

ガザイバ点滴静注1000 mg に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、中外製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

ガザイバ点滴静注1000 mg
（オビヌツズマブ（遺伝子組換え））
〔CD20陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫〕

第1部 （モジュール1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

中外製薬株式会社

目次

	頁
1.5.1 化合物の起原	3
1.5.2 開発の経緯	3
1.5.2.1 品質（製剤）に関する開発の経緯	3
1.5.2.2 非臨床開発の経緯	3
1.5.2.2.1 薬理試験	3
1.5.2.2.2 薬物動態	4
1.5.2.2.3 毒性試験	5
1.5.2.3 臨床開発の経緯	5
1.5.2.4 申請効能以外に関する開発	6
1.5.3 開発の経緯図	7
1.5.4 特長及び有用性	8
1.5.5 参考文献	8

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 化合物の起原

ガザイバ点滴静注1000 mg（以下、本剤）は、スイスの GlycArt Biotechnology AG（現 Roche Glycart AG）が創製したタイプ II のヒト化抗 CD20モノクローナル抗体（IgG1）であるオビヌツズマブ（遺伝子組換え）を有効成分とする点滴静注用製剤である。オビヌツズマブはマウス抗ヒト CD20モノクローナル抗体である B-Ly1をヒト化し、新規抗体改変技術（GlycoMab™）を用いて Fc 領域の糖鎖が改変したタイプ II のヒト化抗 CD20モノクローナル抗体であり、ヒトの正常 B 細胞及び B 細胞腫瘍に発現するヒト CD20の細胞外ドメインに対して高い親和性（nM レベル）で選択的に結合する。抗ヒト CD20抗体のうち、タイプ II 抗体に分類されるオビヌツズマブは、タイプ I 抗体のリツキシマブ及びオファツムマブと比較して、補体依存性細胞傷害（以下、CDC）活性の低下及び直接的な細胞死誘導能の増強を特徴としている。また、糖鎖の改変に伴い、抗体依存性細胞傷害（以下、ADCC）活性及び抗体依存性細胞貪食（以下、ADCP）活性も増強している。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質（製剤）に関する開発の経緯

オビヌツズマブは、CD20抗原を標的とする糖鎖改変型の遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）を用いて生産するバイオテクノロジー応用医薬品である。

オビヌツズマブ原薬は、セル・バンクを融解後、培養工程（種培養、接種培養、生産培養及びハーベスト）を経て得られるオビヌツズマブを含む培養液を、精製及びろ過し得られる。本剤は、この原薬を無菌ろ過し、容器に充填したものである。

本剤の製剤設計は、製造、保管、輸送及び静脈投与時における、安定で頑健な処方を目指に行われた。非臨床試験及び第 I/II 相臨床試験 では、初期製剤処方として ██████████ を選択したが、第 III 相臨床試験 からは最終製剤処方として溶液製剤を用いており、商用製剤もこれと同一である。

本剤の安定性については、2-8°C 保存で36カ月まで安定であり、力価は有効期間を通じて維持されることが確認されている。

1.5.2.2 非臨床開発の経緯

1.5.2.2.1 薬理試験

オビヌツズマブの生物活性、抗腫瘍効果を明らかにするために以下の検討を行った。また、抗 CD20抗体として、タイプ I 抗体であるリツキシマブ及びオファツムマブが、既に非ホジキンリンパ腫（以下、NHL）あるいは慢性リンパ性白血病（以下、CLL）の治療薬として承認を取得していることから、これらのタイプ I 抗体を含めて検討した。

1) 抗 CD20抗体としての基本特性

タイプ II 抗体としての特性

CD20分子との結合性に関する基本特性

2) *In vitro* 生物活性

3) B 細胞減少作用

ヒト全血中 B 細胞減少作用 (*ex vivo*)

In vivo における B 細胞減少作用

4) *In vivo* における抗腫瘍活性

5) 化学療法薬との併用効果

オビヌツズマブの抗体としての基本特性を検討したところ、CD20-抗体複合体が脂質ラフトに局在しない、B 細胞の凝集誘導能が高い、という特性を示した。これらの特性は CD20抗体の基本特性の中でも、タイプ II 抗体の特性として知られているものである。また、オビヌツズマブは CD20分子との結合後、タイプ I 抗体と比較して、CD20-抗体複合体が細胞表面に留まる比率が高く、細胞内への移行率が低いと考えられた。

生物活性を検討したところ、オビヌツズマブでは、Fc 領域の糖鎖改変により、ADCC 及びADCP 活性の増強が認められた。また、タイプ I 抗体に比べ、直接的な細胞死の誘導活性が強く、CDC 活性が弱いことも示された。

B 細胞減少作用を *ex vivo* で検討したところ、オビヌツズマブはタイプ I 抗体であるリツキシマブ、オフアツムマブに比べて強い B 細胞減少作用を示した。また、ADCC 活性が著しく低下したオビヌツズマブ変異体において同様の検討を行ったところ、オビヌツズマブよりは減退するものの、強い B 細胞減少作用を示したことから、オビヌツズマブの B 細胞減少作用には、直接的な細胞死の誘導活性が寄与していることが示唆された。*In vivo* においても、同用量のリツキシマブよりも強く、持続的な B 細胞減少作用が示された。

In vivo 腫瘍増殖抑制効果を検討したところ、オビヌツズマブは増殖に対し強い抑制効果を示し、多くの皮下移植モデルにおいて、腫瘍の完全退縮をもたらした。また、リツキシマブ抵抗性腫瘍に対する有効性も示唆された。

化学療法薬とオビヌツズマブの併用効果についての *in vivo* 検討では、代表的な化学療法薬（シクロホスファミド、ビンクリスチン、ベンダムスチン、フルダラビン等）との併用において、腫瘍増殖抑制効果の増強が示された。また、いずれの薬物との併用の場合も、リツキシマブとの併用よりも強い抗腫瘍効果を示す傾向が認められた。

また、反復投与毒性試験において、心血管系、中枢神経系、呼吸器系への影響を評価したが、初回投与後及びそれに続く慢性曝露後に、薬物の影響は認められなかった。

1.5.2.2.2 薬物動態

オビヌツズマブの非臨床薬物動態（PK）は、マウス及びカニクイザルにおける単回投与試験とカニクイザルにおける反復投与毒性／トキシコキネティクス（TK）試験で評価した。臨床における投与経路は静脈内投与のため、ほとんどの試験は静脈内投与で行われた。

マウス及びカニクイザルにオビヌツズマブを単回静脈内投与した場合、オビヌツズマブのクリアランス（CL）は小さく、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は長く、定常状態での分布容積（ V_{ss} ）は小さかった。これらの薬物動態は、公表されている IgG 抗体薬の特徴と一致している。

カニクイザルにおける反復投与毒性試験では、いずれの試験においても、用いた投与量範囲において全身曝露量は概ね用量比例的に増加し、明らかな雌雄差は認められなかった。また、反復投与後の曝露量は初回投与時の2～3倍であった。

薬力学的な観点からは、オビヌツズマブの投与後、期待する末梢血 B 細胞の急速な減少（枯渇）が認められた。また、いずれの反復投与試験においても抗薬物抗体（以下、ADA）の産生が認められ、ADA 陽性の個体の一部では、オビヌツズマブの消失の加速とそれに引き続く早期の末梢血 B 細胞の回復も認められた。

妊娠カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生（以下、ePPND）試験では、非妊娠雌カニクイザルと比較して、最高血清中濃度（ C_{max} ）及び濃度-時間曲線下面積（AUC）は同様であり、妊娠はオビヌツズマブの薬物動態に影響を与えないことが示唆された。また、乳汁への移行性は極めて低かった。一方で、出産後28日目における出生児と母動物の血清中オビヌツズマブ濃度の範囲が同様であることから、妊娠中に母動物に投与されたオビヌツズマブは血液-胎盤関門を通過することが示唆された。

1.5.2.2.3 毒性試験

オビヌツズマブの臨床投与経路である静脈内反復投与における安全性は、CD20の結合エピソード相当領域の配列相同性、オビヌツズマブと CD20との親和性及び Fc 受容体を介するエフェクター機能がヒトと同様であるカニクイザルを用いて評価した。

オビヌツズマブの急性毒性試験は実施していないが、急性毒性に関する情報は反復投与毒性試験における初回投与後の検査結果の評価から得られており、初回投与後の顕著な毒性は認められなかった。反復投与毒性試験では、オビヌツズマブ投与後に末梢血 B 細胞の減少と、それに一致した B 細胞枯渇がリンパ組織で認められた。この B 細胞の枯渇は、オビヌツズマブの薬理作用と一致したものであった。また、カニクイザルでは本薬は異種蛋白として認識され、免疫原性に関連した変化（過敏反応）がみられた。生殖発生毒性試験（ePPND 試験）においては、オビヌツズマブは、胚・胎児発生、出産、出生後の生存、出生児の成長及び発達に影響を及ぼさなかった。反復投与試験において受胎能に対する影響を評価し、雌雄の生殖パラメータに影響は認められなかった。カニクイザル及びヒト組織パネルを用いた免疫組織化学では、リンパ球等に交差反応性が認められた。

また、ヒト全血を用いて、サイトカイン放出に関する *in vitro* でのリスク評価と、溶血性・血液適合性の検討を行った。ヒト全血アッセイでは、タイプ I 抗体であるリツキシマブ及びオフアツムマブよりも強いサイトカインの放出、好中球の活性化並びに B 細胞の減少を誘導した。この結果は、オビヌツズマブが患者においても、初回投与に関連するサイトカイン放出を誘発する可能性を示唆している。また、オビヌツズマブは 5 mg/mL までの濃度では、ヒト全血に対する溶血作用と、ヒト血漿に対する凝集作用を示さなかった。

1.5.2.3 臨床開発の経緯

本剤の悪性リンパ腫を対象とした海外での臨床開発は、Genentech, Inc（以下、Genentech 社）及び F. Hoffmann-La Roche Ltd.（以下、Roche 社）が行った。2007年9月から CD20陽性 B 細胞性の再発・治療抵抗性 NHL 患者等を対象に、本剤を3週間ごとに単剤で投与する海外第 I/II 相臨床試験（BO20999試験）が、2008年1月から再発・治療抵抗性 NHL 患者等を対象に本剤を1週間ごとに投与する海外第 I/II 相臨床試験（BO21003試験）が実施された。

これらの結果より、本剤の有効性・安全性が確認されたことから、第 III 相臨床試験の実施が計画され、2010年4月から、リツキシマブ治療抵抗性の低悪性度非ホジキンリンパ腫（以下、iNHL）患者を対象に、ベンダムスチン単剤療法と本剤とベンダムスチンの併用療法（以下、G-B 療法）後に本剤維持療法を行う治療法の有効性と安全性を比較する海外第 III 相臨床試験（GAO4753g 試験）が実施された。事前に計画された中間解析（データカットオフ日：2014年9月1日）の結果、G-B 療法群ではベンダムスチン単剤群に比べ、統計学的に有意な PFS 延長と、安全性が確認された。また、独立データモニタリング委員会（以下、IDMC）の勧告に従い、当該中間解析が主要解析として取り扱われた。この結果に基づき、米国では Genentech 社が2015年8月に承認申請を行い、Priority review として審査され、2016年2月に「リツキシマブを含む治療後の再発、又はリツキシマブを含む治療に対して抵抗性の濾胞性リンパ腫（以下、FL）」に対する治療薬として承認された。欧州では Roche 社が2015年8月に承認申請を行い、2016年6月に「リツキシマブ又はリツキシマブを含む治療に対して、不応又は治療中若しくは治療後6カ月以内に進行した FL」の治療薬として承認された。

2011年7月から、未治療の進行期 iNHL 患者を対象に、本剤と化学療法（CHOP 療法、CVP 療法、又はベンダムスチン）の併用療法（以下、G-化学療法）後の奏効例に対して本剤維持療法を行う治療法とリツキシマブと化学療法の併用療法（以下、R-化学療法）後の奏効例に対しリツキシマブ維持療法を行う治療法の有効性及び安全性を比較する国際共同第 III 相臨床試験（BO21223試験）及び未治療の CD20陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下、DLBCL）患者を対象に、本剤と CHOP 療法の併用療法（以下、G-CHOP 療法）とリツキシマブと CHOP 療法の併用療法（以下、R-CHOP 療法）を比較する国際共同第 III 相臨床試験

(BO21005試験)が実施された。BO21223試験では、事前に計画された中間解析(データカットオフ日:2016年1月31日)の結果、G-化学療法群において、主要評価項目であるFL患者のPFSの有意な延長が認められた。また、IDMCの勧告に従い、当該中間解析が主要解析として取り扱われた。この結果を元に、欧州ではRoche社が2016年10月に承認申請を行い、2017年9月に「未治療の進行期FL」の治療薬として承認された。米国ではGenentech社が2017年6月に承認申請し、Priority reviewとして審査され、2017年11月に「未治療のStage IIの高腫瘍量、若しくはStage III/IVの成人FL」の治療薬として承認された。

国内での臨床開発は中外製薬株式会社(以下、申請者)が開始した。2008年■月から本剤の日本人に対する初期安全性及び薬物動態を確認することを目的に、第I相臨床試験(JO21900試験)を実施した。この結果、安全性プロファイルは、海外で実施されたBO20999試験及びBO21003試験とほぼ同様で、本剤を200~1200 mg 投与した際の最終観察までの血清/血漿中薬物濃度時間曲線下面積(以下、AUClast)をBO20999試験と比較したところ、明確な差異は認めなかった。これより、本剤の薬物動態は民族差の影響を受ける可能性は低いと考えられたため、申請者は、未治療のCD20陽性進行期iNHL患者を対象としたBO21223試験及び未治療のCD20陽性DLBCL患者を対象としたBO21005試験に国内から参加し、これらの試験をpivotal studyとして用いた承認申請を計画した。今回、BO21223試験で本剤の有用性が確認されたことから、承認申請を行うこととした。なお、2012年11月からは、申請者及び日本新薬株式会社が共同で本剤の臨床開発を実施した。

また、本剤は標準時間点滴投与(Regular Infusion, 以下、RI)で投与すると初回投与に4時間15分、2回目以降に3時間15分と投与に長時間を要することが課題であった。このため、安全性を確保しながら、投与時間を短縮できれば、患者の拘束時間等の負担及び医療従事者の業務負担の低減に繋がると考え、2015年■月より、未治療の進行期CD20陽性B細胞性NHL患者を対象とした国内第II相臨床試験(JO29737試験)を実施し、本剤の投与時間短縮投与(Shorter Duration Infusion, 以下、SDI)について検討した。JO29737試験にて、初回サイクルの3回の投与はRIで行い、2サイクル目以降をSDI(90分投与)で投与した際の安全性、忍容性を検討した。その結果、サイクル2以降の本剤のSDIの忍容性は良好であり、薬物動態はこれまでの臨床試験で用いられてきたRIと同様であることが確認されたため、今回の承認申請における用法・用量にはSDIを含めて申請する。

また、再発・治療抵抗性のCD20陽性のB細胞性FL患者に対して有効性を示したGAO4753g試験には日本人患者は含まれていないが、JO21900試験の結果、本剤の薬物動態は民族差の影響を受ける可能性が低いこと等から、GAO4753g試験の結果を日本人患者に適用可能と考え、BO21223試験とGAO4753g試験の2試験をpivotal studyとし、国内で「CD20陽性のB細胞性濾胞性リンパ腫」の効能・効果について承認申請を行うこととした。

1.5.2.4 申請効能以外に関する開発

米国及び欧州では、未治療のCLL患者を対象とした第III相臨床試験(BO21004試験)が2009年12月より実施され、BO21004試験の結果に基づき、米国では2013年11月に、欧州では2014年7月に、未治療のCLLに対する治療薬として承認を取得している。

また、未治療のCD20陽性DLBCL患者を対象に行ったBO21005試験では、主要解析の結果、主要評価項目であるPFSについて、R-CHOP療法群に対するG-CHOP療法群の優越性は示されなかったため、本申請の効能・効果には含めなかった。

1.5.3 開発の経緯図

図 1.5.3-1 開発経緯図

試験項目			国内	海外	
品質	製剤、品質に関する試験	製剤		○	
		安定性		○	
非臨床	薬理	製剤		○	
		薬効薬理		○	
	薬物動態	安全性薬理		○	
		単回投与試験		○	
		単回投与試験		○	
		反復投与毒性		○	
		生殖発生毒性		○	
臨床	毒性	その他の毒性		○	
		再発・治療抵抗性	○	○	
	第Ⅰ相	再発・治療抵抗性または未治療例		○	
		再発・治療抵抗性		○	
	第Ⅱ相	再発・治療抵抗性		○	
		再発・治療抵抗性		○	
	第Ⅲ相	未治療例	○	○	
		治療抵抗性	○	○	
	第Ⅲ相	未治療例	○	○	
		未治療例	○	○	

1.5.4 特長及び有用性

FL は一般的に病状の進行が緩慢で治療に対する感受性を有する疾患であり、リツキシマブの上市後は OS の中央値が10年以上と長期生存を示す報告もある¹⁾。一方で FL は再発を繰り返す疾患でもあり、治療による寛解後も再発し、再治療による寛解と再発を繰り返す中で、治療への抵抗性を持つようになっていく。また、FL と診断されてから2年以内に再発する症例の予後は不良であることが知られており²⁾、FL の予後改善のためには、初回治療でより良好な治療成績が得られる治療法の開発が求められている。更に、再発 FL の中でもリツキシマブ治療抵抗性の場合は特に予後不良であり、リツキシマブ治療抵抗性の患者に対する新しい治療選択肢も求められている。

新規抗体改変技術 (GlycoMab™) を用いて Fc 領域の糖鎖を改変したタイプ II 抗 CD20抗体であるオビヌツズマブは、タイプ I 抗体と比べると、CDC 活性が低下する一方で、直接的な細胞死誘導能が増強していることが特徴である。また、糖鎖改変の結果、ADCC 活性及び ADCP 活性も増強されており、これらの特徴によりタイプ I 抗体であるリツキシマブやオファツムマブを上回る腫瘍増殖抑制効果が、複数の薬効薬理試験より示されている。

本剤と化学療法の併用療法は、未治療の進行期 iNHL を対象とした第 III 相臨床試験 (BO21223試験) において、現在の標準治療であるリツキシマブと化学療法の併用療法に対して、主要評価項目である FL 患者の PFS の有意な改善を示した。また、本剤は、リツキシマブ治療抵抗性の iNHL 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験 (GAO4753g 試験) において、日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインにて再発 FL 患者に対する標準療法の一つとして推奨されているベンダムスチン単独療法³⁾と比較し、G-B 療法として統計学的に有意差をもって PFS を改善した。この結果により、G-B 療法は、再発 FL に対する治療として、最新の NCCN ガイドラインにおいて推奨されている⁴⁾。更に、JO29737試験の結果、本剤のサイクル2以降の SDI 投与が忍容可能であったことから、SDI 投与も含む用法用量の設定が可能だと考えられる。

以上より、本剤を用いた治療は、CD20陽性の B 細胞性 FL 患者の予後を改善する優れた有効性と安全性が示された有用性の高い治療法である。よって、本剤は CD20陽性の B 細胞性 FL に対する標準療法になり得ると考えられることから、「CD20陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫」の効能・効果について製造販売承認申請を行う。

1.5.5 参考文献

- 1) Nabhan C, Zhou X, Day BM, Dawson K, Zelenetz AD, Friedberg JW, et al. Disease, treatment, and outcome differences between men and women with follicular lymphoma in the United States. *Am J Hematol.* 2016 Aug;91(8):770-5.
- 2) Murakami S, Kato H, Higuchi Y, Yamamoto K, Yamamoto H, Saito T, et al. Prediction of high risk for death in patients with follicular lymphoma receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in first-line chemotherapy. *Ann Hematol* 2016 Aug;95(8):1259-69.
- 3) 日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン (2013年版) 第1.2版.
Available from: <http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html>
- 4) NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-cell Lymphomas, Version 1, 2017. Available from: <http://www.nccn.org>

ガザイバ点滴静注1000 mg
（オビヌツズマブ（遺伝子組換え））
〔CD20陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫〕

第1部 （モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

中外製薬株式会社

目次

	頁
1.6 外国における使用状況等に関する資料	3
1.6.1 外国における承認申請状況.....	3
1.6.2 代表的な添付文書の和訳概要.....	4
1.6.2.1 米国添付文書の和訳概要.....	4
1.6.2.2 欧州添付文書の和訳概要.....	21
1.6.3 米国添付文書.....	35
1.6.4 欧州添付文書.....	66
1.6.5 企業中核データシート（CDS）	129

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認申請状況

ガザイバ点滴静注1000 mg（以下、本剤）の外国における承認申請状況を以下に記載する。

2018年1月末時点で、本剤は世界94の国と地域で承認されている。米国では、Genentech, Inc. が2013年11月に未治療の慢性リンパ性白血病の治療薬として承認を取得し、その後、2016年2月に「リツキシマブを含む治療後の再発、又はリツキシマブを含む治療に対して抵抗性の濾胞性リンパ腫」に対する治療薬として承認を取得した。また、2017年11月に「未治療の stage II の高腫瘍量、stage III 又は IV の成人濾胞性リンパ腫」に対し承認を取得した。欧州では、F. Hoffmann-La Roche, Ltd. が2014年7月に「フルダラビンの全量投与による治療が不適応の未治療の慢性リンパ性白血病」に対する治療薬として、2016年6月に「リツキシマブ又はリツキシマブを含む治療に対して、不応又は治療中若しくは治療後6カ月以内に進行した濾胞性リンパ腫」に対する治療薬として承認を取得した。また、2017年9月に「未治療の進行期濾胞性リンパ腫」に対し承認を取得した。

本剤の代表的な外国添付文書として、米国添付文書の和訳概要を[1.6.2.1](#)に、欧州添付文書の和訳概要を[1.6.2.2](#)に示す。米国添付文書の原文及び欧州添付文書の原文をそれぞれ[1.6.3](#)及び[1.6.4](#)に添付し、本剤の企業中核データシート（Core Data Sheet）を[1.6.5](#)に添付する。

1.6.2 代表的な添付文書の和訳概要

本剤の代表的な外国添付文書として、米国の添付文書（2017年11月版）及び欧州の添付文書（2017年10月版）の和訳概要を以下に示す。

1.6.2.1 米国添付文書の和訳概要

警告：B型肝炎ウイルス再活性化及び進行性多巣性白質脳症

- CD20を標的とする細胞細胞障害抗体（GAZYVAを含む）が投与された患者ではB型肝炎ウイルス（HBV）が再活性化する可能性があり、症例によっては劇症肝炎や肝不全を経て死に至る可能性もある。投与開始前に、すべての患者についてHBV感染の有無を検査すること。HBV陽性患者についてはGAZYVA投与中及び投与後観察し、HBV再活性化がみられた場合はGAZYVA及び併用薬の投与を中止すること [警告及び使用上の注意（5.1）を参照]。
- GAZYVA投与例では、進行性多巣性白質脳症（PML）が発現し致命的となる可能性がある [警告及び使用上の注意（5.2）を参照]。

1. 効能・効果

1.1 慢性リンパ性白血病（CLL）

GAZYVAは未治療の慢性リンパ性白血病患者の治療を適応とし、クロラムブシルと併用投与する [臨床試験（14.1）を参照]。

1.2 濾胞性リンパ腫（FL）

GAZYVAは、リツキシマブを含むレジメンの施行後に再発した（又は同治療で難治性の）濾胞性リンパ腫患者の治療を適応とし、ベンダムスチンと併用投与したのち本剤を単独投与する [臨床試験（14.2）を参照]。

GAZYVAは、未治療のステージ II bulky、ステージ III 又は IV の成人濾胞性リンパ腫患者の治療を適応とし、化学療法と併用したのち、少なくとも部分寛解を達成した患者に対して本剤を単独投与する [臨床試験（14.2）を参照]。

2. 用法・用量

2.1 推奨される投与レジメン

- 前投薬を、各投与前に行う [用法・用量（2.2）を参照]。
- 腫瘍崩壊症候群のリスクが高い患者に対しては、予防的に水分補給と高尿酸血症治療薬の投与を行う [用法・用量（2.2）及び警告及び使用上の注意（5.4）を参照]。
- 投与は専用ラインによる点滴静注のみとする [用法・用量（2.6）を参照]。
- 急速静脈内投与やボラス投与を行わないこと。
- 血球数を定期的に監視すること。
- GAZYVAの投与は医療従事者以外行ってはならない。また投与は必ず、重度の infusion reactions（発現した場合致命的となる可能性がある）に対処するための適切な医学的サポートのある環境で行うこと [警告及び使用上の注意（5.3）を参照]。

慢性リンパ性白血病

GAZYVAは、サイクル1の最初の2回の投与以外、1回1000 mgを静脈内投与する。サイクル1の1日目には100 mg、2日目には900 mgを投与する。

表 1 CLL患者に対して6回の投与サイクル（各28日）で投与すべきGAZYVAの用量

投与サイクルの日付		GAZYVAの用量	点滴投与速度
サイクル1 (初期用量)	1日目	100 mg	毎時25 mg の速度で4時間かけて投与する。投与速度を上げないこと。 前回投与時に infusion reaction が発現しなかつ
	2日目	900 mg	

			た場合、毎時50 mg の速度で投与する。投与速度は、30分ごとに毎時50 mg ずつ、最高毎時400 mg まで上げることができる。 前回投与時に infusion reaction が発現した場合、毎時25 mg の速度で投与する。投与速度は、30分ごとに毎時50 mg まで、最高毎時400 mg まで上げることができる。
	8日目	1000 mg	前回投与時に infusion reaction が発現せず、最終点滴投与速度が毎時100 mg 以上であった場合、点滴投与は毎時100 mg の速度で開始でき、30分ごとに毎時100 mg ずつ、最高毎時400 mg まで上げることができる。 前回投与時に infusion reaction が発現した場合、毎時50 mg の速度で投与する。投与速度は、30分ごとに毎時50 mg ずつ、最高毎時400 mg まで上げることができる。
	15日目	1000 mg	
サイクル2～6	1日目	1000 mg	前回投与時に infusion reaction が発現した場合、毎時50 mg の速度で投与する。投与速度は、30分ごとに毎時50 mg ずつ、最高毎時400 mg まで上げることができる。

予定した GAZYVA 投与を忘れた場合、忘れた分は可及的速やかに投与し、投与間の間隔を維持するように投与スケジュールを調整する。適宜、サイクル1の1日目の投与を完了しなかった患者をサイクル1の2日目の投与に進めることは差し支えない。

濾胞性リンパ腫

GAZYVA は、表2に従い 1回1000 mg を静脈内投与する。

再発・難治性の FL 患者に対しては28日サイクルで6回、GAZYVA とベンダムスチンを併用投与する。最初の6サイクルで安定、完全奏効又は部分奏効を達成した患者に対しては、GAZYVA 1000 mg 単独療法を2年間まで継続する。

未治療の FL 患者に対しては、GAZYVA と下記の化学療法レジメンの一つを併用投与する。

- ベンダムスチンとの併用で28日サイクル6回投与
- CHOP との併用で21日サイクル6回投与したのち、GAZYVA 単独で追加21日サイクル2回投与
- CVP との併用で21日サイクル8回投与

最初の6又は8サイクルで完全奏効又は部分奏効を達成した未治療の FL 患者に対しては、GAZYVA 1000 mg 単独療法を2年間まで継続する。

表 2 FL 患者に対して6-8回の投与サイクル及びその後の GAZYVA 単独療法で投与すべき GAZYVA の用量

投与サイクルの日付		GAZYVA の用量	点滴投与速度
サイクル1 (初期用量)	1日目	1000 mg	毎時50 mg の速度で投与する。投与速度は、30分ごとに毎時50 mg ずつ、最高毎時400 mg まで上げることができる。
	8日目	1000 mg	前回投与時に infusion reaction が発現しない、もしくは Grade 1の infusion reaction を発現した場合、最終点滴投与速度が毎時100 mg 以上であった場合、点滴投与は毎時100 mg の速度で開始でき、30分ごとに毎時100 mg ずつ、最高毎時400 mg まで上げることができる。
	15日目	1000 mg	
サイクル2～6 又は2～8	1日目	1000 mg	前回投与時に Grade 2以上の infusion reaction を発現した場合、毎時50 mg の速度で投与する。投与速度は、30分ごとに毎時50 mg ずつ、最高毎時400 mg まで上げることができる。
単独療法	2カ月に1回、2年間まで	1000 mg	

予定した GAZYVA 投与を忘れた場合、忘れた分は可及的速やかに投与する。GAZYVA+化学療法投与期間中は、それに応じて化学療法サイクル間の間隔を維持するように投与スケジュールを調整する。単独療法中の場合は、その後の投与は最初の投与スケジュールを維持する。単独療法は、導入療法期間中の最後の GAZYVA 投与から約2ヶ月後に開始すること。

CLL 患者と FL 患者における Infusion Reactions の管理

CLL 及び FL 患者で投与中に infusion reaction (Grade を問わない) が発現した場合、点滴投与を次のとおり調節する [警告及び使用上の注意 (5.3) を参照] :

- Grade 4 (生命を脅かす事象) : 投与を直ちに中止し、GAZYVA による治療を永続的に中止する。
- Grade 3 (重度) : 投与を中断し、症状に対処する。症状が消失したら、GAZYVA の点滴投与を、前回の点滴速度 (infusion reaction 発現時に用いていた点滴速度) の半分以下で再開することを考慮し、その後 infusion reaction 症状が発現しなければ、その投与サイクルに適した速度と間隔で点滴投与速度を上げるステップを再開して差し支えない。投与再開時に Grade 3 の注入関連症状が発現した場合は、投与を永続的に中止する。
 - CLL 患者のみ、1日目の点滴投与速度を1時間後に再度毎時25 mg まで上げて差し支えない (ただし、それ以上に上げないこと)。
- Grade 1~2 (軽度~中等度) : 点滴投与速度を遅らせるか、又は投与を中断し、症状に対する治療を行う。症状が消失したら点滴投与を継続又は再開し、その後 infusion reaction 症状が発現しなければ、その投与サイクルに適した速度と間隔で点滴投与速度を上げるステップを再開して差し支えない。
 - CLL 患者のみ、1日目の点滴投与速度を1時間後に再度毎時25 mg まで上げて差し支えない (ただし、それ以上に上げないこと)。

2.2 推奨される前投薬

Infusion Reactions

Infusion reactions のリスクを低下させるための前投薬を、表3に示す [警告及び使用上の注意 (5.3) を参照]。

GAZYVA 点滴静注中に低血圧が発現することがある。GAZYVA 投与時には毎回、投与前12時間、投与中及び投与後1時間にわたり、抗高血圧薬の投与を保留することを考慮する [警告及び使用上の注意 (5.3) を参照]。

表 3 注入に伴う反応 (IRR) 抑制のため GAZYVA 点滴投与前に行う前投薬

投与サイクルの日付	前投薬が必要な患者	前投薬	投与
サイクル1 : CLL 1日目, 2日目 FL 1日目	すべての患者	糖質コルチコイド静脈内投与 : デキサメタゾン20 mg 又はメチルプレドニゾロン 80 mg ^{1,2}	GAZYVA 投与の少なくとも1時間前に完了
		アセトアミノフェン650~1000 mg	GAZYVA 投与の少なくとも30分前
		抗ヒスタミン薬 (ジフェンヒドラミン50 mg 等)	
その後のすべての投与, CLL 又は FL	すべての患者	アセトアミノフェン650~1000 mg	GAZYVA 投与の少なくとも30分前
	前回投与時に IRR (Grade 1~2) が発現した患者	アセトアミノフェン 650~1000 mg 抗ヒスタミン薬 (ジフェンヒドラミン50 mg 等)	GAZYVA 投与の少なくとも30分前
	前回投与時に Grade 3 の IRR が発現した	糖質コルチコイド静脈内投与 : デキサメタゾン20 mg 又はメチルプレドニゾロン 80 mg ^{1,2}	GAZYVA 投与の少なくとも1時間前に完了

	患者、又は次回投与前のリンパ球数が $25 \times 10^9/L$ を超えている患者	レドニゾロン80 mg ¹	完了
		アセトアミノフェン650～1000 mg	GAZYVA 投与の少なくとも30分前
		抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン50 mg 等）	

¹ ヒドロコルチゾン²は、infusion reactions 発現率低下効果が認められていないため推奨されない。

² 糖質コルチコイドを含む化学療法レジメンを GAZYVA 投与と同日に投与する場合、GAZYVA 投与の少なくとも1時間前なら糖質コルチコイドは経口投与できる。その場合、前投与としての追加の糖質コルチコイドの静脈内投与は求められない。

2.3 腫瘍崩壊症候群の予防投与

腫瘍量が多い患者、血中リンパ球数が多い ($25 \times 10^9/L$ を超える) 患者及び腎機能障害患者では腫瘍崩壊症候群のリスクがあり、予防を行うこと。高尿酸血症治療薬（アロプリノール、ラスブリカーゼ等）を前投薬し、GAZYVA 投与開始前に水分を十分補給すること。必要に応じて、その後の GAZYVA 投与前にも毎回、予防処置を継続する [警告及び使用上の注意 (5.4) を参照]。

2.4 抗菌薬の予防的投与

Grade 3～4の好中球減少症が1週間を超えて持続している患者に対しては、好中球減少症が Grade 1又は2に軽減されるまで抗菌薬を予防的に投与することが強く推奨される。抗ウイルス薬及び抗真菌薬の予防的投与を考慮する。

2.5 毒性による投与中断

感染、Grade 3又は4の血球減少症又は Grade 2以上の非血液毒性が発現した患者では、投与中断を考慮する。

2.6 調製及び投与

調製

点滴投与用溶液は、無菌的手技により次のとおり調製する。

- 投与前に、微粒子や変色がないかどうかを目視検査する。
- 0.9%塩化ナトリウム PVC 製又は非 PVC ポリオレフィン製点滴バッグに注入し希釈する。他の希釈液（5%デキストロース等）を使用しないこと。

慢性リンパ性白血病

- サイクル1の1日目（100 mg）及び2日目（900 mg）の点滴投与用溶液の調製：
 - GAZYVA 溶液40 mL をバイアルから吸引する。
 - GAZYVA 4 mL（100 mg）を0.9%塩化ナトリウム100 mL 点滴バッグに注入して希釈し、直ちに投与する。
 - 同時に、残り36 mL（900 mg）を2日目の用として0.9%塩化ナトリウム250 mL 点滴バッグに注入して希釈し、2°C～8°C（36°F～46°F）で24時間まで保存する。希釈後のバッグを室温に戻した後は直ちに使用すること。
 - 点滴バッグそれぞれに明瞭に表示する。
- サイクル1の8日目と15日目及びサイクル2～6の1日目の点滴投与用溶液の調製：
 - GAZYVA 溶液40 mL をバイアルから吸引する。
 - 40 mL（1000 mg）を0.9%塩化ナトリウム250 mL 点滴バッグに注入し、希釈する。

濾胞性リンパ腫

- 点滴投与用溶液の調製：
 - GAZYVA 溶液40 mL をバイアルから吸引する。
 - 40 mL（1000 mg）を0.9%塩化ナトリウム250 mL 点滴バッグに注入し、希釈する。
- 希釈後の溶液は、静かに反転させて混合する。振盪、凍結しないこと。
- 微生物学的安定性のため、希釈後の GAZYVA 点滴投与用溶液は直ちに使用すること。希釈は適切な無菌的条件下で行う。直ちに使用しない場合、溶液は2°C～8°C（36°F～

46°F) の冷蔵庫で使用まで24時間保存できる。

本薬は、0.4 mg/mL～4 mg/mL の最終濃度で投与できる。

CLL 患者及び FL 患者に対する投与

- 投与は点滴静注のみで行う。
- 静脈内注射やボラス投与を行わないこと。
- GAZYVA を他剤と混合しないこと。
- GAZYVA とポリ塩化ビニル (PVC) 製及び非 PVC ポリオレフィン製バッグ・投与セットの間で不適合は認められていない [包装/貯法 (16.1) を参照]。

3. 剤形・含量

1000 mg/40 mL (25 mg/mL) 単回使用バイアル

4. 禁忌

GAZYVA は、オビヌツズマブ又は添加剤に対する過敏症反応（アナフィラキシー等）が既知の患者、及び過去のおビヌツズマブ使用時に血清病を発症した患者を禁忌とする[警告及び使用上の注意 (5.4) を参照]。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 B 型肝炎ウイルス再活性化

GAZYVA などの抗 CD20抗体が投与された患者では B 型肝炎ウイルス (HBV) が再活性化する可能性があり、症例によっては劇症肝炎や肝不全を経て死に至る可能性もある。HBV 再活性化は、B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 陽性患者で報告されているが、HBsAg が陰性で B 型肝炎コア抗体 (抗 HBc) が陽性の患者、及び B 型肝炎感染が消失したと考えられる患者 (HBsAg 陰性、抗 HBc 陽性、及び B 型肝炎表面抗体[抗 HBs]陽性) でも発現している。

HBV 再活性化は、HBV 複製の突然の増加 (血清 HBV DNA の急速な増加)、又はそれまで HBsAg 陰性、抗 HBc 陽性であった患者における HBsAg 検出と定義する。HBV 複製が再活性化すると、その後肝炎を発症しトランスアミナーゼが増加することが多く、重症例ではビリルビン増加、肝不全を経て死に至る。

GAZYVA 投与開始前に、すべての患者について HBsAg と抗 HBc を測定することにより HBV 感染の有無を検査すること。B 型肝炎感染所見 (HBsAg 陽性 [抗体が陽性かどうかを問わない]、又は HBsAg 陰性かつ抗 HBc 陽性) を示した患者については、B 型肝炎の管理経験が豊富な医師に、監視方法及び HBV 抗ウイルス療法を考慮すべきかどうかについての助言を求めること。

HBV に感染している、又は感染歴がある患者については、GAZYVA 投与期間中及び投与後数カ月間、肝炎及び HBV 再活性化の臨床徴候や臨床検査所見がないかどうかを監視すること。CD20を標的とする他の細胞傷害抗体について、治療終了後の HBV 再活性化が報告されている。

GAZYVA 投与中に HBV が再活性化した患者では、GAZYVA 投与 (及び、化学療法を併用している場合はその化学療法) を直ちに中止し、しかるべき治療を行うこと。HBV 再活性化が消失した患者で GAZYVA 投与を再開するかどうかについては、B 型肝炎の管理経験が豊富な医師と協議すること。HBV が再活性化した患者で GAZYVA 投与を再開したときの安全性については、十分なデータが得られていない。

5.2 進行性多巣性白質脳症

GAZYVA 投与例で JC ウイルス感染による進行性多巣性白質脳症 (PML) が認められており、致命的となることがある。神経学的症状が新たに発現したり既存の症状が変化した患者では、PML の診断を考慮すること。PML の検査としては、神経専門医の診察、脳 MRI、腰椎穿刺等がある (ただしこれらに限定されない)。PML を発症した患者では GAZYVA による治療を中

止し、化学療法や免疫抑制療法を併用している場合はそれらの中止又は減量を考慮すること。

5.3 Infusion Reactions

GAZYVA は、重度で生命を脅かす infusion reactions をもたらす可能性がある。CLL 患者では、GAZYVA 1000 mg 初回投与に対して65%の患者で反応が発現した。再発・難治性の NHL 患者では、38%の患者で、未治療の NHL 患者では、60%の患者で GAZYVA 投与1日目に反応が発現した。Infusion reactions は、その後の投与でも発現する可能性がある。発現する可能性がある症状としては、低血圧、頻脈、呼吸困難、呼吸器症状（気管支痙攣、喉頭・咽喉刺激感、喘鳴、喉頭浮腫等）がある。最も報告が多い症状としては、悪心、疲労、胸部不快感、呼吸困難、浮動性めまい、嘔吐、下痢、発疹、高血圧、低血圧、潮紅、頭痛、発熱及び悪寒がある [副作用 (6.1) を参照]。

アセトアミノフェン、抗ヒスタミン薬及び糖質コルチコイドの前投薬を行うこと。Infusion reaction に対しては、必要に応じて医学的管理（糖質コルチコイド、エピネフリン、気管支拡張薬、酸素投与等）を行うこと。点滴投与中を通じ、患者を注意深く監視すること。GAZYVA 投与後24時間以内は、infusion reaction の発現例がある [用法・用量 (2) を参照]。

Grade 4の infusion reactions（アナフィラキシー、生命を脅かす急性の呼吸器症状及びその他、生命を脅かす infusion reaction を含むがこれらに限定されない）が発現した患者：GAZYVA 投与を止め、GAZYVA による治療を永続的に中止する。

Grade 1, 2又は3の infusion reactions が発現した患者：Grade 3の反応に対しては、症状が消失するまで GAZYVA 投与を中断する。Grade 1又は2の反応に対しては、投与を中断するか点滴投与速度を遅らせ、症状に対処する [用法・用量 (2) を参照]。

すでに心疾患や肺疾患に罹患している患者では、より重度の反応が発現するリスクが高まる可能性があるため、点滴投与時間中を通じ、及び点滴投与終了後も頻度を上げて観察する。GAZYVA に対する infusion reaction の1つとして、低血圧があらわれることがある。GAZYVA 投与時には毎回、投与前12時間、投与中及び投与後1時間にわたり、血圧が安定化するまで抗高血圧薬の投与を保留することを考慮する。高血圧クリーゼのリスクが高い患者では、本項で推奨する抗高血圧薬投与保留の有益性と危険性を考慮すること。

5.4 過敏症反応（血清病を含む）

GAZYVA 投与例において、過敏症反応の報告がある。即時型過敏症の徴候としては、呼吸困難、気管支痙攣、低血圧、蕁麻疹、頻脈等がある。血清病として診断された遅延型過敏症の報告もあり、症状としては胸痛、びまん性関節痛、発熱等がある。過敏症反応と注入に伴う反応の臨床的鑑別が困難なことがある。しかしながら、過敏症が初回投与で発現することはごくまれであり、発現する場合は2回目以降のことが多い。投与中又は投与後に過敏症反応が疑われる場合は投与を中止し、以後も永続的に中止しなければならない。GAZYVA に対する過敏症反応（血清病を含む）が既知の患者に再投与してはならない。

5.5 腫瘍崩壊症候群

GAZYVA 投与例において、腫瘍崩壊症候群（TLS、死亡例を含む）の報告がある。腫瘍量が多い患者、血中リンパ球数が多い（ $25 \times 10^9/L$ を超える）患者、及び腎機能障害患者では TLS のリスクが高まるため、GAZYVA 投与前に、腫瘍崩壊症候群の適切な予防処置として高尿酸血症治療薬（アロプリノール、ラスブリカーゼ等）の投与と水分補給を行うこと [用法・用量 (2.3) を参照]。

TLS リスクがあると考えられる患者では、GAZYVA 投与後初期の数日間、検査パラメータをモニタリングすること。TLS の治療としては、電解質異常を補正し、腎機能と水分バランスをモニタリングし、支持治療（適宜、透析を含む）を行う。

5.6 感染

GAZYVA 投与中及び投与後に、致死的及び重篤な細菌感染、真菌感染、新たなウイルス感染及びウイルス感染再活性化が発現する可能性がある。GAZYVA を化学療法と併用した後に

GAZYVA 単独投与をした時、Grade 3-5の感染が併用投与中の患者で8%以下、単独投与中の患者で13%以下、投与後の患者で8%以下報告されている[副作用 (6.1) を参照]。活動性感染患者に対しては GAZYVA を投与しないこと。再発性感染歴や慢性感染歴のある患者では、感染リスクが高まる可能性がある。

GALLIUM 試験において、Grade 3～5の感染の報告は、GAZYVA+ベンダムスチン併用投与例（117/410例，29%）の方が GAZYVA+CHOP 又は CVP 併用投与例（43/281例，15%）よりも多かった。致命的感染の報告は、GAZYVA+ベンダムスチン併用投与例（3%）の方が、GAZYVA+CHOP 又は CVP 併用投与例（< 1%）よりも多かった（単独療法段階及び投与終了後を含む）。

5.7 好中球減少症

GAZYVA 投与中、重度かつ生命を脅かす好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）が報告されている。Grade 3～4の好中球減少症が発現した患者は、消失まで定期的臨床検査により頻回に観察すること。感染発現の症状・徴候をあらかじめ想定し、評価し、治療する。Grade 3又は4の好中球減少症患者に対しては、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の投与を考慮する。

好中球減少症は、投与終了後28日を超えて遅発性に発現したり、28日を超えて持続するなど遷延性である可能性もある。

Grade 3又は4の好中球減少症が発現した場合は、投与の延期を考慮する。重度及び持続性（1週間を超える）好中球減少症患者に対しては、好中球減少症が Grade 1又は2に軽減されるまで、抗菌薬を予防的に投与することが強く推奨される。抗ウイルス薬及び抗真菌薬の予防的投与を考慮する。

5.8 血小板減少症

GAZYVA と化学療法併用投与中、重度かつ生命を脅かす血小板減少症が報告されている。化学療法との併用で GAZYVA を投与した NHL 及び CLL 患者において、サイクル1の間を含めて致命的な出血性事象が報告されている。

すべての患者について、特に最初のサイクルでは血小板減少症と出血性事象の有無を頻回に観察すること。Grade 3又は4の血小板減少症患者では、消失まで血小板数を更に頻回にモニタリングし、その後の GAZYVA 投与と化学療法の延期や化学療法の用量減量を考慮する。血液製剤の投与（血小板輸血）が必要となることがある。出血リスクを高める可能性がある併用薬（血小板阻害薬、抗凝固薬）については、特に最初のサイクルの間は投与を保留することを考慮する。

5.9 ワクチン接種

GAZYVA 投与中及び投与後の生ウイルスワクチン及び弱毒ウイルスワクチン接種の安全性と有効性は研究されていない。投与中及び B 細胞が回復するまで、生ウイルスワクチン接種は推奨されない。

6. 副作用

次の副作用については、表示の他の項で詳細に考察している。

- B型肝炎ウイルス再活性化[警告及び使用上の注意（5.1）を参照]
- 進行性多巣性白質脳症 [警告及び使用上の注意（5.2）を参照]
- Infusion reactions [警告及び使用上の注意（5.3）を参照]
- 過敏症反応（血清病を含む）[警告及び使用上の注意（5.4）を参照]
- 腫瘍崩壊症候群 [警告及び使用上の注意（5.5）を参照]
- 感染 [警告及び使用上の注意（5.6）を参照]
- 好中球減少症 [警告及び使用上の注意（5.7）を参照]
- 血小板減少症 [警告及び使用上の注意（5.8）を参照]

6.1 治験における経験

治験はさまざまな条件で行われるため、ある薬剤の治験でみられた副作用発現率は、別の薬

剤の治験における発現率と直接比較することはできない。また、実際の臨床においてみられる副作用発現率を反映するとも限らない。

慢性リンパ性白血病を対象とした治験での経験

CLL11試験における未治療の CLL 患者773例からなる安全性評価集団についてのデータを下の表4～5に示す。患者にはクロラムブシル単独投与、GAZYVA+クロラムブシル併用投与又はリツキシマブ+クロラムブシル併用投与を行った。第1段階の解析では GAZYVA+クロラムブシル併用投与例とクロラムブシル単独投与例を比較し、第2段階では GAZYVA+クロラムブシル併用投与例とリツキシマブ+クロラムブシル併用投与例を比較した。第2段階の副作用発現率と臨床検査異常を下に示すが、これらは第1段階の発現率と一致している。第1段階では、第2段階でみられた副作用以外に、背部痛（5%及び2%）、貧血（12%及び10%）及び咳嗽（10%及び7%）の発現率が、オビヌツズマブ投与例の方が高かった。Grade 3～4の背部痛（＜1%及び0%）、咳嗽（0%及び＜1%）及び貧血（5%及び4%）の発現率には、投与群間で差はなかった。臨床検査異常については、第1段階では高カリウム血症（33%及び18%）、クレアチニン増加（30%及び20%）及びアルカリホスファターゼ増加（18%及び11%）の発現率がオビヌツズマブ投与例の方が高かったが、Grade 3～4の異常の発現率には2群間で差はなかった。

患者に対しては、サイクル1で GAZYVA 1000 mg を3回、その後5サイクルで1000 mg を28日に1回、クロラムブシルと併用投与した（各28日のサイクルを計6サイクル）。最後に登録した140例では、GAZYVA の初回用量を1日目（100 mg）と2日目（900 mg）に分割した[用法・用量（2.1）を参照]。GAZYVA を主体とした治療を6サイクル（各28日）すべて行った患者は計81%であった。

GAZYVA を含む群の CLL 患者で最も多く認められた副作用（発現率10%以上）は、infusion reactions、好中球減少症、血小板減少症、貧血、発熱、咳嗽、悪心及び下痢であった。

GAZYVA を含む群の CLL 患者で最も多く認められた Grade 3～4の副作用（発現率10%以上）は、好中球減少症、infusion reactions 及び血小板減少症であった。

表 4 CLL 患者の5%以上で報告され GAZYVA 投与群の発現率が少なくとも2%上回った副作用の概要（第2段階）

器官分類 副作用	GAZYVA +クロラムブシル n = 336		リツキシマブ +クロラムブシル n = 321	
	全 Grade%	Grade 3～4%	全 Grade%	Grade 3～4%
傷害、中毒及び処置合併症				
注入に伴う反応	66	20	38	4
血液及びリンパ系障害^a				
好中球減少症	38	33	32	28
血小板減少症	14	10	7	3
白血球減少症	6	4	2	<1
一般・全身状態及び投与部位の状態				
発熱	9	<1	7	<1
胃腸障害				
下痢	10	2	8	<1
便秘	8	0	5	0
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	6	<1	3	0
尿路感染	5	1	2	<1

^a 「血液及びリンパ系障害」の項目で報告した副作用には、治験責任医師が臨床的に著明と報告したものを示している。

表 5 CLL 患者の5%以上で報告され GAZYVA 投与群の発現率が少なくとも2%上回ったベース

ライン後の臨床検査異常（CTCAE Grade 別）（第2段階）

臨床検査異常	GAZYVA + クロラムブシル n = 336		リツキシマブ + クロラムブシル n = 321	
	全 Grade%	Grade 3~4%	全 Grade%	Grade 3~4%
血液学的検査				
好中球減少症	76	46	69	41
リンパ球減少症	80	39	50	16
白血球減少症	84	35	62	16
血小板減少症	48	13	40	8
貧血	39	10	37	10
生化学検査				
低カルシウム血症	37	3	32	<1
低カリウム血症	14	1	10	<1
低ナトリウム血症	26	7	18	2
AST/SGOT 増加	27	2	21	<1
ALT/SGPT 増加	28	2	21	1
低アルブミン血症	23	<1	16	<1

非ホジキンリンパ腫を対象とした治験での経験

GADOLIN

GADOLIN 試験では、リツキシマブ又はリツキシマブを含むレジメンによる治療が奏効しなかった、又はそれらによる治療後6カ月以内に病勢進行に至った、再発又は難治性 NHL 患者 392例における安全性が評価された。対象患者には、FL（81%）、小リンパ球性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫（GAZYVA の適応でない疾患）の患者が含まれた。

低悪性度 NHL 患者392例（うち81%が FL）からなる安全性評価集団について、GAZYVA の安全性を評価した。FL 患者集団における副作用プロファイルは、低悪性度 NHL 集団全体と一致した。患者に対しては、GAZYVA とベンダムスチンを併用投与したのち進行がみられなかった患者に GAZYVA 単独療法を施行するか、又はベンダムスチン単独療法を施行した。

GAZYVA+ベンダムスチン群に無作為割り付けした患者には、GAZYVA 1000 mg を最初のサイクルでは3週間にわたり週1回投与し、その後の5サイクルでは1000 mg を28日に1回投与した。ベンダムスチンは、6サイクルのすべてで1日目と2日目に90 mg/m² 投与した。ベンダムスチン単独群に無作為割り付けした患者では、1日目と2日目に120 mg/m² を投与するレジメンを6サイクル（各サイクル28日）継続した。GAZYVA+ベンダムスチン併用下で進行しなかった患者には、GAZYVA 単独療法として1000 mg を2カ月に1回、病勢進行に至るまで、又は最高2年間投与した。GAZYVA+ベンダムスチン併用下で GAZYVA が6サイクルすべて投与された患者は79%、ベンダムスチンが6サイクルすべて投与された患者は76%であったが、ベンダムスチン単独群で6サイクルすべて投与が行われた患者は67%であった。

GADOLIN 試験の GAZYVA を含む群の iNHL 患者で最も多く認められた副作用（発現率10%以上）は、infusion reactions、好中球減少症、悪心、疲労、咳嗽、下痢、便秘、発熱、血小板減少症、嘔吐、上気道感染、食欲減退、関節痛、副鼻腔炎、貧血、無力症及び尿路感染であった。

GADOLIN 試験の GAZYVA を含む群の iNHL 患者で最も多く認められた Grade 3~4の副作用（発現率10%以上）は、好中球減少症、血小板減少症及び infusion reactions であった。

表 6 再発又は難治性 NHL 患者の5%以上で報告され GAZYVA+ベンダムスチン併用後 GAZYVA 単独療法を施行した群の発現率が少なくとも2%上回った副作用の概要（GADOLIN 試験）

器官分類 副作用	GAZYVA+ ベンダムスチン、その後 GAZYVA 単独療法 n = 194	ベンダムスチン n = 198

	全 Grade%	Grade 3～4%	全 Grade%	Grade 3～4%
障害、中毒及び処置合併症				
注入に伴う反応 ^a	69	11	63	6
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	35	33	28	26
胃腸障害				
便秘	19	0	16	0
消化不良	5	0	3	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	18	1	14	0
無力症	11	1	8	0
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	13	2	8	1
副鼻腔炎	12	1	5	0
尿路感染	10	3	6	0
鼻咽頭炎	9	0	4	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	12	0	5	0
四肢痛	9	1	4	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	26	0	17	0
鼻閉	7	0	2	0
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	9	0	6	0

^a 投与中又は投与後24時間以内に発現した投与関連性副作用のすべてと定義

GADOLIN 試験の GAZYVA 単独療法期間中の iNHL 患者で最も多かった副作用（発現率5%以上）は、咳嗽（15%）、上気道感染（12%）、好中球減少症（11%）、副鼻腔炎（10%）、下痢（8%）、注入に伴う反応（8%）、悪心（8%）、疲労（8%）、気管支炎（7%）、関節痛（7%）、発熱（6%）、鼻咽頭炎（6%）及び尿路感染（6%）であった。単独療法期間中における Grade 3～4の副作用は、好中球減少症（10%）といずれも1%で貧血、発熱性好中球減少症、血小板減少症、敗血症、上気道感染及び尿路感染であった。

表 7 再発又は難治性 NHL 患者の5%以上で報告され GAZYVA+ベンダムスチン併用後 GAZYVA 単独療法が施行された群の発現率が少なくとも2%上回ったベースライン後の臨床検査異常（CTCAE Grade 別）^a（GADOLIN 試験）

臨床検査異常	GAZYVA+ ベンダムスチン、その後 GAZYVA 単独療法 n = 194		ベンダムスチン n = 198	
	全 Grade%	Grade 3～4%	全 Grade%	Grade 3～4%
血液学的検査				
好中球減少症	75	52	77	42
白血球減少症	86	47	88	34
リンパ球減少症	99	93	99	85
生化学検査				
低カルシウム血症	38	2	26	2
低リン酸血症	41	7	38	7
ALT/SGPT 増加	35	1	31	4
クレアチニン増加	87	4	92	2
クレアチニン・クリアランス（減少）	58	6	61	4

^a 全 Grade 又は Grade 3～4の臨床検査異常における2%の差

GAZYVA 単独療法期間中に最も報告が多かった血液学的検査異常（発現率20%以上）は、リンパ球減少症（80%）、白血球減少症（63%）、ヘモグロビン減少（50%）、好中球減少症（46%）及び血小板減少症（35%）であった。単独療法期間中に最も報告が多かった Grade 3～4の血液学的検査異常（発現率1%以上）は、リンパ球減少症（52%）、好中球減少症（27%）、白血球減少症（20%）及び血小板減少症（4%）であった。

GAZYVA 単独療法期間中に最も報告が多かった生化学検査異常（発現率20%以上）は、クレアチニン増加（69%）、クレアチニン・クリアランス減少（CrCl；43%）、低リン酸血症（25%）、AST/SGOT 増加（24%）及び ALT/SGPT 増加（21%）であった。単独療法期間中に最も報告が多かった Grade 3～4の生化学検査異常（発現率1%以上）は、低リン酸血症（5%）、低ナトリウム血症（3%）及びクレアチニン・クリアランス減少（1%）であった。

GALLIUM

無作為化、非盲検多施設共同試験（GALLIUM）により、GAZYVA の安全性が、未治療の濾胞性リンパ腫（86%）又は辺縁帯リンパ腫（14%）患者1385例において、リツキシマブとの比較により評価された。患者には化学療法（ベンダムスチン、CHOP 又は CVP）と GAZYVA（691例）又はリツキシマブ（694例）が併用投与された後、奏効例に対しては、その後 GAZYVA 又はリツキシマブによる単独療法が2カ月に1回、病勢進行に至るまで、又は最高2年間施行された。本試験では、好中球数が1500 / μ L 未満の患者、血小板数が75,000 / μ L 未満の患者、CrCl が 40 mL/分未満の患者、及び肝トランスアミナーゼが2.5×ULN を超える患者（ただしリンパ腫によるものは除く）は除外された。

年齢中央値は60歳（範囲：23～88歳）で、47%が男性、82%が白人であり、97%の ECOG 全身状態が0又は1であった。化学療法はベンダムスチンが59%、CHOP が31%、CVP が10%であった。併用療法施行後、GAZYVA 群の624例（90%）とリツキシマブ群の612例（88%）に単独療法が施行された。

重篤な副作用が発現した患者は、GAZYVA 群が50%、リツキシマブ群が43%であった。投与期間中に致命的副作用が報告された患者は GAZYVA 群が3%、リツキシマブ群が2%であり、最も多く認められたのは GAZYVA 群の感染であった。投与期間中とフォローアップ期間中を合わせた致命的副作用の報告は、GAZYVA 群が5%、リツキシマブ群が4%で、最も多く認められたのは感染及び二次性悪性疾患であった。GAZYVA 群では致命的感染が2%の患者で発現したが、リツキシマブ群における発現率は1%未満であった。

併用療法期間中に全投与サイクルが施行された患者は、GAZYVA 群が93%、リツキシマブ群が92%であった。治療が奏効し GAZYVA 又はリツキシマブによる単独療法が開始された患者のうち、それぞれ76%及び73%が全クールを完了した。試験治療中を通じ、副作用のため用量調節が行われた患者は GAZYVA 群が74%、リツキシマブ群が63%で、副作用のためいずれかの被験薬の投与が中止された患者はそれぞれ18%及び15%であった。

投与期間中及びフォローアップ期間中を通じて最も多く認められ（発現率20%以上）、GAZYVA 群の発現率が少なくとも2%上回った副作用としては、注入に伴う反応、好中球減少症、上気道感染、咳嗽、便秘及び下痢があった（表8）。発現率が5%以上の Grade 3～5の副作用のうち GAZYVA 群の方が多く認められた副作用は、好中球減少症、注入に伴う反応、発熱性好中球減少症及び血小板減少症であった。

表 8 未治療の NHL 患者において高頻度に認められた副作用（発現率 10%以上、かつ GAZYVA 群の発現率が少なくとも 2%上回った副作用）（GALLIUM 試験）

器官分類 副作用 ^{a, b}	GAZYVA + 化学療法, その後 GAZYVA 単独療法 n = 691		リツキシマブ + 化学療法, その後リツキシマブ単独療法 n = 694	
	全 Grade %	Grade 3～5 %	全 Grade %	Grade 3～5 %
傷害、中毒および処置合併症				

注入に伴う反応 ^c	72	12	60	8
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症 ^d	53	49	47	41
血小板減少症 ^d	14	7	8	3
感染症および寄生虫症				
上気道感染	50	3	43	1
ヘルペスウイルス感染	18	3	14	1
肺炎	14	7	12	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	35	< 1	28	< 1
胃腸障害				
便秘	32	< 1	29	< 1
下痢	30	3	26	2
神経系障害				
頭痛	18	< 1	15	< 1
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	16	0	14	< 1
精神障害				
不眠症	15	< 1	12	< 1
代謝および栄養障害				
食欲減退	14	< 1	12	< 1
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	13	0	10	< 1
そう痒症	11	< 1	9	0

^a 試験治療期間中及びフォローアップ期間中を通じて報告された副作用を含む。

^b グループ化された基本語を含む。

^c 注記がある場合を除き、「注入に伴う反応」の定義を満たす個別事象は上記表8から除外されている（それらはすでにグループ語「注入に伴う反応」に含まれているため）。このグループ語「注入に伴う反応」の中で最も多い個別用語は、頻度の高い順に、悪心、悪寒、発熱および嘔吐である。

^d 注入に伴う反応として報告された副作用を含む。

注入に伴う反応は、投与中又は投与後24時間以内に発現した、投与関連性の全ての副作用と定義する。

好中球減少症は、好中球減少症、無顆粒球症、発熱性好中球減少症、顆粒球減少症及び好中球数減少を含み、**発熱性好中球減少症**は発熱性好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症及び有熱性骨髓無形成を含む。

血小板減少症は、血小板減少症及び血小板数減少を含む。

上気道感染は、上気道うっ血、上気道の炎症、細菌性副鼻腔炎、細菌性上気道感染、レンサ球菌性咽頭炎、真菌性副鼻腔炎、真菌性上気道感染、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎、喉頭炎、上咽頭炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、上気道感染、ライノウイルス感染、ウイルス性咽頭炎、ウイルス性鼻炎、ウイルス性上気道感染を含む。

ヘルペスウイルス感染は、陰部ヘルペス、陰部帯状疱疹、ヘルペス性皮膚炎、ヘルペス眼感染、単純ヘルペス、単純ヘルペス性咽頭炎、ヘルペスウイルス感染、帯状疱疹、播種性帯状疱疹、神経合併症を伴う帯状疱疹感染、耳帯状疱疹、鼻ヘルペス、眼部単純ヘルペス、眼帯状疱疹、口腔ヘルペス、水痘、水痘帯状疱疹ウイルス感染を含む。

肺炎は、細菌性肺炎、ヘモフィルス性肺炎、肺炎球菌性肺炎、真菌性肺炎、ニューモシスティス・イロペチイ感染、ニューモシスティス・イロペチイ肺炎、異型肺炎、肺感染、肺炎、誤嚥性肺炎、肺浸潤を含む。

咳嗽は、咳嗽、湿性咳嗽、上気道咳症候群を含む。

下痢は、下痢、便秘切迫、排便回数増加、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎を含む。

頭痛は、群発頭痛、頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛、緊張性頭痛、片頭痛を含む。

不眠症は、初期不眠症、不眠症、睡眠障害を含む。

そう痒症は、そう痒症及び全身性そう痒症を含む。

単独療法期間中に最も多く認められ（発現率10%以上）、GAZYVA 群の発現率が少なくとも2%上回った副作用は、上気道感染（40%）、咳嗽（23%）、筋骨格痛（20%）、好中球減少症（19%）及びヘルペスウイルス感染（13%）であった。

投与期間中及びフォローアップ期間中に試験治療下で発現した臨床検査異常を表9に示す。GAZYVA 群の発現率が少なくとも2%上回った Grade 3～4の異常は、リンパ球減少症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症及び高尿酸血症であった。GAZYVA 群の患者では、リツキシマブ群と比較して、Grade 4の好中球減少症発現率（それぞれ38%及び30%）、Grade 4のリンパ球減少症発現率（それぞれ33%及び22%）及び Grade 4の白血球減少症発現率（それぞ

れ17%及び12%)が高かった。

表 9 未治療の NHL 患者において高頻度に認められた、新たな（又は増悪した）臨床検査異常（発現率 10%以上、かつ GAZYVA 群の発現率が少なくとも 2%上回った異常）（GALLIUM 試験）

臨床検査異常 ^a	GAZYVA + 化学療法, その後 GAZYVA 単独療法 n = 691		リツキシマブ + 化学療法, その後リ ツキシマブ単独療法 n = 694	
	全 Grade %	Grade 3~4 %	全 Grade %	Grade 3~4 %
血液学的検査				
リンパ球減少症	97	83	95	67
白血球減少症	92	49	89	39
好中球減少症	84	59	76	50
血小板減少症	68	11	50	4
生化学検査				
ALT/SGPT 増加	50	3	43	2
AST/SGOT 増加	44	1	41	1
低リン酸血症	36	5	33	5
低アルブミン血症	33	1	25	1
低蛋白血症	32	0	30	0
低カルシウム血症	32	1	26	1
高尿酸血症	28	28	22	22
低ナトリウム血症	26	4	20	3
高カリウム血症	23	1	17	1
高ナトリウム血症	16	< 1	13	0

^a 投与期間中及びフォローアップ期間中を通じて報告された新たな臨床検査異常、臨床検査異常の増悪及びベースライン不明の場合の増悪を含む。

単独療法段階で、新たに発現した Grade 3又は4の好中球減少症が GAZYVA 群の患者の21%（Grade 4：10%）、リツキシマブ群の患者の17%（Grade 4：9%）で報告された。

Infusion Reactions :

慢性リンパ性白血病

CLL11試験における GAZYVA 初回投与に伴う infusion reactions 発現率は65%であった。Grade 3又は4の infusion reactions の発現率は20%で、7%の患者で治療が中止された。その後の投与時の反応発現率は2回目の1000 mg 投与時が3%で、以後は1%未満であった。初回1000 mg 投与後以降は、Grade 3及び4の infusion reactions の報告はなかった。

CLL11試験で GAZYVA を投与した最初の53例中、47例（89%）で infusion reaction が発現した。その後治験実施計画書が変更され、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン薬及びアセトアミノフェンの前投薬が義務付けられた。初回投与量を1日目（100 mg）と2日目（900 mg）の2回に分けることも行われた。このような軽減措置を実施した患者140例では、74例（53%）で初回1000 mg 投与時に反応が発現し（1日目が64例、2日目が3例、両日が7例）、以後は 3%未満であった[用法・用量（2）を参照]。

非ホジキンリンパ腫

GADOLIN 試験において、GAZYVA+ベンダムスチン併用投与中、全体で69%の患者において infusion reaction（全グレード）が発現した。GADOLIN 試験の Grade 3~4の infusion reactions の発現率は11%であった。GAZYVA+ベンダムスチン併用投与例のサイクル1における infusion reactions（全グレード）発現率は55%で、Grade 3~4の infusion reactions 発現率は9%であった。GAZYVA+ベンダムスチン併用投与例における infusion reactions 発現率は1日目が最も高く（38%）、2、8及び15日目には徐々に低下した（それぞれ25%、7%及び4%）。

GAZYVA+ベンダムスチン併用投与例のサイクル2における infusion reactions 発現率は24%で、

その後のサイクルでは低下した。

GADOLIN 試験における GAZYVA 単独療法中に infusion reactions (全グレード) が発現した患者は8%であった。GAZYVA 単独療法中、Grade 3～4の infusion reactions の報告はなかった。

GADOLIN 試験において、GAZYVA 投与中止に至った infusion reaction が発現した患者は、全体で2%であった。

GALLIUM 試験では、GAZYVA 群の72%の患者で infusion reaction (全 Grade) が発現した。これら患者における Grade 3～4の infusion reaction 発現率は12%であった。サイクル1における GAZYVA 群の infusion reaction (全 Grade) 発現率は62%、Grade 3～4の infusion reaction が報告された患者は10%で、infusion reaction (全 Grade) 発現率は Day 1が最も高く (60%)、Day 8及び Day 15では低下した (それぞれ9%及び6%)。

サイクル2における GAZYVA 群の infusion reaction (全 Grade) 発現率は13%であり、その後のサイクルでは低下した。

GALLIUM 試験の GAZYVA 単独療法期間中では、infusion reaction (全 Grade) は9%の患者で認められた。

GALLIUM 試験において、GAZYVA 投与中止に至った infusion reaction が発現した患者は、全体で1%であった。

好中球減少症：

慢性リンパ性白血病

CLL11試験における副作用として報告された好中球減少症の発現率は、GAZYVA 投与群が38%、リツキシマブ投与群が32%であり、重篤な副作用の発現率はそれぞれ1%及び1%未満であった (表4)。遅発性好中球減少症 (投与終了28日後又はそれ以降に発現したもの) の発現率は、GAZYVA 投与群が16%、リツキシマブ投与群が12%であった。

非ホジキンリンパ腫

GADOLIN 試験における好中球減少症発現率は、GAZYVA+ベンダムスチン群 (38%) の方がベンダムスチン単独群 (32%) よりも高かった。GAZYVA+ベンダムスチン群では、遷延性好中球減少症 (3%) 及び遅発性好中球減少症 (7%) の症例も報告された。好中球減少症発現率は、GAZYVA+ベンダムスチン併用投与期間中 (31%) の方が、GAZYVA 単剤療法段階 (12%) よりも高かった。

GALLIUM 試験における好中球減少症発現率は、GAZYVA 群 (53%) の方がリツキシマブ群 (47%) よりも高かった。GAZYVA 群では、遷延性好中球減少症 (1%) 及び遅発性好中球減少症 (4%) の症例も報告された。好中球減少症発現率は、GAZYVA+化学療法併用投与期間中 (45%) の方が、GAZYVA 単剤療法段階 (20%) よりも高かった。

感染：

慢性リンパ性白血病

感染発現率は GAZYVA 投与群とリツキシマブ投与群で差がなく、GAZYVA 投与群の38%、リツキシマブ投与群の37%の患者で感染が発現し、Grade 3～4の発現率はそれぞれ11%及び13%であった。致命的事象が報告された患者は、いずれの群でも1%であった。

非ホジキンリンパ腫

GADOLIN 試験における感染発現率は GAZYVA+ベンダムスチン群が66%、ベンダムスチン群が56%で、Grade 3～4の事象が報告されたのはそれぞれ16%及び14%であった。致命的事象が報告された患者は、GAZYVA+ベンダムスチン群が3%、ベンダムスチン群が4%であった。

GALLIUM 試験における感染発現率は、GAZYVA 群が82%、リツキシマブ群が73%で、Grade 3～4の事象が報告されたのはそれぞれ21%及び17%であった。致命的感染は、GAZYVA 群では2%の患者で発現したのに対し、リツキシマブ群における発現率は1%未満であった。

GAZYVA 群とリツキシマブ群における Grade 3～4の感染発現率は、G-CSF の予防的投与を行った患者 (14%、16%) の方が、行わなかった患者 (24%、18%) よりも低かった。致命的

感染発現率は、GAZYVA 群とリツキシマブ群の G-CSF 予防的投与例ではそれぞれ2%及び0%, G-CSF の予防的投与を行わなかった患者ではそれぞれ2%及び1%未満であった。

血小板減少症：

慢性リンパ性白血病

副作用として報告された血小板減少症の総発現率は、GAZYVA 投与群（14%）の方がリツキシマブ投与群（7%）よりも高く、Grade 3～4の事象の発現率はそれぞれ10%及び3%であった（表4）。発現率のこの群間差は、最初のサイクルで発現した事象によるものであった。最初のサイクルにおける血小板減少症（全グレード）発現率は、GAZYVA 投与群が11%，リツキシマブ投与群が3%で、Grade 3～4の事象の発現率はそれぞれ8%及び2%であった。GAZYVA 投与群の4%の患者では、急性血小板減少症（GAZYVA 投与後24時間以内に発現したもの）がみられた。

出血性事象の総発現率と致命的出血性事象の件数は投与群間で差がなく、リツキシマブ投与群が3件、GAZYVA 投与群が4件であった。ただし、GAZYVA 投与例の致命的出血性事象はすべてサイクル1で発現した。

非ホジキンリンパ腫

GADOLIN 試験における血小板減少症発現率は、GAZYVA+ベンダムスチン群（15%）の方がベンダムスチン単独群（24%）よりも低かった。出血性事象発現率は、GAZYVA+ベンダムスチン投与群が11%，ベンダムスチン単独群が10%であった。Grade 3～4の出血性事象には群間差はなかった（GAZYVA+ベンダムスチン群が5%，ベンダムスチン群が3%）。

GALLIUM 試験では、血小板減少症が副作用として報告された患者は GAZYVA 群が14%，リツキシマブ群が8%で、Grade 3～4の事象の発現率はそれぞれ7%及び3%であった。発現率の投与群間差は、最初のサイクルで発現した事象の差によるものである。最初のサイクルにおける血小板減少症（全 Grade）の発現率は GAZYVA 群が9%，リツキシマブ群が3%で、Grade 3～4の発現率はそれぞれ5%及び1%であった。GALLIUM 試験のいずれの投与群でも、出血性事象の総発現率は12%，致命的出血性事象発現率は1%未満であった。

腫瘍崩壊症候群： GAZYVA 投与例における Grade 3又は4の腫瘍崩壊症候群発現率は CLL11試験で2%， GADOLIN 試験で0.5%， GALLIUM 試験で0.9%であった。

筋骨格系障害：

慢性リンパ性白血病

筋骨格系障害に関係する副作用（この器官分類に属するすべての事象。疼痛を含む）の発現率は、GAZYVA 投与群の方がリツキシマブ投与群よりも高かった（18%及び15%）。

非ホジキンリンパ腫

GADOLIN 試験における筋骨格系障害に関係する副作用（この器官分類に属するすべての事象。疼痛を含む）の発現率は、GAZYVA+ベンダムスチン投与群の方がベンダムスチン単独群よりも高かった（41%及び 29%）。

GALLIUMN 試験において、骨格系障害は、GAZYVA 投与群で54%，リツキシマブ群で49%に発現した。

肝酵素増加： 治験で GAZYVA が投与されベースラインの肝酵素値（AST, ALT 及び ALP）が正常であった CLL 患者において、肝酵素増加が発現している。これら事象の発現は、初回投与後24～48時間以内が最も多かった。肝酵素増加が infusion reactions 又は腫瘍崩壊症候群と同時にみられた患者もあった。CLL11試験では、いずれの群の間でも、肝毒性に関する副作用全体で臨床的意味のある差は認められなかった（GAZYVA 投与群では4%の患者）。Infusion reactions 予防のため一般に用いられる薬剤（アセトアミノフェン等）もこれらの事象に関与している可能性がある。投与中、特に最初のサイクルの間は肝機能検査値をモニタリングし、肝毒性がみられた場合は投与の中断又は中止を考慮する。

消化管穿孔： GAZYVA 投与例（主として NHL）において、消化管穿孔例が報告されている。

既存の心疾患の増悪： GAZYVA が投与された患者において、致命的心事象が報告されている。

6.2 免疫原性

他の蛋白製剤と同様、免疫原性の可能性がある。抗体産生が検出されるかどうかは、アッセイの感度と特異性に強く依存する。また、あるアッセイで認められる抗体（中和抗体を含む）陽性率は、アッセイ方法、試料の取り扱い、試料採取時期、併用薬、基礎疾患等いくつかの因子により影響を受ける可能性がある。このため、以下に記述する試験における GAZYVA 抗体発現率を、別の試験における抗体発現率や他の製剤に対する抗体発現率と比較することは、誤解につながる可能性がある。

CLL11において、CLL 患者の7% (18/271) が1回以上の時点において抗 GAZYVA 抗体陽性を示した。GADOLIN 試験では GAZYVA 投与中又は投与後に抗 GAZYVA 抗体が発現した患者はなかったが、GALLIUM 試験では1例 (1/564, 0.2%) で抗 GAZYVA 抗体が発現した。抗 GAZYVA 抗体の中和活性は評価されていない。

6.3 製造販売後の安全性情報

製造販売承認後の GAZYVA 使用中に、次の副作用が特定されている。

- 免疫/自己免疫事象：血清病

特定の集団への投与

8.1 妊婦への投与

リスクの概要

GAZYVA は、動物実験の所見及び作用機序から、胎児の B 細胞枯渇をもたらす可能性がある [臨床薬理 (12.1) を参照]。GAZYVA を妊婦に投与したデータはなく、薬剤関連性リスクについての知見はない。モノクローナル抗体は胎盤を通過し胎児に移行する。動物を用いた生殖試験で、オビヌツズマブを妊娠カニクイザルに妊娠20日目から分娩まで（器官形成期を含む）週1回静脈内投与した。用量は、臨床用量である1000 mg を月1回投与したときの曝露量の最高2.4倍の曝露量をもたらす用量であった。この試験では日和見感染と免疫複合体を介した過敏反応が発現したが、胚毒性や催奇形作用は認められなかった (データを参照)。GAZYVA を妊婦に処方するときには、胎児に対する潜在的リスクを考慮すること。

適応となる集団の重度の先天異常と流産の背景リスクは不明である。しかしながら、米国一般人口における推定背景リスクは、臨床的に認識された妊娠に対して流産が15%～20%、重度な先天異常が2%～4%である。

臨床において考慮すべき事項

胎児/新生児における有害反応

GAZYVA は、胎児の B 細胞枯渇をもたらす可能性がある (データを参照)。子宮内で GAZYVA に曝露された新生児及び乳児に対しては、B 細胞が回復するまで生ワクチンの接種を避けること [警告及び使用上の注意 (5.8) 及び 臨床薬理 (12.2) を参照]。

データ

動物データ

出生前及び出生後の発生に関する試験において、妊娠カニクイザルにオビヌツズマブ25又は50 mg/kg を妊娠20日目から分娩まで週1回静脈内投与した（器官形成期を含む）。この高用量での曝露量（AUC）は、CLL 患者に推奨臨床用量を投与したときの曝露量の2.4倍となる。これら動物において、胚毒性や催奇形作用は認められなかった。2次的日和見感染、免疫複合体を介した過敏反応又はそれら両方が、投与母動物で認められた。新生児でオビヌツズマブを初めて測定した生後28日目において、同じ日の母動物の血清中濃度と同じ範囲のオビヌツズマブが検出され、B 細胞は完全に枯渇していた。B 細胞数は正常値に復帰し、生後6カ月以内に免疫機能も回復した。

オビヌツズマブをカニクイザルに妊娠20日目から分娩まで週1回静脈内投与し、出産後28日目に乳汁中のオビヌツズマブを測定した。乳汁中の濃度は、25及び50 mg/kg 群のそれぞれにおいて、母動物の血清中濃度のそれぞれ約0.04%及び0.13%であった。

8.2 授乳婦への投与

リスクの概要

GAZYVA がヒト乳汁中に分泌されるかどうか、乳児に影響を及ぼすかどうか、及び乳汁分泌に影響を及ぼすかどうかについては、知見が得られていない。しかしながら、授乳カニクイザル乳汁中で低濃度のオビヌツズマブが検出されている[特定の集団への投与 (8.1) を参照]。ヒト IgG はヒト乳汁中に存在することが知られている。公表データで、乳汁中の抗体が新生児及び幼児の循環に移行する量は少ないことが示唆されている。授乳の発育面及び健康面の有益性と、母親における GAZYVA の臨床的必要性、及び乳児が GAZYVA 又は母親の基礎疾患から受ける可能性がある悪影響を併せて考慮すること。

8.4 小児への投与

GAZYVA の小児患者における安全性と有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

慢性リンパ性白血病

GAZYVA とクロラムブシルを併用投与した未治療の CLL 患者336例中、81%が65歳以上、46%が75歳以上であった。75歳以上の患者のうち46%で重篤な副作用が発現し、7%が副作用により死に至った。75歳未満の患者では33%で重篤な副作用が発現し、2%が副作用により死に至った。高齢患者と非高齢患者の間で、有効性に有意差は認められなかった [臨床試験 (14.1) を参照]。

非ホジキンリンパ腫

GADOLIN 試験において、GAZYVA とベンダムスチンを投与した再発・難治性の NHL 患者194例中、44%が65歳以上、14%が75歳以上であった。65歳以上の患者では、52%の患者で重篤な副作用が発現し、26%が副作用のため投与中止に至ったが、65歳未満の患者では、重篤な副作用が発現した患者は28%、副作用のため投与中止に至った患者は12%であった。GADOLIN 試験において、高齢患者と非高齢患者の間で、有効性に臨床的意味のある差は認められなかった。

GALLIUM 試験において GAZYVA と化学療法がファーストライン治療として併用投与された患者691例中、33%が65歳以上、7%が75歳以上であった。65歳以上の患者では、63%で重篤な副作用が発現し、26%が副作用のため投与中止に至ったが、65歳未満の患者では、重篤な副作用が発現した患者は43%、副作用のため投与中止に至った患者は13%であった。GALLIUM 試験において、高齢患者と非高齢患者の間で、有効性に臨床的意味のある差は認められなかった。

10. 過量投与

ヒトを対象とした治験における過量投与の経験はない。過量投与が生じた患者に対する処置としては、GAZYVA 投与を直ちに中断するか減量し、支持治療を行う。

1.6.2.2 欧州添付文書の和訳概要

▼本薬は追加モニタリングの対象となっている。追加モニタリングにより新たな安全性情報の迅速な確認が可能である。医療従事者は、副作用と疑われた事象をすべて報告すること。副作用報告方法については4.8を参照。

1. 商品名

Gazyvaro 1,000 mg 点滴静注溶液調製用濃縮液

2. 定性的、定量的組成

40 mL 濃縮液バイアル1本はオビヌツズマブ1,000 mg を含有し、希釈前の濃度は25 mg/mL である。

オビヌツズマブは、親抗体である B-Ly1マウス抗体をヒト化することにより創製された IgG1 サブクラスのタイプ II ヒト化抗 CD20モノクローナル抗体で、組み換え DNA 技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞株で製造される。

添加剤の全リストについては6.1を参照。

3. 剤形

点滴静注溶液調製用濃縮液

無色～わずかに褐色の透明液体

4. 臨床関連事項

4.1 適応症

慢性リンパ性白血病（CLL）

Gazyvaro は、未治療の慢性リンパ性白血病（CLL）であって併発疾患のため完全な用量のフルダラビンを主体とした治療が不適である成人患者の治療を適応とし、クロラムブシルと併用投与する（5.1を参照）。

濾胞性リンパ腫（FL）

Gazyvaro は未治療の進行期濾胞性リンパ腫患者の治療を適応とし、化学療法と併用投与したのち奏効例に対して維持投与する（5.1を参照）。

Gazyvaro は、リツキシマブ又はリツキシマブを含むレジメンによる治療が奏効しなかった、又はその治療中若しくは治療後6カ月以内に病勢進行に至った濾胞性リンパ腫（FL）患者の治療を適応とし、ベンダムスチンと併用投与したのち維持投与する。

4.2 用法・用量

Gazyvaro の投与は、完全な蘇生設備を直ちに利用できる環境において、経験豊富な医師の十分な監督下で行うこと。

用量

腫瘍崩壊症候群（TLS）予防のための前投薬

腫瘍量が多い患者、血中リンパ球数が多い（ $25 \times 10^9/L$ を超える）患者、又は腎機能障害患者（ $CrCl < 70$ mL/分）では TLS のリスクがあると考えられ、予防を行うこと。予防としては、適切な水分補給と尿酸産生抑制薬（アロプリノール等）の投与、又は尿酸オキシダーゼ（ラスブリカーゼ等）のような適切な代替療法を、標準法に従い Gazyvaro 点滴投与開始12～24時間前から開始する（4.4を参照）。予防は適宜、その後の点滴投与前にも毎回行う。

注入に伴う反応（IRR）予防のための前投薬

注入に伴う反応のリスクを抑えるための前投薬を、表1に示す（4.4も参照）。

最初のサイクルでは、副腎皮質ステロイドの前投薬が FL 患者には推奨され、CLL 患者には必須である（表1を参照）。その後の投与時の前投薬及びその他の前投薬を、下記のとおり行うこと。

Gazyvaro 点滴静脈内投与中に、IRR 症状の1つとして低血圧が発現することがある。したがって、Gazyvaro 投与時には毎回、投与前12時間、投与中及び投与後1時間にわたり、抗高血圧薬の投与を保留することを考慮する（4.4を参照）。

表 1 CLL 及び FL 患者に対して IRR リスク抑制のため Gazyvaro 点滴投与前に行う前投薬（4.4を参照）

投与サイクルの日付	前投薬が必要な患者	前投薬	投与
CLL 及び FL サイクル1：1日目	すべての患者	副腎皮質ステロイド静脈内投与 ^{1,4} （CLL に対して必須、FL に対して推奨）	Gazyvaro 投与の少なくとも1時間前に完了
		解熱鎮痛薬経口投与 ²	Gazyvaro 投与の少なくとも30分前
		抗ヒスタミン薬 ³	
CLL のみ サイクル1：2日目	すべての患者	副腎皮質ステロイド静脈内投与 ¹ （必須）	Gazyvaro 投与の少なくとも1時間前に完了
		解熱鎮痛薬経口投与 ²	Gazyvaro 投与の少なくとも30分前
		抗ヒスタミン薬 ³	
CLL 及び FL その後のすべての投与	前回投与時に IRR が発現しなかった患者	解熱鎮痛薬経口投与 ²	Gazyvaro 投与の少なくとも30分前
	前回投与時に IRR（Grade 1又は2）が発現した患者	解熱鎮痛薬経口投与 ² 抗ヒスタミン薬 ³	
	前回投与時に Grade 3の IRR が発現した患者、又は次回投与前のリンパ球数が $25 \times 10^9/L$ を超えている患者	副腎皮質ステロイド静脈内投与 ^{1,4}	Gazyvaro 投与の少なくとも1時間前に完了
		解熱鎮痛薬経口投与 ² 抗ヒスタミン薬 ³	Gazyvaro 投与の少なくとも30分前

¹ プレドニゾン/プレドニゾロン100 mg 又はデキサメタゾン20 mg 又はメチルプレドニゾロン80 mg。 ヒドロコルチゾンは IRR 発現率低下効果が認められていないため使用しないこと。

² アセトアミノフェン/パラセタモール1,000 mg 等

³ ジフェンヒドラミン 50 mg 等

⁴ 糖質コルチコイドを含む化学療法レジメンを GAZYVA 投与と同日に投与する場合、GAZYVA 投与の少なくとも60分前なら糖質コルチコイドは経口投与できる。その場合、前投与としての追加の糖質コルチコイドの静脈内投与は求められない。

用量

慢性リンパ性白血病（CLL、クロラムブシルと併用¹）

CLL 患者に対するクロラムブシルとの併用投与時の Gazyvaro の推奨用量を表2に示す。

サイクル1

Gazyvaro をクロラムブシルと併用投与するときの推奨用量としては、1,000 mg を最初の28日の投与サイクルの1日目から2日目にかけて（又は1日目に連続で）、及び8日目と15日目に投与する。

1日目と2日目の点滴投与用として、2つの点滴バッグを調製する（1日目の用として100 mg、2日目の用として900 mg）。点滴投与速度の変更や投与中断なく1つ目のバッグの投与が終了した場合は、投与中を通じて適切な時間と条件及び医学的監視を確保できることを条件として、2つ目のバッグを同じ日に投与して差し支えない（投与を遅らせる必要も、前投薬を繰り返す必要もない）。最初の100 mg 投与中に点滴投与速度を変更したり投与を中断した場合、2つ目のバッグは翌日に投与しなければならない。

サイクル2～6

Gazyvaro をクロラムブシルと併用投与するときの推奨用量としては、1,000 mg を各サイクルの1日目に投与する。

表 2 CLL 患者に対して6回の投与サイクル（各28日）で投与すべき Gazyvaro の用量

サイクル	投与日	Gazyvaro の用量
サイクル1	1日目	100 mg
	2日目（又は1日目に連続で）	900 mg
	8日目	1,000 mg
	15日目	1,000 mg
サイクル2～6	1日目	1,000 mg

¹ クロラムブシルの用量に関する情報については5.1を参照。

投与期間

6投与サイクル（各28日）

投与が遅れた場合又は投与を忘れた場合

予定した Gazyvaro 投与を忘れた場合、忘れた分は、次回投与予定時まで待たずに可及的速やかに投与すること。計画した Gazyvaro 投与間隔を維持する。

濾胞性リンパ腫

FL 患者に対する化学療法との併用投与時の Gazyvaro の推奨用量を表3に示す。

未治療の濾胞性リンパ腫患者

導入療法（化学療法と併用²）

Gazyvaro を以下のように化学療法と併用投与する。

- ベンダムスチン²との併用で28日サイクル6回投与 又は
- シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン（CHOP）との併用で21日サイクル6回投与したのち、Gazyvaro 単独で追加2サイクル投与 又は
- シクロフォスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン/プレドニゾロン/メチルプレドニゾロン（CVP）との併用で21日サイクル8回投与

維持療法

Gazyvaro と化学療法（CHOP 又は CVP 又はベンダムスチン）の併用投与による導入療法で完全奏効又は部分奏効を達成した患者では、Gazyvaro 1,000 mg 単独維持療法を継続し、2年間又は病勢進行のいずれかに達するまで、2カ月に1回投与する。

リツキシマブ又はリツキシマブを含むレジメンによる治療が奏効しなかった、又はその治療中又は治療後6カ月以内に病勢進行に至った濾胞性リンパ腫患者

導入療法（ベンダムスチンとの併用²）

Gazyvaro をベンダムスチン²との併用で28日サイクル6回投与する。

維持療法

Gazyvaro ・ベンダムスチン併用投与による導入療法（最初の6投与サイクル）で完全奏効又は部分奏効を達成した、又は安定を達成した患者では、Gazyvaro 1,000 mg 単独維持療法を継続し、2年間又は病勢進行のいずれかに達するまで、2カ月に1回投与する。

表 3 FL：導入療法及びその後の維持療法で投与すべき Gazyvaro の用量

サイクル	投与日	Gazyvaro の用量
サイクル1	1日目	1,000 mg
	8日目	1,000 mg
	15日目	1,000 mg
サイクル2～6又は2～8	1日目	1,000 mg
維持療法	2年間又は病勢進行のいずれかに達するまで2カ月に1回	1,000 mg

² ベンダムスチンの用量に関する情報については5.1を参照。

投与期間

約6ヶ月の導入療法（ベンダムスチンとの併用で Gazyvaro を6投与サイクル（各28日），CH OP 又は CVP との併用で Gazyvaro を8投与サイクル（各21日））その後2カ月に1回の維持療法を2年間又は病勢進行のいずれかに達するまで

投与が遅れた場合又は投与を忘れた場合

予定した Gazyvaro 投与を忘れた場合，忘れた分は，省略せず，次回投与予定時まで待たずに可及的速やかに投与すること。サイクル1の Day 8又は Day 15より前に毒性を発現した場合には，投与を延期し，毒性の回復後に投与を行うこと。その場合には，サイクル1の延期に対応するようにその後の全ての投与及びサイクル2の開始は変更される。導入療法中は，計画した Gazyvaro 投与間隔を維持する。維持療法中は，当初の投与スケジュールを維持してその後の投与を行う。

投与中の用量調節（すべての適応）

Gazyvaro の減量は推奨されない。

症候性有害事象（IRR を含む）の管理については，下のパラグラフ（IRR の管理又は4.4）を参照。

特別な集団

高齢者

高齢患者に対する用量調節は必要ない（5.2を参照）。

腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス [CrCl] 30～89 mL/分）に対する用量調節は必要ない（5.2を参照）。重度腎機能障害患者（CrCl<30 mL/分）における Gazyvaro の安全性と有効性は確立されていない。（4.8及び5.2を参照）

肝障害

肝機能障害患者における Gazyvaro の安全性と有効性は確立されていない。用量に関する具体的推奨を行うことはできない。

小児集団

小児及び18歳未満の青年における Gazyvaro の安全性と有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

投与方法

Gazyvaro は静脈内投与する。希釈後に専用ラインで点滴静注すること（6.6を参照）。Gazyvaro 投与液を，静脈内注射やボラス投与では投与しないこと。

投与前の Gazyvaro 希釈方法については，6.6を参照。

点滴投与速度に関する指示を表4～5に示す。

表 4 CLL：IRR/過敏症が発現しなかった場合の標準的な点滴投与速度及び前回投与時に IRR が発現した場合の推奨

サイクル	投与日	点滴速度 投与速度は患者が忍容であれば上げられることがある。投与中に生じる IRR の管理は「IRR の管理」を参照
サイクル1	1日目 (100 mg)	毎時25 mg の速度で4時間かけて投与する。投与速度を上げないこと。
	2日目 (又は1日目から連続) (900 mg)	前回投与時に IRR が発現しなかった場合，毎時50 mg の速度で投与する。投与速度は，30分ごとに毎時50 mg ずつ，最高毎時400 mg まで上げることができる。 前回投与時に IRR が発現した場合には，毎時25 mg で投与開始すること。投与速度は，30分ご

		とに毎時50 mg ずつ、最高毎時400 mg まで上げることができる。
	8日目 (1,000 mg)	前回投与時に IRR が発現せず、最終点滴投与速度が毎時100 mg 以上であった場合、点滴投与は毎時100 mg の速度で開始でき、30分ごとに毎時100 mg ずつ、最高毎時400 mg まで上げることができる。 前回投与時に IRR が発現した場合には、毎時50mg で投与すること。投与速度は、30分ごとに毎時50 mg ずつ、最高毎時400 mg まで上げることができる。
	15日目 (1,000 mg)	
サイクル2～6	1日目 (1,000 mg)	

表 5 FL：IRR/過敏症が発現しなかった場合の標準的な点滴投与速度及び前回投与時に IRR が発現した場合の推奨

サイクル	投与日	点滴速度 投与速度は患者が忍容であれば上げられることがある。投与中に生じる IRR の管理は「IRR の管理」を参照
サイクル1	1日目 (1,000 mg)	毎時50 mg の速度で投与する。投与速度は、30分ごとに毎時50 mg ずつ、最高毎時400 mg まで上げることができる。
	8日目 (1,000 mg)	最終点滴投与速度が毎時100 mg 以上で前回投与時に IRR が発現しない、又は Grade1の IRR を発現した場合、点滴投与は毎時100 mg の速度で開始でき、30分ごとに毎時100 mg ずつ、最高毎時400 mg まで上げることができる。
	15日目 (1,000 mg)	
サイクル2～6又は2～8	1日目 (1,000 mg)	前回投与時に Grade 2以上の IRR が発現した場合には、毎時50mg で投与すること。投与速度は、30分ごとに毎時50 mg ずつ、最高毎時400 mg まで上げることができる。
維持療法	2年間又は病勢進行のいずれかに達するまで2カ月に1回	

IRR の管理（すべての適応）

IRR の管理では、下記のとおり Gazyvaro 投与の一時的中断、点滴投与速度低下又は投与中止が必要となることがある（4.4も参照）。

- Grade 4（生命を脅かす事象）：点滴投与を止め、治療を永続的に中止しなければならない。
- Grade 3（重度）：点滴投与を一時的に中断し、症状に対する治療を行わなければならない。症状が消失したら、点滴投与を以前の速度（IRR 発現時に使用していた速度）の半分以下で再開でき、IRR 症状が発現しなければ、その投与に適した速度と間隔で点滴投与速度を上げるステップを再開できる（表4及び5を参照）。2日間に分割した1日目（サイクル1）の用量を投与している CLL 患者では、1日目の点滴投与速度を1時間後に再度毎時25 mg まで上げて差し支えない（ただし、それ以上に上げないこと）。患者で2回目の Grade 3 IRR が発現した場合は、投与を止め、治療を永続的に中止しなければならない。
- Grade 1～2（軽度から中等度）：点滴投与速度を遅らせ、症状に対する治療を行わなければならない。症状が消失した時点で点滴投与を継続でき、IRR 症状が発現しなければ、その投与に適した速度と間隔で点滴投与速度を上げるステップを再開できる（表4及び5を参照）。2日間に分割した1日目（サイクル1）の用量を投与している CLL 患者では、1日目の点滴投与速度を1時間後に再度毎時25 mg まで上げて差し支えない（ただし、それ以上に上げないこと）。

4.3 禁忌

有効成分又は6.1記載の添加剤に対する過敏症

4.4 特別な警告及び使用上の注意

生物学的製剤のトレーサビリティを改善するため、投与した製剤の商品名とバッチ番号を患者ファイルに明確に記録（記載）すること。

未治療の濾胞性リンパ腫におけるサブグループ解析で、FLIPI 低リスク（0～1）患者における有効性については現時点で結論が出ていない（5.1を参照）。このような患者に対する治療の選択にあたっては、Gazyvaro を化学療法と併用したときの全般的安全性プロファイルと患者特有の状況を慎重に考慮すること。

注入に伴う反応

Gazyvaro を投与した患者で最も多くみられた副作用（ADR）は IRR で、これは主として初回1,000 mg 投与時に発現した。IRR は、サイトカイン放出症候群（同様に Gazyvaro 投与例で報告されている）と関連がある可能性がある。4.2記載の IRR 予防のための複合的対策（適切な副腎皮質ステロイド、鎮痛薬/抗ヒスタミン薬の経口投与、初回投与日の朝の抗高血圧薬投与保留、及びサイクル1の1日目の用量を2日かけて投与）を実施した CLL 患者 では、全 Grade の IRR 発現率が低下した。Grade 3～4の IRR 発現率（比較的小数の患者に基づくデータ）は、予防策実施前後で差がなかった。IRR 予防策を遵守すること（4.2を参照）。初回1,000 mg 投与後では、注入関連症状の発現率と重症度は大きく低下し、その後の Gazyvaro 投与時には IRR が発現しない患者がほとんどであった（4.8を参照）。

適応にかかわらず、大部分の患者では IRR は軽度から中等度であり、初回点滴速度を遅らせたり一時的に中断することにより対処可能であったが、対症療法を要する重度で生命を脅かす IRR も報告されている。IRR は、免疫グロブリン E（IgE）を介したアレルギー反応（アナフィラキシー等）と臨床的に鑑別できないことがある。腫瘍量が多い、又は血中リンパ球数が多い（ $25 \times 10^9/L$ を超える）CLL 患者では、重度 IRR のリスクが高まる可能性がある。腎機能障害患者（ $CrCl < 50$ mL/分）、及び Cumulative Illness Rating Scale（CIRS）が6を超え、かつ $CrCl$ が70 mL/分未満の患者では、IRR（重度 IRR を含む）のリスクが高まる（4.8を参照）。IRR の管理は4.2 用法・用量の項を参照すること。

以下が発現した患者には、それ以降 Gazyvaro を投与してはならない。

- 生命を脅かす急性呼吸器症状
- Grade 4の（生命を脅かす）IRR
- Grade 3の（遷延性/再発性）IRR の2回目の発現（初回投与再開後、又はその後の投与中）

すでに心疾患や肺疾患に罹患している患者は、投与中を通じ、及び投与後の期間も慎重に監視すること。Gazyvaro 点滴静脈内投与中に低血圧があらわれることがある。したがって、Gazyvaro 投与時には毎回、投与前12時間、投与中及び投与後1時間にわたり、抗高血圧薬の投与を保留することを考慮する。高血圧クリーゼの急性リスクのある患者では、抗高血圧薬の投与を保留することの有益性と危険性を評価すること。

過敏症反応

Gazyvaro 投与例において即発性（アナフィラキシー等）及び遅発性（血清病等）の過敏症反応が報告されている。過敏症は注入に伴う反応との臨床的な鑑別が難しいことがある。過敏症の症状は2回目の曝露以降で発現することが多く、初回投与時ではごくまれである。投与中又は投与後に過敏症反応が疑われる場合は、投与を止め、永続的に中止しなければならない。オビヌツズマブに対する過敏症の患者に対しては、投与を行ってはならない（4.3を参照）。

腫瘍崩壊症候群（TLS）

Gazyvaro 投与に伴う腫瘍崩壊症候群（TLS）が報告されている。TLS のリスクがあると考えられる患者（腫瘍量が多い患者、又は血中リンパ球数が多い[$25 \times 10^9/L$ 超える]患者、又は腎機

能障害患者 [$\text{CrCl} < 70 \text{ mL/分}$]) には予防を行うこと。予防としては、適切な水分補給と尿酸産生抑制薬（アロプリノール等）の投与、又は尿酸オキシダーゼ（ラスブリカーゼ等）のような適切な代替療法を、標準法に従い Gazyvaro 点滴投与の12～24時間前から開始する（4.2を参照）。リスクがあると考えられるすべての患者を、投与後初期の数日間、特に腎機能、カリウム及び尿酸値に注意して慎重にモニタリングすること。標準法に従い、別のガイドラインがある場合はそれを遵守する。TLS の治療としては、電解質異常を補正し、腎機能と水分バランスをモニタリングし、支持治療（適宜、透析を含む）を行う。

好中球減少症

Gazyvaro 投与中、重度かつ生命を脅かす好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）が報告されている。好中球減少症が発現した患者は、消失まで定期的臨床検査により注意深くモニタリングすること。治療が必要な場合は地域のガイドラインに従って行い、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の投与を考慮する。感染併発徴候がみられた場合は適宜治療する。重度又は生命を脅かす好中球減少症の場合は、投与の延期を考慮する。1週間を超えて持続する重度好中球減少症患者には、Grade 1又は2に軽減されるまで、投与期間中を通じて抗菌薬を予防的に投与することが強く推奨される。抗ウイルス薬及び抗真菌薬の予防的投与も考慮する（4.2を参照）。遅発性好中球減少症（投与終了後28日を超えて発現したもの）又は遷延性好中球減少症（投与終了/中止後28日を超えて持続するもの）があらわれることがある。腎機能障害患者（ $\text{CrCl} < 50 \text{ mL/分}$ ）では好中球減少症のリスクが高まる（4.8を参照）。

血小板減少症

Gazyvaro 投与中、重度かつ生命を脅かす血小板減少症（投与後24時間以内に発現する急性血小板減少症を含む）が認められている。腎機能障害患者（ $\text{CrCl} < 50 \text{ mL/分}$ ）では、血小板減少症リスクが高まる（4.8を参照）。Gazyvaro 投与例のサイクル1において、致命的出血性事象の報告もある。血小板減少症と出血性事象の明確な関連性は確立されていない。

特に最初のサイクルでは、血小板減少症の有無について患者を注意深く監視すること。事象消失まで定期的臨床検査を行い、重度又は生命を脅かす血小板減少症の場合は投与の延期を考慮する。施設の方法に従った血液製剤の投与（血小板輸血）は、担当医の判断で行う。血小板減少症関連事象を増悪させる可能性がある併用薬（血小板阻害薬、抗凝固薬等）の使用も、特に最初のサイクルでは考慮すること。

既存の心疾患の増悪

心疾患の基礎疾患がある患者において、Gazyvaro 投与時に不整脈（心房細動、頻脈性不整脈等）、狭心症、急性冠動脈症候群、心筋梗塞及び心不全が発現している（4.8を参照）。これら事象は IRR の一部として発現することがあり、致命的となる可能性がある。したがって、心疾患歴のある患者は注意深く監視すること。また、これらの患者に対する水分補給は、水分過負荷を防止するため注意しながら行うこと。

感染

活動性感染の存在下では Gazyvaro を投与しないこと。また、再発性又は慢性感染歴のある患者で Gazyvaro の使用を考慮するときは注意すること。Gazyvaro 投与中及び投与終了後、重篤な細菌感染、真菌感染、新たなウイルス感染及びウイルス感染再活性化が発現する可能性がある。致命的感染が報告されている。CIRS が6を超え、かつ CrCl が 70 mL/分 未満の患者（CLL）では、感染（重度の感染を含む）のリスクが高まる（4.8を参照）。濾胞性リンパ腫を対象とした試験では、高い感染発現率が全ての試験期間（フォローアップ期間を含む）で認められており、最も高い発現率が認められたのは維持療法期間であった。フォローアップ期間で Grade 3～5の感染が認められたのは、導入療法期間で Gazyvaro とベンダムスチンが併用投与された患者が多かった。

B型肝炎再活性化

Gazyvaro などの抗 CD20抗体が投与された患者では B型肝炎ウイルス（HBV）が再活性化する可能性があり、症例によっては劇症肝炎や肝不全を経て死に至る可能性もある（4.8を参

照)。Gazyvaro 投与開始前に、すべての患者について HBV 検査を行うこと。これには少なくとも、B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) の有無と B 型肝炎コア抗体 (HBcAb) の有無を含める (地域のガイドラインに従い、他の適切なマーカーを補ってもよい)。活動性 B 型肝炎患者には Gazyvaro を投与しないこと。B 型肝炎の血清検査が陽性の患者には投与開始前に肝疾患専門医を受診させ、肝炎再活性化を防止するため地域の基準に従い監視、管理すること。

進行性多巣性白質脳症 (PML)

Gazyvaro 投与例において、進行性多巣性白質脳症 (PML) が報告されている (4.8を参照)。神経学的症状が新たに発現したり既存の症状が変化した患者では、PML の診断を考慮すること。PML の症状は非特異的であり、脳が影響を受ける領域によって異なる可能性がある。皮質脊髄路の所見 (筋力低下、麻痺、感覚障害等) を伴う運動症状、感覚異常、小脳症状及び視野欠損が高頻度に見られる。「皮質性」とみなされるいくつかの徴候/症状が発現することがある (失語症、視覚・空間失見当識等)。PML の検査としては、神経専門医の診察、脳 MRI、腰椎穿刺 (脳脊髄液の John Cunningham ウイルス DNA 検査) 等がある (ただし、これらに限定されない)。PML の可能性について検査している間は Gazyvaro の投与を保留し、PML が確定された場合は永続的に中止する。化学療法や免疫抑制療法を併用している場合は、それらの中止又は減量も考慮する。PML の評価と治療のため、患者に神経科医を受診させること。

ワクチン接種

Gazyvaro 投与後の生ウイルスワクチン及び弱毒ウイルスワクチン接種の安全性は研究されていない。投与中及び B 細胞が回復するまで、生ウイルスワクチン接種は推奨されない。

子宮内でのオビヌツズマブ曝露及び乳児への生ウイルスワクチン接種

妊娠中に Gazyvaro に曝露された母親から生まれた乳児では B 細胞が枯渇する可能性があるため、乳児は B 細胞枯渇の有無について監視し、生ウイルスワクチンの接種は乳児の B 細胞が回復するまで延期すること。ワクチン接種の安全性と時期は、当該乳児の担当医と協議すること (4.6を参照)。

4.5 他剤との相互作用及び他の形態の相互作用

正式な薬物相互作用試験は行われていないが、Gazyvaro とベンダムスチン、CHOP、フルダラビン及びシクロホスファミド (FC) 及びクロラムブシルについては、薬物相互作用に関する限定的なサブスタディが行われている。

併用される他の医薬品との相互作用のリスクは否定できない。

薬物動態に関する相互作用

オビヌツズマブは、チトクローム P450 (CYP450)、ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ (UGT) といった酵素及び P 糖蛋白のような輸送体の基質でなく、阻害薬でなく、誘導薬でもない。したがって、これら酵素系により代謝されることが知られている薬剤との薬物動態に関する相互作用はないと予想される。

Gazyvaro をベンダムスチン、FC、クロラムブシル及び CHOP を構成する個々の薬剤と併用投与したとき、それら薬剤の薬物動態に対する影響はなかった。また、ベンダムスチン、FC、クロラムブシル及び CHOP は、Gazyvaro の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

薬力学に関する相互作用

オビヌツズマブは免疫抑制作用を有するため、投与中及び B 細胞回復まで、生ウイルスワクチンの接種は推奨されない (4.4を参照)。

オビヌツズマブとクロラムブシルベンダムスチン、CHOP 又は CVP を併用投与すると、好中球減少症のリスクが増加することがある (4.4を参照)。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、Gazyvaro 投与中及び投与後18カ月にわたり、有効な避妊法を実施しなけ

ればならない。

妊娠

カニクイザルを用いた生殖試験で、胚・胎児毒性及び催奇形作用は認められなかったが、出生児の B リンパ球が完全に枯渇した。出生児の B 細胞数は正常値に回復し、免疫機能は生後6カ月以内に正常化した。生後28日目において、出生児の血清オビヌツズマブ濃度は母親と差がなかったが、同日の乳汁中の濃度が非常に低値であったことから、オビヌツズマブが胎盤を通過することが示唆された（5.3を参照）。オビヌツズマブを妊婦に投与したデータはない。Gazyvaro は、可能性のある有益性が潜在的危険性を上回らない限り、妊婦に投与しないこと。

妊娠中に曝露された乳児では、本剤の薬理作用により B 細胞が枯渇することが予想される。妊娠中に Gazyvaro に曝露された母親から生まれた乳児では、B 細胞数が正常範囲内となるまで生ワクチン接種の延期を考慮すること（4.4を参照）。

授乳

動物実験で、オビヌツズマブが乳汁中に分泌されることが示されている（5.3を参照）。

ヒト免疫グロブリン G (IgG) は乳汁中に分泌されるが、乳児が吸収し有害となるかどうかは不明であるため、Gazyvaro 投与期間中及び最終投与後18カ月間は授乳を中止するよう指導すること。

受胎能

オビヌツズマブが受胎能に及ぼす影響を評価することを特に目的とした動物実験は行われていない。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器に対する有害な作用は認められなかった（5.3を参照）。

4.7 自動車運転能力や機械操作能力への影響

Gazyvaro は自動車運転能力や機械操作能力に対して、全く（又は無視できる程度しか）影響を及ぼさない。Gazyvaro 初回投与中は IRR が非常に高頻度であり、注入関連症状が発現している患者に対しては、症状が消失するまで自動車の運転や機械の操作を行わないよう指導すること。

4.8 好ましくない作用

安全性プロファイルの要約

本項で述べる副作用（ADR）は、3件のピボタル臨床試験において、FL を含む iNHL に対する導入療法期間、維持療法期間、フォローアップ期間中、CLL に対する投与期間中及びフォローアップ期間中に確認されたものである。

- BO21004/CLL11 (N=781) : 未治療の CLL 患者
- BO21223/GALLIUM (N=1390) : 未治療の iNHL 患者（うち86%が FL 患者）
- GAO4753g/GADOLIN (N=392) : リツキシマブ又はリツキシマブを含むレジメンによる治療が奏効しなかった、又は治療中若しくは治療後6カ月以内に病勢進行に至った iNHL 患者（うち81%が FL）であった。

これら試験では、Gazyvaro と CLL に対してはクロラムブシル、iNHL に対してはベンダムスチン、CHOP 又は CVP の併用投与、その後 Gazyvaro の維持療法が検討された。BO21223/GALLIUM 試験及び GAO4753g/GADOLIN 試験には、iNHL 患者（FL を含む）が登録された。したがって、最も包括的な安全性情報を提示するため、以下に示した副作用解析は全試験対象集団（iNHL）について行った。

表6には、少なくとも一つのピボタル試験において関連する対照群よりも2%以上高かったピボタル試験（BO21004/CLL11試験、BO21223/GALLIUM 試験、GAO4753g/GADOLIN 試験）の副作用を示す。

- Gazyvaro+クロラムブシルとクロラムブシル単独投与例又はリツキシマブ+クロラムブシルを比較する CLL 患者に対する試験（BO21004/CLL11試験）

- Gazyvaro+化学療法（ベンダムスチン，CHOP，CVP），その後に奏効を達成した患者における Gazyvaro 維持療法とリツキシマブ+化学療法，その後に奏効を達成した患者におけるリツキシマブ維持療法を比較する未治療の iNHL に対する試験（BO21223/GALLIUM 試験）
- Gazyvaro+ベンダムスチン（一部ではその後 Gazyvaro 維持療法を実施）とベンダムスチン単独投与を比較する，リツキシマブ又はリツキシマブを含む治療に対して，不応又は治療中若しくは治療後6カ月以内に進行した iNHL に対する試験（GAO4753g/GADOLIN 試験）

Table 6（全 Grade 又は Grade 3-5）に示された頻度はこの3試験で報告された ADR のうち一番高い頻度を記載している。

頻度は，非常に高頻度（ $\geq 1/10$ ），高頻度（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ），低頻度（ $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ），まれ（ $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$ ）及び非常にまれ（ $< 1/10,000$ ）と定義した。各頻度区分内では，副作用を重篤性の高い順に示している。

副作用の要約表

表 6 Gazyvaro+化学療法施行例の方が発現率が高かった ADR（対照群に対し2%以上の差）# の概要*

頻度	全 Grade Gazyvaro+ 化学療法*（CLL， iNHL），その後 Gazyvaro 維持療法（iNHL）	Grade 3～5† Gazyvaro+ 化学療法*（CLL， iNHL），その後 Gazyvaro 維持療法（iNHL）
感染症及び寄生虫症		
非常に高頻度	上気道感染 [§] ，副鼻腔炎，尿路感染，肺炎 [§] ，带状疱疹 [§]	
高頻度	口腔ヘルペス，鼻炎，咽頭炎，肺感染，インフルエンザ，鼻咽頭炎	尿路感染，肺炎，肺感染，上気道感染，副鼻腔炎，带状疱疹
低頻度		鼻咽頭炎，鼻炎，インフルエンザ，口腔ヘルペス
良性，悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		
高頻度	皮膚有棘細胞癌	皮膚有棘細胞癌
血液及びリンパ系障害		
非常に高頻度	好中球減少症 [§] ，血小板減少症，貧血，白血球減少症	好中球減少症，血小板減少症
高頻度	リンパ節痛	貧血，白血球減少症
代謝及び栄養障害		
高頻度	腫瘍崩壊症候群，高尿酸血症，低カリウム血症	腫瘍崩壊症候群，低カリウム血症
低頻度		高尿酸血症
神経系障害		
非常に高頻度	頭痛	
低頻度		頭痛
精神障害		
非常に高頻度	不眠症	
高頻度	うつ病，不安	
低頻度		不眠症，うつ病，不安
眼障害		
高頻度	眼充血	
心臓障害		
高頻度	心房細動，心不全	心房細動，心不全
血管障害		
高頻度	高血圧	高血圧
呼吸器，胸郭及び縦隔障害		
非常に高頻度	咳嗽 [§]	
高頻度	鼻閉，鼻漏，口腔咽頭痛	
低頻度		咳嗽，口腔咽頭痛

頻度	全 Grade Gazyvaro+ 化学療法* (CLL, iNHL), その後 Gazyvaro 維持療法 (iNHL)	Grade 3~5 [†] Gazyvaro+ 化学療法* (CLL, iNHL), その後 Gazyvaro 維持療法 (iNHL)
胃腸障害		
非常に高頻度	下痢, 便秘 [§]	
高頻度	消化不良, 大腸炎, 痔核	下痢, 大腸炎
低頻度		便秘, 痔核
皮膚及び皮下組織障害		
非常に高頻度	脱毛症, そう痒症	
高頻度	寝汗, 湿疹	
低頻度		そう痒症, 寝汗
筋骨格系及び結合組織障害		
非常に高頻度	関節痛 [§] , 背部痛	
高頻度	筋骨格系胸痛, 四肢痛, 骨痛	四肢痛
低頻度		関節痛, 背部痛, 筋骨格系胸痛, 骨痛
腎及び尿路障害		
高頻度	排尿困難, 尿失禁	
低頻度		排尿困難, 尿失禁
一般・全身障害及び投与部位の状態		
非常に高頻度	発熱, 無力症	
高頻度	胸痛	発熱, 無力症
低頻度		胸痛
臨床検査		
高頻度	白血球数減少, 好中球数減少, 体重増加	白血球数減少, 好中球数減少
傷害, 中毒及び処置合併症		
非常に高頻度	IRR	IRR

[‡]発現率が高かった事象（投与群間差が2%以上）。BO21004試験（未治療の CLL）, BO21223（未治療の進行期 iNHL）及び GAO4753g 試験（リツキシマブで難治性の iNHL）に基づき, これら試験でみられた最も高い頻度のみを示している。

[†]投与群間差が2%以上であった Grade 5の副作用はなかった。

* 化学療法：CLLではクロラムブシル, FLを含む iNHLではベンダムスチン, CHOP, CVP

[§] Gazyvaro 群（BO21223試験）で維持療法においても少なくとも2%以上高かった事象

GAO4753g/GADOLIN 試験では, ベンダムスチン群には導入療法のみが6カ月施行されたが, Gazyvaro+ベンダムスチン群では導入期間後に Gazyvaro 維持療法が継続された。

GAO4753g/GADOLIN 試験の維持療法期間中, 最も多かった副作用は咳嗽（15%）, 上気道感染（12%）, 好中球減少症（11%）, 副鼻腔炎（10%）, 下痢（8%）, IRR（8%）, 悪心（8%）, 疲労（8%）, 気管支炎（7%）, 関節痛（7%）, 発熱（6%）, 鼻咽頭炎（6%）及び尿路感染（6%）であった。最も多かった Grade 3~5の副作用は, 好中球減少症（10%）と貧血, 発熱性好中球減少症, 血小板減少症, 敗血症, 上気道感染及び尿路感染（すべて1%）であった。

FL 患者における副作用プロファイルは, 両試験において iNHL 集団全体と同じであった。

主な副作用の概要

以下の項に示す発現率のうち, iNHL に言及している発現率は, ピボタル試験（BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN）で報告された副作用の高い方の発現率である。

注入に伴う反応（IRR）

IRR に伴い最も多く報告された症状（5%以上）は, 悪心, 嘔吐, 下痢, 頭痛, 浮動性めまい, 疲労, 悪寒, 発熱, 低血圧, 潮紅, 高血圧, 頻脈, 呼吸困難及び胸部不快感であった。気管支痙攣, 喉頭・咽喉刺激感, 喘鳴, 喉頭浮腫等の呼吸器症状及び心房細動等々の心臓症状も報告されている（4.4を参照）。

慢性リンパ性白血病

IRR 発現率は、Gazyvaro+クロラムブシル群の方がリツキシマブ+クロラムブシル群よりも高かった。Gazyvaro 1,000 mg 初回投与時の IRR 発現率は65%であった（20%の患者で Grade 3～4の IRR が発現した）。全体として、7%の患者が IRR 発現により Gazyvaro 投与中止に至った。その後の投与時の IRR 発現率は、2回目の1,000 mg 投与後が3%で、以後は1%であった。サイクル1の初回1,000 mg 投与後以降、Grade 3～5の IRR の報告はなかった。

4.2記載の IRR 予防のために推奨される対策を実施した患者では、全 Grade の IRR の発現率低下がみられた。Grade 3～4の IRR（比較的少数の患者で発現）の発現率は、予防策実施前後で差がなかった。

低悪性度非ホジキンリンパ腫（濾胞性リンパ腫を含む）

Grade 3～4の IRR が12%の患者で発現した。サイクル1では、IRR の総発現率は Gazyvaro+化学療法群の方が対照群よりも高かった。Gazyvaro+化学療法群の患者における IRR 発現率は1日目が高く、その後の投与では徐々に低下した。この低下傾向は、Gazyvaro 単独での維持投与中も持続した。サイクル2以降の投与時における IRR 発現率は、Gazyvaro 群と対応する対照群で同等であった。全体として、3%の患者が注入に伴う反応の発現により Gazyvaro 投与中止に至った。

好中球減少症及び感染慢性リンパ性白血病

好中球減少症発現率は Gazyvaro+クロラムブシル群（41%）の方がリツキシマブ+クロラムブシル群よりも高く、好中球減少症は自然消失したか、又は顆粒球コロニー刺激因子の使用により消失した。感染発現率は Gazyvaro+クロラムブシル群が38%、リツキシマブ+クロラムブシル群が37%であった（Grade 3～5の事象はそれぞれ12%及び14%で報告され、致命的事象が報告されたのはいずれの群でも1%未満であった）。遷延性好中球減少症（Gazyvaro+クロラムブシル群が2%、リツキシマブ+クロラムブシル群が4%）及び遅発性好中球減少症（Gazyvaro+クロラムブシル群が16%、リツキシマブ+クロラムブシル群が12%）も報告された（4.4を参照）。

低悪性度非ホジキンリンパ腫（濾胞性リンパ腫を含む）

Grade 1～4の好中球減少症発現率は Gazyvaro+化学療法群（50%）の方が対照群よりも高く、導入期間中のリスク上昇が認められた。遷延性好中球減少症及び遅発性好中球減少症の発現率は、それぞれ3%及び7%であった。Gazyvaro+化学療法群における感染発現率は81%であった（Grade 3～5の事象は22%の患者、致命的事象は3%の患者で報告された）。

G-CSF が予防的に投与された患者では、Grade 3～5の感染発現率が低下した

血小板減少症及び出血事象慢性リンパ性白血病

血小板減少症発現率は、Gazyvaro+クロラムブシル群（15%）の方がリツキシマブ+クロラムブシル群よりも高かった（特に最初のサイクル）。Gazyvaro+クロラムブシル群の4%の患者では、急性血小板減少症（Gazyvaro 投与後24時間以内に発現したもの）がみられた（4.4を参照）。出血性事象の総発現率は、Gazyvaro 投与群とリツキシマブ投与群で差がなかった。致命的出血性事象の件数は投与群間で均衡していたが、Gazyvaro 投与群の事象はすべてサイクル1で報告されたものであった。血小板減少症と出血性事象の明らかな関係は確立されていない。

低悪性度非ホジキンリンパ腫（濾胞性リンパ腫を含む）

血小板減少症発現率は14%であり、Gazyvaro+化学療法群のサイクル1における発現率が高かった。投与中又は投与終了後24時間以内の血小板減少症（急性血小板減少症）発現率は、Gazyvaro+化学療法群の方が対照群よりも高かった。出血性事象発現率は全投与群間で差がなかった。出血性事象及び Grade 3～5の出血性事象が発現した患者は、それぞれ12%及び5%であった。致命的出血性事象が発現した患者は1%未満であり、サイクル1で発現した致命的有害事象はなかった。

特別な集団

高齢者

慢性リンパ性白血病

ピボタル試験 BO21004/CLL11において、Gazyvaro+クロラムブシルが投与された CLL 患者の46% (336例中156例) が75歳以上であった (年齢中央値: 74歳)。これら患者では、重篤な有害事象及び有害事象による死亡が75歳未満の患者よりも多かった。

低悪性度非ホジキンリンパ腫 (濾胞性リンパ腫を含む)

iNHL を対象としたピボタル試験 (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) において、65歳以上の患者では65歳未満より、重篤な有害事象、投与中止もしくは死亡に至った有害事象の発現が多かった。

腎機能障害

慢性リンパ性白血病

ピボタル試験 BO21004/CLL11試験において、Gazyvaro+クロラムブシル群の27%の患者 (336例中90例) が中等度腎機能障害 ($\text{CrCl} < 50 \text{ mL/分}$) であった。これら患者では、 CrCl が50 mL/分以上の患者よりも、重篤な有害事象及び有害事象による死亡が多かった (4.2, 4.4及び5.2を参照)。この試験では、 CrCl が30 mL/分未満の患者は除外された (5.1を参照)。

低悪性度非ホジキンリンパ腫 (濾胞性リンパ腫を含む)

iNHL を対象としたピボタル試験 (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) において、それぞれ Gazyvaro を投与された患者の5% (35/698例) 及び8% (15/194例) の患者が中等度腎機能障害 ($\text{CrCl} < 50 \text{ mL/分}$) であった。これら患者では、 CrCl が50 mL/分以上の患者よりも、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現が多かった (4.2及び5.2を参照)。この試験では、 CrCl が40 mL/分未満の患者は除外された (5.1を参照)。

臨床試験の経験によるその他の安全性情報

進行性多巣性白質脳症

Gazyvaro 投与例において PML が報告されている (4.4を参照)。

B 型肝炎 再活性化

Gazyvaro 投与例において、B 型肝炎再活性化例が報告されている (4.4を参照)。

消化管穿孔

Gazyvaro 投与例 (主として iNHL) において、消化管穿孔例が報告されている。iNHL のピボタル試験において、1%以下の患者で消化管穿孔が発現した。

既存の心疾患の増悪

Gazyvaro 投与時に、不整脈 (心房細動、頻脈性不整脈等)、狭心症、急性冠動脈症候群、心筋梗塞及び心不全が発現している (4.4を参照)。これら事象は、IRR の一部として発現することがあり、致命的となる可能性がある。

臨床検査異常

Gazyvaro の初回投与直後に、肝酵素 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ[AST], アラニンアミノトランスフェラーゼ[ALT], アルカリホスファターゼ) の一過性増加が認められている。

副作用と疑われた事象の報告

医薬品承認後、その医薬品のベネフィット/リスクバランスを継続的にモニタリングするためには、副作用と疑われた事象を報告することが重要である。医療従事者は、副作用と疑われた事象をすべて、[Appendix V](#) 記載の国の報告制度を通じて報告されたい。

4.9 過量投与

ヒトを対象とした臨床試験における過量投与の経験はない。Gazyvaro の臨床試験では、1回 50 mg から2000 mg まで (2000 mg を含む) の用量が投与されたことがある。これらの試験で報告された副作用の発現率と強度は、用量依存的とは考えられなかった。

過量投与が発生した患者では投与を直ちに中断するか減量し、注意深く監視する。血球数を

定期的にモニタリングする必要性, 及び B 細胞が枯渇している間の感染リスク上昇を考慮すること。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use GAZYVA safely and effectively. See full prescribing information for GAZYVA.

GAZYVA® (obinutuzumab) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2013

**WARNING: HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION and
PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY**

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Hepatitis B Virus (HBV) reactivation, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death. (5.1)**
- **Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) resulting in death. (5.2)**

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Follicular Lymphoma (1.2)	11/2017
Dosage and Administration (2)	11/2017
Warnings and Precautions (5.3, 5.4, 5.6, 5.8)	11/2017
Contraindications (4)	11/2017

INDICATIONS AND USAGE

GAZYVA (obinutuzumab) is a CD20-directed cytolytic antibody and is indicated:

- in combination with chlorambucil, for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. (1, 14)
- in combination with bendamustine followed by GAZYVA monotherapy, for the treatment of patients with follicular lymphoma who relapsed after, or are refractory to, a rituximab-containing regimen. (1, 14)
- in combination with chemotherapy followed by GAZYVA monotherapy in patients achieving at least a partial remission, for the treatment of adult patients with previously untreated stage II bulky, III or IV follicular lymphoma. (1, 14)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Premedicate for infusion reactions and tumor lysis syndrome. (2.2, 5.3, 5.4)
- Dilute and administer as intravenous infusion. Do not administer as an intravenous push or bolus. (2.1)
- The dose for chronic lymphocytic leukemia is 100 mg on day 1 and 900 mg on day 2 of Cycle 1, 1000 mg on day 8 and 15 of Cycle 1, and 1000 mg on day 1 of Cycles 2–6. (2.1)
- The dose for follicular lymphoma is 1000 mg on day 1, 8 and 15 of Cycle 1, 1000 mg on day 1 of Cycles 2-6 or Cycles 2-8, and then 1000 mg every 2 months for up to 2 years. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

1000 mg/40 mL (25 mg/mL) single-dose vial. (3)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

**WARNING: HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION AND
PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY**

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Chronic Lymphocytic Leukemia
- 1.2 Follicular Lymphoma

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dose Regimen
- 2.2 Recommended Premedication for Infusion Reactions
- 2.3 Tumor Lysis Syndrome Prophylaxis
- 2.4 Antimicrobial Prophylaxis
- 2.5 Treatment Interruption for Toxicity
- 2.6 Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Hepatitis B Virus Reactivation
- 5.2 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy
- 5.3 Infusion Reactions
- 5.4 Hypersensitivity Reactions Including Serum Sickness
- 5.5 Tumor Lysis Syndrome
- 5.6 Infections
- 5.7 Neutropenia
- 5.8 Thrombocytopenia
- 5.9 Immunizations

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trial Experience

CONTRAINDICATIONS

GAZYVA is contraindicated in patients with known hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis) to obinutuzumab or any of the excipients, including serum sickness with prior obinutuzumab use. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Infusion Reactions:** Premedicate patients with glucocorticoid, acetaminophen, and anti-histamine. Monitor patients closely during infusions. Interrupt or discontinue infusion for reactions. (2.2, 5.3)
- **Hypersensitivity Reactions Including Serum Sickness:** Discontinue GAZYVA permanently.
- **Tumor Lysis Syndrome:** Anticipate tumor lysis syndrome; premedicate with anti-hyperuricemics and adequate hydration especially for patients with high tumor burden, high circulating lymphocyte count or renal impairment. Correct electrolyte abnormalities, provide supportive care, and monitor renal function and fluid balance. (5.4)
- **Infections:** Monitor for infection during and after treatment. (5.5)
- **Neutropenia:** Monitor for infection and promptly treat. (5.6)
- **Thrombocytopenia:** Monitor platelet counts and for bleeding. Management of hemorrhage may require blood product support. (5.7)
- **Immunization:** Do not administer live virus vaccines prior to or during GAZYVA treatment. (5.8)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (incidence $\geq 10\%$ and $\geq 2\%$ greater in the GAZYVA treated arm) were:

- Previously untreated CLL: infusion reactions, neutropenia, thrombocytopenia and diarrhea. (6)
- Relapsed or refractory NHL: infusion reactions, neutropenia, cough, constipation, pyrexia, upper respiratory tract infection, arthralgia, sinusitis, asthenia and urinary tract infection. (6)
- Previously untreated NHL: infusion reactions, neutropenia, upper respiratory tract infection, cough, constipation, diarrhea, headache, herpesvirus infection, arthralgia, insomnia, pneumonia, thrombocytopenia, decreased appetite, alopecia and pruritus. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genentech at 1-888-835-2555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- **Pregnancy:** Likely to cause fetal B-cell depletion. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 11/2017

6.2 Immunogenicity

6.3 Additional Clinical Trial Experience

7 DRUG INTERACTIONS**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Chronic Lymphocytic Leukemia
- 14.2 Follicular Lymphoma

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied/Storage

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION and PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY

- **Hepatitis B Virus (HBV) reactivation, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death, can occur in patients receiving CD20-directed cytolytic antibodies, including GAZYVA. Screen all patients for HBV infection before treatment initiation. Monitor HBV-positive patients during and after treatment with GAZYVA. Discontinue GAZYVA and concomitant medications in the event of HBV reactivation [see Warnings and Precautions (5.1)].**
- **Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) including fatal PML, can occur in patients receiving GAZYVA [see Warnings and Precautions (5.2)].**

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

GAZYVA, in combination with chlorambucil, is indicated for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia [see Clinical Studies (14.1)].

1.2 Follicular Lymphoma (FL)

GAZYVA, in combination with bendamustine followed by GAZYVA monotherapy, is indicated for the treatment of patients with follicular lymphoma who relapsed after, or are refractory to, a rituximab-containing regimen [see Clinical Studies (14.2)].

GAZYVA, in combination with chemotherapy followed by GAZYVA monotherapy in patients achieving at least a partial remission, is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated stage II bulky, III or IV follicular lymphoma [see Clinical Studies (14.2)].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage Regimen

- Premedicate before each infusion [see Dosage and Administration (2.2)].
- Provide prophylactic hydration and anti-hyperuricemics to patients at high risk of tumor lysis syndrome [see Dosage and Administration (2.2) and Warnings and Precautions (5.4)].
- Administer only as an intravenous infusion through a dedicated line [see Dosage and Administration (2.6)].
- Do not administer as an intravenous push or bolus.
- Monitor blood counts at regular intervals.
- GAZYVA should only be administered by a healthcare professional with appropriate medical support to manage severe infusion reactions that can be fatal if they occur [see Warnings and Precautions (5.3)].

Chronic Lymphocytic Leukemia

Each dose of GAZYVA is 1000 mg, administered intravenously, with the exception of the first infusions in Cycle 1, which are administered on day 1 (100 mg) and day 2 (900 mg).

Table 1 Dose of GAZYVA to be Administered During Six 28-Day Treatment Cycles for Patients with CLL

Day of treatment cycle		Dose of GAZYVA	Rate of infusion
Cycle 1 (loading doses)	Day 1	100 mg	Administer at 25 mg/hr over 4 hours. Do not increase the infusion rate.
	Day 2	900 mg	If no infusion reaction occurred during the previous infusion, administer at 50 mg/hr. The rate of the infusion can be escalated in increments of 50 mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400 mg/hr. If an infusion reaction occurred during the previous infusion, administer at 25 mg/hr. The rate of infusion can be escalated in increments of up to 50 mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400 mg/hr.
	Day 8	1000 mg	If no infusion reaction occurred during the previous infusion and the final infusion rate was 100 mg/hr or faster, infusions can be started at a rate of 100 mg/hr and increased by 100 mg/hr increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/hr.
	Day 15	1000 mg	
Cycles 2–6	Day 1	1000 mg	If an infusion reaction occurred during the previous infusion, administer at 50mg/hr. The rate of infusion can be escalated in increments of 50mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400mg/hr.

If a planned dose of GAZYVA is missed, administer the missed dose as soon as possible and adjust dosing schedule to maintain the time interval between doses. If appropriate, patients who do not complete the Day 1 Cycle 1 dose may proceed to the Day 2 Cycle 1 dose.

Follicular Lymphoma

Each dose of GAZYVA is 1000 mg administered intravenously according to Table 2.

For patients with relapsed or refractory FL, administer GAZYVA in combination with bendamustine in six 28-day cycles. Patients who achieve stable disease, complete response, or partial response to the initial 6 cycles should continue on GAZYVA 1000 mg as monotherapy for up to two years.

For patients with previously untreated FL, administer GAZYVA with one of the following chemotherapy regimens:

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

Patients with previously untreated FL who achieve a complete response or partial response to the initial 6 or 8 cycles should continue on GAZYVA 1000 mg as monotherapy for up to two years.

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

Day of treatment cycle		Dose of GAZYVA	Rate of infusion
Cycle 1 (loading doses)	Day 1	1000 mg	Administer at 50 mg/hr. The rate of the infusion can be escalated in 50 mg/hr increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/hr.
	Day 8	1000 mg	If no infusion reaction or an infusion reaction of Grade 1 occurred during the previous infusion and the final infusion rate was 100 mg/hr or faster, infusions can be started at a rate of 100 mg/hr and increased by 100 mg/hr increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/hr.
	Day 15	1000 mg	
Cycles 2–6 or 2-8	Day 1	1000 mg	If an infusion reaction of Grade 2 or higher occurred during the previous infusion, administer at 50 mg/hr. The rate of infusion can be escalated in increments of 50 mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400 mg/hr.
Monotherapy	Every two months for up to two years	1000 mg	

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

Management of Infusion Reactions in CLL and FL Patients

If a patient with CLL or FL experiences an infusion reaction of any grade during infusion, adjust the infusion as follows [see *Warnings and Precautions* (5.3)]:

- Grade 4 (life-threatening): Stop infusion immediately and permanently discontinue GAZYVA therapy.
- Grade 3 (severe): Interrupt infusion and manage symptoms. Upon resolution of symptoms, consider restarting GAZYVA infusion at no more than half the previous rate (the rate being used at the time that the infusion reaction occurred) and, if patient does not experience any further infusion reaction symptoms, infusion rate escalation may resume at the increments and intervals as appropriate for the treatment cycle dose. Permanently discontinue treatment if patients experience a Grade 3 infusion-related symptom at rechallenge.
 - For CLL patients only, the Day 1 infusion rate may be increased back up to 25 mg/hr after 1 hour but not increased further.
- Grade 1–2 (mild to moderate): Reduce infusion rate or interrupt infusion and treat symptoms. Upon resolution of symptoms, continue or resume infusion and, if patient does not experience any further infusion reaction symptoms, infusion rate escalation may resume at the increments and intervals as appropriate for the treatment cycle dose.
 - For CLL patients only, the Day 1 infusion rate may be increased back up to 25 mg/hr after 1 hour but not increased further.

2.2 Recommended Premedication for Infusion Reactions

Premedication to reduce the risk of infusion reactions is outlined in Table 3 [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Hypotension may occur during GAZYVA intravenous infusions. Consider withholding antihypertensive treatments for 12 hours prior to and throughout each GAZYVA infusion and for the first hour after administration [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Table 3 Premedication for GAZYVA Infusion to Reduce Infusion-Related Reactions (IRR)

Day of Treatment Cycle	Patients requiring premedication	Premedication	Administration
Cycle 1: CLL Day 1, Day 2 FL Day 1	All patients	Intravenous glucocorticoid: 20 mg dexamethasone or 80 mg methylprednisolone ^{1,2}	Completed at least 1 hour prior to GAZYVA infusion.
		650–1000 mg acetaminophen	At least 30 minutes before GAZYVA infusion.
		anti-histamine (e.g., 50 mg diphenhydramine)	
All subsequent infusions, CLL or FL	All patients	650–1000 mg acetaminophen	At least 30 minutes before GAZYVA infusion.
	Patients with an IRR (Grade 1-2) with the previous infusion	650–1000 mg acetaminophen	At least 30 minutes before GAZYVA infusion.
		anti-histamine (e.g., 50 mg diphenhydramine)	
	Patients with a Grade 3 IRR with the previous infusion OR with a lymphocyte count > 25 x 10 ⁹ /L prior to next treatment	Intravenous glucocorticoid: 20 mg dexamethasone or 80 mg methylprednisolone ¹	Completed at least 1 hour prior to GAZYVA infusion.
		650–1000 mg acetaminophen	At least 30 minutes before GAZYVA infusion.
		anti-histamine (e.g., 50 mg diphenhydramine)	

¹ Hydrocortisone is not recommended as it has not been effective in reducing the rate of infusion reactions.

² If a glucocorticoid-containing chemotherapy regimen is administered on the same day as GAZYVA, the glucocorticoid can be administered as an oral medication if given at least 1 hour prior to GAZYVA, in which case additional intravenous glucocorticoid as premedication is not required.

2.3 Tumor Lysis Syndrome Prophylaxis

Patients with high tumor burden, high circulating absolute lymphocyte counts (greater than 25 x 10⁹/L) or renal impairment are considered at risk of tumor lysis syndrome and should receive prophylaxis. Premedicate with anti-hyperuricemics (e.g., allopurinol or rasburicase) and ensure adequate hydration prior to start of GAZYVA therapy. Continue prophylaxis prior to each subsequent GAZYVA infusion, as needed [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

2.4 Antimicrobial Prophylaxis

Patients with Grade 3 to 4 neutropenia lasting more than one week are strongly recommended to receive antimicrobial prophylaxis until resolution of neutropenia to Grade 1 or 2. Antiviral and antifungal prophylaxis should be considered.

2.5 Treatment Interruption for Toxicity

Consider treatment interruption if patients experience an infection, Grade 3 or 4 cytopenia, or a $\geq$ Grade 2 non-hematologic toxicity.

2.6 Preparation and Administration

Preparation

Prepare the solution for infusion, using aseptic technique, as follows:

- Inspect visually for any particulate matter and discoloration prior to administration.
- Dilute into a 0.9% sodium chloride PVC or non-PVC polyolefin infusion bag. Do not use other diluents such as dextrose (5%).

Chronic Lymphocytic Leukemia

- Preparation of solution for infusion on day 1 (100 mg) and day 2 (900 mg) of Cycle 1:
 - Withdraw 40 mL of GAZYVA solution from the vial.
 - Dilute 4 mL (100 mg) of GAZYVA into a 100 mL 0.9% sodium chloride infusion bag for immediate administration.
 - Dilute the remaining 36 mL (900 mg) into a 250 mL 0.9% sodium chloride infusion bag at the same time for use on day 2 and store at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 24 hours. After allowing the diluted bag to come to room temperature, use immediately.
 - Clearly label each infusion bag.
- Preparation of solution for infusion on day 8 and 15 of Cycle 1 and day 1 Cycles 2–6:
 - Withdraw 40 mL of GAZYVA solution from the vial.
 - Dilute 40 mL (1000 mg) into a 250 mL 0.9% sodium chloride infusion bag.

Follicular Lymphoma

- Preparation of solution for infusion:
 - Withdraw 40 mL of GAZYVA solution from the vial.
 - Dilute 40 mL (1000 mg) into a 250 mL 0.9% sodium chloride infusion bag.
- Mix diluted solution by gentle inversion. Do not shake or freeze.
- For microbiological stability, the diluted GAZYVA infusion solution should be used immediately. Dilute under appropriate aseptic conditions. If not used immediately, the solution may be stored in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 24 hours prior to use.

The product can be administered at a final concentration of 0.4 mg/mL to 4 mg/mL.

Administration for CLL and FL Patients

- Administer as an intravenous infusion only.
- Do not administer as an intravenous push or bolus.
- Do not mix GAZYVA with other drugs.
- No incompatibilities between GAZYVA and polyvinylchloride (PVC) or non-PVC polyolefin bags and administration sets have been observed [*see How Supplied/Storage and Handling (16.1)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

1000 mg/40 mL (25 mg/mL) single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

GAZYVA is contraindicated in patients with known hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis) to obinutuzumab or to any of the excipients, or serum sickness with prior obinutuzumab use [*see Warnings and Precautions Section (5.4)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hepatitis B Virus Reactivation

Hepatitis B virus (HBV) reactivation, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death, can occur in patients treated with anti-CD20 antibodies such as GAZYVA. HBV reactivation has been reported in patients who are hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive and also in patients who are HBsAg negative but are hepatitis B core antibody (anti-HBc) positive. Reactivation has also occurred in patients who appear to have resolved hepatitis B infection (i.e., HBsAg negative, anti-HBc positive, and hepatitis B surface antibody [anti-HBs] positive).

HBV reactivation is defined as an abrupt increase in HBV replication manifesting as a rapid increase in serum HBV DNA level or detection of HBsAg in a person who was previously HBsAg negative and anti-HBc positive. Reactivation of HBV replication is often followed by hepatitis, i.e., increase in transaminase levels and, in severe cases, increase in bilirubin levels, liver failure, and death.

Screen all patients for HBV infection by measuring HBsAg and anti-HBc before initiating treatment with GAZYVA. For patients who show evidence of hepatitis B infection (HBsAg positive [regardless of antibody status] or HBsAg negative but anti-HBc positive), consult physicians with expertise in managing hepatitis B regarding monitoring and consideration for HBV antiviral therapy.

Monitor patients with evidence of current or prior HBV infection for clinical and laboratory signs of hepatitis or HBV reactivation during and for several months following treatment with GAZYVA. HBV reactivation has been reported for other CD20-directed cytolytic antibodies following completion of therapy.

In patients who develop reactivation of HBV while receiving GAZYVA, immediately discontinue GAZYVA and any concomitant chemotherapy and institute appropriate treatment. Resumption of GAZYVA in patients whose HBV reactivation resolves should be discussed with physicians with expertise in managing hepatitis B. Insufficient data exist regarding the safety of resuming GAZYVA in patients who develop HBV reactivation.

5.2 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

JC virus infection resulting in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), which can be fatal, was observed in patients treated with GAZYVA. Consider the diagnosis of PML in any patient presenting with new onset or changes to preexisting neurologic manifestations. Evaluation of PML includes, but is not limited to, consultation with a neurologist, brain MRI, and lumbar puncture. Discontinue GAZYVA therapy and consider discontinuation or reduction of any concomitant chemotherapy or immunosuppressive therapy in patients who develop PML.

5.3 Infusion Reactions

GAZYVA can cause severe and life-threatening infusion reactions. Sixty-five percent of patients with CLL experienced a reaction to the first 1000 mg of GAZYVA infused. Thirty-eight percent of patients with relapsed or refractory NHL and 60% of patients with previously untreated NHL experienced a reaction on Day 1 of GAZYVA infusion. Infusion reactions can also occur with subsequent infusions. Symptoms may include hypotension, tachycardia, dyspnea, and respiratory symptoms (e.g., bronchospasm, larynx and throat irritation, wheezing, laryngeal edema). The most frequently reported symptoms include nausea, fatigue, chest discomfort, dyspnea, dizziness, vomiting, diarrhea, rash, hypertension, hypotension, flushing, headache, pyrexia, and chills [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Premedicate patients with acetaminophen, antihistamine, and a glucocorticoid. Institute medical management (e.g., glucocorticoids, epinephrine, bronchodilators, and/or oxygen) for infusion reactions as needed. Closely monitor patients during the entire infusion. Infusion reactions within 24 hours of receiving GAZYVA have occurred [see *Dosage and Administration* (2)].

For patients with any Grade 4 infusion reactions, including but not limited to anaphylaxis, acute life-threatening respiratory symptoms, or other life-threatening infusion reaction: Stop the GAZYVA infusion. Permanently discontinue GAZYVA therapy.

For patients with Grade 1, 2, or 3 infusion reactions: Interrupt GAZYVA for Grade 3 reactions until resolution of symptoms. Interrupt or reduce the rate of the infusion for Grade 1 or 2 reactions and manage symptoms [see *Dosage and Administration* (2)].

For patients with preexisting cardiac or pulmonary conditions, monitor more frequently throughout the infusion and the post-infusion period since they may be at greater risk of experiencing more severe reactions. Hypotension may occur as part of the GAZYVA infusion reaction. Consider withholding antihypertensive treatments for 12 hours prior to, during each GAZYVA infusion, and for the first hour after administration until blood pressure is stable. For patients at increased risk of hypertensive crisis, consider the benefits versus the risks of withholding their antihypertensive medication as is suggested here.

5.4 Hypersensitivity Reactions Including Serum Sickness

Hypersensitivity reactions have been reported in patients treated with GAZYVA. Signs of immediate-onset hypersensitivity included dyspnea, bronchospasm, hypotension, urticaria and tachycardia. Late-onset hypersensitivity diagnosed as serum sickness has also been reported, with symptoms that include chest pain, diffuse arthralgia and fever. Hypersensitivity reactions may be difficult to clinically distinguish from infusion related reactions. However, hypersensitivity very rarely occurs with the first infusion and, when observed, often occurs after previous exposure. If a hypersensitivity reaction is suspected during or after an infusion, the infusion must be stopped and treatment permanently discontinued. Patients with known hypersensitivity reactions to GAZYVA, including serum sickness, must not be retreated.

5.5 Tumor Lysis Syndrome

Tumor lysis syndrome (TLS), including fatal cases, has been reported in patients receiving GAZYVA. Patients with high tumor burden, high circulating lymphocyte count ($> 25 \times 10^9/L$) or renal impairment are at greater risk for TLS and should receive appropriate tumor lysis prophylaxis with anti-hyperuricemics (e.g., allopurinol or rasburicase) and hydration prior to the infusion of GAZYVA [see *Dosage and Administration* (2.3)].

During the initial days of GAZYVA treatment, monitor the laboratory parameters of patients considered at risk for TLS. For treatment of TLS, correct electrolyte abnormalities, monitor renal function and fluid balance, and administer supportive care, including dialysis as indicated.

5.6 Infections

Fatal and serious bacterial, fungal, and new or reactivated viral infections can occur during and following GAZYVA therapy. When GAZYVA is administered with chemotherapy followed by GAZYVA monotherapy, Grade 3 to 5 infections have been reported in up to 8% of patients during combination therapy, up to 13% of patients during monotherapy, and up to 8% of patients after treatment [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Do not administer GAZYVA to patients with an active infection. Patients with a history of recurring or chronic infections may be at increased risk of infection.

In GALLIUM, more Grade 3 to 5 infections were reported in the recipients of GAZYVA and bendamustine (117/410 patients, 29%), as compared to GAZYVA plus CHOP or CVP (43/281 patients, 15%). More fatal infections were reported in patients treated with GAZYVA and bendamustine (3%), as compared to GAZYVA plus CHOP or CVP (< 1%), including during the monotherapy phase and after completion of treatment.

5.7 Neutropenia

Severe and life threatening neutropenia, including febrile neutropenia, has been reported during treatment with GAZYVA. Monitor patients with Grade 3 to 4 neutropenia frequently with regular laboratory tests until resolution. Anticipate, evaluate, and treat any symptoms or signs of developing infection. Consider administration of granulocyte colony-stimulating factors (GCSF) in patients with Grade 3 or 4 neutropenia.

Neutropenia can also be of late onset (occurring more than 28 days after completion of treatment) and/or prolonged (lasting longer than 28 days).

Consider dose delays in the case of Grade 3 or 4 neutropenia. Patients with severe and long lasting (> 1 week) neutropenia are strongly recommended to receive antimicrobial prophylaxis until resolution of neutropenia to Grade 1 or 2. Consider antiviral and antifungal prophylaxis.

5.8 Thrombocytopenia

Severe and life threatening thrombocytopenia has been reported during treatment with GAZYVA in combination with chemotherapy. Fatal hemorrhagic events have been reported in patients with NHL and CLL treated with GAZYVA in combination with chemotherapy, including during Cycle 1.

Monitor all patients frequently for thrombocytopenia and hemorrhagic events, especially during the first cycle. In patients with Grade 3 or 4 thrombocytopenia, monitor platelet counts more frequently until resolution and consider subsequent dose delays of GAZYVA and chemotherapy or dose reductions of chemotherapy. Transfusion of blood products (i.e., platelet transfusion) may be necessary. Consider withholding concomitant medications, which may increase bleeding risk (platelet inhibitors, anticoagulants), especially during the first cycle.

5.9 Immunization

The safety and efficacy of immunization with live or attenuated viral vaccines during or following GAZYVA therapy have not been studied. Immunization with live virus vaccines is not recommended during treatment and until B-cell recovery.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Hepatitis B virus reactivation [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Progressive multifocal leukoencephalopathy [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Infusion reactions [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Hypersensitivity reactions including serum sickness [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Tumor lysis syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.5)]
- Infections [see *Warnings and Precautions* (5.6)]
- Neutropenia [see *Warnings and Precautions* (5.7)]
- Thrombocytopenia [see *Warnings and Precautions* (5.8)]

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Summary of Clinical Trial Experience in Chronic Lymphocytic Leukemia

The data described in Tables 4-5 below are based on a safety population of 773 previously untreated patients with CLL in the CLL11 study. Patients were treated with chlorambucil alone, GAZYVA in combination with chlorambucil, or rituximab product in combination with chlorambucil. The Stage 1 analysis compared GAZYVA in combination with chlorambucil vs. chlorambucil alone, and Stage 2 compared GAZYVA in combination with chlorambucil vs. rituximab product in combination with chlorambucil. Adverse reactions rates and laboratory abnormalities from the Stage 2 phase are presented below and are consistent with the rates in Stage 1. In addition to the adverse reactions observed in Stage 2, in Stage 1 back pain (5% vs. 2%), anemia (12% vs. 10%) and cough (10% vs. 7%) were observed at a higher incidence in the obinutuzumab treated patients. The incidence of Grade 3 to 4 back pain (< 1% vs. 0%), cough (0% vs. < 1%) and anemia (5% vs. 4%) was similar in both treatment arms. With regard to laboratory abnormalities, in Stage 1 hyperkalemia (33% vs. 18%), creatinine increased (30% vs. 20%) and alkaline phosphatase increased (18% vs. 11%) were observed at a higher incidence in patients treated with obinutuzumab with similar incidences of Grade 3 to 4 abnormalities between the two arms.

Patients received three 1000 mg doses of GAZYVA on the first cycle and a single dose of 1000 mg once every 28 days for 5 additional cycles in combination with chlorambucil (6 cycles of 28 days each in total). In the last 140 patients enrolled, the first dose of GAZYVA was split between day 1 (100 mg) and day 2 (900 mg) [see *Dosage and Administration* (2.1)]. In total, 81% of patients received all 6 cycles (of 28 days each) of GAZYVA-based therapy.

The most common adverse reactions (incidence $\geq 10\%$) observed in patients with CLL in the GAZYVA containing arm were infusion reactions, neutropenia, thrombocytopenia, anemia, pyrexia, cough, nausea, and diarrhea.

The most common Grade 3 to 4 adverse reactions (incidence $\geq 10\%$) observed in patients with CLL in the GAZYVA containing arm were neutropenia, infusion reactions, and thrombocytopenia.

Table 4 Summary of Adverse Reactions Reported in $\geq 5\%$ of Patients with CLL and at Least 2% Greater in the GAZYVA Treated Arm (Stage 2)

Body System Adverse Reactions	GAZYVA + Chlorambucil n = 336		Rituximab product + Chlorambucil n = 321	
	All Grades %	Grades 3 to 4 %	All Grades %	Grades 3 to 4 %
Injury, Poisoning and Procedural Complications				
Infusion Related Reaction	66	20	38	4
Blood and Lymphatic System Disorders^a				
Neutropenia	38	33	32	28
Thrombocytopenia	14	10	7	3
Leukopenia	6	4	2	< 1
General Disorders and Administration Site Conditions				
Pyrexia	9	< 1	7	< 1
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	10	2	8	< 1
Constipation	8	0	5	0
Infections and Infestations				
Nasopharyngitis	6	< 1	3	0
Urinary Tract Infection	5	1	2	< 1

^a Adverse reactions reported under "Blood and lymphatic system disorders" reflect those reported by investigator as clinically significant.

Table 5 Post-Baseline Laboratory Abnormalities by CTCAE Grade in $\geq 5\%$ of Patients with CLL and at Least 2% Greater in the GAZYVA Treated Arm (Stage 2)

Laboratory Abnormalities	GAZYVA + Chlorambucil n = 336		Rituximab product + Chlorambucil n = 321	
	All Grades %	Grades 3 to 4 %	All Grades %	Grades 3 to 4 %
Hematology				
Neutropenia	76	46	69	41
Lymphopenia	80	39	50	16
Leukopenia	84	35	62	16
Thrombocytopenia	48	13	40	8
Anemia	39	10	37	10
Chemistry				
Hypocalcemia	37	3	32	< 1
Hypokalemia	14	1	10	< 1
Hyponatremia	26	7	18	2
AST/SGOT increased	27	2	21	< 1
ALT/SGPT increased	28	2	21	1
Hypoalbuminemia	23	< 1	16	< 1

Summary of Clinical Trial Experience in Non-Hodgkin Lymphoma**GADOLIN**

The GADOLIN study evaluated safety in 392 patients with relapsed or refractory NHL, including FL (81%), small lymphocytic lymphoma and marginal zone lymphoma (a disease for which GAZYVA is not indicated), who did not respond to or progressed within 6 months of treatment with rituximab product or a rituximab product-containing regimen. In the population of patients with FL, the profile of adverse reactions was consistent with the overall NHL population. Patients were treated with either GAZYVA in combination with bendamustine, followed by GAZYVA monotherapy in patients that have not progressed, or with bendamustine alone.

Patients randomized to the GAZYVA + bendamustine arm received three weekly 1000 mg doses of GAZYVA in the first cycle and a single dose of 1000 mg once every 28 days for 5 additional cycles in combination with bendamustine 90 mg/m² on Days 1 and 2 in all 6 cycles. Patient randomized to the bendamustine alone arm received 120 mg/m² on Days 1 and 2. This regimen continued for 6 cycles of 28 days in duration. For patients who did not progress on GAZYVA in combination with bendamustine, a single dose of 1000 mg GAZYVA monotherapy was given every two months until progression or for a maximum of two years. During combination therapy with GAZYVA and bendamustine, 79% of patients received all 6 treatment cycles of GAZYVA and 76% received all 6 treatment cycles of bendamustine compared to 67% of patients in the bendamustine alone arm.

The most common adverse reactions (incidence $\geq 10\%$) observed in GADOLIN in the GAZYVA containing arm were infusion reactions, neutropenia, nausea, fatigue, cough, diarrhea, constipation, pyrexia, thrombocytopenia, vomiting, upper respiratory tract infection, decreased appetite, arthralgia, sinusitis, anemia, asthenia and urinary tract infection.

The most common Grade 3 to 4 adverse reactions (incidence $\geq 10\%$) observed in GADOLIN in the GAZYVA containing arm were neutropenia, thrombocytopenia and infusion reactions.

Table 6 Summary of Adverse Reactions Reported in $\geq 5\%$ of Patients with Relapsed or Refractory NHL and at Least 2% Greater in the GAZYVA plus Bendamustine Followed by GAZYVA Monotherapy Treated Arm (GADOLIN)

Body System Adverse Reactions	GAZYVA + Bendamustine followed by GAZYVA monotherapy n = 194		Bendamustine n = 198	
	All Grades %	Grades 3 to 4 %	All Grades %	Grades 3 to 4 %
Injury, Poisoning and Procedural Complications				
Infusion Related Reaction ^a	69	11	63	6
Blood and Lymphatic System Disorders				
Neutropenia	35	33	28	26
Gastrointestinal Disorders				
Constipation	19	0	16	0
Dyspepsia	5	0	3	0
General Disorders and Administration Site Conditions				
Pyrexia	18	1	14	0
Asthenia	11	1	8	0
Infections and Infestations				
Upper Respiratory Tract Infection	13	2	8	1
Sinusitis	12	1	5	0
Urinary Tract Infection	10	3	6	0
Nasopharyngitis	9	0	4	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Arthralgia	12	0	5	0
Pain in Extremity	9	1	4	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough	26	0	17	0
Nasal Congestion	7	0	2	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Pruritus	9	0	6	0

^a Defined as any related adverse reaction that occurred during or within 24 hours of infusion.

During the monotherapy period with GAZYVA, the most common adverse reactions (incidence $\geq 5\%$) in GADOLIN were cough (15%), upper respiratory tract infections (12%), neutropenia (11%), sinusitis (10%), diarrhea (8%), infusion related reactions (8%), nausea (8%), fatigue (8%), bronchitis (7%), arthralgia (7%), pyrexia (6%), nasopharyngitis (6%), and urinary tract infection (6%). Grade 3 to 4 adverse reactions during the monotherapy period included neutropenia (10%) and, at 1% each, anemia, febrile neutropenia, thrombocytopenia, sepsis, upper respiratory tract infection, and urinary tract infection.

Table 7 Post-Baseline Laboratory Abnormalities by CTCAE Grade in $\geq 5\%$ of Patients with Relapsed or Refractory NHL and at Least 2% Greater in the GAZYVA plus Bendamustine Followed by GAZYVA Monotherapy Treated Arm^a (GADOLIN)

Laboratory Abnormalities	GAZYVA + Bendamustine followed by GAZYVA monotherapy n = 194		Bendamustine n = 198	
	All Grades %	Grades 3 to 4 %	All Grades %	Grades 3 to 4 %
Hematology				
Neutropenia	75	52	77	42
Leukopenia	86	47	88	34
Lymphopenia	99	93	99	85
Chemistry				
Hypocalcemia	38	2	26	2
Hypophosphatemia	41	7	38	7

ALT/SGPT increased	35	1	31	4
Elevated creatinine	87	4	92	2
Creatinine clearance decreased	58	6	61	4

^a Two percent different in either the All Grades or Grade 3 to 4 Lab Abnormalities.

In the monotherapy phase of treatment with GAZYVA, the most frequently reported hematological laboratory abnormalities (incidence $\geq 20\%$) were lymphopenia (80%), leukopenia (63%), low hemoglobin (50%), neutropenia (46%) and thrombocytopenia (35%). The most frequently reported hematological Grade 3 to 4 laboratory abnormalities (incidence $\geq 1\%$) during the monotherapy period were lymphopenia (52%), neutropenia (27%), leukopenia (20%) and thrombocytopenia (4%).

In the monotherapy phase of treatment with GAZYVA, the most frequently reported chemistry laboratory abnormalities (incidence $\geq 20\%$) were elevated creatinine (69%), decreased creatinine clearance (CrCl; 43%), hypophosphatemia (25%), AST/SGOT increased (24%) and ALT/SGPT increased (21%). The most frequently reported chemistry Grade 3 to 4 laboratory abnormalities (incidence $\geq 1\%$) during the monotherapy period were hypophosphatemia (5%), hyponatremia (3%) and decreased CrCl (1%).

GALLIUM

A randomized, open-label multicenter trial (GALLIUM) evaluated the safety of GAZYVA as compared to rituximab product in 1385 patients with previously untreated follicular lymphoma (86%) or marginal zone lymphoma (14%). Patients received chemotherapy (bendamustine, CHOP, or CVP) combined with either GAZYVA (691 patients) or rituximab product (694 patients), followed in responding patients by GAZYVA or rituximab product monotherapy every two months until disease progression or for a maximum of two years. The study excluded patients having an absolute neutrophil count (ANC) $< 1500 / \mu\text{L}$, platelets $< 75,000 / \mu\text{L}$, CrCl $< 40 \text{ mL/min}$ and, unless attributable to lymphoma, hepatic transaminases $> 2.5 \times$ upper limit of normal.

The median age was 60 (range: 23-88), 47% were male, 82% were white, and 97% had an ECOG performance status of 0 or 1. The chemotherapy was bendamustine in 59%, CHOP in 31% and CVP in 10% of patients. Following combination therapy, 624 patients (90%) in the GAZYVA arm and 612 patients (88%) in the rituximab product arm received monotherapy.

Serious adverse reactions occurred in 50% of patients on the GAZYVA arm and 43% of patients on the rituximab product arm. Fatal adverse reactions were reported during treatment in 3% in the GAZYVA arm and 2% in the rituximab product arm, most often from infections in the GAZYVA arm. During treatment and follow-up combined, fatal adverse reactions were reported in 5% of the GAZYVA arm and 4% of the rituximab product arm, with infections and second malignancies being leading causes. In the GAZYVA arm, fatal infections occurred in 2% of patients compared to $< 1\%$ in the rituximab product arm.

During combination therapy, 93% of patients received all treatment cycles in the GAZYVA arm, and 92% received all treatment cycles in the rituximab product arm. Of the responding patients who began monotherapy with GAZYVA or rituximab product, 76% and 73%, respectively, completed the full course. Dose modification due to adverse reactions occurred in 74% of the GAZYVA arm and 63% of the rituximab product arm throughout study treatment, and discontinuation of any study drug due to adverse reactions occurred in 18% and 15%, respectively.

Throughout treatment and follow-up, the most common adverse reactions (incidence $\geq 20\%$) observed at least 2% more in the GAZYVA arm included infusion related reactions, neutropenia, upper respiratory tract infection, cough, constipation and diarrhea (Table 8). Neutropenia, infusion related reactions, febrile neutropenia and thrombocytopenia were the most common Grade 3 to 5 adverse reactions (incidence $\geq 5\%$) observed more frequently in the GAZYVA arm.

Table 8 Common Adverse Reactions ($\geq 10\%$ Incidence and $\geq 2\%$ Greater in the GAZYVA Arm) in Patients with Previously Untreated NHL (GALLIUM)

Body System Adverse Reactions ^{a, b}	GAZYVA + chemotherapy followed by GAZYVA monotherapy n = 691		Rituximab product + chemotherapy followed by rituximab product monotherapy n = 694	
	All Grades %	Grades 3 to 5 %	All Grades %	Grades 3 to 5 %
Injury, Poisoning and Procedural Complications				
Infusion Related Reaction ^c	72	12	60	8
Blood and Lymphatic System Disorders				
Neutropenia ^d	53	49	47	41
Thrombocytopenia ^d	14	7	8	3
Infections and Infestations				
Upper Respiratory Tract Infection	50	3	43	1
Herpesvirus Infection	18	3	14	1
Pneumonia	14	7	12	6
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough	35	< 1	28	< 1
Gastrointestinal Disorders				
Constipation	32	< 1	29	< 1
Diarrhea	30	3	26	2
Nervous System Disorders				
Headache	18	< 1	15	< 1
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Arthralgia	16	0	14	< 1
Psychiatric Disorders				
Insomnia	15	< 1	12	< 1
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased Appetite	14	< 1	12	< 1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Alopecia	13	0	10	< 1
Pruritus	11	< 1	9	0

^a Includes adverse reactions reported throughout study treatment and follow-up.

^b Includes grouped preferred terms.

^c Except where noted, individual events that meet the definition of “infusion related reaction” are excluded from Table 8 above, as they are already included in the group term “Infusion Related Reaction”. The most common individual terms within the group term “Infusion Related Reaction” in decreasing order of frequency are nausea, chills, pyrexia and vomiting.

^d Includes adverse reactions reported as infusion related reactions.

Infusion related reactions are defined as any related adverse reaction that occurred during or within 24 hours of infusion.

Neutropenia includes neutropenia, agranulocytosis, febrile neutropenia, granulocytopenia and neutrophil count decreased; **febrile neutropenia** includes febrile neutropenia, neutropenic infection, neutropenic sepsis, and febrile bone marrow aplasia.

Thrombocytopenia includes thrombocytopenia and platelet count decreased.

Upper respiratory tract infection includes upper respiratory tract congestion, upper respiratory tract inflammation, sinusitis bacterial, upper respiratory tract infection bacterial, pharyngitis streptococcal, sinusitis fungal, upper respiratory fungal infection, acute sinusitis, chronic sinusitis, laryngitis, nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, upper respiratory tract infection, rhinovirus infection, viral pharyngitis, viral rhinitis, viral upper respiratory tract infection.

Herpesvirus infection includes genital herpes, genital herpes zoster, herpes dermatitis, herpes ophthalmic, herpes simplex, herpes simplex pharyngitis, herpes virus infection, herpes zoster, herpes zoster disseminated, herpes zoster infection neurological, herpes zoster oticus, nasal herpes, ophthalmic herpes simplex, ophthalmic herpes zoster, oral herpes, varicella, varicella zoster virus infection.

Pneumonia includes pneumonia bacterial, pneumonia haemophilus, pneumonia pneumococcal, pneumonia fungal, pneumocystis jirovecii infection, pneumocystis jirovecii pneumonia, atypical pneumonia, lung infection, pneumonia, pneumonia aspiration, lung infiltration.

Cough includes cough, productive cough, upper-airway cough syndrome.

Diarrhea includes diarrhea, defecation urgency, frequent bowel movement, gastroenteritis, gastroenteritis viral.

Headache includes cluster headache, headache, sinus headache, tension headache, migraine.

Insomnia includes initial insomnia, insomnia, sleep disorder.

Pruritus includes pruritus and pruritus generalized.

During the monotherapy period, the common adverse reactions (incidence $\geq 10\%$) observed at least 2% more with GAZYVA were upper respiratory tract infection (40%), cough (23%), musculoskeletal pain (20%), neutropenia (19%) and herpesvirus infection (13%).

Table 9 summarizes treatment-emergent laboratory abnormalities during treatment and follow-up. The Grade 3 to 4 abnormalities reported at least 2% more in the GAZYVA arm were lymphopenia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia and hyperuricemia. Patients in the GAZYVA arm, as compared to the rituximab product arm, had higher incidences of Grade 4 neutropenia (38% vs. 30%, respectively), Grade 4 lymphopenia (33% vs. 22%), and Grade 4 leukopenia (17% vs. 12%).

Table 9 Common New or Worsening Laboratory Abnormalities ($\geq 10\%$ Incidence and $\geq 2\%$ Greater in the GAZYVA Arm) in Patients with Previously Untreated NHL (GALLIUM)

Laboratory Abnormalities ^a	GAZYVA+ chemotherapy followed by GAZYVA monotherapy n = 691		Rituximab product + chemotherapy followed by rituximab product monotherapy n = 694	
	All Grades %	Grades 3 to 4 %	All Grades %	Grades 3 to 4 %
Hematology				
Lymphopenia	97	83	95	67
Leukopenia	92	49	89	39
Neutropenia	84	59	76	50
Thrombocytopenia	68	11	50	4
Chemistry				
ALT/SGPT increased	50	3	43	2
AST/SGOT increased	44	1	41	1
Hypophosphatemia	36	5	33	5
Hypoalbuminemia	33	1	25	1
Hypoproteinemia	32	0	30	0
Hypocalcemia	32	1	26	1
Hyperuricemia	28	28	22	22
Hyponatremia	26	4	20	3
Hyperkalemia	23	1	17	1
Hypernatremia	16	< 1	13	0

^a Includes lab abnormalities, reported throughout treatment and follow-up, that were new or worsening, or worsening from baseline unknown.

In the monotherapy phase, new-onset Grade 3 or 4 neutropenia was reported in 21% of patients in the GAZYVA arm (Grade 4, 10%) and 17% of patients in the rituximab product arm (Grade 4, 9%).

Infusion Reactions:

Chronic Lymphocytic Leukemia

The incidence of infusion reactions in the CLL11 study was 65% with the first infusion of GAZYVA. The incidence of Grade 3 or 4 infusion reactions was 20% with 7% of patients discontinuing therapy. The incidence of reactions with subsequent infusions was 3% with the second 1000 mg and < 1% thereafter. No Grade 3 or 4 infusion reactions were reported beyond the first 1000 mg infused.

Of the first 53 patients receiving GAZYVA in CLL11, 47 (89%) experienced an infusion reaction. After this experience, study protocol modifications were made to require pre-medication with a corticosteroid, antihistamine, and acetaminophen. The first dose was also divided into two infusions (100 mg on day 1 and 900 mg on day 2). For the 140 patients for whom these mitigation measures were implemented, 74 patients (53%) experienced a reaction with the first 1000 mg (64 patients on day 1, 3 patients on day 2, and 7 patients on both days) and < 3% thereafter [*see Dosage and Administration (2)*].

Non-Hodgkin Lymphoma

Overall, 69% of patients in the GADOLIN study experienced an infusion reaction (all grades) during treatment with GAZYVA in combination with bendamustine. The incidence of Grade 3 to 4 infusion reactions in GADOLIN was 11%. In Cycle 1, the incidence of infusion reactions (all grades) was 55% in patients receiving GAZYVA in combination with bendamustine with Grade 3 to 4 infusion reactions reported in 9%. In patients receiving GAZYVA in combination with bendamustine, the incidence of infusion reactions was highest on Day 1 (38%), and gradually decreased on Days 2, 8 and 15 (25%, 7% and 4%, respectively).

During Cycle 2, the incidence of infusion reactions was 24% in patients receiving GAZYVA in combination with bendamustine and decreased with subsequent cycles.

During GAZYVA monotherapy in GADOLIN, infusion reactions (all grades) were observed in 8% of patients. No Grade 3 to 4 infusion reactions were reported during GAZYVA monotherapy.

Overall, 2% of patients in GADOLIN experienced an infusion reaction leading to discontinuation of GAZYVA.

In GALLIUM, 72% of patients in the GAZYVA treated arm experienced an infusion reaction (all grades). The incidence of Grade 3 to 4 infusion reactions for these patients was 12%. In Cycle 1, the incidence of infusion reactions (all grades) was 62% in the GAZYVA treated arm with Grade 3 to 4 infusion reactions reported in 10%. The incidence of infusion reactions (all grades) was highest on Day 1 (60%), and decreased on Days 8 and 15 (9% and 6%, respectively).

During Cycle 2, the incidence of infusion reactions (all grades) in the GAZYVA treated arm was 13% and decreased with subsequent cycles.

During GAZYVA monotherapy treatment in GALLIUM, infusion reactions (all grades) were observed in 9% of patients.

Overall, 1% of patients in GALLIUM experienced an infusion reaction leading to discontinuation of GAZYVA.

Neutropenia:

Chronic Lymphocytic Leukemia

The incidence of neutropenia reported as an adverse reaction in CLL11 was 38% in the GAZYVA treated arm and 32% in the rituximab product treated arm, with the incidence of serious adverse reactions being 1% and < 1%, respectively (Table 4). Cases of late-onset neutropenia (occurring 28 days after completion of treatment or later) were 16% in the GAZYVA treated arm and 12% in the rituximab product treated arm.

Non-Hodgkin Lymphoma

The incidence of neutropenia in GADOLIN was higher in the GAZYVA plus bendamustine arm (38%) compared to the arm treated with bendamustine alone (32%). Cases of prolonged neutropenia (3%) and late onset neutropenia (7%) were also reported in the GAZYVA plus bendamustine arm. The incidence of neutropenia was higher during treatment with GAZYVA in combination with bendamustine (31%) compared to the GAZYVA monotherapy treatment phase (12%).

The incidence of neutropenia in GALLIUM was higher in the GAZYVA treated arm (53%) compared to the rituximab product treated arm (47%). Cases of prolonged neutropenia (1%) and late onset neutropenia (4%) were also reported in the GAZYVA treated arm. The incidence of neutropenia was higher during treatment with GAZYVA in combination with chemotherapy (45%) compared to the GAZYVA monotherapy treatment phase (20%).

Infection:

Chronic Lymphocytic Leukemia

The incidence of infections was similar between GAZYVA and rituximab product treated arms. Thirty-eight percent of patients in the GAZYVA treated arm and 37% in the rituximab product treated arm experienced an infection, with Grade 3 to 4 rates being 11% and 13%, respectively. Fatal events were reported in 1% of patients in both arms.

Non-Hodgkin Lymphoma

The incidence of infection in GADOLIN was 66% in the GAZYVA plus bendamustine arm and 56% in the bendamustine arm, with Grade 3 to 4 events reported in 16% and 14%, respectively. Fatal events were reported in 3% of patients in the GAZYVA plus bendamustine arm and 4% in the bendamustine arm.

The incidence of infections in GALLIUM was 82% in the GAZYVA treated arm and 73% in the rituximab product treated arm, with Grade 3 to 4 events reported in 21% and 17%, respectively. In the GAZYVA arm, fatal infections occurred in 2% of patients compared to <1% in the rituximab product arm.

The incidence of Grade 3 to 4 infections in the GAZYVA and rituximab product treated arms was lower in patients receiving GCSF prophylaxis (14%; 16%) compared with patients not receiving GCSF prophylaxis (24%; 18%). The incidence of fatal infections in patients receiving GCSF prophylaxis in the GAZYVA and rituximab product treated arms was 2% and 0%, respectively, and was 2% and < 1% in patients not receiving GCSF prophylaxis.

Thrombocytopenia:

Chronic Lymphocytic Leukemia

The overall incidence of thrombocytopenia reported as an adverse reaction was higher in the GAZYVA treated arm (14%) compared to the rituximab product treated arm (7%), with the incidence of Grade 3 to 4 events being 10% and 3%, respectively (Table 4). The difference in incidences between the treatment arms is driven by events occurring during the first cycle. The incidence of thrombocytopenia (all grades) in the first cycle was 11% in the GAZYVA and 3% in the rituximab product treated arms, with Grade 3 to 4 rates being 8% and 2%, respectively. Four percent of patients in the GAZYVA treated arm experienced acute thrombocytopenia (occurring within 24 hours after the GAZYVA infusion).

The overall incidence of hemorrhagic events and the number of fatal hemorrhagic events were similar between the treatment arms, with 3 in the rituximab product and 4 in the GAZYVA treated arms. However, all fatal hemorrhagic events in patients treated with GAZYVA occurred in Cycle 1.

Non-Hodgkin Lymphoma

The incidence of thrombocytopenia in GADOLIN was lower in the GAZYVA plus bendamustine arm (15%) compared to the arm treated with bendamustine alone (24%). The incidence of hemorrhagic events in GAZYVA plus bendamustine treated patients compared to bendamustine alone was 11% and 10%, respectively. Grade 3 to 4 hemorrhagic events were similar in both treatment arms (5% in the GAZYVA plus bendamustine arm and 3% in the bendamustine arm).

In GALLIUM, thrombocytopenia was reported as an adverse reaction in 14% of the GAZYVA treated arm and 8% of the rituximab product treated arm, with the incidence of Grade 3 to 4 events being 7% and 3% respectively. The difference in incidences between the treatment arms is driven by events occurring during the first cycle. The incidence of thrombocytopenia (all grades) in the first cycle were 9% in the GAZYVA and 3% in the rituximab product treated arms, with Grade 3 to 4 rates being 5% and 1%, respectively. In GALLIUM, both treatment arms had a 12% overall incidence of hemorrhagic events and a < 1% incidence of fatal hemorrhagic events.

Tumor Lysis Syndrome: The incidence of Grade 3 or 4 tumor lysis syndrome in GAZYVA treated patients was 2% in CLL11, 0.5% in GADOLIN and 0.9% in GALLIUM.

Musculoskeletal Disorders:

Chronic Lymphocytic Leukemia

Adverse reactions related to musculoskeletal disorders (all events from the body system), including pain, have been reported in the GAZYVA treated arm with higher incidence than in the rituximab product treated arm (18% vs. 15%).

Non-Hodgkin Lymphoma

In GADOLIN, adverse reactions related to musculoskeletal disorders (all events from the body system), including pain, have been reported in the GAZYVA plus bendamustine treated arm with higher incidence than in the bendamustine alone arm (41% vs. 29%).

In GALLIUM, musculoskeletal disorders were reported in 54% of patients in the GAZYVA treated arm and 49% of patients in the rituximab product treated arm.

Liver Enzyme Elevations: Hepatic enzyme elevations have occurred in CLL patients who received GAZYVA in clinical trials and had normal baseline hepatic enzyme levels (AST, ALT and ALP). The events occurred most frequently within 24–48 hours of the first infusion. In some patients, elevations in liver enzymes were observed concurrently with infusion reactions or tumor lysis syndrome. In the CLL11 study, there was no clinically meaningful difference in overall hepatotoxicity adverse reactions between all arms (4% of patients in the GAZYVA treated arm). Medications commonly used to prevent infusion reactions (e.g., acetaminophen) may also be implicated in these events. Monitor liver function tests during treatment, especially during the first cycle. Consider treatment interruption or discontinuation for hepatotoxicity.

Gastrointestinal Perforation: Cases of gastrointestinal perforation have been reported in patients receiving GAZYVA, mainly in NHL.

Worsening of Pre-existing Cardiac Conditions: Fatal cardiac events have been reported in patients treated with GAZYVA.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to GAZYVA in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

Seven percent (18/271) of patients with CLL tested positive for anti-GAZYVA antibodies at one or more time points in CLL11. No patients developed anti-GAZYVA antibodies during or following

GAZYVA treatment in GADOLIN, while 1 patient (1/564, 0.2%) developed anti-GAZYVA antibodies in GALLIUM. Neutralizing activity of anti-GAZYVA antibodies has not been assessed.

6.3 Postmarketing Safety Information

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of GAZYVA.

- Immune/Autoimmune Events: Serum sickness

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

GAZYVA is likely to cause fetal B-cell depletion based on findings from animal studies and the drug's mechanism of action [*see Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no data with GAZYVA use in pregnant women to inform a drug-associated risk. Monoclonal antibodies are transferred across the placenta. In animal reproduction studies, weekly intravenous administration of obinutuzumab to pregnant cynomolgus monkeys from day 20 of pregnancy until parturition which includes the period of organogenesis at doses with exposures up to 2.4 times the exposure at the clinical dose of 1000 mg monthly produced opportunistic infections and immune complex mediated hypersensitivity reactions. No embryo-toxic or teratogenic effects were observed in the monkeys (*see Data*). Consider the potential risk to the fetus when prescribing GAZYVA to a pregnant woman.

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

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

GAZYVA is likely to cause fetal B-cell depletion (*see Data*). Avoid administering live vaccines to neonates and infants exposed to GAZYVA in utero until B-cell recovery occurs [*see Warnings and Precautions (5.8) and Clinical Pharmacology (12.2)*].

Data

Animal Data

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

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

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of GAZYVA in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. However, low levels of obinutuzumab were present in the milk of lactating cynomolgus monkeys [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. Human IgG is known to be present in human milk. Published data suggest that antibodies in breast milk do not enter the neonatal and child circulations in substantial amounts. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for GAZYVA and any potential adverse effects on the breastfed child from GAZYVA or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of GAZYVA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Chronic Lymphocytic Leukemia

Of 336 patients with previously untreated CLL who received GAZYVA in combination with chlorambucil, 81% were 65 years and older, while 46% were 75 and older. Of the patients 75 years and older, 46% experienced serious adverse reactions and 7% experienced adverse reactions leading to death. Of the patients younger than 75, 33% experienced a serious adverse reaction and 2% an adverse reaction leading to death. No significant differences in efficacy were observed between younger and older patients [see *Clinical Studies (14.1)*].

Non-Hodgkin Lymphoma

Of 194 patients in GADOLIN with relapsed or refractory NHL treated with GAZYVA plus bendamustine, 44% were 65 and over, while 14% were 75 and over. In patients 65 and over, 52% of patients experienced serious adverse reactions and 26% experienced adverse reactions leading to treatment withdrawal while in patients under 65, 28% and 12% experienced serious adverse reactions and adverse reactions leading to treatment withdrawal, respectively. No clinically meaningful differences in efficacy were observed between these patients and younger patients in GADOLIN.

Of the 691 patients in GALLIUM treated with GAZYVA plus chemotherapy as first-line therapy, 33% were 65 and over, while 7% were 75 and over. Of patients 65 and over, 63% experienced serious adverse reactions and 26% experienced adverse reactions leading to treatment withdrawal, while in patients under 65, 43% experienced serious adverse reactions and 13% had an adverse reaction leading to treatment withdrawal. No clinically meaningful differences in efficacy were observed between these patients and younger patients in GALLIUM.

10 OVERDOSAGE

There has been no experience with overdose in human clinical trials. For patients who experience overdose, treatment should consist of immediate interruption or reduction of GAZYVA and supportive therapy.

11 DESCRIPTION

GAZYVA (obinutuzumab) is a humanized anti-CD20 monoclonal antibody of the IgG1 subclass. It recognizes a specific epitope of the CD20 molecule found on B cells. The molecular mass of the antibody is approximately 150 kDa.

GAZYVA is produced by mammalian cell (CHO) suspension culture. GAZYVA was engineered for reduced fucose content as compared to a typical IgG1 produced in CHO cells. GAZYVA is a sterile, clear, colorless to slightly brown, preservative-free liquid concentrate for intravenous administration. GAZYVA is supplied at a concentration of 25 mg/mL in 1000 mg single-dose vials. The product is

formulated in 20 mM L-histidine/L-histidine hydrochloride, 240 mM trehalose, 0.02% poloxamer 188. The pH is 6.0.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Obinutuzumab is a monoclonal antibody that targets the CD20 antigen expressed on the surface of pre-B and mature B lymphocytes. Upon binding to CD20, obinutuzumab mediates B-cell lysis through (1) engagement of immune effector cells, (2) by directly activating intracellular death signaling pathways (direct cell death), and/or (3) activation of the complement cascade. The immune effector cell mechanisms include antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and antibody-dependent cellular phagocytosis.

As an antibody with reduced fucose content, obinutuzumab induces greater ADCC activity than rituximab in vitro using human cancer cell lines. Obinutuzumab also demonstrated an increased ability to induce direct cell death when compared to rituximab. Obinutuzumab binds to FcγRIII using purified proteins with a higher affinity than rituximab. Obinutuzumab and rituximab bind with similar affinity to overlapping epitopes on CD20.

12.2 Pharmacodynamics

In patients with CLL, GAZYVA caused CD19 B-cell depletion (defined as CD19 B cell counts $< 0.07 \times 10^9/L$). Initial CD19 B cell recovery was observed in some patients approximately 9 months after the last GAZYVA dose. At 18 months of follow-up, some patients remain B cell depleted.

Although the depletion of B cells in the peripheral blood is a measurable pharmacodynamic effect, it is not directly correlated with the depletion of B-cells in solid organs or in malignant deposits. B cell depletion has not been shown to be directly correlated to clinical response.

Cardiac Electrophysiology

The potential effects of GAZYVA on the QTc interval have not been studied.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic parameters of obinutuzumab after 100 mg on day 1 and 900 mg on day 2 of Cycle 1, 1000 mg on day 8 and 15 of Cycle 1, and 1000 mg on day 1 of Cycles 2–6 for CLL and after 1000 mg on day 1, 8 and 15 of Cycle 1, 1000 mg on day 1 of Cycles 2–6 or Cycles 2–8, and then 1000 mg every 2 months for up to 2 years for NHL are provided in Table 10. The dosing regimen is within the linear pharmacokinetic behavior of obinutuzumab.

Table 10 Obinutuzumab Measures of Exposure

PK Measure	CLL ^a	Relapsed or refractory FL ^a	First line FL in combination with chemotherapy	
			GAZYVA + Bendamustine ^a	GAZYVA + CHOP or CVP ^b
Cmax, µg/mL	466.3 (35)	553.5 (32)	513.4 (28)	676.4 (30)
Ctrough, µg/mL	192.5 (78)	295 (56)	255 (46)	395 (44)
AUC, µg/mL*day	8701 (51)	11362 (41)	10088 (35)	10723 (37)

Results are presented as geometric mean (% Coefficient of Variation).

^a Induction Cycle 6 of a 28-day cycle;

^b Induction Cycle 8 of a 21-day cycle.

Elimination

The elimination of obinutuzumab is comprised of a linear clearance pathway and a time-dependent non-linear clearance pathway. As GAZYVA treatment progresses, the impact of the time-dependent

pathway diminishes in a manner suggesting target-mediated drug disposition (TMDD) and saturation of the TMDD at the end of the treatment cycle at the proposed clinical dose regimen. The pharmacokinetic properties of obinutuzumab in patients with CLL and NHL are provided in Table 11.

Table 11 Pharmacokinetic Parameters of Obinutuzumab

	CLL	NHL
Distribution		
Volume of Distribution ^a , L	4.1 (20)	4.3 (21)
Elimination		
Terminal Half-life, days	25.5 (48)	35.3 (35)
Clearance, L/day	0.11 (53)	0.08 (41)

Parameters are presented as geometric mean (% Coefficient of Variation).

^a At steady state.

Specific Populations

Age (median [range]: 63 [22, 89] years) and baseline creatinine clearance (CrCL) (median [range] 84 [22, >120] mL/min) did not affect the pharmacokinetics of GAZYVA. In patients with CrCL ≤ 30 mL/min, the pharmacokinetics of GAZYVA was unaffected. GAZYVA has not been studied in patients with hepatic impairment.

The volume of distribution and steady-state clearance increased with body weight; however, the expected change in exposure does not warrant a dose modification.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity or genotoxicity studies have been conducted with obinutuzumab.

No specific studies have been conducted to evaluate potential effects on fertility; however, no adverse effects on male or female reproductive organs were observed in the 26-week repeat-dose toxicity study in cynomolgus monkeys.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Chronic Lymphocytic Leukemia

GAZYVA was evaluated in a three-arm, open-label, active-controlled, randomized, multicenter trial (CLL11; NCT01010061) in 781 patients with previously untreated CD20+ CLL requiring treatment who had coexisting medical conditions or reduced renal function as measured by creatinine clearance (CrCl) < 70 mL/min. Patients with CrCl < 30 mL/min, active infections, positive hepatitis B (HBsAg or anti-HBc positive; patients positive for anti-HBc could be included if hepatitis B viral DNA was not detectable) and hepatitis C serology, or immunization with live virus vaccine within 28 days prior to randomization were excluded from the trial. Patients were treated with chlorambucil control (Arm 1), GAZYVA in combination with chlorambucil (Arm 2), or rituximab product in combination with chlorambucil (Arm 3). The safety and efficacy of GAZYVA was evaluated in a Stage 1 comparison of Arm 1 vs. Arm 2 in 356 patients and a Stage 2 comparison of Arm 2 vs. Arm 3 in 663 patients.

The majority of patients received 1000 mg of GAZYVA on days 1, 8 and 15 of the first cycle, followed by treatment on the first day of 5 subsequent cycles (total of 6 cycles, 28 days each). The first dose of GAZYVA was divided between day 1 (100 mg) and day 2 (900 mg) [see Dosage and

Administration (2.1)], which was implemented in 140 patients. Chlorambucil was given orally at 0.5 mg/kg on day 1 and day 15 of all treatment cycles (1 to 6).

In CLL11, the median age was 73 years, 62% were male, and 95% were Caucasian. Sixty-five percent had a CrCl < 70 mL/min and 76% had multiple coexisting medical conditions. Twenty-two percent of patients were Binet stage A, 42% were stage B, and 36% were stage C. The median estimated CrCl was 62 mL/min. Eighty-one percent of patients treated with GAZYVA in combination with chlorambucil received all 6 cycles compared to 89% of patients in the rituximab product treated arm and 67% in the chlorambucil alone arm.

In the Stage 1 analysis of CLL11, the median progression-free survival (PFS) in the GAZYVA in combination with chlorambucil arm was 27.2 months and 11.2 months in the chlorambucil alone arm (median observation time 22.8 months) as assessed by independent review and is consistent with investigator-assessed PFS. The median overall survival (OS) was not yet reached with a total of 46 deaths: 22 (9%) in the GAZYVA in combination with chlorambucil arm and 24 (20%) in the chlorambucil arm. The hazard ratio for OS was 0.41 (95% CI: 0.23-0.74).

In the Stage 2 analysis of CLL11, the median PFS was 26.7 months in the GAZYVA arm and 14.9 months in the rituximab product arm with a median observation time of 18.7 months (HR: 0.42, 95% CI: 0.33-0.54, p-value < 0.0001). These results were assessed by independent review and are consistent with investigator-assessed PFS. Minimal residual disease (MRD) was evaluated using allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction (ASO-PCR). The cutoff for a negative status was one CLL cell per 10^4 leukocytes in the sample (i.e., an MRD value of $< 10^{-4}$ was considered negative). Among patients who achieved complete response (CR) and complete response with incomplete marrow recovery (CRI; 94 patients in the GAZYVA arm and 34 patients in the rituximab product arm), 18 patients (19%) had negative MRD in the bone marrow in the GAZYVA arm compared to 2 patients (6%) in the rituximab product arm. Out of the patients who achieved CR and CRI, 39 patients (41%) in the GAZYVA arm, and 4 patients (12%) in the rituximab product arm were MRD negative in peripheral blood samples collected at least 3 months after the end of treatment.

Efficacy results are shown in Table 12, and the Kaplan-Meier curves for Stage 1a Overall Survival and Stage 2 PFS are shown in Figures 1 and 2, respectively.

Table 12 Efficacy Results from CLL11

Endpoint	Stage 1 of CLL11		Stage 2 of CLL11	
	GAZYVA + Chlorambucil* n = 238	Chlorambucil n = 118	GAZYVA + Chlorambucil* n = 333	Rituximab product + Chlorambucil n = 330
Median Progression-Free Survival ^a	27.2 months 11.2 months (HR 0.19 [0.14; 0.27], p-value < 0.0001 stratified log-rank test)		26.7 months 14.9 months (HR 0.42 [0.33; 0.54], p-value < 0.0001 stratified log-rank test)	
Overall Response Rate ^b	78.2%	33.1%	79.6%	66.3%
Complete Response	28.2%	0	26.1%	8.8%
Complete Response with Incomplete	2.5%	1.7%	2.1%	1.5%

Marrow Recovery				
Partial Response	45.0%	30.5%	48.6%	54.1%
Nodular Partial Response	2.5%	0.8%	2.7%	1.8%
Median Duration of Response	22.4 months	4.7 months	19.6 months	9.7 months
Overall Survival	HR 0.41 [0.23; 0.74]		Not Yet Mature	

^a As defined by independent review. Investigator-assessed PFS was consistent with data from independent review.

^b Defined as best overall response rate (ORR = CR + CRi + PR + nPR).

* All Stage 1 GClb patients (n = 238) were included in the Stage 2 GClb population (n = 333).

Figure 1

Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in Patients with CLL in CLL11 (Stage 1)

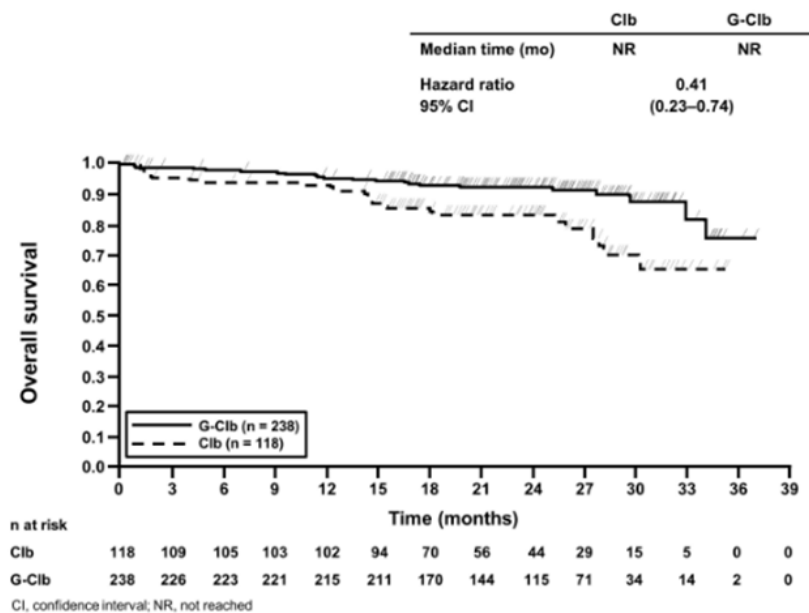
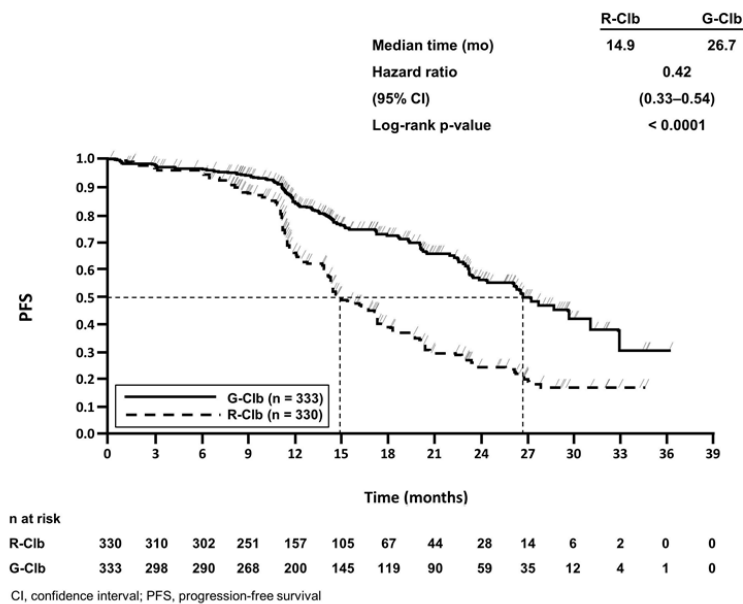


Figure 2

Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival in Patients with CLL in CLL11 (Stage 2)



14.2 Follicular Lymphoma

GADOLIN

GADOLIN (NCT01059630) is an open-label, multicenter, randomized study including 321 patients with follicular lymphoma (FL) who had no response to or have progressed during or within 6 months of rituximab product or a rituximab product -containing regimen. These patients were randomized to receive either bendamustine alone (n = 166) or GAZYVA in combination with bendamustine (n = 155) for 6 cycles, each of 28 days duration. Patients in the GAZYVA plus bendamustine arm who did not have disease progression [patients with a complete response (CR), partial response (PR) or stable disease (SD)] at the end of the 6 cycles continued receiving GAZYVA monotherapy for 2 years. Patients were stratified according to the type of refractoriness to rituximab product (refractory to rituximab product monotherapy versus rituximab product in combination with chemotherapy) and the number of prior therapies (≤ 2 versus > 2).

GAZYVA was given by intravenous infusion as a flat dose of 1000 mg on Days 1, 8 and 15 of Cycle 1, on Day 1 of Cycles 2–6, and then every 2 months until disease progression for up to 2 years. Bendamustine was given intravenously on Days 1 and 2 for all treatment cycles (1–6) at 90 mg/m²/day when given in combination with GAZYVA or 120 mg/m²/day when given alone.

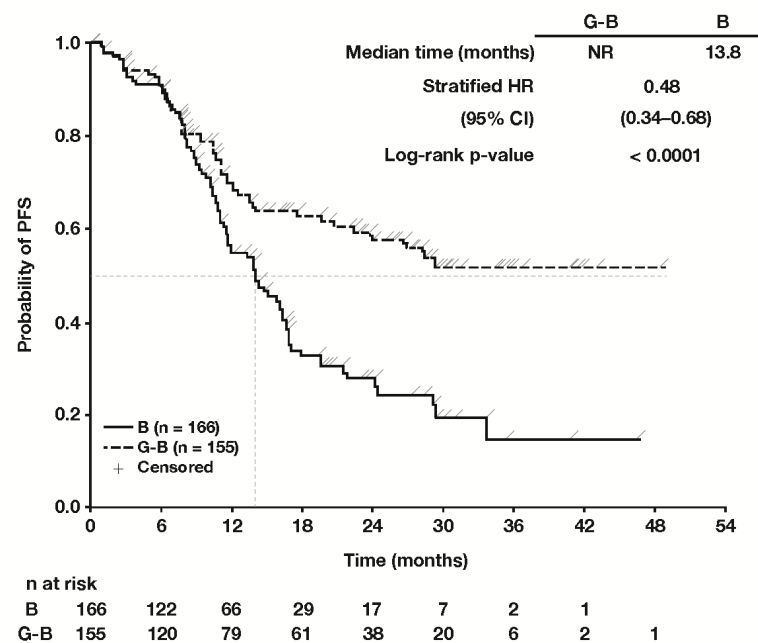
In GADOLIN, patients had a median age of 63 years, 88% were Caucasian, and 56% were male. Thirty-four percent had bulky disease (> 6 cm), 15% had at least one B-symptom at baseline and 95% had an ECOG performance status of 0–1 at baseline. The median time since initial diagnosis was 3 years and the median number of prior therapies was 2 (range 1 to 10). Forty-six percent of patients received 1 prior therapy and 33% of patients received 2 prior therapies. Twenty percent of patients were refractory to prior rituximab product monotherapy, 37% of patients were refractory to prior rituximab product plus chemotherapy induction treatment, and 41% of patients were refractory to rituximab product maintenance treatment received following rituximab product plus chemotherapy induction. Seventy-nine percent of patients were refractory to both rituximab product and an alkylating agent during any prior regimen (double refractory).

The primary objective of the study was to evaluate PFS as determined by an independent review committee (IRC). Median observation time was 21.1 months. The median PFS in the bendamustine arm was 13.8 months. Median PFS was not reached in the GAZYVA plus bendamustine arm (PFS HR = 0.48, 95% CI: 0.34-0.68; stratified log-rank test p-value < 0.0001). The investigator assessed PFS result was consistent with the IRC-assessed PFS. The median investigator-assessed PFS in the bendamustine arm was 13.7 months and the median in the GAZYVA containing arm was 29.2 months (PFS HR = 0.48, 95% CI: 0.35-0.67; stratified log-rank test p-value < 0.0001). Efficacy results are summarized in Table 13. Kaplan-Meier curves for PFS are shown in Figure 3.

An analysis conducted with 24.1 months of median observation time revealed that the median overall survival was not yet reached in either arm. Kaplan-Meier curves for OS are shown in Figure 4.

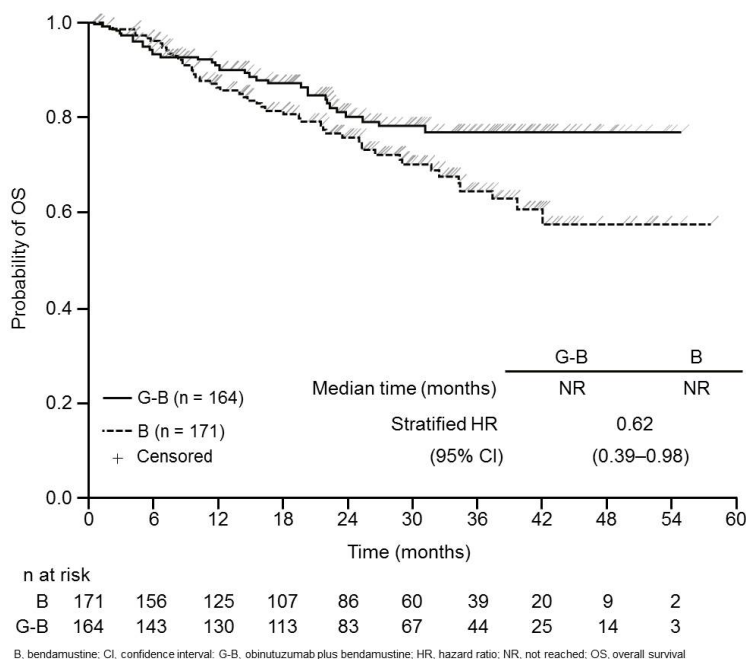
Table 13 Efficacy Results from GADOLIN^{a, b}

Endpoint	GADOLIN	
	GAZYVA + Bendamustine followed by GAZYVA monotherapy n = 155	Bendamustine n = 166
Median Progression-Free Survival (months)	Not Reached (HR = 0.48 [0.34; 0.68], p-value < 0.0001 by stratified log-rank test)	
Best Overall Response ^c	78.7%	74.7%
Complete Response	15.5%	18.7%
Partial Response	63.2%	56.0%
Median duration of response (months)	Not Reached	11.6

^a Based on FL population.^b As defined by independent review.^c Best response of CR/PR within 12 months of study start.**Figure 3****Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival in Patients with FL**

B, bendamustine; CI, confidence interval; G-B, obinutuzumab plus bendamustine; HR, hazard ratio; NR, not reached; PFS, progression-free survival

Figure 4
Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in Patients with FL



GALLIUM

GALLIUM (NCT01332968) is a multicenter, open-label, randomized study including 1202 patients with previously untreated, stage II bulky, III or IV FL. Patients were randomized 1:1 to receive either GAZYVA (n = 601) or rituximab product (n = 601) in combination with chemotherapy (CHOP, CVP, or bendamustine) for 6–8 cycles. Patients were stratified by chemotherapy (selected by each site; all patients at that site received the chosen chemotherapy regimen), FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) risk group and geographic region. Patients with at least PR to combination therapy received monotherapy with GAZYVA (1000 mg) or rituximab product every two months until disease progression or for a maximum of two years. The study excluded patients with follicular lymphoma grade 3b or transformed disease; patients having an ANC < 1500 / μ L, platelets < 75,000 / μ L, or CrCl < 40 mL/min; and patients with hepatic transaminases > 2.5 x upper limit of normal unless attributable to lymphoma.

GAZYVA was given by intravenous infusion as a flat dose of 1000 mg on Days 1, 8 and 15 of cycle 1 and Day 1 of subsequent treatment cycles.

GAZYVA and bendamustine were given in six 28-day cycles. Bendamustine was administered at 90 mg/m²/day on Days 1 and 2 of each cycle, with prednisone 100 mg orally or equivalent on Day 1 of Cycle 1.

GAZYVA and CHOP were given in six 21-day cycles. Subsequently, two additional cycles of GAZYVA were given for a total of 8 GAZYVA cycles. CHOP consisted of cyclophosphamide 750 mg/m² intravenously, doxorubicin 50 mg/m², and vincristine 1.4 mg/m² (maximum dose, 2 mg) on Day 1 and prednisone 100 mg orally on Days 1-5.

GAZYVA and CVP were given in eight 21-day cycles. CVP consisted of cyclophosphamide 750 mg/m² intravenously and vincristine 1.4 mg/m² (maximum dose, 2 mg) on Day 1 and prednisone 100 mg orally on Days 1-5.

Patients had a median age of 59 years, 81% were Caucasian, and 53% were female; 7% had Stage II, 35% had Stage III, and 56% had Stage IV disease, with 44% having bulky disease (≥ 7 cm) overall;

79% had a FLIPI score of > 2 ; and 97% had an ECOG performance status of 0–1. The chemotherapy was bendamustine in 57%, CHOP in 33%, and CVP in 10% of patients.

Efficacy was based on PFS per IRC, with a median observation time of 38 months. Upon interim analysis, the risk of progression or death was significantly reduced in the GAZYVA containing arm compared to the rituximab product containing arm (Table 14). Kaplan-Meier curves for PFS are shown in Figure 5. Overall response and complete remission rates were similar.

Table 14 Efficacy in Previously Untreated Follicular Lymphoma (GALLIUM)

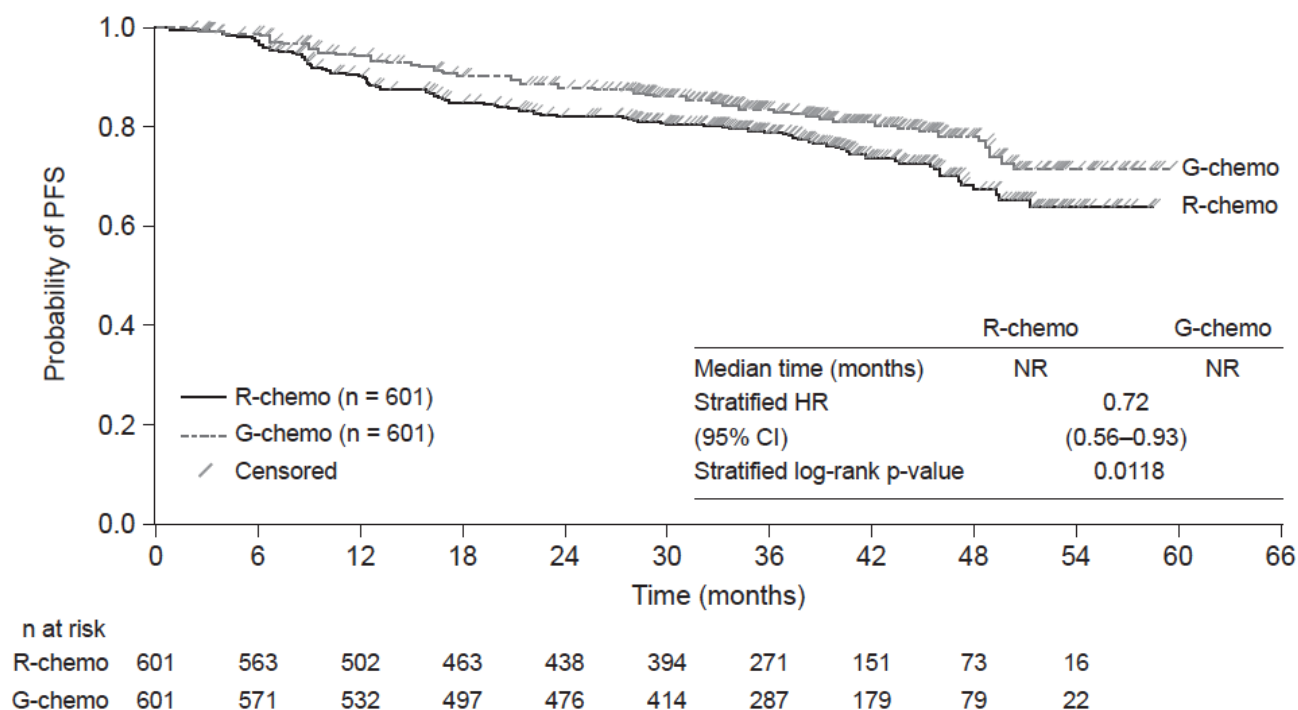
Endpoint per IRC		
	GAZYVA + chemotherapy followed by GAZYVA monotherapy n = 601	Rituximab product + chemotherapy followed by rituximab product monotherapy n = 601
Progression-Free Survival ^a Number of events (%)	108 (18%)	141 (23%)
	HR = 0.72 [95% CI: 0.56, 0.93], p-value = 0.0118 ^b	
Overall Response Rate ^c	91%	88%
Complete Remission Rate ^c	28%	27%

^a Investigator-assessed PFS was consistent with data from independent review.

^b Stratified log-rank test

^c After completion of combination therapy. Assessed by CT without positron emission tomography.

Figure 5

Kaplan-Meier Curves of Progression Free Survival in Patients with Previously Untreated FL

CI, confidence interval; G-chemo, obinutuzumab plus chemotherapy; HR, hazard ratio; NR, not reached; PFS, progression-free survival; R-chemo, rituximab plus chemotherapy

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**16.1 How Supplied/Storage**

GAZYVA 1000 mg/40 mL (25 mg/mL) single-dose vials containing preservative-free solution (NDC 50242-070-01) are stable at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not use beyond expiration date stamped on carton. Protect GAZYVA vials from light. DO NOT FREEZE. DO NOT SHAKE.

For the diluted product, chemical and physical stability have been demonstrated in 0.9% NaCl at concentrations of 0.4 mg/mL to 20 mg/mL for 24 hours at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) followed by 48 hours (including infusion time) at room temperature ($\leq 30^{\circ}\text{C}/86^{\circ}\text{F}$). GAZYVA does not contain antimicrobial preservatives. Therefore, care must be taken to ensure that the solution for infusion is not microbiologically compromised during preparation. The solution for infusion should be used immediately. If not used immediately, the prepared solution may be stored up to 24 hours at 2 to 8°C. No incompatibilities between GAZYVA and polyvinyl chloride or polyolefin infusion materials have been observed in concentration ranges from 0.4 mg/mL to 20.0 mg/mL after dilution of GAZYVA with 0.9% sodium chloride.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients to seek immediate medical attention for any of the following:

- Signs and symptoms of infusion reactions including dizziness, nausea, chills, fever, vomiting, diarrhea, breathing problems, or chest pain [see *Warnings and Precautions* (5.3) and *Adverse Reactions* (6.1)].
- Symptoms of tumor lysis syndrome such as nausea, vomiting, diarrhea, and lethargy [see *Warnings and Precautions* (5.5) and *Adverse Reactions* (6.1)].

- Signs of infections including fever and cough [*see Warnings and Precautions (5.6) and Adverse Reactions (6.1)*].
- Symptoms of hepatitis including worsening fatigue or yellow discoloration of skin or eyes [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- New or changes in neurological symptoms such as confusion, dizziness or loss of balance, difficulty talking or walking, or vision problems [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Advise patients of the need for:

- Periodic monitoring of blood counts [*see Warnings and Precautions (5.7 and 5.8) and Adverse Reactions (6.1)*].
- Avoid vaccinations with live viral vaccines [*see Warnings and Precautions (5.9)*].
- Patients with a history of hepatitis B infection (based on the blood test) should be monitored and sometimes treated for their hepatitis [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Advise pregnant women of potential fetal B-cell depletion [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

GAZYVA[®] (obinutuzumab)

Manufactured by:

Genentech, Inc.

A Member of the Roche Group

South San Francisco, CA 94080-4990

U.S. License No. 1048

GAZYVA is a registered trademark of Genentech, Inc.

© 2017 Genentech, Inc.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Gazyvaro 1,000 mg concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One vial of 40 mL concentrate contains 1,000 mg obinutuzumab, corresponding to a concentration before dilution of 25 mg/mL.

Obinutuzumab is a Type II humanised anti-CD20 monoclonal antibody of the IgG1 subclass derived by humanisation of the parental B-Ly1 mouse antibody and produced in the Chinese Hamster Ovary cell line by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion.

Clear, colourless to slightly brownish liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL)

Gazyvaro in combination with chlorambucil is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and with comorbidities making them unsuitable for full-dose fludarabine based therapy (see section 5.1).

Follicular Lymphoma (FL)

Gazyvaro in combination with chemotherapy, followed by Gazyvaro maintenance therapy in patients achieving a response, is indicated for the treatment of patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. (see section 5.1)

Gazyvaro in combination with bendamustine followed by Gazyvaro maintenance is indicated for the treatment of patients with follicular lymphoma (FL) who did not respond or who progressed during or up to 6 months after treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen.

4.2 Posology and method of administration

Gazyvaro should be administered under the close supervision of an experienced physician and in an environment where full resuscitation facilities are immediately available.

Posology

Prophylaxis and premedication for tumour lysis syndrome (TLS)

Patients with a high tumour burden and/or a high circulating lymphocyte count ($> 25 \times 10^9/L$) and/or renal impairment ($CrCl < 70 \text{ mL/min}$) are considered at risk of TLS and should receive prophylaxis. Prophylaxis should consist of adequate hydration and administration of uricostatics (e.g. *allopurinol*), or suitable alternative treatment such as urate oxidase (e.g. *rasburicase*), starting 12-24 hours prior to start of Gazyvaro infusion as per standard practice (see section 4.4). Patients should continue to receive repeated prophylaxis prior to each subsequent infusion, if deemed appropriate.

Prophylaxis and premedication for infusion related reactions (IRRs)

Premedication to reduce the risk of infusion related reactions is outlined in Table 1 (see also section 4.4). Corticosteroid premedication is recommended for patients with FL and mandatory for CLL patients in the first cycle (see Table 1). Premedication for subsequent infusions and other premedication should be administered as described below.

Hypotension, as a symptom of IRRs, may occur during Gazyvaro intravenous infusions. Therefore, withholding of antihypertensive treatments should be considered for 12 hours prior to and throughout each Gazyvaro infusion and for the first hour after administration (see section 4.4).

Table 1 Premedication to be administered before Gazyvaro infusion to reduce the risk of IRRs in patients with CLL and FL(see section 4.4)

Day of treatment cycle	Patients requiring premedication	Premedication	Administration
Cycle 1: Day 1 for CLL and FL	All patients	Intravenous corticosteroid ^{1,4} (mandatory for CLL, recommended for FL)	Completed at least 1 hour prior to Gazyvaro infusion
		Oral analgesic/anti-pyretic ²	At least 30 minutes before Gazyvaro infusion
		Anti-histaminic medicine ³	
Cycle 1: Day 2 for CLL only	All patients	Intravenous corticosteroid ¹ (mandatory)	Completed at least 1 hour prior to Gazyvaro infusion
		Oral analgesic/anti-pyretic ²	At least 30 minutes before Gazyvaro infusion
		Anti-histaminic medicine ³	
All subsequent infusions for CLL and FL	Patients with no IRR during the previous infusion	Oral analgesic/anti-pyretic ²	At least 30 minutes before Gazyvaro infusion
	Patients with an IRR (Grade 1 or 2) with the previous infusion	Oral analgesic/anti-pyretic ² Anti-histaminic medicine ³	
	Patients with a Grade 3 IRR with the previous infusion OR	Intravenous corticosteroid ^{1,4}	Completed at least 1 hour prior to Gazyvaro infusion
	Patients with lymphocyte counts >25 x 10 ⁹ /L prior to next treatment	Oral analgesic/anti-pyretic ² Anti-histaminic medicine ³	At least 30 minutes before Gazyvaro infusion

¹ 100 mg prednisone/prednisolone or 20 mg dexamethasone or 80 mg methylprednisolone. Hydrocortisone should not be used as it has not been effective in reducing rates of IRR.

² e.g. 1,000 mg acetaminophen/paracetamol

³ e.g. 50 mg diphenhydramine

⁴ If a corticosteroid-containing chemotherapy regimen is administered on the same day as Gazyvaro, the corticosteroid can be administered as an oral medication if given at least 60 minutes prior to Gazyvaro, in which case additional IV corticosteroid as premedication is not required.

Dose

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL, in combination with chlorambucil¹)

For patients with CLL the recommended dose of Gazyvaro in combination with chlorambucil is shown in Table 2.

Cycle 1

The recommended dose of Gazyvaro in combination with chlorambucil is 1,000 mg administered over Day 1 and Day 2, (or Day 1 continued), and on Day 8 and Day 15 of the first 28 day treatment cycle.

Two infusion bags should be prepared for the infusion on Days 1 and 2 (100 mg for Day 1 and 900 mg for Day 2). If the first bag is completed without modifications of the infusion rate or interruptions, the second bag may be administered on the same day (no dose delay necessary, no repetition of premedication), provided that appropriate time, conditions and medical supervision are available

throughout the infusion. If there are any modifications of the infusion rate or interruptions during the first 100 mg the second bag must be administered the following day.

Cycles 2 - 6

The recommended dose of Gazyvaro in combination with chlorambucil is 1,000 mg administered on Day 1 of each cycle.

Table 2 Dose of Gazyvaro to be administered during 6 treatment cycles each of 28 days duration for patients with CLL

Cycle	Day of treatment	Dose of Gazyvaro
Cycle 1	Day 1	100 mg
	Day 2 (or Day 1 continued)	900 mg
	Day 8	1,000 mg
	Day 15	1,000 mg
Cycles 2-6	Day 1	1,000 mg

¹See section 5.1 for information on chlorambucil dose

Duration of treatment

Six treatment cycles, each of 28 day duration.

Delayed or missed doses

If a planned dose of Gazyvaro is missed, it should be administered as soon as possible; do not wait until the next planned dose. The planned treatment interval for Gazyvaro should be maintained between doses.

Follicular lymphoma

For patients with FL, the recommended dose of Gazyvaro in combination with chemotherapy is shown in Table 3.

Patients with previously untreated follicular lymphoma

Induction (in combination with chemotherapy)²

Gazyvaro should be administered with chemotherapy as follows:

- Six 28-day cycles in combination with bendamustine² or,
- Six 21-day cycles in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP), followed by 2 additional cycles of Gazyvaro alone or,
- Eight 21-day cycles in combination with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone/prednisolone/methylprednisolone(CVP).

Maintenance

Patients who achieve a complete or partial response to induction treatment with Gazyvaro in combination with chemotherapy (CHOP or CVP or bendamustine) should continue to receive Gazyvaro 1,000 mg as single agent maintenance therapy once every 2 months for 2 years or until disease progression (whichever occurs first).

Patients with follicular lymphoma who did not respond or who progressed during or up to 6 months after treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen

Induction (in combination with bendamustine²)

Gazyvaro should be administered in six 28-day cycles in combination with bendamustine².

Maintenance

Patients who achieved a complete or partial response to induction treatment (i.e. the initial 6 treatment cycles) with Gazyvaro in combination with bendamustine or have stable disease should continue to receive Gazyvaro 1,000 mg as single agent maintenance therapy once every 2 months for 2 years or until disease progression (whichever occurs first).

Table 3 Follicular lymphoma: Dose of Gazyvaro to be administered during induction treatment, followed by maintenance treatment

Cycle	Day of treatment	Dose of Gazyvaro
Cycle 1	Day 1	1,000 mg
	Day 8	1,000 mg
	Day 15	1,000 mg
Cycles 2–6 or 2–8	Day 1	1,000 mg
Maintenance	Every 2 months for 2 years or until disease progression (whichever occurs first)	1,000 mg

²See section 5.1 for information on bendamustine dose

Duration of treatment

Induction treatment of approximately six months (six treatment cycles of Gazyvaro, each of 28 day duration when combined with bendamustine, or eight treatment cycles of Gazyvaro, each of 21 day duration when combined with CHOP or CVP) followed by maintenance once every 2 months for 2 years or until disease progression (whichever occurs first).

Delayed or missed doses

If a planned dose of Gazyvaro is missed, it should be administered as soon as possible; do not omit it or wait until the next planned dose.

If toxicity occurs before Cycle 1 Day 8 or Cycle 1 Day 15, requiring delay of treatment, these doses should be given after resolution of toxicity. In such instances, all subsequent visits and the start of Cycle 2 will be shifted to accommodate for the delay in Cycle 1.

During maintenance, maintain the original dosing schedule for subsequent doses.

Dose modifications during treatment (all indications)

No dose reductions of Gazyvaro are recommended.

For management of symptomatic adverse events (including IRRs), see paragraph below (Management of IRRs or section 4.4).

Special populations

Elderly

No dose adjustment is required in elderly patients (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is required in patients with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance [CrCl] 30-89 mL/min) (see section 5.2). The safety and efficacy of Gazyvaro has not been established in patients with severe renal impairment (CrCl < 30 mL/min) (see sections 4.8 and 5.2).

Hepatic impairment

The safety and efficacy of Gazyvaro in patients with impaired hepatic function has not been established. No specific dose recommendations can be made.

Paediatric population

The safety and efficacy of Gazyvaro in children and adolescents aged below 18 years has not been established. No data are available.

Method of administration

Gazyvaro is for intravenous use. It should be given as an intravenous infusion through a dedicated line after dilution (see section 6.6). Gazyvaro infusions should not be administered as an intravenous push or bolus.

For instructions on dilution of Gazyvaro before administration, see section 6.6.

Instructions on the rate of infusion are shown in Tables 4-5.

Table 4 Chronic lymphocytic leukaemia: Standard infusion rate in the absence of IRRs/hypersensitivity and recommendations in case an IRR occurred with previous infusion

Cycle	Day of treatment	Rate of infusion The infusion rate may be escalated provided that the patient can tolerate it. For management of IRRs that occur during the infusion, refer to “Management of IRRs”.
Cycle 1	Day 1 (100 mg)	Administer at 25 mg/hr over 4 hours. Do not increase the infusion rate.
	Day 2 (or Day 1 continued) (900 mg)	If no IRR occurred during the previous infusion, administer at 50 mg/hr. The rate of the infusion can be escalated in increments of 50 mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400 mg/hr. If the patient experienced an IRR during the previous infusion, start with administration at 25 mg/hr. The rate of infusion can be escalated in increments up to 50 mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400 mg/hr.
	Day 8 (1,000 mg)	If no IRR occurred during the previous infusion, when the final infusion rate was 100 mg/hr or faster, infusions can be started at a rate of 100 mg/hr and increased by 100 mg/hr increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/hr.
	Day 15 (1,000 mg)	
Cycles 2-6	Day 1 (1,000 mg)	If the patient experienced an IRR during the previous infusion administer at 50 mg/hr. The rate of the infusion can be escalated in increments of 50 mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400 mg/hr.

Table 5 Follicular lymphoma: Standard infusion rate in the absence of IRRs /hypersensitivity and recommendations in case an IRR occurred with previous infusion

Cycle	Day of treatment	Rate of infusion The infusion rate may be escalated provided that the patient can tolerate it. For management of IRRs that occur during the infusion, refer to “Management of IRRs”.
Cycle 1	Day 1 (1,000 mg)	Administer at 50 mg/hr. The rate of infusion can be escalated in 50 mg/hr increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/hr.
	Day 8 (1,000 mg)	If no IRR or if an IRR Grade 1 occurred during the previous infusion when the final infusion rate was 100 mg/hr or faster, infusions can be started at a rate of 100 mg/hr and increased by 100 mg/hr increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/hr.
	Day 15 (1,000 mg)	
Cycles 2–6 or 2–8	Day 1 (1,000 mg)	If the patient experienced an IRR of Grade 2 or higher during the previous infusion administer at 50 mg/hr. The rate of infusion can be escalated in 50 mg/hr increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/hr.
Maintenance	Every 2 months for 2 years or until disease progression (whichever occurs first)	

Management of IRRs (all indications)

Management of IRRs may require temporary interruption, reduction in the rate of infusion, or treatment discontinuations of Gazyvaro as outlined below (see also section 4.4).

- Grade 4 (life threatening): Infusion must be stopped and therapy must be permanently discontinued.
- Grade 3 (severe): Infusion must be temporarily stopped and symptoms treated. Upon resolution of symptoms, the infusion can be restarted at no more than half the previous rate (the rate being used at the time that the IRR occurred) and, if the patient does not experience any IRR symptoms, the infusion rate escalation can resume at the increments and intervals as appropriate for the treatment dose (see Tables 4 and 5). For CLL patients receiving the Day 1 (Cycle 1) dose split over two days, the Day 1 infusion rate may be increased back up to 25 mg/hr after 1 hour, but not increased further.
The infusion must be stopped and therapy permanently discontinued if the patient experiences a second occurrence of a Grade 3 IRR.
- Grade 1-2 (mild to moderate): The infusion rate must be reduced and symptoms treated. Infusion can be continued upon resolution of symptoms and, if the patient does not experience any IRR symptoms, the infusion rate escalation can resume at the increments and intervals as appropriate for the treatment dose (see Tables 4 and 5). For CLL patients receiving the Day 1 (Cycle 1) dose split over the two days, the Day 1 infusion rate may be increased back up to 25 mg/hr after 1 hour, but not increased further.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the trade name and batch number of the administered product should be clearly recorded (or stated) in the patient file.

Based on a subgroup analysis in previously untreated follicular lymphoma, the efficacy in FLIPI low risk (0-1) patients is currently inconclusive (see section 5.1). A therapy choice for these patients should carefully consider the overall safety profile of Gazyvaro plus chemotherapy and the patient-specific situation.

Infusion Related Reactions

The most frequently observed adverse drug reactions (ADRs) in patients receiving Gazyvaro were IRRs, which occurred predominantly during infusion of the first 1,000 mg. IRRs may be related to cytokine release syndrome which has also been reported in Gazyvaro treated patients. In CLL patients who received the combined measures for prevention of IRRs (adequate corticosteroid, oral analgesic/anti-histamine, omission of antihypertensive medicine in the morning of the first infusion, and the Cycle 1 Day 1 dose administered over 2 days) as described in section 4.2, a decreased incidence of IRRs of all Grades was observed. The rates of Grade 3-4 IRRs (which were based on a relatively small number of patients) were similar before and after mitigation measures were implemented. Mitigation measures to reduce IRRs should be followed (see section 4.2). The incidence and severity of infusion related symptoms decreased substantially after the first 1,000 mg was infused, with most patients having no IRRs during subsequent administrations of Gazyvaro (see section 4.8).

In the majority of patients, irrespective of indication, IRRs were mild to moderate and could be managed by the slowing or temporary halting of the first infusion, but severe and life-threatening IRRs requiring symptomatic treatment have also been reported. IRRs may be clinically indistinguishable from immunoglobulin E (IgE) mediated allergic reactions (e.g. anaphylaxis). Patients with a high tumour burden and/or high circulating lymphocyte count in CLL [$> 25 \times 10^9/L$] may be at increased risk of severe IRRs. Patients with renal impairment ($CrCl < 50$ mL/min) and patients with both Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) > 6 and $CrCl < 70$ mL/min are more at risk of IRRs, including severe IRRs (see section 4.8). For management of IRRs see section 4.2 Posology and method of administration.

Patients must not receive further Gazyvaro infusions if they experience:

- acute life-threatening respiratory symptoms,
- a Grade 4 (i.e. life threatening) IRR or,
- a second occurrence of a Grade 3 (prolonged/recurrent) IRR (after resuming the first infusion or during a subsequent infusion).

Patients who have pre-existing cardiac or pulmonary conditions should be monitored carefully throughout the infusion and the post-infusion period. Hypotension may occur during Gazyvaro intravenous infusions. Therefore, withholding of antihypertensive treatments should be considered for 12 hours prior to and throughout each Gazyvaro infusion and for the first hour after administration. Patients at acute risk of hypertensive crisis should be evaluated for the benefits and risks of withholding their anti-hypertensive medicine.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions with immediate (e.g. anaphylaxis) and delayed onset (e.g. serum sickness) have been reported in patients treated with Gazyvaro. Hypersensitivity may be difficult to clinically distinguish from infusion related reactions. Hypersensitivity symptoms can occur after previous

exposure and very rarely with the first infusion. If a hypersensitivity reaction is suspected during or after an infusion, the infusion must be stopped and treatment permanently discontinued. Patients with known hypersensitivity to obinutuzumab must not be treated (see section 4.3).

Tumour lysis syndrome (TLS)

Tumour lysis syndrome (TLS) has been reported with Gazyvaro. Patients who are considered to be at risk of TLS (e.g. patients with a high tumour burden and/or a high circulating lymphocyte count [$> 25 \times 10^9/L$] and/or renal impairment [$CrCl < 70 \text{ mL/min}$]) should receive prophylaxis. Prophylaxis should consist of adequate hydration and administration of uricostatics (e.g. allopurinol), or a suitable alternative such as a urate oxidase (e.g. rasburicase) starting 12-24 hours prior to the infusion of Gazyvaro as per standard practice (see section 4.2). All patients considered at risk should be carefully monitored during the initial days of treatment with a special focus on renal function, potassium, and uric acid values. Any additional guidelines according to standard practice should be followed. For treatment of TLS, correct electrolyte abnormalities, monitor renal function and fluid balance, and administer supportive care, including dialysis as indicated.

Neutropenia

Severe and life-threatening neutropenia including febrile neutropenia has been reported during treatment with Gazyvaro. Patients who experience neutropenia should be closely monitored with regular laboratory tests until resolution. If treatment is necessary it should be administered in accordance with local guidelines and the administration of granulocyte-colony stimulating factors (G-CSF) should be considered. Any signs of concomitant infection should be treated as appropriate. Dose delays should be considered in case of severe or life-threatening neutropenia. It is strongly recommended that patients with severe neutropenia lasting more than 1 week receive antimicrobial prophylaxis throughout the treatment period until resolution to Grade 1 or 2. Antiviral and antifungal prophylaxis should also be considered (see section 4.2). Late onset neutropenia (occurring >28 days after the end of treatment) or prolonged neutropenia (lasting more than 28 days after treatment has been completed/stopped) may occur. Patients with renal impairment ($CrCl < 50 \text{ mL/min}$) are more at risk of neutropenia (see section 4.8).

Thrombocytopenia

Severe and life-threatening thrombocytopenia including acute thrombocytopenia (occurring within 24 hours after the infusion) has been observed during treatment with Gazyvaro. Patients with renal impairment ($CrCl < 50 \text{ mL/min}$) are more at risk of thrombocytopenia (see section 4.8). Fatal haemorrhagic events have also been reported in Cycle 1 in patients treated with Gazyvaro. A clear relationship between thrombocytopenia and haemorrhagic events has not been established.

Patients should be closely monitored for thrombocytopenia, especially during the first cycle; regular laboratory tests should be performed until the event resolves, and dose delays should be considered in case of severe or life-threatening thrombocytopenia. Transfusion of blood products (i.e. platelet transfusion) according to institutional practice is at the discretion of the treating physician. Use of any concomitant therapies which could possibly worsen thrombocytopenia-related events, such as platelet inhibitors and anticoagulants, should also be taken into consideration, especially during the first cycle.

Worsening of pre-existing cardiac conditions

In patients with underlying cardiac disease, arrhythmias (such as atrial fibrillation and tachyarrhythmia), angina pectoris, acute coronary syndrome, myocardial infarction and heart failure have occurred when treated with Gazyvaro (see section 4.8). These events may occur as part of an IRR and can be fatal. Therefore patients with a history of cardiac disease should be monitored closely. In addition these patients should be hydrated with caution in order to prevent a potential fluid overload.

Infections

Gazyvaro should not be administered in the presence of an active infection and caution should be exercised when considering the use of Gazyvaro in patients with a history of recurring or chronic infections. Serious bacterial, fungal, and new or reactivated viral infections can occur during and following the completion of Gazyvaro therapy. Fatal infections have been reported.

Patients (CLL) with both CIRS > 6 and CrCl < 70 mL/min are more at risk of infections, including severe infections (see section 4.8). In the follicular lymphoma studies, a high incidence of infections was observed in all phases of the studies, including follow-up, with the highest incidence seen in the maintenance phase. During the follow-up phase, Grade 3-5 infections are observed more in patients who received Gazyvaro plus bendamustine in the induction phase.

Hepatitis B reactivation

Hepatitis B virus (HBV) reactivation, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure and death, can occur in patients treated with anti-CD20 antibodies including Gazyvaro (see section 4.8). HBV screening should be performed in all patients before initiation of treatment with Gazyvaro. At a minimum this should include hepatitis B surface antigen (HBsAg) status and hepatitis B core antibody (HBcAb) status. These can be complemented with other appropriate markers as per local guidelines. Patients with active hepatitis B disease should not be treated with Gazyvaro. Patients with positive hepatitis B serology should consult liver disease experts before start of treatment and should be monitored and managed following local medical standards to prevent hepatitis reactivation.

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) has been reported in patients treated with Gazyvaro (see section 4.8). The diagnosis of PML should be considered in any patient presenting with new-onset or changes to pre-existing neurologic manifestations. The symptoms of PML are nonspecific and can vary depending on the affected region of the brain. Motor symptoms with corticospinal tract findings (e.g. muscular weakness, paralysis and sensory disturbances), sensory abnormalities, cerebellar symptoms, and visual field defects are common. Some signs/symptoms regarded as “cortical” (e.g. aphasia or visual-spatial disorientation) may occur. Evaluation of PML includes, but is not limited to, consultation with a neurologist, brain magnetic resonance imaging (MRI), and lumbar puncture (cerebrospinal fluid testing for John Cunningham viral DNA). Therapy with Gazyvaro should be withheld during the investigation of potential PML and permanently discontinued in case of confirmed PML. Discontinuation or reduction of any concomitant chemotherapy or immunosuppressive therapy should also be considered. The patient should be referred to a neurologist for the evaluation and treatment of PML.

Immunisation

The safety of immunisation with live or attenuated viral vaccines following Gazyvaro therapy has not been studied and vaccination with live virus vaccines is not recommended during treatment and until B-cell recovery.

Exposure in utero to obinutuzumab and vaccination of infants with live virus vaccines

Due to the potential depletion of B-cells in infants of mothers who have been exposed to Gazyvaro during pregnancy, infants should be monitored for B-cell depletion and vaccinations with live virus vaccines should be postponed until the infant's B-cell count has recovered. The safety and timing of vaccination should be discussed with the infant's physician (see section 4.6).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal drug-drug interaction studies have been performed, although limited drug-drug interaction sub-studies have been undertaken for Gazyvaro with bendamustine, CHOP, fludarabine and cyclophosphamide (FC), and chlorambucil.

A risk for interactions with other concomitantly used medicinal products cannot be excluded.

Pharmacokinetic interactions

Obinutuzumab is not a substrate, inhibitor, or inducer of cytochrome P450 (CYP450), uridine diphosphate glucuronyltransferase (UGT) enzymes and transporters such as P-glycoprotein. Therefore, no pharmacokinetic interaction is expected with drugs known to be metabolised by these enzyme systems.

Co-administration with Gazyvaro had no effect on the pharmacokinetics of bendamustine, FC, chlorambucil or the individual components of CHOP. In addition, there were no apparent effects of bendamustine, FC, chlorambucil or CHOP on the pharmacokinetics of Gazyvaro.

Pharmacodynamic interactions

Vaccination with live virus vaccines is not recommended during treatment and until B-cell recovery because of the immunosuppressive effect of obinutuzumab (see section 4.4).

The combination of obinutuzumab with chlorambucil, bendamustine, CHOP or CVP may increase the risk of neutropenia (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential must use effective contraception during and for 18 months after treatment with Gazyvaro.

Pregnancy

A reproduction study in cynomolgus monkeys showed no evidence of embryofoetal toxicity or teratogenic effects but resulted in a complete depletion of B-lymphocytes in offspring. B-cell counts returned to normal levels in the offspring, and immunologic function was restored within 6 months of birth. Serum concentrations of obinutuzumab in offspring were similar to those in the mothers on day 28 post-partum, whereas concentrations in milk on the same day were very low, suggesting that obinutuzumab crosses the placenta (see section 5.3). There are no data from the use of obinutuzumab in pregnant women. Gazyvaro should not be administered to pregnant women unless the possible benefit outweighs the potential risk.

In case of exposure during pregnancy, depletion of B-cells may be expected in infants due to the pharmacological properties of the product. Postponing vaccination with live vaccines should be considered for infants born to mothers who have been exposed to Gazyvaro during pregnancy until the infant's B-cell levels are within normal ranges (see section 4.4).

Breast-feeding

Animal studies have shown secretion of obinutuzumab in breast milk (see section 5.3).

Since human immunoglobulin G (IgG) is secreted in human milk and the potential for absorption and harm to the infant is unknown, women should be advised to discontinue breast-feeding during Gazyvaro therapy and for 18 months after the last dose of Gazyvaro.

Fertility

No specific studies in animals have been performed to evaluate the effect of obinutuzumab on fertility. No adverse effects on male and female reproductive organs were observed in repeat-dose toxicity studies in cynomolgus monkeys (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Gazyvaro has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. IRRs are very common during the first infusion of Gazyvaro, and patients experiencing infusion related symptoms should be advised not to drive or use machines until symptoms abate.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The adverse drug reactions (ADRs) described in this section were identified during induction, maintenance and follow up for indolent Non-Hodgkin lymphoma (iNHL) including FL; treatment and follow up for CLL in the three pivotal clinical studies:

- BO21004/CLL11 (N=781): Patients with previously untreated CLL
- BO21223/GALLIUM (N=1390): Patients with previously untreated iNHL (86% of the patients had FL)
- GAO4753g/GADOLIN (N=392): Patients with iNHL (81% of the patients had FL) who had no response to or who progressed during or up to 6 months after treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen.

These trials investigated Gazyvaro in combination with chlorambucil for CLL and with bendamustine, CHOP or CVP followed by Gazyvaro maintenance therapy for iNHL. The studies BO21223/GALLIUM and GAO4753g/GADOLIN enrolled patients with iNHL including FL. Therefore, in order to provide the most comprehensive safety information, the analysis of ADRs presented in the following has been performed on the entire study population (i.e. iNHL).

Table 6 summarises the ADRs of the pivotal studies (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM GAO4753g/GADOLIN) that occurred at a higher incidence (difference of $\geq 2\%$) compared to the relevant comparator arm in at least one pivotal study in:

- Patients with CLL receiving Gazyvaro plus chlorambucil compared with chlorambucil alone or rituximab plus chlorambucil (study BO21004/CLL11)
- Patients with previously untreated iNHL receiving Gazyvaro plus chemotherapy (bendamustine, CHOP, CVP) followed by Gazyvaro maintenance in patients achieving a response, compared to rituximab plus chemotherapy followed by rituximab maintenance in patients achieving a response (study BO21223/GALLIUM)
- Patients with iNHL who had no response to or who progressed during or up to 6 months after treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen receiving Gazyvaro plus bendamustine, followed by Gazyvaro maintenance in some patients, compared to bendamustine alone (study GAO4753g/GADOLIN)

The incidences presented in Table 6 (all grades and Grades 3-5) are the highest incidence of that ADR reported from any of the three studies.

Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) and very rare ($< 1/10,000$). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Tabulated list of adverse reactions

Table 6 Summary of ADRs reported with a higher incidence (difference of $\geq 2\%$ versus the comparator arm) in patients[#] receiving Gazyvaro + chemotherapy*

Frequency	All Grades Gazyvaro + chemotherapy* (CLL, iNHL) followed by Gazyvaro maintenance (iNHL)	Grades 3-5 [†] Gazyvaro + chemotherapy* (CLL, iNHL) followed by Gazyvaro maintenance (iNHL)
Infections and infestations		
Very common	Upper respiratory tract infection, sinusitis [§] , urinary tract infection, pneumonia [§] , herpes zoster [§]	
Common	Oral herpes, rhinitis, pharyngitis, lung infection, influenza nasopharyngitis	Urinary tract infection, pneumonia, lung infection, upper respiratory tract infection, sinusitis, herpes zoster
Uncommon		Nasopharyngitis, rhinitis, influenza, oral herpes
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Common	Squamous cell carcinoma of skin	Squamous cell carcinoma of skin
Blood and lymphatic system disorders		
Very common	Neutropenia [§] , thrombocytopenia, anaemia, leukopenia	Neutropenia, thrombocytopenia
Common	Lymph node pain	Anaemia, leukopenia
Metabolism and nutrition disorders		
Common	Tumour lysis syndrome, hyperuricaemia, hypokalaemia	Tumour lysis syndrome, hypokalaemia
Uncommon		Hyperuricaemia
Nervous system disorders		
Very common	Headache	
Uncommon		Headache
Psychiatric disorders		
Very common	Insomnia	
Common	Depression, anxiety	
Uncommon		Insomnia, depression, anxiety
Eye disorders		
Common	Ocular hyperaemia	
Cardiac disorders		
Common	Atrial fibrillation, cardiac failure	Atrial fibrillation, cardiac failure,
Vascular disorders		
Common	Hypertension	Hypertension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Very common	Cough [§]	
Common	Nasal congestion, rhinorrhoea, oropharyngeal pain	
Uncommon		Cough, oropharyngeal pain
Gastrointestinal disorders		
Very common	Diarrhoea, constipation [§]	
Common	Dyspepsia, colitis, haemorrhoids	Diarrhoea, colitis
Uncommon		Constipation, haemorrhoids
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Very common	Alopecia, pruritus	
Common	Night sweats, eczema	
Uncommon		Pruritus, night sweats

Frequency	All Grades Gazyvaro + chemotherapy* (CLL, iNHL) followed by Gazyvaro maintenance (iNHL)	Grades 3-5 [†] Gazyvaro + chemotherapy* (CLL, iNHL) followed by Gazyvaro maintenance (iNHL)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Very common	Arthralgia [§] , back pain	
Common	Musculoskeletal chest pain, pain in extremity, bone pain	Pain in extremity
Uncommon		Arthralgia, back pain, musculoskeletal chest pain, bone pain
Renal and Urinary Disorders		
Common	Dysuria, urinary incontinence	
Uncommon		Dysuria, urinary incontinence
General disorders and administration site conditions		
Very common	Pyrexia, Asthenia	
Common	Chest pain	Pyrexia, asthenia
Uncommon		Chest pain
Investigations		
Common	White blood cell count decreased, neutrophil count decreased, weight increased	White blood cell count decreased, neutrophil count decreased
Injury, poisoning and procedural complications		
Very common	IRRs	IRRs

[#]with a higher incidence (difference of $\geq 2\%$ between the treatment arms). Only the highest frequency observed in the trials is reported (based on studies BO21004/previously untreated CLL, BO21223/previously untreated advanced iNHL and GAO4753g/rituximab refractory iNHL)

[†]No Grade 5 adverse reactions have been observed with a difference of $\geq 2\%$ between the treatment arms

* Chemotherapy: Chlorambucil in CLL; bendamustine, CHOP, CVP in iNHL including FL

[§] observed also during maintenance treatment with at least 2% higher incidence in Gazyvaro arm (BO21223)

In study GAO4753g/GADOLIN, patients in the bendamustine arm received 6 months of induction treatment only, whereas after the induction period, patients in the Gazyvaro plus bendamustine arm continued with Gazyvaro maintenance treatment.

During the maintenance period in study GAO4753g/GADOLIN, the most common adverse reactions were cough (15%), upper respiratory infections (12%), neutropenia (11%), sinusitis (10%), diarrhoea (8%), IRRs (8%), nausea (8%), fatigue (8%), bronchitis (7%), arthralgia (7%), pyrexia (6%), nasopharyngitis (6%), and urinary tract infections (6%). The most common Grade 3-5 adverse reactions were neutropenia (10%), and anaemia, febrile neutropenia, thrombocytopenia, sepsis, upper respiratory tract infection, and urinary tract infection (all at 1%).

The profile of adverse reactions in patients with FL was consistent with the overall iNHL population in both studies.

Description of selected adverse reactions

The incidences presented in the following sections if referring to iNHL are the highest incidence of that ADR reported from either pivotal study (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

Infusion related reactions

Most frequently reported ($\geq 5\%$) symptoms associated with an IRR were nausea, vomiting, diarrhoea, headache, dizziness, fatigue, chills, pyrexia, hypotension, flushing, hypertension, tachycardia, dyspnoea, and chest discomfort. Respiratory symptoms such as bronchospasm, larynx and throat irritation, wheezing, laryngeal oedema and cardiac symptoms such as atrial fibrillation have also been reported (see section 4.4).

Chronic Lymphocytic Leukaemia

The incidence of IRRs was higher in the Gazyvaro plus chlorambucil arm compared to the rituximab plus chlorambucil arm. The incidence of IRRs was 65% with the infusion of the first 1,000 mg of Gazyvaro (20% of patients experiencing a Grade 3-4 IRR). Overall, 7% of patients experienced an IRR leading to discontinuation of Gazyvaro. The incidence of IRRs with subsequent infusions was 3% with the second 1,000 mg dose and 1% thereafter. No Grade 3-5 IRRs were reported beyond the first 1,000 mg infusions of Cycle 1.

In patients who received the recommended measures for prevention of IRRs as described in section 4.2, a decreased incidence of IRRs of all Grades was observed. The rates of Grade 3-4 IRRs (which occurred in relatively few patients) were similar before and after mitigation measures were implemented.

Indolent Non-Hodgkin Lymphoma including Follicular Lymphoma

Grade 3-4 IRRs occurred in 12% of patients. In Cycle 1, the overall incidence of IRRs was higher in patients receiving Gazyvaro plus chemotherapy compared to patients in the comparator arm. In patients receiving Gazyvaro plus chemotherapy, the incidence of IRRs was highest on Day 1 and gradually decreased with subsequent infusions. This decreasing trend continued during maintenance therapy with Gazyvaro alone. Beyond Cycle 1 the incidence of IRRs in subsequent infusions was comparable between the Gazyvaro and the relevant comparator arms. Overall, 3% of patients experienced an infusion related reaction leading to discontinuation of Gazyvaro.

Neutropenia and infections

Chronic Lymphocytic Leukaemia

The incidence of neutropenia was higher in the Gazyvaro plus chlorambucil arm (41%) compared to the rituximab plus chlorambucil arm with the neutropenia resolving spontaneously or with use of granulocyte-colony stimulating factors. The incidence of infection was 38% in the Gazyvaro plus chlorambucil arm and 37% in the rituximab plus chlorambucil arm (with Grade 3-5 events reported in 12% and 14%, respectively and fatal events reported in < 1% in both treatment arms). Cases of prolonged neutropenia (2% in the Gazyvaro plus chlorambucil arm and 4% in the rituximab plus chlorambucil arm) and late onset neutropenia (16% in the Gazyvaro plus chlorambucil arm and 12% in the rituximab plus chlorambucil arm) were also reported (see section 4.4).

Indolent Non-Hodgkin Lymphoma including Follicular Lymphoma

In the Gazyvaro plus chemotherapy arm, the incidence of Grade 1-4 neutropenia (50%) was higher relative to the comparator arm with an increased risk during the induction period. The incidence of prolonged neutropenia and late onset neutropenia was 3% and 7%, respectively. The incidence of infection was 81% in the Gazyvaro plus chemotherapy arm (with Grade 3-5 events reported in 22% of patients and fatal events reported in 3% of patients). Patients who received G-CSF prophylaxis had a lower rate of Grade 3-5 infections (see section 4.4).

Thrombocytopenia and haemorrhagic events

Chronic Lymphocytic Leukaemia

The incidence of thrombocytopenia was higher in the Gazyvaro plus chlorambucil arm (15%) compared to the rituximab plus chlorambucil arm especially during the first cycle. Four percent of patients treated with Gazyvaro plus chlorambucil experienced acute thrombocytopenia (occurring within 24 hours after the Gazyvaro infusion) (see section 4.4). The overall incidence of haemorrhagic events was similar in the Gazyvaro treated arm and in the rituximab treated arm. The number of fatal haemorrhagic events was balanced between the treatment arms; however, all of the events in patients treated with Gazyvaro were reported in Cycle 1. A clear relationship between thrombocytopenia and haemorrhagic events has not been established.

Indolent Non-Hodgkin Lymphoma including Follicular Lymphoma

The incidence of thrombocytopenia was 14%. Thrombocytopenia occurred more frequently in Cycle 1 in the Gazyvaro plus chemotherapy arm. Thrombocytopenia occurring during or 24 hours from end of

infusion (acute thrombocytopenia) was more frequently observed in patients in the Gazyvaro plus chemotherapy arm than in the comparator arm. The incidence of haemorrhagic events was similar across all treatment arms. Haemorrhagic events and Grade 3-5 haemorrhagic events occurred in 12% and 5% of patients, respectively. While fatal haemorrhagic events occurred in less than 1% of patients; none of the fatal adverse events occurred in Cycle 1.

Special populations

Elderly

Chronic Lymphocytic Leukaemia

In the pivotal BO21004/CLL11 study, 46% (156 out of 336) of patients with CLL treated with Gazyvaro plus chlorambucil were 75 years or older (median age was 74 years). These patients experienced more serious adverse events and adverse events leading to death than those patients < 75 years of age.

Indolent Non Hodgkin Lymphoma including Follicular Lymphoma

In the pivotal studies (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) in iNHL, patients 65 years or older experienced more serious adverse events and adverse events leading to withdrawal or death than patients < 65 years of age.

Renal impairment

Chronic Lymphocytic Leukaemia

In the pivotal BO21004/CLL11 study, 27% (90 out of 336) of patients treated with Gazyvaro plus chlorambucil had moderate renal impairment ($\text{CrCl} < 50 \text{ mL/min}$). These patients experienced more serious adverse events and adverse events leading to death than patients with a $\text{CrCl} \geq 50 \text{ mL/min}$ (see section 4.2, 4.4 and 5.2). Patients with a $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ were excluded from the study (see section 5.1).

Indolent Non Hodgkin Lymphoma including Follicular Lymphoma

In the pivotal studies (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) in iNHL, 5% (35 out of 698) and 8% (15 out of 194) of patients treated with Gazyvaro, respectively, had moderate renal impairment ($\text{CrCl} < 50 \text{ mL/min}$). These patients experienced more serious adverse events, adverse events leading to death and adverse events leading to treatment withdrawal than patients with a $\text{CrCl} \geq 50 \text{ mL/min}$ (see section 4.2 and 5.2). Patients with a $\text{CrCl} < 40 \text{ mL/min}$ were excluded from the studies (see section 5.1).

Additional safety information from clinical studies experience

Progressive multifocal leukoencephalopathy

PML has been reported in patients treated with Gazyvaro (see section 4.4).

Hepatitis B reactivation

Cases of hepatitis B reactivation have been reported in patients treated with Gazyvaro (see section 4.4).

Gastro-Intestinal Perforation

Cases of gastro-intestinal perforation have been reported in patients receiving Gazyvaro, mainly in iNHL. In the pivotal studies in iNHL up to 1% of patients experienced gastrointestinal perforation.

Worsening of pre-existing cardiac conditions

Cases of arrhythmias (such as atrial fibrillation and tachyarrhythmia), angina pectoris, acute coronary syndrome, myocardial infarction and heart failure have occurred when treated with Gazyvaro (see section 4.4). These events may occur as part of an IRR and can be fatal.

Laboratory abnormalities

Transient elevation in liver enzymes (aspartate aminotransferase [AST], alanine aminotransferase [ALT], alkaline phosphatase) has been observed shortly after the first infusion of Gazyvaro.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

No experience with overdose is available from human clinical studies. In clinical studies with Gazyvaro, doses ranging from 50 mg up to and including 2,000 mg per infusion have been administered. The incidence and intensity of adverse reactions reported in these studies did not appear to be dose dependent.

Patients who experience overdose should have immediate interruption or reduction of their infusion and be closely supervised. Consideration should be given to the need for regular monitoring of blood cell count and for increased risk of infections while patients are B-cell depleted.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies, ATC code: L01XC15

Mechanism of action

Obinutuzumab is a recombinant monoclonal humanised and glycoengineered Type II anti-CD20 antibody of the IgG1 isotype. It specifically targets the extracellular loop of the CD20 transmembrane antigen on the surface of non-malignant and malignant pre-B and mature B-lymphocytes, but not on haematopoietic stem cells, pro-B-cells, normal plasma cells or other normal tissue. Glycoengineering of the Fc part of obinutuzumab results in higher affinity for FcγRIII receptors on immune effector cells such as natural killer (NK) cells, macrophages and monocytes as compared to non-glycoengineered antibodies.

In nonclinical studies, obinutuzumab induces direct cell death and mediates antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and antibody dependent cellular phagocytosis (ADCP) through recruitment of FcγRIII positive immune effector cells. In addition, *in vivo*, obinutuzumab mediates a low degree of complement dependent cytotoxicity (CDC). Compared to Type I antibodies, obinutuzumab, a Type II antibody, is characterised by an enhanced direct cell death induction with a concomitant reduction in CDC at an equivalent dose. Obinutuzumab, as a glycoengineered antibody, is characterised by enhanced ADCC and ADCP compared to non-glycoengineered antibodies at an equivalent dose. In animal models obinutuzumab mediates potent B-cell depletion and antitumour efficacy.

In the pivotal clinical study BO21004/CLL11, 91% (40 out of 44) of evaluable patients treated with Gazyvaro were B-cell depleted (defined as CD19+ B-cell counts $< 0.07 \times 10^9/L$) at the end of treatment period and remained depleted during the first 6 months of follow up. Recovery of B-cells was observed within 12-18 months of follow up in 35% (14 out of 40) of patients without progressive disease and 13% (5 out of 40) with progressive disease.

Clinical efficacy and safety

Chronic Lymphocytic Leukaemia

A Phase III international, multicentre, open label, randomised, two-stage, three-arm clinical study (BO21004/CLL11) investigating the efficacy and safety of Gazyvaro plus chlorambucil (GClb) compared to rituximab plus chlorambucil (RCIb) or chlorambucil (Clb) alone was conducted in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia with comorbidities.

Prior to enrolment, patients had to have documented CD20+ CLL, and one or both of the following measures of coexisting medical conditions: comorbidity score (CIRS) of greater than 6 or reduced renal function as measured by CrCl < 70 mL/min. Patients with inadequate liver function (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade 3 liver function tests (AST, ALT > 5 x ULN for > 2 weeks; bilirubin > 3 x ULN) and renal function (CrCl < 30 mL/min) were excluded. Patients with one or more individual organ/system impairment score of 4 as assessed by the CIRS definition, excluding eyes, ears, nose, throat and larynx organ system, were excluded.

A total of 781 patients were randomised 2:2:1 to receive Gazyvaro plus chlorambucil, rituximab plus chlorambucil or chlorambucil alone. Stage 1a compared Gazyvaro plus chlorambucil to chlorambucil alone in 356 patients and Stage 2 compared Gazyvaro plus chlorambucil to rituximab plus chlorambucil in 663 patients. Efficacy results are summarised in Table 7 and in Figures 1-3.

In the majority of patients, Gazyvaro was given intravenously as a 1,000 mg initial dose administered on Day 1, Day 8 and Day 15 of the first treatment cycle. In order to reduce the rate of infusion related reactions in patients, an amendment was implemented and 140 patients received the first Gazyvaro dose administered over 2 days (Day 1 [100 mg] and Day 2 [900 mg]) (see section 4.2 and 4.4). For each subsequent treatment cycle (Cycles 2 to 6), patients received Gazyvaro 1,000 mg on Day 1 only. Chlorambucil was given orally at 0.5 mg/kg body weight on Day 1 and Day 15 of all treatment cycles (1 to 6).

The demographics data and baseline characteristics were well balanced between the treatment arms. The majority of patients were Caucasian (95%) and male (61%). The median age was 73 years, with 44% being 75 years or older. At baseline, 22% of patients had Binet Stage A, 42% had Binet Stage B and 36% had Binet Stage C.

The median comorbidity score was 8 and 76% of the patients enrolled had a comorbidity score above 6. The median estimated CrCl was 62 mL/min and 66% of all patients had a CrCl < 70 mL/min. Forty-two percent of patients enrolled had both a CrCl < 70 mL/min and a comorbidity score of > 6. Thirty-four percent of patients were enrolled on comorbidity score alone, and 23% of patients were enrolled with only impaired renal function.

The most frequently reported coexisting medical conditions (using a cut off of 30% or higher), in the MedDRA body systems are: Vascular disorders (73%), Cardiac disorders (46%), Gastrointestinal disorders (38%), Metabolism and nutrition disorders (40%), Renal and urinary disorders (38%), Musculoskeletal and connective tissue disorders (33%).

Table 7 Summary of efficacy from BO21004/CLL11 study

	Stage 1a		Stage 2	
	Chlorambucil N=118	Gazyvaro + chlorambucil N= 238	Rituximab + chlorambucil N= 330	Gazyvaro + chlorambucil N= 333
	22.8 months median observation time		18.7 months median observation time	
Primary endpoint				
<i>Investigator-assessed PFS (PFS-INV)^a</i>				
Number (%) of patients with event	96 (81.4%)	93 (39.1%)	199 (60.3%)	104 (31.2%)
Median time to event (months)	11.1	26.7	15.2	26.7
Hazard ratio (95% CI)	0.18 [0.13; 0.24]		0.39 [0.31; 0.49]	
p-value (Log-Rank test, stratified ^b)	< 0.0001		< 0.0001	
Key secondary endpoints				
<i>IRC-assessed PFS (PFS-IRC)^a</i>				
Number (%) of patients with event	90 (76.3%)	89 (37.4%)	183 (55.5%)	103 (30.9%)
Median time to event (months)	11.2	27.2	14.9	26.7
Hazard ratio (95% CI)	0.19 [0.14; 0.27]		0.42 [0.33; 0.54]	
p-value (Log-Rank test, stratified ^b)	< 0.0001		< 0.0001	
<i>End of treatment response rate</i>				
No. of patients included in the analysis	118	238	329	333
Responders (%)	37 (31.4%)	184 (77.3%)	214 (65.0%)	261 (78.4%)
Non-responders (%)	81 (68.6%)	54 (22.7%)	115 (35.0%)	72 (21.6%)
Difference in response rate, (95% CI)	45.95 [35.6; 56.3]		13.33 [6.4; 20.3]	
p-value (Chi-squared Test)	< 0.0001		0.0001	
No. of complete responders ^c (%)	0 (0.0%)	53 (22.3%)	23 (7.0%)	69 (20.7%)
<i>Molecular remission at end of treatment^d</i>				
No. of patients included in the analysis	90	168	244	239
MRD negative ^e (%)	0 (0%)	45 (26.8%)	6 (2.5%)	61 (25.5%)
MRD positive ^f (%)	90 (100%)	123 (73.2%)	238 (97.5%)	178 (74.5%)
Difference in MRD rates, (95% CI)	26.79 [19.5; 34.1]		23.06 [17.0; 29.1]	
<i>Event free survival</i>				
No. (%) of patients with event	103 (87.3%)	104 (43.7%)	208 (63.0 %)	118 (35.4 %)
Median time to event (months)	10.8	26.1	14.3	26.1
Hazard ratio (95% CI)	0.19 [0.14; 0.25]		0.43 [0.34; 0.54]	
p-value (Log-Rank test, stratified ^b)	< 0.0001		< 0.0001	

	Stage 1a		Stage 2	
	Chlorambucil N=118	Gazyvaro + chlorambucil N= 238	Rituximab + chlorambucil N= 330	Gazyvaro + chlorambucil N= 333
	22.8 months median observation time		18.7 months median observation time	
<i>Time to new anti-leukaemic therapy</i>				
No. (%) of patients with event	65 (55.1%)	51 (21.4%)	86 (26.1%)	55 (16.5%)
Median time to event (months)	14.8	-	30.8	-
Hazard ratio (95% CI)	0.24 [0.16; 0.35]		0.59 [0.42; 0.82]	
p-value (Log-Rank test, stratified ^b)	< 0.0001		< 0.0018	
<i>Overall survival</i>				
No. (%) of patients with event	24 (20.3%)	22 (9.2%)	41 (12.4%)	28 (8.4%)
Median time to event (months)	NR	NR	NR**	NR**
Hazard ratio (95% CI)	0.41 [0.23; 0.74]		0.66 [0.41; 1.06] **	
p-value (Log-Rank test, stratified ^b)	0.0022		0.0849**	

IRC: Independent Review Committee; PFS: progression-free survival; HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Intervals, MRD: Minimal Residual Disease

^a Defined as the time from randomisation to the first occurrence of progression, relapse or death from any cause as assessed by the investigator

^b stratified by Binet stage at baseline

^c Includes 11 patients in the GClb arm with a complete response with incomplete marrow recovery

^d Blood and bone marrow combined

^e MRD negativity is defined as a result below 0.0001

^f Includes MRD positive patients and patients who progressed or died before the end of treatment

NR = Not reached

** Data not yet mature

Overall survival (OS) for Stage 1a is presented in Figure 2. OS for Stage 2 will continue to be followed and is not yet mature. Results of the progression free survival (PFS) subgroup analysis (i.e. sex, age, Binet stages, CrCl, CIRS score, beta2-microglobulin, IGVH status, chromosomal abnormalities, lymphocyte count at baseline) were consistent with the results seen in the overall Intent-to-Treat population. The risk of disease progression or death was reduced in the GClb arm compared to the RClb arm and Clb arm in all subgroups except in the subgroup of patients with deletion 17p. In the small subgroup of patients with deletion 17p, only a positive trend was observed compared to Clb (HR=0.42, p=0.0892); no benefit was observed compared to RClb. For subgroups, reduction of the risk of disease progression or death ranged from 92% to 58% for GClb versus Clb and 72% to 29% for GClb versus RClb.

Figure 1 Kaplan-Meier curve of Investigator assessed PFS from Stage 1a in patients with CLL (Study BO21004/CLL11)

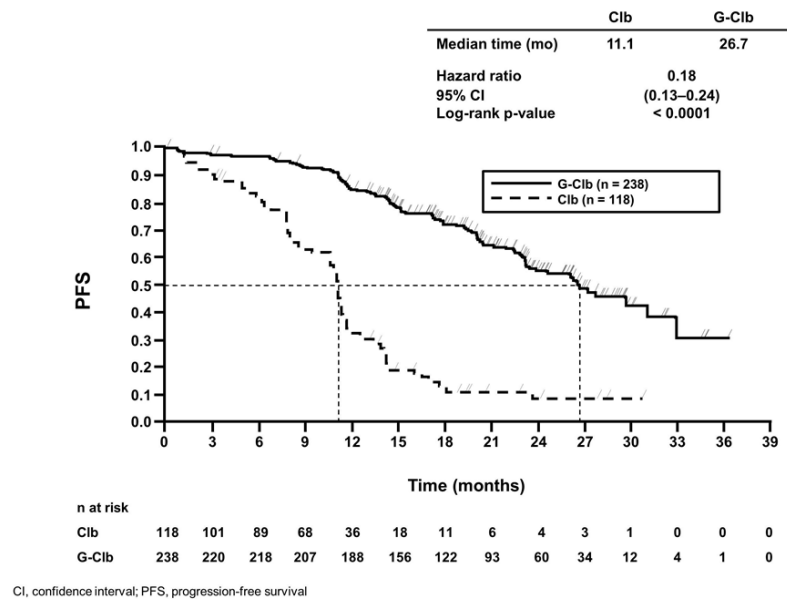


Figure 2 Kaplan-Meier curve of OS from Stage 1a in patients with CLL (Study BO21004/CLL11)

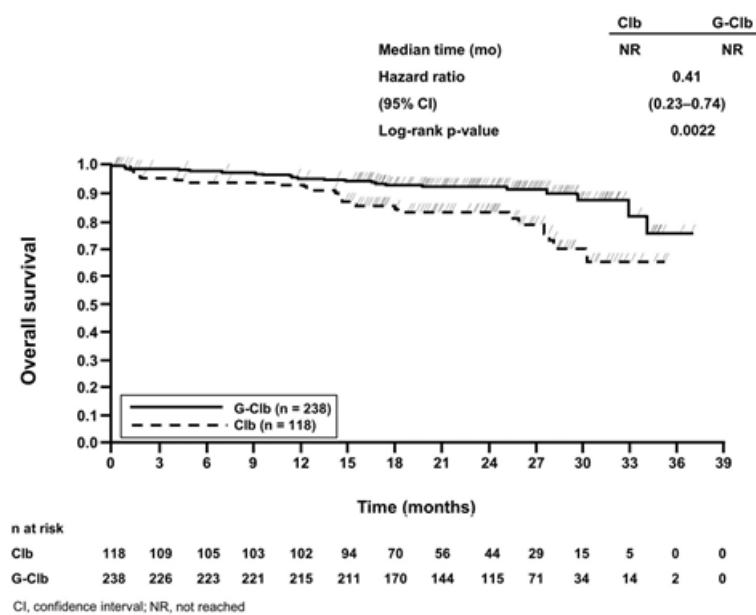
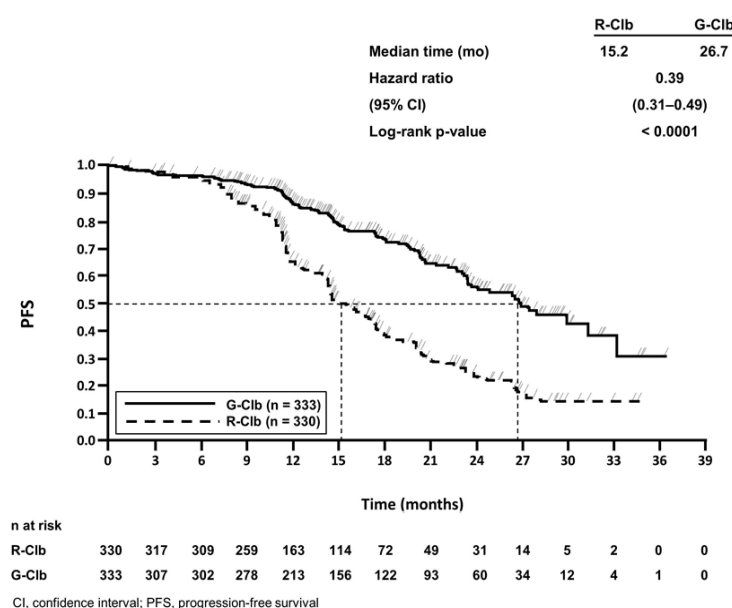


Figure 3 Kaplan-Meier curve of investigator assessed PFS from Stage 2 in patients with CLL (Study BO21004/CLL11)



Quality of life

In the QLQC30 and QLQ-CLL-16 questionnaires conducted during the treatment period, no substantial difference in any of the subscales was observed. Data during follow up, especially for the chlorambucil alone arm, is limited. However, no notable differences in quality of life during follow up have been identified to date.

Health-related quality of life assessments, specific to fatigue through treatment period, show no statistically significant difference suggesting that the addition of Gazyvaro to a chlorambucil regimen does not increase the experience of fatigue for patients.

Follicular lymphoma

Previously untreated follicular lymphoma (study BO21223/GALLIUM)

In a phase III, open label, multicentre, randomised clinical study (BO21223/GALLIUM), 1202 patients with previously untreated Grade 1-3a advanced (stage II bulky disease, stage III/IV) FL were evaluated. Patients with FL Grade 3b were excluded from the study. Patients were randomised to 1:1 to receive either Gazyvaro (n=601 patients) or rituximab (n=601 patients) in combination with chemotherapy (bendamustine, CHOP or CVP), followed by Gazyvaro or rituximab maintenance in patients achieving a complete or partial response.

Gazyvaro was given by intravenous infusion as a dose of 1,000 mg on Days 1, 8 and 15 of Cycle 1, on Day 1 of subsequent cycles. In total, six cycles of Gazyvaro (every 28 days) were given in combination with six cycles of bendamustine, and a total of eight cycles of Gazyvaro (every 21 days) were given in combination with six cycles of CHOP or eight cycles of CVP. Gazyvaro was administered prior to chemotherapy. Bendamustine was given intravenously on Days 1 and 2 for all treatment cycles (Cycles 1-6) at 90 mg/m²/day when given in combination with Gazyvaro. Standard dosing of CHOP and CVP was given. Following Cycles 6-8, in combination with chemotherapy, responding patients received Gazyvaro maintenance therapy every 2 months until disease progression or for up to 2 years.

The demographic data and baseline characteristics of the patient population were well balanced between the treatment arms; median age was 59 years, 81% were Caucasian, 53% were female, 79% had a FLIPI score of ≥ 2 and 7% had Stage II (bulky), 35% had Stage III and 57% had Stage IV disease, 44% had bulky disease (> 7 cm), 34% had at least one B-symptom at baseline and 97% had an

ECOG performance status of 0-1 at baseline. Fifty-seven percent received bendamustine, 33% received CHOP, and 10% received CVP chemotherapy.

Efficacy results for patients with previously untreated FL are summarised in Table 8. Kaplan-Meier curves for progression-free survival (PFS) are shown in Figure 4.

Table 8 Summary of efficacy in patients with previously untreated FL from BO21223/GALLIUM study

	Rituximab + Chemotherapy followed by rituximab maintenance N=601	Gazyvaro +Chemotherapy followed by Gazyvaro maintenance N=601
	Median observation time 34 months	Median observation time 35 months
Primary Endpoint		
Investigator-assessed PFS[§] (PFS-INV)		
Number (%) of patients with event	144 (24.0%)	101 (16.8%)
HR [95% CI]	0.66 [0.51, 0.85]	
p-value (Log-Rank test, stratified*)	0.0012	
3 year PFS estimate [95% CI]	73.3 [68.8, 77.2]	80.0 [75.9, 83.6]
Key Endpoints		
IRC-assessed PFS (PFS-IRC)		
Number (%) of patients with event	125 (20.8%)	93 (15.5%)
HR [95% CI]	0.71 [0.54, 0.93]	
p-value (Log-Rank test, stratified*)	0.0138	
Time to next anti-lymphoma therapy[#]		
Number (%) of patients with event	111 (18.5%)	80 (13.3%)
HR [95% CI]	0.68 [0.51, 0.91]	
p-value (Log-Rank test, stratified*)	0.0094	
Overall Survival[#]		
No. (%) of patients with event	46 (7.7%)	35 (5.8%)
HR [95% CI]	0.75 [0.49, 1.17] [¶]	
p-value (Log-Rank test, stratified*)	0.21 [¶]	

	Rituximab + Chemotherapy followed by rituximab maintenance N=601	Gazyvaro + Chemotherapy followed by Gazyvaro maintenance N=601
Overall Response Rate** at End of Induction[‡] (INV-assessed, CT)[#]		
Responders (%) (CR, PR)	522 (86.9%)	532 (88.5%)
Difference in response rate (%) [95% CI]	1.7% [-2.1%, 5.5%]	
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel test)	0.33	
Complete Response (CR)	143 (23.8%)	117 (19.5%)
Partial Response (PR)	379 (63.1%)	415 (69.1%)

IRC: Independent Review Committee; PFS: progression-free survival; HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Interval

* Stratification factors were chemotherapy regimen, FLIPI risk group for follicular lymphoma, geographic region

§ Significance level at this efficacy interim analysis: 0.012

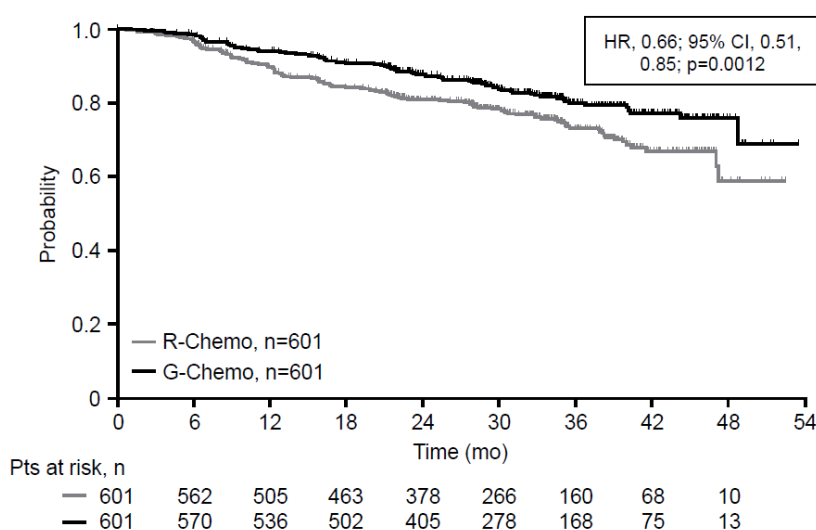
¶ Data Not Yet Mature. Median was not reached at time of analysis

not adjusted for multiplicity

** Assessed as per modified Cheson 2007 criteria

‡ End of Induction = end of induction phase, does not include monotherapy maintenance

Figure 4 Kaplan-Meier curve of INV-assessed progression-free survival in patients with previously untreated FL (Study BO21223/GALLIUM)



R-Chemo: Rituximab plus chemotherapy, G-Chemo: Gazyvaro plus chemotherapy, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

Results of subgroup analyses

Results of subgroup analyses (not adjusted for multiplicity) were, in general, consistent with the results seen in the FL population, supporting the robustness of the overall result. The subgroups evaluated included IPI, FLIPI, Bulky Disease, B Symptoms at baseline, Ann Arbor Stage and ECOG at baseline. In patients with FLIPI score 0-1 (low risk), no difference between Gazyvaro plus chemotherapy and rituximab plus chemotherapy was observed (INV-assessed PFS HR 1.17 (95%CI 0.63;2.19, 40 PFS events). This subgroup comprised 21% (253/1202) of the FL ITT population and experienced 16.3% (40/245) of the PFS events. In addition, exploratory subgroup analyses of PFS across chemotherapy regimens (bendamustine, CHOP and CVP) were consistent with the results seen in the Gazyvaro plus chemotherapy population. The observed HRs by chemotherapy subgroup were as follows; CHOP (n=398): HR 0.77 (95% CI: 0.50, 1.20), CVP (n=118): HR 0.63 (95% CI: 0.32, 1.21), and bendamustine (n=686): HR 0.61 (95% CI: 0.43, 0.86).

Patient Reported Outcomes

Based on the FACT-Lym questionnaire collected during treatment and follow-up phases, patients in both treatment arms experienced clinically meaningful improvements in lymphoma-related symptoms as defined by a ≥ 3 point increase from baseline in the Lymphoma subscale, a ≥ 6 point increase from baseline in the FACT Lym TOI and a ≥ 7 point increase from baseline in the FACT Lym Total score. EQ-5D utility scores were similar at baseline, during treatment and follow-up. No meaningful differences were seen between the arms in HRQOL or health status measures. Due to the open label design the patient reported outcomes should be interpreted with caution.

Patients with follicular lymphoma who did not respond or who progressed during or up to 6 months after treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen (study GAO4753g/GADOLIN).

In a phase III, open label, multicentre, randomised clinical study (GAO4753g/GADOLIN), 396 patients with iNHL who had no response during treatment or who progressed within 6 months following the last dose of rituximab or a rituximab-containing regimen (including rituximab monotherapy as part of induction or maintenance treatment) were evaluated. Patients were randomised 1:1 to receive either bendamustine (B) alone (n = 202) or Gazyvaro in combination with bendamustine (G+B) (n = 194) for 6 cycles, each of 28 days duration. Patients in the G+B arm who did not have disease progression (i.e. patients with a complete response (CR), partial response (PR) or stable disease (SD)) at the end of induction continued receiving Gazyvaro maintenance once every two months for two years or until disease progression (whichever occurred first). Patients were stratified according to region, iNHL subtype (follicular versus non-follicular), rituximab-refractory type (whether refractory to prior rituximab monotherapy or rituximab in combination with chemotherapy) and the number of prior therapies (≤ 2 versus > 2).

The demographic data and baseline characteristics were well balanced between the treatment arms (median age 63 years, the majority were Caucasian [88%] and male [58%]). The majority of patients had follicular lymphoma (81%). The median time from initial diagnosis was 3 years and the median number of prior therapies was 2 (range 1 to 10); 44% of patients had received 1 prior therapy and 34% of patients had received 2 prior therapies.

Gazyvaro was given by intravenous infusion as a dose of 1,000 mg on Days 1, 8 and 15 of Cycle 1, on Day 1 of Cycles 2-6, and in patients who did not have disease progression, once every two months for two years or until disease progression (whichever occurs first). Bendamustine was given intravenously on Days 1 and 2 for all treatment cycles (Cycles 1-6) at 90 mg/m²/day when given in combination with Gazyvaro or 120 mg/m²/day when given alone. In patients treated with G+ B, 79.4% received all six treatment cycles compared to 66.7% of patients in the B arm.

The primary analysis based on independent Review Committee (IRC) assessment demonstrated a statistically significant - 45% reduction in the risk of disease progression or death, in patients with iNHL receiving G+B followed by Gazyvaro maintenance, compared with patients receiving bendamustine alone. The reduction in the risk of disease progression or death seen in the iNHL population is driven by the subset of patients with FL.

The majority of the patients in study GAO4753g had FL (81.1%). Efficacy results in the FL population are shown in Table 9. 11.6% of the patients had marginal zone lymphoma (MZL) and 7.1% had small lymphocytic lymphoma (SLL).

Table 9 Summary of efficacy in patients with FL[#] from GAO4753g/GADOLIN study

	Bendamustine N=166	Gazyvaro + Bendamustine followed by Gazyvaro maintenance N=155
	Median observation time: 20 months	Median observation time: 22 months
Primary Endpoint in FL population		
IRC-assessed PFS (PFS-IRC)		
Number (%) of patients with event	90 (54.2%)	54 (34.8%)
Median time to event (months, 95% CI)	13.8 (11.4, 16.2)	NR (22.5,-)
HR (95% CI)	0.48 (0.34, 0.68)	
p-value (Log-Rank test, stratified*)	< 0.0001	
Secondary Endpoints		
Investigator-assessed PFS (PFS-INV)		
Number (%) of patients with event	102 (61.4%)	62 (40.0%)
Median time to event (months, 95% CI)	13.7 (11.0, 15.5)	29.2 (17.5,-)
HR (95% CI)	0.48 (0.35, 0.67)	
p-value (Log-Rank test, stratified*)	< 0.0001	
Best Overall Response (BOR) (IRC-assessed)[§]		
No. of patients included in the analysis	161	153
Responders (%) (CR/PR)	124 (77.0%)	122 (79.7%)
Difference in response rate (95% CI)	2.72 (-6.74, 12.18)	
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel test)	0.6142	
Complete Responders (%)	31 (19.3%)	24 (15.7%)
Partial Responders (%)	93 (57.8%)	98 (64.1%)
Stable Disease (%)	18 (11.2%)	13 (8.5%)
Duration of response (DOR) (IRC-assessed)		
No of patients included in the analysis	127	122
No. (%) of patients with event	74 (58.3%)	36 (29.5%)
Median duration (months) of DOR (95% CI)	11.9 (8.8, 13.6)	NR (25.4,-)
HR (95% CI)	0.36 (0.24, 0.54)	

	Bendamustine N=166	Gazyvaro + Bendamustine followed by Gazyvaro maintenance N=155
	Median observation time: 20 months	Median observation time: 22 months
Overall Survival (not yet mature)		
No. (%) of patients with event	36 (21.7%)	25 (16.1%)
Median time to event (months)	NR	NR
HR (95% CI)	0.71 (0.43, 1.19)	
p-value (Log-Rank test, stratified*)	0.1976	

IRC: Independent Review Committee; PFS: progression-free survival; HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Intervals, NR = Not Reached

Patients with FL who did not respond or who progressed during or up to 6 months after treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen

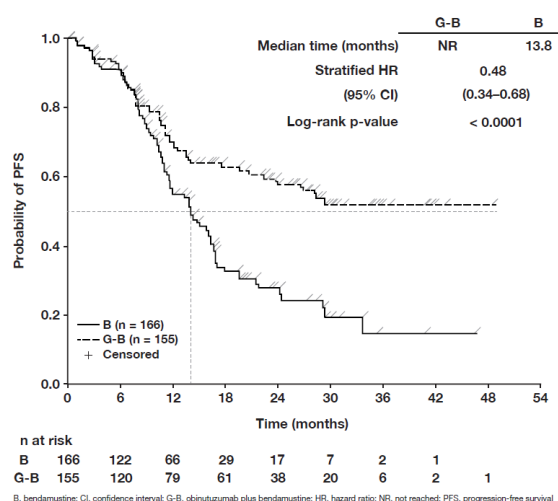
*Stratification factors for analysis were refractory type (rituximab monotherapy vs. rituximab + chemotherapy) and prior therapies (≤ 2 vs > 2). Follicular versus non-follicular was also a stratification factor for the study but is not applicable in the subgroup analysis of patients with FL.

§ Best response within 12 months of start of treatment

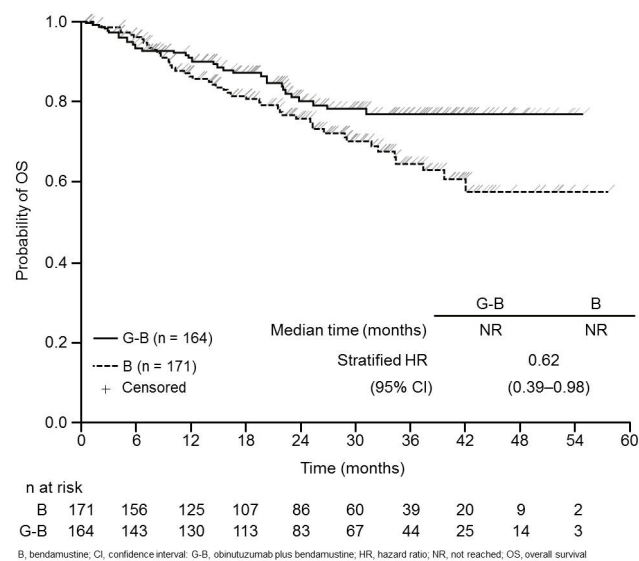
In the non-FL population the HR for IRC-assessed PFS was 0.94 [95% CI: 0.49, 1.90].

No definitive conclusions could be drawn on efficacy in the MZL and SLL sub-populations.

Figure 5 Kaplan-Meier curve of IRC-assessed PFS in patients with FL # (Study GAO4753g/GADOLIN)



Patients with FL who did not respond or who progressed during or up to 6 months after treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen

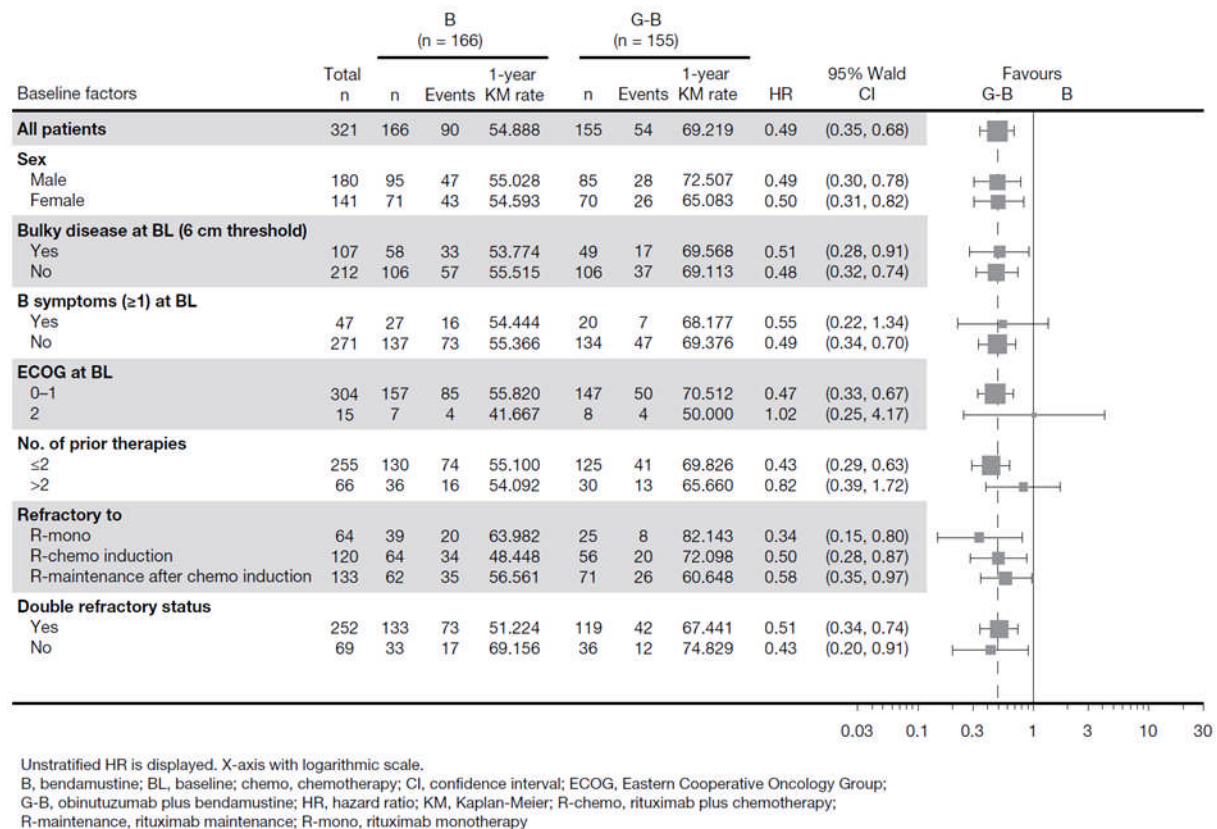
Figure 6 Kaplan-Meier curve of OS in patients with FL # (Study GAO4753g/GADOLIN)

Patients with FL who did not respond or who progressed during or up to 6 months after treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen

A post hoc analysis was performed 8 months after the primary analysis data cut. With a median observation time of 24.1 months for FL patients, 48 patients (28.1%) in the B arm and 30 patients (18.3%) in the G+B arm had died. The observed improvement in OS seen with G+B was supported by a stratified HR for OS of 0.62 (95% CI: 0.39, 0.98) in this post hoc analysis. The median OS was not yet reached for either arm. The PFS results in the post hoc analysis are consistent with the primary analysis and its significance is unchanged and the safety profile is consistent with the primary analysis.

Results of subgroup analyses

Results of subgroup analyses were in general consistent with the results seen in the FL population, supporting the robustness of the overall result.

Figure 7 IRC-assessed PFS by patient subgroup in FL *# (Study GAO4753g/GADOLIN)

*pre-specified analyses performed on the intent to treat (ITT) population were repeated on the FL population; analysis of double refractory (i.e. unresponsive to or disease progression during or within 6 months of the last dose of an alkylating agent-based regimen) status was exploratory.

Patients with FL who did not respond or who progressed during or up to 6 months after treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen

Patient-reported Outcomes

Due to the open label design the patient reported outcomes should be interpreted with caution. Based on the FACT-Lym questionnaire and EQ-5D index scale collected during the treatment and during follow-up periods, health-related quality of life was generally maintained in the pivotal study with no meaningful difference between the arms. However, in patients with FL the addition of Gazyvaro to bendamustine delayed the time to worsening of health-related quality of life as measured by the FACT-Lym TOI score by 2.2 months (median 5.6 versus 7.8 months for B and G+B respectively HR = 0.83; 95% CI: 0.60, 1.13).

Immunogenicity

Immunogenicity assay results are highly dependent on several factors including assay sensitivity and specificity, assay methodology, assay robustness to quantities of Gazyvaro/antibody in the circulation, sample handling, timing of sample collection, concomitant medicines and underlying disease. For these reasons, comparison of incidence of antibodies to Gazyvaro with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

Patients in the CLL pivotal study BO21004/CLL11 were tested at multiple time-points for anti-therapeutic antibodies (ATA) to Gazyvaro. In patients treated with Gazyvaro 8 out of 140 patients in the randomised phase and 2 out of 6 in the run in phase tested positive for ATA at 12 months of follow up. Of these patients, none experienced anaphylactic or hypersensitivity reactions that were considered related to ATA, nor was clinical response affected.

No post-baseline HAHA (Human Anti-Human Antibody) were observed in patients with iNHL treated in study GAO4753g/GADOLIN. In study BO21223/GALLIUM, 1/565 patient (0.2% of patients with a post-baseline assessment) developed HAHA at induction completion. While the clinical significance of HAHA is not known, a potential correlation between HAHA and clinical course cannot be ruled out.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Gazyvaro in all subsets of the paediatric population in CLL and FL (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

A population pharmacokinetic (PK) model was developed to analyse the PK data in 469 iNHL, 342 CLL and 130 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients from Phase I, Phase II and Phase III studies who received obinutuzumab alone or in combination with chemotherapy.

Absorption

Obinutuzumab is administered intravenously, therefore absorption is not applicable. There have been no studies performed with other routes of administration. From the population PK model, after the Cycle 6 Day 1 infusion in CLL patients, the estimated median C_{max} value was 465.7 µg/mL and AUC(τ) value was 8961 µg•d/mL and in iNHL patients the estimated median C_{max} value was 539.3 µg/mL and AUC(τ) value was 10956 µg•day/mL.

Distribution

Following intravenous administration, the volume of distribution of the central compartment (2.98 L in patients with CLL and 2.97 in patients with iNHL), approximates serum volume, which indicates distribution is largely restricted to plasma and interstitial fluid.

Biotransformation

The metabolism of obinutuzumab has not been directly studied. Antibodies are mostly cleared by catabolism.

Elimination

The clearance of obinutuzumab was approximately 0.11 L/day in CLL patients and 0.08 L/day in iNHL patients with a median elimination $t_{1/2}$ of 26.4 days in CLL patients and 36.8 days in iNHL patients. Obinutuzumab elimination comprises two parallel pathways which describe clearance, a linear clearance pathway and a non-linear clearance pathway which changes as a function of time. During the initial treatment, the non-linear time-varying clearance pathway is dominant and is consequently the major clearance pathway. As treatment continues, the impact of this pathway diminishes and the linear clearance pathway predominates. This is indicative of target mediated drug disposition (TMDD), where the initial abundance of CD20 cells causes a rapid removal of obinutuzumab from the circulation. However, once the majority of CD20 cells are bound with obinutuzumab, the impact of TMDD on PK is minimised.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)

In the population pharmacokinetic analysis, gender was found to be a covariate which explains some of the inter-patient variability, with a 22% greater steady state clearance (CL_{ss}) and a 19% greater volume of distribution (V) in males. However, results from the population analysis have shown that the differences in exposure are not significant (with an estimated median AUC and C_{max} in CLL patients of 11282 µg•d/mL and 578.9 µg/mL in females and 8451 µg•d/mL and 432.5 µg/mL in males,

respectively at Cycle 6 and AUC and $C_{\max}$ in iNHL of 13172 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ and 635.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in females and 9769 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ and 481.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in males, respectively), indicating that there is no need to dose adjust based on gender.

Elderly

The population pharmacokinetic analysis of obinutuzumab showed that age did not affect the pharmacokinetics of obinutuzumab. No significant difference was observed in the pharmacokinetics of obinutuzumab among patients < 65 years (n=375), patients between 65-75 years (n=265) and patients > 75 years (n=171).

Paediatric population

No studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of obinutuzumab in paediatric patients.

Renal impairment

The population pharmacokinetic analysis of obinutuzumab showed that creatinine clearance does not affect pharmacokinetics of obinutuzumab. Pharmacokinetics of obinutuzumab in patients with mild creatinine clearance (CrCl 50-89 mL/min, n=464) or moderate (CrCl 30 to 49 mL/min, n=106) renal impairment were similar to those in patients with normal renal function (CrCl $\geq$ 90 mL/min, n=383). Pharmacokinetic data in patients with severe renal impairment (CrCl 15-29 mL/min) is limited (n=8), therefore no dose recommendations can be made.

Hepatic impairment

No formal pharmacokinetic study has been conducted in patients with hepatic impairment.

5.3 Preclinical safety data

No studies have been performed to establish the carcinogenic potential of obinutuzumab.

No specific studies in animals have been performed to evaluate the effect of obinutuzumab on fertility. In repeat-dose toxicity studies in cynomolgus monkeys obinutuzumab had no adverse effects on male and female reproductive organs.

An enhanced pre and postnatal development (ePPND) toxicity study in pregnant cynomolgus monkeys showed no evidence of teratogenic effects. However, weekly obinutuzumab dosing from post-coitum day 20 to delivery resulted in complete depletion of B-cells in infant monkeys at weekly intravenous obinutuzumab doses of 25 and 50 mg/kg (2-5 times the clinical exposure based on $C_{\max}$ and AUC). Offspring exposure on day 28 post-partum suggests that obinutuzumab can cross the blood-placenta barrier. Concentrations in infant serum on day 28 post-partum were in the range of concentrations in maternal serum, whereas concentrations in milk on the same day were very low (less than 0.5% of the corresponding maternal serum levels) suggesting that exposure of infants must have occurred in utero. The B-cell counts returned to normal levels, and immunologic function was restored within 6 months post-partum.

In a 26-week cynomolgus monkey study, hypersensitivity reactions were noted and attributed to the foreign recognition of the humanised antibody in cynomolgus monkeys (0.7-6 times the clinical exposure based on $C_{\max}$ and AUC at steady state after weekly administration of 5, 25, and 50 mg/kg). Findings included acute anaphylactic or anaphylactoid reactions and an increased prevalence of systemic inflammation and infiltrates consistent with immune-complex mediated hypersensitivity reactions, such as arteritis/periarteritis, glomerulonephritis, and serosal/adventitial inflammation. These reactions led to unscheduled termination of 6/36 animals treated with obinutuzumab during dosing and recovery phases; these changes were partially reversible. No renal toxicity with a causal relationship to obinutuzumab has been observed in humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
Trehalose dihydrate
Poloxamer 188
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial
3 years.

After dilution

After dilution, chemical and physical stability have been demonstrated in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection at concentrations of 0.4 mg/mL to 20 mg/mL for 24 hours at 2°C to 8°C followed by 48 hours (including infusion time) at $\leq 30^{\circ}\text{C}$.

From a microbiological point of view, the prepared infusion solution should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C-8°C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C-8°C).

Do not freeze.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

40 mL concentrate in a 50 mL vial (clear Type I glass) with stopper (butyl rubber). Pack size of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Instructions for dilution

Gazyvaro should be prepared by a healthcare professional using aseptic technique. Do not shake the vial.

For CLL cycles 2 – 6 and all FL cycles

Withdraw 40 mL of concentrate from the vial and dilute in polyvinyl chloride (PVC) or non-PVC polyolefin infusion bags containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.

CLL only – Cycle 1

To ensure differentiation of the two infusion bags for the initial 1,000 mg dose, it is recommended to utilise bags of different sizes to distinguish between the 100 mg dose for Cycle 1 Day 1 and the 900 mg dose for Cycle 1 Day 1 (continued) or Day 2. To prepare the 2 infusion bags, withdraw 40 mL of concentrate from the vial and dilute 4 mL into a 100 mL PVC or non-PVC polyolefin infusion bag and the remaining 36 mL in a 250 mL PVC or non-PVC polyolefin infusion bag containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection. Clearly label each infusion bag. For storage conditions of the infusion bags see section 6.3.

Dose of Gazyvaro to be administered	Required amount of Gazyvaro concentrate	Size of PVC or non-PVC polyolefin infusion bag
100 mg	4 mL	100 mL
900 mg	36 mL	250 mL
1000 mg	40 mL	250 mL

Do not use other diluents such as glucose (5%) solution (see section 6.2).

The bag should be gently inverted to mix the solution in order to avoid excessive foaming. The diluted solution should not be shaken or frozen.

Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulates and discolouration prior to administration.

No incompatibilities have been observed between Gazyvaro, in concentration ranges from 0.4 mg/mL to 20.0 mg/mL after dilution of Gazyvaro with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, and:

- PVC, polyethylene (PE), polypropylene or polyolefin bags
- PVC, polyurethane (PUR) or PE infusion sets
- optional inline filters with product contact surfaces of polyethersulfone (PES), a 3-way stopcock infusion aid made from polycarbonate (PC), and catheters made from polyetherurethane (PEU).

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/937/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

23 July 2014

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE
SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR
BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY
AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE
MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO
THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL
PRODUCT**

**A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND
MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
GERMANY

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
GERMANY

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Gazyvaro 1,000 mg concentrate for solution for infusion
Obinutuzumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial of 40 mL concentrate contains 1,000 mg obinutuzumab, corresponding to a concentration before dilution of 25 mg/mL

3. LIST OF EXCIPIENTS

L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
Trehalose dihydrate
Poloxamer 188
Water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
1,000 mg/40 mL
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use
For intravenous use after dilution
Do not shake the vial

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator

Do not freeze

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/937/001

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

<2D barcode carrying the unique identifier included.>

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:

SN:

NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**VIAL****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Gazyvaro 1,000 mg concentrate for solution for infusion
Obinutuzumab
Intravenous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1,000 mg/40 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient**Gazyvaro 1,000 mg concentrate for solution for infusion**
Obinutuzumab

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Gazyvaro is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Gazyvaro
3. How Gazyvaro is given
4. Possible side effects
5. How to store Gazyvaro
6. Content of the pack and other information

1. What Gazyvaro is and what it is used for**What Gazyvaro is**

Gazyvaro contains the active substance obinutuzumab, which belongs to a group of medicines called “monoclonal antibodies”. Antibodies work by attaching themselves to specific targets in your body.

What Gazyvaro is used for

Gazyvaro can be used in adults to treat two different types of cancer

- **Chronic lymphocytic leukaemia** (also called “CLL”)
 - Gazyvaro is used in patients who have not had any treatment for CLL before and who have other illnesses which make it unlikely that they would be able to tolerate a full dose of a different medicine used to treat CLL called fludarabine.
 - Gazyvaro is used together with another medicine for cancer called chlorambucil.
- **Follicular lymphoma** (also called “FL”)
 - Gazyvaro is used in patients who have not had any treatment for FL
 - Gazyvaro is used in patients who have had at least one treatment with a medicine called rituximab before and whose FL has come back or got worse during or after this treatment.
 - At the start of treatment for FL, Gazyvaro is used together with other medicines for cancer.
 - Gazyvaro can then be used on its own for up to 2 years as a “maintenance treatment”.

How Gazyvaro works

- CLL and FL are types of cancer that affect white blood cells called “B-lymphocytes”. The affected “B-lymphocytes” multiply too quickly and live too long. Gazyvaro binds to targets on the surface of the affected “B-lymphocyte” cells and causes them to die.
- When Gazyvaro is given to patients with CLL or FL together with other medicines for cancer - this slows down the time it takes for their disease to get worse.

2. What you need to know before you are given Gazyvaro

You must not be given Gazyvaro if:

- you are allergic to obinutuzumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

If you are not sure talk to your doctor or nurse before being given Gazyvaro.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before you are given Gazyvaro if:

- you have an infection, or have had an infection in the past which lasted a long time or keeps coming back
- you have ever taken, or been given, medicines which affect your immune system (such as chemotherapy or immunosuppressants)
- you are taking medicines for high blood pressure or medicines used to thin your blood – your doctor might need to alter how you take these
- you have ever had heart problems
- you have ever had brain problems (such as memory problems, difficulty moving or feeling sensations in your body, eyesight problems)
- you have ever had breathing problems or lung problems
- you have ever had “hepatitis B” - a type of liver disease
- you are due to have a vaccine or you know you may need to have one in the near future.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or nurse before you are given Gazyvaro.

Pay attention to the following side effects

Gazyvaro can cause some serious side effects that you need to tell your doctor or nurse about straight away. These include:

Infusion related reactions

- Tell your doctor or nurse straight away if you get any of the infusion related reactions listed at the start of section 4. Infusion related reactions can happen during the infusion or up to 24 hours after the infusion.
- If you get an infusion related reaction, you may require additional treatment, or the infusion may need to be slowed down or stopped. When these symptoms go away, or improve, the infusion can be continued. These reactions are more likely to happen with the first infusion. Your doctor may decide to stop treatment with Gazyvaro if you have a severe infusion related reaction.
- Before each infusion of Gazyvaro, you will be given medicines which help to reduce possible infusion related reactions or “tumour lysis syndrome”. Tumour lysis syndrome is a potentially life-threatening complication, caused by chemical changes in the blood due to the breakdown of dying cancer cells (see section 3).

Progressive multifocal leukoencephalopathy (also called “PML”)

- PML is a very rare and life-threatening brain infection that has been reported in very few patients having treatment with Gazyvaro.
- Tell your doctor or nurse straight away if you have memory loss, trouble speaking, difficulty walking or problems with your eyesight.
- If you had any of these symptoms before treatment with Gazyvaro, tell your doctor straight away if you notice any changes in them. You may need medical treatment.

Infections

- Tell your doctor or nurse straight away if you get any signs of infection after your Gazyvaro treatment (see "Infections" in section 4).

Children and adolescents

Do not give Gazyvaro to children or young people under 18 years of age. This is because there is no information about its use in these age groups.

Other medicines and Gazyvaro

Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken or might start taking any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription and herbal medicines.

Pregnancy

- Tell your doctor or nurse if you are pregnant, think you might be pregnant or are planning to have a baby. They will help you weigh up the benefit of continuing Gazyvaro against the risk to your baby.
- If you become pregnant during treatment with Gazyvaro, tell your doctor or nurse as soon as possible. This is because treatment with Gazyvaro may affect yours or the baby's health.

Breast-feeding

- Do not breast-feed during treatment with Gazyvaro or for 18 months after stopping treatment with Gazyvaro. This is because small amounts of the medicine may pass into your breast milk.

Contraception

- Use an effective method of contraception while being treated with Gazyvaro.
- Continue to use effective contraception for 18 months after stopping treatment with Gazyvaro.

Driving and using machines

Gazyvaro is not likely to affect your ability to drive, cycle or use any tools or machines. However, if you get an infusion related reaction, (see section 4), do not drive, cycle or use any tools or machines until the reaction stops.

3. How Gazyvaro is given**How Gazyvaro is given**

Gazyvaro is given under the supervision of a doctor experienced in such treatment. It is given into a vein as a drip (intravenous infusion) over several hours.

The Gazyvaro treatment**Chronic lymphocytic leukaemia**

- You will be given 6 treatment cycles of Gazyvaro in combination with another medicine for cancer called chlorambucil. Each cycle lasts 28 days.
- On Day 1 of your first cycle, you will be given part of your first Gazyvaro dose of 100 milligrams (mg) very slowly. Your doctor/nurse will monitor you carefully for infusion related reactions.
- If you do not have an infusion related reaction following the small part of your first dose, you may be given the rest of your first dose (900 mg) on the same day.
- If you do have an infusion related reaction following the small part of your first dose, you will be given the rest of your first dose on Day 2.

A typical schedule is shown below.

Cycle 1 - this will include three doses of Gazyvaro in the 28 days:

- Day 1 – part of your first dose (100 mg)
- Day 2 or Day 1 (continued) – remainder of first dose 900 mg
- Day 8 – full dose (1,000 mg)
- Day 15 – full dose (1,000 mg)

Cycles 2, 3, 4, 5 and 6 this will be just one dose of Gazyvaro in the 28 days:

- Day 1 – full dose (1,000 mg).

Follicular lymphoma

- You will be given 6 or 8 treatment cycles of Gazyvaro in combination with other medicines for cancer - each cycle lasts 28 or 21 days depending on which other cancer medicines are given together with Gazyvaro.
- This induction phase will be followed by a “maintenance phase” - during this time you will be given Gazyvaro every 2 months for up to 2 years as long as your disease does not progress. Based on your disease status after the initial treatment cycles your doctor will decide whether you will receive treatment in the maintenance phase.
- A typical schedule is shown below.

Induction phase

Cycle 1 - this will include three doses of Gazyvaro in the 28 or 21 days depending on which other cancer medicines are given together with Gazyvaro:

- Day 1 - full dose (1,000 mg)
- Day 8 - full dose (1,000 mg)
- Day 15 - full dose (1,000 mg).

Cycles 2-6 or 2-8 - this will be just one dose of Gazyvaro in the 28 or 21 days depending on which other cancer medicines are given together with Gazyvaro:

- Day 1 - full dose (1,000 mg).

Maintenance phase

- Full dose (1,000 mg) once every 2 months for up to 2 years as long as your disease does not progress.

Medicines given before each infusion

Before each infusion of Gazyvaro, you will be given medicines to lessen the chance of getting infusion related reactions or tumour lysis syndrome. These may include:

- fluids
- medicines to reduce a fever
- medicines to reduce pain (analgesics)
- medicines to reduce inflammation (corticosteroids)
- medicines to reduce an allergic reaction (anti-histamines)
- medicine to prevent tumour lysis syndrome (such as allopurinol).

If you miss a Gazyvaro treatment

If you miss your appointment, make another one as soon as possible. This is because for this medicine to be as effective as possible, it is important to follow the dosing schedule.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The following side effects have been reported with this medicine:

Serious side effects

Infusion related reactions

Tell your doctor or nurse straight away if you get any of the following symptoms during your infusion or up to 24 hours after having your infusion:

Most frequently reported:

- nausea
- fatigue
- dizziness
- headache
- diarrhoea
- fever, flushing or chills
- vomiting
- shortness of breath
- low or high blood pressure
- heart beating very fast
- chest discomfort

Less frequently reported:

- irregular heartbeat
- swelling of the throat or airway
- wheezing, difficulty breathing, tight chest or throat irritation

If you get any of the above, tell your doctor or nurse straight away.

Progressive multifocal leukoencephalopathy

PML is a very rare and life-threatening brain infection that has been reported with Gazyvaro.

Tell your doctor or nurse straight away if you have

- memory loss
- trouble speaking
- difficulty walking
- problems with your eyesight

If you had any of these symptoms before treatment with Gazyvaro, tell your doctor straight away if you notice any changes in them. You may need medical treatment.

Infections

You may be more likely to get an infection during and after treatment with Gazyvaro. Often these are colds, but there have been cases of more severe infections. A type of liver disease called “hepatitis B” has also been reported to reoccur in patients who have had hepatitis B in the past.

Tell your doctor or nurse straight away if you get any signs of infection during and after your Gazyvaro treatment. These include:

- fever
- cough
- chest pain
- fatigue
- painful rash
- sore throat
- burning pain when passing urine
- feeling weak or generally unwell

If you had recurring or chronic infections before the start of Gazyvaro treatment, tell your doctor about it.

Other side effects:

Tell your doctor or nurse if you notice any of the following side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)

- fever
- lung infection
- headache
- joint pain, back pain
- feeling weak
- diarrhoea, constipation
- sleeplessness
- hair loss, itchiness
- urinary tract infection, nose and throat inflammation, shingles
- changes in blood tests:
 - anaemia (low levels of red blood cells)
 - low levels of all types of white blood cell (combined)
 - low levels of neutrophils (a type of white blood cell)
 - low level of platelets (a type of blood cell that helps your blood to clot)
- infection of upper airways (infection of nose, pharynx, larynx and sinuses), cough

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- red eye
- cold sores
- depression, anxiety
- night sweats
- flu (influenza)
- weight increase
- lymph node pain
- runny or blocked nose
- eczema
- nose or throat inflammation
- pain in mouth or throat
- muscle and bone pain in your chest
- skin cancer (squamous cell carcinoma)
- bone pain, pain in arms and legs
- irregular heart beat (atrial fibrillation), heart attack
- problems with urinating, urinary incontinence
- problems with digestion (e.g. heartburn), inflammation of the intestine, haemorrhoids
- changes shown in blood tests:
 - low levels of lymphocytes (a type of white blood cells)
 - increase in potassium, phosphate or uric acid - which can cause kidney problems (part of tumour lysis syndrome)
 - decrease in potassium

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

- a hole in the stomach or intestines (gastrointestinal perforation, especially in cases where the cancer affects the gastrointestinal tubes)

Tell your doctor or nurse if you notice any of the side effects listed above.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Gazyvaro

Gazyvaro will be stored by the healthcare professionals at the hospital or clinic. The storage details are as follows:

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in a refrigerator (2 °C-8 °C). Do not freeze.
- Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Your healthcare professional will throw away any medicines that are no longer being used. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Gazyvaro contains

- The active substance is obinutuzumab: 1,000 mg/40 mL per vial corresponding to a concentration before dilution of 25 mg/mL.
- The other ingredients are L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate, poloxamer 188 and water for injections.

What Gazyvaro looks like and contents of the pack

Gazyvaro is a concentrate for solution for infusion and is a colourless to slightly brown liquid. Gazyvaro is available in a pack containing 1 glass vial.

Marketing Authorisation Holder

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

Manufacturer

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See United Kingdom)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:

<http://www.ema.europa.eu>.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Posology

Gazyvaro should be administered under the close supervision of an experienced physician and in an environment where full resuscitation facilities are immediately available.

Prophylaxis and premedication for tumour lysis syndrome (TLS)

Patients with a high tumour burden and/or a high circulating lymphocyte count ($> 25 \times 10^9/L$) and/or renal impairment ($CrCl < 70 \text{ mL/min}$) are considered at risk of TLS and should receive prophylaxis. Prophylaxis should consist of adequate hydration and administration of uricostatics (e.g. *allopurinol*), or suitable alternative such as a urate oxidase (e.g. *rasburicase*) starting 12-24 hours prior to start of Gazyvaro infusion as per standard practice. All patients considered at risk should be carefully monitored during the initial days of treatment with a special focus on renal function, potassium, and uric acid values. Any additional guidelines according to standard practice should be followed.

Prophylaxis and premedication for infusion related reactions (IRRs)

Premedication to reduce the risk of IRRs is outlined in Table 1. Corticosteroid premedication is recommended for patients with follicular lymphoma (FL) and mandatory for chronic lymphocytic leukaemia (CLL) patients in the first cycle (see Table 1). Premedication for subsequent infusions and other premedication should be administered as described below.

Hypotension, as a symptom of IRRs, may occur during Gazyvaro intravenous infusions. Therefore, withholding of antihypertensive treatments should be considered for 12 hours prior to and throughout each Gazyvaro infusion and for the first hour after administration.

Table 1 Premedication to be administered before Gazyvaro infusion to reduce the risk of IRRs in CLL and FL patients

Day of treatment cycle	Patients requiring premedication	Premedication	Administration
Cycle 1: Day 1 for CLL and FL	All patients	Intravenous corticosteroid ^{1,4} (mandatory for CLL, recommended for FL)	Completed at least 1 hour prior to Gazyvaro infusion
		Oral analgesic/anti-pyretic ²	At least 30 minutes before Gazyvaro infusion
		Anti-histaminic medicine ³	
Cycle 1: Day 2 for CLL only	All patients	Intravenous corticosteroid ¹ (mandatory)	Completed at least 1 hour prior to Gazyvaro infusion
		Oral analgesic/anti-pyretic ²	At least 30 minutes before Gazyvaro infusion
		Anti-histaminic medicine ³	
All subsequent infusions for CLL and FL	Patients with no IRR during the previous infusion	Oral analgesic/anti-pyretic ²	At least 30 minutes before Gazyvaro infusion
	Patients with an IRR (Grade 1 or 2) with the previous infusion	Oral analgesic/anti-pyretic ² Anti-histaminic medicine ³	
	Patients with a Grade 3 IRR with the previous infusion OR Patients with lymphocyte counts >25 x 10 ⁹ /L prior to next treatment	Intravenous corticosteroid ^{1,4}	Completed at least 1 hour prior to Gazyvaro infusion
		Oral analgesic/anti-pyretic ² Anti-histaminic medicine ³	At least 30 minutes before Gazyvaro infusion

¹ 100 mg prednisone/prednisolone or 20 mg dexamethasone or 80 mg methylprednisolone. Hydrocortisone should not be used as it has not been effective in reducing rates of IRR.

² e.g. 1,000 mg acetaminophen/paracetamol

³ e.g. 50 mg diphenhydramine

⁴ If a corticosteroid-containing chemotherapy regimen is administered on the same day as Gazyvaro, the corticosteroid can be administered as an oral medication if given at least 60 minutes prior to Gazyvaro, in which case additional IV corticosteroid as premedication is not required.

Dose

Chronic lymphocytic leukaemia (in combination with chlorambucil¹)

For patients with CLL the recommended dose of Gazyvaro in combination with chlorambucil is shown in Table 2.

Cycle 1

The recommended dose of Gazyvaro in combination with chlorambucil is 1,000 mg administered over Day 1 and Day 2 (or Day 1 continued), and on Day 8 and Day 15 of the first 28 day treatment cycle. Two infusion bags should be prepared for the infusion on Days 1 and 2 (100 mg for Day 1 and 900 mg for Day 2). If the first bag is completed without modifications of the infusion rate or interruptions, the second bag may be administered on the same day (no dose delay necessary, no repetition of premedication), provided that appropriate time, conditions and medical supervision are available throughout the infusion. If there are any modifications of the infusion rate or interruptions during the first 100 mg the second bag must be administered the following day.

Cycles 2 - 6

The recommended dose of Gazyvaro in combination with chlorambucil is 1,000 mg administered on Day 1 of each cycle.

Table 2 Dose of Gazyvaro to be administered during 6 treatment cycles each of 28 days duration for patients with CLL

Cycle	Day of treatment	Dose of Gazyvaro
Cycle 1	Day 1	100 mg
	Day 2 (or Day 1 continued)	900 mg
	Day 8	1,000 mg
	Day 15	1,000 mg
Cycles 2-6	Day 1	1,000 mg

¹ Chlorambucil is given orally at 0.5 mg/kg body weight on Day 1 and Day 15 of all treatment cycles

Duration of treatment

Six treatment cycles, each of 28 day duration.

Follicular lymphoma

For patients with FL, the recommended dose of Gazyvaro in combination with chemotherapy is shown in Table 3.

Patients with previously untreated follicular lymphoma*Induction (in combination with chemotherapy²)*

Gazyvaro should be administered with chemotherapy as follows:

- Six 28-day cycles in combination with bendamustine² or
- Six 21-day cycles in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP), followed by 2 additional cycles of Gazyvaro alone or
- Eight 21-day cycles in combination with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone/prednisolone/methylprednisolone (CVP).

Maintenance

Patients who achieve a complete or partial response to induction treatment with Gazyvaro in combination with chemotherapy should continue to receive Gazyvaro 1,000 mg as single agent maintenance therapy once every 2 months for 2 years or until disease progression (whichever occurs first).

Patients with follicular lymphoma who did not respond or who progressed during or up to 6 months after treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen*Induction (in combination with bendamustine²)*

Gazyvaro should be administered in six 28-day cycles in combination with bendamustine².

Maintenance

Patients who achieved a complete or partial response to induction treatment (i.e. the initial 6 treatment cycles) with Gazyvaro in combination with bendamustine or have stable disease should continue to receive Gazyvaro 1,000 mg as single agent maintenance therapy once every 2 months for 2 years or until disease progression (whichever occurs first).

Table 3 Follicular lymphoma: Dose of Gazyvaro to be administered during induction treatment, followed by maintenance treatment

Cycle	Day of treatment	Dose of Gazyvaro
Cycle 1	Day 1	1,000 mg
	Day 8	1,000 mg
	Day 15	1,000 mg
Cycles 2–6 or 2–8	Day 1	1,000 mg
Maintenance	Every 2 months for 2 years or until disease progression (whichever occurs first)	1,000 mg

² Bendamustine is given intravenously on Days 1 and 2 of all treatment cycles (Cycles 1-6) at 90 mg/m²/day; CHOP and CVP according to standard regimens

Duration of treatment

Induction treatment of approximately six months (six treatment cycles of Gazyvaro, each of 28 day duration when combined with bendamustine, or eight treatment cycles of Gazyvaro, each of 21 day duration when combined with CHOP or CVP) followed by maintenance once every 2 months for 2 years or until disease progression (whichever occurs first).

Method of administration

Gazyvaro is for intravenous use. It should be given as an intravenous infusion through a dedicated line after dilution. Gazyvaro infusions should not be administered as an intravenous push or bolus.

For instructions on dilution of Gazyvaro before administration, see below.
Instructions on the rate of infusion are shown in Tables 4 and 5.

Chronic Lymphocytic Leukaemia**Table 4 Chronic lymphocytic leukaemia: Standard infusion rate in the absence of IRRs/hypersensitivity and recommendations in case an IRR occurred with previous infusion**

Cycle	Day of treatment	Rate of infusion The infusion rate may be escalated provided that the patient can tolerate it. For management IRRs that occur during the infusion, refer to “Management of IRRs”.
Cycle 1	Day 1 (100 mg)	Administer at 25 mg/hr over 4 hours. Do not increase the infusion rate.
	Day 2 (or Day 1 continued) (900 mg)	If no IRR occurred during the previous infusion, administer at 50 mg/hr. The rate of infusion can be escalated in increments of 50 mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400 mg/hr. If the patient experienced an IRR during the previous infusion, start with administration at 25 mg/hr. The rate of infusion can be escalated in increments up to 50 mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400 mg/hr.
	Day 8 (1,000 mg)	If no IRR occurred during the previous infusion when the final infusion rate was 100 mg/hr or faster, infusions can be started at a rate of 100 mg/hr and increased by 100 mg/hr increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/hr.
	Day 15 (1,000 mg)	
Cycles 2-6	Day 1 (1,000 mg)	If the patient experienced an IRR during the previous infusion administer at 50 mg/hr. The rate of the infusion can be escalated in increments of 50mg/hr every 30 minutes to a maximum rate of 400 mg/hr.

Follicular lymphoma (FL)**Table 5 Follicular lymphoma: Standard infusion rate in the absence of IRR/hypersensitivity and recommendations in case an IRR occurred with previous infusion**

Cycle	Day of treatment	Rate of infusion The infusion rate may be escalated provided that the patient can tolerate it. For management of IRRs that occur during the infusion, refer to “Management of IRRs”.
Cycle 1	Day 1 (1,000 mg)	Administer at 50 mg/hr. The rate of infusion can be escalated in 50 mg/hr increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/hr.
	Day 8 (1,000 mg)	If no IRR or if an IRR Grade 1 occurred during the previous infusion when the final infusion rate was 100 mg/hr or faster, infusions can be started at a rate of 100 mg/hr and increased by 100 mg/hr increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/hr.
	Day 15 (1,000 mg)	
Cycles 2–6 or 2–8	Day 1 (1,000 mg)	If the patient experienced an IRR of Grade 2 or higher during the previous infusion administer at 50 mg/hr. The rate of infusion can be escalated in 50 mg/hr increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/hr.
Maintenance	Every 2 months for 2 years or until disease progression (whichever occurs first)	

Management of IRRs (all indications)

Management of IRRs may require temporary interruption, reduction in the rate of infusion, or treatment discontinuations of Gazyvaro as outlined below.

- Grade 4 (life threatening): Infusion must be stopped and therapy must be permanently discontinued.
- Grade 3 (severe): Infusion must be temporarily stopped and symptoms treated. Upon resolution of symptoms, the infusion can be restarted at no more than half the previous rate (the rate being used at the time that the IRR occurred) and, if the patient does not experience any IRR symptoms, the infusion rate escalation can resume at the increments and intervals as appropriate for the treatment dose (see Tables 4 and 5). For CLL patients receiving the Day 1 (Cycle 1) dose split over two days, the Day 1 infusion rate may be increased back up to 25 mg/hr after 1 hour, but not increased further.
The infusion must be stopped and therapy permanently discontinued if the patient experiences a second occurrence of a Grade 3 IRR.

- Grade 1-2 (mild to moderate): The infusion rate must be reduced and symptoms treated. Infusion can be continued upon resolution of symptoms and, if the patient does not experience any IRR symptoms, the infusion rate escalation can resume at the increments and intervals as appropriate for the treatment dose (see Tables 4 and 5). For CLL patients receiving the Day 1 (Cycle 1) dose split over two days, the Day 1 infusion rate may be increased back up to 25 mg/hr after 1 hour, but not increased further.

Instructions for dilution

Gazyvaro should be prepared by a healthcare professional using aseptic technique. Do not shake the vial.

For CLL cycles 2 – 6 and all FL cycles

Withdraw 40 mL of concentrate from the vial and dilute in polyvinyl chloride (PVC) or non-PVC polyolefin infusion bags containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.

CLL only – Cycle 1

To ensure differentiation of the two infusion bags for the initial 1,000 mg dose, it is recommended to utilise bags of different sizes to distinguish between the 100 mg dose for Cycle 1 Day 1 and the 900 mg dose for Cycle 1 Day 1 (continued) or Day 2. To prepare the 2 infusion bags, withdraw 40 mL of concentrate from the vial and dilute 4 mL into a 100 mL PVC or non-PVC polyolefin infusion bag and the remaining 36 mL in a 250 mL PVC or non-PVC polyolefin infusion bag containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection. Clearly label each infusion bag.

Dose of Gazyvaro to be administered	Required amount of Gazyvaro concentrate	Size of PVC or non-PVC polyolefin infusion bag
100 mg	4 mL	100 mL
900 mg	36 mL	250 mL
1,000 mg	40 mL	250 mL

No incompatibilities have been observed between Gazyvaro, in concentration ranges from 0.4 mg/mL to 20.0 mg/mL after dilution of Gazyvaro with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, and:

- PVC, polyethylene (PE), polypropylene or polyolefin bags
- PVC, polyurethane (PUR) or PE infusion sets
- optional inline filters with product contact surfaces of polyethersulfone (PES), a 3-way stopcock infusion aid made from polycarbonate (PC), and catheters made from polyetherurethane (PEU).

Do not use other diluents such as glucose (5%) solution.

The bag should be gently inverted to mix the solution in order to avoid excessive foaming. The diluted solution should not be shaken or frozen.

Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulates and discolouration prior to administration.

After dilution, chemical and physical stability have been demonstrated in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection at concentrations of 0.4 mg/mL to 20 mg/mL for 24 hours at 2°C to 8°C followed by 48 hours (including infusion time) at ≤ 30°C.

From a microbiological point of view, the prepared infusion solution should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C-8°C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

ANNEX IV**CONCLUSIONS ON THE REQUEST FOR ONE-YEAR MARKETING PROTECTION
PRESENTED BY THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY**

Conclusions presented by the European Medicines Agency on:

- **one-year marketing protection**

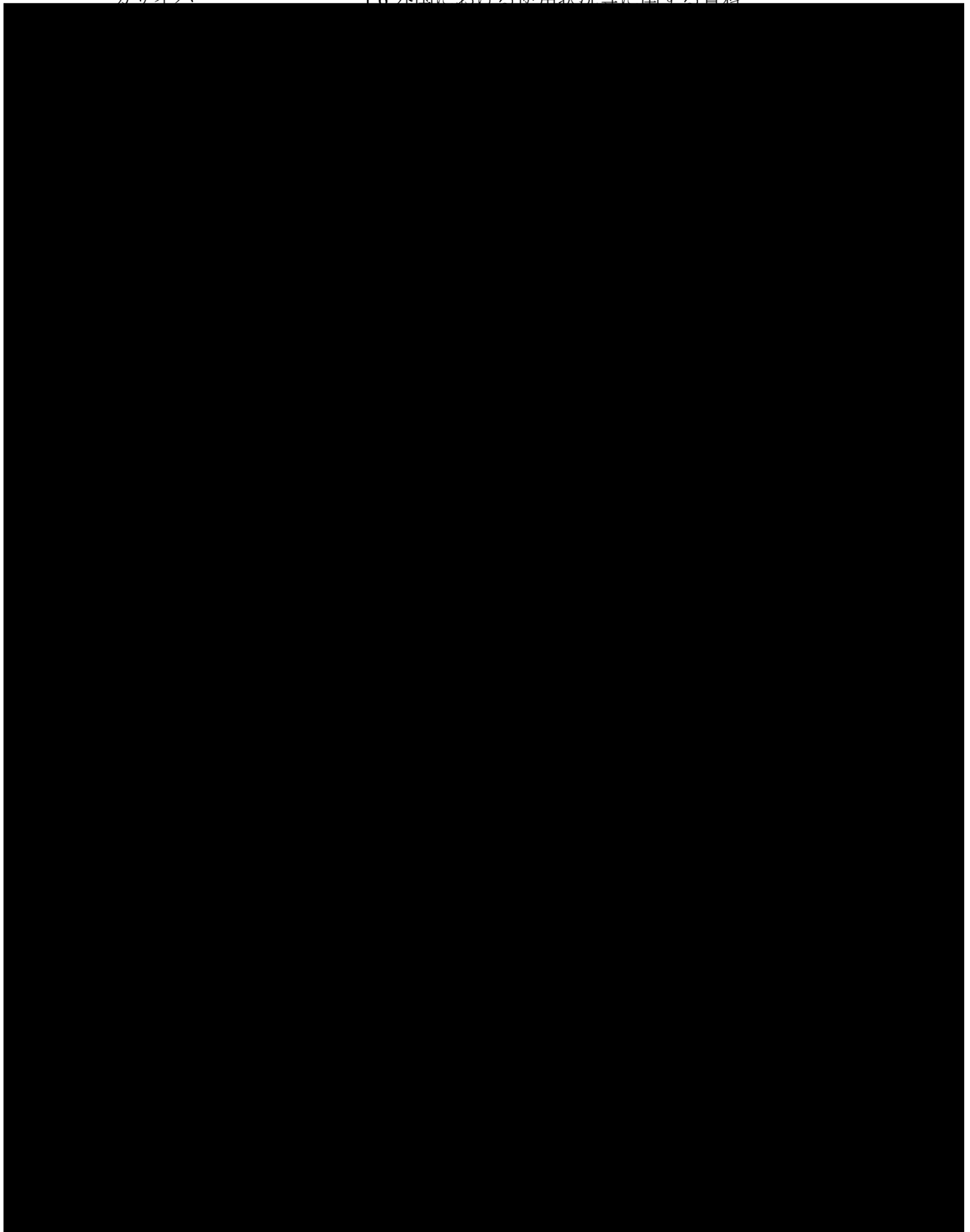
The CHMP reviewed the data submitted by the marketing authorisation holder, taking into account the provisions of Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004, and considers that the new therapeutic indication brings significant clinical benefit in comparison with existing therapies as further explained in the European Public Assessment Report.

obinutuzumab
Core Data Sheet Version

CORE DATA SHEET

GAZYVA®/GAZYVARO™

Obinutuzumab



ガザイバ点滴静注1000 mg
(オビヌツズマブ (遺伝子組換え))
[CD20陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫]

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照すること。

中外製薬株式会社

目次

	頁
1.7 同種同効品一覧表	3

1.7 同種同効品一覧表

ガザイバ点滴静注1000 mg(以下, 本剤)は, スイスの GlycArt Biotechnology AG(現 RocheGlycart AG) が創製したタイプ II のヒト化抗 CD20モノクローナル抗体 (IgG1) であるオビヌツズマブ (遺伝子組換え) を有効成分とする点滴静注用製剤である。オビヌツズマブはマウス抗ヒト CD20モノクローナル抗体である B-Ly1をヒト化し, 新規抗体改変技術 (GlycoMab™) を用いて Fc 領域の糖鎖を改変しており, ヒトの正常 B 細胞及び B 細胞腫瘍に発現するヒト CD20の細胞外ドメインに対して高い親和性 (nM レベル) で選択的に結合する。オビヌツズマブは, 抗ヒト CD20抗体のうち, タイプ II 抗体に分類され, タイプ I 抗体のリツキシマブ及びオフアツムマブと比較して, 補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性の低下及び直接的な細胞死誘導能が増強していること, を特徴としている。また, 糖鎖の改変に伴い, 抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性及び抗体依存性細胞貪食 (ADCP) 活性も増強している。

本剤の同種同効品として, 本剤と同様, CD20に結合し B 細胞腫瘍を傷害する抗体医薬品であるリツキシマブ及びオフアツムマブを選定した。表 1.7-1に, リツキシマブ及びオフアツムマブの添付文書の要約を示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイパ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
会社名	中外製薬株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	全薬工業株式会社／中外製薬株式会社
承認年月日	—	2013 年 3 月 25 日	輸入承認年月日：2001 年 6 月 20 日
再審査年月日 再評価年月日	—	—	—
規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 ^{注 1)} 注 1) 注意-医師等の処方箋により使用すること	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)	生物由来製品 処方箋医薬品 ^{注 1)} 注 1) 注意-医師等の処方箋により使用すること
化学構造式	本質：オビヌツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト CD20 モノクローナル抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。オビヌツズマブは、抗体遺伝子とともに β -1,4-マンノシル-糖タンパク質 4- β -N-アセチルグルコサミン転移酵素及びマンノシル-オリゴ糖 1,3-1,6- α -マンノシダーゼの遺伝子が導入されたチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。オビヌツズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質である。	本質：オフアツムマブは、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。オフアツムマブは、マウスミエローマ (NS0) 細胞により産生される。オフアツムマブは、452 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 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。	本質：ヒト B リンパ球表面に存在する分化抗原 CD20 (リンタンパク質) に結合するモノクローナル抗体で、CD20 抗原の認識部位 (可変部領域) がマウス由来、それ以外の部分 (定常部領域) がヒト由来 (IgG1 κ) のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328 個のアミノ酸から構成されている。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
剤型・含量	注射剤（バイアル） 成分・含有量（1 バイアル中）40mL 有効成分 オビヌツズマブ（遺伝子組換え）^{注2）} 1000mg 添加物 トレハロース水和物 3632.0mg L-ヒスチジン 57.6mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 89.6mg ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール 8.0mg 注 2）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。	注射剤（バイアル） アーゼラ点滴静注液 100mg 容量（1 バイアル中） 5mL 有効成分 オフアツムマブ（遺伝子組換え） 100mg 添加物 酢酸ナトリウム水和物 34mg エデト酸ナトリウム水和物 0.095mg ポリソルベート 80 1mg L-アルギニン 50mg その他、添加物として pH 調節剤及び等張化剤を含有する。 注射剤（バイアル） アーゼラ点滴静注液 1000mg 容量（1 バイアル中） 50mL 有効成分 オフアツムマブ（遺伝子組換え） 1000mg 添加物 酢酸ナトリウム水和物 340mg エデト酸ナトリウム水和物 0.95mg ポリソルベート 80 10mg L-アルギニン 500mg その他、添加物として pH 調節剤及び等張化剤を含有する。 本剤はマウスミエローマ（NS0）細胞を用いて製造される。 マスターセルバンクの培地成分としてウシ胎児血清を使用している。	注射剤（瓶） 成分・含量（1 瓶中） 10mL 有効成分 リツキシマブ（遺伝子組換え）^{注2）} 100mg 添加物 ポリソルベート 80 7mg 塩化ナトリウム 90mg クエン酸ナトリウム水和物 71.4mg 無水クエン酸 1.4mg pH 調整剤 適量 注射剤（瓶） 成分・含量（1 瓶中） 50mL 有効成分 リツキシマブ（遺伝子組換え）^{注2）} 500mg 添加物 ポリソルベート 80 35mg 塩化ナトリウム 450mg クエン酸ナトリウム水和物 357mg 無水クエン酸 7mg pH 調整剤 適量 注 2）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分（ウシ胎児血清及びフェツイン）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分（D-ガラクトース）を使用している。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
効能・効果	CD20 陽性の濾胞性リンパ腫	再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病	○CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ○ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ○難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植 ○インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与 ※CD：cluster of differentiation
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。	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。	1. 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験をもつ医師又は施設により行うこと。 2. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により CD20 抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
効能・効果に関連する使用上の注意（続）			4. 難治性のネフローゼ症候群に用いる場合は、小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。 5. 慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合は、他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
用法・用量	通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回 1000mgを点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1サイクル目は1、8、15日目、2サイクル目以降は1日目に投与する。維持療法では、単独投与により2カ月に1回、最長2年間、投与を繰り返す。 ○シクロホスファミド水和物、ドキシソルビン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合 3週間を1サイクルとし、8サイクル ○シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合 3週間を1サイクルとし、8サイクル ○ベンダムスチン塩酸塩併用の場合 4週間を1サイクルとし、6サイクル	通常、成人には週1回、オフアツムマブ（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。	1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合> 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。 維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。 <免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合> 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。 <ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎及び慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合> 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。 <難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合> 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は 500mg までとする。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
用法・用量 （続）			<ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合> 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m² を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。 <インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合> 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250mg/m² を 1 回、点滴静注する。 2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。 2. 導入療法中に併用する抗悪性腫瘍剤を中止した場合、本剤単独投与を継続することができる。	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。（【警告】、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照） 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。（「8. 適用上の注意」の項参照） (1) 初回投与時：300mg/1000mL (2) 2 回目以降の投与時：2000mg/1000mL	1. 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction（発熱、悪寒、頭痛等）を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。 2. 初回投与時は、最初の 30 分は 50mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 30 分毎に 50mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで速度を上げることができる。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始し、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤																												
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL																												
用法・用量に関連する使用上の注意（続）	3. 有害事象により本剤を投与できなかった場合には、回復するまで投与を延期すること。 4. 本剤投与による infusion reaction を軽減させるために、本剤投与の 30 分～1 時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。 5. 本剤の投与時にはバイアルから 40mL を抜き取り、日局生理食塩液で希釈して計 250mL とし、50mg/時の投与速度で点滴静注を開始する。infusion reaction が認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。	3. 本剤は下記の投与速度で投与すること。 (1) 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。 <table><tr><th>時間</th><th>投与速度（mL/時）</th></tr><tr><td>0～30 分</td><td>12</td></tr><tr><td>31～60 分</td><td>25</td></tr><tr><td>61～90 分</td><td>50</td></tr><tr><td>91～120 分</td><td>100</td></tr><tr><td>121～150 分</td><td>200</td></tr><tr><td>151～180 分</td><td>300</td></tr><tr><td>181 分～</td><td>400</td></tr></table> (2) 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。 <table><tr><th>時間</th><th>投与速度（mL/時）</th></tr><tr><td>0～30 分</td><td>25</td></tr><tr><td>31～60 分</td><td>50</td></tr><tr><td>61～90 分</td><td>100</td></tr><tr><td>91～120 分</td><td>200</td></tr><tr><td>121 分～</td><td>400</td></tr></table>	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	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	3. ネフローゼ症候群において小児に用いる場合及び ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、初回投与時の注入速度は、最初の 1 時間は 25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の 1 時間は 100mg/時、その後は最大 200mg/時までを目安とすること。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること（ネフローゼ症候群において小児に用いる場合は【臨床成績】の項参照）。 4. 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。
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																														
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																														

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤																		
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL																		
用法・用量に関連する使用上の注意（続）	本剤の投与速度 <table><tr><th>投与時期</th><th>投与速度</th></tr><tr><td>初回投与</td><td>50mg/時で開始し、30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで上げることができる。</td></tr><tr><td>2 回目以降</td><td>前回の投与で Grade 2 以上の infusion reaction が発現しなかった場合は、100mg/時で投与を開始し、30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで上げることができる。</td></tr></table> 6. Infusion reaction が発現した場合、下表のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行うこと。 Infusion reaction 発現時の処置 及び投与再開時の投与速度 <table><tr><th>Infusion reaction の Grade*</th><th>処置</th><th>投与再開時の投与速度</th></tr><tr><td>Grade 2 以下</td><td>投与を中断するか投与速度を下げて適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reaction が回復後、投与を再開できる</td><td>投与中断前の半分の速度とすること。その後、infusion reaction が認められなかった場合は、30 分毎に 50mg/時ずつ最大 400mg/時まで投与速度を上げることができる。</td></tr><tr><td>Grade 3</td><td>投与を中断して適切な処置を行うこと。infusion reaction が回復後、投与を再開できる。ただし、Grade 3 の infusion reaction が再発した場合は、投与を直ちに中止し、本剤を再投与しないこと。</td><td>—</td></tr><tr><td>Grade 4</td><td>投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。</td><td>—</td></tr></table> * : Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。 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。 (1) 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。 (2) 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。			投与時期	投与速度	初回投与	50mg/時で開始し、30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで上げることができる。	2 回目以降	前回の投与で Grade 2 以上の infusion reaction が発現しなかった場合は、100mg/時で投与を開始し、30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで上げることができる。	Infusion reaction の Grade*	処置	投与再開時の投与速度	Grade 2 以下	投与を中断するか投与速度を下げて適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reaction が回復後、投与を再開できる	投与中断前の半分の速度とすること。その後、infusion reaction が認められなかった場合は、30 分毎に 50mg/時ずつ最大 400mg/時まで投与速度を上げることができる。	Grade 3	投与を中断して適切な処置を行うこと。infusion reaction が回復後、投与を再開できる。ただし、Grade 3 の infusion reaction が再発した場合は、投与を直ちに中止し、本剤を再投与しないこと。	—	Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。	—
投与時期	投与速度																				
初回投与	50mg/時で開始し、30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで上げることができる。																				
2 回目以降	前回の投与で Grade 2 以上の infusion reaction が発現しなかった場合は、100mg/時で投与を開始し、30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで上げることができる。																				
Infusion reaction の Grade*	処置	投与再開時の投与速度																			
Grade 2 以下	投与を中断するか投与速度を下げて適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reaction が回復後、投与を再開できる	投与中断前の半分の速度とすること。その後、infusion reaction が認められなかった場合は、30 分毎に 50mg/時ずつ最大 400mg/時まで投与速度を上げることができる。																			
Grade 3	投与を中断して適切な処置を行うこと。infusion reaction が回復後、投与を再開できる。ただし、Grade 3 の infusion reaction が再発した場合は、投与を直ちに中止し、本剤を再投与しないこと。	—																			
Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。	—																			

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
用法・用量に関連する使用上の注意（続）		5. 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。	5. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 6. 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。 7. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。 8. ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。 ・ABO 血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術 2 週間前及び 1 日前に 2 回点滴静注する。 ・ABO 血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術 2 週間以上前に 1 回点滴静注する。1 回投与で抗体価又は B 細胞数の減少が不十分な場合には、さらに 1 回追加投与する。 9. 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること（【臨床成績】の項参照）。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
警告	本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。	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、発熱、悪寒、発疹、疼痛、咳嗽、呼吸困難、気管支痙攣、血圧下降、徐脈、心筋梗塞、肺水腫等の 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。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）	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、造血器腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群及び慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用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. 本剤の投与開始後 30 分～2 時間よりあらわれる infusion reaction のうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後 24 時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。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。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 (1) 血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μ L 以上）など腫瘍量の多い患者 (2) 脾腫を伴う患者 (3) 心機能、肺機能障害を有する患者

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
警告（続）		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。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）	3. 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高 Al-P 血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎不全による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後 12～24 時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。 4. B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 5. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている（「重大な副作用」の項参照）。 6. ゼヴァリン イットリウム（90Y）静注用セット及びゼヴァリン インジウム（111In）静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリン イットリウム（90Y）静注用セット及びゼヴァリン インジウム（111In）静注用セットの添付文書についても熟読すること。
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
使用上の注意 慎重投与	(1) 感染症を合併している又は再発性感染症の既往歴を有する患者[免疫抑制作用により感染症を悪化させる又は再発させるおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。] (2) 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者[B型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。] (3) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者[投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。] (4) 肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者[投与中又は投与直後に気管支攣縮や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。] (5) 重篤な骨髓機能低下のある患者[好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。] (6) 降圧剤の治療を受けている患者[本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。] (7) 腫瘍量の多い患者[infusion reaction があらわれ、重篤化させるおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。]	(1) 肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者[投与中又は投与直後に気管支攣縮や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。] (2) 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者[B型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある。【警告】、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照])] (3) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者[投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。] (4) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者[免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。] (5) 重篤な骨髓機能低下のある患者[好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。] (6) 降圧剤による治療中の患者[本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。]	(1) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者[免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。HBs 抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs 抗体が陰性の急性 B 型肝炎を発症した例が報告されている。] (2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者[投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。] (3) 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者[投与中又は投与直後に気管支攣縮や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。] (4) 重篤な骨髓機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髓浸潤がある患者[好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。] (5) 降圧剤による治療中の患者[本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。] (6) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (7) アレルギー素因のある患者

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
使用上の注意 重要な基本的 注意	(1) Infusion reaction が初回投与時の本剤投与中又は投与開始後 24 時間以内に多く認められているが、それ以降や、2 回目投与以降の本剤投与時にも認められている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行い、適切な処置（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。 (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った患者においても重度な infusion reaction が発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。 (3) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「重大な副作用」の項参照）。	(1) 本剤点滴静注時の infusion reaction として、発熱、発疹、疼痛、咳嗽等が高頻度に報告されており、約半数の患者で複数回の infusion reaction が報告されている。また、2 回目以降の投与時に初めて infusion reaction が発現したとの報告がある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。（【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉及び「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照） (2) 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った患者においても重篤な infusion reaction が発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。（【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉及び「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照） (3) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の治療開始後及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（【警告】、「1. 慎重投与」及び「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照）	(1) 本剤の初回投与中又は投与開始後 24 時間以内に多くあらわれる infusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）が約 90%の患者において報告されている。これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は適切な処置（解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。 (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤な infusion reaction が発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。 (3) 不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場合は、投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
使用上の注意 重要な基本的 注意（続）	(4) 好中球減少、発熱性好中球減少、白血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、遷延する例や本剤の投与終了から4週間以上経過して発現する例も報告されているので、本剤の治療開始前、治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤投与の適切な使用に関しても考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。 (5) 血小板減少（本剤投与中又は投与後24時間以内に発現する血小板減少を含む）があらわれることがあり、初回サイクルで多く報告されている。患者の状態を注意深く観察し、また頻回に血液検査を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。	(4) 不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場合には、投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 (5) 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、抗CD20モノクローナル抗体製剤の投与により、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたとの報告がある。このような症状が発現した場合には、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。 (6) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性があるため、患者の状態を十分観察すること。感染症が生じた場合には適切な治療を行うこと。	(4) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「重大な副作用」の項参照）。 (5) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性があるため、本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。 (6) 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。このような症状が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
使用上の注意 重要な基本的 注意（続）			(7) 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）をヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSE の潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。 (8) 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患（成人）」等）を熟読すること。 (9) 慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合、本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと（「その他の注意」の項参照）。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注			オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤			リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤		
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg			アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg			リツキサン®注 10 mg/mL		
使用上の注意 相互作用	併用注意（併用に注意すること）			併用注意（併用に注意すること）			併用注意（併用に注意すること）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	生ワクチン 又は弱毒生 ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤の B リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。	生ワクチン 又は弱毒生 ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。	生ワクチン 又は弱毒生 ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤の B リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
	不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。		不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。		B リンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。		
	免疫抑制剤	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。	免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。			

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
使用上の注意 副作用	未治療の CD20 陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相ランダム化比較試験（BO21223 試験〔GALLIUM 試験〕）のうち、濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象 595 例（日本人 65 例を含む）において、565 例（95.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction（59.0%）、好中球減少（45.5%）、悪心（43.0%）、感染症（37.0%）、疲労（26.9%）、発熱（25.5%）であった（承認時）。 リツキシマブ治療抵抗性の CD20 陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相ランダム化比較試験（GAO4753g 試験〔GADOLIN 試験〕）のうち、濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象 164 例において、156 例（95.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction（64.6%）、悪心（45.7%）、疲労（35.4%）、好中球減少（33.5%）、感染症（28.7%）であった（承認時）。	国内第Ⅰ相試験、日本及び韓国で実施した第Ⅰ/Ⅱ相試験の日本人の評価症例 15 例中全例（100.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、infusion reaction 15 例（100.0%）、好中球減少、白血球減少各 10 例（66.7%）、血中乳酸脱水素酵素増加 7 例（46.7%）であった。 （承認時） 海外で実施した第Ⅱ相試験の評価症例 223 例中 149 例（66.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、infusion reaction 111 例（49.8%）、感染症 44 例（19.7%）、好中球減少 34 例（15.2%）であった。（承認時） 副作用の頻度については、海外で実施した第Ⅱ相試験の結果に基づき算出した。なお、この臨床試験以外から報告された副作用については頻度不明とした。	(1) 副作用の概要 1) 国内臨床試験成績（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫承認時） 安全性評価症例 157 例中、副作用は 93.6%に認められ、主な副作用は発熱（64.3%）、悪寒（34.4%）、そう痒（21.7%）、頭痛（21.0%）、ほてり（20.4%）、血圧上昇（17.8%）、頻脈（17.2%）、多汗（15.9%）、発疹（14.0%）等であった。臨床検査値異常は白血球減少（47.8%、2,000/μL 未満の白血球減少 12.1%）、好中球減少（45.9%、1,000/μL 未満の好中球減少 18.5%）、血小板減少（10.2%、5 万/μL 未満の血小板減少 1.9%）、AST（GOT）上昇（10.8%）等であった（血液障害については【臨床成績】の項参照）。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
使用上の注意 副作用（続）			2) 国内臨床試験成績（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時） R-CHOP レジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用）による寛解導入療法の安全性評価症例 62 例中、副作用は 98.4%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（48.4%）、悪心（46.8%）、倦怠感（43.5%）、食欲減退（40.3%）、口内炎（37.1%）、味覚異常（35.5%）、発熱（32.3%）、口腔咽頭不快感（27.4%）、嘔吐（25.8%）であった。臨床検査値異常は、白血球減少（100%、2,000/μ L 未満の白血球減少 82.3%）、好中球減少（95.2%、1,000/μ L 未満の好中球減少 90.3%）等であった。維持療法が実施された 58 例中、副作用は 86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（69.0%）、倦怠感（17.2%）、口内炎（15.5%）、低体温（10.3%）、感覚鈍麻（10.3%）であった。臨床検査値異常は、白血球減少（63.8%、2,000/μ L 未満の白血球減少 5.2%）、好中球減少（58.6%、1,000/μ L 未満の好中球減少 17.2%）等であった。 3) 国外臨床試験成績（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫承認時） 安全性評価症例 356 例中、主な有害事象（本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象）は発熱（53%）、悪寒（33%）、感染症（31%）、虚脱/倦怠感（26%）、悪心（23%）、頭痛（19%）、発疹（15%）、寝汗（15%）等であり、臨床検査値異常は白血球減少（14%、2,000/μ L 未満の白血球減少 4%）、好中球減少（14%、1,000/μ L 未満の好中球減少 6%）、血小板減少（12%、5 万/μ L 未満の血小板減少 2%）等であった。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
使用上の注意 副作用（続）			4) 国外臨床試験成績（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、PRIMA 試験） R-CHOP レジメン（本剤、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ブレドニゾン（国内未承認）の併用）、R-CVP レジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン（国内未承認）の併用）又は R-FCM レジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法時の安全性評価症例 1,193 例において、重篤な副作用は、R-CHOP レジメン（881 例）で 16.7%、R-CVP レジメン（268 例）で 14.9%、R-FCM レジメン（44 例）で 29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症（2.1%）、薬物過敏症（1.2%）、肺炎（1.2%）、発熱（0.9%）、好中球減少症（0.8%）、注入に伴う反応（0.6%）及び便秘（0.6%）であった。 維持療法群の安全性評価症例 501 例において、重篤な副作用、Grade 3 以上の副作用及び本剤との因果関係が否定できない Grade 2 以上の感染症は 29.3%に認められ、主に気管支炎（5.2%）、好中球減少症（3.4%）、上気道感染（3.4%）、副鼻腔炎（2.2%）、白血球減少症（1.6%）、口腔ヘルペス（1.4%）、尿路感染（1.4%）、感染（1.2%）及び肺炎（1.2%）であった。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
使用上の注意 副作用（続）			5) 国外臨床試験成績（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、EORTC20981 試験） R-CHOP レジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例 234 例において、副作用は 97.9%に認められた。CHOP レジメン（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（国内未承認）の併用）と比較して R-CHOP レジメンで発現率が 5%以上高かった副作用は、脱毛症（45.3%）、便秘（26.9%）、過敏症（17.5%）及び悪寒（7.7%）であった。 維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例 332 例において、副作用は維持療法群（166 例）の 73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現率が 5%以上高かった副作用は、無力症（25.3%）、関節痛（9.0%）、咳嗽（7.8%）、口内炎（7.8%）及び上気道感染（6.0%）であった。 6) 国内臨床試験成績（難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）承認時） 安全性評価症例 54 例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇（22.2%）、湿疹（18.5%）、発熱（16.7%）、呼吸困難（14.8%）、尿酸値上昇（14.8%）、皮脂欠乏性湿疹（11.1%）、頭痛（11.1%）、そう痒（11.1%）、口腔咽頭不快感（11.1%）等であり、臨床検査値異常は、CRP 上昇（40.7%）、ALT（GPT）上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）、好中球減少（16.7%、1,000/μL 未満の好中球減少 11.1%）、白血球減少（16.7%、2,000/μL 未満の白血球減少 0%）であった。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
使用上の注意 副作用（続）			7) 国内臨床試験成績（ABO 血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時） 安全性評価症例 20 例中、副作用は 90.0%に認められた。主な副作用は、発熱（40.0%）、サイトメガロウイルス感染（25.0%）、サイトメガロウイルス血症（15.0%）、尿路感染（15.0%）、悪寒（15.0%）、血圧上昇（15.0%）等であった。臨床検査値異常は、免疫グロブリン M 減少（85.0%）、免疫グロブリン G 減少（85.0%）、白血球減少（60.0%、2,000/μL 未満の白血球減少 15.0%）、免疫グロブリン A 減少（55.0%）、好中球減少（40.0%、1,000/μL 未満の好中球減少 25.0%）等であった。 8) 国内臨床試験成績（ABO 血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時） 承認時までに ABO 血液型不適合肝移植での臨床試験成績は得られていない。
	(1) 重大な副作用 1) Infusion reaction（60.2%）：アナフィラキシー、血圧低下、悪心、悪寒、気管支痙攣、咽頭・咽喉刺激感、喘鳴、喉頭浮腫、心房細動、頻脈、過敏症等を含む infusion reaction があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。	(1) 重大な副作用 1) Infusion reaction（49.8%）：アナフィラキシー、発熱、悪寒、発疹、疼痛、咳嗽、呼吸困難、気管支痙攣、血圧下降、徐脈、心筋梗塞、肺水腫等を含む infusion reaction があらわれることがあり、また海外では死亡に至った例も報告されている。患者の状態を十分に観察し、重篤な infusion reaction が認めら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。（【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉及び「2. 重要な基本的注意」の項参照）	(2) 重大な副作用 1) アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害（頻度不明注 3）：低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎（間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む）、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等が infusion reaction の症状としてあらわれることがある（【警告】欄参照）。 バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
使用上の注意 副作用（続）	2) 腫瘍崩壊症候群（0.9%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 3) 好中球減少、白血球減少：好中球減少（43.0%）、発熱性好中球減少（6.2%）、白血球減少（8.4%）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の休薬等の適切な処置を行うこと。 4) 血小板減少（10.5%）：血小板減少があらわれ、出血により死亡に至る可能性があるため、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には血小板輸血や本剤の休薬等の適切な処置を行うとともに、回復するまで定期的に血液検査を実施すること。 5) 感染症（35.2%）：細菌、真菌、あるいはウイルスによる感染症（敗血症、肺炎等）があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。	2) 腫瘍崩壊症候群（0.4%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 3) 進行性多巣性白質脳症（PML）（0.4%）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）：B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。【警告】、「1. 慎重投与」及び「2. 重要な基本的注意」の項参照） 5) 肝機能障害、黄疸（0.9%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	2) 腫瘍崩壊症候群（頻度不明注 3）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 3) B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明注 3）：B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。 4) 肝機能障害、黄疸（0.1～5%未満）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、総ビリルビン等の肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 皮膚粘膜症状（頻度不明注 3）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
使用上の注意 副作用（続）	6) B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）：B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれ、死亡に至る可能性もあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。 7) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また PML と診断された場合は、以降本剤を再投与しないこと。 8) 心障害（頻度不明）：不整脈（心房細動等）、狭心症、心筋梗塞、心不全等があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。 9) 消化管穿孔（0.1%）：消化管穿孔があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。	6) 汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（2.2%）、好中球減少（発熱性好中球減少症を含む）（15.2%）、貧血（5.8%）、血小板減少（1.8%）：重篤な血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には休薬等の適切な処置を行うこと。 7) 感染症（19.7%）：細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9) 心障害（頻度不明）：心不全、心筋梗塞、肺水腫、心筋症等があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。	6) 汎血球減少（頻度不明注3）、白血球減少（5～10%未満）、好中球減少（10%以上）、無顆粒球症（頻度不明注3）、血小板減少（5%未満）：重篤な血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は休薬等の適切な処置を行うこと。 7) 感染症（頻度不明注3）：細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明注3）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9) 間質性肺炎（頻度不明注3）：間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
使用上の注意 副作用（続）	10) 間質性肺疾患（0.4%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。	10) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) 腸閉塞（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 12) 重篤な腎障害（頻度不明）：腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。尿量減少、血清クレアチニンや BUN の上昇が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 13) 血圧下降（頻度不明）：一過性の血圧下降があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	10) 心障害（頻度不明注 3）：心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) 腎障害（頻度不明注 3）：透析を必要とする腎障害が報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、尿量減少、血清クレアチニンや BUN の上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 12) 消化管穿孔・閉塞（頻度不明注 3）：消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行い、異常が認められた場合は、直ちに X 線、CT 検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。 13) 血圧下降（頻度不明注 3）：一過性の血圧下降が発現することがあるので、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 14) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明注 3）：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）があらわれることがある。また、本剤の治療終了後 6 か月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤																																																																									
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL																																																																									
使用上の注意 副作用（続）	(2)その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 (頻度不明は※) <table><tr><td></td><td>10%以上又は 頻度不明</td><td>2%以上 10%未 満</td><td>2%未満</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>脱毛症</td><td>発疹、そう痒症、帯状疱疹、潮紅、紅斑、皮膚乾燥</td><td>多汗症、蕁麻疹、皮膚炎、湿疹、寝汗</td></tr><tr><td>眼</td><td>眼充血※</td><td></td><td>結膜炎</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>ALT(GPT)上昇</td><td>AST(GOT)上昇</td></tr><tr><td>血液</td><td>リンパ節痛※</td><td>貧血、静脈炎</td><td>血栓性静脈炎、静脈障害</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心(43.6%)、便秘、嘔吐、下痢、大腸炎※</td><td>口内炎、腹痛、消化不良、口腔内潰瘍</td><td>口内乾燥、歯周炎、痔核</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>低血圧、高血圧、頻脈</td><td>徐脈、動悸</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>呼吸困難</td><td>咳嗽、咽頭異常感覚、口腔咽頭痛、低酸素症</td><td>鼻閉、鼻漏</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>末梢性ニューロパチー、頭痛</td><td>味覚異常、錯感覚、不眠症、浮動性めまい、嗜眠</td><td>うつ病</td></tr><tr><td>その他</td><td>疲労(28.7%)、発熱(24.0%)、悪寒、骨痛※</td><td>食欲減退、関節痛、無力症、胸部不快感、粘膜の炎症、四肢痛、倦怠感、筋肉痛、浮腫、腫脹、背部痛</td><td>体重減少、胸痛、血中尿酸増加、低カリウム血症、低γグロブリン血症、頻尿、筋痙攣、注射部位疼痛、糖尿病、疼痛、排尿困難、尿失禁</td></tr></table>		10%以上又は 頻度不明	2%以上 10%未 満	2%未満	皮膚	脱毛症	発疹、そう痒症、帯状疱疹、潮紅、紅斑、皮膚乾燥	多汗症、蕁麻疹、皮膚炎、湿疹、寝汗	眼	眼充血※		結膜炎	肝臓		ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇	血液	リンパ節痛※	貧血、静脈炎	血栓性静脈炎、静脈障害	消化器	悪心(43.6%)、便秘、嘔吐、下痢、大腸炎※	口内炎、腹痛、消化不良、口腔内潰瘍	口内乾燥、歯周炎、痔核	循環器		低血圧、高血圧、頻脈	徐脈、動悸	呼吸器	呼吸困難	咳嗽、咽頭異常感覚、口腔咽頭痛、低酸素症	鼻閉、鼻漏	精神神経系	末梢性ニューロパチー、頭痛	味覚異常、錯感覚、不眠症、浮動性めまい、嗜眠	うつ病	その他	疲労(28.7%)、発熱(24.0%)、悪寒、骨痛※	食欲減退、関節痛、無力症、胸部不快感、粘膜の炎症、四肢痛、倦怠感、筋肉痛、浮腫、腫脹、背部痛	体重減少、胸痛、血中尿酸増加、低カリウム血症、低γグロブリン血症、頻尿、筋痙攣、注射部位疼痛、糖尿病、疼痛、排尿困難、尿失禁	(2) 重大な副作用（類薬） 1) 消化管穿孔：抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を投与された患者で消化管穿孔が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状：抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を投与された患者で可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）が報告されている。また、治療終了後 6 ヶ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	(3) その他の副作用 以下の副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (頻度不明は※) <table><tr><td></td><td>5%以上又は頻度不明注 3)</td><td>5%未満</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>咽喉頭炎（28.3%）、鼻炎（24.2%）、口腔咽頭不快感（15.7%）、咳、呼吸障害</td><td>喘鳴、鼻出血</td></tr><tr><td>循環器</td><td>血圧上昇（17.4%）、頻脈（11.6%）、潮紅</td><td>動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心・嘔吐（22.9%）、腹痛（11.6%）、口内炎（11.6%）、食欲不振、下痢</td><td>口内乾燥、便秘、しぶり腹</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>発熱（47.8%）、悪寒（21.8%）、発疹（20.5%）、そう痒（18.8%）、ほてり（15.4%）、関節痛、蕁麻疹、血清病※</td><td>筋肉痛、インフルエンザ様症候群</td></tr><tr><td>全身状態</td><td>疼痛（39.9%）、倦怠感（24.2%）、虚脱感（23.2%）、頭痛（21.2%）、多汗（11.3%）、浮腫</td><td>胸痛、体重増加、無力症</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>異常感覚、しびれ感</td><td>眩暈、不眠症</td></tr><tr><td>血液・凝固</td><td>貧血（26.6%）、フィブリン分解産物〔FDP、D ダイマー〕増加※、血小板増加※</td><td>好酸球増多</td></tr><tr><td>腎臓</td><td>電解質異常</td><td>BUN 上昇、クレアチニン上昇</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>ALT (GPT) 上昇（13.7%）、AST (GOT) 上昇（13.3%）、ALP 上昇</td><td>総ビリルビン上昇</td></tr><tr><td>その他</td><td>CRP 上昇（27.1%）、LDH 上昇（16.7%）、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹、筋痙攣※</td><td>皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり</td></tr></table> 注 3) 自発報告又は国外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。		5%以上又は頻度不明注 3)	5%未満	呼吸器	咽喉頭炎（28.3%）、鼻炎（24.2%）、口腔咽頭不快感（15.7%）、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血	循環器	血圧上昇（17.4%）、頻脈（11.6%）、潮紅	動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈	消化器	悪心・嘔吐（22.9%）、腹痛（11.6%）、口内炎（11.6%）、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	過敏症	発熱（47.8%）、悪寒（21.8%）、発疹（20.5%）、そう痒（18.8%）、ほてり（15.4%）、関節痛、蕁麻疹、血清病※	筋肉痛、インフルエンザ様症候群	全身状態	疼痛（39.9%）、倦怠感（24.2%）、虚脱感（23.2%）、頭痛（21.2%）、多汗（11.3%）、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	精神神経系	異常感覚、しびれ感	眩暈、不眠症	血液・凝固	貧血（26.6%）、フィブリン分解産物〔FDP、D ダイマー〕増加※、血小板増加※	好酸球増多	腎臓	電解質異常	BUN 上昇、クレアチニン上昇	肝臓	ALT (GPT) 上昇（13.7%）、AST (GOT) 上昇（13.3%）、ALP 上昇	総ビリルビン上昇	その他	CRP 上昇（27.1%）、LDH 上昇（16.7%）、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹、筋痙攣※	皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり
	10%以上又は 頻度不明	2%以上 10%未 満	2%未満																																																																									
皮膚	脱毛症	発疹、そう痒症、帯状疱疹、潮紅、紅斑、皮膚乾燥	多汗症、蕁麻疹、皮膚炎、湿疹、寝汗																																																																									
眼	眼充血※		結膜炎																																																																									
肝臓		ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇																																																																									
血液	リンパ節痛※	貧血、静脈炎	血栓性静脈炎、静脈障害																																																																									
消化器	悪心(43.6%)、便秘、嘔吐、下痢、大腸炎※	口内炎、腹痛、消化不良、口腔内潰瘍	口内乾燥、歯周炎、痔核																																																																									
循環器		低血圧、高血圧、頻脈	徐脈、動悸																																																																									
呼吸器	呼吸困難	咳嗽、咽頭異常感覚、口腔咽頭痛、低酸素症	鼻閉、鼻漏																																																																									
精神神経系	末梢性ニューロパチー、頭痛	味覚異常、錯感覚、不眠症、浮動性めまい、嗜眠	うつ病																																																																									
その他	疲労(28.7%)、発熱(24.0%)、悪寒、骨痛※	食欲減退、関節痛、無力症、胸部不快感、粘膜の炎症、四肢痛、倦怠感、筋肉痛、浮腫、腫脹、背部痛	体重減少、胸痛、血中尿酸増加、低カリウム血症、低γグロブリン血症、頻尿、筋痙攣、注射部位疼痛、糖尿病、疼痛、排尿困難、尿失禁																																																																									
	5%以上又は頻度不明注 3)	5%未満																																																																										
呼吸器	咽喉頭炎（28.3%）、鼻炎（24.2%）、口腔咽頭不快感（15.7%）、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血																																																																										
循環器	血圧上昇（17.4%）、頻脈（11.6%）、潮紅	動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈																																																																										
消化器	悪心・嘔吐（22.9%）、腹痛（11.6%）、口内炎（11.6%）、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹																																																																										
過敏症	発熱（47.8%）、悪寒（21.8%）、発疹（20.5%）、そう痒（18.8%）、ほてり（15.4%）、関節痛、蕁麻疹、血清病※	筋肉痛、インフルエンザ様症候群																																																																										
全身状態	疼痛（39.9%）、倦怠感（24.2%）、虚脱感（23.2%）、頭痛（21.2%）、多汗（11.3%）、浮腫	胸痛、体重増加、無力症																																																																										
精神神経系	異常感覚、しびれ感	眩暈、不眠症																																																																										
血液・凝固	貧血（26.6%）、フィブリン分解産物〔FDP、D ダイマー〕増加※、血小板増加※	好酸球増多																																																																										
腎臓	電解質異常	BUN 上昇、クレアチニン上昇																																																																										
肝臓	ALT (GPT) 上昇（13.7%）、AST (GOT) 上昇（13.3%）、ALP 上昇	総ビリルビン上昇																																																																										
その他	CRP 上昇（27.1%）、LDH 上昇（16.7%）、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹、筋痙攣※	皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり																																																																										

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤																																				
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL																																				
使用上の注意 副作用（続）		(3) その他の副作用 <table> <tr> <th></th><th>2%以上</th><th>2%未満</th><th>頻度不明</th></tr> <tr> <td>過 敏 症</td><td>—</td><td>—</td><td>過敏症、アナフィラキシー反応（アナフィラキシーショックを含む）</td></tr> <tr> <td>循 環 器</td><td>—</td><td>頻脈</td><td>低血圧、高血圧、動悸</td></tr> <tr> <td>呼 吸 器</td><td>咳嗽</td><td>咽喉頭疼痛、呼吸困難、アレルギー性鼻炎、気管支痙攣、鼻閉、低酸素症</td><td>胸部不快感</td></tr> <tr> <td>消 化 器</td><td>下痢、腹痛</td><td>悪心、嘔吐</td><td>食欲減退</td></tr> <tr> <td>皮 膚</td><td>—</td><td>発疹、そう痒症、ほてり</td><td>蕁麻疹、潮紅</td></tr> <tr> <td>神経系</td><td>—</td><td>—</td><td>頭痛</td></tr> <tr> <td>全身症状</td><td>疲労、発熱</td><td>悪寒、筋肉痛、無力症</td><td>多汗症、サイトカイン放出症候群、背部痛</td></tr> <tr> <td>そ の 他</td><td>—</td><td>高尿酸血症、末梢性浮腫、回転性めまい、低ナトリウム血症</td><td>血中乳酸脱水素酵素増加、総蛋白減少、血中アルブミン減少、血中カリウム減少</td></tr> </table>		2%以上	2%未満	頻度不明	過 敏 症	—	—	過敏症、アナフィラキシー反応（アナフィラキシーショックを含む）	循 環 器	—	頻脈	低血圧、高血圧、動悸	呼 吸 器	咳嗽	咽喉頭疼痛、呼吸困難、アレルギー性鼻炎、気管支痙攣、鼻閉、低酸素症	胸部不快感	消 化 器	下痢、腹痛	悪心、嘔吐	食欲減退	皮 膚	—	発疹、そう痒症、ほてり	蕁麻疹、潮紅	神経系	—	—	頭痛	全身症状	疲労、発熱	悪寒、筋肉痛、無力症	多汗症、サイトカイン放出症候群、背部痛	そ の 他	—	高尿酸血症、末梢性浮腫、回転性めまい、低ナトリウム血症	血中乳酸脱水素酵素増加、総蛋白減少、血中アルブミン減少、血中カリウム減少	
	2%以上	2%未満	頻度不明																																				
過 敏 症	—	—	過敏症、アナフィラキシー反応（アナフィラキシーショックを含む）																																				
循 環 器	—	頻脈	低血圧、高血圧、動悸																																				
呼 吸 器	咳嗽	咽喉頭疼痛、呼吸困難、アレルギー性鼻炎、気管支痙攣、鼻閉、低酸素症	胸部不快感																																				
消 化 器	下痢、腹痛	悪心、嘔吐	食欲減退																																				
皮 膚	—	発疹、そう痒症、ほてり	蕁麻疹、潮紅																																				
神経系	—	—	頭痛																																				
全身症状	疲労、発熱	悪寒、筋肉痛、無力症	多汗症、サイトカイン放出症候群、背部痛																																				
そ の 他	—	高尿酸血症、末梢性浮腫、回転性めまい、低ナトリウム血症	血中乳酸脱水素酵素増加、総蛋白減少、血中アルブミン減少、血中カリウム減少																																				
使用上の注意 高齢者への投与	臨床試験において、高齢者に重篤な副作用の発現率が高い傾向が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。																																				

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
使用上の注意 妊婦、産婦、 授乳婦等への 投与	(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠可能な女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物試験（カニクイザル）において、出生児でBリンパ球数の枯渇が認められている。また、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物試験（カニクイザル）において、乳汁への移行が報告されている。〕	(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。〔本剤を用いた動物での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は実施されていないが、サルを用いた胎児発生に関する試験においてオフアツムマブは胎盤を通過することが確認されており、胎児で末梢血B細胞数の減少及び脾臓重量の減少が認められている。〕 (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。〕	(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。〔ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。〕 (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。〕
使用上の注意 小児等への 投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔小児を対象とした臨床試験は実施していない。〕	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	(1) CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、インジウム（111In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（90Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕 (2) 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患：低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕 (3) 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）：低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
使用上の注意 小児等への 投与（続）			(4) ABO 血液型不適合腎移植・肝移植：低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]
使用上の注意 適用上の注意	(1) 調製時 1) 希釈液として日局生理食塩液以外は使用しないこと。 2) 調製時は静かに転倒混和すること。 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。 (2) 投与時 1) 他剤との混注をしないこと。 2) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注をしないこと。 3) 0.2 または 0.22µm のインラインフィルターを使用すること。	(1) 調製時 1) 目視による確認を行い、変色している場合は使用しないこと。 2) 希釈液として生理食塩液以外は使用しないこと。 3) 本剤はたん白製剤であるため、振盪しないこと。 4) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。 (2) 投与時 1) 本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。 2) 他剤との混注はしないこと。 (3) 投与速度 1) 初回投与時：〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の記載に従って、4.5 時間以上かけて投与すること。 2) 2 回目以降の投与時：直近の投与時に重度の副作用が発現しなかった場合には、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の記載に従って、4 時間以上かけて投与すること。	調製時： (1) 希釈液として生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。 (2) 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。 (3) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。 投与時： (1) 本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。 (2) 他剤との混注はしないこと。 (3) タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。
使用上の注意 その他の注意	臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。	臨床試験で坑オフアツムマブ抗体の陽性例が報告されている。	(1) 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある（【臨床成績】の項参照）。

一般的名称	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注	オフアツムマブ（遺伝子組換え）製剤	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg	アーゼラ®点滴静注液 100 mg アーゼラ®点滴静注液 1000 mg	リツキサン®注 10 mg/mL
使用上の注意 その他の注意 （続）			(2) 海外において、慢性特発性血小板減少性紫斑病の患者に投与した場合、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある。
添付文書の 作成年月日	—	2017 年 11 月改訂（第 5 版）	2017 年 6 月改訂（第 22 版）

ガザイバ点滴静注1000 mg
（オビヌツズマブ（遺伝子組換え））
[CD20陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫]

第1部 （モジュール1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

中外製薬株式会社

目次

	<u>頁</u>
1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 効能・効果，用法・用量の設定の根拠.....	3
1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由	3
1.8.1.1.1 効能・効果.....	3
1.8.1.1.2 設定根拠.....	3
1.8.1.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意の設定理由.....	5
1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由	5
1.8.1.2.1 用法・用量.....	5
1.8.1.2.2 設定根拠.....	6
1.8.1.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意の設定理由.....	7
1.8.1.3 参考文献	10
1.8.2 使用上の注意の設定の根拠	11
添付文書（案）	17

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果、用法・用量の設定の根拠

1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由

1.8.1.1.1 効能・効果

CD20陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) フローサイトメトリー法等により検査を行い、CD20抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

1.8.1.1.2 設定根拠

本剤は、スイスの GlycArt Biotechnology AG（現 Roche Glycart AG）が創製したタイプ II のヒト化抗 CD20モノクローナル抗体（IgG1）であるオビヌツズマブ（遺伝子組換え）を有効成分とする点滴静注用製剤である。

オビヌツズマブはマウス抗体である B-Ly1をヒト化し、糖鎖改変技術（GlycoMab™）を用いて Fc 領域の糖鎖を改変して作成したタイプ II のヒト化抗 CD20モノクローナル抗体である。オビヌツズマブはヒトの正常 B 細胞及び B 細胞腫瘍に発現するヒト CD20の細胞外ドメインに対して高い親和性（nM レベル）で選択的に結合する。

本剤は、以下に示すように、本邦からも参加した国際共同第 III 相臨床試験である BO21223 試験から未治療の濾胞性リンパ腫（以下、FL）患者に対して臨床的有用性が確認されており、日本人患者においても試験全体の結果と同様の傾向であることが示された。また、海外第 III 相臨床試験である GAO4753g 試験の成績から、リツキシマブ治療抵抗性の低悪性度非ホジキンリンパ腫（以下、iNHL）に対して臨床的有用性が確認されている。

BO21223試験及び GAO4753g 試験は iNHL 患者を対象として iNHL 患者の有効性及び安全性を評価した試験であるが、1) 最新の WHO 分類¹⁾では、iNHL や aNHL といった悪性度に基づく分類ではなく、病理組織型に基づく分類が一般的となってきたこと、2) BO21223試験では有効性及び安全性の主な評価は FL 患者を対象に行われたこと、3) GAO4753g 試験に登録された iNHL 患者の内、FL 患者が81.1%と大部分を占めており、それ以外の iNHL の組織型の患者数は限られていることから、本承認申請の効能・効果は FL に限定することとした。

また、GAO4753g 試験はリツキシマブ治療抵抗性の患者を対象とした試験であるが、1) 実臨床では治療抵抗性と再発の区別が困難なこと、2) GAO4753g 試験では直近の前治療に対して治療抵抗性ではない患者が両群で約10例ずつ含まれており、これらの患者は一般的には再発の患者と判断されることから、本承認申請の効能・効果に再発 FL を含めることは妥当と判断した。

国内から GAO4753g 試験に参加しなかったが、GAO4753g 試験の対照群に設定されたベンダムスチンの用法・用量は現在国内でも治療選択肢の一つであること³⁾、2.5.3.2に示すように、本剤やベンダムスチンの薬物動態に民族差の影響は認められないこと、並びに日本人の未治療 iNHL 患者に対する本剤及びベンダムスチンの投与経験があり、本剤の安全性は未治療 iNHL 患者と再発・治療抵抗性 iNHL 患者で大きく変わらないと考えられることから、GAO4753g 試験の結果を日本人患者に適用することは可能と考えた。

以上のことから、臨床試験における対象患者及び海外での申請状況を勘案して、本申請効能・効果を「CD20陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫」とした。

(1) 国際共同臨床試験

1) BO21223試験

未治療の FL 患者を対象に、本剤 + 化学療法（シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及びプレドニゾン／プレドニゾン併用〔以下，CHOP〕療法，シクロホスファミド，ビンクリスチン及びプレドニゾン／プレドニゾン併用〔以下，CVP〕療法，又はベンダムスチン）に本剤を維持投与することにより，主要評価項目である主治医評価に基づく無増悪生存期間（PFS）のハザード比は，リツキシマブ及び化学療法併用療法（以下，R-化学療法）に対し，本剤及び化学療法併用療法（以下，G-化学療法）が0.66（95% CI 0.51～0.85）と，有意な PFS の延長が認められた（層別 Log-rank 検定：P = 0.0012）。Kaplan-Meier 法で推定した PFS 中央値は，両群とも未達（95%CI：推定不能）であった。また，副次的評価項目である OS は死亡イベント数が少なく，両群とも中央値未達（95%CI：推定不能）であった。安全性については，対照群で認められた安全性プロファイルと大きく異なるものではなく，新たな安全性上の問題は認められなかった。

表 1.8.1.1.2-1 PFS の要約（B021223試験，FL 患者）

	G-化学療法群 N = 601	R-化学療法群 N = 601
イベント数	101 (16.8%)	144 (24.0%)
中央値（月）(95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (47.1, 推定不能)
ハザード比 (95% CI)	0.66 (0.51, 0.85)	
P 値（層別 Log-rank 検定）	P = 0.0012	

2) BO21223試験（日本人部分集団解析）

BO21223試験には本邦から123例の FL 患者が登録されており，これらの患者を対象とした部分集団解析を行った。その結果，PFS のハザード比は，R-化学療法群に対し，G-化学療法群が0.42（95% CI 0.15～1.15）であり，日本人の成績は試験全体の成績と矛盾するものではないと考えられた。Kaplan-Meier 法で推定した PFS 中央値は，両群とも未達（95%CI：推定不能）であった。また，副次的評価項目である OS は死亡イベント数が少なく，両群とも中央値未達（95%CI：推定不能）であった。

有害事象の発現頻度は，全体的に国内症例の方が高く，特に好中球減少症でその傾向が認められた。しかしながら，国内症例でより高頻度に認められた有害事象の多くは，対照群においても海外症例と比較して発現頻度が高かった。また，国内症例では死亡に至った好中球減少症は認められず，重篤な好中球減少症の発現率は，全体集団の発現率より低かった。

以上から，日本人の PFS は試験全体の成績と矛盾するものではなく，日本人で得られた安全性情報は，十分に忍容可能な安全性プロファイルであると考えられた。

表 1.8.1.1.2-2 PFS の要約（B021223試験，日本人 FL 患者）

	G-化学療法群 N = 65	R-化学療法群 N = 58
イベント数	6 (9.2%)	12 (20.7%)
中央値（月）(95% CI)	未達 (推定不能)	未達 (38.3, 推定不能)
ハザード比 (95% CI)	0.42 (0.15, 1.15)	

(2) 海外臨床試験（GAO4753g 試験）

リツキシマブ治療抵抗性の FL 患者を対象に，ベンダムスチンに本剤を併用することにより，主要評価項目である PFS（IRC 評価）の有意な延長が認められた（ハザード比：0.48〔95%CI：0.34～0.68〕，層別 Log-rank 検定：P < 0.0001）。Kaplan-Meier 法で推定した PFS（IRC 評価）の中央値は，G-B 療法実施後に本剤維持療法を行う群（以下，G-B 療法群）では未達（95%CI：22.5カ月～推定不能），ベンダムスチン単剤療法群（以下，Benda 群）では13.8カ月（95%CI：11.4～16.2カ月）であった。また，副次的評価項目である OS は死亡イベン

ト数が少なく、両群とも中央値未達（95%CI：推定不能 [G-B 療法群]，39.8カ月～推定不能 [Benda 群]）であったが、G-B 療法群において、Benda 群と比較して死亡のリスクを29%減少させた（ハザード比：0.71 [95%CI：0.43～1.19]）。2回目の追加解析時点（観察期間中央値：G-B 療法群32.6カ月，Benda 群29.3カ月）の OS の中央値は G-B 療法群が未達（95%CI：推定不能），Benda 群が53.9カ月（95%CI：40.9カ月～推定不能）であり、G-B 療法群では、Benda 群と比較して死亡のリスクが42%減少した（ハザード比：0.58 [95%CI：0.39～0.86]）。安全性については、対照群で認められた安全性プロファイルと大きく異なるものではなく、新たな安全性上の問題は認められなかった。

表 1.8.1.1.2-3 PFS の要約 (GA04753g, FL 患者)

	G-B 療法群 N = 155	Benda 群 N = 166
イベント数	54 (34.8%)	90 (54.2%)
中央値 (月) (95% CI)	未達 (22.5, 推定不能)	13.8 (11.4, 16.2)
ハザード比 (95% CI)	0.48 (0.34, 0.68)	
P 値 (層別 Log-rank 検定)	P < 0.0001	

1.8.1.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意の設定理由

非ホジキンリンパ腫（以下，NHL）は病理組織学的には，B 細胞性と T/NK 細胞性に分類されるが，NHL の大部分は B 細胞由来の腫瘍であり，B 細胞性リンパ腫細胞の90%以上は細胞周期の開始や分化に重要な役割を果たす膜抗原である CD20抗原を発現している²⁾。

本剤の適応患者を CD20陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫としており，本剤の作用機序を考慮すると，本剤により期待される効果を得るためには，CD20抗原陽性を適切な検査により確認することが重要であると考え「フローサイトメトリー法等により検査を行い，CD20抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。」と設定した。

なお，審査の過程において効能・効果は CD20陽性の濾胞性リンパ腫となった。

1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由

1.8.1.2.1 用法・用量

通常，成人には，オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として1回1000 mg を点滴静注する。

導入療法は，3週間を1サイクルとし，初回サイクルは1，8，15日目に，2-8サイクルは1日目に投与する。併用する抗悪性腫瘍剤が4週間隔投与の場合には，4週間を1サイクルとし，初回サイクルは1，8，15 日目に，2-6サイクルは 1日目に投与する。

24週間の導入療法後，本剤単独にて2カ月毎に2年間維持療法を行う。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤の用法・用量は，【臨床成績】の項の内容を熟知した上で，本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者の治療歴に応じて選択すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
2. 導入療法中に併用する抗悪性腫瘍剤を中止した場合，本剤単独投与を継続すること。
3. 有害事象等によりサイクル 1 の 8 日目又は 15 日目に本剤を投与できなかった場合には，延期して投与すること。
4. 本剤は下表の投与速度で投与すること。Infusion reaction が発現したときは以下のとおり対応する。Grade 2 以下の infusion reaction が発現した場合は，投与を中断するか投与速度を下げる。Grade 3 の infusion reaction が発現した場合は，投与を中断して適切な処置を行うこと。投与を中断した場合は，

infusion reaction が回復/軽快後、下表のとおり、投与速度を変更し再開する。 また Grade 4 の infusion reaction が発現し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。Grade 3 の infusion reaction が再発した場合及び Grade 4 の infusion reaction が発現した場合は、本剤を再投与しないこと。		
	投与速度	Infusion reaction 発現後、再開時の投与速度
初回投与時	50 mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、30分ごとに50 mg/時ずつ上げて、最大400 mg/時まで上げることができる。	投与中断前の半分の速度で投与を再開する。30分間 infusion reaction が認められなかった場合は、30分ごとに50 mg/時ずつ上げ、最大400 mg/時まで上げることができる。
サイクル1の2回目以降	前回の投与で Grade2 以上の infusion reaction が発現しなかった場合は、100 mg/時で投与を開始し、infusion reaction が認められない場合は、30分ごとに100 mg/時ずつ最大400 mg/時まで上げることができる。	
サイクル2以降	前回までの3回の投与で、Grade3以上の infusion reaction が発現しておらず、投与前の末梢血中リンパ球数が5000/ μ L 未満である場合は、100 mg/時で30分投与し、infusion reaction が認められない場合は、900 mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、サイクル1での投与速度に戻す等、適宜減速すること。	【Grade1/2の infusion reaction が発現した場合】 投与中断前の半分の速度で投与を再開する。30分間 infusion reaction が認められなかった場合は、900 mg/時まで上げることができる。
		【Grade3の infusion reaction が発現した場合】 200 mg/時以下として再開する。30分間 infusion reaction が認められなかった場合は、30分ごとに50 mg/時ずつ上げ、最大400 mg/時まで上げることができる。

Grade の判定基準：NCI-CTCAE ver. 4.03

5. 本剤の投与時にはバイアルから 40 mL を抜き取り、日局生理食塩液に添加して計 250 mL とする。

1.8.1.2.2 設定根拠

外国人 aNHL 及び iNHL 患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（BO20999試験）の第 II 相臨床試験パートにおいて、400/400 mg 群では3週を1サイクルとするサイクル1の Day 1及び Day 8に本剤400 mg を点滴静注し、サイクル2以降では Day 1に本剤400 mg を点滴静注し、1600/800 mg 群では3週を1サイクルとするサイクル1の Day 1及び Day 8に本剤1600 mg を点滴静注し、サイクル2以降では Day 1に本剤800 mg を点滴静注した。aNHL 患者での投与終了時の総合効果は、400/400 mg 群で24%（80%CI: 12-40）、1600/800 mg 群で32%（80%CI: 18-49）であり、両投与群で同程度であった。一方、iNHL 患者の400/400 mg 群で17%（95%CI: 4-41）、1600/800 mg 群で55%（95%CI: 32-76）であり、1600/800 mg 群で高い有効性が認められた。BO20999試験の1600/800 mg 群では、サイクル1とサイクル2以降で投与量が異なる。そこで母集団薬物動態モデルを用いて、1600/800 mg 投与レジメンと同様の血清中オビヌツズマブ濃度推移が得られる固定用量での投与レジメンを推定した。その結果、3週を1サイクルとする各サイクルの Day 1に本剤1000 mg を点滴静注し、更にサイクル1では Day 8及び Day 15に本剤1000 mg 点滴静注する投与レジメン（1000/1000 mg レジメン）の血清中オビヌツズマブ濃度推移は、1600/800 mg レジメンと同様となることが推定された。

日本人 NHL 患者を対象とした JO21900試験の結果、検討した1200/2000 mg（初回投与量/2回目以降投与量）までの用量において、用量制限毒性（以下、DLT）評価期間中（投与開始後28日間）に DLT に該当する副作用の発現は認められなかった。また、本剤を200～1200 mg 投与した際の AUC_{last} を海外の第 I/II 相臨床試験（BO20999試験）と比較したところ、明確な差異は認められず、オビヌツズマブの薬物動態は民族差の影響を受ける可能性は低いと考えられた。

日本人及び外国人進行期低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第 III 相臨床試験（BO21223試験）では、CHOP 療法又は CVP 療法併用時は、1000 mg を3週間ごとに投与し、サイクル1のみ Day 8, Day 15にも1000 mg を投与した。ベンダムスチン併用時は1000 mg を4週間ごとに投与し、サイクル1のみ Day 8, Day 15にも1000 mg を投与した。また、導入療法終了時に PR 以上の奏効が得られた場合は、維持療法として本剤1000 mg を2カ月ごとに2年間投

与した。その結果、臨床的に意義のある有効性が示され、選択された併用化学療法に関わらず、本剤の上乗せ効果が認められた。日本人集団においても、臨床試験全体の有効性と同様の傾向が認められた。

外国人再発・治療抵抗性 FL 患者を対象とした第 III 相臨床試験（GAO4753g 試験）では、ベンダムスチンに本剤1000 mg を併用したときの有効性を検討した。本剤1000 mg を4週間ごとに投与し、サイクル1のみ Day 8, Day 15 にも本剤1000 mg を投与した。また、導入療法終了時に病勢の進行が認められない場合は、維持療法として本剤1000 mg を2カ月ごとに2年間投与した。その結果、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。本試験には日本人は参加していないものの、2.5.1.1.2に記述したように、現在の FL 患者に対する治療に関して、国内外に大きな違いはなく、GAO4753g 試験の対照群のベンダムスチン及び試験群の併用療法としてのベンダムスチンの用法・用量は現在国内でも治療選択肢の一つであること³⁾、2.5.3.2に記述したように、本剤の薬物動態に民族差の影響は認められないこと、ベンダムスチンの薬物動態に明らかな民族差を示唆する結果は得られていないこと⁴⁾、2.5.3.4に示すように本剤とベンダムスチンに薬物相互作用が認められないこと、BO21223試験にて日本人の未治療 iNHL 患者に対する本剤及びベンダムスチンの投与経験があり、本剤の安全性は未治療 iNHL 患者投与時と再発・治療抵抗性 iNHL 患者投与時で大きく変わらないと考えられることから、ベンダムスチンと本剤の併用は日本人の再発・治療抵抗性の FL 患者に対しても有効性が期待できると考えられる。

以上より、国内で推奨される本剤の用法・用量として、「通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として1回1000 mg を点滴静注する。導入療法は、3週間を1サイクルとし、初回サイクルは 1, 8, 15 日目に、2-8サイクルは 1日目に投与する。併用する抗悪性腫瘍剤が4週間隔投与の場合には、4週間を1サイクルとし、初回サイクルは1, 8, 15 日目に、2-6サイクルは 1日目に投与する。24週間の導入療法後、本剤単独にて2カ月毎に2年間維持療法を行う。」と設定した。

1.8.1.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意の設定理由

- (1) 本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者の治療歴に応じて選択すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること

本剤と併用する化学療法として、BO21223試験では未治療の CD20陽性進行期 FL 患者を対象に標準治療として実施されている CHOP 療法、CVP 療法、ベンダムスチンが用いられ、CHOP 療法又は CVP 療法併用時は、本剤を3週間ごとに投与した。ベンダムスチン併用時は本剤を4週間ごとに投与した。GAO4753g 試験ではリツキシマブ治療抵抗性の CD20陽性 FL 患者を対象にベンダムスチンが用いられ、本剤を4週間ごとに投与した。

併用する化学療法ごとに本剤の投与方法が異なること及び治療ラインで併用する化学療法が異なることから、「本剤の用法・用量は【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者の治療歴に応じて選択すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること」とした。

- (2) 導入療法中に併用する抗悪性腫瘍剤を中止した場合、本剤単独投与を継続すること

BO21223試験及び GAO4753g 試験は、導入療法終了後に維持療法として本剤1000 mg を2カ月ごとに2年間投与した。導入療法中に併用療法を中止した場合にも本剤単独で継続投与することとしており、それら症例を含めて有効性が得られているため、「導入療法中に併用する抗悪性腫瘍剤を中止した場合、本剤単独投与を継続すること」とした。

- (3) 有害事象等によりサイクル1の8日目又は15日目に本剤を投与できなかった場合には、延期して投与すること。

標的媒介性クリアランスを飽和状態とし、薬物濃度を早期に定常状態に到達させ、投与期間中にできるだけ長期間持続させるためには、治療早期の段階で十分な薬物投与が必要であると考えられたことから、サイクル1の8日目と15日目に追加投与することとした。サイクル1で本剤を3回投与することで、標的である B 細胞を完全に枯渇させ、サイクル2以降では infusion reaction の発現頻度や重症度が低減されると考えられている。実際にこれまでの臨床試験でも infusion reaction の多くは初回投与時に発現し、サイクル2以降は発現頻度、重症度ともに低下することが確認されている。

以上から、サイクル1の8日目又は15日目の投与を休薬するのではなく、適切に投与するために「有害事象等によりサイクル1の8日目又は15日目に本剤を投与できなかった場合には、延期して投与すること」とした。

- (4) 本剤は下表の投与速度で投与すること。Infusion reaction が発現したときは以下のとおり対応する。Grade 2以下の infusion reaction が発現した場合は、投与を中断するか投与速度を下げること。Grade 3の infusion reaction が発現した場合は、投与を中断して適切な処置を行うこと。投与を中断した場合は、infusion reaction が回復/軽快後、下表のとおり、投与速度を変更し再開する。また Grade 4の infusion reaction が発現し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。Grade 3の infusion reaction が再発した場合及び Grade 4の infusion reaction が発現した場合は、本剤を再投与しないこと。

本剤の標準時間点滴投与（以下、RI）に関しては、BO21223試験において国内外での本剤の RI が十分に忍容可能であることが確認された。本剤の投与時間短縮投与（以下、SDI）に関しては、海外では、GAO4915g 試験でサイクル2以降の SDI の安全性・忍容性は良好であることが確認され、国内では、JO29737試験において SDI を実施し、2.7.2.3.1で示したように、本剤を SDI 投与した場合でも、本剤の薬物動態に民族差がないことが確認された。また、サイクル2より SDI を実施した被験者のサイクル2での infusion reaction の発現は認められず、Grade 3以上の infusion reaction 及び infusion reaction の徴候・症状は認められなかった。更に、BO21223試験の RI 対象患者と GAO4915g 及び JO29737試験の SDI 対象患者の安全性を比較したところ、有害事象や Grade 3以上の有害事象の発現傾向の違いは認められず、infusion reaction の発現率や発現した事象に傾向の違いは認められなかった。

また、infusion reaction は、サイクル1の初回の投与において最も高頻度に発現したが、投与を中断するか投与速度を下げることで投与継続が可能であった。

以上の結果から、SDI 集団と RI 集団の安全性の傾向は類似しており、投与方法を起因とする新たな懸念すべき徴候は認められなかったことから、臨床試験で設定した投与速度の変更基準に基づき、用法・用量に関連する使用上の注意を設定することとした。

- (5) 本剤の投与時にはバイアルから40 mL を抜き取り、日局生理食塩液に添加して計250 mL とする

静脈内投与用に本剤を調製するには、本剤を0.9%塩化ナトリウム溶液を含む点滴バッグ内に注入し、最終濃度（4 mg/mL）まで希釈する。BO21223試験及び GAO4753g 試験を含む本剤の臨床試験において同様の希釈により本剤の調整を行っていたことから、用法・用量に関する使用上の注意に同様の記載をすることとした。

なお、審査の過程において用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意は、以下の記載となった。

【用法・用量】

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

○シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合

3週間を1サイクルとし、8サイクル

○シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合

3週間を1サイクルとし、8サイクル

○ベンダムスチン塩酸塩併用の場合

4週間を1サイクルとし、6サイクル

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 導入療法中に併用する抗悪性腫瘍剤を中止した場合、本剤単独投与を継続することができる。
- 有害事象により本剤を投与できなかった場合には、回復するまで投与を延期すること。
- 本剤投与による infusion reaction を軽減させるために、本剤投与の 30 分～1 時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
- 本剤の投与時にはバイアルから 40 mL を抜き取り、日局生理食塩液で希釈して計 250 mL とし、50 mg/時の投与速度で点滴静注を開始する。infusion reaction が認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。

本剤の投与速度

投与時期	投与速度
初回投与	50 mg/時で開始し、30分毎に50 mg/時ずつ、最大400 mg/時まで上げることができる。
2回目以降	前回の投与で Grade 2以上の infusion reaction が発現しなかった場合は、100 mg/時で投与を開始し、30分毎に100 mg/時ずつ、最大400 mg/時まで上げることができる。

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

Infusion reaction 発現時の処置及び投与再開時の投与速度

Infusion reaction の Grade*	処置	投与再開時の投与速度
Grade 2以下	投与を中断するか投与速度を下げて適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reaction が回復後、投与を再開できる	投与中断前の半分の速度とすること。その後、infusion reaction が認められなかった場合は、30分毎に50 mg/時ずつ最大400mg/時まで投与速度を上げるこ

Grade 3	投与を中断して適切な処置を行うこと。infusion reaction が回復後、投与を再開できる。ただし、Grade 3の infusion reaction が再発した場合は、投与を直ちに中止し、本剤を再投与しないこと。	とができる。
Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。	—

* : Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

1.8.1.3 参考文献

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC ; 2008.
- 2) Anderson KC, Bates MP, Slaughenhaupt BL, Pinkus GS, Schlossman SF, Nadler LM. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. Blood 1984;63:1424-33.
- 3) 大間知謙, 丸山大, 錦織桃子, 鈴木達也, 伊豆津宏二. 本邦において推奨される至適ベンダムスチン治療. 臨床血液 Vol. 55 (2014) No. 3: 311-20.
- 4) トレアキシシン点滴静注用 100 mg 審議結果報告書. 平成22年9月2日厚生労働省医薬食品局審査管理課発. Available from:
http://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000066/341209000_22200AMX00964000_A100_1.pdf

1.8.2 使用上の注意の設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。	本剤の使用にあたっては、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて設定した。
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	医薬品の一般的な注意事項として設定した。
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 感染症を合併している又は再発性感染症の既往歴を有する患者[免疫抑制作用により感染症を悪化させる又は再発させるおそれがある（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）。] (2) 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者〔B 型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）。〕 (3) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者〔投与中又は投与後に不整脈，狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕 (4) 肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者〔投与中又は投与直後に気管支攣縮や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ，肺機能を悪化させるおそれがある。〕 (5) 重篤な骨髓機能低下のある患者〔好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。〕 (6) 降圧剤の治療を受けている患者〔本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。〕 (7) 腫瘍量の多い患者〔infusion reaction があらわれ，重篤化させるおそれがある（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）。〕	(1)(2) 本剤の B 細胞減少作用を考慮して設定した。 (3) 本剤を用いた臨床試験において、心機能障害又はその既往歴のある患者において、心障害が報告されていることから設定した。 (4) 本剤を用いた臨床試験において、infusion reaction の徴候として呼吸器障害が認められているため設定した。 (5) 併用する化学療法・放射線療法を含めて、好中球減少等の発現に想定しうるリスク要因を考慮し設定した。 (6) 本剤を用いた臨床試験において、infusion reaction の徴候として血圧低下が認められており、降圧剤の投与患者への注意を促すため設定した。 (7) 本剤を用いた臨床試験において、infusion reaction が認められており、当該事象の発現についてリスクが高いと考えられる患者への注意を促すために設定した。
2. 重要な基本的注意 (1) Infusion reaction が初回投与時の本剤投与中又は投与	(1)(2) 本剤を用いた臨床試験において、

使用上の注意（案）	設定根拠						
開始後24時間以内に多く認められているが、それ以降や、2回目投与以降の本剤投与時にも認められている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行い、適切な処置（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。 (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った患者においても重度な infusion reaction が発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。 (3) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「重大な副作用」の項参照）。 (4) 好中球減少、発熱性好中球減少、白血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、遷延する例や本剤の投与終了から4週間以上経過して発現する例も報告されているので、本剤の治療開始前、治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤投与の適切な使用に関しても考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。 (5) 血小板減少（本剤投与中又は投与後24時間以内に発現する血小板減少を含む）があらわれることがあり、初回サイクルで多く報告されている。患者の状態を注意深く観察し、また頻回に血液検査を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。	infusion reaction が認められており、十分な観察、及び適切な処置を促すために設定した。 (3) 本剤を含む抗 CD20抗体投与患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められており、B 型肝炎ウイルスマーカーの投与前及び継続した測定を促すために設定した。 (4) 本剤を用いた臨床試験において、好中球減少等が認められており、定期的な血液検査及び G-CSF 製剤の使用を促すために設定した。 (5) 本剤を用いた臨床試験において、血小板減少が認められており、患者の注意深い観察及び頻回な血液検査を促すために設定した。						
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬 剤 名 等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>生 ワ ク チ ン 又 は 弱 毒 生 ワ ク チ ン</td><td>接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。</td><td>本剤の B リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。</td></tr></table>	薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	生 ワ ク チ ン 又 は 弱 毒 生 ワ ク チ ン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤の B リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。	ワクチンとの相互作用に関する試験は実施されていないが、本剤の B リンパ球傷害作用を考慮し設定した。
薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
生 ワ ク チ ン 又 は 弱 毒 生 ワ ク チ ン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤の B リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。					
4. 副作用	BO21223 試験 (GALLIUM 試験) 及						

使用上の注意（案）	設定根拠
未治療の CD20陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相ランダム化比較試験（BO21223 試験 [GALLIUM 試験]）のうち、濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象595例（日本人65例を含む）において、565例（95.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction（59.0%）、好中球減少（45.5%）、悪心（43.0%）、感染症（37.0%）、疲労（26.9%）、発熱（25.5%）であった（承認時）。 リツキシマブ治療抵抗性の CD20陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相ランダム化比較試験（GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験]）のうち、濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象164例において、156例（95.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction（64.6%）、悪心（45.7%）、疲労（35.4%）、好中球減少（33.5%）、感染症（28.7%）であった（承認時）。	びGAO4753g試験（GADOLIN試験）のうち、申請効能・効果の濾胞性リンパ腫患者集団での結果に基づき設定した。
(1) 重大な副作用 1) Infusion reaction（60.2%）：アナフィラキシー、血圧低下、悪心、悪寒、気管支痙攣、咽頭・咽喉刺激感、喘鳴、喉頭浮腫、心房細動、頻脈、過敏症等を含む infusion reaction があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。 2) 腫瘍崩壊症候群（0.9%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 3) 好中球減少、白血球減少：好中球減少（43.0%）、発熱性好中球減少（6.2%）、白血球減少（8.4%）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の休薬等の適切な処置を行うこと。 4) 血小板減少（10.5%）：血小板減少があらわれ、出血により死亡に至る可能性があるため、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には血小板輸血や本剤の休薬等の適切な処置を行うとともに、回復するまで定期的に血液検査を実施すること。 5) 感染症（35.2 %）：細菌、真菌、あるいはウイルスによる感染症（敗血症、肺炎等）があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察する	本剤を用いた臨床試験において重篤な症例が報告されている、若しくは発現した場合重篤な転帰をたどる事象について、十分な観察及び適切な処置等を促すために設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠																
こと。異常が認められた場合には本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。 6) B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）：B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれ、死亡に至る可能性もあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。 7) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また PML と診断された場合は、以降本剤を再投与しないこと。 8) 心障害（頻度不明）：不整脈（心房細動等）、狭心症、心筋梗塞、心不全等があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。 9) 消化管穿孔（0.1%）：消化管穿孔があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。 10) 間質性肺疾患（0.4%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。																	
(2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 （頻度不明は※） <table><tr><th></th><th>10%以上又は 頻度不明</th><th>2%以上10%未満</th><th>2%未満</th></tr><tr><td>皮膚</td><td>脱毛症</td><td>発疹、そう痒症、 帯状疱疹、潮紅、 紅斑、皮膚乾燥</td><td>多汗症、蕁麻疹、 皮膚炎、湿疹、 寝汗</td></tr><tr><td>眼</td><td>眼充血※</td><td></td><td>結膜炎</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>ALT (GPT) 上昇</td><td>AST (GOT) 上昇</td></tr></table>		10%以上又は 頻度不明	2%以上10%未満	2%未満	皮膚	脱毛症	発疹、そう痒症、 帯状疱疹、潮紅、 紅斑、皮膚乾燥	多汗症、蕁麻疹、 皮膚炎、湿疹、 寝汗	眼	眼充血※		結膜炎	肝臓		ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇	BO21223 試験 (GALLIUM 試験) と GAO4753g 試験 (GADOLIN 試験) の濾胞性リンパ腫患者を統合した副作用集計結果から、1%以上に認められた事象について記載した。また、海外で報告された有害事象で本剤のリスクと考えられたものも記載した。 頻度が20%以上の事象については、（ ）内に頻度（%）を併記した。
	10%以上又は 頻度不明	2%以上10%未満	2%未満														
皮膚	脱毛症	発疹、そう痒症、 帯状疱疹、潮紅、 紅斑、皮膚乾燥	多汗症、蕁麻疹、 皮膚炎、湿疹、 寝汗														
眼	眼充血※		結膜炎														
肝臓		ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇														

使用上の注意（案）				設定根拠
血液	リンパ節痛※	貧血，静脈炎	血栓性静脈炎， 静脈障害	
消化器	悪心(43.6%)， 便秘，嘔吐， 下痢，大腸炎※	口内炎，腹痛， 消化不良，口腔 内潰瘍	口内乾燥，歯周 炎，痔核	
循環器		低血圧，高血圧， 頻脈	徐脈，動悸	
呼吸器	呼吸困難	咳嗽，咽頭異常 感覚，口腔咽頭 痛，低酸素症	鼻閉，鼻漏	
精神神経系	末梢性ニュー ロパチー，頭 痛	味覚異常，錯感 覚，不眠症，浮 動性めまい，嗜 眠	うつ病	
その他	疲労(28.7%)， 発熱(24.0%)， 悪寒，骨痛※	食欲減退，関節 痛，無力症，胸 部不快感，粘膜 の炎症，四肢痛， 倦怠感，筋肉痛， 浮腫，腫脹，背 部痛	体重減少，胸痛， 血中尿酸増加， 低カリウム血症， 低γグロブリン血 症，頻尿，筋痙縮， 注射部位疼痛，糖 尿病，疼痛，排 尿困難，尿失禁	
5. 高齢者への投与 臨床試験において，高齢者に重篤な副作用の発現率が高い傾向が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。				本剤を用いた臨床試験において高齢者に重篤な副作用の発現率が高い傾向が認められているため，注意を促すために記載した。 また，一般に高齢者では，生理機能が低下していることが多いことから，高齢者への投与にあたっての一般的な注意として，薬発第607号(平成9年4月25日付)に基づき設定した。
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，投与しないことを原則とするが，やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠可能な女性には，本剤投与中及び最終投与後一定期間は，適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物試験（カニクイザル）において，出生児で B リンパ球数の枯渇が認められている。また，ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。〔動物試験（カニクイザル）において，乳汁への移行が報告されている。〕				(1) 非臨床試験において，出生児で B リンパ球数の枯渇が認められているため，薬発第607号(平成9年4月25日付)に基づき設定した。 (2) 非臨床試験において，乳汁への移行が報告されているため，薬発第607号(平成9年4月25日付)に基づき設定した。
7. 小児等への投与				小児を対象とした臨床試験は実施

使用上の注意（案）	設定根拠
低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[小児を対象とした臨床試験は実施していない。]	していないことから，薬発第607号（平成9年4月25日付），厚生省医薬安全局安全対策課事務連絡（平成12年7月4日付）に基づき設定した。
8. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 希釈液として日局生理食塩液以外は使用しないこと。 2) 調製時は静かに転倒混和すること。 3) 用時調製し，調製後は速やかに使用すること。 (2) 投与時 1) 他剤との混注をしないこと。 2) 点滴静注のみとし，静脈内大量投与，急速静注をしないこと。 3) 0.2又は0.22 μ m インラインフィルターを使用すること。	本剤の用法・用量，組成・性状等に基づき設定した。
9. その他の注意 臨床試験において，本剤に対する抗体の産生が報告されている。	本剤を用いた臨床試験において報告されているため。

規制区分：生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^{注1)}
貯 法：遮光、2～8℃保存
使用期限：包装に表示の使用
期限内に使用すること

ガザイバ[®]点滴静注 1000mg

GAZYVA[®]

オビヌツズマブ(遺伝子組換え)注

承認番号	
薬価収載	20XX 年 X 月
販売開始	20XX 年 X 月
国際誕生	2013 年 11 月



【警告】

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ガザイバ点滴静注 1000mg	
成分・含有量（1バイアル中）	内容量	40mL
	有効成分	オビヌツズマブ（遺伝子組換え） ^{注2)} 1000mg
	添加物	トレハロース水和物 3632.0mg、L-ヒスチジン 57.6 mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 89.6 mg、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール 8.0 mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	無色から微褐色の液	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比	0.9～1.2（生理食塩水との比）	

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

CD20 陽性の濾胞性リンパ腫

＜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】

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

○シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合

3週間を1サイクルとし、8サイクル

○シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合

3週間を1サイクルとし、8サイクル

○ベンダムスチン塩酸塩併用の場合

4週間を1サイクルとし、6サイクル

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 導入療法中に併用する抗悪性腫瘍剤を中止した場合、本剤単独投与を継続することができる。
- 有害事象により本剤を投与できなかった場合には、回復するまで投与を延期すること。
- 本剤投与による infusion reaction を軽減させるために、本剤投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
- 本剤の投与時にはバイアルから40mLを抜き取り、日局生理食塩液で希釈して計250mLとし、50mg/時の投与速度で点滴静注を開始する。infusion reaction が認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。

本剤の投与速度

投与時期	投与速度
初回投与	50mg/時で開始し、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。
2回目以降	前回の投与でGrade 2以上のinfusion reactionが発現しなかった場合は、100mg/時で投与を開始し、30分毎に100mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。

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

Infusion reaction 発現時の処置

及び投与再開時の投与速度

Infusion reaction の Grade*	処置	投与再開時の投与速度
Grade 2 以下	投与を中断するか投与速度を下げて適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reaction が回復後、投与を再開できる。	投与中断前の半分の速度とすること。その後、infusion reaction が認められなかった場合は、30分毎に50mg/時ずつ最大400mg/時まで投与速度を上げることができる。
Grade 3	投与を中断して適切な処置を行うこと。infusion reaction が回復後、投与を再開できる。ただし、Grade 3のinfusion reaction が再発した場合は、投与を直ちに中止し、本剤を再投与しないこと。	—
Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。	—

*：Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症を合併している又は再発性感染症の既往歴を有する患者[免疫抑制作用により感染症を悪化させる又は再発させるおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。]
- (2) 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者[B 型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。]
- (3) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者[投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。]
- (4) 肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者[投与中又は投与直後に気管支攣縮や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。]
- (5) 重篤な骨髄機能低下のある患者[好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。]
- (6) 降圧剤の治療を受けている患者[本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。]
- (7) 腫瘍量の多い患者[infusion reaction があらわれ、重篤化させるおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。]

2. 重要な基本的注意

- (1) Infusion reaction が初回投与時の本剤投与中又は投与開始後 24 時間以内に多く認められているが、それ以降や、2 回目投与以降の本剤投与時にも認められている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行い、適切な処置（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
- (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った患者においても重度な infusion reaction が発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (3) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (4) 好中球減少、発熱性好中球減少、白血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、遷延する例や本剤の投与終了から 4 週間以上経過して発現する例も報告されているので、本剤の治療開始前、治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤投与の適切な使用に関しても考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (5) 血小板減少（本剤投与中又は投与後 24 時間以内に発現する血小板減少を含む）があらわれることがあり、初回サイクルで多く報告されている。患者の状態を注意深く観察し、また頻回に血液検査を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 又は弱毒生 ワクチン	接種した生ワクチンの 原病に基づく症状が発 現した場合には適切な 処置を行う。	本剤のBリンパ球 傷害作用により 発病するおそれ がある。

4. 副作用

未治療の CD20 陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相ランダム化比較試験（B021223 試験 [GALLIUM 試験]）のうち、濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象 595 例（日本人 65 例を含む）において、565 例（95.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction（59.0%）、好中球減少（45.5%）、悪心（43.0%）、感染症（37.0%）、疲労（26.9%）、発熱（25.5%）であった（承認時）。

リツキシマブ治療抵抗性の CD20 陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相ランダム化比較試験（GA04753g 試験 [GADOLIN 試験]）のうち、濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象 164 例において、156 例（95.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction（64.6%）、悪心（45.7%）、疲労（35.4%）、好中球減少（33.5%）、感染症（28.7%）であった（承認時）。

(1) 重大な副作用

- 1) **Infusion reaction**（60.2%）：アナフィラキシー、血圧低下、悪心、悪寒、気管支痙攣、咽頭・咽喉刺激感、喘鳴、喉頭浮腫、心房細動、頻脈、過敏症等を含む infusion reaction があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) **腫瘍崩壊症候群**（0.9%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 3) **好中球減少、白血球減少**：好中球減少（43.0%）、発熱性好中球減少（6.2%）、白血球減少（8.4%）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の休薬等の適切な処置を行うこと。
- 4) **血小板減少**（10.5%）：血小板減少があらわれ、出血により死亡に至る可能性があるため、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には血小板輸血や本剤の休薬等の適切な処置を行うとともに、回復するまで定期的に血液検査を実施すること。
- 5) **感染症**（35.2%）：細菌、真菌、あるいはウイルスによる感染症（敗血症、肺炎等）があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 6) **B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪**（頻度不明）：B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれ、死亡に至る可能性もあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **進行性多巣性白質脳症（PML）**（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、

四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また PML と診断された場合は、以降本剤を再投与しないこと。

8) **心障害** (頻度不明) : 不整脈 (心房細動等)、狭心症、心筋梗塞、心不全等があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

9) **消化管穿孔** (0.1%) : 消化管穿孔があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

10) **間質性肺疾患** (0.4%) : 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

(頻度不明は※)

	10%以上又は 頻度不明	2%以上 10%未 満	2%未満
皮膚	脱毛症	発疹、そう痒症、帯状疱疹、潮紅、紅斑、皮膚乾燥	多汗症、蕁麻疹、皮膚炎、湿疹、寝汗
眼	眼充血※		結膜炎
肝臓		ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇
血液	リンパ節痛※	貧血、静脈炎	血栓性静脈炎、静脈障害
消化器	悪心 (43.6%)、便秘、嘔吐、下痢、大腸炎※	口内炎、腹痛、消化不良、口腔内潰瘍	口内乾燥、歯周炎、痔核
循環器		低血圧、高血圧、頻脈	徐脈、動悸
呼吸器	呼吸困難	咳嗽、咽頭異常感覚、口腔咽頭痛、低酸素症	鼻閉、鼻漏
精神神経系	末梢性ニューロパチー、頭痛	味覚異常、錯感覚、不眠症、浮動性めまい、嗜眠	うつ病
その他	疲労 (28.7%)、発熱 (24.0%)、悪寒、骨痛※	食欲減退、関節痛、無力症、胸部不快感、粘膜の炎症、四肢痛、倦怠感、筋肉痛、浮腫、腫脹、背部痛	体重減少、胸痛、血中尿酸増加、低カリウム血症、低γグロブリン血症、頻尿、筋痙攣、注射部位疼痛、糖尿病、排尿困難、尿失禁

5.高齢者への投与

臨床試験において、高齢者に重篤な副作用の発現率が高い傾向が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠可能な女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[動物試験 (カニクイザル) において、出生児で B リンパ球数の枯渇が認められている。また、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[動物試験 (カニクイザル) において、乳汁への移行が報告されている。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[小児を対象とした臨床試験は実施していない。]

8.適用上の注意

(1) 調製時

- 希釈液として日局生理食塩液以外は使用しないこと。
- 調製時は静かに転倒混和すること。
- 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

(2) 投与時

- 他剤との混注をしないこと。
- 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注をしないこと。
- 0.2 又は 0.22µm のインラインフィルターを使用すること。

9.その他の注意

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

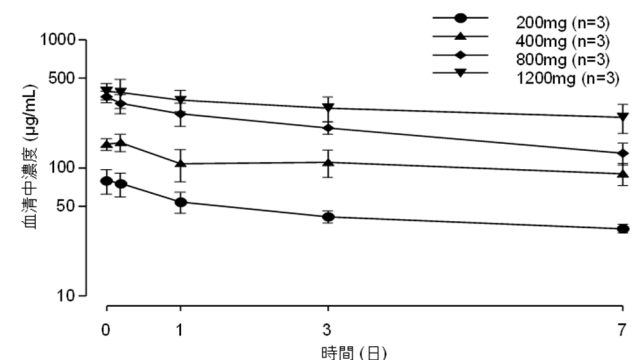
【薬物動態】

血中濃度

(1) 単回投与時 (日本人における成績) ¹⁾

CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に本剤 200、400、800 及び 1200mg ^(注3) を点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。AUC_{last} 及び C_{max} は 200~1200mg の用量範囲で用量比例性を示した。全身クリアランス (CL) 及び消失半減期 (t_{1/2}) は投与量によらず同程度の値を示した。

単回投与後の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)



単回投与時の薬物動態パラメータ

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

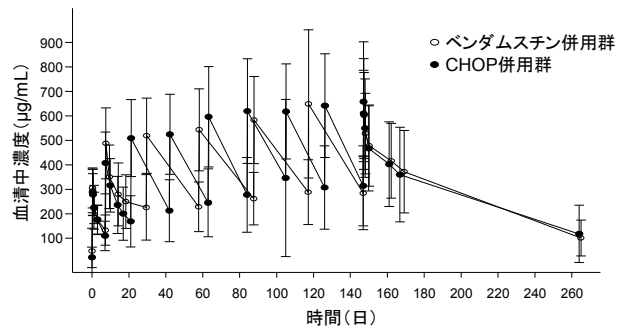
AUC_{last}: 投与後 7 日までの AUC (平均値±標準偏差)

注 3) 承認された用量は 1000mg である。

(2) 反復投与時 (外国人における成績) ²⁾

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

反復投与時の血清中濃度推移（平均値±標準偏差）



反復投与時の薬物動態パラメータ

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

—* 算出せず (平均値 ± 標準偏差)

【臨床成績】

(1) 国際共同臨床試験の成績

未治療のCD20陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相ランダム化比較試験（B021223 試験 [GALLIUM 試験]）³⁾

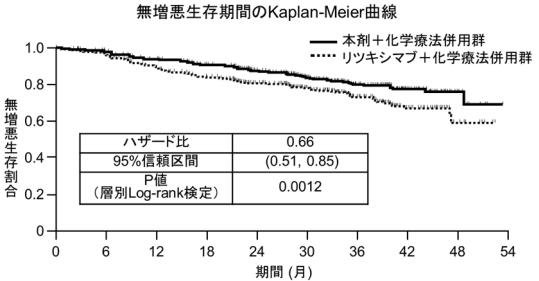
未治療の CD20 陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 1401 例（日本人 129 例を含む）を対象に、リツキシマブ＋化学療法（CHOP 注4）、CVP 注5）又はベンダムスチン注6）併用療法を対照群とし、本剤と化学療法を併用したときの有効性を検討した。本剤 1000mg を3 週間毎（CHOP 又は CVP 併用時）又は4 週間毎（ベンダムスチン併用時）に各サイクルの1 日目に投与し、サイクル1 のみ8 日目、15 日目にも本剤 1000mg を投与した。リツキシマブは 375mg/m² を3 週間毎（CHOP 又は CVP 併用時）又は4 週間毎（ベンダムスチン併用時）に各サイクルの1 日目に投与した。導入療法期間は3 週間毎の場合は8 サイクル、4 週間毎の場合は6 サイクルとした。導入療法終了時に部分奏効以上の奏効が得られた場合は、維持療法として本剤 1000mg 又はリツキシマブ 375mg/m² を2 カ月毎に2 年間投与した。その結果、濾胞性リンパ腫患者 1202 例において、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定による無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間]：0.66 [0.51～0.85]、[層別 Log-rank 検定：P=0.0012（有意水準両側 0.012）]、2016 年1 月31 日データカットオフ）、中央値 [95%

信頼区間] は本剤併用群では未達 [推定不能]、対照群では未達 [47.1 カ月～推定不能] であった。

注4) 3 週間を1 サイクルとし、シクロホスファミド 750mg/m²、ドキソルビシン 50mg/m² 及びビンクリスチン 1.4mg/m² を各サイクル1 日目に投与し、プレドニゾン（国内未承認）／プレドニゾン 100mg 又はメチルプレドニゾン 80mg を各サイクルの1 日目～5 日目に投与。

注5) 3 週間を1 サイクルとし、シクロホスファミド 750mg/m² 及びビンクリスチン 1.4mg/m² を各サイクル1 日目に投与し、プレドニゾン（国内未承認）／プレドニゾン 100mg 又はメチルプレドニゾン 80mg を各サイクルの1 日目～5 日目に投与。

注6) 4 週間を1 サイクルとし、ベンダムスチン 90mg/m² を各サイクルの1 日目及び2 日目に投与。



＜リスク集合の大きさ＞

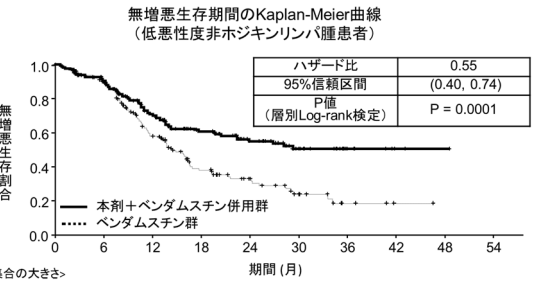
本剤＋ 化学療法	601	570	536	502	405	278	168	75	13
リツキシマブ＋ 化学療法	601	562	505	463	378	266	160	68	10

(2) 海外臨床試験の成績

リツキシマブ治療抵抗性のCD20陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫を対象とした海外第Ⅲ相ランダム化比較試験（GA04753g 試験 [GADOLIN 試験]）⁴⁾

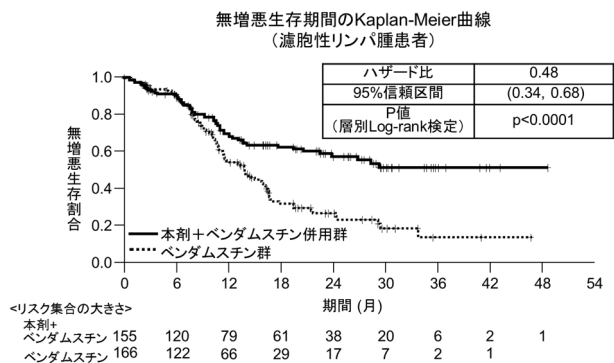
リツキシマブ治療抵抗性の CD20 陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 396 例を対象に、ベンダムスチンを対照群とし、本剤とベンダムスチンを併用したときの有効性を検討した。対照群は、ベンダムスチン 120mg/m² を4 週間毎に各サイクルの1 日目及び2 日目に投与^{注7)} し、最大6 サイクル繰り返した。維持療法期においては経過観察とされた。本剤併用群は、本剤 1000mg を4 週間毎に各サイクルの1 日目に投与し、サイクル1 のみ8 日目、15 日目にも本剤 1000mg を投与した。併用するベンダムスチンは 90mg/m² を各サイクルの1 日目及び2 日目に投与した。導入療法期間は6 サイクルとし、導入療法終了時に病勢の進行が認められない場合は、維持療法として本剤 1000mg を2 カ月毎に2 年間投与した。その結果、低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 396 例において、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間]：0.55 [0.40～0.74]、[層別 Log-rank 検定：P=0.0001（有意水準両側 0.015）]、2014 年9 月1 日データカットオフ）、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群では未達 [22.5 カ月～推定不能]、対照群では 14.9 カ月 [12.8～16.6 カ月] であった。また、濾胞性リンパ腫患者 321 例における中央判定による無増悪生存期間のハザード比 [95%信頼区間] は 0.48 [0.34～0.68] であった。

注7) ベンダムスチン単独投与における国内承認用法・用量：通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120mg/m²（体表面積）を1 日1 回1 時間かけて点滴静注する。投与を2 日間連日行い、19 日間休業する。これを1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。



＜リスク集合の大きさ＞

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



【薬効薬理】

1. 作用機序^{5), 6), 7)}

本剤は、ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体であり、ヒト CD20 に結合し、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性及び抗体依存性細胞食 (ADCP) 活性により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

2. 抗腫瘍効果⁶⁾

本剤は、CD20 陽性のヒト濾胞性リンパ腫由来 RL 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全 (SCID) マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オビヌツズマブ (遺伝子組換え)

(Obinutuzumab (Genetical Recombination)) (JAN)

本質：オビヌツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト CD20 モノクローナル抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。オビヌツズマブは、抗体遺伝子とともに β -1,4-マンノシル-糖タンパク質 4- β -N-アセチルグルコサミン転移酵素及びマンノシル-オリゴ糖 1,3-1,6- α -マンノシダーゼの遺伝子が導入されたチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。オビヌツズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質である。

分子量：約 148,000～150,000

【包装】

ガザイバ点滴静注 1000mg：40mL×1 バイアル

【主要文献】

- 1) Ogura M, et al.: Cancer Sci:104, 105-10 (2013)
- 2) 社内資料：海外第 I b 相試験 (B021000 試験)
- 3) 社内資料：国際共同第 III 相比較試験 (B021223 試験)
- 4) 社内資料：海外第 III 相比較試験 (GA04753g 試験)
- 5) Mössner E, et al.: Blood:115, 4393 (2010)
- 6) Herter S, et al.: Mol Cancer Ther:12, 2031 (2013)
- 7) 社内資料：マクロファージ/単球による ADCC/ADCP 活性

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

TEL：0120-189706

FAX：0120-189705

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュグループ

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社 (スイス) 登録商標

ガザイバ点滴静注1000 mg
（オビヌツズマブ（遺伝子組換え））
〔CD20陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫〕

第1部 （モジュール1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

中外製薬株式会社

目次

	頁
1.9 一般的名称に係る文書	3
1.9.1 JAN.....	3
1.9.2 INN.....	3
別添 1 平成26年11月26日付薬食審査発1126第1号.....	4
別添 2 WHO Drug Information, Vol.27, No.1, 2013(Recommended INN: List 69)	21

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成26年11月26日付薬食審査発1126第1号により以下のとおり通知された。

一般的名称	:	(日本名)	オビヌツズマブ (遺伝子組換え)
		(英名)	Obinutuzumab (Genetical Recombination)

1.9.2 INN

WHO Drug Information, Vol.27, No.1, 2013, List69に、以下のとおり収載された。

rINN	:	obinutuzumab

薬食審査発 1126 第 1 号
平成 26 年 11 月 26 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
(公 印 省 略)

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添 1 のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

また、「医薬品の一般的名称について」（平成 24 年 11 月 2 日薬食審査発 1102 第 2 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。以下「旧通知」という。）の別添中、登録番号 22-4-A1 及び 22-4-A3 の記載内容について、国際一般名（INN）との整合性を図り、別添 2 のとおり新たに定めたので、今後の各申請及び届出に際しては当該 JAN を用いるよう、併せて御周知願いたい。なお、本通知の適用の際現にある旧通知に基づく JAN が記載された書類等については、今後、新しく定めた JAN へ読み替えた上で、なお有効とする。

さらに、「医薬品の一般的名称について」（平成 26 年 1 月 9 日薬食審査発 0109 第 1 号及び平成 26 年 4 月 25 日薬食審査発 0425 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の別添中、登録番号 24-5-B7 及び 25-1-A3 の記載内容について、別添 3 のとおり変更するので、併せて御留意願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdbs.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添 1

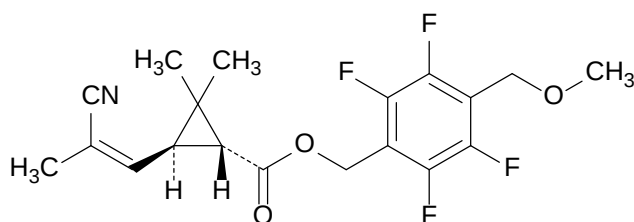
(別表 1) INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1)

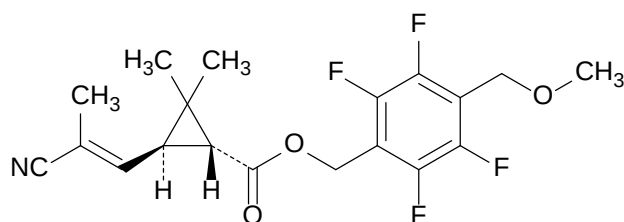
登録番号 25-1-A1

JAN (日本名) : モンフルオロトリン

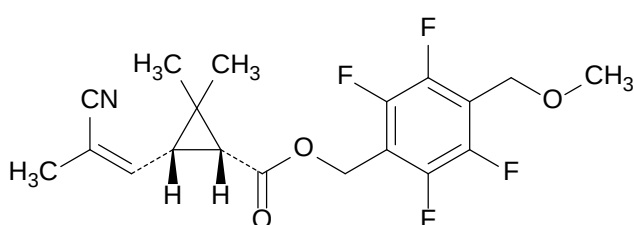
JAN (英 名) : Momfluorothrin



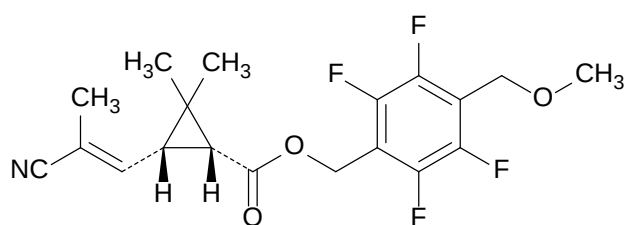
及び鏡像異性体



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体

$C_{19}H_{19}F_4NO_3$

主成分

(1*R*,3*R*)-3-[(1*Z*)-2-シアノプロパ-1-エン-1-イル]-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(メトキシメチル)ベンジル

副成分

(1*S*,3*S*)-3-[(1*Z*)-2-シアノプロパ-1-エン-1-イル]-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(メトキシメチル)ベンジル

(1*RS*,3*RS*)-3-[(1*E*)-2-シアノプロパ-1-エン-1-イル]-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(メトキシメチル)ベンジル

(1*RS*,3*SR*)-3-[(1*E*)-2-シアノプロパ-1-エン-1-イル]-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(メトキシメチル)ベンジル

A mixture of

2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(methoxymethyl)benzyl (1*R*,3*R*)-3-[(1*Z*)-2-cyanoprop-1-en-1-yl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate

as a main ingredient, and

2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(methoxymethyl)benzyl (1*S*,3*S*)-3-[(1*Z*)-2-cyanoprop-1-en-1-yl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate,

2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(methoxymethyl)benzyl (1*RS*,3*RS*)-3-[(1*E*)-2-cyanoprop-1-en-1-yl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate

and

2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(methoxymethyl)benzyl (1*RS*,3*SR*)-3-[(1*EZ*)-2-cyanoprop-1-en-1-yl]-

2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate

as minor ingredients

(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 24-1-B1

JAN (日本名) : オビヌツズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Obinutuzumab (Genetical Recombination)

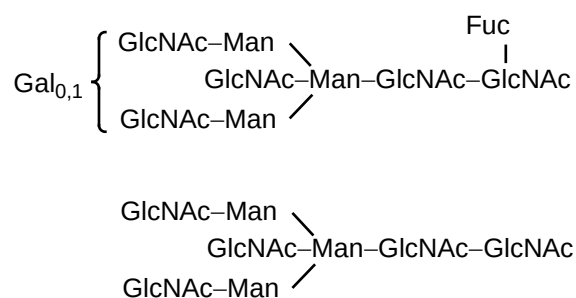
アミノ酸配列及びジスルフィド結合 :

L鎖 DIVMTQTPLS LPVTPGEPAS ISCRSSKSLL HSNGITYLYW YLQKPGQSPQ
LLIYQMSNLV SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVG VYCAQNLELP
YTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H鎖 QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR
IFPGDGD TDY NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV
FDGYWL VYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD
YFPEPVT VSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVTV PSSSLGTQTY
ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK
DTLMISRTPE VTCVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK

H鎖Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖N299 : 糖鎖結合 ; H鎖K449 : 部分的プロセシング
L鎖C219 – H鎖C222, H鎖C228 – H鎖C228, H鎖C231 – H鎖C231 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造 :



C₆₅₂₄H₁₀₀₈₄N₁₇₁₆O₂₀₂₂S₄₄ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₂₀₂H₃₃₉₄N₅₈₀O₆₇₂S₁₅

L鎖 C₁₀₆₀H₁₆₅₂N₂₇₈O₃₃₉S₇

オビヌツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト CD20 モノクローナル抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。オビヌツズマブは、抗体遺伝子とともにβ-1,4-マンノシル-糖タンパク質 4-β-*N*-アセチルグルコサミン転移酵素及びマンノシル-オリゴ糖 1,3-1,6-α-マンノシダーゼの遺伝子が導入されたチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。オビヌツズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000～150,000）である。

Obinutuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human CD20 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Obinutuzumab is produced in Chinese hamster ovary cells transfected with antibody genes together with genes encoding β-1,4-mannosyl-glycoprotein 4-β-*N*-acetylglucosaminyltransferase and mannosyl-oligosaccharide 1,3-1,6-α-mannosidase. Obinutuzumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000 – 150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

登録番号 24-3-B24

JAN（日本名）：アンチトロンビン ガンマ（遺伝子組換え）

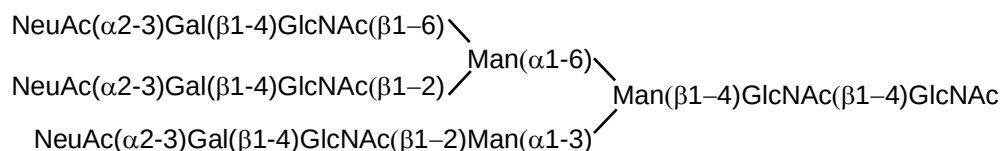
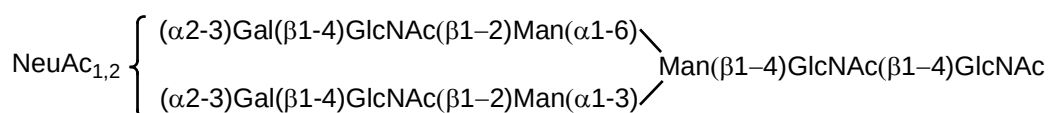
JAN（英 名）：Antithrombin Gamma (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

HGSPVDICTA	KPRDIPMNPM	CIYRSPEKKA	TEDEGSEQKI	PEATNRRVWE
LSKANSRFAT	TFYQHLADSK	NDNDNIFLSP	LSISTAFAMT	KLGA ^C NDTLQ
QLMEVFKFDT	ISEKTSDQIH	FFFAKLNCRL	YRKANKSSKL	VSANRLFGDK
SLTFNETYQD	ISELVYGAKL	QPLDFKENAE	QSRAAINKWV	SNKTEGRITD
VIPSEAINEL	TVLVLVNTIY	FKGLWKSFS	PENTRKELFY	KADGESCSAS
MMYQEGKFRY	RRVAEGTQVL	ELPFKGDDIT	MVLILPKPEK	SLAKVEKELT
PEVLQEWLDE	LEEMMLVVHM	PRFRIEDGFS	LKEQLQDMGL	VDLFSPEKSK
LPGIVAEGRD	DLYVSDAFHK	AFLEVNEEGS	EAAASTAVVI	AGRSLNPNRV
TFKANRPFLV	FIREVPLNTI	IFMGRVANPC	VK	

N96, N135, N155, N192：糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造：

C₂₁₉₁H₃₄₅₁N₅₈₃O₆₅₆S₁₈（タンパク質部分）

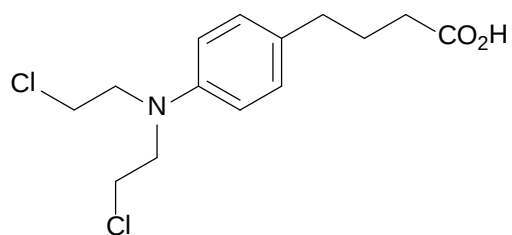
アンチトロンビン ガンマは、遺伝子組換えヒトアンチトロンビンであり、糖タンパク質 6- α -L-フコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アンチトロンビン ガンマは、432 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 57,000）である。

Antithrombin Gamma is a recombinant human antithrombin, which is produced in glycoprotein 6- α -L-fucosyltransferase-deficient Chinese hamster ovary cells. Antithrombin Gamma is a glycoprotein (molecular weight: ca.57,000) consisting of 432 amino acid residues.

登録番号 25-1-B3

JAN（日本名）：クロラムブシル

JAN（英名）：Chlorambucil



C₁₄H₁₉Cl₂NO₂

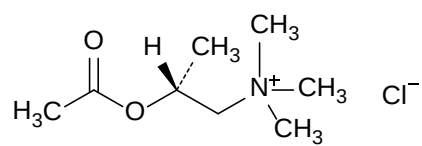
4-{4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル}ブタン酸

4-{4-[Bis(2-chloroethyl)amino]phenyl}butanoic acid

登録番号 25-1-B4

JAN（日本名）：メタコリン塩化物

JAN（英名）：Methacholine Chloride



及び鏡像異性体

C₈H₁₈ClNO₂

塩化(2*RS*)-2-アセトキシ-*N,N,N*-トリメチルプロピルアミニウム

(2*RS*)-2-Acetoxy-*N,N,N*-trimethylpropylaminium chloride

登録番号 25-1-B10

JAN（日本名）：メポリズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Mepolizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

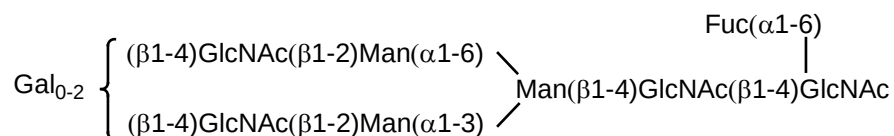
DIVMTQSPDS	LAVSLGERAT	INCKSSQSLL	NSGNQKNYLA	WYQQKPGQPP
KLLIYGASTR	ESGVPDRFSG	SGSGTDFTLT	ISSLQAEDVA	VYYCQNVHSF
PFTFGGGTKL	EIKRTVAAPS	VFIFPPSDEQ	LKSGTASVVC	LLNNFYPREA
KVQWKVDNAL	QSGNSQESVT	EQDSKDSTYS	LSSTLTLSKA	DYEKHKVYAC
EVTHQGLSSP	VTKSFNRGEC			

H 鎖

QVTLRESGPA	LVKPTQTLTL	TCTVSGFSLT	SYSVHWVRQP	PGKGLEWLGV
IWASGGTDYN	SALMSRLSIS	KDTSRNQVVL	TMTNMDPVD	ATYYCARDPP
SSLLRLDYWG	RGTPVTVSSA	STKGPSVFPL	APSSKSTSGG	TAALGCLVKD
YFPEPVTVSW	NSGALTSGVH	TFPAVLQSSG	LYSLSSVTV	PSSSLGTQTY
ICNVNHKPSN	TKVDKRVEPK	SCDKTHTCPP	CPAPELLGGP	SVFLFPPKPK
DTLMISRTPE	VTCVVDVSH	EDPEVKFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQYNS
TYRVSVLTV	LHQDWLNGKE	YKCKVSNKAL	PAPIEKTISK	AKGQPREPQV
YTLPPSREEM	TKNQVSLTCL	VKGFYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTPPVL
DSDGSFFLYS	KLTVDKSRWQ	QGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSPGK

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N299：糖鎖結合；H 鎖 K449：部分的プロセシング
 L 鎖 C220—H 鎖 C222, H 鎖 C228—H 鎖 C228, H 鎖 C231—H 鎖 C231：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造

C₆₄₇₆H₁₀₀₈₄N₁₇₃₂O₂₀₂₈S₄₆（タンパク質部分，4 本鎖）H 鎖：C₂₁₈₆H₃₄₀₆N₅₈₂O₆₇₁S₁₇L 鎖：C₁₀₅₂H₁₆₃₆N₂₈₄O₃₄₃S₆

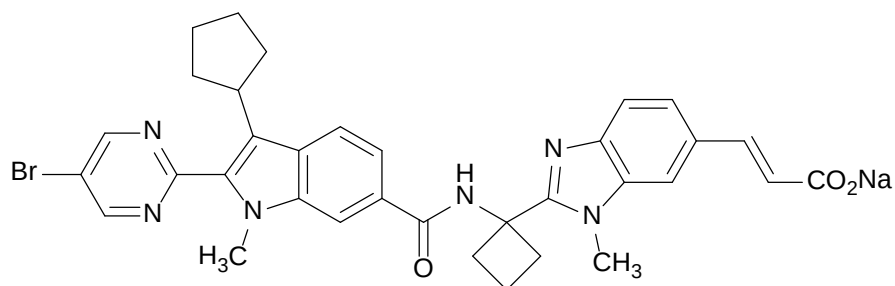
メポリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。メポリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。メポリズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。

Mepolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-5 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Mepolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Mepolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 220 amino acid residues each.

登録番号 25-1-B12

JAN（日本名）：デレオブビルナトリウム

JAN（英名）：Deleobuvir Sodium

 $C_{34}H_{32}BrN_6NaO_3$

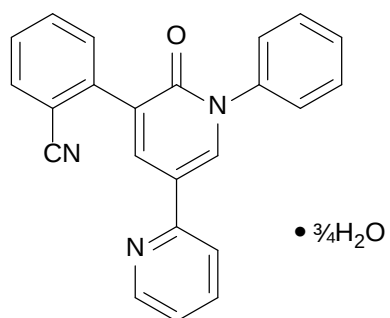
(2*E*)-3-(2-{1-[2-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-3-シクロペンチル-1-メチル-1*H*-インドール-6-カルボキサミド]シクロブチル}-1-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-6-イル)-2-プロペン酸 ナトリウム

Monosodium (2*E*)-3-(2-{1-[2-(5-bromopyrimidin-2-yl)-3-cyclopentyl-1-methyl-1*H*-indole-6-carboxamido]cyclobutyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)prop-2-enoate

登録番号 25-1-B13

JAN（日本名）：ペランパネル水和物

JAN（英名）：Perampanel Hydrate



$C_{23}H_{15}N_3O \cdot \frac{3}{4}H_2O$

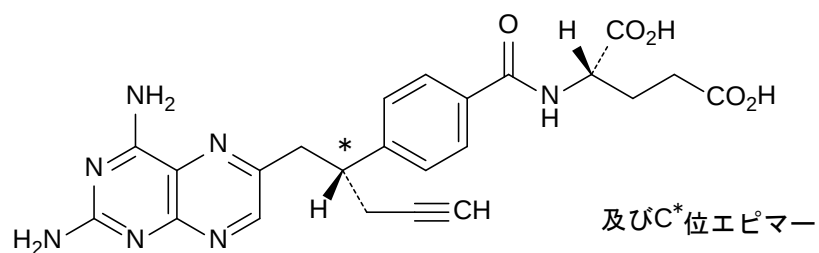
2-(6'-オキソ-1'-フェニル-1',6'-ジヒドロ[2,3'-ビピリジン]-5'-イル)ベンズニトリル 3/4 水和物

2-(6'-Oxo-1'-phenyl-1',6'-dihydro[2,3'-bipyridin]-5'-yl)benzonitrile 3/4 hydrate

登録番号 25-1-B15

JAN（日本名）：プララトレキサート

JAN（英 名）：Pralatrexate



C₂₃H₂₃N₇O₅

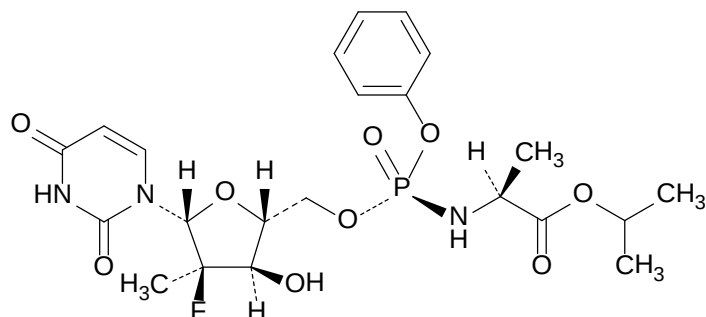
N-{4-[(2*RS*)-1-(2,4-ジアミノプテリジン-6-イル)ペンタ-4-イン-2-イル]ベンゾイル}-L-グルタミン酸

N-{4-[(2*RS*)-1-(2,4-Diaminopteridin-6-yl)pent-4-yn-2-yl]benzoyl}-L-glutamic acid

登録番号 25-2-B1

JAN（日本名）：ソホスブビル

JAN（英名）：Sofosbuvir

 $C_{22}H_{29}FN_3O_9P$

N[(*S*)-{[(*2R,3R,4R,5R*)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2*H*)-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ}フェノキシホスホリル]-L-アラニン 1-メチルエチル

1-Methylethyl *N*[(*S*)-{[(*2R,3R,4R,5R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl]methoxy}phenoxyphosphoryl]-L-alaninate

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

別添 2

登録番号 22-4-A1

	旧	新
JAN（日本名）	スカビトリルバルサルタンナ トリウム水和物	サクビトリルバルサルタンナ トリウム水和物
JAN（英 名）	Sucabitril Valsartan Sodium Hydrate	Sacubitril Valsartan Sodium Hydrate

登録番号 22-4-A3

	旧	新
JAN（日本名）	スカビトリル	サクビトリル
JAN（英 名）	Sucabitril	Sacubitril

別表 2 INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号 24-5-B7

JAN (日本名) : フィルグラスチム (遺伝子組換え) [フィルグラスチム後続 3]

JAN (英 名) : Filgrastim (Genetical Recombination) [Filgrastim Biosimilar 3]

変更前	変更後
フィルグラスチムは、遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子であり、N 末端にメチオニンが結合した 175 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。	フィルグラスチム [フィルグラスチム後続 3] は、遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子であり、N 末端にメチオニンが結合した 175 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。
Filgrastim is a recombinant N-methionyl human granulocyte colony-stimulating factor consisting of 175 amino acid residues.	Filgrastim [Filgrastim Biosimilar 3] is a recombinant N-methionyl human granulocyte colony-stimulating factor consisting of 175 amino acid residues.

別表 1 INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1)

登録番号 25-1-A3

JAN (日本名) : インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1]

JAN (英 名) : Infliximab (Genetical Recombination) [Infliximab Biosimilar 1]

変更前	変更後
H 鎖 (具体的な配列は略) L 鎖 (具体的な配列は略) H 鎖 N300 : 糖鎖結合 ; H 鎖 K450 : 部分的プロセシング L 鎖 C214-H 鎖 C223, H 鎖 C229-H 鎖 C229, H 鎖 C232-H 鎖 C232 : 鎖間ジスルフィド結合	L 鎖 (具体的な配列は略) H 鎖 (具体的な配列は略) H 鎖 N300 : 糖鎖結合 ; H 鎖 K450 : 部分的プロセシング L 鎖 C214-H 鎖 C223, H 鎖 C229-H 鎖 C229, H 鎖 C232-H 鎖 C232 : ジスルフィド結合
インフリキシマブは、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト TNF-α モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG1 定常部からなる。インフリキシマブは、マウス骨髄腫 (Sp 2/0) 細胞により産生される。インフリキシマブは、214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本及び 450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 149,000) である。	インフリキシマブ [インフリキシマブ後続 1] (以下、インフリキシマブ後続 1) は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト腫瘍壊死因子 α モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG1 定常部からなる。インフリキシマブ後続 1 は、マウス骨髄腫 (Sp 2/0) 細胞により産生される。インフリキシマブ後続 1 は、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 149,000) である。
Infliximab is a recombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse anti-human tumor necrosis factor α monoclonal antibody and human IgG1 constant regions. Infliximab is produced in mouse myeloma (Sp 2/0) cells. Infliximab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 L-chain molecules containing of 214 amino acid residues each and 2 H-chain molecules consisting of 450 amino acid residues each.	Infliximab [Infliximab Biosimilar 1] (Infliximab Biosimilar 1) is a recombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse anti-human tumor necrosis factor α monoclonal antibody and human IgG1 constant regions. Infliximab Biosimilar 1 is produced in mouse myeloma (Sp 2/0) cells. Infliximab Biosimilar 1 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains consisting of 214 amino acid residues each.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 69

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–105) and Recommended (1–66) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 14, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 69

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–105) et recommandées (1–66) dans la *Liste récapitulative No. 14, 2011* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 69

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–105) y Recomendadas (1–66) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 14, 2011* (disponible sólo en CD-ROM).

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Latin, English, French, Spanish:
Recommended INN

Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula

DCI Recommandée

Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

DCI Recomendada

Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada

actoxumabum #
actoxumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-(*Clostridium difficile* toxin A), *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; (228-228":231-231")-bisdisulfide dimer

actoxumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-(*Clostridium difficile* toxine A), *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

actoxumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-(toxina A de *Clostridium difficile*), anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* ;
cadena pesada gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVQSGAE	VKKSAGESLKI	SCKGSQSYST	SYWIGWVRQM	PGKGLEWMGI	50
FYPGDSSTRY	SPSPQGGQVTI	SADKSVNTAY	LQWSSLKASD	TAMYCCARRR	100
NWGNAFDIWG	QGTMTVTSSA	STKGPSVFPL	APSSKSTSGG	TAALGCLVKD	150
YFPEPVTWSW	NSGALTSGVH	TTPAVLQSSG	LYSLSSVTV	PSSSLGTQTY	200
ICNVNHKPSN	TKVDKRVPEK	SCDKTHTCPP	CPAPELLGGE	SVFLFPKPK	250
DTLMISRTP	ETCVVVDVSH	EDPEVKFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREQYNS	300
TYRVVSVLT	LVHQLWLNGE	YKCKVSNKAL	PAPIEKTISK	AKGQPREPQV	350
YTLPPSRREEM	TKNQVSLTCL	VKGFPYSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTTPVL	400
DSDGSFFFLYS	KLTVDKSRWQ	QGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSPGK	449

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

EIVLTQSPGT	LSLSPGERAT	LSCRASQSVS	SSYLAWYQQK	PGQAPRLLIY	50
GASSRATGIP	DRFSGSGSGT	DFTLTISRLE	PEDFAVYYCQ	QYGSSTWTFG	100
QGTKVEIKRT	VAAPSVFIFP	PSDEQLKSGT	ASVVCCLNNF	YPREAKVQWK	150
VDNALQSGNS	QESVTEQDSK	DSTYLSSTL	TLSKADYEKH	KVYACEVTHQ	200
GLSSPVTKSF	NRGEC				215

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-96	146-202	263-323	369-427
	22"-96"	146"-202"	263"-323"	369"-427"

Intra-L	23'-89'	135'-195'
	23'''-89'''	135'''-195'''

Inter-H-L	222-215'	222"-215'"

Inter-H-H	228-228"	231-231"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
299, 299"

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

aladorianum

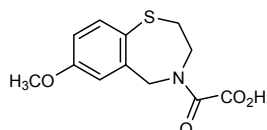
aladorian

(7-methoxy-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)oxoacetic acid

aladorian

acide (7-méthoxy-2,3-dihydro-1,4-benzothiazépin-4(5*H*)-yl)oxoacétique

aladorián

ácido (7- metoxi-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5*H*)-il)oxoacéticoC₁₂H₁₃NO₄S**alirocumabum #**

alirocumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;gamma1 heavy chain (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*04 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 [8.8.11] (1-118) -IGHG1*01 CHS K2>del (119-447)], (221-220')-disulfide with kappa light chain (1'-220') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV4-1*01 (94.10%) -IGKJ2*01 [12.3.9] (1'-113') -IGKC*01 (114'-220'))]; (227-227":230-230")-bisdisulfide dimer

alirocumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*04 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 [8.8.11] (1-118) -IGHG1*01 CHS K2>del (119-447)], (221-220')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-220') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV4-1*01 (94.10%) -IGKJ2*01 [12.3.9] (1'-113') -IGKC*01 (114'-220'))]; dimère (227-227":230-230")-bisdisulfure

alirocumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[PCSK9 de *Homo sapiens* (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*04 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 [8.8.11] (1-118) -IGHG1*01 CHS K2>del (119-447)], (221-220')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-220') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV4-1*01 (94.10%) -IGKJ2*01 [12.3.9] (1'-113') -IGKC*01 (114'-220'))]; dímero (227-227":230-230")-bisdisulfuro

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN NYAMNWRQA PGKGLDWVST 50
ISGSGGTNY ADSVKGRFII SRDSSKHTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDS 100
NWGNFDLWGR GTLVTSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEFVTWSN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVTVFP SSSLTQTYYI 200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTIVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG 447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL YRSNNRNFLG WYQQKPGQPP 50
NLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLAEDVA VYYCQYYTT 100
PYTFGQGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA 150
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSYTS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC 200
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC 220
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 145-201 262-322 368-426
22"-96" 145"-201" 262"-322" 368"-426"
Intra-L 23'-94' 140'-200'
23"-94" 140"-200"
Inter-H-L 221-220' 221"-220"
Inter-H-H 227-227" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
298, 298"

antithrombinum gamma #
antithrombin gamma

afucosylated antithrombin; human antithrombin-III (ATIII, serpin C1)
expressed in fucosyl transferase-negative Chinese Hamster Ovary
(CHO) cells (glycoform gamma)

antithrombine gamma

antithrombine afucosylée; antithrombine-III humaine (ATIII, serpine
C1) obtenue à partir de culture de cellules ovariennes d'hamster
chinois (CHO) n'exprimant pas la fucosyl transférase (glycoforme
gamma)

antitrombina gamma

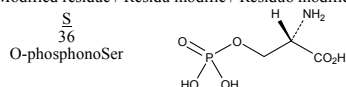
antitrombina afucosilada; antitrombina-III humana (ATIII, serpina C1)
obtenida a partir de cultivo de células ováricas de hamster chino
(CHO) que no expresan la fucosil transferasa (glicoforma gamma)

```
HGSPVDICTA KPRDIPMNPM CIYRSPEKKA TEDEGSEQKI PEATNRRVWE 50
LSKANSRFAT TFYQHLADSK NDNDNIFLSP LSISTAFAMT KLGACNDTLQ 100
QLMEVFKEFDI ISEKTSQDIH FFFAKLNCRL YRKANKSSKL VSANRLFGDK 150
SLTFNETYQD ISELVYGAKL QPLDFKENAE QSRAAINKWV SNKTEGRITD 200
VIPSEAINEL TVLVLVNTIY FKGLWKSFKS PENTRKELFY KADGESCSAS 250
MMYQEGKFRY RRVAEGTQVL ELFPKGDDIT MVLILPKPEK SLAKVEKELT 300
PEVLQEWLDE LEEMMLVVMH PRFRIEDGFS LKEQLQDMGL VDLFSPEKSK 350
LPGIVAEGRD DLYVSDAFHK AFLEVNEEGS EAAASTAVVI AGRSLNPNRV 400
TFKANRPFLV FIREVPLNTI IFMGRVANPC VK 432
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

8-128 21-95 247-430

Modified residue / Résidu modifié / Residuo modificado



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)

Asn-96 Asn-135 Asn-155 Asn-192

$\alpha\text{-Sia} \rightarrow 3\text{-}\beta\text{-Gal} \rightarrow 3\text{-}\beta\text{-Gl-N} \rightarrow 2\text{-}\alpha\text{-Man} \rightarrow 6\text{-}\beta\text{-Man} \rightarrow 4\text{-}\beta\text{-Gl-N} \rightarrow 4\text{-}\beta\text{-Gl-N} \rightarrow \text{N}$
 $\alpha\text{-Sia} \rightarrow 3\text{-}\beta\text{-Gal} \rightarrow 3\text{-}\beta\text{-Gl-N} \rightarrow 2\text{-}\alpha\text{-Man} \rightarrow 3\text{-}\beta\text{-Man} \rightarrow 4\text{-}\beta\text{-Gl-N} \rightarrow 4\text{-}\beta\text{-Gl-N} \rightarrow \text{N}$

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

asudemotidum

asudemotide

human DEP domain-containing protein 1A-(294-302)-peptide

asudémotide

protéine 1A humaine contenant le domaine DEP-(294-302)-peptide

asudemotida

proteína 1A humana que contiene el dominio DEP-(294-302)-péptido

 $C_{58}H_{80}N_{10}O_{17}$

H—Glu—Tyr—Tyr—Glu—Leu—Phe—Val—Asn—Ile—OH

auriclosenum

auriclosene

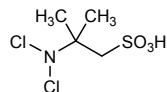
2-(dichloroamino)-2-methylpropane-1-sulfonic acid

auriclosène

acide 2-(dichloroamino)-2-méthylpropane-1-sulfonique

auricloseno

ácido 2-(dicloroamino)-2-metilpropano-1-sulfónico

 $C_4H_9Cl_2NO_3S$ **avatrombopagum**

avatrombopag

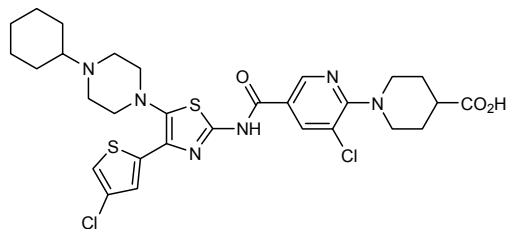
1-(3-chloro-5-[[4-(4-chlorothiophen-2-yl)-5-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxylic acid

avatrombopag

acide 1-(3-chloro-5-[[4-(4-chlorothiophén-2-yl)-5-(4-cyclohexylpipérazin-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]pyridin-2-yl)pipéridine-4-carboxylique

avatrombopag

ácido 1-(3-cloro-5-[[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-clorotiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]carbamoi]piridin-2-il)piperidina-4-carboxílico

 $C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2$ **balugrastimum #**

balugrastim

human serum albumin (585 residues) fusion protein with des-(1-alanine,37-valine,38-serine,39-glutamic acid)-human granulocyte colony-stimulating factor (pluripoietin)

balugrastim

albumine sérique humaine (585 résidus) protéine de fusion avec le dés-(1-alanine,37-valine,38-sérine,39-acide glutamique)-facteur de stimulation des colonies de granulocytes humain (pluripoétine)

balugrastim

albumina sérica humana (585 residuos) proteína de fusión con el des-(1-alanina,37-valina,38-serina,39-ácido glutámico)-factor humano estimulante de las colonias de granulocitos (pluripoyetina)

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

DAHKSEVAHR FDKLGEENFK ALVLIAPAY LQQCPFEDHV KLVNEVTEFA 50
 KTCVADESAE NCDKSLHTLF GDKLCTVATL RETYGMADAC CAKQEPERNE 100
 CFLQHKDDNP NLPRLVRPEV DVMCTAFHDN EETFLKKYLY EIARRHPYFY 150
 APELLFFAKR YKAAFECCQ AADKAACLLP KLDELKDEGK ASSAKQRLKC 200
 ASLQKFGERA FKAWAVARLS QRFPKAEFAE VSKLVTDLTK VHTECCHGDL 250
 LECADDRADL AKYICENQDS ISSKLKECCE KPLLEKSHCI AEVENDEMPA 300
 DLPSLAADFV ESKDVCKNYA EAKDVFLGMF LYEYARRHFD YSVVLLRLA 350
 KTYETTLEKC CAAADPHECY AKVFDEFKPL VEEFQNLIKQ NCELFEQLGE 400
 YKFQNALLRV YTKKVPQVST PTLVEVSRNL GKVGSKCKKH PEAKRMPCAE 450
 DYLSVVNLQL CVLHEKTPVS DRVTKCCTES LVNRRPCFSA LEVDETYVPK 500
 EFNAETFTFH ADICTLSEKE RQIKKQTALV ELVKHKPKAT KEQLKAVMDD 550
 FAAFVEKCKC ADDKETCFAE EGKKLVAAASQ AALGLTPLGP ASSLPQSFL 600
 KCLEQVRKIQ GDGAALQEKL CATYKLCHPE ELVLLGHSLG IPWAPLSSCP 650
 SQALQLAGCL SQLHSGFLY QGLLQALEGI SPELGPTLDT LQLDVADFAT 700
 TIWQMEELG MAPALQPTQG AMPAFASAFQ RRAGGVLVAS HLQSFLEVS 750
 RVLRLHAQP 759

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 53-62 75-91 90-101 124-169 168-177 200-246 245-253
 265-279 278-289 316-361 360-369 392-438 437-448 461-477
 476-487 514-559 558-567 621-627 649-659

baricitinibum

baricitinib

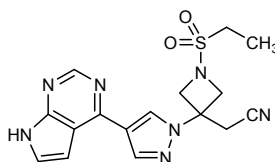
{1-(ethanesulfonyl)-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}ethanenitrile

baricitinib

{1-(éthanesulfonyl)-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}éthanenitrile

baricitinib

{1-(etanosulfonil)-3-[4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidin-3-il}etanonitrilo

C₁₆H₁₇N₇O₂S**bevenopranum**

bevenopran

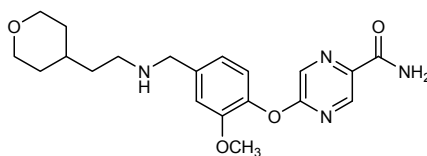
5-[2-methoxy-4-({[2-(oxan-4-yl)ethyl]amino}methyl)phenoxy]pyrazine-2-carboxamide

bévéno pran

5-[2-méthoxy-4-({[2-(oxan-4-yl)éthyl]amino}méthyl)phénoxy]pyrazine-2-carboxamide

bevenoprán

5-[2-metoxi-4-({[2-(oxan-4-il)etil]amino}metil)fenoxi]pirazina-2-carboxamida

C₂₀H₂₆N₄O₄

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

bezlotoxumabum #

bezlotoxumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Clostridium difficile* toxin B)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; (228-228":231-231")-bisdisulfide dimer

bezlotoxumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Clostridium difficile* toxine B)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

bezlotoxumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[toxina B de *Clostridium difficile*], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKSGESLKI SCKGSGYSFT SYWIGWVRQM PGKGLEWMGI 50
FYPGDSSTRY SPSFQGQVTI SADKSVNTAY LQWSSLKASD TAMYYCARRR 100
NWGNAFDIWG QGTMVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFFAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHKPSN TKVDKRVFEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGSP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVL 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY 50
GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYCCQ QYGSSTWTFG 100
QGRTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSTTL TLSKADYEKH KUYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEK 215
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

```
Intra-H 22-96 146-202 263-323 369-427
          22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427"
Intra-L 23'-89' 135'-195'
          23'"-89'" 135'"-195'"
Inter-H-L 222-215' 222"-215"
Inter-H-H 228-228" 231-231"
```

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
299, 299"

birinapantum

birinapant

N,N'-[(6,6'-difluoro[1*H*,1'*H*-2,2'-biindole]-3,3'-diyl)bis(methylene[(2*R*,4*S*)-4-hydroxypyrrolidine-2,1-diyl]](2*S*)-1-oxobutane-1,2-diyl] bis[(2*S*)-2-(methylamino)propanamide]

birinapant

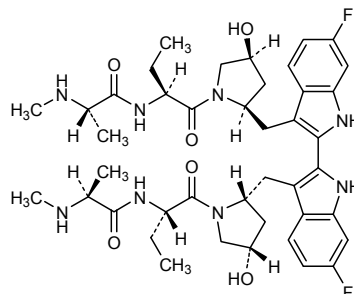
N,N'-[(6,6'-difluoro[1*H*,1'*H*-2,2'-biindole]-3,3'-diyl)bis(méthylène[(2*R*,4*S*)-4-hydroxypyrrolidine-2,1-diyl]](2*S*)-1-oxobutane-1,2-diyl)]bis[(2*S*)-2-(méthylamino)propanamide]

birinapant

N,N'-[(6,6'-difluoro[1*H*,1'*H*-2,2'-biindol]-3,3'-diil)bis(metileno[(2*R*,4*S*)-4-hidroxiporrolidina-2,1-diil]](2*S*)-1-oxobutano-1,2-diilo)]bis[(2*S*)-2-(metilamino)propanamida]

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

 $C_{42}H_{56}F_2N_8O_6$ 

blisibimodum #
blisibimod

B-cell activating factor (BAFF)-binding peptide fragment/human IgG1 Fc fusion protein;
glycyl-L-cysteinyl-L-lysyl-L-tryptophyl-[[29-isoleucine(V>I),30-lysine(R>K),31-glutamine(H>Q)]human tumor necrosis factor receptor superfamily member 13C (BAFF receptor, CD268)-(26-31)-peptidyl]-L-tryptophyl-L-valyl-L-cysteinyl-L-aspartyl-L-prolyl-L-leucylglycyl-L-serylglycyl-L-seryl-L-alanyl-L-threonylglycylglycyl-L-serylglycyl-L-seryl-L-threonyl-L-alanyl-L-seryl-L-serylglycyl-L-serylglycyl-L-seryl-L-alanyl-L-threonyl-L-histidyl-L-methionyl-L-leucyl-L-prolylglycyl-L-cysteinyl-L-lysyl-L-tryptophyl-[[29-isoleucine(V>I),30-lysine(R>K),31-glutamine(H>Q)]human tumor necrosis factor receptor superfamily member 13C (BAFF receptor, CD268)-(26-31)-peptidyl]-L-tryptophyl-L-valyl-L-cysteinyl-L-aspartyl-L-prolyl-L-leucylpentaglycyl-L-valyl-(human immunoglobulin heavy constant gamma 1 Fc-(6-232)-peptide) dimer (69-69':72-72')-bisdisulfide

blisibimod

protéine de fusion entre le fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine et un fragment du peptide se liant au facteur d'activation des cellules B (BAFF);
glycyl-L-cystéinyl-L-lysyl-L-tryptophyl-[[29-isoleucine(V>I),30-lysine(R>K),31-glutamine(H>Q)]membre 13C de la superfamille des récepteurs humains du facteur de nécrose tumorale (TNF) (récepteur du BAFF, CD268)-(26-31)-peptidyl]-L-tryptophyl-L-valyl-L-cystéinyl-L-aspartyl-L-prolyl-L-leucylglycyl-L-serylglycyl-L-séryl-L-alanyl-L-thréonylglycylglycyl-L-serylglycyl-L-séryl-L-thréonyl-L-alanyl-L-séryl-L-serylglycyl-L-serylglycyl-L-séryl-L-alanyl-L-thréonyl-L-histidyl-L-méthionyl-L-leucyl-L-prolylglycyl-L-cystéinyl-L-lysyl-L-tryptophyl-[[29-isoleucine(V>I),30-lysine(R>K),31-glutamine(H>Q)]membre 13C de la superfamille des récepteurs humains du TNF (récepteur du BAFF, CD268)-(26-31)-peptidyl]-L-tryptophyl-L-valyl-L-cystéinyl-L-aspartyl-L-prolyl-L-leucylpentaglycyl-L-valyl-(fragment Fc de la chaîne lourde gamma 1 de l'immunoglobuline humaine-(6-232)-peptide), (69-69':72-72')-bisdisulfure du dimère

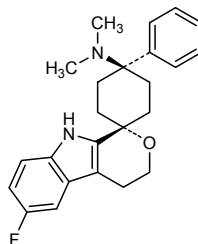
WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

blisibimod	proteína de fusión entre el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 humana y un fragmento del péptido que se une al factor de activación de las células B (BAFF); glicil-L-cisteinil-L-lisil-L-triptofil-[[29-isoleucina(V>I),30-lisina(R>K),31-glutamina(H>Q)]miembro 13C de la superfamilia de receptores humanos del factor de necrosis tumoral (TNF) (receptor del BAFF, CD268)-(26-31)-peptidil]-L-triptofil-L-valil-L-cisteinil-L-aspartil-L-prolil-L-leucilglicil-L-serilglicil-L-seril-L-alanil-L-treonilglicilglicil-L-serilglicil-L-seril-L-treonil-L-alanil-L-seril-L-serilglicil-L-serilglicil-L-seril-L-alanil-L-treonil-L-histidil-L-metionil-L-leucil-L-prolilglicil-L-cisteinil-L-lisil-L-triptofil-[[29-isoleucina(V>I),30-lisina(R>K),31-glutamina(H>Q)]miembro 13C de la superfamilia de receptores humanos del TNF (receptor del BAFF, CD268)-(26-31)-peptidil]-L-triptofil-L-valil-L-cisteinil-L-aspartil-L-prolil-L-leucilpentaglicil-L-valil-(fragmento Fc de la cadena pesada gamma 1 de la inmunoglobulina humana-(6-232)-péptido), (69-69':72-72')-bisdisulfuro del dímero Monomer / Monomère / Monómero GCKWDLLIKQ WVCDDLGS GS ATGGSGSTAS SGSGSATHML PGCKWDLLIK 50 QWVCDDLPGG GGVDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPKPK KDTLMISRT 100 EVTCCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT 150 VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE 200 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTFPV LDSGGSFFLY 250 SKLTVDKSRW QQGNVFCSSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 290 Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro 2-13 2'-13' 43-54 43'-54' 69-69' 72-72' 104-164 104'-164' 210-268 210'-268'
burlulipasum # burlulipase	lipase (triacylglycerol lipase, EC-3.1.1.3) which amino acids sequence is common to <i>Burkholderia plantarii</i> and <i>Burkholderia glumae</i>
burlulipase	lipase (triacylglycérol lipase, EC-3.1.1.3) dont la séquence d'acides aminés est commune à <i>Burkholderia plantarii</i> et <i>Burkholderia glumae</i>
burlulipasa	lipasa (triacilglicerol lipasa, EC-3.1.1.3) cuya secuencia de aminoácidos es comuna a <i>Burkholderia plantarii</i> y <i>Burkholderia glumae</i> ADTYAATRYP VILVHGLAGT DKFANVVDYW YGIQSDLQSH GAKVYVANLS 50 GFQSDDDGPN RGEQLLAYVK QVLAATGATK VNLIGHSQGG LTRSRYVAAVA 100 PQLVASVTTI GTPHRGSEFA DFVQDVLKTD PTGLSSSTVIA AFINVFGTLV 150 SSSHNTDQDA LAALRTLTTA QTATYNRNFP SAGLGAPGSC QTGAATETVG 200 GSQHLLYSWG GTAIQPTSTV LGVTGATDTS TGTLDVANVT DPSTLALLAT 250 GAVMINRASG QNDGLVSRCS SLFGQVISTS YHWNHLDEIN QLLGVRGANA 300 EDPVAIVIRTH VNRLKLQGV 319 Disulfide bridge location / Position du pont disulfure / Posición del puente disulfuro 190-269
cebranopadolum cebranopadol	<i>trans</i>-6'-fluoro-<i>N,N</i>-dimethyl-4-phenyl-4',9'-dihydro-3'<i>H</i>-spiro[cyclohexane-1,1'-pyrano[3,4-<i>b</i>]indol]-4-amine
cébranopadol	<i>trans</i>-6'-fluoro-<i>N,N</i>-diméthyl-4-phényl-4',9'-dihydro-3'<i>H</i>-spiro[cyclohexane-1,1'-pyrano[3,4-<i>b</i>]indol]-4-amine
cebranopadol	<i>trans</i>-4-fenil-6'-fluoro-<i>N,N</i>-dimetil-4',9'-dihidro-3'<i>H</i>-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-<i>b</i>]indol]-4-amina

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

 $C_{24}H_{27}FN_2O$ **cindunistatum**

cindunistat

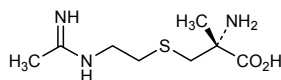
S-[2-(acetimidoylamino)ethyl]-2-methyl-L-cysteine

cindunistat

S-[2-(acétimidoylamino)éthyl]-2-méthyl-L-cystéine

cindunistat

S-[2-(acetimidoilamino)etil]-2-metil-L-cisteina

 $C_8H_{17}N_3O_2S$ **clazakizumabum #**

clazakizumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL6 (interleukin 6, IL-6)], humanized monoclonal antibody;
 gamma1 heavy chain (1-450) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-66*01 (83.50%) -(IGHD)-IGHJ3*02 M123>L (115)) [8.8.14] (1-120) -*Homo sapiens*IGHG1*03 CH2 N84.4>A (300) (121-450)], (223-217')-disulfide with kappa light chain (1'-217') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV1-39*01 (89.10%) -IGKJ4*01) [6.3.12] (1'-110') -*Homo sapiens*IGKC*01 (111'-217')]; (229-229":232-232")-bisdisulfide dimer

clazakizumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL6 (interleukine 6, IL-6)], anticorps monoclonal humanisé;
 chaîne lourde gamma1 (1-450) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-66*01 (83.50%) -(IGHD)-IGHJ3*02 M123>L (115)) [8.8.14] (1-120) -*Homo sapiens*IGHG1*03 CH2 N84.4>A (300) (121-450)], (223-217')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-217') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV1-39*01 (89.10%) -IGKJ4*01) [6.3.12] (1'-110') -*Homo sapiens*IGKC*01 (111'-217')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure

clazakizumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[IL6 de *Homo sapiens* (interleukina 6, IL-6)], anticuerpo monoclonal humanizado;
 cadena pesada gamma1 (1-450) [VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV3-66*01 (83.50%) -(IGHD)-IGHJ3*02 M123>L (115)) [8.8.14] (1-120) -*Homo sapiens*IGHG1*03 CH2 N84.4>A (300) (121-450)], (223-217')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-217') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens*IGKV1-39*01 (89.10%) -IGKJ4*01) [6.3.12] (1'-110') -*Homo sapiens*IGKC*01 (111'-217')]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFSLS NYYVTWVRQA PGKGLEWVGI 50
IYGSDETAYA TSAIGRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCARDDS 100
SDWDAKFNWL GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKFS NTKVDKRVEP KSCDKHTTCP PCPAPPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA 300
STYRVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPEV 400
LDSDSGFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
AIQMTQSPSS LSASVGRVIT ITCQASQIN NELSWYQQKP GKAPKLLIYR 50
ASTLASGVPS RFGSGSGSTD FTLTISLQP DDFATYYCQQ GYSLRNIDNA 100
FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ 150
WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT 200
HQLGSSPVTK SFNRGEC 217

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H 22-95 147-203 264-324 370-428
22"-95" 147"-203" 264"-324" 370"-428"
Intra-L 23"-88" 137"-197"
23"-88" 137"-197"
Inter-H-L 223-217 223"-217"
Inter-H-H 229-229" 232-232"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
None : H CH2 N84.4>A

cobimetinibum
cobimetinib

[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodoanilino)phenyl]{3-hydroxy-3-[(2S)-piperidin-2-yl]azetidin-1-yl}methanone

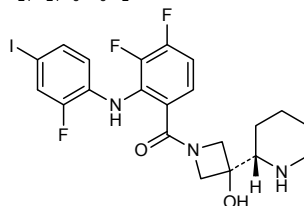
cobimétinib

[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodoanilino)phényl]{3-hydroxy-3-[(2S)-pipéridin-2-yl]azétidin-1-yl}méthanone

cobimetinib

[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodoanilino)fenil]{3-hidroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-1-il}metanona

C₂₁H₂₁F₃IN₃O₂



crisantaspasum #
crisantaspase

L-asparaginase (EC 3.5.1.1, L-asparagine amidohydrolase) *Erwinia chrysanthemi* tetramer α_4

crisantaspase

L-asparaginase (EC 3.5.1.1, L-asparagine amidohydrolase) *Erwinia chrysanthemi*, tétramère α_4

crisantaspasa

L-asparaginasa (EC 3.5.1.1, L-asparagina amidohidrolasa) de *Erwinia chrysanthemi*, tetrámero α_4

C₁₅₄₆H₂₅₁₀N₄₃₂O₄₇₆S₉ (monomer)

Monomer / Monomère / Monómero
ADKLPNIVIL ATGGTIAGSA ATGTQTTGYK AGALGVDTLI AVPEVKKLA 50
NVKGEQFSNM ASENMTGDV V LKLSQVRNEL LARDDVDGVV ITHGTDIVEE 100
SAYFLHLTVK SDKPVVFVAA MRPATAISAD GPMNLLAVR VAGBKQSRGR 150
GVMVVLNDRI GSARYITKTN ASTLDTFFKAN EGYLGVIIG NRIYYQNRID 200
KLHTRTSVFD VRGLTSLPKV DILYGYQDDP EYLYDAAIQH GVKGIYVAGM 250
GAGSVSVRGI AGMRKAMEKG VVIVIRSTRG NGIVPPDEEL PGLVSDSLNP 300
AHARILLMLA LTRTSDPKVI QEYFHTY 327

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

dactolisibum

dactolisib

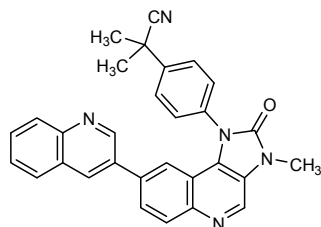
2-methyl-2-(4-{3-methyl-2-oxo-8-(quinolin-3-yl)-
2,3-dihydroimidazo[4,5-c]quinolin-1-yl}phenyl)propanenitrile

dactolisib

2-méthyl-2-{4-[3-méthyl-2-oxo-8-(quinoléin-3-yl)-
2,3-dihydroimidazo[4,5-c]quinoléin-1-yl]phényl}propanenitrile

dactolisib

2-metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-
c]quinolin-1-il}fenil)propanonitrilo

C₃₀H₂₃N₅O**danirixinum**

danirixin

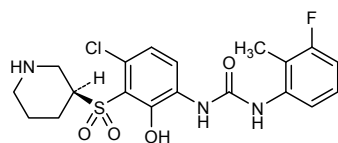
1-(4-chloro-2-hydroxy-3-[[[(3S)-piperidine-3-sulfonyl]phenyl]-
3-(3-fluoro-2-methylphenyl)urea

danirixine

1-(4-chloro-2-hydroxy-3-[[[(3S)-pipéridine-3-sulfonyl]phényl]-
3-(3-fluoro-2-méthylphényl)urée

danirixina

1-(4-cloro-2-hidroxi-3-[[[(3S)-piperidina-3-sulfonil]fenil]-3-(3-fluoro-
2-metilfenil)urea

C₁₉H₂₁ClFN₃O₄S**demcizumabum #**

demcizumab

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL4 (delta-like 4)],
humanized monoclonal antibody;
gamma2 heavy chain (1-444) [humanized VH (*Homo sapiens*
IGHV1-18*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (114) [8.8.12] (1-
119) -*Homo sapiens* IGHG2*01 CHS K2>del (120-444)], (133-218')-
disulfide with kappa light chain (1'-218') [humanized V-KAPPA
(*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (76.20%) -IGKJ1*01 Q120>G (104))
[10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; (221-
221":222-222":225-225":228-228")-tetrakisdisulfide dimer

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

demcizumab immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL4 (delta-like 4)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma2 (1-444) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (114) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG2*01 CHS K2>del (120-444)], (133-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-218') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (76.20%) -IGKJ1*01 Q120>G (104)) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; dimère (221-221":222-222":225-225":228-228")-tétrakisdisulfure

demcizumab inmunoglobulina G2-kappa, anti-[DLL4 (delta-like 4) de *Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma2 (1-444) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (114) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG2*01 CHS K2>del (120-444)], (133-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-218') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (76.20%) -IGKJ1*01 Q120>G (104)) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; dímero (221-221":222-222":225-225":228-228")-tetraakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLVQSGAE VKKPGASVKI SCKASGYSFT AYYIHVWKQA PGQGLEWIGY 50
 ISSYNGATNY NQKFKGRVTF TTDSTSTAY MELRSLRSD TAVYVCARDY 100
 DYDVGMDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD 150
 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFFAVLQSSG LYSLSVVTV PSSNFGTQTY 200
 TCNVDHKPSN TKVDKTVKRC CCVECPPCPA PPVAGPSVFL FPPKPKDTLM 250
 ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV 300
 VSVLTVVHGD WLNKEYKCK VSNKGLPAPI EKTISKTKGQ PREPQVYTLF 350
 PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPMMLSDG 400
 SFLYSLKLTV DKSRRWQGNV FSCSVMEAL HNHYTQKSL LSPG 444

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIVMTQSPDS LAVSLGERAT ISCRASESVD NYGISFMKWF QQKPGQPPKL 50
 LIYAASNQGS GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQSKEVPW 100
 TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
 QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
 THQGLSSPVT KSFNRGEC 218

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H 22-96 146-202 259-319 365-423
 22"-96" 146"-202" 259"-319" 365"-423"
 Intra-L 23'-92' 138'-198'
 23'"-92'" 138'"-198'"
 Inter-H-L 133-218' 133"-218"
 Inter-H-H 221-221" 222-222" 225-225" 228-228"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H CH2 N84.4:
 295, 295"

elbimilastum

elbimilast

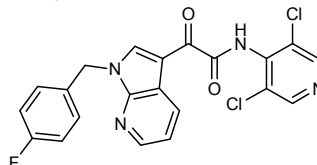
N-(3,5-dichloropyridin-4-yl)-2-{1-[(4-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl}-2-oxoacetamide

elbimilast

N-(3,5-dichloropyridin-4-yl)-2-{1-[(4-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl}-2-oxoacétamide

elbimilast

N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-{1-[(4-fluorofenil)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}-2-oxoacetamida

C₂₁H₁₃Cl₂FN₄O₂

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

elubrixinum

elubrixin

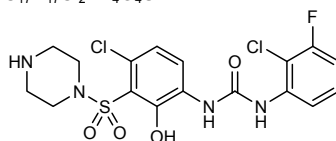
1-(2-chloro-3-fluorophenyl)-3-[4-chloro-2-hydroxy-3-(piperazine-1-sulfonyl)phenyl]urea

élubrixine

1-(2-chloro-3-fluorophényl)-3-[4-chloro-2-hydroxy-3-(pipérazine-1-sulfonyl)phényl]urée

elubrixina

1-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperazina-1-sulfonyl)fenil]urea

C₁₇H₁₇Cl₂FN₄O₄S**empegfilgrastimum #**

empegfilgrastim

[1-(N-{4-[ω-methoxypoly(oxyethylene)]butyl}-L-methionine)]human granulocyte colony-stimulating factor (pluripoietin)

empegfilgrastim

[1-(N-{4-[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)]butyl}-L-méthionine)]facteur de stimulation des colonies de granulocytes humain (pluripoïétine)

empegfilgrastim

[1-(N-{4-[ω-metoxipoli(oxietileno)]butil}-L-metionina)]factor humano de estimulación de las colonias de granulocitos (pluripoyetina)

MTPLGPASSL PQSFLKCLE QVRKIQGDGA ALQEKLCATY KLCHPEELVL 50
 LGHSLGIPWA PLSSCPSQAL QLAGCLSQLH SGLFLYQGLL QALEGISPEL 100
 GPTLDTLQLD VADFATTIWQ QMEELGMAPA LQPTQGAMPA FASAFQRRAG 150
 GVLVASHLQS FLEVSRYRLR HLAQPF 175

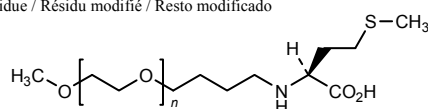
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 37-43 65-75

Modified residue / Résidu modifié / Resto modificado

M

I

PEG-Met

**enobosarmum**

enobosarm

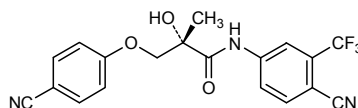
(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-N-[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-2-hydroxy-2-methylpropanamide

énobosarm

(2S)-3-(4-cyanophénoxy)-N-[4-cyano-3-(trifluorométhyl)phényl]-2-hydroxy-2-méthylpropanamide

enobosarm

(2S)-3-(4-cianofenoxi)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida

C₁₉H₁₄F₃N₃O₃

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

enoticumabum #
enoticumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL4 (delta-like 4)],
Homo sapiens monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01
(90.80%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*01 CHS
K2>del (124-452)], (226-214')-disulfide with kappa light chain (1'-
214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ4*01)
[6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; (232-232':235-235')-
bisdisulfide dimer

énoticumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL4 (delta-like 4)],
Homo sapiens anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01
(90.80%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*01 CHS
K2>del (124-452)], (226-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa
(1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -
IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (232-
232':235-235')-bisdisulfure

enoticumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* DLL4 (delta-like 4)],
anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01
(90.80%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*01 CHS
K2>del (124-452)], (226-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa
(1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -
IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (232-
232':235-235')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVESGGG	VVQPGKSLRL	SCAASGFTFS	SYGMHWVRQA	PGKGLEWVSF	50
LWYDGTNKNY	VESVKGRTFI	SRDNSKNMLY	LEMNSLRAD	TAVVYCARDH	100
DFRSGYEGWF	DPWGGTLVT	VSSASTKGPS	VFPLAPSSKS	TSGGTAALGC	150
LVKDYFPEPV	TVSWNSGALT	SGVHTFPAVL	QSSGLYSLSS	VVTVPSSSLG	200
TQTYICNVNH	KPSNTKVDKK	VEPKSCDKTH	TCPPCPAPEL	LGGPSVFLFP	250
PKPKDTLMIS	RTPEVTCVVV	DVSHEDPEVK	FNWYVDGVEV	HNAKTKPREE	300
QYNSTYRVVS	VLTVLHQDWL	NGKEYCKKVS	NKALPAPIEK	TISKAKGQPR	350
EPQVYTLPPS	RDELTKNQVS	LTCLVKGFYP	SDIAVEWESN	GQPPENNYKTT	400
FPVLDSDGSF	FLYSKLTVDK	SRWQQGNVFS	CSVMHEALHN	HYTQKSLSL	450
PG					452

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCRASQSVS	SYLAWYQQKF	GQAPRLLIYD	50
ASNRAIGIPA	RFGSGSGSTD	FTLTISSELP	EDFAVYYCQH	RSNWPTPTFGG	100
GTRVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNIFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN	RGEC				214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-96	150-206	267-327	373-431
	22"-96"	150"-206"	267"-327"	373"-431"
Intra-L	23'-88'	134'-194'		
	23'''-88'''	134'''-194'''		
Inter-H-L	226-214'	226"-214'"		
Inter-H-H	232-232"	235-235"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
303, 303"

ensereptidum
ensereptide

acetyl(human lactotransferrin-(15-39)-peptidamide)

enséreptide

acétyl(lactotransferrine humaine-(15-39)-peptidamide)

ensereptida

acetil(lactotransferrina humana-(15-39)-peptidamida)

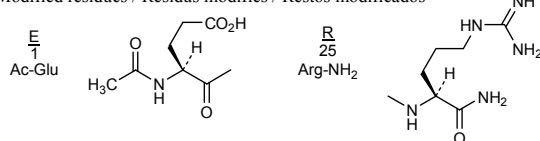
Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

EATKCFQWQR NMRKVRGPPV SCIKR 25

Disulfide bridge location / Position du pont disulfure / Posición del puente disulfuro
5 - 22

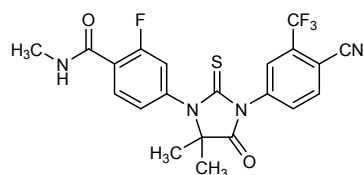
Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

**enzalutamidum**
enzalutamide4-{3-[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-2-sulfanylideneimidazolidin-1-yl}-2-fluoro-*N*-methylbenzamide

enzalutamide

4-{3-[4-cyano-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,5-diméthyl-4-oxo-2-sulfanylidèneimidazolidin-1-yl}-2-fluoro-*N*-méthylbenzamide

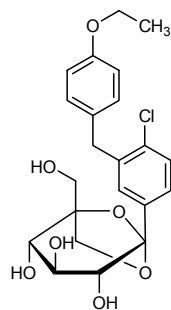
enzalutamida

4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il}-2-fluoro-*N*-metilbenzamidaC₂₁H₁₆F₄N₄O₂S**ertugliflozinum**
ertugliflozin(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-{4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl}-1-(hydroxymethyl)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane-2,3,4-triol

ertugliflozine

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-{4-chloro-3-[(4-éthoxyphényl)méthyl]phényl}-1-(hydroxyméthyl)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane-2,3,4-triol

ertugliflozina

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-{4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil}-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicio[3.2.1]octane-2,3,4-triolC₂₂H₂₅ClO₇

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

etirinotecanum pegolum

etirinotecan pegol

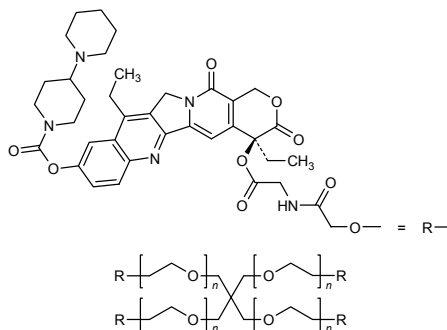
tetrakis{(4*S*)-9-([1,4'-bipiperidine]-1'-carbonyloxy)-4,11-diethyl-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-4-yl} *N,N'',N''',N''''*-{methanetetrayltetrakis[methylenepoly(oxyethylene)oxy(1-oxoethylene)]}tetraglycinate

étirinotécan pégol

N,N'',N''',N''''-{méthanetétrayltétrakis[méthylènepoly(oxyéthylène)oxy(1-oxoéthylène)]}tétraglycinate de tétrakis{(4*S*)-9-([1,4'-bipéridine]-1'-carbonyloxy)-4,11-diéthyl-3,14-dioxo-3,4,12,14-tétrahydro-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléin-4-yle}

etirinotecán pegol

N,N'',N''',N''''-{metanotetrailtetrakis[metilenepoli(oxietilene)oxi(1-oxoetileno)]}tetraglicinato de tetrakis{(4*S*)-9-([1,4'-bipiperidina]-1'-carboniloxi)-4,11-dietil-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1*H*-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-4-ilo}

$$C_{153}H_{176}N_{20}O_{36} [C_8H_{16}O_4]_n$$
**evogliptinum**

evogliptin

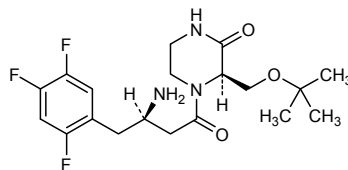
(3*R*)-4-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoyl]-3-(*tert*-butoxymethyl)piperazin-2-one

évogliptine

(3*R*)-4-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophényl)butanoyl]-3-(*tert*-butoxyméthyl)pipérazin-2-one

evogliptina

(3*R*)-4-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(*terc*-butoximetil)piperazin-2-ona

$$C_{19}H_{26}F_3N_3O_3$$
**fasiglifamum**

fasiglifam

[(3*S*)-6-((2',6'-dimethyl-4'-[3-(methanesulfonyl)propoxy]-[1,1'-biphenyl]-3-yl))methoxy]-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl]acetic acid

Recommended INN: List 69

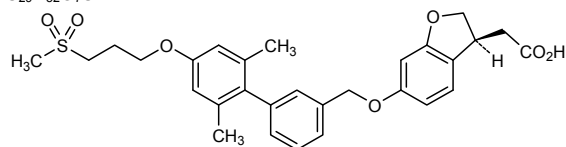
WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

fasiglifam

acide [(3S)-6-((2',6'-diméthyl-4'-[3-(méthanesulfonyl)propoxy]-[1,1'-biphényl]-3-yl)méthoxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl]acétique

fasiglifam

ácido [(3S)-6-((2',6'-dimetil-4'-[3-(metanosulfonyl)propoxi]-[1,1'-bifenil]-3-il))metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético

C₂₉H₃₂O₇Sfasinumabum #
fasinumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* NGF (nerve growth factor, nerve growth factor beta polypeptide, NGFB, beta-NGF)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-24*01 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG4*01 hinge S10>P (227) (120-446)], (133-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-17*01 (90.50%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; (225-225':228-228'')-bisdisulfide dimer

fasinumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* NGF (facteur de croissance du nerf, facteur de croissance du nerf polypeptide bêta, NGFB, bêta-NGF)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma4 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-24*01 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG4*01 charnière S10>P (227) (120-446)], (133-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-17*01 (90.50%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (225-225':228-228'')-bisdisulfure

fasinumab

immunoglobulina G4-kappa, anti-[NGF de *Homo sapiens* (factor de crecimiento neuronal, factor de crecimiento neuronal polipéptido beta, NGFB, beta-NGF)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma4 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-24*01 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG4*01 bisagra S10>P (227) (120-446)], (133-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-17*01 (90.50%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (225-225':228-228'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKVSGLT	ELSIHWVRQA	PGKLEWMGG	50
FDPEDGETIY	AQKFQGRVTM	TEDTSTDTAY	MELTSRLSED	TAVYYCSTIF	100
GVVTNFDNWG	QGTLTIVSSA	STKGPSVFPL	APCSRSTSES	TAALGCLVKD	150
YFPEPVTWSW	NSGALTSGVH	TTPAVLQSSG	LYSLSSVTV	PSSSLGKTGY	200
TCNVDHKPSN	TKVDRKVESK	YGPPCPPCPA	PEFLGGPSVF	LFPPKPKDTL	250
MISRTPEVTC	VVVDVSQEDP	EVQFNWYVDG	VEVHNAKTP	REEQFNSTYR	300
VVSVLTVLHQ	DWLNKKEYKC	KVSNKGLPSS	IEKTISKARG	QPREPQVYTL	350
PPSQEEMTKN	QVSLTCLVKG	FYPSTIAVEW	ESNGQPENNY	KTTTPVLDSD	400
GSFFLYSRLT	VDKSRWQEGN	VFSCSVMEHA	LHNHYTQKSL	SLSLGK	446

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS	LSASAGDRVT	ITCRASQAIR	NDLGWYQQKP	GKAPKRLIYA	50
AFNLQSGVPS	RFGSGSGSTE	FTLTISLQP	EDLASYYCQ	YNRYPWTFGQ	100
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNFFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSTLT	LSKADYKHK	VYACEVTHQG	200
LSPVTSKSFN	RGEC				214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-96	146-202	260-320	366-424
	22"-96"	146"-202"	260"-320"	366"-424"
Intra-L	23'-88'	134'-194'		
	23'''-88'''	134'''-194'''		
Inter-H-L	133-214'	133"-214"		
Inter-H-H	225-225"	228-228"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
296, 296"

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

firtecanum pegolum

firtecan pegol

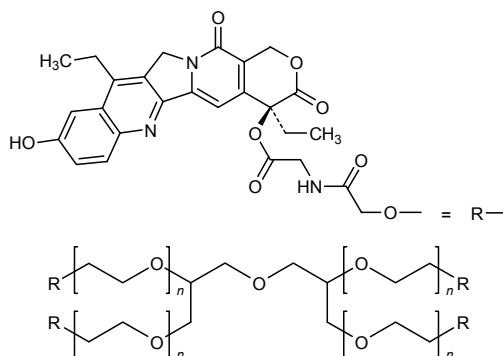
tetrakis[(4*S*)-4,11-diethyl-9-hydroxy-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-4-yl] *N,N',N'',N'''*-(oxybis[(propane-3,1,2-triyl)bis[poly(oxyethylene)oxy(1-oxoethylene)]]))tetraglycinate

firtécan pégol

N,N',N'',N'''-(oxybis[(propane-3,1,2-triyl)bis[poly(oxyéthylène)oxy(1-oxoéthylène)]]))tétraglycinate de tétrakis[(4*S*)-4,11-diéthyl-9-hydroxy-3,14-dioxo-3,4,12,14-tétrahydro-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléin-4-yle]

firtecán pegol

N,N',N'',N'''-(oxibis[(propano-3,1,2-triil)bis[poli(oxietileno)oxi(1-oxoetileno)]]))tetraglicinato de tetrakis[(4*S*)-4,11-dietil-9-hidroxi-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahidro-1*H*-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-4-ilo]

 $C_{110}H_{106}N_{12}O_{33} (C_2H_4O)_{4n}$
**fluralanerum**

fluralaner

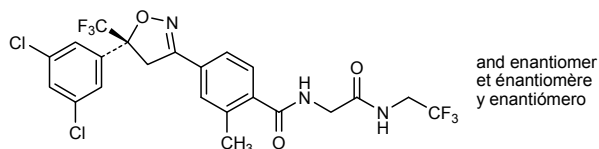
4-[5-(3,5-dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl]-2-methyl-*N*-{2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl}benzamide

fluralaner

4-[(5*RS*)-5-(3,5-dichlorophényl)-5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-1,2-isoxazol-3-yl]-2-méthyl-*N*-{2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroéthyl)amino]éthyl}benzamide

fluralaner

4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metil-*N*-{2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil}benzamida

 $C_{22}H_{17}Cl_2F_6N_3O_3$


Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

futuximabum #

futuximab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFR (epidermal growth factor receptor, ERBB1, HER1) domain III], chimeric monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-452) [*Mus musculus* VH (IGHV1S5*01 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03 CHS K2>del (124-452)], (226-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV10-96*01 -IGKJ1*02) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; (232-232'':235-235'')-bisdisulfide dimer

futuximab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique ERBB1, HER1) domaine III], anticorps monoclonal chimérique;
chaîne lourde gamma1 (1-452) [*Mus musculus* VH (IGHV1S5*01 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03 CHS K2>del (124-452)], (226-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV10-96*01 -IGKJ1*02) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (232-232'':235-235'')-bisdisulfure

futuximab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[EGFR de *Homo sapiens* (receptor del factor de crecimiento epidérmico ERBB1, HER1) dominio III], anticuerpo monoclonal quimérico;
cadena pesada gamma1 (1-452) [*Mus musculus* VH (IGHV1S5*01 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03 CHS K2>del (124-452)], (226-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV10-96*01 -IGKJ1*02) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dímero (232-232'':235-235'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLQQPGSE	LVRPGASVKL	SKASGYTFT	SYWMHWVKQR	PGQGLEWIGN	50
IYPGSRSTNY	DEKFKSKATL	TVDTSSSTAY	MQLSSLTSED	SAVYYCTRNG	100
DYYVSSGDAM	DYWGQGTSTV	VSSASTKGPS	VFPLAPSSKS	TSGGTAALGC	150
LVKDYFPEPV	TVSWNSGALT	SGVHTFPAVL	QSSGLYSLSS	VVTVPSSSLG	200
TQTYICNVNH	KPSNTKVDKR	VEPKSCDKTH	TCPPCPAPEL	LGGPSVFLFP	250
PKPKDTLMIS	RTPEVTCVVV	DVSHEDPEVK	FNWYVDGVEV	HNAKTKPREE	300
QYNSTYRVVS	VLTVLHQDWL	NGKEYCKKVS	NKALPAPIEK	TISKARGQPR	350
EPQVYTLPPS	REEMTKNQVS	LTCLVKGFYP	SDIAVWESN	GQPENNYKTT	400
PPVLDSDGSF	FLYSKLTVDK	SRWQQGNVFS	CSVMHEALHN	HYTQKSLSL	450
PG					452

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQTTSS	LSASLGDRVT	ISCRTSQDIG	NYLNWYQKQP	DGTVKLLIYY	50
TSRLHSGVPS	RFGSGSGSTD	FSLTINNVEQ	EDVATYFCQH	YNTVPPTFGG	100
GTKLEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN	RGEC				214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-96	150-206	267-327	373-431
	22"-96"	150"-206"	267"-327"	373"-431"
Intra-L	23'-88'	134'-194'		
	23'''-88'''	134'''-194'''		
Inter-H-L	226-214'	226"-214'"		
Inter-H-H	232-232"	235-235"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 84.4:
303, 303"

giminabantum

giminabant

3-chloro-4-((2*R*)-2-(4-chlorophenyl)-
4-[(1*R*)-1-(4-cyanophenyl)ethyl]piperazin-1-yl)benzonitrile

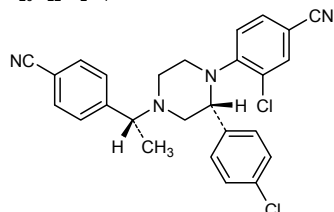
WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

giminabant

3-chloro-4-[(2*R*)-2-(4-chlorophenyl)-4-[(1*R*)-1-(4-cyanophenyl)ethyl]piperazin-1-yl]benzonitrile

giminabant

3-cloro-4-[(2*R*)-2-(4-clorofenil)-4-[(1*R*)-1-(4-cianofenil)etil]piperazin-1-il]benzonitriloC₂₆H₂₂Cl₂N₄

golvatinibum

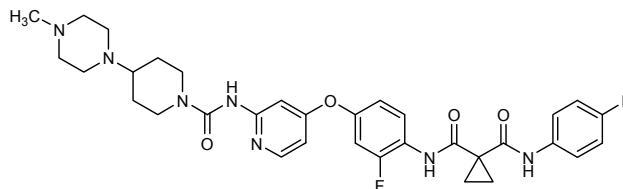
golvatinib

N-[2-fluoro-4-({2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidine-1-carboxamido]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]-*N'*-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

golvatinib

N-[2-fluoro-4-({2-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)pipéridine-1-carboxamido]pyridin-4-yl}oxy)phényl]-*N'*-(4-fluorophényl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

golvatinib

N-[2-fluoro-4-({2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamido]piridin-4-il}oxi)fenil]-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamidaC₃₃H₃₇F₂N₇O₄

ibrutinibum

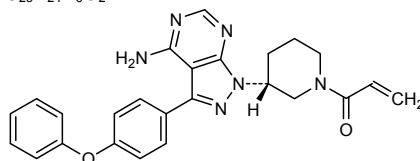
ibrutinib

1-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl]prop-2-en-1-one

ibrutinib

1-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(4-phénoxyphényl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]pipéridin-1-yl]prop-2-én-1-one

ibrutinib

1-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]prop-2-en-1-onaC₂₅H₂₄N₆O₂

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

idelalisibum

idelalisib

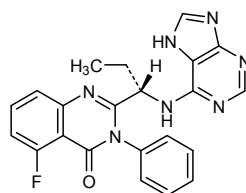
5-fluoro-3-phenyl-2-[(1S)-1-[(7H-purin-6-yl)amino]propyl]quinazolin-4(3H)-one

idélalisib

5-fluoro-3-phényl-2-[(1S)-1-(7H-purin-6-ylamino)propyl]quinazolin-4(3H)-one

idelalisib

5-fluoro-3-fenil-2-[(1S)-1-(7H-purin-6-ilamino)propil]quinazolin-4(3H)-ona

C₂₂H₁₈FN₇O**imgatuzumabum #**

imgatuzumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFR (epidermal growth factor receptor, ERBB1, HER1)], humanized monoclonal antibody;
 gamma1 heavy chain (1-449) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV1-46*01 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens*IGHG1*01 CHS K2>del (121-449)], (223-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV1-17*01 (90.50%) -IGKJ2*01) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens*IGKC*01 (107'-213'')]; (229-229'':232-232'')-bisdisulfide dimer

imgatuzumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique ERBB1, HER1)], anticorps monoclonal humanisé;
 chaîne lourde gamma1 (1-449) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV1-46*01 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens*IGHG1*01 CHS K2>del (121-449)], (223-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV1-17*01 (90.50%) -IGKJ2*01) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens*IGKC*01 (107'-213'')]; dimère (229-229'':232-232'')-bisdisulfure

imgatuzumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[EGFR de *Homo sapiens* (receptor del factor de crecimiento epidérmico ERBB1, HER1)], anticuerpo monoclonal humanizado;
 cadena pesada gamma1 (1-449) [VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV1-46*01 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens*IGHG1*01 CHS K2>del (121-449)], (223-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens*IGKV1-17*01 (90.50%) -IGKJ2*01) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens*IGKC*01 (107'-213'')]; dímero (229-229'':232-232'')-bisdisulfuro

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVQSGAE	VKKPGSSVKV	SCKASGFTFT	DYKIHWRVQA	PGQGLEWMGY	50
FNPNNGYSTY	AQKFQGRVTI	TADKSTSTAY	MELSSLRSED	TAVYYCARLS	100
EGGYVMDAW	GQGTIVTVSS	ASTKGPSVFP	LAPSSKSTSG	GTAALGCLVK	150
DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTQT	200
YICNVNHNKPS	NTKVDKKVEP	KSCDKHTHCP	PCPAPPELLGG	PSVFLFPPKP	250
KDTLMISRTP	EVTCTVVVDVS	HEDPEVKFNW	YVDGVEVHNA	KTKPREEQYN	300
STYRVVSVLT	VLHQDWLNGK	EYKCKVSNKA	LPAPIEKTIIS	KAKGQPREPQ	350
VYTLPPSRDE	LTKNQVSLTC	LVKGFYPSDI	AVEWESNGQP	ENNYKTTTPV	400
LDSDGSFFLY	SKLTVDKSRW	QQGNVFSCSV	MHEALHNHYT	QKSLSLSPG	449

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCRASQGIN	NYLNWYQQKP	GKAPKRLIYN	50
TNNLQITGVPS	RFSGSGSGTE	FTLTISSLQP	EDFATYYCLQ	HNSFPTFGQG	100
TKLEIKRTVA	APSVFIFFPS	DEQLKSGTAS	VVCLLNPFYP	REAKVQWKVD	150
NALQSGNSQE	SVTEQDSKDS	TYSLSSTLT	SKADYEKHKV	YACEVTHQGL	200
SSPVTKSFNR	GEC				213

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-96	147-203	264-324	370-428
	22"-96"	147"-203"	264"-324"	370"-428"
Intra-L	23"-88"	133"-193"		
	23"-88"	133"-193"		
Inter-H-L	223-213'	223"-213"		
Inter-H-H	229-229"	232-232"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
300, 300"

insulinum peglisprum
insulin peglispro

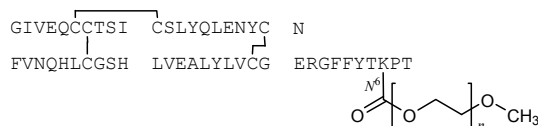
macrogol 20000 pegylated insulin lispro:
[28^B-(6-N-[[ω-methoxypoly(oxyethylene)]carbonyl]-L-lysine),
29^B-L-proline]human insulin

insuline pégispro

insuline lispro pégylée avec du macrogol 20000:
[28^B-(6-N-[[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)]carbonyl]-L-lysine),
29^B-L-proline]insuline humaine

insulina peglispro

insulina lispro pegilada con macrogol 20000:
[28^B-(6-N-[[ω-metoxipoli(oxietileno)]carbonil]-L-lisina),
29^B-L-prolina]insulina humana



lampalizumabum #
lampalizumab

immunoglobulin Fab G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CFD (complement factor D)], humanized monoclonal antibody; VH -(CH1-hinge) gamma1 heavy chain (1-223) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV7-4-1*02 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8] (1-115) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH1 (116-213), hinge 1-10 (214-223)], (218-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (77.90%) -IGKJ2*01 L124>V (104) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]

lampalizumab

immunoglobuline Fab G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CFD (facteur D du complément)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde VH -(CH1-charnière) gamma1 (1-223) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV7-4-1*02 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8] (1-115) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH1 (116-213), charnière 1-10 (214-223)], (218-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (77.90%) -IGKJ2*01 L124>V (104) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

lampalizumab

immunoglobulina Fab G1-kappa, anti-[CFD (factor D del complemento) de *Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada VH -(CH1-bisagra) gamma1 (1-223) [VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV7-4-1*02 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ5*01) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens*IGHG1*01 CH1 (116-213), bisagra 1-10 (214-223)], (218-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens*IGKV1-33*01 (77.90%) -IGKJ2*01 L124>V (104) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC*01 (108'-214')]

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGPE LKKPGASVKV SCKASGYTFT NYGMNWRQA PGQGLEWMGW 50
INTYTGETTY ADDFKGRFVF SLDTSVSTAY LQISSLKAED TAVYYCEREG 100
GVNNWGQGT LVTSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE 150
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVTVTPSSS LGTQTYICNV 200
NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THT 223
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQVTSQSPSS LSASVGDRVT ITCITSTDID DDMNWKQKP GKVPKLLISG 50
GNTLRFGVPS RFGSGSGGTD FTLTISSLQF EDVATYYCLQ SDSLPYTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNFFY FREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYERHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGECE 214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 142-198
Intra-L 23'-88' 134'-194'
Inter-H-L 218-214'

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

None

latanoprostenum bunodum

latanoprostene bunod

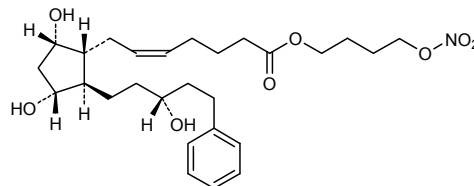
4-(nitrooxy)butyl (5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(3R)-3-hydroxy-5-phenylpentyl]cyclopentyl)hept-5-enoate

latanoprostène bunod

(5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(3R)-3-hydroxy-5-phénylpentyl]cyclopentyl)hept-5-énoate de 4-(nitrooxy)butyle

latanoprosteno bunod

(5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil]ciclopentil)hept-5-enoato de 4-(nitrooxi)butilo

C₂₇H₄₁NO₈

latromotidum

latromotide

human kinesin-like protein KIF20A-(66-75)-peptide

latromotide

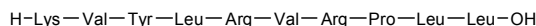
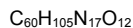
membre 20A des protéines de la famille des kinésines humaines-(66-75)-peptide

latromotida

miembro 20A de las proteínas de la familia de las kinesinas humanas-(66-75)-péptido

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69



lifitegrastum
lifitegrast

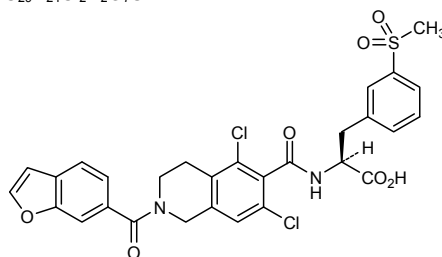
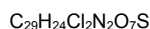
(2S)-2-{2-[(1-benzofuran-6-yl)carbonyl]]-5,7-dichloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carboxamido}-3-[3-(methanesulfonyl)phenyl]propanoic acid

lifitégrast

acide (2S)-2-{2-[(1-benzofuran-6-yl)carbonyl]]-5,7-dichloro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-6-carboxamido}-3-[3-(méthanesulfonyl)phényl]propanoïque

lifitegrast

ácido (2S)-2-{2-[(1-benzofuran-6-il)carbonil]]-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboxamido}-3-[3-(metanosulfonyl)fenil]propanoico



ligelizumabum #
ligelizumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGHE (immunoglobulin constant epsilon (IGHE) region of the heavy chain of IgE) CH3 1.3-9 (12 AA), 108-121 (12 AA) epitope], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-453) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-69*11 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (124-453)], (226-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (86.30%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; (232-232":235-235")-bisdisulfide dimer

ligélizumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGHE (région constante epsilon (IGHE) de la chaîne lourde des immunoglobulines IgE) épitope CH3 1.3-9 (12 AA), 108-121 (12 AA)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-453) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-69*11 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) - *Homo sapiens* IGHG1*01 (124-453)], (226-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV3-15*01 (86.30%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (232-232":235-235")-bisdisulfure

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

ligelizumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[IGHE de *Homo sapiens* (región constante epsilon (IGHE) de la cadena pesada de las inmunoglobulinas IgE) epítipo CH3 1.3-9 (12 AA), 108-121 (12 AA)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-453) [VH humanizada (*Homo sapiens*IGHV1-69*11 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (124-453)], (226-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens*IGKV3-15*01 (86.30%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC*01 (108'-214')]; dímero (232-232":235-235")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VMKPGSSVKV SCKASGYTFS WYWEWVRQA PGHGLEWMGE 50
IDPGTFTTNY NEKFKARVTF TADTSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARFS 100
HFGSGSNYDYF DYWGQGTTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGSPSVFLFP 250
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDEPEV FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR 350
EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCILVKGFPY SDIAVEWESN GQPENNYKTT 400
PFVLDSGGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTKQKSLSL 450
PGK 453
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSIG TNIHWYQQKP GQAPRLLIYY 50
ASESISGIPA RFGSGSGSTE FTLTISSLQS EDFAVYICQQ SWSWPTTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFFP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC 214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

```
Intra-H 22-96 150-206 267-327 373-431
        22"-96" 150"-206" 267"-327" 373"-431"
Intra-L 23'-88' 134'-194'
        23"-88" 134"-194"
Inter-H-L 226-214' 226"-214"
Inter-H-H 232-232" 235-235"
```

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
303, 303"

lirilumabum #
lirilumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* KIR2D subgroup (killer cell immunoglobulin-like receptors from KIR2D subgroup including KIR2DL1 (nkat1, CD158A), KIR2DL2 (nkat6, CD158B1), KIR2DL3 (nkat2, CD158B2), KIR2DS1 (CD158H) and KIR2DS2 (nkat5, CD158J)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.16] (1-123) -IGHG4*01 hinge S10>P (231) (124-450)], (137-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; (229-229":232-232")-bisdisulfide dimer

lirilumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* KIR2D sous-groupe (récepteurs des cellules tueuses du sous-groupe KIR2D appartenant à la superfamille des immunoglobulines et incluant KIR2DL1 (nkat1, CD158A), KIR2DL2 (nkat6, CD158B1), KIR2DL3 (nkat2, CD158B2), KIR2DS1 (CD158H) et KIR2DS2 (nkat5, CD158J)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma4 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.16] (1-123) -IGHG4*01 charnière S10>P (231) (124-450)], (137-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

lirilumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[subgrupo KIR2D de *Homo sapiens* (receptores de células asesinas del subgrupo KIR2D perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas y que incluye KIR2DL1 (nkat1, CD158A), KIR2DL2 (nkat6, CD158B1), KIR2DL3 (nkat2, CD158B2), KIR2DS1 (CD158H) et KIR2DS2 (nkat5, CD158J)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma4 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01 [8.8.16] (1-123) -IGHG4*01 bisagra S10>P (231) (124-450)], (137-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ2*01 [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS FYAISWVRQA PGQGLEWMGG 50
FIPFIGAANY AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLSRSD TAVYYCARIP 100
SGSYYYDYDM DVWGQGTITV VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC 150
LVKDYFFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
TKTYTCNVDH KPSNTKVDKR VESKYGPFCP PCPAPEFLGG PSVFLFPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN 300
STYRVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSQEE MTRNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQF ENNYKTPPV 400
LDSGGSFFLY SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGG 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPVT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKQ GPAPRLLIYD 50
ASNRTGIPA RFGSGSGSDT FTLTISLEP EDFAVYYCQQ RSNWMTFGN 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKKH VYACEVTHGQ 200
LSSPVTKSFN RGECC 214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 150-206 264-324 370-428
 22"-96" 150"-206" 264"-324" 370"-428"
 Intra-L 23'-88" 134'-194"
 23'''-88''' 134'''-194'''
 Inter-H-L 137-214' 137"-214"
 Inter-H-H 229-229" 232-232"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H CH2 N84.4:
 300, 300"

lomibuvirum

lomibuvir

5-(3,3-dimethylbut-1-yn-1-yl)-3-((*trans*-4-hydroxycyclohexyl))((*trans*-4-methylcyclohexyl)carbonyl)amino}thiophene-2-carboxylic acid

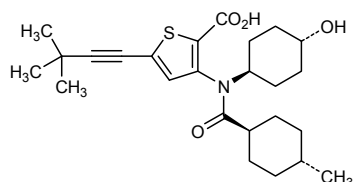
lomibuvir

acide 5-(3,3-diméthylbut-1-yn-1-yl)-3-((*trans*-4-hydroxycyclohexyl))((*trans*-4-méthylcyclohexyl)carbonyl)amino}thiophène-2-carboxylique

lomibuvir

ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3-((*trans*-4-hidroxiciclohexil))((*trans*-4-metilciclohexil)carbonil)amino}tiofeno-2-carboxílico

C₂₅H₃₅NO₄S



Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

lucitanibum

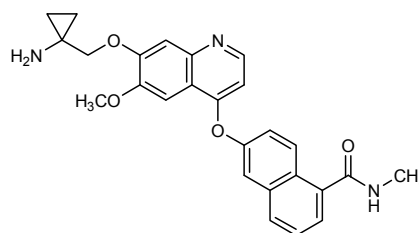
lucitanib

6-({7-[(1-aminocyclopropyl)methoxy]-6-methoxyquinolin-4-yl}oxy)-*N*-methylnaphthalene-1-carboxamide

lucitanib

6-({7-[(1-aminocyclopropyl)méthoxy]-6-méthoxyquinoléin-4-yl}oxy)-*N*-méthylnaphtalène-1-carboxamide

lucitanib

6-({7-[(1-aminociclopropil)metoxi]-6-metoxiquinolin-4-il}oxi)-*N*-metilnaftaleno-1-carboxamidaC₂₆H₂₅N₃O₄**momelotinibum**

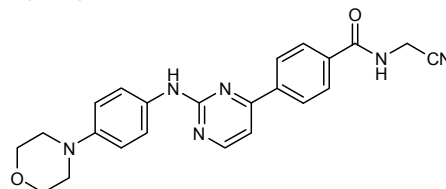
momelotinib

N-(cyanomethyl)-4-{2-[4-(morpholin-4-yl)anilino]pyrimidin-4-yl}benzamide

momélotinib

N-(cyanométhyl)-4-{2-[4-(morpholin-4-yl)anilino]pyrimidin-4-yl}benzamide

momelotinib

N-(cianometil)-4-{2-[4-(morfolin-4-il)anilino]pirimidin-4-il}benzamidaC₂₃H₂₂N₆O₂**nivolumabum #**

nivolumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
 gamma1 heavy chain (1-440) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (91.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.6] (1-113) -IGHG4*01 hinge S10>P (221) (114-440)], (127-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; (219-219':222-222'')-bisdisulfide dimer

nivolumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
 chaîne lourde gamma1 (1-440) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (91.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.6] (1-113) -IGHG4*01 charnière S10>P (221) (114-440)], (127-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (219-219':222-222'')-bisdisulfure

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

nivolumab

immunoglobulina G4-kappa, anti-[PDCD1 de *Homo sapiens* (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-440) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (91.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.6] (1-113) -IGHG4*01 bisagra S10>P (221) (114-440)], (127-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (219-219":222-222")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVESG	GGG	VVQPG	RSRL	DKASG	ITFS	NSGMH	WVRQA	PGK	GLEWVAV	50
IWYD	GSKRY	Y	ADSVK	GRFTI	SRDNS	KNLTF	LQMNS	LRAED	TAVVYCATND	100
DYWG	QGT	LV	VSSAST	KGPS	VFPLA	PCSR	TSE	TAALGC	LVKDYFPEPV	150
TVSW	NSGALT	SGVHT	FP	PAVL	QSSGL	YSLSS	VVTV	PSSSLG	TKTYTCNVH	200
KPSN	TKVDR	VESKY	GPPCP	PCPA	PEFLGG	PSVFL	FPPKP	KDTLM	ISRTP	250
EVT	CVVDVS	QEDPE	VQPNW	YVDG	VEVHNA	KTKPRE	EQFN	STYRV	SVLT	300
VLHQ	DNLNGK	EYKCK	VSNKG	LPSS	IEKTIS	KAKGQ	PREPQ	VYTL	FP	350
MTKN	QVSLTC	LVKGF	YPSDI	AVEW	ESNGQP	ENNYKT	TPPV	LDSD	GSFFLY	400
SRLT	VDKSRW	QEGNV	FSCSV	MHEAL	HNHYT	QKSL	SLSL	LGK		440

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

EIVLTQ	SPAT	LSLSP	GERAT	LSCRAS	QSVS	SYLAWY	QQKP	GQAP	RLLIYD	50
ASNRA	TGIPA	RFGSG	SGSTD	FTLT	ISSLEP	EDFAV	YYCQ	SSNW	PRTFGQ	100
GTKVE	TKRTV	AAPSV	FIFPP	SDEQL	KSGTA	SVVCL	LNNFY	PREAK	VQWKV	150
DNALQ	SGNSQ	ESVTE	QDSKD	STYSL	SSTLT	LSKADY	EKKH	VYACE	VTHQG	200
LSSF	VT	TKSFN	RGEC							214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-96	140-196	254-314	360-418
	22"-96"	140"-196"	254"-314"	360"-418"
Intra-L	23'-88'	134'-194'		
	23'''-88'''	134'''-194'''		
Inter-H-L	127-214'	127"-214"		
Inter-H-H	219-219"	222-222"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 84.4:
290, 290"

ocaratzumabum

ocaratzumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (membrane-spanning 4-domains subfamily A member 1, CD20)], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-450) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV5-51*01 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ2*01) R120>K (113), L123>T (116) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH2 P11>I (251), A124>Q (343), CHS K2>del (122-450)], (224-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (85.40%) -IGKJ2*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; (230-230":233-233")-bisdisulfide dimer

ocaratzumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MS4A1 (membre 1 de la sous-famille A à 4 domaines transmembranaires, CD20)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-450) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV5-51*01 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ2*01) R120>K (113), L123>T (116) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH2 P11>I (251), A124>Q (343), CHS K2>del (122-450)], (224-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (85.40%) -IGKJ2*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

ocaratuzumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[MS4A1 de *Homo sapiens* (miembro 1 de la subfamilia A de 4 dominios transmembranarios, CD20)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-450) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV5-51*01 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ2*01) R120>K (113), L123>T (116) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH2 P11>I (251), A124>Q (343), CHS K2>del (122-450)], (224-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (85.40%) -IGKJ2*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCRGSGRTFT SYNMHWVRQM PGKGLEWMGA 50
IYPLTGDTSY NQKSKLQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARST 100
YVGGDWQFDV WKGKTTVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKKEV PKSCDKHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPK 250
IKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKQKGQPREP 350
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNNY TQKSLSLSPG 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASSVP YIHWYQQKPG QAPRLLIYAT 50
SALASGIPDR FSGSGSGTDF TLTIISRLPE DFAVYYCQW LSNPPTFGQG 100
TKLEIKRTVA APSVFIFFPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSTLT TL SKADYEKKV YACEVTHQGL 200
SSPVTKSFNR GEC 213
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

```
Intra-H 22-96 148-204 265-325 371-429
        22"-96" 148"-204" 265"-325" 371"-429"
Intra-L 23'-87' 133'-193'
        23"'-87'" 133"'-193'"
Inter-H-L 224-213' 224"-213'"
Inter-H-H 230-230" 233-233"
```

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
301, 301"

omarigliptinum

omarigliptin

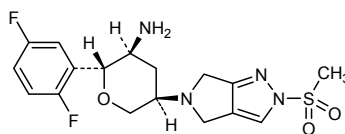
(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-difluorophenyl)-5-[2-(methanesulfonyl)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(2*H*)-yl]oxan-3-amine

omarigliptine

(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-difluorophényl)-5-[2-(méthanesulfonyl)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(2*H*)-yl]oxan-3-amine

omarigliptina

(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-difluorofenil)-5-[2-(metanosulfonyl)-4,6-dihidropirrol[3,4-*c*]pirazol-5(2*H*)-il]oxan-3-amina

C₁₇H₂₀F₂N₄O₃S

oprozomibum

oprozomib

O-methyl-*N*-(2-methyl-1,3-thiazol-5-carbonyl)-*L*-seryl-O-methyl-*N*-{(2*S*)-1-[(2*R*)-2-methyloxiran-2-yl]-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl}-*L*-serinamide

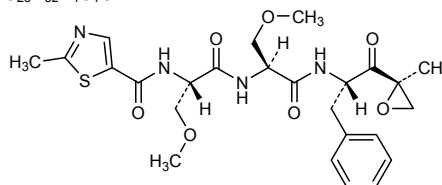
oprozomib

O-méthyl-*N*-(2-méthyl-1,3-thiazol-5-carbonyl)-*L*-séryl-O-méthyl-*N*-{(2*S*)-1-[(2*R*)-2-méthyloxiran-2-yl]-1-oxo-3-phénylpropan-2-yl}-*L*-sérinamide

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

oprozomib

O-metil-N-(2-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)-L-seril-O-metil-N-[(2*S*)-1-[(2*R*)-2-metiloxiran-2-il]-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]-L-serinamidaC₂₅H₃₂N₄O₇Sorticumab #
orticumab

immunoglobulin G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* oxLDL (oxidized low-density lipoprotein (LDL), malondialdehyde (MDA)-modified apolipoprotein (apo) B-100)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (89.80%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*01 (122-451)], (224-215)-disulfide with lambda light chain (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-47*02 (89.80%) -IGLJ3*02) [8.3.11] (1'-110') -IGLC2*01 (111'-216')]; (230-230":233-233")-bisdisulfide dimer

orticumab

immunoglobuline G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* oxLDL (lipoprotéine de faible densité (LDL) oxydée, apolipoprotéine (apo) B-100 modifiée par la malondialdéhyde (MDA))], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (89.80%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*01 (122-451)], (224-215)-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-47*02 (89.80%) -IGLJ3*02) [8.3.11] (1'-110') -IGLC2*01 (111'-216')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

orticumab

immunoglobulina G1-lambda, anti-[oxLDL de *Homo sapiens* (lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada, apolipoproteína (apo) B-100 modificada por malondialdehído (MDA))], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (89.80%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*01 (122-451)], (224-215)-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-47*02 (89.80%) -IGLJ3*02) [8.3.11] (1'-110') -IGLC2*01 (111'-216')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```

EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NAWMSWVRQA PGKLEWVSS 50
ISVGGHRTYY ADSVKGRSTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYCARIR 100
VGPSSGGAFDY WQGGTLTVTS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSV TTPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKKEV PKSCDKHTC PPCAPELLG GPSVFLFPFK 250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPPP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
K 451

```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```

QSVLTQPPSA SGTTPGQRTI SCSSGNTNIG KNYVSWYQQL PGTAPKLLIY 50
ANSNRPSPGVP DRFGSKSGT SASLAISGLR SEDEADYYCA SWDASLNGWV 100
FGGGTKLTVL GQPKAAPSVT LFPPSSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV 150
AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT 200
HEGSTVEKTV APTECS 216

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 148-204 265-325 371-429
22"-96" 148"-204" 265"-325" 371"-429"

Intra-L 22"-89" 138"-197"
22"-89" 138"-197"

Inter-H-L 224-215' 224"-215"
Inter-H-H 230-230" 233-233"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
301, 301"

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

parsatuzumabum #

parsatuzumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFL7 (epidermal growth factor (EGF)-like repeat superfamily member 7, EGF-like-domains protein 7)], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-453) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-74*01 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (118) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens*IGHG1*03 CH1 R120>K (220) (124-453)], (226-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV1-39*01 (81.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; (232-232":235-235")-bisdisulfide dimer

parsatuzumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* EGFL7 (membre 7 de la superfamille des protéines à domaines répétés facteur de croissance épidermique (EGF)-like, protéine 7 à domaines EGF-like)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-453) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-74*01 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (118) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens*IGHG1*03 CH1 R120>K (220) (124-453)], (226-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV1-39*01 (81.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; dimère (232-232":235-235")-bisdisulfure

parsatuzumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[EGFL7 de *Homo sapiens* (miembro 7 de la superfamilia de proteínas de dominios repetidos factor de crecimiento epidérmico (EGF)-like, proteína 7 de dominios EGF-like)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 (1-453) [VH humanizada (*Homo sapiens*IGHV3-74*01 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L (118) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens*IGHG1*03 CH1 R120>K (220) (124-453)], (226-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens*IGKV1-39*01 (81.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; dímero (232-232":235-235")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGYTFI	DYYMNWVRQA	PGKLEWVGD	50
INLDNSGTHY	NQKFKGRFTI	SRDKSKNTAY	LQMNSLRAED	TAVYYCAREG	100
VYHDYDDYAM	DYWGQGTIVT	VSSASTKGPS	VFPLAPSSKS	TSGGTAALGC	150
LVKDYFPEPV	TVSWNSGALT	SGVHTFPAVL	QSSGLYSLSS	VVTVPSSSLG	200
TQTYICNVNH	KPSNTKVDKK	VEPKSCDKTH	TCPPCPAPEL	LGGPSVFLFP	250
FKPKDTLMIS	RTPEVTCVVV	DVSHEDPEVK	FNWYVDGVEV	HNAKTKPREE	300
QYNSTYRVVS	VLTVLHQDWL	NGKEYKCKVS	NKALPAPIEK	TISKAKGQPR	350
EPQVYTLPPS	REEMTKNQVS	LTCLVKGFYP	SDIAVEWESN	GQPENNYKTT	400
PPVLDSDGSF	FLYSKLTVDK	SRWQQGNVFS	CSVMHEALHN	HYTQKSLSL	450
PGK					453

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCRTSQSLV	HINAIYTLHW	YQQKPGKAPK	50
LLIYRVSNRF	SGVPSRFSGS	GSGETFTLTI	SSLQPEDFAT	YYCGQSTHVP	100
LTFGQGTKEV	IKRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVVCL	LNNFYPREAK	150
VQWKVDNALQ	SGNSQESVTE	QDSKDSITYSL	SSTLTLSKAD	YEKHKVYACE	200
VTHQGLSSPV	TKSFNRGEC				219

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-96	150-206	267-327	373-431
	22"-96"	150"-206"	267"-327"	373"-431"

Intra-L	23'-93'	139'-199'
	23'''-93'''	139'''-199'''

Inter-H-L	226-219'	226"-219'''

Inter-H-H	232-232"	235-235"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:

303, 303"

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

pefcalcitolum

pefcalcitol

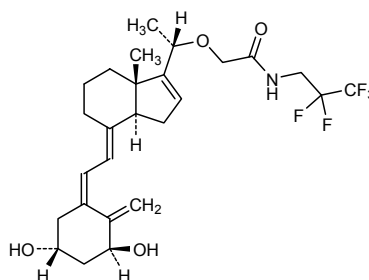
2-[[[(1*S*,3*R*,5*Z*,7*E*,20*S*)-1,3-dihydroxy-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20-yl]oxy]-*N*-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)acetamide

pefcalcitol

2-[[[(1*S*,3*R*,5*Z*,7*E*,20*S*)-1,3-dihydroxy-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20-yl]oxy]-*N*-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)acétamide

pefcalcitol

2-[[[(1*S*,3*R*,5*Z*,7*E*,20*S*)-1,3-dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20-il]oxi]-*N*-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida

C₂₆H₃₄F₅NO₄**perakizumabum #**

perakizumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukin 17A, IL-17A)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-452) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-7*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH2 L1.3>A (239), L1.2>A (240) (123-452)], (225-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (82.10%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215')]; (231-231":234-234")-bisdisulfide dimer

pérakizumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukine 17A, IL-17A)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-452) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-7*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH2 L1.3>A (239), L1.2>A (240) (123-452)], (225-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (82.10%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215')]; dimère (231-231":234-234")-bisdisulfure

perakizumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[IL17A de *Homo sapiens* (interleukina 17A, IL-17A)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-452) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-7*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH2 L1.3>A (239), L1.2>A (240) (123-452)], (225-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (82.10%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215')]; dímero (231-231":234-234")-bisdisulfuro

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYTMLWVRQA PGKGLEWVAI 50
IKSGGSYSYY PDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARDG 100
DYGSSYGAMD YWGQGTLLTVV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL 150
VKDYFFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLSGT 200
QTYICNVNHK PSNTKVDKKV EPKSCDKTHT CPPCPAPEAA GGPSVFLFFP 250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKI ISKAKGQPRE 350
PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTFP 400
FVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSV SVMHEALHNN YTQKSLSLSP 450
GK 452

```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIN SYLSWFQKQP GKAPKSLIVR 50
ANRLVDGVPY RFGSGSGGQD YSLTISSLQP EDFATYYCLQ YDAFFPYTFG 100
QGTKLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH KKYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEK 215

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 149-205 266-326 372-430
 22"-96" 149"-205" 266"-326" 372"-430"

Intra-L 23'-88' 135'-195'
 23'''-88''' 135'''-195'''

Inter-H-L 225-215' 225"-215"

Inter-H-H 231-231" 234-234"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
 302, 302"

pictilisibum

pictilisib

2-{1*H*-indazol-4-yl}-6-[[4-(methanesulfonyl)piperazin-1-yl]methyl]-
 4-(morpholin-4-yl)thieno[3,2-*d*]pyrimidine

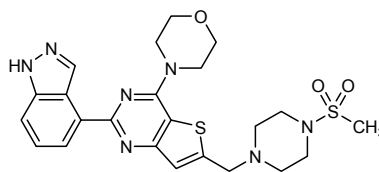
pictilisib

2-(1*H*-indazol-4-yl)-6-[[4-(méthanesulfonyl)pipérazin-1-yl]méthyl]-
 4-(morpholin-4-yl)-thiéno[3,2-*d*]pyrimidine

pictilisib

2-{1*H*-indazol-4-il}-6-[[4-(metanosulfoniil)piperazin-1-il]metil]-
 4-(morfolin-4-il)tiéno[3,2-*d*]pirimidina

C₂₃H₂₇N₇O₃S₂



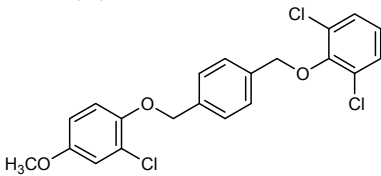
placulumabum

placulumab

immunoglobulin (V-kappa)2-Fc gamma1, anti-[*Homo sapiens* TNF (tumor necrosis factor, TNF superfamily member 2, TNFSF2, TNF-alpha, TNFA)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
 V-kappa -(CH1>del) gamma1 chain (1-341) [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (87.40%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1-107) -IGHG1*01 [CH1 1.4-119>del, K120>R (108) (108-109), hinge 1-15 C5>S (114) (110-124), CH2 (125-234), CH3 (235-339), CHS (340-341)]; (120-120':123-123')-bisdisulfide dimer

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

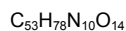
placulumab	immunoglobuline (V-kappa)2-Fc gamma1, anti-[<i>Homo sapiens</i> TNF (facteur de nécrose tumorale, membre 2 de la superfamille du TNF, TNFSF2, TNF-alpha, TNFA)], <i>Homo sapiens</i> anticorps monoclonal; chaîne V-kappa -(CH1>del) gamma1 (1-341) [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-39*01 (87.40%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1-107) -IGHG1*01 [CH1 1.4-119>del, K120>R (108) (108-109), charnière 1-15 C5>S (114) (110-124), CH2 (125-234), CH3 (235-339), CHS (340-341)]; dimère (120-120':123-123')-bisdisulfure
placulumab	inmunoglobulina (V-kappa)2-Fc gamma1, anti-[TNF de <i>Homo sapiens</i> (factor de necrosis tumoral, miembro 2 de la superfamilia del TNF, TNFSF2, TNF-alfa, TNFA)], anticuerpo monoclonal de <i>Homo sapiens</i> ; cadena V-kappa -(CH1>del) gamma1 (1-341) [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-39*01 (87.40%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1-107) -IGHG1*01 [CH1 1.4-119>del, K120>R (108) (108-109), bisagra 1-15 C5>S (114) (110-124), CH2 (125-234), CH3 (235-339), CHS (340-341)]; dímero (120-120':123-123')-bisdisulfuro
	Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada <pre> DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCRASQAID SYLHWYQQKP GKAPKLLIYS 50 ASNLETGVPS RFGSGSGGTD FTLTISLLP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ 100 GKVEIKRVE PKSSDKHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT 150 PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL 200 TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD 250 ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVWEWSNGQ PENNYKTTTP VLDSDGSFFL 300 YSKLTVDKSR WQQGNVFCSS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K 341 </pre> Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-H 23-88 155-215 261-319 23'-88' 155'-215' 261'-319' Inter-H-H 120-120' 123-123' N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación H CH2 N84.4: 191, 191'
pocapavirum pocapavir	1,3-dichloro-2-({4-[(2-chloro-4-methoxyphenoxy)methyl]phenyl}methoxy)benzene
pocapavir	1,3-dichloro-2-({4-[(2-chloro-4-méthoxyphénoxy)méthyl]phényl}méthoxy)benzene
pocapavir	1,3-dicloro-2-({4-[(2-cloro-4-metoxifenoxi)metil]fenil}metoxi)benceno
	$C_{21}H_{17}Cl_3O_3$ 
pradimotidum pradimotide	human vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR-1)-(1058-1066)-peptide
pradimotide	récepteur 1 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain (VEGFR-1)-(1058-1066)-peptide
pradimotida	receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGFR-1)-(1058-1066)-péptido

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

quisinostat

quisinostat



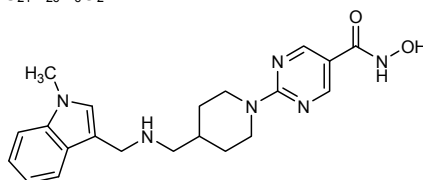
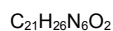
N-hydroxy-2-[4-({[(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]amino)methyl]piperidin-1-yl]pyrimidine-5-carboxamide

quisinostat

N-hydroxy-2-[4-({[(1-méthyl-1*H*-indol-3-yl)méthyl]amino)méthyl]pipéridin-1-yl]pyrimidine-5-carboxamide

quisinostat

N-hidroxi-2-[4-({[(1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]amino)metil]piperidin-1-il]pirimidina-5-carboxamida

**rabusertibum**

rabusertib

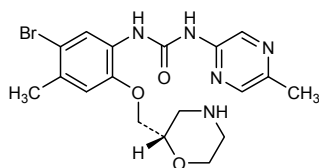
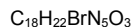
1-(2-chloro-3-fluorophenyl)-3-[4-chloro-2-hydroxy-3-(piperazine-1-sulfonyl)phenyl]urea

rabusertib

1-(5-bromo-4-méthyl-2-{{(2*S*)-morpholin-2-yl}méthoxy}phényl)-3-(5-méthylpyrazin-2-yl)urée

rabusertib

1-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperazina-1-sulfonyl)fenil]urea

**relugolixum**

relugolix

1-(4-{1-[(2,6-difluorophenyl)methyl]-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl}phenyl)-3-methoxyurea

relugolix

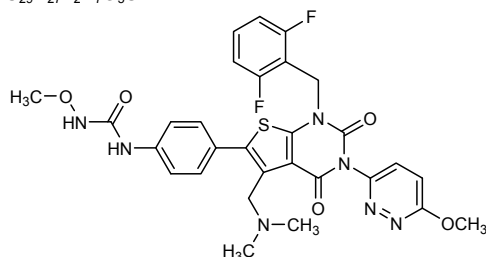
1-(4-{1-[(2,6-difluorophényl)méthyl]-5-[(diméthylamino)méthyl]-3-(6-méthoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydrothiéno[2,3-d]pyrimidin-6-yl}phényl)-3-méthoxyurea

relugolix

1-(4-{1-[(2,6-difluorofenil)metil]-5-[(dimetilamino)metil]-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}fenil)-3-metoxiurea

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

 $C_{29}H_{27}F_2N_7O_5S$ 

rilimogenum galvacirepvecum #
rilimogene galvacirepvec

recombinant replicating vaccinia viral vector expressing a modified prostate specific antigen (PSA) plus three co-stimulatory molecules, lymphocyte associated function antigen-3 (LFA-3), intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and B7.1.

rilimogène galvacirépvec

vecteur viral recombinant de la vaccine répliquant exprimant un antigène modifié spécifique de la prostate et trois protéines co-stimulantes (antigène 3 associé aux fonctions lymphocytaires (LFA-3), molécule d'adhésion intracellulaire-1 (ICAM-1) et B7.1)

rilimogén galvacirepvec

vector viral recombinante de la vacuna replicante que expresa un antígeno modificado específico prostático y tres proteínas co-stimulantes (antígeno 3 asociado a las funciones limfocitarias (LFA-3), molécula d'adhesión intracelular-1 (ICAM-1) y B7.1)

rilimogenum glafolivecum #
rilimogene glafolivec

recombinant non-replicating fowlpox viral vector expressing a modified prostate specific antigen (PSA) plus three co-stimulatory molecules, lymphocyte associated function antigen-3 (LFA-3), intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and B7.1

rilimogène glafolivec

vecteur viral recombinant non-répliquant de la variole aviaire exprimant un antigène modifié spécifique de la prostate et trois protéines co-stimulantes (antigène 3 associé aux fonctions lymphocytaires (LFA-3), molécule d'adhésion intracellulaire-1 (ICAM-1) et B7.1)

rilimogén glafolivec

vector viral recombinante no-replicante de la viruela aviar que expresa un antígeno modificado específico prostático y tres proteínas co-stimulantes (antígeno 3 asociado a las funciones limfocitarias (LFA-3), molécula d'adhesión intracelular-1 (ICAM-1) y B7.1)

rovatirelinum
rovatirelin

(4S,5S)-5-methyl-N-[(2S)-1-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]-1-oxo-3-[(1,3-thiazol-4-yl)methyl]propan-2-yl]-2-oxo-1,3-oxazolidine-4-carboxamide

rovatiréline

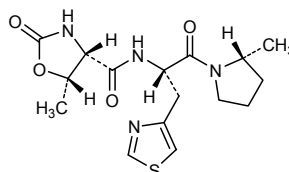
(4S,5S)-5-méthyl-N-[(2S)-1-[(2R)-2-méthylpyrrolidin-1-yl]-1-oxo-3-[(1,3-thiazol-4-yl)méthyl]propan-2-yl]-2-oxo-1,3-oxazolidine-4-carboxamide

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

rovatirelina

4*S*,5*S*-5-méthyl-*N*-[(2*S*)-1-[(2*R*)-2-méthylpyrrolidin-1-yl]-1-oxo-3-[(1,3-tiazol-4-yl)méthyl]propan-2-yl]-2-oxo-1,3-oxazolidine-4-carboxamide

C₁₆H₂₂N₄O₄S

sebelipasum alfa #
sebelipase alfa

human lysosomal acid lipase/cholesterol ester hydrolase (cholesterol esterase, lipase A, EC=3.1.1.13) glycosylated (produced in transgenic *Gallus*)

sébélipase alfa

lipase acide lysosomale/hydrolase d'esters de cholestérol (cholestéryl estérase, lipase A, EC=3.1.1.13), enzyme humaine glycosylée produite par *Gallus* transgénique

sebelipasa alfa

lipasa ácida lisosómica/hidrolasa de los ésteres de colesterol (colesterol esterasa, lipasa A, EC=3.1.1.13), enzima humana glicosilada producida por *Gallus* transgénico

```
SGGKLTAVDP  ETNMNVSEII  SYWGFPSSEY  LVETEDGYIL  CLNRIPHGRK  50
NHSDKGPKPV  VFLQHGLLAD  SSNWVTNLAN  SSLGFILADA  GFDVWMGNSR  100
GNTWSRKHKR  LSVSQDEFWA  FSYDEMAKYD  LPASINFILN  KTGQEQVYVY  150
GHSQGTITGF  IAFSQIPELA  KRIKMFALG  PVASVAFCTS  PMAKLGRLPD  200
HLIKDLFGDK  EFLPQSAFLK  WLGTHTVCTH  TLKELCGNLC  FLLCGFNERN  250
LNMSRVDVYT  THSPAGTSVQ  NMLHWSQAVK  FQKFQAFDWG  SSARNYFHYN  300
QSYPTYNVK  DMLVPTAVWS  GGHDLWLADY  DVNILLTQIT  NLVFHESIPE  350
WEHLDFIWGL  DAPWRLYNKI  INLMRKYQ    378
```

Disulfide bridges location* / Positions* des ponts disulfure / Posiciones* de los puentes disulfuro
41-188 227-236 240-244
* predicted / prévues / previstas

Glycosylation sites (N) / sites de glycosylation (N) / posiciones de glicosilación (N)
Asn-15 Asn-80 Asn-140 Asn-252 Asn-300

senrebotasum #
senrebotase

L-methionylglycyl-L-seryl-des-(445-glycine,446-L-tyrosine)-[2-L-glutamic acid,432,442,444,447-tetra- L-aspartic acid]botulinum neurotoxin A precursor 27-L-alanine variant light chain (433-41')-disulfide with [14-L-arginine,15-L-lysine]human nociceptin fusion protein with L-alanyl-L-leucyl-L-alanyltris(tetraglycyl-L-seryl)-[3-L-valine,4-L-leucine,5-L-glutamine-418-L-leucine,419-L-aspartic acid]botulinum neurotoxin A heavy chain-(1-419)-peptide

senrébotase

L-méthionylglycyl-L-séryl-dès-(445-glycine,446-L-tyrosine)-[2-L-acide glutamique,432,442,444,447-tétra-L-acide aspartique]chaîne légère du 27-L-alanine-variant du précurseur de la neurotoxine A botulique (433-41')-disulfure avec le [14-L-arginine,15-L-lysine]nociceptine humaine protéine de fusion avec le L-alanyl-L-leucyl-L-alanyltris(tétraglycyl-L-seryl)-[3-L-valine,4-L-leucine,5-L-glutamine-418-L-leucine,419-L-acide aspartique]chaîne lourde de la neurotoxine A botulique-(1-419)-peptide

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

senrebotasa

L-metionilglicil-L-seril-des-(445-glicina,446-L-tirosina)-[2-L-ácido glutámico,432,442,444,447-tetra-L-ácido aspártico]cadena ligera de la 27-L-alanina-variante del precursor de la neurotoxina botulínica A (433-41')-disulfuro con la [14-L-arginina,15-L-lisina]nociceptina humana proteína de fusión con el L-alanil-L-leucil-L-alaniltris(tetraglicil-L-seril)-[3-L-valina,4-L-leucina,5-L-glutamina-418-L-leucina,419-L-ácido aspártico]cadena pesada de la neurotoxina botulínica A-(1-419)-péptido

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

MGSMEFVNKQ	FNKQDPVNGV	DIAYIKIPNA	GQMOPVKAFK	IHNKIWVPE	50
RDTFTNPEEG	DLNPPPEAKQ	VPVSYDSTY	LSTDNEKDNY	LKGVTKLFER	100
IYSTDLGRML	LTSIVRGIPF	WGGSTIDTEL	KVIDTNCINV	IQPDGSRSE	150
ELNLVIIGPS	ADIIQFECKS	FGHEVLNLTR	NGYGSTQYIR	FSPDFTFGFE	200
ESLEVDTNPL	LGAGKFATDP	AVTLAHELII	AGHRLYGIAI	NPNRVFKVNT	250
NAYYEMSGLE	VSFEELRTFG	GHDAKFIDSL	QENEFRLYYY	NKFKDIASATL	300
NKAKSIVGTT	ASLQYMKNVF	KEKYLLSEDT	SGKFSVDKLL	FDKLYKMLTE	350
IYTEDNEVKE	FKVLNRKTYL	NFDKAVFKIN	IVPKVNYTIY	DGFLNRNTNL	400
AANFNGQNT	INNMFNFKLK	NFTGLFEFYK	LLCVDGIITS	KTSDDDDDK	449

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

FGGFTGARKS	ARKRNQALA	GGGSGGGGS	GGGGSALVLQ	CIKVNNDWLF	50'
FSPSEDNFTN	DLNKGEETS	DTNIEAAEEN	ISLDLIQQYY	LTFNFDNEPE	100'
NISLENLSSD	IIGQLELMPN	IERFPNGKKY	ELDKYTMFHY	LRAQEFEGHK	150'
SRIALTNSVN	EALLNPSRVY	TFFSSDYVKK	VNKATEAAMF	LGWVEQLVVD	200'
FTDETSEVST	TDKIADITII	IPYIGPALNI	GNMLYKDDFV	GALIFSGAVI	250'
LLEFIPEIAI	PVLGTFALVS	YIANKVLTVO	TIDNALSERN	EKWDEVYKYI	300'
VTNWLAKVNT	QIDLIRKKMK	EALNQAEAT	KATINYQYNQ	YTEEEKNNIN	350'
FNIDDLSSKL	NESINKAMIN	INKFLNQCSV	SYLMNSMIPY	GVKRLDFDA	400'
SLKDALLKYI	YDNRGTLIGQ	VDRLKDKVNN	TLSTDIPFQL	SKYVDNQRL	450'
STLD					454'

Disulfide bridge location / Position du pont disulfure / Posición del puente disulfuro
433-41'

sepranolonum
sepranolone

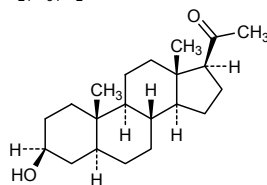
3β-hydroxy-5α-pregnan-20-one

sépranolone

3β-hydroxy-5α-prégnan-20-one

sepranolona

3β-hidroxi-5α-pregnan-20-ona

C₂₁H₃₄O₂

simtuzumabum #
simtuzumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* LOXL2 (lysyl oxidase-like 2)], humanized monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-443) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV1-2*02 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (111) [8.8.9] (1-116) -*Homo sapiens*IGHG4*01 hinge S10>P (224) (117-443)], (130-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV2D-29*02 (86.00%) -IGKJ4*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; (222-222":225-225")-bisdisulfide dimer

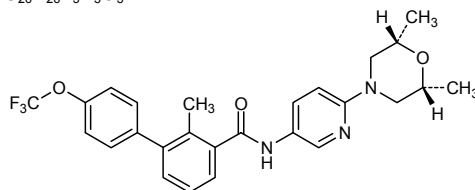
Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

simtuzumab	immunoglobuline G4-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> LOXL2 (protéine 2 lysyl oxidase-like)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma4 (1-443) [VH humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGHV1-2*02 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (111) [8.8.9] (1-116) - <i>Homo sapiens</i> IGHG4*01 charnière S10>P (224) (117-443)], (130-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGKV2D-29*02 (86.00%) -IGKJ4*01) [11.3.9] (1'-112') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (113'-219')]; dimère (222-222'':225-225'')-bisdisulfure
simtuzumab	immunoglobulina G4-kappa, anti-[LOXL2 de <i>Homo sapiens</i> (lysyl oxidase-like 2)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma4 (1-443) [VH humanizado (<i>Homo sapiens</i> IGHV1-2*02 (80.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (111) [8.8.9] (1-116) - <i>Homo sapiens</i> IGHG4*01 bisagra S10>P (224) (117-443)], (130-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizado (<i>Homo sapiens</i> IGKV2D-29*02 (86.00%) -IGKJ4*01) [11.3.9] (1'-112') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (113'-219')]; dímero (222-222'':225-225'')-bisdisulfuro
Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYAFT YYLIEWVRQA PGQGLEWIGV 50 INPGSGGTNY NEKFKGRATI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYFCARNW 100 MNFDYWGQGT TVTVSSASTK GPSVFPPLAPC SRSTSESTAA LGCLVKDYFP 150 EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGKTYTCN 200 VDHKPSNTKV DKRVESKYGK PCPPCPAPEF LGGPFVFLFP PKPKDTLMIS 250 RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QFNSTYRVVS 300 VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS 350 QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF 400 FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMHEALHN HYTKSLSL LSK 443 Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCRSSKSL LHSNGNTYLYW FLQKPGQSPQ 50 FLIYRMSNLA SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDGVV YYCMQHLEYP 100 YTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVC LNNFYPREAK 150 VQWVKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200 VTHQGLSSPV TKSFNREGC 219 Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-H 22-96 143-199 257-317 363-421 22"-96" 143"-199" 257"-317" 363"-421" Intra-L 23'-93' 139"-199" 23"-93'" 139'"-199'" Inter-H-L 130-219' 130"-219'" Inter-H-H 222-222" 225-225" N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación H CH2 N84.4: 293, 293"	
sonidegibum	<i>N</i> -{6-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]pyridin-3-yl}-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide
sonidégeb	<i>N</i> -{6-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]pyridin-3-yl}-2-méthyl-4'-(trifluorométhoxy)-[1,1'-biphényl]-3-carboxamide
sonidegib	<i>N</i> -{6-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridin-3-il}-2-metil-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

 $C_{26}H_{26}F_3N_3O_3$ **sonolisibum**

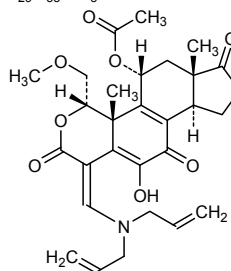
sonolisib

(4*E*)-4-[[[bis(prop-2-en-1-yl)amino]methylidene]-6-hydroxy-1α-(methoxymethyl)-3,7,17-trioxo-2-oxaandrosta-5,8-dien-11α-yl] acetate

sonolisib

acétate de (4*E*)-4-[[[bis(prop-2-én-1-yl)amino]méthylidène]-6-hydroxy-1α-(méthoxyméthyl)-3,7,17-trioxo-2-oxaandrosta-5,8-dién-11α-yle

sonolisib

acetato de (4*E*)-4-[[[bis(prop-2-en-1-il)amino]metilideno]-6-hidroxi-1α-(metoximetil)-3,7,17-trioxo-2-oxaandrosta-5,8-dien-11α-ilo $C_{29}H_{35}NO_5$ **surotomycinum**

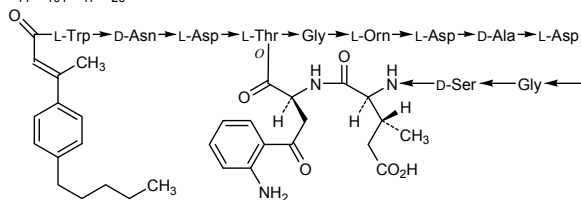
surotomycin

N-[[(2*E*)-3-(4-pentylphenyl)but-2-enoyl]-L-tryptophyl-D-asparaginyl-L-α-aspartyl-L-threonylglycyl-L-ornithyl-L-α-aspartyl-D-alanyl-L-α-aspartylglycyl-D-seryl-(3*R*)-3-methyl-L-α-glutamyl-3-(2-aminobenzoyl)-L-alanine 13→4-lactone

surotomycine

N-[(2*E*)-3-(4-pentylphényl)but-2-énoyl]-L-tryptophyl-D-asparaginyl-L-α-aspartyl-L-thréonylglycyl-L-ornithyl-L-α-aspartyl-D-alanyl-L-α-aspartylglycyl-D-séryl-(3*R*)-3-méthyl-L-α-glutamyl-3-(2-aminobenzoyl)-L-alanine 13→4-lactone

surotomicina

N-[[(2*E*)-3-(4-pentilfenil)but-2-enoi]-L-triptofil-D-asparaginil-L-α-aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L-α-aspartil-D-alanil-L-α-aspartilglicil-D-seril-(3*R*)-3-metil-L-α-glutamil-3-(2-aminobenzoi)-L-alanina 13→4-lactona $C_{77}H_{101}N_{17}O_{26}$ 

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

technetium (^{99m}Tc) etarfolatidum
technetium (^{99m}Tc) etarfolatide

(SPY-5-24)-[N²-(4-[[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydropteridin-6-yl)methyl]amino]benzoyl)-D-γ-glutamyl-(2S)-2-(amino-κN)-β-alanyl-L-α-aspartyl-κN-L-cysteinato-κN,κS]oxido[^{99m}Tc]technetate

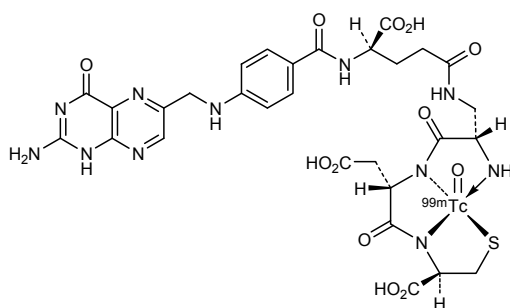
technétium (^{99m}Tc) étarfolatide

(SPY-5-24)-[N²-(4-[[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydroptéridin-6-yl)méthyl]amino]benzoyl)-D-γ-glutamyl-(2S)-2-(amino-κN)-β-alanyl-L-α-aspartyl-κN-L-cystéinato-κN,κS]oxido[^{99m}Tc]technétate

tecnecio (^{99m}Tc) etarfolatida

(SPY-5-24)-[N²-(4-[[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydropteridin-6-il)metil]amino]benzoil)-D-γ-glutamyl-(2S)-2-(amino-κN)-β-alanyl-L-α-aspartil-κN-L-cisteinato-κN,κS]oxido[^{99m}Tc]tecnecinato

C₂₉H₃₂N₁₁O₁₂STc



tenapanorum
tenapanor

N,N'-(10,17,-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosane-1,26-diyl)bis[[(4*S*)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]benzenesulfonamide}

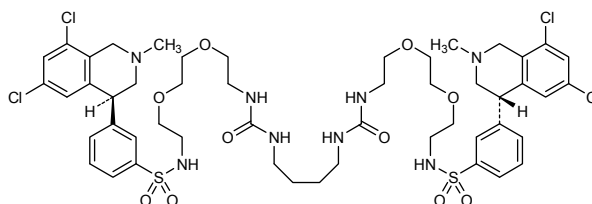
ténapanor

N,N'-(10,17,-dioxo-3,6,21,24-tétraoxa-9,11,16,18-tétraazahexacosane-1,26-diyl)bis[[(4*S*)-6,8-dichloro-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-4-yl]benzènesulfonamide}

tenapanor

N,N'-(10,17,-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosano-1,26-diol)bis[[(4*S*)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il]bencenosulfonamida}

C₅₀H₆₆Cl₄N₈O₁₀S₂



trabodenosum
trabodenoson

*N*⁶-cyclopentyladenosine 5'-nitrate

trabodénoson

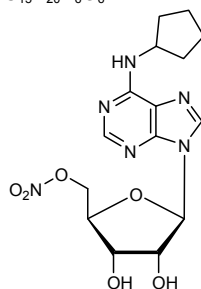
5'-nitrate de *N*⁶-cyclopentyladénosine

trabodenosón

5'-nitrato de *N*⁶-ciclopentiladenosina

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

 $C_{15}H_{20}N_6O_6$ 

trempamotidum
trempamotide

human kinesin like protein KIF20B (M phase phosphoprotein 1)-
(278-286)-peptide

trempamotide

membre 20B des protéines de la famille des kinésines humaines
(phosphoprotéine 1 de la phase M)-(278-286)-peptide

trempamotida

miembro 20B de las proteínas de la familia de las kinesinas
humanas (fosfoproteína 1 de la fase M)-(278-286)-péptido

 $C_{58}H_{80}N_{10}O_{18}$

H-Ile-Tyr-Asn-Glu-Tyr-Ile-Tyr-Asp-Leu-OH

trenonacogum alfa #
trenonacog alfa

human coagulation factor IX (EC 3.4.21.22, Christmas factor, plasma
thromboplastin component), 148-threonine variant, produced in
Chinese Hamster Ovary (CHO) cells (alfa glycoform)

trénonacog alfa

variant 148-thréonine du facteur IX humain de coagulation (EC
3.4.21.22, facteur Christmas, facteur antihémophilique B) produit par
culture de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) (glycoforme
alfa)

trenonacog alfa

148-treonina-variante del factor IX humano de la coagulación
sanguínea (EC 3.4.21.22, factor Christmas, factor antihemofílico B)
producido por cultivo de células ováricas de hamster chinos (CHO)
(glicoforma alfa)

```

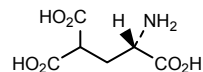
YNSGKLEEFV QGNLERECME EKCSFEEARE VFENTERTTE FWKQYVDGDQ 50
CESNPCLNGG SKDDINSYE CWCPFGFEGK NCELDVTCNI KNGRCEQFCK 100
NSADNKVVCS CTEGYRLAEN QKSCEPAVVF PCGRVSVSQT SKLTRAETVF 150
PDVDYVNSTE AETILDNITO STQSFNDFTR VVGEDAKPG QFPWQVVLNG 200
KVDAFCGGSI VNEKWIIVTAA HCVETGVKIT VVAGEHNIEE TEHTEQKRNV 250
IRIIPHHNIN AAINKYNHDI ALLELDEPLV LNSYVTPICI ADKEYTNIFL 300
KFGSGYVSCW GRVFKGRSA LVLQYLRVPL VDRATCLRST KFTIYNNMFC 350
AGFHEGGRDS CQGDSSGPHV TEVEGTSFLT GIISWGEECA MKGKYGIYTK 400
VSRVYNWIKK KTKLT 415

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
18-23 51-62 56-71 73-82 88-99 95-109
111-124 132-289 206-222 336-350 361-389

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

E
7-8-15-17-20-21-26-27-30-33-36-40
4-carboxyGlu



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
Asn-157 Asn-167

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

trifarotenum

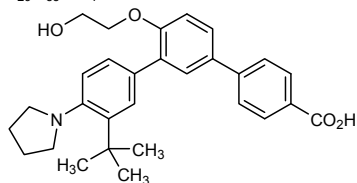
trifarotene

3''-*tert*-butyl-4'-(2-hydroxyethoxy)-4''-(pyrrolidin-1-yl)[1,1':3',1'']terphenyl-4-carboxylic acid

trifarotène

acide 3''-*tert*-butyl-4'-(2-hydroxyéthoxy)-4''-(pyrrolidin-1-yl)[1,1':3',1'']terphényl-4-carboxylique

trifaroteno

ácido 3''-*terc*-butil-4'-(2-hidroxiétoxi)-4''-(pirrolidin-1-il)[1,1':3',1'']terfenil-4-carboxílicoC₂₉H₃₃NO₄**vercirnonum**

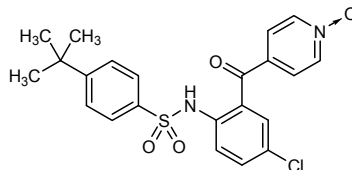
vercirnon

4-[5-chloro-2-(4-*tert*-butylbenzenesulfonamido)benzoyl]pyridine *N*-oxide

vercirnon

4-[5-chloro-2-(4-*tert*-butylbenzènesulfonamido)benzoyl]pyridine *N*-oxide

vercirmón

N-óxido de 4-[5-cloro-2-(4-*terc*-butilbencenosulfonamido)benzoil]piridinaC₂₂H₂₁ClN₂O₄S**vintafolidum #**

vintafolide

N-(4-[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydropteridin-6-yl)methyl]amino)benzoyl)-L-γ-glutamyl-L-α-aspartyl-L-arginyl-L-α-aspartyl-L-α-aspartyl-L-cysteine disulfide with methyl (5*S*,7*R*,9*S*)-5-ethyl-9-[(3*aR*,4*R*,5*S*,5*aR*,10*bR*,13*aR*)-3*a*-ethyl-4,5-dihydroxy-8-methoxy-6-methyl-5-[(2-[(2-sulfanylethoxy)carbonyl]hydrazinyl)carbonyl]-3*a*,4,5,5*a*,6,11,12,13*a*-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazol-9-yl]-5-hydroxy-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2*H*-3,7-methanoazacycloundecino[5,4-*b*]indol-9-carboxylate

vintafolide

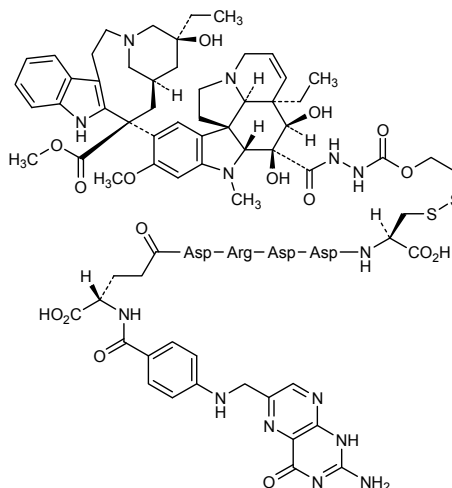
N-(4-[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydroptéridin-6-yl)méthyl]amino)benzoyl)-L-γ-glutamyl-L-α-aspartyl-L-arginyl-L-α-aspartyl-L-α-aspartyl-3-[2-[2-[(3*aR*,4*R*,5*S*,5*aR*,10*bR*,13*aR*)-3*a*-éthyl-9-[(5*S*,7*R*,9*S*)-5-éthyl-5-hydroxy-9-(méthoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2*H*-3,7-méthanoazacycloundécino[5,4-*b*]indol-9-yl]-4,5-dihydroxy-8-méthoxy-6-méthyl-3*a*,4,5,5*a*,6,11,12,13*a*-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazol-9-yl]carbonyl]hydrazino]carbonyl]oxy)éthyl]disulfanyl)-L-alanine

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

vintafolida

N-(4-[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydropteridina-6-il)metil]amino}benzoil)-
L-γ-glutamyl-L-α-aspartil-L-arginil-L-α-aspartil-L-α-aspartil-3-{2-[(2-
[(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-3a-etil-9-[(5*S*,7*R*,9*S*)-5-etil-5-hidroxi-
9-(metoxycarbonil)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahidro-2*H*-3,7-
metanoazacicoundecino[5,4-*b*]indol-9-il)-4,5-dihidroxi-8-metoxi-
6-metil-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahidro-1*H*-indolizino[8,1-
c*d*]carbazol-9-il)carbonil)hidrazino]carbonil)oxi)etil]disulfanil)-
L-alanina



vocimagenum amiretrorepvecum #
vocimagene amiretrorepvec

recombinant replication-competent retrovirus vector encoding a human codon optimized yeast cytosine deaminase gene, carrying three stabilizing point mutations (A23L/ V108T/I140L) and translated via an EMCV IRES (encephalomyocarditis virus internal ribosomal entry site)

vocimagène amirétrorépvec

vecteur rétroviral recombinant répliquant codant le gène de la cytosine désaminase de levure optimisé par des codons humains, comprenant trois points de mutations stabilisants (A23L/ V108T/I140L) et traduit sous le contrôle de la séquence IRES (site d'entrée interne du ribosome) du virus de l'encéphalomyocardite (EMCV)

vocimagén amiretrorepvec

vector retroviral recombinante replicante que codifica el gen de la citosina desaminasa de levadura optimizada por codones humanos, que comprende tres puntos de mutaciones estabilizadores (A23L/ V108T/I140L) y traducido bajo el control de la secuencia IRES (sitio de entrada interna del ribosoma) del virus de la encefalomiocarditis (EMCV)

vorsetuzumabum #
vorsetuzumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD70 (tumor necrosis factor superfamily member 7, TNFSF7, CD27LG, CD27L)], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-448) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (119-448)], (221-218')-disulfide with kappa light chain (1'-218') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (79.20%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; (227-227":230-230")-bisdisulfide dimer

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

vorsétuzumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD70 (membre 7 de la superfamille du facteur de nécrose tumorale (TNF), TNFSF7, CD27LG, CD27L)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-448) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV1-2*02 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (119-448)], (221-218'-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-218') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV4-1*01 (79.20%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens*IGKC*01 (112'-218')]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure

vorsetuzumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[CD70 de *Homo sapiens* (miembro 7 de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF), TNFSF7, CD27LG, CD27L)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-448) [VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV1-2*02 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (119-448)], (221-218'-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-218') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens*IGKV4-1*01 (79.20%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens*IGKC*01 (112'-218')]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGYTFT	NYGMNWRQA	PGQGLKWMGW	50
INTYTGEPY	ADAFKGRVTM	TRDTSISTAY	MELSRRLSDD	TAVVYCARY	100
GDYGMIDYWGQ	GTITVTSSAS	TKGPSVFPLA	PSSKSTSGGT	AALGCLVKDY	150
FPEPVTWSN	SGALTSGVHT	FPAVLQSSGL	YSLSSVVTVP	SSSLGTQTYI	200
CNVNHKPSNT	KVDKKVEPKS	CDKTHTCPPC	PAPELLGGPS	VFLFPPKPKD	250
TLMISRTPEV	TCVVVDVSHE	DPEVKFNWYV	DGEVHNNAKT	KPREEQYNST	300
YRVVSVLTIVL	HQDMLNGKEY	KCKVSNKALP	APIEKTISKA	KGPREFPQVY	350
TLPPSRDEL	KNQVSLTCLV	KGFYPSDIAV	EWESNGQPEN	NYKTTPEFVLD	400
SDGSFFLYSK	LTVDKSRWQQ	GNVFSCSVMH	EALHNHYTQK	SLSLSPGK	448

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIVMTQSPDS	LAVSLGERAT	INCRASKSVS	TSGYSFMHWY	QQKPGQPPKL	50
LIYLASNLES	GVPDRFSGSG	SGTDFTLTIS	SLQAEDVAVY	YCQHSREVVP	100
TFGQGTKEVI	KRTVAAPSVF	IFPPSDEQLK	SGTASVVCLL	NNFYPREAKV	150
QWKVDNALQS	GNSQESVTEQ	DSKDYSTYSL	STLTLSKADY	EKKKVYACEV	200
THQGLSSPVT	KSFNRGEC				218

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-96	145-201	262-322	368-426
	22"-96"	145"-201"	262"-322"	368"-426"
Intra-L	23'-92'	138'-198'		
	23'''-92'''	138'''-198'''		
Inter-H-L	221-218'	221"-218'''		
Inter-H-H	227-227"	230-230"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
298, 298"

vorsetuzumabum mafodotinum #
vorsetuzumab mafodotin

immunoglobulin G1-kappa auristatin F conjugate, anti-[*Homo sapiens* CD70 (tumor necrosis factor superfamily member 7, TNFSF7, CD27LG, CD27L)], humanized monoclonal antibody conjugated to auristatin F; gamma1 heavy chain (1-448) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV1-2*02 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (119-448)], (221-218')-disulfide (if not conjugated) with kappa light chain (1'-218') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV4-1*01 (79.20%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens*IGKC*01 (112'-218')]; (227-227'':230-230'')-bisdisulfide dimer; conjugated, on an average of 3 to 5 cysteinyl, to monomethylauristatin F (MMAF), via a noncleavable maleimidocaproyl (mc) linker
For the *mafodotin* part, please refer to the document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

vorsétuzumab mafodotine

immunoglobuline G1-kappa conjuguée à l'auristatine F, anti-[*Homo sapiens* CD70 (membre 7 de la superfamille du TNF, TNFSF7, CD27LG, CD27L)], anticorps monoclonal humanisé conjugué à l'auristatine F;
chaîne lourde gamma1 (1-448) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (119-448)], (221-218'-disulfure (si non conjugué) avec la chaîne légère kappa (1'-218') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (79.20%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; dimère (227-227":230-230")-bisdisulfure; conjugué, sur 3 à 5 cystéinyl en moyenne, au monométhylauristatine F (MMAF), via un linker maléimidocaproyl (mc) non clivable
Pour la partie *mafodotine*, veuillez-vous référer au document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

vorsetuzumab mafodotina

inmunoglobulina G1-kappa conjugada con auristatina F, anti-[CD70 de *Homo sapiens* (miembro 7 de la superfamilia del TNF, TNFSF7, CD27LG, CD27L)], anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con la auristatina F;
cadena pesada gamma1 (1-448) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.11] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (119-448)], (221-218'-disulfuro (si no está conjugado) con la cadena ligera kappa (1'-218') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (79.20%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; dímero (227-227":230-230")-bisdisulfuro; conjugado en 3 -5 restos cisteinil, por término medio, con monometilauristatina F (MMAF), mediante un enlace maleimidocaproyl (mc) no escindible
Para la fracción *mafodotina*, se pueden dirigir al documento "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGYTFT	NYGMNWRQA	PGQGLKWMGW	50
INTYTGEPY	ADAFKGRVTM	TRDTSISTAY	MELSLRLSDD	TAVYYCARDY	100
GDYGMIDYWGQ	GTITVTVSSAS	TKGPSVFPLA	PSSKSTSGGT	AALGCLVKDY	150
FPEPVTVSWN	SGALTSGVHT	FPAVLQSSGL	YSLSSVVTVP	SSSLGTQTYI	200
CNVNHKPSNT	KVDKVEPKS	CDKTHCTPFC	PAPELLGGPS	VFLFPPPKPKD	250
TLMISRTPEV	TCVVVDVSHE	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQYNST	300
YRVVSVLTIVL	HQDNLNGKEY	KCKVSNKALP	APIEKTISKA	KGQPREPQVY	350
TLPPSRDELST	KNQVSLTCLV	KGFYPSDIAV	EWESNGQPEN	NYKTTTPPVL	400
SDGSFFLYSK	LTVDKSRWQQ	GNVFSCSVMH	EALHNHYTQK	SLSLSPGK	448

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIVMTQSPDS	LAVSLGERAT	INCRASKSVS	TSGYSFMHWY	QOKPGQPPKL	50
LIYLASNLDS	GVPDRFSGSG	SGTDFTLTIS	SLQAEDVAVY	YCQHSREVFW	100
TFGQGTQKVEI	KRTVAAPSVF	IFPPSDEQLK	SGTASVVCCL	NNFYPREAKV	150
QWKVDNALQS	GNSQESVTEQ	DSKDSTYSL	STLTLSKADY	EKHKPYACEV	200
THQGLSPVST	KSFNRGEC				218

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-96	145-201	262-322	368-426
	22"-96"	145"-201"	262"-322"	368"-426"
Intra-L	23"-92"	138"-198"		
	23"-92"	138"-198"		
Inter-H-L*	221-218'	221"-218"		
Inter-H-H*	227-227"	230-230"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
298, 298"

*Two or three of the inter-chain disulfide bridges are not present, the antibody being conjugated to an average of 3 to 5 drug linkers each via a thioether bond.

* Deux ou trois des ponts disulfure ne sont pas présents, l'anticorps étant conjugué à une moyenne de 3 à 5 linker-principe actif chacun via une liaison thioéther.

* Faltan dos o tres puentes disulfuro inter-catenarios por estar el anticuerpo conjugado, con sendos enlaces tioéter, a una media de 3 a 5 conectores de principio activo

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

zoptarelinum doxorubicinum

zoptarelin doxorubicin

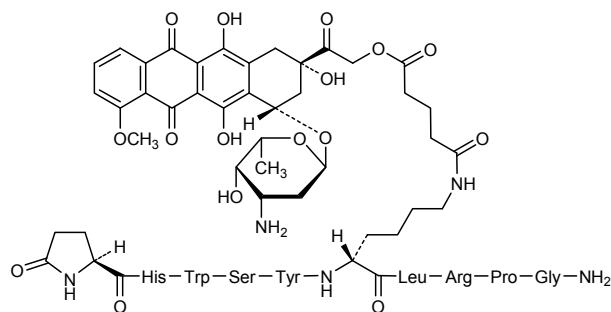
[6-D-lysine]human gonadoliberin-1 (LHRH) and doxorubicin covalently linked together with glutaric acid:
5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-*N*⁶-[5-(2-((2*S*,4*S*)-4-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-2,5,12-trihydroxy-7-methoxy-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahydrotetracen-2-yl)-2-oxoethoxy)-5-oxopentanoyl]-D-lysine-L-leucyl-L-arginyl-L-prolylglycinamide

zoptaréline doxorubicine

[6-D-lysine]gonadolibérine-1 humaine (LHRH) et doxorubicine liées de façon covalente par l'acide glutarique:
5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-séryl-L-tyrosyl-*N*⁶-[5-(2-((2*S*,4*S*)-4-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-2,5,12-trihydroxy-7-méthoxy-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahydrotétracén-2-yl)-2-oxoéthoxy)-5-oxopentanoyl]-D-lysine-L-leucyl-L-arginyl-L-prolylglycinamide

zoptarelina doxorubicina

[6-D-lisina]gonadoliberina-1 humana (LHRH) y doxorubicina unidas covalentemente mediante ácido glutárico:
5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-*N*⁶-[5-(2-((2*S*,4*S*)-4-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-*lyxo*-hexopiranosil)oxi]-2,5,12-trihidroxi-7-metoxi-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetracén-2-il)-2-oxoetoxi)-5-oxopentanoil]-D-lisina-L-leucil-L-arginil-L-prolilglicinamida



* <http://www.who.int/medicines/services/inn/publication/en/index.html>

Electronic structure available on Mednet: <http://mednet.who.int/>

Structure électronique disponible sur Mednet: <http://mednet.who.int/>

Estructura electrónica disponible en Mednet: <http://mednet.who.int/>

**AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES**

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 61
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 61
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 61
(WHO Drug Information, Vol. 23, No. 1, 2009)

p. 53 **bevasiranibum**

bevasiranib
bévasiranib
bevasiranib

replace the description, molecular formula and the structure by the following ones
remplacer la description, la formule moléculaire et la structure par les suivants
sustitúyase la descripción, la fórmula molecular y la estructura por los siguientes

siRNA inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) production;
 duplex of adenylyl-(3'→5')-cytidyl-(3'→5')-cytidyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidyl-
 (3'→5')-adenylyl-(3'→5')-cytidyl-(3'→5')-cytidyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-
 (3'→5')-guanylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidyl-(3'→5')-cytidyl-(3'→5')-adenylyl-
 (3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-cytidyl-(3'→5')-
 thymidyl-(3'→5')-thymidine and thymidyl-(5'→3')-thymidyl-(5'→3')-uridylyl-
 (5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-
 (5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidyl-
 (5'→3')-cytidyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidyl-
 (5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-guanosine

petit ARN interférant (siRNA) inhibiteur de la production du facteur de croissance de
 l'endothélium vasculaire (VEGF) ;

duplex d'adénylyl-(3'→5')-cytidyl-(3'→5')-cytidyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidyl-
 (3'→5')-adénylyl-(3'→5')-cytidyl-(3'→5')-cytidyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-adénylyl-
 (3'→5')-guanylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidyl-(3'→5')-cytidyl-(3'→5')-adénylyl-
 (3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-cytidyl-(3'→5')-
 thymidyl-(3'→5')-thymidine et de thymidyl-(5'→3')-thymidyl-(5'→3')-uridylyl-
 (5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-
 (5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidyl-
 (5'→3')-cytidyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidyl-
 (5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-guanosine

ARN pequeño de interferencia (siRNA) inhibidor de la producción del factor de
 crecimiento endotelial vascular (VEGF);

dúplex de adenilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-
 adenilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-
 (3'→5')-guanilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-
 citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-timidil-(3'→5')-timidina y timidil-(5'→3')-
 timidil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-guanilil-
 (5'→3')-uridilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-
 citidilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-citidilil-
 (5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-guanosina

C₄₀₁H₅₀₃N₁₅₃O₂₉₀P₄₀

(3'-5') A-C-C-U-C-A-C-C-A-A-G-G-C-C-A-G-C-A-C-dT-dT
 (5'-3') dT-dT-U-G-G-A-G-U-G-G-U-U-C-C-G-G-U-C-G-U-G

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 63
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 63
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 63
(WHO Drug Information, Vol. 24, No. 1, 2010)

p. 70	ridaforolimusum	
	ridaforolimus	<i>replace the chemical name by the following one</i>
	ridaforolimus	<i>sustitúyase el nombre químico por el siguiente</i>
		(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(2 <i>R</i>)-2- {(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>E</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>E</i> ,17 <i>E</i> ,19 <i>E</i> ,21 <i>S</i> ,23 <i>S</i> ,26 <i>R</i> ,27 <i>R</i> ,34 <i>aS</i>)-9,27-dihydroxy- 10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-1,5,11,28,29-penta-oxo- 1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34a- tetracosahydro-3 <i>H</i> -23,27-epoxypyrido[2,1- <i>c</i>][1,4]oxaazacyclohentacontin- 3-yl}propyl]-2-methoxycyclohexyl dimethylphosphinate
		dimetilfosfinato de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(2 <i>R</i>)-2- {(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>E</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>E</i> ,17 <i>E</i> ,19 <i>E</i> ,21 <i>S</i> ,23 <i>S</i> ,26 <i>R</i> ,27 <i>R</i> ,34 <i>aS</i>)-9,27-dihidroxi- 10,21-dimetoxi-6,8,12,14,20,26-hexametil-1,5,11,28,29-penta-oxo- 1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34a- tetracosahidro-3 <i>H</i> -23,27-epoxipirido[2,1- <i>c</i>][1,4]oxaazaciclohentriacontin-3-il}propil]- 2-metoxiciclohexilo

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 65
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 65
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 65
(WHO Drug Information, Vol. 25, No. 1, 2011)

p. 76	obinutuzumabum	
	obinutuzumab	<i>replace the structure by the following one</i>
	obinutuzumab	<i>remplacer la structure par la suivante</i>
	obinutuzumab	<i>sustitúyase la estructura por la siguiente</i>
		Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
		QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR 50
		IFPGDGD TDY NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV 100
		FDGYWLVYWG QGTLTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
		YFPEPVT VSW NSGALTSGVH TFFPAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 200
		ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250
		DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
		TYRVVSVLT V LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
		YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 400
		DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449
		Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
		DIVMTQTPLS LPVTPGEPAS ISCRSSKSL L HSGITYLYW YLQKPGQSPQ 50 '
		LLIYQMSNLV SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCAQNLELP 100 '
		YTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVCL LNNFYPPREK 150 '
		VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDYSTSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200 '
		VTHQGLSPV TKSFNREGC 219 '
		Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
		22-96 22"-96" 23'-93' 23"-93" 139'-199' 139"-199" 146-202 146"-202"
		219'-222 219"-222" 228-228" 231-231" 263-323 263"-323" 369-427 369"-427"
		Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación
		H CH2 N84.4
		299, 299" (enriched in bisected non-fucosylated oligosaccharides)

p. 81 **peginesatidum**

peginesatide

péginésatide

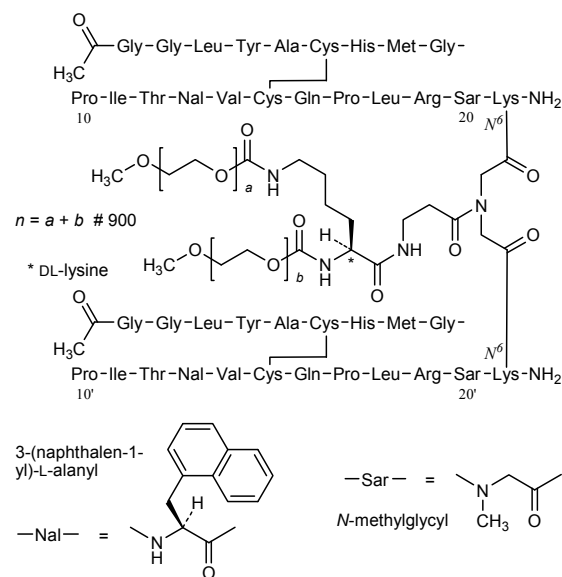
peginesatida

*replace the description and the structure by the following ones**remplacer la description et la structure par les suivants**sustitúyase la descripción y la estructura por los siguientes*

pegylated erythropoietin receptor agonist;
 $N^{6,21}, N^{6,21'} - \{[(N^2, N^6 - \text{bis}[\{w\text{-methoxypoly(oxyethylene)}]\text{carbonyl})\text{-DL-lysyl-}\beta\text{-alanyl})\text{imino}]\text{bis(methylenecarbonyl)}\}\text{bis[acetylglycylglycyl-L-leucyl-L-tyrosyl-L-alanyl-L-cysteinyl-L-histidyl-L-methionylglycyl-L-prolyl-L-isoleucyl-L-threonyl-3-(naphthalen-1-yl)-L-alanyl-L-valyl-L-cysteinyl-L-glutaminy-L-prolyl-L-leucyl-L-arginyl-N-methylglycyl-L-lysineamide]} (6 \rightarrow 15:6' \rightarrow 15')\text{-bisdisulfide cyclic}$

agoniste du récepteur de l'érythropoïétine, pegylé ;
 $(6 \rightarrow 15:6' \rightarrow 15')\text{-bisdisulfure cyclique du } N^{6,21}, N^{6,21'} - \{[(N^2, N^6 - \text{bis}[\{w\text{-méthoxypoly(oxyéthylène)}]\text{carbonyl})\text{-DL-lysyl-}\beta\text{-alanyl})\text{imino}]\text{bis(méthylènegcarbonyl)}\}\text{bis[acétylglycylglycyl-L-leucyl-L-tyrosyl-L-alanyl-L-cystéinyl-L-histidyl-L-méthionylglycyl-L-prolyl-L-isoleucyl-L-thréonyl-3-(naphtalén-1-yl)-L-alanyl-L-valyl-L-cystéinyl-L-glutaminy-L-prolyl-L-leucyl-L-arginyl-N-méthylglycyl-L-lysineamide]}$

agonista del receptor de la eritropoyetina, pegilado;
 $(6 \rightarrow 15:6' \rightarrow 15')\text{-bisdisulfuro cíclico del } N^{6,21}, N^{6,21'} - \{[(N^2, N^6 - \text{bis}[\{w\text{-metoxipoly(oxietileno)}]\text{carbonyl})\text{-DL-lisil-}\beta\text{-alanil})\text{imino}]\text{bis(metilenocarbonil)}\}\text{bis[acetilglicilglicil-L-leucil-L-tirosil-L-alanil-L-cisteinil-L-histidil-L-metionilglicil-L-prolil-L-isoleucil-L-treonil-3-(naftalen-1-il)-L-alanil-L-valil-L-cisteinil-L-glutaminil-L-prolil-L-leucil-L-arginil-N-metilglicil-L-lisinaamida]}$



Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 66
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 66
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 66
(WHO Drug Information, Vol. 25, No. 3, 2011)

p. 332 **turoctocogum alfa #**

turoctocog alfa *replace the description, the molecular formula and the structure by the following*
turoctocog alfa *remplacer la description, la formule moléculaire et la structure par les suivantes*
turoctocog alfa *sustitúyase la descripción, la fórmula molecular y la estructura por las siguientes*

human coagulation factor VIII-(1-750)-(1638-1648)-peptide compound with human coagulation factor VIIIa light chain, glycosylated
des-(751-1637)-human coagulation factor VIII-(1-1648)-peptide containing 92 kDa factor VIIIa heavy chain compound with human coagulation factor VIIIa light chain glycosylated (glycoform alfa produced in CHO cells)

facteur VIII de coagulation humain-(1-750)-(1638-1648)-peptide associé à la chaîne légère du facteur VIIIa de coagulation humain glycosylés
dès-(751-1637)-facteur VIII de coagulation humain-(1-1648)-peptide contenant la chaîne lourde de 92 kDa du facteur VIIIa associé à la chaîne légère du facteur VIIIa de coagulation humain glycosylés (glycoforme alfa produit par des cellules CHO)

factor VIII de coagulación humano-(1-750)-(1648)-péptido asociado a la cadena ligera del factor VIIIa de coagulación humano, glicosilados
des-(751-1637)-factor VIII de coagulación humano-(1-1648)-péptido que contiene la cadena pesada de 92kDa del factor VIIIa asociada a la cadena ligera del factor VIIIa de coagulación humano glicosilados (glicofoma alfa producida por células CHO)

C₇₄₈₀H₁₁₃₈₁N₁₉₉₉O₂₁₉₅S₆₈ (peptide)

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSPFF NTSVVYKKTLL 50
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDVTVVITLKN MASHPVSLHA 100
VGVSYWKASE GAEDDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD 150
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGS LAKEKTO TLHKFILLFA 200
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPLGLIGCHR 250
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL 300
MDLGQFLLFC HISSHQHDMG EAYVKVDSCE EPQLRMKN NEEADYDDDL 350
TDSEMDVVRP DDDNSPSFIQ IRSAKKHKKP TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL 400
APDRSRYKSO YLNNGPQRIQ RYKVKVRFMA YDTEFTKTR EATQESGILG 450
PLLYGEVCDT LLIIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRP LPKGVKHLKD 500
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNME RDLASGLIGP 550
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFVSVD ENRSWYLTEN IQRFPLNPAG 600
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS 650
VFFSGYTFKH KMYVEDTLTL PFFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR 700
GMTALLKVSS CDKNTGDYIE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHFS 750
QNPPVLKRHQ R 761

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

TRITLQSDQE EIDYDDTISV EMKKEDFDIY DEDENQSPRS FQKKTRHYFI 1650
AAVERLWDYG MSSSPHVLNR RAQSGSVQPF KKVVFQEFDT GSFTQPLYRG 1750
ELNEHLGLLG PYIRAEVEDN IMVTFRNQAS RPYSFYSSLI SYEEDQRQGA 1800
EPRKNFVKPN ETKTYFWKVQ HHMAPTKDEF DCKAWAYFSD VDLEKDVHSG 1850
LIGPLLCHT NTLNPAHGRQ VTVQEFALFF TIFDETSWY FTENMERNCR 1900
APCNIQMEDP TFKENYRFHA INGYIMDTLP GLVMAQDQRI RWYLLSMGSN 1950
ENIHSIHFSG HVFTVRKKEE YKMALYNLYP GVFTVEMLP SKAGIWRVEC 2000
LIGELHAGM STLFLVYSNK CQTPLGMASG HIRDFQITAS GQYQGWAPKL 2050
ARLHYSGSIN AWSTKEPFSW IKVDLLAPMI IHGKTQGAR QKFSSLYISQ 2100
FIIMYSLDGK KWQTYRGNST GTLMVFFGNV DSSGIKHNIF NPPIIARYIR 2150
LHPHYSIRS TLRMELMGCD LNSCSMPLGM ESKAISDAQI TASSYFTNMF 2200
ATWSPSKARL HLQGRSNAWR PQVNNPKEWL QVDFQKTMKV TGVTTQGVKS 2250
LLTSMYKKEF LISSSQDGHQ WTLFFQNGKV KVFQGNQDSF TFPVVTSLDPP 2300
LLTRYLRIHP QSWVHQIALR MEVLGCEAQD LY 2332

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
153-179 248-329 528-554 630-711 1832-1858 1899-1903 2021-2169 2174-2326

Sulfated residues (Y) / Résidus sulfatés (Y) / Restos sulfatados (Y)

Tyr-346 Tyr-718 Tyr-719 Tyr-723 Tyr-1664 Tyr-1680

Glycosylation sites (N, S) / Sites de glycosylation (N, S) / Posiciones de glicosilación (N, S)

Asn-41 Asn-239 Ser-750 Asn-1810 Asn-2118

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended INN: List 69

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 67
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 67
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 67
(WHO Drug Information, Vol. 26, No. 1, 2012)

p. 72	mericitabinum	
	mericitabine	<i>replace the chemical name by the following one</i>
	mericitabina	<i>sustitúyase el nombre químico por el siguiente</i>
		(2' <i>R</i>)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-methyl-3',5'-bis-O-(2-methylpropanoyl)cytidine
		(2' <i>R</i>)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metil-3',5'-bis-O-(2-metilpropanoil)citidina

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.

ガザイバ点滴静注1000 mg
（オビヌツズマブ（遺伝子組換え））
〔CD20陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫〕

第1部 （モジュール1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

中外製薬株式会社

目次

	<u>頁</u>
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	オビヌツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト CD20モノクローナル抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG ₁ のフレームワーク部及び定常部からなる。オビヌツズマブは、抗体遺伝子とともに β -1,4-マンノシル-糖タンパク質4- β -N-アセチルグルコサミン転移酵素及びマンノシル-オリゴ糖 1,3-1,6- α -マンノシダーゼの遺伝子が導入されたチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。オビヌツズマブは、449個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1鎖) 2本及び219個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約148,000~150,000) である。 (別名 オビヌツズマブ [遺伝子組換え]) 及びその製剤
構造式	別紙のとおり。
効能・効果	CD20陽性の濾胞性リンパ腫
用法・用量	通常、成人には、オビヌツズマブ (遺伝子組換え) として1日1回1000 mg を点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1サイクル目は1, 8, 15日目, 2サイクル目以降は1日目に投与する。維持療法では、単独投与により2カ月に1回, 最長2年間, 投与を繰り返す。 ○シクロホスファミド水和物, ドキソルビシン塩酸塩, ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合 3週間を1サイクルとし, 8サイクル ○シクロホスファミド水和物, ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合 3週間を1サイクルとし, 8サイクル ○ベンダムスチン塩酸塩併用の場合 4週間を1サイクルとし, 6サイクル
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体: オビヌツズマブ (遺伝子組換え) 製剤: ガザイバ点滴静注1000 mg (1バイアル [40.0 mL] 中オビヌツズマブ [遺伝子組換え] 1000 mg 含有)

毒 性	【急性】					
			動物種	皮下	静脈内	
	概略の致死量		カニクイザル♂・♀	>120 mg/body/週 ^{a)}	>100 mg/kg/週 ^{a)}	
	^{a)} 急性毒性は、カニクイザルを用いた亜急性毒性試験の初回投与時の成績により評価した。					
	【亜急性】					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
	カニクイザル	13週間	静脈内	10, 30, 100 mg/kg/週	30 mg/kg/週	≥10 mg/kg/週：末梢血及びリンパ組織で B 細胞の枯渇。末梢血 NK 細胞の一過性の減少。 100 mg/kg/週：一般状態の悪化から2/10例が安楽死処置（B 細胞枯渇の二次的影響である日和見感染などが原因）。安楽死例1/2例では、様々な組織での炎症性変化、歯肉炎及び肝細胞の壊死などがみられた。
	カニクイザル	4週間	皮下	30, 120 mg/body/週 ^{b)}	30 mg/body/週	≥30 mg/body/週：末梢血及びリンパ組織で B 細胞の枯渇。末梢血 NK 細胞の減少。 120 mg/body/週：一般状態の悪化から1/10例が安楽死処置（B 細胞枯渇の二次的影響である日和見感染などが原因）。安楽死例では、様々な組織での炎症性変化（食道や腸など）及び白血球・血小板数の増加などがみられた。
	^{b)} 30 mg/body：およそ4～10 mg/kg, 120 mg/body：およそ17～41 mg/kg					
	【慢性】					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
	カニクイザル	26週間	静脈内	5, 25, 50 mg/kg/週	<5 mg/kg/週	≥5 mg/kg/週：安楽死例計6/36例（5 mg/kg/週の1例, 25 mg/kg/週の3例, 50 mg/kg/週の2例）。安楽死例では、異種蛋白である本薬投与に伴う過敏

						反応及びそれに随伴した所見として、アナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応，全身の炎症性変化（糸球体腎炎，漿膜／外膜炎，動脈炎／動脈周囲炎など）及び BUN 増加などがみられた。 末梢血及びリンパ組織で B 細胞の枯渇。末梢血 NK 細胞の減少。雄で歯肉炎の発現率上昇。
副作用	未治療の CD20陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第 III 相ランダム化比較試験（BO21223試験 [GALLIUM 試験]）のうち，濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象；					
	副作用・臨床検査値異常発現率 565/595例 = 95.0%					
	副作用・臨床検査値異常の種類 例数 (%)					
	Infusion reaction 351 (59.0%)					
	好中球減少 271 (45.5%)					
	悪心 256 (43.0%)					
	感染症 220 (37.0%)					
	疲労 160 (26.9%)					
	発熱 152 (25.5%)					
	等					
	リツキシマブ治療抵抗性の CD20陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第 III 相ランダム化比較試験（GAO4753g 試験 [GADOLIN 試験]）のうち，濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象；					
	副作用・臨床検査値異常発現率 156/164例 = 95.1%					
	副作用・臨床検査値異常の種類 例数 (%)					
	Infusion reaction 106 (64.6%)					
	悪心 75 (45.7%)					

	疲労	58 (35.4%)	
	好中球減少	55 (33.5%)	
	感染症	47 (28.7%)	等
会 社	中外製薬株式会社 製剤：輸入		

別紙

アミノ酸配列

L鎖

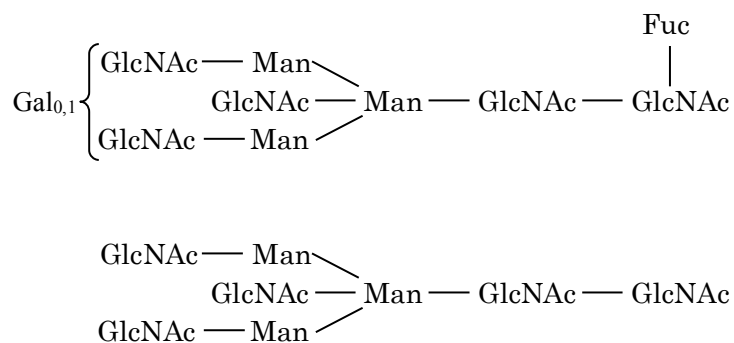
DIVMTQTPLS	LPVTPGEPAS	ISCRSSKSL	HSNGITYLYW	YLQKPGQSPQ
LLIYQMSNLV	SGVPDRFSGS	SGTDFTLKI	SRVEAEDVGV	YYCAQNLELP
YTFGGGKVE	IKRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVVCL	LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ	SGNSQESVTE	QDSKDSTYSL	SSTLTLSKAD	YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV	TKSFNRGEC			

H鎖

QVQLVQSGAE	VKKPGSSVKV	SCKASGYAFS	YSWINWVRQA	PGQGLEWMGR
IFPGDGDY	NGKFKGRVTI	TADKSTSTAY	MELSSLRSED	TAVYYCARNV
FDGYWLVYWG	QGTTLTVSSA	STKGPSVFPL	APSSKSTSGG	TAALGCLVKD
YFPEPVTVSW	NSGALTSGVH	TFPAVLQSSG	LYSLSSVTV	PSSSLGTQTY
ICNVNHKPSN	TKVDKKVEPK	SCDKTHTCPP	CPAPELLGGP	SVFLFPPKPK
DTLMISRTPE	VTCVVVDVSH	EDPEVKFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQYNS
TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE	YKCKVSNKAL	PAPIEKTISK	AKGQPREPQV
YTLPPSRDEL	TKNQVSLTCL	VKGFYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTPPVL
DSDGSFFLYS	KLTVDKSRWQ	QGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSPGK

H鎖Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖N299：糖鎖結合；H鎖K449：部分的プロセシング
 L鎖C219－H鎖C222，H鎖C228－H鎖C228，H鎖C231－H鎖C231：ジスルフィド結合

糖鎖構造



別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

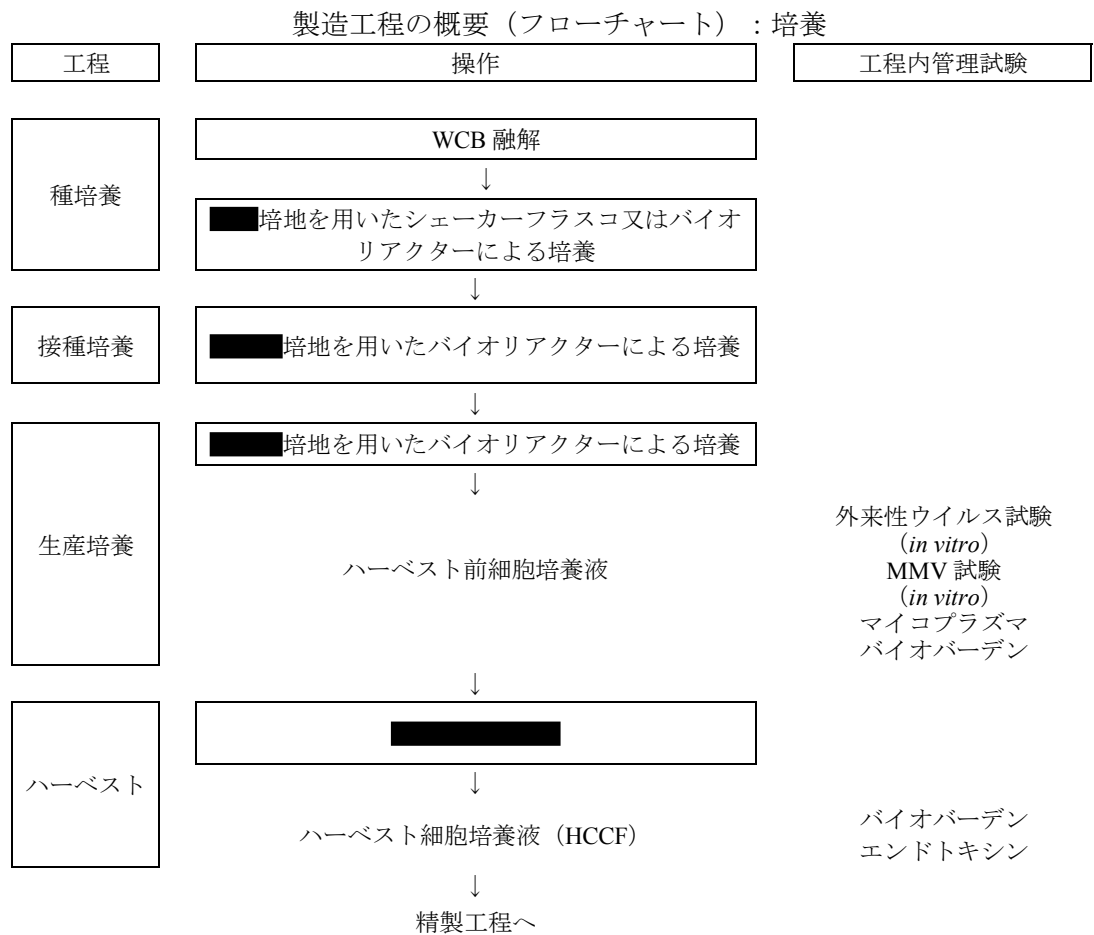
一般名：	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ガザイバ点滴静注1000 mg
申請者：	中外製薬株式会社
効能・効果：	CD20陽性の濾胞性リンパ腫
用法・用量：	通常，成人には，オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回1000 mg を点滴静注する。導入療法は，以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし，1サイクル目は1，8，15日目，2サイクル目以降は1日目に投与する。維持療法では，単独投与により2カ月に1回，最長2年間，投与を繰り返す。 ○シクロホスファミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩，ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合 3週間を1サイクルとし，8サイクル ○シクロホスファミド水和物，ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合 3週間を1サイクルとし，8サイクル ○ベンダムスチン塩酸塩併用の場合 4週間を1サイクルとし，6サイクル
生物由来原材料の使用の有無	☒ 使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 ☐ 不使用
使用した生物由来原材料	☐ 人由来細胞・組織， ☐ 人由来成分（血液，尿，その他）， ☒ 動物由来細胞・組織， ☐ 動物由来成分（血液，その他） 原材料名；チャイニーズ・ハムスター卵巢細胞（CHO 細胞） XXXXXXXXXX 株
生物由来原料の使用目的	☒ 宿主細胞， ☐ 培地添加物， ☐ その他の製造原材料， ☐ 製剤添加物， ☐ その他（ ）
原材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式2参照
当該生物由来原材料不活化処理等の内容：	別紙様式2参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式2参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し，処理条件を具体的に記載）	別紙様式2参照

別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称	チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞（CHO 細胞） 株
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分， ☐ 人細胞組織， ☐ 人尿由来成分， ☐ 人由来成分（血液，細胞組織又は尿を除くもの）， ☐ 反芻動物由来成分， ☒ 動物細胞組織， ☐ 動物由来成分， ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分， ☒ 宿主細胞， ☐ 培地添加物， ☐ その他の製造原料又は材料（ ）， ☐ 製剤添加物， ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	MCB 及び WCB の宿主細胞である CHO 細胞 株は， MCB 及び WCB について，純度試験を実施し問題がないことを確認している（別表1参照）。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	該当なし
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し，条件を具体的に記載）	別添1参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添2参照

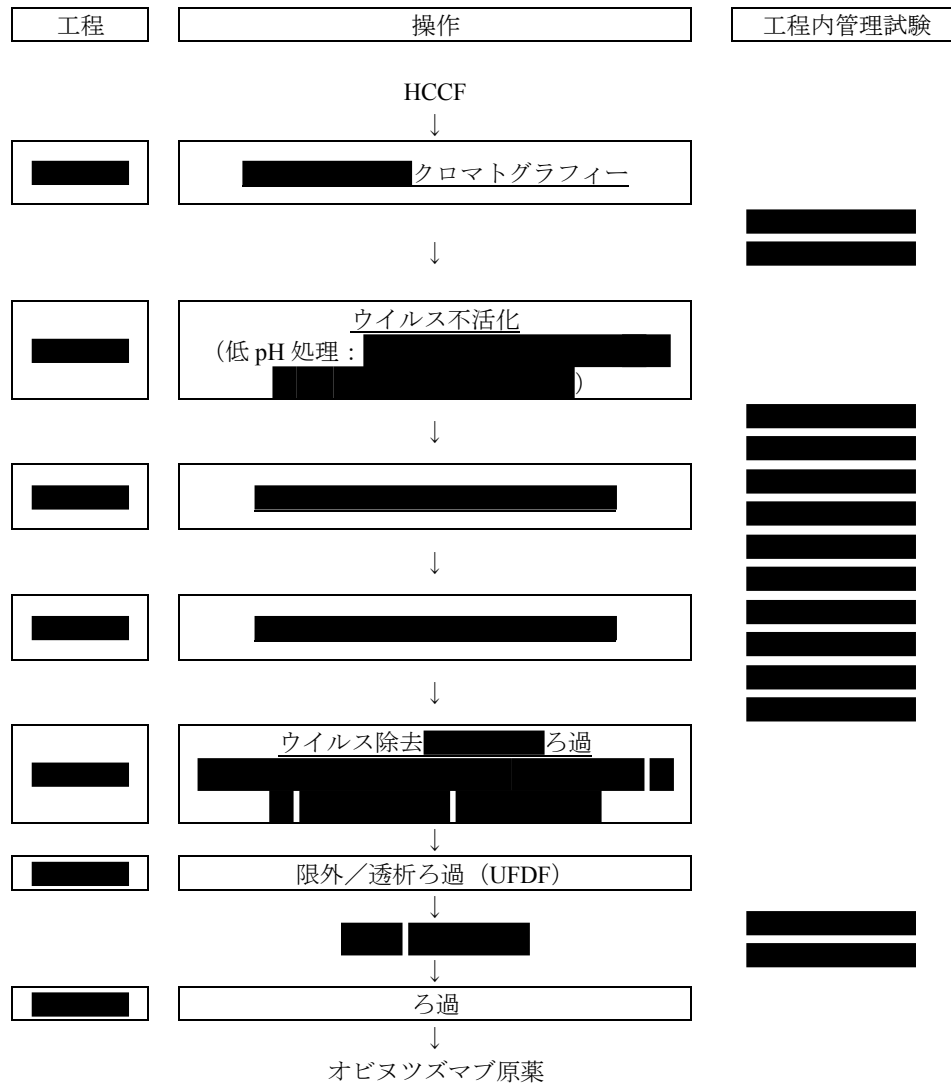
試験項目	MCB	WCB
非ウイルス試験		
無菌試験	検出せず	検出せず
マイコプラズマ否定試験 (培養法)	検出せず	検出せず
マイコプラズマ否定試験 (DNA 染色法)	検出せず	検出せず
ウイルス試験		
外来性ウイルス試験 (<i>in vitro</i>)	検出せず	—
試験 (<i>in vitro</i>)	検出せず	—
ウイルス試験 (<i>in vivo</i>)	検出せず	—
ハムスター抗体産生試験 (HAP)	検出せず	—
抗体産生試験 ()	検出せず	—
試験 (<i>in vitro</i>)	検出せず	—
試験 (<i>in vitro</i>)	検出せず	—
レトロウイルス試験		
電子顕微鏡観察 (TEM)	A 型及び C 型レトロウイルス様粒子以外検出せず	—
逆転写酵素活性	検出せず	—
	検出せず	—
レトロウイルス感染性試験	検出せず	—

別添1



MMV : Murine minute virus (マウス微小ウイルス)

製造工程の概要（フローチャート）：精製



下線：ウイルス不活化及び除去に寄与する工程

別添2

ウイルスクリアランス試験結果の概要

(1) ウイルスクリアランス試験による工程評価

オビヌツズマブ精製工程において、ウイルスの不活化及び除去について以下の工程のウイルススクリアランス試験を実施した。

クロマトグラフィー（ウイルス除去）

ウイルス不活化（低 pH 処理）（ウイルス不活化）

（ウイルス除去）

（ウイルス除去）

ウイルス除去ろ過（ウイルス除去）

表 1 に示すように、オビヌツズマブの精製工程の複数のステップで X-MuLV、MMV 及び SV40 の高い不活化及び除去能が確認された。各単位操作の試験において得られたクリアランス指数から精製工程全体の総クリアランス指数を算出した。その結果、X-MuLV では $\geq 10^{15.11}$ の総クリアランス指数が得られ、また、MMV では、クロマトグラフィー及びウイルス除去ろ過にて $\geq 10^{6.86}$ 、また、SV40 では、クロマトグラフィー、及びウイルス除去ろ過にて $\geq 10^{8.92}$ の総クリアランス指数が得られた。なお、精製工程全体のクリアランス能を評価するために実施した工程では、効率的な除去能を有することが確認されたが、精製工程全体のクリアランス能は、これらのクリアランス指数を含めなくとも、十分なクリアランス能を確保できることから、総クリアランス指数には含めなかった。

(2) レトロウイルスによるリスク評価

オビヌツズマブ原薬においてハーベスト前細胞培養液（PHCCF）にて確認されたレトロウイルス様粒子数を用いて、ガザイバ点滴静注投与当たりに混入するリスクをオビヌツズマブ精製工程における X-MuLV の総クリアランス指数にて評価した。

実生産スケール製造における PHCCF の総量、L からのオビヌツズマブ収量は少なくとも g である。患者への1投与あたりの最大投与量は mg であり、申請ロットの PHCCF における最大レトロウイルス様粒子数 粒子/mL をワーストケースとして、1投与あたりのレトロウイルス様粒子数を算出すると 粒子となる。レトロウイルスのモデルウイルスである X-MuLV のワーストケース総クリアランス指数（表 1） $\geq 15.11 \log_{10}$ (1.29×10^{15}) を用いて1投与量当たりのレトロウイルス様粒子数を算出した結果、 $\leq$ となり、回投与につき、約1粒子の割合でレトロウイルス様粒子を含有する可能性があることを示しており、オビヌツズマブ精製工程はレトロウイルス様粒子の除去能を十分有していることが確認された。

表 1 オビヌツズマブ精製工程のウイルスクリアランス

工程	モデルウイルス		
	X-MuLV	MMV	SV40
クロマトグラフィー			
低 pH 処理		—	—
ウイルス除去ろ過			
総クリアランス指数	$\geq 10^{15.11}$	$\geq 10^{6.86}$	$\geq 10^{8.92}$

モデルウイルス： X-MuLV（Xenotropic Murine Leukemia Virus），MMV（Murine Minute Virus），SV40（Simian Virus Type 40）

—：該当なし

ガザイバ点滴静注1000 mg
（オビヌツズマブ（遺伝子組換え）
〔CD20陽性のB細胞性濾胞性リンパ腫〕

第1部 （モジュール1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

中外製薬株式会社

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（オビヌツズマブ，ロシュ）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.1 一般情報					
3.2.S.1.1	Roche	名称	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	Roche	構造	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	Roche	一般特性	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造					
3.2.S.2.1	Roche	製造業者	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	Roche	製造方法及びプロセス・コントロール	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	Roche	原材料の管理	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	Roche	重要工程及び重要中間体の管理	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	Roche	プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	Roche	製造工程の開発の経緯	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性					
3.2.S.3.1	Roche	構造その他の特性の解明	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	Roche	不純物	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（オビヌツズマブ，ロシュ）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.4 原薬の管理					
3.2.S.4.1	Roche	規格及び試験方法	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Roche	試験方法（分析方法）	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	Roche	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	Roche	ロット分析	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	Roche	規格及び試験方法の妥当性	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質					
3.2.S.5	Roche	標準品又は標準物質	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系					
3.2.S.6	Roche	容器及び施栓系	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性					
3.2.S.7.1	Roche	安定性のまとめ及び結論	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	Roche	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	Roche	安定性データ	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ガザイバ点滴静注1000 mg）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.1 製剤及び処方					
3.2.P.1	Roche	製剤及び処方	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯					
3.2.P.2	Roche	製剤開発の経緯	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造					
3.2.P.3.1	Roche／中外	製造者	海外／国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	Roche	製造処方	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	Roche／中外	製造工程及びプロセス・コントロール	海外／国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Roche	重要工程及び重要中間体の管理	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	Roche	プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理					
3.2.P.4.1	Roche	規格及び試験方法	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	Roche	試験方法（分析方法）	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	Roche	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	Roche	規格及び試験方法の妥当性	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ガザイバ点滴静注1000 mg）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.4.5	Roche	ヒト又は動物起源の添加剤	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	中外	新規添加剤	国内	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理					
3.2.P.5.1	Roche	規格及び試験方法	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	Roche	試験方法（分析方法）	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	Roche	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Roche	ロット分析	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Roche	不純物の特性	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	Roche	規格及び試験方法の妥当性	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質					
3.2.P.6	Roche	標準品又は標準物質	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系					
3.2.P.7	Roche	容器及び施栓系	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性					
3.2.P.8.1	Roche	安定性のまとめ及び結論	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ガザイバ点滴静注1000 mg）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.8.2	Roche	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	Roche	安定性データ	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.A その他

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.A.1	Roche	製造施設及び設備（ガザイバ点滴静注1000 mg，ロシュ）	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	Roche	外来性感染性物質の安全性評価（ガザイバ点滴静注1000 mg，ロシュ）	海外	社内資料	評価
3.2.A.3	中外	添加剤	国内	社内資料	評価

3.2.R 各極の要求資料

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.R	該当資料なし	—	—	—	—

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
該当資料 なし	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	■■■■■	Humanization of RO5072759 (GA101) and Elbow-Hinge Mutation	■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	■■■■■■■■■■	FcγRIIIa Receptor Binding Affinity of RO5072759 (GA101) in Comparison to Rituximab	■■■年■月～ ■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	■■■■■	Enhanced Binding Affinity of GA101 (Obinutuzumab) for FcγRIIIb	■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	■■■■■■■■■■	Half Binding Capacity of Non-Hodgkin's Lymphoma Cells for RO5072759 (GA101) Compared to Rituximab	■■■年■月～ ■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-5	■■■■■	Redistribution of CD20 to Lipid Rafts upon Binding of RO5072759 (GA101) in Comparison to Rituximab	■■■年■月～ ■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-6	■■■■■■■■■■	Evaluation of the CDC (Complement Dependent Cytotoxicity) Properties of RO5072759 (GA101) in Comparison to Rituximab	■■■年■月～ ■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-7	■■■■■	Homotypic Aggregation Mediated by RO5072759 (GA101) in Comparison to Rituximab	■■■年■月～ ■■■年■月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1-8		Induction of Phosphatidylserine Exposure and Homotypic Aggregation of RO5072759 (GA101) in Comparison to Rituximab	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-9		Phosphatidylserine Exposure and Cell Death Induction of RO5072759 (GA101) in Comparison to Rituximab	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-10		Superior <i>In Vitro</i> and <i>In Vivo</i> Activity of the Novel Type II, Glycoengineered Anti-CD20 Antibody Obinutuzumab (GA101) Compared with Rituximab and Ofatumumab	年 月～ 年 月	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-11		CD20 Binding and Competition for Binding on Human NHL Cell Lines of RO5072759 (GA101) in Comparison to Rituximab	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-12		Evaluation of the Affinity of RO5072759 (GA101) in Comparison to Rituximab	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-13		RO5072759 (GA101) and Rituximab Compete for Binding to CD20	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-14		Evaluation of the Binding Properties of RO5072759 (GA101) towards the Isolated Extracellular Loop of CD20 in Comparison to Rituximab	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1-15		Preclinical Study Report on the Crystal Structure of RO5072759 (GA101)	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-16		Preclinical Study Report on Epitope Characterization of RO5072759 (GA101) and Other CD20 Antibodies	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-17		Evaluation of the Inhibition of Cell Proliferation by RO5072759 (GA101) in Comparison to Rituximab	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-18		Differential Induction of HA and Cell Death by Anti-CD20 Antibodies Analyzed by Confocal Laser Scanning Microscopy	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-19		Phosphatidylserine Exposure and Cell Death Induction of RO5072759 (GA101) in Comparison to Rituximab in Leukemic Patient Samples	年 月～ 年 月	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-20		Evaluation of the Binding Properties of RO5072759 (GA101) towards FcγRIIb in Comparison to Rituximab	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-21		Glycoengineering of GA101 (Obinutuzumab) does not Affect FcRn Binding	年 月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1-22		ADCC (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity) Activity of RO5072759 (GA101) in Comparison to Rituximab	年 月～ 年 月	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-23		CD16 Down-Regulation after GA101 (RO5072759)-Mediated ADCC	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-24		Evaluation of Cell Killing Activity of Purified Human NK Cells on Lymphoma Cells in the Presence of CD20 Antibodies (RO5072759; GA101) and Derivatives	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-25		GA101 (RO5072759) Induces NK-Cell Activation and Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity More Effectively than Rituximab when Complement is Present	年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-26		The Glycoengineered Therapeutic Monoclonal Antibody GA101 (RO5072759) Triggers Superior Macrophage-Mediated Phagocytosis and Cytotoxicity	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-27		Anti-CD20 Mediated Killing of CD20 Positive Tumor Cells by Differentiated Peritoneal Monocytes - RO5072759 (GA101) in Comparison to Rituximab	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1-28	■	Study in Whole Blood Assays of the Role of PMN in the Therapeutic Activity of Rituximab and GA101 (Obinutuzumab)	■年■月～ ■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-29	■	Autologous B Cell Depletion in Fresh Whole Blood and Fate of B Cells by RO5072759 (GA101) in Comparison to Rituximab	■年■月～ ■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-30	■	The Novel Type II CD20 Antibody RO5072759 (GA101) Mediates Superior B Cell Depletion in Whole Blood from Healthy Volunteers and B-CLL Patients	■年■月～ ■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-31	■	Effects of Blood Anticoagulants on GA101 (RO5072759)-, Ofatumumab- and Rituximab-Mediated B-Cell Depletion	■年■月～ ■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-32	■	Comparison of Fc Variants of Type I and Type II CD20 Antibodies in Functional <i>in vitro</i> Assays	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-33	■	Cynomolgus Monkey (<i>M. Fascicularis</i>) as Suitable Species for Toxicological Assessment of the CD20 Antibody RO5072759 (GA101)	■年■月	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1-34	■■■■■	B Cell Depletion Mediated by RO5072759 (GA101) in Human CD20 Transgenic Mice	■■■■年■■月～ ■■■■年■■月	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-35	■■■■■	RO5072759 (GA101) Mediates Superior B Cell Depletion including the Ability to Deplete Marginal Zone B Cell Subsets and Translating into Superior Suppression of De Novo Antibody Responses, but Leaving Protective Humoral Memory Responses Intact	■■■■年■■月～ ■■■■年■■月	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-36	■■■■■	Comparison of B Cell Depletion Mediated by RO5072759 (GA101) and Rituximab in Cynomolgus Monkey	■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 (Revised ■■■■年■■月)	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-37	■■■■■	Exposure Assessment in the Study GA101_1 "Comparison of B Cell Depletion Mediated by RO5072759 and Rituximab (RO0452294, MabThera®) in Cynomolgus Monkeys RDR No.1030198" – Amended Version	■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 (Amended ■■■■年■■月)	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-38	■■■■■	Evaluation of Wildtype and Afucosylated-Variant RO5072759 (GA101) Compared to Rituximab Cynomolgus Monkey: B Cell Depletion Efficacy and Durability	■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 (Revised ■■■■年■■月)	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1-39		Exposure Assessment in the Study GA101_02 "Evaluation of Wild Type and Afucosylated-Variant RO5072759 (GA101) Compared to Rituximab (RO0452294, MabThera®) in Cynomolgus monkeys: B Cell Depletion Efficacy and Durability, RDR No1030199" – Amended Version	年 月～ 年 月 (Amended 年 月)	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-40		Comparison of Antitumor Activity of Anti-CD20 Antibody RO5072759 (GA101) and Rituximab in SUDHL-4 DLBCL SCID Beige Mouse Xenograft	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-41		Antitumor Activity of RO5072759 (GA101) Compared to Rituximab and Ofatumumab against SUDHL-4 Lymphoma Xenografts in Female SCID Beige Mice	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-42		Evaluation of the Contribution of Cell Mediated Anti Tumor Activity to the Therapeutic Properties of R5072759 (GA101), GA101-WT and Rituximab in a S.C. DLCL SUDHL-4 Model	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-43		Evaluation of Antitumor Activity of RO5072759 (GA101) Compared to Rituximab, GA101 WT and a Fc-mutated GA101, GA101 N297D, in a SUDHL-4 Xenograft Model in SCID Beige Mice	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1-44		Antitumor Activity of Second Line Treatment with RO5072759 (GA101) Following First Line Rituximab Therapy against SU-DHL-4 DLBC Lymphoma Xenografts in Female SCID Beige Mice	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-45		Evaluation of the Antitumor Activity of RO5072759 (GA101) and Rituximab (MabThera) in the Human Z138 NHL (MCL) S.C. Xenograft Model in SCID Beige Mice	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-46		Dose Related Anti-Tumor Activity of RO5072759 (GA101) and Rituximab (MabThera) in the Human Z138 NHL (MCL) S.C. Xenograft Model in SCID Beige Mice	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-47		Antitumor Activity of RO5072759 (GA101) after Single Administration at Different Doses against Advanced S.C. Z138 MCL Xenografts in SCID Beige Mice (168 hrs)	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-48		Evaluation of the Therapeutic Properties of RO5072759 (GA101) in Comparison to Rituximab	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1-49		Evaluation of the Therapeutic Properties of RO5072759 (GA101) in Comparison to Rituximab	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-50		Evaluation of Antitumor Activity of RO5072759 (GA101) Compared to Ofatumumab and Rituximab in a Z138 Xenograft I.V. Model in SCID CD16tg Mice	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-51		Anti-Tumor Activity of RO5072759 (GA101), Compared to Rituximab against the Human RL Follicular NHL S.C. Xenograft Model in SCID Mice	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-52		Anti-Tumor Activity of RO5072759 (GA101), Compared to Rituximab or Ofatumumab with or without Normal Human Leukocytes against the Human RL NHL S.C. Xenograft Model, Sensitive or Resistant to Rituximab in SCID Mice	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-53		Evaluation of the Anti-Tumor Activity of RO5072759 (GA101) and Rituximab (MabThera) against Raji NHL Cells after I.V. Transplantation into Female SCID Beige Mice (Survival Model)	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1-54		Evaluation of the Antitumor Activity of Rituximab (MabThera) and RO5072759 (GA101) in the Human Raji NHL Advanced Xenograft S.C. Model in SCID Beige Mice	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3-1 (4.2.3.2-2 と同じ)		RO5072759 13-Week Intravenous Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 37-Week Recovery Phase	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-2 (4.2.3.2-3 と同じ)		6-Month Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study with RO5072759 in Cynomolgus Monkeys with a 37-Week Recovery Period	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
4.2.1.4-1	■	Preclinical Study Report RO5072759 (GA101): NK Cell Activity after Pre-Treatment with Prednisolone	■年■月～ ■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.4-2	■	Chlorambucil does not Impact ADCC Mediated by GA101 (RO5072759) and Rituximab	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.4-3	■	Investigation of the Effects of PI3K Inhibitors on GA101 (RO5072759)-Mediated B Cell Depletion	■年■月～ ■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.4-4	■	Investigation of Additive/Synergistic Cell Death Induction of GA101 Antibody (RO5072759) and the Bcl-2 Inhibitors ABT-737 and ABT-263	■年■月～ ■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.4-5	■	Antitumor Activity of RO5072759 (GA101) or Rituximab in Combination with Cyclophosphamide/Vincristine against WSU-DLCL2 Lymphoma Xenografts in Female SCID Beige Mice	■年■月～ ■年■月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.4-6		Anti-Tumor Activity of RO5072759 (GA101) or Rituximab Combined to Cyclophosphamide against the Human RL NHL S.C. Xenograft Model in Female SCID Mice	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.4-7		Antitumor Activity of RO5072759 (GA101) or Rituximab in Combination with Doxorubicin against RL-NHL Xenografts in Female SCID Beige Mice	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.4-8		Evaluation of Antitumor Activity of CD20 Antibody RO5072759 (GA101) and Bendamustine (Ribomustin®) and their Combination against Z138-NHL Xenografts after S.C. Transplantation in Female SCID Beige Mice	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.4-9		Antitumor Activity of RO5072759 (GA101) or Rituximab in Combination with Fludarabine (Fludarabinmedac®) against Subcutaneously Implanted Z138 Xenografts in Female SCID Beige Mice	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.1.4-10		Antitumor Activity of RO5072759 (GA101) or Rituximab in Combination with Chlorambucil (Leukeran®) against Subcutaneously Implanted Z138 Xenografts in Female SCID Beige Mice	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	■	RO5072759: Determination of RO5072759 in Cynomolgus Monkey Serum by Enzyme-linked Immunosorbant Assay (ELISA)	■年■月～ ■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	■	RO5072759: Validation of an Analytical Method for the Quantification of RO5072759 in Cynomolgus Monkey Serum by Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	■年■月～ ■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	■	RO5072759: Semi-quantitative Determination of Antibodies Directed to RO5072759 in Cynomolgus Monkey Serum by Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	■年■月～ ■年■月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-1		RO5072759 (anti-CD20 Human Antibody): Pharmacokinetics following Single Intravenous Administration of 1 or 10 mg/kg RO5072759 to Mice (Study No. ■-1377)	■年■月～ ■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2		RO5072759 (anti-CD20 Human Antibody): Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Intravenous Administration of 1 or 10 mg/kg RO5072759 to Cynomolgus Monkeys (Study No. ■-0630) (Amended)	■年■月～ ■年■月 (Amended ■年 ■月)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-3		RO5072759 (anti-CD20 Human Antibody): Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Subcutaneous Administration of 20 mg/Animal RO5072759 to Cynomolgus Monkeys (Study No. ■-3896) (Amended)	■年■月～ ■年■月 (Amended ■年 ■月)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-4 (4.2.3.2-2と 同じ)		RO5072759 13-Week Intravenous Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 37-Week Recovery Phase	■年■月～ ■年■月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.2-5 (4.2.3.2-3と 同じ)	■	6-Month Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study with RO5072759 in Cynomolgus Monkeys with a 37-Week Recovery Period	■年■月～ ■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-6 (4.2.3.2-4と 同じ)	■	RO5072759 4-Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a Recovery Phase	■年■月～ ■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3 分布						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.4 代謝						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.5 排泄						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
4.2.2.7-1 (4.2.3.5.3-1 と同じ)		RO5072759 (huMAb anti-CD20) An Intravenous Administration Study for Effects on Embryo-Fetal and Pre- and Postnatal Development in Cynomolgus Monkeys (enhanced design)	 年  月～  年  月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	■■■■■	RO5072759 Preliminary Toxicity Study by Intravenous (Bolus) Administration to Cynomolgus Monkeys	■■■■年■月～ ■■■■年■月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-2	■■■■■	RO5072759 13-Week Intravenous Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 37-Week Recovery Phase	■■■■年■月～ ■■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	■■■■■	6-Month Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study with RO5072759 in Cynomolgus Monkeys with a 37-Week Recovery Period	■■■■年■月～ ■■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-4	■■■■■	RO5072759 4-Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a Recovery Phase	■■■■年■月～ ■■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.4 がん原性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.3 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						
4.2.3.5.3-1		RO5072759 (huMAb anti-CD20) An Intravenous Administration Study for Effects on Embryo-Fetal and Pre- and Postnatal Development in Cynomolgus Monkeys (enhanced design)	 年  月～  年  月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6 局所刺激性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.2 免疫毒性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.4 依存性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.7 その他の試験						
4.2.3.7.7-1		RO5072759: Cross-Reactivity Study of RO5072759-000 (huMAb_CD20) with Normal Human Tissues	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-2		RO5072759: Cross-Reactivity Study of RO5072759-000 (huMAb_CD20) with Normal Cynomolgus Monkey Tissues	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-3		A Tissue Cross-Reactivity Study of RO5072759 in Normal Human and Cynomolgus Monkey Tissues	年 月～ 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-4		Effect of RO5072759 on Cytokine Release and Neutrophil Activation in Human Whole Blood	年 月～ 年 月	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-5		Effect of RO5072759 on Cytokine Release in a 24-Hour Human Whole Blood Assay	年 月～ 年 月	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-6		Obinutuzumab (RO5072759)-, Rituximab- and Ofatumumab-Induced Cytokine Release in Human Whole Blood	年 月～ 年 月	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.7-7		RO5072759-000: <i>In-Vitro</i> Hemolysis and Plasma Precipitation and Turbidity Tests with Human Heparinated Blood and Plasma	年 月	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-1	Poppema S, Visser L.	Preparation and application of monoclonal antibodies: B cell panel and paraffin tissue reactive panel.	Biotest Bull 1987;3:131-9.	2.4-1) 2.6.1-1) 2.6.2-1)
4.3-2	Mössner E, Brünker P, Moser S, Püntener U, Schmidt C, Herter S, et al.	Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity.	Blood 2010;115:4393-402.	2.4-2) 2.6.1-2) 2.6.2-3)
4.3-3	Beers SA, Chan CHT, French RR, Cragg MS, Glennie MJ.	CD20 as a target for therapeutic type I and II monoclonal antibodies.	Semin Hematol 2010;47:107-14.	2.4-3) 2.6.1-4) 2.6.2-6)
4.3-4	Stanfield RL, Zemla A, Wilson IA, Rupp B.	Antibody elbow angles are influenced by their light chain class.	J Mol Biol 2006;357:1566-74.	2.4-4) 2.6.2-2)
4.3-5	Ivanov A, Beers SA, Walshe CA, Honeychurch J, Alduaij W, Cox KL, et al.	Monoclonal antibodies directed to CD20 and HLA-DR can elicit homotypic adhesion followed by lysosome-mediated cell death in human lymphoma and leukemia cells.	J Clin Invest 2009;119:2143-59.	2.4-5) 2.6.1-10) 2.6.2-26)
4.3-6	Alduaij W, Ivanov A, Honeychurch J, Cheadle EJ, Potluri S, Lim SH, et al.	Novel type II anti-CD20 monoclonal antibody (GA101) evokes homotypic adhesion and actin-dependent, lysosome-mediated cell death in B-cell malignancies.	Blood 2011;117:4519-29.	2.4-6) 2.6.1-11) 2.6.2-15)
4.3-7	Honeychurch J, Alduaij W, Azizyan M, Cheadle EJ, Pelicano H, Ivanov A, et al.	Antibody-induced nonapoptotic cell death in human lymphoma and leukemia cells is mediated through a novel reactive oxygen species-dependent pathway.	Blood 2012;119:3523-33.	2.4-7) 2.6.1-12) 2.6.2-27)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-8	Herter S, Herting F, Mundigl O, Waldhauer I, Weinzierl T, Fauti T, et al.	Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab <i>in vitro</i> and in xenograft models.	Mol Cancer Ther 2013;12:2031-42.	2.4-8) 2.6.2-7)
4.3-9	Uchida J, Lee Y, Hasegawa M, Liang Y, Bradney A, Oliver JA, et al.	Mouse CD20 expression and function.	Int Immunol 2004;16:119-29.	2.4-9) 2.6.4-7)
4.3-10	Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK.	Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies.	Drug Discov Today 2006;11:81-8.	2.4-10) 2.6.4-8)
4.3-11	Klein C, Lammens A, Schäfer W, Georges G, Schwaiger M, Mössner E, et al.	Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties.	MAbs 2013;5:22-33.	2.4-11) 2.6.1-6) 2.6.2-13)
4.3-12	Davies B, Morris T.	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Pharm Res 1993;10:1093-5.	2.4-12) 2.6.4-1)
4.3-13	Deng R, Iyer S, Theil FP, Mortensen DL, Fielder PJ, Prabhu S.	Projecting human pharmacokinetics of therapeutic antibodies from nonclinical data: what have we learned?	MAbs 2011;3:61-6.	2.4-13) 2.6.4-3)
4.3-14	Deng R, Jin F, Prabhu S, Iyer S.	Monoclonal antibodies: what are the pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drug development?	Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012;8:141-60.	2.4-14) 2.6.4-4)
4.3-15	Dirks NL, Meibohm B.	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Clin Pharmacokinet 2010;49:633-59.	2.4-15) 2.6.4-5)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-16	Warren HS.	Target-induced natural killer cell loss as a measure of NK cell responses.	J Immunol Methods 2011;370:86-92.	2.4-16) 2.6.6-6)
4.3-17	扶桑薬品工業株式会社	必須アミノ酸製剤 ハイ・プレアミン注-10%：添付文書.	2011年9月改訂（第9版）	2.4-17)
4.3-18	Bär A.	Trehalose produced by a novel enzymatic process.	UK Advisory Committee on Novel Foods and Processes, 2000.	2.4-18)
4.3-19	Richards AB, Krakowka S, Dexter LB, Schmid H, Wolterbeek APM, Waalkens-Berendsen DH, et al.	Trehalose: a review of properties, history of use and human tolerance, and results of multiple safety studies.	Food Chem Toxicol 2002; 40: 871-98.	2.4-19)
4.3-20	Dickrel L.	2-week intravenous toxicity study with trehalose in mice.	Genentech Study No. 96- 014-1450, Corning Hazleton Inc., Report CHW 6281-366, 1996.	2.4-20)
4.3-21	Kern DJ, James BR, Blackwell S, Gassner C, Klein C, Weiner GJ.	GA101 induces NK-cell activation and antibody-dependent cellular cytotoxicity more effectively than rituximab when complement is present.	Leuk Lymphoma 2013;54:2500-5.	2.4-21)
4.3-22	Alduaij W, Illidge TM.	The future of anti-CD20 monoclonal antibodies: are we making progress?	Blood 2011;117:2993-3001.	2.6.1-3) 2.6.2-5)
4.3-23	Glennie MJ, French RR, Cragg MS, Taylor RP.	Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies.	Mol Immunol 2007;44:3823-37.	2.6.1-5)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-24	Chan HTC, Hughes D, French RR, Tutt AL, Walshe CA, Teeling JL, et al.	CD20-induced lymphoma cell death is independent of both caspases and its redistribution into triton X-100 insoluble membrane rafts.	Cancer Res 2003;63:5480-9.	2.6.1-7) 2.6.2-14)
4.3-25	Cragg MS, Morgan SM, Chan HTC, Morgan BP, Filatov AV, Johnson PWM, et al.	Complement-mediated lysis by anti-CD20 mAb correlates with segregation into lipid rafts.	Blood 2003;101:1045-52.	2.6.1-8)
4.3-26	Niederfellner G, Lammens A, Mundigl O, Georges GJ, Schaefer W, Schwaiger M, et al.	Epitope characterization and crystal structure of GA101 provide insights into the molecular basis for type I/II distinction of CD20 antibodies.	Blood 2011;118:358-67.	2.6.1-9) 2.6.2-12)
4.3-27	Beers SA, French RR, Chan HTC, Lim SH, Jarrett TC, Vidal RM, et al.	Antigenic modulation limits the efficacy of anti-CD20 antibodies: implications for antibody selection.	Blood 2010;115:5191-201.	2.6.1-13) 2.6.2-8)
4.3-28	Lim SH, Vaughan AT, Ashton-Key M, Williams EL, Dixon SV, Chan HTC, et al.	Fc gamma receptor IIb on target B cells promotes rituximab internalization and reduces clinical efficacy.	Blood 2011;118:2530-40.	2.6.1-14) 2.6.2-9)
4.3-29	Vaughan AT, Cragg MS, Beers SA.	Antibody modulation: Limiting the efficacy of therapeutic antibodies.	Pharmacol Res 2015;99:269-75.	2.6.1-15)
4.3-30	Vaughan AT, Iriyama C, Beers SA, Chan CHT, Lim SH, Williams EL, et al.	Inhibitory FcγRIIb (CD32b) becomes activated by therapeutic mAb in both cis and trans and drives internalization according to antibody specificity.	Blood 2014;123:669-77.	2.6.1-16)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-31	Ferrara C, Brünker P, Suter T, Moser S, Püntener U, Umaña P.	Modulation of therapeutic antibody effector functions by glycosylation engineering: Influence of Golgi enzyme localization domain and co-expression of heterologous β 1,4-N-acetylglucosaminyltransferase III and Golgi α -mannosidase II.	Biotechnol Bioeng 2006;93:851-61.	2.6.1-17)
4.3-32	Ferrara C, Stuart F, Sondermann P, Brünker P, Umaña P.	The carbohydrate at Fc γ RIIIa Asn-162. An element required for high affinity binding to non-fucosylated IgG glycoforms.	J Biol Chem 2006;281:5032-6.	2.6.1-18) 2.6.2-4)
4.3-33	Ferrara C, Grau S, Jäger C, Sondermann P, Brünker P, Waldhauer I, et al.	Unique carbohydrate-carbohydrate interactions are required for high affinity binding between Fc γ RIII and antibodies lacking core fucose.	Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:12669-74.	2.6.1-19)
4.3-34	Sondermann P, Huber R, Oosthuizen V, Jacob U.	The 3.2-Å crystal structure of the human IgG1 Fc fragment-Fc γ RIII complex.	Nature 2000;406:267-73.	2.6.1-20)
4.3-35	Binder M, Otto F, Mertelsmann R, Veelken H, Trepel M.	The epitope recognized by rituximab.	Blood 2006;108:1975-8.	2.6.2-10)
4.3-36	Du J, Wang H, Zhong C, Peng B, Zhang M, Li B, et al.	Structural basis for recognition of CD20 by therapeutic antibody rituximab.	J Biol Chem 2007;282:15073-80.	2.6.2-11)
4.3-37	Rivas-Fuentes S, García-García E, Nieto-Castañeda G, Rosales C.	Fc γ receptors exhibit different phagocytosis potential in human neutrophils.	Cell Immunol 2010;263:114-21.	2.6.2-16)
4.3-38	Nagarajan S, Anderson M, Ahmed SN, Sell KW, Selvaraj P.	Purification and optimization of functional reconstitution on the surface of leukemic cell lines of GPI-anchored Fc γ receptor III.	J Immunol Methods 1995;184:241-51.	2.6.2-17)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-39	Bruhns P, Iannascoli B, England P, Mancardi DA, Fernandez N, Jorieux S, et al.	Specificity and affinity of human Fcγ receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses.	Blood 2009;113:3716-25.	2.6.2-18)
4.3-40	Wang SY, Racila E, Taylor RP, Weiner GJ.	NK-cell activation and antibody-dependent cellular cytotoxicity induced by rituximab-coated target cells is inhibited by the C3b component of complement.	Blood 2008;111:1456-63.	2.6.2-19)
4.3-41	Wang SY, Veeramani S, Racila E, Cagley J, Fritzinger DC, Vogel CW, et al.	Depletion of the C3 component of complement enhances the ability of rituximab-coated target cells to activate human NK cells and improves the efficacy of monoclonal antibody therapy in an <i>in vivo</i> model.	Blood 2009;114:5322-30.	2.6.2-20)
4.3-42	García-García E, Nieto-Castañeda G, Ruiz-Saldaña M, Mora N, Rosales C.	FcγRIIA and FcγRIIIB mediate nuclear factor activation through separate signaling pathways in human neutrophils.	J Immunol 2009;182:4547-56.	2.6.2-21)
4.3-43	Golay J, Da Roit F, Bologna L, Ferrara C, Leusen JH, Rambaldi A, et al.	Glycoengineered CD20 antibody obinutuzumab activates neutrophils and mediates phagocytosis through CD16B more efficiently than rituximab.	Blood 2013;122:3482-91.	2.6.2-22)
4.3-44	Patz M, Isaeva P, Forcob N, Müller B, Frenzel LP, Wendtner CM, et al.	Comparison of the <i>in vitro</i> effects of the anti-CD20 antibodies rituximab and GA101 on chronic lymphocytic leukaemia cells.	Br J Haematol 2011;152:295-306.	2.6.2-23)
4.3-45	Jak M, van Bochove GGW, Reits EA, Kallemeijn WW, Tromp JM, Umana P, et al	CD40 stimulation sensitizes CLL cells to lysosomal cell death induction by type II anti-CD20 mAb GA101.	Blood 2011;118:5178-88.	2.6.2-24)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-46	Herting F, Friess T, Bader S, Muth G, Hölzlzimmer G, Rieder N, et al.	Enhanced anti-tumor activity of the glycoengineered type II CD20 antibody obinutuzumab (GA101) in combination with chemotherapy in xenograft models of human lymphoma.	Leuk Lymphoma 2014;55:2151-60.	2.6.2-25)
4.3-47	Stubenrauch K, Wessels U, Essig U, Vogel R, Schleyen J.	Evaluation of a generic immunoassay with drug tolerance to detect immune complexes in serum samples from cynomolgus monkeys after administration of human antibodies.	J Pharm Biomed Anal 2010;52:249-54.	2.6.4-2)
4.3-48	Pentsuk N, van der Laan JW.	An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies.	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009;86:328-44.	2.6.4-6)
4.3-49	Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ.	The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy.	Curr Dir Autoimmun 2005;8:140-74.	2.6.6-1)
4.3-50	Jarvis P, Srivastav S, Vogelwedde E, Stewart J, Mitchard T, Weinbauer GF.	The cynomolgus monkey as a model for developmental toxicity studies: variability of pregnancy losses, statistical power estimates, and group size considerations.	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2010;89:175-87.	2.6.6-2)
4.3-51	Weinbauer GF, Jarvis P, Srivastav S, Mitchard T, Vogelwedde E, Stewart J.	Objective group size determination for developmental toxicity studies in a nonhuman primate model (<i>Macaca fascicularis</i>).	In: Weinbauer GF, Vogel F(eds.): Future trends in primate toxicology and biotechnology. Waxmann Münster; 2010. p. 81-93.	2.6.6-3)
4.3-52	Weinbauer GF, Fuchs A, Niehaus M, Luetjens CM.	The enhanced pre- and postnatal study for nonhuman primates: update and perspectives.	Birth Defects Res C Embryo Today 2011;93:324-33.	2.6.6-4)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-53	Leach MW, Halpern WG, Johnson CW, Rojko JL, MacLachlan TK, Chan CM, et al.	Use of tissue cross-reactivity studies in the development of antibody-based biopharmaceuticals: history, experience, methodology, and future directions.	Toxicol Pathol 2010; 38:1138-66.	2.6.6-5)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	████████	RO5072759: Quantification of RO5072759 in human serum by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-2	████████	RO5072759: Semi-quantitative determination of antibodies directed to RO5072759 in human serum by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-3	██████	RO5072759 (huMab CD20, GA101): Analytical Determination of RO5072759 in Human Serum Using ELISA at Different Laboratories - A Cross-Validation Study	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-4	████████ ██████ ██	Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Detection of Antibodies to RO5072759 in Human Serum (PPD)	—	海外	社内資料	評価	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.1.4-5	██████████	Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Quantification of RO5072759 in Human Serum	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	██████████	RO5072759のCD20陽性B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした第I 相臨床試験	████年██月██日～ ████年██月██日	国内	社内資料	評価	—
5.3.3.2-2	██████████	CD20陽性非ホジキンリンパ腫を対象としたオビヌツズマブ（RO5072759）の投与時間短縮を検討する第II 相臨床試験	████年██月██日～ ████年██月██日	国内	社内資料	評価	—
5.3.3.2-3	██████████	薬物動態解析報告書（未治療のCD20陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象としたGA101（RO5072759）+ CHOP併用群（G-CHOP）とリツキシマブ+ CHOP併用群（R-CHOP）の有効性を比較する第III相多施設共同非盲検ランダム化試験）	—	国内	社内資料	参考	—

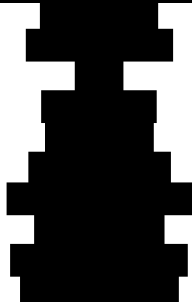
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.3.2-4	■■■■■	薬物動態解析報告書（GALLIUMのPK 報告書 （オビヌツズマブの初回申請CTD用の図表作成 のための薬物動態解析報告書））	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	■■■■■	POPULATION PHARMACOKINETIC AND PHARMACOKINETICPHARMACODYNAMIC ANALYSIS REPORT(Population PK Analysis, Graphical Analysis of Exposure-Safety and Exposure-Efficacy Relationships, and Exposure- Response Analysis of Progression-Free Survival for Obinutuzumab in Patients with Follicular Lymphoma or Marginal Zone Lymphoma (Study BO21223/GALLIUM))	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.3.5-2	■■■■■	国内PPK report（オビヌツズマブの初回申請 CTD用の図作成のための薬物動態解析報告書）	—	国内	社内資料	評価	—

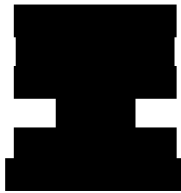
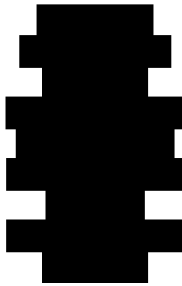
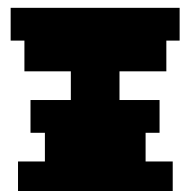
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1		BO21223 – A Multicenter, Phase III, Open-Label, Randomized Study in Previously Untreated Patients with Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma Evaluating the Benefit of GA101 (RO5072759) plus Chemotherapy Compared with Rituximab plus Chemotherapy Followed by GA101 or Rituximab Maintenance Therapy in Responders.		海外及び国内	社内資料	評価	—
5.3.5.1-2		統計解析報告書（未治療の進行期低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象としたGA101（RO5072759）＋化学療法併用後の奏効例に対してGA101維持療法を施行する群とリツキシマブ＋化学療法併用後の奏効例に対してリツキシマブ維持療法を施行する群の有用性を評価する第III相多施設共同非盲検ランダム化試験）	—	海外及び国内	社内資料	評価	—

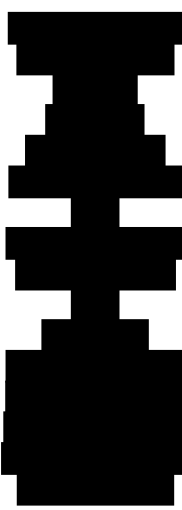
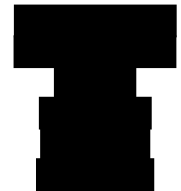
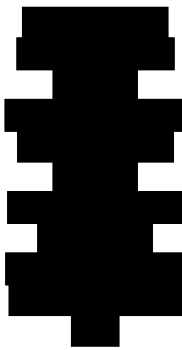
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.5.1-3		GAO4753g/GO01297 – An open-label, multicenter, randomized, Phase III study to investigate the efficacy and safety of bendamustine compared with bendamustine + RO5072759 (GA101) in patients with rituximab-refractory, indolent non-Hodgkin's lymphoma.		海外	社内資料	評価	—
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1		Clinical Study Report – Protocol No. GAO4915g – A Phase II, Open-Label, Multicenter Study of Efficacy, Safety, and Biomarkers in Patients With Previously Untreated Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With GA101 (RO5072759) in Combination With CHOP Chemotherapy – Report No. 1059739 – December 2014		海外	社内資料	評価	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1		統合統計解析報告書（Obinutuzumab「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係るCTDのフォーマットについて」対応用解析及び統合解析）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.5.3-2		統計解析報告書(Obinutuzumab「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係るCTDのフォーマットについて」対応用解析)	—	国内	社内資料	評価	—

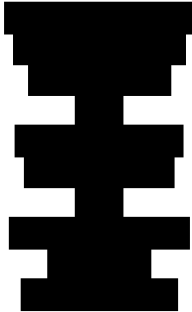
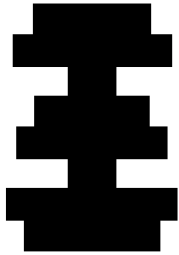
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4-1		An open-label, multicentre, non-randomized, dose-escalating Phase I/II study, with a randomized Phase II part, to investigate the safety and tolerability of RO5072759 given as monotherapy in patients with CD20+ malignant disease.		海外	社内資料	参考	—
5.3.5.4-2		An open-label, multicentre, dose escalating, Phase I / randomized Phase II study to investigate the safety and tolerability of RO5072759 given as monotherapy in patients with CD20+ malignant disease.		海外	社内資料	参考	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.5.4-3		An open-label, multi-centre, randomised, phase Ib study to investigate the safety and efficacy of RO5072759 given in combination with CHOP, FC or bendamustine chemotherapy in patients with CD20+ B-cell follicular non-Hodgkin's lymphoma.		海外	社内資料	参考	—
5.3.5.4-4		Primary Clinical Study Report – BO21005 – A Phase III, Multicenter, Open-Label, Randomized Trial Comparing the Efficacy of GA101 (RO5072759) in Combination with CHOP (G-CHOP) versus Rituximab and CHOP (R-CHOP) in Previously Untreated Patients with CD20-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)/Report No. 1064013. December 2016.		海外及び国内	社内資料	参考	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.5.4-5	■	統計解析報告書(未治療のCD20陽性びまん性大細胞型B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象としたGA101（RO5072759）＋CHOP 併用群（G-CHOP）とリツキシマブ＋CHOP 併用群（R-CHOP）の有効性を比較する第III 相多施設共同非盲検ランダム化試験)	—	海外及び国内	社内資料	参考	—
5.3.5.4-6	■	Final Clinical Study Report – Protocol Number YP25623 - A Multi-Center, Open Label, Single Arm, Multiple Dose Study to Assess the Pharmacokinetics of RO5072759 in Chinese Patients with CD20 + Malignant Disease – Report No 1064630, October 2015.	■	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.4-7	HOFFMANN-LA ROCHE LIMITED CANADA	SUPPORTING DOCUMENT FOR THE CLOSURE OF COMMITMENT 3b (QT/QTc interval)	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.4-8	F. Hoffmann-La Roche Ltd.	BO21223試験CTD解析帳票Appendix	—	海外及び国内	社内資料	評価	—
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	■	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report	■	海外	社内資料	参考	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1 症例一覧表							
5.3.7.1-1	—	症例一覧表（JO21900試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.1-2	—	症例一覧表（JO29737試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.1-3	—	症例一覧表（BO21223試験）	—	海外及び国内	社内資料	評価	—
5.3.7.1-4	—	症例一覧表（GAO4753g試験）	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.1-5	—	症例一覧表（GAO4915g試験）	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.1-6	—	症例一覧表（BO20999試験）	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.7.1-7	—	症例一覧表（BO21003試験）	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.7.1-8	—	症例一覧表（BO21000試験）	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.7.1-9	—	症例一覧表（BO21005試験）	—	海外及び国内	社内資料	参考	—
5.3.7.1-10	—	症例一覧表（YP25623試験）	—	海外	社内資料	参考	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.7.2 有害事象症例一覧表							
5.3.7.2-1	—	有害事象症例一覧表（JO21900試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.2-2	—	有害事象症例一覧表（JO29737試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.2-3	—	有害事象症例一覧表（BO21223試験）	—	海外及び国内	社内資料	評価	—
5.3.7.2-4	—	有害事象症例一覧表（GAO4753g試験）	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.2-5	—	有害事象症例一覧表（GAO4915g試験）	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.2-6	—	有害事象症例一覧表（BO20999試験）	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.7.2-7	—	有害事象症例一覧表（BO21003試験）	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.7.2-8	—	有害事象症例一覧表（BO21000試験）	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.7.2-9	—	有害事象症例一覧表（BO21005試験）	—	海外及び国内	社内資料	参考	—
5.3.7.2-10	—	有害事象症例一覧表（YP25623試験）	—	海外	社内資料	参考	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.7.3 重篤な有害事象症例一覧表							
5.3.7.3-1	—	重篤な有害事象症例一覧表（JO21900試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.3-2	—	重篤な有害事象症例一覧表（JO29737試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.3-3	—	重篤な有害事象症例一覧表（BO21223試験）	—	海外及び国内	社内資料	評価	—
5.3.7.3-4	—	重篤な有害事象症例一覧表（GAO4753g試験）	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.3-5	—	重篤な有害事象症例一覧表（GAO4915g試験）	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.3-6	—	重篤な有害事象症例一覧表（BO20999試験）	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.7.3-7	—	重篤な有害事象症例一覧表（BO21000試験）	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.7.3-8	—	重篤な有害事象症例一覧表（BO21005試験）	—	海外及び国内	社内資料	参考	—
5.3.7.3-9	—	重篤な有害事象症例一覧表（YP25623試験）	—	海外	社内資料	参考	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.7.4 臨床検査値異常変動症例一覧表							
5.3.7.4-1	—	臨床検査値異常変動症例一覧表（JO21900試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.4-2	—	臨床検査値異常変動症例一覧表（JO29737試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.4-3	—	臨床検査値異常変動症例一覧表（BO21223試験）	—	海外及び国内	社内資料	評価	—
5.3.7.4-4	—	臨床検査値異常変動症例一覧表（GAO4915g試験）	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.4-5	—	臨床検査値異常変動症例一覧表（BO20999試験）	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.7.4-6	—	臨床検査値異常変動症例一覧表（BO21003試験）	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.7.4-7	—	臨床検査値異常変動症例一覧表（BO21000試験）	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.7.4-8	—	臨床検査値異常変動症例一覧表（BO21005試験）	—	海外及び国内	社内資料	参考	—
5.3.7.4-9	—	臨床検査値異常変動症例一覧表（YP25623試験）	—	海外	社内資料	参考	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.7.5 臨床検査値変動図							
5.3.7.5-1	—	臨床検査値変動図（JO21900試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.5-2	—	臨床検査値変動図（JO29737試験）	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.5-3	—	臨床検査値変動図（BO21223試験）	—	海外及び国内	社内資料	評価	—
5.3.7.5-4	—	臨床検査値変動図（GAO4753g試験）	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.5-5	—	臨床検査値変動図（GAO4915g試験）	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.5-6	—	臨床検査値変動図（BO20999試験）	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.7.5-7	—	臨床検査値変動図（BO21003試験）	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.7.5-8	—	臨床検査値変動図（BO21000試験）	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.7.5-9	—	臨床検査値変動図（BO21005試験）	—	海外及び国内	社内資料	参考	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-1	Anderson KC, Bates MP, Slaughenhaupt BL, Pinkus GS, Schlossman SF, Nadler LM.	Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation.	Blood 1984;63:1424-33.	2.5-1)
5.4-2	GLOBOCAN 2012 (IARC)	Section of population of fact sheet. 2012.	http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx	2.5-2)
5.4-3	国立がん研究センターがん対策情報センター	地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975年～2012年）	http://ganjoho.jp/	2.5-3)
5.4-4	国立がん研究センターがん対策情報センター	人口動態統計によるがん死亡データ（1958年～2015年）	http://ganjoho.jp/	2.5-4)
5.4-5	日本血液学会	造血器腫瘍診療ガイドライン（2013年版）第1.2版.	http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html	2.5-5)
5.4-6	Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.	Global cancer statistics.	CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.	2.5-6)
5.4-7	Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists	The world health organization classification of malignant lymphomas in japan: incidence of recently recognized entities.	Pathol Int. 2000 Sep;50(9):696-702.	2.5-7)
5.4-8	岡本昌隆, 新津望, 三浦偉久男, 吉野正, 中村直哉, 大島孝一他	2000例を越える連続登録例の中央診断に基づいた悪性リンパ腫の病型頻度—WHO分類第4版もふまえて—.	日本リンパ網内系学会会誌. 2009;49:86.	2.5-8)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-9	Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al.	WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth edition.	Lyon IARC; 2008.	2.5-9)
5.4-10	Vose JM, Chiu BC, Cheson BD, Dancey J, Wright J.	Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma.	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2002;241-62.	2.5-10)
5.4-11	Gandhi MK, Marcus RE.	Follicular lymphoma: time for a re-think?	Blood Rev. 2005 May;19(3):165-78.	2.5-11)
5.4-12	Ujjani C, Cheson BD.	The optimal management of follicular lymphoma: an evolving field.	Drugs. 2013 Sep;73(13):1395-403.	2.5-12)
5.4-13	Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M.	Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification.	Cancer Res. 1971 ; 31(11) : 1860-1.	2.5-13)
5.4-14	Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al.	Follicular lymphoma international prognostic index.	Blood. 2004 Sep 1;104(5):1258-65.	2.5-14)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-15	Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al.	Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project.	J Clin Oncol. 2009 Sep 20;27(27):4555-62.	2.5-15)
5.4-16	NCCN National Comprehensive Cancer Network.	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-cell Lymphomas, Version 1, 2017	http://www.nccn.org	2.5-16)
5.4-17	Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al.	CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma.	Blood. 2005 Feb 15;105(4):1417-23.	2.5-17)
5.4-18	Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, et al.	Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma.	J Clin Oncol. 2008 Oct 1;26(28):4579-86.	2.5-18)
5.4-19	Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al.	Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group.	Blood. 2005 Dec 1;106(12):3725-32.	2.5-19)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-20	Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losen C, et al.	Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial.	Lancet. 2013 Apr 6;381(9873):1203-10.	2.5-20)
5.4-21	Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al.	Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study.	Blood. 2014 May 8;123(19):2944-52.	2.5-21)
5.4-22	シンバイオ製薬株式会社 エーザイ株式会社	トレアキシ [®] 点滴静注用 添付文書. 2016年12月改訂 (第7版)	http://treakisym.com/pdf/packageinsert.pdf	2.5-22)
5.4-23	Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al.	Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial.	Lancet. 2011 Jan 1;377(9759):42-51.	2.5-23)
5.4-24	Salles G, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, et al.	Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year Rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy.	Blood 2013, 122 (21): 509.	2.5-24)
5.4-25	大間知謙, 丸山大, 錦織桃子, 鈴木達也, 伊豆津宏二	本邦において推奨される至適ベンダムスチン治療.	臨床血液 2014;55(3):311-20.	2.5-25) 2.7.3-2)
5.4-26	Cheson BD, Brugger W, Damaj G, Dreyling M, Kahl B, Kimby E, et al.	Optimal use of bendamustine in hematologic disorders: Treatment recommendations from an international consensus panel - an update.	Leuk Lymphoma. 2016;57(4):766-82.	2.5-26)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-27	Nabhan C, Zhou X, Day BM, Dawson K, Zelenetz AD, Friedberg JW, et al.	Disease, treatment, and outcome differences between men and women with follicular lymphoma in the United States.	Am J Hematol. 2016 Aug;91(8):770-5.	2.5-27)
5.4-28	Murakami S, Kato H, Higuchi Y, Yamamoto K, Yamamoto H, Saito T, et al.	Prediction of high risk for death in patients with follicular lymphoma receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in first-line chemotherapy.	Ann Hematol. 2016 Aug;95(8):1259-69.	2.5-28)
5.4-29	Friedberg JW, Cohen P, Chen L, Robinson KS, Forero-Torres A, La Casce AS, et al.	Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study.	J Clin Oncol. 2008 Jan 10;26(2):204-10.	2.5-29)
5.4-30	Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, Chen L, Ganjoo K, Williams ME, et al.	Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study.	Cancer. 2010 Jan 1;116(1):106-14.	2.5-30)
5.4-31	厚生労働省医薬食品局審査管理課	トレアキシ点滴静注用 100 mg 審議結果報告書（平成22年9月2日）	http://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000066/341209000_22200AMX00964000_A100_1.pdf	2.5-31) 2.7.3-3)
5.4-32	Dakhil S, Hermann R, Schreeder MT, Gregory SA, Monte M, Windsor KS, et al.	Phase III safety study of rituximab administered as a 90-minute infusion in patients with previously untreated diffuse large B-cell and follicular lymphoma.	Leuk Lymphoma. 2014 Oct;55(10):2335-40.	2.5-32)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-33	Yokoyama M, Terui Y, Takeuchi K, Nara E, Nakano K, Ueda K, et al.	Infusion rate escalation study of Rituximab in Patients with CD20+ B-Cell Lymphomas: A Single Institution Analysis in Japan.	ISRN Oncol. 2013 Apr 3;2013:863909.	2.5-33)
5.4-34	横山雅大	リツキシマブの外来治療と rapid infusion.	医学のあゆみ. 2013;246(9):687-92.	2.5-34)
5.4-35	Donin N, Filson C, Drakaki A, Tan HJ, Castillo A, Kwan L, et al.	Risk of second primary malignancies among cancer survivors in the United States, 1992 Through 2008.	Cancer. 2016 Oct;122(19):3075-86.	2.5-35)
5.4-36	Chirstophidis N, Vajda FJ, Lucas I, Drummer O, Moon WJ, Louis WJ.	Fluorouracil therapy in patients with carcinoma of the large bowel: a pharmacokinetic comparison of various rates and routes of administration.	Clin Pharmacokinet. 1978 Jul-Aug;3 (4): 330-6.	2.7.2-1)
5.4-37	Gibiansky E, Gibiansky L, Carlile DJ, Jamois C, Buchheit V, Frey N.	Population Pharmacokinetics of Obinutuzumab (GA101) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Non-Hodgkin's Lymphoma and Exposure-Response in CLL.	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2014 Oct 29;3: e144. doi: 10.1038/psp.2014.42.	2.7.2-2)
5.4-38	Cartron G, Hourcade-Potelleret F, Morschhauser F, Salles G, Wenger M, Truppel-Hartmann A, Carlile DJ.	Rationale for optimal obinutuzumab/GA101 dosing regimen in B-cell non-Hodgkin lymphoma.	Haematologica. 2016;101: 226-34.	2.7.2-3)
5.4-39	Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al.	Revised response criteria for malignant lymphoma.	J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):579-86. Epub 2007 Jan 22.	2.7.3-1)

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3） 品質に関する文書	
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献
第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書	
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
第5部（モジュール5） 臨床試験報告書	
5.3.1.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書