

## 審査報告書

平成 27 年 4 月 13 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	リツキサン注 10mg/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 26 年 9 月 26 日
[剤形・含量]	1 瓶（10 又は 50mL）中にリツキシマブ（遺伝子組換え）100mg 又は 500mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（指定番号：（10 薬 A）第 114 号、平成 10 年 11 月 27 日付け医薬発第 1027 号 厚生省医薬安全局長通知）
[担当審査部]	新薬審査第五部

## 審査結果

平成 27 年 4 月 13 日

[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 名]                全薬工業株式会社  
[申請年月日]                平成 26 年 9 月 26 日

### [審 査 結 果]

提出された資料から、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本薬による維持療法及び本薬と他の抗悪性腫瘍剤の併用に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能・効果]                    1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫  
2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患  
3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎  
4. 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）  
5. インジウム (<sup>111</sup>In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (<sup>90</sup>Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与  
（変更なし）

[用法・用量]                    1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>  
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。  
維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。  
<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>  
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> 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。  
<ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合>  
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。  
<難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合>  
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与

量は 500mg までとする。

<インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム ( $^{90}\text{Y}$ ) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与に用いる場合>  
通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として  $250\text{mg}/\text{m}^2$  を 1 回、点滴静注する。

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

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 27 年 3 月 5 日

### I. 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)
[申請者名]	全薬工業株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 9 月 26 日
[剤形・含量]	1 瓶 (10 又は 50mL) 中にリツキシマブ (遺伝子組換え) 100mg 又は 500mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 4. 難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) 5. インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム ( $^{90}\text{Y}$ ) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与 (変更なし)

[申請時用法・用量]	1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合> 通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375mg/m <sup>2</sup> 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。 <u>他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、その治療クルルの間隔に合わせて投与することができる。</u> <u>また、維持療法に用いる場合、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> を 8 週間以上の間隔で最大 2 年間点滴静注する。</u> <免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合> 通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375mg/m <sup>2</sup> 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。 <ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合> 通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375mg/m <sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。 <難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) に用いる場合> 通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375mg/m <sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500mg までとする。 <インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム ( $^{90}\text{Y}$ ) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与に用いる場合> 通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 250mg/m <sup>2</sup> を 1 回、点滴静注する。 2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。
------------	--

(下線部追加)

## II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

なお、本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち、薬理試験成績及び薬物動態試験成績は初回承認時（「平成 13 年 4 月 24 日付け審査報告書 リツキサン注 10mg/mL」参照）の資料として既に提出済みであることから、提出されていない。

### 1. 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

#### (1) 申請品目の概要

リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、IDEC 社（現 Biogen Idec 社）により創製された、マウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体である。本薬はヒト成熟 B 細胞に発現している CD20 と結合し、補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞傷害作用及びアポトーシス誘導作用を介して腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は 2001 年 6 月に「CD20 陽性の下記疾患：低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」、2003 年 9 月に「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」、2008 年 1 月に「インジウム (<sup>111</sup>In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (<sup>90</sup>Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与」、2013 年 6 月に「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」及び「ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」、並びに 2014 年 8 月に「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）」を効能・効果として承認されている。

#### (2) 開発の経緯等

本薬の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、「B-NHL」）に対する維持療法の開発としては、海外において、European Organization for Research and Treatment of Cancer 等により、1998 年 11 月から再発又は難治性のろ胞性リンパ腫（以下、「FL」）患者を対象とした第Ⅲ相試験（以下、「EORTC20981 試験」）が実施された。また、Groupe d' Etude des Lymphomes de l' Adulte 等により、2005 年 12 月から未治療の FL 患者を対象とした第Ⅲ相試験（以下、「PRIMA 試験」）が実施された。

EU では上記 EORTC20981 試験成績を基に、2005 年 12 月に本薬による維持療法に関する承認申請がなされ、2006 年 7 月に「MabThera (rituximab) maintenance therapy is indicated for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma responding to induction therapy with chemotherapy with or without MabThera.」を効能・効果として承認された。また、上記 PRIMA 試験成績を基に、2010 年 3 月に本薬の承認申請がなされ、2010 年 10 月に効能・効果が「MabThera (rituximab) maintenance therapy is indicated for the treatment of follicular lymphoma patients responding to induction therapy.」に変更された。

米国では PRIMA 試験成績を基に、2010 年 3 月に本薬による維持療法に関する承認申請がなされ、2011 年 1 月に「Rituxan (rituximab) is indicated for the treatment of patients with previously untreated follicular, CD20-positive, B-cell NHL in combination with first line chemotherapy and, in patients achieving a complete or partial response to Rituxan in combination with chemotherapy, as single-agent maintenance therapy.」を効能・効果として承認された。

なお、2014 年 11 月時点において、本薬は B-NHL の維持療法に関する効能・効果にて、88 カ国で承認されている。

本邦においては、申請者により、未治療の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者を対象とし

て、2009年1月から第Ⅱ相試験（以下、「IDEC-C2B8-6試験」）が実施された。

今般、EORTC20981試験、PRIMA試験及びIDEC-C2B8-6試験成績を基に、CD20陽性のB-NHLに対する維持療法及び本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、本薬は「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）」を予定される効能又は効果として、1998年11月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（10薬A）第114号）。また、本薬は、2012年3月に開催された第11回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を踏まえて、2012年4月に厚生労働省から申請者に対して本薬による維持療法に係る開発要請がなされている。

## 2. 非臨床に関する資料

### （i）毒性試験成績の概要

本申請において、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の毒性試験に関する新たな資料は提出されていない。

今般、承認申請された本薬による維持療法の用法・用量について、寛解導入療法後に本薬を最大12回投与するものであるが、申請者は、以下の理由から、既承認の最大投与回数である8回を超える長期投与に対する安全性の評価を目的とした毒性試験を実施する意義は低いと考える旨を説明している。

- 本薬のサル4週間及び8週間反復投与毒性試験（「平成13年4月24日付け審査報告書リツキサン注10mg/mL」参照）において、本薬を1週間間隔で、4回又は8回静脈内投与後に、本薬の薬理作用によると考えられる末梢血、リンパ節及び骨髄のBリンパ球の減少並びに関連する病理組織学的変化（脾臓萎縮、白脾髄の萎縮又は消失、リンパ球の萎縮）が認められたが、薬理作用に関連しない毒性所見は認められなかった。また、抗体医薬品では、一般に反復投与毒性試験で認められる毒性所見は過剰な薬理作用に起因するものが主である旨の報告があり（Regul Toxicol Pharmacol 2008; 50: 2-22）、当該報告からも、本薬の投与回数の増加により薬理作用に関連する所見以外の毒性所見が認められる可能性は低いと考えること。
- サル4週間及び8週間反復投与毒性試験の8回投与群において、2/6例で投与29日目以降に本薬に対する抗体の出現に伴う末梢血中のBリンパ球数の回復が認められており、8回を超える長期投与をした場合には、本薬に対する抗体出現により薬理作用が減弱することにより、本薬投与による毒性を適切に評価することが困難となると考えること。
- 現時点で得られている臨床における安全性情報に基づくと、新たに長期投与に関する毒性試験を実施して検討すべき事項は認められていないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 3. 臨床に関する資料

### （i）臨床薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請では、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、「B-NHL」）患者を対象としてリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）単独投与又は本薬と他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の本薬の薬物動態（以下、「PK」）及び薬力学（以下、「PD」）に関する成績が新たに提出された。

#### （1）国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1：IDEC-C2B8-6試験<2009年1月～2013年11月>）

未治療のCD20陽性の低悪性度B-NHL患者62例を対象に、R-CHOPレジメン\*による寛解導

入療法後に本薬による維持療法を実施した際の本薬のPK、PD等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。寛解導入期の用法・用量は、1サイクルを3週間として、R-CHOPレジメンを6サイクル施行した後、R-CHOPレジメンの第6サイクルの本薬投与日の21日後（第7サイクル）及び42日後（第8サイクル）に本薬375mg/m<sup>2</sup>をそれぞれ投与することとされた。維持療法期の用法・用量は、寛解導入療法後に完全奏効（以下、「CR」）、不確定完全奏効（以下、「CRu」）又は部分奏効（以下、「PR」）が認められた患者を対象に、寛解導入期の第8サイクルの本薬投与日を1日目として、8週間後（57日目）から本薬375mg/m<sup>2</sup>を8週間間隔で最大12サイクル（2年間）点滴静脈内投与することとされた。

\*：本薬とCHOP（シクロホスファミド水和物（以下、「シクロホスファミド」）、ドキシソルピシン塩酸塩（以下、「ドキシソルピシン」）、ビンクリスチン硫酸塩（以下、「ビンクリスチン」）及びプレドニゾン（本邦未承認）又はプレドニゾロン）の併用レジメン

PK測定用の採血について同意が得られた24例のうち、治験実施計画書の規定どおりに維持療法を終了し、かつ本薬の投与及び採血（寛解導入期及び維持療法期の各サイクルの本薬投与前及び投与後）が完了した12例において、本薬のPKが検討された（下表）。血清中本薬濃度は投与回数の増加に伴い上昇する傾向が認められ、寛解導入期の第6サイクル以降においては概ね一定の値で推移した（寛解導入期の第6～8サイクル投与前及び投与後における血清中本薬濃度の平均値はそれぞれ94.7～111及び239～253µg/mL）。維持療法期の第1～12サイクル投与前及び投与後における血清中本薬濃度の平均値はそれぞれ41.6～65.1及び202～317µg/mLであった。

本薬のPKパラメータ

n	C <sub>max</sub> (µg/mL) *1	AUC <sub>all</sub> (µg·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h) *2	CL (L/h) *2	MRT (h) *2	V <sub>ds</sub> (L) *2
12	367±78.9	3,370,000±714,000	344±349	0.0258±0.0438	496±504	3.18±0.977

平均値±標準偏差、\*1：各サイクルの投与後の測定値のうち、最も高値を示した時点の血清中濃度、\*2：初回投与時の血清中本薬濃度推移に基づき算出された初期値を用いて、全投与期間のモデル解析を行うことにより算出、MRT：平均滞留時間

また、本薬投与後における末梢血中B細胞数が検討された。本薬による維持療法が行われた55/58例では維持療法の第1サイクル投与前の末梢血中B細胞数は5/µL未満であった。末梢血中B細胞の枯渇状態は維持療法期間中持続し、末梢血中B細胞数の増加は維持療法終了12カ月後以降に認められた。寛解導入療法開始後に末梢血中B細胞数の測定が1回以上行われた61例において、寛解導入療法開始からの末梢血中B細胞数枯渇期間の中央値〔95%信頼区間（以下、「CI」）〕（カ月）は42.0〔39.2, 42.3〕であった。

本試験に登録された62例のうち、ヒト抗キメラ抗体（以下、「HACA」）の測定が1回以上行われた58例において、HACAの発現は認められなかった。

## (2) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1：PRIMA試験<2005年12月～2013年1月\*1>）

未治療のろ胞性リンパ腫（以下、「FL」）患者1,202例を対象に、R-CHOP、R-CVP\*2又はR-FCM\*3レジメンによる寛解導入療法後に、無治療観察と本薬による維持療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験において、本薬のPDが検討された。寛解導入期の用法・用量は、①R-CHOPレジメン群では1サイクルを3週間として、R-CHOPレジメンを6サイクル施行した後、R-CHOPレジメンの第6サイクルの本薬投与日の21日後（第7サイクル）及び42日後（第8サイクル）に本薬375mg/m<sup>2</sup>をそれぞれ投与する、②R-CVPレジメン群では1サイクルを3週間として、R-CVPレジメンを8サイクル施行する、③R-FCMレジメン群では1サイクルを4週間として、R-FCMレジメンを6サイクル施行し、第1及び第4サイクルの第15日目に本薬375mg/m<sup>2</sup>を追加投与することとされた。維持療法期の用法・用量は、寛解導入療法後にCR、CRu又はPRが認められた患者を対象に、本薬375mg/m<sup>2</sup>を8週間間隔で最大12サイクル（2年間）点滴静脈内投与することとされた。

\*1：主解析の成績として、2009年1月14日データカットオフの成績が提出された。

\*2：本薬と CVP（シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン）の併用レジメン。

\*3：本薬と FCM（フルダラビンリン酸エステル（以下、「フルダラビン」）、シクロホスファミド及びミトキサントロン塩酸塩（以下、「ミトキサントロン」）の併用レジメン。

寛解導入療法終了時点における末梢血中 B 細胞数（平均値）は維持療法群（56 例）及び無治療観察群（50 例）でそれぞれ 3.1 及び 2.5/μL であった。維持療法期間における末梢血中 B 細胞数は、維持療法群で 1.7~8.0/μL の範囲で推移したが、無治療観察群では寛解導入療法終了約 1 年後に正常範囲（70~470/μL）まで増加した。維持療法群について、維持療法終了約 1 年後に末梢血中 B 細胞数は正常範囲まで増加した。

## <審査の概略>

### (1) 本薬の PK における国内外差について

申請者は、本薬の PK における国内外差について、以下のように説明している。

寛解導入期の本薬の PK について、外国人の B-NHL 患者に対する寛解導入療法として、本薬と CHOP レジメンとの併用投与を、3 週間を 1 サイクルとして 4 サイクル施行した際の血清中本薬濃度の測定結果が報告されている（Fundam Clin Pharmacol 2009; 23: 601-8）。また、維持療法期の本薬の PK について、外国人の FL 患者に対する寛解導入療法として、本薬とフルダラビン及びミトキサントロンとの併用レジメン（以下、「R-FM レジメン」）を、4 週間を 1 サイクルとして 6 サイクル施行後に、維持療法として本薬 375mg/m<sup>2</sup> を 2 カ月間隔で点滴静脈内投与した際の血清中本薬濃度の測定結果が報告されている（Haematologica 2012; 97: 1431-8）。これらの公表論文において報告されている結果及び国内第 II 相試験（IDEC-C2B8-6 試験）で得られた血清中本薬濃度の測定結果を基に、寛解導入期及び維持療法期における本薬の PK の国内外差について検討した（下表）。

その結果、寛解導入期の血清中本薬濃度について、日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかったが、維持療法期の血清中本薬濃度は、外国人患者と比較して、日本人患者で高値を示す傾向が認められた。当該差異が認められた明確な理由は不明であるが、寛解導入期における本薬の投与間隔及び投与回数が異なること（IDEC-C2B8-6 試験（R-CHOP レジメン）では 3 週間間隔で計 8 回投与、また海外臨床試験（R-FM レジメン）では 4 週間間隔で計 6 回投与）に起因する可能性が考えられる。

日本人及び外国人における血清中本薬濃度

	測定時点	血清中本薬濃度（μg/mL）			
		日本人*1		外国人*2	
		n		n	
寛解導入期	第 1 サイクル投与後	12	174 (119, 215)	10	220 (160, 327)
	第 2 サイクル投与前	12	16.3 (0.807, 51.1)	10	33.7 (0.76, 45.2)
	第 3 サイクル投与前	12	41.0 (13.2, 90.3)	10	59.0 (13.0, 100)
	第 3 サイクル投与後	12	207 (166, 259)	10	264 (176, 345)
	第 4 サイクル投与前	12	53.5 (32.1, 113)	8	76.1 (29.7, 116)
	第 4 サイクル投与後	12	235 (174, 274)	8	305 (176, 360)
維持療法期	第 1 サイクル投与前	12	53.0 (17.4, 125)	16	38.7 (13.8, 114)
	第 4 サイクル投与前	12	54.2 (10.5, 127)	12	34.7 (1.55, 54.1)
	第 6 サイクル投与前	12	59.8 (10.4, 122)	10	36.3 (14.2, 66.8)

中央値（範囲）、\*1：国内第 II 相試験（IDEC-C2B8-6 試験）、\*2：寛解導入期及び維持療法期についてそれぞれ Fundam Clin Pharmacol 2009; 23: 601-8 及び Haematologica 2012; 97: 1431-8

機構は、以下のように考える。

本薬の PK における国内外差の検討に用いられた試験間で、本薬の投与間隔が異なること等から、本薬の PK における国内外差に関する評価には限界があると考えられるものの、提出された資料からは、本薬の PK に明確な国内外差は認められていない旨の申請者の説明は受け入れ可能と考える。

## (2) 維持療法時の投与間隔について

申請者は、本薬による維持療法の投与間隔について、以下のように説明している。

B-NHL 患者を対象に、本薬 375mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で計 4 回投与した臨床試験において、奏効例の血清中本薬濃度は非奏効例と比較して高値を示す傾向が認められ、本薬の最終投与 3 カ月後において、奏効例の血清中本薬濃度（中央値）は 25.4µg/mL であった旨が報告されている（Ann Oncol 1998; 9: 995-1001）。当該報告に基づき、再発又は難治性の FL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（EORTC20981 試験）における本薬維持療法時の投与間隔については、血清中本薬濃度を 25µg/mL 超に維持することが可能と考えられる「12 週間」と規定された。また、PRIMA 試験における本薬維持療法時の投与間隔については、EORTC20981 試験において本薬維持療法時の投与間隔が 12 週間間隔と規定されたことを考慮し、血清中本薬濃度を維持するための、より保守的な投与間隔として「8 週間」と規定された。なお、IDEC-C2B8-6 試験において、PRIMA 試験と同様の用法・用量で維持療法を行った際の血清中本薬濃度の投与前値（平均値）は 25µg/mL 超であることが示された（「<提出された資料の概略> (1) 国内第Ⅱ相試験」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

本薬による維持療法において、血清中本薬濃度を 25µg/mL 超に維持することの意義は明確ではなく、投与間隔に関する臨床薬理的な根拠は十分に得られていないと考える。なお、国内外の臨床試験において得られた有効性及び安全性に関する試験成績を含めた用法・用量の設定については、「(ii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項に記載する。

## (3) 薬物動態学的相互作用について

申請用法・用量（「(ii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項参照）において、本薬は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に係る設定が含まれていた。機構は、①B-NHL 患者に対して、本薬と併用投与が行われる可能性がある抗悪性腫瘍剤、及び②当該薬剤と本薬を併用投与した際に薬物動態学的相互作用が発現する可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

B-NHL 患者に対する本薬投与時には、CHOP レジメン、CVP レジメン、FCM レジメン等と併用投与される可能性が考えられる（「(ii) <審査の概略> (5) 3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について」の項参照）。本薬と上記のレジメンに含まれる抗悪性腫瘍剤等との薬物動態学的相互作用については、本薬と CHOP レジメンの併用投与、及び本薬とベンダムスチン塩酸塩（以下、「ベンダムスチン」）の併用投与時には発現する可能性は低い旨が報告（Fundam Clin Pharmacol 2009; 23: 601-8、Cancer Chemother Pharmacol 2014; 73: 1119-27）されているものの、その他の抗悪性腫瘍剤に関しては明確になっていない。ただし、本薬は低分子のペプチドやアミノ酸に分解されるモノクローナル抗体であり、多くの抗悪性腫瘍剤と消失経路が異なることから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際に薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、B-NHL 患者に対して、本薬は種々の抗悪性腫瘍剤と併用投与される可能性が考えられること、及び本薬と他の抗悪性腫瘍剤との薬物動態学的相互作用に関する情報は限られることを考慮すると、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の薬物動態学的相互作用に関する情報については、公表論文を含め引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第Ⅱ相試験 1 試験及び海外で実施された第Ⅲ相試験 2 試験の計 3 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	IDEC-C2B8-6	Ⅱ	未治療の低悪性度 B-NHL	寛解導入期 62 維持療法期 58	寛解導入期 R-CHOP レジメンを 3 週間間隔で 6 サイクル施行後、本薬を 3 週間間隔で 2 回投与 維持療法期 寛解導入期の本薬最終投与の 8 週間後から本薬 375mg/m <sup>2</sup> を 8 週間間隔で、最大 12 サイクル (2 年間) 投与	有効性 安全性
	海外	PRIMA	Ⅲ	未治療 FL	寛解導入期 1,202 ①885 ②272 ③45 維持療法期 1,019 ①506 ②513	寛解導入期 ①R-CHOP レジメンを 3 週間間隔で 6 サイクル施行後、本薬を 3 週間間隔で 2 回投与 ②R-CVP レジメンを 3 週間間隔で 8 サイクル施行 ③R-FCM レジメンを 4 週間間隔で 6 サイクル施行し、1 及び 4 サイクルの第 15 日目に本薬追加投与 維持療法期 ①寛解導入期の本薬最終投与の 8 週間後から、本薬 375mg/m <sup>2</sup> を 8 週間間隔で最大 12 サイクル (2 年間) 投与 ②無治療観察	有効性 安全性
		EORTC 20981	Ⅲ	再発又は難治性の FL	寛解導入期 465 ①234 ②231 維持療法期 334 ①167 ②167	寛解導入期 ①R-CHOP レジメンを 3 週間間隔で 6 サイクル施行 ②CHOP レジメンを 3 週間間隔で 6 サイクル施行 維持療法期 ①寛解導入期の 6 サイクル目の開始 4~8 週間後に行われる無作為化割付の 4 週間以内から、本薬 375mg/m <sup>2</sup> を 12 週間間隔で最大 8 サイクル (2 年間) 投与 ②無治療観察	有効性 安全性

B-NHL: B 細胞性非ホジキンリンパ腫、FL: ろ胞性リンパ腫、CHOP レジメン: シクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup>、ドキソルビシン 50mg/m<sup>2</sup> 及びビンクリスチン 1.4mg/m<sup>2</sup> を第 1 日目、並びにプレドニゾン (本邦未承認) 又はプレドニゾロン 100mg/日を第 1~5 日目に投与、R-CHOP レジメン: CHOP レジメンの第 1 日目に本薬 375mg/m<sup>2</sup> を投与、CVP レジメン: シクロホスファミド 750mg/m<sup>2</sup> 及びビンクリスチン 1.4 mg/m<sup>2</sup> (最大 2mg) を第 1 日目、並びにプレドニゾン (本邦未承認) 40mg/m<sup>2</sup> を第 1~5 日目に投与、R-CVP レジメン: CVP レジメンの第 1 日目に本薬 375mg/m<sup>2</sup> を投与、FCM レジメン: フルダラビン 25mg/m<sup>2</sup> 及びシクロホスファミド 200mg/m<sup>2</sup> を第 1~3 日目、並びにミトキサントロン 6mg/m<sup>2</sup> を第 1 日目に投与、R-FCM レジメン: FCM レジメンの第 1 日目に本薬 375mg/m<sup>2</sup> を投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

1) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1 : IDEC-C2B8-6 試験<2009 年 1 月~2013 年 11 月>)

未治療の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者 (目標症例数: 58 例) を対象に、本薬と CHOP レジメンの併用 (R-CHOP レジメン 6 サイクル後において、本薬単独投与の 2 サイクルを含む) による寛解導入療法後、本薬単独による維持療法を実施し、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 12 施設で実施された。

用法・用量は、R-CHOP レジメンを 3 週間間隔で 6 サイクル施行した後、R-CHOP レジメ

ンの第6サイクルの本薬投与日の21日後(第7サイクル)及び42日後(第8サイクル)に本薬375mg/m<sup>2</sup>を投与する寛解導入療法によって、CR、CRu又はPRが認められた患者を対象に、維持療法として、寛解導入期の第8サイクルの本薬投与日を1日目として、8週間後(57日目)から本薬375mg/m<sup>2</sup>を8週間間隔で最大12サイクル(2年間)繰り返し投与することとされた。

本試験に登録された62例\*全例に寛解導入療法が施行され、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。寛解導入療法終了時にCR、CRu又はPRを認めた58例に対し本薬維持療法が施行された。

\*: FL58例、並びにFL以外のB-NHL及びびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(以下、「DLBCL」)各2例

有効性について、主要評価項目とされた本試験登録日からの無増悪生存期間(以下、「PFS」)について、4年PFS率[95%CI](%)は69.8[55.9, 80.0]であった。

安全性について、寛解導入期中(本薬最終投与56日後まで)及び維持療法期中(本薬最終投与56日後まで)の死亡は認められなかった。

## (2) 海外臨床試験

### 1) 海外第Ⅲ相試験(5.3.5.1-1: PRIMA試験<2005年12月~2013年1月\*>)

未治療のFL患者(目標症例数: 寛解導入期1,200例、維持療法期900例)を対象に、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法後に、無治療観察と本薬による維持療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外220施設で実施された。本試験では寛解導入期においてR-CHOP群、R-CVP群及びR-FCM群への無作為化が行われ、維持療法期において維持療法群と無治療観察群への無作為化が行われた。

\*: 主解析の成績として、2009年1月14日データカットオフの成績が提出された

用法・用量は、R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法によってCR、CRu又はPRが認められた患者を対象に(「(i)<提出された資料の概略>(2)海外第Ⅲ相試験」の項参照)、維持療法として本薬375mg/m<sup>2</sup>を8週間間隔で最大12サイクル(2年間)繰り返し投与することとされた。

本試験に登録された1,202例のうち、予め寛解導入療法として規定された薬剤が1種類以上投与された1,193例が寛解導入期における有効性及び安全性の解析対象集団とされた。また、寛解導入療法終了時にCR、CRu又はPRが認められた1,078例のうち、1,019例が維持療法群又は無治療観察群に無作為化割り付けされ、維持療法群における治療開始前の死亡1例を除く1,018例(維持療法群505例及び無治療観察群513例)がintent-to-treat(以下、「ITT」)集団とされ、維持療法期における有効性の解析対象とされた。上記の1,018例から、無治療観察又は本薬維持療法開始前に試験が中止された9例を除く1,009例(本薬維持療法群501例及び無治療観察群508例)が維持療法期における安全性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、治験責任医師判定によるPFS(維持療法期)と設定され、早期有効中止を目的として、PFSのイベント数が258件(目標イベント数344件の75%)確認された時点で中間解析を実施することが計画された。なお、中間解析に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の $\alpha$ 消費関数が使用された。

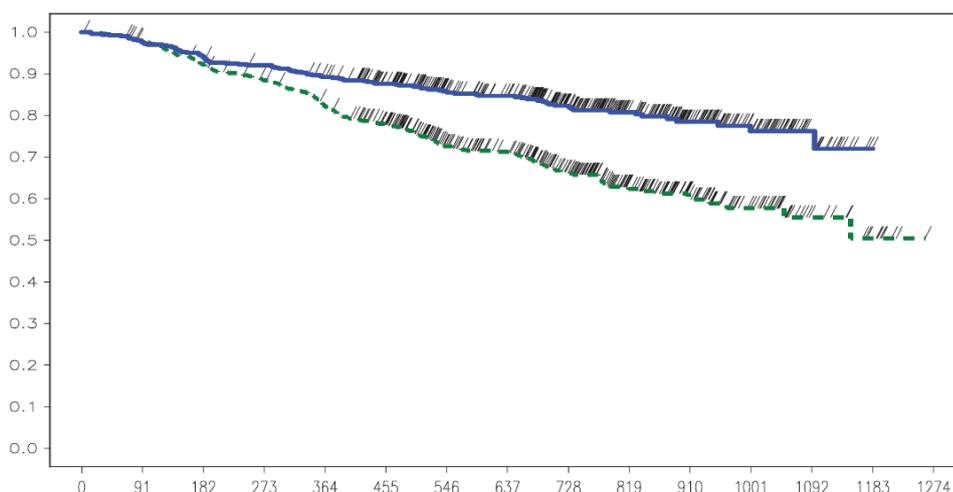
維持療法期の有効性について、治験責任医師判定によるPFSの中間解析の結果は下表及び下図のとおりであり、無治療観察群に対する維持療法群の優越性が示された。

**PFS の中間解析結果 (治験責任医師判定、ITT 集団、2009 年 1 月 14 日データカットオフ)**

	維持療法 (Rituximab) 群	無治療観察 (Observation) 群
例数	505	513
死亡又は増悪数 (%)	93 (18.4)	174 (33.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [34.5, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.50 [0.39, 0.64]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

NE : 評価不能、\*1 : 層別因子 (寛解導入期のレジメン及び寛解導入療法による奏効の有無) により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルで算出、\*2 : 層別 log-rank 検定 (Cox モデルと同様の層別化)、有意水準両側 0.0219

EVENT FREE RATE



No. left	0	91	182	273	364	455	546	637	728	819	910	1001	1092	1183	1274
Observation	513	498	469	446	411	371	289	261	195	125	82	41	15	7	0
Rituximab	505	490	472	460	443	412	336	312	230	164	103	58	18	0	0

Randomized treatment: Observation (dashed green line), Rituximab (solid blue line)

**PFS の Kaplan-Meier 曲線 (治験責任医師判定、ITT 集団、2009 年 1 月 14 日データカットオフ)**

安全性について、寛解導入期中 (本薬最終投与 30 日後まで) の死亡は R-CHOP 群で 11/881 例 (1.2%)、R-CVP 群で 1/268 例 (0.4%)、R-FCM 群で 2/44 例 (4.5%) に認められた。死因は R-CHOP 群で敗血症性ショック、B 型肝炎、好中球減少性感染、肺感染、敗血症、肺敗血症、薬物毒性、突然死、心肺停止、チクングニヤウイルス感染及び肺塞栓症各 1 例、R-CVP 群で肺炎 1 例、R-FCM 群で細菌性肺炎及び敗血症性ショック各 1 例であった。このうち R-CHOP 群の敗血症性ショック、B 型肝炎、好中球減少性感染、肺感染、敗血症、肺敗血症、薬物毒性及び突然死各 1 例、R-CVP 群の肺炎 1 例、R-FCM 群の細菌性肺炎及び敗血症性ショック各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。維持療法期中 (維持療法群: 本薬最終投与 6 カ月後まで、無治療観察群: 最終観察日まで) の死亡は維持療法群で 2/501 例 (0.4%)、無治療観察群で 1/508 例 (0.2%) に認められた。死因は維持療法群で B 型肝炎及び肺出血各 1 例、無治療観察群で転移性新生物 1 例であった。このうち維持療法群の B 型肝炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

**2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3 : EORTC20981 試験<1998 年 11 月 10 日~2007 年 1 月\*>)**

再発又は難治性の FL 患者 (目標症例数: 寛解導入期 752 例、維持療法期 276 例) を対象に、R-CHOP レジメン又は CHOP レジメンによる寛解導入療法後に、無治療観察と本薬による寛解導入療法及び維持療法における、有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 130 施設で実施された。本試験では寛解導入期において

R-CHOP 群及び CHOP 群への無作為化が行われ、維持療法期において維持療法群と無治療観察群への無作為化が行われた。

\*：主解析の成績として、2004年12月31日データカットオフの成績が提出された。

用法・用量は、R-CHOP レジメン又は CHOP レジメンによる寛解導入療法を最大 6 サイクル施行した後に奏効 (CR 又は PR) が認められた患者を対象に、維持療法として、本薬 375mg/m<sup>2</sup>を 12 週間間隔で最大 8 サイクル (2 年間) 繰り返し投与することとされた。

本試験に登録された 474 例のうち、同意取得が未確認の 9 例を除く 465 例 (R-CHOP レジメン 234 例及び CHOP レジメン 231 例) が寛解導入期における有効性解析対象集団とされた。また、R-CHOP レジメン又は CHOP レジメンが 1 回以上施行され、安全性の評価が 1 回以上行われた 462 例 (R-CHOP レジメン 234 例及び CHOP レジメン 228 例) が寛解導入期における安全性解析対象集団とされた。寛解導入療法終了時に奏効 (CR 又は PR) が認められた 375 例のうち、334 例 (維持療法群及び無治療観察群各 167 例) が維持療法群又は無治療観察群に無作為化割り付けられ、維持療法期における ITT 集団として、有効性の解析対象とされた。当該 334 例のうち、安全性の評価が 1 回以上行われた 332 例 (維持療法群及び無治療観察群各 166 例) が維持療法期における安全性の解析対象集団とされた。

寛解導入期の有効性について、主要評価項目とされた LEXCOR criteria (Ann Oncol 2000; 11: 399-408) による総合最良効果に基づく奏効率 [95%CI] (%) は、R-CHOP 群で 87.2 [82.2, 91.2] (204/234 例)、CHOP 群で 74.0 [67.9, 79.6] (171/231 例) であり、CHOP 群に対する R-CHOP 群の優越性が示された (p=0.0003 ;  $\chi^2$  検定)。

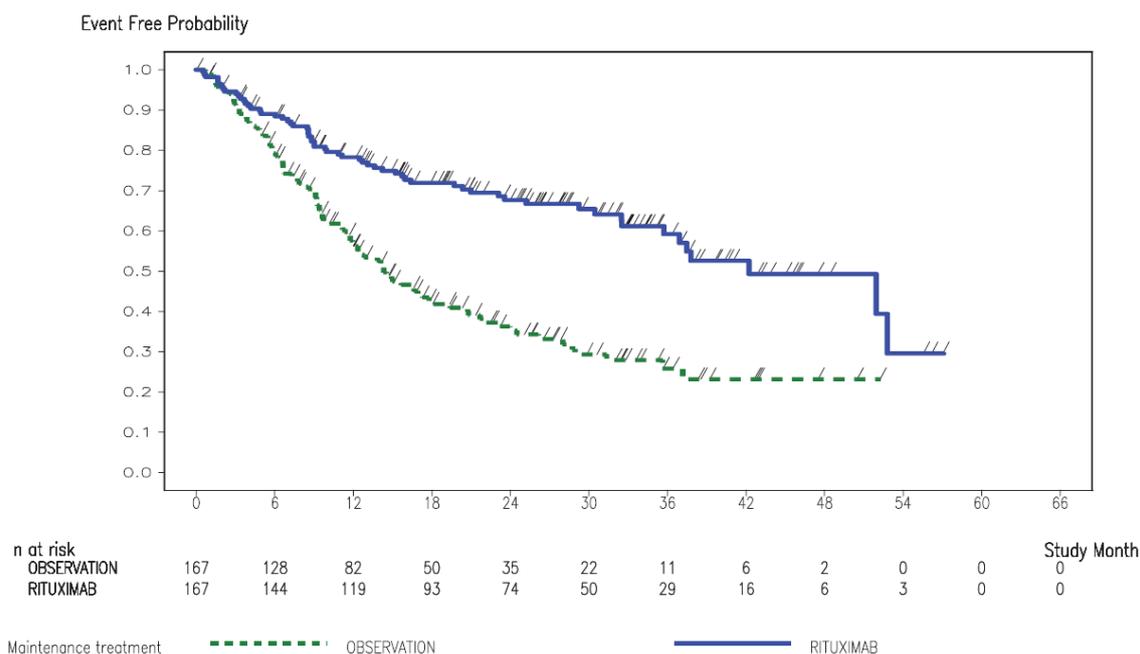
維持療法期の有効性について、主要評価項目は治験責任医師判定による PFS と設定され、早期有効中止を目的として、評価可能症例数が 50、200、400 及び 600 例集積後に中間解析を実施することが計画された。なお、中間解析に伴う第一種の過誤確率の調整には、Haybittle-Peto 法が使用された。

主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS の 2 回目の中間解析の結果は下表及び下図のとおりであり、無治療観察群に対する本薬維持療法群の優越性が示された。

**PFS の中間解析結果 (治験責任医師判定<sup>\*1</sup>、ITT 集団、2004 年 12 月 31 日データカットオフ)**

	維持療法 (Rituximab) 群	無治療観察 (Observation) 群
例数	167	167
死亡又は増悪数 (%)	61 (36.5)	103 (61.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	42.2 [35.7, NE]	14.3 [11.7, 18.0]
ハザード比 <sup>*2</sup> [95%CI]		0.39 [0.28, 0.55]
p 値 (両側) <sup>*3</sup>		<0.0001

2 回目の中間解析結果、NE：評価不能、\*1：維持療法期の腫瘍増悪の評価は定期的な画像検査ではなく、触診や検査値異常で腫瘍増悪が疑われた場合にのみ画像評価が実施された、\*2：層別因子 (寛解導入期のレジメン及び寛解導入療法による奏効の有無) により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルで算出、\*3：層別 log-rank 検定 (Cox モデルと同様の層別化)、有意水準両側 0.001



**PFS の Kaplan-Meier 曲線 (治験責任医師判定、ITT 集団、2004 年 12 月 31 日データカットオフ)**

安全性について、寛解導入期（最終サイクル開始日から 30 日又は維持療法開始日まで）における死亡は R-CHOP 群で 1/234 例 (0.4%)、CHOP 群で 2/228 例 (0.9%) に認められた。死因は R-CHOP 群で胃腸管閉塞 1 例、CHOP 群で敗血症 2 例、呼吸困難 1 例であり（敗血症と呼吸困難が同一症例に発現）、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。維持療法期（本薬最終投与 30 日後まで）における死亡は、維持療法群で 1/166 例 (0.6%) に認められ、当該患者の死因は心筋虚血であり本薬との因果関係は否定された。

## <審査の概略>

### (1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、今般の承認申請において最も重要な試験は、①本薬による維持療法の有効性及び安全性の評価では、未治療の FL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (PRIMA 試験) であり、また、②本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用の有効性及び安全性の評価では、再発又は難治性の FL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (EORTC20981 試験) であると判断し、当該試験を基に評価する方針とした。なお、EORTC20981 試験は本薬による維持療法の有効性評価も主要な目的の一つとして計画された非盲検試験であるが、治験責任医師判定による PFS を主要評価項目として計画されたにも係らず、維持療法期の腫瘍増悪の評価が主に触診及び検査値異常で行われ、腫瘍増悪が疑われた場合にのみ画像評価が実施されたこと等から、結果解釈にバイアスが生じる可能性があることを考慮して、本薬による維持療法の有効性の評価に用いないこととした。

また、今般の承認申請における日本人での本薬の有効性及び安全性については、未治療の FL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-6 試験) を基に評価する方針とした。

### (2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、FL に対する本薬による維持療法の有効性及び CD20 陽性の B-NHL に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用による本薬の有効性は示されたと判断した。

#### 1) 本薬による維持療法について

##### ① 対照群の設定について

申請者は、未治療の FL 患者を対象とした PRIMA 試験における対照群として無治療観察を設定した理由について、PRIMA 試験の計画時において、当該患者に対する治療は確立されていなかったことから、対照群として無治療観察を設定した旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

## ②主要評価項目について

申請者は、PRIMA 試験において、有効性の評価項目として PFS を設定した理由について、以下のように説明している。

悪性リンパ腫を対象とした臨床試験において、PFS は腫瘍の増大を評価するため全生存期間（以下、「OS」）よりも早期に評価可能であり、また後治療の影響を受けないことから好ましい効果判定の項目であると考え。特に、治癒が期待し難い組織型である FL において是有用な有効性の指標であることが報告されている（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は理解可能と考える。しかしながら、FL に対する治療目的は延命であることから、当該患者における本薬の有効性を評価する上では OS も重要であると考え。以上より、PRIMA 試験での有効性の評価においては、主要評価項目とされた PFS の結果に加えて、OS の結果についても確認する必要があると判断した。

## ③PRIMA 試験における有効性について

申請者は PRIMA 試験における有効性について、以下のように説明している。

PRIMA 試験の維持療法期において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS の結果から、無治療観察群に対する本薬維持療法群の優越性が示されたと考える（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 1) 海外第Ⅲ相試験」の項参照）。なお、独立評価委員会（以下、「IRC」）判定による PFS の中間解析の結果は下表のとおりであった。

**PFS の中間解析結果（IRC 判定、ITT 集団、2009 年 1 月 14 日データカットオフ）**

	維持療法群	無治療観察群
例数	505	513
死亡又は増悪数 (%)	96 (19.0)	163 (31.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	37.1 [37.1, NE]	30.9 [26.4, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.54 [0.42, 0.70]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

NE：評価不能、\*1：層別因子（寛解導入期のレジメン及び寛解導入療法による奏効の有無）により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルで算出、\*2：層別 log-rank 検定（Cox モデルと同様の層別化）

また、副次評価項目の一つとされた OS について、最終解析の結果は下表のとおりであった。なお、OS の追加解析の結果（2013 年 1 月 31 日データカットオフ）について、維持療法群及び無治療観察群における OS のイベント数はそれぞれ 59 例（11.7%）及び 58 例（11.3%）であり、OS の中央値はいずれも未到達、ハザード比 [95%CI] は 1.02 [0.71, 1.47] であった。

**OS の最終解析結果（ITT 集団、2009 年 1 月 14 日データカットオフ）**

	維持療法群	無治療観察群
例数	505	513
死亡数 (%)	16 (3.2)	18 (3.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	
ハザード比*1 [95%CI]	0.89 [0.45, 1.74]	
p 値 (両側) *2	0.7246	

NE：評価不能、\*1：層別因子（寛解導入期のレジメン及び寛解導入療法による奏効の有無）により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルで算出、\*2：層別 log-rank 検定（Cox モデルと同様の層別化）

機構は、以下のように考える。

PRIMA 試験の主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS の結果から、無治療観察群に対する維持療法群の優越性が示され、また、IRC 判定においても一貫した PFS の結果が確認されたことから、PRIMA 試験の対象とされた FL 患者に対する本薬による維持療法の有効性は示されたと判断した。なお、OS の最終解析結果（2009 年 1 月 14 日及び 2013 年 1 月 31 日データカットオフ）については、PRIMA 試験が OS について統計学的な評価が可能となるよう計画されていないこと等から、本薬の OS 延長効果を評価することには限界はあるが、維持療法群の OS が無治療観察群と比較して少なくとも短縮する傾向は認められていないと考える。

#### ④日本人における有効性について

申請者は、日本人患者における本薬による維持療法の有効性について、以下のように説明している。

IDEC-C2B8-6 試験の主要評価項目とされた 4 年 PFS 率 [95%CI] (%) は、69.8 [55.9, 80.0] であり（「<提出された資料の概略><評価資料> (1) 1 国内第Ⅱ相試験」の項参照）、予め設定した期待 4 年 PFS 率（70%）と同様であった。また、IDEC-C2B8-6 試験と PRIMA 試験の維持療法期における有効性を比較した結果、両試験ともに本薬維持療法開始日又は無作為化割付日からの PFS 中央値はいずれも未到達であったが、比較可能な PFS 率は両試験で同様の推移であった（下表）。以上より、日本人患者において、本薬による維持療法の有効性は期待できると考える。

	未治療の FL 患者における本薬による維持療法の開始時点からの PFS 率		
	PFS 率 [95%CI] (%)		
	IDEC-C2B8-6 試験 維持療法期 58 例	PRIMA 試験* 維持療法群 505 例	無治療観察群 513 例
1 年 PFS 率	93.0 [82.4, 97.3]	87.3 [84.1, 90.4]	81.3 [77.6, 85.0]
2 年 PFS 率	85.8 [73.7, 92.6]	77.8 [73.4, 82.2]	62.0 [56.9, 67.1]
3 年 PFS 率	71.5 [57.8, 81.5]	68.4 [61.1, 75.8]	44.4 [35.5, 53.3]

\*：IRC 判定による PFS

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、CD20 陽性の B-NHL に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用の有効性について、以下のように説明している。

再発又は難治性の FL を対象とした EORTC20981 試験における、寛解導入期の主要評価項目とされた奏効率の結果について、CHOP 群に対する R-CHOP 群の優越性が示されたと考える（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 2 海外第Ⅲ相試験」の項参照）。なお、未治療の FL を対象とした PRIMA 試験の寛解導入時における併用レジメン別の奏効率は、下表のとおりであった。

未治療のFL患者における寛解導入期の奏効率\* (PRIMA 試験)

	例数 (% [95%CI])		
	R-CHOP群 881例	R-CVP群 268例	R-FCM群 44例
完全奏効 (CR+CRu)	593 (67.3 [64.1, 70.4])	142 (53.0 [46.8, 59.1])	27 (61.4 [45.5, 75.6])
部分奏効 (PR)	225 (25.5 [22.7, 28.6])	85 (31.7 [26.2, 37.7])	6 (13.6 [5.2, 27.4])
不変 (SD)	7 (0.8 [0.3, 1.6])	7 (2.6 [1.1, 5.3])	0 (0 [0, 8.0])
増悪 (PD)	12 (1.4 [0.7, 2.4])	7 (2.6 [1.1, 5.3])	2 (4.5 [0.6, 15.5])
評価不能	7 (0.8 [0.3, 1.6])	1 (0.4 [0, 2.1])	0 (0 [0, 8.0])
不明	37 (4.2)	26 (9.7)	9 (20.5)
奏効 (CR+CRu+PR) 例 (奏効率 [95%CI] (%))	818 (92.8 [90.9, 94.5])	227 (84.7 [79.8, 88.8])	33 (75.0 [59.7, 86.8])

\* : International Workshop to Standardize Response Criteria for NHL (J Clin Oncol 1999;17:1244-53) に基づく奏効率 (寛解導入療法最終サイクルの投与開始日を第 1 日目として、第 14~28 日目の間に評価を実施)

また、CD20 陽性の B-NHL に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用時における、本薬の上乗せ効果に関する検討結果を含む公表論文を調査した結果\*、下表のとおりであった。

\* : 海外臨床試験成績として、NCCN Non-Hodgkin Lymphoma Clinical Practice Guidelines in Oncology (v.5.2014)、米国 National Cancer Institute Physician Data Query 及び造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 日本血液学会編 (金原出版株式会社、2013 年) の引用文献のうち、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関連した記載のある 48 件の報告を調査対象とした。また、国内試験成績として、PubMed (検索日 : 2014 年 8 月 25 日) を用いて、rituximab、chemotherapy、study 及び Japan をキーワードとして抽出された、悪性リンパ腫に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する 14 件の報告を調査対象とした。以上の計 62 件の報告を基に、本薬を上乗せした際の他の抗悪性腫瘍剤との併用レジメンにおける有効性等が検討された計 9 件の公表論文の結果を抽出した。

本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用における本薬の上乗せ効果が検討された試験結果

公表論文	主な対象患者	登録例数	レジメン	用法・用量	主な有効性の結果
Blood 2005; 106: 3725-32	未治療FL	①205 ②223	①CHOP ②R-CHOP	CHOPレジメンを3週間間隔で6~8サイクル繰り返し、本薬375mg/m <sup>2</sup> を各サイクルの第1日目に投与	奏効率 ①90% ②96%
Blood 2005; 105: 1417-23、 J Clin Oncol 2008; 26: 4579-86	未治療FL	①159 ②162	①CVP ②R-CVP	CVPレジメンを3週間間隔で最大8サイクル繰り返し、本薬375mg/m <sup>2</sup> を各サイクルの第1日目に投与	奏効率 ①57% ②81%
J Clin Oncol 2012; 30: abstract 8000	再発FL	①45 ②44	①L ②L-R	レナリドミドに併用して本薬375mg/m <sup>2</sup> を週1回、4週投与	奏効率 ①49% ②75%
Blood 2004; 104: 3064-71	再発又は難治性FL及びMCL	①62 ②66	①FCM ②R-FCM	FCMレジメンを4週間間隔で4サイクル繰り返し、本薬375mg/m <sup>2</sup> を各サイクルの第1日目に投与	奏効率 (FL) ①70% ②94% 奏効率 (MCL) ①46% ②58%
N Engl J Med 2002; 346: 235-42、 Blood 2010; 116: 2040-45	高齢者未治療DLBCL	①197 ②202	①CHOP ②R-CHOP	CHOPレジメンを3週間間隔で8サイクル繰り返し、本薬375mg/m <sup>2</sup> を各サイクルの第1日目に投与	奏効率 ①69% ②83%
Lancet Oncol 2006; 7: 379-91	未治療のDLBCL	①411 ②413	①CHOP-like* <sup>1</sup> ②R-CHOP-like	本薬375mg/m <sup>2</sup> を各サイクルの第1日目に投与	3年EFS率 ①59% ②79%
Cancer Chemother Pharmacol 2009; 64: 907-16	再発又は難治性B-NHL	①30 ②32	①GEMOX* <sup>2</sup> ②R-GEMOX	GEMOXレジメンを2週間間隔で最大6サイクル繰り返し、本薬375mg/m <sup>2</sup> を各サイクルの第1日目に投与	奏効率 ①57% ②78%

MCL：マンデル細胞リンパ腫、DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、B-NHL：B 細胞性リンパ腫、R：本薬、L：レナリドミド水和物、EFS：無イベント生存期間

\*1：CHOP-like レジメンには以下のレジメンが含まれる。

- CHOEP レジメン：CHOP レジメンの第2日目又は3日目にエトポシド 100mg/m<sup>2</sup> 静脈内又は 200mg/m<sup>2</sup> 経口投与。
- MACOP-B レジメン：シクロホスファミド 350mg/m<sup>2</sup> 及びドキシソルピシン 50mg/m<sup>2</sup> を第 1、15、29、43、57 及び 71 日目、メトトレキサート 400mg/m<sup>2</sup> を第 8、36、及び 64 日目、ビンクリスチン 1.4mg/m<sup>2</sup> を第 8、22、36、50、64 及び 78 日目、プレオマイシン 10mg/m<sup>2</sup> を第 22、50 及び 78 日目、並びにプレドニゾン（本邦未承認）40mg/m<sup>2</sup> を第 1～84 日目まで投与。
- PMitCEBO レジメン：ミトキサントロン 7mg/m<sup>2</sup>、シクロホスファミド 300mg/m<sup>2</sup> 及びエトポシド 150mg/m<sup>2</sup> を第 1、15、19、43、57 及び 71 日目、ビンクリスチン 1.4mg/m<sup>2</sup>（最大 2mg）及びプレオマイシン 10mg/m<sup>2</sup> を第 8、22、36、50、64 及び 78 日目に投与、並びにプレドニゾン（本邦未承認）50mg を第 1～28 日目まで連日投与及び第 29～84 日目まで隔日投与。

\*2：ゲムシタビン塩酸塩 1,200mg/m<sup>2</sup> を第 1 及び 8 日目（R-GEMOX レジメンの場合、第 1 日目のみ）、並びにオキサリプラチン 120mg/m<sup>2</sup> を第 2 日目に投与。

機構は、日本人患者における、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

未治療の FL 患者を対象とした IDEC-C2B8-6 試験と PRIMA 試験の寛解導入期において、共通の治療法である R-CHOP レジメンについて、寛解導入療法終了時点の有効性を比較した結果、奏効率は下表のとおりであった。

IDEC-C2B8-6 試験及び PRIMA 試験における寛解導入期の有効性

	例数 (% [95%CI])	
	IDEC-C2B8-6 試験* 62 例	PRIMA 試験 (R-CHOP 群) 881 例
完全奏効 (CR+CRu)	38 (61.3 [48.1, 73.4])	593 (67.3 [64.1, 70.4])
部分奏効 (PR)	21 (33.9 [22.3, 47.0])	225 (25.5 [22.7, 28.6])
不変 (SD)	1 (1.6 [0, 8.7])	7 (0.8 [0.3, 1.6])
増悪 (PD)	0	12 (1.4 [0.7, 2.4])
評価不能	2 (3.2 [0.4, 11.2])	7 (0.8 [0.3, 1.6])
不明	0	37 (4.2)
奏効 (CR+CRu+PR) 例 (奏効率 [95%CI] (%))	59 (95.2 [86.5, 99.0])	818 (92.8 [90.9, 94.5])

\*：International Workshop to Standardize Response Criteria for NHL (J Clin Oncol 1999;17:1244-53) に準じて作成された日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) ・リンパ腫研究グループの腫瘍縮小効果判定基準に基づく奏効率

機構は、以下のように考える。

下記の理由から、CD20 陽性の B-NHL に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用時における、本薬の有効性は期待できると判断した。

- EORTC20981 試験の寛解導入期の主要評価項目とされた奏効率について、CHOP レジメンに対する本薬の上乗せ効果が認められたこと。
- 複数の公表論文 (Blood 2005; 106: 3725-32 等) において、本薬の他の抗悪性腫瘍剤との併用における上乗せ効果が報告されていること。
- IDEC-C2B8-6 試験及び PRIMA 試験の寛解導入期における奏効率は同様であり、CD20 陽性の B-NHL に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用時における本薬の有効性に明らかな国内外差は認められないと考えられること。

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

機構は、以下に示す検討の結果、本薬による維持療法時、及び本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時に注意を要する有害事象は、既承認用法・用量での本薬投与時において注意を

要する有害事象と同様であり、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎・肝炎の増悪、肝機能障害・黄疸、皮膚粘膜症状、骨髄抑制、感染症、進行性多巣性白質脳症、間質性肺炎、心障害、腎障害、消化管穿孔・閉塞、血圧下降及び可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状であると判断した。

また、機構は、本薬による維持療法時、及び本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時においても、造血器腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

## 1) 本薬による維持療法の安全性について

海外臨床試験（PRIMA 試験及び EORTC20981 試験）及び国内臨床試験（IDEC-C2B8-6 試験）の維持療法期における、本薬の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要（維持療法期）

	例数 (%)				
	PRIMA 試験 <sup>*1</sup>		EORTC20981 試験		IDEC-C2B8-6 試験
	維持療法群 501 例	無治療観察群 508 例	維持療法群 166 例	無治療観察群 166 例	維持療法期 58 例
有害事象	487 (97.2)	460 (90.6)	149 (89.8)	130 (78.3)	58 (100)
Grade 3 以上の有害事象	162 (32.3)	113 (22.2)	53 (31.9)	30 (18.1)	17 (29.3)
死亡	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.6)	0	0
重篤な有害事象	95 (19.0)	63 (12.4)	22 (13.3)	1 (0.6)	4 (6.9)
投与中止に至った有害事象	17 (3.4)	8 (1.6)	6 (3.6)	0	0
休薬に至った有害事象	27 (5.4)	- <sup>*2</sup>	4 (2.4)	- <sup>*2</sup>	5 (8.6)
減量に至った有害事象	2 (0.4)	- <sup>*2</sup>	0	- <sup>*2</sup>	0

\*1：本薬維持療法又は無治療観察期間中は、症例報告書に含まれる毒性チェックリストにより予め規定された有害事象の発現の有無が収集された。また、Grade 3 以上の有害事象、Grade 2 以上の感染症、重篤な有害事象については重篤度、期間、因果関係、対応及び転帰の項目について、有害事象報告用の様式により収集された。なお、上記の毒性チェックリストに含まれる項目は、以下①～⑮であった。

①アレルギー/免疫：輸注関連反応、その他、②血液：ヘモグロビン、白血球（全 WBC）、好中球（ANC）、血小板、③発熱性好中球減少症：Grade 3 又は 4 の好中球数減少を伴う感染症、好中球数が正常（Grade 2 以下）の感染症、④全身症状（原因不明の発熱等）、⑤消化器、⑥不整脈、⑦心障害、⑧凝固、⑨血管、⑩代謝/検査値：AST/ALT、クレアチニン、⑪神経、⑫皮膚、⑬肺、⑭腎臓/泌尿生殖器、⑮その他

\*2：該当なし

申請者は、PRIMA 試験及び EORTC20981 試験の維持療法期における、維持療法群と無治療観察群との安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

PRIMA 試験の維持療法群と無治療観察群で発現率が 10%以上異なる有害事象は、肺障害（維持療法群：124/501 例（24.8%）、無治療観察群：58/508 例（11.4%）、以下、同順）、感染（192/501 例（38.3%）、127/508 例（25.0%））、ヘモグロビン減少（136/501 例（27.1%）、72/508 例（14.2%））、白血球数減少（201/501 例（40.1%）、140/508 例（27.6%））、好中球数減少（150/501 例（29.9%）、93/508 例（18.3%））、胃腸障害（165/501 例（32.9%）、115/508 例（22.6%））及び全身症状（203/501 例（40.5%）、155/508 例（30.5%））であった。PRIMA 試験の維持療法群と無治療観察群で発現率が 10%以上異なる有害事象のうち、死亡に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、維持療法群での感染、肺障害各 1/501 例（0.2%）及び無治療観察群での肺障害 1/508 例（0.2%）であった。減量又は休薬に至った有害事象は、維持療法群での感染 1/501 例（0.2%）であった。投与中止に至った有害事象は、維持療法群での肺障害 1/501 例（0.2%）であった。

EORTC20981 試験の維持療法群と無治療観察群で発現率が 5%以上異なる有害事象は、好中球減少症（39/166 例（23.5%）、20/166 例（12.0%））、白血球減少症（48/166 例（28.9%）、35/166 例（21.1%））、口内炎（13/166 例（7.8%）、1/166 例（0.6%））、過敏症（12/166 例（7.2%）、

1/166例(0.6%))、四肢痛(11/166例(6.6%)、2/166例(1.2%))及び上気道感染(12/166例(7.2%)、3/166例(1.8%))であった。EORTC20981試験の維持療法群と無治療観察群で発現率が5%以上異なる有害事象のうち、死亡に至った有害事象及び減量又は休薬に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、維持療法群での過敏症及び好中球減少症各1/166例(0.6%)であった。投与中止に至った有害事象は、維持療法群での好中球減少症1/166例(0.6%)であった。EORTC20981試験の維持療法群と無治療観察群で発現率が5%以上異なるGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症(17/166例(10.2%)、7/166例(4.2%))であった。

また、申請者は、PRIMA試験及びEORTC20981試験の維持療法期における安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

試験間で発現率が10%以上異なる有害事象は、全身症状(PRIMA試験:203/501例(40.5%)、EORTC20981試験:0例、以下、同順)、白血球数減少(201/501例(40.1%)、0例)、感染(192/501例(38.3%)、0例)、胃腸障害(165/501例(32.9%)、0例)、好中球数減少(150/501例(29.9%)、0例)、神経系障害(145/501例(28.9%)、0例)、白血球減少症(8/501例(1.6%)、48/166例(28.9%))、ヘモグロビン減少(136/501例(27.1%)、0例)、無力症(1/501例(0.2%)、45/166例(27.1%))、肺障害(124/501例(24.8%)、0例)、トランスアミナーゼ上昇(123/501例(24.6%)、0例)、感覚障害(0例、34/166例(20.5%))、好中球減少症(19/501例(3.8%)、39/166例(23.5%))、皮膚障害(97/501例(19.4%)、2/166(1.2%))、血小板数減少(82/501例(16.4%)、0例)、リンパ球減少症(81/501例(16.2%)、2/166(1.2%))、咳嗽(2/501例(0.4%)、20/166例(12%))、及び血小板減少症(2/501例(0.4%)、19/166例(11.4%))であった。試験間で、発現率が10%以上異なる事象のうち、死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、PRIMA試験での感染、肺障害、好中球減少症各1/501例(0.2%)、及びEORTC20981試験での好中球減少症1/166例(0.6%)であった。減量又は休薬に至った有害事象は、PRIMA試験での好中球減少症7/501例(1.4%)、白血球減少症5/501例(1.0%)及び血小板減少症、感染、無力症各1/501例(0.2%)であった。投与中止に至った有害事象は、PRIMA試験での肺障害1/501例(0.2%)及びEORTC20981試験での好中球減少症1/166例(0.6%)であった。また、試験間で発現率が10%以上異なるGrade 3以上の有害事象は、PRIMA試験での好中球数減少56/501例(11.2%)であった。

EORTC20981試験と比較してPRIMA試験における全有害事象(487/501例(97.2%)、149/166例(89.8%))等で発現率が高い傾向が認められた。発現率に差異が認められた要因として、EORTC20981試験では、寛解導入期における本薬最終投与から30日後までのすべての有害事象を収集することとされたのに対して、PRIMA試験では、本薬維持療法又は無治療観察期間中には、毒性チェックリストにより予め規定された有害事象の発現の有無が収集され、Grade 3以上の有害事象等が認められた場合に重篤度、因果関係等の情報を追加で収集することとされ、試験間で安全性情報の収集方法が異なったことも考えられた。

機構は、既承認用法・用量(1週間間隔で最大8回点滴静注する)及び維持療法期の用法・用量における、本薬を投与した際の安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の医薬品リスク管理計画(「平成26年7月22日付け審査報告書 リツキサン注10mg/mL」参照)において、重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクとして設定された事象について、各事象の設定根拠に含まれるB-NHL患者を対象とした国内臨床試験(IDEC-C2B8-2試験<sup>\*1</sup>、IDEC-C2B8-3試験<sup>\*2</sup>及びIDEC-C2B8-5試験<sup>\*3</sup>)と、IDEC-C2B8-6試験の維持療法期に得られた安全性の結果を比較した。その結果、B-NHL患者を対象とした3つの国内臨床試験と比較して、IDEC-C2B8-6試験の維持療法期において10%以上発現率が高かった事象は白血球減少<sup>\*4</sup>(IDEC-C2B8-6試験:41/58例(70.7%)、IDEC-C2B8-2試験:50/90例(55.6%)、IDEC-C2B8-3試験:36/67例(53.7%)、IDEC-C2B8-5試験:30/52例(57.7%)、

以下、同順)、感染症 (42/58 例 (72.4%)、11/90 例 (12.2%)、6/67 例 (9.0%)、29/52 例 (55.8%)  
であった。Grade 3 以上の事象については白血球減少\*4 (3/58 例 (5.2%)、15/90 例 (16.7%)、  
6/67 例 (9.0%)、3/52 例 (5.8%))、感染症 (3/58 例 (5.2%)、1/90 例 (1.1%)、1/67 例 (1.5%)、  
3/52 例 (5.8%)) であった。

- \*1：再発又は難治性の indolent B 細胞性リンパ腫患者を対象として、本薬 375mg/m<sup>2</sup> を週 1 回反復 4 回  
投与した際の有効性及び安全性を検討した非盲検非対照試験
- \*2：再発又は難治性の aggressive B 細胞性リンパ腫患者を対象として、本薬 375mg/m<sup>2</sup> を週 1 回反復 8  
回投与した際の有効性及び安全性を検討した非盲検非対照試験
- \*3：再発又は難治性 indolent B 細胞性リンパ腫患者を対象として、本薬 375mg/m<sup>2</sup> を週 1 回反復 8 回投  
与した際の有効性及び安全性を検討した非盲検非対照の製造販売後臨床試験
- \*4：白血球数減少及び白血球減少症についての集計結果

また、機構は、本薬による維持療法時の安全性プロファイルの国内外差の有無について説  
明を求め、申請者は以下のように回答した。

未治療の FL を対象とした IDEC-C2B8-6 試験及び PRIMA 試験の維持療法期における本薬  
の安全性の結果を基に、安全性プロファイルの国内外差について検討した (下表)。

IDEC-C2B8-6 試験及び PRIMA 試験の維持療法期における有害事象\* (全 Grade)

器官区分・事象名 (MedDRA/J Ver. 16.1)	例数 (%)	
	IDEC-C2B8-6 試験 58 例	PRIMA 試験 501 例
全有害事象	58 (100)	487 (97.2)
胃腸障害		
胃腸障害	0	165 (32.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
全身症状	0	203 (40.5)
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	30 (51.7)	11 (2.2)
感染	1 (1.7)	192 (38.3)
臨床検査		
B リンパ球 (CD19) 数減少	56 (96.6)	0
B リンパ球 (CD20) 数減少	56 (96.6)	0
T リンパ球数減少	44 (75.9)	0
血中ブドウ糖増加	40 (69.0)	3 (0.6)
CD4 リンパ球減少	39 (67.2)	0
血中 LDH 増加	38 (65.5)	1 (0.2)
総タンパク減少	35 (60.3)	0
CRP 増加	31 (53.4)	0
CD8 リンパ球減少	30 (51.7)	0
血中免疫グロブリン A 減少	28 (48.3)	0
血中免疫グロブリン G 減少	27 (46.6)	0
ALT 増加	24 (41.4)	0
AST 増加	24 (41.4)	2 (0.4)
尿中血陽性	15 (38.5)	0
血中 ALP 増加	23 (39.7)	14 (2.8)
ナチュラルキラー細胞数減少	20 (34.5)	0
好中球数増加	20 (34.5)	1 (0.2)
リンパ球形態異常 (異常細胞数)	19 (32.8)	0
血中クロール増加	19 (32.8)	0
血中免疫グロブリン M 減少	19 (32.8)	0
白血球数増加	18 (31.0)	0
血中カリウム増加	18 (31.0)	1 (0.2)
白血球数減少	41 (70.7)	201 (40.1)

\*：試験間で発現率の差が 30%以上の有害事象、LDH：乳酸脱水素酵素、CRP：C 反応性タンパク、ALT：  
アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホ

試験間で、発現率が10%以上異なる事象のうち、死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象はPRIMA試験における感染及び肺障害各1/501例(0.2%)であった。また、減量又は休薬に至った有害事象はPRIMA試験における感染及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)増加各1/501例(0.2%)であり、投与中止に至った有害事象はPRIMA試験における肺障害1/501例(0.2%)であった。試験間で発現率が10%以上異なるGrade3以上の有害事象は、CD4リンパ球減少(PRIMA試験:0例、IDEC-C2B8-6試験:7/58例(12.1%))のみであった。

IDEC-C2B8-6試験では、寛解導入期、維持療法期及び観察期間におけるすべての有害事象(臨床検査値異常を含む)を収集することとされたのに対して、PRIMA試験では、本薬維持療法又は無治療観察期間中には、毒性チェックリストにより予め規定された有害事象の発現の有無が収集され、Grade3以上の有害事象等が認められた場合に重篤度、因果関係等の情報を追加で収集することとされた。PRIMA試験と比較してIDEC-C2B8-6試験における有害事象の発現状況に差異が生じた要因の一つとして、試験間で安全性情報の収集方法が異なったことが考えられた。

機構は、以下のように考える。

PRIMA試験及びEORTC20981試験において、無治療観察群及び維持療法群での有害事象の発現状況を比較した結果、本薬の維持療法群において認められた有害事象の種類からは、新たに注目すべき安全上の懸念は認められなかった。また既承認用法・用量で本薬が投与されたB-NHL患者と、IDEC-C2B8-6試験の維持療法期におけるFL患者との間で有害事象の発現状況に明らかな差異はないことから、FL患者に対する本薬による維持療法時に、新たに注目すべき安全上の懸念は認められなかった。ただし、本薬の維持投与により免疫抑制状態が長期間に及ぶ可能性があることから、維持療法期において高頻度であった白血球減少及び感染症については注意が必要であり、維持療法期における有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

PRIMA試験及びEORTC20981試験では安全性情報の収集方法が異なることから、前治療歴の有無別でFL患者における本薬の安全性の結果を比較考察することに限界はあると考えるが、発現した有害事象の種類からは前治療歴の有無によって特に注目すべき安全上の懸念は認められないと考える。また、PRIMA試験及びIDEC-C2B8-6試験においても安全性情報の収集方法が異なること等から、本薬による維持療法時における国内外の安全性の結果を比較考察することに限界はあると考えるが、発現した有害事象の種類からは日本人患者において特に注目すべき安全上の懸念は認められないと考える。なお、PRIMA試験と比較してIDEC-C2B8-6試験において高発現した有害事象も認められていることから、両試験を比較した検討結果については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## 2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用における安全性について

海外臨床試験(PRIMA試験及びEORTC20981試験)及び国内臨床試験(IDEC-C2B8-6試験)の寛解導入期における、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用時の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要(寛解導入期)

	例数(%)					
	PRIMA試験*			EORTC20981試験		IDEC-C2B8-6試験
	R-CHOP群 881例	R-CVP群 268例	R-FCM群 44例	R-CHOP群 234例	CHOP群 228例	R-CHOP群 62例
有害事象	876(99.4)	260(97.0)	43(97.7)	233(99.6)	223(97.8)	62(100)
Grade3以上の有害事象	725(82.3)	154(57.5)	39(88.6)	185(79.1)	152(66.7)	56(90.3)

	例数 (%)					
	PRIMA 試験*			EORTC20981 試験		IDEA-C2B8-6 試験
	R-CHOP 群	R-CVP 群	R-FCM 群	R-CHOP 群	CHOP 群	R-CHOP 群
	881 例	268 例	44 例	234 例	228 例	62 例
死亡	11 (1.2)	1 (0.4)	2 (4.5)	1 (0.4)	2 (0.9)	0
重篤な有害事象	198 (22.5)	57 (21.3)	12 (27.3)	70 (29.9)	61 (26.8)	10 (16.1)
投与中止に至った有害事象	25 (2.8)	7 (2.6)	5 (11.4)	5 (2.1)	7 (3.1)	3 (4.8)
休薬に至った有害事象	56 (6.4)	8 (3.0)	6 (13.6)	19 (8.1)	14 (6.1)	23 (37.1)
減量に至った有害事象	12 (1.4)	4 (1.5)	1 (2.3)	6 (2.6)	9 (3.9)	0

\*: 毒性チェックリスト (「1) 本薬による維持療法の安全性について」の項参照) 及び有害事象報告様式により、予め規定された有害事象の発現の有無及び重篤な有害事象がそれぞれ収集された。なお、寛解導入期において、Grade 3の血液学的毒性、8日未満の入院を要するGrade 4の悪心又は嘔吐及びGrade 4の脱毛については、寛解導入療法による発現が予測可能である重篤な有害事象として収集対象外とされた。

申請者は、EORTC20981試験の寛解導入期における、CHOP群及びR-CHOP群の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

EORTC20981試験の寛解導入期において、CHOP群と比較してR-CHOP群で発現率が5%以上高かった有害事象は、過敏症 (R-CHOP群: 43/234例 (18.4%)、CHOP群: 11/228例 (4.8%)、以下、同順)、脱毛症 (106/234例 (45.3%)、83/228例 (36.4%))、好中球減少症 (168/234例 (71.8%)、147/228例 (64.5%)) 及び悪寒 (20/234例 (8.5%)、5/228例 (2.2%)) であった。R-CHOP群で発現率が5%以上高かった有害事象のうち、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び減量又は休薬に至った有害事象は認められなかった。R-CHOP群で発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症 (129/234例 (55.1%)、108/228例 (47.4%)) 及び脱毛症 (30/234例 (12.8%)、15/228例 (6.6%)) であった。

機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用における本薬の上乗せ効果が検討された試験成績 (「(2) 2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について」の項参照) を基に、他の抗悪性腫瘍剤と本薬を併用した場合の安全性プロファイルについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CD20陽性のB-NHLを対象として、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用時における本薬の上乗せ効果が検討された試験成績において、本薬の併用により発現率が10%以上高かったGrade 3又は4の有害事象は、顆粒球減少 (R-CHOP群: 63%、CHOP群: 53%)、好中球減少 (R-CVP群: 24%、CVP群: 14%)、リンパ球減少 (R-FCM群: 51%、FCM群: 39%) であった (Blood 2005; 106: 3725-32、Blood 2005; 105: 1417-23、Blood 2004; 104: 3064-71)。

また、機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用における安全性プロファイルの国内外差の有無について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

IDEA-C2B8-6試験の寛解導入期及びPRIMA試験のR-CHOP群の寛解導入期における本薬の安全性の結果を基に、安全性プロファイルの国内外差について検討した (下表)。

**IDEC-C2B8-6 試験及び PRIMA 試験 (R-CHOP 群) 寛解導入期における有害事象\* (全 Grade)**

器官区分・事象名 (MedDRA/J Ver. 16.1)	例数 (%)	
	IDEC-C2B8-6 試験	PRIMA 試験
	R-CHOP 群 62 例	R-CHOP 群 881 例
全有害事象	62 (100)	876 (99.4)
胃腸障害		
胃腸障害	0	603 (68.4)
便秘	40 (64.5)	19 (2.2)
悪心	38 (61.3)	11 (1.2)
口内炎	31 (50.0)	1 (0.1)
嘔吐	20 (32.3)	9 (1.0)
下痢	20 (32.3)	10 (1.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	36 (58.1)	0
全身症状	0	490 (55.6)
発熱	21 (33.9)	11 (1.2)
神経系障害		
感覚鈍麻	53 (85.5)	1 (0.1)
味覚異常	35 (56.5)	4 (0.5)
神経系障害	0	341 (38.7)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	34 (54.8)	3 (0.3)
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	50 (80.6)	4 (0.5)
臨床検査		
赤血球数減少	56 (90.3)	0
総タンパク減少	54 (87.1)	1 (0.1)
血中 LDH 増加	50 (80.6)	0
CRP 増加	48 (77.4)	0
血中ブドウ糖増加	45 (72.6)	3 (0.3)
血中アルブミン減少	39 (62.9)	1 (0.1)
好中球数増加	38 (61.3)	0
白血球数増加	36 (58.1)	0
ALT 増加	31 (50.0)	0
AST 増加	30 (48.4)	0
血中免疫グロブリン G 減少	30 (48.4)	0
リンパ球形態異常 (異常細胞数)	29 (46.8)	0
血中免疫グロブリン M 減少	25 (40.3)	0
血中ナトリウム減少	24 (38.7)	2 (0.2)
血中クロール増加	22 (35.5)	1 (0.1)
血中尿酸減少	20 (32.3)	0
血中尿素減少	20 (32.3)	0
血小板数増加	19 (30.6)	0
血中免疫グロブリン A 減少	19 (30.6)	0

\*：試験間で発現率の差が 30%以上の有害事象、LDH：乳酸脱水素酵素、CRP：C 反応性タンパク、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

試験間で、発現率が10%以上異なる事象のうち、死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、PRIMA試験での発熱10/881例 (1.1%)、肺障害8/881例 (0.9%)、便秘6/881例 (0.7%)、注入に伴う反応4/881例 (0.5%)、上腹部痛、腹痛及び感染各3/881例 (0.3%)、背部痛及び過敏症各2/881例 (0.2%)、発疹、静脈炎、高血圧、口内炎及び下痢各1/881例 (0.1%)、並びにIDEC-C2B8-6試験での上腹部痛、背部痛及び嘔吐各1/62例 (1.6%)であった。投与中止に至った有害事象は、PRIMA試験での発疹、注入に伴う反応及び過敏症

各1/881例（0.1%）、並びにIDEC-C2B8-6試験での背部痛1/62例（1.6%）であった。減量又は休薬に至った有害事象は、PRIMA試験での便秘、肺障害各3/881例（0.3%）、注入に伴う反応2/881例（0.2%）、上腹部痛及び過敏症各1/881例（0.1%）、並びにIDEC-C2B8-6試験での好中球数減少14/62例（22.6%）、白血球数減少3/62例（4.8%）、AST増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加各2/62例（3.2%）、上腹部痛、血中アルカリホスファターゼ増加、鼻漏、鼻咽頭炎及びC-反応性タンパク増加各1/62例（1.6%）であった。

また、試験間で発現率が10%以上異なるGrade 3以上の有害事象は、好中球数減少（PRIMA試験：628/881例（71.3%）、IDEC-C2B8-6試験：56/62例（90.3%）、以下、同順）及び白血球数減少（486/881例（55.2%）、51/62例（82.3%））であった。

以上より、PRIMA試験のR-CHOP群と比較して、IDEC-C2B8-6試験の寛解導入期間における有害事象の発現率が高い傾向が認められたが、発現率に差異が認められた要因として、安全性情報の収集方法の差異（「(3) 1) 本薬による維持療法の安全性について」の項参照）が影響していると考えられた。

機構は、以下のように考える。

CD20陽性のB-NHLに対する他の抗悪性腫瘍剤との併用時における本薬の安全性について、①EORTC20981試験の寛解導入期において、CHOP群とR-CHOP群との間で有害事象の発現状況に明らかな差異は認められず、また、②本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用における本薬の上乗せ効果が検討された臨床試験において報告されている有害事象の種類から、新たに注目すべき安全上の懸念は認められなかった。

また、PRIMA試験及びIDEC-C2B8-6試験では安全性情報の収集方法が異なること等から、他の抗悪性腫瘍剤との併用における本薬の安全性プロファイルの国内外差の有無を検討することには限界はあると考えるが、発現した有害事象の種類からは日本人患者において特に注目すべき安全上の懸念は認められないと考える。なお、PRIMA試験と比較してIDEC-C2B8-6試験において高発現した有害事象も認められていることから、両試験を比較した検討結果については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

#### (4) 臨床的位置付けについて

機構は、国内外の臨床腫瘍学の代表的な教科書及び海外の診療ガイドラインにおける、FLに対する本薬による維持療法、及びCD20陽性のB-NHLに対する他の抗悪性腫瘍剤との併用に係る本薬の臨床的位置付けについて、以下の内容であることを確認した。

##### 1) 本薬による維持療法

<教科書>

- Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) : 低悪性度の B-NHL (臨床病期Ⅲ又はⅣ) に対して、本薬単独投与又は本薬と化学療法の併用レジメンによる寛解導入療法後の本薬による維持療法の結果、PFS の改善が認められた。一方、OS の改善は認められなかった。
- Williams Hematology, Eighth Edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2010,USA) : 本薬の延長投与又は維持療法が普及しており、維持療法期における投与スケジュールとして、未治療の低悪性度 B-NHL に対しては本薬 375mg/m<sup>2</sup> を 6 カ月毎に 4 回投与する (Semin Oncol 2002; 29 (1 Suppl 2): 25-9 等)。また、再発又は難治性の FL に対しては EORTC20981 試験の成績を基に、本薬 375mg/m<sup>2</sup> を 3 カ月毎に 2 年間投与する。
- 新臨床腫瘍学 第3版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2012年) : 本薬による維持療法は有効な治療法である。

<診療ガイドライン>

- NCCN Non-Hodgkin Lymphoma Clinical Practice Guidelines in Oncology (v.5.2014) (以下、

「NCCNガイドライン」): Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (以下、「GELF」) 規準による高腫瘍量の未治療FL患者に対する地固め療法及び長期投与の用法・用量は、本薬375mg/m<sup>2</sup>を8週毎に12回投与である。また、本薬単独投与の用法・用量は、本薬375mg/m<sup>2</sup>を8週毎に4回投与が推奨される。既治療のFL患者に対する地固め療法又は長期投与の用法・用量は、本薬375mg/m<sup>2</sup>を12週毎に2年間投与することが推奨される。

- 米国National Cancer Institute Physician Data Query (以下、「NCI-PDQ」) (2014年12月8日版) : PRIMA試験の結果に基づき、本薬による維持療法は、進行期の低悪性度のB-NHL (臨床病期Ⅱ～Ⅳ期) に対する標準治療の一つである。また、既治療のFL患者に対する本薬による維持療法に関する成績として、EORTC20981試験、メタアナリシス (J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1799-806) 及び無作為化比較試験 (J Clin Oncol 2010; 28: 4480-4等) において、PFS、奏効期間等の延長が認められた。
- 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版 日本血液学会編 (以下、「造血器腫瘍診療ガイドライン」) (金原出版株式会社、2013年) : PRIMA試験の結果に基づき、GELF規準による高腫瘍量の未治療FL患者に対して、本薬による維持療法の結果、PFSの延長が認められた。

## 2) 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.5.2014) : 未治療の FL 患者に対して、R-CHOP レジメン、R-CVP レジメン、並びに本薬単独投与又はベンダムスチンとの併用が、また、再発又は難治性の FL 患者に対しては、未治療 FL 患者に対して推奨される治療選択肢に加えて、フルダラビンを含む併用レジメン等が推奨される。FL を除く低悪性度の B-NHL 患者に対しては、主に FL に対する治療選択肢が推奨される。マントル細胞リンパ腫 (以下、「MCL」) については、患者の状態、年齢、前治療歴等により治療法が決定され、CALGB レジメン<sup>\*1</sup>、NORDIC レジメン<sup>\*2</sup>、R-Hyper CVAD<sup>\*3</sup> 等の治療強度が高い治療レジメン、R-CHOP レジメン、R-FCM レジメン、本薬とベンダムスチン、クラドリビンとの併用レジメン等が推奨される。DLBCL については、未治療の進行期患者に対しては R-CHOP レジメンが標準的治療法である。また、再発又は難治性の患者に対しては、造血幹細胞移植及び患者の状態に応じて R-CHOP、R-CVP 等が推奨される。
- 造血器腫瘍診療ガイドライン (金原出版株式会社、2013 年) : 未治療の進行期 FL 患者に対して、R-CHOP レジメン及び R-CVP レジメンが推奨される。再発又は難治性の FL 患者に対して、フルダラビン、ベンダムスチン等と本薬との併用が推奨される。FL を除く低悪性度の B-NHL 患者に対しては、主に FL に対する治療選択肢が推奨される。MCL 患者について、未治療の進行期患者に対しては本薬と化学療法の併用レジメン、再発又は難治性の患者に対してはフルダラビン、クラドリビン等と本薬との併用が推奨される。DLBCL 患者に対しては、本薬と化学療法の併用レジメンが推奨される。

\*1: 本薬、メトトレキサート、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、エトポシド、シタラビン及びカルムスチンの併用。

\*2: 本薬、シタラビン、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 (本邦未承認)、シタラビン、カルムスチン、エトポシド及びメルファランの併用。

\*3: 本薬、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、デキサメサゾン、メトトレキサート及びシタラビンの併用。

機構は、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項で検討した結果、並びに上記の国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書の記載を踏まえ、本薬による維持療法は、FL に対する寛解導入療法後の治療選択肢に位置付けられると判断した。また、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用はCD20陽性のB-NHLに対する寛解導入療法時の治療選択肢として位置付けられると判断した。

## (5) 用法・用量について

本薬の CD20 陽性の B-NHL に係る申請用法・用量は「通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、その治療クールの間隔に合わせて投与することができる。また、維持療法に用いる場合、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> を 8 週間以上の間隔で最大 2 年間点滴静注する。」と設定されていた。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の CD20 陽性の B-NHL に係る用法・用量を、下記のように設定することは可能と判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を新たに注意喚起することが適切と判断した。

### <用法・用量>

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/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本薬の投与間隔、投与時期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

## 1) 維持療法の投与対象について

機構は、本薬による維持療法の有効性が示された B-NHL の組織型が FL であることから（「(2) 有効性について」の項参照）、FL 以外の B-NHL の組織型を含め、CD20 陽性の B-NHL に係る用法・用量として維持療法を設定する根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

FL 以外の B-NHL の組織型として、MCL、FL 以外の低悪性度 B-NHL、及び中高悪性度 B-NHL に対する、本薬による維持療法の臨床的有用性について、以下のように考える。

### ①MCL について

造血幹細胞移植の適応とならない 60 歳超の患者を対象として、R-CHOP レジメン又は R-FCM レジメンによる寛解導入療法の実施後に、維持療法として本薬群又はインターフェロン α 群に無作為割付けした試験において、4 年寛解持続率がそれぞれ 57% 及び 34% であり、また、R-CHOP レジメンによる寛解導入療法が実施された部分集団の 4 年 OS 率がそれぞれ 87% 及び 63% であったとの報告がある（N Engl J Med 2012; 367: 520-31）。また、再発又は難治性の MCL 患者を対象として、R-FCM レジメン又は FCM レジメンによる寛解導入療法の実施後に、本薬維持療法群又は無治療観察群に無作為割付けした試験において、R-FCM レジメンによる寛解導入療法が実施された部分集団の 2 年以上寛解を維持している患者の割合がそれぞれ 45% 及び 9% であったとの報告がある（Blood 2006; 108: 4003-8）。これらの臨床試験成績等を参考として、NCCN ガイドライン及び NCI-PDQ では、高齢の未治療 MCL 患者に対する維持療法として本薬 375mg/m<sup>2</sup> を 2 カ月毎に増悪するまで投与する旨が、また

造血器腫瘍診療ガイドラインでは、再発又は難治性の MCL に対する維持療法として本薬 375mg/m<sup>2</sup> 4 週間毎週投与を 3 及び 9 カ月後に実施する旨が記載されている。以上より、高齢の未治療 MCL 患者及び再発又は難治性の MCL に対して、本薬による維持療法は治療選択肢として推奨されると考える。

### ②FL 以外の低悪性度 B-NHL\*について

国内外で治療体系は同様であり、国内外の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン、NCI-PDQ 及び造血器腫瘍診療ガイドライン) において、低悪性度 B-NHL の進行期又は増悪が認められる患者においては、FL に対する治療に準じた治療方針を選択する旨の記載があることを踏まえ、進行期又は増悪が認められる FL 以外の低悪性度 B-NHL に対して、本薬による維持療法は治療選択肢として推奨されると考える。

\*: WHO 血液腫瘍分類中の小リンパ球性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、節外性ろ胞辺縁帯粘膜関連リンパ組織型リンパ腫 (MALT リンパ腫)、節性ろ胞辺縁帯リンパ腫、及び脾性ろ胞辺縁帯リンパ腫 (WHO Classification Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth edition (IARC WHO Classification of Tumors, 2008, USA))

### ③中高悪性度 B-NHL について

60 歳超の未治療の DLBCL 患者を対象として、R-CHOP レジメン又は CHOP レジメンによる寛解導入療法の実施後に、本薬維持療法群 (本薬 375mg/m<sup>2</sup> 4 週間毎週投与を 6 カ月毎に計 4 回実施) 又は無治療観察群に無作為化割付けした試験において、R-CHOP レジメンによる寛解導入療法が実施された部分集団で、本薬維持療法群及び無治療観察群の 3 年治療奏効維持生存率は同程度であった (J Clin Oncol 2006; 24: 3121-7)。また、再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした試験において、本薬維持療法群 (自家幹細胞移植の 28 日後から本薬 375mg/m<sup>2</sup> を 8 週間毎に 1 年間投与) 及び無観察治療群の 4 年無イベント生存率は同程度であったが、無治療観察群と比較して本薬維持療法群において重篤な有害事象の発現率が高くなる傾向が認められたとの報告がある (J Clin Oncol 2012; 30: 4462-9)。

国内外の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン、NCI-PDQ 及び造血器腫瘍診療ガイドライン) 等において、DLBCL に対する本薬による維持療法を推奨する旨の記載は確認できなかった。なお、バーキットリンパ腫、B 細胞リンパ芽球性リンパ腫等の DLBCL 以外の中高悪性度 B-NHL についても同様に本薬による維持療法を推奨する旨の記載は確認できなかった。以上より、中高悪性度 B-NHL に対して本薬による維持療法は推奨されないと考える。

また、機構は、IDEC-C2B8-6 試験及び PRIMA 試験では GELF 基準による高腫瘍量\*の FL 患者が本薬による維持療法の対象とされたことから、患者の腫瘍量によらず本薬による維持療法の用法・用量を設定する根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

患者の腫瘍量によらず、CVP レジメンで SD 以上が認められた未治療の低悪性度 NHL 患者を対象に、本薬による維持療法と無治療経過観察を比較した臨床試験において、無治療経過観察群と比較して本薬維持療法群で PFS が延長したことが報告されている (J Clin Oncol 2009; 27: 1607-14)。また、患者の腫瘍量によらず、本薬による寛解導入療法で SD 以上が認められた FL 患者を対象に、本薬維持療法と無治療経過観察を比較した臨床試験において、無治療経過観察群と比較して本薬維持療法群で無イベント生存期間が延長したことが報告されている (Blood 2004; 103: 4416-23)。以上より、患者の腫瘍量によらず、本薬による維持療法は推奨されると考える。

\*: 節性又は節外性 (脾臓を除く) の病変の長径が 7cm を超える病変 (bulky disease) を有する患者、B 症状 (腫瘍関連症状) を有する患者、血清 LDH 又は β2-マイクログロブリンが高値の患者、長径が 3cm を超える節性病変を 3 つ以上有する患者、症状を有する脾腫が認められる患者及び圧迫症候群を有する患者と定義された。

機構は、以下のように考える。

FL 以外の CD20 陽性の B-NHL の組織型に対して本薬による維持療法が推奨されるかについて、公表論文で報告された知見に基づく本薬の臨床的有用性に関する申請者の説明には限界があると考えます。したがって、CD20 陽性の B-NHL に対する本薬による維持療法の用法・用量を設定することは可能と考えるものの、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応となる患者選択が可能となるよう注意喚起する必要があると判断しました。また、中高悪性度 B-NHL に対する本薬による維持療法の臨床的有用性が期待できないとする知見については、資料等を用いて適切に医療現場に情報提供する必要があると考えます。

なお、患者の腫瘍量によらず本薬による維持投与が推奨されるとの申請者の説明については受け入れ可能であるが、IDEC-C2B8-6 試験及び PRIMA 試験において GELF 基準による高腫瘍量の FL 患者を対象とした規定については、資料等を用いて適切に医療現場に情報提供する必要があると考えます。

## 2) 維持療法の投与間隔、並びに投与期間及び投与回数について

申請者は、本薬による維持療法の用法・用量における投与間隔、並びに投与期間及び投与回数設定の経緯について、以下のように説明している。

### ①投与間隔について

本薬による維持療法の目的は、本薬を定期的に投与することにより B 細胞を傷害し、腫瘍縮小効果の維持、また再発及び増悪を抑制することにある。本薬による維持投与のための投与間隔について、B-NHL 患者を対象として本薬による奏効の維持と投与間隔を検討した臨床試験成績から (Ann Oncol 1998; 9: 995-1001)、血清中本薬濃度を 25 $\mu$ g/mL 超に維持することが奏効の維持に重要であり、また本薬を 3 カ月程度の間隔で投与することにより当該血中濃度の維持が可能と考えられた (「3. (i) <審査の概略> (2) 維持療法の投与間隔について」の項参照)。再発又は難治性の FL 患者が対象の EORTC20981 試験では、当該知見を踏まえて本薬による維持療法の投与間隔が 12 週間間隔と規定され、またその後実施された未治療の FL 患者が対象の PRIMA 試験及び IDEC-C2B8-6 試験では、上記の血中濃度を維持するためのより保守的な投与間隔として 8 週間間隔と規定された。なお、高齢の未治療 MCL 患者を対象として本薬による維持療法の有効性等を検討した臨床試験 (N Engl J Med 2012; 367: 520-31) においても、本薬の投与間隔は 8 週間間隔であった。

以上より、本薬による維持療法の投与間隔として、8 週間より短い投与期間の検討は実施されておらず、8 週間間隔未満の投与間隔での有効性及び安全性は不明であることから、本薬による維持投与の用法・用量の投与間隔については、8 週間以上の間隔で投与する旨を設定した。また、EORTC20981 試験において本薬を 12 週間間隔で投与することとされた規定を明確化するために、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、IDEC-C2B8-6 試験、PRIMA 試験、EORTC20981 試験等において規定された投与間隔、対象とされた患者の前治療歴の有無等について注意喚起すべきと考えた。

機構は、再発又は難治性例に対して本薬を 8 週間間隔で投与した場合の臨床的有用性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

再発又は難治性例を対象とした EORTC20981 試験では 12 週間間隔で投与することとされたが、12 週間間隔で投与した場合と比較して 8 週間間隔で投与した場合の本薬の血中濃度はより高くなると考えられる。以下の点を踏まえると、再発又は難治性例に対しては本薬を 8 又は 12 週間間隔のいずれで投与した場合においても、臨床的有用性が期待できると考える。

- 寛解導入療法により奏効を認めた患者に対して本薬による維持投与が実施されれば、前治療歴の有無による腫瘍量の差異が本薬の PK に及ぼす影響は小さいと考えること。

- 本薬による維持療法の有効性は、血清中本薬濃度が 25 $\mu$ g/mL 超に維持されることが重要であると考えること（「3. (i) <審査の概略> (2) 維持療法の投与間隔について」の項参照）。
- PRIMA 試験及び EORTC20981 試験の結果から、前治療歴の有無別での、本薬による維持療法の安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないこと（「(3) 1) 本薬による維持療法の安全性について」の項参照）。

## ②投与期間及び投与回数について

EORTC20981 試験及び PRIMA 試験では、本薬による維持療法で期待される臨床的有用性、長期使用による潜在的な安全性の懸念、費用等を考慮して、維持療法の期間は 2 年間と規定された。IDEC-C2B8-6 試験においても、これらの海外臨床試験での規定に準じて、本薬による維持療法の期間は 2 年間と規定された。

機構は、未治療患者において 8 週間間隔で 12 回を超えて、また、再発又は難治性例において 12 週間間隔で 8 回を超えて投与された場合の安全性等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

IDEC-C2B8-6 試験及び PRIMA 試験において、8 週間間隔で 12 回を超えて投与された患者は認められなかった。EORTC20981 試験において、12 週間間隔で 9 回投与された患者が 1 例認められており、当該患者では、維持療法期において血小板減少症、咽頭炎、関節痛（以上、Grade 1）、白血球減少症、関節周囲炎（以上、Grade 2）及び好中球減少症（Grade 3）が認められたが、いずれの事象も本薬との因果関係はない又は不明とされた。なお、いずれの事象も第 4 サイクルまでに認められ、8 回を超えた投与時期に有害事象の発現は認められていない。

次に、機構は、本薬による維持療法の用法として、最大投与回数を設定する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EORTC20981 試験、PRIMA 試験及び IDEC-C2B8-6 試験における規定を踏まえ、申請用法・用量においては、本薬の維持療法の期間として最大 2 年間と設定することとした。しかしながら、維持療法期に本薬投与の休薬等により維持療法に要する期間が 2 年間を超える可能性等も考慮すると、本薬による維持療法の用法として、最大投与期間ではなく最大投与回数を設定する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬による維持療法の用法・用量における投与間隔について、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における検討の結果、並びに再発又は難治性例に対して本薬を 8 週間間隔で投与した場合の臨床的有用性に関する申請者の説明を踏まえ、PRIMA 試験及び IDEC-C2B8-6 試験での規定を基に、8 週間間隔と設定することは可能と判断した。ただし、IDEC-C2B8-6 試験、PRIMA 試験及び EORTC20981 試験において、本薬による維持療法の対象が、寛解導入療法により奏効を認めた患者に対して実施されたことについては、添付文書の臨床成績の項等で情報提供すべきと考える。

本薬による維持療法の用法・用量における投与回数について、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における検討の結果、PRIMA 試験及び IDEC-C2B8-6 試験での最大 12 回との規定を基に設定することは可能と判断した。なお、本薬による維持療法の用法として、最大投与期間ではなく最大投与回数を設定するとの申請者の説明について了承した。

## 3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、CD20 陽性の B-NHL の用法・用量に、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に係

る用法を設定した経緯について、以下のように説明している。

CD20 陽性の FL に対する本薬による維持療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした EORTC20981 試験、PRIMA 試験及び IDEC-C2B8-6 試験では、寛解導入療法として R-CHOP レジメン、R-CVP レジメン又は R-FCM レジメンが規定され、また他の抗悪性腫瘍剤との併用により、本薬の上乗せ効果が期待されるとする公表論文も多数報告されている（「(2) 2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について」の項参照）。また、NCCN ガイドライン、造血器腫瘍診療ガイドライン等の国内外の診療ガイドラインにおいて、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用は CD20 陽性の B-NHL に対する寛解導入療法時の治療選択肢として位置付けられている（「(4) 2) 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用」の項参照）。以上より、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用による CD20 陽性の B-NHL に対する治療は、医療現場において一般的に実施されていると考えられることから、CD20 陽性の B-NHL の用法・用量に、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に係る用法を追加する記載整備を行うこととした。

機構は、本薬の投与間隔を、併用する抗悪性腫瘍剤のレジメンに合わせることをする用法の設定の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EORTC20981 試験、PRIMA 試験及び IDEC-C2B8-6 試験では、3 又は 4 週間間隔で本薬を投与する R-CHOP レジメン、R-CVP レジメン又は R-FCM レジメンについて検討された。なお、本薬は併用する他の抗悪性腫瘍剤の投与初日に投与することとされた。

CD20 陽性の B-NHL を対象として、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用時における本薬の上乗せ効果が検討された臨床試験（「(2) 2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について」及び「(3) 2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用における安全性について」の項参照）には、3 又は 4 週間間隔以外の本薬投与の検討結果として、1 又は 2 週間間隔での本薬投与に関する試験成績（J Clin Oncol 2012; 30: abstract 8000、Cancer Chemother Pharmacol 2009; 64: 907-16）も含まれている。なお、本薬は併用する他の抗悪性腫瘍剤の投与初日又は投与前日に投与することとされた。これらの試験成績から、対象とされた患者の組織型、併用したレジメンの種類等によって、得られた奏効率等にばらつきはあるが、CD20 陽性の B-NHL に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、3 又は 4 週間間隔以外の本薬投与時においても臨床的有用性を期待する結果が示されたと考える。

以上より、本薬の投与間隔を、併用する抗悪性腫瘍剤のレジメンに合わせることは適切であると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬が、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって投与される薬剤であることを踏まえると、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に際しては、国内外の診療ガイドラインの記載内容に関する十分な理解の下で使用されるものと考えことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に係る用法を設定することとした申請者の説明は了承可能である。本薬の投与間隔を、併用する抗悪性腫瘍剤のレジメンに合わせる旨の申請者の説明については、3 又は 4 週間間隔以外での本薬投与の成績が、公表論文で報告された知見から本薬の臨床的有用性を検討した考察のみに基づくものであることから、限界があると考えられる。

以上より、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に係る用法については、EORTC20981 試験、PRIMA 試験及び IDEC-C2B8-6 試験において、併用する他の抗悪性腫瘍剤の投与初日に本薬を投与することとされた規定を踏まえ、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて 1 サイクルあたり 1 回投与する旨を設定する必要があると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に際しては、臨床試験で検討された本薬の投与間隔、投与時期等について、臨床成績の項の内容を熟知し、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考にすることを注意喚起する必要があると判断した。

## (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の検討を踏まえ、本申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、CD20 陽性の B-NHL を対象とした製造販売後調査を直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- 国内第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-6 試験) で認められた有害事象について、維持療法にて発現した Grade 3 以上の有害事象はいずれも CD20 陽性の B-NHL に対する既承認用法・用量における既知の事象であり、維持療法期に新たに懸念される事象はなく、発現率の観点からも安全上の懸念を認めないこと。
- 海外の 2 試験 (PRIMA 試験及び EORTC20981 試験) において、無治療観察群と比較して維持療法群で多く認められた有害事象は、いずれも CD20 陽性の B-NHL に対する既承認用法・用量にて認められる有害事象であり、維持療法にて新たに注目すべき事象は認められないこと。
- ①IDEC-C2B8-6 試験及び PRIMA 試験 (R-CHOP 群) の寛解導入期における有害事象の発現状況に明らかな差異は認められないこと、②EORTC20981 試験の寛解導入期において、CHOP 群と R-CHOP 群との間で有害事象の発現状況に明らかな差異は認められないこと、③本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用における本薬の上乗せ効果が検討された臨床試験において報告されている有害事象の種類から、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与において、新たに注目すべき安全上の懸念は認められていないこと。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、通常的安全監視体制下で安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

### (iii) 臨床試験において認められた有害事象等

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

#### (1) 国内第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-6 試験)

##### 1) 寛解導入期

有害事象は 62/62 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 62/62 例 (100%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 16.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	62 (100)	56 (90.3)
胃腸障害		
便秘	40 (64.5)	0
悪心	38 (61.3)	0
口内炎	31 (50.0)	0
下痢	20 (32.3)	0
嘔吐	20 (32.3)	1 (1.6)
上腹部痛	18 (29.0)	1 (1.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	36 (58.1)	0
発熱	21 (33.9)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	21 (33.9)	2 (3.2)
血液及びリンパ系障害		
発熱性好球中減少症	13 (21.0)	13 (21.0)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 16.1)	例数 (%) 62 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
口腔咽頭不快感	17 (27.4)	0
鼻漏	13 (21.0)	0
神経系障害		
感覚鈍麻	53 (85.5)	0
味覚異常	35 (56.5)	0
頭痛	19 (30.6)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	34 (54.8)	0
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	50 (80.6)	0
臨床検査		
白血球数減少	62 (100)	51 (82.3)
ヘモグロビン減少	60 (96.8)	3 (4.8)
好中球数減少	59 (95.2)	56 (90.3)
赤血球数減少	56 (90.3)	0
総タンパク減少	54 (87.1)	0
血中 LDH 増加	50 (80.6)	0
CRP 増加	48 (77.4)	0
血中ブドウ糖増加	45 (72.6)	1 (1.6)
血中アルブミン減少	39 (62.9)	1 (1.6)
好中球数増加	38 (61.3)	0
白血球数増加	36 (58.1)	0
血小板数減少	32 (51.6)	0
ALT 増加	31 (50.0)	2 (3.2)
血中免疫グロブリン G 減少	30 (48.4)	0
AST 増加	30 (48.4)	3 (4.8)
リンパ球形態異常 (異常細胞数)	29 (46.8)	0
血中免疫グロブリン M 減少	25 (40.3)	0
血中ナトリウム減少	24 (38.7)	2 (3.2)
血中クロール増加	22 (35.5)	0
血中尿酸減少	20 (32.3)	0
血中尿素減少	20 (32.3)	0
血中免疫グロブリン A 減少	19 (30.6)	0
血小板数増加	19 (30.6)	0
血中 ALP 増加	18 (29.0)	0
血中ビリルビン増加	18 (29.0)	0
β2 ミクログロブリン増加	17 (27.4)	0
AST 減少	17 (27.4)	0
血中尿素増加	16 (25.8)	0
尿中タンパク陽性	15 (24.2)	0
血中カリウム増加	15 (24.2)	0
血中クレアチニン増加	15 (24.2)	0
尿中血陽性	14 (22.6)	0
血中クレアチニン減少	13 (21.0)	0

LDH : 乳酸脱水素酵素、CRP : C 反応性タンパク、ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP : アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、10/62 例 (16.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 3 例 (4.8%)、上腹部痛、嘔吐、口腔ヘルペス、腎盂腎炎、背部痛、深部静脈血栓症、大静脈血栓症、低酸素症、喘息、腰椎骨折、出血性膀胱炎、双極性障害及びアナ

フィラキシー様反応各 1 例 (1.6%) であった。このうち、発熱性好中球減少症 3 例、上腹部痛、口腔ヘルペス、背部痛、低酸素症、喘息及び出血性膀胱炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、3/62 例 (4.8%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、痔瘻、背部痛及び大静脈血栓症各 1 例 (1.6%) であった。このうち、痔瘻 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

## 2) 維持療法期

有害事象は 58/58 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 58/58 例 (100%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 16.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	58 (100)	17 (29.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	13 (22.4)	0
低体温	13 (22.4)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	30 (51.7)	0
臨床検査		
B リンパ球数減少 (CD19)	56 (96.6)	0
B リンパ球数減少 (CD20)	56 (96.6)	0
T リンパ球数減少	44 (75.9)	0
白血球数減少	41 (70.7)	3 (5.2)
血中ブドウ糖増加	40 (69.0)	0
CD4 リンパ球減少	39 (67.2)	7 (12.1)
血中 LDH 増加	38 (65.5)	0
総タンパク減少	35 (60.3)	0
好中球数減少	34 (58.6)	10 (17.2)
CRP 増加	31 (53.4)	0
CD8 リンパ球減少	30 (51.7)	0
血中免疫グロブリン A 減少	28 (48.3)	0
血中免疫グロブリン G 減少	27 (46.6)	0
AST 増加	24 (41.4)	1 (1.7)
ALT 増加	24 (41.4)	2 (3.4)
血中 ALP 増加	23 (39.7)	0
ナチュラルキラー細胞数減少	20 (34.5)	0
好中球数増加	20 (34.5)	0
リンパ球形態異常 (異常細胞数)	19 (32.8)	0
血中クロール増加	19 (32.8)	0
血中免疫グロブリン M 減少	19 (32.8)	0
血中カリウム増加	18 (31.0)	1 (1.7)
白血球数増加	18 (31.0)	0
尿中血陽性	15 (25.9)	0
ヘモグロビン減少	15 (25.9)	0
β2 ミクログロブリン増加	15 (25.9)	0
血中クレアチニン増加	14 (24.1)	0
血中尿素増加	14 (24.1)	0
血中ビリルビン増加	13 (22.4)	0
赤血球数減少	13 (22.4)	0

LDH：乳酸脱水素酵素、CRP：C 反応性タンパク、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスフ

重篤な有害事象は、4/58 例 (6.9%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、口腔ヘルペス、播種性帯状疱疹、肺炎、狭心症及び頭痛各 1 例 (1.7%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## (2) 海外第Ⅲ相試験 (PRIMA 試験)

### 1) 寛解導入期

有害事象は、R-CHOP 群で 876/881 例 (99.4%)、R-CVP 群で 260/268 例 (97.0%)、R-FCM 群で 43/44 例 (97.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象\*は R-CHOP 群で 147/881 例 (16.7%)、R-CVP 群で 40/268 例 (14.9%)、R-FCM 群で 13/44 例 (29.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

\*: PRIMA 試験の寛解導入期では、重篤な有害事象のみ本薬との因果関係の評価が行われた。また、grade 3 の血液学的毒性、8 日未満の入院を要する grade 4 の悪心及び嘔吐、並びに grade 4 の脱毛は重篤な有害事象として報告されなかった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象\* (寛解導入期)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 12.0)	例数 (%)					
	R-CHOP 群 881 例		R-CVP 群 268 例		R-FCM 群 44 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	876 (99.4)	725 (82.3)	260 (97.0)	154 (57.5)	43 (97.7)	39 (88.6)
血液及びリンパ系障害						
発熱性好中球減少症	122 (13.8)	120 (13.6)	6 (2.2)	6 (2.2)	7 (15.9)	7 (15.9)
胃腸障害						
胃腸障害	603 (68.4)	44 (5.0)	166 (61.9)	8 (3.0)	14 (31.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
全身症状	490 (55.6)	16 (1.8)	160 (59.7)	10 (3.7)	10 (22.7)	1 (2.3)
免疫系障害						
過敏症	136 (15.4)	28 (3.2)	41 (15.3)	7 (2.6)	6 (13.6)	2 (4.5)
感染症及び寄生虫症						
感染	269 (30.5)	35 (4.0)	73 (27.2)	11 (4.1)	7 (15.9)	3 (6.8)
好中球減少性感染	95 (10.8)	39 (4.4)	17 (6.3)	9 (3.4)	6 (13.6)	3 (6.8)
臨床検査						
白血球数減少	795 (90.2)	486 (55.2)	181 (67.5)	50 (18.7)	42 (95.5)	34 (77.3)
好中球数減少	787 (89.3)	628 (71.3)	177 (66.0)	109 (40.7)	41 (93.2)	33 (75.0)
ヘモグロビン減少	724 (82.2)	36 (4.1)	123 (45.9)	1 (0.4)	28 (63.6)	4 (9.1)
血小板数減少	363 (41.2)	31 (3.5)	33 (12.3)	0	24 (54.5)	10 (22.7)
トランスアミンナーゼ上昇	235 (26.7)	10 (1.1)	54 (20.1)	5 (1.9)	14 (31.8)	0
神経系障害						
神経系障害	341 (38.7)	20 (2.3)	154 (57.5)	6 (2.2)	2 (4.5)	0
腎及び尿路障害						
尿生殖器障害	84 (9.5)	7 (0.8)	30 (11.2)	1 (0.4)	1 (2.3)	0
呼吸器、胸郭、及び縦隔障害						
肺障害	185 (21.0)	21 (2.4)	52 (19.4)	6 (2.2)	6 (13.6)	2 (4.5)
皮膚及び皮下組織障害						
皮膚障害	245 (27.8)	7 (0.8)	56 (20.9)	1 (0.4)	7 (15.9)	1 (2.3)

\*: 毒性チェックリスト (「(ii) <審査の概略> (3) 1) 本薬による維持療法の安全性について」の項参照) 及び有害事象報告様式により、予め規定されている有害事象の発現の有無及び重篤な有害事象がそれぞれ収集された。なお、寛解導入期において、Grade 3 の血液学的毒性、8 日未満の入院を要する Grade 4 の悪心及び嘔吐、並びに Grade 4 の脱毛は重篤な有害事象として収集対象外とされた。毒性チェックリストで規定された有害事象を MedDRA/J の有害事象用語に読み替えたものを当該表の器官別大分類及び基本語と

している。

重篤な有害事象は、R-CHOP 群で 198/881 例 (22.5%)、R-CVP 群で 57/268 例 (21.3%)、R-FCM 群で 12/44 例 (27.3%) に認められた。各群で 1.0%以上 に認められた重篤な有害事象は、R-CHOP 群で発熱性好中球減少症 20 例 (2.3%)、薬物過敏症 14 例 (1.6%)、発熱 10 例 (1.1%)、R-CVP 群で発熱 8 例 (3.0%)、肺炎 5 例 (1.9%)、腹痛及び注入に伴う反応各 3 例 (1.1%)、R-FCM 群で発熱性好中球減少症 5 例 (11.4%)、貧血、好中球減少症、血小板減少症、アナフィラキシーショック、過敏症、感染、肺炎、細菌性肺炎、肺結核及び敗血症性ショック各 1 例 (2.3%) であった。このうち、R-CHOP 群の発熱性好中球減少症 19 例、薬物過敏症 12 例、発熱 7 例、R-CVP 群の肺炎 5 例、発熱 4 例、注入に伴う反応 3 例、腹痛 1 例、R-FCM 群のすべての事象は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、R-CHOP 群で 25/881 例 (2.8%)、R-CVP 群で 7/268 例 (2.6%)、R-FCM 群で 5/44 例 (11.4%) に認められた。本薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、R-CHOP 群で好中球減少症、B 型肝炎、肺炎、敗血症性ショック及び腎癌各 2 例 (0.2%)、発熱性好中球減少症、死亡、注入に伴う反応、薬物過敏症、過敏症、椎間板炎、肺感染、敗血症、ブドウ球菌性敗血症、糞線虫症、乳癌、再発子宮頸部癌、発疹、紅斑性皮疹及び深部静脈血栓症各 1 例 (0.1%)、R-CVP 群でアナフィラキシー反応 2 例 (0.7%)、心房中隔欠損症、劇症肝炎、薬物過敏症、トランスアミナーゼ上昇、子宮頸部癌及び脳血管発作各 1 例 (0.4%)、R-FCM 群で発熱性好中球減少症、血小板減少症、過敏症、細菌性肺炎及び敗血症性ショック各 1 例 (2.3%) であった。このうち、R-CHOP 群の好中球減少症、B 型肝炎、肺炎及び敗血症性ショック各 2 例、発熱性好中球減少症、死亡、注入に伴う反応、薬物過敏症、過敏症、椎間板炎、肺感染、敗血症、ブドウ球菌性敗血症、発疹及び紅斑性皮疹各 1 例、R-CVP 群のアナフィラキシー反応 2 例、劇症肝炎、薬物過敏症及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例、R-FCM 群のすべての事象は、本薬との因果関係が否定されなかった。

## 2) 維持療法期

有害事象は、維持療法群 (寛解導入期 R-CHOP 群) で 370/379 例 (97.6%)、維持療法群 (寛解導入期 R-CVP 群) で 103/108 例 (95.4%)、維持療法群 (寛解導入期 R-FCM 群) で 14/14 例 (100%)、無治療観察群 (寛解導入期 R-CHOP 群) で 344/381 例 (90.3%)、無治療観察群 (寛解導入期 R-CVP 群) で 103/113 例 (91.2%)、無治療観察群 (寛解導入期 R-FCM 群) で 13/14 例 (92.9%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象\*は維持療法群 (寛解導入期 R-CHOP 群) で 105/379 例 (27.7%)、維持療法群 (寛解導入期 R-CVP 群) で 35/108 例 (32.4%)、維持療法群 (寛解導入期 R-FCM 群) で 7/14 例 (50.0%)、無治療観察群 (寛解導入期 R-CHOP 群) で 34/381 例 (8.9%)、無治療観察群 (寛解導入期 R-CVP 群) で 10/113 例 (8.8%)、無治療観察群 (寛解導入期 R-FCM 群) で 4/14 例 (28.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

\* : PRIMA試験の維持療法期では、重篤な有害事象、Grade 3以上の有害事象及びGrade 2以上の感染症のみ本薬との因果関係の評価が行われた。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象\* (維持療法群)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 12.0)	例数 (%)					
	寛解導入期 R-CHOP 群 379 例		寛解導入期 R-CVP 群 108 例		寛解導入期 R-FCM 群 14 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	370 (97.6)	121 (31.9)	103 (95.4)	30 (27.8)	14 (100)	11 (78.6)
血液及びリンパ系障害						
リンパ球減少症	62 (16.4)	18 (4.7)	12 (11.1)	4 (3.7)	7 (50.0)	4 (28.6)
好中球減少症	11 (2.9)	10 (2.6)	3 (2.8)	3 (2.8)	5 (35.7)	5 (35.7)
白血球減少症	3 (0.8)	3 (0.8)	2 (1.9)	2 (1.9)	3 (21.4)	3 (21.4)
心臓障害						

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 12.0)	例数 (%)					
	寛解導入期 R-CHOP 群 379 例		寛解導入期 R-CVP 群 108 例		寛解導入期 R-FCM 群 14 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心障害	30 (7.9)	8 (2.1)	11 (10.2)	1 (0.9)	0	0
胃腸障害						
胃腸障害	129 (34.0)	3 (0.8)	33 (30.6)	1 (0.9)	3 (21.4)	0
全身障害及び投与局所様態						
全身症状	158 (41.7)	1 (0.3)	42 (38.9)	0	3 (21.4)	0
免疫系障害						
過敏症	21 (5.5)	0	6 (5.6)	0	2 (14.3)	0
感染症及び寄生虫症						
感染	142 (37.5)	13 (3.4)	44 (40.7)	3 (2.8)	6 (42.9)	2 (14.3)
気管支炎	39 (10.3)	1 (0.3)	7 (6.5)	0	1 (7.1)	0
上気道感染	13 (3.4)	0	13 (12.0)	0	1 (7.1)	0
帯状疱疹	4 (1.1)	0	2 (1.9)	1 (0.9)	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.3)	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
臨床検査						
白血球数減少	158 (41.7)	16 (4.2)	30 (27.8)	4 (3.7)	13 (92.9)	3 (21.4)
好中球数減少	113 (29.8)	39 (10.3)	25 (23.1)	7 (6.5)	12 (85.7)	10 (71.4)
ヘモグロビン減少	105 (27.7)	2 (0.5)	23 (21.3)	0	8 (57.1)	1 (7.1)
トランスアミンナーゼ上昇	103 (27.2)	2 (0.5)	16 (14.8)	0	4 (28.6)	0
血小板数減少	63 (16.6)	2 (0.5)	12 (11.1)	0	7 (50.0)	1 (7.1)
血中クレアチニン増加	38 (10.0)	0	6 (5.6)	0	2 (14.3)	0
血中トリグリセリド増加	2 (0.5)	0	0	0	0	0
代謝及び栄養障害						
高血糖	14 (3.7)	0	7 (6.5)	1 (0.9)	2 (14.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	50 (13.2)	2 (0.5)	8 (7.4)	0	0	0
背部痛	36 (9.5)	1 (0.3)	13 (12.0)	1 (0.9)	0	0
四肢痛	11 (2.9)	0	3 (2.8)	0	0	0
神経系障害						
神経系障害	100 (26.4)	11 (2.9)	45 (41.7)	2 (1.9)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
肺障害	92 (24.3)	3 (0.8)	30 (27.8)	1 (0.9)	2 (14.3)	0
皮膚及び皮下組織障害						
皮膚障害	74 (19.5)	0	18 (16.7)	1 (0.9)	5 (35.7)	0

\*：毒性チェックリスト（「(ii) <審査の概略> (3) 1) 本薬による維持療法の安全性について」の項参照）により、予め規定されている有害事象の発現の有無、有害事象報告様式により、Grade 3 以上の有害事象、Grade 2 以上の感染症及び重篤な有害事象がそれぞれ収集された。毒性チェックリストで規定された有害事象を MedDRA/J の有害事象用語に読み替えたものを当該表の器官別大分類及び基本語としている。

#### いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象\*（無治療観察群）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 12.0)	例数 (%)					
	寛解導入期 R-CHOP 群 381 例		寛解導入期 R-CVP 群 113 例		寛解導入期 R-FCM 群 14 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	344 (90.3)	85 (22.3)	103 (91.2)	20 (17.7)	13 (92.9)	8 (57.1)
血液及びリンパ系障害						
リンパ球減少症	40 (10.5)	10 (2.6)	11 (9.7)	3 (2.7)	3 (21.4)	2 (14.3)
好中球減少症	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (14.3)	2 (14.3)
白血球減少症	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
心臓障害						
心障害	22 (5.8)	6 (1.6)	6 (5.3)	0	0	0
胃腸障害						
胃腸障害	76 (19.9)	3 (0.8)	35 (31.0)	3 (2.7)	4 (28.6)	0
全身障害及び投与局所様態						

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 12.0)	例数 (%)					
	寛解導入期 R-CHOP 群 381 例		寛解導入期 R-CVP 群 113 例		寛解導入期 R-FCM 群 14 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全身症状	113 (29.7)	0	39 (34.5)	1 (0.9)	3 (21.4)	0
免疫系障害						
過敏症	11 (2.9)	1 (0.3)	2 (1.8)	0	3 (21.4)	0
感染症及び寄生虫症						
感染	98 (25.7)	4 (1.0)	25 (22.1)	3 (2.7)	4 (28.6)	0
気管支炎	22 (5.8)	0	2 (1.8)	0	0	0
上気道感染	6 (1.6)	0	5 (4.4)	0	0	0
带状疱疹	2 (0.5)	0	1 (0.9)	0	2 (14.3)	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (0.9)	0	2 (14.3)	0
臨床検査						
白血球数減少	105 (27.6)	6 (1.6)	25 (22.1)	0	10 (71.4)	2 (14.3)
トランスアミナーゼ上昇	80 (21.0)	1 (0.3)	13 (11.5)	1 (0.9)	5 (35.7)	1 (7.1)
好中球数減少	64 (16.8)	9 (2.4)	20 (17.7)	2 (1.8)	9 (64.3)	4 (28.6)
血小板数減少	53 (13.9)	2 (0.5)	12 (10.6)	1 (0.9)	5 (35.7)	2 (14.3)
ヘモグロビン減少	50 (13.1)	2 (0.5)	15 (13.3)	0	7 (50.0)	2 (14.3)
血中クレアチニン増加	42 (11.0)	0	7 (6.2)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	2 (14.3)	0
代謝及び栄養障害						
高血糖	10 (2.6)	0	3 (2.7)	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	30 (7.9)	2 (0.5)	7 (6.2)	0	0	0
関節痛	22 (5.8)	1 (0.3)	5 (4.4)	0	0	0
四肢痛	9 (2.4)	0	4 (3.5)	0	2 (14.3)	0
神経系障害						
神経系障害	101 (26.5)	14 (3.7)	41 (36.3)	1 (0.9)	1 (7.1)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
肺障害	40 (10.5)	3 (0.8)	15 (13.3)	1 (0.9)	3 (21.4)	0
皮膚及び皮下組織障害						
皮膚障害	54 (14.2)	2 (0.5)	20 (17.7)	0	1 (7.1)	0

\*：毒性チェックリスト（「(ii) <審査の概略> (3) 1 本薬による維持療法の安全性について」の項参照）により、予め規定されている有害事象の発現の有無、有害事象報告様式により、Grade 3 以上の有害事象、Grade 2 以上の感染症及び重篤な有害事象がそれぞれ収集された。毒性チェックリストで規定された有害事象を MedDRA/J の有害事象用語に読み替えたものを当該表の器官別大分類及び基本語としている。

重篤な有害事象は、維持療法群（寛解導入期 R-CHOP 群）で 75/379 例（19.8%）、維持療法群（寛解導入期 R-CVP 群）で 17/108 例（15.7%）、維持療法群（寛解導入期 R-FCM 群）で 3/14 例（21.4%）、無治療観察群（寛解導入期 R-CHOP 群）で 51/381 例（13.4%）、無治療観察群（寛解導入期 R-CVP 群）で 9/113 例（8.0%）、無治療観察群（寛解導入期 R-FCM 群）で 3/14 例（21.4%）に認められた。各群で 1.0% 以上認められた重篤な有害事象は、維持療法群（寛解導入期 R-CHOP 群）で心不全 4 例（1.1%）、維持療法群（寛解導入期 R-CVP 群）で基底細胞癌 2 例（1.9%）、維持療法群（寛解導入期 R-FCM 群）で黄斑症、劇症肝炎、ヘルペスウイルス感染、術後膿瘍及び結腸癌各 1 例（7.1%）無治療観察群（寛解導入期 R-CVP 群）で妊娠 2 例（1.8%）、無治療観察群（寛解導入期 R-FCM 群）で鼓膜穿孔、節足動物咬傷並びに口唇および口腔内癌各 1 例（7.1%）であった。このうち、維持療法群（寛解導入期 R-CHOP 群）の心不全 3 例、維持療法群（寛解導入期 R-CVP 群）の基底細胞癌 1 例、維持療法群（寛解導入期 R-FCM 群）の劇症肝炎、ヘルペスウイルス感染及び結腸癌各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、維持療法群（寛解導入期 R-CHOP 群）で 15/379 例（4.0%）、維持療法群（寛解導入期 R-CVP 群）で 1/108 例（0.9%）、維持療法群（寛解導入期 R-FCM 群）で 1/14 例（7.1%）、無治療観察群（寛解導入期 R-CHOP 群）で 7/381 例

(1.8%)、無治療観察群（寛解導入期 R-CVP 群）で 1/113 例（0.9%）に認められた。本薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、維持療法群（寛解導入期 R-CHOP 群）で妊娠 3 例（0.8%）、B 型肝炎及び結腸癌各 2 例（0.5%）、発熱性好中球減少症、心筋梗塞、心内膜炎、マイコバクテリア感染、処置後瘻孔、急性骨髄性白血病、皮膚神経内分泌癌及び肺障害各 1 例（0.3%）、維持療法群（寛解導入期 R-CVP 群）で腺癌 1 例（0.9%）、維持療法群（寛解導入期 R-FCM 群）で劇症肝炎 1 例（7.1%）、無治療観察群（寛解導入期 R-CHOP 群）で肛門癌、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害、胃癌、副腎転移、多発性骨髄腫、前立腺癌及び妊娠各 1 例（0.3%）、無治療観察群（寛解導入期 R-CVP 群）で妊娠 1 例（0.9%）であった。このうち、維持療法群（寛解導入期 R-CHOP 群）の B 型肝炎、発熱性好中球減少症、心筋梗塞、心内膜炎、マイコバクテリア感染、急性骨髄性白血病及び肺障害各 1 例、維持療法群（寛解導入期 R-FCM 群）の劇症肝炎 1 例、無治療観察群（寛解導入期 R-CHOP 群）のエプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### (3) 海外第Ⅲ相試験 (EORTC20981 試験)

#### 1) 寛解導入期

有害事象は、R-CHOP 群で 233/234 例（99.6%）、CHOP 群で 223/228 例（97.8%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は R-CHOP 群で 229/234 例（97.9%）、CHOP 群で 215/228 例（94.3%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 8.0)	例数 (%)			
	R-CHOP 群 234 例		CHOP 群 228 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	233 (99.6)	185 (79.1)	223 (97.8)	152 (66.7)
血液及びリンパ系障害				
白血球減少症	178 (76.1)	111 (47.4)	171 (75.0)	106 (46.5)
好中球減少症	168 (71.8)	129 (55.1)	147 (64.5)	108 (47.4)
血小板減少症	79 (33.8)	17 (7.3)	96 (42.1)	18 (7.9)
胃腸障害				
悪心	128 (54.7)	13 (5.6)	134 (58.8)	9 (3.9)
口内炎	91 (38.9)	4 (1.7)	78 (34.2)	1 (0.4)
便秘	67 (28.6)	7 (3.0)	55 (24.1)	1 (0.4)
嘔吐	61 (26.1)	7 (3.0)	69 (30.3)	8 (3.5)
下痢	43 (18.4)	6 (2.6)	54 (23.7)	5 (2.2)
全身障害及び投与局所様態				
無力症	110 (47.0)	5 (2.1)	109 (47.8)	10 (4.4)
発熱	42 (17.9)	7 (3.0)	48 (21.1)	6 (2.6)
神経系障害				
感覚障害	112 (47.9)	7 (3.0)	103 (45.2)	4 (1.8)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	106 (45.3)	30 (12.8)	83 (36.4)	15 (6.6)

重篤な有害事象は、R-CHOP 群で 70/234 例（29.9%）、CHOP 群で 61/228 例（26.8%）に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、R-CHOP 群で発熱性好中球減少症 25 例（10.7%）、好中球減少症 12 例（5.1%）、嘔吐、発熱及び肺炎各 5 例（2.1%）、貧血、感染及び悪心各 4 例（1.7%）、腹痛、便秘及び尿路感染各 3 例（1.3%）、CHOP 群で発熱性好中球減少症 20 例（8.8%）、発熱 10 例（4.4%）、好中球減少症 7 例（3.1%）、汎血球減少症、腹痛、敗血症及び呼吸困難各 3 例（1.3%）であった。このうち、R-CHOP 群の発熱性好中球

減少症 25 例、好中球減少症 12 例、発熱及び肺炎各 5 例、嘔吐、貧血及び悪心各 4 例、感染、腹痛、便秘及び尿路感染各 3 例、CHOP 群の発熱性好中球減少症 20 例、発熱 9 例、好中球減少症 7 例、汎血球減少症及び敗血症各 3 例、腹痛及び呼吸困難各 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、R-CHOP 群で 5/234 例 (2.1%)、CHOP 群で 7/228 例 (3.1%) に認められた。本薬の投与中止に至った有害事象は、R-CHOP 群で過敏症 2 例 (0.9%)、白血球増加症、心筋虚血、歯の障害及び喘鳴各 1 例 (0.4%)、CHOP 群で呼吸困難 2 例 (0.9%)、裂肛、イレウス、倦怠感、敗血症及び髄膜転移各 1 例 (0.4%) であった。このうち、R-CHOP 群の過敏症 2 例、白血球増加症及び喘鳴各 1 例、CHOP 群の呼吸困難 2 例、裂肛、イレウス及び敗血症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

## 2) 維持療法期

有害事象は、維持療法群 (寛解導入期 R-CHOP 群) で 82/91 例 (90.1%)、維持療法群 (寛解導入期 CHOP 群) で 67/75 例 (89.3%)、無治療観察群 (寛解導入期 R-CHOP 群) で 74/96 例 (77.1%)、無治療観察群 (寛解導入期 CHOP 群) で 56/70 例 (80.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は維持療法群 (寛解導入期 R-CHOP 群) で 67/91 例 (73.6%)、維持療法群 (寛解導入期 CHOP 群) で 55/75 例 (73.3%)、無治療観察群 (寛解導入期 R-CHOP 群) で 50/96 例 (52.1%)、無治療観察群 (寛解導入期 CHOP 群) で 42/70 例 (60.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 8.0)	例数 (%)							
	維持療法群				無治療観察群			
	寛解導入期 R-CHOP 群 91例		寛解導入期 CHOP 群 75例		寛解導入期 R-CHOP 群 96例		寛解導入期 CHOP 群 70例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
全有害事象	82 (90.1)	31 (34.1)	67 (89.3)	22 (29.3)	74 (77.1)	17 (17.7)	56 (80.0)	13 (18.6)
血液及びリンパ系障害								
白血球減少症	26 (28.6)	3 (3.3)	22 (29.3)	5 (6.7)	21 (21.9)	4 (4.2)	14 (20.0)	0
好中球減少症	21 (23.1)	9 (9.9)	18 (24.0)	8 (10.7)	13 (13.5)	5 (5.2)	7 (10.0)	2 (2.9)
血小板減少症	9 (9.9)	0	10 (13.3)	1 (1.3)	11 (11.5)	0	10 (14.3)	2 (2.9)
胃腸障害								
腹痛	11 (12.1)	1 (1.1)	6 (8.0)	0	7(7.3)	1(1.0)	4(5.7)	0
下痢	6 (6.6)	1 (1.1)	9 (12.0)	1 (1.3)	9(9.4)	1(1.0)	5(7.1)	0
悪心	5 (5.5)	1 (1.1)	8 (10.7)	0	7(7.3)	0	7(10.0)	0
全身障害及び投与局所様態								
無力症	25 (27.5)	0	20 (26.7)	1 (1.3)	21 (21.9)	0	17 (24.3)	1 (1.4)
免疫系障害								
過敏症	4 (4.4)	0	8 (10.7)	1 (1.3)	1 (1.0)	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害								
関節痛	10 (11.0)	0	9 (12.0)	0	9 (9.4)	0	2 (2.9)	1 (1.4)
筋痛	9 (9.9)	0	8 (10.7)	0	6 (6.3)	0	5 (7.1)	0
神経系障害								
感覚障害	21 (23.1)	3 (3.3)	13 (17.3)	0	24 (25.0)	1 (1.0)	15 (21.4)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
咳嗽	10 (11.0)	1 (1.1)	10 (13.3)	0	10 (10.4)	0	4 (5.7)	0

重篤な有害事象は、維持療法群 (寛解導入期 R-CHOP 群) で 12/91 例 (13.2%)、維持療法群 (寛解導入期 CHOP 群) で 10/75 例 (13.3%)、無治療観察群 (寛解導入期 CHOP 群) で 1/70 例 (1.4%) に認められた。各群で認められた重篤な有害事象は、維持療法群 (寛解導入期 R-CHOP 群) で好中球減少症、心房細動、心筋梗塞、腹痛、胆嚢炎、喉頭炎、好中球減少

性敗血症、尿路感染、骨壊死、乳癌、癌疼痛、顔面神経麻痺、坐骨神経痛、血尿、原因不明の器質化性肺炎及び肺塞栓症各 1 例 (1.1%)、維持療法群 (寛解導入期 CHOP 群) で肺炎 2 例 (2.7%)、心房細動、心筋梗塞、左室不全、心筋虚血、腸管閉塞、小腸閉塞、過敏症、急性気管支炎、丹毒、インフルエンザ及び喘息各 1 例 (1.3%)、無治療観察群 (寛解導入期 CHOP 群) で過うっ血性心不全 1 例 (1.4%) であった。このうち、維持療法群 (寛解導入期 R-CHOP 群) の好中球減少症、心房細動、心筋梗塞、腹痛、胆嚢炎、好中球減少性敗血症、血尿、原因不明の器質化性肺炎及び肺塞栓症各 1 例、維持療法群 (寛解導入期 CHOP 群) の肺炎 2 例、心房細動、左室不全、腸管閉塞、過敏症、急性気管支炎、丹毒及びインフルエンザ及び喘息各 1 例、無治療観察群 (寛解導入期 CHOP 群) の過うっ血性心不全 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、維持療法群 (寛解導入期 R-CHOP 群) で 3/91 例 (3.3%)、維持療法群 (寛解導入期 CHOP 群) で 3/75 例 (4.0%) に認められた。本薬の投与中止に至った有害事象は、維持療法群 (寛解導入期 R-CHOP 群) で好中球減少症、癌疼痛及び原因不明の器質化性肺炎各 1 例 (1.1%)、維持療法群 (寛解導入期 CHOP 群) で肺炎 2 例 (2.7%)、心筋虚血及び腸管閉塞各 1 例 (1.3%) であった。このうち、維持療法群 (寛解導入期 R-CHOP 群) の好中球減少症及び原因不明の器質化性肺炎各 1 例、維持療法群 (寛解導入期 CHOP 群) の肺炎 2 例、腸管閉塞 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### IV. 総合評価

提出された資料から、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本薬による維持療法及び本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する本薬による維持療法及び本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用は治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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

## 審査報告 (2)

平成 27 年 4 月 13 日

### I. 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)
〔申請者名〕	全薬工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 9 月 26 日

### II. 審査内容

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

#### (1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、リツキシマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) による維持療法について、未治療のろ胞性リンパ腫 (以下、「FL」) 患者を対象とした海外第 III 相試験 (PRIMA 試験) において、無治療観察群と比較して維持療法群で、主要評価項目とされた無増悪生存期間の有意な延長が認められたこと等から、FL 患者に対する本薬による維持療法の有効性は示されたと判断した。また、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、再発又は難治性の FL 患者を対象に、寛解導入期における奏効率を有効性評価の指標とした海外第 III 相試験 (EORTC20981 試験) において、CHOP レジメン (シクロホスファミド水和物、ドキシソルビン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、及びプレドニゾン (本邦未承認) 又はプレドニゾロン) に対する本薬の上乗せ効果が認められたこと等から、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (以下、「B-NHL」) に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

#### (2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬による維持療法時、及び本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時に注意を要する有害事象は、既承認用法・用量での本薬投与時において注意を要する有害事象と同様であり、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎・肝炎の増悪、肝機能障害・黄疸、皮膚粘膜症状、骨髄抑制、感染症、進行性多巣性白質脳症、間質性肺炎、心障害、腎障害、消化管穿孔・閉塞、血圧下降及び可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状であると判断した。

また、機構は、FL 患者に対する維持療法及び B-NHL に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用投与における本薬の使用にあたって、造血器腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### (3) 臨床的位置付け及び用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付けについて」

の項における検討の結果、本薬による維持療法は、FL に対する寛解導入療法後の治療選択肢として、また、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は、CD20 陽性の B-NHL に対する寛解導入療法時の治療選択肢として位置付けられると判断した。

また、機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を新たに注意喚起した上で、本薬の CD20 陽性の B-NHL に係る用法・用量を以下のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

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/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本薬の投与間隔、投与時期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を対象とした臨床試験成績（J Clin Oncol 2012; 30: 4462-9 等）から、中・高悪性度リンパ腫に対しては本薬の維持投与に対する臨床的有用性は認められていないこと（審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (5) 1) 維持療法の投与対象について」の項参照）等も考慮した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、本薬を維持療法に用いる場合に、投与対象となる組織型が適切に選択可能となるよう、注意喚起を行うべきと考える。

機構は、以下のように考える。

専門協議での議論を踏まえ、本薬による維持療法の投与対象となる組織型が適切に選択可能となるよう、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起する必要があると判断した。

- CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本薬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。
- 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

以上より、機構は、CD20 陽性の B-NHL に係る用法・用量を以下のように設定すること、及び用法・用量に関連する使用上の注意の項では以下の旨を新たに注意喚起する必要があることについて申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### <用法・用量>

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/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗

悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。  
 維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量  
 375mg/m<sup>2</sup>を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。  
 （下線部追加）

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本薬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。
- 中・高悪性度リンパ腫に対する本薬の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本薬の投与間隔、投与時期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

(4) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「II. 3. (ii) <審査の概略> (3) 安全性について」及び「II. 3. (ii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬を維持療法及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に用いた場合に、新たに注目すべき安全上の懸念は認められていないことから、CD20 陽性の B-NHL を対象とした製造販売後調査を直ちに実施する必要はなく、通常的安全監視体制下で安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、医薬品リスク管理計画の概要、並びに医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画の概要については、下表のとおり、現行の内容を継続することが妥当であると判断した。

医薬品リスク管理計画の概要

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• infusion reaction</li> <li>• B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪</li> <li>• 肝機能障害、黄疸</li> <li>• 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の皮膚粘膜症状</li> <li>• 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少</li> <li>• 感染症</li> <li>• 進行性多巣性白質脳症</li> <li>• 間質性肺炎</li> <li>• 心障害</li> <li>• 腎障害</li> <li>• 消化管穿孔・閉塞</li> <li>• 血圧下降</li> <li>• 可逆性後白質脳症症候群</li> <li>• 腫瘍崩壊症候群（CD20 陽性の B-NHL、及び免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 免疫反応性の低下</li> <li>• 悪性腫瘍の発現</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用実態下における有効性（難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）（以下、「NS」））</li> </ul>		

**医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要**

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査（NS）</li> <li>• 使用成績調査（NS）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査による情報提供（NS）</li> <li>• 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS）</li> </ul>

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

**1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

**2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- 治験薬概要書の改訂に先立つ、治験責任医師及び実施医療機関の長に対する重篤な副作用等の未報告

**IV. 総合評価**

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]（変更なし）

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
4. 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
5. インジウム (<sup>111</sup>In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (<sup>90</sup>Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

[用法・用量]（下線部追加）

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

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

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> 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。

<ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回点滴静注する。

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

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

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

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m<sup>2</sup>を1回、点滴静注する。

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

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### [警告]（変更なし）

1. 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患及びネフローゼ症候群の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれる infusion reaction のうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。
  - (1) 血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL以上）など腫瘍量の多い患者
  - (2) 脾腫を伴う患者
  - (3) 心機能、肺機能障害を有する患者
3. 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高Al-P血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎不全による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。
4. B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。
5. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。
6. ゼヴァリン イットリウム（<sup>90</sup>Y）静注用セット及びゼヴァリン インジウム（<sup>111</sup>In）静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリン イットリウム（<sup>90</sup>Y）静注用セット及びゼヴァリン インジウム（<sup>111</sup>In）静注用セットの添付文書についても熟読す

ること。

[禁忌] (変更なし)

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

[効能・効果に関連する使用上の注意] (変更なし)

1. 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験をもつ医師又は施設により行うこと。
2. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により CD20 抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。
3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。
4. 難治性のネフローゼ症候群に用いる場合は、小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

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

参考にすること。

8. 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。