

衛研発 第 2458 号
平成 13 年 4 月 24 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

販売名 リツキサン注 10 mg / mL

一般名 リツキシマブ (遺伝子組換え)

申請者名 全薬工業株式会社

申請年月日 平成 11 年 9 月 17 日

申請区分 1 - (1) 新有効成分

化学構造 別紙 (アミノ酸配列)
1,328 個のアミノ酸残基 (C₆₄₂₆H₉₉₀₀N₁₇₀₀O₂₀₀₈S₄₄ ; 分子量 : 約 145,000)
からなる糖蛋白質 (分子量 : 約 148,000)

特記事項 希少疾病用医薬品 (指定年月日 : 平成 10 年 11 月 27 日)

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成 13 年 4 月 24 日作成

販 売 名 リツキサン注 10 mg / mL
一 般 名 リツキシマブ (遺伝子組換え)
申 請 者 全薬工業株式会社
申請年月日 平成 11 年 9 月 17 日

審査結果

(1) 有効性について

国内及び海外の臨床試験成績より、CD20 陽性低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及び CD20 陽性マントル細胞リンパ腫に対して、本薬の有効性は認められると判断されたこと。

(2) 安全性について

国内及び海外の臨床試験成績より、本薬投与に際して認められる有害事象 (infusion reaction : 審査報告 (1) (2) では infusion-associated symptom あるいはサイトカイン放出症候群とも呼称している) に対して十分な注意が払われるならば、本薬の安全性は担保されることが考えられること。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会で審議されることが適当であると判断した。

効能・効果

CD20 陽性の下記疾患

低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

用法・用量

- 1 . 通常成人には、リツキシマブとして 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。なお、患者の年齢、症状により適宜減量する。
- 2 . 本剤は用時生理食塩液又は 5 % ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。

別紙 リツキシマブのアミノ酸配列

Heavy Chain (重鎖)

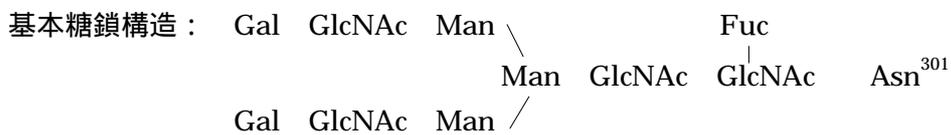
1 Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu
11 Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met
21 Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
31 Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr
41 Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala
51 Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr
61 Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu
71 Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
81 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp
91 Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Thr
101 Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val
111 Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
121 Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
131 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
141 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
151 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

161 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
171 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
181 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
191 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
201 Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
211 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Ala Glu
221 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
231 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
241 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
251 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
261 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
271 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
281 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
291 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
301 Asn* Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
311 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
321 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
331 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

341 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 351 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 361 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 371 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 381 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 391 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 401 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 411 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 421 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 431 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 441 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 451 Lys

1-150 : マウス由来 (下線部) , 151-451 : ヒト由来

* : 糖鎖結合位置



Light Chain (軽鎖)

1 Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile
11 Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr
21 Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser
31 Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
41 Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr
51 Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg
61 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr
71 Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
81 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
91 Thr Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
101 Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
111 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
121 Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
131 Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
141 Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
151 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
161 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
171 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
181 Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
191 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
201 Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
211 Gly Glu Cys 213

1-128 : マウス由来 (下線部)

129-213 : ヒト由来

審査報告(1)

平成 13 年 2 月 15 日作成

1.申請品目

[販 売 名] リツキサン注
[一 般 名] リツキシマブ(遺伝子組換え)
[申 請 者] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 11 年 9 月 17 日
[剤型・含量] 1mL 中にリツキシマブ 10mg を含む水性注射剤
1 瓶に 10mL、 1 瓶に 50mL

[申請時の効能・効果]

CD20 陽性低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

[申請時の用法・用量]

本剤は用時生理食塩液又は 5 %ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し、通常、成人にはリツキシマブとして 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

なお、患者の年齢、症状により適宜増減する。

[特記事項] 希少疾病医薬品(指定日:平成 10 年 11 月 27 日)

2.提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

イ.起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は米国 IDEC Pharmaceuticals Corporation により 1991 年に開発されたマウス - ヒトキメラ型抗体 (IDEC-C2B8、以下本薬) であり、マウス抗 CD20 モノクローナル抗体 (IDEC-2B8) の可変部領域とヒト免疫グロブリンの定常部領域 (1 鎖、2 鎖) よりなる。B 細胞起源の悪性リンパ腫細胞表面の CD20 抗原と結合し、補体依存性細胞傷害作用 (以下 CDC)、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (以下 ADCC) 等により抗腫瘍作用を示すと考えられている。

米国では、1995 年より Genentech 社と共同で開発が行われ、1997 年 11 月に IDEC 社タンク培養品が、1998 年 3 月に Genentech 社のタンク培養品が「再発もしくは難治性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を適応に承認が取得された。欧州では Genentech 社の親会社である Roche International が欧州医薬品審査庁 (EMA) に輸入承認申請を行い、1998 年 6 月に IDEC 社のタンク培養品が、1998 年 10 月に Genentech 社のタンク培養品が「臨床病期 Ⅰ ~ Ⅱ 期の化学療法抵抗性あるいは再発回数 2 回以上のろ胞性リンパ腫」を適応に承認されている。国内における開発は 1995 年 11 月に IDEC 社から開発及び販売権を取得した全薬工業株式会社によりな

れた。また、米国ではスケールメリットより IDEC 社 タンク培養品の製造を 1999 年 12 月に休止した。国内への本薬の供給は Genentech 社 タンク培養品となる予定である。

なお、本薬は平成 10 年 11 月 27 日に「B 細胞性非ホジキンリンパ腫(ただし、腫瘍細胞表面に分化抗原 CD20 が確認されたものに限る)」を適応として希少疾病用医薬品に指定されている。

本申請にあたり提出された国内第 相試験 及び国内第 相試験成績に関する資料 に対し、医薬品機構が実施した適合性書面調査の結果、集計ミス、転記ミス、誤記等による生データとの不整合及び誤字等の記載の誤りが認められた。医薬品機構の指摘を受け、申請者は自主的な修正を行ったが、その後再度誤りが散見されたことから、審査センターは、修正内容及び修正方法について申請者に照会を行った。その結果、原資料と添付資料が不整合を生じた原因の一つに、有害事象の因果関係について社内で検討し担当医に確認せず判断を変更していたことが判明した。しかし、その内容が軽微であったことから、再度データの信頼性の確認を行うと共に、安全性情報を含めた成績の修正手順について改善を求めた。その結果、先の 2 つの国内臨床試験に関して修正された総括報告書が平成 12 年 6 月 1 日に提出された。審査センターは再提出された添付資料の内容を確認し、これら添付資料の信頼性が確保されていると判断した。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本薬は遺伝子組換えにより得られたマウス - ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、アミノ酸 213 残基の軽鎖 2 分子及びアミノ酸 451 残基の重鎖 2 分子からなる IgG 抗体である。軽鎖 1 ~ 128 残基の可変部領域及び重鎖 1 ~ 150 残基の可変部領域はマウス由来で、残りの定常部領域はヒト由来の 軽鎖及び 1 重鎖である。鎖内に 12 ヶ所のジスルフィド結合を、鎖間に 4 ヶ所のジスルフィド結合を有する。また、重鎖アスパラギン 301 にオリゴ糖を有している。

本薬は以下に示す方法で製造されている。すなわち、ヒトリンパ腫由来細胞株である CD20 陽性 SB 細胞を BALB/c マウスに免疫した後、細胞融合法により抗 CD20 抗体産生細胞 (ハイブリドーマ) を得る。この細胞から CD20 抗原に対する免疫グロブリンの軽鎖及び重鎖可変部領域をコードする遺伝子を得る。これらをそれぞれヒト免疫グロブリン軽鎖 定常部及び重鎖 1 定常部遺伝子に連結し、単一の発現ベクターに組み込む。このベクターをチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に導入した後、マウス - ヒトキメラ型モノクローナル抗 CD20 抗体を産生する細胞を得て、これを基にマスターセルバンク (MCB) を調製し、さらに、MCB からワーキングセルバンク (WCB) を調製する。WCB を大量培養することにより、本薬を含む培養上清が得られる。これらの工程に関連して、MCB 及び WCB の調製・保存方法及び管理方法が規定されている。本薬を含む培養上清に対し、

アフィニティークロマトグラフィー、

陰イオン交換クロマトグラフィー

工程管理としては、ウイルス安全性評価がなされている。また、生産工程の各段階で実施される工程試験とその処置基準値及び出荷試験とその規格値が設定されている。

原薬の規格については、性状 確認試験 純度試験

定量値 pH が設定されている。
製剤の規格については、性状 確認試験 純度試験、定量値 pH が設定されている。

医薬品医療機器審査センター（以下審査センター）は、に関して試験結果の提示並びに必要な試験の設定を求めるなど、製造方法及び規格試験法について説明を求めるとともに、申請書の修正を指示している。

八．安定性に関する資料

原薬の安定性については長期保存試験

が性状 pH を試験項目として検討された。その結果、いずれの試験においてもいずれの測定項目においても経時的変化は認められず、安定であったことから、原薬は、2~8 で 60 日及び 1 又は 3 回までの凍結/解凍処理を伴う - 20 以下で 2 年間の有効期間が設定された。

製剤の各安定性試験については長期保存試験

苛酷試験 輸送試験

が性状 pH

を試験項目として検討された。

審査センターは、安定性試験について審査中である。

二．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

本薬はマウス - ヒトキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体であるため、ヒト CD20 とホモロジーの高い抗原を有する細胞（リンパ球）を持たないげっ歯類試験動物を用いた毒性試験は実施せず、動物試験はサルを用いて行っている。

単回投与毒性試験はサルを用いて静脈内投与で実施されており、概略の致死量は 100mg/kg 以上と判断されている。一般状態の変化としては、嘔吐、リンパ球比率の低下、血小板の減少が認められている。

反復投与毒性試験はサルを用いて 1 ヶ月間（週 1 回 4 回投与）及び 2 ヶ月間（週 1 回 8 回投与）静脈内投与で実施されている。いずれの試験においても薬理作用に起因した末梢血リンパ球及びリンパ節 B リンパ球の減少が認められている。無毒性量は 1 ヶ月間試験で 16.8mg/kg/日以上、2 ヶ月間試験で 20mg/kg/日以上と判断されている。

生殖毒性試験は通常使用されるラット及びウサギに生物学的反応性を有しないため実施されていない。さらにサルについては生殖発生毒性に関する背景データが不足しているため実施されていない。

依存性試験はサル反復投与毒性試験において中枢作用を疑う所見は認められず、また臨床試験においても薬物依存性を示唆する所見は認められなかったことから、実施されていない。

抗原性試験は、本薬が可変部領域を除きその構造の大部分はヒト IgG 抗体であるのでマウス、モルモット等の実験動物において、ヒトに対する抗原性を評価するのは適切でないと考え実施されていない。

遺伝毒性試験は、本薬がたん白製剤であり、細胞膜を通過し DNA 又は他の染色体成分に直接作用するとは考えられないため、実施されていない。

がん原性試験は、臨床使用期間が 6 ヶ月を超えることはないことから、実施されていない。

発熱性試験はウサギを用いて静脈内投与により実施され、発熱性は観察されず、陰性と判断されている。

ヒト正常組織との交叉性についてはリンパ系の一部の組織（リンパ節、脾臓の白脾髄、扁桃のリンパ濾胞）のみが陽性反応を示している。他の組織、細胞とは交叉反応を示さない。

サル単回投与時の血清中薬物濃度は、最高血清中濃度（Cmax）及び血清中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）ともに投与量に依存し、その消失は緩徐である。サル反復投与時の血清中薬物濃度は、初回及び 2 回投与後に 161 ~ 386 μ g/mL に達し、その後も同等又はより高

い濃度で推移する。一方、本薬に対する抗体が発現した動物では、本薬が血中より速やかに消失し、末梢血中 B リンパ球は速やかに回復する。

審査センターではサルの試験における無毒性量は 20mg/kg であり、臨床用量（およそ 10mg/kg）を考えると安全域が非常に狭いと考えられることから、ヒトへの安全性について考察を求めた。

米国においてサル 1 ヶ月間反復投与試験が実施され、その結果 16.8mg/kg においても薬理作用に起因する変化を除き、何ら有害作用は観察されなかった。また、ヒト正常組織を用いた交叉反応性試験の結果より、本薬とヒト組織との反応性は非常に限定されており、CD20 陽性リンパ球が存在する末梢血、骨髄、及びリンパ系の一部の組織とのみ反応し、他の組織とは反応性を有しないことが示されている。さらに、サル 2 ヶ月間反復投与試験の 20mg/kg 群の血清中濃度は、初回投与 24 時間後に 161～386 $\mu\text{g/mL}$ に達し、これらの値は、ヒト第 1 相試験の初回投与量である 250mg/m² 投与例の最高血清中濃度（91.4～164.5 $\mu\text{g/mL}$ ）と同等、又は上回っていた。また、サル急性毒性試験の 100mg/kg 投与例の C_{max}（1220～2260 $\mu\text{g/mL}$ ）又は AUC（147688～296221 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）値は、ヒトの 250mg/m² 投与での C_{max}（91.4～164.5 $\mu\text{g/mL}$ ）や AUC（9303～170667 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）値を上回っていた。これらの試験においても本薬の薬理作用に起因する血中、骨髄中及びリンパ系組織における B リンパ球の減少を除き、異常は認められていないことから、安全性に問題はないと考えられると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、本薬がバイオテクノロジー応用医薬品であり、げっ歯類に反応性を有しないことから、げっ歯類を用いた単回毒性試験を実施しなかったとする申請者の見解に一定の理解を示すが、本薬の不純物等の影響を検索するためにも大量投与における毒性発現を確認する必要があると考え、申請者の見解を求めた。

バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床試験ガイダンス（平成 12 年 2 月 22 日 医薬審 326 号）に記載されているように、動物試験で確認する方法よりも不純物や汚染物質を確実に除去する精製工程、より感度の高い確認試験の方が望ましいと考え、各生産に際して工程試験と処置基準値に基づく工程管理や、原薬及び製剤段階における規格試験を通して、製品の一貫性を担保していると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

サル単回毒性試験で認められた血小板減少と本薬の関連性及び嘔吐の原因について、臨床試験の結果も踏まえて考察することを申請者に求めた。

本試験において血小板数の減少傾向が 30mg/kg 以上で観察されたが、本薬は B リンパ球表面の CD20 抗原と結合すると、その Fc 部分の立体構造に変化が生じて、Fc レセプターを介してマクロファージ等の Fc レセプター発現細胞と結合する。血小板も Fc レセプターを発現しているため、B リンパ球と結合しその Fc 部分の立体構造に変化が生じた本薬と結合しうる。その結果として、血流中の血小板数が減少したものと推察された。また、嘔吐の発現機序として、Fc レセプターを介して本薬と結合したマクロファージ等から TNF やインターロイキン 6（IL-6）等が放出され、その結果、嘔吐が発現した可能性が推察された。

これらサイトカイン、特に TNF は、嘔吐を誘発することが知られている(Blick M.: Cancer Res 47:2986, 1987) との回答が申請者より得られ、これを了承した。

審査センターはサル反復投与毒性試験において種々の変化が認められていることから、本薬の薬理作用によりどのような変化が発現するのか説明を申請者に求めた。

本薬は CD20 抗原と特異的に結合し、CDC、ADCC 等を介して標的細胞を傷害する。従って、細胞表面に CD20 抗原が発現している B リンパ球は、正常又は腫瘍化しているかに関わらず傷害される。本薬の薬効量以上の投与により、まず血流中の B リンパ球が消失し、次いでリンパ節、脾臓等のリンパ系組織及び骨髄中の B リンパ球が減少する。これらのことから、サルの単回投与及び反復投与毒性試験で認められたリンパ球に関連した変化は本薬の薬理作用に起因するものと判断されると申請者は回答し、審査センターはこの見解を了承した。

生殖発生毒性試験においてラット及びウサギは本薬との反応性を有しないことから実施されていない。また、反応性のあるサルは生殖発生毒性を評価する上で背景データが不足しているため実施しなかったとしていることから、その科学的妥当性について説明を求めた。

CD20 抗原との反応性に関連した生殖毒性を検討する場合、本薬に生物学的応答を示すサルを用いて試験する必要がある。しかし、サルを用いた生殖発生毒性試験はリスクの検出のために十分な動物数を使用することが困難であり、背景データも十分でないと言われている。更に本薬はマウス - ヒトキメラ型抗体であり、サルに反復投与した場合、抗体が出現し本薬が中和される確率が高いため、動物試験では本薬の生殖発生毒性を適切に評価できないと考え実施しなかった。またヒト生殖器系臓器と交叉性を有しないこと、反復投与毒性試験においても雌雄の生殖器に影響が見られていないことより、親動物の生殖機能に影響はないものと判断される。しかし、IgG は胎盤を通過し、また乳汁中に移行することが知られており、本薬も同様の動態を有するものと推察されることから、母体に投与された本薬が胎盤や授乳を通じて胎児や乳児に移行し、薬理作用に起因する変化として B リンパ球が傷害される可能性が考えられる。更に、胚発生及び器官形成期に、B リンパ球以外の細胞表面に CD20 抗原エピトープが一時的に発現し、その細胞が傷害される可能性も完全には否定出来ない。以上のことを考慮し、添付文書の使用上の注意に「本薬を用いた動物での生殖・催奇形性試験は実施されていない」等の注意喚起を行っている」と申請者は回答し、これを了承した。

ホ．薬理作用に関する資料

薬理作用については、薬効を裏付ける試験として *in vitro* 抗原特異的結合作用及び *in vivo* B リンパ球傷害作用の検討、作用機序に関する試験として *in vitro* による CDC 及び ADCC の検討がなされた。

In vitro 抗原特異的結合作用に関して、IDEC-2B8 は、SB 細胞 (ヒト由来 CD20 陽性細

胞)への¹²⁵I-B1(B1(抗CD20抗体:Coulter社製)を¹²⁵Iで標識したもの)の結合を2~1,000 ng/wellの濃度範囲で濃度依存的に阻害し、そのIC₅₀値は非標識B1やLeu 16(抗CD20抗体:Becton-Dickinson社製)の1/2~1/3であったとされている。また、本薬は、2~20,000 ng/wellの濃度範囲において¹²⁵Iで標識したIDEC-2B8のSB細胞への結合をIDEC-2B8とほぼ同程度に濃度依存的に阻害し、マウス-ヒトキメラ型抗体にすることによる抗原特異的結合能の低下は認めなかったと考察されている。更に、SB細胞と種々の濃度の¹²⁵Iで標識した本薬及び¹²⁵I-IDEC-2B8をインキュベートし、その結合性をScatchardプロットにより解析して求めた結果、ヒトCD20抗原に対する見かけの解離定数は、本薬で 5.2×10^{-9} mol/L、IDEC-2B8で 3.5×10^{-9} mol/Lとほぼ同等であった。また、本薬は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト原発性低悪性度Bリンパ腫と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しないと考察されている。

In vivo Bリンパ球傷害作用に関して、本薬をカニクイザルに0.1~1.6 mg/kgの用量で4日間連日静脈内投与した場合、末梢血Bリンパ球はほぼ消失し、その効果は8日間持続した。0.01 mg/kgの用量では、末梢血Bリンパ球への本薬の結合は飽和に達しないとされている。また、カニクイザルに0.4 mg/kgを連日4日間又は6.4 mg/kgを単回静脈内投与した場合、リンパ節中のBリンパ球は34~78%減少した。本薬をカニクイザルに0.25~16.8 mg/kgの用量で週1回計4回静脈内投与した場合、1回投与後より末梢血Bリンパ球の割合は著明に低下し、投与期間中及び最終投与15日後まで低値で推移した。16.8 mg/kgの用量では、末梢血Bリンパ球はほぼ消失し、最終投与15日後までその作用は持続し、リンパ節及び骨髄中のBリンパ球も最終投与翌日、最終投与15日後共に69~95%の減少を認めたとされている。

CDCに関して、本薬はSB細胞と結合した後、ヒト補体C1q(Complement component 1q)とも結合した。一方、IDEC-2B8はSB細胞と結合したが、ヒト補体とは結合しなかった。また、本薬は、ヒト補体の存在下、2.2 µg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解し、一方HSB細胞(CD20陰性細胞)を用いた場合には溶解せず、CD20を有する細胞に対してCDCを有することが示唆され、IDEC-2B8では、明らかな溶解作用は示さなかったとされている。

ADCCに関して、本薬は、エフェクター細胞(ヒト末梢血リンパ球)の存在下、3.9 µg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解し、一方HBS細胞は溶解せず、CD20を有する細胞に対してADCCを有することが示唆され、IDEC-2B8では、溶解作用は示さなかったとされている。

一般薬理作用に関しては、本薬の造血前駆細胞への影響及び実験動物との交叉反応性について、ヒト造血前駆細胞浮遊液並びにマウス、ラット、モルモット及びウサギの末梢血リンパ球、リンパ系組織、肝臓、腎臓及び腸管を用いて検討がなされた。

本薬は、20 µg/mLの濃度でヒト造血前駆細胞(CFU-GM:Colony-Forming Unit-Granulocyte-Macrophage、BFU-E:Burst-Forming Unit-Erythroid、CFU-GEMM:

Colony-Forming Unit-Granulocyte-Erythroid-Monocyte-Macrophage) のコロニー形成及び CD34 陽性細胞(造血幹細胞)の構成比に影響を与えず、また 0.08 ~ 0.3 µg/mL の濃度でマウス、ラット、モルモット及びウサギと交叉反応性を有しないことが示唆されたと考察されている。なお、本薬は、マウス、ラット、モルモット及びウサギに薬理的な反応性を示さず、また本質的には本薬はヒト免疫グロブリン製剤であるため、一般薬理試験ガイドライン(平成 3 年 1 月 29 日薬新薬第 4 号)に示された試験項目及び方法では、本薬の一般薬理作用を適切に評価することはできないと考え、実施しなかったとされている。

審査センターは、効力を裏付ける試験及び作用機序の検討で用いた濃度及び投与量の妥当性について、臨床データに基づいて比較考察するよう申請者に求めた。

薬効薬理試験における投与量の設定に関しては、カニクイザルを用いた用量 - 反応(B リンパ球傷害作用)試験において、本薬 0.01 mg/kg/day 及び 0.1 mg/kg/day の投与量では末梢血液中の B 細胞全てを飽和することができなかった。一方、0.4 mg/kg/day 及び 1.6 mg/kg/day の投与量では、最終投与 8 日後に本薬の結合していない B 細胞は末梢血液中に残存していないことから、末梢血液中の全ての B 細胞が本薬により飽和され、かつ本薬の結合した B 細胞が傷害を受けていることが判明した。しかし、最終投与から 15 日目には末梢血液中の B 細胞の回復が認められ、リンパ節など血液外に存在する B 細胞を飽和し、それを全て傷害するまでには至っていないと推定された。この推定は、その後に実施した試験(カニクイザルに本薬 0.4 mg/kg/day 連日 4 日間又は 6.4 mg/kg 単回静注)の成績から裏付けられた。すなわち、本薬 6.4 mg/kg 単回投与においては生体内の全ての B 細胞を傷害、除去することはできず、全ての B 細胞を傷害、除去するためには、それよりも高用量が必要と考えられた。また、カニクイザルによる週 1 回反復 4 回投与による用量 - 反応(B リンパ球傷害作用)試験において、カニクイザルに本薬(0.25, 2.1 又は 16.8 mg/kg/day)を週 1 回 4 回静注し、末梢血液中の B 細胞推移及びリンパ節中の B 細胞消失率を検討した。なお、本試験で 1 週間間隔で本薬を投与する用法を採用した理由は、上記実験で末梢血液中の B 細胞の減少が 1 週間以上持続していたこと、マウス - ヒトキメラ型モノクローナル抗体の血清中濃度半減期は 1 週間前後であること、1 週間間隔の投与スケジュールは臨床で外来使用する場合に利便性が高いこと等の理由からである。試験の結果、本薬 16.8 mg/kg/day を週 1 回 4 回投与することにより、末梢血液中の B 細胞は完全に消失し、投与終了 2 週間まで消失状態を維持した。また、16.8 mg/kg/day を週 1 回 4 回投与した後の B 細胞消失率は、骨髄中が 73.5 ~ 95.2%、リンパ節中が 68.9 ~ 87.4%であり、骨髄とリンパ節のいずれにおいても完全に B 細胞を消失させるには至らなかったが、高い B 細胞消失率を認めた。このことより、本薬がカニクイザル生体内の B 細胞を十分減少させるためには、16.8 mg/kg/day を週 1 回で 4 回投与する用法・用量が必要であり、完全に消失させるためにはそれを超える用量が必要と推定された。

薬効薬理試験に用いた投与量と臨床用量との関係に関しては、健常人においてはカニクイザルにおける 16.8 mg/kg/day × 4 回に相当する投与量で十分に B 細胞を消失させること

ができると考えられるが、担癌患者においては、以下の通り、それ以上の投与量も必要となる可能性が考えられた。健常人（非担癌者）の場合には、本薬はカニクイザルの場合よりも本薬の異物性は低く、体内から排泄され難い。また、本薬はヒト B 細胞（SB 細胞）を抗原として作製されているため、ヒト B 細胞に対する親和性がカニクイザル B 細胞よりも高く、更に、Fc 部分がヒト由来であるためヒト体内の方が ADCC や CDC 活性が強く発現する可能性があると考えられる。従って、カニクイザルの骨髄とリンパ節において高い B 細胞消失率が認められた 16.8 mg/kg/day 週 1 回 4 回投与の用量は、ヒトにおいては完全に生体内の B 細胞を消失させる可能性が高い。担癌者の場合には、腫瘍病変による B 細胞が多いため、B 細胞を消失させるために必要な本薬の投与量は健常人よりも多く、更に、大きくかつ多くの腫瘍病巣を有する患者においては、それに応じて本薬の必要量も多くなると考えられる。従って、担癌患者の場合には、16.8 mg/kg/day 週 1 回 4 回投与では十分な効果が得られない可能性もある。ヒトにおける投与量は、段階的増量法による単回投与の臨床第 Ⅰ 相試験及び週 1 回反復 4 回投与の臨床第 Ⅱ 相試験によって定められ、375 mg/m² 週 1 回 4 回投与が推奨用量とされた。カニクイザルにおける 16.8 mg/kg/day 週 1 回 4 回投与を体表面積当たりの投与量に換算すると約 330 mg/m² 週 1 回 4 回投与となり、臨床推奨用量にほぼ一致する。なお、*in vitro* 試験において、本薬は 2.2 又は 3.9 µg/mL の濃度で十分な CDC 及び ADCC を発現するが、*in vitro* 試験は条件を整えた理想的条件下での成績であるため、生体内においては本濃度では十分な作用は期待できないと考えられる。カニクイザルにおいて、血液に加え、リンパ節及び骨髄中で十分な B リンパ球減少作用が認められた用法・用量は、16.8 mg/kg/day、週 1 回計 4 回投与であり、これとほぼ同等の 20 mg/kg/day、週 1 回計 4 回投与における血清中濃度トラフ値は、42 ~ 110 µg/mL であった。これらのことより、臨床においても各回投与のトラフ値として 40 µg/mL 程度の血清中濃度は必要と考えられると申請者は回答し、審査センターは以上の回答を了承した。

審査センターは、一般薬理試験で用いた処理濃度の妥当性及び臨床試験でみられた有害事象との関連について申請者に説明を求めた。

処理濃度の妥当性に関しては、

本薬を 375 mg/m² 週 1 回 4 週間反復投与時の国内及び米国データにおける C_{max} の平均値は約 200 及び 500 µg/mL であることより、骨部の濃度を算出すると、12 ~ 30 µg/mL となる。これらのことより、造血前駆細胞への影響の検討時における処理濃度 20 µg/mL は妥当であると考えられた。また、交叉反応性試験における抗体の処理濃度は、陽性及び陰性対照として設けた CD20 抗原陽性の SB 細胞及び陰性の HSB 細胞において、前者に対しては鮮明な染色像を示し、後者に対しては非特異的な染色像を示さない濃度として設定していることから、実験動物各組織との交叉

反応性は評価できると思われる。一方、本薬の臨床試験においては、発熱、悪寒、血圧上昇、そう痒、頻脈、頭痛、発疹、ほてり、多汗、虚脱感、低血圧、嘔吐、嘔気等の有害事象が観察された。これらは本薬の直接的な薬理作用に起因するものではなく、本薬が体内で CD20 陽性細胞と結合してその Fc 部分が活性化されると Fc レセプターを有するマクロファージや natural killer 細胞等が反応し、TNF α 、IL-1、IL-6、IL-8 等のサイトカインを放出する機序が想定されている (Blood 94: 2217, 1999)。これらのサイトカインは CD20 陽性細胞を傷害するため、傷害を受けた CD20 陽性細胞からも各種サイトカインが放出される。TNF α 、IL-1、IL-6、IL-8 等は、脈拍数の増加、血圧上昇又は低下、呼吸数の増加等を引き起こすことが知られており、実際に recombinant-TNF (遺伝子組換えにより作製したヒト型 TNF α) の臨床試験でも発熱、悪寒、虚脱感、悪心・嘔吐、高血圧、頭痛等が観察され、臨床検査値異常として軽度の低 Ca 血症、クレアチニン値、BUN 値の上昇、GOT、GPT、ALP 値の上昇が認められている (癌と化学療法 13:3491, 1986、Ther Res 7:336,1987、Cancer Chemother Pharmacol 20:223, 1989、Cancer Res 47:2986, 1987、Cancer Chemother Pharmacol 20:137, 1987)。従って、本薬投与により体内で放出された TNF α がクレアチニン、BUN 値の上昇及び電解質の低下等を来す可能性も考えられる。以上のように、本薬の臨床試験で認められた有害事象の大半は、本薬に直接起因するものではなく、二次的に放出されたサイトカイン類によってもたらされたものと考えられるが、発熱、悪寒、そう痒、頻脈、頭痛、発疹等の非血液毒性については、点滴静脈内投与中に発現して殆どが翌日までに消失していることより、本薬の臨床使用を妨げるものではないと判断される旨申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

へ．吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

カニクイザルに本薬を 10、30 及び 100 mg/kg を単回静脈内投与したとき、Cmax 及び AUC は投与量に依存して増加した。本薬の血清中からの消失は緩徐で、投与後 10 又は 14 日後まで投与量に依存した濃度で検出された。また、20 mg/kg の週 1 回 4 週間反復静脈内投与において、本薬の血清中濃度は初回投与 24 時間後に 191 ~ 303 μ g/mL を示し、次回投与時まで 42 ~ 110 μ g/mL まで低下した。2 回目投与以降もほぼ同様の推移を示し、明らかな性差や蓄積性は認められなかったとされている。なお、雄 1 例及び雌 2 例において、15 日目以降に明らかな本薬の血清中濃度の低下が観察され、サル抗キメラ抗体 (monkey anti-chimeric antibody : MACA) の産生が確認されている。

B 細胞性悪性リンパ腫患者に本薬 100、250 及び 500 mg/m² を単回点滴静脈内投与した際の、C_{max}、AUC、消失半減期 (t_{1/2}) 及び平均滞留時間 (MRT) は、投与量に依存して増加した。また、本薬 125、250 又は 375 mg/m² 週 1 回 4 週間の反復点滴静脈内投与において、血清中濃度は投与回数に応じて増加する傾向を示し、米国及び国内データ共に AUC は用量依存的に増大した。375 mg/m² 投与群の C_{max} 値及び AUC 値において日米間に統計学的有意差が認められたが、250 mg/m² 投与群では C_{max} 値及び AUC 値を含め、他の薬物動態パラメータに差は認められなかったとされている。

本薬の腫瘍への移行性について、本薬 100、250 又は 500 mg/m² を単回点滴静脈内投与された B 細胞性悪性リンパ腫患者 7 症例について検討を行った。投与 2 週間後に腫瘍組織を採取し、腫瘍組織中の本薬結合腫瘍細胞数をフローサイトメトリーで測定し、全腫瘍細胞数に対する割合を算出したところ、7 症例中 6 症例の腫瘍組織に本薬の移行を認め、本薬が結合した腫瘍細胞は全腫瘍細胞の 30～100%であった。また、t_{1/2} が極めて短かった症例(1 例)の腫瘍組織中には、本薬の移行を認めなかったとされている。

免疫抑制作用を有する物質との相互作用に関して、本薬と免疫抑制剤との相互作用について検討したデータはないが、本薬の B リンパ球傷害作用は、マクロファージや natural killer 細胞等のエフェクター細胞が関与する ADCC、あるいは補体の関与する CDC により発現すると考えられることから、これらの作用、特にエフェクター細胞の活性を抑制する作用がある免疫抑制剤の使用は、本薬の抗腫瘍効果を減弱させる可能性があると考えられている。また、ワクチンとの相互作用に関して、本薬の投与により、生体内の B リンパ球が減少し、一時的に枯渇状態になる場合もあるが、B リンパ球は生体内の免疫系において液性免疫を担っており、抗体産生細胞としての役割を果たしている。従って、本薬の投与中あるいは投与後、B リンパ球が回復するまでの期間は、ワクチンを接種しても期待すべき免疫の誘導ができない可能性があると考えられている。

なお、胎盤通過及び乳汁分泌に関しては、特にガンマグロブリン (IgG) は、胎盤通過性がよいことから、本薬も胎盤を通過し胎児体内へ移行するものと推察されている。また、本薬は妊娠週数の増加と共に胎盤通過性が増し、胎児への移行率が高くなると考察されている。更に、新生児の感染防御に重要な役割を果たしている IgA は、母体から乳汁に移行することが知られていることから、構造的に類似している本薬も、乳汁中に分泌される可能性が高いと考えられている。一方、髄液中への移行に関しては、本薬は脳脊髄液中に移行するが、血液脳関門に阻まれ、移行量は僅かであるとされている。

審査センターは、癌患者における本薬の血清中濃度推移に関して、消失半減期の短い症例が散見されていることから、個人差がみられた原因と本薬の血清中濃度推移に影響を及ぼす要因について考察するよう申請者に求めた。

米国の臨床文献 (Ann Oncol 9:995, 1998) 及び国内臨床第 Ⅲ 相試験成績 (試験番号 IDEC-C2B8-2) の探索的解析並びに本薬に対する MACA の出現が見られたカニ

クイザルを用いた基礎実験（週 1 回反復 4 回又は 8 回投与試験）の結果から、本薬は、一度 B 細胞に結合して B 細胞を傷害した後遊離し、再度別の B 細胞に結合して傷害作用を発現するものではないため、巨大病変（bulky disease）を有する症例や多くの節又は節外病変を有するなど体内の腫瘍量（B リンパ球数）が多いと、それだけ多く本薬が消費され、本薬の血清中濃度は低くなることが考えられる。本薬が点滴静注されると、先ず血液中の B 細胞に結合してそれを傷害、枯渇させた後、残存している本薬が血中から他の部位に移行して B 細胞傷害作用を発現する。本薬の移行し易い部位としては骨髄や肝、脾、肺あるいは毛細血管の発達している組織があげられる。従って、血液中に腫瘍細胞が流出している症例（白血化症例）、骨髄中に腫瘍細胞が浸潤している症例、肝や脾に腫瘍が浸潤して腫大している症例、肺病変を有する症例、毛細血管の発達している節外に腫瘍病変を有する症例等においては、血清中濃度が急速に低下する可能性がある。浸出性の胸水や腹水を有する症例においては、胸水・腹水中に本薬が漏出するため血清中濃度は低下し、また、本薬によって傷害される細胞数よりも増殖する細胞数が上回る場合、すなわち細胞回転の速い組織型の腫瘍においても本薬の血清中濃度は速やかに低くなることが考えられる。本薬に対するヒト抗キメラ抗体（human anti-chimeric antibody：以下 HACA）が出現した場合には、その HACA によって血清中の本薬が中和されるため、血清中濃度が低下する可能性がある。ただし、胸水・腹水が存在するとそこに本薬が漏出するために血清中濃度が低下し、また HACA が出現すると本薬が中和されて血清中濃度が低下すると推察されるが、国内臨床第 Ⅲ 相試験においては、HACA 抗体陽性例の本薬の血清中濃度が測定されていた症例は少数であったため、裏付けとなるようなデータは得られていない、と申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、本薬の腫瘍組織への移行（公表論文 Blood 83:435, 1994）について、全腫瘍細胞の 30～100%とバラツキが認められていたことから、その理由について説明を求めた。

患者の腫瘍量と生検した腫瘍組織の B 細胞と T 細胞の構成比に基づき、腫瘍組織への本薬の移行について考察した。例外も認められるが、高投与量患者（500mg/m² 投与、患者 No. 、No. 、No. ）の場合の腫瘍組織への移行率が低投与量患者（250mg/m² 投与、患者 No. 、No. 、No. ）の場合よりも概して高いことから、低投与量では腫瘍全体に本薬が行き渡らないのではないかと考えられる。また、同一投与量の症例（250mg/m² 投与例、患者 No. 、No. 、No. ）のうち、患者 No. における腫瘍への移行率が低いのは、bulky mass を多発し、かつ脾腫を有していたためと考えられる。しかしながら、投与量が 100 mg/m² と少なく、かつ脾腫を伴っているにもかかわらず腫瘍組織へは比較的よく移行している症例（No. ）もあることから、臓器・組織への移行については上述以外の要因（検体採取部位（特に血行良好部位か否か）、腫瘍組織型（CD20 抗原発現量が多いか否か）等）が考えられるが、これらに関する情報は得られていないと申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 提出された資料の概略

1) 国内第 I 相試験(試験番号 IDEC-C2B8-1、公表論文：Ann Oncol 9:527, 1998)

再発または治療抵抗性 B 細胞性リンパ腫患者を対象として、本薬投与後の安全性、有効性及び薬物動態を検討する第 I 相試験が 年 月～ 年 月に行われた。国内臨床試験計画時(1996 年 2 月)には、既に米国の第 相臨床試験(Blood 90:2188, 1997)で本薬の臨床推奨用法・用量は 1 回 375mg/m²、1 週間間隔、4 回投与と決定されており、この用法・用量の日本人に対する安全性及び有効性を検討することを目的とした。このため、国内第 I 相試験における 1 回投与量は米国の臨床推奨用量の 2/3 量である 250 及び 375mg/m² の 2 用量で行われた。

症例の選択条件は、 組織診で悪性リンパ腫と診断され、フローサイトメトリーあるいは免疫組織化学検査により CD20 抗原陽性が確認された B 細胞性非ホジキンリンパ腫、再発・再燃、あるいは治療抵抗例、 Performance Status (PS: Eastern Cooperative Oncology Group の基準(Am J Clin Oncol 5:649, 1982)が 0～2 の症例、 年齢 20 歳以上 75 歳以下、 臓器機能が保持されている症例(白血球数 3,000 /μL、好中球数 1,200 /μL、血小板数 75,000 /μL、GOT、GPT < 3 x 正常値、総ビリルビン < 2.0mg/dL、血清クレアチニン < 1.5mg/dL、PaO₂ 60mmHg)であった。また、除外基準は、 マウスモノクローナル抗体の投与歴を有する症例、 ヒト抗マウス抗体 (HAMA) を有する症例、 末梢血中の腫瘍細胞が 5,000 /μL を越える症例、 重篤な感染症を合併している症例、 中枢神経系に浸潤を有する症例等であった。

各用量レベルの症例数については、まず 1 回投与量 250mg/m² 群にて 3 例の投与を行い、認められた有害事象が非血液毒性 Grade 2 以下、血液毒性 Grade 3 以下 (Japan Clinical Oncology Group(JCOG)の副作用判定基準(癌の臨床 39:1331, 1993)) の場合には 1 回投与量 375mg/m² 群に移行することとした。また、250mg/m² 群で非血液毒性 Grade 3 あるいは血液毒性 Grade 4 の有害事象が 3 例中 1 あるいは 2 例に発現した場合は、その用量群にさらに 3 例を追加する。合計 6 例が投与された時点で Grade 3 あるいは 4 の有害事象が 2 例以下であれば、1 回投与量 375mg/m² 群に移行することとした。 Grade 3 あるいは 4 の有害事象が 6 例中 3 例以上に認められた場合は、その用量を最大耐用量(MTD)とすることとした。

本薬の投与方法は、生理食塩水にて希釈し、濃度を 1mg/mL に調整したものを 0.2 μm のフィルターを装着した点滴セットで点滴静注した。点滴速度は、有害事象が Grade 1 以下の場合は、最初の 1 時間本薬 25mg/時、次の 1 時間 100mg/時、その後、最大 200mg/時まで増速した。投与中に Grade 2 の有害事象が発現した場合は、発現時の点滴速度を維持し、Grade 1 以下に回復したら、再び増速した。場合によっては、点滴を一時中断し、支持

療法を行った後 Grade 1 以下に回復したら、25mg/時の速度で再開し、再び点滴速度を増した。一方、Grade 3 以上の有害事象が発現した場合は、点滴を一時中断し、支持療法を行った後、Grade 1 以下に回復したら、25mg/時の速度で再開し、再び点滴速度を増した。前投薬として本薬投与 30 分前にアセトアミノフェン 500mg 及び塩酸ジフェンヒドラミン 30mg を経口投与した。支持療法として非ステロイド系解熱鎮痛薬、抗ヒスタミン剤、合成麻薬等の使用は可能としたが、ステロイドの投与は禁止した。やむを得ず、ステロイド大量投与を行われた症例は臨床効果判定不能例とすることとした。

各用量群に登録された症例は、250mg 群 4 例(本薬と関連性のないと考えられる下痢のため、投与間隔を延長した症例が 1 例認められたため、1 例を追加)、375mg 群 8 例(1 例は血清中濃度が規定どおり測定されなかったため、また 1 例は HAMA 陽性が疑われ投与間隔を延長したため、2 例を追加)であった。250mg 群の 1 例は骨髓機能が不十分のため不適格例と判定された。

各群における点滴時間中央値は、250mg 群：第 1 回目 4 時間 10 分(3 時間 10 分～6 時間)、第 2 回目以降 3 時間 27 分(3 時間 8 分～3 時間 40 分)、及び 375mg 群：第 1 回目 4 時間 36 分(4 時間～5 時間 35 分)、第 2 回目以降 4 時間 25 分(3 時間 52 分～5 時間 28 分)であった。

有害事象は、**250mg 群**(4 例)：悪寒 3 例、発熱 3 例、低血圧 2 例、無力感 2 例、頭痛 1 例、悪心 1 例、嘔吐 1 例、発汗 1 例、眠気 1 例、下痢 1 例(Grade 3)、腹痛 1 例、そう痒感 1 例、皮疹 4 例、白血球減少 3 例(Grade 3:1 例)、好中球減少 1 例(Grade4)、及び **375mg 群**(8 例)：悪寒 2 例、発熱 5 例、無力感 1 例、頭痛 1 例、発汗 3 例、口渇 2 例、口内違和感 1 例、咽頭不快感 1 例、鼻汁 2 例、ほてり 2 例、皮疹 2 例、そう痒感 2 例、顔面浮腫 1 例、呼吸困難 1 例、白血球減少 5 例(Grade 3:1 例)、好中球減少 5 例(Grade 3:2 例)、血小板減少 1 例(Grade 3)であった。

発熱、悪寒、皮疹等を主体とする非血液毒性が全例に出現し、これらの症状は点滴中に発現して翌日まで持続したが、対処療法により 24～48 時間で消失した。安全性適格 11 例の有害事象の発現は投与 1 回目に最も高く、2 回目以降減少した(1 回目 36 件、2 回目 17 件、3 回目 8 件、4 回目 13 件)。頸部リンパ節に病巣を有する 1 例(375mg 群)で本薬初回投与後に頸部腫脹による呼吸困難(Grade 2)を認めた。臨床検査値異常に関しては、本薬との因果関係が不明な Grade 2 の電解質異常(Na、Cl)と Grade 3 の高血糖を各 1 例に認めた。

末梢血中 B リンパ球(CD19 及び CD20 陽性細胞)は全例で投与 1 週間後には著明な減少を来たし、投与終了 3 カ月後も減少が認められた。T 細胞(CD3 陽性)数には明らかな変動は認められなかった。本薬投与終了 3 カ月後までの間に、血清中免疫グロブリン(IgA、IgM、IgG)値及び補体(C₃)価が一過性に減少した症例を認めたが、持続的に減少を認めた症例はなかった。また、本薬の投与を受けた 12 例中 HAMA、HACA は検出されなかった。

抗腫瘍効果(WHO 効果判定基準による)は、250mg 群(適格 3 例)：CR1 例(奏効期間 8 カ月+)、PR1 例(奏効期間 5 カ月+)、いずれも組織は follicular large、375mg 群(8 例)：CR1 例(follicular mixed、奏効期間 6 カ月+)、PR4 例(follicular mixed3 例、follicular large1 例、

奏効期間はそれぞれ、1.5 カ月、3.5 カ月+、4 カ月、4.5 カ月+であった。

本試験結果より、本薬の1回量 375mg/m²、1週間間隔、4回投与の日本人における忍容性が確認された。

2) 国内第 相試験(試験番号 IDEC-C2B8-2)

再発又は治療抵抗性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 90 例を対象として、有効性・安全性を検討した第 相試験は 年 月～ 年 月に行われた。症例の選択基準は、病理組織型については、Working Formulation(WF)分類(Cancer 49:2112, 1982)の A～E 型、あるいは Revised European-American Lymphoma Classification(REAL 分類、Blood 84:1361, 1994)の peripheral neoplasms の 1～6 型の CD20 陽性 B 細胞リンパ腫患者で再発・治療抵抗例、測定可能または評価可能病変を有する症例、臓器機能が保持されている症例(好中球数 1,200 /μL、血小板数 75,000 /μL、GOT、GPT < 4 × 正常値、総ビリルビン < 2 × 正常値、血清クレアチニン < 1.5 × 正常値、PaO₂ 65mmHg)、P.S.0～2 の症例、年齢 15 歳以上 75 歳以下の症例、であり、また除外基準は国内第 I 相試験のものに「試験登録前 1 週間以内に G-CSF(granulocyte colony stimulating factor)などの造血サイトカインの投与を受けた症例」という項目が追加された。

本薬の用法・用量は、1回量 375mg/m²、1週間間隔、4回投与とした。点滴速度、前投薬及び併用薬は国内第 I 相試験と同一であった。発熱を除く Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合は本薬の投与を中止することとした。初回投与は原則として入院で行い、第 1 回目の投与結果で有害事象が Grade 1 以下であれば、第 2 回目以降の投与を外来で実施可能とした。

1 コース目に CR あるいは PR の奏効が得られた後に再発または再燃が認められた症例に対して再投与を可能とした。ただし、再投与は、末梢血中の B リンパ球が 1 コース目投与後 3 カ月目の検査値より回復していること、及び HACA が陰性であることを確認の上、再投与を行った。

治療効果の判定は、再発性の低悪性度またはろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する効果判定基準 (J Clin Oncol 16:2825, 1998) に基づいて判定された。CR u(uncertain CR)の判定も行い(J Clin Oncol 7:1630, 1989)、CR u は CR として扱うこととした。

登録症例 90 例中、区分 I(mantle cell lymphoma 以外の低悪性度 B 細胞リンパ腫)69 例、区分 (mantle cell lymphoma)が 21 例であった。また、90 例中、再投与を受けたのは 16 例であり、そのうち再々投与を受けたのは 3 例であった。

登録例の年齢中央値(範囲)、性別、P.S.、組織型、臨床病期(Ann Arbor 分類: Cancer Res 31:1860, 1971)、最大腫瘍径、前治療の種類、前治療の回数の中央値(範囲)、並びに International Prognostic Index (N Engl J Med 329:987, 1993) は、それぞれ、**区分 I**: 52 歳(21～74)、男性/女性 33 例/36 例、0/1/2:53 例/13 例/3 例、適格 61 例の組織型は follicular small cell:14 例、follicular mixed : 36 例、follicular large : 6 例、lymphoplasmacytoid : 1 例、marginal zone lymphoma : 4 例、臨床病期 / / : 8 例/24 例/37 例、5cm 以上 17

例、5cm未満52例、化学療法50例（免疫療法1例を含む）、化学療法及び放射線療法19例、免疫療法1例、3レジメン（1～12）、並びにLow/Low-Intermediate/High-Intermediate：34例/29例/6例、**区分**：58歳（38～73）、男性/女性17例/4例、0/1/2:11例/8例/2例、適格13例（全てmantle cell） / : 4例/17例、5cm以上4例、5cm未満17例、化学療法のみ15例、化学療法/放射線6例、2レジメン（1～9）、12週（2～162）、並びにLow/Low-Intermediate/High-Intermediate/High：5例/9例/5例/2例であった。再投与の適格13例の組織型は、follicular small cell 2例、follicular mixed 4例、follicular large 6例、及びmantle cell 1例であった。また、骨髄への浸潤あるいは白血化している症例は、**区分 I**：24例、**区分**：14例であった。

不適格例は、**区分 I** 69例中8例（1例：B型肝炎ウイルス抗原陽性、2例：病理中央診断標本未提出、5例：中央診断にて組織型不適格（mantle cell 1例、diffuse large 4例））、**区分** 21例中8例（1例：MRSA感染、1例：C型肝炎ウイルス抗体陽性、1例：末梢血腫瘍細胞数が5,000/ μ L以上、2例：病理中央診断標本未提出、3例：中央診断にて組織型不適格（diffuse large 1例、follicular mixed 2例））であった。

投与中止例は、**区分 I**では1例（1回目投与後の病状進行）、**区分**では3例（1回目投与時のGrade 3非血液毒性、1回目投与時にGrade 3の非血液毒性発現後の患者希望による中止、3回目投与後の病状進行、各1例）であった。本薬の投与が延期された症例は、**区分 I** 1例（1回目投与後の発熱のため、2回目投与を2日延期）、**区分** 1例（Grade 4の白血球及び好中球減少により3回目の投与が4日間延期）であった。

抗腫瘍効果は、**区分 I** 53.6%（69例中CR14例、PR23例、なお不適格8例中にPR4例あり）、**区分** 28.6%（21例中PR6例、なお不適格8例中にPR1例あり）、及び再投与例37.5%（16例中PR6例、なお不適格3例中にPR2例あり）であった。

無増悪生存期間中央値は、**区分 I**（69例）231日（95%信頼区間185～329日）、**区分**（21例）68日（95%信頼区間35～112日）であった。

末梢血中の（CD19及びCD20陽性）Bリンパ球数は本薬投与後、急激に減少し、3カ月以上減少状態が持続した。また、Bリンパ球数の回復傾向が認められたのは6カ月以降であった。一方、本薬投与終了12カ月後までの間に、血清中免疫グロブリン（IgA、IgM、IgG）値の著明な低下は認められなかった。

区分 I及び**区分**の登録症例90例中88例に何らかの非血液毒性が発現した。発現頻度が10%以上の事象は、発熱66.7%（60例、Grade 3:4例）、悪寒37.8%（34例、Grade 3:1例）、頭痛23.3%（21例）、ほてり17.8%（16例）、発汗16.7%（15例、Grade 3:1例）、高血圧28.9%（26例、Grade 3:1例）、虚脱感16.7%（15例、Grade 3:1例）、低血圧12.2%（11例）、頻脈25.6%（23例）、嘔吐11.1%（10例）、嘔気10%（9例）、咽頭炎10%（9例）、そう痒27.8%（25例）及び発疹21.1%（19例、Grade 3:1例）であった。Grade 2以下の非血液毒性は無治療、あるいは解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤の経口投与にて大半が翌日までに回復した。頸部リンパ節に病巣を有する症例に対して初回投与時に咽頭浮腫（Grade 2）を来し、薬剤の投与を一時中断、

ステロイド等の投与により軽快し、投与を再開した。その後、3回の投与を行ったが特に咽頭浮腫は認められなかった。

非血液毒性の発現と投与回数については、第1回目(90例中)294件(Grade 1/2/3それぞれ228件/61件/5件)、第2回目(87例中)76件(Grade 1/2それぞれ66件/10件)、第3回目(87例中)58件(Grade 1/2それぞれ50件/8件)、及び第4回目32件(Grade 1/2それぞれ29件/3件)であった。Grade 3の非血液毒性は、皮疹(本薬4回目投与12日後にGrade 2の悪寒、発熱、頭痛を発症し、翌日にそう痒を伴ったGrade 3の皮疹を発現、ステロイド投与(経口及び静注、投与期間10日間)にて軽快)、高血圧(骨髄浸潤、脾腫を有する症例で第1回目の投与1時間後に病巣部の疼痛と高血圧、発熱を来し、ステロイド、酸素吸入を行い、発症より1時間半後に軽快)、悪寒・虚脱感・発汗(脾腫を有する症例で第1回目の投与1時間後に悪寒、虚脱感、発汗を発症。点滴速度を低下しステロイド等を投与し本薬の投与を継続したが、症状は再増悪し、患者の希望により投与中止した)を各1例、合計3例に認めた。

Grade 2以上の非血液毒性の発現頻度について患者背景因子と関連が認められたものは、発熱(LDH:正常値25/65例、高値14/25例、 $p=0.010$ 、Fisher's exact test)、悪寒(節外病巣数:0~1個7/70例、2個以上7/20例、 $p=0.035$)、非血液毒性(節外病巣数:0~1個23/70例、2個以上16/20例、 $p=0.0002$ 、骨髄浸潤:なし21/60例、あり18/30例、 $p=0.041$)であった。

血液毒性については、発現例数、本薬投与開始より発現までの日数及び回復までの日数は、それぞれ、白血球減少:50例(Grade 3/4:13例/1例)、12.5日(1~266)、及び13日(3~125)、好中球減少:50例(Grade 3/4:13例/5例)、29.5日(1~266)、及び14日(3~154)、ヘモグロビン減少:18例(Grade 3/4:0例/0例)、20日(1~178日)、及び7日(2~63)、血小板減少:14例(Grade 3/4:2例/1例)、2日(0~201)、及び5.5日(2~42)であった。

臨床検査値異常は、GPT上昇6例、GOT上昇10例、ALP上昇3例、血清ビリルビン上昇3例、血清クレアチニン上昇1例、BUN上昇4例、低Ca血症1例、高血糖73例中3例、低血糖73例中1例(Grade 3)、尿酸上昇3例であった。

登録例90例のうち測定が行われた88例中4例にHACAが検出された。しかし、HACA陽性例で特に有害事象が増強される傾向は認められなかった。

早期死亡例(本薬の最終回投与から1ヶ月以内の死亡)を2例に認めたが、病状の悪化によるものであった(本薬投与26日後、27日後に死亡)。

感染症は、6例に認められた(帯状疱疹2例(Grade 3:1例)、細菌感染、単純ヘルペス、爪周囲感染症、カンジダ性咽頭炎、各1例)。また、肺炎像増強と膀胱炎の疑いから抗生物質を投与された症例(感冒1例)を認めた。

再投与16例(再々投与3名を含む)中13例に何らかの非血液毒性を発現したが、Grade 3以上のものは認められず、その内容も初回投与時のものと明らかな差は認められなかった。また、血液毒性は、白血球減少11例(Grade 3:1例)、好中球減少11例(Grade 3:1例)、ヘモ

グロビン減少 2 例(Grade 3:1 例)、及び血小板減少 1 例であり、初回投与時と比べて特に血液毒性が増強される傾向は認められなかった。再投与例で 1 例の早期死亡が認められた。再投与に参加した 13 例では初回投与から再々投与を通じて感染症の発現は認められなかった。

(2) 審査センターにおける審査内容

審査センターは、主として以下の検討を行った。

【本薬の臨床的位置づけについて】

1) 低悪性度又はろ胞性 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に対する治療の現状

非ホジキンリンパ腫を生存データに基づいて分類した WF 分類によれば、低悪性度の組織型は、small lymphocytic、follicular small cleaved cell、follicular mixed であり、また中悪性度のものは、follicular large、diffuse small cleaved cell (mantle cell lymphoma)、diffuse mixed、diffuse large、immunoblastic である。低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫のうち follicular lymphoma が大半を占める(N Engl J Med 328:1023,1993)。WF 分類で記載されていなかった新しい疾患単位を取り込んだ REAL 分類が 1994 年に提唱されたが、この分類はリンパ系腫瘍全体の各疾患単位を細胞起源により分類しており、生存データに基づいた分類ではなく、REAL 分類を治療選択に用いるための検討が行われている。REAL 分類を各疾患単位を予後によって indolent(low risk)、aggressive(intermediate risk)及び very aggressive(high risk)の 3 群に分類することが 1996 年に提案された(Blood 88:4085, 1996)。それによれば、REAL 分類の peripheral B-cell neoplasms のうち、indolent のものは、small lymphocytic、lymphoplasmacytoid lymphoma、follicle center lymphoma, follicular(small cell, mixed small and large cell)、marginal zone B-cell lymphoma、splenic marginal zone lymphoma が分類され、一方、follicular cell (large cell) と mantle cell は aggressive に分類されている。

進行期低悪性度非ホジキンリンパ腫は生存期間の中央値が 7~10 年であるが、大半の症例が治癒に至らない(J Clin Oncol 3:299, 1985)。ろ胞性リンパ腫の治療に関して、Ann Arbor I、II 期に対しては放射線治療による 10 年無病生存率は 50%程度である(Cancer 52:2300, 1983)。一方、Ann Arbor III、IV 期症例に対しては、無症状の症例に対して無治療経過観察による治療開始の延期(自然退縮傾向を認めることもある、N Engl J Med 311:1471, 1984)、CPA などのアルキル化抗癌剤の単剤投与、DOX を含まない併用化学療法(C-MOPP 療法(CPA/VCR/procarbazine/prednisolone(PSL))等)、DOX を含む併用化学療法(CHOP 療法等)、が選択される。現時点では、ろ胞性リンパ腫の進行例に対しては、放射線治療による生存期間には明らかな延長は認められていない(Blood 83:881, 1994)。その他、造血幹細胞移植(J Clin Oncol 15:445, 1997、J Clin Oncol 13:1096, 1995)、Interferon- α (N Engl J Med 311:1148, 1984、Proc Am Soc Clin Oncol 17:4a, 1998

(abstr#11)、新規プリン誘導体(fludarabine(J Clin Oncol 10:790,1992)、 cladribine(J Clin Oncol 10:371,1992))が研究段階にある治療である。

マンツル細胞リンパ腫は生存期間中央値が3~5年で低悪性度Bリンパ腫よりも予後不良な疾患であり(Blood 85:1075, 1995)、進行例に対しては併用化学療法であるCHOPあるいはCVP(CPA/VCR/PSL)療法が行われることが多い(Hematol Oncol 7:365, 1989)。

以上、述べたように進行期の低悪性度、ろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、及びマンツル細胞リンパ腫に対しては化学療法を主体とした全身療法が行われているが、現時点では確立された標準的治療は存在していないものとする。

2) 本薬の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、及びマンツル細胞リンパ腫に対する海外の臨床試験成績

B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本薬の海外第I相試験(試験番号102-01 公表論文 J Clin Oncol 15:3266, 1997)において低悪性度リンパ腫15例中6例に奏効(PR)を認めた。このため、再発・治療抵抗性の低悪性度及びろ胞性B細胞性リンパ腫に対する第II相試験(試験番号102-02: 公表論文 Blood 90:2188, 1997)が行われた。本薬の用法・用量は、1回375mg/m²、1週間間隔、4回投与であり、投与された37例中17例(CR3例、PR14例)が奏効した。そこで、これを検証する目的で、再発・治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する大規模な第II相試験(試験番号102-05、公表論文 J Clin Oncol 16:2825, 1998)が行われた。166例(年齢中央値58歳、22~79)が登録され、組織型は、follicular 130例(うちfollicular large cell 10例)、small lymphocytic 33例、その他(mantle cell等)3例であった。前治療の内容は化学療法97%、放射線照射25%、造血幹細胞移植14%であった。奏効率は48%(PR42%、CR6%)であり、奏効例の無増悪生存期間中央値は12.5カ月であった(J Clin Oncol 16:2825, 1998)。組織型がsmall lymphocytic症例の奏効例は4/33例とfollicularと比べて不良であった。

さらに、本薬の用法・用量1回375mg/m²、1週間間隔、4回投与で、マンツル細胞リンパ腫、既治療のsmall lymphocytic lymphomaに対して第II相試験が行われた(J Clin Oncol 18:317, 2000)。マンツル細胞リンパ腫の奏効率は、未治療例(32例):38%(CR5例、PR7例)、既治療例(35例):37%(CR5例、PR8例)、奏効例25例の奏効期間中央値は1.2年であった。一方、small lymphocyticの奏効率は14%(4/28例、全てPR)であった。

再発・治療抵抗性の低悪性度及びろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫で大きさが10cm以上の病変を一つ以上有する症例に対する本薬の治療効果も検討された(試験番号102-08B: J Clin Oncol 17:1851, 1999)。本薬の用法・用量1回375mg/m²、1週間間隔、4回投与であった。31例(年齢中央値55歳、33~79)が試験に登録され、組織型はfollicular 22例、small lymphocytic 9例であった。奏効率は39%(CR1例、PR11例)で、奏効例の無増悪生存期間中央値は8.1カ月であった。

未治療の低悪性度及びろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する第II相試験が行われた。対象はAnn Arbor I~II期(I、II期は放射線治療後の再発例も含む)であった(Blood

95:3052, 2000)。本薬の用法・用量は1回 375mg/m²、1週間間隔、4回投与であり、奏効例あるいは stable disease の症例は6カ月間隔で最大4コースの治療を繰り返すことを可能としていた。41例(年齢中央値65歳、43~89)が登録され、組織型は、follicular 26例、small lymphocytic 15例、臨床病期は、I期2例、II期10例、III期11例、IV期18例であった。治療開始4週後の抗腫瘍効果評価可能39例中奏効率は、follicular 52%(13/25例)、small lymphocytic 57%(8/14例)であった。13例が2コース目の治療を受け、2コース終了時点の奏効率は64%(25/39、CR6例)であった。観察期間中央値8カ月時点で39例中32例に病状の増悪が認められなかった。

本薬による前治療で奏効した低悪性度及びろ胞性B細胞非ホジキンリンパ腫に対して、本薬の再投与の有効性を検討する試験(試験番号102-08R)が行われた(J Clin Oncol 18:3135, 2000)。本薬の用法・用量は1回 375mg/m²、1週間間隔、4回投与で治療された。60例(年齢中央値56歳、31~81)が登録され、組織型はfollicular 57例、small lymphocytic 3例であった。本薬による前治療と今回の治療の間隔中央値は14.5カ月(3.8~35.6)、本薬による前治療コース数の中央値は1コース(1~2、本薬単剤51例、CHOP療法との併用5例、interferonとの併用4例)であった。奏効率は38%(CR6例、PR17例)であり、奏効例23例の無増悪生存期間中央値は17.8カ月であった。

本薬と化学療法併用についてCHOP療法との併用が検討された。未治療の低悪性度Bリンパ腫に対して、CHOP療法(3週間間隔投与6コース(第2、5、8、11、14、17週に投与)、CPA750mg/m²(day1)、DOX50mg/m²(day1)、VCR1.4mg/m²(最大2mg/body、day1)、PSL100mg/m²(day1~5))と本薬(用法・用量は1回375mg/m²、6回投与(day-6、-1、41、62、134、141))が併用された。40例が登録(年齢中央値48.5歳、29~77)され、組織型は、small lymphocytic 9例、follicular 31例、Ann Arbor臨床病期は、I/II期5例、III期11例、IV期24例であった。奏効率は95%(CR22例、PR16例)、観察期間中央値が29カ月の時点で奏効例38例中28例が寛解状態を維持していた。有害事象は、CHOP療法により認められるもの及び本薬投与に伴う有害事象が認められたが、併用時の有害事象に対して忍容可能と判断された(試験番号102-03: J Clin Oncol 17:268, 1999)。

現時点では、本薬に対する薬剤耐性の発現機序は不明であるが、本薬治療後にCD20抗原を発現しない非ホジキンリンパ腫にて再発した症例が報告されている(既治療に化学療法及び放射線療法を受けたfollicular lymphomaの症例で本薬により奏効後、再増悪、本薬の再投与を施行された1例: Clin Cancer Res 5:611, 1999、既治療に化学療法を受けたろ胞性リンパ腫の症例で本薬1コース後に奏効、その後化学療法を施行され、再増悪した1例: J Clin Oncol 16:3916, 1998)。

3) 低悪性度以外のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本薬の海外臨床試験成績

低悪性度以外のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本薬の有効性については、再発・治療抵抗性のdiffuse large B cell lymphomaに対する有効性が検討された(Blood 92:1927, 1998)。30例が登録され、本薬の用法・用量は1回375mg/m²、1週間間隔、8回投与(17

例)、初回 375mg/m²、2 回目以降 500mg/m²、1 週間間隔、計 8 回投与(13 例)であった。奏効率は 37%(11/30 例)であった。

60～80 歳の未治療の diffuse large B cell lymphoma に対して本薬/CHOP 療法併用と CHOP 療法単独の無作為化比較第 Ⅲ 相試験が行われた(試験番号 LNH-98.5、Abstract No.950、American Society of Hematology, the 42nd meeting、2000 年 12 月、米国)。対象は Ann Arbor 臨床病期 I～II、PS0～2、低悪性度リンパ腫の既往を有しない、中枢神経への腫瘍浸潤を認めない症例であった。CHOP 療法は 3 週間間隔で 8 コース行われた。また、併用群では、CHOP 開始当日に本薬 375mg/m²を投与し、その後本薬も CHOP 同様 3 週間間隔で 8 コース投与された。CHOP 単独群 159 例(70 歳<は 41%、II 期 79%)、併用群 169 例(70 歳<52%、II 期 78%)が登録された。奏効率(CR 及び CRu 症例)は、CHOP 単独群 60%、併用群 76%、PR 症例は、各群 6%であった。1 年間の無増悪生存率及び生存率は、CHOP 単独群 49%及び 68%、併用群 69%(p<0.0005、log-rank 検定)及び 83%(p<0.001、log-rank 検定)であった。Grade3/4 の有害事象は、CHOP 単独群(159 例中)及び併用群(169 例中)で、それぞれ、発熱：14 例及び 9 例、感染症：52 例及び 37 例、心毒性：20 例及び 21 例、神経毒性：21 例及び 12 例、肺毒性：24 例及び 16 例であり、病状の増悪による死亡例は 11 例及び 12 例であった。本薬との併用群で本薬の初回投与時に認められた infusion に関連した Grade 3/4 の有害事象は、169 例中、悪寒・発熱・呼吸困難・低血圧 7 例、呼吸器症状・気管支痙攣 5 例、皮膚の発疹 2 例、腫瘍崩壊症候群 1 例であった。併用群では、本薬による infusion に関連した有害事象以外は CHOP 療法と比べて有害事象は増強されなかった。本試験結果より未治療の高齢者の diffuse large B cell lymphoma に対して本薬と CHOP 療法の併用は CHOP 療法単独と比較して生存期間を延長できることが示唆された。

また、未治療の高悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫に対して本薬/CHOP 併用療法(本薬 day 1/CHOP 療法 day 3、3 週間間隔 6 コース投与)の第 Ⅲ 相試験(試験番号 102-10)行われ、登録例 33 例(年齢中央値 52 歳(20～79))の Ann Arbor 病期：I/II 期 9 例、II/III 期 24 例、及び組織型：follicular large 7 例、diffuse large cell 22 例、diffuse large cell 2 例、immunoblastic 2 例、その他 2 例で、また最大径 ≥10cm の病巣をもつ症例は 6 例であった。奏効率は、94%(CR20 例、PR11 例)、奏効例 31 例の奏効期間は 6～35+カ月であった(J Clin Oncol 19:389, 2001)。

これらの試験成績より、本薬と CHOP 療法の併用により未治療の高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する有効性も示唆されている。

B 細胞性悪性リンパ腫に対して本薬を含む治療を検討する試験(米国癌研究所(National Cancer Institute、以下 NCI)によりスポンサーされているもの)で、現在進行中のものは、

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する試験(第 I/II 相：本薬/Interleukin-2 併用(未治療例、試験番号 URCC-U4497, NCI-G98-1442；第 III 相：本薬/化学療法併用(未治療例、試験番号 NCI-00-C-1033, NCI-1033)、本薬/化学療法/放射線療法併用(未治療例、試験番号 SWOG-S0014)；第 III 相：本薬/化学療法 vs 化学療法(未治療例、試験番号 E-1496)、

本薬/化学療法併用 vs 化学療法(既治療例、試験番号 EORTC-20981))、中高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する試験(第 I 相：本薬/化学療法(未治療例、試験番号 NCI-93-C-0133L, NCI-T93-0023N, NCI-MB-303)；第 相：本薬/化学療法併用(既治療例、試験番号 MSKCC-99092, NCI-G00-1774)、本薬/化学療法併用(既治療例、試験番号 WHC-99365, NCI-V00-1630)、造血幹細胞移植後の本薬による維持療法(既治療例、試験番号 MSGCC-9740, NCI-V9801432)、本薬/化学療法併用(未治療例、試験番号 AMGEN-GCSF-990756, NCI-V00-1593)、第 相：本薬/化学療法併用 vs 化学療法(既治療例、試験番号 SWOG-0019)、本薬/化学療法併用 vs 化学療法(未治療例、試験番号 UNMC-447-97, NCI-G99-1601, UCLA-HSPC-9812071)、化学療法後に本薬による維持療法の施行群 vs 未施行群(試験番号 SWS-SAKK-35/98, EU-98009, ICR-35/98))、B 細胞性非ホジキンリンパ腫(第 相：本薬/化学療法併用(既治療例、試験番号 UCLA-990302901, NCI-G99-1545)、本薬/化学療法併用(既治療例、試験番号 NCCTG-N9981)、本薬/化学療法併用(既治療例、試験番号 UNMC-032-00, NCI-V00-1635)、造血幹細胞移植後の本薬による維持療法(試験番号 UNMC-045-00, NCI-V00-1634))である (<http://cancernet.nci.nih.gov/cgi-bin/srchcgi.exe>)。

一方、国内で現在進行中の本薬を含む治療の臨床試験は、再発・治療抵抗性の中・高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する第 相試験(予定集積症例数 67 例、予定試験期間 年 月～ 年 月、試験番号 IDEC-C2B8-3)、未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本薬/CHOP 療法併用 vs CHOP 療法後の本薬投与における第 相無作為化比較試験(予定集積症例数 68 例、予定試験期間 年 月～ 年 月、試験番号 IDEC-C2B8-4)である。

4) 本薬の有効性に関する審査センターの判断

今回提出された国内第 相試験及び海外での臨床試験結果より、本薬の既治療の低悪性度、ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫に対する有効性は認められ、また海外の臨床試験報告より未治療例に対する有効性が示唆されること、現時点で標準的治療の存在しない進行期低悪性度、ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、及びマンツル細胞リンパ腫に対して、新規作用機序を持つ本薬を、単剤あるいは化学療法との併用等により使用することで現行の治療成績に向上をもたらすことが期待できること、より、低悪性度、ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、及びマンツル細胞リンパ腫に対する本薬の有効性は認められると審査センターは判断した。また、国内及び海外において現在、B 細胞性非ホジキンリンパ腫(未治療及び既治療)に対する臨床試験が進行中であり、これらの臨床試験成績より本薬の有効性についての情報集積がさらになされることが予想される。

【本薬の効能・効果の設定について】

1) 国内第 相臨床試験(試験番号 IDEC-C2B8-2)では、低悪性度、ろ胞性 B 細胞非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫を対象とした試験が実施されている

が、申請時の本薬の効能・効果は、“CD20 陽性低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫”と設定された。マンツル細胞リンパ腫は含まれていなかったため、審査センターは、本薬の効能・効果にマンツル細胞リンパ腫を含めなかった経緯について申請者に尋ねた。

米国で本薬は「再発もしくは難治性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」の効能で承認されている（1997 年 11 月）。今回の国内における申請時の効能・効果「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」は米国のものに準じている。国内第 相試験（試験番号 IDEC-2）においてマンツル細胞リンパ腫も対象に含まれていたが、現在進行中の中高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の国内臨床試験（試験番号 IDEC-C2B8-3）においてもマンツル細胞リンパ腫は対象とされており、それらの結果をもって本薬のマンツル細胞リンパ腫の効能追加を予定していた。このため国内第 相試験ではマンツル細胞リンパ腫の症例も対象としていたが今回申請効能には含めなかった。しかし海外においてマンツル細胞リンパ腫に対する本薬の有効性を示唆する試験成績（J Clin Onc 18:317, 2000）が報告されたことより、今回の国内第 相試験におけるマンツル細胞リンパ腫の成績を再検討し、マンツル細胞リンパ腫に対して本薬は有効であると判断した。

従って、本薬の効能・効果を“CD20 陽性低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20 陽性マンツル細胞リンパ腫”へ変更すると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。また、国内第 相試験（試験番号 IDEC-C2B8-2）は、再発・治療抵抗例を対象に行われているが、今回申請された本薬の効能・効果では、既治療及び未治療例も含まれている。本薬の効能・効果を既治療及び未治療例を含めることに関して、

海外の臨床試験報告で未治療例に対する有効性が示唆されていること（単剤：Blood 95:3052, 2000、本薬/化学療法併用：J Clin Oncol 17:268, 1999）、未治療例に対して、海外（<http://cancernet.nci.nih.gov/cgi-bin/srchcgi.exe>）及び国内臨床試験（試験番号 IDEC-C2B8-4）が現在進行中であることから、今後未治療例に対する本薬の有効性が検証されてゆくと考えられること等より、今回申請の本薬の効能・効果に未治療例を含めることは妥当であると審査センターは判断した。

2) 国内の臨床試験における CD20 抗原の検出方法について審査センターは申請者に尋ねた。今回の国内及び海外の臨床試験で用いられた CD20 抗原の検出は、生検等により摘出したリンパ節のフローサイトメトリー、あるいは免疫組織化学検査により行われた。これらの検査方法については、臨床試験に参加した施設が通常行っている方法で行い、CD20 抗原陽性と判定された非ホジキンリンパ腫を対象とし、CD20 抗原の検出精度についての規定は特に行わなかった。また、今回国内臨床試験に参加した施設では、CD20 抗原検出のために用いたモノクローナル抗体として、フローサイトメトリーは B1、免疫組織化学検査は L26（抗 CD20 抗体：DAKO 社製）が用いられた。これらの抗体は CD20 抗原への結合特異性が確認されている（B1：N Engl J Med 317:1452, 1987、L26 抗体：Am J Pathol 136:1215, 1990）。低悪性度 B 細胞性リンパ腫を対象とした国内第 相臨床試験（試験番号 IDEC-C2B8-2）は、再発・治療抵抗例を対象に行われているが、今回申請された本薬の効能・効果では、既治療及び未治療例も含まれている。本薬の効能・効果を既治療及び未治療例を含めることに関して、海外の臨床試験報告で未治療例に対する有効性が示唆されていること（単剤：Blood 95:3052, 2000、本薬/化学療法併用：J Clin Oncol 17:268, 1999）、未治療例に対して、海外（<http://cancernet.nci.nih.gov/cgi-bin/srchcgi.exe>）及び国内臨床試験（試験番号 IDEC-C2B8-4）が現在進行中であることから、今後未治療例に対する本薬の有効性が検証されてゆくと考えられること等より、今回申請の本薬の効能・効果に未治療例を含めることは妥当であると審査センターは判断した。

験番号 IDEC-C2B8-2)では、中央病理診断において L26 抗体による免疫組織化学検査を行ったところ、病理標本が提出された 86 例全例に CD20 抗原陽性を確認した。このため、国内において CD20 抗原の検出は適切に行われると考えられると申請者は回答した。

フローサイトメトリー及び免疫組織化学検査は現時点で、悪性リンパ腫の診断には必要なものであり、これらの検査は国内において普及していると考えられるため(臨床と研究 77:2041, 2000)、悪性リンパ腫をはじめとする造血器腫瘍の十分な経験を有する専門施設において検査が行われるのであれば、国内において CD20 抗原の診断は適切に行われると審査センターは判断した。

低悪性度 B 細胞性リンパ腫を対象とした国内第 Ⅰ 相試験(試験番号 IDEC-C2B8-2)において、試験に登録された症例の病理組織の中央診断が行われ、標本が提出された症例中、低悪性度及びろ胞性リンパ腫を対象とした区分 I の 67 例中 5 例(4 例: diffuse large、1 例: mantle cell)、マントル細胞リンパ腫を対象とした区分 Ⅱ の 19 例中 3 例(2 例: follicular mixed、1 例: diffuse large)で試験に参加した施設による病理診断と中央診断の齟齬が認められた。低悪性度リンパ腫の組織型の診断には施設間格差があることが報告されている(癌の臨床 39:739, 1993)。このため、適切に病理診断が行われ、本薬が適切な対象に投与されるための市販後の調査が必要であると審査センターは判断した。このため、本薬の市販後の対応(対象症例の病理診断を初めとする適格性の確認、有効性及び安全性に関する情報収集)について申請者に尋ねた。

申請者により、本薬の市販後調査基本計画案の骨子(販売開始 6 カ月間は本薬の全納入施設において市販直後調査を実施し、販売開始後約 6 ヶ月経過時点で安全性に関する集計を行い、適正使用情報として情報伝達を行う。また、使用成績調査に関しては販売開始後 6 ヶ月間は全例調査とし 3 年以内に 1,000 例を集積予定である。)が提出され、審査センターはこれを了承した。

【本薬の用法・用量の設定について】

本薬の臨床推奨用法・用量を 1 回 375mg/m²、1 週間間隔、4 回投与と設定した妥当性について審査センターは申請者に尋ねた。申請者の回答を以下に示す。

1) 海外における本薬の臨床推奨用法・用量設定の経緯

*In vitro*において、およそ 50%の CD20 抗原陽性細胞を溶解した本薬の濃度は、CDC では 2.2 µg/mL 及び ADCC では 3.9 µg/mL であった。

米国では、既治療の B 細胞性リンパ腫を対象に本薬の単回投与の第 I 相試験が行われた(Blood 84:2457, 1994)。本薬の 1 回投与量(mg/m²)は、それぞれ、10(3 例)、50(3 例)、100(3 例)、250(3 例)、500(3 例)であった。主な有害事象は、薬剤投与に伴う悪寒、発熱、悪心等であり、投与量と有害事象の程度には明らかな相関は認められず、用量を規定する毒性は特に認められなかった。1 回投与量 100 ~ 500mg/m² 9 例の血中半減期の平均値は 4.4 日(1.6 ~ 10.5)であり、6 例で本薬の血清中濃度 10 µg/mL 以上が 14 日以上維持された。また、投

与量 100～500mg/m²の9例中2例でPRの抗腫瘍効果を認めた(100、500mg/m²の各1例)。この試験結果より、本薬の1回投与量 100mg/m²以上で腫瘍縮小効果が期待された。

次に米国で既治療のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対して本薬の反復投与の第I相試験が行われた(J Clin Oncol 15:3266, 1997)。単回投与の第I相試験での最高用量である500mg/m²の1/4量の125mg/m²(3例)より開始し、250(7例)、375mg/m²(9例)へ増量された。また、単回投与の第I相試験より、用法は1週間間隔、そして4回投与と設定された。各用量で認められた有害事象の主なものは、薬剤投与に伴う悪寒、発熱、悪心等であり、明らかな用量依存性は認められなかった。各用量の評価可能例における抗腫瘍効果及び奏効期間は、それぞれ、125 mg/m² (n=3) : PR1例、そのTTPは3カ月、250 mg/m²(6例) : PR2例、TTPはそれぞれ6.2カ月+、6.5カ月、375 mg/m²(9例) : PR3例、TTPはそれぞれ4.4カ月、10.1カ月と21.7カ月であった。1回投与量の増加に伴い、奏効期間が長くなる傾向が認められた。この試験結果より、1回投与量 375 mg/m²、1週間間隔、4回投与にて第I相試験が行われた。

海外で本薬単剤の第I相試験は、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫の再発例が対象とされた (Blood 90:2188, 1997)。低悪性度非ホジキンリンパ腫が対象に選ばれたのは、マウス抗CD20モノクローナル抗体による低悪性度非ホジキンリンパ腫に対する治療成績が既に報告されていたことが主要な理由である(Blood 69: 584, 1987)。37例(年齢中央値58歳(29～81))が試験に登録され、WF分類で低悪性度34例、中悪性度3例であった。奏効率は46%(CR3例、PR14例)、奏効例17例の無増悪生存期間中央値は10.2カ月(4.2～27.9+)であった。有害事象は32例192件に認められ、全症例の10%以上に認められた事象は、発熱73%、悪寒37.8%、無力感16.2%、頭痛16.2%、低血圧16.2%、悪心18.9%、嘔吐10.8%、血小板減少18.9%、鼻炎16.2%、咽頭不快感10.8%、発赤13.5%及び流涙13.5%であった。これらの有害事象の大半は軽度、可逆性で、また初回投与時に認められた。HAMAが出現した症例はなかったが、1例にHACAが出現した。以上より、海外における低悪性度B細胞非ホジキンリンパ腫に対する本薬の臨床推奨用法・用量は、1回375mg/m²、1週間間隔、4回投与と設定された。

2) 国内における臨床推奨用量の設定について

国内において本薬の臨床試験を計画した当時(1996年2月)は米国において低悪性度B細胞非ホジキンリンパ腫に対する本薬の臨床推奨用法・用量は1回375mg/m²、1週間間隔、4回投与と決定されていた。本薬の有害事象には用量反応性が認められていないため、国内においては、米国の臨床推奨用量の日本人への適応可能性を検討することとした。このため、既治療のB細胞性悪性リンパ腫を対象とした国内第I相試験(試験番号 IDEC-C2B8-1)は、米国の臨床推奨用量の2/3量である250mg/m²(4例)を初回投与量とし、375mg/m²(8例)まで増量する2用量を検討した。また、用法は米国と同一の1週間間隔、4回投与とした。各用量で認められた有害事象の主なものは、本薬投与に伴う悪寒、発熱及び血液毒性であり大半が軽度で可逆性であり、また高用量で増悪する傾向は認

められなかった。各用量群で、奏効例は、それぞれ、250mg/m² : CR1 例及び 8 カ月、PR1 例及び 5 カ月、375mg/m² : PR4 例、CR1 例であった。この第 I 相試験の結果より、低悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫の再発・再燃例に対する第 相試験の用法・用量は 1 回 375mg/m²、1 週間間隔、4 回投与と設定した。海外と同一の用法・用量で行われた国内第 相臨床試験(試験番号 IDEC-C2B8-2)の結果より、再発・再燃の低悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫に対する本薬単剤の有効性は、海外の臨床試験成績(J Clin Oncol 16:2825, 1998)と国内で類似していること、海外の臨床試験で認められた有害事象のプロファイルは国内臨床試験で認められたものとはほぼ同様であることが示唆された。

以上より、今回申請の用法・用量の設定は妥当であると申請者は回答した。

3) 今回申請の用法・用量に対する審査センターの見解

審査センターは、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内及び海外臨床試験成績より、1 回 375mg/m²、1 週間間隔、4 回投与の用法・用量での本薬の有効性が認められること、また、本用法・用量で認められた有害事象の大半は可逆的で忍容可能であり、本薬投与に伴う有害事象に対する適切な対応がなされるのであれば安全性は担保できると考えられるため、今回申請の用法・用量は妥当であると審査センターは判断した。

また、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対して本薬の 1 回投与量を 375mg/m² 以上に増量した場合の抗腫瘍効果の増強を示す試験成績は現時点で存在しないことより、申請時の本薬の用法・用量の“なお、患者の年齢、症状により適宜増減する”を“なお、患者の年齢、症状により適宜減量する”へ変更させた。

国内第 相試験(試験番号 IDEC-C2B8-2)の登録例 90 例中奏効例 48 例のうち 16 例が本薬による再治療(2 例は再々投与)を受け、再投与の奏効例は 8 例(すべて PR、しかし PR 例のうち 2 例は病理組織不適格例)であったこと及び再治療例の有害事象の内容及び程度は、初回治療時のものと明らかな差は認められなかったこと、及び再投与時に HACA の出現やアナフィラキシー症状の増悪も認められなかったこと、より、本薬の初回治療の奏効例に対する再投与は妥当であると審査センターは判断した。なお、本薬による初回治療奏効後の再発を来した B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本薬の再投与の海外臨床試験(本薬の用法・用量は初回と同じ 1 回量 375mg/m²、1 週間間隔、4 回投与)では、60 例(年齢中央値 56 歳、31 ~ 81)の奏効率は 38.3%(CR6 例、PR17 例)で、奏効例の無増悪生存期間中央値は 17.8+カ月(5.4+ ~ 26.6)であった。また、有害事象は初回治療時より増悪することはなく、内容も明らかな差は認められなかった(J Clin Oncol 18:3135, 2000)。

【本薬の安全性について】

1) 血液毒性について

海外及び国内臨床試験では、好中球減少や血小板減少等の血液毒性が認められている。このため、審査センターは本薬投与前の白血球数、好中球数及び血小板数を使用上の注意で規定する必要性を申請者に尋ねた。

既治療例を対象とした国内第 相試験(試験番号 IDEC-C2B8-2)では、90 例中、血液毒性を認めた症例は、それぞれ、白血球減少 50 例(うち Grade 3/4:13 例/1 例)、好中球減少 50 例(うち Grade 3/4:13 例/5 例)、ヘモグロビン減少 18 例、血小板減少 14 例(うち Grade 3/4:2 例/1 例)であった(Grade は JCOG 副作用判定基準(癌の臨床 39:1331, 1995))。一方、既治療例を対象とした海外臨床試験(J Clin Oncol 16:2825, 1998)の 166 例中、血液毒性を認めた症例は、それぞれ、白血球減少 13 例(うち Grade 3:1 例)、好中球減少 7 例(うち Grade 4:1 例)、ヘモグロビン減少 2 例(うち Grade 3:1 例)、血小板減少 6 例(Grade 3:1 例)であった(Grade は NCI common toxicity criteria (Ver 1)、血液毒性については、国内の JCOG 副作用判定基準と同一)。海外試験での血液毒性の発現率が国内よりも低かったのは、海外と国内における骨髄機能に関する症例登録条件の相違によるものと考えられる(海外：白血球数 3,000/ μ L、顆粒球 1,500/ μ L、血小板 75,000/ μ L、ヘモグロビン 8.0g/dL、国内：好中球 1,200/ μ L、血小板 75,000/ μ L、白血球、ヘモグロビンの規定はなし)。

国内第 相試験において、本薬による治療開始から血液毒性発現(最低値)までの期間及び最低値発現から回復までの期間の中央値は、それぞれ、白血球減少 12.5 日(1~266)及び 13 日(3~125)、好中球減少 29.5 日(1~266)及び 14 日(3~154)、ヘモグロビン減少 20 日(1~178)及び 7 日(2~63)、血小板減少 2 日(0~201)及び 5.5 日(2~42)であった。血液毒性のために、本薬の投与を中止した症例は認められなかった。また、これらの血液毒性は可逆性であり、その発現時期に一定の傾向は認められなかった。

国内第 相試験において血液毒性と背景因子の関係を検討したところ、血液毒性を発現しやすい因子として、女性(白血球減少：男性 25/50 例、女性 25/40 例、 $p=0.040$ 、好中球減少：男性 21/50 例、女性 29/40 例、 $p=0.003$)、LDH 高値(白血球減少：施設正常値例 35/65 例、高値例 15/25 例、 $p=0.019$ 、血小板減少：施設正常値例 30/65 例、高値例 9/25 例、 $p=0.020$)、全身状態(血小板減少：PS0 7/64 例、PS1~2 7/26 例、 $p=0.022$)が挙げられた(検定は Fisher's exact test による)。男性より女性が本薬による血液毒性を来しやすかった理由として、治療前の白血球数が女性は男性よりも低かったことによると考えられた。また、国内第 相試験で Grade 4 の好中球減少を来した 4 例及び血小板減少を来した 1 例は、本薬による治療前に末梢血あるいは骨髄に腫瘍細胞の浸潤を認めた。既治療の B 細胞非ホジキンリンパ腫に対する本薬の海外の第 I 相試験では、本薬の 1 回投与量に関わらず(1 回投与量 125~375mg/m²)、20 例中 8 例に重篤な血液毒性を認め、うち 5 例で治療前に骨髄への腫瘍細胞の浸潤を有していた(J Clin Oncol 15:3266, 1997)。

本薬により血液毒性が惹起される機序として、抗原抗体反応を介した B 細胞の破壊とそれに続く一連の免疫応答に Fc レセプターを有する血小板や好中球が巻き込まれることによるものと推定されている(J Clin Oncol 15:3266, 1997、Blood 94:2217, 1999)。特に、血液中や骨髄に腫瘍細胞が多く認められる症例は、本薬による抗原抗体反応が急激に進行するため、高度な好中球減少や血小板減少が発現しやすいと考えられる。

本薬の使用上の注意に、治療前の白血球数、好中球数及び血小板数について、何らかの

規定を設定するよりは、臨床試験では高度の血液毒性を発現した症例があったため、血液毒性については十分観察する必要性があることを使用上の注意に記載し、注意喚起を行うのが適切であると考えられる。このため、使用上の注意、慎重投与の項に“重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞が高度に骨髄浸潤している患者[好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある]”を記載し、これらの症例に対する血液毒性発現に対する注意喚起を行ったと申請者は回答した。

審査センターは、投与前の末梢血球数の基準を一律に設定することは、本薬の実際の使用に制限が生じる可能性があると考えた。また、今回の申請用法・用量では、本薬は1週間間隔、4回投与と設定されているが、国内及び海外臨床試験では、血液毒性により本薬を休薬した症例は認められないことより、血液毒性発現時の本薬の休薬基準を現時点で設定する必要はないと審査センターは判断した。さらに、用法・用量に関連する使用上の注意で“本薬投与開始後に有害事象を認めた場合には、患者の状態により、本薬の点滴時間の延長、中断あるいは中止を検討すること”の記載を申請者に追記させ、投与の継続に関する注意喚起を行った。

2) 本薬の投与に関連して認められる有害事象について

海外の低悪性B細胞性非ホジキンリンパ腫の再発例を対象とした本薬の第Ⅰ相試験(本薬の用法・用量：1回375mg/m²、1週間間隔、4回投与、投与開始時の点滴速度は50mg/時とし、有害事象を認めなければ徐々に点滴速度を増加させた、前投薬としてアセトアミノフェン、あるいはジフェンヒドラミン投与、J Clin Oncol 16:2825, 1998)では、166例中140例621件(Grade3/4：18件/2件)の有害事象が認められた。有害事象のうち頻度が高かったものは、発熱84例、悪寒(53例(Grade 3:2例))、悪心(53例(Grade 3:1例))、無力感(25例)、頭痛(27例(Grade 3:1例))であった。第1回目の投与時に397件の有害事象が認められ、第2～4回目の投与時にはその発現頻度は減少した。有害事象の多くは本薬の点滴投与中に認められたが、ほとんどがGrade 2以下であり24時間以内に消失し、大半はアセトアミノフェンやジフェンヒドラミンの投与で対処可能であった。本薬の投与に関連して19例21件の低血圧が認められ(Grade 3:1件)、全て回復したが、5件は昇圧剤の投与を必要とした(低血圧のため10例が本薬の投与中断、1例は中止した)。本薬の投与を一時中断した症例及び本薬の投与時間の中央値は、初回33%及び5.2時間、2回目6%及び3.5時間、3回目2%及び3.3時間、4回目1%及び3.3時間であった。166例中161例が本薬の4回投与を受けた(中止理由：1例は患者による拒否、4例は有害事象)。また、本薬投与中に気管支痙攣あるいは喘息を15例に認め(Grade 3:1例、15例中4例は回復した)、4例に気管支拡張剤が投与された。

一方、国内第Ⅰ相臨床試験(試験番号 IDEC-C2B8-2)では90例中2例に本薬の初回投与中に重篤な有害事象を認め、本薬の投与を中止した(1例：疼痛、血圧上昇、1例：発汗、ともに投与開始1時間後に発症及び程度はGrade 3)。これらの症例は、骨髄浸潤あるいは脾腫を有していた。

1998年12月に本薬の製造企業である Genentech 社及び IDEC 社により本薬投与に関連した (infusion-related) 有害事象に対する注意喚起の Doctor Letter が公表された(同様の注意勧告が EMEA より 1998年11月末に公表されている)。それによれば、1997年11月に米国で初めて承認されて以来、世界で推定 12,000~14,000 症例に本薬が投与された。このうち、本薬投与に関連した有害事象で重篤なものは約 70 例報告された。致命的な 8 例中 7 例は初回投与時に認められ、死亡前に重篤な気管支痙攣、呼吸困難、低血圧、あるいは血管性浮腫を発症し、8 例中 6 例は重篤な呼吸不全 (低酸素血症、肺浸潤、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)) を来していた。1 例は腫瘍崩壊症候群と診断された。

海外の PSUR(1999年7月)によれば、1998年12月~1999年5月に推定 16,250 症例に本薬が投与され、241 例の有害事象が報告され、うち 76 例が本薬の投与中に認められた有害事象 (infusion-associated symptom) であった。76 例中 34 例(男性/女性: 18 例/15 例、不明 1 例)が重篤で、致命的なものは 9 例であった。これらの本薬投与時の致命的な infusion-associated symptom を発症した患者背景は、治療前の腫瘍量の多い症例: 白血球数 $> 50,000/\text{mm}^3$ 、bulky disease (5 例)、降圧剤を併用していた症例(1 例)、心血管系の異常を有する症例(3 例: 高血圧、陳旧性心筋梗塞、うっ血性心不全等)であった。これらの背景を有していたもののうち 8 例は本薬の初回投与時に重篤な有害事象が発生し、残りの 1 例は 3 回目投与後に発症した。また、9 例中 5 例は前投薬の投与を受けていた。本薬投与から死亡までの経過が判明した 2 例は本薬の投与後 24 時間以内に死亡していた。

B 細胞性慢性リンパ球性白血病に対する本薬投与の臨床試験(本薬 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を初回のみ 3 分割投与(1 日目 50mg、2 日目 150mg、3 日目 400~500mg)、2 回以降は分割せず 1 週間間隔 3 回投与、Blood 94:2217, 1999)では、11 例中 4 例で初回投与時に重篤な有害事象を発症し(Grade 3/4:9 件/1 件)、血小板減少も伴っていた。この検討では、治療前に末梢血中のリンパ球数 $> 50,000/\mu\text{L}$ の症例は、初回投与時に重篤な有害事象を発症する傾向が認められたこと、本薬投与中に重篤な有害事象を来した症例では、有害事象発症から 90 分後に TNF 及び IL-6 の上昇が認められ、末梢血中のリンパ球数 $> 50,000/\mu\text{L}$ の症例でこれらのサイトカインが高い傾向にあったこと、の事実が認められた。本薬の投与中に認められる有害事象は、本薬と腫瘍細胞が反応することにより血中にサイトカインが放出されることにより引き起こされると考えられており、cytokine-release syndrome (以下サイトカイン放出症候群)と呼ばれている。このサイトカイン放出症候群は、薬剤投与後に腫瘍が急激に崩壊することに引き続いて高尿酸血症、高 K 血症、低 Ca 血症及び急性腎不全を認める腫瘍崩壊症候群とは異なる有害事象と考えられている(J Clin Oncol 17:791, 1999)。

2000年7月の PSUR によれば、1999年12月~2000年3月までに本薬は海外で推定 27,791 症例に投与され、264 例の有害事象報告が行われた。このうち、本薬投与に関連するものは 56 例で、うち 43 例が重篤であり、このうち死亡は 1 例であった。すなわち 1998年11月に本薬投与に関連する有害事象に関する Doctor Letter が公表されて以来、本薬投与に伴う致命的な有害事象の減少傾向が認められている。

EMEA によるサイトカイン放出症候群に対する注意勧告の内容等に基づき、本薬の添付文書には、警告、用法・用量に関連する使用上の注意、慎重投与、重要な基本的注意事項にサイトカイン放出症候群に対する注意喚起とその対処方法が申請者により記載され、審査センターはその記載内容は妥当であると判断した。

本薬の投与に関連して認められる有害事象について、投与中発現した有害事象は、本薬の点滴速度の減少、投与中断あるいは中止、抗ヒスタミン剤やステロイドの投与等による対処療法で大半の症例は軽快していること、大半は初回投与時に認められ、2回目以降の投与時には発現頻度は減少し重篤な事象は認められていないため、初回投与時に入院下での投与等の厳重な管理を行うことで対処可能であることが予想されること、治療前に腫瘍量の多い症例は重篤なサイトカイン放出症候群や腫瘍崩壊症候群を来しやすいことが示唆されているため、適切な症例を選択することにより重篤な有害事象を回避できる可能性があること、より、本薬の投与が悪性リンパ腫の治療に関して適切な知識と経験を有する医師及び重篤な有害事象に対処可能な施設、かつ適切な症例に投与されるのであれば本薬の安全性は担保できると審査センターは判断した。

【添付文書の記載について】

1) 警告について

本薬が適切な対象に投与され、また投与に関連した有害事象発症時に対処可能な医師及び施設にて治療を行う必要性についての注意喚起を行うため、警告の欄に「投与に関しては、緊急時に十分対応できる施設及び造血器腫瘍の治療に対して十分な経験をもつ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例のみに使用すること」の記載を追加させた。

2) 効能・効果に関連する使用上の注意について

本薬の投与対象を決定するために適切に病理診断が行われる必要があることから、効能・効果に関連する使用上の注意に「本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断について十分な経験を有する医師又は検査施設において実施すること」の記載を追加させた。

3) 使用上の注意について

重要な基本的注意に「腫瘍崩壊症候群、重篤な血球減少、過敏反応等が起こることがあるので、治療期間中及び投与終了後は定期的に臨床検査（血液検査、血清生化学検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと」の記載を追記させた。

心臓に関連した有害事象は、低悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫の再発・治療抵抗例に対する海外第 Ⅲ 相試験 (J Clin Oncol 16:2825, 1998) では、166 例中 5 例に本薬投与中の不整脈(8 件中 Grade3/4 : 2 件/1 件)が認められた。そのうち、高血圧と喘息の既往をもつ 1 例は Grade 4 の不整脈を本薬投与中に発症し、薬剤の投与を中止した。不整脈を来した 5 例中 3 例は心血管系疾患の既往歴を有していた。また、低悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫の再発例に対する海外第 Ⅲ 相試験(Blood 90:2188, 1997)の 37 例中 1 例に本薬投与中に狭

心症の発作を発症した。この症例も陳旧性心筋梗塞の既往を有していた。このため、既往に心血管系疾患を有する症例に本薬を投与する際には心電図モニタリング等を行い注意深く投与を行う必要があると考えられ、審査センターは、慎重投与の項に“心機能障害の合併又は既往歴のある患者[不整脈、狭心症、心筋梗塞等の心機能を悪化させるおそれがある]”、及び重要な基本的注意の項に“心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者に投与する場合は、投与中及び投与後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること”の記載を追加させた。

適用上の注意の項に“点滴静注のみとする”を記載させた。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、原資料との不整合、記載の誤り等が認められたが、それらは適切に修正されたと判断した。また、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等）が認められたが、そのほかは、薬事法施行規則第18条の4の3（添付資料の信頼性の基準）に適合すると考えられ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 総合評価

審査センターによる審査内容の要約は以下のとおりである。

- ・本薬はBリンパ球表面のCD20抗原に対するマウス-ヒトキメラ型IgG1モノクローナル抗体である。
- ・本薬の臨床推奨用法・用量は、1回投与量375mg/m²、1週間間隔、4回投与である。
- ・国内第Ⅰ相試験では、再発・治療抵抗性に対する奏効率及び無増悪生存期間中央値はそれぞれ、低悪性度及びろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫：53.6%（69例中CR14例、PR23例）及び231日、マントル細胞リンパ腫：28.6%（21例中PR6例）及び68日であった。
- ・初回治療時に本薬が奏効し、再増悪した症例に対する再投与による奏効率は37.5%（16例中PR6例）であった。
- ・本薬投与後に末梢血中のBリンパ球数は著明に減少し、減少した状態が3カ月以上継続した。また、回復傾向が認められたのは6カ月以降であった。本薬投与に伴う血清中免疫グロブリン（IgA、IgM、IgG）値の明らかな減少は認められていない。
- ・本薬の有害事象の主なものは、本薬投与に伴って認められる発熱、悪寒、頭痛、虚脱感、等であり、初回投与時の頻度が最も高く、2回目投与以降の発現頻度は減少する傾向にあった。

た。また、それらの有害事象の大半は、軽度で、本薬の点滴速度の減少や対症療法等で軽快した。また、血液毒性(好中球減少、血小板減少)も認められた。

・本薬の再投与時に有害事象の発生頻度及びその程度が増強される傾向は認められていない。

・治療開始時に腫瘍量の多い症例(末梢血中の腫瘍細胞数が多い例や骨髄浸潤を有する例等)では、本薬の有害事象の頻度及び程度が増強される傾向がある(本薬投与に関連した重篤な有害事象として、サイトカイン放出症候群、腫瘍崩壊症候群がある)。

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、効能・効果、用法・用量を下記の通り変更の上、以下の点より本薬を承認して差し支えないと判断した。

国内及び海外の臨床試験成績より、本薬 1 回量 375mg/m²、1 週間間隔投与での CD20 陽性低悪性度ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫又は CD20 陽性マントル細胞リンパ腫に対する、単剤での腫瘍縮小効果は認められると判断されること、

国内及び海外の臨床試験成績より、サイトカイン放出症候群を初めとする本薬投与に際して認められる有害事象に対して十分な注意が払われるならば、本薬の安全性は担保されると考えられること、

本薬の適応となる疾患の診断が適切になされるならば、本薬の効能・効果は妥当であると判断されること、

なお、申請時の効能・効果及び用法・用量を以下の様に変更する。

[効能・効果](下線部変更部分)

CD20 陽性の下記疾患

低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

[用法・用量](下線部変更部分)

1. 通常成人には、リツキシマブとして 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。なお、患者の年齢、症状により適宜減量する。
2. 本剤は用時生理食塩液又は 5 %ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。

審査報告（２）

平成 13 年 4 月 24 日作成

1.申請品目

[販 売 名] リツキサン注 1 0 m g / m L
[一 般 名] リツキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 11 年 9 月 17 日

2. 審査内容

審査センターは、本薬の培養工程に用いられたウシ臓器由来ペプトンの安全性に関してその専門にかかる委員へ、また、審査報告（１）をもとにその専門にかかる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

まず、ウシ臓器由来ペプトンの安全性に関して、その専門に係る委員との協議結果を以下に示す。

1) 本剤の培養工程で用いられたウシ臓器由来ペプトンの安全性について

マウス - ヒトキメラ型モノクローナル抗体の遺伝子組換え医薬品であるリツキシマブは培養工程で培地成分としてウシ臓器由来のペプトンが使用されている。はペプトンの一種であり、ウシの脾臓及び並びに由来のタンパク質を酵素で加水分解して得られるアミノ酸とペプチドの混合物である。伝達性海綿状脳症（TSE）に関する欧州医薬品庁（EMA）の Committee for Proprietary Medicinal Products（CPMP）並びに Committee for Veterinary Medical Products（CVMP）によるリスク評価では、ウシ脾臓は硬膜及び腸等と同じくカテゴリー に分類され、脳及び脊髄（カテゴリー ）に次いで危険な臓器であるとされている（CPMP-CVMP Note for Guidance on minimizing the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products : EMA/410/01 ; <http://www.ema.eu.int/pdfs/vet/regaffair/041001en.pdf>）。

現時点の本薬における安全性について

審査センターは を製造工程に用いた際の BSE 感染の安全性について申請者に尋ねたところ、以下の回答を得た。

の製造に使用したウシは、BSE 非汚染地域であるアメリカ又はカナダ産の健康なウシであり、飼育農場まで由来を遡ることができる。

の製造工程で は により分子量を除去している。

専門協議では、 の安全性評価に重要なことは、第一に BSE 非汚染地域の健康なウシ臓器が原材料であることであり、第二に製造工程において実施されている

工程がプリオン除去に有効であろうと推測されることであるとの意見で、審査センターと専門委員は一致し、現時点で の安全性は高いと審査センター及び専門委員は考えた。一方、現在の製造工程では、ウシ臓器が万が一感染性プリオンに汚染されていた場合には、伝達性海綿状脳症（以下 TSE）感染の危険性を完全には否定できないこと及び現時点では 中の感染性プリオンの高感度検出法は確立されておらず最終製品での感染性プリオンの検出により安全性を確認することは困難と考えた。審査センターは、本薬の承認審査に際しては、TSE に関するリスクと治療のベネフィットを考慮すべきであり、承認される場合は添付文書上で安全性に関する情報提供をすること、

の有用性をプリオン添加試験により可能な限り速やかに確認すること（validation test）、本薬の安定供給の観点から、培地成分としてウシ脾臓由来でないものに将来的に切り替えることが必要と判断した。

以下に専門協議での議論を述べる。

1) 現在使用されている の安全性及び申請者より提出された安全性に関する評価について、審査センターは専門委員に意見を求めた。

(i) の製造工程のうち、 処理については、異常プリオンでは消化されないの、処理を行っても感染性には影響がないと推測される。製造工程のうち有効であろうと考えられるのは、 であるとの意見が専門委員から出された。また、 製造工程における を を変えて2回繰り返す、本薬の最終製剤段階に本薬と異常プリオンを分離する工程を実施する、製剤でバイオアッセイを行いプリオン感染性を否定する等を追加すればさらに本薬の安全性は高まるであろうとの意見が専門委員より出された。

(ii) カラムクロマトグラフィーを組み合わせたリツキシマブの精製工程を経ることにより、最終製剤に万が一異常プリオンが混入しても除去されるとの申請者の主張については、培養工程中のプリオンの異常化について考慮する必要があるとの指摘が専門委員よりなされた。プリオンの異常化は現時点では無細胞系では生じていない。しかし、本薬の生産に用いられている ではないが、培養細胞を使用する系で、かつ培養細胞が大量の正常プリオンを生産する場合には、培養液中に異常プリオンが混入すると、正常プリオンの異常化が起こりうることが報告されている（J Virol 74: 320, 2000）。

(iii) の処理によるプリオン除去能力の評価は文献ではなく、製造工程のモデルシステムによる評価が必要ではないかとの意見が専門委員より出された。

(iv) 製剤の安全性は最終製品に対するプリオンのアッセイで確認できるのではないかとの意見が専門委員より出された。現時点では、感度の高いアッセイ系は確立されていないが、より高感度の検出方法が開発されつつあるとの情報が専門委員より出された。

2) 現在の非汚染地域が汚染地域になった場合を想定し、に添加されるペプトンをウシ脾臓由来でないものへ切り替えることが必要であるという審査センターの考えは専門委員により支持された。つまり、現時点における安全性の判断は、米国・カナダが非汚染地域であることが前提であるので、仮に米国・カナダが汚染地域になった場合には、判断は異なる。また、一般論として、異常プリオンに感染した場合、その初期段階では脾臓やリンパ節に蓄積すると考えられ、仮にウシが BSE を発症していなくても脾臓やリンパ節に異常プリオンが存在しないとは言い切れない。そこで、将来への本薬の安定供給の観点から、原材料をウシ脾臓から他動物もしくは植物由来ペプトンへ切り替えるよう申請者に検討を求めてもよいのではないかとの意見が専門委員から出された。また、切り替えた場合には製造工程を通しての品質の確保を見直すために時間を要することから、切り替えの進捗状況の報告を求めることが必要であるとの意見が出された。

専門協議後の審査センターの対応

専門委員との協議を踏まえ、審査センターはの製造工程で現在実施されているのプリオン除去に対する有効性について validation test を申請者あるいはが実施できる可能性、リツキサンの最終製品について、プリオンのアッセイを実施できる可能性、現在提供されている製品の安全性に関して添付文書で情報提供すること、今後、ウシ脾臓由来成分を含まない培地に変更する可能性について申請者に尋ねた。

申請者は、については validation test を実施する、については最終製品でのバイオアッセイは適切なアッセイ系が確立した時点で実施する方向で検討する、については添付文書に TSE に関する情報を記載する、については本薬の製造業者である Genentech 社とウシ脾臓由来成分を含まない培地を用いた培養方法の開発について協議を行っていくと回答したことから審査センターはこれらを了承した。

これらの対応により、将来的に本薬の安全性がより確保されると審査センターは判断した。なお、本薬の培養工程で使用されるの原材料のウシについては飼育農場にまで遡ることが可能であることから、その地域が汚染地域となった場合、その速やかな情報提供体制を確保すると共に原材料の安全性の確認が追跡できるような体制構築を申請

者に指導した。また、ウシ脾臓を用いない培地を用いた培養方法の開発については、本薬製造に用いる細胞基材の特性に依存することから、現時点で開発スケジュールが提示できないことはやむを得ないと判断し、今後継続して申請者に対応を求めていく予定である。

TSEに関する本薬のリスクベネフィット評価

進行期の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫に対して、現時点では確立された標準的治療は存在せず、種々の併用化学療法を主体とした全身療法が行われているものの、その治療成績は満足すべきものではない。未治療例あるいは再発・治療抵抗例に対して、従来実施されてきた併用化学療法は、治療に要する期間が約半年（3～4週間隔で6コース）ほどであるのに対して、本薬の通常の治療期間は約1ヶ月（週1回投与で4回投与）である。この治療期間の相違にもかかわらず、本薬による治療成績は既存の併用化学療法と同程度であることは、その副作用プロフィールの良さと相まって、特筆すべきものである。また、本薬はCD20抗原を発現するBリンパ球に特異的に抗腫瘍効果を発揮するという治療個別化を具現した薬剤であり、その作用機序は既存の抗癌剤とは異なり臨床的意義の高いものである。

一方、本薬の感染性プリオン汚染の可能性は現時点では極めて低いと考えられるとともに、現在の科学水準から汚染リスク軽減に有効と考えられる諸種処置が講じられていると審査センターは判断している。さらに将来についても引き続き製剤の安全性を高める処置が実施されると共に、これらの情報は医療現場に十分情報伝達されるものであると申請者は回答している。以上から、当該患者において本薬のもたらすベネフィットは感染性プリオン汚染のリスクを上回ると審査センターは判断した。

次に審査報告（1）をもとに、その専門に係る委員との協議結果を以下に示す。

2) 規格及び試験方法並びに安定性について

規格及び試験方法

審査センターは

尋ねた。申請者は以下の回答を提出した。

と回答した。審査センターはこの回答を妥当と考え了承した。

審査センターは、

理由を尋ねた。

と回答した。審査センターはこれらの回答を妥当と考え了承した。

更に、審査センターは

に関して照会を行った。申請者か

ら適切な回答及び修正を行う旨の回答を得、審査センターはこれらの回答を了承した。

安定性

申請者は長期安定性試験の結果として新たに 30 カ月のデータを提出し、本薬の有効期限を 30 カ月であるとした。審査センターは提出された長期保存試験の成績からこれを妥当であると判断し了承した。

3) 本薬の有効性について

国内及び海外の臨床試験成績より、本薬の既治療の低悪性度又は局所性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫に対する有効性は認められ、また海外の臨床試験報告より未治療例に対する有効性が示唆されることより、本薬の有効性は認められるとする審査センターの判断は専門委員より支持された。

4) 本薬の効能・効果の設定について

国内第 Ⅲ 相試験におけるマンツル細胞リンパ腫の成績より、マンツル細胞リンパ腫に対して本薬は有効であると判断され、本薬の効能・効果に CD20 陽性マンツル細胞リンパ腫を追加することは妥当であるとの審査センターの判断は専門委員より支持された。

国内及び海外臨床試験では CD20 抗原陽性の診断はフローサイトメトリーあるいは免疫組織化学検査により行われていたため、使用上の注意にその旨を記載し情報提供の必要性が専門委員より指摘された。このため、審査センターは、申請者に CD20 抗原陽性の診断方法について使用上の注意に記載する必要性について意見を求めた。申請者は、効能・効果に関連する使用上の注意の項に「CD20 抗原は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。」の記載を追加すると回答し、審査センターはこれを了承した。

5) 本薬の用法・用量の設定について

国内及び海外の臨床試験成績において、本薬の 1 回投与量を 375mg/m² 以上に増量した場合の抗腫瘍効果の増強を示す試験成績は現時点で存在しないことより、申請時の本薬の用法・用量の「なお、患者の年齢、症状により適宜増減する」を「なお、患者の年齢、症状により適宜減量する」へ変更することは妥当であるとの審査センターの判断は専門委員より支持された。

6) 本薬の安全性について

国内及び海外の臨床試験成績より、本薬投与に際して認められる有害事象に対して十分な注意が払われるならば、本薬の安全性は担保されたとの審査センターの判断は専門委員より支持された。

本薬投与に伴って認められる血液毒性について、好中球、ヘモグロビン及び血小板の治療開始から血液毒性（最低値）発現までの期間及び最低値発現から回復までの期間を添付文書の臨床成績の項に記載し情報提供をはかる必要性を専門委員より指摘された。このため、審査センターは、当該事項を添付文書に追記させた。

本薬投与に伴って認められる有害事象に関して、申請時の添付文書では、infusion reaction、サイトカイン放出症候群という用語が混用されていた。しかし、臨床的に infusion reaction、サイトカイン放出症候群は厳密に区別することが困難であること及び「本薬投与に伴って認められる有害事象」に対して 2 つの異なった用語が用いられることによって対処方法が異なる印象を与え、臨床現場に混乱を来す可能性が懸念されると専門委員が指摘した。このため、審査センターは、「本薬投与に伴って認められる有害事象」に関して、用語の統一を申請者に求めた。申請者は、infusion reaction に統一し、添付文書を整備すると回答し、審査センターはこれを了承した。

なお、審査報告（1）で使用した infusion -associated symptom 及び海外添付文書で使用されている infusion-related reactions を本邦では infusion reaction と統一して呼称する。

7) 市販後の対応について

本薬投与中、あるいは投与開始 24 時間以内に重篤な有害事象（肺障害、心不全、アナフィラキシー様症状等、infusion reaction と呼称）が認められ、かつこれらの重度な infusion reaction は、心機能または肺機能障害を有する患者ならびに腫瘍量の多い患者に認められたため、市販後に本薬の安全性について特に注意深く情報収集を行うべきであるとの意見が専門委員より出された。これをうけて申請者は審査報告（1）作成の段階で提示されていた市販後調査基本計画書案の骨子を踏まえた市販後調査計画書案を提出した。また、これらの市販後調査結果に基づいて、本薬のより安全な使用方法に関する情報提供を臨床現場に適宜行うと回答した。提出された市販後調査基本計画書案では、市販後調査基本計画書案の骨子として示されていた 市販直後 6 ヶ月の全例調査を含め 3 年で 1,000 例の集積を行う使用成績調査に加えて、本薬投与に関連した重篤な有害事象（重度の infusion reaction）を発症するリスクを有する患者（心機能又は肺機能障害を有する患者ならびに腫瘍量の多い患者）を対象とした特別調査、再投与症例に対する特別調査の計画が追加されている。審査センターは、これらの市販後調査に基づいて情報収集が行われ、かつ本薬をより安全に使用するための適切な対処方法が臨床現場にすみやかに提供されるならば、市販後の安全性は確保されと考え、申請者の回答を了承した。

8) 審査報告(1)の修正について

急性毒性、亜急性毒性、慢性疾患、催奇形性、その他の毒性に関する資料についての項で不純物等の影響に関する記載があるが、規格試験において担保されているので毒性試験の項目中以下の文章を削除する。

「審査センターは、本薬がバイオテクノロジー応用医薬品であり、げっ歯類に反応性を有しないことから、..(中略)...と申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。」

3. 再審査期間他

本薬は希少疾病用医薬品であることから、10年の再審査期間が適当と考える。また、原薬及び製剤は毒薬あるいは劇薬に該当しない。なお、医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについての通知(平成12年9月19日医薬発第935号)を踏まえ、申請者より本品目の販売名を「リツキサソ注10mg/mL」に変更するとの提案がなされ、審査センターはこれを了承した。

4. 総合評価

審査センターは、提出された申請内容について、下記の効能・効果及び用法・用量において、本薬を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議することが適当であると判断した。

[効能・効果]

CD20陽性の下記疾患

低悪性度又はる胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

[用法・用量]

1. 通常成人には、リツキシマブとして1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。なお、患者の年齢、症状により適宜減量する。
2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。

平成 13 年 5 月 30 日
医薬局審査管理課

審査報告書（ 2 ）

販 売 名 リツキサン注 1 0 m g / m L
一 般 名 リツキシマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 全薬工業株式会社
申請年月日 平成 11 年 9 月 17 日

審査結果

平成 13 年 5 月 9 日開催の医薬品第二部会における意見を踏まえ、以下の承認条件を付した上で承認して差し支えない。

[承認条件]

使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。

(参考)

平成 13 年 5 月 9 日開催の医薬品第二部会において、使用成績調査結果は再審査終了後ではなく成績が集積された時点で適切に報告される必要があるとの意見が出され、これを受けて上記の承認条件が付された。提出された使用成績調査結果は審査センターで審査され、その結果は医薬品第二部会へ報告される。