

審査報告書

平成 29 年 8 月 23 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「KHK」、同点滴静注 500 mg 「KHK」
- [一 般 名] リツキシマブ（遺伝子組換え） [リツキシマブ後続 1]
- [申 請 者] サンド株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 11 月 4 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にリツキシマブ（遺伝子組換え） [リツキシマブ後続 1] 100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（7）バイオ後続品
- [本 質] リツキシマブ [リツキシマブ後続 1]（以下、「リツキシマブ後続 1」）は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト CD20 モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG1 の定常部からなる。リツキシマブ後続 1 は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。リツキシマブ後続 1 は、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本から構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。
- Rituximab [Rituximab Biosimilar 1] (Rituximab Biosimilar 1) is a recombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse anti-human CD20 monoclonal antibody and constant regions derived from human IgG1. Rituximab Biosimilar 1 is produced in Chinese hamster ovary cells. Rituximab Biosimilar 1 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 213 amino acid residues each.

[構造] *

アミノ酸配列：

L鎖

```

QIVLSQSPAI LSASPGEKVT MTCRASSSVS YIHWFQQKPG SSPKPWIYAT
SNLASGVPVR FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQQW TSNPPTFGGG
TKLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL
SSPVTKSFNR GEC
    
```

H鎖

```

QVQLQQPGAE LVKPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHWVKQT PGRGLEWIGA
IYPGNGDSY NQKFKGKATL TADKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYYCARST
YYGGDWYFNV WGAGTTVTVS AASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKKA E PKSCDKHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
VLDSGDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
    
```

K

部分的ピログルタミン酸：L鎖 Q1、H鎖 Q1

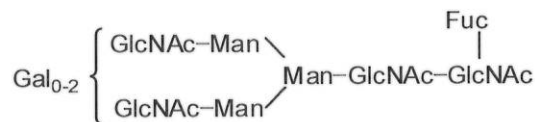
糖鎖結合：H鎖 N301

部分的プロセシング：H鎖 K451

鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C213-H鎖 C224、H鎖 C230-H鎖 C230、H鎖 C233-H鎖 C233

主な糖鎖構造の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₄₂₆H₉₉₀₀N₁₇₀₀O₂₀₀₈S₄₄ (タンパク質部分)

分子量：144,508.41

* 承認情報提供時に修正

[特記事項] なし

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目はリツキサン注 10mg/mL（以下、「リツキサン」）と同等/同質であることが示され、本品目はリツキサンのバイオ後続品に該当すると判断する。

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

[効能・効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎

[用法・用量]

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続 1〕として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続 1〕として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

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

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続 1〕として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。

<ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続 1〕として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫

使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。

審査報告 (1)

平成 29 年 6 月 9 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] リツキシマブ BS 注 100 mg 「KHK」、同注 500 mg 「KHK」
[一 般 名] リツキシマブ（遺伝子組換え） [リツキシマブ後続○]
[申 請 者] サンド株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 11 月 4 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にリツキシマブ（遺伝子組換え） [リツキシマブ後続○] 100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤

- [申請時の効能・効果] 1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎

- [申請時の用法・用量] 1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え） [後続○] として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。
維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え） [後続○] として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。
<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え） [後続○] として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
<ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え） [後続○] として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。
2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。

[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	11
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	14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
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	16
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	16
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	35
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	35

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AUC _{inf}	Area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity	投与開始から2回目の投与後無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
G0	Afucosylated-agalactosyl biantennary complex type glycan structure	末端ガラクトースを有さないアフコシル二分岐複合型糖鎖構造
G1	Afucosylated biantennary complex type glycan structure having monogalactose residue	末端ガラクトース1残基を有するアフコシル二分岐複合型糖鎖構造
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B細胞性非ホジキンリンパ腫
C1q	Complement component 1, q subcomponent	—
CD20	Cluster of differentiation 20	—
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	Capillary gel electrophoresis-sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリーゲル電気泳動法
CEX	Cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CHO細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CR	Complete response	完全奏効
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク質
CVP	Cyclophosphamide, vincristine and prednisone (prednisolone)	シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン (プレドニゾン) の併用投与
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DAS28	Disease Activity Score 28	28 関節に基づく疾患活動性スコア
DF	Diafiltration	透析ろ過
DMARDs	Disease modifying anti-rheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%効果濃度
ECB	Extended cell bank	拡大セルバンク (本薬製造のための培養期間を超えて培養された細胞)
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FCM	Flow cytometry	フローサイトメトリー
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
FL	Follicular lymphoma	ろ胞性リンパ腫
HMWV	High molecular weight variants	高分子量バリエーション

K _D	Dissociation constant	解離定数
Man5	High-mannose type oligosaccharide with 5 mannosyl residues	高マンノース型糖鎖構造 (マンノース 5 残基型)
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NK 細胞	Natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
OS	Overall survival	全生存期間
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PD	Progressive disease	進行
PETG	Polyethylene terephthalate copolyester	ポリエチレンテレフタレート共重合体
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	Partial response	部分奏効
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
R-CVP	—	リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン (プレドニゾロン) の併用投与
SCID マウス	Severe combined immunodeficiency mice	重症複合免疫不全マウス
SD	Stable disease	安定
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UF	Ultrafiltration	限外ろ過
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
欧州承認品	—	欧州で承認されているリツキシマブ製剤 (MabThera)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内承認品	—	リツキサン注 10 mg/mL
承認申請	—	医薬品製造販売承認申請
米国承認品	—	米国で承認されているリツキシマブ製剤 (Rituxan)
本剤	—	リツキシマブ BS 注 100 mg 「KHK」 及び同注 500 mg 「KHK」
本薬	—	リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続〇]
リツキサン	—	リツキサン注 10 mg/mL
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

リツキシマブ（遺伝子組換え）は、IDEC 社（現 Biogen 社（米国））により創製された、マウス型の可変部領域とヒト型の定常部領域からなるキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体である。B 細胞起原の悪性リンパ腫細胞表面の CD20 膜抗原と結合し、補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞傷害作用及びアポトーシス誘導作用を介して抗腫瘍作用等を示すと考えられている。本邦においては、2001 年 6 月にリツキシマブ製剤であるリツキサン注 10 mg/mL（全薬工業株式会社）が「CD20 陽性の下記疾患：低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」を効能・効果として承認された。その後、「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」、「インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与前投与」、「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」及び「ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」、「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）」及び「下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制：腎移植、肝移植」の効能・効果が承認されている。また、2015 年 5 月に CD20 陽性の B-NHL に対する維持療法及び他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する用法・用量が承認されている。

リツキシマブ BS 注 100 mg 「KHK」及び同注 500 mg 「KHK」は、リツキサンを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された製剤である。本剤は Sandoz 社（ドイツ）によりリツキシマブ製剤のバイオ後続品として創製され、本邦においてはリツキサンが有する効能・効果のうち、承認申請時に再審査期間が満了していた又は再審査期間が付与されなかった CD20 陽性の B-NHL、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患、ヴェゲナ肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎を効能・効果として承認申請に至った。2017 年 5 月現在、本剤が承認された国又は地域はない。

なお、本剤は、リツキシマブ BS 注 100 mg 「KHK」及び同注 500 mg 「KHK」を販売名として申請されたが、医療安全上の観点からリツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「KHK」及び同点滴静注 500 mg 「KHK」へ変更される予定である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

既知のリツキシマブのアミノ酸配列情報に基づき化学合成した重鎖及び軽鎖の遺伝子断片を発現ベクターに導入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び ECB について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス性及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は -80°C で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、播種材料調製、前培養、生産培養、 Ni^{2+} クロマトグラフィー、低 pH 処理・ろ過によるウイルス不活化、 Ni^{2+} クロマトグラフィー、CEX、ウイルスろ過、 $\text{0.22}\mu\text{m}$ 及び

最終ろ過・充填・凍結・保管・試験工程からなる。得られた原薬は [redacted] 製キャップ付き [redacted] 製ボトルに充填され、-60℃以下又は [redacted] °Cで保存される。重要工程は、 [redacted] [redacted] 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞株以外の生物由来原材料は使用されていない。

MCB、WCB 及び ECB について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス白血球ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	マウスマイニョートウイルス	レオウイルス 3 型
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
低 pH でのウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルスろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	17.69	≥16.13	≥11.46	≥12.58

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりである。臨床試験には、申請製法のほか、申請製法から [redacted] を変更した製法 II a の原薬を用いて製造された製剤も使用されている。なお、製法 [redacted] の原薬は [redacted] ため、申請製法として採用されなかった。

- ・ 製法 I から申請製法: [redacted]、[redacted]、[redacted] 工程 ([redacted]、[redacted]、[redacted])、[redacted]、[redacted] 工程 ([redacted]、[redacted]) 等の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

実施された特性解析は表 2 のとおりである。

表2 特性解析における評価項目

一次構造	一次構造、C末端及びN末端不均一性、酸化体及び脱アミド体、糖化体
高次構造	二次構造、三次構造、ジスルフィド結合、遊離チオール基
糖鎖構造	N結合型糖鎖、O結合型糖鎖、シアル酸付加、非グリコシル化重鎖
物理的・化学的性質	分子量、電荷バリエーション、サイズバリエーション、流体力学的径/多分散性、粒子
生物学的性質 ^{*1}	CD20 標的結合活性 C1q 結合活性、FcγR 結合活性 (FcγR I a、FcγR II a、FcγR II b、FcγR III a (F158 及び V158) 及び FcγR III b)、FcRn 結合活性 CDC 活性、ADCC 活性、アポトーシス誘導活性

*1：生物学的性質の試験項目は、本剤と先行バイオ医薬品の品質の同等性/同質性評価の一環として実施されたが、詳細は3.1.1項に記載した。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.1項に示す特性解析結果等に基づき、() 及び ()、並びに () が目的物質関連物質とされた。また、()、() 及び ()、() 及び () () が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、() 及び () 及び () () は原薬及び製剤の規格及び試験方法 () 及び () により適切に管理される。() 及び () は製造工程で管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA、()、()、()、()、()、()、エンドトキシン及び重金属が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、エンドトキシンは、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (ペプチドマップ及び CEX)、糖鎖プロファイル、pH、純度試験 (溶状、SEC、CEX 及び CE-SDS ())、エンドトキシン、バイオバーデン、定量法 (紫外可視吸光度測定法) 及び生物活性 () が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	6*2	-60℃以下	36 カ月	製キャップ 付き 製ボ トル
	3*3	℃	30 カ月	
加速試験	11	5±3℃	12 カ月	
苛酷試験	11	25±2℃/ 60±5%RH	6 カ月	
	11	40±2℃/ 75±5%RH	6 カ月	

長期保存試験（-60℃以下及び℃）では、全ての試験項目で実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験では、におけるの増加傾向、における及びの増加傾向並びににおけるの減少傾向が認められた。

苛酷試験（25±2℃）では、加速試験で認められた変化に加えて、における及びの低下が認められた。苛酷試験（40±2℃）では、これに加えて、
変化が認められた。

以上の結果、原薬の有効期間は、一次容器として製キャップ付き製ボトルを用いて、-60℃以下で保存するときカ月、及び℃で保存するときカ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（10 又は 50 mL）あたり本薬 100 又は 500 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、クエン酸水和物、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬解凍、薬液調製、無菌ろ過、充填・巻締め、表示・包装及び保管・試験工程からなる。重要工程は、
及び工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製造方法を製法 A、製法 B1 及び申請製法とする）。

- ・ 製法 A から製法 B1：
及びの変更
- ・ 製法 B1 から申請製法：
及びの変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製法変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ及び CEX）、浸透圧、pH、純度試験（溶状、SEC、CEX 及び CE-SDS（██████））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法（紫外可視吸光度測定法）及び生物活性（██████）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

		製剤規格	製剤製法*1	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		100 mg	申請製法	3	5±3°C	24 カ月*2	クロロブチル製 ゴム栓及びガラ スパイアル
		500 mg	製法 B1	9*3		36 カ月	
			申請製法	3		18 カ月*2	
加速試験		100 mg	申請製法	3	25±2°C/ 60±5%RH	6 カ月	
		500 mg	申請製法	3			
苛酷試験	熱	100 mg	申請製法	3	40±2°C/ 75±5%RH	6 カ月	
		500 mg	申請製法	3			
	光	100 mg	製法 B1	1	22.5±2.5°C、積算照度 5 万 lux・hr		
		500 mg	製法 B1	6			

長期保存試験では、不溶性異物検査において、申請製法の 100 mg 製剤全ロットの 24 カ月時点及び 500 mg 製剤全ロットの 18 カ月時点と、製法 B1 の 500 mg 製剤の開始時、████ 週間及び █████ 月時点の各 1 ロットにおいて、目視可能な粒子が認められた（2.R.2 参照）。その他の試験項目においては、実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験では、████ における █████ の増加傾向、████ における █████ の増加、████ における █████ の減少、████ における █████ の低下傾向、並びに █████ の低下が認められた。

苛酷試験（熱）では、████ における █████ の増加、████ における █████ 及び █████ の増加並びに █████ における █████ の減少傾向、████ における █████ の低下、████ の低下、████ の増加、並びに █████ の増加が認められた。

苛酷試験（光）の結果、実施した条件で製剤は光に安定であった。

以上の結果より、申請者は製剤の有効期間について、長期保存試験において目視可能な粒子が認められているが、粒子の同定結果及びその発生原因を踏まえ、一次容器としてクロロブチル製ゴム栓付きガラススパイアルを用い、紙箱で遮光下、2～8°Cで保存するとき、100 mg 製剤 24 カ月、500 mg 製剤 █████ 月と設定している（2.R.2 参照）。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- ・ CQA の特定

目的物質関連物質、目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物（2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）を含む本剤の品質特性について、開発で得られた情報に基づき、以下の CQA が特定された。

CQA : ██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、マイコプラズマ、エンドトキシン、ウイルスクリアランス、バイオバーデン、無菌、██████████、██████████、██████████、目視可能な粒子（外因性及び内因性）、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████並びに ██████████及び ██████████

・ 工程の特性解析

工程パラメータが有効性、製造工程由来不純物及びその他の品質特性への影響に基づき分類され、各工程の特性解析が実施された。

・ 管理方法の策定

工程の特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータの管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本剤の品質特性の管理が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

2.4 本剤と先行バイオ医薬品の比較

原薬及び製剤について、先行バイオ医薬品としてリツキシサン（国内承認品）、欧州で承認されている MabThera（欧州承認品）及び米国で承認されている Rituxan（米国承認品）を用いて、表 2 に示す評価項目から C 末端及び N 末端不均一性、並びに酸化体及び脱アミド体を除き、高次構造解析項目（水素-重水素交換法、核磁気共鳴法、X 線結晶構造解析及び示差走査熱量測定法）及び含量（紫外可視吸光度測定法）を加えた評価項目により、品質特性の同等性／同質性評価が実施された。

比較試験の結果、N 結合型糖鎖、サイズバリエーション、電荷バリエーション及び糖化体において先行バイオ医薬品との差異が認められたが（2.R.1 参照）、その他の評価項目においては両剤で同様の結果であった。

なお、欧州及び米国承認品については、国内承認品との品質比較試験成績と、欧州及び米国承認品に関する情報が提出され、国内承認品との同一性が説明されている。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性には類似性が認められているものと判断した。なお、製剤の長期保存試験において認められた目視可能な粒子発生への対策及び製剤の有効期間については、審査報告（1）作成段階では、申請者に適切な根拠に基づいた説明及び必要な対応を求めているところであり、最終的な判断は審査報告（2）に記載する。

2.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の比較について

本剤と先行バイオ医薬品の比較試験において、N 結合型糖鎖（G1 及び高マンノース型糖鎖（Man5 以上）含量）、サイズバリエーション（HMWV 含量）、電荷バリエーション（酸性バリエーション比率）及び糖化体含量において差異が認められたことについて、申請者は以下のように説明した。

N 結合型糖鎖については、G1 及び高マンノース型糖鎖 (Man5 以上) の含量が、本剤では先行バイオ医薬品に比べてわずかに低値であった。アフコシル型及び高マンノース型糖鎖は ADCC 活性に関与することが知られているが、このうち糖鎖と ADCC 活性の相関性について検討した結果 ADCC 活性に寄与する主要な構造と特定された G0 の含量については、両剤間で差異が認められていない。実際に、ADCC 活性について、エフェクター細胞として NK 細胞株、PBMC 由来 NK 細胞等を用いた評価系において、本剤と先行バイオ医薬品の ADCC 活性の類似性が示されている (3.1.1.5 及び 3.1.1.6 参照)。以上を踏まえると、本剤と先行バイオ医薬品における G1 及び高マンノース型糖鎖 (Man5 以上) 含量のわずかな差異は、ADCC 活性に影響を及ぼさない程度の差異であると考えられる。

サイズバリエーションの比較において、本剤では先行バイオ医薬品に比べて HMWV 含量が低値であったが、免疫原性及び安全性の観点からは当該差異は望ましいものであり、特段の問題はないと考える。

電荷バリエーションの比較において、本剤では先行バイオ医薬品に比べて酸性バリエーションの比率が低かった。酸性バリエーションは、主ピークと同等の CDC 活性を有し、CD20 標的結合活性にも差異がないことが示唆されることから、酸性バリエーションにおける差異は、本剤と先行バイオ医薬品の有効性に影響を及ぼすものではないと考える。

糖化体の含量について、本剤では先行バイオ医薬品よりわずかに低値であったが、本剤と先行バイオ医薬品中の糖化体含量はいずれも非常に小さい。また、本剤及び先行バイオ医薬品の糖化体含量を増加させた試料を用いて糖化体含量が CDC 活性に影響を及ぼさないことを確認していることから、認められたわずかな差異は臨床的意味のある影響を及ぼすものではないものと考えられる。

以上より、一部の試験項目において本剤と先行バイオ医薬品の品質特性にわずかな差異が認められたものの、当該差異は有効性及び安全性に影響を及ぼすものではなく、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似していると考えられる。

機構は、本剤と先行バイオ医薬品の一部の品質特性に差異が認められるものの、有効性及び安全性に影響を及ぼす懸念が低いこと、また、生物活性試験 (CD20 標的結合活性、C1q 結合活性、Fc 受容体結合活性、CDC 活性、ADCC 活性及びアポトーシス誘導活性) において本剤の測定値は先行バイオ医薬品の測定値の範囲内であったことを踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似しているとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。

なお、N 結合型糖鎖と ADCC 活性の相関に関する検討の結果、申請者は ADCC 活性に対する寄与が最も高いと特定された G0 の含量について原薬の規格及び試験方法 (糖鎖プロファイル) において管理すると説明したが、機構は、同じく ADCC 活性と相関が示されている G1 及び Man5 についても管理するよう求め、申請者はこれに適切に対応したため、機構は了承した。

2.R.2 製剤に認められた目視可能な粒子及び製剤の有効期間について

製剤の長期保存試験において目視可能な粒子が認められたことから、機構は、認められた目視可能な粒子の同定結果の成績を求め、生じた原因、改善策、及び申請製剤の品質管理に問題がないか説明を求めた。また、検討内容を踏まえ、製剤の有効期間を再検討するように申請者に対応を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

製法 B1 の 500 mg 製剤において長期保存試験開始時又は試験途中で観察された目視可能な粒子は、一次包装資材又は滅菌バッグに付着した異物 (セルロースやゴム栓の素材) に由来することを確認してお

り、本剤の安定性評価には影響を及ぼさないものとする。また、申請製法の 100 mg 製剤及び 500 mg 製剤の全ロットにおいて最終測定時に認められた粒子は、添加剤 A* 中の不純物である物質 A* から経時的に形成された粒子であり、本剤の品質評価には影響を及ぼさないものとする。

粒子混入及び粒子形成の予防・改善策、申請製剤の品質管理方法及び製剤の有効期間の再検討結果については後日回答する。

機構は、回答内容を確認した上で製剤の品質管理の適切性及び有効期間について判断することとし、詳細は審査報告 (2) で記載する。

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

3.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験として、以下の 3.1.1～3.1.2 に示す *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験が実施された。副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

なお、薬理作用の検討は原薬又は製剤と国内、欧州及び米国承認品を用いて実施された。また、CD20 標的結合活性、C1q 結合活性、FcγR 結合活性、FcRn 結合活性、CDC 活性、ADCC 活性（エフェクター細胞として NK3.3 細胞を用いた試験）試験及びアポトーシス誘導活性は、本剤と先行バイオ医薬品の品質の同等性／同質性評価の一環として実施された。

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 CD20 標的結合活性

パーキットリンパ腫由来細胞株 Raji 細胞の細胞膜上に発現する CD20 に対する結合活性が FCM 法により検討された。本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾の自家標準物質に対する蛍光強度比は 93～119% (n=29) 及び 91～113% (n=69) であった。

3.1.1.2 C1q 結合活性

C1q に対する結合活性が ELISA 法により検討された。本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾の自家標準物質に対する相対結合活性は、それぞれ 91～114% (n=14) 及び 93～108% (n=20) であった。

3.1.1.3 FcγR 結合活性及び FcRn 結合活性

FcγR (FcγR I a, FcγR II a, FcγR II b, FcγR III a (F158 及び V158) 及び FcγR III b) に対する結合活性及び FcRn に対する結合活性が表面プラズモン共鳴 (SPR) 法により検討された。本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾の FcγR 及び FcRn に対する K_D は、それぞれ表 5 のとおりであった。

¹⁾ 国内、欧州及び米国承認品

*新薬承認情報提供時に置き換え

表5 FcγR 結合活性及び FcRn 結合活性

Fc 受容体	K _D (μmol/L)	
	本剤	先行バイオ医薬品
FcγR I a	0.0109~0.0383	0.0104~0.0389
FcγR II a	2.4~7.6	2.4~7.7
FcγR II b	9.7~16.2	8.8~16.1
FcγR III a (F158)	5.7~26.4	7.4~22.9
FcγR III a (V158)	3.4~12.2	3.5~9.6
FcγR III b	8.6~14.4	8.9~13.8
FcRn	0.440~0.576	0.486~0.584

3.1.1.4 CDC 活性

補体源としてウサギ補体を用いて Raji 細胞に対する CDC 活性が検討された。本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ 92~114% (n=39) 及び 95~127% (n=87) であった。

3.1.1.5 NK 細胞株をエフェクター細胞として用いた ADCC 活性

エフェクター細胞として NK 細胞株 NK3.3 細胞、ターゲット細胞として Raji 細胞を用いて、培養上清中のカルセインの蛍光強度を指標として ADCC 活性が検討された。本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ 73~106% (n=30) 及び 69~132% (n=88) であった。

3.1.1.6 初代細胞をエフェクター細胞として用いた ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4)

エフェクター細胞として PBMC 由来 NK 細胞、ターゲット細胞としてパーキットリンパ腫由来細胞株 Daudi 細胞又はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫由来細胞株 SU-DHL-4 細胞を用いて、ADCC 活性が検討された。本剤及び先行バイオ医薬品²⁾の EC₅₀ は、それぞれ 2.19 ng/mL (n=1) 及び 1.32 ng/mL (n=1) 並びに 0.72 ng/mL (n=1) 及び 0.47 ng/mL (n=1) であった。

エフェクター細胞として PBMC 由来 NK 細胞、ターゲット細胞として ██████████ 細胞を用いて、培養上清中のカルセインの蛍光強度を指標として ADCC 活性が検討された。本剤及び先行バイオ医薬品³⁾の参照標準物質に対する相対活性は、それぞれ █████~████% (n=████) 及び █████~████% (n=████) であった。

エフェクター細胞として PBMC、ターゲット細胞として █████ 細胞を用いて、培養上清中のカルセインの蛍光強度を指標として ADCC 活性が検討された。本剤及び先行バイオ医薬品³⁾の自家標準物質に対する相対活性は、██████~████ μg/mL の濃度範囲において同様であった。

3.1.1.7 アポトーシス誘導活性

本剤又は先行バイオ医薬品刺激後約 24 時間時点のアポトーシス誘導活性が、マントル細胞リンパ腫由来細胞株 Z-138 細胞を用い、アネキシン V 標識による蛍光を指標に FCM 法により検討された。本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾の自家標準物質に対する相対アポトーシス誘導活性は、それぞれ 88~106% (n=14) 及び 89~112% (n=20) であった。

²⁾ 欧州承認品

³⁾ 欧州及び米国承認品

3.1.1.8 B細胞枯渇作用 (CTD 4.2.1.1-2)

ヒト血液中におけるB細胞枯渇作用が、本剤又は先行バイオ医薬品³⁾を、採取したヒト末梢血に添加後■時間においてCD45、CD19及びCD3に対する蛍光標識抗体により染色した細胞をFCM法により測定することで検討された。本剤及び先行バイオ医薬品の自家標準物質に対するB細胞枯渇作用は同様であった。

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 B細胞性リンパ腫由来細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1-5、CTD 4.2.1.1-6)

SU-DHL-4細胞を皮下移植したSCIDマウスを用いて、本剤及び先行バイオ医薬品の腫瘍増殖抑制作用が検討された。SU-DHL-4細胞移植後22日目から、本剤若しくは先行バイオ医薬品²⁾3若しくは30mg/kg又は対照物質(静注用人免疫グロブリン製剤)30mg/kgが週1回、4週間腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。本剤及び先行バイオ医薬品は用量依存的に腫瘍の増殖を抑制し、その作用は両剤で同様であった。

マントル細胞リンパ腫由来細胞株Jeko-1細胞を皮下移植したSCIDマウスを用いて、本剤及び先行バイオ医薬品の腫瘍増殖抑制作用が検討された。Jeko-1細胞移植後22日目から、本剤若しくは先行バイオ医薬品²⁾0.03、0.1、0.3若しくは1mg/kg又は対照物質(静注用人免疫グロブリン製剤)1mg/kgが週1回、3週間腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。本剤及び先行バイオ医薬品は用量依存的に腫瘍の増殖を抑制し、その作用は両剤で同様であった。

3.1.2.2 生存期間に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.1-7、4.2.1.1-8)

マントル細胞リンパ腫由来細胞株Granta-519細胞を単回静脈内投与したSCIDマウスを用いて、本剤及び先行バイオ医薬品²⁾の生存期間に及ぼす影響が検討された。Granta-519細胞の移植日を第1日目として、NK細胞を枯渇させるため、第-1、1及び2日目に抗アシアロGM1抗体が静脈内投与された。また、第6、10及び14日目に本剤⁴⁾、5若しくは40mg/kg又は先行バイオ医薬品5若しくは40mg/kgが静脈内投与され、生存期間、一般状態観察及び麻痺発現が観察された。本剤群及び先行バイオ医薬品群の生存期間、麻痺スコア及び麻痺発現期間は同様であった。

Raji細胞を単回静脈内投与したSCIDマウスを用いて、本剤及び先行バイオ医薬品²⁾の生存期間に及ぼす影響が検討された。Raji細胞移植日から5日後、本剤若しくは先行バイオ医薬品0.25、1.25若しくは5mg/kg又は対照物質(静注用人免疫グロブリン製剤)5mg/kgが週2回、3週間腹腔内投与され、生存期間が観察された。1.25mg/kg投与群において、本剤は先行バイオ医薬品と比較して生存期間が有意に延長したが(p=0.0485、log-rank検定)、生物学的意義は不明であると申請者は説明している。また、本剤及び先行バイオ医薬品0.25及び5mg/kg投与群の生存期間は同様であった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用は類似していると判断した。

⁴⁾ 5.25 mg/mL クエン酸水和物、9.0 mg/mL 塩化ナトリウム、0.7 mg/mL ポリソルベート 80 を含有する水溶液 (pH6.5)

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

吸収に関する資料として、カニクイザルにおける本剤及び先行バイオ医薬品の静脈内投与試験の成績が提出された。なお、分布、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。

4.1 分析法

4.1.1 本薬の測定法

カニクイザルの血清中のリツキシマブ濃度は、競合 ELISA 法（定量範囲：4.1～260 µg/mL）により測定された。

4.2 吸収

4.2.1 単回投与時の薬物動態／薬力学試験（CTD 4.2.2.2-1）

雄性カニクイザルに、本剤又は先行バイオ医薬品⁵⁾を 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態及び薬力学パラメータはそれぞれ表 6 及び表 7 のとおりであった。

表 6 雄性カニクイザルに単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

指標	被験薬	投与量 (mg/kg)	例数	算術平均値±標準偏差
C _{max} (µg/mL)	本剤	5	雄 14	148±31
	先行バイオ医薬品			166±14
AUC _{0-7d} (µg·day/mL)	本剤			403±46
	先行バイオ医薬品			402±42
AUC _{0-9d} (µg·day/mL)	本剤			460±50
	先行バイオ医薬品			456±47

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{0-t}：時間 0 から時間 t までの血清中濃度－時間曲線下面積

表 7 雄性カニクイザルに単回静脈内投与したときの薬力学パラメータ

指標	被験薬	投与量 (mg/kg)	例数	算術平均値±標準偏差
CD40 ^{high} B 細胞 AUEC _{0-7d} (%·time)	本剤	5	雄 14	-618±84
	先行バイオ医薬品			-667±16
CD40 ^{high} B 細胞 AUEC _{0-28d} (%·time)	本剤			-2,277±206
	先行バイオ医薬品			-2,504±99
CD40 ^{low} B 細胞 AUEC _{0-7d} (%·time)	本剤			-678±12
	先行バイオ医薬品			-686±13
CD40 ^{low} B 細胞 AUEC _{0-28d} (%·time)	本剤	-2,534±264		
	先行バイオ医薬品	-2,676±42		

AUEC_{0-t}：ベースラインからの相対的変化に関する時間 0 から時間 t までの効果－時間曲線下面積

CD40^{high}B 細胞：CD20^{low}CD40^{high}CD21⁺B 細胞

CD40^{low}B 細胞：CD20^{high}CD40^{low}CD21⁻B 細胞

4.2.2 トキシコキネティクス（CTD 4.2.3.2-1）

雌雄カニクイザルに、本剤 20 若しくは 100 mg/kg、又は先行バイオ医薬品⁵⁾20 若しくは 100 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与したときのトキシコキネティクス及び薬力学パラメータは同様であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の静脈内投与時の非臨床薬物動態は類似していると判断した。

⁵⁾ 欧州承認品

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、本剤及び先行バイオ医薬品の反復投与毒性試験、その他の毒性試験として組織交差反応性試験が実施された。なお、単回投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.1 単回投与毒性試験

雄性カニクイザルを用いた単回投与時の薬物動態／薬力学試験（CTD 4.2.2.2-1）において、本剤又は先行バイオ医薬品を 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、いずれの投与群においても死亡例はみられず、毒性学的に意義のある所見は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルを比較するために、リツキシマブの CD20 に対する結合親和性がヒトと類似しているカニクイザルを用い、投与期間を 4 週間とする本剤と先行バイオ医薬品の反復静脈内投与毒性試験が実施され、本剤と先行バイオ医薬品の反復投与時の安全性に差異は認められなかった。

5.2.1 カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）

雌雄カニクイザルに本剤 20 若しくは 100 mg/kg、又は先行バイオ医薬品⁶⁾ 20 若しくは 100 mg/kg が、週 1 回 4 週間反復静脈内投与された。また、各投与群において投与終了後 25 週間における回復性が検討された。その結果、本剤及び先行バイオ医薬品のすべての投与群で総リンパ球数の減少、B リンパ球数の減少、相対 T 細胞数の増加、NK 細胞数の減少、脾臓、腸間膜、下顎及び腋窩リンパ節における濾胞胚中心の欠如、並びに脾臓及び腋窩リンパ節におけるリンパ球枯渇、本剤及び先行バイオ医薬品の 100 mg/kg 群で肺での泡沫状組織球が認められた。いずれの所見も回復性が認められた。申請者は、以上の結果より、認められた所見はいずれも本剤の薬理作用に起因すると考えられること、肺での泡沫状組織球については関連する炎症性変化は認められておらず毒性学的意義の低い所見と判断し、無毒性量は 100 mg/kg と判断している。

5.3 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていない。本剤の局所刺激性は、雌雄カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）において評価され、本剤の投与部位に特異的な刺激性は認められなかった。

5.4 その他の試験

5.4.1 免疫原性評価

本剤の免疫原性評価として、雄性カニクイザルを用いた単回投与時の薬物動態／薬力学試験（CTD 4.2.2.2-1）及び雌雄カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）において、本剤及び先行バイオ医薬品投与後のカニクイザル血清中の ADA が ELISA 法により検討された。その結果、カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 9～14 日後にすべての動物で ADA の発現が認められた。また、本剤 20 若しくは 100 mg/kg、又は先行バイオ医薬品 20 若し

⁶⁾ 欧州承認品

くは 100 mg/kg を、週 1 回 4 週間反復静脈内投与したとき、15 日及び 22 日目以降に ADA の発現が認められ、本剤と先行バイオ医薬品に対する ADA 発現動物数は各投与量群で同程度であった。申請者は、以上の結果より、本剤と先行バイオ医薬品は同等の免疫原性を有すると判断している。

5.4.2 組織交差反応性試験 (CTD 4.2.3.7-1)

ヒト組織パネルを用いて、本薬の各ヒト組織への結合が検討された。その結果、脾臓の白脾髄中のリンパ濾胞及び赤脾髄中の少数の細胞、胸腺の髄質中の大型リンパ球、リンパ節のリンパ濾胞、扁桃のリンパ小節、消化管、肺、前立腺及び甲状腺のリンパ系細胞集簇部、腎臓及び肝臓のリンパ系細胞巣内において本薬の結合が認められた。なお、赤脾髄に散在する少数の細胞に認められた染色パターンは先行バイオ医薬品⁹⁾でも認められている。申請者は、以上の結果から、本薬の予想される薬理作用及び CD20 発現 B リンパ球に対する結合能に関するものであり、先行バイオ医薬品と異なる標的外組織結合は認められなかったと説明している。

5.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剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルは類似していると考えられることから、本剤の毒性に特段の問題はないと考える。

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

本剤はバイオ後続品として開発されたものであることから、薬物動態及び臨床的有効性に係る先行バイオ医薬品との同等性検証が臨床データパッケージの中心となる。そのため、本項については有効性及び安全性に関する評価とあわせて、一括して次項に記載する (7.参照)。

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

本申請における臨床データパッケージでは、薬物動態については GP13-201 試験 (第 1 部) が、有効性については GP13-301 試験が、それぞれ本剤と先行バイオ医薬品の同等性を検証する試験として位置づけられている。その他に、GP13-101 試験の成績が評価資料として、GP13-201 試験 (第 2 部) 及び GP13-302 試験の成績が参考資料として、それぞれ提出されている (表 8)。

表 8 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象患者	試験デザイン	用法・用量の概略
評価	海外	GP13-201 (第1部)	薬物動態の同等性検証及び安全性の比較検討	関節リウマチ患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	15日を1コースとして、本剤又は先行バイオ医薬品 1,000 mg を第1及び15日目に点滴静脈内投与し、効果が得られた被験者に24～52週後までの間に第2コースの本剤又は先行バイオ医薬品を当初の割付けに従い投与
	国際共同	GP13-301	有効性の同等性検証及び安全性の比較検討	未治療進行期 FL 患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	寛解導入期：21日間を1サイクルとして合計8サイクル、本剤又は先行バイオ医薬品 375 mg/m ² 、シクロホスファミド水和物 750 mg/m ² 及びピンクリスチン硫酸塩 1.4 mg/m ² (最大用量 2 mg) を第1日目に点滴静脈内投与、並びにプレドニゾン又はプレドニゾロン 1日 100 mg を第1～5日目に経口投与 維持療法期：3カ月を1サイクルとして合計8サイクル、本剤又は先行バイオ医薬品 375 mg/m ² を点滴静脈内投与
	国内	GP13-101	薬物動態及び安全性の検討	低悪性度 B-NHL 患者	非盲検単群試験	本剤 375 mg/m ² を1週間間隔で最長8週間点滴静脈内投与
参考	海外	GP13-201 (第2部)	薬物動態の同等性検証及び安全性の比較検討	関節リウマチ患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	15日を1コースとして、本剤又は先行バイオ医薬品 1,000 mg を第1及び15日目に点滴静脈内投与し、効果が得られた被験者に24～52週後までの間に第2コースの本剤又は先行バイオ医薬品を当初の割付けに従い投与
		GP13-302	先行バイオ医薬品から本剤への切替え時の安全性の比較検討	関節リウマチ患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	15日を1コースとして、本剤又は先行バイオ医薬品 1,000 mg を第1及び15日目に点滴静脈内投与

7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

7.1.1 本薬の分析法

血清中リツキシマブ濃度は、競合 ELISA 法により測定された。定量下限は、GP13-101 試験及び GP13-301 試験では 28.9 µg/mL、GP13-201 試験では 0.8 µg/mL であった。

7.1.2 ADA の測定法

血清中 ADA は、GP13-101 試験及び GP13-301 試験では電気化学発光法、GP13-201 試験及び GP13-302 試験では ELISA 法により評価された。検出感度は、それぞれ 84.4 ng/mL 及び 221.7 ng/mL であった。

血清中 ADA の中和活性は、GP13-301 試験では ████████ 細胞を用いた競合リガンド結合法、GP13-201 試験及び GP13-302 試験では ████████ 由来細胞株 ████████ 細胞を用いた CDC 活性試験により評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 外国人関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅱ相試験、第1部（CTD 5.3.3.2-2：GP13-201 試験 <2010年12月～2014年4月>）

非生物学的 DMARDs 及び最大 3 種類の抗 TNF 製剤に効果不十分又は不耐容な外国人関節リウマチ患者⁷⁾（目標症例数 164 例（各群 82 例））を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品⁸⁾を点滴静脈内投与したときの薬物動態の同等性の検証及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、海外 45 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 1,000 mg を、第 1 及び 15 日目に点滴静脈内投与することとされた。また、24 週間後に効果が得られた被験者⁹⁾において疾患活動性が残存していた場合（DAS28 が 2.6 以上）、当初の割付けに従い本剤又は先行バイオ医薬品 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回点滴静脈内投与することとされた。治験期間中の MTX の用法・用量（7.5～25 mg/週）は、治験薬投与前 4 週間の用法・用量を維持し、葉酸（5 mg/週以上）を併用することとされた。

無作為化され、治験薬が投与された 173 例（本剤群 86 例、先行バイオ医薬品群 87 例）全例が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された症例のうち、治験薬の投与を適切に受けなかった先行バイオ医薬品群の 1 例が除かれた 172 例（本剤群 86 例、先行バイオ医薬品群 86 例）が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、主要評価項目である本剤と先行バイオ医薬品の AUC_{inf} の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕は表 9 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域（0.80～1.25）の範囲内であった。

表 9 本剤と先行バイオ医薬品の AUC_{inf} （薬物動態解析対象集団）

	投与群	例数	算術平均値 ±標準偏差	幾何平均値	幾何平均値の比	幾何平均値の 比の 90%信頼区間
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	本剤	75	8,005.04±2,653.76	6,738.51	1.064	[0.968, 1.169]
	先行バイオ医薬品	70	7,563.06±3,000.58	6,334.41		

AUC_{inf} ：投与開始から 2 回目の投与後無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積

幾何平均値並びにその比及び 90%信頼区間は、投与群を因子、性別を補助因子とした分散分析により算出された。

また、本剤と先行バイオ医薬品のその他の薬物動態及び薬力学パラメータ並びに血清中薬物濃度の推移は、それぞれ表 10 及び図 1 のとおりであった。

⁷⁾ ACR の 1987 年診断基準で関節リウマチと診断され 6 カ月以上経過している ACR の機能障害度分類でクラス I、クラス II 又はクラス III の患者

⁸⁾ 欧州承認品

⁹⁾ DAS28-ESR 又は CRP がベースラインから 1.2 を超えて減少した被験者

表 10 本剤と先行バイオ医薬品のその他の薬物動態及び薬力学パラメータの概要（薬物動態解析対象集団）

	投与群	例数	幾何平均値
AUC _{0-14d} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	本剤	78	1,955.45
	先行バイオ医薬品	74	1,768.78
AUC _{0-12w} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	本剤	76	6,575.23
	先行バイオ医薬品	72	6,024.81
AUC _{0-24w} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	本剤	73	6,696.36
	先行バイオ医薬品	72	6,159.42
C _{max1} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	本剤	79	341.67
	先行バイオ医薬品	77	301.62
C _{max2} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	本剤	76	386.22
	先行バイオ医薬品	75	372.63
T _{max1} (h)	本剤	79	4.42*
	先行バイオ医薬品	77	4.33*
T _{max2} (h)	本剤	76	3.43*
	先行バイオ医薬品	75	3.45*
AUEC _{0-14d} (%·day)	本剤	72	1,223.71
	先行バイオ医薬品	75	1,200.49

AUC_{0-t}：時間 0 から時間 t までの血清中濃度－時間曲線下面積

C_{max1}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{max2}：2 回目投与後の最高血清中濃度

T_{max1}：初回投与後の最高血清中濃度到達時間、T_{max2}：2 回目投与後の最高血清中濃度到達時間

AUEC_{0-t}：ベースラインからの相対的变化に関する時間 0 から時間 t までの効果－時間曲線下面積

幾何平均値は、投与群を因子、性別を補助因子とした分散分析により算出された。

*：中央値

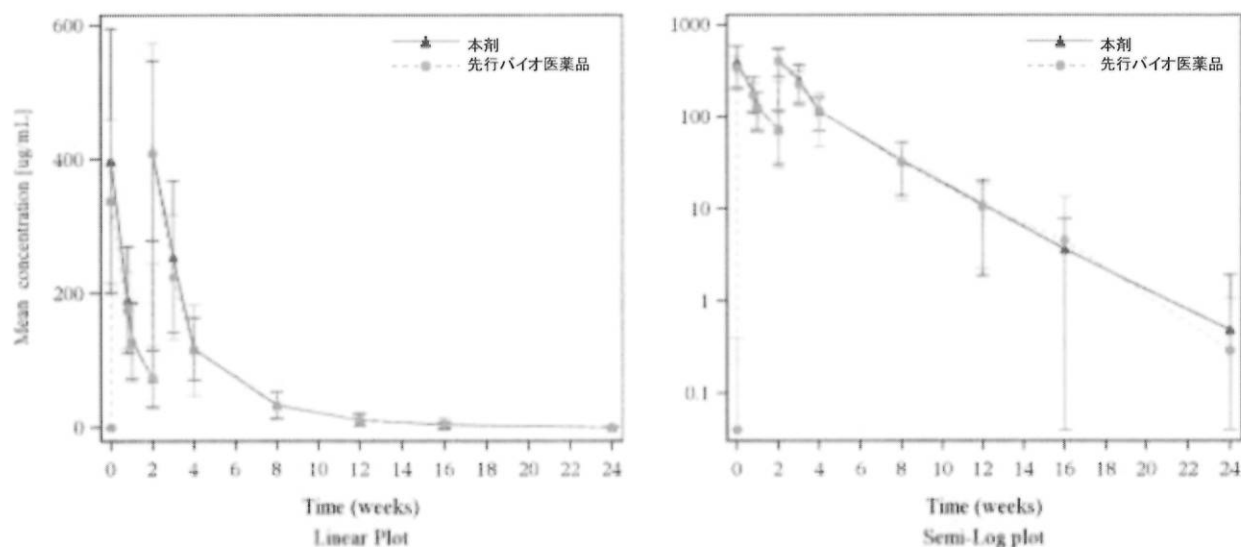


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中濃度の推移（算術平均値±標準偏差：薬物動態解析対象集団）

安全性について、有害事象は、本剤群 56/86 例（65.1%）、先行バイオ医薬品群 57/87 例（65.5%）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、本剤群 28/86 例（32.6%）、先行バイオ医薬品群 29/87 例（33.3%）に認められた。発現率が 5%以上の有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 GP13-201 試験第 1 部の主な有害事象 (いずれかの投与群で 5%以上：安全性解析対象集団)

	本剤 (86 例)	先行バイオ医薬品 (87 例)
全有害事象	56 (65.1)	57 (65.5)
感染症及び寄生虫		
尿路感染	9 (10.5)	5 (5.7)
鼻咽頭炎	5 (5.8)	5 (5.7)
気管支炎	3 (3.5)	5 (5.7)
上気道感染	3 (3.5)	5 (5.7)
筋骨格形及び結合組織障害		
関節リウマチ	4 (4.7)	5 (5.7)
神経系障害		
頭痛	2 (2.3)	5 (5.7)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	0	6 (6.9)
血管障害		
高血圧	3 (3.5)	5 (5.7)

例数 (%)

重篤な有害事象は、本剤群 10/86 例 (11.6%)、先行バイオ医薬品群 14/87 例 (16.1%) に認められ、各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で瘻孔 2 例、先行バイオ医薬品群で狭心症及び変形性関節症各 2 例であった。このうち、本剤群の瘻孔 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は本剤群 4/86 例 (4.7%)、先行バイオ医薬品群で 7/87 例 (8.0%) に認められ、各群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。

治験期間中の死亡は本剤群で 1 例に認められた。死因は多臓器不全であり、治験薬との因果関係は否定された。

免疫原性について、無作為化時点で先行バイオ医薬品群の 2 例が ADA 陽性であり、以降の ADA 解析から除外されたが治験薬投与後の検査で ADA は検出されなかった。治験薬投与後に、本剤群 9/82 例 (11%)、先行バイオ医薬品群 18/84 例 (21.4%) で ADA が認められ、このうち本剤群 3/9 例 (33.3%)、先行バイオ医薬品群 1/18 例 (5.6%) に中和活性が認められた。

7.2.2 FL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2：GP13-301 試験<2011 年 12 月～実施中 (データカットオフ：2016 年 7 月 10 日)>)

未治療の進行期 FL¹⁰⁾患者 (目標症例数 618 例 (各群 309 例)) を対象に、本剤と先行バイオ医薬品¹¹⁾の有効性の同等性の検証及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、本邦を含む 26 カ国の 159 施設で実施された。

寛解導入療法の用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、本剤又は先行バイオ医薬品 375 mg/m²、シクロホスファミド水和物 750 mg/m²及びビンクリスチン硫酸塩 1.4 mg/m² (最大用量 2 mg) を第 1 日目に点滴静脈内投与、並びにプレドニゾン又はプレドニゾロン 1 日 100 mg を第 1～5 日目に経口投与とし、第 8 サイクルまで繰り返すこととされた。維持療法の用法・用量は、寛解導入療法後に奏効 (CR 又

¹⁰⁾ WHO 分類の組織学的グレード 1～3a、かつ Ann Arbor 分類のⅢ/Ⅳ期であり、各地域のガイドライン又は医師の判断により治療が必要と判断された FL 患者

¹¹⁾ 欧州承認品

はPR) が得られている被験者を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品 375 mg/m²を3カ月間隔で最大8サイクル(2年間)点滴静脈内投与することとされた¹²⁾。

本試験に登録され、無作為化¹³⁾された629例¹⁴⁾(本剤群314例、先行バイオ医薬品群315例)のうち、治験薬が投与された627例(本剤群312例(うち日本人15例)、先行バイオ医薬品群315例(うち日本人14例))がFASとされ、安全性解析対象集団とされた。また、FASのうち、重大な治験実施計画書からの逸脱がない624例(本剤群311例(うち日本人15例)、先行バイオ医薬品群313例(うち日本人14例))がPPSとされ、有効性の解析対象集団とされた。なお、維持療法期中に少なくとも1回治験薬が投与された506例(本剤群254例(うち日本人13例)、先行バイオ医薬品群252例(うち日本人14例))が、維持療法対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、中央判定による寛解導入期中の最良総合効果¹⁵⁾に基づく全奏効割合(CR又はPRのいずれかであった被験者の割合)とされた。

有効性について、寛解導入期中の全奏効割合の結果は表12のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品の全奏効割合の群間差[95%信頼区間]は、事前に設定された同等性許容域(-12%, 12%)の範囲内であった。

表12 最良総合効果及び全奏効割合(PPS、中央判定、2015年7月10日データカットオフ)

	本剤(311例)	先行バイオ医薬品(313例)
完全奏効(CR)	46(14.8)	42(13.4)
部分奏効(PR)	225(72.3)	232(74.1)
安定(SD)	20(6.4)	20(6.4)
進行(PD)	1(0.3)	3(1.0)
不明	10(3.2)	6(1.9)
欠測	9(2.9)	10(3.2)
全奏効割合(CR+PR)	271(87.1)	274(87.5)
[95%信頼区間]	[82.90, 90.65]	[83.36, 90.99]
群間差	-0.40	
[95%信頼区間]	[-5.94, 5.14]	

例数(%)

安全性について、寛解導入期の有害事象は、本剤群289/312例(92.6%)、先行バイオ医薬品群288/315例(91.4%)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、本剤群230/312例(73.7%)、先行バイオ医薬品群223/315例(70.8%)に認められた。発現率が10%以上の有害事象は表13のとおりであった。

¹²⁾ イタリアのみ、2カ月間隔で最大12サイクル(2年間)点滴静脈内投与することとされた。

¹³⁾ FLIPIスコア(0~2、3~5)及び地域(アジア太平洋、ラテンアメリカ及び欧州)を因子とした層別割付け

¹⁴⁾ 本剤群の2例は、患者選択基準又は除外基準違反を認めたため、治験薬投与前に試験を中止した。

¹⁵⁾ International Working Group response criteria (J Clin Oncol 1999; 17: 1244-53) 及び International Harmonization Project revised response criteria (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) の基準を準用し測定された。

表 13 寛解導入期の主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上：安全性解析対象集団、2015 年 7 月 10 日データカットオフ）

	本剤 (312 例)		先行バイオ医薬品 (315 例)	
	全 grade	Grade 3/4	全 grade	Grade 3/4
全有害事象	289 (92.6)	135 (43.3)	288 (91.4)	145 (46.0)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	80 (25.6)	55 (17.6)	93 (29.5)	65 (20.6)
胃腸障害				
便秘	70 (22.4)	4 (1.3)	63 (20.0)	2 (0.6)
悪心	51 (16.3)	0	42 (13.3)	0
下痢	40 (12.8)	1 (0.3)	36 (11.4)	6 (1.9)
腹痛	31 (9.9)	4 (1.3)	37 (11.7)	9 (2.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	35 (11.2)	1 (0.3)	32 (10.2)	3 (1.0)
発熱	31 (9.9)	3 (1.0)	34 (10.8)	1 (0.3)
傷害、中毒及び処置合併症				
注入に伴う反応	42 (13.5)	3 (1.0)	38 (12.1)	2 (0.6)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	47 (15.1)	4 (1.3)	30 (9.5)	2 (0.6)
頭痛	30 (9.6)	1 (0.3)	34 (10.8)	3 (1.0)
錯感覚	26 (8.3)	1 (0.3)	45 (14.3)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	33 (10.6)	1 (0.3)	37 (11.7)	0

例数 (%)

重篤な有害事象は、本剤群 71/312 例 (22.8%)、先行バイオ医薬品群 63/315 例 (20.0%) に認められ、各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で発熱性好中球減少症 15 例、好中球減少症、腹痛及び発熱各 4 例、便秘、敗血症性ショック、尿路感染及び注入に伴う反応各 3 例、先行バイオ医薬品群で発熱性好中球減少症 9 例、発熱 7 例、腹痛及び呼吸困難各 6 例、好中球減少症及び敗血症各 5 例、肺炎 4 例、下痢、腸閉塞、肺塞栓症及び胸水各 3 例であった。このうち、本剤群の発熱性好中球減少症 11 例、注入に伴う反応 3 例、好中球減少症及び敗血症性ショック各 2 例、腹痛、便秘及び発熱各 1 例、先行バイオ医薬品群の発熱性好中球減少症 9 例、好中球減少症 4 例、腹痛、発熱、肺炎及び敗血症各 2 例、下痢及び肺塞栓症各 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、本剤群 23/312 例 (7.4%)、先行バイオ医薬品群 22/315 例 (7.0%) に認められ、各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で末梢性ニューロパチー 9 例、敗血症性ショック 2 例、先行バイオ医薬品群で、末梢性ニューロパチー及び末梢性運動ニューロパチー各 2 例であった。このうち、本剤群の末梢性ニューロパチー 7 例、敗血症性ショック 2 例、先行バイオ医薬品群の末梢性ニューロパチー及び末梢性運動ニューロパチー各 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡は本剤群 4/312 例 (1.3%)、先行バイオ医薬品群 7/315 例 (2.2%) に認められた。死因は、本剤群で敗血症性ショック、呼吸不全、多臓器不全及び突然死各 1 例、先行バイオ医薬品群で非ホジキンリンパ腫 2 例、多臓器不全、敗血症、急性呼吸不全、急性冠動脈症候群及び肺動脈血拴症各 1 例であり、このうち、本剤群の敗血症性ショック、呼吸不全及び突然死各 1 例、先行バイオ医薬品群の多臓器不全及び敗血症の各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

維持療法期中の有害事象は、本剤群 183/254 例 (72.0%)、先行バイオ医薬品群 175/252 例 (69.4%) 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、81/254 例 (31.9%)、先行バイオ医薬品群 58/252 例 (23.0%) に認められた。発現率が 5%以上の有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14 維持療法期の主な有害事象 (いずれかの投与群で 5%以上：維持療法対象集団、2016 年 7 月 10 日データカットオフ)

	本剤 (254 例)		先行バイオ医薬品 (252 例)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	183 (72.0)	49 (19.3)	175 (69.4)	48 (19.0)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	30 (11.8)	21 (8.3)	16 (6.3)	12 (4.8)
胃腸障害				
下痢	10 (3.9)	1 (0.4)	17 (6.7)	2 (0.8)
感染症及び寄生虫症				
尿路感染	13 (5.1)	1 (0.4)	23 (9.1)	2 (0.8)
上気道感染	11 (4.3)	0	16 (6.3)	0
鼻咽頭炎	5 (2.0)	0	13 (5.2)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	11 (4.3)	0	14 (5.6)	0
関節痛	8 (3.1)	0	20 (7.9)	1 (0.4)
四肢痛	6 (2.4)	0	13 (5.2)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	29 (11.4)	0	17 (6.7)	0

例数 (%)

重篤な有害事象は、本剤群 20/254 例 (7.9%)、先行バイオ医薬品群 18/252 例 (7.1%) に認められ、各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で肺炎、気道感染、虚血性脳卒中及び腎結石症各 2 例、先行バイオ医薬品群で発熱性好中球減少症及び尿路感染各 2 例であった。このうち、本剤群の肺炎及び気道感染各 1 例、先行バイオ医薬品群の発熱性好中球減少症 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、本剤群 10/254 例 (3.9%)、先行バイオ医薬品群 7/252 例 (2.8%) に認められ、各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

死亡は本剤群 2/254 例 (0.8%)、先行バイオ医薬品群 2/252 例 (0.8%) に認められた。死因は、本剤群で非ホジキンリンパ腫及び虚血性脳卒中各 1 例、先行バイオ医薬品群で心停止及び肝不全各 1 例であり、治験薬との因果関係はいずれも否定された。

免疫原性について、治験薬が投与され、免疫原性評価用の血液検体がスクリーニング時と投与後に少なくとも 1 回採取され解析されたすべての被験者 (本剤群 274 例、先行バイオ医薬品群 285 例) が免疫原性解析対象集団とされた。なお、スクリーニング時に ADA 陽性であった被験者 (本剤群 4 例、先行バイオ医薬品群 1 例) は免疫原性解析対象集団から除外されている。各測定時点における ADA の発現状況は表 15 のとおりであった。なお、両投与群で各 2 例 (本剤群：寛解導入期の規定外 1 例及び維持療法期終了時 1 例、先行バイオ医薬品群：第 4 サイクル終了時 1 例及び寛解導入期終了時 1 例) に中和活性が認められた。

表 15 ADA 陽性患者の発現割合（免疫原性解析対象集団、2016 年 7 月 10 日データカットオフ）

	本剤 (274 例)	先行バイオ医薬品 (285 例)
スクリーニング時	0	0
第 4 サイクル終了時	2/100 例* (2.0%)	1/106 例* (0.9%)
寛解導入終了時	1/257 例 (0.4%)	2/269 例 (0.7%)
維持療法終了時	1/119 例 (0.8%)	0/122 例
規定外来院	1/13 例 (7.7%)	0/16 例
全期間	5/274 例 (1.8%)	3/285 例 (1.1%)

*：一部の被験者を対象に ADA の発現割合が検討された。

7.2.3 非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-1：GP13-101 試験<2013 年 9 月～2014 年 8 月>）

CD20 陽性の低悪性度 B-NHL¹⁶⁾患者（目標症例数 6～8 例）を対象に、本剤の薬物動態及び安全性の評価を目的とした非盲検単群試験が実施された。

用法・用量は、本剤 375 mg/m²を週 1 回、最大 8 回点滴静脈内投与することとされた。試験に組み入れられた 6 例に治験薬が投与され、全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、第 1 及び 8 サイクルにおける治験薬投与後の薬物動態パラメータは表 16 に示すとおりであった。

表 16 本剤の第 1 及び 8 サイクルにおける治験薬投与後の薬物動態パラメータ

	AUC _{tau} (µg·day/mL)	AUC _{last} (µg·day/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)
第 1 サイクル	2,980±983 (5 例)	3,130±1080 (6 例)	594±113 (6 例)	189±109 (4 例)
第 8 サイクル	2,960±739 (6 例)	8,670±2750 (6 例)	554±179 (6 例)	219±46.2 (2 例)

算術平均値±標準偏差

AUC_{tau}：投与開始から投与間隔 τ までの血清中濃度－時間曲線下面積

AUC_{last}：時間 0 から血清中濃度定量可能最終時点までの濃度－時間曲線下面積

C_{max}：最高血清中濃度、C_{min}：最低血清中実測濃度

安全性について、治験期間中の有害事象は 5/6 例（83.3%）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 2/6 例（33.3%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

治験期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

免疫原性について、ADA 陽性例は認められなかった。

7.3 参考資料

7.3.1 外国人関節リウマチ患者を対象とした海外第 II 相試験、第 2 部（CTD 5.3.3.2-3：GP13-201 試験<2013 年 6 月～実施中（データカットオフ：2016 年 1 月 19 日（24 週））>）

非生物学的 DMARDs 及び最大 3 種類の抗 TNF 製剤に効果不十分又は不耐容な外国人関節リウマチ患者¹⁷⁾（目標症例数 124 例（本剤群と先行バイオ医薬品群に 1：2 で割付け））を対象に、本剤又は先行バ

¹⁶⁾ 以下の組織型が組入れ対象とされた：FL、小リンパ球性リンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫及び MALT リンパ腫

¹⁷⁾ ACR の 1987 年診断基準で関節リウマチと診断され 6 カ月以上経過している ACR の機能障害度分類でクラス I、クラス II 又はクラス III の患者

イオ医薬品¹⁸⁾を点滴静脈内投与したときの薬物動態の同等性の検証及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、海外 67 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 1,000 mg を、第 1 及び 15 日目に点滴静脈内投与することとされた。また、24 週間後に効果が得られた被験者¹⁹⁾において疾患活動性が残存していた場合（DAS28 が 2.6 以上）、当初の割付けに従い、本剤又は先行バイオ医薬品 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回点滴静脈内投与することとされた。治験期間中の MTX の用法・用量（7.5～25 mg/週）は、治験薬投与前 4 週間の用法・用量を維持し、葉酸（5 mg/週以上）を併用することとされた。

本試験において無作為化された 139 例（本剤群 47 例、先行バイオ医薬品群 92 例）に、GP13-201 試験（第 1 部）（7.2.1 参照）において本剤を投与された 86 例を加えた 225 例（本剤群 133 例、先行バイオ医薬品群 92 例）が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、GP13-201 試験第 2 部の安全性の解析は、本剤群は第 1 部（24 週まで）（86 例）及び第 2 部（24 週まで）（47 例）の被験者を併合し、先行バイオ医薬品群は第 2 部（24 週まで）のみの被験者（92 例）に対して実施された。

有害事象は、本剤群 80/133 例（60.2%）、先行バイオ医薬品群 50/92 例（54.3%）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、本剤群 40/133 例（30.1%）、先行バイオ医薬品群 23/92 例（25.0%）に認められた。発現率が 5%以上の有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 GP13-201 試験第 2 部の主な有害事象（いずれかの投与群で 5%以上：安全性解析対象集団）

	本剤（133例）	先行バイオ医薬品（92例）
全有害事象	80 (60.2)	50 (54.3)
胃腸障害		
悪心	7 (5.3)	5 (5.4)
感染症及び寄生虫症		
尿路感染	8 (6.0)	2 (2.2)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節リウマチ	4 (3.0)	6 (6.5)
神経系障害		
頭痛	6 (4.5)	6 (6.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	4 (3.0)	5 (5.4)
例数 (%)		

重篤な有害事象は、本剤群 9/133 例（6.8%）、先行バイオ医薬品群 5/92 例（5.4%）に認められ、各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、先行バイオ医薬品群で注入に伴う反応 2 例であり、いずれも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、本剤群 4/133 例（3.0%）、先行バイオ医薬品群 4/92 例（4.3%）に認められ、各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、先行バイオ医薬品群の注入に伴う反応 3 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験期間中の死亡は先行バイオ医薬品群で 1 例に認められた。死因は化膿性心膜炎であり、治験薬との因果関係は否定された。

18) 米国承認品

19) DAS28-ESR 又は CRP がベースラインから 1.2 を超えて減少した被験者

免疫原性について、無作為化時点で安全性解析対象集団において評価の対象となった217例（本剤群130例、先行バイオ医薬品群87例）のうち、先行バイオ医薬品群3例がADA陽性であり、その後のADAの解析から除外された。治験薬投与後に本剤群12/127例(9.4%)及び先行バイオ医薬品群の7/82例(8.5%)にADAが認められたが、本剤群の1/127例(0.8%)を除きADAの中和活性は認められなかった。

7.3.2 外国人関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3：GP13-302試験<2015年7月～実施中（データカットオフ：2016年7月11日（12週））>）

先行バイオ医薬品による治療歴のある外国人関節リウマチ患者²⁰⁾（目標症例数100例）を対象に、先行バイオ医薬品から本剤への切替え時と先行バイオ医薬品²¹⁾再投与時の安全性及び免疫原性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、海外44施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品1,000 mgを、第1及び15日目に点滴静脈内投与することとされた。治験期間中のMTXの用法・用量（7.5～25 mg/週）は、治験薬投与前4週間の用法・用量を維持し、葉酸（5 mg/週以上）を併用することとされた。

無作為化された107例（本剤群53例、先行バイオ医薬品群54例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は先行バイオ医薬品群で1例に認められた。死因は心肺不全であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験期間中の有害事象は本剤群35/53例(66.0%)、先行バイオ医薬品群21/54例(38.9%)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、本剤群6/53例(11.3%)、先行バイオ医薬品群9/54例(16.7%)に認められた。5%以上に認められた有害事象は、嘔吐（本剤群0例、先行バイオ医薬品群3/54例(5.6%)）であった。

重篤な有害事象は先行バイオ医薬品群2/54(3.7%)に認められ、心肺不全及び裂孔ヘルニア各1例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤群1/53例(1.9%)に認められ、血清病1例であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

免疫原性について、無作為化の時点で本剤群1/53例(1.9%)、先行バイオ医薬品群1/54例(1.9%)がADA陽性であったがそれ以降でADAは検出されなかった。治験薬投与2週後（治験薬投与2回目前）以降、先行バイオ医薬品群1/54例(1.9%)でADAが認められた。なお、ADA陽性被験者のうち中和活性が認められた被験者はいなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の薬物動態の同等性について

機構は、提出された資料及び以下の検討を踏まえ、GP13-201試験（第1部）において、本剤と先行バイオ医薬品の薬物動態の同等性は示されたと判断した。

²⁰⁾ 無作為化時点の6～18カ月前に欧州及び米国承認品による治療歴のある関節リウマチ患者

²¹⁾ 前治療と同じ欧州及び米国承認品

7.R.1.1 投与対象集団及び用法・用量の適切性について

薬物動態の同等性検証試験は、関節リウマチ患者を対象に、1回量 1,000 mg 投与により実施されている (7.2.1 参照)。機構は、当該試験の投与対象及び用法・用量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

健康被験者を対象として薬物動態の同等性検証試験を実施することは、本剤の場合、安全性の観点から懸念があること、及びがん患者では被験者間変動が大きいと想定されることを踏まえ、海外においてリツキシマブ製剤が適応を有する関節リウマチ患者を対象とした。

また、本申請における用法・用量は 1回量 375 mg/m² であるが、先行バイオ医薬品の薬物動態は 500 mg から 1,000 mg までの範囲でほぼ線形であるとの知見が得られていること (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf) から、1,000 mg を投与した際の薬物動態の同等性の結果は、375 mg/m² (体表面積を約 1.6 m² とすると約 600 mg) を投与した場合に外挿可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、FL 患者を対象とした GP13-301 試験においても、薬物動態評価を目的として設定された一部の被験者集団 (本剤群 119 例、先行バイオ医薬品群 120 例) の第 1、4 及び 8 サイクルにおける治験薬投与後の血清中薬物濃度 (ピーク値及びトラフ値) が本剤と先行バイオ医薬品で類似していることを確認した。

7.R.1.2 解析対象集団及び本剤と先行バイオ医薬品の薬物動態の同等性の評価結果について

GP13-201 試験 (第 1 部) において、薬物動態解析対象集団における主要評価項目である AUC_{inf} について、本剤と先行バイオ医薬品の幾何平均値の比の 90%信頼区間は事前に設定された同等性許容域の範囲内であったが、治験薬投与後 24 週時点までに ADA 陽性であった被験者 (本剤群 5 例、先行バイオ医薬品群 8 例) が解析から除外されていた。機構は、臨床使用実態をより反映した状態における比較という観点から、ADA 陽性被験者も含めた集団において薬物動態の同等性を確認することが適切と考え、ADA 陽性被験者も含めた集団における解析結果について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ADA 存在下では血清中薬物濃度が異常値を示す可能性があったことから、ADA 陽性被験者を解析から除外することを規定していた。しかしながら、実際に異常値を示した ADA 陽性被験者は 1 例であり、当該被験者以外の ADA 陽性被験者も含めて解析した場合においても、本剤 (80 例) と先行バイオ医薬品 (77 例) の AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、1.048 [0.951, 1.156] であり、ADA 陽性被験者を除外した解析結果と類似していることから、本剤と先行バイオ医薬品の薬物動態の同等性は確認されたと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、投与開始から 24 週時点までの血清中濃度-時間曲線下面積等の AUC_{inf} 以外の薬物動態パラメータについても本剤と先行バイオ医薬品で類似していることを確認した。

7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

機構は、FL 患者を対象とした有効性の同等性を検証する GP13-301 試験成績から以下の点について検討し、本剤と先行バイオ医薬品の寛解導入期中の全奏効割合の群間差の 95%信頼区間が事前に設定された同等性許容域の範囲内であったこと、及びその他の有効性評価項目においても本剤と先行バイオ医薬品間で明らかな差は認められないと考えることから、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は示されたと考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 対象疾患、治療レジメン、主要評価項目及び同等性許容域について

申請者は、GP13-301 試験における①対象疾患及び治療レジメン及び②主要評価項目及び同等性許容域の設定根拠について、以下のように説明している。

① 対象疾患及び治療レジメンについて

先行バイオ医薬品は CD20 陽性の B-NHL に対して国内外で承認されており、FL は CD20 陽性の B-NHL の中で代表的な組織型の一つであること、また、GP13-301 試験立案時において未治療の進行期 FL 患者に対して CVP レジメンへのリツキシマブの上乗せ効果が示されており（J Clin Oncol 2008; 26: 4579-86）、当該患者に対してはリツキシマブを含めた多剤併用化学療法が標準的に実施されていたこと等から、FL 患者を対象として CVP レジメンとの併用によって本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検討することとした。

② 主要評価項目及び同等性許容域について

全奏効割合は、薬剤の抗腫瘍活性を直接測定することが可能な指標とされていること（Oncologist 2008; 13 (Suppl 2): 19-21）から、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との有効性の同等性を検証する上で適した評価指標と考えた。

また、同等性許容域は、未治療の進行性 FL 患者を対象とした R-CVP レジメンと CVP レジメンの有効性を比較する第Ⅲ相試験成績（J Clin Oncol 2008; 26: 4579-86）に基づき設定した。当該試験で認められた全奏効割合は R-CVP 群 81%、CVP 群 57%であり、全奏効割合の群間差 [95%信頼区間] は 24% [14%, 34%] であった。当該群間差の点推定値の変動を考慮し、当該 95%信頼区間の下限値である 14%を下回る値である 12%を同等性許容域と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、抗悪性腫瘍薬の有効性評価においては、OS 及び PFS も重要な指標と考えることから、副次評価項目とされた当該結果も含めて、総合的に本剤と先行バイオ医薬品における有効性の同等性を評価することが重要と考える。

7.R.2.2 主要評価項目の評価結果について

GP13-301 試験における主要評価項目である全奏効割合について、主たる有効性解析対象集団である PPS では、本剤と先行バイオ医薬品の全奏効割合の群間差 [95%信頼区間] は、事前に設定された同等性許容域（-12%, 12%）の範囲内であった（7.2.2 参照）。

また、FAS における寛解導入期中の最良総合効果に基づく全奏効割合は表 18 のとおりであり、PPS における結果と同様であった。

表 18 最良総合効果に基づく全奏効割合 (FAS、中央判定、2015年7月10日データカットオフ)

	本剤 (312 例)	先行バイオ医薬品 (315 例)
全奏効割合 (CR+PR) [95%信頼区間]	272 (87.2) [82.95, 90.68]	276 (87.6) [83.47, 91.05]
群間差 [95%信頼区間]	-0.44 [-5.95, 5.07]	

例数 (%)

さらに、FASにおける第4サイクル終了時及び第8サイクル終了時の全奏効割合は、いずれの評価時点においても本剤と先行バイオ医薬品の結果は類似していた。

機構は、以上の結果から、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は支持されると考える。

7.R.2.3 副次評価項目 (PFS 及び OS) の評価結果について

GP13-301 試験における、副次評価項目である PFS 及び OS の中間解析結果 (2016年7月10日データカットオフ) について、FAS における本剤と先行バイオ医薬品のハザード比 [95%信頼区間]²²⁾はそれぞれ 1.25 [0.92, 1.69] 及び 0.78 [0.43, 1.40] であった。

また、機構は、PFS 及び OS の結果について、中間解析 (2016年7月10日データカットオフ) 以降もイベントが発生していることが想定されることから、最新の結果も踏まえて PFS 及び OS の評価を実施することが適切と考え、申請者に対して PFS 及び OS について最新の試験成績を提出するよう求めた。

申請者は、PFS 及び OS に関する追加の中間解析を実施し、結果について以下のように説明した。

追加の中間解析 (2016年12月31日データカットオフ) における、治験責任医師判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 19 及び図 2 のとおりであった。また、当該中間解析における、OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 20 及び図 3 のとおりであった。

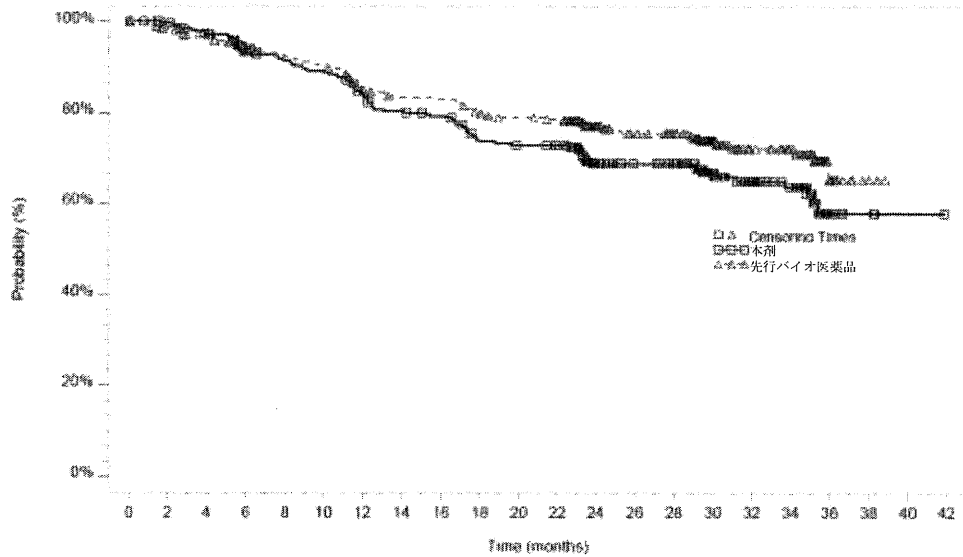
表 19 PFS の中間解析の結果 (FAS、治験責任医師判定、2016年12月31日データカットオフ)

	本剤 (312 例)	先行バイオ医薬品 (315 例)
死亡又は増悪数 (%)	94 (30.1)	76 (24.1)
中央値 [95%信頼区間] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%信頼区間]	1.31 [0.97, 1.78]	

例数 (%)、NE：推定不可

ハザード比の推定値及び 95%信頼区間は、投与群を共変量として FLIPI スコアを層別因子とした Cox 回帰分析により算出された。

²²⁾ ハザード比の推定値及び 95%信頼区間は、投与群を共変量として FLIPI スコアを層別因子とした Cox 回帰分析により算出された。



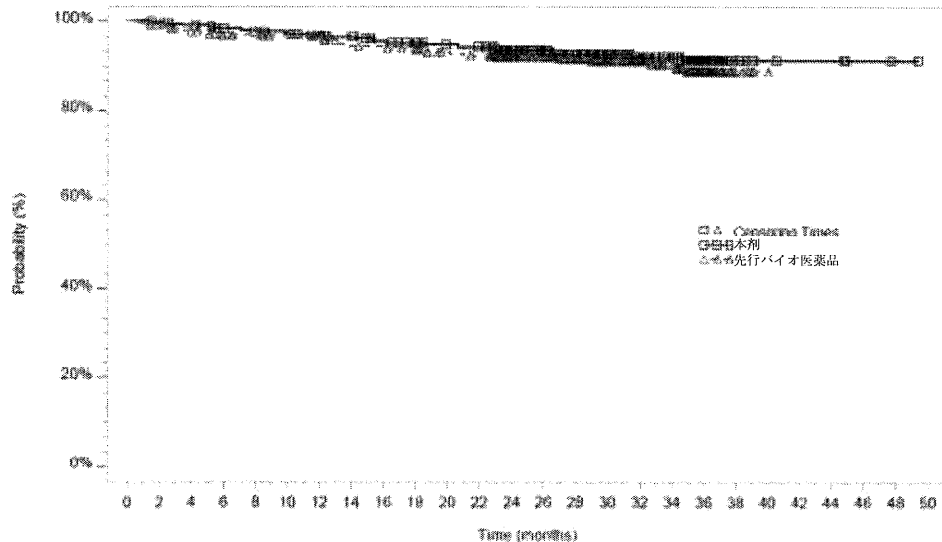
No. of patients still at risk	Time (months)	
	0	2
本剤	312	297
先行バイオ医薬品	315	301

図 2 PFS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、治験責任医師判定、2016 年 12 月 31 日データカットオフ)

表 20 OS の中間解析の結果 (FAS、2016 年 12 月 31 日データカットオフ)

	本剤 (312 例)	先行バイオ医薬品 (315 例)
死亡数 (%)	23 (7.4)	29 (9.2)
中央値 [95%信頼区間] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.77 [0.45, 1.33]	

例数 (%)、NE：推定不可
ハザード比の推定値及び 95%信頼区間は、投与群を共変量として FLIPI スコアを層別因子とした Cox 回帰分析により算出された。



No. of patients still at risk	Time (months)	
	0	2
本剤	312	310
先行バイオ医薬品	315	310

図 3 OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2016 年 12 月 31 日データカットオフ)

GP13-301 試験の維持療法期以降に、本剤群の PFS が先行バイオ医薬品群を下回る傾向が認められているものの、ハザード比の 95%信頼区間は 1 を含んでおり、また、データカットオフ時点までに発生したイベント数が十分に多くはないこと等を踏まえると、本剤群と先行バイオ医薬品群の PFS の結果について明確な結論は得られてはいないと考える。

機構は、以下のように考える。

バイオ後続品の臨床における同等性評価は、品質及び非臨床において同等性/同質性が認められていることが前提として実施される。その前提の元で、7.R.2.1 項で記載したように有効性の同等性を検証する上で適した評価指標と考えられる全奏効割合を主要評価項目として、本剤と先行バイオ医薬品の同等性は検証されている。今回、GP13-301 試験の維持療法期以降に、本剤群の PFS が先行バイオ医薬品群を下回る傾向が認められているものの、ハザード比の 95%信頼区間は 1 を含んでいること、また、データカットオフ時点までに発生したイベント数が多くはないこと等を踏まえると、本剤群と先行バイオ医薬品群の PFS の結果について明確な結論は得られてはいないととの申請者の説明は理解できる。以上より、これまでに得られているデータに基づくと、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は示されたと考える。

7.R.2.4 日本人集団における有効性について

GP13-301 試験の日本人集団（本剤群 15 例、先行バイオ医薬品群 14 例）における、中央判定による寛解導入期中の全奏効割合は、表 21 のとおりであった。

機構は、日本人集団において両群共に高い全奏効割合が認められており、日本人集団についても全体集団と同様に、本剤と先行バイオ医薬品の有効性について同等と判断することに特段の問題はないと考える。

表 21 日本人における最良総合効果に基づく全奏効割合（FAS、中央判定、2015 年 7 月 10 日データカットオフ）

	本剤 (15 例)	先行バイオ医薬品 (14 例)
全奏効割合 (CR+PR)	14 (93.3)	14 (100)
[95%信頼区間]	[68.05, 99.83]	[76.84, 100]
群間差	-6.67	
[95%信頼区間]	[-26.19, 12.86]	

例数 (%)

7.R.3 安全性について

機構は、提出された試験成績（GP13-201 試験、GP13-301 試験、GP13-101 試験及び GP13-302 試験）、以下の点等について検討し、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに特段の差異はなく、本剤の安全性は忍容可能と考える。ただし、本剤において現時点までに得られている情報は限定的であるため、製造販売後に引き続き情報を集積し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える。本剤の安全性について、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.1 安全性プロファイルの比較について

申請者は、GP13-301 試験において認められた安全性情報を基に、本剤と先行バイオ医薬品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。

GP13-301 試験における安全性の概要は表 22 のとおりであった。

表 22 安全性の概要 (GP13-301 試験)

	寛解導入期		維持療法期	
	本剤 (312 例)	先行バイオ医薬品 (315 例)	本剤 (254 例)	先行バイオ医薬品 (252 例)
全有害事象	289 (92.6)	288 (91.4)	183 (72.0)	175 (69.4)
Grade 3/4 の有害事象	135 (43.3)	145 (46.0)	49 (19.3)	48 (19.0)
治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	230 (73.7)	223 (70.8)	81 (31.9)	58 (23.0)
死亡に至った有害事象	4 (1.3)	7 (2.2)	2 (0.8)	2 (0.8)
重篤な有害事象	71 (22.8)	63 (20.0)	20 (7.9)	18 (7.1)
治験中止に至った有害事象	23 (7.4)	22 (7.0)	10 (3.9)	7 (2.8)

例数 (%)

寛解導入期において、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現率が 5%以上高かった Grade 3/4 の有害事象、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

維持療法期において、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現率が 5%以上高かった Grade 3/4 の有害事象、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

以上の GP13-301 試験の結果から、本剤群と先行バイオ医薬品群で安全性プロファイルに特段の差異は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.2 日本人における安全性について

申請者は、日本人における本剤の安全性について、以下のように説明している。

GP13-301 試験における日本人集団の安全性の概要は、表 23 のとおりであった。

表 23 日本人集団における安全性の概要 (GP13-301 試験)

	寛解導入期		維持療法期	
	本剤 (15 例)	先行バイオ医薬品 (14 例)	本剤 (13 例)	先行バイオ医薬品 (14 例)
全有害事象	15 (100)	14 (100)	13 (100)	9 (64.3)
Grade 3/4 の有害事象	12 (80.0)	9 (64.3)	4 (30.8)	3 (21.4)
治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	13 (86.7)	13 (92.9)	8 (61.5)	6 (42.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	5 (33.3)	0	2 (15.4)	1 (7.1)
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0

例数 (%)

GP13-301 試験の寛解導入期において、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、認められなかった。先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現率が 10%

以上高かった Grade 3/4 の有害事象は、好中球数減少（本剤群 3/15 例（20.0%）、先行バイオ医薬品群 1/14 例（7.1%））及び発熱性好中球減少症（本剤群 2/15 例（13.3%）、先行バイオ医薬品群 0/14 例（0%））であった。先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は認められなかった。

なお、寛解導入期に本剤群のみに認められた重篤な有害事象の内訳は、プリンツメタル狭心症、肺の悪性新生物、注入に伴う反応、血小板減少症²³⁾及び多発骨折各 1 例であり、プリンツメタル狭心症、肺の悪性新生物、注入に伴う反応及び血小板減少症は、治験薬との関連が否定されなかった。しかしながら、当該事象はいずれも先行バイオ医薬品又は併用化学療法において既知の有害事象であること、認められた事象の内訳からは事象の集積性は認められないことから、当該事象の発現が日本人集団における本剤と先行バイオ医薬品の安全性の差異を示唆するものではないと考える。

GP13-301 試験の維持療法期において、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現率が 10%以上高かった Grade 3/4 の有害事象及び重篤な有害事象は、認められなかった。

また、GP13-101 試験において、2 例以上に認められた有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

以上を踏まえ、日本人患者における投与経験は限られるものの、日本人において本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに大きな違いはないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.3 免疫原性について

機構は、以下のように考える。

提出された試験成績（GP13-201 試験、GP13-301 試験、GP13-101 試験及び GP13-302 試験）から、本剤と先行バイオ医薬品の ADA 及び中和抗体の発現割合は類似しており、現時点で本剤投与による免疫原性に係るリスクが先行バイオ医薬品と比較して高いとはいえないと考える。ただし、現時点で得られている情報は限定的であることから、製造販売後において本剤の免疫原性に関する新たな情報が得られた場合には、本剤の有効性及び安全性への影響を検討するとともに、医療現場への適切な情報提供等の対応が必要と考える。

7.R.4 効能・効果及び用法・用量について

機構は、以下の検討から、本剤の申請効能・効果及び申請用法・用量は妥当であると判断した。ただし、本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後調査等において本剤の安全性及び有効性に係る情報を引き続き収集することが適切であると考え。本剤に対して、先行バイオ医薬品の有する CD20 陽性の B-NHL、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患、ヴェゲナ肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎の効能・効果及び用法・用量を付与することについては、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

²³⁾ 投与前の血小板数は正常値（ $187 \times 10^9/L$ ）であったが、投与終了数時間後に $1 \times 10^9/L$ に低下し、本剤の投与中止後、事象は回復した。

7.R.4.1 効能・効果の外挿について

本剤の申請効能・効果は、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち（1参照）、承認申請時に再審査期間が満了していた又は再審査期間が付与されなかったCD20陽性のB-NHL、免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患、ヴェゲナ肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎とされている。機構は、本承認申請においては、FL以外のCD20陽性のB-NHL、免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患、ヴェゲナ肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎を対象とした臨床試験は実施されていないことから、これらの効能・効果について先行バイオ医薬品の有する効能・効果を取得することが可能と考えた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

① CD20陽性のB-NHL

FL以外のCD20陽性B-NHLは、FLと同様にCD20陽性Bリンパ球の腫瘍であり、リツキシマブがCDC活性、ADCC活性及びアポトーシス誘導活性を介してCD20陽性B細胞を除去することにより、当該疾患においても治療効果を示すと考えられている。

② 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患

免疫抑制状態下のCD20陽性B細胞性リンパ増殖性疾患は、CD20陽性B細胞の増殖によって発症する。リツキシマブがCDC活性等を介してCD20陽性B細胞を除去することにより、当該疾患においても治療効果を示すと考えられている。

③ ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎

ヴェゲナ肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎は、いずれもANCA（抗好中球細胞質抗体）関連血管炎の一病型であり、B細胞による炎症性サイトカインの産生、自己抗原提示、自己抗体産生等が、当該疾患の発症に関与している。リツキシマブは、CDC活性等を介してCD20陽性B細胞を消失させることにより、治療効果を示すと考えられている。

上記①～③、品質及び非臨床試験で高い類似性が示されていること、臨床試験において薬物動態及び有効性の同等性並びに安全性の類似性が示されていることを踏まえると、FL以外のCD20陽性のB-NHL、免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患、ヴェゲナ肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎における本剤の臨床試験成績は得られていないものの、当該疾患においても先行バイオ医薬品と同様の治療効果が期待されると考える。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤は、FL以外のCD20陽性のB-NHLを含む申請効能・効果に対しても、先行バイオ医薬品と同様の有効性及び安全性が期待できると考える。したがって、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（平成21年3月4日付け薬食審査発第0304007号）に基づき、本剤の効能・効果を、CD20陽性のB-NHL、免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患、ヴェゲナ肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対して付与することは可能と考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、現時点において、本剤で先行バイオ医薬品を上回る安全性上の懸念は示唆されていないと考える。しかしながら、本剤の申請効能・効果における投与経験は限られていることから、製造販売後調査等により、本剤の臨床使用実態下における本剤の安全性及び有効性に係る情報を引き続き収集することが必要と考える。

製造販売後調査計画の詳細（調査方法、予定症例数、調査項目等）に関しては、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

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

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。

8.2 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 5.3.5.1-1）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

- ・ 治験参加に係る被験者の同意の意思は確認されていたが、同意文書への日付の記載及び署名が被験者本人によりなされていなかった

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、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に類似性が認められたこと、非臨床において先行バイオ医薬品と同様の結合活性やその他の生物活性が認められ、毒性プロファイルも類似していると判断できること、関節リウマチ患者を対象とした薬物動態試験において先行バイオ医薬品との薬物動態の同等性が示されたこと、FL患者を対象とした臨床試験において先行バイオ医薬品との有効性の同等性が認められたこと、本剤の安全性プロファイルについて先行バイオ医薬品と比較して特段の差異は認められなかったことから、総合的に判断して本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性は示されたと考える。

専門協議で議論を行い、特に問題がないと判断できる場合には、リツキサンを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 8 月 23 日

申請品目

[販 売 名]	リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「KHK」、同点滴静注 500 mg 「KHK」
[一 般 名]	リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 1] ²⁴⁾
[申 請 者]	サンド株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 11 月 4 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 有効性の同等性、安全性、並びに効能・効果及び用法・用量について

審査報告 (1) に記載した先行バイオ医薬品との有効性の同等性、安全性、並びに効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

本剤については、審査報告 (1) に記載したとおり、臨床試験が実施されたる胞性リンパ腫以外の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、「B-NHL」）、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患、ヴェゲナ肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎についても、効能・効果を付与できると判断している（審査報告 (1) 7.R.4 参照）。

製造販売後の検討事項として、機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下の理由から、CD20 陽性の B-NHL を調査対象とした製造販売後調査を実施することが適切と判断した。

本剤の CD20 陽性の B-NHL 以外の効能・効果は患者数が非常に限られる。それに加え、ヴェゲナ肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎では、本邦の診療ガイドライン（日皮会誌 2017; 127:299-415）では先行バイオ医薬品が第一選択薬とされておらず、使用例はさらに少ないと考えられる。また、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患、ヴェゲナ肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎については、先行バイオ医薬品における臨床試験成績が非常に限られ、製造販売後調査も実施されていないため、仮に本剤について調査を実施したとしても、比較可能な情報は多くない。したがって、機構は、本剤の製造販売後調査の実施に際して、治験での成績や先行バイオ医薬品の安全性情報を踏まえて本剤の安全性を検討する上では、対象疾患を特定して重点的に情報を収集した方が、速やかに情報が収集でき有益と考えた。

²⁴⁾ 平成 29 年 7 月 25 日付薬生薬審発 0725 第 1 号「医薬品の一般的名称について」により一般名が定められた。

以上より、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 24 に示す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、表 25 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。機構の判断は専門委員からも支持された。

表 24 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"> ・ Infusion reaction ・ B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪 ・ 肝機能障害、黄疸 ・ 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の皮膚粘膜症状 ・ 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少 ・ 感染症 ・ 進行性多巣性白質脳症 ・ 間質性肺炎 ・ 心障害 ・ 腎障害 ・ 消化管穿孔・閉塞 ・ 血圧下降 ・ 可逆性後白質脳症症候群 ・ 腫瘍崩壊症候群 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 免疫反応性の低下 ・ 悪性腫瘍の発現 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における本剤の有効性 		

表 25 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"> ・ 使用成績調査* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし

*：表 26 参照

表 26 製造販売後調査計画骨子（案）

調査	使用成績調査
目的	使用実態下における副作用等の発生状況、並びに安全性及び有効性に影響を与える要因を把握する
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	5 年間（登録期間：2 年間）
観察期間	寛解導入療法開始から寛解導入療法終了後 1 年まで（維持療法に移行した症例は維持療法開始 1 年後まで）
対象患者	CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
予定症例数	300 例
重点調査項目	Infusion reaction、B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎・肝炎の増悪、肝機能障害・黄疸、皮膚粘膜眼症候群・中毒性表皮壊死融解症等の皮膚粘膜症状、汎血球減少・白血球減少・好中球減少症・無顆粒球症・血小板減少、感染症、進行性多巣性白質脳症、間質性肺炎、心障害、腎障害、消化管穿孔・閉塞、血圧下降、可逆性後白質脳症症候群、腫瘍崩壊症候群

1.3 品質について

機構は、提出された資料及び以下の検討から、製剤に認められた目視可能な粒子への対応と製剤の有効期間の設定を了承し、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

1.3.1 製剤に認められた目視可能な粒子について

申請者は、製剤における粒子混入及び粒子形成（審査報告（1）2.R.2 参照）の予防・改善策について、以下のように説明した。

セルロースやゴム栓素材等の製造工程に由来する粒子については、製造工程における粒子混入のさらなる防止措置及び目視検査の改善により低減させる対策を講じた。また、添加剤A*

中の不純物である物質A*（物質B* 及び物質C*）に由来する粒子については、物質A* 含量の少ない添加剤A* が用いられた製剤では長期保存後にも粒子の発現が認められていないことを確認した。そのため、添加剤A* に物質A*（物質B* 及び物質C*）に関する規格限度値を設けて管理することで、粒子の形成を抑制することは可能と考える。

機構は、粒子形成の予防・改善策について、申請者の説明を了承した。

1.3.2 製剤の有効期間について

申請製法の製剤の長期保存試験成績において、それぞれ 100 mg 製剤の 24 カ月時点、500 mg 製剤の 18 カ月時点の全ロットで目視可能な粒子が認められたため、機構は、申請者が主張する有効期間（100 mg 製剤 24 カ月、500 mg 製剤 36 カ月）の設定は困難であると考え、有効期間の再検討を求めた。

申請者は、100 mg 製剤について実生産スケールを反映する 3 ロット（申請製法 1 ロット及び B1 製法 2 ロット）の 24 カ月まで、500 mg 製剤について B1 製法の実生産スケールで製造された 3 ロットの 30 カ月までの長期保存試験成績等を追加提出し、以下のように説明した。

既に提出した目視可能な粒子が確認された製剤ロットよりも製剤中の物質A*濃度 が低いこれらのロットの長期保存試験では、いずれも目視可能な粒子は認められなかった。これらの成績より、100 mg 製剤及び500 mg 製剤の有効期間をそれぞれ 24 カ月及び 30 カ月に設定することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

追加提出された長期保存試験成績には申請製法と異なる B1 製法で製造されたロットが含まれているが、B1製法と申請製法との間に品質への影響が懸念される大きな差はないと考えられる。また、長期保存試験ロット以外のロットも含め、添加剤A* 又は製剤中の物質A* 濃度と粒子発現の関係について、提出された資料から一定の傾向が認められることを確認した。目視可能な粒子の主構成成分が物質A* であることを考慮すると、長期保存試験においてその他の安定性試験項目には問題はなかったことから、添加剤A* の物質A* 濃度を厳しく管理することを前提に、100 mg 製剤及び 500 mg 製剤について、それぞれ 24 カ月及び 30 カ月の有効期間を付与することは可能と判断した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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する。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

*新薬承認情報提供時に置き換え

[効能・効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎

[用法・用量]

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続 1〕として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。
維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続 1〕として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。
<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続 1〕として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
<ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続 1〕として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。
2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。

以上