

適正使用ガイド

日本標準商品分類番号 874291

抗悪性腫瘍剤／
微小管阻害薬結合抗CD79bモノクローナル抗体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*

薬価基準収載

ポライビー® 点滴静注用 30mg、140mg

 **POLIVY®**
polatuzumab vedotin

ポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え) 注

*注意-医師等の処方箋により使用すること

©F. Hoffman-La Roche (Switzerland) 登録商標

1. 警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者



中外製薬

Roche ロシュグループ

適正使用のお願い

この適正使用ガイドは、ポライビー[®]点滴静注用30mg/140mg (以下、ポライビー) を適正にご使用いただくために、投与対象患者の選択、投与方法、治療前から治療終了後までの注意すべき事項、発現する可能性のある副作用とその対策について解説したものです。

ポライビーの使用に際しましては、電子化された添付文書及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

ポライビーは、抗CD79bヒト化IgG1モノクローナル抗体と、微小管重合阻害作用を有するモノメチルアウリスチンE (MMAE) を、リンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体 (ADC) です¹⁾。

ポライビーは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するCD79bに結合し、細胞内に取り込まれた後にプロテアーゼによりリンカーが切断され、MMAEが細胞内に遊離します²⁻⁵⁾。遊離したMMAEは微小管に結合し、細胞分裂を阻害してアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられています⁶⁻⁸⁾。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (FL) 及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) を対象とした海外第Ib/II相臨床試験 (GO29365試験) では、ベンダムスチン+リツキシマブ (BR) 療法と比較して、再発又は難治性のDLBCLに対するポライビー+BR療法の有効性が認められたことから、ポライビーは、米国において2017年9月にBreakthrough therapyの指定を受け、2019年6月に「少なくとも2回の治療を受けた再発又は難治性のDLBCLの成人患者」の治療薬として迅速承認を取得しました。

欧州においても2017年6月にPriority medicineの指定を受け、2020年1月に「造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のDLBCLの成人患者」の治療薬として承認されました。

本邦では、再発又は難治性のDLBCLを対象とした国内第II相臨床試験 (JO40762試験 [P-DRIVE試験]) において、ポライビー+BR療法の有効性と安全性が検討されました。

GO29365試験及びP-DRIVE試験等のデータに基づき、「再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫」の効能又は効果にて2021年3月に承認されました。

さらに、未治療のDLBCLを対象とした国際共同第III相無作為化二重盲検試験 (GO39942試験 [POLARIX試験]) では、リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾン (国内未承認) 又はプレドニゾン又はメチルプレドニゾン^{*1} (R-CHOP) 療法と比較して、ポライビー+リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキソルビシン+プレドニゾン (国内未承認) 又はプレドニゾン又はメチルプレドニゾン^{*1} (ポライビー+R-CHP) 療法の有効性及び安全性が検討されました。POLARIX試験等のデータに基づき、2022年8月に未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対する適応が承認されました。

なお、2022年8月承認時のポライビーの効能又は効果は、既承認及び追加の効能又は効果を合わせて、「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」となりました。

ポライビーの投与において、重篤な骨髄抑制、感染症、末梢性ニューロパチー等が報告されているため、使用に際しては十分な注意が必要です。

※1：本邦において承認された効能又は効果は、電子化された添付文書をご参照ください。

- 1) Li D, et al. Br J Pharmacol. 2019; 176(19): 3805-3818.
 - 2) Pfeifer M, et al. Leukemia. 2015; 29(7): 1578-1586.
 - 3) Polson AG, et al. Blood. 2007; 110(2): 616-623.
 - 4) Polson AG, et al. Cancer Res. 2009; 69(6): 2358-2364.
 - 5) Sutherland MSK, et al. J Biol Chem. 2006; 281(15): 10540-10547.
 - 6) Bai R, et al. J Biol Chem. 1990; 265(28): 17141-17149.
 - 7) Doronina SO, et al. Nat Biotechnol. 2003; 21(7): 778-784.
 - 8) Francisco JA, et al. Blood. 2003; 102(4): 1458-1465.
- [利益相反：1,3,4) 本文献はGenentech社の社員が含まれる。
2) 本文献はGenentech社の社員、Genentech社から資金提供を受けた著者が含まれる。]

臨床試験名一覧

■ GO29365試験：海外第Ib/II相臨床試験 (第Ib相/II相ランダム化パート/第II相新剤型コホート^{*2}、再発又は難治性のDLBCL患者対象)

※2：第Ib相/II相ランダム化パートでは液体製剤、第II相新剤型コホートでは凍結乾燥製剤 (製造販売製剤)

■ P-DRIVE試験：国内第II相臨床試験 (再発又は難治性のDLBCL患者対象)

■ POLARIX試験：国際共同第III相無作為化二重盲検試験 (未治療のDLBCL患者対象)

治療スケジュールと注意事項 RMP	4
効能又は効果 RMP	5
用法及び用量 RMP	5
適正な患者選択 RMP	6
1. 投与対象の患者	6
2. 投与禁忌の患者	6
3. 慎重に投与すべき患者	6
4. 留意すべき患者	6
5. 適正な患者選択のために必要な検査	7
6. 患者説明	8
ご使用にあたって RMP	10
1. 投与スケジュール(投与の一例)	10
2. 調製方法	14
3. 投与時の注意	14
投与にあたって RMP	15
1. 治療前の注意事項(前投与等)	15
2. 治療中・治療終了後の注意事項	16
3. 妊娠・授乳についての注意事項	17
注意を要する副作用とその対策 RMP	18
1. 骨髄抑制	20
2. 感染症	30
3. 末梢性ニューロパチー	35
4. Infusion reaction	40
5. 腫瘍崩壊症候群	42
6. 進行性多巣性白質脳症(PML)	44
7. 肝機能障害	45
臨床試験の成績	48
1. 国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験(GO39942試験[POLARIX試験])	48
2. 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験(GO29365試験)	54
3. 国内第Ⅱ相臨床試験(JO40762試験[P-DRIVE試験])	59
4. 副作用	64
Q&A	74
別添	82
1. 臨床試験における主な選択基準	82
2. 臨床試験における主な除外基準	83
3. 臨床試験における治験薬の用法・用量の変更及び投与中止の基準	84
4. がん薬物療法でのG-CSF一次予防	85
5. FN患者に対する初期治療(経験的治療)	86
6. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン	87
参考文献	88
Drug Information	90

本資料は、医薬品リスク管理計画に基づく内容を含む資料であり、追加のリスク最小化活動に基づく内容に該当する箇所にマークを付与しています。

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択

ご使用にあたって

投与にあたって

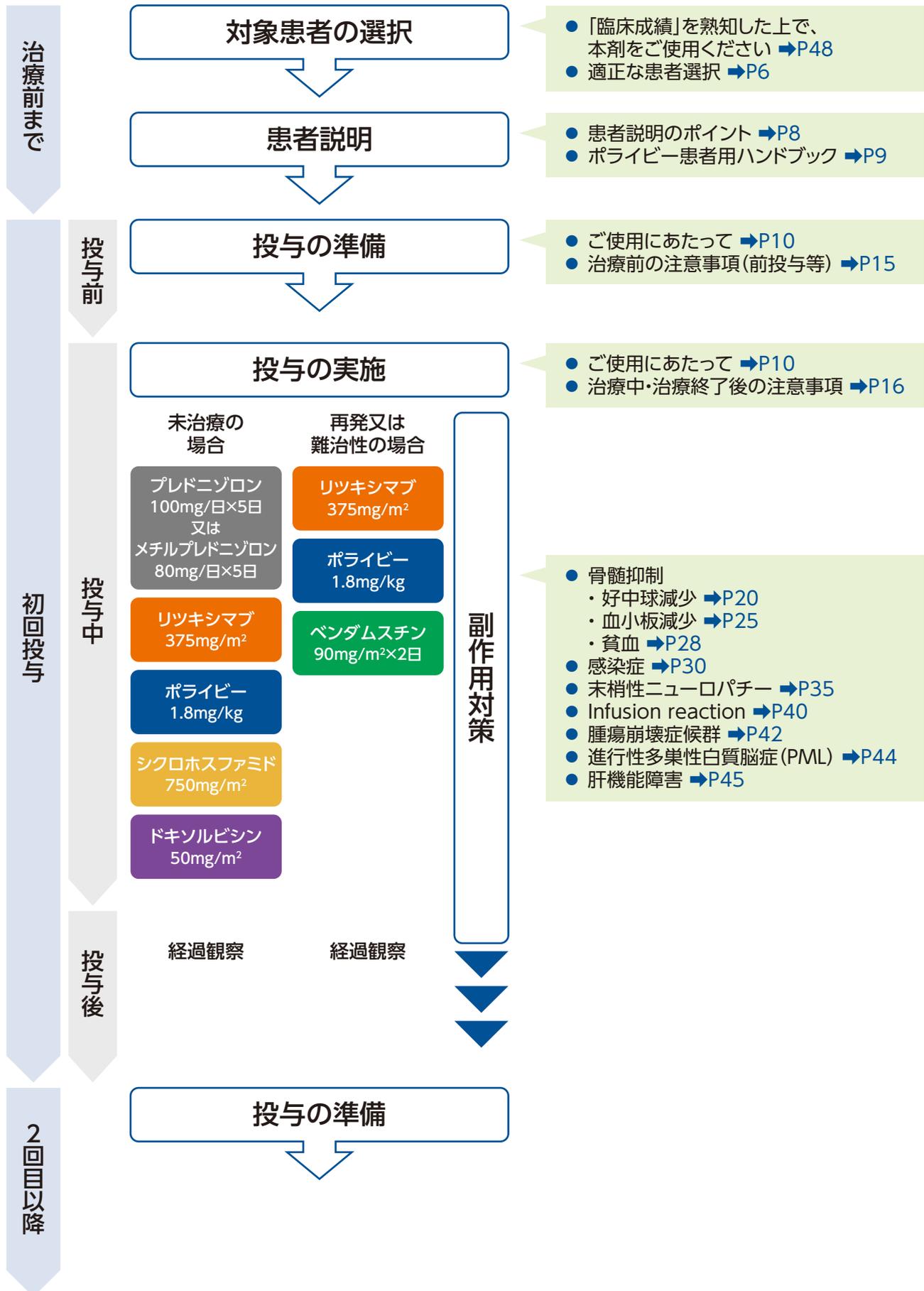
注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

Q & A

治療スケジュールと注意事項

ポライビーの使用に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。



効能又は効果

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

■ 効能又は効果に関連する注意

電子化された添付文書「17. 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、適応患者の選択を行うこと。

用法及び用量

通常、成人には、ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）として、以下の抗悪性腫瘍剤との併用で、1回1.8mg/kg（体重）を3週間間隔で6回点滴静注する。初回投与時は90分かけて投与し、忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

- リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾン又はメチルプレドニゾンとの併用
- ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用

■ 用法及び用量に関連する注意

- (1) 本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、電子化された添付文書「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で投与すること。(→P10)
- (2) 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために本剤投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を考慮すること。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。(→P15)
- (3) 本剤投与により以下の副作用が発現した場合には、症状、重症度等に応じて、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。
 1. Infusion reaction →P40
 2. 末梢性ニューロパチー →P35
 3. 好中球減少 →P20
 4. 血小板減少 →P25

■ 併用する抗悪性腫瘍剤について

未治療のDLBCL患者を対象としたポリビーの臨床試験（国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験：GO39942試験 [POLARIX試験]）において、リツキシマブ（375mg/m²）、シクロホスファミド（750mg/m²）、ドキソルビシン（50mg/m²）、プレドニゾン（100mg/日；国内未承認）又はプレドニゾン（100mg/日）又はメチルプレドニゾン（80mg/日）との併用によるポリビーの有効性・安全性が確認されました。

また、再発又は難治性DLBCL患者を対象としたポリビーの臨床試験（海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験：GO29365試験、国内第Ⅱ相臨床試験：JO40762試験 [P-DRIVE試験]）において、ベンダムスチン（90mg/m²）及びリツキシマブ（375mg/m²）との併用によるポリビーの有効性・安全性が検討されました。

適正な患者選択

1. 投与対象の患者

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

電子化された添付文書「17. 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、適応患者の選択を行ってください。

2. 投与禁忌の患者

次の患者には投与しないこと
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 慎重に投与すべき患者

感染症を合併している患者	骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがあります。 →P30
末梢性ニューロパチーを合併している患者	末梢性ニューロパチーの症状を悪化させるおそれがあります。 →P35

4. 留意すべき患者

■ 妊婦、妊娠する可能性のある患者

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。

また妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後9ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。[動物試験(ラット)において、妊娠6日目及び13日目にMMAEを投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されています。]

■ 男性患者

男性には、本剤投与中及び最終投与後6ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明してください。

本剤の構成成分であるMMAEは、ラットの骨髄小核試験で遺伝毒性(異数性誘発作用)を示しましたが、細菌及び哺乳類培養細胞に対する遺伝子突然変異誘発性を示しませんでした。

■ 授乳婦

授乳しないことが望ましいです。[ヒトでの乳汁中移行に関するデータはありませんが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されています。]

本剤投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月間は授乳を中止するよう指導してください。

■ 肝機能障害がある患者

肝機能障害がある患者では、本剤の構成成分であるMMAEの血中濃度が上昇する可能性があります。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していません。

5. 適正な患者選択のために必要な検査

■ 血液検査

本剤の投与により好中球減少や発熱性好中球減少症、血小板減少、貧血等があらわれることがあります。治療開始前及び治療期間中は、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察してください。

■ 肝機能検査

肝機能障害のある患者では、本剤の構成成分であるMMAEの血中濃度が上昇する可能性があるため、本剤の投与開始前に肝機能検査を実施してください。

なお、臨床試験では、AST又はALTが基準値上限の2.5倍を超える、又は総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍を超える患者は除外されており、また、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していません。

■ 感染症、ウイルスマーカー検査等

本剤の投与により骨髄抑制等が認められ、感染症が増悪する可能性があるため、感染症を合併している患者に対して本剤を投与する際は注意が必要です。また、本剤及び併用する薬剤の免疫抑制作用により、感染のリスクを増大させるおそれがあります。

本剤の使用に際しては、併用する薬剤の電子化された添付文書もご参照ください。

- その他、抗悪性腫瘍剤を使用する際の一般的な臨床検査や血液検査を実施してください。患者の状態に応じて適切な処置を考慮してください。

6. 患者説明

ポライビーの治療を開始される患者及びその家族に対して、ポライビー投与前に治療法やポライビーの有効性、起こり得る副作用とその対策等、治療上のリスクとベネフィットを十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

患者に以下の項目をお伝えください。

- ポライビーに特徴的な副作用と早期発見の重要性。
- 何らかのいつもと違う症状がみられた場合は、速やかに主治医に報告すること。
- 副作用と思われる症状を市販薬や健康食品で対処した場合、症状を一時的に隠し、副作用を悪化させる可能性があることから、ご自身の判断で対処を行わず、主治医に連絡すること。
- 緊急時の連絡先と症状の報告方法(症状、発現時期とその期間、症状の悪化の有無)。
- 主治医以外の医療機関を受診する場合は、ポライビーによる治療中であることを伝えること。
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について。
- 妊娠する可能性のある女性、男性における避妊の必要性について。

■ 患者説明のポイント

(1) ポライビーとは

ポライビーは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) に対する抗体薬物複合体 (ADC) で、細胞表面にある特殊なタンパク質 (CD79b) に結合した後、細胞内に移行し、抗腫瘍作用をもつモノメチルアウリスタチン E (MMAE) を放出して効果を示します。

(2) 有効性

ポライビーは、未治療のDLBCLの治療において、リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンとの併用により、有効性が認められました。
また、再発又は難治性のDLBCLの治療において、ベンダムスチン及びリツキシマブとの併用により、有効性が認められました。

(3) 注意を要する副作用

ポライビー投与により次のような副作用が発現する場合があります。

注意を要する副作用

- 骨髄抑制
- 感染症
- 末梢性ニューロパチー
- Infusion reaction
- 腫瘍崩壊症候群
- 進行性多巣性白質脳症 (PML)
- 肝機能障害

(4) 治療中に実施される検査

- 好中球減少、発熱性好中球減少症、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を受ける必要があることを説明してください。
- 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を受ける必要があることを説明してください。
- 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を受ける必要があることを説明してください。

(5) 定期的な情報提供

ポリビーの新たな安全性情報や注意事項については、今後も定期的に主治医から情報が提供されます。

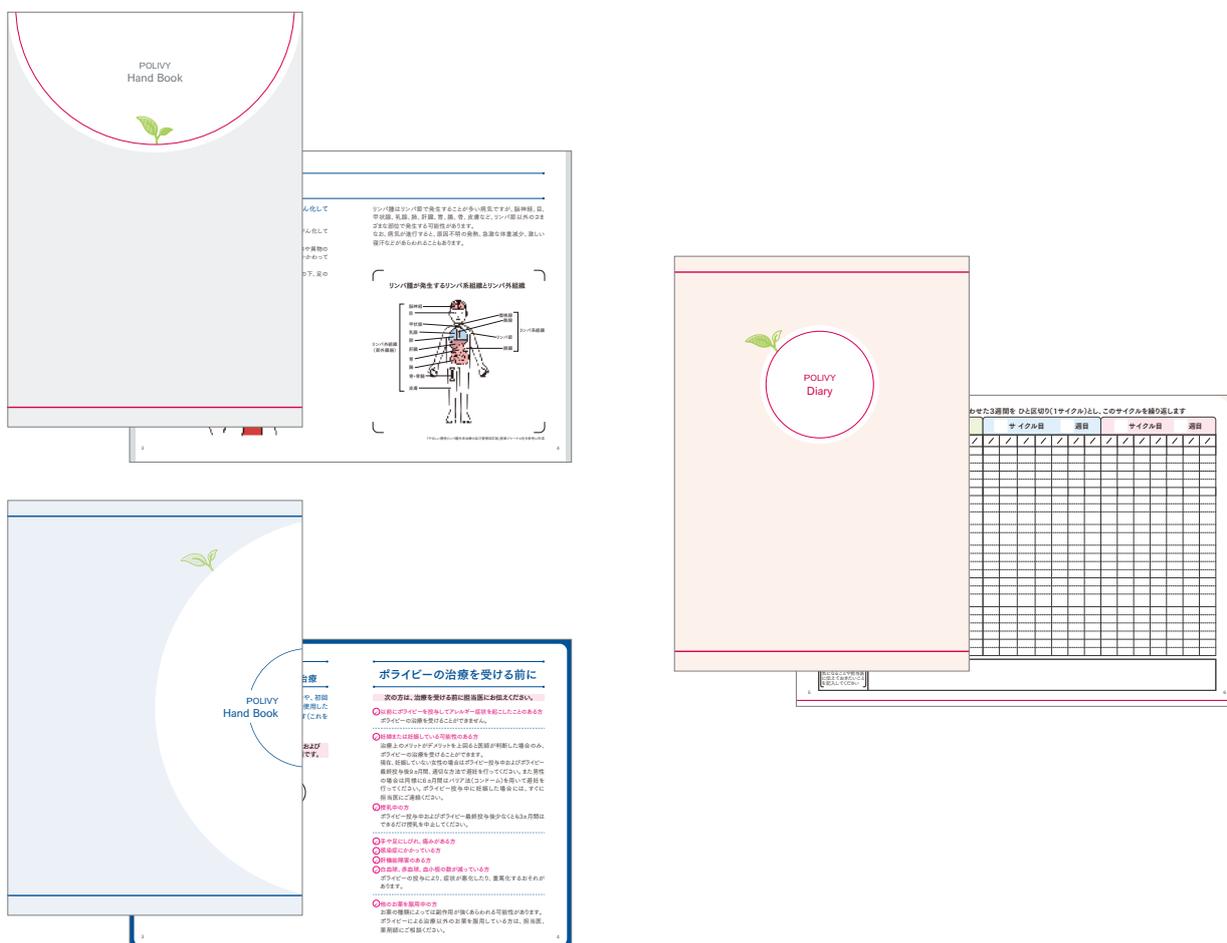
中外製薬ホームページ(<https://www.chugai-pharm.co.jp/>)、医薬品医療機器総合機構ホームページ(<https://www.pmda.go.jp/>)からも情報が提供されています。

(6) 収集情報と個人情報について

情報が収集されたり、公表されたりすることがありますが、情報は個人を特定できないように管理されます。

- 製造販売後調査として、製薬会社や厚生労働省に背景情報や検査データ等が報告されます。
- 一部の情報は、中外製薬ホームページに公表されることがあります。

説明にあたっては、「ポリビー患者用ハンドブック」等をご利用ください。



効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

Q & A

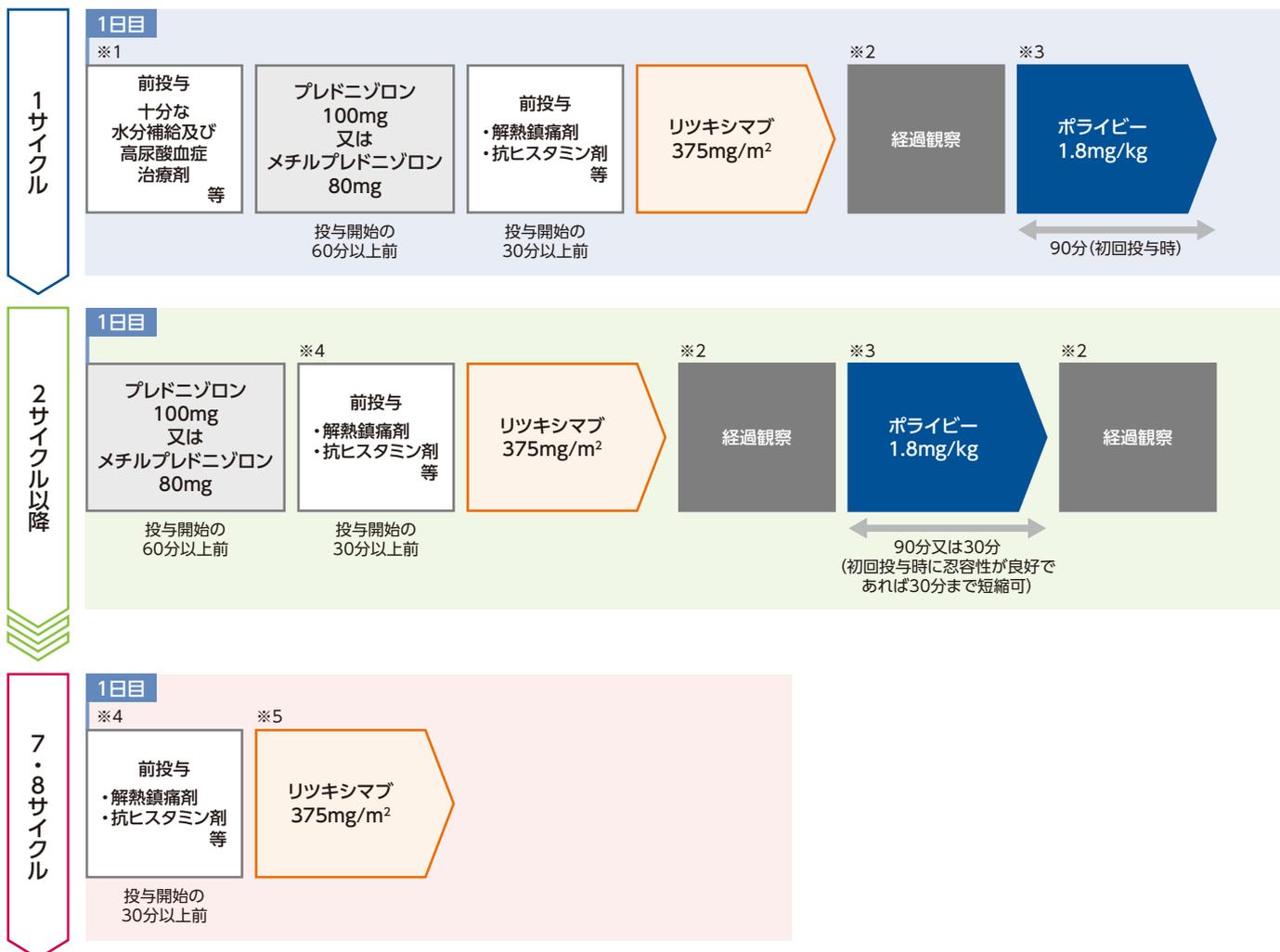
ご使用にあたって

1. 投与スケジュール(投与の一例)

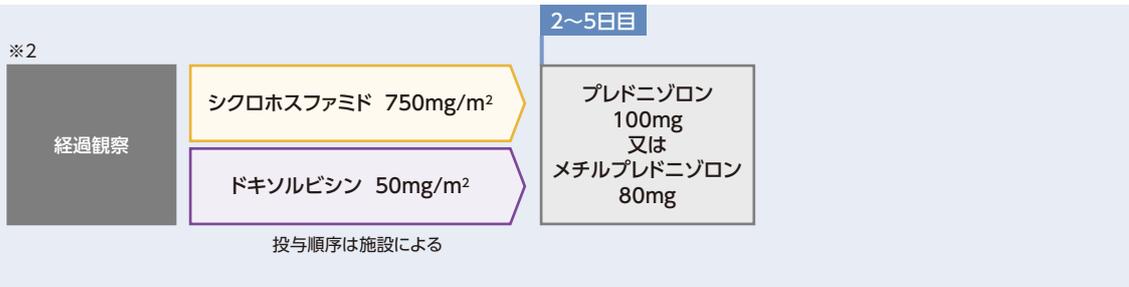
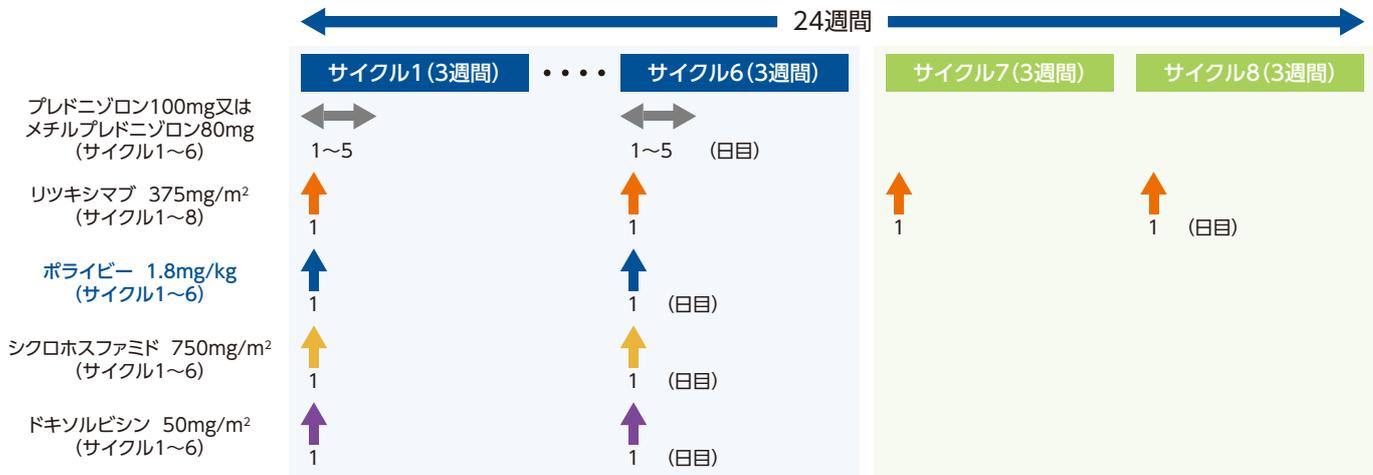
● 未治療のDLBCLに対するポライビー+R-CHP療法の投与スケジュール(投与の一例)

- 3週間間隔でポライビー+R-CHP療法を6サイクルまで点滴静注してください。
- 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために本剤投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を考慮してください。

ポライビー+リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+プレドニゾン又はメチルプレドニゾンの投与例(参考: POLARIX試験)



- ※1: 腫瘍崩壊症候群のリスクの高い患者に対しては、治験薬の初回投与时に十分な水分補給に加えて高尿酸血症治療剤等の前投与を必須としていました。その後のサイクルにおいても、治験責任/分担医師の判断により前投与を投与することが可能でした。
- ※2: POLARIX試験では、投与終了後にinfusion reaction症状があらわれていないことを確認するため経過観察の時間が設けられていました。(ポライビーの初回投与时は90分間、以降は忍容性が良好であれば30分間。リツキシマブは30分間。)
- ※3: 投与時間の観点で、1日目にリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、2日目にポライビーを投与することも許容されていました。
- ※4: ポライビーの初回投与で前投与を行わずにinfusion reactionが認められた場合は、以降のポライビー投与前の前投与(解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等)を必須としていました。なお、リツキシマブ投与に際して前投与が行われている場合は、その旨もご考慮ください。
注)リツキシマブの前投与については、製品の電子化された添付文書をご参照ください。
- ※5: POLARIX試験ではリツキシマブ単剤を7、8サイクルに点滴静注していました。



- 前投与については、P15をご参照ください。
- ポライビーの調製方法は、P14をご参照ください。

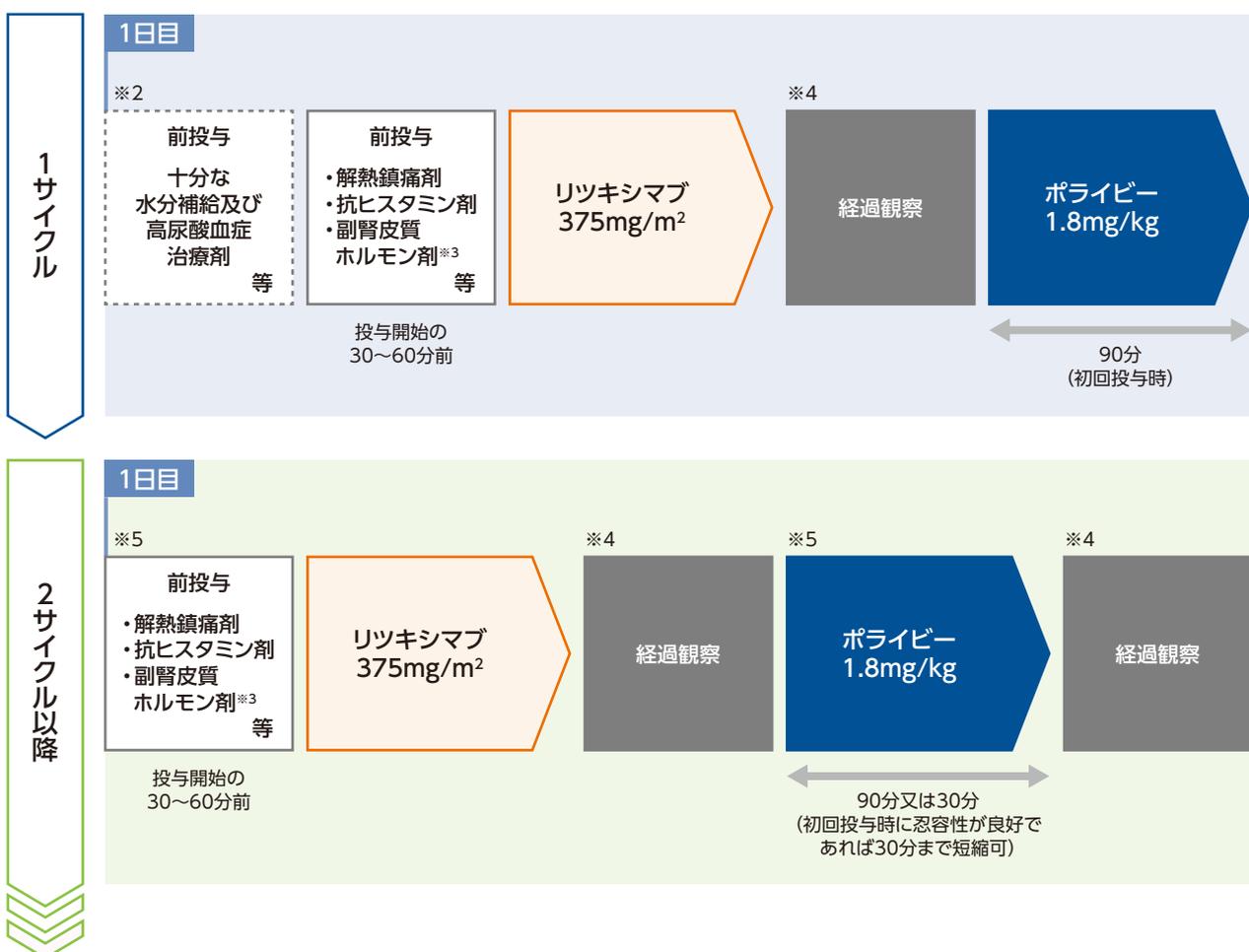
併用するリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、プレドニゾン/メチルプレドニゾンの使用にあたっては、各製品の電子化された添付文書をご参照ください。

ご使用にあたって

● 再発又は難治性のDLBCLに対するポライビー+BR療法の投与スケジュール (投与の一例)

- 3週間間隔で6サイクルまで点滴静注してください。
- 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために本剤投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮してください。

ポライビー+ベンダムスチン+リツキシマブの投与例 (参考：GO29365試験、P-DRIVE試験)^{※1}



※1：GO29365試験、P-DRIVE試験では、1サイクル目において、infusion reaction評価の観点からポライビーとリツキシマブの同日の投与は行われていませんでした。

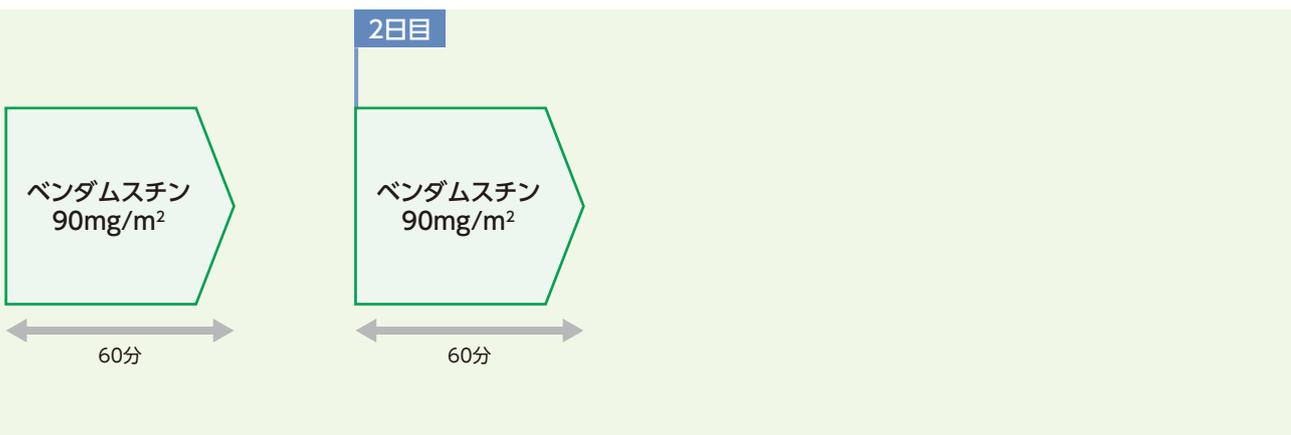
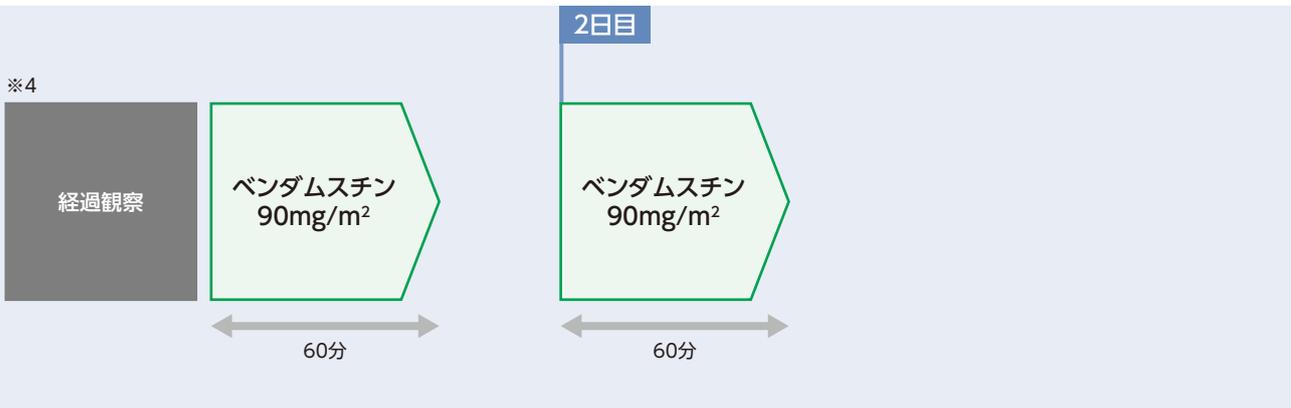
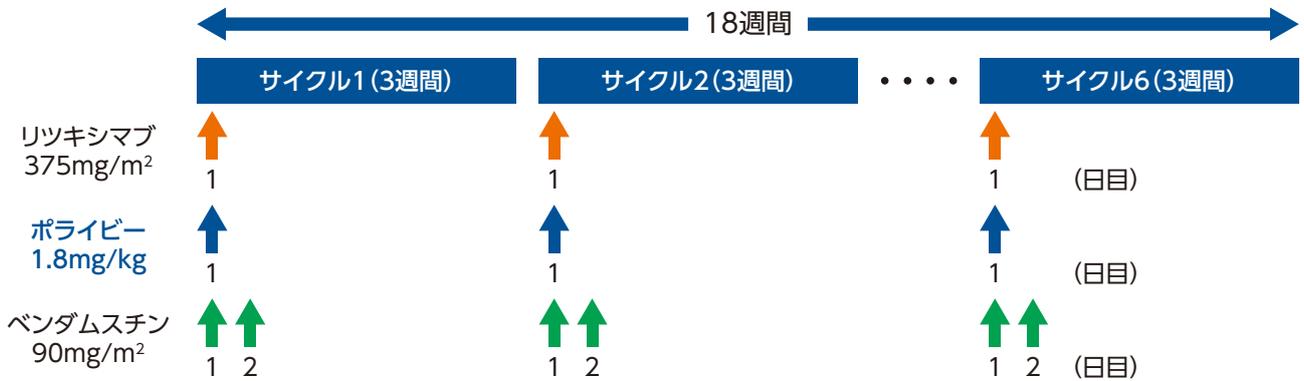
※2：腫瘍崩壊症候群のリスクの高い患者に対しては、治験薬の初回投与時に十分な水分補給に加えて高尿酸血症治療剤等の前投与を必須としていました。その後のサイクルにおいても、治験責任/分担医師の判断により前投与を投与することが可能でした。

※3：治験責任/分担医師の判断により副腎皮質ステロイド剤(例：100mgのプレドニゾンもしくは同等量の副腎皮質ステロイド剤等)の投与が可能でした。

※4：GO29365試験、P-DRIVE試験では、投与終了後にinfusion reaction症状があらわれていないことを確認するため経過観察の時間が設けられていました。(ポライビーの初回投与時は90分間、以降は忍容性が良好であれば30分間。リツキシマブは30分間。)

※5：ポライビーの初回投与で前投与を行わずにinfusion reactionが認められた場合は、以降のポライビー投与前の前投与(解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等)を必須としていました。なお、リツキシマブ投与に際して前投与が行われている場合は、その旨もご考慮ください。

注)リツキシマブの前投与については、製品の電子化された添付文書をご参照ください。



- ・前投与については、P15をご参照ください。
- ・ポライビーの調製方法は、P14をご参照ください。

併用するベンダムスチン及びリツキシマブの使用にあたっては、各製品の電子化された添付文書をご参照ください。

ご使用にあたって

2. 調製方法

ポライビーの調製時には、希釈液として必ず日局生理食塩液、5%ブドウ糖溶液のいずれかの輸液バッグを使用してください。

- ① 日局注射用水(点滴静注用30mg：1.8mL、点滴静注用140mg：7.2mL)により溶解してポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)を20mg/mLの濃度にした後、静かにバイアルを回転させ、完全に溶解してください。
 - ・変色、くもり又は粒子が溶解液に認められた場合は使用しないでください。
- ② 希釈後の濃度が0.72mg/mLから2.70mg/mLになるように、日局生理食塩液、5%ブドウ糖溶液のいずれかの輸液バッグを用いて、静かに輸液バッグを回転させて混和し希釈してください。
 - ・溶解後速やかに希釈しない場合は、2～8℃で保存し、24時間以内に投与してください。
 - ・他剤と混和しないでください。
 - ・抗体タンパクが凝集するおそれがあるので、希釈後に決して激しい振動を加えないでください。
注) 本剤は抗体薬物複合体(ADC)製剤のため、凝集しやすい可能性があります。(→Q7 P75)
- ③ 調製後、希釈した液は速やかに使用してください。
 - ・やむを得ず希釈した液を保存する場合は、2～8℃で保存し、24時間以内に使用してください。
 - ・残液は廃棄してください。

3. 投与時の注意

- ・点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注をしないでください。
- ・0.2又は0.22 μ mインラインフィルターを使用してください。

1. 治療前の注意事項(前投与等)

	未治療のDLBCL	再発又は難治性のDLBCL
Infusion reaction	本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を考慮してください。	本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮してください。
骨髄抑制	骨髄抑制があらわれることがあるので、治療開始前及び治療期間中は、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察してください。 また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用を考慮してください。	
	<p>参考 臨床試験におけるG-CSF製剤の使用</p> <p>POLARIX試験では、各サイクルの治験薬投与において、G-CSF製剤の予防投与は必須とされていました。(→P22)</p>	<p>参考 臨床試験におけるG-CSF製剤の使用</p> <p>各サイクルの治験薬投与において、GO29365試験の第Ib相/第II相ランダム化パートではG-CSF製剤の予防投与は推奨され、またGO29365試験の新剤型*1コホート、P-DRIVE試験では必須とされていました。(→P22)</p>
感染症	細菌、真菌、ウイルスによる感染があらわれることがあるので、適切な予防処置を考慮してください。(→Q9 P78)	
	<p>参考 臨床試験における感染症の予防処置</p> <p>ポライビー及び併用薬に関連する感染症リスクを考慮し、以下の予防処置を行いました。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験担当医師の判断で、ウイルス、真菌、細菌又はニューモシスチス感染に対する抗感染症薬の予防投与が可能とされていました。(→P34) 	<p>参考 臨床試験における感染症の予防処置</p> <p>ポライビー及び併用薬に関連する感染症リスクを考慮し、以下の予防処置を行いました。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗ウイルス薬(適用範囲に単純ヘルペスウイルス(HSV)、带状疱疹ウイルス(VZV)を含む)及び抗ニューモシスチス薬の投与(治療開始時に開始し、治療完了後6ヵ月以上継続) ・ 必要に応じて、他の抗菌薬の投与(→P34)
腫瘍崩壊症候群	腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察してください。また、特に腫瘍量が多い等、腫瘍崩壊症候群を発症するリスクが高いと考えられる場合は、本剤投与前から適切な予防処置を考慮してください。なお、心機能障害の合併又は既往のある患者におけるの水分補給については、一般に体液過剰等の負荷がかかる場合があるのでご留意ください。	
	<p>参考 臨床試験における腫瘍崩壊症候群の予防処置</p> <p>腫瘍崩壊症候群の発現リスクが高いと考えられる患者に対しては、治験薬投与前に以下の予防処置を行いました。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 患者の水分補給を十分に行う。 (治験薬投与開始1～2日前から水分摂取量を約3L/日以上にすることが望ましい。) ・ アロプリノール300mg/日の経口投与(又はラスブリカーゼ等の代替療法) (治験薬の初回投与48～72時間前に開始する。また、担当医師により適切であると判断された場合には、アロプリノールを予防的に反復投与し、十分な水分補給を継続する。)(→P43) 	
肝機能障害	肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察してください。	

※1：製造販売用製剤である凍結乾燥製剤

2. 治療中・治療終了後の注意事項

■ Infusion reaction

本剤の投与によりinfusion reactionがあらわれた場合は、本剤の投与を中断するか投与速度を下げ、適切な処置を行ってください。

■ 骨髄抑制

骨髄抑制があらわれることがあるので、治療開始前及び治療期間中は、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察してください。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用を考慮してください。

特に重度な発現が認められた場合は、頻回に血液検査を行ってください。

■ 腫瘍崩壊症候群

一般的に、投与初期に多く発現を認めるため、特に投与初期において、患者の状態を十分に観察してください。

■ 肝機能障害

肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察してください。

■ 定期的な検査の実施(ポリビー投与中は、以下の検査を行ってください)

- 血液検査
 - ➔重度な好中球減少、発熱性好中球減少症、血小板減少、貧血等があらわれることがあります。(➔P20)
- 肝機能検査
 - ➔重篤な肝機能障害があらわれることがあります。(➔P45)
- その他、抗悪性腫瘍剤を使用する際の一般的な検査を実施してください。

3. 妊娠・授乳についての注意事項

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。[動物試験(ラット)において、妊娠6日目及び13日目にMMAEを投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されています。]

やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性について患者に十分説明してください。

授乳婦に投与する場合には、授乳しないことが望ましいです。[ヒトでの乳汁中移行に関するデータはありませんが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されています。]

投与中及び最終投与後

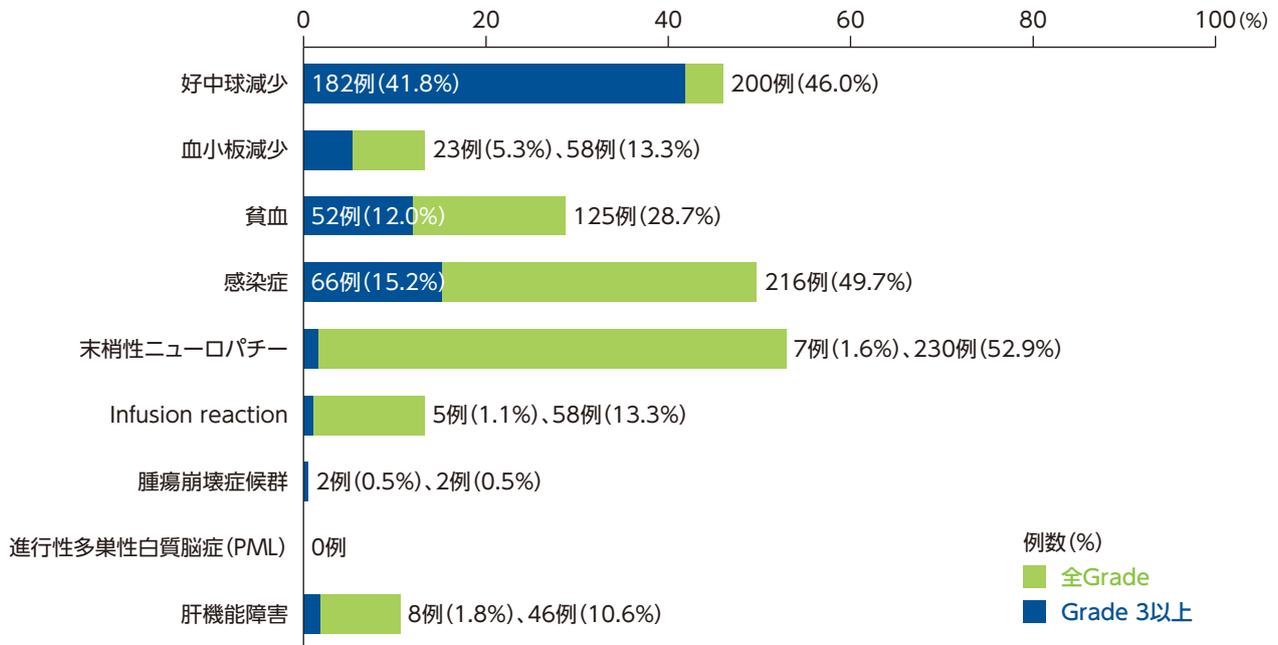
- 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後9ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
- 男性には、本剤投与中及び最終投与後6ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明してください。
- 授乳婦においては、本剤の投与中、授乳をしないことが望ましいです。また、本剤の最終投与後も少なくとも3ヵ月間は授乳しないことが望ましいです。

注意を要する副作用とその対策

「注意を要する副作用」(P20以降)のPOLARIX試験及びGO29365試験、P-DRIVE試験における発現状況一覧です。詳細はP20以降の各項をご覧ください。

未治療のDLBCL：POLARIX試験^{9,10}における発現状況(有害事象)

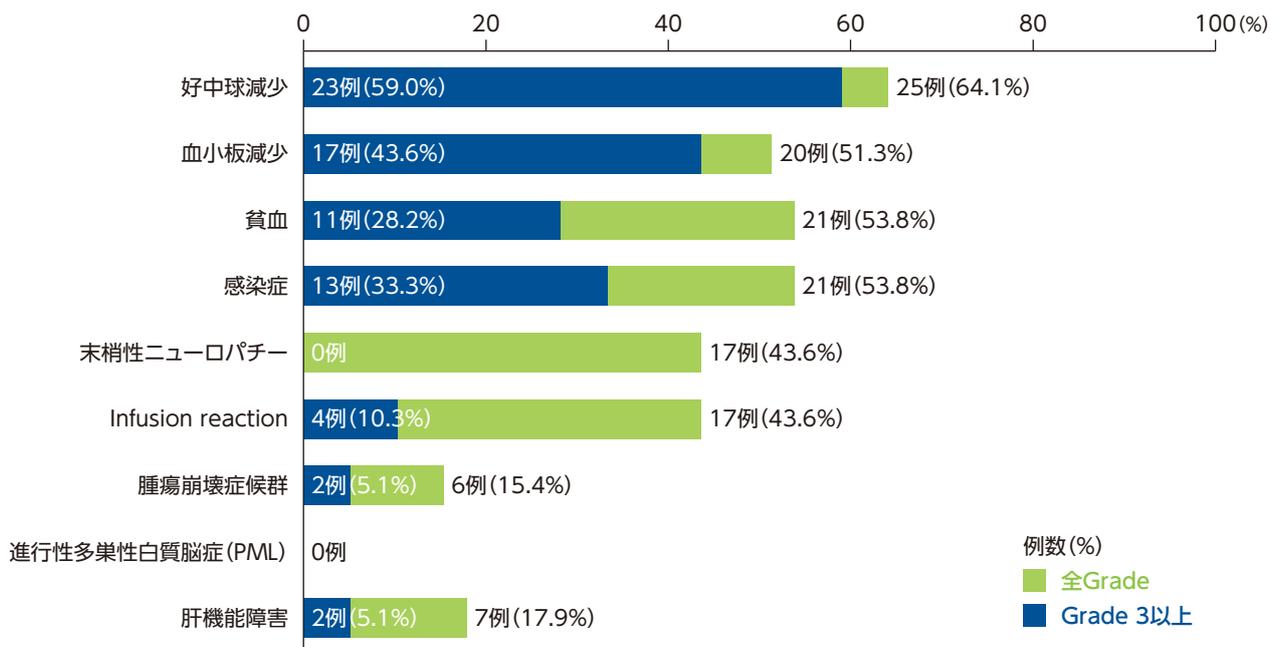
発現例数/発現割合^{※1}(ポライビー+R-CHP群：n=435)



有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語はMedDRA v24.0に準拠

再発又は難治性のDLBCL：GO29365試験^{11,12} 第Ⅱ相ランダム化パートにおける発現状況(有害事象)

発現例数/発現割合^{※1}(ポライビー+BR群：n=39)



有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準拠

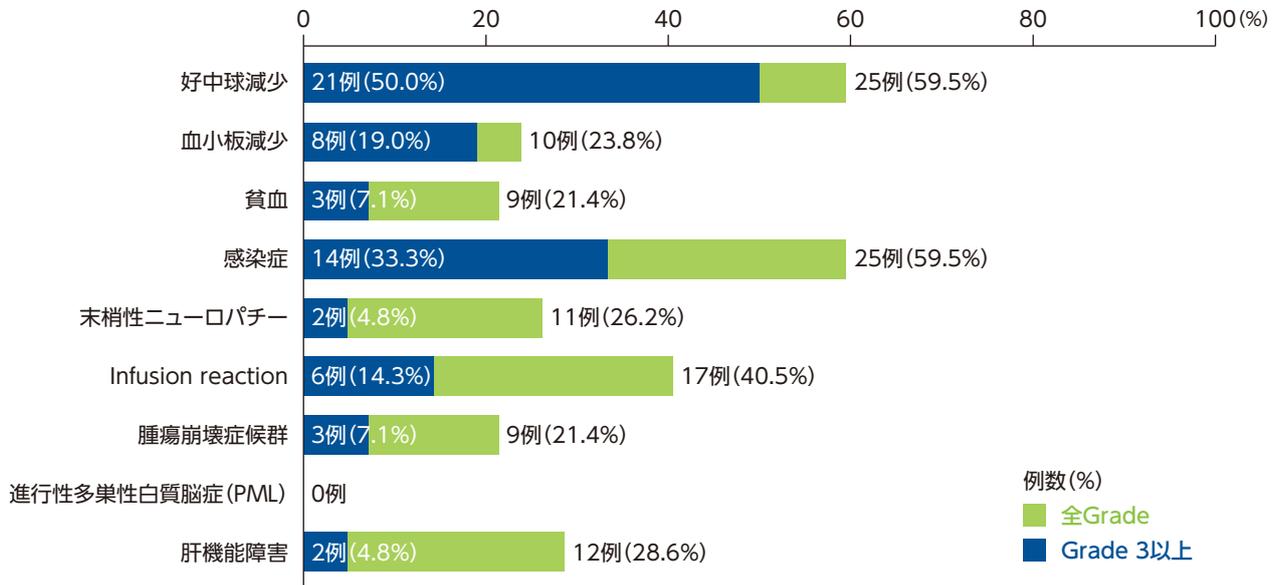
※1：本集計は、発現頻度の多い副作用を記載したものではありません。本集計には因果関係が否定された症例も含まれています。また、本集計に示した副作用は複数の事象によって一つの副作用が定義されています(定義は各々の項参照)。

R-CHP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキソルビシン+プレドニゾン(又はメチルプレドニゾン)

BR：ベンダムスチン+リツキシマブ

再発又は難治性のDLBCL : GO29365試験^{11,12)} 第Ⅱ相新剤型^{*1}コホートにおける発現状況(有害事象)

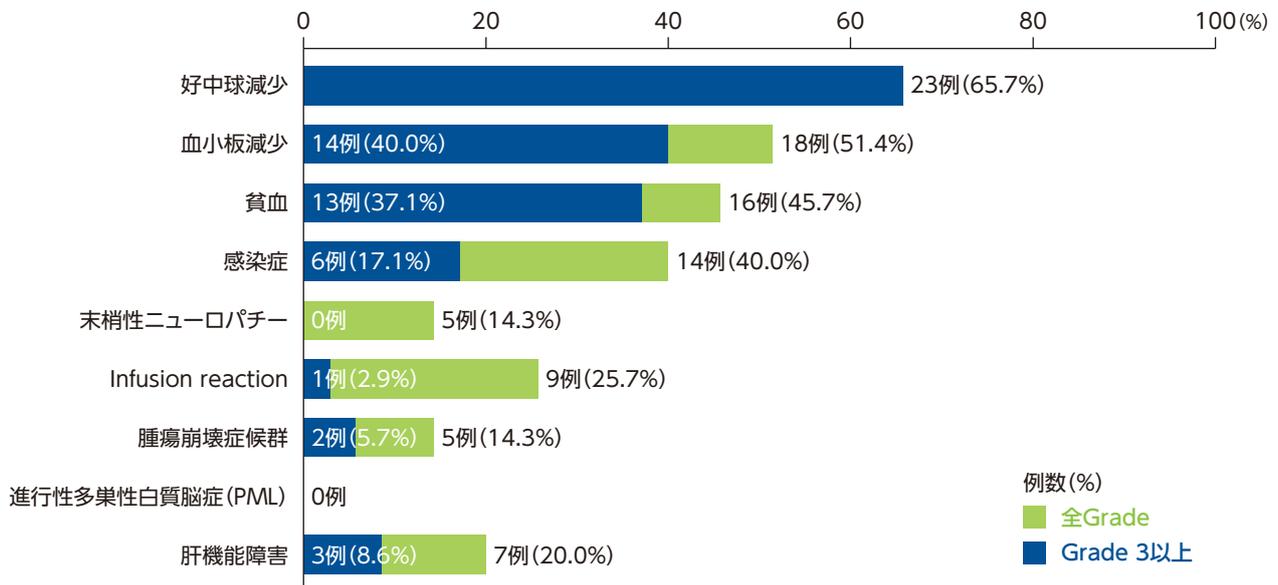
発現例数/発現割合^{**2}(ポライビー+BR群 : n=42)



有害事象のGradelはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語はMedDRA v22.0に準拠

再発又は難治性のDLBCL : P-DRIVE試験^{13,14)}における発現状況(有害事象)

発現例数/発現割合^{**2}(ポライビー+BR群 : n=35)



有害事象のGradelはNCI-CTCAE v4.03、集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準拠

※1 : 製造販売用製剤である凍結乾燥製剤

※2 : 本集計は、発現頻度の多い副作用を記載したものではありません。本集計には因果関係が否定された症例も含まれています。また、本集計に示した副作用は複数の事象によって一つの副作用が定義されています(定義は各々の項参照)。

BR : ベンダムスチン+リツキシマブ

- 9) 承認時評価資料 : 国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験 (GO39942試験 [POLARIX試験])
- 10) Tilly H, et al. N Engl J Med. 2022; 386 (4) : 351-363. [利益相反 : 本試験はF. Hoffmann-La Roche社、Genentech社の支援のもと実施された。本文献はF. Hoffmann-La Roche社、Genentech社の社員、F. Hoffmann-La Roche社、Genentech社、中外製薬株式会社から資金提供を受けた著者が含まれる。]
- 11) 承認時評価資料 : 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験 (GO29365試験)
- 12) Sehn LH, et al. J Clin Oncol. 2020; 38 (2) : 155-165. (承認時評価資料) [利益相反 : 本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援のもと実施された。本文献はF. Hoffmann-La Roche社の社員、F. Hoffmann-La Roche社から資金提供を受けた著者が含まれる。]
- 13) 承認時評価資料 : 国内第Ⅱ相臨床試験 (JO40762試験 [P-DRIVE試験])
- 14) Terui Y, et al. Cancer Sci. 2021; 112 (7) : 2845-2854. [利益相反 : 本試験は中外製薬株式会社の支援のもと実施された。本文献は中外製薬株式会社の社員、中外製薬株式会社から資金提供を受けた著者が含まれる。]

注意を要する副作用とその対策

1. 骨髄抑制

● 好中球減少

- 好中球減少、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、治療開始前及び治療期間中は、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察してください。特に重度な発現が認められた場合は、頻回に血液検査を行ってください。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用を考慮してください。
- 異常が認められた場合は休薬、中止等の適切な処置を行うとともに、回復するまで定期的に血液検査を実施してください。

■ 発現状況

未治療のDLBCL

(1) 国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験(GO39942試験[POLARIX試験])

好中球減少^{*1}は、ポライビー+R-CHP群で435例中200例(46.0%)、R-CHOP群で438例中187例(42.7%)に認められました。本試験においていずれの群でも好中球減少による死亡例は認められませんでした。

好中球減少^{*1}の発現状況：POLARIX試験⁹⁾(有害事象)

各サイクルの治験薬投与においては、G-CSF製剤の予防投与が必須とされていました。

試験相	第Ⅲ相	
	ポライビー+R-CHP群 (n=435)	R-CHOP群 (n=438)
全Grade	200 (46.0%)	187 (42.7%)
Grade≥3	182 (41.8%)	176 (40.2%)

※1：MedDRA PTの無顆粒球症、自己免疫性好中球減少症、杆状核好中球数減少、杆状核好中球百分率減少、周期性好中球減少症、発熱性好中球減少症、フェルティ症候群、顆粒球数減少、顆粒球減少症、特発性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性大腸炎、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、好中球数減少及び好中球百分率減少を集計

有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語はMedDRA v24.0に準拠

R-CHP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキソルビシン+プレドニゾロン(又はメチルプレドニゾロン)

R-CHOP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン(又はメチルプレドニゾロン)

再発又は難治性のDLBCL

(2) 海外第Ib/II相臨床試験(GO29365試験)

好中球減少^{※1}は、第II相ランダム化パートでは、ポライビー+BR群で39例中25例(64.1%)、BR群で39例中21例(53.8%)に認められました。本試験においていずれの群でも好中球減少による死亡例は認められませんでした。

好中球減少^{※1}の発現状況：GO29365試験¹¹⁾(有害事象)

各サイクルの治験薬投与において、G-CSF製剤の予防投与は、臨床試験開始時は推奨され、新剤型コホート実施時には必須とされていました。

試験相	第Ib相	第II相(ランダム化パート)		第II相 (新剤型 ^{※2} コホート)
投与群	ポライビー+BR群 (n=6)	ポライビー+BR群 (n=39)	BR群 (n=39)	ポライビー+BR群 (n=42)
全Grade	2 (33.3%)	25 (64.1%)	21 (53.8%)	25 (59.5%)
Grade≥3	2 (33.3%)	23 (59.0%)	18 (46.2%)	21 (50.0%)

※1：MedDRA SMQ「造血障害による白血球減少症(狭域)」に該当する事象を集計

※2：製造販売用製剤である凍結乾燥製剤

有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語は第Ib相/II相ランダム化パートはMedDRA v21.0、第II相新剤型コホートはMedDRA v22.0に準拠

BR：ベンダムスチン+リツキシマブ

(3) 国内第II相臨床試験(JO40762試験[P-DRIVE試験])

好中球減少^{※1}は、35例中23例(65.7%)に認められ、本試験において死亡例は認められませんでした。

好中球減少^{※1}の発現状況：P-DRIVE試験¹³⁾(有害事象)

各サイクルの治験薬投与においては、G-CSF製剤の予防投与が必須とされていました。

試験相	第II相
投与群	ポライビー+BR群 (n=35)
全Grade	23 (65.7%)
Grade≥3	23 (65.7%)

※1：MedDRA SMQ「造血障害による白血球減少症(狭域)」に該当する事象を集計

有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.03、集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準拠

BR：ベンダムスチン+リツキシマブ

注意を要する副作用とその対策

■ 発現時期

初回サイクルから好中球減少、発熱性好中球減少症があらわれる可能性があります。
Grade 3以上の好中球減少^{*1}の初回発現までの期間は以下のとおりでした。

Grade 3以上の好中球減少 ^{*1} 初回発現までの期間				
試験	レジメン	安全性 評価対象	平均値±標準偏差	中央値
未治療のDLBCL： 国際共同第Ⅲ相無作為化 二重盲検試験 (GO39942試験 [POLARIX試験])	ポライビー+R-CHP群	182例	— ^{*2}	0.43ヵ月 (範囲：0.1-7.2ヵ月)
	R-CHOP群	176例	— ^{*2}	0.43ヵ月 (範囲：0.1-6.4ヵ月)
再発又は難治性のDLBCL： 海外第Ib/Ⅱ相臨床試験 (GO29365試験)	ポライビー+BR群	25例	1.57±1.65ヵ月	1.15ヵ月 (範囲：0.1-7.4ヵ月)

臨床試験におけるGrade 3以上の好中球減少^{*1}の回復までの期間は以下のとおりでした。

Grade 3以上の好中球減少 ^{*1} 回復までの期間				
試験	レジメン	安全性 評価対象	平均値±標準偏差	中央値
未治療のDLBCL： 国際共同第Ⅲ相無作為化 二重盲検試験 (GO39942試験 [POLARIX試験])	ポライビー+R-CHP群	400件	— ^{*2}	0.20ヵ月 (範囲：0.0-16.5ヵ月) ^{*3}
	R-CHOP群	377件	— ^{*2}	0.23ヵ月 (範囲：0.0-10.8ヵ月) ^{*3}
再発又は難治性のDLBCL： 海外第Ib/Ⅱ相臨床試験 (GO29365試験)	ポライビー+BR群	25例	0.98±2.48ヵ月	0.26ヵ月 (範囲：0.1-12.5ヵ月)

※1：GO29365試験ではMedDRA SMQ「造血障害による白血球減少症(狭域)」に該当する事象を集計、POLARIX試験ではMedDRA PTの無顆粒球症、自己免疫性好中球減少症、杆状核好中球数減少、杆状核好中球百分率減少、周期性好中球減少症、発熱性好中球減少症、フェルティ症候群、顆粒球数減少、顆粒球減少症、特発性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性大腸炎、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、好中球数減少及び好中球百分率減少を集計

※2：POLARIX試験；平均値±標準偏差は該当なし

※3：月単位で計算しているため、1日の場合には0.0ヵ月の記載になっています。

■ 予防

好中球減少、発熱性好中球減少症が初回サイクルからあらわれることがあるので、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用を考慮してください。

なお、POLARIX試験、GO29365試験（臨床試験開始時は推奨、新剤型コホート実施時には必須）及びP-DRIVE試験では、各サイクルの治験薬投与において、G-CSF製剤が予防投与されていました。

POLARIX試験において、G-CSF製剤が投与された患者は、ポライビー+R-CHP群で90.3%、R-CHOP群で93.2%でした。

GO29365試験において、G-CSF製剤が投与された患者は、ポライビー+BR群で41～67%、BR群で33～57%でした。P-DRIVE試験については、P79をご参照ください。

➡G-CSF製剤の予防投与については、日本臨床腫瘍学会による発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドラインをご参照ください。(➡P85)

■ 対処法

投与中に好中球減少、発熱性好中球減少症等の異常が認められた場合は休薬、中止等の適切な処置を行うとともに、回復するまで定期的に血液検査を実施してください。

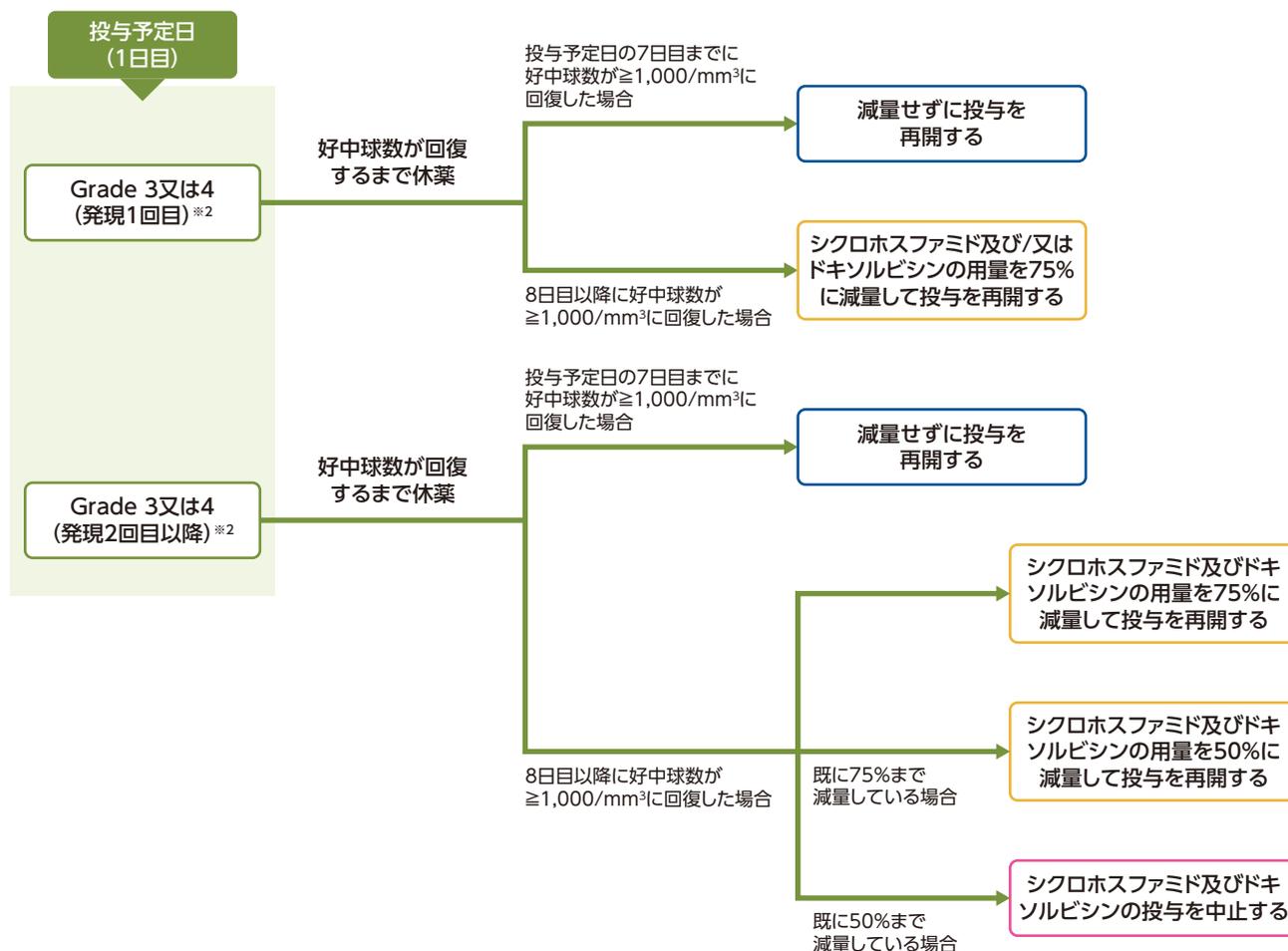
好中球減少が発現した場合の休薬等の基準



※1 : GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

ポライビー電子化された添付文書(2025年4月改訂[第9版])

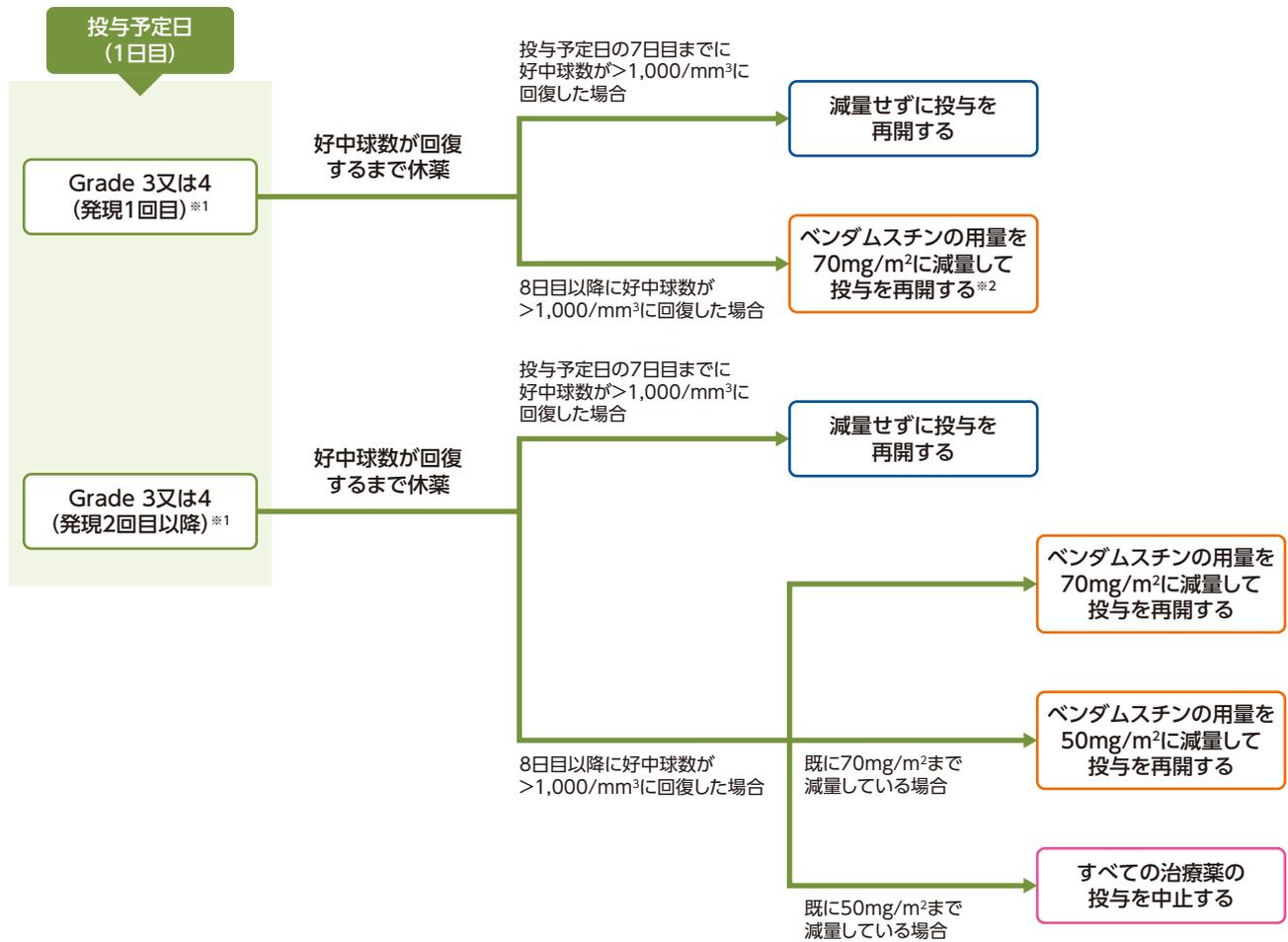
参考：POLARIX試験においてポライビー+R-CHP療法で好中球減少が発現した場合の休薬、減量、中止の基準



※2 : GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

注意を要する副作用とその対策

参考：GO29365試験、P-DRIVE試験においてポリビー+BR療法で好中球減少が発現した場合の休薬、減量、中止の基準



※1：GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

※2：主原因がリンパ腫である場合を除く。

● 血小板減少

- 血小板減少があらわれることがあるので、本剤の治療開始前及び治療期間中は、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察してください。特に重度な発現が認められた場合は、頻回に血液検査を行ってください。
- 異常が認められた場合は休薬、中止等の適切な処置を行うとともに、回復するまで定期的に血液検査を実施してください。

■ 発現状況

未治療のDLBCL

(1) 国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験(GO39942試験 [POLARIX試験])

血小板減少^{*1}は、ポライビー+R-CHP群で435例中58例(13.3%)、R-CHOP群で438例中58例(13.2%)に認められました。本試験においていずれの群でも血小板減少による死亡例は認められませんでした。

血小板減少 ^{*1} の発現状況：POLARIX試験 ⁹⁾ (有害事象)		
試験相	第Ⅲ相	
投与群	ポライビー+R-CHP群 (n=435)	R-CHOP群 (n=438)
全Grade	58 (13.3%)	58 (13.2%)
Grade≥3	23 (5.3%)	22 (5.0%)

※1：MedDRA SMQ「造血障害による血小板減少症(狭域)」に該当する事象を集計
有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語はMedDRA v24.0に準拠
R-CHP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+プレドニゾン(又はメチルプレドニゾン)
R-CHOP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾン(又はメチルプレドニゾン)

再発又は難治性のDLBCL

(2) 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験(GO29365試験)

血小板減少^{*1}は、第Ⅱ相ランダム化パートでは、ポライビー+BR群で39例中20例(51.3%)、BR群で39例中13例(33.3%)に認められました。本試験においていずれの群でも血小板減少による死亡例は認められませんでした。

血小板減少 ^{*1} の発現状況：GO29365試験 ¹¹⁾ (有害事象)				
試験相	第Ⅰb相	第Ⅱ相(ランダム化パート)		第Ⅱ相 (新剤型 ^{*2} コホート)
投与群	ポライビー+BR群 (n=6)	ポライビー+BR群 (n=39)	BR群 (n=39)	ポライビー+BR群 (n=42)
全Grade	2 (33.3%)	20 (51.3%)	13 (33.3%)	10 (23.8%)
Grade≥3	1 (16.7%)	17 (43.6%)	10 (25.6%)	8 (19.0%)

※1：MedDRA SMQ「造血障害による血小板減少症(狭域)」に該当する事象を集計
※2：製造販売用製剤である凍結乾燥製剤
有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語は第Ⅰb相/Ⅱ相ランダム化パートはMedDRA v21.0、第Ⅱ相新剤型コホートはMedDRA v22.0に準拠
BR：ベンダムスチン+リツキシマブ

注意を要する副作用とその対策

(3) 国内第Ⅱ相臨床試験(JO40762試験[P-DRIVE試験])

血小板減少^{※1}は、35例中18例(51.4%)に認められ、本試験において死亡例は認められませんでした。

血小板減少 ^{※1} の発現状況：P-DRIVE試験 ¹³⁾ (有害事象)	
試験相	第Ⅱ相
投与群	ポライビー+BR群 (n=35)
全Grade	18 (51.4%)
Grade≥3	14 (40.0%)

※1：MedDRA SMQ「造血障害による血小板減少症(狭域)」に該当する事象を集計
有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.03、集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準拠
BR：ペンダムスチン+リツキシマブ

なお、GO29365試験及びP-DRIVE試験において、重篤又はGrade 3以上の血小板減少に該当する有害事象を発現したいずれの症例においても、当該有害事象発現期間において出血に関連する有害事象は認められませんでした。

■ 対処法

- 投与中に血小板減少等の異常が認められた場合は休薬、中止等の適切な処置を行ってください。
POLARIX試験において、血小板の輸血が実施された患者は、ポライビー+R-CHP群で3.4%、R-CHOP群で2.1%でした。
GO29365試験において、血小板の輸血が実施された患者は、ポライビー+BR群で10.3%、BR群で12.8%でした。
P-DRIVE試験において、血小板の輸血が実施された患者は、22.9%でした。
- 異常が回復するまで定期的に血液検査を実施してください。

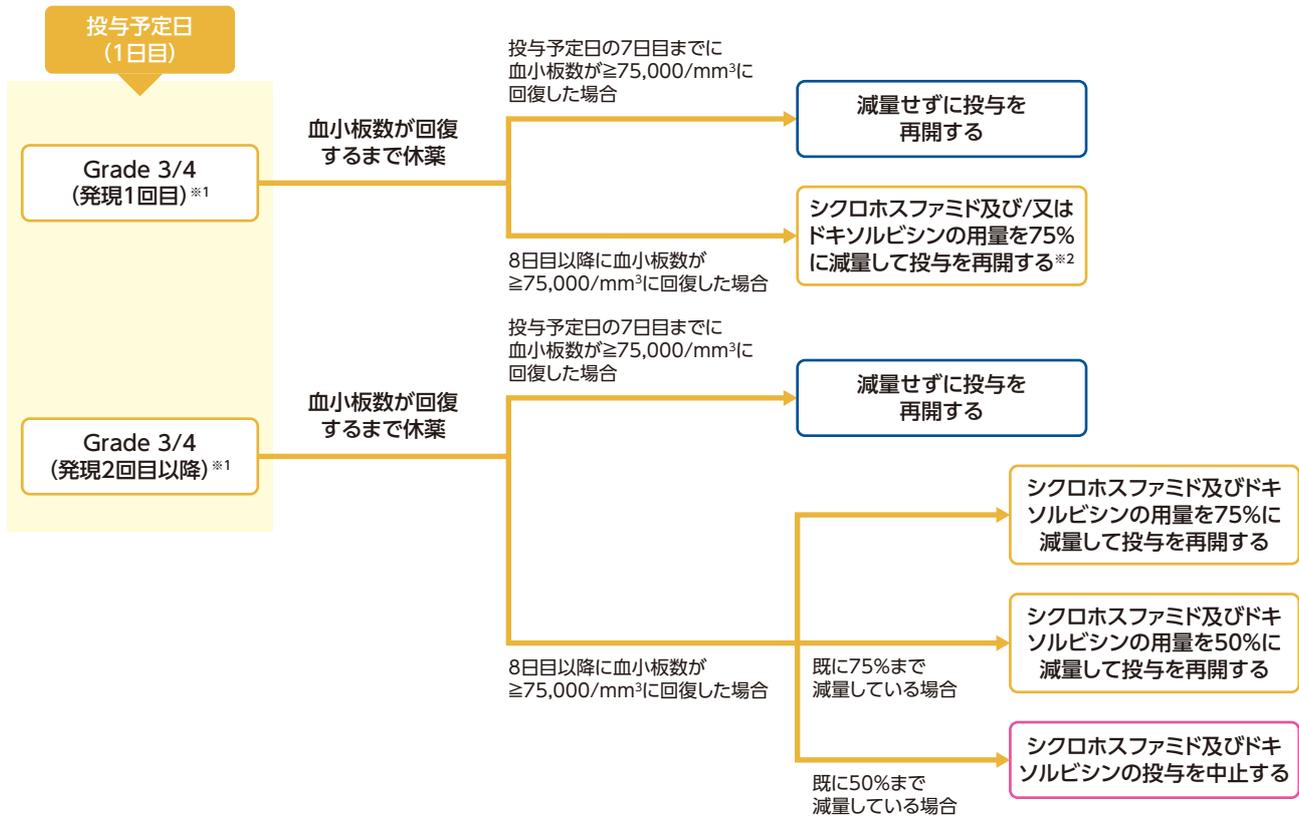
血小板減少が発現した場合の休薬等の基準



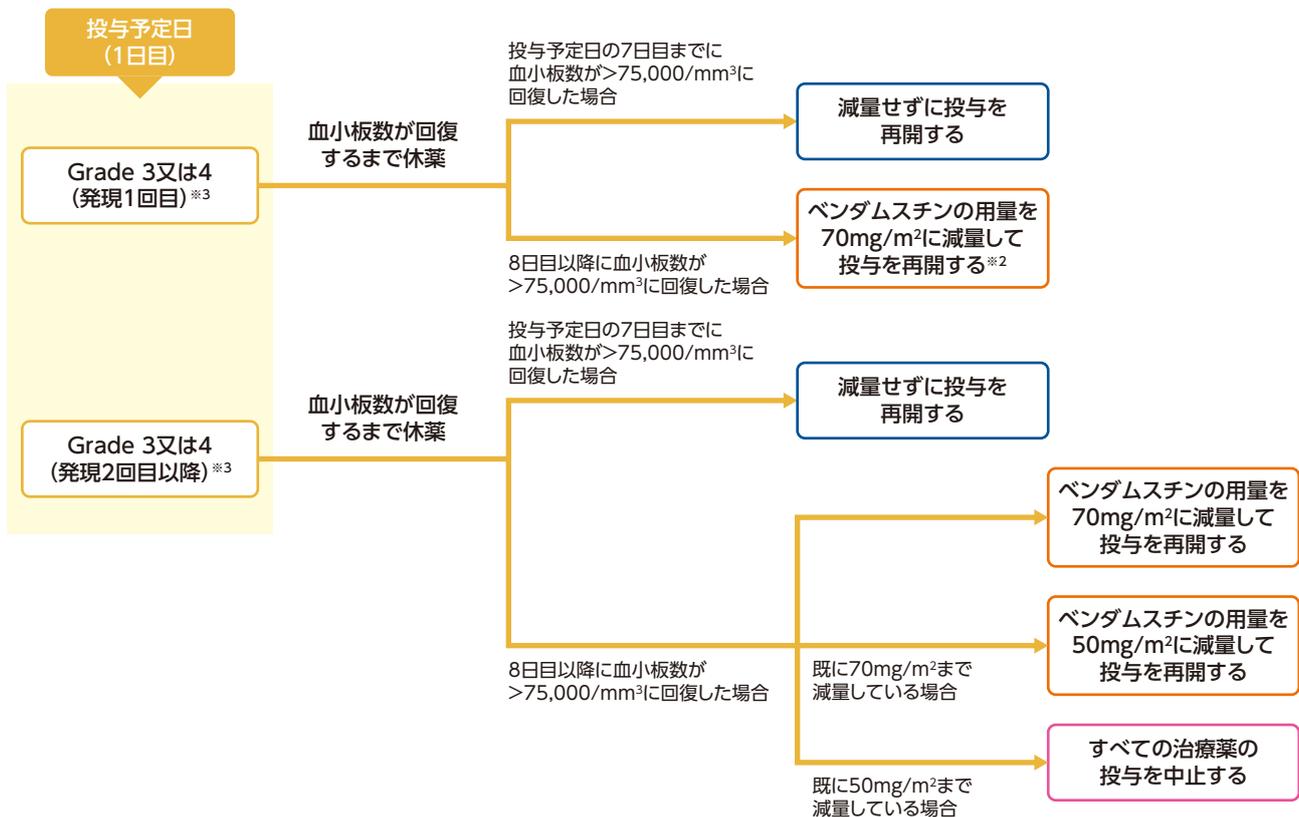
※1：GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

ポライビー電子化された添付文書(2025年4月改訂【第9版】)

参考：POLARIX試験においてポライビー+R-CHP療法で血小板減少が発現した場合の休薬、減量、中止の基準



参考：GO29365試験、P-DRIVE試験においてポライビー+BR療法で血小板減少が発現した場合の休薬、減量、中止の基準



※1：GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。
 ※2：主原因がリンパ腫である場合を除く。
 ※3：GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

Q & A

注意を要する副作用とその対策

● 貧血

- 貧血があらわれることがあるので、本剤の治療開始前及び治療期間中は、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察してください。特に重度な発現が認められた場合は、頻回に血液検査を行ってください。
- 異常が認められた場合は休薬、中止等の適切な処置を行うとともに、回復するまで定期的に血液検査を実施してください。

■ 発現状況

未治療のDLBCL

(1) 国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験(GO39942試験[POLARIX試験])

貧血^{※1}は、ポライビー+R-CHP群で435例中125例(28.7%)、R-CHOP群で438例中118例(26.9%)に認められました。本試験においていずれの群でも貧血による死亡例は認められませんでした。

貧血 ^{※1} の発現状況：POLARIX試験 ⁹⁾ (有害事象)		
試験相	第Ⅲ相	
投与群	ポライビー+R-CHP群 (n=435)	R-CHOP群 (n=438)
全Grade	125 (28.7%)	118 (26.9%)
Grade≥3	52 (12.0%)	38 (8.7%)

※1：MedDRA SMQ「造血障害による赤血球減少症(広域)」に該当する事象を集計
有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語はMedDRA v24.0に準拠
R-CHP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+プレドニゾン(又はメチルプレドニゾン)
R-CHOP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾン(又はメチルプレドニゾン)

再発又は難治性のDLBCL

(2) 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験(GO29365試験)

貧血^{※1}は、第Ⅱ相ランダム化パートでは、ポライビー+BR群で39例中21例(53.8%)、BR群で39例中10例(25.6%)に認められました。本試験においていずれの群でも貧血による死亡例は認められませんでした。

貧血 ^{※1} の発現状況：GO29365試験 ¹¹⁾ (有害事象)				
試験相	第Ⅰb相	第Ⅱ相(ランダム化パート)		第Ⅱ相 (新剤型 ^{※2} コホート)
投与群	ポライビー+BR群 (n=6)	ポライビー+BR群 (n=39)	BR群 (n=39)	ポライビー+BR群 (n=42)
全Grade	0	21 (53.8%)	10 (25.6%)	9 (21.4%)
Grade≥3	0	11 (28.2%)	7 (17.9%)	3 (7.1%)

※1：MedDRA SMQ「造血障害による赤血球減少症(広域)」に該当する事象を集計
※2：製造販売用製剤である凍結乾燥製剤
有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語は第Ⅰb相/Ⅱ相ランダム化パートはMedDRA v21.0、第Ⅱ相新剤型コホートはMedDRA v22.0に準拠
BR：ベンダムスチン+リツキシマブ

(3) 国内第Ⅱ相臨床試験(JO40762試験[P-DRIVE試験])

貧血^{※1}は、35例中16例(45.7%)に認められ、本試験において死亡例は認められませんでした。

貧血 ^{※1} の発現状況：P-DRIVE試験 ¹³⁾ (有害事象)	
試験相	第Ⅱ相
投与群	ポライビー+BR群 (n=35)
全Grade	16 (45.7%)
Grade≥3	13 (37.1%)

※1：MedDRA SMQ「造血障害による赤血球減少症(広域)」に該当する事象を集計
有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.03、集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準拠
BR：ペンダムスチン+リツキシマブ

■ 対処法

- 投与中に貧血等の異常が認められた場合は休薬、中止等の適切な処置を行ってください。
POLARIX試験において、赤血球の輸血が実施された患者は、ポライビー+R-CHP群で13.6%、R-CHOP群で10.0%でした。
GO29365試験において、赤血球の輸血が実施された患者は、ポライビー+BR群で23.1%、BR群で17.9%でした。
P-DRIVE試験において、赤血球の輸血が実施された患者は、28.6%でした。
- 異常が回復するまで定期的に血液検査を実施してください。

注意を要する副作用とその対策

2. 感染症

- 重篤な肺炎及び敗血症等、日和見感染を含む感染症があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されています。
- 感染症を合併している患者では骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがあるので、本剤の投与を考慮する際には十分に注意してください。

■ 症状

細菌、真菌、ウイルスによる感染症 (肺炎、敗血症等)

■ 発現状況

未治療のDLBCL

(1) 国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験(GO39942試験 [POLARIX試験])

感染症^{※1}は、ポライビー+R-CHP群で435例中216例(49.7%)、R-CHOP群で438例中187例(42.7%)に認められました。ポライビー+R-CHP群における感染症による死亡例は、肺炎4例、敗血症1例であり、肺炎3例は治験薬との因果関係が否定されませんでした。

感染症 ^{※1} の発現状況：POLARIX試験 ⁹⁾ (有害事象)		
試験相	第Ⅲ相	
投与群	ポライビー+R-CHP群 (n=435)	R-CHOP群 (n=438)
全Grade	216 (49.7%)	187 (42.7%)
Grade 3-4	61 (14.0%)	49 (11.2%)
Grade 5	5 (1.1%)	6 (1.4%)

※1：MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計

有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0. 集計に用いた用語はMedDRA v24.0に準拠

R-CHP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+プレドニゾロン(又はメチルプレドニゾロン)

R-CHOP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン(又はメチルプレドニゾロン)

POLARIX試験⁹⁾のいずれかの群で1.0%以上に認められた感染症^{**1} (有害事象)

投与群	ポリビー+R-CHP群 (n=435)	R-CHOP群 (n=438)
尿路感染	35 (8.0%)	24 (5.5%)
肺炎	32 (7.4%)	28 (6.4%)
上気道感染	31 (7.1%)	39 (8.9%)
上咽頭炎	18 (4.1%)	18 (4.1%)
鼻炎	17 (3.9%)	11 (2.5%)
結膜炎	10 (2.3%)	5 (1.1%)
気管支炎	9 (2.1%)	12 (2.7%)
蜂巣炎	9 (2.1%)	5 (1.1%)
口腔カンジダ症	8 (1.8%)	9 (2.1%)
気道感染	8 (1.8%)	5 (1.1%)
感染	8 (1.8%)	4 (0.9%)
インフルエンザ	8 (1.8%)	3 (0.7%)
皮膚感染	8 (1.8%)	3 (0.7%)
口腔ヘルペス	7 (1.6%)	7 (1.6%)
帯状疱疹	6 (1.4%)	4 (0.9%)
副鼻腔炎	6 (1.4%)	3 (0.7%)
敗血症	5 (1.1%)	8 (1.8%)
皮膚真菌感染	5 (1.1%)	0
カンジダ感染	4 (0.9%)	9 (2.1%)
爪真菌症	4 (0.9%)	6 (1.4%)
膀胱炎	1 (0.2%)	6 (1.4%)

※1：MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計

集計に用いた用語はMedDRA v24.0に準拠

R-CHP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+プレドニゾロン (又はメチルプレドニゾロン)

R-CHOP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン (又はメチルプレドニゾロン)

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験の成績

Q & A

注意を要する副作用とその対策

再発又は難治性のDLBCL

(2) 海外第Ib/II相臨床試験(GO29365試験)

感染症^{※1}は、第II相ランダム化パートでは、ポライビー+BR群で39例中21例(53.8%)、BR群で39例中20例(51.3%)に認められました。ポライビー+BR群における感染症による死亡例は、第II相ランダム化パートでは、肺炎2例、敗血症、ヘルペス性髄膜炎が各1例であり、肺炎及びヘルペス性髄膜炎の各1例は治験薬との因果関係が否定されませんでした。

感染症^{※1}の発現状況：GO29365試験¹¹⁾(有害事象)

抗ウイルス薬（適用範囲にHSV、VZVを含む）及び抗ニューモシスチス薬の予防投与を治療開始時に開始し、治療完了後6ヵ月以上継続すること、またそれ以外の抗菌/抗真菌/抗ウイルス薬についても、治験担当医師の判断で予防投与が可能とされています。

試験相	第II相(ランダム化パート)			第II相 (新剤型 ^{※2} コホート)
	第Ib相	ポライビー+BR群 (n=39)	BR群 (n=39)	
投与群	ポライビー+BR群 (n=6)	ポライビー+BR群 (n=39)	BR群 (n=39)	ポライビー+BR群 (n=42)
全Grade	3 (50.0%)	21 (53.8%)	20 (51.3%)	25 (59.5%)
Grade 3-4	2 (33.3%)	9 (23.1%)	8 (20.5%)	12 (28.6%)
Grade 5	0	4 (10.3%)	4 (10.3%)	2 (4.8%)

※1：MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計

※2：製造販売用製剤である凍結乾燥製剤

有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語は第Ib相/II相ランダム化パートはMedDRA v21.0、第II相新剤型コホートはMedDRA v22.0に準拠

HSV：単純ヘルペスウイルス、VZV：帯状疱疹ウイルス、BR：ベンダムスチン+リツキシマブ

GO29365試験¹¹⁾ 第II相ランダム化パートのポライビー+BR群、BR群いずれかの群で5.0%以上に認められた感染症^{※1}(有害事象)

投与群	ポライビー+BR群(n=39)	BR群(n=39)
肺炎	5 (12.8%)	4 (10.3%)
上気道感染	2 (5.1%)	1 (2.6%)
ヘルペスウイルス感染	3 (7.7%)	0
帯状疱疹	1 (2.6%)	2 (5.1%)
尿路感染	1 (2.6%)	2 (5.1%)
敗血症	2 (5.1%)	2 (5.1%)
口腔カンジダ症	2 (5.1%)	0
口腔ヘルペス	0	2 (5.1%)

※1：MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計

集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準拠

BR：ベンダムスチン+リツキシマブ

(3) 国内第Ⅱ相臨床試験(JO40762試験[P-DRIVE試験])

感染症^{*1}は、35例中14例(40.0%)に認められ、本試験において死亡例は認められませんでした。

感染症^{*1}の発現状況：P-DRIVE試験¹³⁾(有害事象)

抗ウイルス薬(適用範囲にHSV、VZVを含む)及び抗ニューモシスチス薬の予防投与を治療開始時に開始し、治療完了後6ヵ月以上継続すること、またそれ以外の抗菌/抗真菌/抗ウイルス薬についても、治験担当医師の判断で予防投与が可能とされていました。

試験相	第Ⅱ相
投与群	ポライビー+BR群 (n=35)
全Grade	14 (40.0%)
Grade 3-4	6 (17.1%)
Grade 5	0

※1：MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計
有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.03。集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準拠
HSV：単純ヘルペスウイルス、VZV：帯状疱疹ウイルス、BR：ペンダムスチン+リツキシマブ

P-DRIVE試験¹³⁾で認められた感染症^{*1}(有害事象)

投与群	ポライビー+BR群(n=35)
ウイルス感染	1 (2.9%)
クレブシエラ菌性肺炎	1 (2.9%)
クレブシエラ性敗血症	1 (2.9%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (2.9%)
コリネバクテリウム感染	1 (2.9%)
サイトメガロウイルス血症	1 (2.9%)
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (2.9%)
サルモネラ性菌血症	1 (2.9%)
胃腸炎	1 (2.9%)
医療機器関連感染	1 (2.9%)
陰茎感染	1 (2.9%)
口腔カンジダ症	1 (2.9%)
上咽頭炎	1 (2.9%)
創傷感染	1 (2.9%)
帯状疱疹	1 (2.9%)
虫垂炎	1 (2.9%)
腸球菌性菌血症	1 (2.9%)
尿路感染	1 (2.9%)
敗血症性ショック	1 (2.9%)
肺感染	1 (2.9%)
副鼻腔炎	1 (2.9%)
膀胱炎	1 (2.9%)

※1：MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計
集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準拠
BR：ペンダムスチン+リツキシマブ

注意を要する副作用とその対策

■ 予防

細菌、真菌、ウイルスによる感染があらわれることがあるので、適切な予防処置を考慮してください。
(→P15)

POLARIX試験において、治験担当医師の判断で、ウイルス、真菌、細菌又はニューモシスチス感染に対する抗感染症薬の予防投与が可能とされていました。

POLARIX試験におけるサルファ剤/抗真菌薬/抗菌薬/抗ウイルス薬の予防投与状況は、P78をご参照ください。

また、GO29365試験及びP-DRIVE試験では、抗ウイルス薬(HSV、VZVを含む)及び抗ニューモシスチス薬の予防投与を治験開始時に開始し、治療完了後6ヵ月以上継続することとされていました。

P-DRIVE試験におけるサルファ剤/抗真菌薬/抗菌薬/抗ウイルス薬の予防投与状況は、P79をご参照ください。

■ 対処法

本剤の治療期間中及び治療終了後は、患者の状態を十分に観察してください。異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行ってください。

3. 末梢性ニューロパチー

- 末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、多発ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー等があらわれることがあるので、感覚鈍麻、筋力低下、錯感覚、知覚過敏、異常感覚、神経障害性疼痛、灼熱感、脱力、歩行障害等の症状があらわれた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等を考慮してください。
- 末梢性ニューロパチーを合併している患者では症状を悪化させるおそれがあるので、本剤投与に先立って末梢性ニューロパチーの有無を確認し、慎重に投与してください。

■ 症状

感覚鈍麻、筋力低下、錯感覚、知覚過敏、異常感覚、神経障害性疼痛、灼熱感、脱力、歩行障害等

■ 発現状況

未治療のDLBCL

(1) 国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験(GO39942試験[POLARIX試験])

末梢性ニューロパチー^{※1}は、ポライビー+R-CHP群で435例中230例(52.9%)、R-CHOP群で438例中236例(53.9%)に認められました。ポライビー+R-CHP群におけるGrade 3以上の発現は7例であり、その内訳は末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチーが各2例、多発ニューロパチー、腓骨神経麻痺が各1例でした。なお、ポライビー+R-CHP群において、いずれかの治験薬を中止したのは3例で、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー、多発ニューロパチーが各1例でした。ポライビー+R-CHP群で発現が認められた230例において、16例は末梢性ニューロパチーの既往歴があり、14例はベースライン時に末梢性ニューロパチーを有していました。本試験においていずれの群でも末梢性ニューロパチーによる死亡例は認められませんでした。

末梢性ニューロパチー^{※1}の発現状況：POLARIX試験⁹⁾(有害事象)

試験相	第Ⅲ相	
	ポライビー+R-CHP群 (n=435)	R-CHOP群 (n=438)
投与群		
全Grade	230 (52.9%)	236 (53.9%)
Grade 1	170 (39.1%)	163 (37.2%)
Grade 2	53 (12.2%)	68 (15.5%)
Grade ≥ 3	7 (1.6%)	5 (1.1%)
いずれかの治験薬の 中止に至った有害事象	3 (0.7%)	10 (2.3%)
いずれかの治験薬の 減量に至った有害事象	20 (4.6%)	36 (8.2%)
いずれかの治験薬の 休薬に至った有害事象	6 (1.4%)	5 (1.1%)

※1：MedDRA SMQ「末梢性ニューロパチー(広域)」に該当する事象(筋力低下、歩行障害を除く)を集計

有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語はMedDRA v24.0に準拠

R-CHP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+プレドニゾロン(又はメチルプレドニゾロン)

R-CHOP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン(又はメチルプレドニゾロン)

注意を要する副作用とその対策

POLARIX試験 ⁹⁾ のいずれかの群で2例以上に認められた末梢性ニューロパチー ^{*1} (有害事象)		
投与群	ポライビー+R-CHP群(n=435)	R-CHOP群(n=438)
末梢性ニューロパチー	105 (24.1%)	99 (22.6%)
末梢性感覚ニューロパチー	85 (19.5%)	94 (21.5%)
錯感覚	29 (6.7%)	20 (4.6%)
感覚鈍麻	16 (3.7%)	14 (3.2%)
多発ニューロパチー	6 (1.4%)	11 (2.5%)
異常感覚	5 (1.1%)	2 (0.5%)
末梢性運動ニューロパチー	3 (0.7%)	10 (2.3%)
神経痛	2 (0.5%)	2 (0.5%)
末梢性感覚運動ニューロパチー	2 (0.5%)	1 (0.2%)

※1：MedDRA SMQ「末梢性ニューロパチー(広域)」に該当する事象(筋力低下、歩行障害を除く)を集計
集計に用いた用語はMedDRA v24.0に準拠

R-CHP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+プレドニゾン(又はメチルプレドニゾン)

R-CHOP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾン(又はメチルプレドニゾン)

再発又は難治性のDLBCL

(2) 海外第Ib/II相臨床試験(GO29365試験)

末梢性ニューロパチー^{*2}は、第II相ランダム化パートでは、ポライビー+BR群で39例中17例(43.6%)、BR群で39例中3例(7.7%)に認められました。

ポライビー+BR群におけるGrade 2以上の発現は6例であり、その内訳は末梢性ニューロパチーが5例、末梢性感覚ニューロパチーが1例、筋力低下が1例でした。なお、ポライビー+BR群において、いずれかの治験薬を中止した1例は筋萎縮(Grade 1)でした。

第Ib/II相のポライビー+BR群で発現が認められた18例において、10例は末梢性ニューロパチーの既往歴があり、8例はベースライン時にGrade 1の末梢性ニューロパチーを有していました。本試験においていずれの群でも末梢性ニューロパチーによる死亡例は認められませんでした。

末梢性ニューロパチー ^{*2} の発現状況：GO29365試験 ¹¹⁾ (有害事象)				
試験相	第Ib相	第II相(ランダム化パート)		第II相 (新剤型 ^{*3} コホート)
投与群	ポライビー+BR群 (n=6)	ポライビー+BR群 (n=39)	BR群 (n=39)	ポライビー+BR群 (n=42)
全Grade	1 (16.7%)	17 (43.6%)	3 (7.7%)	11 (26.2%)
Grade 1	1 (16.7%)	11 (28.2%)	1 (2.6%)	6 (14.3%)
Grade 2	0	6 (15.4%)	2 (5.1%)	3 (7.1%)
Grade ≥3	0	0	0	2 (4.8%)
いずれかの治験薬の 中止に至った有害事象	0	1 (2.6%)	0	2 (4.8%)
いずれかの治験薬の 減量に至った有害事象	0	2 (5.1%)	0	0
いずれかの治験薬の 休薬に至った有害事象	0	2 (5.1%)	0	0

※2：MedDRA SMQ「末梢性ニューロパチー(広域)」に該当する事象を集計

※3：製造販売用製剤である凍結乾燥製剤

有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語は第Ib相/II相ランダム化パートはMedDRA v21.0、第II相新剤型コホートはMedDRA v22.0に準拠

BR：ベンダムスチン+リツキシマブ

GO29365試験¹¹⁾ 第Ⅱ相ランダム化パートのポライビー+BR群、BR群いずれかの群で5.0%以上に認められた末梢性ニューロパチー^{※1}(有害事象)

投与群	ポライビー+BR群 (n=39)	BR群 (n=39)
末梢性ニューロパチー	9 (23.1%)	1 (2.6%)
末梢性感覚ニューロパチー	6 (15.4%)	0
筋力低下	2 (5.1%)	1 (2.6%)
感覚鈍麻	2 (5.1%)	0
錯感覚	2 (5.1%)	0

※1：MedDRA SMQ「末梢性ニューロパチー(広域)」に該当する事象を集計
集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準拠
BR：ペンダムスチン+リツキシマブ

(3) 国内第Ⅱ相臨床試験(JO40762試験[P-DRIVE試験])

末梢性ニューロパチー^{※1}は、35例中5例(14.3%)に認められ、本試験において死亡例は認められませんでした。5例において、ベースライン時に末梢性ニューロパチーを有していた症例はありませんでした。

末梢性ニューロパチー^{※1}の発現状況：P-DRIVE試験¹³⁾(有害事象)

試験相	第Ⅱ相
投与群	ポライビー+BR群 (n=35)
全Grade	5 (14.3%)
Grade 1	3 (8.6%)
Grade 2	2 (5.7%)
Grade ≥ 3	0
いずれかの治験薬の中止に至った有害事象	1 (2.9%)
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象	0
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象	0

※1：MedDRA SMQ「末梢性ニューロパチー(広域)」に該当する事象を集計
有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.03、集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準拠
BR：ペンダムスチン+リツキシマブ

P-DRIVE試験¹³⁾で認められた末梢性ニューロパチー^{※1}(有害事象)

投与群	ポライビー+BR群 (n=35)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (11.4%)
末梢性ニューロパチー	1 (2.9%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (2.9%)

※1：MedDRA SMQ「末梢性ニューロパチー(広域)」に該当する事象を集計
集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準拠
BR：ペンダムスチン+リツキシマブ

注意を要する副作用とその対策

発現時期

末梢性ニューロパチーがあらわれることがあり、投与継続とともに発現の可能性が増加します。臨床試験におけるGrade 2以上の末梢性ニューロパチー^{※1}の初回発現までの期間は以下のとおりでした。

Grade 2以上の末梢性ニューロパチー ^{※1} 初回発現までの期間				
試験	レジメン	安全性評価対象	平均値±標準偏差	中央値
未治療のDLBCL： 国際共同第Ⅲ相無作為化 二重盲検試験 (GO39942試験 [POLARIX試験])	ポライビー+R-CHP群	60例	— ^{※2}	2.25ヵ月 (範囲：0.0-7.6ヵ月) ^{※3}
	R-CHOP群	73例	— ^{※2}	1.68ヵ月 (範囲：0.0-4.9ヵ月) ^{※3}
再発又は難治性のDLBCL： 海外第Ib/Ⅱ相臨床試験 (GO29365試験)	ポライビー+BR群	6例	2.24±1.51ヵ月	1.99ヵ月 (範囲：0.4-4.9ヵ月)

臨床試験におけるGrade 2以上の末梢性ニューロパチー^{※1}の回復までの期間は以下のとおりでした。

Grade 2以上の末梢性ニューロパチー ^{※1} 回復までの期間				
試験	レジメン	安全性評価対象	平均値±標準偏差	中央値
未治療のDLBCL： 国際共同第Ⅲ相無作為化 二重盲検試験 (GO39942試験 [POLARIX試験])	ポライビー+R-CHP群	31件	— ^{※2}	8.05ヵ月 (範囲：0.0-21.0ヵ月) ^{※3}
	R-CHOP群	56件	— ^{※2}	6.23ヵ月 (範囲：0.0-23.2ヵ月) ^{※3}
再発又は難治性のDLBCL： 海外第Ib/Ⅱ相臨床試験 (GO29365試験)	ポライビー+BR群	6例	2.75±4.04ヵ月	1.53ヵ月 (範囲：0.3-10.9ヵ月)

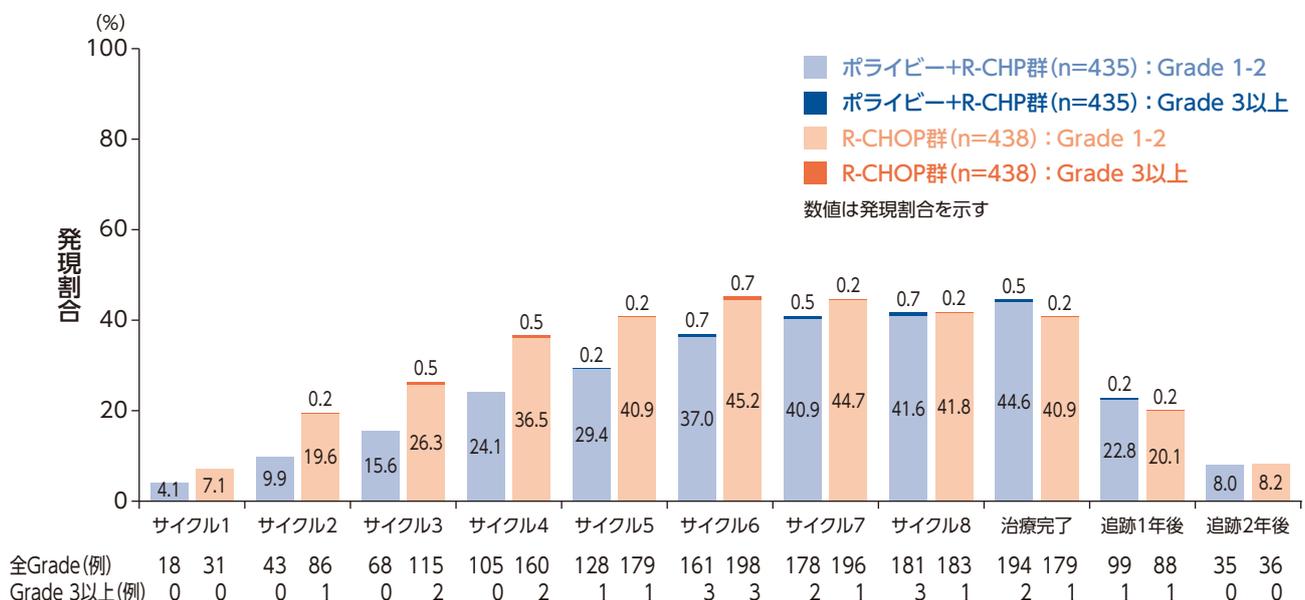
※1：POLARIX試験ではMedDRA SMQ「末梢性ニューロパチー（広域）」に該当する事象（筋力低下、歩行障害を除く）を集計、GO29365試験ではMedDRA SMQ「末梢性ニューロパチー（広域）」に該当する事象を集計

※2：POLARIX試験；平均値±標準偏差は該当なし

※3：月単位で計算しているため、1日の場合には0.0ヵ月の記載になっています。

POLARIX試験におけるポライビー+R-CHP群 (n=435)、R-CHOP群 (n=438) のサイクル別の末梢性ニューロパチーの発現状況は以下のとおりでした。

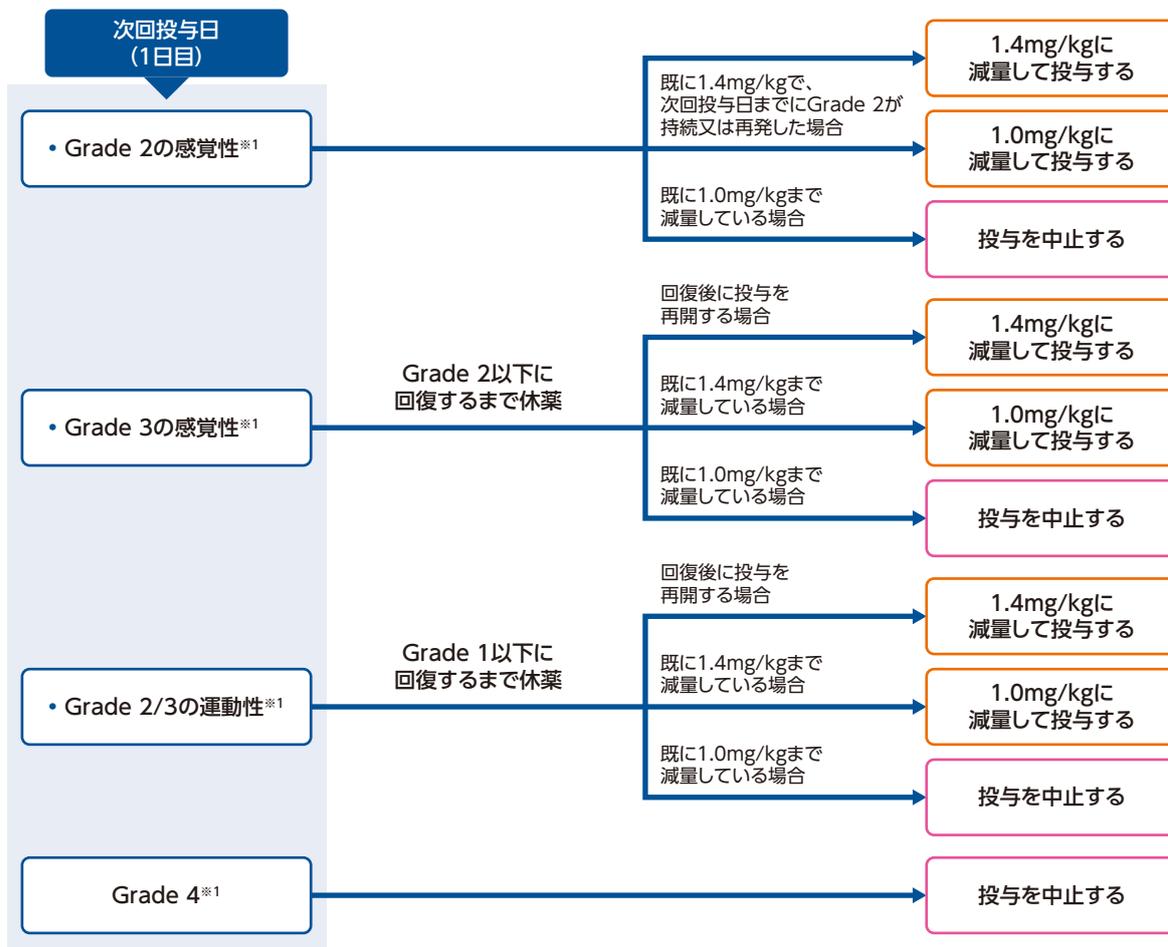
POLARIX試験⁹⁾におけるサイクル別の末梢性ニューロパチー発現状況



■ 対処法

- 感覚鈍麻、筋力低下、錯感覚、知覚過敏、異常感覚、神経障害性疼痛、灼熱感、脱力、歩行障害等の症状があらわれた場合は、本剤の休薬、減量又は中止等を考慮してください。

ポライビー+R-CHP療法で末梢性ニューロパチーが発現した場合の休薬、減量、中止の基準

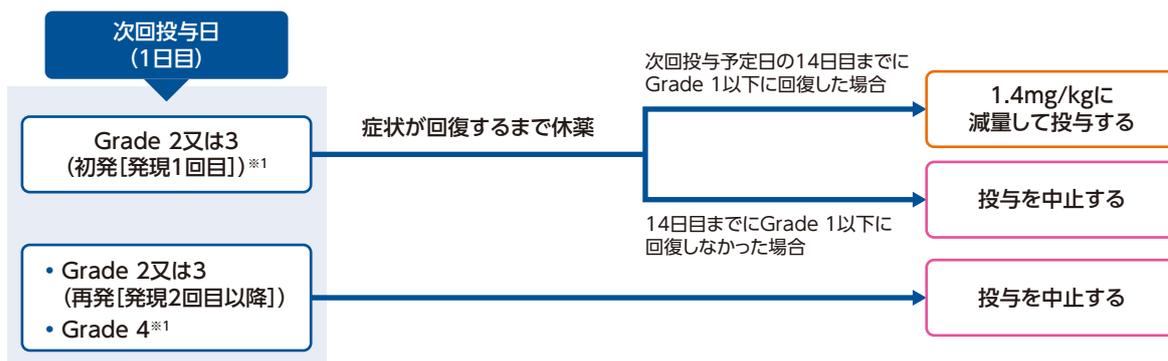


※1：Gradeは NCI-CTCAE v4.03に準じる。

ポライビー電子化された添付文書(2025年4月改訂[第9版])

参考：臨床試験では、本剤以外のR-CHPは、本剤に関わらず、休薬、減量等を行わずに投与するよう規定されていました(併用する抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、各製品の電子化された添付文書をご参照ください)。

ポライビー+BR療法で末梢性ニューロパチーが発現した場合の休薬、減量、中止の基準



※1：Gradeは NCI-CTCAE v4.03に準じる。

ポライビー電子化された添付文書(2025年4月改訂[第9版])

注意を要する副作用とその対策

4. Infusion reaction

- 嘔吐、発疹、発熱、悪寒、紅潮、呼吸困難、低血圧等を含む infusion reaction があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められましたが、2回目以降の投与時にも認められています。
- 異常が認められた場合には、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

■ 症状

嘔吐、発疹、発熱、悪寒、紅潮、呼吸困難、低血圧等

■ 発現状況

未治療のDLBCL

(1) 国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験(GO39942試験[POLARIX試験])

Infusion reaction^{※1}は、ポライビー+R-CHP群で435例中58例(13.3%)、R-CHOP群で438例中70例(16.0%)に認められました。本試験においていずれの群でもinfusion reactionによる死亡例は認められませんでした。

Infusion reaction ^{※1} の発現状況：POLARIX試験 ⁹⁾ (有害事象)		
試験相	第Ⅲ相	
投与群	ポライビー+R-CHP群 (n=435)	R-CHOP群 (n=438)
全Grade	58 (13.3%)	70 (16.0%)
Grade≥3	5 (1.1%)	7 (1.6%)

※1：投与中及び投与後24時間以内に発現した主治医がいずれかの治験薬と因果関係が否定できないと判断した事象のうち、infusion reaction様事象を集計

有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語はMedDRA v24.0に準拠

R-CHP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルピシン+プレドニゾン(又はメチルプレドニゾン)

R-CHOP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルピシン+ビンクリスチン+プレドニゾン(又はメチルプレドニゾン)

再発又は難治性のDLBCL

(2) 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験(GO29365試験)

Infusion reaction^{※2}は、第Ⅱ相ランダム化パートでは、ポライビー+BR群で39例中17例(43.6%)、BR群で39例中12例(30.8%)に認められました。本試験においていずれの群でもinfusion reactionによる死亡例は認められませんでした。

Infusion reaction ^{※2} の発現状況：GO29365試験 ¹¹⁾ (有害事象)				
試験相	第Ⅰb相	第Ⅱ相(ランダム化パート)		第Ⅱ相 (新剤型 ^{※3} コホート)
投与群	ポライビー+BR群 (n=6)	ポライビー+BR群 (n=39)	BR群 (n=39)	ポライビー+BR群 (n=42)
全Grade	3 (50.0%)	17 (43.6%)	12 (30.8%)	17 (40.5%)
Grade≥3	0	4 (10.3%)	5 (12.8%)	6 (14.3%)

※2：いずれかの治験薬の投与中又は投与後24時間以内に発現したいずれかの治験薬に関連する有害事象

※3：製造販売用製剤である凍結乾燥製剤

有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語は第Ⅰb相/Ⅱ相ランダム化パートはMedDRA v21.0、第Ⅱ相新剤型コホートはMedDRA v22.0に準拠

BR：ペンダムスチン+リツキシマブ

(3) 国内第Ⅱ相臨床試験(JO40762試験[P-DRIVE試験])

Infusion reaction^{※1}は、35例中9例(25.7%)に認められ、本試験において死亡例は認められませんでした。

Infusion reaction ^{※1} の発現状況：P-DRIVE試験 ¹³⁾ (有害事象)	
試験相	第Ⅱ相
投与群	ポライビー+BR群 (n=35)
全Grade	9 (25.7%)
Grade≥3	1 (2.9%)

※1：いずれかの治験薬の投与中又は投与後24時間以内に発現した有害事象
有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.03、集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準拠
BR：ベンダムスチン+リツキシマブ

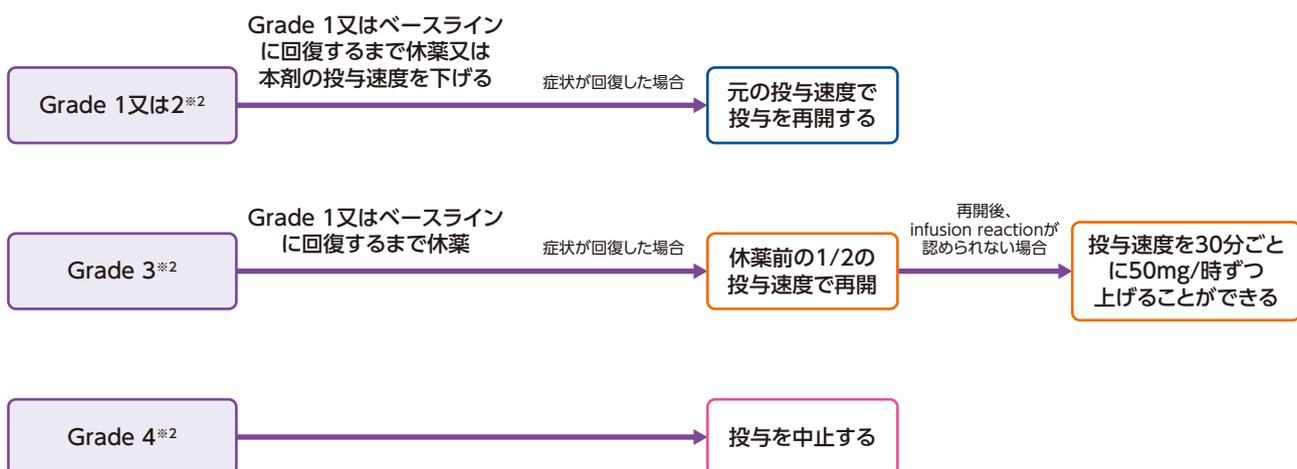
■ 予防

未治療のDLBCL	再発又は難治性のDLBCL
本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を考慮してください。(→P15)	本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮してください。(→P15)

■ 対処法

本剤の投与によりinfusion reactionがあらわれた場合は、本剤の投与を中断するか投与速度を下げ、適切な処置を行ってください。

Infusion reactionが発現した場合の休薬、減量、中止の基準



※2：GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

ポライビー電子化された添付文書(2025年4月改訂[第9版])

注意を要する副作用とその対策

5. 腫瘍崩壊症候群

- 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

■ 症状

急性の電解質異常（高カリウム血症、高尿酸血症、低カルシウム血症等）、不整脈、急性腎不全

■ 発現状況

未治療のDLBCL

(1) 国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験(GO39942試験[POLARIX試験])

腫瘍崩壊症候群^{※1}は、ポライビー+R-CHP群で435例中2例(0.5%)、R-CHOP群で438例中4例(0.9%)に認められました。本試験においていずれの群でも腫瘍崩壊症候群^{※1}による死亡例は認められませんでした。

腫瘍崩壊症候群の発現状況：POLARIX試験 ⁹⁾ (有害事象)			
試験相		第Ⅲ相	
投与群		ポライビー+R-CHP群 (n=435)	R-CHOP群 (n=438)
腫瘍崩壊症候群 ^{※1}	全Grade	2 (0.5%)	4 (0.9%)
	Grade≥3	2 (0.5%)	3 (0.7%)
腫瘍崩壊症候群 (MedDRA基本語)	全Grade	2 (0.5%)	4 (0.9%)

※1：MedDRA SMQ「腫瘍崩壊症候群(狭域)」に該当する事象を集計

有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語はMedDRA v24.0に準拠

R-CHP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+プレドニゾン(又はメチルプレドニゾン)

R-CHOP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾン(又はメチルプレドニゾン)

再発又は難治性のDLBCL

(2) 海外第Ib/II相臨床試験(GO29365試験)

腫瘍崩壊症候群^{※1}は、第II相ランダム化パートでは、ポライビー+BR群で39例中6例(15.4%)、BR群で39例中6例(15.4%)に認められました。また、腫瘍崩壊症候群(MedDRA基本語)は、第II相ランダム化パートではいずれの群にも認められず、第II相新剤型^{※2}コホートでは、42例中3例(7.1%)に認められました。本試験においていずれの群でも腫瘍崩壊症候群^{※1}による死亡例は認められませんでした。

腫瘍崩壊症候群の発現状況：GO29365試験¹¹⁾(有害事象)

試験相		第Ib相	第II相(ランダム化パート)		第II相 (新剤型 ^{※2} コホート)
投与群		ポライビー+BR群 (n=6)	ポライビー+BR群 (n=39)	BR群 (n=39)	ポライビー+BR群 (n=42)
腫瘍崩壊症候群 ^{※1}	全Grade	3 (50.0%)	6 (15.4%)	6 (15.4%)	9 (21.4%)
	Grade ≥ 3	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	3 (7.1%)
腫瘍崩壊症候群 (MedDRA基本語)		0	0	0	3 (7.1%)

※1：MedDRA SMQ「腫瘍崩壊症候群(広域)」に該当する事象を集計

※2：製造販売用製剤である凍結乾燥製剤

有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語は第Ib相/II相ランダム化パートはMedDRA v21.0、第II相新剤型コホートはMedDRA v22.0に準拠

BR：ベンダムスチン+リツキシマブ

(3) 国内第II相臨床試験(JO40762試験[P-DRIVE試験])

腫瘍崩壊症候群^{※1}は、35例中5例(14.3%)に認められました。また、腫瘍崩壊症候群(MedDRA基本語)は認められませんでした。本試験において腫瘍崩壊症候群^{※1}による死亡例は認められませんでした。

腫瘍崩壊症候群の発現状況：P-DRIVE試験¹³⁾(有害事象)

試験相		第II相
投与群		ポライビー+BR群 (n=35)
腫瘍崩壊症候群 ^{※1}	全Grade	5 (14.3%)
	Grade ≥ 3	2 (5.7%)
腫瘍崩壊症候群 (MedDRA基本語)		0

※1：MedDRA SMQ「腫瘍崩壊症候群(広域)」に該当する事象を集計

有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.03、集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準拠

BR：ベンダムスチン+リツキシマブ

■ 予防

特に腫瘍量が多い患者や腎機能障害のある患者は、腫瘍崩壊症候群を発症するリスクが高いと考えられるため、本剤投与前から適切な予防処置(高尿酸血症治療剤の投与や水分補給等)を行うとともに、治療初期は特に腎機能、カリウム及び尿酸値等を注意深くモニタリングしてください。その後の投与に際しても、適切と考えられる場合には予防処置を継続して行ってください。なお、心機能障害の合併又は既往のある患者においての水分補給については、一般に体液過剰等の負荷がかかる場合があるのでご留意ください。
(→P15)

■ 対処法

直ちに投与を中止し、生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

6. 進行性多巣性白質脳症 (PML)

- 進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察してください。
- 意識障害、認知機能障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

■ 症状

意識障害、認知機能障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、構音障害、失語等

■ 発現状況

未治療のDLBCL患者を対象とした国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験 (POLARIX試験) 及び海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験 (GO29365試験) の再発又は難治性のDLBCL患者群 (第Ⅰb相/第Ⅱ相ランダム化パート/第Ⅱ相新剤型コホート)、国内第Ⅱ相臨床試験 (P-DRIVE試験) のいずれにおいても、PMLは認められませんでした。GO29365試験の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者群において1例に認められました。

■ 対処法

意識障害、認知機能障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査により鑑別評価を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。またPMLと診断された場合は、以降本剤を再投与しないでください。

7. 肝機能障害

- トランスアミナーゼやビリルビン値の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあります。
- 肝機能障害が進行した場合は重篤な事象に至るおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察してください。
- 肝機能障害のある患者では、本剤の構成成分であるMMAEの血中濃度が上昇する可能性があります。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していません。

■ 検査所見、症状

トランスアミナーゼ上昇、ビリルビン値上昇、胆汁うっ滞、黄疸、肝臓に関連する凝固及び出血障害

■ 発現状況

未治療のDLBCL

(1) 国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験(GO39942試験[POLARIX試験])

肝機能障害^{※1}は、ポライビー+R-CHP群で435例中46例(10.6%)、R-CHOP群で438例中32例(7.3%)に認められました。ポライビー+R-CHP群で認められた肝機能障害の主な内訳は、ALT増加20例、AST増加18例、 γ -GTP増加7例、肝機能異常4例、血中ビリルビン増加、肝機能検査値上昇が各3例等でした。R-CHOP群で認められた肝機能障害の主な内訳は、ALT増加22例、AST増加18例、 γ -GTP増加6例、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇が各3例等でした。本試験においていずれの群でも肝機能障害による死亡例は認められませんでした。

肝機能障害^{※1}の発現状況：POLARIX試験⁹⁾(有害事象)

試験相	第Ⅲ相	
	ポライビー+R-CHP群 (n=435)	R-CHOP群 (n=438)
投与群		
全Grade	46 (10.6%)	32 (7.3%)
Grade \geq 3	8 (1.8%)	4 (0.9%)

※1：SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候および症状(狭域)」、SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸(狭域)」、SMQ「非感染性肝炎(狭域)」及びSMQ「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害(狭域)」に該当する事象を集計

有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語はMedDRA v24.0に準拠

R-CHP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+プレドニゾロン(又はメチルプレドニゾロン)

R-CHOP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン(又はメチルプレドニゾロン)

注意を要する副作用とその対策

再発又は難治性のDLBCL

(2) 海外第Ib/II相臨床試験(GO29365試験)

肝機能障害^{※1}は、第II相ランダム化パートでは、ポライビー+BR群で39例中7例(17.9%)、BR群で39例中5例(12.8%)に認められました。

ポライビー+BR群で認められた肝機能障害の内訳は、低アルブミン血症5例、AST増加2例、血中アルカリホスファターゼ増加、ALT増加、トランスアミナーゼ上昇が各1例でした。BR群で認められた肝機能障害の内訳は、低アルブミン血症、腹水が各2例、血中アルカリホスファターゼ増加、肝触知、国際標準比増加が各1例でした。

本試験においていずれの群でも肝機能障害による死亡例は認められませんでした。

肝機能障害^{※1}の発現状況：GO29365試験¹¹⁾(有害事象)

試験相	第Ib相	第II相(ランダム化パート)		第II相 (新剤型 ^{※2} コホート)
投与群	ポライビー+BR群 (n=6)	ポライビー+BR群 (n=39)	BR群 (n=39)	ポライビー+BR群 (n=42)
全Grade	2 (33.3%)	7 (17.9%)	5 (12.8%)	12 (28.6%)
Grade≥3	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.8%)

※1：MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害-重症事象のみ(広域)」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状(広域)」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸(広域)」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害(広域)」に該当する事象を集計

※2：製造販売用製剤である凍結乾燥製剤

有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語は第Ib相/II相ランダム化パートはMedDRA v21.0、第II相新剤型コホートはMedDRA v22.0に準拠

BR：ベンダムスチン+リツキシマブ

(3) 国内第II相臨床試験(JO40762試験[P-DRIVE試験])

肝機能障害^{※1}は、35例中7例(20.0%)に認められ、その内訳は、AST増加、ALT増加が各3例、肝機能異常、 γ -GTP増加、低アルブミン血症が各2例、薬物性肝障害、血中アルカリホスファターゼ増加が各1例でした。本試験において肝機能障害による死亡例は認められませんでした。

肝機能障害^{※1}の発現状況：P-DRIVE試験¹³⁾(有害事象)

試験相	第II相
投与群	ポライビー+BR群 (n=35)
全Grade	7 (20.0%)
Grade≥3	3 (8.6%)

※1：MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害-重症事象のみ(広域)」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状(広域)」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸(広域)」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害(広域)」に該当する事象を集計

有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.03、集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準拠

BR：ベンダムスチン+リツキシマブ

予防

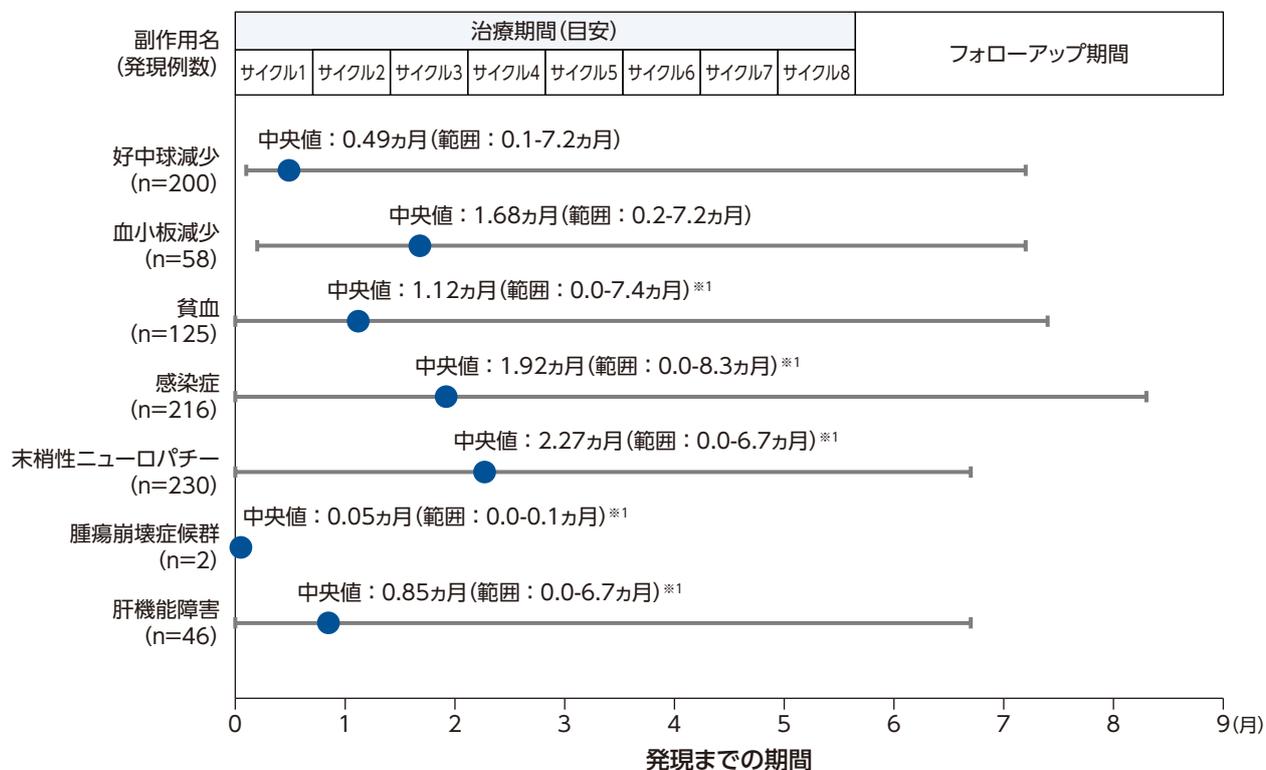
定期的に肝機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察してください。(➡P15)

参考 臨床試験における肝機能検査値での除外基準

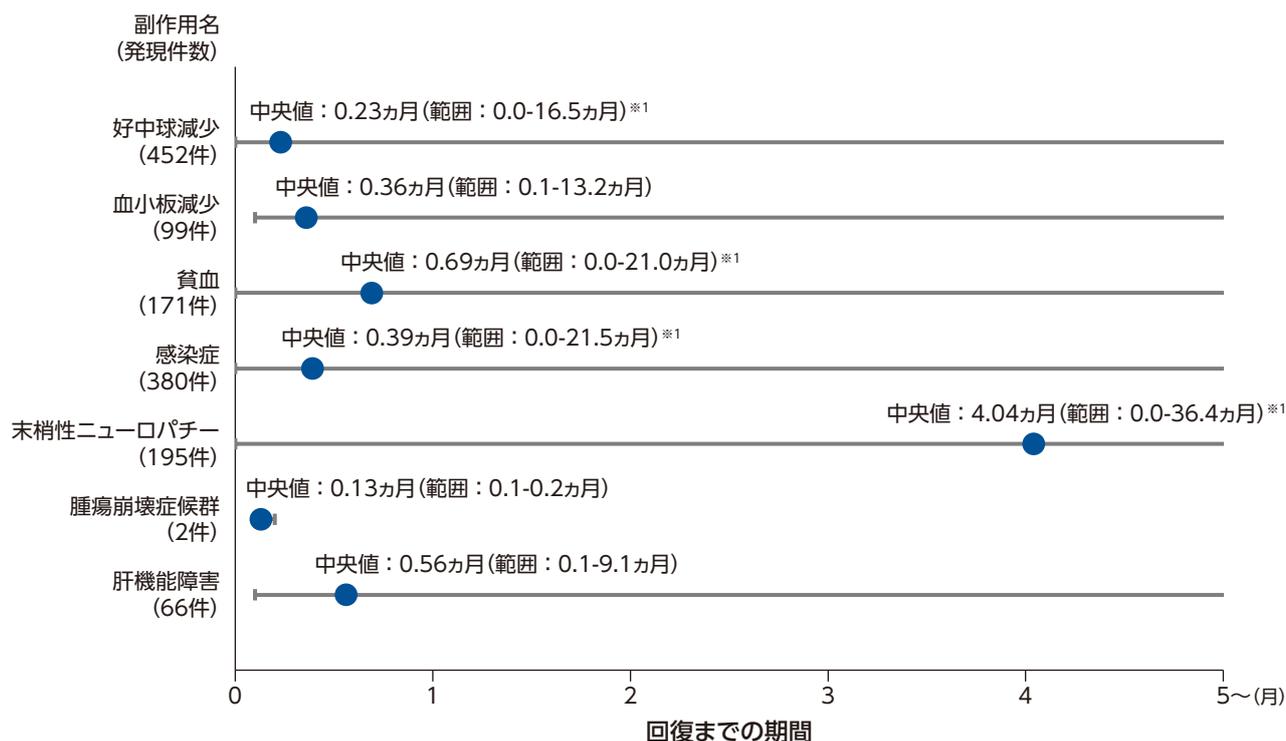
AST又はALTが基準値上限の2.5倍を超える、又は総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍を超える患者は除外されています。

「注意を要する副作用」(P20以降)のPOLARIX試験における発現時期及び回復までの期間です。各副作用の詳細はP20以降の各項をご覧ください。

注意を要する副作用の発現時期 (POLARIX試験)⁹⁾



注意を要する副作用の回復までの期間 (POLARIX試験)⁹⁾



※1：月単位で計算しているため、1日の場合には0.0ヵ月の記載になっています。

臨床試験の成績

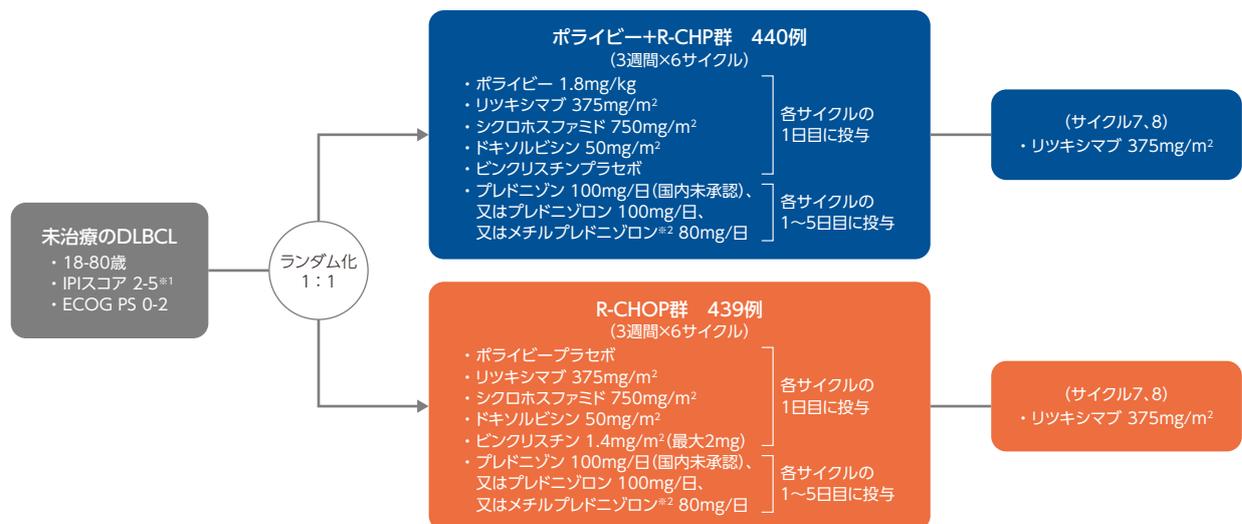
未治療のDLBCL

1. 国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験 (GO39942試験 [POLARIX試験])^{9,10)}

- 9) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験 (GO39942試験 [POLARIX試験])
 10) Tilly H, et al. N Engl J Med. 2022; 386 (4): 351-363. [利益相反：本試験はF. Hoffmann-La Roche社、Genentech社の支援のもと実施された。本文献はF. Hoffmann-La Roche社、Genentech社の社員、F. Hoffmann-La Roche社、Genentech社、中外製薬株式会社から資金提供を受けた著者が含まれる。]

試験概要

- 目的：** 未治療のDLBCL患者を対象として、R-CHOP療法に対するポライビー+R-CHP療法の優越性を検証する。また、安全性を検討する。
- 対象：** 未治療のDLBCL患者879例 (ITT集団：ポライビー+R-CHP群440例、R-CHOP群439例、安全性解析集団：ポライビー+R-CHP群435例、R-CHOP群438例)
- 方法：** 未治療のDLBCL患者をポライビー+R-CHP群又はR-CHOP群に1：1の割合でランダムに割り付けた (層別因子：IPIスコア2/3～5；巨大腫瘍病変 [≥7.5cm] あり/なし；地理的地域 西ヨーロッパ、米国、カナダ及びオーストラリア/アジア/その他)。患者及び主治医は、ポライビー又はビンクリスチン及びプラセボの割り付けを盲検化された。



データカットオフ日：2021年6月28日、
 フォローアップ期間中央値：ポライビー+R-CHP群28.1ヵ月、
 R-CHOP群28.2ヵ月

- 評価項目：** 主要評価項目：無増悪生存期間 (PFS) (主治医評価) [検証的な解析項目]
 重要な副次評価項目：有効性に関わる理由のみで定義されるイベントに基づく無イベント生存期間 (EFS_{eff}) (主治医評価)、全生存期間 (OS)、治療終了時点のPET-CTを用いた完全奏効割合 (CRR) (盲検下の独立中央判定機関 [BICR] 評価)
 副次評価項目：2年PFS割合 (主治医評価) 等
 安全性評価項目：有害事象等

※1：POLARIX試験の対象患者はIPIスコアが2～5の患者であり、IPIスコアが0又は1の患者は除外されていた。
 ※2：本邦において承認された効能又は効果は、電子化された添付文書をご参照ください。

EFS_{eff}：ランダム化から以下の内、最も早い時点までの期間
 ・PD又は再発
 ・原因を問わない死亡
 ・PD又は再発以外の有効性上の理由で、試験実施計画書規定外の新たなリンパ腫治療 (NALT) の開始につながる主治医により判断された場合
 ・NALTを開始したかどうかに関わらず、治療完了後に生検を実施して、残存病変が陽性的場合

解析計画：各評価項目に用いる治療効果は、Lugano治療効果判定規準を用いて評価した。

すべての層別解析でIPIスコア、巨大腫瘍病変、地理的地域を層別因子として用いることとした。

PFSの主解析では層別log-rank検定を用いることとした。PFSはKaplan-Meier法を用いて推定した。治療効果のハザード比及び95%CIは層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。層別ハザード比を0.69と仮定し、両側有意水準0.05の下で検出力80%を担保するために、875例以上を登録することとした。

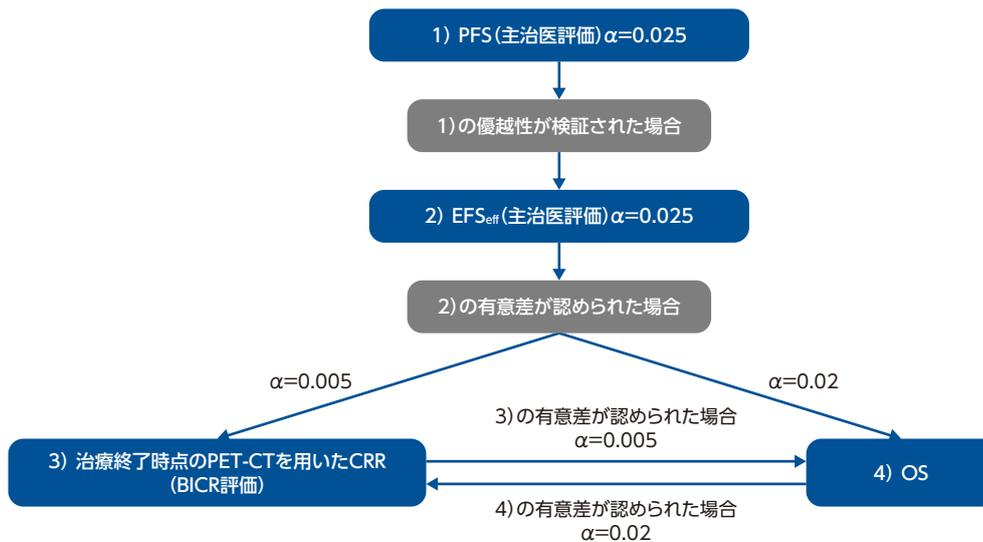
試験全体の第1種の過誤確率を有意水準である片側0.025 (両側0.05) に制御するため、有意水準の再配分を考慮した階層的な検定手順を用いて、有効性の主要評価項目であるPFS (主治医評価) 及び重要な副次評価項目 (治療終了時点のPET-CTを用いたCRR [BICR評価]、EFS_{eff} [主治医評価] 及びOS) に関する検定の多重性を調整することとした。

片側有意水準0.025に基づく検定でPFS (主治医評価) の優越性が検証できた場合は、EFS_{eff} (主治医評価) に関して片側有意水準0.025で層別log-rank検定を行うこととした。

EFS_{eff} (主治医評価) において有意差が認められた場合は、治療終了時点のPET-CTを用いたCRR (BICR評価) に関して片側有意水準0.005でCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定により解析することとした。

またPFSの主解析時に、OSの中間解析として、片側有意水準0.001で層別log-rank検定を行うこととした。以上の中間解析に伴う第1種の過誤の制御にはHaybittle-Peto法を用いることとした。中間解析時点でOSの有意差が認められなかった場合は、同仮説をOS最終解析時点 (最後の患者登録から36ヵ月後) にて検定することとした。なお、OSに関して十分な検出力を保持した試験デザインとはなっていない。

EFS_{eff}及びOSは、PFSと同様の統計手法を用いて解析した。治療終了時点のPET-CTを用いたCRR及びORRの推定値とその95%CIはClopper-Pearson法で算出し、2群間の奏効率の差の95%CIはWilson法を用いて算出した。



臨床試験の成績

患者背景 (ITT集団)

		ポライビー+R-CHP群 (n=440)	R-CHOP群 (n=439)
年齢中央値、歳 [範囲]		65 [19-80]	66 [19-80]
性別	男性	239 (54.3%)	234 (53.3%)
	女性	201 (45.7%)	205 (46.7%)
ECOG PS ^{※1}	0	175 (39.8%)	173 (39.4%)
	1	199 (45.2%)	190 (43.3%)
	2	66 (15.0%)	75 (17.1%)
Ann Arbor分類	Stage I	2 (0.5%)	9 (2.1%)
	Stage II	45 (10.2%)	43 (9.8%)
	Stage III	124 (28.2%)	108 (24.6%)
	Stage IV	269 (61.1%)	279 (63.6%)
IPIスコア	2	167 (38.0%)	167 (38.0%)
	3~5	273 (62.0%)	272 (62.0%)
巨大腫瘍病変 (≥7.5cm)	あり	193 (43.9%)	192 (43.7%)
	なし	247 (56.1%)	247 (56.3%)
ベースライン時のLDH ^{※2}	正常範囲内	146 (33.2%)	154 (35.1%)
	異常値	291 (66.1%)	284 (64.7%)
診断時の骨髄浸潤 ^{※3}	あり	76 (17.3%)	72 (16.4%)
	なし	342 (77.7%)	349 (79.5%)
	不明	11 (2.5%)	11 (2.5%)
節外病変数	0~1	227 (51.6%)	226 (51.5%)
	2以上	213 (48.4%)	213 (48.5%)
診断から治療開始までの期間中央値、日 [範囲] ^{※4}		26.0 [1.0-195.0]	27.0 [1.0-621.0]
COO	ABC subtype	102 (23.2%)	119 (27.1%)
	GCB subtype	184 (41.8%)	168 (38.3%)
	Unclassified	44 (10.0%)	51 (11.6%)
	不明	110 (25.0%)	101 (23.0%)
Double-Expressor Lymphoma (DEL)	DEL	139 (31.6%)	151 (34.4%)
	Non-DEL	223 (50.7%)	215 (49.0%)
	不明	78 (17.7%)	73 (16.6%)
Double/Triple-Hit Lymphoma (DHL/THL)	DHL/THL	26 (5.9%)	19 (4.3%)
	Non-DHL/non-THL	305 (69.3%)	315 (71.8%)
	不明	109 (24.8%)	105 (23.9%)

IPI：国際予後指標

COO：細胞起源

※1：ポライビー+R-CHP群 n=440、R-CHOP群 n=438

※2：ポライビー+R-CHP群 n=437、R-CHOP群 n=438

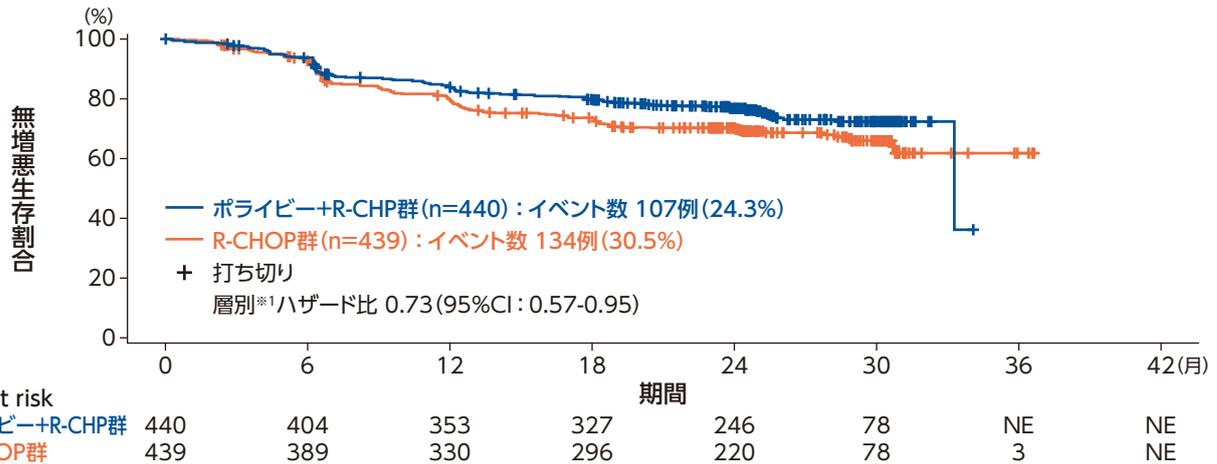
※3：ポライビー+R-CHP群 n=429、R-CHOP群 n=432

※4：ポライビー+R-CHP群 n=436、R-CHOP群 n=437

■ PFS (主治医評価、ITT集団) [主要評価項目] [検証的な解析項目]
2年PFS割合 (主治医評価、ITT集団) [副次評価項目]

主要評価項目である主治医評価によるPFSのR-CHOP群に対するポライビー+R-CHP群の層別^{*1}ハザード比は0.73 (95%CI : 0.57-0.95) であり、両側有意水準0.05の下でポライビー+R-CHP群の優越性が検証されました (p=0.0177、層別^{*1}log-rank検定)。

副次評価項目である主治医評価による2年PFS割合は、ポライビー+R-CHP群が76.7% (95%CI : 72.7-80.8%)、R-CHOP群が70.2% (95%CI : 65.8-74.6%) であり、両群間の差は6.5% (95%CI : 0.5-12.5%) でした。

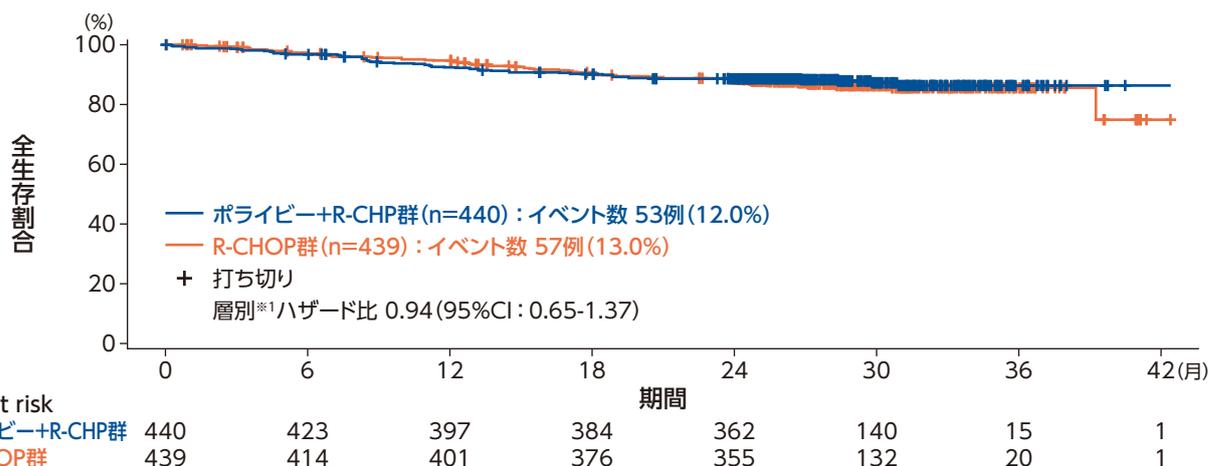


■ EFS_{eff} (主治医評価、ITT集団) [重要な副次評価項目]

主治医評価によるEFS_{eff}のR-CHOP群に対するポライビー+R-CHP群の層別^{*1}ハザード比は0.75 (95%CI : 0.58-0.96) であり、両側有意水準0.05の下で有意差が認められました (p=0.0244、層別^{*1}log-rank検定)。

■ OS (中間解析 ; ITT集団) [重要な副次評価項目]

OSの中間解析においてR-CHOP群に対するポライビー+R-CHP群の層別^{*1}ハザード比は0.94 (95%CI : 0.65-1.37) であり、両側有意水準0.002の下で有意差が認められませんでした (p=0.7524、層別^{*1}log-rank検定)。



■ 治療終了時点のPET-CTを用いたCRR (BICR評価、ITT集団) [重要な副次評価項目]

BICR評価による治療終了時点のPET-CTを用いたCRRは、ポライビー+R-CHP群78.0% (95%CI : 73.8-81.7%)、R-CHOP群74.0% (95%CI : 69.7-78.1%) であり、両側有意水準0.01の下で有意差が認められなかったため (p=0.1557、CMH検定^{*1}) 検定手順を終了しました。

データカットオフ日 : 2021年6月28日、フォローアップ期間中央値 : ポライビー+R-CHP群28.1ヵ月、R-CHOP群28.2ヵ月

NE : 推定不能

*1 : 層別因子 ; IPIスコア2/3~5 ; 巨大腫瘍病変 [≥7.5cm] あり/なし ; 地理的地域 西ヨーロッパ、米国、カナダ及びオーストラリア/アジア/その他

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験の成績

Q & A

■ 安全性(安全性解析集団)

安全性の概要		
	ポライビー+R-CHP群 (n=435)	R-CHOP群 (n=438)
有害事象発現例数	426 (97.9%)	431 (98.4%)
Grade 3以上の有害事象	264 (60.7%)	262 (59.8%)
重篤な有害事象	148 (34.0%)	134 (30.6%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	27 (6.2%)	29 (6.6%)
死亡に至った有害事象	13 (3.0%)	10 (2.3%)

主な有害事象		
	ポライビー+R-CHP群 (n=435)	R-CHOP群 (n=438)
発現例数	426 (97.9%)	431 (98.4%)
末梢性ニューロパチー ^{※1}	230 (52.9%)	236 (53.9%)
悪心	181 (41.6%)	161 (36.8%)
好中球減少症	134 (30.8%)	143 (32.6%)
下痢	134 (30.8%)	88 (20.1%)
便秘	125 (28.7%)	127 (29.0%)
貧血	125 (28.7%)	114 (26.0%)
疲労	112 (25.7%)	116 (26.5%)
脱毛症	106 (24.4%)	105 (24.0%)
食欲減退	71 (16.3%)	62 (14.2%)
発熱	68 (15.6%)	55 (12.6%)
嘔吐	65 (14.9%)	63 (14.4%)
頭痛	56 (12.9%)	57 (13.0%)
味覚不全	49 (11.3%)	57 (13.0%)

※1：末梢性ニューロパチーには、MedDRA PTの末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚、感覚鈍麻、多発ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、異常感覚、神経痛、末梢性感覚運動ニューロパチー、筋緊張低下、ニューロミオパチー、耳異常感覚、反射減弱、皮膚灼熱感、腓骨神経麻痺が含まれる。

主な重篤な有害事象		
	ポライビー+R-CHP群 (n=435)	R-CHOP群 (n=438)
発現例数	148 (34.0%)	134 (30.6%)
発熱性好中球減少症	43 (9.9%)	28 (6.4%)
肺炎	18 (4.1%)	17 (3.9%)
下痢	11 (2.5%)	2 (0.5%)
発熱	8 (1.8%)	8 (1.8%)
尿路感染	8 (1.8%)	3 (0.7%)
敗血症	5 (1.1%)	7 (1.6%)
嘔吐	5 (1.1%)	2 (0.5%)
好中球減少症	4 (0.9%)	6 (1.4%)
貧血	4 (0.9%)	6 (1.4%)
小腸閉塞	0	5 (1.1%)

集計に用いた用語はMedDRA v24.0に準じた。

データカットオフ日：2021年6月28日、フォローアップ期間中央値：ポライビー+R-CHP群28.1ヵ月、R-CHOP群28.2ヵ月

いずれかの治験薬の投与中止に至った主な有害事象

	ポライビー+R-CHP群 (n=435)	R-CHOP群 (n=438)
発現例数	27 (6.2%)	29 (6.6%)
肺炎	5 (1.1%)	6 (1.4%)
死亡	3 (0.7%)	1 (0.2%)
好中球減少症	2 (0.5%)	0
肺臓炎	2 (0.5%)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.2%)	4 (0.9%)
末梢性運動ニューロパチー	0	2 (0.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	2 (0.5%)

死亡に至った有害事象

	ポライビー+R-CHP群 (n=435)	R-CHOP群 (n=438)
発現例数	13 (3.0%)	10 (2.3%)
肺炎	4 (0.9%)	3 (0.7%)
死亡	4 (0.9%)	1 (0.2%)
敗血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
急性腎障害	1 (0.2%)	0
呼吸不全	1 (0.2%)	0
心臓死	1 (0.2%)	0
腸管穿孔	1 (0.2%)	0
敗血症性ショック	0	2 (0.5%)
完全房室ブロック	0	1 (0.2%)
損傷	0	1 (0.2%)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.2%)

集計に用いた用語はMedDRA v24.0に準じた。

データカットオフ日：2021年6月28日、フォローアップ期間中央値：ポライビー+R-CHP群28.1ヵ月、R-CHOP群28.2ヵ月

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験の成績

Q & A

本試験には承認された効能又は効果である「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」以外の症例が含まれますが、本剤は本試験の結果に基づいて承認されたため記載しています。

再発又は難治性のDLBCL

2. 海外第Ib/II相臨床試験(GO29365試験)(海外データ)^{11,12)}

11) 承認時評価資料：海外第Ib/II相臨床試験(GO29365試験)

12) Sehn LH, et al. J Clin Oncol. 2020; 38(2) : 155-165. (承認時評価資料) [利益相反：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援のもと実施された。本文献はF. Hoffmann-La Roche社の社員、F. Hoffmann-La Roche社から資金提供を受けた著者が含まれる。]

試験概要

目的：再発又は難治性のDLBCL患者を対象として、ポライビーとBR療法を併用した際の有効性及び安全性を検討する(第II相ランダム化パート)。

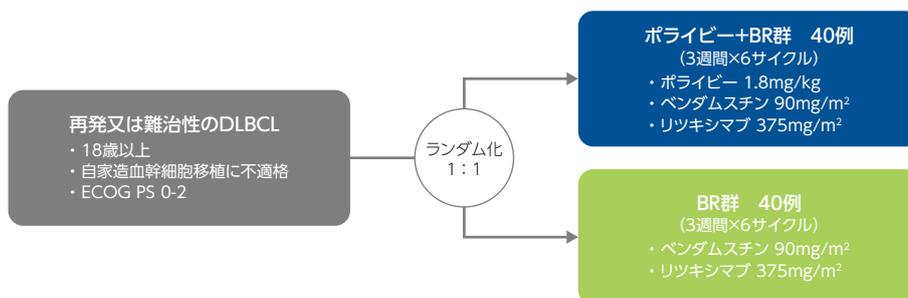
対象：第II相ランダム化パート：再発又は難治性のDLBCL患者80例 (ITT集団：ポライビー+BR群40例、BR群40例、安全性解析集団：ポライビー+BR群39例、BR群39例)

方法：第II相ランダム化パートでは、再発又は難治性のDLBCL患者をポライビー+BR群又はBR群に1：1の割合でランダムに割り付けた(層別因子：前治療の奏効期間 [DOR] ≤12ヵ月、>12ヵ月)。第II相ランダム化パートでは、ポライビーの液体製剤が用いられた(製造販売用製剤は凍結乾燥製剤である)。

ポライビー+BR：ポライビー1.8mg/kgを各サイクルの1日目(サイクル1のみ2日目)、ベンダムスチン90mg/m²を各サイクルの1、2日目(サイクル1のみ2、3日目)、リツキシマブ375mg/m²を各サイクルの1日目に投与した。

BR：ベンダムスチン90mg/m²を各サイクルの1、2日目(サイクル1のみ2、3日目)、リツキシマブ375mg/m²を各サイクルの1日目に投与した。

3週間1サイクルとし、最大6サイクルまでとした。



データカットオフ日：2018年4月30日、フォローアップ期間中央値：両群とも22.3ヵ月

評価項目：主要評価項目：PRA時点のPET-CTを用いた完全奏効割合(CRR)(IRC評価)

副次評価項目：PET-CTを用いた無増悪生存期間(PFS)(IRC評価)等

探索的評価項目：全生存期間(OS)等

安全性評価項目：有害事象等

解析計画：各評価項目に用いる治療効果は、改変版Lugano治療効果判定規準を用いて評価した。第II相ランダム化パートにおけるPRA時点のPET-CTを用いたCRR(IRC評価)を治療群ごとに推定し、その95%CIをClopper-Pearson法により算出した。また、両群のCRRの差を推定し、その95%CIを二項分布の正規近似を用いて算出した。PFS及びOS中央値はKaplan-Meier法を用いて推定した。PFS及びOS中央値の95%CIはGreenwood式を用いて算出した。PET-CTを用いたPFS(IRC評価)は、PET-CTの結果がない場合はCTの結果で補完した。

PRA時点：サイクル6の1日目から6~8週間時点又は最終投与日から6~8週間時点

ポライビーの承認された効能又は効果は以下のとおりです。
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

■ 患者背景 (ITT集団)

		第Ⅱ相ランダム化パート		
		ポライビー+BR群 (n=40)	BR群 (n=40)	
年齢中央値、歳 [範囲]		67 [33-86]	71 [30-84]	
性別	男性	28 (70.0%)	25 (62.5%)	
	女性	12 (30.0%)	15 (37.5%)	
ECOG PS	0	12 (30.0%)	17 (42.5%)	
	1	21 (52.5%)	14 (35.0%)	
	2	6 (15.0%)	8 (20.0%)	
	不明	1 (2.5%)	1 (2.5%)	
造血幹細胞移植 不適合の主な理由	年齢	13 (32.5%)	19 (47.5%)	
	サルベージ療法の有効性不十分	12 (30.0%)	9 (22.5%)	
	造血幹細胞移植後の再発	10 (25.0%)	6 (15.0%)	
	患者が移植を拒否	2 (5.0%)	2 (5.0%)	
	併存症	1 (2.5%)	1 (2.5%)	
	PS	0	2 (5.0%)	
	その他	2 (5.0%)	1 (2.5%)	
初回DLBCL診断から登録までの期間中央値、月 [範囲]		20.4 [4-392]	14.0 [6-207]	
組織型	DLBCL、NOS : ABC型	19 (47.5%)	19 (47.5%)	
	DLBCL、NOS : GCB型	15 (37.5%)	17 (42.5%)	
	DLBCL、NOS	4 (10.0%)	4 (10.0%)	
	FL	1 (2.5%)	0	
	パーキットリンパ腫	1 (2.5%)	0	
登録時のAnn Arbor分類	Stage I	2 (5.0%)	0	
	Stage II	4 (10.0%)	4 (10.0%)	
	Stage III	10 (25.0%)	8 (20.0%)	
	Stage IV	24 (60.0%)	28 (70.0%)	
前治療のDOR	12ヵ月以下	32 (80.0%)	33 (82.5%)	
	12ヵ月超	8 (20.0%)	7 (17.5%)	
前治療歴	化学療法	1	11 (27.5%)	12 (30.0%)
		2	11 (27.5%)	9 (22.5%)
		3以上	18 (45.0%)	19 (47.5%)
	骨髄移植	あり	10 (25.0%)	6 (15.0%)
		なし	30 (75.0%)	34 (85.0%)
	手術療法	あり	16 (40.0%)	16 (40.0%)
		なし	24 (60.0%)	24 (60.0%)
	放射線療法	あり	11 (27.5%)	10 (25.0%)
なし		29 (72.5%)	30 (75.0%)	
登録時のIPIスコア	0~1 (low)	9 (22.5%)	3 (7.5%)	
	2 (low-intermediate)	9 (22.5%)	8 (20.0%)	
	3 (high-intermediate)	13 (32.5%)	12 (30.0%)	
	4~5 (high)	9 (22.5%)	17 (42.5%)	

IPI : 国際予後指標

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

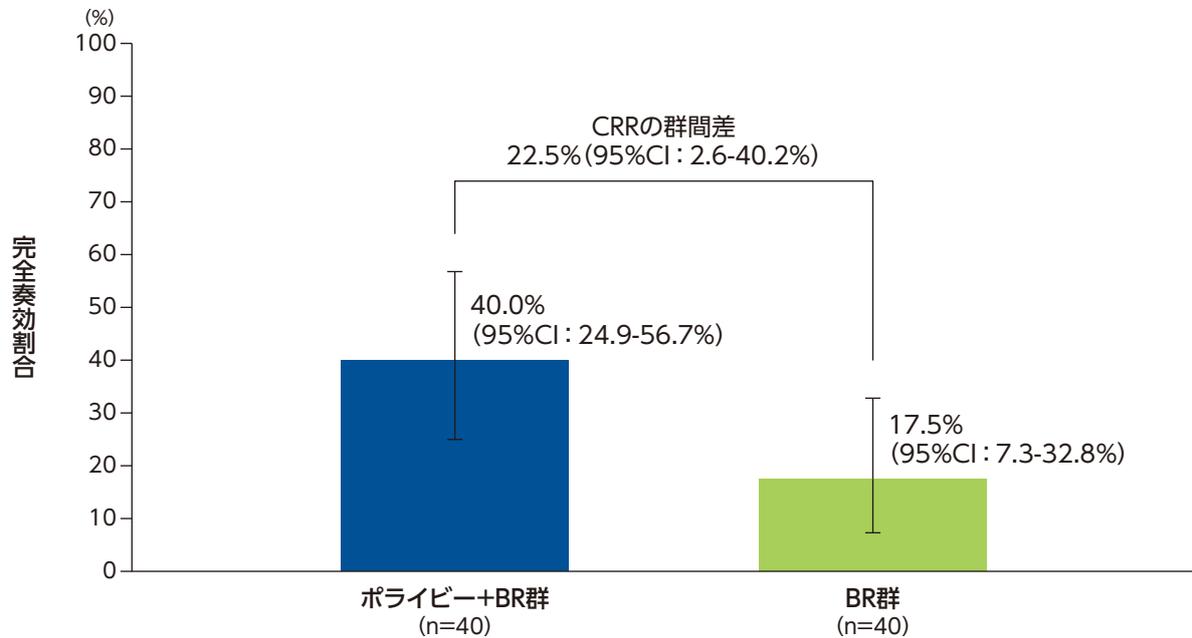
臨床試験の成績

Q & A

臨床試験の成績

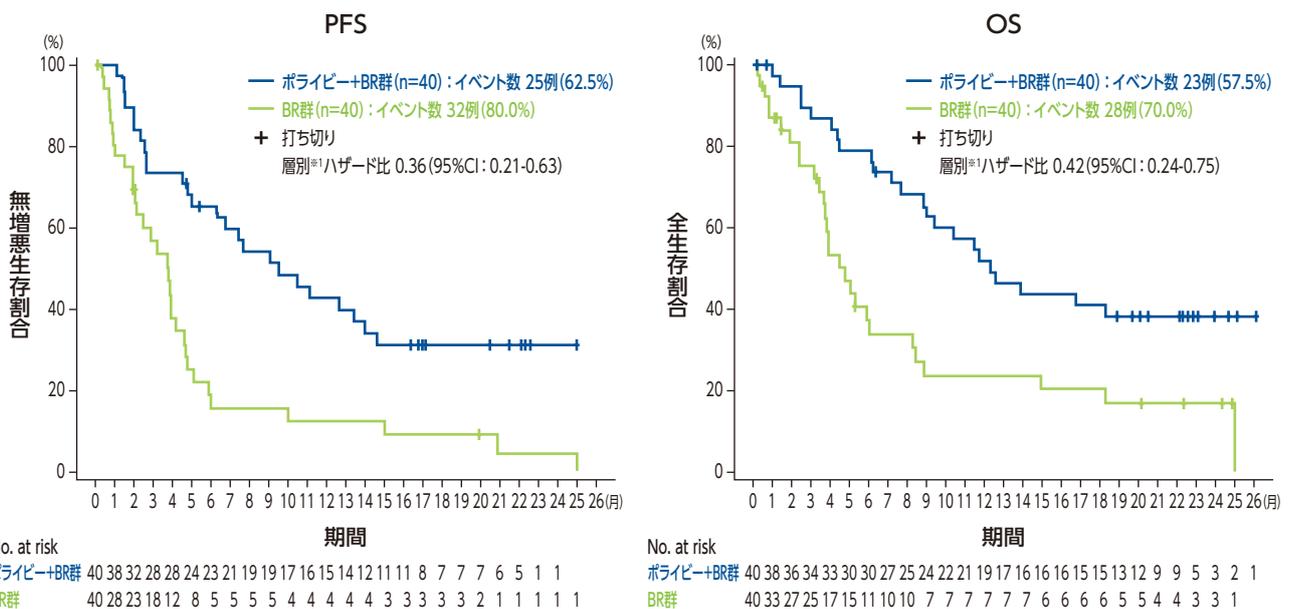
■ PRA時点のPET-CTを用いたCRR (IRC評価、ITT集団) [主要評価項目]

IRC評価によるPRA時点のPET-CTを用いたCRRは、ポライビー+BR群40.0% (95%CI : 24.9-56.7%)、BR群17.5% (95%CI : 7.3-32.8%)、両群間の差は22.5% (95%CI : 2.6-40.2%)でした。



■ PET-CTを用いたPFS (IRC評価、ITT集団) [副次評価項目]、OS (ITT集団) [探索的評価項目]

IRC評価によるPET-CTを用いたPFS中央値は、ポライビー+BR群が9.5ヵ月 (95%CI : 6.2-13.9ヵ月)、BR群が3.7ヵ月 (95%CI : 2.1-4.5ヵ月)でした (層別^{※1}ハザード比 : 0.36 [95%CI : 0.21-0.63])。OS中央値は、ポライビー+BR群が12.4ヵ月 (95%CI : 9.0ヵ月-推定不能)、BR群が4.7ヵ月 (95%CI : 3.7-8.3ヵ月)でした (層別^{※1}ハザード比 : 0.42 [95%CI : 0.24-0.75])。



データカットオフ日 : 2018年4月30日、フォローアップ期間中央値 : 両群とも22.3ヵ月
 ※1 : 層別因子 : 前治療のDOR ≤ 12ヵ月、> 12ヵ月

■ 安全性(安全性解析集団)

	安全性の概要	
	第Ⅱ相ランダム化パート	
	ポライビー+BR群 (n=39)	BR群 (n=39)
有害事象発現例数	39 (100%)	38 (97.4%)
Grade 3以上の有害事象	33 (84.6%)	29 (74.4%)
重篤な有害事象	25 (64.1%)	24 (61.5%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	13 (33.3%)	6 (15.4%)
死亡に至った有害事象	9 (23.1%)	11 (28.2%)

	主な有害事象	
	第Ⅱ相ランダム化パート	
	ポライビー+BR群 (n=39)	BR群 (n=39)
発現例数	39 (100%)	38 (97.4%)
好中球減少症	21 (53.8%)	15 (38.5%)
貧血	21 (53.8%)	10 (25.6%)
血小板減少症	19 (48.7%)	11 (28.2%)
末梢性ニューロパチー ^{※1}	17 (43.6%)	3 (7.7%)
下痢	15 (38.5%)	11 (28.2%)
疲労	14 (35.9%)	14 (35.9%)
発熱	13 (33.3%)	9 (23.1%)
悪心	12 (30.8%)	16 (41.0%)
食欲減退	10 (25.6%)	8 (20.5%)
便秘	7 (17.9%)	8 (20.5%)
咳嗽	6 (15.4%)	8 (20.5%)

※1：MedDRA SMQ「末梢性ニューロパチー(広域)」に該当する事象を集計

	重篤な有害事象	
	第Ⅱ相ランダム化パート	
	ポライビー+BR群 (n=39)	BR群 (n=39)
発現例数	25 (64.1%)	24 (61.5%)
発熱性好中球減少症	4 (10.3%)	4 (10.3%)
発熱	4 (10.3%)	0
肺炎	3 (7.7%)	3 (7.7%)
敗血症	2 (5.1%)	2 (5.1%)
血小板減少症	2 (5.1%)	1 (2.6%)
貧血	2 (5.1%)	1 (2.6%)
出血性十二指腸潰瘍	2 (5.1%)	0
好中球減少症	1 (2.6%)	2 (5.1%)
多臓器機能不全症候群	0	2 (5.1%)

集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準じた。
データカットオフ日：2018年4月30日、フォローアップ期間中央値：両群とも22.3ヵ月

ポライビーの承認された効能又は効果は以下のとおりです。
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験の成績

Q & A

臨床試験の成績

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象		
	第Ⅱ相ランダム化パート	
	ポライビー+BR群 (n=39)	BR群 (n=39)
発現例数	13 (33.3%)	6 (15.4%)
血小板減少症	4 (10.3%)	2 (5.1%)
好中球減少症	4 (10.3%)	0
肺炎	1 (2.6%)	1 (2.6%)
筋萎縮	1 (2.6%)	0
血小板数減少	1 (2.6%)	0
好中球数減少	1 (2.6%)	0
肺水腫	1 (2.6%)	0
肺臓炎	1 (2.6%)	0
汎血球減少症	1 (2.6%)	0
喀血	1 (2.6%)	0
低酸素症	0	1 (2.6%)
敗血症	0	1 (2.6%)
発熱性好中球減少症	0	1 (2.6%)

死亡に至った有害事象		
	第Ⅱ相ランダム化パート	
	ポライビー+BR群 (n=39)	BR群 (n=39)
発現例数	9 (23.1%)	11 (28.2%)
肺炎	2 (5.1%)	1 (2.6%)
敗血症	1 (2.6%)	2 (5.1%)
ヘルペス性髄膜炎	1 (2.6%)	0
血液分布異常性ショック	1 (2.6%)	0
腎不全	1 (2.6%)	0
頭蓋内出血	1 (2.6%)	0
肺水腫	1 (2.6%)	0
喀血	1 (2.6%)	0
多臓器機能不全症候群	0	2 (5.1%)
死亡	0	1 (2.6%)
心不全	0	1 (2.6%)
脳血管発作	0	1 (2.6%)
脳出血	0	1 (2.6%)
敗血症性ショック	0	1 (2.6%)
白質脳症	0	1 (2.6%)

集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準じた。
データカットオフ日：2018年4月30日、フォローアップ期間中央値：両群とも22.3ヵ月

ポライビーの承認された効能又は効果は以下のとおりです。
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

3. 国内第Ⅱ相臨床試験 (JO40762試験 [P-DRIVE試験])^{13,14)}

13) 承認時評価資料：国内第Ⅱ相臨床試験 (JO40762試験 [P-DRIVE試験])

14) Terui Y, et al. Cancer Sci. 2021; 112 (7): 2845-2854. [利益相反：本試験は中外製薬株式会社の支援のもと実施された。本文献は中外製薬株式会社の社員、中外製薬株式会社から資金提供を受けた著者が含まれる。]

■ 試験概要

目的：再発又は難治性のDLBCL患者を対象として、ポライビーとBR療法を併用した際の有効性及び安全性を検討する。

対象：再発又は難治性のDLBCL患者35例 (ITT集団及び安全性解析集団：ポライビー+BR群35例)

方法：ポライビー+BR群：ポライビー1.8mg/kgを各サイクルの1日目(サイクル1のみ2日目)、ベンダムスチン90mg/m²を各サイクルの1、2日目(サイクル1のみ2、3日目)、リツキシマブ375mg/m²を各サイクルの1日目に投与した。3週間1サイクルとし、最大6サイクルまでとした。本試験では、製造販売用製剤であるポライビーの凍結乾燥製剤が用いられた。

再発又は難治性のDLBCL

- ・ 同意取得時20歳以上
- ・ CD20陽性
- ・ 自家造血幹細胞移植に不適格
- ・ ECOG PS 0-2

ポライビー+BR群 35例

- (3週間×6サイクル)
- ・ ポライビー 1.8mg/kg
- ・ ベンダムスチン 90mg/m²
- ・ リツキシマブ 375mg/m²

評価項目：主要評価項目：PRA時点のPET-CTを用いた完全奏効割合 (CRR) (主治医評価) [検証的な解析項目]

副次評価項目：PET-CTを用いた無増悪生存期間 (PFS) (主治医評価)、全生存期間 (OS) 等

安全性評価項目：有害事象等

解析計画：各評価項目に用いる治療効果は、改変版Lugano治療効果判定規準を用いて評価した。PRA時点のPET-CTを用いたCRRを推定し、その95%CIをClopper-Pearson法により算出した。GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートにおいて、再発又は難治性のDLBCL患者に対するポライビー+BR群及びBR群のPRA時点のPET-CTを用いたCRR (IRC評価) がそれぞれ40.0%、17.5%であったことから、期待CRRを40.0%、閾値CRRを17.5%と仮定し、95%CIの下限值が17.5%を超えた場合に臨床的に意義があると判断することとした。なお、検出力80%、有意水準 (両側) 5%とした場合に必要症例数を登録することとした。PFS及びOS中央値はKaplan-Meier法を用いて推定した。PFS及びOS中央値の95%CIはGreenwood式を用いて算出した。PET-CTを用いたPFS (主治医評価) は、PET-CTの結果がない場合はCTの結果で補完した。

PRA時点：最終投与日から6~8週間時点

臨床試験の成績

患者背景 (ITT集団)

		ポライビー+BR群 (n=35)	
年齢中央値、歳 [範囲]		71 [46-86]	
性別	男性	22 (62.9%)	
	女性	13 (37.1%)	
ECOG PS	0	23 (65.7%)	
	1	9 (25.7%)	
	2	3 (8.6%)	
造血幹細胞移植 不適合の主な理由 ^{※1}	年齢	23 (65.7%)	
	サルベージ療法の有効性不十分	6 (17.1%)	
	造血幹細胞移植後の再発	3 (8.6%)	
	患者が移植を拒否	3 (8.6%)	
初回DLBCL診断から治療開始までの期間中央値、月 [範囲]		20.4 [1.5-240.1]	
組織型 ^{※2}	DLBCL、NOS : ABC型	13 (40.6%)	
	DLBCL、NOS : GCB型	14 (43.8%)	
	DLBCL、NOS	5 (15.6%)	
登録時のAnn Arbor分類	Stage I	4 (11.4%)	
	Stage II	7 (20.0%)	
	Stage III	7 (20.0%)	
	Stage IV	17 (48.6%)	
前治療のDOR	12ヵ月以下	26 (74.3%)	
	12ヵ月超	9 (25.7%)	
前治療歴	化学療法	1	12 (34.3%)
		2	8 (22.9%)
		3以上	15 (42.9%)
	骨髄移植	あり	4 (11.4%)
		なし	31 (88.6%)
	手術療法	あり	3 (8.6%)
		なし	32 (91.4%)
	放射線療法	あり	10 (28.6%)
なし		25 (71.4%)	
登録時のIPIスコア	0~1 (low)	3 (8.6%)	
	2 (low-intermediate)	14 (40.0%)	
	3 (high-intermediate)	10 (28.6%)	
	4~5 (high)	8 (22.9%)	

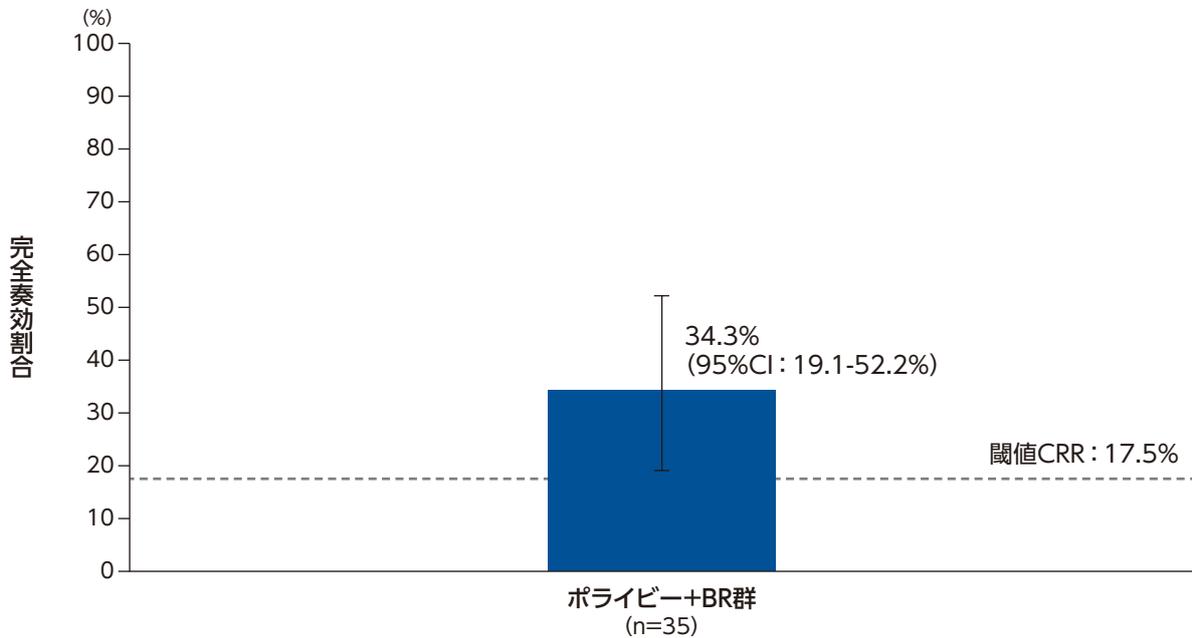
IPI : 国際予後指標

※1 : 複数の理由がある場合は、主な理由のみを集計した。

※2 : n=32

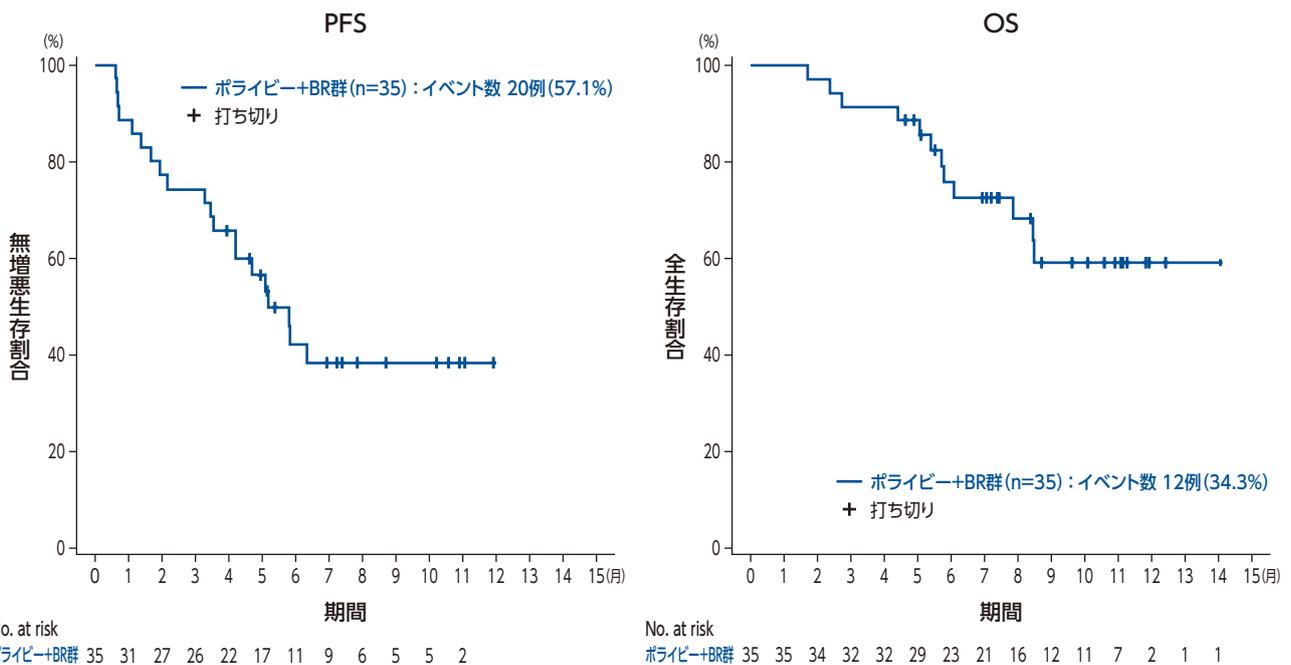
■ PRA時点のPET-CTを用いたCRR (主治医評価、ITT集団) [主要評価項目] [検証的な解析項目]

主治医評価によるPRA時点のPET-CTを用いたCRRは、34.3% (95%CI : 19.1-52.2%) でした。95%CIの下限値は事前に設定した閾値の17.5%を上回り、優越性が検証されました。



■ PET-CTを用いたPFS (主治医評価、ITT集団)、OS (ITT集団) [副次評価項目]

主治医評価によるPET-CTを用いたPFS中央値は5.2ヵ月 (95%CI : 3.6ヵ月-推定不能) でした。OS中央値は未達 (95%CI : 8.4ヵ月-推定不能) でした。



No. at risk
ポリビー+BR群 35 31 27 26 22 17 11 9 6 5 5 2

No. at risk
ポリビー+BR群 35 35 34 32 32 29 23 21 16 12 11 7 2 1 1

データカットオフ日：2019年12月24日、フォローアップ期間中央値：5.4ヵ月

臨床試験の成績

■ 安全性(安全性解析集団)

安全性の概要	
	ポライビー+BR群 (n=35)
有害事象発現例数	35 (100%)
Grade 3以上の有害事象	31 (88.6%)
重篤な有害事象	12 (34.3%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	7 (20.0%)
死亡に至った有害事象	0

主な有害事象	
	ポライビー+BR群 (n=35)
発現例数	35 (100%)
貧血	16 (45.7%)
便秘	13 (37.1%)
悪心	12 (34.3%)
好中球減少症	12 (34.3%)
発熱	12 (34.3%)
下痢	9 (25.7%)
血小板減少症	9 (25.7%)
血小板数減少	9 (25.7%)
倦怠感	8 (22.9%)
好中球数減少	8 (22.9%)
食欲減退	8 (22.9%)
白血球数減少	8 (22.9%)

重篤な有害事象	
	ポライビー+BR群 (n=35)
発現例数	12 (34.3%)
急性腎障害	2 (5.7%)
発熱性好中球減少症	2 (5.7%)
C-反応性蛋白増加	1 (2.9%)
クレブシエラ菌性肺炎	1 (2.9%)
クレブシエラ性敗血症	1 (2.9%)
サルモネラ性菌血症	1 (2.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.9%)
食欲減退	1 (2.9%)
虫垂炎	1 (2.9%)
敗血症性ショック	1 (2.9%)
白血球数減少	1 (2.9%)
疲労	1 (2.9%)
薬物過敏症	1 (2.9%)

集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準じた。
データカットオフ日：2019年12月24日、フォローアップ期間中央値：5.4ヵ月

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	
	ポライビー+BR群 (n=35)
発現例数	7 (20.0%)
好中球減少症	2 (5.7%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.9%)
血小板減少症	1 (2.9%)
血小板数減少	1 (2.9%)
疲労	1 (2.9%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (2.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.9%)
薬物過敏症	1 (2.9%)

集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準じた。
データカットオフ日：2019年12月24日、フォローアップ期間中央値：5.4ヵ月

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験の成績

Q & A

臨床試験の成績

4. 副作用

■ 未治療のDLBCLを対象とした臨床試験における副作用発現状況

POLARIX試験において認められた副作用は以下のとおりでした。

	全Grade		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	例数	%					
血液およびリンパ系障害	193	44.4					
貧血	96	22.1	20	35	40	1	
赤芽球癆	1	0.2				1	
発熱性好中球減少症	52	12.0		1	38	13	
白血球減少症	28	6.4	2	7	9	10	
リンパ球減少症	7	1.6		1	5	1	
好中球減少症	108	24.8	2	5	31	70	
血小板減少症	34	7.8	10	11	5	8	
有熱性骨髄無形成	1	0.2			1		
血球減少症	1	0.2				1	
心臓障害	4	0.9					
動悸	1	0.2	1				
頻脈	2	0.5		2			
左室機能不全	1	0.2	1				
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.2					
形成不全	1	0.2	1				
耳および迷路障害	4	0.9					
耳鳴	2	0.5		2			
回転性めまい	2	0.5	1	1			
眼障害	15	3.4					
ドライアイ	5	1.1	5				
眼脂	1	0.2	1				
眼刺激	1	0.2	1				
流涙増加	1	0.2	1				
散瞳	1	0.2	1				
眼充血	1	0.2	1				
羞明	2	0.5	2				
霧視	2	0.5	1	1			
視力障害	1	0.2	1				
硝子体浮遊物	1	0.2		1			
胃腸障害	224	51.5					
腹部不快感	1	0.2	1				
腹部膨満	2	0.5	1	1			
腹痛	10	2.3	5	5			
上腹部痛	7	1.6	5	2			
痔瘻	1	0.2			1		
口角口唇炎	1	0.2	1				
アフタ性潰瘍	1	0.2		1			
大腸炎	1	0.2			1		
便秘	83	19.1	59	21	2	1	
下痢	70	16.1	31	27	12		
口内乾燥	5	1.1	5				
消化不良	10	2.3	5	5			
嚥下障害	5	1.1	3	2			
小腸炎	2	0.5		1	1		
鼓腸	1	0.2	1				
胃食道逆流性疾患	1	0.2		1			
舌痛	1	0.2		1			

	全Grade		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	例数	%					
痔核	3	0.7	1	2			
イレウス	1	0.2		1			
腸管穿孔	2	0.5			1	1	
口腔内潰瘍形成	3	0.7	2	1			
悪心	103	23.7	58	43	2		
嚥下痛	1	0.2	1				
口腔内痛	2	0.5	2				
歯周病	2	0.5		2			
肛門周囲痛	2	0.5	2				
口内炎	24	5.5	12	10	2		
舌苔	1	0.2	1				
嘔吐	38	8.7	26	9	3		
口腔知覚不全	1	0.2	1				
壊死性大腸炎	1	0.2				1	
心窩部不快感	1	0.2			1		
好中球減少性大腸炎	1	0.2			1		
弛緩歯	1	0.2	1				
軟便	1	0.2	1				
一般・全身障害および投与部位の状態	172	39.5					
無力症	35	8.0	21	11	3		
胸部不快感	1	0.2	1				
胸痛	1	0.2	1				
悪寒	7	1.6	4	2	1		
死亡	2	0.5					2
不快感	1	0.2		1			
疲労	93	21.4	64	27	2		
冷感	1	0.2	1				
熱感	1	0.2	1				
低体温	1	0.2		1			
治癒不良	1	0.2	1				
インフルエンザ様疾患	2	0.5	2				
注射部位反応	1	0.2	1				
倦怠感	12	2.8	7	5			
粘膜の炎症	11	2.5	6	3	2		
浮腫	2	0.5	1	1			
末梢性浮腫	8	1.8	6	2			
疼痛	1	0.2			1		
発熱	22	5.1	17	3	2		
腫脹	1	0.2	1				
乾燥症	1	0.2		1			
末梢腫脹	1	0.2		1			
全身健康状態悪化	2	0.5		2			
心臓死	1	0.2					1
カテーテル留意部位炎症	1	0.2		1			
分泌物分泌	1	0.2	1				
非心臓性胸痛	1	0.2		1			
肝胆道系障害	6	1.4					
胆汁うっ滞	1	0.2	1				
肝機能異常	2	0.5	2				
肝臓痛	1	0.2		1			
脂肪肝	1	0.2	1				
肝細胞融解	1	0.2	1				
免疫系障害	5	1.1					
過敏症	2	0.5	1	1			
低γグロブリン血症	2	0.5	1		1		
季節性アレルギー	1	0.2		1			

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験の成績

Q & A

臨床試験の成績

	全Grade		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	例数	%					
感染症および寄生虫症	94	21.6					
虫垂炎	1	0.2			1		
異型肺炎	1	0.2		1			
菌血症	3	0.7			3		
気管支炎	1	0.2		1			
カンピロバクター胃腸炎	1	0.2			1		
蜂巣炎	3	0.7		2	1		
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	0.2			1		
結膜炎	1	0.2		1			
膀胱炎	1	0.2		1			
サイトメガロウイルス感染	1	0.2				1	
耳感染	1	0.2		1			
丹毒	1	0.2			1		
眼瞼感染	1	0.2	1				
毛包炎	3	0.7	3				
皮膚真菌感染	1	0.2		1			
消化器カンジダ症	1	0.2		1			
ヘルペスウイルス感染	1	0.2	1				
带状疱疹	2	0.5		2			
感染	3	0.7		1	2		
インフルエンザ	1	0.2			1		
縦隔炎	1	0.2			1		
上咽頭炎	5	1.1	5				
爪真菌症	2	0.5	1	1			
口腔カンジダ症	1	0.2		1			
中耳炎	1	0.2		1			
咽頭炎	1	0.2		1			
肺炎	24	5.5	3	7	11		3
鼻炎	4	0.9	3	1			
敗血症	2	0.5			2		
皮膚感染	3	0.7	1	1	1		
扁桃炎	1	0.2		1			
気管気管支炎	1	0.2			1		
上気道感染	9	2.1	2	6	1		
尿路感染	13	3.0		9	4		
腸球菌性尿路感染	1	0.2		1			
ウイルス感染	1	0.2	1				
歯感染	1	0.2		1			
サイトメガロウイルス性小腸炎	1	0.2				1	
好中球減少性敗血症	2	0.5			1	1	
リンパ節感染	1	0.2		1			
痔瘻感染	1	0.2		1			
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2	0.5			2		
大腸菌性菌血症	1	0.2			1		
ブドウ球菌性敗血症	1	0.2			1		
ブドウ球菌感染	1	0.2				1	
クロストリジウム性大腸炎	1	0.2		1			
サイトメガロウイルス感染再燃	1	0.2		1			
細菌性副鼻腔炎	1	0.2		1			
細菌感染	1	0.2		1			
クロストリジウム感染	1	0.2		1			
大腸菌感染	1	0.2				1	
爪感染	2	0.5		1	1		
口腔真菌感染	1	0.2		1			
乳頭腫ウイルス感染	1	0.2			1		
軟部組織感染	1	0.2		1			
気道感染	2	0.5	1		1		

	全Grade		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	例数	%					
外陰腔真菌感染	1	0.2	1				
口腔ヘルペス	4	0.9	2	2			
ニューモシス・イロペチイ肺炎	1	0.2			1		
カンジダ感染	1	0.2		1			
アスペルギルス感染	1	0.2			1		
単純ヘルペス再燃	1	0.2		1			
傷害、中毒および処置合併症	5	1.1					
腓骨神経損傷	1	0.2		1			
硬膜下血腫	1	0.2		1			
挫傷	1	0.2	1				
口唇損傷	1	0.2	1				
歯牙破折	1	0.2		1			
臨床検査	96	22.1					
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0.2	1				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16	3.7	9	4	3		
アミラーゼ増加	1	0.2	1				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	3.0	10	2	1		
血中クレアチニン増加	1	0.2	1				
血中ブドウ糖増加	1	0.2	1				
血中免疫グロブリンG減少	1	0.2	1				
血中免疫グロブリンM減少	1	0.2	1				
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.2		1			
体温上昇	1	0.2	1				
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	0.9	2		2		
リンパ球数減少	18	4.1	1	5	10	2	
好中球数減少	26	6.0	3	2	4	17	
血小板数減少	14	3.2	5	3	4	2	
体重減少	30	6.9	9	20	1		
体重増加	1	0.2			1		
白血球数減少	20	4.6	2	2	7	9	
駆出率減少	3	0.7		3			
肝酵素異常	1	0.2	1				
肝機能検査値上昇	2	0.5		1	1		
代謝および栄養障害	76	17.5					
脱水	7	1.6	2	4	1		
高血糖	2	0.5	1	1			
高カリウム血症	2	0.5	1	1			
高ナトリウム血症	1	0.2	1				
高尿酸血症	5	1.1	4		1		
低アルブミン血症	2	0.5	1	1			
低カリウム血症	7	1.6	4		3		
低マグネシウム血症	4	0.9	4				
低ナトリウム血症	2	0.5			2		
低リン血症	4	0.9	2	1	1		
腫瘍崩壊症候群	2	0.5			2		
栄養障害	1	0.2			1		
無機質欠乏	1	0.2	1				
食欲減退	52	12.0	31	17	4		
過小食	1	0.2		1			
筋骨格系および結合組織障害	33	7.6					
関節痛	4	0.9	2	2			
背部痛	3	0.7	3				
骨痛	3	0.7	2	1			
筋痙縮	13	3.0	12	1			
筋力低下	4	0.9	1	3			
筋肉痛	5	1.1	5				
四肢痛	5	1.1	3	2			

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験の成績

Q & A

臨床試験の成績

	全Grade		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	例数	%					
シェーグレン症候群	1	0.2	1				
筋骨格硬直	1	0.2	1				
四肢不快感	1	0.2	1				
神経系障害	223	51.3					
健忘	1	0.2	1				
運動失調	1	0.2	1				
小脳性運動失調	1	0.2			1		
浮動性めまい	7	1.6	5	1	1		
体位性めまい	1	0.2	1				
異常感覚	4	0.9	3	1			
味覚不全	37	8.5	27	10			
頭痛	16	3.7	11	4	1		
知覚過敏	1	0.2	1				
感覚鈍麻	13	3.0	13				
嗜眠	2	0.5	2				
記憶障害	1	0.2	1				
片頭痛	1	0.2	1				
神経痛	1	0.2	1				
末梢性ニューロパチー	92	21.1	66	25	1		
錯感覚	20	4.6	18	2			
嗅覚錯誤	2	0.5	2				
末梢性運動ニューロパチー	2	0.5	1		1		
末梢性感覚ニューロパチー	74	17.0	56	16	2		
腓骨神経麻痺	1	0.2			1		
多発ニューロパチー	5	1.1	3	2			
失神	2	0.5			2		
振戦	4	0.9	4				
末梢性感覚運動ニューロパチー	2	0.5	1	1			
下肢静止不能症候群	1	0.2	1				
味覚障害	4	0.9	4				
精神障害	8	1.8					
激越	1	0.2			1		
錯乱状態	1	0.2	1				
不眠症	3	0.7	3				
易刺激性	1	0.2		1			
リビドー減退	1	0.2	1				
混合性不安抑うつ障害	1	0.2		1			
腎および尿路障害	8	1.8					
排尿困難	2	0.5	1	1			
尿意切迫	1	0.2		1			
腎不全	1	0.2			1		
尿閉	1	0.2			1		
尿路痛	1	0.2	1				
腎機能障害	1	0.2	1				
急性腎障害	3	0.7	1		1		1
生殖系および乳房障害	3	0.7					
無月経	1	0.2	1				
外陰腔乾燥	1	0.2	1				
外陰腔の炎症	1	0.2		1			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46	10.6					
喘息	1	0.2		1			
咳嗽	8	1.8	7	1			
呼吸困難	15	3.4	9	5	1		
労作性呼吸困難	3	0.7	3				
鼻出血	1	0.2	1				
しゃっくり	1	0.2		1			
低酸素症	3	0.7		3			

	全Grade		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	例数	%					
間質性肺疾患	1	0.2		1			
肺浸潤	1	0.2		1			
鼻閉	1	0.2	1				
胸水	1	0.2		1			
肺臓炎	3	0.7		2	1		
湿性咳嗽	2	0.5	2				
鼻漏	4	0.9	4				
上気道性喘鳴	1	0.2	1				
咽喉刺激感	1	0.2		1			
咽喉絞扼感	1	0.2		1			
喘鳴	2	0.5		2			
胸水症	1	0.2		1			
副鼻腔分泌過多	2	0.5	2				
口腔咽頭不快感	1	0.2	1				
口腔咽頭痛	8	1.8	4	3	1		
肺痛	1	0.2		1			
皮膚および皮下組織障害	95	21.8					
光線角化症	1	0.2	1				
脱毛症	53	12.2	18	35			
ざ瘡様皮膚炎	2	0.5	2				
薬疹	1	0.2	1				
皮膚乾燥	13	3.0	10	3			
湿疹	5	1.1	4	1			
紅斑	3	0.7	2	1			
爪変色	5	1.1	5				
爪の障害	2	0.5	2				
寝汗	4	0.9	3	1			
そう痒症	8	1.8	4	4			
発疹	10	2.3	7	2	1		
紅斑性皮疹	1	0.2	1				
斑状丘疹状皮疹	6	1.4	4	1	1		
丘疹性皮疹	1	0.2	1				
皮膚変色	1	0.2	1				
皮膚剥脱	2	0.5	2				
皮膚潰瘍	1	0.2	1				
蕁麻疹	1	0.2	1				
爪破損	1	0.2	1				
爪甲脱落症	2	0.5	2				
好酸球性蜂巣炎	1	0.2	1				
皮膚灼熱感	1	0.2		1			
色素沈着障害	2	0.5	2				
爪痛	1	0.2	1				
血管障害	13	3.0					
低血圧	2	0.5	1	1			
起立性低血圧	1	0.2		1			
骨盤静脈血栓症	1	0.2	1				
血栓性静脈炎	1	0.2	1				
表在性血栓性静脈炎	1	0.2		1			
血管痛	1	0.2		1			
静脈血栓症	1	0.2			1		
深部静脈血栓症	3	0.7		3			
ほてり	2	0.5	2				
塞栓症	1	0.2			1		

GradeはNCI-CTCAE v4.0、集計に用いた用語はMedDRA v24.0に準拠
データカットオフ日：2021年6月28日

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験の成績

Q & A

臨床試験の成績

■ 再発又は難治性のDLBCLを対象とした臨床試験における副作用発現状況

GO29365試験（第Ib相/II相ランダム化パート/第II相新剤型コホート）及びP-DRIVE試験において認められた副作用は以下のとおりでした。

	全Grade		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	例数	%					
血液およびリンパ系障害	73	59.8					
貧血	35	28.7	4	12	19		
発熱性好中球減少症	6	4.9			3	3	
白血球減少症	9	7.4	2	1	5	1	
リンパ球減少症	9	7.4			4	5	
好中球減少症	43	35.2	2	5	15	21	
汎血球減少症	2	1.6	1		1		
脾腫	1	0.8	1				
血小板減少症	31	25.4	5	4	14	8	
低グロブリン血症	1	0.8		1			
心臓障害	1	0.8					
心房細動	1	0.8	1				
耳および迷路障害	1	0.8					
回転性めまい	1	0.8	1				
胃腸障害	71	58.2					
腹部不快感	1	0.8	1				
腹部膨満	2	1.6	1	1			
腹痛	3	2.5	2	1			
上腹部痛	1	0.8	1				
便秘	19	15.6	15	4			
下痢	28	23.0	19	6	3		
口内乾燥	2	1.6	2				
消化不良	3	2.5	2	1			
腸炎	1	0.8		1			
胃食道逆流性疾患	2	1.6	1	1			
歯肉痛	1	0.8	1				
悪心	36	29.5	22	13	1		
口腔内痛	1	0.8	1				
口内炎	4	3.3	2	2			
嘔吐	19	15.6	12	3	4		
胃腸毒性	1	0.8		1			
舌粘膜剥脱	1	0.8		1			
軟便	1	0.8	1				
一般・全身障害および投与部位の状態	60	49.2					
無力症	6	4.9	3	3			
胸部不快感	1	0.8	1				
悪寒	5	4.1	3	2			
疲労	20	16.4	13	5	2		
歩行障害	2	1.6	2				
注射部位反応	1	0.8		1			
倦怠感	8	6.6	7	1			
粘膜の炎症	1	0.8	1				
浮腫	1	0.8	1				
末梢性浮腫	1	0.8	1				

	全Grade		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	例数	%					
疼痛	1	0.8	1				
発熱	20	16.4	17	1	2		
全身健康状態悪化	2	1.6		1	1		
早期満腹	1	0.8		1			
肝胆道系障害	3	2.5					
肝機能異常	1	0.8			1		
肝毒性	1	0.8	1				
薬物性肝障害	1	0.8			1		
免疫系障害	6	4.9					
薬物過敏症	1	0.8			1		
低γグロブリン血症	6	4.9	4	2			
感染症および寄生虫症	28	23.0					
虫垂炎	1	0.8			1		
菌血症	1	0.8		1			
サイトメガロウイルス感染	1	0.8		1			
ヘルペスウイルス感染	2	1.6		1		1	
带状疱疹	1	0.8		1			
感染	1	0.8		1			
ヘルペス性髄膜脳炎	1	0.8					1
上咽頭炎	1	0.8	1				
食道カンジダ症	1	0.8		1			
口腔カンジダ症	2	1.6	1	1			
骨髄炎	1	0.8				1	
肺炎	6	4.9	1	1	3		1
クレブシエラ菌性肺炎	1	0.8			1		
鼻炎	1	0.8		1			
敗血症	4	3.3			1	1	2
敗血症性ショック	1	0.8				1	
上気道感染	3	2.5	1	2			
尿路感染	2	1.6		1	1		
中咽頭カンジダ症	1	0.8		1			
細菌性関節炎	1	0.8				1	
クレブシエラ性敗血症	1	0.8				1	
サイトメガロウイルス血症	1	0.8	1				
サルモネラ性菌血症	1	0.8			1		
細菌感染	1	0.8				1	
肺感染	1	0.8				1	
ライノウイルス感染	2	1.6	1		1		
カンジダ感染	1	0.8	1				
クロストリジウム性敗血症	1	0.8			1		
傷害、中毒および処置合併症	2	1.6					
挫傷	1	0.8	1				
注入に伴う反応	2	1.6	1	1			
臨床検査	46	37.7					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	4.1	3	2			
アミラーゼ増加	2	1.6		1		1	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	4.9	4	2			
血中ビリルビン増加	1	0.8		1			
血中クレアチニン増加	4	3.3	3	1			

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験の成績

Q & A

臨床試験の成績

	全Grade		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	例数	%	例数				
血中乳酸脱水素酵素増加	2	1.6	1		1		
C-反応性蛋白増加	1	0.8			1		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.8		1			
免疫グロブリン減少	2	1.6	2				
リパーゼ増加	4	3.3	1	2	1		
リンパ球数減少	8	6.6			4	4	
好中球数減少	15	12.3		2	5	8	
血小板数減少	14	11.5	2	3	5	4	
体重減少	9	7.4	5	4			
白血球数減少	10	8.2	1	1	3	5	
トロポニン増加	1	0.8		1			
血中アルカリホスファターゼ増加	5	4.1	4	1			
代謝および栄養障害	38	31.1					
脱水	4	3.3		2	2		
水分過負荷	1	0.8		1			
高血糖	1	0.8		1			
高カリウム血症	1	0.8	1				
高尿酸血症	1	0.8	1				
低アルブミン血症	2	1.6	1	1			
低カルシウム血症	2	1.6	1	1			
低カリウム血症	5	4.1	2	1	2		
低マグネシウム血症	5	4.1	3	2			
低リン酸血症	1	0.8		1			
腫瘍崩壊症候群	3	2.5			2	1	
食欲減退	25	20.5	18	5	2		
筋骨格系および結合組織障害	9	7.4					
関節痛	2	1.6	2				
滑液包炎	1	0.8			1		
筋痙縮	3	2.5	3				
筋力低下	1	0.8	1				
ミオパチー	1	0.8	1				
筋炎	1	0.8			1		
四肢痛	2	1.6	1	1			
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	0.8					
骨髄異形成症候群	1	0.8				1	
神経系障害	39	32.0					
味覚消失	1	0.8	1				
浮動性めまい	6	4.9	5	1			
味覚異常	5	4.1	4	1			
頭痛	4	3.3	3		1		
感覚鈍麻	2	1.6	2				
味覚減退	1	0.8	1				
末梢性ニューロパチー	16	13.1	9	6	1		
錯感覚	2	1.6	2				
末梢性運動ニューロパチー	1	0.8		1			
末梢性感覚ニューロパチー	11	9.0	6	5			
ヘルペス後神経痛	1	0.8	1				
失神	1	0.8	1				

	全Grade		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	例数	%	例数				
振戦	1	0.8	1				
嗅覚減退	1	0.8	1				
精神障害	1	0.8					
不眠症	1	0.8	1				
腎および尿路障害	3	2.5					
血尿	2	1.6		2			
急性腎障害	1	0.8		1			
生殖系および乳房障害	2	1.6					
勃起不全	1	0.8	1				
外陰腔痛	1	0.8	1				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	13.9					
咳嗽	5	4.1	3	2			
呼吸困難	2	1.6	1	1			
労作性呼吸困難	1	0.8	1				
鼻出血	2	1.6	2				
咯血	1	0.8	1				
しゃっくり	1	0.8	1				
低酸素症	1	0.8		1			
胸水	1	0.8		1			
肺臓炎	1	0.8	1				
湿性咳嗽	1	0.8	1				
肺水腫	1	0.8					1
咽頭の炎症	2	1.6	1	1			
口腔咽頭痛	1	0.8	1				
皮膚および皮下組織障害	27	22.1					
脱毛症	1	0.8	1				
水疱	1	0.8		1			
全身性剥脱性皮膚炎	2	1.6	1	1			
薬疹	1	0.8			1		
皮膚乾燥	3	2.5	3				
紅斑	1	0.8	1				
そう痒症	2	1.6	2				
発疹	10	8.2	1	8	1		
全身性皮膚	1	0.8	1				
斑状丘疹状皮膚	4	3.3	3	1			
蕁麻疹	3	2.5		2	1		
全身性そう痒症	1	0.8	1				
蝶形皮膚	1	0.8		1			
血管障害	6	4.9					
高血圧	2	1.6			2		
低血圧	1	0.8	1				
血管炎	2	1.6	1	1			
深部静脈血栓症	1	0.8	1				
ほてり	1	0.8	1				

GradeはNCI-CTCAE v4.03、集計に用いた用語はMedDRA v22.0に準拠

GO29365試験：データカットオフ日 第Ib相/II相ランダム化パート：2018年4月30日、第II相新剤型コホート：2019年3月15日

P-DRIVE試験：データカットオフ日 2019年12月24日

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験の成績

Q & A

患者選択

● 未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

Q1 未治療のDLBCLのIPIスコアが0又は1の患者に対するデータはありますか？

A1 POLARIX試験の対象患者は、IPIスコアが2～5の患者であり、IPIスコアが0又は1の患者は除外されていたためデータはありません。
試験計画時において、IPIスコアが2～5の患者集団は、標準的な治療であるR-CHOP療法では十分な治療効果が得られない可能性があり、またR-CHOP療法を上回る治療の開発が求められていることから本試験の対象患者として設定されました。

● 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

Q2 自家移植適応患者に対する自家移植前の救援化学療法として、ポライビーを使用できますか？

A2 NCCN、ESMO及び造血器腫瘍診療ガイドラインにおいて、再発又は難治性のDLBCL患者の標準治療として、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (HDC/AHSCT) が位置づけられていることから、GO29365試験及びP-DRIVE試験では自家造血幹細胞移植 (ASCT) の適応とならない再発又は難治性のDLBCL患者を対象としました。従って、ASCTの適応となる再発又は難治性のDLBCL患者に対する有効性・安全性は確立していません。治療に際しては最新のガイドラインについてもご参照ください。

なお、ASCTの適応・不適応については、患者の年齢、合併症、病態等、複数の要因に影響されることから、厳密に定義づけることは困難と考えられます。GO29365試験及びP-DRIVE試験参加患者におけるASCT不適応の主な理由は、両試験ともに、年齢、サルベージ療法の有効性不十分、造血幹細胞移植後の再発でした。(➡P55、60)

Q3 ASCTを目的とした大量化学療法 (HDC) として、ポライビーを使用できますか？

A3 ASCTを目的としたHDCとしての使用はできません。

投与方法

Q4 未治療ではR-CHP以外、再発又は難治性ではベンダムスチン、リツキシマブ以外との併用はできますか？

● 未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

POLARIX試験では、R-CHP療法との併用について有効性・安全性が検討されました。従って、他の抗悪性腫瘍剤との併用に関して有効性・安全性は確立していません。

● 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

GO29365試験及びP-DRIVE試験では、BR療法との併用について有効性・安全性が検討されました。従って、他の抗悪性腫瘍剤との併用に関して有効性・安全性は確立していません。

Q5 ポライビーとの併用において、ベンダムスチンの用量が90mg/m²となった背景を教えてください。

A5 ● 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

以下の理由により、GO29365試験及びP-DRIVE試験において、ベンダムスチンの用量は90mg/m²と設定されました。

- GO29365試験の計画当時、NCCNガイドライン (v1. 2014) で引用されている、ASCTの適応とならない再発又は難治性のDLBCL患者に対してBR投与を行った際の臨床試験 (Ohmachi K, et al. J Clin Oncol. 2013; 31 (17): 2103-2109.等) では、ベンダムスチンの1回投与量は120mg/m²とされたものの、投与開始後早期にベンダムスチンの減量又は投与延期が行われていたことから、当該用量は忍容性が低いと考えられました。
- GO29365試験の計画当時、DLBCLを含む再発又は難治性の中高悪性度のB細胞性非ホジキンリンパ腫 (B-NHL) に対してBR投与を実施する際には、1サイクルを21日間として、ベンダムスチンの用量を90mg/m²とすることが推奨されていました (Cheson BD, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010; 10(1): 21-27.)。

従って、本剤との併用に際してベンダムスチンの用量90mg/m²以外の有効性・安全性は確立していません。

Q6 ポライビーを減量した後に、投与量に戻すことはできますか？

A6 ● 未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

POLARIX試験のプロトコールにおいて、一部の減量後の再増量はメディカルモニターと議論が必要と規定されていましたが、再増量後の経過を考察したデータはありません (P84の臨床試験における治験薬の用法・用量の変更及び投与中止の基準を参照)。

● 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

GO29365試験及びP-DRIVE試験のプロトコールにおいて、減量後に増量して投与再開することは認められていませんでした (P83の臨床試験における治験薬の用法・用量の変更及び投与中止の基準を参照)。そのため、ポライビーを減量した後に、投与量に戻したデータはありません。

調製

Q7 ポライビーを希釈した後に、別の施設に搬送してもよいですか？

A7 本剤は抗体薬物複合体 (ADC) であり、激しい振動によって凝集を引き起こす可能性がありますので、希釈後の溶液の別の施設への搬送は避けてください。
やむを得ず希釈後に、別の施設に搬送する場合は、輸液バッグから空気を除去し、搬送時間を9～25℃で30分以内又は2～8℃で2時間以内としてください。上記のように空気を除去した場合は、投与時に正確に投与するため、密閉を解くための通気式スパイクのついた点滴セットを使用してください。

副作用

Q8 臨床試験において、日本人集団と外国人集団で有害事象の発現頻度や種類に相違があるのでしょうか？

A8 ● 未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

POLARIX試験における日本人及び外国人集団の有害事象は以下のとおりでした。

- POLARIX試験において認められた日本人集団の安全性の概要

日本人集団の安全性の概要 (POLARIX試験)		
	ポライビー+R-CHP群 (n=44)	R-CHOP群 (n=40)
有害事象発現例数	44 (100%)	39 (97.5%)
Grade 3以上の有害事象	32 (72.7%)	29 (72.5%)
重篤な有害事象	10 (22.7%)	9 (22.5%)
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (2.3%)	1 (2.5%)
死亡に至った有害事象	1 (2.3%)	0

- POLARIX試験において認められた外国人集団の安全性の概要

外国人集団の安全性の概要 (POLARIX試験)		
	ポライビー+R-CHP群 (n=391)	R-CHOP群 (n=398)
有害事象発現例数	382 (97.7%)	392 (98.5%)
Grade 3以上の有害事象	232 (59.3%)	233 (58.5%)
重篤な有害事象	138 (35.3%)	125 (31.4%)
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象	12 (3.1%)	13 (3.3%)
死亡に至った有害事象	12 (3.1%)	10 (2.5%)

- POLARIX試験のポライビー+R-CHP群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が15%以上高かった有害事象は、好中球減少症 (日本人：31例 [70.5%]、外国人：103例 [26.3%]、以下同順)、便秘 (23例 [52.3%]、102例 [26.1%])、末梢性感覚ニューロパチー (22例 [50.0%]、63例 [16.1%])、脱毛症 (21例 [47.7%]、85例 [21.7%])、白血球減少症 (17例 [38.6%]、18例 [4.6%])、食欲減退 (17例 [38.6%]、54例 [13.8%])、味覚不全 (13例 [29.5%]、36例 [9.2%])、血小板減少症 (12例 [27.3%]、27例 [6.9%]) 及び倦怠感 (9例 [20.5%]、13例 [3.3%]) でした。
- 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 (29例 [65.9%]、94例 [24.0%]) 及び白血球減少症 (14例 [31.8%]、11例 [2.8%]) でした。
- 発現率が10%以上高かったすべての治験薬の投与中止に至った有害事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象、いずれかの治験薬の減量に至った有害事象、並びに発現率が高く、かつ複数例に認められた重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は本試験では認められませんでした。

● 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

GO29365試験及びP-DRIVE試験における有害事象は以下のとおりでした。
なお、2つの異なる試験であることから、直接的な比較は困難です。

- GO29365試験において認められた安全性の概要及び重篤な有害事象

安全性の概要		
	第Ⅱ相ランダム化パート	
	ポライビー+BR群(n=39)	BR群(n=39)
有害事象発現例数	39 (100%)	38 (97.4%)
Grade 3以上の有害事象	33 (84.6%)	29 (74.4%)
重篤な有害事象	25 (64.1%)	24 (61.5%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	13 (33.3%)	6 (15.4%)
死亡に至った有害事象	9 (23.1%)	11 (28.2%)

重篤な有害事象(いずれかの群で5%以上)		
	第Ⅱ相ランダム化パート	
	ポライビー+BR群(n=39)	BR群(n=39)
発現例数	25 (64.1%)	24 (61.5%)
発熱性好中球減少症	4 (10.3%)	4 (10.3%)
発熱	4 (10.3%)	0
肺炎	3 (7.7%)	3 (7.7%)
敗血症	2 (5.1%)	2 (5.1%)
血小板減少症	2 (5.1%)	1 (2.6%)
貧血	2 (5.1%)	1 (2.6%)
出血性十二指腸潰瘍	2 (5.1%)	0
好中球減少症	1 (2.6%)	2 (5.1%)
多臓器機能不全症候群	0	2 (5.1%)

集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準じた。

- P-DRIVE試験において認められた安全性の概要及び重篤な有害事象

安全性の概要	
	ポライビー+BR群(n=35)
有害事象発現例数	35 (100%)
Grade 3以上の有害事象	31 (88.6%)
重篤な有害事象	12 (34.3%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	7 (20.0%)
死亡に至った有害事象	0

重篤な有害事象	
	ポライビー+BR群(n=35)
発現例数	12 (34.3%)
急性腎障害	2 (5.7%)
発熱性好中球減少症	2 (5.7%)
C-反応性蛋白増加	1 (2.9%)
クレブシエラ菌性肺炎	1 (2.9%)
クレブシエラ性敗血症	1 (2.9%)
サルモネラ菌血症	1 (2.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.9%)
食欲減退	1 (2.9%)
虫垂炎	1 (2.9%)
敗血症性ショック	1 (2.9%)
白血球数減少	1 (2.9%)
疲労	1 (2.9%)
薬物過敏症	1 (2.9%)

集計に用いた用語はMedDRA v21.0に準じた。

Q9 感染症に対してどのような発症前投与や対策が推奨されていたのでしょうか？

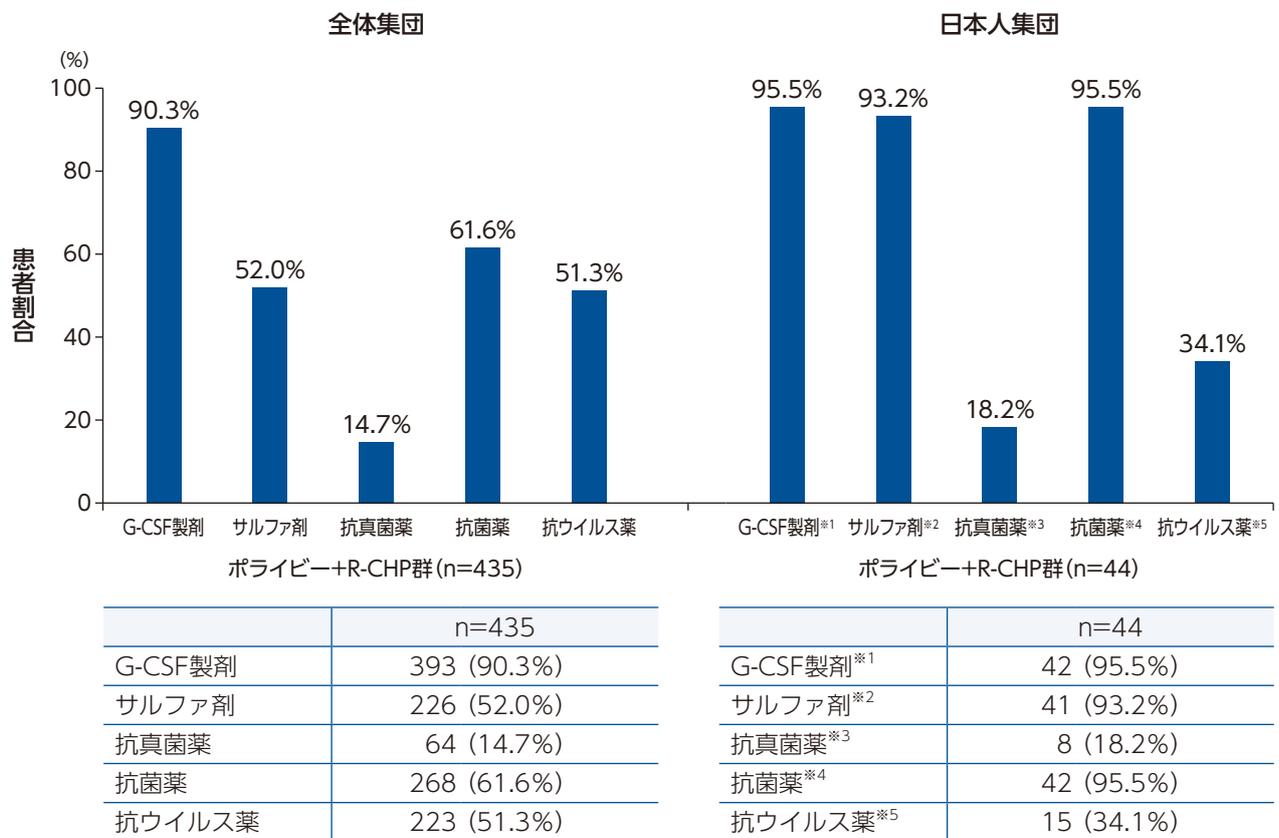
A9 ● 未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

POLARIX試験において、治験担当医師の判断で、ウイルス、真菌、細菌又はニューモシスチス感染に対する抗感染症薬の予防投与が可能とされていました。

また、各サイクルの治験薬投与においては、G-CSF製剤の予防投与が必須とされていました。

POLARIX試験におけるG-CSF製剤/サルファ剤/抗真菌薬/抗菌薬/抗ウイルス薬の予防投与と実施状況は以下のとおりでした。なお、使用目的として「予防投与」として報告されたものを集計しています。

なお、予防投与については、最新のガイドラインをご参照の上、投与をご考慮ください。



※1：ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）、フィルグラスチム（遺伝子組換え）*、レノグラスチム（遺伝子組換え）*

※2：スルファメトキサゾール・トリメトプリム

※3：フルコナゾール*、ペンタミジンイセチオン酸塩*、ミカファンギンナトリウム*、イトラコナゾール*、カスポファンギン酢酸塩*

※4：スルファメトキサゾール・トリメトプリム、レボフロキサシン水和物*、セフェピム塩酸塩水和物*、メシル酸ガレノキサシン水和物*、メロペネム水和物*、セファレキシン*、セフトリアキソンナトリウム水和物*、シプロフロキサシン塩酸塩水和物*、クラリスロマイシン*、ゲンタマイシン硫酸塩*、ミノサイクリン塩酸塩*、タゾバクタム・ピペラシリン水和物*、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム*、セフカペンピボキシル塩酸塩水和物*、セフジトレンピボキシル*、ダプトマイシン*、リネゾリド*、モキシフロキサシン塩酸塩*

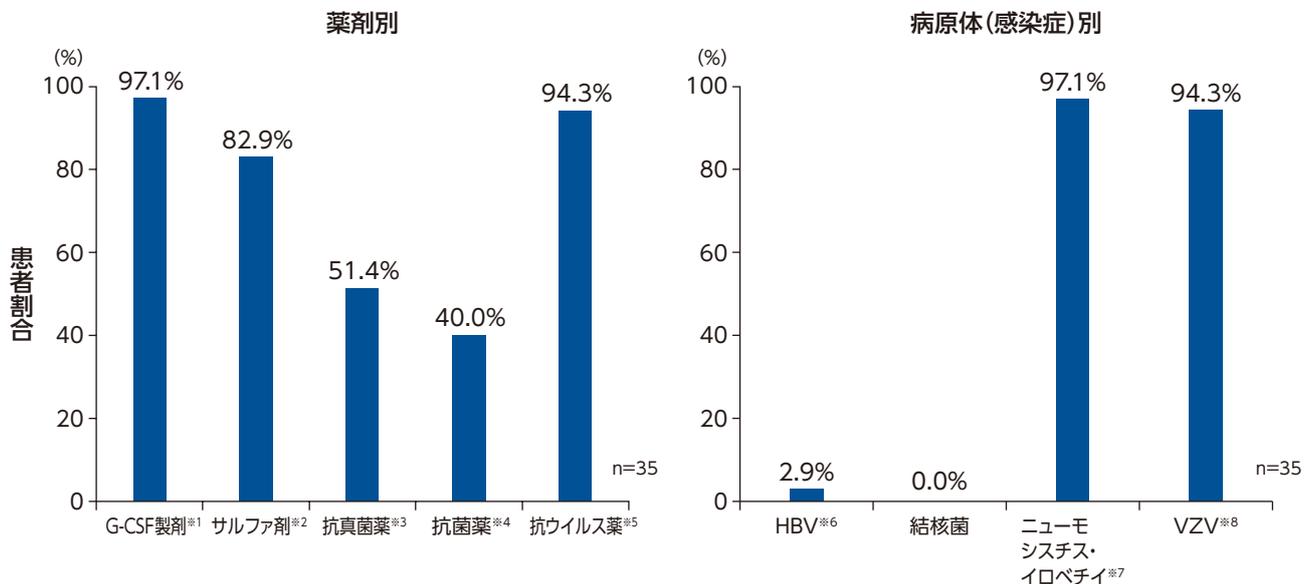
※5：アシクロビル*、エンテカビル水和物*、オセルタミビルリン酸塩、バラシクロビル塩酸塩*、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物*、ビダラビン*

*：予防投与に対して、国内未承認です。使用にあたっては各薬剤の電子化された添付文書をご参照ください。

● 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

ポリビー及び併用薬に関連する感染症のリスクを考慮し、P-DRIVE試験において、抗ウイルス薬（適用範囲に単純ヘルペスウイルス（HSV）、帯状疱疹ウイルス（VZV）を含む）及び抗ニューモシスチス薬の予防投与を治療開始時に開始し、治療完了後6ヵ月以上継続すること、またそれ以外の抗菌/抗真菌/抗ウイルス薬についても、治験担当医師の判断で予防投与が可能とされていました。また、各サイクルの治験薬投与においては、G-CSF製剤の予防投与が必須とされていました。P-DRIVE試験においてのG-CSF製剤/サルファ剤/抗真菌薬/抗菌薬/抗ウイルス薬の予防投与実施状況は以下のとおりでした。なお、使用目的として「予防投与」として報告されたものを集計しています。

なお、予防投与については、最新のガイドラインをご参照の上、投与をご考慮ください。



	n=35
G-CSF製剤 ^{※1}	34 (97.1%)
サルファ剤 ^{※2}	29 (82.9%)
抗真菌薬 ^{※3}	18 (51.4%)
抗菌薬 ^{※4}	14 (40.0%)
抗ウイルス薬 ^{※5}	33 (94.3%)

	n=35
HBV ^{※6}	1 (2.9%)
結核菌	0
ニューモシスチス・イロベチイ ^{※7}	34 (97.1%)
VZV ^{※8}	33 (94.3%)

※1：ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）、レノグラスチム（遺伝子組換え）*、フィルグラスチム（遺伝子組換え）*
 ※2：スルファメトキサゾール・トリメトプリム
 ※3：フルコナゾール*、アトバコン、カスポファンギン酢酸塩*、イトラコナゾール*、ペンタミジンイセチオン酸塩*、ポリコナゾール*
 ※4：セフェピム塩酸塩水和物*、セファレキシン*、クラバン酸カリウム・アモキシシリン水和物*、セファロル*、レボフロキサシン水和物*、セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム*、メシル酸ガレノキサシン水和物*、シプロフロキサシン塩酸塩水和物*、タゾバクタム・ピペラシリン水和物*、クラリスロマイシン*、セフジニル*、セファゾリンナトリウム*
 ※5：アシクロビル*、オセルタミビルリン酸塩、バラシクロビル塩酸塩*、エンテカビル水和物*

※6：エンテカビル水和物*
 ※7：スルファメトキサゾール・トリメトプリム、アトバコン、ペンタミジンイセチオン酸塩*
 ※8：アシクロビル*、バラシクロビル塩酸塩*
 *：予防投与に対して、国内未承認です。使用にあたっては各薬剤の電子化された添付文書をご参照ください。

その他

Q10 ポライビーに対する抗体産生についてのデータはありますか？

A10 ● 未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

海外第Ib/II相臨床試験(GO29044試験)では、ポライビー投与後に抗薬物抗体(ADA)を測定した63例において、ADA陽性となった症例は認められませんでした。POLARIX試験では、ADA陽性の割合は1.4%(427例中6例)でした。

● 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

国内第I相臨床試験(JO29138試験)、P-DRIVE試験、GO29365試験、海外第I相臨床試験(DCS4968g試験)及び海外第Ib/II相臨床試験(GO27834試験)における投与後のADA陽性の割合は、3.1%(419例中13例)でした。なお、P-DRIVE試験では、ポラツズマブ ベドチン投与後にADAを測定した34例において、ADA陽性となった症例は認められませんでした。

Q11 臨床試験において、ワクチン接種からポライビー投与開始までに、どれくらいの期間が空いていましたか？

A11 ポライビーによる治療を受けた患者を対象としたワクチン試験は実施されておらず、データはありません。

● 未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

POLARIX試験では、生ワクチンは投与開始までに4週間経過していることが選択基準に含まれていました。

● 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

GO29365試験及びP-DRIVE試験では、生ワクチン・弱毒化ワクチンは投与開始までに4週間経過していることが選択基準に含まれていました。

臨床試験名

■ GO29044試験：海外第Ib/II相臨床試験(B細胞性非ホジキンリンパ腫患者対象；ポライビー投与症例84例)

ポライビーの承認された効能又は効果は以下のとおりです。
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

Q12 POLARIX試験におけるG-CSF製剤の予防投与状況について、種類別の投与状況、予防投与の開始時期及び投与期間を教えてください。

A12 POLARIX試験におけるG-CSF製剤の予防投与状況は以下のとおりでした。

- POLARIX試験のポライビー＋R-CHP群（435例）において、持続型G-CSF製剤（ペグ化）は50.3%（219例）、短時間作用型G-CSF製剤（非ペグ化）は46.0%（200例）に使用されていました。
- ポライビー＋R-CHP群のうち190例で、1サイクル目に持続型G-CSF製剤が使用され、そのうち87.4%の症例でポライビー投与日の0～2日後に投与されていました。
- ポライビー＋R-CHP群のうち169例で、1サイクル目において短時間作用型G-CSF製剤が使用され、そのうち52.7%の症例で、ポライビー投与日の4～6日後に投与が開始されました。短時間作用型G-CSF製剤を投与した症例の34.9%は5日間投与していました。
- 2～6サイクル目において、予防投与の開始時期及び投与期間は1サイクル目と同様の傾向でした。
- 持続型G-CSF製剤、短時間作用型G-CSF製剤の投与状況（投与開始日、投与期間）はR-CHOP群、ポライビー＋R-CHP群とも同様の傾向でした。

注1) POLARIX試験では、併用薬の使用日数を厳密に報告する運用ではなかったため、報告されたG-CSF投与日数が実際のG-CSFの投与日数と異なる可能性があります。

注2) G-CSFの断続的あるいは複数の投与が「1回」とみなされ報告されていた場合、実際の投与開始日や投与期間とは異なる可能性があります。

注3) 持続型G-CSF製剤（ペグ化）、短時間作用型G-CSF製剤（非ペグ化）の両方が使用された場合、重複してカウントされています。

注4) 同一症例において同一サイクル中に複数回使用した場合、1回とカウントされています。

1. 臨床試験における主な選択基準

試験名		未治療のDLBCL	再発又は難治性のDLBCL	
		POLARIX試験	GO29365試験	P-DRIVE試験
疾患	未治療のCD20陽性のDLBCL患者のうち、リンパ系腫瘍のWHO分類(2016)により以下のいずれかと診断されている。 <ul style="list-style-type: none"> - 胚中心B細胞型、活性化B細胞型を含むDLBCL-NOS (非特異型) - T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫 - EBV陽性DLBCL-NOS - ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫 - HHV8陽性DLBCL-NOS - MYC及びBCL2及び/又はBCL6再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫 (double又はtriple hit lymphoma) - 高悪性度B細胞性リンパ腫-NOS 	●		
	少なくとも1回は治療を受けたことのある再発又は難治性のDLBCL		●	●
患者背景	同意説明文書へ署名している。	●	●	●
	同意取得時の年齢	18~80歳	18歳以上	20歳以上
	試験登録前に保存腫瘍組織又は新鮮採取腫瘍組織が得られていることが確認されている。	●	●	●
	IPIスコアが2~5	●		
	ECOG PSが0、1、2	●	●	●
	以前ベンダムスチンの投与を受けている場合、DORが1年を超える(前治療後に再発した患者)。		●	●
	測定可能病変 (CT又はMRIにて直交する2方向で計測可能で腫瘍の最大径が1.5cmを超える) を有する。	●	●	●
	24週以上の生存が見込める。	● (12ヵ月以上)	●	●
	MUGAスキャン又は心臓超音波検査における左室駆出率が50%以上	●		
	主治医により、広範囲の骨髄浸潤又はリンパ腫の脾臓浸潤に続発する脾機能亢進症のように原疾患に起因する所見は除き、十分な血液学的機能を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ヘモグロビン 9g/dL以上 ・好中球絶対数 $1.5 \times 10^9/L$以上 ・血小板数 $75 \times 10^9/L$以上 	● (好中球絶対数 $1.0 \times 10^9/L$ 以上)	●	●

2. 臨床試験における主な除外基準

試験名	未治療の DLBCL	再発又は難治性の DLBCL		
	POLARIX試験	GO29365試験	P-DRIVE試験	
病態	低悪性度疾患からDLBCLへの形質転換した既往歴を有する。		●	●
	低悪性度リンパ腫の既往歴を有する。	●		
	原発性又は続発性の中枢神経系 (CNS) リンパ腫	●	●	●
治療歴	放射線療法、化学療法、抗体療法等の治療歴*1を有する。	●	●	●
	サイクル1 Day 1の100日前以内に自家造血幹細胞移植を受けている。		●	●
	自家造血幹細胞移植の適応を有する。		●	●
	リンパ腫の症状コントロール以外の目的で、30mg/日を超えるプレドニゾン (国内未承認) / プレドニゾン又は同等量の副腎皮質ステロイド剤を使用している。	●	●	●
	リンパ腫の症状コントロールの目的で継続中の副腎皮質ステロイド剤の使用は許容する。			
	同種造血幹細胞移植歴を有する。		●	●
ワクチン接種歴	治療開始前28日以内に生ワクチン製剤を接種している。	●	●	●
	ベンダムスチンの添加剤であるマンニトールに対する過敏症の既往歴を有する。		●	●
合併症及び既往歴	治療薬のいずれかが禁忌である。	●	●	●
	ヒト化モノクローナル抗体又はマウスモノクローナル抗体 (又は組換え抗体関連融合蛋白質) に対する重度のアレルギー反応又はアナフィラキシーの既往歴、又はマウス由来製剤に対する過敏症の既往歴を有する。	●	●	●
	前治療で発現した副作用が、NCI-CTCAE v4.0/v4.03に規定するGrade 2以上で継続している。ただし、脱毛は許容する。		● (Grade 3以上)	●
	重大な心血管系疾患 (New York Heart Association Class III若しくはIV度の心臓系疾患、登録前6ヵ月以内に発症した心筋梗塞、不安定不整脈、不安定狭心症等) や重大な肺疾患 (閉塞性肺疾患、気管支痙攣の既往等) を含め、試験実施計画書の遵守又は結果の解釈に影響を及ぼし得る重大かつコントロール困難な合併症を有する。	●	●	●
	Grade 2以上の末梢性ニューロパチーを有する。	●	●	●
	試験実施計画書の遵守又は結果の解釈に影響を及ぼし得るその他の悪性腫瘍の病歴のある患者。ただし以下を除く。			
	● 試験開始前のいずれの時期であっても、皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、メラノーマ、子宮頸部上皮内癌、又は乳房上皮内癌に対する根治的治療歴のある患者	● (乳房上皮内癌を除く)	● (メラノーマを除く)	● (メラノーマを除く)
	● 他の悪性腫瘍を有する患者のうち、根治目的で外科的処置のみが施行され、かつ登録前3年以上*2にわたって無治療で寛解状態を維持している患者			
	● Gradeが低い早期の前立腺癌を有し試験開始前のいずれの時期であっても治療を必要としない患者			
	試験登録時に細菌、ウイルス、真菌、抗酸菌、寄生虫、又はその他の病原体による活動性の感染症 (爪床の真菌感染を除く)、又はサイクル1 Day 1の4週間前以内に抗生物質の静脈内投与又は (抗生物質投与の終了に関連する) 入院を要する重大な感染を有する。	● (2週間以内)	●	●
結核が疑われる、インターフェロンγ遊離検査陽性の潜在性結核	●	●	●	
HBs抗原、HbC抗体、HBs抗体陽性。ただし、以下のすべてを満たす患者は適格。				
HBs抗体陽性がワクチン接種によるものであることが明らかである場合、若しくはHBs抗体及び/又はHbC抗体のみ陽性でHBV-DNAが検出されず、治療中及び治療終了後少なくとも12ヵ月の間、HBV-DNA検査を月に1回実施する。	●	●	●	
C型肝炎ウイルス (HCV) 抗体検査にて陽性である。HCV抗体陽性患者については、PCR検査にてHCV-RNAが検出されない場合のみ適格	●	●	●	
ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体陽性	●	●	●	
ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) 感染がある。	●	●	●	
外科処置	診断目的以外に最近 (サイクル1 Day 1の6週間前以内に) 大手術を受けている。	● (4週間以内)	●	●
臨床検査値異常	施設基準値上限 (ULN) の1.5倍を超えるクレアチニン又は40mL/分未満のクレアチニンクリアランス測定値	● (クレアチニンは未規定)	●	●
	ULNの2.5倍を超えるAST又はALT値	●	●	●
	ULNの1.5倍以上の総ビリルビン値 ジルベール病患者については、総ビリルビン値がULNの3.0倍以下の場合に限り登録可能	●	●	● (選択基準として1.5倍以下)
	ULNの1.5倍を超えるINR又はPT (抗凝固剤によるものを除く)	●	●	●
	ULNの1.5倍を超えるPTT又はaPTT (ループス抗凝固因子によるものを除く)	●	●	●
その他	妊婦、授乳中、又は試験薬の最終投与から1年以内に妊娠を希望している。	●	●	●
	妊娠可能な女性で、投与開始前7日以内に実施した妊娠検査で陽性	●	●	●
	閉経後 (治療によるものではない無月経期間が12ヵ月以上かつ45歳超) ではない又は外科的避妊処置 (卵巣及び/又は子宮の摘出) を受けていない女性で、試験期間中及びリツキシマブの最終投与から12ヵ月以上にわたり適切な避妊法を用いる意志がない。	●	●	●
	男性で、試験期間中及び試験薬の最終投与後6ヵ月にわたって適切な避妊法を用いる意志がない。	●	●	●
	試験薬の使用が禁忌である又は結果の解釈に影響を与える若しくは治療による合併症に罹患するリスクが高い可能性のある疾患又は病態を疑うことが合理的である、何らかのその他の疾患、代謝異常、理学的検査所見又は臨床検査所見	●	●	●
	その他、試験責任/分担医師が本試験への参加を不適切と判断			●

● 除外基準として設定

*1: サイクル1 Day 1の2週間前以内に癌治療を目的とした放射線療法、化学療法、免疫療法、免疫抑制療法、又は他の試験薬による治療歴。

サイクル1 Day 1から5半減期又は4週間前のいずれか長い方の期間内に、種類を問わずモノクローナル抗体製剤、放射性免疫複合体又は抗体薬物複合体 (ADC) の治療歴。

*2: POLARIX試験では「登録前2年以上にわたって無治療で寛解状態を維持している患者」

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と

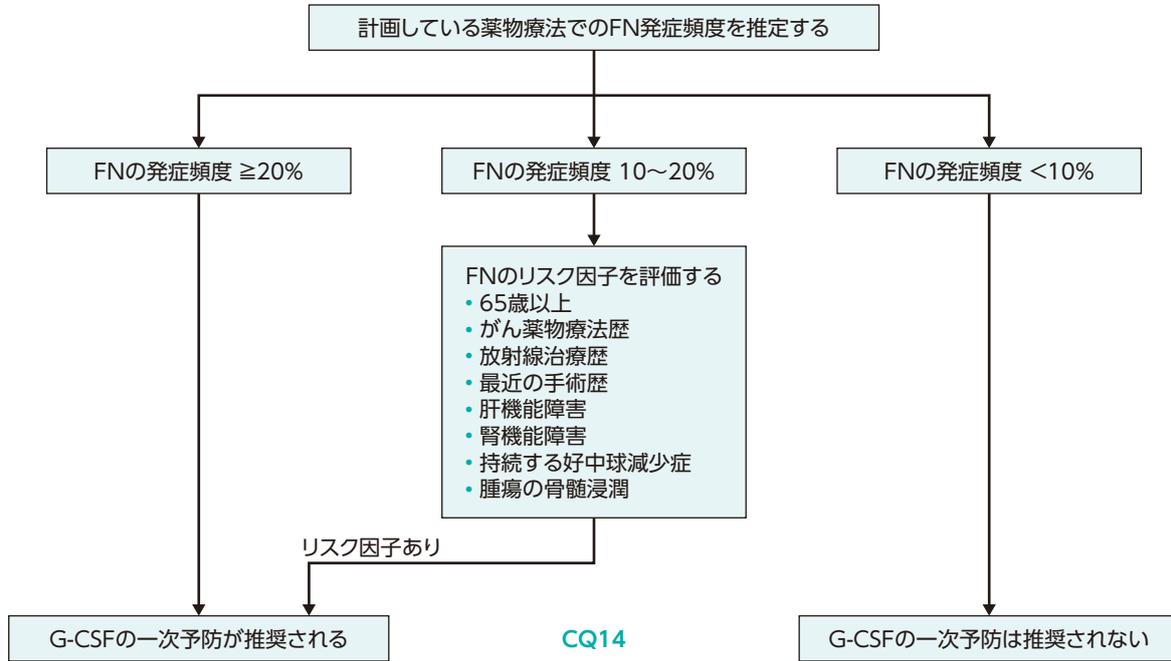
臨床試験の成績

Q & A

3. 臨床試験における治験薬の用法・用量の変更及び投与中止の基準

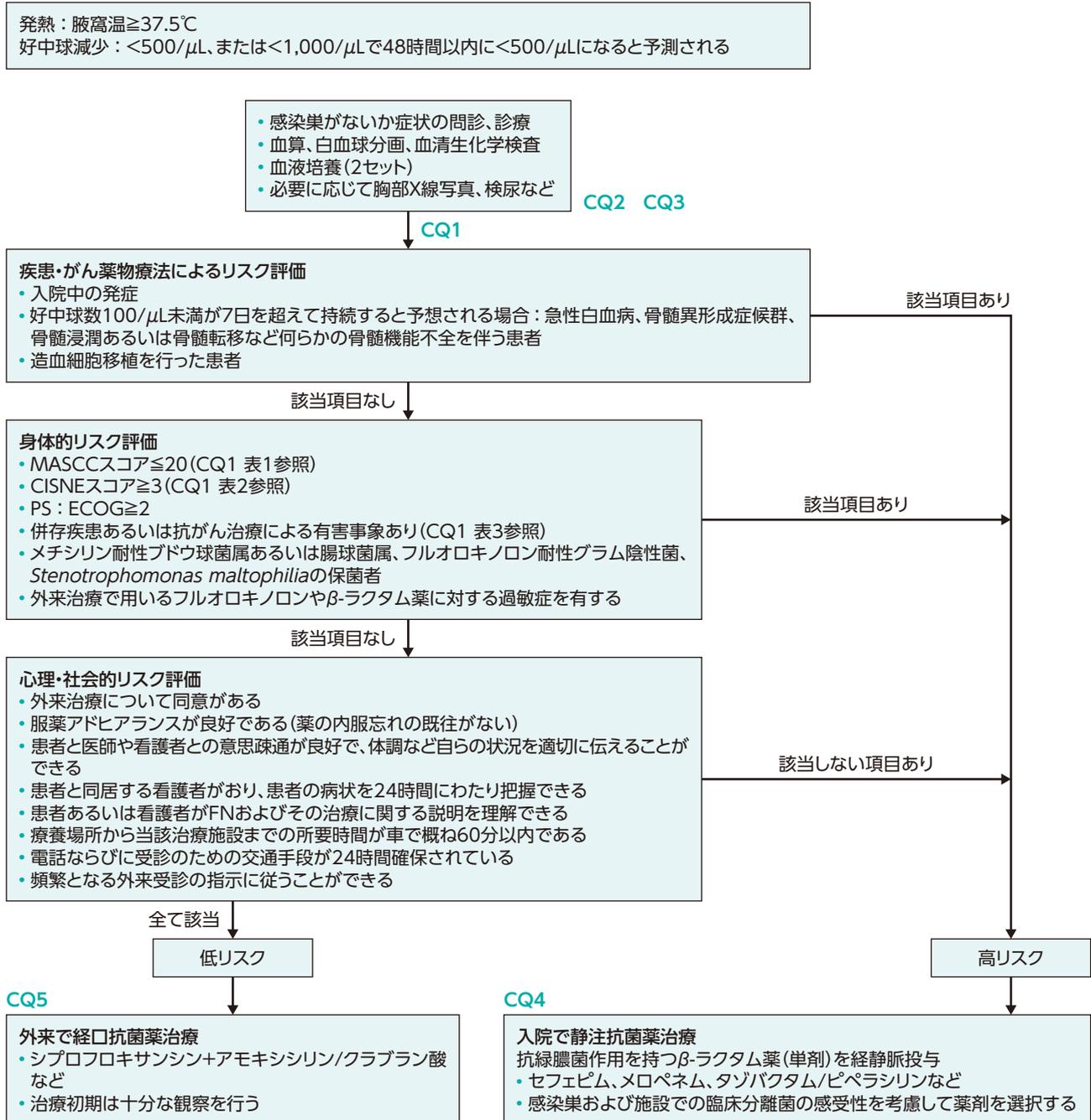
試験名		未治療のDLBCL	再発又は難治性のDLBCL	
		POLARIX試験	GO29365試験	P-DRIVE試験
好中球減少	Grade 3/4	<p>最大14日投与延期 (全量での投与再開は次回サイクル7日目までに好中球数が1,000/μL以上に回復した場合) 次回サイクル8日目を以降に回復した場合はシクロホスファミド及び/又はドキソルピシンを75%減量して再開</p> <p>→2回目以降の再発時に次回サイクル8日目を以降に回復し、シクロホスファミド及び/又はドキソルピシンの用量をすでに1回減量している場合は更に1段階減量(50%)する。2回を超えるシクロホスファミド及び/又はドキソルピシンの用量減量は許容されない。</p>	<p>最大14日投与延期 (全量での投与再開は次回サイクル7日目までに好中球数が1,000/μL以上に回復した場合) 次回サイクル8日目を以降に回復した場合はベンダムスチンを70mg/m²に減量して再開</p> <p>→2回目以降の再発時に次回サイクル8日目を以降に回復し、ベンダムスチンの用量をすでに1回減量している場合は更に1段階減量(50mg/m²)する。2回を超えるベンダムスチンの用量減量は許容されない。</p>	左欄と同様
血小板減少	Grade 3/4	<p>最大14日投与延期 (全量での投与再開は次回サイクル7日目までに血小板数が75,000/μL以上に回復した場合) 次回サイクル8日目を以降に回復した場合はシクロホスファミド及び/又はドキソルピシンを75%減量して再開</p> <p>→2回目以降の再発時に、シクロホスファミド及び/又はドキソルピシンの用量をすでに1回減量している場合は更に1段階減量(50%)する。2回を超えるシクロホスファミド及び/又はドキソルピシンの用量減量は許容されない。</p>	<p>投与延期 (全量での投与再開は次回サイクル7日目までに血小板数が75,000/μL以上に回復した場合) 次回サイクル8日目を以降に回復した場合はベンダムスチンを70mg/m²に減量して再開</p> <p>→2回目以降の再発時に次回サイクル8日目を以降に回復し、ベンダムスチンの用量をすでに1回減量している場合は更に1段階減量(50mg/m²)する。2回を超えるベンダムスチンの用量減量は許容されない。</p>	左欄と同様
末梢性ニューロパチー	Grade 2の末梢性感覚ニューロパチー	<p>次回サイクル開始時点で重症度に変化がなければ、本剤を1.4mg/kgに減量する。以降のサイクルでGrade 2のままであれば、本剤を更に1段階減量(1.0mg/kg)する。2回を超える本剤の用量減量は許容されない。</p>	<p>投与延期 (投与再開は次回サイクル14日目までにGrade 1以下に回復した場合) 本剤を1.4mg/kgに減量して再開 次回サイクル14日目までにGrade 1以下に回復しなかった場合は本剤を永続的に中止する。</p> <p>→2回目以降の再発時に、本剤の用量をすでに1回減量している場合は投与を永続的に中止する。</p>	左欄と同様
	Grade 3の末梢性感覚ニューロパチー又はGrade 2/3の末梢性運動ニューロパチー	<p>次回サイクル開始時点で重症度に変化がなければ、本剤を投与延期する。以降のサイクルでGrade 2以下の末梢性感覚ニューロパチー、Grade 1以下の末梢性運動ニューロパチーに改善した場合は、本剤を減量(1.0mg/kg)して再開する。2回を超える本剤の用量減量は許容されない。</p>		
	Grade 4	本剤を投与中止(永続的に中止)	左欄と同様	左欄と同様
腫瘍崩壊症候群	Grade 3/4	<p>投与中止 (投与再開は、腫瘍崩壊症候群に伴う症状が完全に消失した場合に、次回投与時に予防的治療と並行して治験薬を全量/現用量投与可能)</p>	<p>投与中止 (投与再開は、腫瘍崩壊症候群に伴う症状が完全に消失した場合に、次回投与時に予防的治療と並行して治験薬を全量投与可能)</p>	左欄と同様
総ビリルビン値	>3.0mg/dL	<p>本剤を投与延期 (投与再開はGrade 1以下に回復した場合)</p>	<p>最大14日投与延期 (投与再開は1.5mg/dL以下に回復した場合) ※ただし、薬剤性肝障害の可能性が示唆される場合は投与中止</p>	左欄と同様
B型肝炎ウイルスの再活性化	HBV-DNAレベルが100IU/mL以下	<p>HBV-DNAレベルが10~100IU/mLの場合、14日以内に再検査を行う。検査結果がまだ陽性の場合は投与中断し、適切な核酸アナログ製剤を投与し、直ちに消化器専門医又は肝臓専門医に紹介する。</p>	<p>HBV-DNAレベルが29~100IU/mLの場合、14日以内に再検査を行う。検査結果がまだ陽性の場合は投与中断し、適切な核酸アナログ製剤を投与し、直ちに消化器専門医又は肝臓専門医に紹介する。</p>	<p>HBV-DNAレベルが検出下限値~100IU/mLの場合、14日以内に再検査を行う。検査結果がまだ陽性の場合は投与中断し、適切な核酸アナログ製剤を投与し、直ちに消化器専門医又は肝臓専門医に紹介する。</p>
	HBV-DNAレベルが100IU/mLを超える	<p>投与中断し、適切な核酸アナログ製剤を投与し、直ちに消化器専門医又は肝臓専門医に紹介する。</p>	左欄と同様	左欄と同様
	抗ウイルス剤を投与されているにも関わらずHBV-DNAレベルが上昇(100IU/mLを超える)	<p>投与中止</p>	左欄と同様	左欄と同様
非血液毒性(POLARIX試験:悪心、嘔吐、下痢を除く、GO29365試験、P-DRIVE試験:脱毛症、悪心、嘔吐を除く)	Grade 2以上	<p>最大14日投与延期</p> <p>→2回目以降の再発時は、1つ又は複数の治験薬を1段階減量(本剤1.4mg/kg、シクロホスファミド又はドキソルピシン75%)する。2回を超える用量減量は許容されない。</p> <p>→14日を超える投与延期に至る場合は関連が疑われる治験薬の投与を永続的に中止する。</p>	<p>最大14日投与延期 (投与再開はGrade 1以下又はベースラインの状態に回復した場合)</p> <p>→Grade 1以下又はベースラインの値に回復せず、14日を超える投与延期に至る場合は投与を永続的に中止する。</p>	左欄と同様

4. がん薬物療法でのG-CSF一次予防¹⁵⁾



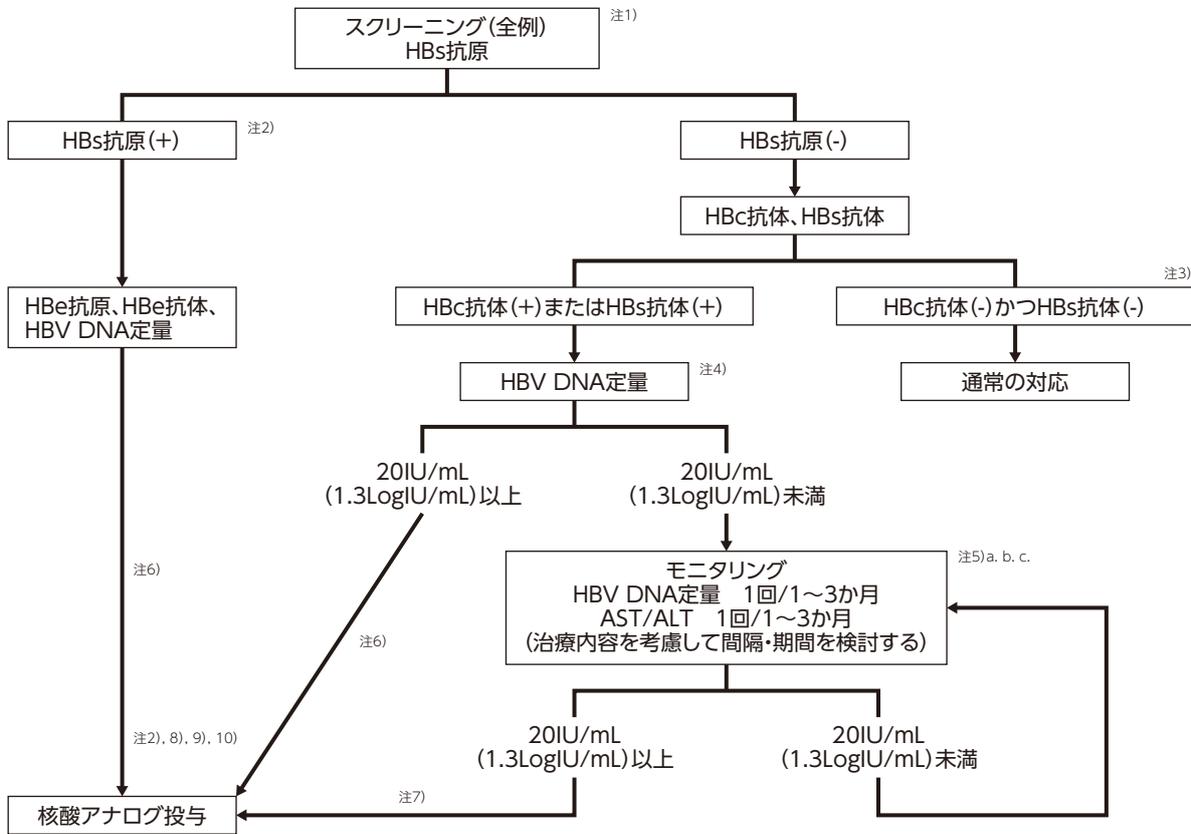
【日本臨床腫瘍学会 編：発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン, 改訂第3版, p.xxi, 2024, 南江堂】より許諾を得て転載

5. FN患者に対する初期治療(経験的治療)¹⁵⁾



「日本臨床腫瘍学会 編：発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン, 改訂第3版, p.xix, 2024, 南江堂」より許諾を得て転載

6. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン¹⁶⁾



補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

- 注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、HBc抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HBc抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単陽性(HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。
- 注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。
- 注3) 初回化学療法開始時にHBc抗体、HBs抗体未測定例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。
- 注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。
- 注5) a. リツキシマブ・オピヌツズマブ(±ステロイド)、フルグラビンをを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定(感度 0.005 IU/mL)あるいは高感度HBコア関連抗原測定(感度 2.1 log U/mL)で代用することは可能である。
- 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始すること。ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。
- 注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/mL未満陽性の場合は、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性(低値陽性)あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合は、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止することではなく、対応を肝臓専門医と相談する。
- 注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。
- 注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。
①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT (GPT)が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。
- 注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

参考文献

- 1) Li D, et al. Br J Pharmacol. 2019; 176(19): 3805-3818.
[利益相反：本文献はGenentech社の社員が含まれる。]
- 2) Pfeifer M, et al. Leukemia. 2015; 29(7): 1578-1586.
[利益相反：本文献はGenentech社の社員、Genentech社から資金提供を受けた著者が含まれる。]
- 3) Polson AG, et al. Blood. 2007; 110(2): 616-623.
[利益相反：本文献はGenentech社の社員が含まれる。]
- 4) Polson AG, et al. Cancer Res. 2009; 69(6): 2358-2364.
[利益相反：本文献はGenentech社の社員が含まれる。]
- 5) Sutherland MSK, et al. J Biol Chem. 2006; 281(15): 10540-10547.
- 6) Bai R, et al. J Biol Chem. 1990; 265(28): 17141-17149.
- 7) Doronina SO, et al. Nat Biotechnol. 2003; 21(7): 778-784.
- 8) Francisco JA, et al. Blood. 2003; 102(4): 1458-1465.
- 9) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験(GO39942試験[POLARIX試験])
- 10) Tilly H, et al. N Engl J Med. 2022; 386(4): 351-363.
[利益相反：本試験はF. Hoffmann-La Roche社、Genentech社の支援のもと実施された。本文献はF. Hoffmann-La Roche社、Genentech社の社員、F. Hoffmann-La Roche社、Genentech社、中外製薬株式会社から資金提供を受けた著者が含まれる。]
- 11) 承認時評価資料：海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験(GO29365試験)
- 12) Sehn LH, et al. J Clin Oncol. 2020; 38(2): 155-165. (承認時評価資料)
[利益相反：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援のもと実施された。本文献はF. Hoffmann-La Roche社の社員、F. Hoffmann-La Roche社から資金提供を受けた著者が含まれる。]
- 13) 承認時評価資料：国内第Ⅱ相臨床試験(JO40762試験[P-DRIVE試験])
- 14) Terui Y, et al. Cancer Sci. 2021; 112(7): 2845-2854.
[利益相反：本試験は中外製薬株式会社の支援のもと実施された。本文献は中外製薬株式会社の社員、中外製薬株式会社から資金提供を受けた著者が含まれる。]
- 15) 日本臨床腫瘍学会 編：発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン, 改訂第3版, 2024, 南江堂
- 16) 一般社団法人 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編：B型肝炎治療ガイドライン(第4版), 2022年6月, P88-90

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

Q & A

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分で留意ください。

薬効分類	抗悪性腫瘍剤／微小管阻害薬結合抗CD79bモノクローナル抗体	日本標準商品分類番号	874291	30mg	140mg		
販売名	ポライビー[®] 点滴静注用 30mg、140mg 			承認番号	30300AMX00258	30300AMX00256	
				製造販売会社	中外製薬株式会社		
				承認年月	2021年3月		
				薬価基準記載年月	2021年5月		
				販売開始年月	2021年5月		
一般的名称	ボラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え) (Polatuzumab Vedotin (Genetical Recombination)) (JAN)	規制区分	生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品 ^{注1)}	貯法	2～8℃保存	有効期間	30箇月

1. 警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ポライビー点滴静注用30mg	ポライビー点滴静注用140mg
有効成分	1バイアル中 ^{注2)} ボラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え) ^{注3)} 38mg	1バイアル中 ^{注2)} ボラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え) ^{注3)} 150mg
添加剤	1バイアル中 コハク酸 2.22mg 水酸化ナトリウム 1.02mg 精製白糖 77mg ポリソルベート20 2.3mg	1バイアル中 コハク酸 8.88mg 水酸化ナトリウム 4.08mg 精製白糖 309mg ポリソルベート20 9.0mg

注2) 本剤は注射用水(点滴静注用30mg:1.8mL、点滴静注用140mg:7.2mL)を抜き取り、1バイアルに溶解した時にボラツズマブ ベドチン濃度が20mg/mLとなるように過量充填されている。
注3) 本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ポライビー点滴静注用30mg	ポライビー点滴静注用140mg
剤形	注射剤(バイアル)	
性状	白色から灰白色の塊	
pH ^{注4)}	5.0～5.6	
浸透圧比 ^{注4)、注5)}	約0.5	

注4) 注射用水(点滴静注用30mg:1.8mL、点滴静注用140mg:7.2mL)にて溶解時
注5) 生理食塩液に対する比

4. 効能又は効果

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

「17. 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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.3参照]

6. 用法及び用量

通常、成人には、ボラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)として、以下の抗悪性腫瘍剤との併用で、1回1.8mg/kg(体重)を3週間間隔で6回点滴静注する。初回投与時は90分かけて投与し、忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
○リツキシマブ(遺伝子組換え)、シクロホスファミド水和物、ドキシルピシン塩酸塩及びブレドニゾン又はメチルプレドニゾンとの併用
○ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ(遺伝子組換え)との併用

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で投与すること。[17.1.1-17.1.3参照]
7.2 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために本剤投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を考慮すること。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。[11.1.4参照]
7.3 本剤投与により以下の副作用が発現した場合には、症状、重症度等に応じて、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

本剤の投与中止・休薬・減量基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
infusion reaction	Grade 1又は2	Grade 1又はベースラインに回復するまで休薬又は本剤の投与速度を下げる。症状が回復した場合には、元の投与速度で投与を再開することができる。

副作用	程度 ^{注)}	処置
infusion reaction	Grade 3	Grade 1又はベースラインに回復するまで休薬する。症状が回復した場合には、休薬前の投与速度の1/2の投与速度で投与を再開することができる。再開後、infusion reactionが認められない場合には、投与速度を30分ごとに50mg/時ずつ上げることができる。
	Grade 4	投与を中止する。
末梢性ニューロパチー	〈リツキシマブ(遺伝子組換え)、シクロホスファミド水和物、ドキシルピシン塩酸塩及びブレドニゾン又はメチルプレドニゾンとの併用の場合〉	
	Grade 2	感覚性: 1.4mg/kgに減量する。既に1.4mg/kgで、次回投与日までGrade 2が持続又は再発した場合、1.0mg/kgに減量する。既に1.0mg/kgの場合、投与を中止する。 運動性: Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4mg/kgに減量する。既に1.4mg/kgの場合、1.0mg/kgに減量する。既に1.0mg/kgの場合、投与を中止する。
	Grade 3	感覚性: Grade 2以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4mg/kgに減量する。既に1.4mg/kgの場合、1.0mg/kgに減量する。既に1.0mg/kgの場合、投与を中止する。 運動性: Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4mg/kgに減量する。既に1.4mg/kgの場合、1.0mg/kgに減量する。既に1.0mg/kgの場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
	〈ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合〉	
	Grade 2又は3(初発)	症状が回復するまで休薬する。次回投与と予定日の14日目までにGrade 1以下に回復した場合には、以降は1.4mg/kgに減量して投与する。14日目までにGrade 1以下に回復しなかった場合には、投与を中止する。
	Grade 2又は3(再発)	投与を中止する。
Grade 4	投与を中止する。	
好中球減少	Grade 3又は4	好中球数が1,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。
血小板減少	Grade 3又は4	血小板数が75,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。

注) GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる

8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、治療開始前及び治療期間中は、定期的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。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用を考慮すること。[11.1.1参照]
8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]
8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 感染症を合併している患者
骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。[11.1.2参照]
9.1.2 末梢性ニューロパチーを合併している患者
症状を悪化させるおそれがある。[11.1.3参照]

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

9.3 肝機能障害患者
本剤を構成するモノメチルアウリスタチンE (MMAE) は主に肝代謝により消失することから、肝機能障害はMMAEの血中濃度を上昇させる可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者
*9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後9カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]
*9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後6カ月間において避妊法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験(ラット)において、妊娠6日目及び13日目にMMAEを投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている。[9.4.1参照]

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

MMAEは主にCYP3Aによって代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、 リトナビル、クラリス ロマイシン等 [16.7.1参照]	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤又は中程度以下のCYP3A阻害剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	強いCYP3A阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 11.1 重大な副作用**
- 11.1.1 骨髄抑制(49.2%)**
好中球減少(31.6%)、発熱性好中球減少症(10.2%)、貧血(21.7%)、血小板減少(14.7%)、白血球減少(11.3%)、リンパ球減少(6.8%)等があらわれることがある。[8.1参照]
- 11.1.2 感染症(20.3%)**
重篤な肺炎(3.6%)及び敗血症(1.8%)等、日和見感染を含む感染症があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[9.1.1参照]
- 11.1.3 末梢性ニューロパチー(34.5%)**
末梢性ニューロパチー(19.4%)、末梢性感覚ニューロパチー(15.3%)、多発ニューロパチー(0.9%)、末梢性運動ニューロパチー(0.5%)等があらわれることがあるので、感覚鈍麻、筋力低下、錯覚、知覚過敏等の症状があらわれた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等を考慮すること。[9.1.2参照]
- 11.1.4 Infusion reaction(6.5%)**
嘔吐、発疹、発熱、悪寒、紅潮、呼吸困難、低血圧等を含む infusion reactionがあらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合には、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2参照]
- 11.1.5 腫瘍崩壊症候群(0.7%)**
異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.2参照]
- 11.1.6 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)**
本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知機能障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.7 肝機能障害(6.8%)**
トランスアミンアーゼやビリルビン値の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.3参照]
- 11.2 その他の副作用**

	10%以上	3%以上10%未満	3%未満
皮膚		脱毛症、発疹	皮膚乾燥、爪の障害、そう痒症、蕁麻疹、全身性剥脱性皮膚炎

	10%以上	3%以上10%未満	3%未満
肝臓			LDH上昇
腎臓			血中クレアチニン増加、血尿
免疫系			低γグロブリン血症、免疫グロブリン減少
消化器	悪心(22.6%)、便秘(17.6%)、下痢(17.1%)	嘔吐、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥、リパーゼ増加、腹部膨満、アミラーゼ増加、胃酸逆流
心・血管系			高血圧、血管炎
筋骨格系			筋痙攣、筋骨格痛、四肢痛、関節痛
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、口腔咽頭痛、肺臓炎、鼻出血、咽頭の炎症
精神・神経系		味覚異常、錯覚、頭痛	浮動性めまい
代謝	食欲減退		脱水、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症
その他	疲労(19.9%)	無力症、体重減少、発熱、倦怠感	粘膜の炎症、悪寒、浮腫、全身健康状態低下、歩行障害

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

- (1) 日局注射用水(点滴静注用30mg:1.8mL、点滴静注用140mg:7.2mL)により溶解してボラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)を20mg/mLの濃度にした後、静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。変色、くもり又は粒子が溶解液に認められた場合は使用しないこと。
- (2) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2~8℃で保存し、24時間以内に投与すること。残液は廃棄すること。

14.1.2 希釈

- (1) 必要量をバイアルから抜き取り、ボラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)の希釈後の濃度が0.72mg/mLから2.70mg/mLになるように、日局生理食塩液、5%ブドウ糖溶液のいずれかの輸液バッグを用いて希釈する。静かに輸液バッグを回転させて混和すること。他剤と混和しないこと。
- (2) 抗体タンパクが凝集するおそれがあるので、希釈後に決して激しい振動を加えないこと。
- (3) 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず希釈した液を保存する場合は、2~8℃で保存し、24時間以内に使用すること。残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 0.2又は0.22µmインラインフィルターを通して投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の構成成分であるMMAEは、ラットの骨髄小核試験で遺伝毒性(異数性誘発作用)を示した。[9.4.2参照]

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

***21. 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。

22. 包装

〈ボライビー点滴静注用30mg〉
1/バイアル

〈ボライビー点滴静注用140mg〉
1/バイアル

●その他の詳細につきましては、電子化された添付文書をご参照ください。
また、電子化された添付文書の改訂に十分ご留意ください。
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

*2025年4月改訂(第9版)

監修：国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 科長 伊豆津 宏二 先生
埼玉医科大学病院 血液内科 教授 照井 康仁 先生

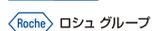
製造販売元



中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

【文献請求先及び問い合わせ先】 メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706 FAX.0120-189-705

【販売情報提供活動に関する問い合わせ先】
<https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/>



ロシュ グループ