

## 審査報告書

令和4年7月1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] ポライビー点滴静注用 30 mg、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] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 令和3年12月10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（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品  
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（31薬）第448号、令和元年11月19日付け薬生薬審発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、本品目の未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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。

### [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

（取消線部削除）

### [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、以下の抗悪性腫瘍剤との併用で、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。~~

○リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンとの併用

○ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用

(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和4年5月20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]	ポライビー点滴静注用 30 mg、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]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	令和3年12月10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 (取消線部削除)

[申請時の用法・用量]	<p><u>〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉</u> ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ (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。</p> <p><u>〈未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉</u> リツキシマブ (遺伝子組換え)、シクロホスファミド、ドキシソルビシン及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンとの併用において、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。</p>
-------------	--

(下線部追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
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 .....	3
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 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
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 .....	4
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	5

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 .....	22
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	22

[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

本薬は、米国 Genentech 社により創製された抗体薬物複合体であり、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。

本邦において、本薬は、2021 年 3 月に「再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

未治療の DLBCL に対する本薬の臨床開発として、海外において、スイス Roche 社により、未治療の DLBCL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GO39942 試験）が 2017 年 11 月から実施された。

EU では、GO39942 試験を主要な試験成績として、2021 年 11 月に未治療の DLBCL に係る一変申請が行われ、現在審査中である。

なお、2022 年 4 月時点において、本薬は未治療の DLBCL に関する効能・効果にて、6 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、上記の GO39942 試験への患者の組入れが 2018 年 4 月から開始された。

今般、GO39942 試験を主要な試験成績として、未治療の DLBCL 患者に対する本薬/R-CHP 投与に係る本薬の一変申請が行われた。

なお、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）。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

### 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 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 27.7 ng/mL<sup>1)</sup>であった。

ヒト血清中の抗ポラツズマブ ベドチン中和抗体の検出は、[ ]由来 [ ]細胞株及び本薬を用いた測定法により行われ、検出感度は 650 ng/mL であった。

### 6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬/R-CHP 投与時について検討された。

#### 6.2.1 海外第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : GO29044 試験 第 II 相パート 本薬/R-CHP 投与群<2013 年 11 月~2018 年 12 月>)

未治療の DLBCL 患者 41 例 (PK 解析対象は 36 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、R-CHP<sup>2)</sup>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、本薬、MMAE、CPA 及び DXR の血漿中濃度等が検討された。

本薬初回投与時における本薬及び MMAE の PK パラメータ (平均値±標準偏差) は以下のとおりであった。また、CPA 及び DXR の血漿中濃度は表 1 のとおりであった。

- 本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  :  $532 \pm 163$  ng/mL 及び  $1,870 \pm 527$  ng·day/mL
- MMAE の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  :  $2.60 \pm 1.02$  ng/mL 及び  $24.5 \pm 11.5$  ng·day/mL

表 1 CPA 及び DXR の血漿中濃度

測定対象	測定時点	n	血漿中濃度 (CPA : µg/mL、DXR : ng/mL)
CPA	第 1 サイクル第 1 日目 CPA 投与直後	22	37.5±24.4
	第 1 サイクル第 1 日目 CPA 投与 23 時間後	25	2.98±1.39
	第 3 サイクル第 1 日目 CPA 投与直後	28	34.8±6.14
	第 3 サイクル第 1 日目 CPA 投与 23 時間後	19	3.17±1.66
DXR	第 1 サイクル第 1 日目 DXR 投与 2 時間後	23	35.4±13.6
	第 1 サイクル第 1 日目 DXR 投与 24 時間後	25	9.13±2.51
	第 3 サイクル第 1 日目 DXR 投与 2 時間後	27	29.3±10.9
	第 3 サイクル第 1 日目 DXR 投与 24 時間後	20	8.68±2.05

平均値±標準偏差

<sup>1)</sup> GO39942 試験における抗 CD79b 抗体の検出感度であり、GO29044 試験における抗 CD79b 抗体の検出感度は 60.1 ng/mL であった。

<sup>2)</sup> RIT 375 mg/m<sup>2</sup>、CPA 750 mg/m<sup>2</sup>、及び DXR 50 mg/m<sup>2</sup> を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与、並びに prednisone (本邦未承認) 100 mg (プレドニゾロン 100 mg の経口投与に代替可能) を各サイクルの第 1~5 日目に経口投与。

## 6.2.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（GO39942 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連並びに MMAE の曝露量と安全性との関連が検討された。なお、当該検討に用いられた本薬及び MMAE の曝露量は、PPK 解析<sup>3)</sup>により推定された。

### 6.2.2.1 曝露量と有効性との関連

本薬の曝露量（第 6 サイクルの AUC）と PFS との関連について、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、本薬の AUC の増加に伴い、PFS が延長することが示唆された。

### 6.2.2.2 曝露量と安全性との関連

本薬及び MMAE の曝露量（第 6 サイクルの  $C_{max}$  及び AUC）と、本薬の減量、休薬又は投与中止に至った有害事象、Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー、並びに Grade 3 以上の好中球減少症、発熱性好中球減少症、感染症、貧血及び血小板減少症の発現率との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、①本薬の AUC の増加に伴い、Grade 3 以上の貧血の発現率が増加すること、②本薬の  $C_{max}$  及び AUC の増加に伴い、Grade 3 以上の血小板減少症及び 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、③MMAE の  $C_{max}$  及び AUC の増加に伴い、Grade 3 以上の好中球減少症、発熱性好中球減少症、感染症、貧血及び血小板減少症の発現率が増加することが示唆された。

## 6.2.3 抗ポラツズマブ ベドチン抗体が本薬の PK に及ぼす影響

海外第 I b/II 相試験（GO29044 試験）及び GO39942 試験において、抗ポラツズマブ ベドチン抗体の発現状況が検討された。GO29044 試験では、本薬初回投与後に抗ポラツズマブ ベドチン抗体が評価された患者（63 例）において、抗ポラツズマブ ベドチン抗体は検出されなかった。また、GO39942 試験では、本薬初回投与後に抗ポラツズマブ ベドチン抗体が評価された患者（427 例）のうち、6 例（1.4%）で抗ポラツズマブ ベドチン抗体が検出された。なお、中和抗体は検出されなかった。

GO39942 試験の本薬/R-CHP 群において、第 4 サイクル第 1 日目の本薬投与前に抗ポラツズマブ ベドチン抗体が陽性の患者（6 例）及び陰性の患者（396 例）の血漿中本薬濃度（中央値（最小値，最大値））は、それぞれ 21.2（12.7, 29.9）及び 17.0（1.09, 218）ng/mL であり、両者の間で明確な差異は認められなかったことから、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、と申請者は説明している。

## 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、受入れ可能と判断した。

## 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 2 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 2 に示す海外第 I b/II 相試験 1 試験が提出された。

<sup>3)</sup> PPK 解析（「令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 ポライビ一点滴静注用 30 mg、同点滴静注用 140 mg」参照）において構築された PPK モデルに対して、GO39942 試験で得られた本薬及び MMAE の PK データ（429 例、本薬：1,122 測定時点、MMAE：1,175 測定時点）に基づき外部バリデーションを実施した PPK モデルにより推定された。

表2 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	GO39942	III	未治療の DLBCL 患者	879 ①440 ②439	①本薬/R-CHP (表3参照) ②R-CHOP (表3参照)	有効性 安全性
参考	海外	GO29044	I b/II	第I b 相パート： B-NHL 患者 第II 相パート： 未治療の DLBCL 患者	84* ①26 ②58	①第I b 相パート：1 サイクルを 21 日間として、R-CHP 又は G-CHP との併用 (表3参照) で、本薬 1.0、1.4、1.8 又は 2.4 mg/kg を各サイクルの第1 日目に静脈内投与 (最大 6 又は 8 サイクル) ②第II 相パート：1 サイクルを 21 日間として、R-CHP 又は G-CHP との併用 (表3参照) で、本薬 1.8 mg/kg を各サイクルの第1 日目に静脈内投与 (最大 6 又は 8 サイクル)	有効性 安全性 PK

\*：本薬/R-CHP が投与された DLBCL 患者は 51 例 (①10 例、②41 例)

各試験における併用投与の用法・用量は、表3のとおりであった。

表3 各併用投与の用法・用量

	用法・用量
本薬/R-CHP	1 サイクルを 21 日間として、第1～6 サイクルには、本薬 1.8 mg/kg、RIT 375 mg/m <sup>2</sup> 、CPA 750 mg/m <sup>2</sup> 及び DXR 50 mg/m <sup>2</sup> を各サイクルの第1 日目に静脈内投与、prednisone (本邦未承認) 100 mg (GO39942 試験では、プレドニゾロン 100 mg の経口若しくは静脈内投与又はメチルプレドニゾロン 80 mg の静脈内投与、GO29044 試験では、プレドニゾロン 100 mg の経口投与に代替可能とされた。) を各サイクルの第1～5 日目に経口投与、第7 及び8 サイクルは RIT 375 mg/m <sup>2</sup> を各サイクルの第1 日目に静脈内投与。
R-CHOP	1 サイクルを 21 日間として、第1～6 サイクルには、RIT 375 mg/m <sup>2</sup> 、CPA 750 mg/m <sup>2</sup> 、VCR 1.4 mg/m <sup>2</sup> (最大 2 mg) 及び DXR 50 mg/m <sup>2</sup> を各サイクルの第1 日目に静脈内投与、prednisone (本邦未承認) 100 mg (プレドニゾロン 100 mg の経口若しくは静脈内投与又はメチルプレドニゾロン 80 mg の静脈内投与に代替可能とされた) を各サイクルの第1～5 日目に経口投与し、第7 及び8 サイクルは RIT を 375 mg/m <sup>2</sup> を各サイクルの第1 日目に静脈内投与。
R-CHP	1 サイクルを 21 日間として、RIT 375 mg/m <sup>2</sup> 、CPA 750 mg/m <sup>2</sup> 及び DXR 50 mg/m <sup>2</sup> を各サイクルの第1 日目に静脈内投与、prednisone (本邦未承認) 100 mg (プレドニゾロン 100 mg の経口投与に代替可能とされた。) を各サイクルの第1～5 日目に経口投与し、6 又は8 サイクル繰り返す。
G-CHP	1 サイクルを 21 日間として、CPA 750 mg/m <sup>2</sup> 及び DXR 50 mg/m <sup>2</sup> を各サイクルの第1 日目に静脈内投与、OBI 1,000 mg を各サイクルの第1 日目 (第1 サイクルのみ第1、8、15 日目) に静脈内投与、prednisone (本邦未承認) 100 mg (プレドニゾロン 100 mg の経口投与に代替可能とされた。) を各サイクルの第1～5 日目に経口投与し、6 又は8 サイクル繰り返す。

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 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する臨床試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国際共同臨床試験

#### 7.1.1.1 国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : GO39942 試験<2017 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 6 月 28 日] >)

未治療の DLBCL 患者<sup>4)</sup> (目標症例数 : 875 例<sup>5)</sup>) を対象に、本薬/R-CHP 投与の有効性及び安全性について、R-CHOP 投与と比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 22 の国又

<sup>4)</sup> IPI スコア 2～5 の患者を組み入れることとされた。

<sup>5)</sup> 875 例の患者のランダム化が終了した時点で中国以外の国又は地域では患者登録を終了することとされた。なお、中国では、中国拡大コホートとして別途追加の中国人患者の登録が継続することとされた。

は地域、211 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、第 1～6 サイクルは、①本薬/R-CHP 群では VCR に対するプラセボ及び R-CHP との併用で、本薬 1.8 mg/kg を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与、②R-CHOP 群では、本薬に対するプラセボ及び R-CHOP を投与することとされ、第 7 及び 8 サイクルはいずれの群でも RIT 375 mg/m<sup>2</sup> 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。

本試験に登録<sup>6)</sup> され、無作為化された 879 例（本薬/R-CHP 群 440 例、R-CHOP 群 439 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/R-CHP 群 45 例、R-CHOP 群 40 例）。ITT 集団のうち、治験薬が投与された 873 例（本薬/R-CHP 群 435 例、R-CHOP 群 438 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/R-CHP 群 44 例、R-CHOP 群 40 例）。

本試験の主要評価項目は、Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく主治医判定による PFS とされ、PFS の解析は少なくとも 236 件<sup>7)</sup> のイベントが観察された時点、又は最後の患者が登録<sup>6)</sup> されてから 24 カ月後のいずれか遅い時点で実施する計画とされた。

有効性について、主要評価項目とされた Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準に基づく主治医判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 4 及び図 1 のとおりであり、R-CHOP 群に対する本薬/R-CHP 群の優越性が検証された。

表 4 PFS の主要解析結果（ITT 集団、主治医判定、2021 年 6 月 28 日データカットオフ）

	本薬/R-CHP 群	R-CHOP 群
例数	440	439
死亡又は増悪数 (%)	107 (24.3)	134 (30.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	33.3 [33.3, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比* <sup>1</sup> [95%CI]		0.73 [0.57, 0.95]
p 値 (両側) * <sup>2</sup>		0.0177

\*1 : IPI スコア (2、3～5)、巨大腫瘍の有無、地理的地域 (西欧・米国・カナダ・オーストラリア、アジア、その他の地域) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、\*2 : 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準両側 0.05

<sup>6)</sup> 中国人患者を対象とした追加の中国拡大コホート (脚注 5 参照) を除く。

<sup>7)</sup> 20 年 月 日付けで治験実施計画書の改訂が行われ、無益性の中間解析の計画が削除されたことに伴い、目標イベント数が 236 件から 228 件に変更された。

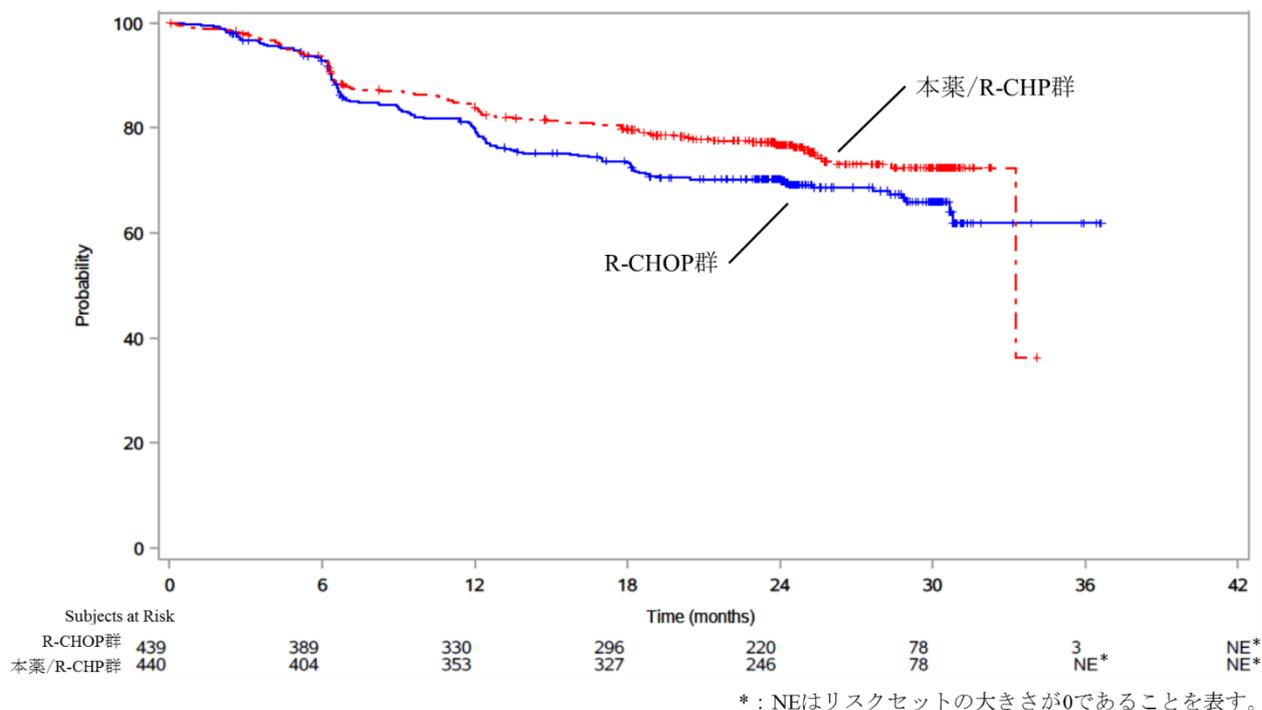


図1 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（ITT集団、主治医判定、2021年6月28日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中<sup>8)</sup>の死亡は、本薬/R-CHP群13/435例（3.0%）、R-CHOP群12/438例（2.7%）に認められた。疾患進行（本薬/R-CHP群0例及びR-CHOP群2例）以外の死因は、本薬/R-CHP群で肺炎及び死亡各4例、敗血症、急性腎障害、呼吸不全、心臓死及び腸管穿孔各1例、R-CHOP群で肺炎3例、敗血症性ショック2例、死亡、敗血症、完全房室ブロック、損傷及び多臓器機能不全症候群各1例であった。このうち、本薬/R-CHP群の肺炎3例、死亡、急性腎障害及び心臓死各1例、R-CHOP群の肺炎2例、敗血症及び多臓器機能不全症候群各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡（本薬/R-CHP群1例）の死因は死亡<sup>9)</sup>であり、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I b/II相試験（CTD 5.3.5.2-1：GO29044試験＜2013年11月～2018年12月＞）

B-NHL患者及び未治療のDLBCL患者（目標症例数：第I b相パート24～30例、第II相パート60例）を対象に、本薬/R-CHP投与及び本薬/G-CHP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、海外11施設で実施された（以下、本審査報告書では、GO29044試験については本薬/R-CHP投与群のみについて記載する）。

本試験に登録された患者のうち、50例（用量漸増コホート：10例、拡大コホート：40例）に本薬/R-CHPが投与され、安全性の解析対象とされた。

<sup>8)</sup> 治験薬投与終了後90日後まで又は新たなリンパ腫治療の開始のいずれか早い日までが追跡期間とされた。

<sup>9)</sup> 61歳、男性、DLBCL Stage IVの患者。合併症の高血圧及び糖尿病はコントロール良好であり、スクリーニング時の心電図及び心臓超音波検査で異常は認められなかったが、本薬/R-CHP投与開始後22日目に自宅で死亡しているのが確認された。剖検は実施されず、監察医はうっ血性心不全により死亡したと判断した。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、1/50 例（2.0%）に認められ、死因は心房細動 1 例であり、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、未治療の DLBCL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GO39942 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、GO39942 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、未治療の DLBCL 患者に対して、本薬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、GO39942 試験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。

GO39942 試験が計画された 2017 年当時の ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2015; 26: 116-25）等において、未治療の DLBCL 患者に対する標準的な治療として、R-CHOP 投与が推奨されていたことから、GO39942 試験の対照群として R-CHOP 群を設定した。

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、GO39942 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。

未治療の DLBCL に対する治療の目的は治癒又は長期の寛解を達成することであり、PFS の延長は、病勢進行の遅延だけではなく、次治療までの期間の延長も期待され（Ann Oncol 2018; 29: 1822-7）、臨床的に意義があると考えられることから、GO39942 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、未治療の DLBCL に対する治療は延命を期待して実施されることを考慮すると OS の結果も重要と考えることから、本薬/R-CHP 投与の有効性については、主要評価項目とされた Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準に基づく主治医判定による PFS の結果を中心に評価し、OS の結果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

GO39942 試験において主要評価項目とされた、Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準に基づく主治医判定による PFS について、R-CHOP 群に対する本薬/R-CHP 群の優越性が検証された(7.1.1.1 参照)。

また、GO39942 試験では、評価項目間の検定の多重性を調整するため、主要評価項目において優越性が検証された場合に、副次評価項目について、①主治医判定による EFS<sub>eff</sub>、②中央判定による治療終了時<sup>10)</sup>の CR の割合及び OS の順で、階層的に仮説検定を実施する計画とされた<sup>11)、12)</sup>。その結果、上記①の解析では優越性が検証されたものの、上記②のいずれの評価項目の解析でも優越性は検証されなかった。なお、中央判定による PFS の解析は実施されなかった。

副次評価項目とされた OS の中間解析（データカットオフ日：2021 年 6 月 28 日）の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 5 及び図 2 のとおりであった。

表 5 OS の中間解析結果 (ITT 集団、2021 年 6 月 28 日データカットオフ)

	本薬/R-CHP 群	R-CHOP 群
例数	440	439
死亡数 (%)	53 (12.0)	57 (13.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.94 [0.65, 1.37]	
p 値 (両側)*2	0.7524	

\*1: IPI スコア (2、3~5)、巨大腫瘤病変の有無、地理的地域 (西欧・米国・カナダ・オーストラリア、アジア、その他の地域) により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、\*2: 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)

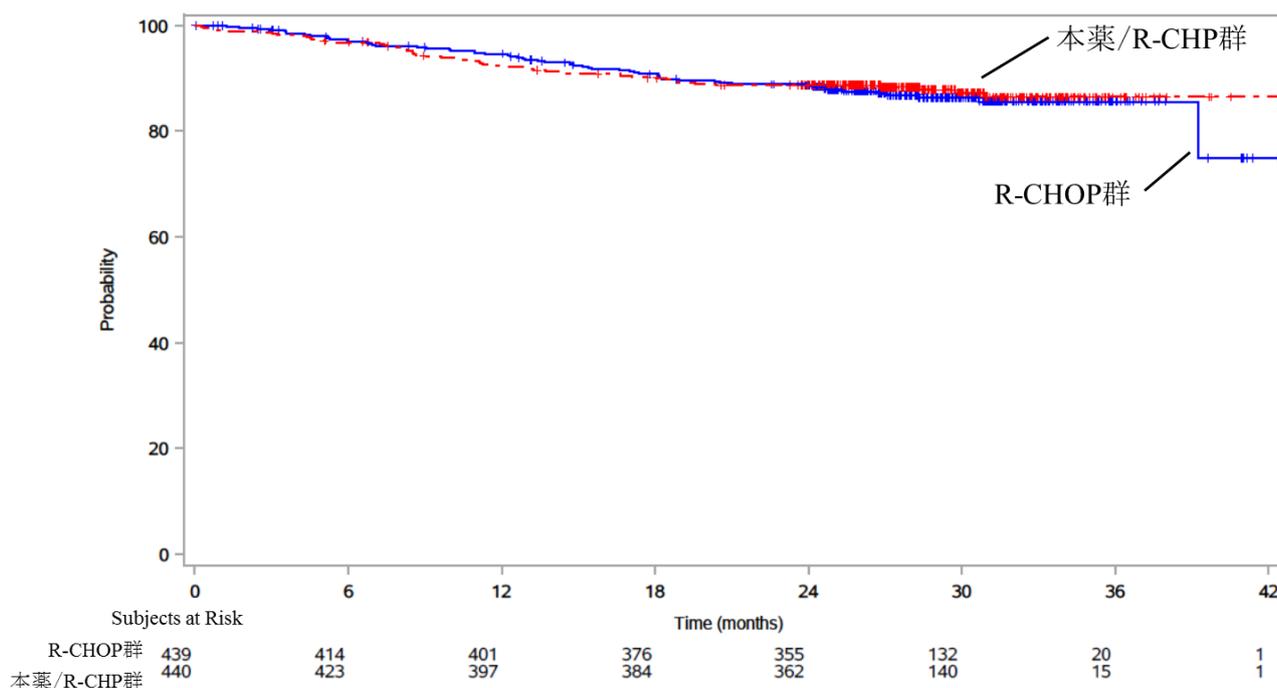


図 2 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2021 年 6 月 28 日データカットオフ)

<sup>10)</sup> 予定された治験薬投与の投与終了時点。

<sup>11)</sup> 20██年██月██日付で治験実施計画書の改訂が行われ、副次評価項目の階層的な仮説検定の手順が変更された (①中央判定による治療終了時の CR の割合、②主治医判定による EFS<sub>eff</sub>、③2 年 PFS 率、④OS の順から、①主治医判定による EFS<sub>eff</sub>、②中央判定による治療終了時の CR の割合及び OS の順に解析することへ変更)。

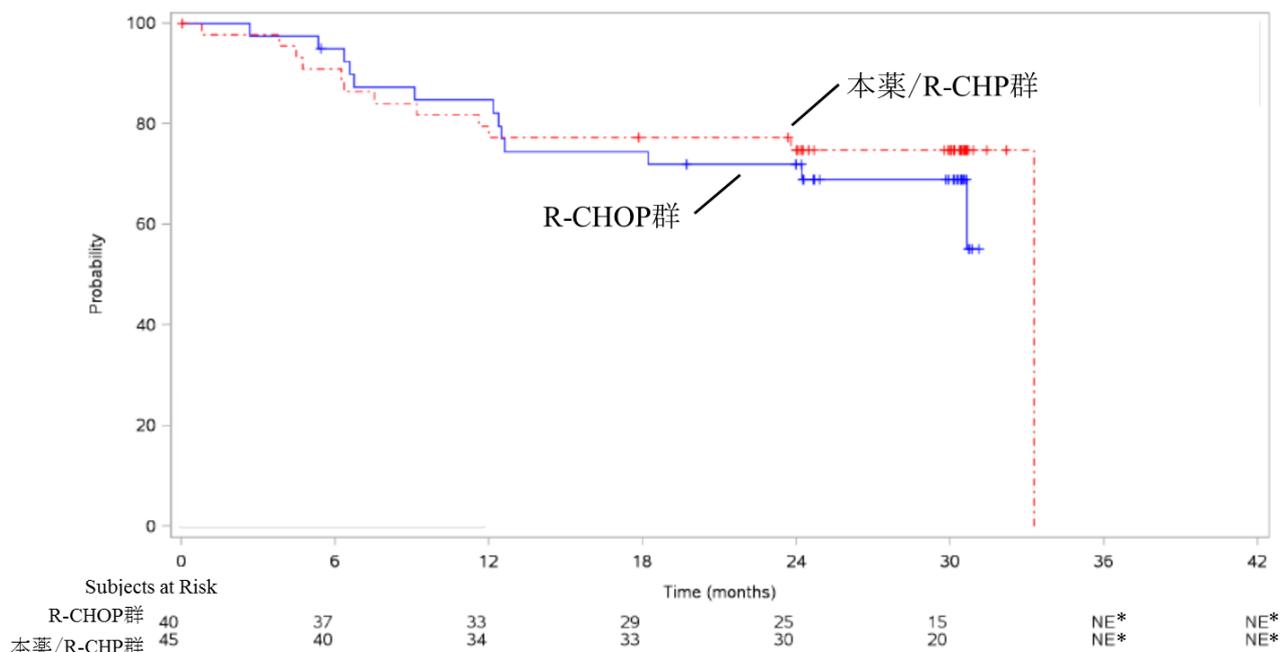
<sup>12)</sup> ②において優越性が検証された場合、「中央判定による治療終了時の CR の割合」と「OS」において片側有意水準をそれぞれ 0.005 及び 0.02 とした検定を行い、いずれかの評価項目において優越性が検証されれば、もう一方の評価項目については片側有意水準 0.025 で再度検定を行うことが可能な計画とされた。また、OS については、PFS の主要解析時点で中間解析が実施され、178 件の OS イベントが認められた時点で最終解析を実施する計画とされた。なお、解析時点間の多重性の調整には、Haybittle-Peto 法を用いることとされた。

また、GO39942 試験の日本人集団における、Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準に基づく主治医判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 3 のとおりであった。

表 6 日本人集団における PFS の解析結果 (ITT 集団、主治医判定、2021 年 6 月 28 日データカットオフ)

	本薬/R-CHP 群	R-CHOP 群
例数	45	40
死亡又は増悪数 (%)	12 (26.7)	13 (32.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	33.3 [NE, NE]	NE [30.7, NE]
ハザード比* [95%CI]	0.81 [0.35, 1.87]	

\* : IPI スコア (2、3~5)、巨大腫瘍病変の有無、地理的地域 (西欧・米国・カナダ・オーストラリア、アジア、その他の地域) により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出



\* : NEはリスクセットの大きさが0であることを表す。

図 3 日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、主治医判定、2021 年 6 月 28 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。

下記の点等から、GO39942 試験の対象患者に対する本薬/R-CHP 投与の有効性は示されたと判断した。

- GO39942 試験において、主要評価項目とされた Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準に基づく主治医判定による PFS について、R-CHOP 群に対する本薬/R-CHP 群の優越性が検証され、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義があると考えられること。
- GO39942 試験において、副次評価項目とされた OS の中間解析の結果、R-CHOP 群と比較して本薬/R-CHP 群で OS が明確に短縮する傾向は認められなかったこと。
- GO39942 試験における日本人患者数が限られており評価には限界があるものの、当該試験の日本人集団での PFS の結果に加えて、以下の点等を考慮すると、日本人患者に対しても本薬/R-CHP 投与の有効性は期待できると考えること。
  - DLBCL の診断及び治療体系、並びに本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (「令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 ポライビー点滴静注用 30 mg、同点滴静注用 140 mg」参照)。

- 本薬の既承認の効能・効果において、有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「令和3年2月2日付け審査報告書 ポライビー点滴静注用 30mg、同点滴静注用 140mg」参照）。

### 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、未治療のDLBCL患者に対する本薬/R-CHP投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（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。

#### 7.R.3.1 本薬/R-CHP投与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、GO39942試験（データカットオフ日：2021年6月28日）において認められた安全性情報を基に、本薬/R-CHP投与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。

GO39942試験における安全性の概要は、表7のとおりであった。

表7 安全性の概要（GO39942試験）

	全体集団		例数 (%) 日本人集団		外国人集団	
	本薬/R-CHP 群	R-CHOP 群	本薬/R-CHP 群	R-CHOP 群	本薬/R-CHP 群	R-CHOP 群
	435 例	438 例	44 例	40 例	391 例	398 例
全有害事象	426 (97.9)	431 (98.4)	44 (100)	39 (97.5)	382 (97.7)	392 (98.5)
Grade 3以上の有害事象	264 (60.7)	262 (59.8)	32 (72.7)	29 (72.5)	232 (59.3)	233 (58.5)
死亡に至った有害事象	13 (3.0)	10 (2.3)	1 (2.3)	0	12 (3.1)	10 (2.5)
重篤な有害事象	148 (34.0)	134 (30.6)	10 (22.7)	9 (22.5)	138 (35.3)	125 (31.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象*1	13 (3.0)	14 (3.2)	1 (2.3)	1 (2.5)	12 (3.1)	13 (3.3)
治験薬の休薬に至った有害事象*2	103 (23.7)	111 (25.3)	13 (29.5)	9 (22.5)	90 (23.0)	102 (25.6)
治験薬の減量に至った有害事象*3	40 (9.2)	57 (13.0)	4 (9.1)	5 (12.5)	36 (9.2)	52 (13.1)

\*1：すべての治験薬の投与中止、\*2：いずれか1剤以上の治験薬の休薬、\*3：いずれか1剤以上の治験薬の減量

GO39942試験において、R-CHOP群と比較して本薬/R-CHP群で発現率が10%以上高かった有害事象は、下痢（本薬/R-CHP群：134例（30.8%）、R-CHOP群：88例（20.1%）、以下、同順）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、発熱性好中球減少症（60例（13.8%）、35例（8.0%））であった。同様に、発現率が高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象は、肺炎（4例（0.9%）、3例（0.7%））及び死亡（4例（0.9%）、1例（0.2%））であった。同様に、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（43例（9.9%）、28例（6.4%））及び下痢（11例（2.5%）、2例（0.5%））であった。同様に、発現率が5%以上高かったすべての治験薬の投与中止に至った有害事象、いずれか1剤以上の休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

GO39942試験の本薬/R-CHP群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が15%以上高かった有害事象は、好中球減少症（日本人患者31例（70.5%）、外国人患者103例（26.3%）、以下、同順）、便秘（23例（52.3%）、102例（26.1%））、末梢性感覚ニューロパチー（22例（50.0%）、63例（16.1%））、

脱毛症（21例（47.7%）、85例（21.7%））、白血球減少症（17例（38.6%）、18例（4.6%））、食欲減退（17例（38.6%）、54例（13.8%））、味覚不全（13例（29.5%）、36例（9.2%））、血小板減少症（12例（27.3%）、27例（6.9%））及び倦怠感（9例（20.5%）、13例（3.3%））であった。同様に、発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症（29例（65.9%）、94例（24.0%））及び白血球減少症（14例（31.8%）、11例（2.8%））であった。同様に、発現率が10%以上高かったすべての治験薬の投与中止に至った有害事象、いずれか1剤以上の休薬に至った有害事象、減量に至った有害事象、並びに発現率が高く、かつ複数例に認められた重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、未治療のDLBCL患者に対する本薬/R-CHP投与と、既承認の再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした本薬/BR投与との間における安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

未治療のDLBCL患者を対象としたGO39942試験の本薬/R-CHP群、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）、及び再発又は難治性のDLBCL又はFL患者を対象とした海外第Ib/II相試験（GO29365試験）の第II相パートのDLBCLコホートにおける安全性の概要は表8のとおりであった。

表8 安全性の概要（GO39942試験、JO40762試験及びGO29365試験）

	例数（%）		
	GO39942試験 本薬/R-CHP投与群 435例	JO40762試験 （本薬/BR投与） 35例	GO29365試験の第II相ランダム化パート DLBCLコホート 本薬/BR投与群 39例
全有害事象	426（97.9）	35（100）	39（100）
Grade 3以上の有害事象	264（60.7）	31（88.6）	33（84.6）
死亡に至った有害事象	52（12.0）	0	9（23.1）
重篤な有害事象	148（34.0）	12（34.3）	25（64.1）
治験薬の投与中止に至った有害事象 <sup>*1</sup>	13（3.0）	6（17.1）	12（30.8）
治験薬の休薬に至った有害事象 <sup>*2</sup>	103（23.7）	18（51.4）	21（53.8）
治験薬の減量に至った有害事象 <sup>*3</sup>	40（9.2）	6（17.1）	7（17.9）

\*1：すべての治験薬の投与中止、\*2：いずれか1剤以上の治験薬の休薬、\*3：いずれか1剤以上の治験薬の減量

JO40762試験及びGO29365試験と比較してGO39942試験の本薬/R-CHP群で発現率が10%以上高かった有害事象は、脱毛症（GO39942試験：106例（24.4%）、JO40762試験：1例（2.9%）、GO29365試験：0例、以下、同順）であった。同様に、発現率が高く複数例に認められた死亡に至った有害事象は、死亡（4例（0.9%）、0例、0例）であった。同様に、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれか1剤以上の治験薬の減量に至った有害事象、並びに発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象及びいずれか1剤以上の治験薬の休薬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。

GO39942試験において、R-CHOP群と比較して本薬/R-CHP群で発現率が高かった有害事象については、本薬/R-CHP投与時に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/R-CHP 投与の安全性の国内外差について、GO39942 試験に組み入れられた日本人患者数は限られていることから、明確に結論付けることには限界があるものの、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は注意が必要である。

また、未治療の DLBCL 患者と、既承認の効能・効果である再発又は難治性の DLBCL 患者における安全性の比較について、併用薬等が異なることから評価には限界があるものの、JO40762 試験及び GO29365 試験と比較して GO39942 試験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る。

しかしながら、上記の事象は概ね本薬又は R-CHP 投与で既知の有害事象であること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に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、未治療の DLBCL 患者において本薬/R-CHP 投与は忍容可能と判断した。

#### 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、「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/R-CHP 投与の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン<sup>13)</sup> 及び臨床腫瘍学の代表的な教科書<sup>14)</sup> における、未治療の DLBCL に対する本薬/R-CHP 投与の記載内容はなかった。

申請者は、未治療の DLBCL に対する本薬/R-CHP 投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

未治療の DLBCL 患者に対する治療について、国内外の診療ガイドライン<sup>13)</sup> では、R-CHOP 投与が標準的治療として推奨されている。以上のような状況において、R-CHOP を対照とした GO39942 試験において、未治療の DLBCL 患者に対する本薬/R-CHP 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬/R-CHP 投与は当該患者において最も優先して検討すべき標準的治療として位置付けられると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GO39942 試験において、未治療の DLBCL 患者に対する本薬/R-CHP 投与の臨床的有用性が示されたことから、本薬/R-CHP 投与は当該患者に対する標準的治療の一つとして位置付けられると考える。しかしながら、GO39942 試験において、R-CHOP 群と比較して本薬/R-CHP 群で OS の延長が示されてい

<sup>13)</sup> 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）、NCCN ガイドライン（v.3.2022）

<sup>14)</sup> DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 11th edition（Wolters Kluwer, 2018, USA）、The American Cancer Society's Oncology in Practice: Clinical Management. 1st Edition（Wiley-Blackwell, 2018, USA）、Hematology: Basic Principles And Practice. 7th Edition（Elsevier, 2018, USA）、Wintrobe's Clinical Hematology, 14<sup>th</sup> Edition（Wolters Kluwer, 2018, USA）、血液学レジデントマニュアル第 3 版, 2019（医学書院）、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 12 版, 2022（朝倉書店）。

ないこと等を考慮すると、本薬/R-CHP 投与と R-CHOP 投与との使い分けについて明確に結論付けることは困難であり、それぞれの薬剤の有効性及び安全性、個々の患者の状態等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものとする。

#### 7.R.4.2 本薬/R-CHP 投与の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬/R-CHP 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。

GO39942 試験では、DLBCL 患者のうち、試験計画時の標準的な治療である R-CHOP では十分な治療効果が得られない可能性があり、また R-CHOP を上回る治療の開発が求められている患者集団である DLBCL の予後指標である IPI スコア<sup>15)</sup> (N Engl J Med 1993; 329: 987-94) が 2~5 の患者を組み入れた。GO39942 試験の結果、本薬/R-CHP 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) ことから、当該患者に対する本薬/R-CHP 投与は推奨される。

また、GO39942 試験の対象とされなかった IPI スコアが 0 又は 1 の患者についても、下記の点等を考慮すると、本薬/R-CHP 投与の投与対象になると考える。ただし、GO39942 試験の対象が IPI スコア 2~5 の患者であったことは添付文書の臨床成績の項に記載し、医療現場に適切に情報提供する。

- 未治療で IPI スコアが 0 又は 1 の DLBCL に対しても薬物治療の介入が推奨されており、IPI スコア 2~5 の DLBCL との間で治療体系は同一であること (NCCN ガイドライン (v.1.2022)、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) 等)。
- 本薬の標的分子である CD79b は DLBCL の病期又はサブタイプによらず B 細胞に発現することが報告されており (Immunol Invest 2006; 35: 93-114、Leukemia 2015; 29: 1578-86)、IPI スコアによらず CD79b の発現が認められることから、本薬の作用機序を考慮すると、本薬の有効性は IPI スコアによらず期待できると考えること。
- GO39942 試験と前治療歴、併用薬等が異なることから評価には限界があるものの、①再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした海外第 I b/II 相試験 (GO29365 試験) の第 II 相パートの DLBCL コホート、並びに②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) における、IPI スコアが 0 又は 1 の集団及び全体集団 (0~5) の本薬/BR 投与の奏効率は、それぞれ①77.8% (7/9 例) 及び 45.0% (18/40 例)、並びに②100% (3/3 例) 及び 42.9% (15/35 例) であり、IPI スコアが 0 又は 1 の患者においても本薬の一定の有効性が期待できると考えること。
- IPI スコアが 0 又は 1 であっても、予後不良な患者集団が存在し、GO39942 試験の結果から、IPI 以外のハイリスク因子を含めた様々な背景因子を持つ未治療の DLBCL の全体集団で有効性が認められており、IPI スコアが 0 又は 1 の患者に対しても本薬/R-CHP 投与の有効性が期待できること。

以上より、臨床試験で対象とされた患者の IPI スコアを添付文書の臨床成績の項に記載し、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「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」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。

<sup>15)</sup> IPI スコア [0 又は 1: 低リスク、2: 低中間リスク、3: 高中間リスク、4 又は 5: 高リスク] (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))。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/R-CHP 投与の投与対象に関する上記の申請者の説明に加え、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であること等も考慮すると、添付文書の臨床成績の項に GO39942 試験の対象患者を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、既承認の効能・効果と同じく、下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を申請どおり「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」とすることは可能と判断した。

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

### 7.R.5 用法・用量について

本一変申請において、用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、表 9 のように設定されていた。

表 9 用法・用量及び用法・用量に関連する注意（申請者（案））

用法・用量（下線部追加）	用法・用量に関連する注意（下線部追加、取消線部削除）
<p>&lt;再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫&gt; ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（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。</p> <p>&lt;未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫&gt; リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド、ドキシソルビシン及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンとの併用において、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、患者の状態により適宜減量する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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、<del>初回投与時は本薬とリツキシマブ（遺伝子組換え）の同日の投与は避けること。</del></li> <li>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。また、<del>副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本薬の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。</del></li> <li>副作用発現時の本薬の投与中止・休薬・減量の目安として、本薬/R-CHP 投与（未治療の DLBCL 患者）において、末梢性ニューロパチーが発現した際の目安が新たに追加された。</li> </ul>

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、並びに本項及び「7.R.5.2 本薬の用量調節について」の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、表 9 の申請者が提示した案から記載整備し、それぞれ表 10 及び表 11 のように設定することが適切であると判断した。

表 10 用法・用量及び用法・用量に関連する注意（審査報告（1）作成時点の機構（案））

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>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、以下の抗悪性腫瘍剤との併用で、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。</p> <p>○リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンとの併用</p> <p>○ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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、解熱鎮痛剤の前投与を考慮すること。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。</li> <li>副作用発現時の本薬の投与中止・休薬・減量の目安（表 11）</li> </ul>

表 11 本薬の投与中止・休薬・減量基準

副作用	程度*	用量調節及び処置
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	<ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合>	
	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。
	<リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩及びプレドニゾン又はメチルプレドニゾンとの併用の場合>	
	Grade 2	感覚性：1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg で、次回投与日までに Grade 2 が持続又は再発した場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、投与を中止する。
		運動性：Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg の場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、投与を中止する。
Grade 3	感覚性：Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg の場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、投与を中止する。	
	運動性：Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg の場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、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 <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 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、本薬の申請用法・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、未治療の DLBCL 患者を対象とした GO39942 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、R-CHP との併用で、本薬 1.8 mg/kg を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与（最大 6 サイクル）すると設定した。

- 再発又は難治性の FL 又は DLBCL 患者を対象とした海外第 I b/II 相試験（GO27834 試験）において、RIT との併用で、本薬 1.8 又は 2.4 mg/kg を Q3W で投与した結果、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が、本薬 1.8 mg/kg 群では安全性には大きな問題は認められなかったこと。
- 投与期間について、以下の点から、本薬/R-CHP 投与のサイクル数の上限を 6 サイクル<sup>16)</sup> とすることが適切と考えたこと。

<sup>16)</sup> RIT 投与については、ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2015; 26: 116-25）において、DLBCL に対して 6 又は 8 サイクルの CHOP（CPA、DXR、VCR 及び prednisone（本邦未承認）の併用）投与と併用する場合は、8 サイクル投与することが推奨されていたことから、第 7 及び 8 サイクルは単独で投与することとされた。

- 未治療の CD20 陽性の B-NHL の高齢患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (RICOVER-60 試験) において、R-CHOP 投与を 6 又は 8 サイクル実施した結果、6 サイクル投与群と 8 サイクル投与群との間で有効性に明確な差異は認めなかったこと (Lancet Oncol 2008, 9: 105-16)。
- 本薬/R-CHP 投与及び R-CHOP 投与において、本薬又は VCR による神経毒性等の蓄積毒性のリスクがあると考えたこと。

上記の設定で実施された GO39942 試験の結果、未治療の DLBCL 患者に対する本薬/R-CHP 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。

また、申請者は、本一変申請において、既承認の添付文書の用法・用量に関連する注意の項で設定されていた infusion reaction に係る注意喚起に対して、①第 1 サイクル (初回投与時) に本薬と RIT の同日の投与は避ける旨の注意喚起を削除すること、及び②副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮する旨を追加することの適切性について、それぞれ以下のように説明している。

- 上記①について：

本薬の初回承認時には、第 1 サイクル (初回投与時) に本薬と 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から、用法・用量に関連する注意の項で、初回投与時は本薬と RIT の同日の投与は避ける旨の注意喚起が設定された (「令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 ポライビ一点滴静注用 30 mg、同点滴静注用 140 mg」参照)。しかしながら、GO39942 試験では、第 1 サイクル (初回投与時) から本薬と RIT を同日 (第 1 日目) に投与することとされ、当該試験において本薬と RIT の同日投与の忍容性が確認されたことから、初回投与時には本薬と RIT の同日の投与は避ける旨の注意喚起を行う必要はないと考える。

- 上記②について：

既承認の再発又は難治性の DLBCL に対する本薬と併用する薬剤 (本薬/BR 投与) には副腎皮質ホルモン剤が含まれていなかったことから、本薬投与による infusion reaction を軽減させるために、副腎皮質ホルモン剤を前投与する旨の注意喚起が設定されていた。しかしながら、本薬/R-CHP 投与には副腎皮質ホルモン剤であるプレドニゾン又はメチルプレドニゾンが含まれており、GO39942 試験ではプレドニゾン又はメチルプレドニゾンを infusion reaction に対する前投薬としても用いることも可能とした。その結果、GO39942 試験の本薬/R-CHP 群で認められた infusion reaction の多くが Grade 1 又は 2 であったことから、本薬/R-CHP 投与時には当該レジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤を前投与することで対処可能であり、併用療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれていない場合にのみ副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮する旨を、用法・用量に関連する注意の項で注意喚起することとした。

なお、再発又は難治性の DLBCL に係る用法・用量のうち、本薬と併用する「ベンダムスチン塩酸塩」について、本邦では塩酸塩及び塩酸塩水和物の製剤がいずれも承認されていることを踏まえ、本一変申請において「ベンダムスチン塩酸塩」から「ベンダムスチン塩酸塩製剤」と記載整備する。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、未治療の DLBCL 患者に対する本薬の用量調節基準の設定根拠について、以下のように説明している。

GO39942 試験における本薬の用量調節基準は、既承認の本薬/BR 投与に係る臨床試験と概ね同様の設定であり、本薬/R-CHP 投与も当該基準に従うことにより忍容可能であったことから、本薬/R-CHP 投与にかかる本薬の用量調節基準は既承認の効能・効果時と同様の内容を設定した。ただし、末梢性ニューロパチーについては、下記の点等を考慮し、既承認の BR 投与に係る臨床試験とは異なり、GO39942 試験においては下表のとおり設定した。その結果、未治療の DLBCL 患者における本薬/R-CHP 投与において当該基準に従うことにより本薬の忍容性が確認されたことから、末梢性ニューロパチーについては、下表の用量調節基準を設定することとした。

- 再発又は難治性の DLBCL 患者では前治療薬の影響により、本薬投与による末梢性ニューロパチーが発現しやすいと考えられる一方、未治療の DLBCL 患者では前治療薬の影響がないため、末梢性ニューロパチーの発現頻度は低くなると想定されたことから、再発又は難治性の DLBCL 及び未治療の DLBCL を分けて基準を設定することが適切であると考えたこと。
- 未治療の DLBCL 患者において、感覚性ニューロパチーと比較して、運動性ニューロパチーは患者の日常の機能に重大な影響（筋力低下、歩行障害等）を及ぼす可能性があることを考慮すると、感覚性ニューロパチーと運動性ニューロパチーについてはそれぞれ別の基準を設定することが望ましいと考えたこと。

Grade 2	感覚性：1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg で、次回投与日までに Grade 2 が持続又は再発した場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、投与を中止する。
	運動性：Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg の場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、投与を中止する。
Grade 3	感覚性：Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg の場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、投与を中止する。
	運動性：Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg の場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、投与を中止する。
Grade 4	投与を中止する。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、未治療の DLBCL 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- GO39942 試験の本薬/R-CHP 群と既承認の効能・効果における本薬/BR 投与時との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.R.3 参照）。
- GO39942 試験の本薬/R-CHP 群の結果から、本薬の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められていないと考えること（7.R.3 参照）。

- 再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした使用成績調査（目標症例数：400 例）は実施中であるものの、日本人患者における本薬の投与経験は一定程度得られており、また、現時点までに収集された日本人患者での本薬の安全性情報<sup>17)</sup> について下記の点を考慮すると、現時点で、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。
  - 直接的な比較には限界があるものの、既承認の効能・効果における本薬/BR 投与の臨床試験と比較して、本調査の安全性検討事項に設定した事象（骨髄抑制、末梢性ニューロパチー、感染症、infusion reaction、TLS、PML 及び肝機能障害）の発現状況（全 Grade 及び Grade 3 以上）について、発現率が高い傾向は認められていないこと。
  - 上記事象以外の事象についても、未知の事象も含め、本調査において新たな注意喚起又は検討が必要な事象は認められていないこと。
- 海外の製造販売後において一定の使用経験があり、本薬投与時の新たな安全性に関する懸念は認められないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 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 国際共同第Ⅲ相試験（GO39942 試験）

有害事象は本薬/R-CHP 群で 426/435 例（97.9%）、R-CHOP 群で 431/438 例（98.4%）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/R-CHP 群で 419/435 例（96.3%）、R-CHOP 群で 414/438 例（94.5%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 12 のとおりであった。

<sup>17)</sup> 令和 4 年 2 月 18 日までに 1,625 例が登録され、調査票回収対象となる症例（令和 3 年 11 月 30 日までに投与が開始された症例）は 1,351 例であった。また、令和 4 年 2 月 18 日までに調査票が固定された 103 例のうち、本薬未投与例 1 例を除く 102 例に対して安全性解析が実施された。

表 12 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/R-CHP 群 435 例		R-CHOP 群 438 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	426 (97.9)	264 (60.7)	431 (98.4)	262 (59.8)
胃腸障害				
悪心	181 (41.6)	5 (1.1)	161 (36.8)	2 (0.5)
下痢	134 (30.8)	17 (3.9)	88 (20.1)	8 (1.8)
便秘	125 (28.7)	5 (1.1)	127 (29.0)	1 (0.2)
嘔吐	65 (14.9)	5 (1.1)	63 (14.4)	3 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	112 (25.7)	4 (0.9)	116 (26.5)	11 (2.5)
発熱	68 (15.6)	6 (1.4)	55 (12.6)	0
無力症	53 (12.2)	7 (1.6)	53 (12.1)	2 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	41 (9.4)	1 (0.2)	48 (11.0)	5 (1.1)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	134 (30.8)	123 (28.3)	143 (32.6)	135 (30.8)
貧血	125 (28.7)	52 (12.0)	114 (26.0)	37 (8.4)
発熱性好中球減少症	62 (14.3)	60 (13.8)	35 (8.0)	35 (8.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	56 (12.9)	0	53 (12.1)	0
呼吸困難	48 (11.0)	4 (0.9)	36 (8.2)	4 (0.9)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	105 (24.1)	2 (0.5)	99 (22.6)	3 (0.7)
末梢性感覚ニューロパチー	85 (19.5)	2 (0.5)	94 (21.5)	0
頭痛	56 (12.9)	1 (0.2)	57 (13.0)	4 (0.9)
味覚不全	49 (11.3)	0	57 (13.0)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	71 (16.3)	5 (1.1)	62 (14.2)	3 (0.7)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	106 (24.4)	0	105 (24.0)	1 (0.2)
臨床検査				
体重減少	55 (12.6)	4 (0.9)	52 (11.9)	1 (0.2)

重篤な有害事象は、本薬/R-CHP 群で 148/435 例 (34.0%)、R-CHOP 群で 134/438 例 (30.6%) に認められた。各群で発現率が 1%以上であった重篤な有害事象は、本薬/R-CHP 群で発熱性好中球減少症 43 例 (9.9%)、肺炎 18 例 (4.1%)、下痢 11 例 (2.5%)、発熱及び尿路感染各 8 例 (1.8%)、敗血症及び嘔吐各 5 例 (1.1%)、R-CHOP 群で発熱性好中球減少症 28 例 (6.4%)、肺炎 17 例 (3.9%)、発熱 8 例 (1.8%)、敗血症 7 例 (1.6%)、好中球減少症及び貧血各 6 例 (1.4%)、小腸閉塞 5 例 (1.1%) であった。このうち、本薬/R-CHP 群の発熱性好中球減少症 42 例、肺炎 16 例、下痢 10 例、発熱、嘔吐及び尿路感染各 5 例、敗血症 4 例、R-CHOP 群の発熱性好中球減少症 25 例、肺炎 13 例、好中球減少症 6 例、敗血症 5 例、貧血 4 例、発熱及び小腸閉塞各 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/R-CHP 群で 13/435 例 (3.0%)、R-CHOP 群で 14/438 例 (3.2%) に認められた。各群で 2 例以上に認められたすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/R-CHP 群で肺炎 4 例 (0.9%)、死亡 2 例 (0.5%)、R-CHOP 群で肺炎 4 例 (0.9%) であった。このうち、本薬/R-CHP 群の肺炎 3 例、死亡 1 例、R-CHOP 群の肺炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.3.2 海外第 I b/II 相試験 (GO29044 試験)

### 7.3.2.1 第 I b 相パート

有害事象は 10/10 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全例に認められた。発現率が 20% 以上の有害事象は、悪心及び疲労各 6 例 (60.0%)、下痢及び好中球減少症各 5 例 (50.0%)、不眠症 4 例 (40.0%)、肺炎、末梢性ニューロパチー、頭痛、浮動性めまい、味覚異常、脱毛症及び体重減少各 3 例 (30.0%)、腹痛、末梢性浮腫、深部静脈血栓症、咳嗽、うつ病、感情不安定、不安及び食欲減退各 2 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は 4/10 例 (40.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、好中球減少症及び肺炎各 2 例 (20.0%)、発熱性好中球減少症及び肺塞栓症各 1 例 (10.0%) (重複あり) 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。

すべての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。

### 7.3.2.2 第 II 相パート

有害事象は 40/40 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、37/40 例 (92.5%) に認められた。発現率が 20% 以上の有害事象は、下痢 17 例 (42.5%)、悪心及び疲労各 16 例 (40.0%)、貧血 14 例 (35.0%)、好中球減少症 13 例 (32.5%)、便秘 11 例 (27.5%)、発熱及び無力症各 9 例 (22.5%) であった。

重篤な有害事象は 15/40 例 (37.5%) 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 3 例 (7.5%)、A 型インフルエンザウイルス検査陽性及び心房細動各 2 例 (5.0%) であり、うち、発熱性好中球減少症 2 例、心房細動 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は 3/40 例 (7.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、失神、振戦及び大腸菌性尿路感染各 1 例 (2.5%) であり、うち、振戦 1 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、本品目の未治療の DLBCL に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬/R-CHP 投与は未治療の DLBCL に対する標準的治療の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、本薬/R-CHP 投与の有効性、臨床的位置付け等については、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4年6月30日

### 申請品目

[販売名]                   ポライビー点滴静注用 30 mg、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]                   中外製薬株式会社  
[申請年月日]               令和3年12月10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、未治療のDLBCL患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GO39942試験）において、主要評価項目とされたLugano分類に含まれる治療効果判定規準に基づく主治医判定によるPFSについて、R-CHOP群に対する本薬/R-CHP群の優越性が検証されたこと等から、未治療のDLBCL患者に対する本薬/R-CHP投与の有効性は示されたと判断した。

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。

#### 1.2 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、未治療のDLBCL患者に対する本薬/R-CHP投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（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 GO39942 試験の対象患者を記載し、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「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」と設定することは可能と判断した。

<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。

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

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・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>

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、以下の抗悪性腫瘍剤との併用で、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。

○リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンとの併用

○ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用

<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。
- 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、解熱鎮痛剤の前投与を考慮すること。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、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*	用量調節及び処置
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	<ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合>	
	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。
	<リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンとの併用の場合>	
	Grade 2	感覚性：1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg で、次回投与日までに Grade 2 が持続又は再発した場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、投与を中止する。
		運動性：Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg の場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、投与を中止する。
	Grade 3	感覚性：Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg の場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、投与を中止する。
		運動性：Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg の場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、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 <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 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た。

申請者は、一部整備した上で、これに従う旨を回答した。

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.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、未治療の DLBCL 患者を対象とした本薬/R-CHP 投与に係る安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 13 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 14 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

**表 13 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項**

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄抑制</li> <li>感染症</li> <li>末梢性ニューロパチー</li> <li>infusion reaction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TLS</li> <li>PML</li> <li>肝機能障害</li> <li>生殖毒性</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

**表 14 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査（全例調査、再発又は難治性の DLBCL）</li> <li>製造販売後臨床試験（JO40762 試験及び GO39942 試験）の継続試験</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

## 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 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

## 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。なお、再審査期間は残余期間（令和 13 年 3 月 22 日まで）と設定する。

[効能・効果]（取消線部削除）

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]（下線部追加、取消線部削除）

~~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、以下の抗悪性腫瘍剤との併用で、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。~~

○リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンとの併用

○ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

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]（変更なし）

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]（変更なし）

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

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

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。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、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	<u>&lt;リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩及びプレドニゾン又はメチルプレドニゾンとの併用の場合&gt;</u>	
	Grade 2	感覚性：1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg で、次回投与日までに Grade 2 が持続又は再発した場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、投与を中止する。 運動性：Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg の場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、投与を中止する。
	Grade 3	感覚性：Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg の場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、投与を中止する。 運動性：Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg の場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
	<u>&lt;ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合&gt;</u>	
	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 <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 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	英語	日本語
R-CHOP		RIT、CPA、DXR、VCR 及び PSL の併用
R-CHP		RIT、CPA、DXR 及び PSL の併用
RIT	rituximab (genetical recombination)	リツキシマブ (遺伝子組換え)
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
VCR	vincristine sulfate	ビンクリスチン硫酸塩
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
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/R-CHP		本薬と R-CHP との併用