



2021年3月23日

各位

ポライビー、再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対し 承認を取得

- ・ ポライビーとベンダムスチン（凍結乾燥注射剤）、リツキシマブの併用が、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する新たな治療選択肢となる
- ・ ファーストインクラスの抗 CD79b 抗体薬物複合体として、再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を対象とした国内第 II 相臨床試験および海外第 Ib/II 相臨床試験等の成績を基に承認

中外製薬株式会社（本社：東京、代表取締役社長 CEO：奥田 修）は、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「ポライビー[®]点滴静注用 30 mg」「同 140 mg」〔一般名：ポラズマブ ベドチン（遺伝子組換え）〕について、ベンダムスチン塩酸塩（凍結乾燥注射剤）およびリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用（BR 療法）において、再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma）に対する承認を、本日、厚生労働省より取得したことをお知らせいたします。

代表取締役社長 CEO の奥田 修は、「血液がん領域においてリツキサン[®]やガザイバ[®]に加え、今回新たにアンメットメディカルニーズの高い再発又は難治性の DLBCL に対する新たな治療選択肢として、ポライビーを含めた併用療法を提供できることを大変嬉しく思います」と述べるとともに、「ファーストインクラスの抗 CD79b 抗体薬物複合体（ADC: antibody-drug conjugate）である本剤を患者さんへお届けし、より良い治療の実現に貢献できるよう発売に向けた準備を進めてまいります」と語っています。

今回の承認は、再発又は難治性の DLBCL を対象にポライビーと BR 療法を併用した際の有効性および安全性を BR 療法と比較検討した海外第 Ib/II 相多施設共同臨床試験（GO29365 試験）、およびポライビーと BR 療法との併用について有効性および安全性を検討した国内第 II 相多施設共同単群臨床試験（JO40762/P-DRIVE 試験）等の成績に基づいています。

GO29365 試験の第 II 相ランダム化パートでは、自家造血幹細胞移植（ASCT: autologous stem cell transplantation）の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者 80 例を対象に、BR 療法（40 例）を対照群とし、ポライビーと BR の併用療法（Pola+BR 療法; 40 例）の有効性及び安全性を検討しました。主要評価項目である独立評価委員会評価による Primary Response Assessment（PRA、本剤最終投与後 6～8 週）時点における PET-CT を用いた完全奏効割合は、Pola+BR 療法群では 40.0%（16/40 例）（95%信頼区間：24.9～56.7%）、BR 療法群では 17.5%（7/40 例）（95%信頼区間：7.3～32.8%）でした（2018 年 4 月 30 日データカットオフ）。本剤が投与された 39 例中 36 例（92.3%）に副作用が認められました。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) でした。

P-DRIVE 試験では、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者 35 例を対象に、Pola+BR 療法の有効性及び安全性を検討しました。主要評価項目である治験責任医師評価による PRA 時点における PET-CT を用いた完全奏効割合は 34.3% (12/35 例) (95%信頼区間:19.1~52.2%) でした (2019 年 12 月 24 日データカットオフ)。本剤が投与された 35 例中 33 例 (94.3%) に副作用が認められ、主な副作用は、貧血 37.1% (13/35 例)、悪心 31.4% (11/35 例)、血小板減少症及び好中球減少症が各 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) でした。

なお、未治療の DLBCL を対象に、ポライビーとリツキシマブ+シクロホスファミド、ドキシソルビシン、プレドニゾン (R-CHP) 併用療法の有効性と安全性を、リツキシマブ+シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン (R-CHOP) 療法と比較する国際共同第 III 相二重盲検プラセボ対照臨床試験 (GO39942/POLARIX 試験) が進行中です。

【参考情報】

ポラツズマブ ベドチン、再発又は難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を対象とする国内第 II 相試験の主要評価項目を達成 (2020 年 2 月 13 日 当社プレスリリース)

https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20200213150000_946.html

European Commission approves Roche's Polivy for people with previously treated aggressive lymphoma (2020 年 1 月 21 日 ロシュ社プレスリリース)

<https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-01-21.htm>

添付文書情報

販 売 名 : ポライビー®点滴静注用 30 mg、同 140 mg

一般的名称 : ポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え)

効能又は効果 : 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

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

GO29365 試験について¹⁾

GO29365 試験は、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (FL: follicular lymphoma) 又は DLBCL 患者を対象に、ポライビーと BR 療法又はベンダムスチン塩酸塩およびオビヌツズマブ (遺伝子組換え) との併用 (BG 療法) を併用した海外第 Ib/II 相多施設共同非盲検試験です。第 II 相ランダム化パートで DLBCL

患者 80 例を対象としてポライビーと BR 療法を併用した際の有効性および安全性を BR 療法と比較検討しました。主要評価項目は独立評価委員会評価による PRA 時点における PET-CT による CRR です。治療は 3 週間を 1 サイクルとし、合計 6 サイクルまで投与を行いました。

JO40762 (P-DRIVE) 試験について

JO40762 (P-DRIVE) 試験は、再発又は難治性 DLBCL 患者 35 例を対象として、ポライビーと BR 療法を併用投与する第 II 相多施設共同単群非盲検試験です。本試験の主要評価項目は治験責任医師評価による PRA 時点における PET-CT による CRR です。治療は 3 週間を 1 サイクルとし、合計 6 サイクルまで投与を行いました。

ポラツズマブ ベドチンについて

シアトルジェネティクス社の ADC 技術を使用してロシュ社が開発したポラツズマブ ベドチンは、ヒト化抗 CD79b モノクローナル抗体とチューブリン重合阻害剤をリンカーで結合させた、ファーストインクラスの抗 CD79b 抗体薬物複合体 (ADC) です。CD79b タンパクは、多くの B 細胞で特異的に発現しており、新たな治療法を開発する上で有望なターゲットになり得ます^{2, 3)}。ポラツズマブ ベドチンは正常細胞への影響を抑えつつ CD79b に結合し、送達された化学療法剤により B 細胞を破壊すると考えられます^{4, 5)}。ポラツズマブ ベドチンは、米国では 2019 年 6 月に迅速承認を、欧州では 2020 年 1 月に条件付き承認をそれぞれ取得しています。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫について

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は、非ホジキンリンパ腫の組織型サブタイプの一つであり、月単位で進行する中悪性度の疾患に分類されます。DLBCL の患者数は非ホジキンリンパ腫の中で最も多く、その 30~40% を占めると報告されています⁶⁻⁸⁾。DLBCL は、60 歳代を中心とした中高年齢層で多く発症し⁹⁾、診断時年齢の中央値は 64 歳と報告されています¹⁰⁾。

未治療の DLBCL に対する標準治療はリツキシマブと化学療法の併用とされていますが、約 40% の患者さんで再発が認められ、十分な治療効果が得られていません¹¹⁾。また、再発又は難治性の DLBCL に対する治療のひとつとして、適応となる患者さんでは ASCT の実施が推奨されていますが、その約半数は ASCT 実施前の救援化学療法が奏効せず、ASCT が実施できていません¹²⁾。さらに、年齢や合併症等で ASCT の適応とならない患者さんでは標準治療は確立されていません¹³⁾。したがって、再発または難治性の DLBCL に対するより有用性の高い新たな治療選択肢が求められています。

救援化学療法：主に造血器腫瘍において、治療の効果が得られない場合（治療抵抗性）、あるいは再発・再燃した場合に用いる治療を、救援化学療法もしくは救援療法と呼びます。がんの種類によって治療内容は異なりますが、その多くは複数の薬（抗がん剤など）を組み合わせた治療となります。救済療法、サルベージ療法と呼ばれることもあります¹⁴⁾。

上記本文中に記載された製品名は、法律により保護されています。

[出典]

1. Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38: 155-165
2. Dornan D, et al. Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2009; 114:2721-2729
3. Pfeifer M, et al. Anti-CD22 and anti-CD79B antibody drug conjugates are active in different molecular diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Leukemia* 2015; 29:1578-1586
4. Ducry L, Stump B. Antibody-drug conjugates: linking cytotoxic payloads to monoclonal antibodies. *Bioconjug Chem.* 2010; 21:5-13
5. ADC Review. What are antibody-drug conjugates? Available from: <https://adcreview.com/adc-university/adcs-101/antibody-drug-conjugates-adcs/>
(2021年2月確認)
6. Swerdlow SH, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition. Lyon, International Agency for Research on Cancer; 2017
7. Aoki R, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases.2001-2006. *Pathol Int* 2008; 58(3):174-182
8. Chihara D, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol* 2014 Feb; 164(4):536-545
9. 新津望 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 日本内科学会雑誌 2008; 97:1588-1594
10. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998; 16:2780-2795
11. Friedberg JW. Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011:498-505
12. Gisselbrecht C, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4184-4190
13. 一般社団法人日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版. 金原出版株式会社
14. 国立がん研究センター がん情報サービス 用語集「救済化学療法」
https://ganjoho.jp/public/qa_links/dictionary/dic01/kyuenkagakuryoho.html
(2021年2月確認)

以上