審議結果報告書

平成 25 年 2 月 14 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］ アーゼラ点滴静注液100mg、同点滴静注液1000mg
［一　般　名］ オファツムマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］ グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］ 平成24年4月27日

［審 議 結 果］
　平成 25 年 1 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

［承 認 条 件］
　国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 25 年 1 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　アーゼラ点滴静注液 100mg、同点滴静注液 1000mg

［一　般　名］　オファツムマブ（遺伝子組換え）

［申 請 者 名］　グラクソ・スミスクライン株式会社

［申請年月日］　平成 24 年 4 月 27 日

［剤形・含量］　1 バイアル中にオファツムマブ（遺伝子組換え）を 100mg 又は 1000mg 含有する注射剤

［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

［アミノ酸配列］

1	EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSC**RASQSVS**	**SYL**AWYQQKP	GQAPRLLIY**D**	50
51	**ASNRAT**GIPA	RFSGSGSGTD	FTLTISSLEP	EDFAVYYC**QQ**	**RSNWPIT**FGQ	100
101	GTRLEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV	150
151	DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	200
201	LSSPVTKSFN	RGE$\overset{1}{\mathrm{C}}$				

軽鎖

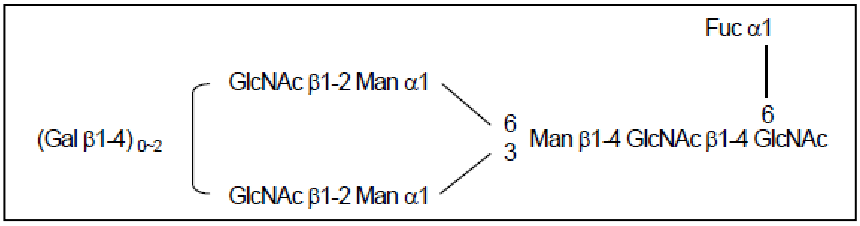
分子内ジスルフィド結合：実線
分子間ジスルフィド結合：1（軽鎖Cys^{214}－重鎖Cys^{225}）
相補性決定領域：太字

1	EVQLVESGGG	LVQPGRSLRL	SCAASGFTFN	DYAMHWVRQA	PGKGLEWVST	50
51	ISWNSGSIGY	ADSVKGRFTI	SRDNAKKSLY	LQMNSLRAED	TALYYCAKDI	100
101	QYGNYYYGMD	VWGQGTTVTV	SSASTKGPSV	FPLAPSSKST	SGGTAALGCL	150
151	VKDYFPEPVT	VSWNSGALTS	GVHTFPAVLQ	SSGLYSLSSV	VTVPSSSLGT	200
			1	2 3		
201	QTYICNVNHK	PSNTKVDKRV	EPKSCDKTHT	CPPCPAPELL	GGPSVFLFPP	250
251	KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ	300
	*					
301	YNSTYRVVSV	LTVLHQDWLN	GKEYKCKVSN	KALPAPIEKT	ISKAKGQPRE	350
351	PQVYTLPPSR	EEMTKNQVSL	TCLVKGFYPS	DIAVEWESNG	QPENNYKTTP	400
401	PVLDSDGSFF	LYSKLTVDKS	RWQQGNVFSC	SVMHEALHNH	YTQKSLSLSP	450
	**					
451	GK					

重鎖

分子内ジスルフィド結合：実線
分子間ジスルフィド結合：1（重鎖Cys[225]－軽鎖Cys[214]）、2（重鎖Cys[231]－重鎖Cys[231]）、3（重鎖Cys[234]－重鎖Cys[234]）
糖鎖結合部位：*（Asn[302]）
部分的欠損：**（Lys[452]）

糖鎖構造



Gal：D-ガラクトース、GlcNAc：D-*N*-アセチルグルコサミン、Man：D-マンノース、Fuc：L-フコース

分子式：$C_{6480}H_{10022}N_{1742}O_{2020}S_{44}$
分子量：約149,000
化学名：
（日本名）オファツムマブは、遺伝子組換えヒト抗ヒトCD20モノクローナル抗体であるIgG1である。オファツムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。オファツムマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。
（英　名）Ofatumumab is IgG1, a recombinant human anti-human CD20 monoclonal antibody. Ofatumumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Ofatumumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chain (γ1-chain) molecules consisting of 452 amino acid residues each and 2 L-chain (κ-chain) molecules consisting of 214 amino acid residues each.

［特　記　事　項］	希少疾病用医薬品（平成 23 年 9 月 8 日付薬食審査発 0908 第 6 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
［審 査 担 当 部］	新薬審査第五部

審査結果

平成25年1月21日

［販　売　名］　アーゼラ点滴静注液 100mg、同点滴静注液 1000mg

［一　般　名］　オファツムマブ（遺伝子組換え）

［申 請 者 名］　グラクソ・スミスクライン株式会社

［申請年月日］　平成 24 年 4 月 27 日

［審 査 結 果］

提出された資料から、本薬の再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、infusion reaction、感染症、腫瘍崩壊症候群、血液毒性、腸閉塞、皮膚障害、心障害、血圧低下、肝機能障害及び黄疸、腎障害並びに間質性肺疾患の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能・効果］　再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

［用法・用量］　通常、成人には週 1 回、オファツムマブ（遺伝子組換え）として、初回は 300mg、2 回目以降は 2000mg を点滴静注し、8 回目まで投与を繰り返す。8 回目の投与 4～5 週後から、4 週間に 1 回 2000mg を点滴静注し、12 回目まで投与を繰り返す。

［承 認 条 件］　国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（1）

平成 24 年 11 月 22 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］	アーゼラ静注用 100mg、同静注用 1000mg
［一　般　名］	オファツムマブ（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］	グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］	平成 24 年 4 月 27 日
［剤形・含量］	1 バイアル中にオファツムマブ（遺伝子組換え）を 100mg 又は 1000mg 含有する注射剤
［申請時効能・効果］	既治療の慢性リンパ性白血病
［申請時用法・用量］	通常、成人には、オファツムマブ（遺伝子組換え）として 1 回目の投与時には 300mg を、2～8 回目の投与時には 2000mg を 1 週間間隔で点滴静注する。8 回目の投与 4～5 週後、2000mg を 4 週間間隔で点滴静注する（9～12 回目）。

Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

（1）本薬の概要

CD20 は、前駆 B 細胞から成熟 B 細胞の段階の細胞膜表面に特異的に発現し、ほとんどの B 細胞由来悪性リンパ腫細胞表面に認められる。また、慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）では、B 細胞由来のリンパ球が、末梢血、骨髄の他に、リンパ節、脾臓、肝臓等に集簇し、腫瘍細胞表面に CD20 の発現を前提とすることが当該疾患の 1 つの特徴とされている。

オファツムマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、デンマーク Genmab 社により創製されたヒト型抗 CD20 モノクローナル抗体である。本薬は、ヒト CD20 を認識するマウス－ヒトキメラ型抗体であるリツキシマブ（遺伝子組換え）と異なるエピトープを認識し、細胞表面の CD20 と結合することにより、腫瘍細胞に対して補体依存性細胞傷害（CDC）作用及び抗体依存性細胞傷害（ADCC）作用を示すと考えられている。

（2）開発の経緯等

海外においては、Genmab 社により、20[redacted]年[redacted]月から濾胞性リンパ腫患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（Hx-CD20-001 試験）が開始され、同年[redacted]月から CLL 患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（Hx-CD20-402 試験）が実施された。2006 年からは GlaxoSmithKline 社との共同開発が開始され、同年 6 月からフルダラビンリン酸エステルに抵抗性、かつアレムツズマブ（遺伝子組換え）（本邦未承認）に抵抗性又は不適応の CLL 患者を対象に、本薬単独投与による第Ⅱ相試験（OMB111773 試験、以下、「773 試験」）が実施された。

上記 773 試験を主要な臨床試験として、米国では 2009 年 1 月、EU では同年 2 月に本薬の承認申請が行われた。米国では 2009 年 10 月に「ARZERRA (ofatumumab) is indicated for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) refractory to fludarabine and alemtuzumab. The effectiveness of ARZERRA is based on the demonstration of durable objective responses. No data demonstrate an improvement in disease-related symptoms or increased survival with ARZERRA.」を効能・効果として迅速承認（Accelerated approval）され、また EU では 2010 年 4 月に「Arzerra is indicated for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in patients who are refractory to fludarabine and alemtuzumab.」を効能・効果として条件付き承認（Conditional approval）されている。なお、2012 年 10 月時点において、本薬は、CLL に関

する適応にて欧米等の 39 カ国又は地域で承認されている。

本邦においては、上記 773 試験の開始約 2 年後の 2008 年 9 月から、再発又は難治性の CLL 若しくは再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者を対象とした第 I 相試験（OMB111148 試験）が実施され、2009 年 9 月から再発又は難治性の CLL 患者を対象とした第 I / II 相試験（OMB112758 試験、以下、「758 試験」）が実施された。

今般、2012 年 4 月に 773 試験及び 758 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。なお、本薬は「慢性リンパ性白血病」を予定される効能・効果として、2011 年 9 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（23 薬）第 250 号）。

本薬は「アーゼラ静注用 100mg、同静注用 1000mg」を販売名として承認申請されたが、医療安全等の観点から「アーゼラ点滴静注液 100mg、同点滴静注液 1000mg」に変更することとされた。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（1）原薬

原薬のオファツムマブ（遺伝子組換え）は、米国 Lonza Biologics Inc.により MF 登録番号 224MF10088 として原薬等登録原簿に登録されている。原薬に関して、申請者より提出された資料の概略及び審査の概略は以下のとおりである。

1）細胞基材の調製及び管理

マウス抗体遺伝子を不活性化しヒト抗体遺伝子を導入し、ヒト CD20 を発現する NS0 細胞で免疫したトランスジェニックマウスの脾細胞をマウスミエローマ（Sp2/0）細胞と融合してハイブリドーマ細胞株が作製された。当該細胞株から抗 CD20 抗体を高発現するクローンが選択され、当該クローンからヒト CD20 に対する免疫グロブリン（以下、「Ig」）G1 の重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片が作製された。これらの遺伝子断片をそれぞれ IgG1 抗体の定常領域を含むベクターに挿入して重鎖発現ベクター及び軽鎖発現ベクターが構築され、両発現ベクターから本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を導入した NS0 細胞から、本薬製造に最適な細胞株が選択された。当該細胞株を起源として、マスターセルバンク（以下、「MCB」）、MCB からワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。

MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞（以下、「CAL」）について、特性解析（細胞生存率、アイソザイム分析、ノーザンブロット解析、制限酵素分解解析、遺伝子のコピー数及び cDNA 配列）が実施され、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、純度試験（無菌試験、マイコプラズマ否定試験（培養法及び DNA 染色法）、透過型電子顕微鏡観察、外来性ウイルス否定試験（*in vitro* 及び *in vivo*）、*in vitro* ウシ由来ウイルス否定試験、マウス抗体産生試験、定量的 PCR 試験（マウス微小ウイルス（以下、「MMV」）及びウシポリオーマウイルス）、ミンク S^+L^-フォーカス形成試験、*in vitro* XC プラーク形成試験、*Mus dunni* 試験、逆転写酵素活性試験、共培養試験、ショ糖密度勾配遠心法による分離及びネガティブ染色後の電子顕微鏡観察、並びに薄切片に対する透過型電子顕微鏡観察）が実施された。げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性のレトロウイルス及びレトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB には適切な保存条件が定められている。また、WCB は必要に応じて更新されるが、MCB の更新予定はない。

2）製造方法

原薬の製造工程は、WCB バイアルの解凍と拡大培養、生産培養、ハーベスト、ハーベスト後のろ過、[redacted]アフィニティークロマトグラフィー、低 pH 処理によるウイルス不活化、限外ろ過、陰イオン交換クロマトグラフィー、ウイルス除去、濃縮･バッファー交換・原薬調製及び最終ろ過工程からなる。最終ろ過工程で得られた工程液が原薬とされ、ポリエチレンビニルアセテート製バッグに分注される。重要工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]とされている。

原薬の製造工程について、パイロットスケール又は実生産スケールでプロセス評価が適切に実施されている。

3）外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である NS0 細胞以外の動物由来原材料は使用されていない。なお、MCB 凍結保存時の培地成分に用いられているウシ胎児血清は、生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（「1）細胞基材の調製及び管理」の項参照）。また、実生産スケールでハーベスト前の培養液（以下、「プレハーベスト液」）について、外来性ウイルス否定試験（*in vitro*）及び定量的 PCR 試験（MMV 否定試験）が実施され、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス性感染性物質は検出されなかった。なお、プレハーベスト液に対して、マイコプラズマ否定試験（培養法及び DNA 染色法）、外来性ウイルス否定試験（*in vitro*）及び定量的 PCR 試験（MMV 否定試験）が工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された。

ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数（$\log_{10}$）			
	MLV	HSV	BAV	MMV
[redacted]クロマトグラフィー*1	[redacted]	[redacted]*5	[redacted]	[redacted]
低 pH 処理	[redacted]*4	[redacted]*6	未実施	未実施
陰イオン交換クロマトグラフィー*2	≧[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去*3	≧[redacted]	≧[redacted]	≧[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	≧16.16	≧12.22	≧10.56	12.30

MLV：マウス白血病ウイルス、HSV：単純ヘルペスウイルス、BAV：ウシアデノウイルス、MMV：マウス微小ウイルス

*1：未使用樹脂を用いた 1 試験及び使用済み樹脂を用いた 1 試験（MLV は、さらにカラムベッド高、線流速及びカラム容量をワーストケースに設定した（以下、「ワーストケース」）1 試験を実施）の結果の最低値

*2：未使用樹脂を用いた 1 試験及び使用済み樹脂を用いた 1 試験（MLV は、さらにワーストケースでの 2 試験を実施）の結果の最低値

*3：2 試験（MLV は 3 試験）の結果の最低値

*4：温度及びタンパク含量を変更した 4 条件による 6 試験の結果の最低値

*5：低 pH 処理によるウイルスクリアランス指数と区別がつかないため、総ウイルスクリアランス指数の算出からは除外

*6：室温時（[redacted]±[redacted]℃）2 試験及び低温時（[redacted]～[redacted]℃）1 試験の結果の最低値

4）製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、B、C 及び D（申請製法）とする）。

- 製法 A から製法 B：生産培養スケール、ハーベスト方法、ろ過フィルター等の変更
- 製法 B から製法 C：MCB、培地、ろ過フィルター等の変更
- 製法 C から製法 D：製造所、生産培養スケール、ハーベスト方法、ろ過フィルター、ウ

イルス除去膜、処方（クエン酸緩衝液から酢酸緩衝液への変更）、原薬の保存温度等の変更

これらの製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後での原薬の同等性/同質性が確認されている。

5）特性

ⅰ）構造・組成

①一次構造

- アミノ（N）末端及びカルボキシ（C）末端アミノ酸配列分析並びにペプチドマップ分析により、cDNA配列から推定されるアミノ酸配列と一致することが確認された。また、重鎖C末端のリジンの多くは欠損していること、及び脱アミド体が存在することが確認された。

②高次構造

- 非還元条件下のトリプシン消化ペプチドマップ分析により、軽鎖内及び重鎖内ジスルフィド結合がそれぞれ2及び4箇所、重鎖間及び重鎖－軽鎖間ジスルフィド結合がそれぞれ2及び1箇所存在することが確認された。また、エルマン法により、遊離チオールは存在しないことが確認された。
- 円偏光二色性分光分析の結果、βシート主体の二次構造であることが確認された。

③糖鎖構造

- マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析（以下、「MALDI-TOF/MS」）、エレクトロスプレーイオン化質量分析（ESI-MS）、及びペプチドマップ分析の結果、重鎖302番目のアスパラギン残基のすべてに*N*-結合型糖鎖が結合していると推定されている。また、*O*-結合型糖鎖の存在を示唆する結果は得られていない。
- 糖鎖構造を解析した結果、末端にガラクトースが0～2個付加したフコシル化バイアンテナリー型糖鎖（G0F、G1F及びG2F、合計[redacted]%（全糖鎖構造に対する割合））、高マンノース型糖鎖（Man-5、[redacted]%）及び末端がGal-α（1.3）-Galであるα-Gal結合型糖鎖（G2F+（α-Gal）及びG2F+2（α-Gal）、それぞれ[redacted]%及び微量）が確認された。
- 荷電糖鎖プロファイルを解析した結果、全糖鎖の[redacted]%は中性糖鎖であり、残りの[redacted]%は主にモノシアル酸付加糖鎖であることが確認された。
- 単糖組成分析の結果、本薬1mgあたりのフコース、ガラクトース、マンノース及び*N*-アセチルグルコサミンの含量は、それぞれ[redacted]nmol、[redacted]nmol、[redacted]nmol及び[redacted]nmolであった。また、シアル酸含量を解析したところ、本薬1molあたりの*N*-アセチルノイラミン酸及び*N*-グリコリルノイラミン酸の含量はそれぞれ[redacted]mmol [redacted]及び[redacted]mmolであった。

④物理的化学的性質

分子量

- MALDI-TOF/MS及びESI-MSにより得られた本薬の分子量は、理論分子量とほぼ一致した。

電気泳動

- SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（以下、「SDS-PAGE」）の結果、非還元条件下では、約[redacted]kDa付近に単量体を示す主バンドの他に、約[redacted]kDa付近にマイナーバンドが確認された。また、還元条件下では、約[redacted]kDa及び約[redacted]kDa付近にそれぞれ重鎖及

び軽鎖を示す主バンドに加えて、重鎖の上に2本のマイナーバンド（約[redacted]kDa 及び約[redacted]kDa）が確認された。
- キャピラリー等電点電気泳動により、pI [redacted]～[redacted]に5本のピーク（塩基性領域からピーク1とする）が認められた。主ピークの pI 値は[redacted]であり、全体の約[redacted]%であった。ピーク[redacted]には重鎖の[redacted]分子種が、ピーク[redacted]には[redacted]分子種が、ピーク[redacted]（主ピーク）には[redacted]分子種が、ピーク[redacted]及び[redacted]には脱アミド体がそれぞれ多く含まれていると推測されている。

液体クロマトグラフィー
- 光散乱検出（以下、「LS」）器を用いたサイズ排除クロマトグラフィー（以下、「SEC」）及び超遠心分析の結果、単量体の主ピークに加えて、主に二量体に由来する凝集体のピークが認められた。また、準弾性光散乱法により主ピークの流体力学的半径を測定した結果、単量体の流体力学的半径は[redacted]～[redacted]nm であり、モノクローナル抗体の流体力学的半径と一致すると申請者は考察している。

その他
- 吸光係数（1mg/mL 溶液、280nm）は[redacted]±[redacted]であった。

⑤生物学的性質
- 本薬の IgG サブクラス及び軽鎖アイソタイプを酵素免疫測定（以下、「ELISA」）法により解析した結果、本薬はヒト IgG1κ 抗体であることが確認された。
- フローサイトメトリー法により、本薬は CD20 発現マウス NS0 細胞と結合することが確認された。
- ELISA 法により、本薬と FcγRⅢa との結合が確認された。
- 本薬は、補体依存性細胞傷害（以下、「CDC」）活性及び抗体依存性細胞傷害（以下、「ADCC」）を誘導した（「3.（ⅰ）＜提出された資料の概略＞（1）1）慢性リンパ性白血病患者由来腫瘍細胞に対する細胞傷害作用」及び「3.（ⅰ）＜提出された資料の概略＞（1）2）ⅱ）①CDC 活性及び ADCC 活性」の項参照）。
- [redacted]により[redacted]を改変させた試料の生物活性（CDC 活性及び *in vivo* での細胞傷害作用）を解析した結果、本薬の[redacted]と CDC 活性に正の相関（相関係数 r^2＝[redacted]）が認められたものの、本薬の[redacted]の差異による *in vivo* での細胞傷害作用に及ぼす影響は認められなかった。
- [redacted]分子種に比べ、[redacted]分子種、[redacted]分子種及び脱アミド体の CDC 活性は低いことが確認された。

⑥目的物質関連物質

目的物質関連物質とされた分子種はない。

ⅱ）不純物

①製造工程由来不純物

宿主細胞由来不純物（宿主細胞由来タンパク（以下、「HCP」）及び宿主細胞由来 DNA）、細胞培養工程由来不純物（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）及び精製工程由来不純物（Protein A）が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCP については、原薬の規格及び試験方法により管理される。

②目的物質由来不純物

電荷アイソフォーム（脱アミド体、[redacted] [redacted]分子種、[redacted]分子種）、切断体及び凝集体（二量体）が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

6）原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（キャピラリー等電点電気泳動及びペプチドマップ）、pH、糖鎖プロファイル、純度試験（SEC、SDS-PAGE（非還元、還元）及びキャピラリー等電点電気泳動）、HCP、微生物限度、エンドトキシン及び定量法（タンパク質含量及び力価（CDC 活性））が設定されている。なお、ペプチドマップは、承認申請後の審査の過程において新たに設定されたものである（「＜審査の概略＞（1）ペプチドマップについて」の項参照）。

7）原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、下表のとおりである。

原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	6	−40±5℃	36 カ月*1	ポリエチレンビニルアセテート製バイオプロセスバッグ
	6	5±3℃	36 カ月	ポリエチレンビニルアセテート製バイオプロセスバッグ/アルミニウム袋*4
加速試験	6	25±2℃ 60%RH	6 カ月*2	
苛酷試験	6	40±2℃ 75%RH	3 カ月*3	
光安定性試験	1	[redacted]～[redacted]℃、キセノンランプ（積算照度 180 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー250 W・h/m²）		ポリエチレンビニルアセテート製バイオプロセスバッグ

*1：安定性試験継続中、*2：2 ロットについては、[redacted]カ月までの試験成績、*3：2 ロットについては、[redacted]カ月までの試験成績、*4：1 ロットについて、3 カ月まではアルミニウム袋を使用せず、3 カ月以降アルミニウム袋を使用

長期保存試験（−40℃及び 5℃）では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、キャピラリー等電点電気泳動において主ピーク含量の低下が認められた。苛酷試験及び光安定性試験では、純度試験（SEC）における単量体含量の低下及び凝集体含量の増加、並びに SDS-PAGE（還元）において純度、キャピラリー等電点電気泳動における主ピーク含量及び力価の低下が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、ポリエチレンビニルアセテート製バイオプロセスバッグ*を用いて、遮光下にて−45～−35℃又は 2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。なお、長期保存試験は[redacted]カ月まで継続予定である。

＊：申請者は、長期保存試験（5℃）においてアルミニウム袋を使用したものの、水分蒸散の影響が小さいこと、安定性試験時よりも実保存スケールではポリエチレンビニルアセテート製バイオプロセスバッグの表面積/液容量の比が小さくなることから、水分蒸散の影響が小さいことが示唆されるため、実保存時にはアルミニウム袋を用いない、と説明している。

（2）製剤

1）製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル（5mL）あたり原薬 100mg 又は 1 バイアル（50mL）あたり原薬 1,000mg を含有する注射剤である。製剤には、酢酸ナトリウム水和物、EDTA、ポリソルベート 80、L-アルギニン及び塩化ナトリウムが添加剤として含まれる。二次包装は紙箱である。

2）製造方法

製剤の製造工程は、製剤バルク溶液の調製、ろ過滅菌、充てん、包装、表示、保管及び試験からなる。重要工程は、[redacted]、[redacted]及び[redacted]とされている。また、製造工程について、実生産スケールでプロセス評価が適切に実施されている。

3）製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製剤の処方（「(1) 4) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項参照）及び製造所の変更が行われ、品質に係る試験の結果より、変更前後の製剤は同等/同質であるとされた。なお、変更前後の製剤を用いて実施された臨床試験の薬物動態（以下、「PK」）を比較した結果から、両製剤の PK に明確な差異はなかったとされた（「4.（ｉ）＜提出された資料の概略＞（2）原薬及び製剤工程の変更が及ぼす影響」の項参照）。

4）製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（キャピラリー等電点電気泳動）、pH、純度試験（SEC、SDS-PAGE（非還元、還元）及びキャピラリー等電点電気泳動）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（タンパク質含量及び力価（CDC 活性））が設定されている。

5）製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、下表のとおりである。

製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	100mg 製剤：4 1,000mg 製剤：6	5±3℃ 正立及び倒立	36 カ月*1	ガラスバイアル
加速試験	100mg 製剤：4 1,000mg 製剤：6	25±2℃、60%RH 正立	6 カ月	
苛酷試験	100mg 製剤：4 1,000mg 製剤：6	40±2℃、30%RH 正立	6 カ月	
光安定性試験	100mg 製剤：2 1,000mg 製剤：2	[redacted]～[redacted]℃、キセノンランプ（積算照度 180 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー250 W・h/m^2）		ガラスバイアル及びガラスバイアルをアルミホイルで遮光

*1：100mg 製剤 1 ロット及び 1,000mg 製剤 3 ロットについては、[redacted]カ月までの試験成績が提出されている。安定性試験は継続実施中。

長期保存試験では、試験期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、キャピラリー等電点電気泳動における主ピーク含量の低下が認められた。苛酷試験では、純度試験（SEC）における単量体含量の減少、SDS-PAGE（非還元）における純度の低下、キャピラリー等電点電気泳動における主ピーク含量の低下、及び力価の低下が認められた。

光安定性試験では、遮光していない試料で、純度試験（SEC）における単量体含量の減少及び凝集体含量の増加、キャピラリー等電点電気泳動における主ピーク含量の低下、SDS-PAGE（非還元及び還元）における純度の低下、並びに力価の低下が認められたが、アルミ被覆し遮光した試料では、品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルを用いて、遮光下にて 2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

（3）標準物質

標準物質は原薬を希釈して調製され、[redacted]℃以下で保存される。標準物質の有効期間は、

現時点で[redacted]カ月とされている。標準物質の規格及び試験方法は、原薬と同じである。また、特性解析として、ヒト IgG 抗体フラグメント解析、円偏光二色性スペクトル、N 末端及び C 末端アミノ酸配列解析、ペプチドマッピング（逆相高速液体クロマトグラフィー（以下、「RP-HPLC」）/UV、RP-HPLC/MS）、単糖組成分析、SEC/LS、MALDI-TOF MS、ESI-MS、シアル酸含量、荷電糖鎖プロファイル、中性糖鎖プロファイル、マイクロ流体電気泳動（SDS、還元）、イオン交換クロマトグラフィー、赤外吸収スペクトル並びに遊離チオール分析が実施される。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

（1）ペプチドマップについて

機構は、一次構造変化や翻訳後修飾等の変化を検出可能なペプチドマップは、本薬の構造の恒常性が担保されていることを管理する上で有用と考えられることから、原薬又は製剤の規格及び試験方法にこれを設定するよう求め、申請者は了承した。

（2）新添加剤について

本製剤には、静脈内投与における使用前例を超える酢酸ナトリウム水和物及び 1mol/L 塩酸溶液が使用されているが、機構は、以下の検討から、本製剤におけるこれらの添加剤の使用において特段の問題はないものと判断した。

1）規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、酢酸ナトリウム水和物は日本薬局方適合品であることを確認し、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。また、1mol/L 塩酸溶液についても、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2）安全性について

機構は、酢酸ナトリウム水和物及び 1mol/L 塩酸溶液について、提出された資料から、今回の承認申請された製剤の使用量において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3．非臨床に関する資料

（ⅰ）薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）効力を裏付ける試験

1）慢性リンパ性白血病患者由来腫瘍細胞に対する細胞傷害作用（報告書CD2008/01163/01）

マウス－ヒトキメラ型抗ヒト CD20 抗体のリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「リツキシマブ」）は、①補体依存性細胞傷害（以下、「CDC」）活性、②抗体依存性細胞傷害（以下、「ADCC」）活性、及び③アポトーシス誘導により、細胞傷害作用を示すことが報告されている（Mol Cancer Res 2011; 9: 1435-42、Semin Oncol 2003; 30: 3-8）。

リツキシマブの作用機序を踏まえ、慢性リンパ性白血病*（以下、「CLL」）患者由来の B 細胞（以下、「B-CLL 細胞」）をターゲット細胞（T）として、ヒト型抗ヒト CD20 抗体であるオファツムマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）（10μg/mL）の CDC 活性及び ADCC 活性がともにクロム 51（^{51}Cr）release assay（以下、「^{51}Cr 遊離法」）で検討された。なお、CDC 活性（1% Triton X-100 による細胞傷害活性を 100%としたときの活性）に関する検討では、補体供給源として正常ヒト血漿が、ADCC 活性（3%過塩素酸による細胞傷害活性を 100%としたときの活性）に関する検討では、エフェクター細胞（E）としてヒト末梢血単核細胞

（以下、「PBMC」）がそれぞれ用いられた（E：T=40：1）。

本薬により、CDC 活性（約 36%）及び ADCC 活性（約 12%）が認められた。なお、陽性対照のリツキシマブ（10μg/mL）では、B-CLL 細胞に対して ADCC 活性（約 18%）は認められたものの、CDC 活性は検出されなかった。

＊：2008 年版米国国立がん研究所ワーキンググループ（NCIWG）ガイドラインでは、B 細胞性（CD20 陽性）腫瘍のみが CLL と診断される。

2）作用機序

本薬の標的であるヒト CD20 について、以下の内容が報告されている。

- ヒト CD20 は、4 回膜貫通型のタンパク（297 アミノ酸）であり、アミノ（N）末端及びカルボキシ（C）末端はともに細胞内に位置し、細胞外に小ループ（約 7 アミノ酸）及び大ループ（約 44 アミノ酸）が存在する（Semin Oncol 2000; 27: 17-24）。
- ヒト CD20 の発現分布は、B 細胞に限定され、細胞表面に免疫グロブリン（以下、「Ig」）M が発現する前の前駆 B 細胞段階で初めて発現し、形質細胞様免疫芽細胞段階に至る B 細胞活性化過程全体を通して発現しているが、リンパ系幹細胞及び形質細胞には発現していない（Semin Oncol 2002; 29: 105-12）。なお、CD3 陽性 T 細胞で低発現するとの報告もある（Blood 2002; 99: 1314-9）。
- ヒト CD20 の機能は、現時点では十分に解明されていないものの、最近の知見から、構造的にイオンチャネルを形成すること（J Biol Chem 2008; 283: 16971-84）、並びに細胞内へのカルシウム流入及び B 細胞の活性化・増殖に関与していること（Semin Oncol 2000; 27: 17-24、J Biol Chem 2008; 283: 18545-52）が報告されている。

ｉ）結合特性

① CD20 発現 B 細胞に対する結合能（報告書 CD2008/01290/00、CD2008/01167/00、CD2008/01175/00）

CD20 発現ヒト B 細胞に対する本薬の結合能について、以下の結果が得られている。

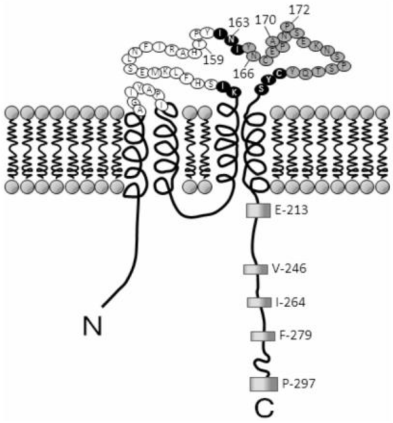
- フルオレセインイソチオシアネート（以下、「FITC」）標識した本薬（2.5～5,000ng/mL）とともにインキュベートした健康成人由来 PBMC を用いて、フローサイトメトリーにより検討した結果、FITC 標識した本薬と CD20 との結合を 50%阻害する本薬の濃度（以下、「IC_{50} 値」）は、287±12.7ng/mL（n=3、平均値±標準誤差）であった。なお、本薬は、ヒト PBMC に加えて、カニクイザル及びアカゲザルから分離した PBMC にも結合し、結合親和性はヒトよりサルで約 2～3 倍高かった（IC_{50} 値はそれぞれ 97.4 及び 139ng/mL）。
- ^{125}I 標識した本薬（0.0625、0.125、0.25、0.5、1 及び 2μg/mL）とともにインキュベートしたヒトバーキットリンパ腫由来 Daudi 細胞株及び EHRB 細胞株を用いて、結合放射能を検討した結果、Daudi 細胞株及び EHRB 細胞株に対する本薬の結合能は、対照として用いたリツキシマブと同程度であった。
- ^{125}I 標識した本薬、及び Fc 受容体に対する結合能を有していない本薬（以下、「F（ab'）$_2$ フラグメント」）とともにインキュベートした Daudi 細胞株及び EHRB 細胞株を用いて、結合放射能を検討した結果、CD20 に対する本薬の F（ab'）$_2$ フラグメントの結合能は本薬と同定度であった。申請者は、当該結果を基に、本薬は CD20 のみに結合することが示唆された、と説明している。
- ^{125}I 標識した本薬の F（ab'）$_2$ フラグメント及びリツキシマブの F（ab'）$_2$ フラグメントの解離半減期（$t_{1/2}$）は、それぞれ約 180 分及び約 90 分であり、解離速度はリツキシマブと比較して本薬で遅かった。

なお、本薬は、CD20陽性細胞が存在するカニクイザルの扁桃及びアカゲザルのリンパ節に対して交差反応性を示したが、霊長類以外の動物種（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及

びブタ）に対しては交差反応性を示さなかった。

②エピトープマッピング（報告書CD2008/01292/00、CD2008/01172/00）

申請者は、以下の検討結果を基に、本薬のエピトープはリツキシマブとは異なり、大ループのA170及びP172よりN末端側、並びに小ループであることが示唆された、と説明している。なお、リツキシマブとヒトCD20との結合においては、大ループに存在するアミノ酸A170及びP172が重要であることが示唆されている（Blood 2002; 99: 3256-62）。



CD20の細胞外の小ループ（左：約7アミノ酸）及び大ループ（右：約44アミノ酸）

変異導入法及びペプスキャン法で決定した本薬の結合部位（それぞれ「T159、N163、N166」及び「白色」）、並びにリツキシマブの結合部位（それぞれ「A170、P172」及び「灰色」）

- 野生型又は変異型（A170S又はP172S）ヒト*CD20*遺伝子を導入したチャイニーズハムスター卵巣由来CHO細胞株とFITC標識した本薬及びリツキシマブ（それぞれ最大10mg/mLまでの種々の濃度）を用いて、フローサイトメトリーにより検討した結果、本薬は、野生型*CD20*遺伝子導入細胞と同様に変異型（A170S及びP172S）遺伝子導入細胞にも結合した。一方、リツキシマブは、野生型*CD20*遺伝子導入細胞には結合したものの、変異型（A170S及びP172S）遺伝子導入細胞には結合しなかった。
- 野生型又は変異型（N163D、N166D又はT159K）ヒト*CD20*遺伝子を導入したヒト胎児腎臓由来HEK-293細胞株とFITC標識した本薬及びリツキシマブ（それぞれ最大10mg/mLまでの種々の濃度）を用いて、フローサイトメトリーにより検討した結果、本薬の結合能は、T159K変異の影響を受けなかったものの、N163D、N166D、又は二重変異により、野生型CD20と比較して著しく低下し、三重変異（T159K、N163D及びN166D）では結合能は認められなかった。一方、リツキシマブは、三重変異との結合は、野生型CD20との結合と比較して低下したものの、その他の変異型との結合は影響を受けなかった。
- ヒトCD20の細胞外ループ領域について、エピトープ構造が保持された905種類のペプチド（15アミノ酸単位）を合成し、当該ペプチドと本薬との結合能をHorse Radish Peroxidase（以下、「HRP」）標識したウサギ抗CD20抗体を用いて検討した結果、本薬は、リツキシマブとヒトCD20との結合において重要なA170及びP172付近のアミノ酸残基を含有するペプチド群（上図、灰色）に対して結合せず、当該ペプチドよりN末側及び小ループのアミノ酸残基を含有するペプチド群（上図、白色）との結合が高値であった。

③CD20のクラスター化（報告書CD2008/01161/00）

抗CD20抗体による細胞内シグナルの活性化及び補体の活性化において、細胞表面の脂質ラフト（コレステロール及びスフィンゴ脂質に富む細胞膜の微小ドメイン）へのCD20の移動促進（クラスター化）が重要な機序の一つであることが報告されていること（J Biol Chem

1998; 273: 344-8）から、以下の検討が行われた。

- 細胞膜上のCD20に本薬が結合することによりCD20同士が近接するか否かを検討するため、ドナー（Cy3）又はアクセプター（Cy5）で等モルずつ標識した本薬（10μg/mL）とともにインキュベートしたDaudi細胞株を用いて、Cy3とCy5が近接することにより発生する、Cy3からCy5への蛍光共鳴エネルギー転移量（以下、「FRET値」）が、フローサイトメトリーにより検討された。本薬により、陽性対照として用いられたリツキシマブと同程度のFRET値は高値を示した。
- FITC標識した本薬（10μg/mL）とともにインキュベートしたDaudi細胞株を用いて、0.5% Triton X-100不溶性のラフト分画に存在する本薬結合CD20の割合が、フローサイトメトリーにより検討された。本薬結合CD20は、Triton X-100不溶性の脂質ラフトに高い割合（Triton X-100処理前の本薬結合CD20の約75%）で存在した。
- 本薬（10μg/mL）とともにインキュベートしたDaudi細胞をTriton X-100により溶解し、CD20の分布をショ糖密度勾配分画法により検討した。CD20は、抗体非処理下で分画されるフラクションから、本薬により、脂質ラフトが分画される低密度のフラクションに移動した。

申請者は、上記の検討結果を基に、本薬についても他の抗CD20抗体と同様に、CD20に結合することにより脂質ラフトへのCD20のクラスター化を促進することが示唆された、と説明している。

ⅱ）本薬による細胞傷害作用の機序

本薬と同一のヒトCD20を標的とするリツキシマブによる細胞傷害作用の機序（「1）慢性リンパ性白血病患者由来腫瘍細胞に対する細胞傷害作用」の項参照）を踏まえ、本薬による細胞傷害作用の機序として、①CDC活性及びADCC活性、並びに②アポトーシス誘導能が検討された。なお、以下のCDC活性に関する検討では、補体の供給源として正常ヒト血清又は血漿が用いられた。

①CDC活性及びADCC活性（報告書CD2008/01164/00、CD2008/01163/01）

各種B細胞性腫瘍細胞に対する本薬のCDC活性及びADCC活性について、以下の検討が行われた。

- 本薬（10μg/mL）によるCDC活性及びADCC活性が、CD20を内在性に発現するIgG産生プラズマ細胞白血病由来ARH-77細胞株、数回のサブクローニングを経たB細胞性急性リンパ性白血病（以下、「ALL」）由来B-ALL細胞、並びに初代培養B細胞性腫瘍細胞（ヘアリーセル白血病細胞、濾胞性リンパ腫（以下、「FL」）細胞、及びマントル細胞リンパ腫細胞）を用いて、^{51}Cr遊離法により検討された。ADCC活性に関する検討では、エフェクター細胞としてヒトPBMCが用いられた（E：T=40又は50：1）。本薬により、ARH-77細胞株に対しては、CDC活性及びADCC活性を示し（それぞれ約58%及び約46%）た。一方、B-ALL細胞及びヘアリーセル白血病細胞に対しては、ADCC活性は弱く（それぞれ約21%及び約10%）、主にCDC活性を示し（それぞれ約93%及び約91%）、FL細胞及びマントル細胞リンパ腫細胞に対しては、CDC活性のみを示した（それぞれ約100%及び約42%）。なお、対照として用いられたリツキシマブにより、ヘアリーセル白血病細胞、FL細胞及びマントル細胞リンパ腫細胞に対しては、本薬と同様の傾向のCDC活性（それぞれ約75%、約73%及び約17%）及びADCC活性（それぞれ約18%、約5%及び約0%）、ARH-77細胞株に対してはADCC活性のみ（約51%）、B-ALL細胞に対しては同程度のCDC活性及びADCC活性を示した（いずれも約26%）。
- Daudi細胞株を用いて本薬（0.0005～100μg/mL）のCDC活性及びADCC活性が^{51}Cr遊離法により検討された（E：T=40：1）。本薬のCDC活性及びADCC活性のEC_{50}値はそれぞれ0.6及び0.02μg/mLであった。なお、本薬とCD20の結合を検討した結果、CD20がほぼ100%

占有される濃度は約5μg/mLであった。

- 本薬（0.01～10μg/mL）によるCDC活性が、CD20を内在性に発現するDaudi細胞株、ヒト濾胞性中心芽球性/中心細胞性リンパ腫から進展した不応性免疫芽球性B細胞性リンパ腫由来DOHH-2細胞株、ヒトバーキットリンパ腫由来Raji細胞株、ARH-77細胞株、及びヒトびまん性組織球性リンパ腫由来SU-DHL-4細胞株を用いて、ヨウ化プロピジウム（以下、「PI」）で染色された死細胞数を指標としてフローサイトメトリーにより検討された。本薬により、正常ヒト血清添加後5～10分以内に、検討した5種類の細胞株に対していずれも70～100%のCDC活性を示し、当該活性は本薬及び血清濃度依存的であった。なお、対照として用いられたリツキシマブ（0.01～10μg/mL）により、Daudi細胞株及びSU-DHL-4細胞株に対しては本薬と同程度のCDC活性（約90%）を示したものの、DOHH-2細胞株に対しては約50%、Raji細胞株及びARH-77細胞株に対しては20%未満のCDC活性しか示さなかった。

申請者は、上記の検討結果を基に、本薬及びリツキシマブは、ともにCDC活性及びADCC活性を示したが、本薬によるCDC活性はリツキシマブによるCDC活性と比較して強く、また、リツキシマブでは一部の細胞に対してはCDC活性が認められずADCC活性のみが認められたこと等から、本薬による細胞溶解活性（CDC+ADCC）はリツキシマブによる細胞溶解活性と比較して強い、と説明している。

②アポトーシス誘導能（報告書CD2008/01165/00）

本薬と同様に抗 CD20 抗体であるリツキシマブの作用機序の一つとして、アポトーシス誘導能が報告されていること（Semin Oncol 2003; 30: 3-8）から、Daudi 細胞株及び Raji 細胞株を用いて、本薬（0.1、1 及び 10μg/mL）のアポトーシス誘導能が、Annexin-Ⅴアポトーシスアッセイ及びホモタイプ凝集法により検討された。なお、対照として、リツキシマブ（0.1、1 及び 10μg/mL）が用いられた。その結果、陽性対照（マウス抗ヒト CD20 抗体）ではアポトーシスを誘導したものの、本薬及びリツキシマブは、ともにアポトーシスをほとんど誘導しなかった。

なお、申請者は、リツキシマブで公表文献と異なる結果となった理由について、リツキシマブによるアポトーシスが誘発されにくい細胞を用いたためと考えられる、と説明している。

ⅲ）CDC活性の機序及びCDC活性に影響を与える因子

①本薬に対する補体の結合及び沈着（報告書CD2008/01164/00）

抗体が誘発するCDC活性は、細胞膜上の標的分子に結合した抗体のFc部分に補体成分のC1qが結合することで開始され、一連のカスケード反応の活性化により最終的に膜侵襲複合体が形成され、細胞を溶解すると考えられている（Expert Opin Biol Ther 2008;8:759-68）。本薬のCDC活性の発現機序について、以下の検討が行われた。

- 本薬（0.06～10μg/mL）に対するヒトC1qの結合及びC3の沈着が、本薬を固相化した酵素免疫測定（以下、「ELISA」）法により検討された。本薬に対するC1qの結合量及びC3の沈着量は、固相化した本薬濃度に依存して増加し、最大結合量及び最大沈着量は、対照のリツキシマブ及びヒトIgG1（各0.06～10μg/mL）と同程度であった。
- Daudi細胞株、DOHH-2細胞株、Raji細胞株及びARH-77細胞株を本薬（0.625、1.25、2.5、5及び10μg/mL）とともにインキュベートした後、FITC標識した抗C1q及び抗C4c抗体と反応させ、本薬に対するC1qの結合及びC4cの沈着が、フローサイトメトリーにより検討された。本薬に対するC1qの結合量及びC4cの沈着量は、いずれの細胞株においても本薬濃度に依存して増加し、対照として用いられたリツキシマブと比較して高かった。

申請者は、上記の検討結果を基に、本薬に対する補体の結合量及び沈着量がリツキシマ

ブと比較して高いことが、本薬によるCDC活性がリツキシマブによるCDC活性よりも強い（「1）慢性リンパ性白血病患者由来腫瘍細胞に対する細胞傷害作用」及び「ⅱ）①CDC活性及びADCC活性」の項参照）理由であることが示唆された、と説明している。

②CDC活性とCD20発現量との関連（報告書CD2008/01164/00）

本薬（10μg/mL）によるCDC活性が、内在性にCD20を発現していないヒト急性リンパ芽球性T細胞性白血病由来CEM T細胞株に*CD20*遺伝子を導入して作成した、CD20の発現量が異なる（約4,500～135,000分子/cell）細胞株を用いて、PIで染色された死細胞数を指標としてフローサイトメトリーにより検討された。本薬によるCDC活性は、CD20の発現量が低い（約4,500分子/cell）細胞株においても検出され（CDC誘発率：約20%）、約20,000分子/細胞の細胞株では約60%、約60,000分子/cell以上では80%以上に達した。なお、対照として用いられたリツキシマブ（10μg/mL）によるCDC活性は、約30,000分子/cell以上の細胞株から検出され、CD20の発現量が最大（約135,000分子/cell）の細胞株においても約70%であった。

申請者は、上記の検討結果を基に、本薬によるCDC活性はCD20の発現量に依存し、リツキシマブによるCDC活性と比較して強い、と説明している。

③CDC活性と本薬のCD20からの解離速度との関連（報告書CD2008/01290/00）

本薬及びリツキシマブの CD20 からの解離半減期（$t_{1/2}$）は、それぞれ約 180 分及び約 90 分であった（「ⅰ）①CD20 発現 B 細胞に対する結合能」の項参照）。本薬及びリツキシマブの機能（CDC 活性）と CD20 からの解離速度との関連について、本薬及びリツキシマブ（各10μg/mL）とインキュベートした Daudi 細胞株及び SU-DHL-4 細胞株を用いて、PI で染色された死細胞数を指標としてフローサイトメトリーにより検討された。本薬による CDC 活性は、いずれの細胞株に対しても 360 分後まで 90%以上の大きさで持続したが、リツキシマブによる CDC 活性は、360 分後には陰性対照（ヒト IgG）と同程度（約 40%）まで低下した。

申請者は、上記の検討結果を基に、本薬による CDC 活性の持続性は、CD20 からの解離速度を反映することが示唆されたと説明している。

④CDC活性に対する補体制御因子の関与（報告書CD2008/01164/00）

補体制御因子（CD55及びCD59等）がリツキシマブによるCDC活性を抑制する可能性が報告されている（Expert Opin Biol Ther 2008; 8: 759-68）。本薬のCDC活性に対する補体制御因子の影響について、抗CD55若しくは抗CD59抗体、又はその両者とともにインキュベートしたRaji細胞株を用いて、本薬（2及び10μg/mL）のCDC活性がPIで染色された死細胞数を指標としてフローサイトメトリーにより検討された。本薬によるCDC活性は、抗CD55抗体処理では明らかな影響は認められなかったが、抗CD59抗体処理により増大し、両抗体処理により更に増大した。

申請者は、上記の検討結果を基に、本薬のCDC活性に対する主要な補体制御因子はCD59であり、CD55はCD59を補助的に調節することで本薬によるCDC活性を調節していることが示唆された、と説明している。

3）その他

ⅰ）腫瘍の全身転移に対する抑制作用（報告書CD2008/01293/00）

ホタルルシフェラーゼ遺伝子を導入したDaudi細胞株を静脈内に移植した重症複合免疫不全（以下、「SCID」）マウス（各群6又は9例）を用いて、腫瘍の全身転移に対する本薬の作用が検討された。移植5日後（Day5）、Day8及びDay14に本薬（各0.5及び50mg/kg）を腹腔内投与し、その後、本薬投与6～8週間後まで、D-ルシフェリンを週1回、腹腔内投与した後に、生物発光イメージング法により全身腫瘍量を計測した。対照（陰性対照抗体）群と比較して本薬群で腫瘍量は低かった。

ⅱ）延命効果（報告書CD2008/01168/00）

ALL由来Tanoue細胞を静脈内に移植したSCIDマウス（各群4～5例）を用いて、本薬の延命効果が検討された。移植7日後（Day7）に溶媒、リツキシマブ（100μg/body）及び本薬（100μg/body）を静脈内投与した結果、溶媒群及びリツキシマブ群ではそれぞれDay54及びDay83までに全例が死亡したのに対して、本薬群ではDay98でも60%のマウスが生存した。

また、Daudi細胞株を静脈内に移植したSCIDマウス（各群4又は5例）を用いて同様の検討が行われた結果、生存期間に関して本薬（0.1、0.5、2.0、5.0及び20μg/body）の用量依存性が認められ、本薬2.0μg/body以上の投与群で全例が溶媒群よりも長く生存した。一方、リツキシマブ（0.1、0.5、2.0、5.0及び20μg/body）では、生存期間に関して用量依存性が認められず、最高用量（20μg）投与群でも生存期間の延長効果は本薬に比べて小さかった。

ⅲ）免疫原性ヘルパーT細胞が認識するエピトープの存在（報告書CD2008/01177/00）

免疫原性ヘルパーT細胞が認識するエピトープが本薬のアミノ酸配列中に存在し、高親和性抗体応答が誘発される可能性について検討するため、本薬及びリツキシマブのアミノ酸配列から考えられるすべてのペプチド（10アミノ酸単位）に対する48種類のヒト白血球抗原（以下、「HLA」）クラスⅡ分子との解離定数（以下、「K_d」）が算出された。なお、対照としてリツキシマブのアミノ酸配列から考えられるすべてのペプチド（10アミノ酸単位）が用いられた。

その結果、HLAクラスⅡ分子と高親和性（K_d：100nmol/L未満）及び中親和性（K_d：100～800nmol/L）を示すペプチド数は、本薬ではそれぞれ6及び34個、リツキシマブではそれぞれ23及び95個であった。

申請者は、免疫原性ヘルパーT細胞が認識するエピトープ数はリツキシマブと比較して本薬で少なく、ヒトにおける本薬の免疫原性はリツキシマブよりも低いことが示唆された、と説明している。

ⅳ）本薬の効果に対するガラクトース含量の影響（報告書CD2008/01179/00、CD2008/01173/00）

今回の申請においては、本薬の細胞傷害作用に対するガラクトース含量の影響について検討された資料が提出された。申請者は、ガラクトース含量の差異が本薬の細胞傷害作用に及ぼす可能性は低い旨を説明しているが、本薬を改変した試料を主に使用した成績であるため、効力を裏付ける試験の項において試験成績の記載は省略する。

（2）副次的薬理試験（報告書 CD2008/01174/00）

関節リウマチ（以下、「RA」）の病態には、滑膜組織への B 細胞の侵入が関与している（Autoimmun Rev 2011; 11: 28-34）。当該 B 細胞に及ぼす本薬の影響が、RA 患者の滑膜組織を皮下移植した SCID マウス（各群 3～5 例）を用いて検討された。移植 7～9 日後に本薬 30mg/kg を静脈内投与し、移植したヒト滑膜組織における B 細胞及び形質細胞を移植 14 日後に免疫組織化学染色した結果、対照群と比較して、本薬群で B 細胞及び形質細胞の集積が低下する傾向が認められた。

（3）安全性薬理試験（報告書CD2008/01520/00、CD2008/01521/00）

①中枢神経系（一般症状、体温*）、②呼吸系、③心血管系（第Ⅱ誘導心電図パラメータ（PR間隔、QRS間隔、QT間隔）及び心拍数）、並びに④腎機能（尿量、比重、pH、タンパク、血色素、グルコース、ケトン体、ウロビリノゲン、ビリルビン、尿沈査顕微鏡検査）に及ぼす本薬（20及び100mg/kg）の影響が、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（4週間投与試験（週1回4週間、静脈内投与、各群雌雄5又は6例）及び7カ月投与試験（週1回8週間、その後月1回5カ月間、静脈内投与、各群雌雄7例））において検討された（それぞれ「（ⅲ）

＜提出された資料の概略＞（2）1）サルにおける4週間反復静脈内投与毒性試験」及び「（iii）＜提出された資料の概略＞（2）2）サルにおける7カ月間反復静脈内投与毒性試験」の項参照）。4週間投与試験及び7カ月投与試験の結果、①～④に及ぼす本薬の影響は認められなかった。

＊：7 カ月投与試験では体温は測定されず、中枢神経系に及ぼす影響は一般症状のみが検討された。

なお、7カ月投与試験において試験期間中に、溶血性貧血又は感染に基づく一般症状悪化による屠殺、及び原因不明の死亡（計5例）が認められた（詳細については「（iii）＜提出された資料の概略＞（2）2）7カ月間反復静脈内投与毒性試験」、「（iii）＜審査の概略＞（1）本薬投与による感染症について」及び「（iii）＜審査の概略＞（2）溶血性貧血について」の項参照）。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の CLL に対する有効性は期待できるものと判断した。

本薬の作用機序について

申請者は、①本薬の作用機序及び②本薬とリツキシマブとの効力の差異について、以下のように説明している。

①については、リツキシマブの作用機序として報告されている CDC 活性、ADCC 活性及びアポトーシス誘導能を検討した結果（「＜提出された資料の概略＞（1）2）ⅱ）②アポトーシス誘導能」の項参照）、本薬はアポトーシスをほとんど誘導しなかったことから、本薬の作用機序として CDC 活性及び ADCC 活性が考えられる。

②については、リツキシマブは、CD20 の発現量が低い CLL 細胞に対してはほとんど細胞傷害作用を示さないため、リツキシマブによる治療には限界があり（Blood 2004; 104: 1793-800、J Immunol 2006; 177: 362-71）、CLL 患者に対するリツキシマブ単独投与は、最高用量群においても完全寛解に達することは少ないことが報告されている（Expert Opin Investig Drugs 2007; 16: 1799-815）。一方、本薬は、下記の理由から、CLL に対してリツキシマブよりも高い臨床効果を示す可能性があり、臨床試験（OMB111773 試験）では、リツキシマブの治療歴を有する CLL 患者において本薬投与により奏効が得られている。

- リツキシマブよりも持続的でより高い CDC 活性を示したこと（「＜提出された資料の概略＞（1）2）iii）③CDC 活性と本薬の CD20 からの解離速度との関連」の項参照）。
- リツキシマブがほとんど CDC 活性を示さない、CD20 の発現量が低い細胞に対して CDC 活性を示したこと（「＜提出された資料の概略＞（1）2）iii）②CDC 活性と CD20 発現量との関連」の項参照）。
- B 細胞性腫瘍細胞株を移植した SCID マウスを用いた検討において、リツキシマブと同程度又はそれ以上の効果を示したこと（「＜提出された資料の概略＞（1）3）ⅱ）延命効果」の項参照）。

機構は、CLL 細胞におけるリツキシマブに対する耐性獲得機序について最新の知見を基に説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

リツキシマブに対する耐性獲得機序としては、1）CD20 発現量の低下、2）補体制御因子の発現量の増加によるリツキシマブ誘発 CDC 活性の低下、3）リツキシマブ誘発アポトーシスの抑制等が報告されている（Br J Haematol 2011; 156: 490-8）が、現時点では十分には解明されていない。

機構は、以下のように考える。

CLL に対して CDC 活性及び ADCC 活性により本薬の細胞傷害作用が期待できる旨の申請

者の説明については受け入れ可能と考える。

本薬が CLL に対してリツキシマブよりも高い臨床効果を示す可能性があり、リツキシマブによる治療歴を有する CLL 患者において本薬投与により奏効が得られている旨の申請者の説明については、本薬が CLL に対してリツキシマブと同程度又はそれ以上の細胞傷害活性を有し、より高い臨床効果を示す可能性が薬理試験からは示唆されていると考える。しかしながら、リツキシマブ耐性細胞では CD20 の発現が検出できない旨の報告もあり（Clin Cancer Res 1999; 5: 611-5)、リツキシマブに対する耐性獲得機序に関して不明な点が残されているため、本薬のリツキシマブ耐性細胞に対する細胞傷害作用に関する考察には限界があることから、現時点では、本薬がリツキシマブよりも高い臨床効果を示す可能性があることと、リツキシマブの治療歴を有する患者に対する本薬の効力について関連付ける申請者の説明は適切でないと考える。

（ⅱ）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、カニクイザルにおいて検討された。

（1）分析法

1）本薬の定量法

サル血清中の本薬の定量は、固相化した FITC 標識したヒツジ抗ヒト IgG 抗体、及び HRP 標識したマウス抗ヒト IgG 抗体を用いた ELISA 法により行われた。

2）抗オファツムマブ抗体の定量法

サル血清中の抗オファツムマブ抗体の定量は、①固相化した本薬の F（ab’）2 フラグメント、及び HRP 標識した Fc 領域に対するマウス抗ヒト IgG1 抗体を用いた ELISA 法（F（ab’）2 assay)、②固相化した本薬、ビオチン化した本薬及び HRP 標識したストレプトアビジンを用いた ELISA 法（Whole ofatumumab assay）により行われた。

（2）吸収

雌雄カニクイザルに本薬 20 及び 100mg/kg を 1 週間間隔で 4 回反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表)。本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。初回投与時の C_{max} 及び AUC_{0-168}、並びに 4 回目投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、いずれも投与量の増加に概ね比例して上昇した。初回投与時と比較して、4 回目投与時の C_{max} 及び AUC_{0-168} はそれぞれ 1.3～2.25 及び 0.78～2.09 倍であった。初回投与時と比較して、4 回目投与時における V_{ss} が低下し、$t_{1/2}$ が延長する傾向が認められた。当該理由については、初回投与後に本薬の標的である B 細胞（CD20 陽性）が速やかに、かつ持続的に減少することにより、2 回目投与以降では本薬が結合可能な B 細胞（CD20 陽性）が減少したことに起因すると考える、と申請者は説明している。V_d 及び V_{ss} は、カニクイザルの総体液量（約 693mL/kg、Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と比較して低値を示したことから、本薬の組織移行性は低い、と申請者は説明している。

20mg/kg 群の雄 3 例及び 100mg/kg 群の雌雄各 1 例において、投与 29 日目に血清中から抗オファツムマブ抗体が検出された。抗オファツムマブ抗体陽性例 5 例のうち、20mg/kg 群の雄 3 例では陰性例と比較して 4 回目投与時における CL は高値を示し、$t_{1/2}$ は短かったことから、抗オファツムマブ抗体は本薬の PK に影響を及ぼす可能性がある、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ（雌雄カニクイザル、反復静脈内投与）

投与量 (mg/kg)	投与回	性別	C_{max}（mg/mL）		$AUC_{0\text{-}168}$（mg・h/mL）		$AUC_{0\text{-}\infty}$（mg・h/mL）		CL[*1]（mL/h/kg）		V_d[*1]（mL/kg）		V_{ss}[*1]（mL/kg）		$t_{1/2}$[*1]（h）	
			n		n		n		n		n		n		n	
20	初回	雄	6	0.791（21.8）	6	46.1（20.6）	3	117（91.3）	3	0.203±0.122	3	57.9±11.8	3	57.4±9.57	3	320±323
		雌	6	0.604（30.9）	6	46.8（16.4）	3	55.7（27.6）	3	0.367±0.091	3	29.8±24.6	3	32.9±11.2	3	68.3±73.7
100		雄	4	4.70（33.3）	4	264（25.7）	3	325（26.4）	3	0.315±0.078	3	40.5±9.3	3	38.6±7.99	3	97.1±47.6
		雌	6	5.57（11.9）	6	303（36.4）	4	470（79.5）	4	0.253±0.167	4	43.8±16.7	4	39.5±14.0	4	194±187
20	4 回	雄	6	1.03（42.1）	3	35.8（481）	2	336（11.9）	3	0.199±0.006	3	59.6±1.34	3	22.7±1.95	2	207±1.96
		雌	6	1.25（26.8）	3	101（25.8）	3	249（60.8）	3	0.203±0.055	3	62.3±24.6	3	24.1±8.33	3	213±73.2
100		雄	6	10.6（33.0）	3	552（38.1）	3	1,754（39.6）	3	0.190±0.070	3	64.3±35.4	3	25.4±6.12	3	241±119
		雌	6	11.5（22.9）	3	755（9.3）	3	2,206（25.6）	3	0.133±0.013	3	56.7±12.4	3	19.0±3.42	3	295±52.4

幾何平均値（変動係数%）、*1：算術平均値±標準偏差

雌雄カニクイザルに本薬 20 及び 100mg/kg を 1 週間間隔で 8 回静脈内投与後、4 週間間隔で 5 回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。1 週間間隔で投与（1～8 回目投与）した場合、本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC）は概ね投与回数の増加に伴い上昇し、また、8 回目投与時の $t_{1/2}$ は初回投与時と比較して延長した。一方、4 週間間隔で投与（9～13 回目投与）した場合、投与回数の増加に伴う本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC）の上昇は認められなかった。

20mg/kg 群の雌 1 例において、投与 15 日目に血清中から抗オファツムマブ抗体が検出され、反復投与に伴い抗体価が上昇した。当該個体における血清中本薬濃度の投与前値は、抗オファツムマブ抗体検出前と比較して検出後に低値を示した。なお、当該個体は投与開始 43 日目に死亡したため、抗オファツムマブ抗体検出後における本薬の PK パラメータ（AUC、CL、$t_{1/2}$ 等）は得られていない。

本薬の PK パラメータ（雌雄カニクイザル、反復静脈内投与）

投与量 (mg/kg)	投与回	性別	C_{max}（mg/mL）		$AUC_{0\text{-}168}$（mg・h/mL）		$AUC_{0\text{-}\infty}$（mg・h/mL）		V_{ss}[*1]（mL/kg）		$t_{1/2}$[*1]（h）	
			n		n		n		n		n	
20	初回	雄	7	0.531（21.9）	7	41.3（24.9）	5	74.0（35.4）	5	48.0±12.6	5	135±40.7
		雌	7	0.462（49.6）	7	41.2（25.7）	4	62.8（25.9）	4	39.5±11.8	4	91.9±10.1
100		雄	7	2.70（9.9）	7	265（19.3）	5	402（15.7）	5	42.4±7.02	5	127±9.95
		雌	7	2.68（36.1）	5	272（12.2）	3	423（5.1）	3	31.0±2.53	3	100±9.2
20	8 回	雄	7	1.24（27.4）	7	119（15.2）	7	406（20.5）	7	23.2±3.5	7	346±72.2
		雌	5	1.11（36.6）	5	96.2（29.4）	5	293（23.4）	5	30.9±11.6	5	318±62.6
100		雄	7	6.38（15.7）	7	545（18.2）	3	2,065（20.1）	3	23.9±2.61	3	361±54.7
		雌	7	5.41（18.8）	7	488（26.0）	5	1,459（44.8）	5	21.6±5.26	5	261±48.6
20	11 回	雄	7	0.695（21.5）	7	62.5（18.5）	5	140（30.5）	5	37.6±9.74	5	198±53.7
		雌	5	0.638（20.2）	4	48.5（27.2）	4	93.7（66.1）	4	44.9±11.4	4	169±85.8
100		雄	7	3.74（26.9）	6	305（22.5）	4	560（36.9）	4	35.9±2.65	4	147±49.1
		雌	6	4.03（21.1）	6	283（26.3）	5	421（25.2）	5	35.2±15.5	5	104±48.3
20	13 回	雄	7	0.697（10.0）	4	58.4（5.6）	4	203（55.9）	4	38.3±13.7	4	202±191
		雌	5	0.567（28.3）	3	46.4（5.5）	3	128（15.2）	3	45.2±6.1	3	256±42.6
100		雄	7	3.11（29.9）	4	287（16.4）	4	903（32.3）	4	54.0±6.07	4	393±109
		雌	6	3.46（19.3）	3	272（5.5）	3	810（7.7）	3	45.0±5.15	3	275±50.2

幾何平均値（変動係数%）、*：算術平均値±標準偏差

（3）分布

妊娠カニクイザルに本薬 20 及び 100mg/kg を、妊娠 20 日から 48 日まで 1 週間間隔で 5 回静脈内投与したとき、20 及び 100mg/kg 群のそれぞれ 8/10 及び 9/10 例において臍帯血血清中から本薬が検出され、20 及び 100mg/kg 群における臍帯血血清中本薬濃度の平均値はそれぞれ 8.63 及び 66.5μg/mL であった。なお、臍帯血血清中本薬濃度が定量下限（3.125ng/mL）未満であった全例（20mg/kg 群の 2 例及び 100mg/kg 群の 1 例）において、臍帯血血清中か

ら抗オファツムマブ抗体が検出された。
以上より、本薬は胎盤を通過して胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

なお、本薬の組織分布に関する検討は実施されていない。

（4）代謝・排泄

申請者は、本薬はヒト型 IgG1 モノクローナル抗体であることから、他の IgG と同様に、低分子のペプチドやアミノ酸に分解されると考えており、「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について」（平成 24 年 3 月 23 日付薬食審査発第 0323 号）を踏まえ、本薬の代謝及び排泄に関する検討は実施しなかった、と説明している。
なお、本薬の乳汁中への移行については、内因性 IgG は乳汁中へ移行することが報告されていること（Biol Neonate 1998; 74: 121-33）から、本薬についても内因性 IgG と同様に乳汁中へ移行すると考える、と申請者は説明している。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

本薬の組織分布について

機構は、本薬の組織分布に関する検討を実施しなかった理由を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。
本薬の組織分布については、以下の理由より考察可能であると考えることから、検討を行わなかった。

- 本薬はヒト型 IgG1 モノクローナル抗体であり、抗原非特異的な分布については内在性 IgG と同様であると考えること。一方、抗原特異的な分布についてはリンパ系組織及び各組織の上皮下組織に存在するリンパ球であることが示されていること（「（ⅰ）＜提出された資料の概略＞（1）2）作用機序」及び「（ⅲ）＜提出された資料の概略＞（7）2）組織交差反応性試験」の項参照）
- カニクイザルを用いた反復投与試験における本薬の分布容積の結果（「＜提出された資料の概略＞（2）吸収」の項参照）から、本薬の組織移行性は低いと考えること。

機構は、適切な動物種における組織分布の検討結果は、臨床使用時の潜在的な毒性発現の予測等に有用であると考えるが、本薬は主に血管内に分布すると考えられ、また、ヒトにおける安全性プロファイルは一定の評価がなされていると考えられることから、現時点においては本薬の組織分布の検討は必須ではないと考え、回答を了承した。

（ⅲ）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬はカニクイザルの CD20 に対して交差反応性を示したことから、毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。なお、反復投与用量設定試験を除く各試験で使用された最高用量である 100mg/kg の設定根拠について、カニクイザルにおける 100mg/kg 投与時の平均 C_{max}（10.6mg/mL）は、*in vitro* における最大細胞結合濃度（約 10μg/mL、「（ⅰ）＜提出された資料の概略＞（1）2）ii）①CDC 活性及び ADCC 活性」の項参照）の 1,000 倍を超える濃度であることから、B 細胞（CD20 陽性）との結合が飽和状態となると考えられる。したがって、当該用量は本薬の毒性評価にあたり十分な投与量と判断されている。

（1）単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、急性毒性についてはカニクイザルを用い

た静脈内反復投与用量設定試験において評価された。当該試験では雌雄のカニクイザルに本薬 25、50、75 及び 100mg/kg が静脈内投与（30 分間持続投与）され、さらに初回投与から 5 日後に各群の用量を 50、75、100 及び 150mg/kg へ増量して同様の用法にて 2 回目の投与が実施され、17 日間の観察期間後に剖検された。100 及び 150mg/kg 投与群の雌で脾臓及び甲状腺重量の高値が認められたが、いずれの投与群においても毒性所見及び死亡例は認められなかったことから、概略の致死量は 150mg/kg を超えると判断された。

（2）反復投与毒性試験

1）4 週間反復静脈内投与毒性試験

雌雄のカニクイザルに本薬 0（溶媒対照）、20 及び 100mg/kg が週 1 回、4 週間反復静脈内投与（30 分間持続投与）され、最終投与から 2 週間後に剖検され、また各群の一部の動物については約 6 カ月間の回復期間が設けられた。本薬投与に起因した死亡動物は認められなかった。病理組織学的検査では、本薬投与群において、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節及びパイエル板の萎縮、並びに脾臓における胚中心及びリンパ濾胞の萎縮が認められ、また回復期間後にも軽微な脾臓の胚中心萎縮が認められた。これらの所見は本薬の薬理作用に起因するものと判断された。また、リンパ球サブセット解析では、本薬投与群で末梢血及びリンパ節の B 細胞（CD20 陽性）の減少が認められたが、本薬の薬理作用に起因するものと考えられたことから毒性と判断されておらず、回復期間中に回復性も認められている。細胞性免疫機能検査（遅延型過敏反応）では、本薬投与による影響は認められず、液性免疫機能検査では、Keyhole limpet hemocyanin（以下、「KLH」）による免疫において 100mg/kg 投与群で抗 KLH 抗体価の低下が認められたが、回復期間中に回復傾向が認められている。免疫組織化学染色（抗ヒト IgG 抗体染色）検査では、本薬投与群の脾臓及び扁桃の胚中心又はリンパ濾胞に染色像が認められ、その頻度及び強度は用量に応じて増加したが、回復期間後では、組織の染色像に群間差は認められなかった。

以上の結果より、無毒性量は 100mg/kg/週と判断された。100mg/kg 投与群の投与 22 日における平均曝露量 $AUC_{0\text{-}\infty}$は 1,754mg･h/mL（雄）、2,206mg･h/mL（雌）であり、臨床曝露量*のそれぞれ 5.8 倍及び 7.3 倍であった。

*：日本人及び韓国人 CLL 患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（OMB112758 試験）において、本薬を初回 300mg 投与後、1 週間間隔で 2,000mg を 7 回投与し、その 5 週間後から 4 週間隔で 2,000mg を 4 回投与した時（24 週）の $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値は 302mg･h/mL であった。

2）7 カ月間反復静脈内投与毒性試験

雌雄のカニクイザルに本薬 0（溶媒対照）、20 及び 100mg/kg が週 1 回 8 週間、その後月 1 回 5 カ月間、計 7 カ月間反復静脈内投与（30 分間持続投与）され、最終投与から 2 日後に剖検され、また各群の一部の動物については約 6 カ月間の回復期間が設けられた。投与 139 日及び 268 日に抗オファツムマブ抗体産生に関連した溶血性貧血のため 100mg/kg 投与群の雄 1 例及び 20mg/kg 投与群の雌 1 例が、投与 64 日及び 276 日にカンピロバクター感染によると判断された一般状態の悪化のため 20mg/kg 投与群の雌 1 例及び 100mg/kg 投与群の雄 1 例が、それぞれ切迫屠殺された。また、その他に死因が特定できなかった死亡例として 20mg/kg 投与群の雌 1 例が認められた。当該個体では本薬投与による影響としてリンパ節胚中心の萎縮が認められたが、死亡と本薬投与との関連はないものと判断されている。カンピロバクター感染によると判断された一般状態の悪化のために切迫屠殺された個体では、B 細胞以外の免疫細胞に明らかな変化が認められなったことから、本薬の直接的な薬理作用による免疫系の減退に基づくものではないと判断された。リンパ球サブセット解析では、本薬投与群で本薬の薬理作用に起因する、末梢血及びリンパ節の B 細胞（CD20 陽性）数の減少、並びに末梢血及びリンパ節のナイーブ B 細胞（CD27 陰性/CD21 陽性/CD20 陽性）数及びメモリーB 細胞（CD27 陽性/CD21 陽性/CD20 陽性）数の減少又は枯渇が認められたが、回復期間後に回復した。末梢血の T 細胞（CD3 陽性）及び T 細胞サブセット（CD4 陽性及

び CD8 陽性）には本薬投与による変化は認められなかったが、リンパ節では T 細胞（CD8 陽性）の増加を伴う T 細胞の比率の増加が認められ、この増加はリンパ節における B 細胞の枯渇に関連した変化と判断された。本薬投与群では末梢血ナチュラルキラー細胞（CD3 陽性/CD16 陽性/CD8 陽性）数の減少が認められたが、リンパ節ではナチュラルキラー細胞の百分率に変動は認められなかった。

血液学的検査では、本薬投与群で赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット）の用量依存的な低値並びに網状赤血球の高値が認められたが、いずれの変化も回復期間において回復した。血液生化学的検査では、雄で乳酸脱水素酵素（LDH）の高値、雌雄で総ビリルビンの高値が認められたが、休薬後に回復性が認められたこと及び他の肝臓関連パラメータに変化が認められなったことから、いずれも溶血性貧血に関連する変化と判断された。

細胞性免疫機能検査（遅延型過敏反応）では、本薬投与による影響は認められなかったが、液性免疫機能検査では、KLH による免疫において本薬投与群で用量に応じた抗 KLH 抗体価の低下が認められ、休薬後にも回復性は認められなかった。病理組織学的検査では、本薬投与群において、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節及びパイエル板の萎縮、並びに脾臓のリンパ萎縮が、100mg/kg 投与群のみに胸腺萎縮が認められた。本薬投与群において、腎臓及び眼球、並びに脳及び坐骨神経の血管周囲における炎症性細胞浸潤が認められたが、腎臓、脳及び坐骨神経における所見については発現率が試験実施施設の背景データの範囲内又はほぼ同程度であること、眼球における所見については発現率が公表論文（Toxicol Pathol 2006; 34: 148-51）で報告されている無処置群のサルにおける毛様体単核炎症細胞浸潤の発現頻度の範囲内であることから、いずれも本薬投与による毒性所見ではないと判断された。

以上の結果より、無毒性量は 100mg/kg/週と判断された。投与 190 日の当該用量における曝露量 $AUC_{0\text{-}\infty}$は 903mg･hr/mL（雄）、810mg･hr/mL（雌）であり、臨床曝露量*のそれぞれ 3.0 倍及び 2.7 倍であった。

*：日本人及び韓国人 CLL 患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（OMB112758 試験）において、本薬を初回 300mg 投与後、1 週間間隔で 2,000mg を 7 回投与し、その 5 週間後から 4 週間隔で 2,000mg を 4 回投与した時（24 週）の $AUC_{0\text{-}\infty}$は 302mg･h/mL であった。

（3）遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用しないと考えられ、遺伝毒性の懸念は低いことから遺伝毒性の評価は省略可能と判断されており、遺伝毒性試験は実施されていない。

（4）がん原性試験

本薬はがん原性試験に汎用されるマウス及びラットの CD20 に対して交差反応性を示さないことから、がん原性試験は実施されていない。

（5）生殖発生毒性試験

妊娠カニクイザルに本薬 0（溶媒対照）、20 及び 100mg/kg を妊娠 20～48 日目まで、計 6 回（妊娠 20、27、34、41 及び 48 日）間歇静脈内投与（30 分間持続投与）され、妊娠 100±1 日に帝王切開された。本薬 20mg/kg 投与群では胚死亡及び流産が各 1/12 例認められたが、本薬投与群における胚死亡又は流産の発現率（各々1/24 例、4.2%）は当該試験実施施設における胚死亡及び流産を含む出生前死亡の発現率の背景データ（81/1,069 例、7.6%）（Birth Defects Res B Dev Reported Toxicol. 2010; 89: 175-87）と大きな差異は認められないこと、並びに 100mg/kg 投与群 12 例では流産及び胚死亡は認められていないことから、いずれも偶発的な変化であり、本薬投与による毒性所見とは判断されていない。本薬 100mg/kg 投与群の母動物の直接クームス試験では、2/12 例で陽性を示したが、貧血は認められなかった。本薬 100mg/kg 投与群の胎児の脾臓重量の低値が認められたが、B 細胞数の減少に関

連した変化と考えられている。また、本薬投与群の臍帯血から本薬が検出され、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性があると考えられる（「（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（3）分布」の項参照））。なお、本薬投与群で母動物の末梢血及び臍帯血並びに胎児の脾臓において B 細胞（CD20 陽性/CD40 陽性及び CD21 陽性）の減少が認められ、本薬の薬理学的作用によるものと判断された。

以上の結果より、母動物の生殖能及び胚・胎児に対する無毒性量は、いずれも 100mg/kg/週と判断された。

（6）局所刺激性試験

局所刺激性については、カニクイザルにおける反復投与毒性試験に基づき評価され、投与部位の剖検及び病理組織学的検査では、本薬の局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

（7）その他の毒性試験

1）血液凝固系および炎症パラメータに対する影響

カニクイザルに本薬 25、50、75 及び 100mg/kg が静脈内投与（30 分間持続投与）された反復投与用量設定試験（「（1）単回投与毒性試験」の項参照）における各群 1 例の血漿試料を用いて、投与前、投与 15 分、30 分、2 時間及び 4 時間後の本薬の血液凝固系及び炎症パラメータに対する影響が検討された。補体活性化産物である C3b/c、C4b/c、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体（TAT）、プラスミン・α2-プラスミンインヒビター複合体（PAP）及びヒト白血球エラスターゼ・α1-アンチトリプシン複合体（HNE/ATc）は投与 15 分後に増加、投与 2～4 時間後に低下が認められたが、これらは補体活性化に関連した変動と考えられた。また、インターロイキン（IL）-6 の高値が二相性に認められ、細胞活性化に関連した変動と考えられた。なお、腫瘍壊死因子（TNF）-α は、いずれの時点においても定量下限未満であった。

2）組織交差反応性試験

ヒト正常組織に対する本薬の交差反応性を評価するため、3 例のドナーから得られたヒトの全身の器官・組織の凍結切片及び血液・骨髄塗抹標本を試料として、FITC 標識した本薬を用いて免疫組織化学染色法が実施された。リンパ系組織（リンパ節、脾臓、胸腺及び扁桃並びに大腸及び小腸の粘膜付属リンパ組織）におけるリンパ球の細胞膜、及び各組織（子宮頸部、子宮内膜、腎臓、前立腺、皮膚、胃、尿管及び膀胱）の上皮下組織に散在しているリンパ球の細胞膜に本薬特異的な陽性反応が認められ、本薬の標的である CD20 の特異性（「（ⅰ）＜提出された資料の概略＞（1）2）作用機序」の項参照））と一致した組織反応性が示された。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の臨床使用は可能と判断した。ただし、本薬投与による液性免疫機能の低下に伴う感染症については注意する必要があると考える。

（1）本薬投与による感染症について

機構は、サル 7 カ月間反復投与毒性試験において本薬投与により低下した液性免疫機能に回復性が認められておらず、また、カンピロバクター感染に起因すると考えられる死亡例が 20mg/kg 投与群で 1/14 例及び 100mg/kg 投与群で 1/14 例に認められていることから、カンピロバクター感染症の発症と本薬投与との関連について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

サル 7 カ月間反復投与毒性試験において認められたカンピロバクター感染に起因すると

考えられる死亡例については、下記の理由から本薬投与との関連はないと考える。

- 試験期間中、本薬投与群の他の動物でカンピロバクター感染に起因すると考えられる死亡は認められていないこと。
- 顕性及び不顕性感染例双方に抗カンピロバクター抗体が検出されていること。
- 本薬投与後のB細胞減少の程度と、病態（カンピロバクター感染が疑われる一般症状（軟便、液状便及び脱水）の発現率）、死亡時期、並びに生存との間に関連は認められなかったこと。
- カンピロバクター感染に対する明確な生体防御機構は不明であるが、カンピロバクター感染のクリアランスにはB細胞のみでなく、自然免疫と獲得免疫の双方が関与していること（Clin Microbiol Rev 2008; 21: 505-18）。
- サル7カ月間反復投与毒性試験におけるカンピロバクター感染の疑われる個体（下痢及び脱水併発例）の発現率（5/42例、12%）は、試験実施施設において試験ごとに認められた対照群におけるカンピロバクター感染の疑いのある個体（下痢、脱水及び体重減少により判断された）の発現率（0～27%）の範囲内であったこと。

機構は、本薬投与によって液性免疫機能が低下し回復性が認められなかったことを踏まえ、臨床使用時に発現する可能性のある有害事象に関する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

液性免疫機能の低下に起因すると考えられる有害事象として感染症が考えられ、本薬の臨床試験においても感染症が発現している。しかしながら、CLL 患者は、原疾患に伴う免疫不全のため、易感染状態になっていると考えられることから、現在までに得られた本薬の安全性情報からは、注意喚起を行う必要はないと考えている。

機構は、申請者の回答を踏まえると、カンピロバクター感染症に起因する死亡に本薬投与が関連していた可能性は低いと考えるものの、本薬投与によって液性免疫機能が低下し回復性が認められなかったことを考慮すると、本薬の臨床使用においては感染症について十分に注意する必要があると考える（「4.（iii）＜審査の概略＞（2）3）感染症」の項参照）。

（2）溶血性貧血について

申請者は、7 カ月間反復静脈内投与毒性試験において認められた溶血性貧血について、以下のように説明している。

直接クームス試験において本薬投与群の多くの動物で陽性が示されたこと、及び赤血球から分離された Ig 中に本薬が検出されたことから、抗オファツムマブ抗体産生により形成された免疫複合体が赤血球表面の CR1 受容体と結合し、赤血球が脾臓及び肝臓でマクロファージに破壊されたために貧血が生じたと考えられる。①本薬はヒト型モノクローナル抗体であることを踏まえると、サルに投与した場合の抗オファツムマブ抗体産生は予想される変化であり、サルで認められた抗オファツムマブ抗体産生の誘導は、ヒトにおける抗オファツムマブ抗体産生の可能性を予測するものではないと考えること、②臨床試験において溶血性貧血が認められたが、抗オファツムマブ抗体陽性の症例は認められていないことから、サルで認められた抗オファツムマブ抗体産生による事象がヒトで発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

サルで認められた溶血性貧血の発現機序に関する申請者の考察は受け入れ可能と考える。しかしながら、抗オファツムマブ抗体の測定方法については現在も最適化の検討中であることから、臨床試験において認められた溶血性貧血と抗オファツムマブ抗体産生との関連は現時点で明確ではないと考える（「4.（iii）＜審査の概略＞（2）7）抗オファツムマブ抗体」の項参照）。抗オファツムマブ抗体産生による溶血性貧血の発現は本薬の潜在的なリス

クと考えられることから、今後も溶血性貧血と抗オファツムマブ抗体産生との関連について、情報収集することが望ましいと考える。

（3）生殖発生毒性について

機構は、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施されていないことから、IgG の胎盤透過性が上昇する妊娠後期に本薬が投与された場合に、胎児・出生児に影響を及ぼす可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

サルの母動物への投与による胚・胎児発生に関する試験において、胎児（臍帯血）においても本薬が検出され、臍帯血及び胎児の脾臓における B 細胞数の減少、脾臓重量の低値が認められた（「＜提出された資料の概略＞（5）生殖発生毒性試験」の項参照）。当該試験成績を踏まえると、ヒトにおいても母体への本薬投与により、胎盤を通じて胎児へ本薬が移行し、胎児及び出生児に B 細胞数減少等の本薬の薬理作用による影響が認められる可能性がある。

しかしながら、本薬と同様にヒト CD20 を標的とするリツキシマブの生殖発生毒性試験において、胎児の脾臓の B 細胞及び脾臓重量の減少が認められたものの、出生児では B 細胞減少、IgG 及び液性免疫能の低下に回復性が認められ、顕著な免疫抑制及びその他の免疫毒性を示す所見は認められなかったことが報告されている（Toxicol Sci 2011; 119: 116-25）。したがって、母体への本薬投与により胎児及び出生児に B 細胞減少等の変化が発現する可能性はあるものの、本薬においてもリツキシマブと同様に、当該変化に回復性が認められると考えられる。

なお、本薬の臨床試験において、①3 例の妊婦に本薬が投与され、妊娠の転帰はそれぞれ選択的中絶、枯死卵/本薬と関連しない自然流産及び健康な女児出産であったこと、及び②男性被験者 1 例のパートナーが妊娠し、胎児に先天異常は認められなかったこと、並びに海外製造販売後において、妊娠への本薬の使用に関する報告はないことから、上記の所見に関する臨床的意義は不明である。

次に、機構は、上記のリスク評価を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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のみに使用する必要がある旨、及び妊娠する可能性のある婦人は避妊する必要がある旨を注意喚起する予定である旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

4．臨床に関する資料

（ｉ）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）分析法

1）本薬の定量法

本薬の定量は、固相化したマウス抗イディオタイプ抗体及び Horse Radish Peroxidase（以下、「HRP」）標識したマウス抗ヒト免疫グロブリン（以下、「Ig」）G1 抗体を用いた酵素免疫測定（以下、「ELISA」）法（定量下限 0.1μg/mL）により行われた。なお、今般の承認申請において提出された海外臨床試験においては比色法により血清中濃度が測定され、国内臨床試験及び国際共同臨床試験においては化学発光法により血漿中濃度が測定された。

2）抗オファツムマブ抗体の定量法

ヒト血清中の抗オファツムマブ抗体の定量は、開発初期においては①固相化した本薬の F（ab’）2 フラグメント、及び HRP 標識した Fc 領域に対するマウス抗ヒト IgG1 抗体を用いた ELISA 法（以下、「F（ab’）2 assay」）、②固相化した本薬、ビオチン化した本薬及び HRP

標識したストレプトアビジンを用いた ELISA 法（以下、「Whole ofatumumab assay」）が使用された。しかしながら、両定量法では、各臨床試験で測定された本薬の濃度範囲において、検体中に存在する本薬が抗オファツムマブ抗体測定に影響を及ぼす可能性が高いことを踏まえ、その後は③固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた ECL 法（本薬非存在下における検出下限：2.5ng/mL、本薬 200μg/mL 存在下における検出下限 500ng/mL）により行われた。

本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の薬物動態（以下、「PK」）が検討された国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（OMB112758 試験、以下、「758 試験」）*において、血漿中本薬濃度の 12 回目投与前値及び投与開始 48 週後の中央値（範囲）は、それぞれ 259μg/mL（3μg/mL, 495μg/mL）及び 1.2μg/mL（0.3μg/mL, 7.4μg/mL）であった。血漿中本薬濃度について、5/8 例で 12 回目投与前値が 200μg/mL を超えたことから、本薬投与期には、検体中の本薬により ECL 法を用いた抗オファツムマブ抗体測定が影響を受ける可能性はあると考える、と申請者は説明している。

*：抗オファツムマブ抗体の測定時点は12回目の投与前及び試験開始48週後

（2）原薬及び製剤工程の変更が及ぼす影響

開発過程において原薬及び製剤の製造工程の変更が行われており（「2. ＜提出された資料の概略＞（1）4）製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」及び「2. ＜提出された資料の概略＞（2）3）製造工程の開発の経緯」の項参照）、今般の承認申請において提出された臨床試験のうち、758試験は酢酸緩衝液を用いた製剤（以下、「申請製剤」）、その他の臨床試験はクエン酸緩衝液を用いた製剤（以下、「旧製剤」）が使用された。

申請製剤及び旧製剤に使用されている原薬については、品質特性に関する同等性/同質性評価成績から変更前後で同等/同質であると判断されており（「2. ＜提出された資料の概略＞（2）3）製造工程の開発の経緯」の項参照）、また、申請製剤が使用された758試験、及び旧製剤が使用されたOMB111773試験（以下、「773試験」）の結果から、両製剤で本薬のPKに明確な差異はないことが示されている（「（ⅱ）＜審査の概略＞（1）日本人と外国人における本薬のPKについて」の項参照）。

（ⅱ）臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

ヒトにおける本薬単独投与時の PK は、がん患者を対象として検討された。

（1）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2.4：Hx-CD20-402 試験＜2004 年 9 月～2006 年 4 月＞）

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）患者 33 例を対象に、本薬の PK 等を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、初回用量 100、300 又は 500mg、2 回目以降 500、1,000 又は 2,000mg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注することとされた。本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。

本薬の PK パラメータ

投与量（mg）	投与回	n	C_{max}（μg/mL）	t_{max}*1（h）	$AUC_{0-\infty}$（μg・h/mL）	CL（μg/mL）	V_{ss}（mL）	$t_{1/2}$（h）	C_{min}*1, *2（μg/mL）
100/500	初回	3	8（220）	6.9（6.6, 7.0）	447、463*3	215、216*3	3,066、4,557*3	9.7、15.5*3	－
	4 回	3	155（36）	7.6（5.8, 9.3）	17,060（822）	35.3（562）	2,398（57）	55.1（353）	39（0, 87）
300/1,000	初回	3	42（41）	10.4（7.1, 11.8）	1,135（86）	264（86）	4,778（78）	12.0（13）	－
	4 回	3	288（32）	5.5（5.2, 6.0）	29,341（76）	37.8（61）	3,079（9）	59.5（89）	91（1, 287）
500/2,000	初回	27	136（56）	7.7（5.3,14.7）	7,848（141）	63.7（140）	3,241（44）	31.3（109）	－
	4 回	26	1,061（30）	6.2（4.7,10.2）	420,840（103）*4	8.5（98）*4	1,727（44）*4	276（77）*4	405（104, 785）

幾何平均値（変動係数（%））、*1：中央値（範囲）、*2：投与前値、*3：n=2 であるため個別値のみ、*4：n=24

100/500（初回用量（mg）/2回目以降の用量（mg）、以下同様）群及び300/1,000群は、少数例（それぞれ2及び3例）の結果であるものの、初回投与時のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は用量比を上回って上昇した。また、$t_{1/2}$は、100/500群と300/1,000群では同程度であったが、500/2,000群は他の2群と比較して長かった。4回目投与時においても、投与量とPKパラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び$t_{1/2}$）の関係は初回投与時と同様の傾向を示した。また、4回目投与時のCL及びV_{ss}は、いずれの用量群においても初回投与時と比較して低値を示し、$t_{1/2}$は延長した。血清中本薬濃度は、概ね点滴静注終了時又はその直後に最高値を示した。

検討用量範囲において本薬のPKが線形性を示さなかったことについては、本薬の投与量の増加に伴い本薬とB細胞（CD20陽性）との結合が飽和したことにより、標的を介したCLが低下したことに起因すると考える、と申請者は説明している。また、反復投与に伴うCL及びV_{ss}の低下並びに$t_{1/2}$の延長については、初回投与後に本薬の標的であるB細胞（CD20陽性）が速やかに、かつ持続的に減少することにより、2回目投与以降では本薬が結合可能なB細胞（CD20陽性）が減少したことに起因すると考える、と申請者は説明している。

（2）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.3：OMB111773試験（HX-CD20-406試験）＜2006年6月～2011年7月＞）

難治性のCLL患者223例を対象に、本薬のPK等を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、初回用量 300mg、2～8 回目以降 2,000mg を 1 週間間隔で点滴静注し、5 週間休薬後、2,000mg を 4 週間間隔で 4 回点滴静注することとされた。初回投与時における本薬の PK パラメータは実測値に基づき算出され、8 回目及び 12 回目投与時における本薬の PK パラメータについては、本試験から得られた PK データ（144 例、1,585 測定点）、及び Hx-CD20-402 試験（以下、「402 試験」）から得られた 4 回目投与時の PK データ（33 例、562 測定点）を基に、標的を介した消失経路（CD20 に結合し細胞内に取り込まれて分解される経路）を仮定した 2-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析により推定された（下表）。

静脈内投与後の本薬のPKパラメータ

投与量（mg）	n	投与回[*1]	C_{max}（μg/mL）	t_{max}[*2]（h）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg・h/mL）	CL（mL/h）	V_{ss}（mL）	$t_{1/2}$（h）	C_{min}[*2, *3]（μg/mL）
300	143	初回	63（84）	7.4（0.3, 34.0）	－	－	－	－	－
2,000	130	8 回	1,482（50）	4.5（3.9, 7.3）	674,463[*4]（85）	9.5[*4]（50）	5,127[*4]（42）	379[*4]（40）	819[*5]（0, 2,859）
2,000	79	12 回	881（42）	4.5（3.9, 100.2）	265,707[*6]（79）	10.1[*6]（47）	4,680[*6]（30）	334[*6]（26）	96（0, 877）

幾何平均値（変動係数（%））、*1：初回投与時は実測値、8 回目及び 12 回目投与時は推定値、*2：中央値（範囲）、*3：投与前値、*4：n=127、*5：n=129、*6：n=77

（3）国内第 I 相試験（5.3.5.2.1：OMB111148 試験＜2008 年 9 月～2009 年 11 月＞）

再発又は難治性の CLL 患者 6 例を対象に、本薬の PK 等を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、初回用量 300mg、2 回目以降 500 又は 1,000mg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注することとされた。

本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。

静脈内投与後の本薬の PK パラメータ

投与量（mg）	n	投与回	C_{max}（μg/mL）	t_{max}[*1]（h）	$AUC_{0\text{-}168}$（μg・h/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg・h/mL）	CL（mL/h）	V_{ss}（mL）	$t_{1/2}$（h）	C_{min}[*1, *2]（μg/mL）
300	6	初回	94（155）	7.3（6.4, 10.2）	3,760（1,225）	5,116（1,939）	58.6（1,938）	3,819（120）	34.7（1,076.4）	—
500	3	8 回	304（37）	5.2（4.6, 6.1）	38,888（50）	200,109（16）	12.9（49）	1,733（43）	474.3（58.3）	198（198, 249）
1,000	3	8 回	830（96）	4.7（4.3, 7.2）	62,526（300）	126,217（1,873）	16.0（300）	1,245（122）	93.8（571.1）	605（0.2, 918）

幾何平均値（変動係数（%））、*1：中央値（範囲）、*2：投与前値

300/500 群及び 300/1,000 群ともに、血漿中本薬濃度の投与前値は、2 回目投与から 7 回目投与まで投与回数に伴い上昇したが、7 回目投与と 8 回目投与では同程度であった。8 回目投与時において、投与量の増加に伴い、本薬の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168}$）は上昇し、CL は低下する傾向が認められた。一方、$t_{1/2}$ については、投与量の増加に伴い短くなる傾向が認められ、CLL 患者を対象に実施された 402 試験の結果（「(1) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験」の項参照」）と差異が認められた。当該差異が認められた理由として、本薬の PK における個体間変動が大きいことが影響したと考える、と申請者は説明している。また、300/1,000 群の 1 例において血漿中本薬濃度の 8 回目投与前値は 0.2μg/mL であり、他の患者と比較して低値を示した。当該患者で血漿中本薬濃度が低値を示した理由について、他の患者と比較してベースラインにおける末梢血中 B 細胞（CD20 陽性）数が多かったことから、本薬が標的抗原である CD20 との結合を介して速やかに消失することにより、血中からの CL が高まった可能性があると考える、と申請者は説明している。

（4）国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2.2：OMB112758 試験＜2009 年 9 月～2011 年 4 月＞）

再発又は難治性の CLL 患者 10 例（PK 解析対象は日本人 7 例及び韓国人 1 例）を対象に、本薬の PK 等を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、初回用量 300mg、2～8 回目以降 2,000mg を 1 週間間隔で点滴静注し、5 週間休薬後、2,000mg を 4 週間間隔で 4 回点滴静注することとされた。本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。

静脈内投与後の本薬の PK パラメータ

投与量（mg）	投与回	C_{max}（μg/mL）	t_{max}[*1]（h）	$AUC_{0\text{-}168}$（μg・h/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg・h/mL）	CL（mL/h）	V_{ss}（mL）	$t_{1/2}$（h）	C_{min}[*1, *2]（μg/mL）
300	初回	71（63）	7.2（6.0, 16.5）	—	1,524（158）	196.9（157.7）	3,607（60）	10（90）	—
2,000	8 回	1,691（29）	4.8（4.4, 6.1）	200,904（46）	716,835（91）	10.0（46.1）	1,333（46）	332（50）	807（347, 1,715）
2,000	12 回	865[*3]（30）	5.3[*3]（4.0, 28.7）	216,678[*3]（78）	302,327[*3]（126）	9.2[*3]（78.4）	3,069[*3]（42）	300[*3]（58）	259（2.9, 495）

幾何平均値（変動係数（%））、n=8、*1：中央値（範囲）、*2：投与前値、*3：n=7

V_{ss} は、ヒトの血漿容量（約 3L、Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と同程度の値を示した。血清中本薬濃度の投与前値は、1 週間間隔で投与した場合（2～8 回目）、投与回数の増加により上昇したが、4 週間間隔で投与（9～12 回目投与）した場合には投与回数の増加に伴う上昇は認められなかった。日本人 1 例において、血漿中本薬濃度の 12 回目投与前値は 3μg/mL であり、他の患者と比較して低値を示したが、この理由は不明である、と申請者は説明している。また、本薬の曝露量を CLL の病期（Binet 分類 A、B 及び C：それぞれ 2、4 及び 2 例）別に検討した結果、個体間変動は大きいものの、病期が進行している患者ほど曝露量が低値を示す傾向が認められた。CLL は病期の進行に伴い血中 CLL 細胞が増加すること、及び類薬であるリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「リツキシマブ」）では、末梢血中 B 細胞（CD20 陽性）数が多い患者ほど曝露量が低値を示すことが報告されていること（Ann

Oncol 1998; 9: 995-1001）から、CLL 患者では病期の進行に伴い、標的抗原である CD20 を介した本薬の CL が高まる可能性があると考える、と申請者は説明している。

（5）海外第 I / II 相試験（5.3.5.2.5：Hx-CD20-001試験＜2004年4月～2005年11月＞）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（以下、「FL」）患者 40 例を対象に、本薬の PK 等を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、300、500、700 又は 1,000mg を 1 週間間隔で 4 回点滴静注することとされた。本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。

静脈内投与後の本薬の PK パラメータ

投与量（mg）	n	投与回	C_{max}（μg/mL）	t_{max}*1（h）	$AUC_{0-\infty}$（μg・h/mL）	CL（mL/h）	V_{ss}（mL）	$t_{1/2}$（h）	C_{min}*1, *2（μg/mL）
300	10	初回	76（12）	4.5（1.2, 6.8）	9,983（32）	30.1（32）	4,603（28）	111（56）	－
500	9		122（25）	4.3（2.5, 5.8）	12,426（95）	40.2（94）	2,526（18）	69（105）	－
700	10		209（22）	4.9（3.0, 6.3）	29,106*3（54）	24.1*3（54）	4,372*3（30）	131*3（61）	－
1,000	10		339（15）	4.7（3.1, 5.7）	50,069（52）	20.0（52）	4,017（23）	143（54）	－
300	10	4 回	132（12）	3.6（2.7, 5.3）	77,959（62）	7.6（79）	2,497（10）	438（31）	55（34, 81）
500	9		193（45）	3.4（2.8, 5.6）	56,044（165）	15.1（114）	2,798（39）	239（103）	82（6, 136）
700	9		361（24）	3.4（2.9, 5.3）	154,440（64）	9.8（45）	2,226（34）	362（40）	148（77, 358）
1,000	10		614（27）	3.4（2.4, 25.4）	488,107（108）	3.8（116）	2,155（28）	450（77）	303（111, 379）

幾何平均値（変動係数（%））、*1：中央値（範囲）、*2：投与前値、*3：n=9

初回及び 4 回目投与時ともに、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は用量比を上回って増加した。CL 及び $t_{1/2}$ については、投与量の増加に伴う変化に一定の傾向は認められないものの、最高用量である 1,000mg 投与時において、CL は最も低値を示し、$t_{1/2}$ は最も長かった。また、いずれの群においても、初回投与時と比較して、4 回目投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は高値を示し、$t_{1/2}$ は延長し、CL は低下した。

（6）本薬のPKに及ぼす患者背景に関する検討

本薬の PK に及ぼす患者背景の影響を検討するために、CLL 患者を対象とした 402 試験及び 773 試験、FL 患者を対象とした Hx-CD20-001 試験（以下、「001 試験」）、並びに関節リウマチ（以下、「RA」）患者を対象とした Hx-CD20-403 試験（以下、「403 試験」）から得られた PK データを基に、下記の検討が行われた。

1）PPK 解析

402 例（5,729 測定点）の PK データを基に、標的抗原を介した本薬の消失経路（CD20 に結合し細胞内に取り込まれて分解される経路）を仮定した 2-コンパートメントモデルを用いて、非線形混合効果モデル法（NONMEM version 6.1.1）により PPK 解析が実施された。本薬の PK パラメータ（CL 及び V_1）に対する共変量として、体重、身長、体表面積、人種、年齢、性別、ベースライン時のクレアチニンクリアランス、疾患等が検討された。本解析の結果について、申請者は以下のように説明している。

- 体重 76.4kg（身長 168cm）の患者における標的を介さない CL 及び中央コンパートメントの分布容積（V_1）は、それぞれ 4.6mL/h（個体間変動 8.5%）及び 3.0L（個体間変動 1.5%）であることが推定された。

- 検討されたいずれの因子についても、標的を介さない CL に対する有意な共変量は選択されなかった。
- V_1 に対する有意な共変量として体重及び身長が選択され、V_1 は体重及び身長の増加に伴い、それぞれ 0.4%/kg 及び 0.9%/cm 増加した。
- 標的を介した CL について、疾患別では、FL 患者及び RA 患者と比較して CLL 患者で高値を示した。疾患による本薬の PK の差異は、CLL 患者、FL 患者及び RA 患者の間で末梢血中 B 細胞（CD20 陽性）数に差異が認められたことに起因すると考える。

2）重回帰分析

397 例の PK データを基に、初回投与時及び 2 回目投与以降における CL_{tot} 及び V_{ss} に及ぼす共変量（年齢、性別、人種、身長、体重、体表面積、疾患及びベースライン時のクレアチニンクリアランス）の影響が重回帰分析により検討された。本解析の結果について、申請者は以下のように説明している。

- 疾患は、CL_{tot} 及び V_{ss} に対して最も大きな影響を及ぼす共変量であり、初回投与時の CL_{tot} は、RA 患者と比較して、CLL 患者及び FL 患者でそれぞれ 369 及び 62%高値を示し、V_{ss} はそれぞれ 22 及び 35%高値を示した。疾患による CL_{tot} の差異は、初回投与時と比較して反復投与後に小さくなった。
- CL_{tot} は体重の増加に伴い 0.6～0.9%/kg 増加し、また、V_{ss} は体表面積の増加に伴い 5～11%/0.1m^2 増加した。
- 女性における CL_{tot} 及び V_{ss} は、男性と比較してそれぞれ 20～25%及び 14～22%低値を示した。

申請者は、上記の PPK 解析及び重回帰分析の結果から、体格（体表面積又は体重）及び性別が本薬の PK に影響を及ぼす共変量であることが示されたものの、当該共変量が本薬の PK パラメータに及ぼす影響は大きくないこと、及び 773 試験において、体重又は性別の差異が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響は認められていないことから、体格差（体表面積又は体重）及び性別により本薬の投与量を調節する必要はないと考える、と説明している。

（7）本薬の PK に及ぼす抗オファツムマブ抗体の影響

CLL、FL 又は RA 患者を対象とした 10 試験 728 例（CLL 患者 277 例、FL 患者 123 例及び RA 患者 328 例）において、F（ab'）2 assay（001 試験、402 試験及び 403 試験）、Whole ofatumumab assay（Hx-CD20-405 試験（以下、「405 試験」）、773 試験、Hx-CD20-407 試験（以下、「407 試験」）及び Hx-CD20-409 試験）又は ECL 法（OFA110635 試験、OMB111148 試験（以下、「148 試験」）及び 758 試験）により抗オファツムマブ抗体の発現状況が検討された。抗オファツムマブ抗体について、「陽性」の発現率は、F（ab'）2 assay を用いた臨床試験では、投与開始後に 2/256 例（0.8%）であり、Whole ofatumumab assay 及び ECL 法を用いた臨床試験では、投与開始前にそれぞれ 0/180 例（0%）及び 13/145 例（9.0%）、投与後にそれぞれ 0/318 例（0%）及び 0/140 例（0%）であった。

本薬投与後に「陽性」を示した 2 例のうち、1 例（001 試験）は、投与開始 19 週時点で「陽性」と判定されたが、投与開始 12 カ月時点では「陰性」であった。当該患者と同一コホートの「陰性」例との間で本薬の PK パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、CL 及び $t_{1/2}$）に明確な差異は認められず、また、免疫応答に起因すると考えられる有害事象は認められなかった。他の 1 例（403 試験）は、F（ab'）2 assay により測定した場合には投与開始 48 週時点で「陽性」と判定されたが、Whole ofatumumab assay により同一の試料を再測定した場合には「陰性」であったことから、当該患者が「陽性」例か否か明確な結論を得ることはできなかった。また、403 試験では、投与開始 24 週以降に本薬の PK は検討されていないことから、当該患者において、抗オファツムマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について検討することはで

きなかった。
本薬投与開始前に抗オファツムマブ抗体「陽性」を示した 8 例（148 試験及び 758 試験でそれぞれ 1 及び 7 例）については、測定試料の前処理法を最適化し、ECL 法により再測定した結果、いずれの患者も「陰性」と判定されたことから、本薬投与開始前に「陽性」と判定された 8 例に対する抗オファツムマブ抗体検査結果は「偽陽性」であった可能性があると考える、と申請者は説明している。
以上より、臨床試験における抗オファツムマブ抗体陽性例の発現率が低いことから、抗オファツムマブ抗体による本薬の PK に及ぼす影響について結論することは困難であるが、現時点において明確な影響は認められていないと考える。なお、ECL 法を用いた抗オファツムマブ抗体の測定結果をさらに集積するために、海外臨床試験において、本薬の免疫原性リスクとして、抗オファツムマブ抗体が本薬の PK 等に及ぼす影響を検討中である。当該検討の結果は 2013 年 12 月に得られる予定である、と申請者は説明している。

（8）薬力学に関する検討

CLL患者を対象とした402試験、773試験、148試験及び758試験、並びにFL患者を対象とした001試験において、末梢血中B細胞に及ぼす本薬の影響が検討された。なお、測定試料中に共存する抗CD20抗体がフローサイトメトリー法によるB細胞（CD20陽性）数の計測に影響する可能性が報告されていること（J Clin Pharmacol 2007; 47: 1119-28）から、B細胞（CD20陽性）に特異的に発現しているCD19も計測に用いた、と申請者は説明している。
773 試験において、末梢血中 B 細胞（CD19 陽性）数の投与前値からの変化率の中央値（範囲）は、投与後 1 週（初回投与、n=206）では－22%（－100%, 1,960%）であった。また、投与後 7 週（8 回目投与、n=193）、投与後 12 週（9 回目投与、n=181）及び投与後 24 週（最終投与、n=113）においては、それぞれ－92%（－100%, 1,384%）、－93%（－100%, 3,154%）及び－91%（－100%, 1,859%）であった。773 試験と同様、402 試験、758 試験、148 試験及び 001 試験においても、本薬投与により、末梢血中 B 細胞（CD19 陽性）数の減少が速やかに認められ、概ね治療期間中持続した。

（9）本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連

1）本薬の曝露量と有効性との関連

CLL 患者を対象とした 402 試験において、4 回目投与時における本薬の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、C_{min} 及び $t_{1/2}$）と奏効等との関連が検討された。その結果、本薬の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、C_{min}、$t_{1/2}$ 及び CL）と奏効との間に統計的に有意な関連が認められ、500/2,000 群において、奏効例の $AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、C_{min} 及び $t_{1/2}$ は、非奏効例と比較してそれぞれ 241、43、94 及び 130%高値を示し、CL は 67%低値を示した。また、AUC 及び CL と、奏効期間、無増悪期間及び CLL に対する次治療開始までの期間との間にも統計学的に有意な関連が認められた。
さらに、CLL 患者を対象とした 773 試験において、8 回目及び 12 回目投与時における本薬の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、C_{min}、$t_{1/2}$ 及び CL）と奏効等との関連が検討された。その結果、8 回目投与時における本薬の曝露量（$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max} 及び C_{min}）と奏効との間に統計的に有意な関連が認められ、非奏効例と比較して奏効例で高値を示したが、12 回目投与時における本薬の曝露量は、奏効例と非奏効例との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

2）本薬の曝露量と安全性との関連

148 試験における有害事象の発現率及び重症度について、血漿中本薬濃度との間に明確な関連は認められなかった。また、402 試験における予備的な検討において、感染症の発現有無別での本薬の PK パラメータ（C_{max}、C_{min}、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$t_{1/2}$ 及び CL）に明確な差異は認められなかった。

以上より、本薬の曝露量と安全性との間に明確な関連は認められていない、と申請者は説明している。

（10）本薬の PK に及ぼす腎機能及び肝機能の低下の影響

以下の理由より、IgG1 モノクローナル抗体である本薬の PK に腎機能及び肝機能の低下が影響を及ぼす可能性は低いことから、患者の腎機能及び肝機能の状態により本薬の投与量を調節する必要はないと考える、と申請者は説明している。

- 本薬は高分子化合物（分子量：約 149,000）であることから糸球体濾過されないと考えられ、また、IgG 抗体は尿細管分泌を受けないことが報告されていること（Clin Nephrol 1988; 29 :28-34）。
- 重度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス：30mL/min 以下）を対象とした試験は実施していないものの、初回投与前のクレアチニンクリアランス（範囲：32.7～286mL/min）は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量ではないことが示されていること（「(6）1）PPK 解析」の項参照）。
- IgG 抗体の代謝には、肝臓以外の組織にも広範に存在する細網内皮系の細胞におけるタンパク質分解酵素による異化が関与していると推定されていること（Drug Discov Today 2006; 11: 81-8、Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 548-58）。

＜審査の概略＞

（1）日本人と外国人における本薬の PK について

申請者は、本薬の PK における民族差について、以下のように説明している。

CLL 患者を対象とした本薬の臨床試験のうち、同一の用法・用量で実施された国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（758 試験）と海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（773 試験）の初回、8 回目及び 12 回目投与時における PK データ、及び初回用量として本薬 300mg を点滴静注した国内第Ⅰ相試験（148 試験）と海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（402 試験）の初回投与時における PK データを基に、PK の民族差を検討した。

初回投与時における本薬の PK パラメータについて、148 試験における $AUC_{0-\infty}$は、他の 3 試験と比較し高値を示したものの、758 試験、773 試験及び 402 試験との間では本薬の PK パラメータは概ね同程度であった。また、8 回目及び 12 回目投与時における本薬の PK パラメータについては、773 試験の結果は PPK 解析に基づく推定値ではあるものの、758 試験及び 773 試験の間で明確な差異は認められなかった。なお、148 試験において本薬の曝露量が高値を示した点については、組み入れられた患者のベースライン時における B 細胞（CD20 陽性）数に 148 試験と 758 試験との間で差異が認められたこと（148 試験及び 758 試験における B 細胞（CD20 陽性）数の平均値は、それぞれ 0.858 及び 36.0GI/L）に起因すると考えられる。

以上より、日本人と外国人との間で本薬の PK に明確な差異は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

773 試験と 758 試験との間で本薬の PK パラメータに明確な差異は認められていないこと、並びに初回投与時における本薬の PK パラメータは、ベースライン時の B 細胞（CD20 陽性）数が低値を示した 148 試験を除き、758 試験、773 試験及び 402 試験との間で概ね同程度であったことを踏まえると、提出された資料から、日本人と外国人との間で本薬の PK に明確な差異は認められていないと考える。ただし、773 試験における 8 回目及び 12 回目投与時の PK パラメータは PPK 解析に基づく推定値であること、及び 773 試験と 758 試験で本薬の定量法が異なること（「(ｉ）＜提出された資料の概略＞（1）1）本薬の定量法」の項参照）から、758 試験及び 773 試験の結果の厳密な比較には限界があること等を踏まえると、本薬の PK の民族差に関するデータは限られていると考えることから、本薬の PK に及ぼす民族の影響を評価可能な情報について、実施中の臨床試験等において収集し、新たな知見

が得られた場合には、適切に情報提供する必要があると考える。

(2) 抗オファツムマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、臨床試験において、抗オファツムマブ抗体による本薬の PK に対する明確な影響は認められていないと考える、と説明している(「(ⅱ)<提出された資料の概略>(7)本薬の PK に及ぼす抗オファツムマブ抗体の影響」の項参照)。

機構は、以下のように考える。

抗オファツムマブ抗体の発現例は限られていること、並びに本薬の開発初期に用いられた F(ab')2 assay 及び Whole ofatumumab assay では、検体中に共存する本薬が抗オファツムマブ抗体の測定結果に影響を及ぼしている可能性が高いこと(「(ⅰ)<提出された資料の概略>(1)2)抗オファツムマブ抗体の定量法」の項参照)を踏まえると、提出された試験成績からは、抗オファツムマブ抗体の本薬の PK に及ぼす影響について結論付けることは困難であると考える。したがって、実施中の ECL 法を用いた本薬の免疫原性に関する検討(「(ⅱ)<提出された資料の概略>(7)本薬の PK に及ぼす抗オファツムマブ抗体の影響」の項参照)の結果を含め、新たな知見が得られた場合には適切に情報提供する必要があると考える。

(ⅲ) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅰ相試験 1 試験、国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験、海外第Ⅱ相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験 6 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	OMB111148	Ⅰ	再発又は難治性の CLL	6 各群 3	1週間間隔、8回投与 ①500mg群:初回300mg、2~8回目500mg ②1,000mg群:初回300mg、2~8回目1,000mg	忍容性 安全性 PK
	国際共同	OMB112758	Ⅰ/Ⅱ	再発又は難治性の CLL	10	1週間間隔で8回投与後、4週間間隔で4回投与 初回300mg、2~12回目2,000mg	忍容性 安全性 有効性 PK
	海外	OMB111773/ Hx-CD20-406	Ⅱ	難治性の CLL	223	1週間間隔で8回投与後、4週間間隔で4回投与 初回300mg、2~12回目2,000mg	有効性 安全性 PK
参考	海外	Hx-CD20-402	Ⅰ/Ⅱ	再発又は難治性の CLL	33 ①②各 3 ③27	1週間間隔、4回投与 ① 500mg群:初回100mg、2~4回目500mg ②1,000mg 群:初回 300mg、2~4 回目 1,000mg ③2,000mg 群:初回 500mg、2~4 回目 2,000mg	安全性 PK
		Hx-CD20-407	Ⅱ	初発の CLL	28 各群 14	4週間間隔、6回投与、FC併用 ① 500mg群:初回300mg、2~6回目500mg ②1,000mg 群:初回 300mg、2~6 回目 1,000mg	安全性 PK
		Hx-CD20-001	Ⅰ/Ⅱ	再発又は難治性の FL	40 各群 10	1週間間隔、4回投与 ① 300mg群:1~4回目300mg ② 500mg群:1~4回目500mg ③ 700mg群:1~4回目700mg ④1,000mg 群:1~4 回目 1,000mg	安全性 PK
		Hx-CD20-405	Ⅲ	難治性の FL	74	1週間間隔、8回投与 初回300mg、2~8回目500又は1,000mg	安全性 PK
		Hx-CD20-409	Ⅱ	初発の FL	33 ①17 ②16	3週間間隔、6回投与、CHOP併用 ① 500mg群:初回300mg、2~6回目500mg ②1,000mg 群:初回 300mg、2~6 回目 1,000mg	安全性 PK
		OMB111776/GEN415	Ⅱ	再発の DLBCL	81	1週間間隔、8回投与 初回 300mg、2~8 回目 1,000mg	安全性 PK

CLL：慢性リンパ性白血病、PK：薬物動態、FC：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併用レジメン、FL：濾胞性リンパ腫、CHOP：シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（本邦未承認）併用レジメン、DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「（ⅳ）臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK 等に関する試験成績は、「（ⅰ）生物薬剤学的試験成績及び関連する分析方法の概要」及び「（ⅱ）臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

＜評価資料＞

（1）国内臨床試験

1）第Ⅰ相試験（5.3.5.2.1：OMB111148 試験＜2008 年 9 月～2009 年 11 月＞）

再発又は難治性の FL 又は CLL 患者（目標症例数：各投与量レベル 3 又は 6 例）を対象に、本薬の忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、初回用量として 300mg を点滴静注後、その後 1 回 500mg 又は 1,000mg を 1 週間間隔で 7 回（合計 8 回）点滴静注することとされた。

本試験に登録された 6 例全例（500mg 群 3 例、1,000mg 群 3 例）に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。なお、6 例全例が CLL 患者であった。

本薬投与開始から最終投与後 7 日目までの用量制限毒性（以下、「DLT」）評価期間中は、DLT は認められず、本薬 1,000mg は忍容可能と判断された。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与 7 カ月後まで）の死亡は認められなかった。

（2）国際共同試験

1）第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2.2：OMB112758 試験＜2009 年 9 月～2011 年 4 月＞）

治療歴を有する再発又は難治性の CLL 患者（目標症例数：10 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性、有効性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が日本及び韓国の計 4 施設で実施された。

用法・用量は、初回用量として 300mg を点滴静注後、1 回 2,000mg を 1 週間間隔で 7 回、その後に 1 回 2,000mg を 4 週間間隔で 4 回点滴静注することとされた。

本試験に登録された 10 例全例に本薬が投与され、有効性解析対象及び安全性解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は第Ⅰ相部分（Part A）では DLT 及び忍容性を確認すること、第Ⅱ相部分（Part B（Part A に登録された症例を含む））では 2008 年版の米国国立がん研究所ワーキンググループ（以下、「NCIWG」）ガイドライン（Blood 2008; 111: 5446-56）に基づく、本薬の投与開始から 48 週間で評価される奏効率（完全寛解（以下、「CR」）、不確定完全寛解（以下、「CRi」）、結節性部分寛解（以下、「nPR」）又は部分寛解（以下、「PR」）の割合）とされた。また、第Ⅱ相部分の症例数は、実施可能性の観点から 10 例と設定された。

第Ⅰ相部分では日本人患者 3 例が組み入れられ、評価期間中に DLT は認められず、本薬 2,000mg 投与の忍容性が確認された。また、第Ⅱ相部分における有効性について、主要評価項目とされた独立評価判定及び治験責任医師判定による最良効果を総合した腫瘍縮小効果は、下表のとおりであった。

腫瘍縮小効果（最良総合効果、全患者集団、10 例）

	例数（%）	
	独立評価判定	治験責任医師判定
判定基準		
CR	0	2（20.0）
CRi	0	0
nPR	0	0
PR	7（70.0）	5（50.0）
SD	3（30.0）	3（30.0）
PD	0	0
不明	0	0
奏効例（CR+CRi+nPR+PR） （奏効率［95%信頼区間］（%））	7（70.0［34.8, 93.3］）	7（70.0［34.8, 93.3］）

CR：完全寛解、CRi：不確定完全寛解、nPR：結節性部分寛解、PR：部分寛解、SD：安定、PD：進行

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与 24 週間後まで）の死亡は認められなかった。

（3）海外臨床試験

1）第Ⅱ相試験（5.3.5.2.3：OMB111773/Hx-CD20-406 試験）＜2006 年 6 月～2011 年 7 月＞）

フルダラビンリン酸エステル（以下、「フルダラビン」）に抵抗性、かつアレムツズマブ（遺伝子組換え）（本邦未承認）（以下、「アレムツズマブ」）に抵抗性又は不適応（径が 5cm を超えるリンパ節腫大が認められ、アレムツズマブ治療が不適切と判断された患者）の CLL 患者（目標症例数：225 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 53 施設で実施された。

用法・用量は、初回用量として 300mg を点滴静注後、1 回 2,000mg を 1 週間間隔で 7 回、その後に 1 回 2,000mg を 4 週間間隔で 4 回点滴静注することとされた。本薬の投与期間（治療期）は 24 週間までとされた。

本試験に登録された 230 例のうち、本薬が投与された 223 例が最大の解析対象集団（full analysis set、以下、「FAS」）として、有効性及び安全性解析対象集団とされた。また、本試験における患者集団は以下の 3 つに分類された。フルダラビン及びアレムツズマブの両剤に抵抗性の患者は DR（double refractory）集団、フルダラビン抵抗性で、かつ径 5cm 超のリンパ節腫大によりアレムツズマブ治療が不適切な患者は BFR（bulky fludarabine refractory）集団、また、DR 集団及び BFR 集団のいずれにも該当しない患者は Other 集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた 1996 年版の NCIWG ガイドライン（Blood 1996; 87: 4990-7）に基づく独立評価判定による本薬の投与開始から 24 週間で評価される奏効率（CR、PR 又は nPR の割合）の最終解析結果は、下表のとおりであった。また、治験責任医師判定による奏効率［95.3%信頼区間（以下、「CI」）］（%）も DR 集団で 36［26, 46］（34/95 例）、BFR 集団で 38［29, 48］（43/112 例）、Other 集団で 56［30, 80］（9/16 例）と同様の結果であった。

腫瘍縮小効果（独立評価判定、最良総合効果、FAS）

	例数（%）			
	DR 集団 95 例	BFR 集団 112 例	Other 集団 16 例	合計 223 例
総合効果判定				
CR	0	2（2）	0	2（1）
nPR	0	0	1（6）	1（0）
PR	47（49）	46（41）	9（56）	102（46）
SD	33（35）	52（46）	4（25）	89（40）
PD	5（5）	9（8）	1（6）	15（7）
NE	10（11）	3（3）	1（6）	14（6）
奏効例（CR+nPR+PR） （奏効率［95.3%CI］（%））	47（49［39, 60］）	48（43［33, 53］）	10（63［35, 85］）	105（47［40, 54］）

CR：完全寛解、nPR：結節性部分寛解、PR：部分寛解、SD：安定、PD：進行、NE：評価不能

なお、本試験の実施中に、仮説設定や目標症例数等に関する試験計画が 5 回（20[redacted] 年 [redacted] 月、同年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted]、同年 [redacted] 月及び 20[redacted] 年 [redacted] 月）改訂されている。第 3 回改訂において、対象集団における化学療法及び本薬以外の抗体医薬品の奏効率がそれぞれ 23%及び 0%と報告されていることを踏まえ（Leuk Lymphoma 2007; 48: 1931-9）、閾値奏効率が 10 から 15%に、期待奏効率が 20 から 30%に変更され、また、第 4 回改訂において、DR 集団及び BFR 集団での検出力を高めるために目標症例数が各集団 66 から 100 例に変更された。さらに、DR 集団 66 例から主要評価項目に関するデータが得られた時点で、有効性及び無益性の評価を目的とした中間解析が計画された。有意水準は、中間解析で 1%、最終解析で 4.7%と設定され、また有効性の基準を満たした場合には試験計画を変更せず試験を継続する、若しくは DR 集団又は BFR 集団での条件付き検出力が 10%を下回った場合には該当集団への患者の組入れを中止する設定とされた。DR 集団 66 例の評価が可能と推定された 2008 年 5 月に実施された中間解析において、主要評価項目とされた奏効率［99%CI］（%）は、DR 集団で 58［40, 74］（34/59 例*）、BFR 集団で 47［32, 62］（37/79 例）であり、試験は継続されることとされた。

*：66 例のうち、3 例が DR 集団から BFR 集団に、また、4 例が DR 集団から Other 集団に変更され、59 例が DR 集団として適格と判定された。

安全性について、治療期（本薬投与開始から本薬投与開始後 24 週後まで）又は追跡調査期（本薬投与開始 24 週後から 24 カ月後まで）の死亡は、DR 集団 13/95 例（13.7%）、BFR 集団 13/112 例（11.6%）、Other 集団 1/16 例（6.3%）に認められた。死因は、DR 集団では、肺炎 3 例、敗血症及び敗血症性ショック各 2 例、真菌性肺炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、好中球減少性敗血症、呼吸不全、大腸菌感染及び好中球減少症各 1 例、BFR 集団では、肺炎 4 例、敗血症及び心停止各 2 例、敗血症/疾患進行、心筋梗塞、疾患進行、心不全及び肺水腫各 1 例、Other 集団では、腹膜感染 1 例であった。このうち、DR 集団の肺炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、大腸菌感染及び好中球減少症各 1 例、BFR 集団の敗血症 1 例については、本薬との因果関係は否定されなかった。また、長期追跡調査期（本薬投与開始 24 カ月後から 48 カ月後まで）の死亡は、DR 集団 55/95 例、BFR 集団 59/112 例、Other 集団 9/16 例に認められた。2 例以上で報告された死因は、疾患進行 17 例、敗血症 7 例、慢性リンパ性白血病 4 例、敗血症性ショック 3 例、好中球減少性敗血症、呼吸不全及び肺炎各 2 例、並びに死因報告なし 64 例であった。

＜参考資料＞

（1）海外臨床試験

1）第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2.4：Hx-CD20-402 試験＜20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月＞）

再発又は難治性の CLL 患者（目標症例数：各投与量レベル 3 例、有効性評価可能例 26

例）を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 12 施設で実施された。
本試験に登録され、本薬が投与された 33 例が安全性の解析対象とされた。
安全性について、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与 49 週間後まで）の死亡は 1 例に認められた。死因は間質性肺疾患であり、本薬との因果関係は否定されなかった。なお、本試験では、試験中止となった患者の投与期間又は追跡期間終了後の死因についても収集され、投与期間又は追跡期間終了後の死亡は 2 例に認められた。このうち原疾患による死亡例 1 例を除く患者の死因は、肺炎 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

2）第Ⅱ相試験（5.3.5.4.1：Hx-CD20-407 試験＜2007 年 1 月～実施中［安全性データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］＞）
初発の CLL 患者（目標症例数：56 例）を対象に、本薬 2 用量をフルダラビン及びシクロホスファミド水和物（以下、「シクロホスファミド」）併用レジメン（FC レジメン）と併用投与したときの有効性を検討することを目的とした非盲検無作為化 2 用量並行群間比較試験が海外 7 施設で実施された。
本試験に登録され、データカットオフ時点までに本薬が投与された 28 例（各群 14 例）が安全性の解析対象とされた。
安全性について、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与 57 カ月後まで）の死亡は認められなかった。

3）第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2.5：Hx-CD20-001 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）
再発又は難治性の FL（Grade 1～2）患者（目標症例数：未設定）を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 14 施設で実施された。
本試験に登録され、本薬を投与された 40 例が安全性の解析対象とされた。
安全性について、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与 49 週間後まで）の死亡は認められなかった。なお、本試験では、試験中止となった患者の投与期間又は追跡期間終了後の死因についても収集され、投与期間又は追跡期間終了後の死亡は 2 例に認められた。原疾患による死亡例 1 例を除く患者の死因は、腹膜炎 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

4）第Ⅲ相試験（5.3.5.4.2：Hx-CD20-405 試験＜2006 年 7 月～実施中［安全性データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］＞）
リツキシマブと化学療法との併用レジメンに抵抗性の FL 患者（目標症例数：各群 81 例）を対象に、本薬 500mg 又は 1,000mg を投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化 2 用量並行群間比較試験が海外 46 施設で実施された。しかし、治験実施計画書の改訂により、1,000mg 群のみの非盲検非対照試験として試験が継続された。
本試験に登録され、本薬を投与された 74 例が安全性の解析対象とされた。
安全性について、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与 58 カ月後まで）の死亡は 5 例に認められた。このうち原疾患による死亡例 3 例を除く患者の死因は、敗血症 2 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

5）第Ⅱ相試験（5.3.5.4.3：Hx-CD20-409 試験＜2007 年 6 月～実施中［安全性データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］＞）
初発の FL 患者（目標症例数：各用量 28 例）を対象に、本薬 2 用量をシクロホスファミド、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（本邦未承認）併用レジメンと併用投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化 2 用量並行群間比較試験が海外 10 施設で実施された。
本試験に登録され、本薬を投与された 33 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与 56 カ月後まで）の死亡は認められなかった。

6）第Ⅱ相試験（5.3.5.4.4：OMB111776/GEN415 試験＜2007 年 12 月～2010 年 5 月＞）

自家造血幹細胞移植が不適格又は自家造血幹細胞移植後に再発したびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫患者（目標症例数：75 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 61 施設で実施された。

本試験に登録され、本薬を投与された 81 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与 58 カ月後まで）の死亡は 13/81 例（16%）に認められた。このうち、原疾患による死亡例 8 例を除く死因は、多臓器不全、全身健康状態低下、肺炎球菌性敗血症、好中球減少性敗血症及び循環虚脱各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

＜審査の概略＞

（1）有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の CLL 患者に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。

1）有効性の評価項目及び有効性評価結果について

申請者は、773 試験及び 758 試験において主要評価項目として設定した奏効率について、奏効率を改善することの臨床的意義を以下のように説明している。

CLL に対する治療効果判定基準（1996 年版及び 2008 年版の NCIWG ガイドライン）では、奏効の効果判定には腫瘍の縮小のみならず、全身症状の消失や肝脾腫の改善並びに血液学的パラメータの改善（骨髄機能の回復）も反映されており、奏効率を改善することは、症状の改善及び骨髄機能の回復による生活の質の向上に繋がるものと期待される。したがって、再発又は難治性の CLL 患者において、奏効率を改善する新たな治療に対する臨床的意義は高いと考えられる。

また、申請者は、再発又は難治性の CLL 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

773 試験では、1996 年版 NCIWG ガイドラインに基づく、独立評価判定による本薬の投与開始 24 週後までの最良奏効率［95.3%CI］（%）は、47［40, 54］であった。また、773 試験における主な副次評価項目の結果は下表のとおりであった。

758 試験では、2008 年版 NCIWG ガイドラインに基づく、独立評価判定による本薬の投与開始から 48 週間での最良奏効率［95%CI］（%）は、70［34.8, 93.3］であった。

773 試験における主な副次評価項目の結果（FAS）

	中央値［95%CI］（カ月）		
	DR 集団 95 例	BFR 集団 112 例	DR 及び BFR 集団 207 例
効果発現までの期間	1.1［0.9, 1.8］	1.6［1.0, 1.8］	1.4［1.0, 1.8］
奏効期間	5.5［3.7, 7.2］	6.4［4.6, 7.0］	6［4.6, 6.9］
無増悪生存期間	4.6［3.9, 6.3］	5.5［4.6, 6.4］	5.5［4.6, 5.7］
次の CLL 治療開始までの期間	8.5［7.2, 9.9］	8.2［7.0, 9.3］	8.5［7.3, 9.1］
全生存期間	13.9［9.9, 18.6］	17.4［15.0, 24.0］	15.8［13.9, 20.4］

機構は、フルダラビンによる治療歴の有無と奏効との関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

フルダラビン治療歴を有する難治性の CLL 患者を対象とした 773 試験では、CLL に対する前治療レジメン数（中央値）は DR 集団 5 レジメン、BFR 集団 4 レジメンであり、多く

の患者が CLL に対する 3 レジメン以上の治療歴を有していた。前治療レジメン数が 3 レジメン以上であった患者における奏効率は、DR 集団 48%（41/86 例）、BFR 集団 42%（39/92 例）であった。また、前治療レジメン数が 2 レジメン以下であった患者における奏効率は、DR 集団 67%（6/9 例）、BFR 集団 45%（9/20 例）であった。

再発又は難治性の CLL 患者を対象とした 758 試験では、8/10 例でフルダラビンの治療歴があり、そのうち 3/8 例がフルダラビン抵抗性に該当し、5/8 例はフルダラビン抵抗性に該当するか否かは不明であった。また、当該 8 例のうち 5 例に奏効が認められた。なお、フルダラビン治療歴のない 2 例についてはいずれも奏効が認められた。

以上より、フルダラビンによる治療歴の有無と奏効との関係について結論付けることは困難と考える。

機構は、以下のように考える。

有効性の評価項目について、標準的な治療法が確立していない再発又は難治性の CLL 患者において、奏効が得られることは、全身症状の消失や肝脾腫の縮小等に繋がる可能性等が期待できることから、一定の臨床的意義があると考え、奏効率を当該患者に対する第Ⅱ相試験における有効性評価の指標とすることは受け入れ可能と考える。

また、当該患者に対して、本薬投与による奏効が認められたことから、再発又は難治性の CLL 患者に対して本薬の一定の有効性は示されていると判断した。なお、現時点では、再発又は難治性の CLL 患者におけるフルダラビンによる治療歴の有無が本薬の有効性に及ぼす影響は明確になっていないことから、今後も情報収集等を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

2）日本人における有効性評価結果について

758 試験の対象患者 10 例のうち、日本人 9 例についての独立評価判定及び治験責任医師判定による奏効率は、下表のとおりであった。奏効例 7 例のうち、解析対象期間中に進行又は死亡した被験者はなかったことから、奏効期間、無増悪生存期間、全生存期間及び次の治療開始までの期間について、中央値は推定不能であった。なお、第 I 相部分の症例を除外した第Ⅱ相部分 7 例のみの独立評価判定及び治験責任医師判定による奏効率［95%CI］（%）は、それぞれ 71［29.0, 96.3］及び 57［18.4, 90.1］であった。

日本人集団における腫瘍縮小効果（最良総合効果、全患者集団、9 例）

	例数（%）	
	独立評価判定	治験責任医師判定
判定基準		
CR	0	2（22）
CRi	0	0
nPR	0	0
PR	7（78）	5（56）
SD	2（22）	2（22）
PD	0	0
不明	0	0
奏効例（CR+CRi+nPR+PR）（奏効率［95%CI］（%））	7（78［40.0, 97.2］）	7（78［40.0, 97.2］）

CR：完全寛解、CRi：不確定完全寛解、nPR：結節性部分寛解、PR：部分寛解、SD：安定、PD：進行

機構は、758 試験及び 773 試験における腫瘍縮小効果の効果判定が、それぞれ 2008 年版及び 1996 年版 NCIWG ガイドラインに基づき行われたことから、異なる判定基準による有効性評価への影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

758 試験における腫瘍縮小効果を 1996 年度版 NCIWG ガイドラインに基づいて再判定した場合には、2008 年版において SD と評価された 1 例が 1996 年版では PR の基準を満たす

ことから、1996 年版及び 2008 年版ガイドラインに基づく奏効率は、それぞれ 80%（8/10 例）及び 70%（7/10 例）であった。なお、当該 1 例以外の患者では評価結果に差異は認められなかった。一方、2008 年度版で必須とされる CT による評価は、1996 年度版では規定されてないことから、773 試験の有効性を 2008 年度版に基づいて再判定することは困難である。以上より、検討した範囲においては 758 試験及び 773 試験の評価基準の違いが、奏効率の判定結果に重大な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

再発又は難治性の CLL は、「1）有効性の評価項目及び有効性評価結果について」で記載したように標準的治療法の確立していない領域であり、奏効が得られることには一定の臨床的意義があると考えられる。したがって、日韓共同第Ⅰ/Ⅱ相試験において、日本人患者に対して、本薬投与による奏効が認められたことから、再発又は難治性の CLL の日本人患者に対しても本薬の一定の有効性は示されていると判断した。

（2）安全性について（有害事象については、「（ⅳ）臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下の検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、infusion reaction、感染症、腫瘍崩壊症候群（以下、「TLS」）、血液毒性、腸閉塞及び皮膚障害であり、本薬の使用にあたっては、当該事象の発現に注意すべきと考える。しかしながら、造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、海外臨床試験で発現した有害事象についても適切に情報提供を行うとともに、製造販売後に更なる国内安全性情報の収集が必要であると考える。

1）本薬の安全性の国内外差について

758 試験の日本人患者（9 例）及び 773 試験（223 例）における本薬の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要（758 試験の日本人患者及び 773 試験）

	例（%）				
	758 試験	773 試験			
	日本人 9 例	DR 集団 95 例	BFR 集団 112 例	Other 集団 16 例	計 223 例
全有害事象	9（100）	90（95）	107（96）	16（100）	213（96）
死亡に至った重篤な有害事象	0	20（21）	17（15）	1（6）	38（17）
死亡以外の重篤な有害事象	0	53（56）	55（49）	12（75）	120（54）
Grade 3 以上の有害事象	5（56）	67（71）	60（54）	12（75）	139（62）
本薬と因果関係がある有害事象	9（100）	62（65）	73（65）	14（88）	149（67）
本薬の投与中止に至った有害事象	0	15（16）	13（12）	2（13）	30（13）

758 試験の日本人患者全例で有害事象が認められた。なお、758 試験全体（韓国人 1 例を含む 10 例）では、重篤な有害事象としては小腸炎が韓国人 1 例で認められ、死亡例は認められなかった。

日本人患者において 3 例以上で認められた有害事象は、血中乳酸脱水素酵素増加 5 例（55.6%）、好中球減少症、発疹及び注入に伴う反応*各 4 例（44.4%）、白血球減少症、白血球数減少、リンパ球減少症、リンパ球数減少、鼻咽頭炎及び末梢性感覚ニューロパチー各 3 例（33.3%）であった。

*：758 試験では、本薬投与終了から 24 時間以内に発現したすべての有害事象が infusion reaction の候補とされ、臨床的判断により infusion reaction の該当性が決定された。infusion reaction の

うち、4/10 例が MedDRA 14.0/J 14.0 に基づき「注入に伴う反応」として集計された。

773 試験において、15%以上に発現した有害事象は、咳嗽 52 例（23%）、発熱 47 例（21%）、貧血 39 例（17%）、下痢及び好中球減少症各 37 例（17%）、疲労 35 例（16%）、呼吸困難及び肺炎各 34 例（15%）であった。死亡に至った有害事象*は 38 例（17%）で認められ、その内訳は、肺炎 7 例（3%）、敗血症 6 例（3%）、疾患進行 5 例（2%）、敗血症性ショック、CLL 及び心停止各 2 例（1%未満）、好中球減少性敗血症、大腸菌感染、腹膜感染、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、真菌性肺炎、進行性多巣性白質脳症、肺水腫、呼吸不全、好中球減少症、不全片麻痺、心筋梗塞、心不全、CLL 急性転化、乳癌、膀胱癌及び結腸癌各 1 例（1%未満）であった。Grade 4 の有害事象は 55 例（25%）で認められた。2 例以上で報告された Grade 4 の有害事象は、好中球減少症 11 例（5%）、血小板減少症 6 例（3%）、肺炎 4 例（2%）、敗血症 3 例（1%）、好中球減少性敗血症、疾患進行、貧血、発熱性好中球減少症、好中球数減少、CLL 及び乳癌が各 2 例（1%未満）であった。

*：CLL、CLL 急性転化及び乳癌各 1 例の重症度について、本試験の総括報告書ではれぞれ Grade3、4 及び 4 として誤って集計された。

申請者は、本薬の安全性の民族差について、以下のように説明している。

全 Grade の有害事象の発現率に国内外で 20%以上の差異がある事象は、好中球減少症（758 試験：44%、773 試験：17%、以下、同順）、白血球減少症（33%、1%未満）、リンパ球減少症（33%、1%未満）、血中乳酸脱水素酵素増加（56%、1%未満）、リンパ球数減少（33%、1%未満）、白血球数減少（33%、1%未満）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（22%、0）、好中球数減少（22%、2%）、血小板数減少（22%、1%未満）、総タンパク減少（22%、0）、鼻咽頭炎（33%、9%）、インフルエンザ（22%、2%）、発疹（44%、13%）、湿疹（22%、1%未満）、末梢性感覚ニューロパチー（33%、3%）、注入に伴う反応（44%、0）、高血糖（22%、2%）、頭位性回転性めまい（22%、0）及び咳嗽（0、23%）であった。

Grade 3 以上の非血液学的事象、又は Grade 4 以上の血液学的事象の発現率に 10%以上の差異が認められた事象は、好中球数減少（11%、1%未満）及び高血糖（22%、1%）であり、いずれも日本人において高い発現率を示した。758 試験における好中球数減少については、好中球減少症として報告されている 1 例を合わせ、Grade 4 が 2 例に認められているが、いずれも治験期間中に回復した。また、758 試験における高血糖については、Grade 3 が 2 例に認められているが、いずれも糖尿病の合併例であり、治験期間中に回復した。これらのことから、本薬の安全性の民族差について、臨床的に問題となる差異は認められていないと考える。

機構は、本薬の安全性の民族差について、以下のように考える。

日本人患者において外国人患者よりも発現率が高い有害事象として、好中球数減少、高血糖等が認められている。CLLの日本人患者に対する本薬の使用症例数が極めて少ないことから、現時点で、国内外における安全性プロファイルの差異の有無について判断することは難しく、製造販売後の日本人患者における更なる安全性情報の収集が必要と考える。また、本薬の国内外における安全性プロファイルの差異の比較には限界があるものの、臨床試験において日本人患者で発現率が高かった事象については、国内での使用において特に注意を要する必要があることから、当該事象の国内外での発現状況について適切に情報提供する必要があると考える。

2）infusion reaction

①発現状況について

773 試験において、153/223 例（69%）で infusion reaction*が認められ、このうち Grade 3 以上の infusion reaction が 14/223 例（6%）であり、2 例以上に報告された infusion reaction 関連症状は、心筋梗塞、心筋虚血、過敏症及び咽喉刺激感が各 2 例であった。このうち因果

関係が否定できないと判断された事象は 8/14 例（57%）で認められ、当該 8 例の事象はすべて回復した。死亡に至った infusion reaction として心筋梗塞が 1 例認められ、本薬との因果関係は否定された。10%以上で発現した infusion reaction 関連症状は、疼痛及び咳嗽各 24/223 例（11%）、並びに発疹及び呼吸困難各 22/223 例（10%）であった。投与回数の増加に伴い infusion reaction の発現は減少した（下表）。複数回発現した患者は 91/223 例（41%）（2 回 38 例、3 回 28 例、4 回 10 例、5 回 6 例、6 回 6 例、7 回 2 例、8 回 1 例）であり、このうち Grade 3 以上の infusion reaction を 1 回以上発現したのは 11/92 例（12%）であった。

本薬の投与中断及び投与中止に至った infusion reaction が、それぞれ 83/223 例（37%）及び 2/223 例（1%未満）で認められた。投与中断となった infusion reaction 関連事象は、全 83 例で回復した。投与中止に至った 2 例のうち 1 例は、初回投与から 11 回投与までに計 8 回 infusion reaction が発現し、11 回目投与時に発現した Grade 3 の過敏症反応により本薬投与が中止された。過敏症反応は本薬との因果関係が否定できないと判断された。また他の 1 例は、初回投与から 4 回投与までに計 4 回 infusion reaction が発現し、4 回目投与後に Grade 5 の心筋梗塞が発現した。心筋梗塞と本薬との因果関係は否定された。

＊：773 試験において、infusion reaction は、他の抗体医薬品の添付文書に基づき、抗 CD20 抗体の infusion reaction に特徴的な臨床兆候・症状として確認された事象と定義された。

投与回数別の infusion reaction の発現状況並びに
infusion reaction による投与の中断、減速及び中止の状況（773 試験）

投与回数	n	例（%）				
		infusion reaction（全 Grade）	infusion reaction（Grade 3 以上）	投与中断*	投与減速*	投与中止
1	223	95（43）	4（2）	60（27）	6（3）	0
2	216	68（31）	4（2）	37（17）	4（2）	0
3	214	27（13）	0	4（2）	1（＜1）	0
4	210	21（10）	3（1）	1（＜1）	2（＜1）	1（＜1）
5	206	20（10）	0	1（＜1）	0	0
6	204	18（9）	0	0	0	0
7	202	23（11）	1（＜1）	4（2）	1（＜1）	0
8	200	14（7）	0	0	0	0
9	172	19（11）	1（1）	7（4）	2（1）	0
10	152	14（9）	2（1）	7（5）	3（2）	0
11	127	24（19）	2（2）	5（4）	2（2）	1（＜1）
12	113	7（6）	0	3（3）	0	0

＊：773 試験では本薬減速は中断後に行う規定とされた。

758 試験において、10 例全例で infusion reaction が報告された。報告された infusion reaction 関連症状は、発疹及び注入に伴う反応各 4/10 例、発熱 2/10 例、そう痒性皮疹、悪寒、疲労、インフルエンザ様疾患、灼熱感、浮動性めまい、異常感覚、頭痛、振戦、動悸、心室性期外収縮、下痢、鼻咽頭炎、背部痛、呼吸困難及び低血圧各 1/10 例であった。このうち Grade 3 の infusion reaction 関連症状として低血圧が 1/10 例（10%）で認められたが、これ以外はいずれも Grade 2 以下であり、全例で infusion reaction は発現後 24 時間以内に消失した。投与回数の増加に伴い infusion reaction の発現は減少し、初回、2、5、6、7 及び 11 回目投与時に、それぞれ 10/10 例（100%）、7/10 例（70%）、2/10 例（20%）、3/10 例（30%）、2/10 例（20%）及び 1/10 例（10%）であった。投与速度について、1、2 及び 6 回目投与時にそれぞれ 10/10 例、4/10 例、1/10 例で減速され、減速後は、それぞれ 8/10、3/4 及び 0/1 例で投与が中断されたものの、同日に投与は再開された。患者の希望により 12 回目の投与を中止した 1/10 例を除いて、infusion reaction による投与中止例はなく、また、infusion reaction により予定量が投与できなかった患者も認められなかった。なお、日本人患者では、Grade 3 の infusion reaction の発現はなく、また、2 例以上に報告された infusion reaction 関連症状は、注入に伴う反応 4/9 例、発疹 3/9 例、発熱 2/9 例であった。

148 試験において、6 例全例で infusion reaction が認められた。infusion reaction 関連症状は、蕁麻疹 5/6 例、サイトカイン放出症候群、注入に伴う反応、そう痒症及び咽喉刺激感各 1/6 例であった。いずれも Grade 2 以下であり、本薬との因果関係は否定されなかった。発現時期に関しては、全例で初回投与時に認められ、このうち 1 例では 2 回目及び 6 回目の投与時にも infusion reaction が報告された。いずれの infusion reaction も投与中断後に消失した。

②投与速度の管理及び前投薬について

申請者は、infusion reaction に対する投与速度の管理及び前投薬について、以下のように説明している。

infusion reaction に対する投与速度の管理及び前投薬に関する情報は 758 試験における下記の設定内容を基に添付文書等において注意喚起する予定である。

- 初回投与時は 12mL/時の投与速度で投与を開始し、投与速度を 30 分毎に上げ、投与速度上限は 400mL/時とする。
- 2 回目以降は、直近の投与時に infusion reaction が発現しなかった場合には、25mL/時の投与速度で投与を開始することを可能とし、その後、投与速度を 30 分毎に上げ、投与速度上限は 400mL/時とする。
- 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤を本薬投与の 30 分から 2 時間前までに投与する。ただし、3 回目以降は治験責任医師の判断により、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤を前投与する。

758 試験における infusion reaction に対する投与速度の管理については、001 試験及び 402 試験での infusion reaction の発現状況を踏まえて投与速度が設定された 148 試験において、infusion reaction が 6 例全例で認められたものの、すべて Grade 2 以下であったことから、758 試験の投与速度は 148 試験と同一の規定とされた。また、758 試験における前投薬については、001 試験での infusion reaction の発現状況を踏まえて、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤に加えて、初回及び 2 回目の投与に限り、副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算 100mg 静脈内投与）も投与する規定とされた 402 試験において、初回投与日における infusion reaction が 21/33 例（64%）で認められたものの、DLT と判定された infusion reaction が認められなかったことから規定された。なお、3 回目以降の投与時の副腎皮質ホルモン剤の前投与については、773 試験で 2 回目の投与時に重度の infusion reaction が発現しなかった場合に、副腎皮質ホルモン剤の前投与の有無又は投与量減量と、infusion reaction の発現との間に関連性が認められなかったことから、医師の判断にて必要に応じて投与する規定とされた。

機構は、ⅰ）148 試験の投与速度の管理及び前投薬は 402 試験の設定と同様であるが、200mL/時とされた初回及び 2 回目の投与時における投与速度の上限のみ、402 試験における 200mL/時から 148 試験では 400mL に変更されていることから当該変更の経緯について、及びⅱ）148 試験及び 758 試験において、初回及び 2 回目の投与時における投与速度が 200mL/時を超えた患者における安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ⅰ）について、402 試験では、001 試験で DLT として判定された infusion reaction が 5/40 例（呼吸困難が 2 例、喉頭浮腫、低酸素症、及び咽喉絞扼感・発疹が各 1 例）で認められたことから、infusion reaction の発現の軽減を目的として、初回投与時に前投薬として副腎皮質ホルモン剤を投与することに加え、初回投与時の投与速度が 25 から 12mL/時に、また、初回及び 2 回目の投与時の投与速度の上限が 400 から 200mL/時に変更された。402 試験では、DLT と判定された infusion reaction は認められなかったことから、投与速度の上限、初回投与時の投与速度等の変更が infusion reaction の軽減に寄与した可能性はあるが、投与速度の上限を下げたことによる直接的な影響は明らかでない。また、148 試験が計画された時

期に、海外において計画中であった OMB110911 試験及び OMB110913 試験（フルダラビン及びシクロホスファミド併用レジメンとの併用）での初回投与時の投与速度の上限と併せて、148 試験についても 400mL/時と規定された。

ⅱ）について、148 試験では 6/6 例、758 試験では初回投与時に 9/10 例、2 回目の投与時に 10/10 例が、200mL/時を超える投与速度で本薬を投与され、いずれの投与においても 400mL/時の投与速度で投与を完遂した。このうち、758 試験において、初回投与時の 8/9 例、2 回目の投与時の 6/10 例で、200mL/時を超える投与速度での投与中又は投与後に有害事象が発現したが、すべての事象が回復した。Grade 3 以上の有害事象として高血糖 1 例が認められた。148 試験では、有害事象の発現時刻に関する情報を収集しなかったことから、200mL/時を超える投与速度での投与中又は投与後における有害事象の発現状況は不明である。

また、機構は、infusion reaction の発現時における本薬の投与速度の管理について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

infusion reaction の重症度に応じて、抗 CD20 抗体の投与速度を調節することは標準的な管理方法と考えられ、リツキシマブの米国における添付文書においても、infusion reaction 発現時における投与速度の管理として「Resume infusion at a minimun 50% reduction in rate after symptoms have resolved.」との注意喚起が行われている。リツキシマブにおける当該注意喚起を基に、773 試験においては、軽度又は中等度の infusion reacition が発現した場合には本薬の投与を中断し、患者の状態が安定した後に中断時の半分の投与速度で再開する規定とされた。また、重度の infusion reaction が発現した場合には投与を中断し、患者の状態が安定した後に 12mL/時で投与を再開する規定とされた。773 試験で設定された、infusion reaction の重症度に応じて本薬の投与速度を調節する当該規定については、添付文書を用いて注意喚起する予定である。

機構は、上記の①及び②での検討を踏まえ、以下のように考える。

下記の理由から、本薬の投与速度は 758 試験の規定に基づき、また infusion reaction 発現時における本薬の投与中断及び投与速度の変更は 773 試験の規定に基づくことにより、本薬投与後の infusion reaction は管理可能と考える。

- 758 試験及び 773 試験において Grade 3 以上の infusion reaction 関連事象が認められたものの、いずれの事象も本薬の投与中断により回復したこと。
- 758 試験及び 148 試験では、日本人患者の全例で infusion reaction 関連事象が発現したものの、いずれも Grade 2 以下であり、当該事象は投与速度の減速又は投与中断により回復し、また投与再開が可能であったこと。
- 773 試験では、infusion reaction により本薬を投与中断した全例において、infusion reaction 関連事象は回復したこと。また、infusion reaction により本薬の投与中止に至った 2 例の中止理由について、Grade 3 の過敏症反応は本薬との因果関係があると判断されたものの、中止後に回復していること、また Grade 5 の心筋梗塞は本薬との因果関係が否定されたこと。
- 773 試験では 200mL/時と規定された初回及び 2 回目の投与時における投与速度が、758 試験では 400mL/時と規定されたものの、758 試験において初回及び 2 回目の投与時の安全性について、重大な懸念はないと考えられたこと。

また、前投薬について、773 試験では、2 回目投与時に重度の infusion reaction が発現しなかった場合に、副腎皮質ホルモン剤の前投与の有無又は投与速度の減速と、infusion reaction の発現との関連性が認められなかったことから、現時点では 2 回目の投与時に重度の infusion reaction が発現しなかった患者に対して 3 回目投与以降に副腎皮質ホルモン剤を前投与する意義は明確でないと考える。したがって、2 回目の投与時に重度の infusion reaction

が発現しなかった場合、3〜12 回目投与における副腎皮質ホルモン剤の前投与の必要性は、担当医師判断とした 758 試験における規定に準じて対応することは可能と考える。ただし、実施中の臨床試験等から新たな知見が得られた際には、遅滞なく情報提供すべきと考える。

以上より、758 試験における infusion reaction に対する投与速度、773 試験における infusion reaction 発現時における本薬の投与中断及び投与速度の変更、並びに 758 試験における前投薬の規定を基に、医療現場において適切な対応が可能となるよう、添付文書等を用いて当該規定を情報提供する必要があると考える。また、国内外のいずれの臨床試験においても、infusion reaction が初回投与時のみならず 2 回目以降の投与時においても高率に発現しており、複数回発現している例も多く認められていること、infusion reaction により本薬投与が中断又は中止に至った例が報告されていること等を踏まえ、臨床試験における infusion reaction の発現状況を適切に情報提供する必要があると考える。

3）感染症

申請者は、感染症の発現状況について以下のように説明している。

773 試験において、162/223 例（73%）で感染症が認められ（下表）、このうち重篤例は 72/223 例（32%）、死亡例は 21/223 例（9%）に認められた。死亡に至った感染症は、下気道感染、敗血症が各 9/223 例（4%）、その他の感染症が 3/223 例（1%）であった。

773 試験における感染症の発現状況

感染症カテゴリー*	例（%）			
	DR 集団 95 例	BFR 集団 112 例	Other 集団 16 例	合計 223 例
下気道感染	37（39）	34（30）	7（44）	78（35）
肺炎	22（23）	18（16）	6（38）	46（21）
気管支炎	14（15）	12（11）	0	26（12）
肺感染	5（5）	5（4）	0	10（4）
上気道感染	26（27）	34（30）	4（25）	64（29）
敗血症	13（14）	6（5）	1（6）	20（9）
その他の感染症	39（41）	39（35）	9（56）	87（39）

*:「下気道感染」は、肺炎、気管支炎、下気道感染、気管支肺炎、肺感染、大葉性肺炎、細菌性気管支炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、真菌性肺炎、レンサ球菌性肺炎、RS ウイルス感染、アスペルギルス症、気管支拡張症、急性気管支炎、カンジダ性肺炎、シュードモナス菌性肺感染、細菌性肺炎、肺炎 NOS、原発性異型肺炎、肺結核、気道感染、膿性痰を集計。
「肺炎」は、肺炎、気管支肺炎、大葉性肺炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、真菌性肺炎、レンサ球菌性肺炎、RS ウイルス感染、カンジダ性肺炎、肺炎 NOS、原発性異型肺炎を集計。
「気管支感染」は、気管支炎、細菌性気管支炎、急性気管支炎を集計。
「肺感染」は、肺感染、アスペルギルス症、シュードモナス菌性肺感染、肺結核、気道感染、膿性痰を集計。
「上気道感染」は、上気道感染、鼻咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、咽頭炎、急性扁桃炎、喉頭炎、気管炎、細菌性上気道感染、副鼻腔炎 NOS、上気道感染 NOS、ウイルス性上気道感染を集計。
「敗血症」は、敗血症、好中球減少性敗血症、敗血症性ショック、大腸菌性敗血症、真菌性敗血症、肺炎球菌性敗血症、ブドウ球菌性敗血症を集計。
「その他の感染症」は、上記の事象名以外の「感染症及び寄生虫症」に分類されるすべての事象を集計。

758 試験において、7/10 例（70%）で感染症が認められ、その内訳（重複例あり）は鼻咽頭炎 3/10 例、帯状疱疹及びインフルエンザ各 2/10 例、胃腸炎、口腔ヘルペス、肺炎及び上気道感染各 1/10 例であった。Grade 3 の肺炎が 1 例で認められたが、その他の感染症はいずれも Grade 2 以下であった。日本人患者では、6/9 例（67%）で感染症が認められ、このうち 2 例以上で報告された事象は、鼻咽頭炎 3/9 例及びインフルエンザ 2/9 例であり、いずれも Grade 2 以下であった。

国内 148 試験において、4/6 例（67%）で感染症が認められ、その内訳は鼻咽頭炎 2/6 例、咽頭炎及び上気道感染各 1/6 例であり、いずれも Grade 1 であった。

機構は、予防的投与を含めた感染症に対する注意喚起の方策について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

773 試験及び 758 試験において、感染症に対する抗菌剤の予防的投与の規定は設定されなかったが、773 試験においては、33/223 例（15%）が投与開始前から 28 日以上、経口抗菌剤が併用投与された。抗菌剤が併用された 27/33 例（82%）が感染症を発現し、このうち 13/27 例（48%）が Grade 3 以上の感染症を発現した一方で、併用されなかった 135/190 例（71%）で感染症が発現し、このうち 51/135 例（38%）が Grade 3 以上の感染症を発現した。以上より、感染症の予防的投与として特定の薬剤を投与する必要はないと考える。また、再発又は難治性の CLL 患者は、原疾患に伴う免疫不全のため、易感染状態になっていると考えられることから、現在までに得られた本薬の安全性情報からは、添付文書を用いて注意喚起を行う必要はないと考える。

次に、機構は、本薬により重度の感染症が発現していることに加え、CLL が免疫不全のために易感染状態となっていることを踏まえ、①結核、帯状疱疹等の既往歴のある患者について注意喚起を行う必要性、及び②本薬投与が免疫機能低下とその回復に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①について、国内外における臨床試験及び海外での製造販売後における使用成績において、本薬投与後に重篤な結核及び帯状疱疹が、それぞれ 2 及び 14 例が報告されている。結核について、Grade 4 及び不明各 1 例であり、いずれの患者も結核の既往歴はなく、また、本薬との因果関係は否定された。帯状疱疹については、Grade 3、2、1 及び不明がそれぞれ 6、3、1 及び 4 例であり、このうち 2/14 例で帯状疱疹等の既往歴があり、当該 2 例における本薬との因果関係は否定されたか不明であった。また、6/14 例で本薬との因果関係があると判定され、Grade 3、2 及び不明がそれぞれ 3、2 及び 1 例であり、いずれの患者も抗菌剤等の処置により回復した。以上より、結核、帯状疱疹等の既往歴のある患者について注意喚起を行う必要はないと考える。

②について、本薬投与後の液性免疫又は細胞性免疫に関与する因子の推移として、773 試験、758 試験及び 148 試験において、末梢血中 B 細胞数、免疫グロブリン値及び血清補体価（CH50）、並びに 402 試験において T 細胞数及び NK 細胞数が検討され、末梢血中 B 細胞数及び血清補体価（CH50）について、本薬投与に伴う減少及び投与終了後に回復する傾向が確認された。なお、免疫グロブリン値及び T 細胞数は本薬投与後の推移に一定の傾向は認められず、NK 細胞数は本薬投与後に減少傾向が認められたが基準値の範囲内であった。一方、773 試験、758 試験及び 148 試験における感染症の発現時期が本薬投与後から経時的に減少傾向であったことを踏まえると、上記の免疫に関与する因子の経時的変化と臨床試験における感染症の発現状況とを関連付けた上で、免疫機能低下の回復を考察することは困難であると考える。

機構は、以下のように考える。

原疾患である CLL に伴う免疫不全、前治療による免疫機能の低下等が本薬投与時の感染症のリスク要因の一つとは考えられるものの、本薬投与により、重篤な感染症が発現し、死亡に至ったと考えられる感染症も報告されていることから、臨床試験における感染症の発現状況については添付文書において情報提供し、本薬投与にあたっては当該事象について注意する必要があると考える。また、製造販売後には、使用実態下における抗菌剤の予防的投与の有無やその内容、及び感染症の発現状況について情報収集すべきと考える。なお、本薬投与後の免疫に関与する因子の変動と感染症発現との関連性は明らかでないことから、引き続き情報収集を行うとともに、臨床試験において末梢血中 B 細胞数及び血清補体価（CH50）が減少したこと等については、資材等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。

また、機構は、承認申請時に添付文書の重大な副作用の項において、①進行性多巣性白質脳症（以下、「PML」）及び②B 型肝炎に関する注意喚起が記載されていたことから、PML 及び B 型肝炎の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①進行性多巣性白質脳症（PML）

773 試験、405 試験、及び OMB114242 試験*において、重篤な PML が各 1 例認められ、3 例ともに死亡した。このうち、2 例で PML が死因とされた。また海外における使用成績に基づく副作用報告として 2 例集積され、転帰は回復及び不明であった（データロック 2012 年 6 月 15 日）。免疫不全を伴う CLL では PML を併発することが報告されており（Brain 1958; 81: 93-111、Neurology 1997; 48: 407-12）、CLL の疾患が進行している患者等では PML の発現リスクが高いと考えられるが、本薬がどの程度当該リスクを高めるかは不明である。

*：難治性の CLL 患者を対象として実施中の海外第Ⅲ相試験

②B 型肝炎

773 試験及び 758 試験では B 型肝炎ウイルスキャリアは認められなかったものの、本薬の治療期間中における B 型肝炎の再燃例は、OMB114242 試験及び OMB110913 試験において各 1 例（いずれも HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体及び HBs 抗体陽性患者）認められており、それぞれ B 型肝炎及び多臓器不全（いずれも Grade 5）、並びに Grade 4 の肝性脳症及び Grade 5 の敗血症により死亡した。また、海外における使用成績に基づく副作用報告として 1 例集積しており（データロック 2011 年 3 月 30 日）、疾患進行及び B 型肝炎再燃により死亡した。本薬の治療期間中における新たな B 型肝炎ウイルス（以下、「HBV」）感染例は、OFA110635 試験*において 1 例認められており、当該患者は劇症肝炎により死亡した。

*：関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相試験

機構は、HBV 感染に関する本薬投与前のスクリーニング検査及び抗ウイルス剤等の関係する薬剤の予防的投与の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

臨床試験等において、本薬投与後に B 型肝炎の再燃例が 3 例認められていること等を踏まえ、本薬投与前のスクリーニング検査、抗ウイルス剤の投与等に関して「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン（改定版）」に従い、慎重に本薬が投与される必要があると考える。

機構は、上記の①及び②での検討を踏まえ、以下のように考える。

①について、PML は CLL を含む悪性腫瘍患者又は CLL 治療を含む治療に伴う免疫抑制状態にある患者において発症する日和見感染症の一種であり、CLL 患者において薬剤投与の有無にかかわらず注意される事象ではあるが、本薬投与により因果関係が否定できない PML を発現した患者が報告されていることから、これまでに本薬投与後に発現した PML の発現状況については、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

②について、本薬投与により B 型肝炎を発現又は再燃し、死亡に至ったと考えられる患者が報告されていること、及び HBV の再活性化が本薬を含む免疫抑制と関連した治療により引き起こされる可能性があることから、本薬投与後の B 型肝炎（劇症肝炎含む）の発現状況等について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

4）腫瘍崩壊症候群（TLS）

申請者は、TLS について、以下のように説明している。

773 試験において、1/223 例（1%未満）で Grade 3 の TLS が認められ、本薬を中断後に回復した。本薬と当該事象との因果関係は否定されなかった。また、本薬投与後に Grade 3 以上の臨床検査値異常項目として、尿酸値上昇が 91/223 例（41%）及びカリウム値上昇 9/223 例（4%）が認められた。

758 試験において、日本人患者 1/10 例（10%）で初回及び 2 回目の投与時に Grade 1 の TLS

が繰り返し認められ、いずれの投与時にも用量は変更されず本薬投与後に回復した。当該患者について本薬と当該事象との因果関係は否定されなかった。国内 148 試験において、TLS は認められなかった。なお、いずれの試験においても、TLS に対する予防的投与の規定は設定されていなかった。

機構は、臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な TLS が発現していること、Grade 3 以上の尿酸値上昇及びカリウム値上昇が認められていること等から、臨床試験における TLS の発現状況について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

5）血液毒性

申請者は、血液毒性について以下のように説明している。

773 試験において、好中球数減少を伴う有害事象（好中球減少症、好中球減少性敗血症、好中球数減少及び発熱性好中球減少症）、ヘモグロビン減少を伴う有害事象（貧血、ヘモグロビン減少、溶血性貧血及び自己免疫性溶血性貧血）並びに血小板数減少を伴う有害事象（血小板減少症及び血小板数減少）が、それぞれ 46/223 例（21%）、46/223 例（21%）及び 12/223 例（5%）に認められ、このうち重篤な有害事象は、それぞれ 25/223 例（11%）、6/223 例（3%）及び 5/223 例（2%）であった。それぞれの有害事象において、本薬投与が中断又は中止された患者は、3/46 例、2/46 例及び 0 例であった。治療期及び追跡調査期における死亡例として、好中球減少性敗血症及び好中球減少症各 1 例が認められ、好中球減少症については本薬との因果関係が否定されなかった。

758 試験において、2 例以上で報告された血液毒性関連事象は、好中球減少症 4/10 例、白血球減少症、白血球数減少、リンパ球減少症及びリンパ球数減少各 3/10 例、貧血、血小板減少症、血小板数減少及び好中球数減少各 2/10 例であり、いずれも日本人患者において認められた。また、2 例以上で報告された Grade 3 又は 4 の血液毒性は、リンパ球数減少 3/10 例、好中球数減少 2/10 例であった。

国内 148 試験において、好中球減少症 4/6 例、リンパ球数減少 3/6 例、血小板数減少 2/6 例、白血球減少症 1/6 例に認められた。このうち、リンパ球数減少及び好中球減少症の各 1 例は Grade 3 であった。なお、Grade 4 の血液毒性の報告はなかった。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、好中球数減少を伴う本薬との因果関係が否定できない死亡例等が認められていることから、血液毒性については添付文書を用いて、血液毒性の発現状況を情報提供する必要があると考える。また、本薬投与時には定期的に臨床検査等を行い、血液毒性の発現に留意する必要があると考える。

6）腸閉塞

申請者は、腸閉塞が、本薬の薬理作用に伴い、腸管の腫瘍浸潤部位における限局性の腫瘍崩壊及び炎症が発現することに起因する可能性があると説明している。また、臨床試験における腸閉塞の発現状況について、以下のように説明している。

773 試験において 2/223 例（0.9%）、また OMB110918 試験*において 1/54 例（1.9%）で腸閉塞が認められ、Grade 3 及び 4 の小腸閉塞各 1 例（1%未満）、並びに Grade 3 の亜急性腸閉塞 1 例（1%未満）であった。3 例ともに、副腎皮質ステロイド剤投与等の処置により回復し、また、本薬との因果関係は否定された。また、海外における使用成績に基づく副作用報告として重篤な小腸閉塞が 1 例報告されている（データロック 2012 年 5 月 15 日）。当該事象は処置により回復し、また、本薬との因果関係は否定されなかった。なお、758 試験において腸閉塞は認められなかった。

*：非ホジキンリンパ腫患者を対象として実施中の海外第Ⅲ相試験

機構は、以下のように考える。
本薬と因果関係が否定できないと判断された重篤な腸閉塞が報告されていること、及び本薬投与時の腸閉塞のリスク因子は不明であるものの、腸閉塞を発症すると重篤化する可能性があることから、臨床試験における腸閉塞に対する支持療法の実施状況、発現例における症例経過等を情報提供し、当該事象が発現した際に適切な処置を実施するよう、注意喚起する必要があると考える。

7）抗オファツムマブ抗体
申請者は、毒性試験において抗オファツムマブ抗体産生と関連した溶血性貧血が認められたことから（「3.（iii）＜審査の概略＞（2）溶血性貧血について」の項参照）、本薬投与による抗オファツムマブ抗体産生とそれに伴う溶血性貧血の発現状況について、以下のように説明している。
773 試験において、溶血性貧血が 4/223 例（1.8%）で認められ、このうち 3/4 例が Grade 3 以上であった。また、1 例は脾腫に起因すると考えられる溶血性貧血を発現し死亡に至ったが、本薬と溶血性貧血との因果関係は否定された。なお、758 試験及び 148 試験においては、溶血性貧血は認められなかった。加えて、402 試験、407 試験並びに実施中の臨床試験（OFATNP 試験、OFT113301 試験、OMB110911 試験、OMB110913 試験、OMB110918 試験、OMB110921 試験及び OMB114242 試験）において、13/1,003 例*（1.3%）の溶血性貧血が認められている。

*: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに認められた溶血性貧血の例数、及び実施中の臨床試験については 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの組入れ症例数

以上の溶血性貧血発現例のうち、13/17 例が Grade 3 以上であり、1 例が死亡に至った。また、抗オファツムマブ抗体が測定された 12/17 例については、「陰性」及び「判定不能」が各 6 例であり、「陽性」と判断された事例は現在まで認めていない。なお、判定不能の 6/12 例では、本薬の血中濃度が抗オファツムマブ抗体の測定結果に干渉する濃度であり判定不能とされた。
以上より、本薬投与後における溶血性貧血の発現率は 17/1,226 例（1.4%）であり、対象疾患自体及び他の CLL 治療薬投与時に認められる溶血性貧血が 4～10%程度とする報告（Haematologica 2011; 96: 752）における発現率を超えるものではなく、本薬投与後に特に溶血性貧血が多く認められると結論付けることはできなかった。

機構は、以下のように考える。
抗オファツムマブ抗体について、当該抗体の測定方法である ECL 法の最適化が現在も検討中であり、抗オファツムマブ抗体「陽性」例と非発現例を必ずしも明確に区別できていない可能性があること（（ii）＜提出された資料の概略＞「（7）本薬の PK に及ぼす抗オファツムマブ抗体の影響」の項参照）、及び溶血性貧血の発現例における抗オファツムマブ抗体の測定結果が 6/12 例で「判定不能」とされたことを踏まえ、抗オファツムマブ抗体発現例での安全性は、現時点では明確ではないと考える。したがって、上記の ECL 法の最適化に関する検討結果を踏まえ、新たな知見が得られた場合には、適切に情報提供する必要があると考える。
溶血性貧血については、原疾患や前治療であるフルダラビン等との関連性も考えられるものの、臨床試験における溶血性貧血の発現状況については、適切に情報提供する必要があると考える。

8）その他
申請者は、本薬による皮膚障害の発現状況について、以下のように説明している。
これまでに実施された臨床試験において、本薬との関連が否定された腫瘍随伴性天疱瘡の 1 例を除いて、皮膚障害（腫瘍随伴性天疱瘡、Stevens-Johnson 症候群、苔癬様角化症、小

水疱水疱性皮膚炎及び中毒性表皮壊死融解症）に関する報告はなかったが、承認申請後に、OMB113676 試験*において日本人患者 1 例で中毒性表皮壊死融解症が認められ、治験責任医師により本薬との因果関係は否定できないと判断された。現在、当該患者について追跡調査中であるが、中毒性表皮壊死融解症に対して副腎皮質ステロイド剤投与等の処置が行われ、現時点で転帰は未回復である（データロック 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

*：再発の FL 患者を対象として実施中の国際共同第Ⅲ相試験

機構は、CLL の日本人患者に対する本薬の使用症例数が極めて少ないこと（「1）本薬の安全性の国内外差について」の項参照）を踏まえ、本薬との因果関係が否定できないと判断された中毒性表皮壊死融解症が日本人において報告されたことから、当該患者の臨床経過等を医療現場に適切に情報提供した上で、皮膚障害が発現した場合には投与を中止する等、適切な処置を実施するよう、添付文書等で注意喚起する必要があると考える。

なお、機構は、類薬であるリツキシマブにおいて注意喚起されている有害事象のうち、承認申請時の本薬の添付文書案において注意喚起が予定されていなかった有害事象として、皮膚障害に加えて、肝機能障害・黄疸、間質性肺炎、心障害等に関する製造販売後の安全対策の必要性について、申請者に照会中である。

（3）臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

再発又は難治性の CLL では、フルダラビンを中心とした治療が主に行われているが、合併症を有する高齢者等では、骨髄抑制や感染症のリスクのためにフルダラビンが適応とならない場合がある。

既治療の CLL の日本人患者に対するフルダラビンの奏効率は 7/17 例（41.2%）との報告（臨床血液 1999; 12: 1236-44）に対して、758 試験では、既治療の CLL の日本人患者に対する本薬の奏効率が 7/9 例（78%）であった。当該結果に基づき、再発又は難治性の CLL に対するフルダラビンと本薬との臨床的位置付けを比較することは困難であると考えるが、本薬は、再発又は難治性の CLL 患者に対する治療選択肢の一つになると考える。

機構は、国際的な臨床腫瘍学の代表的な教科書及び海外の診療ガイドラインにおける本薬の記載内容について、以下のとおりであることを確認した。

＜教科書＞

- Williams Hematology, 8th edition（McGraw-Hill Companies, Inc. 2010, USA）:
  758 試験の結果に基づき、本薬がフルダラビン及びアレムツズマブ抵抗性の CLL に対する治療薬として、2009 年 10 月に米国で承認されことが記載されている。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN Non-Hodgkin's Lymphomas Clinical Practice Guidelines in Oncology（v.3.2012、以下、「NCCN ガイドライン」）：
  再発又は難治性の CLL 患者に対する治療法の一つとして本薬単独投与が記載されている。
- National Cancer Institute Physician Data Query（NCI-PDQ）（2012 年 1 月 19 日版）:
  フルダラビン及びアレムツズマブ既治療の 138 例を対象とした本薬の試験（J Clin Oncol 2010; 28: 1749-55）において、リツキシマブに対する奏効率が 20%未満の患者に対して 50%近い奏効率を示したことから、エビデンスレベル「3iiiDiv」（第Ⅱ相試験における奏効率に基づくエビデンス）として評価され、本薬は、CLL に対する選択肢の一つとして記載されている。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績において、再発又は難治性の CLL 患者に対する本薬の一定の臨床的意義は示唆されていると考える。しかし、他の治療選択肢と比較した臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対する他の治療選択肢と比較した本薬の臨床的位置付けは明確ではないと考える。以上より、本薬は再発又は難治性の CLL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

なお、現時点では、未治療の CLL 患者を対象とした本薬の臨床試験成績は得られていないが、当該患者対象として国内第 I / II 相試験（OMB115601 試験）、海外第 II 相試験（407 試験）及び海外第Ⅲ相試験（OMB110911 試験）が実施中であり、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted] 月及び同年 [redacted] 月に終了予定であることを確認した。

（4）効能・効果について

申請効能・効果は「既治療の慢性リンパ性白血病」と設定されていた。

機構は、本薬の効能・効果について、「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」及び「(3) 臨床的位置付けについて」の項、並びに以下の検討結果から、効能・効果を「慢性リンパ性白血病」と設定し、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項では下記の旨を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していないこと。

申請者は、758 試験及び 773 試験において、フルダラビン等による CLL に対する治療歴があり、治療後に再発した患者又は難治性の患者が組み入れられ、未治療の CLL 患者は除外されたことから、申請効能・効果を「既治療の慢性リンパ性白血病」と設定した旨を説明している。

機構は、本薬の効能・効果について、以下のように考える。

本薬の投与が推奨される対象は、「（3）臨床的位置付け」の項に記載したとおり、再発又は難治性のCLL患者であると考える。しかしながら、下記の理由を踏まえると、適切な患者選択が可能となるよう、758試験及び773試験における組入れ対象が、前治療に対して再発又は難治性のCLL患者であったことを添付文書の効能･効果に関連する使用上の注意及び臨床成績の項において注意喚起することを前提として、敢えて効能・効果に前治療歴の有無を明記する必要性は低いと考える。

- CLLは、欧米では全白血病の約3割を占める疾患である（WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues（IARC Press, 2008））のに対して、本邦では5%程度と低く、また罹患率が10万人に0.5人程度と国内では極めて希少な疾患であること。
- NCCNガイドラインにおいて、CLLの治療として本邦において未承認であるアレムツズマブ、クロラムブシル（本邦未承認）、リツキシマブ等の使用が推奨されており、海外と比較して本邦ではCLLに対する治療選択肢が極めて限定されていること。
- 本薬は造血器腫瘍に対する化学療法に十分な知識と経験のある医師によって使用される薬剤であること。

（5）用法・用量について

機構は、以下に示す検討結果から、本薬の用法・用量を「通常、成人には週 1 回、オファツムマブ（遺伝子組換え）として、初回は 300mg、2 回目以降は 2000mg を点滴静注し、8 回目まで投与を繰り返す。8 回目の投与 4～5 週間後から、4 週間に 1 回 2000mg を点滴静注し、12 回目まで投与を繰り返す。」と設定することは可能と判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、下記の内容を注意喚起することが適切であると判断

した。

- 本薬投与時に高発現する infusion reaction（発熱、発疹、疼痛、咳嗽等）を軽減させるために、本薬投与の 30 分から 2 時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。なお、3～12 回目の投与における副腎皮質ホルモン剤の前投与は、医師の判断にて必要に応じて投与すること。
- 本薬は生理食塩液を用い希釈後の総量として 1,000mL となるよう、下記のとおり、用時希釈調製して使用すること。
  - 初回投与時：300mg/1,000mL
  - 2 回目以降の投与時：2,000mg/1,000mL
- 本薬は、下記の投与速度で投与すること。
  - 初回投与時：12mL/時の投与速度で点滴静注を開始し、投与速度を 30 分毎に上げることができるが、投与速度の上限は 400mL/時とする。
  - 2 回目以降の投与時：直近の投与時に重度の infusion reaction が発現しなかった場合には、25mL/時の投与速度で点滴静注を開始することができる。その後、投与速度を 30 分毎に上げることができるが、投与速度の上限は 400mL/時とする。
- 患者の状態を十分に観察し、infusion reaction を認めた場合には、直ちに投与を中断すること。投与を再開する場合は、症状が完全に消失した後に、下記のとおり、投与速度を変更すること。
  - 軽度又は中等度の infusion reaction が発現した場合には、中断時の半分の投与速度で投与を再開し、患者の状態を観察しながら前項の投与速度に関する規定に従い投与速度を上げることができる。
  - 重度の infusion reaction が発現した場合には、12mL/時の投与速度で投与を再開し、患者の状態を観察しながら前項の投与速度に関する規定に従い投与速度を上げることができる。
- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤の併用について有効性及び安全性が確立していない。
- 本薬の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2μm）を使用すること。

1）投与量について

申請者は、申請用法・用量の初回投与量及び 2 回目以降の投与量を、それぞれ 300mg 及び 2,000mg と設定した理由について、以下のように説明している。

再発又は難治性の CLL 患者を対象とした 402 試験では、A 群、B 群及び C 群で初回投与量としてそれぞれ 100、300 及び 500mg、2～4 回目の投与量としてそれぞれ 500、1,000 及び 2,000mg が設定され、1 週間間隔で計 4 回投与された。なお、投与量について、infusion reaction の軽減を目的として、初回投与量のみ 2 回目以降の投与量より低用量で設定された。本試験は用量漸増試験であり、最低用量群である A 群から評価が開始された。インラインフィルターを使用せずに本薬を投与した A 群においては、infusion reaction が 2/3 例（22 件）で発現し、1 例あたりの発現件数が多い結果となった。その後の B 群及び C 群では、本薬投与時にインラインフィルターを使用するよう治験実施計画書が改訂された。初回投与日における infusioin reaction の発現は、B 群では 2/3 例において 5 件（2.5 件/例）、C 群では 18/27 例において 75 件（4.2 件/例）であった。B 群の組入れ被験者数は少数例であるが、初回投与日における 1 例あたりの有害事象 infusion reaction の発現件数が、C 群と比較して B 群で少なかったことから、初回投与量として 300mg が選択された。

402 試験の全例の奏効率［95%CI］（%）は 42［25, 61］（14/33 例）であり、内訳は A 群 33［1, 91］（1/3 例）、B 群 0［NC, NC］（0/3 例）及び C 群 48［29, 68］（13/27 例）であった。全例と比較して C 群（2,000mg）での奏効率が高かったこと、及び最高用量である C 群（2,000mg）において DLT が認められなかったことから、2 回目以降の投与量として 2,000mg が選択された。なお、2,000mg を超える用量における本薬の有効性及び安全性に関する情報はなく、また、今後の検討予定もない。

機構は、本薬投与に際してインラインフィルターを使用する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

旧製剤では規格の範囲ではあるものの多くの不溶性微粒子が認められており、欧米の承認時の製剤は旧製剤であったことから、欧米では承認時の製品からインラインフィルター（0.2μm）が同梱された。一方、本邦における申請製剤では、旧製剤と比較して不溶性微粒子数が減少するものの、欧米と同様にインラインフィルター（0.2μm）を使用するよう、資材等を用いて注意喚起する予定である。

機構は、本薬の投与量について、以下のように考える。

本薬の初回投与量及び 2 回目以降の投与量について、402 試験で投与量に関する検討は少数例のデータに基づくものであり、初回投与量を 2 回目以降の投与量より低用量の設定とすることによる、infusion reaction の軽減の程度は不明であると考える。また、本薬投与量と有効性との関係について明確な結論が得られていないことから、2,000mg を超える用量において、より高い臨床効果が得られる可能性はあると考える。また、2,000mg は MTD とは判断されていないことからも、より高用量での検討の余地もあったと考える。しかし、その後にこれらの投与量が設定された 773 試験及び 758 試験において得られた有効性及び安全性（「（1）有効性について」及び「（2）安全性について」の項参照）を踏まえ、初回投与量及び 2 回目以降の投与量をそれぞれ 300mg 及び 2,000mg と設定することは可能と判断した。

また、インラインフィルターの使用について、申請製剤が使用された 758 試験では本薬投与時にインラインフィルターを使用する規定とされたことを踏まえ、添付文書等を用いて、適切に情報提供する必要があると考える。

2）投与回数及び投与間隔について

申請者は、投与回数及び投与間隔の設定について、以下のように説明している。

1 週間間隔での投与方法は、758 試験の規定に基づき設定された。また、758 試験の規定は、下記のとおり、402 試験及び 773 試験の結果を踏まえて設定された。

402 試験では、本薬投与 4、7、11、15、19、23 及び 27 週後にリンパ節径の二方向積和（以下、「SPD」）が算出され、C 群（「1）投与量について」の項参照）の 19/24 例では、投与 4 週後に SPD の 50%以上減少が認められた。しかしながら、投与 4 週後に SPD の 50%以上減少得られた患者の 16/19 例で、投与 15～19 週後に SPD の再増大が認められたこと、また、B 群の 1/2 例及び C 群の 2/24 例では、SPD の 50%以上減少が投与 4 週後で認められず、投与 7～11 週後の評価時に認められたことから、1 週間間隔の投与 4 回では効果継続は不十分であり、投与回数をさらに増やす必要があると考えた。773 試験では、上記の 402 試験の結果を基に、1 週間間隔での投与回数を 8 回と設定され、773 試験の中間解析で、DR 集団（30/59 例）及び DFR 集団（35/79 例）の奏効率［99%CI］（%）はそれぞれ 51［34, 68］及び 44［30, 59］、無増悪生存期間の中央値はそれぞれ 5.7 及び 5.9 カ月であった（Blood 2008; 112: 328）。

4 週間間隔での投与回数は、758 試験の規定に基づき設定された。また、758 試験では、402 試験の PK データに基づき予測された 4 週間間隔投与における本薬の血中濃度推移に関する解析結果等を基に投与回数が 4 回と設定された 773 試験の結果を踏まえて、投与回数が 4 回と設定された。なお、1 週間間隔で 8 回投与した後の休薬期間は、773 試験においては 5 週間と設定されたこと、及び米国における承認申請時に患者来院の都合を考慮して 4 週間と設定されたことを踏まえ、4～5 週間と設定された。

機構は、1 週間間隔で 8 回を超えて投与された場合、及び規定された 12 回の投与完了後に 12 回を超えて投与された場合の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答

した。
1 週間間隔で 8 回を超えて投与された場合の安全性について、これまでに実施された臨床試験及び海外の製造販売後の使用成績において、該当する報告はない。また、1 週間間隔での投与回数として 8 回を超える検討は行っていない。
規定された 12 回の投与完了後に、さらに投与が継続された場合の安全性について、海外の製造販売後の使用成績として、12 回を超えて投与された副作用報告はないが、4 週間以上の間隔で最長 2 年間投与を行う試験として、OMB111827 試験及び OMB112517 試験が実施中である。OMB111827 試験は、773 試験で CR 又は PR が得られた患者、若しくは SD となった後に再発又は再燃した患者に対して、本薬を初回投与量として 300mg、2～8 回目の投与として 2,000mg を 1 週間間隔で 7 回の計 8 回投与した後に、2,000mg を 4 週間間隔で 2 年間投与する。また、OMB112517 試験は、初回治療が奏効した後に再発した CLL 患者に対して、初回投与量として本薬 300mg を投与し、翌週以降に 1,000mg を 8 週間間隔で最大 2 年間投与する。これら 2 試験において、現時点で安全性上の重大な懸念は認められていないが、12 回を超えて投与された場合の安全性は不明であると考える。

機構は、本薬の投与回数及び投与間隔について、以下のように考える。
758 試験における 1 週間間隔で 8 回、及び 4 週間間隔で 4 回とする規定について、当該投与回数及び投与間隔以外の用法での本薬の有効性及び安全性は不明であることから、当該試験の規定に基づき、用法・用量を設定することは可能であると判断した。
1 週間間隔で 8 回を超えて投与された場合、及び規定された 12 回投与後に継続投与された場合の安全性については、不明であると考える。したがって、規定された投与回数を超えて投与した場合の安全性が確立していない旨を、資材等を用いて注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後に規定された投与回数を超えた投与例が認められた際には、当該患者の安全性情報等も収集し、適切に情報提供すべきと考える。

3）投与速度等について

申請者は、infusion reaction に対する投与速度の管理、当該事象発現時の投与速度の管理、及び前投与の規定について、「（2）2）②infusion reaction に対する投与速度の管理及び前投薬について」の項に記載した内容を予定していると説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、薬液の調製方法について、投与速度を管理する際に臨床現場において有用な情報となることから、758 試験における薬液の調製方法に関する規定は添付文書等を用いて適切に注意喚起すべきと考える。

4）他の抗悪性腫瘍剤との併用について

機構は、他の抗悪性腫瘍剤と併用された場合の本薬の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。
未治療の CLL 患者を対象に本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する試験として、国内では OMB115601 試験（クロラムブシルとの併用）、並びに海外では 407 試験（フルダラビン及びシクロホスファミド併用レジメンとの併用）、OMB110911 試験（クロラムブシルとの併用）及び OMB110913 試験（フルダラビン及びシクロホスファミド併用レジメンとの併用）が実施中である。しかしながら、現時点では、他の抗悪性腫瘍剤と本薬との併用時の安全性及び有効性は確立していないため、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「本薬と他の抗悪性腫瘍剤の併用について有効性及び安全性が確立していない」との旨を記載することによって、併用投与に対する注意喚起を行うこととした。

機構は、申請者の説明を了承した。

（6）製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が使用された全症例を対象とする中央登録方式の使用成績調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目は、infusion reaction が 758 試験の 10/10 例（100%）及び 773 試験の 153/223 例（69%）で発現が認められ、また、本薬投与の中断又は中止に至る場合があることから、infusion reaction 発現時に重症度が高い症状であるアナフィラキシー様症状及び心障害を設定する予定である。

解析対象症例数は、773 試験におけるアナフィラキシー様症状の発現率が 9%（19/223 例）、心障害が 6%（13/223 例）であったことから、真の発現率 6%の有害事象を 95%以上の確率で少なくとも 1 例検出可能な例数として、52 例を設定する予定である。なお、52 例の登録には 1 年 4 カ月間を要すると推定している。

観察期間は、①773 試験における全有害事象のうち、97.5%（424/435）の事象が投与開始 9 カ月以内に認められていること、及び②本薬の投与開始 6 カ月以降に初めて発現した事象のうち、免疫不全症の発現例 1 例が本薬との因果関係が否定できない事象であり、当該事象の発現時期は投与開始 8 カ月超～9 カ月以内であったことから、安全性の観点からは 1 年間よりも短期間に設定することが可能と考えているものの、有効性評価として奏効率、無増悪生存期間等を考えており、これらの有効性指標を評価するために、観察期間を 1 年間と設定する予定である。

機構は、以下のように考える。

申請時に提出された CLL の日本人患者における本薬の安全性情報は限られており、当該情報を迅速に情報収集する必要があることから、製造販売後の一定期間は本薬が使用された全症例を対象とする製造販売後調査の実施が必要であると考える。

本調査の重点調査項目は、アナフィラキシー様症状及び心障害に限定せずに infusion reaction を設定するとともに、本薬の投与に際して注意すべきと考える感染症、TLS、血液毒性、腸閉塞及び皮膚障害も設定することが適切であると考える。したがって、当該調査項目に関する情報が収集可能となるよう解析対象症例数は再検討すべきと考える。また、観察期間は、①本薬の投与期間が約 6 カ月であり、773 試験で認められた有害事象のほとんどが投与開始 9 カ月以内に発現していること、及び②日本人における本薬の安全性情報を迅速に医療現場に提供する必要があると考えることから、1 年間よりも短期間に設定することが適切であると考える。さらに、以下の内容についても情報収集が可能となるように調査計画を検討すべきと考える。

- infusion reaction の発現状況と投与速度、前投与の内容との関連性
- 感染症の発現状況と予防的投与の有無やその内容との関連性

（iv）臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「（iii）有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、有害事象の例数は、同一の被験者において発現した複数の有害事象を含めて集計した結果を記載する。

（1）国内第 I 相試験（OMB111148 試験）

有害事象は、500mg 群で 3/3 例（100%）、1,000mg 群で 3/3 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、500mg 群で 3/3 例（100%）、1,000mg 群で 3/3 例（100%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA 12.1/J 14.0）	例数（%）*			
	500mg 群、3 例		1,000mg 群、3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3（100）	1（33）	3（100）	1（33）
臨床検査				
リンパ球数減少	2（67）	1（33）	1（33）	0
血中乳酸脱水素酵素異常	1（33）	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1（33）	0	2（67）	0
血小板数減少	0	0	2（67）	0
体重増加	0	0	1（33）	0
皮膚及び皮下組織障害				
蕁麻疹	3（100）	0	2（67）	0
そう痒症	1（33）	0	0	0
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	2（67）	0	2（67）	1（33）
白血球減少症	0	0	1（33）	0
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	1（33）	0	1（33）	0
咽頭炎	1（33）	0	0	0
上気道感染	0	0	1（33）	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	1（33）	0	0	0
末梢性浮腫	1（33）	0	0	0
注入に伴う反応	0	0	1（33）	0
肝胆道系障害				
高ビリルビン血症	1（33）	0	0	0
傷害、中毒及び処置合併症				
熱傷	1（33）	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咽喉刺激感	1（33）	0	0	0
免疫系障害				
サイトカイン放出症候群	0	0	1（33）	0

*：発現率が 20%以上の有害事象

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（2）国際共同第 I / II 相試験（OMB112758 試験）

有害事象は、10/10 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 10/10 例（100%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA 14.0/J 14.0）	例数（%）*	
	2,000mg、10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	10（100）	6（60）
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	4（40）	1（10）
白血球減少症	3（30）	1（10）
リンパ球減少症	3（30）	1（10）
貧血	2（20）	0
血小板減少症	2（20）	0
臨床検査		
血中乳酸脱水素酵素増加	5（50）	0
リンパ球数減少	3（30）	3（30）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 14.0/J 14.0）	例数（%）* 2,000mg、10 例 全 Grade	 Grade 3 以上
白血球数減少	3（30）	1（10）
AST 増加	2（20）	0
血中ブドウ糖増加	2（20）	1（10）
好中球数減少	2（20）	2（20）
血小板数減少	2（20）	0
総タンパク減少	2（20）	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	3（30）	0
帯状疱疹	2（20）	0
インフルエンザ	2（20）	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	5（50）	0
湿疹	2（20）	0
神経系障害		
末梢性感覚ニューロパチー	3（30）	0
傷害、中毒及び処置合併症		
注入に伴う反応	4（40）	0
代謝及び栄養障害		
高血糖	2（20）	2（20）
胃腸障害		
便秘	2（20）	0
下痢	2（20）	0
口内炎	2（20）	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	2（20）	0
発熱	2（20）	0
耳及び迷路障害		
頭位性回転性めまい	2（20）	0

*：発現率が 20%以上の有害事象

重篤な有害事象は 1/10 例（10%）に小腸炎が認められ、本薬との因果関係は否定された。本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（3）海外第Ⅱ相試験（OMB111773/Hx-CD20-406 試験）

有害事象は、DR 集団 90/95 例（95%）、BFR 集団 107/112 例（96%）及び Other 集団 16/16 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、DR 集団 62/95 例（65%）、BFR 集団 73/112 例（65%）及び Other 集団 14/16 例（88%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA 13.1/J 14.0）	例数（%）* DR 集団、95 例 全 Grade	 Grade 3 以上	 BFR 集団、112 例 全 Grade	 Grade 3 以上	 Other 集団、16 例 全 Grade	 Grade 3 以上
全有害事象	90（95）	67（71）	107（96）	60（54）	16（100）	12（75）
感染症及び寄生虫症						
肺炎	15（16）	10（11）	15（13）	12（11）	4（25）	1（6）
気管支炎	14（15）	1（1）	12（11）	0	0	0
上気道感染	4（4）	0	17（15）	0	2（13）	0
鼻咽頭炎	10（11）	0	10（9）	0	1（6）	0
下気道感染	5（5）	0	6（5）	1（<1）	3（19）	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						

器官別大分類 基本語 （MedDRA 13.1/J 14.0）	例数（%）*					
	DR 集団、95 例		BFR 集団、112 例		Other 集団、16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発熱	22（23）	4（4）	18（16）	1（<1）	7（44）	0
疲労	12（13）	0	22（20）	0	1（6）	0
悪寒	13（14）	0	13（12）	0	2（13）	0
末梢性浮腫	9（9）	1（1）	14（13）	0	1（6）	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	23（24）	0	24（21）	0	5（31）	0
呼吸困難	19（20）	4（4）	12（11）	0	3（19）	0
胃腸障害						
下痢	16（17）	0	16（14）	1（<1）	5（31）	0
悪心	13（14）	0	15（13）	0	1（6）	0
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	17（18）	1（1）	8（7）	0	5（31）	0
蕁麻疹	5（5）	0	9（8）	0	2（13）	0
皮膚乾燥	1（1）	0	1（<1）	0	2（13）	0
血液及びリンパ系障害						
貧血	17（18）	7（7）	20（18）	4（4）	2（13）	0
好中球減少症	19（20）	15（16）	13（12）	10（9）	5（31）	4（25）
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	13（14）	1（1）	7（6）	0	2（13）	1（6）
筋痙縮	4（4）	0	7（6）	0	2（13）	0
筋骨格痛	4（4）	0	3（3）	0	3（19）	0
神経系障害						
錯感覚	5（5）	0	5（4）	0	2（13）	0
浮動性めまい	0	0	2（2）	0	3（19）	0
代謝及び栄養障害						
高血糖	2（2）	2（2）	1（<1）	0	2（13）	1（6）
臨床検査						
血中アルカリホスファターゼ増加	1（1）	1（1）	1（<1）	0	2（13）	0

*：発現率が 10%以上の有害事象

投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与 18 カ月後まで）の重篤な有害事象は、DR 集団 60/95 例（63%）、BFR 集団 59/112 例（53%）、Other 集団 12/16 例（75%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 26 例（DR 集団 12 例、BFR 集団 12 例、Other 集団 2 例）、好中球減少症 13 例（DR 集団 7 例、BFR 集団 3 例、Other 集団 3 例）、敗血症 11 例（DR 集団 5 例、BFR 集団 6 例）、発熱 10 例（DR 集団 6 例、BFR 集団 4 例）、疾患進行 10 例（DR 集団 4 例、BFR 集団 5 例、Other 集団 1 例）、発熱性好中球減少症 6 例（DR 集団 2 例、BFR 集団 3 例、Other 集団 1 例）、好中球減少性敗血症 5 例（DR 集団 4 例、Other 集団 1 例）、血小板減少症 5 例（DR 集団 4 例、BFR 集団 1 例）、CLL5 例（DR 集団 1 例、BFR 集団 3 例、Other 集団 1 例）、副鼻腔炎 4 例（DR 集団、BFR 集団各 2 例）、尿路感染 4 例（DR 集団、BFR 集団各 2 例）、気管支肺炎 3 例（DR 集団 2 例、BFR 集団 1 例）、帯状疱疹 3 例（DR 集団 2 例、BFR 集団 1 例）、敗血症性ショック 3 例（DR 集団 3 例）、貧血 3 例（DR 集団 2 例、BFR 集団 1 例）、心筋梗塞 3 例（DR 集団 1 例、BFR 集団 2 例）、高カルシウム血症 3 例（DR 集団 1 例、BFR 集団 2 例）、深部静脈血栓症 3 例（DR 集団 1 例、BFR 集団 2 例）、気管支炎 2 例（DR 集団 2 例）、胃腸炎 2 例（DR 集団、BFR 集団各 1 例）、下気道感染 2 例（BFR 集団 2 例）、溶血性貧血 2 例（BFR 集団 2 例）、乳癌 2 例（DR 集団、BFR 集団各 1 例）、CLL 急性転化 2 例（DR 集団 2 例）、胸水 2 例（DR 集団、Other 集団各 1 例）、肺水腫 2 例（BFR 集団 2 例）、心筋虚血 2 例（BFR 集団 2 例）、心停止 2 例（BFR 集団 2 例）、心不全 2 例（DR 集団、BFR 集団各 1 例）、腹水 2 例（DR 集団、BFR 集団各 1 例）、小腸閉塞 2 例（DR 集団、BFR 集団各 1 例）、好中球数減少 2 例（DR 集団、Other 集団各 1 例）、複

視 2 例（DR 集団、BFR 集団各 1 例）、錯乱状態 2 例（DR 集団 2 例）であった。
　このうち、投与期間中又は追跡期間中の好中球減少症 11 例（DR 集団 6 例、BFR 集団 2 例、Other 集団 3 例）、肺炎 6 例（DR 集団 4 例、BFR 集団 2 例）、敗血症 3 例（BFR 集団 3 例）、発熱性好中球減少症 2 例（DR 集団、BFR 集団各 1 例）、発熱 2 例（DR 集団 2 例）、好中球数減少 2 例（DR 集団、Other 集団各 1 例）、好中球減少性敗血症 1 例（DR 集団）、気管支炎 1 例（DR 集団）、尿路感染 1 例（DR 集団）、深部静脈血栓症 1 例（DR 集団）、溶血性貧血 1 例（BFR 集団）及び胸水 1 例（Other 集団）は、本薬との因果関係が否定されなかった。
　長期追跡調査期（本薬最終投与 18 カ月後から本薬最終投与 42 カ月後まで）の重篤な有害事象は、DR 集団 6/74 例（8%）、BFR 集団 10/92 例（11%）、Other 集団 1/14 例（7%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、疾患進行 5 例（DR 集団 2 例、BFR 集団 3 例）、発熱 2 例（DR 集団 2 例）であり、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。
　本薬の投与中止に至った有害事象は、DR 集団 15/95 例（16%）、BFR 集団 13/112 例（12%）、Other 集団 2/16 例（13%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肺炎 6 例（DR 集団、BFR 集団各 3 例）、敗血症 3 例（DR 集団 2 例、BFR 集団 1 例）、疾患進行 3 例（BFR 集団 3 例）、敗血症性ショック 2 例（DR 集団 2 例）、大腸菌感染 1 例（DR 集団）、帯状疱疹 1 例（DR 集団）、好中球減少症性敗血症 1 例（DR 集団）、真菌性肺炎 1 例（DR 集団）、乳癌 1 例（DR 集団）、CLL1 例（DR 集団）、CLL 急性転化 1 例（DR 集団）、貧血 1 例（DR 集団）、不全片麻痺 1 例（DR 集団）、過敏症 1 例（DR 集団）、筋力低下 1 例（DR 集団）、ノカルジア症 1 例（BFR 集団）、皮膚癌 1 例（BFR 集団）、心停止 1 例（BFR 集団）、心不全 1 例（BFR 集団）、心筋梗塞 1 例（BFR 集団）、脳虚血 1 例（BFR 集団）、好中球減少症 1 例（Other 集団）及び腹痛 1 例（Other 集団）であった。このうち、肺炎 2 例（DR 集団、BFR 集団各 1 例）、大腸菌感染 1 例（DR 集団）、過敏症 1 例（DR 集団）、ノカルジア症 1 例（BFR 集団）、脳虚血 1 例（BFR 集団）及び好中球減少症 1 例（Other 集団）は、本薬との因果関係が否定されなかった。

（4）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（Hx-CD20-402 試験）

　有害事象は、500mg 群 3/3 例（100%）、1,000mg 群 3/3 例（100%）及び 2,000mg 群 21/27 例（78%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、500mg 群 3/3 例（100%）、1,000mg 群 3/3 例（100%）及び 2,000mg 群 20/27 例（74%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA 6.0/J 14.0）	例数（%）*					
	500mg 群、3 例		1,000mg 群、3 例		2,000mg 群、27 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3（100）	1（33）	3（100）	1（33）	21（78）	9（33）
一般・全身障害及び投与部位の状態						
悪寒	1（33）	0	1（33）	0	8（30）	0
疲労	3（100）	0	0	0	5（19）	0
発熱	1（33）	0	1（33）	0	5（19）	2（7）
無力症	1（33）	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害						
発疹 NOS	1（33）	0	0	0	9（33）	0
多汗	1（33）	0	0	0	4（15）	0
蕁麻疹 NOS	0	0	1（33）	0	3（11）	0
感染症及び寄生虫症						
鼻咽頭炎	1（33）	0	1（33）	0	3（11）	1（4）
帯状疱疹	1（33）	1（33）	0	0	0	0

器官別大分類 基本語 （MedDRA 6.0/J 14.0）	例数（%）*					
	500mg 群、3 例		1,000mg 群、3 例		2,000mg 群、27 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
膿疱性皮疹	1（33）	0	0	0	0	0
胃腸障害						
胃炎 NOS	1（33）	0	0	0	1（4）	0
悪心	1（33）	0	0	0	1（4）	0
歯肉腫脹	0	0	1（33）	0	0	0
神経系障害						
頭痛	2（67）	0	0	0	4（15）	0
浮動性めまい	1（33）	0	0	0	3（11）	1（4）
傾眠	1（33）	0	0	0	3（11）	0
錯感覚	0	0	1（33）	0	2（7）	0
筋骨格系及び結合組織障害						
骨痛	1（33）	0	0	0	0	0
血管障害						
潮紅	1（33）	0	0	0	3（11）	0
低血圧 NOS	0	0	1（33）	0	2（7）	0
蒼白	1（33）	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
呼吸困難	0	0	1（33）	0	4（15）	0
血液及びリンパ系障害						
血小板減少症	0	0	1（33）	1（33）	2（7）	2（7）
心臓障害						
狭心症	0	0	1（33）	1（33）	0	0
精神障害						
抑うつ気分	1（33）	0	0	0	0	0
臨床検査						
心拍数増加	1（33）	0	0	0	0	0
代謝及び栄養障害						
食欲不振	1（33）	0	0	0	0	0
腎及び尿路障害						
膀胱瘤	1（33）	0	0	0	0	0

*：発現率が 20%以上の有害事象

重篤な有害事象は、500mg 群 1/3 例（33%）、1,000mg 群 1/3 例（33%）及び 2,000mg 群 7/27 例（26%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、好中球減少症 2 例（2,000mg 群 2 例）、帯状疱疹 1 例（500mg 群）、狭心症 1 例（1,000mg 群）、溶血性貧血 NOS 1 例（2,000mg 群）、肺炎 NOS 1 例（2,000mg 群）、副鼻腔炎 NOS 1 例（2,000mg 群）、肝細胞融解性肝炎 1 例（2,000mg 群）、頚動脈狭窄 1 例（2,000mg 群）及び間質性肺疾患 1 例（2,000mg 群）であった。このうち、好中球減少症 2 例（2,000mg 群 2 例）、帯状疱疹 1 例（500mg 群）、間質性肺疾患 1 例（2,000mg 群）及び肝細胞融解性肝炎 1 例（2,000mg 群）は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、2,000mg 群 1/27 例（4%）に肝細胞融解性肝炎が認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

（5）海外第Ⅱ相試験（Hx-CD20-407 試験）

有害事象は、500mg 群 14/14 例（100%）及び 1,000mg 群 13/14 例（93%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、500mg 群 7/14 例（50%）及び 1,000mg 群 7/14 例（50%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA 9.1/J 14.0）	例数（%）*			
	500mg 群、14 例		1,000mg 群、14 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	14（100）	7（50）	13（93）	9（64）
胃腸障害				
悪心	6（43）	0	2（14）	0
便秘	3（21）	0	2（14）	0
嘔吐	1（7）	0	3（21）	0
腹痛	0	0	2（14）	0
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	2（14）	2（14）	6（43）	6（43）
貧血	1（7）	0	3（21）	3（21）
発熱性好中球減少症	1（7）	1（7）	2（14）	2（14）
白血球減少症	0	0	2（14）	2（14）
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	3（21）	0	2（14）	0
蕁麻疹	3（21）	0	1（7）	0
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	2（14）	0	0	0
上気道感染	2（14）	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	3（21）	0	2（14）	0
疲労	3（21）	0	1（7）	0
悪寒	1（7）	0	2（14）	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	0	0	2（14）	0
神経系障害				
頭痛	3（21）	0	0	0
眼障害				
視覚障害	2（14）	0	0	0
精神障害				
不眠症	1（7）	0	3（21）	0
代謝及び栄養障害				
高カリウム血症	0	0	2（14）	1（7）
腎及び尿路障害				
頻尿	0	0	2（14）	0

*：発現率が 10%以上の有害事象

重篤な有害事象は、500mg 群 6/14 例（43%）及び 1,000mg 群 6/14 例（43%）に認められた。各群に認められた重篤な有害事象は、好中球減少症 5 例（500mg 群 1 例、1,000mg 群 4 例）、発熱性好中球減少症 3 例（500mg 群 1 例、1,000mg 群 2 例）、感染性下痢 1 例（500mg 群）、ヒトヘルペスウイルス 6 感染 1 例（500mg 群）、細菌性尿路感染 1 例（500mg 群）、末梢性浮腫 1 例（500mg 群）、発熱 1 例（500mg 群）、脳血管発作 1 例（500mg 群）、好中球数減少*1 例（500mg 群）、真菌性肺炎 1 例（1,000mg 群）、白血球減少症 1 例（1,000mg 群）及び横紋筋融解症 1 例（1,000mg 群）であった。このうち、真菌性肺炎 1 例（1,000mg 群）、好中球減少症 1 例（1,000mg 群）、発熱性好中球減少症 1 例（1,000mg 群）及び横紋筋融解症 1 例（1,000mg 群）は、本薬との因果関係が否定されなかった。

*：本試験の総括報告書では「increased Anc」と記載されたが、当該患者の臨床検査値は好中球数の基準値を下回っていたことが確認された後、MedDRA のコーディングが実施され、好中球数減少に修正された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、500mg 群 2/14 例（14%）、1,000mg 群 4/14 例（29%）

に認められた。各群に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、発熱性好中球減少症 2 例（1,000mg 群 2 例）、自己免疫性溶血性貧血 1 例（500mg 群）、脳血管発作 1 例（500mg 群）、血小板減少症 1 例（1,000mg 群）、真菌性肺炎 1 例（1,000mg 群）、血小板数減少 1 例（1,000mg 群）、胸部不快感 1 例（1,000mg 群）及び蕁麻疹 1 例（1,000mg 群）であった。このうち、発熱性好中球減少症 1 例（1,000mg 群）、真菌性肺炎 1 例（1,000mg 群）、胸部不快感 1 例（1,000mg 群）及び蕁麻疹 1 例（1,000mg 群）は、本薬との因果関係が否定されなかった。

（6）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（Hx-CD20-001 試験）

有害事象は、300mg 群 10/10 例（100%）、500mg 群 10/10 例（100%）、700mg 群 10/10 例（100%）及び 1,000mg 群 10/10 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、300mg 群 10/10 例（100%）、500mg 群 9/10 例（90%）、700mg 群 9/10 例（90%）及び 1,000mg 群 9/10 例（90%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA 7.0/J 14.0）	例数（%）*							
	300mg 群、10 例		500mg 群、10 例		700mg 群、10 例		1,000mg 群、10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	10（100）	4（40）	10（100）	1（10）	10（100）	3（30）	10（100）	2（20）
一般・全身障害及び投与部位の状態								
悪寒	4（40）	0	2（20）	0	4（40）	0	1（10）	0
発熱	3（30）	0	2（20）	0	5（50）	0	1（10）	0
疲労	4（40）	0	3（30）	0	1（10）	0	1（10）	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1（10）	0	3（30）	0
皮膚及び皮下組織障害								
そう痒症	5（50）	1（10）	1（10）	0	2（20）	0	2（20）	0
発疹	3（30）	0	1（10）	0	0	0	5（50）	1（10）
蕁麻疹	4（40）	0	2（20）	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	2（20）	0	3（30）	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
呼吸困難	2（20）	2（20）	3（30）	0	1（10）	1（10）	1（10）	0
咽喉頭疼痛	0	0	1（10）	0	1（10）	0	3（30）	0
咳嗽	2（20）	0	0	0	2（20）	0	0	0
咽喉刺激感	2（20）	0	0	0	0	0	1（10）	0
喘鳴	0	0	0	0	2（20）	0	0	0
胃腸障害								
悪心	3（30）	0	0	0	2（20）	0	1（10）	0
腹痛	1（10）	0	0	0	1（10）	0	2（20）	1（10）
下痢	0	0	2（20）	0	2（20）	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	1（10）	0	2（20）	0
血管障害								
低血圧	2（20）	0	1（10）	0	2（20）	0	2（20）	0
潮紅	2（20）	0	1（10）	0	1（10）	0	2（20）	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	3（30）	0
感染症及び寄生虫症								
鼻咽頭炎	0	0	0	0	3（30）	0	2（20）	0
尿路感染	2（20）	1（10）	0	0	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害								
背部痛	1（10）	0	2（20）	0	1（10）	0	1（10）	0
関節痛	1（10）	0	0	0	1（10）	0	2（20）	0
頚部痛	0	0	0	0	2（20）	0	0	0

器官別大分類 基本語 （MedDRA 7.0/J 14.0）	例数（%）*							
	300mg 群、10 例		500mg 群、10 例		700mg 群、10 例		1,000mg 群、10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経系障害								
頭痛	2（20）	0	1（10）	0	1（10）	0	3（30）	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	2（20）	0
錯感覚	0	0	0	0	2（20）	0	0	0
血液及びリンパ系障害								
リンパ節痛	2（20）	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害								
サイトカイン放出症候群	0	0	0	0	2（20）	0	0	0

*：発現率が 20%以上の有害事象

重篤な有害事象は、300mg 群 3/10 例（30%）、500mg 群 1/10 例（10%）、700mg 群 1/10 例（10%）及び 1,000mg 群 2/10 例（20%）に認められた。各群に認められた重篤な有害事象は、好中球減少性敗血症 1 例（300mg 群）、尿路感染 1 例（300mg 群）、呼吸困難 1 例（300mg 群）、喉頭浮腫 1 例（500mg 群）、卵巣上皮癌 1 例（700mg 群）、腹痛 1 例（1,000mg 群）及びインフルエンザ様疾患 1 例（1,000mg 群）であった。このうち、喉頭浮腫 1 例（500mg 群）は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、500mg 群 1/10 例（10%）に嚥下障害、発熱及び喉頭浮腫が認められ、いずれの事象も本薬との因果関係が否定されなかった。

（7）海外第Ⅲ相試験（Hx-CD20-405 試験）

本試験は、500mg 群と 1,000mg 群とを比較する二重盲検試験として開始されたが、治験実施計画書の改訂により、1,000mg 群のみの非盲検試験として試験が継続された。本試験の総括報告書においては、500mg 群（30 例）と 1,000mg 群（44 例）が同一の投与群（500/1,000mg 群）として合わせて集計された。なお、同一被験者において、500mg から 1,000mg への増量は行われていない。

有害事象は、67/74 例（91%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、56/74 例（76%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA 9.1 /J 14.0）	例数（%）*	
	500/1,000mg、74 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	67（91）	17（23）
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	13（18）	0
蕁麻疹	10（14）	1（1）
そう痒症	8（11）	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	8（11）	0
胃腸障害		
悪心	9（12）	0

*：発現率が 10%以上の有害事象

重篤な有害事象は、14/74 例（19%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、疾患進行及び敗血症*各 3 例、好中球減少症及び好中球数減少各 2 例、全身性浮腫、低体温、発熱、膀胱炎、食道カンジダ症、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、サルモネラ症、骨髄機能不全、嘔吐、薬物毒性及び肺塞栓症各 1 例であった。このうち、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、肺塞栓症、発熱、好中球数減少、好中球減少症及び敗血症各 1 例は本薬

との因果関係が否定されなかった。

*: 敗血症の 1 例について、本試験の総括報告書作成時に MedDRA のコーディングが未実施であり、「Sepsis with pancytopenia」と記載されたが、その後 MedDRA のコーディングが実施され、敗血症に修正された。

本薬の投与中止に至った有害事象は 3/74 例（4%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、疾患進行、帯状疱疹及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎各 1 例であった。このうち、帯状疱疹及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

（8）海外第Ⅱ相試験（Hx-CD20-409 試験）

有害事象は、500mg 群 17/17 例（100%）及び 1,000mg 群 14/16 例（88%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、500mg 群 15/17 例（88%）及び 1,000mg 群 13/16 例（81%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA 10.0/J 14.0）	例数（%）*			
	500mg 群、17 例		1,000mg 群、16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	17（100）	7（41）	14（88）	7（44）
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	7（41）	0	4（25）	0
発疹	5（29）	0	6（38）	0
蕁麻疹	7（41）	0	4（25）	0
そう痒症	2（12）	0	4（25）	0
皮膚乾燥	0	0	2（13）	0
胃腸障害				
悪心	9（53）	0	7（44）	0
便秘	5（29）	0	6（38）	0
嘔吐	4（24）	0	4（25）	0
下痢	1（6）	0	4（25）	0
消化不良	2（12）	0	3（19）	0
歯肉炎	3（18）	0	1（6）	0
嚥下障害	0	0	2（13）	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	5（29）	0	5（31）	1（6）
発熱	2（12）	1（6）	2（13）	0
末梢性浮腫	1（6）	0	2（13）	0
インフルエンザ様疾患	0	0	2（13）	0
注入に伴う反応	2（12）	0	0	0
浮腫	2（12）	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咽喉頭疼痛	5（29）	0	3（19）	0
呼吸困難	4（24）	0	2（13）	0
咳嗽	1（6）	0	4（25）	0
鼻閉	1（6）	0	2（13）	0
神経系障害				
頭痛	3（18）	0	2（13）	0
浮動性めまい	1（6）	0	3（19）	0
味覚異常	0	0	3（19）	0
末梢性感覚ニューロパチー	2（12）	0	1（6）	0
多発ニューロパチー	2（12）	0	1（6）	0
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	1（6）	0	4（25）	0

器官別大分類 基本語 （MedDRA 10.0/J 14.0）	例数（%）*			
	500mg 群、17 例		1,000mg 群、16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
帯状疱疹	2（12）	0	0	0
血液及びリンパ系障害				
白血球減少症	5（29）	5（29）	4（25）	4（25）
貧血	1（6）	1（6）	3（19）	1（6）
好中球減少症	2（12）	1（6）	2（13）	1（6）
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	2（12）	0	1（6）	0
背部痛	0	0	3（19）	0
骨痛	0	0	3（19）	0
血管障害				
潮紅	0	0	4（25）	0
眼障害				
霧視	2（12）	0	2（13）	0
代謝及び栄養障害				
食欲不振	2（12）	0	1（6）	0
低カリウム血症	2（12）	0	1（6）	0
免疫系障害				
過敏症	2（12）	0	3（19）	1（6）
精神障害				
不眠症	2（12）	0	1（6）	0
腎及び尿路障害				
尿失禁	0	0	3（19）	0

*：発現率が 10%以上の有害事象

重篤な有害事象は 500mg 群 5/17 例（29%）及び 1,000mg 群 3/16 例（19%）に認められた。各群に認められた重篤な有害事象は、白血球減少症 5 例（500mg 群 3 例、1,000mg 群 2 例）、発熱 1 例（500mg 群）、カンジダ症 1 例（500mg 群）及び悪心 1 例（1,000mg 群）であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（9）海外第Ⅱ相試験（OMB111776/GEN415 試験）

有害事象は、78/81 例（96%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、61/81 例（75%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA 11.0/J 14.0）	例数（%）*	
	1,000mg、81 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	78（96）	44（54）
胃腸障害		
下痢	14（17）	0
腹痛	10（12）	0
便秘	10（12）	0
悪心	10（12）	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	12（15）	1（1）
末梢性浮腫	12（15）	0
発熱	9（11）	0
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	11（14）	8（10）
貧血	9（11）	4（5）

白血球減少症	9（11）	5（6）

＊：発現率が 10%以上の有害事象

重篤な有害事象は 33/81 例（41%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、疾患進行 5 例、発熱性好中球減少症 3 例、発熱、好中球減少症、血小板減少症及び腎不全各 2 例、注入に伴う反応、多臓器不全、貧血、白血球減少症、気管支炎、中心静脈カテーテル感染、肺炎、敗血症、敗血症性ショック、尿路感染、急性冠動脈症候群、徐脈、心不全、急性胆管炎、肝機能異常、急性肝炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加、ヘモグロビン減少、悪性新生物進行、非ホジキンリンパ腫、神経学的症状、不全対麻痺、呼吸困難、胸膜痛、眼瞼下垂、上腹部痛、アナフィラキシー反応及び低カリウム血症各 1 例であった。このうち、発熱性好中球減少症 2 例、注入に伴う反応、好中球減少症、血小板減少症、貧血、気管支炎、肺炎、徐脈、ALT 増加、アナフィラキシー反応及び低カリウム血症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 8/81 例（10%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、疾患進行 2 例、急性冠動脈症候群、心筋虚血、痙攣、不全対麻痺、血小板減少症、嘔吐、アナフィラキシー反応、ALT 増加、悪液質、低酸素症、全身性皮疹及び低血圧各 1 例であった。このうち、血小板減少症、ALT 増加、アナフィラキシー反応、痙攣、低血圧、低酸素症、心筋虚血、全身性皮疹及び嘔吐各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ．機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1．適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2．GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1、5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ．総合評価

提出された資料から、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、既承認のリツキシマブ（遺伝子組換え）と同様、細胞表面に発現する CD20 に結合することにより、慢性リンパ性白血病細胞に対して補体依存性細胞傷害作用及び抗体依存性細胞傷害作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、慢性リンパ性白血病に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 25 年 1 月 17 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　アーゼラ点滴静注液 100mg、同点滴静注液 1000mg
［一　般　名］　オファツムマブ（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］　平成 24 年 4 月 27 日

Ⅱ．審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

（1）有効性について

機構は、審査報告（1）の「（1）有効性について」の項における検討の結果、標準的な治療法が確立していない再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）患者において、奏効が得られることは、全身症状の消失や肝脾腫の縮小等に繋がる可能性等が期待できることから、一定の臨床的意義があると考え、最良総合効果に基づく奏効率を当該患者に対する有効性評価の指標とすることは可能と判断した。また、日韓共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（OMB112758 試験、以下、「758 試験」）及び海外第Ⅱ相試験（OMB111773 試験、以下、「773 試験」）の結果から、再発又は難治性の CLL 患者に対するオファツムマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の一定の有効性は示されていると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 758 試験において検討された日本人患者数が極めて少ないことを踏まえると、引き続き、本薬の有効性に関する情報を収集することが望ましいと考える。また、CLL の臨床病期、前治療歴等が本薬の有効性に及ぼす影響についても検討する意義があると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

758 試験における日本人の組入れ患者数は少数であり、日本人の CLL 患者における本薬の有効性の評価には限界があると考えることから、公表論文等を含めて、引き続き、本薬の有効性に関する情報を収集し、適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（2）安全性について

機構は、提出された臨床試験成績から、本薬投与時に注意を要する有害事象として、infusion reaction、感染症、腫瘍崩壊症候群（以下、「TLS」）、血液毒性、腸閉塞及び皮膚障害があり、本薬の使用においては、これらの事象の発現に注意すべきであると判断した。また、上記の点を踏まえ、本薬の使用にあたって、造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識と経験を有する医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

また、審査報告（1）の作成時点で申請者に確認中であった、本薬と同様に CD20 を標的とする抗体医薬品であるリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「リツキシマブ」）において注意喚起されている副作用のうち、承認申請時の本薬の添付文書案において注意喚起が予

定されていなかった事象に関する、製造販売後の注意喚起の必要性について、申請者は以下のように回答した。

リツキシマブにおいて注意喚起されている副作用のうち、①肺障害、②肝機能障害及び黄疸、③間質性肺疾患、④心障害、⑤腎障害、⑥血圧低下、⑦消化管穿孔、⑧扁桃腫脹、並びに⑨可逆性後白質脳症症候群について、本薬の臨床試験及び海外における製造販売後の使用成績を基に発現状況を確認した。①肺障害は 5 例認められた。このうち、死亡例は肺炎球菌による低酸素肺症の 1 例であり、当該患者について本薬との因果関係は否定された。②肝機能障害及び黄疸は、それぞれ 15 例及び 4 例認められた。このうち、死亡例は肝不全及び B 型肝炎各 2 例、並びに劇症肝炎・肝腎症候群及び黄疸各 1 例であり、死亡例のうち肝不全の 2 例を除いて本薬との因果関係は否定されなかった。③間質性肺疾患は 5 例認められた。このうち、死亡例は 2 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。④心障害は 71 例認められた。このうち、死亡例は心不全 5 例、肺水腫 4 例、心肺停止及び突然死各 3 例、低血圧 2 例、心停止、心筋梗塞、高血圧・低血圧・敗血症・急性呼吸不全、頻脈、うっ血性心不全、急性心筋梗塞、心房細動及び心筋梗塞・肺水腫各 1 例であり、死亡例のうち心不全の 2 例について本薬との因果関係は否定されなかった。なお、死亡例のうち infusion reaction の関連症状は、773 試験において認められた心筋梗塞・肺水腫 1 例であった。⑤腎障害は 22 例認められた。このうち、死亡例は腎不全 3 例、腎機能障害 1 例であり、死亡例のうち腎不全の 1 例について本薬との因果関係は否定されなかった。⑥血圧低下は 19 例認められた。このうち、死亡例は 2 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。⑦消化管穿孔は 5 例認められた。このうち、死亡例は 1 例であり、当該患者について本薬との因果関係は否定された。⑧扁桃腫脹は 1 例で認められ、因果関係及び転帰は不明であった。⑨可逆性後白質脳症症候群は認められなかった。

以上の有害事象について、併用薬、原疾患等の他の要因との関連も考えられること、本薬との因果関係が明確な症例集積がないこと、類似の有害事象に関する注意喚起を行うこと等から、いずれも現時点で注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

上記の①～⑥については、本薬との因果関係が否定できない患者が報告されていること等を踏まえ、添付文書で適切に注意喚起する必要があると考える。上記の⑦～⑨については、本薬との因果関係が否定できない患者は報告されていない又は現時点で該当する患者は認められていないが、本薬がリツキシマブと同様に CD20 を標的とする抗体医薬品であることを考慮すると、本薬の投与後においても発現する可能性が否定できないと考えることから、本薬においても適切に注意喚起する必要があると考える。

専門協議において、専門委員から以下の意見も出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- infusion reaction とは必ずしも関連しないと考えられる心障害も認められていることから、infusion reaction の関連症状としての心障害に関する注意喚起に加えて、infusion reaction とは別に心障害に関する注意喚起も適切に行う必要があると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本薬の使用時に注意すべきと判断した上記の事象に加えて、リツキシマブの添付文書において注意喚起されている上記の①～⑨の有害事象について添付文書を用いて注意喚起するとともに、リツキシマブと本薬の安全性の差異について適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（3）臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）における「（1）有効性について」、「（2）安全性について」及び「（3）臨床的位置付け」の項での検討を踏まえ、本薬は、再発又は難治性の CLL 患者に対する治

療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、審査報告（1）における「（4）効能・効果について」の項での検討を踏まえ、適切な患者選択が可能となるよう、758 試験及び 773 試験において組み入れられた患者について、前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、前治療に対して再発又は難治性の CLL 患者であったことを効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起することを前提として、効能・効果を「慢性リンパ性白血病」と設定することが適切であると判断した。

さらに、機構は、本薬は CD20 を標的とする抗体医薬品であるものの、2008 年版の米国国立がん研究所ワーキンググループガイドライン（Blood 2008; 111: 5446-56）において、CD20 の発現が CLL を診断するための必須の要件の一つとされていることから、効能・効果に敢えて CD20 陽性である旨を明記する必要性は低いと判断した。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された。

- 本邦において、CLL に対する標準的な治療方法が確立していない状況を踏まえると、効能・効果に前治療歴の有無を記載しない場合に、現時点で有用性が示されていない初発の CLL 患者に本薬が安易に使用される懸念があり、前治療歴の有無に関する記載は、本薬の安全管理の観点から、使用上の注意の項での注意喚起としてではなく、効能・効果として設定することが望ましいと考える。また、初発の CLL 患者を対象として本薬の臨床試験が実施中であることから、初発の CLL を本薬の効能・効果として設定することについては、当該試験が終了次第、開発者の速やかな対応を期待する。
- 本薬は CD20 を標的とする抗体医薬品であり、薬理学的な観点から、CD20 陽性例以外には効果が期待できないと考える。また、WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues（IARC Press, 2008）（以下、「WHO2008 分類」）では、CLL は成熟 B 細胞性腫瘍として分類されているが、以前は、T 細胞性前リンパ球性白血病等の T 細胞性腫瘍も含むこととされたこともあり、疾患分類は時代とともに変化することが想定される。以上より、T 細胞性腫瘍は本薬の適応とならず、CD20 を発現する成熟 B 細胞性腫瘍が本薬の適応である旨を明確化するために、CD20 陽性である旨を効能・効果として設定し、添付文書において本薬の適応となる対象を明示する必要があると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

本薬の投与が推奨される対象が再発又は難治性の CLL 患者であること、及び本薬の効能・効果の設定に際しては、CLL が国内では極めて希少な疾患であること等の状況を踏まえ、慎重に検討する必要があることについて、機構と専門委員の認識は共通であった。しかしながら、専門委員から、本薬の安全管理の観点から、一定の有効性が示されている再発又は難治性の CLL を効能・効果として設定し、初発の CLL に対する本薬の適応の可否は、実施中の臨床試験が終了次第改めて評価すべきであるとの認識が示されたことを踏まえ、現時点では、効能・効果において、前治療歴の有無を記載することが適切であると判断した。また、CD20 発現の有無は、WHO2008 分類では CLL の特徴の一つではあるものの、専門委員からの指摘を踏まえ、効能・効果において、本薬の適応は CD20 陽性である旨を明記することが適切であると判断した。

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

［効能・効果］
再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

［効能・効果に関連する使用上の注意］
- 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。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告（1）における「(5) 用法・用量について」の項での検討を踏まえ、本薬の用法・用量を「通常、成人には週 1 回、オファツムマブ（遺伝子組換え）として、初回は 300mg、2 回目以降は 2000mg を点滴静注し、8 回目まで投与を繰り返す。8 回目の投与 4～5 週後から、4 週間に 1 回 2000mg を点滴静注し、12 回目まで投与を繰り返す。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の内容を注意喚起する必要があると判断した。

- 本薬投与時に高発現する infusion reaction（発熱、発疹、疼痛、咳嗽等）を軽減させるために、本薬投与の 30 分から 2 時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。なお、3～12 回目の投与における副腎皮質ホルモン剤の前投与は、医師の判断にて必要に応じて投与すること。
- 本薬は生理食塩液を用い希釈後の総量として 1,000mL となるよう、下記のとおり、用時希釈調製して使用すること。
  - 初回投与時：300mg/1,000mL
  - 2 回目以降の投与時：2,000mg/1,000mL
- 本薬は、下記の投与速度で投与すること。
  - 初回投与時：12mL/時の投与速度で点滴静注を開始し、投与速度を 30 分毎に上げることができるが、投与速度の上限は 400mL/時とする。
  - 2 回目以降の投与時：直近の投与時に重度の infusion reaction が発現しなかった場合には、25mL/時の投与速度で点滴静注を開始することができる。その後、投与速度を 30 分毎に上げることができるが、投与速度の上限は 400mL/時とする。
- 患者の状態を十分に観察し、infusion reaction を認めた場合には、直ちに投与を中断すること。投与を再開する場合は、患者の状態が安定した後に、下記のとおり、投与速度を変更すること。
  - 軽度又は中等度の infusion reaction が発現した場合には、中断時の半分の投与速度で投与を再開し、患者の状態を観察しながら前項の投与速度に関する規定に従い投与速度を上げることができる。
  - 重度の infusion reaction が発現した場合には､12mL/時の投与速度で投与を再開し、患者の状態を観察しながら前項の投与速度に関する規定に従い投与速度を上げることができる。
- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤の併用について有効性及び安全性が確立していない。
- 本薬の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2μm）を使用すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- CLL は悪性リンパ腫と比較して高齢者が多い疾患であることを踏まえ、心機能、腎機能等が低下した高齢の CLL 患者に本薬を投与する際には、本薬が生理食塩液にて 1,000mL に希釈調製の上で投与されることを考慮し、心不全の増悪等に十分注意する必要があると考える。
- 抗体医薬品では、インラインフィルターの使用の必要性が薬剤により異なること、本薬の調製は医師に限らず薬剤師、看護師等の医療従事者により行われること等を踏ま

え、本薬の投与時におけるインラインフィルターの使用を徹底させるための安全対策を考慮する必要があると考える。

機構は、生理食塩液以外の溶液を用いて本薬を希釈することの可否について説明を求め、本薬の希釈に関する製剤学的な検討は生理食塩液でのみ実施されており、生理食塩液以外の溶液で本薬を希釈することの適切性は不明である、と申請者は回答した。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

心機能、腎機能等の生理機能が低下した患者に対しては、本薬投与に際して、調製液1,000mL の負荷が伴うことから、心不全の増悪等に十分注意するよう、資材等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。また、本薬投与時にインラインフィルターの使用が徹底されるよう、添付文書及び資材等を用いて適切に注意喚起を行い、本薬を調製する医師、薬剤師、看護師等の医療従事者に対して適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以上の内容について、適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、使用実態下における本薬の安全性等を確認することを目的として、本薬が使用された全症例を対象に、解析予定症例数 52 例、観察期間 1 年間とした製造販売後調査を計画している。

機構は、審査報告(1)の「(6) 製造販売後の検討事項について」の項での検討を踏まえ、製造販売後の一定期間は本薬が使用された全症例を対象とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

また、機構は、製造販売後調査の重点調査項目は、infusion reaction、感染症、TLS、血液毒性、腸閉塞及び皮膚障害に加えて、上記の「(2) 安全性について」の項における議論を踏まえ、心障害、血圧低下、肝機能障害及び黄疸、腎障害並びに間質性肺疾患を設定し、解析予定症例数は当該調査項目に関する情報が収集可能となるよう変更する必要があると判断した。観察期間は、本薬の投与期間が約 6 カ月であり、773 試験で認められた有害事象のほとんどが投与開始 9 カ月以内に発現していること、及び日本人における本薬の安全性情報を迅速に医療現場に提供する必要があると考えることから、1 年間よりも短期間に設定することが適切であると判断した。さらに、本薬の投与速度及び前投薬の内容と infusion reaction の発現状況との関連、並びに感染症の予防的投与の有無やその内容と感染症の発現状況との関連について検討可能となるよう調査計画を変更する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 本邦において CLL は極めて希少な疾患であることから、中間評価を実施し、得られた結果を速やかに医療現場に情報提供すべきと考える。
- CLL の臨床病期、前治療歴等が本薬の有効性に及ぼす影響についても検討する意義があると考える。

以上より、機構は、専門協議での議論を踏まえ、上記の機構における審査内容に加えて、CLL の臨床病期、前治療歴等が本薬の有効性に及ぼす影響についても検討すること、及び中間評価を実施し、得られた結果を速やかに医療現場に情報提供するよう調査計画を変更する必要があると判断した。

機構は、以上の内容について、適切に対応するよう申請者に求め、申請者は以下のよう

に回答した。
製造販売後調査の重点調査項目は、infusion reaction、感染症、TLS、血液毒性、腸閉塞、皮膚障害、心障害、血圧低下、肝機能障害及び黄疸、腎障害並びに間質性肺疾患と変更する。解析対象症例数は、758 試験、773 試験、国内第 I 相試験（OMB111148 試験）又は海外第 I / II 相試験（Hx-CD20-402 試験）において、重点調査項目のうち最も発現率の低い事象が、概ね 1%程度と想定されることから、当該事象の発現例を 95%以上の確率で少なくとも 1 例把握するために必要な例数として、300 例と変更する。また、観察期間は、773 試験における全有害事象の 97.5%が投与開始 9 カ月以内に認められていること等を踏まえ、本薬の投与開始から投与終了後 3 カ月（最長で投与開始後 9 カ月間）までと変更する。なお、本薬の投与速度及び前投薬の内容と infusion reaction の発現状況との関連、感染症の予防的投与の有無やその内容と感染症の発現状況との関連、並びに CLL の臨床病期、前治療歴等が本薬の有効性に及ぼす影響について検討可能となるよう調査票を作成する。
中間評価は、少なくとも 100 例について調査が完了した時点又は調査開始から 3 年後のいずれか早い時点で実施する予定である。また、中間評価の結果は医療現場に速やかに情報提供する。

機構は、申請者の回答を了承した。

III．審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
50	13	症状が完全に消失した後に、	患者の状態が安定した後に、

IV．総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

［効能・効果］ 再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

［用法・用量］ 通常、成人には週 1 回、オファツムマブ（遺伝子組換え）として、初回は 300mg、2 回目以降は 2000mg を点滴静注し、8 回目まで投与を繰り返す。8 回目の投与 4～5 週後から、4 週間に 1 回 2000mg を点滴静注し、12 回目まで投与を繰り返す。

［承 認 条 件］ 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

［警 告］

1. 本剤の投与は、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のみに行うこと。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を開始すること。

2. アナフィラキシー様症状、発熱、悪寒、発疹、疼痛、咳嗽、呼吸困難、気管支痙攣、血圧下降等のinfusion reactionが認められている。infusion reactionは投与回数にかかわらず投与開始後3時間以内に多く認められるが、それ以降でも発現が報告されている。また、infusion reactionにより本剤の投与を中断後に再開した場合にもinfusion reactionが再び認められているので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。infusion reactionがあらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。
3. B型肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り死亡した例が報告されている。本剤の治療期間中又は治療終了後は、肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、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。

［禁　　忌］

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

［効能・効果に関連する使用上の注意］

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。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

1. 本剤投与時に発現するinfusion reaction（発熱、発疹、疼痛、咳嗽等）を軽減させるために、本剤投与の30分から2時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。なお、3回目以降の投与において、副腎皮質ホルモン剤の前投与は、患者の状態により適宜実施すること。
2. 本剤は生理食塩液を用い希釈後の総量として1000mLとなるよう、下記のとおり、用時希釈調製して使用すること。
   - 初回投与時：300mg/1000mL
   - 2回目以降の投与時：2000mg/1000mL
3. 本剤は下記の投与速度で投与すること。
   - 初回投与時：12mL/時の投与速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分に観察しながら、投与速度を30分毎に上げることができるが、投与速度の上限は400mL/時とする。

時間	投与速度（mL/時）
0～30 分	12
31～60 分	25
61～90 分	50
91～120 分	100
121～150 分	200
151～180 分	300
181 分～	400

   - 2回目以降の投与時：直近の投与時に重度のinfusion reactionが発現しなかった場合には、25mL/時の投与速度で点滴静注を開始することができる。その後、患者の状態を十分に観察しながら、投与速度を30分毎に上げることができるが、投与速度の上限は400mL/時とする。

時間	投与速度（mL/時）

0～30 分	25
31～60 分	50
61～90 分	100
91～120 分	200
121 分～	400

4. infusion reactionが発現した場合には、直ちに投与を中断すること。投与を再開する場合には、患者の状態が安定した後に、下記のとおり、投与速度を変更すること。
   - 軽度又は中等度のinfusion reactionが発現した場合 : 中断時の半分の投与速度で投与を再開し、患者の状態を十分に観察しながら、前項の投与速度の規定に従い投与速度を上げることができる。なお、中断時の投与速度が12mL/時の場合には、12mL/時の速度で投与を再開する。
   - 重度のinfusion reactionが発現した場合：12mL/時の速度で投与を再開し、患者の状態を十分に観察しながら、前項の投与速度の規定に従い投与速度を上げることができる。
5. 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2μm）を使用すること。
6. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。