6 サイクルは第 1 日目に静脈内投与、本薬/CHOP 群では 1 サイクルを 21 日間とし、CHOP との併用で、本薬 1,000 mg を第 1 サイクルは第 1 及び 8 日目、第 2～8 サイクルは第 1 日目に静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 26 のとおりであった。本薬/ベンダムスチン群及び本薬/CHOP 群の第 1 サイクル第 1 日目における AUC_{last} は、海外第 I / II 相試験 (BO21003 試験) の第 I 相部分で本薬 1,000 mg を単独投与した際の第 1 サイクル第 1 日目における AUC_{last} (1,135 $\pm$ 729 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) と概ね同程度であったことから、ベンダムスチン及び CHOP はいずれも本薬の PK に影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

表 26 本薬の PK パラメータ

群	投与日 (日)	n	C _{max} (μg/mL)	AUC _{7day} (μg・day/mL)	AUC _{last} (μg・day/mL)	CL _{ss} (mL/day)	V _{ss} (L)	t _{1/2} (day)
本薬/ベンダ ムスチン	1	32	314±88.2	1,229±417	1,249±427	—	—	—
	8	34	502±151	2,450±977	5,750±2,580	—	—	—
	141	30	646±183	3,430±1,110	22,700±12,700	97.9±34.3	5.44±1.66	39.0±12.7
本薬/CHOP	1	27	324±82.7	1,300±363	1,310±380	—	—	—
	8	31	406±128	2,170±849	3,640±1,640	—	—	—
	148	28	638±223	3,370±1,080	20,700±8,300	126±33.6	6.82±2.21	37.2±11.6

平均値±標準偏差、—：算出せず

6.2.2.3 海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.2-1：GAO4915g 試験＜2010 年 4 月～2013 年 12 月＞）

未治療の CD20 陽性の DLBCL 患者 100 例（PK 解析対象は 100 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間とし、第 1～6 サイクルは CHOP¹²⁾ との併用、第 7 及び 8 日目は単独で、本薬 1,000 mg を第 1 サイクルは第 1¹³⁾、8 及び 15 日目、第 2～8 サイクルは第 1 日目に静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。本薬の投与速度は、第 2 サイクル以降に SDI 実施基準を満たした場合は、SDI で投与可能とされた。また、4-水酸化シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン等の PK に及ぼす本薬の影響を検討するため、25 例において 4-水酸化シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン等の血漿中濃度が検討された。

第 1 サイクル第 1 日目における本薬の C_{max} 及び AUC_{7day}（平均値±標準偏差）は、それぞれ 297±110 μg/mL 及び 1,320±440 μg・day/mL であった。また、第 2 サイクルにおける RI 又は SDI 終了時の血清中本薬濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 536±188 及び 578±194 μg/mL であり、RI と SDI との間で明確な差異は認められなかった。

第 1 サイクル第 1 及び 2 日目における 4-水酸化シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾンの PK パラメータは表 27 のとおりであった。上記の測定対象の曝露量はいずれも本薬の非併用時と併用時との間で概ね同程度であったことから、本薬と CHOP との併用時において、本薬はシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾンの PK に影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

¹²⁾ 各サイクルの第 1 日目にシクロホスファミド 750 mg/m²、ドキソルビシン 50 mg/m² 及びビンクリスチン 1.4 mg/m² を静脈内投与するとともに、第 1～5 日目に prednisone（本邦未承認）100 mg を静脈内又は経口投与することとされた。4-水酸化シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン等の PK に及ぼす本薬の影響が検討された 25 例のうち、本薬併用時の PK を検討するコホート 2 の 12 例では、第 1 サイクルの第 1 日目に替えて第 2 日目に各薬剤が投与された。

¹³⁾ 4-水酸化シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン等の PK に及ぼす本薬の影響が検討された 25 例のうち、本薬非併用時の PK を検討するコホート 1 の 13 例では、第 1 サイクルの第 1 日目に替えて第 2 日目に本薬 1,000 mg が投与された。

表 27 4-水酸化シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロンの PK パラメータ

測定対象	本薬	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (μg・h/mL)
4-水酸化シクロホスファミド	非併用	13	810±587	3.00±1.59
	併用	11	1,100±787	4.31±2.73
ドキソルビシン	非併用	14	379±531	352±148
	併用	11	204±273	319±127
ビンクリスチン	非併用	13	38.9±60.4	23.6±15.8
	併用	11	20.1±40	17.0±8.48
プレドニゾロン*	非併用	9	828±205	2.80±0.807
	併用	10	845±379	2.64±1.13

平均値±標準偏差、*：prednisone（本邦未承認）経口投与時のデータ

6.2.2.4 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-3：GADOLIN 試験＜2010 年 4 月～2015 年 5 月＞）

リツキシマブ抵抗性の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者 413 例（PK 解析対象は 183 例）を対象に、本薬/ベンダムスチン投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。導入期間（第 1～6 サイクル）の用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、本薬/ベンダムスチン群では本薬 1,000 mg を第 1 サイクルの第 1、8 及び 15 日目、第 2～6 サイクルの第 1 日目に静脈内投与するとともに、ベンダムスチン 90 mg/m² を第 1～6 サイクルの第 1 及び 2 日目¹⁴⁾ に静脈内投与、ベンダムスチン群ではベンダムスチン 120 mg/m² を第 1～6 サイクルの第 1 及び 2 日目に静脈内投与することとされた。また、ベンダムスチンの PK に及ぼす本薬の影響を検討するため、20 例（各群 10 例）において血漿中ベンダムスチン濃度が検討された。

第 1 サイクルの第 2 日目における、用量補正して算出したベンダムスチンの C_{max} 及び AUC_{inf}（平均値±標準偏差）は、本薬非併用時では 33.8±22.1 ng/mL/mg 及び 2,220±1,610 ng・min/mL/mg、本薬併用時では 28.6±20.7 ng/mL/mg 及び 2,010±1,760 ng・min/mL/mg であり、概ね同程度であったことから、本薬はベンダムスチンの PK に影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

6.2.4 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国内第Ⅱ相試験（JO29737試験）において、血清中本薬濃度とΔQTcFとの関連について検討された。

血清中本薬濃度とΔQTcFの間に明確な関連は認められなかったことから、本薬の臨床使用時にQT/QTc間隔が延長する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.5 PPK 解析

海外臨床試験（BO20999 試験、BO21000 試験、BO21003 試験、BO21004 試験¹⁵⁾、GADOLIN 試験及び GAO4915g 試験）及び国際共同臨床試験（GALLIUM 試験）で得られた本薬の PK データ（1,454 例、23,851 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。なお、本薬の PK は CL_Tを伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、海外臨床試験成績に基づき構築された PPK モデル¹⁶⁾を用いて、最終モデルが構築された。本薬の CL_{inf}、CL_T、V₁、V₂ 及び k_{des} に対する共変量として、体重、アルブミン、性別、組織型、年齢、ベースラインの腫瘍サイズ、併用化学療法及び抗オビヌツズマブ抗体発現の有無が検討された。その結果、

¹⁴⁾ ベンダムスチンの PK が検討された 10 例は、第 1 サイクルのみ第 2 及び 3 日目に投与された。

¹⁵⁾ CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験。

¹⁶⁾ 海外臨床試験（BO20999 試験、BO21000 試験、BO21003 試験、BO21004 試験、GADOLIN 試験及び GAO4915g 試験）で得られた本薬の PK データ（961 例、16,301 測定時点）を基に実施された PPK 解析により構築された。

①CL_{inf}、②CL_T、③V₁、④V₂及び⑤k_{des}に対する有意な共変量として、それぞれ①体重、性別、組織型、ベースラインの腫瘍サイズ、年齢及びアルブミン値、②性別、組織型及びベースラインの腫瘍サイズ、③体重及び性別、④体重並びに⑤併用化学療法が選択された。申請者は、当該結果を踏まえ、以下のよう

- 体重、性別、ベースラインの腫瘍サイズ、アルブミン、年齢及び組織型（FL 及び MZL）が本薬の曝露量（AUC）に及ぼす影響を検討した結果、本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的であったことから、当該共変量が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。
- 海外第 I b 相試験（BO21000 試験）等の結果から、併用化学療法（CHOP 及びベンダムスチン）が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える（6.2.2.2 参照）。

6.2.6 曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（GALLIUM 試験）における FL 患者の結果に基づき、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、本薬の曝露量は PPK 解析（6.2.5 参照）により推定された。

6.2.6.1 曝露量と有効性との関連

導入療法期における本薬の平均血清中濃度の三分位点で本薬群を 3 群に分割し、Cox 比例ハザードモデルを用いて、各曝露量群の PFS が推定された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、PFS が延長する傾向が認められた。

6.2.6.2 曝露量と安全性との関連

本薬の初回投与時の C_{max} と重篤な有害事象（初回投与から 2 回目投与までに発現した事象）の発現との関連について検討された。その結果、本薬初回投与後の C_{max} と重篤な有害事象の発現の有無との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、以下の点を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- 本薬は標的抗原及び Fc 受容体との結合を介した細胞内分解により消失すると考えられること。
- PPK 解析の最終モデル（6.2.5 参照）を用いて、国際共同第Ⅲ相試験（GALLIUM 試験）における本薬の CL_{inf} 等の個体間変動と ALP、AST、総ビリルビン及び CrCL_N との関連について検討した結果、明確な関連は認められなかったこと。

6.2.8 本薬の PK の国内外差

国内第 I 相試験（JO21900 試験）及び海外第 I / II 相試験（BO20999 試験）で得られた本薬単独投与時の AUC_{last}（6.2.1.1 及び 6.2.2.1 参照）を比較した結果、両試験間で本薬の AUC_{last} は概ね同程度であったこと等から、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える、と申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 抗オビヌツズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、抗オビヌツズマブ抗体の発現状況及び抗オビヌツズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗オビヌツズマブ抗体の発現状況は、国内第 I 相試験（JO21900 試験）、海外第 I b 相試験（BO21000 試験）、海外第 I / II 相試験（BO20999 試験及び BO21003 試験）、海外第 II 相試験（GAO4915g 試験）、海外第 III 相試験（GADOLIN 試験）及び国際共同第 III 相試験（GALLIUM 試験及び BO21005 試験）において検討された。その結果、本薬投与後に検体が採取された患者（1,328 例）のうち、1 例（JO21900 試験）で抗オビヌツズマブ抗体が検出された。

①臨床試験で用いられた抗オビヌツズマブ抗体の測定法では、検体に共存する本薬が抗オビヌツズマブ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性が否定できないこと（6.1.1.2 参照）、及び②抗オビヌツズマブ抗体が陽性の患者数は極めて限定的であったことを考慮すると、抗オビヌツズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難であると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、抗オビヌツズマブ抗体が本薬の PK 等に及ぼす影響については引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 28 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国内第 II 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の計 5 試験が提出された。また、参考資料として、表 28 に示す国際共同第 III 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 1 試験、海外第 I / II 相試験 2 試験及び海外第 I b 相試験 1 試験の計 5 試験が提出された。

表 28 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JO21900	I	再発又は難治性の CD20 陽性の B-NHL	12	1 サイクルを 21 日間とし、第 1 サイクルは第 1 日目に本薬 200～1,200 mg 及び第 8 日目に本薬 400～2,000 mg、第 2～8 サイクルは第 1 日目に本薬 400～2,000 mg を静脈内投与	安全性 PK
		JO29737	II	未治療の CD20 陽性の B-NHL	36	1 サイクルを 21 日間とし、CHOP との併用で（第 1～6 サイクル）、第 1 サイクルは第 1、8 及び 15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に本薬 1,000 mg を静脈内投与（最長 8 サイクル）	安全性 PK
	国際共同	GALLIUM	III	未治療の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL	1,401 ①702 ②699	導入療法期（最長 8 サイクル*1） 1 サイクルを 21 又は 28 日間*2 とし、CHOP、CVP 又はベンダムスチンとの併用で、 ①第 1 サイクルは第 1、8 及び 15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に本薬 1,000 mg を静脈内投与 ②各サイクルの第 1 日目にリツキシマブ 375 mg/m ² を静脈内投与 維持療法期（最長 2 年間） ①本薬 1,000 mg 又は②リツキシマブ 375 mg/m ² を 2 カ月間間隔で単独静脈内投与	有効性 安全性
	海外	GAO4915g	II	未治療の CD20 陽性の DLBCL	100	1 サイクルを 21 日間とし、CHOP との併用で（第 1～6 サイクル）、第 1 サイクルは第 1、8 及び 15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に本薬 1,000 mg を静脈内投与（最長 8 サイクル）	安全性 有効性

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
		GADOLIN	III	リツキシマブ抵抗性の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL	413 ①204 ②209	導入療法期（6 サイクル） 1 サイクルを 28 日間とし、 ①ベンダムスチンとの併用で、第 1 サイクルは第 1、8 及び 15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に本薬 1,000 mg を静脈内投与 ②第 1 及び 2 日目にベンダムスチン 120 mg/m ² を投与 維持療法期（最長 2 年間） ①本薬 1,000 mg を 2 カ月間隔で単独静脈内投与 ②無治療観察	有効性 安全性
参考	国際 共同	BO21005	III	未治療の CD20 陽性の DLBCL	1,418 ①706 ②712	1 サイクルを 21 日間とし、CHOP との併用で、 ①第 1 サイクルは第 1、8 及び 15 日目、第 2～8 サイクルは第 1 日目に本薬 1,000 mg を静脈内投与 ②第 1～8 サイクルの第 1 日目にリツキシマブ 375mg/m ² を静脈内投与	有効性 安全性
	海外	YP25623	I	再発又は難治性の CD20 陽性の B-NHL 又は CLL	48	1 サイクルを 21 日間とし、第 1 サイクルの第 1、8 及び 15 日目、第 2～8 サイクルの第 1 日目に本薬 1,000 mg を静脈内投与	安全性 PK
		BO20999	I / II	再発又は難治性の CD20 陽性の B-NHL 又は CLL	134 ① 34 ②100	①第 I 相部分：1 サイクルを 21 日間とし、第 1 サイクルは第 1 日目に本薬 50～1,600 mg、第 8 日目に本薬 100～2,000 mg、第 2～8 サイクルは第 1 日目に本薬 100～2,000 mg を静脈内投与 ②第 II 相部分：1 サイクルを 21 日間とし、第 1 サイクルは第 1 及び 8 日目に本薬 400 又は 1600 mg、第 2～8 サイクルは第 1 日目に本薬 400 又は 800 mg を静脈内投与（B-NHL）、1 サイクルを 21 日間とし、第 1 サイクルは第 1、8 及び 15 日目に本薬 1,000 mg、第 2～8 サイクルは第 1 日目に本薬 1,000 mg を静脈内投与（CLL）	有効性 安全性 PK
		BO21003	I / II	第 I 相部分： 再発又は難治性の CD20 陽性の B-NHL 又は CLL 第 II 相部分： 再発の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL	197 ①22 ②88 ③87	第 I 相部分： ①初回は本薬 100～1,200 mg、2 回目以降は本薬 200～2,000 mg を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与、以降本薬 200～2,000 mg を 3 カ月間隔で最長 2 年間単独静脈内投与 第 II 相部分： ②本薬 1,000 mg 又は③リツキシマブ 375 mg/m ² を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与した後、②本薬 1,000 mg 又は③リツキシマブ 375 mg/m ² を 2 カ月間隔で最長 2 年間単独静脈内投与	有効性 安全性 PK
		BO21000	I b	再発又は難治性、及び未治療の CD20 陽性の FL	137 ①28 ②28 ③81	再発又は難治性 FL コホート： 1 サイクルを 21 又は 28 日間 ^{*2} とし、CHOP 又は FC との併用で、 ①各サイクルの第 1 日目に本薬 400 mg を静脈内投与した後（最長 8 サイクル ^{*3} ）、本薬 400 mg を 3 カ月間隔で最長 2 年間単独静脈内投与 ②第 1 サイクルは第 1 及び 8 日目に本薬 1,600 mg、第 2 サイクル以降は第 1 日目に本薬 800 mg を静脈内投与（最長 8 サイクル ^{*3} ）した後、本薬 800 mg を 3 カ月間隔で最長 2 年間単独静脈内投与 未治療 FL コホート： ③1 サイクルを 21 又は 28 日間 ^{*2} とし、CHOP 又はベンダムスチンとの併用で、各サイクルの第 1 日目に本薬 1,000 mg を静脈内投与した後（最長 8 サイクル ^{*3} ）、本薬 1,000 mg を 3 カ月間隔で最長 2 年間単独静脈内投与	安全性

*1：CHOP 又は CVP との併用の場合は 8 サイクル、ベンダムスチンとの併用の場合は 6 サイクル、*2：CHOP 又は CVP との併用の場合は 21 日間、ベンダムスチン又は FC との併用の場合は 28 日間、*3：CHOP との併用の場合は 6～8 サイクル、ベンダムスチン又は FC との併用の場合は 4～6 サイクル

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-1：JO21900 試験＜2008 年 ■ 月～2011 年 ■ 月＞）

再発又は難治性の CD20 陽性の B-NHL 患者（目標症例数：12～24 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間とし、第 1 サイクルは第 1 及び 8 日目、第 2～8 サイクルは第 1 日目に本薬を静脈内投与することとされた。初回投与及び 2 回目以降の投与における本薬の投与量は、コホート 1 ではそれぞれ 200 及び 400 mg、コホート 2 ではそれぞれ 400 及び 800 mg、コホート 3 ではそれぞれ 800 及び 1,200 mg、コホート 4 ではそれぞれ 1,200 及び 2,000 mg と設定された。

本試験に登録された 12 例（各コホート 3 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象及び DLT の評価対象とされた。

DLT 評価期間とされた本薬初回投与開始後の 28 日間に、DLT は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 週間以内の死亡は認められなかった。

7.1.1.2 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.3.2-2：JO29737 試験＜2015 年 ■ 月～2016 年 ■ 月＞）

未治療の CD20 陽性の B-NHL¹⁷⁾ 患者（目標症例数：36 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間とし、第 1～6 サイクルは CHOP との併用¹⁸⁾、第 7 及び 8 サイクルは単独で、第 1 サイクルは第 1、8 及び 15 日目、第 2～8 サイクルは第 1 日目に本薬 1,000 mg を静脈内投与することとされた。なお、第 2 サイクル以降に SDI 実施基準を満たした場合は、SDI で投与可能とされた。

本試験に登録された 36 例のうち、本薬が投与された 35 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後の最終観察日¹⁹⁾ までの死亡は認められなかった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：GALLIUM 試験＜2011 年 7 月～実施中〔データカットオフ日：2016 年 9 月 10 日〕＞）

未治療の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者²⁰⁾（目標症例数：FL 患者 1,200 例及び MZL 患者 200 例）を対象に、本薬/化学療法の有効性及び安全性を RIT/化学療法と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 18 の国又は地域、177 施設で実施された。

本試験では、導入療法期（最長 8 サイクル²¹⁾）と、導入療法期終了時に CR 又は PR が認められた患

¹⁷⁾ DLBCL、FL 又は MZL 患者対象

¹⁸⁾ 用法・用量は表 22 参照

¹⁹⁾ 治験薬最終投与日の 4～8 週後

²⁰⁾ FL (grade 1～3a) 又は MZL (脾性、節性及び節外性) 患者が対象とされた。

²¹⁾ 併用化学療法がベンダムスチンの場合は 6 サイクル、CHOP 又は CVP の場合は 8 サイクルまでとされた。

者が対象となる維持療法期が設定された。導入療法期の用法・用量は、1 サイクルを 21 又は 28 日間²²⁾とし、CHOP、CVP 又はベンダムスチンとの併用¹⁸⁾で、本薬/化学療法群では本薬 1,000 mg を第 1 サイクルは第 1、8 及び 15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与、RIT/化学療法群ではリツキシマブ 375 mg/m²を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与することとされた。維持療法期の用法・用量は、本薬/化学療法群では本薬 1,000 mg、RIT/化学療法群ではリツキシマブ 375 mg/m²を 2 カ月間間隔で最長 2 年間単独静脈内投与することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 1,401 例（本薬/化学療法群 702 例、RIT/化学療法群 699 例）が ITT 集団とされた。ITT 集団のうち、FL 患者 1,202 例²³⁾（本薬/化学療法群 601 例、RIT/化学療法群 601 例）が fITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 1,390 例（本薬/化学療法群 698 例、RIT/化学療法群 692 例）が安全性の解析対象とされた。なお、維持療法期において本薬/化学療法群 627/698 例（89.8%）、RIT/化学療法群 609/692 例（88.0%）に治験薬が投与された。

本試験の主要評価項目は、改変版²⁴⁾ Revised RC に基づく治験責任医師判定による PFS とされた²⁵⁾。有効性の評価を目的とした中間解析が、fITT 集団における目標イベント数 370 件の 67%（約 248 件）が観察された時点で実施される計画とされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、中間解析時点（データカットオフ日：2016 年 1 月 31 日）における、FL 患者での改変版 Revised RC に基づく治験責任医師判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 29 及び図 1 のとおりであり、RIT/化学療法群と比較して本薬/化学療法群で PFS の有意な延長が検証されたことから、IDMC により試験の早期中止が提言された。

表 29 PFS の中間解析結果（fITT 集団、治験責任医師判定、2016 年 1 月 31 日データカットオフ）

	本薬/化学療法群	RIT/化学療法群
例数	601	601
死亡又は増悪数 (%)	101 (16.8)	144 (24.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [47.1, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.66 [0.51, 0.85]	
p 値 (両側) *2	0.0012	

*1：層別因子（FLIPI (low, intermediate 又は high)、併用化学療法（CHOP、CVP 又はベンダムスチン））により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準両側 0.012

22) 併用化学療法が CHOP 又は CVP の場合は、1 サイクル 21 日間、ベンダムスチンの場合は、1 サイクル 28 日間と設定された。

23) 本薬/化学療法群（CHOP 併用 195 例、CVP 併用 61 例、ベンダムスチン併用 345 例）、RIT/化学療法群（CHOP 併用 203 例、CVP 併用 57 例、ベンダムスチン併用 341 例）

24) Revised RC（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）から以下の変更がなされた。PET スキャンを施行できない施設では、PET での評価は行われずに評価された。また PET が施行された場合、①PR の判定において PET の結果は使用されず、②PD の判定において、PET の結果を用いるのは、CT 評価の基準で病勢進行が認められ、かつ治療前の PET 所見が陽性であった症例においてその領域の PET 所見が陽性であった場合のみとされた。

25) 維持療法期において、本薬又はリツキシマブを投与されていない患者は経過観察とされた。

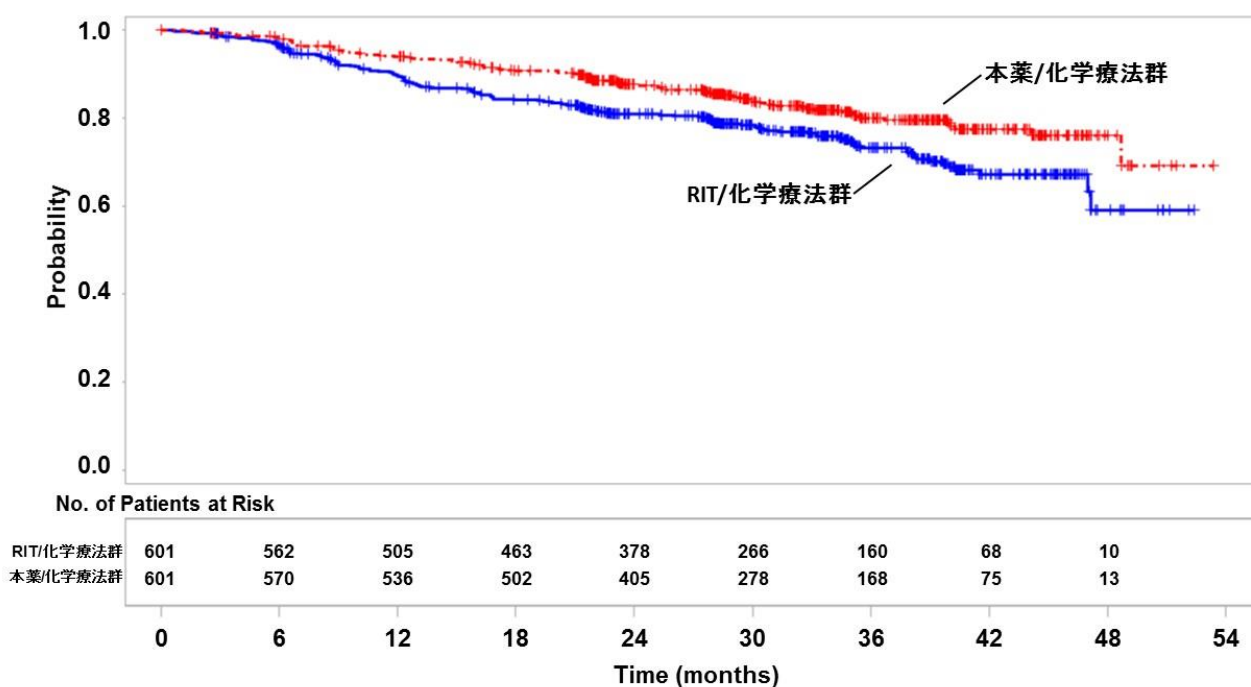


図1 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（fITT集団、治験責任医師判定、2016年1月31日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後12カ月以内の死亡は、本薬/化学療法群33/698例（4.7%）、RIT/化学療法群46/692例（6.6%）に認められた。疾患進行（本薬/化学療法群8例、RIT/化学療法群22例）以外の死因は、本薬/化学療法群で肺炎5例、心原性ショック及び敗血症各2例、呼吸不全、死亡、慢性閉塞性肺疾患、急性骨髄性白血病、急性肺損傷、真菌性肺炎、脱水、下気道感染、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪、ブドウ球菌性菌血症、胃出血、急性リンパ性白血病、肺感染、急性呼吸窮迫症候群、心不全及び不明確な障害各1例、RIT/化学療法群で死亡、多臓器機能不全症候群及び肺炎各2例、慢性閉塞性肺疾患、自己免疫性溶血性貧血、多発ニューロパチー、肺腺癌、悪性黒色腫、胃癌、虚血性脳卒中、好中球減少性敗血症、高カルシウム血症、心筋梗塞、心停止、全身健康状態低下、脳血管発作、脳血腫、脳症、敗血症性ショック、肺の悪性新生物及び皮膚神経内分泌癌各1例であった。このうち、本薬/化学療法群の肺炎、死亡²⁶⁾（日本人患者）、肺感染、ブドウ球菌性菌血症、胃出血、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性肺損傷、真菌性肺炎及び脱水各1例、RIT/化学療法群の自己免疫性溶血性貧血、多発ニューロパチー及び肺腺癌各1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：GAO4915g 試験＜2011年8月～実施中〔データカットオフ日：2013年12月20日〕＞）

未治療のCD20陽性のDLBCL患者（目標症例数：95例）を対象に、本薬/CHOPの安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外24施設で実施された。

用法・用量は、1サイクルを21日間とし、第1～6サイクルはCHOPとの併用¹⁸⁾、第7及び8サイクルは単独で、第1サイクルは第1、8及び15日目、第2～8サイクルは第1日目に本薬1,000 mgを静脈

²⁶⁾ 6■歳、女性、274日目に本薬が投与された。289日目に以前から継続していた気管支炎の状態は安定していることが確認されていたが、297日目に自宅で死亡が確認された。

内投与することとされた。なお、第2サイクル以降にSDI実施基準を満たした場合は、SDIで投与可能とされた。

本試験に登録された100例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後12カ月以内の死亡は、10/100例（10.0%）に認められた。疾患進行（8例）以外の死因は、心血管障害及び脳炎各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.1.3.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3：GADOLIN 試験＜2010年4月～実施中〔データカットオフ日：2016年4月1日〕＞）

リツキシマブ抵抗性²⁷⁾のCD20陽性の低悪性度B-NHL患者²⁸⁾（目標症例数：410例）を対象に、本薬/ベンダムスチンの有効性及び安全性をベンダムスチンと比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、14の国又は地域、83施設で実施された。

本試験には、導入療法期（6サイクルまで）と、導入療法期終了時にCR、PR又はSDが認められた患者が対象となる維持療法期が設定された。導入療法期の用法・用量は、1サイクルを28日間とし、本薬/ベンダムスチン群では、ベンダムスチンとの併用¹⁸⁾で、第1サイクルは第1、8及び15日目、第2～6サイクルは第1日目に本薬1,000mgを静脈内投与、ベンダムスチン群では、各サイクルの第1及び2日目にベンダムスチン120mg/m²を静脈内投与することとされた。維持療法期において、本薬/ベンダムスチン群における用法・用量は、本薬1,000mgを2カ月間間隔で最長2年間単独静脈内投与することとされ、ベンダムスチン群では経過観察とされた。

本試験に登録され、無作為化された413例（本薬/ベンダムスチン群204例、ベンダムスチン群209例）がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT集団で、治験薬が投与された症例のうち407例²⁹⁾（本薬/ベンダムスチン群204例、ベンダムスチン群203例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、改変版Revised RCに基づく中央判定によるPFSとされた。有効性の評価を目的とした中間解析が170件のイベント（目標のイベント数260件の65%）が観察された時点で実施される計画とされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、中間解析時点（データカットオフ日：2014年9月1日）における、改変版Revised RCに基づく中央判定によるPFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表30及び図2のとおりであり、ベンダムスチン群と比較して本薬/ベンダムスチン群でPFSの有意な延長が検証されたことから、IDMCにより試験の早期中止が提言された。なお、中間解析時点において、ITT集団は本薬/ベンダムスチン群194例、ベンダムスチン群202例であった³⁰⁾。

²⁷⁾ リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性の患者（直近のリツキシマブを含む化学療法（単剤投与又は化学療法との併用投与のいずれか）に対して不応、又は治療終了後6カ月以内に病勢の進行が認められた患者）が対象とされた。

²⁸⁾ FL（grade 1～3a）、MZL（脾性、節性及び節外性）及びSLL（リンパ球絶対数5,000/ μ L未満）患者が対象とされた。

²⁹⁾ 治験薬が投与された409例（本薬/ベンダムスチン群204例、ベンダムスチン群205例）から、ベンダムスチン群から本薬/ベンダムスチン群にクロスオーバーした2例が除外された。

³⁰⁾ 中間解析のデータカットオフ（2014年9月1日）以降に本薬/ベンダムスチン群10例、ベンダムスチン群7例が登録された。

表 30 PFS の中間解析結果 (ITT 集団、中央判定、2014 年 9 月 1 日データカットオフ)

	本薬/ベンダムスチン群	ベンダムスチン群
例数	194	202
死亡又は増悪数 (%)	71 (36.6)	104 (51.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [22.5, NE]	14.9 [12.8, 16.6]
ハザード比*1 [95%CI]	0.55 [0.40, 0.74]	
p 値 (両側) *2	0.0001	

*1: 層別因子 (低悪性度 B-NHL サブタイプ (FL 又はその他)、治療抵抗性 (リツキシマブ単独又はリツキシマブと化学療法との併用)、前治療数 (2 回以下、3 回以上)) により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、

*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準両側 0.015

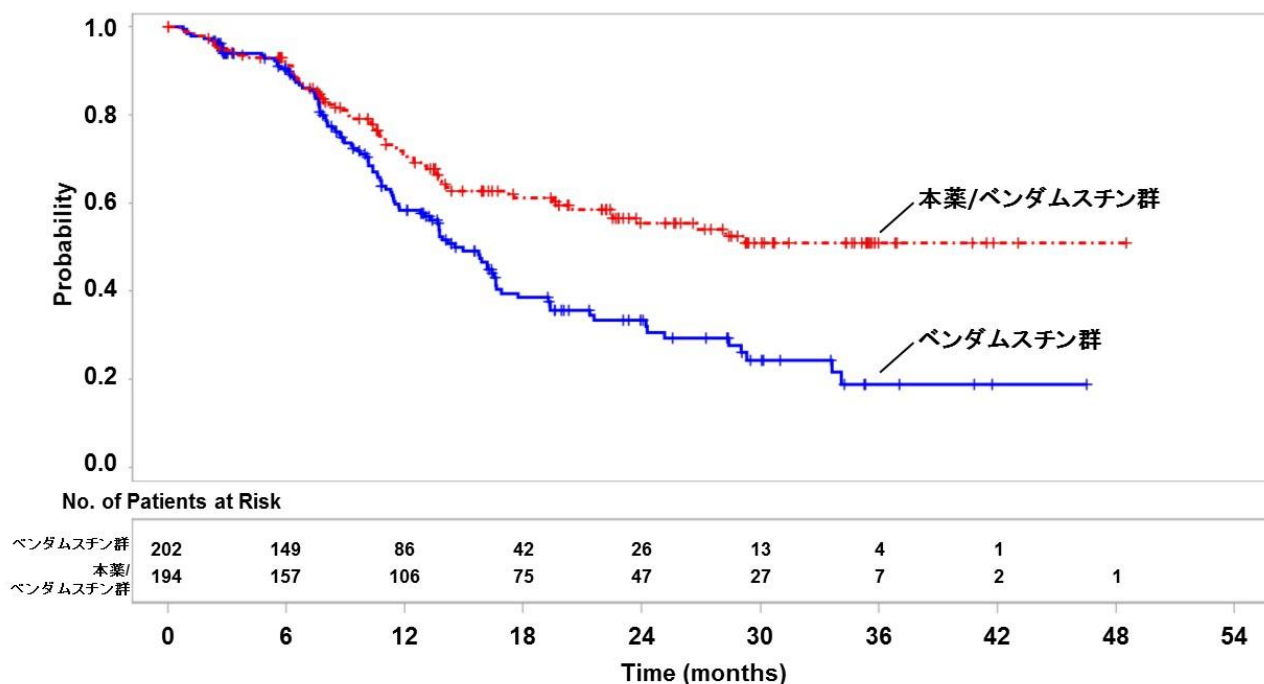


図 2 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、中央判定、2014 年 9 月 1 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 12 カ月以内の死亡は、本薬/ベンダムスチン群 38/204 例 (18.6%)、ベンダムスチン群 35/203 例 (17.2%) に認められた。疾患進行 (本薬/ベンダムスチン群 24 例、ベンダムスチン群 25 例) 以外の死因は、本薬/ベンダムスチン群で T 細胞性リンパ腫、コクサッキー心筋炎、シュードモナス性敗血症、移植片対宿主病、胃腸炎、急性骨髄性白血病、血管偽動脈瘤、骨髄異形成症候群、真菌性敗血症、大腸菌性敗血症、腸管腺癌、敗血症、末期腎疾患及び無顆粒球症各 1 例、ベンダムスチン群で敗血症及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 2 例、虚血性脳卒中、急性骨髄性白血病、好中球減少性敗血症、TLS、腺癌及び肺炎各 1 例であった。このうち、本薬/ベンダムスチン群の急性骨髄性白血病、コクサッキー心筋炎、シュードモナス性敗血症、血管偽動脈瘤及び骨髄異形成症候群各 1 例、ベンダムスチン群のニューモシスチス・イロベチイ肺炎 2 例、敗血症及び急性骨髄性白血病各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 国際共同試験

7.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.4-4 : BO21005 試験＜2011 年 7 月～実施中〔データカットオフ日：2016 年 4 月 29 日〕＞）

未治療の CD20 陽性の DLBCL 患者（目標症例数 1,400 例）を対象に、本薬/CHOP の有効性及び安全性を RIT/CHOP と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 29 の国又は地域、207 施設で実施された。

本試験に登録され、無作為化された 1,418 例（本薬/CHOP 群 706 例、RIT/CHOP 群 712 例）のうち、治験薬が投与された 1,407 例（本薬/CHOP 群 704 例、RIT/CHOP 群 703 例）が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 12 カ月以内の死亡は、本薬/CHOP 群 85/704 例（12.1%）、RIT/CHOP 群 81/703 例（11.5%）に認められた。疾患進行（本薬/CHOP 群 48 例、RIT/CHOP 群 54 例）以外の死因は、本薬/CHOP 群で敗血症性ショック 6 例、肺炎 5 例、死亡及び脳血管発作各 2 例、肺塞栓症、うっ血性心不全、くも膜下出血、ウイルス性髄膜炎、冠動脈血栓症、感染、気管支肺炎、アスペルギルス症、急性呼吸窮迫症候群/発熱性好中球減少症、急性呼吸不全、急性腎障害、骨髄炎、自殺既遂、出血/貪食細胞性組織球症、心筋梗塞、心停止、呼吸困難、全身健康状態低下、腸管虚血、突然死、敗血症、肺水腫及び原因不明各 1 例、RIT/CHOP 群で肺炎 4 例、死亡及び敗血症各 2 例、カンジダ性敗血症、胃出血、胃腸出血、胃排出不全、ILD、急性呼吸不全、呼吸不全、心停止、心肺不全、心不全、成長障害、大腸菌性敗血症、中毒性脳症、腸閉塞/腸管穿孔/腹膜炎、突然死、脳血管発作、脳血管発作/肺炎/敗血症、肺腺癌及び腹部創離開各 1 例であった。このうち、本薬/CHOP 群の敗血症性ショック 3 例、肺炎 2 例、敗血症、突然死、ウイルス性髄膜炎、感染、急性呼吸窮迫症候群/発熱性好中球減少症、急性腎障害、骨髄炎、出血/貪食細胞性組織球症、心筋梗塞及び肺水腫各 1 例、RIT/CHOP 群の肺炎 3 例、死亡 2 例、敗血症、突然死、急性呼吸不全、心停止、胃出血、中毒性脳症、腸閉塞/腸管穿孔/腹膜炎及び脳血管発作/肺炎/敗血症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.5.4-6 : YP25623 試験＜2012 年 9 月～2014 年 12 月＞）

再発又は難治性の CD20 陽性の B-NHL 又は CLL 患者（目標症例数：24 例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 施設で実施された。

本試験に登録された 48 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 3 カ月後以内の死亡は 1/48 例（2.1% : ILD）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4-1 : BO20999 試験＜2007 年 9 月～2013 年 11 月＞）

再発又は難治性の CD20 陽性の B-NHL 又は CLL 患者（目標症例数：第Ⅰ相部分 33 例以上、第Ⅱ相部分 100 例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、第Ⅰ相部分は海外 7 施設、第Ⅱ相部分は海外 20 施設で実施された。

本試験に登録された 134 例全例（第Ⅰ相部分 34 例、第Ⅱ相部分 100 例）に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 6 カ月以内の死亡は、第Ⅰ相部分 5/34 例 (14.7%)、第Ⅱ相部分 12/100 例 (12.0%) に認められた。疾患進行 (第Ⅰ相部分 3 例、第Ⅱ相部分 11 例) 以外の死亡は、第Ⅰ相部分で脳血管発作及び原因不明各 1 例、第Ⅱ相部分で心肺停止 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.2.3 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.4-2 : BO21003 試験<2008 年 1 月～2013 年 3 月>)

7.2.2.3.1 第Ⅰ相部分

再発又は難治性の CD20 陽性の B-NHL 又は CLL 患者 (目標症例数 : 20 例) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

本試験に登録された 22 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.2.3.2 第Ⅱ相部分

再発の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者 (目標症例数 : 180 例) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 54 施設で実施された。

本試験に登録された 175 例 (本薬群 88 例、リツキシマブ群 87 例) のうち、治験薬が投与された 173 例 (本薬群 87 例、リツキシマブ群 86 例) が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、リツキシマブ群 3/86 例 (3.5%) に認められた。疾患進行 (1 例) 以外の死因は、肺炎及び心肺停止各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.2.4 海外第Ⅰb 相試験 (CTD 5.3.5.4-3 : BO21000 試験<2009 年 2 月～2015 年 11 月>)

CD20 陽性の FL 患者 (目標症例数 : 再発又は難治性患者パート 56 例、未治療患者パート 80 例) を対象に本薬と化学療法との併用投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、再発又は難治性患者パートは海外 16 施設、未治療患者パートは海外 26 施設で実施された。

本試験に登録された 137 例全例 (再発又は難治性患者パート 56 例、未治療患者パート 81 例) に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 6 カ月以内の死亡は、再発又は難治性患者パート 3/56 例 (5.4%)、未治療患者パート 2/81 例 (2.5%) に認められた。疾患進行 (再発又は難治性患者パート 1 例、未治療患者パート 1 例) 以外の死因は、再発又は難治性患者パートで慢性閉塞性肺疾患及びパーキンソン病各 1 例、未治療患者パートで乳酸アシドーシス 1 例であった。このうち、未治療患者パートの乳酸アシドーシス 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の CD20 陽性の FL に対する有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、未治療の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (GALLIUM 試験) 及びリツキシマブ抵抗性の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (GADOLIN 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、未治療の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GALLIUM 試験）を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者の有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、及び「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）等に基づき、GALLIUM 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、CD20 陽性の FL 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

① GALLIUM 試験：

GALLIUM 試験の計画当時（2011 年）、NCCN ガイドライン（v.1.2011）において、未治療の低悪性度 B-NHL に対するリツキシマブと化学療法の併用投与の有用性を検討した複数の臨床試験結果に基づき、未治療の FL 及び MZL の治療として RIT/ベンダムスチン、RIT/CHOP 又は RIT/CVP が推奨されていた。また、本邦においても、未治療の低悪性度 B-NHL に対して RIT/CHOP、RIT/CVP 等が治療選択肢とされていた。なお、併用する化学療法（CHOP、CVP 又はベンダムスチン）については、いずれの化学療法が優れているのかを結論付けた臨床試験成績は得られておらず、各医療機関の方針等により選択されていた。

以上より、本薬又はリツキシマブと併用する化学療法を CHOP、CVP 又はベンダムスチンと設定した上で、GALLIUM 試験の対照群として、RIT/化学療法群を設定した。

② GADOLIN 試験：

GADOLIN 試験の計画当時（2010 年）、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 患者に対する標準的な治療は確立していなかったものの、NCCN ガイドライン（v.1.2010）において、ベンダムスチン単剤投与等が推奨されていたことから、GADOLIN 試験の対照群としてベンダムスチン群を設定した。なお、ベンダムスチン単剤投与の用法・用量については、欧米において承認されていた用法・用量での副作用による減量又は休薬の発現状況等³¹⁾を考慮して、1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの第 1 及び 2 日目にベンダムスチン 120 mg を投与する用法・用量が推奨されていたことから（Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2010; 10; 21-7）、当該用法・用量を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GALLIUM 試験の対照群について、申請者の説明を了承した。

また、GADOLIN 試験の対照群について、申請者の説明に対して一定の理解は可能である。ただし、当該試験で設定されたベンダムスチン単剤投与の用法・用量については、①本邦で再発又は難治性の低

³¹⁾ 再発又は難治性の低悪性度 B-NHL を対象とした海外臨床試験（Cancer 2010;116:106-14）の結果、欧米で承認されていた 1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの第 1 及び 2 日目にベンダムスチン 120 mg を投与する用法・用量で、毒性により 68% の患者で減量又は休薬が行われたものの、当該患者においても一定の有効性が認められていた。

悪性度 B-NHL に対して承認された用法・用量と異なること、②当該用法・用量を用いて低悪性度 B-NHL に対する臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、GADOLIN 試験の成績に基づき本薬の臨床的位置付けを評価することには注意が必要と考える。なお、本薬の臨床的位置付けについては、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果」の項に記載した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験の主要評価項目として PFS を設定した理由について、以下のように説明している。

低悪性度 B-NHL の主な治療目的は、病勢進行の遅延であり、PFS の延長は、病勢進行の遅延だけではなく、次治療までの期間の延長も期待され、臨床的に意義があると考えられることから、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

低悪性度 B-NHL に対する治療目的は延命であると考えことから、当該患者に対する本薬の有効性を評価する上では、OS を主要評価項目として設定することが適切であったと考える。しかしながら、PFS に関する上記の申請者の説明は一定の理解は可能であることから、本薬の有効性については、主要評価項目と設定された改変版 Revised RC に基づく PFS の結果を中心に評価し、OS の結果についても確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

①GALLIUM 試験：

主要評価項目とされた FL 患者集団における改変版 Revised RC に基づく治験責任医師判定による PFS について、RIT/化学療法群に対する本薬/化学療法群の優越性が検証された（7.1.2.1 参照）。なお、本試験では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、（i）低悪性度 B-NHL 患者集団における治験責任医師判定による PFS、（ii）FL 患者集団における導入療法終了時の治験責任医師判定による CR 率（PET 所見を含まない）、（iii）低悪性度 B-NHL 患者集団における導入療法終了時の治験責任医師判定による CR 率（PET 所見を含まない）、（iv）FL 患者集団における OS、（v）低悪性度 B-NHL 患者集団における OS、（vi）FL 患者集団における導入療法終了時の治験責任医師判定による奏効率（PET 所見を含まない）及び（vii）低悪性度 B-NHL 患者集団における導入療法終了時の治験責任医師判定による奏効率（PET 所見を含まない）の順序で階層的な仮説検定を実施する計画とされていた。上記（i）の解析では統計学的な有意差が認められたものの、上記（ii）の解析では統計学的な有意差が認められなかった。

また、改変版 Revised RC に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 31 及び図 3 のとおりであった。

表 31 PFS の中間解析結果 (fITT 集団、中央判定、2016 年 1 月 31 日データカットオフ)

	本薬/化学療法群	RIT/化学療法群
例数	601	601
死亡又は増悪数 (%)	93 (15.5)	125 (20.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [48.7, NE]	51.2 [47.1, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.71 [0.54, 0.93]	
p 値 (両側) *2	0.0138	

*1: 層別因子 (FLIPI (low、intermediate 又は high)、併用化学療法 (CHOP、CVP 又はベンダムスチン)) により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)

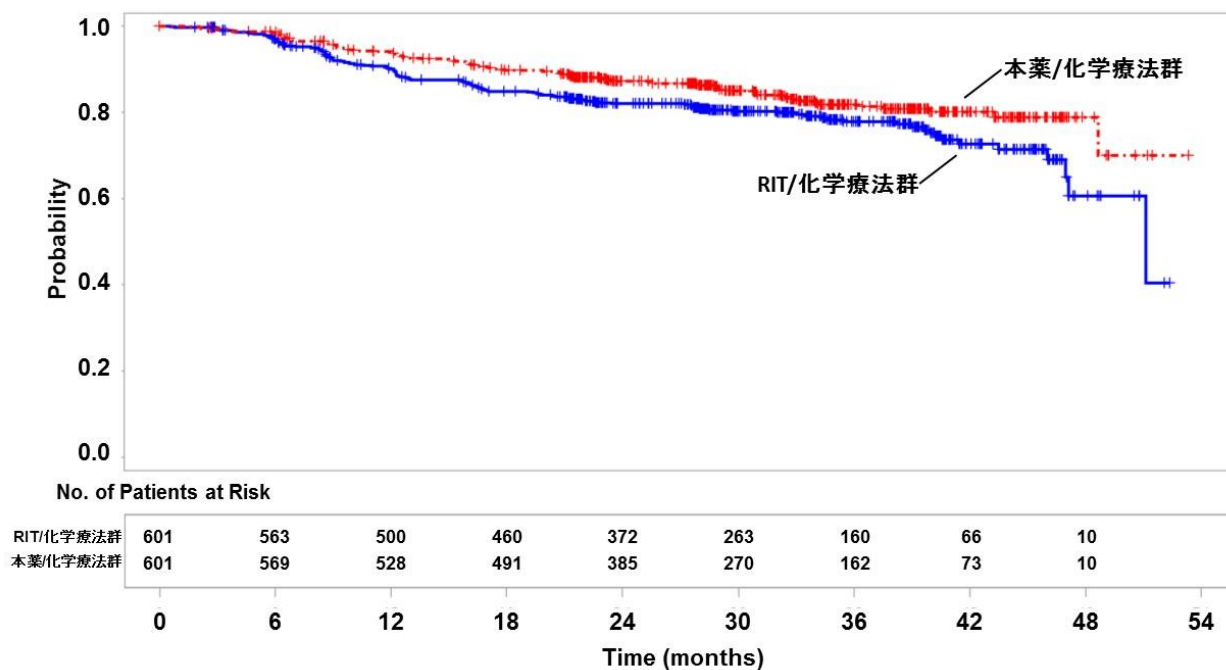


図3 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (fITT集団、中央判定、2016年1月31日データカットオフ)

副次評価項目とされた OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 32 及び図 4 のとおりであった。

表 32 OS の中間解析結果 (fITT 集団、2016 年 1 月 31 日データカットオフ)

	本薬/化学療法群	RIT/化学療法群
例数	601	601
死亡数 (%)	35 (5.8)	46 (7.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.75 [0.49, 1.17]	
p 値 (両側) *2	0.2075	

*1: 層別因子 (FLIPI (low、intermediate 又は high)、併用化学療法 (CHOP、CVP 又はベンダムスチン)) により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

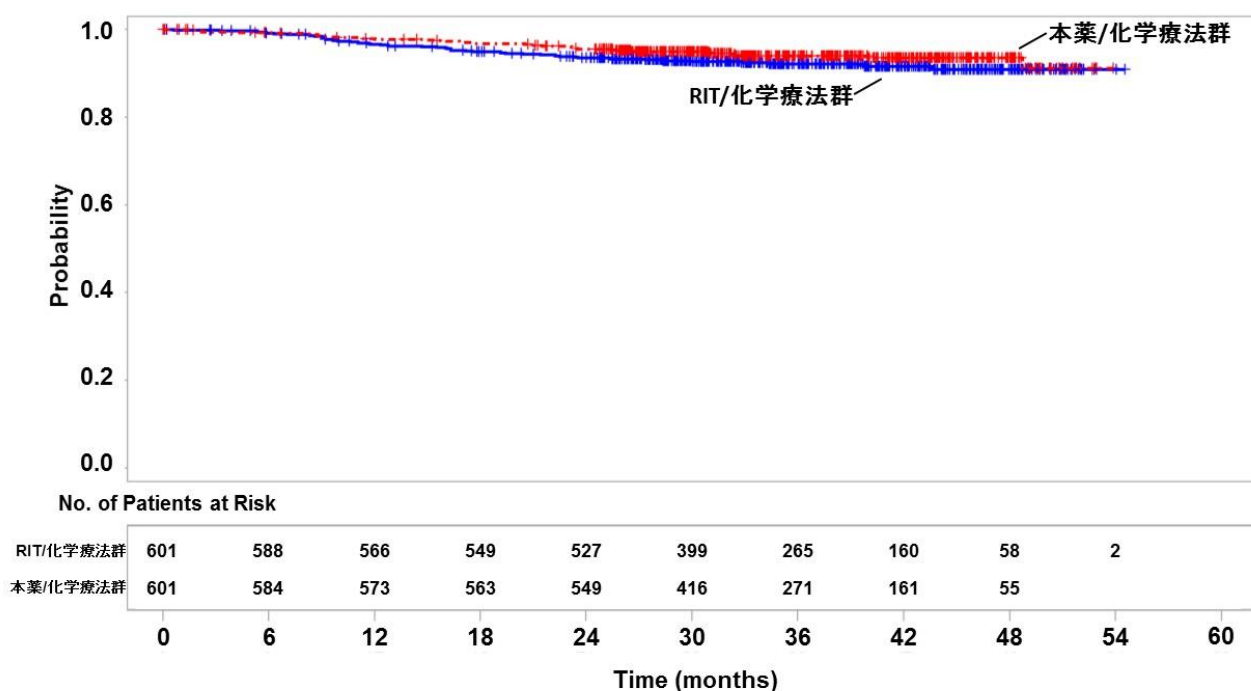


図 4 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (fITT 集団、2016 年 1 月 31 日データカットオフ)

FL 患者における化学療法別の有効性について、改変版 Revised RC に基づく治験責任医師判定による PFS の部分集団解析の結果は表 33 のとおりであった。

表 33 化学療法別の PFS の中間解析結果 (fITT 集団、治験責任医師判定、2016 年 1 月 31 日データカットオフ)

	CHOP 併用		CVP 併用		ベンダムスチン併用	
	本薬	リツキシマブ	本薬	リツキシマブ	本薬	リツキシマブ
例数	195	203	61	57	345	341
死亡又は増悪数 (%)	35 (17.9)	46 (22.7)	16 (26.2)	20 (35.1)	50 (14.5)	78 (22.9)
中央値	NE	NE	NE	39.0	NE	NE
[95%CI] (カ月)	[NE, NE]	[NE, NE]	[35.1, NE]	[33.3, NE]	[48.7, NE]	[47.1, NE]
ハザード比 [95%CI]	0.77 [0.50, 1.20]		0.63 [0.32, 1.21]		0.61 [0.43, 0.86]	

また、日本人の FL 患者における、改変版 Revised RC に基づく治験責任医師判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 34 及び図 5 のとおりであった。

表 34 日本人 FL 患者における PFS の中間解析結果
(fITT 集団、治験責任医師判定、2016 年 1 月 31 日データカットオフ)

	本薬/化学療法群	RIT/化学療法群
例数	65	58
死亡又は増悪数 (%)	6 (9.2)	12 (20.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [38.3, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.42 [0.15, 1.15]	

*1：層別因子 (FLIPI (low、intermediate 又は high)、併用化学療法 (CHOP、CVP 又はベンダムスチン)) により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

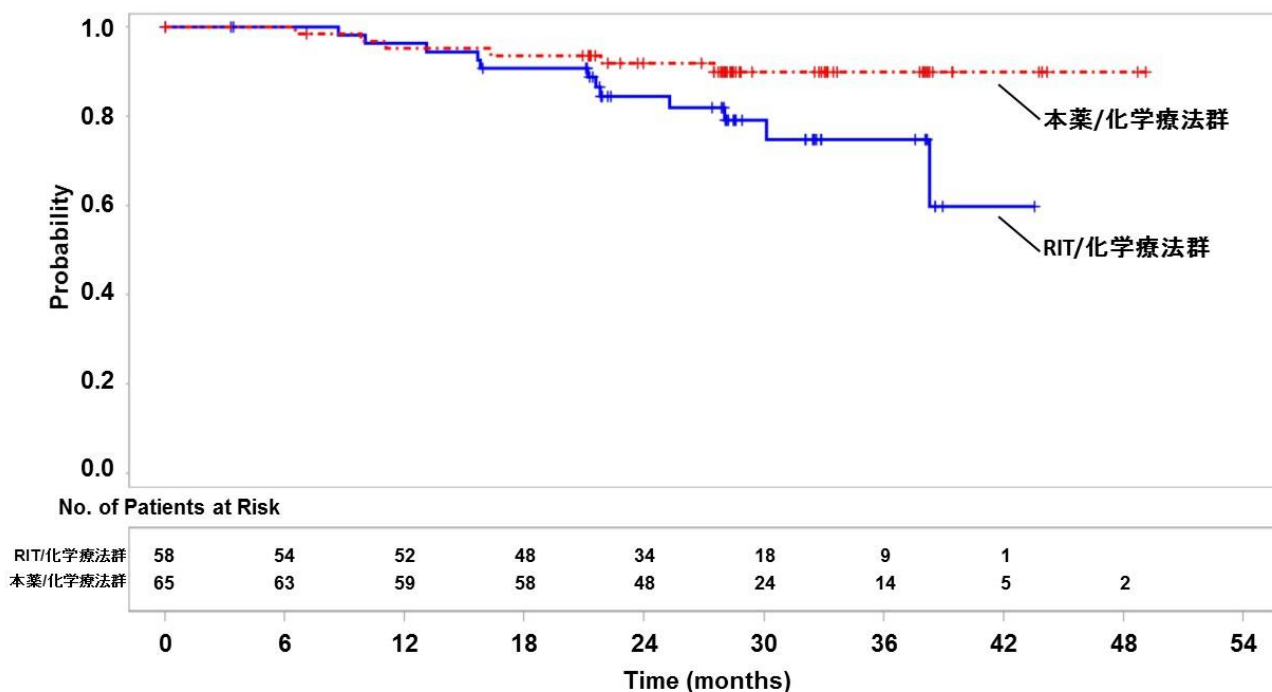


図5 日本人 FL 患者における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、治験責任医師判定、2016 年 1 月 31 日データカットオフ)

②GADOLIN 試験：

主要評価項目とされた低悪性度 B-NHL 患者を対象とした改変版 Revised RC に基づく中央判定による PFS について、ベンダムスチン群に対する本薬/ベンダムスチン群の優越性が検証された(7.1.3.2 参照)。なお、本試験では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、(i) 治験責任医師判定による PFS、(ii) 中央判定による治療開始後 12 カ月間の最良全奏効率、(iii) 中央判定による治療開始後 12 カ月間の最良奏効としての CR 率及び (iv) OS の順序で階層的な仮説検定を実施する計画とされていた。上記 (i) の解析では統計学的な有意差が認められたものの、上記 (ii) の解析では統計学的な有意差が認められなかった。

改変版 Revised RC に基づく治験責任医師判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 35 及び図 6 のとおりであった。

表 35 PFS の中間解析結果 (ITT 集団、治験責任医師判定、2014 年 9 月 1 日データカットオフ)

	本薬/ベンダムスチン群	ベンダムスチン群
例数	194	202
死亡又は増悪数 (%)	77 (39.7)	115 (56.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	29.2 [20.2, NE]	14.0 [11.7, 16.0]
ハザード比*1 [95%CI]	0.52 [0.39, 0.70]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

*1：層別因子 (低悪性度 B-NHL サブタイプ (FL 又はその他)、治療抵抗性 (リツキシマブ単独又はリツキシマブと化学療法との併用)、前治療数 (2 回以下、3 回以上)) により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、

*2：層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準両側 0.015

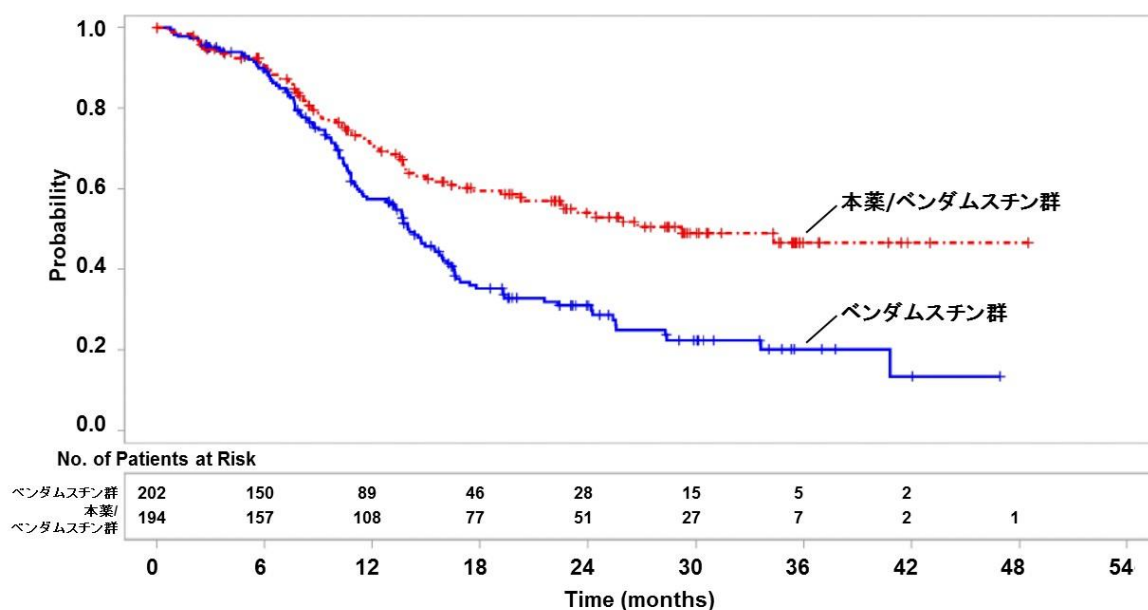


図6 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、治験責任医師判定、2014年9月1日データカットオフ)

追加解析時点 (2016年4月1日データカットオフ) におけるOSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表36及び図7のとおりであった。

表36 OSの解析結果 (ITT集団、2016年4月1日データカットオフ)

	本薬/ベンダムスチン群	ベンダムスチン群
例数	204	209
死亡数 (%)	52 (25.5)	73 (34.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [48.2, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.67 [0.47, 0.96]	
p値 (両側)*2	0.0269	

*1: 層別因子 (低悪性度 B-NHL サブタイプ (FL 又はその他)、治療抵抗性 (リツキシマブ単独又はリツキシマブと化学療法との併用)、前治療数 (2 回以下、3 回以上)) により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、

*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

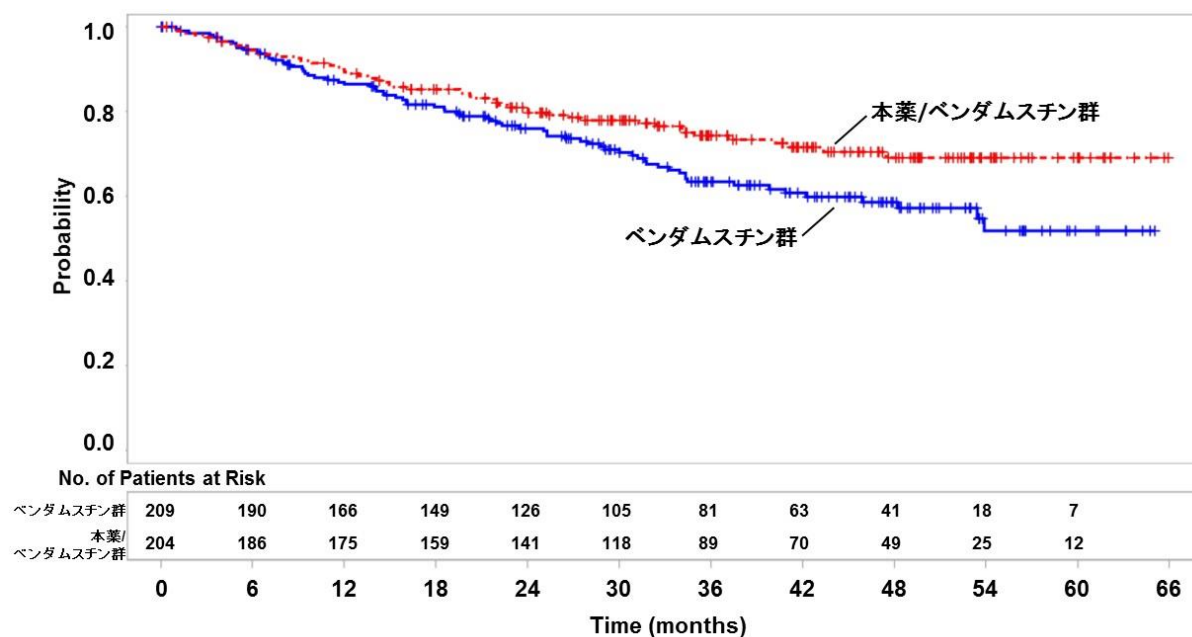


図7 OSの解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2016年4月1日データカットオフ)

また、FL 患者における改変版 Revised RC に基づく中央判定による PFS の部分集団解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 37 及び図 8 のとおりであった。

表 37 FL 患者における PFS の中間解析結果 (ITT 集団、中央判定、2014 年 9 月 1 日データカットオフ)

	本薬/ベンダムスチン群	ベンダムスチン群
例数	155	166
死亡又は増悪数 (%)	54 (34.8)	90 (54.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [22.5, NE]	13.8 [11.4, 16.2]
ハザード比*1 [95%CI]	0.48 [0.34, 0.68]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

*1: 層別因子 (治療抵抗性 (リツキシマブ単独又はリツキシマブと化学療法との併用)、前治療数 (2 回以下、3 回以上) により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

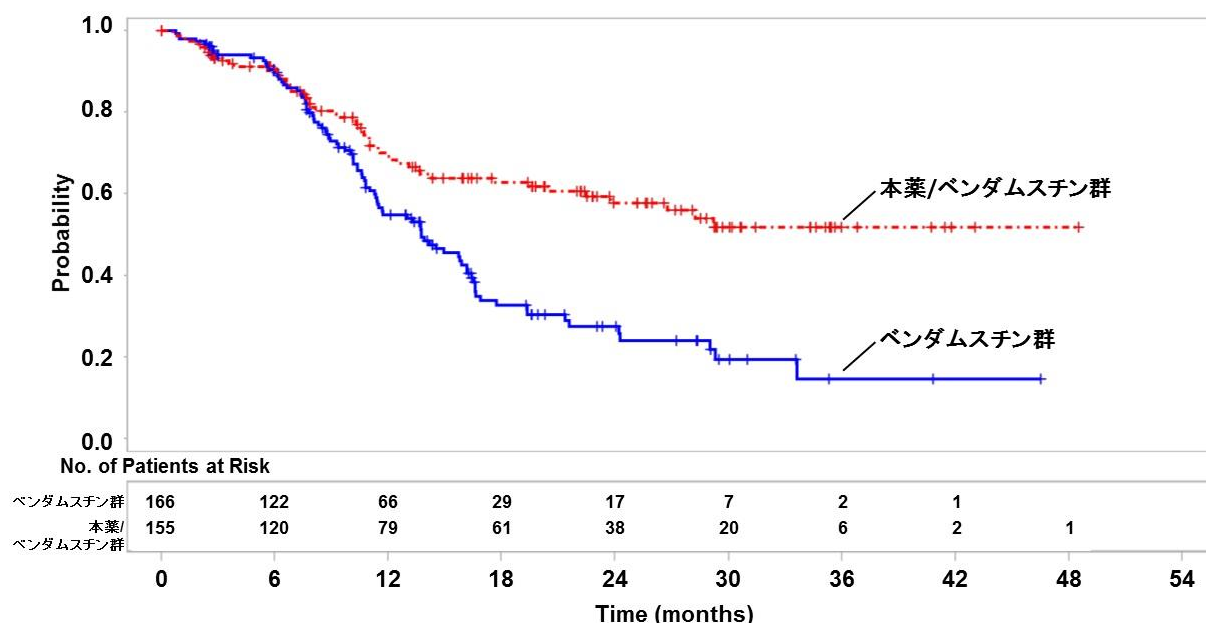


図 8 FL 患者における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、中央判定、2014 年 9 月 1 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、FL 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 未治療の FL 患者を有効性の解析対象とした GALLIUM 試験において、主要評価項目とされた改変版 Revised RC に基づく PFS について、RIT/化学療法群に対する本薬/化学療法群の優越性が検証され、日本人集団において全体集団と一貫した結果が得られたこと。
- GALLIUM 試験において、全体集団と併用する各化学療法との間で、改変版 Revised RC に基づく PFS の結果に明確な差異は認められなかったこと。
- リツキシマブ抵抗性の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者を対象とした GADOLIN 試験において、主要評価項目とされた改変版 Revised RC に基づく PFS について、ベンダムスチン群に対する本薬/ベンダムスチン群の優越性が検証され、かつ当該試験に登録された主要な部分集団である FL 患者集団と全体集団との間で明確に異なる傾向は認められなかったこと。
- GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験のいずれにおいても、対照群と比較して本薬群で OS が明確に短縮する傾向は認められなかったこと。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、infusion reaction、骨髄抑制、感染症、B型肝炎ウイルスの再活性化、心臓障害、TLS、消化管穿孔、PML 及び ILD であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における安全性の概要は、それぞれ表 38 及び 39 のとおりであった。

表 38 安全性の概要（GALLIUM 試験）

	例数（%）			
	低悪性度 B-NHL 患者		FL 患者	
	本薬/化学療法群 698 例	RIT/化学療法群 692 例	本薬/化学療法群 595 例	RIT/化学療法群 597 例
全有害事象	696 (99.7)	678 (98.0)	593 (99.7)	585 (98.0)
Grade 3 以上の有害事象	534 (76.5)	483 (69.8)	449 (75.5)	409 (68.5)
死亡に至った有害事象	36 (5.2)	27 (3.9)	24 (4.0)	21 (3.5)
重篤な有害事象	348 (49.9)	295 (42.6)	281 (47.2)	246 (41.2)
投与中止*1に至った有害事象	93 (13.3)	81 (11.7)	71 (11.9)	64 (10.7)
休薬*2に至った有害事象	475 (68.1)	401 (57.9)	396 (66.6)	337 (56.4)
減量*3に至った有害事象	133 (19.1)	109 (15.8)	107 (18.0)	95 (15.9)

*1：本薬を含むすべての治験薬の投与中止。*2：本薬、リツキシマブ、CHOP、CVP 又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上の休薬。*3：CHOP、CVP 又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上の減量。本薬及びリツキシマブの減量基準は設定されなかった。

表 39 安全性の概要（GADOLIN 試験）

	例数（%）			
	低悪性度 B-NHL 患者		FL 患者	
	本薬/ ベンダムスチン群 204 例	ベンダムスチン群 203 例	本薬/ ベンダムスチン群 164 例	ベンダムスチン群 166 例
全有害事象	202 (99.0)	200 (98.5)	163 (99.4)	164 (98.8)
Grade 3 以上の有害事象	148 (72.5)	133 (65.5)	116 (70.7)	106 (63.9)
死亡に至った有害事象	16 (7.8)	13 (6.4)	11 (6.7)	11 (6.6)
重篤な有害事象	89 (43.6)	75 (36.9)	68 (41.5)	60 (36.1)
投与中止*1に至った有害事象	7 (3.4)	5 (2.5)	5 (3.0)	4 (2.4)
休薬*2に至った有害事象	121 (59.3)	62 (30.5)	94 (57.3)	50 (30.1)
減量*3に至った有害事象	39 (19.1)	52 (25.6)	28 (17.1)	40 (24.1)

*1：本薬を含むすべての治験薬の投与中止。*2：本薬又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上の休薬。*3：ベンダムスチンの減量。本薬の減量基準は設定されなかった。

GALLIUM 試験において、RIT/化学療法群と比較して本薬/化学療法群で発現率が 10%以上高かった有害事象（本薬/化学療法群、RIT/化学療法群、以下、同順）は、注入に伴う反応（426/698 例（61.0%）、339/692 例（49.0%））であった。RIT/化学療法群と比較して本薬/化学療法群で発現率が 5%以上高かつ

た Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（311 例（44.6%）、262 例（37.9%））であった。RIT/化学療法群と比較して本薬/化学療法群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、注入に伴う反応（36 例（5.2%）、18 例（2.6%））であった。RIT/化学療法群と比較して本薬/化学療法群で発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。RIT/化学療法群と比較して本薬/化学療法群で発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、注入に伴う反応（276 例（39.5%）、210 例（30.3%））、好中球減少症（189 例（27.1%）、126 例（18.2%））、悪寒（80 例（11.5%）、35 例（5.1%））であった。RIT/化学療法群と比較して本薬/化学療法群で発現率が 2%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症（58 例（8.3%）、37 例（5.3%））であった。

GADOLIN 試験において、ベンダムスチン群と比較して本薬/ベンダムスチン群で発現率が 10%以上高かった有害事象（本薬/ベンダムスチン群、ベンダムスチン群、以下、同順）は、咳嗽（64 例（31.4%）、40 例（19.7%））、低血圧（24 例（11.8%）、3 例（1.5%））であった。ベンダムスチン群と比較して本薬/ベンダムスチン群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（71 例（34.8%）、55 例（27.1%））、注入に伴う反応（19 例（9.3%）、7 例（3.4%））であった。ベンダムスチンと比較して本薬/ベンダムスチン群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（11 例（5.4%）、6 例（3.0%））、好中球減少症（6 例（2.9%）、1 例（0.5%））、血小板減少症（5 例（2.5%）、0 例）であった。ベンダムスチン群と比較して本薬/ベンダムスチン群で発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。ベンダムスチン群と比較して本薬/ベンダムスチン群で発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、注入に伴う反応（51 例（25.0%）、12 例（5.9%））、好中球減少症（43 例（21.1%）、24 例（11.8%））、悪寒及び低血圧（13 例（6.4%）、0 例）であった。ベンダムスチン群と比較して本薬/ベンダムスチン群で発現率が 2%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、注入に伴う反応（6 例（2.9%）、1 例（0.5%））であった。

GALLIUM 試験における併用化学療法別の安全性の概要は表 40 のとおりであった。

表 40 併用化学療法別の安全性の概要（安全性解析対象*1、GALLIUM 試験）

	例数 (%)					
	CHOP 併用		CVP 併用		ベンダムスチン併用	
	本薬 208 例	リツキシマブ 222 例	本薬 73 例	リツキシマブ 67 例	本薬 413 例	リツキシマブ 402 例
全有害事象	206 (99.0)	220 (99.1)	73 (100)	66 (98.5)	413 (100)	391 (97.3)
Grade 3 以上の有害事象	185 (88.9)	167 (75.2)	52 (71.2)	38 (56.7)	294 (71.2)	277 (68.9)
死亡に至った有害事象	5 (2.4)	5 (2.3)	1 (1.4)	1 (1.5)	30 (7.3)	21 (5.2)
重篤な有害事象	85 (40.9)	73 (32.9)	33 (45.2)	25 (37.3)	227 (55.0)	196 (48.8)
投与中止*2に至った有害事象	18 (8.7)	18 (8.1)	5 (6.8)	6 (9.0)	66 (16.0)	56 (13.9)
休薬*3に至った有害事象	145 (69.7)	128 (57.7)	52 (71.2)	38 (56.7)	277 (67.1)	235 (58.5)
減量*4に至った有害事象	56 (26.9)	42 (18.9)	16 (21.9)	12 (17.9)	61 (14.8)	55 (13.7)

*1：併用化学療法が投与されなかった患者は除外された。*2：本薬を含むすべての治験薬の投与中止。*3：本薬、リツキシマブ、CHOP、CVP 又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上の休薬。*4：CHOP、CVP 又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上の減量。本薬及びリツキシマブの減量基準は設定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GALLIUM 試験又は GADOLIN 試験において、対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象は、本薬投与により発現する事象として注意が必要であり、当該事象の発現状況について、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

なお、低悪性度 B-NHL 患者と比較して、FL 患者で有害事象の発現率が高い傾向は認められないことから、以降の検討は、試験の対象とされた低悪性度 B-NHL 患者全体での安全性を検討することとした。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、GALLIUM 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

GALLIUM 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 41 のとおりであった。

表 41 安全性の国内外差の概要（GALLIUM 試験）

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本薬/化学療法群 68 例	RIT/化学療法群 61 例	本薬/化学療法群 630 例	RIT/化学療法群 631 例
全有害事象	68 (100)	61 (100)	628 (99.7)	617 (97.8)
Grade 3 以上の有害事象	65 (95.6)	55 (90.2)	469 (74.4)	428 (67.8)
死亡に至った有害事象	1 (1.5)	0	35 (5.6)	27 (4.3)
重篤な有害事象	23 (33.8)	16 (26.2)	325 (51.6)	279 (44.2)
投与中止*1に至った有害事象	5 (7.4)	4 (6.6)	88 (14.0)	77 (12.2)
休薬*2に至った有害事象	56 (82.4)	42 (68.9)	419 (66.5)	359 (56.9)
減量*3に至った有害事象	28 (41.2)	25 (41.0)	105 (16.7)	84 (13.3)

*1：本薬を含むすべての治験薬の投与中止。*2：本薬、リツキシマブ、CHOP、CVP 又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上の休薬。*3：CHOP、CVP 又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上の減量。本薬及びリツキシマブの減量基準は設定されなかった。

GALLIUM 試験の本薬/化学療法群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった有害事象（日本人患者、外国人患者、以下、同順）は、好中球減少症（62/68 例（91.2%）、277/630 例（44.0%））、便秘（47 例（69.1%）、195 例（31.0%））、脱毛症（41 例（60.3%）、47 例（7.5%））、末梢性感覚ニューロパチー（33 例（48.5%）、23 例（3.7%））、鼻咽頭炎（28 例（41.2%）、94 例（14.9%））、不眠症（24 例（35.3%）、80 例（12.7%））、口内炎（21 例（30.9%）、33 例（5.2%））及び味覚異常（20 例（29.4%）、41 例（6.5%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（61 例（89.7%）、250 例（39.7%））、白血球減少症（16 例（23.5%）、41 例（6.5%））及び発熱性好中球減少症（13 例（19.1%）、33 例（5.2%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、帯状疱疹（3 例（4.4%）、6 例（1.0%））、糖尿病（2 例（2.9%）、0 例）及び発疹（2 例（2.9%）、3 例（0.5%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、注入に伴う反応（36 例（52.9%）、240 例（38.1%））、好中球減少症（35 例（51.5%）、154 例（24.4%））及び白血球減少症（9 例（13.2%）、19 例（3.0%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 2%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー（18 例（26.5%）、4 例（0.6%））及び末梢性ニューロパチー（3 例（4.4%）、6 例（1.0%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象は認められなかった。

GALLIUM 試験の日本人患者における、併用化学療法別の安全性の概要は、表 42 のとおりであった。

表 42 日本人患者における併用化学療法別の安全性の概要 (GALLIUM 試験)

	例数 (%)					
	CHOP 併用		CVP 併用		ベンダムスチン併用	
	本薬 57 例	リツキシマブ 51 例	本薬 5 例	リツキシマブ 4 例	本薬 6 例	リツキシマブ 6 例
全有害事象	57 (100)	51 (100)	5 (100)	4 (100)	6 (100)	6 (100)
Grade 3 以上の有害事象	55 (96.5)	46 (90.2)	4 (80.0)	3 (75.0)	6 (100)	6 (100)
死亡に至った有害事象	1 (1.8)	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	18 (31.6)	13 (25.5)	1 (20.0)	1 (25.0)	4 (66.7)	2 (33.3)
投与中止*1に至った有害事象	4 (7.0)	4 (7.8)	0	0	1 (16.7)	0
休薬*2に至った有害事象	48 (84.2)	34 (66.7)	4 (80.0)	2 (50.0)	4 (66.7)	6 (100)
減量*3に至った有害事象	25 (43.9)	20 (39.2)	2 (40.0)	3 (75.0)	1 (16.7)	2 (33.3)

*1：本薬を含むすべての治験薬の投与中止。*2：本薬、リツキシマブ、CHOP、CVP 又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上の休薬。*3：CHOP、CVP 又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上の減量。本薬及びリツキシマブの減量基準は設定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GALLIUM 試験に組み入れられた日本人患者数が限られていること等から、GALLIUM 試験の結果を基に安全性プロファイルの国内外差について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった Grade 3 以上又は重篤な有害事象には注意が必要であり、当該事象の発現状況については、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

機構は、以下の項では、主に GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における安全性の結果を基に、治験薬との因果関係が否定されなかった死亡に至った有害事象、対照群と比べて本薬群で発現率が高かった Grade 3 以上又は重篤な有害事象、海外の添付文書で注意喚起されている有害事象、本薬と同様の作用機序を有するリツキシマブの添付文書において重大な副作用として注意喚起されている事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 infusion reaction

①発現状況及び発現時期について：

申請者は、本薬投与による infusion reaction の発現状況について、以下のように説明している。

infusion reaction に関連する有害事象として、本薬の投与中又は投与終了後 24 時間以内に発現した有害事象を集計した。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における infusion reaction の発現状況は、表 43 のとおりであった。

表 43 いずれかの群で発現率が 10%以上の infusion reaction の発現状況 (GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験)

MedDRA PT*	例数 (%)							
	GALLIUM 試験				GADOLIN 試験			
	本薬/化学療法群 698 例		RIT/化学療法群 692 例		本薬/ベンダムスチン群 204 例		ベンダムスチン群 203 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	516 (73.9)	100 (14.3)	440 (63.6)	69 (10.0)	148 (72.5)	28 (13.7)	143 (70.4)	15 (7.4)
注入に伴う反応	426 (61.0)	48 (6.9)	338 (48.8)	33 (4.8)	128 (62.7)	19 (9.3)	117 (57.6)	7 (3.4)
悪心	180 (25.8)	2 (0.3)	136 (19.7)	6 (0.9)	69 (33.8)	0	87 (42.9)	3 (1.5)
悪寒	112 (16.0)	5 (0.7)	57 (8.2)	4 (0.6)	21 (10.3)	1 (0.5)	11 (5.4)	0
発熱	108 (15.5)	3 (0.4)	50 (7.2)	1 (0.1)	27 (13.2)	0	13 (6.4)	0
嘔吐	78 (11.2)	4 (0.6)	62 (9.0)	4 (0.6)	23 (11.3)	0	27 (13.3)	2 (1.0)
疲労	60 (8.6)	0	53 (7.7)	0	39 (19.1)	1 (0.5)	22 (10.8)	0

*：GALLIUM 試験は MedDRA/J ver.19.1、GADOLIN 試験は MedDRA/J ver. 19.0

GALLIUM 試験において、死亡に至った infusion reaction は本薬/化学療法群で 1 例（0.1%：感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪）に認められ、因果関係は否定された。重篤な infusion reaction は本薬/化学療法群 57 例（8.2%：3 例以上に認められた事象は、注入に伴う反応 36 例、発熱 9 例、呼吸困難 6 例、低血圧 5 例、悪寒 4 例、嘔吐及び洞性頻脈 3 例）、RIT/化学療法群 31 例（4.5%：3 例以上に認められた事象は、注入に伴う反応 18 例、発熱 6 例）に認められ、うち、本薬/化学療法群 44 例（3 例以上に認められた事象は、注入に伴う反応 36 例、発熱 8 例、呼吸困難 6 例、低血圧 5 例、悪寒 4 例、嘔吐及び洞性頻脈 3 例）、RIT/化学療法群 23 例（3 例以上に認められた事象は、注入に伴う反応 18 例、発熱 5 例）では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った infusion reaction は本薬/化学療法群 6 例（0.9%：注入に伴う反応 6 例、気管支痙攣、呼吸困難、アナフィラキシー反応、インフルエンザ様疾患、悪寒、悪心、下痢、急性肝炎、筋痙攣、呼吸停止、紅斑、側腹部痛、低酸素症、発熱及び頻脈各 1 例（重複あり））、RIT/化学療法群 2 例（0.3%：注入に伴う反応例、気管支痙攣、呼吸困難及び過敏症各 1 例（重複あり））に認められ、いずれの事象についても治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った infusion reaction は本薬/化学療法群 287 例（41.1%）、RIT/化学療法群 226 例（32.7%）、治験薬の減量に至った infusion reaction は本薬/化学療法群 16 例（2.3%）、RIT/化学療法群 10 例（1.4%）に認められた。

GADOLIN 試験において、死亡に至った infusion reaction は認められなかった。重篤な infusion reaction は本薬/ベンダムスチン群 13 例（6.4%：注入に伴う反応 7 例、気管支痙攣、血小板減少症、低血圧、低酸素症、頭痛、敗血症、肺塞栓症、下気道感染、失神寸前の状態、社会的入院及び発熱各 1 例（重複あり））、ベンダムスチン群 7 例（3.4%：注入に伴う反応 3 例、悪心、心房細動、帯状疱疹、敗血症、胸痛、上腹部痛、乳び胸及び嘔吐各 1 例（重複あり））に認められ、うち、本薬/ベンダムスチン群の注入に伴う反応 7 例、気管支痙攣、血小板減少症、低血圧、低酸素症、頭痛及び肺塞栓症各 1 例、ベンダムスチン群の注入に伴う反応 3 例、悪心、心房細動、帯状疱疹各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った infusion reaction は本薬/ベンダムスチン群 1 例（0.5%：注入に伴う反応）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った infusion reaction は本薬/ベンダムスチン群 44 例（26.8%）、ベンダムスチン群 10 例（6.0%）、治験薬の減量に至った infusion reaction は本薬/ベンダムスチン群 7 例（3.4%）、ベンダムスチン群 2 例（1.0%）に認められた。

また、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における本薬の投与時期別の infusion reaction の発現状況は表 44 のとおりであった。

表 44 投与時期別の infusion reaction の発現状況（GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験）

投与時期 (サイクル数)	GALLIUM 試験					GADOLIN 試験			
	症例数	例数 (%)			症例数	例数 (%)			
		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)	
1*	695	447 (64.3)	80 (11.5)	447 (64.3)	204	126 (61.8)	23 (11.3)	126 (61.8)	
Day 1	695	427 (61.4)	69 (9.9)	427 (61.4)	204	118 (57.8)	20 (9.8)	118 (57.8)	
Day 8	683	81 (11.7)	11 (1.6)	15 (2.2)	190	17 (8.3)	2 (1.0)	7 (3.4)	
Day 15	680	51 (7.3)	2 (0.3)	5 (0.7)	189	13 (6.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	
2	679	104 (15.0)	9 (1.3)	29 (4.2)	192	56 (27.5)	4 (2.0)	12 (5.9)	
3	675	73 (10.5)	2 (0.3)	10 (1.4)	183	47 (23.0)	4 (2.0)	2 (1.0)	
4	670	71 (10.2)	2 (0.3)	14 (2.0)	177	29 (14.2)	2 (1.0)	5 (2.5)	
5	660	54 (7.8)	3 (0.4)	2 (0.3)	171	32 (15.7)	0	0	
6	652	45 (6.5)	6 (0.9)	1 (0.1)	167	21 (10.3)	0	0	
7	268	10 (1.4)	2 (0.3)	0	-	-	-	-	
8	265	8 (1.2)	0	1 (0.1)	-	-	-	-	

*：1 サイクル目における 1 日目、8 日目及び 15 日目の合計

②前投与について：

申請者は、本薬投与時の前投与について、以下のように説明している。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験では、本薬投与の 30～60 分前に経口アセトアミノフェン製剤 (650～1,000 mg) 及びジフェンヒドラミン (50～100 mg) 等の抗ヒスタミン剤を前投与（禁忌症例を除く）するとともに、副腎皮質ステロイドの前投与を推奨した³²⁾。なお、前回の投与時に infusion reaction の発現が認められなかった患者に対しては、医師の判断で以後の投与時の前投与を省略できることとした。上記の設定により、本薬の忍容性が示されたことから、本薬投与による infusion reaction のリスク軽減を目的とした前投与について、添付文書等を用いて注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

前投与が設定された上で実施された GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験において、本薬群で infusion reaction は 70%以上の患者に認められ、重篤な infusion reaction 及び投与中止に至った infusion reaction も認められたこと、及び対照群と比較して本薬群で Grade 3 以上の infusion reaction の発現率が高い傾向が認められたことを考慮すると、本薬投与時には infusion reaction の発現に注意が必要である。また、infusion reaction は初回投与時に最も多く認められているが、複数サイクル投与後に infusion reaction が初めて発現した患者、及び infusion reaction が複数回発現した患者も認められていることから、当該状況も含めた臨床試験における infusion reaction の発現状況等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験の設定に基づく前投与の実施について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制の発現状況について、以下のように説明している。

骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA SMQ（狭域）の「造血障害による 2 種以上の血球減少症」、「造血障害による赤血球減少症」、「造血障害による白血球減少症」及び「造血障害による血小板減少症」に該当する PT を集計した。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における骨髄抑制の発現状況は、それぞれ表 45 のとおりであった。

表 45 いずれかの群で発現率が 5%以上の骨髄抑制の発現状況（GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験）

MedDRA PT*	例数 (%)							
	GALLIUM 試験				GADOLIN 試験			
	本薬/化学療法群 698 例		RIT/化学療法群 692 例		本薬/ベンダムスチン群 204 例		ベンダムスチン群 203 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	405 (58.0)	357 (51.1)	342 (49.4)	304 (43.9)	98 (48.0)	89 (43.6)	91 (44.8)	77 (37.9)
好中球減少症	339 (48.6)	311 (44.6)	298 (43.1)	262 (37.9)	77 (37.7)	71 (34.8)	60 (29.6)	55 (27.1)
血小板減少症	87 (12.5)	46 (6.6)	50 (7.2)	19 (2.7)	30 (14.7)	22 (10.8)	50 (24.6)	32 (15.8)
白血球減少症	82 (11.7)	57 (8.2)	82 (11.8)	59 (8.5)	5 (2.5)	3 (1.5)	4 (2.0)	3 (1.5)
発熱性好中球減少症	49 (7.0)	46 (6.6)	39 (5.6)	38 (5.5)	12 (5.9)	12 (5.9)	7 (3.4)	7 (3.4)

*：GALLIUM 試験は MedDRA/J ver.19.1、GADOLIN 試験は MedDRA/J ver. 19.0

³²⁾ GALLIUM 試験において、併用化学療法中に副腎皮質ステロイドが含まれる場合、又は副腎皮質ステロイド剤を前投与として経口投与する場合、60 分以上前かつ 12 時間以内に投与することとされ、本薬又はリツキシマブの投与開始まで 60 分に満たない場合は、PSL の投与は静脈内投与で行うことが望ましいとされた。なお、GADOLIN 試験において、投与時間に関する規定はなかった。

GALLIUM 試験において、死亡に至った骨髄抑制は RIT/化学療法群 1 例 (0.1%:好中球減少性敗血症) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な骨髄抑制は本薬/化学療法群 68 例 (9.7%:発熱性好中球減少症 35 例、好中球減少症 26 例、好中球減少性敗血症及び血小板減少症各 5 例、白血球減少症 3 例、好中球減少性感染及び骨髄機能不全各 1 例 (重複あり))、RIT/化学療法群 60 例 (8.7%:好中球減少症 31 例、発熱性好中球減少症 24 例、好中球減少性敗血症及び白血球減少症各 5 例、血小板減少症 2 例、好中球減少性感染 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬/化学療法群の発熱性好中球減少症 33 例、好中球減少症 25 例、血小板減少症 5 例、好中球減少性敗血症 4 例、白血球減少症 2 例、好中球減少性感染及び骨髄機能不全各 1 例、RIT/化学療法群の好中球減少症 28 例、発熱性好中球減少症 23 例、好中球減少性敗血症 5 例、白血球減少症 4 例、血小板減少症 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った骨髄抑制は本薬/化学療法群 20 例 (2.9%:好中球減少症 17 例、発熱性好中球減少症 3 例、血小板減少症及び好中球減少性敗血症各 1 例 (重複あり))、RIT/化学療法群 19 例 (2.7%:好中球減少症 14 例、白血球減少症 2 例、発熱性好中球減少症、血小板減少症、汎血球減少症及び好中球減少性感染各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、RIT/化学療法群の好中球減少性感染 1 例以外の事象は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った骨髄抑制は本薬/化学療法群 225 例 (32.2%)、RIT/化学療法群 142 例 (20.5%)、治験薬の減量に至った骨髄抑制は本薬/化学療法群 76 例 (10.9%)、RIT/化学療法群 50 例 (7.2%) に認められた。

GADOLIN 試験において、死亡に至った骨髄抑制は本薬/ベンダムスチン群 1 例 (0.5%:無顆粒球症)、ベンダムスチン群 1 例 (0.5%:好中球減少性敗血症) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な骨髄抑制は本薬/ベンダムスチン群 22 例 (10.8%:発熱性好中球減少症 11 例、好中球減少症 6 例、血小板減少症 5 例、無顆粒球症 1 例 (重複あり))、ベンダムスチン群 9 例 (4.4%:発熱性好中球減少症 6 例、好中球減少症、白血球減少症及び好中球減少性敗血症各 1 例) に認められ、うち、本薬/ベンダムスチン群の発熱性好中球減少症 10 例、好中球減少症及び血小板減少症各 5 例、ベンダムスチン群の発熱性好中球減少症 6 例、好中球減少症及び白血球減少症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った骨髄抑制は本薬/ベンダムスチン群 3 例 (1.5%:好中球減少症、血小板減少症及び無顆粒球症各 1 例)、ベンダムスチン群 1 例 (0.5%:好中球減少症) に認められ、うち、本薬/ベンダムスチン群の好中球減少症及び血小板減少症各 1 例、ベンダムスチン群の好中球減少症 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った骨髄抑制は本薬/ベンダムスチン群 64 例 (31.4%)、ベンダムスチン群 37 例 (18.2%)、治験薬の減量に至った骨髄抑制は本薬/ベンダムスチン群 28 例 (13.7%)、ベンダムスチン群 43 例 (21.2%) に認められた。

申請者は、好中球減少症及び血小板減少症の発現時期について、以下のように説明している。

GALLIUM 試験における導入療法期、維持療法期及び後観察期の好中球減少症及び血小板減少症の発現状況は、表 46 のとおりであった。

表 46 好中球減少症及び血小板減少症の時期別発現状況 (GALLIUM 試験)

		本薬/化学療法群			RIT/化学療法群		
		導入療法期 698 例	維持療法期 627 例	後観察期 655 例	導入療法期 692 例	維持療法期 609 例	後観察期 652 例
好中球減少症 ^{*1}	全 Grade	301 (43.1)	123 (19.6)	22 (3.4)	274 (39.6)	88 (14.4)	7 (1.1)
	Grade 3 以上	272 (39.0)	108 (17.2)	21 (3.2)	240 (34.7)	76 (12.5)	6 (0.9)
血小板減少症 ^{*2}	全 Grade	80 (11.5)	12 (1.9)	1 (0.2)	47 (6.8)	3 (0.5)	1 (0.2)
	Grade 3 以上	45 (6.4)	3 (0.5)	1 (0.2)	18 (2.6)	1 (0.2)	0

*1：MedDRA PT の「無顆粒球症」、「自己免疫性好中球減少症」、「杆状核好中球数減少」、「杆状核好中球百分率減少」、「周期性好中球減少症」、「発熱性好中球減少症」、「フェルティ症候群」、「顆粒球数減少」、「顆粒球減少症」、「特発性好中球減少症」、「好中球減少症」、「好中球減少性大腸炎」、「好中球減少性感染」、「好中球減少性敗血症」、「好中球数減少」及び「好中球百分率減少」を集計、*2：MedDRA SMQ の「造血障害による血小板減少症」（狭義）に該当する PT を集計

本薬/化学療法群における好中球減少症について、導入療法期及び維持療法期に加えて後観察期においても一定の発現が認められた。本薬/化学療法群において、投与終了後 28 日間以上持続する好中球減少症及び投与終了後 28 日以降に発現する好中球減少症も認められた。

本薬/化学療法群における血小板減少症については、多くの事象は導入療法期で発現しており、投与開始初期の発現率が高い傾向が認められた（サイクル 1 の第 1, 8 及び 15 日目でそれぞれ 22/695 例 (3.2%)、9/683 例 (1.3%) 及び 26/680 例 (3.8%)、サイクル 2、3、4、5 及び 6 でそれぞれ 16/679 例 (2.4%)、6/675 例 (0.9%)、10/670 例 (1.5%)、18/660 例 (2.7%) 及び 10/652 例 (1.5%)、サイクル 7 及び 8 は 0 例)。投与後 24 時間以内に発現する血小板減少症も認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験において、対照群と比較して本薬群で Grade 3 以上の骨髄抑制（好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、発熱性好中球減少症等）の発現率が高い傾向が認められたこと、及び本薬との因果関係が否定できない重篤な好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症及び発熱性好中球減少症が複数例に認められていることから、本薬投与時には好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症及び発熱性好中球減少症の発現に注意が必要である。したがって、添付文書等を用いて臨床試験における好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症及び発熱性好中球減少症の発現状況（好中球減少症及び血小板減少症の発現時期を含む）を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には本薬及び併用薬の休薬・減量等の対応が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における感染症の発現状況は、それぞれ表 47 のとおりであった。なお、当該試験では感染症に対する抗菌薬等の予防投与は規定されていなかった。

表 47 いずれかの群で発現率が 5%以上の感染症の発現状況 (GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験)

MedDRA PT*	例数 (%)							
	GALLIUM 試験				GADOLIN 試験			
	本薬/化学療法群 698 例		RIT/化学療法群 692 例		本薬/ベンダムスチン群 204 例		ベンダムスチン群 203 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	549 (78.7)	155 (22.2)	489 (70.7)	116 (16.8)	138 (67.6)	46 (22.5)	120 (59.1)	39 (19.2)
上気道感染	132 (18.9)	6 (0.9)	123 (17.8)	6 (0.9)	28 (13.7)	4 (2.0)	18 (8.9)	1 (0.5)
鼻咽頭炎	122 (17.5)	1 (0.1)	125 (18.1)	0	20 (9.8)	0	8 (3.9)	0
尿路感染	76 (10.9)	13 (1.9)	64 (9.2)	9 (1.3)	24 (11.8)	6 (2.9)	12 (5.9)	0
肺炎	75 (10.7)	38 (5.4)	54 (7.8)	32 (4.6)	14 (6.9)	6 (2.9)	16 (7.9)	12 (5.9)
带状疱疹	75 (10.7)	10 (1.4)	48 (6.9)	6 (0.9)	11 (5.4)	1 (0.5)	17 (8.4)	3 (1.5)
副鼻腔炎	71 (10.2)	2 (0.3)	47 (6.8)	3 (0.4)	24 (11.8)	2 (1.0)	11 (5.4)	1 (0.5)
下気道感染	61 (8.7)	15 (2.1)	71 (10.3)	6 (0.9)	5 (2.5)	3 (1.5)	7 (3.4)	2 (1.0)
気管支炎	51 (7.3)	8 (1.1)	39 (5.6)	3 (0.4)	24 (11.8)	1 (0.5)	22 (10.8)	3 (1.5)
鼻炎	49 (7.0)	1 (0.1)	34 (4.9)	0	12 (5.9)	0	8 (3.9)	0
口腔ヘルペス	45 (6.4)	2 (0.3)	36 (5.2)	1 (0.1)	9 (4.4)	0	8 (3.9)	0
気道感染	39 (5.6)	8 (1.1)	34 (4.9)	7 (1.0)	6 (2.9)	1 (0.5)	4 (2.0)	0

*: GALLIUM 試験は MedDRA/J ver.19.1、GADOLIN 試験は MedDRA/J ver. 19.0

GALLIUM 試験において、死亡に至った感染症は本薬/化学療法群 15 例 (2.1% : 肺炎 5 例、下気道感染、肺感染及び敗血症各 2 例、ブドウ球菌性菌血症、真菌性肺炎、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪及び気道感染各 1 例)、RIT/化学療法群 4 例 (0.6% : 肺炎 2 例、好中球減少性敗血症及び敗血症性ショック各 1 例) に認められ、うち、本薬/化学療法群の肺炎、下気道感染、肺感染、ブドウ球菌性菌血症及び真菌性肺炎各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は本薬/化学療法群 150 例 (21.5% : 5 例以上に認められた事象は、肺炎 43 例、敗血症 13 例、下気道感染 12 例、带状疱疹及び尿路感染各 9 例、肺感染 8 例、気管支炎及び胃腸炎各 7 例、感染、気道感染及び上気道感染各 6 例、好中球減少性敗血症 5 例)、RIT/化学療法群 110 例 (15.9% : 5 例以上に認められた事象は、肺炎 33 例、感染 9 例、下気道感染及び带状疱疹各 8 例、敗血症、肺感染及び尿路感染各 6 例、好中球減少性敗血症、気道感染及び尿路性敗血症各 5 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬/化学療法群 71 例 (3 例以上に認められた事象は肺炎 18 例、敗血症 7 例、带状疱疹 6 例、下気道感染 5 例、肺感染及び好中球減少性敗血症各 4 例、気道感染 3 例)、RIT/化学療法群 48 例 (3 例以上に認められた事象は、肺炎 13 例、肺感染 6 例、好中球減少性敗血症 5 例、敗血症及び带状疱疹各 4 例) では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った感染症は本薬/化学療法群 34 例 (4.9% : 3 例以上に認められた事象は、肺炎 9 例、下気道感染及び気道感染各 4 例、上気道感染及び気管支炎各 3 例)、RIT/化学療法群 23 例 (3.3% : 3 例以上に認められた事象は、肺炎及び下気道感染各 4 例、肺感染 3 例) に認められ、本薬/化学療法群 28 例 (3 例以上に認められた事象は肺炎 6 例、下気道感染 4 例、気管支炎 3 例)、RIT/化学療法群 19 例 (3 例以上に認められた事象は、肺炎及び肺感染各 3 例) では因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った感染症は本薬/化学療法群 119 例 (17.0%)、RIT/化学療法群 83 例 (12.0%)、治験薬の減量に至った感染症は本薬/化学療法群 6 例 (0.9%)、RIT/化学療法群 5 例 (0.7%) に認められた。

導入療法期において、全 Grade の感染症は本薬/化学療法群 336/698 例 (48.1%)、RIT/化学療法群 319/692 例 (46.1%)、Grade 3 以上の感染症は本薬/化学療法群 58/698 例 (8.3%)、RIT/化学療法群 50/692 例 (7.2%)、維持療法期において、全 Grade の感染症は本薬/化学療法群 423/627 例 (67.5%)、RIT/化学療法群 344/609 例 (56.5%)、Grade 3 以上の感染症は本薬/化学療法群 79/627 例 (12.6%)、RIT/化学療法群 60/609 例 (9.9%) に認められた。

また、併用化学療法別の感染症の発現状況は、表 48 のとおりであった。

表 48 併用化学療法別の感染症の発現状況（安全性解析対象*1、GALLIUM 試験）

	例数 (%)					
	CHOP 併用		CVP 併用		ベンダムスチン併用	
	本薬 208 例	リツキシマブ 222 例	本薬 73 例	リツキシマブ 67 例	本薬 413 例	リツキシマブ 402 例
全有害事象	153 (73.6)	148 (66.7)	56 (76.7)	47 (70.1)	339 (82.1)	294 (73.1)
Grade 3 以上の有害事象	29 (13.9)	26 (11.7)	12 (16.4)	7 (10.4)	114 (27.6)	83 (20.6)
死亡に至った有害事象	2 (1.0)	0	0	0	13 (3.1)	4 (1.0)
重篤な有害事象	32 (15.4)	21 (9.5)	10 (13.7)	7 (10.4)	108 (26.2)	82 (20.4)
投与中止*2に至った有害事象	6 (2.9)	5 (2.3)	4 (5.5)	3 (4.5)	24 (5.8)	15 (3.7)
休薬*3に至った有害事象	35 (16.8)	25 (11.3)	8 (11.0)	11 (16.4)	76 (18.4)	47 (11.7)
減量*4に至った有害事象	4 (1.9)	1 (0.5)	0	2 (3.0)	2 (0.5)	2 (0.5)

*1：併用化学療法が投与されなかった患者は除外された。*2：本薬を含むすべての治験薬の投与中止。*3：本薬、リツキシマブ、CHOP、CVP 又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上の休薬。*4：CHOP、CVP 又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上の減量。本薬及びリツキシマブの減量基準は設定されなかった。

GADOLIN 試験において、死亡に至った感染症は本薬/ベンダムスチン群 6 例（2.9%：敗血症、コクサッキー心筋炎、シュードモナス性敗血症、胃腸炎、真菌性敗血症及び大腸菌性敗血症各 1 例）、ベンダムスチン群 7 例（3.4%：敗血症 3 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 2 例、好中球減少性敗血症及び肺炎各 1 例）に認められ、うち、本薬/ベンダムスチン群のコクサッキー心筋炎及びシュードモナス性敗血症各 1 例、ベンダムスチン群のニューモシスチス・イロベチイ肺炎 2 例、敗血症 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は本薬/ベンダムスチン群 39 例（19.1%：3 例以上認められた事象は、肺炎 7 例、敗血症 6 例、下気道感染及び尿路感染各 3 例）、ベンダムスチン群 36 例（17.7%：3 例以上認められた事象は、肺炎 12 例、敗血症 7 例、带状疱疹及び気管支炎各 3 例）に認められ、うち、本薬/ベンダムスチン群 18 例（2 例以上に認められた事象は、敗血症 3 例、肺炎、带状疱疹及び肺感染各 2 例）、ベンダムスチン群 23 例（2 例以上に認められた事象は、肺炎 6 例、敗血症 4 例、带状疱疹 3 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び感染各 2 例）では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った感染症は本薬/ベンダムスチン群 1 例（0.5%：大腸菌性敗血症）、ベンダムスチン群 2 例（1.0%：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、敗血症及び肺炎各 1 例（重複あり））に認められ、ベンダムスチン群の事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った感染症は本薬/ベンダムスチン群 27 例（13.2%）、ベンダムスチン群 13 例（6.4%）、治験薬の減量に至った感染症は本薬/ベンダムスチン群 1 例（0.5%）、ベンダムスチン群 2 例（1.0%）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症及び重篤な感染症が複数例で認められていることから、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、GALLIUM 試験の併用化学療法別の感染症の発現率に関して、本薬と CHOP 又は CVP との併用投与と比較して、本薬とベンダムスチンとの併用投与で死亡に至った感染症及び重篤な感染症の発現率が高い傾向が認められたことを考慮すると、併用化学療法別の感染症の発現状況については、資材等を用いて情報提供する必要があると考える。

7.R.3.6 B型肝炎ウイルスの再活性化

申請者は、本薬投与による B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現状況について、以下のように説明している。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験において、スクリーニング時に HBs 抗原陽性の患者は組入れから除外された。また、HBsAg 陰性及び HBcAb 陽性の場合、HBV DNA 検出感度以下であれば組入れ可能とされたが、1 カ月毎に HBV-DNA を測定することとされた。

B 型肝炎ウイルスの再活性化に関連する有害事象として、MedDRA PT の「B 型肝炎」に該当する PT を集計した。

GALLIUM 試験において、全 Grade の B 型肝炎ウイルスの再活性化は、本薬/化学療法群 4 例 (0.6%)、RIT/化学療法群 4 例 (0.6%)、Grade 3 以上の B 型肝炎ウイルスの再活性化は、RIT/化学療法群 2 例 (0.3%) に認められた。治験薬の投与中止に至った B 型肝炎ウイルスの再活性化は本薬/化学療法群 1 例 (0.1%) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の休薬に至った有害事象は、本薬/化学療法群 1 例 (0.1%)、RIT/化学療法群 1 例 (0.1%) であった。死亡に至った事象、重篤な事象及び減量に至った事象は、いずれの群においても認められなかった。

併用化学療法別における B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現状況は、CHOP 併用時では本薬/化学療法群 3 例³³⁾、RIT/化学療法群 2 例、CVP 併用時では本薬/化学療法群 0 例、RIT/化学療法群 1 例、ベンダムスチン併用時では本薬/化学療法群 1 例、RIT/化学療法群 1 例に認められ、うち、CHOP 併用時における本薬/化学療法群 1 例では治験薬の投与中止に至った。

GADOLIN 試験において、全 Grade の B 型肝炎ウイルスの再活性化は、本薬/ベンダムスチン群 1 例 (0.5%)、ベンダムスチン群 1 例 (0.5%) に認められ、いずれも Grade 3 以上の事象であった。重篤な B 型肝炎ウイルスの再活性化は本薬/ベンダムスチン群 1 例 (0.5%)、ベンダムスチン群 1 例 (0.5%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は、ベンダムスチン群 1 例 (0.5%) であった。死亡、治験薬の中止及び減量に至った B 型肝炎ウイルスの再活性化は、いずれの群においても認められなかった。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験以外の提出された臨床試験³⁴⁾において、B 型肝炎ウイルスの再活性化は、BO21005 試験の 15 例 (2.1%) に認められた。このうち 1 例は重篤例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

海外製造販売後の使用経験 (2017 年 11 月 30 日データカットオフ) において、重篤な B 型肝炎ウイルスの再活性化は 2 例³⁵⁾ に認められ、1 例では本薬との因果関係が否定されず、その他の 1 例では本薬との因果関係が不明であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GALLIUM 試験において、RIT/化学療法群と比較して本薬/化学療法群で B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現率は同程度であったこと、及び B 型肝炎ウイルスの再活性化はリツキシマブ投与時に注意が必要な事象であることを考慮すると、本薬投与時において、リツキシマブ投与時と同様に B 型肝炎ウイルス

³³⁾ 1 例はスクリーニング時点で B 型肝炎既往の患者ではなく (スクリーニング時点で HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性)、B 型肝炎ウイルスの再活性化ではないと判断された。当該患者は、B 型肝炎により治験薬の投与中止に至った。

³⁴⁾ HBsAg 陰性、HBcAb 陽性の患者が組入れ対象とされた JO29737 試験、GAO4915g 試験、BO21005 試験及び YP25623 試験。

³⁵⁾ CLL 及びその他 (不明) 各 1 例。

スの再活性化に注意が必要であると考え。したがって、添付文書等を用いて臨床試験における B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現状況を医療現場に情報提供する必要があると考える。また、本薬の投与開始前には HBV 感染の有無を確認するとともに、投与中は定期的に肝機能検査等の血液検査によるモニタリングを行い、HBV の再活性化の徴候に注意するよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 心臓障害

申請者は、本薬投与による心臓障害の発現状況について、以下のように説明している。

心臓障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「心臓障害」に該当する PT を集計した。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における心臓障害の発現状況は、それぞれ表 49 のとおりであった。

表 49 いずれかの群で発現率が 1%以上の心臓障害の発現状況（GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験）

MedDRA PT*	例数 (%)							
	GALLIUM 試験				GADOLIN 試験			
	本薬/化学療法群 698 例		RIT/化学療法群 692 例		本薬/ベンダムスチン群 204 例		ベンダムスチン群 203 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	105 (15.0)	37 (5.3)	68 (9.8)	18 (2.6)	24 (11.8)	9 (4.4)	12 (5.9)	3 (1.5)
頻脈	21 (3.0)	1 (0.1)	11 (1.6)	1 (0.1)	4 (2.0)	0	2 (1.0)	0
心房細動	18 (2.6)	8 (1.1)	11 (1.6)	4 (0.6)	5 (2.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
動悸	17 (2.4)	1 (0.1)	8 (1.1)	1 (0.1)	3 (1.5)	0	2 (1.0)	0
洞性頻脈	9 (1.3)	2 (0.3)	3 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0
洞性徐脈	7 (1.0)	3 (0.4)	0	0	3 (1.5)	0	0	0
心不全	4 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.4)	3 (0.4)	4 (2.0)	2 (1.0)	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0

*：GALLIUM 試験は MedDRA/J ver. 19.1、GADOLIN 試験は MedDRA/J ver. 19.0

GALLIUM 試験において、死亡に至った心臓障害は本薬/化学療法群 3 例（0.4%：心原性ショック 2 例及び心不全 1 例）、RIT/化学療法群 2 例（0.3%：心筋梗塞及び心停止各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な心臓障害は本薬/化学療法群 41 例（5.9%：心房細動 9 例、洞性徐脈 5 例、急性心筋梗塞 4 例、頻脈及び洞性頻脈各 3 例、心不全、心原性ショック、うつ血性心不全及び不整脈各 2 例、狭心症、徐脈、上室性頻脈、心筋梗塞、心停止、右室不全、心筋虚血、心室性頻脈、心肺停止及び心房粗動各 1 例（重複あり））、RIT/化学療法群 14 例（2.0%：心不全 3 例、心房細動及び冠動脈疾患各 2 例、狭心症、心原性ショック、冠動脈狭窄、上室性頻脈、心筋梗塞、心停止、大動脈弁狭窄及び動悸各 1 例（重複あり））に認められ、うち、本薬/化学療法群の洞性徐脈 5 例、頻脈 3 例、心不全 2 例、心房細動、急性心筋梗塞、狭心症、洞性頻脈及び徐脈各 1 例、RIT/化学療法群の心不全 3 例、心房細動、狭心症、心原性ショック及び冠動脈狭窄各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った心臓障害は本薬/化学療法群 1 例（0.1%：頻脈）、RIT/化学療法群 1 例（0.1%：心原性ショック/心不全 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った心臓障害は本薬/化学療法群 27 例（3.9%）、RIT/化学療法群 15 例（2.2%）であった。治験薬の減量に至った心臓障害はいずれの群においても認められなかった。

GADOLIN 試験において、死亡に至った心臓障害は本薬/ベンダムスチン群 1 例（0.5%：心筋梗塞）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な心臓障害は本薬/ベンダムスチン群 7 例（3.4%：心房細動及び心不全各 2 例、心筋梗塞、心房粗動及び冠動脈疾患各 1 例）、ベンダムスチン群 3 例（1.5%：

心房細動、心筋梗塞及び発作性不整脈各 1 例) に認められ、うち、本薬/ベンダムスチン群の心不全、心筋梗塞及び心房粗動各 1 例、ベンダムスチン群の心房細動 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った心臓障害は本薬/ベンダムスチン群 5 例 (2.5%)、ベンダムスチン群 1 例 (0.5%) に認められた。治験薬の投与中止及び減量に至った心臓障害はいずれの群においても認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験において対照群と比較して本薬群で心臓障害の発現率が高い傾向が認められたこと、及び本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害が複数例認められていることを考慮すると、本薬投与時には心臓障害の発現に注意が必要である。したがって、添付文書等を用いて臨床試験における心臓障害の発現状況を医療現場に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.8 TLS

申請者は、本薬投与による TLS の発現状況について、以下のように説明している。

TLS に関連する有害事象として、MedDRA PT の「腫瘍崩壊症候群」を集計した。

GALLIUM 試験において、TLS は本薬/化学療法群 6 例 (0.9%)、RIT/化学療法群 3 例 (0.4%) に認められ、いずれも Grade 3 以上の事象であった。重篤な TLS は本薬/化学療法群 3 例 (0.4%)、RIT/化学療法群 1 例 (0.1%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は、本薬/化学療法群 3 例 (0.4%) に認められた。死亡に至った TLS、並びに治験薬の投与中止及び減量に至った TLS は認められなかった。

GADOLIN 試験において、TLS は本薬/ベンダムスチン群 1 例 (0.5%)、ベンダムスチン群 2 例 (1.0%) に認められ、いずれも Grade 3 以上の事象であった。死亡に至った TLS はベンダムスチン群 1 例に認められ、因果関係は否定された。重篤な TLS はベンダムスチン群 2 例 (1.0%) に認められ、うち、1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った TLS は認められなかった。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験以外の提出された臨床試験において、TLS は、BO20999 試験 5 例、BO21003 試験 1 例、BO21005 試験 4 例に認められた。このうち、BO20999 試験 4 例、BO21005 試験 1 例の事象は重篤な事象であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な TLS が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には TLS の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験等における TLS の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には血液学的検査等を実施し、異常が認められた際には適切な処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.9 消化管穿孔

申請者は、本薬投与による消化管穿孔の発現状況について、以下のように説明している。

消化管穿孔に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (狭域) の「消化管の穿孔」に該当する PT を集計した。

GALLIUM 試験において、全 Grade の消化管穿孔は本薬/化学療法群 4 例（0.6%：腸膀胱瘻、腸管膿瘍、会陰膿瘍及び腹部膿瘍各 1 例）、RIT/化学療法群 3 例（0.4%：肛門膿瘍、腸膀胱瘻及び痔瘻各 1 例）、Grade 3 以上の消化管穿孔は本薬/化学療法群 3 例（0.4%：腸膀胱瘻、腸管膿瘍及び腹部膿瘍各 1 例）に認められた。重篤な消化管穿孔は本薬/化学療法群 3 例（0.4%：腸膀胱瘻、腸管膿瘍及び腹部膿瘍各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の休薬に至った消化管穿孔は本薬/化学療法群 2 例（0.3%：腸膀胱瘻及び腸管膿瘍各 1 例）に認められた。いずれの群においても死亡に至った消化管穿孔、並びに治験薬の投与中止及び減量に至った消化管穿孔は認められなかった。

GADOLIN 試験の全 Grade の消化管穿孔は本薬/ベンダムスチン群 2 例（1.0%：腸管穿孔及び腹部膿瘍各 1 例）に認められ、うち、1 例は重篤な事象であった。治験薬の休薬に至った消化管穿孔は本薬/ベンダムスチン群 1 例（0.5%：腸管穿孔）に認められた。いずれの群においても死亡に至った消化管穿孔、並びに治験薬の中止及び減量に至った消化管穿孔は認められなかった。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験以外の提出された臨床試験において、消化管穿孔は GAO4915g 試験 2 例、BO20999 試験 2 例、BO21003 試験 1 例、BO21005 試験 14 例に認められ、BO21005 試験の 2 例以外は重篤な事象であり、BO21003 試験 1 例は死亡に至った。認められた重篤な消化管穿孔のうち、BO20999 試験 1 例（腸管膿瘍）、BO21005 試験 8 例（腸管穿孔及び肛門膿瘍各 2 例、小腸穿孔、回腸穿孔、後天性気管食道瘻及び虫垂膿瘍各 1 例）では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験において、Grade 3 以上の消化管穿孔及び重篤な消化管穿孔は本薬投与群のみで認められていること、及び本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管穿孔が複数例に認められていることを考慮すると、本薬投与時には消化管穿孔の発現に注意が必要である。したがって、添付文書等を用いて臨床試験における消化管穿孔の発現状況を医療現場に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.10 PML

申請者は、本薬投与による PML の発現状況について、以下のように説明している。

PML に関連する有害事象として、MedDRA PT の「進行性多巣性白質脳症」を集計した。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験において、PML は認められなかった。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験以外の提出された臨床試験において、PML は、BO21000 試験及び BO21005 試験で各 1 例に認められた。いずれも重篤な事象であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。BO21000 試験の 1 例は死亡に至った³⁶⁾。

海外製造販売後の使用経験（2017 年 11 月 30 日データカットオフ）において、重篤な PML は 10 例³⁷⁾認められ、うち、3 例は死亡に至った。重篤な PML のうち、2 例では本薬との因果関係が否定されず、8 例では本薬との因果関係が不明であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な PML が複数例に認められており、かつ死亡に至った PML も認められていることを考慮すると、本薬投与時には PML の発現に注意が必要であ

³⁶⁾ 6■歳、女性、FC 療法との併用。

³⁷⁾ FL5 例、CLL4 例及びその他（不明）1 例。

る。したがって、添付文書等を用いて臨床試験における PML の発現状況を医療現場に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.11 ILD

申請者は、本薬投与による ILD の発現状況について、以下のように説明している。

ILD に関連する有害事象として、MedDRA SMQ（狭域）の「間質性肺疾患」に該当する PT を集計した。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における ILD の発現状況は、それぞれ表 50 のとおりであった。

表 50 ILD の発現状況（GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験）

MedDRA PT*	例数 (%)							
	GALLIUM 試験				GADOLIN 試験			
	本薬/化学療法群 698 例		RIT/化学療法群 692 例		本薬/ベンダムスチン群 204 例		ベンダムスチン群 203 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	11 (1.6)	2 (0.3)	9 (1.3)	3 (0.4)	3 (1.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	0
肺臓炎	3 (0.4)	0	4 (0.6)	0	0	0	0	0
肺浸潤	3 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
間質性肺疾患	2 (0.3)	2 (0.3)	5 (0.7)	3 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
細気管支炎	2 (0.3)	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0
肺線維症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0

* : GALLIUM 試験は MedDRA/J ver. 19.1、GADOLIN 試験は MedDRA/J ver. 19.0

GALLIUM 試験において、死亡に至った ILD は認められなかった。重篤な ILD は本薬/化学療法群 3 例（0.4%：間質性肺疾患 2 例、肺臓炎 1 例）、RIT/化学療法群 5 例（0.7%：間質性肺疾患 4 例、肺臓炎 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った ILD は本薬/化学療法群 1 例（0.1%：肺臓炎）、RIT/化学療法群 4 例（0.6%：間質性肺疾患及び肺臓炎各 2 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った ILD は本薬/化学療法群 2 例（0.3%：間質性肺疾患及び肺臓炎各 1 例）、RIT/化学療法群 3 例（0.4%：間質性肺疾患 2 例、肺臓炎 1 例）、治験薬の減量に至った ILD は認められなかった。

GADOLIN 試験において、死亡に至った ILD、重篤な ILD、並びに治験薬の投与中止、休薬及び治験薬の減量に至った ILD は認められなかった。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験以外の提出された臨床試験において、ILD は JO29737 試験 2 例、GAO4915g 試験 1 例、BO20999 試験 1 例、BO21003 試験 2 例、BO21000 試験 2 例、BO21005 試験 24 例、YP25623 試験 1 例に認められ、JO29737 試験 1 例、BO20999 試験 1 例、BO21005 試験 11 例、YP25623 試験 1 例は重篤な事象であり、YP25623 試験 1 例では死亡に至った。認められた重篤な ILD のうち、BO21005 試験 4 例以外では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GALLIUM 試験において、RIT/化学療法群と比較して本薬/化学療法群で ILD の発現率は同程度であったこと、ILD はリツキシマブ投与時に注意が必要な事象であること、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が複数例認められていること等を考慮すると、本薬投与時には ILD の発現に注意が必要である。したがって、添付文書等を用いて臨床試験における ILD の発現状況を医療現場に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.12 二次性悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

二次性悪性腫瘍に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）」に該当する PT を集計した。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における二次性悪性腫瘍の発現状況は、それぞれ表 51 及び 52 のとおりであった。

表 51 いずれかの群で複数例に認められた二次性悪性腫瘍の発現状況（GALLIUM 試験）

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬/化学療法群 698 例		RIT/化学療法群 692 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
二次性悪性腫瘍	93 (13.3)	41 (5.9)	69 (10.0)	32 (4.6)
基底細胞癌	15 (2.1)	4 (0.6)	11 (1.6)	2 (0.3)
扁平上皮癌	6 (0.9)	2 (0.3)	8 (1.2)	3 (0.4)
脂漏性角化症	6 (0.9)	0	2 (0.3)	0
前立腺癌	5 (0.7)	2 (0.3)	5 (0.7)	5 (0.7)
脂肪腫	4 (0.6)	0	2 (0.3)	0
皮膚有棘細胞癌	4 (0.6)	4 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)
乳癌	4 (0.6)	4 (0.6)	0	0
メラノサイト性母斑	3 (0.4)	0	4 (0.6)	0
皮膚乳頭腫	3 (0.4)	0	2 (0.3)	0
腫瘍フレア	3 (0.4)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
骨髄異形成症候群	3 (0.4)	3 (0.4)	0	0
急性骨髄性白血病	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0
非小細胞肺癌	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
大腸腺腫	2 (0.3)	0	1 (0.1)	0
ホジキン病	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0
癌疼痛	2 (0.3)	0	0	0
結腸癌	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)
悪性黒色腫	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.3)
ボーエン病	0	0	3 (0.4)	0
肺の悪性新生物	0	0	2 (0.3)	1 (0.1)
新生物	0	0	2 (0.3)	0

表 52 いずれかの群で複数例に認められた二次性悪性腫瘍の発現状況（GADOLIN 試験）

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬/ベンダムスチン群 204 例		ベンダムスチン群 203 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
二次性悪性腫瘍	24 (11.8)	12 (5.9)	16 (7.9)	11 (5.4)
基底細胞癌	5 (2.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
扁平上皮癌	3 (1.5)	0	3 (1.5)	3 (1.5)
骨髄異形成症候群	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
髄膜腫	2 (1.0)	0	0	0
白血病	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)

GALLIUM 試験において、死亡に至った二次性悪性腫瘍は本薬/化学療法群 6 例（0.9%：急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、肝新生物、食道癌、非小細胞肺癌及び非小細胞肺癌第 4 期各 1 例）、RIT/化学療法群 7 例（1.0%：肺腺癌、悪性黒色腫、胃癌、結腸癌、肺の悪性新生物、皮膚神経内分泌癌及び膵腺管癌各 1 例）に認められ、うち、本薬/化学療法群の急性リンパ性白血病及び急性骨髄性白血病各 1 例、RIT/化学療法群の肺腺癌 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な二次性悪性腫

瘍は本薬/化学療法群 42 例（6.0%：2 例以上認められた事象は、基底細胞癌 5 例、前立腺癌及び乳癌各 4 例、扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌各 3 例、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、ホジキン病及び非小細胞肺癌各 2 例）、RIT/化学療法群 31 例（4.5%：2 例以上認められた事象は、前立腺癌 4 例、扁平上皮癌 3 例、基底細胞癌、結腸癌及び悪性黒色腫各 2 例）に認められ、うち、本薬/化学療法群の 10 例（2 例以上認められた事象は急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群各 2 例）、RIT/化学療法群の 5 例（2 例以上に認められた事象なし）では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は本薬/化学療法群 17 例（2.4%：2 例以上に認められた事象は、乳癌 2 例）、RIT/化学療法群 12 例（1.7%：2 例以上に認められた事象は、結腸癌、扁平上皮癌及び肺の悪性新生物各 2 例）に認められ、本薬/化学療法群 4 例、RIT/化学療法群 1 例では因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った二次性悪性腫瘍は本薬/化学療法群 1 例（0.1%）に認められた。いずれの群においても治験薬の減量に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

また、併用化学療法別の二次性悪性腫瘍の発現状況は、表 53 のとおりであった。

表 53 併用化学療法別の二次性悪性腫瘍の発現状況（安全性解析対象*1、GALLIUM 試験）

	例数 (%)					
	CHOP 併用		CVP 併用		ベンダムスチン併用	
	本薬 208 例	リツキシマブ 222 例	本薬 73 例	リツキシマブ 67 例	本薬 413 例	リツキシマブ 402 例
全有害事象	18 (8.7)	20 (9.0)	7 (9.6)	5 (7.5)	68 (16.5)	44 (10.9)
Grade 3 以上の有害事象	8 (3.8)	10 (4.5)	1 (1.4)	3 (4.5)	32 (7.7)	19 (4.7)
死亡に至った有害事象	1 (0.5)	3 (1.4)	0	0	5 (1.2)	4 (1.0)
重篤な有害事象	10 (4.8)	12 (5.4)	0	2 (3.0)	32 (7.7)	17 (4.2)
投与中止*2に至った有害事象	8 (3.8)	4 (1.8)	0	0	9 (2.2)	8 (2.0)
休薬*3に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	0	0	0
減量*4に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

*1：併用化学療法が投与されなかった患者は除外された。*2：本薬を含むすべての治験薬の投与中止。*3：本薬、リツキシマブ、CHOP、CVP 又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上の休薬。*4：CHOP、CVP 又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上の減量。本薬及びリツキシマブの減量基準は設定されなかった。

GADOLIN 試験において、死亡に至った二次性悪性腫瘍は本薬/ベンダムスチン群 5 例（2.5%：急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、T 細胞性リンパ腫、結腸直腸癌及び腸管腺癌各 1 例）、ベンダムスチン群 3 例（1.5%：急性骨髄性白血病、白血病及び腺癌各 1 例）に認められ、うち、本薬/ベンダムスチン群の急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群各 1 例、ベンダムスチン群の急性骨髄性白血病及び白血病各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な二次性悪性腫瘍は本薬/ベンダムスチン群 12 例（5.9%：2 例以上認められた事象は骨髄異形成症候群 2 例）、ベンダムスチン群 13 例（6.4%：2 例以上認められた事象は扁平上皮癌 3 例及び白血病 2 例）に認められ、うち、本薬/ベンダムスチン群の 5 例（骨髄異形成症候群 2 例、急性骨髄性白血病、基底細胞癌及び膀胱癌各 1 例）、ベンダムスチン群 5 例（骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、扁平上皮癌、白血病及び平滑筋肉腫各 1 例）では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は本薬/ベンダムスチン群 2 例（1.0%：T 細胞性リンパ腫及び結腸直腸癌各 1 例）、ベンダムスチン群 2 例（1.0%：急性骨髄性白血病及び腺癌各 1 例）に認められ、ベンダムスチン群の急性骨髄性白血病 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った二次性悪性腫瘍は本薬/ベンダムスチン群 1 例（0.5%）に認められた。いずれの群においても治験薬の減量に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験において、対照群と比較して本薬群で二次性悪性腫瘍の発現率に明確な差異は認められないこと等から、本薬投与による二次性悪性腫瘍の発現について、明確に結論付けることは困難であると考え。しかしながら、本薬との因果関係が否定できない重篤な二次性悪性腫瘍が複数例に認められており、死亡に至った患者も認められることを考慮すると、本薬投与時には二次性悪性腫瘍の発現に注意が必要であり、資材等を用いて臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、二次性悪性腫瘍の発現状況については、引き続き情報収集する必要がある。また、GALLIUM 試験の併用化学療法別の二次性悪性腫瘍の発現率について、本薬と CHOP 又は CVP との併用投与と比較して、本薬とベンダムスチンとの併用投与で死亡に至った二次性悪性腫瘍及び重篤な二次性悪性腫瘍の発現率が高い傾向が認められることを考慮すると、併用化学療法別の二次性悪性腫瘍の発現状況については、資材等を用いて情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.13 その他

上記の事象以外に、リツキシマブの添付文書において注意喚起されている①肝機能障害、②腎障害、③皮膚障害及び④PRES の発現状況について、申請者は以下のように説明している。

① 肝機能障害

肝機能障害に関する有害事象として、MedDRA SMQ の「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状（狭域）」、「肝不全、肝繊維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害（狭域）」及び「非感染性肝炎（狭域）」に該当する PT を集計した。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における肝機能障害の発現状況は表 54 のとおりであった。

表 54 いずれかの群で発現率が 1%以上の肝機能障害の発現状況（GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験）

MedDRA PT*	例数 (%)							
	GALLIUM 試験				GADOLIN 試験			
	本薬/化学療法群 698 例		RIT/化学療法群 692 例		本薬/ベンダムスチン群 204 例		ベンダムスチン群 203 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	60 (8.6)	16 (2.3)	51 (7.4)	14 (2.0)	7 (3.4)	1 (0.5)	5 (2.5)	3 (1.5)
ALT 増加	30 (4.3)	5 (0.7)	20 (2.9)	1 (0.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0
AST 増加	21 (3.0)	1 (0.1)	12 (1.7)	0	1 (0.5)	0	2 (1.0)	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	7 (1.0)	1 (0.1)	5 (0.7)	1 (0.1)	3 (1.5)	0	0	0
GGT 増加	6 (0.9)	3 (0.4)	10 (1.4)	2 (0.3)	1 (0.5)	0	0	0

* : GALLIUM 試験は MedDRA/J ver. 19.1、GADOLIN 試験は MedDRA/J ver. 19.0

GALLIUM 試験において、死亡に至った肝機能障害は認められなかった。重篤な肝機能障害は、本薬/化学療法群 5 例（0.7%：薬物性肝障害 2 例、腹水、急性肝炎及び肝炎各 1 例）、RIT/化学療法群 4 例（0.6%：腹水 2 例、肝機能異常及び肝酵素上昇各 1 例）に認められ、本薬/化学療法群の薬物性肝障害 2 例、急性肝炎 1 例、RIT/化学療法群の肝機能異常 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った肝機能障害は、本薬/化学療法群 6 例（0.9%：ALT 増加 3 例、薬物性肝障害 2 例、急性肝炎及び AST 増加各 1 例（重複あり））、RIT/化学療法群 2 例（0.3%：トランスアミナーゼ上昇及び AST 増加各 1 例）に認められ、本薬/化学療法群の薬物性肝障害 2 例、ALT 増加及び急性肝炎各 1 例、RIT/化学療法群のトランスアミナーゼ上昇 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

GADOLIN 試験において、死亡に至った肝機能障害、重篤な肝機能障害及び投与中止に至った肝機能障害は認められなかった。

② 腎障害

腎障害に関する有害事象として、MedDRA SOC の「腎及び尿路障害」に該当する PT を集計した。
GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における腎障害の発現状況は表 55 のとおりであった。

表 55 いずれかの群で発現率が 1%以上の腎障害の発現状況 (GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験)

MedDRA PT*	例数 (%)							
	GALLIUM 試験				GADOLIN 試験			
	本薬/化学療法群 698 例		RIT/化学療法群 692 例		本薬/ベンダムスチン群 204 例		ベンダムスチン群 203 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎障害	89 (12.8)	6 (0.9)	75 (10.8)	10 (1.4)	22 (10.8)	3 (1.5)	19 (9.4)	3 (1.5)
頻尿	24 (3.4)	0	11 (1.6)	0	7 (3.4)	1 (0.5)	9 (4.4)	0
排尿困難	18 (2.6)	0	17 (2.5)	0	6 (2.9)	1 (0.5)	2 (1.0)	0
夜間頻尿	9 (1.3)	0	4 (0.6)	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
尿失禁	8 (1.1)	0	7 (1.0)	0	6 (2.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
急性腎障害	5 (0.7)	5 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (1.0)	0	2 (1.0)	1 (0.5)
水腎症	3 (0.4)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.5)	0	3 (1.5)	1 (0.5)

*: GALLIUM 試験は MedDRA/J ver.19.1、GADOLIN 試験は MedDRA/J ver. 19.0

GALLIUM 試験において、死亡に至った腎障害は認められなかった。重篤な腎障害は、本薬/化学療法群 7 例 (1.0%: 急性腎不全 3 例、腎不全、尿管閉塞、腎結石症及び腎盂瘻各 1 例)、RIT/化学療法群 8 例 (1.2%: 腎不全 2 例、急性腎障害、尿管閉塞、排尿困難、急性腎前性腎不全、腎梗塞、腎仙痛及び腎臓痛各 1 例 (重複あり)) に認められ、RIT/化学療法群の排尿困難 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った腎障害は、本薬/化学療法群 1 例 (0.1%: 腎不全)、RIT/化学療法群 1 例 (0.1%: 腎梗塞) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

GADOLIN 試験において、死亡に至った腎障害は本薬/ベンダムスチン群 1 例 (0.5%: 末期腎疾患) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な腎障害は本薬/ベンダムスチン群 3 例 (1.5%: 血尿、尿管閉塞、尿失禁、排尿困難、頻尿及び末期腎疾患各 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

③ 皮膚障害

皮膚障害に関する有害事象として、MedDRA HLGT の「角化及び皮膚異栄養性障害」、「表皮及び皮膚異常」、「色素沈着性疾患」、「皮膚及び皮下組織障害 NEC」及び「皮膚付属器状態」に該当する PT を集計した。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における皮膚障害の発現状況は表 56 のとおりであった。

表 56 いずれかの群で発現率が 5%以上の皮膚障害の発現状況 (GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験)

MedDRA PT*	例数 (%)							
	GALLIUM 試験				GADOLIN 試験			
	本薬/化学療法群 698 例		RIT/化学療法群 692 例		本薬/ベンダムスチン群 204 例		ベンダムスチン群 203 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	381 (54.6)	22 (3.2)	341 (49.3)	16 (2.3)	80 (39.2)	4 (2.0)	67 (33.0)	3 (1.5)
発疹	118 (16.9)	7 (1.0)	122 (17.6)	10 (1.4)	28 (13.7)	2 (1.0)	24 (11.8)	0
そう痒症	93 (13.3)	2 (0.3)	90 (13.0)	1 (0.1)	28 (13.7)	1 (0.5)	13 (6.4)	0
脱毛症	88 (12.6)	0	76 (11.0)	1 (0.1)	5 (2.5)	0	4 (2.0)	0
皮膚乾燥	39 (5.6)	0	33 (4.8)	0	6 (2.9)	0	10 (4.9)	0
紅斑	38 (5.4)	3 (0.4)	32 (4.6)	0	10 (4.9)	0	5 (2.5)	0

* : GALLIUM 試験は MedDRA/J ver.19.1、GADOLIN 試験は MedDRA/J ver. 19.0

GALLIUM 試験において、死亡に至った皮膚障害は認められなかった。重篤な皮膚障害は、本薬/化学療法群 8 例 (1.1% : 発疹 5 例、斑状丘疹状皮疹、剥脱性皮膚炎及び接触性皮膚炎各 1 例)、RIT/化学療法群 3 例 (0.4% : 発疹 2 例、斑状丘疹状皮疹 1 例) に認められ、本薬/化学療法群の発疹 3 例、斑状丘疹状皮疹及び剥脱性皮膚炎各 1 例、RIT/化学療法群の発疹 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った皮膚障害は、本薬/化学療法群 3 例 (0.4% : 結節性紅斑、紅斑及び斑状丘疹状皮疹各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

GADOLIN 試験において、死亡に至った皮膚障害は認められなかった。重篤な皮膚障害はベンダムスチン群 1 例 (0.5% : 腫瘍随伴性天疱瘡) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った皮膚障害は認められなかった。

④ PRES

PRES に関する有害事象として、MedDRA PT の「可逆性後白質脳症症候群」を集計した。

提出された臨床試験及び海外製造販売後の使用経験 (2018 年 2 月 17 日データカットオフ) において、PRES は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、本薬投与による肝機能障害、腎障害及び皮膚障害の発現について明確に結論付けることは困難と考える。肝機能障害、腎障害、皮膚障害及び PRES の発現状況については、引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

- 肝機能障害及び皮膚障害については、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が認められているものの、本薬以外の影響も考えられること。
- 腎障害については、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における重篤な事象の本薬との因果関係は否定されており、かつ GADOLIN 試験の本薬/ベンダムスチン群における腎障害の発現率は対照群と同程度であったこと。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「CD20 陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- フローサイトメトリー法等により検査を行い、CD20 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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において申請者が設定した注意喚起を設定した上で、効能・効果を「CD20 陽性の濾胞性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、FL に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（v7.2017）：未治療の FL 患者に対して、本薬と CHOP、CVP 又はベンダムスチンとの併用投与が推奨される（Category 2A³⁸⁾）。2 次治療以降の FL 患者に対して、本薬とベンダムスチンとの併用投与が推奨される（Category 2A）。地固め療法又は維持療法として、リツキシマブ治療抵抗性患者に対する本薬の維持療法が推奨される（Category 2A）。
- 米国 NCI-PDQ（2017 年 12 月 6 日版）：リツキシマブ抵抗性の低悪性度 NHL 患者に対して、ベンダムスチン単独投与群と比較して、本薬併用群で PFS の有意な延長が認められた（エビデンスレベル 1iiDiii³⁹⁾）。
- ESMO ガイドライン（2016 年版）：リツキシマブ抵抗性の FL 患者に対して、ベンダムスチン単独投与と比較して、本薬とベンダムスチンとの併用投与で PFS の改善が認められたことから、本薬とベンダムスチンとの併用投与が推奨される（エビデンスレベル I ,B⁴⁰⁾）。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験の結果、FL 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、本薬は FL 患者に対する標準的な治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。加えて、本薬はヒト CD20 に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体であること等も考慮し、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「CD20 陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫」と設定した。

- フローサイトメトリー法等により検査を行い、CD20 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GALLIUM 試験の結果、未治療の CD20 陽性の FL 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬は FL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。ただし、GADOLIN 試験において、ベンダムスチン群に対して本薬/ベンダムスチン群の PFS が上回る結果が得られているものの、ベンダムスチン群の用法・用量は、既承認の用法・用量⁴¹⁾と異なること（7.R.2 項参照）から、

³⁸⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

³⁹⁾ 無作為化対照試験で、評価項目は PFS で評価。

⁴⁰⁾ 少なくとも一つの大規模無作為化対照試験で、中等度から高い有効性のエビデンスがあり、臨床的有用性は限られるものの一般的に推奨される。

⁴¹⁾ 平成 22 年 10 月に、再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の効能・効果に対して「通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」の用法・用量が承認された。

既承認のベンダムスチン単独投与に対する本薬/ベンダムスチン投与の臨床的位置付けは不明であると考え。したがって、GADOLIN 試験におけるベンダムスチン群の用法・用量が、既承認のベンダムスチン単独投与の用法・用量と異なることについては、GADOLIN 試験の結果を慎重に解釈し、リツキシマブ抵抗性の CD20 陽性の FL 患者において本薬とベンダムスチンとの併用投与を行うか否かを判断する上で重要な情報であると考えことから、添付文書等を用いて臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、CD20 陽性の濾胞性リンパ腫は B 細胞性の濾胞性リンパ腫であることを考慮し、効能・効果については、「CD20 陽性の濾胞性リンパ腫」と記載整備して設定することが適切であると判断した。

7.R.4.2 本薬の投与対象について

申請者は、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験において組入れ対象とされた FL 以外の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験の計画時点において、FL 以外の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者においてもヒト抗 CD20 抗体であるリツキシマブの治療効果が認められていたことから (Br J Haematol 2009;145:741-8)、本薬においても同様に治療効果が期待できると考え、当該患者を両試験の組入れ対象として設定した。

有効性について、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における FL 患者及び FL 以外の低悪性度 B-NHL 患者の PFS の結果は、表 57 及び 58 のとおりであり、いずれの試験においても FL 以外の低悪性度 B-NHL 患者において、対照群と比較して本薬群 (本薬/化学療法又は本薬/ベンダムスチン群) で PFS が良好な傾向が認められたものの、明確な結論は得られなかった。

表 57 PFS の中間解析結果 (GALLIUM 試験、ITT 集団、治験責任医師判定、2016 年 1 月 31 日データカットオフ)

	FL 患者		FL 以外の低悪性度 B-NHL 患者	
	本薬/化学療法群	RIT/化学療法群	本薬/化学療法群	RIT/化学療法群
例数	601	601	101	98
死亡又は増悪数 (%)	101 (16.8)	144 (24.0)	21 (20.8)	27 (27.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [47.1, NE]	NE [NE, NE]	47.5 [43.8, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.66 [0.51, 0.85]		0.80 [0.45, 1.42]	

*1: 層別因子 (FLIPI (low、intermediate 又は high)、併用化学療法 (CHOP、CVP 又はベンダムスチン)) により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

表 58 PFS の中間解析結果 (GADOLIN 試験、ITT 集団、中央判定、2014 年 9 月 1 日データカットオフ)

	FL 患者		FL 以外の低悪性度 B-NHL 患者	
	本薬/ベンダムスチン群	ベンダムスチン群	本薬/ベンダムスチン群	ベンダムスチン群
例数	155	166	39	36
死亡又は増悪数 (%)	54 (34.8)	90 (54.2)	17 (43.6)	14 (38.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [22.5, NE]	13.8 [11.4, 16.2]	22.5 [13.7, NE]	28.4 [12.8, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.48 [0.34, 0.68]		0.94 [0.46, 1.90]	

*1: 層別因子 (低悪性度 B-NHL サブタイプ (FL 又はその他)、治療抵抗性 (リツキシマブ単独又はリツキシマブと化学療法との併用)、前治療数 (2 回以下、3 回以上)) により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

安全性について、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における、FL 患者及び FL 以外の低悪性度 B-NHL 患者の安全性の概要は、それぞれ表 59 及び 60 のとおりであった。

表 59 安全性の概要 (GALLIUM 試験)

	例数 (%)			
	FL 患者		FL 以外の低悪性度 B-NHL 患者	
	本薬/化学療法群 595 例	RIT/化学療法群 597 例	本薬/化学療法群 103 例	RIT/化学療法群 95 例
全有害事象	593 (99.7)	588 (98.5)	103 (100)	95 (100)
Grade 3 以上の有害事象	449 (75.5)	409 (68.5)	85 (82.5)	74 (77.9)
死亡に至った有害事象	24 (4.0)	21 (3.5)	12 (11.7)	6 (6.3)
重篤な有害事象	281 (47.2)	246 (41.2)	67 (65.0)	49 (51.6)
投与中止*1に至った有害事象	71 (11.9)	64 (10.7)	22 (21.4)	17 (17.9)
休薬*2に至った有害事象	396 (66.6)	337 (56.4)	79 (76.7)	64 (67.4)
減量*3に至った有害事象	107 (18.0)	95 (15.9)	26 (25.2)	14 (14.7)

*1：本薬を含むすべての治験薬の投与中止、*2：本薬、リツキシマブ、CHOP、CVP 又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上の休薬、*3：CHOP、CVP 又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上の減量。本薬及びリツキシマブの減量基準は設定されなかった。

表 60 安全性の概要 (GADOLIN 試験)

	例数 (%)			
	FL 患者		FL 以外の低悪性度 B-NHL 患者	
	本薬/ベンダムスチン群 164 例	ベンダムスチン群 166 例	本薬/ベンダムスチン群 40 例	ベンダムスチン群 37 例
全有害事象	163 (99.4)	164 (98.8)	39 (97.5)	36 (97.4)
Grade 3 以上の有害事象	116 (70.7)	106 (63.9)	32 (80.0)	27 (73.0)
死亡に至った有害事象	11 (6.7)	11 (6.6)	5 (12.5)	2 (5.4)
重篤な有害事象	68 (41.5)	60 (36.1)	21 (52.5)	15 (40.5)
投与中止*1に至った有害事象	5 (3.0)	4 (2.4)	2 (5.0)	1 (2.7)
休薬*2に至った有害事象	94 (57.3)	50 (30.1)	27 (67.5)	12 (32.4)
減量*3に至った有害事象	28 (17.1)	40 (24.1)	11 (27.5)	12 (32.4)

*1：本薬を含むすべての治験薬の投与中止、*2：本薬又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上の休薬、*3：ベンダムスチンの減量。本薬の減量基準は設定されなかった。

FL 以外の低悪性度 B-NHL 患者における本薬投与群の安全性について、GALLIUM 試験では対照群と比較して死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向が認められ、GADOLIN 試験では対照群と比較して死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率が高い傾向が認められた。なお、日本人の FL 以外の低悪性度 B-NHL 患者における有効性及び安全性については、日本人患者数が限られており評価には限界があるものの、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかった。

以上の結果を考慮すると、FL 以外の低悪性度 B-NHL 患者では、本薬投与により得られるベネフィットに対してリスクが高い傾向にあると考えることから、FL 以外の低悪性度 B-NHL 患者は本薬の投与対象にはならないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1000 mg を点滴静注する。導入療法は、3 週間を 1 サイクルとし、初回サイクルは 1、8、15 日目に、2-8 サイクルは 1 日目に投与する。併用する抗悪性腫瘍剤が 4 週間隔投与の場合には、4 週間を 1 サイクルとし、初回サイクルは 1、8、15 日目に、2-6 サイクルは 1 日目に投与する。24 週間の導入療法後、本剤単独

にて2カ月毎に2年間維持療法を行う。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本薬の用法・用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者の治療歴に応じて選択すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 導入療法中に併用する抗悪性腫瘍剤を中止した場合、本薬単独投与を継続すること。
- 有害事象等によりサイクル1の8日目又は15日目に本薬を投与できなかった場合には、延期して投与すること。
- 本薬の投与速度について。
- 本薬の投与時にはバイアルから40 mLを抜き取り、日局生理食塩液で希釈して計250 mLとする。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

- 通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回1,000 mgを点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1サイクル目は1、8、15日目、2サイクル目以降は1日目に投与する。維持療法では、単独投与により2カ月に1回、最長2年間、投与を繰り返す。

シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合：

3週間を1サイクルとし、8サイクル。

ベンダムスチン塩酸塩併用の場合：

4週間を1サイクルとし、6サイクル。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 導入療法中に併用する抗悪性腫瘍剤を中止した場合、本薬単独投与を継続すること。
- 有害事象により本薬を投与できなかった場合には、回復するまで投与を延期すること。
- 本薬投与による **infusion reaction** を軽減させるために、本薬投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本薬の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
- 本薬の投与時にはバイアルから40 mLを抜き取り、日局生理食塩液で希釈して計250 mLとし、50 mg/hの投与速度で点滴静注を開始する。**infusion reaction** が認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。

本薬の投与速度

投与時期	投与速度
初回投与	50 mg/h で開始し、30 分毎に 50 mg/h ずつ、最大 400 mg/h まで上げることができる。
2 回目以降	前回の投与で Grade 2 以上の infusion reaction が発現しなかった場合は、100 mg/h で投与を開始し、30 分毎に 100 mg/h ずつ、最大 400 mg/h まで上げることができる。

- infusion reaction が発現した場合、下表のように、本薬の投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行うこと。

infusion reaction 発現時の処置及び投与再開時の投与速度

infusion reaction の Grade*	処置	投与再開時の投与速度
Grade 2 以下	投与を中断するか投与速度を下げて適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reaction が回復後、投与を再開できる。	投与中断前の半分の速度とすること。その後、infusion reaction が認められなかった場合は、30 分毎に 50 mg/h ずつ最大 400 mg/h まで投与速度を上げることができる。
Grade 3	投与を中断して適切な処置を行うこと。infusion reaction が回復後、投与を再開できる。ただし、Grade 3 の infusion reaction が再発した場合は、投与を直ちに中止し、本薬を再投与しないこと。	
Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本薬を再投与しないこと。	—

* : Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における①導入療法及び②維持療法の用法・用量の設定根拠は、それぞれ下記のとおりであり、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験において、CD20 陽性の FL 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、両試験における用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

① 導入療法：

再発又は難治性の CD20 陽性の B-NHL 患者を対象とした BO20999 試験の第Ⅱ相部分において、本薬単独投与の低用量群⁴²⁾ 及び高用量群⁴³⁾ の有効性が検討された。その結果、低悪性度 B-NHL 患者での奏効率は低用量群 17% (3/18 例)、高用量群 55% (12/22 例) であった。また、BO20999 試験及び BO21000 試験の NHL 患者の PK データ (164 例、3,119 測定時点) を基に PPK 解析が実施された結果、21 日間を 1 サイクルとし、第 1 サイクルでは第 1、8 及び 15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に本薬 1 回 1,000mg を投与することにより、高用量群と同様の血清中濃度推移が得られることが推定された。さらに、海外第Ⅱ相試験 (BO21000 試験) において本薬 1,000 mg を 21 日間間隔で投与した場合と、28 日間間隔とした場合の血清中本薬濃度のトラフ値に明確な差異は認められなかったこと (21 日間間隔: 270 ± 121 µg/mL、28 日間間隔: 297 ± 148 µg/mL) から、28 日間を 1 サイクルとし、本薬の投与量及び各サイクルにおける

⁴²⁾ 21 日間を 1 サイクルとし、第 1 サイクルは本薬 400 mg を第 1 及び 8 日目、第 2～8 サイクルは本薬 400 mg を第 1 日目に静脈内投与

⁴³⁾ 21 日間を 1 サイクルとし、第 1 サイクルは本薬 1,600 mg を第 1 及び 8 日目、第 2～8 サイクルは本薬 800 mg を第 1 日目に静脈内投与

投与日を上記と同一とした場合においても 21 日間を 1 サイクルとした場合と同様の有効性が期待できると考えた。

以上の検討の結果から、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における導入療法での本薬の用法・用量を、下記のように設定した。

- 投与量及び投与時期については、併用する化学療法に応じて 21 日間又は 28 日間を 1 サイクルとし、本薬 1 回 1,000mg を第 1 サイクルの第 1、8 及び 15 日目、第 2 サイクル以降の第 1 日目に静脈内投与する。
- 投与サイクル数については、21 日間を 1 サイクルとする場合は 8 サイクル、28 日間を 1 サイクルとする場合は 6 サイクルとする。

② 維持療法：

FL患者を対象に、リツキシマブの維持療法としての有効性及び安全性を経過観察と比較する海外第Ⅲ相試験の結果、リツキシマブを2カ月間隔で2年間静脈内投与する用法・用量の臨床的有用性が示された旨が報告されていたこと（Lancet 2011;377:42-51）を考慮し、再発又は難治性のB-NHL又はCLL患者を対象とした本薬の海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（BO21003試験）では、維持療法として本薬1回1,000 mgを2カ月に1回最長2年間投与すると設定された。BO21003試験の結果、当該用法・用量の忍容性が確認されたことから、GALLIUM試験及びGADOLIN試験における、維持療法での本薬の用法・用量は、本薬1,000 mgを2カ月間隔で最長2年間静脈内投与すると設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 本薬の投与速度について

申請者は、本薬の投与速度について、以下のように説明している。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験において、本薬の投与速度は下記のように設定された。

- 初回投与時は、50 mg/h で開始し、infusion reaction 又は過敏症が認められない場合には、30 分毎に 50 mg/h ずつ 400 mg/h まで上げることができる。
- 2 回目以降の投与時は、前回の投与において投与中断又は処置を有する infusion reaction が発現していない場合には、100 mg/h で開始し、infusion reaction 又は過敏症が認められない場合には、30 分毎に 100 mg/h ずつ 400 mg/h まで上げることができる。

B-NHL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（JO29737 試験）（登録症例数：35 例、うち FL 患者 13 例）及び DLBCL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（GAO4915g 試験）（登録症例数：100 例）では、第 2 サイクル目以降に SDI 実施基準に合致する場合は SDI（GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験での投与速度（RI）よりも早い投与速度）が実施可能な設定とされていた。両試験の結果、それぞれ 33 及び 75 例で SDI が実施された⁴⁴⁾。

RI で実施した臨床試験と SDI が可能であった臨床試験における infusion reaction⁴⁵⁾ の発現状況は表 61 のとおりであった。

①JO29737 試験及び GAO4915g 試験において SDI は忍容可能であったこと、②GALLIUM 試験の FL

⁴⁴⁾ GAO4915g 試験は実施予定患者。

⁴⁵⁾ 投与中又は投与終了後 24 時間以内に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象と定義された。

患者と JO29737 試験及び GAO4915g 試験との間で、infusion reaction の発現状況に明確な差異は認められなかったこと、③RI と SDI との間で本薬の PK に明確な差異は認められていないと考えられたこと（6.2.2.3 項参照）等から、申請用法・用量において、第 2 サイクル以降、SDI 実施基準に合致する場合は本薬を SDI で投与することができる旨を設定した。

なお、FL 患者（GALLIUM 試験）と DLBCL 患者（国際共同第Ⅲ相試験（BO21005 試験））との間で、RI での infusion reaction の発現率を比較した結果、DLBCL 患者と比較して FL 患者で infusion reaction の発現率が高い傾向が認められた。当該傾向が認められた原因として、BO21005 試験と比較して GALLIUM 試験で、末梢血中のリンパ球数が高い（ $5 \times 10^9/L$ 超）患者の割合が高かったことが一因と考えられる。

表 61 infusion reaction^{*1} の発現状況
(安全性解析対象、GALLIUM 試験^{*2}、BO21005 試験、JO29737 試験、GAO4915g 試験)

	RI で実施した臨床試験		SDI が可能であった臨床試験	
	GALLIUM 試験 ^{*2} 595 例	BO21005 試験 704 例	JO29737 試験 35 例	GAO4915g 試験 100 例
全 Grade の infusion reaction	406 (68.2)	319 (45.3)	17 (48.6)	69 (69.0)
Grade 3 以上の infusion reaction	74 (12.4)	69 (9.8)	3 (8.6)	5 (5.0)

*1：投与中又は投与終了後 24 時間以内に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象と定義された、*2：FL 患者のみ

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①FL 患者における SDI の検討症例は極めて限られていること、②Grade 3 以上の infusion reaction の発現率はリツキシマブ投与時と比較して本薬投与時で高い傾向が認められたこと（7.R.3.3 項参照）、③DLBCL 患者（BO21005 試験）と比較して、FL 患者（GALLIUM 試験）で infusion reaction の発現率が高い傾向が認められたこと等を考慮すると、対象疾患により本薬による infusion reaction の発現リスクが異なる可能性が考えられること等から、現時点において SDI を推奨する十分な情報は得られていないと考える。したがって、本薬の投与速度については、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験での設定に基づき設定することが適切であると考え。したがって、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項等において、infusion reaction 発現時の対応、前投与も含めて当該試験での設定内容を適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.5.3 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験において、併用する化学療法の用量調節基準とともに本薬の用量調節基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったことから、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に、両試験での用量調節基準を設定した。なお、両試験において、本薬の減量基準は設定されていなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.4 導入療法における本薬の単独投与及び併用投与する抗悪性腫瘍剤について

機構は、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験では、導入療法として本薬単独投与は設定されておらず、本薬と CHOP、CVP 又はベンダムスチンとの併用投与が設定されていた一方で、申請用法・用量では、導入療法として本薬単独投与、並びに CHOP、CVP 及びベンダムスチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用投

与が可能となるように設定されていたことから、当該設定根拠について説明を求め、申請者は以下のよう
に回答した。

導入療法における本薬単独投与について、下記の点等を考慮すると、許容可能と考える。

- 申請用法・用量と本薬の用法・用量が異なるものの、本薬を初回から単独投与した海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（BO21003 試験）の第Ⅱ相部分における部分集団解析の結果、FL 患者の奏効率⁴⁶⁾は、本薬群 44.6% 及びリツキシマブ群 33.3%であり、リツキシマブ単独投与と比べて本薬単独投与で良好な有効性の結果が得られていること。
- リツキシマブについては、CHOP、CVP、ベンダムスチン等の化学療法の適応対象とならず、かつ腫瘍量が低い患者に対して単独投与が実施されていること（Blood 2001; 97: 101-6）。

また、本薬と CHOP、CVP 及びベンダムスチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、下記の点等を考慮すると、リツキシマブと併用可能な抗悪性腫瘍剤に関しては、本薬も同様に併用することは許容可能と考える。

- 海外第Ⅰb 相試験（BO21000 試験）の再発又は難治性患者パートの結果、本薬と FC との併用投与と本薬/CHOP 投与の奏効率は同程度⁴⁷⁾であり、かつ本薬と FC との併用投与は忍容可能であったこと。
- 上記に示すとおり海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（BO21003 試験）の結果、リツキシマブ単独投与と比較して本薬単独投与で良好な有効性の結果が得られていること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

導入療法として本薬を単独投与した際、並びに本薬と CHOP、CVP 及びベンダムスチン以外の抗悪性腫瘍剤を併用した際の臨床的有用性を検証した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、導入療法として本薬の単独投与、並びに本薬と CHOP、CVP 及びベンダムスチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。したがって、導入療法では本薬を CHOP、CVP 又はベンダムスチンと併用する旨を用法・用量において明確に記載することが適切であると判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のよう説明している。

GALLIUM 試験での以下の状況を踏まえ、本調査の安全性検討事項として感染症を設定し、併用化学療法別（ベンダムスチンとベンダムスチン以外の化学療法）の Grade 3 以上の感染症の発現状況を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する。

- 本薬/化学療法群の FL 患者における、併用化学療法別の死亡に至った感染症の発現率は、ベンダムスチンとの併用投与 2.4%（8/338 例）、CHOP との併用投与 0.5%（1/193 例）及び CVP との併用投与 0%（0/61 例）であり、ベンダムスチンとの併用投与で高い傾向が認められたこと。なお、Grade 3 以上の感染症の発現率については、ベンダムスチンとの併用投与 26.3%（89/338 例）、CHOP との併用投与 12.4%（24/193 例）及び CVP との併用投与 13.1%（8/61 例）であった。

⁴⁶⁾ International Workshop to Standardize Response Criteria for NHL（J Clin Oncol 1999;17:1244-53）に基づく奏効率、治験責任医師判定。

⁴⁷⁾ 低用量群では FC との併用で 100%、CHOP との併用で 92.9%、高用量群では FC との併用で 85.7%、CHOP との併用で 100%。

- 本薬とベンダムスチンとの併用投与は、CHOP との併用投与又は CVP との併用投与と比較して、80 歳以上の患者の割合が高い傾向が認められた以外に併用する化学療法間で組み入れられた患者の患者背景に明確な差異はなく、ベンダムスチンとの併用投与で感染症による死亡率が高かった要因は不明であったこと。

調査予定症例数については、GALLIUM 試験の本薬/化学療法群におけるベンダムスチンとの併用投与時の Grade 3 以上の感染症の発現率等を考慮し、1,000 例と設定した。

観察期間については、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験における Grade 3 以上の感染症の大部分を集積可能な期間として 3 年間（導入療法期 6 カ月間、維持療法期 2 年間、後観察期 6 カ月間）と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明及び「7.R.3.5 感染症」の項における検討の結果に加えて、①GALLIUM 試験において RIT/化学療法群と比較して本薬/化学療法群で発現率が高かった事象は認められているものの、両群間で認められた有害事象に明確な差異は認められていないこと、及び②本薬と同様の作用機序を有するリツキシマブが本邦で既に承認され、一定の投与経験が得られていることも考慮すると、感染症に着目した製造販売後調査を実施する旨の申請者の説明は受入れ可能であり、申請者の計画した内容で製造販売後調査を実施することは差し支えないと判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第 I 相試験（JO21900 試験）

有害事象は全例に認められ、全例で治験薬との因果関係が否定されなかった。各コホートにおいて 2 例以上に認められた有害事象は、コホート 1 で注入に伴う反応 3 例、白血球数減少、悪寒及び発熱各 2 例（66.7%）、コホート 2 で注入に伴う反応 3 例（100%）、好中球数減少、発熱、高血圧及び鼻咽頭炎各 2 例（66.7%）、コホート 3 で注入に伴う反応、血小板数減少、ヘモグロビン減少、悪心及び発熱各 3 例（100%）、白血球数減少、好中球数減少、AST 増加、ALT 増加、頭痛、潮紅、低血圧及び嘔吐各 2 例（66.7%）、コホート 4 で注入に伴う反応、白血球数減少、血小板数減少、鼻咽頭炎及び発熱各 3 例（100%）、好中球数減少、LDH 増加、悪寒及び下痢各 2 例（66.7%）であった。

重篤な有害事象はコホート 3 及びコホート 4 で各 1 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象はコホート 3 で頭蓋内動脈瘤 1 例（33.3%）、コホート 4 で帯状疱疹 1 例（33.3%）であり、うち、コホート 4 の帯状疱疹 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート 2 及びコホート 4 で各 1 例（33.3%）に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、いずれも好中球数減少 1 例（33.3%）であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国内第Ⅱ相試験（JO29737 試験）

有害事象は全例に認められ、全例で治験薬との因果関係が否定されなかった。発現率が 10%以上の有害事象は、悪心、注入に伴う反応及び末梢性感覚ニューロパチー各 17 例（48.6%）、便秘 15 例（42.9%）、好中球減少症 14 例（40.0%）、発熱 12 例（34.3%）、味覚異常 11 例（31.4%）、脱毛症 10 例（28.6%）、好中球数減少及び食欲減退各 9 例（25.7%）、不眠症 8 例（22.9%）、末梢性ニューロパチー 7 例（20.0%）、血小板数減少、口内炎及び発熱性好中球減少症各 6 例（17.1%）、倦怠感及び白血球減少症各 5 例（14.3%）、背部痛 4 例（11.4%）であった。

重篤な有害事象は 9/35 例（25.7%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、蜂巣炎及び発熱性好中球減少症各 2 例（5.7%）であり、うち、蜂巣炎 1 例以外の事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2/35 例（5.7%）に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、感染性皮膚膿腫及び誤嚥性肺炎各 1 例（2.9%）であり、うち、感染性皮膚膿腫 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 国際共同第Ⅲ相試験（GALLIUM 試験）

有害事象は本薬/化学療法群で 696/698 例（99.7%）、RIT/化学療法群で 678/692 例（98.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/化学療法群で 664/698 例（95.1%）、RIT/化学療法群で 634/692 例（91.6%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 62 のとおりであった。

表 62 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬/化学療法群 698 例		RIT/化学療法群 692 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	696 (99.7)	534 (76.5)	678 (98.0)	483 (69.8)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	339 (48.6)	311 (44.6)	298 (43.1)	262 (37.9)
血小板減少症	87 (12.5)	46 (6.6)	50 (7.2)	19 (2.7)
白血球減少症	82 (11.7)	57 (8.2)	82 (11.8)	59 (8.5)
胃腸障害				
悪心	332 (47.6)	9 (1.3)	314 (45.4)	11 (1.6)
便秘	242 (34.7)	3 (0.4)	205 (29.6)	3 (0.4)
下痢	196 (28.1)	13 (1.9)	157 (22.7)	10 (1.4)
嘔吐	167 (23.9)	8 (1.1)	141 (20.4)	11 (1.6)
腹痛	72 (10.3)	8 (1.1)	74 (10.7)	7 (1.0)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	132 (18.9)	6 (0.9)	123 (17.8)	6 (0.9)
鼻咽頭炎	122 (17.5)	1 (0.1)	125 (18.1)	0
尿路感染	76 (10.9)	13 (1.9)	64 (9.2)	9 (1.3)
肺炎	75 (10.7)	38 (5.4)	54 (7.8)	32 (4.6)
带状疱疹	75 (10.7)	10 (1.4)	48 (6.9)	6 (0.9)
副鼻腔炎	71 (10.2)	2 (0.3)	47 (6.8)	3 (0.4)
下気道感染	61 (8.7)	15 (2.1)	71 (10.3)	6 (0.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	261 (37.4)	9 (1.3)	249 (36.0)	6 (0.9)
発熱	210 (30.1)	18 (2.6)	156 (22.5)	9 (1.3)
悪寒	125 (17.9)	5 (0.7)	73 (10.5)	4 (0.6)
傷害、中毒及び処置合併症				
注入に伴う反応	426 (61.0)	48 (6.9)	339 (49.0)	33 (4.8)

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬/化学療法群 698 例		RIT/化学療法群 692 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経系障害				
頭痛	139 (19.9)	1 (0.1)	115 (16.6)	2 (0.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	202 (28.9)	2 (0.3)	167 (24.1)	1 (0.1)
呼吸困難	115 (16.5)	24 (3.4)	90 (13.0)	13 (1.9)
口腔咽頭痛	76 (10.9)	1 (0.1)	70 (10.1)	2 (0.3)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	118 (16.9)	7 (1.0)	122 (17.6)	10 (1.4)
そう痒症	93 (13.3)	2 (0.3)	90 (13.0)	1 (0.1)
脱毛症	88 (12.6)	0	76 (11.0)	1 (0.1)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	105 (15.0)	0	89 (12.9)	4 (0.6)
背部痛	99 (14.2)	4 (0.6)	112 (16.2)	4 (0.6)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	87 (12.5)	1 (0.1)	77 (11.1)	2 (0.3)
精神障害				
不眠症	104 (14.9)	3 (0.4)	79 (11.4)	2 (0.3)

重篤な有害事象は本薬/化学療法群で 348/698 例 (49.9%)、RIT/化学療法群で 295/692 例 (42.6%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/化学療法群で肺炎 43 例 (6.2%)、発熱 37 例 (5.3%)、注入に伴う反応 36 例 (5.2%)、発熱性好中球減少症 35 例 (5.0%)、好中球減少症 26 例 (3.7%)、敗血症 13 例 (1.9%)、下気道感染 12 例 (1.7%)、下痢 11 例 (1.6%)、腹痛及び呼吸困難各 10 例 (1.4%)、带状疱疹、尿路感染及び心房細動各 9 例 (1.3%)、肺感染及び肺塞栓症各 8 例 (1.1%)、気管支炎、胃腸炎及び低血圧各 7 例 (1.0%)、嘔吐、悪心、感染、気道感染及び上気道感染各 6 例 (0.9%)、貧血、洞性徐脈、脾炎、好中球減少性敗血症、血小板減少症、胸水、発疹及び基底細胞癌各 5 例 (0.7%)、RIT/化学療法群で肺炎 33 例 (4.8%)、好中球減少症 31 例 (4.5%)、発熱及び発熱性好中球減少症各 24 例 (3.5%)、注入に伴う反応 18 例 (2.6%)、嘔吐及び感染各 9 例 (1.3%)、下気道感染、带状疱疹及び呼吸困難各 8 例 (1.2%)、下痢 7 例 (1.0%)、腹痛、敗血症、尿路感染、肺感染及び胆嚢炎各 6 例 (0.9%)、気道感染、好中球減少性敗血症、尿路性敗血症、白血球減少症及び胸水各 5 例 (0.7%) であった。このうち、本薬/化学療法群の注入に伴う反応 36 例、発熱性好中球減少症 33 例、好中球減少症 25 例、発熱 22 例、肺炎 18 例、敗血症、下痢及び呼吸困難各 7 例、带状疱疹 6 例、下気道感染、低血圧、悪心、貧血、洞性徐脈及び血小板減少症各 5 例、肺感染、嘔吐及び好中球減少性敗血症各 4 例、気道感染及び発疹各 3 例、尿路感染、肺塞栓症、気管支炎、感染及び上気道感染各 2 例、腹痛、心房細動、胃腸炎、脾炎及び胸水各 1 例、RIT/化学療法群の好中球減少症 28 例、発熱性好中球減少症 23 例、注入に伴う反応 18 例、肺炎 13 例、発熱 12 例、嘔吐 7 例、肺感染 6 例、好中球減少性敗血症 5 例、带状疱疹、敗血症及び白血球減少症各 4 例、呼吸困難及び下痢各 3 例、感染、下気道感染及び気道感染各 2 例、腹痛、尿路感染、胆嚢炎及び尿路性敗血症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第Ⅱ相試験 (GAO4915g 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 76/100 例 (76.0%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、悪心 59 例 (59.0%)、注入に伴う反応 56 例 (56.0%)、疲

労 48 例 (48.0%)、悪寒及び好中球減少症各 41 例 (41.0%)、脱毛症 40 例 (40.0%)、下痢 38 例 (38.0%)、嘔吐 31 例 (31.0%) であった。

重篤な有害事象は 38/100 例 (38.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 14 例 (14.0%)、肺炎 6 例 (6.0%)、敗血症、下痢、低酸素症、肺塞栓症、精神状態変化及び脱水各 2 例 (2.0%) であり、うち、発熱性好中球減少症 10 例、敗血症、肺炎、肺塞栓症及び脱水各 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 7/100 例 (7.0%) に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.5 海外第Ⅲ相試験 (GADOLIN 試験)

有害事象は本薬/ベンダムスチン群で 202/204 例 (99.0%)、ベンダムスチン群で 200/203 例 (98.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/ベンダムスチン群で 193/204 例 (94.6%)、ベンダムスチン群で 188/203 例 (92.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 63 のとおりであった。

表 63 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬/ベンダムスチン群 204 例		ベンダムスチン群 203 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	202 (99.0)	148 (72.5)	200 (98.5)	133 (65.5)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	77 (37.7)	71 (34.8)	60 (29.6)	55 (27.1)
血小板減少症	30 (14.7)	22 (10.8)	50 (24.6)	32 (15.8)
貧血	24 (11.8)	15 (7.4)	36 (17.7)	22 (10.8)
胃腸障害				
悪心	106 (52.0)	2 (1.0)	123 (60.6)	6 (3.0)
下痢	57 (27.9)	2 (1.0)	61 (30.0)	5 (2.5)
嘔吐	45 (22.1)	4 (2.0)	54 (26.6)	2 (1.0)
便秘	42 (20.6)	0	40 (19.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	82 (40.2)	5 (2.5)	67 (33.0)	5 (2.5)
発熱	58 (28.4)	2 (1.0)	39 (19.2)	0
無力症	31 (15.2)	3 (1.5)	25 (12.3)	1 (0.5)
悪寒	28 (13.7)	1 (0.5)	21 (10.3)	0
傷害、中毒及び処置合併症				
注入に伴う反応	128 (62.7)	19 (9.3)	117 (57.6)	7 (3.4)
感染症及び寄生虫症				
気管支炎	24 (11.8)	1 (0.5)	22 (10.8)	3 (1.5)
上気道感染	28 (13.7)	4 (2.0)	18 (8.9)	1 (0.5)
尿路感染	24 (11.8)	6 (2.9)	12 (5.9)	0
副鼻腔炎	24 (11.8)	2 (1.0)	11 (5.4)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	64 (31.4)	0	40 (19.7)	0
呼吸困難	26 (12.7)	2 (1.0)	23 (11.3)	1 (0.5)
神経系障害				
頭痛	27 (13.2)	1 (0.5)	33 (16.3)	2 (1.0)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	28 (13.7)	2 (1.0)	24 (11.8)	0
そう痒症	28 (13.7)	1 (0.5)	13 (6.4)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	36 (17.6)	3 (1.5)	37 (18.2)	2 (1.0)
筋骨格系及び結合組織障害				

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬/ベンダムスチン群 204 例		ベンダムスチン群 203 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
関節痛	24 (11.8)	1 (0.5)	11 (5.4)	0
四肢痛	22 (10.8)	2 (1.0)	10 (4.9)	0
血管障害				
低血圧	24 (11.8)	3 (1.5)	3 (1.5)	2 (1.0)
精神障害				
不眠症	21 (10.3)	0	21 (10.3)	0

重篤な有害事象は本薬/ベンダムスチン群で 89/204 例 (43.6%)、ベンダムスチン群で 75/203 例 (36.9%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/ベンダムスチン群で発熱性好中球減少症 11 例 (5.4%)、肺炎及び注入に伴う反応各 7 例 (3.4%)、発熱、敗血症及び好中球減少症各 6 例 (2.9%)、血小板減少症 5 例 (2.5%)、ベンダムスチン群で肺炎 12 例 (5.9%)、敗血症 7 例 (3.4%)、発熱性好中球減少症 6 例 (3.0%) であった。このうち、本薬/ベンダムスチン群の発熱性好中球減少症 10 例、注入に伴う反応 7 例、好中球減少症及び血小板減少症各 5 例、敗血症 3 例、発熱及び肺炎各 2 例、ベンダムスチン群の肺炎及び発熱性好中球減少症各 6 例、敗血症 4 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/ベンダムスチン群で 7/204 例 (3.4%)、ベンダムスチン群で 5/203 例 (2.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.6 国際共同第Ⅲ相試験 (BO21005 試験)

有害事象は本薬/CHOP 群で 683/704 例 (97.0%)、RIT/CHOP 群で 657/703 例 (93.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/CHOP 群で 639/704 例 (90.8%)、RIT/CHOP 群で 596/703 例 (84.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 64 のとおりであった。

表 64 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬/CHOP 群 704 例		RIT/CHOP 群 703 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	683 (97.0)	519 (73.7)	657 (93.5)	455 (64.7)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	340 (48.3)	325 (46.2)	286 (40.7)	268 (38.1)
胃腸障害				
悪心	207 (29.4)	13 (1.8)	199 (28.3)	2 (0.3)
便秘	165 (23.4)	4 (0.6)	172 (24.5)	6 (0.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	142 (20.2)	10 (1.4)	83 (11.8)	9 (1.3)
傷害、中毒及び処置合併症				
注入に伴う反応	254 (36.1)	20 (2.8)	165 (23.5)	4 (0.6)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	145 (20.6)	0	142 (20.2)	3 (0.4)

重篤な有害事象は本薬/CHOP 群で 300/704 例 (42.6%)、RIT/CHOP 群で 264/703 例 (37.6%) に認められた。各群で 20 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/CHOP 群で発熱性好中球減少症 81 例 (11.5%)、好中球減少症 52 例 (7.4%)、肺炎 40 例 (5.7%)、RIT/CHOP 群で発熱性好中球減少症 72 例 (10.2%)、好中球減少症 40 例 (5.7%)、肺炎 32 例 (4.6%) であった。うち、本薬/CHOP 群の発熱性好中球減少症 76 例、好中球減少症 48 例、肺炎 25 例、RIT/CHOP 群の発熱性好中球減少症 70 例、好中球減少症 39 例、肺炎 20 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/CHOP 群で 14/704 例 (2.0%)、RIT/CHOP 群で 9/703 例 (1.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本薬/CHOP 群で肺炎 2 例 (0.3%) であり、うち、肺炎 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7 海外第 I / II 相試験 (BO20999 試験)

有害事象は 132/134 例 (98.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 120/134 例 (89.6%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は注入に伴う反応 109 例 (81.3%)、低血圧 68 例 (50.7%)、発熱 57 例 (42.5%)、悪寒 43 例 (32.1%)、悪心 40 例 (29.9%)、嘔吐 37 例 (27.6%)、高血圧 36 例 (26.9%)、無力症 35 例 (26.1%)、下痢 31 例 (23.1%) 及び頭痛 27 例 (20.1%) であった。

重篤な有害事象は、44/134 例 (32.8%) に認められた。4 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 9 例 (6.7%)、注入に伴う反応 8 例 (6.0%)、低血圧 7 例 (5.2%)、悪寒 5 例 (3.7%)、悪心、嘔吐、発熱性好中球減少症、頭痛、呼吸困難及び TLS 各 4 例 (3.0%) であり、うち、発熱及び呼吸困難各 1 例以外は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 4/134 例 (3.0%) に認められ、2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は注入に伴う反応 2 例 (1.5%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.8 海外第 I / II 相試験 (BO21003 試験)

7.3.8.1 第 I 相部分

有害事象は 21/22 例 (95.5%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。発現率が 30%以上の有害事象は注入に伴う反応 16 例 (72.7%)、悪寒 11 例 (50.0%)、発熱 10 例 (45.5%)、悪心 8 例 (36.4%) であった。

重篤な有害事象は 7/22 例 (31.8%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、注入に伴う反応及び発熱各 2 例 (9.1%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/22 例 (4.5%) に認められ、認められた投与中止に至った有害事象は注入に伴う反応であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.8.2 第 II 相部分

有害事象は本薬群で 83/87 例 (95.4%)、リツキシマブ群で 74/86 例 (86.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 75/87 例 (86.2%)、リツキシマブ群で 53/86 例 (61.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は本薬群で注入に伴う反応 64 例 (73.6%)、悪寒 27 例 (31.0%)、リツキシマブ群で注入に伴う反応 44 例 (51.2%) であった。

重篤な有害事象は本薬群で 21/87 例 (24.1%)、リツキシマブ群で 17/86 例 (19.8%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎及び発熱性好中球減少症各 3 例 (3.4%)、

リツキシマブ群で発熱性好中球減少症 3 例 (3.5%) であり、うち、本薬群の発熱性好中球減少症 1 例、リツキシマブ群の発熱性好中球減少症 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 7/87 例 (8.0%)、リツキシマブ群で 9/86 例 (10.5%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本薬群で注入に伴う反応 3 例 (3.4%) (リツキシマブ群では該当なし) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.9 海外第 I b 相試験 (BO21000 試験)

有害事象は未治療の FL 患者及び再発又は難治性の FL 患者でいずれも全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は未治療の FL 患者で 78/81 例 (96.3%)、再発又は難治性の FL 患者で全例に認められた。各患者集団で発現率が 30%以上の有害事象は、未治療の FL 患者で悪心 48 例 (59.3%)、注入に伴う反応 47 例 (58.0%)、発熱及び好中球減少症各 35 例 (43.2%)、疲労 32 例 (39.5%)、頭痛 30 例 (37.0%)、下痢 28 例 (34.6%)、悪寒 27 例 (33.3%)、嘔吐 26 例 (32.1%)、咳嗽 25 例 (30.9%)、再発又は難治性の FL 患者で注入に伴う反応 42 例 (75.0%)、悪心 40 例 (71.4%)、好中球減少症及び便秘各 27 例 (48.2%)、下痢 26 例 (46.4%)、発熱、頭痛、疲労及び悪寒各 21 例 (37.5%)、嘔吐 17 例 (30.4%) であった。

重篤な有害事象は未治療の FL 患者で 36/81 例 (44.4%)、再発又は難治性の FL 患者で 23/56 例 (41.1%) に認められた。各患者集団で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、未治療の FL 患者で発熱 7 例 (8.6%)、好中球減少性感染及び発熱性好中球減少症各 5 例 (6.2%)、好中球減少症、注入に伴う反応及び頭痛各 4 例 (4.9%)、好中球減少性敗血症、肺炎、悪寒、嘔吐及び潮紅各 3 例 (3.7%)、再発又は難治性の FL 患者で好中球減少性敗血症 4 例 (7.1%)、発熱性好中球減少症 3 例 (5.4%) であり、うち、未治療の FL 患者の発熱 6 例、発熱性好中球減少症 5 例、好中球減少症及び注入に伴う反応各 4 例、頭痛、肺炎、悪寒、嘔吐及び潮紅各 3 例、好中球減少性敗血症 2 例、再発又は難治性の FL 患者の好中球減少性敗血症 1 例以外は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は未治療の FL 患者で 10/81 例 (12.3%)、再発又は難治性の FL 患者で 10/56 例 (17.9%) に認められた。各患者集団で 5 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、再発又は難治性の FL 患者で好中球減少症 5 例 (8.9%) (未治療の FL 患者では該当なし) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.10 海外第 I 相試験 (YP25623 試験)

有害事象は 35/48 例 (72.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 28/48 例 (58.3%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、注入に伴う反応 15 例 (31.3%)、発熱 11 例 (22.9%)、咳嗽 5 例 (10.4%) であった。

重篤な有害事象は 9/48 例 (18.8%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 3 例 (6.3%)、好中球減少症 2 例 (4.2%) であり、うち、肺炎 1 例以外は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/48 例 (2.1%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は肺炎 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の CD20 陽性の濾胞性リンパ腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、B-NHL 細胞の細胞膜上に発現する CD20 に結合し、B-NHL 細胞に対して ADCC 及び ADCP 活性を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、CD20 陽性の濾胞性リンパ腫に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 4 月 23 日

申請品目

[販 売 名] ガザイバ点滴静注 1000 mg
[一 般 名] オビヌツズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 8 月 23 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、以下の点等から、CD20 陽性の FL 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 未治療の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GALLIUM 試験）において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による FL 患者集団における PFS について、RIT/化学療法群に対する本薬/化学療法群の優越性が示されたこと。
- リツキシマブ抵抗性の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GADOLIN 試験）において、主要評価項目とされた中央判定による PFS について、ベンダムスチン群に対する本薬/ベンダムスチン群の優越性が検証され、かつ当該試験に登録された主要な部分集団である FL 患者集団と全体集団との間で明確に異なる傾向は認められなかったこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、infusion reaction、骨髄抑制、感染症、HBV の再活性化、心臓障害、TLS、消化管穿孔、PML 及び ILD であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「CD20 陽性の濾胞性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- ・ フローサイトメトリー法等により検査を行い、CD20 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果、及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞

通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回1,000 mgを点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1サイクル目は1、8、15日目、2サイクル目以降は1日目に投与する。維持療法では、単独投与により2カ月に1回、最長2年間、投与を繰り返す。

○シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合

3週間を1サイクルとし、8サイクル

○シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合

3週間を1サイクルとし、8サイクル

○ベンダムスチン塩酸塩併用の場合

4週間を1サイクルとし、6サイクル

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ・ 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- ・ 導入療法中に併用する抗悪性腫瘍剤を中止した場合、本薬単独投与を継続することができる。
- ・ 有害事象により本薬を投与できなかった場合には、回復するまで投与を延期すること。
- ・ 本薬投与による infusion reaction を軽減させるために、本薬投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本薬の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
- ・ 本薬の投与時にはバイアルから40 mLを抜き取り、日局生理食塩液で希釈して計250 mLとし、50

mg/h の投与速度で点滴静注を開始する。infusion reaction が認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。

本薬の投与速度	
投与時期	投与速度
初回投与	50 mg/h で開始し、30 分毎に 50 mg/h ずつ、最大 400 mg/h まで上げることができる。
2 回目以降	前回の投与で Grade 2 以上の infusion reaction が発現しなかった場合は、100 mg/h で投与を開始し、30 分毎に 100 mg/h ずつ、最大 400 mg/h まで上げることができる。

- infusion reaction が発現した場合、下表のように、本薬の投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行うこと。

infusion reaction 発現時の処置及び投与再開時の投与速度		
infusion reaction の Grade*	処置	投与再開時の投与速度
Grade 2 以下	投与を中断するか投与速度を下げて適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reaction が回復後、投与を再開できる。	投与中断前の半分の速度とすること。その後、infusion reaction が認められなかった場合は、30 分毎に 50 mg/h ずつ最大 400 mg/h まで投与速度を上げることができる。
Grade 3	投与を中断して適切な処置を行うこと。infusion reaction が回復後、投与を再開できる。ただし、Grade 3 の infusion reaction が再発した場合は、投与を直ちに中止し、本薬を再投与しないこと。	
Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本薬を再投与しないこと。	—

*：Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、本薬と併用する化学療法別（ベンダムスチンとベンダムスチン以外の化学療法）における Grade 3 以上の感染症の発現状況を検討することを目的として、安全性検討事項を感染症、調査予定症例数を 1,000 例、観察期間を 3 年間（導入療法期 6 カ月間、維持療法期 2 年間、後観察期 6 カ月間）と設定した製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、感染症に着目した製造販売後調査を実施する旨の申請者の説明は受入れ可能であり、申請者の計画した内容で当該調査を実施することは差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 65 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 66 及び 67 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリス

ク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 65 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- infusion reaction - 血小板減少 - 好中球減少・白血球減少 - 感染症 - HBV の再活性化 - 心臓障害 - TLS - 消化管穿孔 - 進行性多巣性白質脳症 - ILD	二次性悪性腫瘍	該当なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表 66 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 使用成績調査	なし	市販直後調査による情報提供

表 67 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	本薬と併用する化学療法別（ベンダムスチンとベンダムスチン以外の化学療法）における Grade 3 以上の感染症の発現状況を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された CD20 陽性の FL 患者
観察期間	3 年間
調査予定症例数	1,000 例
主な調査項目	安全性検討事項：感染症 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、病期分類、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、併用する化学療法の投与状況等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.3.2-2、CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱(治験薬の休薬に係る規定の不遵守、併用薬の減量に係る規定の不遵守、治験薬の投与速度に係る規定の不遵守)
- ・ 一部の被験者となるべき者を治験に参加させる際に、改訂された説明文書を用いて同意を得ていなかった

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

CD20 陽性の濾胞性リンパ腫

[用法・用量]

通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回1000 mgを点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1サイクル目は1、8、15日目、2サイクル目以降は1日目に投与する。維持療法では、単独投与により2カ月に1回、最長2年間、投与を繰り返す。

○シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン又はメチルプレドニゾン併用の場合

3週間を1サイクルとし、8サイクル

○シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン又はメチルプレドニゾン併用の場合

3週間を1サイクルとし、8サイクル

○ベンダムスチン塩酸塩併用の場合

4週間を1サイクルとし、6サイクル

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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に説明し、同意を得てから投与すること。

[禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

フローサイトメトリー法等により検査を行い、CD20 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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
2. 導入療法中に併用する抗悪性腫瘍剤を中止した場合、本剤単独投与を継続することができる。
3. 有害事象により本剤を投与できなかった場合には、回復するまで投与を延期すること。
4. 本剤投与による infusion reaction を軽減させるために、本剤投与の 30 分～1 時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
5. 本剤の投与時にはバイアルから 40 mL を抜き取り、日局生理食塩液で希釈して計 250 mL とし、50 mg/時の投与速度で点滴静注を開始する。infusion reaction が認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。

本剤の投与速度

投与時期	投与速度
初回投与	50 mg/時で開始し、30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで上げることができる。
2 回目以降	前回の投与で Grade 2 以上の infusion reaction が発現しなかった場合は、100 mg/時で投与を開始し、30 分毎に 100 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで上げることができる。

6. infusion reaction が発現した場合、下表のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行うこと。

infusion reaction 発現時の処置及び投与再開時の投与速度

infusion reaction の Grade*	処置	投与再開時の投与速度
Grade 2 以下	投与を中断するか投与速度を下げて適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reaction が回復後、投与を再開できる。	投与中断前の半分の速度とすること。その後、infusion reaction が認められなかった場合は、30 分毎に 50 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで投与速度を上げることができる。
Grade 3	投与を中断して適切な処置を行うこと。infusion reaction が回復後、投与を再開できる。ただし、Grade 3 の infusion reaction が再発した場合は、投与を直ちに中止し、本剤を再投与しないこと。	
Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。	—

*：Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody dependent cell mediated phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
■	■	■
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Asp	aspartate	アスパラギン酸
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
■	■	■
■	■	■
CHOP	cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisolone/prednisone/methylprednisolone	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び PSL
CHO 細胞	chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ球性白血病
CL _{inf}	non-specific of time-independent clearance	時間非依存的なクリアランス
CL _{ss}	clearance at steady state	定常状態のクリアランス
CL _T	initial value of time-dependent clearance	時間依存的なクリアランス
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CV	cyclophosphamide、vincristine	シクロホスファミド及びビンクリスチンとの併用
CVP	cyclophosphamide、vincristine、prednisolone/prednisone/methylprednisolone	シクロホスファミド、ビンクリスチン及び PSL
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CrCL _N	normalized creatinine clearance	正規化されたクレアチニンクリアランス
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ESMO	European Society for Medical Oncology	
Fab	Fragment antigen binding	抗原結合フラグメント
Fab/c	Fragment antigen binding / crystallizable	
Fc	fragment crystallizable	結晶性フラグメント
FC	fludarabine、cyclophosphamide	フルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミド
FcRn	neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体

FcγR	Fc γ receptor	Fcγ 受容体
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
fITT	FL ITT	
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index	濾胞性リンパ腫国際予後指標
GADOLIN 試験		GAO4753g/GO01297 試験
GALLIUM 試験		BO21223 試験
GGT	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク
HLGT	high level group term	高位グループ語
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
IFN-γ	interferon-γ	インターフェロン-γ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intent-to-treat	
IRC	independent review committee	独立評価委員会
K _D	dissociation constant	解離定数
k _{des}	decay coefficient associated with time-dependent clearance	時間依存性クリアランスの減衰係数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCB	master cell bank	マスター・セル・バンク
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMV	murine minute virus	マウス微小ウイルス
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute-Physician Data Query	
NE	not estimable	推定不可
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PD	progressive disease	病勢進行
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影
PI	propidium iodide	ヨウ化プロピジウム
PK	pharmacokinetics	薬物動態

本薬/CVP		本薬と CVP との併用
本薬/化学療法		本薬と CHOP、CVP 又はベンダムスチンの併用
本薬/ベンダムスチン		本薬とベンダムスチンとの併用
リツキシマブ		リツキシマブ（遺伝子組換え）