2022 年 12 月改訂（第 8 版）

日本標準商品分類番号　874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／微小管阻害薬結合抗CD79bモノクローナル抗体
ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）注

ポライビー®点滴静注用 30mg
ポライビー®点滴静注用 140mg
POLIVY® for Intravenous Infusion

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ポライビー点滴静注用 30mg： 　1 バイアル中、ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）38mg ポライビー点滴静注用 140mg： 　1 バイアル中、ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）150mg
一般名	和名：ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Polatuzumab Vedotin（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021 年 3 月 23 日 薬価基準収載年月日：2021 年 5 月 19 日 販売開始年月日：2021 年 5 月 19 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706　FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/

本ＩＦは2022年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、ＩＦ記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「ⅩⅡ．参考資料」、「ⅩⅢ．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

略語表

略語	略語内容
ADC	抗体薬物複合体
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	無限大時間まで外挿したAUC
BCRP	乳癌耐性蛋白質
BORR	最良奏効割合
BR	ベンダムスチン及びリツキシマブ併用
BSEP	胆汁酸塩排出ポンプ
CHOP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン併用
CHP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾン併用
CI	信頼区間
CL	クリアランス
CLL	慢性リンパ性白血病
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
CR	完全奏効
CRR	完全奏効割合
CT	コンピューター断層撮影
CYP	シトクロムP450
DLBCL	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
EFS_{eff}	有効性に関わる理由のみで定義されるイベントに基づく無イベント生存期間
ESMO	欧州臨床腫瘍学会
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品局
FL	濾胞性リンパ腫
FOB	機能観察総合評価法
GALT	腸関連リンパ組織
G-CSF	顆粒球コロニー形成刺激因子
HDC/AHSCT	自家造血幹細胞移植併用大量化学療法
hERG	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HR	ハザード比
IC_{50}	50%阻害濃度
ICH	医薬品規制調和国際会議
Ig	免疫グロブリン
IRC	独立評価委員会
IV	静脈内
MCL	マントル細胞リンパ腫
mc-vc-PAB	maleimidocaproyl-valine-citrulline-*p*-aminobenzyloxycarbonyl
MDR	多剤耐性蛋白質
MedDRA	ICH国際医薬用語集
MMAE	モノメチルアウリスタチンE

略語	略語内容
MRI	磁気共鳴画像
MRP	多剤耐性関連蛋白質
MTD	最大耐量
MZL	辺縁帯リンパ腫
NCCN	全米総合がんセンターネットワーク
ND	not determined
NHL	非ホジキンリンパ腫
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
ORR	客観的奏効割合
OS	全生存期間
PBMC	末梢血単核細胞
PET	陽電子放射断層撮影
PFS	無増悪生存期間
PML	進行性多巣性白質脳症
Pola＋BR	ポラツズマブ ベドチン、ベンダムスチン及びリツキシマブ併用
PR	部分奏効
PRA	Primary Response Assessment
Q3W	3週間隔
RMP	医薬品リスク管理計画
SPD	sum of product of perpendicular dimensions
$t_{1/2}$	消失半減期
V_{ss}	定常状態における分布容積

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ポライビー［一般名：ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）］は、抗 CD79b ヒト化 IgG1 モノクローナル抗体と微小管重合阻害作用を有するモノメチルアウリスタチン E（MMAE）を、リンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体（ADC）であるポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）を有効成分とする点滴静注用製剤である。
本剤は、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切断され､MMAE が細胞内に遊離する｡遊離した MMAE は微小管に結合し、細胞分裂を阻害して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。
本剤の臨床開発は海外にて 2011 年より開始され､悪性リンパ腫を対象とした海外第Ⅰ相非盲検用量漸増試験（DCS4968g 試験）において、本剤単剤及び本剤とリツキシマブの併用療法の安全性、忍容性､薬物動態等を検討し､さらに2012年から実施した再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(FL)及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）を対象とした海外第Ⅰb/Ⅱ相非盲検試験（GO27834 試験）において、本剤とリツキシマブの併用療法の有効性及び安全性が検討された。
2014 年より開始された再発又は難治性の FL 及び DLBCL を対象とした海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（GO29365 試験）では、ベンダムスチン+リツキシマブ（BR）療法と比較して、再発又は難治性の DLBCL に対するポライビー+BR（Pola+BR）療法の有効性が認められたことから、米国において 2017 年 9 月に Breakthrough therapy の指定を受け、2019 年 6 月に「少なくとも 2 回の治療を受けた再発又は難治性の DLBCL の成人患者」の治療薬として迅速承認を取得した。
欧州においても 2017 年 6 月に Priority medicine の指定を受け、2020 年 1 月に「造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性の DLBCL の成人患者」の治療薬として承認された。
国内では、2014 年より再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）を対象とした国内第Ⅰ相非盲検用量漸増試験（JO29138 試験）が実施され、本剤単剤の安全性、忍容性、薬物動態等が検討された。また、再発又は難治性の DLBCL を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO40762 試験［P-DRIVE 試験］）において、Pola +BR 療法の有効性と安全性が検討された。
本剤は 2019 年 11 月に「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」の希少疾病用医薬品に指定された。
GO29365 試験及び P-DRIVE 試験等のデータに基づき、「再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」の効能又は効果にて 2021 年 3 月に承認された。

さらに、未治療の DLBCL を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（GO39942 試験［POLARIX 試験］）では、リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾン（国内未承認）又はプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン※（R-CHOP）療法と比較して、ポライビー+リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキソルビシン+プレドニゾン（国内未承認）又はプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン※（Pola+R-CHP）療法の有効性及び安全性が検討された。
POLARIX 試験等のデータに基づき､2022 年 8 月に未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する適応が承認された。
なお、2022 年 8 月承認時のポライビーの効能又は効果は、既承認及び追加の効能又は効果を合わせて、「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」となった。

※：本邦において承認された効能又は効果は、電子化された添付文書を参照すること。

２．製品の治療学的特性

１．ポライビー［一般名：ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）］は、抗 CD79b ヒト化 IgG1 モノクローナル抗体と微小管重合阻害作用を有する MMAE を、リンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体（ADC）である。
（「Ⅵ－２（１）作用部位・作用機序」参照）

２．ポライビーは、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切断され、MMAE が細胞内に遊離する。遊離した MMAE は

微小管に結合し、細胞分裂を阻害して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。
（「Ⅵ－２（１）作用部位・作用機序」参照）

３．未治療のDLBCL患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（GO39942試験［POLARIX試験］）において、主要評価項目であるPFS（主治医評価）の層別※1ハザード比は0.73（95%CI：0.57-0.95）であり、Pola+R-CHP療法群のR-CHOP療法群に対する優越性が検証された（p=0.0177、層別※1log-rank検定）。
（「Ⅴ－５（４）－１）① 国際共同第Ⅲ相試験（GO39942試験［POLARIX試験］）」参照）

４．再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（GO29365試験）※2において、主要評価項目であるprimary response assessment（PRA）時点※3のPET-CTを用いた完全奏効割合（CRR）（独立評価委員会［IRC］評価）は、ポライビー+ベンダムスチン+リツキシマブの併用療法群（Pola+BR療法群）で40.0%（95%CI：24.9-56.7%）、ベンダムスチン+リツキシマブ療法群（BR療法群）で17.5%（95%CI：7.3-32.8%）であった。
（「Ⅴ－５（４）－１）② 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（GO29365試験）（第Ⅱ相ランダム化パート）」参照）

５．日本人の再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO40762試験［P-DRIVE試験］）において、主要評価項目であるPRA時点※4のPET-CTを用いたCRR（主治医評価）は、34.3%（95%CI：19.1-52.2%）であった。
（「Ⅴ－５（４）－１）③ 国内第Ⅱ相臨床試験（JO40762試験［P-DRIVE試験］）」参照）

６．重大な副作用として、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（PML）、肝機能障害が報告されている。その他の主な副作用（10%以上）は、悪心、疲労、便秘、下痢、食欲減退であった。
詳細は、電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照のこと。
（「Ⅷ－８．副作用」参照）

※1：層別因子：IPIスコア2/3~5；巨大腫瘤病変［≧7.5cm］あり/なし；地理的地域 西ヨーロッパ、米国、カナダ及びオーストラリア/アジア/その他
※2：承認された効能又は効果である「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫」以外の症例が含まれる。
※3：サイクル６の１日目から6～8週間時点又は最終投与日から6～8週間時点
※4：最終投与日から6～8週間時点

３．製品の製剤学的特性

特になし

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「Ⅰ－６．RMPの概要」参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材：適正使用ガイド（「ⅩⅢ－２．その他の関連資料」参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

＜希少疾病用医薬品の指定について＞

本剤は「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）」を予定効能又は効果として令和元年11月19日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：（31薬）第448号）を受けている。

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）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。

＜再発又は難治性のびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫＞

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。

（２）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1.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 ・末梢性ニューロパチー ・感染症 ・Infusion reaction	・進行性多巣性白質脳症 ・腫瘍崩壊症候群 ・生殖毒性 ・肝機能障害	該当なし
1.2.有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2.医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査（再発又は難治性のびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫） ・再発又は難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫患者を対象としたポラツズマブ　ベドチン（RO5541077）とリツキシマブ ＋ ベンダムスチン併用療法の第Ⅱ相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 JO40762） ・未治療のびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫患者を対象としたポラツズマブベドチンとリツキシマブ＋CHP（R-CHP）併用療法の第Ⅲ相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 GO39942）
3.有効性に関する調査･試験の計画の概要 該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4.リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和名

ポライビー®点滴静注用 30mg
ポライビー®点滴静注用 140mg

（２）洋名

POLIVY® for Intravenous Infusion 30mg
POLIVY® for Intravenous Infusion 140mg

（３）名称の由来

POLIVY：<u>Po</u>latuzumab vedotin、<u>Li</u>fe、antibody-drug conjugate に由来する。

２．一般名

（１）和名（命名法）

ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）（JAN）

（２）洋名（命名法）

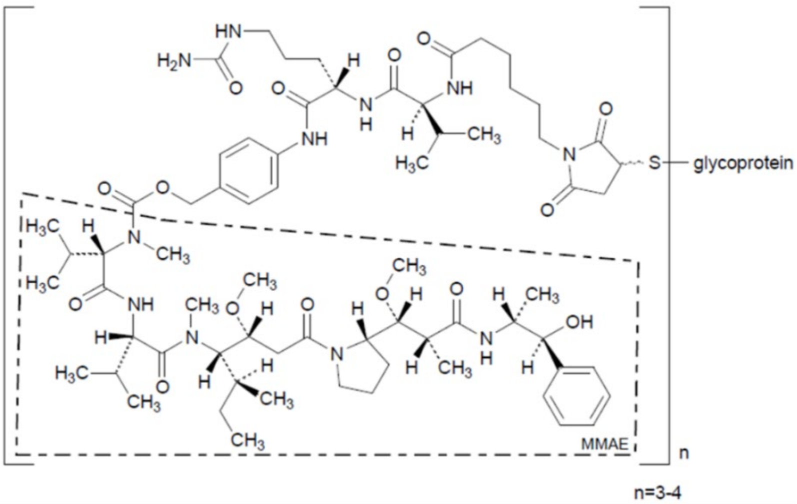
Polatuzumab Vedotin（Genetical Recombination）（JAN）
polatuzumab vedotin（r-INN）

（３）ステム

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

３．構造式又は示性式

ポラツズマブ ベドチンは、抗体薬物複合体であり、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、MMAE とリンカーからなるベドチン（1-(6-{[(2*S*)-1-({(2*S*)-5-カルバモイルアミノ-1-[(4-{[(2*S*)-{[(2*S*)-1-{[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-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）が結合している。447 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 本で構成される糖タンパク質である。



４．分子式及び分子量

分子式：ベドチン：$C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$

抗体：軽鎖（$C_{1040}H_{1616}N_{276}O_{349}S_{5}$）、重鎖（$C_{2182}H_{3385}N_{579}O_{669}S_{15}$：主成分）

分子量：約 153,000

５．化学名（命名法）又は本質

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-{[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-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)ヘキサンアミド]-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-{[(2*S*)-1-({(2*S*)-5-カルバモイルアミノ-1-[(4-{[(2*S*)-{[(2*S*)-1-{[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-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（γ1 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。

６．慣用名、別名、略号、記号番号

DCDS4501A、DCDS4501S、RO5541077

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状
無色から微褐色の液

（２）溶解性
該当しない

（３）吸湿性
該当しない

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点
該当しない

（５）酸塩基解離定数
該当しない

（６）分配係数
該当しない

（７）その他の主な示性値
pH：5.0～5.6

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	－20°C	ハステロイ製タンク	48箇月	規格内
加速試験	5°C	ハステロイ製タンク	6箇月	経時的に分解物の増加が見られた。
苛酷試験	25°C／60%RH	ガラスバイアル	28日	経時的に分解物の増加が見られた。

測定項目：性状、pH、純度試験、定量法等

３．有効成分の確認試験法、定量法
確認試験法：等電点電気泳動法
定量法：タンパク質含量；紫外可視吸光度測定法

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

用時溶剤に希釈して用いる注射剤（バイアル）

（２）製剤の外観及び性状

白色から灰白色の塊

（３）識別コード

該当しない

（４）製剤の物性

注射用水（点滴静注用 30mg : 1.8mL、点滴静注用 140mg : 7.2mL）に溶解後の物性は以下のとおり

性状：無色から微褐色

pH：5.0～5.6

密度：1.02g/cm^3

浸透圧比[注)]：約 0.5

注）生理食塩液に対する比

（５）その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：無し

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ポライビー点滴静注用 30mg	ポライビー点滴静注用 140mg
有効成分	1 バイアル中[注 1)] ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）[注 2)] 38mg	1 バイアル中[注 1)] ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）[注 2)] 150mg
添加剤	1 バイアル中 コハク酸　2.22mg 水酸化ナトリウム　1.02mg 精製白糖　77mg ポリソルベート 20　2.3mg	1 バイアル中 コハク酸　8.88mg 水酸化ナトリウム　4.08mg 精製白糖　309mg ポリソルベート 20　9.0mg

注 1）本剤は注射用水（点滴静注用 30mg : 1.8mL、点滴静注用 140mg : 7.2mL）を抜き取り、1 バイアルに溶解した時にポラツズマブ　ベドチン濃度が 20mg/mL となるように過量充填されている。

注 2）本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

（２）電解質等の濃度

該当しない

（３）熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

分解物等

６．製剤の各種条件下における安定性

<ポライビー点滴静注用 30mg>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5°C	ガラスバイアル	30箇月	規格内
加速試験	25°C／60%RH	ガラスバイアル	6箇月	経時的に分解物の増加が見られた。
苛酷試験	40°C／75%RH	ガラスバイアル	3箇月	経時的に分解物の増加が見られた。

測定項目：性状、pH、純度試験、定量法等

<ポライビー点滴静注用 140mg>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5°C	ガラスバイアル	30箇月	規格内
加速試験	25°C／60%RH	ガラスバイアル	6箇月	経時的に分解物の増加が見られた。
苛酷試験	40°C／75%RH	ガラスバイアル	3箇月	経時的に分解物の増加が見られた。
光安定性試験	総照度120万 lx・hr以上 総近紫外放射エネルギー200W･hr/m^2以上	ガラスバイアル	－	分解物の増加が見られた。

測定項目：性状、pH、純度試験、定量法等

７．調製法及び溶解後の安定性

調製法

【14. 適用上の注意（抜粋）】

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

(1) 日局注射用水（点滴静注用30mg：1.8mL、点滴静注用140mg：7.2mL）により溶解してポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）を20mg/mLの濃度にした後、静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。変色、くもり又は粒子が溶解液に認められた場合は使用しないこと。

(2) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2～8℃で保存し、24時間以内に投与すること。残液は廃棄すること。

14.1.2 希釈

(1) 必要量をバイアルから抜き取り、ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）の希釈後の濃度が0.72mg/mLから2.70mg/mLになるように、日局生理食塩液、5%ブドウ糖溶液のいずれかの輸液バッグを用いて希釈する。静かに輸液バッグを回転させて混和すること。他剤と混和しないこと。

(2) 抗体タンパクが凝集するおそれがあるので、希釈後に決して激しい振動を加えないこと。

(3) 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず希釈した液を保存する場合は、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。残液は廃棄すること。

〈溶解後の安定性〉
注射用水に溶解後、2～8℃で 72 時間又は 30℃・室内光下で 24 時間、それぞれの保存で安定であることが確認された。

〈希釈後の安定性〉
点滴静注用 140mg
注射用水 7.2mL に溶解し、0.9%塩化ナトリウム溶液、0.45%塩化ナトリウム溶液又は 5%ブドウ糖溶液でポラツズマブ ベドチン濃度が 0.72mg/mL 又は 2.7mg/mL となるように希釈した本剤を、ポリ塩化ビニル（PVC）、ポリプロピレン（PP）、ポリエチレン（PE）又はポリオレフィン（PO）製点滴静注バッグにそれぞれ入れて（全量 100mL）、2～8℃で 24 時間保存（0.9%塩化ナトリウム溶液）又は 72 時間保存（0.45%塩化ナトリウム溶液、5%ブドウ糖溶液）し、あるいは 30℃・室内光下で 4 時間保存（0.9%塩化ナトリウム溶液）又は 8 時間保存（0.45%塩化ナトリウム溶液、5%ブドウ糖溶液）した。その後、インラインフィルターを付け、135 分かけて 44mL/時間の速度で点滴ポンプを用いて点滴セットに通した。その結果、上記保存条件で物理化学的に安定であることを確認した。本剤の希釈溶液は、点滴静注バッグの種類（PP、PVC、PE 又は PO)、インラインフィルターの種類（ポリエーテルスルホン、ポリスルホン）及び点滴セット等の種類（PVC、PP、PE、PO、ポリブタジエン、ポリウレタン、アクリロニトリルブタジエンスチレン、ポリカーボネート、ポリエーテルウレタン、フッ素化エチレンプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン）によらず、使用条件下で安定であった。

点滴静注用 30mg
（上記の点滴静注用 140mg の検討からの追加検討として実施）
注射用水 1.8mL に溶解し、0.9%塩化ナトリウム溶液でポラツズマブ ベドチン濃度が 0.72mg/mL 又は 2.7mg/mL となるように希釈した本剤を、PVC、PP、PE 又は PO 製点滴静注バッグにそれぞれ入れて（全量 100mL)、2～8℃で 72 時間保存した。その結果、上記保存条件で物理化学的に安定であることを確認した。

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）
該当資料なし

９．溶出性
該当しない

10. 容器・包装
（１）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

（２）包装
〈ポライビー点滴静注用 30mg〉
1 バイアル
〈ポライビー点滴静注用 140mg〉
1 バイアル

（３）予備容量
該当しない

（4）容器の材質

瓶：ガラス
ゴム栓：ゴム
キャップ：プラスチック、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
「17.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。［17.1.1-17.1.3 参照］

〈解説〉

本剤の使用にあたっては、「Ⅴ－５．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。

NCCN、ESMO 及び造血器腫瘍診療ガイドラインにおいて、再発又は難治性 DLBCL 患者の標準治療として HDC/AHSCT が位置づけられていることから、GO29365 試験及び P-DRIVE 試験では自家移植適応患者を除外した。

移植適応患者においては自家造血幹細胞移植が推奨される一方で、移植不適応患者における標準治療は存在せず、救援療法として多くのレジメンが使用されている。GO29365 試験において、BR 療法と比較検討を行ったものの、他のレジメンについては比較試験が行われていない。

POLARIX 試験では、DLBCL 患者のうち、DLBCL の予後指標である IPI スコアが 2～5 の患者を組み入れた。

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

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 1.8mg/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。

○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

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

【用法及び用量の設定理由】

海外にて実施された再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者を対象に本剤を用量漸増した際の安全性及び薬物動態を評価した第 I 相試験（DCS4968g 試験）において、本剤 0.1～2.4mg/kg を 3 週間ごとに投与した際の忍容性及び本剤 2.4mg/kg をリツキシマブ 375mg/m^2 と併用した際の忍容性が確認された。

再発又は難治性の FL 患者及び DLBCL 患者を対象に本剤 1.8mg/kg 又は 2.4mg/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、以降の本剤の臨床開発を 1.8mg/kg を最大 6～8 サイクル投与する用法及び用量で実施することとした。

再発又は難治性の FL 患者及び DLBCL 患者を対象に本剤と BR 療法を併用した際の有効性及び安全性を検討することを目的として海外第 Ib/II 相臨床試験（GO29365 試験）が実施され、第Ⅱ相ランダム化パートの 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 療法の有効性が認められた。

国内では再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者を対象に本剤の安全性、忍容性、PK を検討した

第Ⅰ相非盲検用量漸増試験（JO29138 試験）の結果、本剤 1.8mg/kg を 3 週間ごとに投与した際の忍容性等が確認された。
また、海外の GO29365 試験の結果を踏まえて、再発又は難治性の DLBCL 患者を対象としたブリッジング試験（第Ⅱ相臨床試験（P-DRIVE 試験））を実施した結果、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された。

〈未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉
【用法及び用量の設定理由】
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）[1)]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られなかった。また、本剤＋R-CHP 投与及び R-CHOP 投与において、神経毒性等の蓄積毒性のリスクがあるため、上限を 6 サイクルとすることが適切と考えられた。
上記の検討を踏まえて実施された POLARIX 試験の結果、用法及び用量を 1 回 1.8mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 6 回点滴静注すると設定した。

〈共通〉
【投与時間の設定理由】
投与速度については、GO29365 試験、P-DRIVE 試験及び POLARIX 試験において、第 1 サイクルは本剤を 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 サイクル以降は本剤を 30 分かけて投与することとされたことに基づき設定している。

注）承認された効能又は効果：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
（「Ⅴ－１．効能又は効果」参照）
承認された用法及び用量：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 1.8mg/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。
○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
（「Ⅴ－３．用法及び用量」参照）

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で投与すること。［17.1.1-17.1.3 参照］
7.2 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。［11.1.4 参照］
7.3 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。

本薬の投与中止・休薬・減量基準

副作用	程度[注)]	処置
infusion reaction	Grade1 又は 2	Grade1 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。
	Grade3	Grade1 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 50mg/時ずつ上げることができる。
	Grade4	投与を中止する。
末梢性ニューロパチー	**〈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の場合〉**	
	Grade2	感覚性：1.4mg/kg に減量する。既に 1.4mg/kg で、次回投与日までに Grade2 が持続又は再発した場合、1.0mg/kg に減量する。既に 1.0mg/kg の場合、投与を中止する。
		運動性：Grade1 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、1.4mg/kg に減量する。既に 1.4mg/kg の場合、1.0mg/kg に減量する。既に 1.0mg/kg の場合、投与を中止する。
	Grade3	感覚性：Grade2 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、1.4mg/kg に減量する。既に 1.4mg/kg の場合、1.0mg/kg に減量する。既に 1.0mg/kg の場合、投与を中止する。
		運動性：Grade1 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、1.4mg/kg に減量する。既に 1.4mg/kg の場合、1.0mg/kg に減量する。既に 1.0mg/kg の場合、投与を中止する。
	Grade4	投与を中止する。
	〈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〉	
	Grade2 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 Grade1 以下に回復した場合には、以降は 1.4mg/kg に減量して投与する。14 日目までに Grade1 以下に回復しなかった場合には、投与を中止する。
	Grade2 又は 3（再発）	投与を中止する。
	Grade4	投与を中止する。
好中球減少	Grade3 又は 4	好中球数が 1,000/mm³ 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	Grade3 又は 4	血小板数が 75,000/mm³ 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。

注）Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる

〈解説〉

7.1 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、本剤の電子化された添付文書「17.臨床成績」に記載された内容を十分に把握した上で投与すること。

7.2 嘔吐、発疹、発熱、悪寒、紅潮、呼吸困難、低血圧等を含む infusion reaction があらわれることがあるため、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。

7.3 本剤投与により、infusion reaction、末梢性ニューロパチー、好中球減少又は血小板減少が発

現した場合には、患者の症状及び重症度に応じて、本剤の使用上の注意「7．用法及び用量に関連する注意」に記載された基準を目安にして、本剤の休薬等を考慮すること。

5．臨床成績

（1）臨床データパッケージ

〈未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

地域	試験番号	相	対象	試験デザイン	登録例数	用法・用量	主要評価項目	資料区分
国内及び海外	GO39942 (POLARIX)	Ⅲ	未治療の DLBCL 患者	二重盲検 二群	Arm A 440	本剤 1.8mg/kg+ビンクリスチンに対するプラセボ+リツキシマブ 375mg/m²+シクロホスファミド 750mg/m²+ドキソルビシン 50mg/m²+プレドニゾン 100mg/日(Q21D)[1)]	PFS	評価
					Arm B 439	本剤に対するプラセボ+リツキシマブ 375mg/m²+シクロホスファミド 750mg/m²+ドキソルビシン 50mg/m²+ビンクリスチン 1.4mg/m²+プレドニゾン 100mg/日(Q21D)[2)]		
海外	GO29044	I b/Ⅱ	用量漸増ステージ：B 細胞性 NHL 患者	非盲検 用量漸増	10 [3)]	本剤 1.0、1.4、1.8、2.4mg/kg＋リツキシマブ 375mg/m²+シクロホスファミド 750mg/m²+ドキソルビシン 50mg/m²+プレドニゾン 100mg/日(Q21D)[4)]	安全性、忍容性、最大耐用量	参考
			拡大ステージ：未治療の DLBCL 患者	非盲検 単群	41 [3)]	本剤 1.8mg/kg+リツキシマブ 375mg/m²+シクロホスファミド 750mg/m²+ドキソルビシン 50mg/m²+プレドニゾン 100 mg/日(Q21D)[4)]		

Q21D：21 日ごと

*1) 本剤、ビンクリスチンに対するプラセボ、シクロホスファミド、ドキソルビシンはサイクル 1～6 の Day 1 に静脈内投与、プレドニゾンはサイクル 1～6 の Day 1～5 に経口投与、リツキシマブはサイクル 1～8 の Day 1 に静脈内投与した。なお、プレドニゾン 100mg/日の経口投与はプレドニゾロン 100mg の経口若しくは静脈内投与又はメチルプレドニゾロン 80mg/日の静脈内投与に替えることを許容した。

*2) 本剤に対するプラセボ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシンはサイクル 1～6 の Day 1 に静脈内投与、プレドニゾンはサイクル 1～6 の Day 1～5 に経口投与、リツキシマブはサイクル 1～8 の Day 1 に静脈内投与した。なお、プレドニゾン 100mg/日の経口投与はプレドニゾロン 100mg の経口若しくは静脈内投与又はメチルプレドニゾロン 80mg/日の静脈内投与に替えることを許容した。

*3) Pola＋R-CHP コホートのみ（用量漸増ステージは DLBCL 患者のみ）を記載した。

*4) 本剤、リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシンはサイクル 1～6 又は 1～8 の Day 1 に静脈内投与、プレドニゾンはサイクル 1～6 又は 1～8 の Day 1～5 に経口投与した。なお、プレドニゾン 100mg/日はプレドニゾロン 100mg の経口投与に替えることを許容した。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

地域	試験番号	相	対象	試験デザイン	登録例数	用法・用量	主要評価項目	資料区分
国内	JO29138	I	再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者	非盲検、用量漸増	7	本剤 1.0 及び 1.8mg/kg（Q3W）	安全性、忍容性、PK	評価
	JO40762	Ⅱ	再発又は難治性の DLBCL 患者	非盲検、単群	35	本剤 1.8mg/kg+リツキシマブ 375 mg/m²+ベンダムスチン 90mg/m²（Q3W）*1	有効性（PRA 時点における PET-CT を用いた CRR）	評価
海外	GO29365*2	Ib/Ⅱ	再発又は難治性の DLBCL 患者	第 Ib 相パート：非盲検、単群	6	本剤 1.8mg/kg+リツキシマブ 375 mg/m²+ベンダムスチン 90mg/m²（Q3W）*1	安全性、忍容性、第Ⅱ相試験推奨用量	評価
				第Ⅱ相ランダム化パート：非盲検、2 群	80	Arm C*1 本剤 1.8mg/kg+リツキシマブ 375 mg/m²+ベンダムスチン 90mg/m²（Q3W） Arm D*1	有効性（PRA 時点における PET-CT を用いた CRR）	

地域	試験番号	相	対象	試験デザイン	登録例数	用法・用量	主要評価項目	資料区分
						リツキシマブ 375mg/m^2+ベンダムスチン 90mg/m^2（Q3W）		
				第Ⅱ相新剤型コホート：非盲検、単群	42	Arm G*1 本剤 1.8mg/kg+リツキシマブ 375 mg/m^2+ベンダムスチン 90mg/m^2（Q3W）	PK、安全性	
	GO27834*2	Ib/Ⅱ	再発又は難治性のDLBCL 患者	第Ⅱ相パート：非盲検	39	Arm B 本剤 2.4mg/kg+リツキシマブ 375 mg/m^2（Q3W）	安全性、忍容性、抗腫瘍効果	参考
	DCS4968g*2	I	再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者	用量漸増パート：非盲検、用量漸増	34	本剤 0.1、0.25、0.5、1.0、1.8 及び 2.4mg/kg（Q3W）	安全性、忍容性、MTD、第Ⅱ相試験推奨用量	評価
				拡大パート：非盲検、単群	34	本剤 2.4mg/kg（Q3W）		
				第 Ib 相パート：非盲検、単群	9	本剤 2.4mg/kg+リツキシマブ 375 mg/m^2（Q3W）		

*1：本剤はサイクル 1 Day 2、サイクル 2 以降は Day 1 に投与、リツキシマブは各サイクル Day 1 に投与、ベンダムスチンはサイクル 1 Day 2 及び Day 3、サイクル 2 以降は Day 1 及び Day 2 に投与し 6 サイクル実施。

*2：本剤の臨床薬理評価には GO29365 試験の FL 患者を対象としたコホート及び本剤、ベンダムスチン及びオビヌツズマブ併用療法を実施したコホート、DCS4968g 試験の CLL 患者を対象としたコホート並びに GO27834 試験の FL 患者を対象としたコホート及び本剤、オビヌツズマブ併用療法を実施したコホートの結果も用いた。

注）承認された効能又は効果：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
（「Ⅴ－１．効能又は効果」参照）

承認された用法及び用量：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 1.8mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 6 回点滴静注する。
○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
（「Ⅴ－３．用法及び用量」参照）

（２）臨床薬理試験

<日本人における成績>

国内第Ⅰ相臨床試験（J029138 試験）[2)]

目　　的：B 細胞性 NHL 患者を対象として、本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する。

試験デザイン：多施設共同、非盲検、用量漸増試験

対象患者：年齢が 20 歳以上 75 歳未満であり、他に優先すべき標準治療がなく、組織学的に B 細胞性 NHL（CLL を除く）であることが確認されている再発・治療抵抗性の B 細胞性 NHL 患者 7 例（コホート 1：4 例、コホート 2：3 例）。

投与方法：本剤 1.0mg/kg（コホート 1）及び 1.8mg/kg（コホート 2）を 3 週間を 1 サイクルとし、各サイクルの Day 1 に静脈内投与。

評価時期：2019 年 6 月 17 日データカットオフ

主要評価項目（安全性）：用量制限毒性、有害事象

試験結果：本剤が投与された 7 例中 7 例（100.0%）に有害事象が認められた。その内訳は、コホート 1 で 4/4 例、コホート 2 で 3/3 例であった。2 例以上に認められた有害事象は、末梢性感覚ニューロパチーが 57.1%（4/7 例）、インフルエンザ、腹部不快感及び倦怠感が各 42.9%（3/7 例）、気管支炎、鼻咽頭炎、下痢、便秘、肝障害及び背部痛が各 28.6%（2/7 例）であった。

本剤が投与された 7 例中 6 例（85.7%）に副作用が認められた。2 例以上に認められた副作用は、末梢性感覚ニューロパチーが 4 例（57.1%）、倦怠感が 3 例（42.9%）、肝障害が 2 例（28.6%）であった。重篤な有害事象は 28.6%（2/7 例）に認められ、その内訳は胆嚢炎及び白内障が各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。治験期間中の死亡例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 14.3%（1/7 例）に認められた。その内訳は左室機能不全が 1 例であり、治験薬との因果関係なしと判断された。

本剤の投与サイクル数の中央値は 27 サイクル（範囲：1～63 サイクル）であった。

（薬物動態に関しては「Ⅶ．薬物動態に関する項目」を参照）

注）承認された効能又は効果：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
（「Ｖ－１．効能又は効果」参照）
承認された用法及び用量：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1.8mg/kg（体重）を3週間間隔で6回点滴静注する。
○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
（「Ｖ－３．用法及び用量」参照）

〈外国人における成績〉

海外第Ⅰ相臨床試験（DCS4968g試験）[3,4]

目　　的：再発又は難治性のB細胞性NHL及びCLL患者を対象に本剤を用量漸増投与した際及び再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者を対象に本剤をリツキシマブと併用した際の安全性及び薬物動態を評価する。

試験デザイン：多施設共同、非盲検、用量漸増試験

実施国：米国、フランス、カナダ、オランダ

対象患者：CD79b抗原の発現が期待される以下の組織学的に記録された血液悪性腫瘍の病歴を有し、治癒を意図した治療法又は優先順位の高い適切な治療法（例：標準化学療法、自家幹細胞移植）が存在しない患者（低悪性度リンパ腫（Grade 1～3aのFL、MZL及び小リンパ球性リンパ腫）、Grade 3bのFL、DLBCL、MCL又はCLL）95例（用量漸増コホート61例、拡大コホート34例）。

投与方法：本剤0.1～2.4mg/kgを静脈内投与又は3週間を1サイクルで反復静脈内投与。

評価項目（安全性）：有害事象（重篤な有害事象及び用量制限毒性を含む）の発現割合、死亡、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、免疫原性及び治験治療への曝露

試験結果：本剤が投与された95例中95例（100.0%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、好中球減少症が41.1%（39/95例）、下痢が37.9%（36/95例）、悪心、末梢性感覚ニューロパチー及び発熱が各33.7%（32/95例）、疲労が24.2%（23/95例）、貧血及び咳嗽が各20.0%（19/95例）であった。重篤な有害事象は42.1%（40/95例）に報告され、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、発熱及び肺感染症が各4例（4.2%）、下痢及び末梢性感覚ニューロパチーが各3例（3.2%）、好中球減少症、病勢進行、肺炎、低ナトリウム血症及び末梢性運動ニューロパチーが各2例（2.1%）であった。投与中止に至った有害事象は40.0%（38/95例）に認められた。2例以上に認められた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が14.7%（14/95例）及び末梢性運動ニューロパチーが3.2%（3/95例）であった。末梢性ニューロパチーイベントの最初の発現までの期間中央値が、21日間サイクルの8サイクルの治療が完了すると予想される時点又はそれ以降であること、及び投与中止が末梢性ニューロパチーイベントの最初の発現までの期間中央値から1サイクル以内に起こることを考慮すると、治療を6～8サイクルに制限することが適切であると判断された。2例が有害事象である「病勢進行」のため治療中止に至った。
（薬物動態に関しては「Ⅶ．薬物動態に関する項目」を参照）

注）承認された効能又は効果：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
（「Ｖ－１．効能又は効果」参照）
承認された用法及び用量：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1.8mg/kg（体重）を3週間間隔で6回点滴静注する。
○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
（「Ｖ－３．用法及び用量」参照）

（３）用量反応探索試験

該当資料なし

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

〈未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

① 国際共同第Ⅲ相試験（GO39942 試験[POLARIX 試験]）[5)]

目　　的：未治療の DLBCL 患者を対象として、R-CHOP 療法に対する本剤と R-CHP 療法の優越性を検証する。また、安全性を検討する。

試験デザイン：多施設共同、二重盲検試験

実 施 国：オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、中国、チェコ共和国、フランス、ドイツ、イタリア、日本、韓国、ニュージーランド、ポーランド、ロシア、スペイン、スイス、台湾、トルコ、ウクライナ、イギリス、アメリカ

対象患者：未治療の DLBCL 患者 879 例（ITT 集団：Pola+R-CHP 療法群 440 例、R-CHOP 療法群 439 例、安全性解析集団：Pola+R-CHP 療法群 435 例、R-CHOP 療法群 438 例）

投与方法：未治療の DLBCL 患者を Pola+R-CHP 療法群又は R-CHOP 療法群に 1：1 の割合でランダムに割り付けた（層別因子：IPI スコア 2/3～5；巨大腫瘤病変［≧7.5cm］あり/なし；地理的地域 西ヨーロッパ、米国、カナダ及びオーストラリア/アジア/その他）。患者及び主治医は、本剤又はビンクリスチン及びプラセボの割り付けを盲検化された。

Pola+R-CHP 療法；本剤 1.8mg/kg、ビンクリスチンプラセボ、リツキシマブ 375mg/m^2、シクロホスファミド 750mg/m^2、ドキソルビシン 50mg/m^2 を各サイクルの 1 日目に投与した。またプレドニゾン（国内未承認）/プレドニゾロン 100mg 又はメチルプレドニゾロン※80mg を各サイクルの 1～5 日目に投与した。

R-CHOP 療法；本剤プラセボ、リツキシマブ 375mg/m^2、シクロホスファミド 750mg/m^2、ドキソルビシン 50mg/m^2、ビンクリスチン 1.4mg/m^2（最大 2mg）を各サイクルの 1 日目に投与した。またプレドニゾン（国内未承認）/プレドニゾロン 100mg 又はメチルプレドニゾロン※80mg を各サイクルの 1～5 日目に投与した。

両群とも 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクル施行した。サイクル 7 及び 8 はリツキシマブ 375mg/m^2 のみを投与した。

※：本邦において承認された効能又は効果は、電子化された添付文書を参照すること。

評価時期：2021 年 6 月 28 日データカットオフ

主要評価項目：PFS（主治医評価、検証的評価項目）

重要な副次評価項目：有効性に関わる理由のみで定義されるイベントに基づく EFS_{eff}（主治医評価）、OS、治療終了時点の PET-CT を用いた CRR（BICR 評価）

副次評価項目：2 年 PFS 割合（主治医評価）、治療終了時点の PET-CT を用いた ORR（主治医評価及び BICR 評価）等

安全性評価項目：有害事象等

試験結果：有効性；

主要評価項目である主治医評価による PFS について Pola+R-CHP 療法の R-CHOP 療法に対する優越性が検証された（層別ハザード比［95%CI］：0.73［0.57～0.95］、［層別 log-rank 検定：P=0.0177（両側有意水準 0.05）］、2021 年 6 月 28 日データカットオフ）。

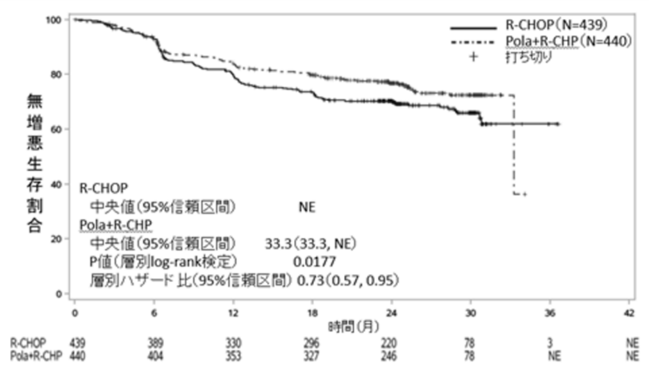


図　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

安全性；本剤が投与された 435 例中 419 例（日本人 44 例を含む）（96.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 36.8%（160/435 例）、好中球減少症 29.7%（129/435 例）、貧血 27.1%（118/435 例）、疲労 25.1%（109/435 例）、脱毛症 23.9%（104/435 例）、便秘 23.4%（102/435 例）、末梢性ニューロパチー23.2%（101/435 例）、下痢 20.7%（90/435 例）であった。また、重篤な副作用は、25.7%（112/435 例）に認められ、主に認められた事象は、発熱性好中球減少症が 9.7%（42/435 例）、肺炎が 3.7%（16/435 例）、下痢が 2.3%（10/435 例）等であった。いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は、4.4%（19/435 例）に認められ、認められた事象は、肺炎 0.9%（4/435 例）、好中球減少症、肺臓炎が各 0.5%（2/435 例）、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー、多発ニューロパチー、急性腎障害、死亡、心臓死、壊死性大腸炎、外陰腟真菌感染、間質性肺疾患、血小板減少症、疲労が各 0.2%（1/435 例）であった。なお、死亡例は 1.4%（6/435 例）に認められ、認められた事象は肺炎が 0.7%（3/435 例）、急性腎障害、死亡、心臓死が各 0.2%（1/435 例）であった。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

② 海外第 Ib/Ⅱ相臨床試験（GO29365 試験）（第Ⅱ相ランダム化パート）[6,7]

目　　的：再発又は難治性の DLBCL 患者を対象として、本剤と BR 療法を併用した際の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン：多施設共同、非盲検試験

実 施 国：米国、フランス、スペイン、オーストラリア、カナダ、チェコ、イタリア、トルコ、英国、ハンガリー、ドイツ、韓国、オランダ

対象患者：年齢が 18 歳以上であり、少なくとも 1 回は治療を受けたことがある自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性 DLBCL 患者 80 例（Pola+BR 療法群 40 例、BR 療法群 40 例）。

投与方法：Pola+BR 療法；本剤 1.8mg/kg を各サイクルの 1 日目（サイクル 1 のみ 2 日目）、リツキシマブ 375mg/m² を各サイクルの 1 日目、ベンダムスチン 90mg/m² を各サイクルの 1、2 日目（サイクル 1 のみ 2、3 日目）に投与した。本試験では、本剤の液体製剤が用いられた。

B　R　療　法；リツキシマブ 375mg/m² を各サイクルの 1 日目、ベンダムスチン 90mg/m² を各サイクルの 1、2 日目（サイクル 1 のみ 2、3 日目）に投与した。

両群とも 3 週間を 1 サイクルとして、最大 6 サイクルまでとした。

評価時期：2018 年 4 月 30 日データカットオフ

主要評価項目：PRA 時点（サイクル 6 の 1 日目又は最終投与日から 6～8 週間時点）の PET-CT を用いて改変版 Lugano 治療効果判定規準に従い IRC が評価した CRR

副次評価項目：PRA 時点の PET-CT を用いて IRC が評価した ORR（CR 又は PR）、PET-CT を用いた PFS、PET-CT を用いて IRC が評価した BORR 等

探索的評価項目：OS 等

試験結果：有効性；

主要評価項目である PRA 時点の PET-CT を用いた IRC 評価の CRR は、Pola+BR 療法群で 40.0%（16/40 例）（95%CI：24.9～56.7%）、BR 療法群で 17.5%（7/40 例）（95%CI：7.3～32.8%）であった。OS の中央値はそれぞれ 12.4 カ月（95%CI：9.0 カ月～推定不能）、4.7 カ月（95%CI：3.7～8.3 カ月）となり、HR は 0.42（95%CI：0.24～0.75）であった。

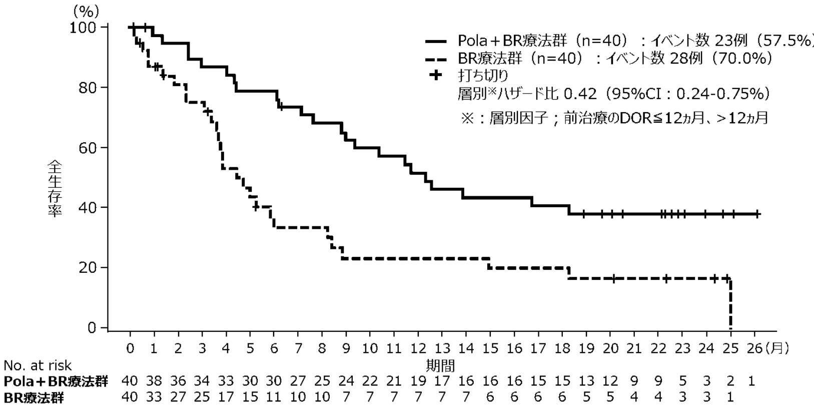


図　OS の Kaplan-Meier 曲線

安全性；

本剤が投与された 39 例中 36 例（92.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 53.8%（21/39 例）、血小板減少症 41.0%（16/39 例）、下痢及び貧血が各 33.3%（13/39 例）、疲労及び悪心が各 23.1%（9/39 例）、発熱及び末梢性ニューロパチーが各 20.5%（8/39 例）であった。また、重篤な副作用は、28.2%（11/39 例）に認められ、認められた事象は、発熱性好中球減少症 7.7%（3/39 例）、肺炎及び発熱が各 5.1%（2/39 例）、血小板減少症、下痢、骨髄異形成症候群、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、食欲減退、深部静脈血栓症、肺水腫及び嘔吐が各 2.6%（1/39 例）であった。いずれかの薬剤の投与中止に至った副作用は、28.2%（11/39 例）に認められ、血小板減少症及び好中球減少症が各 10.3%（4/39 例）、肺炎、血小板数減少、好中球数減少、肺水腫、肺臓炎及び汎血球減少症が各 2.6%（1/39 例）であった。なお、死亡例は 7.7%（3/39 例）に認められた。認められた事象は、肺炎、ヘルペス性髄膜脳炎及び肺水腫が各 2.6%（1/39 例）であった。

③ 国内第Ⅱ相臨床試験（JO40762 試験[P-DRIVE 試験]）[8)]

目　　的：再発又は難治性の DLBCL 患者を対象として、本剤と BR 療法を併用した際の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン：多施設共同、非盲検試験

対象患者：年齢が 20 歳以上であり、組織学的に CD20 陽性の DLBCL であることが確認されている少なくとも 1 回は治療を受けたことがあり、自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者 35 例。

投与方法：本剤 1.8mg/kg を各サイクルの 1 日目（サイクル 1 のみ 2 日目）、リツキシマブ 375mg/m² を各サイクルの 1 日目、ベンダムスチン 90mg/m² を各サイクルの 1、2 日目（サイクル 1 のみ 2、3 日目）に投与した。3 週間を 1 サイクルとし、最大 6 サイクルまでとした。本試験では、本剤の凍結乾燥製剤が用いられた。

評価時期：2019 年 12 月 24 日データカットオフ

主要評価項目：改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた治験責任医師評価による PRA 時点における PET-CT による CRR

副次評価項目：改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた治験責任医師評価による PRA 時点における PET-CT を用いた ORR、PET-CT による最良総合効果に基づいて判定す

る CRR 及び ORR、PET-CT を用いた PFS 及び OS 等

試験結果：有効性；

主要評価項目である治験責任医師評価による PRA 時点の PET-CT を用いた CRR は 34.3%（95%CI：19.1～52.2%）であった。

安全性；

本剤が投与された 35 例中 33 例（94.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血 37.1%（13/35 例）、悪心 31.4%（11/35 例）、好中球減少症及び血小板減少症が各 25.7%（9/35 例）、便秘、血小板数減少及び好中球数減少が各 22.9%（8/35 例）、倦怠感及び食欲減退が各 20.0%（7/35 例）であった。また、重篤な副作用は、25.7%（9/35 例）に認められ、認められた事象は、C-反応性蛋白増加、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、血中乳酸脱水素酵素増加、食欲減退、虫垂炎、敗血症性ショック、疲労及び薬物過敏症が各 2.9%（1/35 例）であった。投与中止に至った副作用は、20.0%（7/35 例）に認められ、認められた事象は、好中球減少症 5.7%（2/35 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、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が各 2.9%（1/35 例）であった。なお、データカットオフ（2019 年 12 月 24 日）時点での死亡例は 34.3%（12/35 例）に認められた。12 例全例が病勢進行に伴う死亡であり、死亡に至った有害事象は認められなかった。

２）安全性試験

該当資料なし

（５）患者・病態別試験

該当資料なし

（６）治療的使用

１）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

製造販売後臨床試験

再発又は難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 JO40762）

本剤とリツキシマブ及びベンダムスチンとの併用投与の有効性、安全性を検討する。

未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 GO39942）

本剤とリツキシマブ＋CHP との併用投与の有効性、安全性を検討する。

２）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

一般使用成績調査

承認条件に基づき、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、全症例を対象に一般使用成績調査を実施し、本剤の使用実態下における副作用の発現割合及び発現率を把握する。

承認条件は、「Ⅰ－５（１）承認条件」を参照。

（７）その他

該当資料なし

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

ポラツズマブ ベドチンは、抗 CD79b ヒト化 IgG1 モノクローナル抗体と微小管重合阻害作用を有する MMAE を、リンカーを介して共有結合させた ADC である [9]。
ポラツズマブ ベドチンは、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切断され、MMAE が細胞内に遊離する [10-13]。遊離した MMAE は微小管に結合し、細胞分裂を阻害して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 [14-16]。

（２）薬効を裏付ける試験成績

１）B 細胞リンパ腫及び CLL 細胞における CD79b の発現（*in vitro*）[17, 18]
CD79b は、CLL、DLBCL、FL、MCL 及び MZL のほぼすべての症例で検出された。

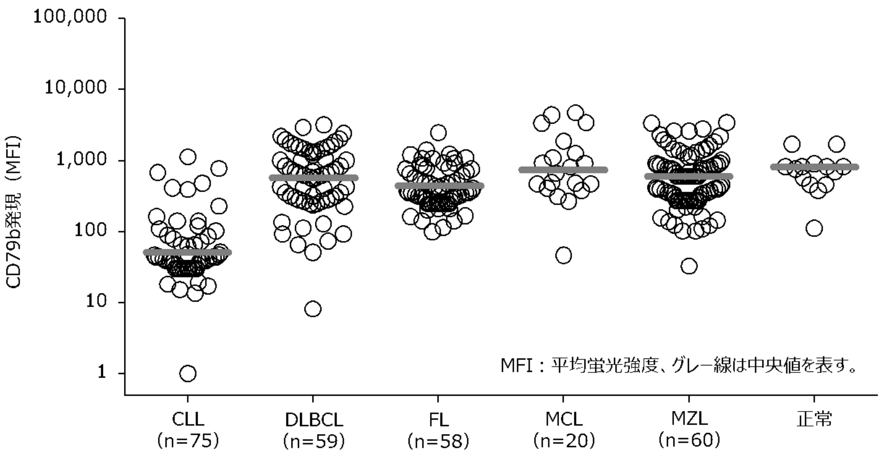


図　CLL 及び B 細胞リンパ腫患者における CD79b の発現

試験方法：原発性ヒト B 細胞リンパ腫検体及び CLL 検体の細胞表面上の CD79b の発現率をフローサイトメトリーにて測定した。

２）ヒト PBMC の B 細胞に対するポラツズマブ ベドチンの結合特異性（*in vitro*）[17]
ポラツズマブ ベドチンはヒト PBMC の B 細胞（$CD20^+$）に結合活性を示した。

３）CD79b に対するポラツズマブ ベドチン、ポラツズマブ抗体の結合親和性（*in vitro*）[17]
ポラツズマブ ベドチンの CD79b に対する K_d 値（平均値±標準偏差）は、1.83±0.26nmol/L であり、ヒト CD79b に対して結合親和性を示した（n=3）。
また、ポラツズマブ抗体の結合親和性（K_d=1.33nmol/L）であった。

表　CD79b に対するポラツズマブ ベドチンの結合親和性

抗体	K_d（nmol/L、平均値±標準偏差）
ポラツズマブ ベドチン	1.83±0.26
ポラツズマブ抗体	1.33±0.14

試験方法：ヒト及びカニクイザルの両 CD79b を発現するように形質転換したヒトバーキットリンパ腫 B 細胞株 BJAB 細胞を用いて、ポラツズマブ ベドチン、ポラツズマブ抗体の CD79b に対する

結合親和性（K_d）を測定した。K_d 値は、放射性標識抗体を利用した平衡結合分析法により算出した。

4）ポラツズマブ ベドチン、ポラツズマブ抗体及び MMAE の細胞増殖抑制活性（*in vitro*）[17)]

MMAE は CD79b 陽性の Ramos 及び CD79b 陰性の Jurkat の両細胞に増殖抑制活性を示し、その平均 IC_{50}±標準偏差は、それぞれ 0.075±0.024 及び 0.13±0.089nmol/L であった（n=3）。一方、ポラツズマブ ベドチンは Jurkat 細胞と比較して Ramos 細胞に増殖抑制活性を示し、その平均 IC_{50}±標準偏差は、0.071±0.014nmol/L であった（n=3）。

表 ポラツズマブ ベドチン、ポラツズマブ抗体、MMAE の細胞増殖抑制活性

抗体	IC_{50}（nmol/L、平均値±標準偏差）	
	Ramos	Jurkat
ポラツズマブ ベドチン	0.071±0.014	10nmol/L まで殺細胞なし
ポラツズマブ抗体	10nmol/L まで殺細胞なし	10nmol/L まで殺細胞なし
MMAE	0.075±0.024	0.13±0.089

試験方法：ポラツズマブ ベドチン、ポラツズマブ抗体及び MMAE の細胞増殖抑制活性を細胞生存率アッセイにより評価した。CD79b 陽性ヒトバーキットリンパ腫 B 細胞株（Ramos）及び CD79b 陰性対照ヒト T 細胞白血病細胞株（Jurkat）を、ポラツズマブ ベドチン、ポラツズマブ抗体、MMAE と共培養した。

5）ポラツズマブ ベドチンの取り込みに対する抗 CD20 抗体併用の影響（*in vitro*）[17)]

CD79b 及び CD20 の両抗原を発現するヒト DLBCL WSU-DLCL2 腫瘍細胞において、ポラツズマブ ベドチンと抗 CD20 抗体（リツキシマブ又はオビヌツズマブ）の併用は、放射性標識ポラツズマブ ベドチン（抗 CD79b-vc-[^{3}H]MMAE）の放射活性、取り込み及び異化に影響を与えなかった。このことは、ポラツズマブ ベドチンと抗 CD20 抗体治療薬との併用が可能であることを示している。

6）ヒト DLBCL WSU-DLCL2 を C.B-17 Fox Chase SCID マウスに異種移植したモデルにおけるポラツズマブ ベドチンとポラツズマブ抗体の抗腫瘍効果（マウス）[19)]

ポラツズマブ ベドチンは、溶媒群と比較して 1mg/kg 以上の投与群で腫瘍増殖抑制作用を示した。ポラツズマブ ベドチン 6mg/kg 投与群では、PR が 1/8 例、CR が 3/8 例、ポラツズマブ ベドチン 12mg/kg 投与群では、PR*が 1/8 例、CR*が 7/8 例認められた。

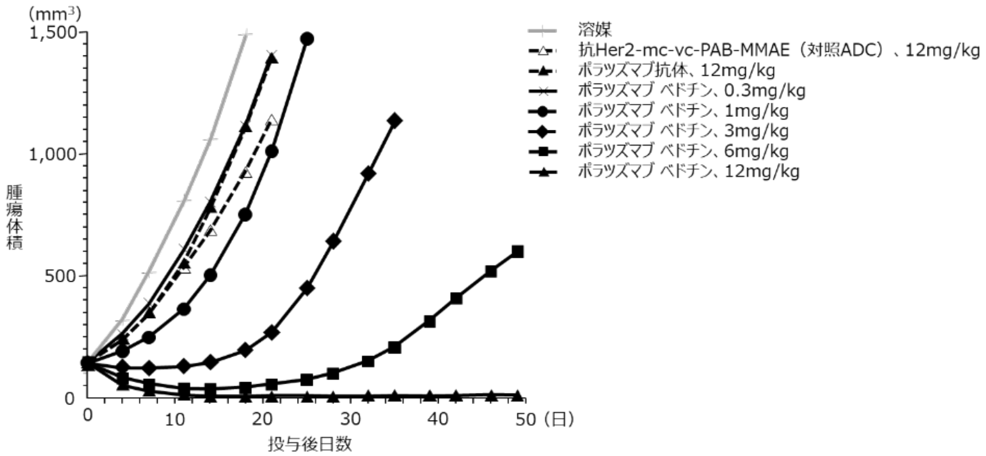


図 ヒト DLBCL WSU-DLCL2 異種移植マウスモデルにおける
ポラツズマブ ベドチン、ポラツズマブ抗体、対照 ADC 単回投与の抗腫瘍効果

試験方法：ポラツズマブ ベドチンの抗腫瘍効果をヒト DLBCL WSU-DLCL2 異種移植マウスモデルを用いて評価した。腫瘍体積が 101～197mm^3 のマウスに溶媒、ポラツズマブ ベドチン（0.3、1、3、6、12mg/kg）、ポラツズマブ抗体（12mg/kg）、対照 ADC（抗 Her2-mc-vc-PAB-MMAE）（12mg/kg）を単回静脈内投与し、腫瘍体積を測定した。

*：PR は開始時の腫瘍体積の 50%超かつ 100%未満の腫瘍退縮、CR は 100%の腫瘍退縮と定義した。

7）ヒト DLBCL WSU-DLCL2 を C.B-17 Fox Chase SCID マウスに異種移植したモデルにおけるポラツズマブ ベドチンとリツキシマブ+化学療法薬との併用効果（マウス）[20)]

ポラツズマブ ベドチン 2mg/kg 単独投与群の腫瘍倍加時間*は 21 日、腫瘍増殖阻害は 107%であった。リツキシマブ+化学療法薬（CHP、CHOP、ベンダムスチン）併用群では、それぞれ腫瘍倍加時間が 9.5 日、13.5 日、18 日、腫瘍増殖阻害が 66%、80%、102%であった。ポラツズマブ ベドチンとリツキシマブ+化学療法薬（CHP、ベンダムスチン）の併用投与では、それぞれ腫瘍倍加時間が 35 日、32.5 日であった。

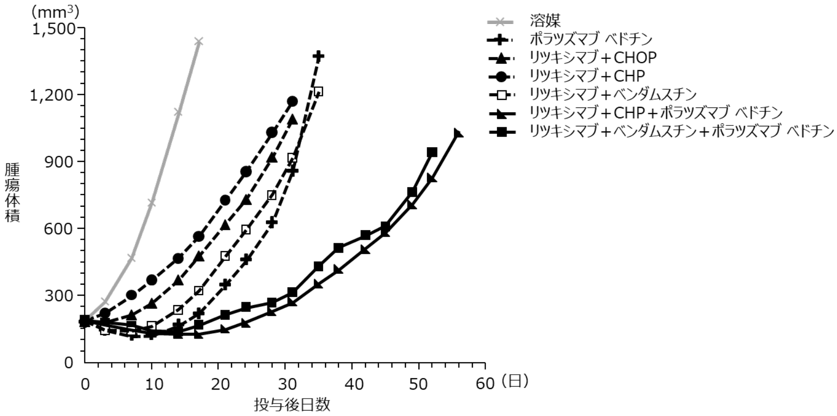


図　ヒト DLBCL WSU-DLCL2 異種移植マウスモデルにおける
ポラツズマブ ベドチンとリツキシマブ+化学療法薬との併用効果

試験方法：リツキシマブ+化学療法薬とポラツズマブ ベドチンとの併用効果をヒト DLBCL WSU-DLCL2 異種移植マウスモデルを用いて評価した。腫瘍の平均体積が 182mm³（142～270mm³ の範囲）のマウスに、ポラツズマブ ベドチンを単独投与、あるいはリツキシマブと化学療法薬（シクロホスファミド［C］、ドキソルビシン［H］、ビンクリスチン［O］、プレドニゾン（国内未承認）［P］又はベンダムスチン）を併用投与し、腫瘍体積を測定した。腫瘍増殖阻害は 3 次スプラインフィット法を用いて評価した。

リツキシマブ：30mg/kg を単回腹腔内投与、ベンダムスチン：30mg/kg を単回静脈内投与、CHO：それぞれ 30、2.475、0.375mg/kg を単回静脈内投与、P：0.15mg/kg を 1 日 1 回×5 回経口投与、ポラツズマブ ベドチン：2mg/kg を単回静脈内投与

*：腫瘍倍加時間は、溶媒群の投与開始日時（0 日目）の腫瘍体積と比較して、腫瘍の体積が 2 倍になるまでの日数と定義した。

8）ヒト DLBCL WSU-DLCL2 を C.B-17 Fox Chase SCID マウスに異種移植したモデルにおけるポラツズマブ ベドチンとオビヌツズマブ+標準療法薬 CHP 又はベンダムスチンとの併用効果（マウス）[21)]

2mg/kg のポラツズマブ ベドチンの単独投与群の腫瘍倍加時間は 18.5 日、腫瘍増殖阻害は 96%であった。オビヌツズマブ+化学療法薬（CHP、ベンダムスチン）併用群では、それぞれ腫瘍倍加時間が 11 日、16 日、腫瘍増殖阻害が 81%、102%であった。ポラツズマブ ベドチンとオビヌツズマブ+化学療法（CHP 又はベンダムスチン）との併用投与では、それぞれ腫瘍倍加時間が 24.5 日、27 日超であった。

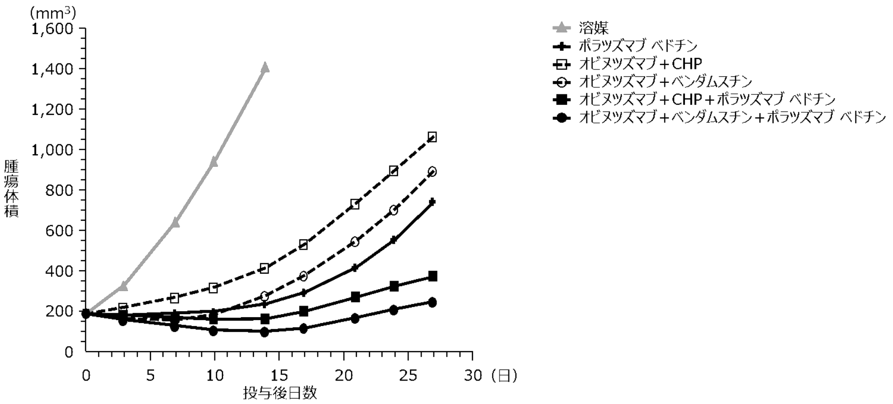


図　ヒト DLBCL WSU-DLCL2 異種移植マウスモデルにおける
ポラツズマブ ベドチンとオビヌツズマブ+化学療法薬との併用効果

試験方法：オビヌツズマブ+化学療法薬とポラツズマブ ベドチンの併用効果を、ヒト DLBCL WSU-DLCL2 異種移植マウスモデルを用いて評価した。腫瘍が平均体積 177mm^3（131～284mm^{3}の範囲）に達したときにマウスへの投与を開始した。

（３）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅷ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

（1）治療上有効な血中濃度

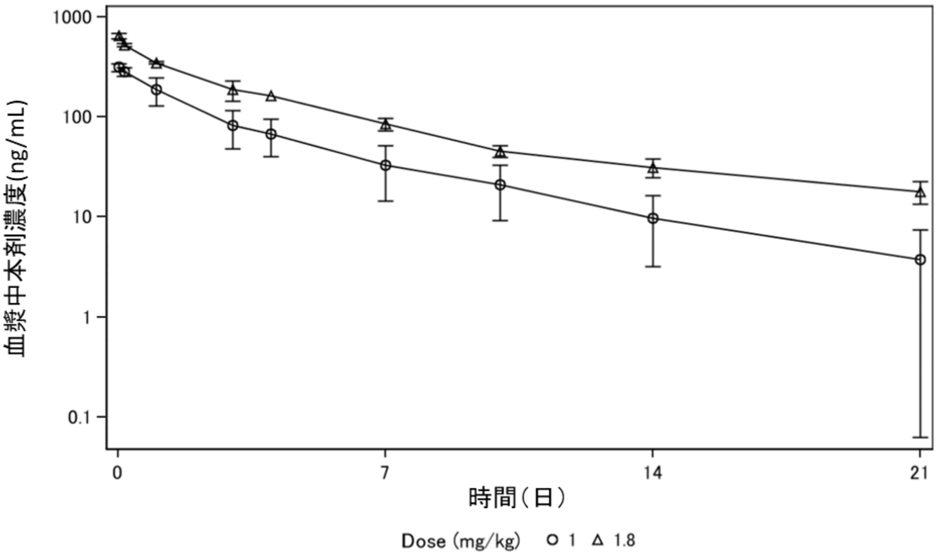
該当資料なし

（2）臨床試験で確認された血中濃度

1）単回及び反復投与

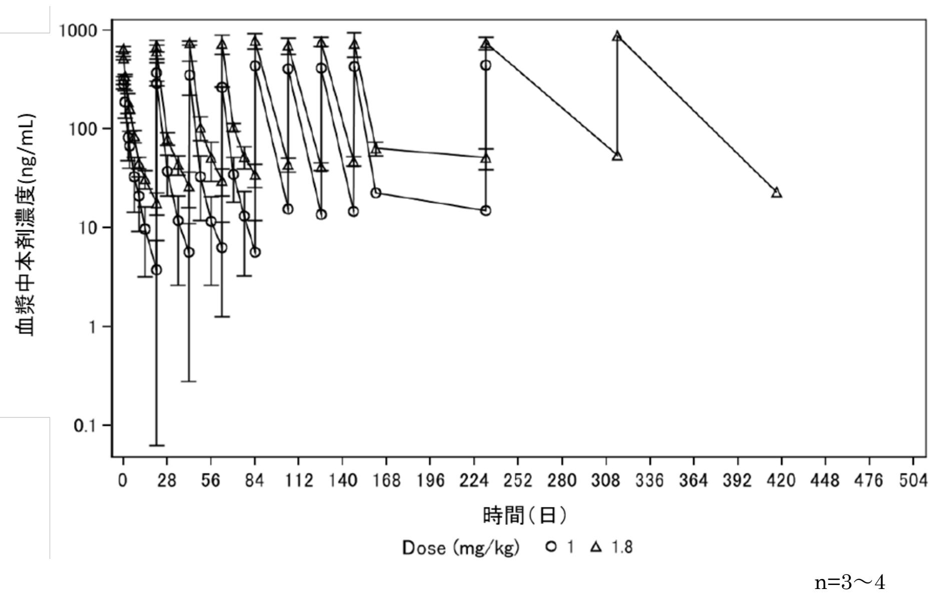
①　日本人における成績（国内第Ⅰ相試験（JO29138 試験））[22)]

日本人の再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 7 例に、1 サイクルを 3 週間として､本剤 1.0mg/kg[注)]又は 1.8mg/kg を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与したときの、初回投与後の本剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ並びに反復投与時の本剤の血漿中濃度推移は以下の通りであった。また、本剤 1.8mg/kg 投与時の C_{trough} に基づく本剤の蓄積係数は、第 3 及び 6 サイクルで、それぞれ 1.67 及び 2.01 であった。



n=3～4

図　単回投与時の血漿中本剤濃度推移（平均値±標準偏差）



n=3～4

図　反復投与時の血漿中本剤濃度推移（平均値±標準偏差）

表　単回投与時の本剤の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

用量（mg/kg）	例数	C_{max}（ng/mL）	AUC_{inf}（ng･day/mL）	CL（mL/day/kg）	V_{ss}（mL/kg）	$t_{1/2}$（day）	t_{max} 注2)（day）
1.0	3	315（28.7）	823（177）	22.2（4.24）	64.3（21.6）	4.43（0.979）注3)	0.0896（0.0833-0.233）
1.8	3	613（67.2）	2,250（274）	14.4（1.84）	91.7（9.98）	7.98（1.21）	0.0903（0.0889-0.231）

注 2）中央値（範囲）　注 3）n=4

② 外国人における成績（海外第Ⅰ相試験（DCS4968g 試験））[23)]
再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者 32 例に 3 週間を 1 サイクルとした本剤 0.1～2.4mg/kg [注)] 単回投与時又は反復投与時の本剤の薬物動態パラメータを以下に示す。

表　血漿中本剤濃度推移の薬物動態パラメータ

用量（mg/kg）	例数	C_{max}（ng/mL）	AUC_{inf}（ng･day/mL）	CL（mL/day/kg）	V_{ss}（mL/kg）	$t_{1/2}$（day）
0.1	4	47.7（16.4）	87.3（38.4）*1	24.3（14.2）*1	43.2（14.3）*1	1.80（1.17）*1
0.25	3	108（17.1）	294（80.5）	16.1（5.15）	78.4（17.6）	4.99（1.08）
0.5	5	228（45.8）	476（195）	22.4（11.9）	70.8（18.5）	4.29（1.63）
1.0	3	426（78.3）	1,050（237）	17.6（4.44）	71.1（24.1）	4.59（2.28）
1.8	6	803（233）	1,860（966）	38.2（55.9）	89.0（39.2）	5.05（1.60）
2.4	11	861（293）	2,440（1180）*2	23.8（17.0）*2	85.8（26.0）*2	5.20（2.63）*2

平均値（標準偏差）、*1：n=3、*2：n=10

注）承認された効能又は効果：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
（「Ⅴ－１．効能又は効果」参照）
承認された用法及び用量：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 1 回 1.8mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 6 回点滴静注する。
○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
（「Ⅴ－３．用法及び用量」参照）

（３）中毒域

該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

１）食事の影響

該当しない

２）併用薬の影響 [24)]

CYP3A の阻害剤や誘導剤との相互作用

<ケトコナゾール>

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤単独投与時に対するケトコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）併用投与時の MMAE の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 1.18 及び 1.48 と推定された。

「Ⅷ－７．相互作用」の項参照

<リファンピシン>

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤単独投与時に対する

リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）併用投与時の MMAE の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比はそれぞれ 0.71 及び 0.51 と推定された。

表　生理学的薬物動態で推定されたケトコナゾール又はリファンピシン併用の有無による本剤曝露の変動

測定対象		併用薬剤	幾何平均値の比（90%CI）
遊離型 MMAE	C_{max}（ng/mL）	ケトコナゾール	1.18（1.17, 1.19）
	AUC（ng･day/mL）		1.48（1.44, 1.51）
	C_{max}（ng/mL）	リファンピシン	0.71（0.69, 0.72）
	AUC（ng･day/mL）		0.51（0.49, 0.53）

２．薬物速度論的パラメータ

（１）解析方法

PK パラメータは、血漿データから WinNonlin/Phoenix ソフトウェア（Certara、Princeton NJ、USA）を用いて、ノンコンパートメントモデルに基づいた解析（NCA）によって求めた。

（２）吸収速度定数

該当しない

（３）消失速度定数

該当しない

（４）クリアランス

「Ⅶ－１（２）臨床試験で確認された血中濃度」参照

（５）分布容積

「Ⅶ－１（２）臨床試験で確認された血中濃度」参照

（６）その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

（１）解析方法 [25)]

本剤投与後の抗体結合型 MMAE 及び遊離型 MMAE の母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析を活性本体の抗体結合型 MMAE 及びペイロードの遊離型 MMAE を対象に実施した。モデル構築には DCS4968g、GO27834、GO29365、GO29044 試験の 460 例の被験者より得られた抗体結合型 MMAE 4215 点、遊離型 MMAE 4194 点のデータを用いた。初めに抗体結合型 MMAE のモデル解析を実施し、その後に遊離型 MMAE の部分を追加した。共変量探索では体重、性別、年齢、人種、アルブミン、ALT、AST、総ビリルビン、肝機能スコア、クレアチニンクリアランス、腎機能スコア、ECOG スコア、B 細胞数、SPD、治療歴（未治療又は、再発/難治性）、併用薬（リツキシマブ又はオビヌツズマブ、及びベンダムスチン）の有無、抗薬物抗体を評価した。

最終モデルには抗体結合型 MMAE の共変量として体重、性別、B 細胞数、SPD、アルブミン、併用薬の有無、治療歴がクリアランスに、体重、性別、人種（アジア人か否か）、治療歴が分布容積に、統計学的に有意な共変量として同定され、これら因子の影響評価を実施した。6 回目投与時の C_{max} 及び AUC を指標に共変量の影響評価を実施したところ、体重でも母集団平均の 25%以下の影響で、その他の因子では 20%以上、抗体結合型 MMAE の曝露を変動させるものは存在しなかった。従って、体重換算用量で投与すること以外に、共変量に基づく本剤の用量調整は不要と考えた。

遊離型MMAEの共変量としては、抗体結合型MMAEの共変量とは独立して、体重、性別、アルブミン、併用薬の有無、治療歴、肝機能スコア（National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Classification）及びECOGスコアが抗体結合型MMAEからの変換比率の共変量として同定された。しかしながら、抗体結合型MMAEの共変量も考慮して曝露の影響評価をしたところ、体重以外の共変量は母集団平均をほとんど変化させないものであり、曝露-応答解析の結果を踏まえると、臨床的に意味のある変動ではなかった。従って、体重換算用量で投与すること以外に、共変量に基づく本剤の用量調整は不要と考えた。

（２）パラメータ変動要因[25)]

体重、性別、年齢、人種、アルブミン、クレアチニンクリアランス、腎機能スコア、ALT、AST、総ビリルビン、肝機能スコア、ECOGスコア、B細胞数、SPD、治療歴、併用薬の有無、抗薬物抗体を共変量として母集団薬物動態解析を実施した。統計学的に有意となった因子はあったもののその程度は大きなものではなかった。従って、体重換算用量で投与すること以外に、共変量に基づく本剤の用量調整は不要と考えた。

４．吸収

該当しない

５．分布

（１）血液－脳関門通過性

該当資料なし

（２）血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

（３）乳汁への移行性

該当資料なし

（４）髄液への移行性

該当資料なし

（５）その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

雌ラットに10mg/kgの用量でMMAE部分をトリチウム標識したポラツズマブ ベドチンを静脈内投与し、組織内放射能を測定した。血液試料中の濃度を下回っているものの、肝臓、肺、心臓、腎臓、脾臓、副腎、卵巣、骨髄等の複数の血流量の多い組織で放射能が検出された[26)]。

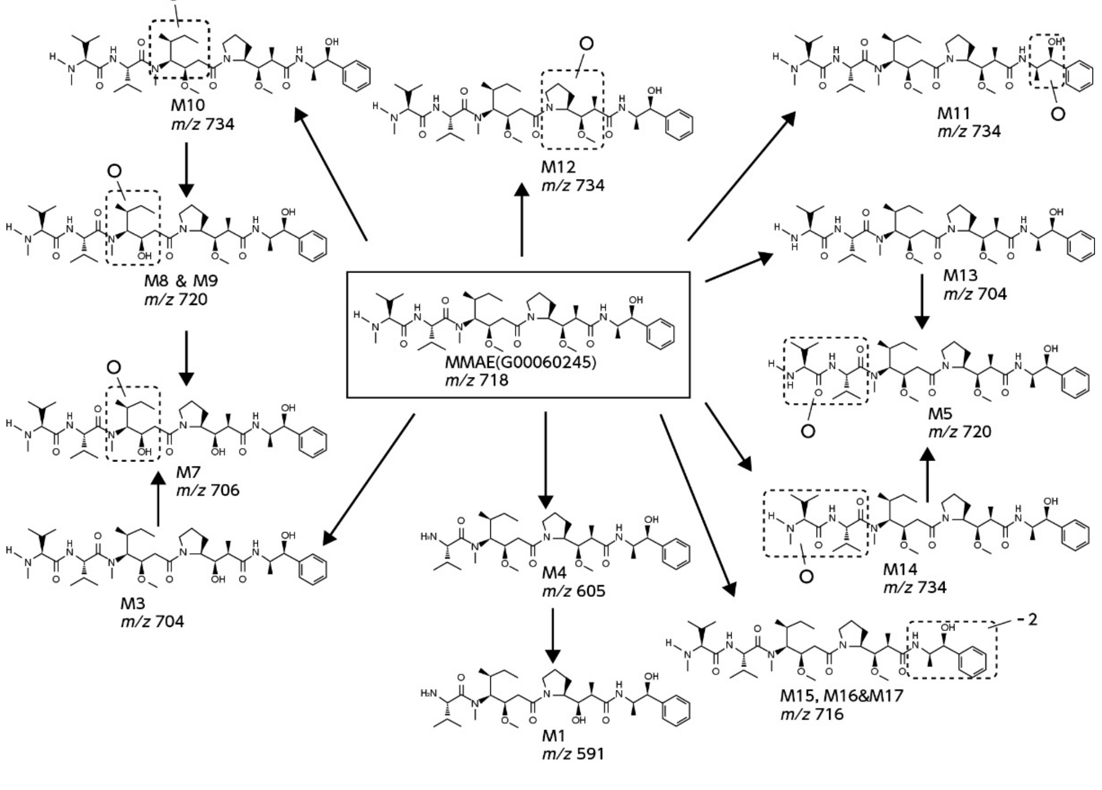
（６）血漿蛋白結合率

MMAEのヒト血漿タンパクに対する *in vitro* 結合率は71～77%であり、血液/血漿中濃度比は1.34～1.65であった[27)]。

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

In vitro 試験においてMMAEは主にCYP3Aで代謝されることが示された[28)]。



m/z：質量電荷比　MMAE：モノメチルアウリスタチンE

図　ヒト肝細胞及び肝ミクロソームにおけるMMAEの推定代謝経路

（２）代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

「Ⅶ－６（１）代謝部位及び代謝経路」参照

（３）初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

（４）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

ラットにMMAE部分を放射性標識したポラツズマブ ベドチンを10mg/kgで単回静脈内投与したところ、放射能のほとんどは糞中に排泄され、尿中への排泄率は投与量の約5%であった[29)]。

８．トランスポーターに関する情報

In vitro 試験より、MMAEはCaco-2単層モデルにおいてMDR1（P-糖蛋白）によって能動輸送されるが、MDR1（P-糖蛋白）を介したジゴキシン輸送を阻害しないことが確認された。また、MMAEは、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MRP2及びBCRPの基質ではなく、BCRP、BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3を阻害しなかった（阻害率20%未満）。最高試験濃度（5μmol/L）ではMMAEは、OCT1及びOCT2をそれぞれ29%及び23%阻害した[30)]。

９．透析等による除去率
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者
設定されていない

11. その他
該当資料なし

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

1. 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。

〈解説〉
本剤の使用にあたっては、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから設定した。

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉
本剤の成分に対して、過敏症の既往歴のある患者には本剤の投与を避ける必要があることから設定した。本剤投与に際しては、本剤の成分に対する過敏症の既往歴の有無を確認する必要がある。
「Ⅳ－２．（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」を参照すること。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ－２．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ－４．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、治療開始前及び治療期間中は、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用を考慮すること。[11.1.1 参照]
8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]
8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7 参照]

〈解説〉
8.1 本剤を用いた臨床試験において、骨髄抑制が認められており、本剤の治療開始前及び治療期間中は、定期的に血液検査を行うこと。また、G-CSF 製剤の適切な使用を考慮すること。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は休薬、中止等の適切な処置を行うとともに、回復するまで定期的に血液検査を実施すること。
8.2 本剤を用いた臨床試験において、腫瘍崩壊症候群が認められているため、定期的な血清中電解質濃度及び腎機能検査等の実施を行う等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する必要がある。腫瘍崩壊症候群を発症するリスクが高いと考えられる場合は、本剤投与前から適切な予防処置（高尿酸血症治療剤の投与や水分補給等）を考慮すること。
8.3 本剤を用いた臨床試験において、肝機能障害が認められており、定期的に肝機能検査を行う

等、患者の状態を十分に観察すること。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（１）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者 **9.1.1 感染症を合併している患者** 骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。［11.1.2 参照］ **9.1.2 末梢性ニューロパチーを合併している患者** 症状を悪化させるおそれがある。［11.1.3 参照］

〈解説〉

9.1.1 「Ⅷ－５.重要な基本的注意とその理由」を参照すること。

9.1.2 国内外の臨床試験において、末梢性ニューロパチーが報告されており、末梢性ニューロパチーを合併している患者では症状を悪化させる可能性があるため設定した。

（２）腎機能障害患者

設定されていない

（３）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者 本剤を構成するモノメチルアウリスタチン E（MMAE）は主に肝代謝により消失することから、肝機能障害は MMAE の血中濃度を上昇させる可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉

本剤を構成する MMAE は主に肝代謝により消失することから、MMAE の代謝が阻害され、MMAE の血中濃度が上昇する可能性がある。また、臨床試験において肝機能障害患者は除外されており、十分な使用経験がないことから設定した。

（４）生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者 **9.4.1** 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。［9.5 参照］ **9.4.2** パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。［15.2 参照］

〈解説〉

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後 9 カ月間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。ラットを用いた非臨床試験において妊娠 6 日目及び 13 日目に MMAE を投与したところ胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されているため設定した。

（「Ⅸ－２（５）生殖発生毒性試験」参照）

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び本剤投与終了後 6 カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。

（「Ⅸ－２（３）遺伝毒性試験」参照）

（５）妊婦

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット）において、妊娠 6 日目及び 13 日目に MMAE を投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている。［9.4.1 参照］

〈解説〉

ラットを用いた非臨床試験において、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されているため、設定し

た。
（「Ⅸ－２（５）生殖発生毒性試験」参照）

（６）授乳婦

9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。

<解説>
本剤のヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されているため設定した。本剤投与中及び最終投与後少なくとも3カ月間は授乳を中止するよう指導すること。

（７）小児等

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>
小児を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

（８）高齢者

設定されていない

７．相互作用

10. 相互作用 MMAEは主にCYP3Aによって代謝される。［16.4参照］

<解説>
In vitro 試験において、MMAEは主にCYP3Aによって代謝されることが示されたため設定した[28)]。

（１）併用禁忌とその理由

設定されていない

（２）併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等 ［16.7.1参照］	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤又は中程度以下のCYP3A阻害剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	強いCYP3A阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が上昇する可能性がある。

<解説>
MMAEは主にCYP3Aによって代謝されるため、強いCYP3A阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が上昇する可能性があるため設定した。
（「Ⅶ－１（４）２）併用薬の影響」参照）

８．副作用

> 11. 副作用
> 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（1）重大な副作用と初期症状

> 11.1 重大な副作用
> **11.1.1 骨髄抑制**（49.2%）
> 好中球減少（31.6%）、発熱性好中球減少症（10.2%）、貧血（21.7%）、血小板減少（14.7%）、白血球減少（11.3%）、リンパ球減少（6.8%）等があらわれることがある。［8.1 参照］
> **11.1.2 感染症**（20.3%）
> 重篤な肺炎(3.6%)及び敗血症(1.8%)等、日和見感染を含む感染症があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。［9.1.1 参照］
> **11.1.3 末梢性ニューロパチー**（34.5%）
> 末梢性ニューロパチー（19.4%）、末梢性感覚ニューロパチー（15.3%）、多発ニューロパチー（0.9%）、末梢性運動ニューロパチー（0.5%）等があらわれることがあるので、感覚鈍麻、筋力低下、錯感覚、知覚過敏等の症状があらわれた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等を考慮すること。［9.1.2 参照］
> **11.1.4 Infusion reaction**（6.5%）
> 嘔吐、発疹、発熱、悪寒、紅潮、呼吸困難、低血圧等を含む infusion reaction があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2 回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合には、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［7.2 参照］
> **11.1.5 腫瘍崩壊症候群**（0.7%）
> 異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［8.2 参照］
> **11.1.6 進行性多巣性白質脳症（PML）**（頻度不明）
> 本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
> **11.1.7 肝機能障害** （6.8%）
> トランスアミナーゼやビリルビン値の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.3 参照］

〈解説〉

11.1.1 好中球減少、発熱性好中球減少症、血小板減少、貧血、白血球減少、リンパ球減少等があらわれることがある。好中球減少、発熱性好中球減少症については初回サイクルからあらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用を考慮すること。本剤の治療開始前及び治療期間中は、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。特に重度な発現が認められた場合は、頻回に血液検査を行うこと。

＜骨髄抑制の発現状況（有害事象）＞

好中球減少

① 国際共同第Ⅲ相臨床試験（GO39942試験［POLARIX試験］）

好中球減少[※1]は、Pola＋R-CHP療法群で435例中200例（46.0%）、R-CHOP療法群で438例中187例（42.7%）に認められた。いずれの群においても好中球減少による死亡例は認められなかった。

試験相	第Ⅲ相	
投与群	Pola＋R-CHP 療法群 (n=435)	R-CHOP 療法群 (n=438)
全 Grade	200（46.0%）	187（42.7%）
Grade≧3	182（41.8%）	176（40.2%）

※1：MedDRA PT の無顆粒球症、自己免疫性好中球減少症、杆状核好中球数減少、杆状核好中球百分率減少、周期性好中球減少症、発熱性好中球減少症、フェルティ症候群、顆粒球数減少、顆粒球減少症、特発性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性大腸炎、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、好中球数減少及び好中球百分率減少を集計
有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.0、集計に用いた用語は MedDRA ver24.0 に準拠
R-CHP：リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋プレドニゾロン（又はメチルプレドニゾロン）
R-CHOP：リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン（又はメチルプレドニゾロン）
各サイクルの治験薬投与においては、G-CSF 製剤の予防投与が必須とされていた。

② 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（GO29365試験）
好中球減少[※2]は、第Ⅱ相ランダム化パートでは、Pola＋BR療法群で39例中25例（64.1%）、BR療法群で39例中21例（53.8%）に認められた。いずれの群においても好中球減少による死亡例は認められなかった。

試験相	第Ⅰb 相	第Ⅱ相（ランダム化パート）		第Ⅱ相（新剤型[※3]コホート）
投与群	Pola＋BR 療法群 (n=6)	Pola＋BR 療法群 (n=39)	BR 療法群 (n=39)	Pola＋BR 療法群 (n=42)
全 Grade	2（33.3%）	25（64.1%）	21（53.8%）	25（59.5%）
Grade≧3	2（33.3%）	23（59.0%）	18（46.2%）	21（50.0%）

※2：MedDRA SMQ「造血障害による白血球減少症（狭域）」に該当する事象を集計
※3：製造販売用製剤である凍結乾燥製剤
有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.0、集計に用いた用語は第Ⅰb 相/第Ⅱ相ランダム化パートは MedDRA ver21.0、第Ⅱ相新剤型コホートは MedDRA ver22.0 に準拠

③ 国内第Ⅱ相臨床試験（JO40762試験［P-DRIVE試験］）
好中球減少[※2]は、35例中23例（65.7%）に認められ、死亡例は認められなかった。

試験相	第Ⅱ相
投与群	Pola＋BR 療法群 (n=35)
全 Grade	23（65.7%）
Grade≧3	23（65.7%）

※2：MedDRA SMQ「造血障害による白血球減少症（狭域）」に該当する事象を集計
有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.03、集計に用いた用語は MedDRA ver21.0 に準拠

なお、POLARIX 試験、GO29365 試験（臨床試験開始時は推奨、新剤型コホート実施時には必須）及び P-DRIVE 試験では、各サイクルの治験薬投与において、G-CSF 製剤が予防投与されていた。

血小板減少
① 国際共同第Ⅲ相臨床試験（GO39942試験［POLARIX試験］）
血小板減少[※1]は、Pola＋R-CHP療法群で435例中58例（13.3%）、R-CHOP療法群で438例中58例（13.2%）に認められた。いずれの群においても血小板減少による死亡例は認められなかった。

試験相	第Ⅲ相	
投与群	Pola＋R-CHP 療法群 （n=435）	R-CHOP 療法群 （n=438）
全 Grade	58（13.3%）	58（13.2%）
Grade≧3	23（5.3%）	22（5.0%）

※1：MedDRA SMQ「造血障害による血小板減少症（狭域）」に該当する事象を集計
有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.0、集計に用いた用語は MedDRA ver24.0 に準拠
R-CHP：リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋プレドニゾロン（又はメチルプレドニゾロン）
R-CHOP：リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン（又はメチルプレドニゾロン）

② 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（GO29365試験）
血小板減少[※1]は、第Ⅱ相ランダム化パートでは、Pola＋BR療法群で39例中20例（51.3%）、BR療法群で39例中13例（33.3%）に認められた。いずれの群においても血小板減少による死亡例は認められなかった。

試験相	第Ⅰb 相	第Ⅱ相（ランダム化パート）		第Ⅱ相（新剤型[※2]コホート）
投与群	Pola＋BR 療法群 （n=6）	Pola＋BR 療法群 （n=39）	BR 療法群 （n=39）	Pola＋BR 療法群 （n=42）
全 Grade	2（33.3%）	20（51.3%）	13（33.3%）	10（23.8%）
Grade≧3	1（16.7%）	17（43.6%）	10（25.6%）	8（19.0%）

※1：MedDRA SMQ「造血障害による血小板減少症（狭域）」に該当する事象を集計
※2：製造販売用製剤である凍結乾燥製剤
有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.0、集計に用いた用語は第Ⅰb 相/第Ⅱ相ランダム化パートは MedDRA ver21.0、第Ⅱ相新剤型コホートは MedDRA ver22.0 に準拠

③ 国内第Ⅱ相臨床試験（JO40762試験［P-DRIVE試験］）
血小板減少[※1]は35例中18例（51.4%）に認められ、死亡例は認められなかった。

試験相	第Ⅱ相
投与群	Pola＋BR 群 （n=35）
全 Grade	18（51.4%）
Grade≧3	14（40.0%）

※1：MedDRA SMQ「造血障害による血小板減少症（狭域）」に該当する事象を集計
有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.03、集計に用いた用語は MedDRA ver21.0 に準拠

なお、GO29365試験及びP-DRIVE試験において、重篤又はGrade 3以上の血小板減少に該当する有害事象を発現したいずれの症例においても、当該有害事象発現期間において出血に関連する有害事象は認められなかった。

貧血
① 国際共同第Ⅲ相臨床試験（GO39942試験［POLARIX試験］）
貧血[※1]は、Pola＋R-CHP療法群で435例中125例（28.7%）、R-CHOP療法群で438例中118例（26.9%）に認められた。いずれの群においても貧血による死亡例は認められなかった。

試験相	第Ⅲ相	
投与群	Pola＋R-CHP 療法群 （n=435）	R-CHOP 療法群 （n=438）
全 Grade	125（28.7%）	118（26.9%）
Grade≧3	52（12.0%）	38（8.7%）

※1：MedDRA SMQ「造血障害による赤血球減少症（広域）」に該当する事象を集計
有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.0、集計に用いた用語は MedDRA ver24.0 に準拠

R-CHP：リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋プレドニゾロン（又はメチルプレドニゾロン）
R-CHOP：リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン（又はメチルプレドニゾロン）

② 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（GO29365試験）
貧血※1は、第Ⅱ相ランダム化パートでは、Pola＋BR療法群で39例中21例（53.8%）、BR療法群で39例中10例（25.6%）に認められた。いずれの群においても貧血による死亡例は認められなかった。

試験相	第Ⅰb相	第Ⅱ相（ランダム化パート）		第Ⅱ相（新剤型※2コホート）
投与群	Pola＋BR療法群 (n=6)	Pola＋BR療法群 (n=39)	BR療法群 (n=39)	Pola＋BR療法群 (n=42)
全Grade	0	21（53.8%）	10（25.6%）	9（21.4%）
Grade≧3	0	11（28.2%）	7（17.9%）	3（7.1%）

※1：MedDRA SMQ「造血障害による赤血球減少症（広域）」に該当する事象を集計
※2：製造販売用製剤である凍結乾燥製剤
有害事象のGradeはNCI-CTCAE ver4.0、集計に用いた用語は第Ⅰb相/第Ⅱ相ランダム化パートはMedDRA ver21.0、第Ⅱ相新剤型コホートはMedDRA ver22.0に準拠

③ 国内第Ⅱ相臨床試験（JO40762試験［P-DRIVE試験］）
貧血※1は35例中16例（45.7%）に認められ、死亡例は認められなかった。

試験相	第Ⅱ相
投与群	Pola＋BR療法群 (n=35)
全Grade	16（45.7%）
Grade≧3	13（37.1%）

※1：MedDRA SMQ「造血障害による赤血球減少症（広域）」に該当する事象を集計
有害事象のGradeはNCI-CTCAE ver4.03、集計に用いた用語はMedDRA ver21.0に準拠

11.1.2 重篤な肺炎及び敗血症等、日和見感染を含む感染症があらわれ、死亡に至った例も報告されている。本剤の投与にあたっては適切な予防措置を考慮するとともに、感染症を合併している患者では骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがあるので、本剤の投与を考慮する際には十分に注意すること。

＜感染症の発現状況（有害事象）＞
① 国際共同第Ⅲ相臨床試験（GO39942試験［POLARIX試験］）
感染症※1は、Pola＋R-CHP療法群で435例中216例（49.7%）、R-CHOP療法群で438例中187例（42.7%）に認められた。Pola＋R-CHP療法群における感染症による死亡例は、肺炎4例、敗血症1例であり、肺炎3例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

試験相	第Ⅲ相	
投与群	Pola＋R-CHP療法群 (n=435)	R-CHOP療法群 (n=438)
全Grade	216（49.7%）	187（42.7%）
Grade 3-4	61（14.0%）	49（11.2%）
Grade 5	5（1.1%）	6（1.4%）

※1：MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計
有害事象のGradeはNCI-CTCAE ver4.0、集計に用いた用語はMedDRA ver24.0に準拠
R-CHP：リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋プレドニゾロン（又はメチルプレドニゾロン）
R-CHOP：リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン（又はメチルプレドニゾロン）

② 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（GO29365試験）

感染症※1は、第Ⅱ相ランダム化パートでは、Pola＋BR療法群で39例中21例（53.8%）、BR療法群で39例中20例（51.3%）に認められた。Pola＋BR療法群における感染症による死亡例は、第Ⅱ相ランダム化パートでは、肺炎2例、敗血症、ヘルペス性髄膜炎が各1例であり、肺炎及びヘルペス性髄膜炎の各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

試験相	第Ⅰb相	第Ⅱ相（ランダム化パート）		第Ⅱ相（新剤型※2コホート）
投与群	Pola＋BR 療法群 (n=6)	Pola＋BR 療法群 (n=39)	BR 療法群 (n=39)	Pola＋BR 療法群 (n=42)
全 Grade	3（50.0%）	21（53.8%）	20（51.3%）	25（59.5%）
Grade 3-4	2（33.3%）	9（23.1%）	8（20.5%）	12（28.6%）
Grade 5	0	4（10.3%）	4（10.3%）	2（4.8%）

※1：MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計

※2：製造販売用製剤である凍結乾燥製剤

有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.0、集計に用いた用語は第Ⅰb相/第Ⅱ相ランダム化パートは MedDRA ver21.0、第Ⅱ相新剤型コホートは MedDRA ver22.0 に準拠

③ 国内第Ⅱ相臨床試験（JO40762試験［P-DRIVE試験］）

感染症※1は35例中14例（40.0%）に認められ、死亡例は認められなかった。

試験相	第Ⅱ相
投与群	Pola＋BR 療法群 (n=35)
全 Grade	14（40.0%）
Grade 3-4	6（17.1%）
Grade 5	0

※1：MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計

有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.03、集計に用いた用語は MedDRA ver21.0 に準拠

なお、GO29365 試験及び P-DRIVE 試験において、抗ウイルス薬（適用範囲に単純ヘルペスウイルス、帯状疱疹ウイルスを含む）及び抗ニューモシスチス薬の予防投与を治験開始時に開始し、治験完了後 6 カ月以上継続すること、またそれ以外の抗菌/抗真菌/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ていた。

11.1.3 末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー等があらわれることがあるので、感覚鈍麻、筋力低下、錯感覚、知覚過敏、異常感覚、神経障害性疼痛、灼熱感、脱力、歩行障害等の症状があらわれた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等を考慮すること。末梢性ニューロパチーを合併している患者では症状を悪化させるおそれがあるので、本剤投与に先立って末梢性ニューロパチーの有無を確認し、慎重に投与すること。

＜末梢性ニューロパチーの発現状況（有害事象）＞

① 国際共同第Ⅲ相臨床試験（GO39942試験［POLARIX試験］）

末梢性ニューロパチー※1は、Pola＋R-CHP療法群で435例中230例（52.9%）、R-CHOP療法群で438例中236例（53.9%）に認められた。Pola＋R-CHP療法群におけるGrade 3以上の発現は7例であり、その内訳は末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチーが各2例、多発ニューロパチー、腓骨神経麻痺が各1例であった。なお、Pola＋R-CHP療法群において、いずれかの治験薬を中止したのは3例で、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー、多発ニューロパチーが各1例であった。Pola＋R-CHP療法群で発現が認められた230例において、16例は末梢性ニューロパチーの既往歴があり、14例はベースライン時に末梢性ニューロパチーを有していた。いずれの群においても末梢性ニューロパチーによる死亡例は認められなかった。

試験相	第Ⅲ相	
投与群	Pola＋R-CHP 療法群 (n=435)	R-CHOP 療法群 (n=438)
全 Grade	230（52.9%）	236（53.9%）
Grade 1	170（39.1%）	163（37.2%）
Grade 2	53（12.2%）	68（15.5%）
Grade≧3	7（1.6%）	5（1.1%）
いずれかの治験薬の中止に至った有害事象	3（0.7%）	10（2.3%）
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象	20（4.6%）	36（8.2%）
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象	6（1.4%）	5（1.1%）

※1 : MedDRA SMQ「末梢性ニューロパチー（広域）」に該当する事象（筋力低下、歩行障害を除く）を集計

有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.0、集計に用いた用語は MedDRA ver24.0 に準拠

R-CHP : リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋プレドニゾロン（又はメチルプレドニゾロン）

R-CHOP : リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン（又はメチルプレドニゾロン）

② 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（GO29365試験）

末梢性ニューロパチー※1は、第Ⅱ相ランダム化パートでは、Pola＋BR療法群で39例中17例（43.6%）、BR療法群で39例中3例（7.7%）に認められた。Pola＋BR療法群におけるGrade 2以上の発現は6例であり、その内訳は末梢性ニューロパチーが5例、末梢性感覚ニューロパチーが1例、筋力低下が1例であった。なお、Pola＋BR療法群において、いずれかの治験薬を中止した1例は筋萎縮（Grade 1）の発現であった。第Ⅰb相を含めたPola＋BR療法群18例において、10例は末梢性ニューロパチーの既往歴があり、8例はベースライン時にGrade 1の末梢性ニューロパチーを有していた。いずれの群においても末梢性ニューロパチーによる死亡例は認められなかった。

試験相	第Ⅰb 相	第Ⅱ相（ランダム化パート）		第Ⅱ相（新剤型※2コホート）
投与群	Pola＋BR 療法群 (n=6)	Pola＋BR 療法群 (n=39)	BR 療法群 (n=39)	Pola＋BR 療法群 (n=42)
全 Grade	1（16.7%）	17（43.6%）	3（7.7%）	11（26.2%）
Grade 1	1（16.7%）	11（28.2%）	1（2.6%）	6（14.3%）
Grade 2	0	6（15.4%）	2（5.1%）	3（7.1%）
Grade≧3	0	0	0	2（4.8%）
いずれかの治験薬の中止に至った有害事象	0	1（2.6%）	0	2（4.8%）
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象	0	2（5.1%）	0	0
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象	0	2（5.1%）	0	0

※1：MedDRA SMQ「末梢性ニューロパチー（広域）」に該当する事象を集計

※2：製造販売用製剤である凍結乾燥製剤

有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.0、集計に用いた用語は第Ⅰb 相/第Ⅱ相ランダム化パートは MedDRA ver21.0、第Ⅱ相新剤型コホートは MedDRA ver22.0 に準拠

③　国内第Ⅱ相臨床試験（JO40762試験［P-DRIVE試験］）

末梢性ニューロパチー※1は、35例中5例（14.3%）に認められ、死亡例は認められなかった。5例において、ベースライン時に末梢性ニューロパチーを有していた症例はなかった。

試験相	第Ⅱ相
投与群	Pola＋BR 療法群 (n=35)
全 Grade	5（14.3%）
Grade 1	3（8.6%）
Grade 2	2（5.7%）
Grade≧3	0
いずれかの治験薬の中止に至った有害事象	1（2.9%）
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象	0
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象	0

※1：MedDRA SMQ「末梢性ニューロパチー（広域）」に該当する事象を集計

有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.03、集計に用いた用語は MedDRA ver21.0 に準拠

11.1.4　嘔吐、発疹、発熱、悪寒、紅潮、呼吸困難、低血圧等を含む infusion reaction があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2 回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合には、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

＜Infusion reactionの発現状況（有害事象）＞

①　国際共同第Ⅲ相臨床試験（GO39942試験［POLARIX試験］）

Infusion reaction※1 は、Pola＋R-CHP 療法群で 435 例中 58 例（13.3%）、R-CHOP 療法群で 438 例中 70 例（16.0%）に認められた。いずれの群においても infusion reaction による死亡例は認められなかった。

試験相	第Ⅲ相	
投与群	Pola＋R-CHP 療法群 (n=435)	R-CHOP 療法群 (n=438)
全 Grade	58（13.3%）	70（16.0%）
Grade≧3	5（1.1%）	7（1.6%）

※1：投与中及び投与後 24 時間以内に発現した主治医がいずれかの治験薬と因果関係が否定できないと判断した事象のうち、infusion reaction 様事象を集計

有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.0、集計に用いた用語は MedDRA ver24.0 に準拠

R-CHP：リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋プレドニゾロン（又はメチルプレドニゾロン）

R-CHOP：リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン（又はメチルプレドニゾロン）

②　海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（GO29365試験）

Infusion reaction※2は、第Ⅱ相ランダム化パートでは、Pola＋BR療法群で39例中17例（43.6%）、BR療法群で39例中12例（30.8%）に認められた。いずれの群においてもinfusion reactionによる死亡例は認められなかった。

試験相	第Ｉb 相	第Ⅱ相（ランダム化パート）		第Ⅱ相（新剤型※3コホート）
投与群	Pola＋BR 療法群 (n=6)	Pola＋BR 療法群 (n=39)	BR 療法群 (n=39)	Pola＋BR 療法群 (n=42)
全 Grade	3（50.0%）	17（43.6%）	12（30.8%）	17（40.5%）
Grade≧3	0	4(10.3%)	5(12.8%)	6（14.3%）

※2：いずれかの治験薬の投与中又は投与後 24 時間以内に発現したいずれかの治験薬に関連する有害事象
※3：製造販売用製剤である凍結乾燥製剤
有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.0、集計に用いた用語は第Ｉb 相/第Ⅱ相ランダム化パートは MedDRA ver21.0、第Ⅱ相新剤型コホートは MedDRA ver22.0 に準拠

③ 国内第Ⅱ相臨床試験（JO40762試験［P-DRIVE試験］）
Infusion reaction※4は、35例中9例（25.7%）に認められ、死亡例は認められなかった。

試験相	第Ⅱ相
投与群	Pola＋BR 群 (n=35)
全 Grade	9（25.7%）
Grade≧3	1（2.9%）

※4：いずれかの治験薬の投与中又は投与後 24 時間以内に発現した有害事象
有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.03、集計に用いた用語は MedDRA ver21.0 に準拠

11.1.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。特に腫瘍量が多い患者や腎機能障害のある患者は、腫瘍崩壊症候群を発症するリスクが高いと考えられるため、本剤投与前から適切な予防処置（高尿酸血症治療剤の投与や水分補給等）を行うとともに、治療初期は特に腎機能、カリウム及び尿酸値等を注意深くモニタリングすること。その後の投与に際しても、適切と考えられる場合には予防処置を継続して行うこと。なお、心機能障害の合併又は既往のある患者においての水分補給については、一般に体液過剰等の負荷がかかる場合があるので留意すること。

＜腫瘍崩壊症候群の発現状況（有害事象）＞
① 国際共同第Ⅲ相臨床試験（GO39942試験［POLARIX試験］）
腫瘍崩壊症候群※1は、ポライビー＋R-CHP 療法群で 435 例中 2 例 (0.5%)、R-CHOP 療法群で 438 例中 4 例（0.9%）に認められた。いずれの群においても腫瘍崩壊症候群による死亡例は認められなかった。

試験相		第Ⅲ相	
投与群		Pola＋R-CHP 療法群 (n=435)	R-CHOP 療法群 (n=438)
腫瘍崩壊症候群※1	全 Grade	2（0.5%）	4（0.9%）
	Grade≧3	2（0.5%）	4（0.9%）
腫瘍崩壊症候群（MedDRA 基本語）	全 Grade	2（0.5%）	4（0.9%）

※1：MedDRA SMQ「腫瘍崩壊症候群（狭域）」に該当する事象を集計
有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.0、集計に用いた用語は MedDRA ver24.0 に準拠
R-CHP：リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋プレドニゾロン（又はメチルプレドニゾロン）
R-CHOP：リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン（又はメチルプレドニゾロン）

② 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（GO29365試験）

腫瘍崩壊症候群※2は、第Ⅱ相ランダム化パートでは、Pola＋BR療法群で39例中6例（15.4%）、BR療法群で39例中6例（15.4%）に認められた。また、腫瘍崩壊症候群（MedDRA基本語）は、第Ⅱ相ランダム化パートではいずれの群にも認められず、第Ⅱ相新剤型コホートでは、42例中3例（7.1%）に認められた。いずれの群においても腫瘍崩壊症候群※2による死亡例は認められなかった。

試験相		第Ⅰb相	第Ⅱ相（ランダム化パート）		第Ⅱ相（新剤型※3コホート）
投与群		Pola＋BR療法群（n=6）	Pola＋BR療法群（n=39）	BR療法群（n=39）	Pola＋BR療法群（n=42）
腫瘍崩壊症候群※2	全Grade	3（50.0%）	6（15.4%）	6（15.4%）	9（21.4%）
	Grade≧3	0	2（5.1%）	1（2.6%）	3（7.1%）
腫瘍崩壊症候群（MedDRA基本語）	全Grade	0	0	0	3（7.1%）

※2：MedDRA SMQ「腫瘍崩壊症候群（広域）」に該当する事象を集計

※3：製造販売用製剤である凍結乾燥製剤

有害事象のGradeはNCI-CTCAE ver4.0、集計に用いた用語は第Ⅰb相/第Ⅱ相ランダム化パートはMedDRA ver21.0、第Ⅱ相新剤型コホートはMedDRA ver22.0に準拠

③ 国内第Ⅱ相臨床試験（JO40762試験［P-DRIVE試験］）

腫瘍崩壊症候群※2は、35例中5例（14.3%）に認められた。また、腫瘍崩壊症候群（MedDRA基本語）は認められなかった。腫瘍崩壊症候群※2による死亡例は認められなかった。

試験相		第Ⅱ相
投与群		Pola＋BR療法群（n=35）
腫瘍崩壊症候群※2	全Grade	5（14.3%）
	Grade≧3	2（5.7%）
腫瘍崩壊症候群（MedDRA基本語）	全Grade	0

※2：MedDRA SMQ「腫瘍崩壊症候群（広域）」に該当する事象を集計

有害事象のGradeはNCI-CTCAE ver4.03、集計に用いた用語はMedDRA ver21.0に準拠

11.1.6 進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＜PMLの発現状況（有害事象）＞

未治療のDLBCL患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（POLARIX試験）、海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（GO29365試験）の再発又は難治性のDLBCL患者群（第Ⅰb相/第Ⅱ相ランダム化パート/第Ⅱ相新剤型コホート）及び国内第Ⅱ相臨床試験（P-DRIVE試験）のいずれにおいても、PMLは認められなかったが、GO29365試験の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者群において1例に認められた。

11.1.7 トランスアミナーゼやビリルビン値の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。肝機能障害が進行した場合は重篤な事象に至るおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。本剤の構成成分であるMMAEの血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

＜肝機能障害の発現状況（有害事象）＞

① 国際共同第Ⅲ相臨床試験（GO39942試験［POLARIX試験］）

肝機能障害[※1]は、ポライビー＋R-CHP 療法群で 435 例中 46 例（10.6%）、R-CHOP 療法群で 438 例中 32 例（7.3%）に認められた。ポライビー＋R-CHP 療法群で認められた肝機能障害の主な内訳は、ALT 増加 20 例、AST 増加 18 例、γ-GTP 増加 7 例、肝機能異常 4 例、血中ビリルビン増加、肝機能検査値上昇が各 3 例等であった。R-CHOP 群で認められた肝機能障害の主な内訳は、ALT 増加 22 例、AST 増加 18 例、γ-GTP 増加 6 例、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇が各 3 例等であった。いずれの群においても肝機能障害による死亡例は認められなかった。

試験相	第Ⅲ相	
投与群	Pola＋R-CHP 療法群 (n=435)	R-CHOP 療法群 (n=438)
全 Grade	46（10.6%）	32（7.3%）
Grade≧3	8（1.8%）	4（0.9%）

※1：SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」、SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）」、SMQ「非感染性肝炎（狭域）」及び SMQ「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）」に該当する事象を集計

有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.0、集計に用いた用語は MedDRA ver24.0 に準拠

R-CHP：リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋プレドニゾロン（又はメチルプレドニゾロン）

R-CHOP：リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン（又はメチルプレドニゾロン）

② 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（GO29365試験）

肝機能障害[※2]は、第Ⅱ相ランダム化パートでは、Pola＋BR療法群で39例中7例（17.9%）、BR療法群で39例中5例（12.8%）に認められた。Pola＋BR群で認められた肝機能障害の内訳は、低アルブミン血症5例、AST増加2例、血中アルカリホスファターゼ増加、ALT増加、トランスアミナーゼ上昇が各1例であった。BR療法群で認められた肝機能障害の内訳は、低アルブミン血症、腹水が各2例、血中アルカリホスファターゼ増加、肝触知、国際標準比増加が各1例であった。いずれの群においても肝機能障害による死亡例は認められなかった。

試験相	第Ⅰb 相	第Ⅱ相（ランダム化パート）		第Ⅱ相（新剤型[※3]コホート）
投与群	Pola＋BR 療法群 (n=6)	Pola＋BR 療法群 (n=39)	BR 療法群 (n=39)	Pola＋BR 療法群 (n=42)
全 Grade	2（33.3%）	7（17.9%）	5（12.8%）	12（28.6%）
Grade≧3	0	2（5.1%）	1（2.6%）	2（4.8%）

※2：MedDRA SMQ「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、徴候および症状（広域）」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（広域）」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害（広域）」に該当する事象を集計

※3：製造販売用製剤である凍結乾燥製剤

有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.0、集計に用いた用語は第Ⅰb 相/第Ⅱ相ランダム化パートは MedDRA ver21.0、第Ⅱ相新剤型コホートは MedDRA ver22.0 に準拠

③ 国内第Ⅱ相臨床試験（JO40762試験［P-DRIVE試験］）

肝機能障害[※2]は35例中7例（20.0%）に認められ、その内訳は、AST増加、ALT増加が各3例、肝機能異常、γ-GTP、低アルブミン血症が各2例、薬物性肝障害、血中アルカリホスファターゼが各1例であった。肝機能障害による死亡例は認められなかった。

試験相	第Ⅱ相
投与群	Pola＋BR 療法群 （n=35）
全 Grade	7（20.0%）
Grade≧3	3（8.6%）

※2：MedDRA SMQ「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、徴候および症状（広域）」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（広域）」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害（広域）」に該当する事象を集計
有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver4.03、集計に用いた用語は MedDRA ver21.0 に準拠

〈参考〉
GO29365 試験：海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（第 Ib 相/Ⅱ相ランダム化パート/第Ⅱ相新剤型コホート※、再発又は難治性の DLBCL 患者対象群）
※：第Ⅰb/Ⅱ相ランダム化パートでは液体製剤
第Ⅱ相新剤型コホートでは凍結乾燥製剤（製造販売用製剤）
P-DRIVE 試験：国内第Ⅱ相臨床試験（再発又は難治性の DLBCL 患者対象）
POLARIX 試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（未治療の DLBCL 患者対象）

（２）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	3%以上 10%未満	3%未満
皮膚		脱毛症、発疹	皮膚乾燥、爪の障害、そう痒症、蕁麻疹、全身性剥脱性皮膚炎
肝臓			LDH 上昇
腎臓			血中クレアチニン増加、血尿
免疫系			低γグロブリン血症、免疫グロブリン減少
消化器	悪心（22.6%）、便秘（17.6%）、下痢（17.1%）	嘔吐、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥、リパーゼ増加、腹部膨満、アミラーゼ増加、胃酸逆流
心・血管系			高血圧、血管炎
筋骨格系			筋痙縮、筋骨格痛、四肢痛、関節痛
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、口腔咽頭痛、肺臓炎、鼻出血、咽頭の炎症
精神・神経系		味覚異常、錯感覚、頭痛	浮動性めまい
代謝	食欲減退		脱水、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症
その他	疲労（19.9%）	無力症、体重減少、発熱、けん怠感、	粘膜の炎症、悪寒、浮腫、全身健康状態低下、歩行障害

〈参考情報〉

項目別副作用発現頻度

国際共同第Ⅲ相臨床試験（POLALIX 試験、n=435）の未治療の DLBCL 患者において認められた副作用は以下の通りである。

安全性評価対象例数：435 例（Pola+R-CHP 療法群）

	全 Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%	例数				
血液およびリンパ系障害	193	44.4					
貧血	96	22.1	20	35	40	1	
赤芽球癆	1	0.2				1	
発熱性好中球減少症	52	12		1	38	13	
白血球減少症	28	6.4	2	7	9	10	
リンパ球減少症	7	1.6		1	5	1	
好中球減少症	108	24.8	2	5	31	70	
血小板減少症	34	7.8	10	11	5	8	
有熱性骨髄無形成	1	0.2			1		
血球減少症	1	0.2				1	
心臓障害	4	0.9					
動悸	1	0.2	1				
頻脈	2	0.5		2			
左室機能不全	1	0.2	1				
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.2					
形成不全	1	0.2	1				
耳および迷路障害	4	0.9					
耳鳴	2	0.5		2			
回転性めまい	2	0.5	1	1			
眼障害	15	3.4					
ドライアイ	5	1.1	5				
眼脂	1	0.2	1				
眼刺激	1	0.2	1				
流涙増加	1	0.2	1				
散瞳	1	0.2	1				
眼充血	1	0.2	1				
羞明	2	0.5	2				
霧視	2	0.5	1	1			
視力障害	1	0.2	1				
硝子体浮遊物	1	0.2		1			
胃腸障害	224	51.5					
腹部不快感	1	0.2	1				
腹部膨満	2	0.5	1	1			
腹痛	10	2.3	5	5			
上腹部痛	7	1.6	5	2			
痔瘻	1	0.2			1		
口角口唇炎	1	0.2	1				
アフタ性潰瘍	1	0.2		1			
大腸炎	1	0.2			1		
便秘	83	19.1	59	21	2	1	
下痢	70	16.1	31	27	12		
口内乾燥	5	1.1	5				
消化不良	10	2.3	5	5			
嚥下障害	5	1.1	3	2			
小腸炎	2	0.5		1	1		
鼓腸	1	0.2	1				
胃食道逆流性疾患	1	0.2		1			
舌痛	1	0.2		1			
痔核	3	0.7	1	2			
イレウス	1	0.2		1			
腸管穿孔	2	0.5			1	1	
口腔内潰瘍形成	3	0.7	2	1			
悪心	103	23.7	58	43	2		
嚥下痛	1	0.2	1				
口腔内痛	2	0.5	2				
歯周病	2	0.5		2			

	全 Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%	例数				
肛門周囲痛	2	0.5	2				
口内炎	24	5.5	12	10	2		
舌苔	1	0.2	1				
嘔吐	38	8.7	26	9	3		
口腔知覚不全	1	0.2	1				
壊死性大腸炎	1	0.2				1	
心窩部不快感	1	0.2			1		
好中球減少性大腸炎	1	0.2			1		
弛緩歯	1	0.2	1				
軟便	1	0.2	1				
一般・全身障害および投与部位の状態	172	39.5					
無力症	35	8	21	11	3		
胸部不快感	1	0.2	1				
胸痛	1	0.2	1				
悪寒	7	1.6	4	2	1		
死亡	2	0.5					2
不快感	1	0.2		1			
疲労	93	21.4	64	27	2		
冷感	1	0.2	1				
熱感	1	0.2	1				
低体温	1	0.2		1			
治癒不良	1	0.2	1				
インフルエンザ様疾患	2	0.5	2				
注射部位反応	1	0.2	1				
けん怠感	12	2.8	7	5			
粘膜の炎症	11	2.5	6	3	2		
浮腫	2	0.5	1	1			
末梢性浮腫	8	1.8	6	2			
疼痛	1	0.2			1		
発熱	22	5.1	17	3	2		
腫脹	1	0.2	1				
乾燥症	1	0.2		1			
末梢腫脹	1	0.2		1			
全身健康状態悪化	2	0.5		2			
心臓死	1	0.2					1
カテーテル留意部位炎症	1	0.2		1			
分泌物分泌	1	0.2	1				
非心臓性胸痛	1	0.2		1			
肝胆道系障害	6	1.4					
胆汁うっ滞	1	0.2	1				
肝機能異常	2	0.5	2				
肝臓痛	1	0.2		1			
脂肪肝	1	0.2	1				
肝細胞融解	1	0.2	1				
免疫系障害	5	1.1					
過敏症	2	0.5	1	1			
低γグロブリン血症	2	0.5	1		1		
季節性アレルギー	1	0.2		1			
感染症および寄生虫症	94	21.6					
虫垂炎	1	0.2			1		
異型肺炎	1	0.2		1			
菌血症	3	0.7			3		
気管支炎	1	0.2		1			
カンピロバクター胃腸炎	1	0.2			1		
蜂巣炎	3	0.7		2	1		
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	0.2			1		
結膜炎	1	0.2		1			
膀胱炎	1	0.2		1			
サイトメガロウイルス感染	1	0.2				1	
耳感染	1	0.2		1			
丹毒	1	0.2			1		
眼瞼感染	1	0.2	1				

	全 Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%	例数				
毛包炎	3	0.7	3				
皮膚真菌感染	1	0.2		1			
消化器カンジダ症	1	0.2		1			
ヘルペスウイルス感染	1	0.2	1				
帯状疱疹	2	0.5		2			
感染	3	0.7		1	2		
インフルエンザ	1	0.2			1		
縦隔炎	1	0.2			1		
上咽頭炎	5	1.1	5				
爪真菌症	2	0.5	1	1			
口腔カンジダ症	1	0.2		1			
中耳炎	1	0.2		1			
咽頭炎	1	0.2		1			
肺炎	24	5.5	3	7	11		3
鼻炎	4	0.9	3	1			
敗血症	2	0.5			2		
皮膚感染	3	0.7	1	1	1		
扁桃炎	1	0.2		1			
気管気管支炎	1	0.2			1		
上気道感染	9	2.1	2	6	1		
尿路感染	13	3		9	4		
腸球菌性尿路感染	1	0.2		1			
ウイルス感染	1	0.2	1				
歯感染	1	0.2		1			
サイトメガロウイルス性小腸炎	1	0.2				1	
好中球減少性敗血症	2	0.5			1	1	
リンパ節感染	1	0.2		1			
痔瘻感染	1	0.2		1			
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2	0.5			2		
大腸菌性菌血症	1	0.2			1		
ブドウ球菌性敗血症	1	0.2			1		
ブドウ球菌感染	1	0.2				1	
クロストリジウム性大腸炎	1	0.2		1			
サイトメガロウイルス感染再燃	1	0.2		1			
細菌性副鼻腔炎	1	0.2		1			
細菌感染	1	0.2		1			
クロストリジウム感染	1	0.2		1			
大腸菌感染	1	0.2				1	
爪感染	2	0.5		1	1		
口腔真菌感染	1	0.2		1			
乳頭腫ウイルス感染	1	0.2			1		
軟部組織感染	1	0.2		1			
気道感染	2	0.5	1		1		
外陰腟真菌感染	1	0.2	1				
口腔ヘルペス	4	0.9	2	2			
ニューモスチス・イロベチイ肺炎	1	0.2			1		
カンジダ感染	1	0.2		1			
アスペルギルス感染	1	0.2			1		
単純ヘルペス再燃	1	0.2		1			
傷害、中毒および処置合併症	5	1.1					
腓骨神経損傷	1	0.2		1			
硬膜下血腫	1	0.2		1			
挫傷	1	0.2	1				
口唇損傷	1	0.2	1				
歯牙破折	1	0.2		1			
臨床検査	96	22.1					
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0.2	1				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16	3.7	9	4	3		
アミラーゼ増加	1	0.2	1				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	3	10	2	1		
血中クレアチニン増加	1	0.2	1				

	全 Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%	例数				
血中ブドウ糖増加	1	0.2	1				
血中免疫グロブリンＧ減少	1	0.2	1				
血中免疫グロブリンＭ減少	1	0.2	1				
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.2		1			
体温上昇	1	0.2	1				
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	0.9	2		2		
リンパ球数減少	18	4.1	1	5	10	2	
好中球数減少	26	6	3	2	4	17	
血小板数減少	14	3.2	5	3	4	2	
体重減少	30	6.9	9	20	1		
体重増加	1	0.2			1		
白血球数減少	20	4.6	2	2	7	9	
駆出率減少	3	0.7		3			
肝酵素異常	1	0.2	1				
肝機能検査値上昇	2	0.5		1	1		
代謝および栄養障害	76	17.5					
脱水	7	1.6	2	4	1		
高血糖	2	0.5	1	1			
高カリウム血症	2	0.5	1	1			
高ナトリウム血症	1	0.2	1				
高尿酸血症	5	1.1	4		1		
低アルブミン血症	2	0.5	1	1			
低カリウム血症	7	1.6	4		3		
低マグネシウム血症	4	0.9	4				
低ナトリウム血症	2	0.5			2		
低リン血症	4	0.9	2	1	1		
腫瘍崩壊症候群	2	0.5			2		
栄養障害	1	0.2			1		
無機質欠乏	1	0.2	1				
食欲減退	52	12	31	17	4		
過小食	1	0.2		1			
筋骨格系および結合組織障害	33	7.6					
関節痛	4	0.9	2	2			
背部痛	3	0.7	3				
骨痛	3	0.7	2	1			
筋痙縮	13	3	12	1			
筋力低下	4	0.9	1	3			
筋肉痛	5	1.1	5				
四肢痛	5	1.1	3	2			
シェーグレン症候群	1	0.2	1				
筋骨格硬直	1	0.2	1				
四肢不快感	1	0.2	1				
神経系障害	223	51.3					
健忘	1	0.2	1				
運動失調	1	0.2	1				
小脳性運動失調	1	0.2			1		
浮動性めまい	7	1.6	5	1	1		
体位性めまい	1	0.2	1				
異常感覚	4	0.9	3	1			
味覚不全	37	8.5	27	10			
頭痛	16	3.7	11	4	1		
知覚過敏	1	0.2	1				
感覚鈍麻	13	3	13				
嗜眠	2	0.5	2				
記憶障害	1	0.2	1				
片頭痛	1	0.2	1				
神経痛	1	0.2	1				
末梢性ニューローパチー	92	21.1	66	25	1		
錯感覚	20	4.6	18	2			
嗅覚錯誤	2	0.5	2				
末梢性運動ニューロパチー	2	0.5	1		1		
末梢性感覚ニューロパチー	74	17	56	16	2		

	全 Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%	例数				
腓骨神経麻痺	1	0.2			1		
多発ニューロパチー	5	1.1	3	2			
失神	2	0.5			2		
振戦	4	0.9	4				
末梢性感覚運動ニューロパチー	2	0.5	1	1			
下肢静止不能症候群	1	0.2	1				
味覚障害	4	0.9	4				
精神障害	8	1.8					
激越	1	0.2			1		
錯乱状態	1	0.2	1				
不眠症	3	0.7	3				
易刺激性	1	0.2		1			
リビドー減退	1	0.2	1				
混合性不安抑うつ障害	1	0.2		1			
腎および尿路障害	8	1.8					
排尿困難	2	0.5	1	1			
尿意切迫	1	0.2		1			
腎不全	1	0.2			1		
尿閉	1	0.2			1		
尿路痛	1	0.2	1				
腎機能障害	1	0.2	1				
急性腎障害	3	0.7	1		1		1
生殖系および乳房障害	3	0.7					
無月経	1	0.2	1				
外陰膣乾燥	1	0.2	1				
外陰膣の炎症	1	0.2		1			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46	10.6					
喘息	1	0.2		1			
咳嗽	8	1.8	7	1			
呼吸困難	15	3.4	9	5	1		
労作性呼吸困難	3	0.7	3				
鼻出血	1	0.2	1				
しゃっくり	1	0.2		1			
低酸素症	3	0.7		3			
間質性肺疾患	1	0.2		1			
肺浸潤	1	0.2		1			
鼻閉	1	0.2	1				
胸水	1	0.2		1			
肺臓炎	3	0.7		2	1		
湿性咳嗽	2	0.5	2				
鼻漏	4	0.9	4				
上気道性喘鳴	1	0.2	1				
咽喉刺激感	1	0.2		1			
咽喉絞扼感	1	0.2		1			
喘鳴	2	0.5		2			
胸水症	1	0.2		1			
副鼻腔分泌過多	2	0.5	2				
口腔咽頭不快感	1	0.2	1				
口腔咽頭痛	8	1.8	4	3	1		
肺痛	1	0.2		1			
皮膚および皮下組織障害	95	21.8					
光線角化症	1	0.2	1				
脱毛症	52	12.2	18	35			
ざ瘡様皮膚炎	2	0.5	2				
薬疹	1	0.2	1				
皮膚乾燥	13	3	10	3			
湿疹	5	1.1	4	1			
紅斑	3	0.7	2	1			
爪変色	5	1.1	5				
爪の障害	2	0.5	2				
寝汗	4	0.9	3	1			
そう痒症	8	1.8	4	4			

	全 Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%	例数				
発疹	10	2.3	7	2	1		
紅斑性皮疹	1	0.2	1				
斑状丘疹状皮疹	6	1.4	4	1	1		
丘疹性皮疹	1	0.2	1				
皮膚変色	1	0.2	1				
皮膚剥脱	2	0.5	2				
皮膚潰瘍	1	0.2	1				
蕁麻疹	1	0.2	1				
爪破損	1	0.2	1				
爪甲脱落症	2	0.5	2				
好酸球性蜂巣炎	1	0.2	1				
皮膚灼熱感	1	0.2		1			
色素沈着障害	2	0.5	2				
爪痛	1	0.2	1				
血管障害	13	3					
低血圧	2	0.5	1	1			
起立性低血圧	1	0.2		1			
骨盤静脈血栓症	1	0.2	1				
血栓性静脈炎	1	0.2	1				
表在性血栓性静脈炎	1	0.2		1			
血管痛	1	0.2		1			
静脈血栓症	1	0.2			1		
深部静脈血栓症	3	0.7		3			
ほてり	2	0.5	2				
塞栓症	1	0.2			1		

Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver24.0 に準拠
POLARIX 試験：データカットオフ日　2021 年 6 月 28 日

海外第 Ib/Ⅱ相試験（GO29365 試験（第 Ib 相/Ⅱ相ランダム化パート/第Ⅱ相新剤型コホート）、n=87）及び国内第Ⅱ相臨床試験（P-DRIVE 試験、n=35）の再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者において認められた副作用は以下の通りである。
安全性評価対象例数：122 例

	全 Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%	例数				
血液およびリンパ系障害	73	59.8					
貧血	35	28.7	4	12	19		
発熱性好中球減少症	6	4.9			3	3	
白血球減少症	9	7.4	2	1	5	1	
リンパ球減少症	9	7.4			4	5	
好中球減少症	43	35.2	2	5	15	21	
汎血球減少症	2	1.6	1		1		
脾腫	1	0.8	1				
血小板減少症	31	25.4	5	4	14	8	
低グロブリン血症	1	0.8		1			
心臓障害	1	0.8					
心房細動	1	0.8	1				
耳および迷路障害	1	0.8					
回転性めまい	1	0.8	1				
胃腸障害	71	58.2					
腹部不快感	1	0.8	1				
腹部膨満	2	1.6	1	1			
腹痛	3	2.5	2	1			
上腹部痛	1	0.8	1				
便秘	19	15.6	15	4			
下痢	28	23.0	19	6	3		
口内乾燥	2	1.6	2				
消化不良	3	2.5	2	1			
腸炎	1	0.8		1			
胃食道逆流性疾患	2	1.6	1	1			
歯肉痛	1	0.8	1				

	全 Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%	例数				
悪心	36	29.5	22	13	1		
口腔内痛	1	0.8	1				
口内炎	4	3.3	2	2			
嘔吐	19	15.6	12	3	4		
胃腸毒性	1	0.8		1			
舌粘膜剥脱	1	0.8		1			
軟便	1	0.8	1				
一般・全身障害および投与部位の状態	**60**	**49.2**					
無力症	6	4.9	3	3			
胸部不快感	1	0.8	1				
悪寒	5	4.1	3	2			
疲労	20	16.4	13	5	2		
歩行障害	2	1.6	2				
注射部位反応	1	0.8		1			
倦怠感	8	6.6	7	1			
粘膜の炎症	1	0.8	1				
浮腫	1	0.8	1				
末梢性浮腫	1	0.8	1				
疼痛	1	0.8	1				
発熱	20	16.4	17	1	2		
全身健康状態悪化	2	1.6		1	1		
早期満腹	1	0.8		1			
肝胆道系障害	**3**	**2.5**					
肝機能異常	1	0.8			1		
肝毒性	1	0.8	1				
薬物性肝障害	1	0.8			1		
免疫系障害	**6**	**4.9**					
薬物過敏症	1	0.8			1		
低γグロブリン血症	6	4.9	4	2			
感染症および寄生虫症	**28**	**23.0**					
虫垂炎	1	0.8			1		
菌血症	1	0.8		1			
サイトメガロウイルス感染	1	0.8		1			
ヘルペスウイルス感染	2	1.6		1		1	
帯状疱疹	1	0.8		1			
感染	1	0.8		1			
ヘルペス性髄膜脳炎	1	0.8					1
上咽頭炎	1	0.8	1				
食道カンジダ症	1	0.8		1			
口腔カンジダ症	2	1.6	1	1			
骨髄炎	1	0.8				1	
肺炎	6	4.9	1	1	3		1
クレブシエラ菌性肺炎	1	0.8			1		
鼻炎	1	0.8		1			
敗血症	4	3.3			1	1	2
敗血症性ショック	1	0.8				1	
上気道感染	3	2.5	1	2			
尿路感染	2	1.6		1	1		
中咽頭カンジダ症	1	0.8		1			
細菌性関節炎	1	0.8				1	
クレブシエラ性敗血症	1	0.8				1	
サイトメガロウイルス血症	1	0.8	1				
サルモネラ性菌血症	1	0.8			1		
細菌感染	1	0.8				1	
肺感染	1	0.8				1	
ライノウイルス感染	2	1.6	1		1		
カンジダ感染	1	0.8	1				
クロストリジウム性敗血症	1	0.8			1		
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**1.6**					
挫傷	1	0.8	1				
注入に伴う反応	2	1.6	1	1			
臨床検査	**46**	**37.7**					

	全 Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%	例数				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	4.1	3	2			
アミラーゼ増加	2	1.6		1		1	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	4.9	4	2			
血中ビリルビン増加	1	0.8		1			
血中クレアチニン増加	4	3.3	3	1			
血中乳酸脱水素酵素増加	2	1.6	1		1		
C-反応性蛋白増加	1	0.8			1		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.8		1			
免疫グロブリン減少	2	1.6	2				
リパーゼ増加	4	3.3	1	2	1		
リンパ球数減少	8	6.6			4	4	
好中球数減少	15	12.3		2	5	8	
血小板数減少	14	11.5	2	3	5	4	
体重減少	9	7.4	5	4			
白血球数減少	10	8.2	1	1	3	5	
トロポニン増加	1	0.8		1			
血中アルカリホスファターゼ増加	5	4.1	4	1			
代謝および栄養障害	38	31.1					
脱水	4	3.3		2	2		
水分過負荷	1	0.8		1			
高血糖	1	0.8		1			
高カリウム血症	1	0.8	1				
高尿酸血症	1	0.8	1				
低アルブミン血症	2	1.6	1	1			
低カルシウム血症	2	1.6	1	1			
低カリウム血症	5	4.1	2	1	2		
低マグネシウム血症	5	4.1	3	2			
低リン酸血症	1	0.8		1			
腫瘍崩壊症候群	3	2.5			2	1	
食欲減退	25	20.5	18	5	2		
筋骨格系および結合組織障害	9	7.4					
関節痛	2	1.6	2				
滑液包炎	1	0.8			1		
筋痙縮	3	2.5	3				
筋力低下	1	0.8	1				
ミオパチー	1	0.8	1				
筋炎	1	0.8			1		
四肢痛	2	1.6	1	1			
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.8					
骨髄異形成症候群	1	0.8				1	
神経系障害	39	32.0					
味覚消失	1	0.8	1				
浮動性めまい	6	4.9	5	1			
味覚異常	5	4.1	4	1			
頭痛	4	3.3	3		1		
感覚鈍麻	2	1.6	2				
味覚減退	1	0.8	1				
末梢性ニューロパチー	16	13.1	9	6	1		
錯感覚	2	1.6	2				
末梢性運動ニューロパチー	1	0.8		1			
末梢性感覚ニューロパチー	11	9.0	6	5			
ヘルペス後神経痛	1	0.8	1				
失神	1	0.8	1				
振戦	1	0.8	1				
嗅覚減退	1	0.8	1				
精神障害	1	0.8					
不眠症	1	0.8	1				
腎および尿路障害	3	2.5					
血尿	2	1.6		2			
急性腎障害	1	0.8		1			

	全 Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%	例数				
生殖系および乳房障害	2	1.6					
勃起不全	1	0.8	1				
外陰腟痛	1	0.8	1				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	13.9					
咳嗽	5	4.1	3	2			
呼吸困難	2	1.6	1	1			
労作性呼吸困難	1	0.8	1				
鼻出血	2	1.6	2				
喀血	1	0.8	1				
しゃっくり	1	0.8	1				
低酸素症	1	0.8		1			
胸水	1	0.8		1			
肺臓炎	1	0.8	1				
湿性咳嗽	1	0.8	1				
肺水腫	1	0.8					1
咽頭の炎症	2	1.6	1	1			
口腔咽頭痛	1	0.8	1				
皮膚および皮下組織障害	27	22.1					
脱毛症	1	0.8	1				
水疱	1	0.8		1			
全身性剥脱性皮膚炎	2	1.6	1	1			
薬疹	1	0.8			1		
皮膚乾燥	3	2.5	3				
紅斑	1	0.8	1				
そう痒症	2	1.6	2				
発疹	10	8.2	1	8	1		
全身性皮疹	1	0.8	1				
斑状丘疹状皮疹	4	3.3	3	1			
蕁麻疹	3	2.5		2	1		
全身性そう痒症	1	0.8	1				
蝶形皮疹	1	0.8		1			
血管障害	6	4.9					
高血圧	2	1.6			2		
低血圧	1	0.8	1				
血管炎	2	1.6	1	1			
深部静脈血栓症	1	0.8	1				
ほてり	1	0.8	1				

Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に、集計に用いた用語は MedDRA ver22.0 に準拠
GO29365 試験：データカットオフ日　第Ⅰb 相/Ⅱ相ランダム化パート；2018 年 4 月 30 日（n=6＋39）
第Ⅱ相新剤型コホート；2019 年 3 月 15 日（n=42）
P-DRIVE 試験：データカットオフ日　2019 年 12 月 24 日（n=35）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 溶解
(1) 日局注射用水（点滴静注用 30mg：1.8mL、点滴静注用 140mg：7.2mL）により溶解してポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）を 20mg/mL の濃度にした後、静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。変色、くもり又は粒子が溶解液に認められた場合は使用しな

いこと。
(2) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2～8℃で保存し、24 時間以内に投与すること。残液は廃棄すること。
14.1.2 希釈
(1) 必要量をバイアルから抜き取り、ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）の希釈後の濃度が 0.72mg/mL から 2.70mg/mL になるように、日局生理食塩液、5%ブドウ糖溶液のいずれかの輸液バッグを用いて希釈する。静かに輸液バッグを回転させて混和すること。他剤と混和しないこと。
(2) 抗体タンパクが凝集するおそれがあるので、希釈後に決して激しい振動を加えないこと。
(3) 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず希釈した液を保存する場合は、2～8℃で保存し、24 時間以内に使用すること。残液は廃棄すること。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 0.2 又は 0.22μm インラインフィルターを通して投与すること。

〈解説〉

14.1.1　溶解後速やかに希釈しない場合は、2～8℃で保存し、24 時間以内に投与すること。また、製剤の安定性、無菌性、安全性の観点より残液は廃棄すること。

14.1.2　凝集するおそれがあるので、希釈後に激しい振動を加えないこと。希釈後に輸送する場合は、輸液バッグから空気を除去し、運搬時間を 9～25℃で 30 分以内又は 2～8℃で 2 時間以内とすること。上記のように空気を除去した場合は、投与時に正確に投与するため、密閉を解くための通気式スパイクのついた点滴セットを使用すること。
やむを得ず希釈した液を保存する場合は、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。また、製剤の安定性、無菌性、安全性の観点より残液は廃棄すること。

14.2.1　凝集するおそれがあるので、投与時にインラインフィルターを使用すること。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報
臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

〈解説〉

本剤を用いた臨床試験において報告されていたため設定した。

（2）非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報
本剤の構成成分である MMAE は、ラットの骨髄小核試験で遺伝毒性（異数性誘発作用）を示した。［9.4.2 参照］

〈解説〉

遺伝毒性試験の結果に基づき設定した。（「Ⅸ－２（３）遺伝毒性試験」参照）

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

（１）薬効薬理試験

「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照

（２）安全性薬理試験

ポラツズマブ ベドチンの心血管系、呼吸系及び中枢神経系に対する安全性薬理学的評価は、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において実施した。
また、MMAE の心血管系に対する評価として *in vitro* hERG 試験を実施した。

① 反復投与毒性試験（ラット、カニクイザル）[31)]

表 ポラツズマブ ベドチン反復投与毒性試験

動物種	評価系	投与量・投与方法	所見
ラット	・中枢神経系（FOB 法による神経行動学的評価及び運動機能評価）	ポラツズマブ ベドチン2、6、10mg/kg を週 1 回、計 4 回静脈内投与	いずれの用量においても異常は認められなかった。
カニクイザル	・心血管系（血圧、心拍数、心電図） ・呼吸系（呼吸数及びパルスオキシメトリー） ・中枢神経系（神経学的評価）	ポラツズマブ ベドチン1、3、5mg/kg 又はサロゲート ADC 3、5mg/kg を 3 週間に 1 回、計 4 回 IV 投与	いずれの投与量においても異常は認められなかった。

② MMAE の心血管系試験（hERG 試験）（*in vitro*）[32)]

hERG チャネルを発現させた HEK293 細胞を用いて、MMAE の hERG K^+電流に与える影響を検討した（マニュアルパッチクランプ法）。MMAE による hERG K^+電流の阻害率（平均値±標準誤差）は 10μmol/L で 1.8±0.1%（n=3）、100μmol/L で 13.6±2.6%（n=3）であった。本試験で用いた最高濃度が 100μmol/L であったことから、MMAE の hERG 阻害作用の IC_{50} は 100μmol/L 以上と考えられた。
血漿タンパク結合がないと仮定したときの MMAE のヒト hERG チャネルに対する IC_{50} は、臨床用量である 1.8mg/kg を投与したときに予想される MMAE の C_{max}（1.67ng/mL 又は 2.33nmol/L）の 10,000 倍以上であった。

（３）その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

（１）単回投与毒性試験 [33)]

ポラツズマブ ベドチンの独立した急性毒性試験は実施していない。MMAE に関連した毒性について検討するため、ラット及びカニクイザルを用いた単回投与試験を実施した。

表 MMAE 単回投与毒性試験

種及び系統	投与方法	投与量	動物数	致死量（MTD）	所見
Sprague-Dawley ラット	IV	0.206mg/kg	雌 6 例	0.206	・骨髄毒性（可逆的） ・リンパ器官毒性（可逆的）
Sprague-Dawley ラット	IV	0.516mg/kg	雌 6 例	ND	・3 日目に全例が死亡 ・骨髄毒性（可逆的） ・肝毒性（可逆的） ・リンパ器官毒性（可逆的）

種及び系統	投与方法	投与量	動物数	致死量（MTD）	所見
カニクイザル	IV	0.116mg/kg	雄 1 例 雌 1 例	ND	・肺の日和見感染により雄 1 例が死亡 ・雌 1 例に骨髄毒性（可逆的）
カニクイザル	IV	0.030、0.063mg/kg	雄 5 例 雌 5 例	0.030	・0.063mg/kg を投与された雄 1 例が 9 日目で死亡 ・骨髄毒性（可逆的） ・リンパ器官毒性（可逆的）

（２）反復投与毒性試験 [31)]

ポラツズマブ ベドチンのラット 4 週間（週 1 回、計 4 回）投与試験（6 週間回復試験）及びカニクイザル 10 週間（3 週に 1 回、計 4 回）投与試験（9 週間回復試験）を実施した。

表　ポラツズマブ ベドチン反復投与毒性試験

種及び系統	投与方法	投与日	投与量	動物数	所見
Sprague-Dawley ラット	IV	1 週間間隔×4 回（1、8、15、22 日目）	2、6、10 mg/kg	・毒性：雄 15 例、雌 15 例 ・TK コントロール：雄 3 例、雌 3 例 ・TK：雄 9 例、雌 9 例	・10mg/kg を投与された雄 1 例が、31 日目に骨髄毒性で死亡 ・骨髄毒性（用量依存性、可逆的） ・肝毒性（用量依存性、可逆的） ・リンパ器官毒性（用量依存性、可逆的） ・精巣毒性（用量依存性、不可逆的） ・STD_{10}※1：10mg/kg
カニクイザル	IV	3 週間間隔×4 回（1、22、43、64 日目）	1、3、5 mg/kg	雄 5 例 雌 5 例	・骨髄毒性（用量依存性、可逆的） ・HNSTD※2：5mg/kg

※1：供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する投与量
※2：重篤な毒性が発現しない最大投与量

（３）遺伝毒性試験 [34)]

本薬の潜在的な遺伝毒性については、MMAE を用いた一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。

① MMAE の細菌を用いる復帰突然変異試験

MMAE の遺伝子突然変異誘発性について、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株、大腸菌 WP2*uvr*A 株を用いた復帰突然変異試験により評価した。試験はプレート法により、代謝活性化系（ラット肝 S9）の存在下又は非存在下の条件で、75～5,000μg/plate の濃度範囲で実施した。
本試験の結果、濃度 5,000μg/plate まで復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。また、被験物質の析出や試験菌株に対する毒性もみられなかった。これらの結果から、MMAE の細菌に対する復帰突然変異誘発性は陰性と判断した。

② MMAE のマウスリンフォーマ細胞を用いる突然変異試験

MMAE の遺伝子突然変異誘発性について、マウスリンフォーマ細胞株 L5178 $TK^{+/-}$株を用いたチミジンキナーゼ遺伝子の前進突然変異試験により評価した。試験は、代謝活性化系（ラット肝 S9）の存在下又は非存在下の条件で実施した。
いずれの処置（S9 存在下/非存在下で 4 時間処置、S9 非存在下で 24 時間処置）においても、MMAE は過剰な細胞毒性を示さない濃度範囲において、用量依存的、又は溶媒対照群と比較して明らかな変異細胞数の増加（10^6 細胞当たりの変異細胞数が 90 以上）を示さなかった。これらの結果から、MMAE のマウスリンフォーマ細胞に対する前進突然変異誘発性は陰性と判断した。

③ MMAEのラット小核試験

Sprague-Dawleyラット（各群雄5又は10例）にMMAEを0（溶媒）、0.01、0.1、0.2mg/kgの用量で単回投与し、投与後24又は48時間に各群5例を剖検し、骨髄を採取した。本試験の最高用量はMMAEの最大耐量である0.2mg/kgとし、毒性変化に性差は認められなかったことから、雄のみを用いて実施した。

MMAEの投与による一般状態の異常は認められなかったが、0.1及び0.2mg/kgで、小核誘発性が認められた。

MMAEによる小核誘発の機序について明らかにするため、本試験と同様の小核試験（各群雄3例、単回投与24時間後剖検）に特異的抗体を用いた動原体解析を組み入れて検討した。この試験における動原体陽性の小核発現率は、シクロホスファミド（染色体の構造異常を誘発する陽性対照物質）で16～28%、カルベンダジム（染色体の数的異常を誘発する陽性対照物質）で68%、MMAEで60～76%であった。

以上の結果から、MMAEのラット骨髄に対する小核誘発性は陽性であり、その機序はMMAEの異数性誘発作用によるものと考えられた。

（４）がん原性試験

ポラツズマブ ベドチンは再発又は難治性の B 細胞性悪性腫瘍患者の治療を目的とした薬剤であることから、ICH S9（平成22年6月4日 薬食審査発0604第1号 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン）に従い、がん原性試験は実施しなかった。

（５）生殖発生毒性試験[35)]

ポラツズマブ ベドチンを用いた独立した生殖発生毒性試験は実施していないが、本薬の胚・胎児発生に及ぼす影響については、MMAEのラット胚・胎児発生に関する試験において評価した。

表　MMAEのラット胚・胎児発生に関する試験

種及び系統	投与方法	投与日	投与量	動物数	所見
Sprague-Dawleyラット	IV	1週間間隔×2回、（妊娠6日目及び13日目）	0.2 mg/kg	雌25例	・妊娠6日目及び妊娠13日目のMMAE静脈内投与により、催奇形性及び胚胎児毒性が認められた。 ・母体骨髄毒性 ・黄体数、着床数、着床前損失数、死亡胎児数への影響は認められなかった。 ・舌突出、四肢回転異常、腹壁破裂及び無顎症を含む外表異常に関連する胎児毒性

（６）局所刺激性試験[36)]

ポラツズマブ ベドチンの独立した局所刺激性試験は実施していないが、ポラツズマブ ベドチン、サロゲートADC及びMMAEの反復投与毒性試験において、注射部位の評価を実施した。いずれの被験物質においても、肉眼的及び病理組織学的評価で静脈内投与による刺激性を示唆する変化は認められず、局所忍容性は良好であった。

なお、ラットへのポラツズマブ ベドチンの高用量投与で認められた投与部位を含む皮膚の変化は、MMAE の有糸分裂阻害作用に関連した変化と考えられ、ポラツズマブ ベドチンの組織刺激性を示唆するものではないと考えられた。（「Ⅸ－２（２）反復投与毒性試験」参照）

（７）その他の特殊毒性

① ポラツズマブ ベドチンのヒト組織交差反応性試験[37)]

ポラツズマブ ベドチン（2.5及び12.5μg/mLの濃度）のヒト正常組織に対する交差反応性を各種組織の凍結切片を用いた免疫組織化学により検討した。

ポラツズマブ ベドチンによる特異的染色が、リンパ球、リンパ節、脾臓、扁桃、胃及び結腸を含む消化管のGALTの特にB細胞領域の細胞質で認められた。また、膀胱、骨髄、乳房、卵管

及び前立腺を含む他組織のいくつかの切片で、散発的なリンパ球の染色が認められた。その他、本薬の標的分子（CD79b）に関連しないと考えられる特異的な染色が胎盤及び中枢神経系に認められた。胎盤の絨毛間質ではホフバウア細胞（卵巣好酸球性組織球）と考えられる伸長細胞の染色が両方の濃度でみられた。中枢神経系では、脊髄の白質、小脳、大脳皮質及び下垂体神経葉におけるグリア細胞の細胞質突起に染色が認められた（12.5μg/mL のみ）。

② 光安全性に関する評価

ポラツズマブ ベドチンの構成成分である MMAE 及び vcMMAE は自然光の範囲内（290～700 nm）の光を吸収しなかったことから、ICH S10（平成 26 年 5 月 21 日 薬食審査発 0521 第 1 号 医薬品の光安全性評価ガイドライン）に従い、本薬の光安全性試験は実施していない。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1．規制区分

製剤：ポライビー®点滴静注用 30mg　　生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)
　　　ポライビー®点滴静注用 140mg　生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)
　　　　　　　　　　　　　　　　　　注）注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）　　劇薬

2．有効期間

有効期間： 30 箇月

3．包装状態での貯法

貯法：2～8℃保存

4．取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
外箱開封後は遮光して保存すること。

〈解説〉

「Ⅳ－6．製剤の各種条件下における安定性」参照

5．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

6．同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7．国際誕生年月日

2019 年 6 月 10 日（米国）

8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ポライビー®点滴静注用 30mg	2021 年 3 月 23 日	30300AMX00258	2021 年 5 月 19 日	2021 年 5 月 19 日
ポライビー®点滴静注用 140mg	2021 年 3 月 23 日	30300AMX00256	2021 年 5 月 19 日	2021 年 5 月 19 日

9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2022 年 8 月 24 日

「未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」注) について効能又は効果、用法及び用量の追加

注）2022 年 8 月承認時のポライビーの効能又は効果は、既承認及び追加の効能又は効果を合わせて、「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」となった。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

11. 再審査期間
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
2021年3月23日～2031年3月22日（10年）（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報
該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ポライビー®点滴静注用30mg	4291455D1022	4291455D1022	199125301	629912501
ポライビー®点滴静注用140mg	4291455D2029	4291455D2029	199126001	629912601

14. 保険給付上の注意
該当しない

XI．文献

1．引用文献

1）Michael Pfreundschuh, et al.Lancet Oncol.2008;9:105-16.　(PMID：18226581)
2）国内第Ⅰ相試験（JO29138 試験）（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.1.1）
3）海外第Ⅰ相臨床試験（DCS4968g 試験）（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.1.4）
4）Palanca-Wessels MC, et al. Lancet Oncol. 2015;16: 704-15.　(PMID：25925619)
5）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（GO39942 試験［POLARIX 試験］）
6）海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（GO29365 試験）（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.3.1-3、2.7.4.2.1、2.7.6.1.2）
7）Sehn LH, et al. J Clin Oncol. 2020;38:155-65.　(PMID: 31693429)
8）国内第Ⅱ相試験（JO40762 試験［P-DRIVE 試験］）（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.3.1-3、2.7.4.2.1、2.7.6.1.5）
9）Li D, et al. Br J Pharmcol. 2019;176:3805-18.　(PMID: 31270798)
10）Pfeifer M, et al. Leukemia. 2015;29:1578-86.　(PMID: 25708834)
11）Polson AG, et al. Blood. 2007;110:616-23.　(PMID: 17374736)
12）Polson AG, et al. Cancer Res. 2009;69:2358-64.　(PMID: 19258515)
13）Sutherland MSK, et al. J Biol Chem. 2006;281:10540-7.　(PMID: 16484228)
14）Bai R, et al. J Biol Chem. 1990;265:17141-9.　(PMID: 2211617)
15）Doronina SO, et al. Nat Biotechnol. 2003;21:778-84.　(PMID: 12778055)
16）Francisco JA, et al. Blood. 2003;102:1458-65.　(PMID: 12714494)
17）*In vitro* 結合及び生物活性（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.1）
18）Dornan D, et al. Blood. 2009; 114: 2721-9.　(PMID: 19633198)
19）WSU-DLCL2 移植モデルにおける抗腫瘍効果（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.2.2）
20）WSU-DLCL2 移植モデルにおけるポラツズマブ ベドチンとリツキシマブ+化学療法薬との併用効果（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.2.5）
21）マウスにおけるヒト DLBCL WSU-DLCL2 移植したモデルにおけるポラツズマブ ベドチンとポラツズマブ抗体の抗腫瘍効果（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.2.6）
22）国内第Ⅰ相試験（JO29138 試験）における薬物動態（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.3.1）
23）海外第Ⅰ相臨床試験（DCS4968g 試験）における薬物動態（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.3.3）
24）薬物相互作用（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.2.3.5.1）
25）母集団薬物動態解析（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.2.3）
26）組織への移行性（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.4.4.1.2）
27）MMAE の *in vitro* 血漿蛋白質結合及び血球移行（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.4.4.2）
28）MMAE の代謝関与酵素の同定（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.4.5.2.1）
29）ラットにおけるポラツズマブ ベドチン投与後のマスバランス（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.4.6.1）
30）MMAE と薬物トランスポーターとの相互作用（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.4.7.3）
31）反復投与毒性試験（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.6.3）
32）安全性薬理試験（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2.4.1）
33）急性毒性試験（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.6.2.1）
34）遺伝毒性試験（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.6.4）
35）生殖発生毒性試験（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.6.6）
36）局所刺激性試験（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.6.7）
37）組織交差反応性試験（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.6.8.1）

2．その他の参考文献

Ⅻ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
（「Ⅴ－１．効能又は効果」参照）

用法及び用量：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 1.8mg/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。
〇リツキシマブ（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
〇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
（「Ⅴ－３．用法及び用量」参照）

主要国における承認取得状況

米国（2020 年 9 月）：POLIVY®	
承認年月	2019 年 6 月
効能又は効果	**1 INDICATIONS AND USAGE** POLIVY in combination with bendamustine and a rituximab product is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified, after at least two prior therapies. Accelerated approval was granted for this indication based on complete response rate *[see Clinical Studies (14.1)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.
用法及び用量	**2.1 Recommended Dosage** The recommended dose of POLIVY is 1.8 mg/kg administered as an intravenous infusion every 21 days for 6 cycles in combination with bendamustine and a rituximab product. Administer POLIVY, bendamustine, and a rituximab product in any order on Day 1 of each cycle. The recommended dose of bendamustine is 90 mg/m^2/day on Days 1 and 2 when administered with POLIVY and a rituximab product. The recommended dose of rituximab product is 375 mg/m^2 intravenously on Day 1 of each cycle. If not already premedicated, administer an antihistamine and antipyretic at least 30 minutes prior to POLIVY. Administer the initial dose of POLIVY over 90 minutes. Monitor patients for infusion-related reactions during the infusion and for a minimum of 90 minutes following completion of the initial dose. If the previous infusion was well tolerated, the subsequent dose of POLIVY may be administered as a 30-minute infusion and patients should be monitored during the infusion and for at least 30 minutes after completion of the infusion. If a planned dose of POLIVY is missed, administer as soon as possible. Adjust the schedule of administration to maintain a 21-day interval between doses. （一部抜粋）

EU（2022 年 5 月）：Polivy®	
承認年月	2020 年 1 月
効能又は効果	**4.1 Therapeutic indications** Polivy in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (R-CHP) is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). 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.
用法及び用量	**4.2 Posology and method of administration** Polivy must only be administered under the supervision of a healthcare professional experienced in the diagnosis and treatment of cancer patients. Posology **Diffuse large B-cell lymphoma** *Previously untreated patients* The recommended dose of Polivy is 1.8 mg/kg, given as an intravenous infusion every 21 days in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (R-CHP) for 6 cycles. Polivy, rituximab, cyclophosphamide and doxorubicin can be administered in any order on Day 1 after the administration of prednisone. Prednisone is administered on Days 1-5 of each cycle. Cycles 7 and 8 consist of rituximab as monotherapy. Refer to the summary of product characteristics (SmPC) of chemotherapy agents given in combination with Polivy for patients with previously untreated DLBCL. *Relapsed or refractory patients* The recommended dose of Polivy is 1.8 mg/kg, given as an intravenous infusion every 21 days in combination with bendamustine and rituximab for 6 cycles. Polivy, bendamustine and rituximab can be administered in any order on Day 1 of each cycle. When administered with Polivy, the recommended dose of bendamustine is 90 mg/m^2/day on Day 1 and Day 2 of each cycle and the recommended dose of rituximab is 375 mg/m^2 on Day 1 of each cycle. Due to limited clinical experience in patients treated with 1.8 mg/kg Polivy at a total dose >240 mg, it is recommended not to exceed the dose 240 mg/cycle. *Previously untreated and relapsed or refractory patients* If not already premedicated, premedication with an antihistamine and anti-pyretic should be administered to patients prior to Polivy. （一部抜粋）

２．海外における臨床支援情報

（１）妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りである。

<本邦における使用上の注意>

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。［9.5 参照］

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。［15.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット）において、妊娠 6 日目及び 13 日目に MMAE を投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている。［9.4.1 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが報告されている。

<FDA（米国添付文書：2020 年 9 月）>

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*, POLIVY can cause fetal harm. There are no available data in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of the small molecule component of POLIVY, MMAE, to pregnant rats during organogenesis at exposures below the clinical exposure at the recommended dose of 1.8 mg/kg POLIVY every 21 days resulted in embryo-fetal mortality and structural abnormalities *(see Data)*. Advise a pregnant woman of the potential risks to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.

Data

Animal Data

No embryo-fetal development studies in animals have been performed with polatuzumab vedotin-piiq. In an embryo-fetal developmental study in pregnant rats, administration of two intravenous doses of MMAE, the small molecule component of POLIVY, on gestational days 6 and 13 caused embryo-fetal mortality and structural abnormalities, including protruding tongue, malrotated limbs, gastroschisis, and agnathia compared to controls at a dose of 0.2 mg/kg (approximately 0.5-fold the human area under the curve [AUC] at the recommended dose).

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of polatuzumab vedotin-piiq in human milk, the effects on the breastfed child, or milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with POLIVY and for at least 2 months after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating POLIVY *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

Females

POLIVY can cause embryo-fetal harm when administered to pregnant women *[see Use in*

Specific Populations (8.1)]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with POLIVY and for 3 months after the final dose *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.
Males
Based on genotoxicity findings, advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with POLIVY and for at least 5 months after the final dose *[see Nonclinical Toxicity (13.1)]*.
Infertility
Based on findings from animal studies, POLIVY may impair male fertility. The reversibility of this effect is unknown *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

<EMA（EU の SPC：2022 年 5 月）>
4.6 Fertility, pregnancy and lactation
Women of childbearing potential/Contraception in males and females
Women
Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment with polatuzumab vedotin and for at least 9 months after the last dose.
Men
Male patients with female partners of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment with polatuzumab vedotin and for at least 6 months after the last dose.

Pregnancy
There are no data in pregnant women using Polivy. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Based on the mechanism of action and nonclinical studies, polatuzumab vedotin can be harmful to the foetus when administered to a pregnant woman. In women of childbearing potential, the pregnancy status shall be checked prior to treatment. Polivy is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception unless the potential benefit for the mother outweighs the potential risk to the foetus.

Breast-feeding
It is not known whether polatuzumab vedotin or its metabolites are excreted in human breast milk. A risk for breast-feeding children cannot be excluded. Women should discontinue breast-feeding during treatment with Polivy and for at least 3 months after the last dose.

Fertility
In nonclinical studies, polatuzumab vedotin has resulted in testicular toxicity, and may impair male reproductive function and fertility (see section 5.3).
Therefore, men being treated with this medicine are advised to have sperm samples preserved and stored before treatment. Men being treated with Polivy are advised not to father a child during treatment and for up to 6 months following the last dose.

<オーストラリアの分類（Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）>
D（オーストラリア添付文書：2022 年 8 月）
D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

（２）小児等への投与に関する海外情報
米国添付文書及び EU の SPC における記載は以下のとおりである。

小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書（2020 年 9 月）	**8.4 Pediatric Use** Safety and effectiveness of POLIVY have not been established in pediatric patients.
EU の SPC（2022 年 5 月）	**4.2 Posology and method of administration** *Paediatric population* The safety and efficacy in children and adolescents less than 18 years have not been established. No data are available.

XIII. 備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（１）粉砕

該当しない

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

２．その他の関連資料

〈追加のリスク最小化活動として作成されている資材〉

・適正使用ガイド

中外製薬株式会社ホームページ参照
https://chugai-pharm.jp/product/pli/div/