

審査報告書

平成 30 年 4 月 20 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] トレアキシシ点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg
[一 般 名] ベンダムスチン塩酸塩
[申 請 者] シンバイオ製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 8 月 30 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 25 mg 又は 100 mg を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の CD20 陽性の濾胞性リンパ腫に対するオビヌツズマブ (遺伝子組換え) との併用投与の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
2. 慢性リンパ性白血病

(変更なし)

[用法又は用量]

1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 抗 CD20 抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 単独投与の場合 (再発又は難治性の場合に限る)

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴

静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

12. ~~低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫~~

(1) 未治療の場合

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m^2 （体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m^2 （体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

23. 慢性リンパ性白血病

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg/m^2 （体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加、取消線部削除）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成30年3月9日

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

申請品目

- [販売名] トレアキシシン点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg
- [一般名] ベンダムスチン塩酸塩
- [申請者] シンバイオ製薬株式会社
- [申請年月日] 平成29年8月30日
- [剤形・含量] 1バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 25 mg 又は 100 mg を含有する用時溶解注射剤
- [申請時の効能・効果] 1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
2. 慢性リンパ性白血病
(変更なし)
- [申請時の用法・用量] 1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
(1) 未治療の場合
~~リツキシマブ (遺伝子組換え)~~他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m^2 (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
(2) 再発又は難治性の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m^2 (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
2. 慢性リンパ性白血病
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg/m^2 (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
- (下線部追加、取消線部削除)

[目次]

申請品目	1
------------	---

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	20
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、ナイトロジェンマスタードのアルキル化作用とベンゾイミダゾールのプリン代謝拮抗作用を期待して、1960年代に旧東ドイツ Jenapharm 社で創製されたナイトロジェンマスタード構造を有するベンゾイミダゾール誘導体である。

本薬は、アポトーシスの誘導及び有糸分裂期チェックポイントの抑制を介した分裂期崩壊の誘導により、細胞傷害作用を発現すると考えられている (Clin Cancer Res 2008: 14; 309-17)。

本邦では、本薬は、2010年10月に「再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」、2016年8月及び12月に「慢性リンパ性白血病」及び「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」を効能・効果として、本薬単独又は本薬/RIT 投与の用法・用量にて承認されている。

1.2 開発の経緯等

低悪性度 B-NHL に対する本薬/OBI 投与の臨床開発として、中外製薬株式会社により、海外第Ⅲ相試験 (GADOLIN 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (GALLIUM 試験) が、それぞれ2010年4月及び2011年7月から実施された。

ドイツ及び米国では、本薬は、それぞれ2005年7月及び2008年10月に、「Primary treatment of advanced indolent Non-Hodgkin's Lymphomas in a combination protocol.」及び「TREANDA for Injection is indicated for the treatment of patients with indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma that has progressed during or within six months of treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen.」を効能・効果として承認されている。

なお、2018年1月時点において、本薬は、低悪性度 B-NHL に関する効能・効果にて87の国又は地域で承認されている。

本邦においては、中外製薬株式会社により、上記の GALLIUM 試験への患者登録が2011年 ■ 月から開始された。

今般、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験を主要な試験成績として、低悪性度 B-NHL に対する本薬の用法・用量を変更する一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」については評価済み（平成 22 年 10 月 27 日、平成 28 年 8 月 26 日、平成 28 年 12 月 19 日承認）であるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

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

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	GALLIUM	Ⅲ	未治療の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL	1,401 ①702 ②699	<u>導入療法期（最長 8 サイクル^{*1}）</u> 1 サイクルを 21 又は 28 日間 ^{*2} とし、CHOP、CVP 又は本薬との併用で、 ①オビヌツズマブ 1,000 mg を第 1 サイクルは第 1、8 及び 15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与 ②リツキシマブ 375 mg/m ² を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与 <u>維持療法期（最長 2 年間）</u> ①オビヌツズマブ 1,000 mg 又は②リツキシマブ 375 mg/m ² を 2 カ月間隔で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	GADOLIN	Ⅲ	再発又は難治性の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL	413 ①204 ②209	<u>導入療法期（6 サイクル）</u> 1 サイクルを 28 日間とし、 ①本薬との併用で、オビヌツズマブ 1,000 mg を第 1 サイクルは第 1、8 及び 15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与 ②本薬 120 mg/m ² を第 1 及び 2 日目に投与 <u>維持療法期（最長 2 年間）</u> ①オビヌツズマブ 1,000 mg を 2 カ月間隔で単独静脈内投与 ②無治療観察	有効性 安全性

*1：CHOP 又は CVP 併用の場合は 8 サイクル、本薬併用の場合は 6 サイクル、*2：CHOP 又は CVP 併用の場合は 21 日間、本薬併用の場合は 28 日間

各試験におけるオビヌツズマブ又はリツキシマブとの併用投与時の本薬、CHOP 又は CVP の用法・用量は、表 2 のとおりであった。

表 2 オビヌツズマブ又はリツキシマブ併用投与時の本薬、CHOP 又は CVP の各用法・用量

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

*1：第 1 サイクルの第 1 日目に PSL 80 又は 100 mg を経口又は静脈内投与することとされた。*2：メチルプレドニゾロンは 80 mg、プレドニゾロン/prednisone（本邦未承認）は 100 mg。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同臨床試験

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

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

本試験では、導入療法期 (最長 8 サイクル²⁾) と、導入療法期終了時に CR 又は PR が認められた患者が対象となる維持療法期が設定され、導入療法期の用法・用量は、1 サイクルを 21 又は 28 日間³⁾ とし、CHOP、CVP 又は本薬との併用⁴⁾ で、OBI/化学療法群ではオビヌツズマブ 1,000 mg を第 1 サイクルは第 1、8 及び 15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与、RIT/化学療法群ではリツキシマブ 375 mg/m² を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与することとされた。維持療法期の用法・用量は、OBI/化学療法群ではオビヌツズマブ 1,000 mg、RIT/化学療法群ではリツキシマブ 375 mg/m² を 2 カ月間間隔で最長 2 年間単独静脈内投与することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 1,401 例 (OBI/化学療法群 702 例、RIT/化学療法群 699 例) が ITT 集団とされた。ITT 集団のうち、FL 患者 1,202 例⁵⁾ (OBI/化学療法群 601 例、RIT/化学療法群 601 例) が fITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 1,390 例 (OBI/化学療法群 698 例、RIT/化学療法群 692 例) が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、改変版⁶⁾ Revised RC に基づく治験責任医師判定による PFS とされた⁷⁾。有効性の評価を目的とした中間解析が、fITT 集団における目標イベント数 370 件の 67% (約 248 件) が観察された時点で実施される計画とされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、中間解析時点 (データカットオフ日 : 2016 年 1 月 31 日) における、FL 患者での改変版 Revised RC に基づく治験責任医師判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 1 のとおりであり、RIT/化学療法群と比較して OBI/化学療法群で PFS の有意な延長が検証されたことから、IDMC により試験の早期中止が提言された。

¹⁾ FL (grade 1~3a) 又は MZL (脾性、節性及び節外性) 患者対象

²⁾ 併用化学療法が本薬の場合は 6 サイクル、CHOP 又は CVP の場合は 8 サイクルまでとされた。

³⁾ 併用化学療法が CHOP 又は CVP の場合は、1 サイクル 21 日間、本薬の場合は、1 サイクル 28 日間と設定された。

⁴⁾ 用法・用量は表 2 を参照。

⁵⁾ OBI/化学療法群 (CHOP 併用 195 例、CVP 併用 61 例、本薬併用 345 例)、RIT/化学療法群 (CHOP 併用 203 例、CVP 併用 57 例、本薬併用 341 例)

⁶⁾ Revised RC (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) から以下の変更がなされた。PET スキャンを施行できない施設では、PET での評価は行われずに評価された。また PET が施行された場合、①PR の判定において PET の結果は使用されず、②PD の判定において、PET の結果を用いるのは、CT 評価の基準で病勢進行が認められ、かつ治療前の PET 所見が陽性であった症例においてその領域の PET 所見が陽性であった場合のみとされた。

⁷⁾ 維持療法期において、オビヌツズマブ又はリツキシマブを投与されていない患者は経過観察とされた。

表3 PFSの中間解析結果 (fITT 集団、治験責任医師判定、2016年1月31日データカットオフ)

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

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

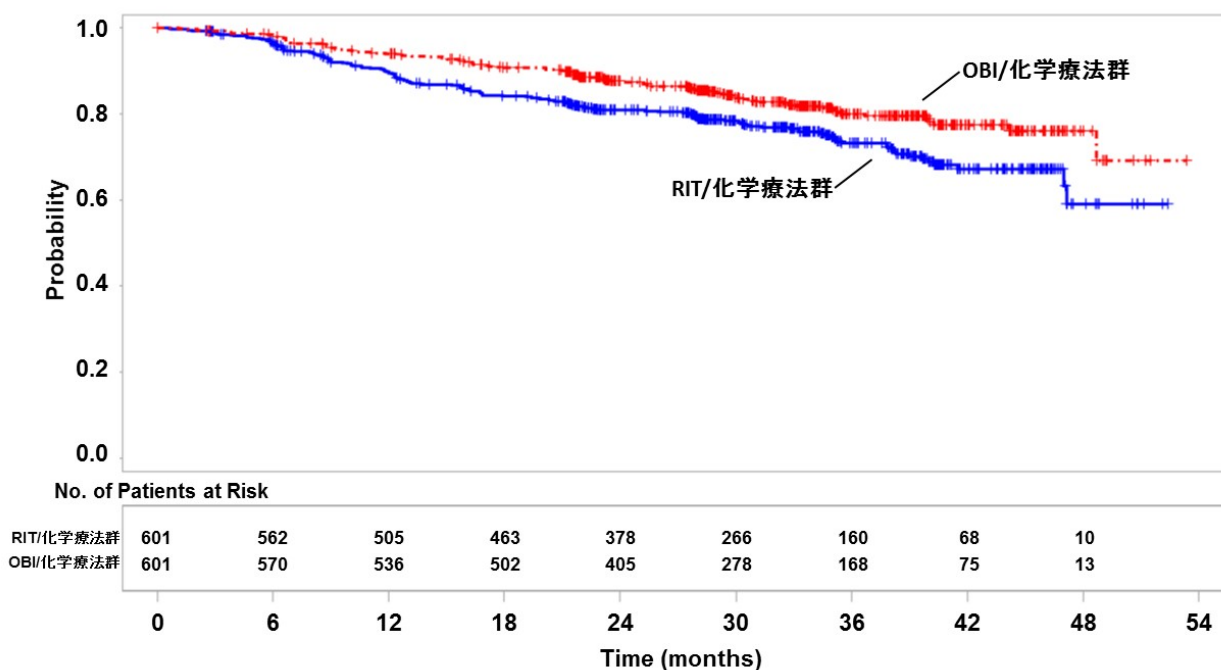


図1 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (fITT集団、治験責任医師判定、2016年1月31日データカットオフ)

本薬併用投与時の安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 12 カ月以内の死亡は、OBI/化学療法群 24/413 例 (5.8%)、RIT/化学療法群 34/402 例 (8.5%) に認められた。疾患進行 (OBI/化学療法群 5 例、RIT/化学療法群 15 例) 以外の死因は、OBI/化学療法群で肺炎 4 例、心原性ショック及び敗血症各 2 例、ブドウ球菌性菌血症、急性骨髄性白血病、急性肺損傷、脱水、肺感染、慢性閉塞性肺疾患、下気道感染、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪、急性呼吸窮迫症候群、呼吸不全及び不明確な障害各 1 例、RIT/化学療法群で死亡及び肺炎各 2 例、自己免疫性溶血性貧血、多発ニューロパチー、慢性閉塞性肺疾患、胃癌、好中球減少性敗血症、高カルシウム血症、心筋梗塞、心停止、全身健康状態低下、多臓器機能不全症候群、脳血腫、脳症、敗血症性ショック、肺の悪性新生物及び皮膚神経内分泌癌各 1 例であった。このうち、OBI/化学療法群の肺炎、肺感染、ブドウ球菌性菌血症、急性骨髄性白血病、急性肺損傷及び脱水各 1 例、RIT/化学療法群の自己免疫性溶血性貧血及び多発ニューロパチー各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2 海外臨床試験

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

リツキシマブ抵抗性⁸⁾のCD20陽性の低悪性度B-NHL患者⁹⁾(目標症例数:410例)を対象に、本薬/OBI群の有効性及び安全性を本薬単独投与群と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、14の国又は地域、83施設で実施された。

本試験は、導入療法期(6サイクルまで)と、導入療法期終了時にCR、PR又はSDが認められた患者が対象となる維持療法期が設定された。導入療法期の用法・用量は、1サイクルを28日間とし、本薬/OBI群では、本薬との併用⁴⁾で、第1サイクルは第1、8及び15日目、第2～6サイクルは第1日目にオビヌツズマブ1,000mgを静脈内投与、本薬単独投与群では、各サイクルの第1及び2日目に本薬120mg/m²を静脈内投与することとされた。維持療法期において、本薬/OBI群の用法・用量は、オビヌツズマブ1,000mgを2カ月間隔で最長2年間静脈内投与することとされ、本薬単独投与群では経過観察とされた。

本試験に登録され、無作為化された413例(本薬/OBI群204例、本薬単独投与群209例)がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT集団で、治験薬が投与された症例のうち407例¹⁰⁾(本薬/OBI群204例、本薬単独投与群203例)が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、改変版⁶⁾Revised RCに基づく中央判定によるPFSとされた。有効性の評価を目的とした中間解析が170件のイベント(目標のイベント数260件の65%)が観察された時点で実施される計画とされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、中間解析時点(データカットオフ日:2014年9月1日)における、改変版Revised RCに基づく中央判定によるPFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表4及び図2のとおりであり、本薬単独投与群と比較して本薬/OBI群でPFSの有意な延長が検証されたことから、IDMCにより試験の早期中止が提言された。なお、中間解析時点において、ITT集団は本薬/OBI群194例、本薬単独投与群202例であった¹¹⁾。

表4 PFSの中間解析結果 (ITT集団、中央判定、2014年9月1日データカットオフ)

	本薬/OBI群	本薬単独投与群
例数	194	202
死亡又は増悪数 (%)	71 (36.6)	104 (51.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [22.5, NE]	14.9 [12.8, 16.6]
ハザード比*1 [95%CI]	0.55 [0.40, 0.74]	
p値 (両側) *2	0.0001	

*1: 層別因子 (低悪性度B-NHLサブタイプ (FL又はその他)、治療抵抗性 (リツキシマブ単剤又はリツキシマブと化学療法との併用)、前治療数 (2回以下、3回以上)、地理的地域) により調整した層別Cox比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別log-rank検定 (Cox比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準両側0.015

⁸⁾ リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性の患者 (直近のリツキシマブ療法 (単剤療法か化学療法との併用のいずれか) に対して不応、又は治療終了後6カ月以内に病勢の進行が認められた患者) が対象とされた。

⁹⁾ FL (grade 1～3a)、MZL (脾性、節性及び節外性) 及びSLL (リンパ球絶対数5,000/μL未満) 患者が対象とされた。

¹⁰⁾ 治験薬が投与された409例 (本薬/OBI群204例、本薬単独投与群205例) から、本薬単独投与群から本薬/OBI群にクロスオーバーした2例が除外された。

¹¹⁾ 中間解析のデータカットオフ (2014年9月1日) 以降に本薬/OBI群10例、本薬単独投与群7例が登録された。

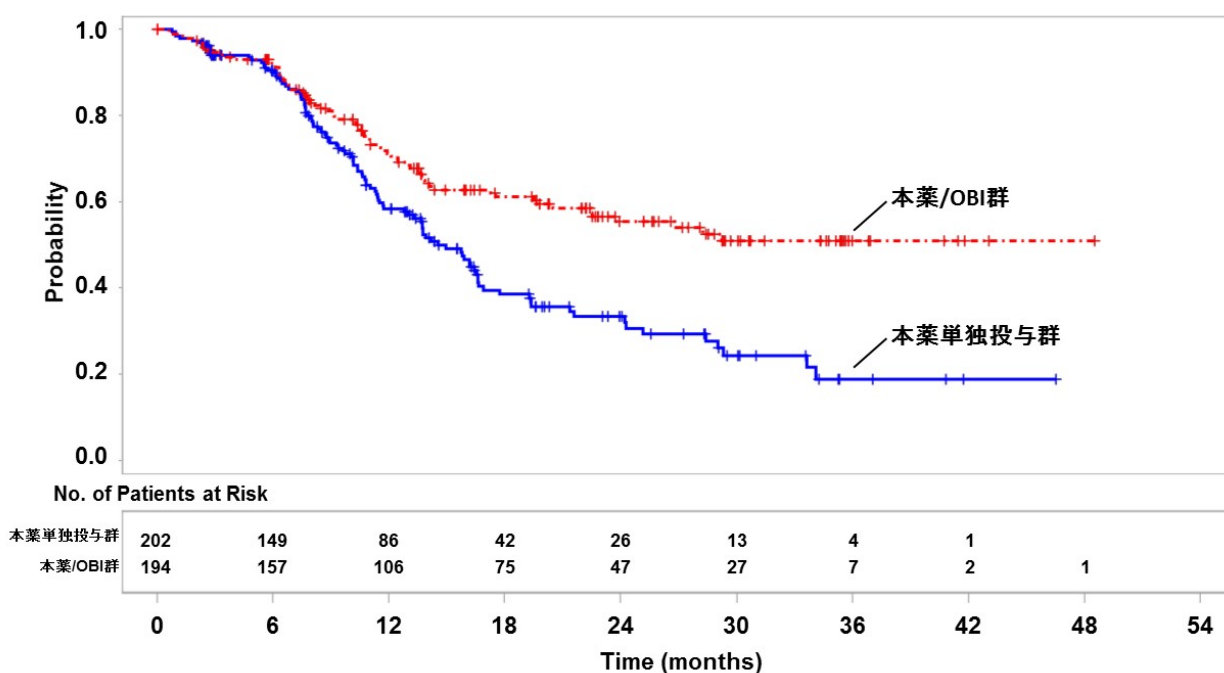


図2 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、中央判定、2014年9月1日データカットオフ)

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

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

本一変申請は、低悪性度 B-NHL に対する用法・用量について、未治療の場合は「リツキシマブとの併用」を「他の抗悪性腫瘍剤との併用」に、再発又は難治性の場合は本薬単独投与に加えて「他の抗悪性腫瘍剤との併用」を追加することを目的としている (7.R.5 参照)。しかしながら、提出された評価資料は、CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者を対象に、本薬に対するオビヌツズマブの上乗せ効果等を検討することを目的とした GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験のみであった。

上記の状況を踏まえ、機構は、上記 2 つの試験に加えて、血液学及び臨床腫瘍学の代表的な診療ガイドライン及び教科書を基に、低悪性度 B-NHL 患者に対する本剤/OBI 投与の有効性及び安全性の評価を行う方針とした。

7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について

申請者は、FL 患者に対する本薬/OBI 投与の有効性について、以下のように説明している。

①GALLIUM 試験：

主要評価項目とされた FL 患者を対象とした改変版 Revised RC に基づく治験責任医師判定による PFS について、RIT/化学療法群に対する OBI/化学療法群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

また、本薬/OBI 投与された FL 患者における、改変版 Revised RC に基づく治験責任医師判定による PFS の部分集団解析の結果は、表 5 のとおりであった。

表 5 本薬併用時の PFS の部分集団解析結果
(fITT 集団、治験責任医師判定、2016 年 1 月 31 日データカットオフ)

	OBI/化学療法群 (本薬併用時)	RIT/化学療法群 (本薬併用時)
例数	345	341
死亡又は増悪数 (%)	50 (14.5)	78 (22.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [48.7, NE]	NE [47.1, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.61 [0.43, 0.86]	

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

日本人の FL 患者における、改変版 Revised RC に基づく治験責任医師判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 3 のとおりであった。

表 6 日本人 FL 患者における PFS の中間解析結果
(fITT 集団、治験責任医師判定、2016 年 1 月 31 日データカットオフ)

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

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

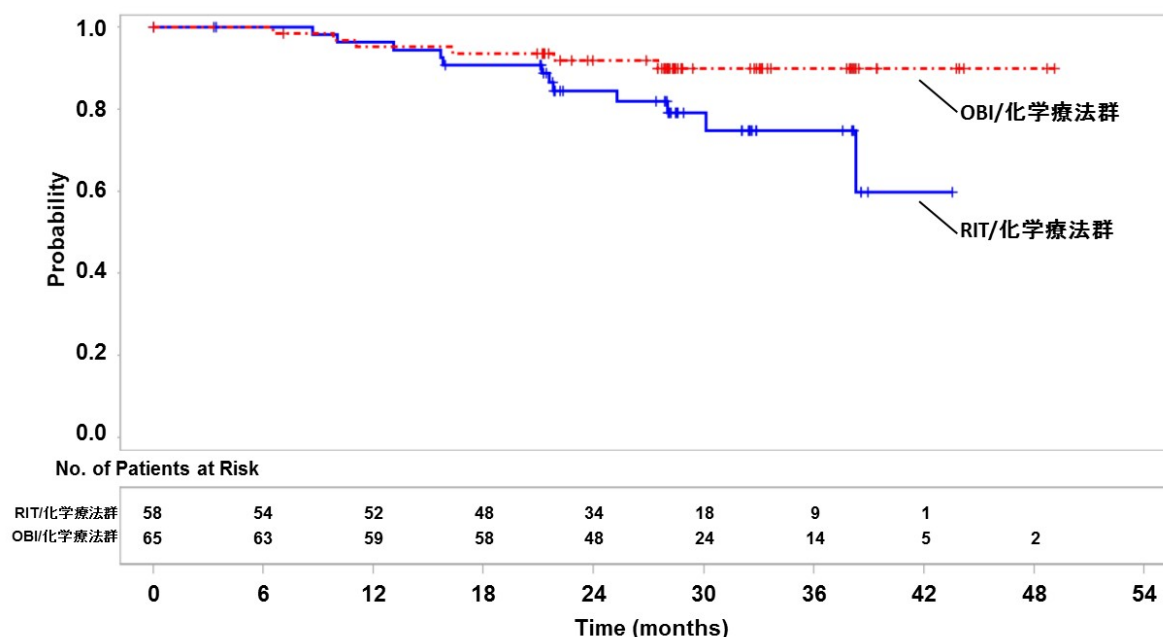


図 3 日本人 FL 患者における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(fITT 集団、治験責任医師判定、2016 年 1 月 31 日データカットオフ)

②GADOLIN 試験：

主要評価項目とされた低悪性度 B-NHL 患者を対象とした改変版 Revised RC に基づく中央判定による PFS について、本薬単独投与群に対する本薬/OBI 群の優越性が検証された (7.1.2.1 参照)。

また、FL 患者における改変版 Revised RC に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 7 及び図 4 のとおりであった。

表 7 FL 患者における PFS の中間解析結果
(GADOLIN 試験、ITT 集団、中央判定、2014 年 9 月 1 日データカットオフ)

	本薬/OBI 群	本薬単独投与群
例数	155	166
死亡又は増悪数 (%)	54 (34.8)	90 (54.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [22.5, NE]	13.8 [11.4, 16.2]
ハザード比*1 [95%CI]	0.48 [0.34, 0.68]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

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

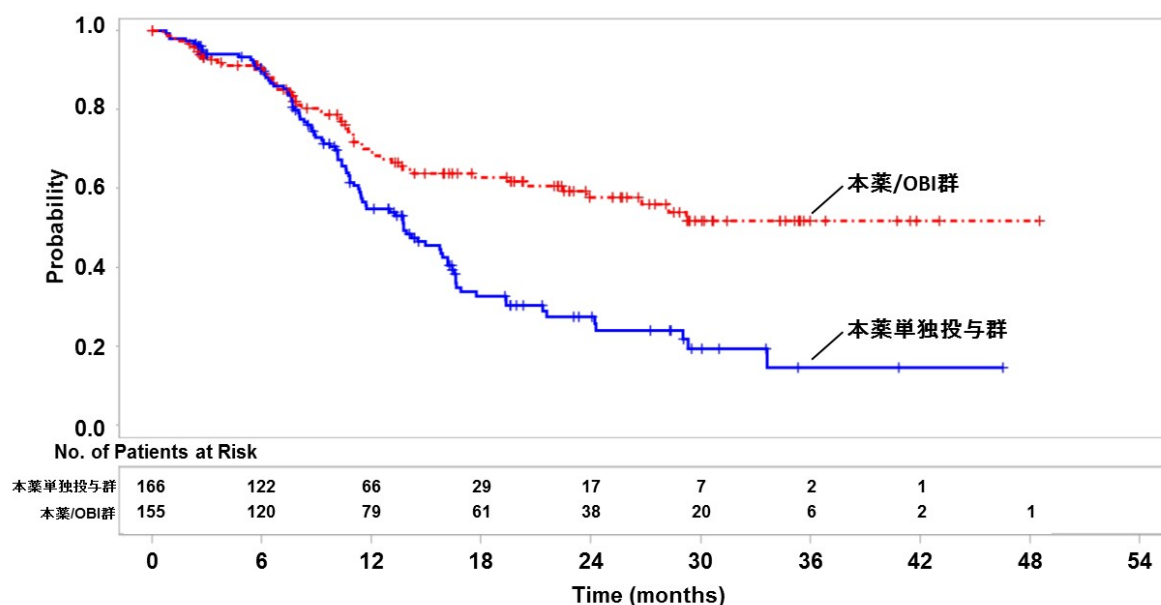


図 4 FL 患者における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(GADOLIN 試験、ITT 集団、中央判定、2014 年 9 月 1 日データカットオフ)

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

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v7.2017)：未治療の FL 患者に対して、オビヌツズマブと CHOP 療法、CVP 療法及び本薬との併用投与が推奨される (Category 2A¹²⁾)。2 次治療以降の FL 患者に対して、本薬とオビヌツズマブとの併用投与が推奨される (Category 2A)。
- 米国 NCI-PDQ (2017 年 12 月 6 日版)：リツキシマブ抵抗性の低悪性度 B-NHL 患者に対して、本薬単独投与群と比較しオビヌツズマブ併用群では PFS の有意な延長が認められた (エビデンスレベ

¹²⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

ル IiiDiii¹³⁾)。

- ESMO ガイドライン (2016 年版) : リツキシマブに抵抗性の FL 患者に対して、本薬単独投与と比較して、オビヌツズマブ併用で PFS の改善が認められ、本薬とオビヌツズマブとの併用投与が推奨される (エビデンスレベル I ,B¹⁴⁾)。

上記の状況等を踏まえると、FL に対する本薬/OBI 投与の一定の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、FL 患者に対して本薬/OBI 投与の際に注意を要する有害事象は認められるものの、本薬の使用にあたって、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、各薬剤の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、FL 患者に対して本薬/OBI 投与は忍容可能であると判断した。

また、機構は、本薬を投与する際に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象 (骨髄抑制、感染症、間質性肺疾患、TLS、重篤な皮膚症状、ショック・アナフィラキシー及び二次性悪性腫瘍) (「平成 28 年 11 月 16 日付け審査報告書 トレアキシ点滴静注用 100 mg」参照) であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に引き続き注意が必要であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、GALLIUM 試験 (データカットオフ日 : 2016 年 9 月 10 日) 及び GADOLIN 試験 (データカットオフ日 : 2016 年 4 月 1 日) において認められた安全性情報を基に、本薬/OBI の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

GALLIUM 試験の本薬併用時及び GADOLIN 試験における安全性の概要は、それぞれ表 8 及び 9 のとおりであった。

¹³⁾ 無作為化対照試験で、評価項目は PFS で評価。

¹⁴⁾ 少なくとも一つの大規模無作為化対照試験で、中等度から高い有効性のエビデンスがあり、臨床的有用性は限られるものの一般的に推奨される。

表 8 安全性の概要 (GALLIUM 試験^{*1})

	例数 (%)			
	低悪性度 B-NHL 患者		FL 患者	
	OBI/化学療法群 (本薬併用時)	RIT/化学療法群 (本薬併用時)	OBI/化学療法群 (本薬併用時)	RIT/化学療法群 (本薬併用時)
	413 例	402 例	338 例	338 例
全有害事象	413 (100)	391 (97.3)	338 (100)	329 (97.3)
Grade 3 以上の有害事象	294 (71.2)	277 (68.9)	233 (68.9)	228 (67.5)
死亡に至った有害事象	30 (7.3)	20 (5.0)	20 (5.9)	15 (4.4)
重篤な有害事象	227 (55.0)	196 (48.8)	176 (52.1)	160 (47.3)
投与中止 ^{*2} に至った有害事象	66 (16.0)	56 (13.9)	47 (13.9)	41 (12.1)
休薬 ^{*3} に至った有害事象	277 (67.1)	235 (58.5)	217 (64.2)	194 (57.4)
減量 ^{*4} に至った有害事象	61 (14.8)	55 (13.7)	43 (12.7)	46 (13.6)

*1：本薬を併用した患者のみ。*2：本薬を含むすべての治験薬の投与中止。*3：本薬、オビヌツズマブ又はリツキシマブのいずれか 1 剤以上の休薬。*4：本薬の減量。オビヌツズマブ又はリツキシマブの減量基準は設定されなかった。

表 9 安全性の概要 (GADOLIN 試験)

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

*1：本薬を含むすべての治験薬の投与中止。*2：本薬又はオビヌツズマブのいずれか 1 剤以上の休薬。*3：本薬の減量。オビヌツズマブの減量基準は設定されなかった。

GALLIUM 試験の本薬併用時において、RIT/化学療法群と比較して OBI/化学療法群で発現率が 10% 以上高かった有害事象 (OBI/化学療法群、RIT/化学療法群、以下、同順) は、注入に伴う反応 (251 例 (60.8%)、186 例 (46.3%)) であった。RIT/化学療法群と比較して OBI/化学療法群で発現率が 3% 以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肺炎 (33 例 (8.0%)、20 例 (5.0%)) 及び血小板減少症 (29 例 (7.0%)、14 例 (3.5%)) であった。RIT/化学療法群と比較して OBI/化学療法群で発現率が 2% 以上高かった重篤な有害事象は、肺炎 (34 例 (8.2%)、21 例 (5.2%))、発熱 (31 例 (7.5%)、20 例 (5.0%))、注入に伴う反応 (24 例 (5.8%)、13 例 (3.2%)) であった。RIT/化学療法群と比較して OBI/化学療法群で発現率が 2% 以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。RIT/化学療法群と比較して OBI/化学療法群で発現率が 5% 以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、注入に伴う反応 (154 例 (37.3%)、113 例 (28.1%))、悪心 (35 例 (8.5%)、14 例 (3.5%)) 及び悪寒 (46 例 (11.1%)、21 例 (5.2%)) であった。RIT/化学療法群と比較して OBI/化学療法群で発現率が 2% 以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症 (39 例 (9.4%)、27 例 (6.7%)) であった。

リツキシマブ抵抗性の患者 (GADOLIN 試験の本薬/OBI 群) と比較して未治療の患者 (GALLIUM 試験の本薬併用時の OBI/化学療法群) で発現率が 2% 以上高かった重篤な有害事象 (未治療の患者、リツキシマブ抵抗性の患者、以下、同順) は、肺炎 (34 例 (8.2%)、7 例 (3.4%))、発熱 (31 例 (7.5%)、6 例 (2.9%))、注入に伴う反応 (24 例 (5.8%)、7 例 (3.4%)) であった。リツキシマブ抵抗性の患者と比較して未治療の患者において発現率が 2% 以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、

好中球減少症（16例（3.9%）、1例（0.5%））であった。リツキシマブ抵抗性の患者と比較して未治療の患者において発現率が5%以上高かった休薬に至った有害事象は、注入に伴う反応（154例（37.3%）、51例（25.0%））、悪心（35例（8.5%）、7例（3.4%））であり、未治療の患者と比較してリツキシマブ抵抗性の患者において発現率が5%以上高かった休薬に至った有害事象は血小板減少症（19例（4.6%）、24例（11.8%））であった。未治療の患者と比較してリツキシマブ抵抗性の患者において発現率が2%以上高かった減量に至った有害事象は血小板減少症（11例（2.7%）、10例（4.9%））であった。リツキシマブ抵抗性の患者と比較して未治療の患者で発現率が20%以上高かった有害事象、発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象、及び発現率が2%以上高かった減量に至った有害事象、並びに未治療の患者と比較してリツキシマブ抵抗性の患者で発現率が20%以上高かった有害事象、発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象及び発現率が2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GALLIUM 試験において、既承認の本薬/RIT 投与時と比較して本薬/OBI 投与時に発現率が高かったGrade 3 以上又は重篤な有害事象は、本薬/OBI 投与により発現する事象として注意が必要である。しかしながら、いずれの事象も本薬単独投与又は本薬/RIT 投与時の既知の事象であることから、現時点では、本薬/OBI 投与時に新たに注意喚起を要する有害事象は認められていないと判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

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

GALLIUM 試験の本薬併用時における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

表 10 安全性の国内外差の概要（GALLIUM 試験^{*1}）

	例数（%）			
	日本人患者		外国人患者	
	OBI/化学療法群 （本薬併用時） 6例	RIT/化学療法群 （本薬併用時） 6例	OBI/化学療法群 （本薬併用時） 407例	RIT/化学療法群 （本薬併用時） 396例
全有害事象	6（100）	6（100）	407（100）	385（97.2）
Grade 3 以上の有害事象	6（100）	6（100）	288（70.8）	271（68.4）
死亡に至った有害事象	0	0	30（7.4）	20（5.1）
重篤な有害事象	4（66.7）	2（33.3）	223（54.8）	194（49.0）
投与中止 ^{*2} に至った有害事象	1（16.7）	0	65（16.0）	56（14.1）
休薬 ^{*3} に至った有害事象	4（66.7）	6（100）	273（67.1）	229（57.8）
減量 ^{*4} に至った有害事象	1（16.7）	2（33.3）	60（14.7）	53（13.4）

*1：本薬を併用した患者のみ。*2：本薬を含むすべての治験薬の投与中止。*3：本薬、オビヌズマブ又はリツキシマブのいずれか1剤以上の休薬。*4：本薬の減量。オビヌズマブ又はリツキシマブの減量基準は設定されなかった。

GALLIUM 試験の本薬/OBI 投与時において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が30%以上高かった有害事象（日本人患者、外国人患者、以下、同順）は、発疹（5例（83.3%）、78例（19.2%））、好中球減少症（4例（66.7%）、145例（35.6%））、呼吸困難（3例（50.0%）、66例（16.2%））、高尿酸血症（2例（33.3%）、8例（2.0%））、血管炎（2例（33.3%）、1例（0.2%））、血管痛（2例（33.3%）、2例（0.5%））、浮腫（2例（33.3%）、5例（1.2%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で

発現率が20%以上高かった Grade 3以上の有害事象は、発疹（3例（50.0%）、4例（1.0%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった重篤な有害事象は、発疹（2例（33.3%）、3例（0.7%））、帯状疱疹（1例（16.7%）、5例（1.2%））、結腸癌（1例（16.7%）、0例）であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が20%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、呼吸困難（3例（50.0%）、24例（5.9%））、発疹（2例（33.3%）、6例（1.5%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が20%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人のFL患者における本薬/OBIの投与経験は限られていることから、本薬の安全性の国内外差について明確に結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった Grade 3以上又は重篤な有害事象については、本薬/OBI投与時に注意が必要であると判断した。

7.R.4 効能・効果について

本薬は、「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」並びに「慢性リンパ性白血病」を効能・効果として既に承認されており、本申請において、効能・効果の変更はなされていない。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、既承認の添付文書において注意喚起されている以下の内容が設定されていた。

- 未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 並びに CLL については、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果を考慮すると、本薬/OBI投与が推奨される対象はFL患者であり、FL以外の低悪性度B-NHL患者に対する本薬/OBI投与は推奨されないと考える。本薬は、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって使用される薬剤であることを考慮すると、添付文書の臨床成績の項において、GALLIUM試験における有効性の評価対象がFL患者であったこと等を情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、現行の注意喚起を引き続き設定し、本薬/OBI投与の臨床的有用性が示された投与対象を適切に周知することが適切であると判断した。なお、本一変申請は、低悪性度B-NHLに対する用法・用量を変更するものであることから、本薬の効能・効果を変更する必要はないと考える。

7.R.5 用法・用量について

一変申請時において、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する本薬の用法・用量は、「リツキシマブとの併用」から「他の抗悪性腫瘍剤との併用」に変更されていた。しかしながら、一変申請後に、①MCLは GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験の対象とされていなかったことから、本一変申請における変更対象は低悪性度 B-NHL のみとする旨、並びに②再発又は難治性の低悪性度 B-NHL に対する用法・用量において、本薬単独投与に加えて「他の抗悪性腫瘍剤との併用」を追加し、当該併用時の用法・用量として未治療の場合と同一の用法・用量を設定する旨が申請者より説明され、本薬の低悪性度 B-NHLに係る用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項は、それぞれ以下のように設定され

た。

<用法・用量>

- 未治療の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m^2 （体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m^2 （体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m^2 （体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量を十分に理解した上で行うこと。また、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 本薬の休薬・減量・中止の目安について。

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

<用法・用量>

- 抗 CD20 抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m^2 （体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m^2 （体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 抗 CD20 抗体の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。また、併用する抗 CD20 抗体の添付文書を熟読すること。
- 本薬の休薬・減量・中止の目安について。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、低悪性度 B-NHL に対する本薬の用法・用量の設定について、以下のように説明している。

未治療の低悪性度 B-NHL を対象とした GALLIUM 試験では、1 サイクルを 28 日間とし、オビヌツズマブ又はリツキシマブとの併用で本薬 1 回 90 mg/m² を第 1 及び 2 日目に静脈内投与することとされた。また、リツキシマブ抵抗性の低悪性度 B-NHL を対象とした GADOLIN 試験では、1 サイクルを 28 日間とし、オビヌツズマブ併用時は本薬 1 回 90 mg/m² を第 1 及び 2 日目に静脈内投与することとされた。GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験の結果から、本薬/OBI 投与の臨床的有用性が示されたことから、両試験での設定に基づき、オビヌツズマブ併用時の本薬の申請用法・用量を、1 サイクルを 28 日間とし、第 1 及び 2 日目に本薬 90 mg/m² を投与すると設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、①本薬/OBI 投与の投与対象は FL 患者であること（7.R.4 参照）、及び②現時点において、抗 CD20 抗体以外の抗悪性腫瘍剤と本薬との併用投与の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないことから、添付文書の臨床成績の項において、本薬/OBI 投与が実施された GALLIUM 試験における有効性の評価対象が FL 患者であったこと等を記載した上で、低悪性度 B-NHL に対する本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

- 抗 CD20 抗体併用の場合：

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）：

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 抗 CD20 抗体の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。また、併用する抗 CD20 抗体の添付文書を熟読すること。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本申請において、新たに特定された安全性の検討事項はなく、本薬/OBI 投与時における安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- GALLIUM 試験における本薬/RIT 投与時、及び本薬/OBI 投与時の副作用発現状況、並びに GADOLIN 試験における本薬単独投与群及び本薬/OBI 群の副作用発現状況から、新たに注意喚起すべき事象は認められなかったこと（7.R.3 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

既承認の効能・効果である再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者を対象とした製造販売後調査（安全性解析対象：583 例）の結果が得られており、日本人患者に対する本薬投与時の安全性情報は一定程度収集されていること、及び本薬/OBI 投与時において新たに注意喚起を要する有害事象は認められていないこと（7.R.3 参照）を考慮すると、現時点において、新たな製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視体制下で安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（GALLIUM 試験）

本薬併用時において、有害事象は OBI/化学療法群で全例、RIT/化学療法群で 391/402 例（97.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は OBI/化学療法群で 391/413 例（94.7%）、RIT/化学療法群で 360/402 例（89.6%）に認められた。本薬併用時において、いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)			
	OBI/化学療法群 (本薬併用時) 413 例		RIT/化学療法群 (本薬併用時) 402 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	413 (100)	294 (71.2)	391 (97.3)	277 (68.9)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	149 (36.1)	132 (32.0)	141 (35.1)	123 (30.6)
血小板減少症	54 (13.1)	29 (7.0)	35 (8.7)	14 (3.5)
胃腸障害				
悪心	235 (56.9)	7 (1.7)	218 (54.2)	10 (2.5)
便秘	134 (32.4)	0	112 (27.9)	0
下痢	124 (30.0)	11 (2.7)	100 (24.9)	8 (2.0)
嘔吐	115 (27.8)	6 (1.5)	86 (21.4)	7 (1.7)
腹痛	49 (11.9)	4 (1.0)	42 (10.4)	4 (1.0)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	91 (22.0)	5 (1.2)	89 (22.1)	5 (1.2)
鼻咽頭炎	64 (15.5)	0	64 (15.9)	0
肺炎	56 (13.6)	33 (8.0)	36 (9.0)	20 (5.0)
帯状疱疹	52 (12.6)	7 (1.7)	33 (8.2)	4 (1.0)
尿路感染	48 (11.6)	8 (1.9)	39 (9.7)	5 (1.2)
副鼻腔炎	48 (11.6)	1 (0.2)	35 (8.7)	3 (0.7)
下気道感染	42 (10.2)	10 (2.4)	57 (14.2)	6 (1.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	188 (45.5)	5 (1.2)	178 (44.3)	6 (1.5)
発熱	115 (27.8)	14 (3.4)	91 (22.6)	8 (2.0)
悪寒	77 (18.6)	2 (0.5)	48 (11.9)	2 (0.5)
傷害、中毒及び処置合併症				
注入に伴う反応	251 (60.8)	23 (5.6)	186 (46.3)	17 (4.2)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	83 (20.1)	7 (1.7)	89 (22.1)	8 (2.0)
そう痒症	72 (17.4)	1 (0.2)	60 (14.9)	0

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)			
	OBI/化学療法群 (本薬併用時) 413 例		RIT/化学療法群 (本薬併用時) 402 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	124 (30.0)	2 (0.5)	110 (27.4)	1 (0.2)
呼吸困難	69 (16.7)	11 (2.7)	55 (13.7)	5 (1.2)
神経系障害				
頭痛	95 (23.0)	1 (0.2)	73 (18.2)	2 (0.5)
浮動性めまい	46 (11.1)	1 (0.2)	36 (9.0)	1 (0.2)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節炎	62 (15.0)	0	51 (12.7)	1 (0.2)
背部痛	51 (12.3)	3 (0.7)	55 (13.7)	3 (0.7)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	58 (14.0)	0	41 (10.2)	2 (0.5)
精神障害				
不眠症	54 (13.1)	1 (0.2)	35 (8.7)	1 (0.2)

本薬併用時において、重篤な有害事象は OBI/化学療法群で 227/413 例 (55.0%)、RIT/化学療法群で 196/402 例 (48.8%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、OBI/化学療法群で肺炎 34 例 (8.2%)、発熱 31 例 (7.5%)、注入に伴う反応 24 例 (5.8%)、発熱性好中球減少症 18 例 (4.4%)、好中球減少症 10 例 (2.4%)、下気道感染及び敗血症各 9 例 (2.2%)、下痢 8 例 (1.9%)、腹痛、尿路感染、胃腸炎及び心房細動各 7 例 (1.7%)、感染及び帯状疱疹各 6 例 (1.5%)、嘔吐、悪心、気道感染、低血圧、呼吸困難、発疹及び基底細胞癌各 5 例 (1.2%)、RIT/化学療法群で肺炎 21 例 (5.2%)、発熱 20 例 (5.0%)、好中球減少症 17 例 (4.2%)、発熱性好中球減少症 14 例 (3.5%)、注入に伴う反応 13 例 (3.2%)、下気道感染 8 例 (2.0%)、嘔吐及び感染各 7 例 (1.7%)、下痢、帯状疱疹及び呼吸困難各 6 例 (1.5%)、敗血症及び尿路感染各 5 例 (1.2%) であった。このうち、OBI/化学療法群の注入に伴う反応 24 例、発熱 18 例、発熱性好中球減少症 17 例、肺炎 14 例、好中球減少症 10 例、下痢 5 例、下気道感染、敗血症、帯状疱疹及び悪心各 4 例、嘔吐、気道感染、低血圧、呼吸困難及び発疹各 3 例、感染 2 例、腹痛、尿路感染及び胃腸炎各 1 例、RIT/化学療法群の好中球減少症 15 例、発熱性好中球減少症及び注入に伴う反応各 13 例、発熱 10 例、肺炎 6 例、嘔吐 5 例、下痢、呼吸困難及び敗血症各 3 例、感染、下気道感染及び帯状疱疹各 2 例、尿路感染 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

本薬併用時において、治験薬の投与中止に至った有害事象は OBI/化学療法群で 66/413 例 (16.0%)、RIT/化学療法群で 56/402 例 (13.9%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、OBI/化学療法群で好中球減少症 16 例 (3.9%)、肺炎 6 例 (1.5%)、RIT/化学療法群で好中球減少症 11 例 (2.7%) であり、うち、OBI/化学療法群の肺炎 2 例以外では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験 (GADOLIN 試験)

有害事象は本薬/OBI 群で 202/204 例 (99.0%)、本薬単独投与群で 200/203 例 (98.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/OBI 群で 193/204 例 (94.6%)、本薬単独投与群で 188/203 例 (92.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬/OBI 群 204 例		本薬単独投与群 203 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	202 (99.0)	148 (72.5)	200 (98.5)	133 (65.5)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	77 (37.7)	71 (34.8)	60 (29.6)	55 (27.1)
血小板減少症	30 (14.7)	22 (10.8)	50 (24.6)	32 (15.8)
貧血	24 (11.8)	15 (7.4)	36 (17.7)	22 (10.8)
胃腸障害				
悪心	106 (52.0)	2 (1.0)	123 (60.6)	6 (3.0)
下痢	57 (27.9)	2 (1.0)	61 (30.0)	5 (2.5)
嘔吐	45 (22.1)	4 (2.0)	54 (26.6)	2 (1.0)
便秘	42 (20.6)	0	40 (19.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	82 (40.2)	5 (2.5)	67 (33.0)	5 (2.5)
発熱	58 (28.4)	2 (1.0)	39 (19.2)	0
無力症	31 (15.2)	3 (1.5)	25 (12.3)	1 (0.5)
悪寒	28 (13.7)	1 (0.5)	21 (10.3)	0
傷害、中毒及び処置合併症				
注入に伴う反応	128 (62.7)	19 (9.3)	117 (57.6)	7 (3.4)
感染症及び寄生虫症				
気管支炎	24 (11.8)	1 (0.5)	22 (10.8)	3 (1.5)
上気道感染	28 (13.7)	4 (2.0)	18 (8.9)	1 (0.5)
尿路感染	24 (11.8)	6 (2.9)	12 (5.9)	0
副鼻腔炎	24 (11.8)	2 (1.0)	11 (5.4)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	64 (31.4)	0	40 (19.7)	0
呼吸困難	26 (12.7)	2 (1.0)	23 (11.3)	1 (0.5)
神経系障害				
頭痛	27 (13.2)	1 (0.5)	33 (16.3)	2 (1.0)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	28 (13.7)	2 (1.0)	24 (11.8)	0
そう痒症	28 (13.7)	1 (0.5)	13 (6.4)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	36 (17.6)	3 (1.5)	37 (18.2)	2 (1.0)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	24 (11.8)	1 (0.5)	11 (5.4)	0
四肢痛	22 (10.8)	2 (1.0)	10 (4.9)	0
血管障害				
低血圧	24 (11.8)	3 (1.5)	3 (1.5)	2 (1.0)
精神障害				
不眠症	21 (10.3)	0	21 (10.3)	0

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

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/OBI 群で 7/204 例 (3.4%)、本薬単独投与群で 5/203 例 (2.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、FL に対する本薬/OBI 投与の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬/OBI 投与は、FL に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、有効性、臨床的位置付け、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 4 月 19 日

申請品目

[販 売 名] トレアキシシン点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg
[一 般 名] ベンダムスチン塩酸塩
[申 請 者] シンバイオ製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 8 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、未治療の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者を対象とした、国際共同第Ⅲ相試験 (GALLIUM 試験)、リツキシマブ抵抗性の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (GADOLIN 試験) の成績等を考慮すると、CD20 陽性の FL 患者に対する本薬/OBI 投与の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、FL 患者に対して本薬/OBI 投与に際し注意を有する有害事象は認められているものの、本薬/OBI 投与にあたって、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/OBI 投与は忍容可能であると判断した。

また、機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬を投与する際に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象(骨髄抑制、感染症、間質性肺疾患、TLS、重篤な皮膚症状、ショック・アナフィラキシー及び二次性悪性腫瘍)であり、これらの有害事象の発現に引き続き注意が必要であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、GALLIUM 試験における有効性の評価対象が FL 患者であったこと等を情報提供した

上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、現行の注意喚起を引き続き設定し、本薬/OBI投与の臨床的有用性が示された投与対象を適切に周知することが適切であると判断した。なお、機構は、本一変申請は、低悪性度 B-NHL に対する用法・用量を変更するものであることから、本薬の効能・効果を変更する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により支持された。

1.4 用法・用量について

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

<用法・用量>

- 抗 CD20 抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 単独投与の場合 (再発又は難治性の場合に限る)

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 抗 CD20 抗体の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。また、併用する抗 CD20 抗体の添付文書を熟読すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、新たな製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視体制下で安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 13 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 14 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切であると判断した。

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項*		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 骨髄抑制 感染症 中毒表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群 TLS ショック、アナフィラキシー 間質性肺疾患 	<ul style="list-style-type: none"> 二次性悪性腫瘍 	該当なし
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		
該当なし		

*：今般の一変申請において変更なし

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 慢性リンパ性白血病における使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資料の作成及び提供

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、治験依頼者は、治験責任医師等が電子データ処理システムにより作成した症例報告書の一部の変更又は修正を治験責任医師が確認できない運用を行っていたことが認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、症例報告書に記載された最終的なデータについては、治験責任医師が点検し、内容を確認していることから、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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

<改善すべき事項>

実施医療機関

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

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫

瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成32年10月26日まで）と設定する。

[効能・効果]（変更なし）

1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
2. 慢性リンパ性白血病

[用法・用量]（下線部追加、取消線部削除）

1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 抗 CD20 抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

~~12. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫~~

~~(1) 未治療の場合~~

~~リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。~~

~~(2) 再発又は難治性の場合~~

~~通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。~~

23. 慢性リンパ性白血病

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

- (1) 本剤は、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、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、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

- (2) 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

[禁忌] (変更なし)

- (1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意] (変更なし)

未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加、取消線削除)

- (1) 抗 CD20 抗体リツキシマブ (遺伝子組換え) の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。また、併用する抗 CD20 抗体薬剤の添付文書を熟読すること。
- (2) 再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫及び並びに慢性リンパ性白血病の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000/mm ³ 以上 及び 血小板数 75,000/mm ³ 以上
減量 又は 中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合	好中球数 500/mm ³ 未満 又は 血小板数 25,000/mm ³ 未満
	<ul style="list-style-type: none"> • 前サイクル投与量 120 mg/m² の場合：90 mg/m² に減量 • 前サイクル投与量 90 mg/m² の場合：60 mg/m² に減量 • 前サイクル投与量 60 mg/m² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	慢性リンパ性白血病の場合	
	<ul style="list-style-type: none"> • 前サイクル投与量 100 mg/m² の場合：75 mg/m² に減量 • 前サイクル投与量 75 mg/m² の場合：50 mg/m² に減量 • 前サイクル投与量 50 mg/m² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

- (4) 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2 ^注 以下の非血液毒性 総ビリルビン：2.0 mg/dL 未満 血清クレアチニン：2.0 mg/dL 未満
減量 又は 中止	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	Grade 3 ^注 以上の非血液毒性
	低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合	
	<ul style="list-style-type: none"> • 前サイクル投与量 120 mg/m² の場合：90 mg/m² に減量 • 前サイクル投与量 90 mg/m² の場合：60 mg/m² に減量 • 前サイクル投与量 60 mg/m² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	慢性リンパ性白血病の場合	
	<ul style="list-style-type: none"> • 前サイクル投与量 100 mg/m² の場合：75 mg/m² に減量 • 前サイクル投与量 75 mg/m² の場合：50 mg/m² に減量 • 前サイクル投与量 50 mg/m² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

注：NCI-CTCAE Version 4.0

(5) 1 日用量の調製方法

100 mg 製剤の場合には 1 バイアルあたり 40 mL、25 mg 製剤の場合には 1 バイアルあたり 10 mL の注射用水で溶解する。患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し、最終投与液を 250 mL に調製すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
CHOP	cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisolone/prednisone/methylprednisolone	シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン及び PSL との併用
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CVP	cyclophosphamide、vincristine、prednisolone/prednisone/methylprednisolone	シクロホスファミド、ビンクリスチン及び PSL との併用
ESMO	European Society for Medical Oncology	
fITT	FL ITT	
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index	濾胞性リンパ腫国際予後指標
GADOLIN 試験		GAO4753g/GO01297 試験
GALLIUM 試験		BO21223 試験
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
ITT	intent-to-treat	
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute-Physician Data Query	
NE	not estimable	推定不可
OBI/化学療法		オビヌツズマブと CHOP、CVP 又は本薬との併用
PD	progressive disease	病勢進行
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影
PR	partial remission	部分奏効
PSL	prednisolone/prednisone/methylprednisolone	プレドニゾン、prednisone (本邦未承認) 又はメチルプレドニゾン
PT	preferred term	基本語
Revised RC	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma	改訂版非ホジキンリンパ腫の効果判定基準の標準化国際ワークショップレポート
RIT/化学療法		リツキシマブと CHOP、CVP 又は本薬との併用
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SOC	system organ class	器官別大分類

TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
オビヌツズマブ		オビヌツズマブ（遺伝子組換え）
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
シクロホスファミド		シクロホスファミド水和物
申請		製造販売承認申請
ドキソルビシン		ドキソルビシン塩酸塩
ビンクリスチン		ビンクリスチン硫酸塩
本薬		ベンダムスチン塩酸塩
本薬/OBI		本薬とオビヌツズマブとの併用
本薬/RIT		本薬とリツキシマブとの併用
リツキシマブ		リツキシマブ（遺伝子組換え）