

審議結果報告書

平成 31 年 2 月 28 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 リツキサン点滴静注100mg、同点滴静注500mg
〔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 30 年 8 月 3 日

〔審 議 結 果〕

平成 31 年 2 月 22 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 31 年 2 月 4 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] リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
[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 30 年 8 月 3 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にリツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg又は 500 mgを含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（30 薬）第 413 号、平成 30 年 3 月 20 日付け薬生薬
審発 0320 第 1 号）
[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 陽性の慢性リンパ性白血病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
4. 多発血管炎性グエーゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
5. 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
7. 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植
8. インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

（下線部追加、取消線部削除）

[用法及び用量]

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

<CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に 1 回量 375 mg/m²、2 回目以降は 1 回量 500 mg/m² を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1 サイクルあたり 1 回点滴静注する。最大投与回数は 6 回とする。

<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。

<多発血管炎性グエーゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎及び慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

<難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合>

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。

<ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合>

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

<インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y)

イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m² を 1 回、点滴静注する。

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。

（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 12 月 25 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] リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
- [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 30 年 8 月 3 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にリツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] 1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
~~32.~~ 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
~~43.~~ 多発血管炎性グエーゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
~~54.~~ 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
~~65.~~ 慢性特発性血小板減少性紫斑病
~~76.~~ 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植
~~87.~~ インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

(下線部追加、取消線部削除)
- [申請時の用法・用量] 1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。
維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。
<CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合>
通常、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に 1 回量 375 mg/m²、2 回目以降は 1 回量 500 mg/m² を、併用

する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1 サイクルあたり 1 回点滴静注する。最大投与回数は 6 回とする。

＜免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。

＜~~多発血管炎性グエーゲナ~~肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎及び慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

＜難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。

＜ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

＜インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m² を 1 回、点滴静注する。

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。

（下線部追加、取消線部削除）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
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	5
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	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
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	5
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	6
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	24
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	24

[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、米国 IDEC Pharmaceuticals 社により創製された、マウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体である。本薬はヒト成熟 B 細胞に発現している CD20 と結合し、補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞傷害作用等を介して腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2001 年 6 月に「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」、2003 年 9 月に「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」、2008 年 1 月に「インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与」、2013 年 6 月に「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」及び「ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」¹⁾、2014 年 8 月に「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）」、2016 年 2 月に「下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制：腎移植、肝移植」、並びに 2017 年 6 月に「慢性特発性血小板減少性紫斑病」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

CLL に対する本薬の臨床開発として、海外において、スイス F. Hoffmann - La Roche 社により、未治療の CD20 陽性の CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CLL8 試験）、及び再発又は難治性の CD20 陽性の CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（REACH 試験）が、いずれも 2003 年 7 月から実施された。

米国では、CLL8 試験及び REACH 試験を主要な臨床試験成績として、2009 年 5 月に CLL に関する承認申請が行われ、2010 年 2 月に「Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Previously untreated and previously treated CD20-positive CLL in combination with fludarabine and cyclophosphamide (FC).」を効能・効果として承認された。EU では、CLL8 試験を主要な臨床試験成績として、2008 年 7 月に未治療の CLL に関する承認申請が行われ、2009 年 2 月に「MabThera is indicated for first-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in combination with chemotherapy.」を効能・効果として承認された。その後、REACH 試験を主要な臨床試験成績として、2009 年 1 月に再発又は難治性の CLL に関する承認申請が行われ、2009 年 8 月に「MabThera in combination with chemotherapy is indicated for the treatment of patients with previously untreated and relapsed/refractory CLL. Only limited data are available on efficacy and safety for patients previously treated with monoclonal antibodies including MabThera or patients refractory to previous MabThera plus chemotherapy.」を効能・効果として承認された。

なお、2018 年 11 月時点において、本薬は、CLL に関する効能・効果にて、122 の国又は地域で承認されている。

本邦では、2012 年 3 月に開催された第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬について医療上の必要性に係る基準に該当すると判断され、同年 4 月に厚生労働省から申請者に対して本薬の CLL に対する開発が要請された（<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenko>）

¹⁾ 「医薬品の効能又は効果等における血管炎に関する疾病の呼称の取扱いについて」（平成 30 年 4 月 24 日付け薬生薬審発 0424 第 1 号/薬生安発 0424 第 1 号）に基づき、本一変申請において、「ヴェゲナ肉芽腫症」は「多発血管炎性肉芽腫症」に変更される予定。

u_iryoku/iyakuhin/kaihatsuyousei/list120423.html)。以上を踏まえ、申請者により、日本人の CLL 患者を対象に、2013 年 11 月から第Ⅱ相試験（CL1 試験）が実施された。

今般、CLL8 試験、REACH 試験及び CL1 試験を主要な試験成績として、CLL に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」を予定される効能・効果として、2018 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（30 薬）第 413 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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」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。

6.1 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬/FC 投与時について検討された。

6.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：CL1 試験＜2013 年 11 月～2017 年 5 月＞）

未治療の CD20 陽性の CLL 患者 7 例（PK 解析対象は 5 例）を対象に、本薬/FC 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、FC²⁾ との併用で、第 1 サイクルは第 0 日目（FC 投与前日）に本薬 375 mg/m²、第 2 サイクル以降は第 1 日目に本薬 500 mg/m² を静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の C_{max}³⁾、AUC_{all}、t_{1/2}⁴⁾ 及び MRT⁴⁾（平均値±標準偏差）は、それぞれ 351±36.3 µg/mL、804,000±155,000 µg·h/mL、242±237 時間及び 349±342 時間であった。第 3～6 サイクルの本薬投与前

²⁾ 各サイクルの第 1、2 及び 3 日目にフルダラビン 25 mg/m² 及びシクロホスファミド 250 mg/m² が静脈内投与された。

³⁾ 各サイクルの投与後の測定値のうち、最も高値を示した時点の血清中本薬濃度。

⁴⁾ 本薬初回投与時の血清中本薬濃度推移に基づき算出された初期値を用いて、全投与期間のモデル解析を行うことにより算出された。

における血清中本薬濃度（平均値）は、それぞれ 17.3、44.5、62.3 及び 81.2 µg/mL であったこと等から、血清中本薬濃度は投与回数に伴い増加する傾向が認められた、と申請者は説明している。

本試験に登録された 7 例全例において、本薬初回投与前及び投与開始後にヒト抗キメラ抗体は検出されなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第Ⅱ相試験 1 試験及び海外第Ⅲ相試験 2 試験の計 3 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	国内	CL1 試験	Ⅱ	未治療の CD20 陽性の CLL 患者	7	1 サイクルを 28 日間とし、FC ^{*1} との併用で、第 1 サイクルは第 0 日目（FC 投与前日）に本薬 375 mg/m ² 、第 2～6 サイクルは第 1 日目に本薬 500 mg/m ² を静脈内投与	有効性 安全性 PK
	海外	CLL8 試験	Ⅲ	未治療の CD20 陽性の CLL 患者	817 ①408 ②409	①1 サイクルを 28 日間とし、FC ^{*1} との併用で、第 1 サイクルは第 0 日目（FC 投与前日）に本薬 375 mg/m ² 、第 2～6 サイクルは第 1 日目に本薬 500 mg/m ² を静脈内投与 ②1 サイクルを 28 日間とし、FC ^{*1} を投与	有効性 安全性
		REACH 試験	Ⅲ	再発又は難治性の CD20 陽性の CLL 患者	552 ①276 ②276	①1 サイクルを 28 日間とし、FC ^{*2} との併用で、第 1 サイクルは第 1 日目に本薬 375 mg/m ² 、第 2～6 サイクルは第 1 日目に本薬 500 mg/m ² を静脈内投与 ②1 サイクルを 28 日間とし、FC ^{*2} を投与	有効性 安全性 PK

*1：各サイクルの第 1、2 及び 3 日目にフルダラビン 25 mg/m² 及びシクロホスファミド 250 mg/m² が静脈内投与された、*2：第 1 サイクルの第 2、3 及び 4 日目にフルダラビン 25 mg/m² 及びシクロホスファミド 250 mg/m² が静脈内投与され、第 2 サイクル以降は第 1、2 及び 3 日目にフルダラビン 25 mg/m² 及びシクロホスファミド 250 mg/m² が静脈内投与された

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験において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、また、PK に関する試験成績は、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：CL1 試験＜2013 年 11 月～2017 年 5 月＞）

未治療の CD20 陽性の CLL 患者⁵⁾（目標症例数：6 例）を対象に、本薬/FC 投与の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 6 施設で実施された。

⁵⁾ 組入れ対象は、Binet 分類の C 期又は活動性のある B 期、CIRS 6 以下、CCr 70 mL/min 超、ECOG PS 0 又は 1 かつ 20 歳以上の患者とされた。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、FC²⁾ との併用で、第 1 サイクルは第 0 日目（FC 投与前日）に本薬 375 mg/m²、第 2 サイクル以降は第 1 日目に本薬 500 mg/m² を静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 6 サイクル投与することとされた。

本試験に登録された 7 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた NCI-WG の効果判定基準（Blood. 1996; 87: 4990-7）に基づく中央判定による奏効率は、表 2 のとおりであった。

表 2 最良総合効果及び奏効率
(有効性解析対象集団、中央判定、2017 年 12 月 4 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	7 例
CR	1 (14.3)
PR	4 (57.1)
SD	1 (14.3)
PD	0
評価不能*	1 (14.3)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI] (%))	5 (71.4 [29.0, 96.3])

*: 第 1 サイクルの第 1 日目に重篤な有害事象により治験が中止されたことから、評価不能と判断された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 6 カ月以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：CLL8 試験＜2003 年 7 月～2011 年 10 月＞）

未治療の CD20 陽性の CLL 患者⁶⁾（目標症例数：760 例）を対象に、本薬/FC 群の有効性及び安全性を FC 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、海外 190 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、本薬/FC 群では、FC²⁾ との併用で、第 1 サイクルは第 0 日目（FC 投与前日）に本薬 375 mg/m²、第 2 サイクル以降は第 1 日目に本薬 500 mg/m² を静脈内投与、FC 群では、FC²⁾ を静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 6 サイクル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 817 例（本薬/FC 群 408 例、FC 群 409 例）のうち、同意が取得された 810 例（本薬/FC 群 403 例、FC 群 407 例）が有効性の解析対象とされた。また、有効性解析対象集団のうち、治験薬が投与された 800 例（本薬/FC 群 402 例、FC 群 398 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、NCI-WG の効果判定基準に基づく治験責任医師判定による EFS⁷⁾ とされ、症例数の再設定を目的とした中間解析が目標イベント数の 33.3%の時点、有効性の評価を目的とした中間解析が目標イベント数の 66.7%の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。しかしながら、試験実施途中に治験実施計画書が改訂され、以下の①及び②の変更等が行われた。

⁶⁾ 組入れ対象は、Binet 分類の C 期又は活動性のある B 期、CIRS 6 以下、CCr 70 mL/min 以上、ECOG PS 0 又は 1、かつ 18 歳以上の患者とされた。

⁷⁾ 無作為化された日から、疾患進行、次治療の開始又は死因を問わない死亡のいずれか早い方が発現するまでの期間と定義された。

- ① 主要評価項目が EFS から PFS に変更⁸⁾され、EFS は副次評価項目とされた。当該変更に伴い、目標症例数が 320 例から 760 例に変更された（2004 年 7 月 27 日）。
- ② 症例数の再設定を目的とした中間解析を実施せず、有効性の評価を目的とした中間解析のみを行う計画に変更⁹⁾され、238 件の PFS イベント（目標のイベント数 357 件の 66.7%）が観察された時点で実施することとされた（2005 年 11 月 10 日）。

有効性について、主要評価項目とされた、中間解析時点（データカットオフ日：2007 年 7 月 4 日）における、NCI-WG の効果判定基準（Blood 1996; 87: 4990-7）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、FC 群に対する本薬/FC 群の優越性が検証されたことから、独立データモニタリング委員会により試験の早期有効中止が勧告された。

表 3 PFS の中間解析結果（有効性解析対象集団、治験責任医師判定、2007 年 7 月 4 日データカットオフ）

	本薬/FC 群	FC 群
例数	403	407
死亡又は増悪数 (%)	102 (25.3)	152 (37.3)
中央値 [95%CI] (日)	1,212 [1,098, NE]	981 [835, 1,069]
ハザード比*1 [95%CI]	0.56 [0.43, 0.72]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

*1：年齢、性別、Binet 分類による病期（B、C）及び診断から登録までの期間（6 カ月未満、6 カ月以上 12 カ月未満、12 カ月以上 24 カ月未満、24 カ月以上）を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：非層別 log-rank 検定、有意水準両側 0.016

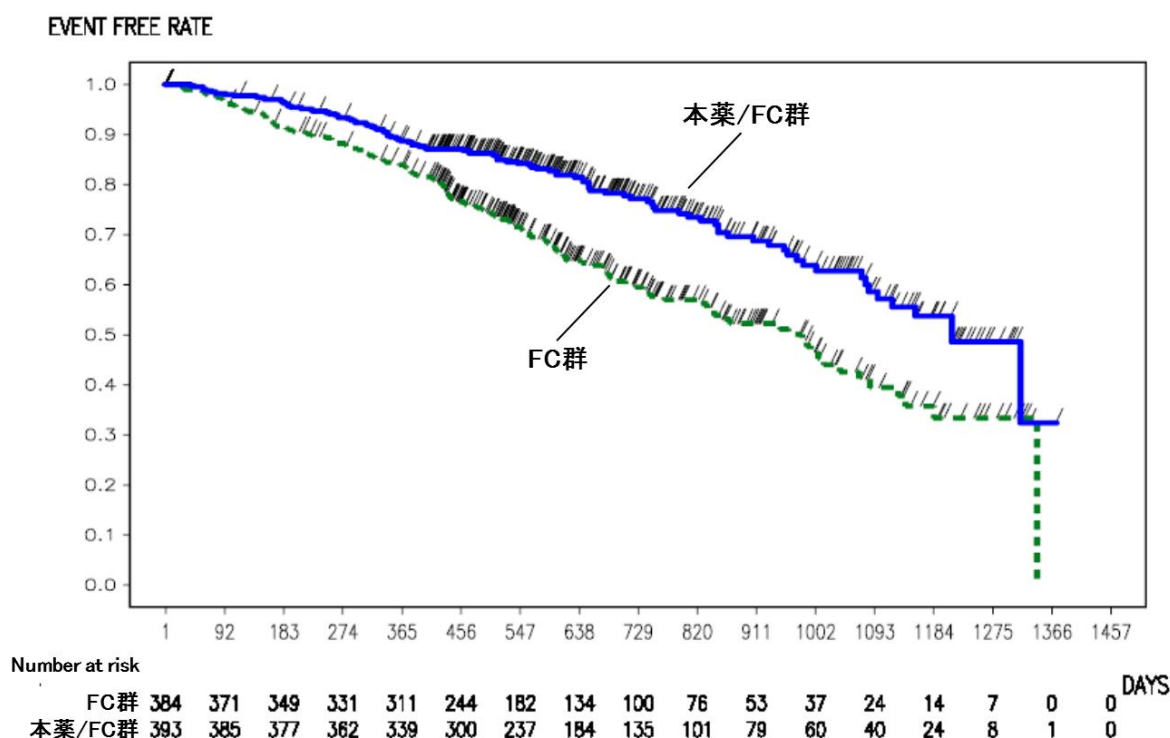


図 1 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（有効性解析対象集団、治験責任医師判定、2007 年 7 月 4 日データカットオフ）

- 8) 次治療を開始する基準が実施医療機関ごとに異なる可能性があること等から、イベントの定義がより明確である PFS に変更された。
- 9) 計画された第一回中間解析の時点（目標イベント数の 33.3%の時点）では、解析対象集団の追跡期間が短く、FC 群のデータに基づき症例数の再設定を検討することは不適切と判断されたこと等から、変更された。

安全性について、治験薬の投与期間中又は投与終了後 12 カ月以内の死亡は、本薬/FC 群 26/402 例 (6.5%)、FC 群 32/398 例 (8.0%) に認められた。疾患進行 (本薬/FC 群 7 例、FC 群 9 例) を除く死因は、本薬/FC 群で敗血症 3 例、心筋梗塞 2 例、多臓器不全、クリプトスポリジウム性胃腸炎、原発性異型肺炎、敗血症性ショック、肺炎、皮下組織膿瘍、肝毒性、発熱性好中球減少症、肺塞栓症、心肺不全、ホジキン病、急性骨髄性白血病、膵癌及び貪食細胞性組織球症各 1 例、FC 群で肺炎及び敗血症各 6 例、腹痛、真菌性肺炎、血小板減少症、骨髄機能不全、肺浸潤、心室細動、自殺既遂、リンパ腫の転化、膵癌、腺癌及び死亡各 1 例であった。このうち、本薬/FC 群の敗血症、敗血症性ショック、肝毒性、発熱性好中球減少症及び肺塞栓症各 1 例、FC 群の肺炎及び敗血症各 2 例、血小板減少症及び骨髄機能不全各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-5 : REACH 試験<2003 年 7 月～2012 年 6 月>)

再発又は難治性の CD20 陽性の CLL 患者¹⁰⁾ (目標症例数 : 550 例) を対象に、本薬/FC 群の有効性及び安全性を FC 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、海外 88 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、本薬/FC 群では、FC¹¹⁾ との併用で、第 1 サイクルは第 1 日目に本薬 375 mg/m²、第 2～6 サイクルは第 1 日目に本薬 500 mg/m² を静脈内投与、FC 群では、FC¹¹⁾ を静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 6 サイクル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 552 例 (本薬/FC 群 276 例、FC 群 276 例) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 546 例 (本薬/FC 群 274 例、FC 群 272 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、NCI-WG の効果判定基準に基づく治験責任医師判定による PFS とされ、症例数の再設定を目的とした中間解析が目標イベント数の 33.3% の時点、有効性の評価を目的とした中間解析が目標イベント数の 66.7% の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ついては、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。しかしながら、試験実施途中の 2006 年 12 月 5 日に治験実施計画書が改訂され、公表論文 (J Clin Oncol. 205; 18: 4070-8 等) に基づき、目標症例数が 624 例から 550 例 (目標イベント数は 465 件から 284 件) に変更され、症例数の再設定を目的とした第一回中間解析は実施せず、190 件のイベント (目標イベント数 284 件の 66.7%) が観察された時点で有効性の評価を目的とした中間解析を実施することとされた。

有効性について、最終解析時点 (データカットオフ日 : 2008 年 7 月 23 日) における、NCI-WG の効果判定基準 (Blood 1996; 87: 4990-7) 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 4 及び図 2 のとおりであり、FC 群に対する本薬/FC 群の優越性が検証された。

¹⁰⁾ 1 つ以上の前治療歴を有し、CCr 60 mL/min 以上かつ 18 歳以上の患者とされ、前治療としてフルダラビン単独投与を受けた場合、6 カ月以上の奏効期間を得られた患者が組み入れられた。

¹¹⁾ 第 1 サイクルの第 2、3 及び 4 日目にフルダラビン 25 mg/m² 及びシクロホスファミド 250 mg/m² が静脈内投与され、第 2 サイクル以降は第 1、2 及び 3 日目にフルダラビン 25 mg/m² 及びシクロホスファミド 250 mg/m² が静脈内投与された。

表 4 PFS の最終解析結果 (ITT 集団、治験責任医師判定、2008 年 7 月 23 日データカットオフ)

	本薬/FC 群	FC 群
例数	276	276
死亡又は増悪数 (%)	132 (47.8)	158 (57.2)
中央値 [95%CI] (日)	932 [792, 1,161]	627 [550, 731]
ハザード比*1 [95%CI]	0.65 [0.51, 0.82]	
p 値 (両側) *2	0.0002	

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：非層別 log-rank 検定、有意水準両側 0.045

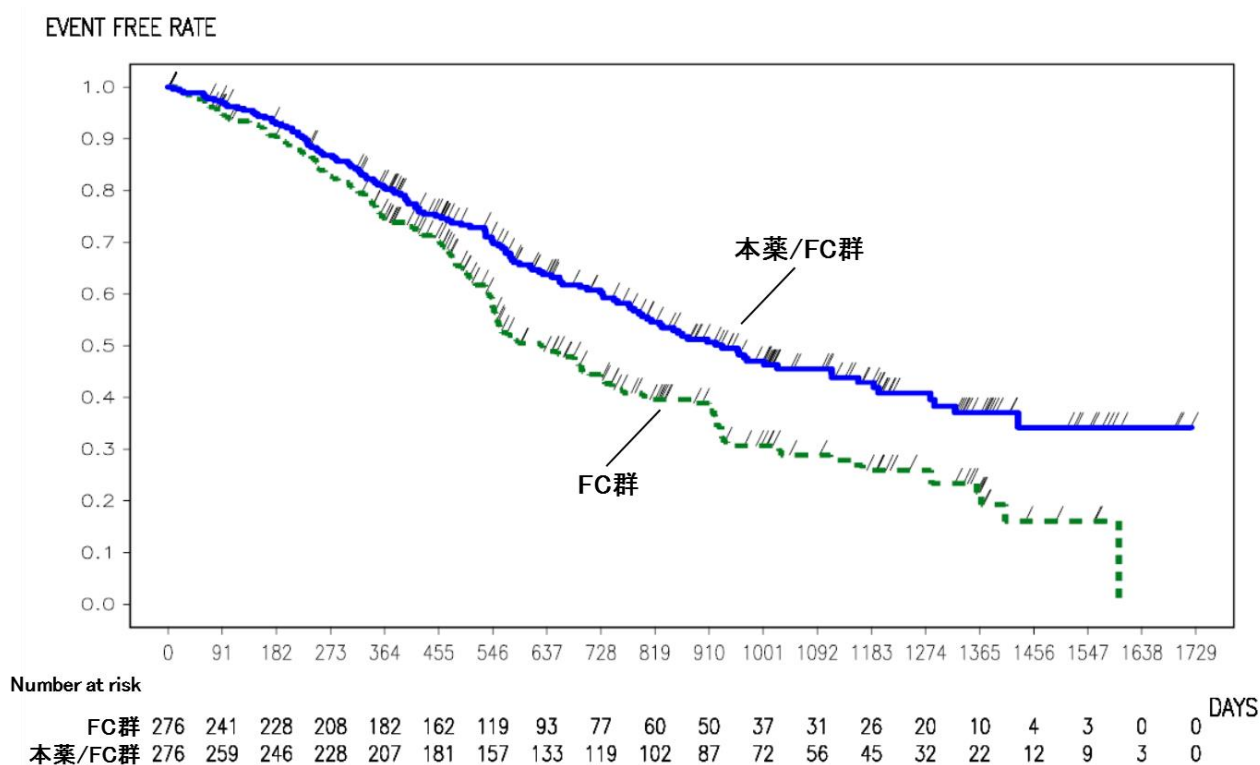


図 2 PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、治験責任医師判定、2008 年 7 月 23 日データカットオフ)

なお、再発¹²⁾ の CD20 陽性の CLL 患者 (本薬/FC 群 195 例、FC 群 202 例) における治験責任医師判定による PFS の中央値は、本薬/FC 群 1,025 日、FC 群 632 日 (ハザード比 [95%CI] : 0.62 [0.47, 0.81])、難治性¹³⁾ の CD20 陽性の CLL 患者 (本薬/FC 群 74 例、FC 群 71 例) における治験責任医師判定による PFS の中央値は、本薬/FC 群 858 日、FC 群 548 日 (ハザード比 [95%CI] : 0.70 [0.45, 1.10]) であった。

安全性について、治験薬の投与期間中又は投与終了後 12 カ月以内の死亡は、本薬/FC 群 37/274 例 (13.5%)、FC 群 29/272 例 (10.7%) に認められた。疾患進行 (本薬/FC 群 2 例、FC 群 3 例) 及びその他の死亡¹⁴⁾ (本薬/FC 群 4 例、FC 群 3 例) を除く死因は、本薬/FC 群で敗血症性ショック 4 例、不明 3 例、B 型肝炎 2 例、活動状態低下、多臓器不全、ウェストナイルウイルス感染、ヘルペスウイルス肺炎、脳膿瘍、肺炎、アスペルギルス症、真菌性敗血症、塞栓症、肺塞栓症、肺臓炎、心肺不全、心停止、脳虚血、急性腎不全、スティーブンス・ジョンソン症候群、悪性新生物、形質細胞腫、結腸癌、中枢神経

¹²⁾ フルダラビン又はアルキル化剤を含む前治療に対し、PR 以上の奏効が得られた後に疾患進行が認められた患者。

¹³⁾ アルキル化剤を含む前治療に対する治療反応性が SD、又は治療中に疾患進行が認められた患者。

¹⁴⁾ 治験薬の最終投与後に他の抗悪性腫瘍剤が投与され、当該投与の開始日以降に認められた死亡のうち、治験薬との因果関係が否定された死亡が「その他の死亡」として収集された。

系転移、転移性新生物及び軟骨肉腫各 1 例、FC 群で肺炎、心筋梗塞及び心停止各 2 例、腸間膜動脈血栓、潰瘍性大腸炎、多臓器不全、アスペルギルス症、感染、気道感染、心内膜炎、敗血症、敗血症性ショック、肺感染、骨髄機能不全、有熱性骨髄無形成、冠動脈不全、脳血管発作、脳出血、急性腎不全及び TLS 各 1 例であった。このうち、本薬/FC 群の敗血症性ショック 4 例、多臓器不全、B 型肝炎、ヘルペスウイルス肺炎、脳膿瘍、肺炎、アスペルギルス症、真菌性敗血症、肺臓炎、心肺不全、急性腎不全及びスティーブンス・ジョンソン症候群各 1 例、FC 群の肺炎 2 例、アスペルギルス症、感染、気道感染、心内膜炎、肺感染、骨髄機能不全、心停止、脳出血、急性腎不全及び TLS 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

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、未治療の CD20 陽性の CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CLL8 試験）及び再発又は難治性の CD20 陽性の CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（REACH 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、未治療の CD20 陽性の CLL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CL1 試験）を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

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

7.R.2.1 対照群について

申請者は、CLL8 試験及び REACH 試験における対照群について、以下のように説明している。

CLL8 試験及び REACH 試験が計画された 1997 年当時の NCCN ガイドライン (v.1.1997) 等において、両試験の対象患者に対する標準的な治療の一つとして FC 投与が推奨されていたことから、対照群として FC 群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、CLL8 試験及び REACH 試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

CLL に対する主な治療目的は病勢進行の遅延であり、PFS の延長は、病勢進行の遅延だけではなく、次治療開始までの期間を延長すること等が期待でき（Wintrobe's Clinical Hematology, 13th edition (Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014, Philadelphia) 等）、臨床的に意義があると考えられることから、CLL8 試験及び REACH 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CLL に対する治療は延命を期待して行われることから、本薬の有効性をより厳密に評価する上では、OS を主要評価項目として設定することが適切であったと考える。しかしながら、CLL8 試験及び REACH

試験の対象患者において PFS の延長が得られることに臨床的意義があるとする申請者の説明は一定の理解は可能である。以上より、本薬の有効性評価においては、CLL8 試験及び REACH 試験で主要評価項目とされた PFS の結果を中心に評価し、OS の結果についても確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

①CLL8 試験

主要評価項目とされた NCI-WG の効果判定基準に基づく治験責任医師判定¹⁵⁾ による PFS について、FC 群に対する本薬/FC 群の優越性が検証された（7.1.2.1 参照）。

副次評価項目とされた OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 3 のとおりであった。

表 5 OS の中間解析結果（有効性解析対象集団、2007 年 7 月 4 日データカットオフ）

	本薬/FC 群	FC 群
例数	403	406
死亡数 (%)	33 (8.2)	48 (11.8)
中央値 [95%CI] (日)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.64 [0.41, 1.00]	
p 値 (両側) *2	0.0427	

*1：年齢、性別、Binet 分類による病期（B、C）及び診断から登録までの期間（6 カ月未満、6 カ月以上 12 カ月未満、12 カ月以上 24 カ月未満、24 カ月以上）を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：非層別 log-rank 検定

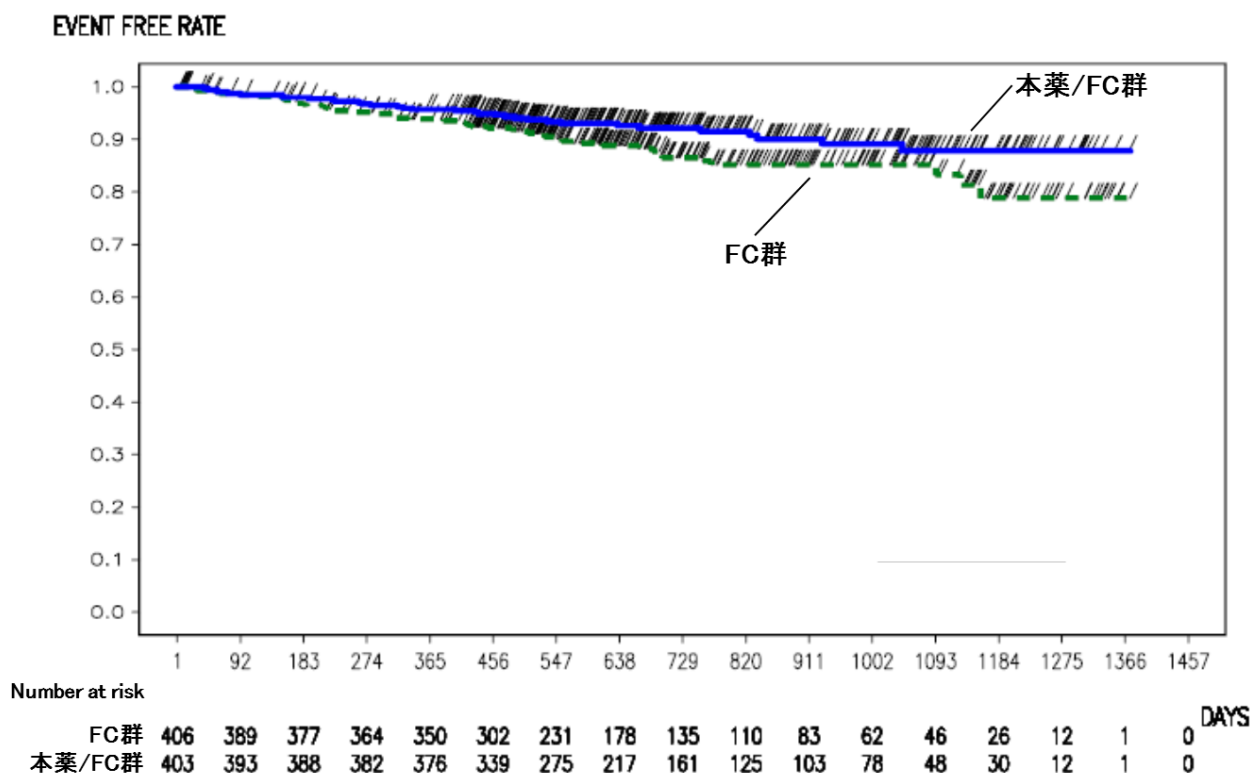


図 3 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団、2007 年 7 月 4 日データカットオフ）

¹⁵⁾ CLL8 試験において、中央判定による有効性の評価は実施されていない。

②REACH 試験

主要評価項目とされた NCI-WG の効果判定基準に基づく治験責任医師判定による PFS について、FC 群に対する本薬/FC 群の優越性が検証された（7.1.2.2 参照）。

また、NCI-WG の効果判定基準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 6 及び図 4 のとおりであった。

表 6 PFS の最終解析結果（ITT 集団、中央判定、2008 年 7 月 23 日データカットオフ）

	本薬/FC 群	FC 群
例数	276	276
死亡又は増悪数 (%)	137 (49.6)	148 (53.6)
中央値 [95%CI] (日)	813 [670, 947]	660 [556, 735]
ハザード比 [95%CI] *1	0.76 [0.60, 0.96]	
p 値 (両側) *2	0.0218	

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：非層別 log-rank 検定

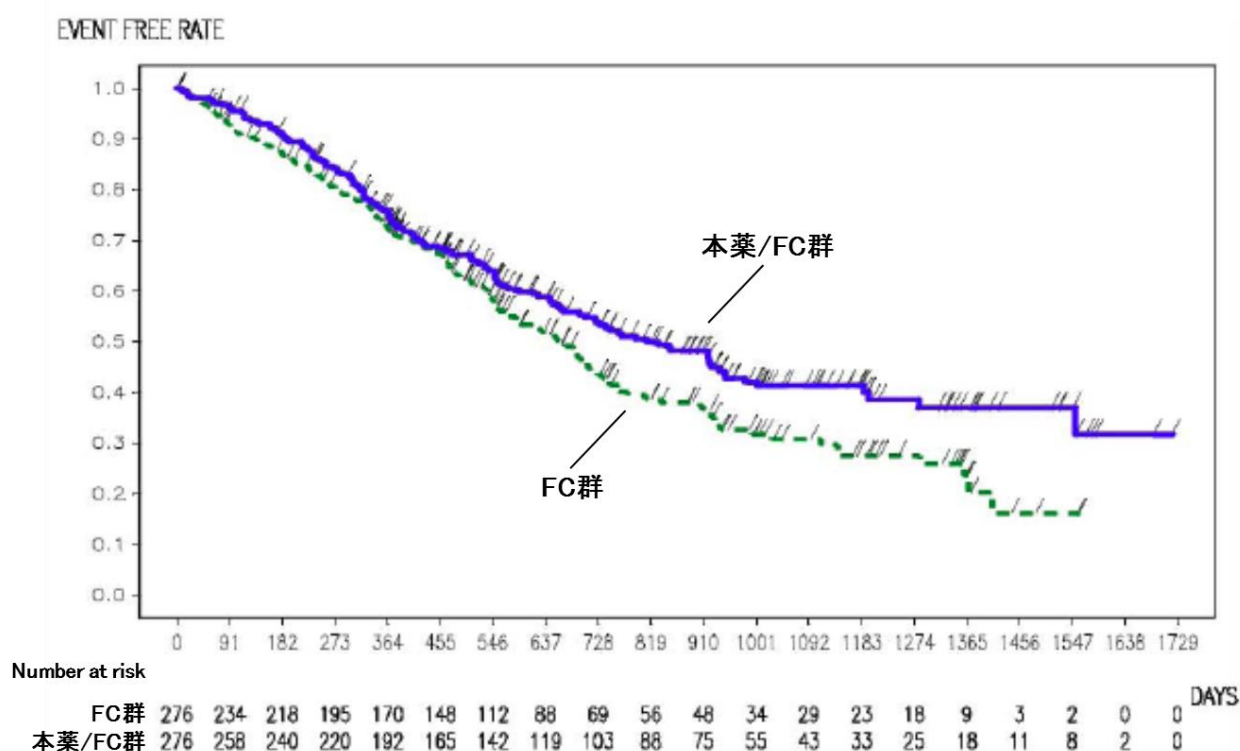


図 4 PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、中央判定、2008 年 7 月 23 日データカットオフ）

副次評価項目とされた OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7 及び図 5 のとおりであった。

表 7 OS の中間解析結果（ITT 集団、2008 年 7 月 23 日データカットオフ）

	本薬/FC 群	FC 群
例数	276	276
死亡数 (%)	62 (22.5)	68 (24.6)
中央値 [95%CI] (日)	NE [1,552, NE]	1,580 [1,408, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.83 [0.59, 1.17]	
p 値 (両側) *2	0.287	

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：非層別 log-rank 検定

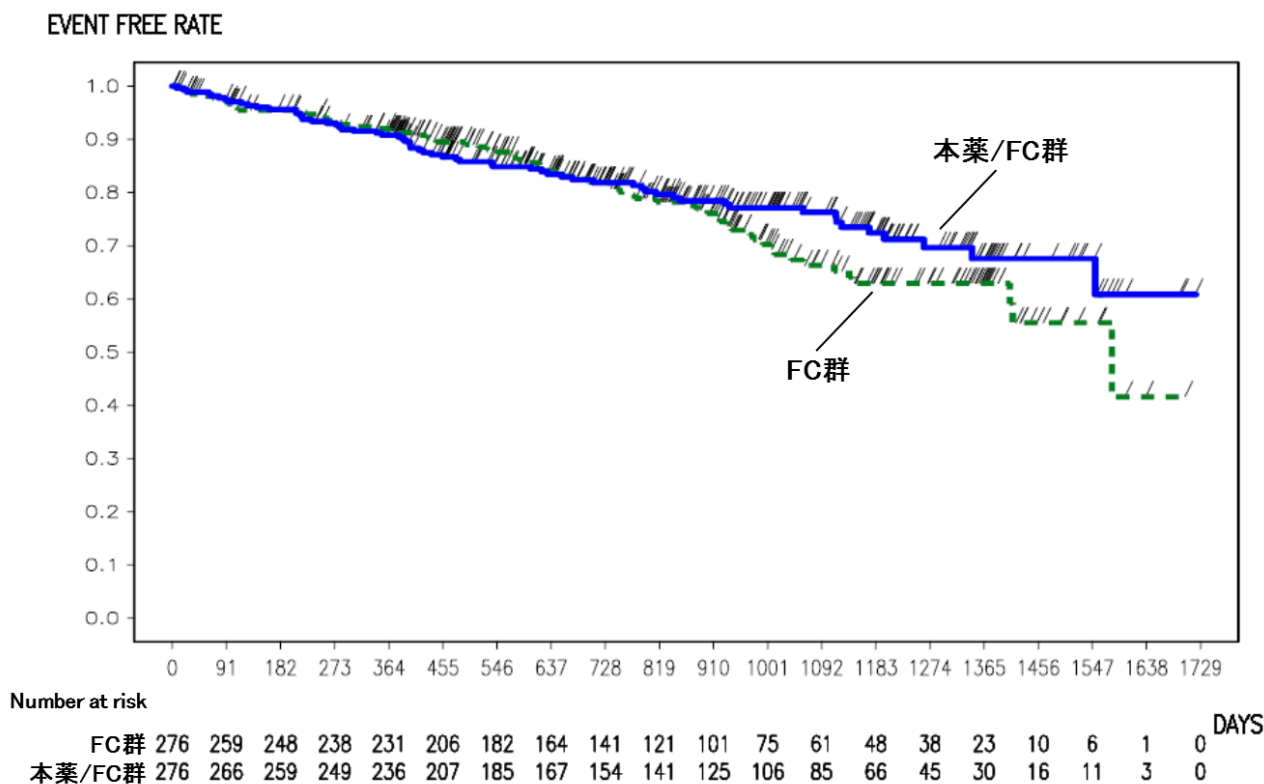


図5 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（ITT集団、2008年7月23日データカットオフ）

申請者は、CLL8試験は非盲検試験であるものの、PFSの解析において中央判定が実施されていなかったことから、当該試験結果の頑健性について、以下のように説明している。

NCI-WGの効果判定基準には、評価バイアスが生じる可能性がある評価項目¹⁶⁾が含まれていることから、FC群において、NCI-WGの効果判定基準のうち、評価バイアスが生じる可能性がある評価項目¹⁶⁾での疾患進行を打ち切りとして取り扱い、客観的な評価項目のみをイベントとして取り扱った場合の解析を実施した（表8）。

表8 客観的な評価項目のみをイベントとして取り扱った場合のPFSの解析結果
（有効性解析対象集団、治験責任医師判定、2007年7月4日データカットオフ）

	本薬/FC群	FC群
例数	403	407
イベント数（%）	102（25.3）	114（28.0）
中央値［95%CI］（日）	1,212［1,098, NE］	1,129［1,015, NE］
ハザード比［95%CI］ ^{*1}	0.71［0.54, 0.93］	
p値（両側） ^{*2}	0.0127	

*1：非層別Cox比例ハザードモデルにより算出、*2：非層別log-rank検定

主要評価項目とされたNCI-WGの効果判定基準に基づく治験責任医師判定によるPFSの結果と比較して、上記のPFSの解析結果で、明確に異なる傾向は認められなかったことから、治験責任医師判定による有効性評価が行われたことが本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考える。なお、CLL8試験ではCT画像が収集されていなかったため、事後的な中央判定によるPFSの評価は実施できなかった。

¹⁶⁾ 触診又は画像検査による、リンパ節、肝臓又は脾臓の腫大。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CLL8 試験は非盲検下で実施された試験であることから、当該試験では治験責任医師判定による PFS の評価に加えて、第三者判定による評価も実施すべきであったと考える。しかしながら、上記の CLL8 試験結果の頑健性に関する申請者の説明に加えて、下記の点等から、CD20 陽性の CLL 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- CLL8 試験及び REACH 試験のいずれにおいても、主要評価項目とされた NCI-WG の効果判定基準に基づく PFS について、FC 群に対する本薬/FC 群の優越性が検証され、かつ臨床的に意義のある延長効果が認められたこと。
- CLL8 試験及び REACH 試験のいずれにおいても、FC 群と比較して本薬/FC 群で OS が明確に短縮する傾向は認められなかったこと。

7.R.2.4 日本人患者における有効性について

申請者は、日本人患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

CLL8 試験の本薬/FC 群及び FC 群における治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 86.1 [82.3, 89.3] (347/403 例) 及び 72.7 [68.1, 77.0] (296/407 例) であり、CL1 試験における中央判定による奏効率 (7.1.1.1 参照) は、CLL8 試験の本薬/FC 群及び FC 群の奏効率と比較して低値を示した。CL1 試験での検討症例数は極めて限定的であったこと等を考慮すると、日本人患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があるものの、CL1 試験の結果は本薬の有効性を否定するものではないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CL1 試験で検討された日本人症例数は極めて限られており、日本人の CD20 陽性の CLL 患者に対する本薬の有効性を評価することには限界がある旨の申請者の説明は理解可能である。また、CL1 試験において一定の奏効が認められたことに加えて、下記の点等も考慮すると、日本人の CD20 陽性の CLL 患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

- CLL の診断及び治療体系並びに本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと。
- 本薬の既承認の効能・効果の患者において、いずれも本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 13 年 4 月 24 日付け審査報告書 リツキサン注 10 mg/mL」、「平成 15 年 8 月 28 日付け審査報告書 リツキサン注 10 mg/mL」及び「平成 27 年 4 月 13 日付け審査報告書 リツキサン注 10 mg/mL」参照）。

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、本薬投与時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（infusion reaction、TLS、B 型肝炎ウイルスによる劇型肝炎・肝炎の増悪、肝機能障害・黄疸、皮膚粘膜症状、骨髄抑制、感染症、進行性多巣性白質脳症、間質性肺炎、心障害、腎障害、消化管穿孔・閉塞、血圧下降及び可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状）（「平成 15 年 8 月 28 日付け審査報告書 リツキサン注 10 mg/mL」、「平成 25 年 5 月 10 日付け審査報告書 リツキサン注 10 mg/mL」及び「平成 27 年 4 月 13 日付け審査報告書 リツキサン注 10 mg/mL」

参照)であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、CD20 陽性の CLL 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性のプロファイル及び日本人患者における安全性について

申請者は、CLL8 試験、REACH 試験及び CL1 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

CLL8 試験、REACH 試験及び CL1 試験における安全性の概要は、表 9 のとおりであった。なお、CLL8 試験では、Grade 3 未満の有害事象は収集されず、また、治験薬の投与中止、若しくは休薬又は減量に至らなかった臨床症状を伴わない臨床検査値異常は収集されなかった。

表 9 安全性の概要 (CLL8 試験、REACH 試験及び CL1 試験)

	例数 (%)				
	CLL8 試験 未治療の 外国人患者		REACH 試験 再発又は難治性の 外国人患者		CL1 試験 未治療の 日本人患者
	本薬/FC 群 402 例	FC 群 398 例	本薬/FC 群 274 例	FC 群 272 例	本薬/FC 群 7 例
全有害事象	—	—	270 (98.5)	260 (95.6)	7 (100)
Grade 3 以上有害事象	308 (76.6)	249 (62.6)	219 (79.9)	202 (74.3)	6 (85.7)
死亡に至った有害事象	19 (4.7)	27 (6.8)	38 (13.9)	28 (10.3)	0
重篤な有害事象	186 (46.3)	164 (41.2)	138 (50.4)	132 (48.5)	1 (14.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象 ^{*1}	74 (18.4)	70 (17.6)	72 (26.3)	69 (25.4)	2 (28.6)
治験薬の休薬に至った有害事象 ^{*1}	18 (4.5)	11 (2.8)	14 (5.1)	10 (3.7)	3 (42.9)
治験薬の減量に至った有害事象 ^{*2}	135 (33.6)	80 (20.1)	141 (51.5)	105 (38.6)	3 (42.9)

—: 収集されていない、*1: 本薬、フルダラビン又はシクロホスファミドのいずれか 1 剤以上の中止又は休薬、*2: フルダラビン又はシクロホスファミドのいずれか 1 剤以上の減量。本薬の減量基準は設定されなかった。

CLL8 試験において、FC 群と比較して本薬/FC 群で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (本薬/FC 群: 122 例 (30.3%)、FC 群: 74 例 (18.6%)、以下、同順)、白血球減少症 (93 例 (23.1%)、47 例 (11.8%)) であった。FC 群と比較して本薬/FC 群で発現率が 10%以上高かった、重篤な有害事象、治験薬の投与中止及び休薬又は減量に至った有害事象並びに FC 群と比較して本薬/FC 群で発現率が 1%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

REACH 試験において、FC 群と比較して本薬/FC 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、悪寒 (42 例 (15.3%)、6 例 (2.2%)) であった。FC 群と比較して本薬/FC 群で発現率が 10%以上高かった、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止及び休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。FC 群と比較して本薬/FC 群で発現率が 1%以上高かった死亡に至った有害事象は、敗血症性ショック (4 例 (1.5%)、1 例 (0.4%)) であった。

また、外国人患者 (CLL8 試験の本薬/FC 群) と比較して日本人患者 (CL1 試験) のみに発現し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。

CLL8 試験及び REACH 試験において、本薬/FC 群と FC 群との間で発現率に差異が認められた有害事象については注意が必要と考える。しかしながら、上記の有害事象は、いずれも本薬の既知の有害事象であること等から、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な経験と知識を持つ医師によって、有害事象の管理や観察、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、CD20 陽性の CLL 患者において本薬/FC 投与は忍容可能であると判断した。

また、CL1 試験において検討された日本人症例数は極めて限られていること等から、日本人の CD20 陽性の CLL 患者における本薬の安全性について明確に結論付けることには限界があるものの、現時点において、本薬の安全性に明確な国内外差は認められていないと判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、既承認の効能・効果と同様に、以下の旨が設定されていた。

- 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により CD20 抗原の検査を行い、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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における CLL に対する本薬の記載内容は、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 (v.1.2019) :
 - 17p 欠失又は TP53 変異のない未治療の CLL 患者のうち、65 歳未満で重大な併存疾患のない患者には、本薬と FC (Category 1¹⁷⁾)、ベンダムスチン又はフルダラビン (Category 2A¹⁸⁾) との併用投与が推奨される。上記の CLL 患者のうち 65 歳未満で重大な併存疾患を有する又は 65 歳以上の患者には、本薬とベンダムスチン又は chlorambucil (本邦未承認) との併用投与が推奨される (Category 2A)。
 - 17p 欠失又は TP53 変異のない再発又は難治性の CLL 患者には、本薬と venetoclax (本邦未承認) (Category 1)、idelalisib (本邦未承認)、ベンダムスチン¹⁹⁾、FC、アレムツズマブ、高用量メチルプレドニゾロン又はレナリドミド (Category 2A) との併用投与が推奨される。
 - 17p 欠失又は TP53 変異を有する未治療の CLL 患者には、本薬と高用量メチルプレドニゾロン又はアレムツズマブとの併用投与が推奨される (Category 2A)。

¹⁷⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、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。

¹⁸⁾ 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。

¹⁹⁾ 65 歳未満かつ重大な併存疾患を有する又は 65 歳以上の場合は、Category 2B (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 のコンセンサスが存在する。) とされている。

- 17p 欠失又は TP53 変異を有する再発又は難治性の CLL 患者には、本薬と venetoclax（本邦未承認）（Category 1）、idelalisib（本邦未承認）、アレムツズマブ又はレナリドミド（Category 2A）との併用投与が推奨される。
- ESMO ガイドライン（Ann Oncol. 2015; 26 Suppl 5: v78-84 及び eUpdate（2017 年 6 月 27 日版））：
 - 17p 欠失又は TP53 変異のない未治療の CLL 患者のうち、併存疾患のない患者には、本薬/FC 投与（エビデンスレベル I, A²⁰⁾）又は本薬とベンダムスチンとの併用投与（エビデンスレベル I, B²¹⁾）が推奨される。上記の CLL 患者のうち併存疾患を有する患者には、本薬と chlorambucil（本邦未承認）との併用投与が推奨される（エビデンスレベル I, A）。
 - 17p 欠失又は TP53 変異を有する未治療の CLL 患者には、患者の健康状態によらず、本薬と venetoclax（本邦未承認）又は idelalisib（本邦未承認）との併用投与が推奨される。
 - 二次治療以降の CLL 患者には、未治療の CLL 患者と同様の併用投与が推奨される（エビデンスレベル III, B²²⁾）。
- 米国 NCI-PDQ（2018 年 2 月 7 日版）：本薬と併用される抗悪性腫瘍剤として、FC、ベンダムスチン、フルダラビン等が挙げられる。未治療の CLL 患者において、FC 群と比較して本薬/FC 群で 6 年生存率の改善が認められた（エビデンスレベル 1iiA²³⁾）。未治療及び再発又は難治性の CLL 患者に対する本薬とベンダムスチンとの併用投与の奏効率は約 70～90%であった（エビデンスレベル 3iiiDiii²⁴⁾）。
- 国内診療ガイドライン（2018 年版）：17p 欠失又は TP53 変異のない未治療の CLL 患者に対して、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が推奨される（カテゴリー1²⁵⁾）。24～36 カ月以降に再発した CLL 患者のうち、17p 欠失又は TP53 変異のない患者には、未治療の CLL 患者と同様の併用投与が治療選択肢の一つとして推奨される（カテゴリー2A²⁶⁾）。

<教科書>

- Williams Hematology, 9th edition（The McGraw-Hill Education. 2016, USA）：未治療及び再発又は難治性の CLL 患者に対する本薬と FC、フルダラビン、ベンダムスチン等との併用投与の有効性が報告されている。
- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition（Wolters Kluwer. 2014, USA）：未治療及び再発又は難治性の CLL 患者に対する本薬と FC、ベンダムスチン等との併用投与の有効性が報告されている。

²⁰⁾ 少なくとも一つの大規模無作為化対照試験で、高い有効性のエビデンスがあり、臨床的有用性が高く、強く推奨される。

²¹⁾ 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。

²²⁾ 前方視的試験で、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。

²³⁾ 無作為化対照非盲検試験で、評価項目は OS で評価。

²⁴⁾ 非連続のケースシリーズで、評価項目は PFS で評価。

²⁵⁾ 高いレベルのエビデンスに基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。

²⁶⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。

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

CLL8 試験及び REACH 試験の結果、CLL 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等から、本薬/FC 投与は CD20 陽性の CLL における標準的治療の一つとして位置付けられると考える。

以上より、本薬の投与が推奨される対象は、CD20 陽性の CLL 患者であることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、既承認の効能・効果と同一の以下の旨を注意喚起した上で、効能・効果を「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」と設定することが適切と考える。

- 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により CD20 抗原の検査を行い、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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請後に、CLL8 試験及び REACH 試験の設定に基づき、本薬の投与対象は成人である旨が追記され、本薬の用法・用量は「通常、成人には、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に 1 回量 375 mg/m²、2 回目以降は 1 回量 500 mg/m² を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1 サイクルあたり 1 回点滴静注する。最大投与回数は 6 回とする。」と設定された。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、既承認の内容と同様に、以下の旨が設定されていた。

- infusion reaction を軽減させる目的の副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与について。
- 本薬の投与速度について。
- 本薬の投与間隔、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量を「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に 1 回量 375 mg/m²、2 回目以降は 1 回量 500 mg/m² を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1 サイクルあたり 1 回点滴静注する。最大投与回数は 6 回とする。」と記載整備した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

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

未治療及び再発又は難治性の CLL 患者を対象に、本薬/FC 投与の有効性等が検討された海外臨床試験において、1 サイクルを 28 日間とし、FC との併用で、第 1 サイクルでは本薬 375 mg/m²、第 2 サイクル以降では本薬 500 mg/m² を、1 サイクルに 1 回、最大 6 サイクルまで静脈内投与する用法・用量が実施され、当該用法・用量の忍容性が示された（J Clin Oncol. 2005; 23: 4079-88、J Clin Oncol. 2005; 23: 4070-8）。当該用法・用量を用いて CLL8 試験及び REACH 試験を実施した結果、両試験において本薬/FC 投

与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、申請用法・用量において、本薬は他の抗悪性腫瘍剤と併用する旨が設定されていたことから、当該設定の適切性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

CLL8 試験及び REACH 試験において、本薬/FC 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該投与は推奨されると考える。

また、本薬と FC 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与の①有効性及び②安全性の検討結果は、下記のとおりであった。

① 有効性について、CD20 陽性の CLL 患者に対して、本薬と FC 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性等が検討された公表論文を調査した結果²⁷⁾ は、表 10 のとおりであった。

表 10 本薬と FC 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性が検討された試験結果

公表論文	対象患者	登録例数	治療方法	主な有効性の結果
J Clin Oncol. 2011; 29: 3559-66	再発又は難治性の CLL 患者	78	本薬+B	奏効率：59.0%
J Clin Oncol. 2012; 30: 3209-16	未治療の CLL 患者	117	本薬+B	奏効率：88.0%
Lancet Oncol. 2016; 17: 928-42	17p 欠失を有さない未治療の CLL 患者	①279 ②282	①本薬+B ②本薬+FC	PFS（中央値）（カ月）： ①41.7、②55.2
Haematologica. 2018; 103: 698-706	未治療の CLL 患者	①121 ②120	①本薬+B ②本薬+Clb	CR 率：①24%、②9%
N Engl J Med. 2014; 370: 1101-10	未治療の CLL 患者	①118 ②330 ③333	①Clb ②Clb+本薬 ③Clb+G	PFS（中央値）（カ月）： ①11.1、②16.3、③26.7
Am J Hematol. 2014; 89: 480-6	未治療の CLL 患者	85	本薬+Clb	奏効率：82.4%
J Clin Oncol. 2014; 32: 1236-41	未治療の CLL 患者	100	本薬+Clb	奏効率：84%
Lancet Oncol. 2016; 17: 200-11	17p 欠失を有さない再発又は難治性の CLL/SLL 患者	①289 ②289	①本薬+B+イブルチニブ ②本薬+B	PFS（中央値）：①NE、 ②13.3 カ月
Lancet Oncol. 2017; 18: 297-311	再発又は難治性の CLL 患者	①207 ②209	①本薬+B+idelalisib ②本薬+B	PFS（中央値）（カ月）： ①20.8、②11.1
Lancet Oncol. 2017; 18: 230-40	再発又は難治性の CLL/SLL* 患者	49	本薬+V	奏効率：86%
N Engl J Med. 2018; 378: 1107-20	再発又は難治性の CLL 患者	①194 ②195	①本薬+V ②本薬+B	PFS（中央値）（カ月）： ①NE、②17

*：小リンパ球性リンパ腫、B：ベンダムスチン、Clb：chlorambucil（本邦未承認）、G：オビヌツズマブ（遺伝子組換え）、V：venetoclax（本邦未承認）

② 安全性について、本薬と FC 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与の安全性等が検討された臨床試験において報告された有害事象はいずれも本薬の既知の有害事象であり、当該併用投与は忍容可能であった（J Clin Oncol. 2012; 30: 3209-16、Blood. 2003; 101: 6-14 等）。

²⁷⁾ 欧米における診療ガイドラインの引用論文のうち、本薬と FC 以外の抗悪性腫瘍剤との併用に関連した記載のある 20 件の報告を調査対象とし、CLL8 試験及び REACH 試験と同様の用法・用量を用いたときの有効性等が検討された計 11 件の公表論文の結果が抽出された。

上記の検討結果に加え、国内外の診療ガイドライン等において、本薬とベンダムスチン等の抗悪性腫瘍剤との併用投与は CD20 陽性の CLL に対する標準的な治療選択肢の一つとして位置付けられていること（7.R.4.1 参照）等も考慮すると、CD20 陽性の CLL 患者に対する本薬と FC 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与の臨床的有用性は期待できると考える。

以上より、CLL8 試験及び REACH 試験で本薬と併用された抗悪性腫瘍剤の種類等を添付文書の臨床成績の項に記載し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で選択する旨を注意喚起した上で、本薬の申請用法・用量において、本薬は他の抗悪性腫瘍剤と併用する旨を記載することは可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって投与される薬剤であり、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に際しては、国内外の診療ガイドラインの記載内容に関する十分な理解の下で使用されるものと考え、上記の申請者の説明は受入れ可能と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、本薬が投与された CD20 陽性の CLL 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、以下の理由等から、感染症及び infusion reaction を設定した。

- CLL8 試験の本薬/FC 群において、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症の発現率は 10%（40/402 例）であり、既承認の効能・効果である CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験における発現率（1.6%（1/62 例））より高い傾向が認められたこと。
- infusion reaction の発現率は、CLL と既承認の効能・効果との間で明確な差異は認められなかったものの、①本薬の添付文書の警告欄において、血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/ μ L 以上）等の腫瘍量の多い患者では infusion reaction の発現率が高く、重篤化しやすい旨が注意喚起されていること、及び②CLL は末梢血液中に大量の腫瘍細胞が存在することを考慮すると、CLL 患者において infusion reaction の発現率が高くかつ重篤化しやすい可能性が考えられること。

調査予定症例数については、CLL8 試験等における感染症の発現状況を考慮して、40 例と設定した。

観察期間については、CLL8 試験において感染症及び infusion reaction の大部分が投与開始後 48 週間以内に発現していること等から、48 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の CLL 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、上記の申請者の説明に加え、下記の点も考慮すると、感染症を設定することが適切であると考え。一方、infusion reaction については、①本薬投与時に高頻度で発現することが知られていること、②本薬投与による infusion reaction の発現に対する安全性上の対策が既に講じられており、かつ当該対策を講じることで当該事象は CLL 患者においても管理可能であったこと、

及び③CLLと既承認の効能・効果との間で発現状況に明確な差異は認められなかったことを考慮すると、安全性検討事項に設定する必要性は低いと考える。

- CLL8試験において、FC群と比較して本薬/FC群で好中球減少症の発現率が高い傾向が認められていること。
- CLL患者では免疫機能の低下により、感染症の発現リスクが高いこと。

また、観察期間及び調査予定症例数については、申請者の計画した内容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 国内第Ⅱ相試験（CLL1試験）

有害事象は、7/7例（100%）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、7/7例（100%）に認められた。発現率が40%以上の有害事象は、悪心、好中球数減少、白血球数減少、CD4リンパ球減少及び血小板数減少各6例（85.7%）、ヘモグロビン減少5例（71.4%）、便秘4例（57.1%）、嘔吐、発熱及び赤血球数減少各3例（42.9%）であった。

重篤な有害事象は、洞不全症候群1例（14.3%）が認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2/7例（28.6%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、洞不全症候群及び白血球数減少各1例（14.3%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験（CLL8試験）

Grade 3以上の有害事象²⁸⁾は、本薬/FC群で308/402例（76.6%）、FC群で249/398例（62.6%）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/FC群で285/402例（70.9%）、FC群で206/398例（51.8%）に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上に認められたGrade 3以上の有害事象は、本薬/FC群で好中球減少症122例（30.3%）及び白血球減少症93例（23.1%）、FC群で好中球減少症74例（18.6%）、白血球減少症47例（11.8%）及び血小板減少症40例（10.1%）であった。

重篤な有害事象は、本薬/FC群で186/402例（46.3%）、FC群で164/398例（41.2%）に認められた。各群で3例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/FC群で発熱性好中球減少症31例（7.7%）、発熱及び肺炎各18例（4.5%）、白血球減少症9例（2.2%）、带状疱疹及び好中球減少症各8例（2.0%）、汎血球減少症7例（1.7%）、血小板減少症及び貧血各6例（1.5%）、下痢、敗血症、気管支炎、感染及び狭心症各5例（1.2%）、副鼻腔炎4例（1.0%）、嘔吐、胸痛、ウイルス感染、有熱性骨髄無形成及び過敏症各3例（0.7%）、FC群で発熱性好中球減少症22例（5.5%）、肺炎21例（5.3%）、発熱20例（5.0%）、貧血10例（2.5%）、敗血症8例（2.0%）、带状疱疹及び血小板減少症各6例（1.5%）、気管支炎5例（1.3%）、腹痛、胃腸炎、好中球減少症、白血球減少症、溶血及び汎血球減少症各3例（0.8%）であった。このうち、本薬/FC群の発熱性好中球減少症30例、発熱10例、白血球減少症9例、肺炎及び好中

²⁸⁾ Grade 3又は4の有害事象及び重篤な有害事象のみが収集された。

球減少症各 8 例、汎血球減少症及び貧血各 6 例、血小板減少症 5 例、下痢 4 例、帯状疱疹、気管支炎、感染、嘔吐、ウイルス感染及び有熱性骨髄無形成各 3 例、敗血症及び過敏症各 2 例、狭心症及び副鼻腔炎各 1 例、FC 群の発熱性好中球減少症 22 例、発熱 15 例、肺炎 8 例、貧血 7 例、帯状疱疹 5 例、血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、溶血及び汎血球減少症各 3 例、敗血症及び気管支炎各 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/FC 群で 74/402 例 (18.4%)、FC 群で 70/398 例 (17.6%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/FC 群で好中球減少症 17 例 (4.2%)、血小板減少症及び白血球減少症各 9 例 (2.2%)、汎血球減少症 8 例 (2.0%)、FC 群で血小板減少症 10 例 (2.5%)、好中球減少症 8 例 (2.0%)、発熱性好中球減少症及び溶血各 5 例 (1.3%) であった。このうち、本薬/FC 群の好中球減少症 17 例、白血球減少症 9 例、血小板減少症 8 例、汎血球減少症 7 例、FC 群の血小板減少症 9 例、好中球減少症 8 例、発熱性好中球減少症及び溶血各 5 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験 (REACH 試験)

有害事象は、本薬/FC 群で 270/274 例 (98.5%)、FC 群で 260/272 例 (95.6%) 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/FC 群で 262/274 例 (95.6%)、FC 群で 245/272 例 (90.1%) 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 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.11.0)	例数 (%)			
	本薬/FC 群 274 例		FC 群 272 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	270 (98.5)	219 (79.9)	260 (95.6)	202 (74.3)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	122 (44.5)	116 (42.3)	114 (41.9)	108 (39.7)
貧血	56 (20.4)	34 (12.4)	56 (20.6)	35 (12.9)
発熱性好中球減少症	43 (15.7)	40 (14.6)	34 (12.5)	32 (11.8)
血小板減少症	38 (13.9)	30 (10.9)	36 (13.2)	24 (8.8)
胃腸障害				
悪心	110 (40.1)	4 (1.5)	96 (35.3)	2 (0.7)
嘔吐	58 (21.2)	4 (1.5)	51 (18.8)	4 (1.5)
便秘	40 (14.6)	1 (0.4)	30 (11.0)	1 (0.4)
下痢	33 (12.0)	5 (1.8)	32 (11.8)	1 (0.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	69 (25.2)	9 (3.3)	42 (15.4)	5 (1.8)
疲労	45 (16.4)	2 (0.7)	45 (16.5)	3 (1.1)
悪寒	42 (15.3)	4 (1.5)	6 (2.3)	0
無力症	28 (10.2)	5 (1.8)	30 (11.0)	4 (1.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	34 (12.4)	1 (0.4)	24 (9.2)	0
神経系障害				
頭痛	25 (9.3)	2 (0.7)	30 (11.0)	0

重篤な有害事象は、本薬/FC 群で 138/274 例 (50.4%)、FC 群で 132/272 例 (48.5%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/FC 群で発熱性好中球減少症 29 例 (10.6%)、肺炎 15 例 (5.5%)、発熱 14 例 (5.1%)、好中球減少症 8 例 (2.9%)、気管支炎 6 例 (2.2%)、敗血症性ショック、B 型肝炎及び汎血球減少症各 5 例 (1.8%)、敗血症 4 例 (1.5%)、貧血、有熱性骨髄無形成

及び白血球減少症各 3 例（1.1%）、FC 群で発熱性好中球減少症 21 例（7.7%）、肺炎 18 例（6.6%）、貧血 11 例（4.0%）、発熱 9 例（3.3%）、好中球減少症 7 例（2.6%）、自己免疫性溶血性貧血及び汎血球減少症各 5 例（1.8%）、好中球減少性敗血症、血小板減少症及び皮膚有棘細胞癌各 4 例（1.5%）、嘔吐、敗血症、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、感染、気道感染、下気道感染、带状疱疹、溶血性貧血、TLS 及び基底細胞癌各 3 例（1.1%）であった。このうち、本薬/FC 群の発熱性好中球減少症 26 例、肺炎 10 例、発熱 11 例、好中球減少症 8 例、気管支炎、敗血症性ショック及び汎血球減少症各 5 例、B 型肝炎 4 例、敗血症、貧血、有熱性骨髄無形成及び白血球減少症各 3 例、FC 群の発熱性好中球減少症 21 例、肺炎 13 例、貧血 11 例、好中球減少症 7 例、発熱及び自己免疫性溶血性貧血各 5 例、汎血球減少症、好中球減少性敗血症及び血小板減少症各 4 例、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、感染、带状疱疹、溶血性貧血及び TLS 各 3 例、嘔吐、気道感染及び下気道感染各 2 例、敗血症及び基底細胞癌各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/FC 群で 72/274 例（26.3%）、FC 群で 69/272 例（25.4%）に認められた。各群で 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/FC 群で好中球減少症 15 例（5.5%）、血小板減少症 10 例（3.6%）、汎血球減少症 7 例（2.6%）、FC 群で好中球減少症 20 例（7.4%）、血小板減少症 12 例（4.4%）、汎血球減少症 6 例（2.2%）、貧血及び自己免疫性溶血性貧血各 5 例（1.8%）であった。このうち、本薬/FC 群の好中球減少症 15 例、血小板減少症 10 例、汎血球減少症 7 例、FC 群の好中球減少症 20 例、血小板減少症 12 例、汎血球減少症、貧血及び自己免疫性溶血性貧血各 5 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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、本品目の CD20 陽性の CLL に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は CD20 陽性の CLL 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、本薬の用法・用量、製造販売後の検討事項等については、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 31 年 2 月 1 日

申請品目

[販 売 名] リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
[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 30 月 8 月 3 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、未治療の CD20 陽性の CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CLL8 試験）及び再発又は難治性の CD20 陽性の CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（REACH 試験）において、主要評価項目とされた NCI-IWG の効果判定基準に基づく治験責任医師判定による PFS について、FC 群に対する本薬/FC 群の優越性が示されたこと等から、CD20 陽性の CLL 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

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、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、CD20 陽性の CLL 患者に対して本薬投与時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（infusion reaction、TLS、B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎・肝炎の増悪、肝機能障害・黄疸、皮膚粘膜症状、骨髄抑制、感染症、進行性多巣性白質脳症、間質性肺炎、心障害、腎障害、消化管穿孔・閉塞、血圧下降及び可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状）であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に引き続き注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬/FC投与は、CD20陽性のCLLに対する標準的治療の一つとして位置付けられること等から、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、既承認の効能・効果と同一の以下の旨を注意喚起した上で、効能・効果を「CD20陽性の慢性リンパ性白血病」と申請どおり設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- ・ 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、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。

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、添付文書の臨床成績の項において、CLL8試験及びREACH試験で本薬と併用された抗悪性腫瘍剤の種類等を記載し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、既承認の用法・用量と同一の以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に1回量375 mg/m²、2回目以降は1回量500 mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。」と設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ・ infusion reactionを軽減させる目的の副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与について。
- ・ 本薬の投与速度について。
- ・ 本薬の投与間隔、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

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

申請者は、安全性検討事項として感染症及びinfusion reactionを設定し、製造販売後の使用実態下における当該事象の発現状況について検討することを目的として、本薬が投与されたCD20陽性のCLL患者を対象とする、調査予定症例数40例、観察期間48週間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的とした製造販売後調査を実施することが適切であると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項については、infusion reaction を設定する必要性は低く、感染症を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、申請者の計画した内容で差し支えない。

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 12 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 13 及び 14 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• infusion reaction • B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪 • 肝機能障害、黄疸 • 皮膚粘膜症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）等の皮膚粘膜症状 • 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少 • 感染症 • 進行性多巣性白質脳症 • 間質性肺炎 • 心障害 • 腎障害 • 消化管穿孔・閉塞 • 血圧下降 • 可逆性後白質脳症症候群 • TLS	• 免疫反応性の低下 • 悪性腫瘍の発現	該当なし
有効性に関する検討事項		
• 使用実態下の NS における有効性 • ABOi 腎移植における有効性 • ABOi 肝移植における有効性		

今般の一変申請において変更なし

表 13 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
• NS における使用成績調査（全例調査） • ABOi 腎移植における使用成績調査 • ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査） • CD20 陽性の CLL における一般使用成績調査	• NS における使用成績調査（全例調査） • ABOi 腎移植における使用成績調査 • ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査）	• NS における医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 • ABOi 腎移植、ABOi 肝移植における医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 14 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における本薬投与時の感染症の発現状況を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	CD20 陽性の CLL 患者
観察期間	48 週間
予定症例数	40 例
主な調査項目	安全性検討事項：感染症 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、病期分類、CLL に対する治療歴、合併症等）、本薬の投与状況、併用する化学療法の投与状況等

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果に対して再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加、取消線部削除）

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫

2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

32. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患

43. 多発血管炎性グエゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎

54. 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）

65. 慢性特発性血小板減少性紫斑病

76. 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植

87. インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

[用法・用量]（下線部追加、取消線部削除）

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

<CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に 1 回量 375 mg/m²、2 回目以降は 1 回量 500 mg/m² を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1 サイクルあたり 1 回点滴静注する。最大投与回数は 6 回とする。

<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。

<多発血管炎性グエーゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎及び慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

<難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合>

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。

<ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合>

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² で点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

<インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y)

イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m² を 1 回、点滴静注する。

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。

[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]（下線部追加、取消線部削除）

1. 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群及び慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 本剤の投与開始後 30 分～2 時間よりあらわれる infusion reaction のうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後 24 時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。
 - (1) 血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/ μ L 以上）など腫瘍量の多い患者
 - (2) 脾腫を伴う患者
 - (3) 心機能、肺機能障害を有する患者
3. 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高 AI-P 血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害腎不全による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後 12～24 時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。
4. B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。
5. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。
6. ゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セット及びゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セット及びゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セットの添付文書についても熟読すること。

〔禁 忌〕（変更なし）

本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕（下線部追加、取消線部削除）

1. 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
2. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20 陽性の慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリ法等により CD20 抗原の検査を行い、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。
3. 多発血管炎性グ~~ラ~~ンゲル肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。
4. 難治性のネフローゼ症候群に用いる場合は、小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患

者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

5. 慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合は、他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (変更なし)

1. 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction (発熱、悪寒、頭痛等) を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
2. 初回投与時は、最初の 30 分は 50 mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 30 分毎に 50 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで速度を上げることができる。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて開始し、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。
3. ネフローゼ症候群において小児に用いる場合及び ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、初回投与時の注入速度は、最初の 1 時間は 25 mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の 1 時間は 100 mg/時、その後は最大 200 mg/時までを目安とすること。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること。
4. 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。
5. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
6. 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。
7. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
8. ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。
 - ABO 血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術 2 週間前及び 1 日前に 2 回点滴静注する。
 - ABO 血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術 2 週間以上前に 1 回点滴静注する。1 回投与で抗体価又は B 細胞数の減少が不十分な場合には、さらに 1 回追加投与する。
9. 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ABOi	ABO-incompatible	ABO 血液型不適合
CCr	creatinine clearance	クレアチニン・クリアランス
CI	confidential interval	信頼区間
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale	併存疾患指数
CL1 試験		IDEC-C2B8-CL1 試験
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CLL8 試験		ML17102 試験
CR	complete response	完全奏効
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EFS	event-free survival	無事象生存期間
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Chronic lymphocytic leukemia:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
FC		フルダラビンとシクロホスファミドとの併用
ITT	intent-to-treat	
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRT	mean retention time	平均滞留時間
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン (v.1.2019)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Version 1.2019	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NCI-WG		米国国立がん研究所ワーキンググループ
NE	not estimable	推定不能
OS	overall survival	全生存期間
NS	nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群
17p 欠失		17 番染色体短腕欠失
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏功
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
REACH 試験		BO17072 試験
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
アレムツズマブ		アレムツズマブ (遺伝子組換え)
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請

略語	英語	日本語
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版 日本血液学会編
シクロホスファミド		シクロホスファミド水和物
フルダラビン		フルダラビンリン酸エステル
ベンダムスチン		ベンダムスチン塩酸塩
本薬		リツキシマブ（遺伝子組換え）
本薬/FC		本薬と FC との併用
レナリドミド		レナリドミド水和物