

衛研発第 3733 号  
平成 14 年 11 月 7 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

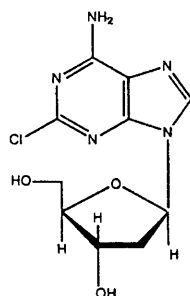
審査報告書

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

記

販売名           ロイスタチン注 8mg  
一般名           クラドリピン  
申請者名        ヤンセンファーマ株式会社  
申請年月日      平成 14 年 10 月 16 日  
薬効分類名      その他の腫瘍用薬(429)  
申請区分        1-(4)(6) 新効能・新用量医薬品

化学構造



(C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> ; 分子量 : 285.69)

化学名

英 名 : 2-chloro-2'-deoxyadenosine

日本名 : 2-クロロ-2'-デオキシアデノシン

審査担当部    審査第一部

## 審査結果

平成 14 年 11 月 7 日作成

販 売 名           ロイスタチン注 8mg  
一 般 名           クラドリピン  
申 請 者           ヤンセンファーマ株式会社  
申請年月日       平成 14 年 10 月 16 日

### 審査結果

低悪性度非ホジキンリンパ腫の効能・効果に対して提出された資料から有効性・安全性が認められると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は下記の条件を付した上で下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において報告されることが妥当と判断した。

- 効能・効果：   ヘアリーセル白血病  
再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫
- 用法・用量：   ヘアリーセル白血病の場合  
                  通常、成人にはクラドリピンとして、1日量 0.09mg/kg の7日間持続点滴静注を1コースとする。  
再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫の場合  
                  通常、成人にはクラドリピンとして、1日量 0.09mg/kg を7日間持続点滴静注し、3～5週間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。
- 承認条件    ： 再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に対する本剤の有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内において適切な市販後臨床試験を実施すること。

## 審査報告（1）

平成 14 年 7 月 11 日作成

### 1. 品目の概要

〔販売名〕 ロイスタチン注 8mg

〔一般名〕 クラドリビン

〔申請者〕 ヤンセンファーマ株式会社

〔申請年月日〕 平成 13 年 2 月 27 日

〔剤形・含量〕 注射剤・1 バイアル中クラドリビン 8mg (1mg/mL) を含有

〔申請時の効能・効果〕 (下線部今回申請時追加)

ヘアリーセル白血病

低悪性度非ホジキンリンパ腫

〔申請時の用法・用量〕 (下線部今回申請時追加)

1. ヘアリーセル白血病

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

2. 低悪性度非ホジキンリンパ腫

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

〔特記事項〕 なし

### 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

クラドリビンは、プリン環の 2 位の水素が塩素に置換されたアデニンヌクレオシド誘導体である。本薬は、細胞内の adenosine deaminase で代謝されない性質を有しており、増殖細胞においては DNA 合成を阻害し、静止細胞においては細胞死を誘発し、殺細胞効果を発揮すると考えられている。

また、本剤は、ヘアリーセル白血病を効能効果として平成 14 年 1 月 17 日に既に承認されている。本申請は、低悪性度ホジキンリンパ腫を効能効果としている。

なお、ヘアリーセル白血病以外の疾患に対しては、2002 年（平成 14 年）4 月現在、英国、ニュージーランドなど 12 ヶ国において慢性リンパ性白血病を適応として承認されているが、低悪性度非ホジキンリンパ腫を適応として承認されている国はない。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

新たな資料は提出されていない。

#### ハ. 安定性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

## ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

## ホ. 薬理作用に関する資料

新たな資料は提出されていない。

## ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

新たな資料は提出されていない。

## ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

今般の申請に際して新たに提出された評価資料は国内第Ⅱ相試験（添付資料ト-1）のみであり、第Ⅰ相試験に関しては既に承認されているヘアリーセル白血病（平成14年1月17日承認）に対する申請の際に提出された資料（HCL用添付資料ト-1）を再掲した。

### 1. 提出された資料の概略

#### 1-1. 国内臨床成績

(1) 国内第Ⅰ相試験（試験 No. JK-6251-1 (HCL用添付資料ト-1)、公表論文は Jpn J Clin Oncol 27:146-153, 1997)

本邦での第Ⅰ相臨床試験は平成 年 月～平成 年 月の期間に実施され、非ホジキンリンパ腫（NHL）6例、皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）2例、B細胞型慢性リンパ性白血病（B-CLL）1例、成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）1例の計10例が登録された。本剤の7日間持続点滴静注で初回投与量として0.06mg/kg/日、以後0.09（米国における標準用量）、0.12及び0.15mg/kg/日を設定し、耐受性及び薬物動態が検討された。

0.06 mg/kg/日投与群3例において用量規定毒性（DLT）は認められず、次の投与量（0.09 mg/kg/日）に移行した。0.09 mg/kg/日投与群に最初に登録された3例の第1コース終了時点での効果・安全性評価委員会（平成 年 月 日開催）において、同用量では重篤な副作用は3例とも認められなかったが、海外の同用量での長期反復投与に伴い日和見感染症の頻度が増加するとの文献報告があること（J Clin Oncol 12: 788-792, 1994）、神経毒性の観点から purine nucleoside 誘導体での推奨用量以上の投与に対して米国 NCI の警告が出されていること（J Clin Oncol 12: 2216-2228, 1994）などを参考にし、海外における標準用量である 0.09 mg/kg/日を超える増量は実施すべきではなく、本用量群において適格例が6例となるまで症例を集積して治験を終了するとともに、反復投与に伴う蓄積毒性についても慎重に検討を要するとの結論に達している。最終的に 0.09 mg/kg/日投与群において7例が登録され、1例（B-CLL、症例番号 ）で第1コース終了後 Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の副作用判定規準（Jpn J Clin Oncol 23: 250-257, 1993）で grade 4 の好中球減少、及び1例（CTCL、症例番号 ）で第3コース投与中に grade3 の間質性肺炎（PaO<sub>2</sub>としては grade4）、投与終了後に遷延性の grade 4 の血小板数減少が認められた（この CTCL の症例は選択基準の「化学療法（steroid の単剤療法は除く）に無効又は再発」に違反し、前治療が放射線療法のみであった為、不適格例として有効性の評価から除外され、安全性の評価のみ採用された）。

有効性の評価は各疾患別に以下に示す効果判定規準を用いて行われた；NHL、CTCL：WHO 癌治療結果報告規準（公表論文は、Handbook for Reporting Results of Cancer

Treatment, Geneva, 1979 (日本語版は、WHO 癌治療結果報告規準、金原出版、東京、1981)、ATL: JCOG-LSG 独自の判定基準 (LSG プロトコル (LSG-15) に記載された抗腫瘍効果判定基準) (公表論文なし)、CLL: NCI-sponsored Working Group の判定基準 (公表論文 Am J Hematology 29: 152, 1988)。0.06mg/kg/日投与群 3例は全例 NC であったが、0.09mg/kg/日投与群では適格例 6例中 3例 (NHL、ATL、B-CLL 各 1例) に PR を認めた。PR 到達に要した投与コース数は、1例が 1コース、2例が 3コースであり、いずれも最終投与終了後に PR が確認された。

上記のごとく、0.09 mg/kg/日の投与量で7例中2例に重篤な副作用を認めたこと、適格例 6例中3例 (50%) が奏効したことから、本試験において厳密な最大耐容量 (Maximum Tolerated Dose ; MTD) は確認されなかったものの、本投与量において十分な効果が期待できるものと判断され、海外臨床試験データも参考にして0.12及び0.15 mg/kg/日への増量は行わず、0.09 mg/kg/日が第Ⅱ相試験の推奨用量と設定された。

## (2) 低悪性度非ホジキンリンパ腫 (I-NHL) における第Ⅱ相臨床試験 (試験 No. JK-6251-3 (添付資料ト-1)、公表論文はなし)

I-NHL 患者を対象にした第Ⅱ相臨床試験が、平成 年 月～平成 年 月の期間に行われた。登録された 45 例全例に本剤が投与されたが、そのうち症例番号 は前治療 (NHL に対する治療量に相当するデキサメサゾン 10mg/日投与) からの休薬期間不足のため、症例番号 は病理組織学的に I-NHL とは異なる「びまん性 B 細胞性リンパ腫 (大細胞型)」であったために不適格とされ、有効性評価対象から外されている (安全性評価対象は全 45 例)。投与コース数は 1コース 45 例、2コース 35 例、3コース 22 例、4コース 8 例、5コース 4 例であり、1例は最長の 6 コースの投与をうけた。本試験に登録された患者 (有効性評価対象例) の病理診断は、REAL 分類 (Blood 84: 1361-1392, 1994) 別では、Follicle center lymphoma, follicular (FL) 34 例、Mantle cell lymphoma (MCL) 4 例、Marginal zone B-cell lymphoma (MZL) 3 例、Mycosis fungoides (MF) 2 例であった。臨床病期 (Ann Arbor 分類、公表論文は Cancer Res 31: 1860-1861, 1971) は Stage I、II、III、及びIVがそれぞれ 2、7、12、及び 22 例であり、45 例全例が本試験の前に何らかの化学療法を受け、その治療レジメン数の中央値は 2 (範囲 1～14) であった。

主要評価項目である抗腫瘍効果 (WHO 癌治療結果報告規準に従っている) の結果は、有効率 58.1% (25/43 例)、CR 率 14.0% (6/43 例) で、各々の 90%信頼区間は 44.5%～70.9%、6.3%～25.7%であった。病理診断別の有効率は、FL 55.9% (19/34 例)、MCL 2/4 例、MZL 3/3 例、MF 1/2 例であり、奏効例の寛解導入期間中央値は 36 日 (範囲 16～163) であった。奏効例において、最新の追跡調査時点 (平成 14 年 6 月 21 日) で、3 例が CR を持続しており、寛解持続期間の中央値は 282 日 (範囲 30～1900 日 (寛解持続中)) であった。

全 45 症例における有害事象 (重症度は JCOG 副作用判定規準 (Jpn J Clin Oncol 23: 250-257, 1993) に従った) は、主なものとして白血球減少、好中球減少各 80% (36/45 例)、血小板減少 69% (31/45 例)、赤血球減少 62% (28/45 例)、ヘモグロビン減少 60% (27/45 例)、ヘマトクリット値減少 58% (26/45 例)、乳酸脱水素酵素 (LDH) 上昇 47% (21/45 例)、血清総蛋白減少 42% (19/45 例)、血清 ALT (GPT) 上昇 39% (17/44 例) 等が挙げられ、そのうち Grade 3 以上のものは、白血球減少 60% (27/45 例)、好中球減少 56% (25/45 例)、血小板減少 40% (18/45 例) と、血液毒性が主であった。

本治験に登録した症例のうち2001年2月5日現在で19例の死亡が確認され、そのうち14例は原病の増悪が死因とされている。症例番号 (60歳男性、FL) は、本剤による治療5コースを終了後も、汎血球減少に伴う免疫抑制状態が継続していたが、治療終了約4ヶ月後に間質性肺炎を発症し、その19日後に死亡した(剖検結果からアスペルギルスによる日和見感染が確認されている)。死因となった間質性肺炎と本剤との関連性は「あり」と判断されている。症例番号 (30才男性、FL) は、本剤による治療1コースを終了した数日後に40度前後の発熱を来し、単純ヘルペスウイルス感染が判明、その4日後に全身状態悪化により死亡し、剖検の結果、単純ヘルペスウイルスの全身感染が確認されたとされている。死因となった全身性ヘルペスウイルス感染症は、本剤の免疫抑制作用が発症要因の一つと考えられ、本剤との関連性は「あり」と判断されている。症例番号 (40歳女性、MF) は、本剤による治療5コースを終了した約23ヶ月後に発熱及び血小板減少を認め、骨髓検査の結果により骨髓異形成症候群(MDS)と診断された。本症例は、その後MDSが急性骨髄性白血病に進展し、肺炎のため死亡した。本剤の類薬であるリン酸フルダラビン投与例でも二次性MDSの報告があることから(Leuk Res 25:95-98, 2001)、本症例におけるMDS発症と本剤との関連性も「否定できない」とされている。症例番号 (40歳男性、FL) 及び症例番号 (70歳男性、MF) は、本剤による治療終了後、さらに他の化学療法を受けた後、それぞれカリニ肺炎及び肺炎のため死亡した。本剤と死因との関連性は「ない」とされている。

上記の死因となった有害事象を除いた重篤な有害事象は17例に認められ、感染症又は感染症発現に伴う自覚症状2例のほかは、いずれも骨髓抑制に関連しており、そのうち白血病化が原因とされた1例以外は、本剤との関連性が疑われた。それらの骨髓抑制の多くは、輸血又はG-CSF製剤投与などの処置により軽快又は消失したが、一方で100日以上血小板減少が遷延した症例が4例、好中球減少が遷延した症例が3例に認められた。

## 1-2. 海外臨床成績

(1) 米国における第I相臨床試験(参考資料ト-1(公表論文は、Leukemia and Lymphoma 5:1-8, 1991)、参考資料ト-2(公表論文は、Proc Natl Acad Sci USA, 81:2232-2236, 1984(なお、本PNAS論文の原体の含量に誤りがあったことが判明している; Biomed Chromatogr 5:262-264, 1991、Lancet 340:952-956, 1992)))

本剤の第I相臨床試験は、1981年2月より既存の治療法に無効となった各種進行性造血器腫瘍患者9例を対象にScrippsで実施された。本試験の初回投与量はマウスの5日間腹腔内投与におけるLD<sub>50</sub>の約1/100量である0.87mg/kg/日に設定され、5~14日間投与が計画された。第1例目のacute nonlymphocytic leukemiaでは、投与前に18800/ $\mu$ L(約80%の芽球を含む)であった白血球数が、投与開始4日目には5500/ $\mu$ Lに低下したため投与が中止され、その後白血球数は最低値130/ $\mu$ Lに低下後、徐々に回復した。このことから、2例目以降は0.09mg/kg/日から投与を開始し、主に0.26mg/kg/日まで増量したところ、0.09mg/kg/日の投与量では、強い抗腫瘍効果が示され、骨髓抑制(特に血小板減少)が軽度であり、耐受性に優れていた。0.13-0.26mg/kg/日の用量ではより強い骨髓抑制が見られ、特に7日を超えて持続静注した際により重度の骨髓抑制が観察された。腎・肝・心・中枢神経系の機能障害は認められず、0.26 mg/kg/日でも悪心・嘔吐はみられなかった。

抗腫瘍効果では、0.09-0.26mg/kg/日のいずれの投与量においても反応が認められ、投与

をうけた 9 例中 6 例で芽球の減少や腫瘍の消失が認められた。

## (2) 英国における慢性リンパ性白血病に対する第Ⅱ相臨床試験 (参考資料ト-3、公表論文はなし)

年 月～ 年 月にかけて、CLL 患者を対象として、0.12mg/kg/日 2 時間静注、5 日間連日投与の用法・用量による第Ⅱ相臨床試験が英国の 4 施設で実施された。登録された 34 例は全て、アルキル化剤、アンスラサイクリン系抗癌剤、フルダラビンなどによる化学療法に治療抵抗性であるか治療後に再燃した症例であった (前治療レジメン数の中央値は 2、範囲は 1～5)。NCI の効果判定基準 (前出) に基づく CR 率は 20.5% (7/34 例)、有効率 (CR+PR) は 76.5% (26/34 例) であり、CR 例において CR 到達に要した投与コース数 (中央値) は 4 コース (範囲 2～4)、PR 例において PR 到達に要した投与コース数 (中央値) は 1 コース (範囲 1～3) であった。データカットオフ時点 ( 年 7 月 31 日) で、CR 例、PR 例における寛解持続期間 (中央値) は、それぞれ 41.3 週 (範囲 12.6～62.3)、73.3 週 (範囲 34.4～94.3) であった。

血液毒性 (副作用の重症度は WHO 判定基準に基づく) については、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少が、それぞれ 88.2% (30/34 例)、64.7% (22/34 例)、64.7% (22/34 例) に認められ、そのうち Grade3 以上は、それぞれ 50.0% (17/34 例)、5.9% (2/34 例)、20.6% (7/34 例) であった。また、血液毒性の持続期間の中央値 (日) は、好中球減少 28 日 (範囲 1～382 日)、ヘモグロビン減少 28 日 (1～165 日)、血小板減少 99 日 (1～685 日) であった。

注意すべき有害事象として、本試験の治療期間中 5 例 (14.7%) に重症の自己免疫性溶血性貧血が認められた。この 5 例のうち 4 例は、本剤投与前からクームス試験陽性が確認されており、CLL による自己免疫不全の影響が考えられた。クームス試験陽性患者においては、本剤投与期間中ならびに投与後数ヶ月の間、溶血の兆候に留意し、溶血が疑われ、その治療が必要となった場合には、本剤による治療を中止すべきである。また、プリン誘導体による治療が施行され、過去に溶血を発現した経験のある患者に対しては、本剤による治療のリスク/ベネフィット比を特に注意深く検討すべきであるとされている。

## 2. 審査センターにおける審査内容

### (1) I-NHL の治療における本剤の臨床的位置付けについて

審査センターは、I-NHL の治療における本剤の臨床的位置づけについて以下のように考えている。

非ホジキンリンパ腫を生存データに基づいて分類した Working Formulation (WF) 分類 Cancer 49:2112-2135,1982) によれば、低悪性度の組織型は、①Small lymphocytic、②Follicular small cleaved cell、③Follicular mixed であり、また中悪性度のものは、①Follicular large、②Diffuse small cleaved cell (Mantle cell lymphoma)、③Diffuse mixed、④Diffuse large、⑤Immunoblastic である。その後、WF 分類で記載されていなかった新しい疾患単位を取り込んだ REAL 分類 (Blood 84:1361-1392,1994) が提唱されたが、この分類はリンパ系腫瘍全体の各疾患単位を細胞起源により分類しており、生存データに基づいた分類ではないため、REAL 分類を治療選択に用いるための検討が行われている。REAL 分類における各疾患単位を予後によって Indolent (low risk)、Aggressive



(intermediate risk) 及び Highly aggressive (high risk) の3群に分類した提案 (Blood 88:4085-4089,1996) によれば、REAL分類におけるB細胞性腫瘍のうち、Indolentとしては、①B-cell chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma、②Lymphoplasmacytoid lymphoma/ immunocytoma/ Waldenstrom's macroglobulinemia、③Hairy cell leukemia、④ Splenic marginal zone lymphoma、⑤Marginal zone B-cell lymphoma、⑥Follicle center lymphoma/ follicular (small cell, mixed small and large cell) が分類され、一方、Follicle center lymphoma/ follicular (large cell) と Mantle cell lymphoma は Aggressive に分類されている (ただし、Mantle cell lymphoma は、その後の Shipp, Harris らによる分類 (Cancer. Principles and practice of oncology (5<sup>th</sup> edition), Lippincott-Raven, Philadelphia, pp2165-2220, 1997) では Indolent に属している)。また、T細胞性腫瘍では、①Mycosis fungoides/ Sezary syndrome と、暫定的分類として②Large granular lymphocytic leukemia (T and NK cell types)、③Smoldering and chronic adult T-cell leukemia/lymphoma (HTLV-1) が Indolent に分類されている。

I-NHLの生存期間中央値は8~10年であり、大半の症例は治癒に至らないとされている (J Clin Oncol 3:299-310,1985)。そのため、初期の無症状の段階においては通常無治療で経過観察を行う (自然退縮傾向を認めることもある (N Engl J Med 311:1471-1475,1984)) が、病態の進行により、B症状 (発熱、盗汗、体重減少) や腫瘍細胞の骨髄浸潤に伴う血球減少、主要臓器への浸潤などの症状が認められた場合には治療の対象となる。治療法としては、サイクロフォスファミドなどのアルキル化抗癌剤を用いた化学療法 (CHOP療法等) や、本剤を始めとするプリンヌクレオシド化合物を用いた化学療法が従来選択されていたが、近年、B細胞起原の悪性リンパ腫細胞表面に存在するCD20抗原に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブが近年開発され、有効性及び安全性の点からI-NHLに対する第一選択薬となりつつある (Blood 95:3052-3056,2000、NCI PDQ : [http://cancernet.nci.nih.gov/pdq/pdq\\_treatment.shtml](http://cancernet.nci.nih.gov/pdq/pdq_treatment.shtml))。リツキシマブは、本邦における第Ⅱ相試験において、再発又は治療抵抗性の低悪性度及びろ胞性B細胞性NHLに対して53.6% (37/69例)の奏効率を示し (Mantle cell lymphomaに対しては28.6% (6/21例)、安全性の面では、国内第Ⅱ相試験における血液毒性はGrade3 (Japan Clinical Oncology Groupの副作用判定基準 (癌の臨床 39:1331, 1993)に従う)以上の好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少の発現頻度が、それぞれ20% (18/90例)、0%、3% (3/90例)と少なく、重篤なinfusion-associated symptomなどに十分な注意が払われるならば安全性は担保されると判断され、CD20陽性の低悪性度又はろ胞性B細胞性NHL、Mantle cell lymphomaを効能・効果として、2001年 (平成13年)6月20日に承認された (リツキシマブ審査報告書公開版 (平成13年4月24日付け 衛研発第2458号)を参照)。

本剤 (クラドリピン) は、1970年代に米国 Scripps で研究がすすめられ、NHLの中でもヘアリーセル白血病 (HCL) に対する高い有効性が示され、1993年2月に米国において承認されたのを始め、2002年4月現在39ヶ国でHCLに対する適応を得ており、本邦においても、1995年 (平成7年)4月1日にHCLを効能・効果として希少疾病用医薬品の指定を受け、2002年 (平成14年)1月17日に上記効能・効果に対して承認された。HCL以外の疾患に対しては、2002年4月現在、英国、ニュージーランドなど12ヶ国においてCLLを適応として承認されているが、I-NHLを適応として承認されている国はな

い。

以上を踏まえて、審査センターは、現在の I-NHL に対する治療における本剤の臨床的位置づけについて申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

I-NHL は、再発・再燃を繰り返し治癒に導ける標準的な治療法は未だ確立されていない。これまでのプリンヌクレオシド誘導体（本剤、フルダラビン）及び抗 CD20 モノクローナル抗体（リツキシマブ）の進行期 I-NHL に対する治療成績を比較検討した限り、単剤における安全性の側面からは、リツキシマブがプリンヌクレオシド誘導体に比べ、毒性が軽度であり、他の化学療法剤との併用に適していることから feasibility に優れていることが推察される。一方、単剤療法における有効性の側面からは、本剤とリツキシマブとの治療効果に差異は認められないと考える。I-NHL においては、現在の治療（放射線療法、化学療法）では、腫瘍を根絶することが困難であると考えられ、本剤が I-NHL 治療体系の中で選択肢の一つに加わることは有用と考えられる。

審査センターは、I-NHL のように難治性である疾患に対して、本剤が治療の選択肢の一つとして必要とされることは了承した。ただし、申請者の回答にもあるとおり、現時点では I-NHL の治療において、リツキシマブが本剤と同程度の有効性を示し、かつ安全性に優れているのであれば、先に述べた国際的な臨床的位置付けと同様に、本邦においても、リツキシマブが第一選択薬として用いられるべきであろうと考える。本剤投与に際しては、下記に示すように、遷延性の骨髄抑制及び免疫抑制に対する注意が必要であることから、本剤は、それらのリスクを踏まえた上でも治療が必要とされる進行 I-NHL 患者に対する救済的治療法 (Salvage chemotherapy) の一つとして有用であると審査センターは考えている（ちなみに、国内第Ⅱ相試験では、リツキシマブによる治療後に本剤の投与をうけた 9 例中 4 例に PR の抗腫瘍効果が得られたとされている）。

## （2）効能・効果について

前述の如く、現時点での I-NHL 治療における本剤の臨床的位置付けと、臨床試験成績から示された有効性及び安全性を考慮すると、本剤の申請効能である「低悪性度非ホジキンリンパ腫」は、適切な対象疾患を表したものではないことを審査センターは懸念した。すなわち、本剤は他の標準的治療法に対して抵抗性を示した進行期の I-NHL 患者に対して用いられるべきであり、事実、国内第Ⅱ相試験（添付資料ト-1）に登録された症例は、45 例全例が化学療法既治療例であったことを踏まえ、効能・効果としても「治療抵抗性の症例に限る」ことが適当と審査センターは考えている。以上の審査センターの見解に対し、申請者は以下のように回答した。

抗悪性腫瘍薬ガイドラインに従うと、悪性リンパ腫のように既存の治療法が存在する疾患では、再発症例又は治療抵抗性の症例を対象として臨床試験が実施されるが、過去に悪性リンパ腫を適応症として承認された抗悪性腫瘍剤では、「治療抵抗性の症例に限る」といった限定はされていない。本剤は、海外においては、参考資料ト-7 (Blood 86:1710-1716, 1995)、参考資料ト-8 (Leukemia and Lymphoma 24:335-339, 1997) のように、未治療の I-NHL を対象としても良好な成績が得られている。本邦においては、I-NHL に対して適応を有したプリンヌクレオシド誘導体は存在せず、リツキシマブが登場した現在においても臨床現場において期待されており、今後リツキシマブとともに I-NHL の初回治療として用いられる可能性もあることから、前述のような制限は設けるべきではないと考え

る。

審査センターは、Evidence Based Medicine が普及しつつある昨今の医療環境においては、効能・効果に示される薬剤の適応対象についても、その臨床的位置付けを踏まえた判断が必要とされると考えている。すなわち、本剤の I-NHL 初回治療例における臨床的有用性については、今後も臨床試験において十分に検証された後に判断されるべきであり、現時点では、リツキシマブを含む従来の標準的治療法に抵抗性を示す患者においてのみ、本剤の有用性は認められると考えている。

さらに、審査センターは、現在の申請効能が T 細胞性の I-NHL である菌状息肉症 (MF) も含むと解釈されることについて以下のように考えている。一般的に T 細胞性腫瘍と B 細胞性腫瘍とは疾患の性質も異なり、必ずしも同一の治療法が行われるわけではなく、事実 MF に対しては、長波紫外線を用いた PUVA 療法やインターフェロン療法など、他の I-NHL とは異なった治療法が広く用いられている。本剤の国内第 II 相試験において、MF の登録患者はわずか 2 名であり、そのうち 1 例が有効であったのみであることも踏まえ、本剤の適応症は「B 細胞性低悪性度リンパ腫」が適当とも審査センターは考え、申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

本邦において、MF は I-NHL 全体に対する相対頻度が 5.16% と低いため (Pathol Int 50 : 696-702, 2000)、第 II 相試験における登録例が 2 例と少なかったが、そのうち 1 例に PR が得られており、海外報告 (Blood 80 : 587-592, 1992、ほか) においても、既治療例に対して 24~60% の奏効率が得られていることから、本剤の MF に対する有効性は示唆されていると考えられる。MF は、進行が緩慢で多くの症例が数十年を経過後腫瘍期に入り、最終的に治癒しない点など、B 細胞性由来の I-NHL と同様の特徴を有していることから、同一の疾患とみなすことは適切と考える。MF の治療としては、PUVA 療法、IFN 投与などが実施されるものの、腫瘍期に入った MF に対する有効な治療手段は乏しいことを考慮すると、B 細胞由来の I-NHL と同様、新たな作用機序を有する治療薬が臨床導入されることは望まれることと考える。

審査センターは、MF が本邦において稀な疾患であり、かつ進行した病期においては、有効な治療手段が限られている現状については了承した。ただし、現時点での MF に対する本剤の臨床的位置付けは、あくまで従来の治療法に抵抗性を示した患者に対する救済的治療法の一つであると考えている。

以上の検討を踏まえて、審査センターは、本剤の臨床的位置付け及び申請資料における臨床データから、効能・効果を「進行期低悪性度非ホジキンリンパ腫」とし、効能効果に関連する使用上の注意として「進行期低悪性度非ホジキンリンパ腫の初回治療における本剤の有効性及び安全性は確立していない」旨を示すことが適当と考えている。英国など 12 ヶ国で本剤の適応症として承認されている CLL が、国内第 II 相臨床試験では 1 例も登録されていないことについては、本邦における CLL の相対頻度が低いこと (I-NHL 全体の 5.86% (Pathol Int 50 : 696-702, 2000)、及び海外臨床試験成績から I-NHL の中では CLL に対する本剤の有効性が最も多く検証されていると考えられることから、効能・効果の対象から除外する必要はないと考えているが、MF 及び CLL については、本剤の有効性を確認するための市販後特別調査等を課すことが適当とも考えている。

本剤の適切な効能・効果については、専門協議での議論も踏まえて判断したい。

### (3) 用法・用量について

本剤の用法・用量である 0.09mg/kg/日の 7 日間持続点滴静注による治療法は、既に承認されているヘアリーセル白血病における用法・用量と同一のものである。同疾患に対しては、本剤による治療はほとんどの症例で 1 コースのみであるが、I-NHL に対する治療においては、約半数の症例が 3 コース以上の治療を受けることから、投与スケジュールの利便性は患者の QOL (quality of life) を考慮するうえで非常に重要であると審査センターは考えている。英国においては、CLL に対する本剤の投与方法として 0.12mg/kg/日 (2 時間点滴静注) の 5 日間連続投与方法 (間欠投与方法) が承認され、その後 CLL の適応を得ている全ての国において、同じ間欠投与方法が承認されていることを踏まえ、審査センターは、本邦での I-NHL に対する開発において間欠投与方法の検討を行わなかった理由を申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

本剤の I-NHL における第Ⅱ相試験が検討された 年 (平成 年) の時点では、間欠投与方法は学会で数例が報告されているのみの状況であり、結果の信頼性に乏しく、2 時間点滴静注後の高い血漿中濃度が毒性に及ぼす影響も不明であったため、本邦において、間欠投与方法による臨床試験を改めて実施する必要性は見当たらなかった。その後、間欠投与方法の有効性に関する報告が多数報告され、1998 年 2 月に英国で CLL を対象として、同用法・用量が承認された。その時点で、本邦においても同投与方法での開発を検討する余地はあったが、I-NHL 患者数が極めて少ない中で既に目標症例数の 2/5 (20 例) が登録されていた国内第Ⅱ相試験を放棄し、新たに間欠投与方法の臨床試験を実施することは困難と考えられた。

審査センターは、45 症例の集積に 3 年以上の期間を要した国内第Ⅱ相試験の状況を踏まえると、同試験を中断して (もしくは同時期に) 間欠投与方法の検討を行うことが困難であったとする申請者の主張は了承した。ただし、申請者も後の回答で述べているように、繰り返し投与が必要とされる I-NHL の治療において、申請された 7 日間持続点滴静注 (患者は、168 時間常に点滴ラインに拘束される) による投与方法が、患者の QOL や医療現場での安全管理の面などからみて必ずしも最善であるとは考えられず、既に国外で承認を得ている間欠投与方法についても、追加申請の必要性を検討すべきであると審査センターは考えている。

### (4) 本剤の安全性について

#### ① 骨髄抑制について

審査センターは、既承認効能の HCL に対しては、ほとんどが 1 コースのみで治療が終了するのに対し、I-NHL に対しては、ほとんどが複数コースの治療を必要とすることから、副作用として重要な骨髄抑制について、1 コース目以降のデータを詳細に検討するよう申請者に求めた。申請者は、既に添付文書案に記載されていた HCL 症例を含む国内臨床試験全 81 例の 1 コース目のみのデータに加え、I-NHL に対する国内第Ⅱ相試験 (添付資料ト-1) における第 1、第 2、第 3 コース目 (それぞれ 45 例、35 例、22 例) の骨髄抑制 (好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少) の発現率、各検査値のコース中の最低値、最低値に到達するまでの期間、最低値から回復 (JCOG 副作用判定基準で Grade0 または各コース投与前値のいずれか低い方に達したもの) した症例の割合 (回復率)、及び最低値からの回復期間について、以下のような解析結果を提出した。

好中球数減少の発現率、コース中の最低値（中央値と範囲）、最低値到達までの期間（中央値と範囲）、減少例における回復率、及び回復例における回復までの期間（中央値と範囲）は、第1コースでそれぞれ65.9%（29/44例（ただし白血球分画が未測定のため除外された1例も最低値の白血球数は1400/ $\mu$ Lであり、好中球減少例に該当する））、1196/ $\mu$ L（範囲334-1933）、17日（範囲8-43）、62.1%（18/29例）、5.5日（範囲3-13）、第2コースでそれぞれ80.0%（28/35例）、881/ $\mu$ L（範囲340-1955）、16.5日（範囲4-39）、57.1%（16/28例）、5日（範囲3-18）、第3コースでそれぞれ77.3%（17/22例）、975/ $\mu$ L（範囲447-1782）、16日（範囲2-43）、50.0%（8/16例（コース中の最低値が投与前値より高い1例が除かれている））、10日（範囲3-22）であった。なお、G-CSF製剤は、各コースでそれぞれ16例（35.6%）、19例（54.3%）、10例（45.5%）に使用されている。

血小板数減少の発現率、コース中の最低値（中央値と範囲）、最低値到達までの期間（中央値と範囲）、減少例における回復率、及び回復例における回復までの期間（中央値と範囲）は、第1コースでそれぞれ20.0%（9/45例）、 $8 \times 10^4$ / $\mu$ L（範囲2-9.4）、28日（範囲3-43）、33.3%（3/9例）、12日（範囲5-15）、第2コースでそれぞれ34.3%（12/35例）、 $7 \times 10^4$ / $\mu$ L（範囲2.3-9.9）、14.5日（範囲6-42）、33.3%（4/12例）、5日（範囲4-17）、第3コースでそれぞれ36.4%（8/22例）、 $7.9 \times 10^4$ / $\mu$ L（範囲3.4-9.8）、23日（範囲2-43）、25.0%（2/8例）、8日（範囲6-10）であった。なお血小板輸血は、各コースでそれぞれ2例（4.4%）、2例（5.7%）、0例に使用されている。

ヘモグロビン減少の発現率、コース中の最低値（中央値と範囲）、最低値到達までの期間（中央値と範囲）、減少例における回復率、及び回復例における回復までの期間（中央値と範囲）は、第1コースでそれぞれ24.4%（11/45例）、9.6g/dL（範囲6-10.6）、28日（範囲8-36）、27.3%（3/11例）、13日（範囲3-13）、第2コースでそれぞれ25.7%（9/35例）、9.6g/dL（範囲7-10.9）、14日（範囲4-39）、77.8%（7/9例）、15日（範囲3-32）、第3コースでそれぞれ22.7%（5/22例）、10.1g/dL（範囲8.8-10.8）、9日（範囲2-25）、80.0%（4/5例）、7.5日（範囲3-13）であった。なお赤血球輸血は、各コースでそれぞれ3例（6.7%）、1例（2.9%）、0例に使用されている。

審査センターは、上記に示された本剤による骨髄抑制の程度は、血液悪性腫瘍の専門家であれば十分に管理可能な程度であり、本剤が難治性の病態を示すI-NHLに対して救済的に用いられる状況を踏まえると、本事象が本剤の臨床的有用性を否定するものではないと判断しているが、一部の症例については「1. 提出された資料の概略」の項にも記述したように、遷延性の骨髄抑制が重篤な有害事象の要因となっていることも事実であり、本剤の治療に際しては、添付文書案「警告2.」に記載されているように、適切な臨床検査を行い患者の状態を十分に観察することの重要性が周知徹底されるべきであると考えている。

## ② リンパ球減少に伴う免疫抑制について

さらに審査センターは、HCLの承認申請の際にも懸案事項とされた「遷延性のリンパ球減少」に関して、I-NHLに対する国内第II相試験の各症例についてリンパ球数、CD4陽性細胞数、CD4/8比の推移を示すよう申請者に求めた。申請者はその結果を示し以下のように考察した。

本剤による治療前にリンパ球数が500/ $\mu$ L未満の低値を示した症例は14%（6/42例（原

病による白血病化に伴いリンパ球数が異常高値であった症例は除かれている))であったが、本剤投与後には95%(40/42例)の症例でリンパ球数が500/ $\mu$ L未満となった。リンパ球数の推移としては、7日間持続点滴投与終了時に相当する1週間目に最低値に達する症例が多く、2週目以降は改善傾向を認めるものの、4週時点においても500/ $\mu$ L未満に留まる症例が45.9%(17/37例)とリンパ球数減少の遷延が認められた。投与前後でリンパ球サブセット検査が実施された症例では、治療開始前にCD4陽性細胞数が200/ $\mu$ L未満(NCI-CTCのgrade3に相当)であった症例は17%(5/30例)であったが、第2コース終了時までには80%(24/30例)の症例において、CD4陽性細胞数が200/ $\mu$ L未満に達し、その後も繰り返し投与が施行された症例の多くは低値のまま推移した。CD4/CD8比については、治療開始前に比が1.0未満であった症例は43%(16/37例)であり、第1コースではほとんど変化がなかったのに対し、第2コース時点では84%(21/25例)の症例でCD4/CD8比が1.0未満となり、その後も繰り返し投与が施行された症例の多くは低値のまま推移した。治療終了後も追跡調査が実施された症例において、CD4陽性細胞数は1例を除き12ヶ月目までの追跡調査期間中のいずれの時期においても低値で推移し、最大36ヶ月時点まで追跡された症例もCD4/CD8比が低値のまま推移していることから、CD4陽性細胞の減少が長期間遷延することが推察された。以上より、本剤投与に伴う免疫抑制作用が、繰り返し投与施行時のみならず、終了後においても長期に渡り持続する事が確認され、感染症の発現には十分な注意が必要と考えられた。

審査センターは、前述のとおり、本剤が難治性の病態を示すI-NHLに対して救済的に用いられる状況に限っては、上記のような免疫抑制作用に伴う感染症発現のリスクも、本剤の臨床的有用性を否定するものではないと判断しているが、海外の臨床試験結果では、本剤のI-NHLに対する治療例において、HCLに対する治療例と比べて、肺炎(I-NHL(HCLを除く、以下同じ):21%(82/399例)、HCL:3%(17/569例))、細菌感染(I-NHL:19%(75/399例)、HCL:2%(9/569例))、ヘルペス(I-NHL:17%(67/399例)、HCL:2%(14/569例))、上気道感染(I-NHL:10%(38/399例)、HCL:3%(18/569例))など感染症に関連した有害事象の発現頻度が増加傾向を示していることから、本剤による治療に際しては、添付文書案「警告3.」に記載されているように、遷延性のリンパ球減少に伴う免疫不全発現の兆候について、十分な検査と慎重な観察が行われるべきであると考えている。

### ③ 自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の合併について

また、国外でのCLLに対する臨床試験(参考資料ト-3)では、34例中5例(14.7%)にAIHAの合併が認められ、重要な副作用の一つとして報告されていることから、同事象に関して、本剤による治療前のクームス試験の必要性を含め、添付文書中に注意喚起すべきであると審査センターは考え、申請者の見解を求めた。

申請者は、CLL患者においては、原疾患に伴う自己免疫疾患の発現頻度も高く、本剤投与に伴うAIHA発症の機序については明らかではないが、本邦での申請効能であるI-NHLにCLLが含まれていることや、自己免疫疾患を合併していないCLL患者に本剤を投与した後、AIHAの合併を認めた報告(Eur J Haematol 58:109-113, 1997)もあることから、添付文書「重要な基本的注意」の項に、「(5)自己免疫性溶血性貧血が報告されているので、自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘らず、溶血性貧血の兆候について綿密な検査を行うこと」の記載を追加する、と回答した。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

#### (5) 有効性に関する原資料の確認

審査センターは、申請者に国内第Ⅱ相試験（試験 No.JK-6251-3（添付資料ト-1））の効果判定に用いたフィルムの提出を求め、独自に検討を行った。以下に、主な症例についての審査センターの判断を示す。

- ① 症例 について、本症例は腹部の長径 1.5cm 大の傍大動脈リンパ節を測定病変として CR と判定されているが、CR 確定日（ 年 月 日）にも、同リンパ節は腹部 CT 上 1cm 弱の大きさで明らかに認められ、以後も残存している。同病変は担当医により「病的な腫脹が消失し正常なリンパ節の大きさに到達した」と判断されたとのコメントを得たが、審査センターは、本症例の抗腫瘍効果を CR とする根拠としては不十分であると考えている（PR 以上の抗腫瘍効果であることは了承した）。
- ② 症例 について、申請者が当初提出した資料は、両肺の複数の病変を単純 X 線写真のみで評価した結果であったが、単純 X 線写真では 1~2cm 程度の病変が映し出されないことは珍しくないことから、審査センターは、各評価時期の前後に施行した胸部 CT 画像があればそれらを追加提出するよう求めたところ、申請者は、治療前及び治療中の 4 つ時期における胸部 CT 画像を追加提出した。それによると、当初の資料では、 年 月 日の時点で消失したと判定されている 2 つの病変が、同年 月 日の時点でも明らかに存在していることが確認された（病変全体の縮小傾向を確認し、抗腫瘍効果が PR であることについては了承した）。審査センターは、肺内病変を単純 X 線写真のみで評価することの妥当性について、申請者は十分に検討すべきであったと考えている。
- ③ 症例 について、複数の肝内病変の測定に用いたとされる MRI 画像の画質が粗く、病変の正確な計測が困難であった。事実、当初申請者から提出された資料では、 年 月 日の時点で消失したと判定されていた 2 つの病変について、審査センターでは残存していると指摘したが、申請者が再度担当医に評価を求めたところ、同時点ではそれらの病変は残存しているとの判定に変更された（その後の 年 月 日の時点では消失したと判定され、審査センターも、本症例の抗腫瘍効果が「PR 以上」であることについては了承した）。本症例については、肝内病変を腹部 CT や腹部超音波検査などで測定はしていないとのことであったが、審査センターは、前述の症例 と同様に、評価困難な画像だけではなく、その他の測定方法も用いた、より正確な評価を検討すべきであったと考えている。
- ④ 症例 、 、 、 、 、 の 8 例は、表在リンパ節を直接計測することによって効果判定がなされたとされているが、審査センターは、直接計測では皮下脂肪の影響などにより mm 単位での測定結果は信頼性に乏しいと判断している。これらの評価方法の妥当性についての審査センターの指摘に対し、申請者は、以下のように回答した。

本試験を開始した 年時点では、WHO 判定基準においても病変の計測に採択すべき方法についての規定はなく、腫瘍縮小評価において直接計測が汎用されていたものとするが、1998 年に開催された NHL の治療効果判定基準標準化に関する

国際ワークショップで定められた効果判定基準(J.Clin.Oncol 17:1244-1253, 1999)では、リンパ節病変の標準的な評価方法は CT 画像であるとされている。直接計測は、表在リンパ節病巣の抗悪性腫瘍剤に対する反応性を追跡する上で簡便な方法ではあるが、その値を抗腫瘍効果の判定に用いることは客観性があるとは言い難く、今後の臨床試験においては、CT を主とする画像診断結果に基づき、第三者による客観的な評価が可能な状況で実施する必要があると考える。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

上記のように、本試験における抗腫瘍効果の判定結果には、少なからず客観性及び再現性に疑問がもたれたが、本剤の他に有用な薬剤が少ない「治療抵抗性の進行期 I-NHL」を効能・効果とする限りにおいては、それらの結果は、本剤の承認を妨げるものではないと審査センターは判断している。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

#### (1) 適合性書面結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等）があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### (2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

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

### 4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下のように申請の効能・効果を変更し、下記の承認条件を付した上で本剤を承認することは可能と判断した。

【効能・効果】 進行期低悪性度非ホジキンリンパ腫

※ 効能効果に関連する使用上の注意

進行期低悪性度非ホジキンリンパ腫の初回治療における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

【承認条件】 進行期低悪性度非ホジキンリンパ腫に対する本剤の有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内において適切な市販後臨床試験を実施すること。



## 審査報告（2）

平成 14 年 11 月 7 日

### 1. 申請品目

〔販売名〕 ロイスタチン注 8mg  
〔一般名〕 クラドリピン  
〔申請者〕 ヤンセンファーマ株式会社  
〔申請年月日〕 平成 14 年 10 月 16 日

なお、本剤については、当初にヘアリーセル白血病に対する申請（平成 12 年 8 月 22 日）と並行して、平成 13 年 2 月 27 日に低悪性度非ホジキンリンパ腫に対する申請が提出されていた。ヘアリーセル白血病について平成 14 年 1 月 17 日に承認されたため、低悪性度非ホジキンリンパ腫については一度申請を取り下げ、改めて承認事項一部変更承認申請が平成 14 年 10 月 16 日に提出されたものである。

### 2. 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 臨床試験の試験成績に関する資料

##### (1) 効能・効果について

専門委員より、①臨床的位置づけ並びに副作用の内容及び重篤性から治療対象を治療抵抗性に限る必要があること、②菌状息肉症については、治験での登録例が少なく有効性が明らかでないこと及び本疾患の治療を担当する診療科は必ずしも血液学の専門家ではなく本剤による遷延性の血液障害等の副作用への対応に懸念があることから、適応に含めることは適切ではないとの意見が出された。

審査センターは、専門委員の意見を踏まえ、申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

低悪性度非ホジキンリンパ腫（I-NHL）が初回の化学療法に反応後も、再発・再燃を繰り返し、二次治療を必要とする疾患であり、本剤は既治療 I-NHL に貢献できる新たな治療選択肢と考える。しかし、国内第Ⅱ相試験で対象にされ有効性が裏付けられた症例は「再発・再燃又は治療抵抗性」と限られており、血液毒性などの安全性を考慮に入れると、本剤の効能・効果を「再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性B細胞非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」とすることが適当と考え、変更することが妥当と考えた。また、菌状息肉症において、国内第Ⅱ相試験の2例だけでは、十分なエビデンスが得られたとは言い難く、B細胞性腫瘍に限定することが妥当と考えた。

審査センターは、本回答を了承した。

##### (2) 用法・用量について

用法・用量に関して、申請された7日間持続点滴静注（患者は、168時間常に点滴ラインに拘束される）による投与法が、患者のQOLや医療現場での安全管理の面などからみて必ずしも最善であるとは考えられず、既に国外で承認を得ている間欠投与法

(0.12mg/kg/日 (2 時間点滴静注) 5 日間連日投与) についても、一部変更承認申請の必要性を検討すべきであるとの審査センターの判断は専門委員より支持された。

審査センターは、申請者の見解を尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。

申請用法・用量の「0.09mg/kg/日の7日間持続点滴静注」は、国内臨床試験及び海外臨床試験で報告された多数の臨床データに基づいており、基本的な用法・用量と考えている。一方、1コース単位の総投与量は申請用法・用量、間歇投与法各々0.63mg/kg、0.60mg/kgであり、いずれの用法・用量も同程度で、海外臨床論文を見る限り、有効性及び安全性に明確な違いを見いだすことはできなかった。そのためいずれの治療法を選択しても治療成績は変わらないと考えており、また、NCIデータベースPDQ

([http://www.nci.nih.gov/cancer\\_information/pdq/](http://www.nci.nih.gov/cancer_information/pdq/)) において、「0.09mg/kg/日の7日間持続点滴静注」と「0.12mg/kg/日 (2時間点滴静注) 5日間連日投与」は、いずれもI-NHLの治療上の基本的な投与方法として認識されているものと理解している。しかし、海外で承認され、汎用されている「0.12mg/kg/日 (2時間点滴静注) 5日間連日投与」が日本人においても耐容であるか否かを検討する必要があると考え、dose escalation studyを実施し、「0.12mg/kg/日 (2時間点滴静注) 5日間連日投与」を本剤の用法・用量として、一部変更承認申請したいと考えている。なお、治験等に要する期間を考慮に入れると一部変更承認申請までには約2年を要するものと考えられる。

審査センターは、本剤の効能・効果である再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫の患者に治療の選択肢の一つとして本剤が使用できるようになることが重要と考え、まずは申請された用法・用量のもので本剤を承認し、しかるべき後に一部変更承認申請において用法・用量を追加することが適切であると判断した。

### 3. 総合評価

審査センターは以上の議論を踏まえ、申請時の効能・効果を以下のとおり変更した上で、本薬を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において報告することとした。

[効能・効果] 再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫

### 4. 承認条件

再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫に対する本剤の有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内において適切な市販後臨床試験を実施すること。