

オビヌツズマブ（遺伝子組換え）の「使用上の注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）	ガザイバ点滴静注 1000 mg（中外製薬株式会社）
効能・効果	CD20 陽性の濾胞性リンパ腫	
改訂の概要	<ol style="list-style-type: none">「用法及び用量に関連する注意」の項の投与速度の規定に、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、本剤を最初の30分は 100 mg/時で開始し、その後最大 900 mg/時で静脈内投与することができる規定等を追記する。「臨床成績」の項に、CD20 陽性の濾胞性リンパ腫患者を対象に、本剤を上記 1.の用法・用量で静脈内投与した臨床試験（MO40597 試験）の結果を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	CD20 陽性の濾胞性リンパ腫患者を対象とした臨床試験成績より、上記の用法・用量の臨床的有用性が認められたこと等から、改訂することが適切と判断した。	

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前		改訂後																		
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 7.1～7.3 (略)</p> <p>7.4 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。</p> <p style="text-align: center;">本剤の投与速度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与時期</th> <th>投与速度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>初回投与</td> <td>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。</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、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。</td> </tr> </tbody> </table>		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。	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 7.1～7.3 (略)</p> <p>7.4 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。</p> <p style="text-align: center;">本剤の投与速度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">投与時期</th> <th>投与速度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">第 1 サイクル</td> <td>初回投与</td> <td>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。</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、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。</td> </tr> <tr> <td colspan="2">第 2 サイクル以降</td> <td>第 1 サイクルの投与で Grade 3 以上の <u>infusion reaction</u> 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 <u>infusion reaction</u> が発現した場合は、<u>初回投与時の速度で行うこと。</u></td> </tr> </tbody> </table>		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 <u>infusion reaction</u> 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 <u>infusion reaction</u> が発現した場合は、 <u>初回投与時の速度で行うこと。</u>
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。																			
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 <u>infusion reaction</u> 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 <u>infusion reaction</u> が発現した場合は、 <u>初回投与時の速度で行うこと。</u>																		
<p>7.5 Infusion reaction が発現した場合、下表のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行うこと。</p>		<p>7.5 Infusion reaction が発現した場合、下表のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行うこと。</p>																		

Infusion reaction 発現時の処置及び投与再開時の投与速度			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	投与再開後の投与速度	Infusion reaction の Grade*	処置	投与再開後の投与速度
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 400 mg/時まで投与速度を上げることができる。	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、 <u>以下のように投与速度を上げることができる。</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>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。</u> • <u>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。</u>
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 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 <u>400 mg/時以下の速度</u> 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。また、本剤を再投与しないこと。	—	Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。	—

* : Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

* : Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

注) 投与時間短縮投与方法: 第 1 サイクルの投与で Grade 3 以上の infusion reaction が発現しなかった場合は、第 2 サイクル以降、最初の 30 分は

					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
11. 副作用 (略)					11. 副作用 (略)
11.1 重大な副作用					11.1 重大な副作用
11.1.1 Infusion reaction (<u>60.2%</u>) (略)					11.1.1 Infusion reaction (<u>60.3%</u>) (略)
11.1.2 腫瘍崩壊症候群 (<u>0.9%</u>) (略)					11.1.2 腫瘍崩壊症候群 (<u>0.8%</u>) (略)
11.1.3 好中球減少、白血球減少 好中球減少 (<u>43.0%</u>)、発熱性好中球減少 (<u>6.2%</u>)、白血球減少 (<u>8.4%</u>) があらわれることがあり、好中球減少については、遷延する例や本剤の投与終了から 4 週間以上経過して発現する例も報告されている。 [8.2、9.1.5 参照]					11.1.3 好中球減少、白血球減少 好中球減少 (<u>45.2%</u>)、発熱性好中球減少 (<u>6.1%</u>)、白血球減少 (<u>9.6%</u>) があらわれることがあり、好中球減少については、遷延する例や本剤の投与終了から 4 週間以上経過して発現する例も報告されている。 [8.2、9.1.5 参照]
11.1.4 血小板減少 (<u>10.5%</u>) (略)					11.1.4 血小板減少 (<u>11.5%</u>) (略)
11.1.5 感染症 (<u>35.2%</u>) (略)					11.1.5 感染症 (<u>32.2%</u>) (略)
11.1.6~11.1.9 (略)					11.1.6~11.1.9 (略)
11.1.10 間質性肺疾患 (<u>0.4%</u>) (略)					11.1.10 間質性肺疾患 (<u>0.3%</u>) (略)
11.2 その他の副作用					11.2 その他の副作用
	10%以上	2%以上 10%未満	2%未満	頻度不明	
皮膚	(略)	(略)	(略)		皮膚
眼			(略)	(略)	眼
肝臓		ALT 上昇	AST 上昇		肝臓
血液		貧血、静脈炎	(略)	(略)	血液
					貧血、リンパ球数減少、静脈炎

消化器	悪心 (43.6%)、 便秘、嘔吐、 下痢	口内炎、腹痛、消化不良、 <u>口腔内潰瘍</u>	口内乾燥、歯周炎、痔核	(略)	消化器	悪心 (42.7%)、 便秘、嘔吐、 下痢	腹痛、口内炎、消化不良	口腔内潰瘍、 口内乾燥、歯周炎、 <u>胃腸炎</u> 、痔核	(略)
循環器		低血圧、高血圧、 <u>頻脈</u>	徐脈、動悸		循環器		低血圧、高血圧	<u>頻脈</u> 、徐脈、 動悸	
呼吸器	<u>呼吸困難</u>	咳嗽、咽頭異常感覚、 <u>口腔咽頭痛</u> 、 <u>低酸素症</u>	(略)		呼吸器	(削除)	<u>呼吸困難</u> 、 <u>咳嗽</u> 、 <u>口腔咽頭痛</u> 、 <u>咽頭異常感覚</u> 、 <u>低酸素症</u>	(略)	
精神神経系	末梢性ニューロパチー、 <u>頭痛</u>	<u>味覚異常</u> 、 <u>錯感覚</u> 、 <u>不眠症</u> 、 <u>浮動性めまい</u> 、 <u>嗜眠</u>	うつ病		精神神経系	末梢性ニューロパチー	<u>頭痛</u> 、 <u>錯感覚</u> 、 <u>味覚障害</u> 、 <u>不眠症</u> 、 <u>浮動性めまい</u>	<u>嗜眠</u> 、 <u>味覚異常</u> 、 <u>うつ病</u>	
その他	疲労(28.7%)、 発熱(24.0%)、 悪寒	食欲減退、 <u>関節痛</u> 、 <u>無力症</u> 、 <u>胸部不快感</u> 、 <u>粘膜の炎症</u> 、 <u>四肢痛</u> 、 <u>倦怠感</u> 、 <u>筋肉痛</u> 、 <u>浮腫</u> 、 <u>腫脹</u> 、 <u>背部痛</u>	体重減少、 <u>胸痛</u> 、 <u>血中尿酸増加</u> 、 <u>低カリウム血症</u> 、 <u>低γグロブリン血症</u> 、 <u>頻尿</u> 、 <u>筋痙縮</u> 、 <u>注射部位疼痛</u> 、 <u>糖尿病</u> 、 <u>疼痛</u> 、 <u>排尿困難</u> 、 <u>尿失禁</u>	<u>骨痛</u>	その他	疲労(26.9%)、 発熱(21.4%)、 悪寒	食欲減退、 <u>関節痛</u> 、 <u>粘膜の炎症</u> 、 <u>無力症</u> 、 <u>倦怠感</u> 、 <u>胸部不快感</u> 、 <u>四肢痛</u> 、 <u>筋肉痛</u> 、 <u>浮腫</u> 、 <u>血中尿酸増加</u> 、 <u>腫脹</u>	<u>背部痛</u> 、 <u>体重減少</u> 、 <u>胸痛</u> 、 <u>低カリウム血症</u> 、 <u>低γグロブリン血症</u> 、 <u>筋痙縮</u> 、 <u>頻尿</u> 、 <u>注射部位疼痛</u> 、 <u>糖尿病</u> 、 <u>疼痛</u> 、 <u>排尿困難</u> 、 <u>尿失禁</u> 、 <u>骨痛</u>	(削除)
17.臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1～17.1.2 (略) (新設)					17.臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1～17.1.2 (略) 17.1.3 国際共同第IV相試験 (MO40597 試験 [GAZELLE 試験]) 未治療の濾胞性リンパ腫患者 113 例 (日本人 27 例を含む)				

	<p>を対象に、本剤と化学療法（CHOP^{注1)}、CVP^{注2)}又はベンダムスチン^{注3)}）を併用したときの安全性等を検討した。本剤 1000 mg 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 1000 mg を投与した。サイクル 1 は本剤を 50 mg/時で開始し、最大 400 mg/時で投与した。サイクル 1 で Grade 3 以上の infusion reaction が発現しなかった場合、サイクル 2 以降に本剤を 100 mg/時で開始し、最大 900 mg/時で投与（目標投与時間：90 分）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 1000 mg を 2 カ月毎に 2 年間投与した。その結果、主要評価項目であるサイクル 1 で Grade 3 以上の infusion reaction が発現しなかった被験者のうち、サイクル 2 における Grade 3 以上の infusion reaction の発現割合（95%信頼区間）は 0%（0%、3.66%）（0/99 例）であった⁵⁾。副次評価項目である導入療法終了時点の奏効割合は 86.7% [95%信頼区間：79.1 - 92.4] であった。導入療法終了時点の安全性評価対象 113 例（日本人 27 例を含む）において、110 例（97.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction（61.1%）、好中球減少症（59.3%）、悪心（36.3%）であった。</p>
<p>18. 薬効薬理 18.1 作用機序 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貪食（ADCP）活性により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている^{5) -7)}。 18.2 抗腫瘍効果 本剤は、CD20 陽性のヒト濾胞性リンパ腫由来 RL 細胞株</p>	<p>18. 薬効薬理 18.1 作用機序 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貪食（ADCP）活性により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている^{6) -8)}。 18.2 抗腫瘍効果 本剤は、CD20 陽性のヒト濾胞性リンパ腫由来 RL 細胞株</p>

<p>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⁶⁾。</p>	<p>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⁷⁾。</p>
<p>23. 主要文献 1) ～4) (略) 5) Mössner E, et al. Blood. 2010;115:4393-402. 6) Herter S, et al. Mol Cancer Ther. 2013;12:2031-42. 7) マクロファージ/単球による ADCC/ADCP 活性（2018年7月2日承認、申請資料概要 2.6.2.2.2.3 (3)）</p>	<p>23. 主要文献 1) ～4) (略) 5) 社内資料：国際共同第IV相試験（MO40597試験） 6) Mössner E, et al. Blood. 2010; 115: 4393-402. 7) Herter S, et al. Mol Cancer Ther. 2013; 12: 2031-42. 8) マクロファージ/単球による ADCC/ADCP 活性（2018年7月2日承認、申請資料概要 2.6.2.2.2.3 (3)）</p>