

審議結果報告書

平成 27 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ベルケイド注射用3mg
[一 般 名] ボルテゾミブ
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 17 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 5 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
21	上 6	一般に <u>MCL</u> が好発する年齢層の日本人では	一般に日本人では

以上

審査報告書

平成 27 年 5 月 19 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]	ベルケイド注射用 3mg
[一 般 名]	ボルテゾミブ
[申 請 者 名]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 10 月 17 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にボルテゾミブ 3mg を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (指定番号 : (22 薬) 第 235 号、平成 22 年 11 月 10 日付け薬食審査発 1110 第 2 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 27 年 5 月 19 日

[販 売 名] ベルケイド注射用 3mg
[一 般 名] ボルテゾミブ
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 17 日

[審査結果]

提出された資料から、本薬の未治療のマントル細胞リンパ腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、血小板減少症及び好中球減少症については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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] 多発性骨髄腫
マントル細胞リンパ腫
(下線部追加)

[用法・用量]

1. 未治療の多発性骨髄腫
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1、4、8、11、22、25、29、32 日目に静脈内投与又は皮下投与し、10 日間休薬 (33~42 日目) する。この 6 週間を 1 サイクルとし、4 サイクルまで投与を繰り返す。5 サイクル以降は、1 日 1 回、1、8、22、29 日目に静脈内投与又は皮下投与し、13 日間休薬 (30~42 日目) する。この 6 週間を 1 サイクルとし、9 サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。
2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫
通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を週 2 回、2 週間 (1、4、8、11 日目) 静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬 (12~21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。8 サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週 1 回、4 週間 (1、8、15、22 日目) 静脈内投与又は皮下投与した後、13 日間休薬 (23~35 日目) する。この 5 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。
3. マントル細胞リンパ腫
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1、4、8、11 日目に静脈内投与した後、10 日間休薬 (12~21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで (6 サイクル目に初めて奏効が認められた場合は 8 サイクルまで) 投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投

与することもできる。

(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 4 月 9 日

I. 申請品目

[販売名]	ベルケイド注射用 3mg
[一般名]	ボルテゾミブ
[申請者名]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 10 月 17 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にボルテゾミブ 3mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時効能・効果]	多発性骨髄腫 <u>マントル細胞リンパ腫</u>

(下線部追加)

[申請時用法・用量]	<p>1. 未治療の多発性骨髄腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1、4、8、11、22、25、29、32 日目に静脈内投与又は皮下投与し、10 日間休薬 (33~42 日目) する。この 6 週間を 1 サイクルとし、4 サイクルまで投与を繰り返す。5 サイクル以降は、1 日 1 回、1、8、22、29 日目に静脈内投与又は皮下投与し、13 日間休薬 (30~42 日目) する。この 6 週間を 1 サイクルとし、9 サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。</p> <p>2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫 通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を週 2 回、2 週間 (1、4、8、11 日目) 静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬 (12~21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。8 サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週 1 回、4 週間 (1、8、15、22 日目) 静脈内投与又は皮下投与した後、13 日間休薬 (23~35 日目) する。この 5 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。</p> <p>3. 未治療のマントル細胞リンパ腫 <u>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1、4、8、11 日目に静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬 (12~21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで (6 サイクルに初めて奏効が認められた場合は 8 サイクルまで) 投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。</u></p> <p>4. 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫 <u>通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1、4、8、11 日目に静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬 (12~21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。</u></p>
------------	---

(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、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」並びに「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

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

ボルテゾミブ（以下、「本薬」）は、Millennium Pharmaceuticals 社及び Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development 社（現 Janssen Research & Development 社）が共同開発したプロテアソーム阻害剤である。本薬は、ユビキチン-プロテアソーム系の 26S プロテアソームのキモトリプシン様部位に結合し、26S プロテアソーム活性を選択的に阻害することにより、NF- κ B の活性化の抑制等を介して腫瘍増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2006 年 10 月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として静脈内投与の用法で承認され、2011 年 9 月に効能・効果を「多発性骨髄腫」に変更する承認事項一部変更承認がなされている。また、2012 年 12 月に新投与経路として皮下投与を追加する承認事項一部変更承認がなされている。

(2) 開発の経緯等

マンツル細胞リンパ腫（以下、「MCL」）に対する本薬の臨床開発として、海外において、Millennium Pharmaceuticals 社により、再発又は難治性の MCL 患者を対象とした第Ⅱ相試験（M34103-053 試験、以下、「053 試験」）が 2003 年から実施された。また、Millennium Pharmaceuticals 社及び Janssen Research & Development 社により、未治療の MCL 患者を対象とした第Ⅲ相試験（26866138-LYM-3002 試験、以下、「LYM3002 試験」）が 2008 年から実施された。

米国では、053 試験を主要な試験成績として、2006 年 6 月に再発又は難治性の MCL に関する効能・効果を追加する承認申請が行われ、2006 年 12 月に「VELCADE (bortezomib) for Injection is indicated for the treatment of patients with mantle cell lymphoma who have received at least 1 prior therapy.」を効能・効果として静脈内投与の用法で承認された。その後、米国では、LYM3002 試験を主要な試験成績として、2014 年 7 月に承認申請が行われ、2014 年 10 月に効能・効果が「VELCADE is indicated for the treatment of patients with mantle cell lymphoma.」に変更された。

また、EU では、LYM3002 試験を主要な試験成績として、2014 年 6 月に MCL に関する効能・効果を追加する承認申請が行われ、2015 年 1 月に「VELCADE in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated mantle cell lymphoma who are unsuitable for haematopoietic stem cell transplantation.」を効能・効果として静脈内投与及び皮下投与の用法で承認された。

なお、2015 年 2 月時点において、本薬は MCL に関する効能・効果にて 80 の国又は地域で承認されている。

本邦では、2010 年 4 月に開催された第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、医療上の必要性に係る基準に該当すると判断され、同年 5 月に厚生労働省から申請者に対して本薬の MCL に対する開発が要請された（「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 22 年 5 月 21 日付け医政研発 0521 第 1 号・薬食審査発 0521 第 1 号））。当該要請を踏まえ、2010 年 5 月から、LYM3002 試験に本邦より参加し、今般、LYM3002 試験を主要な試験成績として、「マンツル細胞リンパ腫」を申請効能・効果とした本薬の承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、本薬は、「マンツル細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として、2010 年 11 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(22 薬) 第 235 号）。

2. 非臨床に関する資料

薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験

マンツル細胞リンパ腫に対する作用 (Leukemia 2008; 22: 179-85[参考資料])

ヒトマンツル細胞リンパ腫 (以下、「MCL」) 由来 SP53、MINO、Grant 519 及び Jeko-1 細胞株を用いて、ボルテゾミブ (以下、「本薬」) の増殖抑制作用が酸化還元色素を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は 10~20nmol/L であった。

SP53、MINO、Grant 519 及び Jeko-1 細胞株並びに MCL 患者 (3 例) から単離した腫瘍細胞を用いて本薬のアポトーシス誘導作用がアネキシン V 染色を指標に検討された。その結果、上記の細胞株及び患者由来腫瘍細胞のいずれにおいても、本薬によるアポトーシス誘導作用が認められた。

Jeko-1 細胞株を皮下移植した重症複合免疫不全 (SCID) マウスを用いて、本薬とリツキシマブ (遺伝子組換え) (以下、「リツキシマブ」) 及びシクロホスファミド水和物 (以下、「シクロホスファミド」) との併用投与による腫瘍増殖抑制作用等が検討された。その結果、本薬、リツキシマブ及びシクロホスファミドそれぞれの単独投与群、並びにリツキシマブ及びシクロホスファミド併用投与群と比較して、本薬、リツキシマブ及びシクロホスファミドの 3 剤併用投与群で有意な腫瘍増殖の抑制等が認められた。

<審査の概略>

機構は、本薬の既承認の効能・効果に対する承認審査時において、悪性腫瘍細胞に対する本薬の増殖抑制作用等が確認されていること (「平成 18 年 8 月 10 日付け審査報告書 ベルケイド注射用 3mg」参照) 及び本承認申請において提出された資料から、MCL に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

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>

今般の承認事項一部変更承認申請 (以下、「一変申請」) において、新たな臨床薬理試験成績は提出されていない。しかしながら、これまでに得られているボルテゾミブ (以下、「本薬」) の薬物動態 (以下、「PK」) に関する検討結果に基づき、(1) マンツル細胞リンパ腫 (以下、「MCL」) 患者と既承認の効能・効果である多発性骨髄腫 (以下、「MM」) 患者との間での本薬の PK の差異、及び (2) MCL 患者における本薬の PK の国内外差について、申請者はそれぞれ以下のように説明している。

(1) MCL 患者と MM 患者との間での本薬の PK の差異

MCL を含む非ホジキンリンパ腫患者又は MM 患者を対象とした海外第 I 相試験 (26866138-CAN-1006 試験) で得られた本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、本薬を静脈内投与した際の PK に MCL 患者と MM 患者との間で明確な差異は認められていないと考える。

本薬の PK パラメータ

対象患者	n	t _{max} (h) *	C _{max} (ng/mL)	AUC _{72h} (ng·h/mL)
MCL 患者	4	0.08 (0.08, 0.10)	117±8.4	238±78.0
MM 患者	14	0.08 (0.07, 0.10)	132±57.7	220±40.3

平均値±標準偏差、*：中央値 (範囲)

(2) MCL 患者における本薬の PK の国内外差

日本人 MCL 患者における本薬の PK を検討した臨床試験成績は得られていないものの、下記の点を考慮すると、MCL 患者に本薬を静脈内投与した際の PK に明確な国内外差はないと考える。

- MM患者に本薬を静脈内投与した際のPKに明確な国内外差は認められていないと考えること（「平成24年11月8日付け審査報告書 ベルケイド注射用3mg」参照）。
- 上記（1）における検討に基づくこと、本薬を静脈内投与した際のPKに、MCL患者とMM患者との間で明確な差異は認められていないと考えること。

<審査の概略>

（1）MCL患者に対する本薬の皮下投与について

今般の一変申請で提出された、MCL患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（26866138-LYM-3002試験、以下、「LYM3002試験」）及び海外第Ⅱ相試験（M34103-053試験、以下、「053試験」）における本薬の投与経路としては静脈内投与のみが設定されていた。一方、本一変申請における申請用法・用量としては静脈内投与及び皮下投与が設定されていた。

申請者は、下記の臨床薬理学的な観点から、MCL患者に対して本薬を皮下投与した際の曝露量は静脈内投与時と大きく異ならないと推察されることから、MCL患者に対する本薬の投与経路として皮下投与を設定することは可能と考える旨を説明している。

- 外国人MCL患者と外国人MM患者との間で、本薬を静脈内投与した際のPKに明確な差異は認められていないこと（「<提出された資料の概略>（1）MCL患者とMM患者との間での本薬のPKの差異」の項参照）。
- 外国人MM患者に本薬を皮下投与した際のAUC_{last}は静脈内投与時と同程度であることが示されていること（「平成24年11月8日付け審査報告書 ベルケイド注射用3mg」参照）。
- MCL患者における本薬のPKに明確な国内外差はないと推察されること（「<提出された資料の概略>（2）MCL患者における本薬のPKの国内外差」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

MCL患者に本薬を皮下投与した際のPK、及び日本人MCL患者における本薬のPKを検討した臨床試験成績は得られておらず、MCL患者に対する本薬の投与経路として皮下投与を設定することの臨床薬理学的な根拠は十分に得られていないと考える。なお、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・用量の設定に関する審査の概要は、「(ii) <審査の概略>（4）用法・用量について」の項に記載する。

（2）薬物動態学的相互作用について

LYM3002試験において、本薬、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「リツキシマブ」）、シクロホスファミド水和物（以下、「シクロホスファミド」）、ドキシソルビシン塩酸塩（以下、「ドキシソルビシン」）及びプレドニゾンの併用投与（以下、「VcR-CAPレジメン」）の有効性及び安全性が検討された。申請者は、VcR-CAPレジメンにおける薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験成績は得られていないものの、VcR-CAPレジメンに含まれる各薬剤のPKに関する以下の情報（「ベルケイド注射用3mg添付文書」、「リツキサン注10mg/mL添付文書」、「注射用エンドキサン100mg、同500mg添付文書」、「アドリアシン注用10、同注用50添付文書」及び「プレドニン錠5mg添付文書」参照）を考慮すると、本薬と併用する各薬剤との間で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旨を説明している。

- MM患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（JNJ-26866138-JPN-MM-102試験、以下、「JPN-MM-102試験」）において、メルファラン及びプレドニゾンとの併用投与は、本薬のPKに明確な影響を及ぼさないことが示されていること（「平成23年8月15日付け審査報告書 ベルケイド注射用3mg」参照）。
- VcR-CAPレジメンの各薬剤のうち、プレドニゾン以外は注射剤であることから、各薬剤間で吸収過程における薬物動態学的相互作用が発現する可能性はないと考えること。
- 血漿中タンパク結合率が90%を超える薬剤はプレドニゾンのみであることから、VcR-CAPレジメンにおいて、各薬剤の血漿中非結合型分率が単独投与時と比較して大

大きく変動する可能性は低いと考えること。

- 本薬の代謝酵素である CYP1A2、2C19 及び 3A4 に対する阻害又は誘導を介した薬物動態学的相互作用について、リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルビシン及びプレドニゾロンの添付文書において注意喚起は行われておらず、また、シクロホスファミド、ドキシソルビシン及びプレドニゾロンの代謝酵素に対して本薬が阻害又は誘導作用を有することは示されていない（「ベルケイド注射用 3mg 初回承認申請資料概要」参照）。さらに、リツキシマブは生体内での異化により消失し、本薬とリツキシマブの代謝経路は異なると考えられる。以上より、本薬と各薬剤との間で代謝過程における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こと。
- いずれの薬剤も消失における腎排泄の寄与は小さく、各薬剤間で腎排泄過程における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こと。

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、VcR-CAP レジメンにおける薬物動態学的相互作用に関する情報は限られていることを考慮すると、当該情報については、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、国際共同第Ⅲ相試験1試験及び海外で実施された第Ⅱ相試験1試験の計2試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第Ⅱ相試験1試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量	主な評価項目
評価	国際共同	26866138-LYM-3002	Ⅲ	HDT/SCT の適応とならない未治療の MCL	487 ①243 ②244	①VcR-CAP ②R-CHOP	有効性 安全性
	海外	M34103-053	Ⅱ	再発又は難治性の MCL	155	21 日間を 1 サイクルとして、本薬 1 回 1.3mg/m ² を第 1、4、8 及び 11 日目に静脈内投与	有効性 安全性
参考	海外	26866138-LYM-2034	Ⅱ	未治療の非胚中心 B 細胞型 DLBCL	164 ①84 ②80	①VcR-CAP ②R-CHOP	有効性 安全性

HDT/SCT：造血幹細胞移植併用大量化学療法、MCL：マンツル細胞リンパ腫、DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験における VcR-CAP レジメン、並びにリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン硫酸塩（以下、「ビンクリスチン」）及びプレドニゾンとの併用投与（以下、「R-CHOP レジメン」）の用法・用量は下表のとおりであった。

	用法・用量
VcR-CAP	21 日間を 1 サイクルとして、本薬 1 回 1.3mg/m ² を第 1、4、8 及び 11 日目に静脈内投与、R375mg/m ² 、CPA750mg/m ² 及び DXR50mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与並びに PSL100mg/m ² を第 1～5 日目に経口投与する。
R-CHOP	21 日間を 1 サイクルとして、R375mg/m ² 、CPA750mg/m ² 、DXR50mg/m ² 及び VCR1.4mg/m ² （最大 2mg）を第 1 日目に静脈内投与並びに PSL100mg/m ² を第 1～5 日目に経口投与する。

R：リツキシマブ（遺伝子組換え）、CPA：シクロホスファミド水和物、DXR：ドキシソルビシン塩酸塩、VCR：

ビンクリスチン硫酸塩、PSL：プレドニゾン

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」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国際共同試験

国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : 26866138-LYM-3002 試験<2008年5月～実施中 [データカットオフ: 2013年12月2日] >)

造血幹細胞移植併用大量化学療法 (以下、「HDT/SCT」) の適応とならない病期Ⅱ～Ⅳ期の未治療のMCL患者 (目標症例数: 486例) を対象に、VcR-CAPレジメンの有効性及び安全性をR-CHOPレジメンと比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む28カ国128施設で実施された。

VcR-CAPレジメン及びR-CHOPレジメンの投与期間は、疾患進行又は中止基準に合致するまで最大6サイクル (6サイクル目に初めて奏効が認められた場合は最大8サイクル) 投与することとされた。

本試験に登録された487例 (VcR-CAP群243例、R-CHOP群244例) 全例がintent-to-treat (以下、「ITT」) 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT集団のうち、いずれかの治験薬を1回以上投与された482例 (VcR-CAP群240例、R-CHOP群242例) が安全性の解析対象とされた。

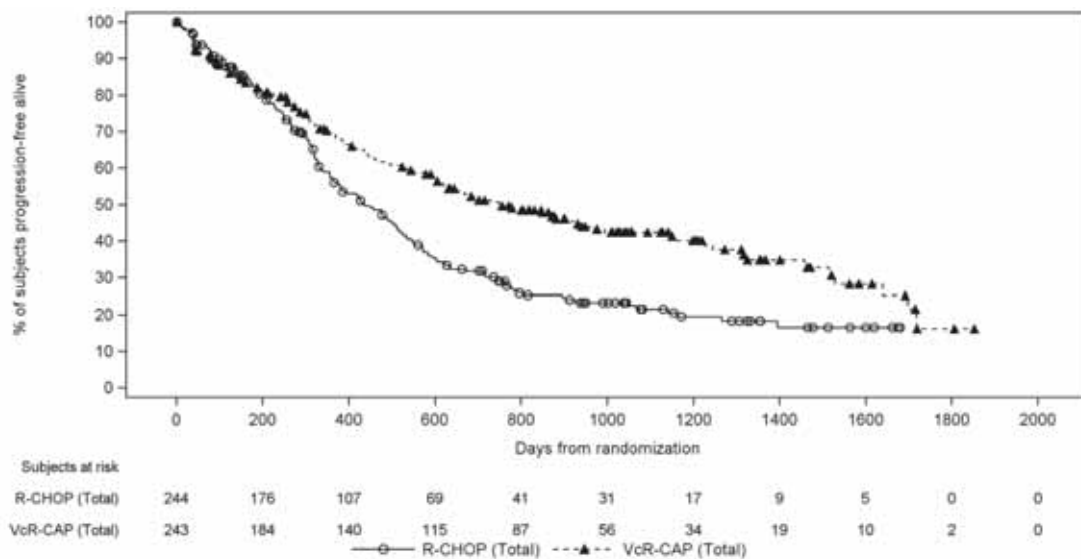
本試験の主要評価項目は、独立判定委員会 (以下、「IRC」) 判定に基づく無増悪生存期間 (以下、「PFS」) と設定された。また、本試験では、173件 (目標イベント数は295件) のPFSイベントが発生した時点で有効性の評価を目的とした中間解析が実施され、独立データモニタリング委員会から試験の継続が勧告された。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数が用いられた。

有効性について、IRC判定に基づくPFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

PFSの解析結果 (ITT 集団、IRC 判定、2013年12月2日データカットオフ)

	VcR-CAP 群	R-CHOP 群
例数	243	244
死亡又は増悪数 (%)	133 (54.7)	165 (67.6)
中央値 [95%信頼区間] (日)	751 [604, 969]	437 [365, 513]
ハザード比 [95%信頼区間] *1	0.63 [0.50, 0.79]	
p 値 (両側) *2	<0.001	

*1: 層別因子 (国際予後指標 (以下、「IPI」) 及び病期) により調整した Cox 回帰、*2: IPI 及び病期を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準両側 0.048



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、IRC 判定、2013 年 12 月 2 日データカットオフ)

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後30日以内の死亡は、VcR-CAP群11例、R-CHOP群14例に認められた。これらの死亡例のうち、疾患進行による死亡例（VcR-CAP群2例、R-CHOP群1例）を除く患者の死因は、VcR-CAP群では、肺炎及び肺塞栓症各2例、敗血症性ショック、発熱性好中球減少症/肺炎/敗血症/心不全、死亡（死因不明）、誤嚥性肺炎及び左室機能不全/誤嚥各1例、R-CHOP群では、心筋虚血、腫瘍崩壊症候群/急性左室不全、肺炎/心肺停止、急性呼吸不全/気管支肺炎、敗血症、胸水/心肺停止、心臓死、心肺不全/呼吸困難/頻脈、急性心不全、死亡（死因不明）、心房細動/左室不全、呼吸困難/胸痛及び低血圧/下痢/腎不全/呼吸窮迫/痙攣/心停止各1例であった。このうち、VcR-CAP群の肺炎2例、肺塞栓症、発熱性好中球減少症/肺炎/敗血症/心不全及び左室機能不全/誤嚥各1例、R-CHOP群の腫瘍崩壊症候群、肺炎、急性呼吸不全/気管支肺炎、敗血症、急性心不全、心房細動/左室不全及び低血圧/下痢/腎不全/呼吸窮迫/痙攣各1例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

(2) 海外臨床試験

海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1 : M34103-053 試験<2003年6月~2007年8月>)

再発又は難治性の MCL 患者（目標症例数：152 例）を対象に、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、海外 35 施設で実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、本薬 1 回 1.3mg/m² を第 1、4、8 及び 11 日目に静脈内投与することとされ、中止基準に合致するまで最大 17 サイクル投与することとされた。

本試験に登録された 155 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた無増悪期間 (TTP) の中央値 [95%信頼区間] (日) は、189 [123, 211] であった。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後 28 日以内の死亡は 12 例に認められた。これらの死亡例のうち、疾患進行による死亡例 6 例を除く患者の死因は、呼吸不全 2 例、肺炎/敗血症/心肺停止、敗血症、腸閉塞及び敗血症/肺胞出血/多臓器不全各 1 例であり、このうち、呼吸不全、敗血症/心肺停止、敗血症及び敗血症/肺胞出血/多臓器不全各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

<参考資料>

(1) 海外臨床試験

海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4.1 : 26866138-LYM-2034試験<2010年1月~2013年6月>)

未治療の非胚中心 B 細胞型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者 (目標症例数 : 164 例) を対象に、VcR-CAP レジメンの有効性及び安全性を R-CHOP レジメンと比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 57 施設で実施された。

本試験に登録された 164 例 (VcR-CAP 群 84 例、R-CHOP 群 80 例) のうち、治験薬を投与された 161 例 (VcR-CAP 群 82 例、R-CHOP 群 79 例) が安全性の解析対象とされた。投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は、VcR-CAP 群 3 例、R-CHOP 群 3 例に認められた。これらの死亡例のうち、VcR-CAP 群の疾患進行による死亡例 1 例を除く患者の死因は、VcR-CAP 群では、心停止及び上部消化管出血各 1 例、R-CHOP 群では、心停止、敗血症性ショック及び呼吸不全各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、HDT/SCT の適応とならない未治療の MCL 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

機構は、LYM3002 試験の対照群として R-CHOP レジメンを設定した理由等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

LYM3002 試験の計画時点において、HDT/SCT の適応とならない未治療の MCL 患者に対する標準的な治療は確立されていなかった。しかしながら、未治療の MCL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾンの併用投与である CHOP レジメンと比較して R-CHOP レジメンは、主要評価項目とされた完全奏効率及び奏効率の有意な改善を示し、PFS の有意な延長は認められなかったものの CHOP 群を上回る傾向が認められたことが報告 (J Clin Oncol 2005; 23: 1984-92) されていた。LYM3002 試験の計画当時の海外の代表的な診療ガイドラインである米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas (以下、「NCCN ガイドライン」) (v.1.2006) では、当該試験成績に基づき R-CHOP レジメンが未治療の MCL 患者に対して推奨されていたこと等から、LYM3002 試験の対照群として R-CHOP レジメンを設定した。なお、R-CHOP レジメンにおけるプレドニゾンの用法・用量として複数の報告 (J Clin Oncol 2002; 20: 1288-94) がされていたが、LYM3002 試験では上記の海外第Ⅲ相試験のプレドニゾンの用法・用量 (100mg/m² を 1~5 日目に経口投与) を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目について

機構は、LYM3002 試験の主要評価項目として IRC 判定による PFS を設定したこと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。

LYM3002 試験の対象とされた HDT/SCT の適応とならない未治療の MCL 患者に対して、治癒が期待できる治療法はなく、また、再発後の MCL 患者には救援化学療法が行われている (Crit Rev Oncol Hematol 2012; 82: 78-101)。以上の点を考慮すると、HDT/SCT の適応とならない未治療の MCL 患者の PFS を延長させることは、救援化学療法の開始を遅らせることにつながり、臨床的に意義があり、さらに、全生存期間 (以下、「OS」) の延長も期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

HDT/SCT の適応とならない未治療の MCL 患者に対する治療は延命を期待して施行されること、及び PFS が OS の代替指標であるとのコンセンサスは得られていないことから、LYM3002 試験の主要評価項目として OS を設定すべきであったと考える。しかしながら、HDT/SCT の適応とならない MCL 患者に対して、これまでに time-to-event の延長が検証された治療法はないこと等を考慮すると、未治療の MCL 患者において PFS が延長することには一定の臨床的意義があり、OS の結果についても確認した上で、IRC 判定による PFS の結果に基づき本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

3) 有効性の評価結果について

LYM3002 試験において、主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、R-CHOP 群に対する VcR-CAP 群の優越性が示された(「<提出された資料の概略><評価資料>(1) 国際共同試験」の項参照)。

また、感度分析として実施された治験担当医師判定による PFS の結果は下表のとおりであった。

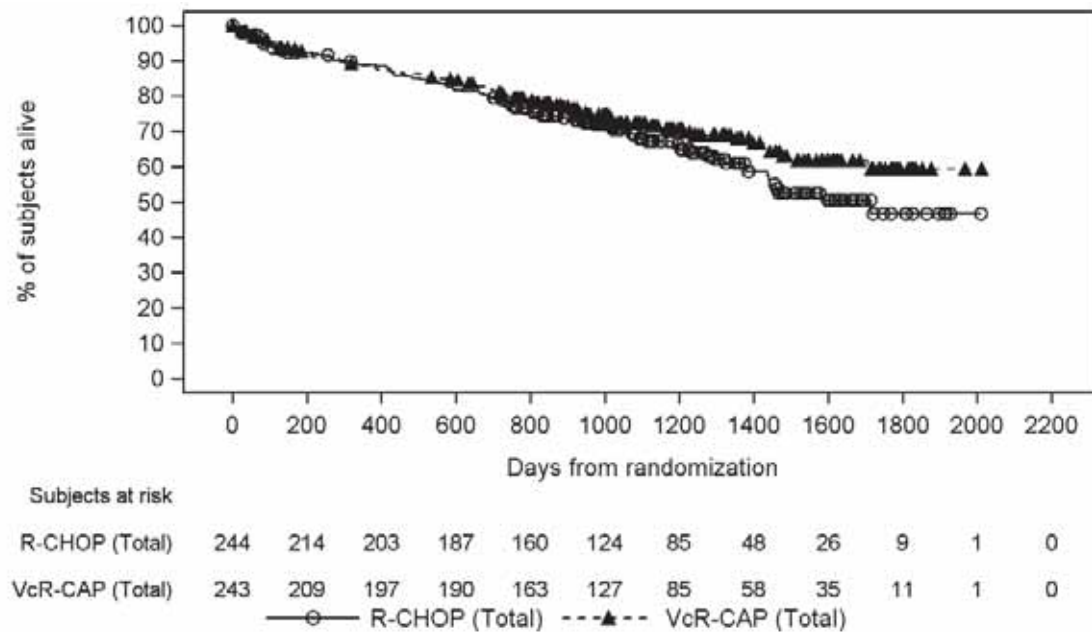
	VcR-CAP 群	R-CHOP 群
例数	243	244
死亡又は増悪数 (%)	128 (52.7)	179 (73.4)
中央値 [95%信頼区間] (日)	934 [763, 1136]	490 [427, 561]
ハザード比 [95%信頼区間] *1	0.51 [0.41, 0.65]	
p 値 (両側) *2	<0.001	

*1: 層別因子 (IPI 及び病期) により調整した Cox 回帰、*2: IPI 及び病期を層別因子とした層別 log-rank 検定

また、副次評価項目の一つとされた OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

	VcR-CAP 群	R-CHOP 群
例数	243	244
死亡数 (%)	71 (29.2)	87 (35.7)
中央値 [95%信頼区間] (日)	NE [1,704, NE]	1,714 [1,436, NE]
ハザード比 [95%信頼区間] *1	0.80 [0.59, 1.10]	
p 値 (両側) *2	0.173	

NE: 推定不能、*1: 層別因子 (IPI 及び病期) により調整した Cox 回帰、*2: IPI 及び病期を層別因子とした層別 log-rank 検定



OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2013 年 12 月 2 日データカットオフ)

機構は、以下のように考える。

LYM3002 試験において、主要評価項目とされた IRC 判定による PFS に加えて、治験担当医師判定による PFS についても R-CHOP 群に対する VcR-CAP 群の優越性が示され、その効果の大きさは臨床的意義がある結果であると判断した。また、VcR-CAP 群では、R-CHOP 群と比較して OS が劣る傾向は認められなかった。

以上の結果から、LYM3002 試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

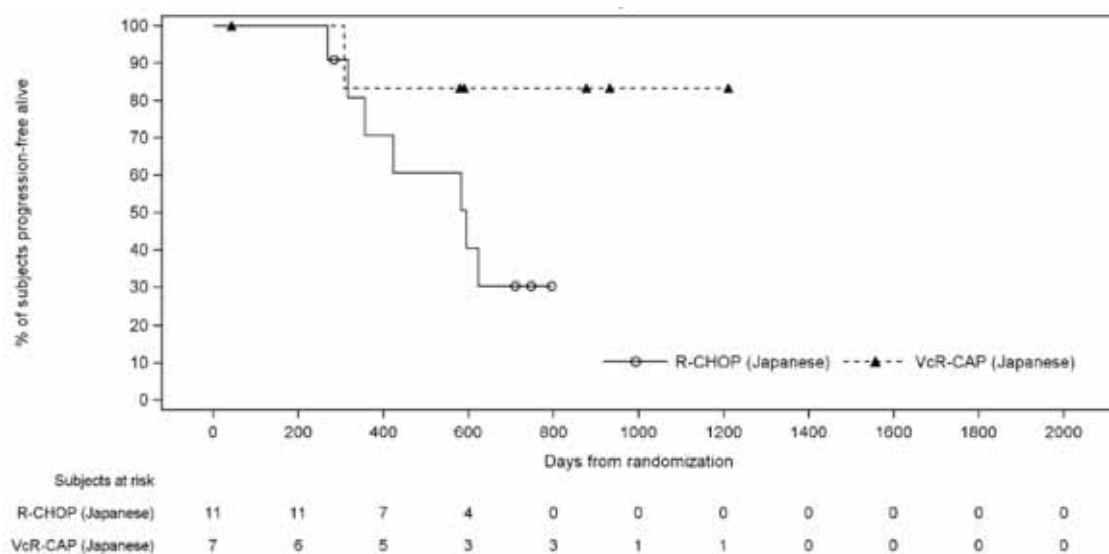
4) 日本人患者における有効性について

LYM3002 試験の日本人集団における IRC 判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

日本人患者における PFS の解析結果 (ITT 集団、IRC 判定、2013 年 12 月 2 日データカットオフ)

	VcR-CAP 群	R-CHOP 群
例数	7	11
死亡又は増悪数 (%)	1 (14.3)	7 (63.6)
中央値 [95%信頼区間] (日)	NE [308, NE]	595 [316, NE]
ハザード比 [95%信頼区間] *1	0.39 [0.04, 3.52]	
p 値 (両側) *2	0.384	

NE：推定不能、*1：層別因子 (IPI 及び病期) により調整した Cox 回帰、*2：IPI 及び病期を層別因子とした層別 log-rank 検定



日本人患者における PFS の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、IRC 判定、2013 年 12 月 2 日データカットオフ)

機構は、以下のように考える。

LYM3002 試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、LYM3002 試験成績を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、PFS のハザード比の点推定値の結果等から、日本人集団においても全体集団の結果と同様の傾向が認められており、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると判断した。

(2) 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、本薬の安全性プロファイルについて、MCL 患者と既承認の効能・効果である MM 患者との間に大きな差異はなく、MCL 患者において新たに問題となる有害事象の発現は認められていないと判断した。したがって、MM 患者に対して本薬の投与時に注意が必要と判断された事象 (肺障害、心毒性、神経毒性、血液毒性、低血圧、消化器毒性、腫瘍崩壊症候群、感染症等) (「平成 18 年 8 月 10 日付け審査報告書 ベルケイド注射用 3mg」、「平成 23 年 8 月 15 日付け審査報告書 ベルケイド注射用 3mg」及び「平成 24 年 11 月 8 日付け審査報告書 ベルケイド注射用 3mg」参照) の発現は、MCL 患者に対する使用においても引き続き注意が必要であると判断した。

また、機構は、本薬を MCL 患者に使用する場合においても、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、有害事象の観察や管理、本薬及び併用薬の休薬・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) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、LYM3002 試験において認められた安全性情報を基に、MCL 患者における本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

LYM3002 試験における、VcR-CAP 群及び R-CHOP 群の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (LYM3002 試験)

	例数 (%)	
	VcR-CAP 群 240 例	R-CHOP 群 242 例
全有害事象	238 (99.2)	238 (98.3)
Grade 3 以上の有害事象	223 (92.9)	206 (85.1)
Grade 5 の有害事象	16 (6.7)	17 (7.0)
重篤な有害事象	90 (37.5)	72 (29.8)
投与中止に至った有害事象	21 (8.8)	17 (7.0)
休薬に至った有害事象		
本薬	180 (75.0)	NA
リツキシマブ	2 (0.8)	1 (0.4)
シクロホスファミド	9 (3.8)	1 (0.4)
ドキシソルピシン	8 (3.3)	0
ピンクリスチン	NA	20 (8.3)
プレドニゾン	6 (2.5)	3 (1.2)
減量に至った有害事象		
本薬	97 (40.4)	NA
リツキシマブ	0	1 (0.4)
シクロホスファミド	75 (31.3)	26 (10.7)
ドキシソルピシン	41 (17.1)	17 (7.0)
ピンクリスチン	NA	11 (4.5)
プレドニゾン	22 (9.2)	19 (7.9)

NA：該当なし

R-CHOP 群と比較して VcR-CAP 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、全 Grade では、好中球減少症 (VcR-CAP 群：87.9%、R-CHOP 群：73.6%、以下、同順)、血小板減少症 (72.1%、19.0%)、貧血 (50.8%、37.2%)、白血球減少症 (50.0%、38.4%)、リンパ球減少症 (30.8%、13.2%)、下痢 (30.4%、9.1%)、発熱 (29.2%、15.3%)、悪心 (24.6%、13.6%) 及び咳嗽 (20.4%、8.3%) であった。R-CHOP 群と比較して VcR-CAP 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 (84.6%、66.9%)、血小板減少症 (56.7%、5.8%)、白血球減少症 (43.8%、29.3%) 及びリンパ球減少症 (27.9%、8.7%) であった。一方、R-CHOP 群で VcR-CAP 群よりも発現率が 10%以上高かった有害事象及び 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。また、R-CHOP 群と比較して VcR-CAP 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 (10.8%、8.3%)、肺炎 (7.9%、2.9%)、発熱 (4.2%、1.7%) 及び血小板減少症 (3.3%、0.4%) であった。R-CHOP 群と比較して VcR-CAP 群で発現率が 10%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

VcR-CAP 群において、10%以上に発現した本薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 143/240 例 (59.6%)、血小板減少症 67/240 例 (27.9%) 及び白血球減少症 51/240 例 (21.3%) であり、10%以上に発現した本薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症 33/240 例 (13.8%) であった。

機構は、MCL 患者と既承認の効能・効果である MM 患者における本薬の安全性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。

MCL 患者を対象とした LYM3002 試験の VcR-CAP 群及び 053 試験の本薬群と、未治療の MM 患者を対象とした 26866138-MMY-3002 試験 (以下、「MMY-3002 試験」) のメルファラン、プレドニゾン及び本薬との併用投与群 (以下、「MPB 群」) 並びに再発又は難治性の MM 患者を対象とした 7 試験 (JNJ-26866138-JPN-MM-101 試験、JNJ-26866138-JPN-MM-201 試験、M34100-024 試験、M34100-025 試験、M34101-029 試験、M34101-039 試験及び 26866138-MMY-3021 試験 (以下、「MMY-3021 試験」)) に組み入れられた患者のうち、

本薬の開始用量を 1.3mg/m² として静脈内投与された本薬単独投与群を比較した。
MCL 患者及び MM 患者における安全性の概要は、下表のとおりであった。

疾患別の安全性の概要 (LYM3002 試験、053 試験、MMY-3002 試験及び 7 試験併合解析)

	例数 (%)			
	MCL 患者		MM 患者	
	LYM3002 試験 VcR-CAP 群 240 例	053 試験 本薬単独群 155 例	MMY-3002 試験 MPB 群 369 例	7 試験併合解析 本薬単独群 660 例
全有害事象	238 (99.2)	152 (98.1)	367 (99.5)	659 (99.8)
Grade 3 以上の有害事象	223 (92.9)	109 (70.3)	337 (91.3)	527 (79.8)
Grade 5 の有害事象	16 (6.7)	5 (3.2)	31 (8.4)	9 (1.4)
重篤な有害事象	90 (37.5)	61 (39.4)	178 (48.2)	312 (47.3)
投与中止に至った有害事象	21 (8.8)	41 (26.5)	63 (17.1)	232 (35.2)
本薬の休薬に至った有害事象	180 (75.0)	37 (23.9)	292 (79.1)	395 (59.8)
本薬の減量に至った有害事象	97 (40.4)	57 (36.8)	184 (49.9)	281 (42.6)

再発又は難治性の MCL 患者及び MM 患者について、7 試験併合解析と比較して 053 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は、疲労 (053 試験 : 65.2%、7 試験併合解析 : 46.5%、以下、同順)、末梢性ニューロパチー (39.4%、27.3%)、末梢性浮腫 (29.7%、17.9%) 及び末梢性感覚ニューロパチー (27.7%、13.2%) であり、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。一方、053 試験と比較して 7 試験併合解析で発現率が 10%以上高かった有害事象は、悪心 (43.9%、56.4%)、血小板減少症 (21.3%、39.5%)、発熱 (19.4%、36.2%)、貧血 (18.1%、33.5%)、好中球減少症 (6.5%、23.0%)、筋攣縮 (5.2%、15.8%)、四肢痛 (4.5%、18.2%)、骨痛 (1.9%、15.5%) 及び背部痛 (1.3%、16.2%) であり、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症 (11.0%、29.7%)、好中球減少症 (3.9%、16.4%) 及び貧血 (3.2%、11.4%) であった。

以上より、既承認の効能・効果である MM 患者と比較して、MCL 患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれの事象も本薬で特徴的な既知の事象であり、新たに注意すべき安全上の問題は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

LYM3002 試験の結果から、MCL 患者において R-CHOP 群と比較して VcR-CAP 群で血液毒性等の有害事象の発現率の上昇が認められたものの、VcR-CAP 群で認められた有害事象のプロファイルは、使用される個々の薬剤で既知の有害事象の範囲内であった。また、Grade 5、重篤及び投与中止に至った有害事象の発現率については両群で大きな差異がなかったことを考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な経験と知識を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬及び併用薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、VcR-CAP レジメンとして MCL 患者に使用する場合においても本薬は忍容可能であると判断した。なお、MM 患者において本薬投与時に注意を要する有害事象については、MCL 患者においても発現に引き続き注意が必要であると判断した。

2) 日本人患者における安全性について

申請者は、LYM3002 試験成績を基に、本薬の安全性プロファイルの国内外差について、以下のように説明している。

LYM3002 試験における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の国内外差の概要 (LYM3002 試験)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	VcR-CAP 群 7 例	R-CHOP 群 11 例	VcR-CAP 群 233 例	R-CHOP 群 231 例
全有害事象	7 (100)	11 (100)	231 (99.1)	227 (98.3)
Grade 3 以上の有害事象	7 (100)	11 (100)	216 (92.7)	195 (84.4)
Grade 5 の有害事象	0	0	16 (6.9)	17 (7.4)
重篤な有害事象	0	1 (9.1)	90 (38.6)	71 (30.7)
投与中止に至った有害事象	1 (14.3)	0	20 (8.6)	17 (7.4)
休薬に至った有害事象				
本薬	7 (100)	NA	173 (74.2)	NA
リツキシマブ	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)
シクロホスファミド	0	0	9 (3.9)	1 (0.4)
ドキシソルビシン	0	0	8 (3.4)	0
ビンクリスチン	NA	1 (9.1)	NA	19 (8.2)
プレドニゾン	0	0	6 (2.6)	3 (1.2)
減量に至った有害事象				
本薬	5 (71.4)	NA	92 (39.5)	NA
リツキシマブ	0	0	0	1 (0.4)
シクロホスファミド	5 (71.4)	1 (9.1)	70 (30.0)	25 (10.8)
ドキシソルビシン	5 (71.4)	2 (18.2)	36 (15.5)	15 (6.5)
ビンクリスチン	NA	0	NA	11 (4.5)
プレドニゾン	1 (14.3)	4 (36.4)	21 (9.0)	15 (6.5)

NA：該当なし

また、LYM3002 試験の VcR-CAP 群において、日本人患者又は外国人患者のいずれかで 20%以上に発現した有害事象は下表のとおりであった。

VcR-CAP 群の日本人患者又は外国人患者のいずれかで発現率が 20%以上の有害事象 (LYM3002 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.16.0)	例数 (%)			
	日本人患者 7 例		外国人患者 233 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	7 (100)	7 (100)	231 (99.1)	216 (92.7)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	7 (100)	7 (100)	204 (87.6)	196 (84.1)
血小板減少症	6 (85.7)	5 (71.4)	167 (71.7)	131 (56.2)
貧血	4 (57.1)	0	118 (50.6)	37 (15.9)
リンパ球減少症	3 (42.9)	3 (42.9)	71 (30.5)	64 (27.5)
発熱性好中球減少症	3 (42.9)	3 (42.9)	38 (16.3)	33 (14.2)
白血球減少症	2 (28.6)	2 (28.6)	118 (50.6)	103 (44.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	4 (57.1)	0	52 (22.3)	15 (6.4)
末梢性浮腫	2 (28.6)	0	35 (15.0)	1 (0.4)
倦怠感	2 (28.6)	0	2 (0.9)	0
発熱	1 (14.3)	0	69 (29.6)	8 (3.4)
胃腸障害				
下痢	3 (42.9)	1 (14.3)	70 (30.0)	11 (4.7)
便秘	6 (85.7)	0	54 (23.2)	1 (0.4)
悪心	4 (57.1)	0	55 (23.6)	1 (0.4)
口内炎	2 (28.6)	0	24 (10.3)	3 (1.3)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	3 (42.9)	1 (14.3)	51 (21.9)	11 (4.7)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.16.0)	例数 (%)			
	日本人患者 7例		外国人患者 233例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性ニューロパチー	2 (28.6)	0	17 (7.3)	4 (1.7)
味覚異常	2 (28.6)	0	4 (1.7)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	0	0	49 (21.0)	3 (1.3)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	5 (71.4)	0	41 (17.6)	2 (0.9)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	4 (57.1)	0	29 (12.4)	2 (0.9)
発疹	2 (28.6)	0	11 (4.7)	0
精神障害				
不眠症	3 (42.9)	0	24 (10.3)	1 (0.4)
臨床検査				
体重増加	2 (28.6)	0	4 (1.7)	0

LYM3002 試験の VcR-CAP 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20% 以上高かった有害事象は、便秘、食欲減退、脱毛症、疲労、悪心、不眠症、倦怠感、発熱性好中球減少症、体重増加、味覚異常、発疹、末梢性感覚ニューロパチー及び末梢性ニューロパチーであった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症、低リン酸血症、肝機能異常及び帯状疱疹であった。一方、日本人患者と比較して外国人患者で発現率が 20%以上高かった有害事象は、白血球減少症及び咳嗽であった。また、日本人患者と比較して外国人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少症及び貧血であった。また、日本人患者で認められた本薬の投与中止に至った有害事象は高血圧であり、当該事象により本薬の投与中止に至った外国人患者は認められなかった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症（日本人患者：6/7 例（85.7%）、外国人患者：137/233 例（58.8%）、以下、同順）及び発熱性好中球減少症（2/7 例（28.6%）、15/233 例（6.4%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった本薬の減量に至った有害事象は、発熱性好中球減少症（2/7 例（28.6%）、14/233 例（6.0%））、末梢性感覚ニューロパチー（2/7 例（28.6%）、20/233 例（8.6%））及び下痢（1/7 例（14.3%）、2/233 例（0.9%））であった。

機構は、以下のように考える。

日本人 MCL 患者における本薬の投与経験は極めて限られており、国内外の MCL 患者における安全性プロファイルの比較には限界があるが、LYM3002 試験において、外国人患者と比較して日本人患者では、全 Grade 及び Grade 3 以上、並びに減量又は休薬に至った有害事象の発現率が高いものの、Grade 5 及び重篤な有害事象の発現率に大きな差異はなく、休薬・減量・投与中止等の適切な対応により、本薬は忍容可能と考える。ただし、外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が高い傾向が認められた有害事象については注意が必要であり、臨床試験における国内外の安全性の差異に関する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られる。

機構は、以下の項では、下記の理由から、血液毒性及び B 型肝炎ウイルス（以下、「HBV」）の再活性化について検討を行った。

- LYM3002 試験において R-CHOP 群と比較して VcR-CAP 群で血液毒性の発現率が高く、本一変申請において血液毒性に基づく本薬の用量調節が必要と判断されたこと。

- HBV の再活性化について、直近の承認事項一部変更承認取得以降に添付文書の改訂を行ったこと（「平成 25 年 9 月 17 日付け薬食安発 0917 第 1 号 別紙 10」参照）。

3) 血液毒性

申請者は、本薬投与による血液毒性について、以下のように説明している。

LYM3002 試験における血液毒性（MedDRA 器官別大分類の「血液及びリンパ系障害」に該当する事象）の発現状況は下表のとおりであった。

血液毒性の発現状況（LYM3002 試験）				
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)			
	LYM3002 試験			
	VcR-CAP 群 240 例		R-CHOP 群 242 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液及びリンパ系障害	225 (93.8)	218 (90.8)	207 (98.3)	185 (76.4)
好中球減少症	211 (87.9)	203 (84.6)	178 (73.6)	162 (66.9)
血小板減少症	173 (72.1)	136 (56.7)	46 (19.0)	14 (5.8)
貧血	122 (50.8)	37 (15.4)	90 (37.2)	33 (13.6)
白血球減少症	120 (50.0)	105 (43.8)	93 (38.4)	71 (29.3)
リンパ球減少症	74 (30.8)	67 (27.9)	32 (13.2)	21 (8.7)
発熱性好中球減少症	41 (17.1)	36 (15.0)	34 (14.0)	33 (13.6)
白血球増加症	8 (3.3)	3 (1.3)	3 (1.2)	1 (0.4)
好中球増加症	3 (1.3)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
好酸球増加症	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0
血小板増加症	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0
骨髓機能不全	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
凝固異常	1 (0.4)	0	0	0
リンパ節症	1 (0.4)	0	0	0
リンパ球増加症	1 (0.4)	0	2 (0.8)	1 (0.4)
単球増加症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
顆粒球減少症	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)
リンパ節痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
脾臓梗塞	0	0	1 (0.4)	0

LYM3002 試験において、Grade 5 の血液毒性は、VcR-CAP 群では 1/240 例（0.4%：発熱性好中球減少症）に認められた一方、R-CHOP 群では認められなかった。また、重篤な血液毒性は、VcR-CAP 群では 43/240 例（17.9%；発熱性好中球減少症 26 例（10.8%）、好中球減少症 12 例（5.0%）、血小板減少症 8 例（3.3%）、白血球減少症 6 例（2.5%）、貧血 4 例（1.7%）及びリンパ球減少症 1 例（0.4%）（重複あり））に認められ、R-CHOP 群では 31/242 例（12.8%；発熱性好中球減少症 20 例（8.3%）、好中球減少症 13 例（5.4%）、貧血 5 例（2.1%）、白血球減少症 3 例（1.2%）、血小板減少症 2 例（0.8%）及び骨髓機能不全 1 例（0.4%）（重複あり））に認められた。治験薬の投与中止に至った血液毒性は、VcR-CAP 群では 5/240 例（2.1%）、R-CHOP 群では 2/242 例（0.8%）に認められた。

なお、LYM3002 試験の開始時点では、第 1 サイクル目における顆粒球コロニー刺激因子（以下、「G-CSF」）製剤の投与は禁止していたが、感染症の発現率が高かったことから治験実施計画書を改訂し（2009 年 9 月 16 日付け）（179/487 例が登録された時点で改訂）、全サイクルで G-CSF 製剤の予防又は治療的投与を可能とした。なお、Grade 4 の好中球減少症又は発熱性好中球減少症を発現した患者に対しては、以降のサイクルでの G-CSF 製剤の使用を推奨した。

また、血小板減少症及び好中球減少症は、LYM3002 試験において、R-CHOP 群と比較して VcR-CAP 群で Grade 3 以上の発現率が高かったこと等から、欧州医薬品庁（EMA）にお

ける MCL の効能・効果の追加に伴い、EU のリスク管理計画に重要な特定されたリスクとして新たに追加された。

機構は、以下のように考える。

LYM3002 試験において、VcR-CAP 群では R-CHOP 群と比較して Grade 3 以上の血液毒性の発現率が高く、死亡に至った有害事象も認められていることから、本薬投与に際して血液毒性に注意が必要であると考え。また、LYM3002 試験において G-CSF 製剤の一次予防投与が可能であったことを含め、血液毒性の発現状況及び発現時の対応等について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

4) HBV の再活性化

申請者は、本薬投与による HBV の再活性化について、以下のように説明している。

HBV の再活性化を示す有害事象として、MedDRA 基本語の B 型肝炎、急性 B 型肝炎、慢性肝炎、無症候性ウイルス性肝炎、慢性 B 型肝炎、輸血後肝炎、ウイルス性肝炎に該当する事象を収集した。

LYM3002 試験において、HBV の再活性化が認められた患者の詳細は下表のとおりであった。

なお、LYM3002 試験では、B 型肝炎が死因と考えられる症例が認められたことから、独立データモニタリング委員会からの勧告に基づき治験実施計画書を改訂し（2010 年 9 月 23 日付け）（315/487 例が登録された時点で改訂）、HBV のスクリーニング検査（HBV 表面抗原（以下、「HBs 抗原」）及び HBV コア抗体（以下、「HBc 抗体」）の測定）、HBV の再活性化の徴候を慎重に観察する安全性モニタリングを実施し、HBs 抗原陽性例に対して化学療法の最終投与 8 週間までラミブジン等の抗 HBV 薬の予防投与を行うことを推奨していた。

HBV の再活性化が認められた患者一覧（LYM3002 試験）

治療群	年齢	性別	B 型肝炎 の既往歴	スクリーニング		抗 HBV 薬 予防投与	発現 Grade	発現 時期 (日)	サイクル 数	本薬との 因果関係	転帰
				HBs 抗原	HBc 抗体						
VcR-CAP 群	69	男	B 型肝炎	陰性	陽性	なし	1	42	2	あり	未回復
VcR-CAP 群	44	男	B 型肝炎	不明	不明	あり	5	293	治療終了後	あり	死亡
R-CHOP 群	75	男	記載なし	陰性	陽性	なし	3	85	5	なし	未回復
R-CHOP 群	70	男	B 型肝炎 キャリア	不明	不明	なし	1	45	2	なし	回復
							2	50	2	なし	回復
							5	72	2	なし	死亡
R-CHOP 群	58	男	B 型肝炎	陽性	不明	あり	5	210	治療終了後	なし	死亡

HBV：B 型肝炎ウイルス、HBs 抗原：HBV 表面抗原、HBc 抗体：HBV コア抗体

LYM3002 試験において、HBs 抗原陽性患者（VcR-CAP 群 4 例、R-CHOP 群 2 例）に対する抗 HBV 薬の予防投与の有無別では、予防投与を受けた患者（VcR-CAP 群 1 例、R-CHOP 群 2 例）のうち R-CHOP 群の 1/2 例（50.0%）に HBV の再活性化が認められた。一方、予防投与を受けなかった患者（VcR-CAP 群 3 例）ではいずれも HBV の再活性化は認められなかった。また、HBc 抗体陽性かつ HBs 抗原陰性の患者（VcR-CAP 群 16 例、R-CHOP 群 18 例）に対する抗 HBV 薬の予防投与の有無別では、予防投与を受けた患者（VcR-CAP 群 4 例、R-CHOP 群 7 例）ではいずれも HBV の再活性化は認められなかった一方、予防投与を受けなかった患者では VcR-CAP 群 1/12 例（8.3%）、R-CHOP 群 1/11 例（9.1%）に HBV の再活性化が認められた。

以上より、LYM3002 試験において、HBV の再活性化が認められた患者数は限られており、本薬と HBV の再活性化との関連について評価することに限界はあるものの、VcR-CAP 群の患者において治験薬との因果関係が否定されない HBV の再活性化が認められていること

から、VcR-CAP レジメンの投与と HBV の再活性化との関連は否定できないと考える。したがって、本薬投与による HBV の再活性化について、添付文書等を用いて引き続き医療現場に適切に注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

LYM3002 試験の VcR-CAP 群において B 型肝炎による死亡が認められていることに加えて、一般に日本人では HBc 抗体又は HBs 抗原陽性患者の割合が高く、本邦においては HBV の再活性化リスクの高い患者が多いと考えられることから、HBV の再活性化は本薬投与に際して注意すべき事象である。したがって、LYM3002 試験における、当該事象の管理方法及び発現状況、並びに最新の B 型肝炎に関する診療ガイドラインの内容等について、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「マントル細胞リンパ腫」と設定されていた。また、添付文書の「臨床成績」の項において、LYM3002 試験では HDT/SCT の適応とならない未治療の MCL 患者が対象とされた旨が記載された上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、既承認の内容と同一の以下の旨が設定されていた。

- 「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。

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項、並びに以下の本項における検討の結果、申請どおり、LYM3002 試験では HDT/SCT の適応とならない未治療の MCL 患者が対象とされた旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項等を用いて注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「マントル細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

1) 本薬の投与対象について

国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、MCL 患者に対する本薬の記載については、以下の内容であった。なお、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）及び本邦の代表的な臨床腫瘍学の教科書の一つである新臨床腫瘍学 改訂第 3 版 日本臨床腫瘍学会編（南光堂、2012 年）において、MCL 患者に対する本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.1.2015) : 未治療の MCL 患者に対する治療強度の低い治療として、VcR-CAP レジメンが治療選択肢の一つとして推奨される。また、再発又は難治性の MCL 患者に対して、本薬の単独投与又はリツキシマブとの併用投与が推奨される。
- National Cancer Institute Physician Data Query (NCI PDQ) Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (2015 年 1 月 9 日版) : 再発の MCL 患者に対して、本薬単独投与により約 50%の奏効率が得られており、また、未治療の MCL 患者に対して本薬、リツキシマブ及び他の抗悪性腫瘍剤を併用する臨床試験が行われている。

<教科書>

- Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) : 053 試験の結果、再発又は難治性の MCL 患者に対して、本薬単独投与による奏効率は 33%であった。
- Williams Hematology, Eighth Edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2010, USA) : 053 試験の結果、再発又は難治性の MCL 患者に対して、本薬単独投与による奏効率は 33%

であった。

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) : 再発又は難治性の MCL 患者に対して、本薬単独投与による奏効率は 29%であり、完全奏効率は 5%であった。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

LYM3002 試験の結果から、VcR-CAP レジメンは、HDT/SCT の適応とならない未治療の MCL 患者に対する治療の第一選択になると考える。

加えて、053 試験において、再発又は難治性の MCL 患者に対して本薬単独投与の有効性及び安全性が示唆されており、下記の点等も考慮すると、再発又は難治性の MCL 患者においても、本薬の単独投与は治療選択肢の一つになると考える。

- LYM3002 試験の外国人患者と日本人患者との間で、未治療の MCL 患者に対する VcR-CAP レジメンの有効性及び安全性に明らかな差異は認められていないこと（「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項参照）。なお、本薬と VcR-CAP レジメンに含まれる各薬剤（リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルビシン及びプレドニゾロン）との間で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（「(i) <審査の概略> (2) 薬物動態学的相互作用について」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

HDT/SCT の適応とならない未治療の MCL 患者に対する本薬の臨床的位置付けについて、上記の申請者の説明を了承した。一方、現時点では、再発又は難治性の MCL 患者を対象に、本薬単独投与の有効性及び安全性を検証した試験成績は得られておらず、当該患者における本薬の臨床的位置付けは明らかではないと考える。

以上より、本薬の効能・効果については、申請どおり「マントル細胞リンパ腫」と設定することは可能と考えるものの、添付文書の臨床成績の項に、LYM3002 試験に組み入れられた患者が未治療の MCL 患者であった旨を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、下記の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- 「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。

2) HDT/SCT の適応となる未治療の MCL 患者について

機構は、HDT/SCT の適応となる未治療の MCL 患者に対する本薬の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内外の診療ガイドラインにおいて、HDT/SCT の適応となる未治療の MCL 患者のうち、強化型化学療法を行い奏効した患者に対しては、HDT/SCT が推奨されている。また、HDT/SCT の適応となる未治療の MCL 患者を対象に、本薬単独投与又は本薬及び他の抗悪性腫瘍剤の併用投与と、HDT/SCT を前提とした強化型化学療法との有効性及び安全性を比較した試験成績はない。

一方、LYM3002 試験では、治験責任医師等により HDT/SCT の適応とならないと判断された患者（下表①、②及び④）に加えて、治験担当医師により医学的理由（年齢等）以外の理由から HDT/SCT の実施が検討されなかった患者（下表③）も組み入れられており、当該患者における本薬の PFS の結果はそれぞれ下表のとおりであった。

HDT/SCT の適応の有無別の PFS の解析結果 (ITT 集団、IRC 判定、2013 年 12 月 2 日データカットオフ)

	VcR-CAP 群		R-CHOP 群		ハザード比 [95%CI] *
	例数	中央値 [95%CI] (日)	例数	中央値 [95%CI] (日)	
①	208	668 [537, 902]	206	432 [362, 513]	0.66 [0.51, 0.85]
②	205	695 [576, 929]	202	437 [365, 511]	0.63 [0.49, 0.81]
③	35	1,515 [774, NE]	38	504 [318, 773]	0.42 [0.21, 0.84]
④	38	993 [461, NE]	42	366 [319, 793]	0.59 [0.31, 1.13]

①治験担当医師により HDT/SCT の適応とならないと評価された患者、②治験依頼者側の医学担当者から HDT/SCT の適応とならないと評価された患者、③治験担当医師により医学的理由 (年齢等) 以外の理由から HDT/SCT の実施が検討されなかった患者、及び④治験依頼者側の医学担当者により HDT/SCT の適応と評価された患者、NE: 推定不能、*: 層別因子 (IPI 及び病期) により調整した Cox 回帰

以上の結果において、HDT/SCT の適応の有無に係らず、いずれの患者集団においても R-CHOP 群と比較して VcR-CAP 群で PFS の延長が認められていることを考慮すると、HDT/SCT の適応となる未治療の MCL 患者であっても、医学的理由 (年齢等) 以外の理由から HDT/SCT の実施が検討されない患者に対しては、VcR-CAP レジメンは治療選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。

HDT/SCT の適応となる未治療の MCL 患者を対象とした臨床試験成績は得られていないこと、MCL 患者での VcR-CAP 施行後の幹細胞の採取・生着に与える本薬の影響に関する情報が得られていないこと等から、HDT/SCT の適応となる未治療の MCL 患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していないと考える。ただし、医学的理由 (年齢等) 以外の理由から HDT/SCT の実施が検討されない患者に対して VcR-CAP レジメンは治療選択肢となる旨の申請者の説明は理解可能であると考え。加えて、下記の点等を考慮すると、添付文書の臨床成績の項において、LYM3002 試験では HDT/SCT の適応とならない MCL 患者が対象とされた旨等を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「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旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- HDT/SCT の適応については、患者の年齢、合併症等に依存しており、効能・効果において対象患者を厳密に定義することは困難であること。
- 本薬は造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師が安全性に配慮して使用する薬剤であること。

(4) 用法・用量について

本薬の MCL に対する申請用法・用量は、下記のように設定されていた。

<用法・用量>

①未治療の MCL

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3mg/m² (体表面積) を 1、4、8、11 日目に静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬 (12~21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで (6 サイクルに初めて奏効が認められた場合は 8 サイクルまで) 投与を繰り返す。本薬は最低 72 時間空けて投与すること。

②再発又は難治性の MCL

通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3mg/m² (体表面積) を 1、4、8、11 日目に静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬 (12~21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本薬は最低 72 時間空けて投与すること。

また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の内容が設定されていた。

- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- 未治療の MCL に対して、本薬単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 有害事象が発現した場合の本薬の減量、休薬、中止及び投与再開基準について。

機構は、「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」及び「(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項、並びに以下の本項における検討の結果、本薬の MCL 患者に対する用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項について、下記のように設定することが適切であると判断した。

なお、承認申請時に申請者が設定していた、再発又は難治性の MCL 患者に対する用法・用量については、「(3) 1) 本薬の投与対象について」の項における検討の結果を踏まえ、用法・用量として設定することは困難であると判断した。

<用法・用量>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1、4、8、11 日目に静脈内投与した後、10 日間休薬 (12~21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで (6 サイクル目に初めて奏効が認められた場合は 8 サイクルまで) 投与を繰り返す。本薬は最低 72 時間空けて投与すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- 本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 有害事象が発現した場合の本薬の減量、休薬、中止及び投与再開基準について。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

LYM3002 試験における本薬の用法・用量は、既承認の用法・用量と同一の「 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1、4、8、11 日目に静脈内投与した後、10 日間休薬 (12~21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本薬は最低 72 時間空けて投与する」と設定した。その結果、本薬の有効性及び安全性が示されたことから、LYM3002 試験に基づき申請用法・用量を設定した。

機構は、LYM3002 試験等における本薬の投与経路として静脈内投与が設定されていた一方、本一変申請における申請用法・用量としては静脈内投与及び皮下投与が設定されていたことから、MCL 患者に対する本薬の投与経路として皮下投与を設定すること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。

「(i) <審査の概略> (1) MCL 患者に対する本薬の皮下投与について」の項における臨床薬理学的な理由に加え、本薬の有効性及び安全性に関する下記の点を考慮すると、MCL 患者に対する本薬の投与経路として皮下投与を設定することは可能と考える。

- MCL 患者に対する本薬の皮下投与について検討した複数の海外臨床研究 (第 II 相試験又は後向き研究) の成績が学会報告されており (ASH Annual Meeting 2014; Abstract 148、2014 ASCO Annual Meeting; Abstract 8554、ASH Annual Meeting 2014; Abstract 1740)、MCL 患者に対する本薬の皮下投与の有効性及び安全性が示唆されたこと。
- 既治療の MM 患者を対象とした海外第 III 相試験 (MMY-3021 試験) において、有効性について本薬の皮下投与の静脈内投与に対する非劣性が示されていること。また、本薬の

皮下投与と静脈内投与との間で安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと（「平成24年11月8日付け審査報告書 ベルケイド注射用3mg」参照）。

機構は、以下のように考える。

本薬の用法・用量については、LYM3002 試験に基づいて設定することが適切であり、また、皮下投与については、下記の点を考慮すると、MCL 患者に対する用法・用量として設定することは適切ではないと考える。

- MCL 患者に対する本薬の有効性及び安全性が示された試験は LYM3002 試験であること（「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」及び「(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項参照）。
- MCL 患者に対する本薬の投与経路として皮下投与を設定することの臨床薬理学的な根拠は十分に得られていないと考えること（「(i) <審査の概略> (1) MCL 患者に対する本薬の皮下投与について」の項参照）。
- MCL 患者に対する本薬の皮下投与の有効性及び安全性について、MCL 患者に関する海外の臨床研究に関する学会報告及び MM 患者に関する海外第Ⅲ相試験を基に評価することには限界があること。

以上より、添付文書の臨床成績の項に LYM3002 試験における VcR-CAP レジメンの用法・用量を記載し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、用法・用量については、上記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。

2) 本薬の用量調節について

申請者は、未治療の MCL 患者に対する本薬の用量調節の目安について、以下のように説明している。

LYM3002 試験において、本薬の休薬、減量、中止及び投与再開基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の忍容性が確認されたことから、本薬の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、LYM3002 試験における休薬、減量、中止及び投与再開基準を参考にした目安を設定する予定である。なお、末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が認められた場合の用量調節の基準については、既承認の基準と同一である。

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適切に用量調節がなされるものと考えことから、申請者の説明は了承可能であり、承認申請時に設定されていた本薬の用量調節の目安を下記のように記載整備した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定することが適切であると判断した。

- MCL の場合には、新たなサイクルを開始する前に以下を確認すること。
 - 血小板数が 100,000/ μ L 以上、好中球数が 1,500/ μ L 以上及びヘモグロビン値が 8.0g/dL 以上であること。
 - 非血液毒性が Grade 1*又は投与前値に回復していること。

* : CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 に基づく。

本薬投与中の副作用発現時の用法・用量変更の目安（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）

副作用	用法・用量変更の目安
発熱を伴う Grade 3*以上の好中球減少症、7日間を超えて持続する Grade 4*の好中球減少症、血小板減少症（血小板数 10,000/ μ L未滿）が発現した場合	好中球数が 750/ μ L 以上、血小板数が 25,000/ μ L 以上に回復するまで最長 2 週間本薬を休薬する。 <ul style="list-style-type: none"> 本薬休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本薬の投与の中止を検討すること。 副作用が上記の基準まで回復した場合には、本薬の投与量を 1 段階減量して投与する。（1.3mg/m² の場合 1.0mg/m² へ減量、1.0mg/m² の場合 0.7mg/m² へ減量）
本薬投与日（各サイクルの第 1 日目以外）に血小板数が 25,000/ μ L 未滿又は好中球数が 750/ μ L 未滿の場合	本薬の投与を最長 2 日間延期し、2 日を超える延期を要する場合は本薬を休薬する。
Grade 3*以上の非血液毒性が発現した場合（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）	Grade 2*以下に回復するまで本薬を休薬する。回復した場合は、本薬の投与量を 1 段階減量して投与する。（1.3mg/m ² の場合 1.0mg/m ² へ減量、1.0mg/m ² の場合 0.7mg/m ² へ減量）

* : CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0 に基づく。

3) 投与サイクル数について

申請者は、以下の理由から、LYM3002 試験における VcR-CAP レジメンの投与サイクル数を 6 サイクル、ただし 6 サイクル目に初めて奏効が認められた場合には、最大 8 サイクル目まで投与することと設定したことから、未治療の MCL 患者に対して VcR-CAP レジメンを 9 サイクル以上投与することは推奨できないと考え、LYM3002 試験において設定した VcR-CAP レジメンの投与サイクル数を用法・用量に設定する旨を説明している。

- 対照群とした R-CHOP レジメンの有効性及び安全性を検討した臨床試験（J Clin Oncol 2005; 23: 1984-92）において、R-CHOP レジメンの投与期間が 6 サイクルと設定されていたことから、VcR-CAP レジメンの投与サイクルも R-CHOP レジメンの投与サイクルと同一の 6 サイクルと設定したこと。
- VcR-CAP レジメンにおける 1 サイクルあたりのドキシソルビシンの投与量は 50mg/m² であり、米国の添付文書においてドキシソルビシンの総投与量は 400mg/m² を超えると心毒性の発現が高くなることが注意喚起されていることから、最大投与サイクルを 8 サイクルと設定したこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬の投与を新たに開始された MCL 患者を対象に、製造販売後調査（以下、「本調査」）の実施を計画している。

本調査の重点調査項目は、EU における MCL に係る効能・効果の追加に伴い EU のリスク管理計画において新たに特定された安全性検討事項として設定された、血小板減少症及び好中球減少症を設定した（「(2) 安全性について」の項参照）。

目標症例数は、重点調査項目に設定した血小板減少症及び好中球減少症の LYM3002 試験における発現状況に基づき、50 例と設定した。

観察期間については、未治療の MCL 患者に対する本薬の最長投与期間である 24 週間と設定した。

機構は、以下のように考える。

「(2) 安全性について」の項における検討の結果、MCL 患者に対して本薬を投与した際

に新たに注意すべき特徴的な事象は発現していないと考えるものの、LYM3002 試験における未治療の日本人 MCL 患者における本薬の投与経験は限られており、当該患者に対する安全性情報が十分に集積されているとは言えないことから、本邦での使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると考える。

本調査の重点調査項目、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと考える。

(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) 国際共同第Ⅲ相試験 (26866138-LYM-3002 試験)

有害事象は、VcR-CAP 群で 238/240 例 (99.2%)、R-CHOP 群で 238/242 例 (98.3%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、VcR-CAP 群で 231/240 例 (96.3%)、R-CHOP 群で 226/242 例 (93.4%) 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.16.0)	例数 (%)			
	VcR-CAP 群 240 例		R-CHOP 群 242 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	238 (99.2)	223 (92.9)	238 (98.3)	206 (85.1)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	211 (87.9)	203 (84.6)	178 (73.6)	162 (66.9)
血小板減少症	173 (72.1)	136 (56.7)	46 (19.0)	14 (5.8)
貧血	122 (50.8)	37 (15.4)	90 (37.2)	33 (13.6)
白血球減少症	120 (50.0)	105 (43.8)	93 (38.4)	71 (29.3)
リンパ球減少症	74 (30.8)	67 (27.9)	32 (13.2)	21 (8.7)
発熱性好中球減少症	41 (17.1)	36 (15.0)	34 (14.0)	33 (13.6)
感染症及び寄生虫症				
肺炎	28 (11.7)	17 (7.1)	15 (6.2)	11 (4.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	70 (29.2)	8 (3.3)	37 (15.3)	5 (2.1)
疲労	56 (23.3)	15 (6.3)	47 (19.4)	6 (2.5)
無力症	38 (15.8)	7 (2.9)	26 (10.7)	2 (0.8)
末梢性浮腫	37 (15.4)	1 (0.4)	25 (10.3)	1 (0.4)
胃腸障害				
下痢	73 (30.4)	12 (5.0)	22 (9.1)	5 (2.1)
便秘	60 (25.0)	1 (0.4)	38 (15.7)	2 (0.8)
悪心	59 (24.6)	1 (0.4)	33 (13.6)	0
嘔吐	30 (12.5)	1 (0.4)	13 (5.4)	0
口内炎	26 (10.8)	3 (1.3)	21 (8.7)	1 (0.4)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	54 (22.5)	12 (5.0)	48 (19.8)	6 (2.5)
神経痛	25 (10.4)	9 (3.8)	2 (0.8)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	49 (20.4)	3 (1.3)	20 (8.3)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	46 (19.2)	2 (0.8)	23 (9.5)	2 (0.8)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	33 (13.8)	2 (0.8)	33 (13.6)	4 (1.7)

器官別大分類 基本語 (MedDRA J/ver.16.0)	例数 (%)			
	VcR-CAP 群 240 例		R-CHOP 群 242 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
精神障害				
不眠症	27 (11.3)	1 (0.4)	18 (7.4)	0

重篤な有害事象は、VcR-CAP 群で 90/240 例 (37.5%)、R-CHOP 群で 72/242 例 (29.8%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、VcR-CAP 群では、発熱性好中球減少症 26 例 (10.8%)、肺炎 19 例 (7.9%)、好中球減少症 12 例 (5.0%)、発熱 10 例 (4.2%)、血小板減少症 8 例 (3.3%)、白血球減少症 6 例 (2.5%)、貧血、敗血症、肺塞栓症及び下痢各 4 例 (1.7%)、胸水、左室機能不全及び低血圧各 3 例 (1.3%)、R-CHOP 群では、発熱性好中球減少症 20 例 (8.3%)、好中球減少症 13 例 (5.4%)、肺炎 7 例 (2.9%)、貧血及び呼吸困難各 5 例 (2.1%)、発熱 4 例 (1.7%)、白血球減少症、疲労、下痢及び深部静脈血栓症各 3 例 (1.2%) であった。このうち、VcR-CAP 群の発熱性好中球減少症 26 例、肺炎 14 例、好中球減少症 12 例、血小板減少症 8 例、発熱 7 例、白血球減少症 6 例、貧血及び下痢各 4 例、敗血症及び低血圧各 3 例、左室機能不全 2 例、肺塞栓症 1 例、R-CHOP 群の発熱性好中球減少症 19 例、好中球減少症 12 例、肺炎 5 例、貧血 4 例、発熱及び疲労各 3 例、白血球減少症及び下痢各 2 例、呼吸困難 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、VcR-CAP 群で 21/240 例 (8.8%)、R-CHOP 群で 17/242 例 (7.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、VcR-CAP 群では、末梢性感覚ニューロパチー及び肺炎各 3 例 (1.3%)、末梢性感覚運動ニューロパチー、好中球減少症、血小板減少症、無力症及び左室機能不全各 2 例 (0.8%)、脳虚血、意識レベルの低下、神経痛、貧血、肺感染、サイトメガロウイルス性肺炎、敗血症性ショック、疲労、全身健康状態低下、心不全、肺塞栓症、呼吸不全、口腔内潰瘍形成、肝機能異常、高ビリルビン血症、腎不全及び高血圧各 1 例 (0.4%)、R-CHOP 群では、発熱性好中球減少症 2 例 (0.8%)、末梢性感覚ニューロパチー、意識消失、記憶障害、会話障害、骨髄機能不全、肺炎、肛門膿瘍、B 型肝炎、クレブシエラ感染、口腔ヘルペス、シュードモナス感染、発熱、急性左室不全、心房細動、左室不全、頻脈、大腸炎、口内炎、胆汁うっ滞、深部静脈血栓症、注入に伴う反応、外傷性肺損傷、細胞死、脱水、腫瘍崩壊症候群、筋力低下及び気分変化各 1 例 (0.4%) であった。このうち、VcR-CAP 群の末梢性感覚ニューロパチー 3 例、末梢性感覚運動ニューロパチー、好中球減少症、血小板減少症、肺炎及び左室機能不全各 2 例、神経痛、貧血、肺感染、サイトメガロウイルス性肺炎、敗血症性ショック、無力症、疲労、全身健康状態低下、心不全、口腔内潰瘍形成、肝機能異常、高ビリルビン血症及び高血圧各 1 例、R-CHOP 群の発熱性好中球減少症 2 例、末梢性感覚ニューロパチー、意識消失、骨髄機能不全、肺炎、肛門膿瘍、B 型肝炎、クレブシエラ感染、口腔ヘルペス、シュードモナス感染、発熱、心房細動、左室不全、頻脈、口内炎、胆汁うっ滞、注入に伴う反応、外傷性肺損傷、細胞死、脱水、腫瘍崩壊症候群、筋力低下各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外第Ⅱ相試験 (M34103-053 試験)

有害事象は 152/155 例 (98.1%) 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 145/155 例 (93.5%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.4.0)	例 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	152 (98.1)	109 (70.3)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	96 (61.9)	19 (12.3)
下肢浮腫	32 (20.6)	1 (0.6)
発熱	30 (19.4)	2 (1.3)
脱力	29 (18.7)	8 (5.2)
胃腸障害		
便秘	77 (49.7)	4 (2.6)
下痢 NOS	73 (47.1)	12 (7.7)
嘔気	68 (43.9)	4 (2.6)
嘔吐 NOS	43 (27.7)	4 (2.6)
腹痛 NOS	24 (15.5)	8 (5.2)
腹部膨満	18 (11.6)	3 (1.9)
神経系障害		
末梢性ニューロパシーNOS	59 (38.1)	14 (9.0)
末梢性感覚ニューロパシー	43 (27.7)	5 (3.2)
浮動性めまい(回転性めまいを除く)	37 (23.9)	5 (3.2)
頭痛 NOS	26 (16.8)	0
皮膚及び皮下組織障害		
皮疹 NOS	43 (27.7)	3 (1.9)
そう痒症 NOS	19 (12.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難 NOS	35 (22.6)	7 (4.5)
咳嗽	34 (21.9)	0
感染症及び寄生虫症		
上気道感染 NOS	27 (17.4)	1 (0.6)
筋骨格系及び結合組織障害		
筋骨格痛	32 (20.6)	3 (1.9)
関節痛	22 (14.2)	2 (1.3)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	36 (23.2)	5 (3.2)
食欲減退 NOS	26 (16.8)	0
精神障害		
不眠症	33 (21.3)	1 (0.6)
血液及びリンパ系障害		
血小板減少症	33 (21.3)	17 (11.0)
貧血 NOS	27 (17.4)	4 (2.6)
臨床検査		
体重減少	24 (15.5)	0

NOS : not otherwise specified

重篤な有害事象は、61/155例(39.4%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、疾患進行NOS及び肺炎NOS各10例(6.5%)、失神7例(4.5%)、腹痛NOS5例(3.2%)、脱力、敗血症NOS、嘔気及び嘔吐NOS各4例(2.6%)、発熱、浮動性めまい(回転性めまいを除く)、呼吸困難NOS及び脱水各3例(1.9%)、疼痛NOS、帯状疱疹皮膚炎、腹部膨満、末梢性感覚ニューロパシー、呼吸不全(新生児を除く)、低血圧NOS、起立性低血圧、四肢深部静脈血栓症及び貧血NOS各2例(1.3%)であった。このうち、腹痛NOS、嘔気、嘔吐NOS及び失神各4例、発熱、肺炎NOS及び敗血症NOS各3例、脱力、帯状疱疹皮膚炎、浮動性めまい(回転性めまいを除く)、末梢性感覚ニューロパシー、脱水及び四

肢深部静脈血栓症各 2 例、疼痛 NOS、呼吸不全（新生児を除く）、低血圧 NOS、起立性低血圧及び貧血 NOS 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 46/155 例（29.7%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性ニューロパシー-NOS10 例（6.5%）、疲労 9 例（5.8%）、疾患進行 NOS5 例（3.2%）、末梢性感覚ニューロパシー及び敗血症 NOS 各 4 例（2.6%）、脱力 3 例（1.9%）、神経痛 NOS、末梢性ニューロパシー増悪、失神、腹痛 NOS、下痢 NOS、脱水、循環血液量減少、体重減少、血中クレアチニン増加、起立性低血圧及び皮疹 NOS 各 2 例（1.3%）であった。このうち、末梢性ニューロパシー-NOS10 例、疲労 8 例、末梢性感覚ニューロパシー4 例、脱力及び敗血症 NOS 各 3 例、神経痛 NOS、末梢性ニューロパシー増悪、腹痛 NOS、下痢 NOS、脱水、循環血液量減少、体重減少、起立性低血圧及び皮疹 NOS 各 2 例、失神 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第Ⅱ相試験（26866138-LYM-2034 試験）

有害事象は、VcR-CAP 群で 81/82 例（98.8%）、R-CHOP 群で 79/79 例（100%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、VcR-CAP 群で 80/82 例（97.6%）、R-CHOP 群で 75/79 例（94.9%）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. 15.0)	例数 (%)			
	VcR-CAP 群 82 例		R-CHOP 群 79 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	81 (98.8)	72 (87.8)	79 (100)	70 (88.6)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	65 (79.3)	64 (78.0)	66 (83.5)	64 (81.0)
血小板減少症	40 (48.8)	30 (36.6)	7 (8.9)	2 (2.5)
貧血	19 (23.2)	4 (4.9)	17 (21.5)	7 (8.9)
白血球減少症	19 (23.2)	18 (22.0)	24 (30.4)	18 (22.8)
発熱性好中球減少症	7 (8.5)	7 (8.5)	16 (20.3)	16 (20.3)
胃腸障害				
下痢	26 (31.7)	4 (4.9)	11 (13.9)	1 (1.3)
嘔吐	25 (30.5)	4 (4.9)	11 (13.9)	1 (1.3)
便秘	24 (29.3)	1 (1.2)	25 (31.6)	1 (1.3)
悪心	22 (26.8)	3 (3.7)	20 (25.3)	0
消化不良	12 (14.6)	0	7 (8.9)	0
腹痛	10 (12.2)	1 (1.2)	9 (11.4)	1 (1.3)
上腹部痛	9 (11.0)	1 (1.2)	4 (5.1)	0
口内炎	9 (11.0)	1 (1.2)	8 (10.1)	1 (1.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	22 (26.8)	1 (1.2)	18 (22.8)	0
疲労	21 (25.6)	2 (2.4)	12 (15.2)	1 (1.3)
末梢性浮腫	14 (17.1)	0	7 (8.9)	0
無力症	10 (12.2)	1 (1.2)	14 (17.7)	1 (1.3)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパシー	23 (28.0)	4 (4.9)	15 (19.0)	1 (1.3)
錯感覚	12 (14.6)	2 (2.4)	10 (12.7)	0
頭痛	9 (11.0)	0	8 (10.1)	0
神経痛	9 (11.0)	2 (2.4)	0	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	11 (13.4)	1 (1.2)	6 (7.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	14 (17.1)	0	11 (13.9)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA J/ver. 15.0)	例数 (%)			
	VcR-CAP 群 82 例		R-CHOP 群 79 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	10 (12.2)	0	4 (5.1)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	13 (15.9)	0	5 (6.3)	0
精神障害				
不眠症	10 (12.2)	0	6 (7.6)	0
肝胆道系障害				
肝機能異常	8 (9.8)	3 (3.7)	9 (11.4)	2 (2.5)

重篤な有害事象は、VcR-CAP 群で 31/82 例 (37.8%)、R-CHOP 群で 27/79 例 (34.2%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、VcR-CAP 群では、発熱性好中球減少症 7 例 (8.5%)、発熱 5 例 (6.1%)、好中球減少症及び肺炎各 4 例 (4.9%)、肺感染、下痢、低血圧、呼吸困難、胸水及び回転性めまい各 2 例 (2.4%)、R-CHOP 群では、発熱性好中球減少症 7 例 (8.9%)、好中球減少症 5 例 (6.3%)、肺炎 3 例 (3.8%) であった。このうち、VcR-CAP 群の発熱性好中球減少症 7 例、好中球減少症 4 例、肺炎 3 例、肺感染、下痢、低血圧及び回転性めまい各 2 例、発熱、呼吸困難及び胸水各 1 例、R-CHOP 群の発熱性好中球減少症 7 例、好中球減少症 5 例、肺炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、VcR-CAP 群で 6/82 例 (7.3%)、R-CHOP 群で 2/79 例 (2.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、VcR-CAP 群では、末梢性感覚ニューロパチー及び好中球減少症各 2 例 (2.4%)、脳血管発作、肺炎、上気道感染、急性心不全、肝機能異常、低 γ グロブリン血症各 1 例 (1.2%)、R-CHOP 群では、異常感覚、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎及び不整脈各 1 例 (1.3%) であった。このうち、VcR-CAP 群の末梢性感覚ニューロパチー及び好中球減少症各 2 例、上気道感染、肝機能異常、低 γ グロブリン血症各 1 例、R-CHOP 群の異常感覚及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎各 1 例は、治験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

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 (5.3.5.1.1) 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、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱 (治験薬投与期間の一部において、带状疱疹予防のための治療が適切に実施されていなかった)。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の未治療のマントル細胞リンパ腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、未治療のマントル細胞リンパ腫に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、効能・効果、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 5 月 18 日

I. 申請品目

[販売名]	ベルケイド注射用 3mg
[一般名]	ボルテゾミブ
[申請者名]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 10 月 17 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> (1) 有効性について」の項における検討の結果、造血幹細胞移植併用大量化学療法（以下、「HDT/SCT」）の適応とならない病期 II～IV 期の未治療のマントル細胞リンパ腫（以下、「MCL」）患者を対象とした国際共同第 III 相試験（26866138-LYM-3002 試験、以下、「LYM3002 試験」）において、主要評価項目とされた独立判定委員会判定に基づく無増悪生存期間について、R-CHOP レジメン*1 に対する VcR-CAP レジメン*2 の優越性が示されたこと等から、当該患者に対するボルテゾミブ（以下、「本薬」）の有効性は示されたと判断した。

*1：リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「リツキシマブ」）、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及びプレドニゾンの併用投与。

*2：本薬、リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルピシン及びプレドニゾンの併用投与。

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。

(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> (2) 安全性について」の項における検討の結果、MCL 患者に対して VcR-CAP レジメンを実施した際に認められる有害事象は、個々の薬剤における既知の有害事象の範囲内であり、VcR-CAP レジメンの実施時に注意を要する新たな有害事象は認められていないと判断した。

また、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り、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、MCL 患者に対して VcR-CAP レジメンは忍容可能と判断した。

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効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、VcR-CAP レジメンは、LYM3002 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考えることから、添付文書の臨床成績の項に LYM3002 試験の対象患者の詳細を記載し、効能・効果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した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「マントル細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

- 「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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 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) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項をLYM3002試験の設定に基づき、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>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²（体表面積）を1、4、8、11日目に静脈内投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、6サイクルまで（6サイクル目に初めて奏効が認められた場合は8サイクルまで）投与を繰り返す。本薬は最低72時間空けて投与すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- 本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時における本薬の用量調節の目安。

専門協議において、専門委員から、本薬の投与経路について、①本薬は静脈内投与する他の抗悪性腫瘍剤と併用投与される薬剤であり、本薬のみ皮下投与する利点は乏しいこと、また、②既承認の多発性骨髄腫（以下、「MM」と比較して、MCLにおいて高い発現率で認められた血小板減少症（審査報告(1)「II. 3. (ii) <審査の概略> (2) 1) 本薬の安全性プロファイルについて」の項参照）の発現時の皮下投与による出血を予防するという観点から、静脈内投与に限定しても問題はない旨の意見が出された上で、上記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。

- MCL患者に対する本薬の投与経路について、審査報告(1)の「II. 3. (ii) <審査の概略> (4) 1) 本薬の用法・用量について」の項における申請者の説明に加えて、下記の点を考慮した上で、皮下投与も許容することが望ましい。
 - MMではあるが、本薬の皮下投与の一定の臨床経験は蓄積されていると考えること。
 - 既治療のMM患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（26866138-MMY-3021試験）の成績（「平成24年11月8日付け審査報告書 ベルケイド注射用3mg」参照）等に基づき、静脈内投与と比較して皮下投与で末梢性ニューロパチーの発現率が低減することが期待され、本薬の投与経路を静脈内投与から皮下投与へ変更することが推奨されており（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））、医療現場において本薬の静脈内投与には拒否感があること。
 - MMに対する本薬の投与経路として静脈内投与に加えて皮下投与が承認され、多くのMM患者に対して皮下投与が行われているにも係らず、MCLに対して皮下投与が承認されない場合には、医療現場において、がん腫によって投与経路が異なる

ことによる混乱が生じる可能性があること。

機構は、以下のように考える。

MCL では静脈内投与での試験成績のみしか得られておらず、本薬の静脈内投与が可能な MCL 患者に対しては静脈内投与が選択されるべきであると考え。しかしながら、専門協議での議論を踏まえ、MCL では本薬の皮下投与に関する臨床試験成績は得られていない旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起した上で、本薬の静脈内投与が困難な患者に対する代替投与経路として、皮下投与を用法・用量に設定することは可能であると判断した。

以上より、機構は、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3mg/m²（体表面積）を 1、4、8、11 日目に静脈内投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで（6 サイクル目に初めて奏効が認められた場合は 8 サイクルまで）投与を繰り返す。本薬は最低 72 時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- マントル細胞リンパ腫に対しては、皮下投与の臨床試験成績は得られていない。
- 本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- 本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時における本薬の用量調節の目安。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬の投与を新たに開始された未治療の MCL 患者を対象とし、調査予定症例数 50 例、観察期間を 24 週間、重点調査項目を血小板減少症及び好中球減少症とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (5) 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、本邦での使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を実施する必要があると判断した。また、重点調査項目、調査予定症例数及び観察期間については、申請者の計画どおりに設定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、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 末梢神経障害 自律神経ニューロパチー 骨髄抑制 感染症 心障害 肺障害 腫瘍崩壊症候群 可逆性後白質脳症症候群 視神経症及び視力障害 肝機能障害 低血圧 イレウス 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）・中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN） 	<ul style="list-style-type: none"> 肺高血圧症 ギラン・バレー症候群 	設定なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> MCL 患者を対象とした使用実態下における有効性 		

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"> 市販直後調査 未治療の MM 患者を対象とした使用成績調査 皮下投与時の MM 患者を対象とした使用成績調査 MCL 患者を対象とした使用成績調査（計画の骨子は下表参照） <p>症例数：50 例 観察期間：24 週間</p>	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資料の作成と提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

MCL 患者を対象とした使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬の投与を新たに開始した未治療の MCL 患者
観察期間	投与開始から 24 週間
予定症例数	50 例
主な調査項目	重点調査項目：血小板減少症、好中球減少症 上記以外の主な調査項目：患者背景、本薬の投与経路、有害事象等

Ⅲ. 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関する十分な知識・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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は「マントル細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果等に対して再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

多発性骨髄腫

マンترول細胞リンパ腫

[用法・用量] (下線部追加)

1. 未治療の多発性骨髄腫

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1、4、8、11、22、25、29、32 日目に静脈内投与又は皮下投与し、10 日間休薬 (33~42 日目) する。この 6 週間を 1 サイクルとし、4 サイクルまで投与を繰り返す。5 サイクル以降は、1 日 1 回、1、8、22、29 日目に静脈内投与又は皮下投与し、13 日間休薬 (30~42 日目) する。この 6 週間を 1 サイクルとし、9 サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。

2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫

通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を週 2 回、2 週間 (1、4、8、11 日目) 静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬 (12~21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。8 サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週 1 回、4 週間 (1、8、15、22 日目) 静脈内投与又は皮下投与した後、13 日間休薬 (23~35 日目) する。この 5 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。

3. マンترول細胞リンパ腫

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1、4、8、11 日目に静脈内投与した後、10 日間休薬 (12~21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで (6 サイクル目に初めて奏効が認められた場合は 8 サイクルまで) 投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。

[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、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与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. 国内における本剤の使用経験が限られていることから、治療初期は入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行うこと。
3. 国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害 (間質性肺炎) による死亡例が認められている。海外ではまれであるが、国内では本剤との因果関係の否定できない肺障害 (間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等) がより高頻度に発生する可能性があるため、特に以下の事項に十分注意すること。
 - 1) 本剤による治療を開始するにあたり、胸部 X 線検査、胸部 CT 検査等を実施し、異常の有無を確認した上で、治療開始の可否を慎重に判断すること。
 - 2) 本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は、息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部 CT 検査等を適切に実施し、経過を観察すること。本剤による肺障害が疑われた場合には、投与中止も含め適切な処置を行うこと。
4. 本剤の使用にあたっては、添付文書等を熟読すること。

[禁忌] (変更なし)

ボルテゾミブ、マンニトール又はハウ素に対して過敏症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)

「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加、取消線部削除)

1. 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択をすること。
2. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
3. 未治療の多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
4. マントル細胞リンパ腫に対しては、皮下投与の臨床試験成績は得られていない。
5. 本剤の投与については、以下の記載表に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。

1) 多発性骨髄腫における用量調節

- (1) Grade 3/4*の副作用の場合 (末梢性ニューロパシチー又は神経障害性疼痛を除く)
Grade 3以上の非血液毒性 (末梢性ニューロパシチー・神経障害性疼痛を除く)
又はGrade 4の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量 (0.7mg/m²) でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。

Grade 3/4の副作用 (末梢性ニューロパシチー又は神経障害性疼痛を除く) に対する減量の目安

副作用発現時の投与量	減量の目安
1.3mg/m ²	1.0mg/m ²
1.0mg/m ²	0.7mg/m ²
0.7mg/m ²	投与中止

*NCI-CTCAE v4.0

(2) 末梢性ニューロパシチー又は神経障害性疼痛について

本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパシチー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法・用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。

末梢性ニューロパシチー又は神経障害性疼痛に対する用法・用量変更の目安

NCI-CTCAE Grade* (症状)	用法・用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わないGrade 1 (症状がない; 深部腱反射の低下又は知覚異常)	なし
疼痛を伴うGrade 1又はGrade 2 (中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限)	1.3mg/m ² の場合1.0mg/m ² へ減量又は1.0mg/m ² の場合0.7mg/m ² へ減量
疼痛を伴うGrade 2又はGrade 3 (高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限)	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7mg/m ² に減量した上で週1回投与に変更
Grade 4 (生命を脅かす; 緊急処置を要する)	投与中止

*NCI-CTCAE v4.0

2) マントル細胞リンパ腫における用量調節

新たなサイクルを開始する前に以下を確認すること。

- 血小板数が100,000/μL以上、好中球数が1,500/μL以上及びヘモグロビン値が8g/dL以上であること。
- 非血液毒性がGrade 1*又は投与前値に回復していること。

副作用発現時の用法・用量変更の目安

副作用	用法・用量変更の目安
発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少症、7日間を超えて持続するGrade 4の好中球減少症、血小板数10,000/ μ L未満が発現した場合	好中球数が750/ μ L以上、血小板数が25,000/ μ L以上に回復するまで最長2週間本剤を休薬する。 ・本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。 ・副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を1段階減量して投与する。(1.3mg/m ² の場合1.0mg/m ² へ減量、1.0mg/m ² の場合0.7mg/m ² へ減量)
本剤投与日(各サイクルの第1日目以外)に血小板数が25,000/ μ L未満又は好中球数が750/ μ L未満の場合	本剤の投与を最長2日間延期し、2日を越える延期を要する場合は本剤を休薬する。
Grade 3以上の非血液毒性が発現した場合(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)	Grade 2以下に回復するまで本剤を休薬する。回復した場合は本剤の投与量を1段階減量して投与する。(1.3mg/m ² の場合1.0mg/m ² へ減量、1.0mg/m ² の場合0.7mg/m ² へ減量)
末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合	「5. 1) (2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。

*NCI-CTCAE v4.0

6. 注射液の調整法

1) 静脈内投与

1バイアルを日局生理食塩液3.0mLで溶解して使用すること。

2) 皮下投与

1バイアルを日局生理食塩液1.2mLで溶解して使用すること。

注射液の調整法

投与経路	ボルテゾミブ (mg/バイアル)	日局生理食塩液	ボルテゾミブ 最終濃度
静脈内投与	3.0mg	3.0mL	1.0mg/mL
皮下投与	3.0mg	1.2mL	2.5mg/mL