

審議結果報告書

令和 3 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ①ポライビー点滴静注用30 mg
 ②同点滴静注用140 mg
[一 般 名] ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] ①令和 2 年 7 月30日
 ②令和 2 年 6 月29日

[審 議 結 果]

令和 3 年 2 月 22 日に開催された医薬品第二部会において、本品目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。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和3年2月2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ポライビー点滴静注用 30 mg
②ポライビー点滴静注用 140 mg
- [一 般 名] ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 中外製薬株式会社
- [申 請 年 月 日] ①令和2年7月30日
②令和2年6月29日
- [剤 形 ・ 含 量] 1バイアル中にポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）38 mg 又は 150 mg を含有する用時溶解注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] ポラツズマブ ベドチンは、抗体薬物複合体（分子量：約 153,000）であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約 148,000）の平均 3～4 個の Cys 残基に、モノメチルアウリスタチン E ([(S) -1-[[(S) -1-[[$(3R,4S,5S)$ -1-[[(S) -2-[[$(1R,2R)$ -3-[[$(1S,2R)$ -1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル][メチル]アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル](メチル)アミン) に 4-[[(S) -2-[[(S) -2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-イル)ヘキサナムド]-3-メチルブタンアミド]-5-ウレイドペンタンアミド]ベンジルオキシカルボニル基がリンカーとして結合しているベドチン (1-(6-[[$(2S)$ -1-[[$(2S)$ -5-カルバモイルアミノ-1-[[4-[[$(2S)$ -[[$(2S)$ -1-[[$(3R,4S,5S)$ -1-[[$(2S)$ -2-[[$(1R,2R)$ -3-[[$(1S,2R)$ -1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル](メチル)アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]メチルカルバモイルオキシ}メチルフェニル)アミノ]-1-オキソペンタン-2-イル}アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基($C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$ ；分子量：1317.63)) が結合している。抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒト CD79b 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は、447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ($\gamma 1$ 鎖)

2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質である。

Polatuzumab Vedotin is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 153,000) consisting of Vedotin (1-(6-{{(2S)-1-((2S)-5-carbamoylamino-1-[(4-{{(2S)-{{(2S)-1-{{(3R,4S,5S)-1-((2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]amino}-1-methoxy-2-methyl-3-oxopropyl]pyrrolidin-1-yl}-3-methoxy-5-methyl-1-oxoheptan-4-yl](methyl)amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]methylcarbamoyloxy}methylphenyl)amino]-1-oxopentan-2-yl]amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]amino}-6-oxohexyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl group (C₆₈H₁₀₆N₁₁O₁₅; molecular weight: 1317.63)), which is composed of monomethyl auristatin E ([(S)-1-{{(S)-1-{{(3R,4S,5S)-1-((S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]amino}-1-methoxy-2-methyl-3-oxopropyl]pyrrolidin-1-yl}-3-methoxy-5-methyl-1-oxoheptan-4-yl][methyl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl](methyl)amine) and 4-[(S)-2-{{(S)-2-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)hexanamido]-3-methylbutanamido}-5-ureidopentanamido]benzyloxycarbonyl linker, attached to an average of 3-4 Cys residues of a recombinant monoclonal antibody (molecular weight: ca. 148,000). The monoclonal antibody moiety is a humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from a mouse anti-human CD79b monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from a human IgG1 and produced in Chinese hamster ovary cells. The protein moiety is a glycoprotein composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 218 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列:

L 鎖

```
DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQSVD YEGDSFLNWX QQKPGKAPKL
                                     |
LIYAASNLES GVPSRFGSGG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQQSNEEDPL
TFGQGKTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
                                     |
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC
```

H 鎖

```

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE
                                └──────────────────┘
ILPGGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV

PIRLDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF
                                                └──┘
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVPS SSLGTQTYIC

NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT

LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
            └──────────┘
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT

LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
                └──────────┘
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK

```

鎖内ジスルフィド結合：実線

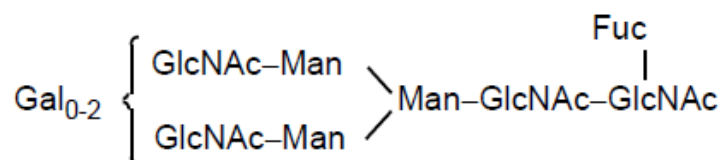
鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C218－H 鎖 C220、H 鎖 C226－H 鎖 C226、H 鎖 C229－H 鎖 C229

薬物結合可能部位：L 鎖 C218、H 鎖 C220、H 鎖 C226、H 鎖 C229

糖鎖結合：H 鎖 N297

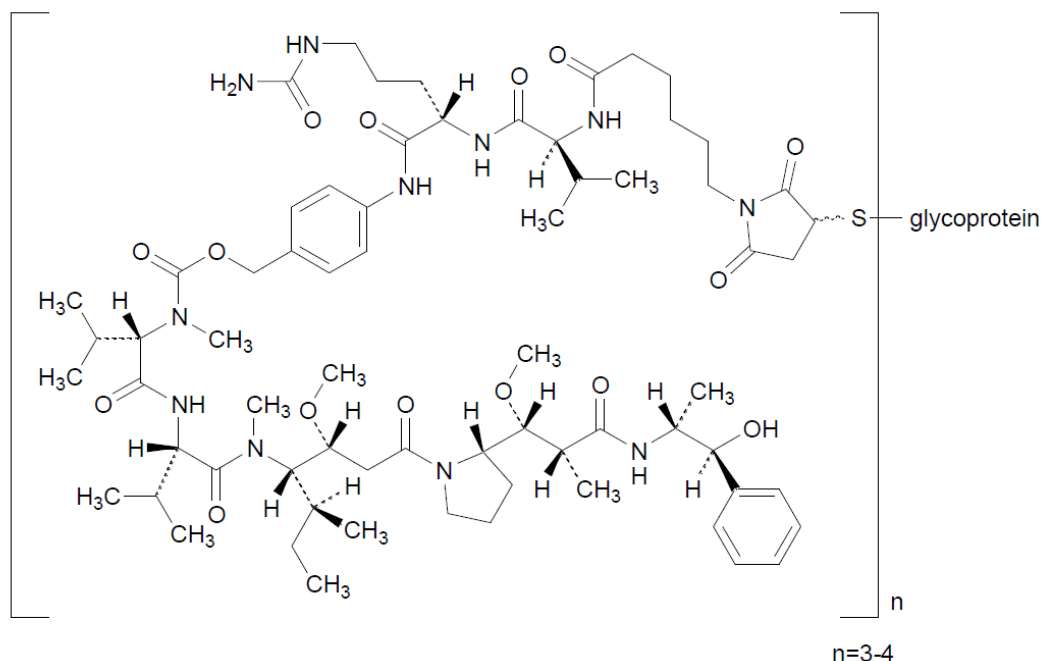
部分的プロセッシング：H 鎖 K447

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

ベドチンの構造式



分子式： $C_{6444}H_{9970}N_{1710}O_{2036}S_{40}$ （タンパク部分、4本鎖）

分子量：約 153,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（31薬）第448号、令和元年11月19日付け薬生審査発1119第1号）

[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、本品目の再発又は難治性のびまん性大細胞型B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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、骨髄抑制、感染症、末梢性ニューロパチー、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、進行性多巣性白質脳症及び肝機能障害について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

[用法及び用量]

ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）として1回1.8 mg/kg（体重）を3週間間隔で6回点滴静注す

る。初回投与時は 90 分かけて投与し、忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

[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. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（1）

令和 2 年 12 月 24 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ポリビー点滴静注用 30 mg
	②ポリビー点滴静注用 140 mg
[一 般 名]	ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）
[申 請 者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	①令和 2 年 7 月 30 日
	②令和 2 年 6 月 29 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）38 mg 又は 150 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果]	再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
[申請時の用法・用量]	ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、 通常、成人には、ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）として 1 回 1.8 mg/kg （体重）を 3 週間隔で 6 回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減 量する。

[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.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
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.....	20
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.....	24
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.....	33
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.....	66
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	66

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

CD79b は、CD79a 及び免疫グロブリンとともに B 細胞受容体を構成するタンパクであり、DLBCL を含む B 細胞性腫瘍の細胞膜上に発現している (Blood 2009; 114: 2721-9)。

本薬は、米国 Genentech 社により創製された ADC であり、ヒト CD79b に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体と、微小管重合阻害作用を有する MMAE が、ペプチドリンカーを介して共有結合している。

本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する CD79b に結合し、細胞内に取り込まれた後にプロテアーゼによりリンカーが加水分解され、遊離した MMAE がアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Genentech 社により、再発又は難治性の B-NHL 又は CLL 患者を対象とした第 I 相試験 (DCS4968g 試験) が 2011 年 3 月から実施された。その後、スイス Roche 社により、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 又は FL 患者を対象とした第 I b/II 相試験 (GO29365 試験) が 2014 年 10 月から実施された。

米国及び EU では、GO29365 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2018 年 12 月に承認申請が行われ、米国では 2019 年 6 月に「POLIVY is indicated in combination with bendamustine and a rituximab product for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified, after at least two prior therapies. Accelerated approval was granted for this indication based on complete response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.」を効能・効果として迅速承認され、EU では 2020 年 1 月に「Polivy in combination with bendamustine and rituximab is indicated for the treatment of adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant.」を効能・効果として条件付き承認された。

なお、2020 年 11 月時点において、本薬は、再発又は難治性の DLBCL に係る効能・効果にて、54 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の B-NHL 患者を対象とした第 I 相試験 (JO29138 試験) が 2014 年 6 月から実施された。また、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした第 II 相試験 (JO40762 試験) が 2018 年 10 月から実施された。

今般、GO29365 試験及び JO40762 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、「ポリビー点滴静注用 30 mg、同点滴静注用 140 mg」を販売名として申請されたが、医療安全上の観点から「ポリビー点滴静注用 30 mg、同点滴静注用 140 mg」へ変更することとされた。また、本薬は、「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として、2019 年 11 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号 (31 薬) 第 448 号)。

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 白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	シミアンウイルス 40
クロマトグラフィー			
ウイルス不活化			
ウイルス除去			
クロマトグラフィー			
総ウイルスクリアランス指数	≥ 17.15	7.34	7.53

2.1.1.4 製造工程の開発の経緯

MCDS4409A の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を毒性試験用製法、v0.1 製法及び申請製法とする）。

- 毒性試験用製法から v0.1 製法：、の変更等
- v0.1 製法から申請製法：、の変更、の変更等

なお、JO29138 試験、GO29365 試験（第Ⅱ相新剤型コホート以外）、GO27834 試験及び DCS4968g 試験では v0.1 製法の MCDS4409A を用いた原薬を用いて製造された製剤が使用され、JO29138 試験、JO40762 試験、GO29365 試験（第Ⅱ相新剤型コホート）では申請製法の MCDS4409A を用いた原薬を用いて製造された製剤が使用された。

v0.1 製法から申請製法への製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の MCDS4409A の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.1.1.5 特性

2.1.1.5.1 構造及び特性

実施された MCDS4409A の特性解析は、表 2 のとおりである。

表 2 MCDS4409A の特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、翻訳後修飾（酸化、糖化、脱アミド化、Asp 異性化、N 末端ピログルタミン酸）、ジスルフィド結合、遊離チオール基、高次構造
物理的・化学的性質	分子量、分子量変化体、電荷変化体、熱安定性
糖鎖構造	N 結合型糖鎖
生物学的性質	CD79b 結合活性
	FcγR I a、FcγR II a（）、FcγR II b、FcγR III a（）及び FcRn 結合活性
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質については、MCDS4409A と原薬が比較評価されている（2.1.3.3.1 参照）。

2.1.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

目的物質関連物質は特定されていない。2.1.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、分子量変化体（高分子量変化体及び低分子量変化体）、電荷変化体（の糖化体及び）、酸化体（及び）、アフコシル化糖鎖、高マンノース型糖鎖、遊離チオール基及びその

他のシステイン体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分子量変化体は MCDS4409A、原薬及び製剤の規格及び試験方法、 及び は MCDS4409A の規格及び試験方法で適切に管理されている。その他の目的物質由来不純物については、含量が一定又は少ないこと等から、日常的な管理は設定されていない。

2.1.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP 及び 変化体A* 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。

2.1.1.6 管理

MCDS4409A 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）、浸透圧、pH、純度試験（ 、SE-HPLC、CE-SDS（ ））、エンドトキシン、微生物限度、 、 、結合活性及び定量法（UV 法）が設定されている。

2.1.1.7 安定性

MCDS4409A の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 MCDS4409A 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	3	 ± °C	 カ月*2	 バッグ
	3		 カ月*3	
加速試験	5	 ± °C	 カ月	
長期保存試験	4	 ± °C	 カ月*4	 製 タンク
	3		 カ月*3	
加速試験	6	 ± °C	 カ月	
苛酷試験	3	 ± °C/ ± %RH	 カ月	

*1：申請製法で製造されたロット、*2：2ロットは カ月まで実施、*3： カ月まで安定性試験継続中、*4：1ロットは カ月、1ロットは カ月まで実施

長期保存試験では、品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、いずれの保存形態でも における 及び が認められた。

苛酷試験では、 において 及び 、 における 及び が認められた。

以上より、MCDS4409A の有効期間は、 バッグ又は 製タンクを用いて、 °C～ °Cで保存するとき、 カ月とされた。

2.1.2 SGD-1006

2.1.2.1 特性

ペプチドリinker及び MMAE からなる SGD-1006 は白色～黄色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、旋光度及び融点について検討されている。

SGD-1006 の化学構造は、元素分析、IR、NMR (¹H-及び ¹³C-NMR)、質量スペクトル、及び紫外可視吸収スペクトルにより確認されている。

2.1.2.2 製造方法

SGD-1006 は、以下の①～⑥を出発物質として合成される。

- ① [REDACTED]
② [REDACTED]
③ [REDACTED]
④ [REDACTED]
⑤ [REDACTED]
⑥ [REDACTED]

QbD の手法を利用し、CQA の特定等により、品質の管理戦略が構築されている（表 4）。

表 4 SGD-1006 の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状（外観）	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、[REDACTED]工程及び [REDACTED]工程が設定され、SGD-1006 を合成するすべての工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.1.2.3 管理

SGD-1006 の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び LC）、純度試験（類縁物質（LC）、元素不純物（[REDACTED]）、残留溶媒（GC）及び純度（LC））、水分、旋光度及び定量法（LC）が設定されている。

2.1.2.4 安定性

SGD-1006 の主要な安定性試験は、表 5 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、SGD-1006 は光に不安定であった。

表 5 SGD-1006 の主要な安定性試験の概略

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 8 ロット ¹⁾	-20±5℃	—	[REDACTED]ガラスバイアル + [REDACTED]	[REDACTED]カ月
加速試験	実生産スケール： 5 ロット ²⁾	[REDACTED]±[REDACTED]℃	[REDACTED]±[REDACTED]%RH	[REDACTED]したゴム栓又は [REDACTED]ガラス瓶 + [REDACTED]製キャップ	[REDACTED]カ月

—：設定なし

以上より、SGD-1006 のリテスト期間は、① [REDACTED]ガラスバイアル及び [REDACTED]したゴム栓、又は② [REDACTED]ガラス瓶及び [REDACTED]製キャップに入れ、遮光下、[REDACTED]～[REDACTED]℃で保存するとき、[REDACTED]カ月

1) [REDACTED]ガラスバイアル+ [REDACTED]したゴム栓：4 ロット、[REDACTED]ガラス瓶+ [REDACTED]製キャップ：4 ロット

2) [REDACTED]ガラスバイアル+ [REDACTED]したゴム栓：1 ロット、[REDACTED]ガラス瓶+ [REDACTED]製キャップ：4 ロット

とされた。

2.1.3 ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）

2.1.3.1 製造方法

原薬の製造工程は、MCDS4409A 融解、[REDACTED]反応、[REDACTED]ろ過、希釈・調整、ろ過・充填及び保管・試験工程からなる。重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]、及び[REDACTED]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。

2.1.3.2 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は、以下のとおりである（それぞれの製法を毒性試験用製法、v0.1 製法及び申請製法とする）。

- 毒性試験用製法から v0.1 製法：[REDACTED]の製法変更（[REDACTED] 参照）
- v0.1 製法から申請製法：[REDACTED]の製法変更（[REDACTED] 参照）、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]等

なお、JO29138 試験、GO29365 試験（第Ⅱ相新剤型コホート以外）、GO27834 試験及び DCS4968g 試験では v0.1 製法の原薬を用いて製造された製剤が使用され、JO29138 試験、JO40762 試験、GO29365 試験（第Ⅱ相新剤型コホート）では申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

v0.1 製法から申請製法への製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.1.3.3 特性

2.1.3.3.1 構造及び特性

実施された原薬の特性解析は、表 6 のとおりである。

表 6 原薬の特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（脱アミド化、酸化、Asp スクシンイミド形成及び異性化）、ジスルフィド結合、遊離チオール基、結合可能な不純物、目的とする箇所以外への薬物の結合、遊離薬物、コンジュゲートしない不純物、高次構造
物理的・化学的性質	電荷変化体、分子量変化体、リンカースクシンイミド加水分解、コンジュゲーション関連変化体（薬物抗体比、薬物結合数分布、MCDS4409A、薬物結合サイト分布）、等電点、タンパク含量、熱安定性
生物学的性質	CD79b 結合活性
	FcγR I a、FcγR II a（[REDACTED]、[REDACTED]）、FcγR II b、FcγR III a（[REDACTED]、[REDACTED]）及び FcRn 結合活性
	細胞増殖抑制活性
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質に関する検討の結果は、以下のとおりであった。なお、抗体である MCDS4409A についても同時に評価が行われた。

- [REDACTED]法により、MCDS4409A 及び原薬の CD79b に対する結合活性が確認された。
- [REDACTED]法により、MCDS4409A 及び原薬の Fc 受容体（FcγR I a、FcγR II a（[REDACTED]、[REDACTED]）、FcγR II b、FcγR III a（[REDACTED]、[REDACTED]）及び FcRn）への結合活性が確認された。

- ・ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]を用いた測定により、原薬の細胞増殖抑制活性が確認された。
- ・ [REDACTED] [REDACTED]を標的細胞、[REDACTED] [REDACTED]又は[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]をエフェクター細胞として用いた測定により、MCDS4409A 及び原薬の ADCC 活性が確認された。
- ・ ウサギ血清存在下で、[REDACTED] [REDACTED]を標的とした測定により、MCDS4409A 及び原薬は CDC 活性を示さないことが確認された。

2.1.3.3.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

目的物質関連物質は特定されていない。2.1.3.3.1 における特性解析結果等に基づき、分子量変化体（高分子量変化体及び低分子量変化体）、電荷変化体（[REDACTED] の糖化体、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]及び[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]）、酸化体（[REDACTED] [REDACTED]及び[REDACTED] [REDACTED]）、遊離チオール基、その他のシステイン体、コンジュゲーション関連変化体（薬物抗体比、MCDS4409A、抗体薬物結合数分布、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]、目的とする箇所以外への薬物の結合及び抗体薬物結合サイト分布）及び[REDACTED]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、分子量変化体、[REDACTED]（[REDACTED] [REDACTED]）及びコンジュゲーション関連変化体（薬物抗体比及び抗体薬物結合数分布）、[REDACTED] [REDACTED]は原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。その他の目的物質由来不純物については、含量が一定又は少ないこと等から、日常的な管理は設定されていない。

2.1.3.3.3 製造工程由来不純物

残留溶媒（[REDACTED] [REDACTED]）及び溶出物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。

2.1.3.4 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（[REDACTED]）、浸透圧、pH、純度試験（[REDACTED]、SE-HPLC 及び遊離薬物）、残留溶媒、エンドトキシン、微生物限度、[REDACTED] [REDACTED]、薬物抗体比、結合活性、定量法（UV 法）及び生物活性（細胞増殖抑制活性）が設定されている。

2.1.3.5 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 7 のとおりである。

表 7 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	3	■■■±■℃	■カ月*2	■■■■製 タンク	
	3		■カ月*3		
加速試験	2	■±■℃	■カ月		
	3				
苛酷試験	3	■■±■℃/■■±■%RH	■■日	■■■■	

*1：申請製法で製造されたロット、*2：2 ロットは [REDACTED] カ月まで実施、*3：[REDACTED] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に変化は認められなかった。

加速試験では、[REDACTED] における [REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] が認められた。

苛酷試験では、██████における██████及び██████、██████における██████
██████及び██████が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、██████製タンクを一次容器とし、██████～██████℃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（6 又は 20 mL）あたり本薬 38 又は 150 mg（タンパクとして）を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、コハク酸、水酸化ナトリウム、精製白糖及びポリソルベート 20 が添加剤として含まれる。なお、本薬は、注射用水 1.8 又は 7.2 mL を用いて溶解（溶解後のタンパク濃度は 20 mg/mL）した際に本薬 30 又は 140 mg を採取できるよう、表示量に対して過量に充填されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充填・半打栓、凍結乾燥・全打栓、巻締め、外装洗浄、検査、保管、包装・表示及び保管・試験工程からなる。

重要工程は、30 mg 製剤では██████工程並びに 140 mg 製剤では██████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

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を毒性試験用製法、v0.1 製法、v1.0（██████製剤）製法、申請製法（140 mg 製剤）及び申請製法（30 mg 製剤）とする）。

- 毒性試験用製法から v0.1 製法：██████の製法変更（██████参照）、██████
- v0.1 製法から v1.0（██████製剤）製法：██████の製法変更（██████参照）、██████、██████
██████、██████等
- v1.0（██████製剤）製法から申請製法（140 mg 製剤）：██████等
- 申請製法（140 mg 製剤）から申請製法（30 mg 製剤）：██████、██████等

なお、JO29138 試験、GO29365 試験（第Ⅱ相新剤型コホート以外）、GO27834 試験及び DCS4968g 試験では v0.1 製法による製剤、JO29138 試験では v1.0（██████製剤）製法による製剤、JO40762 試験、GO29365 試験（第Ⅱ相新剤型コホート）では申請製法（140 mg 製剤）による製剤が、それぞれ使用された。

v0.1 製法から申請製法（30 mg 製剤）までの各変更について、製剤の品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

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（外観及び再溶解後）、確認試験（30 mg 製剤：ペプチドマップ、140 mg 製剤：██████）、浸透圧、pH、純度試験（██████、SE-HPLC、遊離薬物）、水分、エンド

トキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、再溶解時間、薬物抗体比、結合活性、定量法（UV 法）及び生物活性（細胞増殖抑制活性）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表 8 のとおりである。

表 8 製剤の主要な安定性試験の概略

	含量規格	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	30 mg	3	5±3℃	■カ月*2	ブチルゴム栓及び ガラスバイアル
	140 mg	3		24 カ月*3	
		3		24 カ月*4	
加速試験	30 mg	3	■±■℃/■±■%RH	■ カ月	
	140 mg	3			
		3			
苛酷試験	140 mg	3	■±■℃/■±■%RH	■ カ月	
光安定性試験	140 mg	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上		

*1：申請製法製剤（2.2.3 参照）、*2：■カ月まで安定性試験継続中、*3：1 ロットは ■カ月まで実施、■カ月まで安定性試験継続中、*4：■カ月まで安定性試験継続中

製剤の安定性試験結果は以下のとおりであった。

30 mg 及び 140 mg 製剤における長期保存試験では、実施期間を通じて明確な品質の変化は認められなかった。

30 mg 及び 140 mg 製剤における加速試験では、■における■及び■が認められた。

140 mg 製剤における苛酷試験では、■における■並びに■、■における■及び■が認められた。

140 mg 製剤における光安定性試験の結果、製剤は不安定であった。

以上より、①30 mg 製剤及び②140 mg 製剤の有効期間は、一次容器としてブチルゴム栓及びガラスバイアルを用いて、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、それぞれ①■及び②24 カ月とされた。

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

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び製剤化に関連する品質特性について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

CQA：アフコシル化糖鎖、外観、■、エンドトキシン、バイオバーデン、■、結合部位分布、容器完全性、薬物分布、薬物抗体比、添加剤含量、■、遊離チオール基、その他のシステイン体、糖化、高マンノース型糖鎖、高分子量変化体、宿主細胞由来 DNA、HCP、確認試験、溶出物、変化体A*、低分子量変化体、水分含量、マイコプラズマ、目的とする箇所以外への薬物の結合、浸透圧、酸化体、MCDS4409A の割合、pH、性状、ポリソルベート 20 含量、力価、■、タンパク濃度、■、■

■、再溶解時間、■、無菌性、不溶性異物、■、ウイルス安全性、不溶性微粒子

- 工程の特性解析
各工程が CQA に及ぼす影響に関する解析をもとに、各工程パラメータの許容管理幅が検討された。
- 管理方法の策定

上記の工程の特性解析を含む工程知識や品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、工程パラメータ、工程内管理、規格及び試験方法の組合せにより本薬の品質特性の管理方法が策定された（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、2.1.1.5.2、2.1.1.5.3、2.1.3.3.2 及び 2.1.3.3.3 参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

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

3.1.1 CD79b に対する結合性 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

ヒト、マウス、ラット及びカニクイザル PBMC を用いて、B 細胞に対する本薬及びサロゲート ADC³⁾ の結合が、フローサイトメトリー法によりそれぞれ検討された。その結果、本薬はヒト B 細胞のみに対して結合し、サロゲート ADC はカニクイザル B 細胞のみに対して結合した。

カニクイザル CD79b 遺伝子を導入した BJAB 細胞株を用いて、ヒト又はカニクイザル CD79b に対する ¹²⁵I 標識した本薬、MCDS4409A、サロゲート ADC³⁾ 及びサロゲート抗体⁴⁾ の結合が、放射エネルギーを指標に検討された。その結果、①本薬、②MCDS4409A、③サロゲート ADC³⁾ 及び④サロゲート抗体⁴⁾ の K_d 値（平均値±標準偏差、n=3）は、それぞれ①1.83±0.26、②1.33±0.14、③1.51±0.25 及び④1.21±0.10 nmol/L であった。

3.1.2 ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1-5)

ヒト PBMC をエフェクター細胞として、BJAB 細胞株に対する本薬、MCDS4409A 及び RIT の ADCC 活性が、LDH 活性を指標に検討された。その結果、①本薬、②MCDS4409A 及び③RIT の EC₅₀ 値（平均値±標準偏差、n=3）は、それぞれ①2,040±2,310、②1,420±1,710 及び③2.53±0.25 ng/mL であった。

3.1.3 CDC 活性 (CTD 4.2.1.1-5)

ウサギ血清存在下で、BJAB 細胞株に対する本薬、MCDS4409A 及び RIT の CDC 活性が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、RIT の EC₅₀ 値（平均値±標準偏差、n=3）は、125±26.6 ng/mL であった一方で、本薬及び MCDS4409A の EC₅₀ 値は算出できなかった。

3) カニクイザル CD79b に結合する IgG1 サブクラスのヒトーマウスキメラ型モノクローナル抗体（サロゲート抗体）、MMAE 及びペプチドリンカーから構成される ADC。

4) カニクイザル CD79b に結合する IgG1 サブクラスのヒトーマウスキメラ型モノクローナル抗体。

3.1.4 細胞内への取込み及び異化作用 (CTD 4.2.1.1-6)

ヒト DLBCL 由来 WSU-DLCL2 細胞株を用いて、①³H 標識した本薬の細胞内への取込みが、放射エネルギーを指標に検討され、②遊離した薬物部分が、³H 標識した本薬処理後の細胞溶解液の RP-HPLC を用いた解析により検討された。その結果、①本薬の細胞内への取込みの処置時間依存的な増加、及び②MMAE の遊離が確認された。

3.1.5 免疫系に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.1-13)

本薬の免疫系に対する作用は、以下のとおりであった。

- ヒト PBMC を用いて、各種サイトカインの産生に対する MCDS4409A の作用を検討した結果、IP-10 及び IL-1 α の増加が認められた。
- カニクイザル (4 例/群) にサロゲート ADC³⁾ 0.3、1 若しくは 3 mg/kg、又はサロゲート抗体⁴⁾ 3 mg/kg を単回静脈内投与した結果、いずれの投与群においても末梢血中 B 細胞数の減少が認められた。

3.1.6 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.6.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-3)

ヒトバーキットリンパ腫由来 Ramos 細胞株及びヒト T 細胞性白血病由来 Jurkat 細胞株に対する本薬、MCDS4409A 及び MMAE の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬、MCDS4409A 及び MMAE の IC₅₀ 値は表 9 のとおりであった。

表 9 各種細胞株に対する本薬、MCDS4409A 及び MMAE の増殖抑制作用

細胞株	CD79b 発現*	IC ₅₀ 値 (nmol/L)		
		本薬	MCDS4409A	MMAE
Ramos	陽性	0.071±0.014	>10	0.075±0.024
Jurkat	陰性	>10	>10	0.13±0.089

平均値±標準偏差、n=3、*：フローサイトメトリー法により検討された

3.1.6.2 *in vivo*

3.1.6.2.1 DLBCL 由来細胞株 (CTD 4.2.1.1-8、4.2.1.1-11)

WSU-DLCL2 細胞株を皮下移植した SCID マウス (8 例/群) を用いて、本薬及び MCDS4409A の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 101~197 mm³に達した日に、本薬 0.3、1、3、6 若しくは 12 mg/kg、又は MCDS4409A 12 mg/kg が単回静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照⁵⁾ 群、本薬群及び MCDS4409A 群の TTD⁶⁾ は表 10 のとおりであった。

表 10 WSU-DLCL2 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおける本薬及び MCDS4409A の腫瘍増殖抑制作用

投与量 (mg/kg)	対照	本薬					MCDS4409A
		0.3	1	3	6	12	
n	8	8	8	8	8	5	8
TTD (日)	3.5±0.3	4.3±0.5	8.0±0.5	19.7±2.5	34.3±3.1	49.0±0	4.9±0.5

平均値±標準誤差

WSU-DLCL2 細胞株を皮下移植した SCID マウス (9 例/群) を用いて、本薬、BR 及び本薬/BR の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 142~270 mm³に達した日に、本薬 2 mg/kg が静脈内に、ベン

⁵⁾ 20 mmol/L ヒスチジン酢酸塩、240 mmol/L スクロース及び 0.02%ポリソルベート 20 含有緩衝液 (pH 5.5)。

⁶⁾ 投与開始から腫瘍体積が 2 倍となるまでに要する期間 (time to tumor doubling)。試験最終日まで生存し、腫瘍体積が 2 倍に達しなかったマウスにおいては、投与開始から試験最終日までの期間と定義された。

ダムスチン 30 mg/kg が静脈内に、RIT 30 mg/kg が腹腔内にそれぞれ単回投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、①対照⁵⁾ 群、②本薬群、③BR 群及び④本薬/BR 群の TTD⁶⁾（平均値±標準誤差）は、それぞれ①5.1±0.3、②19.5±2.2、③17.6±1.6 及び④28.2±3.4 日であった（図 1）。

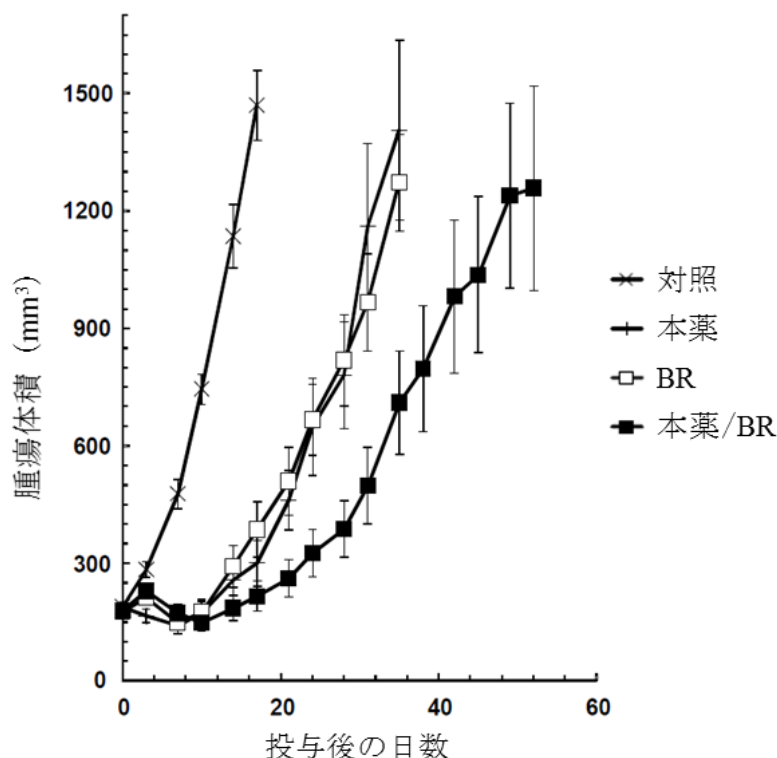


図 1 WSU-DLCL2 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおける腫瘍増殖抑制作用
n=9、平均値±標準誤差

3.1.6.2.2 DLBCL 以外の悪性腫瘍由来細胞株（CTD 4.2.1.1-9）

ルシフェラーゼ遺伝子を導入した BJAB 細胞株を皮下移植した SCID マウス（8 例/群）を用いて、本薬及び MCDS4409A の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 105～177 mm³ に達した日に、本薬 0.1、0.5、1、2 若しくは 4 mg/kg、又は MCDS4409A 4 mg/kg が単回静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照⁵⁾ 群、本薬群及び MCDS4409A 群の TTD⁶⁾ は表 11 のとおりであった。

表 11 BJAB 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおける本薬及び MCDS4409A の腫瘍増殖抑制作用

	対照	本薬					MCDS4409A
投与量 (mg/kg)	0	0.1	0.5	1	2	4	4
n	8	8	8	8	8	7	8
TTD (日)	4.5±1.4	3.4±0.2	13.2±2.1	24.3±2.1	41.1±0.9	42.0±0	4.0±0.2

平均値±標準誤差

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-1）

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する MMAE 10 及び 100 µmol/L の影響が検討された。その結果、hERG カリウム電流の阻害率（平均値±標準誤差、n=3）（%）は、それぞれ 1.8±0.1 及び 13.6±2.6 であり、IC₅₀ 値は 100 µmol/L 超であった。

3.2.2 中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

ラットを用いた本薬の4週間反復投与毒性試験(5.2 参照)において、神経行動学的機能等に対する本薬の影響が、機能観察総合評価法により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

カニクイザルを用いた本薬又はサロゲート ADC³⁾ の10週間反復投与毒性試験(5.2 参照)において、神経行動学的機能、血圧、心拍数、心電図、呼吸数及び血液ガスに対する本薬及びサロゲート ADC³⁾ の影響が検討された。その結果、本薬又はサロゲート ADC³⁾ による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び DLBCL に対する有効性について、以下のように説明している。

CD79b は、CD79a 及び免疫グロブリンとともに B 細胞受容体を構成するタンパクであり、DLBCL を含む B 細胞性腫瘍の細胞膜上に発現している (Blood 2009; 114: 2721-9)。

本薬は、CD79b に対するヒト化モノクローナル抗体である MCDS4409A と微小管重合阻害作用を有する MMAE をペプチドリンカーにより結合させた ADC である。本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する CD79b に結合し (3.1.1 参照)、細胞内に取り込まれた後、プロテアーゼによりリンカーが加水分解され、遊離した MMAE (3.1.4 参照) がアポトーシスを誘導すること (Blood 2003; 102: 1458-65) 等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

上記の作用機序に加えて、ヒト DLBCL 由来細胞株を皮下移植した SCID マウスにおいて、本薬単独投与及び本薬/BR 投与において腫瘍増殖抑制作用が認められたこと (3.1.6.2.1 参照) から、DLBCL に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

動物における本薬の PK は、マウス、ラット及びサルにおいて検討された。また、本薬又は本薬の構成成分である MMAE の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 分析法

4.1.1 本薬の測定法

マウス血漿中の本薬の定量は、 抗体、 標識した 及び 標識した を用いた ELISA 法により行われた。

4.1.2 総抗体の測定法

①マウス血漿中及び②サル血清中の総抗体の定量は、それぞれ以下の測定法により行われた。

① 固相化した 、 及び 標識した 抗体を用いた ELISA

法。

- ② 固相化した[]、[]標識した[]抗体及び[]標識した[]を用いた ELISA 法。

4.1.3 MMAE の測定法

サル血漿中の MMAE の定量は、LC-MS/MS 法により行われた。

4.1.4 抗ポラツズマブ ベドチン抗体の測定法

サル血清中の抗ポラツズマブ ベドチン抗体の検出は、固相化した[]、[]標識した本薬、[]標識した本薬及び[]標識した[]抗体を用いた ELISA 法により行われた。

4.2 吸収

4.2.1 単回投与

雌性マウスに本薬 5 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度及び総抗体濃度が検討された (表 12)。

表 12 本薬及び総抗体の PK パラメータ* (雌性マウス、単回静脈内投与)

測定対象	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{1/2 α} (day)	t _{1/2 β} (day)	CL (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)
本薬	103	361	0.117	4.53	13.9	88.5
総抗体	114	983	0.131	11.8	5.09	85.8

*：各測定時点の血漿中本薬濃度及び総抗体濃度に基づき []法により算出された。

4.2.2 反復投与

雌雄サルに本薬 1、3 及び 5 mg/kg を Q3W で 10 週間反復静脈内投与し、血清中総抗体濃度及び血漿中 MMAE 濃度⁷⁾ が検討された (表 13 及び表 14)。検討された用量範囲において、総抗体の曝露量は概ね用量に比例して増加した。総抗体及び MMAE の曝露量に明確な性差は認められなかった。また、反復投与による総抗体及び MMAE の PK パラメータへの明確な影響は認められなかった。

抗ポラツズマブ ベドチン抗体は、13/30 例で検出された。

表 13 総抗体の PK パラメータ (雌雄サル、10 週間反復静脈内投与)

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)		AUC* ¹ (µg·day/mL)	
		雄	雌	雄	雌
1	1	35.7±3.19	32.3±4.26	134±19.1	141±35.3
	3	91.1±7.06	90.1±11.3	454±52.7	426±42.1
	5	158±8.32	156±22.7	705±56.3	782±159
64	1	26.0±6.38	29.2±4.10	31.0、173* ²	168、181* ²
	3	96.5±3.87	106±19.1* ³	539、519* ²	396* ⁴
	5	174±24.7	180±17.7	521、918* ²	848、897* ²

平均値±標準偏差、n=5 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1：第 1 日目では AUC_{0-21 day}、第 64 日目では AUC_{63-84 day}、*2：n=2、*3：n=4、*4：n=1

⁷⁾ 1 mg/kg 群では、殆どの検体で定量下限未満であったため、MMAE の PK パラメータは算出されなかった。

表 14 MMAE の PK パラメータ (雌雄サル、10 週間反復静脈内投与)

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng /mL)		AUC _t (ng・day/mL)	
		雄	雌	雄	雌
1	3	0.0788±0.0134	0.0649±0.00384* ¹	0.430±0.0814	0.317±0.111* ¹
	5	0.0992±0.0200	0.0944±0.0230	0.483±0.171	0.508±0.127
64	3	0.0761±0.00839	0.0620、0.0661* ²	0.441±0.0348	0.164、0.392* ²
	5	0.111±0.0144	0.0965±0.0262	0.602±0.0655	0.528±0.118

平均値±標準偏差、n=5 (n=2 の場合は個別値)、*¹: n=4、*²: n=2

4.3 分布

4.3.1 組織分布

雌性アルビノラットに ¹²⁵I 標識した MCDS4409A を含む本薬約 4 µg/kg を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織において放射能濃度は投与 2 時間後までに最高値に達した。放射能濃度の最高値が特に高値を示した組織は、卵巣、腎臓、骨髓、肝臓、肺、脾臓、副腎、心臓及びリンパ節であり、それぞれ 1.14、1.02、0.922、0.916、0.897、0.609、0.583、0.532 及び 0.443% ID/g⁸⁾ であった。なお、血液中放射能濃度の最高値は 4.63 % ID/mL⁹⁾ であった。

4.3.2 血漿タンパク結合

ラット、サル及びヒトの血漿と MMAE (1~1,000 nmol/L) を 37°C で 4 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて MMAE の血漿タンパク結合が検討された。その結果、ラット、サル及びヒトにおける MMAE の血漿タンパク結合率は、それぞれ 87.5~90.8%、61.4~69.2% 及び 70.6~76.7% であった。

4.3.3 血球移行性

マウス、ラット、サル及びヒトの血液と ³H 標識した MMAE (2、20、200、1,000 及び 5,000 nmol/L) を 37°C で 1 時間インキュベートし、MMAE の血球移行性が検討された。その結果、ヒトにおける放射能の血液/血漿中活性比は、1.34~1.65 であった。マウス、ラット及びサルにおける放射能の血液/血漿中活性比は、それぞれ 1.78~19.6、1.59~3.93 及び 1.83~2.62 であった。

以上より、マウス、ラット及びサルにおいて MMAE は主に血球に分布する一方で、ヒトにおいて MMAE の血球移行性は低いことが示唆された、と申請者は説明している。

4.3.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。ヒトにおいて IgG は FcRn を介して妊娠後期に血液胎盤関門を通過すること (Nat Rev Immunol 2007; 7: 715-25 及び Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009; 86: 328-44) 等から、IgG1 サブタイプのヒト化抗体を構成成分とする本薬についても、胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある、と申請者は説明している。

⁸⁾ 投与放射能に対する組織中放射能濃度の比を組織重量で標準化した値。

⁹⁾ 投与放射能に対する血液中放射能濃度の比を血液量で標準化した値。

4.4 代謝

4.4.1 血漿中安定性

マウス、ラット、サル及びヒトの血漿並びに 0.5% BSA 含有ヒスチジン緩衝液⁵⁾と本薬 (100 µg/mL) を 37°C で 96 時間インキュベートし、血漿中における本薬の安定性が検討された。マウス、ラット、サル及びヒトの血漿並びに 0.5% BSA 含有ヒスチジン緩衝液における MMAE 濃度は、インキュベート開始前では、それぞれ 5.10、0.532、0.530、0.524 及び 0.410 ng/mL、96 時間後では、それぞれ 404、26.0、3.55、4.84 及び 1.69 ng/mL であった。また、インキュベート開始前に対する 96 時間後における本薬濃度の割合は、それぞれ 64.3、56.6、55.1、60.1 及び 97.9% であった。以上より、血漿中において、MMAE は本薬から経時的に遊離することが示唆された、と申請者は説明している。

4.4.2 *in vitro*

ラット、サル及びヒトの肝細胞と MMAE (1,000 nmol/L) を、37°C で 3 時間インキュベートし、MMAE の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及びヒトにおいても、M7、M8 (いずれも O-脱メチル及び酸化体)、M1 (アミド加水分解及び O-脱メチル体)、M10、M12 (いずれも酸化体)、M3 (O-脱メチル体)、M4 (アミド加水分解体)、M5 (N-脱メチル及び酸化体)、M13 (N-脱メチル体)、M15、M16 及び M17 (いずれも酸化及び脱水素化体、又は脱水素化体) が検出された。サル及びヒトでは M11 及び M14 (いずれも酸化体) も検出された。

ラット、サル及びヒトの肝ミクロソームと MMAE (1,000 nmol/L) を、37°C で 1 時間インキュベートし、MMAE の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及びヒトにおいても、M7、M8、M1、M10、M12、M3、M4、M5、M13、M15、M16 及び M17 が検出された。サルでは M9 (O-脱メチル及び酸化体)、ヒトでは M9、M11 及び M14 も検出された。

ヒトにおける MMAE の代謝に関与する CYP 分子種について、以下の検討が行われた。当該検討結果に基づき、MMAE の代謝には主に CYP3A が関与することが示された、と申請者は説明している。なお、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、3A4 及び 3A5) と MMAE (1 µmol/L) を、NADPH 存在下において 37°C で 60 分間インキュベートした。その結果、MMAE の残存率は、CYP3A4 及び 3A5 存在下でそれぞれ 86.6 及び 48.5% であり、その他の CYP 分子種存在下で 96.6% 以上であった。
- ヒト肝ミクロソームと MMAE (1 µmol/L) を、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の阻害剤¹⁰⁾ 及び NADPH 存在下において 37°C で 60 分間インキュベートした。その結果、MMAE の残存率は、CYP3A の阻害剤 (ケトコナゾール及びトロレアンドマイシン) 存在下で、それぞれ 88.4 及び 94.8% であり、その他の CYP 分子種の阻害剤存在下で 78.4% 以下であった。

4.4.3 *in vivo*

雌性ラットに ³H 標識した MMAE を含む本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

¹⁰⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 の阻害剤として、それぞれフラフィリン、2-フェニル-2- (1-ピペリジニル) プロパン、モンテルカスト、スルファフェナゾール、(+)-N-3-ベンジルニルパノール及びキニジンが用いられた。また、CYP3A の阻害剤として、ケトコナゾール及びトロレアンドマイシンが用いられた。

- 投与 14 日後までの血漿中には、主に本薬が検出された（血漿中総放射能の 99%超）。
- 投与 216 時間後までの尿中には、主に MMAE が検出された（投与放射能に対する割合は 2.56%、以下、同様）。
- 投与 336 時間後までの糞中には、主に MMAE 又は MMAE の代謝物由来の放射能が検出された。
- 投与 168 時間後までの胆汁中には、主に①MMAE、②C4（O-脱メチル体）並びに③C5（アミド加水分解体）及び C6（N-脱メチル及び水酸化体）が検出された（それぞれ①16.5、②13.5 及び③12.2%）。

4.5 排泄

4.5.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入の雌性ラットに ^3H 標識した MMAE を含む本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。その結果、投与 14 日後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 5.21 及び 103%であった。

胆管カニューレ挿入施術後の雌性ラットに ^3H 標識した MMAE を含む本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の胆汁中排泄率が検討された。その結果、投与 14 日後までの放射能の胆汁中排泄率は 67.1%であった。

以上の検討結果等から、本薬及び本薬の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

4.5.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。ヒト IgG は乳汁中に排泄される旨が報告されていること（日本小児栄養消化器病学会誌 1997; 11: 49-55）等から、IgG1 サブタイプのヒト化抗体を構成成分とする本薬についても、乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

4.6 薬物動態学的相互作用

4.6.1 酵素阻害

以下の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量で投与した際の血漿タンパク非結合形 MMAE の $C_{\max}$ (0.897 nmol/L¹¹⁾) 等を考慮すると、臨床使用時において、MMAE による CYP 分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト肝ミクロソームと MMAE (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹²⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する MMAE の阻害作用が検討された。その結果、MMAE は CYP3A の基質（ミダゾラム）の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 10 $\mu\text{mol/L}$ ¹³⁾ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、MMAE は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと MMAE (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下でインキュベートした後に、

¹¹⁾ 国内第Ⅱ相試験（JO40726 試験）において、日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者に BR との併用で本薬 1.8 mg/kg を Q3W で静脈内投与した際の初回投与後の MMAE の $C_{\max}$ (2.19 ng/mL)（6.2.1.2 参照）及び MMAE 1 nmol/L における血漿タンパク結合率（4.3.2 参照）から算出した値。

¹²⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトर्फアンが用いられた。また、CYP3A の基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

¹³⁾ CYP3A の基質であるテストステロンを用いた際の IC_{50} 値は 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質¹²⁾とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する MMAE の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、MMAE は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、 K_i 値及び k_{inact} 値はそれぞれ $1.12 \mu\text{mol/L}$ 及び 0.10 min^{-1} ¹⁴⁾であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、MMAE は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.6.2 酵素誘導

ヒト肝細胞を MMAE ($0.0001 \sim 1 \mu\text{mol/L}$) 存在下で 2 日間インキュベートし、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、MMAE はいずれの CYP 分子種の mRNA 発現及び酵素活性に対しても明確な誘導作用を示さなかった。以上より、臨床使用時において、MMAE による CYP1A2、2B6 及び 3A4 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.6.3 トランスポーター

以下の検討結果に基づき、MMAE は P-gp の基質であることが示された。しかしながら、国内第 I 相試験（JO29138 試験）及び国内第 II 相試験（JO40762 試験）において、本薬と P-gp 阻害剤との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等を考慮すると、P-gp 阻害剤との併用が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、P-gp を介した MMAE ($10 \mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、MMAE の efflux ratio は、P-gp 阻害剤（PSC833 $10 \mu\text{mol/L}$ 及びベラパミル $60 \mu\text{mol/L}$ ）存在下及び非存在下において、それぞれ 1.3、2.9 及び 28 であった。
- ヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した MMAE ($0.01 \sim 1 \mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、BCRP 発現細胞株と BCRP 非発現細胞株との間で、MMAE の efflux ratio に明確な差異は認められなかった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT2 又は OAT1 を発現させた CHO 細胞株及びヒト OAT3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した ^3H 標識した MMAE (100 nmol/L ¹⁵⁾) の輸送が検討された。その結果、 ^3H 標識した MMAE の細胞内への取込み量に対して、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 又は OAT3 阻害剤¹⁶⁾は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト MRP2 を発現させた膜小胞を用いて、MRP2 を介した MMAE ($0.1 \mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、MMAE の取込み量に対して、MRP2 阻害剤（ベンズブロマロン $100 \mu\text{mol/L}$ ）は明確な阻害作用を示さなかった。

また、以下の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量で投与した際の血漿タンパク非結合形 MMAE の C_{max} (0.897 nmol/L ¹¹⁾) 等を考慮すると、本薬の臨床使用時において、MMAE による P-gp、BSEP、MRP2、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 又は OCT2 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

¹⁴⁾ K_i 値及び k_{inact} 値はテストステロンのみで算出された。

¹⁵⁾ OATP1B1 及び OATP1B3 では MMAE 10 及び 100 nmol/L で検討された。

¹⁶⁾ ①OATP1B1 及び OATP1B3、②OCT2 並びに③OAT1 及び OAT3 阻害剤として、それぞれ①シクロスポリン A ($0.05 \sim 50 \mu\text{mol/L}$)、②シメチジン ($0.2 \sim 200 \mu\text{mol/L}$) 及び③プロベネシド ($0.4 \sim 400 \mu\text{mol/L}$) が用いられた。

- Caco-2 細胞株を用いて、ジゴキシン（10 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送に対する MMAE（50 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、MMAE は P-gp の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト BSEP 及び MRP2 を発現させた HEK293 細胞株、並びに BCRP を発現させた M 細胞株から調製した膜小胞を用いて、BSEP、MRP2 及び BCRP の基質¹⁷⁾の輸送に対する MMAE（0.08～5 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、MMAE は各トランスポーターの基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3 又は OAT3 を発現させた HEK293 細胞株及び OAT1、OCT1 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹⁸⁾の輸送に対する MMAE（0.008～5 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、MMAE は検討された最高濃度において、OCT1 及び OCT2 の基質の輸送をそれぞれ 29 及び 23%阻害した。一方、検討された他のトランスポーターの基質の輸送に対して、MMAE は明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験及びヒト組織交差反応性試験の成績が提出された。また、MMAE の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。

なお、本薬はヒト CD79b に結合する一方で、ラット及びカニクイザルの CD79b には結合しない（3.1.1 参照）ことから、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験ではサロゲート ADC を用いた検討も実施された。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた MMAE の単回投与毒性試験が実施された（表 15）。

¹⁷⁾ BSEP、MRP2 及び BCRP の基質として、それぞれタウロコール酸（0.2 $\mu\text{mol/L}$ ）、エストラジオール-17 β -グルクロニド（50 $\mu\text{mol/L}$ ）及びエストロン-3-硫酸（1 $\mu\text{mol/L}$ ）が用いられた。

¹⁸⁾ ①OATP1B1、②OATP1B3、③OAT3、④OAT1、並びに⑤OCT1 及び OCT2 の基質として、それぞれ①エストラジオール-17 β -グルクロニド（1 $\mu\text{mol/L}$ ）、②コレシストキニンオクタペプチド（0.1 $\mu\text{mol/L}$ ）、③エストロン-3-硫酸（1 $\mu\text{mol/L}$ ）、④テノホビル（5 $\mu\text{mol/L}$ ）及び⑤メトホルミン（10 $\mu\text{mol/L}$ ）が用いられた。

表 15 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌 ラット (Sprague Dawley)	静脈内	0 ^{a)} 、0.206	0.206：リンパ組織及び骨髓毒性、肝毒性	>0.206	4.2.3.1-1 参考
雌 ラット (Sprague Dawley)	静脈内	0 ^{a)} 、0.516	0.516：瀕死屠殺（6/6 例）、リンパ組織及び骨髓毒性、肝毒性、消化管毒性	0.516	4.2.3.1-2 参考
雌雄 カニクイザル	静脈内	0.116	0.116：死亡（雄 1/1 例）、一般状態悪化、体重減少、血液学的パラメータ低値、日和見感染	0.116	4.2.3.1-3 参考
雌雄 カニクイザル	静脈内	0 ^{b)} 、0.030、 0.063	0.063：死亡（雄 1/5 例） ≥0.030：骨髓毒性	0.063	4.2.3.1-4

a) PBS、b) 20 mmol/L ヒスチジン酢酸塩、240 mmol/L トレハロース二水和物、0.02%ポリソルベート 20 含有緩衝液 (pH 5.5)

5.2 反復投与毒性試験

ラット（4 週間）及びカニクイザル（10 週間）を用いた MMAE、本薬又はサロゲート ADC³⁾ の反復投与毒性試験が実施された（表 16）。MMAE、本薬又はサロゲート ADC において認められた所見は、主に骨髓毒性、及びリンパ組織に対する毒性であり、ラットにおいては、肝毒性、雄性生殖器に対する毒性も認められた。MMAE 及び本薬、並びに本薬及びサロゲート ADC の反復投与毒性試験において認められた主な毒性所見はそれぞれ同様であったことから、認められた毒性は主に MMAE に起因するものとする、と申請者は説明している。

なお、カニクイザルを用いた本薬の 10 週間反復投与毒性試験での無毒性量である 1 mg/kg における本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_{63-84 day}）は、総抗体としてそれぞれ 27.6 µg/mL 及び 138 µg・day/mL（雌雄合算）であり、臨床曝露量¹⁹⁾と比較してそれぞれ 0.58 及び 0.41 倍であった。当該用量における MMAE の曝露量は算出されなかった（4.2.2 参照）。なお、カニクイザルでの HNSTD である本薬 5 mg/kg における曝露量（C_{max} 及び AUC_{63-84 day}）は、MMAE としてそれぞれ 0.104 ng/mL 及び 0.253 ng・day/mL（雌雄合算）であり、臨床曝露量¹⁹⁾と比較してそれぞれ 0.06 及び 0.01 倍であった。

表 16 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	静脈内	4 週間（QW 投与） ＋ 回復 4 週間	MMAE 0 ^{a)} 、0.0097、 0.097、0.194	死亡：0.097（雌 1/15 例 ^{b)} ） 0.194：摂餌量・体重増加量・体重の低値（雄）、白血球系パラメータの低値、グルコースの高値、肝機能パラメータの変化、精巣・前立腺重量の低値、肝臓の凝固壊死（雄）、胸腺のリンパ球枯渇、精巣の精母細胞減少、骨髓細胞減少 ≥0.097：赤血球系パラメータ・血小板の低値、アルブミンの低値、胸腺重量の低値 回復性：あり ^{c)}	0.097	4.2.3.2-1 参考

¹⁹⁾ 国内第 I 相試験（JO29138 試験）において、日本人の再発又は難治性の B-NHL 患者に本薬 1.8 mg/kg を Q3W で静脈内投与した際の初回投与後の総抗体の C_{max}（47.4 µg/mL）及び AUC_{inf}（336 µg・day/mL）並びに MMAE の C_{max}（1.67 ng/mL）及び AUC_{inf}（17.7 ng・day/mL）（6.2.1.1 参照）。

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	静脈 内	4週間 (QW 投与) + 回復6週間	本薬 0 ^d 、2、6、10	死亡・瀕死屠殺：2 (雄 1/15 例 ^{b)})、10 (雄 1/15 例) 10：蒼白 (雄)、肝臓の巣状壊死、赤脾髄・子宮の有糸分裂像増加、Ⅱ型肺胞上皮細胞の過形成/肥大 (雄)、皮膚の潰瘍/びらん ≥6：体重増加量の低値 (雄)、血小板・白血球系パラメータの低値 ^{e)} 、APTT 延長 (雄)、肝機能パラメータの変化、胸腺重量の低値、骨髄細胞減少、胸腺皮質細胞の減少、膵腺房細胞・角膜・心房・胸腺・腸管・皮膚・肝臓 (肝細胞、類洞細胞、胆管上皮)・ハーダー腺・精巣上体のアポトーシス/有糸分裂像増加、乳腺の萎縮 (雄) ≥2：活動低下 (雄)、赤血球系パラメータの低値 ^{f)} 、精巣重量の低値、精細管上皮の変性、顎下リンパ節・下垂体・投与部位・精母細胞のアポトーシス/有糸分裂像増加、精巣上体の異常内容物、肺胞マクロファージ浸潤 回復性：あり ^{g)}	<2 STD ₁₀ =10	4.2.3.2-2
雌雄 カニクイ ザル	静脈 内	10週間 (Q3W 投 与) + 回復4週間	MMAE 0 ^{h)} 、0.058	好中球減少、アルブミン・無機リンの低値、骨髄及びリンパ系細胞の減少 回復性：あり	<0.058	4.2.3.2-3 参考
雌雄 カニクイ ザル	静脈 内	10週間 (Q3W 投 与) + 回復9週間	本薬 0 ^{d)} 、1、3、5 サロゲート ADC 3、5	死亡・瀕死屠殺：本薬3 (雌 1/5 例 ^{b)})、サロゲート ADC 5 (雄 1/5 例) 本薬5：リンパ球数低値 ⁱ⁾ 本薬≥3：網状赤血球数の低値、骨髄細胞の減少 サロゲート ADC 5：単球数の低値 サロゲート ADC ≥3：網状赤血球数・リンパ球数・好中球数の低値、B細胞数の低値、グロブリンの低値、骨髄細胞の減少、脾臓の胚中心消失 回復性：あり ^{j)}	1 HNSTD： 本薬5、サ ロゲート ADC 3	4.2.3.2-4

a) 0.01 mol/L 塩酸/0.9%生理食塩液、b) 投与薬物に起因しない死亡と判断された、c) 赤血球系パラメータの低値、胸腺重量の低値、精巣の所見は残存、d) ヒスチジン緩衝液⁵⁾、e) 6 mg/kg/回群の変化は雄のみ、f) 2 mg/kg/回群の変化は雄のみ、g) 蒼白、胸腺・精巣・精巣上体の重量低値、精巣上体の異常内容物、精巣の萎縮所見は残存、h) 2 mL 0.01 mol/L 塩酸/198 mL 注射用水/0.9%生理食塩液、i) Day 8 のみで認められた、j) グロブリンの低値、B細胞数の低値は残存

5.3 遺伝毒性試験

本薬は ADC であることから遺伝毒性試験は実施されていないものの、MMAE の潜在的遺伝毒性について、*in vitro* 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ細胞を用いる突然変異試験、並びに *in vivo* 試験として、ラット骨髄細胞を用いる小核試験が実施された (表 17)。その結果、MMAE の異数性誘発作用と考えられる小核誘発性が認められた。

表 17 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰 突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	S9－	0 ^{a)} 、75、200、600、1,800、 5,000	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9＋	0 ^{a)} 、75、200、600、1,800、 5,000		
	マウスリンフォーマ細胞を用いる突 然変異試験	マウスリンフォーマ細胞株 L5178 TK ^{+/−}	S9＋ (4 時間)	0 ^{b)} 、0.05、0.25、0.5、2.5、 5、10、20、30	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9－ (24 時間)	0 ^{b)} 、0.005、0.01、0.1、0.5、 0.75、1、1.5、2、2.5	陰性	
			S9＋ (4 時間)	0 ^{b)} 、0.25、0.5、1、5、10、 20、30、40、50	陰性	
			S9－ (4 時間)	0 ^{b)} 、0.01、0.05、0.1、0.25、 0.5、0.75、2.5、5	陰性	
in vivo	ラット小核試験	雄 ラット (Sprague Dawley) 骨髄		0 ^{b)} 、0.01、0.1、0.2 (単回/静脈内)	陽性	4.2.3.3.2-1

a) DMSO、b) 0.01 mol/L 塩酸/0.9%生理食塩液

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、本薬の生殖発生毒性試験は実施されていないものの、MMAE を用いたラット胚・胎児発生試験が実施された（表 18）。その結果、胚・胎児への致死性や催奇形性を示唆する所見が認められた。なお、ラットを用いた本薬の反復投与毒性試験（5.2 参照）において雄性生殖器官に対する影響（精細管上皮の変性等）が認められていることから、本薬は雄の受胎能に影響を与える可能性が示唆された、と申請者は説明している。

表 18 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/ 回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/ 回)	添付資料 CTD
胚・胎児 発生試験	雌雄 ラット (Sprague Dawley)	静脈 内	妊娠 6 日 及び 13 日	0 ^{a)} 、0.2	親動物：一般状態悪化、体重低値、 赤血球系パラメータの低値、脾臓の 髄外造血亢進、胸腺のリンパ球枯 渇、胸骨の骨髓細胞数増加 胎児：吸収胚数の高値、舌突出、四 肢回転異常、腹壁破裂、無顎症	<0.2	4.2.3.5.2-1 参考

a) 0.01 mol/L 塩酸/0.9%生理食塩液

5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないものの、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）において、本薬、サロゲート ADC³⁾ 又は MMAE の投与部位に対する影響が評価された。その結果、本薬、サロゲート ADC³⁾ 又は MMAE のいずれにおいても明確な局所刺激性は認められなかった。

5.7 その他の試験

5.7.1 本薬のヒト組織交差反応性試験

本薬のヒト正常組織との交差反応性を確認する試験が実施され、リンパ球及び各種リンパ系組織における B 細胞領域に本薬の結合が認められたことに加え、CD79b に関連しないと考えられる結合が胎盤と中枢神経系において認められた（表 19）。

表 19 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト正常組織	凍結切片に本薬 2.5 または 12.5 μ g/mL を処理し免疫組織化学法により、組織パネル（38 組織）への結合を検出。	リンパ球、リンパ節・脾臓・扁桃・消化管関連リンパ組織の B 細胞領域等で本薬の結合が認められた。また、胎盤の絨毛間質及び中枢神経系のグリア細胞の細胞質突起でも本薬の結合が認められた。	4.2.3.7.7-1

5.7.2 光安全性試験

本薬の構成成分であるペプチドリンカー及び MMAE からなる SGD-1006 は 290～700 nm の波長に光吸収を示さなかったことから、光安全性試験は実施されていない。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受け入れ可能と判断した。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められていること（5.5 参照）等から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は推奨されないと考える。しかしながら、再発又は難治性の DLBCL は予後不良な疾患であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、患者及びその家族に対して本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分に説明がなされることを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は許容され则认为。以上より、当該内容について添付文書で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

6.1.1.1 本薬の測定法

ヒト血漿中の本薬の定量は、プロテイン A により血漿中の本薬を抽出した後にパパイニンで処理し、遊離した MMAE を LC-MS/MS 法で測定することにより行われ、定量下限値は 0.359 ng/mL であった。

6.1.1.2 総抗体の測定法

ヒト血清中の総抗体の定量は、固相化した██████████に対する抗体及び██████████ 標識した██████████に対する抗体を用いた ELISA 法により行われ、定量下限値は 50 ng/mL であった。

6.1.1.3 MMAE の測定法

ヒト血漿中の MMAE の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は 0.0359 ng/mL であった。

6.1.1.4 抗ポラツズマブ ベドチン抗体の測定法

ヒト血清中の抗ポラツズマブ ベドチン抗体の検出は、固相化した██████████、██████████ 標識した本薬、██████████ 標識した本薬及び██████████ 標識した██████████ 抗体を用いた ELISA 法により行われ、検出感度は 28 ng/mL²⁰⁾ であった。

申請者は、検体中の本薬が抗ポラツズマブ ベドチン抗体の測定に及ぼす影響について、以下のよう
に説明している。

上記の抗ポラツズマブ ベドチン抗体の測定方法において、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬
濃度の上限値は 355 ng/mL であった。当該方法が使用された臨床試験において、抗ポラツズマブ ベド
チン抗体を測定した検体（計 1,601 検体）中の血清中本薬濃度は、一部の検体（7 検体）を除き 355 ng/mL
以下であったことを考慮すると、検体中の本薬が抗ポラツズマブ ベドチン抗体の測定に影響を及ぼし
た可能性は低いと考える。

6.1.2 開発過程における原薬及び製剤の製造工程の変更

開発過程において、原薬及び製剤の製造工程の変更が行われた（2.1.3.2 及び 2.2.3 参照）。今般の申請
で提出された臨床試験において使用された製剤は、表 20 のとおりであった。原薬及び製剤の製法変更時
には、品質特性に関する同等性/同質性の評価等が実施され、製法の変更前後で原薬及び製剤は同等/同
質であることが確認されている（2.1.3.2 及び 2.2.3 参照）。

表 20 各臨床試験で使用された製剤

製剤の製法	試験名
v0.1 製法	国内第 I 相試験（JO29138 試験）、海外第 I 相試験（DCS4968g 試験）、海外第 I b/II 相試験（GO27834 試験及び GO29365 試験の第 II 相新剤型コホート以外）
v1.0 製法 (██████████ 製剤)	国内第 I 相試験（JO29138 試験）
申請製法 (140 mg 製剤)	国内第 II 相試験（JO40762 試験）、海外第 I b/II 相試験（GO29365 試験の第 II 相新剤型コホート）

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時、本薬/RIT 投与時及び本薬/BR 投与時について検討
された。

²⁰⁾ 海外第 I 相試験（DCS4968g 試験）及び海外第 I b/II 相試験（GO27834 試験）における抗 CD79b 抗体の検出感度であり、抗アウリスタチン抗体の検出感度は 239 ng/mL であった。また、国内第 I 相試験（JO29138 試験）、国内第 II 相試験（JO40762 試験）及び海外第 I b/II 相試験（GO29365 試験）では、抗 CD79b 抗体及び抗アウリスタチン抗体の検出感度は、それぞれ 60.1 ng/mL 及び 1,141 ng/mL であった。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-1：JO29138 試験＜2014 年 6 月～実施中〔データカットオフ日：2019 年 6 月 17 日〕＞）

再発又は難治性の B-NHL 患者 7 例（PK 解析対象は 7 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、本薬 1.0 又は 1.8 mg/kg を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与することとされ、血漿中本薬及び MMAE 濃度並びに血清中総抗体濃度が検討された。

本薬初回投与後における本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータは表 21 のとおりであった。本薬 1.8 mg/kg 投与時における C_{trough} に基づく①本薬、②総抗体及び③MMAE の蓄積係数²¹⁾ は、サイクル 3 及び 6 で、それぞれ①1.67 及び 2.01、②1.82 及び 2.68 並びに③1.14 及び 1.77 であった。

表 21 本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータ

測定対象	用量 (mg/kg)	n	C_{max} (ng/mL*1)	AUC_{inf} (ng·day/mL*2)	t_{max} *3 (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
本薬	1.0	3	315±28.7	823±177	0.0896 (0.0833, 0.233)	4.43±0.979*4	22.2±4.24	64.3±21.6
	1.8	3	613±67.2	2,250±274	0.0903 (0.0889, 0.231)	7.98±1.21	14.4±1.84	91.7±9.98
総抗体	1.0	3	19.6±4.31	85.3±30.5	0.0875 (0.0833, 0.0896)	5.77±2.13*4	12.7±4.08	61.9±18.3
	1.8	3	47.4±8.96	336±44.2	0.0903 (0.0889, 0.231)	10.8±1.01	5.41±0.747	70.5±7.34
MMAE	1.0	3	1.46±0.260	12.8±2.47	3.02 (2.98, 3.84)	3.68±0.355*4	—	—
	1.8	3	1.67±0.471	17.7±3.18	4.07 (2.99, 5.86)	4.65±0.762	—	—

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：総抗体では µg/mL、*2：総抗体では µg·day/mL、*3：中央値（範囲）、*4：n=4

6.2.1.2 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-3：JO40762 試験＜2018 年 10 月～実施中〔データカットオフ日：2019 年 12 月 24 日〕＞）

再発又は難治性の DLBCL 患者 35 例（PK 解析対象は 35 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、BR²²⁾ との併用で、本薬 1.8 mg/kg を第 1 サイクルは第 2 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与することとされ、血漿中本薬及び MMAE 濃度並びに血清中総抗体濃度が検討された。

本薬初回投与後における本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータは表 22 のとおりであった。

表 22 本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータ

測定対象	n	C_{max} (ng/mL*1)	AUC_{last} (ng·day/mL*2)	AUC_{inf} (ng·day/mL*2)	t_{max} *3 (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
本薬	33*4	533±101	2,100±903	2,510±508*5	0.0889 (0.0833, 0.106)	6.06±0.853*5	13.5±4.01*5	56.9±21.0*5
総抗体	33*4	29.4±7.34	177±82.7	256±58.3*6	0.0889 (0.0833, 0.106)	9.58±1.62*6	7.43±1.80*6	81.9±19.4*6
MMAE	33*4	2.19±1.48	19.1±11.6	—	5.87 (0.0833, 7.07)	—	—	—

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：総抗体では µg/mL、*2：総抗体では µg·day/mL、*3：中央値（範囲）、*4：PK パラメータの算出では 2 例が除外された、*5：n=29、*6：n=28

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.5.2-2：DCS4968g 試験 B-NHL 用量漸増コホート＜2011 年 3 月～2014 年 11 月＞）

再発又は難治性の B-NHL 患者 34 例（PK 解析対象は 32 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、本薬 0.1～

²¹⁾ 第 1 サイクルの第 1 日目の C_{trough} に対する、第 3 サイクル又は第 6 サイクルの第 1 日目の C_{trough} の比。

²²⁾ ベンダムスチン 90 mg/m² を第 1 サイクルは第 2 及び 3 日目、第 2 サイクル以降は第 1 及び 2 日目、RIT 375 mg/m² を各サイクルの第 1 日目にそれぞれ静脈内投与することとされ、最大 6 サイクル投与することとされた。

2.4 mg/kg を各サイクルの第 1 日目にそれぞれ静脈内投与することとされ、血漿中本薬及び MMAE 濃度並びに血清中総抗体濃度が検討された。

本薬初回投与後における本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータは表 23 のとおりであった。本薬、総抗体及び MMAE の C_{max} 及び AUC_{inf} は概ね用量に比例して増加した。

表 23 本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータ

測定対象	用量 (mg/kg)	n	C_{max} (ng/mL ^{*1})	AUC_{inf} (ng・day/mL ^{*2})	t_{max} ^{*3} (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
本薬	0.1	4	47.7±16.4	87.3±38.4 ^{*4}	—	1.80±1.17 ^{*4}	24.3±14.2 ^{*4}	43.2±14.3 ^{*4}
	0.25	3	108±17.1	294±80.5	—	4.99±1.08	16.1±5.15	78.4±17.6
	0.5	5	228±45.8	476±195	—	4.29±1.63	22.4±11.9	70.8±18.5
	1.0	3	426±78.3	1,050±237	—	4.59±2.28	17.6±4.44	71.1±24.1
	1.8	6	803±233	1,860±966	—	5.05±1.60	38.2±55.9	89.0±39.2
	2.4	11	861±293	2,440±1,180 ^{*5}	—	5.20±2.63 ^{*5}	23.8±17.0 ^{*5}	85.8±26.0 ^{*5}
総抗体	0.1	4	1.88±0.532	4.78±2.55 ^{*4}	—	2.16±1.38 ^{*4}	27.7±19.9 ^{*4}	58.5±9.56 ^{*4}
	0.25	3	4.99±0.645	25.2±10.2	—	6.30±2.58	11.6±6.20	87.3±23.5
	0.5	5	10.4±2.89	35.8±23.6	—	4.88±4.56	19.7±12.3	84.6±25.7
	1.0	3	20.2±3.02	71.4±19.8	—	6.74±4.78	14.7±3.84	110±49.9
	1.8	6	32.8±9.92	137±70.7	—	6.59±2.08	33.5±53.6	126±63.8
	2.4	11	33.2±14.1	173±123 ^{*5}	—	6.17±4.33 ^{*5}	28.0±28.6 ^{*5}	115±42.3 ^{*5}
MMAE	0.1	4	0.820±0.539	3.84±1.50	2.01 (1.01, 3.00)	2.92±0.944	—	—
	0.25	3	0.302±0.0859	3.57±1.14	3.89 (1.02, 4.05)	6.44±3.25	—	—
	0.5	5	2.23±0.978	18.5±7.62	2.88 (0.880, 3.96)	3.44±0.499	—	—
	1.0	3	2.60±0.747	25.5±12.0	2.99 (0.781, 4.06)	3.28±1.09	—	—
	1.8	6	6.82±4.73	52.3±18.0	2.93 (0.913, 4.04)	3.95±1.05	—	—
	2.4	11	8.87±7.71	60.9±34.6 ^{*6}	2.90 (0.198, 7.96)	3.52±1.12 ^{*6}	—	—

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：総抗体では µg/mL、*2：総抗体では µg・day/mL、*3：中央値（範囲）、*4：n=3、*5：n=10、*6：n=9

6.2.2.2 海外第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1：GO27834 試験 第 II 相パート²³⁾ <2012 年 9 月～2017 年 3 月>)

再発又は難治性の FL 患者 20 例 (PK 解析対象は 20 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、RIT²⁴⁾ との併用で、本薬 1.8 mg/kg を第 1 及び 2 サイクルは第 2 日目、第 3 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与することとされ²⁵⁾、血漿中本薬及び MMAE 濃度並びに血清中総抗体濃度が検討された。

本薬初回投与後における本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータは表 24 のとおりであった。

表 24 本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータ

測定対象	n	C_{max} (ng/mL ^{*1})	AUC_{last} (ng・day/mL ^{*2})	AUC_{inf} (ng・day/mL ^{*2})	t_{max} ^{*3} (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
本薬	17	787±113	2,540±554	2,600±630 ^{*4}	0.08 (0.08, 0.10)	5.24±1.04 ^{*4}	13.33±3.52 ^{*4}	62.29±11.36 ^{*4}
総抗体	19	42.2±7.92	222±62.0	258±84.1 ^{*5}	0.08 (0.08, 0.10)	8.03±2.70 ^{*5}	8.07±3.35 ^{*5}	68.23±16.67 ^{*5}
MMAE	20	2.02±1.34	17.7±9.39	—	6.02 (3.03, 8.22)	—	—	—

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：総抗体では µg/mL、*2：総抗体では µg・day/mL、*3：中央値（範囲）、*4：n=15、*5：n=17

²³⁾ 再発又は難治性の FL 患者を対象に、本薬と RIT が併用投与されたコホート C の結果を記載した。

²⁴⁾ RIT 375 mg/m² を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与することとされた。

²⁵⁾ 最初の 2 サイクルの本薬及び RIT 投与時に infusion reaction が認められない場合には、第 3 サイクル以降は本薬と RIT を同日に投与することが可能とされた。

6.2.2.3 海外第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : GO29365 試験 第 I b 相パート<2014 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 4 月 30 日] >)

再発又は難治性の DLBCL 及び FL 患者各 6 例 (PK 解析対象は各 6 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、DLBCL 患者では 1 サイクルを 21 日間、FL 患者では 1 サイクルを 28 日間として、BR²²⁾ との併用で、本薬 1.8 mg/kg を第 1 サイクルは第 2 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与することとされ、血漿中本薬及び MMAE 濃度並びに血清中総抗体濃度が検討された。

本薬初回投与後における本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータは表 25 のとおりであった。

表 25 本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータ

測定対象	対象患者	n	C _{max} (ng/mL ^{*1})	AUC _{last} (ng·day/mL ^{*2})	AUC _{inf} (ng·day/mL ^{*2})	t _{max} ^{*3} (day)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)
本薬	DLBCL	6	634±158	—	2,180±532	0.0774 (0.0646, 0.0833)	5.85±1.06	15.8±4.87	86.3±27.4
	FL	6	676±176	—	2,850±360 ^{*4}	0.0823 (0.0694, 0.0882)	7.14±0.641 ^{*4}	11.3±1.38 ^{*4}	74.3±15.7 ^{*4}
総抗体	DLBCL	6	37.6±9.42	—	224±69.5	0.0774 (0.0646, 0.0833)	7.83±1.54	8.94±3.47	78.7±20.2
	FL	6	34.3±8.57	—	298±14.6 ^{*4}	0.0823 (0.0694, 0.0882)	11.4±0.663 ^{*4}	6.05±0.288 ^{*4}	82.6±7.34 ^{*4}
MMAE	DLBCL	6	2.21±1.34	19.2±10.8	—	5.92 (4.86, 7.16)	—	—	—
	FL	6	3.31±4.00	20.1±12.1 ^{*5}	—	5.93 (0.0778, 6.11)	—	—	—

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：総抗体では µg/mL、*2：総抗体では µg·day/mL、*3：中央値 (範囲)、*4：n=4、*5：n=5

6.2.3 ベンダムスチン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、本薬及び MMAE とベンダムスチンとの間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- 海外第 I b/II 相試験 (GO29365 試験及び GO27834 試験) の FL 患者において、本薬/RIT 投与時と本薬/BR 投与時との間で本薬及び MMAE の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと (6.2.2.2 及び 6.2.2.3 参照)。
- 海外第 I b/II 相試験 (GO29365 試験) において、本薬の併用例と非併用例との間でベンダムスチン²⁶⁾ の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと (表 26)。

表 26 ベンダムスチンの PK パラメータ

本薬	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
併用	33	4.23±2.26	4.45±2.92 ^{*1}	0.538±0.210 ^{*1}	50.1±29.1 ^{*2}	39.2±21.9 ^{*2}
非併用	30	3.85±2.91	4.68±3.90 ^{*2}	0.554±0.196 ^{*2}	62.7±52.3 ^{*2}	38.7±21.5 ^{*3}

平均値±標準偏差、*1：n=30、*2：n=29、*3：n=24

6.2.4 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I 相試験 (DCS4968g 試験) 及び海外第 I b/II 相試験 (GO27834 試験) の結果に基づき、血漿中本薬等濃度と QTcF との関連について、線形混合効果モデルにより検討された。

その結果、血漿中本薬及び MMAE 濃度並びに血清中総抗体濃度と ΔQTcF との間に明確な関連は認められなかった。また、本薬 1.8 mg/kg を Q3W で静脈内投与した際の、第 1 サイクルの本薬、総抗体及び

²⁶⁾ 本薬 (1.8 mg/kg を Q3W で投与) との併用又は非併用で、ベンダムスチン 90 mg/m² を第 1 サイクルは第 2 及び 3 日目、第 2 サイクル以降は第 1 及び 2 日目に静脈内投与、並びに RIT 375 mg/m² を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与された。

MMAE の $C_{\max}^{27)}$ 、並びに第 3 サイクルの本薬及び総抗体の $C_{\max}^{28)}$ における $\Delta QTcF$ の両側 90%CI の上限値は、いずれも 10 ms を下回ることが推定された。

以上より、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.5 PPK 解析

海外第 I 相試験 (DCS4968g 試験) 及び海外第 I b/ II 相試験 (GO27834 試験、GO29365 試験及び GO29044 試験²⁹⁾) で得られた本薬及び MMAE の PK データ (460 例、本薬 : 4,215 測定時点、MMAE : 4,194 測定時点) に基づき、本薬及び MMAE について、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア : NONMEM Version 7.4.1)。なお、本薬の PK は線形及びミカエリスーメンテン型の非線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデル、MMAE の PK は線形及びミカエリスーメンテン型の消失過程並びに本薬から MMAE への時間依存的な相対変換比率を伴う 2-コンパートメントモデルより記述された。

本解析では、本薬の①CL 及び②V に対する共変量として、それぞれ①体重、性別、年齢、人種、地域、アルブミン、CLcr、腎機能障害³⁰⁾、ALT、AST、総ビリルビン、肝機能障害³¹⁾、ECOG スコア、B 細胞数、SPD、併用薬の有無、治療歴及び抗ポラツズマブ ベドチン抗体の有無、並びに②体重、性別、年齢、人種及び地域が検討された。また、MMAE の①CL、②V 及び③本薬からの変換比率に対する共変量として、①体重、性別、年齢、人種、CLcr、腎機能障害³⁰⁾、ALT、AST、総ビリルビン、肝機能障害³¹⁾、ECOG スコア、併用薬の有無及び治療歴、②体重、性別、年齢及び人種、並びに③体重、性別、年齢、人種、アルブミン、CLcr、腎機能障害³⁰⁾、ALT、AST、総ビリルビン、肝機能障害³¹⁾、ECOG スコア、併用薬の有無及び治療歴が検討された。その結果、本薬の①CL 及び②V に対する共変量として、それぞれ①体重、性別、B 細胞数、SPD、アルブミン、併用薬の有無及び治療歴、並びに②体重、性別、人種 (アジア人か非アジア人) 及び治療歴が選択された。また、MMAE の本薬からの変換比率に対する共変量として、体重、性別、アルブミン、併用薬の有無、治療歴、肝機能障害³¹⁾ 及び ECOG スコアが選択された。各共変量が本薬及び MMAE の曝露量 (第 6 サイクル投与時の $C_{\max}$ 及び AUC) に及ぼす影響は限定的であったこと等から、各共変量が本薬及び MMAE の PK に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.6 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.6.1 曝露量と有効性との関連

海外臨床試験 (DCS4968g 試験及び GO27834 試験) の結果に基づき、本薬の曝露量³²⁾ (第 6 サイクルの AUC) と最良客観的奏効及び第 8 サイクルにおける客観的奏効との関連について検討された。その結

27) 各試験の各コホートにおける①本薬、②総抗体及び③MMAE の $C_{\max}$ の最大値は、それぞれ①803 ng/mL、②42.2 µg/mL 及び③6.82 ng/mL。

28) 各試験の各コホートにおける①本薬及び②総抗体の $C_{\max}$ の最大値は、それぞれ①859 ng/mL 及び②46.3 µg/mL。

29) 未治療の DLBCL 患者を対象に、①RIT、シクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾン又は②OBI、シクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾンとの併用で本薬が投与された。

30) CLcr が 90 mL/min 以上では正常、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満では軽度、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満では中等度、30 mL/min 未満では重度の腎機能障害と分類された。

31) NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

32) PPK 解析 (6.2.5 参照) により推定された。

果、本薬の曝露量の増加に伴い、最良客観的奏効及び第 8 サイクルにおける客観的奏効が改善する傾向が認められた。

海外臨床試験（GO29365 試験）において本薬を申請用法・用量で投与した際の結果に基づき、本薬の曝露量³²⁾（第 6 サイクルの AUC）と最良客観的奏効、完全奏効、客観的奏効、再発までの期間、無増悪生存期間及び OS との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有効性に関する指標との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.6.2 曝露量と安全性との関連

海外臨床試験（DCS4968g 試験及び GO27834 試験）の結果に基づき、本薬及び MMAE の曝露量³²⁾（第 6 サイクルの C_{max} 及び AUC）と治験薬の減量に至った有害事象、Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー、Grade 3 以上の好中球減少、感染症、貧血及び血小板減少症、並びに有害事象により治験薬の投与量を変更するまでの期間との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現率が増加することが示唆された。また、MMAE の曝露量の増加に伴い、①Grade 3 以上の貧血の発現率が増加すること、及び②有害事象により治験薬の投与量を変更するまでの期間が短縮することがそれぞれ示唆された。

海外臨床試験（GO29365 試験）において本薬を申請用法・用量で投与した際の結果に基づき、本薬の曝露量³²⁾（第 6 サイクルの AUC）と治験薬の減量に至った有害事象、Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー、Grade 3 以上の好中球減少、感染症、貧血及び血小板減少症、並びに有害事象により治験薬の投与量を変更するまでの期間との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、有害事象により治験薬の投与量を変更するまでの期間が短縮することが示唆された一方で、それ以外の安全性に関する指標との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7 腎機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬及び MMAE の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能の低下が本薬及び MMAE の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 海外第 I b/II 相試験（GO29365 試験）の結果、腎機能が正常な患者（61 例）並びに軽度及び中等度の腎機能障害³⁰⁾を有する患者（それぞれ 51 及び 29 例）における Grade 3 及び 4 の有害事象の発現率は、それぞれ 80.3、84.3 及び 89.7%であり、腎機能が正常な患者と軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者との間で、上記の有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと。
- PPK 解析において、CL_{cr} 及び腎機能障害³⁰⁾は本薬及び MMAE の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.5 参照）。
- PPK 解析（6.2.5 参照）により、MMAE の曝露量をベースラインの腎機能の程度別³⁰⁾に推定した。その結果、腎機能が正常な患者（185 例）、並びに軽度（161 例）及び中等度（109 例）の腎機能障害を有する患者における MMAE の①C_{max} 及び②AUC（幾何平均値）は、それぞれ①1.95、2.01 及び 1.97 ng/mL、並びに②20.4、22 及び 21.7 ng・day/mL と推定され、腎機能の程度別で MMAE の PK に明確な差異は認められなかったこと。

6.2.8 PK の国内外差

申請者は、国内第Ⅱ相試験（JO40762 試験）及び海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（GO29365 試験）の第Ⅰb 相パートにおいて、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬、総抗体及び MMAE の曝露量に明確な差異は認められなかったこと（6.2.1.2 及び 6.2.2.3 参照）等から、本薬、総抗体及び MMAE の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 抗ポラツズマブ ベドチン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、抗ポラツズマブ ベドチン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗ポラツズマブ ベドチン抗体の発現状況は、本申請で提出されたすべての臨床試験で検討され、本薬初回投与後に抗ポラツズマブ ベドチン抗体の測定が実施された患者（419 例）のうち、13 例（3.1%）で抗ポラツズマブ ベドチン抗体が検出された。

また、本薬が申請用法・用量で投与された GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの FL コホートにおける、抗ポラツズマブ ベドチン抗体陽性例及び陰性例での血漿中本薬濃度は表 27 のとおりであり、両者の間で血漿中本薬濃度に明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、抗ポラツズマブ ベドチン抗体が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 27 血漿中本薬濃度（ng/mL）

測定時点	抗ポラツズマブ ベドチン抗体			
	n	陽性例	n	陰性例
第 2 サイクルの第 1 日目投与前	1	0.180	33	6.36 (0.180, 17.5)
第 4 サイクルの第 1 日目投与前	1	16.8	30	13.7 (0.668, 32.4)

中央値（範囲）（n=1 の場合は個別値）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

抗ポラツズマブ ベドチン抗体が陽性の患者数は極めて限定的であったことを考慮すると、抗ポラツズマブ ベドチン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難である。したがって、抗ポラツズマブ ベドチン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が本薬及び MMAE の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていないものの、MMAE は主に肝代謝により消失すること（4.5.1 参照）等を考慮すると、肝機能障害が MMAE の PK に影響を及ぼす可能性はある。

しかしながら、下記の点を考慮すると、軽度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。

- 海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（GO29365 試験）の結果、肝機能が正常な患者（125 例）及び軽度の肝機能障

害³¹⁾を有する患者(10例)における Grade 3 及び 4 の有害事象の発現率は、それぞれ 81.6 及び 100% であり、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で、有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと。

- PPK 解析(6.2.5 参照)により、MMAE の曝露量をベースラインの肝機能の程度別³¹⁾に推定した。その結果、肝機能が正常な患者(399 例)及び軽度(54 例)の肝機能障害を有する患者における MMAE の①C_{max} 及び②AUC(幾何平均値)は、それぞれ①1.9 及び 2.55 ng/mL、並びに②20.4 及び 28.5 ng·day/mL と推定され、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で、MMAE の PK に明確な差異は認められなかったこと。

一方、臨床試験に組み入れられた中等度の肝機能障害を有する患者数は 5 例と限られていること、重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に本薬を投与する際には注意が必要であることから、当該内容を添付文書で注意喚起する。

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、①MMAE は主に肝代謝により消失すること、及び②肝機能障害を有する患者における本薬の安全性情報は極めて限られていることから、肝機能障害を有する患者に対しては、肝機能障害の重症度によらず本薬の投与に注意が必要である旨を添付文書で注意喚起する必要があると判断した。また、肝機能障害を有する患者における本薬及び MMAE の PK に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

MMAE は CYP3A の基質であること(4.4.2 参照)、及びケトコナゾール(強い CYP3A 阻害剤)又はリファンピシン(強い CYP3A 誘導剤)の反復併用投与は MMAE の曝露量に影響を及ぼしたこと(「平成 25 年 11 月 8 日付け審査報告書 アドセトリス点滴静注用 50 mg」参照)から、PBPK モデル³³⁾を用いて、CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本薬投与後の MMAE の PK に及ぼす影響を検討した。その結果、本薬単独投与時に対する①ケトコナゾール及び②リファンピシン併用投与時における MMAE の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ①1.18 及び 1.48、並びに②0.71 及び 0.51 であった。以上より、本薬と強い CYP3A 阻害剤との併用投与により MMAE の曝露量が増加することが推定されたこと等から、強い CYP3A 阻害剤との併用投与に注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。一方、MMAE の曝露

³³⁾ PBPK モデル解析には、Simcyp version 12 が使用された。分布モデルには minimal PBPK モデルが選択された。代謝における CYP3A の寄与率は、ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)とケトコナゾールとの相互作用試験及び感度分析の結果から 40%と設定された。生理学的パラメータ並びに CYP3A 阻害剤及び誘導剤に関連するパラメータは Simcyp の初期設定値が用いられた。PBPK モデルから得られた推定値と、①海外第 I 相試験(DCS4968g 試験)で得られた本薬及び MMAE の曝露量及び血漿中濃度推移、②海外第 I 相試験(SG035-001 試験)で得られた MMAE の曝露量及び血漿中濃度推移、③公表論文(J Clin Pharmacol 2013; 53: 866-77)により得られたブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)単独投与時に対するケトコナゾール及びリファンピシンとの反復併用投与時における MMAE の曝露量の比、並びにミダゾラムの単独投与時に対するブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)との併用投与時におけるミダゾラムの曝露量の比、及び④ミダゾラム単独投与時に対する CYP3A 阻害剤又は誘導剤との併用投与時におけるミダゾラムの曝露量の比の実測値(Clin Pharmacol Ther 1994; 55: 481-5 等)は概ね一致したこと等から、CYP3A を介した MMAE の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルの適切性が確認された。

量と有効性との間に明確な関連はない旨が報告されていること (MAbs 2020; 12:1699768) 等から、CYP3A 誘導剤との併用投与について添付文書で注意喚起する必要はない。

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、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデルの推定結果に基づく CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 28 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国内第 II 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 1 試験、海外第 I b/II 相試験 1 試験の計 4 試験が提出された。また、参考資料として表 28 に示す海外第 I b/II 相試験 1 試験が提出された。

表 28 有効性及び安全性に関する臨床試験

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数 (例)	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	JO29138 試験	I	再発又は難治性の B-NHL 患者	7	本薬 1.0 又は 1.8 mg/kg を Q3W で静脈内投与	安全性 PK
		JO40762 試験	II	ASCT の適応と ならない再発又は 難治性の DLBCL 患者	35	1 サイクルを 21 日間として、BR ^{*1} との併用で、本薬 1.8 mg/kg を Q3W で 6 サイクル静脈内投与	有効性 安全性 PK
	海外	DCS4968g 試験	I	再発又は難治性の B-NHL 又は CLL 患者	①34 ②18 ③34 ④9	①B-NHL 用量漸増コホート：本薬 0.1～2.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ②CLL 用量漸増コホート：本薬 0.25～1.8 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ③拡大コホート：本薬 2.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ④RIT 併用用量漸増コホート：1 サイクルを 21 日間として、RIT ^{*2} との併用で、本薬 2.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	安全性 PK
		GO29365 試験	I b / II	ASCT の適応と ならない再発又は 難治性の DLBCL 及び FL 患者	①12 ②12 ③40 ④40 ⑤39 ⑥41 ⑦21 ⑧20 ⑨42	<第 I b 相パート>： BR ^{*1} 又は BO ^{*3} との併用で、①DLBCL 患者では、1 サイクルを 21 日間として、本薬 1.8 mg/kg を Q3W、②FL 患者では 1 サイクルを 28 日間として、本薬 1.8 mg/kg を Q4W でそれぞれ 6 サイクル静脈内投与 <第 II 相ランダム化パートの DLBCL コホート>： ③1 サイクルを 21 日間として、BR ^{*1} との併用で、本薬 1.8 mg/kg を Q3W で 6 サイクル静脈内投与 ④1 サイクルを 21 日間として、BR ^{*1} を 6 サイクル投与 <第 II 相ランダム化パートの FL コホート>： ⑤1 サイクル 28 日間として、BR ^{*1} との併用で、本薬 1.8 mg/kg を Q4W で 6 サイクル静脈内投与 ⑥1 サイクル 28 日間として、BR ^{*1} を 6 サイクル投与 <第 II 相拡大パート>： BO ^{*3} との併用で、⑦DLBCL 患者では、1 サイクルを 21 日間として、本薬 1.8 mg/kg を Q3W、⑧FL 患者では、1 サイクルを 28 日間として、本薬 1.8 mg/kg を Q4W でそれぞれ 6 サイクル静脈内投与	有効性 安全性 PK

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録例数 (例)	用法・用量の概略	主な 評価項目
						<第Ⅱ相新剤型コホート (DLBCL 患者)> : ⑨1 サイクルを 21 日間として、BR* ¹ との併用で、 本薬 1.8 mg/kg を Q3W で 6 サイクル静脈内投与	
参考	海外	GO27834 試験* ⁵	I b / II	ASCT の適応と ならない再発又 は 難 治 性 の DLBCL 及び FL 患者	①9 (DLBCL 5、FL 4) ②158 (DLBCL 79、 FL 79)	①第 I b 相パート : 1 サイクルを 21 日間として、 OBI* ⁴ との併用で、本薬 1.8 mg/kg を Q3W で最 大 17 サイクル静脈内投与 ②第Ⅱ相パート : 1 サイクルを 21 日間として、RIT* ² 又は OBI* ⁴ との併用で、本薬 1.8 又は 2.4 mg/kg を Q3W で最大 17 サイクル静脈内投与	有効性 安全性 PK

*1 : ベンダムスチン 90 mg/m² を第 1 サイクルは第 2 及び 3 日目、第 2 サイクル以降は第 1 及び 2 日目に静脈内投与、並
びに RIT 375 mg/m² を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与、*2 : RIT 375 mg/m² を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与、
*3 : ベンダムスチン 90 mg/m² を第 1 サイクルは第 2 及び 3 日目、第 2 サイクル以降は第 1 及び 2 日目に静脈内投与、並
びに OBI 1,000 mg を第 1 サイクルは第 1、8、15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与、*4 : OBI 1,000 mg を
第 1 サイクルは第 1、8、15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与、*5 : pinatuzumab vedotin と RIT との併用
投与の有効性、安全性等を検討することを目的とした投与群の結果については記載を省略した

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3 臨床成績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 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2
臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : JO29138 試験<2014 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 2019 年 6 月 17 日] >)

再発又は難治性の B-NHL 患者³⁴⁾ (目標症例数 : 6~12 例 (コホート 1 及び 2 : 各 3~6 例)) を対象
に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、コホート 1 では本薬 1.0 mg/kg、コホート 2 では 1.8 mg/kg
を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与
を継続することとされた。

本試験に登録された 7 例全例 (コホート 1 : 4 例、コホート 2 : 3 例) に本薬が投与され、安全性の解
析対象及び DLT の評価対象とされた。

DLT 評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、DLT は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は追跡期間中³⁵⁾ の死亡は認められなかった。

7.1.1.2 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : JO40762 試験<2018 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2019 年 12 月 24 日] >)

ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者 (目標症例数 : 35 例) を対象に、本薬/BR 投
与の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 20 施設で実施され
た。

³⁴⁾ CLL 患者は除外された。

³⁵⁾ 治験薬最終投与後 28 日間が追跡期間とされ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、期限を問わず
収集することとされた。

用法・用量は、1サイクルを21日間として、BR²²⁾との併用で、本薬1.8mg/kgを第1サイクルは第2日目、第2サイクル以降は第1日目に静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、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35例全例に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた、PRA時点³⁶⁾における、Lugano分類に含まれる治療効果判定規準（一部改変）³⁷⁾に基づく治験責任医師判定によるCR率³⁸⁾は、表29のとおりであった。

表 29 PRA 時点の有効性の結果（治験責任医師判定、2019 年 12 月 24 日データカットオフ）

	例数 (%)
	35 例
CR	12 (34.3)
PR	3 (8.6)
SD	1 (2.9)
PD	8 (22.9)
NE	11 (31.4)
CR 率 [95%CI] * (%)	34.3 [19.1, 52.2]

* : Clopper-Pearson 法

なお、再発³⁹⁾のDLBCL患者でのPRA時点³⁶⁾における治験責任医師判定によるCR率[95%CI] (%)は50.0 [21.1, 78.9] (6/12例)、難治性⁴⁰⁾のDLBCL患者でのPRA時点³⁶⁾における治験責任医師判定によるCR率[95%CI] (%)は26.1 [10.2, 48.4] (6/23例)であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中⁴¹⁾の死亡は12/35例(34.3%)に認められ、全例が疾患進行であった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第I相試験（CTD 5.3.5.2-2 : DCS4968g 試験<2011年3月～2014年11月>）

再発又は難治性のB-NHL⁴²⁾又はCLL患者（目標症例数：B-NHL用量漸増コホート18～36例、CLL用量漸増コホート12～24例、拡大コホート40～60例、RIT併用量漸増コホート6～12例）を対象に、本薬単独投与及び本薬/RIT投与の安全性、PK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外13施設で実施された。

用法・用量は、1サイクルを21日間として、B-NHL用量漸増コホートでは本薬0.1、0.25、0.5、1.0、1.8又は2.4mg/kg、CLL用量漸増コホートでは本薬0.25、0.5、1.0又は1.8mg/kg、拡大コホートでは本薬2.4mg/kgを各サイクルの第1日目にそれぞれ静脈内投与、RIT併用量漸増コホートでは、RIT²⁴⁾との

³⁶⁾ 治験薬の最終投与後6～8週間経過時点。

³⁷⁾ Lugano分類に含まれる治療効果判定規準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）から、①PET-CT検査による評価を必須とする点、②スクリーニング時に骨髄生検で病変が認められる場合には、骨髄病変に関するCRの判定において、PET-CTによるFDGの集積が無いことに加え、骨髄生検で病変が認められないことを条件とし、PET-CTによるFDGの集積が無い場合であっても、骨髄生検で病変が認められる又は骨髄生検が未実施の場合はPRと判定する点、及び③PRの判定において、PET-CTによるPRの判定規準を満たすことに加え、CTによる判定がCR又はPRと判定される場合にPRと判定する点に変更された。

³⁸⁾ 再発又は難治性のDLBCL患者を対象としたGO29365試験の第II相ランダム化パートのDLBCLコホートのBR群のPRA時点における中央判定によるCR率を参考に、CR率の閾値が17.5%と設定された。

³⁹⁾ 難治性以外の患者。

⁴⁰⁾ 直近の治療による最良効果がCR若しくはPRに該当しない、又は直近の治療の最終投与日から、病勢進行若しくは本試験の治験薬の初回投与日までの期間が6カ月未満の患者。

⁴¹⁾ 治験薬最終投与後90日間が追跡期間とされ、治験薬に関連すると考えられる重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象は、期限を問わず収集することとされた。

⁴²⁾ FL、MZL、SLL、MCL又はDLBCL患者。

併用で本薬 2.4 mg/kg を各サイクルの第 2 日目に静脈内投与することとされ、いずれのコホートにおいても、疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 95 例（B-NHL 用量漸増コホート：34 例、CLL 用量漸増コホート 18 例、拡大コホート：34 例、RIT 併用量漸増コホート：9 例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、B-NHL 用量漸増コホート及び CLL 用量漸増コホートに登録された 52 例、並びに RIT 併用量漸増コホートに登録された 9 例が DLT の評価対象とされた。

DLT 評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、B-NHL 用量漸増コホートの 2.4 mg/kg 群の 2/11 例（Grade 4 の好中球減少症及び肺炎並びに Grade 3 の低酸素症各 1 例）、CLL 用量漸増コホートの 1.8 mg/kg 群の 2/5 例（Grade 4 の発熱性好中球減少症及び Grade 4 の真菌感染症各 1 例）、RIT 併用量漸増コホートの 1/9 例（Grade 4 の好中球減少症 1 例）に認められ、CLL 以外の患者では MTD に達しなかった一方で、CLL 患者に対する本薬の MTD は 1.0 mg/kg とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中⁴³⁾の死亡は 11/95 例（B-NHL 用量漸増コホートの 2.4 mg/kg 群 1 例、CLL 用量漸増コホートの 1.0 mg/kg 群 2 例、1.8 mg/kg 群 1 例、拡大コホート 6 例、RIT 併用量漸増コホート 1 例）に認められた。疾患進行 5 例（B-NHL 用量漸増コホートの 2.4 mg/kg 群及び CLL 用量漸増コホートの 1.0 mg/kg 群各 1 例、拡大コホート 2 例、RIT 併用量漸増コホート 1 例）以外の死亡は、CLL 用量漸増コホートで肺感染症（1.0 mg/kg 群）及び肺炎（1.8 mg/kg 群）各 1 例、拡大コホートで肺感染 2 例、敗血症及び腹水各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.1.2.2 海外第 I b/II 相試験（CTD 5.3.5.1-1、2：GO29365 試験＜2014 年 10 月～実施中〔データカットオフ日：2018 年 4 月 30 日⁴⁴⁾〕＞）

ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 又は FL 患者（目標症例数：264 例（第 I b 相パート：DLBCL 及び FL 患者各 12 例、第 II 相ランダム化パート：DLBCL 及び FL 患者各 80 例、第 II 相拡大パート：DLBCL 及び FL 患者各 20 例、第 II 相新剤型コホート：DLBCL 患者 40 例）を対象に、本薬/BR 投与及び本薬/BO 投与⁴⁵⁾の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 54 施設で実施された。

用法・用量は、DLBCL 患者では 1 サイクルを 21 日間、FL 患者では 1 サイクルを 28 日間として、第 I b 相パート、第 II 相ランダム化パートの本薬群、第 II 相拡大パート及び第 II 相新剤型コホートでは、BR²²⁾又は BO⁴⁶⁾との併用で、本薬 1.8 mg/kg を第 1 サイクルは第 2 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与することとされ、第 II 相ランダム化パートの BR 群では、BR²²⁾を投与することとされた。いずれのパートにおいても疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、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 267 例（第 I b 相パート：24 例（DLBCL 患者 12 例、FL 患者 12 例）、第 II 相ランダム化パート：160 例（DLBCL コホート：本薬/BR 群 40 例、BR 群 40 例、FL コホート：本薬/BR 群 39 例、BR 群 41 例）、第 II 相拡大パート：41 例（DLBCL 患者：21 例、FL 患者：20 例）、第 II 相新剤

⁴³⁾ 治験薬最終投与後 30 日間が追跡期間とされ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、期限を問わず収集することとされた。

⁴⁴⁾ 第 II 相新剤型コホートのデータカットオフ日は 2019 年 3 月 15 日。

⁴⁵⁾ 本薬/BO 投与は、第 I b 相パートの DLBCL 患者及び FL 患者各 6 例、並びに第 II 相拡大パートに組み入れられた患者で実施された。

⁴⁶⁾ ベンダムスチン 90 mg/m²を第 1 サイクルは第 2 及び 3 日目、第 2 サイクル以降は第 1 及び 2 日目に静脈内投与、並びに OBI 1,000 mg を第 1 サイクルは第 1、8 及び 15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与することとされ、最大 6 サイクル投与することとされた。

型コホート：42 例（DLBCL 患者：42 例））が ITT 集団とされ、有効性の解析集団とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 4 例（第Ⅱ相ランダム化パート：3 例（DLBCL コホート：本薬/BR 群 1 例、BR 群 1 例、FL コホート：本薬/BR 群 1 例）、第Ⅱ相拡大パート：1 例（DLBCL 患者：1 例））を除く、263 例が安全性の解析対象とされた。

有効性について、第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて主要評価項目とされた、PRA 時点³⁶⁾における、Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準（一部改変）³⁷⁾に基づく中央判定による CR 率は、表 30 のとおりであった⁴⁷⁾。

表 30 PRA 時点の有効性の結果
（中央判定、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート、2018 年 4 月 30 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	本薬/BR 群 40 例	BR 群 40 例
CR	16 (40.0)	7 (17.5)
PR	2 (5.0)	0
SD	6 (15.0)	1 (2.5)
PD	7 (17.5)	6 (15.0)
NE	9 (22.5)	26 (65.0)
CR 率 [95%CI] *1 (%)	40.0 [24.9, 56.7]	17.5 [7.3, 32.8]
CR 率の群間差 [95%CI] *2 (%)	22.5 [2.6, 40.2]	

*1：Clopper-Pearson 法、*2：Wilson 法により算出

なお、再発³⁹⁾の DLBCL 患者での PRA 時点³⁶⁾における中央判定による CR 率 [95%CI] (%) は、本薬/BR 群 80.0 [44.4, 97.5] (8/10 例)、BR 群 33.0 [4.3, 77.7] (2/6 例)、難治性⁴⁰⁾の DLBCL 患者での PRA 時点³⁶⁾における中央判定による CR 率 [95%CI] (%) は、本薬/BR 群 26.7 [12.3, 45.9] (8/30 例)、BR 群 14.7 [4.95, 31.1] (5/34 例) であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中⁴⁸⁾の死亡は 105/263 例（第Ⅰb 相パート：8 例（DLBCL 患者 6 例、FL 患者 2 例）、第Ⅱ相ランダム化パート：61 例（DLBCL コホート：本薬/BR 群 23 例、BR 群 28 例、FL コホート：本薬/BR 群 6 例、BR 群 4 例）、第Ⅱ相拡大パート：16 例（DLBCL 患者：13 例、FL 患者：3 例）、第Ⅱ相新剤型コホート：20 例（DLBCL 患者：20 例））に認められた。疾患進行 70 例（第Ⅰb 相パート：6 例（DLBCL 患者 4 例、FL 患者 2 例）、第Ⅱ相ランダム化パート：35 例（DLBCL コホート：本薬/BR 群 14 例、BR 群 17 例、FL コホート：本薬/BR 群 2 例、BR 群 2 例）、第Ⅱ相拡大パート：11 例（DLBCL 患者：10 例、FL 患者：1 例）、第Ⅱ相新剤型コホート：18 例（DLBCL 患者：18 例））以外の死因は、第Ⅰb 相パートの DLBCL 患者で、MDS 及び肺炎各 1 例、第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートの本薬/BR 群で、肺炎 2 例、敗血症、ヘルペス性髄膜炎、血液分布異常性ショック、腎不全、頭蓋内出血、肺水腫及び喀血各 1 例、BR 群で、敗血症及び多臓器機能不全症候群各 2 例、肺炎、死亡、心不全、脳血管発作、脳出血、敗血症性ショック及び白質脳症各 1 例、FL コホートの本薬/BR 群で、末梢血幹細胞移植後の合併症、死亡、突然死及び肺炎各 1 例、BR 群で、脳血管発作及び敗血症各 1 例、第Ⅱ相拡大パートの DLBCL 患者で真菌性肺炎、全身健康状態低下及び敗血症各 1 例、FL 患者で急性肺水腫及び PML 各 1 例、第Ⅱ相新剤型コホートで敗血症 2 例であった。このうち、第Ⅰb 相パートの DLBCL 患者の MDS 1 例、第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートの本薬/BR 群

⁴⁷⁾ 有効性の主解析として、PRA 時点における本薬/BR 群と BR 群の CR 率を比較する計画とされていたものの、事前の仮説は設定されていなかった。

⁴⁸⁾ 治験薬最終投与後 90 日間が追跡期間とされ、治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象は、期限を問わず収集することとされた。

の肺炎、ヘルペス性髄膜炎及び肺水腫各 1 例、BR 群の敗血症性ショック及び白質脳症各 1 例、FL コホートの本薬/BR 群の死亡 1 例、第Ⅱ相拡大パートの FL 患者の PML 1 例、第Ⅱ相新剤型コホートの敗血症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：GO27834 試験＜2012 年 9 月～2019 年 2 月〔データカットオフ日：2017 年 4 月 10 日〕＞）

再発又は難治性の DLBCL 及び FL 患者（目標症例数：246 例（第Ⅰb/Ⅱ相パート：166 例（第Ⅰb 相パート：6 例、第Ⅱ相パート：160 例（DLBCL 患者及び FL 患者各 80 例））を対象に、本薬/RIT 及び本薬/OBI の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 38 施設で実施された⁴⁹⁾。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、本薬（RIT²⁴⁾ との併用の場合は 1.8 又は 2.4 mg/kg、OBI⁵⁰⁾ との併用の場合は 1.8 mg/kg を、第 1 及び 2 サイクルは第 2 日目、第 3 サイクル以降は第 1 日目にそれぞれ静脈内投与することとされ²⁵⁾、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 17 サイクル投与することとされた。

本試験に登録された 167 例（第Ⅰb 相パート：9 例（DLBCL 患者 5 例、FL 患者 4 例）、第Ⅱ相パート：158 例（DLBCL 患者及び FL 患者各 79 例））が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与中又は追跡期間中⁵¹⁾ の死亡は 59/167 例に認められた。疾患進行 52 例以外の死因は、死因不明 4 例、肺うっ血、肺炎及び心不全各 1 例で、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（JO40762 試験）及び海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（GO29365 試験）の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートであると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者に対して、本薬/BR 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおける対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

⁴⁹⁾ pinatuzumab vedotin と RIT との併用投与の有効性、安全性等を検討することを目的とした投与群の結果については記載を省略した。

⁵⁰⁾ OBI 1,000 mg を第 1 サイクルは第 1、8 及び 15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与することとされた。

⁵¹⁾ 治験薬最終投与後 30 日間が追跡期間とされ、治験薬投与に関連すると考えられる重篤な有害事象は、期限を問わず収集することとされた。

GO29365 試験が計画された当時、NCCN ガイドライン (v.1.2014) では、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者に対して、国内外の臨床試験成績 (Ann Oncol 2002; 13: 1285-89、J Clin Oncol 2013; 31: 2103-9 等) に基づき BR 投与が治療選択肢の一つとして記載されていたこと等から、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートの対照群として BR 投与群を設定した。なお、GO29365 試験におけるベンダムスチンの 1 回投与量は、下記の点等を考慮し 90 mg/m² と設定した。

- 上記の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン (v.1.2014)) で引用されている、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者に対して BR 投与を行った際の臨床試験 (J Clin Oncol 2013; 31: 2103-9 等) では、ベンダムスチンの 1 回投与量は 120 mg/m² とされたものの、投与開始後早期にベンダムスチンの減量又は投与延期が行われていたこと⁵²⁾ から、当該用量は忍容性が低いと考えたこと。
- GO29365 試験の計画当時、DLBCL を含む再発又は難治性の中高悪性度 B-NHL に対して BR 投与を実施する際には、1 サイクルを 21 日間として、ベンダムスチンの用量を 90 mg/m² とすることが推奨されていたこと (Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2010; 10: 21-7)。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験の主要評価項目について、以下のように説明している。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験の主要評価項目は、下記の点等を考慮し、PRA 時点³⁶⁾における Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準 (一部改変)³⁷⁾に基づく CR 率と設定した。

- ①ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者の予後は不良であり、OS の延長を示した標準的な治療は確立されていないこと、②CR を達成することにより病勢進行の遅延、長期生存等が期待されること (Br J Haematol 2010; 150: 39-45 等)、③FL 患者における知見ではあるものの、PET-CT による CR を達成した患者では PR を達成した患者よりも予後が良好であることが示唆されていること (J Clin Oncol 2011; 29: 3194-200) 等から、当該患者において CR が得られることには臨床的意義があると考えたこと。
- 悪性リンパ腫の効果判定規準として広く用いられている Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) において必須とされていない、①PET-CT を用いた CR 判定時の骨髄生検の実施及び②PET-CT を用いた PR 判定時の CT における評価を必須とすることにより、より保守的に効果判定を実施できると考えたこと。
- 悪性リンパ腫患者において PET-CT を用いた治療評価の際には、悪性リンパ腫病変における代謝活性以外の炎症反応等による偽陽性を防ぐために、化学療法終了後 6～8 週間後に PET 検査をすることが望ましいとされていること (J Clin Oncol 2007; 25: 571-8) から、PET-CT を用いた効果判定の評価時点として、治験薬の最終投与後 6～8 週時点と設定することは適切であると考えたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

⁵²⁾ 最大 6 サイクル投与のうち、第 2 サイクルで 35%、第 3 サイクルで 41%の患者で、有害事象等によりベンダムスチンの減量又は投与延期が行われた。

申請者の説明は概ね理解可能であるものの、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者における治療は延命を目的に実施されること等を考慮すると OS の結果も重要と考える。したがって、本薬の有効性については、主要評価項目とされた、PRA 時点³⁶⁾における、Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準（一部改変）³⁷⁾に基づく CR 率を中心に評価し、OS についても確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験に基づき、本薬の有効性について、以下のように説明している。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、主要評価項目とされた、PRA 時点³⁶⁾における、Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準（一部改変）³⁷⁾に基づく中央判定による CR 率について、BR 群と比較して本薬/BR 群で高い傾向が認められた（7.1.2.2 参照）。また、PRA 時点³⁶⁾における Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準（一部改変）³⁷⁾に基づく治験責任医師判定による CR 率の結果は表 31 のとおりであった。なお、BR 群において、上記の中央判定で NE と判定された 26 例のうち、25 例（治験責任医師判定により PD と判定され中止：19 例、有害事象による死亡：3 例、PD と判定されなかったものの治験責任医師により有効性不十分と判断され中止、効果判定が一度も行われず早期中止及び治験薬の投与未実施：各 1 例）は PRA 時点における PET-CT が実施されず、PRA 時点の効果判定が実施されなかった⁵³⁾。残りの 1 例は PRA 時点で PET-CT が実施され、中央判定では NE、治験責任医師判定では PD と判定されていた。以上より、BR 群において、中央判定により NE と判定された症例の中に、CR と判定されるべき症例が含まれていた可能性はないと考える。

表 31 PRA 時点の有効性の結果
(治験責任医師判定、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート、
2018 年 4 月 30 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬/BR 群 40 例	BR 群 40 例
CR	17 (42.5)	6 (15.0)
PR	2 (5.0)	1 (2.5)
SD	1 (2.5)	0
PD	12 (30.0)	26 (65.0)
NE	8 (20.0)	7 (17.5)
CR 率 [95%CI] * (%)	42.5 [27.0, 59.1]	15.0 [5.7, 29.8]

* : Clopper-Pearson 法

JO40762 試験において、主要評価項目とされた、PRA 時点³⁶⁾における、Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準（一部改変）³⁷⁾に基づく治験責任医師判定による CR 率について、事前に設定された閾値を上回った（7.1.1.2 参照）。

また、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、副次評価項目とされた、OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 32 及び図 2 のとおりであった。

⁵³⁾ PRA 時点よりも前に疾患進行等により PRA 時点の PET-CT が実施されず、PET-CT 以外の所見により PD とされた場合、治験責任医師判定では PRA 時点の効果判定結果として PD を補完することとされた一方で、中央判定では PET-CT の情報のみに基づき判定することとされたため、NE と取り扱うこととされた。

表 32 GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおける OS の解析結果
(ITT 集団、2018 年 4 月 30 日データカットオフ)

	本薬/BR 群	BR 群
例数	40	40
死亡数 (%)	23 (57.5)	28 (70.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.4 [9.0, 推定不能]	4.7 [3.7, 8.3]
ハザード比* [95%CI]	0.42 [0.24, 0.75]	

*: 前治療における奏効期間 (12 カ月以下又は超) を層別因子とした層別 Cox ハザードモデルにより算出

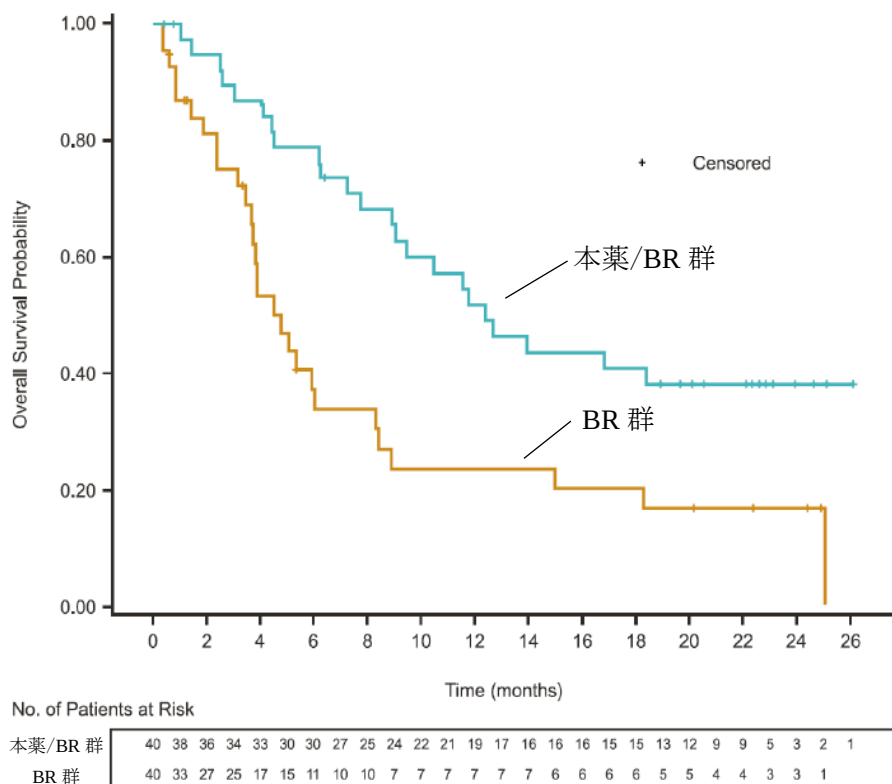


図 2 GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおける OS の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2018 年 4 月 30 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートは、本薬/BR 投与の有効性を探索的に検討することを目的として実施されたものであることから、当該コホートの結果解釈には注意が必要であるものの、下記の点等を考慮すると、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本薬/BR 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、主要評価項目とされた、PRA 時点³⁶⁾における、Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準 (一部改変)³⁷⁾に基づく中央判定による CR 率について、BR 群と比較して本薬/BR 群で高い傾向が認められ、かつ本薬/BR 群で認められた CR 率の結果には臨床的意義があると考えること。
- JO40762 試験において、主要評価項目とされた、PRA 時点³⁶⁾における、Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準 (一部改変)³⁷⁾に基づく治験責任医師判定による CR 率について、事前に設定された閾値を上回ったこと。また、認められた CR 率の結果には臨床的意義があると考えること。

- GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、BR 群と比較して本薬/BR 群で OS が短縮する傾向は認められなかったこと。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、末梢性ニューロパチー、infusion reaction、TLS、PML 及び肝機能障害であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

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対して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。ただし、日本人患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると判断した。（7.R.6 参照）。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、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。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験における安全性の概要は表 33 のとおりであった。

表 33 安全性の概要（GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験）

	例数 (%)		
	GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パート		JO40762 試験
	DLBCL コホート		
	本薬/BR 群 39 例	BR 群 39 例	
			35 例
全有害事象	39 (100)	38 (97.4)	35 (100)
Grade 3 以上の有害事象	33 (84.6)	29 (74.4)	31 (88.6)
死亡に至った有害事象	9 (23.1)	11 (28.2)	0
重篤な有害事象	25 (64.1)	24 (61.5)	12 (34.3)
治験薬*の投与中止に至った有害事象	13 (33.3)	6 (15.4)	7 (20.0)
治験薬*の休薬に至った有害事象	21 (53.8)	15 (38.5)	18 (51.4)
治験薬*の減量に至った有害事象	7 (17.9)	4 (10.3)	6 (17.1)

*：本薬、RIT 又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、BR 群と比較して本薬/BR 群で 10%以上高かった有害事象は、好中球減少症（本薬/BR 群：21 例（53.8%）、BR 群：15 例（38.5%）、以下、同順）、貧血（21 例（53.8%）、10 例（25.6%））、血小板減少症（19 例（48.7%）、11 例（28.2%））、下痢（15 例（38.5%）、11 例（28.2%））、発熱（13 例（33.3%）、9 例（23.1%））、末梢性ニューロパチー（9 例（23.1%）、1 例（2.6%））、末梢性感覚ニューロパチー（6 例（15.4%）、0 例）及びリンパ球減少症（5 例（12.8%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（18 例（46.2%）、13 例（33.3%））、血小板減少症（16 例（41.0%）、9 例（23.1%））、貧血（11 例（28.2%）、7 例（17.9%））、リンパ球減少症（5 例（12.8%）、0 例）、低カリウム血症（3 例（7.7%）、1 例（2.6%））、肺炎（3 例（7.7%）、1 例（2.6%））、高血圧（2 例（5.1%）、0 例）、出血性十二指腸潰瘍（2 例（5.1%）、0 例）、低血圧（2 例（5.1%）、0 例）及び汎血球減少症（2 例（5.1%）、

0 例)であった。同様に、発現率が高く、かつ本薬/BR 群で複数例に認められた死亡に至った有害事象は、肺炎 (2 例 (5.1%)、1 例 (2.6%)) であった。同様に、発現率が高く、かつ複数例に認められた重篤な有害事象は、発熱 (4 例 (10.3%)、0 例)、血小板減少症 (2 例 (5.1%)、1 例 (2.6%))、貧血 (2 例 (5.1%)、1 例 (2.6%)) 及び出血性十二指腸潰瘍 (2 例 (5.1%)、0 例) であった。同様に、発現率が高く、かつ複数例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症 (4 例 (10.3%)、2 例 (5.1%)) 及び好中球減少症 (4 例 (10.3%)、0 例) であった。同様に、発現率が高く、かつ複数例に認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 (10 例 (25.6%)、6 例 (15.4%))、血小板減少症 (6 例 (15.4%)、1 例 (2.6%))、発熱 (2 例 (5.1%)、0 例)、発熱性好中球減少症 (2 例 (5.1%)、0 例) 及び末梢性ニューロパチー (2 例 (5.1%)、0 例) であった。同様に、発現率が高く、かつ複数例に認められた治験薬の減量に至った有害事象は、血小板減少症 (4 例 (10.3%)、1 例 (2.6%)) 及び末梢性ニューロパチー (2 例 (5.1%)、0 例) であった。

また、申請者は、本薬/BR 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートの本薬/BR 群と比較して、JO40762 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は、便秘 (日本人患者 13 例 (37.1%)、外国人患者 7 例 (17.9%)、以下、同順)、血小板数減少 (9 例 (25.7%)、3 例 (7.7%))、好中球数減少 (8 例 (22.9%)、1 例 (2.6%))、白血球数減少 (8 例 (22.9%)、1 例 (2.6%))、倦怠感 (8 例 (22.9%)、0 例) 及び斑状丘疹状皮疹 (5 例 (14.3%)、1 例 (2.6%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (13 例 (37.1%)、11 例 (28.2%))、白血球数減少 (8 例 (22.9%)、1 例 (2.6%))、血小板数減少 (7 例 (20.0%)、1 例 (2.6%))、好中球数減少 (7 例 (20.0%)、1 例 (2.6%))、リンパ球数減少 (3 例 (8.6%)、1 例 (2.6%)) 及び急性腎障害 (2 例 (5.7%)、0 例) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、急性腎障害 (2 例 (5.7%)、0 例) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、血小板数減少 (3 例 (8.6%)、0 例)、好中球数減少 (3 例 (8.6%)、0 例) 及び AST 増加 (2 例 (5.7%)、0 例) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、血小板数減少 (2 例 (5.7%)、0 例) であった。同様に、発現率が高かった死亡に至った有害事象及び発現率が 5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、BR 群と比較して本薬/BR 群で発現率が高かった有害事象については、本薬投与時には特に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、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判断した。

本薬の安全性の国内外差について、臨床試験で検討された症例数が限られていることから明確に結論付けることは困難であるものの、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については注意が必要であり、当該事象の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、引き続き製造販売後に情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験における安全性の結果を基に、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおい

て、本薬/BR 群で認められた死亡に至った有害事象、BR 群と比較して本薬/BR 群で発現率が高かった有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.2 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制の発現状況について、以下のように説明している。

骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による赤血球減少症（広域）」、「造血障害による白血球減少症（狭域）」及び「造血障害による血小板減少症（狭域）」に該当する PT を集計した。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験における骨髄抑制の発現状況は、表 34 のとおりであった。

表 34 いずれかの試験で発現率が 10%以上の骨髄抑制の発現状況
(GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験)

MedDRA PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パート DLBCL コホート				JO40762 試験	
	本薬/BR 群 39 例		BR 群 39 例		35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	32 (82.1)	28 (71.8)	26 (66.7)	24 (61.5)	27 (77.1)	26 (74.3)
好中球減少症	21 (53.8)	18 (46.2)	15 (38.5)	13 (33.3)	12 (34.3)	11 (31.4)
貧血	21 (53.8)	11 (28.2)	10 (25.6)	7 (17.9)	16 (45.7)	13 (37.1)
血小板減少症	19 (48.7)	16 (41.0)	11 (28.2)	9 (23.1)	9 (25.7)	7 (20.0)
リンパ球減少症	5 (12.8)	5 (12.8)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
白血球減少症	5 (12.8)	3 (7.7)	5 (12.8)	3 (7.7)	2 (5.7)	1 (2.9)
発熱性好中球減少症	4 (10.3)	4 (10.3)	5 (12.8)	5 (12.8)	4 (11.4)	4 (11.4)
白血球数減少	1 (2.6)	1 (2.6)	4 (10.3)	4 (10.3)	8 (22.9)	8 (22.9)
血小板数減少	3 (7.7)	1 (2.6)	2 (5.1)	1 (2.6)	9 (25.7)	7 (20.0)
好中球数減少	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.1)	1 (2.6)	8 (22.9)	7 (20.0)

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は、本薬/BR 群 6 例（15.4%：発熱性好中球減少症 4 例、血小板減少症及び貧血各 2 例、好中球減少症 1 例（重複あり））、BR 群 6 例（15.4%：発熱性好中球減少症 4 例、好中球減少症 2 例、血小板減少症、貧血、好中球減少性敗血症及び白血球減少症各 1 例（重複あり））に認められ、うち、本薬/BR 群の発熱性好中球減少症 2 例では、本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骨髄抑制は、本薬/BR 群 8 例（20.5%）、BR 群 3 例（7.7%）、治験薬の休薬に至った骨髄抑制は、本薬/BR 群 15 例（38.5%）、BR 群 7 例（17.9%）、治験薬の減量に至った骨髄抑制は、本薬/BR 群 4 例（10.3%）、BR 群 3 例（7.7%）に認められた。

JO40762 試験において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は 3 例（8.6%：発熱性好中球減少症 2 例、白血球数減少 1 例）に認められ、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骨髄抑制は 4 例（11.4%）、治験薬の休薬に至った骨髄抑制は 8 例（22.9%）、治験薬の減量に至った骨髄抑制は 3 例（8.6%）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、BR 群と比較して本薬/BR 群で Grade 3 以上の骨髄抑制の発現率が高かったこと、治験薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑

制が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には本薬の休薬・減量等の対応が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.3 感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験における感染症の発現状況は、表 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの試験で発現率が 5%以上の感染症の発現状況
(GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験)

MedDRA PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パート DLBCL コホート				JO40762 試験	
	本薬/BR 群 39 例		BR 群 39 例		35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	21 (53.8)	11 (28.2)	20 (51.3)	12 (30.8)	14 (40.0)	6 (17.1)
肺炎	5 (12.8)	3 (7.7)	4 (10.3)	1 (2.6)	0	0
ヘルペスウイルス感染	3 (7.7)	1 (2.6)	0	0	0	0
敗血症	2 (5.1)	2 (5.1)	2 (5.1)	2 (5.1)	0	0
上気道感染	2 (5.1)	0	1 (2.6)	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (5.1)	0	0	0	1 (2.9)	0
带状疱疹	1 (2.6)	0	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.9)	0
尿路感染	1 (2.6)	0	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.9)	0
口腔ヘルペス	0	0	2 (5.1)	0	0	0

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、死亡に至った感染症は、本薬/BR 群 4 例 (10.3% : 肺炎 2 例、敗血症及びヘルペス性髄膜脳炎各 1 例)、BR 群 4 例 (10.3% : 敗血症 2 例、肺炎及び敗血症性ショック各 1 例) に認められ、うち、本薬/BR 群のヘルペス性髄膜脳炎 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は、本薬/BR 群 11 例 (28.2% : 肺炎 3 例、敗血症 2 例、CMV 性肺炎、ニューモシスチス・イロバチイ肺炎、ヒトアナプラズマ症、ヘルペスウイルス感染、ヘルペス性髄膜脳炎、ライノウイルス感染、細菌性消化管感染、脳トキソプラズマ症及び肺炎球菌性肺炎各 1 例 (重複あり))、BR 群 12 例 (30.8% : 肺炎 3 例、敗血症 2 例、ウイルス性腸炎、CMV 感染、医療機器関連感染、下気道感染、好中球減少性敗血症、処置後感染、敗血症性ショック及び肺感染各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬/BR 群の肺炎、ヘルペスウイルス感染、ヘルペス性髄膜脳炎及びライノウイルス感染各 1 例では、本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感染症は本薬/BR 群 1 例 (2.6%)、BR 群 2 例 (5.1%)、治験薬の休薬に至った感染症は本薬/BR 群 4 例 (10.3%)、BR 群 5 例 (12.8%)、治験薬の減量に至った感染症は本薬/BR 群 1 例 (2.6%)、BR 群 1 例 (2.6%) に認められた。

JO40762 試験において、死亡に至った感染症は認められなかった。重篤な感染症は 5 例 (14.3% : クレブシエラ菌性肺炎、クレブシエラ性敗血症、サルモネラ性菌血症、虫垂炎及び敗血症性ショック各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った感染症は 3 例 (8.6%)、

治験薬の減量に至った感染症は1例（2.6%）に認められた。治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。

機構は、GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートのDLBCLコホート及びJO40762試験における①日和見感染症（ウイルスの再活性化を含む）及びHBV感染に対するスクリーニング及びモニタリングの実施状況、並びに②日和見感染症及びHBV感染症の発現状況及び予防投与の実施状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記①について、両試験では、活動性のHBV感染症の患者は除外することとされた。また、抗HBc抗体又は抗HBs抗体が陽性の患者については、HBs抗体陽性がHBVのワクチン接種によるものが明らかな被験者を除き、スクリーニング時にPCR法でHBV-DNA陰性であることを確認した上で臨床試験に組み入れることは可能とされ、当該被験者に対しては、治験治療中はサイクルごと、治験治療終了後12カ月間は1カ月ごとにPCR法でHBV-DNAをモニタリングすることとされた。

上記②について、両試験でのCMV及びVZV、並びにニューモシスチス・イロベチイに対する予防投与は、治験治療開始時から実施し、治験治療終了後6カ月以上継続することとされ、上記以外の抗菌薬、抗真菌薬及び抗ウイルス薬についても、治験担当医師の判断で予防投与が可能とされた。両試験における日和見感染症及びHBV感染の発現状況と予防投与の実施状況は下記のとおりであった。

- HBVによる感染症⁵⁴⁾について、GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートのDLBCLコホートでは、本薬/BR群5/39例（12.8%）、BR群1/39例（2.6%）、JO40762試験では1/35例（2.9%）で予防投与が実施された。HBVによる感染症は、いずれの試験においても認められなかった。
- CMVによる感染症⁵⁵⁾又はVZVによる感染症⁵⁶⁾について、GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートのDLBCLコホートでは、本薬/BR群24/39例（61.5%）、BR群23/39例（59.0%）、JO40762試験では33/35例（94.3%）で予防投与が実施された。CMVによる感染症又はVZVによる感染症は、予防投与を受けていた患者では、GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートのDLBCLコホートのBR群1/23例（4.3%：CMV感染1例）、JO40762試験2/33例（6.1%：CMV血症及びCMV性肺炎各1例）に認められ、予防投与を受けていなかった患者では、GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートのDLBCLコホートの本薬/BR群2/15例（13.3%：CMV肺炎及びCMV感染各1例）に認められた。
- 結核菌による感染症⁵⁷⁾について、いずれの試験でも予防投与は実施されなかった。結核菌による感染症は、いずれの試験においても認められなかった。
- ニューモシスチス・イロベチイによる感染症⁵⁸⁾について、GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートのDLBCLコホートでは、本薬/BR群19/39例（48.7%）、BR群17/39例（43.6%）、JO40762試験では34/35例（97.1%）で予防投与が実施された。ニューモシスチス・イロベチイによる感染症は、予防投与を受けていた患者では、いずれの試験においても認められず、予防投与を受けていなかった。

⁵⁴⁾ MedDRA PTの「B型肝炎再活性化」、「B型肝炎」、「急性B型肝炎」、「先天性B型肝炎感染症」及び「慢性B型肝炎」を集計した。

⁵⁵⁾ MedDRA HLTの「サイトメガロウイルス感染」に該当するPTを集計した。

⁵⁶⁾ MedDRA PTの「水痘带状疱疹ウイルス感染」、「水痘带状疱疹性胃炎」、「水痘带状疱疹性食道炎」、「水痘带状疱疹性肺炎」、「播種性水痘带状疱疹ワクチンウイルス感染」、「陰部带状疱疹」、「眼带状疱疹」、「耳带状疱疹」、「神経合併症を伴う带状疱疹感染」、「带状疱疹」、「带状疱疹性咽頭炎」、「带状疱疹性壊死性網膜症」、「带状疱疹性髄膜炎」、「带状疱疹性髄膜神経根炎」、「带状疱疹性髄膜脊髄炎」、「带状疱疹性髄膜炎」、「带状疱疹性髄膜炎」、「播種性带状疱疹」、「皮膚播種性带状疱疹」、「ワクチン接種後の水痘」、「出血性水痘症候群」、「水痘」、「水痘後脳炎」、「水痘性角膜炎」、「水痘免疫」及び「先天性水痘感染症」を集計した。

⁵⁷⁾ MedDRA HLTの「結核感染」に該当するPTを集計した。

⁵⁸⁾ MedDRA HLTの「ニューモシスチス感染」に該当するPTを集計した。

た患者では、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートの本薬/BR 群 1/20 例 (5.0%：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 例) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症及び重篤な感染症（日和見感染症を含む）が複数例に認められていること、②本薬の単独投与の安全性等を検討した DCS4968g 試験の拡大コホートにおいて、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が認められていること（7.3.3.3 参照）等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における日和見感染症を含む感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、上記の臨床試験において実施された感染症に対する安全対策の内容について、資材等を用いて医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.4 末梢性ニューロパチー

申請者は、本薬投与による末梢性ニューロパチーの発現状況について、以下のように説明している。

末梢性ニューロパチーに関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「末梢性ニューロパチー（広域）」に該当する PT を集計した。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験における末梢性ニューロパチーの発現状況は、表 36 のとおりであった。

表 36 いずれかの試験で発現率が 5%以上の末梢性ニューロパチーの発現状況
(GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験)

MedDRA PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パート DLBCL コホート				JO40762 試験	
	本薬/BR 群 39 例		BR 群 39 例		35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性ニューロパチー	17 (43.6)	0	3 (7.7)	0	5 (14.3)	0
末梢性ニューロパチー	9 (23.1)	0	1 (2.6)	0	1 (2.9)	0
末梢性感覚ニューロパチー	6 (15.4)	0	0	0	4 (11.4)	0
筋力低下	2 (5.1)	0	1 (2.6)	0	0	0
感覚鈍麻	2 (5.1)	0	0	0	0	0
錯感覚	2 (5.1)	0	0	0	0	0

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、死亡に至った末梢性ニューロパチー及び重篤な末梢性ニューロパチーは認められなかった。治験薬の投与中止に至った末梢性ニューロパチーは本薬/BR 群 1 例 (2.6%)、治験薬の休薬に至った末梢性ニューロパチーは本薬/BR 群 2 例 (5.1%)、治験薬の減量に至った末梢性ニューロパチーは本薬/BR 群 2 例 (5.1%) に認められた。

JO40762 試験において、死亡に至った末梢性ニューロパチー及び重篤な末梢性ニューロパチーは認められなかった。治験薬の投与中止に至った末梢性ニューロパチーは 1 例 (2.9%) に認められた。治験薬の休薬及び減量に至った末梢性ニューロパチーは認められなかった。

本申請において提出された、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験以外の臨床試験において本薬が投与された患者で重篤な末梢性ニューロパチーは、GO29365 試験の

第Ⅱ相新剤型コホート 1 例（2.4%：筋力低下 1 例）、DCS4968g 試験 3 例⁵⁹⁾（3.2%：末梢性感覚ニューロパチー 3 例、末梢性運動ニューロパチー 2 例（重複あり））、GO27834 試験の第Ⅱ相パート 1 例（0.6%：末梢性運動ニューロパチー）に認められ、うち、DCS4968g 試験の末梢性ニューロパチー 3 例及び GO27834 試験の第Ⅱ相パートの末梢性運動ニューロパチー 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。また、海外の製造販売後において、死亡に至った末梢性ニューロパチーは軸索型ニューロパチー 1 件⁶⁰⁾、3 件以上報告された重篤な末梢性ニューロパチーは、末梢性ニューロパチー 12 件、多発ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチー各 3 件であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートの本薬/BR 群及び JO40762 試験において、末梢性ニューロパチーの発現率が高かったこと、②本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な末梢性ニューロパチーが認められていること等を考慮すると、本薬投与時には末梢性ニューロパチーの発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における末梢性ニューロパチーの発現状況について、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判断した。

7.R.3.5 infusion reaction

①発現状況及び発現時期について：

申請者は、本薬投与による infusion reaction の発現状況について、以下のように説明している。

infusion reaction に関連する有害事象として、いずれかの治験薬の投与中及び投与終了後 24 時間以内に発現した有害事象を集計した。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験における infusion reaction の発現状況は、表 37 のとおりであった。

表 37 いずれかの試験で発現率が 5%以上の infusion reaction の発現状況
(GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験)

MedDRA PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パート DLBCL コホート				JO40762 試験	
	本薬/BR 群 39 例		BR 群 39 例		35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	17 (43.6)	4 (10.3)	12 (30.8)	5 (12.8)	9 (25.7)	1 (2.9)
発熱	6 (15.4)	0	2 (5.1)	0	4 (11.4)	0
嘔吐	4 (10.3)	1 (2.6)	0	0	1 (2.9)	0
上腹部痛	2 (5.1)	0	0	0	0	0
悪心	0	0	2 (5.1)	0	0	0
頻脈	2 (5.1)	1 (2.6)	0	0	0	0
発疹	1 (2.6)	0	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.7)	1 (2.9)
蕁麻疹	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	0	2 (5.7)	0

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、死亡に至った infusion reaction は認められなかった。重篤な infusion reaction は、本薬/BR 群 3 例（7.7%：発熱、頻脈及び嘔吐各 1 例）、BR 群 3 例（7.7%：下気道感染、急性腎障害、胸水、好中球減少性敗血症及び上室性頻脈各 1 例（重複あり））であった。

⁵⁹⁾ B-NHL 用量漸増コホートの本薬 0.5 mg/kg 及び 1.8 mg/kg 群各 1 例、並びに用量拡大コホートの 1 例に認められた。

⁶⁰⁾ 年齢、人種不詳の男性患者。Axicatafeneciloleucel 投与後、約 8 カ月後に軸索型ニューロパチー及び疾患進行により死亡。主治医から、本薬及びベンダムスチンとの因果関係が否定できないと報告された。

り)) に認められ、うち、本薬/BR 群の嘔吐 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った infusion reaction は、本薬/BR 群 3 例 (7.7%)、BR 群 3 例 (7.7%) に認められ、治験薬の減量に至った infusion reaction は BR 群 1 例 (2.6%) に認められた。治験薬の投与中止に至った infusion reaction は認められなかった。

JO40762 試験において、死亡に至った infusion reaction 及び重篤な infusion reaction は認められなかった。治験薬の休薬に至った infusion reaction は 2 例 (5.7%) に認められた。治験薬の投与中止及び減量に至った infusion reaction は認められなかった。

GO29365 試験の第 II 相ランダム化パートの DLBCL コホート以外のパート又はコホートにおいて、死亡に至った infusion reaction は、GO29365 試験の第 II 相拡大コホートの本薬/BO 群 1 例 (5.0% : 急性肺水腫 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、GO29365 試験の第 II 相新剤型コホート 6 例 (14.3% : 敗血症 2 例、頸動脈閉塞、血尿、TLS、低血圧及び脳血管発作各 1 例 (重複あり))、GO29365 試験の第 I b 相パートの本薬/BO 群 1 例 (16.7% : 呼吸困難 1 例)、GO29365 試験の第 II 相拡大パートの本薬/BO 群 1 例 (5.0% : 心房細動 1 例 (DLBCL 患者))、GO29365 試験の第 II 相ランダム化パートの FL コホートの本薬/BR 群 1 例 (2.6% : 血中クレアチニン及び低カリウム血症各 1 例 (重複あり) 及び BR 群 1 例 (2.4% : 胸水 1 例) 並びに GO29365 試験の第 II 相拡大コホートの本薬/BO 群 1 例 (FL 患者、5.0% : 急性肺水腫 1 例) に認められ、うち、GO29365 試験の第 II 相新剤型コホートの敗血症 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

申請者は、本薬投与による infusion reaction の発現時期について、以下のように説明している。

GO29365 試験の第 II 相ランダム化パートの DLBCL コホートの本薬/BR 群及び JO40762 試験における、治験薬の投与時期別の infusion reaction の発現状況は表 38 及び表 39 及びのとおりであった。また、本薬投与中に発現した infusion reaction は、GO29365 試験の第 II 相ランダム化パートの DLBCL コホートの本薬/BR 群 5 例 (12.8%) に認められ、JO40762 試験では認められなかった。本薬投与終了後から 24 時間以内に発現した infusion reaction は、GO29365 試験の第 II 相ランダム化パートの DLBCL コホートの本薬/BR 群 10 例 (25.6%)、JO40762 試験 5 例 (14.3%) であった。

表 38 投与時期別の infusion reaction の発現状況 (GO29365 試験の第 II 相ランダム化パートの DLBCL コホート)

投与時期 (サイクル数)	本薬/BR 群				BR 群			
	症例数	例数 (%)			症例数	例数 (%)		
		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)
1	39	8 (20.5)	1 (2.6)	8 (20.5)	39	10 (25.6)	3 (7.7)	10 (25.6)
2	36	9 (25.0)	2 (5.6)	6 (16.7)	30	4 (13.3)	2 (6.7)	0
3	32	3 (9.4)	0	0	21	3 (14.3)	0	1 (4.8)
4	26	3 (11.5)	1 (3.8)	2 (7.7)	14	0	0	0
5	21	1 (4.8)	0	1 (4.8)	11	0	0	0
6	19	0	0	0	9	1 (11.1)	0	1 (11.1)

表 39 投与時期別の infusion reaction の発現状況 (JO40762 試験)

投与時期 (サイクル数)	症例数	JO40762 試験		
		例数 (%)		
		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)
1	35	4 (11.4)	0	4 (11.4)
2	31	3 (9.7)	0	3 (9.7)
3	28	3 (10.7)	0	2 (7.1)
4	24	2 (8.7)	1 (4.2)	0
5	22	0	0	0
6	15	0	0	0

②投与速度について：

申請者は、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験における本薬の投与速度について、以下のように説明している。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験では、第 1 サイクルは本薬を 90 分かけて投与し、infusion reaction が認められなかった場合には、第 2 サイクル以降は本薬を 30 分かけて投与することとされた。

また、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験では、本薬の投与中に infusion reaction が発現した場合には、本薬の投与速度等について、下記のように対応する旨が設定されていた。

- Grade 1 又は 2 の場合：Grade 1 の場合にはベースラインまで、Grade 2 の場合には Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで⁶¹⁾ 本薬を休薬する又は本薬の投与速度を下げる。回復後は、休薬前の 50%の投与速度で本薬の投与を再開することができる⁶²⁾。再開後に infusion reaction が認められない場合には、治験責任医師の判断により投与速度を上げることができる。
- Grade 3 の場合：Grade 1 又はベースラインに回復するまで⁶¹⁾ 本薬を休薬する。回復後は、休薬前の 50%の投与速度で本薬の投与を再開することができる。再開後に infusion reaction が認められない場合には、治験責任医師の判断により投与速度を上げることができる⁶³⁾。
- Grade 4 の場合：本薬の投与を中止する。

③前投薬について：

申請者は、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験における本薬投与時の前投薬について、以下のように説明している。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験では、(i) 本薬投与前に、アセトアミノフェン 500～1,000 mg の経口投与及びジフェンヒドラミン 50～100 mg の経口又は静脈内投与を実施することが可能であり⁶⁴⁾、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤を追加で投与することも可能である旨、並びに(ii) 本薬の初回投与時に前投薬を実施せずに infusion reaction が認められた場合には、それ以降の本薬の投与前に前投薬の実施を必須とする旨が設定されていた。

⁶¹⁾ GO29365 試験では、症状が回復又は軽快するまでとされた。

⁶²⁾ GO29365 試験では、休薬後に再開する際の投与速度は、治験責任医師及び分担医師の判断で上げることができることとされた。

⁶³⁾ GO29365 試験では、30 分ごとに 50 mg/時ずつ投与速度を上げることができることとされた。

⁶⁴⁾ JO40762 試験では、本薬投与前に、アセトアミノフェン 500～1,000 mg の経口投与及びジフェンヒドラミン 50～100 mg の経口又は静脈内投与が推奨されていた。

④注意喚起の必要性について：

申請者は、上記①～③における検討結果を踏まえ、infusion reaction に関する注意喚起の必要性について、以下のように説明している。

上記の投与速度及び前投薬の設定で GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験が実施され、本薬の忍容性が示されたことから、当該臨床試験における設定を参考に、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、infusion reaction が認められた際には本薬を休薬又は投与速度を下げる旨、及び infusion reaction が認められた患者において infusion reaction を軽減させるための前投与が行われていない場合には、抗ヒスタミン薬又は解熱鎮痛剤の前投与を行う旨を注意喚起する。ただし、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、(i) BR 群と比較して本薬/BR 群で infusion reaction の発現率に明確な差異は認められていないこと、(ii) 本薬との因果関係が否定できない infusion reaction の多くが Grade 1 又は 2 であったこと等を考慮すると、infusion reaction は本薬に特有のリスクではないと考えることから、用法・用量に関連する注意の項において、臨床試験で設定された本薬の投与速度及び Grade 別の infusion reaction 発現時の本薬の投与速度に関する具体的な基準については、注意喚起する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートの本薬/BR 群及び JO40762 試験で認められた infusion reaction の多くは Grade 3 以下の事象であったものの、(i) 本薬投与にあたって infusion reaction を軽減するための前投薬の実施が設定された上で実施された臨床試験において、本薬との因果関係が否定されない重篤な infusion reaction 及び Grade 3 以上の infusion reaction が認められていること、(ii) GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、BR 群と比較して本薬/BR 群で infusion reaction の発現率が高い傾向が認められていること等を考慮すると、本薬投与時には infusion reaction の発現に注意が必要である。

また、臨床試験で検討された症例数が限られていること等から、明確に結論付けることは困難であるものの、infusion reaction は初回投与時だけでなく、複数サイクル投与後に infusion reaction を初回発現した患者が認められていること、及び infusion reaction が複数回発現した患者も認められていることから、当該状況も含め、臨床試験における infusion reaction の発現状況等については、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判断した。

加えて、本薬の投与速度については、上記の臨床試験で設定された内容を用法・用量で明確にするとともに、infusion reaction 発現時の対応及び前投与に関する規定については、当該試験における設定内容に準じた設定内容を、添付文書の用法・用量に関連する注意の項等で注意喚起する必要があると判断した（7.R.5 参照）。

7.R.3.6 TLS

申請者は、本薬投与による TLS の発現状況について、以下のように説明している。

TLS に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「腫瘍崩壊症候群（広域）」に該当する PT を集計した。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験における TLS の発現状況は、表 40 のとおりであった。

表 40 いずれかの試験で認められた TLS の発現状況
(GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験)

MedDRA PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パート DLBCL コホート				JO40762 試験	
	本薬/BR 群 39 例		BR 群 39 例		35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
TLS	6 (15.4)	2 (5.1)	6 (15.4)	1 (2.6)	5 (14.3)	2 (5.7)
血中クレアチニン増加	3 (7.7)	0	4 (10.3)	0	1 (2.9)	0
低カルシウム血症	3 (7.7)	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0
急性腎障害	1 (2.6)	0	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.7)	2 (5.7)
腎不全	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
無尿	0	0	1 (2.6)	0	0	0
高尿酸血症	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.9)	0
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (2.9)	0

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、死亡に至った TLS は本薬/BR 群 1 例 (2.6% : 腎不全 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な TLS は本薬/BR 群 1 例 (2.6% : 腎不全 1 例)、BR 群 1 例 (2.6% : 急性腎障害 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。治験薬の休薬に至った TLS は BR 群 1 例 (2.6%)、治験薬の減量に至った TLS は BR 群 1 例 (2.6%) に認められた。治験薬の投与中止に至った TLS は認められなかった。

JO40762 試験において、死亡に至った TLS は認められなかった。重篤な TLS は 2 例 (5.7% : 急性腎障害 2 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った TLS は認められなかった。

本申請において提出された、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験以外の臨床試験において、重篤な TLS は、GO29365 試験の第Ⅱ相新剤型コホート 3 例 (7.1% : TLS 2 例、血中クレアチニン増加 1 例)、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの FL コホート 1 例 (2.6% : 血中クレアチニン増加)、DCS4968g 試験 2 例⁶⁵⁾ (2.1% : 腎不全及び急性腎障害各 1 例)、GO27834 試験 4 例⁶⁶⁾ (2.4% : 急性腎障害 3 例、TLS 1 例) に認められ、うち、GO29365 試験の第Ⅱ相新剤型コホートの TLS 1 例及び血中クレアチニン増加各 1 例、GO27384 試験の急性腎障害及び TLS 各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。また、海外の製造販売後において、重篤な TLS は 42 件報告され、死亡に至った TLS は 8 例 (TLS 及び腎不全各 3 例、急性腎障害 2 例、高カリウム血症 1 例 (重複あり)) に報告された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートの本薬/BR 群で認められた TLS の発現率は BR 群と同程度であったこと等を考慮すると、現時点で本薬と TLS の発現との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、臨床試験において治験薬との因果関係が否定できない重篤な TLS が認められていること等を考慮すると、臨床試験における TLS の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、本薬の製造販売後において引き続き当該事象の発現状況について情報収集する必要があると判断した。

⁶⁵⁾ B-NHL 用量漸増コホートの本薬 0.5 mg/kg 群 1 例、RIT 併用用量漸増コホートの 1 例に認められた。

⁶⁶⁾ 第Ⅰb/Ⅱ相パートの 2 例、第Ⅱ相ランダム化パートの 2 例に認められた。

7.R.3.7 PML

申請者は、本薬投与による PML の発現状況について、以下のように説明している。

PML に関連する有害事象として、MedDRA PT の「進行性多巣性白質脳症」を集計した。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験において、PML は認められなかった。

本申請において提出された、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験以外の臨床試験において、PML は、GO29365 試験の第Ⅱ相拡大パートの FL コホート 1 例（5.0%：重篤かつ Grade 3 以上で死亡に至った PML）⁶⁷⁾ に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

また、2020 年 8 月 3 日時点において、海外における製造販売後の使用経験では、重篤な PML が 1 件報告された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①本薬の臨床試験で認められた PML の発現症例数は限られていること、②臨床試験で認められた PML は併用薬によって発現した可能性も考えられること等を考慮すると、現時点で本薬と PML の発現との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない死亡に至った PML が認められていること等を考慮すると、臨床試験における PML の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、本薬の製造販売後において引き続き当該事象の発現状況について情報収集する必要があると判断した。

7.R.3.8 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害の発現状況について、以下のように説明している。

肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（広域）」、「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状（広域）」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸（広域）」及び「肝臓に関連する凝固及び出血障害（広域）」に該当する PT を集計した。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験における肝機能障害の発現状況は、表 41 のとおりであった。

⁶⁷⁾ 8 歳、白人女性。治験治療開始の約 8 カ月前まで、ベンダムスチン及びオファツムマブの併用投与 8 サイクルと、ベンダムスチン及びオファツムマブの併用投与後にオファツムマブによる維持療法を 4 サイクル実施されていた。治験治療開始後 1 サイクル目の第 22 日目に数回の意識消失、発作及び左側の運動障害にて入院となった。第 29 日目に画像検査の結果、PML が疑われた。第 31 日目に実施された脳波検査の結果では、発作間欠期でんかん様異常を認め、同日実施された腰椎穿刺の結果では、髄液中の JC ウイルスは PCR 法で陰性であった。治験治療開始後、第 35 日目に治験薬の投与が中止され、結果的に 1 サイクル治験治療が実施された。治験治療開始から第 176 日目に PML により死亡となった。

表 41 いずれかの試験で認められた肝機能障害の発現状況
(GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験)

MedDRA PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パート DLBCL コホート				JO40762 試験	
	本薬/BR 群 39 例		BR 群 39 例		35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	7 (17.9)	2 (5.1)	5 (12.8)	1 (2.6)	7 (20.0)	3 (8.6)
低アルブミン血症	5 (12.8)	1 (2.6)	2 (5.1)	0	2 (5.7)	0
AST 増加	2 (5.1)	0	0	0	3 (8.6)	0
トランスアミナーゼ増加	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
血中 ALP 増加	1 (2.6)	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.9)	0
ALT 増加	1 (2.6)	0	0	0	3 (8.6)	0
腹水	0	0	2 (5.1)	0	0	0
肝触知	0	0	1 (2.6)	0	0	0
国際標準比増加	0	0	1 (2.6)	0	0	0
GGT 増加	0	0	0	0	2 (5.7)	1 (2.9)
肝機能異常	0	0	0	0	2 (5.7)	1 (2.9)
薬物性肝障害	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、死亡に至った肝機能障害は認められなかった。重篤な肝機能障害は、本薬/BR 群 1 例 (2.6% : トランスアミナーゼ上昇 1 例)、BR 群 1 例 (2.6% : 腹水 1 例) に認められ、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、休薬及び減量に至った肝機能障害は認められなかった。

JO40762 試験において、死亡に至った肝機能障害及び重篤な肝機能障害は認められなかった。治験薬の投与中止に至った肝機能障害は 1 例 (2.9%)、治験薬の休薬に至った肝機能障害は 4 例 (11.4%)、治験薬の減量に至った肝機能障害は 1 例 (2.9%) に認められた。

本申請において提出された、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験以外の臨床試験において、死亡に至った肝機能障害は DCS4968g 試験 1 例⁶⁸⁾ (2.1% : 腹水) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な肝機能障害は、GO29365 試験の第Ⅱ相新剤型コホート 1 例 (2.4% : 腹水)、GO29365 試験の第Ⅰb 相パートの FL 患者 1 例 (16.7% : 肝硬変)、GO29365 試験の第Ⅱ相拡大パートの DLBCL 患者 2 例 (10.0% : 虚血性肝炎及び高トランスアミナーゼ血症各 1 例)、GO27834 試験 3 例 (1.8% : 肝細胞損傷、肝腫大、脂肪肝及び高ビリルビン血症各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、GO27834 試験の肝細胞損傷、肝肥大及び脂肪肝各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。海外の製造販売後において、重篤な肝機能障害は 22 件報告され、死亡に至った肝機能障害は 1 件 (肝病変⁶⁹⁾) 報告された。

また、本申請において提出されたすべての臨床試験において、Hy's law (Guidance for industry, Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration July 2009 に基づき定義) に基づく薬物性肝障害を発現した患者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。

⁶⁸⁾ 拡大コホートの本薬 2.4 mg/kg 群に組み入れられた DLBCL 患者で認められた。

⁶⁹⁾ 当該患者の死因は病勢進行/マクロファージ活性化症候群/肝病変と報告され、いずれも報告医により本薬との因果関係は否定された。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートの本薬/BR 群で認められた肝機能障害の発現率は BR 群と同程度であったこと等を考慮すると、現時点で再発又は難治性の DLBCL 患者における本薬投与による肝機能障害の発現について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、臨床試験において治験薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められていること、非臨床試験において本薬投与による肝毒性が示唆されていること（5.2 項）等を考慮すると、臨床試験における肝機能障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、本薬の製造販売後において引き続き当該事象の発現状況について情報収集する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

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

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドラインにおける、再発又は難治性の DLBCL に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。なお、国内外の血液学及び臨床腫瘍学等の代表的な教科書⁷⁰⁾において、再発又は難治性の DLBCL に対する本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- ・ NCCN ガイドライン（v.4.2020）：2 つ以上の前治療歴を有する ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬/BR 投与が推奨される（Category 2A⁷¹⁾）。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のよう説明している。

再発又は難治性の DLBCL は希少な疾患であり、かつ当該患者の予後は不良である。本邦における再発又は難治性の DLBCL の治療について、ASCT の適応となる患者では、救援化学療法により奏効が得られた場合は ASCT の実施が推奨されている。一方、①当該救援化学療法により奏効が得られない、又は②年齢、合併症により ASCT の適応とならない等、ASCT の実施が困難な患者に対する標準的な治療は確立されていない（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版（日本血液学会編））。以上のような状況において、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験において、本薬/BR 投与の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬/BR 投与は、ASCT の適応とならない DLBCL 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。

⁷⁰⁾ Harrison's Principles of Internal Medicine twentieth edition（McGraw-Hill Education, 2018）、Williams Hematology, 9th Edition（The McGraw-Hill Company, Inc, 2016, USA）、Wintrobe's Clinical Hematology 14th edition（Wolters Kluwer, 2018）、ハリソン内科学 第 5 版, 2017（メディカル・サイエンス・インターナショナル）、内科学 第 11 版, 2017（朝倉書店）。

⁷¹⁾ 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。

なお、国内の診療ガイドライン（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補遺版（日本血液学会編））において、再発又は難治性の DLBCL 患者に対する救援化学療法として複数の多剤併用療法⁷²⁾が、ASCT の適応の有無にかかわらず記載されているものの、当該救援化学療法の臨床的有用性が検討された臨床試験は、いずれも ASCT の適応とならない患者のみを対象とした臨床試験ではないこと等から、当該患者に対する臨床的有用性は明確ではないと考える。以上より、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者に対して、本薬/BR 投与は、他の救援化学療法よりも適切な治療選択肢になると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験の結果、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本薬/BR 投与の臨床的有用性が認められたこと等を考慮すると、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ると判断した。ただし、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートで対照群として設定された BR 投与のベンダムスチンの投与量（90 mg/m²）等については、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートの結果を慎重に解釈し、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者に対して本薬/BR 投与を行うか否かを判断する上で重要な情報であると考えことから、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。

なお、本薬/BR 投与と他の救援化学療法との使い分けについて、両治療の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、現時点で当該使い分けは不明であり、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師により、患者の状態等を考慮した上で、個々の患者に応じて適切な薬剤が選択されるものとする。

7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬/BR 投与の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験において、本薬/BR 投与の臨床的有用性が認められた（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことを考慮すると、当該患者に対する本薬/BR 投与は推奨される。

一方、上記の臨床試験の計画当時、ASCT の適応となる再発又は難治性の DLBCL 患者に対しては、救援化学療法により奏効が得られた場合は ASCT が標準的な治療として推奨されていた（NCCN ガイドライン（v.1.2014）等）ことを踏まえ、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験では、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者が対象とされたこと等を考慮すると、ASCT の適応となる再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本薬/BR 投与は推奨されない。

以上より、添付文書の臨床成績の項に、臨床試験に組み入れられた患者が ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者であった旨を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性のびまん性大細胞型リンパ腫」と設定した。

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

⁷²⁾ R-DHAP 療法（J Clin Oncol 2010; 28: 4184-90 及び Cancer Invest 2006; 24: 593-600）、R-ESHAP 療法（Haematologica 2008; 93: 1829-36）、R-ICE 療法（Blood 2004; 103: 3684-8）、CHASER 療法（Cancer Sci 2008; 99: 179-84）、Dose-adjusted EPOCH-R 療法（Ann Oncol 2004; 15: 511-6）、MINE 療法（Ann Oncol 1995; 6: 609-11）、GDP 療法（Cancer 2004; 101: 1835-42）。

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、下記の点等も考慮すると、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- ASCT の適応の可否については、患者の年齢、合併症等に依存しており、効能・効果において対象患者を厳密に定義することは困難であること。
- 本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して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 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）として1回 1.8 mg/kg（体重）を3週間隔で6回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

<用法・用量に関連する注意>

- 副作用発現時の本薬の投与中止・休薬基準について。
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読する旨について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 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>

ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）として1回 1.8 mg/kg（体重）を3週間間隔で6回点滴静注する。初回投与時は90分かけて投与し、忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で投与すること。また、初回投与時は本薬と RIT の同日の投与は避けること。
- 本薬投与による infusion reaction を軽減させるために本薬投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
- 本薬投与により以下の副作用が発現した場合には、症状、重症度等に応じて、以下の基準を目安に、本薬の休薬等を考慮すること。

本薬の投与中止・休薬・減量基準

副作用	程度*	処置
infusion reaction	Grade 1 又は 2	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬又は本薬の投与速度を下げる。症状が回復した場合には、元の投与速度で投与を再開することができる。
	Grade 3	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。症状が回復した場合には、休薬前の投与速度の 1/2 の投与速度で投与を再開することができる。再開後、infusion reaction が認められない場合には、投与速度を 30 分ごとに 50 mg/時ずつ上げることができる。
	Grade 4	投与を中止する。
末梢性ニューロパチー	Grade 2 又は 3 (初発)	症状が回復するまで休薬する。次回投与予定日の 14 日目までに Grade 1 以下に回復した場合には、以降は 1.4 mg/kg に減量して投与する。14 日目までに Grade 1 以下に回復しなかった場合には、投与を中止する。
	Grade 2 又は 3 (再発)	投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
好中球減少	Grade 3 又は 4	好中球数が 1,000 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。
血小板減少	Grade 3 又は 4	血小板数が 75,000 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。

* : Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の検討結果を基に、再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験における本薬の用法・用量を、1 サイクルを 21 日間として、BR との併用で、本薬 1.8 mg/kg を第 1 サイクルは第 2 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に最大 6 サイクル静脈内投与すると設定した。

- 再発又は難治性の FL 又は DLBCL 患者を対象とした GO27834 試験において、RIT との併用で本薬 1.8 又は 2.4 mg/kg Q3W を最大 1 年間投与した結果、①本薬 1.8 mg/kg 群と 2.4 mg/kg 群の間で有効性に明確な差異は認められなかったこと、並びに②本薬 2.4 mg/kg 群において、死亡に至った有害事象、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が多く認められたこと。
- 投与期間について、①GO27834 試験において治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の発現率は、投与期間全体と比較して第 8 サイクルまでで低かったこと、②再発又は難治性の DLBCL 患者に対する BR 投与の有効性及び安全性が検討された臨床試験における投与サイクルの上限が 6 サイクルであったこと (J Clin Oncol 2013; 31: 2103-9 等) から、本薬/BR 投与のサイクル数の上限を 6 サイクルとすることが適切と考えたこと。
- 日本人の B-NHL 患者を対象とした JO29138 試験において、本薬 1.8 mg/kg までの用量の忍容性が認められたこと。また、当該試験及び DCS4968g 試験の結果、本薬の PK に明確な国内外差は認められなかったこと。
- GO29365 試験及び JO40762 試験では、RIT 投与による infusion reaction と本薬投与による infusion reaction を区別して評価するために、第 1 サイクルのみ、本薬の投与を第 2 日目に行うことが適切と考えること。

上記の設定で実施された、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験の結果、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本薬/BR 投与の臨床的有

用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

なお、本薬の投与時期について、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、BR 群と比較して本薬/BR 群で infusion reaction の発現率に明確な差異は認められず、かつ本薬/BR 群で認められた infusion reaction の多くが Grade 1 又は 2 であったこと（7.R.3.5 参照）等から、第 1 サイクルは本薬を 2 日目に投与する旨を用法・用量に設定する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定することについて、申請者の説明を概ね了承した。ただし、第 1 サイクルにおいて、本薬と RIT を同日に投与した際の臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、第 1 サイクルに本薬と RIT を同日に投与することは推奨されないと考える。

以上に加えて、「7.R.3.5 infusion reaction」の項における検討結果等から、添付文書の臨床成績の項に GO29365 試験及び JO40762 試験での第 1 サイクルにおける本薬の投与時期を記載し、用法・用量に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の用法・用量を下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）として 1 回 1.8 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 6 回点滴静注する。初回投与時は 90 分かけて投与し、忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で投与すること。また、初回投与時は本薬と RIT の同日の投与は避けること。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験において、本薬の投与中止・休薬・減量基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であった。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において、GO29365 試験及び JO40762 試験の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。ただし、GO29365 試験及び JO40762 試験では、総ビリルビン値が 3.0 mg/dL 超の場合には 1.5 mg/dL 以下に回復するまで休薬する旨、及び Hy's law（Guidance for industry, Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation、U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration July 2009 に基づき定義）と判断された場合には投与を中止する旨が設定されていたものの、臨床試験において認められた肝機能障害に関連する有害事象の多くは非重篤であったこと（7.R.3.8 参照）等から、肝機能障害が発現した際の用量調節基準については、用法・用量に関連する注意の項に設定しなかった。

また、GO29365 試験及び JO40762 試験では、有害事象により 14 日間を超えて治験薬の投与を延期した場合には、治験薬の投与を中止する旨が設定されていたものの、末梢性ニューロパチー以外の有害事象については、患者の状態に応じて医師が本薬投与の継続の可否を判断することが適切と考えることから、当該内容についても用法・用量に関連する注意の項に設定しなかった。なお、末梢性ニューロパチーについては、①本薬による蓄積毒性と考えられること（CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2017; 6: 401-8 等）、②一定期間で回復しなかった場合には投与を継続することで重症化する可能性があると考えことから、当該内容について、用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する。

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、infusion reaction 発現時の対応については、臨床試験における設定内容に準じた設定内容を設定する必要があると考えることから（7.R.3.5 参照）、副作用発現時の本薬の用量調節基準については、下記のように設定することが適切と判断した。また、用法・用量に関連する注意の項に設定されていた、好中球減少及び血小板減少を発現した際にベンダムスチンを減量する旨の注意喚起については、本薬の添付文書ではなく、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供することが適切であると判断した。

本薬の投与中止・休薬・減量基準

副作用	程度*	処置
infusion reaction	Grade 1 又は 2	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬又は本薬の投与速度を下げる。症状が回復した場合には、元の投与速度で投与を再開することができる。
	Grade 3	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。症状が回復した場合には、休薬前の投与速度の 1/2 の投与速度で投与を再開することができる。再開後、infusion reaction が認められない場合には、投与速度を 30 分ごとに 50 mg/時ずつ上げることができる。
	Grade 4	投与を中止する。
末梢性ニューロパチー	Grade 2 又は 3（初発）	症状が回復するまで休薬する。次回投与予定日の 14 日目までに Grade 1 以下に回復した場合には、以降は 1.4 mg/kg に減量して投与する。14 日目までに Grade 1 以下に回復しなかった場合には、投与を中止する。
	Grade 2 又は 3（再発）	投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
好中球減少	Grade 3 又は 4	好中球数が 1,000 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。
血小板減少	Grade 3 又は 4	血小板数が 75,000 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。

*：Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のよう説明している。

GO29365 試験において、Grade 3 以上の感染症の発現率が高かったこと（7.R.3.3 参照）等を考慮し、本薬/BR 投与を受けた再発又は難治性の DLBCL 患者を対象に、安全性検討事項として感染症を設定し、当該事象の発現状況等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施することを計画している。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定した感染症の GO29365 試験における発現状況を考慮し、それぞれ 350 例及び 6 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者を含めて本薬投与時の安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討結果を踏まえ、骨髄抑制、感染症、末梢性ニューロパチー、infusion reaction、TLS、PML 及び肝機能障害を設定することが適切であると判断した。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 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」及び「7.2 参考資料」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。

7.3.1 国内第Ⅰ相試験（JO29138 試験）

有害事象は、コホート 1 4/4 例（100%）、コホート 2 3/3 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、コホート 1 3/4 例（75.0%）、コホート 2 3/3 例（100%）に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた有害事象は、コホート 1 で腹部不快感、倦怠感、インフルエンザ、鼻咽頭炎及び末梢性感覚ニューロパチー各 2 例（50.0%）、コホート 2 で末梢性感覚ニューロパチー 2 例（66.6%）であった。

重篤な有害事象は、コホート 1 1/4 例（25.0%）、コホート 2 1/3 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート 1 で胆嚢炎 1 例（25.0%）、コホート 2 で白内障 1 例（33.3%）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、コホート 2 1/3 例（33.3%）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、左室機能不全 1 例（33.3%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.2 国内第Ⅱ相試験（JO40762 試験）

有害事象は 35/35 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 33/35 例（94.3%）に認められた。発現率が 20% 以上の有害事象は表 42 のとおりであった。

表 42 20%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)	
	59 例	
	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	35 (100)	31 (88.6)
胃腸障害		
便秘	13 (37.1)	0
悪心	12 (34.3)	0
下痢	9 (25.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	12 (34.3)	0
倦怠感	8 (22.9)	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	16 (45.7)	13 (37.1)
好中球減少症	12 (34.3)	11 (31.4)

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)	
	59 例	
	全 Grade	Grade3 以上
血小板減少症	9 (25.7)	7 (20.0)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	8 (22.9)	1 (2.9)
臨床検査		
血小板数減少	9 (25.7)	7 (20.0)
好中球数減少	8 (22.9)	7 (20.0)
白血球数減少	8 (22.9)	8 (22.9)

重篤な有害事象は 12/35 例 (34.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、急性腎障害及び発熱性好中球減少症各 2 例 (5.7%)、CRP 増加、クレブシエラ菌性肺炎、クレブシエラ性敗血症、サルモネラ性菌血症、血中 LDH 増加、食欲減退、虫垂炎、敗血症性ショック、白血球数減少、疲労及び薬物過敏症各 1 例 (2.9%) であった。このうち、CRP 増加、クレブシエラ菌性肺炎、クレブシエラ性敗血症、サルモネラ性菌血症、血中 LDH 増加、食欲減退、虫垂炎、敗血症性ショック、疲労及び薬物過敏症各 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 7/35 例 (20.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症 2 例 (5.7%)、GGT 増加、血小板減少症、血小板数減少、疲労、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー及び薬物過敏症各 1 例 (2.9%) であった。このうち、好中球減少症 2 例、GGT 増加、血小板減少症、血小板数減少、疲労、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー及び薬物過敏症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (DCS4968g 試験)

7.3.3.1 B-NHL 用量漸増コホート

有害事象は、①0.1 mg/kg 群 4/4 例 (100%)、②0.25 mg/kg 群 3/3 例 (100%)、③0.5 mg/kg 群 6/6 例 (100%)、④1.0 mg/kg 群 4/4 例 (100%)、⑤1.8 mg/kg 群 6/6 例 (100%)、⑥2.4 mg/kg 群 11/11 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、①1/4 例 (25.0%)、②2/3 例 (66.7%)、③5/6 例 (83.3%)、④3/4 例 (75.0%)、⑤5/6 例 (83.3%)、⑥11/11 例 (100%) に認められた。各群で発現率が 40%以上の有害事象は、②で悪心 2 例 (66.7%)、③で便秘、疲労、発熱、咳嗽、呼吸困難及び末梢性感覚ニューロパチー各 3 例 (50.0%)、④で好中球減少症 3 例 (75.0%)、疲労、悪寒、発熱、末梢性感覚ニューロパチー及び寝汗各 2 例 (50.0%)、⑤で好中球減少症及び末梢性感覚ニューロパチー各 4 例 (66.7%)、悪心、下痢、嘔吐、疲労、咳嗽及び鼻閉各 3 例 (50.0%)、⑥で下痢及び好中球減少症各 8 例 (72.7%)、悪心及び発熱各 5 例 (45.5%) であった (①は該当なし)。

重篤な有害事象は、①2/4 例 (50.0%)、②1/3 例 (33.3%)、③2/6 例 (33.3%)、⑤2/6 例 (33.3%)、⑥3/11 例 (27.3%) に認められた (④は該当なし)。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①1/4 例 (25.0%)、③3/6 例 (50.0%)、④1/4 例 (25.0%)、⑤2/6 例 (33.3%)、⑥3/11 例 (27.3%) に認められた (②は該当なし)。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、⑥で末梢性感覚ニューロパチー 2 例 (18.2%) であり (①、③、④及び⑤は該当なし)、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3.2 CLL 用量漸増コホート

有害事象は、①0.25 mg/kg 群 3/3 例 (100%)、②0.5 mg/kg 群 4/4 例 (100%)、③1.0 mg/kg 群 6/6 例 (100%)、④1.8 mg/kg 群 5/5 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、①2/3 例 (66.7%)、②4/4 例 (100%)、③3/6 例 (50.0%)、④5/5 例 (100%) に認められた。各群で発現率が 40%以上の有害事象は、②で疲労、関節痛及び食欲減退各 3 例 (75.0%)、消化不良、貧血、そう痒症及び発疹各 2 例 (50.0%)、④で発熱 4 例 (80.0%)、下痢 3 例 (60.0%)、肺炎及び頭痛各 2 例 (40.0%) であった (①及び③は該当なし)。

重篤な有害事象は、①1/3 例 (33.3%)、②2/4 例 (50.0%)、③4/6 例 (66.7%)、④4/5 例 (80.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、③2/6 例 (33.3%)、④2/5 例 (40.0%) に認められた (①及び②は該当なし)。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認められなかった。

7.3.3.3 拡大コホート

有害事象は 34/34 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 31/34 例 (91.2%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー13 例 (38.2%)、下痢及び好中球減少症各 12 例 (35.3%)、悪心 11 例 (32.4%)、無力症及び発熱各 8 例 (23.5%)、貧血 6 例 (17.6%)、便秘、背部痛、四肢痛、錯感覚、低カリウム血症及び発疹各 5 例 (14.7%)、腹痛、血小板減少症、咳嗽、食欲減退及びそう痒症各 4 例 (11.8%) であった。

重篤な有害事象は 14/34 例 (41.2%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺感染 3 例 (8.8%)、下痢 2 例 (5.9%) であった。このうち、下痢 2 例、肺感染 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 20/34 例 (58.8%) に認められた。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、末梢性感覚ニューロパチー10 例 (29.4%) 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。

7.3.3.4 RIT 併用量漸増コホート

有害事象は 9/9 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 9/9 例 (100%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、悪心、好中球減少症及び末梢性感覚ニューロパチー各 6 例 (66.7%)、発熱 5 例 (55.6%)、下痢、関節痛、骨痛及び高尿酸血症各 4 例 (44.4%)、悪寒、疲労、四肢痛、咳嗽、注入に伴う反応、末梢性運動ニューロパチー、食欲減退、低カリウム血症、そう痒症、寝汗及び血中クレアチニン増加各 3 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は 5/9 例 (55.6%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 2 例 (22.2%) 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 5/9 例 (55.6%) に認められた。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認められなかった。

7.3.4 海外第 I b/II 相試験 (GO29365 試験)

7.3.4.1 第 I b 相パート

有害事象は24/24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23/24例(95.8%)に認められた。発現率が30%以上の有害事象は、悪心14例 (58.3%)、下痢及び疲労各13例 (54.2%)、食

欲減退及び便秘各10例（41.7%）、嘔吐9例（37.5%）であった。

重篤な有害事象は15/24例（62.5%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎3例（12.5%）、発熱性好中球減少症及び敗血症各2例（8.3%）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5/24例（20.8%）に認められた。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血小板減少症2例（8.3%）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。

7.3.4.2 第Ⅱ相ランダム化パート

7.3.4.2.1 DLBCL コホート

有害事象は、本薬/BR 群 39/39 例（100%）、BR 群 38/39 例（97.4%）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、本薬/BR 群 36/39 例（92.3%）、BR 群 33/39 例（84.6%）に認められた。各群で発現率が20%以上の有害事象は、本薬/BR 群で好中球減少症及び貧血各21例（53.8%）、血小板減少症19例（48.7%）、下痢15例（38.5%）、疲労14例（35.9%）、発熱13例（33.3%）、悪心12例（30.8%）、食欲減退10例（25.6%）、末梢性ニューロパチー9例（23.1%）、BR 群で悪心16例（41.0%）、好中球減少症15例（38.5%）、疲労14例（35.9%）、下痢及び血小板減少症各11例（28.2%）、貧血10例（25.6%）、発熱9例（23.1%）、便秘、咳嗽及び食欲減退各8例（20.5%）であった。

重篤な有害事象は、本薬/BR 群25/39例（64.1%）、BR 群24/39例（61.5%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/BR 群で発熱性好中球減少症及び発熱各4例（10.3%）、肺炎3例（7.7%）、敗血症、血小板減少症、貧血及び出血性十二指腸潰瘍各2例（5.1%）、BR 群で発熱性好中球減少症4例（10.3%）、肺炎3例（7.7%）、敗血症、好中球減少症及び多臓器機能不全症候群各2例（5.1%）であった。このうち、本薬/BR 群の発熱性好中球減少症3例、肺炎及び発熱各2例、血小板減少症1例、BR 群の発熱性好中球減少症及び好中球減少症各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、本薬/BR 群13/39例（33.3%）、BR 群6/39例（15.4%）に認められた。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、本薬/BR 群で血小板減少症及び好中球減少症各4例（10.3%）、BR 群で血小板減少症2例（5.1%）であった。このうち、本薬/BR 群の血小板減少症及び好中球減少症各4例、BR 群の血小板減少症1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4.2.2 FL コホート

有害事象は、本薬/BR 群38/38例（100%）、BR 群41/41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、本薬/BR 群35/38例（92.1%）、BR 群38/41例（92.7%）に認められた。各群で発現率が20%以上の有害事象は、本薬/BR 群で悪心22例（57.9%）、好中球減少症17例（44.7%）、下痢及び疲労各16例（42.1%）、便秘及び食欲減退各10例（26.3%）、発熱9例（23.7%）、無力症及び頭痛各8例（21.1%）、BR 群で悪心及び疲労各13例（31.7%）、好中球減少症11例（26.8%）、下痢9例（22.0%）であった。

重篤な有害事象は、本薬/BR 群24/38例（63.2%）、BR 群10/41例（24.4%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/BR 群で発熱性好中球減少症及び肺炎各6例（15.8%）、下痢3例（7.9%）、発熱及び好中球減少症各2例（5.3%）、BR 群で尿路感染2例（4.9%）であった。このうち、本薬/BR 群の発熱性好中球減少症5例、肺炎及び下痢各3例、好中球減少症2例、発熱1例、BR 群の尿路感染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、本薬/BR 群9/38例（23.7%）、BR 群5/41例（12.2%）に認められた。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、本薬/BR 群で好中球減少症2例（5.3%）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。

7.3.4.3 第Ⅱ相拡大パート

7.3.4.3.1 DLBCL 患者

有害事象は 20/20 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 20/20 例（100%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 12 例（60.0%）、下痢及び悪心各 11 例（55.0%）、便秘及び発熱各 9 例（45.0%）、嘔吐及び食欲減退各 8 例（40.0%）、血小板減少症 7 例（35.0%）、好中球減少症及び呼吸困難各 6 例（30.0%）、悪寒、貧血及び低カリウム血症各 5 例（25.0%）、低血圧 4 例（20.0%）であった。

重篤な有害事象は13/20例（65.0%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱及び発熱性好中球減少症各2例（10.0%）であった。このうち、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4/20例（20.0%）に認められた。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認められなかった。

7.3.4.3.2 FL 患者

有害事象は 20/20 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 20/20 例（100%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 13 例（65.0%）、悪心 11 例（55.0%）、下痢 10 例（50.0%）、嘔吐 8 例（40.0%）、便秘及び呼吸困難各 7 例（35.0%）、好中球減少症、頭痛及び食欲減退各 6 例（30.0%）、上気道感染及び末梢性ニューロパチー各 5 例（25.0%）、血小板減少症、貧血及び低マグネシウム血症各 4 例（20.0%）であった。

重篤な有害事象は8/20例（40.0%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症2例（10.0%）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5/20例（25.0%）に認められた。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認められなかった。

7.3.4.4 第Ⅱ相新剤型コホート

有害事象は 42/42 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 41/42 例（97.6%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、悪心 18 例（42.9%）、下痢及び好中球減少症各 14 例（33.3%）、発熱 13 例（31.0%）、食欲減退 12 例（28.6%）、便秘及び嘔吐各 10 例（23.8%）、貧血 9 例（21.4%）であった。

重篤な有害事象は 26/42 例（61.9%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 7 例（16.7%）、敗血症 4 例（9.5%）、発熱 3 例（7.1%）、下痢、気道感染、腫瘍崩壊症候群、脱水、低血圧、尿路感染、背部痛、肺炎及び嘔吐各 2 例（4.8%）であった。このうち、敗血症 4 例、発熱性好中球減少症及び発熱各 3 例、腫瘍崩壊症候群、肺炎及び嘔吐各 2 例、下痢、脱水及び尿路感染各 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 7/42 例（16.7%）に認められた。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、血小板減少症 3 例（7.1%）、敗血症及び末梢性感覚ニューロパチー各 2

例（4.8%）であった。このうち、血小板減少症、敗血症及び末梢性感覚ニューロパチー各2例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第 I b/II 相試験（GO27834 試験）

有害事象は164/167例（98.2%）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148/167例（88.6%）に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、疲労85例（50.9%）、悪心及び下痢各62例（37.1%）、末梢性ニューロパチー50例（29.9%）、好中球減少症43例（25.7%）、便秘41例（24.6%）、末梢性感覚ニューロパチー39例（23.4%）であった。

重篤な有害事象は56/167例（33.5%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症5例（3.0%）、急性腎障害、肺炎、インフルエンザ及び胸水各3例（1.8%）、発熱、下痢、呼吸困難、疲労、心嚢液貯留、胆管閉塞、心房細動、尿路感染及び嚥下障害各2例（1.2%）であった。このうち、発熱性好中球減少症4例、心房細動2例、発熱、急性腎障害、肺炎及び胸水各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46/167例（27.5%）に認められた。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、末梢性感覚ニューロパチー13例（7.8%）、末梢性ニューロパチー10例（6.0%）、末梢性運動ニューロパチー6例（3.6%）、好中球減少症5例（3.0%）、注入に伴う反応2例（1.2%）であった。このうち、末梢性感覚ニューロパチー13例、末梢性ニューロパチー10例、末梢性運動ニューロパチー5例、好中球減少症3例、注入に伴う反応2例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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、本品目の再発又は難治性の DLBCL 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、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する CD79b に結合し、細胞内に取り込まれた後にプロテアーゼによりリンカーが加水分解され、遊離した MMAE がアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の DLBCL 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、本薬の有効性、臨床的位置付け、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)

令和3年2月1日

申請品目

[販 売 名] ①ポライビー点滴静注用 30 mg
 ②ポライビー点滴静注用 140 mg
[一 般 名] ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] ①令和2年7月30日
 ②令和2年6月29日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした2つの臨床試験（①GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び②JO40762 試験）において、それぞれ以下の結果が得られたこと等から、当該患者に対する本薬/BR 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、主要評価項目とされた、PRA 時点³⁶⁾における、Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準（一部改変）³⁷⁾に基づく中央判定による CR 率について、BR 群と比較して本薬/BR 群で高い傾向が認められたこと。
- JO40762 試験において、主要評価項目とされた、PRA 時点³⁶⁾における、Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準（一部改変）³⁷⁾に基づく治験責任医師判定による CR 率について、事前に設定された閾値を上回ったこと。

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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、末梢性ニューロパチー、infusion reaction、TLS、PML 及び肝機能障害であると判断した。

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対して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 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験に組み入れられた患者が ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者であった旨を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、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＞

ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ボラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）として 1 回 1.8mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 6 回点滴静注する。初回投与時は 90 分かけて投与し、忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

＜用法・用量に関連する注意＞

- ・ 本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で投与すること。また、初回投与時は本薬と RIT の同日の投与は避けること。
- ・ 本薬投与による infusion reaction を軽減させるために本薬投与の 30 分～1 時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
- ・ 本薬投与により以下の副作用が発現した場合には、症状、重症度等に応じて、以下の基準を目安に、本薬の休薬等を考慮すること。

本薬の投与中止・休薬・減量基準

副作用	程度*	処置
infusion reaction	Grade 1 又は 2	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬又は本薬の投与速度を下げる。症状が回復した場合には、元の投与速度で投与を再開することができる。
	Grade 3	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。症状が回復した場合には、休薬前の投与速度の 1/2 の投与速度で投与を再開することができる。再開後、infusion reaction が認められない場合には、投与速度を 30 分ごとに 50 mg/時ずつ上げることができる。
	Grade 4	投与を中止する。
末梢性ニューロパチー	Grade 2 又は 3 (初発)	症状が回復するまで休薬する。次回投与予定日の 14 日目までに Grade 1 以下に回復した場合には、以降は 1.4 mg/kg に減量して投与する。14 日目までに Grade 1 以下に回復しなかった場合、投与を中止する。
	Grade 2 又は 3 (再発)	投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
好中球減少	Grade 3 又は 4	好中球数が 1,000 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。
血小板減少	Grade 3 又は 4	血小板数が 75,000 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。

* : Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる

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

申請者は、使用実態下における本薬投与時の感染症の発現状況等を検討することを目的として、本薬/BR 投与を受けた再発又は難治性の DLBCL 患者を対象に、調査予定症例数を 350 例、観察期間を 6 カ月間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、骨髄抑制、感染症、末梢性ニューロパチー、infusion reaction、TLS、PML 及び肝機能障害を設定することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

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、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査について、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査として実施する。

- 本調査の安全性検討事項については、骨髄抑制、感染症、末梢性ニューロパチー、infusion reaction、TLS、PML 及び肝機能障害を設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する上記事象の臨床試験における発現状況等を考慮し、それぞれ 400 例及び 6 カ月間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、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 43 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 44 及び表 45 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 43 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
- 骨髄抑制 - 感染症 - 末梢性ニューロパチー - infusion reaction	- TLS - PML - 肝機能障害 - 生殖毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 44 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 使用成績調査（全例調査） - 製造販売後臨床試験（JO40762 試験の継続試験）	該当なし	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び提供

表 45 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	6 カ月間
調査予定症例数	400 例
主な調査項目	安全性検討事項：骨髄抑制、感染症、末梢性ニューロパチー、infusion reaction、TLS、PML 及び肝機能障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況等

1.6 その他

1.6.1 30 mg 製剤の有効期間について

審査報告（1）の作成時点において継続中であった 30 mg 製剤の長期保存試験について、12 カ月までの試験成績が提出され、申請者は、当該試験成績を基に、30 mg 製剤の有効期間について、以下のように説明している。

30 mg 製剤 3 ロットにおいて、いずれの試験項目についても実施期間を通じて明確な変化は認められなかったことから、30 mg 製剤の有効期間を、一次容器としてブチルゴム栓及びガラスバイアルを用いて、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、12 カ月と設定する。

機構は、申請者の説明を了承した。

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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.2-3）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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

治験依頼者

- 重篤で予測できない副作用等の情報の一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていなかった。

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対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

[用法・用量]

ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）として 1 回 1.8 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 6 回点滴静注する。初回投与時は 90 分かけて投与し、忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

[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. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景

情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分に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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

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

[用法・用量に関連する注意]

1. 本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で投与すること。また、初回投与時は本剤とリツキシマブ（遺伝子組換え）の同日の投与は避けること。
2. 本剤投与による infusion reaction を軽減させるために本剤投与の 30 分～1 時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
3. 本剤投与により以下の副作用が発現した場合には、症状、重症度等に応じて、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

本剤の投与中止・休薬・減量基準

副作用	程度*	処置
infusion reaction	Grade 1 又は 2	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬又は本剤の投与速度を下げる。症状が回復した場合には、元の投与速度で投与を再開することができる。
	Grade 3	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。症状が回復した場合には、休薬前の投与速度の 1/2 の投与速度で投与を再開することができる。再開後、infusion reaction が認められない場合には、投与速度を 30 分ごとに 50 mg/時ずつ上げることができる。
	Grade 4	投与を中止する。
末梢性ニューロパチー	Grade 2 又は 3（初発）	症状が回復するまで休薬する。次回投与予定日の 14 日目までに Grade 1 以下に回復した場合には、以降は 1.4 mg/kg に減量して投与する。14 日目までに Grade 1 以下に回復しなかった場合には、投与を中止する。
	Grade 2 又は 3（再発）	投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
好中球減少	Grade 3 又は 4	好中球数が 1,000 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。
血小板減少	Grade 3 又は 4	血小板数が 75,000 /mm ³ 以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。

*：Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ADCC	antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
Asp	aspartic acid	アスパラギン酸
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BO		ベンダムスチンと OBI の併用投与
BR		ベンダムスチンと RIT との併用
BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDR	complementarity determining region	相補性決定領域
CE-SDS	capillary gel electrophoresis with sodium dodecyl sulfate	キャピラリー SDS ゲル電気泳動
CHASER		シクロホスファミド、シタラビン、デキサメタゾン、エトポシド及び RIT の併用投与
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ球性白血病
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRP	C reactive protein	C 反応性タンパク
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影法
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLBCL	diffuse large B cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EPC	end of production cells	生産培養終了後の細胞
EPOCH-R		エトポシド、プレドニゾロン、ビンクリスチン塩酸塩、シクロホスファミド、ドキシソルビシン及び RIT の併用投与
FcγR	Fcγ Receptor	Fcγ 受容体
FcRn	neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体

略語	英語	日本語
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GDP		ゲムシタビン塩酸塩、デキサメタゾン及びシスプラチンの併用投与
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HBc 抗体	anti-hepatitis B core antigen	
HBs 抗原	hepatitis B surface antigen	
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> -related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HLT	high level term	高位語
HNSTD	highest non-severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	intent-to-treat	
K _d	dissociation constant	解離定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MINE		ミトキサントロン塩酸塩、イホスファミド、メスナ及びエトポシドの併用投与
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas	

略語	英語	日本語
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NE	not evaluable	評価不能
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OBI	obinutuzumab	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRA	primary response assessment	
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTFE		ポリテトラフルオロエチレン
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間に 1 回
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
Δ QTcF		QTcF のベースラインからの変化量
R-DHAP		デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン及び RIT の併用投与
R-ESHAP		プレドニゾロン、エトポシド、シタラビン、シスプラチン及び RIT の併用投与
R-ICE		イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド及び RIT の併用投与
RIT	rituximab	リツキシマブ（遺伝子組換え）
RP2D	recommended phase 2 dose	II 相推奨用量
RP-HPLC	reverse phase-high performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SE-HPLC	size exclusion high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類

略語	英語	日本語
SPD	sum of product of perpendicular dimensions	
STD ₁₀	severely toxic dose in 10% of the animals	供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する投与量
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
UV	ultraviolet-visible absorbance measurement	紫外可視吸光度測定
VZV	varicella zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
オフアツムマブ		オフアツムマブ（遺伝子組換え）
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
シクロホスファミド		シクロホスファミド水和物
申請		製造販売承認申請
総抗体		SGD-1006 結合型 MCDS4409A 及び非結合型 MCDS4409A
ドキソルビシン		ドキソルビシン塩酸塩
ベンダムスチン		ベンダムスチン塩酸塩
本薬		ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）
本薬/BR		本薬と BR との併用
本薬/RIT		本薬と RIT との併用