

衛研発 第 3395 号
平成 15 年 8 月 28 日

厚生労働省医薬食品局長 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	リツキサン注 10 mg / mL
一般名	リツキシマブ (遺伝子組換え)
申請者名	全薬工業株式会社
申請年月日	平成 14 年 5 月 10 日
申請区分	1 - (4) (6)新効能、新用量医薬品
化学構造	別紙 (アミノ酸配列) 1,328 個のアミノ酸残基 (C ₆₄₂₆ H ₉₉₀₀ N ₁₇₀₀ O ₂₀₀₈ S ₄₄ ; 分子量: 約 145,000) からなる糖蛋白質 (分子量: 約 148,000)
特記事項	希少疾病用医薬品 (指定年月日: 平成 10 年 11 月 27 日)
審査担当部	審査第一部

審査結果

平成 15 年 8 月 28 日作成

販 売 名 リツキサン注 10 mg / mL
一 般 名 リツキシマブ (遺伝子組換え)
申 請 者 全薬工業株式会社
申請年月日 平成 14 年 5 月 10 日

審査結果

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会で報告されることが適当であると判断した。

効能・効果

CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫

用法・用量

- 1 . 通常成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
- 2 . 本剤は用時生理食塩液又は 5 % ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。

審査報告(1)

平成 15 年 8 月 11 日作成

1.申請品目

[販売名] リツキサン注 10mg/mL

[一般名] リツキシマブ(遺伝子組換え)

[申請者] 全薬工業株式会社

[申請年月日] 平成 14 年 5 月 10 日

[剤型・含量] 1mL 中にリツキシマブ 10mg を含む水性注射剤
1 瓶に 10mL、 1 瓶に 50mL

[申請時の効能・効果]

CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫

[申請時の用法・用量](下線部追加)

1. 通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として 1 回量 375mg/m²を 1 週間間隔で 4~8 回点滴静注する。なお、患者の年齢、症状により適宜減量する。

2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。

[特記事項] 希少疾病医薬品(指定日:平成 10 年 11 月 27 日)

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

本薬は米国 IDEC Pharmaceuticals Corporation により 1991 年に開発されたマウス - ヒトキメラ型抗体 (IDEC-C2B8、以下本薬) であり、マウス抗 CD20 モノクローナル抗体 (IDEC-2B8) の可変部領域とヒト免疫グロブリンの定常部領域(1 鎖、 鎖)よりなる。B 細胞起源の悪性リンパ腫細胞表面の CD20 抗原と結合し、補体依存性細胞傷害作用(以下 CDC)、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(以下 ADCC)等により抗腫瘍作用を示すと考えられている。

本邦では、当初、米国でも開発が先行していた低悪性度及びろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫について開発を開始し、2001 年 6 月 20 日に効能・効果を「CD20 陽性の下記疾患 低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」として承認されている。その後、CD20 陽性の再発・治療抵抗性の aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象として臨床第 相試験が実施され、今般の申請に至った。

米国では「再発若しくは治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を適応症として、欧州では「再発若しくは治療抵抗性の ~ 期ろ胞性リンパ腫、及び CHOP(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, predonisone)療法との併用における CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を適応症として承

認されている。

なお、本薬は平成 10 年 11 月 27 日に「B 細胞性非ホジキンリンパ腫(ただし、腫瘍細胞表面に分化抗原 CD20 が確認されたものに限る)」を適応として希少疾病用医薬品に指定されている。

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

週 1 回 8 週間反復投与試験(臨床第 相試験、添付資料へ-1)

日本人再発・治療抵抗性の Aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫(CD20+)患者に、本薬 375 mg/m²を週 1 回 8 週間反復点滴静脈内投与した時の血清中濃度について、毎投与直前直後、第 1 回目投与 24 及び 48 時間後、並びに最終投与 48 時間後、1 週間後、1 及び 4 ヶ月後に測定した結果、血清中濃度のピーク値とトラフ値の中央値は、8 回投与時においても定常状態に達することなく漸増し、蓄積性が示唆された。なお、半減期の平均値は 393.6hr であった。

前回申請時の週 1 回 4 週間反復投与試験及び本試験の第 4 回目投与後における薬物動態パラメータの比較では、AUC の平均値は 62300 及び 109291 µg·hr/mL、C_{max} (4 回目投与時) の平均値は 194 及び 285 µg/mL であり、本試験の方が有意(t-検定: p < 0.01 ~ 0.05)に高値であった。

一方、米国で実施された再発・再燃低悪性度又は局所性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした臨床試験(本薬 375 mg/m²を週 1 回 8 週間反復点滴静脈内投与)における薬物動態パラメータとの比較では、第 1 回目から第 8 回目投与後の血清中濃度はいずれも米国 8 回投与試験の方が、有意(Welch の t-検定, p < 0.01)な高値を示し、AUC 及び C_{max} の平均値は、国内試験で 502147 µg·h/mL 及び 445 µg/mL に対し、米国試験で 750539 µg·h/mL 及び 729 µg/mL であった。

半減期の平均値は、前回申請時の週 1 回 4 週間反復投与試験、米国週 1 回 4 週間反復投与試験及び本試験でそれぞれ 387.8hr、393.3hr 及び 393.6hr であり、差を認めなかった。

審査センターにおける審査の概要

審査センターは、米国人に比べ日本人の血清中薬物濃度が明らかに低い原因、また 4 週間までのデータで比較すると、日本人においても既承認データと今回のデータで血清中薬物濃度推移に差が認められる原因について、測定方法のバリデーション、患者背景等からの説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本薬は可変部がマウス由来、定常部がヒト IgG1 由来のキメラ型モノクローナル抗体であることから、血清中濃度の測定は、本薬のマウス由来部分に対するヤギ抗体を用いた ELISA 法で行った。また、本薬は B 細胞表面に発現する CD20 抗原を標的としており、生体内で CD20 を発現している正常及び腫瘍化 B 細胞と結合し(抗原抗体反応)、血清中濃度として測定される rituximab は、CD20 陽性細胞と結合していない遊離型である。CD20 陽性細胞数(抗原量)が多い場合は、それと結合する rituximab の量(抗体量)が多くなり、遊離型の rituximab の量は少なくなり、逆に、CD20 陽性細胞数が少ない場合には、それと結合する rituximab の量が少ないため、遊離型の rituximab の量は増加する。したがって、抗原となる CD20 陽性細胞数(正常 B 細胞数及び腫瘍の量)と rituximab の血清中濃度は逆相関の関係にあると考えられる。

既承認データと今回のデータで、日本人における血清中 rituximab 濃度について、既承認データで低く、今回のデータが高くなった理由について、患者背景(治療前腫瘍量、末梢血中の CD20 陽性細胞数、腫瘍の骨髄浸潤(骨髄病変)の有無)を比較した結果、治験薬投与開始前の腫瘍量及び CD20 陽性細胞数には差は認められなかったが、治験薬投与開始前の腫瘍細胞の骨髄浸潤例数は、既承認データの症例(浸潤有り:5 例、浸潤無し:3 例)が今回データの症例(浸潤有り:1 例、浸潤無し:17 例)と比較して有意に多くなっており、今回の症例は既承認データの症例に比較して腫瘍の骨髄浸潤が少なく、抗原となる腫瘍細胞数の絶対数が少なかったことから、血清中 rituximab 濃度が高くなったことが推測される。

米国試験 35 例における、投与開始前腫瘍量及び末梢血 CD20 陽性細胞数は、国内試験と比べて同等若しくは若干高値であり、米国試験において国内試験より血清中 rituximab 濃度が高かった理由をこれらの抗原量(腫瘍量、末梢血 CD20 陽性細胞数)で説明することはできない。また、Fc レセプター保有細胞(好中球、マクロファージ、血小板及び T 細胞)の数の日米間の比較でも、両群に差は認められなかったことから、日米間における血清中 rituximab 濃度の差について、これらの患者背景からの説明は困難である。

血清中 rituximab 濃度のアッセイ方法は、日米共通の方法であり、米国 IDEC 社において開発され、室間再現性を含めてバリデートされたアッセイプロトコルを入手し、全薬工業において追試、確認した方法にて測定しているため、アッセイ方法については差があるとは考えられない。

血清中 rituximab 濃度に影響を与えると推測される他の因子の一つとして、リンパ腫細胞の CD20 発現強度が挙げられる。悪性リンパ腫のうち病理組織型が small lymphocytic

lymphoma に分類されるタイプは、Working Formulation 分類における低悪性度リンパ腫に属すが、同じ低悪性度リンパ腫に属する follicular lymphoma と比較して CD20 の発現強度が弱いことが知られている。今回比較した米国の反復 8 回投与の薬物動態データは「低悪性度又はる胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を対象とし、日本における薬物動態データは「aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫（中等・高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫）」を対象とした臨床試験データであるため、対照とした悪性リンパ腫の病理組織型が異なっている。したがって、日米間の血清中 rituximab 濃度の差を検討する上で、悪性リンパ腫の病理組織型の相違における CD20 発現強度も精査すべきと考えるが、これまでの試験においては CD20 の発現強度の検討は行っていない。

以上の回答について審査センターは、各試験間において認められた薬物動態パラメータの差の原因については明らかではないものの、消失半減期に差異が無いこと、国内試験間においても差異が認められることから、民族的要因とは結論づけ難く、また抗原量との関連性も否定出来ないこと、更に、日本人の薬物動態パラメータは米国人に比べ低く推移し、かつ有効性及び安全性に大きな違いが認められないことも踏まえ、本回答についてはこれを了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

1．提出された資料の概略

評価資料として、国内第 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として海外第 相試験 3 試験、海外第 相試験 2 試験の計 5 試験、及び追加参考資料として海外第 相試験 1 試験が提出された。

(1) 国内第 相試験（添付資料ト - 1、試験番号 IDEC-C2B8-3）

再発又は治療抵抗性の aggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象として、有効性・安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が 年 月～ 年 月に国内の計 23 施設で行われた。本薬の用法・用量は、1 回量を $375\text{mg}/\text{m}^2$ とし、1 週間間隔で 8 回点滴静注を行うこととされた。点滴速度は、有害事象の発現に応じて増減又は中止することとし、前投薬として本薬投与 30 分前にイブプロフェン 200mg 及びマレイン酸クロルフェニラミン（d 体）2mg の経口投与が行われた。支持療法として非ステロイド系解熱鎮痛薬、抗ヒスタミン剤、合成麻薬等の使用及び高度の薬物有害反応、特に infusion reaction（アレルギー様症状）に対する支持療法としてのステロイドの使用は可能とされたが、ステロイド大量投与を行われた症例は臨床効果判定不能例とされた。1 コース目に CR あるいは PR の奏効が得られた後に再発又は再燃が認められた症例に対しては、末梢血中 B 細胞数の改善傾向（投与後 3 ヶ月目の検査値よりも値が上昇していること）及びヒト抗キメラ抗体（HACA）が陰性であることを確認の上、再投与が行われた。

有効性の評価は、WHO の抗腫瘍効果判定基準（WHO offset publication No48, 1979）

に基づいて判定された。また、Cotwold meeting におけるホジキン病に対する抗腫瘍効果判定基準を採用し、CR u(uncertain CR)の判定も行われた(J Clin Oncol 7:1630, 1989)。安全性の評価は、JCOG の毒性判定基準(Jpn J Clin Oncol 23:250, 1993)により評価された。

初回投与例として 68 症例が登録され、ITT 解析対象とされた。このうち治験薬の投与開始前に不適格が判明し、投与が中止された 1 例(症例番号)を除く 67 例が安全性解析対象とされた。不適格例は 11 例に認め、これらを除く 57 例が PC 解析対象とされた。不適格と判定された理由の内訳は、組織型不適格 6 例(follicular large 4 例、follicular small 1 例、low-grade B-cell lymphoma 1 例)、前治療からの休薬期間不足 2 例、前治療レジメン数超過及び前治療からの休薬期間不足 1 例、HCV 抗体陽性 1 例、重複癌 1 例であった。また、再投与が行われたのは 68 例中 3 例であり、このうち 1 例は重篤な合併症を有していたため不適格とされた。なお、2 度再投与が行われた症例(再々投与例)はなかった。

初回投与例のうち規定の投与完了前に中止となった症例は 24 例で、投与中止理由の内訳は、投与開始前に試験を中止し本薬が投与されなかった症例 1 例(症例番号)、投与開始後に HCV 抗体陽性が判明して中止された症例 1 例、病状進行し、他治療に移行するために中止された症例 22 例であった。本薬の投与時期が規定の投与日から 3 日以上変更された症例は 12 例(初回投与例 10 例、再投与例 2 例)で、変更理由の内訳は、有害事象の出現 9 例(再投与例 2 例)、患者の都合 2 例、天災のため来院不可能 1 例であった。

初回投与例の抗腫瘍効果(WHO の抗腫瘍効果判定基準による奏効率)は、PC 解析において CR 率 12.3%(7/57 例)、PR 率 24.6%(14/57 例)、全奏効率 36.8%(21/57 例)であった(95%信頼区間:24.4~50.7%)。なお、抗腫瘍効果の評価不可能例(3 例)は無効例として扱われた。ITT 解析においては、CR 率 10.3%(7/68 例)、PR 率 25.0%(17/68 例)、全奏効率 35.3%(24/68 例)であった(95%信頼区間:24.1~47.8%)。なお、抗腫瘍効果の評価不可能例(7 例)は、無効例として扱われた。再投与例については、1 例(適格例)が奏効例であった。

また、無増悪期間(Progression-Free Survival, PFS)の中央値(Kaplan-Meier 法による)は PC 解析対象集団から抗腫瘍効果の評価不可能例 3 例を除く 54 例において 54 日(95%信頼区間:35~111 日)、ITT 解析対象集団から評価不可能例 7 例を除く 61 例において 64 日(95%信頼区間:48~130 日)、副次的評価項目である、初回投与例のうち奏効例の腫瘍増殖抑制期間(TTP)の中央値(Kaplan-Meier 法による)は、PC 解析対象集団から無効例を除く 21 例において 245 日(95%信頼区間:164~304 日)、ITT 解析対象集団から無効例を除く 24 例において 245 日(95%信頼区間:182~435 日)であった。

非血液毒性の発現率は、初回投与例において 94.0%(63/67 例)であった。発現頻度が 10%以上の事象は、発熱 71.6%(48 例)、疼痛 40.3%(27 例)、背部痛 29.9%(20 例)、悪寒 29.9%(20 例)、頭痛 29.9%(20 例)、倦怠感 28.4%(19 例)、ほてり 26.9%(18 例)、しびれ感 23.9%(16 例)、悪心・嘔気 17.9%(12 例)、発汗 17.9%(12 例)、そう痒 16.4%

(11例) 浮腫 13.4% (9例) 咳嗽 11.9% (8例) 低血圧 10.4% (7例) 頻脈 10.4% (7例) 咽頭異和感 10.4% (7例) 鼻汁 10.4% (7例) 便秘 10.4% (7例) であった。

非血液毒性の発現と投与回数については、第1回目(67例中)270件(Grade 1/2/3/不明:214/52/2/1件) 第2回目(65例中)139件(Grade 1/2/3/不明:106/32/0/1件) 第3回目(57例中)93件(Grade 1/2:86/7件) 第4回目(53例中)60件(Grade 1/2:51/9件) 第5回目(50例中)67件(Grade 1/2:61/6件) 第6回目(47例中)54件(Grade 1/2/3:47/4/3件) 第7回目(46例中)52件(Grade 1/2/3:42/9/1件) 第8回目(44例中)41件(Grade 1/2:38/3件)及び観察期間(42例中)65件(Grade 1/2/3/不明:42/19/2/2件)であった。

Grade 3以上の非血液毒性は、Grade 3の感染症を発症した症例1例(症例番号)であり、第8回目の投与終了80日後にGrade 4の好中球減少を発現し、それに伴ってGrade 3の呼吸器感染症を発症した。本症例には、入院下に抗生物質と免疫グロブリン製剤及びG-CSFによる支持療法が施行され、10日後に軽快した。その他、Grade 3の背部痛2例、しびれ感1例、血尿1例、呼吸困難1例、貧血1例を認めたが、本薬との関連は否定された。

再投与例については3例中3例に何らかの非血液毒性が発現した。2例以上のものは倦怠感(Grade 1)であり、Grade 2以上のものはしびれ感(Grade 3) 発熱(Grade 2) 口内炎(Grade 2) 浮腫(Grade 2) 呼吸困難(Grade 2) 帯状疱疹(Grade 2)がおのおの1例であった。発現と投与回数については、第1回目(3例中)8件(Grade 1/2/3:4/3/1件) 第2回目(3例中)4件(Grade 1/2:1/3件) 第3回目(2例中)1件(Grade 1) 第4回目(2例中)1件(Grade 1) 第5回目(2例中)5件(Grade 1) 第6回目(2例中)2件(Grade 1) 第7回目(2例中)1件(Grade 2) 第8回目(2例中)1件(Grade 2)及び観察期間(2例中)0件であった。

血液毒性については、初回投与例67例において発現例数、本薬投与開始より発現までの日数及び回復までの日数は、それぞれ、白血球減少:36例(Grade 3/4:5/1例) 37日(2~148日)及び5日(1~77日) 好中球減少:34例(Grade 3/4:10/6例) 39日(1~148日)及び6日(1~68日) ヘモグロビン減少:18例(Grade 3:5例) 12.5日(2~63日)及び5日(3~21日) 血小板減少:7例(Grade 3:2例) 2日(0~201日)及び5.5日(2~42日)であった。再投与例3例において、発現例数、本薬投与開始より発現までの日数及び回復までの日数は、それぞれ、白血球減少:3例(Grade 3:3例) 31日(7~46日)及び11.5日(9~14日) 好中球減少:3例(Grade 3/4:1/2例) 38日(7~53日)及び4日(3~5日) ヘモグロビン減少:1例(Grade 2) 70日及び未回復、血小板減少:1例(Grade 4) 7日及び1日であった。Grade 4の血液毒性は、初回投与、再投与を併せて9例に認められた。

臨床検査値異常は、初回投与(67例)においてGPT上昇17例(Grade 1/2/3/4:13/2/1/1例) GOT上昇25例(Grade 1/2/3/4:21/2/1/1例) ALP上昇19例(Grade 1/2/3:16/2/1

例) 血清ビリルビン上昇 7 例 (Grade 2/3 : 6/1 例) 血清クレアチニン上昇 7 例 (Grade 1/2/3 : 5/1/1 例) LDH 値上昇 28 例 (Grade なし) BUN 上昇 10 例 (Grade なし) 高 Ca 血症 (65 例中) 3 例 (Grade 1/2 : 2/1 例) 低 Ca 血症 (65 例中) 10 例 (すべて Grade 1) 低 Na 血症 23 例 (Grade 1/2 : 21/2 例) 低 K 血症 6 例 (Grade 1/2/3 : 5/0/1 例) 高血糖 (61 例中) 30 例 (Grade 1/2/3 : 21/7/2 例) 低血糖 (61 例中) 3 例 (Grade 1/2 : 2/1 例) 尿酸上昇 (66 例中) 10 例 (Grade なし) CRP 上昇 43 例 (Grade なし) に認められた。再投与例 3 例において GPT 上昇 2 例 (すべて Grade 1) GOT 上昇 2 例 (すべて Grade 1) ALP 上昇 2 例 (すべて Grade 2) 血清ビリルビン上昇 1 例 (Grade 2) BUN 上昇 1 例 (Grade なし) 低 Na 血症 1 例 (Grade 1) 低 K 血症 1 例 (Grade 1) CRP 上昇 1 例 (Grade なし) に認められた (血清 Ca 値、血糖値、尿酸値はおのこの 1 例欠損) Grade 3 以上の臨床検査値異常を認め、本薬との関連ありとされた症例は、倦怠感 (Grade 2) を訴え、その後の生化学的検査で Grade 4 の GOT 及び GPT 値異常、Grade 3 の血清ビリルビン値異常が出現し、急性肝炎と診断された症例 (症例番号) であり、第 8 回目の投与終了 36 日後に発症した。本症例には、入院、安静と補液以外の支持療法は施行されなかったが、回復して退院するまでに 28 日を要した。

尿検査値異常は初回投与 58 例中、尿蛋白 18 例 (Grade 1/2 : 9/9 例) 尿潜血 11 例 (Grade 1/2 : 5/6 例) 尿糖 9 例 (59 例中) ウロビリノーゲン 2 例 (59 例中) であった。再投与例 3 例においては尿検査値異常の発現は認められなかった。

ヒト抗キメラ抗体 (HACA) の検査が初回投与例 68 例中投与開始 3 ヶ月後に 40 例、6 ヶ月後 (もしくはそれ以降) に 25 例に行われた。HACA の検査が実施された症例については、いずれも陰性であった。再投与例については、登録前に HACA 陰性を確認した症例のみが再投与の対象とされたため、投与前の検査は全て実施された。投与後は、3 例中 1 例で HACA が検査されたが、陰性であった。

感染症は疑い症例も含め、28 例 (初回投与例 27 例、再投与例 1 例) 37 件に認められた。その内訳は、呼吸器感染症 (好中球減少を伴う感染) 1 件 (Grade 3) 尿路感染症 1 件 (Grade 1) 出血性膀胱炎 1 件 (Grade 1) 帯状疱疹 3 件 (いずれも Grade 2) 単純疱疹 2 件 (Grade 1 : 1 件、Grade 2 : 1 件) 白癬 1 件 (Grade 1) TT virus による急性肝炎 1 件 (Grade 2) 肺結核の疑い 1 件 (Grade 1) 感染の恐れあり 2 件 (Grade 2) 下痢 1 件 (Grade 2) 気管支炎 1 件 (Grade 2) 急性上気道炎 4 件 (Grade 1 : 3 件、Grade 2 : 1 件) 感冒 18 件 (Grade 1 : 15 件、Grade 2 : 3 件) であった。さらに追跡調査期間に感冒 (Grade 1) 及び上気道炎 (Grade 1) の 2 件の感染症が認められた。

有害事象による投与時期の変更は初回投与例 67 例中 7 例 (8 件) に認められ、その内訳は Grade 3 以上の血液毒性発現 3 例、CRP の上昇 1 例、感冒 1 例、帯状疱疹増悪 1 例、Grade 2 の皮疹と Grade 3 の好中球減少の発現 1 例、転倒による腰椎圧迫骨折 1 例であった。再投与例については、3 例中 2 例に有害事象に起因する投与時期の変更が行われ、その理由は、いずれも Grade 3 以上の血液毒性の発現であった。

早期死亡例（本薬の最終回投与から1ヶ月以内の死亡）が3例認められた。これら3例はいずれも腫瘍関連死若しくは後治療に関連した死亡とされた。3例中2例（症例番号 〇、〇）は他治療に移行した後、その他治療に起因した敗血症性ショックによる死亡であり、残る1例（症例番号 〇）は腫瘍の進行に伴う呼吸不全による死亡であった。

（2）本薬の aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する海外の臨床試験成績

再発・治療抵抗性 aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした本薬単剤による反復8回投与臨床第 〇 相試験（欧州試験、参考資料ト - 1、公表論文：Blood 92:1927, 1998）

再発・治療抵抗性 aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象として本薬単剤の反復8回投与の有効性を検討する第 〇 相無作為化比較試験が行われた。本試験においては、aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫の病勢を考慮して、投与量の増加と投与回数の増加を併せて検討した。Arm A は本薬 375 mg/m²/回、週1回×8回投与、Arm B は初回のみ本薬 375 mg/m²で2回目以降 500 mg/m²/回/週×7回投与する比較試験で実施された。無作為化にあたっては先行治療の有無で層別割付がなされており、Arm A に28例、Arm B に26例、合計54例の患者が登録された。登録された54例中36例（各Arm 18例）に規定の8回投与が終了し、18例（Arm A：10例、Arm B：8例）が8回投与終了前に試験から脱落した。脱落の内訳は、腫瘍増殖による他治療移行が14例、薬物有害反応出現による投与中止が2例、患者の同意撤回と担当医師が不適切と判断して投与前中止が各1例であった。両群間の患者の背景に差はなかった。

Arm A においては28例中9例が奏効、Arm B においては26例中8例が奏効し、両群間に抗腫瘍効果の差は認められず、両群合わせた奏効率は31%（95%信頼区間：20～46%）であった。また、同意撤回例と投与前中止例を除く52例の奏効率は、33%（95%信頼区間：20～47%）であり、未治療例、前治療奏効例及び全身状態良好例がよく奏効した。また、投与開始日より起算した TTP の中央値は、登録された54症例で105日+（範囲0～336日+）、うち奏効例17例は246日+（範囲83～336日+）であった（+は集計時点で延長中であることを示す）。

登録患者54例のうち49例（268件）に、薬物有害反応の出現を認めたが、その多くは第1回目の投与時に発現した発熱、悪寒、浮腫、咳、呼吸困難等の非血液毒性であり、Grade 1 若しくは Grade 2 の軽～中等度なものであった。重篤な薬物有害反応として、高度な低血圧と気管支痙攣を伴った Grade 4 のアナフィラキシー様ショック（Arm A、第1回目投与後発現）と Grade 3 の皮疹、関節痛、発熱及び血小板減少同時発現（Arm B、第2回目投与後発現）が各1例に認められ、以降の投与が中止された。これらの症状は投与中止後いずれも回復した。さらに、Grade 3 の悪寒・戦慄が3例、疼痛、血圧低下、神経障害、呼吸困難、皮疹、血小板減少、貧血、好中球減少が各1例に認められた。感染症は19例（Arm A：11例、Arm B：8例）に認められたが、本薬投与に関連すると考えられたものは10例（Arm A：5例、Arm B：5例）であった。死亡例が2例認められたが、すべて原疾患に起

因した死亡であった。

未治療 aggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした本薬とCHOP療法の併用臨床第 相試験（米国試験、参考資料ト - 2、公表論文：J Clin Oncol 19:389, 2001）

Aggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫の標準的治療法とされているCHOP療法に本薬を併用し、aggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫に対するより優れた標準的治療法を確立するための予備試験として本試験が実施された。標準的なCHOP療法を3週間毎6サイクル施行し、本薬は、1回量 375 mg/m²をCHOP療法の各サイクル施行2日前に投与された。本試験に登録された33例全例に6サイクルの治療施行が可能であったが、本薬については、33例中1例に、本薬投与量の計算間違いがあり、規定の投与量が投与されなかった。CHOP療法については、33例中4例に毒性発現による薬剤の減量が行われた。CHOP療法のdose-intensityの中央値は94%（範囲：75%～101%）であった。

完全寛解が20例に認められ、完全寛解率は61%（95%信頼区間：44～77%）であった。また、部分寛解を含めた奏効例は31例であり、全奏効率は94%（95%信頼区間：86～100%）であった。観察期間中央値26ヵ月時点において、31例中29例が寛解を維持しており、奏効期間中央値は確定していない（範囲6～35ヵ月+）。

33例中14例に少なくとも1種類の重篤な薬物有害反応が発現し、その種類は、敗血症（3例）発熱（3例）好中球減少（4例）白血球減少（3例）脱水症（2例）腸管閉塞（1例）腸管穿孔（1例）であった。これらの重篤な薬物有害反応の殆どはCHOP療法に起因すると判断された。本薬に起因すると考えられた薬物有害反応は、殆どがinfusion reactionであり、Grade 1又はGrade 2の発熱（11例）及び悪寒（10例）であった。また、本薬に起因したGrade 3以上の薬物有害反応が1例に認められ、本薬の第1回目の投与時に発現したアレルギー/アナフィラキシー様反応であった。本症状は、その後回復し、規定の6サイクルの治療が可能であった。血液毒性は、好中球減少（24例：73%）と白血球減少（11例：33%）が主であった。Grade 4の好中球減少が19例（58%）に認められ、そのうち18例（55%）がG-CSFによる支持療法を必要とした。貧血、血小板減少の発現頻度は低く、Grade 3の貧血が4例、Grade 3の血小板減少が1例に認められたが、Grade 4の貧血及び血小板減少は認められなかった。輸血を必要とした症例が5例あったが、血小板輸血が施行された症例はなかった。Grade 3、4の感染症が6例（敗血症2例、蜂巣炎1例、口腔内カンジダ1例、唾液腺炎1例、その他の感染症1例）に発現した。死亡例は2例であり、1例は腫瘍の進行、他の1例は脳卒中であった。

高齢者の未治療 diffuse large B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたCHOP+本薬併用療法群とCHOP単独療法群の無作為化比較臨床試験（欧州試験、GELA Study、参考資料ト - 3、公表論文：N Engl J Med 346:235, 2002）

年齢が60～80歳の未治療のdiffuse large B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とし、

CHOP療法単独群とCHOP + 本薬併用療法群との第 相無作為化比較試験が実施された。CHOP療法単独群は標準的なCHOP療法を3週毎に8サイクル繰り返し、CHOP + 本薬併用療法群は、本薬375 mg/m²をCHOP療法の各サイクル開始日に投与して3週毎に8サイクル繰り返された。症例数は、CHOP療法の3年無イベント（腫瘍進行、再発、死亡）生存率を30%に推定、本薬の併用によりそれが45%になることを期待して400例に設定され（ $\alpha=0.05$, 1- $\beta=0.80$ ）399例（単独療法群 197例、併用療法群 202例）が登録された。無作為化にあたっては施設及びage-adjusted International Prognostic Index Score（0 or 1 vs 2 or 3）で層別割付がなされている。登録症例の年齢中央値は69歳であり、両群間に背景因子の偏りはなかった。

完全寛解率はCHOP単独療法群（197例中124例、63%）よりもCHOP + 本薬併用療法群（202例中152例、75%）が有意に高かった（ $P=0.005$ 審査センター注：p 値は公表論文に掲載されたものをそのまま引用）。また、無イベント生存期間には群間で有意差が見られ（ $P<0.001$ 、log-rank 検定）、2年無イベント生存率はCHOP単独療法群（38%）、CHOP + 本薬併用療法群（57%）、Cox回帰によるイベント発生のリスク比は0.58（95%信頼区間：0.44～0.77）であった。さらに、全生存期間も群間で有意差が見られ（ $P=0.007$ 、log-rank 検定）、2年全生存率はCHOP単独療法群（57%）、CHOP + 本薬併用療法群（70%）、Cox回帰による死亡のリスク比は0.64（95%信頼区間：0.45～0.89）であった。

Grade3/4の有害事象は、CHOP単独群及び併用群で、それぞれ、発熱：5%及び2%、感染症：20%及び12%、粘膜炎：2%及び3%、肝障害：5%及び3%、心障害：8%及び8%、神経障害：9%及び5%、腎障害：2%及び1%、肺障害：11%及び8%、悪心・嘔吐：8%及び4%、便秘：5%及び2%、脱毛：45%及び39%、その他：25%及び20%であり、その発生頻度に両群間の差はなかった。心障害の発生頻度がCHOP単独療法群よりもCHOP + 本薬併用療法群で多く観察された。Grade 1の心障害の発生頻度はCHOP + 本薬併用療法群（24%）でCHOP単独療法群（13%）よりも多かったが、Grade 3及びGrade 4の心毒性の発現頻度は両群間で差はなかった。本薬に起因するinfusion related eventで、Grade 3及びGrade 4の有害事象が19例（9%）に認められた。主なものは呼吸器系の障害、悪寒、発熱及び低血圧であり、点滴静注速度の低下又は点滴静注の一時的中断で回復し、死に至った例はなかった。34例（CHOP + 本薬併用療法群 21例、CHOP単独療法群 13例）が原疾患以外の原因で死亡した。その34例中23例（CHOP + 本薬併用療法群 12例、CHOP単独療法群 11例）は治療期間中に死亡し、その原因は、感染症16例、悪液質 4例、心臓血管系の事象 3例であったが、その頻度に両群間の差はなかった。残りの11例（CHOP + 本薬併用療法群9例、CHOP単独療法群2例）は、治療終了後に死亡し、原因は、感染症 4例、悪液質 2例、心臓障害 2例、自殺 1例、他の癌 1例、消化管出血 1例であった。好中球減少の最低値の中央値には両群間で差がなく、初回コース後に両群共400/mm³まで減少した。その後のコースにおいては、CHOP単独療法群がCHOP + 本薬併用療法群に比較して僅かに高い値を示したが、好中球数の差による感染症発症の増加は認められなかった。G-CSF投与が

必要とされた症例の割合は両群間で差がなく、両群を通じ、第4コース目までにおいて37%、第8コース目までにおいて43%であった。治療後の帯状疱疹の発現例がCHOP + 本薬併用療法群の9例に対してCHOP単独療法群は2例であり、CHOP + 本薬併用療法群が幾分多かったが有意差はなかった (P=0.40 審査センター注：p 値は公表論文に掲載されたものをそのまま引用)。治療期間中にGrade 3又はGrade 4の貧血をCHOP + 本薬併用療法群に14%、CHOP単独療法群の19%に認めた。血小板数の最低値の中央値は、両群共に8コースの治療期間を通して130,000/mm³を下回ることはなかった。

2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは、主として以下の検討を行った。

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

1) B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療の現状

非ホジキンリンパ腫を生存データに基づいて分類した WF 分類によれば、低悪性度の組織型は、small lymphocytic (A)、follicular small cleaved cell (B)、follicular mixed, small cleaved and large cell (C)、中等度の組織型は、follicular large cell (D)、diffuse small cleaved cell (E)、diffuse mixed, small and large cell (F)、diffuse large cell (G)、高悪性度の組織型は、large cell immunoblastic (H)、lymphoblastic (I)、small noncleaved cell (J)である。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 分類が1994年に提唱されたが、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く、その後 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 分類の各疾患単位を予後によって indolent lymphomas (low risk)、aggressive lymphomas (intermediate risk) 及び very aggressive lymphomas (high risk) の3群に分類することが1996年に提案された (Blood 88:4085, 1996)。それによれば、REAL 分類の peripheral B-cell neoplasms のうち、indolent lymphomas には、small lymphocytic lymphoma、lymphoplasmacytic lymphoma、splenic marginal zone lymphoma、marginal zone B-cell lymphoma、follicle center lymphoma、follicular (small cell (grade))、mixed small and large cell (grade))、aggressive lymphomas には、mantle cell lymphoma、follicle center lymphoma、follicular large cell (grade))、diffuse large B-cell lymphoma、primary mediastinal large B-cell lymphoma、high-grade B-cell lymphoma、very aggressive lymphomas には、precursor B-lymphoblastic lymphoma、Burkitt's lymphoma が分類されている。本報告書の記載については、可能な限り REAL 分類を用いたが、WF 分類を用いている臨床試験については WF 分類を用いて記載した。

進行期 indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫に対しては、従来 無症状の症例に対して無治療経過観察による治療開始の延期 (自然退縮傾向を認めることもある、N Engl J Med 311:1471, 1984)、cyclophosphamideなどのアルキル化抗癌剤の単剤投与、doxorubicin

を含まない併用化学療法（CVP療法（cyclophosphamide、vincristine、predonisone）等）

doxorubicinを含む併用化学療法（CHOP療法（cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、predonisone）等）が選択されてきた。また、本邦において本薬は、効能・効果を「CD20 陽性の低悪性度又はる胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫（Mantle cell lymphomaを含む）」、用法・用量を「1回量 375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注」として、2001年（平成13年）6月20日に承認されている。本薬を含む併用療法の奏効率が高いことが判明しつつあることから、生存期間の延長が期待されており、特にCHOP療法と本薬の併用療法では高い奏効率（40例中CR22例、PR16例、奏効率95%）を認め（J Clin Oncol 17:268, 1999）、CD20抗原陽性低悪性度B細胞リンパ腫の標準的治療の有力な候補と考えられている。

一方、進行期 aggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫は、CHOP療法などの既存化学療法により、完全寛解が期待でき、現在、CHOP療法が、aggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する標準的治療の一つと考えられている（National Cancer Institute：<http://www.nci.nih.gov>）。しかし、その完全寛解率は40%余にとどまっており、完全寛解率の向上とそれに伴う生存期間の延長が、現在の重要な課題となっている。海外では、高齢者の未治療 diffuse large B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたCHOP+本薬併用療法群とCHOP単独療法群の無作為化比較臨床試験（GELA Study、参考資料ト-3、公表論文：N Engl J Med 346:235, 2002）が実施され、CHOP+本薬併用療法群に有意に高い完全寛解率が得られ、併せて生存期間の有意な延長があったことより、CHOP+本薬併用療法も aggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する標準的治療の一つと考えられている（National Cancer Institute：<http://www.nci.nih.gov>）。

2) 現在進行中のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する臨床試験

本薬を用いた臨床試験のうち、標準的治療法確立をめざした大規模臨床試験としては、以下に示すように、海外では aggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたものが3件、indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたものが4件進行している。

高齢者の diffuse mixed, diffuse large 又は immunoblastic large B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした標準的 CHOP療法と CHOP+本薬療法の第 相比較試験（Intergroup study（ECOG、Southwest Oncology Group（SWOG）、Cancer & Leukemia Group B（CALGB）の共同研究）実施計画書番号：CLB-9793、E-4494、SWOG-E4494）

未治療 diffuse large B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした標準的 CHOP-like療法と CHOP-like+本薬療法の第 相比較試験（Mabthera International Trial（多国参加の多施設共同研究）実施計画書番号：M39045）

再発 aggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした自家造血幹細胞移植術を併用した大量化学療法に本薬を併用する場合としない場合の第 相比較試験（オラ

ンダの血液腫瘍研究グループ、実施計画書番号：EU-20042、HOVON-44/CKVO-2000-06)

Stage Ⅱ、Ⅲの低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした シクロホスファミド + フルダラビン + 本薬療法と標準的 CVP 療法の第Ⅰ相比較試験 (National Cancer Institute (NCI)、実施計画書番号：CLB-59902、E-1496)

再発性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対する本薬による寛解導入後、本薬による地固め療法施行群と非施行群の第Ⅰ相比較試験 (Swiss Group for Clinical Cancer Research、試験実施計画書番号：EU-98009、ICR-35/98、SWS-SAKK-35/98)

再発性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する CHOP 療法と CHOP + 本薬療法の第Ⅰ相比較試験 (多国臨床研究グループ、試験実施計画書番号：ANZLG-NHLL04、BNLI-EORTC-20981、EORTC-20981、HOVON-EORTC-20981、SAKK-EORTC-20981)

再発性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する自家造血幹細胞移植術を併用した大量化学療法に本薬を併用する場合としない場合の第Ⅰ相比較試験 (British National Lymphoma Investigation、試験実施計画書番号：BNLI-EBMT-EBMTLYM1、EBMT-EBMTLYM1、EU-99050)

一方、国内で現在進行中の本薬を含む臨床試験は、Japan Clinical Oncology Study Group (JCOG) の Lymphoma Study Group (LSG) で未治療進行期の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした標準的 CHOP + 本薬療法と biweekly CHOP + 本薬療法との第Ⅰ相無作為化比較試験 (JCOG0203) が進行中である (<http://www.jcog.jp>)。これは、未治療進行期 (Ann Arbor 臨床病期Ⅱ期) の CD20 抗原陽性低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に、より有効性の高い標準治療法を確立することを目的に、本薬と standard CHOP 療法の併用療法を対照群とし、bi-weekly CHOP 療法と本薬の併用療法の有効性を第Ⅰ相無作為化比較試験により評価する臨床試験である。また、年月より未治療 indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象として、CHOP 療法に本薬を併用した臨床試験 (試験番号：IDEC-C2B8-4) も実施されており、すでに投与を終了し観察期間に入っている。

(2) 効能・効果の設定について

本薬の効能・効果の設定に関して、1) 未治療の aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本薬の有効性、及び 2) 本薬単剤による治療の臨床的位置付けの観点から以下の通り検討を行った。

1) 未治療の aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本薬の有効性について

国内第Ⅰ相試験 (添付資料ト - 1、試験番号 IDEC-C2B8-3) では、再発又は治療抵抗性

の aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした試験が実施されているが、申請時の本薬の効能・効果は、「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」と設定された。未治療の aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫については国内第 Ⅲ 相試験の対象とされていないことから、aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫に関して、再発若しくは治療抵抗性例に限る必要性について申請者の見解を尋ねた。申請者は以下のとおり回答した。

海外臨床試験における aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫の未治療例に対する本薬の有効性

未治療の aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本薬単剤の有効性を確認するために実施された臨床試験はないが、再発・治療抵抗性 aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした本薬単剤による反復 8 回投与臨床第 Ⅲ 相試験（参考資料ト - 1、公表論文：Blood 92:1927, 1998）に未治療例が含まれていた。当該臨床第 Ⅲ 相試験は再発又は治療抵抗性の aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象として実施されたものだが、被験者の選択基準では 60 歳を越える患者は未治療でも登録できるようデザインされており、結果的に 9 例の未治療例が登録された。未治療例 9 例中、奏効例は 3 例（33.3%）であった。既治療例は 43 例中 14 例（32.7%）に奏効例を認めた。

海外臨床試験における aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫の併用臨床試験成績

Aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫の未治療例や既治療例を対象とした本薬 + 化学療法臨床試験が海外において行われている。高齢者の未治療 diffuse large B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした CHOP + 本薬併用療法群と CHOP 単独療法群の第 Ⅲ 相無作為化比較試験（GELA Study、参考資料ト - 3、公表論文：N Engl J Med 346:235, 2002）は、年齢が 60 ~ 80 歳の未治療の diffuse large B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とし実施された。奏効（CR+CRu+PR）率は CHOP 単独療法群で 69%、CHOP + 本薬併用療法群で 82% であった。また、完全寛解（CR+CRu）率は CHOP 単独療法群で 63%、CHOP + 本薬併用療法群で 75% であった（ $P=0.005$ ）。一方、再発又は治療抵抗性に対する臨床試験成績について、再発又は治療抵抗性 aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたパクリタキセル + トポテカン療法群とパクリタキセル + トポテカン + 本薬併用療法群との無作為化比較試験（Blood 98:345a, 2001）において奏効（CR+PR）率はパクリタキセル + トポテカン療法群（66 例）で治療抵抗例 31%、再発症例 65%、パクリタキセル + トポテカン + 本薬併用療法群（45 例）で治療抵抗例 55%、再発症例 80% であった。完全寛解（CR）率はパクリタキセル + トポテカン療法群で治療抵抗例 6%、再発症例 18%、パクリタキセル + トポテカン + 本薬併用療法群で治療抵抗例 25%、再発症例 60% であった。これらの成績から、本薬と化学療法剤の併用においては、未治療例でも既治療例と同じように本薬の上乗せ効果が確認されていることから、未治療例も既治療例と同様に本薬に反応を示すことが推察される。

Indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本薬単剤の海外臨床試験成績

Indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫に関する未治療例と既治療例に対する本薬単剤の

有効性に関して、直接比較を実施した試験は行われていないが、それぞれの臨床試験成績から未治療例が既治療例よりも劣る傾向は見られなかった(J Clin Oncol 16:2825, 1998(参考資料ト - 4)、Br J Hematol 109:81, 2000、Blood 95:3052, 2000、Blood 97:101, 2001、J Clin Oncol 18:317, 2000)。

以上の ~ より、本薬は未治療例にも既治療例とほぼ同様の抗腫瘍効果を示すものと推察されると申請者は回答した。

審査センターは、本薬の aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫の効能・効果に未治療例を含めることに関して、国内での試験成績は未だ得られていないものの、海外の臨床試験で化学療法との併用において未治療例に対する有効性が示唆されていること(参考資料ト - 2 及び 3) この他にも海外臨床試験(高齢者の diffuse mixed, diffuse large 又は immunoblastic large B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした標準的 CHOP 療法と CHOP + 本薬療法の第 相比較試験(Intergroup study、実施計画書番号: CLB-9793、E-4494、SWOG-E4494) 未治療 diffuse large B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした標準的 CHOP-like 療法と CHOP-like + 本薬療法の第 相比較試験(Mabthera International Trial、実施計画書番号: M39045))が現在進行中であることから、未治療例についても本薬の効果は期待できると考え、今回申請の本薬の効能・効果から未治療例を除外する必然性は低いと判断した。しかしながら、未治療例に対する本薬の効果に関しては、十分に確認されていないことから、海外において現在進行中の aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫未治療例に対する既存化学療法との併用臨床試験の結果から、本薬の有効性についての情報集積がさらになされる場合は、速やかにその情報を提供することが必要と考える。

2) 本薬単剤による治療の臨床的位置付け

審査センターは本薬単剤による治療の臨床的位置付けについて申請者に説明を求めた。申請者は以下のとおり回答した。

既存療法無効例、化学療法施行困難例、化学療法を望まない症例について

既存化学療法が無効な症例、未治療も含めて既存化学療法が困難な症例又は化学療法による治療を望まない症例は、本薬単剤による治療の対象になると考える。少なくとも初回化学療法で完全寛解が得られない症例(部分寛解以下の症例)や第一 salvager 療法(second line 治療法)で完全寛解が得られない症例に対する後治療として本薬を単剤で使用する意義はあると考えられる。

末梢血幹細胞移植施行歴、骨髄移植施行歴のある再発 aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫について

末梢血幹細胞移植施行歴や骨髄移植施行歴のある再発 aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫症例に対して、本薬単剤によって salvager 療法に匹敵する高い奏効率が期待できる。米国臨床試験において、CD20 陽性 diffuse large B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者であって、

自家造血幹細胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation : AHSCT) を併用した大量化学療法施行後の再発例 7 例に対して、本薬単剤 375 mg/m²、週 1 回 4 回投与により奏効率 86% (7 例中 CR1 例、PR5 例)、本薬再投与により奏効率 100% (7 例中 CR3 例、PR4 例) を認めている (Bone Marrow Transplantation 24 : 521, 1999)。また、再発又は治療抵抗性の aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内第 Ⅲ 相試験 (添付資料ト - 1) のサブグループ解析では、AHSCT 又は骨髄移植施行歴のある症例は本薬により奏効率 67% (9 例中 CR2 例、PR4 例) であった。一方、再発低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫においても末梢血幹細胞移植施行歴や骨髄移植施行歴のある症例は、本薬により奏効率 80% (25 例中 20 例) が得られることが報告されている (Blood 92: 414a, 1998)。

AHSCT 併用大量化学療法施行時の *in vivo* purging 及び / 又は幹細胞移植後の consolidation

Aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫のうち第一寛解期予後不良例や化学療法感受性再発例においては、AHSCT を併用した大量化学療法が標準的治療と考えられている。これらの治療において event-free survival は 65% 前後であり、約 35% に再発又は再々発を認めている。こうした AHSCT 併用大量化学療法施行後の再発は、AHSCT 採取時に腫瘍細胞が混入することが原因の一つと考えられている。末梢血採取前に本薬を単剤で投与することにより、tumor-free の幹細胞を得ることが可能と考えられる。また、大量化学療法に続く AHSCT 後に本薬を単剤で投与することにより、大量化学療法で除去できなかった腫瘍細胞や幹細胞に混入して体内に戻された腫瘍細胞を同時に除去することが期待される。再発又は治療抵抗性 aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 35 例を対象に AHSCT を併用した大量化学療法 (32 例) 又は全身放射線照射 (3 例) に加えて本薬単剤 375 mg/m²、週 1 回 4 回投与を 2 サイクル施行した第 Ⅲ 相試験において 18 ヶ月の時点の推定 2 年無再発率 86% (95% 信頼区間 : 71 ~ 99%)、推定全生存率 85% (95% 信頼区間 : 73% ~ 99%) の結果が報告されている (Blood 98: 862a, 2001)。

審査センターは未治療例に対して本薬を既存化学療法と併用して使用することが望ましいとする申請者に対し、本邦で併用試験が実施されていない状況で化学療法に併用して用いることの妥当性について説明を求めた。申請者は以下のとおり回答した。

海外では本薬と化学療法の併用臨床試験が数多く進行し、本薬を併用することにより化学療法の抗腫瘍効果が向上している (参考資料ト - 2 (公表論文 : J Clin Oncol 19:389, 2001)、参考資料ト - 3 (公表論文 : N Engl J Med 346:235, 2002))。aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫及び indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本薬単剤の有効性と安全性は日本と海外との間で差がない傾向にあり (aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫 : 添付資料ト - 1、参考資料ト - 2 (公表論文 : J Clin Oncol 19:389, 2001)、indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫 : 前回承認時提出添付資料ト - 3 (試験番号 IDEC-C2B8-2)、参考資料ト - 2 (公表論文 : J Clin Oncol 16:2825, 1998)、Ann Oncol 11:123s, 2000)、海外の併用

臨床試験成績は日本人に外挿可能と考える。

一方、本邦においては 年 月より未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象として、CHOP療法に対する本薬のconcurrent併用とsequential併用の無作為化比較試験（試験番号：IDEC-C2B8-4）を実施中であり、すでに投与を終了し観察期間に入っている。高度な有害事象については、試験開始より継続的に情報収集しているが、現時点で海外試験（米国のindolent B細胞性非ホジキンリンパ腫対象CHOP併用臨床第 相試験及びaggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫対象CHOP併用第 相試験）と比較してGrade 3以上の血液毒性の発現率が本邦において高い傾向が見られており、また、国内試験のconcurrent併用群では、Grade 3以上の非血液毒性のうち本薬との関連性を否定し得ないものとしてGrade 3のGOT及びGPT上昇を来して急性胆管炎と診断された症例1例（症例番号 ）、Grade 3の高血糖を発症した症例2例（症例番号 及び ）及び腹部病巣にGrade 3の疼痛を来した症例（症例番号 ）が見られている。血液毒性の海外試験との比較については、国内において血液毒性を発現しやすいとも考えられるが、日本と米国における試験の観察intervalの違いも発現率の差に影響を与えている可能性が考えられ、また、国内試験ではG-CSFによる支持療法を併用することにより実施計画書に定めた投与を完了出来ていることから、忍容可能と考えている。一方、非血液毒性については、国内試験で本薬をCHOP療法にconcurrentに併用することにより、高度な非血液毒性を発現する割合が幾分高まる可能性は示唆されたものの、急性胆管炎と診断された症例でそれ以降の薬剤投与が中止された1例を除き、残りの3例については実施計画書に定めた投与が完了していることから、忍容可能であると考えている。

以上の回答について審査センターは、本薬単剤投与時の血液毒性の発現状況を海外と比較すると国内で発現率が高めであることから（「2」海外試験との相違点について）参照）併用時にも同様の状況が生じている可能性はあると考えるものの、本薬をCHOP療法と併用することについて、これまでに提出された資料からはリスク・ベネフィットの観点から著しく問題が生じている状況にはなく、現時点では適切な支持療法等が行われることで忍容可能な範囲にあると判断している。

審査センターは、以上の1)未治療のaggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本薬の有効性、及び2)本薬単剤による治療の臨床的位置付けに関する検討の結果から、申請時の効能・効果を変更することなく承認することは可能と判断した。

(3) 用法・用量の設定について

本薬の用法・用量の設定に関して、1)米国における本薬の低悪性度又は若年性B細胞性非ホジキンリンパ腫の臨床推奨用法・用量設定の経緯、及び2)国内における臨床推奨用量の設定の経緯の観点から以下の通り検討を行った。

1)米国における本薬の低悪性度又は若年性B細胞性非ホジキンリンパ腫の臨床推奨用法・

用量設定の経緯

当初、米国においては、低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫の承認審査のためのpivotal trialとして再発・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を対象とした本薬 375 mg/m²週 1 回反復 4 回投与による臨床第 Ⅲ 相試験(参考資料ト - 4、公表論文: J Clin Oncol 16:2825, 1998) が実施され、本薬の臨床推奨用法・用量は、1 回 375mg/m²、1 週間間隔、4 回投与と設定された。

しかし、本薬 375 mg/m²/回の週 1 回 4 回の投与は最大許容量には達しておらず、更に投与量を増加し得ると考えられた。また、同試験の血中濃度の測定結果から、高い血中濃度を実現することにより、更に優れた抗腫瘍効果が得られる可能性も示唆され、375 mg/m²、週 1 回 4 回投与の用法・用量が必ずしも最善とは考えられなかった。一方、375 mg/m²の点滴静注には 5~6 時間を要するため、375 mg/m²/回が外来投与の上限量と考えられることも考慮し、総投与量の増加をするために投与回数を増し、375 mg/m²/回の反復 8 回投与を行う試験デザインが検討された。これらの背景により、再発・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を対象とした反復 8 回投与臨床第 Ⅲ 相試験(米国試験、参考資料ト - 5、公表論文: Ann Oncol 10:655, 1999) が実施された。35 例中 21 例が奏効(CR5 例、PR16 例)、奏効率は 60% (95%信頼区間: 44~76%) であった。また、奏効例のTTP 中央値は 19.4 カ月+ (範囲 5.3~34.5 カ月+) であり、375 mg/m²、週 1 回反復 4 回投与時の成績に比べて奏効率、TTPともに優れた。一方、投与回数を 8 回へ増すことにより、毒性の頻度と程度の増加、新たな毒性の発現、あるいは感染症の増加等は認められず、安全性が損なわれることはなかった。

以上の結果より、米国における本薬の臨床推奨用法・用量は、初回投与においては本薬 375 mg/m²を週 1 回、計 4 回又は 8 回投与、再投与においては本薬 375 mg/m²を週 1 回、計 4 回と変更された。

2) 国内における臨床推奨用量の設定の経緯

本邦では、CD20 陽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して本薬 1 回量 375mg/m²を 1 週間間隔で 4 回投与が既に承認されている。

一方、aggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫に対しては、欧州におけるaggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした本薬単剤の臨床第 Ⅲ 相試験(参考資料ト - 1、公表論文: Blood 92:1927, 1998) で、本薬 1 回量 375mg/m²、1 週間間隔、8 回投与と本薬 375mg/m² 投与 1 週間後より 1 回量 500mg/m²、1 週間間隔、7 回投与する用法用量が採用されていること、国内の臨床第 Ⅲ 相試験(試験番号: IDEC-C2B8-1、公表論文: Ann Oncol 9:527, 1998) 及び低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫を対象とした臨床第 Ⅲ 相試験(前回承認時提出添付資料ト - 3、試験番号IDEC-C2B8-2)の成績より、本薬 1 回量 375mg/m²、1 週間間隔、4 回投与は最大許容量に達しているとはみなし得なかったことなどから、再発又は治療抵抗性のaggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象と

した第 相試験（添付資料ト - 1、試験番号IDEC-C2B8-3）を 1 回量 375mg/m²、1 週間間隔、8 回投与として実施されている。

申請者は用法・用量を 1 回量 375 mg/m²、1 週間間隔、4～8 回投与とした妥当性について以下のごとく説明した。

再発又は治療抵抗性のaggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした第 相試験（添付資料ト - 1、試験番号IDEC-C2B8-3）では 375 mg/m²を週 1 回 8 回点滴静注した結果、血清中濃度のピーク値とトラフ値の中央値は、長い半減期に起因する蓄積性を示唆するように、投与を経るに従い上昇した。そして、本用法・用量にて抗腫瘍効果も認められ、薬物有害反応も非血液毒性、血液毒性共に許容されうる範囲内であったので本薬の投与は週 1 回 8 回投与でよいと判断された。一方、既に承認されている低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する投与回数は、週 1 回 4 回投与であるが、米国で実施された再発・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患者を対象とした週 1 回 8 回投与臨床第 相試験（米国試験、参考資料ト - 5、公表論文：Ann Oncol 10:655, 1999）において、週 1 回 4 回投与と比較して、より高い奏効率とより長い腫瘍増殖抑制期間が認められ、また薬物有害反応も非血液毒性、血液毒性共に許容されうる範囲内であったため、低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫（indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫）に対しては、週 1 回 4 回投与に加えて週 1 回 8 回投与も有用であると判断した。以上の結果より、本薬の用法・用量を 1 回量 375 mg/m²、1 週間間隔、4～8 回投与とした。

一方、本邦においては未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象として、CHOP療法に本薬を併用した臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-4）が行われている。Concurrent併用群とsequential併用群の無作為化臨床試験で、Arm 1 では CHOP療法の各サイクル施行 2 日前に本薬（375 mg/m²）を投与し、6 サイクル繰り返し、Arm 2 ではCHOP療法の第 6 サイクル目の投与終了約 1 ヶ月後より、本薬（375 mg/m²）を 1 週間間隔で 6 回投与するものである。

審査センターは、さらに、当該臨床試験において海外で行われている 8 週間投与としなかった理由及びその妥当性について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

Indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内のCHOP療法と本薬の併用臨床試験は、米国で先行していた 2 つのCHOP療法と本薬の併用臨床試験の実施計画書を参考に実施計画された。Indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした併用臨床第 相試験（Semin Oncol 29(suppl 6):11, 2002）においてはCHOP療法が 3 週毎に 6 サイクル施行され、本薬（375 mg/m²/回）はCHOP療法第 1 サイクル施行の直前の週に 2 回、CHOP療法施行中に 2 回（第 2 及び第 4 サイクル目）CHOP療法第 6 サイクル終了後 2 回併用して投与された。また、未治療aggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした併用臨床第 相試験（参考資料ト - 2、公表論文：J Clin Oncol 19:389, 2001）においてはCHOP療法が

3週毎に6サイクル施行され、本薬(375 mg/m²/回)はCHOP療法の各サイクル施行2日前に投与された。これら2つの臨床試験においてはCHOP療法の6サイクルに本薬(375 mg/m²)を6回併用する用法・用量が採用されていたので、日本の試験でもCHOP療法に本薬を6回併用する用法・用量を採用した。

Indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした本薬の臨床試験は、単剤による臨床試験の場合には375 mg/m²/回の週1回反復4回投与(国内:前回承認時提出添付資料ト-3(試験番号IDEC-C2B8-2)及び海外:Blood 90:2188, 1997、参考資料ト-4(公表論文:J Clin Oncol 16:2825, 1998))及び375 mg/m²/回の週1回反復8回投与(海外:参考資料ト-5、(公表論文:Ann Oncol 10:655, 1999))の2種類の用法・用量で行われており、CHOP療法との併用臨床試験の場合は、上記のごとく375 mg/m²/回を6回投与する用法・用量で行われている。併用療法における至適用法・用量の検討は必ずしも十分ではないものの、米国におけるindolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした本薬とCHOP療法の併用臨床第 相試験(Semin Oncol 29(suppl 6):11, 2002)の成績は、評価症例数38例に対し、奏効率:100%、完全寛解率:55%、無増悪期間(progression-free survival, PFS):follow-up期間50ヵ月(4.2年)の時点で中央値に未到達であり、少なくともPFSに関しては、CHOP療法(historical control、Blood 85:1075, 1995)よりも優れていると考えられる。したがって、既存化学療法に本薬を6回投与で併用する意義はあり、6回投与も妥当であると考えられる。

審査センターは、以上の1)米国における本薬の低悪性度又はる胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫の臨床推奨用法・用量設定の経緯、及び2)国内における臨床推奨用量の設定の経緯に関する検討結果を踏まえ、今回申請用法・用量設定の妥当性について、以下の通り判断した。

Aggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内及び海外臨床試験成績より、1回375mg/m²、1週間間隔、8回投与の用法・用量での本薬単剤の有効性が認められており、また、本用法・用量で認められた有害事象の大半は可逆的で忍容可能であり、aggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本薬投与に伴う有害事象に対する適切な対応がなされるのであれば安全性は担保できると考える。他の化学療法と本薬の併用においては、海外において本薬6回投与の成績が得られている。今後、日本人に対する化学療法と本薬1回375mg/m²、1週間間隔、8回投与の併用における有効性、安全性が検証されてゆくと考えられ、aggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する今回申請の本薬の用法・用量は許容できる範囲であると判断した。

一方、indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫に対して1回375mg/m²、1週間間隔、8回投与の用法・用量での本薬単剤及び化学療法との併用の有効性・安全性を示す国内臨床試験の結果はないが、海外において本薬単剤の有効性・安全性が認められている。また、現在国内において未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした本薬とCHOP療

法の併用臨床第 相試験(試験番号: IDEC-C2B8-4)が本薬 1 回 375mg/m²、1 週間間隔、6 回投与で検討されている。これらの点からも本邦における indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫への 8 回投与についても有効性、安全性が期待できると考えているが、特に安全性の観点から市販後の調査を実施すべきと考える。

(4) 本薬の安全性について

1) 前回承認時との相違点について

前回承認時に提出された国内臨床試験は再発又は治療抵抗性 B 細胞性リンパ腫患者を対象とした国内第 I 相試験(前回承認時提出添付資料ト - 1, 2、IDEC-C2B8-1、公表論文: Ann Oncol 9:527, 1998)と再発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及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国内第 相試験(前回承認時提出添付資料ト - 3、試験番号 IDEC-C2B8-2)である。再発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及びマントル細胞リンパ腫(再発又は治療抵抗性の indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫)を対象とした国内第 相試験においては本薬の用法・用量は、1 回量 375mg/m²、1 週間間隔、4 回投与であった。

今回提出された再発又は治療抵抗性の aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験(添付資料ト - 1、試験番号 IDEC-C2B8-3)と indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験における相違点について申請者は以下のように説明した。

大きな相違の認められた非血液毒性は高血圧(aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験 / indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験: 3%/29%)、頻脈(6%/26%)、そう痒(13%/28%)、皮疹(9%/21%)、嘔吐(5%/11%)である。高血圧と頻脈の発現例数が indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験において高頻度に認められたのは、集計方法の相違によると考えられる。Aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験では血圧や脈拍数の測定値は求めず、血圧や脈拍の異常を医師の判定に委ねたのに対して、indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験では、症例報告書に記載された測定値に基づき、数値処理で集計したためと考える。Indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験で、担当医が治験薬に関連ある高血圧と判定した症例数は 3/90 例(3%)であった。そう痒や皮疹の皮膚症状及び嘔吐が、indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内臨床試験において高頻度に認められた理由については、集計方法に差異がないことより、生体内における本薬の反応の相違に基づくのではないかと考えられる。抗腫瘍効果は、indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫において優れており、このことは腫瘍細胞の傷害が高度に発現していることを意味する。腫瘍細胞傷害時には大量のサイトカインが放出され、そう痒や皮疹等の皮膚症状及び嘔吐はその放出されたサイトカイン量の相違に起因するのではないかと考えられる。Grade 3 以上の高度な非血液毒性が発現した症例は、aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験が 67 例中 2 例(急性肝炎: Grade 4、呼吸器感染症: Grade 3)で発現率

3%であったのに対して、indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内臨床試験が 90 例中 4 例(带状疱疹、皮疹、疼痛と高血圧、悪寒と多汗及び循環不全が各 1 例、いずれも Grade 3) で発現率 4%であった。種類には相違が認められるが発現率はほぼ同程度とみなせる。Indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内臨床試験においては、疼痛と高血圧を発現した症例及び悪寒と循環不全を発現した症例の 2 例が、第 1 回目の投与の途中で投与が中止されているのに対して、aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験においては非血液毒性発現による投与中止はなかった。

血液毒性に関しては indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内臨床第 相試験においては初回投与例 90 例のうち Grade 3 以上の血液毒性を認めた症例は 23 例 (25.6%) であり、白血球減少、好中球減少、血小板減少が、それぞれ 14 例 (15.6%)、18 例 (20.0%)、3 例 (3.3%) であった。Grade 3 以上のヘモグロビン減少例はなかった。Grade 4 の高度な血液毒性は 6 例 (6.7%) に認められ、好中球減少が 5 例 (5.6%)、白血球減少と血小板減少が各 1 例 (1.1%) であった (1 例は Grade 4 の白血球減少と好中球減少を重複発現)。aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験における Grade 3 以上の高度な好中球減少は 11 例 (16%)、白血球減少は 5 例 (7.5%) であり Grade 3 以上の高度な好中球減少症例の発現率は、indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内臨床第 相試験との間に大差なかった。Aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験においては indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内臨床第 相試験の場合と異なり、Grade 3 以上の白血球減少は 5 例 (7.5%) であり、Grade 3 以上の血小板減少は認められていない。また、aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験における血液毒性の発現率は、indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内臨床第 相試験に比べて相対的に低いが、これは indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内臨床第 相試験で認められた血液検査値異常に治験薬との関連が不明として報告されたものが多かったことがその要因と考えられる。また、aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験には、腫瘍の進行で早期脱落があり、長期間観察した症例の割合が indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内臨床第 相試験よりも少なかったことも理由の一つと考えられる。

生化学的検査値異常及び尿検査値異常に関しては aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験において、Grade 4 の GOT 及び GPT 値上昇及び Grade 3 の総ビリルビン値上昇が 1 例 (同一症例) に認められたが、indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内臨床第 相試験には Grade 3 以上の生化学的検査値異常発現症例はなかった。生化学的検査値異常及び尿検査値異常の発現率は、両試験で概して同じ傾向にあった。Indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内臨床第 相試験においては、CRP の測定を実施していないが、aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験においては CRP の測定を実施し、CRP 値上昇例を 14/67 例 (21%、欠損値 2 例) と高率に認めた。これは、本治験薬が、antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) 等の免疫

学的作用機序によりB細胞傷害作用を示し、少なからず炎症反応が伴うためと考えられる。

T細胞、B細胞の変動及び免疫グロブリン推移に関してはindolent B細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内臨床第 相試験においても、aggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験と同様に本薬投与2日後にB細胞が殆ど消失し、その消失に伴ってT細胞の構成比が上昇した。しかし、indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内臨床第 相試験におけるB細胞の回復傾向が認められたのは、本薬の投与開始日より起算して6ヵ月後であったのに対して、本治験においては、6ヵ月後には回復傾向が認められず、9ヵ月後に回復傾向が認められた。この相違は、総投与量及び投与回数（投与期間）の双方に起因するものと考えられる。免疫グロブリンの推移については、indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内臨床第 相試験と本治験間に相違はなく、いずれの試験においても減少傾向は認められなかった（審査センター注：申請者の主張は不適切な集計方法に基づくものであり、免疫グロブリンの推移については、平均値の経時推移からは減少傾向が見られないものの、個別症例ごとの推移を確認すると減少傾向を示している。この点について申請者に指摘したところ、申請者から、低下傾向の見られる症例があり、IgMの減少を示した症例が多いことが説明された。）。

感染症に関しては indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内臨床第 相試験の初回投与例 90 例中の感染症発現症例又は感染症が疑われた症例は 7 例（8%）であった。そのうち本薬に関連したもの（関連不明を含む）は 4 例（4%）であった。一方、本治験の初回投与例 67 例における感染症と感染の疑いのある症状は、初期観察期間終了までに 27 例（40%）に報告されており、本薬に関連した感染症のエピソード数は 17 件（11 例）であった。aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験においては、併用薬に抗生物質が使用されている症例や感冒様症状を十分検討し、感染症の疑いを持ったものについて精査したが、indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内臨床第 相試験（旧 GCP にて実施）においては、併用薬の症例報告書への記載を必須としなかったため、その検討が十分に行えなかった。また、本治験においては、感冒が多く報告されたが、indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内臨床第 相試験における感冒の報告は少なかった。

審査センターは、indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした試験と再発又は治療抵抗性の aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象とした試験との間の血液毒性の発現頻度の差について、単に観察期間の長短でその差が説明できるものではないと考えられたことから、更に考察を求めている。

以上の前回承認時との相違点に関する回答について、審査センターは、aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験における非血液毒性、血液毒性、生化学的検査値異常及び尿検査値異常に関しては、本薬との関連性がありとされた有害事象（副作用）を取りあげて比較をしていることから、本薬との因果関係にかかわらず発生したすべての有害事象を比較の対象とする必要があると考え、現在申請者に照会を行っている。しかし、

発現している有害事象の内容について、感染症に関しては今回の試験で頻度が高い傾向にあるものの、それ以外については aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験と indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験との間で大きく変わらないこと、有害事象による投与時期の変更は初回投与例 67 例中 7 例であることより、有害事象は許容できる範囲であると考えている。しかし、国内臨床試験においては症例数が限られていることから、この結果のみによる評価では不十分と考えられ、投与回数増加に伴う安全性プロファイルの違いについては今後市販後の調査を実施すべきと考える。

2) 海外臨床試験との相違点について

海外臨床試験との相違点について申請者は以下のように説明した。

再発・治療抵抗性 aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした本薬単剤による反復 8 回投与臨床第 相試験（欧州試験、参考資料ト - 1、公表論文：Blood 92:1927, 1998）においては、本薬が投与された 54 例のうち 49 例（91%）に 268 件の非血液毒性が発現し、Arm A が 26 例（125 件）、Arm B が 23 例（143 件）であった。その発現は、第 1 回目の投与時に多く、第 2 回目以降の投与時及び観察期間の発現頻度は低くなっており、本治験の成績と同じ傾向にある。症状としては、発熱・悪寒などの全身症状、血圧低下を主とする心血管系の症状、消化器系の症状、呼吸器系の症状であり、Arm A においてはその 90% が、また、Arm B においては 86% が軽度若しくは中等度（Grade 1～2）の症状であった。国内の臨床試験においても 67 例中 59 例（88%）に非血液毒性を認め、第 1 回目の投与時の発現頻度が最も高く、症状は、Grade 1～2 の発熱、悪寒、ほてり、倦怠感、頭痛、低血圧、嘔気・悪心、そう痒などであった。薬物有害反応の発現頻度や程度及び症状は、国内臨床第 相試験と欧州臨床第 相試験との間に大差がなかったと考えられる。欧州臨床第 相試験では、375 mg/m²を 1 回投与した 1 週後より 500 mg/m²を反復 7 回投与した Arm B における毒性の発現頻度が、375 mg/m²を 1 週間間隔で 8 回反復投与した Arm A における毒性の発現頻度よりも高い傾向にあり、Grade 3 以上の毒性の発現頻度も高くなっている。国内臨床第 相試験では、Arm A と同じ用法・用量で実施しているが、Grade 3 以上の毒性発現は 1.5%（1/67 例）と Arm A に比べても低かった。

血液毒性については、欧州の臨床第 相試験で高度な好中球減少が Arm A と Arm B に各々 1 例と 3 例、高度な血小板減少が Arm B に 3 例、また、高度な貧血が Arm A に 1 例出現している。これら血液毒性に関しては、論文中の有害事象一覧表には記載されておらず、本文中に記述されていることから、症状として報告されたものではなく、血液検査値異常の集計により判明したものと推定される。一方、本治験における Grade 3 以上の高度な好中球減少は 11 例（16%）、白血球減少は 5 例（7%）であり、国内臨床第 相試験における発現率が高かったが、国内臨床第 相試験では高度な血小板減少は認められていない。

国内臨床第 相試験における血液毒性が欧州の臨床第 相試験に比べて高頻度になっている理由のひとつとして、観察期間の相違が考えられる。欧州の臨床第 相試験の必須観

察期間は 16 週間であったが国内臨床第 相試験の必須観察期間は 6 ヶ月間（24 週間）であった。また、欧州の臨床第 相試験では未治療例が 17 例登録されていたのに対して、既治療例を対象とした国内臨床第 相試験においては、未治療例は含まれていないことも血液毒性の頻度に関係したものと考えられる。

欧州の臨床第 相試験においては、国内臨床第 相試験と同様に、症状や抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤の使用状況等から推定して感染症を集計しており、呼吸器感染症（気管支炎、肺炎、有熱性胸水）と尿路感染症が各 5 例、鼻炎が 3 例、咽頭炎と膿瘍、インフルエンザ様症状が各 2 例、結膜炎、胃腸炎、単純疱疹（herpes simplex）、E. coli による敗血症、カンジダ、粘膜炎、関節炎が各 1 例集計されている。本薬との因果関係を問わない感染症は、54 例中 19 例（35%）に認められているが、本薬に関連した感染症の発現件数は 10 件（10 例）であった。一方、国内臨床第 相試験においては、初期観察期間終了までに、初回投与例 67 例（本薬投与症例のみ）中 27 例（40%）に感染症が報告されており、本薬に関連した（関連不明を含む）感染症の発現件数は 17 件（11 例）であった。国内臨床第 相試験においては本薬に関連した Grade 3 の感染症が 1 件（1 例）報告されたのに対して、欧州の臨床第 相試験では Grade 3 以上の感染症は報告されていない。

審査センターは、欧州の臨床第 相試験における安全性の評価が本薬との関連がある有害事象又は関連が不明な有害事象で評価されていることから、国内臨床第 相試験における本薬との関連性がありとされた有害事象（副作用）と比較した点については了解するものの、客観的に評価するためには発生したすべての有害事象（本薬との関連を問わない）を比較することが望ましいと考えている。また、国内臨床第 相試験における血液毒性が欧州の臨床第 相試験に比べて高頻度になっている理由のひとつとして申請者が挙げている、観察期間の相違について、欧州の臨床第 相試験と同期間の 16 週までに国内第 相試験で発現した血液毒性を欧州試験と比較してみても、国内において発現率が高い傾向にあることから、申請者の主張は根拠が薄弱であると考えられる。なお、欧州の臨床第 相試験は公表された資料（論文、ASH1997サテライトシンポジウム）以外の資料が無く、詳細な解析が行えないことより、血液毒性の発現状況に関するより詳細な検討は困難であると判断した。

3) 重篤な有害事象について

今回提出された再発又は治療抵抗性の aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第 相試験（添付資料ト - 1、試験番号 IDEC-C2B8-3）において、初回投与例 67 例のうち、Grade 3 以上の好中球減少が 16 例（23.9%、Grade 3/4：10/6 例）白血球減少が 6 例（9.0%、Grade 3/4：5/1 例）、血小板減少が 2 例（3.0%、すべて Grade 3）に認められている。また、再投与例については、3 例中 3 例に白血球減少（すべて Grade 3）と好中球減少（Grade 3/4：1/2 例）が認められている。初回投与例において好中球減少、白血球減少及び血小板減少の最低値に至るまでの日数（投与開始日から起算）の中央値は、

それぞれ 39 日（範囲：1～148 日）、37 日（範囲：2～148 日）、2 日（範囲：0～201 日）であった。化学療法剤の場合の白血球減少や好中球減少の最低値に至るまでの日数は、通常 1～2 週であるため、発現のメカニズムが化学療法剤の場合とは異なると考えられる。そのメカニズムについて申請者は以下のように述べた。

非臨床試験（*in vitro* 試験）成績（Blood 92:1927, 1998）によると、本薬は B 細胞を特異的に傷害し、造血幹細胞には影響しないため、CD20 陽性細胞以外のリンパ球や、好中球、血小板には直接的には傷害作用を及ぼさないと予想された。基礎実験成績から推定すると、本薬は生体内でも antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity(ADCC) や complement-dependent cytotoxicity(CDC) により B 細胞(CD20 陽性細胞)を傷害すると考えられる。ADCC による細胞傷害時には、effector 細胞(macrophage, NK 細胞, T 細胞など)から TNF、IFN、IL-6 等の細胞傷害性サイトカインが放出されることが知られており、体内に大量の標的細胞が存在する場合には、高度な ADCC が惹起され、その際に放出された多量の細胞傷害性サイトカインが血中に遊出して好中球を傷害すると考えられる。また、好中球や血小板は、effector 細胞と同様に Fc 受容体を有することが知られている。投与された本薬が B 細胞に結合すると、Fc 部分が活性化され、Fc 受容体を有する細胞がその Fc 領域に結合することにより、effector 細胞による細胞傷害作用に巻き込まれる可能性が考えられ、Fc 領域に結合した後に死滅する可能性も考えられる。本薬の好中球減少の発現メカニズムは、抗原抗体反応を介した B 細胞の傷害とそれに続く一連の免疫応答が Fc 受容体陽性である好中球に影響を及ぼしたためと考えられるが、とりわけ血液中や骨髄中に腫瘍細胞(B 細胞)が多い場合には、その B 細胞傷害が急激に進むため、高度な好中球減少や血小板減少が発現し易くなると考えられ、そのような症例に対して本薬を使用する場合には、投与後の血液検査を定期的に行い、高度の好中球減少や血小板減少の発現の有無を十分モニターする必要がある。

審査センターは、本薬の白血球減少、好中球減少及び血小板減少の発現のメカニズムは必ずしも明確ではないものの、投与後の血液検査を定期的に行い、血液毒性の発現の有無を十分モニターすること、高度な血液毒性発現の際には、本薬の中止及び支持療法を実施することで対処可能であると判断した。

一方、急性肝炎と診断された症例と Grade 3 の呼吸器感染症を発現した症例が観察期間中に認められた。急性肝炎と診断された症例は、倦怠感(Grade 2)を訴え、その後の生化学的検査で Grade 4 の GOT 及び GPT 値異常、Grade 3 の総ビリルビン値異常が出現、第 8 回目の投与終了 36 日後に発症した。本症例には、入院、安静と補液以外の支持療法は施行されなかったが、回復して退院するまでに 28 日を要した。本薬との因果関係は否定できないと報告された。本薬と肝障害の因果関係については、Periodic Safety Updated Report(安全性定期報告、PSUR)の第 4 版(調査期間：1999 年 12 月 1 日～2000 年 3 月 31 日、米国 Genentech 社、社共著)において検討結果が述べられている。当該 PSUR 作成時点までに欧米では、一般診療と臨床試験を合わせて約 55,000 例に本薬が使用されて

いたが、肝障害（肝障害、肝不全、黄疸、肝機能異常、GOT/GPT 値異常など）としての報告は 13 例であった。この 13 例中情報不足であった 6 例を除く 7 例の検討結果、肝障害誘発が知られている薬剤（allopurinol、indometacin、aspirin 等）の併用や腫瘍の肝浸潤、TTV 感染（本症例）、胆石、合併症による複雑な臨床症状を呈していることより、本薬と肝障害との因果関係を明らかにし得なかったと報告されている。また、Grade 3 の感染症を発症した症例は、第 8 回目の投与終了 80 日後に Grade 4 の好中球減少を発現し、それに伴って Grade 3 の呼吸器感染症を発症した。本症例には、入院下に抗生物質と免疫グロブリン製剤及び G-CSF による支持療法が施行され、10 日後に軽快した。

審査センターは、呼吸器感染症を発症した症例は Grade 4 の好中球減少に伴って Grade 3 の感染症を発症した可能性が高いと考えている。白血球減少、好中球減少、肝機能障害については前回承認後、添付文書にすでに重篤な副作用の項で記載されており、審査センターはこれを妥当と考える。

一方、海外では本薬に関連した間質性肺炎が報告されている（N Engl J Med 348:2690, 2003）。文献によると、30 万人以上の非ホジキンリンパ腫患者に投与され、本薬に関連する肺毒性は 0.03% 以下とされている。1997 年 11 月～2002 年 5 月の PSUR によると 36 例の間質性肺疾患が報告されている。間質性肺炎については前回承認後、添付文書にすでに重篤な副作用の項で記載されており、審査センターはこれを妥当と考える。

4) 早期死亡例について

今回提出された再発又は治療抵抗性の aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第 Ⅲ 相試験（添付資料ト - 1、試験番号 IDEC-C2B8-3）における早期死亡例 3 例中 2 例は初回投与例（症例番号 ， ）であり、残る 1 例は再投与例（症例番号 ）であった。いずれの症例も本薬により腫瘍の進行を抑制することができず、1 例（症例番号 ）は、腫瘍の進行による呼吸困難で死亡し、他の 2 例は後治療に移行した後、その後治療による骨髄抑制で敗血症性ショックを来たして死亡したものである。担当医、効果・安全性評価委員会及び施設外検閲会のいずれにおいても本治験薬との因果関係は否定されている。

腫瘍転換による呼吸困難で死亡した症例は、初回投与時には PR 及び 216 日の PFS が得られたが、その後再発し、十二指腸病変からの下血や肺病変に伴う胸水の増加及び呼吸困難で入院し、本薬の再投与が行われた。第 2 回目の投与後も骨髄病変や肺病変が増悪、汎血球減少、胸水の増加、呼吸状態の悪化が進行して 6 日後に呼吸不全で死亡した。敗血症性ショックを来たして死亡した 2 例中 1 例は、本薬の第 3 回目の投与 3 日後の CT 画像上で腹部腫瘍の増大が認められたため、治験薬の投与を中止し、後治療に移行、後治療開始 15 日後に敗血症性ショックにより死亡した症例である。後治療開始 11 日後及び 14 日後の血液検査で、重篤な白血球減少（いずれも Grade 4）を認めていることから、白血球減少に起因して敗血症が発現したと考えられる。もう 1 例は、本薬の第 5 回目の投与後に腫瘍

が進行したため、投与を中止して後治療に移行、後治療開始 7 日後に高度の骨髄抑制を来した(好中球数 Grade 4) 緑膿菌感染から敗血症に至った。これら 2 例の症例に対しては、治験薬投与の 5 日後又は 7 日後から後治療が開始されているが、本薬の血中濃度の半減期が長いことより、後治療開始時点では血中に治験薬が残存していた可能性が高い。残存していた治験薬と後治療との相互作用により、高度な血液毒性が出現した可能性も疑う必要はあるが、海外で実施された CHOP 療法と本治験薬の併用臨床試験の成績においては、本薬が化学療法の骨髄抑制を高める作用は認められていないと判断する。

5) 用法・用量の変更による安全性について

前回承認時に提出された再発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及びマンツル細胞リンパ腫を対象とした国内第 Ⅲ 相試験(前回承認時提出添付資料ト - 3、試験番号IDEC-C2B8-2)における本薬の用法・用量は、1 回量 375mg/m²、1 週間間隔、4 回投与であり、今回提出された再発又は治療抵抗性のaggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫患者対象国内第 Ⅲ 相試験(添付資料ト - 1、試験番号IDEC-C2B8-3)における本薬の用法・用量は、1 回量 375mg/m²、1 週間間隔、8 回投与である(前回承認時との相違点について参照)。

一方、米国においては再発・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を対象とした本薬 375 mg/m²週 1 回反復 4 回投与による臨床第 Ⅲ 相試験(参考資料ト - 4、公表論文: J Clin Oncol 16:2825, 1998)と再発・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を対象とした本薬 375 mg/m²週 1 回反復 8 回投与による臨床第 Ⅲ 相試験(米国試験、参考資料ト - 5、公表論文: Ann Oncol 10:655, 1999)が実施されている。反復 4 回投与の臨床第 Ⅲ 相試験において 166 例中 140 例(84%)に何らかの薬物有害反応が発現した。166 例の患者に合計 649 回の点滴静注がなされ、合計 621 件の薬物有害反応が発現した。1 症例当たりの平均発現件数は 3.7 件であった。薬物有害反応の発現は、第 1 回目の投与時が最も高く、合計 621 件のうち 397 件(64%)が第 1 回目に発現した。第 2 回目～第 4 回目の投与時には発現頻度が減少した。発熱(71 例、42.8%)、悪寒(47 例、28.3%、Grade3: 2 例)、悪心(30 例、18.1%、Grade3: 1 例)、頭痛(24 例、14.5%、Grade3: 1 例)、浮腫(23 例、13.9%、Grade3: 1 例)、そう痒(21 例、12.7%、Grade3: 1 例)、虚脱感(21 例、12.7%)、低血圧(16 例、9.6%、Grade3: 1 例)、発疹(16 例、9.6%)、気管支痙攣(14 例、8.4%、Grade3: 1 例)、嘔吐(14 例、8.4%、Grade3: 1 例)、鼻炎(12 例、7.2%、Grade3: 1 例)、疼痛(11 例、6.6%)、蕁麻疹(10 例、6.0%、Grade3: 1 例)、咳(5 例、3%、Grade3: 1 例)、不整脈(4 例、2.4%、Grade3: 1 例、Grade4: 1 例)、呼吸困難(2 例、1.2%、Grade3: 1 例)等の非血液毒性が高頻度に発生したが、殆どがGrade2 以下であり 24 時間以内に消失した。Grade 3 以上の血液毒性の発現に関しては白血球減少(Grade3)1 例、好中球減少(Grade4)1 例、血小板減少(Grade3)1 例、ヘモグロビン低下(Grade3)1 例であった。本薬との因果関係に拘らず、本薬投与開始後 1

年間の追跡調査を終えるまでの期間に発現した感染症は 68 件であり、Grade 4 の感染症はなく、Grade 3 の感染症が 7 件と Grade 1 又は 2 の感染症が 61 件あった。また、本薬の投与後、末梢血液中の B 細胞数が急速かつ持続的に減少し、完全に回復するまでに 9~12 ヶ月間を必要とした。免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM) の減少は認められなかった。反復 8 回投与による臨床第 Ⅲ 相試験において本薬の投与期間中 (本薬の第 1 回目の投与から第 8 回目の投与終了 30 日後までの間) に 37 例中 34 例 (92%) に何らかの薬物有害反応が発現した。非血液毒性については発熱 (14 例、38%)、悪寒 (13 例、35%、Grade3 : 2 例)、血管性浮腫 (7 例、19%)、虚脱感 (6 例、16%、Grade3 : 1 例)、皮疹 (6 例、16%、Grade3 : 1 例)、蕁麻疹 (5 例、14%、Grade3 : 2 例)、眩暈 (5 例、14%)、掻痒 (4 例、11%)、筋肉痛 (4 例、11%)、悪心 (4 例、11%)、末梢性浮腫 (3 例、8%)、下痢 (3 例、8%)、頭痛 (3 例、8%、Grade3 : 1 例)、背痛 (3 例、8%)、高血圧 (3 例、8%、Grade3 : 1 例)、低血圧 (3 例、8%、Grade3 : 1 例) 等の非血液毒性が高頻度に発現した。Grade 3 以上の薬物有害反応は 10 例に 24 件発現した。その 10 例中に投与中止例が 2 例あった。Grade 3 以上の血液毒性の発現に関しては白血球減少 2 例 (Grade3)、好中球減少 2 例 (Grade3/4 : 1/1 例)、血小板減少 1 例 (Grade3)、ヘモグロビン低下 1 例 (Grade3) であった。試験開始 126 日後に Grade 3 の高血糖が観察された症例が 1 例あったが、1 日で回復した。肝機能障害や腎機能障害を疑わせる検査値異常は認められなかった。本薬投与開始 1 年後までの追跡調査期間において感染症が 12 人 (20 件) に発現した。重複感染を含め、細菌感染が 5 件、ウイルス感染が 8 件、真菌感染が 1 件、原因菌不明が 6 件であり、Grade 3 が 1 例、Grade 1 又は Grade 2 が 11 例であった。Grade 3 の感染症は、投与開始日より起算して 125 日目に発現したもので、単純疱疹 (herpes simplex) と水痘 (varicella zoster) を同時に発現し、3 日間の入院下に acyclovir と morphine が投与され軽快した。末梢血中の B 細胞及び T 細胞の変動に関して、大多数の症例の末梢血中 B 細胞数は、本薬の 1 回目の投与後から第 2 回目の投与前までの間に枯渇状態となり、第 8 回目の投与終了 6 ヶ月後まで減少状態を維持し、回復が認められたのは、9~12 ヶ月後であった。一方、末梢血液中の T 細胞数には明らかな変動は認められなかった。免疫グロブリンの推移は IgG、IgA、IgM のいずれの免疫グロブリンも、1 年間の追跡期間中、その平均値が正常値範囲を逸脱して低下することはなかった。50% 以上の IgG、IgA、IgM の減少が、各々 2、1、4 例に認められたが、1 例 (IgG 減少例、減少状態維持) 以外の症例においては回復が認められた。これらの結果から薬物有害反応の程度と頻度は、本薬の 375 mg/m²/回、週 1 回反復 4 回投与試験の場合とほぼ同様であった。反復 8 回投与においても血清免疫グロブリンの平均値が正常値下限を下回ることはなく、B 細胞数の回復までの期間も治療終了 6~9 ヶ月後と、反復 4 回投与の場合と同様であった。

審査センターは用法・用量の変更による安全性について、aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本用法・用量で認められた有害事象の大半は可逆性で忍容可能であり、本薬投与に伴う有害事象に対する適切な対応がなされるのであれば安全性は担保できると

考えている。一方、indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対しては、安全性を示す国内臨床試験の結果はないが、海外の試験結果より安全性は担保できると考えているが、市販後の調査を実施すべきと考える。

6) 化学療法と本薬併用療法の安全性について

審査センターは、化学療法 (CHOP 療法) と本薬併用療法の安全性について申請者に尋ねた。申請者の回答は以下の通りである。

CHOP 単独療法及び CHOP + 本薬併用療法における薬物有害反応について、欧州 GELA グループによる臨床試験 (GELA 試験、参考資料ト - 3、公表論文: N Engl J Med 346:235, 2002) と途中で中止となった米国 Genentech 社が実施した臨床試験 (Genentech 試験、参考資料ト - 6) は diffuse large B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした CHOP 単独療法と CHOP + 本薬併用療法の比較試験である。両試験はほぼ同一のプロトコールであり、GELA 試験の中間解析結果が、米国血液学会で発表され、CHOP 単独療法群よりも CHOP + 本薬併用療法群の成績が有意に優れていたことにより、Genentech 試験は途中で中止となった。

GELA 試験において認められた Grade3 以上の非血液毒性は、発熱 (CHOP + 本薬併用療法 (202 例中) / CHOP 単独療法 (197 例中): 2%/5%、以下同じ) 感染症 (12%/20%) 粘膜炎 (3%/2%) 肝障害 (3%/5%) 心障害 (8%/8%) 神経障害 (5%/9%) 腎障害 (1%/2%) 肺障害 (8%/11%) 悪心又は嘔吐 (4%/8%) 便秘 (2%/5%) 脱毛 (39%/45%) その他 (20%/25%) であった。Genentech 試験において認められた Grade3 以上の非血液毒性は、発熱 (CHOP + 本薬併用療法 (44 例中) / CHOP 単独療法 (43 例中): 7%/7%、以下同じ) 感染症 (14%/12%) 粘膜炎 (0%/2%) 疼痛 (18%/7%) 壊死 (0%/2%) 倦怠感 (7%/7%) 心障害 (2%/7%) 悪心又は嘔吐 (2%/9%) 便秘 (2%/2%) 腸管閉塞 (0%/2%) 食欲不振 (0%/5%) 下痢 (0%/2%) 神経障害 (5%/7%) 肺障害 (7%/2%) 脱毛 (0%/5%) その他 (2%/14%) であった。GELA 試験は年齢 60 ~ 80 歳の高齢者を対象としているのに対し (エントリー患者の年齢中央値 69 歳) Genentech 試験では 18 歳以上を対象としているので (エントリー患者の年齢中央値 63 歳) 両試験における薬物有害反応の発現頻度や重篤度に若干バラツキを認めるが、発現した薬物有害反応に質的な差は認められない。また、これらの GELA 試験、Genentech 試験で認められた薬物有害反応の種類は、過去の CHOP 療法を扱った臨床研究報告 (J Clin Oncol 3:1188, 1985、N Engl J Med 327:1342, 1992、Ann Oncol 3:205, 1992、J Clin Oncol 13:2530, 1995) と比較して質的に差は認められない。ただし、GELA 試験や Genentech 試験では薬物有害反応発現時の対応として、G-CSF や制吐剤等の使用が可能となっていることや、毒性の評価基準の違いにより、CHOP における有害事象の発現頻度並びに重篤度については過去の報告とは若干違ってくるものと考えられる。

CHOP 療法において高頻度に発現する薬物有害反応は、骨髄抑制による血液毒性であり、

Genentech 試験における Grade 3 以上の血液毒性については、白血球減少が CHOP + 本薬併用療法(44 例中)で 61%(Grade4:36%)、CHOP 単独療法(43 例中)で 56%(Grade4:33%)、ヘモグロビン減少が CHOP + 本薬併用療法で 7%、CHOP 単独療法で 5%、血小板減少が CHOP + 本薬併用療法で 5%、CHOP 単独療法で 7%であった。ヘモグロビン減少、血小板減少について Grade4 の毒性は認めなかった。GELA 試験における血液毒性に関しては、情報源とした文献(N Engl J Med 346:235, 2002)に詳細報告はないが、Grade 4 の好中球減少あるいは発熱を伴う好中球減少を認めた場合には G-CSF の投与が可能であったと記載されており、G-CSF の使用頻度が 4 コース時点で 37%、8 コース時点で 43%(G-CSF の使用頻度は、CHOP + 本薬併用療法と CHOP 単独療法の間で差なし)と報告されている。また、Grade 3 以上の貧血については、CHOP 単独療法群で 19%、CHOP + 本薬併用療法群で 14%、血小板については両群とも正常値範囲を保持していたと報告されており、GELA 試験、Genentech 試験の両試験において、比較的高頻度に血液毒性の発現が認められたと判断される。

この CHOP 療法に本薬を併用した場合の薬物有害反応は、GELA 試験及び Genentech 試験のいずれにおいても、CHOP 療法と比較して今まで CHOP 療法に認められなかった未知の有害事象の発現や、特定の有害反応の発現頻度が増加する、あるいは重篤度が高くなるといった現象は認められず、薬物有害反応の質、頻度、重篤度において CHOP 単独療法と差はなかった。Genentech 試験における CHOP + 本薬併用療法において、本薬に起因すると判断された薬物有害反応は、いずれも本薬においては既知のものであった。また、米国 Genentech 試験において認められた薬物有害反応の発現時期については CHOP 単独群及び CHOP + 本薬併用群で有害事象の発現時期に差は認められなかった。

以上、CHOP 療法が主として DNA 阻害や細胞分裂阻害を作用機序として抗腫瘍効果を示す薬剤の併用療法であるのに対し、本薬は抗原抗体反応とそれに続く補体や effector 細胞を介した CDC や ADCC 等の一連の免疫応答による異物排除の機構で抗腫瘍効果を示すことより、両薬剤の毒性の質が異なり、併用による毒性の重複が少ないため安全性を損なうことなく併用可能であると考えられる。

審査センターは、現時点では国内において CHOP + 本薬併用療法の臨床試験成績はないが、海外においては diffuse large B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床試験により併用によっても安全性プロファイルについて特段の変化が認められていないこと、本邦においても未治療 indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象として、CHOP 療法に本薬を併用した臨床試験(試験番号: IDEC-C2B8-4)を実施中であり、国内におけるデータも蓄積されることが予想されることから、本邦において併用を禁止する必要はないと考える。しかしながら、本邦における化学療法(CHOP 療法)と本薬併用療法の安全性に関しては、十分に確認されていないことから、本薬の化学療法併用時の安全性についての情報集積がさらになされる場合は、速やかにその情報を提供することが必要と考える。

7) 抗体産生について

ヒト抗キメラ抗体 (HACA) の出現については、国内第 相試験 (添付資料ト - 1、試験番号 IDEC-C2B8-3) において HACA の検査が初回投与例 68 例中投与開始 3 ヶ月後に 40 例、6 ヶ月後 (もしくはそれ以降) に 25 例に対して行われ、検査が実施された症例については、いずれも陰性であった。また、再投与例については、登録前に HACA 陰性を確認した症例のみが再投与の対象とされたため、投与前の検査は全て実施された。投与後は、3 例中 1 例で HACA が検査されたが、陰性であった。米国臨床第 相試験 (参考資料ト - 2、公表論文: J Clin Oncol 19:389, 2001) においては 33 例中 29 例に HACA の検査が行われたが、いずれも陰性であった。米国臨床第 相試験 (参考資料ト - 4、公表論文: J Clin Oncol 16:2825, 1998) においては、166 例中 1 例に、投与 1 ヶ月後に HACA が検出されたが、3 ヶ月後の再検査時には陰性であり、この症例には重篤な薬物有害反応は認められなかった。米国臨床第 相試験 (参考資料ト - 5、公表論文: Ann Oncol 10:655, 1999) においては、32 例中 HACA が検出された症例はなかった。

審査センターは、本薬投与による HACA の産生について特段新しい傾向が認められないことから、特段の措置をとる必要はないと考えている。

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) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

適合性書面調査の結果、特段の問題は認められず、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。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 担当者による協議の結果、「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審査を行った結果、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本薬の有効性及び安全性は認められると判断し、申請された効能・効果及び用法・用量を変更することなく、本薬を承認することは可能であると判断した。

審査報告（２）

平成 15 年 8 月 28 日作成

1.申請品目

[販 売 名] リツキサン注 10mg / mL
[一 般 名] リツキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 5 月 10 日

2. 審査内容

審査センターは、審査報告（１）をもとにその専門にかか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。

臨床に関する資料について

（１）前回承認時との相違点について

審査センターは、今回提出された再発又は治療抵抗性の aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験（添付資料ト - 1、試験番号 IDEC-C2B8-3）と前回承認時に提出された再発又は治療抵抗性の低悪性度又は惰性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫（再発又は治療抵抗性の indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫）を対象とした国内第 相試験（前回承認時提出添付資料ト - 3、IDEC-C2B8-2）における相違点を考察するにあたり、安全性は本薬との関連性がありとされた有害事象と全有害事象との比較であったことから、発生したすべての有害事象（本薬との関連を問わない）と比較する必要があると考え、申請者に見解を求めた。申請者は以下のとおり回答した。

非血液毒性については、何らかの非血液毒性を発現した被験者の割合は aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験で 94.0%、indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験で 97.8%であった。Indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験に比べ、aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験で頻度の高かった非血液毒性は発熱（aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験 / indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験：71.6%/70.0%）、頭痛（29.9%/23.3%）、ほてり（26.9%/17.8%）、倦怠感（28.4%/3.3%）、多汗（17.9%/16.7%）、疼痛（40.3%/13.3%）、背部痛（29.9%/1.1%）、しびれ感（23.9%/0%）、浮腫（13.4%/6.7%）、嘔気・悪心（17.9%/12.2%）、便秘（10.4%/3.3%）、咽頭異和感（10.4%/0%）、鼻汁（10.4%/0%）、咳嗽（11.9%/7.8%）であった。背部痛、しびれ感が aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験に高頻度に報告されているが、この相違の理由として両試験間のモニタリングの相違が考えられる。Indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内

第 相試験は旧 GCP の下に実施したため原資料の直接閲覧が不可能であったが、aggressive B細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験は新 GCP 準拠にて実施したので原資料の直接閲覧が可能であった。背部痛、しびれ感は先行化学療法に起因するものと考えられ、既治療患者には普遍的に認められる事象と考えられ、aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験ではモニターが追記を依頼したケースがあった。

血液毒性については、何らかの血液毒性を発現した被検者の割合は aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験で 74.6%、indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験で 73.3%であった。Grade 3 以上の血液毒性を認めた症例は aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験と indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験でそれぞれ Grade 3 以上の白血球減少が 6 例 (9.0%) と 14 例 (15.6%)、Grade 3 以上の好中球減少が 16 例 (23.9%) と 18 例 (20.0%)、Grade 3 以上のヘモグロビン減少が 5 例 (7.5%) と 0 例 (0.0%)、Grade 3 以上の血小板減少が 2 例 (3.0%) と 3 例 (3.3%) であり両試験間で顕著な相違は認められなかった。

なお、申請者は当初、aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした試験に比して indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした試験において血液毒性が多く見られた理由の一つとして両者の観察期間の違いを挙げていたが、前述の通り、有害事象の因果関係の取り扱いを共通化した上で、血液毒性の発現をイベント、腫瘍の進行による脱落を打ちきりとした Kaplan-Meier プロットを提出した。提示された Kaplan-Meier プロットによると、投与開始後 50 日前後で両試験の Kaplan-Meier 曲線が交差し、特に白血球減少については indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした試験において比較的早期にイベントが発現しているなど、両試験間で血液毒性の発現時期には若干の違いが見受けられたが、最終的には両試験間で差は見られていなかった。

審査センターは、今般の集計によって新たに aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫対象国内第 相試験において発現率の高い有害事象が認められたが、そのほとんどの重症度が Grade 2 以下であったことから、有害事象については許容できるとする前回の結論を覆すような内容は認められないと判断した。また、両試験間の相違の理由としてモニタリングの違いによることも考えられるが、本薬の投与回数の増加も両試験間の有害事象の相違に影響している可能性も考えられることから、国内臨床試験の限られた症例数の結果のみによる評価では不十分と考え、対象患者の違い及び投与回数の増加に伴う安全性プロファイルについては今後市販後の調査を実施すべきであるとする。

(2) 効能・効果について

未治療例の aggressive B 細胞性非ホジキンリンパ腫の扱いに関して、未治療例に対する国内での試験成績はないものの、海外の臨床試験において化学療法との併用において未治療例に対する有効性が示唆されていること、この他にも海外臨床試験が現在進行中であることから未治療例についても本薬の効果が期待できると判断し、未治療例を効能・効果が

ら削除する必要はないとする審査センターの判断に関して、専門委員の了承を得た。

(3) 用法・用量について

国内において indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対しては、本薬単剤では 4 回投与の成績があり、化学療法（CHOP 療法）との併用では 6 回投与が検討されているが、8 回投与の成績は得られていない。審査センターは、海外試験成績等から判断し、市販後に本邦における 8 回投与の安全性を確認することで申請用法・用量を承認することは可能と考えていることについて専門委員に意見を求めた。専門委員からは、審査センターの見解に概ね同意が得られたが、申請された用法・用量は 4~8 回と幅を有していることに関して、投与回数による有効性及び安全性の比較等について国内での検討が十分ではないと考えられ、これらに関するエビデンスを得るための市販後臨床試験が必要であるとの意見も出された。

審査センターは indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する投与回数に関しては、米国における 4 回投与と 8 回投与の試験成績のヒストリカルな比較において 8 回投与での奏効率が 4 回投与を上回り、無増悪期間も延長する傾向が認められることから、投与回数の増加によって有効性がより高まる可能性が期待されること、安全性については 8 回投与により特段の問題点は認められなかったことから、本邦においても投与回数を増加させることにより有効性が高まる可能性が期待されること、及び専門委員からの意見を勘案し、8 回投与における有効性、安全性を確認するための市販後臨床試験の実施を指示した。また、本薬の用法・用量に関しては、本薬の効果が認められず、腫瘍が増大、増悪する場合には投与が中止されることも踏まえ、投与回数について「1 回量 375mg/m²を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。」と改めることが適当と判断した。

市販後臨床試験の計画については、申請者から国内において indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する臨床試験を実施し、反復 8 回投与の安全性及び有効性を確認する必要があると考え、今後、関連学会や公的研究グループと連携し、医学的に有用であり、かつ実施可能な実施計画を立案して速やかに開始したいとの回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

(4) 国内無作為化比較試験（試験番号：IDEC-C2B8-4）について

国内で平成 年 月より行われている未治療 indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした CHOP 療法に対する本薬の concurrent 併用と sequential 併用の無作為化比較試験（試験番号：IDEC-C2B8-4）の総括報告書の作成が遅れていることについて専門委員より指摘があり、審査センターは進捗状況及び遅れの理由について申請者に尋ねた。申請者は以下のとおり回答した。

これまでの経過は平成 年 月 日に第 1 例目が登録、平成 年 月 日に最終症例が登録、平成 年 月 日に初期観察期間が終了、平成 年 月 日に 3 年経過期

間が終了した。今後は、平成 年 月 日に入力データベースの固定、平成 年 月 日に解析報告書を完成、平成 年 月 日に治験総括報告書を完成する予定である。平成 年 月末までに総括報告書を作成する予定が遅れた理由としては、平成 年 月 日に開催された施設外閲覧会で、12 例の症例について CT 画像データの追加（腫瘍縮小途上にあるため観察の継続、11 例）又は再確認（1 例）が必要とされ、初期観察終了時点における評価は時期尚早と考えられた。そこで、各症例の 3 年経過観察期間終了時で成績をまとめ、治験総括報告書を作成することとした。

審査センターは、本薬の有効性、安全性に関する情報をいち早く医療現場に提供する必要があると考え、できるかぎり速やかに治験総括報告書を作成すべきであると考えている。

3. 総合評価

審査センターは、提出された申請内容について、下記の効能・効果及び用法・用量において、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が適切であると判断した。

また、本薬は希少疾病用医薬品に該当することから、再審査期間は当初の申請における再審査期間の残期間である 2011 年 6 月 19 日までとすることが適切であると判断する。

[効能・効果]

CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫

[用法・用量]

1. 通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m²を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
2. 本剤は用時生理食塩液又は 5 %ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。