

## 審議結果報告書

平成 28 年 12 月 2 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ①トレアキシ点滴静注用25mg、②トレアキシ点滴静注用100mg  
[一 般 名] ベンダムスチン塩酸塩  
[申 請 者 名] シンバイオ製薬株式会社  
[申 請 年 月 日] ①平成 28 年 10 月 5 日、②平成 27 年 12 月 24 日

### [審 議 結 果]

平成 28 年 11 月 24 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残余期間（平成 32 年 10 月 26 日まで）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。

## 審査報告書

平成 28 年 11 月 16 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] ①トレアキシ点滴静注用 25 mg、②トレアキシ点滴静注用 100 mg  
[一 般 名] ベンダムスチン塩酸塩  
[申 請 者] シンバイオ製薬株式会社  
[申請年月日] ①平成 28 年 10 月 5 日、②平成 27 年 12 月 24 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 25 mg 又は 100 mg 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] なし  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対する一定の有効性は示され、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. 再発又は難治性の下記疾患

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

#### 2. 慢性リンパ性白血病

(下線部追加、取消線部削除、二重線部は②承認申請後の平成 28 年 8 月 26 日付けで追加)

### [用法・用量]

#### 1. 再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

##### (1) 未治療の場合

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として  $120 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 慢性リンパ性白血病

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として  $100 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加、取消線部削除、二重線部は②承認申請後の平成 28 年 8 月 26 日付けで追加）

[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28年10月7日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名] ①トレアキシン点滴静注用 25 mg、②トレアキシン点滴静注用 100 mg  
[一般名] ベンダムスチン塩酸塩  
[申請者] シンバイオ製薬株式会社  
[申請年月日] ①平成28年10月5日、②平成27年12月24日  
[剤形・含量] 1バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 25 mg 又は 100 mg を含有する用時溶解注射剤  
[申請時の効能・効果] 1. 再発又は難治性の下記疾患  
低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

2. 慢性リンパ性白血病

(下線部追加、取消線部削除、二重線部は②承認申請後の平成28年8月26日付けで追加)

[申請時の用法・用量] 1. 再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

(1) 未治療の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 慢性リンパ性白血病

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加、取消線部削除、二重線部は②承認申請後の平成28年8月26日付けで追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	6
8. 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 .....	32
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	32

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCT	autologous hematopoietic stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B細胞性非ホジキンリンパ腫
BR		本薬とリツキシマブの併用投与
CI	confidence interval	信頼区間
CPA	cyclophosphamide	シクロホスファミド
Cr	creatinine	クレアチニン
CR	complete remission	完全寛解
CRu	complete remission/unconfirmed	不確定完全寛解
DSMB	Data and Safety Monitoring Board	
DXR	doxorubicin hydrochloride	ドキソルビシン塩酸塩
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
ESMO ガイドライン	European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines	
FAS	full analysis set	完全解析対象集団
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Foliculaires	
GGT	gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLSG	German Low-Grade Lymphoma Study Group	
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ITT	intent-to-treat	
IWRC	International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas (1999)	非ホジキンリンパ腫の国際ワークショップ判定基準（1999年）
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素

MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NA	not available	該当なし
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query, Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment	
NE	not evaluated	評価不能
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分寛解
PSL	prednisone	プレドニゾン（本邦未承認）
R-CHOP		リツキシマブ、CPA、DXR、VCR 及び PSL の併用投与
R-CVP		リツキシマブ、CPA、VCR 及び PSL の併用投与
Revised RC	Revised response criteria for malignant lymphoma defined by the International Working Group (2007)	非ホジキンリンパ腫の改訂国際ワークショップ判定基準（2007年）
R-Hyper CVAD		リツキシマブ、CPA、VCR、DXR、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投与
SD	stable disease	安定
VCR	vincristine sulfate	ビンクリスチン硫酸塩
WHO	World Health Organization	世界保健機構
WHO 効果判定基準	WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment (1979)	
3064 試験		C18083/3064/NL/MN 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版 日本血液学会編
本薬		ベンダムスチン塩酸塩
リツキシマブ		リツキシマブ（遺伝子組換え）

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本薬は、ナイトロジェンマスタードのアルキル化作用とベンゾイミダゾールのプリン代謝拮抗作用を期待して、1960年代に旧東ドイツ Jenapharm 社で創製されたナイトロジェンマスタード構造を有するベンゾイミダゾール誘導体である。

本薬は、アポトーシスの誘導及び有糸分裂期チェックポイントの抑制を介した分裂期崩壊の誘導により細胞傷害作用を発現すると考えられている (Clin Cancer Res 2008; 14; 309-17)。

本邦では、本薬は、2010年10月に「再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」を効能・効果として承認され、今回の申請後の2016年8月に「慢性リンパ性白血病」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する本薬の臨床開発として、海外において、ドイツの低悪性度リンパ腫の研究グループ (Study Group Indolent Lymphomas) により、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (NHL 1-2003 試験) が 2003 年 9 月から実施された。その後、米国 Cephalon 社 (現 TEVA 社) により、未治療の B-NHL 及び MCL 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (3064 試験) が、2009 年 4 月から実施された。

米国では、NHL 1-2003試験及び3064試験の中間成績を主要な試験成績として、20■■年■月に本薬の未治療の低悪性度B-NHL及びMCLに係る申請が行われ、20■■年■月に、3064試験のCR率においてBR群で対照群 (R-CHOP又はR-CVP) に対する優越性が示されなかったことを報告し、20■■年■月に申請は取り下げられた。EUでは、NHL 1-2003試験及び3064試験を主要な試験成績として、20■■年■月に分散審査方式によりドイツを参照国として申請が行われたが、有効性に関して追加のデータ提出が求められたこと等から、20■■年■月に申請は取り下げられた。

なお、2016年8月時点において、本薬は、未治療の低悪性度 B-NHL に係る効能・効果にて 15 の国又は地域で、未治療の MCL に係る効能・効果にて 2 カ国で承認されている。

本邦においては、申請者により、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (2011002 試験) が 2011 年 11 月から実施された。また、2011002 試験において 1 回以上治験薬が投与された患者を対象にした追跡調査 (2014001 試験) が 20■■年■■月から実施された。

今般、NHL 1-2003 試験及び 2011002 試験を主要な試験成績として、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

#### 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」については初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

##### 6.1 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬とリツキシマブとの併用投与時について検討された。

##### 6.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 2008002 試験<2008 年 12 月~2010 年 2 月>)

再発又は難治性の中高悪性度 B-NHL 患者 9 例 (PK 解析対象は 9 例) を対象に、本薬の PK 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。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、各サイクルの第 1 日目にリツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与し、第 2 及び 3 日目に本薬 90 又は 120 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された (表 1)。本薬の曝露量 (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub>) は概ね用量に比例して増加した。

表 1 初回投与時の本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
90	3	3,811±1,271	1.0 (1.0, 1.0)	4,546±1,558	0.36±0.06
120	6	5,405±1,470	1.0 (1.0, 1.0)	6,146±1,706	0.32±0.07

平均値±標準偏差、\* : 中央値 (範囲)

##### 6.1.2 本薬とリツキシマブとの薬物動態学的相互作用について

申請者は、以下の点等から、本薬とリツキシマブを併用した際に、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旨を説明している。

- 国内第 I 相試験 (2008002 試験) で得られた、リツキシマブとの併用下において本薬を投与した際の本薬の PK パラメータ (6.1.1 参照) は、国内第 I 相試験 (2006001 試験) で得られた本薬を単独投与した際の本薬の PK パラメータ (「平成 22 年 8 月 9 日付け審査報告書 トレアキシ点滴静注用 100 mg」参照) と同程度であったこと。
- 海外第 III 相試験 (C18083/3070 試験) で得られた、本薬との併用下においてリツキシマブを投与した際の血清中リツキシマブの消失速度は、公表論文 (Ther Drug Monit 2005; 27: 785-92 等) に基づいて算出したリツキシマブを単独投与した際の血清中リツキシマブの消失速度と同程度であったこと。

### 6.1.3 PPK 解析

海外第Ⅲ相試験（C18083/3070 試験）で得られた本薬の PK データ（49 例、243 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Ver. 6.2.0）。なお、本薬の PK は 0 次吸収及び 1 次消失過程を伴う 3-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、海外第Ⅲ相試験（SDX-105-03 試験）で得られた PK データ（78 例、347 測定時点）を基に実施された PPK 解析で構築された最終モデル（Cancer Chemother Pharmacol 2010; 66: 1039-49）が用いられた。なお、当該モデルの構築においては、検討されたいずれの共変量<sup>1)</sup>についても、有意な共変量として選択されなかった。

その結果、リツキシマブ併用時の本薬の CL は 32.9 L/h と推定され、リツキシマブ非併用時の CL の推定値（31.8 L/h）と明確な差異は認められなかった。

### 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬とリツキシマブとの薬物動態学的相互作用に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

## 7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国内第 II 相試験 2 試験及び海外第Ⅲ相試験 2 試験の計 5 試験が提出された。なお、参考資料として提出された①国内第 I 相試験（2006001 試験）及び国内第 II 相試験（2007002 試験）並びに評価資料として提出された②海外第Ⅲ相試験（C18083/3070 試験）の成績については、それぞれ本薬の①初回承認申請時及び②製造販売承認事項一部変更承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する（「平成 22 年 8 月 9 日付け審査報告書 トレアキシシン点滴静注用 100 mg」及び「平成 28 年 7 月 26 日付け審査報告書 トレアキシシン点滴静注用 25mg、同点滴静注用 100 mg」参照）。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	2008002	I	治療歴を有する中高悪性度 B-NHL 患者	9	21 日間を 1 サイクルとして、本薬 1 回 90 又は 120 mg/m <sup>2</sup> を第 2 及び 3 日目に静脈内投与、並びにリツキシマブ 375 mg/m <sup>2</sup> を第 1 日目に静脈内投与	安全性 有効性 PK
		2011002	II	未治療の低悪性度 B-NHL 及び ASCT の適応とならない MCL 患者	70	BR*	有効性 安全性
		2014001	II	2011002 試験において、治験薬が 1 回以上投与された患者	69	該当なし	有効性 安全性
	海外	NHL 1-2003	III	未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者	549 ①274 ②275	①BR* ②R-CHOP*	有効性 安全性
		C18083/3064/ NL/MN	III	未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者	447 ①224 ②223	①BR ②R-CHOP 又は R-CVP	有効性 安全性

\*：リツキシマブの初回投与時はより慎重に注入速度を調節する必要があるため、第 1 サイクルは本薬又は CHOP と、リツキシマブの同日投与を行わず、リツキシマブを第 0 日目に投与することとされた。

<sup>1)</sup> 性別、年齢、人種、体重、体表面積、クレアチニンクリアランス、ALT、AST、総ビリルビン及び血清アルブミン。

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 BR、R-CHOP 及び R-CVP の用法・用量は表 3 のとおりであった。

表 3 各併用投与の用法・用量

	用法・用量
BR	28 日間を 1 サイクルとして、本薬 1 回 90 mg/m <sup>2</sup> を第 1 及び 2 日目に静脈内投与、並びにリツキシマブ 375 mg/m <sup>2</sup> を第 1 日目に静脈内投与
R-CHOP	21 日間を 1 サイクルとして、リツキシマブ 375 mg/m <sup>2</sup> 、CPA 750 mg/m <sup>2</sup> 、DXR 50 mg/m <sup>2</sup> 及び VCR 1.4 mg/m <sup>2</sup> (最大 2 mg) を第 1 日目に静脈内投与、並びに PSL 100 mg を第 1～5 日目に経口投与
R-CVP	21 日間を 1 サイクルとして、リツキシマブ 375 mg/m <sup>2</sup> 、CPA 750 又は 1,000 mg/m <sup>2</sup> 及び VCR 1.4 mg/m <sup>2</sup> を第 1 日目に静脈内投与、並びに PSL 1 日 100 mg を第 1～5 日目に経口投与

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「7.2 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「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 臨床薬理試験

患者を対象とした以下の臨床薬理試験 1 試験が提出され (6.1 参照)、治験期間中に死亡は認められなかった。

#### 7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 2008002 試験<2008 年 12 月～2010 年 2 月>)

### 7.1.2 国内臨床試験

#### 7.1.2.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 2011002 試験<2011 年 11 月～2013 年 11 月>)

未治療の低悪性度 B-NHL 及び ASCT の適応とならない MCL 患者 (目標症例数 : 低悪性度 B-NHL 57 例、MCL 10 例) を対象に、BR 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 21 施設で実施された。

BR は、疾患進行又は中止基準に合致するまで最大 6 サイクル投与することとされた。

本試験に登録された 70 例 (低悪性度 B-NHL 60 例、MCL 10 例) のうち、治験薬が投与された 69 例 (低悪性度 B-NHL 59 例、MCL 10 例) が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目は IWRC (J Clin Oncol 1999; 17: 1244-53) に基づく IRC 判定による完全寛解 (CR 又は CRu) 率と設定された。IWRC に基づく最良総合効果及び完全寛解率 [CI] (%) は、表 4 のとおりであった。低悪性度 B-NHL 及び MCL の閾値完全寛解率は、それぞれ 47 及び 8% と設定された<sup>2)</sup>。

<sup>2)</sup> 低悪性度 B-NHL では、未治療の低悪性度 B-NHL 患者を対象に、R-CHOP の有効性及び安全性を検討した国内第 II 相試験 (Cancer sci 2006; 97: 305-12) において、完全寛解率 [95%CI] (%) が 66 [47, 81] であったことから、閾値完全寛解率は 47% と設定された。また、MCL では、未治療及び既治療の MCL 患者を対象に、リツキシマブ単独投与の有効性及び安全性を検討した海外第 II 相試験 (J Clin Oncol 2000; 18: 317-24) の試験成績を基に、完全寛解率 [95%CI] (%) を算出し、15 [7.4, 25.7] であったことから、閾値完全寛解率は 8% と設定された。有意水準は低悪性度 B-NHL に対して片側 2.5%、MCL に対して片側 5% と設定された。

表 4 最良総合効果 (FAS、IRC 判定)

最良総合効果	例数 (%)	
	低悪性度 B-NHL 59 例	MCL 10 例
CR	24 (40.7)	5 (50.0)
CRu	16 (27.1)	2 (20.0)
PR	17 (28.8)	2 (20.0)
SD	1 (1.7)	1 (10.0)
PD	0	0
NE	1 (1.7)	0
完全寛解 (CR 又は CRu) (完全寛解率 [CI] * (%))	40 (67.8 [54.4, 79.4])	7 (70.0 [39.3, 91.3])

\* : 低悪性度 B-NHL については 95%CI、MCL については 90%CI

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後 26 日以内の死亡は認められなかった。

なお、本試験において治験薬が 1 回以上投与された患者を対象に、レトロスペクティブに試験終了後の情報を収集する追跡調査 (国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.4-1 : 2014001 試験 <20■■年 ■月~20■■年 ■月>)) が、国内 18 施設で実施され、死亡例は認められなかった。

### 7.1.3 海外臨床試験

#### 7.1.3.1 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : NHL 1-2003 試験 <2003 年 9 月~20■■年 ■月>)

未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者 (目標症例数 : 214 例) を対象に、BR の有効性及び安全性を R-CHOP 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、ドイツ 81 施設で実施された。

BR 及び R-CHOP は、疾患進行又は中止基準に合致するまで最大 6 サイクル投与することとされた。

本試験に登録された 549 例 (BR 群 274 例、R-CHOP 群 275 例) 全例が ITT 集団として有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 519 例 (BR 群 267 例、R-CHOP 群 252 例) が安全性の解析対象とされた。なお、R-CHOP 群に割り付けられた 1 例では、誤って BR が投与されたことから、当該患者は安全性の解析では BR 群として扱われた。

本試験の主要評価項目は、WHO 効果判定基準に基づく治験責任医師判定による EFS<sup>3)</sup> と設定され、R-CHOP に対する BR の非劣性を検証することを目的として計画されたが、試験開始後に、以下の変更等が行われた。

- 20■■年■月 ■日付けで治験実施計画書の改訂が行われ、非劣性マージンが 15% から 10% に変更<sup>4)</sup> された。また、非劣性マージンの変更に伴い、目標症例数が 214 例から 478 例に変更された。
- 20■■年■月 ■日付けで治験実施計画書の改訂が行われ、主要評価項目が EFS から PFS に変更<sup>5)</sup> され、EFS は副次評価項目とされた。
- 試験終了後の 20■■年 ■月 ■日付けで統計解析計画書が改訂され、試験の主解析が非劣性から優越性を検証することに変更<sup>6)</sup> された。

<sup>3)</sup> EFS の定義は、無作為化された日から疾患進行、3 サイクル以内に PR 以上とならない、二次性悪性腫瘍又は全死亡のいずれかが発現するまでの期間とされた。

<sup>4)</sup> 当時における他剤の臨床試験の成績から、EFS の 2 カ月の差異に臨床的な意義があると考えられたため、臨床的に許容できる対照群との差の見直しが行われ、変更された。

<sup>5)</sup> 2007 年 2 月に Revised RC において、主要評価項目として PFS が推奨された (J Clin oncol 2007; 25: 579-86) ことを受けて、変更された。

<sup>6)</sup> 米国血液学会議 (2009 年) で、NHL 1-2003 試験の 3 回目の中間解析において、R-CHOP 群に対して BR 群の優越性を示す結果が報告されたことを受けて、変更された。

本試験では計 5 回の中間解析が実施され、5 回目の中間解析（20■■年■■月■■日データカットオフ）が PFS の最終解析とされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整については、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされた。

有効性について、WHO 効果判定基準に基づく治験責任医師判定による PFS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 1 のとおりであった。

表 5 WHO 効果判定基準に基づく PFS の解析結果  
(ITT 集団、治験責任医師判定、20■■年■■月■■日データカットオフ)

	BR 群	R-CHOP 群
例数	274	275
イベント数 (%)	96 (35.0)	125 (45.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	61.4 [45.3, NA]	31.3 [25.4, 40.7]
ハザード比 [99%CI] *1	0.607 [0.43, 0.86]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

\*1: 層別因子 (組織型) により調整した比例ハザードモデル、\*2: 組織型を層別因子とした層別 log-rank 検定

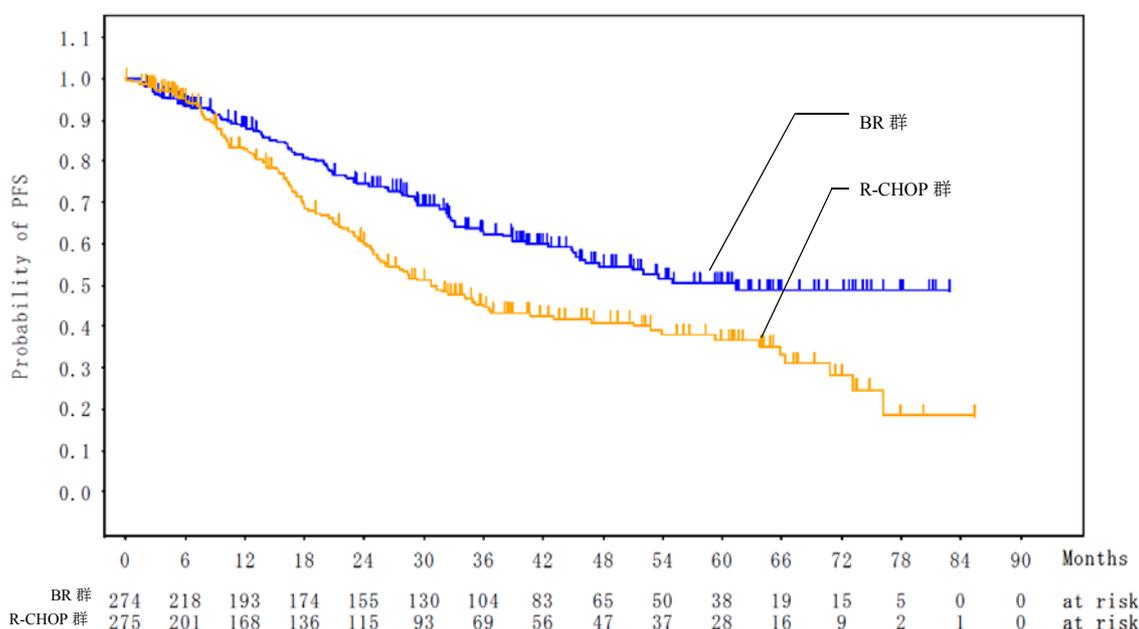


図 1 WHO 効果判定基準に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線  
(ITT 集団、治験責任医師判定、20■■年■■月■■日データカットオフ)

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、BR 群 4/267 例 (1.5%)、R-CHOP 群 4/252 例 (1.6%) に認められた。死因は、BR 群で貧血/心不全/心停止、心血管不全、急性心不全/呼吸困難/肺塞栓症/細菌性気管支炎及び死亡各 1 例、R-CHOP 群で敗血症 2 例、敗血症/発熱性好中球減少症及び気管支肺アスペルギルス症/肺炎各 1 例であり、うち、BR 群の貧血/心不全/心停止、心血管不全及び死亡各 1 例、R-CHOP 群の敗血症 2 例、敗血症/発熱性好中球減少症及び気管支肺アスペルギルス症/肺炎各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.1.3.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 3064 試験 <2009 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 2012 年 3 月 31 日] >)

未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者 (目標症例数 : 436 例) を対象に、BR の有効性及び安全性を R-CHOP 又は R-CVP 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 7 カ国 94 施設で実施された。

BR、R-CHOP 及び R-CVP は、疾患進行又は中止基準に合致するまで最大 8 サイクル投与することとされた。

本試験に登録された 447 例（BR 群 224 例、R-CHOP/R-CVP 群 223 例）全例が ITT 集団とされ、治験薬が投与され、かつ有効性の評価が可能<sup>7)</sup>であった 419 例（BR 群 213 例、R-CHOP/R-CVP 群 206 例）が有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 436 例（BR 群 221 例、R-CHOP/R-CVP 群 215 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、Revised RC（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく IRC 判定による CR 率と設定され、R-CHOP 又は R-CVP に対する BR の非劣性を検証することを目的として計画された。本試験の試験開始時においては、1 回の中間解析及び最終解析が設定されていた。

中間解析は、本試験に組み入れられた全患者の Revised RC に基づく効果判定が可能となった時点で、Revised RC に基づく CR 率等の解析を行うよう計画された。

最終解析は、すべての患者で治療終了後 5 年間以上の追跡期間が終了した時点で、OS、EFS、PFS 等の time-to-event に係る評価項目の解析を行うことが計画されており、当該解析は 2017 年に行われる予定である。

本試験における治験実施計画書の主な改訂については、以下のとおりであった。

- 20■■年■月■日付けで、本試験に組み入れられる患者予定数の 50%において、Revised RC に基づく効果判定の実施が可能となった時点で、第三者機関である DSMB による安全性の評価を目的とした中間解析を行うことが計画され、中間解析の予定回数は計 2 回となった。
- 20■■年■月■日付けで、非劣性マージンが 15%から CR 率の群間比 0.68 に変更<sup>8)</sup>されたことに伴い、目標症例数が 296例から436 例に変更された。また、中間解析の予定実施時期について、20■■年■月■日付けで設定された時点から、6 カ月間以上観察された患者が目標症例数の約 30%又は 90 例に達した時点と変更され、当該中間解析の目的として、DSMB による無効中止<sup>9)</sup>の判断が追加された。
- 試験実施中に FDA の勧告により、非劣性マージンの CR 率の群間比が 0.68 から 0.88 に変更された<sup>10)</sup>。

1 回目の中間解析（20■■年■■月■■日データカットオフ）の結果、DSMB は安全性上の問題は認めなかったと判断した。また、DSMB により、無効中止とせず試験を継続することが決定された。

2 回目の中間解析は治験実施計画書に事前に規定されずに、20■■年 ■月 ■■日データカットオフで行われた<sup>11)</sup>。

3 回目の中間解析（2012 年 3 月 31 日データカットオフ）の結果、Revised RC に基づく CR 率 [95%CI] (%) は、BR 群で 31 [25.3, 38.2] (67/213 例)、R-CHOP/R-CVP 群で 25 [19.5, 31.7] (52/206 例)、CR 率の群間比 [95%CI] は 1.26 [0.93, 1.73] であった。

7) IRC が評価可能なベースライン及びベースライン以降の画像及び臨床データがある患者並びに疾患進行により治験薬投与が中止となった患者が有効性の評価が可能な患者と設定された。

8) FDA のガイダンス（Guidance for Industry Non-Inferiority Clinical Trials）（2010 年 3 月）において、非劣性を群間差で検討することは不適切と記載されていたため、群間比に変更された。

9) 無効中止の判断について、統計学的な基準は設定されていなかった。

10) 当該変更について、3 回目の中間解析時点（2012 年 3 月 31 日）で治験実施計画書の改訂は行われず、20■■年■■月に治験実施計画書が改訂された。

11) 3064 試験の BR 群の寛解率等が NHL 1-2003 試験の結果と一致するかを検討する目的で行われ、3064 試験における投与群の群間差を検討する解析は行われていない。

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、BR 群 2/221 例 (0.9%)、R-CHOP/R-CVP 群 1/215 例 (0.5%) に認められた。死因は、BR 群で心停止及び肺炎/呼吸不全/敗血症性ショック各 1 例、R-CHOP/R-CVP 群で敗血症性ショック 1 例であり、BR 群のいずれの事象も治験薬との因果関係<sup>12)</sup> は否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (NHL 1-2003 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、未治療の低悪性度 B-NHL 及び ASCT の適応とならない MCL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (2011002 試験) を中心に評価する方針とした。

### 7.R.2 本薬の臨床的位置付けについて

海外の代表的な血液学又は臨床腫瘍学の診療ガイドライン及び教科書において、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。国内診療ガイドライン並びに教科書である新臨床腫瘍学 改訂第 4 版 日本臨床腫瘍学会編 (南光堂、2015 年) 及び Wintrobe's Clinical Hematology, 13th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2013, USA) に、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する本薬の記載はなかった。

#### <診療ガイドライン>

- 米国 NCCN ガイドライン (Version 3.2016) : 未治療の FL に対して、BR が治療選択肢の一つとして推奨される (カテゴリー 1<sup>13)</sup>)。未治療の MCL 患者に対して、ASCT 併用大量化学療法に適応とならない場合に、治療強度の低い治療として、BR が治療選択肢の一つとして推奨される (カテゴリー 2A<sup>14)</sup>)。
- ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2014; 25 (Suppl 3) : iii76-92) : 未治療の FL に対して、CR や PFS の延長を目的とするのであれば、BR を含むリツキシマブ併用化学療法が推奨される (エビデンスレベル I<sup>15)</sup>、推奨グレード B<sup>16)</sup>)。未治療の高齢の MCL 患者に対して、BR を含むリツキシマブ併用化学療法が推奨される (エビデンスレベル I、推奨グレード B)。
- 米国 NCI-PDQ (2016 年 6 月 1 日版) : 本薬は、低悪性度の病期Ⅱ～Ⅳ期の B-NHL に対する標準的な治療選択肢の一つである。低悪性度 B-NHL 及び MCL を対象に、BR と R-CHOP を比較した無作為化試験 (NHL 1-2003 試験) が実施され、観察期間の中央値である 45 カ月時点において、PFS の中央値は BR 群で優れていた (69 カ月対 31 カ月)。しかしながら、OS に有意差は認められなかった。R-CHOP 群と比較して BR 群では、脱毛、血液毒性、口内炎、末梢神経障害及び感染症の発現

<sup>12)</sup> 治験実施計画書には、発現した有害事象について、投与群によらず治験薬との因果関係を評価することが規定されていたが、BR の安全性評価を重点的に行うとの開発者の判断により、R-CHOP 及び R-CVP については因果関係に関する情報が集計されなかった。

<sup>13)</sup> 高レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

<sup>14)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

<sup>15)</sup> 少なくとも一つの質の高い無作為化比較試験又は質の高い多数の一致した結果の無作為化比較試験のメタアナリシスによるエビデンス。

<sup>16)</sup> 強～中程度のエビデンスに基づく、限定的な臨床的ベネフィットにより、勧められる。

率が有意に低かった（エビデンスレベル 1iiDiii<sup>17)</sup>）。

#### <教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) : 進行期の FL、辺縁帯リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫及び MCL を対象に、BR と R-CHOP を比較した無作為化第Ⅲ相試験 (NHL 1-2003 試験) において、PFS の中央値は BR 群で優れていた (69.5 カ月対 31.2 カ月)。また、BR 群では、Grade 3 又は 4 の好中球減少症及び白血球減少症の発現率が低い等、毒性が少なかった。観察期間の中央値である 45 カ月時点において、OS に有意差は認められなかった。
- Williams Hematology 9th Edition (McGraw-Hill Education, 2016, USA) : 未治療の FL について、NHL 1-2003 試験及び 3064 試験は手法上の問題があるものの、当該試験成績を基に、米国や EU において、約 65~70%の未治療の FL 患者の治療に用いられており、最もよく用いられるレジメンである。MCL について、NHL 1-2003 試験及び 3064 試験において、BR の良好な安全性プロファイルが示されたことから、MCL 患者 (特に高齢者) において最もよく用いられるレジメンである。

機構は、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL における本薬の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NHL 1-2003 試験及び 3064 試験において、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する本薬の臨床的有用性が認められたと評価され、当該試験成績を基に、海外診療ガイドライン及び教科書において、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられている。また、日本人患者を対象として実施された 2011002 試験の結果から、NHL 1-2003 試験及び 3064 試験における BR 群と同様の有効性が確認され、また、日本人患者と外国人患者との間で安全性に明らかな差異はないこと (7.R.4 参照) から、本薬は日本人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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

診療ガイドライン及び教科書では、NHL 1-2003 試験等の結果から、BR は未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられていると考える。

### 7.R.3 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.3.1 対照群の設定について

申請者は、NHL 1-2003 試験の対照群として R-CHOP を設定したことの適切性について、以下のよう

に説明している。

NHL 1-2003 試験計画時点において、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する延命効果が検証された治療はなかったが、当該患者を対象に R-CHOP を投与した臨床試験において、有効性が期待できる

---

<sup>17)</sup> 評価項目に PFS を用いた無作為化対照非盲検試験によるエビデンス。

結果が報告されていたこと（J Clin Oncol 1999; 17: 268-76 等）から、日常臨床では R-CHOP が標準的に用いられており、NHL 1-2003 試験の対照群として R-CHOP を設定したことは適切であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.3.2 主要評価項目について

申請者は、NHL 1-2003 試験の主要評価項目として、WHO 効果判定基準に基づく PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者に対する主な治療目的は、病勢進行の遅延であり、PFS の延長は、病勢進行の遅延だけではなく、次治療までの期間の延長も期待され、臨床的に意義があると考えられることから、NHL 1-2003 試験の主要評価項目として、WHO 効果判定基準に基づく PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する治療目的は延命であると考えることから、当該患者に対する本薬の有効性を評価する上では、OS を主要評価項目として設定することが適切であったと考える。しかしながら、NHL 1-2003 試験の試験開始当時、当該患者に対して標準的な治療として R-CHOP が用いられていたものの、延命効果が検証された臨床試験成績はなかったことを考慮すると、当該患者において PFS の延長が得られることに一定の臨床的な意義はあると考える。

以上より、NHL 1-2003 試験の有効性評価については、主要評価項目と設定された WHO 効果判定基準に基づく PFS の結果を中心に評価し、OS についても確認することとした。

### 7.R.3.3 有効性の評価結果について

未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者を対象とした NHL 1-2003 試験の結果、治験実施計画書の改訂後の主要評価項目とされた WHO 効果判定基準に基づく治験責任医師判定による PFS について、R-CHOP 群に対する BR 群の優越性が示された（7.1.3.1 参照）。

また、申請者は、NHL 1-2003 試験における IRC 判定による PFS について、以下のように説明している。

治験実施計画書に規定されていなかった IRC 判定を事後的に試みたものの、本試験への患者の組入れから IRC 判定実施まで長期間が経過していたこと、及びドイツの個人情報保護に係る法律により、評価に必要なすべての画像情報を入手することはできなかった。IRC 評価可能対象集団とされた 353 例（BR 群 182 例、R-CHOP 群 171 例）について、WHO 効果判定基準に基づく IRC 判定による PFS の解析が実施され、当該解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 2 のとおりであった。治験責任医師判定の解析結果（表 5 及び図 1）と比較して、IRC 判定の解析結果では BR 群の PFS の中央値等が短かったものの、R-CHOP 群と比較して、BR 群が劣る結果ではなかった。

表 6 WHO 効果判定基準に基づく PFS の解析結果  
(IRC 評価可能対象集団、IRC 判定、20■■年■■月■■日データカットオフ)

	BR 群	R-CHOP 群
例数	182	171
イベント数 (%)	85 (46.7)	97 (56.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	30.6 [23.6, 33.3]	23.3 [16.5, 26.0]
ハザード比 [99%CI] *1		0.735 [0.5, 1.08]
p 値 (両側) *2		0.0420

\*1：層別因子（組織型）により調整した比例ハザードモデル、\*2：組織型を層別因子とした層別 log-rank 検定

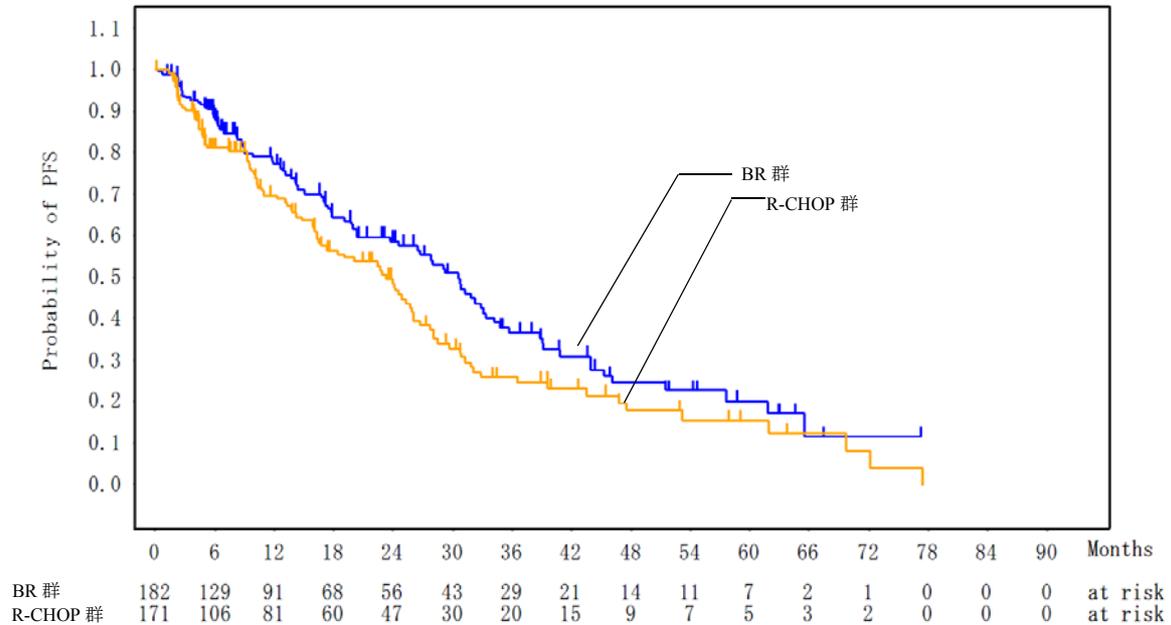


図 2 WHO 効果判定基準に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線  
(IRC 評価可能対象集団、IRC 判定、20■■年■■月■■日データカットオフ)

また、低悪性度 B-NHL 及び MCL の有効性について、WHO 効果判定基準に基づく治験責任医師判定及び IRC 判定による PFS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7 及び 8 並びに図 3 及び 4 のとおりであった。

表 7 WHO 効果判定基準に基づく PFS の解析結果（低悪性度 B-NHL）  
(治験責任医師判定：無作為化対象集団、IRC 判定：IRC 評価可能対象集団、20■■年■■月■■日データカットオフ)

	治験責任医師判定		IRC 判定	
	BR 群	R-CHOP 群	BR 群	R-CHOP 群
例数	224	223	153	137
イベント数 (%)	71 (31.7)	95 (42.6)	67 (43.8)	73 (53.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NA [53.7, NA]	36.6 [27.6, 59.3]	26.7 [19.7, 33.3]	23.9 [16.8, 27.7]
ハザード比 [95%CI] *1		0.611 [0.45, 0.83]		0.802 [0.58, 1.12]
p 値 (両側) *2		0.0015		0.1915

\*1：比例ハザードモデル、\*2：log-rank 検定

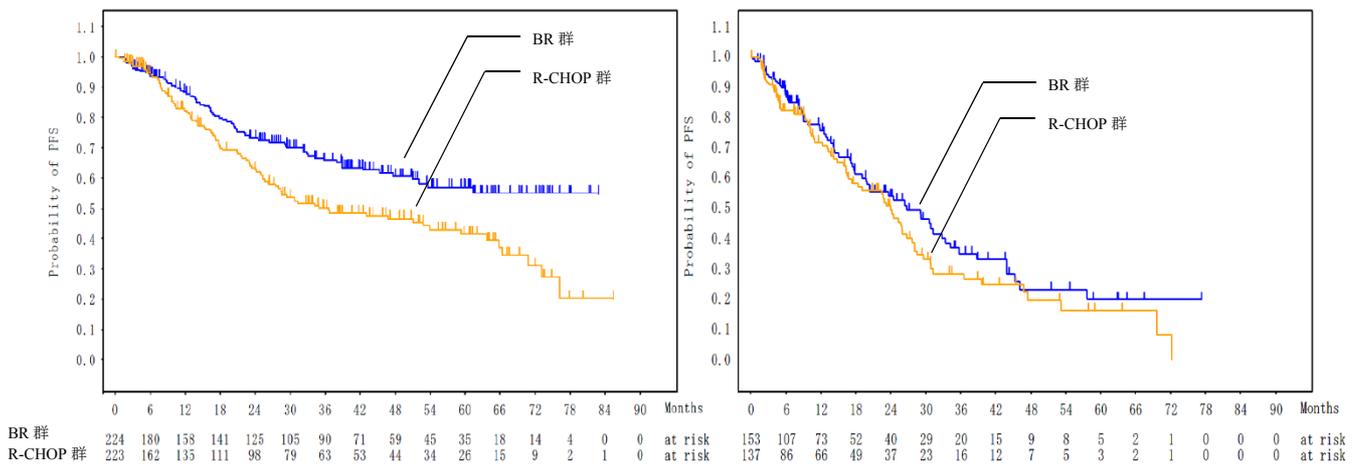


図3 WHO 効果判定基準に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線 (低悪性度 B-NHL)  
 (治験責任医師判定 (左図) : 無作為化対象集団、IRC 判定 (右図) : IRC 評価可能対象集団、201■■年■■月■■日データカットオフ)

表8 WHO 効果判定基準に基づく PFS の解析結果 (MCL)

(治験責任医師判定 : 無作為化対象集団、IRC 判定 : IRC 評価可能対象集団、20■■年■■月■■日データカットオフ)

	治験責任医師判定		IRC 判定	
	BR 群	R-CHOP 群	BR 群	R-CHOP 群
例数	50	52	29	34
イベント数 (%)	25 (50.0)	30 (57.7)	18 (62.1)	24 (70.6)
中央値 [95%CI] (月)	35.9 [31.5, 45.7]	23.7 [18.0, 31.9]	33.1 [30.7, 40.9]	16.0 [9.5, 26.0]
ハザード比 [95%CI] *1	0.534 [0.31, 0.92]		0.551 [0.29, 1.03]	
p 値 (両側) *2	0.0209		0.0596	

\*1 : 比例ハザードモデル、\*2 : log-rank 検定

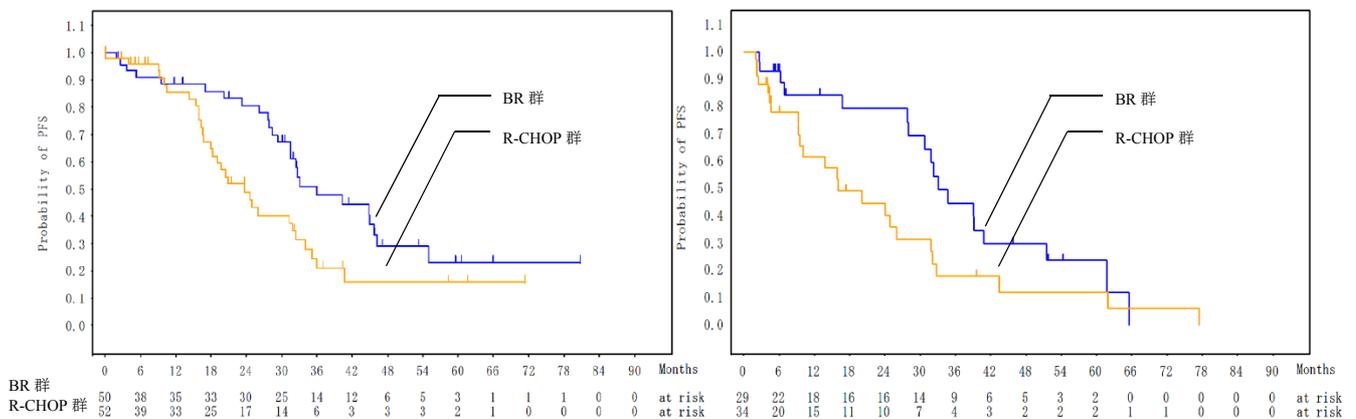


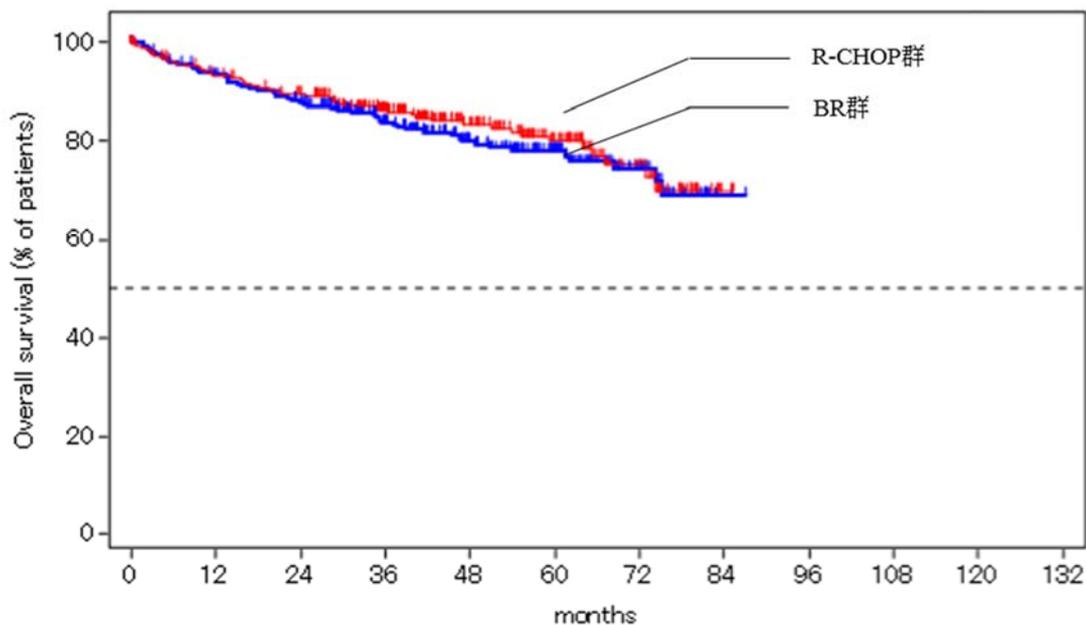
図4 WHO 効果判定基準に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線 (MCL)  
 (治験責任医師判定 (左図) : 無作為化対象集団、IRC 判定 (右図) : IRC 評価可能対象集団、20■■年■■月■■日データカットオフ)

NHL 1-2003 試験の副次評価項目の一つとされた OS について、試験終了時点 (20■■年■■月■■日データカットオフ) の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 9 及び図 5 のとおりであった。

表 9 OS の解析結果 (ITT 集団、20■■年 ■月 ■■日データカットオフ)

	BR 群	R-CHOP 群
例数	274	275
イベント数 (%)	55 (20.1)	47 (17.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	NA [NA, NA]	NA [NA, NA]
ハザード比 [95%CI] *1		1.131 [0.77, 1.67]
p 値 (両側) *2		0.5884

\*1: 層別因子 (組織型) により調整した比例ハザードモデル、\*2: 組織型を層別因子とした層別 log-rank 検定



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132
BR群	274	241	220	171	128	82	37	2	0			
R-CHOP群	275	232	215	171	119	74	34	2	0			

図 5 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、20■■年 ■月 ■■日データカットオフ)

また、NHL 1-2003 試験において、上記解析 (20■■年 ■月 ■■日データカットオフ) 以降、OS の follow-up 解析が行われ、当該解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表10 及び図6 のとおりであった。

表 10 OS の解析結果 (ITT 集団、20■■年 ■月 ■■日データカットオフ)

	BR 群	R-CHOP 群
例数	274	275
イベント数 (%)	69 (25.2)	79 (28.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	NA [NA, NA]	NA [NA, NA]
ハザード比 [95%CI] *1		0.846 [0.61, 1.17]
p 値 (両側) *2		0.3101

\*1: 層別因子 (組織型) により調整した比例ハザードモデル、\*2: 組織型を層別因子とした層別 log-rank 検定

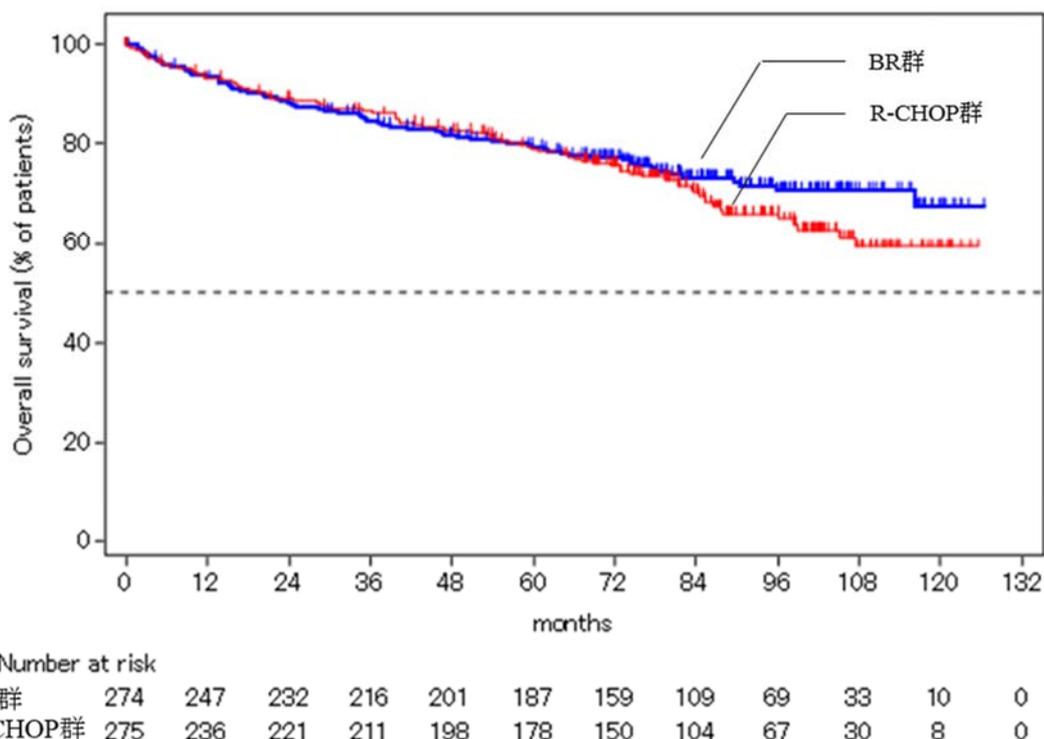


図 6 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、20■■年 ■月 ■日データカットオフ)

申請者は、OS の解析結果について、以下のように説明している。

NHL 1-2003 試験の終了時点 (20■■年 ■月 ■日データカットオフ) では R-CHOP 群に対する BR 群の OS のハザード比が 1.131であったが、死亡イベント数がいずれも低値 (BR 群で 20%、R-CHOP 群で 17%) であり、観察期間が短いことから、当該解析時点における OS の評価は困難と考える。なお、死亡イベント数が蓄積された、その後のデータカットオフ時点 (20■■年 ■月■■日) においては、R-CHOP 群に対する BR 群の OS のハザード比は 0.846であり、R-CHOP 群と比較して、BR 群で OS の延長傾向が示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

NHL 1-2003 試験について、対照群として設定された R-CHOP は試験計画時点において未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL における延命効果が検証されておらず、有効性が確立した治療法とまではいえなかったことを考慮すると、予め非劣性試験ではなく優越性試験として計画すべきであったと考える。また、本試験には、下記の点等の重大な問題があるため、主要評価項目である WHO 効果判定基準に基づく治験責任医師判定による PFS について、評価のバイアスや第一種の過誤確率の増大の可能性が考えられる。したがって、当該試験において、本薬の有効性が検証されたとは判断できないと考える。

- PFS の優越性評価については、本試験の有効性評価前に治験実施計画書に規定されたものではなく、本試験の 3 回目の中間解析において、R-CHOP 群に対して BR 群の優越性を示す結果が報告されたことを受けて、試験終了後の統計解析計画書の改訂時に規定されたものであること (7.1.3.1 参照)。
- 非盲検試験であるにもかかわらず、IRC 判定による PFS については治験実施計画書に規定されておらず、すべての画像情報を入手することはできなかったため、IRC 評価可能対象集団は ITT 集団の一部に限定され、PFS の結果の頑健性が確認できないこと。

- PFS の評価は第 3 サイクル及び治験治療終了後、並びに以後、臨床所見に応じて必要時（ただし、6 カ月の間隔あけて）に実施することとされたが、1 サイクルは、BR 群では 28 日間、R-CHOP 群では 21 日間であり、両群間で評価間隔が異なっていたこと。

しかしながら、下記の点を考慮すると、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者に対して、本薬の有効性は示唆されており、診療ガイドライン及び教科書では、NHL 1-2003 試験等の結果に基づいて、BR が未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者に対する推奨レジメンの一つと位置付けられていること（7.R.2 参照）も考慮すると、本薬を本邦の医療現場に提供する意義はあると判断した。ただし、上記のように本薬の有効性が検証されたとは言えないことから、添付文書等を用いて、本薬の有効性及び安全性を十分理解し、本薬以外の治療法の実施を十分に検討した上で、本薬投与の可否を慎重に判断する必要がある旨を注意喚起する必要があると判断した。また、WHO 効果判定基準に基づく IRC 判定による PFS の結果について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

- NHL 1-2003 試験の主要評価項目である WHO 効果判定基準に基づく PFS について、事後的に行われた IRC 判定において、対照群と比較して、BR 群が明らかに劣る結果ではなかったこと。
- WHO 効果判定基準に基づく PFS の結果について、低悪性度 B-NHL 及び MCL のいずれにおいても、対照群と比較して、BR 群が明らかに劣る傾向は示されていないこと。
- OS の解析結果（20■■年 ■月■■日及び 20■■年 ■月■■日データカットオフ）については、NHL 1-2003 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、追加解析の結果も踏まえ、対照群と比較して、BR 群が明らかに劣る傾向は示されていないこと。

#### 7.R.3.4 日本人患者における本薬の有効性について

申請者は、2011002 試験の主要評価項目とされた IWRC に基づく IRC 判定による完全寛解（CR 又は CRu）率は、予め設定した閾値完全寛解率を上回ったこと（7.1.2.1 参照）等から、日本人の未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者においても本薬の有効性は期待できると考える旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4 安全性について（有害事象については、「7.2 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、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認審査時に注意が必要と判断された事象（骨髄抑制、感染症、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、重篤な皮膚症状、ショック・アナフィラキシー及び二次性悪性腫瘍）と同一であり、新たに注意喚起が必要となる有害事象の発現は認められていないと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、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、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者において忍容可能であると判断した。

#### 7.R.4.1 本薬の安全性プロファイル及び国内外の安全性の差異について

申請者は、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。

NHL 1-2003 試験、3064 試験及び 2011002 試験における安全性の概要は表 11 のとおりであった。

表 11 安全性の概要 (NHL 1-2003 試験、3064 試験及び 2011002 試験)

	例数 (%)				2011002 試験 69 例
	NHL 1-2003 試験		3064 試験		
	BR 群 267 例	R-CHOP 群 252 例	BR 群 221 例	R-CHOP/ R-CVP 群 215 例	
全有害事象	264 (98.9)	249 (98.8)	221 (100)	213 (99.1)	69 (100)
Grade 3 以上の有害事象	159 (59.6)	221 (87.7)	129 (58.4)	125 (58.1)	69 (100)
死亡に至った有害事象	4 (1.5)	4 (1.6)	2 (0.9)	1 (0.5)	0
重篤な有害事象	63 (23.6)	69 (27.4)	58 (26.2)	48 (22.3)	8 (11.6)
投与中止に至った有害事象	7 (2.6)	7 (2.8)	10 (4.5)	0	0
休薬に至った有害事象	103 (38.6)	101 (40.1)	84 (38.0)	0	9 (13.0)
減量に至った有害事象	72 (27.0)	104 (41.3)	14 (6.3)	1 (0.5)	8 (11.6)

NHL 1-2003 試験において、R-CHOP 群と比較して BR 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は発疹 (BR 群 : 71 例 (26.6%)、R-CHOP 群 : 40 例 (15.9%)) であった。R-CHOP 群と比較して BR 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象及び発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は認められなかった。なお、投与中止に至った有害事象は例数の集計のみ行われ、試験の規定上、有害事象名による集計が行われていなかった。

3064 試験において、R-CHOP/R-CVP 群と比較して BR 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は悪心 (BR 群 : 139 例 (62.9%)、R-CHOP/R-CVP 群 : 102 例 (47.4%)、以下、同順) 及び嘔吐 (60 例 (27.1%)、28 例 (13.0%)) であった。なお、R-CHOP/R-CVP 群と比較して BR 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、並びに発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、機構は、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者と、既承認の効能・効果である再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び MCL 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。

未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者を対象とした NHL 1-2003 試験、3064 試験及び 2011002 試験の BR 投与例の併合解析 (557 例) と、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者を対象とした 2006001 試験、2007002 試験、SDX-105-01 試験及び SDX-105-03 試験の本薬単独投与例の併合解析 (254 例) を比較した。

未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者並びに再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者における安全性の概要は、表 12 のとおりであった。

表 12 低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者における安全性の概要

	例数 (%)	
	未治療の 低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者 NHL 1-2003 試験、 C3064 試験及び 2011002 試験の BR 投与例の併合解析 557 例	再発又は難治性の 低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者 2006001 試験、2007002 試験、 SDX-105-01 試験及び SDX-105-03 試験 の本薬単独投与例の併合解析 254 例
全有害事象	554 (99.5)	254 (100)
Grade 3 以上の有害事象*	357 (64.1)	196 (77.2)
死亡に至った有害事象	6 (1.1)	5 (2.0)
重篤な有害事象	129 (23.2)	54 (21.3)
投与中止に至った有害事象	17 (3.1)	67 (26.4)

\* : NHL 1-2003 試験では Grade 5 の定義がなかったため、Grade 3 又は 4 の有害事象に該当する。

発現した有害事象については、白血球数減少、顆粒球数減少等、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者と比較して、未治療の低悪性度 B-NHL 及び 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又はリツキシマブ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。

また、申請者は、安全性の国内外差について、2011002 試験並びに NHL 1-2003 試験及び 3064 試験の BR 群の併合解析を基に、以下のように説明している。

2011002 試験又は NHL 1-2003 試験及び 3064 試験の BR 群の併合解析のいずれかにおいて、発現率が 20%以上（全 Grade）であった有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 日本人集団又は外国人集団のいずれかで発現率が 20%以上の有害事象

基本語 (MedDRA/J ver18.0)	例数 (%)			
	日本人集団 2011002 試験 69 例		外国人集団 NHL 1-2003 試験及び 3064 試験 の BR 群の併合解析 488 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	69 (100)	69 (100)	485 (99.4)	288 (59.0)
白血球数減少	69 (100)	57 (82.6)	224 (45.9)	98 (20.1)
リンパ球数減少	67 (97.1)	67 (97.1)	5 (1.0)	5 (1.0)
好中球数減少	64 (92.8)	58 (84.1)	9 (1.8)	5 (1.0)
CD4 リンパ球減少*	64 (92.8)	63 (91.3)	0	0
悪心	46 (66.7)	1 (1.4)	140 (28.7)	4 (0.8)
便秘	45 (65.2)	0	85 (17.4)	2 (0.4)
血小板数減少	38 (55.1)	5 (7.2)	77 (15.8)	18 (3.7)
倦怠感	37 (53.6)	0	0	0
血中 IgM 減少	32 (46.4)	0	0	0
食欲減退	30 (43.5)	2 (2.9)	49 (10.0)	0
発疹	29 (42.0)	2 (2.9)	104 (21.3)	4 (0.8)
注入に伴う反応	28 (40.6)	2 (2.9)	57 (11.7)	15 (3.1)
貧血	24 (34.8)	3 (4.3)	32 (6.6)	4 (0.8)
AST 増加	22 (31.9)	2 (2.9)	3 (0.6)	1 (0.2)
血中 LDH 増加	21 (30.4)	0	3 (0.6)	1 (0.2)
血中 IgA 減少	21 (30.4)	0	0	0
血中 IgG 減少	21 (30.4)	0	0	0
血管炎	20 (29.0)	0	1 (0.2)	0
不眠症	19 (27.5)	1 (1.4)	37 (7.6)	0
ALT 増加	18 (26.1)	2 (2.9)	6 (1.2)	1 (0.2)
C-反応タンパク増加	18 (26.1)	0	3 (0.6)	2 (0.4)

基本語 (MedDRA/J ver18.0)	例数 (%)			
	日本人集団 2011002 試験 69 例		外国人集団 NHL 1-2003 試験及び 3064 試験 の BR 群の併合解析 488 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発熱	17 (24.6)	0	93 (19.1)	17 (3.5)
GGT 増加	15 (21.7)	1 (1.4)	5 (1.0)	1 (0.2)
嘔吐	13 (18.8)	1 (1.4)	173 (35.5)	13 (2.7)
ヘモグロビン減少	7 (10.1)	0	109 (22.3)	8 (1.6)
疲労	6 (8.7)	1 (1.4)	155 (31.8)	8 (1.6)
顆粒球数減少	0	0	145 (29.7)	65 (13.3)

\* : NHL 1-2003 試験及び 3064 試験では安全性評価に用いるデータとして収集しておらず不明。

NHL 1-2003 試験及び 3064 試験の BR 群の併合解析と比較して 2011002 試験で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者と、既承認の効能・効果である再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者における本薬の安全性については、本薬の用法・用量及び併用薬の有無等が異なっているため比較には限界があるものの、いずれの事象も本薬又はリツキシマブで特徴的な既知の事象であり、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者を対象とした、リツキシマブとの併用投与時にも、本薬投与時に新たに注意すべき安全上の問題は認められていない旨の申請者の説明を了承した。

NHL 1-2003 試験及び 3064 試験において、対照群と比較した際の BR 群の安全性プロファイルについて、①両群において特に発現率が高かった事象は骨髄抑制や胃腸障害に関連する有害事象であったこと、②BR 群で発疹、悪心・嘔吐の発現率が高かったことが確認された。今般、BR 群で発現率が高かった有害事象については、本薬及びリツキシマブのいずれにおいても既知の有害事象であったこと等を考慮すると、新たな注意喚起は不要と考える。しかしながら、対照群と BR 群の安全性プロファイルの差異については、治療選択に際して臨床上有用な情報になると考えることから、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。

また、日本人患者に対して本薬が投与された患者数は限られているものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象の発現については注意が必要と考える。しかしながら、日本人患者と外国人患者との間で、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率に明らかな差異は認められておらず、日本人患者に認められた事象は本薬の休薬、減量、投与中止等により対処可能であった。したがって、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、本薬の安全性プロファイルについて理解した上で、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量、中止等の適切な対応がなされるのであれば、日本人の低悪性度 NHL 及び MCL 患者に対する本薬の投与は忍容可能と判断した。

#### 7.R.5 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」と設定されていた。

機構は、「7.R.2 本薬の臨床的位置付けについて」、「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり設定することは可能と判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項を以下のように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、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

#### 7.R.5.1 本薬の投与対象となる低悪性度 B-NHL の組織型及び効能・効果について

申請者は、本薬の低悪性度 B-NHL の組織型別の有効性について、以下のように説明している。

NHL 1-2003 試験において、低悪性度 B-NHL として試験に組み入れられ、本薬が投与された組織型は FL、リンパ形質細胞性リンパ腫/免疫細胞腫、辺縁帯リンパ腫（節性辺縁帯リンパ腫及び粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫）及び分類不能<sup>18)</sup>であり、当該組織型別の WHO 効果判定基準に基づく PFS の結果は表 14 のとおりであった。いずれの組織型においても、ハザード比の点推定値が 1 を下回る等、本薬の有効性が期待できる結果であった。

表 14 低悪性度 B-NHL の組織型別の WHO 効果判定基準に基づく PFS の解析結果  
(治験責任医師判定：無作為化対象集団、20■年 ■月 ■日データカットオフ)

組織型	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (月)	ハザード比 [95%CI] *1
FL	BR 群	146	47 (32.2)	NA [42.5, NA]	0.652
	R-CHOP 群	146	63 (43.2)	36.6 [27.6, 65.7]	[0.45, 0.95]
リンパ形質細胞性リンパ腫/免疫細胞腫	BR 群	33	9 (27.3)	NA [52.0, NA]	0.356
	R-CHOP 群	39	18 (46.2)	25.4 [17.2, 59.3]	[0.16, 0.80]
辺縁帯リンパ腫*2	BR 群	38	15 (39.5)	61.4 [22.9, NA]	0.872
	R-CHOP 群	31	12 (38.7)	NA [21.4, NA]	[0.41, 1.86]
分類不能	BR 群	7	0	NA [NA, NA]	NA
	R-CHOP 群	7	2 (28.6)	53.8 [34.1, NA]	[NA, NA]

\*1：比例ハザードモデル、\*2：節性辺縁帯リンパ腫及び粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫

NHL 1-2003 試験への組入れが確認できなかった低悪性度 B-NHL の組織型について、小リンパ球性リンパ腫は 2011002 試験に 2 例、脾 B 細胞辺縁帯リンパ腫は 3064 試験の BR 群に 7 例組み入れられ、完全寛解 (CR 又は CRu) 率はそれぞれ 100% (2/2 例) 及び 14.3% (1/7 例) であった。

上記結果及び NHL 1-2003 試験の成績 (7.R.3 参照) を踏まえると、本薬は低悪性度 B-NHL 及び MCL のいずれの組織型に対しても本薬の有効性は期待できることから、本薬の効能・効果を「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」と設定することは可能と判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5.2 低腫瘍量の低悪性度 B-NHL 患者に対する本薬の投与について

NHL 1-2003 試験では GLSG 基準、並びに 3064 試験及び 2011002 試験では GELF 基準に準じた高腫瘍量の低悪性度 B-NHL 患者が対象とされたことから、機構は、低腫瘍量の低悪性度 B-NHL 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。

<sup>18)</sup> 低悪性度の B-NHL と診断されたが、WHO の組織学的な分類に該当しない等の理由により、詳細な分類が不能であった患者。

低腫瘍量の低悪性度 B-NHL 患者に対して本薬を投与した臨床試験成績は得られておらず、また、国内診療ガイドライン及び NCCN ガイドラインにおいて、低腫瘍量の低悪性度 B-NHL 患者に対して、早期から治療を開始することを推奨する記載はない。しかしながら、国内診療ガイドラインにおいて、リツキシマブ単独投与又はリツキシマブ併用化学療法による治療は考慮してもよいとされており、低腫瘍量の低悪性度 B-NHL 患者に対して、本薬の使用を制限する必要性はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加えて、下記の点等を考慮すると、効能・効果等において、低腫瘍量の低悪性度 B-NHL 患者に対して、本薬の使用を制限する必要性は乏しいと考える。ただし、NHL 1-2003 試験、3064 試験及び 2011002 試験において、低悪性度 B-NHL 患者では腫瘍量に応じて選択が行われたことについて、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。

- 国内診療ガイドライン及び NCCN ガイドラインにおいて、低腫瘍量の低悪性度 B-NHL 患者に対して、無治療経過観察が考慮されるべきと記載がある一方で、治療開始及び低腫瘍量であることを判断するための統一された基準はないこと並びに当該基準の適切性を示した試験成績はないことが記載されており、効能・効果において、低腫瘍量を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により使用される薬剤であること。

#### 7.R.5.3 ASCT が適応となる MCL 患者に対する本薬の投与について

機構は、2011002 試験では ASCT が不適応の MCL 患者が対象とされたことから、ASCT が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、ASCT の適応となる 65 歳以下の未治療 MCL 患者に対する初回治療として、治療強度を高めた化学療法が推奨されており、寛解が得られた患者に対しては、ASCT が推奨されている。2011002 試験においては、ASCT の適応となる MCL 患者について、既に他に推奨される化学療法があることから除外した。

しかしながら、海外において、ASCT の適応となる 65 歳以下の未治療 MCL 患者を対象に、初回治療として、BR 群と R-Hyper CVAD 群を比較する無作為化比較第 II 相試験が実施され、BR 群において 2 年 PFS 率等で良好な結果が得られた旨が報告されており (Blood Annual Meeting 2015; 126: Abst 518)、本薬は ASCT の適応となる未治療の MCL 患者においても、治療選択肢の一つとなると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が造血幹細胞の動員や生着に及ぼす影響等について評価可能な臨床試験成績は提出されていないことを含め、ASCT が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不明であると考えられる。しかしながら、下記の点等を考慮すると、添付文書において 2011002 試験の対象集団を記載し、当該内容を医療現場に適切に情報提供することを前提として、効能・効果に ASCT 適応の可否を記載する必要性は乏しいと考える。

- ASCT 適応の可否については、患者の年齢、合併症等に依存するものであるため明確に定義することは困難であり、効能・効果において ASCT 不適応の旨を記載したとしても、対象患者を必ずしも的確に示すことにならないと考えること。

- 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により使用される薬剤であること。

#### 7.R.6 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として  $90 \text{ mg/m}^2$  (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、今般の製造販売承認事項一部変更承認申請に際して、用法・用量に関連する使用上の注意の項について、以下のように変更することとされていた。

- 本薬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。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、その併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- 未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する、本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していないこと。

機構は、「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項並びに以下に示す検討の結果、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それぞれ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>

リツキシマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として  $90 \text{ mg/m}^2$  (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

##### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- リツキシマブの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量を十分に理解した上で行うこと。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

#### 7.R.6.1 用法・用量の設定について

申請者は、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する本薬の用法・用量の設定について、以下のよう説明している。

再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者を対象とした海外第 II 相試験 (J Clin Oncol 2005; 23:3383-89) において、本薬とリツキシマブを併用投与<sup>19)</sup> した際の安全性等が検討された。リツキシマブは化学療法との併用において骨髄抑制が増強されることが知られており (Haematologica 2002; 87: 33-43)、本薬との併用においても毒性が増強される可能性が考えられたことから、当該試験では、本薬の用量は単独投与時の  $120 \text{ mg/m}^2$  から  $90 \text{ mg/m}^2$  に減量して設定された。

<sup>19)</sup> 28 日間を 1 サイクルとして、第 1 及び 2 日目に本薬 1 回  $90 \text{ mg/m}^2$  を静脈内投与し、並びにリツキシマブ  $375 \text{ mg/m}^2$  を第 1 サイクル開始の 7 日前、第 1 サイクルは第 0 日目、第 2 サイクル以後は第 1 日目に静脈内投与に投与。本薬は最大 4 サイクル、リツキシマブは最大 6 サイクルまで投与を行う。

上記の海外第Ⅱ相試験で安全性が確認された用法・用量を参考に用法・用量が設定された NHL 1-2003 試験において、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められた。また、2011002 試験においては、NHL 1-2003 試験の結果を受け、同様の用法・用量を設定し、日本人患者における本薬の有効性及び安全性が認められたことから、2011002 試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、臨床試験における本薬の投与サイクル数について、NHL 1-2003 試験及び 2011002 試験においては最大 6 サイクル、3064 試験においては最大 8 サイクルと設定されていた一方、申請用法・用量において投与サイクル数は設定されていなかった。申請者は、当該理由について、以下のように説明している。

NHL 1-2003 試験において、本薬の投与サイクル数を最大 6 サイクルとした理由について、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者を対象に BR 投与を行った海外第Ⅱ相試験の結果から、本薬 4 サイクルまでの有効性及び安全性について確認された (Proceeding of ASCO 2003; 22: 59222: 592) ため、当該成績を参考に、本薬の最大投与が 6 サイクルまで許容可能と判断され、設定された。

2011002 試験においては、NHL 1-2003 試験において本薬の有効性及び安全性が認められたこと等から、NHL 1-2003 試験に合わせて本薬の投与サイクル数を最大 6 サイクルと設定した。2011002 試験において、本薬の 6 サイクル投与までの忍容性及び安全性が確認されたことから、日本人患者の安全性が確認されたのは 6 サイクルまでである。また、3064 試験では、対照群である R-CHOP 及び R-CVP が、低悪性度 NHL 患者で、6～8 サイクル投与の成績が報告されていたことから (Blood 2005; 106: 3725-32 等)、BR においても最大 8 サイクルまでと設定した。なお、3064 試験において、実際に 6 サイクルを超えて BR の投与が行われた患者は、7 サイクルが 50/221 例 (23%)、8 サイクルが 46/221 例 (21%) であった。当該症例に、長期投与に伴う特異的な有害事象の発現は認められなかった。

以上から、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載された中止基準等に適切に従うことを前提として、本薬の投与サイクルを 6 サイクルに限定する必要はないと考え、申請用法・用量において投与サイクル数は設定しなかった。

さらに、申請者は、本薬の調製方法及び投与速度について、以下のように説明している。

本薬の 1 回あたりの調製方法及び投与時間については、NHL 1-2003 試験及び 3064 試験において本薬 90 mg/m<sup>2</sup> を生理食塩水に溶解して 500 mL とし、投与時間を 30 分と設定した。再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (SDX-105-01 試験) においては、投与時間の変更により血漿中本薬の曝露量 (AUC) への明確な影響はないと考え、循環器系への負担を軽減するため、投与時間を 1 時間と設定した。2011002 試験においては、より安全性を考慮して、本薬 90 mg/m<sup>2</sup> を少ない容量の生理食塩水に溶解して 250 mL とし、投与時間を 1 時間と設定した。当該投与速度において、日本人患者に対する有効性及び安全性を確認したことから、申請用法・用量における 1 回あたりの本薬の投与時間を 1 時間と設定した。なお、既承認の再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び MCL 並びに慢性リンパ性白血病にも同様の調製方法及び投与時間が設定されており、当該設定の安全性は確立したものと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。なお、投与サイクルについて NHL 1-2003 試験においては最大 6 サイクル、3064 試験においては最大 8 サイクルと設定した根拠は明確でないものの、日本人患者に対して 6

サイクルを超えて本薬を投与した試験成績が得られていないことから、NHL 1-2003 試験、3064 試験及び 2011002 試験で設定された最大投与サイクル数について添付文書等に記載し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### 7.R.6.2 用量調節について

申請者は、本薬の休薬、減量及び中止の目安について、以下のように説明している。

NHL 1-2003 試験及び 2011002 試験では、次サイクルの開始基準及び減量又は中止基準を下記のように設定して実施し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であった。なお、2011002 試験では、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 患者及び MCL 患者を対象に、本薬単独投与を行った国内第Ⅱ相試験（2007002 試験）を参考に用量調節基準が設定され、有効性及び安全性が確認された。検討された患者数は少ないものの、2011002 試験において、本薬の有効性及び安全性が確認されていること、既承認の再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び MCL においても同様の用量調節基準が設定され、未治療低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者で新たに懸念すべきリスクはないと考えられる（7.R.4 参照）ことを考慮すると、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬の用量調節基準の目安として、2011002 試験の設定に準じた本薬の減量・休薬・中止基準を設定することが適切であると考えられる。

#### <次サイクルの開始基準>

NHL 1-2003 試験		2011002 試験*	
白血球数	2,000 /mm <sup>3</sup> 以上	好中球数	1,000 /mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	100,000 /mm <sup>3</sup> 以上	血小板数	75,000 /mm <sup>3</sup> 以上、輸血によらない
		AST ALT	各施設の基準値上限の 5 倍以下
		総ビリルビン 血清 Cr	各施設の基準値上限の 3 倍以下
		その他	Grade 3 以上の有害事象が持続していない、ただし、Grade 3 の白血球減少、リンパ球減少、CD4 リンパ球減少及び Grade 3 の高血糖は除く

\* : Grade は CTCAE v4.03-JCOG に基づく

#### <減量又は中止基準>

NHL 1-2003 試験			2011002 試験*		
白血球数	1,000 /mm <sup>3</sup> 未満が 2 日間以上持続	90 mg/m <sup>2</sup> (レベル 1) から投与を開始し、減量基準に該当した場合は、レベル 2 へ減量。以降、再び該当した場合は、1 レベルごと減量。レベル 4 にて投与中に基準に該当した場合は、投与を中止。 レベル 1 : 90 mg/m <sup>2</sup> /日 レベル 2 : 70 mg/m <sup>2</sup> /日 レベル 3 : 60 mg/m <sup>2</sup> /日 レベル 4 : 50 mg/m <sup>2</sup> /日	好中球数	Grade 4 の状態が 1 週間以上持続	90 mg/m <sup>2</sup> (レベル 1) から投与を開始し、減量基準に該当した場合は、レベル 2 へ減量。レベル 2 にて投与中に基準に該当した場合は、投与を中止。 レベル 1 : 90 mg/m <sup>2</sup> /日 レベル 2 : 60 mg/m <sup>2</sup> /日
			発熱性好中球減少症	3 日間以上持続	
血小板数	75,000 /mm <sup>3</sup> 未満が 2 日間以上持続		血小板数	25,000 /mm <sup>3</sup> 未満又は血小板輸血を必要とした	
		その他	上記以外で、有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が減量を必要と判断した場合		

\* : Grade は CTCAE v4.03-JCOG に基づく

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.6.3 リツキシマブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用について

機構は、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者に対して、リツキシマブ以外の抗悪性腫瘍剤と本薬が併用投与され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。

未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者において、リツキシマブ以外の抗悪性腫瘍剤と本薬を併用投与した際の有効性及び安全性は確立していないことから、当該併用投与が行われる可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、リツキシマブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与を推奨しないことを明確にするため、リツキシマブと併用する必要がある旨は用法・用量において規定することが適切であると考えた。

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の検討等を踏まえ、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、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- 2011002 試験、NHL1-2003 試験及び 3064 試験で認められた副作用は、いずれも既知の事象であり、未治療例において新たに注意喚起すべき事象は認められなかったこと（7.R.4 参照）。
- 既承認の効能・効果である再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び MCL に関する製造販売後調査（安全性解析対象：583 例）の結果が得られていることを踏まえると、日本人患者に対する本薬投与時の安全性情報は一定程度収集されていること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

## 7.2 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「7.1 評価資料」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。なお、①国内第 I 相試験（2006001 試験）及び国内第 II 相試験（2007002 試験）並びに②海外第 III 相試験（C18083/3070 試験）の成績については、それぞれ本薬の①初回承認申請時及び②製造販売承認事項一部変更承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する（「平成 22 年 8 月 9 日付け審査報告書 トレアキシシン点滴静注用 100 mg」及び「平成 28 年 7 月 26 日付け審査報告書 トレアキシシン点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg」参照）。

### 7.2.1 国内第 I 相試験（2008002 試験）

有害事象は 90 mg/m<sup>2</sup>群で 3/3 例（100%）、120 mg/m<sup>2</sup>群で 6/6 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 90 mg/m<sup>2</sup>群で 3/3 例（100%）、120 mg/m<sup>2</sup>群で 6/6 例（100%）に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で 40%以上に認められた有害事象

器官区分・事象名 (MedDRA/J 18.0)	例数			
	90 mg/m <sup>2</sup> 群		120 mg/m <sup>2</sup> 群	
	3 例		6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)	6 (100)	6 (100)
胃腸障害				
便秘	3 (100)	0	5 (83.3)	0
下痢	0	0	3 (50.0)	0
悪心	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
注射部位反応	0	0	3 (50.0)	0
倦怠感	0	0	5 (83.3)	0
発熱	0	0	3 (50.0)	0
臨床検査				
ALT 増加	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0
AST 増加	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0
血中アルブミン減少	0	0	6 (100)	0
血中 IgA 減少	2 (66.7)	1 (33.3)	6 (100)	0
血中 IgG 減少	3 (100)	1 (33.3)	5 (83.3)	0
血中 IgM 減少	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0
血中 LDH 増加	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (83.3)	0
血中カリウム減少	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)
C-反応性タンパク増加	2 (66.7)	0	5 (83.3)	0
CD4 リンパ球減少	3 (100)	3 (100)	5 (83.3)	5 (83.3)
ヘモグロビン減少	1 (33.3)	0	5 (83.3)	0
リンパ球数減少	3 (100)	3 (100)	6 (100)	6 (100)
好中球数減少	3 (100)	3 (100)	6 (100)	6 (100)
好中球数増加	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0
血小板数減少	3 (100)	0	5 (83.3)	2 (33.3)
総タンパク減少	0	0	5 (83.3)	0
赤血球数減少	0	0	5 (83.3)	0
白血球数減少	3 (100)	3 (100)	6 (100)	6 (100)
白血球数増加	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0
血中 ALP 増加	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
しゃっくり	0	0	3 (50.0)	0

重篤な有害事象は 120 mg/m<sup>2</sup> 群で 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、倦怠感及び発熱であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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。

### 7.2.2 国内第Ⅱ相試験 (2011002試験)

有害事象は69/69例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は69/69例 (100%) に認められた。発現率が20%以上の有害事象は表16のとおりであった。

表 16 発現率が 20%以上の有害事象

器官区分・事象名 (MedDRA/J 18.0)	例数 (%)	
	69 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	69 (100)	69 (100)
血液及びリンパ系障害		
貧血	24 (34.8)	3 (4.3)
胃腸障害		
便秘	45 (65.2)	0
悪心	46 (66.7)	1 (1.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	37 (53.6)	0
発熱	17 (24.6)	0
傷害、中毒及び処置合併症		
注入に伴う反応	28 (40.6)	2 (2.9)
臨床検査		
ALT 増加	18 (26.1)	2 (2.9)
AST 増加	22 (31.9)	2 (2.9)
血中 IgA 減少	21 (30.4)	0
血中 IgG 減少	21 (30.4)	0
血中 IgM 減少	32 (46.4)	0
血中 LDH 増加	21 (30.4)	0
C-反応性タンパク増加	18 (26.1)	0
CD4 リンパ球減少	64 (92.8)	63 (91.3)
GGT 増加	15 (21.7)	1 (1.4)
リンパ球数減少	67 (97.1)	67 (97.1)
好中球数減少	64 (92.8)	58 (84.1)
血小板数減少	38 (55.1)	5 (7.2)
白血球数減少	69 (100)	57 (82.6)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	30 (43.5)	2 (2.9)
精神障害		
不眠症	19 (27.5)	1 (1.4)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	29 (42.0)	2 (2.9)
血管障害		
血管炎	20 (29.0)	0

重篤な有害事象は 8/69 例 (11.6%) 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 (4.3%)、心房頻脈、発熱、サイトメガロウイルス性肺炎、腫瘍崩壊症候群及びアレルギー性皮膚炎各 1 例 (1.4%) であり、うち、発熱性好中球減少症 3 例、発熱、サイトメガロウイルス性肺炎及び腫瘍崩壊症候群各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.2.3 国内第Ⅱ相試験 (2014001試験)

本試験は2011002試験の追跡調査であり、2011002試験終了後の重篤な有害事象の情報のみ収集された。その結果、新たに発現した重篤な有害事象は認められなかった。

### 7.2.4 海外第Ⅲ相試験 (NHL 1-2003試験)

有害事象はBR群で264/267例（98.9%）、R-CHOP群で249/252例（98.8%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はBR群で263/267例（98.5%）、R-CHOP群で249/252例（98.8%）に認められた。いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は表17のとおりであった。

表 17 いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象

器官区分・事象名 (MedDRA/J 18.0)	例数			
	BR 群 267 例		R-CHOP 群 252 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	264 (98.9)	159 (59.6)	249 (98.8)	221 (87.7)
胃腸障害				
口内炎	20 (7.5)	4 (1.5)	63 (25.0)	8 (3.2)
嘔吐	113 (42.3)	6 (2.2)	115 (45.6)	11 (4.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	56 (21.0)	15 (5.6)	55 (21.8)	12 (4.8)
感染症及び寄生虫症				
細菌感染	36 (13.5)	10 (3.7)	54 (21.4)	7 (2.8)
臨床検査				
顆粒球数減少	145 (54.3)	65 (24.3)	182 (72.2)	158 (62.7)
ヘモグロビン減少	101 (37.8)	7 (2.6)	145 (57.5)	13 (5.2)
血小板数減少	75 (28.1)	18 (6.7)	77 (30.6)	15 (6.0)
白血球数減少	218 (81.6)	95 (35.6)	228 (90.5)	177 (70.2)
トランスアミナーゼ上昇	60 (22.5)	4 (1.5)	44 (17.5)	2 (0.8)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	24 (9.0)	3 (1.1)	78 (31.0)	6 (2.4)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	43 (16.1)	11 (4.1)	179 (71.0)	94 (37.3)
発疹	71 (26.6)	3 (1.1)	40 (15.9)	2 (0.8)

重篤な有害事象は BR 群で 63/267 例（23.6%）、R-CHOP 群で 69/252 例（27.4%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、BR 群で発熱 11 例（4.1%）、全身健康状態低下 7 例（2.6%）、悪寒 5 例（1.9%）、肺炎 4 例（1.5%）、白血球減少症、嘔吐、尿路感染及び肺塞栓症各 3 例（1.1%）、好中球減少症、下痢、イレウス、帯状疱疹、顆粒球数減少、白血球数減少、四肢痛、呼吸困難及び発疹各 2 例（0.7%）、R-CHOP 群で全身健康状態低下 10 例（4.0%）、発熱 9 例（3.6%）、発熱性好中球減少症及び白血球数減少各 7 例（2.8%）、好中球減少症及び敗血症各 6 例（2.4%）、白血球減少症及び肺炎各 5 例（2.0%）、イレウス 4 例（1.6%）、下痢、悪心、嘔吐、呼吸困難及び胸水各 3 例（1.2%）、上腹部痛、便秘、溢出、過敏症、帯状疱疹、尿路感染、細菌性肺炎、体温上昇、顆粒球数減少、脱水、背部痛、頭痛及び失神各 2 例（0.8%）であった。うち、BR 群の発熱 10 例、悪寒 5 例、全身健康状態低下及び肺炎各 4 例、白血球減少症及び尿路感染各 3 例、嘔吐、肺塞栓症、下痢、帯状疱疹、顆粒球数減少、白血球数減少、四肢痛及び発疹各 2 例、好中球減少症、イレウス及び呼吸困難各 1 例、R-CHOP 群の全身健康状態低下 9 例、発熱、発熱性好中球減少症及び白血球数減少各 7 例、好中球減少症及び敗血症各 6 例、白血球減少症及び肺炎各 5 例、イレウス 4 例、悪心及び嘔吐各 3 例、下痢、呼吸困難、胸水、便秘、過敏症、帯状疱疹、尿路感染、細菌性肺炎、体温上昇、顆粒球数減少、脱水、背部痛及び頭痛各 2 例、上腹部痛、溢出及び失神各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、BR 群で 7/267 例（2.6%）、R-CHOP 群で 7/252 例（2.8%）に認められた<sup>20)</sup>。

<sup>20)</sup> 投与中止に至った有害事象は例数の集計のみ行われ、試験の規定上、有害事象名による集計は行われなかった。

### 7.2.5 海外第Ⅲ相試験（3064試験）

有害事象はBR群で221/221例（100%）、R-CHOP/R-CVP群で213/215例（99.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はBR群で213/221例（96.4%）に認められた。なお、BRの安全性評価を重点的に行うとの開発者の判断により、R-CHOP/R-CVP群では治験薬との因果関係に関する情報は集計されなかった。いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は表18のとおりであった。

表 18 いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象

器官区分・事象名 (MedDRA/J 18.0)	例数			
	BR 群		R-CHOP/R-CVP 群	
	221 例		215 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	221 (100)	129 (58.4)	213 (99.1)	125 (58.1)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	74 (33.5)	59 (26.7)	85 (39.5)	78 (36.3)
胃腸障害				
便秘	64 (29.0)	0	90 (41.9)	3 (1.4)
下痢	46 (20.8)	2 (0.9)	49 (22.8)	0
悪心	139 (62.9)	4 (1.8)	102 (47.4)	0
嘔吐	60 (27.1)	7 (3.2)	28 (13.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	113 (51.1)	8 (3.6)	107 (49.8)	3 (1.4)
傷害、中毒及び処置合併症				
注入に伴う反応	52 (23.5)	13 (5.9)	45 (20.9)	8 (3.7)
神経系障害				
頭痛	47 (21.3)	1 (0.5)	44 (20.5)	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	9 (4.1)	1 (0.5)	51 (23.7)	1 (0.5)
精神障害				
不眠症	37 (16.7)	0	47 (21.9)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	8 (3.6)	0	74 (34.4)	1 (0.5)

重篤な有害事象は BR 群で 58/221 例（26.2%）、R-CHOP/R-CVP 群で 48/215 例（22.3%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、BR 群で注入に伴う反応 8 例（3.6%）、発熱性好中球減少症及び肺炎各 7 例（3.2%）、発熱 5 例（2.3%）、薬物過敏症 4 例（1.8%）、好中球減少症、悪心及び嘔吐各 3 例（1.4%）、腹痛、憩室炎、ウイルス感染及び呼吸不全各 2 例（0.9%）、R-CHOP/R-CVP 群で発熱性好中球減少症 9 例（4.2%）、好中球減少症 5 例（2.3%）、注入に伴う反応及び発熱各 4 例（1.9%）、非心臓性胸痛 3 例（1.4%）、背部痛 2 例（0.9%）であった。うち、BR 群の発熱性好中球減少症 7 例、肺炎及び発熱各 5 例、好中球減少症、悪心及び嘔吐各 3 例、腹痛及びウイルス感染各 2 例、憩室炎、薬物過敏症及び呼吸不全各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、BR 群で 10/221 例（4.5%）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、好中球減少症 2 例（0.9%）、脾腫、心停止、心嚢液貯留、イレウス、注入に伴う反応、血中 LDH 増加、GGT 増加、肉腫及び肺の悪性新生物各 1 例（0.5%）であり、うち、好中球減少症 2 例、心停止、心嚢液貯留、イレウス及び GGT 増加各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 8. 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

### 8.1 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。

### 8.2 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。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する一定の有効性は示され、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、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者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、本薬の臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 28 年 11 月 15 日

### 申請品目

[販 売 名]	①トレアキシシン点滴静注用 25 mg、②トレアキシシン点滴静注用 100 mg
[一 般 名]	ベンダムスチン塩酸塩
[申 請 者]	シンバイオ製薬株式会社
[申請年月日]	①平成 28 年 10 月 5 日、②平成 27 年 12 月 24 日

### 1. 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。

#### 1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 臨床的位置付けについて」及び「7.R.3 有効性について」の項における検討の結果、診療ガイドライン及び教科書では、未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、「B-NHL」）及びマントル細胞リンパ腫（以下、「MCL」）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（以下、「NHL 1-2003 試験」）の成績に基づき、ベンダムスチン塩酸塩（以下、「本薬」）は未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者に対する推奨治療の一つと位置付けられていること等から、NHL 1-2003 試験の解析結果に対する統計学的に適切な解釈も含めた本薬の臨床試験成績について添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供した上で（審査報告 (1) 7.R.3 参照）、本薬を本邦の医療現場に提供する意義はあると判断した。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- NHL 1-2003 試験について、試験開始後の治験実施計画の変更内容等を踏まえると試験の質に懸念がある。しかしながら、少なくとも WHO 効果判定基準に基づく無増悪生存期間（以下、「PFS」）について、本薬とリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「リツキシマブ」）の併用投与（以下、「BR」）群がリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾンの併用投与（以下、「R-CHOP」）群に劣る傾向はなく、機構の判断は理解可能である。
- 骨髄抑制、感染症等のリスクには十分な注意が必要であるものの、本薬は既存の治療である R-CHOP と安全性プロファイルが異なることから、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL の新たな治療選択肢として、臨床的に有用であると考えられる。

また、専門協議において、専門委員から以下の①及び②の意見が出された。

- ① NHL 1-2003 試験の変更前の主要評価項目とされた無イベント生存期間では、「3 サイクル以内に PR 以上とならない」場合もイベントとして定義され、疾患進行を伴わない効果不十分な患者について

も評価可能とされていた。一方で、変更後の主要評価項目である WHO 効果判定基準に基づく PFS では、疾患進行前に効果不十分等の理由で後治療が導入され打ち切りとなった場合には有効性を過大評価する可能性がある。後治療導入による打ち切りが有効性評価に及ぼす影響について、詳細を確認する必要がある。

- ② 米国血液学会議（2009 年）で発表された PFS の解析結果について、それまでに実施された中間解析で用いられた有意水準を踏まえた上で、当該解析結果に基づき、発表時点で主解析とされていた PFS の非劣性が示されたと判断できるかを明らかにする必要がある。

機構は、上記の①及び②について説明を求め、申請者はそれぞれ以下のように回答した。

- ① NHL 1-2003 試験において 328 例（BR 群 178 例、R-CHOP 群 150 例）の打ち切りが認められたが、個々の打ち切りの理由は集計されなかったため、後治療導入により打ち切りとなった患者に関して把握できなかった。なお、効果不十分による打ち切りの可能性が否定できない下記の場合をイベントとして取り扱った場合の感度分析の結果は、表 19 のとおりであった。
- 主治医による打ち切り日当日に画像判定等の客観的評価が実施されている場合は、WHO 効果判定基準に基づく評価が部分寛解（以下、「PR」）以上であればそのまま打ち切りとし、評価が PR 未満であればイベントとする。
  - 主治医による打ち切り日当日に画像判定等の客観的評価が実施されていない場合は直前評価日の評価が PR 以上であれば、直前評価日を打ち切り日とし、直前評価日の評価が PR 未満であれば、直前評価日をイベント発現日とする。

表 19 WHO 効果判定基準に基づく PFS の感度分析の解析結果  
(ITT 集団、治験責任医師判定、20■■年■■月■■日データカットオフ)

	BR 群	R-CHOP 群
例数	274	275
イベント数 (%)	150 (54.7)	165 (60.0)
中央値 [95%信頼区間] (カ月)	29.3 [23.0, 32.2]	23.0 [19.1, 25.6]
ハザード比 [99%信頼区間] *1	0.817 [0.61, 1.09]	
p 値 (両側) *2	0.0373	

\*1：層別因子（組織型）により調整した比例ハザードモデル、\*2：組織型を層別因子とした層別 log-rank 検定

- ② 米国血液学会議（2009 年）の発表（3 回目の中間解析）までに実施された中間解析は、医師主導治験の責任医師により実施されたものであり、報告された成績の詳細が入手できなかったため、用いられた有意水準は不明である。また、各学会に結果を報告する際の解析の位置付け及び解析計画について議論された内容についても把握できなかった。なお、3 回目の中間解析について、WHO 効果判定基準に基づく治験責任医師判定の PFS の解析結果は、中央値が BR 群 54.8 カ月、R-CHOP 群 34.8 カ月、ハザード比 [95%信頼区間] が 0.5765 [0.4292, 0.7683] (p=0.0002；層別 log-rank 検定) であり、事後的に算出した有意水準 0.005469<sup>21)</sup> を下回った。したがって、治験実施計画書改訂第 2 版において主要解析と規定されていた PFS の非劣性は示されたと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

<sup>21)</sup> 治験実施計画書において中間解析に関する詳細（最大情報量等）が記載されていなかったことから、治験実施計画書の症例数設定に用いた無イベント生存期間の仮説設定に基づくイベント数を情報量 1 とした場合の、各中間解析時の情報量及び Lan-DeMets 法に基づく O'Brien and Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いて算出した。

① NHL 1-2003 試験における後治療導入による打切りが有効性評価に及ぼす影響について検討した結果、後治療導入による打切りが実施された症例を特定した上での評価はできなかった。しかしながら、効果不十分による打切りが否定できない症例は、それ以外の打切り症例より後治療導入が行われる可能性が高いと考えられ、上記感度分析においても、対照群と比較して BR 群で明らかに劣る結果ではないことが確認できたと考える。

② 下記の点から、米国血液学会議（2009 年）における試験成績発表時点の主要目的であった R-CHOP 群に対する BR 群の非劣性は確認できないと考える。

1) 以下の点から、米国血液学会議（2009 年）時点における中間解析の解析計画に関する文書はなく、中間解析の詳細が事前に定められていたかは不明であり、中間解析の詳細が事前に定められていたとは判断できないこと。

- 治験実施計画書に中間解析の詳細が記載されていなかったこと。
- 統計解析計画書の初版は米国血液学会議（2009 年）における発表後（20■年 ■月）に作成されたものであること。

2) 上記 1) を踏まえると、申請者が事後的に算出した有意水準の適切性は客観的に担保されていないこと。

3) 以下の点から、米国血液学会議（2009 年）までに 2 回の中間解析が実施されたことを考慮した上で、第一種の過誤確率を制御可能な有意水準を事後的に算出することは困難であること。

- 2 回の中間解析で用いられた有意水準が不明であること。
- 各学会に結果を報告する際の解析の位置付け及び解析計画について議論された内容が確認できなかったこと。

また、機構は、NHL 1-2003 試験は、予め非劣性試験ではなく優越性試験として計画すべきであったと考えること（審査報告（1）7.R.3 参照）に加え、下記の点を考慮すると、審査報告（1）「7.R.3 有効性について」の項における検討の結果のとおり、本薬の優越性が検証されたとは言えないと判断する。

- R-CHOP 群に対する BR 群の優越性評価については、米国血液学会議（2009 年）報告時点で検証的结果として評価できる状況になく、その後に、最終解析時の主解析が非劣性から優越性の検証に変更されたことは臨床試験の方法論上不適切であることから、R-CHOP 群に対する BR 群の優越性が検証されたとは解釈できないこと。

## 1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 安全性について」の項における検討の結果、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、本薬又はリツキシマブ投与時に認められる既知の事象であり、新たに注意喚起が必要となる有害事象の発現は認められていないと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、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。

### 1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起する必要があるものの、効能・効果を申請どおり「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」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、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、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。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の投与量、調製方法、投与速度及び用量調節は申請どおりとすることは可能であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として  $90 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

- リツキシマブの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量を十分に理解した上で行うこと。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

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申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 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、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により、本薬の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、上記の議論に基づき、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 20 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 21 に示す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。

表 20 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"> <li>骨髄抑制</li> <li>感染症</li> <li>中毒表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群</li> <li>腫瘍崩壊症候群</li> <li>ショック、アナフィラキシー</li> <li>間質性肺疾患</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>二次性悪性腫瘍</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		
<ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul>		

表 21 追加の医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画の概要

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>慢性リンパ性白血病における使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成及び配布</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

## 1.6 本薬の承認について

機構は、以上のような検討結果から、本薬の承認について以下のように判断した。

審査報告（1）の「7.R.3 有効性について」の項に記載したとおり、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験であるNHL 1-2003試験からは、本薬の有効性が検証されたとは言えないものの、未治療の低悪性度B-NHL及びMCLに対する本薬の一定の有効性は示されており、NHL 1-2003試験の成績が公表され、当該試験成績に基づき診療ガイドライン及び教科書においてBRが推奨レジメンの一つと位置付けられている現時点において、本薬の有効性の検証を目的とした無作為化比較試験を実施することは現実的ではないと考える。また、本薬を承認した場合には、適切な情報提供及び医薬品リスク管理計画のもと、本薬が医療現場に提供される利点があると考え。以上の点を総合的に判断した場合には、本薬を一定の安全性監視下で承認することが現実的な対応であると考え。

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. 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

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.4-1）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及び治験依頼者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及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

<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（治験薬投与に係る減量基準の不遵守、支持療法の使用制限に係る規定の不遵守）

治験依頼者

- 重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていない

### 3. 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と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、承認申請された効能・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。なお、再審査期間は残余期間（平成 32 年 10 月 26 日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加、取消線部削除、二重線部は②承認申請後の平成 28 年 8 月 26 日付けで追加）

#### 1. 再発又は難治性の下記疾患

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

#### 2. 慢性リンパ性白血病

[用法・用量]（下線部追加、取消線部削除、二重線部は②承認申請後の平成 28 年 8 月 26 日付けで追加）

#### 1. 再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

##### (1) 未治療の場合

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

##### (2) 再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### 2. 慢性リンパ性白血病

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[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についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、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) 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

[禁忌] (変更なし)

- (1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加、二重線部は②承認申請後の平成 28 年 8 月 26 日付けで追加)

未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、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、二重線部は②承認申請後の平成 28 年 8 月 26 日又は平成 28 年 9 月 28 日付けで追加)

- (1) リツキシマブ (遺伝子組換え) の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量を十分に理解した上で行うこと。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (12) 再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (23) 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 以上 及び 血小板数 75,000/mm <sup>3</sup> 以上
減量 又は 中止	治療中に、 <u>下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。</u>	好中球数 500/mm <sup>3</sup> 未満 又は 血小板数 25,000/mm <sup>3</sup> 未満
	<u>再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 前サイクル投与量 120 mg/m<sup>2</sup> の場合：90 mg/m<sup>2</sup> に減量</li> <li>• 前サイクル投与量 90 mg/m<sup>2</sup> の場合：60 mg/m<sup>2</sup> に減量</li> <li>• 前サイクル投与量 60 mg/m<sup>2</sup> の場合：投与中止</li> </ul> なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	<u>慢性リンパ性白血病の場合</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>前サイクル投与量 100 mg/m<sup>2</sup> の場合：75 mg/m<sup>2</sup> に減量</u></li> <li>• <u>前サイクル投与量 75 mg/m<sup>2</sup> の場合：50 mg/m<sup>2</sup> に減量</u></li> <li>• <u>前サイクル投与量 50 mg/m<sup>2</sup> の場合：投与中止</u></li> </ul> なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

(34) 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2 <sup>註</sup> 以下の非血液毒性 総ビリルビン：2.0 mg/dL 未満 血清クレアチニン：2.0 mg/dL 未満
減量 又は 中止	治療中に、 <u>下記</u> の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	Grade 3 <sup>註</sup> 以上の非血液毒性
	<u>再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンントル細胞リンパ腫の場合</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 前サイクル投与量 120 mg/m<sup>2</sup>の場合：90 mg/m<sup>2</sup>に減量</li> <li>• 前サイクル投与量 90 mg/m<sup>2</sup>の場合：60 mg/m<sup>2</sup>に減量</li> <li>• 前サイクル投与量 60 mg/m<sup>2</sup>の場合：投与中止</li> </ul> なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	<u>慢性リンパ性白血病の場合</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 前サイクル投与量 100 mg/m<sup>2</sup>の場合：75 mg/m<sup>2</sup>に減量</li> <li>• 前サイクル投与量 75 mg/m<sup>2</sup>の場合：50 mg/m<sup>2</sup>に減量</li> <li>• 前サイクル投与量 50 mg/m<sup>2</sup>の場合：投与中止</li> </ul> なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

注：NCI-CTCAE Version 4.0

(45) 1日用量の調製方法

100 mg 製剤の場合には1バイアルあたり40 mL、25 mg 製剤の場合には1バイアルあたり10 mLの注射用水で溶解する。患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し、最終投与液を250 mLに調製すること。

以上