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2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

中外製薬株式会社

2.2 緒言

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 領域の糖鎖を改変したヒト化抗 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。オビヌツズマブは，抗ヒト CD20モノクローナル抗体のうちタイプ II に分類され，タイプ I 抗体である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（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（ADCC）活性及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性も増強している。

In vivo 腫瘍増殖抑制効果を検討したところ，オビヌツズマブは強い腫瘍増殖抑制効果を示し，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。

本剤の臨床開発は，2007年9月から F. Hoffmann-La Roche, Ltd.（以下，Roche 社）が第 I/II 相臨床試験を開始した。複数の第 II 相臨床試験を実施した後に，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（以下，iNHL）患者を対象として海外第 III 相臨床試験（GAO4753g 試験）が実施された。対象患者の標準治療であるベンダムスチン単剤療法と比較し，本剤とベンダムスチンの併用療法は，統計学的に有意な無増悪生存期間（PFS）延長と，安全性が確認され，また濾胞性リンパ腫（以下，FL）患者におけるサブグループ解析でも同様の結果が確認された。GAO4753g 試験の結果に基づき，本剤は米国では，「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 FL」，欧州では「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」を対象として，いずれも2016年に承認されている。

今回，未治療の CD20陽性進行期 iNHL 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BO21223試験）において，本剤と化学療法剤の併用療法は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 の統計学的に有意な延長が認められた。BO21223試験の結果に基づき，欧州では2017年9月に「未治療の進行期 FL」の治療薬として，米国では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」を対象として承認されている。

国内では，2008年[redacted]月から中外製薬株式会社（以下，申請者）が，再発・治療抵抗性の CD20陽性の日本人 FL 患者を対象に第 I 相臨床試験（JO21900試験）を実施し，日本人患者における本剤の初期安全性及び薬物動態を確認した。続いて BO21223試験に参加し日本人 FL 患者と全 FL 患者で有効性及び安全性について一貫した結果を示したことから，未治療の日本人 FL 患者においても本剤を含む治療法の有用性が期待された。リツキシマブ治療抵抗性の患者を対象とする GAO4753g 試験に日本人患者は含まれていないが，本剤は民族差の影響が認められていないことから，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。

CD20陽性の B 細胞性 FL 患者の予後はリツキシマブの導入により治療成績が大きく向上した。しかしながら，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ることから，初回治療，再発治療ともに更に有用性の高い治療法が求

められている。本剤を用いた治療は本邦でも CD20陽性の B 細胞性 FL 患者の予後の改善に大きく貢献し，CD20陽性 B 細胞性 FL に対する標準療法になり得ると考えられる。よって下記内容にて本剤の製造販売承認申請を行う。

申請品目	ガザイバ点滴静注 1000 mg
申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品
効能・効果	CD20陽性の B 細胞性濾胞性リンパ腫
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回1000mg 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。

なお，本剤は，主に造血器腫瘍を対象に臨床開発が進められており，未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（BO21004試験）の結果に基づき，米国及び欧州では未治療の慢性リンパ性白血病に対する治療薬としてそれぞれ2013年，2014年に承認を取得している。