

ofatumumab (genetical recombination) (JAN)

## オフアツムマブ (遺伝子組換え)

抗悪性腫瘍剤・多発性硬化症治療剤・ヒト型抗CD20モノクローナル抗体 119,429

基本添付文書 アーゼラ点滴静注液2017年11月改訂, ケシンプタ皮下注2021年3月作成

【製品】 規格等: (生物) (製) (処方) 《アーゼラ点滴静注液100・1,000mg 2013.03.25承認》

アーゼラ Arzerra 点滴静注液100・1,000mg (ノバルティス)

ケシンプタ Kesimpta 皮下注ペン20mg (ノバルティス)

【組成】 [注射液(点滴静注):アーゼラ]: 1パイアル(5mL)中100mg, (50mL)中1,000mg。pH: 5.3~5.7 浸透圧比: 約1

本剤はマウスミエローマ(NSO)細胞を用いて製造される

[注射液(皮下注):ケシンプタ]: 1キット(0.4mL)中20.0mg。pH: 5.3~5.7

本剤はマウスミエローマ(NSO)細胞を用いて製造される

【効能・効果】 [アーゼラ]: 再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病。【効能関連注意】 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

[ケシンプタ]: 次の患者における再発予防及び身体的障害の進行抑制

①再発寛解型多発性硬化症 ②疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症。【効能関連注意】 臨床試験に組み入れられた患者における再発又はMRI画像所見に基づく疾患活動性も参考に、投与対象を選択する(臨床成績⑩参照)

【用法・用量】 オファツムマブ(遺伝子組換え)として

[アーゼラ]: 週1回, 初回は300mg, 2回目以降は2,000mgを点滴静注し、8回目まで投与を繰り返す。8回目の投与4~5週後から、4週間に1回2,000mgを点滴静注し、12回目まで投与を繰り返す。【用法関連注意】

①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。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(警告, 重要な基本的注意及び重大な副作用の項参照) ②生理食塩液を用い希釈後の総量として1,000mLとなるよう、次のとおり、用時希釈調整して使用する(適用上の注意の項参照) ③初回投与時: 300mg/1,000mL ④2回目以降の投与時: 2,000mg/1,000mL ⑤次の投与速度で投与する ⑥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。投与速度は0~30分: 12mL/時, 31~60分: 25mL/時, 61~90分: 50mL/時, 91~120分: 100mL/時, 121~150分: 200mL/時, 151~180分: 300mL/時, 181分~: 400mL/時 ⑦2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。投与速度は0~30分: 25mL/時, 31~60分: 50mL/時, 61~90分: 100mL/時, 91~120分: 200mL/時, 121分~: 400mL/時 ⑧infusion reactionが発現した場合には、直ちに中断する。再開する場合には、患者の状態が安定した後に、次のとおり、投与速度を変更する ⑨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/時の速度で再開する ⑩重度のinfusion reactionが発現した場合: 12mL/時の速度で再開し、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 ⑪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

[ケシンプタ]: 1回20mgを初回, 1週後, 2週後, 4週後に皮下注し、以降は4週間隔で皮下注。【用法関連注意】 投与予定日に投与できなかった場合は、できるだけ速やかに投与し、その後は用法・用量に規定された投与間隔で投与する

【警告】 [アーゼラ]: ①本剤は、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、本剤が適切と判断される症例のみに行う。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、同意を得てから開始する 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、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。infusion reactionが現れた場合には、本剤を直ちに中止し、適切な処置を行う(用法関連注意、重要な基本的注意及び副作用⑨重大な副作用の項参照) ③B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。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(慎重投与、重要な基本的注意及び副作用⑨重大な副作用の項参照) [ケシンプタ]: 慢性リンパ性白血球の治療のためにオフアツムマブを点滴静注したB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、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(重要な基本的注意①、特定背景関連注意⑩参照)

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[アーゼラ]: 【慎重投与】 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痙攣や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害が現れ、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現れるおそれがある(警告, 重要な基本的注意及び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降圧剤による治療中の患者[本剤投与中に一過性の血圧下降が現れることがある] 【重要な基本的注意】 ①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(警告, 用法関連注意及び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(警告, 用法関連注意及び重大な副作用の項参照) ③B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、本剤によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が現れることがあるので、投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、投与前に適切な処置を行う。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(警告, 慎重投与及び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 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 ⑥治療中より末梢血リンパ球の減少が現れ、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。感染症が生じた場合には適切な治療を行う

【相互作用】 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
------	-----------	---------

## 2 オフア

オ

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	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
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	
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	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある

【副作用】①②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) ③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) ④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

② **重大な副作用** ③ **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**が現れることがあり、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直ちに中止し、適切な処置を行う(警告、用法関連注意及び重要な基本的注意の項参照) ④ **腫瘍崩壊症候群** (0.4%)：腫瘍崩壊症候群が現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。異常が認められた場合には直ちに中止し、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 ⑤ **進行性多巣性白質脳症(PML)** (0.4%)：進行性多巣性白質脳症(PML)が現れることがあるので、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。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現れた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、中止し、適切な処置を行う ⑥ **B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の悪化** (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現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。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(警告、慎重投与及び重要な基本的注意の項参照) ⑦ **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現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。異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う ⑧ **白血球減少** (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%)：重篤な白血球減少が現れることがあり、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。異常が認められた場合には休薬等の適切な処置を行う ⑨ **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)が現れることがあるので、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。異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う ⑩ **間質性肺炎** (頻度不明)：間質性肺炎が現れることがあるので、患者の状態を十分に観察する。異常が認められた場合には直ちに中止し、適切な処置を行う ⑪ **心障害** (頻度不明)：心不全、心筋梗塞、肺水腫、心筋症等が現れることがあるので、これらの症状が現れた場合には直ちに中止し、適切な処置を行う ⑫ **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現れることがあるので、患者の状態を十分に観察する。異常が認められた場合には、中止し、適切な処置を行う ⑬ **腸閉塞** (頻度不明)：腸閉塞が現れることがあるので観察を十分に行う。異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う ⑭ **重篤な腎障害** (頻度不明)：腎不全等の重篤な腎障害が現れることがあるので、患者の状態を十分に観察する。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中止し、適切な処置を行う ⑮ **血圧下降** (頻度不明)：一過性の血圧下降が現れることがあるので、このような症状が現れた場合には中止し、適切な処置を行う ⑯ **重大な副作用(類薬)** ⑰ **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。観察を十分にを行い、異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う ⑱ **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ヵ月までの間に、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、このような症状が現れた場合には中止し、適切な処置を行う

### ④ その他の副作用

	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、痒痒症、ほてり	尋麻疹、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

【高齢者への投与】一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する 【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】①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本剤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[ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている] 【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[使用経験がない] 【適用上の注意】①調製時 ②目視による確認を行い、変色している場合は使用しない ③希釈液として生理食塩液以外は使用しない ④本剤は蛋白製剤であるため、振とうしない ⑤希釈後の液は速やかに使用する。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 ⑥投与時 ⑦本剤は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしない ⑧他剤との混注はしない ⑨投与速度 ⑩初回投与時：用法関連注意の記載に従って、4.5時間以上かけて投与する ⑪2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、用法関連注意の記載に従って、4時間以上かけて投与する 【その他の注意】臨床試験で抗オフアツムマブ抗体の陽性率が報告されている 【保存等】凍結を避け、2～8℃で遮光保存 【承認条件】国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが累積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、適正使用に必要な措置を講じる 【ケシンプタ】：【重要な基本的注意】①B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が現れるおそれがあるので、投与に先立ちB型肝炎ウイルス感染の有無を確認する(警告、特定背景関連注意⑩参照) ②本剤により免疫グロブリン濃度の低下、並びに白血球、好中球及び

リンパ球の減少が現れ、これに伴い感染症が生じる又は悪化するおそれがある。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。また、感染症の自覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導する(特定背景関連注意<sup>①②</sup>、重大な副作用<sup>③</sup>参照) ③本剤によりB細胞数が減少し、中止後も長期間にわたりB細胞数の低下が持続する。そのため、中止後においても、免疫抑制作用により細菌やウイルス等による感染症が生じる又は悪化するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察する(特定背景関連注意<sup>①②</sup>、重大な副作用<sup>③</sup>、薬物動態<sup>④</sup>参照) ④本剤の投与後に注射に伴う全身反応(発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労等)が現れることがある。臨床試験では、多くは初回投与時に認められているが、2回目以降の投与時にも認められている。投与開始初期は注射に伴う全身反応の発現に注意するよう患者に指導する。本剤の初回投与時には、注射に伴う全身反応を軽減させるために、必要に応じて副腎皮質ステロイド等の前投与を考慮する(重大な副作用<sup>③</sup>参照) 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②活動性B型肝炎患者、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)：活動性B型肝炎患者では、肝炎の治療を優先する。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。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)ではB型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎が現れるおそれがある(警告、重要な基本的注意<sup>①</sup>参照) ③感染症のある患者：感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先する。感染症が悪化するおそれがある(重要な基本的注意<sup>②③</sup>、重大な副作用<sup>③</sup>参照) ④生殖能を有する者：妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び本剤最終投与後6ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導する(特定背景関連注意<sup>②③</sup>参照) ⑤妊婦 ⑥妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。サルを用いた胚及び胎児発生・拡大型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においてオファツムマブは胎盤を通過することが確認されており、胎児・乳児で末梢血B細胞数の枯渇及び脾臓重量の減少、乳児でキーホールリンパトヘモシアニン(KLH)に対する液性免疫応答の低下が認められている。臨床曝露量の160倍(AUCを指標)で母動物(サル)の乳児において、免疫調節による感染症を起因とした早期死亡が認められている(特定背景関連注意<sup>②③④</sup>参照) ⑦妊娠中に本剤を投与した患者からの出生児においては、B細胞数の回復が確認されるまでは、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを投与しない。B細胞の枯渇は、生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクを増大するおそれがある。不活化ワクチンはB細胞枯渇から回復する前に投与してもよいが、十分な免疫応答が得られているか評価する(特定背景関連注意<sup>②③</sup>参照) ⑧授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。本剤の母乳中への移行は不明であるが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている ⑨小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 弱毒生ワクチン	生ワクチン又は弱毒生ワクチンは本剤開始の少なくとも4週間前までに接種する。治療中及び中止後にB細胞数が回復するまでは生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種しないことが望ましい	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある
不活化ワクチン	不活化ワクチンは本剤開始の少なくとも2週間前までに接種する	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある
免疫抑制剤又は免疫調節剤 ・フルメチド ・フィンゴリド ・ナタリズマブ等	これらの薬剤から切り替える場合は、本剤開始時に相加的な免疫抑制作用が生じるおそれがある。これらの薬剤の作用持続時間及び作用機序を考慮する	相加的に免疫系に作用するリスクがある

【副作用】次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②感染症(15.0%)：上気道感染(上咽頭炎、上気道感染、インフルエンザ)等の感染症が現れることがある(重要な基本的注意<sup>②③</sup>、特定背景関連注意<sup>①②</sup>参照) ③注射に伴う全身反応(20.6%)：発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労等の注射に伴う全身反応が現れることがある(重要な基本的注意<sup>③</sup>参照) ④進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)：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。意識障害、認知機能障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、構音障害、失語等の症状が現れた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、中止し、適切な処置を行う。本剤の多発性硬化症を対象とした臨床試験ではPMLの報告はないが、慢性リンパ性白血病患者に対し点滴静注するオファツムマブ製剤を含む他の抗CD20抗体製剤及び他の多発性硬化症治療薬を投与した患者においてJCウイルス感染によるPMLが報告されている

②その他の副作用

	5%以上
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応(紅斑、疼痛、癢痒、腫脹)

【適用上の注意】 ①薬剤投与前の注意：投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておく ②薬剤投与時の注意 ③皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発赤、硬結等)には注射しない ④注射部位は腹部、大腿部又は上腕部とし、投与毎に注射部位を変える ⑤本剤は1回使用の製剤であるため、使用済みの注射器は再使用せず廃棄する 【その他の注意】臨床使用に基づく情報：臨床試験で抗オファツムマブ抗体の陽性率が報告されている 【取扱い上の注意】光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存する 【保存等】2～8℃に保存。有効期間：24ヵ月 【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

【アーゼラ】：【薬物動態】 ①血中濃度(日本人及び韓国人での成績)：既治療の慢性リンパ性白血病患者を対象に日本及び韓国で実施した臨床第I/II相試験での本剤の薬物動態パラメータは次表のとおり。血漿中濃度推移は添付文書参照。なお、本治験では初回投与時に300mgを点滴静注後に1週間間隔で2,000mgを7回点滴静注(第1～8回投与)。更に、その5週後から4週間間隔で2,000mgを4回点滴静注(第9～12回投与)。本剤の血漿中濃度の投与前値は1週間間隔の投与(第2～8回投与)により上昇したが、4週間間隔で投与(第9～12回投与)時には投与回数増加に伴う上昇は認められず、分布容積はヒト血漿容量(体重70kg：3,000mL)と同程度の値を示した

投与回数 投与量(例数)	1回目 (Day 1) 300mg(8例 <sup>*1</sup> )	8回目 (Week 7) 2,000mg(8例 <sup>*1</sup> )	12回目 (Week 24) 2,000mg(7例 <sup>*2</sup> )
C <sub>max</sub> (μg/mL)	69[62]	1,670[28]	865[30]
t <sub>1/2</sub> (hr)	10[90]	331[50]	300[58]
AUC <sub>0-∞</sub> (μg・hr/mL)	1,506[157]	716,925[91]	302,327[126]
CL(mL/hr)	199.2[156.6]	10.0[45.5]	9.2[78.4]
V <sub>ss</sub> (mL)	3,667.9[58.9]	1,333.8[45.4]	3,069.2[41.5]

幾何平均値[変動係数(%)]

\*1：日本人7例，韓国人1例。\*2：日本人6例，韓国人1例

投与回数ごとのC<sub>min</sub>(μg/mL)の投与前値は第2回[定量下限(0.1μg/mL)未満の6例を除外] 2.2, 1.8, 第3回 150±109, 第8回 931±460, 第9回 313±254, 第12回 238±181 【臨床成績】 ①日韓共同臨床試験成績：再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者を対象として、臨床第I/II相試験を日本及び韓国で実施。全被験者10例(日本人9例)で、独立評価判定により7例(日本人)が部分寛解と判定され、全被験者における奏効率率は70%(95%信頼区間：34.8～93.3%) ②海外臨床試験成績：フルダラビン及びalemtuzumabに抵抗性の慢性リンパ性白血病患者(DR)又はフルダラビンに抵抗性で巨大リンパ節腫大(>5cm)によりalemtuzumab治療が適切でない判断された慢性リンパ性白血病患者(BFR)を対象に海外で実施した臨床第II相試験での有効性は次のとおり。DR(95例)、BFR(112例)の順で奏効率(部分寛解以上)[95.3%信頼区間] 49%(47/95例)[39, 60], 43%(48/112例)[33, 53], 全生存期間(中央値[95%信頼区間])13.9ヵ月[9.9, 18.6], 17.4ヵ月[15.0, 24.0], 無増悪生存期間(中央値[95%信頼区間])4.6ヵ月[3.9, 6.3], 5.5ヵ月[4.6, 6.4] 【薬効薬理】 ①作用機序：本剤はCD20の細胞外小ループ及び大ループに特異的に結合し、補体依存性細胞傷害(CDC)活性及び抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性によりB細胞を溶解すると考えられる ②抗腫瘍活性：本剤は、CD20を発現する慢性リンパ

4 オフア

性白血由来細胞(B-CLL細胞)に対してCDC活性及びADCC活性を示した〔ケシンプタ〕:【薬物動態】①血中濃度 ②再発を伴う多発性硬化症患者(21例)に20mgを皮下注(初回, 1週後, 2週後, 4週後, 以降4週間隔で投与)時, 評価時点(初回投与後)別の血漿中濃度(μg/mL)は次のとおり。2日: 0.43±0.38(21例), 5日: 0.88±0.40(21例), 7日: 0.84±0.39(21例), 14日: 2.17±0.63(21例), 4週: 2.69±0.86(21例), 12週: 0.66±0.62(20例), 24週: 0.84±0.60(20例) ③再発寛解型多発性硬化症患者, 再発を伴う多発性硬化症患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験及び海外臨床試験から得られた血漿中濃度データ(1,483例, 9,464測定点)を用いて実施した母集団薬物動態解析の結果から, クリアランスは0.339L/day, 分布容積は2.57L, パイオパベイラビリチは0.681と推定 ④吸入: 再発を伴う多発性硬化症患者(284例)に20mgを皮下注(初回, 1週後, 2週後, 4週後, 以降4週間隔で投与)時, 定常状態でのAUC<sub>0-24h</sub>及びC<sub>max</sub>の幾何平均値(幾何変動係数)はそれぞれ483μg・h/mL(90%)及び1.43μg/mL(77%)(282例, 外国人データ) ⑤その他: 薬力学 ⑥再発を伴う多発性硬化症患者(32例)に本剤20mg又はプラセボを皮下注(初回, 1週後, 2週後, 4週後, 以降4週間隔で投与)時, B細胞数の推移は次のとおり

	本剤群: B細胞数(cells/μL)/ (評価例数)	プラセボ群: B細胞数 (cells/μL)/(評価例数)
ベースライン	230.2±135.5(21例)	305.±222.5(11例)
2日目	9.9±16.2(21例)	339.5±165.9(11例)
5日目	9.0±12.8(20例)	305.3±193.7(10例)
1週目	4.5±5.1(21例)	276.6±167.0(11例)
2週目	2.9±5.0(21例)	276.6±129.3(11例)
4週目	2.4±4.0(21例)	281.6±110.0(10例)
12週目	1.4±1.9(20例)	265.7±126.2(10例)
24週目	0.9±1.2(19例)	235.1±119.4(8例)

⑦本剤中止36週目にB細胞数がベースライン又は基準値下限(40cells/μL)まで回復が認められた被験者の割合は, G2301試験で55.6%(15/27例), G2302試験で70.3%(26/37例)であり, 中止後のB細胞数の推移は次のとおり(外国人データ)(重要な基本的注意⑧参照)

	G2301試験: B細胞数 (cells/μL)/(評価例数)	G2302試験: B細胞数 (cells/μL)/(評価例数)
投与中の最終評価時	3.9±24.0(462例)	8.4±47.9(477例)
投与中止後の追跡期間		
12週目	5.1±22.5(310例)	9.7±39.7(347例)
24週目	48.8±55.0(33例)	70.2±76.1(52例)
36週目	52.6±51.2(27例)	86.5±80.8(37例)
48週目	71.8±87.6(17例)	138.3±109.3(23例)
60週目	113.8±97.1(13例)	135.0±103.7(10例)
72週目	55.0±52.0(4例)	123.8±109.7(8例)
96週目	0*(1例)	80.0±105.8(3例)

\*: 個別値

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国際共同第Ⅱ相試験(G1301試験) ②再発を伴う多発性硬化症患者\*(64例, うち日本人患者32例)を対象として無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施。本剤20mg(初回, 1週後, 2週後, 4週後, 以降4週間隔で投与), 又はプラセボ(本剤と同一用法)を24週間皮下注(ランダム化比2:1)。主要評価項目である投与12~24週後のGd造影T1病変数を本剤群はプラセボ群に比べ93.6%抑制。\*: 次のいずれにも該当する患者 ③McDonald診断基準(2010年改訂版)で多発性硬化症と診断された患者 ④再発寛解型多発性硬化症又は疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症患者 ⑤過去2年以内に新規の神経学的異常又は既存の神経学的異常の悪化が1回以上認められ, かつ, 過去1年以内に脳MRI画像で疾患活動性(Gd造影T1病変あるいは新規又は拡大T2病変)が認められた患者

	Gd造影T1病変数/ スキャン (95%信頼区間)	プラセボとの比較 群間比 (95%信頼区間)	プラセボとの比較 P値
プラセボ 群(20例)	1.0413 (0.465, 2.331)	NA	NA
本剤群 (39例)	0.067 (0.027, 0.167)	0.064 (0.018, 0.232)	p<0.001

負の二項回帰モデルを用いて解析。投与群, 地域(日本, 外国), 及びベースラインのGd造影T1病変数を要因, Gd造影T1病変数の累積数を反応変数, MRIスキャン回数の自然対数をオフセット変数としてモデルに含めた ⑥副作用は, 本剤群で27.9%(12/43例)に認められ, 主な副作用は, 注射に伴う全身反応23.3%(10/43例), リンパ球減少症4.7%(2/43例)(効能関連注意参照) ⑦海外第Ⅲ相試験(G2301試験, G2302試験) ⑧G2301試験及び

G2302試験は同時期に実施された同一デザインの試験で, 再発を伴う多発性硬化症患者\*(G2301試験: 927例, G2302試験: 955例)を対象とした無作為化二重盲検teriflunomide(国内未承認)対照並行群間比較試験である。本剤20mg(初回, 1週後, 2週後, 4週後, 以降4週間隔で皮下注), 又はteriflunomide 14mg(1日1回経口投与)を1:1の比で割り付けた。投与期間は患者ごとに異なり, 終了基準を満たすまで投与を継続。両試験の併合データの投与期間の中央値は本剤群で599.5日, 対照群で576.0日。年間再発率(抑制率)<sup>\*1</sup>は, G2301試験では本剤群(465例)<sup>\*</sup>: 0.11, 対照群(462例)<sup>\*</sup>: 0.22, G2302試験では本剤群(481例)<sup>\*</sup>: 0.10, 対照群(474例)<sup>\*</sup>: 0.25。両試験の主要評価項目である年間再発率を本剤群は対照群に比べ, 各々50.5%及び58.5%抑制。予め計画した両試験の併合解析により, 副次評価項目であるEDSSに基づく3ヵ月持続する障害増悪及び6ヵ月持続する障害増悪を本剤群は対照群に比べ各々34.4%及び32.5%抑制。\*: 次のいずれにも該当する患者 ①McDonald診断基準(2010年改訂版)で多発性硬化症と診断された患者 ②再発寛解型多発性硬化症又は疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症患者 ③過去1年以内に1回以上の再発, 過去2年以内に2回以上の再発, 又は過去1年以内に脳MRI画像で疾患活動性(Gd造影T1病変あるいは新規又は拡大T2病変)が認められた患者。\*: 評価例数(FAS)

評価項目	年間再発率 (抑制率) <sup>*1</sup>	3ヵ月持続する障害 増悪を示した 被験者の割合 <sup>*2</sup>	6ヵ月持続する障害 増悪を示した 被験者の割合 <sup>*2</sup>
G2301試験 本剤群	50.5% (p<0.001)	本剤群: 10.9%, 対照群: 15.0%	本剤群: 8.1%, 対照群: 12.0%
G2301試験 対照群			
G2302試験 本剤群	58.5% (p<0.001)	本剤群での対照群 に対する抑制率: 34.4% (p=0.002)	本剤群での対照群 に対する抑制率: 32.5% (p=0.012)
G2302試験 対照群			

\*1: 負の二項回帰モデルを用いて解析した。投与群及び地域を要因, ベースラインの過去1年間の再発回数, EDSSスコア, Gd造影T1病変数, 及び年齢を共変量, 被験者ごとの確定再発の累積数を反応変数, 被験者ごとの試験期間(年)の自然対数をオフセット変数としてモデルに含めた。\*2: 治療実施計画書で事前に規定したとおり, G2301試験及びG2302試験の併合データを用いて解析。試験を層, 投与群及び地域を要因, ベースラインのEDSSを連続共変量とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて解析

⑨G2301試験での副作用は, 本剤群で44.3%(206/465例)に認められ, 主な副作用は, 注射に伴う全身反応16.3%(76/465例), 注射部位反応9.0%(42/465例), 血中IgM減少5.4%(25/465例)。G2302試験での副作用は, 本剤群で57.8%(278/481例)で認められ, 主な副作用は, 注射に伴う全身反応24.7%(119/481例), 注射部位反応12.7%(61/481例), 血中IgM減少6.2%(30/481例)(効能関連注意参照) 【薬効薬理】①作用機序: オファツムマブはヒトCD20の細胞外小ループ及び大ループに特異的に結合し, 補体依存性細胞傷害(CDC)活性及び抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性によりCD20陽性B細胞及びCD20陽性T細胞を溶解させると考えられる ②ヒトCD20への特異的結合作用: B細胞株に発現するCD20に対して強い結合性を示し(平衡解離定数K<sub>d</sub>値167pmol/L), CD20からの解離速度は遅かった(in vitro)。本薬は細胞膜に近接してCD20に結合すると考えられ, これにより優れたCDC活性を示す ③CD20陽性細胞溶解作用: 初代培養ヒトB細胞の検討から, 本薬の細胞溶解作用は主としてCDC活性によるもので, ADCC活性の程度は低かった(in vitro)。ヒトCD20をトランスフェクトしたT細胞株で, CD20発現量の少ない細胞に対してもCDC活性を示した(in vitro)。カニクイザルに1mg/kgを1週間隔で計3回皮下注時, 末梢血中のCD20陽性B細胞数及びCD20陽性T細胞数が完全に抑制され, リンパ節中のCD20陽性B細胞数が減少

(性状) オファツムマブ(遺伝子組換え)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。マウスミエローム(NS0)細胞により産生される。452個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2分子で構成される糖蛋白質(分子量: 約149,000)である

(備考) 再審査期間中(アーゼラについて2013年3月25日から10年。ケシンプタについて2021年3月23日から10年)