

2022年12月改訂（第5版）

使用の制限あり

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 I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 ヒト化抗CD20モノクローナル抗体
オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注

ガザイバ[®]点滴静注 1000mg

GAZYVA[®] for Intravenous Infusion

剤形	注射剤
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	1バイアル（40mL）中：オビヌツズマブ（遺伝子組換え）1000mg
一般名	和名：オビヌツズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Obinutuzumab（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：2018年7月2日 薬価基準収載年月日：2018年8月29日 販売開始年月日：2018年8月29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 I F は 2022 年 12 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新の情報、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。

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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「X II. 参考資料」、「X III. 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

I F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。I F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I F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、I F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

I. 概要に関する項目	1. 効能又は効果	9
1. 開発の経緯	2. 効能又は効果に関連する注意	9
2. 製品の治療学的特性	3. 用法及び用量	9
3. 製品の製剤学的特性	4. 用法及び用量に関連する注意	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	5. 臨床成績	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	VI. 薬効薬理に関する項目	
6. RMP の概要	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24
II. 名称に関する項目	2. 薬理作用	24
1. 販売名	VII. 薬物動態に関する項目	
2. 一般名	1. 血中濃度の推移	32
3. 構造式又は示性式	2. 薬物速度論的パラメータ	34
4. 分子式及び分子量	3. 母集団（ポピュレーション）解析	35
5. 化学名（命名法）又は本質	4. 吸収	35
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5. 分布	35
III. 有効成分に関する項目	6. 代謝	36
1. 物理化学的性質	7. 排泄	36
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8. トランスポーターに関する情報	37
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9. 透析等による除去率	37
IV. 製剤に関する項目	10. 特定の背景を有する患者	37
1. 剤形	11. その他	37
2. 製剤の組成	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
3. 添付溶解液の組成及び容量	1. 警告内容とその理由	38
4. 力価	2. 禁忌内容とその理由	38
5. 混入する可能性のある夾雑物	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	38
6. 製剤の各種条件下における安定性	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38
7. 調製法及び溶解後の安定性	5. 重要な基本的注意とその理由	38
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	39
9. 溶出性	7. 相互作用	41
10. 容器・包装	8. 副作用	41
11. 別途提供される資材類	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	72
12. その他		
V. 治療に関する項目		

10. 過量投与.....	72	1. 主な外国での発売状況.....	81
11. 適用上の注意.....	72	2. 海外における臨床支援情報.....	84
12. その他の注意.....	72		
IX. 非臨床試験に関する項目		XIII. 備考	
1. 薬理試験.....	74	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.....	87
2. 毒性試験.....	74	2. その他の関連資料.....	87
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分.....	77		
2. 有効期間.....	77		
3. 包装状態での貯法.....	77		
4. 取扱い上の注意.....	77		
5. 患者向け資材.....	77		
6. 同一成分・同効薬.....	77		
7. 国際誕生年月日.....	77		
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.....	77		
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.....	77		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	77		
11. 再審査期間.....	78		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	78		
13. 各種コード.....	78		
14. 保険給付上の注意.....	78		
XI. 文献			
1. 引用文献.....	79		
2. その他の参考文献.....	80		
XII. 参考資料			

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ガザイバ [一般名 オビヌツズマブ (遺伝子組換え)] は、スイスの GlycoArt Biotechnology AG (現 Roche Glycart AG) 社により創製されたタイプ II のヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体 (IgG1) である。マウス抗ヒト CD20 モノクローナル抗体である B-Ly1 をヒト化し、新規抗体改変技術 (GlycoMab™) を用いて Fc 領域の糖鎖を改変した構造を有する¹⁾。B 細胞腫瘍に発現するヒト CD20 の細胞外ドメインに対して高い親和性で選択的に結合する。また、タイプ II 抗体の特性を有し、直接的な細胞死の誘導が高いことに加え、糖鎖を改変したことで高い抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性及び抗体依存性細胞貪食 (ADCP) 活性を示すと考えられている。

ガザイバの臨床開発は海外にて 2007 年より開始され、CD20 陽性 B 細胞性の再発・治療抵抗性非ホジキンリンパ腫 (NHL) を対象とした海外第 I/II 相臨床試験 (BO20999 試験)、再発・治療抵抗性 NHL 等を対象とした海外第 I/II 相臨床試験 (BO21003 試験) で、ガザイバの有効性と安全性が検討された。また、2010 年に開始されたリツキシマブ治療抵抗性の低悪性度 NHL (iNHL) を対象とした海外第 III 相臨床試験 (GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験]) では、ベンダムスチンを対照として有効性及び安全性が確認され、米国では 2016 年 2 月に「リツキシマブを含む治療後の再発、又はリツキシマブを含む治療に対して抵抗性の濾胞性リンパ腫」の治療薬として、欧州では 2016 年 6 月に「リツキシマブ又はリツキシマブを含む治療に対して、不応又は治療中もしくは治療後 6 ヶ月以内に進行した濾胞性リンパ腫」の治療薬として承認された。さらに、未治療の進行期 iNHL を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (BO21223 試験 [GALLIUM 試験]) では、リツキシマブ+化学療法を対照として有効性及び安全性が確認され、欧州では 2017 年 9 月、米国では 2017 年 11 月に「未治療の進行期濾胞性リンパ腫」に対して承認された。

国内では、国内第 I 相臨床試験 (JO21900 試験)、日本人も参加した国際共同第 III 相臨床試験 (GALLIUM 試験)、海外第 III 相臨床試験 (GADOLIN 試験) を含む海外臨床試験データに基づき製造販売承認申請を行い、2018 年 7 月、「CD20 陽性の濾胞性リンパ腫」の効能・効果にて承認された。

また、未治療の進行期濾胞性リンパ腫 (FL) を対象とした国際共同第 IV 相臨床試験 (MO40597 試験 [GAZELLE 試験]) において、投与時間短縮投与 (SDI) を実施した際の安全性及び有効性が評価され、2021 年 12 月にサイクル 2 以降の投与時間を短縮できる用法及び用量に関連する注意が改訂された。

さらに、Acerta Pharma 社 (アストラゼネカグループ) が実施した CD20 陽性の未治療慢性リンパ性白血病 (CLL) を対象とした海外第 III 相臨床試験 (ACE-CL-007 試験 [ELEVATE-TN 試験]) では、ガザイバ+クロラムブシル (国内未承認) 併用療法を対照として有効性及び安全性が確認された。また、アストラゼネカ社が実施した CD20 陽性の未治療 CLL を対象とした国内第 I 相臨床試験 (D8220C00001 試験) で、ガザイバの安全性及び有効性が検討された。2 つの臨床試験データに基づき、2022 年 12 月に「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)」の効能又は効果が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. ガザイバ [一般名 オビヌツズマブ (遺伝子組換え)] は、抗体改変技術 (GlycoMab™) を用いて Fc 領域の糖鎖を改変して創製された、タイプ II のヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体である¹⁾。
2. ・抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性及び抗体依存性細胞貪食 (ADCP) 活性を示した (*in vitro*)。
・直接的な細胞死の誘導活性を示した (*in vitro*)。
(「VI-2 (2) 薬効を裏付ける試験成績」参照)
3. 国際共同第 III 相臨床試験 (GALLIUM 試験) において、未治療の CD20 陽性 FL 患者に対して、化学療法 (CHOP 療法、CVP 療法又はベンダムスチン) との併用により、主要評価項目である PFS において統計学的な優越性が検証された。

- ・FL患者（1,202例）のPFS中央値は、ガザイバ+化学療法群で未到達（95%CI：推定不能）、リツキシマブ+化学療法群で未到達（95%CI：47.1ヵ月-推定不能）であった（層別*1ハザード比：0.66 [95%CI：0.51-0.85]、p=0.0012、層別*1Log-rank検定）。

*1 層別因子：併用化学療法レジメン（CHOP療法、CVP療法、ベンダムスチン）FLIPIに基づくリスクグループ（lowリスク、intermediateリスク、highリスク）

（「V-5（4）-1）②-BO21223試験（GALLIUM試験）」参照）

4. 海外第Ⅲ相臨床試験（ELEVATE-TN試験）において、未治療のCD20陽性CLL患者に対して、アカラブルチニブとの併用により、主要評価項目であるPFSにおいて統計学的な優越性が検証された。

- ・CLL患者（535例）のPFS中央値は、ガザイバ+アカラブルチニブ併用療法群で未到達（95%CI:推定不能）、ガザイバ+クロラムブシル（国内未承認）併用療法群で22.6ヵ月（95%CI:20.2-27.6ヵ月）であった（層別*2ハザード比:0.10[95%CI:0.06-0.17]、p<0.0001、層別*2Log-rank検定）。

*2 層別因子：17p欠失の有無

（「V-5（4）-1）②-ACE-CL-007試験（ELEVATE-TN試験）」参照）

5. 重大な副作用としてinfusion reaction、腫瘍崩壊症候群、好中球減少、白血球減少、血小板減少、感染症、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪、進行性多巣性白質脳症（PML）、心障害、消化管穿孔、間質性肺疾患が報告されている。

主な副作用（10%以上）は、悪心、便秘、嘔吐、下痢、末梢性ニューロパチー、頭痛、疲労、発熱、悪寒であった。

（「Ⅷ-8. 副作用」参照）

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料、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料	無	
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	有	医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について （令和4年12月23日付 保医発1223第1号） （「X-14. 保険給付上の注意」参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（2）流通・使用上の制限事項

本剤の使用前に医療機関及び医師要件の確認及び本剤に関する情報提供を行い、適正使用を確保するため、流通管理を実施している。

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】
Infusion reaction	二次性悪性腫瘍	該当なし
腫瘍崩壊症候群		
血小板減少		
好中球減少、白血球減少		
感染症		
B型肝炎ウイルスの再活性化		
進行性多巣性白質脳症		
心障害		
消化管穿孔		
間質性肺疾患		
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
・特定使用成績調査（CD20 陽性濾胞性リンパ腫）
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
該当なし

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

ガザイバ®点滴静注 1000mg

(2) 洋名

GAZYVA® for Intravenous Infusion 1000mg

(3) 名称の由来

GAZYVA : GA101 に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

オビヌツズマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Obinutuzumab (Genetical Recombination) (JAN)

obinutuzumab (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

449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質

4. 分子式及び分子量

分子式 : L 鎖 (C₁₀₆₀H₁₆₅₂N₂₇₈O₃₃₉S₇)

H 鎖 (C₂₂₀₂H₃₃₉₄N₅₈₀O₆₂₇S₁₅)

分子量 : 約 148,000~150,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

オビヌツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト CD20 モノクローナル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る。オビヌツズマブは、抗体遺伝子とともに β -1,4-マンノシル-糖タンパク質 4- β -N-アセチルグルコサミン転移酵素及びマンノシル-オリゴ糖 1,3-1,6- α -マンノシダーゼの遺伝子が導入されたチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。オビヌツズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 219 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 (分子量 : 約 148,000~150,000) である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

GA101、RO5072759

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：5.7～6.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-40℃	ステンレス製容器	48 箇月	変化なし。
加速試験	5℃	ステンレス製容器	6 箇月	変化なし。
苛酷試験	35℃/75%RH	ポリプロピレン容器	12 週	経時的に力価の低下及び分解物の増加が認められた。

試験項目：性状、定量、純度試験、等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法

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

注射剤（用時溶剤に希釈して用いる溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

性状：無色～微褐色の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.7～6.3

浸透圧比：0.9～1.2（生理食塩液との比）

密度：1.037g/cm³

(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

成分・含有量 (1 バイアル中)	内容量	40.0mL		
	有効成分	オビヌツズマブ（遺伝子組換え） ^{注)} 1000mg		
	添加剤	トレハロース水和物	3632.0mg	
		L-ヒスチジン	57.6mg	
		L-ヒスチジン塩酸塩水和物	89.6mg	
ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール		8.0mg		

注) 本剤は、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

酸化体、宿主細胞由来 DNA、タンパク複合体、等

6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2~8℃	ガラスバイアル	36 箇月	変化なし。
加速試験	25℃/60%RH	ガラスバイアル	6 箇月	変化なし。
苛酷試験	40℃/75%RH	ガラスバイアル	30 日	変化なし。
光安定性試験	総照度 120 万 lx・hr 以上 総近紫外照射エネルギー 200W・h/m ² 以上の光を照射	ラベル無しのガラスバイアル及びアルミ箔で覆ったガラスバイアル	—	分解物の増加が認められた。

試験項目：性状、力価、純度試験、pH*、定量*、等

*：苛酷試験を除く

7. 調製法及び溶解後の安定性

〈生理食塩液による希釈後の安定性〉

オビヌズマブ濃度が 0.4mg/mL 及び 20.0mg/mL となるように希釈した製剤を、ポリ塩化ビニル (PVC)、ポリプロピレン (PP)、ポリエチレン (PE)、ポリオレフィン (PO) の生理食塩液点滴静注バッグにそれぞれ入れて、2~8℃・遮光状態で 24 時間保存した後、室内散光下 30℃で更に 24 時間保存した。その後、通液は 24 時間かけて約 4mL/h の速度で輸液ポンプを用いて輸液セットに通した。検討には PVC、ポリウレタン (PUR)、PE の 3 種類の材質の輸液セットを用い、一部の流路には孔径 0.22 μm のインラインフィルター（接液面はポリエーテルスルホン (PES) 製、ポリスルホン (PS) 製）や三方活栓（ポリカーボネート (PC) 製）、カテーテル（ポリエーテルウレタン (PEU) 製）も組み入れた。その結果、2~8℃・遮光状態で 24 時間保存後に更に室内散光下 30℃で 24 時間保存した後、24 時間かけて通液しても安定であることを確認した。なお、本製剤には抗菌性保存剤は含まれていないため、微生物学的な観点からは希釈液調製後は速やかに使用すべきである。

【14. 適用上の注意（抜粋）】

14.1.1 本剤の投与時にはバイアルから必要量を抜き取り、日局生理食塩液で希釈して以下の総液量とすること。希釈液として日局生理食塩液以外は使用しないこと。

1 回投与量	抜き取り量	希釈後の総液量
100mg	4mL	100mL
900mg	36mL	250mL
1000mg	40mL	250mL

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.1.4 やむを得ず、調製後速やかに使用せず希釈液を保存する場合は、2~8℃で保存し、調製の翌日までに使用すること。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

【14. 適用上の注意（抜粋）】

14.2.1 他剤との混注をしないこと。

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

40mL×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

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

ゴム栓：ゴム

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

- CD20 陽性の濾胞性リンパ腫
- CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

2. 効能又は効果に関連する注意

<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>5.1 フローサイトメトリー法等により検査を行い、CD20 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。</p> <p>〈CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉</p> <p>5.2 「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。[17.1.4、17.1.5 参照]</p>
--

〈解説〉

- 5.1 本剤の適応患者は CD20 陽性の濾胞性リンパ腫及び CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）であり、本剤の作用機序から期待される効果を得るためには、CD20 抗原陽性をフローサイトメトリー法等の検査により確認することが重要であることから設定した。
- 5.2 本剤の使用にあたっては、「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、患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回1000mgを点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1サイクル目は1、8、15日目、2サイクル目以降は1日目に投与する。維持療法では、単独投与により2カ月に1回、最長2年間、投与を繰り返す。

- シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン又はメチルプレドニゾン併用の場合
3週間を1サイクルとし、8サイクル
- シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン又はメチルプレドニゾン併用の場合
3週間を1サイクルとし、8サイクル
- ベンダムスチン塩酸塩併用の場合
4週間を1サイクルとし、6サイクル

〈CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として、アカラブルチニブとの併用での1サイクル目の1日目に100mg、2日目に900mg、8日目及び15日目に1000mg、2サイクル目以降は1日目に1000mgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最大で6サイクル投与を繰り返す。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

本剤の投与レジメンを検討するための試験として、非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第I/II相臨床試験（BO20999試験）の第II相臨床試験パートにおいて、400/400mg群（3週を1サイクルとし、サイクル1の1日目、8日目に本剤400mgを点滴静注、サイクル2以降は1日目に本剤400mgを点滴静注）と1,600/800mg群（3週を1サイクルとし、サイクル1の1日

目及び8日目に本剤1,600mgを点滴静注、サイクル2以降は1日目に本剤800mgを点滴静注)の有効性を比較した。投与終了時の総合効果は、中高悪性度非ホジキンリンパ腫患者では同程度(400/400mg群:24%、1,600/800mg群:32%)であったが、低悪性度非ホジキンリンパ腫患者では1,600/800mg群の方が高い有効性(400/400mg群:17%、1,600/800mg群:55%)が得られた。

しかし、1,600/800mg群はサイクル1とサイクル2以降の投与量が異なるため、母集団薬物動態モデルを用いて、1,600/800mg投与レジメンと同様の血清中オビヌツズマブ濃度推移が得られる固定用量での投与レジメンを検討した。その結果、3週間を1サイクルとして各サイクルの1日目に本剤1,000mgを点滴静注し、更にサイクル1の8日目、15日目にも本剤1,000mg点滴静注する投与レジメン(1,000/1,000mgレジメン)で、血清中オビヌツズマブ濃度推移が1,600/800mgレジメンと同様となることが推定された。

第Ⅲ相臨床試験は、1,000/1,000mgレジメンに沿った用法及び用量で実施された。未治療のCD20陽性進行期低悪性度非ホジキンリンパ腫患者(日本人患者を含む)を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(BO21223試験[GALLIUM試験])での本剤群のレジメンは、CHOP療法又はCVP療法併用時には3週間×8サイクル、ベンダムスチン併用時には4週間×6サイクルの導入療法を行い、導入療法終了時にPR以上の奏効が得られた場合は維持療法として本剤1,000mgを2ヵ月毎に2年間投与した。また、リツキシマブ治療抵抗性のCD20陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(GAO4753g試験[GADOLIN試験])での本剤群のレジメンは、ベンダムスチンとの併用で4週間×6サイクルの導入療法を行い、導入療法終了時に病勢の進行が認められない場合は維持療法として本剤1,000mgを2ヵ月毎に2年間投与した。その結果、それぞれの主要評価項目であるBO21223試験[GALLIUM試験]では濾胞性リンパ腫の無増悪生存期間、GAO4753g試験[GADOLIN試験]では低悪性度非ホジキンリンパ腫の無増悪生存期間において本剤の上乗せ効果が確認された。

また、日本人非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験(JO21900試験)において、検討した1,200/2,000mg(初回投与量/2回目以降投与量)までの用量で、評価期間中(投与開始後28日間)に用量制限毒性に該当する副作用の発現は認められず、さらに本剤200~1,200mg投与時のAUC_{last}は、海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(BO20999試験)の成績と明確な差異が認められなかったことから、オビヌツズマブの薬物動態に対する民族差の影響は少ないと考えられた。

〈CD20陽性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)〉

未治療CLLを対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(ELEVATE-TN試験)の用法及び用量において、オビヌツズマブとアカラブルチニブの併用投与は、標準治療と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるPFSの延長を示し、忍容性は良好であり、安全性は許容可能なものであった。

これらの結果をもとに、本剤の用法及び用量が設定された。

4. 用法及び用量に関連する注意

<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>7.1 有害事象により本剤を投与できなかった場合には、回復するまで投与を延期すること。</p> <p>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行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。</p> <p>〈CD20陽性の濾胞性リンパ腫〉</p> <p>7.3 導入療法中に併用する抗悪性腫瘍剤を中止した場合、本剤単独投与を継続することができる。</p> <p>7.4 50mg/時の投与速度で点滴静注を開始すること。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。</p>
--

本剤の投与速度

投与時期		投与速度
第1サイクル	初回投与	50mg/時で開始し、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	前回の投与でGrade 2以上のinfusion reactionが発現しなかった場合は、100mg/時で投与を開始し、30分毎に100mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。
第2サイクル以降		第1サイクルの投与でGrade 3以上のinfusion reactionが発現しなかった場合は、最初の30分は100mg/時で開始し、その後最大900mg/時まで上げることができる。なお、前回の投与でGrade 3のinfusion reactionが発現した場合は、初回投与時の速度で行うこと。

7.5 Infusion reactionが発現した場合、下表のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行うこと。

Infusion reaction 発現時の処置及び投与再開時の投与速度

Infusion reaction の Grade*	処置	投与再開時の投与速度
Grade 2 以下	投与を中断するか投与速度を下げて適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reaction が回復後、投与を再開できる。	投与中断前の半分以下の速度とすること。その後、infusion reaction が認められなかった場合は、以下のように投与速度を上げることができる。 <ul style="list-style-type: none"> infusion reaction 発現時、第1サイクルの投与方法で投与していた場合は、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで投与速度を上げることができる。 infusion reaction 発現時、投与時間短縮投与方法^{注)}で投与していた場合は、最大900mg/時まで上げることができる。
Grade 3	投与を中断して適切な処置を行うこと。Infusion reaction が回復後、投与を再開できる。ただし、Grade 3のinfusion reaction が再発した場合は、投与を直ちに中止し、本剤を再投与しないこと。	投与中断前の半分以下かつ400mg/時以下の速度とすること。その後、infusion reaction が認められなかった場合は、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで投与速度を上げることができる。
Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。	—

* : Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

注) 投与時間短縮投与方法 : 第1サイクルの投与でGrade 3以上のinfusion reactionが発現しなかった場合は、第2サイクル以降、最初の30分は100mg/時で開始し、その後最大900mg/時まで上げることができる投与方法

〈CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

7.6 アカラブルチニブを28日間投与した後に本剤の投与を開始すること。

7.7 25mg/時の投与速度で点滴静注を開始すること。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。

本剤の投与速度		
投与時期		投与速度
第1 サイクル	1 日目 (100mg)	25mg/時で 4 時間以上かけて投与する。 投与速度を上げないこと。
	2 日目 (900mg)	前回の投与で infusion reaction が発現しなかった場合は、50mg/時で投与を開始し、30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで上げることができる。なお、前回の投与で infusion reaction が発現した場合は、25mg/時で投与を開始し、30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで上げることができる。
	8 日目及び 15 日目 (1000mg)	前回の投与で infusion reaction が発現せず、最終的な投与速度が 100mg/時以上であった場合は、100mg/時で投与を開始し、30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで上げることができる。なお、前回の投与で infusion reaction が発現した場合は、50mg/時で投与を開始し、30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで上げることができる。
第2 サイクル以降	1 日目 (1000 mg)	前回の投与で infusion reaction が発現した場合は、50mg/時で投与を開始し、30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで上げることができる。

7.8 Infusion reaction が発現した場合、下表のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行うこと。

Infusion reaction 発現時の処置及び投与再開時の投与速度

Infusion reaction の Grade*	処置	投与再開時の投与速度
Grade 2 以下	投与を中断するか投与速度を下げて適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reaction が回復後、投与を再開できる。	投与中断前の半分以下の速度とすること。その後、infusion reaction が認められなかった場合は、以下のように投与速度を上げることができる。 ・ infusion reaction 発現時、第1 サイクル 1 日目の投与方法で投与していた場合は、25mg/時まで投与速度を上げることができる。 ・ infusion reaction 発現時、第1 サイクル 2 日目以降の投与方法で投与していた場合は、30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで上げることができる。
Grade 3	投与を中断して適切な処置を行うこと。Infusion reaction が回復後、投与を再開できる。ただし、Grade 3 の infusion reaction が再発した場合は、投与を直ちに中止し、本剤を再投与しないこと。	—
Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。	—

* : Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

<解説>

7.1 標的媒介性クリアランスを飽和状態とし、薬物濃度を早期に定常状態に到達させ、投与期間中にできるだけ長期間持続させるために、治療早期の段階で十分な薬物投与が必要であり、サイクル1で本剤を3回投与することが重要である。そうすることにより標的であるB細胞を完全に枯渇させ、サイクル2以降ではinfusion reactionの発現頻度や重症度が低減されることが考えられる。また、サイクルに関わらず、BO21223試験(GALLIUM試験)及びGAO4753g試験(GADOLIN試験)でGrade3以上の血液毒性又はGrade2以上の非血液毒性が発現した場合は、本剤の投与を休薬するのではなく、毒性が回復するまで本剤+化学療法の投与をBO21223試験(GALLIUM試験)では最大3週間、GAO4753g試験(GADOLIN試験)で

は最大 4 週間延期することとしていた。

7.2 臨床試験で設定していたので、infusion reaction に関する注意事項として設定した。

7.4、7.5、7.7 及び 7.8 Infusion reaction の発現を指標として、臨床試験を参考に設定した処置及び投与速度の変更基準に基づき、用法及び用量に関連する注意を設定した。臨床試験において、infusion reaction は初回投与時の本剤投与中又は投与開始後 24 時間以内に多く認められているので、初回の投与速度を遵守すること。Infusion reaction が認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を表のように変更できる。ただし、2 回目投与以降の本剤投与時にも認められているので、本剤投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察すること。

7.6 本剤の投与にあたっては、電子化された添付文書「17.臨床成績」に記載されている、海外第 III 相臨床試験 (ACE-CL-007 試験) 及び国内第 I 相臨床試験 (D8220C00001 試験) パート 3 の内容を十分に把握した上で、適切に使用すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

地域	試験番号	相	試験デザイン	対象	登録例数	治療群	主要評価項目	資料区分
海外・国内	BO21223 (GALLIUM)	III	ランダム化 非盲検 2 群	未治療の CD20 陽性 進行期 iNHL	1401	G-化学療法群 R-化学療法群	FL の PFS	評価
	BO21005	III	ランダム化 非盲検 2 群	未治療の CD20 陽性 DLBCL	1418	G-CHOP 療法 群 R-CHOP 療法 群	PFS	参考
海外	GAO4753g (GADOLIN)	III	ランダム化 非盲検 2 群	リツキシマブ 治療抵抗性の CD20 陽性 iNHL	396 ^{a)}	G-B 群 Benda 群	PFS	評価
	BO20999	I / II	P I :非盲検 用量漸増 P II :ランダム化 非盲検 2 群 ^{b)} 再投与:非盲検 単群	再発・治療抵抗性の CD20 陽性 NHL ^{b)}	P I :21 ^{b)} P II :80 ^{b)} 再投与:11 ^{b)}	P I :本剤群 P II : 本剤低用量群 ^{c)} 本剤高用量群 ^{d)} 再投与:本剤群	P I :安全性 ・ 忍容性 P II :全奏効 率・安全性	参考
	GAO4915g	II	非盲検 単群	未治療の CD20 陽性進行 期 DLBCL	100	G-CHOP 療法 群	完全奏効率 全奏効率	評価
	BO21000	I b	ランダム化 非盲検 6 群	再発・治療抵抗性、 未治療の CD20 陽性 NHL	56 ^{e)} 81 ^{f)}	G-CHOP 療法 群 ^{e,f)} G-FC 療法群 ^{e)} G-B 療法群 ^{f)}	安全性	参考
	BO21003	I / II	P I :非盲検 用量漸増 P II :ランダム化 非盲検 2 群	再発・治療抵抗性の CD20 陽性 NHL ^{b,g)}	P I :17 ^{b)} P II :175	P I :本剤群 P II : 本剤群 リツキシマブ群	P I :安全性 ・ 忍容性 P II :全奏効 率・安全性	参考
	JO21900	I	非盲検 用量漸増	再発・治療抵抗性 CD20 陽性 NHL	12	本剤群	安全性	評価
国内	JO29737	II	非盲検 単群	未治療の CD20 陽性 NHL	36	G-CHOP 療法 群	安全性・PK	評価

iNHL : 低悪性度非ホジキンリンパ腫、G-化学療法 : 本剤、化学療法 (CHOP 療法、CVP 療法、ベンダムスチン) 併用療法 + 本剤維持療法、R-化学療法 : リツキシマブ、化学療法 (CHOP 療法、CVP 療法、ベンダムスチン) 併用療法 + リツキシマブ維持療法、FL : 濾胞性リンパ腫、PFS : 無増悪生存期間、DLBCL : びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、G-CHOP : 本剤、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾン/プレドニゾン (国内未承認) /メチルプレドニゾ

ロン併用、R-CHOP：リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾン併用、G-B：本剤、ベンダムスチン併用、Benda：ベンダムスチン単剤療法、NHL：非ホジキンリンパ腫、G-FC：本剤、フルダラビン、シクロホスファミド併用、PK：薬物動態

- a) 主要解析時点の登録例数
- b) NHLを対象としたパートのみ
- c) 本剤 400mg/body、NHLを対象としたパートのみ
- d) 本剤 1600mg/body（サイクル1の1日目及び8日目）、本剤 800mg/body（サイクル2の1日以降）、NHLを対象としたパートのみ
- e) 再発・治療抵抗性患者対象、本剤 400mg/body の低用量群と本剤 1600mg/body（サイクル1の1日目及び8日目）、本剤 800mg/body（サイクル2の1日以降）の高用量群の2群
- f) 未治療患者対象
- g) P IIは再発・治療抵抗性 CD20 陽性 iNHL 対象

〈CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

地域	試験番号	相	試験デザイン	対象	登録例数	治療群	主要評価項目	資料区分
海外	ACE-CL-007 (ELEVATE-TN)	III	ランダム化非盲検3群	未治療の CLL	535 例	G-A 療法群 G-C 療法群 Acala 群	PFS	評価
国内	D8220C00001	I	非盲検単群	パート1: 進行期 B 細胞性腫瘍 パート2: 再発・治療抵抗性の CLL/SLL 及び MCL パート3: 未治療 CLL	パート1: 6 例 パート1+2: CLL/SLL 9 例、 MCL 13 例 パート3: 10 例	パート1+2: アカラブルチニブ単剤療法 パート3: G-A 療法	パート1: 安全性・忍容性 パート2: 安全性 パート3: 安全性・忍容性	評価

CLL：慢性リンパ性白血病、G-A：本剤、アカラブルチニブ併用、G-C：本剤、chlorambucil 併用、Acala：アカラブルチニブ単剤療法、PFS：無増悪生存期間、SLL：小リンパ球性リンパ腫、MCL：マンテル細胞リンパ腫

(2) 臨床薬理試験

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

〈日本人における成績〉

J021900 試験^{2,3)}

目的：本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性の検討

試験デザイン：非盲検、用量漸増試験

対象患者：再発・治療抵抗性 CD20 陽性非ホジキンリンパ腫患者 12 例

投与方法：本剤初回投与量/2 回目以降投与量 200/400mg、400/800mg、800/1200mg、1200/2000mg を 3 週間間隔で 8 サイクル点滴静注投与した。サイクル 1 では 1、8 日目に投与し、合計投与回数は 9 回とした。

評価項目：主要評価項目；安全性

副次的評価項目；薬物動態、CD19 陽性 B 細胞数の変化、奏効率、完全奏効率

試験結果：安全性評価対象症例 12 例中 12 例に 81 件の有害事象が認められ、その内訳は 200/400mg 群で 3 例中 3 例に 14 件、400/800mg 群で 3 例中 3 例に 19 件、800/1200mg で 3 例中 3 例に 30 件、1200/2000mg 群で 3 例中 3 例に 18 件であった。4 例以上に発現した有害事象は、infusion reaction (12/12 例)、白血球数減少 (8/12 例)、好中球数減少 (6/12 例)、血小板数減少 (5/12 例)、ALT (GPT) 増加 (4/12 例)、ヘモグロビン減少 (4/12 例) であった。最大耐量 (MTD) には至らなかった。

(薬物動態に関しては「VII. 薬物動態に関する項目」参照のこと)

注) 承認された効能又は効果は、CD20 陽性の濾胞性リンパ腫、CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）である。

承認された用量及び用量（抜粋）は以下の通りである。

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 1000mg を点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1 サイクル目は 1、8、15 日目、2 サイクル目以降は 1 日目に投与する。維持療法では、単独投与により 2 カ月に 1 回、最長 2 年間、投与を繰り返す。

〈CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として、アカラブルチニブとの併用での1サイクル目の1日目に100mg、2日目に900mg、8日目及び15日目に1000mg、2サイクル目以降は1日目に1000mgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最大で6サイクル投与を繰り返す。

「V-1. 効能又は効果」「V-3. 用法及び用量」参照。

〈外国人における成績〉

B020999 試験（第I相試験部分）⁴⁾

目的：本剤の安全性及び忍容性の検討

試験デザイン：非盲検、用量漸増試験

実施国：フランス

対象患者：非ホジキンリンパ腫患者*21例、慢性リンパ性白血病患者13例

（コホート1～3：非ホジキンリンパ腫患者各3例、コホート4～6：各6例〔コホート4a～6aとして非ホジキンリンパ腫患者各3例、コホート4b～6bとして慢性リンパ性白血病患者各3例〕、コホート7：6例〔コホート7aとして非ホジキンリンパ腫患者3例、コホート7bとして慢性リンパ性白血病患者3例〕）

*：非ホジキンリンパ腫患者21例のデータを評価資料とした。

投与方法：コホート1、2、3、4a/b、5a/b、6a/bの初回投与量は50、100、200、400、800及び1200mg、2回目投与以降は100、200、400、800、1200及び2000mgに増量した。コホート7aの初回投与量は1600mg、1サイクル目の8日目に1600mg、以降は800mgを投与した。コホート7bでは初回及び2回目投与以降とも1000mgを投与した。各コホートともに1サイクル目は1及び8日目に投与し、2-8サイクル目は1日目にコホートで規定された用量を合計9回点滴静注した。ただし、コホート4bは800mgで投与を開始した症例もいた。

評価項目：主要評価項目；安全性、忍容性

副次的評価項目；薬物動態、奏効率など

試験結果：忍容性は良好であり、有害事象の発現頻度に用量依存性は認められず、用量制限毒性も認められなかった。

なお、投与期間中に、重篤な有害事象は7例（非ホジキンリンパ腫患者集団3例、慢性リンパ性白血病患者集団4例）に発現し、投与中止に至った有害事象は1例（脳血管発作を発現し、転帰は死亡。因果関係なし。）であった。

注）承認された効能又は効果は、CD20陽性の濾胞性リンパ腫、CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）である。

承認された用量及び用量（抜粋）は以下の通りである。

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回1000mgを点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1サイクル目は1、8、15日目、2サイクル目以降は1日目に投与する。維持療法では、単独投与により2カ月に1回、最長2年間、投与を繰り返す。

〈CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として、アカラブルチニブとの併用での1サイクル目の1日目に100mg、2日目に900mg、8日目及び15日目に1000mg、2サイクル目以降は1日目に1000mgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最大で6サイクル投与を繰り返す。

「V-1. 効能又は効果」「V-3. 用法及び用量」参照。

〈CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

〈日本人における成績〉

D8220C00001 試験（パート3：併用療法用量確認期）^{5, 6)}

目的：本剤とアカラブルチニブを併用したときの安全性及び忍容性の検討、臨床評価における用量の確認

試験デザイン：非盲検、単群

対象患者：未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者10名

投与方法：28 日間を 1 サイクルとし、アカラブルチニブはサイクル 1 の 1 日目から 100mg を 1 日 2 回経口投与した。本剤はサイクル 2 より合計 6 サイクルにわたり静脈内投与した。サイクル 2 の 1 日目に 100mg、サイクル 2 の 2 日目に 900mg、サイクル 2 の 8 日目及び 15 日目に 1000mg を投与し、サイクル 3～7 では 1 日目に 1000mg を投与した。

評価項目：主要評価項目；安全性、忍容性
副次的評価項目；薬物動態、奏効率など

試験結果：未治療の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病患者 10 例を組み入れ、このうち 9 例に本剤及びアカラブルチニブを併用投与した。治験担当医師判定による奏効率は 100.0% [80%信頼区間：77.4～100.0%] (9/9 例) であった。

10 例中 9 例 (90.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 3 例 (30.0%)、貧血、好中球数減少、血小板数減少、紫斑及び斑状丘疹状皮疹、各 2 例 (20.0%) であった。

注) 承認された効能又は効果は、CD20 陽性の濾胞性リンパ腫、CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) である。

「V-1. 効能又は効果」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

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

①無作為化並行用量反応試験

〈外国人における成績〉

B020999 試験 (第 II 相試験部分) ⁷⁾

目的：本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン：ランダム化、非盲検、2 群試験

実施国：ドイツ、フランス

対象患者：再発・治療抵抗性の低悪性度非ホジキンリンパ腫患者*1 40 例、再発・治療抵抗性の中高悪性度非ホジキンリンパ腫患者*1 40 例、再発・治療抵抗性の慢性リンパ性白血病患者 20 例

*1：非ホジキンリンパ腫患者 80 例のデータを評価資料とした。

投与方法：低用量群；本剤を 1 サイクル目の 1 及び 8 日目に 400mg、2-8 サイクル目の 1 日目に 400mg を合計 9 回点滴静注投与 (低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 18 例、中高悪性度非ホジキンリンパ腫患者 21 例)。

高用量群；本剤を 1 サイクル目の 1 及び 8 日目に 1600mg、2-8 サイクル目の 1 日目に 800mg を合計 9 回点滴静注投与 (低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 22 例、中高悪性度非ホジキンリンパ腫患者 19 例)。

慢性リンパ性白血病患者；本剤を 1 サイクル目の 1、8 及び 15 日目、2-8 サイクル目の 1 日目に 1000mg を合計 10 回点滴静注投与。

評価項目：主要評価項目：非ホジキンリンパ腫患者；低用量群と高用量群の有効性、安全性の検討

慢性リンパ性白血病患者；1000mg 投与時の有効性、安全性の検討

副次的評価項目：奏効率、無増悪生存期間、無イベント生存期間、奏効期間、薬力学、薬物動態

試験結果*2：有効性；奏効に用量依存性がみられ、投与終了時の奏効率は低用量群で 16.7% (3/18 例)、高用量群で 54.5% (12/22 例) であった。また、2012 年 3 月 31 日のデータカットオフ日までの追跡調査の結果、無増悪生存期間の中央値は低悪性度非ホジキンリンパ腫 (観察期間中央値：33.7 カ

月)の低用量群 6.0 カ月、高用量群 11.9 カ月、中高悪性度非ホジキンリンパ腫患者(観察期間中央値: 14.2 カ月)の低用量群 2.6 カ月、高用量群 2.7 カ月であった。

安全性; 投与期間中、低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 40 例中 39 例に 171 件、中高悪性度非ホジキンリンパ腫患者 40 例中 38 例に 153 件の有害事象が発現し、いずれの組織型においても多く発現した有害事象は注入に伴う反応であった。低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 1 例に肺炎により投与中止に至った有害事象が発現した。

*2: 非ホジキンリンパ腫患者の結果のみ記載

注) 承認された効能又は効果は、CD20 陽性の濾胞性リンパ腫、CD20 陽性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)である。

承認された用量及び用量(抜粋)は以下の通りである。

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

通常、成人には、オビヌツズマブ(遺伝子組換え)として1日1回 1000mg を点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1サイクル目は1、8、15日目、2サイクル目以降は1日目に投与する。維持療法では、単独投与により2カ月に1回、最長2年間、投与を繰り返す。

〈CD20 陽性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)〉

アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ(遺伝子組換え)として、アカラブルチニブとの併用での1サイクル目の1日目に100mg、2日目に900mg、8日目及び15日目に1000mg、2サイクル目以降は1日目に1000mg を点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最大で6サイクル投与を繰り返す。

「V-1. 効能又は効果」「V-3. 用法及び用量」参照。

②比較試験

〈日本人・外国人における成績〉

B021223 試験 (GALLIUM 試験)⁸⁾

目的: 本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン: ランダム化、非盲検、2群試験

実施国: オーストラリア、ベルギー、カナダ、中国、チェコ、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、ロシア、スペイン、スウェーデン、台湾、英国、米国(18カ国)

対象患者: 未治療の CD20 陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 1401 例

投与方法: 本剤+化学療法群 702 例(うち、濾胞性リンパ腫患者 601 例);

本剤 1000mg を CHOP 療法^{*1} 又は CVP 療法^{*2} 併用時は 3 週間間隔、ベンダムスチン^{*3} 併用時は 4 週間間隔で投与。1 サイクル目のみ 1、8、15 日目に投与し、8 サイクル(CHOP 療法又は CVP 療法併用時) 又は 6 サイクル(ベンダムスチン併用時) の合計 8~10 回点滴静注(導入療法)。導入療法終了時に部分奏効以上の奏効が得られた場合は、維持療法として本剤 1000mg を 2 カ月毎に 2 年間投与。

リツキシマブ+化学療法(CHOP^{*1}、CVP^{*2} 又はベンダムスチン^{*3}) 群 699 例(うち、濾胞性リンパ腫患者 601 例);

リツキシマブ 375mg/m² を各サイクルの 1 日目に、併用する化学療法に応じて本剤と同様のスケジュールで、導入療法中は 6~8 回点滴静注した。

*1: 3 週間で 1 サイクルとし、シクロホスファミド 750mg/m²、ドキシソルピシン 50mg/m² 及びビンクリスチン 1.4mg/m² を各サイクル 1 日目に投与し、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 日目~5 日目に投与。

*2: 3 週間で 1 サイクルとし、シクロホスファミド 750mg/m² 及びビンクリスチン 1.4mg/m² を各サイクル 1 日目に投与し、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 日目~5 日目に投与。

*3: 4 週間で 1 サイクルとし、ベンダムスチン 90mg/m² を各サイクルの 1 日目及び 2 日目に投与。

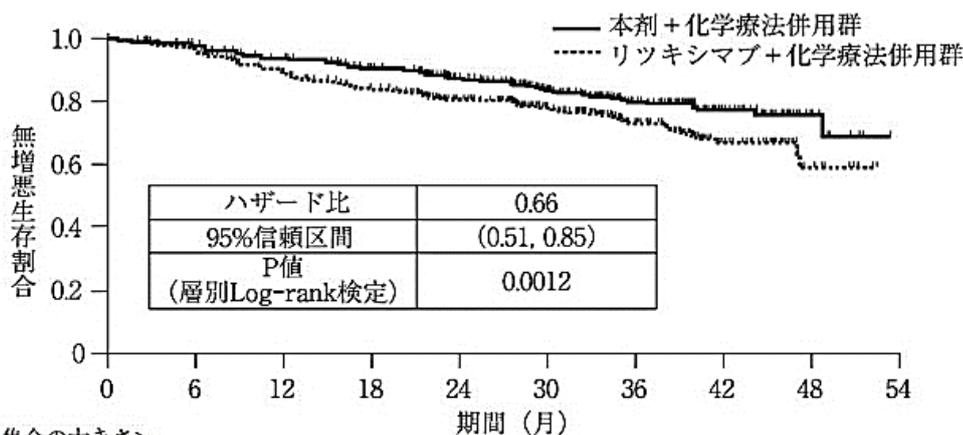
評価項目: 主要評価項目; 濾胞性リンパ腫症例の主治医評価(米国では独立判定委員会評価)による無増悪生存期間

副次的評価項目; ランダム化された全症例の無増悪生存期間、PET 所見を含まない評価に基づく導入療法終了時の完全奏効率及び全奏効率、全生存期間、安全性など

試験結果：

- ・有効性；濾胞性リンパ腫患者 1202 例において、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定による無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間]：0.66 [0.51~0.85]、[層別 Log-rank 検定：P=0.0012（有意水準両側 0.012）]、2016 年 1 月 31 日データカットオフ）、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群では未達 [推定不能]、対照群では未達 [47.1 カ月～推定不能] であった。

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



<リスク集合の大きさ>

本剤+化学療法	601	570	536	502	405	278	168	75	13
リツキシマブ+ 化学療法	601	562	505	463	378	266	160	68	10

- ・安全性（カットオフ日：2016 年 1 月 31 日）；

安全性の概略

投与群（例数）	本剤+化学療法群 (n = 595)	リツキシマブ+化学療法群 (n = 597)
有害事象	592 (99.5%)	587 (98.3%)
Grade 3以上の有害事象	444 (74.6%)	405 (67.8%)
重篤な有害事象	274 (46.1%)	238 (39.9%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	97 (16.3%)	85 (14.2%)
死亡に至った有害事象	24 (4.0%)	20 (3.4%)
死亡	35 (5.9%)	46 (7.7%)
因果関係が否定できない有害事象	564 (94.8%)	547 (91.6%)

いずれかの群で 20%以上認められた因果関係別の有害事象

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤+化学療法群 (n = 595)	リツキシマブ+化学療法群 (n = 597)	本剤+化学療法群 (n = 595)	リツキシマブ+化学療法群 (n = 597)
注入に伴う反応	351 (59.0%)	292 (48.9%)	351 (59.0%)	291 (48.7%)
好中球減少症	289 (48.6%)	260 (43.6%)	271 (45.5%)	245 (41.0%)
悪心	279 (46.9%)	278 (46.6%)	255 (42.9%)	246 (41.2%)
疲労	214 (36.0%)	218 (36.5%)	160 (26.9%)	164 (27.5%)
便秘	210 (35.3%)	188 (31.5%)	119 (20.0%)	114 (19.1%)
発熱	164 (27.6%)	127 (21.3%)	120 (20.2%)	76 (12.7%)
下痢	160 (26.9%)	131 (21.9%)	68 (11.4%)	56 (9.4%)
咳嗽	152 (25.5%)	144 (24.1%)	36 (6.1%)	27 (4.5%)
嘔吐	139 (23.4%)	122 (20.4%)	100 (16.8%)	87 (14.6%)
頭痛	122 (20.5%)	101 (16.9%)	66 (11.1%)	43 (7.2%)

注) 承認された効能又は効果は、CD20 陽性の濾胞性リンパ腫、CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）である。

「V-1. 効能又は効果」参照。

<外国人における成績>

GA04753g 試験 (GADOLIN 試験)⁹⁾

目的：本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン：ランダム化、非盲検、2群試験

実施国：オーストリア、ベルギー、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ロシア、スペイン、スウェーデン、スイス、英国、米国（14カ国）

対象患者：リツキシマブ治療抵抗性の CD20 陽性の低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 396 例

投与方法：本剤+ベンダムスチン群 194 例（うち、濾胞性リンパ腫患者 155 例）；

本剤 1000mg 及びベンダムスチン 90mg/m² を 4 週間間隔で点滴静注投与。本剤は各サイクルの 1 日目に投与し、1 サイクル目のみ 1、8 及び 15 日目に投与した。ベンダムスチンは各サイクルの 1 日目及び 2 日目に投与した。6 サイクル終了時に病勢の進行が認められない場合は、維持療法として病勢進行が認められるまで本剤 1000mg を 2 カ月毎に最大 2 年間投与。

ベンダムスチン群 202 例（うち、濾胞性リンパ腫患者 166 例）；

ベンダムスチン 120mg/m² を 4 週間間隔で各サイクルの 1 日目及び 2 日目に投与*し、最大 6 サイクル繰り返し点滴静注投与。維持療法期においては経過観察とされた。

*：ベンダムスチン単独投与における国内で承認されている用法及び用量：通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 10 分又は 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

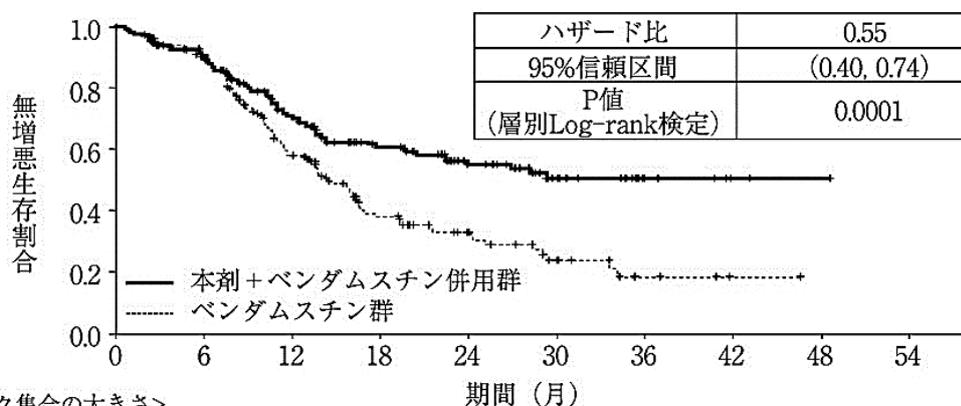
評価項目：主要評価項目；独立判定委員会評価による無増悪生存期間

副次的評価項目；薬物動態、安全性など

試験結果：

- ・有効性；低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 396 例において、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間]：0.55 [0.40~0.74]、[層別 Log-rank 検定：P=0.0001（有意水準両側 0.015）]、2014 年 9 月 1 日データカットオフ）、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群では未達 [22.5 カ月～推定不能]、対照群では 14.9 カ月 [12.8~16.6 カ月] であった。また、濾胞性リンパ腫患者 321 例における中央判定による無増悪生存期間のハザード比 [95%信頼区間] は 0.48 [0.34~0.68] であった。

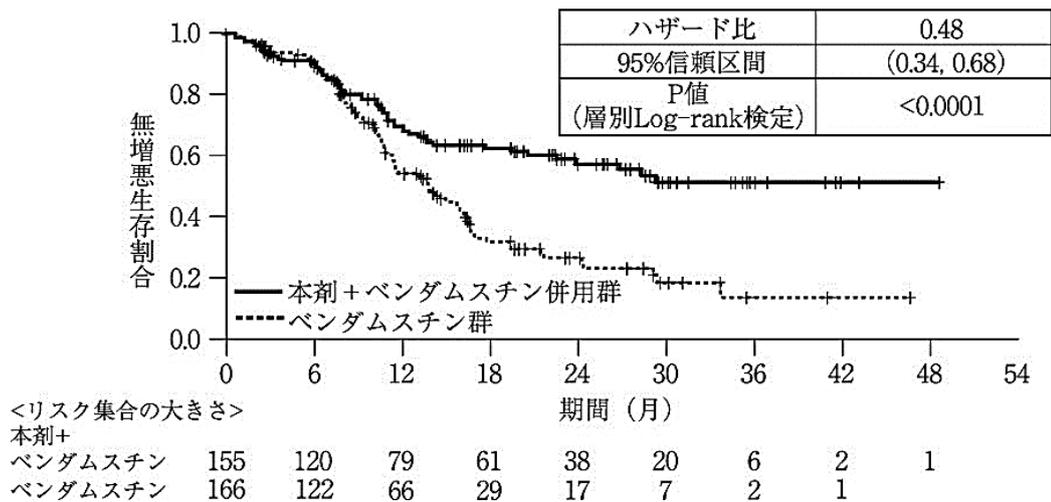
無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（低悪性度非ホジキンリンパ腫患者）



<リスク集合の大きさ>

本剤+									
ベンダムスチン 194	157	106	75	47	27	7	2	1	
ベンダムスチン 202	149	86	42	26	13	4	1		

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（濾胞性リンパ腫患者）



・安全性 (カットオフ日: 2014年9月1日);

安全性の概略

投与群 (例数)	本剤+ベンダムスチン群 (n = 155)	ベンダムスチン群 (n = 163)
有害事象	154 (99.4%)	159 (97.5%)
Grade 3以上の有害事象	102 (65.8%)	96 (58.9%)
重篤な有害事象	54 (34.8%)	52 (31.9%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	25 (16.1%)	27 (16.6%)
死亡に至った有害事象	8 (5.2%)	10 (6.1%)
死亡	25 (16.1%)	36 (22.1%)
因果関係が否定できない有害事象	148 (95.5%)	149 (91.4%)

いずれかの群で20%以上認められた因果関係別の有害事象

	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤+ ベンダムスチン群 (n = 155)	ベンダムスチン群 (n = 163)	本剤+ ベンダムスチン群 (n = 155)	ベンダムスチン群 (n = 163)
注入に伴う反応	103 (66.5%)	99 (60.7%)	103 (66.5%)	99 (60.7%)
悪心	82 (52.9%)	102 (62.6%)	74 (47.7%)	99 (60.7%)
疲労	62 (40.0%)	58 (35.6%)	55 (35.5%)	48 (29.4%)
好中球減少症	53 (34.2%)	41 (25.2%)	50 (32.3%)	37 (22.7%)
咳嗽	42 (27.1%)	31 (19.0%)	13 (8.4%)	8 (4.9%)
下痢	41 (26.5%)	47 (28.8%)	27 (17.4%)	34 (20.9%)
発熱	40 (25.8%)	31 (19.0%)	24 (15.5%)	21 (12.9%)
嘔吐	33 (21.3%)	47 (28.8%)	27 (17.4%)	40 (24.5%)
便秘	30 (19.4%)	34 (20.9%)	13 (8.4%)	17 (10.4%)
血小板減少症	24 (15.5%)	37 (22.7%)	23 (14.8%)	34 (20.9%)

注) 承認された効能又は効果は、CD20 陽性の濾胞性リンパ腫、CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) である。

「V-1. 効能又は効果」参照。

<CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)>

<外国人における成績>

ACE-CL-007 試験 (ELEVATE-TN 試験) ^{10, 11)}

目的：アカラブルチニブの有効性及び安全性の検討

試験デザイン：ランダム化、非盲検、3群試験

実施国：ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、コロンビア、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、リトアニア、ポーランド、スペイン、スウェーデン、イギリス、ニュージーランド、オーストラリア、米国（18カ国）

対象患者：未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者既存の535例

投与方法：本剤+アカラブルチニブ併用療法群 179例；

28日間を1サイクルとし、アカラブルチニブはサイクル1の1日目から100mgを1日2回経口投与した。本剤はサイクル2より合計6サイクルにわたり静脈内投与した。サイクル2の1日目に100mg、サイクル2の2日目に900mg、サイクル2の8日目及び15日目に1000mgを投与し、サイクル3～7では1日目に1000mgを投与した。

本剤+クロラムブシル併用療法群 177例；

28日間を1サイクルとし、本剤はサイクル1の1日目に100mg、サイクル1の2日目に900mg、サイクル1の8日目及び15日目に1000mgを投与し、サイクル1～6では1日目に1000mgを投与した。クロラムブシル0.5mg/kgはサイクル1～6の1日目及び15日目に投与した。クロラムブシルは本邦で未承認であった。

アカラブルチニブ群 179例；

28日間を1サイクルとし、アカラブルチニブはサイクル1の1日目から100mgを1日2回経口投与した。

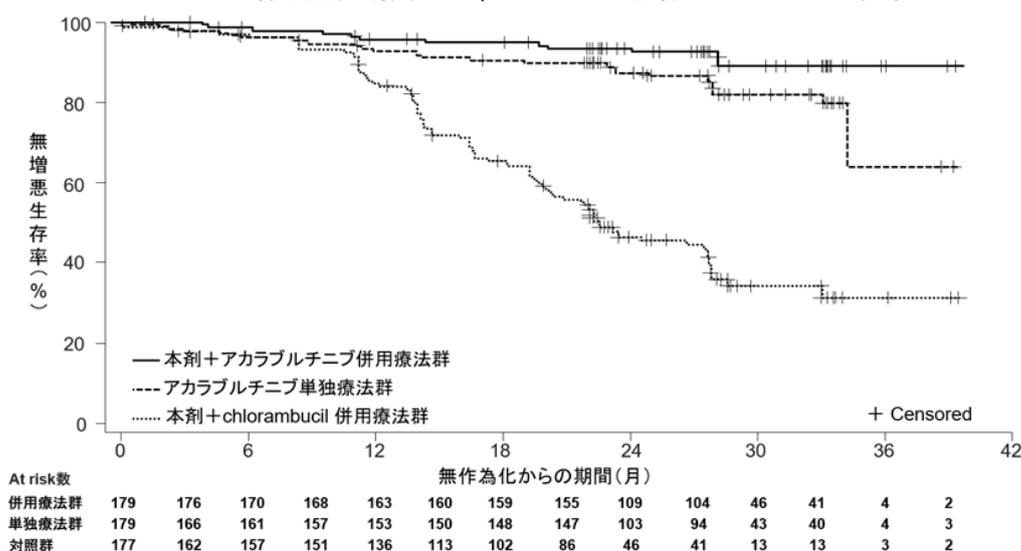
評価項目：主要評価項目；独立判定委員会評価による無増悪生存期間

副次的評価項目；全奏効率、全生存期間、次治療開始までの期間、安全性など

試験結果：

- ・有効性；独立判定委員会評価による無増悪生存期間の中間解析の結果、本剤+アカラブルチニブ併用療法群は本剤+クロラムブシル併用療法群と比較して、統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 [95%信頼区間]：0.10 [0.06～0.17]、[層別 Log-rank 検定：p<0.0001]）。無増悪生存期間の中央値は、本剤+アカラブルチニブ併用療法群で未到達、本剤+クロラムブシル併用療法群で22.6カ月であった（2019年2月8日データカットオフ）。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（ELEVATE-TN試験）



- ・安全性（カットオフ日：2019年2月8日）；

本剤+アカラブルチニブ併用療法群の178例中133例（74.7%）に副作用が認められた。主な副作用は好中球減少症 22.5%（40/178例）、頭痛 22.5%（40/178例）、下痢 21.9%（39/178例）、挫傷 15.2%（27/178例）、疲労 12.4%（22/178例）、悪心 10.1%

(18/178 例)、血小板減少症 9.6% (17/178 例)、発疹 6.7% (12/178 例)、関節痛 6.2% (11/178 例)、点状出血 5.6% (10/178 例)、浮動性めまい 5.6% (10/178 例) 及び貧血 5.1% (9/178 例) であった。

安全性の概略

投与群 (例数)	本剤+アカラブルチニブ併用群 (n=178)	本剤+クロラムブシル併用療法群 (n = 169)	アカラブルチニブ群 (n=179)
発現例数	171 (96.1%)	167 (98.8%)	170 (95.0%)
Grade 3以上の有害事象	125 (70.2%)	118 (69.8%)	89 (49.7%)
重篤な有害事象	69 (38.8%)	37 (21.9%)	57 (31.8%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	23 (16.3%)	26 (15.4%)	17 (9.5%)
死亡に至った有害事象	5 (2.8%)	4 (2.4%)	6 (3.4%)

注) 承認された効能又は効果は CD20 陽性の濾胞性リンパ腫、CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) である。

「V-1. 効能又は効果」参照。

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

特定使用成績調査 (GAZ1801)

本剤とベンダムスチンの併用における Grade3 以上の感染症の発現割合を他の併用療法と比較することを目的とする。

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

該当資料なし

(7) その他

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

〈日本人・外国人における成績〉

M040597 試験 (GAZELLE 試験)¹²⁾

目的: 本剤の安全性及び有効性の検討

試験デザイン: 非盲検、多施設共同、単群試験

実施国: ブラジル、ドイツ、日本、オランダ、スペイン、イギリス、米国 (7カ国)

対象患者: 未治療の濾胞性リンパ腫患者 114 例 (安全性評価対象集団 113 例、投与時間短縮投与 (Short Duration Infusion: SDI) 集団 99 例)

投与方法: 導入療法; サイクル 1 では、現在承認されている用法及び用量通りに本剤 1,000mg を標準点滴速度で 3 回 (1、8 及び 15 日目) 投与した。サイクル 1 で Grade 3 以上の infusion related reaction (IRR) が発現しなかった患者は、サイクル 2 以降は 90 分での投与を目標とした SDI (本剤を 100mg/時で 30 分間点滴をした後、最大 900mg/時で点滴) に移行し、サイクル 2 の 1 日目から本剤の SDI を実施した。サイクル 1 で Grade 3 の infusion reaction が発現した患者は本治験への参加を継続するが、サイクル 2 では本剤を標準点滴速度で投与した。このサイクル 2 で Grade 3 以上の infusion reaction

が発現しなかった患者は、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、サイクル3以降も本剤のSDIを実施できることとした。SDI中にGrade3のinfusion reactionが初めて発現した場合は、点滴中断及びinfusion reaction治療の後にGrade3のinfusion reactionが回復し、その後点滴再開後にinfusion reaction症状が再び発現しない限り、その時点のサイクル及び以降のサイクルでSDIを継続できることとした。投与速度にかかわらず、同じ患者でGrade3のinfusion reactionが再度発現した場合、本剤の投与を永久に中止した。併用する化学療法レジメンは、CHOP療法、CVP療法、ベンダムスチンのいずれかとした。

維持療法；本剤1,000mg単剤投与を8週（±10日）ごとに2年間又はPDが認められるまで投与した。

評価項目：主要評価項目；サイクル2におけるGrade3以上のinfusion reaction発現割合及び重症度（SDI集団）

副次的評価項目；Infusion reactionの症状（安全性解析対象集団）、サイクル別のinfusion reaction発現割合（安全性評価対象集団）、サイクル別の本剤投与時間（安全性評価対象集団）、導入療法終了時の全奏功割合（ORR）（安全性評価対象集団）など

試験結果：サイクル2でSDIを実施した患者99例において、Grade3以上のinfusion reactionの発現は認められなかった。安全性解析対象集団において、2例以上に発現したinfusion reactionの主な症状は、悪心26例（23.0%）、発熱13例（11.5%）、悪寒12例（10.6%）などであった。Infusion reactionの発現割合は、全サイクルで62.8%（71例）、サイクル1の1日目で50.4%（57例）、サイクル2で11.8%（13例）であった。本剤の投与時間中央値（範囲）は、サイクル1の1日目が269.5分（115.0-1630.0分）、サイクル2が98.0分（53.0-193.0分）であった。導入療法終了時のORRは、98/113例（86.7%）[95%CI：79.05-92.38%]であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗 CD20 モノクローナル抗体

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、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

オビヌツズマブは、ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体であり、ヒト CD20 に結合し、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性及び抗体依存性細胞貪食 (ADCP) 活性により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている¹³⁻¹⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) オビヌツズマブの作製と抗 CD20 抗体としての基本特性 (*in vitro*)¹⁶⁾

オビヌツズマブは、マウス抗ヒト CD20 モノクローナル抗体 B-Ly1 の相補性決定領域を、ヒト抗体の H 鎖及び L 鎖遺伝子のフレームワークに組み込むことによりヒト化し、細胞死誘導活性を増強するためエルボーヒンジ部を改変することで作製した。さらに、Fc 領域に結合する糖鎖を低フコース化することを目的として、 β -1,4-N-アセチルグルコサミン転移酵素 III 及び α -マンノシダーゼ II を同時に発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて生産し、糖鎖を改変した。

①タイプ II 抗 CD20 抗体としての特性

抗 CD20 抗体はタイプ I 及びタイプ II に分類することができ、オビヌツズマブはタイプ II 抗体の特性を示している。

タイプ I 抗 CD20 抗体とタイプ II 抗 CD20 抗体の特性

	タイプ I 抗体	タイプ II 抗体
CD20-抗体複合体の脂質ラフト局在性	局在する	局在しない
CDC 活性	強い	弱い
ADCC 活性	有 (タイプに依存しない)	
細胞膜上に発現する CD20 分子 4 量体との結合	CD20 分子 4 量体の全分子に抗体が結合すると推定される	CD20 分子 4 量体に 1 分子の抗体 (CD20 としては 2 分子) が結合すると推定される
細胞凝集能	弱い	強い
直接的な細胞死誘導能	弱い	強い
CD20 分子の細胞内移行 (細胞表面での発現量低下)	誘導する (Fc γ R II b 依存的)	細胞内移行率は低い

②CD20 分子との結合に関する基本特性

a) ヒト CD20 分子との結合親和性

9 種のヒト NHL 細胞株 (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 : DLBCL 5 株、バーキットリンパ腫 3 株、マンテル細胞リンパ腫 : MCL 1 株) を用いてオビヌツズマブとの結合性を検討したところ、いずれの細胞株に対しても結合性を示した。一方、CD20 をほとんど発現していない Namalwa 株に対する結合性は認められなかった。

各種 B-NHL 由来細胞株に対する結合性

由来	細胞株	EC ₅₀ 値 (nmol/L)	
		オビヌツズマブ	リツキシマブ
DLBCL	SU-DHL-4	7	9
	SU-DHL-4 m706	9	15
	OCI-LY18	43	35
	OCI-LY10	74	57
	OCI-LY3	78	69
バーキットリンパ腫	Raji	77	79
	Ramos	33	36
	Ramos T1	44	44
MCL	Z-138	22	30

n=1 (個別値)

また、オビヌツズマブ及びリツキシマブの NHL 細胞株 SU-DHL-4 上のヒト CD20 分子に対する結合を検討したところ、スキッチャード解析による解離定数 K_d は、オビヌツズマブは 4.0nmol/L、リツキシマブは 4.5nmol/L で同程度であった。

b) ヒト CD20 分子の細胞内インターナリゼーション

SU-DHL-4 細胞を Alexa-488 標識したオビヌツズマブ、リツキシマブと培養し、抗 Alexa-488 抗体を用いたクエンチング試験により、細胞内に移行した CD20 分子の比率を調べた。その結果、オビヌツズマブでは 8%、リツキシマブでは 18%であり、オビヌツズマブでは細胞表面に留まる CD20 分子の比率が高く、細胞内に移行する比率は小さいことが示唆された。

c) ヒト CD20 分子との結合におけるエピトープ

オビヌツズマブがヒト CD20 分子と結合するときのエピトープ及び分子間相互作用について検討したところ、オビヌツズマブとリツキシマブのエピトープは重複しているが、オビヌツズマブではリツキシマブよりも CD20 分子の C 末端側に寄っており、176 番アスパラギン残基を含む。オビヌツズマブと CD20 分子との結合では、172 番プロリンと 173 番セリンが重要であり、174 番グルタミン酸から 176 番アスパラギンまで含めて水素結合を形成することで、高親和性を示すと考えられた。

また、オビヌツズマブは、タイプ I 抗体と比べ 70 度傾いて CD20 エピトープと結合し、抗体分子の中心軸も約 90 度回転している。

オビヌツズマブを含む各抗 CD20 抗体のエピトープのアミノ酸配列¹⁷⁾

抗体	エピトープ周辺のアミノ酸配列
オフアツムマブ	⁷² I P A G I Y A P I ⁸⁰ . . . ¹⁴⁶ F L K M E S L N F I R A H T P Y I N I Y N C ¹⁶⁷
2H7	¹⁶⁷ C E P A N P S E K N S P S T Q Y C ¹⁸³
リツキシマブ	¹⁶⁷ C E P A N P S E K N S P S T Q Y C ¹⁸³
オビヌツズマブ	¹⁶⁷ C E P A N P S E K N S P S T Q Y C ¹⁸³
tositumomab	¹⁶⁷ C E P A N P S E K N S P S T Q Y C ¹⁸³

太字：エピトープのコアとなる特に重要なアミノ酸残基

2) *In vitro* 生物活性

① CDC 活性¹⁸⁾

オビヌツズマブの補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性について、CD20 及び補体耐性因子の発現量が異なる NHL 細胞株を用いて検討した。通常の培養条件下での EC₅₀ によるオビヌツズマブの CDC 活性は、下表のとおりであった。

高濃度域における CDC 活性の強さは同程度であった。また、生理的濃度 (10mg/mL) の非特異的ヒト IgG 存在下で検討したところ、オビヌツズマブの効力は減退した (EC₅₀=200 μg/mL、

標的細胞 Z-138)。

各種 B-NHL 由来細胞株に対するオビヌツズマブ、リツキシマブの CDC 活性

由来	細胞株	EC ₅₀ 値 (μg/mL)	
		オビヌツズマブ	リツキシマブ
DLBCL	SU-DHL-4	2.7	0.062
バーキットリンパ腫	Raji	NA	0.23
	Ramos	3.4	0.027
MCL	Z-138	12	0.055

n=1 (個別値)、NA: 算出できず

②直接的な細胞死の誘導活性^{13,19)}

数種の NHL 細胞株を抗体存在下で 72 時間培養後、アネキシン V 及び PI (propidium iodide) にて染色し、フローサイトメトリー法で計測し細胞死の誘導活性を検討した。その結果、オビヌツズマブはほとんどの細胞株に対し細胞死誘導活性を示した。

さらに、オビヌツズマブによる細胞死は、典型的なアポトーシスとは異なり、カスパーゼに依存しないタイプの細胞死であると考えられた。

各種 B-NHL 由来細胞株に対する細胞死誘導活性

由来	細胞株	細胞死が認められた細胞の割合 (%) *1	
		オビヌツズマブ	リツキシマブ
DLBCL	SU-DHL-4	29.1	30.9
	OCI-LY18	19.1	6.5
	OCI-LY10	69.1	36.1
	OCI-LY3	73.5	36.5
	WSU-DLCL2	38.3	13.9
	OCI-LY19*2	3.9	3.9
バーキットリンパ腫	Raji	25.7	20.4
	Ramos	36.5	15.2
	Ramos T1	26.5	15.2
	Namalwa*2	6.1	3.9
MCL	Z-138	26.1	10.0

n=1 (個別値)、*1: (アネキシン V 陽性細胞数/全細胞数) × 100、

*2: CD20 陰性のヒト B-NHL 由来細胞株²⁰⁾

③ADCC 及び ADCP 活性

a) 糖鎖改変と FcγRIII 結合活性²¹⁾

オビヌツズマブは、β-1,4-N-アセチルグルコサミン転移酵素 III 及び α-マンノシダーゼ II を同時に発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生しており、Fc 領域に結合している糖鎖のフコース含有率が低下している。

オビヌツズマブのヒト FcγRIIIa に対する K_D 値を表面プラズモン共鳴法により測定した。高親和性 FcγRIIIa (158 位のアミノ酸残基がバリン) では 0.055 μmol/L、低親和性 FcγRIIIa (158 位のアミノ酸残基がフェニルアラニン) では 0.27 μmol/L であり、オビヌツズマブは低親和性及び高親和性 FcγRIIIa のいずれに対しても高い結合親和性を示した。また、細胞外ドメインのアミノ酸配列が FcγRIIIa と高い相同性を示す FcγRIIIb の対立遺伝子の一つである FcγRIIIb-NA2 に対する K_D 値は、オビヌツズマブが 0.93 μmol/L、リツキシマブが 7.4 μmol/L であり、オビヌツズマブは約 8 倍高い親和性を示した。なお、抑制性受容体であるヒト FcγRIIb に対する K_D 値は 6.93 μmol/L であった。

オビヌツズマブとリツキシマブの Fc γ R 親和性

Fc γ R	n	K _D 値 (μ mol/L)	
		オビヌツズマブ	リツキシマブ
低親和性 Fc γ RIIIa (158F) *1	3	0.27 \pm 0.03	2.0 \pm 0.36
高親和性 Fc γ RIIIa (158V) *2	3	0.055 \pm 0.0007	0.66 \pm 0.06
Fc γ RIIIb-NA2*3	1	0.93	7.4
Fc γ R II b	1	6.93	5.65

平均値 \pm 標準誤差、n=1 の場合は個別値、*1: Fc γ RIIIa の 158 番目のアミノ酸がフェニルアラニン、*2: Fc γ RIIIa の 158 番目のアミノ酸がバリン、*3: Fc γ RIIIb の対立遺伝子の一種²²⁾

b) NK 細胞による ADCC 活性²³⁾

ヒト Fc γ RIIIa (158F) 及び Fc γ RIIIa (158V) の遺伝子を導入したヒト NK 細胞株 NK-92 をエフェクター細胞として、ヒト NHL 細胞株 (SU-DHL-4、Raji、Ramos、Z-138) に対する ADCC 活性を検討したところ、NK 細胞による ADCC 活性が認められた。

各種 B-NHL 由来細胞株に対するオビヌツズマブ及びリツキシマブの ADCC 活性

エフェクター細胞に導入した遺伝子	由来	細胞株	EC ₅₀ 値 (ng/mL)	
			オビヌツズマブ	リツキシマブ
ヒト Fc γ RIIIa (158F) *1	DLBCL	SU-DHL-4	0.514, 0.459	8.18
	バーキットリンパ腫	Raji	2.355, 2.471	19.39
		Ramos	0.738, 0.857	26.18
	MCL	Z-138	1.772, 2.251	21.99
ヒト Fc γ RIIIa (158V) *2	バーキットリンパ腫	Raji	1.223, 1.232	4.32

n=1 又は 2 (個別値)、*1: ヒト Fc γ RIIIa の 158 番目のアミノ酸がフェニルアラニン、*2: ヒト Fc γ RIIIa の 158 番目のアミノ酸がバリン

c) マクロファージ/単球による ADCP 活性¹⁵⁾

ヒト PBMC から採取した単球を IFN- γ + LPS あるいは IL-10 刺激することで、M1 及び M2c 型マクロファージを誘導し、細胞傷害活性及び貪食能に対するオビヌツズマブの作用を検討した。

Raji 細胞を標的細胞とし、M1 及び M2c 型ヒトマクロファージによる ADCP 活性を検討した。非特異的な免疫グロブリン非存在下において、オビヌツズマブと糖鎖未改変体は同程度の活性を示した。一方、非特異的な免疫グロブリン存在下 (10mg/mL) において、オビヌツズマブは糖鎖未改変体に比べ、強い ADCP 活性を示した。

Raji 細胞株に対するオビヌツズマブの ADCP 活性

マクロファージ	濃度 (ng/mL)	ADCP 活性 (%)
M1	1	4.2, 4.2
	10	5.4, 5.3
	1,000	11.4, 11.3
M2c	1	5.8, 6.5
	10	8.9, 9.3
	1,000	19.7, 20.8

n=2 (個別値)

3) B 細胞減少作用

①全血中 B 細胞減少作用 (*ex vivo*)²⁴⁾

a) Fc γ RIIIa 遺伝子型別の検討

健康な供血者から採取した全血を用いて、遺伝子型が異なる 3 種の Fc γ RIIIa 別にオビヌツズマブによる B 細胞減少作用を検討したところ、オビヌツズマブは最大活性、EC₅₀ のいずれの指標においても、Fc γ RIIIa 遺伝子型に関わらず B 細胞減少作用を示した。

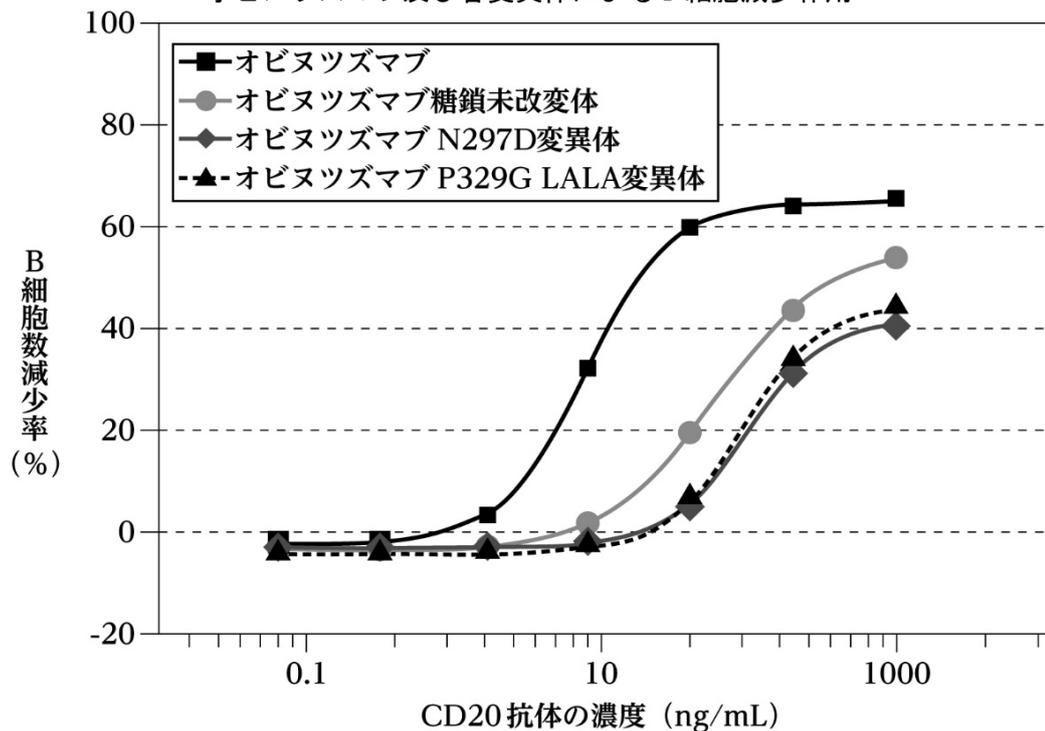
オビヌツズマブの B 細胞減少作用

FcγRIIIa 遺伝子型	抗体	EC ₅₀ (ng/mL)	最大活性 (%)
低親和型 (158F/158F)	オビヌツズマブ	2.2	71.9
	リツキシマブ	26.8	36.1
中親和型 (158F/158V)	オビヌツズマブ	2.7	79.9
	リツキシマブ	25.6	46.2
高親和型 (158V/158V)	オビヌツズマブ	1.6	75.1
	リツキシマブ	40.5	55.2

b) N 型糖鎖を欠如した変異体による活性

健康な供血者から採取したヒト末梢血を用いて、オビヌツズマブ及び各変異体による全血中 B 細胞減少作用を検討した。オビヌツズマブが示す直接的な細胞死の誘導活性が全血中 B 細胞減少作用に寄与しているか検討するため、N 型糖鎖が結合するアミノ酸残基を変えることで ADCC 活性が著しく減退した N297D 変異体及び FcR を介する生物活性がほとんど失われた P329G LALA 変異体により検討を行った。N297D 変異体及び P329G LALA 変異体の B 細胞減少作用は、オビヌツズマブよりも弱いものの、オビヌツズマブ糖鎖未改変体に比べてわずかに劣る程度の強い作用を示した。このことから、直接的な細胞死の誘導活性は、ADCC/ADCP 活性と同様に B 細胞減少作用に寄与していることが示された。

オビヌツズマブ及び各変異体による B 細胞減少作用



② *In vivo* における B 細胞減少作用

a) マウスにおける検討²⁵⁾

ヒト CD20 遺伝子導入マウスの雌に、オビヌツズマブ又はリツキシマブを 10mg/kg 単回腹腔内投与し、2、7、35 日目における末梢血、脾臓、鼠径部リンパ節を採取した。対照群には、IgG2b 抗体を投与した。オビヌツズマブは 2 日目から末梢血、脾臓、リンパ節の B 細胞数を減少させた。

末梢血、脾臓、リンパ節の B 細胞減少作用

	抗体	2 日目 (%)	7 日目 (%)	35 日目 (%)
末梢血	リツキシマブ	81.3	89.3	85.2
	オビヌツズマブ	85.5	91.1	84.8
脾臓	リツキシマブ	39.6	57.9	56.2
	オビヌツズマブ	83.7	95.1	89.7
リンパ節	リツキシマブ	10.9	61.0	65.1
	オビヌツズマブ	74.8	89.8	91.1

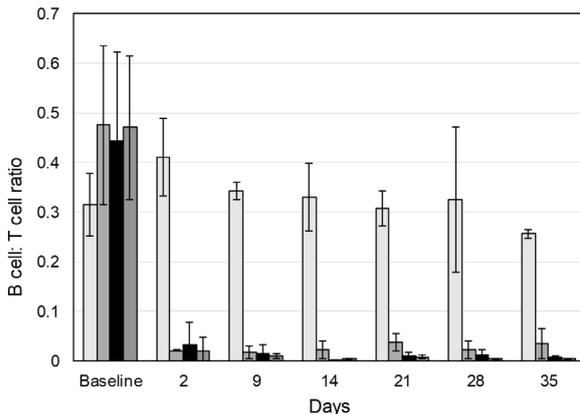
末梢血及びリンパ節は B 細胞/T 細胞比、脾臓は B 細胞数を指標とした。
各抗体投与群において、対照群と比べた各指標の減少率（平均値、n=2）を示した。

b) カニクイザルにおける検討²⁶⁾

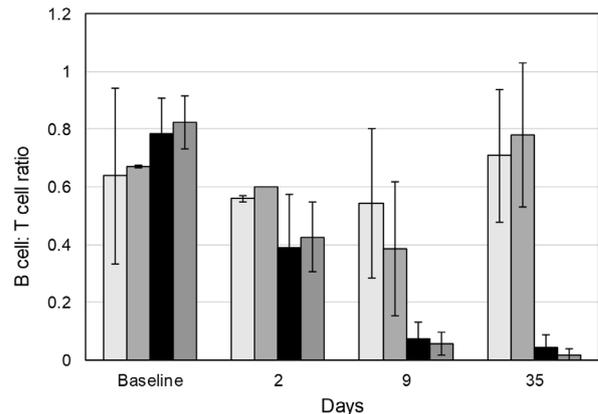
カニクイザル（1 群 3 例、雌 1 雄 2）にオビヌツズマブ（10mg/kg、30mg/kg）、リツキシマブ（10mg/kg）を 1 週間に 1 回、0、7 日目の 2 回静脈内投与し、経時的に末梢血を採取するとともに、-7 日目（Baseline）、2、9、35 日目に鼠径部リンパ節組織を採取し B 細胞数を検討した。オビヌツズマブでは各用量とも 9 日目以降いずれの測定日においても 99% 以上の末梢血 B 細胞数の減少が認められた。リンパ節の B 細胞数は、9、35 日目に 90% 以上減少し、30mg/kg 投与群は 10mg/kg 投与群よりも強い減少作用を示した。また、35 日目に採取した脾臓においても B 細胞減少作用が認められた。

オビヌツズマブ及びリツキシマブ投与による末梢血、リンパ節の B 細胞減少作用

①末梢血



②リンパ節



平均値±標準偏差

各測定日毎に、左から溶媒投与群、リツキシマブ 10mg/kg 投与群、オビヌツズマブ 10mg/kg 投与群、オビヌツズマブ 30mg/kg 投与群

4) *In vivo* における抗腫瘍活性

①びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫モデルにおける検討

a) SU-DHL-4 細胞株移植モデルにおける抗腫瘍効果（マウス）²⁷⁾

SU-DHL-4 細胞株を雌 SCID ベージュマウスの腹部皮下に 1 匹あたり 5×10^6 個移植し、21 日後に無作為割付後（1 群 10 匹）、群分け日からオビヌツズマブ又はリツキシマブを 1 週間に 1 回、1、10、30mg/kg で計 3 回静脈内投与した。オビヌツズマブ 1mg/kg、10mg/kg、30mg/kg 投与群における腫瘍増殖阻害（TGI）は、それぞれ 35.7%、77.0%、>100%であった。30mg/kg 投与群では、全例において腫瘍の完全退縮が認められた。

腫瘍増殖抑制効果

検体	投与量 (mg/kg)	TGI (%,42日後)	TCR (42日後)	TCR 信頼区間	完全退縮 個体比率
溶媒 (対照群)	—	—	—	—	0/10
リツキシマブ	1	30.9	0.72	0.48 – 1.04	0/10
	10	51.4	0.5	0.29 – 0.71	0/10
	30	53.0	0.49	0.31 – 0.71	0/10
オビヌツズマブ	1	35.7	0.58	0.43 – 0.84	0/10
	10	77.0	0.26	0.13 – 0.84	1/10
	30	>100	0	0	10/10

$$\text{TGI (\%)} = 100 - \left(\frac{\text{各投与群の腫瘍体積変化量}}{\text{対照群の腫瘍体積変化量}} \right) \times 100$$

$$\text{腫瘍体積変化量} = (42 \text{ 日後における腫瘍体積中央値}) - (\text{群分け日における腫瘍体積中央値})$$

$$\text{TCR} = (\text{各投与群の腫瘍体積}) / (\text{対照群の腫瘍体積})$$

- b) SU-DHL-4 細胞株移植モデルにおける抗腫瘍効果 — 二次治療での効果 (マウス)²⁸⁾
 リツキシマブに対し治療抵抗性を示す NHL モデルにおけるオビヌツズマブの薬効を検討するため、SU-DHL-4 細胞株を雌 SCID ベージュマウスの腹部皮下に 1 匹あたり 5×10^6 個移植し、一次治療として 22 日目からリツキシマブを 1 週間に 1 回 30mg/kg 静脈内投与した。35 日目に腫瘍増殖が認められた個体を用いて、二次治療としてリツキシマブ継続投与群、オビヌツズマブ 30mg/kg 投与群、対照群に無作為割付 (1 群 10 匹、平均腫瘍体積は各投与群ともに約 760mm³) して腫瘍体積を検討した。オビヌツズマブ投与群では腫瘍増殖の抑制が認められた。

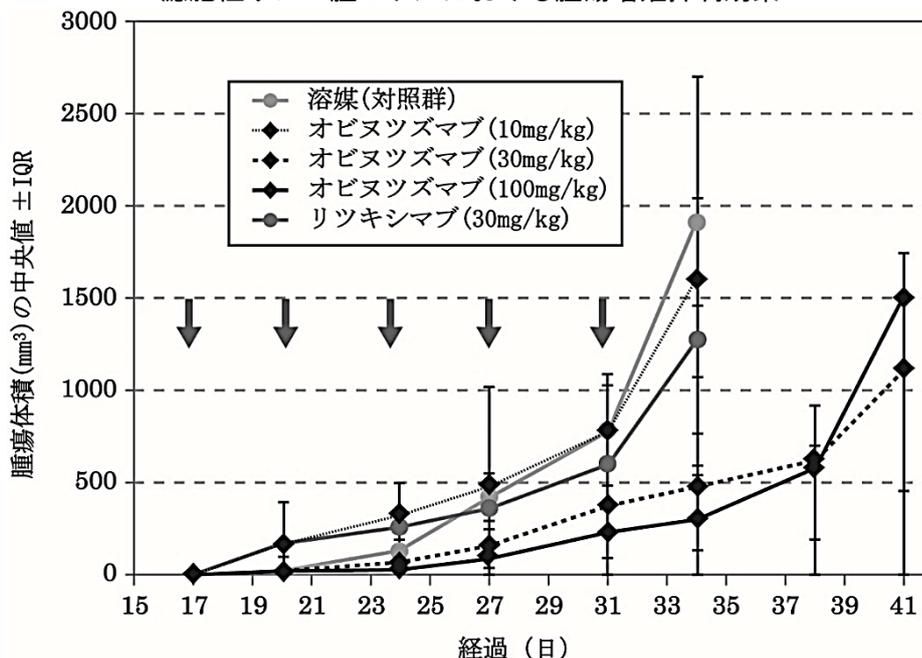
二次治療での効果

検体	投与量 (mg/kg)	35 日目群分け時 腫瘍体積 (mm ³)	48 日目 腫瘍体積 (mm ³)	TCR	TCR 信頼区間
溶媒 (対照群)	—	756 ± 152	2441 ± 505	—	—
リツキシマブ	30	759 ± 165	2102 ± 438	0.82	0.63 – 1.1
オビヌツズマブ	30	762 ± 155	1021 ± 334	0.5	0.38 – 0.67

腫瘍体積は、平均値 ± 標準偏差を表示した。

- ② 濾胞性リンパ腫モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)²⁹⁾
 濾胞性リンパ腫細胞株 RL を雌 SCID マウスの腹部皮下に 1 匹あたり 1×10^6 個移植し、17 日目に無作為割付後、群分け日からオビヌツズマブ (10、30、100mg/kg)、リツキシマブ (30mg/kg) を 1 週間に 2 回、計 5 回静脈内投与した。投与 34 日後におけるオビヌツズマブ 10、30、100mg/kg 投与群の TGI は、それぞれ 25%、75%、85% であり、この時点で腫瘍が完全退縮した個体は 30、100mg/kg 投与群で認められた。

濾胞性リンパ腫モデルにおける腫瘍増殖抑制効果



IQR：四分位範囲
矢印は、各抗体の投与を示した。

濾胞性リンパ腫モデルにおけるオビヌツズマブ投与 34 日後の腫瘍増殖抑制効果

検体	投与量 (mg/kg)	TGI (%、34 日後)	TCR (34 日後)	TCR 信頼区間	完全退縮 個体比率
溶媒 (対照群)	—	—	—	—	0/10
リツキシマブ	30	43	0.62	0.33– 2.35	0/7
オビヌツズマブ	10	25	0.97	0.41 – 2.98	0/10
	30	75	0.22	0.00 – 1.21	3/10
	100	85	0.19	0.07 – 0.62	1/10

$$TGI (\%) = 100 - \left(\frac{\text{各投与群の腫瘍体積変化量}}{\text{対照群の腫瘍体積変化量}} \right) \times 100$$

$$\text{腫瘍体積変化量} = (\text{34 日後における腫瘍体積中央値}) - (\text{群分け日における腫瘍体積中央値})$$

$$TCR = \left(\frac{\text{各投与群の腫瘍体積}}{\text{対照群の腫瘍体積}} \right)$$

5) 化学療法薬との併用効果 (マウス) ³⁰⁾

ヒト NHL 細胞株のマウス皮下移植モデルを用いて、化学療法薬 (シクロホスファミド水和物、ベンダムスチン塩酸塩、フルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミド水和物/ビンクリスチン硫酸塩) とオビヌツズマブの併用時における抗腫瘍効果について検討した。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫細胞株 WSU-DLCL2 の皮下移植モデルにおいて、シクロホスファミド水和物/ビンクリスチン硫酸塩とオビヌツズマブ (30mg/kg) の併用効果が認められた。濾胞性リンパ腫細胞株 RL の皮下移植モデルにおいて、オビヌツズマブ (30mg/kg) はシクロホスファミド水和物と併用効果を示した。マントル細胞リンパ腫細胞株 Z-138 の皮下移植モデルにおいて、ベンダムスチン塩酸塩又はフルダラビンリン酸エステルとオビヌツズマブ (1mg/kg) の併用効果が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

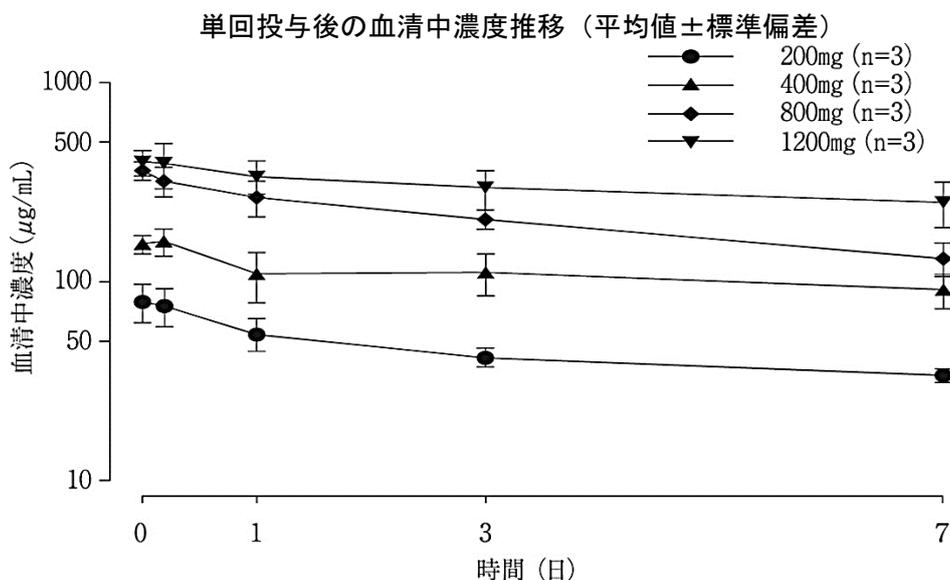
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

〈単回投与時³⁾〉

CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 12 例に本剤 200、400、800 及び 1200mg を点滴静注したときの血清中濃度推移は以下のとおりであった。AUC_{last} 及び C_{max} は 200～1200mg の用量範囲で用量比例性を示した。全身クリアランス (CL) 及び消失半減期 (t_{1/2}) は投与量によらず同程度の値を示した。



単回投与時の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	AUC _{last} (µg・day/mL)	C _{max} (µg/mL)	CL (mL/day)	t _{1/2} (day)
200	3	305±39.5	79.0±17.2	257±12.6	9.65±2.00
400	3	768±109	157±24.4	220±49.0	10.9±1.80
800	3	1470±297	358±37.2	347±82.4	6.11±0.617
1200	3	1970±624	415±81.7	248±155	14.5±8.87

(平均値±標準偏差)

AUC_{last}: 投与後 7 日までの AUC

注) 承認された効能又は効果は、CD20 陽性の濾胞性リンパ腫、CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) である。

承認された用量及び用量 (抜粋) は以下の通りである。

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

通常、成人には、オビヌツズマブ (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 1000mg を点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1 サイクル目は 1、8、15 日目、2 サイクル目以降は 1 日目に投与する。維持療法では、単独投与により 2 カ月に 1 回、最長 2 年間、投与を繰り返す。

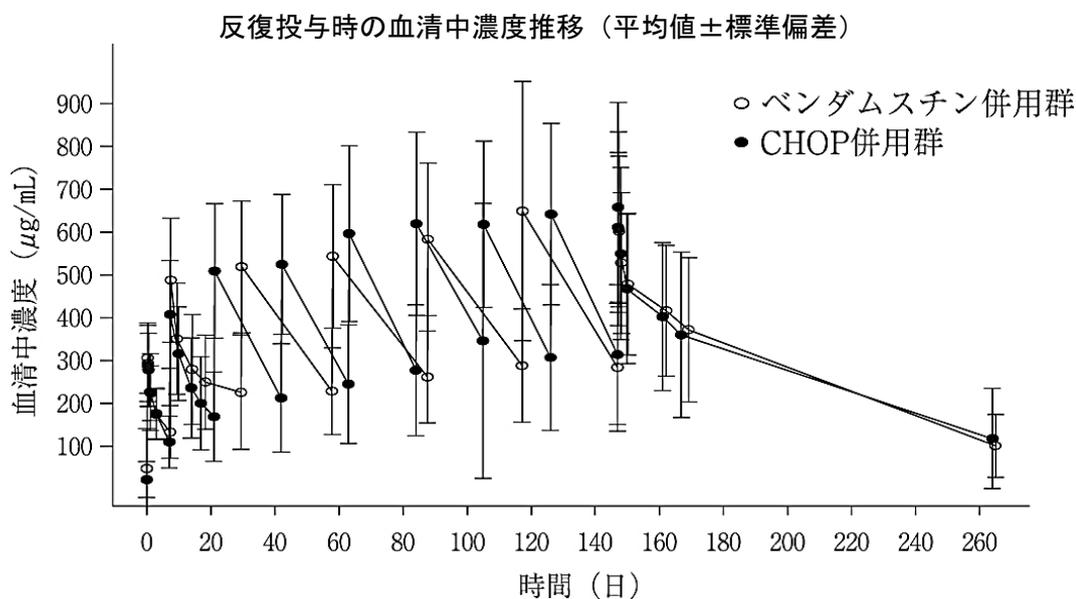
〈CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)〉

アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ (遺伝子組換え) として、アカラブルチニブとの併用での 1 サイクル目の 1 日目に 100mg、2 日目に 900mg、8 日目及び 15 日目に 1000mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 1000mg を点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、最大で 6 サイクル投与を繰り返す。

「V-1. 効能又は効果」「V-3. 用法及び用量」参照。

〈反復投与時³¹⁾〉

未治療 CD20 陽性濾胞性リンパ腫患者に化学療法（CHOP 又はベンダムスチン）併用下で本剤を、1 サイクル 3 週間を最大 8 サイクル又は 1 サイクル 4 週間を最大 6 サイクルにわたって点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。なお、本剤はサイクル 1 の 1 日目及び 8 日目、以降は各サイクルの 1 日目に 1000mg を点滴静注した。（外国人における成績）



反復投与時の薬物動態パラメータ

併用薬	時期	例数	AUC _{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	CL (mL/day)	t _{1/2} (day)
CHOP	サイクル1の 1日目	27	1310 ± 380	324 ± 82.7	—*	—*
	サイクル1の 8日目	31	3640 ± 1640	406 ± 128	—*	—*
	サイクル8	28	20700 ± 8300	638 ± 223	126 ± 33.6	37.2 ± 11.6
ベンダム スチン	サイクル1の 1日目	32	1249 ± 427	314 ± 88.2	—*	—*
	サイクル1の 8日目	34	5750 ± 2580	502 ± 151	—*	—*
	サイクル6	30	22700 ± 12700	646 ± 183	97.9 ± 34.3	39.0 ± 12.7

(平均値 ± 標準偏差)

* 算出せず

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) オビヌツズマブの薬物動態に対する他剤併用の影響

①CHOP（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*）併用の影響³²⁾

再発・治療抵抗性の CD20 陽性非ホジキンリンパ腫にオビヌツズマブを単独投与した国内第 I 相試験（JO21900 試験）及び未治療の CD20 陽性のびまん性大細胞型リンパ腫（DLBCL）患者を対象とした国際共同第 III 相試験（BO21005 試験）の本剤+CHOP 群に登録された日本人患者 40 例のデータに基づき、オビヌツズマブの薬物動態に対する CHOP 併用の影響を検討したところ、CHOP の併用はオビヌツズマブの薬物動態に影響しないと考えられた。

*：国内未承認

②FC（フルダラビン、シクロホスファミド）併用の影響³¹⁾

〈外国人における成績〉

海外第 I b 相試験（BO21000 試験）の再発・治療抵抗性 CD20 陽性濾胞性リンパ腫患者において、オビヌツズマブ-CHOP 群とオビヌツズマブ-FC 群で血清中オビヌツズマブは同様の推移を示した。また、「VII-1（4）-1）①CHOP 併用の影響」で示したように本剤の薬物動態は CHOP 併用の影響を受けないことから、本剤の薬物動態は FC 併用の影響を受けないと考えられた。

③ベンダムスチン併用の影響³¹⁾

〈外国人における成績〉

海外第 I b 相試験（BO21000 試験）の未治療 CD20 陽性濾胞性リンパ腫患者において、オビヌツズマブ-CHOP 群とオビヌツズマブ-ベンダムスチン群で血清中オビヌツズマブは同様の推移を示した。また、「VII-1（4）-1）①CHOP 併用の影響」で示したように本剤の薬物動態は CHOP 併用の影響を受けないことから、本剤の薬物動態はベンダムスチン併用の影響を受けないと考えられた。

2) 他剤の薬物動態に対するオビヌツズマブ併用の影響

〈外国人における成績〉

未治療の CD20 陽性進行期びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象とした海外第 II 相試験（GAO4915g 試験）³³⁾において、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*の薬物動態に対するオビヌツズマブ併用の影響は認められなかった。また、海外第 I b 相試験（BO21000 試験）³¹⁾の未治療 CD20 陽性濾胞性リンパ腫患者において、ベンダムスチンの薬物動態に対するオビヌツズマブ併用の影響は認められなかった。

*：国内未承認

注）承認された効能又は効果は、CD20 陽性の濾胞性リンパ腫、CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）である。

「V-1. 効能又は効果」参照。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

非ホジキンリンパ腫患者 12 例に本剤 200～1200mg を点滴静注したときの薬物動態パラメータを、ノンコンパートメントモデル法を用いて算出した³⁾。

注）承認された効能又は効果は、CD20 陽性の濾胞性リンパ腫、CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）である。

承認された用量及び用量（抜粋）は以下の通りである。

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 1000mg を点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1 サイクル目は 1、8、15 日目、2 サイクル目以降は 1 日目に投与する。維持療法では、単独投与により 2 カ月に 1 回、最長 2 年間、投与を繰り返す。

〈CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として、アカラブルチニブとの併用での 1 サイクル目の 1 日目に 100mg、2 日目に 900mg、8 日目及び 15 日目に 1000mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 1000mg を点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、最大で 6 サイクル投与を繰り返す。

「V-1. 効能又は効果」「V-3. 用法及び用量」参照。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

参考：消失半減期

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照³⁾

(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³⁾

(5) 分布容積

非ホジキンリンパ腫患者に本剤 200～1200mg を点滴静注したときの各用量の分布容積は、200mg (n=3) : 3.6L、400mg (n=3) : 3.4L、800mg (n=3) : 3.0L、1200mg (n=3) : 4.0L であった³⁴⁾。

注) 承認された効能又は効果は、CD20 陽性の濾胞性リンパ腫、CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) である。

承認された用量及び用量 (抜粋) は以下の通りである。

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

通常、成人には、オビヌツズマブ (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 1000mg を点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1 サイクル目は 1、8、15 日目、2 サイクル目以降は 1 日目に投与する。維持療法では、単独投与により 2 カ月に 1 回、最長 2 年間、投与を繰り返す。

〈CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)〉

アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ (遺伝子組換え) として、アカラブルチニブとの併用での 1 サイクル目の 1 日目に 100mg、2 日目に 900mg、8 日目及び 15 日目に 1000mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 1000mg を点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、最大で 6 サイクル投与を繰り返す。

「V-1. 効能又は効果」「V-3. 用法及び用量」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

「VII-3 (2) パラメータ変動要因」参照

(2) パラメータ変動要因

〈日本人及び外国人における成績³⁵⁾〉

CD20 陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫患者を含む各種リンパ腫患者 1454 例 (日本人 47 例を含む) の薬物動態データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。曝露量に直結する時間非依存的なクリアランスは、体重及び腫瘍量が高値の患者で大きく、血清アルブミンが高値及び高齢の患者で小さく、また、女性に比べて男性で大きかったが、いずれも本剤の用量調整を必要とする程度の差ではなかった。

注) 承認された効能又は効果は、CD20 陽性の濾胞性リンパ腫、CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) である。

「V-1. 効能又は効果」参照。

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

<参考：カニクイザル³⁶⁾>

妊娠 20 日目よりカニクイザルにオビヌツズマブ 25 及び 50mg/kg を出産まで週 1 回静脈内投与した。出産後 28 日目の母動物の血清中オビヌツズマブ濃度（平均値±標準偏差）は 25 及び 50mg/kg 投与群でそれぞれ 394 ± 333 及び $144 \pm 90.6 \mu\text{g/mL}$ で、出生児の血清中オビヌツズマブ濃度はそれぞれ 86.6 ± 51.6 及び $241 \pm 166 \mu\text{g/mL}$ であった。一方で、乳汁中濃度は 25 及び 50mg/kg 投与群でそれぞれ 0.0557 ± 0.0253 及び $0.188 \pm 0.181 \mu\text{g/mL}$ と非常に低かったことから、出生児で認められた血清中オビヌツズマブは、主に妊娠中の母動物に投与されたオビヌツズマブの血液—胎盤関門通過に起因すると考えられた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：カニクイザル³⁶⁾>

妊娠 20 日目よりカニクイザルにオビヌツズマブ 25 及び 50mg/kg を出産まで週 1 回静脈内投与したとき、出産後 28 日目の乳汁中濃度は 25 及び 50mg/kg 投与群でそれぞれ 0.0557 ± 0.0253 及び $0.188 \pm 0.181 \mu\text{g/mL}$ であり、母動物血清中濃度の 0.5%未満であった。オビヌツズマブは乳汁中に移行するものの、その量は少ないと考えられた。

(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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考³⁷⁾>

オビヌツズマブは遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。本薬の代謝に関する試験は実施していないが、モノクローナル抗体は低分子ペプチドや各アミノ酸に分解されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(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

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

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
該当資料なし

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>

医薬品の一般的な注意事項として設定した。

本剤は抗体製剤であり、臨床試験において infusion reaction、アナフィラキシー、過敏症が認められている。本剤の投与にあたっては、本剤に含まれる成分に対する過敏症の既往歴の有無を確認すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」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. 治療に関する項目」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 B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.6 参照]

8.2 好中球減少、発熱性好中球減少、白血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療開始前、治療期間中及び治療終了後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 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。[9.1.5、11.1.3 参照]

8.3 血小板減少があらわれることがあるので、患者の状態を注意深く観察し、また頻回に血液検査を行うこと。[9.1.5、11.1.4 参照]

8.4 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。[11.1.2 参照]

8.5 間質性肺炎患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.10 参照]

<解説>

8.1 本剤を含む抗 CD20 抗体投与患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められており、本剤の投与前及び継続した B型肝炎ウイルスマーカーの測定をしていただくために設定した。

8.2 本剤を用いた臨床試験において、好中球減少等が認められており、本剤の投与前及び継続した血液検査の実施及び G-CSF 製剤の使用に関する注意喚起として設定した。

- 8.3 本剤を用いた臨床試験において、血小板減少が認められており、患者の注意深い観察及び頻回な血液検査を行うように設定した。
- 8.4 及び 8.5 「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状」参照

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又は再発性感染症の既往歴を有する患者

免疫抑制作用により感染症を悪化させる又は再発させるおそれがある。[11.1.5 参照]

9.1.2 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある。[8.1、11.1.6 参照]

9.1.3 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.8 参照]

9.1.4 肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支攣縮や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.2、8.3、11.1.3、11.1.4 参照]

9.1.6 腫瘍量の多い患者

Infusion reaction があらわれ、重篤化させるおそれがある。[11.1.1 参照]

<解説>

- 9.1.1 本剤の B 細胞減少作用を考慮して設定した。死亡に至った例も報告されているので、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。異常が認められた場合には本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 9.1.2 本剤の B 細胞減少作用を考慮して設定した。死亡に至る可能性もあるので、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。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 9.1.3 本剤を用いた臨床試験において、心機能障害又はその既往歴のある患者において、心障害が報告されていることから設定した。死亡に至った例も報告されているので、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には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 9.1.4 本剤を用いた臨床試験において、infusion reaction の徴候として呼吸器障害が認められているため設定した。このような患者に投与する場合には十分注意して経過を観察すること。
- 9.1.5 併用する化学療法・放射線療法を含めて、好中球減少等の発現に想定しうるリスク要因を考慮して設定した。異常が認められた場合には本剤の休薬等の適切な処置を行うこと。このような患者に投与する場合には、患者の状態を十分に観察すること。
- 9.1.6 本剤を用いた臨床試験において、infusion reaction が認められており、当該事象の発現についてリスクが高いと考えられる患者に関する注意喚起として設定した。このような患

者に投与する場合には、患者の状態を十分に観察すること。

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

<解説>

非臨床試験動物実験（カニクイザル）において、出生児で B リンパ球数の枯渇が認められているため設定した。

カニクイザルに本薬を 1 週間に 1 回、妊娠 20 日目から出産まで投与した非臨床試験では、出生児の B リンパ球の枯渇がみられたが、出産後 112 日目～168 日目までにほぼ正常のレベルまで回復した。

(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（カニクイザル）において、出生児で B リンパ球数の枯渇が認められている。また、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。[9.4 参照]

<解説>

「Ⅷ－6（4）生殖能を有する者－<解説>」参照。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（カニクイザル）において、乳汁への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行を検討したデータはない。

<解説>

動物実験（カニクイザル）において、乳汁への移行が報告されているため設定した。

(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

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。臨床試験において、高齢者に重篤な副作用の発現率が高い傾向が認められている。

<解説>

本剤を用いた臨床試験において、高齢者に重篤な副作用の発現率が高く認められているため、記載した。

また、一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いことから、高齢者への投与にあたっての一般的な注意として設定した。

<参考> 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (B021223 試験 [GALLIUM 試験])

投与群	本剤+化学療法群 (n=595)		リツキシマブ+化学療法群 (n=597)	
	65歳未満	65歳以上	65歳未満	65歳以上
安全性評価対象例数	412	183	410	187
全有害事象発現例数	411(99.8%)	181(98.9%)	402(98.0%)	185(98.9%)
重篤な有害事象	167(40.5%)	107(58.5%)	146(35.6%)	92(49.2%)

7. 相互作用

(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
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
降圧剤	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

<解説>

生ワクチン又は弱毒生ワクチン

ワクチンとの相互作用に関する試験は実施されていないが、本剤が投与された患者では、リンパ球傷害作用によりBリンパ球が枯渇し、免疫抑制状態となるおそれがある。その結果、接種したワクチンに起因する感染症が発症する可能性が考えられる。

降圧剤

本剤を用いた臨床試験において、infusion reactionの徴候として血圧低下が認められており、降圧剤の投与患者に関する注意喚起として設定した。このような患者に投与する場合には、患者の状態を十分に観察すること。

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 Infusion reaction (51.9%)

アナフィラキシー、血圧低下、悪心、悪寒、気管支痙攣、咽頭・咽喉刺激感、喘鳴、喉頭浮腫、心房細動、頻脈、過敏症等を含む **infusion reaction** があらわれることがあり、初回投与時の本剤投与中又は投与開始後 24 時間以内に多く認められているが、それ以降や、2 回目投与以降の本剤投与時にも認められている。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った患者においても重度な **infusion reaction** が発現したとの報告がある。異常が認められた場合には投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行い、適切な処置（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。[9.1.4、9.1.6 参照]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群 (0.9%)

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。[8.4 参照]

11.1.3 好中球減少、白血球減少

好中球減少 (42.2%)、発熱性好中球減少 (5.3%)、白血球減少 (8.1%) があらわれることがあり、好中球減少については、遷延する例や本剤の投与終了から 4 週間以上経過して発現する例も報告されている。[8.2、9.1.5 参照]

11.1.4 血小板減少 (11.9%)

血小板減少（本剤投与中又は投与後 24 時間以内に発現する血小板減少を含む）があらわれることがあり、初回サイクルで多く報告されている。また、出血により死亡に至る可能性がある。異常が認められた場合には血小板輸血や本剤の休薬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。[8.3、9.1.5 参照]

11.1.5 感染症 (29.0%)

細菌、真菌、あるいはウイルスによる感染症（敗血症、肺炎等）があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、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。[9.1.1 参照]

11.1.6 B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）

死亡に至る可能性もある。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.2 参照]

11.1.7 進行性多巣性白質脳症 (PML) (0.1%)

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、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害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。また PML と診断された場合は、以降本剤を再投与しないこと。

11.1.8 心障害（頻度不明）

不整脈（心房細動等）、狭心症、心筋梗塞、心不全等があらわれ、死亡に至った例も報告されている。[9.1.3 参照]

11.1.9 消化管穿孔 (0.1%)

11.1.10 間質性肺疾患 (0.4%)

異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5 参照]

<解説>

発現頻度は、BO21223 試験 (GALLIUM 試験) と GAO4753g 試験 (GADOLIN 試験) と MO40597 試験 (GAZELLE 試験) の濾胞性リンパ腫患者及び ACE-CL-007 試験 (ELEVATE-TN 試験) と D8220C00001 試験の慢性リンパ性白血病患者を統合した副作用集計結果であり、海外からの報告で本剤に起因すると考えられたものも含めて算出している。

なお、以下の解説については、BO21223 試験 (GALLIUM 試験) と GAO4753g 試験 (GADOLIN 試験) 及び ACE-CL-007 試験 (ELEVATE-TN 試験) と D8220C00001 試験の副作用集計結果を各項に記載している。

11.1.1 Infusion reaction

本剤を用いた臨床試験において、infusion reaction が認められており、十分な観察及び適切な処置に関する注意喚起として設定した。

本剤投与中及び投与後はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状を確認するなど、患者の状態を十分観察すること。

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

安全性評価対象例 759 例（BO21223 試験 [GALLIUM 試験] 595 例、GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験] 164 例）において、infusion reaction の副作用は 60.2%（457/759 例）に認められた。

（BO21223 試験 [GALLIUM 試験] と GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験] のデータカットオフの時期は、統合解析におけるデータカットオフの時期と異なるため、安全性評価対象例数は単純にこれら 2 試験を合算した例数とは一致しない。）

〈Infusion reaction の発現状況（有害事象）〉

① 国際共同第Ⅲ相臨床試験（BO21223 試験 [GALLIUM 試験]）

Infusion reaction*は、本剤＋化学療法群で 595 例中 406 例（68.2%）、リツキシマブ＋化学療法群で 597 例中 349 例（58.5%）に認められた。本試験においていずれの群でも死亡例は認められなかった。

投与群	本剤＋化学療法群	リツキシマブ＋化学療法群
安全性評価対象例数	595	597
全 Grade	406(68.2%)	349(58.5%)
Grade 3	61(10.3%)	38(6.4%)
Grade 4	13(2.2%)	2(0.3%)
Grade 5	0	0

*：「投与中又は投与終了後 24 時間以内に発現した有害事象のうち、治験薬（本剤に限らない）との因果関係が否定できない事象」を「infusion reaction」と定義
有害事象の Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.18.1 に準拠
化学療法（CHOP 療法、又は CVP 療法、又はベンダムスチン）

② 海外第Ⅲ相臨床試験（GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験]）

Infusion reaction*は、本剤＋ベンダムスチン群で 155 例中 108 例（69.7%）、ベンダムスチン群で 163 例中 108 例（66.3%）に認められた。本試験においていずれの群でも死亡例は認められなかった。

投与群	本剤＋ベンダムスチン群	ベンダムスチン群
安全性評価対象例数	155	163
全 Grade	108(69.7%)	108(66.3%)
Grade 3	13(8.4%)	9(5.5%)
Grade 4	4(2.6%)	1(0.6%)
Grade 5	0	0

*：「投与中又は投与終了後 24 時間以内に発現した有害事象のうち、治験薬（本剤に限らない）との因果関係が否定できない事象」を「infusion reaction」と定義
有害事象の Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.17.1 に準拠

〈CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

〈Infusion reaction の発現状況（有害事象）〉

① 海外第Ⅲ相臨床試験（ELEVATE-TN 試験）

Infusion reaction*は本剤＋アカラブルチニブ群で 178 例中 24 例（13.5%）に認められ、アカラブルチニブ群では認められなかった。本試験においていずれの群でも死亡例は認められなかった。

投与群	本剤＋アカラブルチニブ群	アカラブルチニブ群
安全性評価対象例数	178	179
全 Grade	24(13.5%)	0
Grade ≥ 3	4(2.2%)	0

* : MedDRA PT の注入に伴う反応を集計
有害事象の Grade は CTCAE ver.4.03 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.21.1 に準拠

② 国内第 I 相臨床試験 (D8220C00001 試験)

Infusion reaction*は本剤+アカラブルチニブ群で 10 例中 3 例 (30.0%) に認められ、本試験において死亡例は認められなかった。

投与群	本剤+アカラブルチニブ群
安全性評価対象例数	10
全 Grade	3(30.0%)
Grade ≥3	0

* : MedDRA PT の注入に伴う反応を集計
有害事象の Grade は CTCAE ver.4.03 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.24.0 に準拠

11.1.2 腫瘍崩壊症候群

本剤の治療期間中及び治療終了後は、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。異常が認められた場合に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。

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

安全性評価対象例 759 例 (BO21223 試験 [GALLIUM 試験] 595 例、GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験] 164 例) において、腫瘍崩壊症候群の副作用は 0.9% (7/759 例) に認められた。

(BO21223 試験 [GALLIUM 試験] と GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験] のデータカットオフの時期は、統合解析におけるデータカットオフの時期と異なるため、安全性評価対象例数は単純にこれら 2 試験を合算した例数とは一致しない。)

＜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 (BO21223 試験 [GALLIUM 試験])

腫瘍崩壊症候群は、本剤+化学療法群で 595 例中 6 例 (1.0%)、リツキシマブ+化学療法群で 597 例中 3 例 (0.5%) に認められた。本試験においていずれの群でも死亡例は認められなかった。

なお、両群の 9 例とも導入療法期間のサイクル 1 の発現であった。

投与群	本剤+化学療法群	リツキシマブ+化学療法群
安全性評価対象例数	595	597
全 Grade	6(1.0%)	3(0.5%)
Grade 3	5(0.8%)	3(0.5%)
Grade 4	1(0.2%)	0
Grade 5	0	0

有害事象の Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.18.1 に準拠
化学療法 (CHOP 療法、又は CVP 療法、又はベンダムスチン)

② 海外第 III 相臨床試験 (GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験])

腫瘍崩壊症候群は、本剤+ベンダムスチン群で 155 例中 1 例 (0.6%)、ベンダムスチン群で 163 例中 2 例 (1.2%) に認められ、本試験において本剤併用群に死亡例は認められなかった。

なお、3 例とも導入療法期間のサイクル 1 の発現であった。

投与群	本剤+ベンダムスチン群	ベンダムスチン群
安全性評価対象例数	155	163
全 Grade	1(0.6%)	2(1.2%)
Grade 3	1(0.6%)	1(0.6%)
Grade 4	0	0
Grade 5	0	1(0.6%)

有害事象の Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.17.1 に準拠

〈CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

〈腫瘍崩壊症候群の発現状況（有害事象）〉

① 海外第Ⅲ相試験（ELEVATE-TN 試験）

腫瘍崩壊症候群は本剤＋アカラブルチニブ群で 178 例中 3 例（1.7%）に認められ、アカラブルチニブ群では認められなかった。本試験においていずれの群でも死亡例は認められなかった。

投与群	本剤＋アカラブルチニブ群	アカラブルチニブ群
安全性評価対象例数	178	179
全 Grade	3(1.7%)	0
Grade ≥3	2(1.1%)	0

有害事象の Grade は CTCAE ver.4.03 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.21.1 に準拠

② 国内第Ⅰ相臨床試験（D8220C00001 試験）

本試験において腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

11.1.3 好中球減少、白血球減少

遷延する例や本剤の投与終了から 4 週間以上経過して発現する例も報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は、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 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

安全性評価対象例 759 例（BO21223 試験 [GALLIUM 試験] 595 例、GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験] 164 例）において、好中球減少、発熱性好中球減少、白血球減少の副作用は、それぞれ 43.0%（326/759 例）、6.2%（47/759 例）、8.4%（64/759 例）に認められた。

（BO21223 試験 [GALLIUM 試験] と GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験] のデータカットオフの時期は、統合解析におけるデータカットオフの時期と異なるため、安全性評価対象例数は単純にこれら 2 試験を合算した例数とは一致しない。）

〈好中球減少症、白血球減少症の発現状況（有害事象）〉

① 国際共同第Ⅲ相臨床試験（BO21223 試験 [GALLIUM 試験]）

好中球減少症*1 は、本剤＋化学療法群で 595 例中 301 例（50.6%）、リツキシマブ＋化学療法群で 597 例中 269 例（45.1%）に認められた。本試験においていずれの群でも好中球減少症による死亡例は認められなかった。

また、発熱性好中球減少症*3 は、本剤＋化学療法群で 595 例中 43 例（7.2%）、リツキシマブ＋化学療法群で 597 例中 29 例（4.9%）に認められた。

投与群		本剤＋化学療法群	リツキシマブ＋化学療法群
安全性評価対象例数		595	597
好中球減少症*1	全 Grade	301(50.6%)	269(45.1%)
	Grade 3	98(16.5%)	85(14.2%)
	Grade 4	175(29.4%)	151(25.3%)
	Grade 5	0	0
白血球減少症*2	全 Grade	69(11.6%)	71(11.9%)
	Grade 3	31(5.2%)	35(5.9%)
	Grade 4	20(3.4%)	15(2.5%)
	Grade 5	0	0
発熱性好中球減少症*3	全 Grade	43(7.2%)	29(4.9%)
	Grade 3	29(4.9%)	15(2.5%)
	Grade 4	12(2.0%)	14(2.3%)
	Grade 5	0	0

*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

*2：MedDRA PT の白血球減少症を集計

*3：MedDRA PT の発熱性好中球減少症を集計（なお、*1にも含まれる）

有害事象の Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.18.1 に準拠
化学療法（CHOP 療法、又は CVP 療法、又はベンダムスチン）

② 海外第Ⅲ相臨床試験（GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験]）

好中球減少症*1は、本剤＋ベンダムスチン群で 155 例中 57 例（36.8%）、ベンダムスチン群で 163 例中 45 例（27.6%）に認められた。好中球減少症による死亡例は、本剤＋ベンダムスチン群で 155 例中 1 例（0.6%）、ベンダムスチン群で 163 例中 1 例（0.6%）に認められた。

投与群		本剤＋ベンダムスチン群	ベンダムスチン群
安全性評価対象例数		155	163
好中球減少症*1	全 Grade	57(36.8%)	45(27.6%)
	Grade 3	24(15.5%)	22(13.5%)
	Grade 4	29(18.7%)	19(11.7%)
	Grade 5	1(0.6%)	1(0.6%)
白血球減少症*2	全 Grade	3(1.9%)	4(2.5%)
	Grade 3	2(1.3%)	3(1.8%)
	Grade 4	0	0
	Grade 5	0	0
発熱性好中球減少症*3	全 Grade	7(4.5%)	5(3.1%)
	Grade 3	7(4.5%)	5(3.1%)
	Grade 4	0	0
	Grade 5	0	0

*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

*2：MedDRA PT の白血球減少症を集計

*3：MedDRA PT の発熱性好中球減少症を集計（なお、*1にも含まれる）

有害事象の Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.17.1 に準拠

<CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）>

<好中球減少症、白血球減少症の発現状況（有害事象）>

① 海外第Ⅲ相臨床試験（ELEVATE-TN 試験）

好中球減少症*1は本剤＋アカラブルチニブ群で 178 例中 59 例（33.1%）、アカラブルチニブ群で 179 例中 21 例（11.7%）に認められた。発熱性好中球減少症*3による死亡例はアカラブルチニブ群で 179 例中 1 例（0.6%）に認められた。

投与群		本剤＋アカラブルチニブ群	アカラブルチニブ群
安全性評価対象例数		178	179
好中球減少症*1	全 Grade	59(33.1%)	21(11.7%)
	Grade ≥3	56(31.5%)	19(10.6%)
白血球減少症*2	全 Grade	1(0.6%)	0
	Grade ≥3	1(0.6%)	0
発熱性好中球減少症*3	全 Grade	3(1.7%)	2(1.1%)
	Grade ≥3	3(1.7%)	2(1.1%)

*1：MedDRA PT の発熱性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、好中球数減少、好中球百分率減少、新生児好中球減少症、特発性好中球減少症、杆状核好中球数減少、杆状核好中球百分率減少を集計

*2：SMQ 造血障害による白血球減少症（狭域＋広域）（なお、*1は除く）

*3：MedDRA PT の発熱性好中球減少症を集計（なお、*1にも含まれる）

有害事象の Grade は CTCAE ver.4.03 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.21.1 に準拠

② 国内第 I 相臨床試験 (D8220C00001 試験)

好中球減少症*1 は本剤+アカラブルチニブ群で 10 例中 3 例 (30.0%) に認められ、本試験において死亡例は認められなかった。

投与群		本剤+アカラブルチニブ群
安全性評価対象例数		10
好中球減少症*1	全 Grade	3(30.0%)
	Grade ≥3	1(10.0%)
白血球減少症*2	全 Grade	0
	Grade ≥3	0
発熱性 好中球減少症*3	全 Grade	0
	Grade ≥3	0

*1 : MedDRA PT の発熱性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、好中球数減少、好中球百分率減少、新生児好中球減少症、特発性好中球減少症、杆状核好中球数減少、杆状核好中球百分率減少を集計

*2 : MedDRA PT の白血球減少症を集計

*3 : MedDRA PT の発熱性好中球減少症を集計 (なお、*1 にも含まれる)

有害事象の Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.24.0 に準拠

11.1.4 血小板減少

特に初回サイクルにおいては患者の状態を注意深く観察し、また頻回に臨床検査 (血液検査) を行うこと。異常が認められた場合には血小板輸血や本剤の休薬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。

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

安全性評価対象例 759 例 (BO21223 試験 [GALLIUM 試験] 595 例、GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験] 164 例) において、血小板減少症の副作用は 10.5% (80/759 例) に認められた。

(BO21223 試験 [GALLIUM 試験] と GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験] のデータカットオフの時期は、統合解析におけるデータカットオフの時期と異なるため、安全性評価対象例数は単純にこれら 2 試験を合算した例数とは一致しない。)

<血小板減少症の発現状況 (有害事象) >

① 国際共同第 III 相臨床試験 (BO21223 試験 [GALLIUM 試験])

血小板減少症*1 は、本剤+化学療法群で 595 例中 68 例 (11.4%)、リツキシマブ+化学療法群で 597 例中 45 例 (7.5%) に認められた。本試験においていずれの群でも死亡例は認められなかった。

また、急性血小板減少症*2 は、本剤+化学療法群で 595 例中 7 例 (1.2%) に認められ、リツキシマブ+化学療法群では認められなかった。

投与群		本剤+化学療法群	リツキシマブ+化学療法群
安全性評価対象例数		595	597
血小板減少症*1	全 Grade	68(11.4%)	45(7.5%)
	Grade 3	23(3.9%)	12(2.0%)
	Grade 4	13(2.2%)	4(0.7%)
	Grade 5	0	0
急性 血小板減少症*2	全 Grade	7(1.2%)	0
	Grade 3	2(0.3%)	0
	Grade 4	3(0.5%)	0
	Grade 5	0	0

*1 : MedDRA SMQ 造血器障害による血小板減少症を集計

*2 : 急性血小板減少症は治験薬投与中/又は投与後 24 時間以内に発現した血小板減少症と定義し、集計有害事象の Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.18.1 に準拠
化学療法 (CHOP 療法、又は CVP 療法、又はベンダムスチン)

② 海外第 III 相臨床試験 (GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験])

血小板減少症*1は、本剤+ベンダムスチン群で155例中24例(15.5%)、ベンダムスチン群で163例中37例(22.7%)に認められた。本試験においていずれの群でも死亡例は認められなかった。

また、急性血小板減少症*2は、本剤+ベンダムスチン群で155例中1例(0.6%)に認められた。

投与群		本剤+ベンダムスチン群	ベンダムスチン群
安全性評価対象例数		155	163
血小板減少症*1	全 Grade	24(15.5%)	37(22.7%)
	Grade 3	10(6.5%)	19(11.7%)
	Grade 4	7(4.5%)	6(3.7%)
	Grade 5	0	0
急性血小板減少症*2	全 Grade	1(0.6%)	0
	Grade 3	1(0.6%)	0
	Grade 4	0	0
	Grade 5	0	0

*1：MedDRA SMQ 造血器障害による血小板減少症を集計

*2：急性血小板減少症は治験薬投与中/又は投与後24時間以内に発現した血小板減少症と定義し、集計有害事象のGradeはCTCAE ver.4.0に、集計に用いた用語はMedDRA ver.17.1に準拠

〈CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

＜血小板減少症の発現状況（有害事象）＞

① 海外第Ⅲ相臨床試験（ELEVATE-TN試験）

血小板減少症*は本剤+アカラブルチニブ群で178例中27例(15.2%)、アカラブルチニブ群で179例中17例(9.5%)に認められた。本試験においていずれの群でも死亡例は認められなかった。

投与群	本剤+アカラブルチニブ群	アカラブルチニブ群
安全性評価対象例数	178	179
全 Grade	27(15.2%)	17(9.5%)
Grade ≥3	16(9.0%)	6(3.4%)

*：MedDRA SMQ 造血障害による血小板減少症（狭域+広域）を集計

有害事象のGradeはCTCAE ver.4.03に、集計に用いた用語はMedDRA ver.21.1に準拠

② 国内第Ⅰ相臨床試験（D8220C00001試験）

血小板減少症*は本剤+アカラブルチニブ群で10例中3例(30.0%)に認められ、本試験において死亡例は認められなかった。

投与群	本剤+アカラブルチニブ群
安全性評価対象例数	10
全 Grade	3(30.0%)
Grade ≥3	1(10.0%)

*：MedDRA SMQ 造血障害による血小板減少症（狭域+広域）を集計

有害事象のGradeはCTCAE ver.4.0に、集計に用いた用語はMedDRA ver.24.0に準拠

11.1.5 感染症

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、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〈CD20陽性の濾胞性リンパ腫〉

安全性評価対象例759例（BO21223試験〔GALLIUM試験〕595例、GAO4753g試験〔GADOLIN試験〕164例）において、感染症の副作用は35.2%（267/759例）に認められた。

（BO21223試験〔GALLIUM試験〕とGAO4753g試験〔GADOLIN試験〕のデータカットオフの時期は、統合解析におけるデータカットオフの時期と異なるため、安全性評価対象例数は単純にこれら2試験を合算した例数とは一致しない。）

<感染症の発現状況（有害事象）>

① 国際共同第Ⅲ相臨床試験（BO21223 試験 [GALLIUM 試験]）

感染症*は、本剤＋化学療法群で 595 例中 460 例（77.3%）、リツキシマブ＋化学療法群で 597 例中 418 例（70.0%）に認められた。感染症による死亡例は、本剤＋化学療法群で 595 例中 10 例（1.7%）、リツキシマブ＋化学療法群で 597 例中 2 例（0.3%）に認められた。本剤併用群の死亡例は、肺炎が 4 例、下気道感染、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、肺感染、気道感染、敗血症、ブドウ球菌性菌血症が各 1 例であった。

投与群	本剤＋化学療法群	リツキシマブ＋化学療法群
安全性評価対象例数	595	597
全 Grade	460(77.3%)	418(70.0%)
Grade 3	101(17.0%)	87(14.6%)
Grade 4	8(1.3%)	4(0.7%)
Grade 5	10(1.7%)	2(0.3%)

*：MedDRA SOC 感染症および寄生虫症を集計

有害事象の Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.18.1 に準拠
化学療法（CHOP 療法、又は CVP 療法、又はベンダムスチン療法）

② 海外第Ⅲ相臨床試験（GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験]）

感染症*は、本剤＋ベンダムスチン群で 155 例中 98 例（63.2%）、ベンダムスチン群で 163 例中 90 例（55.2%）に認められた。感染症による死亡例は、本剤＋ベンダムスチン群で 155 例中 3 例（1.9%）、ベンダムスチン群で 163 例中 5 例（3.1%）に認められた。本剤併用群の死亡例は、敗血症、真菌性敗血症、胃腸炎であった。

投与群	本剤＋ベンダムスチン群	ベンダムスチン群
安全性評価対象例数	155	163
全 Grade	98(63.2%)	90(55.2%)
Grade 3	12(7.7%)	21(12.9%)
Grade 4	6(3.9%)	3(1.8%)
Grade 5	3(1.9%)	5(3.1%)

*：MedDRA SOC 感染症および寄生虫症を集計

有害事象の Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.17.1 に準拠

<CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）>

<感染症の発現状況（有害事象）>

① 海外第Ⅲ相臨床試験（ELEVATE-TN 試験）

感染症*は本剤＋アカラブルチニブ群で 178 例中 123 例（69.1%）に認められ、アカラブルチニブ群で 179 例中 117 例（65.4%）に認められた。感染症による死亡例は、本剤＋アカラブルチニブ群で 178 例中 3 例（1.7%）、アカラブルチニブ群で 179 例中 2 例（1.1%）に認められた。本剤併用群の死亡例は、肺炎、敗血症であった。

投与群	本剤＋アカラブルチニブ群	アカラブルチニブ群
安全性評価対象例数	178	179
全 Grade	123(69.1%)	117(65.4%)
Grade ≥3	37(20.8%)	25(14.0%)

*：MedDRA SOC 感染症および寄生虫症を集計

有害事象の Grade は CTCAE ver.4.03 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.21.1 に準拠

② 国内第Ⅰ相臨床試験（D8220C00001 試験）

感染症*は本剤＋アカラブルチニブ群で 10 例中 5 例（50.0%）に認められ、本試験において死亡例は認められなかった。

投与群	本剤＋アカラブルチニブ群
安全性評価対象例数	10
全 Grade	5(50.0%)
Grade ≥3	0

*：MedDRA SOC 感染症および寄生虫症を集計
有害事象の Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.24.0 に準拠

11.1.6 B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪

本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

〈B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現状況（有害事象）〉

① 国際共同第Ⅲ相臨床試験（BO21223 試験 [GALLIUM 試験]）

スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 陰性かつ B 型肝炎コア抗体 (HBcAb) 陽性で、HBV-DNA が検出されない患者は、本剤＋化学療法群で 595 例中 29 例、リツキシマブ＋化学療法群で 597 例中 53 例であった。この内、B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化の定義（「治験薬投与開始後に HBV-DNA 濃度が 100 IU/mL を超えた場合」と定義）に合致した患者は、本剤＋化学療法群で 29 例中 3 例（10.3%）、リツキシマブ＋化学療法群で 53 例中 3 例（5.7%）に認められ、いずれも有害事象として報告された。また、本試験においていずれの群でも死亡例は認められなかった。

② 海外第Ⅲ相臨床試験（GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験]）

リツキシマブ治療抵抗性の濾胞性リンパ腫患者において、HBV の再活性化の定義（「治験薬投与開始後に HBV-DNA 濃度が 100 IU/mL を超えた場合」と定義）に合致した患者は、本剤＋ベンダムスチン群で 155 例中 1 例、ベンダムスチン群で 163 例中 2 例に認められ、有害事象として報告されたのはベンダムスチン群の 1 例であった。また、本試験においていずれの群でも死亡例は認められなかった。

〈CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

〈B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現状況（有害事象）〉

① 海外第Ⅲ相臨床試験（ELEVATE-TN 試験）

B 型肝炎再活性化の発現は本剤＋アカラブルチニブ群で 178 例中 2 例（1.1%）に認められ、アカラブルチニブ群では認められなかった。また、本試験においていずれの群でも死亡例は認められなかった。

② 国内第Ⅰ相臨床試験（D8220C00001 試験）

本試験において B 型肝炎再活性化の発現は認められなかった。

11.1.7 進行性多巣性白質脳症

意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害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により鑑別評価を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。PML と診断された場合は、以降本剤を再投与しないこと。

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

国際共同第Ⅲ相臨床試験（BO21223 試験 [GALLIUM 試験]）及び海外第Ⅲ相臨床試験（GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験]）において、進行性多巣性白質脳症（PML）は認められなかった。

なお、上記以外の海外臨床試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験；BO21005 試験（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者（以下、DLBCL）対象）、海外第Ⅰb 相臨床試験；BO21000 試験（再発・治療抵抗性又は未治療 FL 患者対象）、海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験；GO29365

試験（再発・治療抵抗性 FL 又は DLBCL 患者対象）、海外第Ⅲb 相臨床試験；MO28543 試験（慢性リンパ性白血病患者対象）において、PML が各 1 例認められた。

〈CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

海外第Ⅲ相臨床試験（ELEVATE-TN 試験）において PML は本剤＋アカラブルチニブ群で 178 例中 1 例（0.6%）に認められ、アカラブルチニブ群では認められなかった。また、本試験において死亡例は認められなかった。

国内第Ⅰ相臨床試験（D8220C00001 試験）において、PML は認められなかった。

11.1.8 心障害

心障害は infusion reaction の一部として起こる場合がある。異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

＜心障害の発現状況（有害事象）＞

① 国際共同第Ⅲ相臨床試験（BO21223 試験 [GALLIUM 試験]）

心障害*は、本剤＋化学療法群で 595 例中 78 例（13.1%）、リツキシマブ＋化学療法群で 597 例中 58 例（9.7%）に認められた。心障害による死亡例は、本剤＋化学療法群で 595 例中 2 例（0.3%）、リツキシマブ＋化学療法群で 597 例中 2 例（0.3%）に認められた。本剤併用群の死亡例の事象名は、いずれも心原性ショックであった。

投与群	本剤＋化学療法群	リツキシマブ＋化学療法群
安全性評価対象例数	595	597
全 Grade	78(13.1%)	58(9.7%)
Grade 3	16(2.7%)	11(1.8%)
Grade 4	4(0.7%)	4(0.7%)
Grade 5	2(0.3%)	2(0.3%)

*：MedDRA SOC 心臓障害を集計

有害事象の Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.18.1 に準拠
化学療法（CHOP 療法、又は CVP 療法、又はベンダムスチン療法）

② 海外第Ⅲ相臨床試験（GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験]）

心障害*は、本剤＋ベンダムスチン群で 155 例中 19 例（12.3%）、ベンダムスチン群で 163 例中 8 例（4.9%）に認められた。本試験においていずれの群でも死亡例は認められなかった。

投与群	本剤＋ベンダムスチン群	ベンダムスチン群
安全性評価対象例数	155	163
全 Grade	19(12.3%)	8(4.9%)
Grade 3	6(3.9%)	1(0.6%)
Grade 4	2(1.3%)	1(0.6%)
Grade 5	0	0

*：MedDRA SOC 心臓障害を集計

有害事象の Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.17.1 に準拠

〈CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

＜心障害の発現状況（有害事象）＞

① 海外第Ⅲ相臨床試験（ELEVATE-TN 試験）

心障害*は本剤＋アカラブルチニブ群で 178 例中 25 例（14.0%）、アカラブルチニブ群で 179 例中 25 例（14.0%）に認められた。本試験においていずれの群でも死亡例は認められなかった。

投与群	本剤＋アカラブルチニブ群	アカラブルチニブ群
安全性評価対象例数	178	179
全 Grade	25(14.0%)	25(14.0%)
Grade ≥3	8(4.5%)	9(5.0%)

*：MedDRA SOC 心臓障害を集計

有害事象の Grade は CTCAE ver.4.03 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.21.1 に準拠

② 国内第 I 相臨床試験 (D8220C00001 試験)

心障害*は本剤+アカラブルチニブ群で 10 例中 2 例 (20.0%) に認められ、本試験において死亡例は認められなかった。

投与群	本剤+アカラブルチニブ群
安全性評価対象例数	10
全 Grade	2(20.0%)
Grade ≥3	1(10.0%)

*：MedDRA SOC 心臓障害を集計

有害事象の Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.24.0 に準拠

11.1.9 消化管穿孔

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<CD20 陽性の濾胞性リンパ腫>

安全性評価対象例 759 例 (BO21223 試験 [GALLIUM 試験] 595 例、GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験] 164 例) において、消化管穿孔の副作用は 0.1% (1/759 例) に認められた。

(BO21223 試験 [GALLIUM 試験] と GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験] のデータカットオフの時期は、統合解析におけるデータカットオフの時期と異なるため、安全性評価対象例数は単純にこれら 2 試験を合算した例数とは一致しない。)

<消化管穿孔の発現状況 (有害事象) >

① 国際共同第 III 相臨床試験 (BO21223 試験 [GALLIUM 試験])

消化管穿孔*は、本剤+化学療法群で 595 例中 4 例 (0.7%)、リツキシマブ+化学療法群で 597 例中 3 例 (0.5%) に認められた。本試験においていずれの群でも死亡例は認められなかった。

投与群	本剤+化学療法群	リツキシマブ+化学療法群
安全性評価対象例数	595	597
全 Grade	4(0.7%)	3(0.5%)
Grade 3	2(0.3%)	0
Grade 4	1(0.2%)	0
Grade 5	0	0

*：MedDRA SMQ 消化管穿孔 (狭域) を集計

有害事象の Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.18.1 に準拠

化学療法 (CHOP 療法、又は CVP 療法、又はベンダムスチン療法)

② 海外第 III 相臨床試験 (GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験])

消化管穿孔*は、本剤+ベンダムスチン群で 155 例中 1 例 (0.6%) に認められ、ベンダムスチン群では認められなかった。本試験においていずれの群でも死亡例は認められなかった。

投与群	本剤+ベンダムスチン群	ベンダムスチン群
安全性評価対象例数	155	163
全 Grade	1(0.6%)	0
Grade 3	1(0.6%)	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0

*：MedDRA SMQ 消化管穿孔 (狭域) を集計

有害事象の Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.17.1 に準拠

<CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)>

<消化管穿孔の発現状況 (有害事象) >

- ① 海外第Ⅲ相臨床試験（ELEVATE-TN 試験）
本試験において消化管穿孔*は認められなかった。
*：MedDRA PT 消化管穿孔を集計
- ② 国内第Ⅰ相臨床試験（D8220C00001 試験）
本試験において消化管穿孔*は認められなかった。
*：MedDRA PT 消化管穿孔を集計

11.1.10 間質性肺疾患

異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施し、また、間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

<CD20 陽性の濾胞性リンパ腫>

安全性評価対象例 759 例（BO21223 試験 [GALLIUM 試験] 595 例、GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験] 164 例）において、間質性肺疾患の副作用は 0.4%（3/759 例）に認められた。

（BO21223 試験 [GALLIUM 試験] と GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験] のデータカットオフの時期は、統合解析におけるデータカットオフの時期と異なるため、安全性評価対象例数は単純にこれら 2 試験を合算した例数とは一致しない。）

<間質性肺疾患の発現状況（有害事象）>

- ① 国際共同第Ⅲ相臨床試験（BO21223 試験 [GALLIUM 試験]）
間質性肺疾患*は、本剤+化学療法群で 595 例中 9 例（1.5%）、リツキシマブ+化学療法群で 597 例中 8 例（1.3%）に認められた。本試験においていずれの群でも死亡例は認められなかった。

投与群	本剤+化学療法群	リツキシマブ+化学療法群
安全性評価対象例数	595	597
全 Grade	9(1.5%)	8(1.3%)
Grade 3	2(0.3%)	3(0.5%)
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0

*：MedDRA SMQ 間質性肺疾患（狭域）を集計
有害事象の Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.18.1 に準拠
化学療法（CHOP 療法、又は CVP 療法、又はベンダムスチン療法）

- ② 海外第Ⅲ相臨床試験（GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験]）
間質性肺疾患*は、本剤+ベンダムスチン群で 155 例中 1 例（0.6%）、ベンダムスチン群で 163 例中 2 例（1.2%）に認められた。本試験においていずれの群でも死亡例は認められなかった。

投与群	本剤+ベンダムスチン群	ベンダムスチン群
安全性評価対象例数	155	163
全 Grade	1(0.6%)	2(1.2%)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0

*：MedDRA SMQ 間質性肺疾患（狭域）を集計
有害事象の Grade は CTCAE ver.4.0 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.17.1 に準拠

<CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）>

<間質性肺疾患の発現状況（有害事象）>

- ① 海外第Ⅲ相臨床試験（ELEVATE-TN 試験）
間質性肺疾患*は本剤+アカラブルチニブ群で 178 例中 1 例（0.6%）、アカラブルチニブ群で 179 例中 2 例（1.1%）に認められた。本試験においていずれの群でも死亡例

は認められなかった。

投与群	本剤+アカラブルチニブ群	アカラブルチニブ群
安全性評価対象例数	178	179
全 Grade	1(0.6%)	2(1.1%)
Grade ≥ 3	0	0

* : MedDRA SMQ 間質性肺疾患 (狭域) を集計

有害事象の Grade は CTCAE ver.4.03 に、集計に用いた用語は MedDRA ver.21.1 に準拠

② 国内第 I 相臨床試験 (D8220C00001 試験)

本試験において間質性肺疾患*は認められなかった。

* : MedDRA SMQ 間質性肺疾患 (狭域) を集計

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	2%以上 10%未満	2%未満	頻度不明
皮膚		脱毛症、発疹、そう痒症、帯状疱疹、潮紅、紅斑、皮膚乾燥	蕁麻疹、多汗症、点状出血、皮膚炎、湿疹、寝汗	
眼			結膜炎、眼充血	
肝臓		ALT 上昇、AST 上昇		
血液		貧血、リンパ球数減少	静脈炎、血栓性静脈炎、静脈障害	リンパ節痛
消化器	悪心 (37.5%)、便秘、嘔吐、下痢	腹痛、口内炎、消化不良	口腔内潰瘍、口内乾燥、胃腸炎、歯周炎、痔核	大腸炎
循環器		低血圧、高血圧	頻脈、徐脈、動悸	
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛、咽頭異常感覚、低酸素症	鼻閉、鼻漏	
精神神経系	末梢性ニューロパチー、頭痛	味覚障害、錯感覚、浮動性めまい、不眠症	嗜眠、味覚異常、うつ病	
その他	疲労 (24.3%)、発熱、悪寒	食欲減退、関節痛、無力症、粘膜の炎症、倦怠感、胸部不快感、四肢痛、筋肉痛、挫傷、血中尿酸増加、浮腫	背部痛、腫脹、体重減少、胸痛、低カリウム血症、低 γ グロブリン血症、筋痙縮、頻尿、血中クレアチニン増加、疼痛、注射部位疼痛、糖尿病、排尿困難、尿失禁、骨痛	

<解説>

BO21223 試験 (GALLIUM 試験) と GAO4753g 試験 (GADOLIN 試験) と MO40597 試験 (GAZELLE 試験) の濾胞性リンパ腫患者及び ACE-CL-007 試験 (ELEVATE-TN 試験) と D8220C00001 試験の慢性リンパ性白血病患者を統合した副作用集計結果から記載した。また、海外からの報告で本剤に起因すると考えられたものも記載した。

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

<BO21223 試験 (GALLIUM 試験) と GAO4753g 試験 (GADOLIN 試験) と MO40597 試験 (GAZELLE 試験) の濾胞性リンパ腫患者を統合した副作用集計結果>

安全性評価対象例数：863 例 副作用発現例数：822 例 (95.2%)

	全Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%					
血液およびリンパ系障害	471	54.6					
無顆粒球症	1	0.1			1		
貧血	67	7.8	21	20	25	1	
播種性血管内凝固	2	0.2		2			
好酸球増加症	1	0.1	1				
発熱性好中球減少症	49	5.7		1	34	14	
顆粒球減少症	1	0.1				1	
白血球減少症	82	9.5	8	13	41	20	
リンパ球減少症	27	3.1	5	7	14	1	
骨髄抑制	4	0.5				4	
好中球減少症	388	45.0	10	29	131	218	
血小板減少症	99	11.5	19	24	36	20	
低グロブリン血症	1	0.1		1			
血液毒性	1	0.1		1			
骨髄機能不全	3	0.3			1	2	
血球減少症	1	0.1			1		
心臓障害	46	5.3					
急性心筋梗塞	1	0.1			1		
狭心症	2	0.2	2				
心房粗動	1	0.1			1		
第一度房室ブロック	1	0.1	1				
徐脈	4	0.5	1	2	1		
右脚ブロック	1	0.1	1				
心不全	3	0.3			2	1	
心筋炎	1	0.1	1				
動悸	8	0.9	5	3			
洞性徐脈	7	0.8	2	2	2	1	
洞性頻脈	5	0.6	1	3		1	
上室性期外収縮	1	0.1	1				
頻脈	12	1.4	3	9			
心室性期外収縮	2	0.2	2				
心室機能不全	1	0.1	1				
心血管不全	1	0.1	1				
耳および迷路障害	17	2.0					
耳の障害	1	0.1		1			
耳痛	1	0.1	1				
聴覚過敏	1	0.1	1				
耳鳴	1	0.1		1			
回転性めまい	6	0.7	4	2			
頭位性回転性めまい	1	0.1	1				
聴力低下	2	0.2	2				
耳そう痒症	4	0.5	3	1			
内分泌障害	6	0.7					
甲状腺機能低下症	1	0.1		1			
ステロイド離脱症候群	5	0.6	3	2			
眼障害	31	3.6					

	全Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%	例数				
眼瞼痙攣	1	0.1	1				
白内障	1	0.1			1		
結膜刺激	1	0.1	1				
ドライアイ	7	0.8	5	2			
眼脂	1	0.1	1				
眼痛	4	0.5	3	1			
眼部腫脹	1	0.1	1				
眼瞼浮腫	1	0.1	1				
流涙増加	3	0.3	3				
虚血性視神経症	1	0.1		1			
眼窩周囲浮腫	1	0.1	1				
ぶどう膜炎	1	0.1	1				
霧視	5	0.6	5				
視力障害	3	0.3	3				
眼の異物感	2	0.2		2			
眼そう痒症	2	0.2	1	1			
胃腸障害	545	63.2					
腹部不快感	12	1.4	10	2			
腹部膨満	7	0.8	4	2	1		
腹痛	29	3.4	17	10	2		
下腹部痛	1	0.1	1				
上腹部痛	29	3.4	20	8	1		
裂肛	2	0.2	1	1			
肛門潰瘍	1	0.1		1			
口角口唇炎	2	0.2	2				
アフタ性潰瘍	2	0.2	1	1			
呼気臭	1	0.1	1				
口唇炎	1	0.1	1				
便秘	154	17.8	109	43	2		
齲齒	1	0.1	1				
下痢	100	11.6	59	35	6		
口内乾燥	16	1.9	15	1			
消化不良	35	4.1	25	10			
嚥下障害	4	0.5	1	3			
腸炎	2	0.2		2			
おくび	1	0.1	1				
鼓腸	4	0.5	3	1			
胃出血	1	0.1					1
胃潰瘍	1	0.1		1			
胃炎	3	0.3	1	2			
胃食道逆流性疾患	8	0.9	2	6			
胃腸障害	1	0.1	1				
胃腸出血	1	0.1	1				
消化器痛	1	0.1	1				
歯肉痛	3	0.3	2	1			
舌炎	1	0.1	1				
舌痛	2	0.2	2				
痔核	3	0.3	3				
イレウス	2	0.2		2			
腸管穿孔	1	0.1			1		
口唇潰瘍	1	0.1			1		

	全Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%					
口腔内潰瘍形成	16	1.9	9	4	3		
悪心	370	42.9	243	118	8	1	
嚥下痛	4	0.5	2	2			
食道炎	2	0.2		1	1		
口腔粘膜疹	1	0.1		1			
口腔内痛	11	1.3	7	4			
腭炎	1	0.1		1			
肛門周囲痛	1	0.1	1				
流涎過多	2	0.2	2				
口内炎	51	5.9	37	14			
舌腫脹	1	0.1		1			
舌苔	1	0.1	1				
舌潰瘍	1	0.1		1			
歯痛	3	0.3	1	2			
上部消化管出血	1	0.1					1
嘔吐	139	16.1	83	50	6		
口腔知覚不全	1	0.1	1				
下部消化管出血	1	0.1			1		
排便困難	1	0.1	1				
口腔そう痒症	1	0.1		1			
痔出血	1	0.1		1			
口の錯感覚	4	0.5	4				
口腔粘膜紅斑	1	0.1	1				
胃腸音異常	1	0.1	1				
歯周の炎症	1	0.1		1			
口腔腫脹	1	0.1	1				
歯の知覚過敏	1	0.1	1				
一般・全身障害および投与部位の状態	491	56.9					
無力症	36	4.2	22	14			
胸部不快感	31	3.6	16	13	2		
胸痛	7	0.8	7				
悪寒	107	12.4	59	44	4		
死亡	1	0.1					1
不快感	4	0.5	4				
溢出	3	0.3	1	2			
顔面浮腫	3	0.3	3				
疲労	232	26.9	155	71	6		
異常感	2	0.2	2				
冷感	7	0.8	6	1			
熱感	10	1.2	3	5	2		
高体温症	2	0.2	1	1			
インフルエンザ様疾患	11	1.3	11				
注射部位線維症	1	0.1	1				
注射部位硬結	1	0.1	1				
注射部位疼痛	4	0.5	3	1			
注射部位そう痒感	1	0.1		1			
注射部位反応	6	0.7	4	2			
倦怠感	35	4.1	29	6			
粘膜乾燥	3	0.3	3				
粘膜の炎症	38	4.4	27	9	2		
浮腫	6	0.7	6				

	全Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%	例数				
末梢性浮腫	11	1.3	10	1			
疼痛	8	0.9	6	2			
発熱	147	17.0	95	46	4	2	
苦悶感	1	0.1	1				
腫脹	3	0.3	3				
顔面腫脹	1	0.1	1				
圧痛	1	0.1		1			
口渇	2	0.2	2				
腋窩痛	1	0.1	1				
末梢腫脹	7	0.8	5	2			
全身健康状態悪化	3	0.3	1		2		
体調不良	1	0.1		1			
カテーテル留置部位紅斑	1	0.1	1				
カテーテル留置部位疼痛	2	0.2	2				
カテーテル留置部位静脈炎	1	0.1	1				
注入部位疼痛	5	0.6	5				
注入部位反応	1	0.1		1			
早期満腹	2	0.2	2				
異物感	3	0.3		2	1		
非心臓性胸痛	5	0.6	3	1	1		
注入部位血管外漏出	3	0.3	2	1			
カテーテル留置部位腫脹	1	0.1	1				
肝胆道系障害	12	1.4					
胆嚢炎	1	0.1		1			
胆汁うっ滞	1	0.1			1		
肝機能異常	2	0.2		1	1		
脂肪肝	2	0.2	2				
急性肝炎	1	0.1				1	
高ビリルビン血症	1	0.1	1				
肝障害	2	0.2	1	1			
薬物性肝障害	2	0.2			1	1	
免疫系障害	21	2.4					
アナフィラキシー反応	1	0.1				1	
過敏症	6	0.7	4	2			
低γグロブリン血症	11	1.3	1	9	1		
サルコイドーシス	1	0.1	1				
サイトカイン放出症候群	1	0.1		1			
造影剤アレルギー	1	0.1	1				
感染症および寄生虫症	295	34.2					
急性副鼻腔炎	2	0.2		2			
菌血症	1	0.1			1		
細菌性膣症	1	0.1	1				
細気管支炎	2	0.2		2			
気管支炎	24	2.8	3	19	2		
蜂巣炎	4	0.5		4			
慢性副鼻腔炎	4	0.5		2	2		
結膜炎	9	1.0	3	6			
膀胱炎	6	0.7	2	3	1		
サイトメガロウイルス感染	3	0.3		2	1		
感染性下痢	1	0.1			1		
憩室炎	1	0.1		1			

	全Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%	例数				
耳感染	3	0.3		3			
眼内炎	1	0.1			1		
眼感染	1	0.1		1			
毛包炎	4	0.5	3	1			
真菌感染	1	0.1		1			
せつ	2	0.2		2			
胃腸炎	4	0.5	3		1		
消化管感染	2	0.2	1	1			
陰部ヘルペス	1	0.1	1				
歯肉炎	6	0.7	1	5			
単純ヘルペス	3	0.3		3			
帯状疱疹	41	4.8	3	35	3		
麦粒腫	1	0.1	1				
感染	8	0.9	2	3	3		
インフルエンザ	5	0.6	4		1		
喉頭炎	1	0.1	1				
限局性感染	1	0.1		1			
下気道感染	20	2.3	2	14	4		
鼻膿瘍	1	0.1		1			
上咽頭炎	30	3.5	12	18			
食道カンジダ症	1	0.1	1				
臍炎	1	0.1	1				
爪真菌症	1	0.1		1			
口腔カンジダ症	15	1.7	6	9			
中耳炎	2	0.2		2			
骨盤膿瘍	1	0.1			1		
歯周炎	2	0.2		2			
扁桃周囲膿瘍	1	0.1			1		
百日咳	1	0.1		1			
咽頭炎	11	1.3	6	5			
肺炎	38	4.4	1	15	19	2	1
ヘモフィルス性肺炎	1	0.1		1			
シュードモナス性肺炎	1	0.1		1			
肺真菌症	1	0.1		1			
鼻炎	11	1.3	8	3			
敗血症	7	0.8			2	5	
副鼻腔炎	29	3.4	5	23	1		
皮膚感染	1	0.1	1				
股部白癬	1	0.1	1				
扁桃炎	1	0.1	1				
結核	1	0.1			1		
上気道感染	45	5.2	11	33	1		
尿路感染	25	2.9	4	16	5		
膣感染	6	0.7	1	5			
水痘	1	0.1		1			
ウイルス感染	1	0.1	1				
外陰部炎	1	0.1	1				
外陰部膣カンジダ症	4	0.5	2	2			
口腔感染	1	0.1		1			
尿路性敗血症	2	0.2			2		
歯感染	3	0.3		1	2		

	全Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%					
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1	0.1			1		
副鼻腔気管支炎	2	0.2		2			
好中球減少性敗血症	1	0.1				1	
単径部感染	1	0.1		1			
ブドウ球菌性菌血症	1	0.1					1
アデノイド咽頭炎	1	0.1		1			
カンピロバクター感染	1	0.1		1			
ウイルス性筋炎	2	0.2		1		1	
熱性感染症	1	0.1		1			
歯肉膿瘍	1	0.1		1			
注入部位感染	1	0.1	1				
癩風	1	0.1		1			
カテーテル留置部位感染	1	0.1		1			
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1	0.1			1		
眼窩周囲蜂巣炎	1	0.1		1			
ブドウ球菌感染	3	0.3	1		1	1	
サイトメガロウイルス感染再燃	1	0.1		1			
真菌性副鼻腔炎	1	0.1			1		
B型肝炎再活性化	2	0.2	2				
感染性腸炎	1	0.1	1				
ウイルス血症	1	0.1		1			
好中球減少性感染	1	0.1			1		
細菌性副鼻腔炎	1	0.1			1		
白癬感染	1	0.1		1			
細菌感染	1	0.1		1			
細菌性肺炎	1	0.1		1			
大腸菌感染	1	0.1			1		
爪感染	2	0.2		1	1		
口腔真菌感染	1	0.1	1				
ライノウイルス感染	1	0.1			1		
気道感染	17	2.0	2	13	2		
外陰腔真菌感染	2	0.2	1	1			
細菌性扁桃炎	1	0.1		1			
口唇感染	3	0.3	2	1			
粘膜感染	2	0.2	1	1			
末梢神経感染	1	0.1		1			
ブドウ球菌皮膚感染	1	0.1		1			
口腔ヘルペス	24	2.8	14	10			
ウイルス性消化管感染	1	0.1		1			
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2	0.2		1	1		
眼部単純ヘルペス	1	0.1		1			
カンジダ感染	2	0.2		2			
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1	0.1		1			
血管デバイス感染	2	0.2		1	1		
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	2	0.2			2		
傷害、中毒および処置合併症	524	60.7					
転倒	1	0.1		1			
骨折	1	0.1		1			
挫傷	2	0.2	2				
注入に伴う反応	523	60.6	192	270	50	11	
四肢損傷	1	0.1		1			

	全Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%	例数				
臨床検査	90	10.4					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28	3.2	18	8	2		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19	2.2	14	4	1		
β 2ミクログロブリン増加	3	0.3	3				
血中ビリルビン増加	7	0.8	6	1			
血中コレステロール増加	1	0.1	1				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.1	1				
血中クレアチニン減少	1	0.1	1				
血中クレアチニン増加	7	0.8	6	1			
血中乳酸脱水素酵素増加	4	0.5	4				
血圧上昇	2	0.2		1	1		
血中尿酸増加	2	0.2	2				
体温上昇	10	1.2	7	3			
C-反応性蛋白増加	3	0.3	1	2			
心電図QT延長	1	0.1	1				
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	0.8	3	2	2		
免疫グロブリン増加	1	0.1		1			
国際標準比増加	2	0.2	1		1		
好中球数減少	1	0.1				1	
好中球数増加	1	0.1			1		
酸素飽和度低下	2	0.2		2			
体重減少	15	1.7	9	5	1		
体重増加	1	0.1	1				
駆出率減少	1	0.1			1		
Bリンパ球数減少	1	0.1		1			
サイトメガロウイルス検査陽性	2	0.2	1	1			
トランスアミナーゼ上昇	1	0.1			1		
血中アルカリホスファターゼ増加	6	0.7	5	1			
胃内pH低下	1	0.1	1				
ECOGパフォーマンスステータス悪化	1	0.1			1		
腹腔内圧上昇	1	0.1	1				
レンサ球菌検査陽性	1	0.1			1		
レスピロウイルス検査陽性	1	0.1			1		
肝機能検査値上昇	1	0.1	1				
代謝および栄養障害	133	15.4					
脱水	3	0.3		1	1		1
糖尿病	7	0.8	1	5	1		
水分過負荷	1	0.1		1			
体液貯留	2	0.2	2				
高血糖	6	0.7	1	4	1		
高カリウム血症	2	0.2	1	1			
高ナトリウム血症	1	0.1	1				
高トリグリセリド血症	1	0.1		1			
高尿酸血症	16	1.9	14	1		1	
低カルシウム血症	1	0.1		1			
低血糖	1	0.1			1		
低カリウム血症	12	1.4	9	2	1		
低マグネシウム血症	5	0.6	4	1			
低ナトリウム血症	5	0.6	2		2	1	
低リン酸血症	7	0.8	2	3	2		

	全Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%					
腫瘍崩壊症候群	7	0.8			6	1	
食欲減退	78	9.0	61	16	1		
中心性肥満	1	0.1	1				
2型糖尿病	1	0.1		1			
筋骨格系および結合組織障害	124	14.4					
関節痛	36	4.2	28	8			
関節炎	2	0.2	1	1			
反応性関節炎	1	0.1	1				
関節障害	2	0.2	2				
背部痛	16	1.9	9	6	1		
骨痛	2	0.2	2				
筋膜炎	1	0.1	1				
側腹部痛	1	0.1		1			
痛風性関節炎	1	0.1		1			
関節滲出液	1	0.1			1		
関節硬直	2	0.2	1	1			
関節腫脹	2	0.2	2				
筋痙縮	10	1.2	6	4			
筋力低下	7	0.8	6	1			
筋骨格痛	2	0.2	2				
筋肉痛	23	2.7	20	3			
ミオパチー	1	0.1		1			
筋炎	1	0.1		1			
頸部痛	4	0.5	2	2			
四肢痛	25	2.9	18	7			
顎痛	6	0.7	6				
関節周囲炎	1	0.1	1				
リウマチ性多発筋痛	1	0.1		1			
腱炎	1	0.1		1			
腱鞘炎	1	0.1		1			
弾発指	1	0.1	1				
骨減少症	1	0.1		1			
筋緊張	1	0.1		1			
筋骨格系胸痛	1	0.1	1				
筋骨格硬直	1	0.1	1				
血清反応陰性関節炎	1	0.1		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)	17	2.0					
急性リンパ性白血病	1	0.1					1
急性骨髄性白血病	3	0.3				1	2
結腸腺癌	1	0.1		1			
基底細胞癌	1	0.1		1			
皮膚良性新生物	1	0.1	1				
乳癌	1	0.1			1		
ホジキン病	1	0.1				1	
骨髄異形成症候群	3	0.3				2	1
脂漏性角化症	1	0.1		1			
腫瘍フレア	3	0.3	3				
腫瘍疼痛	1	0.1	1				
良性新生物	1	0.1	1				
神経系障害	321	37.2					

	全Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%	例数				
味覚消失	4	0.5	4				
無嗅覚	1	0.1	1				
灼熱感	2	0.2	1	1			
意識レベルの低下	1	0.1		1			
注意力障害	5	0.6	4	1			
浮動性めまい	33	3.8	25	8			
労作性めまい	1	0.1		1			
体位性めまい	2	0.2	2				
異常感覚	4	0.5	3	1			
味覚不全	32	3.7	30	2			
頭痛	83	9.6	65	17	1		
半盲	1	0.1		1			
知覚過敏	2	0.2	2				
感覚鈍麻	21	2.4	19	2			
味覚減退	2	0.2	1	1			
嗜眠	15	1.7	11	4			
意識消失	1	0.1		1			
記憶障害	8	0.9	7	1			
神経痛	2	0.2		2			
末梢性ニューロパチー	60	7.0	48	12			
錯感覚	42	4.9	31	10	1		
麻痺	1	0.1	1				
嗅覚錯誤	2	0.2	2				
末梢性運動ニューロパチー	1	0.1	1				
末梢性感覚ニューロパチー	53	6.1	40	10	3		
多発ニューロパチー	17	2.0	7	9	1		
ヘルペス後神経痛	1	0.1		1			
失神寸前の状態	3	0.3		2	1		
感覚障害	3	0.3	3				
失神	3	0.3		2	1		
一過性脳虚血発作	1	0.1	1				
振戦	5	0.6	4	1			
肋間神経痛	1	0.1		1			
認知障害	3	0.3	3				
下肢静止不能症候群	3	0.3	3				
迷走神経障害	1	0.1		1			
味覚障害	29	3.4	27	2			
精神障害	59	6.8					
攻撃性	1	0.1		1			
激越	2	0.2	2				
不安	3	0.3	2	1			
無感情	1	0.1	1				
錯乱状態	2	0.2		1	1		
うつ病	1	0.1		1			
遺尿	1	0.1	1				
不眠症	41	4.8	30	9	2		
易刺激性	2	0.2	2				
リビドー減退	1	0.1	1				
気分変化	1	0.1		1			
気分動揺	3	0.3	2	1			
落ち着きのなさ	2	0.2	2				

	全Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%	例数				
涙ぐむ	1	0.1	1				
感情不安定	1	0.1	1				
精神病性障害	1	0.1				1	
持続性抑うつ障害	1	0.1	1				
離人感・現実感消失障害	1	0.1	1				
腎および尿路障害	24	2.8					
出血性膀胱炎	1	0.1		1			
排尿困難	4	0.5	3	1			
血尿	1	0.1	1				
尿意切迫	2	0.2	1	1			
夜間頻尿	3	0.3	2	1			
頻尿	8	0.9	7	1			
腎不全	1	0.1	1				
有痛性排尿困難	1	0.1		1			
尿失禁	3	0.3	2	1			
尿閉	1	0.1		1			
尿路痛	1	0.1	1				
腹圧性尿失禁	1	0.1	1				
急性腎障害	1	0.1		1			
生殖系および乳房障害	23	2.7					
無月経	4	0.5	2	1	1		
亀頭包皮炎	1	0.1		1			
良性前立腺肥大症	1	0.1		1			
乳房痛	1	0.1	1				
子宮頸管分泌	1	0.1		1			
月経困難症	1	0.1	1				
女性化乳房	1	0.1	1				
閉経期症状	2	0.2		2			
不規則月経	3	0.3	2		1		
乳頭痛	1	0.1	1				
骨盤痛	1	0.1	1				
前立腺炎	1	0.1		1			
膣分泌物	2	0.2		2			
膣出血	1	0.1	1				
外陰膣乾燥	1	0.1		1			
外陰膣そう痒症	1	0.1	1				
勃起不全	2	0.2	1	1			
外陰膣痛	1	0.1	1				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	211	24.4					
急性呼吸窮迫症候群	1	0.1			1		
慢性気管支炎	1	0.1		1			
気管支痙攣	4	0.5		1	1	2	
慢性閉塞性肺疾患	1	0.1		1			
咳嗽	50	5.8	24	25	1		
咽喉乾燥	1	0.1		1			
発声障害	3	0.3	3				
呼吸困難	72	8.3	28	29	14	1	
労作性呼吸困難	5	0.6	4	1			
鼻出血	4	0.5	3	1			
しゃっくり	4	0.5	3	1			
低酸素症	19	2.2		12	7		

	全Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%					
間質性肺疾患	2	0.2			2		
肺硬化	1	0.1		1			
肺障害	2	0.2	1	1			
鼻閉	11	1.3	9	2			
鼻閉塞	1	0.1		1			
鼻茸	1	0.1		1			
閉塞性細気管支炎	1	0.1		1			
咽頭浮腫	1	0.1			1		
胸水	3	0.3		1	1	1	
胸膜炎	1	0.1		1			
胸膜痛	1	0.1		1			
肺臓炎	1	0.1		1			
湿性咳嗽	9	1.0	2	7			
肺塞栓症	3	0.3			1	2	
呼吸性アルカローシス	1	0.1	1				
アレルギー性鼻炎	2	0.2		2			
鼻漏	8	0.9	7	1			
副鼻腔痛	1	0.1	1				
くしゃみ	1	0.1		1			
変色痰	2	0.2	1	1			
頻呼吸	1	0.1	1				
咽喉刺激感	22	2.5	13	9			
咽喉絞扼感	5	0.6	2	3			
喘鳴	5	0.6		5			
上気道の炎症	2	0.2		2			
副鼻腔不快感	1	0.1		1			
咽頭紅斑	1	0.1		1			
咽頭知覚不全	1	0.1		1			
口腔咽頭痛	1	0.1	1				
口腔咽頭痛	32	3.7	21	10	1		
急性肺損傷	1	0.1					1
上気道咳症候群	3	0.3	1	2			
咽頭異常感覚	3	0.3	3				
皮膚および皮下組織障害	269	31.2					
ざ瘡	1	0.1	1				
脱毛症	98	11.4	48	50			
冷汗	3	0.3	2		1		
皮膚囊腫	1	0.1	1				
皮膚炎	3	0.3	2	1			
ざ瘡様皮膚炎	4	0.5	3	1			
アレルギー性皮膚炎	1	0.1	1				
全身性剥脱性皮膚炎	2	0.2		1	1		
薬疹	2	0.2	1	1			
皮膚乾燥	19	2.2	16	3			
湿疹	6	0.7	4	2			
紅斑	21	2.4	14	4	3		
多形紅斑	1	0.1		1			
結節性紅斑	1	0.1		1			
多汗症	15	1.7	11	3	1		
過角化	2	0.2	2				
爪の障害	1	0.1	1				

	全Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%					
寝汗	2	0.2	2				
皮膚疼痛	3	0.3	2	1			
丘疹	1	0.1		1			
点状出血	1	0.1	1				
光線過敏性反応	1	0.1	1				
痒疹	1	0.1	1				
そう痒症	57	6.6	30	25	2		
乾癬	2	0.2		2			
発疹	63	7.3	39	21	3		
斑状皮疹	2	0.2		1	1		
斑状丘疹状皮疹	4	0.5	2	2			
丘疹性皮疹	1	0.1	1				
そう痒性皮疹	4	0.5	3	1			
酒さ	1	0.1		1			
脂漏性皮膚炎	2	0.2		2			
皮膚萎縮	1	0.1	1				
皮膚剥脱	4	0.5	3	1			
皮膚脆弱性	1	0.1	1				
皮膚病変	1	0.1	1				
蕁麻疹	14	1.6	1	12	1		
黄色皮膚	2	0.2	2				
皮膚腫脹	1	0.1	1				
色素沈着障害	1	0.1	1				
爪線状隆起	1	0.1	1				
皮膚局面	1	0.1	1				
血管障害	171	19.8					
循環虚脱	1	0.1		1			
チアノーゼ	1	0.1	1				
潮紅	41	4.8	22	17	2		
高血圧	24	2.8	6	9	9		
高血圧クリーゼ	1	0.1				1	
低血圧	49	5.7	19	21	7	2	
起立性低血圧	1	0.1	1				
末梢冷感	3	0.3	2	1			
静脈炎	18	2.1	9	9			
血栓性静脈炎	7	0.8	3	4			
表在性血栓性静脈炎	4	0.5	3	1			
血管痛	5	0.6	5				
血管炎	8	0.9	6	2			
静脈障害	8	0.9	8				
静脈狭窄	1	0.1	1				
静脈穿刺不良	2	0.2		2			
深部静脈血栓症	1	0.1		1			
静脈硬化症	1	0.1	1				
ほてり	21	2.4	14	7			

GradeはCTCAE ver.4.0に、集計に用いた用語はMedDRA ver.18.1に準拠
BO21223試験（GALLIUM試験）：データカットオフ日 2016年1月31日
GAO4753g試験（GADOLIN試験）：データカットオフ日 2014年9月1日
MO40597試験（GAZELLE試験）：データカットオフ日 2020年12月3日

<ACE-CL-007 試験 (ELEVATE-TN 試験) と D8220C00001 試験の慢性リンパ性白血病患者を統合した副作用集計結果>

安全性評価対象例数：187 例 副作用発現例数：152 例 (81.3%)

	全Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%					
血液およびリンパ系障害	69	36.9					
貧血	12	6.4	3	4	4	1	
発熱性好中球減少症	3	1.6			1	2	
溶血性貧血	1	0.5			1		
内出血発生の増加傾向	2	1.1	2				
白血球増加症	1	0.5			1		
白血球減少症	1	0.5			1		
好中球減少症	50	26.7	2	1	17	30	
血小板減少症	21	11.2	4	3	10	4	
心臓障害	10	5.3					
急性心筋梗塞	1	0.5			1		
狭心症	4	2.1	1	2	1		
不安定狭心症	1	0.5			1		
心房細動	2	1.1	1	1			
左室不全	1	0.5		1			
心筋梗塞	1	0.5			1		
動悸	1	0.5	1				
心嚢液貯留	1	0.5			1		
心膜炎	1	0.5				1	
頻脈	2	1.1		2			
心室性期外収縮	1	0.5	1				
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.5					
汗孔角化症	1	0.5		1			
耳および迷路障害	3	1.6					
耳出血	1	0.5	1				
回転性めまい	1	0.5	1				
鼓室内出血	1	0.5	1				
内分泌障害	1	0.5					
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	0.5		1			
眼障害	3	1.6					
結膜出血	1	0.5	1				
眼脂	1	0.5		1			
眼充血	1	0.5		1			
霧視	1	0.5	1				
視力障害	1	0.5	1				
眼そう痒症	1	0.5		1			
胃腸障害	70	37.4					
腹部不快感	2	1.1	2				
腹部膨満	2	1.1	1	1			
腹痛	4	2.1	2	2			
下腹部痛	1	0.5	1				
上腹部痛	4	2.1	2	1	1		
裂肛	1	0.5			1		
腹水	1	0.5		1			
便秘	4	2.1	2	2			
下痢	41	21.9	30	6	5		
憩室	1	0.5			1		
口内乾燥	2	1.1	2				
消化不良	4	2.1	3	1			

	全Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%	例数				
嚥下障害	1	0.5		1			
鼓腸	2	1.1	1	1			
びらん性胃炎	1	0.5		1			
胃腸障害	1	0.5			1		
胃腸出血	1	0.5			1		
歯肉出血	2	1.1	2				
吐血	1	0.5			1		
メレナ	2	1.1	1	1			
口腔内潰瘍形成	3	1.6	2	1			
悪心	25	13.4	12	13			
口腔粘膜水疱形成	2	1.1	2				
口腔粘膜疹	1	0.5	1				
肛門周囲痛	1	0.5			1		
直腸出血	1	0.5	1				
口内炎	3	1.6	1	2			
嘔吐	10	5.3	6	3	1		
腹壁血腫	1	0.5	1				
口腔血性水疱	2	1.1	1	1			
閉塞性膵炎	1	0.5			1		
一般・全身障害および投与部位の状態	47	25.1					
無力症	7	3.7	7				
胸部不快感	1	0.5		1			
悪寒	13	7.0	9	4			
疲労	22	11.8	8	12	2		
インフルエンザ様疾患	3	1.6	2	1			
粘膜の炎症	1	0.5		1			
末梢性浮腫	3	1.6	3				
疼痛	2	1.1	1	1			
発熱	12	6.4	8	4			
腋窩痛	1	0.5	1				
血管穿刺部位内出血	1	0.5	1				
肝胆道系障害	2	1.1					
胆管炎	1	0.5			1		
胆石症	1	0.5			1		
中毒性肝炎	1	0.5			1		
免疫系障害	1	0.5					
低γグロブリン血症	1	0.5		1			
感染症および寄生虫症	35	18.7					
菌血症	1	0.5		1			
気管支炎	2	1.1		2			
蜂巣炎	3	1.6		1	2		
結膜炎	1	0.5		1			
ウイルス性結膜炎	1	0.5			1		
眼感染	2	1.1		2			
皮膚真菌感染	2	1.1	1	1			
せつ	1	0.5		1			
帯状疱疹	3	1.6		1	2		
下気道感染	3	1.6	1	2			
上咽頭炎	2	1.1	1	1			
食道カンジダ症	1	0.5	1				
口腔カンジダ症	2	1.1		2			
肺炎	7	3.7		4	2	1	

	全Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%					
レンサ球菌性肺炎	1	0.5			1		
進行性多巣性白質脳症	1	0.5			1		
副鼻腔炎	3	1.6		3			
皮膚感染	1	0.5		1			
上気道感染	5	2.7		5			
尿路感染	3	1.6		2	1		
ウイルス感染	1	0.5	1				
好中球減少性敗血症	1	0.5			1		
峯径部感染	1	0.5			1		
B型肝炎再活性化	2	1.1		2			
ヘモフィルス感染	1	0.5	1				
爪感染	1	0.5	1				
RSウイルス感染	1	0.5			1		
肛門感染	1	0.5		1			
ウイルス性気道感染	1	0.5	1				
気道感染	3	1.6		3			
細菌性下気道感染	1	0.5		1			
口腔ヘルペス	2	1.1	1	1			
細菌性消化管感染	1	0.5	1				
鼻ヘルペス	1	0.5		1			
消化管内細菌過剰増殖	1	0.5		1			
傷害、中毒および処置合併症	48	25.7					
角膜擦過傷	1	0.5		1			
硬膜下出血	1	0.5		1			
挫傷	27	14.4	23	4			
注入に伴う反応	24	12.8	5	15	2	2	
臨床検査	26	13.9					
アラニンアミノトランスフェラーゼ	1	0.5	1				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	3.2	2	1	3		
アミラーゼ増加	1	0.5	1				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	3.2	4		2		
血中ビリルビン増加	3	1.6	2		1		
血中クレアチニン増加	5	2.7	5				
血中フィブリノゲン減少	1	0.5		1			
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.5	1				
血中尿酸増加	2	1.1	1			1	
体温上昇	1	0.5	1				
C-反応性蛋白増加	1	0.5			1		
心電図異常	1	0.5		1			
心拍数不整	1	0.5	1				
リパーゼ増加	1	0.5				1	
好中球数減少	5	2.7		3	1	1	
血小板数減少	6	3.2	3	1	2		
白血球数減少	1	0.5		1			
トランスアミナーゼ上昇	1	0.5			1		
血中アルカリホスファターゼ増加	2	1.1	2				
代謝および栄養障害	18	9.6					
脱水	1	0.5	1				
高カリウム血症	1	0.5			1		
高尿酸血症	4	2.1	2		2		
低カルシウム血症	1	0.5	1				
低カリウム血症	1	0.5	1				

	全Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%					
低リン血症	1	0.5		1			
腫瘍崩壊症候群	3	1.6		1	2		
食欲減退	6	3.2	4	2			
筋骨格系および結合組織障害	26	13.9					
関節痛	12	6.4	9	2	1		
背部痛	3	1.6		3			
側腹部痛	1	0.5		1			
関節腫脹	1	0.5	1				
筋痙縮	2	1.1	2				
筋攣縮	1	0.5	1				
筋力低下	3	1.6	2	1			
筋肉痛	5	2.7	5				
頸部痛	1	0.5	1				
四肢痛	6	3.2	5	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)	4	2.1					
基底扁平上皮癌	1	0.5		1			
膀胱移行上皮癌	1	0.5		1			
扁平上皮癌	1	0.5	1				
腫瘍疼痛	1	0.5		1			
神経系障害	53	28.3					
健忘	1	0.5	1				
浮動性めまい	14	7.5	13	1			
味覚不全	1	0.5	1				
頭痛	46	24.6	30	14	2		
失神	1	0.5			1		
振戦	2	1.1	2				
味覚障害	1	0.5	1				
精神障害	3	1.6					
不眠症	3	1.6	2	1			
腎および尿路障害	5	2.7					
排尿困難	2	1.1	2				
血尿	1	0.5	1				
尿意切迫	1	0.5	1				
頻尿	2	1.1	1	1			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21	11.2					
慢性気管支炎	1	0.5		1			
気管支痙攣	1	0.5		1			
慢性閉塞性肺疾患	1	0.5		1			
咳嗽	6	3.2	2	4			
発声障害	2	1.1	2				
呼吸困難	3	1.6		3			
労作性呼吸困難	1	0.5	1				
鼻出血	5	2.7	5				
低酸素症	3	1.6	2		1		
鼻閉	1	0.5	1				
肺臓炎	1	0.5	1				
湿性咳嗽	2	1.1	2				
口腔咽頭痛	1	0.5	1				
上気道咳症候群	1	0.5	1				
皮膚および皮下組織障害	48	25.7					
ざ瘡	1	0.5		1			
光線角化症	1	0.5		1			

	全Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%					
脱毛症	3	1.6	3				
血性水疱	1	0.5	1				
皮膚乾燥	3	1.6	3				
斑状出血	3	1.6	3				
紅斑	6	3.2	5	1			
点状出血	11	5.9	11				
そう痒症	3	1.6	2		1		
乾癬	1	0.5		1			
紫斑	3	1.6	2	1			
発疹	12	6.4	7	3	2		
紅斑性皮疹	3	1.6	2	1			
毛孔性皮疹	1	0.5		1			
斑状皮疹	3	1.6	3				
斑状丘疹状皮疹	7	3.7	4	1	2		
丘疹性皮疹	1	0.5	1				
そう痒性皮疹	1	0.5		1			
皮膚変色	2	1.1	2				
皮膚病変	1	0.5	1				
蕁麻疹	2	1.1	1	1			
爪破損	2	1.1	2				
血管障害	15	8.0					
潮紅	2	1.1	1	1			
血腫	5	2.7	3	2			
高血圧	2	1.1			2		
高血圧クリーゼ	1	0.5		1			
低血圧	7	3.7	3	3	1		
ほてり	1	0.5		1			

GradeはCTCAE ver.4.03に、集計に用いた用語はMedDRA ver. 24.0に準拠

ELEVATE-TN試験：データカットオフ日 2019年2月8日

D8220C00001試験：データカットオフ日 2021年7月19日

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 本剤の投与時にはバイアルから必要量を抜き取り、日局生理食塩液で希釈して以下の総液量とすること。希釈液として日局生理食塩液以外は使用しないこと。

1回投与量	抜き取り量	希釈後の総液量
100mg	4mL	100mL
900mg	36mL	250mL
1000mg	40mL	250mL

14.1.2 調製時は静かに転倒混和すること。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.1.4 やむを得ず、調製後速やかに使用せず希釈液を保存する場合は、2～8℃で保存し、調製の翌日までに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他剤との混注をしないこと。

14.2.2 0.2又は0.22 μ mのインラインフィルターを使用すること。

<解説>

本剤の用法及び用量、組成・性状等に基づき設定した。

14.1.1 海外第I/II相試験（第II相試験部分）（BO20999試験）、国際共同第III相臨床試験（BO21223試験[GALLIUM試験]）、海外第III相臨床試験（GAO4753g試験[GADOLIN試験]）、国内第I相臨床試験（JO21900試験）及び海外第III相臨床試験（ACE-CL-007試験[ELEVATE-TN試験]）に基づき、表に示す通り希釈用量について記載した。希釈には日局生理食塩液を使用すること。他の希釈液を用いた場合、製剤の安定性及び安全性に問題が生じる可能性がある。

14.1.3 安定性及び無菌性の維持の観点から、用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.1.4 製剤の安定性、無菌性の観点より遵守すること。
「VI-7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照

14.2.2 本剤は蛋白微粒子を認めることがあるので、本剤投与時には孔径0.2又は0.22 μ mのインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製又はポリスルホン製）を通して投与すること。

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>

本剤の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

(2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

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³⁸⁾

試験項目	試験系	投与期間 /投与方法	投与量 (mg/kg/週)	結果
中枢神経系				
一般状態	カニクイザル 雌雄各 3~5 例/群	13 週間 静脈内投与	0、10、30、100	影響なし。
一般状態 神経行動学的検査	カニクイザル 雌雄各 6 例/群	26 週間 静脈内投与	0、5、25、50	影響なし。
心血管系				
心電図 血圧 心拍数	カニクイザル 雌雄各 3~5 例/群	13 週間 静脈内投与	0、10、30、100	影響なし。
	カニクイザル 雌雄各 6 例/群	26 週間 静脈内投与	0、5、25、50	影響なし。
呼吸器系				
呼吸数	カニクイザル 雌雄各 6 例/群	26 週間 静脈内投与	0、5、25、50	影響なし。

(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

本薬の単回投与毒性試験は実施していない。

本薬の急性毒性はカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（2 週間静脈内投与試験、13 週間静脈内投与試験、26 週間静脈内投与試験、4 週間皮下投与試験）における初回投与後の一般状態、臨床検査、サイトカイン測定、イムノフェノタイプニング及び心血管系の検査結果を基に評価した。その結果、本薬初回投与後に顕著な毒性は認められなかった³⁹⁾。

(2) 反復投与毒性試験

本薬の反復投与毒性³⁹⁾はカニクイザルを用いて評価した。静脈内投与試験については 2 週間反復投与（1、10mg/kg、週 1 回投与；4 又は 8 週間回復試験）、13 週間反復投与（10、30、100mg/kg、週 1 回投与；37 週間回復試験）、26 週間反復投与（5、25、50mg/kg、週 1 回投与；37 週間回復試験）を、皮下投与試験については 4 週間反復投与（30、120mg/body、週 1 回投与；28 週間回復試験）を実施した。

静脈内投与の 1mg/kg/週又は皮下投与の 30mg/body/週以上の用量において、100%に近い末梢血 B 細胞の減少とそれに伴うリンパ組織の B 細胞枯渇が認められた。37 週間回復期間終了時までの末梢血 B 細胞減少の回復には個体差がみられたが、リンパ組織の B 細胞枯渇は回復又は回復傾向を示した。また、静脈内投与の 5mg/kg/週又は皮下投与の 30mg/body/週以上の用量において、NK 細胞の減少が認められた。

26 週間静脈内投与の全投薬群（5mg/kg/週以上）において過敏反応が認められ、血中の抗薬物抗体産生に続くアナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応（過剰な流涎、痒みを伴う腕にまで及ぶ顔面の紅斑など）がみられた。さらに、免疫複合体を介した過敏反応に一致した全身性の炎症反応及び細胞浸潤、動脈炎/動脈周囲炎、糸球体腎炎及び漿膜/外膜炎の出現率、もしくは重篤度の増加が認められた。なお、静脈内投与試験において、100mg/kg/週まで血中サイ

トカインの増加は認められなかった。

反復投与毒性試験

動物種	投与経路・期間 又は試験方法	投与量 (mg/kg/週) 又は処理濃度	試験成績 (mg/kg)
カニクイザル	静脈内・2週間 週1回投与 (4又は8週間回復)	1、10	末梢血及びリンパ組織でB細胞の枯渇
カニクイザル	静脈内・13週間 週1回投与 (37週間回復)	0、10、30、100	無毒性量： 30mg/kg/週
カニクイザル	静脈内・26週間 週1回投与 (37週間回復)	0、5、25、50	無毒性量： <5mg/kg/週
カニクイザル	皮下・4週間 週1回投与 (28週間回復)	0、30、120mg/body/週	無毒性量： 30mg/body/週

(3) 遺伝毒性試験

ICH S6(R1) (バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価) 及び ICH S9 ガイドライン (抗悪性腫瘍薬の非臨床評価) に従い、本薬の遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

ICH S6(R1) (バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価) 及び ICH S9 ガイドライン (抗悪性腫瘍薬の非臨床評価) に従い、本薬のがん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験

オビヌツズマブの雌雄の受胎能への影響は、カニクイザルを用いた26週間静脈内反復投与毒性試験³⁹⁾で評価した。雌雄生殖器の器官重量、病理組織学的検査、雄の精巣容積、精子形成、精子数、精子運動性及び形態に薬物に関連した影響は認められなかった。また、雌の月経周期、プロラクチン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、エストラジオール及びプロゲステロンについても、薬物に関連した影響は認められなかった。

胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生への影響については、カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生 (ePPND) 毒性試験³⁶⁾を実施して評価した。その結果、オビヌツズマブは、胚・胎児発生、出産、出生後の生存、出生児の成長及び発達に影響を及ぼさなかった。同試験において、母動物6例及び出生児3例が安楽死処置又は死亡となり、二次的な日和見感染又は被験物質に対する免疫反応、もしくはその両方に起因すると考えられた。また、妊娠期間のオビヌツズマブ投与により、出生児でBリンパ球の枯渇がみられたが、出産後112～168日目までに溶媒群と比較してほぼ正常のレベルまで回復した。

(6) 局所刺激性試験

カニクイザルの13及び26週間静脈内投与 (25mg/mLまで) 又は4週間皮下投与 (10mg/mL) の反復投与毒性試験³⁹⁾により評価した。いずれにおいても局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 組織交差反応性⁴⁰⁾

オビヌツズマブの *in vitro* 組織交差反応性をヒト及びカニクイザルの組織パネルを用いて評価した。免疫組織化学において、リンパ組織等に交差反応性が認められ、これまでに報告されているCD20の発現⁴¹⁾と一致するものであった。

組織交差反応性試験

動物種	試験方法	処理濃度	試験成績
ヒト組織	<i>In vitro</i>	5、30 μ g/mL	リンパ組織等に交差反応
カニクイザル組織	<i>In vitro</i>	5、30 μ g/mL	リンパ組織等に交差反応
ヒト及びカニクイザル組織	<i>In vitro</i>	5、30 μ g/mL	内皮細胞の細胞膜に染色なし。

- 2) サイトカイン放出に関する *in vitro* でのリスク評価
 ヒト全血を用いた検討において、オビヌツズマブ (0.1~100 μ g/mL) はサイトカイン放出 (IL-6、IL-8、TNF- α) を増加させた⁴²⁾。
- 3) 溶血性・血液適合性
 オビヌツズマブは 5mg/mL までの濃度において、ヒト全血に対して溶血作用を示さず、ヒト血漿に対して凝集作用を示さなかった⁴³⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ガザイバ®点滴静注 1000mg 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：オビヌツズマブ（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 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. 患者向け資料

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

2013年11月1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
ガザイバ点滴静注 1000mg	2018年7月2日	23000AMX00488	2018年8月29日	2018年8月29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12月23日

「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」の「効能又は効果」及び「用法又は用量」追加承認

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

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

8年：2018年7月2日～2026年7月1日

〈CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

残余期間：2022年12月23日～2026年7月1日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

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
ガザイバ点滴静注 1000 mg	4291444A1028	4291444A1028	126073102	622607302

14. 保険給付上の注意

- ①本剤は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。
- ②本剤の効能又は効果に関連する注意において、「フローサイトメトリー法等により検査を行い、CD20 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること」と記載されているため、診療報酬明細書の摘要欄に、CD20 抗原が陽性であることを確認した検査の実施年月日について記載すること。
なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。
- ③本剤を「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」に用いる場合は、用法及び用量に関連する注意において、「アカラブルチニブを 28 日間投与した後に本剤の投与を開始すること。」とされているため、アカラブルチニブと併用する場合には、診療報酬明細書の摘要欄に、アカラブルチニブの単独投与開始日及び単独投与終了日を記載すること。

(令和 4 年 12 月 23 日付 保医発 1223 第 1 号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Maloney DG : N Engl J Med. 2012;366:2008-16. (PMID : 22621628)
- 2) 国内第 I 相臨床試験 (JO21900 試験) (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.7.6.1.1)
- 3) Ogura M, et al. Cancer Sci. 2013;104:105-10. (PMID : 23046388)
- 4) 海外第 I /II 相試験 (第 I 相試験部分) (BO20999 試験) (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.7.6.1.6.1)
- 5) Izutsu K, et al. Cancer Sci. 2021;112(6):2405-15. (PMID : 34159682)
- 6) 社内資料 : 国内第 I 相試験 (D8220C00001 試験)
- 7) 海外第 I /II 相試験 (第 II 相試験部分) (BO20999 試験) (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.7.6.1.6.2)
- 8) 国際共同第 III 相比較試験 (BO21223 試験) (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.7.3.2.1)
- 9) 海外第 III 相比較試験 (GAO4753g 試験) (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.7.3.2.2)
- 10) Sharman JP, et al. Lancet. 2020;395(10232):1278-91. (PMID : 32305093)
- 11) 社内資料 : 海外第 III 相比較試験 (ACE-CL-007 試験)
- 12) 社内資料 : 国際共同第 IV 相試験 (MO40597 試験)
- 13) Mössner E, et al. Blood. 2010;115:4393-402. (PMID : 20194898)
- 14) Herter S, et al. Mol Cancer Ther. 2013;12:2031-42. (PMID : 23873847)
- 15) マクロファージ/単球による ADCC/ADCP 活性 (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.2.3(3))
- 16) オビヌツズマブの基本特性 (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.1)
- 17) Klein C, et al. MAbs. 2013;5:22-33. (PMID : 23211638)
- 18) 補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性 (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.2.1)
- 19) 直接的な細胞死の誘導活性 (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.2.2)
- 20) Ward E, et al. Br J Haematol. 2011;155:426-37. (PMID : 21902688)
- 21) GlycoMab 技術による糖鎖改変と Fc γ RIII 結合活性 (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.2.3(1)、2.6.1.2(2))
- 22) Bruhns P, et al. Blood. 2009;113:3716-25. (PMID : 19018092)
- 23) NK 細胞による ADCC 活性 (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.2.3(2))
- 24) 全血中 B 細胞減少作用 (ex vivo) (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.3)
- 25) ヒト CD20 遺伝子導入マウスにおける B 細胞減少作用 (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.4.1)
- 26) カニクイザルにおける B 細胞減少作用 (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.4.2)
- 27) SU-DHL-4 細胞株移植モデルにおける抗腫瘍効果—オビヌツズマブとリツキシマブ (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.5.1(1))
- 28) SU-DHL-4 細胞株移植モデルにおける抗腫瘍効果—二次治療での効果 (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.5.1(5))
- 29) RL 細胞株移植モデルにおける抗腫瘍効果 (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.5.3(1))
- 30) *In vivo* における化学療法薬との併用効果 (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.6.2.5.2)
- 31) 海外第 I b 相試験 (BO21000 試験) (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.6)
- 32) オビヌツズマブの薬物動態に対する CHOP 併用の影響 (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.7.2.3.3(1)-1))
- 33) 海外第 II 相試験 (GAO4915g 試験) 薬物動態解析報告書 (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.8)
- 34) 国内第 I 相試験 (JO21900 試験) 薬物動態解析報告書 (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1)
- 35) 母集団薬物動態解析報告書 (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.7.2.3.5.1)
- 36) オビヌツズマブの拡充型出生前及び出生後の発生 (ePPND) 毒性試験 (2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.6.4.8.1、2.6.6.6.1)
- 37) Keizer RJ, et al. Clin Pharmacokinet. 2010;49:493-507. (PMID : 20608753)

- 38) オビヌツズマブの安全性薬理試験 (2018年7月2日承認、申請資料概要 2.6.3.4)
- 39) オビヌツズマブの反復投与毒性試験 (2018年7月2日承認、申請資料概要 2.6.6)
- 40) オビヌツズマブの組織交差反応性試験 (2018年7月2日承認、申請資料概要 2.6.6.8.1)
- 41) Cragg MS, et al. *Curr Dir Autoimmun.* 2005;8:140-74. (PMID : 15564720)
- 42) オビヌツズマブの *in vitro* サイトカイン放出試験 (2018年7月2日承認、申請資料概要 2.6.6.8.2)
- 43) オビヌツズマブの溶血性及び血液適合性試験 (2018年7月2日承認、申請資料概要 2.6.6.8.3)

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。

本邦における効能又は効果、用法及び用量：「V-1. 効能又は効果」「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 (2022年7月) : GAZYVA®																					
承認年月	2013年11月																				
効能又は効果	<p>1.1 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) GAZYVA, in combination with chlorambucil, is indicated for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia.</p> <p>1.2 Follicular Lymphoma (FL) GAZYVA, in combination with bendamustine followed by GAZYVA monotherapy, is indicated for the treatment of patients with follicular lymphoma who relapsed after, or are refractory to, a rituximab-containing regimen. GAZYVA, in combination with chemotherapy followed by GAZYVA monotherapy in patients achieving at least a partial remission, is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated stage II bulky, III or IV follicular lymphoma.</p>																				
用法及び用量	<p>2.2 Recommended Dosage for Chronic Lymphocytic Leukemia Each dose of GAZYVA is 1,000 mg administered intravenously with the exception of the first infusions in Cycle 1, which are administered on day 1 (100 mg) and day 2 (900 mg) according to Table 1.</p> <p>Table 1 Dose of GAZYVA to be Administered During Six 28-Day Treatment Cycles for Patients with CLL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Day of treatment cycle</th> <th>Dose of GAZYVA</th> <th>Rate of infusion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Cycle 1 (loading doses)</td> <td>Day 1</td> <td>100 mg</td> <td>Administer at 25 mg/hr over 4 hours. Do not increase the infusion rate.</td> </tr> <tr> <td>Day 2</td> <td>900 mg</td> <td>If no infusion-related reaction (IRR) occurred during the previous infusion, administer at 50 mg/hr. The rate of the infusion can be escalated in increments of 50 mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400 mg/hr. If an IRR occurred during the previous infusion, administer at 25 mg/hr. The rate of infusion can be escalated in increments of up to 50 mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400 mg/hr.</td> </tr> <tr> <td>Day 8</td> <td>1,000 mg</td> <td rowspan="2">If no IRR occurred during the previous infusion and the final infusion rate was 100 mg/hr or faster, infusions can be started at a rate of 100 mg/hr and increased by 100 mg/hr increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/hr.</td> </tr> <tr> <td>Day 15</td> <td>1,000 mg</td> </tr> <tr> <td>Cycles 2-6</td> <td>Day 1</td> <td>1,000 mg</td> <td>If an IRR occurred during the previous infusion, administer at 50mg/hr. The rate of infusion can be escalated in increments of 50mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400mg/hr.</td> </tr> </tbody> </table> <p>If a planned dose of GAZYVA is missed, administer the missed dose as soon as possible and adjust dosing schedule to maintain the time interval between doses. If appropriate, patients who do not complete the Day 1 Cycle 1 dose may proceed to the Day 2 Cycle 1 dose.</p> <p>2.3 Recommended Dosage for Follicular Lymphoma Each dose of GAZYVA is 1,000 mg administered intravenously according to Table 2. For patients with relapsed or refractory FL, administer GAZYVA in combination with bendamustine in six 28-day cycles. Patients who achieve stable disease, complete response, or partial response to the initial 6 cycles should continue on GAZYVA 1,000 mg as monotherapy</p>	Day of treatment cycle		Dose of GAZYVA	Rate of infusion	Cycle 1 (loading doses)	Day 1	100 mg	Administer at 25 mg/hr over 4 hours. Do not increase the infusion rate.	Day 2	900 mg	If no infusion-related reaction (IRR) occurred during the previous infusion, administer at 50 mg/hr. The rate of the infusion can be escalated in increments of 50 mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400 mg/hr. If an IRR occurred during the previous infusion, administer at 25 mg/hr. The rate of infusion can be escalated in increments of up to 50 mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400 mg/hr.	Day 8	1,000 mg	If no IRR occurred during the previous infusion and the final infusion rate was 100 mg/hr or faster, infusions can be started at a rate of 100 mg/hr and increased by 100 mg/hr increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/hr.	Day 15	1,000 mg	Cycles 2-6	Day 1	1,000 mg	If an IRR occurred during the previous infusion, administer at 50mg/hr. The rate of infusion can be escalated in increments of 50mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400mg/hr.
Day of treatment cycle		Dose of GAZYVA	Rate of infusion																		
Cycle 1 (loading doses)	Day 1	100 mg	Administer at 25 mg/hr over 4 hours. Do not increase the infusion rate.																		
	Day 2	900 mg	If no infusion-related reaction (IRR) occurred during the previous infusion, administer at 50 mg/hr. The rate of the infusion can be escalated in increments of 50 mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400 mg/hr. If an IRR occurred during the previous infusion, administer at 25 mg/hr. The rate of infusion can be escalated in increments of up to 50 mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400 mg/hr.																		
	Day 8	1,000 mg	If no IRR occurred during the previous infusion and the final infusion rate was 100 mg/hr or faster, infusions can be started at a rate of 100 mg/hr and increased by 100 mg/hr increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/hr.																		
	Day 15	1,000 mg																			
Cycles 2-6	Day 1	1,000 mg	If an IRR occurred during the previous infusion, administer at 50mg/hr. The rate of infusion can be escalated in increments of 50mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400mg/hr.																		

for up to two years.
 For patients with previously untreated FL, administer GAZYVA with one of the following chemotherapy regimens:

- Six 28-day cycles in combination with bendamustine
- Six 21-day cycles in combination with CHOP, followed by 2 additional 21-day cycles of GAZYVA alone
- Eight 21-day cycles in combination with CVP

Patients with previously untreated FL who achieve a complete response or partial response to the initial 6 or 8 cycles should continue on GAZYVA 1,000 mg as monotherapy for up to two years.
 GAZYVA should be administered at the standard infusion rate in Cycle 1 (see Table 2). In patients with FL who do not experience a Grade 3 or higher IRR during Cycle 1, GAZYVA may be administered as a shorter, approximately 90-minute infusion from Cycle 2 onwards (see Table 3) with continued premedication.

Table 2 Dose of GAZYVA to be Administered During 6-8 Treatment Cycles, Followed by GAZYVA Monotherapy for Patients with FL

Day of treatment cycle		Dose of GAZYVA	Rate of infusion
Cycle 1 (loading doses)	Day 1	1,000 mg	Administer at 50 mg/hr. The rate of the infusion can be escalated in 50 mg/hr increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/hr.
	Day 8	1,000 mg	If no IRR or an IRR of Grade 1 occurred during the previous infusion and the final infusion rate was 100 mg/hr or faster, infusions can be started at a rate of 100 mg/hr and increased by 100 mg/hr increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/hr.
	Day 15	1,000 mg	
Cycles 2-6 or 2-8	Day 1	1,000 mg	If an IRR of Grade 2 or higher occurred during the previous infusion, administer at 50 mg/hr. The rate of infusion can be escalated in increments of 50 mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400 mg/hr.
Monotherapy	Every two months for up to two years	1,000 mg	

Table 3 Dose and Infusion Rate of a GAZYVA 90-Minute Infusion for Patients with FL

Day of treatment cycle		Dose of GAZYVA	Rate of infusion
Cycle 1	Day 1, 8, 15	1,000 mg	See Table 2
Cycles 2-6 * or 2-8 *	Day 1	1,000 mg	If no Grade 3 or higher IRR occurred during Cycle 1: 100 mg/hr for 30 minutes, then 900 mg/hr for approximately 60 minutes. If an IRR of Grade 1-2 with ongoing symptoms or a Grade 3 or higher IRR occurred during the previous approximately 90-minute infusion, administer all subsequent GAZYVA infusions at the standard infusion rate (see Table 2).
Monotherapy *	Every two months for up to two years	1,000 mg	

* Consider an approximately 90-minute infusion in patients with FL who do not experience a Grade 3 or higher infusion-related reaction to GAZYVA in Cycle 1 and subsequent cycles.

If a planned dose of GAZYVA is missed, administer the missed dose as soon as possible. During GAZYVA and chemotherapy treatment, adjust the dosing schedule accordingly to maintain the time interval between chemotherapy cycles. During monotherapy, maintain the original dosing schedule for subsequent doses. Initiate monotherapy approximately two months after the last dose of GAZYVA administered during the induction phase.

EU (2022年5月) : GAZYVARO™																
承認年月	2014年7月															
効能又は効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p><u>Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)</u> Gazyvaro in combination with chlorambucil is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated CLL and with comorbidities making them unsuitable for full-dose fludarabine based therapy (see section 5.1).</p> <p><u>Follicular lymphoma (FL)</u> Gazyvaro in combination with chemotherapy, followed by Gazyvaro maintenance therapy in patients achieving a response, is indicated for the treatment of patients with previously untreated advanced FL (see section 5.1) Gazyvaro in combination with bendamustine followed by Gazyvaro maintenance is indicated for the treatment of patients with FL who did not respond or who progressed during or up to 6 months after treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen.</p>															
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><i>Dose</i> <u>Chronic lymphocytic leukaemia (CLL, in combination with chlorambucil¹)</u> For patients with CLL the recommended dose of Gazyvaro in combination with chlorambucil is shown in Table 2.</p> <p><i>Cycle 1</i> The recommended dose of Gazyvaro in combination with chlorambucil is 1,000 mg administered over Day 1 and Day 2, (or Day 1 continued), and on Day 8 and Day 15 of the first 28 day treatment cycle. Two infusion bags should be prepared for the infusion on Days 1 and 2 (100 mg for Day 1 and 900 mg for Day 2). If the first bag is completed without modifications of the infusion rate or interruptions, the second bag may be administered on the same day (no dose delay necessary, no repetition of premedication), provided that appropriate time, conditions and medical supervision are available throughout the infusion. If there are any modifications of the infusion rate or interruptions during the first 100 mg the second bag must be administered the following day.</p> <p><i>Cycles 2 - 6</i> The recommended dose of Gazyvaro in combination with chlorambucil is 1,000 mg administered on Day 1 of each cycle.</p> <p>Table 2 Dose of Gazyvaro to be administered during 6 treatment cycles each of 28 days duration for patients with CLL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cycle</th> <th>Day of treatment</th> <th>Dose of Gazyvaro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Cycle 1</td> <td>Day 1</td> <td>100 mg</td> </tr> <tr> <td>Day 2 (or Day 1 continued)</td> <td>900 mg</td> </tr> <tr> <td>Day 8</td> <td>1,000 mg</td> </tr> <tr> <td>Day 15</td> <td>1,000 mg</td> </tr> <tr> <td>Cycles 2-6</td> <td>Day 1</td> <td>1,000 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹See section 5.1 for information on chlorambucil dose</p> <p><i>Duration of treatment</i> Six treatment cycles, each of 28 day duration.</p> <p><i>Delayed or missed doses</i> If a planned dose of Gazyvaro is missed, it should be administered as soon as possible; do not wait until the next planned dose. The planned treatment interval for Gazyvaro should be maintained between doses.</p> <p><u>Follicular lymphoma</u> For patients with FL, the recommended dose of Gazyvaro in combination with chemotherapy is shown in Table 3.</p> <p><u>Patients with previously untreated follicular lymphoma</u></p> <p><i>Induction (in combination with chemotherapy²)</i> Gazyvaro should be administered with chemotherapy as follows:</p>	Cycle	Day of treatment	Dose of Gazyvaro	Cycle 1	Day 1	100 mg	Day 2 (or Day 1 continued)	900 mg	Day 8	1,000 mg	Day 15	1,000 mg	Cycles 2-6	Day 1	1,000 mg
Cycle	Day of treatment	Dose of Gazyvaro														
Cycle 1	Day 1	100 mg														
	Day 2 (or Day 1 continued)	900 mg														
	Day 8	1,000 mg														
	Day 15	1,000 mg														
Cycles 2-6	Day 1	1,000 mg														

	<ul style="list-style-type: none"> • Six 28-day cycles in combination with bendamustine² or, • Six 21-day cycles in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP), followed by 2 additional cycles of Gazyvaro alone or, • Eight 21-day cycles in combination with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone/prednisolone/methylprednisolone(CVP). <p><i>Maintenance</i> Patients who achieve a complete or partial response to induction treatment with Gazyvaro in combination with chemotherapy (CHOP or CVP or bendamustine) should continue to receive Gazyvaro 1,000 mg as single agent maintenance therapy once every 2 months for 2 years or until disease progression (whichever occurs first).</p> <p><u><i>Patients with follicular lymphoma who did not respond or who progressed during or up to 6 months after treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen</i></u></p> <p><i>Induction (in combination with bendamustine²)</i> Gazyvaro should be administered in six 28-day cycles in combination with bendamustine².</p> <p><i>Maintenance</i> Patients who achieved a complete or partial response to induction treatment (i.e. the initial 6 treatment cycles) with Gazyvaro in combination with bendamustine or have stable disease should continue to receive Gazyvaro 1,000 mg as single agent maintenance therapy once every 2 months for 2 years or until disease progression (whichever occurs first).</p> <p>Table 3 Follicular lymphoma: Dose of Gazyvaro to be administered during induction treatment, followed by maintenance treatment</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cycle</th> <th>Day of treatment</th> <th>Dose of Gazyvaro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Cycle 1</td> <td>Day 1</td> <td>1,000 mg</td> </tr> <tr> <td>Day 8</td> <td>1,000 mg</td> </tr> <tr> <td>Day 15</td> <td>1,000 mg</td> </tr> <tr> <td>Cycles 2-6 or 2-8</td> <td>Day 1</td> <td>1,000 mg</td> </tr> <tr> <td>Maintenance</td> <td>Every 2 months for 2 years or until disease progression (whichever occurs first)</td> <td>1,000 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>²See section 5.1 for information on bendamustine dose</p> <p><u><i>Duration of treatment</i></u> Induction treatment of approximately six months (six treatment cycles of Gazyvaro, each of 28 day duration when combined with bendamustine, or eight treatment cycles of Gazyvaro, each of 21 day duration when combined with CHOP or CVP) followed by maintenance once every 2 months for 2 years or until disease progression (whichever occurs first).</p> <p><u><i>Delayed or missed doses</i></u> If a planned dose of Gazyvaro is missed, it should be administered as soon as possible; do not omit it or wait until the next planned dose. If toxicity occurs before Cycle 1 Day 8 or Cycle 1 Day 15, requiring delay of treatment, these doses should be given after resolution of toxicity. In such instances, all subsequent visits and the start of Cycle 2 will be shifted to accommodate for the delay in Cycle 1.</p> <p>During maintenance, maintain the original dosing schedule for subsequent doses. (一部抜粋)</p>	Cycle	Day of treatment	Dose of Gazyvaro	Cycle 1	Day 1	1,000 mg	Day 8	1,000 mg	Day 15	1,000 mg	Cycles 2-6 or 2-8	Day 1	1,000 mg	Maintenance	Every 2 months for 2 years or until disease progression (whichever occurs first)	1,000 mg
Cycle	Day of treatment	Dose of Gazyvaro															
Cycle 1	Day 1	1,000 mg															
	Day 8	1,000 mg															
	Day 15	1,000 mg															
Cycles 2-6 or 2-8	Day 1	1,000 mg															
Maintenance	Every 2 months for 2 years or until disease progression (whichever occurs first)	1,000 mg															

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とおりであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

<本邦における使用上の注意>

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 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（カニクイザル）において、出生児で B リンパ球数の枯渇が認められている。また、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（カニクイザル）において、乳汁への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行を検討したデータはない。

<FDA（米国添付文書：2022年7月）>

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, GAZYVA can cause fetal B-cell depletion [see *Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no data with GAZYVA use in pregnant women to inform a drug-associated risk. Monoclonal antibodies are transferred across the placenta. In animal reproduction studies, weekly intravenous administration of obinutuzumab to pregnant cynomolgus monkeys from day 20 of pregnancy until parturition which includes the period of organogenesis at doses with exposures up to 2.4 times the exposure at the clinical dose of 1,000 mg monthly produced opportunistic infections and immune complex mediated hypersensitivity reactions. No embryo-toxic or teratogenic effects were observed in the monkeys (see *Data*). Advise pregnant women of the potential risk to the fetus.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown; however, the estimated background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2% to 4% and of miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

GAZYVA is likely to cause fetal B-cell depletion (see *Data*). Avoid administering live vaccines to neonates and infants exposed to GAZYVA in utero until B-cell recovery occurs [see *Warnings and Precautions (5.11)* and *Clinical Pharmacology (12.2)*].

Data

Animal Data

In a pre- and post-natal development study, pregnant cynomolgus monkeys received weekly intravenous doses of 25 or 50 mg/kg obinutuzumab from day 20 of pregnancy until parturition, which includes the period of organogenesis. The high dose results in an exposure (AUC) that is 2.4 times the exposure in patients with CLL at the recommended label dose. There were no embryo-toxic or teratogenic effects in animals. Secondary opportunistic infections, immune complex mediated hypersensitivity reactions, or a combination of both were observed in exposed dams. When first measured on day 28 postpartum, obinutuzumab was detected in offspring at levels in the range of maternal serum levels on the same day, and B-cells were completely depleted. The B-cell counts returned to normal levels, and immunologic function was restored within 6 months after birth.

Obinutuzumab was measured in the milk of lactating cynomolgus monkeys on day 28 postpartum after weekly intravenous administration from day 20 of pregnancy until parturition. Concentrations in milk were approximately 0.04% and 0.13% of concentrations in maternal serum in the 25 and 50 mg/kg groups, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of GAZYVA in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. However, low levels of obinutuzumab were present in the milk of lactating cynomolgus monkeys [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. Human IgG is known to be present in human milk. Because of the potential of serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with GAZYVA and for 6 months after the last dose.

<オーストラリアの分類 (Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) >

C (オーストラリア添付文書：2022年7月)

C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. 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 (2022年7月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of GAZYVA in pediatric patients have not been established.
EU の SPC (2022年5月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Gazyvaro in children and adolescents aged below 18 years has 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) 粉碎

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

