

審査報告書

令和4年11月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ガザイバ点滴静注 1000 mg
[一 般 名] オビヌツズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 令和4年3月4日
[剤 形 ・ 含 量] 1バイアル中にオビヌツズマブ（遺伝子組換え）1,000 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

CD20 陽性の濾胞性リンパ腫

CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

（下線部追加）

[用法及び用量]

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回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ン又はメチルプレドニゾン併用の場合

3週間を1サイクルとし、8サイクル

○シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾ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

〈CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として、アカラブルチニブとの併用での1サイクル目の1日目に100 mg、2日目に900 mg、8日目及び15日目に1,000 mg、2サイクル目以降は1日目に1,000 mgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最大で6サイクル投与を繰り返す。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和4年9月26日

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

申請品目

[販売名]	ガザイバ点滴静注 1000 mg
[一般名]	オビヌツズマブ (遺伝子組換え)
[申請者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	令和4年3月4日
[剤形・含量]	1 バイアル中にオビヌツズマブ (遺伝子組換え) 1,000 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	CD20 陽性の濾胞性リンパ腫 <u>慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)</u> (下線部追加)
[申請時の用法・用量]	<u>〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉</u> 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 <u>〈慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) 〉</u> <u>通常、成人には、オビヌツズマブ (遺伝子組換え) として、28日間を1サイクルとし、アカラブルチニブとの併用での1サイクル目の1日目に100 mg、2日目に900 mg、8日目、15日目に1000 mg、2サイクル目以降は1日目に1000 mg を点滴静注する。最大で6サイクルの投与とする。</u> (下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	22
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、スイス GlycArt Biotechnology AG 社（現 Roche Glycart AG 社）により創製されたヒト CD20 に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。

本薬は、B-NHL 細胞の細胞膜上に発現する CD20 に結合し、B-NHL 細胞に対して ADCC 及び ADCP 活性を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本邦において、本薬は、2018 年 7 月に「CD20 陽性の濾胞性リンパ腫」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

CLL/SLL に対する本薬の臨床開発として、海外において、スイス F.Hoffmann-La Roche 社により、未治療の CLL 患者を対象とした本薬/CLB 投与の第Ⅲ相試験（BO21004 試験）が 2009 年 12 月から実施された。その後、米国 Acerta Pharma 社（現英国 AstraZeneca 社）により、未治療の CLL 患者を対象とした本薬/Aca 投与の海外第Ⅲ相試験（CL-007 試験）が 2015 年 9 月から実施された。

米国及び EU では、BO21004 試験を主要な試験成績として、2013 年 4 月に未治療の CLL に関する承認申請が行われ、米国では 2013 年 11 月に「GAZYVA, in combination with chlorambucil, is indicated for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia.」を効能・効果として承認され、EU では 2014 年 7 月に「Gazyvaro in combination with chlorambucil is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated CLL and with comorbidities making them unsuitable for full-dose fludarabine based therapy.」を効能・効果として承認された。

なお、2022 年 8 月時点において、本薬は CLL/SLL に関する効能・効果で、100 以上の国又は地域で承認されている。

本邦においては、アストラゼネカ株式会社により、未治療の CLL を含む進行期 B 細胞性腫瘍患者を対象とした第Ⅰ相試験（C00001 試験）が 2017 年 6 月から実施された。

今般、CL-007 試験及び C00001 試験を主要な試験成績として、CLL/SLL に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第 I 相試験 1 試験、海外第 III 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	C00001 試験	I	①進行期 B 細胞性腫瘍患者 ②再発又は難治性の CLL/SLL 及び MCL 患者 ③未治療の CD20 陽性の CLL 患者	① 6 ②19 ③10	①パート 1 : Aca 100 mg を経口投与し、2～7 日間の休薬後、Aca 100 mg を BID で連日経口投与 ②パート 2 : Aca 100 mg を BID で連日経口投与 ③パート 3:1 サイクルを 28 日間とし、Aca*1 との併用で、本薬を第 2 サイクルの第 1 日目に 100 mg、第 2 日目に 900 mg、第 8 及び 15 日目及び第 3～7 サイクルの第 1 日目に 1,000 mg を静脈内投与	有効性 安全性 PK
	海外	CL-007 試験	III	未治療の CD20 陽性の CLL 患者	535 ①179 ②179 ③177	①本薬/Aca 群 : 1 サイクルを 28 日間とし、Aca*1 との併用で、本薬を第 2 サイクルの第 1 日目に 100 mg、第 2 日目に 900 mg、第 8 及び 15 日目及び第 3～7 サイクルの第 1 日目に 1,000 mg を静脈内投与 ②Aca 単独群 : Aca 100 mg を BID で連日経口投与 ③本薬/CLB 群 : 1 サイクルを 28 日間とし、CLB*2 との併用で、本薬を第 1 サイクルの第 1 日目に 100 mg、第 2 日目に 900 mg、第 8 及び 15 日目及び第 2～6 サイクルの第 1 日目に 1,000 mg を静脈内投与	有効性 安全性

*1 : 第 1 サイクル第 1 日目から Aca 100 mg を BID で連日経口投与、*2 : CLB 0.5 mg/kg を Q2W で最大 6 サイクル経口投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : C00001 試験<2017 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

未治療の CD20 陽性の CLL 患者¹⁾ (パート 3、目標症例数 : 9 例) を対象に、本薬/Aca 投与の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 13 施設で実施された。なお、パート 1 及び 2 の成績については、再発又は難治性の CLL 患者等を対象に Aca 単独投与の有効性、安全性等を検討するパートであり、本薬の投与が行われていないことから、本報告書では当該成績の記載は省略し、パート 3 の成績のみ記載する。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、第 1 サイクルは Aca 100 mg を BID で連日経口投与し、第 2 サイクル以降は、Aca 100 mg を BID で連日経口投与、本薬を第 2 サイクルの第 1 日目に 100 mg、第 2 日目に 900 mg、第 8 及び 15 日目及び第 3～7 サイクルの第 1 日目に 1,000 mg を静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 6 サイクルまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 10 例のうち、9 例に本薬/Aca 投与が投与され、有効性の解析集団とされた。Aca のみが投与された 1 例を含む 10 例全例が安全性の解析集団とされ、うち、本薬/Aca が投与された最初の 6 例が DLT 評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた第 2 サイクルにおいて、DLT は 1/6 例 (Grade 4 の好中球減少症) に認められた。

有効性について、修正 IWCLL 基準 (Blood 2008; 111: 5446-56 及び J Clin Oncol 2012; 30: 2820-2) に基づく治験責任医師判定による奏効率²⁾ は表 2 のとおりであった。

表 2 最良総合効果及び奏効率
(治験責任医師判定、有効性解析対象集団、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	未治療の CLL 患者 (パート 3) 9 例
CR	3 (33.3)
CRi	0
PR	6 (66.7)
PRL	0
SD	0
PD	0
奏効 (CR+CRi+PR) (奏効率 [95%CI] (%))	9 (100 [66.4, 100])

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

¹⁾ 65 歳以上の患者、又は 65 歳未満で①CrCL が 30～69 mL/min、②CIRS-G スコアが 6 超の少なくとも 1 つを満たす患者が組入れ対象とされた。

²⁾ 未治療の CLL 患者を対象としたベンダムスチンの国内第 II 相試験 (Int J Hematol 2017, 105: 631-7) における奏効率を参考に、閾値奏効率は 30% と設定された。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : CL-007 試験<2015年9月～実施中 [データカットオフ日 : 2019年2月8日] >)

未治療の CD20 陽性の CLL 患者¹⁾ (目標症例数 : 約 510 例) を対象に、本薬/Aca 投与又は Aca 単独投与の有効性及び安全性を本薬/CLB 投与 (本邦未承認) と比較することを目的とした無作為化非盲検試験が、海外 142 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、それぞれ以下のとおりとされた。なお、本薬/CLB 群に組み入れられた患者については、中央判定により疾患進行と判断され、かつ適格基準³⁾ を満たした場合、治験責任医師の判断で Aca 単独投与に切り替えることが可能とされた。

- 本薬/Aca 群 : 第 1 サイクルは Aca 100 mg を BID で連日経口投与し、第 2 サイクル以降は、Aca 100 mg を BID で連日経口投与、本薬を第 2 サイクルの第 1 日目に 100 mg、第 2 日目に 900 mg、第 8 及び 15 日目並びに第 3～7 サイクルの第 1 日目に 1,000 mg を静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。
- Aca 単独群 : Aca 100 mg を BID で連日経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。
- 本薬/CLB 群 : CLB 0.5 mg/kg を Q2W で経口投与、本薬を第 1 サイクルの第 1 日目に 100 mg、第 2 日目に 900 mg、第 8 及び 15 日目並びに第 2～6 サイクルの第 1 日目に 1,000 mg を静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 6 サイクル投与することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 535 例 (本薬/Aca 群 179 例、Aca 単独群 179 例、本薬/CLB 群 177 例) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 9 例 (Aca 単独群 1 例、本薬/CLB 群 8 例) を除く 526 例 (本薬/Aca 群 178 例、Aca 単独群 179 例、本薬/CLB 群 169 例)⁴⁾ が安全性の解析対象とされた。なお、本薬/CLB 群 177 例のうち、45 例が Aca 単独投与に切り替えられた。

本試験の主要評価項目は、修正 IWCLL 基準 (Blood 2008; 111: 5446-56 及び J Clin Oncol 2012; 30: 2820-2) に基づく中央判定による PFS (本薬/Aca 群と本薬/CLB 群の比較) とされた。1 回の中間解析が、本薬/Aca 群と本薬/CLB 群をあわせて約 111 件の PFS イベント (目標のイベント数 167 件の 66%) が観察された時点で有効性の評価を目的として実施される計画とされた。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。また、中央判定による PFS について、主要評価項目とされた本薬/Aca 群と本薬/CLB 群の比較において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目として Aca 単独群と本薬/CLB 群の比較を階層的に実施することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた修正 IWCLL 基準に基づく中央判定による PFS (本薬/Aca 群と本薬/CLB 群の比較) の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 1 のとおりであり、本薬/CLB 群に対する本薬/Aca 群の優越性が検証されたことから、DMC により試験の早期中止が勧告された。また、副次評価項目とされた修正 IWCLL 基準に基づく中央判定による PFS (Aca 単独群

³⁾ ECOG パフォーマンスステータス及び臨床検査値について、選択基準と同一の内容を満たす場合に適格とされた。

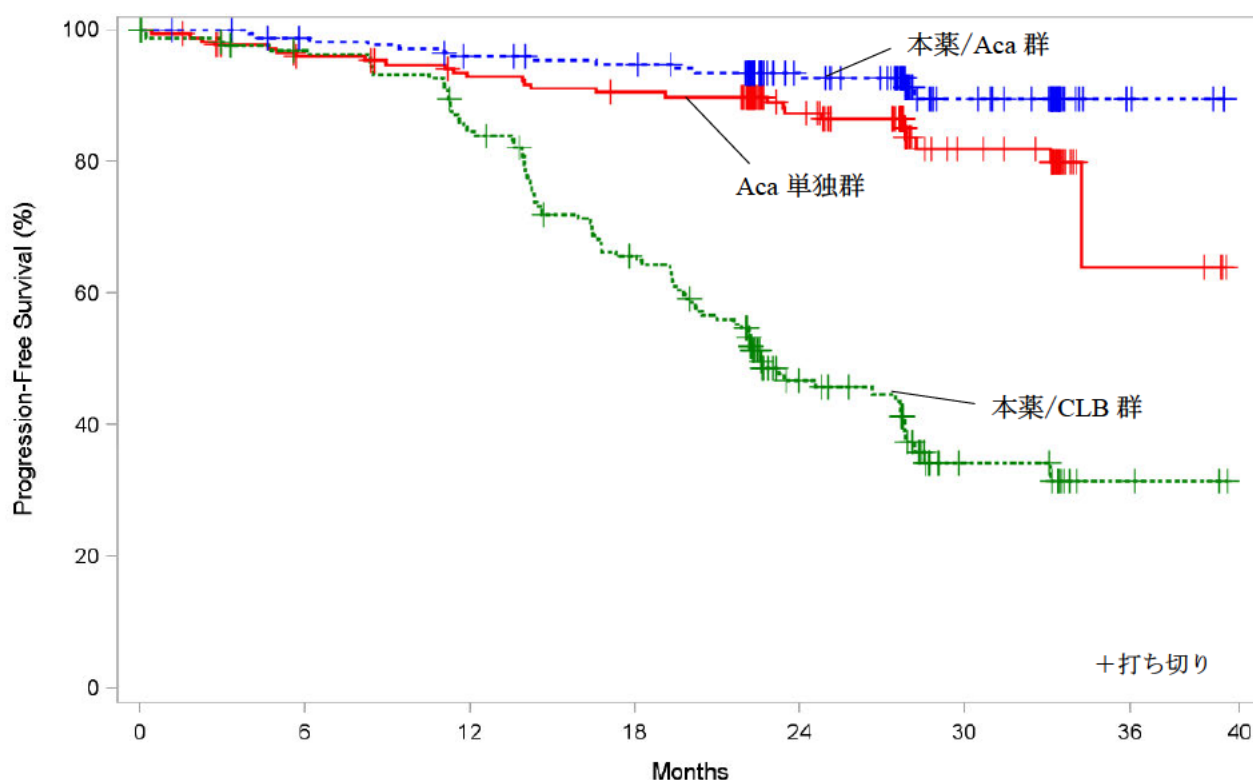
⁴⁾ 本薬/Aca 群に割り付けられた 1 例は、本薬/Aca 投与が実施されず、Aca のみが投与されたことから、安全性の解析対象において、Aca 単独群として取り扱われた。

と本薬/CLB 群の比較) の解析において、本薬/CLB 群と比較して Aca 単独群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた (表 3 及び図 1)。

表 3 PFS の中間解析結果 (ITT 集団、中央判定、2019 年 2 月 8 日データカットオフ)

	本薬/Aca 群	Aca 単独群	本薬/CLB 群
例数	179	179	177
死亡又は増悪数 (%)	14 (7.8)	26 (14.5)	93 (52.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [34.2, NE]	22.6 [20.2, 27.6]
ハザード比 ^{*1} [95%CI]	0.10 [0.06, 0.17]	0.20 [0.13, 0.30]	—
p 値 (両側) ^{*2}	<0.0001 ^{*3}	<0.0001 ^{*3}	—

*1: 17p 欠失の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準両側 0.0102、*3: 本薬/CLB 群との比較



	Number At Risk													
Aca 単独群	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
本薬/Aca 群	179	176	170	168	163	160	159	155	109	104	46	41	4	2
本薬/CLB 群	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

図 1 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、中央判定、2019 年 2 月 8 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬/Aca 群 3 例、Aca 単独群 3 例、本薬/CLB 群 2 例に認められた。死因は、本薬/Aca 群で敗血症 2 例、肺炎 1 例、Aca 単独群で敗血症性ショック、筋炎及び気管支肺アスペルギルス症各 1 例、本薬/CLB 群で細菌性敗血症及び不明⁵⁾ 各 1 例であり、うち、本薬/CLB 群の細菌性敗血症 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。また、本薬/CLB 群のうち Aca 単独投与に切り替えた患者において、Aca 投与期間中又は投与 30 日以内の死亡は 1 例に認められ、死因は急性心筋梗塞であり、治験薬との因果関係は否定された。

⁵⁾ 死亡に至った有害事象は心停止であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

本一変申請は、本薬/Aca 投与による「慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」の効能・効果を追加することを目的としている。しかしながら、提出された評価資料は未治療の CLL 患者を対象に本薬/Aca 投与の有効性及び安全性を本薬/CLB 投与と比較し、本薬ではなく Aca の有効性及び安全性を評価することを主目的とした海外第Ⅲ相試験（CL-007 試験）及び国内第Ⅰ相試験（C00001 試験のパート3）のみであった。以上の状況を踏まえ、機構は、上記の2つの臨床試験に加え、血液学及び臨床腫瘍学の代表的な診療ガイドライン及び教科書を基に、未治療の CLL/SLL 患者に対する本薬/Aca 投与の有効性及び安全性の評価を行う方針とした。

7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について

申請者は、未治療の CLL/SLL 患者に対する本薬/Aca 投与の有効性について、以下のように説明している。

CL-007 試験では、当該試験の計画当時、NCCN ガイドライン（v.1.2015）等において、CL-007 試験の対象となる FCR 等の免疫化学療法に適応とならない高齢者又は非高齢者で重大な併存疾患を有する未治療の CLL 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬/CLB 投与の6サイクルの実施が推奨されていたことから、対照群として本薬/CLB 群を設定した。

CL-007 試験において、主要評価項目とされた修正 IWCLL 基準に基づく中央判定による PFS（本薬/Aca 群と本薬/CLB 群の比較）について、本薬/CLB 群に対する本薬/Aca 群の優越性が検証された（7.1.2.1 参照）。また、副次評価項目とされた修正 IWCLL 基準に基づく中央判定による PFS（Aca 単独群と本薬/CLB 群の比較）について、Aca 単独群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた（7.1.2.1 参照）。

修正 IWCLL 基準に基づく治験責任医師判定による PFS の結果は、表4のとおりであった。

表4 PFS の中間解析結果（ITT 集団、治験責任医師判定、2019年2月8日データカットオフ）

	本薬/Aca 群	Aca 単独群	本薬/CLB 群
例数	179	179	177
死亡又は増悪数 (%)	15 (8.4)	19 (10.6)	86 (48.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	27.8 [22.6, 28.8]
ハザード比* [95%CI]	0.12 [0.07, 0.21]	0.16 [0.10, 0.27]	—

*：17p 欠失の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

なお、予後不良因子である 17p 欠失又は TP53 変異の有無別の修正 IWCLL 基準に基づく中央判定による PFS の結果は表5のとおりであった⁶⁾。

⁶⁾ OBI/CLB 群のうち、1例は 17p 欠失及び TP53 変異が不明であったことから、解析から除外された。

表5 17p 欠失又は TP53 の有無別の PFS の中間解析結果
(ITT 集団、上表：17p 欠失又は TP53 変異を有する患者集団、下表：17p 欠失及び TP53 変異のない患者集団、
中央判定、2019 年 2 月 8 日データカットオフ)

	本薬/Aca 群	Aca 単独群	本薬/CLB 群
例数	25	23	25
死亡又は増悪数 (%)	3 (12.0)	6 (26.1)	16 (64.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [27.8, NE]	NE [23.4, NE]	19.8 [11.3, 22.1]
ハザード比* [95%CI]	0.10 [0.03, 0.34]	0.23 [0.09, 0.61]	—

	本薬/Aca 群	Aca 単独群	本薬/CLB 群
例数	154	156	151
死亡又は増悪数 (%)	11 (7.1)	20 (12.8)	76 (50.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [34.2, NE]	23.4 [21.9, 27.8]
ハザード比* [95%CI]	0.10 [0.05, 0.18]	0.19 [0.12, 0.31]	—

*：非層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

CL-007 試験では、中央判定による PFS において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、①中央判定による奏効率（本薬/Aca 群と本薬/CLB 群の比較）、②中央判定による奏効率（Aca 単独群と本薬/CLB 群の比較）、③OS（本薬/Aca 群と本薬/CLB 群の比較）、及び④OS（Aca 単独群と本薬/CLB 群の比較）の順で階層的な仮説検定を実施する計画とされていた。上記①の解析では統計学的な有意差が認められたものの、上記②の解析では統計学的な有意差は認められなかったことから⁷⁾、③以降の仮説検定は実施されなかった。

また、副次評価項目とされた OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 2 のとおりであった。

表6 OS の解析結果 (ITT 集団、2019 年 2 月 8 日データカットオフ)

	本薬/Aca 群	Aca 単独群	本薬/CLB 群
例数	179	179	177
死亡数 (%)	9 (5.0)	11 (6.1)	17 (9.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比* [95%CI]	0.47 [0.21, 1.06]	0.60 [0.28, 1.27]	—

*：17p 欠失の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

⁷⁾ PFS の中間解析時における①及び②の有意水準（両側）は 0.05 と設定された。

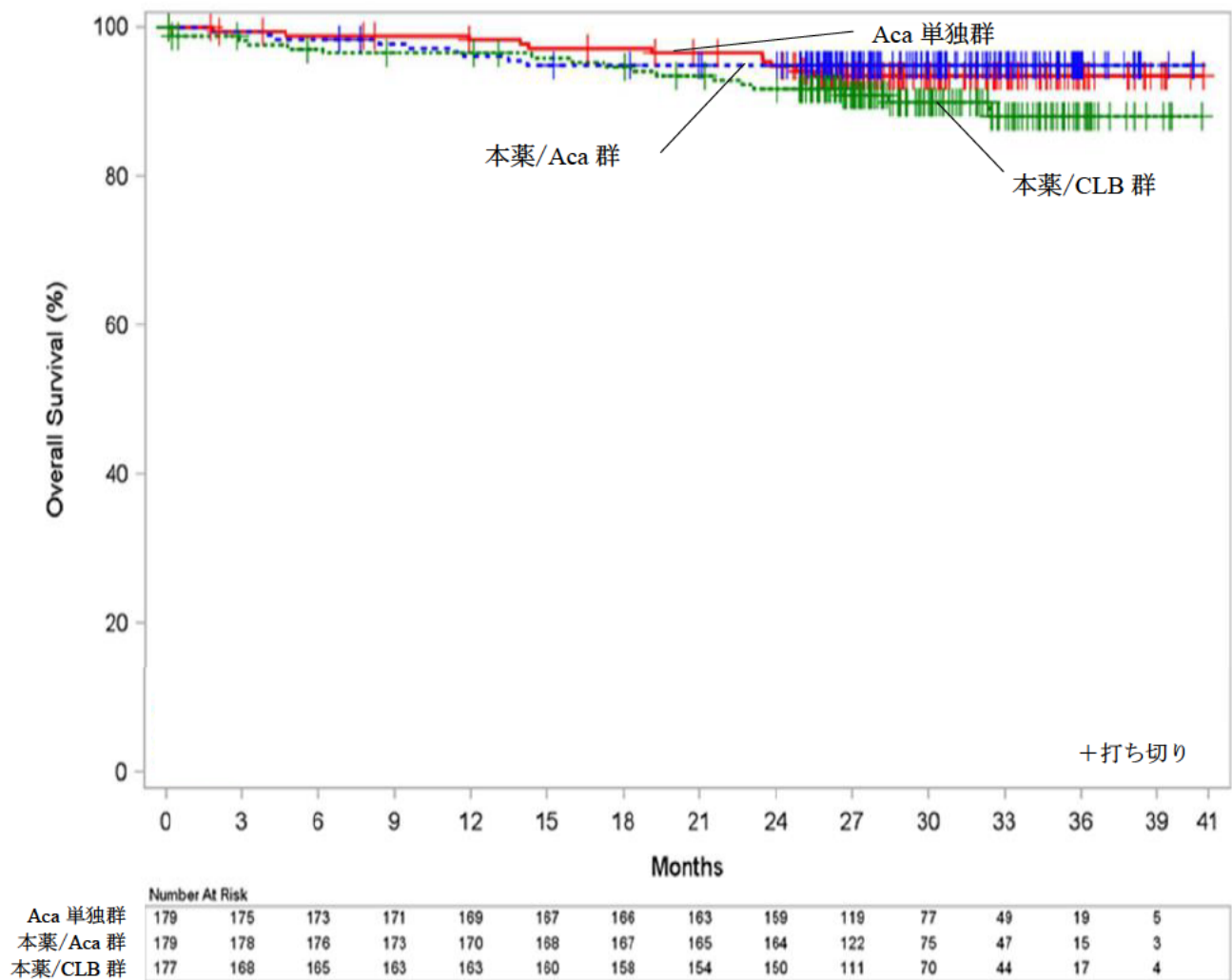


図2 OSの解析結果のKaplan-Meier曲線 (ITT 集団、2019年2月8日データカットオフ)

また、日本人の未治療 CLL 患者に対する本薬/Aca 投与の有効性について、C00001 試験のパート3において、修正 IWCLL 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] は、100 [66.4, 100] (9/9 例) であった (7.1.1.1 参照)。

次に、国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、未治療 CLL/SLL に対する本薬/Aca 投与の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.3.2022) : 17p 欠失及び TP53 変異のない未治療の CLL/SLL 患者のうち、① 65 歳以上の患者、又は 65 歳未満で重大な併存疾患 (CrCL が 70 mL/min 未満) を有する患者、及び ②65 歳未満で重大な併存疾患のない患者のいずれに対しても、本薬/Aca 投与が推奨される (Category

1⁸⁾)。また、17p 欠失又は TP53 変異を有する未治療の CLL/SLL 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬/Aca 投与が推奨される (Category 2A⁹⁾)。

- 米国 NCI-PDQ (2022 年 2 月 25 日版) : 症候性又は進行期の未治療 CLL 患者に対して、本薬/Aca 投与が考慮される。

上記の状況等を考慮すると、65 歳以上、又は 65 歳未満で併存疾患を有する未治療の CLL/SLL 患者において本薬/Aca 投与の有効性は期待でき、本薬/Aca 投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、未治療の CLL/SLL 患者に対する本薬/Aca 投与の際に注意を要する有害事象は認められるものの、本薬の使用にあたって、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

また、機構は、本薬を投与する際に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象 (infusion reaction、骨髄抑制、感染症、HBV の再活性化、心臓障害、TLS、消化管穿孔、PML 及び ILD) であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に引き続き注意が必要であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び日本人患者における安全性について

申請者は、本薬/Aca 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

CL-007 試験及び C00001 試験のパート 3 における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。なお、CL-007 試験における安全性について、本薬/CLB 群における有害事象は、本薬/CLB 投与中に認められた事象を集計し、本薬/CLB 群のうち Aca 単独投与に切り替えた後に認められた有害事象は、Aca 切替え投与例として集計した。

⁸⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

⁹⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

表7 安全性の概要 (CL-007 試験、C00001 試験のパート3)

	例数 (%)				C00001 試験 パート3 10 例
	CL-007 試験				
	本薬/Aca 群 178 例	Aca 単独群 179 例	本薬/CLB 群 169 例	Aca 切替え投与例 45 例	
有害事象	171 (96.1)	170 (95.0)	167 (98.8)	37 (82.2)	10 (100)
Grade 3 以上の有害事象	125 (70.2)	89 (49.7)	118 (69.8)	10 (22.2)	7 (70.0)
死亡に至った有害事象	3 (1.7)	3 (1.7)	2 (1.2)	1 (2.2)	0
重篤な有害事象	69 (38.8)	57 (31.8)	37 (21.9)	6 (13.3)	0
投与中止*1に至った有害事象	6 (3.4)	17 (9.5)	7 (4.1)	3 (6.7)	1 (10.0)
休薬*2に至った有害事象	105 (59.0)	61 (34.1)	125 (74.0)	8 (17.8)	4 (40.0)
減量*2に至った有害事象	14 (7.9)	7 (3.9)	45 (26.6)	3 (6.7)	0

*1：本薬を含むすべての治験薬の投与中止、*2：本薬、Aca 又は CLB のいずれか 1 剤以上の休薬又は減量

CL-007 試験において、Aca 単独群と比較して本薬/Aca 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、好中球減少症（本薬/Aca 群：56 例（31.5%）、Aca 単独群：19 例（10.6%）、以下、同順）及び注入に伴う反応（24 例（13.5%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（53 例（29.8%）、17 例（9.5%））、血小板減少症（15 例（8.4%）、5 例（2.8%））、下痢（8 例（4.5%）、1 例（0.6%））、肺炎（10 例（5.6%）、4 例（2.2%））、注入に伴う反応（4 例（2.2%）、0 例）、上気道感染（4 例（2.2%）、0 例）及び ALT 増加（5 例（2.8%）、1 例（0.6%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（12 例（6.7%）、5 例（2.8%））及び注入に伴う反応（4 例（2.2%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症（36 例（20.2%）、9 例（5.0%））、注入に伴う反応（18 例（10.1%）、0 例）、血小板減少症（9 例（5.1%）、1 例（0.6%））、肺炎（7 例（3.9%）、2 例（1.1%））及び発疹（4 例（2.2%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、本薬/Aca 投与の安全性の国内外差について、CL-007 試験の本薬/Aca 群及び C00001 試験のパート3の結果に基づき、以下のように説明している。

外国人患者（CL-007 試験の本薬/Aca 群）と比較して日本人患者（C00001 試験のパート3）で発現率が 10%以上高く、かつ日本人患者において 2 例以上に認められた有害事象は、注入に伴う反応（日本人患者：3 例（30.0%）、外国人患者：24 例（13.5%）、以下、同順）、貧血（3 例（30.0%）、21 例（11.8%））、血中乳酸脱水素酵素増加（3 例（30.0%）、0 例）、ALT 増加（2 例（20.0%）、8 例（4.5%））、斑状丘疹状皮疹（2 例（20.0%）、8 例（4.5%））、血中クレアチニン増加（2 例（20.0%）、7 例（3.9%））、血小板数減少（2 例（20.0%）、5 例（2.8%））、皮膚乾燥（2 例（20.0%）、4 例（2.2%））、好中球数減少（2 例（20.0%）、3 例（1.7%））、紫斑（2 例（20.0%）、2 例（1.1%））、関節炎（2 例（20.0%）、1 例（0.6%））及びしゃっくり（2 例（20.0%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高く、かつ日本人患者において 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血（2 例（20.0%）、10 例（5.6%））であった。なお、日本人患者において 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の中止に至った有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象、並びに外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構は、未治療の CLL と既承認の効能・効果である FL との間における本薬の安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

未治療の CD20 陽性の CLL 患者を対象とした CL-007 試験の本薬/Aca 群、未治療の CD20 陽性の FL 患者等を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GALLIUM 試験）の本薬/化学療法群¹⁰⁾、及び RIT 抵抗性の CD20 陽性の FL 患者等を対象とした海外第Ⅲ相試験（GADOLIN 試験）の本薬/ベンダムスチン群¹¹⁾における安全性の概要は、表 8 のとおりであった。

表 8 未治療 CLL 患者対象の本薬/Aca 群（CL-007 試験）及び
FL 患者対象の本薬群（GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験）の安全性の概要

	例数 (%)		
	CL-007 試験	GALLIUM 試験	GADOLIN 試験
	本薬/Aca 群 178 例	本薬/化学療法群 595 例	本薬/ベンダムスチン群 164 例
全有害事象	171 (96.1)	593 (99.7)	163 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	125 (70.2)	449 (75.5)	116 (70.7)
死亡に至った有害事象	3 (1.7)	24 (4.0)	11 (6.7)
重篤な有害事象	69 (38.8)	281 (47.2)	68 (41.5)
投与中止*1に至った有害事象	6 (3.4)	0	8 (4.9)
休薬*2に至った有害事象	105 (59.0)	396 (66.6)	94 (57.3)
減量*3に至った有害事象	14 (7.9)	107 (18.0)	28 (17.1)

*1：本薬を含むすべての治験薬の投与中止、*2：本薬、Aca、CHOP、CVP 又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上の休薬、*3：Aca、CHOP、CVP 又はベンダムスチンのいずれか 1 剤以上の減量。本薬の減量基準は設定されなかった

GALLIUM 試験の本薬/化学療法群又は GADOLIN 試験の本薬/ベンダムスチン群と比較して、CL-007 試験の本薬/Aca 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、頭痛（CL-007 試験：71 例（39.9%）、GALLIUM 試験：123 例（20.7%）、GADOLIN 試験：21 例（12.8%）、以下、同順）、下痢（69 例（38.8%）、164 例（27.6%）、45 例（27.4%））、関節痛（46 例（25.8%）、102 例（17.1%）、20 例（12.2%））、挫傷（42 例（23.6%）、12 例（2.0%）、1 例（0.6%））及び浮動性めまい（32 例（18.0%）、52 例（8.7%）、13 例（7.9%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（15 例（8.4%）、36 例（6.1%）、18 例（11.0%））、下痢（8 例（4.5%）、9 例（1.5%）、1 例（0.6%））及び ALT 増加（5 例（2.8%）、3 例（0.5%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（12 例（6.7%）、35 例（5.9%）、7 例（4.3%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、肺炎（7 例（3.9%）、10 例（1.7%）、6 例（3.7%））及び下痢（6 例（3.4%）、8 例（1.3%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CL-007 試験において、Aca 単独群と比較して本薬/Aca 群で発現率が高かった有害事象については、本薬投与により発現する事象として注意が必要である。

¹⁰⁾ 導入療法期は、1 サイクルを 21 又は 28 日間とし、CHOP、CVP 又はベンダムスチンとの併用で、本薬 1,000 mg を第 1 サイクルは第 1、8 及び 15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与とする。維持療法期は本薬 1,000 mg、を 2 カ月間間隔で最長 2 年間単独静脈内投与する。（「平成 30 年 4 月 24 日付け審査報告書 ガザイバ点滴静注 1,000 mg」参照）

¹¹⁾ 導入療法期は、1 サイクルを 28 日間とし、ベンダムスチンとの併用で、第 1 サイクルは第 1、8 及び 15 日目、第 2～6 サイクルは第 1 日目に 1,000 mg を静脈内投与する。維持療法期は、本薬 1,000 mg を 2 カ月間間隔で最長 2 年間単独静脈内投与する。（「平成 30 年 4 月 24 日付け審査報告書 ガザイバ点滴静注 1,000 mg」参照）

本薬/Aca 投与の安全性の国内外差について、C00001 試験のパート 3 において検討された日本人患者数が極めて限られており明確に結論付けることは困難であるが、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。

既承認の FL との安全性の比較について、本薬の併用薬等が異なることから評価には限界があるものの、GALLIUM 試験の本薬/化学療法群及び GADOLIN 試験の本薬/ベンダムスチン群と比較して、CL-007 試験の本薬/Aca 群で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。

しかしながら、本薬/Aca 群に認められた有害事象は、いずれも本薬又は Aca の既知の有害事象であること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、未治療の CLL 患者において、本薬/Aca 投与は忍容可能と判断した。

7.R.4 効能・効果について

本一変申請後に、CL-007 試験及び C00001 試験のパート 3 の設定に基づき、本薬の投与対象が CD20 陽性であることを明確にするために、本薬の申請効能・効果は「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」と変更され、効能・効果に関連する注意の項については以下の旨が設定された。

- 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。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を設定した上で、効能・効果を「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」と設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

7.R.4.1 本薬の効能・効果及び投与対象について

申請者は、本薬の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明している。

未治療の CLL 患者を対象とした CL-007 試験において本薬/Aca 投与の臨床的有用性が示された(7.R.2 及び 7.R.3 参照)。本薬はヒト CD20 に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体であることから、CL-007 試験及び C00001 試験のパート 3 では、CD20 が陽性であることが確認された CLL 患者が組入れ対象とされたことを考慮し、CD20 陽性であることが確認された CLL 患者に本薬を投与する旨を注意喚起する必要がある。

また、SLL については、一般に臨床試験では有効性の効果判定基準として CLL と SLL で異なる基準 (Blood 2008; 111: 5446-56) が用いられており、CL-007 試験及び C00001 試験のパート 3 における効果判定基準を一つに設定する必要があったことから、両試験では SLL 患者を対象としなかった。しかしながら、SLL と CLL は同一の細胞の腫瘍を起源としており、一般に同一の疾患として扱われ、同様の治療が行われていること (NCCN ガイドライン (v.3.2022) 等) を考慮すると、SLL についても本薬の投与対

象とすることは可能と考える。なお、CLL/SLL 及び PLL 患者を対象とした海外第 I b 相試験 (CL-003 試験) において SLL 患者が 1 例組み入れられ、当該患者における本薬/Aca 投与による最良総合効果は PR であり、SLL に対しても本薬の有効性が期待できると考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)」と設定した。

- 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。

機構は、CL-007 試験及び C00001 試験のパート 3 の対象とされなかった、一般に FCR 等の免疫化学療法の適応となる 65 歳未満で併存疾患のない未治療 CLL 患者に対する本薬/Aca 投与について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CL-007 試験計画当時、未治療の CLL/SLL の治療体系は FCR 等の免疫化学療法の適応の可否で治療体系が異なっており、免疫化学療法の適応とならない高齢者又は非高齢者で重大な併存疾患を有する未治療の CLL 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬/CLB 投与が推奨されていた (NCCN ガイドライン (v.1.2015))。以上より、本薬/CLB 投与に対する本薬/Aca 投与及び Aca 単独投与の有効性及び安全性を検討するため、CL-007 試験では 65 歳以上、又は 65 歳未満で併存疾患を有する (①CrCL が 30～69 mL/min、②CIRS-G スコアが 6 超の少なくとも 1 つを満たす) 未治療の CLL 患者が対象とされた。また、C00001 試験のパート 3 についても、試験実施当時、免疫化学療法の適応の可否で治療体系が異なっていたこと (造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版 (日本血液学会編)) 等を考慮し、CL-007 試験と同様の患者が対象とされた。

現時点において、65 歳未満で併存疾患のない未治療の CLL 患者を対象に本薬/Aca 投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、下記の点等を考慮すると、当該患者についても本薬/Aca 投与の対象になると考える。

- NCCN ガイドライン (v.3.2022) において、年齢や併存疾患の有無を問わず、未治療 CLL 患者に対する本薬/Aca 投与が推奨されていること (7.R.2 参照)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね承した。ただし、CL-007 試験及び C00001 試験のパート 3 の対象とされなかった 65 歳未満で併存疾患のない未治療の CLL/SLL 患者を対象に本薬/Aca 投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で当該患者に対して本薬/Aca 投与が推奨できる根拠は十分に得られていないと考える。しかしながら、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることを考慮すると、添付文書の臨床成績の項に、CL-007 試験及び C00001 試験のパート 3 の対象が 65 歳以上、又は 65 歳未満で併存疾患を有する未治療の CLL 患者であった旨を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)」と設定することは可能であると判断した。

- 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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

7.R.5 用法・用量について

CLL/SLL に係る本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとし、アカラブルチニブとの併用での 1 サイクル目の 1 日目に 100 mg、2 日目に 900 mg、8 日目、15 日目に 1000 mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 1000 mg を点滴静注する。最大で 6 サイクルの投与とする。」と設定された。また、用法・用量に関連する注意の項は、以下の旨が設定されていた。

<用法・用量に関連する注意>

- 有害事象により本薬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。
- Infusion reaction を軽減させる目的の前投薬について。
- 本薬の投与速度について。
- Infusion reaction が発現した際の対応について。
- 本薬は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で投与すること。
- Aca 以外の抗悪性腫瘍剤との併用において、有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」、並びに以下に示す検討の結果、CLL/SLL に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として、アカラブルチニブとの併用での 1 サイクル目の 1 日目に 100 mg、2 日目に 900 mg、8 日目及び 15 日目に 1,000 mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 1,000 mg を点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、最大で 6 サイクル投与を繰り返す。

<用法・用量に関連する注意>

- 有害事象により本薬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。
- 本薬投与による infusion reaction を軽減させるために、本薬投与の 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、本薬の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
- アカラブルチニブを 28 日間投与した後に本薬の投与を開始すること。
- 25 mg/時の投与速度で点滴静注を開始すること。Infusion reaction が認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。

本薬の投与速度

投与時期		投与速度
第1サイクル	1日目 (100 mg)	25 mg/時で4時間以上かけて投与する。 投与速度を上げないこと。
	2日目 (900 mg)	前回の投与で infusion reaction が発現しなかった場合は、50 mg/時で投与を開始し、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。なお、前回の投与で infusion reaction が発現した場合は、25 mg/時で投与を開始し、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。
	8日目及び15日目 (1,000 mg)	前回の投与で infusion reaction が発現せず、最終的な投与速度が100 mg/時以上であった場合は、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。なお、前回の投与で infusion reaction が発現した場合は、50 mg/時で投与を開始し、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。
第2サイクル以降	1日目 (1,000 mg)	前回の投与で infusion reaction が発現せず、最終的な投与速度が100 mg/時以上であった場合は、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。なお、前回の投与で infusion reaction が発現した場合は、50 mg/時で投与を開始し、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。

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

Infusion reaction 発現時の処置及び投与再開時の投与速度

Infusion reaction の Grade*	処置	投与再開時の投与速度
Grade 2 以下	投与を中断するか投与速度を下げて適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reaction が回復後、投与を再開できる。	投与中断前の半分以下の速度とすること。その後、infusion reaction が認められなかった場合は、以下のように投与速度を上げることができる。
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、本薬を再投与しないこと。	<ul style="list-style-type: none"> • infusion reaction 発現時、第1サイクル1日目の投与方法で投与していた場合は、25 mg/時まで投与速度を上げることができる。 • infusion reaction 発現時、第1サイクル2日目以降の投与方法で投与していた場合は、30分毎に50 mg/時ずつ、最大400 mg/時まで上げることができる。
Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本薬を再投与しないこと。	—

* : Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

CL-007 試験の本薬/Aca 群及び C00001 試験のパート3における本薬の用法・用量は、下記の点等を考慮して、1サイクルを28日間とし、Aca との併用で、本薬を第2サイクルの第1日目に100 mg、第2日目に900 mg、第8及び15日目並びに第3～7サイクルの第1日目に1,000 mg を静脈内投与すると設定した。

- 未治療 CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ試験 (BO21004 試験) において、CLB との併用で、本薬を上記の用法・用量で投与することにより臨床的有用性が示され、かつ本薬は忍容可能であったこと。なお、BO21004 試験では、試験開始当初、21日間を1サイクルとして、第1サイクルの第1、8及び15日目並びに第2～6サイクルの第1日目に本薬1,000 mg を投与することとされたが、試験実施途中に本薬投与による infusion reaction の発現状況を考慮し、本薬の第1サイクルの初回投与量を、1日目に100 mg、2日目に900 mg に分割して投与すると変更された。

上記の設定で実施された CL-007 試験及び C00001 試験のパート 3 において、本薬/Aca 投与の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、当該試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、①本薬の投与開始時期及び②本薬と併用する抗悪性腫瘍剤について、①再発又は難治性の CLL 患者を対象としたイブルチニブとオファツムマブの併用投与の臨床試験において、最初に BTK 阻害剤であるイブルチニブを投与し、その後抗体薬であるオファツムマブの投与を開始するスケジュールの有効性及び忍容性がより良好であったこと (Blood 2015, 126: 842-50) を考慮し、CL-007 試験の本薬/Aca 群及び C00001 試験のパート 3 では、第 1 サイクルは Aca を単独投与し、第 2 サイクルから本薬/Aca 投与するとされたこと、②現時点で Aca 以外の抗悪性腫瘍剤と併用した際の有効性及び安全性は確立していないと考えることから、本薬の用法・用量に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起する。

- 本薬は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で投与すること。
- Aca 以外の抗悪性腫瘍剤との併用において、有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね承した。ただし、Aca を 28 日間投与した後に、本薬と Aca の併用投与を実施する旨については、より明確な注意喚起にすることが適切であると考え。以上を踏まえ、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項をそれぞれ下記のように設定することが適切であると判断した。なお、用法・用量に関連する注意の項で設定されていた、Aca 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起については、用法・用量において、Aca との併用で使用する旨を明記することを踏まえると、設定不要と判断した。

<用法・用量>

アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ (遺伝子組換え) として、アカラブルチニブとの併用での 1 サイクル目の 1 日目に 100 mg、2 日目に 900 mg、8 日目及び 15 日目に 1,000 mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 1,000 mg を点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、最大で 6 サイクル投与を繰り返す。

<用法・用量に関連する注意>

- アカラブルチニブを 28 日間投与した後に本薬の投与を開始すること。

7.R.5.2 本薬の投与速度及び infusion reaction 発現時の対応について

申請者は、未治療の CLL/SLL に対する本薬の投与速度について、以下のように説明している。

CL-007 試験及び C00001 試験のパート 3 において、本薬/Aca 投与時の本薬の投与速度は下記のように設定された。

- 第 2 サイクル (本薬投与の初回サイクル) の第 1 日目は、25 mg/時の投与速度で 4 時間以上かけて投与し、投与速度を上げないこと。
- 第 2 サイクル (本薬投与の初回サイクル) の第 2 日目は、前回の投与で infusion reaction が認められなかった場合には 50 mg/時、前回の投与で infusion reaction が発現した場合には 25 mg/時の投与速度で投与を開始し、infusion reaction が発現しない場合には 30 分ごとに 50 mg/時ずつ 400 mg/時まで上げることができる。

- 第2サイクル（本薬投与の初回サイクル）の第8及び15日目、並びにそれ以降の投与時は、前回の投与で infusion reaction が発現せず、かつ最終的な投与速度が 100 mg/時以上であった場合には 100 mg/時の投与速度で投与を開始し、infusion reaction が発現しない場合には 30 分ごとに 100 mg/時ずつ 400 mg/時まで上げることができる。前回の投与で infusion reaction が発現した場合には、50 mg/時の投与速度で投与を開始し、infusion reaction が発現しない場合には 30 分ごとに 50 mg/時ずつ 400 mg/時まで上げることができる。

また、本薬投与による infusion reaction の対応について、CL-007 試験及び C00001 試験のパート3では、本薬投与による infusion reaction を軽減させるために、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実施することとされ、本薬投与により infusion reaction が発現した場合の本薬の投与中止、中断、投与速度の基準が設定された。

上記の設定に従い実施された CL-007 試験及び C00001 試験のパート3において、本薬/Aca 投与は忍容可能であったことから、当該試験の設定に基づき、用法・用量に関連する注意の項において、CLL 患者に対する本薬の投与速度及び infusion reaction が発現した際の対応について注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、CLL/SLL に係る本薬の投与速度については下記のように記載整備して設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

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

本薬の投与速度

投与時期		投与速度
第1サイクル	1日目 (100 mg)	25 mg/時で4時間以上かけて投与する。 投与速度を上げないこと。
	2日目 (900 mg)	前回の投与で infusion reaction が発現しなかった場合は、50 mg/時で投与を開始し、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。なお、前回の投与で infusion reaction が発現した場合は、25 mg/時で投与を開始し、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。
	8日目及び15日目 (1,000 mg)	前回の投与で infusion reaction が発現せず、最終的な投与速度が 100 mg/時以上であった場合は、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。なお、前回の投与で infusion reaction が発現した場合は、50 mg/時で投与を開始し、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。
第2サイクル以降	1日目 (1,000 mg)	前回の投与で infusion reaction が発現せず、最終的な投与速度が 100 mg/時以上であった場合は、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。なお、前回の投与で infusion reaction が発現した場合は、50 mg/時で投与を開始し、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。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、CLL/SLL 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- CL-007 試験の本薬/Aca 群及び C00001 試験のパート 3 と既承認の効能・効果における本薬投与時との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.R.3 参照）。
- CL-007 試験の本薬/Aca 群及び C00001 試験のパート 3 の結果から、本薬/Aca 投与の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められていないと考えること（7.R.3 参照）。
- 既承認の効能・効果を対象とした製造販売後調査¹²⁾において、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。
- 海外の製造販売後において一定の使用経験があり、本薬投与時の新たな安全性に関する懸念は認められないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第 I 相試験（C00001 試験パート 3）

有害事象はパート 3 の 10/10 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、10/10 例（100%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、貧血、頭痛、下痢、血中乳酸脱水素酵素増加及び注入に伴う反応各 3 例（30.0%）、上咽頭炎、しゃっくり、皮膚乾燥、紫斑、斑状丘疹状皮疹、関節炎、背部痛、ALT 増加、血中クレアチニン増加、好中球数減少及び血小板数減少各 2 例（20.0%）であった。

重篤な有害事象は、認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2/10 例（20.0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症及び斑状丘疹状皮疹各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第 III 相試験（CL-007 試験）

有害事象は、本薬/Aca 群で 171/178 例（96.1%）、本薬/CLB 群で 167/169 例（98.8%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/Aca 群で 144/178 例（80.9%）、本薬/CLB 群で 154/169 例（91.1%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 9 のとおりであった。

表 9 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)			
	本薬/Aca 群 178 例		本薬/CLB 群 169 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	171 (96.1)	125 (70.2)	167 (98.8)	118 (69.8)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	56 (31.5)	53 (29.8)	76 (45.0)	70 (41.4)
血小板減少症	23 (12.9)	15 (8.4)	24 (14.2)	20 (11.8)

¹²⁾ CD20 陽性の FL 患者を対象とした製造販売後調査が実施されている。2022 年 4 月 28 日時点における登録例数は、1,075 例である。

SOC PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)			
	本薬/Aca 群 178 例		本薬/CLB 群 169 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
貧血	21 (11.8)	10 (5.6)	20 (11.8)	12 (7.1)
胃腸障害				
下痢	69 (38.8)	8 (4.5)	36 (21.3)	3 (1.8)
悪心	36 (20.2)	0	53 (31.4)	0
便秘	25 (14.0)	0	17 (10.1)	1 (0.6)
嘔吐	24 (13.5)	1 (0.6)	19 (11.2)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	50 (28.1)	3 (1.7)	29 (17.2)	1 (0.6)
発熱	23 (12.9)	0	35 (20.7)	1 (0.6)
末梢性浮腫	22 (12.4)	1 (0.6)	12 (7.1)	0
悪寒	20 (11.2)	0	14 (8.3)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症				
上気道感染	38 (21.3)	4 (2.2)	14 (8.3)	1 (0.6)
尿路感染	22 (12.4)	1 (0.6)	8 (4.7)	0
上咽頭炎	20 (11.2)	1 (0.6)	7 (4.1)	0
肺炎	19 (10.7)	10 (5.6)	5 (3.0)	3 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	42 (23.6)	0	7 (4.1)	0
注入に伴う反応	24 (13.5)	4 (2.2)	67 (39.6)	9 (5.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	18 (10.1)	0	13 (7.7)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	39 (21.9)	2 (1.1)	8 (4.7)	2 (1.2)
背部痛	25 (14.0)	1 (0.6)	14 (8.3)	1 (0.6)
四肢痛	22 (12.4)	1 (0.6)	7 (4.1)	0
神経系障害				
頭痛	71 (39.9)	2 (1.1)	20 (11.8)	0
浮動性めまい	32 (18.0)	0	10 (5.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	39 (21.9)	0	15 (8.9)	0
呼吸困難	15 (8.4)	0	17 (10.1)	3 (1.8)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	21 (11.8)	1 (0.6)	8 (4.7)	0

重篤な有害事象は、本薬/Aca 群で 69/178 例 (38.8%)、本薬/CLB 群で 37/169 例 (21.9%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/Aca 群で肺炎 12 例 (6.7%)、注入に伴う反応 4 例 (2.2%)、貧血、発熱性好中球減少症及び尿路性敗血症各 3 例 (1.7%)、本薬/CLB 群で TLS 8 例 (4.7%)、発熱性好中球減少症 7 例 (4.1%)、肺炎 3 例 (1.8%) であった。このうち、本薬/Aca 群の注入に伴う反応及び肺炎各 4 例、発熱性好中球減少症 3 例、貧血 1 例、本薬/CLB 群の TLS 8 例、発熱性好中球減少症 6 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/Aca 群で 23/178 例 (12.9%)、本薬/CLB 群で 26/169 例 (15.4%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/Aca 群で B 型肝炎再活性化、注入に伴う反応、好中球減少症及び敗血症各 2 例 (1.1%)、本薬/CLB 群で好中球減少症 11 例 (6.5%)、注入に伴う反応、血小板減少症及び上気道感染各 2 例 (1.2%) であった。このうち、本薬/Aca 群の B 型肝炎再活性化、注入に伴う反応及び好中球減少症各 2 例、本薬/CLB 群の好中球減少症 10 例、注入に伴う反応、血小板減少症及び上気道感染各 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の CD20 陽性の CLL/SLL に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は CD20 陽性の CLL/SLL 患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、臨床的位置付け、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和4年11月7日

申請品目

[販売名] ガザイバ点滴静注 1000 mg
[一般名] オビヌツズマブ (遺伝子組換え)
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和4年3月4日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、未治療のCD20陽性のCLL患者を対象とした、海外第Ⅲ相試験(CL-007試験)及び国内第Ⅰ相試験(C00001試験)のパート3の成績に加えて、診療ガイドラインの記載内容等を考慮すると、未治療のCLL/SLL患者に対する本薬/Aca投与の有効性は期待でき、本薬/Aca投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

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

- CL-007試験の中間解析の結果からは、Aca単独群に対する本薬/Aca群のPFSの延長効果はわずかであり、Acaに本薬を上乗せ投与することの臨床的意義が明確になっていない。観察期間を延長した時点での試験結果を確認し、Acaに本薬を上乗せ投与することの有効性を明らかにする必要がある。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、Aca単独投与と比較した際の本薬/Aca投与の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CL-007試験では、本薬/Aca群とAca単独投与群の有効性を比較する計画とはされていなかったものの、事後的に実施した解析において、CL-007試験におけるAca単独群に対する本薬/Aca群の中央判定によるPFSのハザード比[95%CI]は、0.50 [0.26, 0.95] (層別log-rank検定)であり、Aca単独群と比較して本薬/Aca群でPFSが延長する傾向が認められた。また、CL-007試験において副次評価項目とさ

れた OS について、20 年 月 日データカットオフ時点¹³⁾ の OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 10 及び図 3 のとおりであった。

表 10 OS の解析結果 (ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

	本薬/Aca 群	Aca 単独群	本薬/CLB 群
例数	179	179	177
死亡数 (%)	18 (10.1)	30 (16.8)	28 (15.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比* [95%CI]	0.55 [0.30, 0.99]	0.98 [0.58, 1.64]	—

*: 17p 欠失の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

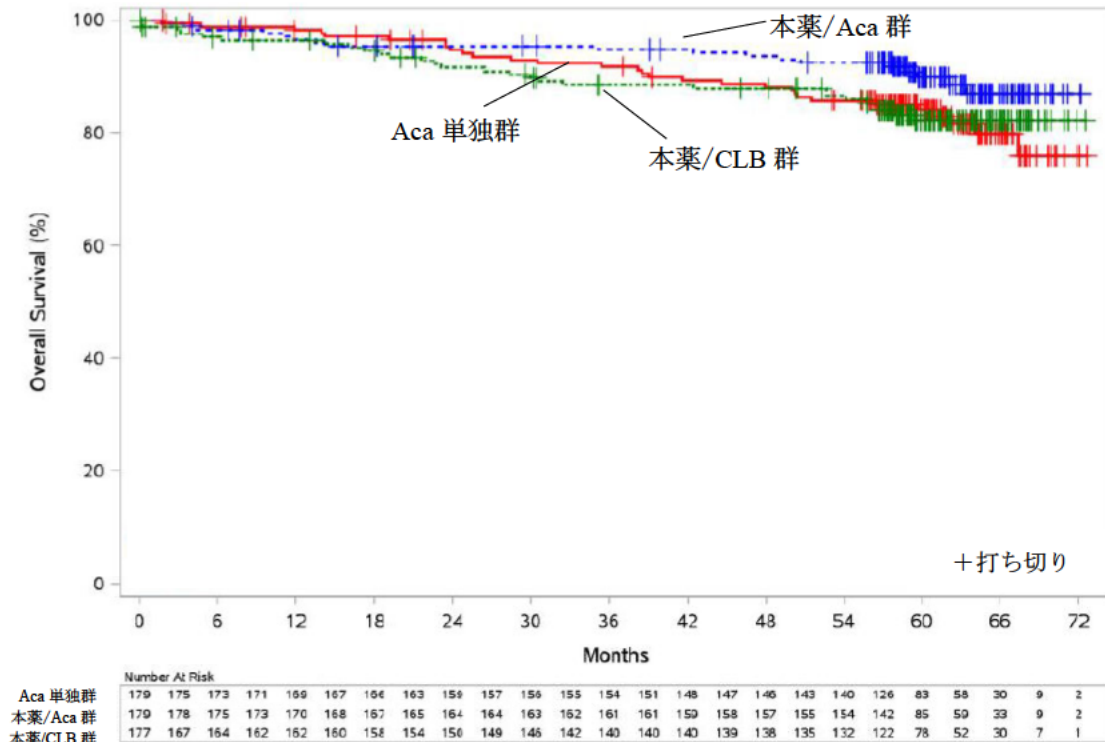


図 3 OS の解析結果の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

以上より、探索的な検討であり解釈には限界はあるものの、CL-007 試験の結果から、Aca 単独投与と比較して本薬/Aca 投与でより高い有効性が示唆されていること等から、未治療の CLL/SLL 患者において本薬/Aca 投与の有効性は期待でき、本薬/Aca 投与は未治療 CLL/SLL に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本来であれば、Aca に本薬を上乗せ投与することの臨床的意義が明確となるように、本薬/Aca 投与と Aca 単独投与の有効性を比較に関する判断基準を事前に計画した上で、CL-007 試験を実施すべきであったと考える。しかしながら、探索的な検討であり評価には限界があるものの、申請者から示された上記の結果を考慮すると、本薬/Aca 投与は未治療 CLL/SLL に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

¹³⁾ 当該データカットオフに基づく解析は治験実施計画書に規定されていないものの、追跡期間の中央値の約 5 年時点の OS 等のフォローアップデータを確認することを目的に、データカットオフが実施された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、未治療のCLL/SLL患者に対する本薬/Aca投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象(infusion reaction、骨髄抑制、感染症、HBVの再活性化、心臓障害、TLS、消化管穿孔、PML及びILD)であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/Aca投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項に、臨床試験の対象が65歳以上の患者、又は65歳未満で併存疾患を有する未治療のCLL患者であった旨を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「CD20陽性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量及び用量・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ(遺伝子組換え)として、アカラブルチニブとの併用での1サイクル目の1日目に100mg、2日目に900mg、8日目及び15日目に1,000mg、2サイクル目以降は1日目に1,000mgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最大で6サイクル投与を繰り返す。

<用法・用量に関連する注意>

- 有害事象により本薬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。
- 本薬投与による infusion reaction を軽減させるために、本薬投与の 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、本薬の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
- アカラブルチニブを 28 日間投与した後に本薬の投与を開始すること。
- 25 mg/時の投与速度で点滴静注を開始すること。Infusion reaction が認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。

本薬の投与速度

投与時期		投与速度
第 1 サイクル	1 日目 (100 mg)	25 mg/時で 4 時間以上かけて投与する。 投与速度を上げないこと。
	2 日目 (900 mg)	前回の投与で infusion reaction が発現しなかった場合は、50 mg/時で投与を開始し、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。なお、前回の投与で infusion reaction が発現した場合は、25 mg/時で投与を開始し、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。
	8 日目及び 15 日目 (1,000 mg)	前回の投与で infusion reaction が発現せず、最終的な投与速度が 100 mg/時以上であった場合は、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。なお、前回の投与で infusion reaction が発現した場合は、50 mg/時で投与を開始し、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。
第 2 サイクル以降	1 日目 (1,000 mg)	前回の投与で infusion reaction が発現せず、最終的な投与速度が 100 mg/時以上であった場合は、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。なお、前回の投与で infusion reaction が発現した場合は、50 mg/時で投与を開始し、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。

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

Infusion reaction 発現時の処置及び投与再開時の投与速度

Infusion reaction の Grade*	処置	投与再開時の投与速度
Grade 2 以下	投与を中断するか投与速度を下げて適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reaction が回復後、投与を再開できる。	投与中断前の半分以下の速度とすること。その後、infusion reaction が認められなかった場合は、以下のように投与速度を上げることができる。
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、本薬を再投与しないこと。	<ul style="list-style-type: none"> • infusion reaction 発現時、第 1 サイクル 1 日目の投与方法で投与していた場合は、25 mg/時まで投与速度を上げることができる。 • infusion reaction 発現時、第 1 サイクル 2 日目以降の投与方法で投与していた場合は、30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで上げることができる。
Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本薬を再投与しないこと。	—

* : Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、未治療の CLL/SLL 患者における、本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画(案)について、表11に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表12に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表11 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • Infusion reaction • TLS • 血小板減少 • 好中球減少、白血球減少 • 感染症 • HBV の再活性化 • PML • 心障害 • 消化管穿孔 • ILD 	<ul style="list-style-type: none"> • 二次性悪性腫瘍 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表12 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • CD20 陽性の FL 患者を対象とした使用成績調査 	該当なし	該当なし

今般の一変申請において変更なし

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍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のであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間(令和8年7月1日まで)と設定する。

[効能・効果] (下線部追加)

CD20 陽性の濾胞性リンパ腫

CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)

[用法・用量] (下線部追加)

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回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ン又はメチルプレドニゾン併用の場合

3週間を1サイクルとし、8サイクル

○シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン又はメチルプレドニゾン併用の場合

3週間を1サイクルとし、8サイクル

○ベンダムスチン塩酸塩併用の場合

4週間を1サイクルとし、6サイクル

〈CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として、アカラブルチニブとの併用での1サイクル目の1日目に100 mg、2日目に900 mg、8日目及び15日目に1,000 mg、2サイクル目以降は1日目に1,000 mgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最大で6サイクル投与を繰り返す。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

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]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加）

〈効能共通〉

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。

〈CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

〈効能共通〉

1. 有害事象により本剤を投与できなかった場合には、回復するまで投与を延期すること。
2. 本剤投与による infusion reaction を軽減させるために、本剤投与の 30 分～1 時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。

〈CD20 陽性の濾胞性リンパ腫〉

3. 導入療法中に併用する抗悪性腫瘍剤を中止した場合、本剤単独投与を継続することができる。
4. 50 mg/時の投与速度で点滴静注を開始すること。Infusion reaction が認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。

本剤の投与速度

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

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

infusion reaction 発現時の処置及び投与再開時の投与速度

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

	と。また、本剤を再投与しないこと。	
--	-------------------	--

* : Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

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

〈CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) 〉

6. アカラブルチニブを 28 日間投与した後に本剤の投与を開始すること。
7. 25 mg/時の投与速度で点滴静注を開始すること。Infusion reaction が認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。

本剤の投与速度

投与時期		投与速度
第 1 サイクル	1 日目 (100 mg)	25 mg/時で 4 時間以上かけて投与する。 投与速度を上げないこと。
	2 日目 (900 mg)	前回の投与で infusion reaction が発現しなかった場合は、50 mg/時で投与を開始し、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。なお、前回の投与で infusion reaction が発現した場合は、25 mg/時で投与を開始し、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。
	8 日目及び 15 日目 (1,000 mg)	前回の投与で infusion reaction が発現せず、最終的な投与速度が 100 mg/時以上であった場合は、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。なお、前回の投与で infusion reaction が発現した場合は、50 mg/時で投与を開始し、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。
第 2 サイクル以降	1 日目 (1,000 mg)	前回の投与で infusion reaction が発現した場合は、50 mg/時で投与を開始し、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。

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

Infusion reaction 発現時の処置及び投与再開時の投与速度

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

* : Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
Aca	acalabrutinib	アカラブルチニブ
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody dependent cell mediated phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
BID	bis in die	1日2回
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B細胞性非ホジキンリンパ腫
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
C00001 試験		D8220C00001 試験
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CHOP		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
CI	confidence interval	信頼区間
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Score-Geriatric	
CL-003 試験		ACE-CL-003 試験
CL-007 試験		ACE-CL-007 試験
CLB	chlorambucil	
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CLL/SLL	chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫
CR	complete response	完全奏効
CRi	CR with incomplete bone marrow recovery	骨髄回復が不完全な完全奏効
CVP		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の併用
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ESMO ガイドライン	European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines	
FCR		フルダラビン、シクロホスファミド水和物及びRITの併用
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GADOLIN 試験		GAO4753g 試験
GALLIUM 試験		BO21223 試験
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intent-to-treat	
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia	
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版

略語	英語	日本語
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン (v.1.2015)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphoma. Version 1.2015	
NCCN ガイドライン (v.3.2022)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 3.2022	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute-Physician Data Query	
NE	not estimable	推定不能
OS	overall survival	全生存期間
17p 欠失		17 番染色体短腕欠失
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
RIT	rituximab (genetical recombination)	リツキシマブ (遺伝子組換え)
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PLL	prolymphocytic leukemia	前リンパ球性白血病
PML	progressive multifocal leucoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PR	partial response	部分奏効
PRL	partial response with lymphocytosis	リンパ球増加を伴う部分奏効
PT	preferred term	基本語
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
SD	stable disease	安定
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TP53	tumor protein 53	
オフアツムマブ		オフアツムマブ (遺伝子組換え)
ベンダムスチン		ベンダムスチン塩酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
本薬		オビスツズマブ (遺伝子組換え)
本薬/Aca		本薬と Aca との併用
本薬/CLB		本薬と CLB との併用