

審査報告書

平成 21 年 2 月 18 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〕 ロイスタチン注 8mg

〔一 般 名〕 クラドリビン

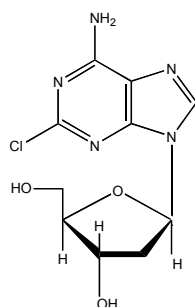
〔申 請 者〕 ヤンセン ファーマ株式会社

〔申請年月日〕 平成 19 年 1 月 31 日

〔剤型・含量〕 1 バイアル（8mL）中にクラドリビン 8mg を含有する注射剤

〔申 請 区 分〕 医療用医薬品（6）新用量医薬品

〔化学構造〕



分子式：C₁₀H₁₂ClN₅O₃

分子量：285.69

化学名：2-クロロ-2'-デオキシアデノシン

〔特 記 事 項〕 なし

〔審査担当部〕 新薬審査第一部

審査結果

平成21年2月18日作成

[販 売 名] ロイスタチン注 8mg
[一 般 名] クラドリビン
[申 請 者] ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 1 月 31 日

審査結果

提出された資料から、「再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患： 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」の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] (変更なし)

ヘアリーセル白血病

再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患

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] (下線部追加)

ヘアリーセル白血病の場合

通常、成人にはクラドリビンとして、1 日量 0.09mg/kg の 7 日間持続点滴静注を 1 コースとする。

再発・再燃又は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、マントル細胞リンパ腫の場合

1) 7 日間持続点滴静注

通常、成人にはクラドリビンとして、1 日量 0.09mg/kg を 7 日間持続点滴静注し、3 ～5 週間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。

2) 2 時間点滴静注・5 日間連日投与

通常、成人にはクラドリビンとして、1 日量 0.12mg/kg を 1 日 1 回 2 時間かけて点滴静注する。これを 5 日間連日行い、少なくとも 23 日間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。

審査報告 (1)

平成 21 年 1 月 29 日

I. 品目の概要

〔販 売 名〕 ロイスタチン注 8mg

〔一 般 名〕 クラドリビン

〔申 請 者〕 ヤンセン ファーマ株式会社

〔申請年月日〕 平成 19 年 1 月 31 日

〔剤型・含量〕 1 バイアル (8mL) 中にクラドリビン 8mg を含有する注射剤

〔申請時の効能・効果〕 (追加・変更なし)

ヘアリーセル白血病

再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患

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

〔申請時の用法・用量〕 (下線部追加)

ヘアリーセル白血病の場合

通常、成人にはクラドリビンとして、1 日量 0.09mg/kg の 7 日間持続点滴静注を 1 コースとする。

再発・再燃又は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、マントル細胞リンパ腫の場合

1. 7 日間持続点滴静注

通常、成人にはクラドリビンとして、1 日量 0.09mg/kg を 7 日間持続点滴静注し、3～5 週間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。

2. 2 時間点滴静注・5 日間連日投与

通常、成人にはクラドリビンとして、1 日量 0.12mg/kg を 2 時間かけて点滴静注する。それを 5 日間連日行い、23～37 日間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。

〔特 記 事 項〕 なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構という。）からの照会に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起源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

クラドリビン（以下、本薬という。）は、アデニンヌクレオシド誘導体の抗悪性腫瘍薬であり、増殖細胞においては DNA 合成を阻害し、静止細胞においては細胞死を誘発し、殺細胞効果を発揮すると考えられている。

海外においては、本薬は 0.09mg/kg/日の 7 日間持続点滴静注の用法・用量にて、米国で 1993 年にヘアリーセル白血病を効能・効果として承認され、2008 年 2 月時点では、英国、ドイツ等 42 カ国で当該効能・効果にて承認されている。また、英国では 0.12mg/kg/日の 5 日間連日点滴静注の用法・用量にて 1998 年に B 細胞慢性リンパ性白血病（CLL）を効能・効果として承認され、ニュージーランド等 14 カ国で当該効能・効果にて承認されている（米国では CLL の適応は未承認）。

国内では、本薬は 2002 年 1 月に「ヘアリーセル白血病」を効能・効果として、0.09mg/kg/日の 7 日間持続点滴静注の用法・用量にて承認され、2002 年 12 月には「再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患： 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

リンパ腫」の効能・効果が同用法・用量にて追加承認されている。当該承認審査において、申請者は低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）を対象として 5 日間連日点滴静注の用法・用量の国内臨床開発を行う旨を国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターに回答している（平成 14 年 11 月 7 日付衛研発第 3733 号 参照）。

今回、再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度 B-NHL 及びマントル細胞リンパ腫（MCL）患者を対象とした 0.09 及び 0.12mg/kg/日の 2 時間点滴静注、1 日 1 回、5 日間連日点滴静注の用法・用量が検討された国内第 I / II 相試験成績に基づいて、「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」に対する用法・用量を追加する承認事項一部変更承認申請（以下、一部変更承認申請という。）がなされた。なお、海外では当該疾患を効能・効果として承認されている国・地域はない。

2. 品質に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床試験に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床試験に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

4.2 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 国内第 I / II 相試験（試験番号 JK-6251-5）

再発・再燃又は治療抵抗性の indolent B-NHL（機構注：定義は「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 <提出された資料の概略> 1) 国内第 I / II 相試験」の項参照）及び MCL 患者 23 例（このうち PK 解析対象は 9 例）を対象に、本薬の血漿中濃度及び尿中排泄量が検討された。本薬の用法・用量は、0.09（用量レベル 1）又は 0.12mg/kg/日（用量レベル 2）の 2 時間点滴静注を 5 日間連日投与とされた。投与 1 及び 5 日目の PK パラメータは下表のとおりであった。

PK パラメータ		測定日	0.09mg/kg (n=3)	0.12mg/kg (n=6)
C _{max} (ng/mL)		1 日目	31.5±9.4	53.3±26.0
		5 日目	34.2±6.9	53.9±23.1
t _{max} (h)		1 日目	1.76±0.42	1.84±0.28
		5 日目	1.68±0.57	2.06±0.04
AUC _(0-t) (ng・h/mL) ^a		1 日目	131±43.2	196±91.9
		5 日目	137±25.5	238±105
AUC (ng・h/mL)		1 日目	144±49.5	206±96.5
		5 日目	160±31.0	266±121
t _{1/2} (h)		1 日目	9.86±1.86	7.03±1.25
		5 日目	12.2±5.29	9.82±2.99
CL (L/h/kg)		1 日目	0.680±0.248	0.679±0.255
		5 日目	0.577±0.125	0.521±0.188
V _{ss} (L/kg)		1 日目	4.47±1.38	3.39±2.18
		5 日目	5.41±2.12	3.70±1.17
V _z (L/kg)		1 日目	9.23±1.53	6.99±3.48
		5 日目	9.91±3.54	7.07±2.15
蓄積率	C _{max}	5 日目 / 1 日目	1.11±0.14	1.06±0.19
	AUC ^b	5 日目 / 1 日目	1.01±0.26	1.18±0.16

平均値±標準偏差、a : AUC₍₀₋₂₄₎ と同値、b : 投与5日目のAUC_(0-t) / 投与1日目のAUC

いずれの用量においても、5日間連日投与に伴う蓄積は殆どみられず、全身クリアランス（CL）、定常状態における分布容積（ V_{ss} ）及び見かけの分布容積（ V_z ）は投与1日目と投与5日目で大きな違いはみられなかった。

また、いずれの用量でも本薬の尿中排泄率は試験期間中ほぼ一定であり、約40%であった（下表）。0.12mg/kg投与時の本薬の累積尿中排泄率が0.09mg/kg投与時より若干低値を示した原因について、本薬の累積尿中排泄率とクレアチニンクリアランス（ CL_{cr} ）との間に有意な正の相関（ $p=0.0165$ 、 $r^2=0.5837$ ）が認められたことから、0.12mg/kg群に含まれていた腎機能が低い症例（症例番号07及び09： CL_{cr} はそれぞれ55.1及び53.7mL/min）において本薬の排泄遅延が生じたためであると申請者は推察している。

測定日	0.09mg/kg (n=3)		0.12mg/kg (n=6)	
	尿中排泄率	累積尿中排泄率	尿中排泄率	累積尿中排泄率
1日目	39.5±4.4	7.9±0.9	34.0±6.3	6.8±1.3
2日目	39.3±2.9	15.8±1.4	33.4±9.4	13.5±2.9
3日目	42.0±5.9	24.2±1.8	37.9±10.3	21.1±4.8
4日目	41.9±5.7	32.5±2.8	40.3±9.3	29.1±6.6
5日目	42.4±2.8	41.0±3.3	32.5±10.3	35.6±7.8

% of dose、平均値±標準偏差

2) 海外試験（試験番号 93-220、開発相不明）

進行期悪性腫瘍患者11例（PK解析対象は10例）を対象に、本薬0.28mg/kg/日を空腹時に5日間経口投与（サイクル1）、及び本薬0.14mg/kg/日の2時間点滴静注を5日間連日投与（サイクル2）したときの血漿中本薬濃度が検討された。申請用法である2時間点滴静注の5日間連日投与における投与1及び5日目のPKパラメータは下表のとおりであり、 C_{max} とAUC₍₀₋₂₄₎に関して蓄積はみられなかった。

PK パラメータ	測定日	点滴静注
C_{max} (ng/mL)	1日目	53.9±19.9 [36.9]
	5日目	55.8±21.8 [39.1]
t_{max} (h)	1日目	1.86±0.25 [13.4]
	5日目	1.83±0.37 [20.5]
AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng·h/mL)	1日目	199±70 [35.1]
	5日目	225±94 [42.0]
AUC (ng·h/mL)	1日目	207±73 [35.3]
	5日目	—
$t_{1/2}$ (h)	1日目	6.96±1.57 [22.5]
	5日目	11.5±5.1 [44.8]
CL (mL/min/kg)	1日目	12.8±5.1 [39.8]
	5日目	12.5±6.0 [47.3]
V_z (L/kg)	1日目	7.88±3.99 [50.7]
	5日目	13.1±9.4 [71.6]

平均値±標準偏差[CV%]

3) 申請者による考察

(1) 日本人と外国人の比較

国内外の臨床試験（試験番号JK-6251-5及び試験番号93-220）における本薬2時間点滴静注の5日間連日投与時の本薬のPKパラメータを比較した（各試験で用量が異なるため、 C_{max} 及びAUC_(0-t)は用量0.10mg/kg/日に正規化して比較した）。その結果、国内臨床試験に参加した腎機能が低い2例（症例番号07及び09）で海外試験成績に比べて、 C_{max} 及びAUC_(0-t)が高値を示し、CL及び V_z が低値を示した。一方、 t_{max} については海外試験成績の個体間変動の範囲内であり、 $t_{1/2}$ は投与1日目で海外試験成績より高値を示したが、投与5日目では海外試験

成績の個体間変動の範囲内であった。

以上より、国内試験及び海外試験における本薬のPKパラメータには大きな違いはないと考える。

(2) 既承認用法・用量との比較

申請用法・用量（0.12mg/kg/日の2時間点滴静注を5日間連日投与）と既承認用法・用量（0.09mg/kg/日の7日間持続点滴静注）の本薬のPKデータ（機構注：「初回承認申請時資料概要」<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g020106/index.html> 参照）を比較した（下表）。

PK パラメータ	申請用法・用量 JK-6251-5 試験	既承認用法・用量 JK-6251-1 試験
C _{max} (ng/mL)	53.9±23.1	5.3±0.9 ^a
t _{max} (h)	2.1±0.0	—
AUC (ng·h/mL)	1177±523 ^b	893.7±153.7
AUC (ng·h/mL) ^c	849±57.5 ^b	—
t _{1/2} (h)	9.8±3.0	30.3±9.5
累積尿中排泄率 (%)	35.6±7.8	39.9±13.3 ^d

平均値±標準偏差、n=6

a : C_{ss}

b : 申請用法・用量においては、過小評価を避けるため、以下の式で概算した。

AUC=1日目のAUC₍₀₋₂₄₎ + 5日目のAUC₍₀₋₂₄₎ × 3 + 5日目のAUC

c : 腎機能の低い2例を除いた4例の値

d : 蓄尿期間は9日間

申請用法・用量のC_{max}が既承認用法・用量の定常状態における血漿中本薬濃度（C_{ss}）より高かった理由は、申請用法・用量ではより高い1日用量を2時間で点滴静注しているためと考えられる。また、t_{1/2}が申請用法・用量より既承認用法・用量で長かった理由は、投与終了後の評価期間が異なっているためと考える。

一方、申請用法・用量の5日間のAUC（概算値）は、既承認用法・用量に比べて若干高値を示したが、腎機能の低下により本薬の排泄遅延が生じたと推察される2例（症例番号07及び09）を除く4例では、既承認用法・用量と大きな差異はみられなかった。また、本薬の累積尿中排泄率は各用法・用量で同程度であった。

<機構における審査の概要>

1) C_{max}の上昇に伴う投与初期の安全性

機構は、既承認用法・用量に比べて申請用法・用量では投与速度及び1日投与量が上昇していることから、C_{max}の上昇に伴う安全性への影響について見解を求め、申請者は以下のよう

に回答した。
B-NHL 患者を対象とした国内臨床試験（JK-6251-3 試験（機構注：0.09mg/kg/日の7日間持続点滴静注の用法・用量の承認時に提出された臨床試験成績）及び JK-6251-5 試験）の安全性を比較した結果、両用法・用量で安全性プロファイルに違いは認められていない（「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 <機構における審査の概要> 2) 安全性について」の項参照）。また、C_{max}の上昇に伴い神経毒性の発現が特に懸念されたが（「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 <機構における審査の概要> 2) 安全性について」の項参照）、進行期造血器悪性腫瘍患者を対象に、申請用法より点滴時間の短い1時間点滴静注の5日間連日投与法による用量漸増（用量範囲：2.5～21.5mg/m²/日≒0.06～0.54mg/kg/日）が検討された公表論文（J Clin Oncol 1996; 14: 188-95）では、高用量投与に伴い懸念された神経毒性は最高用量投与時においても認められなかったと報告されている。最高用量については1例のみの結果であるが、1段階下の用量である18.0mg/m²/日（≒0.45mg/kg/日）のC_{max}は210±93ng/mL（≒730nmol/L）であり、0.12mg/kg/日の持続点滴静注時のC_{ss}の文献値（27.3nmol/L、

Clin Cancer Res 1995; 1: 385-90) の約 27 倍高値を示したことから、申請用法・用量での点滴時間の短縮による C_{max} の上昇自体が神経毒性発現に関与する可能性は低いと考える。

また、JK-6251-3 試験及び JK-6251-5 試験の投与期間中（それぞれ投与 1～8 日目及び 1～5 日目）の有害事象発現率を比較した結果、申請用法・用量の t_{max} 付近における有害事象の発現状況に懸念される傾向は認められなかった。

機構は、投与期間中の有害事象の発現状況に用法・用量間で明らかな差異は認められていないと考えるものの、対象となった症例数が限られていること、また、申請用法・用量の C_{max} は既承認用法・用量の C_{ss} の約 10 倍高値を示すこと等から（「4.2 臨床薬理に関する資料 <提出された資料の概要> 3）申請者による考察（2）既承認用法・用量との比較」の項参照）、申請用法・用量で本薬を投与する場合には、既承認用法・用量で留意すべき有害事象については、特に慎重な観察が必要と考える。

2) 用法・用量間の $t_{1/2}$ の差異

申請者は、本薬の $t_{1/2}$ が申請用法・用量（ 9.8 ± 3.0 時間）に比べて既承認用法・用量（ 30.3 ± 9.5 時間）で長かった理由として、投与終了後の評価期間の差異を挙げている（「4.2 臨床薬理に関する資料 <提出された資料の概要> 3）申請者による考察（2）既承認用法・用量との比較」の項参照）。

機構は、同一の評価期間で算出した両用法・用量の $t_{1/2}$ を比較し、用法・用量間の $t_{1/2}$ の差異が評価期間の違いに起因したか否か再度考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

PK の評価期間は、既承認用法・用量が用いられた JK-6251-1 試験では最終投与終了後 48 時間、申請用法・用量が用いられた JK-6251-5 試験では最終投与開始後 24 時間（最終投与終了後 22 時間）であったことから、JK-6251-1 試験の PK パラメータを JK-6251-5 試験（最終投与終了後 22 時間）に近い最終投与終了後 24 時間までの血漿中本薬濃度より算出した。その結果、JK-6251-1 試験における $t_{1/2}$ （平均値±標準偏差）は 18.7 ± 4.8 時間となり、JK-6251-5 試験の値（ 9.8 ± 3.0 時間）に近くなったが、依然として既承認用法・用量の方が長かった。両試験の患者背景（疾患、性別、年齢及び体重）に大きな違いがないことを考慮すると、既承認用法・用量に比べて申請用法・用量の血漿中本薬濃度推移の変動が大きく、最終投与開始後 24 時間（最終投与終了後 22 時間）では最終消失相が捉えられていない可能性が考えられた。

機構は、申請用法・用量での $t_{1/2}$ の評価期間では最終消失相が捉えられていない可能性があると考え、回答を了承した。なお、各試験の PK の評価期間の違いが用法・用量間での $t_{1/2}$ の差異の一因となった可能性が考えられることから、提出された試験成績に基づいて両用法・用量の $t_{1/2}$ を厳密に比較し、評価することは困難であるとする。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I / II 相試験 1 試験、参考資料として海外第 II 相試験 1 試験が提出された。

資料区分	地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	主な評価項目
評価	国内	JK-6251-5	I / II	既治療 B-NHL ^{*1}	23 例	2 時間点滴静注、5 日間連日投与 第 I 相部分：用量レベル 1 0.09mg/kg/日 用量レベル 2 0.12mg/kg/日 第 II 相部分：0.12mg/kg/日	奏効割合 安全性 PK
参考	海外	—	II	既治療 B-NHL ^{*2}	94 例	2 時間点滴静注、5 日間連日投与 0.12mg/kg/日	奏効割合

*1：WHO分類による

*2：改訂Kiel分類による

提出された各臨床試験成績の概略を以下に示す。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、「4.4 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「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載した。

1) 国内第 I / II 相試験（試験番号 JK-6251-5、公表文献なし、実施期間：20 年 月～20 年 月、評価資料）

再発・再燃又は治療抵抗性の indolent B-NHL 患者を対象（目標症例数：最大26例〔第 I 相部分：各用量レベル3～6例、第 II 相部分：最大20例（第 I 相部分における用量レベル2の症例を含む）〕）に本薬を2時間点滴静注で5日間連日投与した際の有効性、安全性及びPKを検討する目的の非盲検非対照試験が国内5施設で実施された。

用法・用量は、第 I 相部分では0.09mg/kg/日（用量レベル1）及び0.12mg/kg/日（用量レベル2）、第 II 相部分では0.12mg/kg/日の2時間点滴静注を5日間連日投与し、23日間休薬（最大37日間まで延長可、減量の設定なし）を1コースとし、最大6コースまで繰り返し投与可能とされた。

本試験では、組織診により以下に定義された indolent B-NHL と診断された症例が組入れ可能とされた。

WHO 分類（World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon France 2001）における Mature B-cell neoplasms:

- ・慢性リンパ性白血病（Chronic lymphocytic leukemia ; CLL）／小リンパ球リンパ腫（Small lymphocytic lymphoma ; SLL）
- ・リンパ形質細胞リンパ腫（Lymphoplasmacytic lymphoma ; LPL）
- ・マントル細胞リンパ腫（Mantle cell lymphoma ; MCL）
- ・ろ泡性リンパ腫（Follicular lymphoma ; FL）
- ・MALT 関連節外性辺縁帯 B 細胞性リンパ腫（Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue ; MALT）
- ・節性辺縁帯 B 細胞性リンパ腫（Nodal marginal zone B-cell lymphoma ; NMZL）
- ・脾辺縁帯 B 細胞性リンパ腫（Splenic marginal zone lymphoma ; SMZL）

本試験の第 I 相部分に登録された9例（用量レベル1：3例、用量レベル2：6例）全例に本薬が投与され、安全性及び用量制限毒性（dose limiting toxicity; DLT）解析対象集団とされた。また、最終コース終了後にT細胞性腫瘍と診断された1例（用量レベル2）を除く8例（用量レベル1：FL 3例（Grade 2: 1例、Grade 3: 2例）、用量レベル2：FL 4例（Grade 2: 3例、Grade 3: 1例）、MCL 1例）が有効性解析対象集団とされた。第 II 相部分では、登録された20例全例（第 I 相部分用量レベル2に登録された6例を含む）に本薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、前述のT細胞性腫瘍の1例及び標的病変の適格基準を満たさなかった1例を除く18例（FL 13例（Grade 1: 3例、Grade 2: 7例、Grade 3: 3例）、MALT 2例、NMZL 1例、MCL 1例、SLL 1例）が有効性解析対象集団とされた。

第 I 相部分の9例では、DLT（本試験では、本薬との関連性が疑われるGrade 3以上の非血液毒性、Grade 4の血小板減少、Grade 4のヘモグロビン減少、38.0℃以上の発熱を伴うGrade 4の好中球減少と定義された。）は認められず、第 II 相部分の用法・用量は用量レベル2と設定された。

抗腫瘍効果判定規準は、「NHLの国際ワークショップ判定規準」（J Clin Oncol 1999; 17: 1244-53）に準じることとされ（下表）、総合評価をCR又はCRuと判定した後、PDが確認された場合はその評価時の判定をRD（relapsed disease：再発）とすることとされた。

総合評価	標的病変の二方向積和	非標的病変		肝腫大 脾腫大 腎腫大	腫瘍関連 症状及び 検査値異常	骨髄浸潤	新病変
		節性	節外性				
CR	75%以上縮小かつ標的病変における全腫大リンパ節の正常化に加え節外性病変の消失を認める	正常又は正常化	正常又は消失	正常又は消失	正常又は消失	陰性	なし
CRu	75%以上縮小かつ標的病変における全腫大リンパ節の正常化に加え節外性病変の消失を認める	正常又は正常化	正常又は消失	正常又は消失	正常又は消失	不確定	なし
PR	50%以上縮小	正常又は増大なし	正常又は増大なし	正常又は増大なし	正常又は増悪なし	問わない (未検可)	なし
SD	50%未満縮小又は50%未満増大	正常又は増大なし	正常又は増大なし	正常又は増大なし	正常又は増悪なし	問わない (未検可)	なし
PD	50%以上増大	増大	増大	増大	増悪	陽性化	あり

CR ; complete remission (完全奏効)、CRu ; CR/unconfirmed (不確定完全奏効)、PR ; partial remission (部分奏効)、SD ; stable disease (安定)、PD ; progressive disease (進行)

有効性について、第Ⅰ相(評価項目)及び第Ⅱ相部分(主要評価項目)での最良総合評価及び奏効割合は下表のとおりであった。

第Ⅰ相部分における最良総合評価及び奏効割合

1日投与量 (mg/kg/日)	解析対象 例数	CR	CRu	PR	SD	PD	NE	奏効割合 (%)
0.09	3	1	0	0	2	0	0	33.3
0.12	5	1	0	1	2	1	0	40.0

例、NE ; not evaluable

第Ⅱ相部分における最良総合評価及び奏効割合(第Ⅰ相部分の用量レベル2を含む)

1日投与量 (mg/kg/日)	解析対象 例数	CR	CRu	PR	SD	PD	NE	奏効割合 (%)
0.12	18	2	0	7	6	3	0	50.0

例、NE ; not evaluable

安全性について、治験期間中及び治験薬投与後30日以内の死亡例は認められなかった。

また、参考資料として、海外第Ⅱ相試験の公表論文(Leuk Lymphoma 1997; 26: 99-105)が提出された。低悪性度B-NHLを対象とし、用法・用量は、0.12mg/kg/日の2時間点滴静注を5日間連日投与し、これを4週間ごとに繰り返すこととされ、94例が組み入れられた。当該試験の死亡例は2例であり、内訳は頭蓋内出血及び末梢性感覚運動ニューロパシー各1例(症例報告: Leuk Lymphoma 1996; 21: 343-6)であった。

<機構における審査の概略>

以下の記載においては、特に断りのない限り、indolent B-NHL(臨床経過として、緩徐に進行するB-NHL)は、既承認の効能・効果との対応関係を明確にするため「低悪性度B-NHL」と記載する。また、既承認の効能・効果において「低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫」と記載されているFLについて、通常、低悪性度B-NHLに含まれる疾患と考えられていることから、本審査報告書ではFLは低悪性度B-NHLに含まれるものとして記載する。

一方、MCLは、臨床経過が他の低悪性度B-NHLと比較して進行が速いことを特徴として

おり、近年では「低悪性度 B-NHL」とは別に中悪性度 B-NHL として扱われる場合もあることから (NCI-PDQ, accessed 2009/1, at <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfessional/page3> 等)、既承認効能・効果における記載と同様に、本審査報告書では MCL は低悪性度 B-NHL には含まれないものとして記載する。

1) 有効性について

機構は、以下の検討の結果、再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する本薬の申請用法・用量 (0.12mg/kg/日、2 時間点滴静注、5 日間連日投与後 23 日間休薬) の有効性は期待されると判断した。

(1) 有効性の評価項目について

機構は、JK-6251-5 試験では主要評価項目として奏効割合が設定されていることから、再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者において奏効が得られることの臨床的意義について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度 B-NHL 及び MCL において、奏効が生命予後に寄与するというエビデンスは得られていないが、当該疾患患者において奏効が得られ、奏効が一定期間維持できれば、腫大リンパ節や節外病変の縮小に加え、腫瘍に随伴する病状の軽減等の改善が見込まれ、次の治療開始時期を遅らせることが期待できると考える。

機構は、低悪性度 B-NHL 及び MCL は再発・再燃を繰り返す臨床経過が特徴であり、初回治療後に再発・再燃した患者に対する標準治療は確立しておらず、治療選択肢も乏しいこと等を踏まえ、当該患者において奏効が得られ、腫瘍量の減少が得られることは臨床的な意義を有するものと考え。したがって、機構は、申請用法・用量の有効性の評価にあたっては、奏効割合を中心に評価することは可能と判断した。

(2) 有効性の評価結果について

今回の承認申請は既承認の「再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度 B-NHL 及び MCL」に対する申請用法・用量の追加を目的としたものであるが、既承認用法・用量との比較試験成績は提出されていない。

提出された国内第 I / II 相試験 (JK-6251-5 試験) の第 II 相部分では、9/18 例に奏効 (CR 2 例、PR 7 例) が得られ、奏効割合は 50.0% (90%信頼区間: [29.1%, 70.9%]) であった。当該第 II 相部分には FL Grade 3 が 3 例組み入れられているが、機構は、現在の知見では、WHO 分類における FL は Grade 1、2 及び 3 に分類され、FL Grade 1 及び 2 は低悪性度 B-NHL に含まれる一方、FL Grade 3 は、中悪性度 B-NHL であるびまん性大細胞型 B-NHL に準じて治療されると理解しており (NCCN clinical practice guidelines in oncology (V3.2008) (accessed 2009/1, at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nhl.pdf, NCI-PDQ, accessed 2009/1, at <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfessional/page3> 等)、FL Grade 3 の 3 例を除いた場合には 7/15 例に奏効 (CR 1 例、PR 6 例) が得られ、奏効割合は 46.7% (90%信頼区間: [24.4%, 70.0%]) であったことを確認した。また、本薬の既承認用法・用量である 0.09mg/kg/日の 7 日間持続点滴静注の承認時に提出された国内第 II 相試験 (JK-6251-3 試験) では、WHO 効果判定規準 (WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment: WHO Offset Publication No.48. World Health Organization, Geneva Switzerland 1979) による奏効割合は、58.5% (90%信頼区間: [44.5%, 71.6%]) (24/41 例 [CR 6 例、PR 18 例]、有効性解析対象例 43 例のうち、T 細胞性腫瘍である菌状息肉症の 2 例を除く B-NHL 41 例を対象集団とした値) であった。

機構は、JK-6251-3 試験の奏効割合を JK-6251-5 試験で用いられた判定規準に準じて再判定した場合の結果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

JK-6251-3 試験では WHO 効果判定規準に従い総合評価を行ったため、測定病変の計測に

際しては CT 以外に直接計測、MRI、X 線、超音波検査等が用いられていた。このため NHL の国際ワークショップ判定規準に準じ、全病変について CT 検査を用いて追跡された症例かつ CT 断面上で長径が 1.5cm 以下の症例については対象から除外した結果、再判定が可能な症例は 41 例のうち 16 例であった。再判定においては 3 例が PR から CR に変更になった他は同様であり、奏効割合は 56.3% (90%信頼区間： [33.3%, 77.3%]) (9/16 例 [CR 5 例、PR 4 例]) であった (下表)。

試験番号	JK-6251-5 (第Ⅱ相部分)	JK-6251-3	
用法・用量	0.12mg/kg/日の 2 時間点滴静注・5 日間連日投与 (4~6 週ごとに最大 6 コースまで)	0.09mg/kg/日の 7 日間持続点滴静注 (4~6 週ごとに最大 6 コースまで)	
病理分類	WHO 分類	WF 分類及び REAL 分類	
評価方法	NHL の国際ワークショップ判定規準	WHO 効果判定規準	NHL の国際ワークショップ判定規準 (再判定)
奏効割合	9/18 例 (CR : 2 例、PR : 7 例) 50.0% (90%信頼区間： [29.1%, 70.9%])	24/41 例 (CR : 6 例、PR : 18 例) 58.5% (90%信頼区間： [44.5%, 71.6%])	9/16 例 (CR : 5 例、PR : 4 例) 56.3% (90%信頼区間： [33.3%, 77.3%])
病理分類別内訳	<Follicular lymphoma : 13 例> CR : 2 例 (15%)、PR : 6 例 (46%)、 奏効割合 62% [内訳] (Grade 1 : 3 例) CR : 1 例、PR : 2 例 (Grade 2 : 7 例) CR : 0 例、PR : 3 例 (Grade 3 : 3 例) CR : 1 例、PR : 1 例	<Follicle center lymphoma, follicular : 34 例> CR : 5 例 (15%)、PR : 14 例 (41%)、 奏効割合 56% [内訳] (Small cleaved cell : 7 例) CR : 1 例、PR : 3 例 (Mixed small and large cell : 23 例) CR : 3 例、PR : 10 例 (Large cell : 4 例) CR : 1 例、PR : 1 例	<Follicle center lymphoma, follicular : 12 例> CR : 4 例 (33%)、PR : 2 例 (17%)、 奏効割合 50% [内訳] (Small cleaved cell : 3 例) CR : 1 例、PR : 0 例 (Mixed small and large cell : 9 例) CR : 3 例、PR : 2 例
	<Marginal zone B-cell lymphoma : 3 例> CR : 0 例、PR : 1 例 [内訳] (Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT : 2 例) CR : 0 例、PR : 0 例 (Nodal marginal zone B-cell lymphoma : 1 例) CR : 0 例、PR : 1 例	<Marginal zone B-cell lymphoma : 3 例> CR : 1 例、PR : 2 例 [内訳] (Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT : 1 例) CR : 0 例、PR : 1 例 (Nodal marginal zone B-cell lymphoma : 2 例) CR : 1 例、PR : 1 例	<Marginal zone B-cell lymphoma : 2 例> CR : 1 例、PR : 1 例 [内訳] (Nodal marginal zone B-cell lymphoma : 2 例) CR : 1 例、PR : 1 例
	<Mantle cell lymphoma : 1 例> CR : 0 例、PR : 0 例	<Mantle cell lymphoma : 4 例> CR : 0 例、PR : 2 例	<Mantle cell lymphoma : 2 例> CR : 0 例、PR : 1 例
	<Small lymphocytic lymphoma : 1 例> CR : 0 例、PR : 0 例		

また、機構は、JK-6251-3 試験での WF 分類と JK-6251-5 試験での WHO 分類との病理組織分類間の対応関係について説明を求めたところ、申請者は WF 分類と WHO 分類で定義された疾患単位は複数の対応関係にある旨を回答しており、試験間相互の病理組織毎の比較は困難であると判断した。

以上より、機構は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (JK-6251-5 試験) と外部対照 (JK-6251-3 試験) では試験実施時期が異なり (JK-6251-5 試験：20 年 月~20 年 月、JK-6251-3 試験：19 年 月~19 年 月)、かつ対象疾患の病理組織分類や奏効割合の効果判定規準も異なっているため、既承認用法・用量と申請用法・用量の有効性の比較には限界があると考え

しかし、機構は、化学療法に無効又は再発・再燃した B-NHL 患者を対象として実施された JK-6251-5 試験の結果、全生存期間に及ぼす影響や既承認用法・用量又は他の抗悪性腫瘍剤との位置付けは不明であり、得られた情報は極めて限られているものの、①FL を中心とした対象患者において一定の奏効割合が確認されたこと、②既承認用法・用量の奏効割合との比較には限界はあるものの、既承認の本薬 0.09mg/kg/日の 7 日間持続点滴静注に対して特段劣るような結果ではないと考えられることから、本薬の申請用法・用量（2 時間点滴静注・5 日間連日投与）の有効性は期待できると判断した。

なお、効能・効果である「再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度 B-NHL 及び MCL」のうち、すべての病理組織学的疾患単位に対する有効性は臨床試験において検討されていないが（上表）、機構は、各組織型の発症頻度が少なく（下表）、個別の組織型を対象とした臨床試験の実施は困難と考えられることから、FL 以外の各組織型において十分なデータが得られなかったことはやむを得ないとする。したがって、製造販売後においては、JK-6251-5 試験に含まれなかった組織型を中心に、申請用法・用量での有効性に関する情報収集が引き続き必要と考える。

組織型	患者数	相対頻度*
CLL/SLL	42	1.31
B-cell prolymphocytic leukemia	2	0.06
LPL	22	0.69
MCL	89	2.79
FL	214	6.70
MALT	270	8.45
NMZL	32	1.00
SMZL	4	0.13

*悪性リンパ腫全体（3194 例）を 100 とした場合の各組織型の相対頻度（Pathol Int 2000; 50: 696-702）

2) 安全性について

機構は、JK-6251-5 試験における有害事象を確認した結果、既承認用法・用量と比較して、申請用法・用量の C_{max} 増大に伴う安全性については許容範囲であり、安全性プロファイルに特記すべき大きな違いは見出されていないと判断し、申請用法・用量は造血器悪性腫瘍に対する十分な知識・経験を有する医師の管理下においては忍容可能と判断した。

(1) C_{max} 増大に伴う安全性について

申請者は、既承認用法・用量と比較し、申請用法・用量では 1 日投与量を 0.09mg/kg/日から 0.12mg/kg/日に増量し、投与時間を 24 時間から 2 時間に短縮していることから、国内第 I / II 相試験の開始時点は C_{max} 増大に伴う予測出来ない神経系障害の発現が懸念されていたと説明している。その理由として、既承認用法・用量の 4～9 倍の投与量において、投与開始後 5 週目以降に非可逆的な神経毒性（不全対麻痺及び四肢不全麻痺）の発現が報告されていること（Leuk Lymphoma 1991; 5: 1-8）、また、推奨用量を超えたプリン誘導体の高用量投与に伴う神経毒性の発現に対し警告する報告もなされ、曝露時間が重要な要因であると考察されていること（J Clin Oncol 1994; 12: 2216-28）を挙げている。

機構は、本薬投与で認められる神経毒性の転帰、本薬の用法・用量及び投与回数（蓄積投与量）との関連について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外公表論文における神経毒性の報告は下表のとおりである。

推奨用量投与時に確認された神経毒性

文献番号	用法	用量 (1 日量)	対象 例数	対象 疾患	神経毒性：例数 (%)	重症度：例数 (%)	転帰
1	7 日間持続 点滴静注	4mg/m ²	3	CLL	錯乱：1 (33.3)	— ^{*1}	— ^{*1}
2		0.1mg/kg	895	HCL ^{*2}	運動機能障害：107 (12.0) 頭痛：119 (13.3) 便秘：55 (6.1)	G3/4 ^{*3} ：9 (1.0) G3/4 ^{*3} ：3 (0.3) G3/4 ^{*3} ：1 (0.1)	— ^{*1}

3	2時間点滴 静注・5日 間連日投 与	0.12mg/kg	110	CLL	多発ニューロパシー:1 (0.9)	— ^{*1}	— ^{*1}
4		0.12mg/kg	94	B-NHL	感覚運動ニューロパシー: 1 (1.1)	— ^{*1}	死亡
5		5mg/m ²	66	B-NHL MCL	多発ニューロパシー:4 (6.1)	Mild: 3 (4.5) — ^{*1} : 1 (1.5)	Mild の3例は 可逆的、1例は 18ヵ月後も症 状持続
6		0.12mg/kg	19	CLL	精神障害: 1 (5.3)	— ^{*1}	投与延期によ り軽快、再投与 によっても再 発なし

文献: 1) N Engl J Med 1993; 328: 812、2) J Clin Oncol 1998; 16: 3007-15、3) Leuk Lymphoma 1996; 22: 509-14、
4) Leuk Lymphoma 1997; 26: 99-105 (参考資料)、5) Leuk Lymphoma 1999; 35: 129-38、6) Leukemia
1995; 9: 1130-35

*1: 公表論文のため、詳細は不明

*2: HCL; Hairy cell leukemia

*3: Grade 3/4

JK-6251-5 試験 (2 時間点滴静注・5 日間連日投与) において確認された神経系障害は既承認用法・用量と同程度であった (下表参照)。

申請用法・用量及び既承認用法・用量における神経系障害の発現率

	2 時間点滴静注・ 5 日間連日投与 (申請用法・用量)	7 日間持続点滴静注 (既承認用法・用量)		
	JK-6251-5 試験	JK-6251-3 試験	JK-6251-1～JK-6251-4 の合計	
	n, (%) (N=23)	n, (%) (N=45)	n, (%) (N=81)	
神経系障害	7 (30.4)	12 (26.7)	19 (23.5)	
頭痛	5 (21.7)	9 (20.0)	15 (18.5)	
浮動性めまい	1 (4.3)	2 (4.4)	2 (2.5)	
感覚鈍麻	0 (0)	1 (2.2)	2 (2.5)	
体位性めまい	2 (8.7)	0 (0)	0 (0)	

神経系障害: MedDRA 器官別大分類による

JK-6251-5 試験において 0.09mg/kg/日が投与された 3 例 (投与コース数中央値: 2 コース (2 ～3 コース)) に神経系障害は認められず、0.12mg/kg/日が投与された 20 例 (投与コース数中央値: 3 コース (1～6 コース)) では 7 例に Grade 1 の神経系障害が認められた。第 2 又は 3 コースで初めて神経系障害を認めた 2 例を除き、いずれも初回投与コースから発現していること、1 例を除き、いずれの神経障害も持続期間が 1～14 日であり処置を行うことなく回復していること、及び神経系障害を発現した全症例で本薬の投与を継続できていることから繰返し投与による蓄積毒性の影響はないものと考えられる。

申請用法・用量の検討が行われた国内 JK-6251-5 試験で認められた神経毒性は軽度かつ可逆性であり、繰返し投与による蓄積毒性は認められていないが、海外公表論文ではいずれの投与方法でも神経毒性が報告されていることから、注意喚起していく必要があると考える。

機構は、回答を了承した。なお、日本人における申請用法・用量での検討例数は限られており、予測できない神経毒性が発現する可能性も考えられることから、製造販売後には引き続き情報収集を行うとともに、新たな情報が得られた場合には、速やかに医療現場へ情報提供を行うべきと考える。

(2) 申請用法・用量と既承認用法・用量との比較

申請用法・用量では、既承認用法・用量に比して C_{max} の上昇が認められることから、神経毒性 (「(1) C_{max} 増大に伴う安全性について」の項参照) に限らずその他の注意すべき毒性の有無についても検討する必要があると考え、以下の検討を行った。

申請者は、申請用法・用量と既承認用法・用量との安全性について、過去に国内で実施された臨床試験を外部対照として、以下のように説明している。

JK-6251-5 試験（2 時間点滴静注・5 日間連日投与）と JK-6251-3 試験（7 日間持続点滴静注）、及び 7 日間持続点滴静注の用法で実施した国内臨床試験（JK-6251-1、JK-6251-2、JK-6251-3 及び JK-6251-4 試験の総計）において認められた器官別大分類の有害事象発現率は下表のとおりである。

申請用法・用量及び既承認用法・用量における有害事象の発現率

	2 時間点滴静注・ 5 日間連日投与 (申請用法・用量)	7 日間持続点滴静注 (既承認用法・用量)	
	JK-6251-5 試験	JK-6251-3 試験	JK-6251-1～JK-6251-4 の合計
	n, (%) (N=23)	n, (%) (N=45)	n, (%) (N=81)
感染症および寄生虫症	8 (34.8)	19 (42.2)	32 (39.5)
血液およびリンパ系障害	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害	5 (21.7)	3 (6.7)	4 (4.9)
神経系障害	7 (30.4)	12 (26.7)	19 (23.5)
眼障害	2 (8.7)	0 (0)	1 (1.2)
心臓障害	2 (8.7)	2 (5.7)	3 (5.9)
血管障害	3 (13.0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (17.4)	1 (2.2)	5 (6.2)
胃腸障害	13 (56.5)	17 (37.8)	32 (39.5)
皮膚および皮下組織障害	7 (30.4)	13 (28.9)	18 (22.2)
筋骨格系および結合組織障害	5 (21.7)	3 (6.7)	4 (4.9)
腎および尿路障害	5 (21.7)	17 (37.8)	24 (29.6)
全身障害および投与局所様態	14 (60.9)	22 (48.9)	43 (53.1)
傷害、中毒および処置合併症	5 (21.7)	0 (0)	0 (0)
臨床検査	23 (100)	45 (100)	80 (98.8)

有害事象：MedDRA 器官別大分類による

JK-6251-5 試験において臓器別大分類又は高位グループ用語において発現率が 10%以上である有害事象の発現状況を JK-6251-3 試験と比較した。

血液毒性は、JK-6251-5 試験では 23/23 例（100%）、JK-6251-3 試験では 44/45 例（97.8%）に認められた。白血球系、血小板系及び赤血球系の細胞数の減少率から、血液毒性の発現傾向に大きな違いはないものとする。血液毒性に関し、最低値到達までの期間、最低値からの回復までの期間のいずれも、両用法・用量間で大きな違いは認められなかった。なお、JK-6251-5 試験の第Ⅱ相部分において、リンパ球数減少は 18/20 例、CD4 リンパ球減少は 16/20 例に認められたが、JK-6251-3 試験では、リンパ球数減少及び CD4 リンパ球減少は、本薬の主薬理作用に伴う反応という観点から有害事象として評価しておらず、JK-6251-5 試験と直接比較は困難である。本薬のリンパ球及び CD4 リンパ球に対する影響は顕著であり、その減少（特に CD4 リンパ球の減少）については遷延することが推察されていることから、申請用法・用量においても引き続き遷延性のリンパ球数減少について注意喚起を行う必要があると考える。

非血液毒性について、注射部位反応、便秘及び胃炎を除いて、試験間で大きな違いは認められなかった。注射部位反応は JK-6251-3 試験では 6/45 例（13.3%）に認められたのに対し、JK-6251-5 試験では 9/23 例（39.1%）に認められた。JK-6251-5 試験では、1 例を除く 22 例（95.7%）で末梢静脈から本薬が投与されたのに比べ、JK-6251-3 試験では、約半数の 23 例（51.1%）が中心静脈留置カテーテルから投与されており、新たに注射針を刺す機会の差が発現率の違いの一因と考える。便秘は JK-6251-3 試験では全く認められていないのに対し、JK-6251-5 試験では 6/23 例（26.1%）に認められたが、JK-6251-3 試験では 7/45 例（15.6%）に便秘に対する予防的措置として薬剤が投与されており、両用法・用量間の安全性プロファイルの違いによるものではないと考える。また、胃炎は JK-6251-3 試験では全く認められて

いないのに対して、JK-6251-5 試験では 3/23 例 (13.0%) に認められたが、JK-6251-3 試験では、腹部不快感 (2.2%)、上腹部痛 (4.4%) 等の消化器症状が報告されており、消化器症状について両用法・用量間の安全性プロファイルの違いはないと考える。

機構は、JK-6251-5 試験及び JK-6251-3 試験は、ともに検討症例数が少なく、これらの試験成績から明確な結論は得られないものの、血液毒性に関して両用法・用量間で特段の差異が認められないことを確認した。また、遷延性のリンパ球数減少については既知の有害事象であり、申請用法・用量でも同様に注意が必要と考えられることから、遷延性のリンパ球数減少に伴う免疫不全及び日和見感染症発症のリスクについて、引き続き医療現場に適切な情報提供がなされるべきと考える。一方、非血液毒性のうち、消化器症状については、一部の症例における予防的措置の違いのみで試験間で便秘の発現率が大きく異なることは考えにくく、また他の消化器症状と比べても胃炎の発現率は JK-6251-5 試験で比較的高いことから、便秘及び胃炎は既承認用法・用量と比較して申請用法・用量で発現率が高くなる可能性が示唆される。この点についても、適切な情報提供が必要と考える。

機構は、JK-6251-5 試験及び JK-6251-3 試験での投与延期又は中止基準の設定が異なるため厳密な比較は困難であるものの、その原因となった有害事象の発現状況を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

JK-6251-5 試験では、投与中止例は 4/23 例 (17%)、投与延期例は 1/23 例 (4%) 認められ、いずれも観察コース中に発現した血液毒性の回復に期間を要したものであった。中止例では、当該コース 42 日時点、延期例では当該コース 28 日時点で選択基準に規定した条件 (好中球数 $1500/\mu\text{L}$ 以上、血小板数 $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上) を満たさなかったものの、その後の追跡でいずれも回復又は軽快が確認されている。投与中止例における好中球数減少の持続期間の中央値は 89.5 日 (56~146 日)、血小板数減少の持続期間は 203~291 日以上であった。一方、JK-6251-3 試験では、投与中止例は 9/45 例 (20%)、投与延期例は 7/45 例 (16%) に認められ、中止例では血液毒性 4 例、血清 GPT 上昇 2 例、感染、下痢、不整脈及び薬疹各 1 例であり、延期例ではいずれも観察コース中に発現した血液毒性の回復に期間を要したものであった。

機構は、申請用法・用量での投与延期又は中止例は既承認用法・用量と同程度であり、有害事象も既知のものであることを確認した。

3) 本薬の申請用法・用量の臨床的位置付けについて

申請者は、既承認用法・用量と申請用法・用量の使い分けについて、国内臨床試験 (JK-6251-5 試験と JK-6251-3 試験) の比較検討の結果、本薬の有効性は用法・用量に依存せず、また安全性プロファイルについて用法・用量の違いによる明らかな差異は認めていないことから、一方の用法・用量を推奨する対象患者は想定できないと考える、と説明している。

機構は、本薬の臨床的位置付け (投与方法も含む) について、低悪性度 B-NHL 及び MCL におけるガイドラインや教科書等での記載内容について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

以下に、低悪性度 B-NHL 及び MCL に関する本薬の使用に関するガイドライン・教科書の記載を示す。

- ① NCCN clinical practice guidelines in oncology (V3.2008) (accessed 2009/1, at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nhl.pdf) :
MCL の二次治療の選択肢の一つとして記載 (5mg/m²/日、2 時間・5 日間投与)
- ② NCI-PDQ (accessed 2009/1, at <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfessional/page8>) :
Indolent, Noncontiguous Stage II/III/IV Adult Non-Hodgkin Lymphoma の項で、standard

treatment options の一つとして記載 (0.1mg/kg/日、7 日間持続投与及び 0.12mg/kg/日、2 時間・5 日間投与)

- ③ ASH2008 Education program book (accessed 2009/1, at <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/>) :
記載なし
- ④ Cecil Textbook of Medicine (23rd edition, W B Saunders Co, 2007) :
記載なし
- ⑤ Harrison's Principles of Internal Medicine (17th edition, McGraw-Hill Professional Publishing, 2008) :
記載なし
- ⑥ Williams Hematology (7th edition, McGraw-Hill Professional Publishing, 2005) :
 - ・ Pharmacology and toxicity of antineoplastic drugs の項 (p255-6) で、low-grade lymphoma (機構注：病理学的分類) に抗腫瘍活性を持つこと、用法・用量は 0.09mg/kg/日、7 日間持続静注であり、同じ総投与量の皮下注又は 2 時間・5 日間の静注で同様の結果が得られる旨の記載
 - ・ The non-Hodgkin lymphoma の項 (p1407-58) で、FL (p1422-3、0.1mg/kg/日、7 日間持続投与、又は、0.14mg/kg/日、2 時間静注・5 日間投与) 及び MALT lymphoma (p1427、0.12mg/kg/日、2 時間静注・5 日間投与) に対する治療選択肢の一つとして記載
- ⑦ Wintrobe's clinical hematology (11th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2003) :
 - ・ Non-Hodgkin lymphomas in Adults の項 (p2381-2) で、MCL に対する治療選択肢の一つとして記載 (mitoxantrone との併用で、5mg/m²/日、2 時間・3 日間投与)
- ⑧ 三輪血液病学 (第 3 版、文光堂、2006) :
III. 治療総論 B. 化学療法 (p618) にリンパ系低悪性度群の腫瘍に感受性を示す旨の記載 (用法・用量の記載なし)
- ⑨ 臨床腫瘍学 (3rd edition、癌と化学療法社、2003) :
悪性リンパ腫 2. 非ホジキンリンパ腫の項 (p976) に、indolent B-lymphoma に対して有効である旨の記載 (用法・用量の記載なし)

機構は、既承認用法・用量と比較した際の申請用法・用量の有効性及び安全性は比較試験等で明確にされていないこと、教科書やガイドライン等に記載されている本薬の適応疾患及び用法・用量は様々であり、かつ第Ⅱ相試験の公表論文を引用した記載にとどまっていることから、申請用法・用量での本薬の臨床的位置付け及び既承認用法・用量との使い分けについては、現時点では一定のコンセンサスは得られておらず、今後の検討課題と考える。しかしながら、JK-6251-5試験の結果、申請用法・用量にて一定の奏効割合が確認され、忍容可能と考えられることから、本薬の申請用法・用量も再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度 B-NHL 及び MCL における治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

4) 効能・効果について

機構は、「1) 有効性について」、「2) 安全性について」及び「3) 本薬の申請用法・用量の臨床的位置付けについて」の項に記載したとおり、既承認の効能・効果である「再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患：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」に対して、申請用法・用量での有効性及び安全性は確認され、治療選択肢の一つとして位置付けられるものと判断した。

一方、機構は、現時点では FL は、通常、低悪性度 B-NHL に含まれる疾患と考えられていることから、「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」のうち、「ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」という病理組織型のみを敢えて効能・効果で区別して記載する必要性は少ないと考えている。しかし、類薬の効能・効果の設定等を踏まえ、当該記載を整備すること

の医療現場での問題点・必要性等については、専門協議で議論したい。

また、機構は、現在の知見では、WHO 分類における FL は Grade 1、2 及び 3 に分類され、FL Grade 1 及び 2 は低悪性度 B-NHL として治療がなされる一方、FL Grade 3 は、中悪性度 B-NHL であるびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に準じて治療されると理解している（NCCN clinical practice guidelines in oncology (V3.2008) (accessed 2009/1, at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nhl.pdf, NCI-PDQ, accessed 2009/1 等)）。したがって、FL Grade 3 は臨床的には低悪性度 B-NHL とは言えず治療体系も異なっている現状を考えると、本薬使用には問題があると考えるが、当該注意喚起の実施については、造血器悪性腫瘍の診断及び治療を専門とする医師に本薬の使用が限定されるのであれば、適切な治療がなされるものと理解し、FL Grade 3 に対する本薬の使用について特段の注意喚起を行う必要はないと判断した。

また、申請者は、CLL について、組織学上低悪性度 B-NHL の一つである SLL と同一疾患単位として認められていることや、CLL における本薬の申請用法・用量の有効性を示す文献報告が複数あり（Leuk Lymphoma 1996; 22: 509-12、Br J Haematol 2000; 108: 357-68 等）、英国、ニュージーランド等の海外でも承認を得ていることから本薬の有効性が期待できると説明している。

機構は、組織学上は、SLL はリンパ腫型を示し、CLL の亜型として扱われるが（World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon France 2001）、臨床上はステージ分類、予後分類、効果判定基準や治療体系が FL 等の低悪性度 B-NHL とは異なっており（NCCN clinical practice guidelines in oncology (V3.2008)、accessed 2009/1, at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nhl.pdf 等）、有効性の評価においては低悪性度 B-NHL とは別途扱うことが必要と考えている。

今回の承認申請において評価資料として提出された JK-6251-5 試験では、CLL は組み入れ対象疾患とされていたものの登録例はなく、CLL に対する申請用法・用量の有効性については評価できなかった。さらに、英国等では、英国 4 施設において申請用法・用量と同一の投与法で実施された第Ⅱ相試験（CC2627-P-104 試験、19■年■月～19■年■月実施）の成績を基に CLL の効能・効果が承認されているものの、申請者は、当該試験については clinical data cut-off から既に 1■年以上が経過しており、症例報告書等の所在が不明であること等を理由に、今般の申請における評価資料として提出できない旨を説明している。以上より、機構は、既承認の効能・効果と同様、CLL を今回申請の効能・効果に含めることは適切ではないと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

5) 用法・用量について

申請者は、低悪性度 B-NHL 及び MCL の申請用法・用量として、海外における CLL の承認用法・用量と同様の設定がなされた経緯について以下のように説明している。

本薬の 2 時間点滴静注・5 日間連日投与に関する臨床成績は、1991 年に実施された CLL を対象とした海外臨床試験の一部として報告されている（Leuk Lymphoma 1991; 5: 133-8）。当該試験では、登録症例 90 例のうち 69 例は 0.09mg/kg/日・7 日間持続点滴静注での検討が行われたが、当該投与法では 7 日間の入院治療若しくは携帯可能な点滴装置が必要とされたことから、より簡便な投与方法を検討する目的で、残り 21 例の患者に対しては、0.024～0.12mg/kg/日の 2 時間点滴静注・5 日間連日投与の用量漸増デザインで試験が実施された。その結果、それぞれの投与法における奏効割合は、7 日間持続点滴静注で 48% (33/69 例)、2 時間点滴静注・5 日間連日投与で 33% (7/21 例)、2 時間点滴静注・5 日間連日投与の 21 例のうち 0.12mg/kg/日が投与された 13 例では 46% (6/13 例) を示し、2 時間点滴静注・5 日間連日投与でも CLL への有効性が確認された。また、既治療の CLL 患者 18 例を対象に

0.12mg/kg/日の2時間点滴静注・5日間連日投与した場合には、67% (12/18 例) (CR 39% [7/18 例]、PR 28% [5/18 例]) の奏効割合が得られた (J Clin Oncol 1993; 11: 679-89)。英国における CLL に対する承認の根拠となった英国第Ⅱ相試験 (機構注：本試験は評価資料として提出されていない。) では、上記の臨床情報を基に CLL を対象として、申請用法・用量が設定された。本邦以外に低悪性度 B-NHL 及び MCL を効能・効果として、本薬が承認されている国・地域はないが、海外では当該対象に対する研究者主導の臨床研究成績が多数報告されており、近年では申請用法・用量が汎用されている (J Clin Oncol 2002; 20: 3827-7 等)。以上より、本邦における既承認効能・効果である再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度 B-NHL 及び MCL において、既承認用法・用量に比べ簡便性を向上させた申請用法・用量の検討を行った。

機構は、上記の経緯については理解した。なお、「3) 本薬の申請用法・用量の臨床的位置付けについて」の項に記載したとおり、用法・用量の使い分けについては今後の検討課題と考える。

機構は、「1) 有効性について」、「2) 安全性について」及び「3) 本薬の申請用法・用量の臨床的位置付けについて」の項での検討内容を踏まえ、提出された評価資料である JK-6251-5 試験の設定に基づき、既承認用法・用量に加え、申請用法・用量として「通常、成人にはクラドリビンとして、1日量0.12mg/kgを1日1回2時間かけて点滴静注する。これを5日間連日行い、少なくとも23日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。」の内容で設定することは可能と判断した。なお、臨床試験で用いられた休薬・投与延期基準については、医療現場へ適切に情報提供がなされるべきと考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

6) 製造販売後の検討課題について

機構は、申請用法・用量では、既承認用法・用量と比較して発現率に差異がある可能性のある有害事象が認められるものの、新たに注意すべき重篤な有害事象はないと考えており、製造販売後には通常の安全監視対策を講じていくことで、新たな調査を承認後直ちに開始する必要はないと判断した。

機構は、既承認用法・用量と申請用法・用量とが設定されることにより、本薬の1回あたりの用量、本薬の投与時間を誤る等の医療過誤が起こることが懸念されることから、このようなリスクに対する安全対策について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

医療機関に提供する添付文書、製品情報概要、使用上の注意の解説書、及びインタビューフォームに本薬の1日用量、投与時間及び投与日数が異なる二通りの用法・用量が設定されている主旨を明記し、投与に際して過誤が生じないように注意喚起するとともに、これらの資料を用いて適切な情報提供活動を実施する予定である。

機構は、回答を了承した。ただし、日本人における本薬の申請用法・用量の使用について、造血器悪性腫瘍に対する十分な知識・経験を有する医師の管理下においては忍容可能と判断できるものの、申請用法・用量での国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の情報は極めて限られていることから、製造販売後調査において、日本人における申請用法・用量での更なる安全性情報の収集と、既承認用量・用法との使い分け等の情報の収集を行う必要があると考える。

4.4 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「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 <提出された資料の概略>」の項に記載したが、評価資料として提出された国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (JK-6251-5 試験) における死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

1) 国内第 I / II 相試験 (試験番号 JK-6251-5)

(1) 第 I 相部分

安全性解析対象集団とされた 9 例全例に有害事象が発現し、2 例以上に認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は以下のとおりである。

有害事象 (2 例以上)

	n, (%) (N=9)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
臨床検査			
血液学的検査（血液型検査を含む）			
CD4 リンパ球減少	9 (100)	6 (66.7)	2 (22.2)
好中球数減少	8 (88.9)	5 (55.6)	1 (11.1)
リンパ球数減少	8 (88.9)	7 (77.8)	0 (0)
白血球数減少	7 (77.8)	4 (44.4)	0 (0)

本薬と因果関係のある有害事象（副作用）のうち、Grade 3/4 で 2 例以上に認められた事象（臨床検査値異常変動を含む）は以下のとおりである。

本薬と因果関係のある有害事象（副作用） (Grade 3/4 で 2 例以上)

	n, (%) (N=9)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
臨床検査			
血液学的検査（血液型検査を含む）			
CD4 リンパ球減少	9 (100)	6 (66.7)	2 (22.2)
好中球数減少	8 (88.9)	5 (55.6)	1 (11.1)
リンパ球数減少	8 (88.9)	7 (77.8)	0 (0)
白血球数減少	7 (77.8)	4 (44.4)	0 (0)

重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は用量レベル 2 の 1 例に認められ、好中球数減少及び血小板数減少であった。有害事象による投与延期例は認められなかった。

(2) 第 II 相部分

安全性解析対象集団とされた 20 例全例に有害事象が発現し、2 例以上に認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は以下のとおりである。

有害事象 (2 例以上)

	n, (%) (N=20)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
感染症および寄生虫症			
咽頭炎	4 (20.0)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害			
低ナトリウム血症	2 (10.0)	1 (5.0)	0 (0)
食欲不振	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)
低アルブミン血症	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)
神経系障害			
頭痛	5 (25.0)	0 (0)	0 (0)
体位性めまい	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)
心臓障害			
上室性頻脈	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)
血管障害			
高血圧	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咽喉頭疼痛	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害			
悪心	8 (40.0)	0 (0)	0 (0)
便秘	6 (30.0)	0 (0)	0 (0)

下痢	4 (20.0)	0 (0)	0 (0)
胃炎	3 (15.0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	3 (15.0)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害			
筋痛	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)
腎および尿路障害			
血尿	4 (20.0)	0 (0)	0 (0)
全身障害および投与局所様態			
注射部位反応	8 (40.0)	0 (0)	0 (0)
疲労	3 (15.0)	0 (0)	0 (0)
末梢性浮腫	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)
臨床検査			
血液学的検査（血液型検査を含む）			
好中球数減少	18 (90.0)	5 (25.0)	7 (35.0)
リンパ球数減少	18 (90.0)	16 (80.0)	0 (0)
白血球数減少	18 (90.0)	12 (60.0)	0 (0)
CD4 リンパ球減少	16 (80.0)	10 (50.0)	5 (25.0)
赤血球数減少	13 (65.0)	1 (5.0)	0 (0)
血小板数減少	11 (55.0)	1 (5.0)	0 (0)
ヘモグロビン減少	10 (50.0)	0 (0)	0 (0)
好酸球数増加	4 (20.0)	0 (0)	0 (0)
肝胆道系検査			
アミノ・アミトランスフェラーゼ 増加	5 (25.0)	0 (0)	0 (0)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ 増加	4 (20.0)	0 (0)	0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ 増加	4 (20.0)	0 (0)	0 (0)
免疫学およびアレルギー検査			
血中免疫グロブリン A 減少	3 (15.0)	0 (0)	0 (0)
血中免疫グロブリン G 減少	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)
血中免疫グロブリン M 減少	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)
蛋白および化学的検査 NEC			
総蛋白減少	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)
傷害、中毒および処置合併症			
損傷	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)

また、本薬と因果関係のある有害事象（副作用）のうち、Grade 3/4 で 2 例以上に認められた事象（臨床検査値異常変動を含む）は以下のとおりである。

本薬と因果関係のある有害事象（副作用）（Grade 3/4 で 2 例以上）

	n, (%) (N=20)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
臨床検査			
血液学的検査（血液型検査を含む）			
好中球数減少	18 (90.0)	5 (25.0)	7 (35.0)
リンパ球数減少	18 (90.0)	16 (80.0)	0 (0)
白血球数減少	18 (90.0)	12 (60.0)	0 (0)
CD4 リンパ球減少	16 (80.0)	10 (50.0)	5 (25.0)

重篤な有害事象は 2 例（10.0%）に認められた。内訳は発熱性好中球減少症及び帯状疱疹が各 1 例であり、いずれの有害事象も因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は 3 例（15.0%）に認められ、内訳は好中球数減少が 2 例、好中球数減少及び血小板数減少が 1 例であった。有害事象による投与延期は 1 例（5.0%）に認められ、好中球数減少であった。

Ⅲ. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された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判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、治験依頼者において重篤で予測できない副作用等の情報を入手した後、治験責任医師及び実施医療機関の長に直ちに通知されていない事例が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、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。

Ⅳ. 総合評価

以上の検討から、機構は本薬の申請用法・用量の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、用法・用量の設定等について最終的に判断したい。

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 臨床的位置付けについて
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討課題について

審査報告 (2)

平成 21 年 2 月 18 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕 ロイスタチン注 8mg
〔一 般 名〕 クラドリビン
〔申 請 者〕 ヤンセン ファーマ株式会社
〔申請年月日〕 平成 19 年 1 月 31 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

機構は、本薬の申請用法・用量（0.12mg/kg/日、2 時間点滴静注、5 日間連日投与後 23 日間休薬）に関し、既承認用法・用量（0.09mg/kg/日、7 日間持続点滴静注、3～5 週間休薬）等との比較試験成績は提出されておらず、申請用法・用量の全生存期間に及ぼす影響や既存の治療法（既承認用法・用量又は他の抗悪性腫瘍剤）との位置付けは不明であり、得られた情報は極めて限られていると考える。しかしながら、提出された低悪性度 B-NHL 等を対象とした国内第 I/II 相試験（JK-6251-5 試験）において一定の奏効割合が確認されたこと、及び既承認用法・用量の承認申請時に提出された臨床試験成績に対して特段劣る結果ではないと考えられることから、申請用法・用量の有効性は期待できると判断した。また、JK-6251-5 試験では、既承認効能・効果に含まれる全ての病理組織学的疾患単位が検討されていないが、当該試験で対象とされた低悪性度 B-NHL 等の疾患における各組織型の個々の発症頻度は少なく、個々の組織型全てををを対象とした国内臨床試験の実施は困難と考えられることから、当該試験において各組織型毎に十分なデータが得られなかったことはやむを得ないと判断した。したがって、製造販売後においては、JK-6251-5 試験に登録されなかった組織型を中心に、申請用法・用量での有効性に関する情報収集が引き続き必要と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

2) 安全性について

機構は、JK-6251-5 試験における有害事象を確認した結果、既承認用法・用量と比較して、申請用法・用量では C_{max} 増大が認められるが、各事象の発現率は許容範囲であり、既承認用法・用量に対して安全性プロファイルに特記すべき大きな違いは見出されていないと考え、申請用法・用量は造血器悪性腫瘍に対する十分な知識・経験を有する医師の管理下においては忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から、本薬では血液毒性と免疫抑制が最も危惧される有害事象であり、既承認用法・用量に比してこれらの事象が重症化する可能性や治療サイクル数が増した場合に重篤になる可能性があるとの意見が出された。

機構は、申請用法・用量の安全性情報については、特に血液毒性、免疫抑制及び関連する日和見感染症の発現状況に留意し、製造販売後にこれらを含む安全性情報の収集を行う必要

があると考え、これを申請者に指示し、申請者は指示に従う旨を回答した（「6）製造販売後の検討課題」の項参照）。

3) 臨床的位置付けについて

機構は、既承認用法・用量と申請用法・用量の比較試験は実施されておらず、また国内外の教科書や診療ガイドライン等に記載されている本薬の適応疾患及び用法・用量は様々であることから、申請用法・用量での本薬の臨床的位置付け及び既承認用法・用量との使い分けについては、現時点では国際的に一定のコンセンサスは得られておらず、今後の検討事項であると考ええる。しかしながら、低悪性度 B-NHL 等を対象とした JK-6251-5 試験では、申請用法・用量で一定の奏効割合が確認され、かつ忍容可能と考えられることから、既承認用法・用量とともに申請用法・用量も再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度 B-NHL 及び MCL における治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

4) 効能・効果について

機構は、現時点ではろ胞性 B-NHL は、通常、低悪性度 B-NHL に含まれる疾患と考えられて治療が行われていることから、「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」のうち、「ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」という病理組織型のみを敢えて効能・効果で「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」として区別して記載しなくてもよいのではないかと考えた。

専門協議において、類薬の効能・効果の設定等を踏まえ、当該記載を整備することの医療現場での問題点・必要性等について検討を行った結果、専門委員より以下の意見が出された。

- ・ 本薬の使用は造血器悪性腫瘍の診断及び治療に十分な知識・経験を有する医師を前提としており、今回の承認に合わせて敢えて記載整備しなくとも、日常診療で本薬の使用に影響するような問題は当面は生じないと考えられる。
- ・ 「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」と「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」の異同については、造血器悪性腫瘍に対する十分な知識・経験を有する医師の管理下での使用には問題ないが、他の医療従事者の間で混乱をきたす可能性もあることから、類薬の効能・効果の設定を踏まえた記載の整備は必要と考える。

機構は、専門協議での検討を踏まえて、以下のように考える。

造血器悪性腫瘍の診断及び治療に十分な知識・経験を有する医師には「ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」は「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」に含まれていると理解されており、本薬の効能・効果の記載に関して現時点まで特段の問題や混乱は生じていないと考えられること等を考慮し、効能・効果について直ちに記載整備を行う必要性は低いと判断した。

また、機構は、FL Grade 3 は臨床的には低悪性度 B-NHL とは言えず治療体系も異なっている現状があると考え、当該注意喚起の実施については、本薬の添付文書の警告に記載されているとおり、造血器悪性腫瘍の診断及び治療に十分な知識・経験を有する医師に本薬の使用が限定されるのであれば、適切な治療がなされるものと理解し、現時点と同様に FL Grade 3 に対する本薬の使用について特段の注意喚起を行う必要はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から本薬の適応対象 Grade について制限を行うことよりも、専門の医師が添付文書等で示されている臨床試験成績を踏まえて適切に本薬の適応疾患を選択することが重要であるとの意見が出された。

以上のことより機構は、JK-6251-5 試験で検討された組織型とともに FL の Grade に関する情報も医療現場に情報提供用資材等で適切に情報提供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。

申請者は、申請用法・用量は英国、ニュージーランド等で CLL を適応疾患として承認されていること等を理由に、CLL に対する本薬の有効性が期待できると説明している。

機構は、CLL は効果判定基準や治療体系が低悪性度 B-NHL と異なることから、有効性の評価においては低悪性度 B-NHL とは別途扱うことが必要と考えているが、評価資料として提出された JK-6251-5 試験では、CLL に対する有効性は検討されていない（機構注：組入れ対象疾患とされたが、登録症例なし）。また、申請者は、英国での CLL 承認の際に用いられた海外第Ⅱ相試験は、原資料等の保管状況が確認できないため今回の申請では評価資料として提出できない旨を説明している。

以上のことより機構は、既承認内容と同様、CLL を申請用法・用量の効能・効果に追加することは適切ではないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 既承認の効能・効果である B-NHL に CLL は含まれていないことは明らかである。申請者の回答では、一部の医療関係者は現行効能・効果「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」に CLL が含まれていると解釈しているようであり、「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」に CLL が適応疾患に含まれていないことは申請者が医療現場に対して適切に情報提供する必要がある。
- ・ 海外の状況を考えれば本薬の CLL に対する有効性は期待できるが、評価資料の提出がなされていない以上は、CLL を効能・効果に追加することは難しい。

専門協議での検討を踏まえて、機構は申請用法・用量に対応する効能・効果について、以下のように考える。

効能・効果は現行どおり「再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患：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」と設定することが適切であると判断した。加えて、医療現場では CLL に対する本薬の有効性が期待されていることから、CLL の適応取得を検討すること、及び本薬の効能・効果に含まれる病理組織学的疾患単位を適切に医療現場に情報提供し、医療現場で混乱が生じない対策を講じること、を申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

5) 用法・用量について

機構は、JK-6251-5 試験の設定に基づき、本薬の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する用法・用量は以下の内容を追加設定することが適切であると判断した。

用法・用量：通常、成人にはクラドリビンとして、1 日量 0.12mg/kg を 1 日 1 回 2 時間かけて点滴静注する。これを 5 日間連日行い、少なくとも 23 日間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。

また、JK-6251-5 試験で用いられた休薬・投与延期基準については、医療現場へ適切に情報提供がなされるべきと考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から休薬・投与延期に限らず、有害事象の発現状況により 1 日投与量の減量や 1 サイクルあたり

の投与期間の短縮も考慮する必要があるとの意見が出された。

機構は、減量規定等について以下のように考える。

用法・用量の設定根拠に使用された JK-6251-5 試験では、有害事象による 1 日投与量の減量や 1 サイクルあたりの投与期間短縮は規定されておらず、減量時や投与期間短縮時の有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから、現時点までに得られている情報を踏まえて上記の機構の判断のとおりにより用法・用量を設定し、JK-6251-5 試験で用いられた休薬・投与延期基準を添付文書等で医療現場へ情報提供することが適切であり、判断を変更する必要はないものとする。

6) 製造販売後の検討課題について

機構は、申請用法・用量で新たに注意すべき重篤な有害事象はないと考えており、製造販売後には通常の安全監視対策を講じていくことで、新たな調査を承認後直ちに開始する必要はないと判断した。ただし、日本人における本薬の申請用法・用量の使用について、申請用法・用量での国内第 I/II 相試験の情報は極めて限られていることから、製造販売後調査において、日本人における申請用法・用量での更なる安全性情報の収集を行う必要があると考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。機構は、専門協議での安全性に関する検討内容を踏まえ、申請用法・用量での安全性情報について、特に血液毒性、免疫抑制及び関連する日和見感染症については通常の安全監視対策で情報収集を行い、新たな情報が得られた場合に必要なる安全対策を講じ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。また、JK-6251-5 試験で組み入れのなかった稀な組織型に関する情報については、低悪性度 B-NHL 等を対象として実施中の製造販売後調査（調査期間 2003 年 6 月 1 日～2011 年 3 月 31 日終了予定）で、2 時間点滴静注による投与症例が 37/142 例（2008 年 2 月 25 日時点での登録例 222 例中調査票が固定された 142 例のデータ）であることから、機構は、当該製造販売後調査の最終結果を踏まえて、更なる調査の必要性を検討するよう申請者に指示した。

III. 総合評価

機構は、提出された申請内容については、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、本承認事項一部変更承認申請については下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。また、「使用上の注意」のうち、「警告」欄及び「用法・用量に関連する使用上の注意」欄については、下記のとおり記載整備することが適切と判断した。なお、本申請において追加される用法・用量の再審査期間は既承認の効能・効果、用法・用量と同じく平成 24 年 1 月 16 日まで（残余期間）とする。

〔効能・効果〕（追加・変更なし）

ヘアリーセル白血病

再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患

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〕（下線部追加）

ヘアリーセル白血病の場合

通常、成人にはクラドリビンとして、1日量 0.09mg/kg の 7 日間持続点滴静注を 1 コースとする。

再発・再燃又は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、マントル細胞リンパ腫の場合

1) 7 日間持続点滴静注

通常、成人にはクラドリビンとして、1日量 0.09mg/kg を 7 日間持続点滴静注し、3～5 週間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。

2) 2 時間点滴静注・5 日間連日投与

通常、成人にはクラドリビンとして、1日量 0.12mg/kg を 1 日 1 回 2 時間かけて点滴静注する。これを 5 日間連日行い、少なくとも 23 日間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。

〔警告〕（下線部追加・変更）

1. 本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
 2. 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用が発現又は増悪することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、腎機能・肝機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
 3. 遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。
 4. まれに重篤な神経毒性が報告されている。
- なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕（下線部追加・変更）

1. ヘアリーセル白血病
 - 1) 1 コース目投与で奏効が得られない場合は、2 コース目投与は行わないこと（さらにコース数を重ねても効果が見られる可能性はない）。
 - 2) 2 コース目投与は、1 コース目投与で奏効が得られた症例に再発、再燃が認められた場合に限り、少なくとも 1 ヶ月以上の間隔をおき行うこと。
2. 投与方法
 - 1) 再発・再燃又は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、マントル細胞リンパ腫に関しては、本剤の 1 日量、投与時間、投与日数が異なる二通りの用法・用量が設定されており、投与に際しては、過誤が生じないように注意すること。
 - 2) 7 日間持続点滴静注する際には、1 日量を 24 時間かけて持続点滴静注し、これを 7 日間連続して行うこと。
 - 3) 本剤は配合変化試験を実施していないため、他の静注用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。
3. 1 日用量の調製方法
 - 1) 7 日間持続点滴静注

本剤の換算量(0.09mg/kg 又は 0.09mL/kg)を生理食塩液 500～1000mL 入り点滴バッグに加えて調製すること。
 - 2) 2 時間点滴静注・5 日間連日投与

本剤の換算量(0.12mg/kg 又は 0.12mL/kg)を生理食塩液 100～500mL 入り点滴バッグに加えて調製すること。

本剤を希釈する場合、生理食塩液を用い、他の希釈液は使用しないこと（本剤は pH 6 以下で安定性が低下する）。