目次

2.2 緒言 2

2.2　緒言

ポライビー点滴静注用（以下，本剤）はヒト化抗ヒトCD79bモノクローナル抗体（免疫グロブリン G1（IgG1））である MCDS4409A と，強力な有糸分裂阻害剤である monomethyl auristatin E（MMAE）を，プロテアーゼ切断性リンカーである maleimidocaproyl-valine-citrulline-p-aminobenzyloxycarbonyl（mc-vc-PAB）を介して結合させた抗体薬物複合体であるポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）を有効成分として含有する点滴静脈内注射剤である。

CD79bは，形質細胞を除くすべての成熟B細胞上に限定して発現する細胞表面抗原であり，ほぼすべてのB細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病（CLL）を含む大多数のB細胞性悪性腫瘍で発現が認められる[1)]。CD79b に結合した抗体は速やかに細胞内へ移行することから，CD79b は細胞傷害性薬物を標的に送達するために理想的な抗原である[2), 3)]。ポラツズマブ　ベドチンは細胞内へ移行した後，リソソーム酵素によりリンカーが切断されて MMAE を遊離する。MMAE はチューブリンに結合して微小管ネットワークを分断することにより，細胞の分裂と増殖を阻害し，アポトーシスを誘導する[4)-6)]。

本剤の悪性リンパ腫を対象とした海外での臨床開発は，2011年3月から本剤の単剤投与及びリツキシマブとの併用投与の安全性，忍容性，薬物動態（PK）等を検討することを目的として海外第I相非盲検用量漸増試験（DCS4968g 試験）が実施され，再発又は難治性のB 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL） 又はCLL患者に対して本剤0.1～2.4 mg/kg を3週間ごとに投与した際の忍容性及び再発又は難治性のB細胞性NHL患者に対して本剤2.4 mg/kg とリツキシマブを併用した際の忍容性が確認された。
2012年9月から再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL） 患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL） 患者を対象に本剤1.8 mg/kg 又は2.4 mg/kg とリツキシマブ又はオビヌツズマブを併用した際の安全性と有効性を検討することを目的として海外第 Ib/II 相非盲検試験（GO27834試験）が実施された。GO27834試験の安全性データに基づき，2014年9月に米国食品医薬品局（FDA）から本剤2.4 mg/kg 投与の partial clinical hold が通達されたことから，以降の本剤の臨床開発を1.8 mg/kg を最大6～8サイクル投与する用法・用量で実施することとした。
国内では，2014年6月から日本人の再発又は難治性B細胞性NHL患者を対象に本剤の安全性，忍容性，PK を検討することを目的として実施された第 I 相非盲検用量漸増試験（JO29138試験）の結果，本剤1.8 mg/kg を3週間ごとに投与した際の忍容性等が確認された。

悪性リンパ腫の中でも，再発又は難治性の DLBCL については，二次治療として造血幹細胞移植併用大量化学療法（HDC/SCT） の適応とならない多くの患者，HDC/SCT 後に完全奏効（CR）が得られない患者及びHDC/SCT後の再発患者に対する標準治療は確立されておらず治療選択肢は限られており，これらの患者の予後は不良である。したがって，再発又は難治性のDLBCLに対する，より効果の高い新たな治療選択肢に対する医療上の必要性は高い。

2014年10月から再発又は難治性のFL患者及びDLBCL患者を対象に，本剤とベンダムスチン及びリツキシマブ併用（Pola＋BR）療法を併用した際の有効性及び安全性を，ベンダムスチン及びリツキシマブ併用（BR）療法と比較検討することを主たる目的として海外第 Ib/II 相臨床試験（GO29365試験）が実施された。GO29365試験で BR 療法との比較において再発又は難治性の DLBCL 患者に対する Pola + BR 療法の高い有効性が認められたことを受け，国内で日本人の再発又は難治性の DLBCL を対象とした第 II 相臨床試験（JO40762試験）を実施し，日本人における Pola + BR 療法の有効性と安全性を検討した。JO40762試験の結果，Pola + BR 療法が日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者に対しても海外と同様の有効性と安全性が期待できると判断したことから，これらの海外及び国内で実施された臨床試験結果に基づき下記効能・

効果，用法・用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

申請品目	ポライビー点滴静注用30mg，同140mg
申請区分	（1）新有効成分含有医薬品
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1.8mg/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。

参考文献

1) Dornan D, Bennett F, Chen Y, Dennis M, Eaton D, Elkins M, et al. Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. Blood 2009; 114: 2721-9.
2) Polson AG, Calemine-Fenaux J, Chan P, Chang W, Christensen E, Clark S, et al. Antibody-drug conjugates for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: target and linker-drug selection. Cancer Res 2009; 69: 2358-64.
3) Polson AG, Yu SF, Elkins K, Zheng B, Clark S, Ingle GS, et al. Antibody-drug conjugates targeted to CD79 for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. Blood 2007; 110: 616-23.
4) Bai RL, Pettit GR, Hamel E. Binding of dolastatin 10 to tubulin at a distinct site for peptide antimitotic agents near the exchangeable nucleotide and vinca alkaloid sites. J Biol Chem 1990;265: 17141-9.
5) Doronina SO, Toki BE, Torgov MY, Mendelsohn BA, Cerveny CG, Chace GF, et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. Nat Biotechnol 2003; 21: 778-84.
6) Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, Mixan BJ, Klussman K, Chace DF, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. Blood 2003; 102: 1458-65.