日本標準商品分類番号 874291

抗悪性腫瘍剤　ヒト化抗CD20モノクローナル抗体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*

ガザイバ®点滴静注1000mg

GAZYVA®
obinutuzumab

オビヌツズマブ(遺伝子組換え)注
*注意ー医師等の処方箋により使用すること

®F.ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

ガザイバ®の概要

中外製薬株式会社
ガザイバ ライフサイクルリーダー
大矢　菜穂子

将来見通し

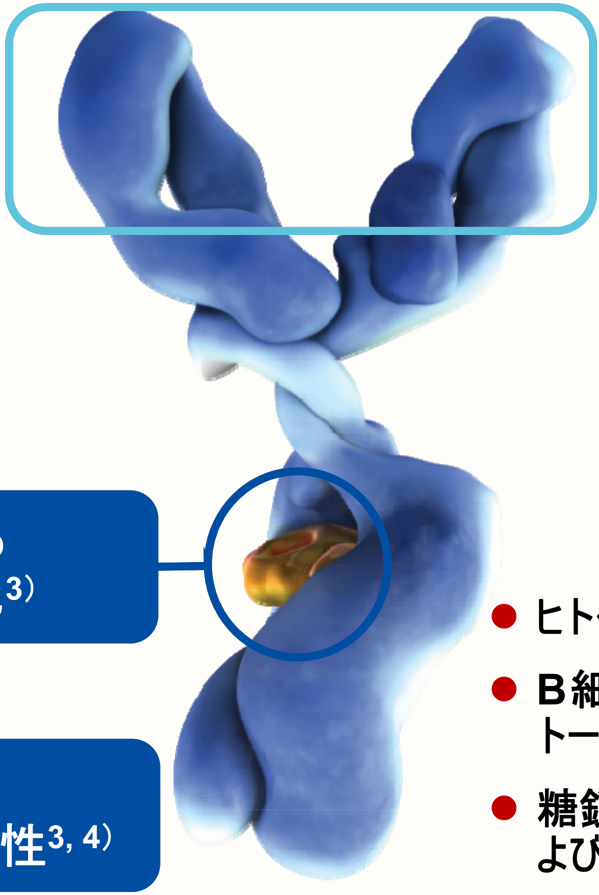
本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び展望に関する将来見通しが含まれていますが、いずれも、既存の情報や様々な動向についての中外製薬による現時点での分析を反映しています。
実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確定な事柄により現在の見通しと異なることもあります。

本プレゼンテーションには、医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝･広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

オビヌツズマブの特性：作用機序

－新規抗体改変技術を用いた糖鎖改変型タイプⅡ抗体－

※イメージ図



タイプⅡ
ヒト化抗CD20抗体[1)]

↓

高い直接的な
細胞死の誘導活性[2)]

糖鎖改変技術による
Fc領域の低フコース化[3)]

↓

高い
ADCC[*1]およびADCP[*2]活性[3, 4)]

- ヒト化抗CD20モノクローナル抗体（IgG1）
- B細胞特異的に発現するCD20分子のエピトープを識別する
- 糖鎖改変技術によるFc領域の低フコース化およびタイプⅡ抗体のユニークな特性を持つ

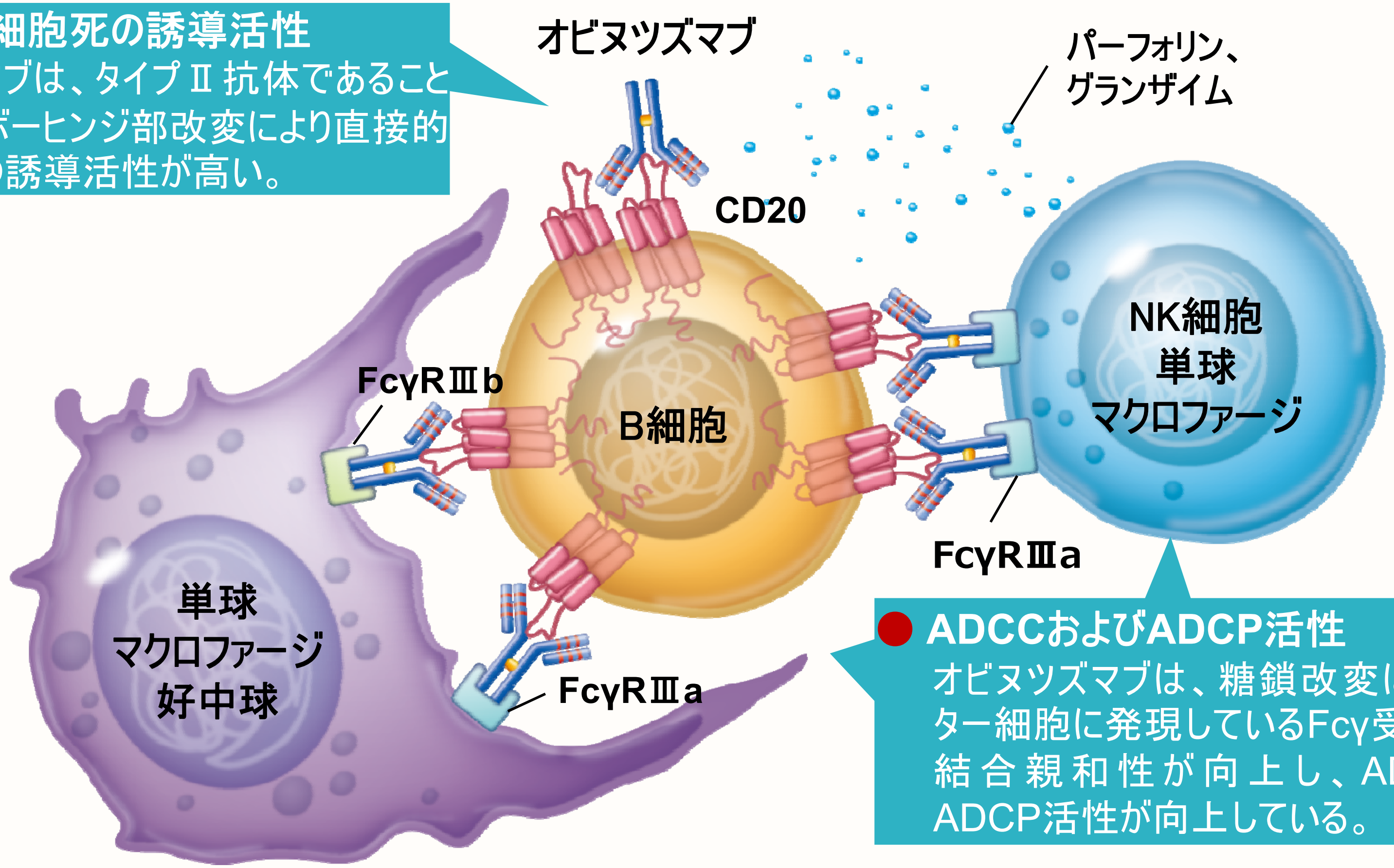
*1 ADCC：antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
*2 ADCP：antibody-dependent cell-mediated phagocytosis

オビヌツズマブの作用機序

※イメージ図

● **直接的な細胞死の誘導活性**

オビヌツズマブは、タイプⅡ抗体であることおよびエルボーヒンジ部改変により直接的な細胞死の誘導活性が高い。



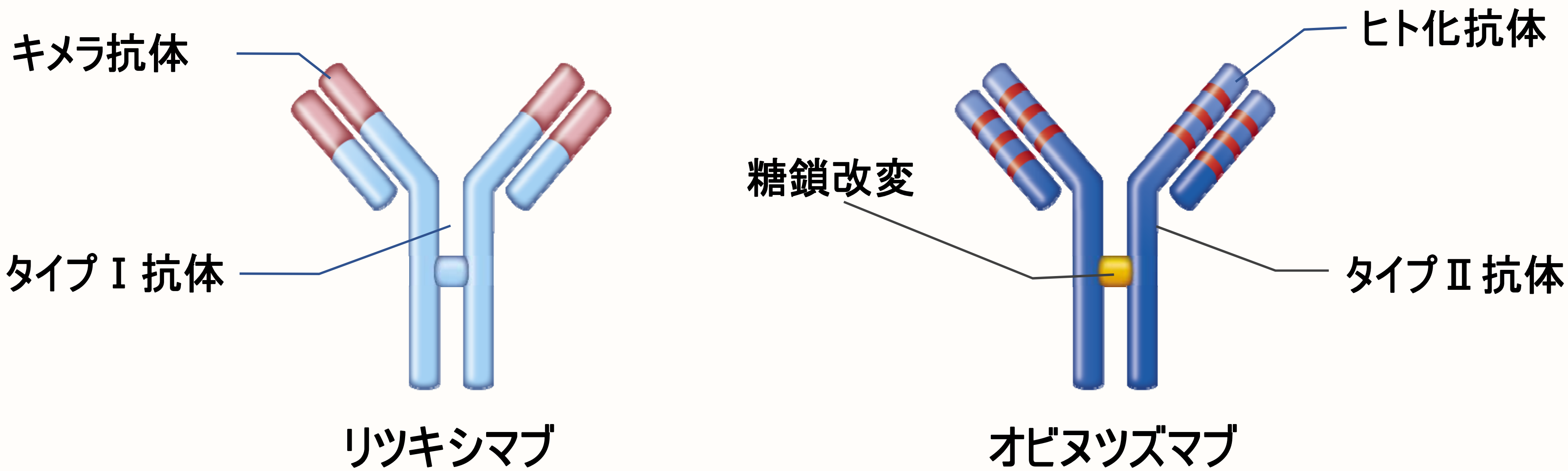
● **ADCCおよびADCP活性**

オビヌツズマブは、糖鎖改変によりエフェクター細胞に発現しているFcγ受容体Ⅲとの結合親和性が向上し、ADCCおよびADCP活性が向上している。

リツキシマブとオビヌツズマブの違い

※イメージ図

	タイプⅠ／タイプⅡ抗体による違い		糖鎖改変による違い
	直接的な細胞死の誘導活性* 細胞死が認められた細胞の割合（%）	CDC活性* EC_{50}値（μg/mL）	ADCC活性* EC_{50}値（ng/mL）
リツキシマブ	6.5 ～ 36.5	0.027 ～ 0.062	4.32 ～ 26.18
オビヌツズマブ	19.1 ～ 73.5	2.7 ～ 12	0.459 ～ 2.471



＊各種B-NHL由来細胞株に対するオビヌツズマブおよびリツキシマブの活性

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

濾胞性リンパ腫（FL）の病態とオビヌツズマブ臨床成績

国際医療福祉大学三田病院 副院長
悪性リンパ腫・血液腫瘍センター長

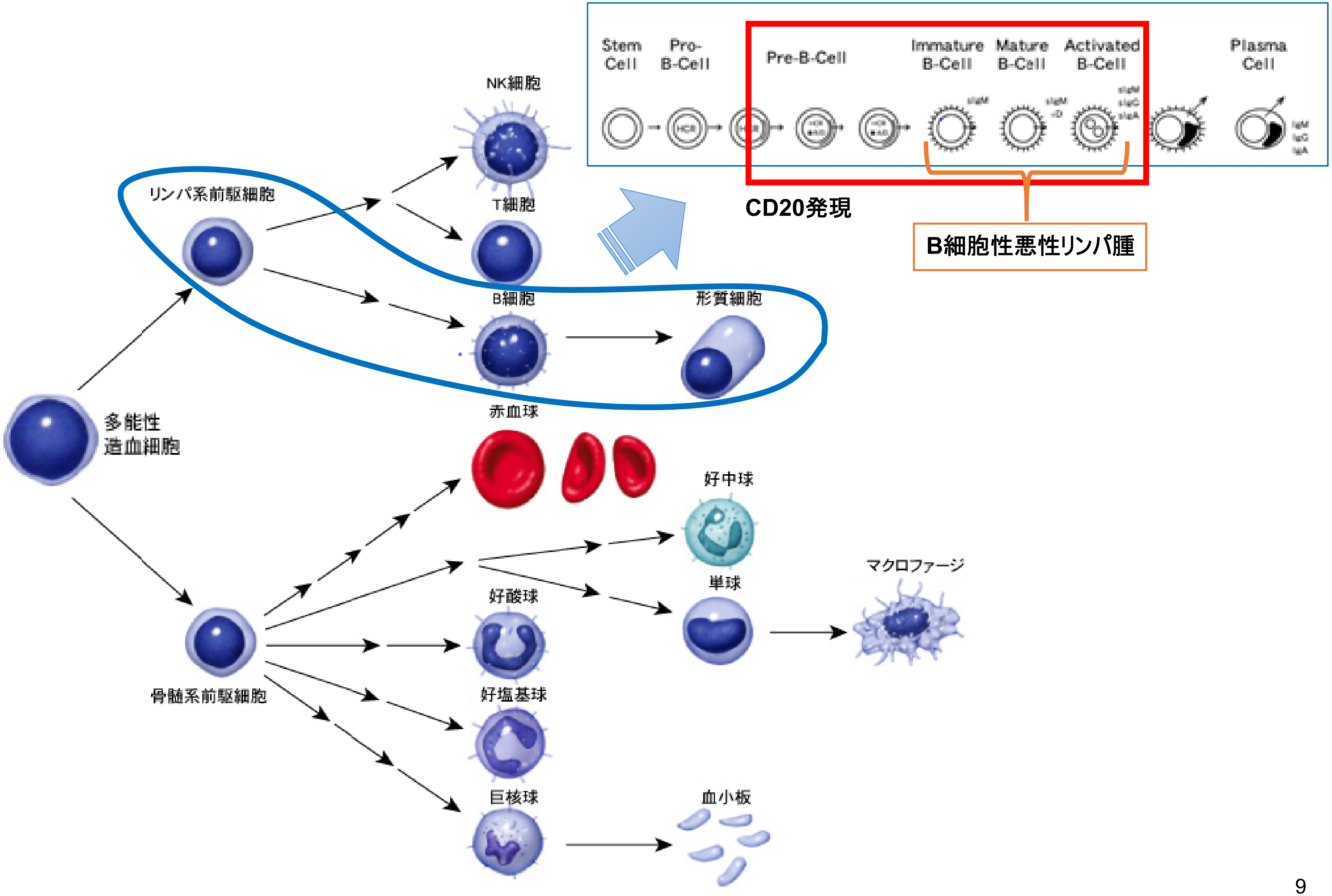
畠 清彦

利益相反状態の開示

Name of lead presenter	Kiyohiko Hatake	Institution or company/position	Head of the Malignant Tumor and Hematologic Tumor Center at the International University of Health and Welfare, Mita Hospital

	No	If yes, please specify the name of company and/or organization, your status.
employee of company and/or profit-making organization	☑	no
adviser of company and/or profit-making organization	☑	no
profit of stock	☑	none
lecturer fees		Chugai, Eisai, Kyowa Hakko Kirin, Otsuka, Takeda, Celgene
manuscript fees	☑	
research expenses	☑	
contributions	☑	
fees of testimony, judgment, comment, etc.	☑	
representative of organization for clinical study receiving research expenses from company	☑	
presents or any payment	☑	

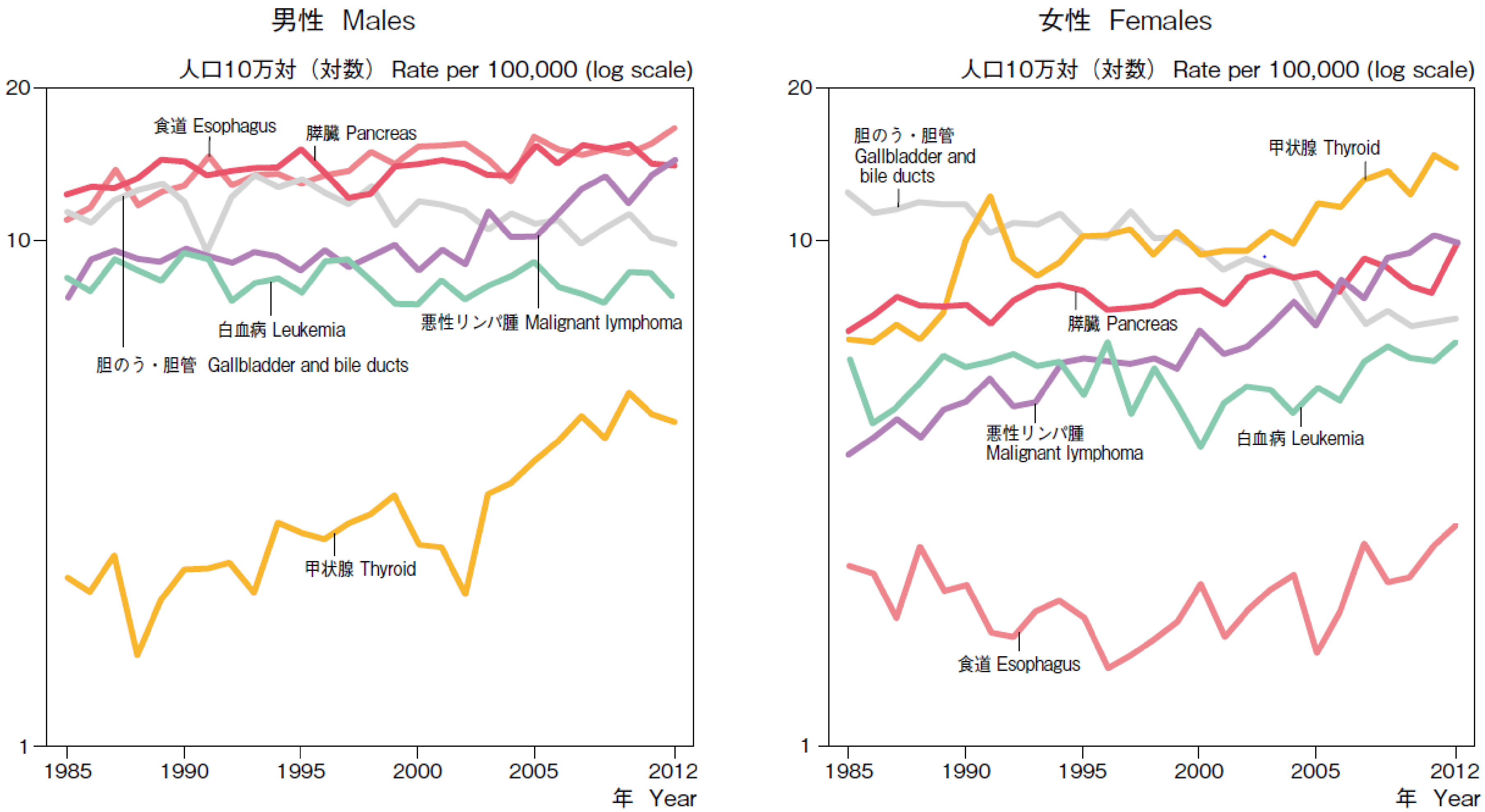
造血器腫瘍の分類



Stem Cell
Pro-B-Cell
Pre-B-Cell
Immature B-Cell
Mature B-Cell
Activated B-Cell
Plasma Cell
CD20発現
B細胞性悪性リンパ腫
NK細胞
リンパ系前駆細胞
T細胞
B細胞
形質細胞
多能性
造血細胞
赤血球
好中球
単球
マクロファージ
好酸球
骨髄系前駆細胞
好塩基球
巨核球
血小板

悪性リンパ腫の罹患率

部位別　がん年齢調整罹患率年次推移（1985年～2012年）



国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」 がんの統計 '17 p49
Available from：https://ganjoho.jp（2018年10月12日）

悪性リンパ腫の分類（概略）

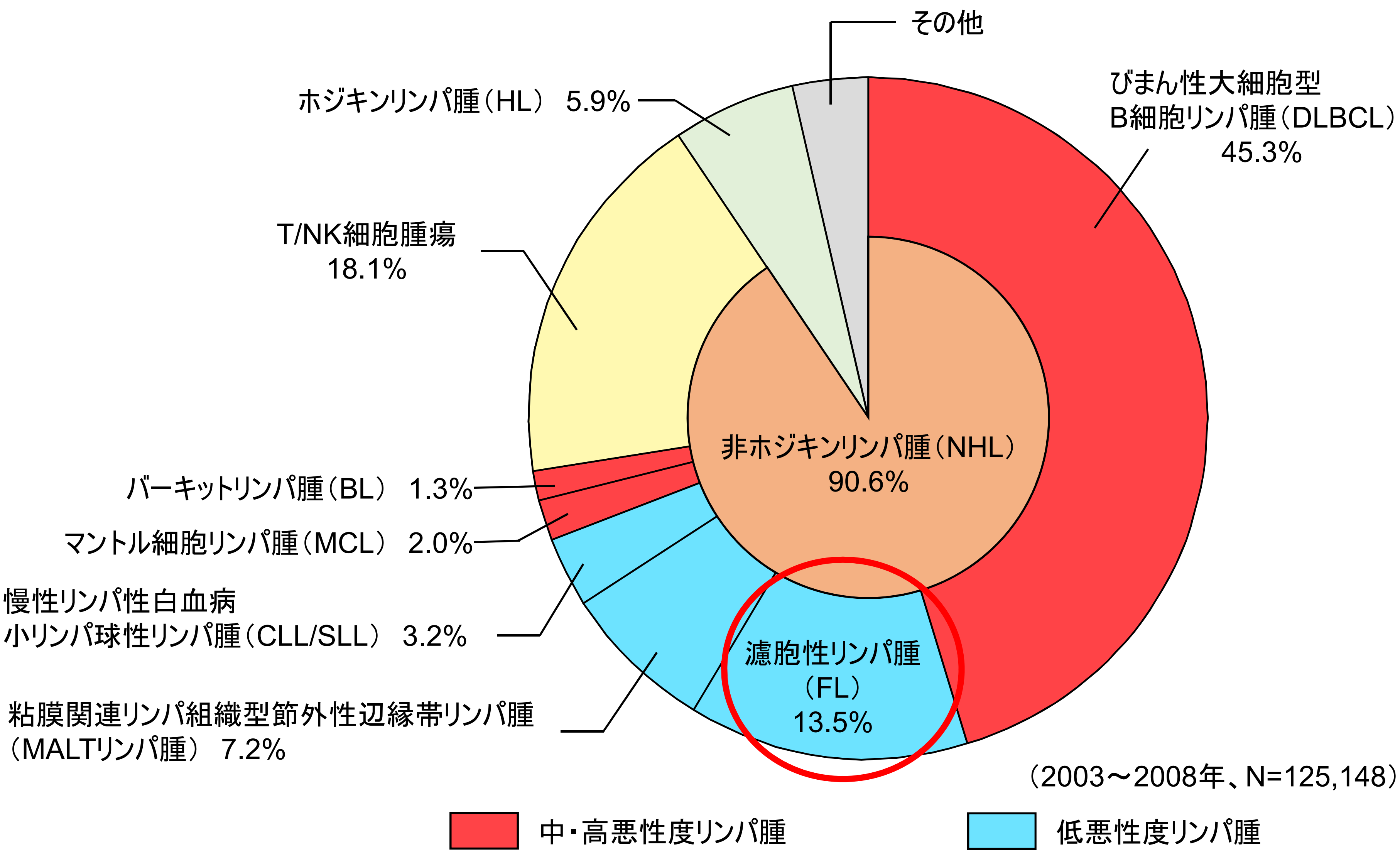
- 悪性リンパ腫
  - ホジキンリンパ腫
    - 古典的ホジキンリンパ腫
    - 結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫
  - 非ホジキンリンパ腫
    - 成熟B細胞腫瘍
      - 濾胞性リンパ腫
      - びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
      - マントル細胞リンパ腫
      - バーキットリンパ腫
      - MALTリンパ腫
      - リンパ形質細胞性リンパ腫

      など
    - 成熟T/NK細胞腫瘍
      - 末梢性T細胞リンパ腫
      - 節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型
      - 皮膚のリンパ腫（菌状息肉症、セザリー症候群）

      など

造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版，金原出版，p167-170を参考に作成

悪性リンパ腫の病型別新患割合（日本）



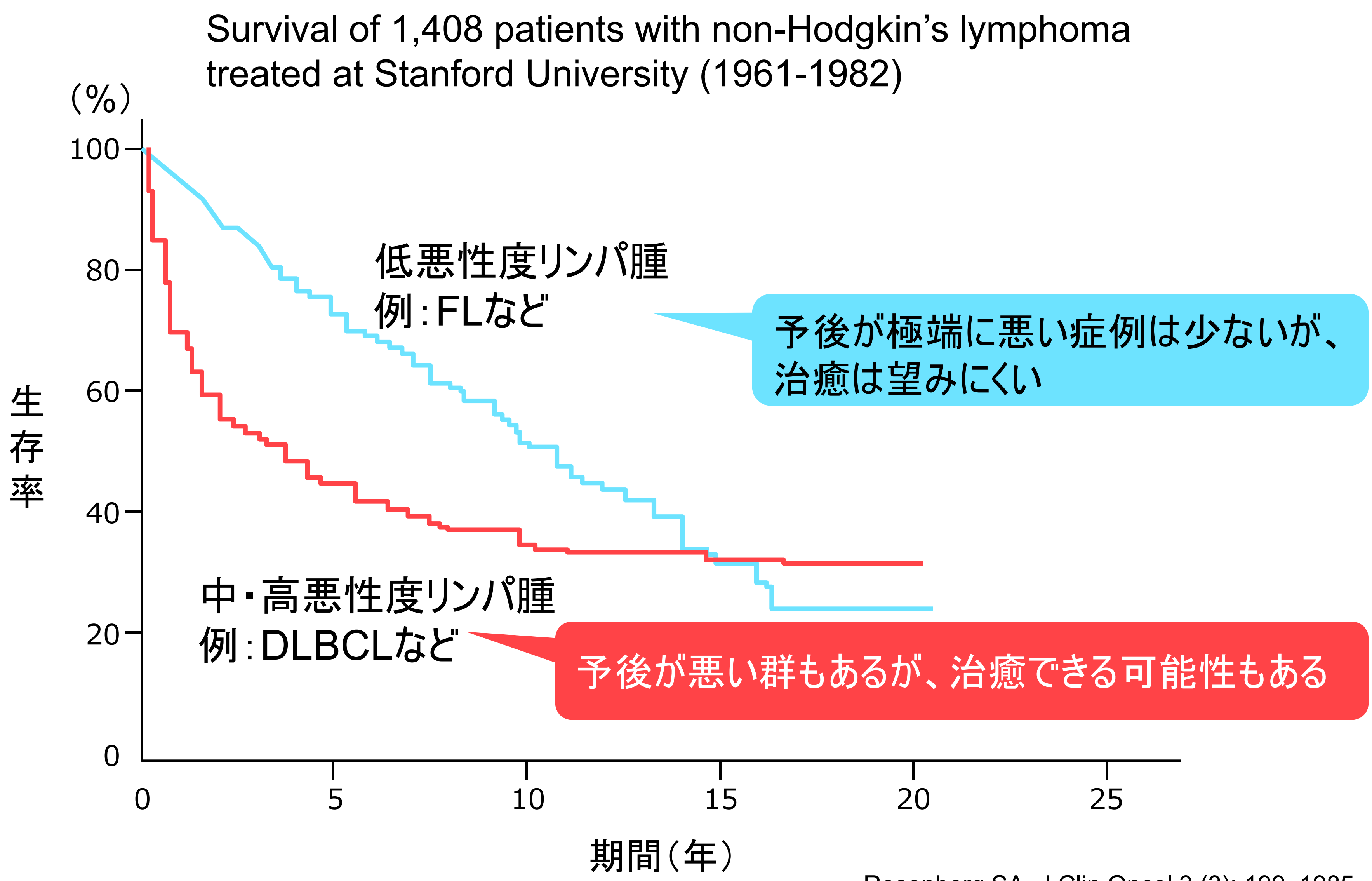
Chihara D, et al. Br J Haematol 164: 536-545, 2014

悪性度による非ホジキンリンパ腫の分類

悪性度	進行の速度	代表的な病型	備考
低悪性度	年単位	・MALTリンパ腫 ・**ろ胞性リンパ腫** など (ガザイバはろ胞性リンパ腫の治療薬です)	腫瘍量が少ない場合は経過観察も可能
中悪性度	週～月単位	・マントル細胞リンパ腫 ・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 など	診断された時点で、治療が必要
高悪性度	日～週単位	・リンパ芽球性リンパ腫 ・バーキットリンパ腫 など	入院を必要とする強力な治療が必要

国立がん研究センターがん対策情報センター:悪性リンパ腫, 2017年3月を参考に作成

悪性リンパ腫の予後



Rosenberg SA. J Clin Oncol 3 (3): 199, 1985

濾胞性リンパ腫(FL)の臨床的特徴

	特徴
臨床分類	「年単位」の緩徐な経過をたどることが多い 「低悪性度(インドレント)」B細胞リンパ腫の代表的な病型
発症割合	悪性リンパ腫に占める割合は約14%で、近年、増加傾向
発症年齢	50歳代半ば～60歳代に多い
症状	頸部、胸部、腹部などのリンパ節が腫れる他は自覚症状に乏しく、病期が進行しても無症状であることが多い
病変	主にリンパ節、腹部巨大腫瘤を有することが多い
診断時病期 (Ann Arbor分類)	Ⅲ期以上の進行期(約80%) うち半数近くが、骨髄浸潤を有するⅣ期
亜分類	グレード1、2、3A、3B (グレード3Bは中悪性度B細胞リンパ腫として扱われることが多い)
予後 (生存期間中央値)	リツキシマブ登場以前:7～10年 リツキシマブ登場以降:15年以上

レベルアップのためのリンパ腫セミナー, 南江堂, p123-124, 2014
造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版, 金原出版, p179, 2018

4つの治療選択肢

薬物療法

対象

ほとんどの悪性リンパ腫

特徴

- 多剤併用療法を行う
- CHOP療法に代表される標準治療により寛解率は向上してきている

放射線治療

対象

限局期の濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）など

特徴

- 限局しているリンパ腫に行う
- 単独か、薬物療法と併用する
- 再発・再燃例に対して緩和照射を行う場合もある

造血細胞移植

対象

標準治療が存在しない病型、通常量の化学療法では治癒が期待できない病型

特徴

- 薬物療法や放射線治療で失われた造血機能を回復させる
- 移植を前提としてより強力な薬物療法、放射線治療を行うことができる

無治療経過観察

対象

無症候性の低悪性度リンパ腫など

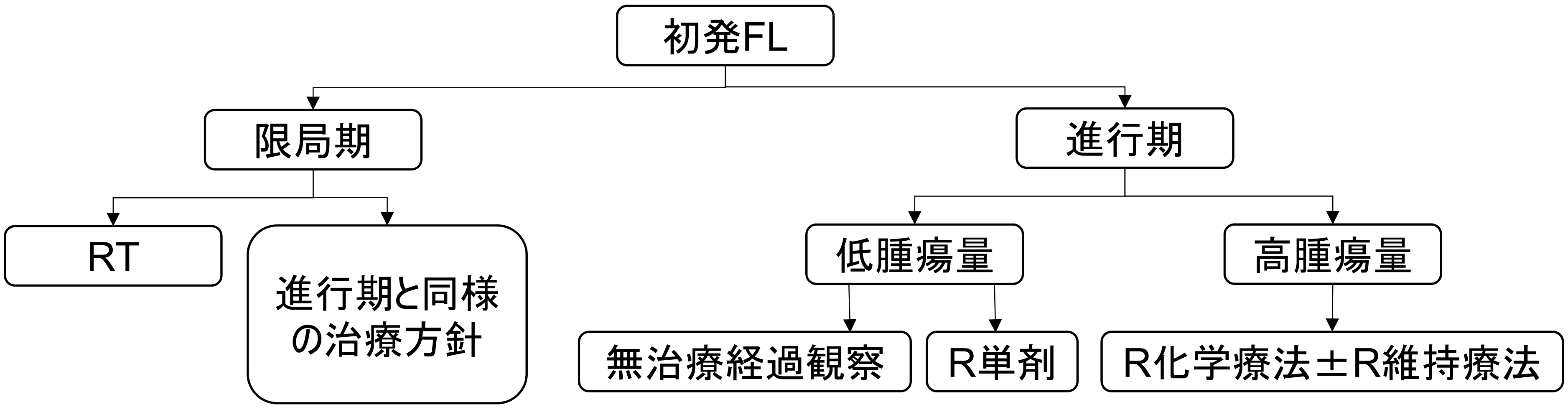
特徴

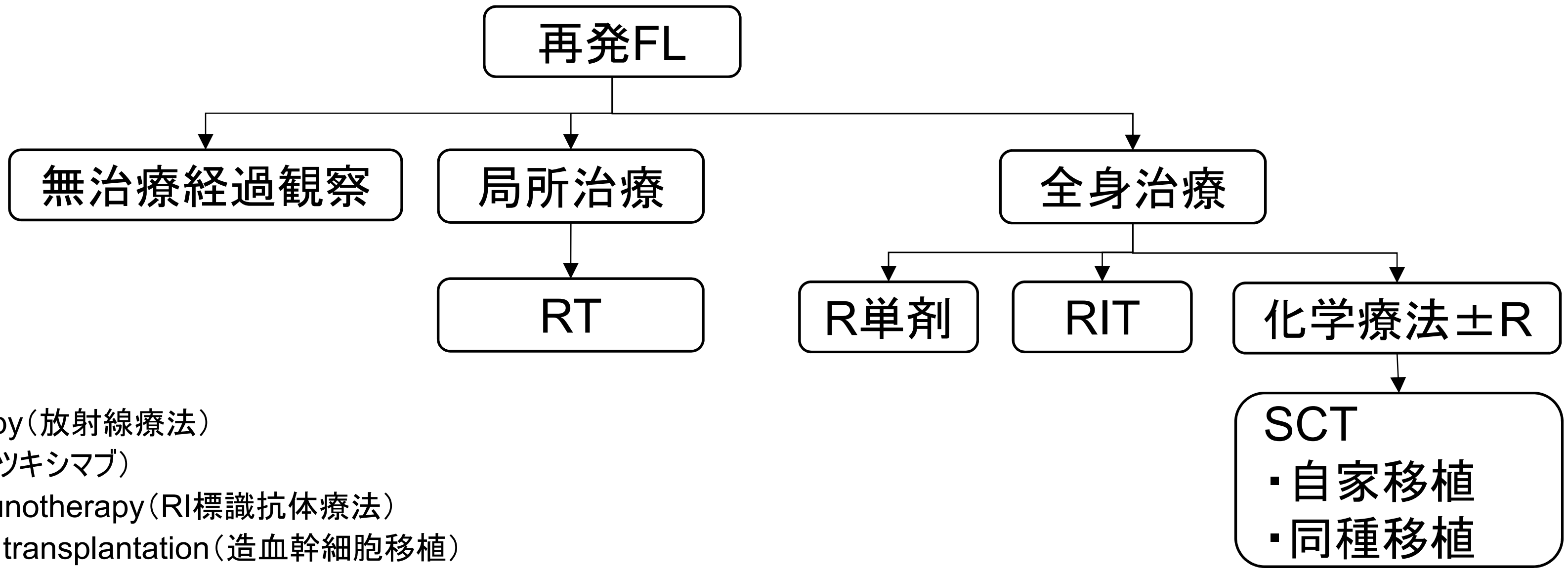
- 早期に治療することの有用性が明らかでない場合に実施される
- 急性、遅発性の有害事象を回避できるが、患者とよく話し合う必要がある

FL：follicular lymphoma、DLBCL：diffuse large B-cell lymphoma

南江堂：「悪性リンパ腫治療マニュアル 改訂第4版」より作表

濾胞性リンパ腫（FL）の治療アルゴリズム





RT: radiotherapy（放射線療法）
R: rituximab（リツキシマブ）
RIT: radioimmunotherapy（RI標識抗体療法）
SCT: stem cell transplantation（造血幹細胞移植）

造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版，金原出版，p181

濾胞性リンパ腫（FL）の治療に使われる代表的なレジメン一覧

初発進行期高腫瘍量FLの治療に用いられる代表的なレジメン

- R-CVP療法（R、CPA、VCR、PSL）
- R-CHOP療法（R、CPA、DXR、VCR、PSL）
- BR療法（ベンダムスチン、R）

FL初回再発時の治療

- 無治療経過観察（watchful waiting）
- R単剤療法
- ベンダムスチン単剤あるいはR＋ベンダムスチン
- フルダラビン（FLU）単剤あるいはFLUを含む多剤併用療法
- R-CHOP療法（先行治療がアントラサイクリンを含まないレジメンの場合）
- 多剤併用化学療法
- RI標識抗体療法（イブリツモマブ チウキセタン）

造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版，金原出版，p183, 187

悪性リンパ腫に用いる分子標的薬

疾患名	製品名	一般名	メーカー	発売開始	ターゲット（分類）
CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫	リツキサン	リツキシマブ	中外製薬／全薬工業	2001年	CD20
CD20陽性の再発又は難治性の低悪性度リンパ腫・マントル細胞リンパ腫	ゼヴァリン	イットリウム(90Y)イブリツモマブチウキセタン	ムンディファーマ	2008年	CD20（放射標識）
マントル細胞リンパ腫	ベルケイド	ボルテゾミブ	ヤンセンファーマ／武田薬品	2015年（効能追加）	プロテアソーム
再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫	イムブルビカ	イブルチニブ	ヤンセンファーマ	2016年	BTK
CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫 再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫	ポテリジオ	モガムリズマブ	協和発酵キリン	2012年	CCR4
未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫 再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫	アドセトリス	ブレンツキシマブベドチン	武田薬品	2014年	CD30（ADC）
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫	オプジーボ	ニボルマブ	小野薬品／ブリストル・マイヤーズ スクイブ	2016年（効能追加）	PD-1
再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病	アーゼラ	オファツムマブ	ノバルティスファーマ	2013年	CD20
再発又は難治性の慢性リンパ性白血病	マブキャンパス	アレムツズマブ	サノフィ	2015年	CD52

悪性リンパ腫治療マニュアル 改訂第4版, 南江堂, p95-113, 2015、各製品添付文書より作成

2018年7月2日 ガザイバ承認取得

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

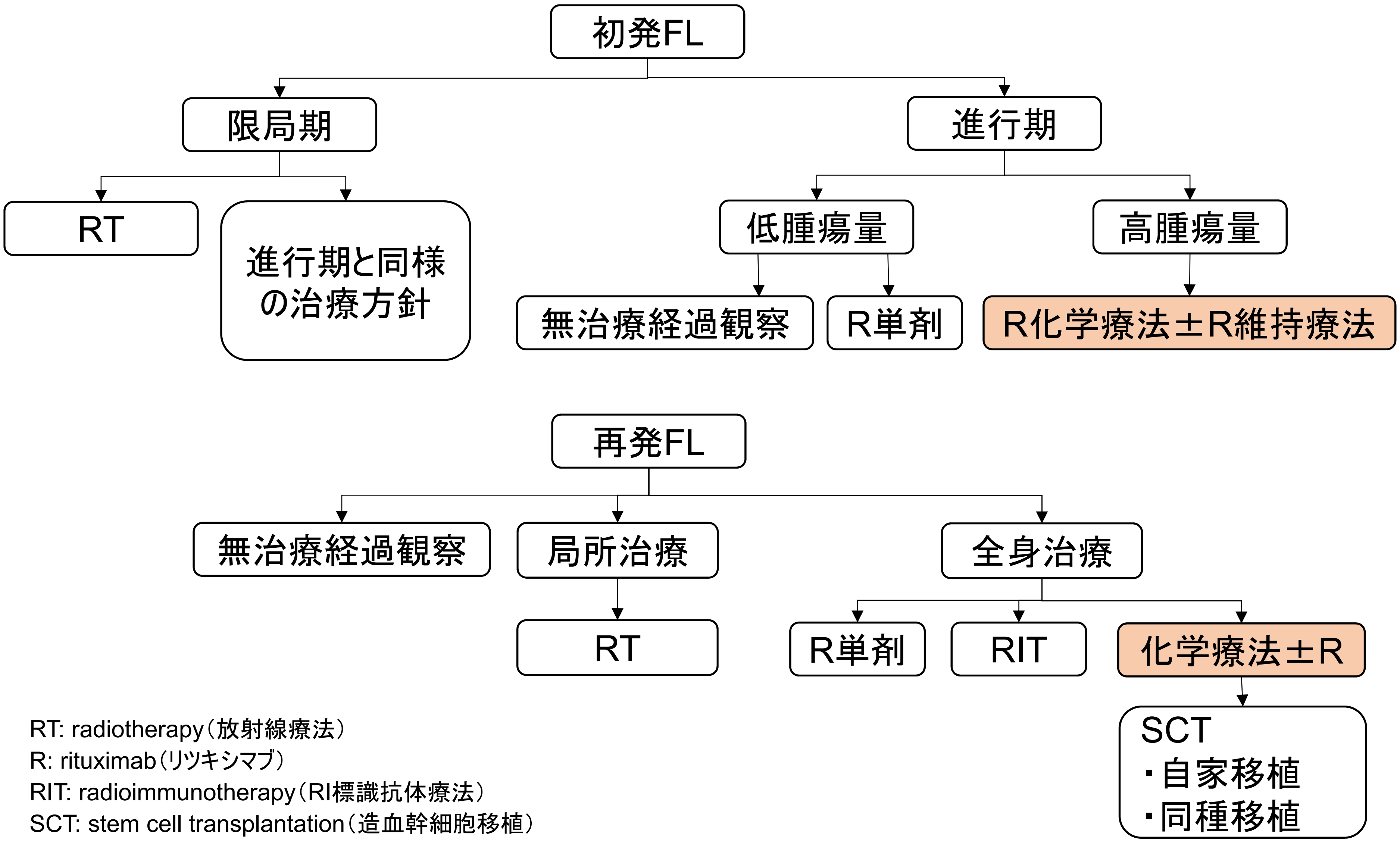
○シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合

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

濾胞性リンパ腫（FL）の治療アルゴリズム



RT: radiotherapy（放射線療法）
R: rituximab（リツキシマブ）
RIT: radioimmunotherapy（RI標識抗体療法）
SCT: stem cell transplantation（造血幹細胞移植）

造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版，金原出版，p181

国際共同第Ⅲ相臨床試験
（BO21223試験［GALLIUM試験］）海外データ、日本人を含む[1, 2]

ー非盲検、多施設共同、ランダム化試験

1）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（BO21223試験）
2）Marcus R, et al.: N Engl J Med 377: 1331 (2017)（承認時評価資料）

本剤は国内第Ⅰ相臨床試験、国内第Ⅱ相臨床試験のほか、海外第Ⅲ相臨床試験および日本人を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験を含む臨床成績をもとに承認されています。そのため、一部国内での承認内容と異なる成績が含まれます。

GALLIUM試験(海外データ、日本人を含む)

試験デザイン(1)

［目的］ 未治療の進行期濾胞性リンパ腫(FL)患者を対象に、リツキシマブ＋化学療法併用(R-化学療法)後にリツキシマブ維持療法を行う治療に対する、ガザイバ＋化学療法併用(G-化学療法)後にガザイバ維持療法を行う治療の有効性を検証する。

未治療のCD20陽性
進行期iNHL患者1,401例
(FL患者1,202例※)

※安全性評価対象1,192例

ランダム化
1：1

導入療法

G-化学療法群（24週間）、FL患者601例
併用化学療法レジメン
- CHOP療法＊1（3週間×6サイクル）
- CVP療法＊2（3週間×8サイクル）
- ベンダムスチン＊3（4週間×6サイクル）

R-化学療法群（24週間）、FL患者601例
併用化学療法レジメン
- CHOP療法＊1（3週間×6サイクル）
- CVP療法＊2（3週間×8サイクル）
- ベンダムスチン＊3（4週間×6サイクル）

部分奏効(PR)以上の
奏効が得られた場合

維持療法

ガザイバ
2ヵ月毎に2年間
継続投与

リツキシマブ
2ヵ月毎に2年間
継続投与

- G-化学療法群：ガザイバ1,000mgをCHOPまたはCVP療法併用時は3週間毎、ベンダムスチン併用時は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。
- R-化学療法群：リツキシマブ375mg/m^2をCHOPまたはCVP療法併用時は3週間毎、ベンダムスチン併用時は4週間毎に各サイクルの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。

＊1 シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン50mg/m^2およびビンクリスチン1.4mg/m^2(最大2mg)を各サイクルの1日目に投与し、プレドニゾン(国内未承認)／プレドニゾロン100mgまたはメチルプレドニゾロン80mgを各サイクルの1日目～5日目に投与。
＊2 シクロホスファミド750mg/m^2およびビンクリスチン1.4mg/m^2(最大2mg)を各サイクルの1日目に投与し、プレドニゾン(国内未承認)／プレドニゾロン100mgまたはメチルプレドニゾロン80mgを各サイクルの1日目～5日目に投与。
＊3 ベンダムスチン90mg/m^2を各サイクルの1日目および2日目に投与。

ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫(2018年7月現在)

試験デザイン（2）

［評価項目］ **主要評価項目**：濾胞性リンパ腫（FL）患者の無増悪生存期間（PFS）（主治医評価）

副次的評価項目：PFS（独立評価委員会［IRC*］評価）、FL患者の全生存期間（OS）、FL患者における導入療法終了時の完全奏効（CR）率および全奏効率（ORR）（主治医評価、IRC評価）、安全性など

評価にあたっては、維持療法の有無にかかわらず投与終了後もフォローアップし、画像評価を実施した。

［解析計画］ **＜主要評価項目の統計解析＞**

- PFS（主治医評価）に関して、併用化学療法レジメン（CHOP療法、CVP療法、ベンダムスチン）およびFLIPI**に基づくリスクグループ（lowリスク、intermediateリスク、highリスク）を層別因子とした層別Log-rank検定により、G-化学療法群のR-化学療法群に対する優越性の検証を行うこととした（3回目の中間解析時の有意水準=0.012）。
- Kaplan-Meier法を用いて両群のPFS分布を推定し、層別Cox比例ハザード解析（95%信頼区間［CI］を含む）により算出された層別ハザード比を用いて治療効果を推定した。

＜サブグループ解析＞

- 治験薬の投与を1回以上受けた日本人FL患者123例について、主要評価項目（日本人FL患者のPFS［主治医評価］）および副次的評価項目の解析を事前に計画した。
- FL患者の背景因子別および割付層別因子別のPFSについて事後解析した。

IRC: independent review committee
** FLIPI: follicular lymphoma international prognostic index

ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫（2018年7月現在）

GALLIUM試験（海外データ、日本人を含む）

患者背景[濾胞性リンパ腫（FL）患者]（1）

		G-化学療法群（n=601）	R-化学療法群（n=601）
年齢中央値、歳（範囲）		60.0（26-88）	58.0（23-85）
性別	男性	283（47.1%）	280（46.6%）
ECOG PS	0-1	585（97.5%）	576（96.2%）
	2	15（ 2.5%）	23（ 3.8%）
病期（Ann Arbor分類）	Ⅰ	10（ 1.7%）	8（ 1.3%）
	Ⅱ	41（ 6.9%）	44（ 7.4%）
	Ⅲ	208（34.8%）	209（35.0%）
	Ⅳ	339（56.7%）	336（56.3%）
FLIPI	Low（0,1）	128（21.3%）	125（20.8%）
	Intermediate（2）	224（37.3%）	223（37.1%）
	High（≧3）	249（41.4%）	253（42.1%）
FLIPI 2	Low（0）	51（ 8.8%）	55（ 9.4%）
	Intermediate（1-2）	296（51.1%）	290（49.5%）
	High（≧3）	232（40.1%）	241（41.1%）

割付層別因子：併用化学療法レジメン、FLIPIに基づくリスクグループまたは非濾胞性リンパ腫患者のIPIに基づくリスクグループ、地域

FLIPI：濾胞性リンパ腫国際予後指標

各項目において不明の症例は省いて集計した。

ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫（2018年7月現在）

GALLIUM試験（海外データ、日本人を含む）

患者背景[濾胞性リンパ腫（FL）患者]（2）

		G-化学療法群（n=601）	R-化学療法群（n=601）
骨髄浸潤	あり	318（53.7%）	295（49.3%）
節外病変	あり	392（65.2%）	396（65.9%）
巨大腫瘤病変（>7cm）	あり	255（42.5%）	271（45.2%）
B症状	あり	201（33.4%）	206（34.3%）
併用化学療法レジメン	CHOP療法	195（32.4%）	203（33.8%）
	CVP療法	61（10.1%）	57（ 9.5%）
	ベンダムスチン	345（57.4%）	341（56.7%）

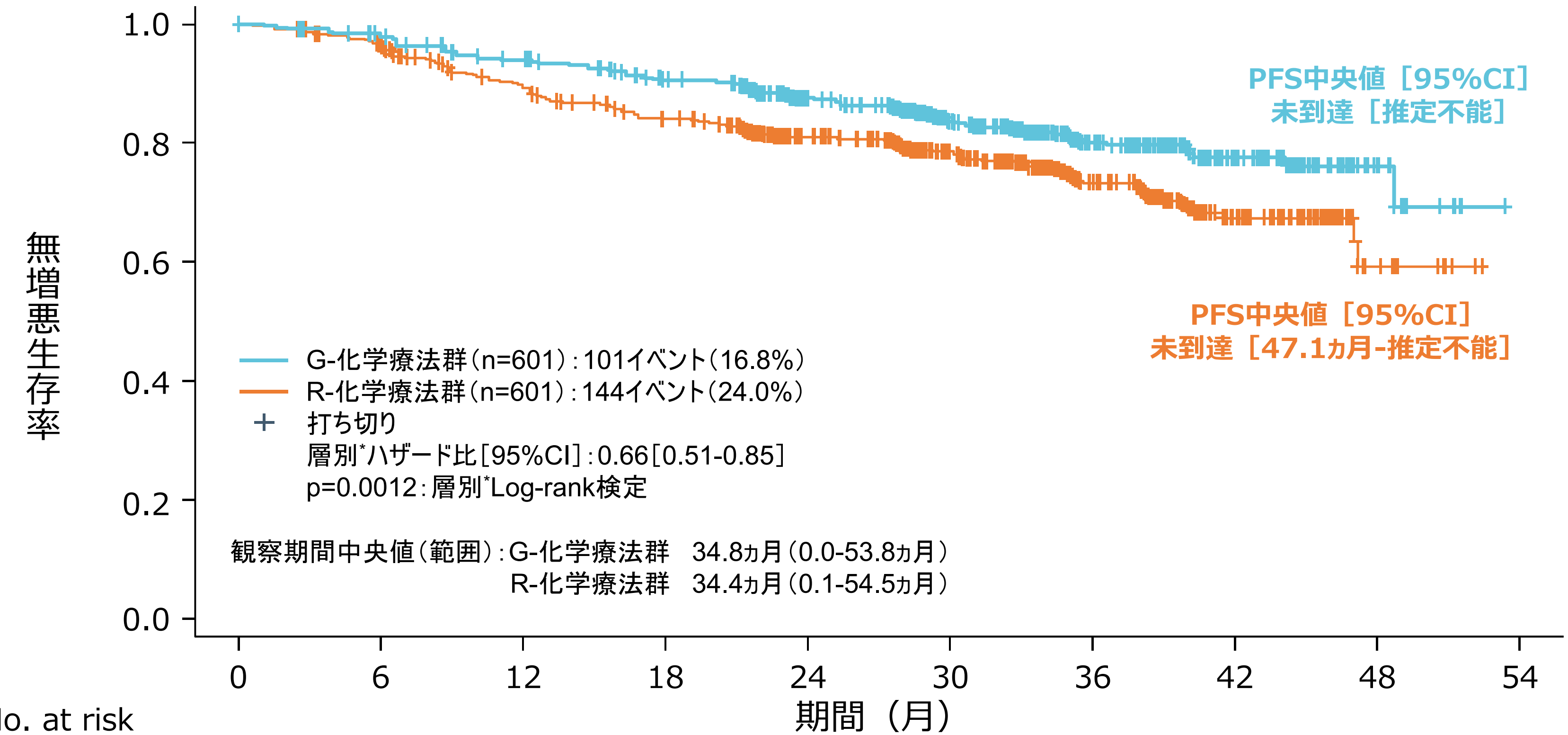
割付層別因子：併用化学療法レジメン、FLIPIに基づくリスクグループまたは非濾胞性リンパ腫患者のIPIに基づくリスクグループ、地域
各項目において不明の症例は省いて集計した。

ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫（2018年7月現在）

GALLIUM試験（海外データ、日本人を含む）

主要評価項目

濾胞性リンパ腫（FL）患者のPFS（主治医評価）



No. at risk									
G-化学療法群	601	570	536	502	405	278	168	75	13
R-化学療法群	601	562	505	463	378	266	160	68	10

＊層別因子：併用化学療法レジメン（CHOP療法、CVP療法、ベンダムスチン）、FLIPIに基づくリスクグループ（lowリスク、intermediateリスク、highリスク）

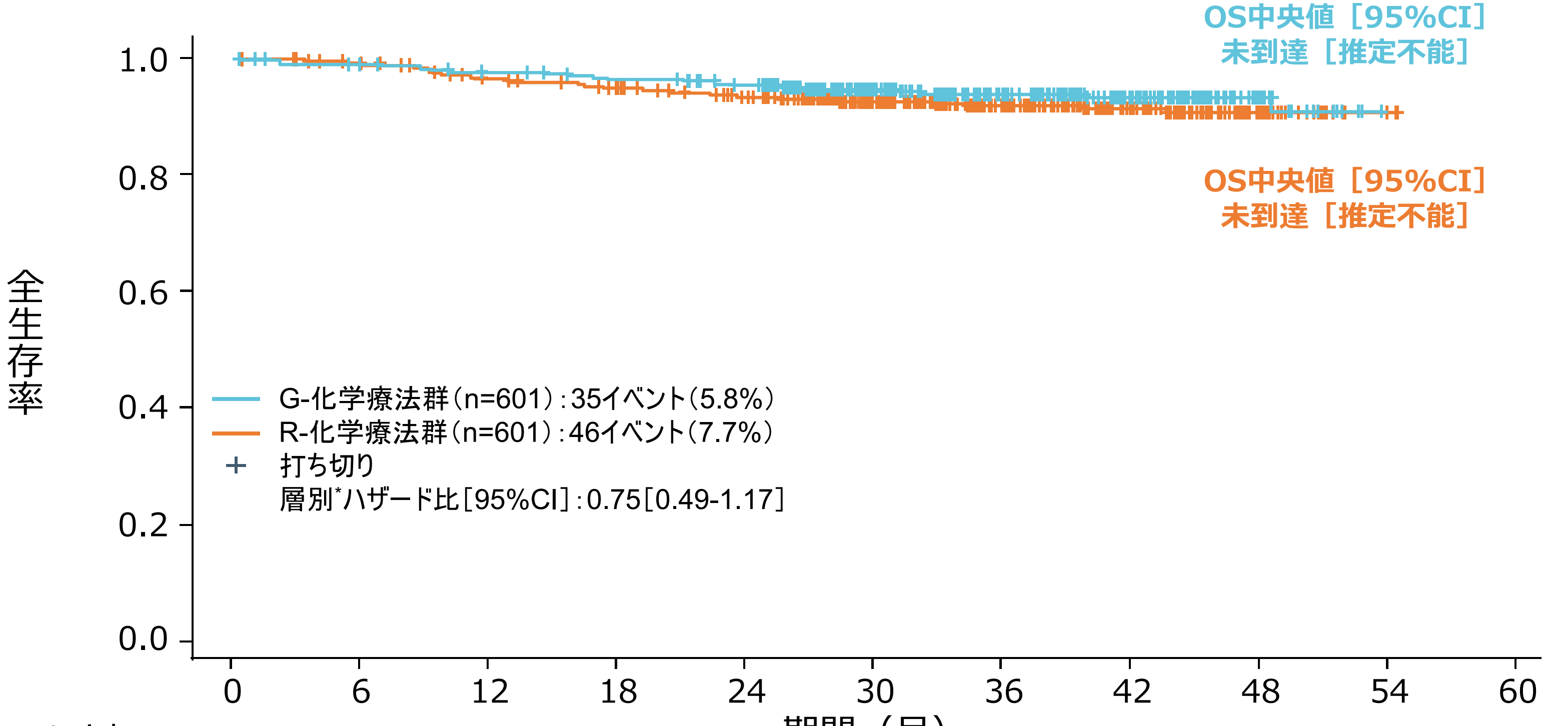
ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫（2018年7月現在）

2016年1月31日データカットオフ

GALLIUM試験（海外データ、日本人を含む）

副次的評価項目

濾胞性リンパ腫（FL）患者のOS



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
G-化学療法群	601	584	573	563	549	416	271	161	55		
R-化学療法群	601	588	566	549	527	399	265	160	58	2	

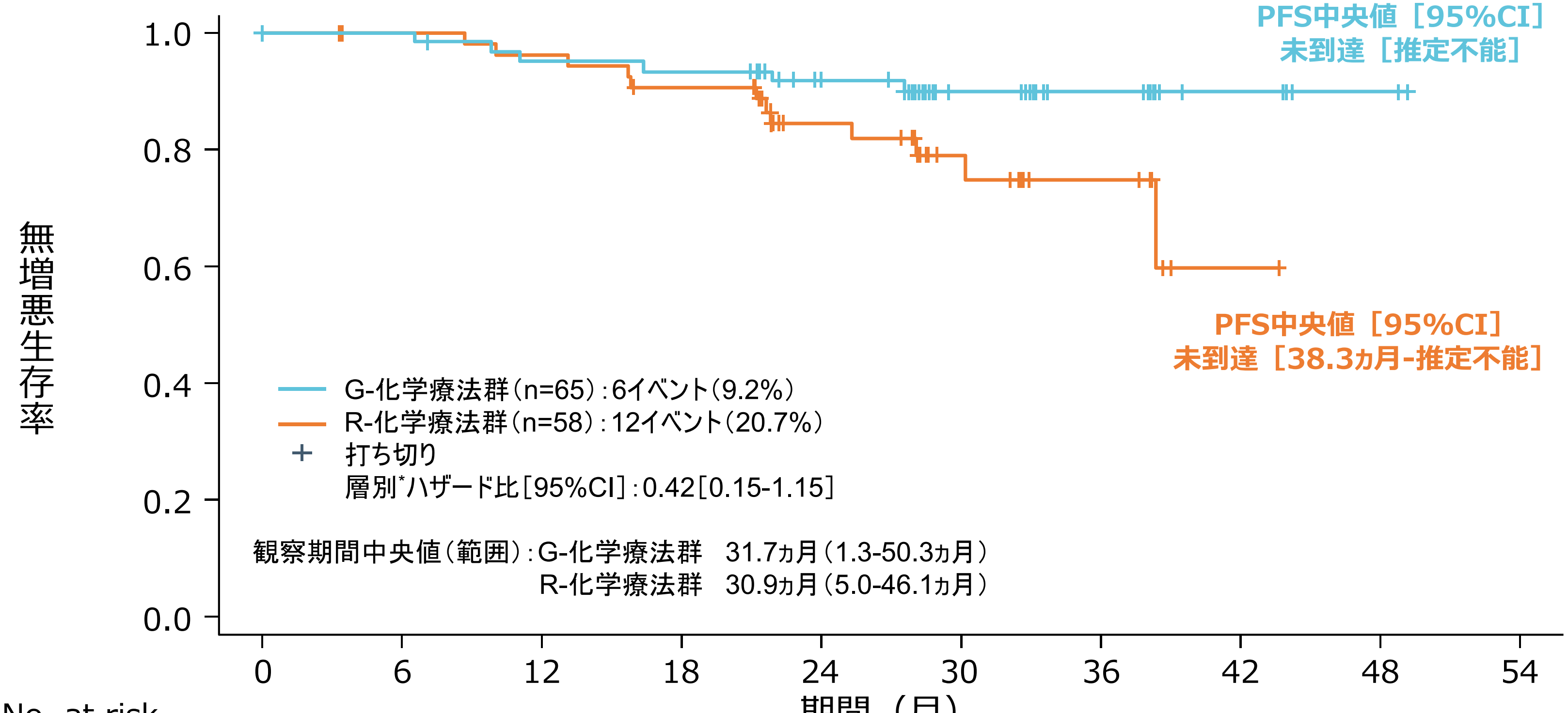
＊層別因子：併用化学療法レジメン（CHOP療法、CVP療法、ベンダムスチン）、FLIPIに基づくリスクグループ（lowリスク、intermediateリスク、highリスク）

ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫（2018年7月現在）

2016年1月31日データカットオフ

サブグループ解析

日本人濾胞性リンパ腫（FL）患者のPFS（主治医評価）



No. at risk									
G-化学療法群	65	63	59	58	48	24	14	5	2
R-化学療法群	58	54	52	48	34	18	9	1	

＊層別因子：併用化学療法レジメン（CHOP療法、CVP療法、ベンダムスチン）、FLIPIに基づくリスクグループ（lowリスク、intermediateリスク、highリスク）

ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫（2018年7月現在）

2016年1月31日データカットオフ

安全性［濾胞性リンパ腫（FL）患者］（1）

● 安全性結果の概要

	G-化学療法群（n=595）	R-化学療法群（n=597）
発現例数	592（99.5%）	587（98.3%）
Grade 3以上の有害事象[*1]	444（74.6%）	405（67.8%）
重篤な有害事象[*2]	274（46.1%）	238（39.9%）
いずれかの治験薬[*3]の投与中止に至った有害事象	97（16.3%）	85（14.2%）
死亡に至った有害事象	24（ 4.0%）	20（ 3.4%）

＊1 GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。
＊2 重篤な有害事象は、死亡、死亡につながるおそれのある事象、入院または入院期間の延長が必要になる事象、永続的または顕著な障害／機能不全に陥る事象、治験薬に曝露された母親から生まれた新生児、乳児に先天性異常／先天性欠損をきたす事象、主治医により重要な医学的事象と判断された事象と定義した。
＊3 ガザイバ、リツキシマブまたはいずれかの化学療法

ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫（2018年7月現在）

2016年1月31日データカットオフ

GALLIUM試験（海外データ、日本人を含む）

安全性［濾胞性リンパ腫（FL）患者］（2）

● 主な有害事象（いずれかの群で20%以上）

	G-化学療法群（n=595）	R-化学療法群（n=597）
発現例数	592（99.5%）	587（98.3%）
注入に伴う反応	351（59.0%）	292（48.9%）
好中球減少症	289（48.6%）	260（43.6%）
悪心	279（46.9%）	278（46.6%）
疲労	214（36.0%）	218（36.5%）
便秘	210（35.3%）	188（31.5%）
発熱	164（27.6%）	127（21.3%）
下痢	160（26.9%）	131（21.9%）
咳嗽	152（25.5%）	144（24.1%）
嘔吐	139（23.4%）	122（20.4%）
頭痛	122（20.5%）	101（16.9%）

集計に用いた用語はMedDRA v18.1に準じた。

ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫（2018年7月現在）

2016年1月31日データカットオフ

海外第Ⅲ相臨床試験
（GAO4753g試験［GADOLIN試験］）海外データ[1, 2]

ー非盲検、多施設共同、ランダム化試験

1）承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験（GAO4753g試験）
2）Sehn LH, et al.: Lancet Oncol 17: 1081（2016）（承認時評価資料）

本剤は国内第Ⅰ相臨床試験、国内第Ⅱ相臨床試験のほか、海外第Ⅲ相臨床試験および日本人を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験を含む臨床成績をもとに承認されています。そのため、一部国内での承認内容と異なる成績が含まれます。

GADOLIN試験（海外データ）

試験デザイン（1）

［目的］ リツキシマブを含む前治療に対して治療抵抗性の低悪性度非ホジキンリンパ腫（iNHL）患者を対象に、ガザイバをベンダムスチンと併用した際の臨床的有用性をベンダムスチン単剤と比較する。

リツキシマブ治療抵抗性＊1の
CD20陽性iNHL患者
396例※

※安全性評価対象392例

ランダム化
1：1

導入療法

G-B療法群（24週間）194例
・ガザイバ1,000mgを各サイクルの1日目（サイクル1のみ1、8、15日目）に投与した。（4週間×6サイクル）
・ベンダムスチン90mg/m^2を各サイクルの1、2日目に投与（4週間×6サイクル）

病勢進行（PD）が
認められない場合

維持療法

ガザイバ
2ヵ月毎に2年間
継続投与

Benda群（24週間）202例
・ベンダムスチン120mg/m^2を各サイクルの1、2日目に投与＊3
（4週間×最大6サイクル）

＊1 本試験におけるリツキシマブ治療抵抗性の定義は、直近のリツキシマブを含む治療に対して不応または治療後6ヵ月以内にPDが認められることであり、以下の3つのいずれかに該当することとした。なお、直近の前治療に限らず、過去の前治療で該当すればリツキシマブ治療抵抗性として取り扱うこととした。
・リツキシマブ単剤療法、リツキシマブ＋化学療法をそれぞれ1サイクル以上投与後の治療中に、またはリツキシマブ維持療法中（1回以上の全量［375mg/m^2］投与後）にPDと評価される。
・週1回のリツキシマブ単剤療法4回以上またはリツキシマブ＋化学療法4サイクル以上実施後に臨床的奏効（部分奏効［PR］以上）が得られない。
・週1回のリツキシマブ単剤療法4回以上またはリツキシマブ＋化学療法4サイクル以上実施後、6ヵ月以内に再発が認められる。

＊2 最初に登録された10例は、薬物動態検査を実施するためサイクル1の2日目、3日目に投与した。

＊3 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/m^2（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日間休薬する。
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。

ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫（2018年7月現在）

試験デザイン（2）

［評価項目］

主要評価項目：iNHL患者の無増悪生存期間（PFS）（独立評価委員会［IRC*］評価）

副次的評価項目：iNHL患者の全生存期間（OS）、iNHL患者における導入療法終了時の完全奏効（CR）率および全奏効率（ORR）（IRC評価、主治医評価）、安全性など

評価にあたっては、維持療法の有無にかかわらず投与終了後もフォローアップし、画像評価を実施した。

［解析計画］

＜主要評価項目の統計解析＞

- PFS（IRC評価）に関して、iNHLのサブタイプ（FL、その他）、治療抵抗性の種類（リツキシマブ単剤療法、リツキシマブ＋化学療法）、前治療数（2種類以下、3種類以上）を層別因子とした層別Log-rank検定により、G-B療法群のBenda群に対する優越性の検証を行うこととした（3回目の中間解析における有意水準=0.015）。
- PFS中央値および95%信頼区間（CI）はKaplan-Meier法を用いて推定した。

＜サブグループ解析＞

- 治験薬の投与を1回以上受けたFL患者321例について、主要評価項目および副次的評価項目（FL患者のPFS［IRC評価］、FL患者のOS、FL患者における導入療法終了時のCR率およびORR［IRC評価、主治医評価］）の解析を事前に計画した。

* IRC: independent review committee

ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫（2018年7月現在）

GADOLIN試験(海外データ)

患者背景[低悪性度非ホジキンリンパ腫(iNHL)患者]

		G-B療法群(n=194)	Benda群(n=202)
年齢中央値、歳(範囲)		63.0(34-87)	63.0(21-87)
性別	男性	110(56.7%)	118(58.4%)
病型	MALTリンパ腫	13(6.7%)	13(6.4%)
	濾胞性リンパ腫	155(79.9%)	166(82.2%)
	節性辺縁帯リンパ腫	11(5.7%)	5(2.5%)
	小リンパ球性リンパ腫	12(6.2%)	16(7.9%)
	脾辺縁帯リンパ腫	3(1.5%)	1(0.5%)
	その他	0	1(0.5%)
ECOG PS	0-1	185(95.4%)	190(95.5%)
	2	9(4.6%)	9(4.5%)
病期(Ann Arbor 分類)	Ⅰ	10(5.2%)	12(6.0%)
	Ⅱ	16(8.2%)	19(9.5%)
	Ⅲ	38(19.6%)	53(26.4%)
	Ⅳ	117(60.3%)	106(52.7%)
	不明	13(6.7%)	11(5.5%)
IPI	Low	11(28.9%)	9(25.0%)
	Low-Intermediate	6(15.8%)	6(16.7%)
	High-Intermediate	9(23.7%)	6(16.7%)
	High	1(2.6%)	1(2.8%)
	不明	11(28.9%)	14(38.9%)

		G-B療法群(n=194)	Benda群(n=202)
骨髄浸潤	あり	60(32.1%)	69(36.7%)
節外病変	あり	107(55.2%)	98(48.8%)
巨大腫瘤病変(>6cm)	あり	66(34.0%)	70(35.2%)
血清LDH値	正常	128(67.0%)	137(68.8%)
	高値	63(33.0%)	62(31.2%)
前治療数	1	92(47.4%)	84(41.6%)
	2	62(32.0%)	74(36.6%)
	>3	40(20.6%)	44(21.8%)
	中央値(範囲)	2(1-10)	2(1-7)
治療抵抗性の種類	リツキシマブ単剤療法	38(19.6%)	45(22.3%)
	リツキシマブ＋化学療法	156(80.4%)	157(77.7%)

割付層別因子:iNHLのサブタイプ、治療抵抗性の種類、前治療数、地域

IPI:国際予後指標

各項目において不明の症例は省いて集計した。

ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫(2018年7月現在)

GADOLIN試験(海外データ)

患者背景[濾胞性リンパ腫(FL)患者]

		G-B療法群(n=155)	Benda群(n=166)
年齢中央値、歳(範囲)		63.0(34-87)	63.5(35-87)
性別	男性	85(54.8%)	95(57.2%)
ECOG PS	0-1	147(94.8%)	157(95.7%)
	2	8(5.2%)	7(4.3%)
病期(Ann Arbor 分類)	Ⅰ	9(5.8%)	9(5.5%)
	Ⅱ	15(9.7%)	19(11.5%)
	Ⅲ	31(20.0%)	45(27.3%)
	Ⅳ	90(58.1%)	82(49.7%)
	不明	10(6.5%)	10(6.1%)
FLIPI	Low(0,1)	42(27.1%)	34(20.6%)
	Intermediate(2)	47(30.3%)	58(35.2%)
	High(≧3)	60(38.7%)	67(40.6%)
	不明	6(3.9%)	6(3.6%)
FLIPI 2	Low(0)	8(5.2%)	10(6.1%)
	Intermediate(1-2)	81(52.3%)	82(49.7%)
	High(≧3)	60(38.7%)	67(40.6%)
	不明	6(3.9%)	6(3.6%)

		G-B療法群(n=155)	Benda群(n=166)
骨髄浸潤	あり	42(28.0%)	50(32.3%)
節外病変	あり	82(52.9%)	76(46.1%)
巨大腫瘤病変(>6cm)	あり	49(31.6%)	58(35.4%)
血清LDH値	正常	101(65.6%)	108(65.9%)
	高値	53(34.4%)	56(34.1%)
前治療数	1	76(49.0%)	72(43.4%)
	2	49(31.6%)	58(34.9%)
	>3	30(19.4%)	36(21.7%)
	中央値(範囲)	2(1-10)	2(1-7)
治療抵抗性の種類	リツキシマブ単剤療法	25(16.1%)	39(23.5%)
	リツキシマブ+化学療法	130(83.9%)	127(76.5%)

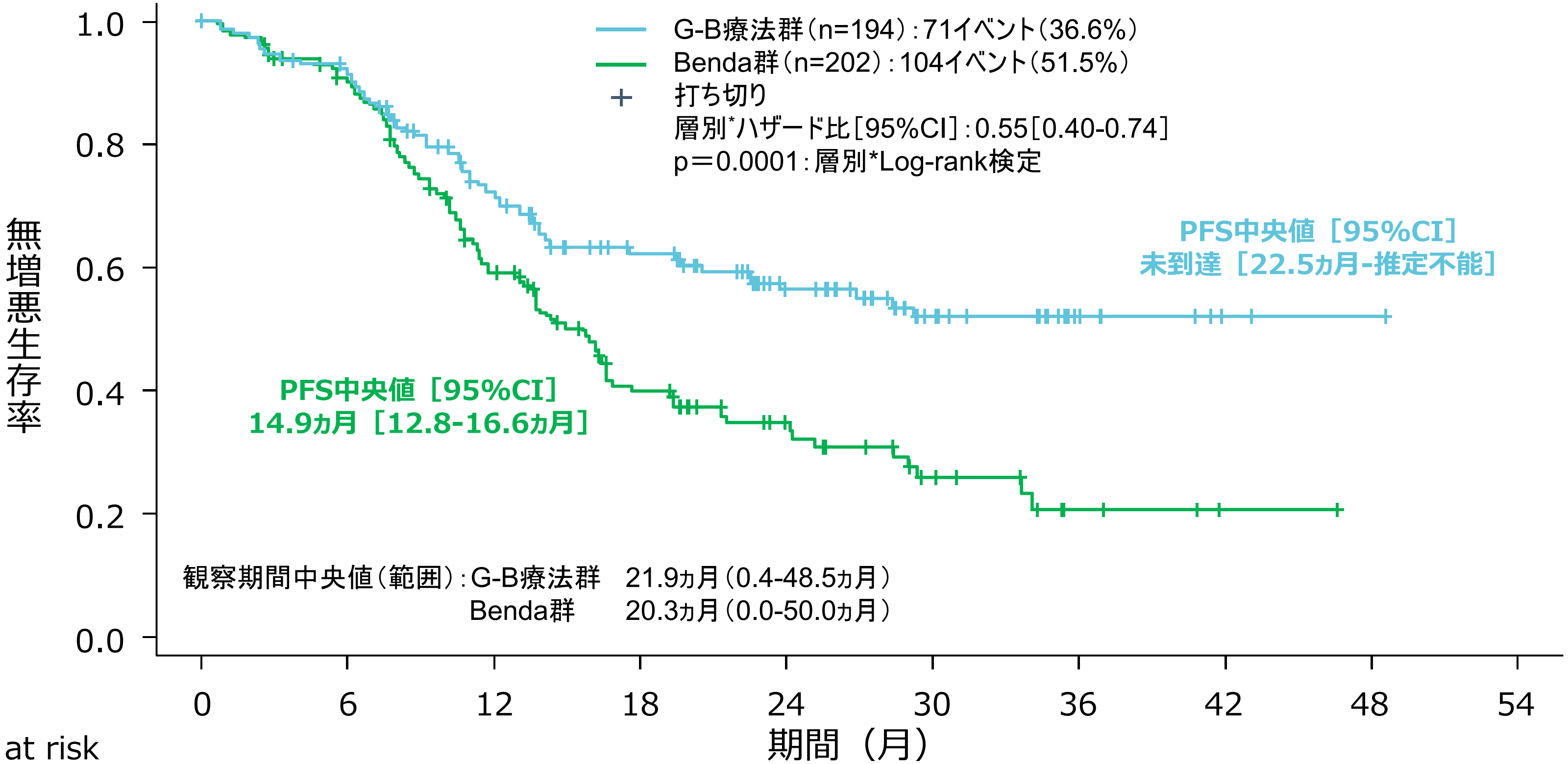
割付層別因子:iNHLのサブタイプ、治療抵抗性の種類、前治療数、地域
FLIPI:濾胞性リンパ腫国際予後指標
各項目において不明の症例は省いて集計した。

ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫(2018年7月現在)

GADOLIN試験(海外データ)

主要評価項目

低悪性度非ホジキンリンパ腫(iNHL)患者のPFS(IRC評価)



No. at risk									
G-B療法群	194	157	106	75	47	27	7	2	1
Benda群	202	149	86	42	26	13	4	1	

*層別因子:iNHLのサブタイプ(FL、その他)、治療抵抗性の種類(リツキシマブ単剤療法、リツキシマブ+化学療法)、前治療数(2種類以下、3種類以上)

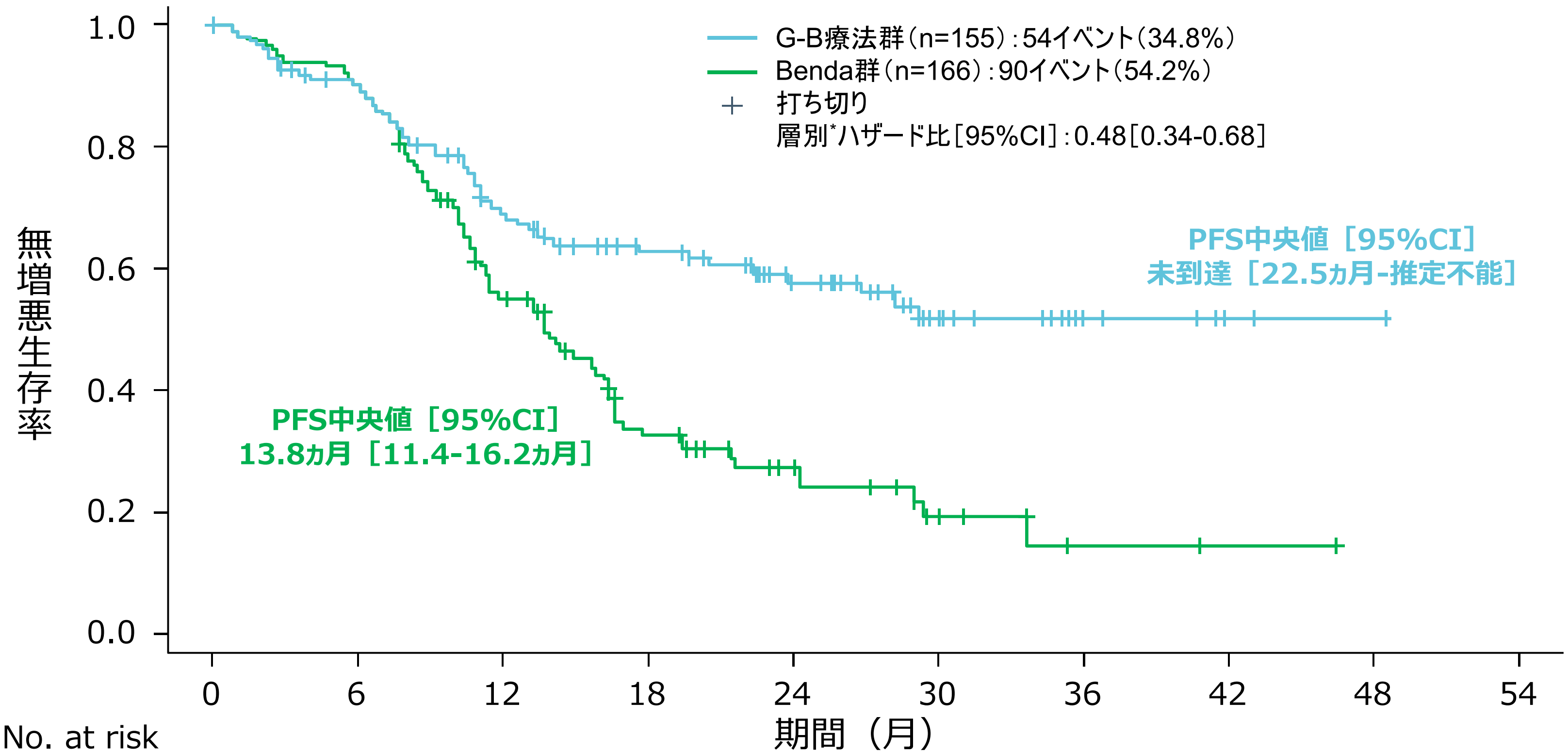
ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫(2018年7月現在)

2014年9月1日データカットオフ

GADOLIN試験(海外データ)

サブグループ解析

濾胞性リンパ腫(FL)患者のPFS(IRC評価)



No. at risk									
G-B療法群	155	120	79	61	38	20	6	2	1
Benda群	166	122	66	29	17	7	2	1	

＊層別因子:治療抵抗性の種類(リツキシマブ単剤療法、リツキシマブ+化学療法)、前治療数(2種類以下、3種類以上)

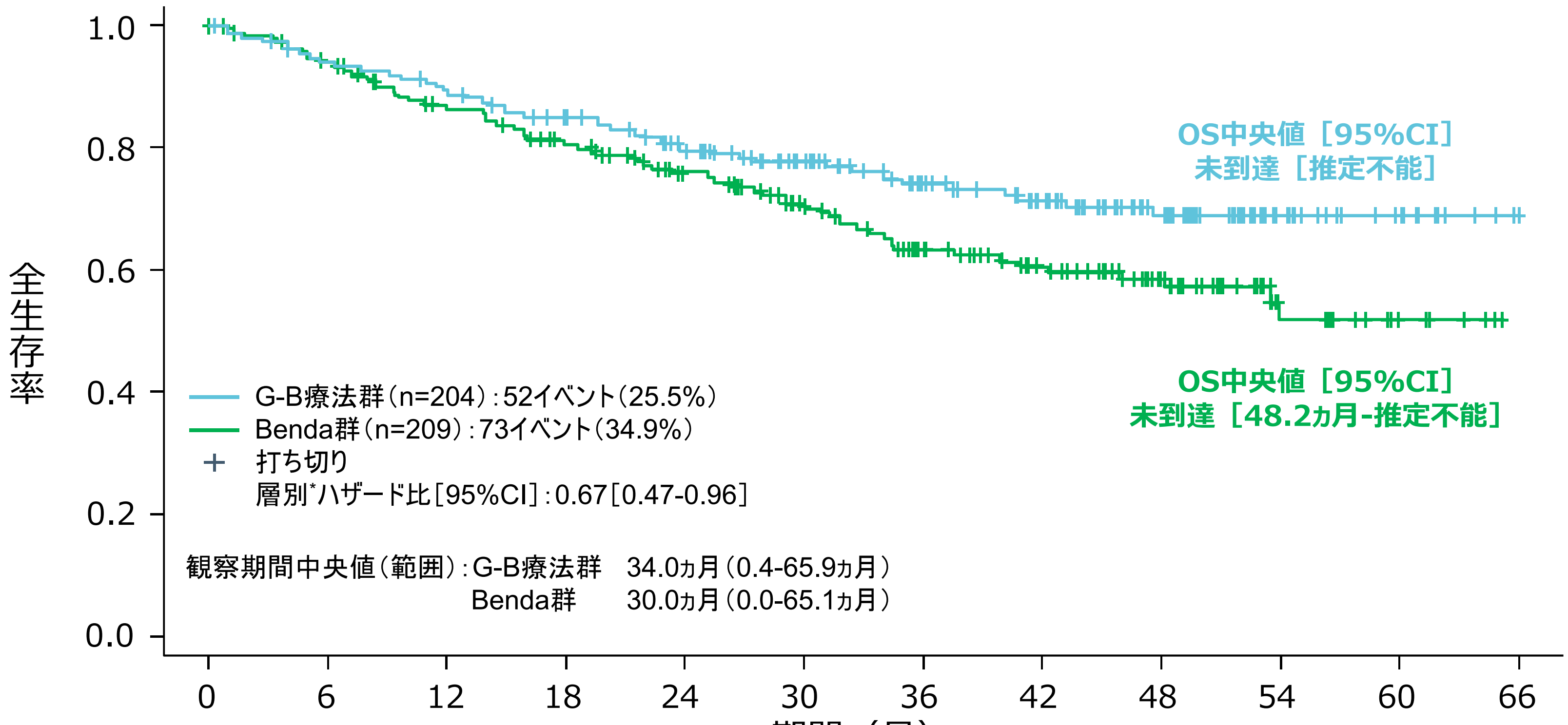
ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫(2018年7月現在)

2014年9月1日データカットオフ

GADOLIN試験（海外データ）

副次的評価項目

低悪性度非ホジキンリンパ腫（iNHL）患者のOS



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
G-B療法群	204	186	175	159	141	118	89	70	49	25	12
Benda群	209	190	166	149	126	105	81	63	41	18	7

＊層別因子：iNHLのサブタイプ（FL、その他）、治療抵抗性の種類（リツキシマブ単剤療法、リツキシマブ＋化学療法）、前治療数（2種類以下、3種類以上）

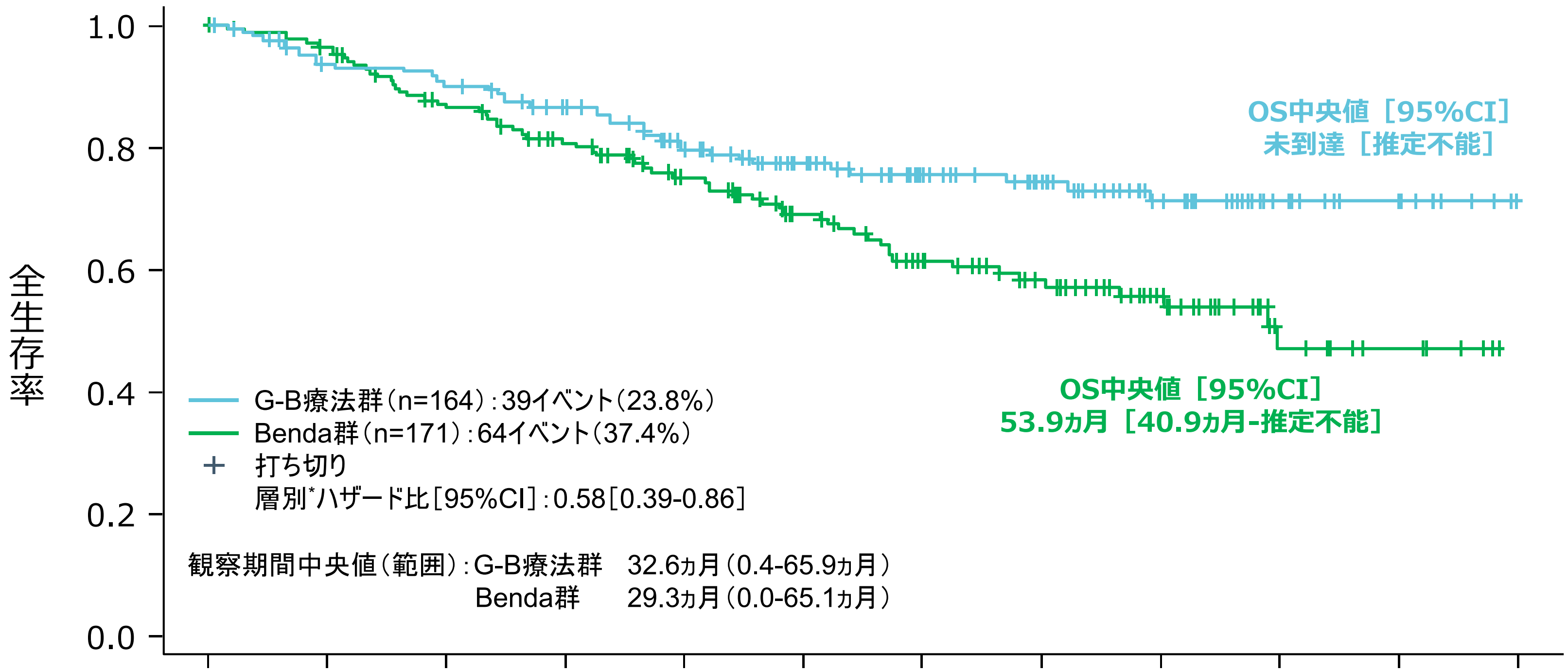
ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫（2018年7月現在）

2014年9月1日データカットオフ

GADOLIN試験（海外データ）

サブグループ解析

濾胞性リンパ腫（FL）患者のOS



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
G-B療法群	164	147	141	129	111	90	71	56	38	20	12
Benda群	171	159	137	122	103	84	65	49	32	13	7

＊層別因子：治療抵抗性の種類（リツキシマブ単剤療法、リツキシマブ＋化学療法）、前治療数（2種類以下、3種類以上）

ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫（2018年7月現在）

2014年9月1日データカットオフ

GADOLIN試験（海外データ）

安全性（1）

● 安全性結果の概要

	iNHL患者		FL患者	
	G-B療法群（n=194）	Benda群（n=198）	G-B療法群（n=155）	Benda群（n=163）
発現例数	191（98.5%）	194（98.0%）	154（99.4%）	159（97.5%）
Grade 3以上の有害事象*1	132（68.0%）	123（62.1%）	102（65.8%）	96（58.9%）
重篤な有害事象*2	74（38.1%）	65（32.8%）	54（34.8%）	52（31.9%）
いずれかの治験薬*3の投与中止に至った有害事象	35（18.0%）	31（15.7%）	25（16.1%）	27（16.6%）
死亡に至った有害事象	12（ 6.2%）	12（ 6.1%）	8（ 5.2%）	10（ 6.1%）

＊1 GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。
＊2 重篤な有害事象は、死亡、死亡につながるおそれのある事象、入院または入院期間の延長が必要になる事象、永続的または顕著な障害／機能不全に陥る事象、治験薬に曝露された母親から生まれた新生児、乳児に先天性異常／先天性欠損をきたす事象、主治医により重要な医学的事象と判断された事象と定義した。
＊3 ガザイバまたはベンダムスチン

ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫（2018年7月現在）

2014年9月1日データカットオフ

GADOLIN試験（海外データ）

安全性（2）

● 主な有害事象（いずれかの群で20%以上）

	iNHL患者		FL患者	
	G-B療法群（n=194）	Benda群（n=198）	G-B療法群（n=155）	Benda群（n=163）
発現例数	191（98.5%）	194（98.0%）	154（99.4%）	159（97.5%）
注入に伴う反応	125（64.4%）	115（58.1%）	103（66.5%）	99（60.7%）
悪心	104（53.6%）	121（61.1%）	82（52.9%）	102（62.6%）
疲労	76（39.2%）	66（33.3%）	62（40.0%）	58（35.6%）
好中球減少症	68（35.1%）	57（28.8%）	53（34.2%）	41（25.2%）
発熱	54（27.8%）	36（18.2%）	40（25.8%）	31（19.0%）
咳嗽	54（27.8%）	34（17.2%）	42（27.1%）	31（19.0%）
下痢	53（27.3%）	60（30.3%）	41（26.5%）	47（28.8%）
嘔吐	43（22.2%）	54（27.3%）	33（21.3%）	47（28.8%）
便秘	41（21.1%）	38（19.2%）	30（19.4%）	34（20.9%）
血小板減少症	29（14.9%）	47（23.7%）	24（15.5%）	37（22.7%）

集計に用いた用語はMedDRA v17.1に準じた。

ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫（2018年7月現在）

2014年9月1日データカットオフ

GADOLIN試験（海外データ）

安全性（3）

● 主な重篤な有害事象＊（iNHL患者のいずれかの群で2%以上）

	iNHL患者		FL患者	
	G-B療法群（n=194）	Benda群（n=198）	G-B療法群（n=155）	Benda群（n=163）
発現例数	74（38.1%）	65（32.8%）	54（34.8%）	52（31.9%）
発熱性好中球減少症	8（ 4.1%）	6（ 3.0%）	6（ 3.9%）	4（ 2.5%）
敗血症	6（ 3.1%）	7（ 3.5%）	4（ 2.6%）	5（ 3.1%）
好中球減少症	6（ 3.1%）	1（ 0.5%）	6（ 3.9%）	0
注入に伴う反応	6（ 3.1%）	3（ 1.5%）	5（ 3.2%）	2（ 1.2%）
肺炎	5（ 2.6%）	10（ 5.1%）	3（ 1.9%）	7（ 4.3%）
発熱	5（ 2.6%）	3（ 1.5%）	2（ 1.3%）	2（ 1.2%）
血小板減少症	4（ 2.1%）	0	3（ 1.9%）	0
下痢	0	4（ 2.0%）	0	3（ 1.8%）

集計に用いた用語はMedDRA v17.1に準じた。

＊重篤な有害事象は、死亡、死亡につながるおそれのある事象、入院または入院期間の延長が必要になる事象、永続的または顕著な障害／機能不全に陥る事象、治験薬に曝露された母親から生まれた新生児、乳児に先天性異常／先天性欠損をきたす事象、主治医により重要な医学的事象と判断された事象と定義した。

ガザイバの承認された効能・効果は以下の通りです。
CD20陽性の濾胞性リンパ腫（2018年7月現在）

2014年9月1日データカットオフ

まとめ

- GALLIUM試験の結果、ガザイバと化学療法の併用療法は、初発濾胞性リンパ腫（FL）患者に対する標準治療であるR-Chemoに比して、統計学的な有意差をもってPFSの延長が認められた[1)]。

- GADOLIN試験の結果、ガザイバ＋ベンダムスチン療法は、リツキシマブ抵抗性低悪性度非ホジキンリンパ腫（iNHL）に対する代表的な治療法の1つであるベンダムスチン単独療法に比して、有意なPFSの延長を示した[2)]。

- 安全性の面では、R-Chemoと比較してG-Chemoではインフュージョンリアクションや感染症などが多く発現するため、これらの副作用マネジメントに留意する必要がある[1) 2)]。

1) Marcus R, et al.: N Engl J Med 377: 1331 (2017)
2) Sehn LH, et al.: Lancet Oncol 17: 1081 (2016)

お問い合わせ先：広報IR部

報道関係者の皆様：
メディアリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0881
e-mail : pr@chugai-pharm.co.jp
担当：清水、荒木、三義、山田、横山

投資家の皆様：
インベスターリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0554
e-mail : ir@chugai-pharm.co.jp
担当：笹井、櫻井、島村、吉村