

市販直後調査

販売開始後6ヶ月間

2025年12月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／抗CD19モノクローナル抗体

ミンジュビ®点滴静注用 200mg

Minjuvi® for intravenous infusion

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中タファシタマブ（遺伝子組換え）200mg
一般名	和名：タファシタマブ（遺伝子組換え）(JAN) 洋名：Tafasitamab (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025年12月22日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-094-139 受付時間 平日9:00~17:30 (土日祝日、その他当社の休業日を除く) 医療従事者向けホームページ https://incytebiosciences.jp

本IFは2025年12月作成の電子化された添付文書（以下、電子添文）の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、隨時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならぬ。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	38
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	38
2. 薬理作用	38
VII. 薬物動態に関する項目	44
1. 血中濃度の推移	44
2. 薬物速度論的パラメータ	46
3. 母集団（ポピュレーション）解析	46
4. 吸収	47
5. 分布	47
6. 代謝	47
7. 排泄	47
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	49
1. 警告内容とその理由	49
2. 禁忌内容とその理由	49
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	49
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	49
5. 重要な基本的注意とその理由	49
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	50
7. 相互作用	51
8. 副作用	51
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	56
10. 過量投与	56
11. 適用上の注意	57
12. その他の注意	57
IX. 非臨床試験に関する項目	58
1. 薬理試験	58
2. 毒性試験	59
X. 管理的事項に関する項目	61
1. 規制区分	61
2. 有効期間	61
3. 包装状態での貯法	61
4. 取扱い上の注意	61
5. 患者向け資材	61
6. 同一成分・同効薬	61
7. 国際誕生年月日	61
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	61
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	61
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	61
11. 再審査期間	62
12. 投薬期間制限に関する情報	62
13. 各種コード	62
14. 保険給付上の注意	62
XI. 文献	63
1. 引用文献	63
2. その他の参考文献	63
XII. 参考資料	64
1. 主な外国での発売状況	64
2. 海外における臨床支援情報	68
XIII. 備考	71
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	71
2. その他の関連資料	71

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody-dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞食食
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC ∞	area under the serum concentration-time curve extrapolated to time of infinity	0時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC ₂₈	area under the serum concentration-time curve calculated from Day1 to Day28 (i.e., Cycle1)	初回の投与サイクル（28日間）における血清中濃度-時間曲線下面積
AUC ₅₆	area under the serum concentration-time curve calculated from Day1 to Day56 (i.e., Cycle1 and Cycle2)	最初の2回の投与サイクル（56日間）における血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the serum concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration	0時間から最終定量可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積
B-NHL	b-cell non-Hodgkin's lymphoma	B細胞性非ホジキンリンパ腫
CAR-T	chimeric antigen receptor T cell	キメラ抗原受容体T細胞
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CL	clearance	クリアランス
C _{last}	last quantifiable serum concentration after the first infusion	初回投与後の最終定量可能時点血清中濃度
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C _{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
C _{trough}	trough concentration	トラフ濃度
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DoR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EC ₅₀	drug concentration producing half-maximal response	50%効果濃度
EC ₉₀	effective concentration at 90% maximal effect	90%効果濃度
EC ₉₅	effective concentration at 95% maximal effect	95%効果濃度
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	crystallizable fragment	フラグメント結晶化可能領域
Fc γ R	Fc gamma receptor	Fc γ 受容体
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
FITC	fluorescein isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HBc	hepatitis B core	B型肝炎コア
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B型肝炎表面抗原
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HR	hazard ratio	ハザード比
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリンG
iNHL	indolent non-Hodgkin lymphoma	低悪性度非ホジキンリンパ腫
IRC	independent review committee	独立判定委員会
IVIG	intravenous immunoglobulin	静脈内免疫グロブリン療法
IWCLL	international workshop on CLL	CLLに関する国際ワークショップ

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
KO	knockout	ノックアウト
LEN	lenalidomide	レナリドミド
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue	粘膜関連リンパ組織
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NE	not estimated	推定不能
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCI-WG CLL	National Cancer Institute-sponsored Working Group on CLL	米国国立がん研究所のCLLワーキンググループ
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NKCC	natural killer cell count	ナチュラルキラー細胞数
NOD	non-obese diabetic	非肥満糖尿病
nPR	—	結節性部分奏効
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PD	progressive disease	疾患進行
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PMD	progressive metabolic disease	代謝学的疾患進行
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PMR	partial metabolic response	代謝学的部分奏効
POD24	progression of disease within 24 months after initial diagnosis	初回診断後24カ月以内の進行
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QoL	quality of life	生活の質
QTc	QT interval corrected	補正したQT間隔
R	rituximab	リツキシマブ
REAL/WHO	Revised European American Lymphoma/World Health Organization	REAL分類
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RR	response rate	奏効率
R/R	relapsed/refractory	再発又は難治性
R-CHOP	rituximab,cyclophosphamide,doxorubicin,vincristine and prednisone/prednisolone	リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+prednisone/プレドニゾロン
R ²	rituximab plus lenalidomide	リツキシマブ+レナリドミド
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SCID	severe combined immunodeficiency	重症複合免疫不全症
SD	stable disease	安定
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
T _{1/2}	Terminal elimination half life	終末消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	本剤投与後に発現した有害事象
TTP	time to progression	無増悪期間
T _{max}	time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V_c	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V_p	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
λ_z	—	終末相速度定数

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミンジュビ[®]点滴静注用200mg（一般名：タファシタマブ（遺伝子組換え））（本剤）は、Xencor社（米国）にて創製された、ヒト化表面抗原分類（CD）19を標的としたフラグメント結晶化可能領域（Fc）改変ヒト化モノクローナル抗体である。

CD19はB細胞受容体の共受容体であり、正常及び悪性B細胞の成熟過程を通して広く発現し、B細胞受容体シグナル伝達を介してB細胞の生存、分化、活性化及び増殖を促進する¹⁻⁴⁾。CD19は、造血器腫瘍細胞の表面にも存在するB細胞の分化段階のうち、CD20の発現がみられない前駆B細胞やB細胞の最終分化（形質細胞）段階でも発現し、CD20のダウンリギュレーションが起きている場合にも発現することが知られている^{5,6)}。

本剤は、重鎖定常領域のCH2ドメインに施された2個のアミノ酸残基の置換により、すべてのFc γ 受容体（Fc γ R）に対する結合親和性が増強されている。CD19に結合するとアポトーシス及び免疫エフェクター機構〔抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び抗体依存性細胞食食（ADCP）〕を介して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

血液がん患者を対象にした本剤単剤投与による第I相試験（Xmab5574-01試験）を実施した後、B細胞非ホジキンリンパ腫（B-NHL）を対象にした本剤の単剤投与による第II相試験（MOR208-C201試験）を実施した。続いて、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫を対象に、本剤とR²〔リツキシマブ（R）+レナリドミド（LEN）〕との併用療法を評価する国際共同第III相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験（INCMOR 0208-301試験）を計画し、実施した。

これらの試験成績にもとづき、Incyte社（米国）は2025年6月に米国において「再発又は難治性濾胞性リンパ腫（R/R FL）」を対象とした適応での承認を取得した。

国内においては、インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社が2020年12月より日本人患者を対象とした国内第Ib/II相試験（INCMOR 0208-102試験）を開始し、国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験）にも参加した。

これらの結果を踏まえ、インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社が「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を効能又は効果として、2025年12月にR²との併用により本剤の製造販売承認を取得了。

なお、本剤は、2025年3月に「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品〔指定番号：（R7薬）第685号〕に指定されている。

注：本剤の効能又は効果は「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」

2. 製品の治療学的特性

- (1) タファシタマブは、CD19に対するヒト化免疫グロブリン（Ig）Gモノクローナル抗体であり、B細胞性腫瘍の細胞膜上に発現するCD19に結合し、抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び抗体依存性細胞食（ADCP）活性並びにアポトーシスを誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている^{7,8)}。
- （「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」、「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (2) 無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験）において、再発又は難治性濾胞性リンパ腫（FL）（Grade 1、2 又は3a）548例（日本人44例）を対象に本剤^{注1)} + R²（リツキシマブ（R）^{注2)} + レナリドミド（LEN）^{注3)}併用群の有効性をプラセボ+R²群と比較したところ、以下のような結果が得られた〔データカットオフ（2024年2月23日）時点〕⁹⁾。
- 主要評価項目であるFL集団での治験責任（分担）医師判定による無増悪生存期間（PFS）で本剤 + R²群は、プラセボ+R²群と比べて有意な延長を示した〔検証的な解析結果、ハザード比^{注4)} [95%信頼区間] : 0.43 [0.32, 0.58]、p値（両側）<0.0001：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）0.05）。PFSの中央値（Kaplan-Meier法による推定値）は、本剤+R²群で22.4ヵ月、プラセボ+R²群で13.9ヵ月であった。

注 1) 本剤の用法・用量は28日間を1サイクルとし、12mg/kg（体重）を1日1回点滴静注する。最初の3サイクルは1週間間隔で4回（1、8、15及び22日目）、4サイクル以降は2週間間隔で2回（1及び15日目）投与する。最大12サイクルまで投与を継続する。

注 2) リツキシマブの用法・用量は28日間を1サイクルとし、375mg/m²を1サイクルでは1、8、15、22日目に、2～5サイクルでは各サイクルの1日目に点滴静注する。

注 3) レナリドミドの用法・用量は28日間を1サイクルとし、1日1回20mgを21日間経口投与する。最大12サイクル繰り返す。

注 4) 初回診断後24ヵ月以内の進行（POD24）、過去の抗CD20モノクローナル抗体（mAb）療法に対する不応性、過去の治療ライン数（2未満又は2以上）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルに基づく。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

- (3) 重大な副作用として、infusion reaction、血球減少、感染症、腫瘍崩壊症候群、進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがある。

主な副作用（5%以上）として、無力症、発疹、下痢、発熱等が報告されている。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状、(2) その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画書（RMP）	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成 されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド （「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資材：ミンジュビによる治療を受ける皆様へ （「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は、2025年3月に「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品〔指定番号：（R7 薬）第685号〕に指定されている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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">・血球減少・感染症・B型肝炎ウイルスの再活性化・進行性多巣性白質脳症（PML）・Infusion reaction・腫瘍崩壊症候群（TLS）	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

医薬品安全性監視計画	リスク最小化計画
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none">・国内外の副作用、文献・学会情報、外国措置報告の収集・評価・分析をおこない、安全対策を検討及び実行する。	通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none">・電子添文及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none">・市販直後調査	追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none">・市販直後調査による情報提供・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供・患者向け資材（ミンジュビによる治療を受ける皆様へ）の作成と提供
有効性に関する調査・試験の計画	
・該当なし	

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ミンジュビ点滴静注用200mg

(2) 洋名

Minjuvi for intravenous infusion

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

タファシタマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Tafasitamab (Genetical Recombination) (JAN)

tafasitamab (INN)

(3) ステム

モノクローナル抗体 : -mab

3. 構造式又は示性式

タファシタマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖（ $\gamma 1$ 及び $\gamma 2$ 鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質である。

4. 分子式及び分子量

分子式 : C₆₅₅₀H₁₀₀₉₂N₁₇₂₄O₂₀₄₈S₅₂ (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖 : C₂₂₁₂H₃₄₀₁N₅₇₉O₆₈₁S₁₈

L鎖 : C₁₀₆₃H₁₆₄₉N₂₈₃O₃₄₃S₈

分子量 : 約150,000

5. 化学名（命名法）又は本質

本質 : タファシタマブは、遺伝子組換え抗CD19モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウスに由来し、その他はヒトIgG1及びIgG2に由来する。H鎖の122～240番目はヒトIgG1のCH1及びCH2ドメインの一部、241～451番目はヒトIgG2のCH2ドメインの残りの部分及びCH3に相当し、3個のアミノ酸残基が置換（S243D、G331A、I336E）されている。タファシタマブは、CHO細胞により產生される。タファシタマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖（ $\gamma 1$ 及び $\gamma 2$ 鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約150,000）である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

MOR00208、MOR208、XmAb5574

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

濁りの比較液Ⅲ以下、色の比較液BY4より濃くない液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-65°C以下	プラスチック製バッグ	24ヵ月間*	変化なし
加速試験	5°C±3°C		12ヵ月間	変化なし

* : 安定性試験継続中

試験項目：性状（外観）、確認試験（ペプチドマップ）、pH、浸透圧、サイズ排除クロマトグラフィー、キャピラリーエレクトロforense（非還元）、ADCC活性、CD19結合活性、タンパク質濃度

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：ペプチドマップ

定量法：タンパク質濃度

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

性状：白色～わずかに黄色を帯びた塊又は粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.7～6.3（日局注射用水5.0mLに溶解時）

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1（日局注射用水5.0mLに溶解時）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

成分・含有量 (1バイアル中)	内容量	200mg
	有効成分	タファシタマブ（遺伝子組換え） ^{注)} 200mg
	添加剤	クエン酸ナトリウム水和物 31.6mg
		クエン酸水和物 3.7mg
		トレハロース水和物 378.3mg
		ポリソルベート20 1.0mg

注) 本剤は遺伝子組換え技術によりCHO細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤において確認された不純物はすべて原薬由来であり、製剤化に伴う分解生成物、すなわち有効成分の分解生成物又は有効成分と、添加剤もしくは直接容器/施栓との反応による新たな生成物は認められなかった。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5°C±3°C	60ヵ月	20mL ガラスバイアル	変化なし
加速試験	25°C±2°C/60%RH±5%	6ヵ月		変化なし
苛酷試験	40°C±2 °C/75%RH±5%	3ヵ月		変化なし
光安定性試験	総照度120万lux・h以上及び 総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上			変化なし

試験項目：性状（外観）、再調製時間、性状（溶状）、不溶性異物、不溶性微粒子、pH、浸透圧、水分、陽イオン交換クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、キャビラリー電気泳動（非還元）、無菌、容器完全性、ADCC活性、CD19結合活性、タンパク質濃度

7. 調製法及び溶解後の安定性

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

200mg×1バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装	バイアル	栓	密封シール
材質	ガラス (20mL)	ブチルゴム	ポリプロピレンフリップオフキャップ付きアルミニウム

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

(解説)

再発又は難治性（R/R）濾胞性リンパ腫（FL）（Grade 1、2 又は3a）、及びR/R辺縁帯リンパ腫（MZL）患者654例（FL548例のうち日本人44例、MZL106例のうち日本人2例）を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験）⁹⁾において、FL集団（548例）の結果に基づき、効能又は効果を「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」と設定した。

データカットオフ時点（2024年2月23日）において、主要評価項目であるFL集団での治験責任（分担）医師判定による無増悪生存期間（PFS）で本剤^{注1)}+R²（リツキシマブ（R）^{注2)}+レナリドミド（LEN）^{注3)}併用群は、プラセボ+R²群と比べて有意な延長を示した〔検証的な解析結果、ハザード比^{注4)}〔95%信頼区間〕：0.43〔0.32, 0.58〕、p値（両側）<0.0001：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）0.05）〕。PFSの中央値は、本剤+R²群で22.4ヶ月、プラセボ+R²群で13.9ヶ月であった。

注 1) 本剤の用法・用量は28日間を1サイクルとし、12mg/kg（体重）を1日1回点滴静注する。最初の3サイクルは1週間間隔で4回（1、8、15及び22日目）、4サイクル以降は2週間間隔で2回（1及び15日目）投与する。最大12サイクルまで投与を継続する。

注 2) リツキシマブの用法・用量は28日間を1サイクルとし、375mg/m²を1サイクルでは1、8、15、22日目に、2～5サイクルでは各サイクルの1日目に点滴静注する。

注 3) レナリドミドの用法・用量は28日間を1サイクルとし、1日1回20mgを21日間経口投与する。最大12サイクル繰り返す。

注 4) 初回診断後24ヶ月以内の進行（POD24）、過去の抗CD20モノクローナル抗体（mAb）療法に対する不応性、過去の治療ライン数（2未満又は2以上）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルに基づく。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医により、Grade 1～3Aと診断された患者に投与すること。 [17.1.1参考]

(解説)

5.1 本剤の投与対象となるFLのGradeについて、国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験）⁹⁾のFL集団はGrade 1～3Aの患者が対象とされ、当該患者における本剤の臨床的有用性が示されたこと、また、FLのGrade 3BとGrade 1～3Aでは治療体系が異なること（造血器腫瘍診療ガイドライン2023年版（日本血液学会編）等）を考慮し設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミドとの併用において、通常、成人にはタファシタマブ（遺伝子組換え）として12mg/kg（体重）を1日1回点滴静注する。28日間を1サイクルとして、最初の3サイクルは1週間間隔で4回（1、8、15及び22日目）、4サイクル以降は2週間間隔で2回（1及び15日目）投与する。最大12サイクルまで投与を継続する。

▶サイクル1

	DAY	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
■ ミンジュビ 12mg/kg		■							■								■												
● レナリドミド 20mg 連日		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
■ リツキシマブ 375mg/m ²		■							■							■													

▶サイクル2,3

	DAY	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
■ ミンジュビ 12mg/kg		■							■								■												
● レナリドミド 20mg 連日		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
■ リツキシマブ 375mg/m ²		■																											

▶サイクル4,5

	DAY	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
■ ミンジュビ 12mg/kg		■																■											
● レナリドミド 20mg 連日		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
■ リツキシマブ 375mg/m ²		■																											

▶サイクル6-12

	DAY	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
■ ミンジュビ 12mg/kg		■															■												
● レナリドミド 20mg 連日		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		

■ ■ : 点滴静注、● : 経口投与

2025年12月作成の添付文書（第1版）17.1.1参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験）⁹⁾における本剤+R²群の用法及び用量を参考に設定した。

なお、国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験）⁹⁾における本剤の1回投与量12mg/kg（体重）は、再発又は難治性慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者を対象とした海外第I相用量漸増試験（XmAb5574-01試験）¹⁰⁾で、本剤0.3～12mg/kg（体重）を、28日間を1サイクルとして、1サイクル目の1、4、8、15及び22日目、2サイクル目の1、8、15及び22日に2時間かけて点滴静注し、本剤の最大耐量と臨床推奨量を検討した。その結果、最高用量レベルの12mg/kg（体重）でも最大耐量に到達せず、この用量が後続試験の推奨用量として選択されたことに基づき設定された。

国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験）⁹⁾における本剤の投与スケジュールは、再発又は難治性B細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）を対象とした本剤単剤投与による海外第IIa相非盲検非対照多段階試験（MOR208-C201試験）¹¹⁾を参考に設定した。

MOR208-C201試験では本剤12mg/kg（体重）を、28日間を1サイクルとして1～3サイクル目までは1週間間隔で4回（1、8、15及び22日目）に投与し、3サイクル目終了時にPR（部分奏効）以上が持続していた場合には疾患進行が認められるまで本剤12mg/kg（体重）を2週間間隔（各サイクルの1及び15日目）又は4週間間隔（各サイクルの1日目）で点滴静注した。その結果、忍容性及び安全性は良好で再発又は難治性FL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）及びFL以外のインドレントNHL（MZLを含む）で有効性が示された。

（「V.5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

注：本剤の効能又は効果は「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」

4. 用法及び用量に関する注意

7. 用法及び用量に関する注意

- 7.1 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤について、「17.臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。[17.1.1参照]
- 7.2 本剤投与によるinfusion reactionを軽減するために、本剤投与の30～60分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の投与を行うこと。1サイクル目の本剤投与時には前投与は必須とする。本剤投与によりinfusion reactionが認められた患者では、その後の本剤投与時には前投与を考慮すること。[11.1.1 参照]
- 7.3 本剤の投与速度は、初回投与の最初の30分間は70mL/時とし、その後投与速度を上げて合計2.5時間を目安に投与する。2回目以降の投与は1.5～2時間を目安に投与すること。ただし、投与速度は125mL/時を超えないこと。
- 7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等を行うこと。[11.1.1 参照]

副作用	程度 ^{注)}	処置
Infusion reaction	Grade 2	<ul style="list-style-type: none">投与を中断し、適切な処置を行うこと。Grade 1以下に回復後には、症状が発現した際の1/2以下の投与速度で投与を再開することができる。再開後1時間以内にinfusion reactionが認められない場合には、忍容性に応じて30分ごとに症状が発現した際の投与速度まで投与速度を上げることができる。
	Grade 3	<ul style="list-style-type: none">投与を中断し、適切な処置を行うこと。Grade 1以下に回復後には、症状が発現した際の1/4以下の投与速度で投与を再開することができる。再開後1時間以内にinfusion reactionが認められない場合には、忍容性に応じて30分ごとに、症状が発現した際の1/2の投与速度まで投与速度を上げることができる。再投与後に再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止し、適切な処置を行うこと。
血小板減少	50,000/mm ³ 未満	50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。
好中球減少	1,000/mm ³ 未満、かつ、7日間未満継続	1,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。
	1,000/mm ³ 未満、かつ、7日間以上継続又は体温が38°C以上に上昇した場合	1,000/mm ³ 以上、かつ、体温38°C未満に回復するまで休薬する。
	500/mm ³ 未満	

注) Grade はNCI CTCAE v5.0に基づく

(解説)

- 7.1 本剤と併用するR²（リツキシマブ（R）+レナリドミド（LEN））の用法及び用量について、国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験）⁹⁾における用法・用量を参考いただくために設定した。
- 7.2 国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験）⁹⁾及び海外第I相用量漸増試験（XmAb5574-01試験）¹⁰⁾、海外第IIa相非盲検非対照多段階試験（MOR208-C201試験）¹¹⁾、海外第II相非盲検非対照臨床試験（MOR208-C203試験）¹²⁾では、infusion reactionの予防及び軽減目的で、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤による前投与を行った。前投与のタイミングは、国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験）⁹⁾では30～60分前であったことから、本剤投与の30～60分前に実施することと設定した。また、国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験）⁹⁾では1サイクル目は前投与を必須とし、最初のサイクルでGrade 2以上のinfusion reaction又はGrade 1以上のサイトカイン放出症候群（CRS）を認めなかった患者では、本剤に対する前投与は任意とし、治験責任（分担）医師が判断するとされた。そのため、「1サイクル目の本剤投与時には前投与は必須とする。本剤投与によりinfusion reactionが認められた患者では、その後の本剤投与時には前投与を考慮すること。」と設定した。
- 7.3 国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験）⁹⁾における本剤+R²群の投与速度を参考に設定した。
- 7.4 国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験）⁹⁾における本剤+R²群の用量変更の基準を参考に設定した。

【体重別希釈方法】

必要量をバイアルから抜き取り、体重42kg以上の患者は250mL、体重42kg未満の患者は100～200mLの生理食塩液が入った点滴バッグにゆっくり加え希釈液とする。なお、希釈液の本剤最終濃度は2～8mg/mLとする。また、バイアル内の残液は廃棄すること。

体重 (kg)	ミニジュビ投与量 (mg)	バイアル数	注射用水 (mL)	溶解液濃度 (mg/mL)	必要な溶解液量 (mL)
35	420	3	15	40	10.5
36	432	3	15	40	10.8
37	444	3	15	40	11.1
38	456	3	15	40	11.4
39	468	3	15	40	11.7
40	480	3	15	40	12.0
41	492	3	15	40	12.3
42	504	3	15	40	12.6
43	516	3	15	40	12.9
44	528	3	15	40	13.2
45	540	3	15	40	13.5
50	600	3	15	40	15.0
55	660	4	20	40	16.5
60	720	4	20	40	18.0
65	780	4	20	40	19.5
70	840	5	25	40	21.0
75	900	5	25	40	22.5
80	960	5	25	40	24.0
85	1,020	6	30	40	25.5
90	1,080	6	30	40	27.0
95	1,140	6	30	40	28.5
100	1,200	7	35	40	30.0

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	対象（登録症例数）	試験デザイン	目的	投与方法	資料区分
国内 第Ib/II相 試験 ^{*1}	INCMOR 0208-102 試験	Group 1 : R/R NHL (6例)	多施設共同、 非盲検、 用量設定	忍容性、 安全性、 薬物動態、 免疫原性	1サイクルを28日間として、 本剤12mg/kgを1サイクル目 は1、4、8、15及び22日 目、2～3サイクル目は週1 回、4サイクル目以降は2週 に1回点滴静注。	◎
		Group 3 : R/R DLBCL (6例)			1サイクルを28日間とし て、LENとの併用下で本 剤12mg/kgを1サイクル目 は1、4、8、15及び22日 目、2～3サイクル目は週1 回、4サイクル目以降は2 週に1回点滴静注。 LENは25mgを1～12サイ クルの1～21日目に1日1回 経口投与。	
		Group 5 : 未治療 DLBCL (6例)			1サイクルを21日間とし て、LEN及びR-CHOPと の併用下で、本剤 12mg/kgを週1回で1～6サ イクル目に点滴静注。 LENは21日間を1サイクル とし、6サイクル終了まで 各サイクルの1～10日目に 25mgを経口投与。 R-CHOPは6サイクル終了 まで各サイクルの1～5日 目に実施。	
海外 第I相 試験	XmAb 5574-01 試験	R/R CLL、R/R SLL (27例)	非盲検、 単群、 用量漸増	安全性、 忍容性、 薬物動態、 免疫原性	1サイクルを28日間として、 本剤0.3～12mg/kgを1サイク ル目は1、4、8、15及び22日 目、2サイクル目は週1回で点 滴静注。	◎
海外 第Ib相 試験	MOR0208-C107試験	新規診断未治療DLBCL (66例) R-CHOP + 本剤 + LEN群 (33例)、 R-CHOP + 本剤群 (33 例)	非盲検、 ランダム化、 多施設共同	有効性、 安全性、 薬物動態、 免疫原性	R-CHOP及びLENとの併用下 で21日間を1サイクルとし、6 サイクル終了まで本剤12 mg/kgを週1回点滴静注。 LENは21日間を1サイクルと し、6サイクル終了まで各サ イクルの1～10日目に1日25 mgを経口投与。	○
海外 第IIa相 試験	MOR208-C201試験	R/R B-NHL (92例) FL (34例) 含む	非盲検、 多施設共同	安全性、 薬物動態、 免疫原性	1サイクルを28日間として、 本剤12mg/kgを1～3サイク ル目は週1回で、4サイクル 目以降は2週に1回又は4週に 1回点滴静注。	◎

試験区分	試験番号	対象（登録症例数）	試験デザイン	目的	投与方法	資料区分
海外第IIa相試験	MOR208-C202試験	R/R B-ALL (22例)	非盲検、单群、多施設共同	安全性、薬物動態、免疫原性	1サイクルを28日間として、本剤12mg/kgを、1サイクル目は1、4、8、15及び22日目に、2サイクル目は週1回点滴静注。	○
海外第II相試験	MOR208-C203試験	R/R DLBCL (81例)	非盲検、单群、多施設共同	有効性、安全性、薬物動態、免疫原性	1サイクルを28日間として、LENとの併用下で本剤12mg/kgを1サイクル目は1、4、8、15及び22日目、2～3サイクル目は週1回、4サイクル目以降は2週に1回で点滴静注。 LENは25mgを1～12サイクルの1～21日目に1日1回経口投与。	○
海外第II相試験	MOR208-C205試験	R/R CLL、R/R SLL (24例) (コホートA：11例、コホートB：13例)	非盲検、多施設共同	有効性、安全性、薬物動態、免疫原性	1サイクルを28日間として、idelalisib ^{*2} との併用下（コホートA）、又はベネトクラクスとの併用下（コホートB）で、1サイクル目は1、4、8、15、22日目、2～3サイクル目は週1回、4～6サイクル目は2週に1回、7～24サイクル目は4週に1回、本剤12mg/kgを点滴静注。	○
国際共同第III相試験	INCMOR 0208-301 試験	① R/R FL (548例) ② R/R MZL (106例)	二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、ランダム化	有効性、安全性、薬物動態、免疫原性	1サイクルを28日間として、LEN及びRとの併用下で、本剤12mg/kg又はプラセボを1～3サイクル目は週1回、4～12サイクル目は2週に1回点滴静注。 LENは12サイクル終了まで20mg（クレアチニン・クリアランスが30mL/分以上60mL/分未満の患者は10mg）を各サイクルの1～21日目に1日1回経口投与。 Rは375mg/m ² を1サイクル目は週1回、2～5サイクル目は4週に1回点滴静注。	◎

◎：評価資料、○：参考資料

*1：第Ib相試験部分のみ（カットオフ日：2023年8月31日）

*2：国内未承認

R/R：再発又は難治性、NHL：非ホジキンリンパ腫、DLBCL：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、LEN：レナリドミド、R-CHOP：R+シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+prednisone^{*2}/プレドニゾロン、CLL：慢性リンパ性白血病、B-NHL：B細胞非ホジキンリンパ腫、B-ALL：B細胞急性リンパ芽球性白血病、SLL：小リンパ球性リンパ腫、FL：濾胞性リンパ腫、MZL：辺縁帯リンパ腫、R：リツキシマブ

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。

「効能又は効果」再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

「用法及び用量」リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミドとの併用において、通常、成人にはタファシタマブ（遺伝子組換え）として12mg/kg（体重）を1日1回点滴静注する。28日間を1サイクルとして、最初の3サイクルは1週間間隔で4回（1、8、15及び22日目）、4サイクル以降は2週間間隔で2回（1及び15日目）投与する。最大12サイクルまで投与を継続する。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験 [海外第I相試験 (XmAb5574-01試験)¹⁰⁾ : 外国人データ]

再発又は難治性（R/R）慢性リンパ性白血病（CLL）又は小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者を対象に、本剤0.3～12mg/kgの6つのコホートに登録し、1サイクルを28日間として、1サイクル目の1、4、8、15及び22日目、2サイクル目の1、8、15及び22日目に本剤を2時間かけて点滴静注し、2サイクルで計9回投与した。12mg/kgコホートの患者に対する任意の継続投与期では、8例に同じ用量レベルでさらに20週間、28日間ごとに4回（4、5、6、7サイクル目の1日目）追加投与した。

本剤を1回以上投与した患者は27例であった。用量漸増は12mg/kgまで実施した。そのうち22例（81.5%）が本剤投与を全9回完了した。3例（3、6、12mg/kgコホートに各1例）が疾患進行又は医師の判断（疾患進行が懸念される症状）により9回の本剤投与を完了できなかった。

12mg/kgコホートの1例が用量制限毒性（DLT）としてGrade 4の好中球減少症を発現し、3回の投与後に投与を中止した。

8例が12mg/kg継続投与期に移行し、このうち7例は予定されていた4回の追加投与を受け（計13回投与）、1例は3回の追加投与（計12回投与）後に「わずかな疾患進行があり、別の臨床試験への登録を選択した」として試験を中止した。本剤の最大耐量と臨床推奨量を検討した結果、最高用量レベルの12mg/kg（体重）でも最大耐量に到達せず、この用量が後続試験の推奨用量として選択された。

本試験における副作用の発現状況は、「(3) 用量反応探索試験 1) 再発又は難治性CLL又はSLL患者を対象とした海外第I相試験」を参照。

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。

「効能又は効果」再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

「用法及び用量」リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミドとの併用において、通常、成人にはタファシタマブ（遺伝子組換え）として12mg/kg（体重）を1日1回点滴静注する。28日間を1サイクルとして、最初の3サイクルは1週間間隔で4回（1、8、15及び22日目）、4サイクル以降は2週間間隔で2回（1及び15日目）投与する。最大12サイクルまで投与を継続する。

2) 忍容性試験 [国内第Ib/II相試験 (INCMOR 0208-102試験)¹³⁾]

R/R NHL患者を対象に、本剤単剤療法、本剤+LEN、本剤+LEN+R-CHOPの併用療法を実施した。

Group 1：再発又は難治性非ホジキンリンパ腫（R/R NHL）を対象とした本剤の単剤療法

R/R NHL患者を対象に、28日間を1サイクルとし、1～3サイクル目では1、8、15、22日目に本剤12mg/kgを点滴静注した。なお、1サイクル目の4日目には負荷投与を実施した。4サイクル目以降は、中止基準に該当するまで1、15日目に2週に1回本剤を点滴静注した。

DLTは発現しなかったため、本剤の単剤療法の第II相臨床試験推奨用量は、1～3サイクル目では12mg/kgを週1回点滴静注（1サイクル目の4日目に負荷投与）し、その後に12mg/kgを2週に1回点滴静注すると決定した。

本剤投与後に有害事象は6例全例（100.0%）に1件以上発現した。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、リバーゼ増加が各2例

(33.3%) に認められた。死亡を含む重篤な有害事象は本試験では発現しなかった。本剤の減量、投与中断又は投与中止に至った有害事象は発現しなかった。処置薬の投与を要する有害事象は4例(66.7%)に発現した。

本剤に対する特に注目すべき有害事象 [サイトカイン放出症候群 (CRS) 、 infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、進行性多巣性白質脳症 (PML) 、B型肝炎再活性化、二次原発悪性腫瘍等] は認めなかった。

Group 3：再発又は難治性 (R/R) DLBCL患者を対象とした本剤+LENの併用療法

R/R DLBCL患者を対象に、28日間を1サイクルとし、1~3 サイクル目では本剤12mg/kgを週1回点滴静注（1サイクル目の4日目に負荷投与）し、その後12mg/kgを2週に1回点滴静注した。LENは25mgを1~21日目まで連日経口投与し、合計12サイクル実施した。

DLTは肝障害が1件に認められ、本剤とLENの併用療法の第II相臨床試験推奨用量は、上記に決定した。

本剤投与後に有害事象は6例全例 (100.0%) に発現した。3例以上に認められた有害事象は、食欲減退、下痢、好中球数減少及び発疹の各3例 (50.0%) であった。

死亡に至った有害事象は発現しなかった。重篤な有害事象 (COVID-19 及び肝障害) は2例 (33.3%) に認められた。

	本剤 (6例)	LEN (6例)
減量に至った有害事象	0例	2例 (33.3%)
投与中断※に至った有害事象	2例 (33.3%)	4例 (66.7%)
投与中止に至った有害事象	0例	0例

※投与中断：予定していた次の投与を延期する

6例全例 (100.0%) に処置薬の投与を要する有害事象が発現した。

本剤に対する特に注目すべき有害事象 (CRS、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、PML、B型肝炎再活性化、二次原発悪性腫瘍等) は認められず、LENに対する特に注目すべき有害事象 (二次原発悪性腫瘍等) も認められなかった。

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。

「効能又は効果」再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

「用法及び用量」リツキシマブ (遺伝子組換え) 及びレナリドミドとの併用において、通常、成人にはタファシタマブ (遺伝子組換え) として12mg/kg (体重) を1日1回点滴静注する。28日間を1サイクルとして、最初の3サイクルは1週間間隔で4回 (1、8、15及び22日目) 、4サイクル以降は2週間間隔で2回 (1及び15日目) 投与する。最大12サイクルまで投与を継続する。

3) 薬力学的試験

- ① 薬力学的試験 [海外第I相試験 (XmAb5574-01試験)¹⁰⁾、海外第IIa相試験 (MOR208-C201試験¹¹⁾、MOR208-C202試験¹⁴⁾)、海外第II相試験 (MOR208-C203試験¹²⁾、MOR208-C205試験¹⁵⁾) : 外国人データ]

B細胞に発現しているCD19を標的とする本剤は、細胞傷害作用を介して末梢B細胞の枯渇を引き起こすことが知られていることから、臨床試験において本剤投与前、投与期間中、投与終了後の末梢B細胞数に関するデータを収集し、本剤投与中のB細胞枯渇の程度を薬力学的評価項目として解析した。

【結果】

最も早い評価時点（1サイクル目の8日目）で既にB細胞の大幅な枯渇が認められた。B細胞のベースラインからの変化率の中央値は−97%～+7%であった。減少後の最低値の中央値は−80% (MOR208-C201試験) ～−100% (MOR208-C203試験) の範囲であり、B細胞の同定について手技的な制限があった1試験 (MOR208-C201試験) を除く全ての試験で−95%を上回った。最低値に達するまでの期間は、投与開始後6週間から16週間まで様々であった。

本剤はFL、MZL、CLL、ALL、NHL及びDLBCL患者の末梢B細胞を枯渇させ、最大減少率は概してベースラインから−95%を超えた。

解析対象とした臨床試験の末梢血B細胞数

試験名	対象疾患	コホート	ベースライン B細胞数 (中央値)	ベースラインからの 相対的な変化率 (中央値) (%)		最低値に 達するまでの期間 (中央値)
				1サイクル目 *1の8日目	最低値	
MOR208-C203 試験	DLBCL (リンパ腫)	全例	12	−96.91	−100.00	5サイクル目*1、 1日目
MOR208-C201 試験	NHL (リンパ腫)	全例	59	−42.07	−80.00	3サイクル目*1、 1日目
XmAb 5574-01 試験	CLL (白血病)	コホート6	12,607	−72.18	−95.54	4週間後の追跡調査来院 (3サイクル*1後)
		コホート6 継続投与	9,234	−66.61	−98.06	4週間後の追跡調査来院 (7サイクル*1後)
MOR208-C202 試験	ALL (白血病)	全例	320	−91.74	−98.23	2サイクル目*1、 15日目
MOR208-C205 試験	CLL (白血病)	idelalisib*2 併用	11,453	6.57	−98.2	4サイクル目*1、 15日目
		ベネトクラン クス併用	4,065	−36.51	−99.65	4サイクル目*1、 15日目

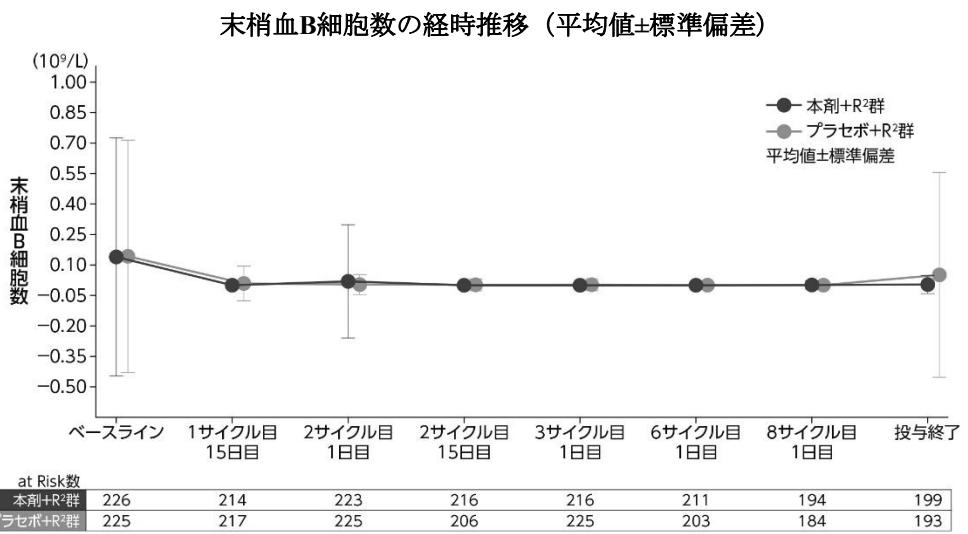
*1: 1サイクル=28日間、*2: 国内未承認

- ② 薬力学的試験：追加 [国際共同第III相試験 (INCMOR 0208-301試験)⁹⁾ : 外国人データ含む]

薬力学的試験を追加で実施した。各来院時のB細胞数の平均値（±標準偏差）を算出し、本剤投与中の末梢血B細胞数を評価した。

【結果】

ベースライン時の全体の平均B細胞数は、 $0.1389 \times 10^9 \text{ cells/L}$ であった。1サイクル目の8日目（検査未実施：1サイクル目の15日目）までに、本剤+R²群及びプラセボ+R²群とB細胞数がほぼ0cells/ μL に減少し、投与終了まで持続した。本剤とリツキシマブは、同じ標的細胞（B細胞又はB細胞由来）であることから、本試験のB細胞数についての解析では予想通り群間差が観察されなかった。



4) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

- 1) 再発又は難治性慢性リンパ性白血病（CLL）又は小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者を対象とした海外第I相試験（XmAb5574-01試験）¹⁰⁾（海外データ）（最終報告）

目的	<p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の最大耐量（MTD）及び/又は推奨用量の特定 ・本剤を点滴静注したときの安全性及び忍容性のプロファイルの評価 ・本剤を点滴静注したときの薬物動態、薬力学及び免疫原性の評価 <p>副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本試験の患者集団での予備的な抗腫瘍活性の評価
試験デザイン	多施設共同、非盲検、反復投与、単群の用量漸増試験
実施国	米国
対象	再発又は難治性慢性リンパ性白血病（CLL）患者25例 /小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者2例
主な登録基準	<p>以下の基準の全てを満たす患者を適格とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 疾患経過のいずれかの時点で、2008年のCLLに関する国際ワークショップ（IWCLL 2008）ガイドライン又は世界保健機関ガイドラインに基づくCLL又はSLLの診断基準を満たしている患者 2. 18歳以上の患者 3. 治療施設で外来治療と追跡調査を受けることができる患者 4. 本剤の初回投与の4週間以上前に全てのCLL治療（免疫抑制剤、抗腫瘍療法、ワクチン接種、免疫療法、化学療法、放射線療法等）を終了している患者
主な除外基準	<p>下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 抗CD19抗体（例：MDX-1342）による治療歴を有する患者 2. 6ヶ月以内に同種幹細胞移植による治療歴のある患者又は活動性の移植片対宿主病を有する患者 3. 活動性のリヒター症候群を有する患者 4. ニューヨーク心臓協会（NYHA）の心機能分類でクラスIII又はIVと診断されている患者

主な除外基準 (つづき)	5. 過去6ヵ月以内に心筋梗塞又は脳卒中の既往のある患者 6. 治療を必要とする活動性のウイルス性、細菌性又は全身性真菌感染症を有する患者 7. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）又はC型肝炎の陽性が判明している患者 8. B型肝炎ウイルス（HBV）に感染していることが判明している患者、ワクチン接種又は静脈内免疫グロブリン療法（IVIG）の予防静注以外の理由でB型肝炎コア（HBc）抗体又はB型肝炎表面抗体が陽性の患者
試験方法	本剤0.3、1、3、6、9及び12mg/kgの各用量を2時間かけて点滴静注した。 1サイクル目の1、4、8、15及び22日目、2サイクル目の1、8、15及び22日目に本剤を9回単回投与した。投与期間は1サイクル28日間の2サイクルで完了とした。任意の継続投与期間には、更に4回の投与を受けることができ、4、5、6及び7サイクル目の1日目（28日間ごと）に単回投与することにより追加で20週間投与できることとした（総投与期間は28週間）。
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・薬力学：治療中のBリンパ球枯渇の特徴及び最終サイクル終了後12週時点での回復の程度を評価 ・薬物動態：薬物動態パラメータは、本剤の最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（T_{max}）、分布（α）及び終末相（β）の半減期、0時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_∞）、クリアランス（CL）、中心コンパートメントの分布容積（V_c）及び末梢コンパートメントの分布容積（V_p） ・有効性：予備的な抗腫瘍効果の解析は、奏効率（RR）〔完全奏効（CR）+結節性部分奏効（nPR）+部分奏効（PR）〕、病勢コントロール率（DCR）〔CR+nPR+PR+安定（SD）〕、無増悪期間（TTP）及び無増悪生存期間（PFS）を評価 治療効果はIWCLL 2008ガイドライン及び米国国立がん研究所のCLLワーキンググループ（NCI-WG CLL）1996ガイドラインに従って判定した。 ・安全性：本剤投与後に発現した有害事象、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査、尿検査、IVIG）、本剤に対するヒト抗ヒト抗体、バイタルサイン及び心電図

【結果】

安全性

最大耐量（MTD）及び用量制限毒性（DLT）

本試験の投与量はMTDに達しなかった。最高用量である12mg/kgの忍容性が検討され、12mg/kgは今後の試験の推奨用量と考えられた。

DLTは12mg/kgコホートの1件のみであり、Grade 4の好中球減少症が14日間持続した。この症例は発熱性好中球減少症の重篤な有害事象も発現しており、本試験で本剤投与後に発現した有害事象による中止例はこの1例であった。

副作用（12mg/kgコホート）

12mg/kgコホート（16例）では本剤の副作用は14例（87.5%）に発現した。3例以上に発現した副作用は、infusion reaction*11例（68.8%）、血小板減少症4例（25.0%）及び好中球減少症3例（18.8%）であった。

Grade 3以上の副作用は4例（25.0%）に発現した。試験期間中に死亡例は認められなかった。

重篤な副作用は発熱性好中球減少症と腫瘍崩壊症候群が各1例に認められた。

本剤の投与中止に至った有害事象は1例（6.3%）に認められ、発熱性好中球減少症及び好中球減少症であった。

*infusion reaction：顔面紅潮、悪心、嘔吐、発汗、硬直、悪寒、低血圧、胸部圧迫感、皮膚の蒼白/べつとり感、見当識障害、心拍数の増加／動悸、咳、鼻づまり、息切れ

本剤に対するヒト抗ヒト抗体

本剤に対するヒト抗ヒト抗体陽性は27例中8例であった。8例の本剤初回投与前に採取したヒト抗ヒト抗体検体は陽性であり、ヒト抗ヒト抗体値が初回投与前から上昇した患者はいなかった。2サイクル目の28日目の免疫グロブリン（IgG）濃度の変化量の中央値は−24mg/dLであり、治療期間中にわずかに低下する傾向が認められた。

注）本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。

「効能又は効果」再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

「用法及び用量」リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミドとの併用において、通常、成人にはタファシタマブ（遺伝子組換え）として12mg/kg（体重）を1日1回点滴静注する。28日間を1サイクルとして、最初の3サイクルは1週間間隔で4回（1、8、15及び22日目）、4サイクル以降は2週間間隔で2回（1及び15日目）投与する。最大12サイクルまで投与を継続する。

2) 再発又は難治性B細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱa相試験（MOR208-C201試験）¹¹⁾ (海外データ) (最終報告)

目的	主要目的： ・Rを含む1回以上の前治療歴を有する再発又は難治性の成人NHL患者を対象に本剤単剤の抗腫瘍活性を評価 副次目的： ・DoRの評価 ・本剤の安全性及び忍容性の評価 ・本剤の潜在的な免疫原性の評価 ・R/R NHL患者を対象に、本剤の薬物動態及び薬力学を評価
試験デザイン	多施設共同、非盲検、前期第Ⅱ相試験
実施国	7カ国26施設
対象	再発又は難治性B細胞非ホジキンリンパ腫（R/R B-NHL）患者（92例）：そのうちFL患者は34例
主な登録基準	・18歳以上の男性又は女性の患者 ・Revised European American Lymphoma/World Health Organization (REAL/WHO) 分類に基づき、以下のB細胞リンパ腫の組織学的診断が確認されている患者 a. FL b. その他の低悪性度非ホジキンリンパ腫（iNHL）（例：MZL 又は粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫） c. DLBCL d. マントル細胞リンパ腫（MCL） ・Rを含むレジメンを1回以上受けた後に進行しているNHL患者 ・磁気共鳴画像法（MRI）又はコンピュータ断層撮影（CT）検査で測定可能病変（1.5×1.5cm以上の病変を1つ以上有する場合と定義）が1つ以上認められる患者

主な登録基準 (つづき)	<p>例外：MCL患者は、測定不能病変を有するが評価可能部位（骨髄、脾臓、末梢血、消化管）を有する患者を登録可能とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・自家幹細胞移植歴のある患者は、本剤投与前に移植後4週間以上が経過し血液学的に完全に回復している患者 ・本剤投与の60日以上前にモノクローナル抗体療法（Rを除く）又は放射免疫療法を中止している患者 ・スクリーニング来院前の少なくとも14日間はRの投与を受けておらず、R投与後に効果がない又はPDが確認されている患者 ・ベースライン時の [¹⁸F] -フルオロデオキシグルコース-陽電子放出断層撮影 (FDG-PET) 検査が陽性のDLBCL 患者 ・3ヵ月を超える生存が見込まれる患者 ・米国東海岸がん臨床試験グループ (ECOG) パフォーマンスステータス (PS) が0～2の患者 ・スクリーニング時に以下の臨床検査値の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> a. 好中球絶対数が$1.0 \times 10^9/L$以上 b. 本剤の初回投与前10日以内の輸血歴がなく、血小板数が$75 \times 10^9/L$以上 c. ヘモグロビンが8.0g/dL以上（輸血を受けていてもよい） d. 血清クレアチニンが基準値上限 (ULN) の2倍未満 e. 総ビリルビンがULNの2.0倍以下 f. アラニントランスアミナーゼ (ALT) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) がULNの2.5倍以下 ・妊娠可能な女性の患者は、組入れ前に妊娠検査が陰性であることを確認し、二重バリア避妊法を使用する。試験期間中及び最終投与後3ヵ月間、又は子宮全摘出術及び/又は卵巣摘出術、卵管結紮術を受けていることが臨床的に確認されるまで、経口避妊薬とバリア避妊法を併用する。 ・男性の患者は、妊娠可能な女性と性交渉のある場合に試験期間中及び最終投与後3ヵ月間、有効なバリア法による避妊を行わなければならない。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング来院前14日以内に細胞傷害性化学療法、免疫療法、放射線療法又は他のリンパ腫に対する治療を受けた患者、又は過去のリンパ腫に対する治療の副作用から回復していない患者 ・スクリーニング来院前28日以内に本剤の全身投与を受けた患者 ・抗CD19抗体又はフラグメントによる治療歴がある患者 ・過去に同種幹細胞移植を受けたことがある患者 ・本剤に含まれる添加物に対する過敏症の既往又は疑いがある患者 ・臨床的に問題となる心血管疾患又は心不全、心筋症、既存の臨床的に意義がある不整脈、登録前3ヵ月以内の急性心筋梗塞、登録前3ヵ月以内の狭心症のある患者 ・肝炎の血清学的検査が陽性の患者 <ul style="list-style-type: none"> B型肝炎：血清検査でHBV 陽性 [B型肝炎表面抗原 (HBsAg) 又は総抗HBc抗体が陽性と定義] 抗HBc 陽性の患者は、HBV DNAが検出されない場合に組入れ可能とした。 ・C型肝炎：C型肝炎ウイルス (HCV) RNA が陰性であることが確認されている場合を除く、HCV血清学的検査が陽性（抗HCV 抗体陽性と定義）の患者 ・HIV感染の既往を有する患者

主な除外基準 (つづき)	<ul style="list-style-type: none"> 本剤投与前4週間以内に抗生素の非経口投与による積極的治療を要する活動性の全身性感染症（ウイルス性、真菌性又は細菌性）を発症した患者 コルチコステロイド（prednisone換算で10mg以下）以外の免疫抑制剤の投与を受けている患者等
試験方法	<p>本剤はインラインフィルターを使用して12mg/kgを点滴静注した。</p> <p>患者は最大2サイクル、合計8回の投与を受けた。1サイクルを28日間として、各サイクルの1、8、15及び22日目に本剤を投与した。最初の3回の投与では前投薬を行った。</p> <p>2サイクル目 の28日目にSD 以上が認められた患者は、3サイクル目の1、8、15及び22日目に本剤の投与ができることとした。PR 以上が持続した患者は、PDまで本剤を隔週又は月1回で投与した。治験期間は8週間から12週間とした。継続（維持）投与期間に移行した患者は、PDが認められるか、治験責任（分担）医師の判断又は治験が終了するまで本剤を投与した。治験期間は全ての患者が治験終了時の来院を完了するまでとし、継続（維持）投与期間の反応性に応じて30ヵ月以上とした。</p>
評価項目	<p>安全性：有害事象、臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査及び抗タファシタマブ抗体）、バイタルサイン、心電図の所見、身体検査の所見及び曝露状況に基づいて評価した。</p> <p>特に注目すべき有害事象として、Grade 3以上のinfusion reaction、CRS関連事象及び過剰投与（1回の点滴静注で計画投与量の110%を超えた場合と定義）と設定した。</p> <p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目：International Working Groupの2007年の効果判定基準に基づく奏効率（ORR (CR + PR)) 副次評価項目：SD率、DoR、TTP、PFS、Fcγ RIIIa 多型及びFcγ RIa 多型で層別化したORRの評価、中央判定に基づくORR <p>薬物動態：ノンコンパートメント解析を用いて、以下の薬物動態パラメータを評価</p> <p>初回投与時から推定されたパラメータ：最高血清中濃度（C_{max}）、初回投与後の最終定量可能時点血清中濃度（C_{last}）、最高血清中濃度到達時間（T_{max}）、投与前の見かけのトラフ血清中濃度（C_{pd}）、0 時間から最終の定量可能な時点までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）</p> <p>最終投与から推定したパラメータ：見かけの終末相速度定数（λ_z）及び見かけの消失半減期（T_½）</p> <p>薬力学：B細胞、T細胞及びナチュラルキラー（NK）細胞集団の測定値のベースラインからの絶対変化量及び変化率</p> <p>免疫原性：抗タファシタマブ抗体及び半定量的（陽性確定サンプルの抗MOR00208 抗体値の測定）抗タファシタマブ抗体評価が発現した患者数及び割合等</p>

【結果】

安全性 副作用

本剤の副作用は42例（45.7%）に発現した。3件以上に発現した副作用は、infusion reactionが12件（13.0%）、好中球減少症、悪心が各7件（7.6%）、頭痛4件（4.3%）、疲労、上気道感染が各3件（3.3%）であった。

重篤な副作用は4件（4.3%）に発現し、その内訳は骨髄異形成症候群、陰部帶状疱疹、infusion reaction（呼吸困難）及び発熱性好中球減少症であった。

死亡に至った副作用は認められなかった。

過剰投与は認められなかった。

本剤の投与中に抗タファシタマブ抗体価が上昇した患者は認められなかった。

なお、本剤の投与中止に至った有害事象は13件（14.1%）に発現した。最も多く発現した本剤の投与中止に至った有害事象はPD4件（4.3%）であり、その他の事象は各1件（1.1%）での発現であった。

有効性

ITT集団（R/R B-NHL全体、本剤単剤療法、92例）のうち75例（81.5%）は本剤の2サイクルの投与を完了し、44例（47.8%）が3サイクル目の投与を継続し、16例（17.4%）が継続（維持）投与に移行した。6例（6.5%）が本剤の投与を継続しており、1例が200週間の投与を受けて試験を完了した。最初の2サイクルの本剤の投与を受け、2サイクル目終了後の判定を完了した患者を完了例とした。

※DLBCL患者の有効性は承認外の効能又は効果のため、省略する。

治験責任（分担）医師の判定：

試験全体（R/R B-NHL全体、本剤単剤療法、92例）の最良総合効果は、CR又はPR22例（23.9%）であり、内訳はCR6例（6.5%）、PR16例（17.4%）、SD31例（33.7%）及びPD23例（25.0%）であった。FL及びその他のiNHL患者のORRは13例（28.9%）であり、CRは4例（8.9%）であった。

感度分析として行った評価可能集団（ベースライン後に治療効果判定を1回以上受けた患者と定義）におけるFL及びその他のiNHL患者のORRは31.7%、DCRは73.3%であった。

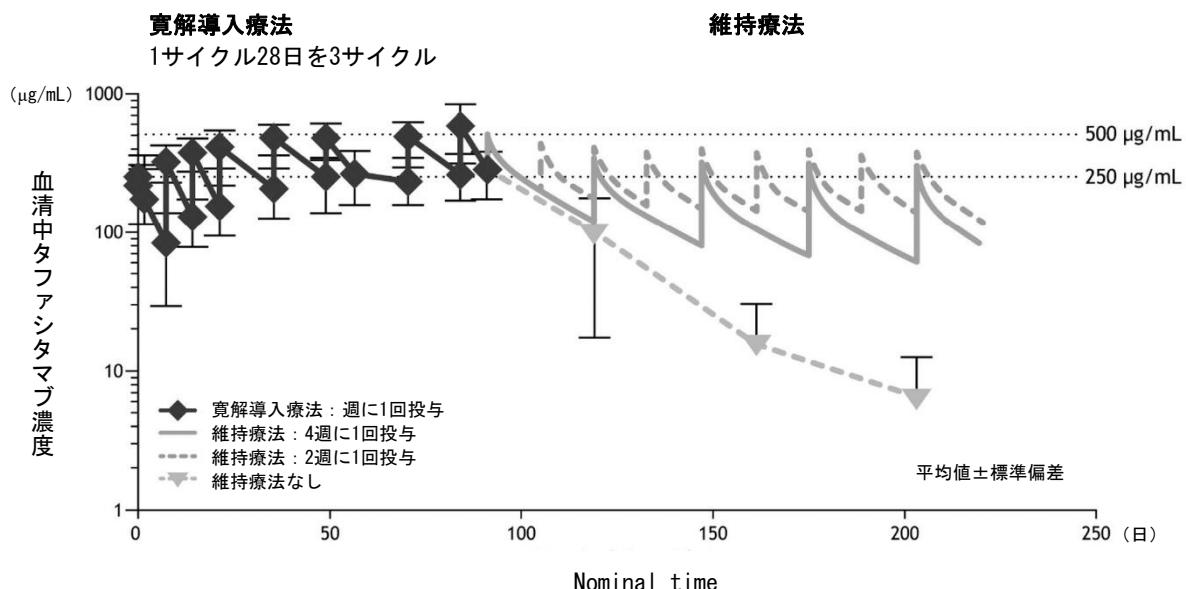
DoRはFL患者で24.0ヵ月（中央値）であった。

FL及びその他のiNHL患者におけるTTPの中央値は6.6ヵ月であり、12ヵ月時点のPFSは39.7%、PFSの中央値は6.6ヵ月であった。

薬物動態

本試験で得られた薬物動態のデータを基にシミュレーション解析を行い、本剤の週1回投与から4サイクル目以降の投与頻度を検討した。その結果、2週ごとの投与で血中濃度の変動幅が小さく、4サイクル目までに達した高い定常状態濃度を維持することが可能であることが予測された。一方で、4週ごとの投与では投与間隔の延長に伴い、投与直前のトラフ濃度の低下が示唆された。

R/R B-NHLにおけるタファシタマブの薬物動態



注) 本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。

「効能又は効果」再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

「用法及び用量」 リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミドとの併用において、通常、成人にはタファシタマブ（遺伝子組換え）として 12mg/kg（体重）を1日1回点滴静注する。28日間を1サイクルとして、最初の3サイクルは1週間間隔で4回（1、8、15及び22日目）、4サイクル以後は2週間間隔で2回（1及び15日目）投与する。最大12サイクルまで投与を継続する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

再発又は難治性FL又はMZL患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

(INCMOR 0208-301試験 : inMIND試験)⁹⁾ (データカットオフ日 : 2024年2月23日)

(注) 本試験を評価試験として評価したため、対象、試験方法にのみ一部承認外の効能又は効果の掲載を行ったが、有効性、安全性等のデータからは、MZL集団のデータは削除している。

目的	主要目的 : R/R FL患者を対象に、本剤+R ² 併用療法の有効性とプラセボ+R ² 併用療法の有効性を無増悪生存期間（PFS）により比較する。 副次目的 : ・全集団（FL集団+MZL集団）を対象に、本剤+R ² 併用療法の有効性とプラセボ+R ² 併用療法の有効性をPFSにより比較する。 ・本剤+R ² 併用療法とプラセボ+R ² 併用療法の有効性を、FDG集積が確認されたFL（FDG集積FL）患者のPETに基づくCR（PET-CR）率及びFL集団の全生存期間（OS）により比較する。更に十分なデータがあれば重要な有効性及び安全性パラメータに関する曝露反応解析を検討する。
	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、国際共同第Ⅲ相試験
実施国	日本を含む26ヵ国210施設（FL集団199施設、MZL集団65施設）
対象	R/R FL（Grade 1、2又は3a）、及びR/R MZL患者654例 (FL : 548例のうち日本人44例、MZL : 106例のうち日本人2例)

主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1、2もしくは3aのFLが組織学的に確定している又は節性MZL、脾性MZLもしくは節外性MZLが組織学的に確定している患者 妊娠やパートナーの妊娠を避ける意思がある患者 治験責任（分担）医師の判断により、血栓塞栓症に対して必須となっている適切な予防療法及び/又は治療（例：アスピリン70～325mg/日又は低分子量ヘパリン）を受けることができ、その意思がある患者 1種類以上の抗CD20免疫療法又は化学免疫療法の全身治療歴がある患者 再発、難治性又は全身療法後のPDの記録がある患者 ECOG PS 0～2の患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠中又は授乳中の女性患者 FL及びMZL以外の組織学的所見又は形質転換したリンパ腫の臨床所見がある患者 非血液悪性腫瘍歴を有する患者 うつ血性心不全 HCV検査が既知の陽性、慢性HBV感染検査が既知の陽性、HIV感染の既往がある患者 活動性の全身性感染がある患者 中枢神経系リンパ腫病変が既知である患者 1サイクル目開始前の28日間に全身性の抗リンパ腫治療及び/又は治験治療を受けた患者 Rと併用してLEN投与を受けたことがある患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>各投与群で個別に層別化</p> <p>FL : POD24あり／なし、過去の抗CD20mAb療法に対する不応性あり／なし、過去の治療ライン数(2未満／2以上) MZL : 過去の治療ライン数(2未満／2以上)</p> <p>R/R FL及びMZL 18歳以上 Grade 1～3aのFL、MZL ECOG PSが0～2 過去の抗CD20療法が1種類以上 n=548(FL)、106(MZL) R²療法歴なし</p> <p>スクリーニング 28日間以下</p> <p>ランダム化* 1:1</p> <p>本剤+R²群 -本剤12mg/kgIV投与を12サイクル 最初の3サイクルは週1回、その後は2週間ごと -R375mg/m²IV投与を5サイクル -LEN20mg/日を1～21日目に経口投与、12サイクル継続</p> <p>プラセボ+R²群 -プラセボ(0.9%生理食塩液)IV投与を12サイクル 最初の3サイクルは週1回、その後は2週間ごと -R375mg/m²IV投与を5サイクル -LEN20mg/日を1～21日目に経口投与、12サイクル継続</p> <p>*ランダム化はFLとMZL集団で個別に行う。</p> <p>投与終了 → 追跡調査5年</p>
主要評価項目 [検証的な解析項目]	PFS (FL集団 (FL-FAS) : 治験責任 (分担) 医師判定) : Lugano分類2014を用いた PFS : ランダム化日から最初にPDが記録された時点又は死亡（死因を問わない）のいづれか早い方までの期間
副次評価項目	<p><u>主要な副次評価項目 (治験責任 (分担) 医師判定) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS (全集団 (FL及びMZL-FAS)) PET-CR率 (FDG集積FL-FAS) PET-CR : 治験薬の投与開始後いづれかの時点で達成した代謝学的CR (CMR) OS (FL-FAS) OS : ランダム化から何らかの原因による死亡までの期間 <p><u>その他の副次評価項目 :</u></p> <p>微小残存病変 (MRD) 陰性率 (MRD の評価可能なFL集団 : 治験責任 (分担) 医師判定) 、奏効率 (ORR) (FL-FAS : 治験責任 (分担) 医師判定／独立判定委員会判定) 、奏効期間 (DoR) (FL-FAS : 治験責任 (分担) 医師判定／独立判定委員会判定) 等</p> <p><u>探索的評価項目 :</u></p> <p>次治療までの期間 (TTNT) (FL-FAS : 治験責任 (分担) 医師判定)</p> <p><u>安全性 :</u> 本剤/プラセボの有害事象及び副作用 (FL-安全性解析対象集団) 等</p>

※今回、MZL集団は承認外の効能又は効果のため、省略する。

【結果】

患者背景

FL集団における患者背景は以下の通りであった。

患者背景 (FL-FAS)

項目	本剤+R ² 群		プラセボ+R ² 群	
	全例 (273例)	日本人 (22例)	全例 (275例)	日本人 (22例)
地域、n (%)				
北米	38 (13.9)	-	24 (8.7)	-
欧州	176 (64.5)	-	193 (70.2)	-
欧州及び北米以外の地域	59 (21.6)	-	58 (21.1)	-
年齢 (歳)				
平均値 (標準偏差)	64.6 (10.89)	66.6 (9.32)	63.7 (11.69)	69.4 (8.32)
中央値 (最小値, 最大値)	64.0 (36, 88)	67.5 (41, 80)	64.0 (31, 85)	69.5 (56, 84)
年齢層、n (%)				
65 歳未満	137 (50.2)	10 (45.5)	139 (50.5)	7 (31.8)
65 歳以上	136 (49.8)	12 (54.5)	136 (49.5)	15 (68.2)
75 歳未満	219 (80.2)	15 (68.2)	221 (80.4)	16 (72.7)
75 歳以上	54 (19.8)	7 (31.8)	54 (19.6)	6 (27.3)
性別、n (%)				
男性	150 (54.9)	9 (40.9)	149 (54.2)	7 (31.8)
女性	123 (45.1)	13 (59.1)	126 (45.8)	15 (68.2)
ECOG PS、n (%)				
0	181 (66.3)	19 (86.4)	192 (69.8)	16 (72.7)
1	85 (31.1)	3 (13.6)	75 (27.3)	5 (22.7)
2	7 (2.6)	0 (0.0)	8 (2.9)	1 (4.5)
FL の初回診断からの期間 (年)				
平均値 (標準偏差)	6.7 (5.29)	8.3 (6.45)	7.3 (5.96)	7.9 (4.31)
中央値 (最小値, 最大値)	5.2 (0, 34)	6.9 (1, 29)	5.5 (1, 33)	7.5 (1, 17)
病理組織学的分類、n (%)				
Grade 1	61 (22.3)	5 (22.7)	51 (18.5)	8 (36.4)
Grade 2	142 (52.0)	12 (54.5)	152 (55.3)	10 (45.5)
Grade 3a	67 (24.5)	5 (22.7)	71 (25.8)	4 (18.2)
欠測	3 (1.1)	-	1 (0.4)	-
CD19の発現状況、n (%)				
陽性	273 (100.0)	22 (100.0)	275 (100.0)	22 (100.0)
陰性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CD20の発現状況、n (%)				
陽性	273 (100.0)	22 (100.0)	275 (100.0)	22 (100.0)
陰性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ann Arbor 病期分類、n (%)				
I 期	10 (3.7)	1 (4.5)	13 (4.7)	3 (13.6)
II 期	42 (15.4)	4 (18.2)	37 (13.5)	0 (0.0)
III 期	72 (26.4)	3 (13.6)	63 (22.9)	5 (22.7)
IV 期	149 (54.6)	14 (63.6)	162 (58.9)	14 (63.6)
骨髄浸潤、n (%)				
あり	66 (24.2)	5 (22.7)	65 (23.6)	3 (13.6)
なし	126 (46.2)	8 (36.4)	122 (44.4)	9 (40.9)
不明	3 (1.1)	0 (0.0)	6 (2.2)	1 (4.5)
欠測	78 (28.6)	9 (40.9)	82 (29.8)	9 (40.9)
直近の治療に対する再発又は抵抗性^a、n (%)				
再発	148 (54.2)	14 (63.6)	164 (59.6)	16 (72.7)
抵抗性	112 (41.0)	8 (36.4)	97 (35.3)	5 (22.7)

項目	本剤+R ² 群		プラセボ+R ² 群	
	全例（273例）	日本人（22例）	全例（275例）	日本人（22例）
判定不能 ^b	13 (4.8)	0 (0.0)	14 (5.1)	1 (4.5)
FLIPIスコアによるリスク分類、n (%)				
低リスク（0～1）	57 (20.9)	4 (18.2)	57 (20.7)	2 (9.1)
中間リスク（2）	79 (28.9)	4 (18.2)	67 (24.4)	9 (40.9)
高リスク（3以上）	137 (50.2)	14 (63.6)	150 (54.5)	11 (50.0)
欠測	0 (0.0)	-	1 (0.4)	-
GELF規準による評価、n (%)				
少なくとも1つのGELF規準に該当した症例	222 (81.3)	15 (68.2)	232 (84.4)	10 (45.5)
GELF規準に該当しなかった症例	51 (18.7)	7 (31.8)	41 (14.9)	12 (54.5)
欠測	0 (0.0)	-	2 (0.7)	-
B症状の有無、n (%)				
あり	63 (23.1)	2 (9.1)	67 (24.4)	0 (0.0)
なし	210 (76.9)	20 (90.9)	207 (75.3)	22 (100.0)
欠測	0 (0.0)	-	1 (0.4)	-

a：再発リンパ腫は、前治療でCR又はPRの初期反応を示した後、6ヵ月以上経過後の再発と定義した。

抵抗性リンパ腫は、直近の治療に対してPR未満又はCRもしくはPRの持続期間が6ヵ月未満のリンパ腫と定義した。

b：判定不能には、直近の治療に対する最良総合効果が判定されなかった又は不明な症例及び直近の疾患進行日が特定できなかった症例が含まれる。

有効性

主要評価項目【検証的な解析結果】

● PFS (FL-FAS：治験責任（分担）医師判定)

本剤+R²群は、プラセボ+R²群と比べて主要評価項目であるFL-FASでの治験責任（分担）医師判定によるPFSで有意な延長が認められた（p<0.0001、層別ログランク検定）【検証的な解析結果】。PFSの中央値（Kaplan-Meier法による推定値）は、本剤+R²群で22.4ヵ月、プラセボ+R²群で13.9ヵ月であった。

PFS^a (FL-FAS)

	本剤+R ² 群 (273例)	プラセボ+R ² 群 (275例)
イベント発現例数（%）	75 (27.5)	131 (47.6)
PFS 中央値 ^b （ヵ月） [95%信頼区間] ^c	22.4 [19.2, 推定不能]	13.9 [11.5, 16.4]
ハザード比 ^{d,f} [95%信頼区間]	0.43 [0.32, 0.58]	
p 値 ^{e,f}	< 0.0001	

a：Lugano分類2014に基づく治験責任（分担）医師判定

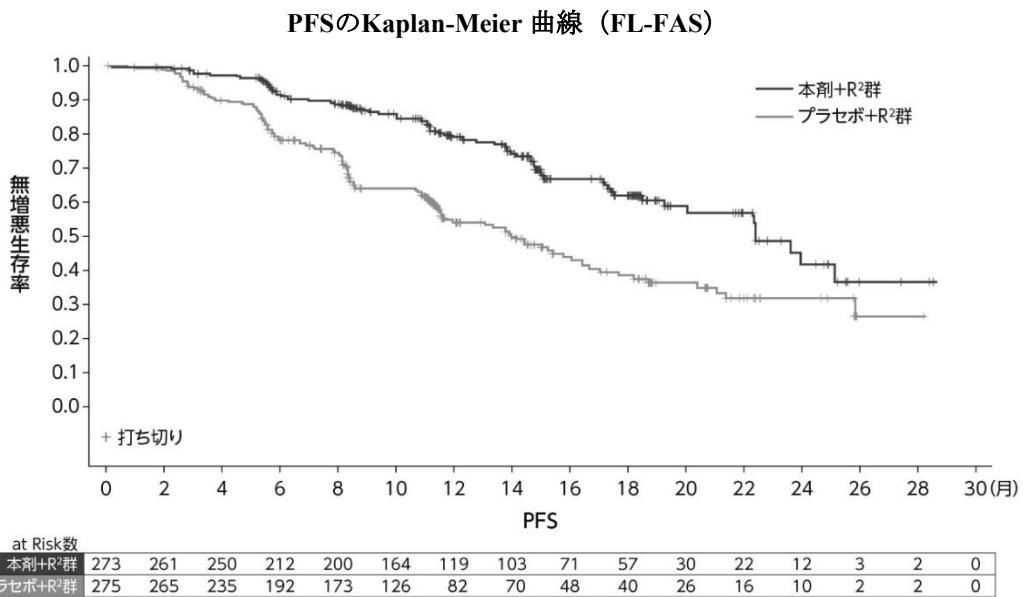
b：中央値はKaplan-Meier法による推定値

c：両側95%信頼区間はBrookmeyer-Crowley法に基づく。

d：ハザード比は層別Cox比例ハザードモデルに基づく。

e：層別ログランク検定

f：層別因子：POD24、過去の抗CD20モノクローナル抗体療法に対する不応性、過去の治療ライン数（2未満又は2以上）



主要な副次評価項目（治験責任（分担） 医師判定）

● PET-CR率 (FDG集積FL-FAS)

本剤+R²群は、プラセボ+R²群と比べて主要な副次評価項目であるFDG集積FL-FASでの治験責任（分担）医師判定に基づくPET-CR率の有意な改善が認められた（オッズ比 [95%信頼区間]：1.5 [1.04, 2.13]、p=0.0286、層別化CMH検定：層別因子はPOD24、過去の抗CD20モノクローナル抗体療法に対する不応性、過去の治療ライン数（2未満又は2以上））【階層的検定結果】。

ベースライン後にPETによる評価を行ったPET-CR率 [95%信頼区間] は、本剤+R²群で49.4% [43.06, 55.76] 及びプラセボ+R²群で39.8% [33.70, 46.07] であった。

PET-CR率 (FDG集積FL-FAS)

	本剤+R ² 群 (251例)	プラセボ+R ² 群 (254例)
ベースライン後に PET による評価を行った症例数 (%) ^a	201 (80.1)	205 (80.7)
PET に基づく最良代謝学的奏効例数 (%)		
CMR	124 (49.4)	101 (39.8)
PMR	37 (14.7)	39 (15.4)
代謝学的奏効なし/SD	19 (7.6)	12 (4.7)
PMD	19 (7.6)	51 (20.1)
PD 確定後又はリンパ腫に対する次治療を受けた後に実施されたPETスキャン	2 (0.8)	2 (0.8)
未評価	50 (19.9)	49 (19.3)
PET-CR率 [95%信頼区間] ^{b,c}	49.4 [43.06, 55.76]	39.8 [33.70, 46.07]
オッズ比（層別化CMH検定） [95%信頼区間] ^d	1.5 [1.04, 2.13]	
p値（層別化CMH検定） ^d	0.0286	

a : ベースライン時に PETスキャンが陽性 (Deauville スコア4又は5) であった症例に基づいて算出。

b : PET-CR率は、ベースライン時にPETスキャンが陽性であった症例のうち、治験薬の投与開始後いずれかの時点でLugano 分類2014による効果判定基準に基づくCMR を達成した症例の割合。

ベースライン後にPETによる評価を実施しなかった症例又はCMRを達成しなかった症例は、非CR レスポンダーと分類した。

c : 95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出。

d : 層別因子： POD24、過去の抗CD20モノクローナル抗体療法に対する不応性、過去の治療ライン数（2未満又は2以上）

● OS (FL-FAS)

データカットオフ時点で死亡したFL集団（548例）は、本剤+R²群で15/273例（5.5%）及びプラセボ+R²群で23/275例（8.4%）であった。OSに関する無益性の中間解析の結果、事前に規定された拘束性のない無益性の境界（ハザード比>1.24）に達しなかった。

データカットオフ時点で、Kaplan-Meier法で推定したOSの中央値〔95%信頼区間〕は、本剤+R²群で未達〔27.93, 推定不能〕及びプラセボ+R²群でも未達〔推定不能, 推定不能〕であった。OSの予備データでは、本剤+R²群とプラセボ+R²群の間のハザード比〔95%信頼区間〕は0.587〔0.306, 1.128〕であった。

階層的検定はこの解析で終了している。

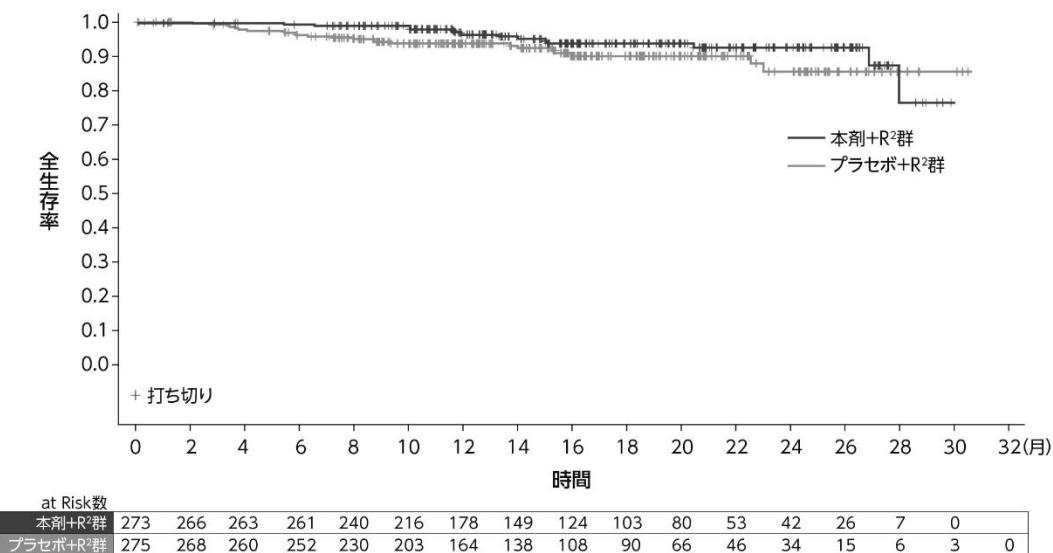
OS (FL-FAS)

	本剤+R ² 群 (273例)	プラセボ+R ² 群 (275例)
イベント発現例数 (%)	15 (5.5)	23 (8.4)
OS 中央値 ^a (ヶ月) 〔95%信頼区間〕 ^b	未達 [27.93, 推定不能]	未達 [推定不能, 推定不能]
18ヶ月OS率 (%) 〔95%信頼区間〕	93.8 [89.1, 96.5]	90.1 [84.8, 93.6]
2年OS率 (%) 〔95%信頼区間〕	92.5 [87.0, 95.8]	85.5 [76.2, 91.4]
OSの追跡期間中央値 (ヶ月) 〔95%信頼区間〕	15.80 [14.55, 16.92]	14.62 [13.04, 15.93]

a : 中央値はKaplan-Meier法による推定値

b : 両側95%信頼区間はBrookmeyer-Crowley法に基づく。

OSのKaplan-Meier 曲線 (FL-FAS)



その他の副次評価項目

● MRD陰性率 (MRDの評価可能なFL-FAS : 治験責任 (分担) 医師判定)

MRD の評価可能なFL集団において、投与終了時点の末梢血でのMRD陰性率 [95%信頼区間] は、本剤+R²群で26.3% [15.54, 39.66] 、プラセボ+R²群で18.2% [9.76, 29.61] であった（オッズ比 [95%信頼区間] : 1.4 [0.61, 3.33] 、p = 0.4093（名目上のp値） 、層別化CMH検定）。

末梢血のMRD 陰性率 (MRDの評価可能なFL-FAS)

	本剤+R ² 群 (57例)	プラセボ+R ² 群 (66例)
投与終了時点の末梢血で MRDの評価が行われた症例数 (%) ^a	29 (50.9)	33 (50.0)
投与終了時点の末梢血でのMRDの状況、n (%)		
陰性 ^b	15 (26.3)	12 (18.2)
陽性	9 (15.8)	20 (30.3)
推定不能	5 (8.8)	1 (1.5)
未評価	28 (49.1)	33 (50.0)
投与終了時点のMRD陰性率 (%) [95%信頼区間] ^{c,d}	26.3 [15.54, 39.66]	18.2 [9.76, 29.61]
オッズ比（層別化CMH検定） [95%信頼区間] ^e		1.4 [0.61, 3.33]
名目上のp 値（層別化CMH検定） ^e		0.4093

a : 症例の割合は、1サイクル目の投与1日目の末梢血検体でクローニング性が確認された、本剤／プラセボ、LEN又はRの投与を1回以上受けた症例に基づいて算出した。

b : MRD陰性の閾値は10⁻⁵細胞以下とした。

c : MRD陰性率は、MRDの評価が可能な症例のうち、投与終了時点の末梢血でMRD陰性の結果が得られた症例の割合と定義した。

ベースライン後にMRDの評価を実施しなかった症例又はMRD陰性の結果が得られなかつた症例は、非MRD陰性と分類した。

d : 95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した。

e : 層別因子 : POD24、過去の抗CD20モノクローナル抗体療法に対する不応性、過去の治療ライン数（2未満又は2以上）

● ORR (FL-FAS : 治験責任 (分担) 医師判定／独立判定委員会判定)

FL集団において、治験責任 (分担) 医師判定によるORR [95%信頼区間] は、本剤+R²群で83.5% [78.57, 87.72] 、プラセボ+R²群で72.4% [66.67, 77.56] であった（オッズ比 [95%信頼区間] : 2.0 [1.30, 3.02] 、p = 0.0014（名目上のp値） 、層別化CMH検定）。

客観的腫瘍縮小効果（CR又はPR）は、本剤+R²群、プラセボ+R²群でそれぞれ228/273例（83.5%）、199/275例（72.4%）に認められ、ランダム化された日から初めて客観的腫瘍縮小効果（CR又はPR）が認められた日までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ2.83ヵ月（1.0-10.9）、2.83ヵ月（1.9-11.4）であった。

独立判定委員会判定によるORRは、治験責任 (分担) 医師の判定結果と79.5%の一一致率を示した。

独立判定委員会判定によるORR [95%信頼区間] は、本剤+R²群で85.7% [80.99, 89.64] 及びプラセボ+R²群で73.5% [67.82, 78.58] であった（オッズ比 [95%信頼区間] : 2.2 [1.43, 3.43] 、p = 0.0003（名目上のp値） 、層別化CMH検定）。

**治験責任（分担）医師判定/独立判定委員会判定による最良総合効果及びORR
(FL-FAS)**

	本剤+R ² 群 (273例)		プラセボ+R ² 群 (275例)	
	治験責任（分担） 医師判定	独立判定委員会 判定	治験責任（分担） 医師判定	独立判定委員会 判定
Lugano分類2014に基づく最良総合効果、n (%)				
CR	142 (52.0)	143 (52.4)	112 (40.7)	120 (43.6)
PR	86 (31.5)	91 (33.3)	87 (31.6)	82 (29.8)
SD	28 (10.3)	24 (8.8)	46 (16.7)	41 (14.9)
PD	7 (2.6)	5 (1.8)	20 (7.3)	18 (6.5)
推定不能	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
未評価	8 (2.9)	8 (2.9)	10 (3.6)	14 (5.1)
ORR ^a [95%信頼区間] ^b	83.5 [78.57, 87.72]	85.7 [80.99, 89.64]	72.4 [66.67, 77.56]	73.5 [67.82, 78.58]
オッズ比（層別化CMH検定） ^c [95%信頼区間] ^b				
治験責任（分担）医師判定	2.0 [1.30, 3.02]			
独立判定委員会判定	2.2 [1.43, 3.43]			
名目上のp値（層別化CMH検定） ^c				
治験責任（分担）医師判定	0.0014			
独立判定委員会判定	0.0003			

a : ORRは、最初のPD確定前又はリンパ腫に対する次治療を受ける前の試験中のいずれかの時点で、Lugano 分類2014による効果判定基準に基づく最良総合効果がCR又はPRと判定された症例の割合と定義した。

b : 95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した。

c : 層別因子：POD24、過去の抗CD20モノクローナル抗体療法に対する不応性、過去の治療ライン数（2未満又は2以上）

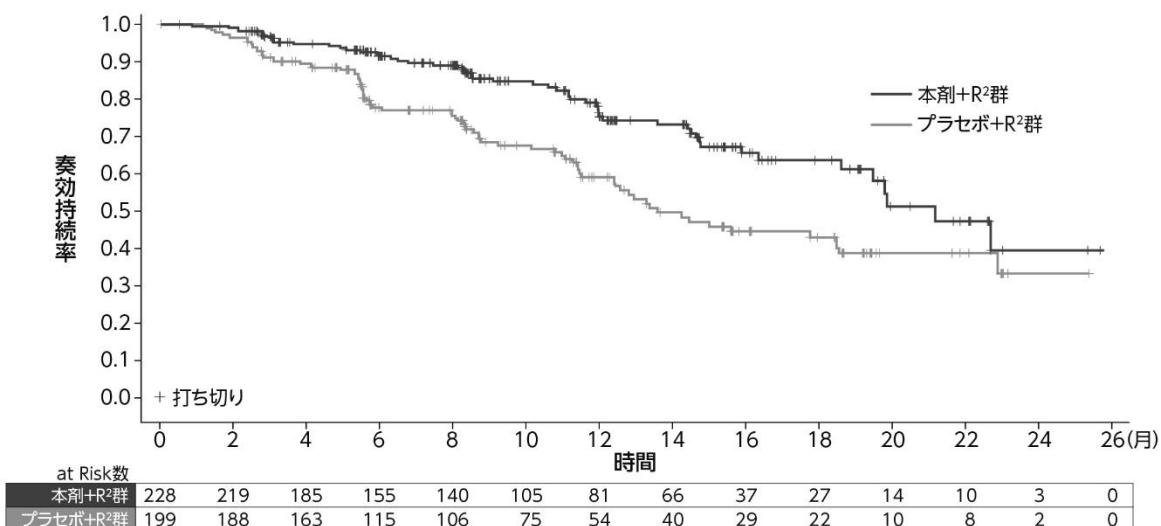
● DoR (FL-FAS : 治験責任（分担）医師判定／独立判定委員会判定)

FL-FASにおいて、治験責任（分担）医師判定により、ORRが認められた症例を対象として、Kaplan-Meier法で推定したDoRの中央値 [95%信頼区間] は、本剤+R²群で21.19ヵ月 [19.48, 推定不能] 及びプラセボ+R²群で13.60ヵ月 [12.42, 18.56] であった（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.473 [0.330, 0.678]、p<0.0001（名目上のp値）、層別ログランク検定（層別因子：POD24、過去の抗CD20モノクローナル抗体療法に対する不応性、過去の治療ライン数（2未満又は2以上））。一方、独立判定委員会判定によるKaplan-Meier法で推定したDoRの中央値 [95%信頼区間] は、本剤+R²群で未達 [19.02, 推定不能] 及びプラセボ+R²群で18.23ヵ月 [12.94, 推定不能] であった。

DoR (FL-FAS : 治験責任 (分担) 医師判定)

	本剤+R ² 群 (228例)	プラセボ+R ² 群 (199例)
イベント発現例数 (%)	53 (23.2)	78 (39.2)
打ち切り例数 (%)	175 (76.8)	121 (60.8)
DoR中央値 (月) [95%信頼区間]	21.19 [19.48, 推定不能]	13.60 [12.42, 18.56]

DoRのKaplan-Meier曲線 (FL-FAS : 治験責任 (分担) 医師判定)



探索的評価項目

● 次治療までの期間 (TTNT) (FL-FAS : 治験責任 (分担) 医師判定)

FL-FASにおいて、リンパ腫に対する次治療を開始した症例の割合は、本剤+R²群で36/273例 (13.2%) 及びプラセボ+R²群で78/275例 (28.4%) であった (ハザード比 [95%信頼区間] : 0.447 [0.314, 0.638] 、p < 0.0001 (名目上のp値) 、層別ログランク検定 (層別因子: POD24、過去の抗CD20モノクローナル抗体療法に対する不応性、過去の治療ライン数 (2未満又は2以上))。

Kaplan-Meier法で推定したTTNTの中央値 [95%信頼区間] は、本剤+R²群で未達 [推定不能, 推定不能] 及びプラセボ+R²群で28.81ヶ月 [20.73, 推定不能] であった。

リンパ腫に対する次治療を開始した症例 [本剤+R²群 : 36/273 例 (13.2%) 及びプラセボ+R²群 : 78/275 例 (28.4%) 、以下同順] のうち、1種類の次治療を受けた症例はそれぞれ27/273 例 (9.9%) 、59/275 例 (21.5%) であり、次治療として用いられたリンパ腫に対する治療のうち多かったレジメンは、キメラ抗原受容体T細胞 (CAR-T) 療法 (それぞれ8/273 例 (2.9%) 、10/275 例 (3.6%)) 、R+ベンダムスチン療法 (2/273 例 (0.7%) 及び15/275 例 (5.5%)) 及びR-CHOP療法 [2/273 例 (0.7%) 及び7/275 例 (2.5%)] であった。CAR-T療法を含むレジメンとしては、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びprednisone又はプレドニゾロン+CAR-T療法 [1/273 例 (0.4%) 及び0/275 例 (0.0%)] 及びCAR-T療法 (薬剤不明) [4/273 例 (1.5%) 及び3/275 例 (1.1%)] も報告された。

TTNT (FL-FAS)

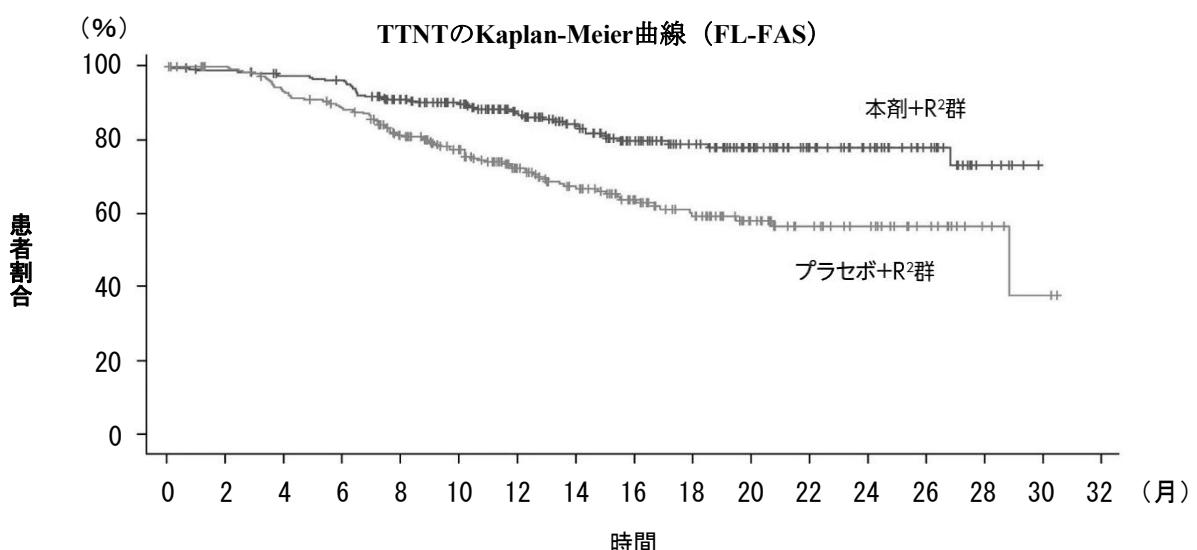
	本剤+R ² 群 (273例)	プラセボ+R ² 群 (275例)
リンパ腫に対する次治療を開始した症例数 (%)	36 (13.2)	78 (28.4)
TTNT中央値 ^a (ヵ月) [95%信頼区間] ^b	未達 [推定不能, 推定不能]	28.81 [20.73, 推定不能]
ハザード比 ^{c,d} [95%信頼区間]	0.447 [0.314, 0.638]	
名目上のp値 (層別ログランク検定) ^d	p<0.0001	
1種類の次治療を受けた症例数 (%)	27 (9.9)	59 (21.5)
次治療		
キメラ抗原受容体T細胞 (CAR-T) 療法	8 (2.9)	10 (3.6)
シクロホスファミド+ビンクリスチン+Prednisone/プレドニゾロン+CAR-T療法	1 (0.4)	0 (0.0)
CAR-T療法 (薬剤不明)	4 (1.5)	3 (1.1)
リツキシマブ+ベンダムスチン療法	2 (0.7)	15 (5.5)
R-CHOP療法	2 (0.7)	7 (2.5)

a : 中央値はKaplan-Meier法による推定値

b : 両側95%信頼区間はBrookmeyer-Crowley法に基づく。

c : ハザード比は層別Cox比例ハザードモデルに基づく。

d : 層別因子 : POD24、過去の抗CD20モノクローナル抗体療法に対する不応性、過去の治療ライン数 (2未満又は2以上)

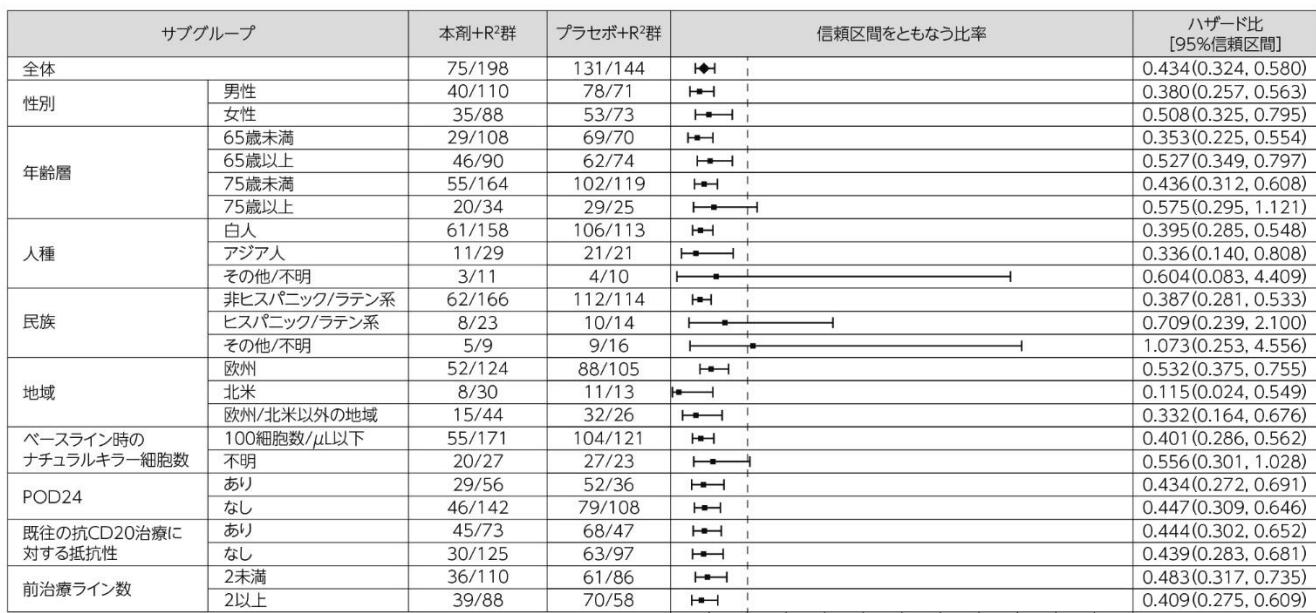


サブグループ解析

●患者背景因子別のPFS (FL-FAS : 治験責任 (分担) 医師判定)

FL集団における治験責任 (分担) 医師判定によるPFSのサブグループ解析結果は以下の通りであつた。

患者背景因子別PFSのフォレストプロット【サブグループ解析】 (FL-FAS)



注：層別因子（POD24、抗CD20抗体抵抗性、前治療ライン数）に関しては電子症例報告書のデータにより分類した。

日本人FL集団における有効性【サブグループ解析】

日本人FL集団における有効性について、本試験において検討された日本人患者数が限られていることから、当該結果に基づく日本人のFL集団に対する有効性の評価には限界があることに留意が必要である。

● PFS（日本人FL-FAS：治験責任（分担）医師判定）

主要評価項目であるPFSについて、日本人集団の結果は全体集団と明確に異なる傾向は認められなかつた。

PFS^a（日本人FL-FAS）

	本剤+R ² 群 (22例)	プラセボ+R ² 群 (22例)
イベント発現例数 (%)	6 (27.3)	9 (40.9)
PFS 中央値 ^b （カ月） [95%信頼区間] ^c	推定不能 [9.36, 推定不能]	15.21 [8.57, 推定不能]
ハザード比 ^d [95%信頼区間]	0.856 [0.301, 2.435]	

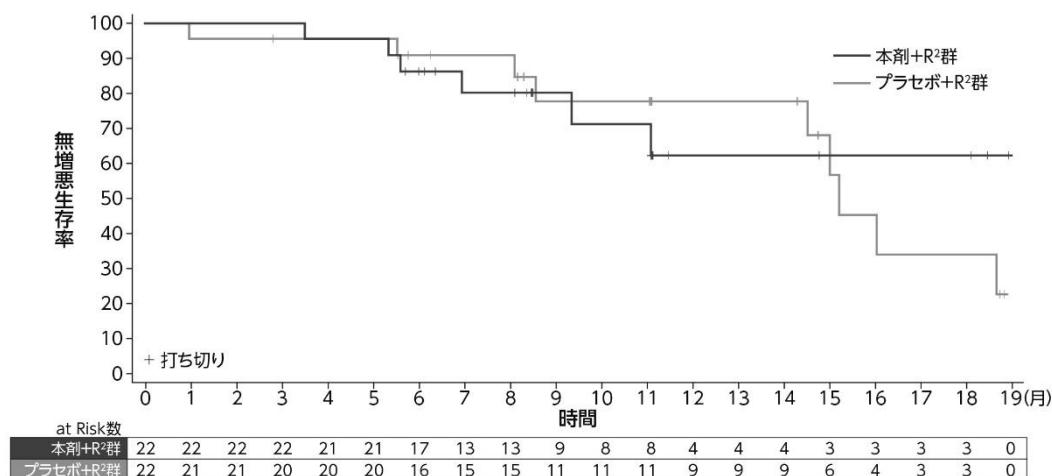
a : Lugano分類2014に基づく治験責任（分担）医師判定

b : 中央値はKaplan-Meier法による推定値

c : 兩側95%信頼区間はBrookmeyer及びCrowley法に基づく。

d : ハザード比は非層別Cox比例ハザードモデルに基づく。

PFSのKaplan-Meier曲線（日本人FL-FAS）



安全性 (FL-安全性解析対象集団)

・本剤/プラセボの副作用

本剤+R²群で274例中202例（73.7%）、プラセボ+R²群で272例中179例（65.8%）に本剤/プラセボの副作用が発現した。

日本人FL44例では、本剤+R²群で22例中18例（81.8%）、プラセボ+R²群で22例中13例（59.1%）に本剤/プラセボの副作用が発現した。

いずれかの群で発現割合が5%以上であった主な事象は、以下の通りであった。

いずれかの群で発現割合が5%以上であった副作用一覧 (FL-安全性解析対象集団)

基本語	本剤+R ² 群			プラセボ+R ² 群			n (%)	
	全体 (274例)		日本人 (22例)	全体 (272例)		日本人 (22例)		
	全Grade	Grade 3		全Grade	Grade 3			
すべての副作用	202 (73.7)	/	/	18 (81.8)	179 (65.8)	/	13 (59.1)	
好中球減少症	90 (32.8)	50 (18.2)	24 (8.8)	6 (27.3)	78 (28.7)	29 (10.7)	7 (31.8)	
疲労	28 (10.2)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (4.5)	11 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
血小板減少症	26 (9.5)	8 (2.9)	3 (1.1)	0 (0.0)	27 (9.9)	9 (3.3)	2 (0.7)	
下痢	23 (8.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	20 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Infusion reaction	23 (8.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (4.5)	10 (3.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	
発熱	20 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (5.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	
便秘	19 (6.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (4.5)	13 (4.8)	0 (0.0)	2 (9.1)	
貧血	17 (6.2)	3 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.5)	17 (6.3)	4 (1.5)	0 (0.0)	
好中球数減少	16 (5.8)	8 (2.9)	4 (1.5)	9 (40.9)	11 (4.0)	7 (2.6)	3 (1.1)	
肺炎	16 (5.8)	11 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.3)	6 (2.2)	0 (0.0)	
COVID-19	15 (5.5)	6 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	
恶心	14 (5.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (4.5)	14 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
発疹	14 (5.1)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (13.6)	15 (5.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	
そう痒症	11 (4.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (9.1)	9 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
白血球数減少	10 (3.6)	3 (1.1)	0 (0.0)	4 (18.2)	8 (2.9)	3 (1.1)	0 (0.0)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)	8 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (18.2)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
リンパ球数減少	6 (2.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (13.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
血小板数減少	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	4 (1.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
味覚不全	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)	4 (1.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	
C-反応性蛋白増加	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (9.1)	
低γグロブリン血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

MedDRA Version: 26.0、GradeはNCI CTCAE v5.0に準じた。

・死亡に至った副作用

死亡に至った副作用は、プラセボ+R²群で発現した心不全及び敗血症各1件であった。

・重篤な副作用

重篤な副作用は本剤+R²群で274例中29例（10.6%）、プラセボ+R²群で272例中32例（11.8%）に発現した。発現割合が1%以上であった主な事象は、本剤+R²群で肺炎10件（3.6%）、COVID-19 5件（1.8%）、COVID-19肺炎4件（1.5%）、発熱性好中球減少症5件（1.8%）、プラセボ+R²群で肺炎6件（2.2%）、発熱性好中球減少症、発熱、好中球減少症が各3件（1.1%）であった。

・投与中止に至った副作用

本剤/プラセボの投与中止に至った副作用は本剤+R²群で274例中15例（5.5%）、プラセボ+R²群で272例中8例（2.9%）に発現した。投与中止に至った副作用のうち、2%以上（6件以上）発現した事象は本試験では認められなかった。

※副作用の詳細は、「VIII. 安全性 8. 副作用」の項参照

・用量調整（投与延期又は休薬）に至った例数

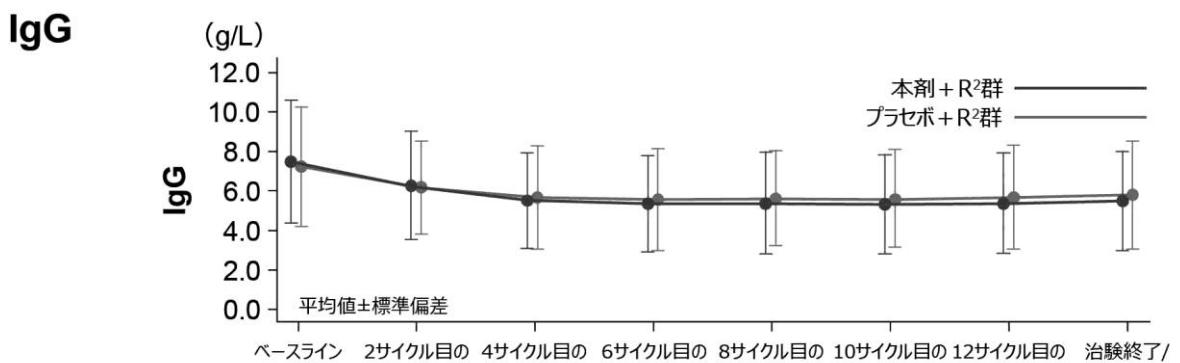
	本剤+R ² 群 (N = 274)	プラセボ+R ² 群 (N = 272)
本剤もしくはプラセボの投与中断に至った副作用	134件（48.9%）	106件（39.0%）
LENの投与中断に至った副作用	103件（37.6%）	94件（34.6%）
RもしくはLENの減量に至った副作用	28件（10.2%）	15件（5.5%）

・特に注目すべき有害事象

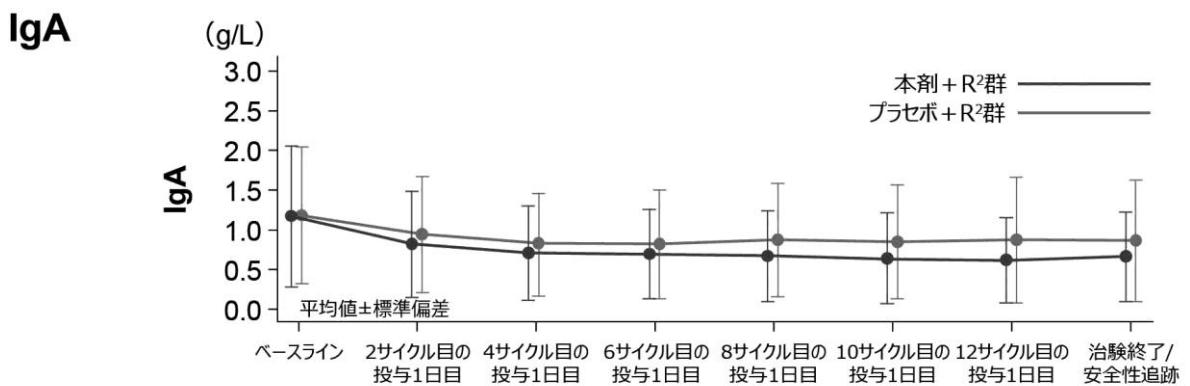
特に注目すべき有害事象は本剤+R²群で274例中21例（7.7%）、プラセボ+R²群で272例中12例（4.4%）に発現した。その内訳は、本剤+R²群、プラセボ+R²群でそれぞれ、CRS関連事象3件（1.1%）、3件（1.1%）、B型肝炎再活性化0件、0件、Grade 3以上のinfusion reaction 16件（5.8%）、7件（2.6%）、PML0件、1件（0.4%）、第2原発性悪性疾患0件、0件、腫瘍崩壊症候群関連事象2件（0.7%）、1件（0.4%）であった。

・免疫グロブリン濃度

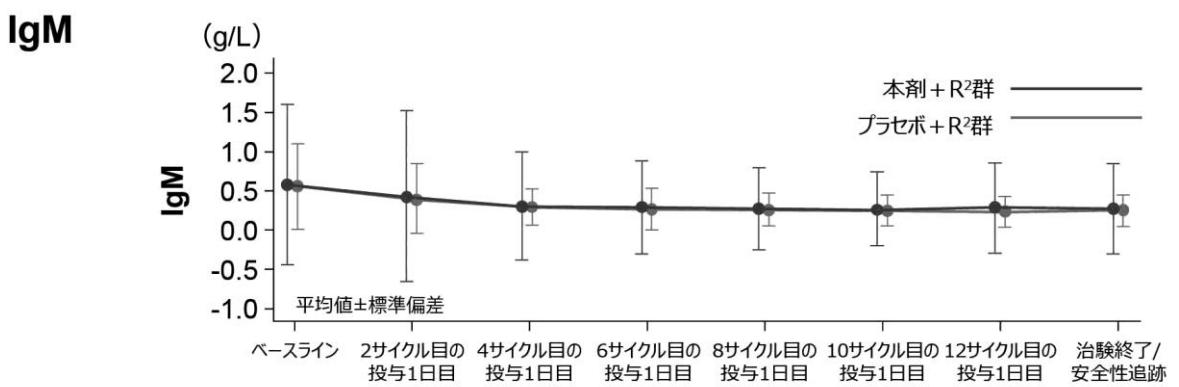
免疫グロブリン濃度（IgG、IgA 及びIgM）を測定した結果は以下の通りであった。



at Risk数	
本剤+R ² 群	272
プラセボ+R ² 群	275



at Risk数	
本剤+R ² 群	272
プラセボ+R ² 群	275



at Risk数	
本剤+R ² 群	271
プラセボ+R ² 群	275

注：本剤の効能又は効果は「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

抗CD19モノクローナル抗体

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること

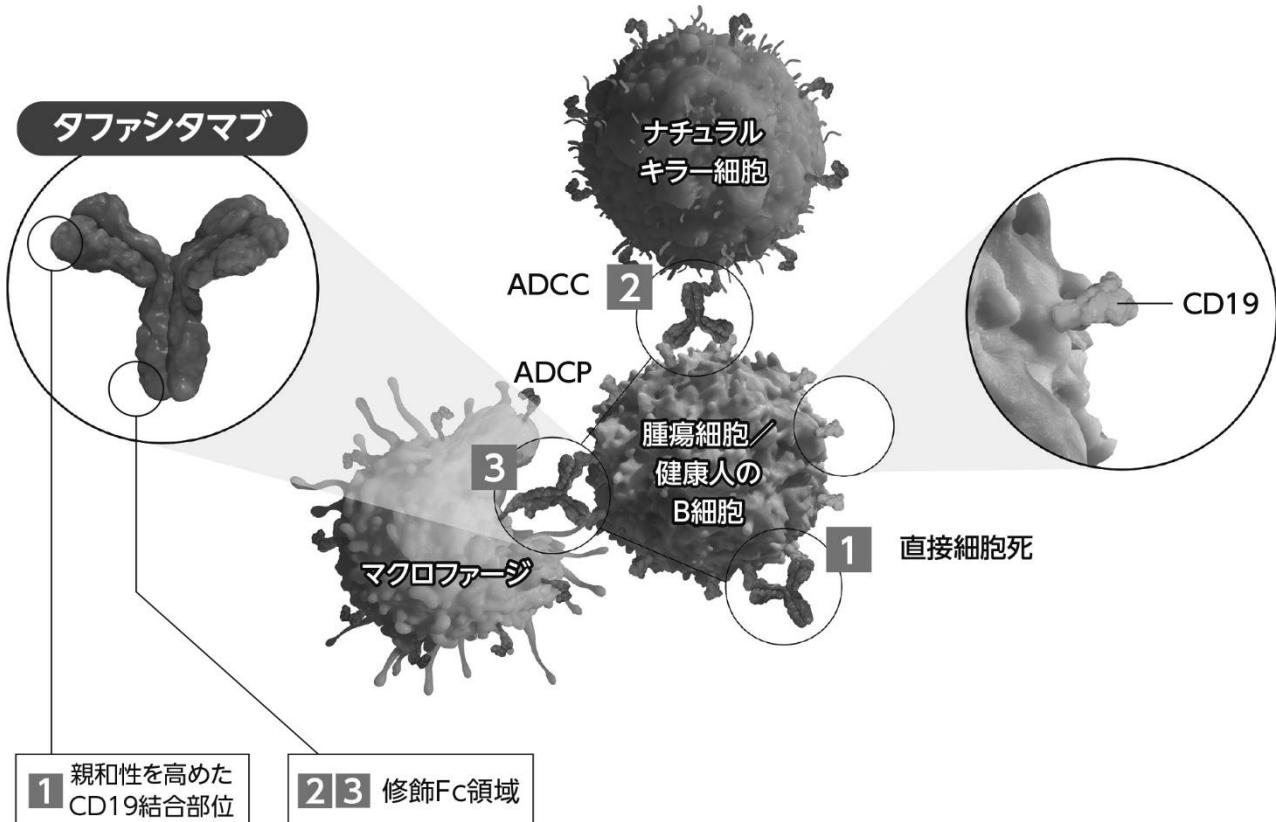
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{7,8)}

1) タファシタマブの作用機序

タファシタマブは、Xencor社（米国）が創製したCD19に対するヒト化免疫グロブリン（Ig）Gモノクローナル抗体であり、B細胞性腫瘍の細胞膜上に発現するCD19に結合し、免疫エフェクター細胞と結合してその抗体依存性細胞傷害（ADCC）作用及び抗体依存性細胞食（ADCP）作用を媒介するとともに、B細胞性腫瘍細胞に対してアポトーシス誘導作用を示すことにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている^{7,8)}。

タファシタマブの作用機序（イメージ）

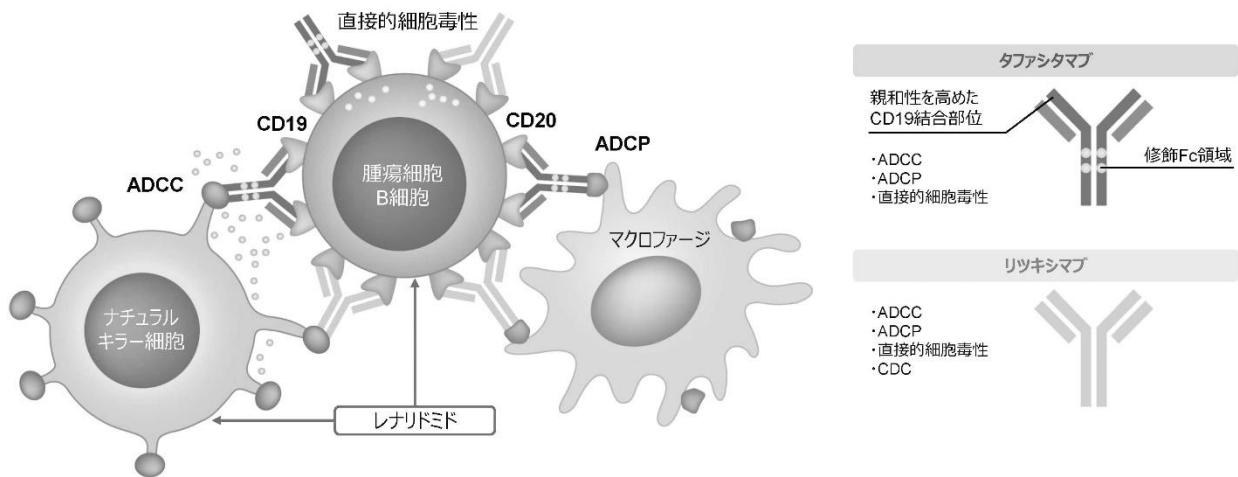


MONJUVI Prescribing Information. Wilmington, DE: Incyte Corporation.

2) タファシタマブ+リツキシマブ (R) + レナリドミド (LEN) 併用した場合の作用機序

タファシタマブは、直接B細胞腫瘍に対して抗腫瘍活性を示すが、LENを併用することによって、タファシタマブ及びRによるNK細胞を介したADCC活性が増強される¹⁶⁾。

*In vitro*では、タファシタマブとLENの併用により細胞毒性が増強し、いずれの単剤の場合よりも強い作用を示した⁸⁾。Ramos細胞株を皮下移植した非肥満糖尿病 (NOD) /SCIDマウスにおいて、タファシタマブ又はR各単剤投与と比較してタファシタマブとRの併用投与で腫瘍増殖抑制作用が増強した¹⁷⁾。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) CD19に対する結合性¹⁸⁾ (*in vitro*)

CD19を発現しているヒト胎児腎臓 (HEK) 293T細胞株に対するタファシタマブの50%効果濃度 (EC₅₀) は約4.8nMで、得られた結合曲線から算出したEC₉₅は約90.5nM (13.6μg/mL) であった。

また、2種類のCD19発現ヒト腫瘍細胞株 (バーキットリンパ腫由来細胞株Raji細胞及びALL由来細胞株RS4;11細胞) に対するタファシタマブの結合親和性がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、タファシタマブの平均平衡解離定数 (Kd, n=1) は、それぞれ0.29及び0.45nmol/Lであった。

CD19発現HEK細胞におけるタファシタマブ最大結合量に対する有効濃度の割合

単位	EC ₅₀	EC ₉₀	EC ₉₅
μg/mL	0.72	6.44	13.60
nM	4.76	42.85	90.45

方法 : CD19を一過性に発現させたHEK293T細胞におけるタファシタマブのCD19抗原への結合性を、抗Fab PE標識F(ab')₂を用いてフローサイトメトリーにより評価した。EC₉₅は得られた結合曲線から算出した。

2) ヒトFc γ 受容体に対する結合親和性 (*in vitro*) ^{7,19)}

6種類のヒトFc γ Rに対するタファシタマブの結合親和性を検討し、抗CD19-IgG1と比較した。トFc γ RIIIaのF158アロタイプ及びFc γ RIIaのR131アロタイプに対するタファシタマブの結合親和性は抗CD19-IgG1のそれぞれ136倍及び11倍であった⁷⁾。

ヒトFc γ Rに対するタファシタマブの結合性

Fc γ R	対照（抗CD19-IgG1）に対するKa値の比（倍）
Fc γ RIIIa (158F) ^{*1}	136
Fc γ RIIIa (158V) ^{*2}	47
Fc γ RIIa (131H) ^{*3}	6
Fc γ RIIa (131R) ^{*4}	11
Fc γ RIIb	13
Fc γ RI	2

n≥3

*1 : Fc γ RIIIaの158番目のアミノ酸がフェニルアラニン

*2 : Fc γ RIIIaの158番目のアミノ酸がバリン

*3 : Fc γ RIIaの131番目のアミノ酸がヒスチジン

*4 : Fc γ RIIaの131番目のアミノ酸がアルギニン

3) タファシタマブの作用機序 (*in vitro*) ^{7,20)}

① 抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性

ヒトナチュラルキラー (NK) 細胞をエフェクター細胞として、9種類のヒトB-NHL由来細胞株に対するADCC活性を、乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性を指標に検討した。その結果、いずれの細胞株においてもタファシタマブによるADCC活性が示された。

4例の健康成人由来PBMCをエフェクター細胞として、蛍光染色した4種類のヒトDLBCL由来細胞株に対するタファシタマブ、LEN及びタファシタマブ+LENのADCC活性が、フローサイトメトリー法を用いて検討された。その結果は下表の通りであった⁷⁾。

各種ヒトDLBCL由来細胞株に対するタファシタマブ、LEN及びタファシタマブ+LENのADCC活性 (%)

細胞株	被験健康成人	タファシタマブ	LEN	タファシタマブ+LEN
SU-DHL-2	4	10.4、14.9	-2.2、0.1	23.5、21.9
SU-DHL-4	1	25.1、27.4	2.9、2.9	41.7、41.9
	2	20.7、16.5	5.4、9.0	27.3、27.9
	3	28.1、30.1	0.3、-0.1	35.9、34.1
SU-DHL-6	2	26.0、28.6	-0.9、1.7	37.8、34.9
U-2932	4	11.2、12.1	10.4、10.3	19.9、21.0

n=2 (個別値)

ヒトNK細胞をエフェクター細胞として、11種類のヒトB-NHL由来細胞株に対するタファシタマブ、R及びタファシタマブ+RのADCC活性が、フローサイトメトリー法を用いて検討された。その結果、4種類の細胞株 (SU-DHL-4、SU-DHL-6、OCI-Ly10及びSU-DHL-2細胞株)において、タファシタマブ又はR各単剤と比較して、タファシタマブ+RによりADCC活性の増加が示された²⁰⁾。

② 抗体依存性細胞食（ADCP）活性

ヒト単球マクロファージをエフェクター細胞とし、ヒトALL由来RS4;11細胞株及びSUP-B15細胞株に対するタファシタマブのADCP活性を、フローサイトメトリー法により、食食率を指標に検討した。タファシタマブはいずれの細胞株でもADCP活性を示し、その食食作用は抗CD19-IgG1の約10倍であった¹⁷⁾。

ヒト単球マクロファージを用いて、11種類のヒトB-NHL由来細胞株に対するタファシタマブ、R及びタファシタマブ+RのADCP活性が、各種細胞株の食食率を指標にフローサイトメトリー法により検討された。その結果、4種類の細胞株（SU-DHL-4、Toledo、Raji及びRamos細胞株）において、タファシタマブ又はRの併用により、それぞれの単剤に比べてADCP活性の増加が示された。なお、SU-DHL-4細胞においては、対照と比較して61%高いADCP活性を示した²⁰⁾。

③ アポトーシス誘導作用

ヒトDLBCL由来SU-DHL-6細胞株を用いて、タファシタマブ、抗CD19-IgG1、抗CD19、Fc-KO又はアイソタイプ抗体*のアポトーシス誘導作用が、カスパーゼ活性、並びにアネキシンV及び7-AADの染色を指標に検討された。その結果、タファシタマブは、抗CD19-IgG1及び抗CD19、Fc-KO（Fc部分のFcγRとの相互作用を阻害された対照抗体）に比べ細胞傷害作用を示し、タファシタマブによるアポトーシス誘導作用が示された¹⁷⁾。

* : タファシタマブと同じFc領域を有するが、CD19に結合しないFv領域を有する抗体。

4) タファシタマブ単剤の抗腫瘍効果（マウス）¹⁷⁾

Ramos細胞株又はRaji細胞株を皮下移植したSCIDマウス（各10例/群）を用いて、タファシタマブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後3、6、10及び13日目に、タファシタマブ1、3もしくは10mg/kg又はアイソタイプ抗体10mg/kgがそれぞれ腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、Ramos及びRaji細胞株のいずれにおいても、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）投与対照群及びアイソタイプ抗体群と比較して、すべてのタファシタマブ群の腫瘍増殖抑制作用に有意差が示された（p<0.05、いずれもMann-Whitney U検定）。

Ramos細胞株を皮下移植したSCIDマウス（各10例/群）を用いて、タファシタマブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後14日目から、タファシタマブ、抗CD19-IgG1又は抗CD19、Fc-KO 10mg/kgがそれぞれ1週間に2回、2週間腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、27日目において、対照（PBS）、抗CD19-IgG1又は抗CD19、Fc-KO群と比較して、タファシタマブ群の腫瘍増殖抑制作用に有意差が示された（p<0.05、いずれもMann-Whitney U検定）。

5) タファシタマブとレナリドミド（LEN）との併用効果（マウス）

LENはT細胞を活性化し、インターフェロンγ及びインターロイキン2を放出する。これらのサイトカインがNK細胞の活性を刺激し、NK細胞数を増加させた^{21、22)}。また、LENは、タファシタマブと高い結合親和性を示すFcγRIIIのNK細胞における発現を増加させた²³⁾。

Ramos細胞株を静脈内移植したSCIDマウス（各8例/群）を用いて、タファシタマブの生存期間に対する作用が検討された。移植日を試験開始日（0日目）とし、3日目から、LEN100又は200mg/kgを28日間連日経口投与、タファシタマブ3mg/kg又はアイソタイプ抗体を1週間に2回、3週間静脈内投与し、生存期間を測定した。その結果、対照（溶媒*）又はLEN100もしくは200mg/kg群と比較して、タファシタマブ群及びタファシタマブ+LEN群の生存期間に有意差が示された（p<0.05、Holm-Sidak検定）。また、タファシタマブ又はLEN100もしくは200mg/kgの各単剤投与群と比較して、タファシタマブ+LEN群において、生存期間延長率#の延長傾向が示された¹⁷⁾。

* : Ora-Plus及びOra-Sweetを1:1で混合した溶液

: 生存期間延長率（%） = （治療薬群の生存期間中央値－対照群の生存期間中央値） / （対照群の生存期間中央値） × 100

**Ramos細胞株を静脈内移植したSCIDマウスにおける
タファシタマブの生存期間に対する作用**

用法・用量	生存期間の中央値（日）	生存期間延長率（%）
対照（溶媒）	22.0	—
タファシタマブ3mg/kg	38.0 ^{*1}	72.73
LEN100mg/kg	23.0	4.55
LEN200mg/kg	25.0	13.64
タファシタマブ3mg/kg及び LEN100mg/kg	45.0 ^{*1,2}	104.55
タファシタマブ3mg/kg及び LEN200mg/kg	42.5 ^{*1,2}	93.18

—：非該当

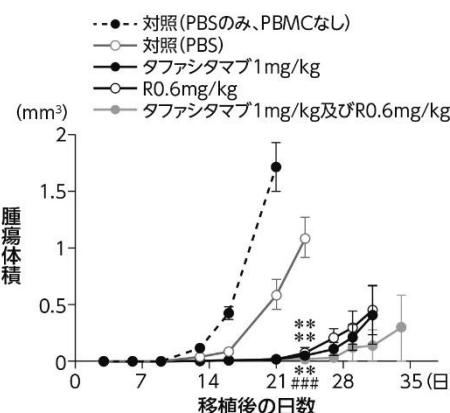
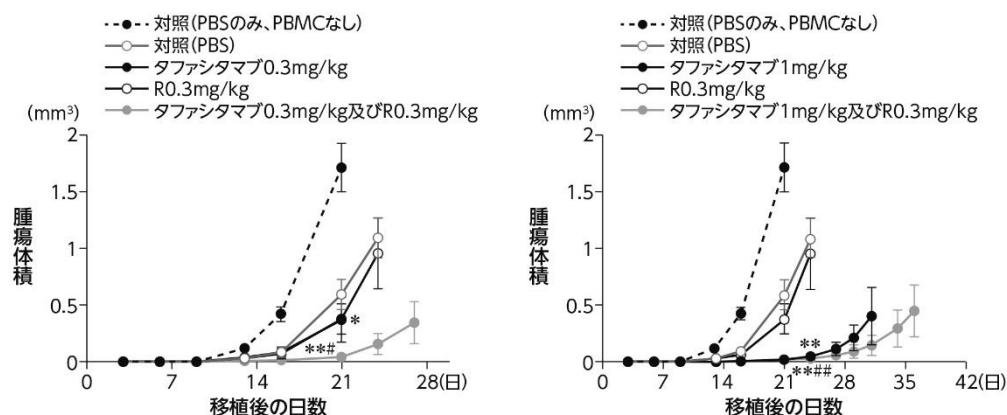
*1：対照（溶媒）群に対して、 $p < 0.05$ (Holm-Sidak検定)

*2：LEN100もしくは200mg/kg群に対して、それぞれ $p < 0.05$ (Holm-Sidak検定)

6) タファシタマブとリツキシマブ（R）との併用効果（マウス）¹⁷⁾

Ramos細胞と健康ドナー由来PMBCの同時皮下移植を行ったNOD/SCIDマウスモデルに移植日からタファシタマブ0.3又は1mg/kg、R 0.3又は0.6mg/kgをそれぞれ単剤又は2剤併用により週2回6週間腹腔内投与し、抗腫瘍作用について検討した。タファシタマブ単剤投与でもR単剤投与でも対照（PBS）群に比べ腫瘍増殖抑制作用が示されたが、2剤併用群での腫瘍増殖抑制作用はタファシタマブ単剤群及び/又はR単剤群に比べ有意差が示された（詳細は以下データ参照、Mann-Whitney U検定）。

Ramos細胞株を皮下移植したNOD/SCIDマウスにおけるタファシタマブの腫瘍増殖抑制作用



n=9、平均値土標準偏差、左：タファシタマブ0.3mg/kg、R 0.3mg/kg、右：タファシタマブ1mg/kg、R 0.6mg/kg

0.3mg/kg、下：タファシタマブ1mg/kg、R 0.6mg/kg、

* : 対照群に対してタファシタマブ群で $p < 0.05$

** : 対照群に対して、タファシタマブ、R又はタファシタマブ+R群でそれぞれ $p < 0.0001$

: タファシタマブ0.3mg/kg群に対して、タファシタマブ+R群で $p = 0.005$

: R 0.3mg/kg群に対して、タファシタマブ+R群で $p = 0.019$

: タファシタマブ1mg/kg群に対して、タファシタマブ+R群で $p = 0.032$ (いずれもMann-Whitney U検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（外国人データ）¹⁰⁾

海外第I相用量漸増試験（XmAb5574-01試験）にて、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者（16例）に、本剤12mg/kgを1、4、8、15及び22日目に静脈内投与したときの、初回投与後の血清中濃度は以下の通りであった。

薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$)	CL ($\text{mL}/\text{day}/\text{kg}$)	t _{1/2} (days)
12mg/kg (単剤投与)	169.3±35.89	1,791±480.6	7.192±2.088	14.1±4.69

平均値±標準偏差

2) 反復投与¹³⁾

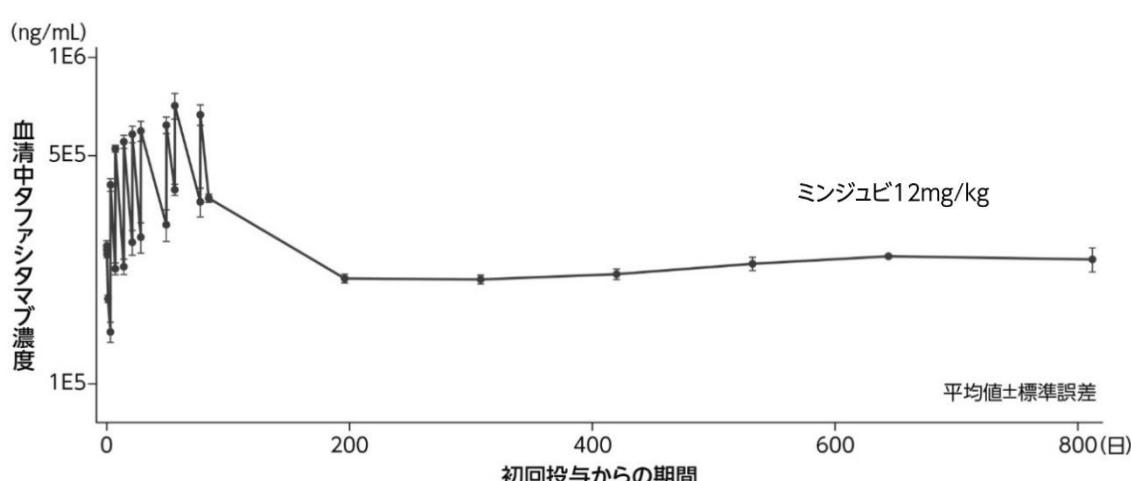
国内第Ib/II相試験（INCMOR 0208-102試験）にて、日本人非ホジキンリンパ腫患者に、28日間を1サイクルとし、1サイクルは1、4、8、15及び22日目、2及び3サイクルは、1、8、15及び22日目、4サイクル以降は1及び15日目に、本剤12mg/kgを静脈内投与したとき^{注)}の血清中濃度は以下の通りであった。

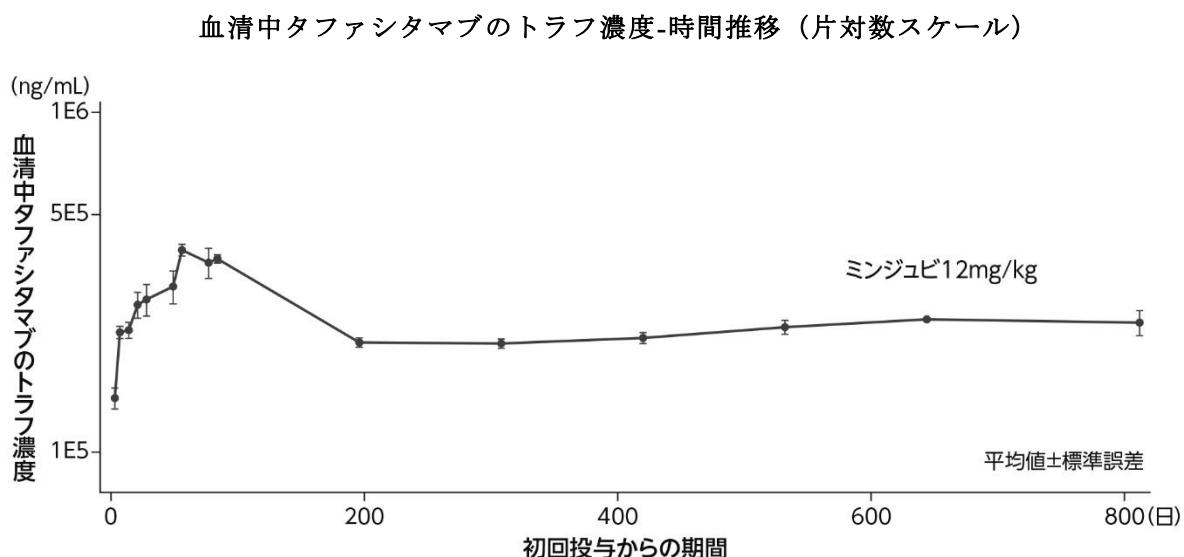
血清中ピーク濃度及びトラフ濃度

投与量	1サイクル 1日目 C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2サイクル 1日目 C _{trough} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3サイクル 22日目 C _{trough} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	4サイクル 1日目 C _{trough} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	8サイクル 1日目 C _{trough} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
	例数	6	6	3	3
12mg/kg (単剤投与)	265±24.2	281±73.4	393±26.9	370±18.0	210±11.5

平均値±標準偏差

血清中タファシタマブ濃度-時間推移（片対数スケール）





(3) 中毒域（母集団薬物動態解析²⁴⁾）

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

本剤と他の薬物との相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。

注) 本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。

「効能又は効果」再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

「用法及び用量」リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミドとの併用において、通常、成人にはタファシタマブ（遺伝子組換え）として 12mg/kg （体重）を1日1回点滴静注する。28日間を1サイクルとして、最初の3サイクルは1週間間隔で4回（1、8、15及び22日目）、4サイクル以降は2週間間隔で2回（1及び15日目）投与する。最大12サイクルまで投与を継続する。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法²⁴⁾

本剤の薬物動態は、母集団薬物動態解析（popPK解析）で最終的に採択された、時間依存的な消失を伴う2-コンパートメント線形動態モデルにより、記述した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス²⁴⁾

母集団薬物動態解析により、本剤のクリアランス（CL）は0.44L/日、終末相消失半減期（T_{1/2}）は14.1日と推定された。初回投与開始から2年後のタファシタマブのCLは経時に低下して0.29L/日になると算出された。

(5) 分布容積²⁴⁾

母集団薬物動態モデルにおける中心コンパートメントの分布容積（V_c）は5.14L、コンパートメント間のクリアランス（Q）は0.866L/日、末梢コンパートメントの分布容積（V_p）は3.16Lであった。定常状態での総分布容積の推定値は8.30Lであった。

(6) その他²⁴⁾

母集団薬物動態解析により、最初の3サイクル（84日間）の本剤12mg/kg週1回点滴静注期間中のタファシタマブの平均血清中トラフ濃度（±標準偏差）は、178（±66）μg/mLと推定された。サイクル4～6（168日まで）の2週間間隔点滴静注期間中の平均血清中トラフ濃度（C_{trough}）は163（±74）μg/mLと推定された。タファシタマブの平均最高血清中濃度（C_{max}）は488（±127）μg/mLと推定された。また、母集団薬物動態解析により推定された、日本人非ホジキンリンパ腫患者に、28日間を1サイクルとし、本剤12mg/kgを1週間間隔で静脈内投与したときの1サイクルにおけるタファシタマブのAUC_{0-28days}の平均値（変動係数%）は5,310（21.1）μg·day/mLであった²⁴⁾。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法²⁴⁾

再発又は難治性慢性リンパ性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）、再発又は難治性非ホジキンリンパ腫（DLBCL、FL、MZL含む）、未治療DLBCL又は再発又は難治性ALLを対象にした本剤の8つの臨床試験（主たる臨床試験である国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験：inMIND試験）に加えて、海外第I相試験（XmAb5574-01試験）、海外第IIa相試験（MOR208-C201試験、MOR208-C202試験）、海外第II相試験（MOR208-C203試験、MOR208-C205試験）、国内第Ib/II相試験（INCMOR 0208-102試験）、海外第Ib相試験（MOR0208 C107試験））で評価した。本剤の主要な薬物動態特性の評価は8試験の659例から得られた本剤の血清中濃度を用いた母集団薬物動態解析によって評価した。

(2) パラメータ変動要因²⁴⁾

本解析では、本剤の、①初回投与時のクリアランス（CL）、②中心コンパートメントの分布容積（V_c）、③コンパートメント間のクリアランス（Q）、④末梢コンパートメントの分布容積（V_p）、⑤消失相の半減期（T_{1/2}）、⑥定常状態での総分布容積、⑦初回投与開始から2年後のクリアランスに関する検討した。統計学的に有意な共変量は、体重、アルブミン、クレアチニン・クリアランス、性別、人種及び病型であったが、臨床的有効性及び安全性に対する曝露-反応解析結果に基づき、母集団薬物動態解析で認められた共変量の影響による用量調整を行う必要はないと考えられた。また、年齢、腫瘍サイズ、リンパ球絶対数、乳酸脱水素酵素及びLENとの併用投与は、本剤の薬物動態の有意な共変量ではなかった。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液一脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液一胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

本剤の胎盤通過性及び胎児移行性について、ヒトIgGが胎盤を通過し胎児に移行すること²⁵⁾から、ヒトIgGモノクローナル抗体である本剤についても胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は抗体医薬品であり、低分子のペプチド及びアミノ酸に分解されることにより消失すると考えられることから、「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」（平成24年3月23日付け薬食審査発0323第1号）に基づき、本剤の代謝及び排泄に関する検討を実施していない。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

「VIII.6 特定の背景を有する患者に関する注意」参照

11. その他

特になし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤は、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、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

(解説)

本剤の適切な使用のため、本剤は緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤について十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師のもとで、適正使用が遵守される必要があることから設定した。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説明し、同意を得てから投与する必要があることから、その旨設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を起こす可能性があることから、薬剤の一般的な注意事項として設定した。本剤の成分は、「IV. 製剤に関する項目」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8. 1 血球減少があらわれることがあるので本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。 [7.4、11.1.2 参照]
8. 2 重篤な感染症（日和見感染症を含む）及びB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。 [11.1.3 参照]
8. 3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査等を行うなど、腫瘍崩壊症候群の徵候及び症状を十分に観察すること。 [11.1.4 参照]

(解説)

8. 1 本剤投与中に血球減少が報告されている。早期に発見するため、本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分観察することが必要であることから設定した。

8. 2 國際共同第Ⅲ相試験（INCMOR 0208-301試験）では本剤投与中に重篤な感染症（日和見感染症を含む）が認められた。B型肝炎ウイルスの再活性化は確認されなかったが、本剤の作用機序を鑑み本事象の発現に留意する必要があることから設定した。また、本剤投与前に適切な処置を行

い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意することも重要であることから設定した。

8.3 腫瘍崩壊症候群の早期検出・重症化防止のための検査の実施を推奨するために設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

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徵候や症状の発現に注意すること。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）において、B型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある。 [8.2、11.1.3 参照]

（解説）

9.1.1 本剤と同様にB細胞を標的とする抗CD20モノクローナル抗体の添付文書でB型肝炎ウイルスの再活性化に係る注意喚起がされていること等を踏まえ、設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

（解説）

母集団薬物動態解析の結果、軽度～中等度の腎機能障害（Cockcroft-Gault式により推定したクレアチニン・クリアランスが30～89mL/分）はタファシタマブの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。重度腎不全（クレアチニン・クリアランスが30mL/分未満）がタファシタマブの薬物動態に及ぼす影響は検討していない²⁴⁾。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

（解説）

母集団薬物動態解析の結果、軽度の肝機能障害（総ビリルビンがULN以下及びASTがULN超又は総ビリルビンがULNの1～1.5倍かつASTの値は問わない）は、タファシタマブの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。中等度～重度の肝機能障害（総ビリルビンがULNの1.5倍超かつASTの値は問わない）がタファシタマブの薬物動態に及ぼす影響は検討していない²⁴⁾。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。 [9.5 参照]

（解説）

9.4 「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について（平成31年1月17日付け医薬安全対策課事務連絡）」に基づき設定した。

「3ヵ月間」は「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイドラインについて」に基づき、T_{1/2}の5倍として算出している。

母集団薬物動態解析による本剤の終末相消失半減期（T_{1/2}）（推定値）：14.1日

$$14.1 \text{ 日} \times 5 \div 30 = 2.35 = 3 \text{ カ月}$$

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊娠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こと。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。IgGは胎盤を通過することが知られており、本剤の作用機序からは胎児のB細胞枯渇を引き起こす可能性がある。 [9.4 参照]

(解説)

9.5 生殖発生毒性試験は実施していないが、本剤のようなヒトIgGモノクローナル抗体は、特に妊娠後期に胎盤を通過することが報告されていること、胎児及び新生児における一過性のB細胞枯渇が報告されていることから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 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こと。本剤のヒト乳汁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。

(解説)

9.6 本剤については非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」に基づき設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 小児等での使用経験がなく、安全性及び有効性が確立していないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

10.2 本剤投与後の生ワクチンによる予防接種の安全性は調査していないため、本剤のBリンパ球傷害作用を考慮し設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction (8.4%)

発熱、悪寒、発疹、呼吸困難等を含むinfusion reactionがあらわれることがあり、多くの場合は、1サイクル目に認められたが、2サイクル目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 [7.2、7.4 参照]

(解説)

11.1.1 臨床試験にて発現した副作用のうち、特に注意が必要なものについて記載した。発現頻度は、国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験：inMIND試験）⁹⁾の結果（治験責任（分担）医師による因果関係評価）に基づき記載した。

11.1.1 国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験：inMIND試験）⁹⁾において、Infusion reactionが報告されており、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験：inMIND試験）における副作用の発現状況は、副作用発現頻度一覧を参照のこと。

異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。（「V.4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.2 血球減少

好中球減少症（38.0%）、血小板減少症（11.3%）、貧血（6.2%）、白血球減少症（5.8%）及び発熱性好中球減少症（1.8%）があらわれることがある。 [7.4、8.1 参照]

(解説)

11.1.2 国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験：inMIND試験）⁹⁾において、血球減少が報告されており、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験：inMIND試験）における副作用の発現状況は、副作用発現頻度一覧を参照のこと。

投与期間中及び各投与サイクルの投与前に全血球計算を検査し、副作用の重症度に応じて休薬すること。（「V.4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.3 感染症（21.9%）

本剤投与中に肺炎（6.2%）、COVID-19（COVID-19肺炎を含む）（6.9%）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。 [8.2 参照]

(解説)

11.1.3 国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験：inMIND試験）⁹⁾において、肺炎、COVID-19（COVID-19肺炎を含む）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）が報告されており、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.4 腫瘍崩壊症候群 (0.4%)

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、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こと。 [8.3 参照]

(解説)

11.1.4 國際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験：inMIND試験）⁹⁾において、腫瘍崩壊症候群が報告されており、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。國際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験：inMIND試験）における副作用の発現状況は、副作用発現頻度一覧を参照のこと。

血清中電解質濃度及び腎機能検査等を行うなど、腫瘍崩壊症候群の徵候及び症状を十分に観察すること。

異常が認められた場合には、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、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こと。「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の投与期間中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、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あらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

11.1.5 臨床試験において、PMLは認められていないが、海外において医薬品製造販売承認取得後の早期アクセスプログラムからPMLの症例1例が報告されており、B細胞の抑制作用を有する他の薬剤でも認められたため、十分な観察及び適切な処置を促すように設定した。

異常が認められた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	3%以上5%未満	3%未満
血液及びリンパ系障害			リンパ球減少症、好酸球増加症
内分泌障害			甲状腺機能低下症
胃腸障害	便秘、下痢、恶心		腹痛、口内炎、嘔吐
一般・全身障害及び投与部位の状態	無力症（16.4%）、発熱		悪寒、粘膜の炎症
肝胆道系障害		ALT増加、AST増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
免疫系障害			サイトカイン放出症候群、低γグロブリン血症
代謝及び栄養障害			食欲減退、低カリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙攣	関節痛、筋肉痛、四肢痛
精神・神経系障害		頭痛	味覚不全、浮動性めまい、末梢性ニューロパシー
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽	呼吸困難、口腔咽頭痛
皮膚及び皮下組織障害	発疹	そう痒症	
血管障害			低血圧
その他			血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチニン増加

(解説)

国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験：inMIND試験）⁹⁾の結果に基づき設定した。なお、発現頻度が15%以上の副作用は、かっこ内に数値（%）を示した。

※注意※

無力症には、基本語の無力症、倦怠感及び疲労を含めた。

腹痛には、基本語の腹痛、腹部圧痛、腹部不快感、消化器痛、下腹部痛及び上腹部痛を含めた。

発疹には、基本語の発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、斑水疱性皮疹、剥脱性発疹、小水疱性皮疹、蕁麻疹、蕁麻疹性皮膚炎、血管炎性皮疹及び紅斑を含めた。

◆副作用発現頻度一覧：

国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験：inMIND試験）⁹⁾における副作用
(安全性解析対象集団のFL集団：274例)

器官別大分類 基本語	全Grade	Grade 3	Grade 4	n (%)
すべての副作用	202 (73.7)			
血液およびリンパ系障害	105 (38.3)	55 (20.1)	27 (9.9)	
貧血	17 (6.2)	3 (1.1)	0 (0.0)	
骨髓浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
好酸球増加症	4 (1.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	
発熱性好中球減少症	5 (1.8)	4 (1.5)	1 (0.4)	
低グロブリン血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
白血球減少症	6 (2.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	
リンパ節痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
リンパ球減少症	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	
好中球減少症	90 (32.8)	50 (18.2)	24 (8.8)	
血小板減少症	26 (9.5)	8 (2.9)	3 (1.1)	
耳および迷路障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
回転性めまい	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
内分泌障害	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
甲状腺機能低下症	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
原発性甲状腺機能低下症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
眼障害	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
ドライアイ	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
眼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
眼窩周囲浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
胃腸障害	58 (21.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	
腹部膨満	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
腹痛	6 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
下腹部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
アフタ性潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
便習慣変化	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
便秘	19 (6.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	
下痢	23 (8.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
口内乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
消化不良	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
軟便	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
鼓腸	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
歯肉潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
悪心	14 (5.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	
嚥下痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
食道痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
口唇色素沈着	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
直腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
口内炎	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
嘔吐	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
一般・全身障害および投与部位の状態	68 (24.8)	4 (1.5)	0 (0.0)	
無力症	12 (4.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	
萎縮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
胸痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
悪寒	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
溢出	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
疲労	28 (10.2)	2 (0.7)	0 (0.0)	
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	
注入部位溢出	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
倦怠感	7 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
粘膜障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
粘膜の炎症	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
浮腫	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	

器官別大分類 基本語	全Grade	Grade 3	Grade 4
末梢腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	20 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トランスマニナーゼ血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	14 (5.1)	3 (1.1)	0 (0.0)
サイトカイン放出症候群	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
低γグロブリン血症	8 (2.9)	2 (0.7)	0 (0.0)
血清病	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	60 (21.9)	25 (9.1)	0 (0.0)
菌血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
気管支炎	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
COVID-19	15 (5.5)	6 (2.2)	0 (0.0)
COVID-19 肺炎	4 (1.5)	4 (1.5)	0 (0.0)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンピロバクター感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス再燃	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
帶状疱疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
帶状疱疹再燃	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
下気道感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチャ肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
肺炎	16 (5.8)	11 (4.0)	0 (0.0)
気道感染	5 (1.8)	2 (0.7)	0 (0.0)
ライノウイルス感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性舌感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	全Grade	Grade 3	Grade 4
上気道感染	6 (2.2)	1 (0.4)	0 (0.0)
尿路感染	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	25 (9.1)	1 (0.4)	0 (0.0)
挫傷	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	23 (8.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
臨床検査	41 (15.0)	13 (4.7)	4 (1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クロール増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中免疫グロブリンG減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎クリアチニン・クリアランス	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
γグルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫グロブリン減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	6 (2.2)	1 (0.4)	0 (0.0)
リンパ球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
单球数增加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	16 (5.8)	8 (2.9)	4 (1.5)
血小板数減少	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
レスピロウイルス検査陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	10 (3.6)	3 (1.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	18 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	7 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高リン血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	6 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低蛋白血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	22 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	全Grade	Grade 3	Grade 4	器官別大分類 基本語	全Grade	Grade 3	Grade 4
背部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	高粘稠性上気道分泌物	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩径部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	口腔咽頭痛	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	肺臓炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙攣	13 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	湿性咳嗽	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	肺塞栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	鼻漏	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	副鼻腔障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
弾発指	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	皮膚および皮下組織障害	43 (15.7)	3 (1.1)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	脱毛症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	ざ瘡様皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	21 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	蕁疹	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
平衡障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	貨幣状湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚不全	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	紅斑	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	10 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	間擦疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	斑	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパシー	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯覚	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	そう痒症	11 (4.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパシー	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	乾癬	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
味覚障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	発疹	14 (5.1)	2 (0.7)	0 (0.0)
精神障害	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	斑状丘疹状皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	そう痒性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	小水疱性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	皮膚変色	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
勃起不全	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	皮膚刺激	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
不規則月経	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	皮膚病変	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (8.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	蕁麻疹	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
失声症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	黄色皮膚	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	血管障害	8 (2.9)	1 (0.4)	0 (0.0)
咳嗽	9 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	塞栓症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
発声障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	潮紅	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	ほてり	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	低血圧	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version: 26.0、GradeはNCI CTCAE v5.0に準じた。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解方法

- (1) 12 mgに患者の体重 (kg) を乗じて本剤の投与量を算出し、必要バイアル数を決定する。
- (2) 各バイアルに日局注射用水5.0mLをバイアルの内壁に沿ってゆっくりと加える。溶解後のタファシタマブ（遺伝子組換え）濃度は約40mg/mLである。
- (3) バイアルを静かに回転させながら溶解する。激しく振ったり回転させたりしないこと。5分以内に溶解するので、完全に溶けるまで抜き取らないこと。
- (4) 溶解した液は無色～わずかに黄色を呈する。粒子状物質や変色がないことを目視で確認し、濁ったり、変色したり、目に見える粒子を含んでいる場合は、そのバイアルを廃棄すること。
- (5) 溶解した液は速やかに使用すること。直ちに使用しない場合、溶解した液は2～25°Cで最長24時間まで保存することができる。凍結、振盪は避けること。

14.1.2 希釈方法

- (1) 必要量をバイアルから抜き取り、体重42kg以上の患者は250mL、体重42kg未満の患者は100～200mLの生理食塩液が入った点滴バッグにゆっくり加え希釈液とする。なお、希釈液の本剤最終濃度は2～8mg/mLとする。また、バイアル内の残液は廃棄すること。
- (2) 点滴バッグをゆっくりと逆さにして静かに混合し、振らないこと。
- (3) 希釈液は速やかに使用すること。直ちに使用しない場合、希釈液は遮光下で、2～8°Cで最長36時間、その後最高25°Cで最長24時間まで保存することができる。凍結、振盪は避けること。

(解説)

14.1 本剤の用法及び用量、組成・性状等に基づき設定した。

14.1.1(5), 14.1.2(3)

安定性及び無菌性の維持の観点から、用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

やむを得ない場合、本項を遵守すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において本剤に対する抗体の產生が報告されている。

(解説)

15.1 本剤の臨床試験において、本剤に対する抗体の產生が報告されているため設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁶⁾ (サル)

タファシタマブの心血管系、呼吸器系、中枢神経系の機能に関する安全性薬理学的評価を、カニクイザルを用いた13週間反復投与毒性試験において実施した。

【動物種／系統：動物数／群】 カニクイザル：雌雄各5例/群

【投与方法：用量／濃度】

反復静脈内投与（1週間間隔で13回、1時間の静脈内投与）：0（溶媒）、10、30、100mg/kg

評価器官系	結果
中枢神経系	神經行動学的評価項目に関するタファシタマブ投与による影響は認められなかった。タファシタマブ投与群の体温変動はほぼ正常範囲内であった。
呼吸器系	呼吸数は無麻酔下で拘束された動物の正常な変動範囲内にあった。
心血管系	心毒性又は不整脈誘発の心電図所見は認められなかった。血圧の評価では正常な変動がみられた。

(3) その他の薬理試験

該当しない

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁷⁾ (サル)

動物種 (例数/群)	投与経路 (投与時間)	投与量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)
カニクイザル (雄2例)	静脈内投与 (1時間)	0、0.3、1、3	≥0.3 : リンパ球数・B細胞数・NK細胞数の低値	>3
カニクイザル (雌雄各2例)		0、3	3 : B細胞数の低値、組織中B細胞数の減少 (骨髓、脾臓及び鼠径リンパ節)、脾臓胚中心の小型化	>3
カニクイザル (雌雄各3例)		0、10	10 : B細胞数・NK細胞数の低値、組織中B細胞数の減少 (骨髓、脾臓及び鼠径リンパ節)	>10

(2) 反復投与毒性試験²⁸⁾ (サル)

動物種 (例数/群)	投与経路 (投与時間)	投与量、投与期間	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)
カニクイザル (雌雄各5例)	静脈内投与 (1時間)	0、2、10、50mg/kg/日、 8週間 (Q2W+回復90日)	≥2 : 白血球数・リンパ球数・B細胞数の低値、脾臓胚中心の細胞密度低下 上記所見は回復性あり	50
カニクイザル (雌雄各5例)		0、10、30、100mg/kg/日、 13週間 (QW+回復132日)	≥10 : B細胞数の低値、IgGの低値、KLHに対する一次抗体反応の低下、TTに対する二次抗体反応の低下、リンパ濾胞胚中心の欠損 (脾臓、腸間膜リンパ節及び下頸リンパ節) 上記所見は回復性あり	100

13週間反復投与毒性試験の100mg/kg投与におけるAUC_{0-144hr}（初回投与後の雌雄平均値）は201,000h·μg/mLであり、臨床曝露量（21,942.5h·μg/mL）の約9倍であった。

(3) 遺伝毒性試験²⁹⁾

タファシタマブは、抗体医薬品であり、DNA及び他の染色体成分に直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性を評価する試験は実施していない。

(4) がん原性試験³⁰⁾

タファシタマブは、進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性を評価する試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験^{28, 31)}

タファシタマブの生殖発生毒性を評価する試験は実施していない。

性成熟したカニクイザルを用いた13週間反復投与毒性試験では、雌の月経周期評価及び雌雄生殖器官の病理組織学的検査においてタファシタマブ投与に関連する変化は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験^{28, 32)}

タファシタマブの局所刺激性評価のみを目的とする試験は実施していない。

反復投与毒性試験の一部として静脈内投与後に局所忍容性を評価したところ、注射部位に有害な作用は認められなかった²⁸⁾。

(7) その他の特殊毒性

組織交差反応性試験³³⁾ (*ex vivo*)

ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いた組織交差反応性試験の結果、染色された単核白血球及びリンパ球は形態又は局在性によりB細胞と考えられ、染色された造血前駆細胞は骨髄に存在する初期のB細胞である可能性が高いと考えられた。

試験系	試験方法	陽性細胞及び組織 ^{*1}
ヒト 正常組織	ヒト正常組織凍結切片及びフルオレセインイソチオシアネート(FITC)標識タファシタマブ(2及び20µg/mL)を用いて組織結合性を評価	副腎、小脳、大脑、乳腺、眼、消化管結腸、食道、小腸、胃、心臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、卵巣、卵管、膀胱、副甲状腺、胎盤、下垂体、前立腺、末梢神経、唾液腺、皮膚、脊髄、脾臓、横紋筋(骨格筋)、精巣、胸腺、扁桃、尿管、膀胱、子宫体、及び子宫頸部の単核白血球、血中リンパ球、並びに骨髄造血前駆細胞
カニクイザル 正常組織	カニクイザル正常組織凍結切片及びFITC標識タファシタマブ(2及び20µg/mL)を用いて組織結合性を評価	消化管(胃、小腸及び結腸含む)、腎臓、肺、リンパ節、脾臓、精巣、胸腺、扁桃、尿管、及び子宫頸部の単核白血球、血中リンパ球、並びに骨髄造血前駆細胞

*1 : FITC標識タファシタマブによる染色は、細胞膜、細胞質又は細胞質顆粒に認められた

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ミンジュビ点滴静注用200mg：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：タファシタマブ（遺伝子組換え）：劇薬

2. 有効期間

60ヵ月

3. 包装状態での貯法

2～8°Cで保存

4. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
その他の患者向け資材：「ミンジュビによる治療を受ける皆様へ」（RMPのリスク最小化活動のために作成した資材）
「I. 概要に関する項目」、「XIII.2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし
同 効 薬：レナリドミド、リツキシマブ、エプロリタマブ、オビヌツズマブ、モスネツズマブ

7. 国際誕生年月日

2020年7月31日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2025年12月22日
承 認 番 号：30700AMX00263000
薬価基準収載年月日：薬価基準未収載
販売開始年月日：

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2025年12月22日～2035年12月21日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
薬価基準未収載	薬価基準未収載	199379001	薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

薬価基準未収載

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) Otero DC, Rickert RC.: J Immunol. 2003 Dec. 171 (11) : 5921-5930 (PMID: 14634103)
- 2) Sato S, et al.: J Immunol. 1997 May. 158 (10) : 4662-4669 (PMID: 9144478)
- 3) Tedder TF, et al.: Immunol Today. 1994 Sep. 15 (9) : 437-442 (PMID: 7524521)
- 4) Uckun FM, Ledbetter JA.: Proc Natl Acad Sci USA. 1988 Nov. 85 (22) : 8603-8607 (PMID: 2460871)
- 5) Gerber HP, et al.: Blood. 2009 Apr. 113 (18) : 4352-4361 (PMID: 19147785)
- 6) Davis TA, et al.: Clin Cancer Res. 1999 Mar. 5 (3) : 611-615 (PMID: 10100713)
- 7) Horton HM, et al.: Cancer Res. 2008 Oct. 68 (19) : 8049-8057 (PMID: 18829563)
- 8) Awan FT, et al.: Blood. 2010 Feb. 115 (6) : 1204-1213 (PMID: 19965644)
- 9) 承認時評価資料：国際共同第III相試験（INCMOR 0208-301試験：inMIND試験）（2025年12月22日承認、CTD2.7.2.3.4、2.7.6.1）
- 10) 承認時評価資料：海外第I相用量漸増試験（XmAb5574-01試験）（2025年12月22日承認、CTD2.7.6.3）
- 11) 承認時評価資料：海外第IIa相非盲検非対照多段階試験（MOR208-C201試験）（2025年12月22日承認、CTD2.7.6.4）
- 12) 社内資料：海外第II相非盲検非対照臨床試験（MOR208-C203試験）（2025年12月22日承認、CTD2.7.6.7）
- 13) 承認時評価資料：国内第Ib/II相非盲検用量設定試験（INCMOR 0208-102試験）（2025年12月22日承認、CTD2.7.6.2）
- 14) 社内資料：海外第IIa相非盲検単群試験（MOR208-C202試験）（2025年12月22日承認、CTD2.7.6.6）
- 15) 社内資料：海外第II相非盲検試験（MOR208-C205試験）（2025年12月22日承認、CTD2.7.6.8）
- 16) Cheson BD, et al.: Blood Cancer J. 2021 Apr. 11 (4) : 68 (PMID: 33820908)
- 17) 社内資料：*In vivo* 薬理試験（2025年12月22日承認、CTD 2.6.2.2.2）
- 18) 社内資料：*In vitro* 薬理試験（2025年12月22日承認、CTD 2.6.2.2.1）
- 19) Zalevsky J, et al.: Blood. 2009 Apr. 113 (16) : 3735-3743 (PMID: 19109559)
- 20) Patra-Kneuer M, et al.: Front Immunol. 2023 Jul. 14: 1220558 (PMID: 37600821)
- 21) Kotla V, et al.: J Hematol Oncol. 2009 Aug. 2: 36 (PMID: 19674465)
- 22) Gribben JG, et al.: J Clin Oncol. 2015 Sep. 33 (25) : 2803-2811 (PMID: 26195701)
- 23) Lapalombella R, et al.: Blood. 2008 Dec. 112 (13) : 5180-5189 (PMID: 18772452)
- 24) 社内資料：母集団薬物動態解析（2025年12月22日承認、CTD 2.7.2.3.2）
- 25) Clements T, et al.: Front Immunol. 2020 Sep. 11:1920 (PMID: 33013843)
- 26) 社内資料：安全性薬理試験（2025年12月22日承認、CTD 2.6.2.4）
- 27) 社内資料：単回投与毒性（2025年12月22日承認、CTD 2.6.6.2）
- 28) 社内資料：反復投与毒性（2025年12月22日承認、CTD 2.6.6.3）
- 29) 社内資料：遺伝毒性（2025年12月22日承認、CTD 2.6.6.4）
- 30) 社内資料：がん原性（2025年12月22日承認、CTD 2.6.6.5）
- 31) 社内資料：生殖発生毒性（2025年12月22日承認、CTD 2.6.6.6）
- 32) 社内資料：局所刺激性（2025年12月22日承認、CTD 2.6.6.8）
- 33) 社内資料：組織交差反応性（2025年12月22日承認、CTD 2.6.6.9）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2025年7月現在、本剤（商品名：ミンジュビ）は米国、欧州等45以上の国又は地域で承認・販売されている。

注：各国で適応症が異なる

(1) 海外での承認状況（米国：2025年6月改訂、欧州：2025年9月改訂）

国名	米国								
販売企業名	Incyte Corporation								
販売名	MONJUVI								
剤形・規格	点滴静注用（凍結乾燥品）200mg								
承認年月日/ 販売開始年月日	承認年月日：2020年7月31日 販売開始年月日：2020年7月31日								
効能又は効果	<p>1. INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1. Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma</p> <p>MONJUVI, in combination with lenalidomide, is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, including DLBCL arising from low grade lymphoma, and who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT). This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate [<i>see Clinical Studies (14.1)</i>]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).</p> <p>1.2. Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma</p> <p>MONJUVI, in combination with lenalidomide and rituximab, is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL). <u>Limitations of Use:</u> MONJUVI is not indicated and is not recommended for the treatment of patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma outside of controlled clinical trials [<i>see Clinical Studies (14.3)</i>].</p>								
用法及び用量 (一部省略)	<p>2. DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1. Important Dosing Information</p> <p>MONJUVI should be administered by a healthcare professional with immediate access to emergency equipment and appropriate medical support to manage infusion-related reactions [<i>see Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p> <p>2.2. Recommended Dosage for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma</p> <p>The recommended dose of MONJUVI is 12 mg/kg based on actual body weight administered as an intravenous infusion in combination with lenalidomide, according to the dosing schedule in Table 1.</p> <p>Table 1: MONJUVI Dosing Schedule for Patients with Relapsed or Refractory DLBCL</p> <table border="1"><thead><tr><th>Cycle^a</th><th>Dosing Schedule</th></tr></thead><tbody><tr><td>Cycle 1</td><td>Days 1, 4, 8, 15, and 22</td></tr><tr><td>Cycles 2 and 3</td><td>Days 1, 8, 15, and 22</td></tr><tr><td>Cycle 4 and beyond</td><td>Days 1 and 15</td></tr></tbody></table>	Cycle ^a	Dosing Schedule	Cycle 1	Days 1, 4, 8, 15, and 22	Cycles 2 and 3	Days 1, 8, 15, and 22	Cycle 4 and beyond	Days 1 and 15
Cycle ^a	Dosing Schedule								
Cycle 1	Days 1, 4, 8, 15, and 22								
Cycles 2 and 3	Days 1, 8, 15, and 22								
Cycle 4 and beyond	Days 1 and 15								

	<p>^a Each treatment cycle is 28 days.</p> <p>Administer MONJUVI in combination with lenalidomide 25 mg for a maximum of 12 cycles, then continue MONJUVI as monotherapy until disease progression or unacceptable toxicity [<i>see Clinical Studies (14.1)</i>]. Refer to the lenalidomide prescribing information for lenalidomide dosage recommendations, including for patients with renal insufficiency.</p>						
	<p>2.3. Recommended Dosage for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma</p> <p>The recommended dose of MONJUVI is 12 mg/kg based on actual body weight administered as an intravenous infusion in combination with lenalidomide and rituximab, according to the dosing schedule in Table 2.</p>						
	<p>Table 2: MONJUVI Dosing Schedule for Patients with Relapsed or Refractory FL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cycle^a</th><th>Dosing Schedule</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cycles 1 to 3</td><td>Days 1, 8, 15, and 22</td></tr> <tr> <td>Cycles 4 to 12</td><td>Days 1 and 15</td></tr> </tbody> </table>	Cycle ^a	Dosing Schedule	Cycles 1 to 3	Days 1, 8, 15, and 22	Cycles 4 to 12	Days 1 and 15
Cycle ^a	Dosing Schedule						
Cycles 1 to 3	Days 1, 8, 15, and 22						
Cycles 4 to 12	Days 1 and 15						
	<p>^a Each treatment cycle is 28 days.</p> <p>Administer MONJUVI in combination with lenalidomide 20 mg (Days 1-21 in Cycles 1 to 12) and rituximab 375 mg/m² (Cycles 1 to 5) [<i>see Clinical Studies (14.2)</i>]. Refer to the rituximab prescribing information and the lenalidomide prescribing information for the respective dosage recommendations, including lenalidomide dosage recommendations for patients with renal insufficiency.</p>						
	<p>2.4. Recommended Premedications and Prophylactic Medication</p> <p><u>Premedication</u></p> <p>Administer premedications 30 minutes to 2 hours prior to starting MONJUVI infusion to minimize infusion-related reactions [<i>see Warnings and Precautions (5.1)</i>]. Premedications may include acetaminophen, histamine H₁ receptor antagonists, histamine H₂ receptor antagonists, and/or glucocorticosteroids.</p> <p>For patients not experiencing infusion-related reactions during the first 3 infusions, premedication is optional for subsequent infusions.</p> <p>If a patient experiences an infusion-related reaction, administer premedications before each subsequent infusion.</p> <p><u>Thromboprophylaxis</u></p> <p>Refer to the lenalidomide prescribing information for recommendations on prophylaxis for venous and arterial thrombotic events.</p>						
	<p>2.5. Dosage Modifications for Adverse Reactions</p> <p>The recommended dosage modifications for adverse reactions are summarized in Table 3.</p> <p>(Table 3省略)</p> <p>2.6. Preparation and Administration</p> <p>Reconstitute and dilute MONJUVI prior to infusion. (以下省略)</p>						

国名	欧洲
販売企業名	Incyte Biosciences Distribution B.V.
販売名	MINJUVI

剤形・規格	点滴静注用（凍結乾燥品）200mg
承認年月日	承認年月日：2021年8月21日 販売開始年月日：2021年9月
効能又は効果	<p>4.1 Therapeutic indications MINJUVI is indicated in combination with lenalidomide followed by MINJUVI monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT).</p>
用法及び用量 (一部省略)	<p>4.2 Posology and method of administration MINJUVI must be administered by a healthcare professional experienced in treatment of cancer patients.</p> <p><i>Recommended premedication</i> A premedication to reduce the risk of infusion-related reactions should be administered 30 minutes to 2 hours prior to tafasitamab infusion. For patients not experiencing infusion-related reactions during the first 3 infusions, premedication is optional for subsequent infusions.</p> <p>The premedication may include antipyretics (e.g. paracetamol), histamine H1 receptor blockers (e.g. diphenhydramine), histamine H2 receptor blockers (e.g. cimetidine), or glucocorticosteroids (e.g. methylprednisolone).</p> <p><i>Treatment of infusion-related reactions</i> If an infusion-related reaction occurs (Grade 2 and higher), the infusion should be interrupted. In addition, appropriate medical treatment of symptoms should be initiated. After signs and symptoms are resolved or reduced to Grade 1, MINJUVI infusion can be resumed at a reduced infusion speed (see Table 1). If a patient has experienced a Grade 1 to 3 infusion-related reaction, premedication should be administered before subsequent tafasitamab infusions.</p> <p><u>Posology</u> The recommended dose of MINJUVI is 12 mg per kg body weight administered as an intravenous infusion according to the following schedule:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cycle 1: infusion on day 1, 4, 8, 15 and 22 of the cycle. • Cycles 2 and 3: infusion on day 1, 8, 15 and 22 of each cycle. • Cycle 4 until disease progression: infusion on day 1 and 15 of each cycle. <p>Each cycle has 28 days.</p> <p>In addition, patients should self-administer lenalidomide capsules at the recommended starting dose of 25 mg daily on days 1 to 21 of each cycle. The starting dose and subsequent dosing may be adjusted according to the lenalidomide Summary of Product Characteristics (SmPC). MINJUVI plus lenalidomide in combination is given for up to twelve cycles.</p> <p>Treatment with lenalidomide should be stopped after a maximum of twelve cycles of combination therapy. Patients should continue to receive MINJUVI infusions as single agent on day 1 and 15 of each 28-day cycle, until disease progression or unacceptable toxicity.</p>

	<p><i>Dose modifications</i></p> <p>Table 1 provides dose modifications in case of adverse reactions. For dose modifications regarding lenalidomide, please also refer to the lenalidomide SmPC. (Table 1省略) (以下省略)</p>
--	---

(2) 本邦における効能又は効果、用法及び用量

国内の承認内容は以下の通りであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。承認の範囲で使用すること。

4. 効能又は効果

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

6. 用法及び用量

リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミドとの併用において、通常、成人にはタフアシタマブ（遺伝子組換え）として12mg/kg（体重）を1日1回点滴静注する。28日間を1サイクルとして、最初の3サイクルは1週間間隔で4回（1、8、15及び22日目）、4サイクル以降は2週間間隔で2回（1及び15日目）投与する。最大12サイクルまで投与を継続する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

米国の添付文書 (2025年6月)	<p>8.1. Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on its mechanism of action, MONJUVI may cause fetal B-cell depletion when administered to a pregnant woman [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>]. There are no available data on MONJUVI use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk. Animal reproductive toxicity studies have not been conducted with tafasitamab-cxix.</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>MONJUVI is administered in combination with lenalidomide, as well as in combination with lenalidomide and rituximab for up to 12 cycles. Lenalidomide can cause embryo-fetal harm and is contraindicated for use in pregnancy. Refer to the lenalidomide prescribing information for additional information. Lenalidomide is only available through a REMS program.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i></p> <p>Immunoglobulin G (IgG) monoclonal antibodies are transferred across the placenta.</p> <p>Based on its mechanism of action, MONJUVI may cause depletion of fetal CD19 positive immune cells. Defer administering live vaccines to neonates and infants exposed to tafasitamab-cxix in utero until a hematology evaluation is completed.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Animal reproductive studies have not been conducted with tafasitamab-cxix. Tafasitamab-cxix is an IgG antibody and thus has the potential to cross the placental barrier permitting direct fetal exposure and depleting fetal B lymphocytes.</p> <p>8.2. Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of tafasitamab-cxix in human milk or the effects on the breastfed child or milk production. Maternal immunoglobulin G is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed infant to MONJUVI are unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with MONJUVI and for 3 months after the last dose. Refer to lenalidomide prescribing information for additional information.</p> <p>8.3. Females and Males of Reproductive Potential</p> <p>MONJUVI can cause fetal B-cell depletion when administered to a pregnant</p>
----------------------	--

	<p>woman [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><u>Pregnancy Testing</u></p> <p>Refer to the prescribing information for lenalidomide for pregnancy testing requirements prior to initiating the combination of MONJUVI with lenalidomide or the combination of MONJUVI with lenalidomide and rituximab.</p> <p><u>Contraception</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with MONJUVI and for 3 months after the last dose. Additionally, refer to the lenalidomide prescribing information for additional recommendations for contraception.</p> <p><i>Males</i></p> <p>Refer to the lenalidomide prescribing information for recommendations.</p>
--	---

欧洲の添付文書 (2025年9月)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>(省略)</p> <p>Treatment with tafasitamab in combination with lenalidomide should not be initiated in female patients unless pregnancy has been excluded. Please also refer to the SmPC of lenalidomide.</p> <p><u>Women of childbearing potential/Contraception in females</u></p> <p>Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during and for at least 3 months after end of treatment with tafasitamab.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>Reproductive and developmental toxicity studies have not been conducted with tafasitamab.</p> <p>There are no data on the use of tafasitamab in pregnant women. However, IgG is known to cross the placenta and tafasitamab may cause foetal B-cell depletion based on the pharmacological properties (see section 5.1). In case of exposure during pregnancy, newborns should be monitored for B-cell depletion and vaccinations with live virus vaccines should be postponed until the infant's B-cell count has recovered (see section 4.4).</p> <p>Tafasitamab is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.</p> <p>Lenalidomide can cause embryo-foetal harm and is contraindicated for use in pregnancy and in women of childbearing potential unless all of the conditions of the lenalidomide pregnancy prevention programme are met.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is not known whether tafasitamab is excreted in human milk. However, maternal IgG is known to be excreted in human milk. There are no data on the use of tafasitamab in breast-feeding women and a risk for breast-feeding children cannot be excluded. Women should be advised not to breast-feed during and for at least 3 months after the last dose of tafasitamab.</p>
----------------------	--

	<p><u>Fertility</u></p> <p>No specific studies have been conducted to evaluate potential effects of tafasitamab on fertility. No adverse effects on male and female reproductive organs were observed in a repeat-dose toxicity study in animals (see section 5.3).</p>
オーストラリア の分類 (2025年4月)	<p>An Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy</p> <p>C</p> <p>Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.</p>

本邦における本剤の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。 [9.5 参照]

9.5 妊婦

妊娠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こと。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。IgGは胎盤を通過することが知られており、本剤の作用機序から胎児のB細胞枯渇を引き起こす可能性がある。

[9.4 参照]

9.6 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こと。本剤のヒト乳汁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。

(2) 小児に関する海外情報

米国の添付文書 (2025年6月)	<p>8.4. Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of MONJUVI in pediatric patients have not been established.</p>
欧州の添付文書 (2025年9月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>(省略)</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of MINJUVI in children under 18 years have not been established.</p> <p>No data are available.</p> <p>(省略)</p>

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎
該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
該当しない

2. その他の関連資料

- (1) RMPの追加のリスク最小化活動として作成されている資材
・医療従事者向け資材：適正使用ガイド
・患者向け資材：ミンジュビによる治療を受ける皆様へ
- (2) その他の関連資料
・医療従事者向けウェブサイト：<https://incytebiosciences.jp>

文献請求先及び問い合わせ先

インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
メディカルインフォメーションセンター
〒100-0006 東京都千代田区有楽町1-1-2
東京ミッドタウン日比谷12階
TEL : 0120-094-139