エプキンリ皮下注 4mg
エプキンリ皮下注 48mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はジェンマブ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ジェンマブ株式会社

目次

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.1 開発の経緯図 2

図目次

Figure 1 開発の経緯図 3

1.　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.1　開発の経緯図

開発の経緯図を Figure 1 に示す。それ以外の開発の経緯は[2.5.1]を参照のこと。

Figure 1　開発の経緯図

試験項目			[redacted]
品質	原薬	製造・規格及び試験方法	
		安定性	
	製剤	製造・規格及び試験方法	
		安定性	
非臨床試験	薬理		
	薬物動態		
	毒性		
臨床試験	海外	第I/II相 GCT3013-01試験	
	国内	第I/II相 GCT3013-04試験	

目次

1.　外国における使用状況等に関する資料.....2
1.1　外国における申請・承認状況.....2

表目次

Table 1　外国における申請・承認状況（2023 年 7 月現在）.....2

1.　外国における使用状況等に関する資料

1.1　外国における申請・承認状況

本剤は 2023 年 7 月現在、米国で承認を取得し、欧州連合で承認申請中である。外国における申請・承認状況を Table 1 に示す。

なお、外国の最新の添付文書として、既承認の米国添付文書の原文と和訳、及び企業中核データシートの原文を参考として添付する。

Table 1　**外国における申請・承認状況**（2023 年 7 月現在）

国又は地域	販売名	承認年月日	効能又は効果（案）
米国	EPKINLY	2023 年 5 月 19 日	2 つ以上の全身療法後の再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（not otherwise specified）（インドレントリンパ腫からの組織学的形質転換を含む）及び高悪性度 B 細胞リンパ腫の成人患者の治療
欧州連合	TEPKINLY	審査中 （20■年■月■日申請）	[redacted]
プエルトリコ	EPKINLY	2023 年 6 月 2 日	2 つ以上の全身療法後の再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（not otherwise specified）（インドレントリンパ腫からの組織学的形質転換を含む）及び高悪性度 B 細胞リンパ腫の成人患者の治療
[redacted]	―	審査中 （20■年■月■日申請）	[redacted]
[redacted]	―	審査中 （20■年■月■日申請）	[redacted]
[redacted]	―	審査中 （20■年■月■日申請）	[redacted]
[redacted]	―	審査中 （20■年■月■日申請）	[redacted]

[redacted]	－	審査中 （20[redacted]年[redacted]月[redacted]日申請）	[redacted]
[redacted]	－	審査中 （20[redacted]年[redacted]月[redacted]日申請）	[redacted]
[redacted]	－	審査中 （20[redacted]年[redacted]月[redacted]日申請）	[redacted]
[redacted]	－	審査中 （20[redacted]年[redacted]月[redacted]日申請）	[redacted]
[redacted]	－	審査中 （20[redacted]年[redacted]月[redacted]日申請）	[redacted]
[redacted]	－	審査中 （20[redacted]年[redacted]月[redacted]日申請）	[redacted]
[redacted]	－	審査中 （20[redacted]年[redacted]月[redacted]日申請）	[redacted]

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use EPKINLY safely and effectively. See full prescribing information for EPKINLY.

EPKINLY™ (epcoritamab-bysp) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2023

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME and IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED NEUROTOXICITY SYNDROME
See full prescribing information for complete boxed warning.

Cytokine release syndrome (CRS), including serious or life-threatening reactions, can occur in patients receiving EPKINLY. Initiate treatment with the EPKINLY step-up dosing schedule to reduce the incidence and severity of CRS. Withhold EPKINLY until CRS resolves or permanently discontinue based on severity. (2.1, 2.2, 2.6, 5.1)

Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS), including life-threatening and fatal reactions, can occur with EPKINLY. Monitor patients for neurological signs or symptoms of ICANS during treatment. Withhold EPKINLY until ICANS resolves or permanently discontinue based on severity. (2.1, 2.2, 2.6, 5.2)

---------- INDICATIONS AND USAGE----------
EPKINLY is a bispecific CD20-directed CD3 T-cell engager indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified, including DLBCL arising from indolent lymphoma, and high-grade B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy. (1)

This indication is approved under accelerated approval based on response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- For subcutaneous injection only. (2.2)
- Recommended Dosage: (2.2)

Cycle of treatment[a]	Day of treatment	Dose of EPKINLY	
Cycle 1	1	Step-up dose 1	0.16 mg
	8	Step-up dose 2	0.8 mg
	15	First full dose	48 mg
	22	48 mg	
Cycles 2 and 3	1, 8, 15 and 22	48 mg	
Cycles 4 to 9	1 and 15	48 mg	
Cycle 10 and beyond	1	48 mg	

[a] Cycle = 28 days

- Patients should be hospitalized for 24 hours after administration of the Cycle 1 Day 15 dosage of 48 mg. (2.1)
- Administer premedications and prophylaxis as recommended. (2.4, 2.5)
- Dosages of EPKINLY 0.16 mg and 0.8 mg require dilution prior to administration. (2.7)
- See Full Prescribing Information for instructions on preparation and administration. (2.7)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
- Injection: 4 mg/0.8 mL in a single-dose vial. Dilute prior to use. (3)
- Injection: 48 mg/0.8 mL in a single-dose vial. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
None. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- Infections: Can cause serious or fatal infections. Monitor patients for signs or symptoms of infection, including opportunistic infections, and treat appropriately. (5.3)
- Cytopenias: Monitor complete blood cell counts during treatment. (5.4)
- Embryo-Fetal Toxicity: May cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to the fetus and to use effective contraception. (5.5, 8.1, 8.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
The most common (≥ 20%) adverse reactions are cytokine release syndrome, fatigue, musculoskeletal pain, injection site reactions, pyrexia, abdominal pain, nausea, and diarrhea. The most common Grade 3 to 4 laboratory abnormalities (≥ 10%) are decreased lymphocyte count, decreased neutrophil count, decreased white blood cell count, decreased hemoglobin, and decreased platelets. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genmab US, Inc. at 1-855-4GENMAB (1-855-443-6622) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------
Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 5/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME and IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED NEUROTOXICITY SYNDROME
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Dosing Information
2.2 Recommended Dosage
2.3 Restarting EPKINLY after Dosage Delay
2.4 Recommended Premedications
2.5 Recommended Prophylaxis
2.6 Dosage Modifications and Management of Adverse Reactions
2.7 Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Cytokine Release Syndrome
5.2 Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome
5.3 Infections
5.4 Cytopenias
5.5 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME AND IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED NEUROTOXICITY SYNDROME

Cytokine release syndrome (CRS), including serious or life-threatening reactions, can occur in patients receiving EPKINLY. Initiate treatment with the EPKINLY step-up dosing schedule to reduce the incidence and severity of CRS. Withhold EPKINLY until CRS resolves or permanently discontinue based on severity *[see Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.6) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS), including life-threatening and fatal reactions, can occur with EPKINLY. Monitor patients for neurological signs or symptoms of ICANS during treatment. Withhold EPKINLY until ICANS resolves or permanently discontinue based on severity *[see Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.6) and Warnings and Precautions (5.2)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

EPKINLY 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 indolent lymphoma, and high-grade B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy.

This indication is approved under accelerated approval based on response rate and durability of response *[see Clinical Studies (14)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosing Information

- Administer EPKINLY to well-hydrated patients.
- Premedicate before each dose in Cycle 1 *[see Dosage and Administration (2.4)]*.
- EPKINLY should only be administered by a qualified healthcare professional with appropriate medical support to manage severe reactions such as cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.
- Administer EPKINLY subcutaneously according to the dosage schedule in Table 1 to reduce the incidence and severity of CRS. Due to the risk of CRS and ICANS, patients should be hospitalized for 24 hours after administration of the Cycle 1 Day 15 dosage of 48 mg *[see Dosage and Administration (2.2) and Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

2.2 Recommended Dosage

EPKINLY is for subcutaneous injection only.

The recommended dosage schedule for EPKINLY is provided in Table 1. Administer EPKINLY in 28-day cycles until disease progression or unacceptable toxicity.

Table 1: EPKINLY Dosage Schedule

Cycle of treatment[a]	Day of treatment	Dose of EPKINLY	
Cycle 1	1	Step-up dose 1	0.16 mg
	8	Step-up dose 2	0.8 mg
	15	First full dose	48 mg
	22	48 mg	
Cycles 2 and 3	1, 8, 15 and 22	48 mg	
Cycles 4 to 9	1 and 15	48 mg	
Cycle 10 and beyond	1	48 mg	

[a] Cycle = 28 days

2.3 Restarting EPKINLY after Dosage Delay

If a dose of EPKINLY is delayed, restart therapy based on the recommendations made in Table 2 and resume the treatment schedule accordingly *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Table 2: Recommendations for Restarting Therapy with EPKINLY After Dosage Delay

Last Dose Administered	Time Since the Last Dose Administered	Action for Next Dose(s)[a]
0.16 mg on Cycle 1 Day 1	More than 8 days	Repeat 0.16 mg, then administer 0.8 mg the following week, followed by two weekly doses of 48 mg. Then resume the planned dosage schedule beginning with Day 1 of the subsequent cycle.
0.8 mg on Cycle 1 Day 8	14 days or less	Administer 48 mg then resume the recommended dosage schedule.
	More than 14 days	Repeat 0.16 mg, then administer 0.8 mg the following week, followed by two weekly doses of 48 mg. Then resume the planned dosage schedule beginning with Day 1 of the subsequent cycle.
48 mg on Cycle 1 Day 15 onwards	6 weeks or less	Administer 48 mg, then resume the recommended dosage schedule.
	More than 6 weeks	Repeat 0.16 mg, then administer 0.8 mg the following week, followed by two weekly doses of 48 mg. Then resume the planned dosage

Last Dose Administered	Time Since the Last Dose Administered	Action for Next Dose(s)[a]
		schedule beginning with Day 1 of the subsequent cycle.
[a] Administer pretreatment medication prior to EPKINLY dose and monitor patients accordingly *[see Dosage and Administration (2.4, 2.6)]*.		

2.4 Recommended Premedications

Administer premedications as outlined in Table 3 to reduce the risk of CRS *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Table 3: EPKINLY Premedications

Cycle	Patients requiring premedication	Premedication	Administration
Cycle 1	All patients	• Prednisolone (100 mg oral or intravenous) or Dexamethasone (15 mg oral or intravenous) or equivalent	• 30-120 minutes prior to each weekly administration of EPKINLY • And for three consecutive days following each weekly administration of EPKINLY in Cycle 1
		• Diphenhydramine (50 mg oral or intravenous) or equivalent • Acetaminophen (650 to 1,000 mg oral)	• 30-120 minutes prior to each weekly administration of EPKINLY
Cycle 2+	Patients who experienced Grade 2 or 3[a] CRS with previous dose	• Prednisolone (100 mg oral or intravenous) or Dexamethasone (15 mg oral or intravenous) or equivalent	• 30-120 minutes prior to next administration of EPKINLY after a Grade 2 or 3[a] CRS event • And for three consecutive days following the next administration of EPKINLY until EPKINLY is given without subsequent CRS of Grade 2 or higher
[a] Patients will be permanently discontinued from EPKINLY after Grade 4 CRS.			

2.5 Recommended Prophylaxis

Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP)
Provide PJP prophylaxis prior to starting treatment with EPKINLY.

Herpes virus
Consider initiating prophylaxis against herpes virus prior to starting EPKINLY to prevent herpes zoster reactivation.

2.6 Dosage Modifications and Management of Adverse Reactions

See Tables 4 and 5 for recommended actions for adverse reactions of CRS and ICANS, respectively. See Table 6 for recommended actions for other adverse reactions following administration of EPKINLY.

Cytokine Release Syndrome (CRS)
Identify CRS based on clinical presentation *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Evaluate for and treat other causes of fever, hypotension, and hypoxia.

If CRS is suspected, withhold EPKINLY until CRS resolves. Manage according to the recommendations in Table 4 and consider further management per current practice guidelines. Administer supportive therapy for CRS, which may include intensive care for severe or life-threatening CRS.

Table 4: Recommendations for Management of Cytokine Release Syndrome

Grade[a]	Presenting Symptoms	Actions
Grade 1	Temperature ≥ 100.4°F (38°C)[b]	• Withhold EPKINLY and manage per current practice guidelines. • Ensure CRS symptoms are resolved prior to next dose of EPKINLY.[c]
Grade 2	Temperature ≥ 100.4°F (38°C)[b] with: Hypotension not requiring vasopressors and/or Hypoxia requiring low-flow oxygen[e] by nasal cannula or blow-by.	• Withhold EPKINLY and manage per current practice guidelines. • Ensure CRS symptoms are resolved prior to next dose of EPKINLY.[c] • Administer premedication[d] prior to next dose of EPKINLY. • For the next dose of EPKINLY, monitor more frequently and consider hospitalization.

Grade[a]	Presenting Symptoms	Actions
Grade 3	Temperature ≥ 100.4°F (38°C)[b] with: Hypotension requiring a vasopressor (with or without vasopressin) and/or Hypoxia requiring high-flow oxygen[e] by nasal cannula, face mask, non-rebreather mask, or Venturi mask.	• Withhold EPKINLY and manage per current practice guidelines, which may include intensive care. • Ensure CRS symptoms are resolved prior to the next dose of EPKINLY.[c] • Administer premedication[d] prior to next dose of EPKINLY. • Hospitalize for the next dose of EPKINLY.
		Recurrent Grade 3 CRS • Permanently discontinue EPKINLY. • Manage CRS per current practice guidelines and provide supportive therapy, which may include intensive care.
Grade 4	Temperature ≥ 100.4°F (38°C)[b] with: Hypotension requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin) and/or Hypoxia requiring oxygen by positive pressure (e.g., CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation).	• Permanently discontinue EPKINLY. • Manage CRS per current practice guidelines and provide supportive therapy, which may include intensive care.

[a] Based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019 grading for CRS.
[b] Premedication may mask fever, therefore if clinical presentation is consistent with CRS, follow these management guidelines.
[c] Refer to Table 2 for information on restarting EPKINLY after dosage delays *[see Dosage and Administration (2.3)]*.
[d] If Grade 2 or 3 CRS occurs with the second full dose (48 mg) or beyond, administer CRS premedications with each subsequent dose until a EPKINLY dose is given without subsequent CRS of Grade 2 or higher. Refer to Table 3 for additional information on premedication.
[e] Low-flow oxygen defined as oxygen delivered at < 6L/minute; high-flow oxygen defined as oxygen delivered at ≥ 6 L/minute.

Immune Effector Cell-Associated Neurological Toxicity Syndrome (ICANS)

Monitor patients for signs and symptoms of ICANS *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. At the first sign of ICANS, withhold EPKINLY and consider neurology evaluation. Rule out other causes of neurologic symptoms. Provide supportive therapy, which may include intensive care, for ICANS *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Manage ICANS according to the recommendations in Table 5 and consider further management per current practice guidelines.

Table 5: Recommendations for Management of Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome

Grade[a]	Presenting Symptoms[b]	Actions
Grade 1	ICE score 7-9[c], Or depressed level of consciousness[d]: awakens spontaneously.	• Withhold EPKINLY until ICANS resolves.[e] • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with neurologist and other specialists for further evaluation and management, including consideration for starting non-sedating, anti-seizure medicines for seizure prophylaxis.
Grade 2	ICE score 3-6[c], Or depressed level of consciousness[d]: awakens to voice.	• Withhold EPKINLY until ICANS resolves.[e] • Administer dexamethasone[f] 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with neurologist and other specialists for further evaluation and management, including consideration for starting non-sedating, anti-seizure medicines for seizure prophylaxis.
Grade 3	ICE score 0-2[c], Or depressed level of consciousness[d]: awakens only to tactile stimulus, Or seizures,[d] either: • Any clinical seizure, focal or generalized, that resolves rapidly, or • Non-convulsive seizures on electroencephalogram (EEG) that resolve with intervention, Or raised intracranial pressure: focal/local edema on neuroimaging.[d]	First Occurrence of Grade 3 ICANS • Withhold EPKINLY until ICANS resolves.[e] • Administer dexamethasone[f] 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with neurologist and other specialists for further evaluation and management, including consideration for starting non-sedating, anti-seizure medicines for seizure prophylaxis. • Provide supportive therapy, which may include intensive care. Recurrent Grade 3 ICANS • Permanently discontinue EPKINLY • Administer dexamethasone[f] 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper.

Grade[a]	Presenting Symptoms[b]	Actions
		• Monitor neurologic symptoms and consider consultation with neurologist and other specialists for further evaluation and management, including consideration for starting non-sedating, anti-seizure medicines for seizure prophylaxis. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.
Grade 4	ICE score 0[c], Or depressed level of consciousness[d]: either: • Patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse, or • Stupor or coma Or seizures,[d] either: • Life-threatening prolonged seizure (> 5 minutes), or • Repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between, Or motor findings[d]: • Deep focal motor weakness, such as hemiparesis or paraparesis, or raised intracranial pressure/cerebral edema,[d] with signs/symptoms such as: • Diffuse cerebral edema on neuroimaging, or • Decerebrate or decorticate posturing, or • Cranial nerve VI palsy, or • Papilledema, or • Cushing's triad.	• Permanently discontinue EPKINLY. • Administer dexamethasone[f] 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. • Alternatively, consider administration of methylprednisolone 1,000 mg per day intravenously and continue methylprednisolone 1,000 mg per day intravenously for 2 or more days. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with neurologist and other specialists for further evaluation and management, including consideration for starting non-sedating, anti-seizure medicines for seizure prophylaxis. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.

[a] Based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019 grading for ICANS.
[b] Management is determined by the most severe event, not attributable to any other cause.
[c] If patient is arousable and able to perform Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) Assessment, assess: Orientation (oriented to year, month, city, hospital = 4 points); Naming (names 3 objects, e.g., point to clock, pen, button = 3 points); Following Commands (e.g., "show me 2 fingers" or "close your eyes and stick out your tongue" = 1 point); Writing (ability to write a standard sentence = 1 point); and Attention (count backwards

Grade[a]	Presenting Symptoms[b]	Actions
from 100 by ten = 1 point). If patient is unarousable and unable to perform ICE Assessment (Grade 4 ICANS) = 0 points. [d] Not attributable to any other cause. [e] See Table 2 for recommendations on restarting EPKINLY after dosage delays *[see Dosage and Administration (2.3)]*. [f] All references to dexamethasone administration are dexamethasone or equivalent.		

Table 6: Recommended Dosage Modifications for Other Adverse Reactions

Adverse Reaction[1]	Severity[1]	Action
Infections *[see Warnings and Precautions (5.3)]*	Grades 1-4	• Withhold EPKINLY in patients with active infection, until the infection resolves.[2] • For Grade 4, consider permanent discontinuation of EPKINLY.
Neutropenia *[see Warnings and Precautions (5.4)]*	Absolute neutrophil count less than 0.5 x 10^9/L	• Withhold EPKINLY until absolute neutrophil count is 0.5 x 10^9/L or higher.[2]
Thrombocytopenia *[see Warnings and Precautions (5.4)]*	Platelet count less than 50 x 10^9/L	• Withhold EPKINLY until platelet count is 50 x 10^9/L or higher.[2]
Other Adverse Reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*	Grade 3 or higher	• Withhold EPKINLY until the toxicity resolves to Grade 1 or baseline.[2]
[1] Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 5.0. [2] See Table 2 for recommendations on restarting EPKINLY after dosage delays *[see Dosage and Administration (2.3)]*.		

2.7 Preparation and Administration

Read this entire section carefully before preparation of EPKINLY. Certain doses of EPKINLY require **dilution** prior to administration. Follow the preparation instructions provided below, as improper preparation may lead to improper dose.

EPKINLY is prepared and administered by a healthcare provider as a subcutaneous injection. The administration of EPKINLY takes place over the course of 28-day cycles, following the dosage schedule in Section 2.2.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

Preparation of EPKINLY

Use aseptic technique to prepare EPKINLY. Filtration of the diluted solution is not required.

Preparation instructions for 0.16 mg and 0.8 mg dose of EPKINLY

*0.16 mg Dose Preparation Instructions (**2 dilutions required**)*

Use an appropriately sized syringe, vial, and needle for each transfer step.

1. Prepare EPKINLY vial
   a. Retrieve one 4 mg/0.8 mL EPKINLY vial from the refrigerator.
   b. Allow the vial to come to room temperature for no more than 1 hour.
   c. Gently swirl the EPKINLY vial.

DO NOT invert, vortex, or vigorously shake the vial.

2. Perform first dilution
   a. Label an appropriately sized empty vial as **"Dilution A."**
   b. Transfer **0.8 mL of EPKINLY** into the **Dilution A** vial.
   c. Transfer **4.2 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP** into the **Dilution A** vial. The initially diluted solution contains 0.8 mg/mL of EPKINLY.
   d. Gently swirl the **Dilution A** vial for 30 to 45 seconds.

3. Perform second dilution
   a. Label an appropriately sized empty vial as **"Dilution B."**
   b. Transfer **2 mL of solution** from the **Dilution A** vial into the **Dilution B** vial. The **Dilution A** vial is no longer needed.
   c. Transfer **8 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP** into the **Dilution B** vial to make a final concentration of 0.16 mg/mL.
   d. Gently swirl the **Dilution B** vial for 30 to 45 seconds.

4. Withdraw dose
   a. Withdraw **1 mL of the diluted EPKINLY** from the **Dilution B** vial into a syringe.

5. Label syringe
   a. Label the syringe with the dose strength (0.16 mg) and the time of day.

Discard the vial containing unused EPKINLY.

*0.8 mg Dose Preparation Instructions (**1 dilution required**)*

Use an appropriately sized syringe, vial, and needle for each transfer step.

1. Prepare EPKINLY vial
   a. Retrieve one 4 mg/0.8 mL EPKINLY vial from the refrigerator.
   b. Allow the vial to come to room temperature for no more than 1 hour.
   c. Gently swirl the EPKINLY vial.

DO NOT invert, vortex, or vigorously shake the vial.

2. Perform dilution
   a. Label an appropriately sized empty vial as "**Dilution A**".

b. Transfer **0.8 mL of EPKINLY** into the **Dilution A** vial. c. Transfer **4.2 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP** into the **Dilution A** vial to make a final concentration of 0.8 mg/mL. d. Gently swirl the **Dilution A** vial for 30 to 45 seconds.
3. Withdraw dose a. Withdraw **1 mL of the diluted EPKINLY** from the **Dilution A** vial into a syringe.
4. Label syringe a. Label the syringe with the dose strength (0.8 mg) and the time of day.

Discard the vial containing unused EPKINLY.

*48 mg Dose Preparation Instructions (**No dilution required**)*
EPKINLY 48 mg/0.8 mL vial is supplied as ready-to-use solution that does not need dilution prior to administration.

1. Prepare EPKINLY vial a. Retrieve one 48 mg/0.8 mL EPKINLY vial from the refrigerator. b. Allow the vial to come to room temperature for no more than 1 hour. c. Gently swirl the EPKINLY vial. **DO NOT** invert, vortex, or vigorously shake the vial.
2. Withdraw dose a. Withdraw **0.8 mL of EPKINLY** into a syringe.
3. Label syringe a. Label the syringe with the dose strength (48 mg) and the time of day.

Discard the vial containing unused EPKINLY.

Diluted EPKINLY Storage
Use diluted EPKINLY solution immediately. If not used immediately, store the solution refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 24 hours or at room temperature at 20°C to 25°C (68°F to 77°F) for up to 12 hours. The total storage time from the start of dose preparation to administration should not exceed 24 hours. Protect from direct sunlight. Allow EPKINLY solution to equilibrate to room temperature for no more than 1 hour before administration. Discard unused EPKINLY solution beyond the allowable storage time.

Administration
Inject the required volume of EPKINLY into the subcutaneous tissue of the lower part of the abdomen (preferred injection site) or the thigh. Change of injection site from the left or right side or vice versa is recommended, especially during the weekly administrations (Cycles 1 to 3).

Do not inject into tattoos or scars or areas where the skin is red, bruised, tender, hard, or not intact.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

EPKINLY is a clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution for subcutaneous injection:

- Injection: 4 mg/0.8 mL in a single-dose vial, which must be diluted prior to use
- Injection: 48 mg/0.8 mL in a single-dose vial

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cytokine Release Syndrome

EPKINLY can cause CRS, including serious or life-threatening reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Cytokine release syndrome occurred in 51% of patients receiving EPKINLY at the recommended dose in the clinical trial, with Grade 1 CRS occurring in 37%, Grade 2 in 17%, and Grade 3 in 2.5% of patients. Recurrent CRS occurred in 16% of patients. Of all the CRS events, most (92%) occurred during Cycle 1. In Cycle 1, 9% of CRS events occurred after the 0.16 mg dose on Cycle 1 Day 1, 16% after the 0.8 mg dose on Cycle 1 Day 8, 61% after the 48 mg dose on Cycle 1 Day 15, and 6% after the 48 mg dose on Cycle 1 Day 22.

The median time to onset of CRS from the most recent administered EPKINLY dose across all doses was 24 hours (range: 0 to 10 days). The median time to onset after the first full 48 mg dose was 21 hours (range: 0 to 7 days). CRS resolved in 98% of patients and the median duration of CRS events was 2 days (range: 1 to 27 days).

In patients who experienced CRS, the signs and symptoms included pyrexia, hypotension, hypoxia, dyspnea, chills, and tachycardia. Concurrent neurological adverse reactions associated with CRS occurred in 2.5% of patients and included headache, confusional state, tremors, dizziness, and ataxia.

Initiate therapy according to EPKINLY step-up dosing schedule. Administer pretreatment medications to reduce the risk of CRS and monitor patients for potential CRS following EPKINLY accordingly. Following administration of the first 48 mg dose, patients should be hospitalized for 24 hours *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3, 2.4)]*. At the first signs or symptoms of CRS, immediately evaluate patients for hospitalization, manage per current practice guidelines, and administer supportive care as appropriate. Withhold or discontinue EPKINLY based on the severity of CRS *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

Patients who experience CRS (or other adverse reactions that impair consciousness) should be evaluated and advised not to drive and to refrain from operating heavy or potentially dangerous machinery until resolution.

5.2 Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome

EPKINLY can cause life-threatening and fatal immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome occurred in 6% (10/157) of patients receiving EPKINLY at the recommended dose in the clinical trial, with Grade 1 ICANS in 4.5% and Grade 2 ICANS in 1.3% of patients. There was one (0.6%) fatal ICANS occurrence. Of the 10 ICANS events, 9 occurred within Cycle 1 of EPKINLY treatment, with a median time to onset of ICANS of 16.5 days (range: 8 to 141 days) from the start of treatment. Relative to the most recent administration of EPKINLY, the median time to onset of ICANS was 3 days (range: 1 to 13 days). The median duration of ICANS was 4 days (range: 0 to 8 days) with ICANS resolving in 90% of patients with supportive care. Clinical manifestations of ICANS included, but were not limited to, confusional state, lethargy, tremor, dysgraphia, aphasia, and non-convulsive status epilepticus. The onset of ICANS can be concurrent with CRS, following resolution of CRS, or in the absence of CRS.

Monitor patients for potential ICANS following EPKINLY. At the first signs or symptoms of ICANS, immediately evaluate patient and provide supportive therapy based on severity. Withhold or discontinue EPKINLY per recommendations and consider further management per current practice guidelines *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

Patients who experience signs or symptoms of ICANS or any other adverse reactions that impair cognition or consciousness should be evaluated, including potential neurology evaluation, and patients at increased risk should be advised not to drive and to refrain from operating heavy or potentially dangerous machinery until resolution.

5.3 Infections

EPKINLY can cause serious and fatal infections *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In the clinical trial, serious infections, including opportunistic infections, were reported in 15% of patients treated with EPKINLY at the recommended dose with Grade 3 or 4 infections in 14% and fatal infections in 1.3%. The most common Grade 3 or greater infections were sepsis, COVID-19, urinary tract infection, pneumonia, and upper respiratory tract infection.

Monitor patients for signs and symptoms of infection prior to and during treatment with EPKINLY and treat appropriately. Avoid administration of EPKINLY in patients with active infections. Provide PJP prophylaxis prior to initiating treatment with EPKINLY; consider initiating prophylaxis against herpes virus prior to starting EPKINLY *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

Withhold or consider permanent discontinuation of EPKINLY based on severity *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

5.4 Cytopenias

EPKINLY can cause serious or severe cytopenias, including neutropenia, anemia, and thrombocytopenia *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Among patients who received the recommended dosage in the clinical trial, Grade 3 or 4 decreased neutrophils occurred in 32%, decreased hemoglobin in 12%, and decreased platelets in 12% of patients. Febrile neutropenia occurred in 2.5%.

Monitor complete blood counts throughout treatment. Based on the severity of cytopenias, temporarily withhold or permanently discontinue EPKINLY *[see Dosage and Administration (2.6)]*. Consider prophylactic granulocyte colony-stimulating factor administration as applicable.

5.5 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action, EPKINLY may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with EPKINLY and for 4 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Cytokine Release Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Cytopenias *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma (LBCL)

EPCORE NHL-1

The safety of EPKINLY was evaluated in EPCORE NHL-1, a single-arm study of patients with relapsed or refractory LBCL after two or more lines of systemic therapy, including DLBCL not

otherwise specified, DLBCL arising from indolent lymphoma, high grade B-cell lymphoma, and other B-cell lymphomas *[see Clinical Studies (14)]*. A total of 157 patients received EPKINLY via subcutaneous injection until disease progression or unacceptable toxicities according to the following 28-day cycle schedule:

- Cycle 1: EPKINLY 0.16 mg on Day 1, 0.8 mg on Day 8, 48 mg on Days 15 and 22
- Cycles 2-3: EPKINLY 48 mg on Days 1, 8, 15, and 22
- Cycles 4-9: EPKINLY 48 mg on Days 1 and 15
- Cycles 10 and beyond: EPKINLY 48 mg on Day 1

Of the 157 patients treated, the median age was 64 years (range: 20 to 83), 60% male, and 97% had an ECOG performance status of 0 or 1. Race was reported in 133 (85%) patients; of these patients, 61% were White, 19% were Asian, and 0.6% were Native Hawaiian or Other Pacific Islander. There were no Black or African American or Hispanic or Latino patients treated in the clinical trial as reported. The median number of prior therapies was 3 (range: 2 to 11). The study excluded patients with CNS involvement of lymphoma, allogeneic HSCT or solid organ transplant, an ongoing active infection, and any patients with known impaired T-cell immunity.

The median duration of exposure for patients receiving EPKINLY was 5 cycles (range: 1 to 20 cycles).

Serious adverse reactions occurred in 54% of patients who received EPKINLY. Serious adverse reactions in ≥ 2% of patients included CRS, infections (including sepsis, COVID-19, pneumonia, and upper respiratory tract infections), pleural effusion, febrile neutropenia, fever, and ICANS. Fatal adverse reactions occurred in 3.8% of patients who received EPKINLY, including COVID-19 (1.3%), hepatotoxicity (0.6%), ICANS (0.6%), myocardial infarction (0.6%), and pulmonary embolism (0.6%).

Permanent discontinuation of EPKINLY due to an adverse reaction occurred in 3.8% of patients. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of EPKINLY included COVID-19, CRS, ICANS, pleural effusion, and fatigue.

Dosage interruptions of EPKINLY due to an adverse reaction occurred in 34% of patients who received EPKINLY. Adverse reactions which required dosage interruption in ≥ 3% of patients included CRS, neutropenia, sepsis, and thrombocytopenia.

The most common (≥ 20%) adverse reactions were CRS, fatigue, musculoskeletal pain, injection site reactions, pyrexia, abdominal pain, nausea, and diarrhea. The most common Grade 3 to 4 laboratory abnormalities (≥ 10%) were decreased lymphocyte count, decreased neutrophil count, decreased white blood cell count, decreased hemoglobin, and decreased platelets.

Table 7 summarizes the adverse reactions in EPCORE NHL-1.

Table 7: Adverse Reactions (≥ 10%) in Patients with Relapsed or Refractory LBCL Who Received EPKINLY in EPCORE NHL-1

Adverse Reaction[§]	EPKINLY (N=157)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Immune system disorders		
Cytokine release syndrome[*]	51	2.5[#]
General disorders and administration site conditions		
Fatigue[a]	29	2.5[#]
Injection site reactions[b]	27	0
Pyrexia	24	0
Edema[c]	14	1.9[#]
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain[d]	28	1.3[#]
Gastrointestinal disorders		
Abdominal pain[e]	23	1.9[#]
Diarrhea	20	0
Nausea	20	1.3[#]
Vomiting	12	0.6[#]
Skin and subcutaneous disorders		
Rash[f]	15	0.6[#]
Nervous system disorder		
Headache	13	0.6[#]
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	12	0.6[#]
Cardiac disorders		
Cardiac arrhythmias[g]	10	0.6[#]

[§] Adverse reactions were graded based on CTCAE Version 5.0

[#] Only grade 3 adverse reactions occurred.

[*] CRS was graded using ASTCT consensus criteria (Lee et al., 2019).

[a] Fatigue includes asthenia, fatigue, lethargy.

[b] Injection site reactions includes injection site erythema, injection site hypertrophy, injection site inflammation, injection site mass, injection site pain, injection site pruritus, injection site rash, injection site reaction, injection site swelling, injection site urticaria.

[c] Edema includes edema, edema peripheral, face edema, generalized edema, peripheral swelling.

[d] Musculoskeletal pain includes back pain, bone pain, flank pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, myalgia, neck pain, non-cardiac chest pain, pain, pain in extremity, spinal pain.

[e] Abdominal pain includes abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, abdominal tenderness.

[f] Rash includes dermatitis bullous, erythema, palmar erythema, penile erythema, rash, rash erythematous, rash maculo-papular, rash pustular, recall phenomenon, seborrheic dermatitis, skin exfoliation.

[g] Cardiac arrhythmias includes bradycardia, sinus bradycardia, sinus tachycardia, supraventricular extrasystoles, supraventricular tachycardia, tachycardia.

Clinically relevant adverse reactions in < 10% of patients who received EPKINLY included ICANS, sepsis, pleural effusion, COVID-19, pneumonia (including pneumonia and COVID-19 pneumonia), tumor flare, febrile neutropenia, upper respiratory tract infections, and tumor lysis syndrome.

Table 8 summarizes laboratory abnormalities in EPCORE NHL-1.

Table 8: Select Laboratory Abnormalities (≥ 20%) That Worsened from Baseline in Patients with Relapsed or Refractory LBCL Who Received EPKINLY in EPCORE NHL-1

Laboratory Abnormality*	EPKINLY[1]	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology		
Lymphocyte count decreased	87	77
Hemoglobin decreased	62	12
White blood cells decreased	53	22
Neutrophils decreased	50	32
Platelets decreased	48	12
Chemistry		
Sodium decreased	56	2.6
Phosphate decreased[2]	56	N/A
Aspartate aminotransferase increased	48	4.6
Alanine aminotransferase increased	45	5.3
Potassium decreased	34	5.3
Magnesium decreased	31	0
Creatinine increased	24	3.3
Potassium increased	21	1.3

* Laboratory abnormalities were graded based on CTCAE Version 5.0
[1] The denominator used to calculate the rate varied from 146 to 153 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.
[2] CTCAE Version 5.0 does not include numeric thresholds for grading of hypophosphatemia; all grades represent patients with lab value < Lower Limit of Normal (LLN).

7 DRUG INTERACTIONS

For certain CYP substrates, minimal changes in the concentration may lead to serious adverse reactions. Monitor for toxicity or drug concentrations of such CYP substrates when co-administered with EPKINLY.

Epcoritamab-bysp causes release of cytokines *[see Clinical Pharmacology (12.2)]* that may suppress activity of CYP enzymes, resulting in increased exposure of CYP substrates. Increased exposure of CYP substrates is more likely to occur after the first dose of EPKINLY on Cycle 1 Day 1 and up to 14 days after the first 48 mg dose on Cycle 1 Day 15, and during and after CRS *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary
Based on the mechanism of action, EPKINLY may cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data on the use of EPKINLY in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk. No animal reproductive or developmental toxicity studies have been conducted with epcoritamab-bysp.

Epcoritamab-bysp causes T-cell activation and cytokine release; immune activation may compromise pregnancy maintenance. In addition, based on expression of CD20 on B-cells and the finding of B-cell depletion in non-pregnant animals, epcoritamab-bysp can cause B-cell lymphocytopenia in infants exposed to epcoritamab-bysp in-utero. Human immunoglobulin G (IgG) is known to cross the placenta; therefore, EPKINLY has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise women of the potential risk to the fetus.

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.

8.2 Lactation

Risk Summary
There is no information regarding the presence of epcoritamab-bysp in human milk, the effect on the breastfed child, or milk production. Because maternal IgG is present in human milk, and there is potential for epcoritamab-bysp absorption leading to serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with EPKINLY and for 4 months after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

EPKINLY may cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing
Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating EPKINLY.

Contraception
Females
Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with EPKINLY and for 4 months after the last dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of EPKINLY in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

In patients with relapsed or refractory LBCL who received EPKINLY in the clinical trial, 49% were 65 years of age or older, and 19% were 75 years of age or older. No clinically meaningful differences in safety or efficacy were observed between patients 65 years of age or older compared with younger adult patients.

11 DESCRIPTION

Epcoritamab-bysp is a bispecific CD20-directed CD3 T-cell engager; it is a humanized bispecific IgG1 antibody. Epcoritamab-bysp is manufactured in Chinese hamster ovary (CHO) cells using recombinant DNA technology and has an approximate molecular weight of 149 kDa.

EPKINLY (epcoritamab-bysp) injection for subcutaneous use is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution, free of visible particles.

Each single-dose 4 mg/0.8 mL vial contains epcoritamab-bysp (4 mg), acetic acid (0.19 mg), polysorbate 80 (0.32 mg), sodium acetate (1.7 mg), sorbitol (21.9 mg) and Water for Injection, USP. The pH is 5.5.

Each single-dose 48 mg/0.8 mL vial contains epcoritamab-bysp (48 mg), acetic acid (0.19 mg), polysorbate 80 (0.32 mg), sodium acetate (1.7 mg), sorbitol (21.9 mg) and Water for Injection, USP. The pH is 5.5.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Epcoritamab-bysp is a T-cell engaging bispecific antibody that binds to the CD3 receptor expressed on the surface of T-cells and CD20 expressed on the surface of lymphoma cells and healthy B-lineage cells.

In vitro, epcoritamab-bysp activated T-cells, caused the release of proinflammatory cytokines, and induced lysis of B-cells.

12.2 Pharmacodynamics

Circulating B Cell Count
Circulating B cells decreased to undetectable levels (< 10 cells/microliter) after administration of the approved recommended dosage of EPKINLY in patients who had detectable B cells at

treatment initiation by Cycle 1 Day 15 (after the first full dose of 48 mg) and the depletion was sustained while patients remained on treatment.

Cytokine Concentrations
Plasma concentrations of cytokines (IL-2, IL-6, IL-10, TNF-α, and IFN-γ) were measured. Transient elevation of circulating cytokines was observed at dose levels of 0.04 mg and above. After administration of the approved recommended dosage of EPKINLY, the cytokine levels increased within 24 hours after the first dose on Cycle 1 Day 1, reached maximum levels after the first 48 mg dose on Cycle 1 Day 15, and returned to baseline prior to the next 48 mg full dose on Cycle 1 Day 22.

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetic (PK) parameters were evaluated at the approved recommended dosage (48 mg) and are presented as geometric mean (CV%) unless otherwise specified.

Epcoritamab-bysp area under the concentration-time curve (AUC) increased more than proportionally over a full dosage range from 1.5 to 60 mg (0.03125 to 1.25 times the approved recommended dosage).

Epcoritamab-bysp maximum concentration (11.1 mcg/mL [41.5%]) is achieved after the first dose of the Q2W regimen (i.e., after the 11th dose of 48 mg at the first dose of Cycle 4). PK exposures are summarized for the recommended dosage of EPKINLY in Table 9.

Table 9: Exposure Parameters of Epcoritamab-bysp in Subjects with Relapsed or Refractory LBCL

	C_{avg} (mcg/mL)[1]	**C_{max} (mcg/mL)[1]**	**C_{trough} (mcg/mL)[1]**
First full 48 mg dose	1.6 (72.4)	2.2 (70.0)	1.7 (74.0)
End of weekly dosing (end of Cycle 3)	9.9 (45.1)	10.8 (41.7)	8.4 (53.3)
End of every 2-week dosing (end of Cycle 9)	5.9 (49.3)	7.5 (41.1)	4.1 (73.9)
Steady state[2] with every 4-week dosing	2.7 (69.5)	4.8 (51.6)	1.2 (130)
[1] Values are geometric mean with geometric CV% [2] Steady state values are approximated at Cycle 15 (Week 60)			

Absorption
The median (range) Tmax of epcoritamab-bysp after the first full dose and end of the weekly dosing regimen (end of Cycle 3) treatment doses were 4 (0.3 to 7) days and 2.3 (0.3 to 3.2) days, respectively.

Distribution
The apparent total volume of distribution is 25.6 L (82%).

Elimination
The half-life of full dose epcoritamab-bysp (48 mg) was approximately 22 days (58%) at the end of Cycle 3, with apparent total clearance of approximately 0.53 L/day (40%) after the end of Cycle 3.

Metabolism
Epcoritamab-bysp is expected to be metabolized into small peptides by catabolic pathways.

Specific Populations
No clinically significant differences in the PK of epcoritamab-bysp were observed based on age (20 to 89 years), sex, race (White or Asian), mild to moderate renal impairment (creatinine clearance [CLcr] 30 to < 90 mL/min as estimated by Cockcroft-Gault formula), and mild hepatic impairment (total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN, or total bilirubin 1 to 1.5 times ULN and any AST) after accounting for differences in bodyweight.

The effects of severe renal impairment (CLcr 15 to < 30 mL/min), end-stage renal disease (CLcr < 15 mL/min), or moderate to severe hepatic impairment (total bilirubin > 1.5 times ULN and any AST) on the PK of epcoritamab-bysp are unknown.

Body Weight
In patients who received the recommended dosage of EPKINLY, Cycle 1 median average concentration was 13% lower in the higher body weight (BW) group (85 to 144 kg) and 37% higher in the lower BW group (39 to 65 kg) compared to patients with BW of 65 to less than 85 kg.

Drug Interaction Studies
No clinical studies evaluating the drug interaction potential of epcoritamab-bysp have been conducted.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies (ADA) in the study described below with the incidence of ADA in other studies, including those of epcoritamab-bysp.

Anti-epcoritamab-bysp antibodies developed in 2.6% of patients (4 of 156) treated with EPKINLY at the recommended dosage during treatment in Study EPCORE NHL-1 (up to 10 cycles) *[see Clinical Studies (14)]* using an electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA). Because of the low occurrence of anti-drug antibodies, the effect of these antibodies on the PK, pharmacodynamics, safety, and effectiveness of epcoritamab-bysp is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity or genotoxicity studies have been conducted with epcoritamab-bysp.

No dedicated studies have been conducted to evaluate the effects of epcoritamab-bysp on fertility.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of EPKINLY was evaluated in EPCORE NHL-1 (Study GCT3013-01; NCT03625037), an open-label, multi-cohort, multicenter, single-arm trial in 157 patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (LBCL) after two or more lines of systemic therapy. The study excluded patients with CNS involvement of lymphoma, allogeneic HSCT or solid organ transplant, ongoing active infection, and any patients with known impaired T-cell immunity. Patients received EPKINLY monotherapy as a subcutaneous injection according to the following 28-day cycle schedule:

- Cycle 1: EPKINLY 0.16 mg on Day 1, 0.8 mg on Day 8, 48 mg on Days 15 and 22
- Cycles 2-3: EPKINLY 48 mg on Days 1, 8, 15, and 22
- Cycles 4-9: EPKINLY 48 mg on Days 1 and 15
- Cycles 10 and beyond: EPKINLY 48 mg on Day 1

Patients continued to receive EPKINLY until disease progression or unacceptable toxicity. In the setting of a suspected tumor flare reaction, continued treatment was permitted.

The efficacy population includes 148 patients with DLBCL, not otherwise specified (NOS), including DLBCL arising from indolent lymphoma, and high-grade B-cell lymphoma. Of the 148 patients, the median age was 65 years (range: 22 to 83), 62% were male, 97% had an ECOG performance status of 0 or 1, and 3% had an ECOG performance status of 2. Race was reported in 125 (84%) patients; of these patients, 61% were White, 20% were Asian, and 0.7% were Native Hawaiian or Other Pacific Islander. There were no Black or African American or Hispanic or Latino patients treated in the clinical trial as reported. The diagnosis was DLBCL NOS in 86%, including 27% with DLBCL transformed from indolent lymphoma, and high-grade B-cell lymphoma in 14%. The median number of prior therapies was 3 (range: 2 to 11), with 30% receiving 2 prior therapies, 30% receiving 3 prior therapies, and 40% receiving 4 or more prior therapies. Eighteen percent had prior autologous HSCT, and 39% had prior chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. Eighty-two percent of patients had disease refractory to last therapy and 29% of patients were refractory to CAR T-cell therapy.

Efficacy was established based on overall response rate (ORR) determined by Lugano 2014 criteria as assessed by Independent Review Committee (IRC) and duration of response. The efficacy results are summarized in Table 10.

Table 10: Efficacy Results in EPCORE NHL-1 in Patients with DLBCL and High-grade B-cell Lymphoma

Endpoint[a]	**EPKINLY (N=148)**
ORR[b], n (%)	90 (61)
(95% CI)	(52.5, 68.7)
CR, n (%)	56 (38)
(95% CI)	(30.0, 46.2)
PR, n (%)	34 (23)
(95% CI)	(16.5, 30.6)
DOR	
Median (95% CI), months	15.6 (9.7, NR)
9-month estimate[c] % (95% CI)	63 (51.5, 72.4)

ORR = overall response rate; CI = confidence interval; CR = complete response; PR = partial response; DOR = duration of response; NR = not reached.
[a] Determined by Lugano criteria (2014) as assessed by independent review committee (IRC).
[b] Early response assessments were evaluated in the context of potential flare reactions. Of 90 patients who achieved an objective response, 9 patients had early flare reactions identified with objective response demonstrated on subsequent imaging per Lugano criteria.
[c] Kaplan-Meier estimate.

The median time to response was 1.4 months (range: 1 to 8.4 months). Among responders, the median follow-up for DOR was 9.8 months (range: 0.0 to 17.3 months).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

EPKINLY (epcoritamab-bysp) injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution, free of visible particles, supplied in glass vials as follows:

Carton contents	**NDC number**
One 4 mg/0.8 mL single-dose vial	NDC 82705-002-01
One 48 mg/0.8 mL single-dose vial	NDC 82705-010-01

The vial stopper is not made with natural rubber latex.

Storage and Handling

Store refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Keep in the original carton to protect from light. Do not freeze. Do not shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Cytokine Release Syndrome (CRS)
Inform patients of the risk of CRS, and to immediately contact their healthcare provider should signs and symptoms associated with CRS (e.g., pyrexia, hypotension, hypoxia, chills, tachycardia, headache, and dyspnea) occur at any time. Advise patients that they should be hospitalized for 24 hours after administration of the Cycle 1 Day 15 dosage of 48 mg. Advise patients who experience symptoms that impair consciousness not to drive and refrain from operating heavy or potentially dangerous machinery until events resolve *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)
Advise patients of the risk of ICANS, to immediately contact their healthcare provider for signs and symptoms associated with ICANS, which may manifest, for example, as confusional state, lethargy, tremor, dysgraphia, aphasia, and non-convulsive status epilepticus, and that the onset of events may be delayed. Advise patients who experience symptoms of ICANS that impair consciousness to refrain from driving or operating heavy or potentially dangerous machinery until symptoms of ICANS resolve *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Infections
Advise patients of the risk of serious infections, and to contact their healthcare professional for signs or symptoms of serious infection *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Cytopenias
Discuss the signs and symptoms associated with cytopenias, including neutropenia and febrile neutropenia, anemia, and thrombocytopenia *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Embryo-Fetal Toxicity
Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider if they are pregnant or become pregnant *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with EPKINLY and for 4 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation
Advise women not to breastfeed during treatment with EPKINLY and for 4 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Manufactured by:
Genmab US, Inc.
Plainsboro, NJ 08536, USA
1-855-4GENMAB (1-855-443-6622)
U.S. License Number: 2293

Marketed by:
Genmab US, Inc.
Plainsboro, NJ 08536

and
AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064

EPKINLY is a trademark owned by Genmab A/S

©2023 Genmab A/S

MEDICATION GUIDE
EPKINLY™ (ep-KIN-lee)
(epcoritamab-bysp)
injection, for subcutaneous use

What is the most important information I should know about EPKINLY?

EPKINLY can cause serious side effects, including:

- **Cytokine Release Syndrome (CRS)**. CRS is common during treatment with EPKINLY and can also be serious or life-threatening. Tell your healthcare provider or get medical help right away if you develop any signs or symptoms of CRS, including:
  - fever of 100.4°F (38°C) or higher
  - dizziness or light-headedness
  - trouble breathing
  - chills
  - fast heartbeat
  - feeling anxious
  - headache
  - confusion
  - shaking (tremors)
  - problems with balance and movement, such as trouble walking

  Due to the risk of CRS, you will receive EPKINLY on a "step-up dosing schedule".
  - The step-up dosing schedule is when you receive smaller "step-up" doses of EPKINLY on Day 1 and Day 8 of your first cycle of treatment (Cycle 1).
  - You will receive your first full dose of EPKINLY on Day 15 of Cycle 1.
  - If your dose of EPKINLY is delayed for any reason, you may need to repeat the "step-up dosing schedule".
  - Before each dose in Cycle 1, you will receive medicines to help reduce your risk of CRS. Your healthcare provider will decide if you need to receive medicine to help reduce your risk of CRS with future cycles.
  - See **"How will I receive EPKINLY?"** for more information about how you will receive EPKINLY.
- **Neurologic problems.** EPKINLY can cause serious neurologic problems that can be life-threatening and lead to death. Neurologic problems may happen days or weeks after you receive EPKINLY. Your healthcare provider may refer you to a healthcare provider who specializes in neurologic problems. Tell your healthcare provider right away if you develop any signs or symptoms of neurologic problems, including:
  - trouble speaking or writing
  - confusion and disorientation
  - drowsiness
  - tiredness or lack of energy
  - muscle weakness
  - shaking (tremors)
  - seizures
  - memory loss

Due to the risk of CRS and neurologic problems, you should be hospitalized for 24 hours after receiving your first full dose of EPKINLY on Day 15 of Cycle 1. Your healthcare provider will monitor you for signs and symptoms of CRS and neurologic problems during treatment with EPKINLY, as well as other side effects and treat you if needed. Your healthcare provider may temporarily stop or completely stop your treatment with EPKINLY if you develop CRS, neurologic problems, or any other side effects that are severe.

See **"What are the possible side effects of EPKINLY?"** for more information about side effects.

What is EPKINLY?

EPKINLY is a prescription medicine used to treat adults with certain types of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and high-grade B-cell lymphoma that has come back (relapsed) or that did not respond to previous treatment (refractory), and who have already received 2 or more treatments for their cancer.

It is not known if EPKINLY is safe and effective in children.

Before receiving EPKINLY, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have an infection.
- are pregnant or plan to become pregnant. EPKINLY may harm your unborn baby.
  Females who are able to become pregnant:
  - Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with EPKINLY.
  - You should use effective birth control (contraception) during treatment and for 4 months after your last dose of EPKINLY.
  - Tell your healthcare provider if you become pregnant or think that you may be pregnant during treatment with EPKINLY.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if EPKINLY passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 4 months after your last dose of EPKINLY.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive EPKINLY?

- EPKINLY will be given to you by your healthcare provider as an injection under your skin (subcutaneous injection), usually in the lower part of your stomach-area (abdomen) or thigh.
- Your EPKINLY treatment schedule is divided into cycles that are usually 28 days (4 weeks) long.
- EPKINLY is usually given every week during Cycles 1 to 3, every 2 weeks during Cycles 4 to 9, and every 4 weeks starting with Cycle 10.
- Your healthcare provider will decide how many treatment cycles you will receive.
- See **"What is the most important information I should know about EPKINLY?"** for more information about how you will receive EPKINLY.

What should I avoid while receiving EPKINLY?

Do not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities if you develop dizziness, confusion, tremors, sleepiness, or any other symptoms that impair consciousness until your signs and symptoms go away. These may be signs and symptoms of CRS or neurologic problems.

See **"What is the most important information I should know about EPKINLY?"** for more information about signs and symptoms of CRS and neurologic problems.

What are the possible side effects of EPKINLY?

EPKINLY can cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about EPKINLY?"**
- **Infections.** EPKINLY can cause serious infections that may lead to death. Your healthcare provider will check you for signs and symptoms of infection before and during treatment with EPKINLY. Tell your healthcare provider right away if you develop any signs or symptoms of infection during treatment with EPKINLY, including:
  - fever of 100.4°F (38°C) or higher
  - cough
  - chest pain
  - tiredness
  - shortness of breath
  - painful rash
  - sore throat
  - pain during urination
  - feeling weak or generally unwell
- **Low blood cell counts.** Low blood cell counts are common during treatment with EPKINLY and can also be serious or severe. Your healthcare provider will check your blood cell counts during treatment with EPKINLY. EPKINLY may cause the following low blood cell counts:
  - **low white blood cell counts (neutropenia).** Low white blood cells can increase your risk for infection.
  - **low red blood cell counts (anemia).** Low red blood cells can cause tiredness and shortness of breath.
  - **low platelet counts (thrombocytopenia).** Low platelet counts can cause bruising or bleeding problems.

Your healthcare provider may temporarily stop or completely stop treatment with EPKINLY if you develop certain side effects.

The most common side effects of EPKINLY include:

- tiredness
- muscle and bone pain
- injection site reactions
- fever
- stomach-area (abdominal) pain
- nausea
- diarrhea

These are not all the possible side effects of EPKINLY.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about safe and effective use of EPKINLY.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about EPKINLY that is written for health professionals.

What are the ingredients in EPKINLY?

Active ingredient: epcoritamab-bysp
Inactive ingredients: acetic acid, polysorbate 80, sodium acetate, sorbitol and Water for Injection.

Manufactured by: Genmab US, Inc., Plainsboro, NJ 08536
U.S. License Number: 2293
Marketed by: Genmab US, Inc., Plainsboro, NJ 08536 and AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064
EPKINLY is a trademark owned by Genmab A/S
©2023 Genmab A/S
For more information, go to www.EPKINLY.com or call 1-855-4GENMAB (1-855-443-6622)

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: May 2023

【翻訳】

処方情報概要
下記の概要には、EPKINLYを安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報は含まれていない。処方情報全文を参照のこと。

EPKINLY（epcoritamab-bysp）注射剤、皮下注用
米国における初回承認：2023年

警告：サイトカイン放出症候群及び
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
本警告については、処方情報全文を参照のこと。

EPKINLY投与患者では、重篤又は生命を脅かす反応を含むサイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome、CRS）が発現する可能性がある。CRSの発現率を低下させ、また重症度を軽減させるために、EPKINLYのステップアップ投与スケジュールによる治療を開始する。CRSの重症度に基づき、CRSが回復するまで休薬するか、投与中止すること。（2.1、2.2、2.6、5.1）

EPKINLY投与患者では、生命を脅かす又は致死的な反応を含む免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome、ICANS）が発現する可能性がある。EPKINLYによる治療中は、ICANSの神経学的徴候又は症状について患者を観察すること。ICANSの重症度に基づき、ICANSが回復するまで休薬するか、投与中止すること。（2.1、2.2、2.6、5.2）

---------- **効能・効果** ----------
EPKINLYは、CD20を標的としてCD3 T細胞に結合する二重特異性抗体であり、2つ以上の全身療法後の再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL）（not otherwise specified）（インドレントリンパ腫からの組織学的形質転換を含む）及び高悪性度B細胞リンパ腫の成人患者の治療に適応とされる。（1）
本効能・効果は、奏効率及び効果の持続性に基づき、迅速承認のもとで承認を取得している。本効能・効果の承認の継続には、検証的試験による臨床的有用性の実証及び記述が条件となる可能性がある。

---------- **用法・用量** ----------
- 皮下注射にて投与すること。（2.2）
- 推奨用法・用量（2.2）

治療サイクル[a]	**投与日**	**EPKINLYの用量**	
Cycle 1	1	ステップアップ用量1	0.16 mg
	8	ステップアップ用量2	0.8 mg
	15	最初のフルドーズ	48 mg
	22	48 mg	
Cycle 2及び3	1、8、15、22	48 mg	
Cycle 4～9	1、15	48 mg	
Cycle 10以降	1	48 mg	

[a] Cycle=28日間

- 患者は、Cycle 1のDay 15における48 mg投与後は24時間入院する必要がある。（2.1）
- 前投薬及び予防投与を推奨に従って行うこと。（2.4、2.5）
- EPKINLY 0.16 mg及び0.8 mgでは投与前に希釈が必要である。（2.7）
- 調製及び投与方法は処方情報全文を参照のこと。（2.7）

---------- **剤形・力価** ----------
注射剤：単回投与バイアル中に4 mg/0.8 mLを含有する。使用前に希釈する必要がある。（3）
注射剤：単回投与バイアル中に48 mg/0.8 mLを含有する。（3）

---------- **禁忌** ----------
なし（4）

---------- **警告及び使用上の注意** ----------
感染症：重篤又は致死的な感染症が発現する可能性がある。日和見感染を含め、感染症の徴候及び症状がないか患者を観察し、適切に治療すること。（5.3）

血球減少症：EPKINLY投与中は全血球数をモニタリングする。（5.4）

胚・胎児毒性：胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。妊娠する可能性のある女性には、胎児に対する潜在的リスクを説明し、適切な避妊を行うことを指導する。（5.5、8.1、8.3）

---------- **副作用** ----------
主な副作用（発現割合が20%以上）はサイトカイン放出症候群、疲労、筋骨格痛、注射部位反応、発熱、腹痛、悪心及び下痢であった。主なGrade 3～4の臨床検査値異常（発現割合が10%以上）は、リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少及び血小板数減少であった。（6.1）

副作用の疑いがある場合は、Genmab US, Inc.（電話：1-855-443-6622）又はFDA（電話：1-800-FDA-1088又は*www.fda.gov/medwatch*）に連絡すること。

---------- **特別な集団への投与** ----------
授乳婦：授乳しないよう指導する。（8.2）

患者カウンセリング情報及び投薬ガイドについては17項を参照。

改訂：2023年5月

処方情報全文：目次*

警告：サイトカイン放出症候群及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

1 効能・効果及び使用法
2 用法・用量
2.1 投与法の重要情報
2.2 推奨用法・用量
2.3 投与延期後のEPKINLYの投与再開
2.4 前投薬
2.5 推奨される予防投与
2.6 用量調節及び副作用の管理
2.7 調製及び投与方法
3 剤形・力価
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 サイトカイン放出症候群
5.2 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
5.3 感染症
5.4 血球減少症
5.5 胚・胎児毒性
6 副作用
6.1 臨床試験成績
7 薬物相互作用
8 特別な集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.3 生殖能を有する女性及び男性
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
11 性状
12 薬効薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
12.6 免疫原性
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性、受胎能に対する影響
14 臨床試験
16 供給、保存及び取扱い
17 患者カウンセリング情報

*処方情報全文に記載のないセクション及びサブセクションは省略した。

処方情報全文

警告：サイトカイン放出症候群及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

EPKINLY投与患者では、重篤又は生命を脅かす反応を含むサイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome、CRS）が発現する可能性がある。CRSの発現率を低下させ、また重症度を軽減させるために、EPKINLYのステップアップ投与スケジュールによる治療を開始する。CRSの重症度に基づき、CRSが回復するまで休薬するか、投与中止すること*［用法・用量（2.1、2.2、2.6）、警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

EPKINLY投与患者では、生命を脅かす又は致死的な反応を含む免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome、ICANS）が発現する可能性がある。EPKINLYによる治療中は、ICANSの神経学的徴候又は症状について患者を観察すること。ICANSの重症度に基づき、ICANSが回復するまで休薬するか、投与中止すること*［用法・用量（2.1、2.2、2.6）、警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。

1　効能・効果及び使用法

EPKINLYは、2つ以上の全身療法後の再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL）（not otherwise specified）（インドレントリンパ腫からの組織学的形質転換を含む）及び高悪性度B細胞リンパ腫の成人患者の治療に適応とされる。

本効能・効果は、奏効率及び効果の持続性に基づき、迅速承認のもとで承認を取得している*［臨床試験（14）を参照］*。本効能・効果の承認の継続には、検証的試験による臨床的有用性の実証及び記述が条件となる可能性がある。

2　用法・用量

2.1　投与法の重要情報

- EPKINLYは、十分な水分補給を受けている患者に投与すること。
- Cycle 1の投与前に前投薬を行う*［用法・用量（2.4）を参照］*。
- EPKINLYの投与は、サイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome、CRS）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome、ICANS）などの重症の反応を管理するため、適切な医学的支援のもと有資格の医療従事者によってのみ行うこと*［警告及び使用上の注意（5.1、5.2）を参照］*。
- CRSの発現率を低下させ、また重症度を軽減させるために、表1の投与スケジュールに従ってEPKINLYを皮下投与する。なお、CRS及びICANSの発現リスクがあるため、Cycle 1のDay 15での48 mg投与後24時間は入院させること*［用法・用量（2.2）、警告及び使用上の注意（5.1、5.2）を参照］*。

2.2　推奨用法・用量

EPKINLYは皮下注射に限る。

EPKINLYの推奨投与スケジュールを表1に示す。疾患進行又は許容できない毒性が認められるまでEPKINLYを28日間を1サイクルとして投与する。

表1：EPKINLYの投与スケジュール

治療サイクル[a]	投与日	EPKINLYの用量	
Cycle 1	1	ステップアップ用量1	0.16 mg
	8	ステップアップ用量2	0.8 mg
	15	最初のフルドーズ	48 mg
	22	48 mg	
Cycle 2及び3	1、8、15、22	48 mg	
Cycle 4～9	1、15	48 mg	
Cycle 10以降	1	48 mg	

[a] Cycle=28日間

2.3 投与延期後のEPKINLYの投与再開

EPKINLYの投与が延期された場合は、表2の推奨に従って投与を再開し、その後の投与スケジュールを再開する*［用法・用量（2.2）を参照］*。

表2：投与延期後のEPKINLYの投与再開の推奨

最終投与	最終投与からの期間	次の投与[a]
Cycle 1のDay 1に0.16 mg	8日超	0.16 mgを再投与し、翌週0.8 mgを投与後、48 mgを1週間間隔で2回投与する。その後、次のサイクルのDay 1から予定投与スケジュールを再開する。
Cycle 1のDay 8に0.8 mg	14日以下	48 mgを投与し、推奨投与スケジュールを再開する。
	14日超	0.16 mgを再投与し、翌週0.8 mgを投与後、48 mgを1週間間隔で2回投与する。その後、次のサイクルのDay 1から予定投与スケジュールを再開する。
Cycle 1のDay 15以降に48 mg	6週間以下	48 mgを投与し、推奨投与スケジュールを再開する。
	6週間超	0.16 mgを再投与し、翌週0.8 mgを投与後、48 mgを1週間間隔で2回投与する。その後、次のサイクルのDay 1から予定投与スケジュールを再開する。

[a] EPKINLY投与に先立ち前投薬を行い、それに応じて患者を観察すること*［用法・用量（2.4、2.6）を参照］*。

2.4 推奨される前投薬

CRSのリスクを低減するために、表3に示す前投薬を行う*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

表3：EPKINLYの前投薬

サイクル	前投薬を必要とする患者	前投薬	投与方法
Cycle 1	全ての患者	• プレドニゾロン（100 mg を経口又は静脈内投与）又はデキサメタゾン（15 mg を経口又は静脈内投与）又は同等薬	• 週 1 回の EPKINLY 投与の 30～120 分前に投与 • また、Cycle 1 の週 1 回の EPKINLY 投与後に連続 3 日間投与
		• ジフェンヒドラミン（50 mg を経口又は静脈内投与）又は同等薬 • アセトアミノフェン（650～1000 mg を経口投与）	• 週 1 回の EPKINLY 投与の 30～120 分前に投与
Cycle 2 以降	EPKINLY の前回投与後に Grade 2 又は 3[a] の CRS が発現した患者	• プレドニゾロン（100 mg を経口又は静脈内投与）又はデキサメタゾン（15 mg を経口又は静脈内投与）又は同等薬	• Grade 2 又は 3[a] の CRS 発現後、次回の EPKINLY 投与の 30～120 分前に投与 • また、次回の EPKINLY 投与後に連続 3 日間投与。その後、EPKINLY 投与後に Grade 2 以上の CRS が発現しなくなるまで投与。

[a] Grade 4のCRS発現後はEPKINLYの投与を中止する。

2.5 推奨される予防投与

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎

EPKINLY投与を開始する前に、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎に対する予防措置を行う。

ヘルペスウイルス

帯状疱疹の再活性化を予防するために、EPKINLY投与を開始する前に、ヘルペスウイルスに対する予防措置の開始を考慮する。

2.6 用量調節及び副作用の管理

CRS及びICANSの副作用に対して推奨される処置については、それぞれ表4及び表5を参照のこと。
EPKINLY投与後のその他の副作用に対して推奨される処置については表6を参照のこと。

サイトカイン放出症候群（CRS）

臨床症状に基づきCRSを特定する*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。発熱、低血圧及び低酸素症の他の原因について評価し、治療を行うこと。

CRSが疑われる場合は、CRSが回復するまでEPKINLYを休薬すること。表4の指針に従って管理し、最新の診療ガイドラインに従ってさらなる管理を検討する。CRSに対する支持療法を実施する。支持療法には、重症又は生命を脅かすCRSに対する集中治療が含まれることがある。

表4：CRSの管理指針

Grade[a]	症状	処置
Grade 1	体温≧100.4°F（38°C）[b]	• EPKINLY を休薬し、最新の診療ガイドラインに従って管理する。 • 次回の EPKINLY 投与前[c]に CRS の症状が消失していることを確認する。
Grade 2	体温≧100.4°F（38°C）[b] 昇圧剤を必要としない低血圧 及び／又は 鼻カニューレ又はブローバイによる低流量の酸素[e]を必要とする低酸素症	• EPKINLY を休薬し、最新の診療ガイドラインに従って管理する。 • 次回の EPKINLY 投与前[c]に CRS の症状が消失していることを確認する。 • 次回の EPKINLY 投与前に前投薬[d]を行う。 • EPKINLY の次回投与については、より頻繁にモニタリングし、入院を考慮する。
Grade 3	体温≧100.4°F（38°C）[b] 昇圧剤（バソプレシンを併用又は非併用）を必要とする低血圧 及び／又は 鼻カニューレ、フェイスマスク、非再ブリーザーマスク、又はベンチュリマスクによる高流量の酸素を必要とする低酸素症	• EPKINLY を休薬し、最新の診療ガイドラインに従って、集中治療を含めて管理する。 • 次回の EPKINLY 投与前[c]に CRS の症状が消失していることを確認する。 • 次回の EPKINLY 投与前に前投薬[d]を行う。 • EPKINLY の次回投与のために入院する。 Grade 3 の CRS の再発時 • EPKINLY を投与中止する。 • 最新の診療ガイドラインに従って CRS を管理し、集中治療を含む支持療法を行う。
Grade 4	体温≧100.4°F（38°C）[b] 複数の昇圧剤（バソプレシンを除く）を必要とする低血圧 及び／又は 陽圧換気（持続的気道陽圧、二相式気道陽圧、挿管、機械的人工換気など）を必要とする低酸素症	• EPKINLY を投与中止する。 • 最新の診療ガイドラインに従って CRS を管理し、集中治療を含む支持療法を行う。

[a] CRSのGrade評価は、米国移植細胞治療学会（American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT）2019に基づく。

[b] 前投薬は発熱をマスクすることがあるため、臨床症状がCRSと一致している場合は、これらの管理ガイドラインに従う。

[c] EPKINLYの投与延期後の投与再開については、表2を参照のこと*［用法・用量（2.3）を参照］*。

[d] 2回目のフルドーズ（48 mg）以降でGrade 2又は3のCRSが発現した場合は、その後、EPKINLY投与後にGrade 2以上のCRSが発現しなくなるまで、次の投与毎にCRSに対する前投薬を行うこと。前投薬の追加情報は表3を参照のこと。

[e] 低流量の酸素は6L/分未満で送達された酸素、高流量の酸素は、6L/分以上で送達された酸素と定義する。

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）

ICANSの徴候及び症状がないか患者を観察すること*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。ICANSの徴候が最初に出た時点で、EPKINLYを休薬し、神経学的評価を考慮する。神経症状の他の原因を除外する。ICANSに対して、集中治療を含む支持療法を行う*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。表5の指針に従ってICANSを管理し、最新の診療ガイドラインに従ってさらなる管理を検討する。

表5：ICANSの管理指針

Grade[a]	症状[b]	処置
Grade 1	ICE スコア 7～9[c] 又は意識レベルの低下[d]：自発的に覚醒する。	• ICANS が回復するまで EPKINLY を休薬する[e]。 • 神経学的症状の有無を観察し、さらなる評価及び管理のために神経内科医及び他の専門医への相談を考慮する（発作予防のための非鎮静性、抗発作薬の開始を考慮することを含む）。
Grade 2	ICE スコア 3～6[c] 又は意識レベルの低下[d]：声掛けに対して覚醒する。	• ICANS が回復するまで EPKINLY を休薬する[e]。 • デキサメタゾン[f]10 mg を 6 時間毎に静脈内投与する。ICANS が Grade 1 以下に回復するまでデキサメタゾンを継続し、その後漸減する。 • 神経学的症状の有無を観察し、さらなる評価及び管理のために神経内科医及び他の専門医への相談を考慮する（発作予防のための非鎮静性、抗発作薬の開始を考慮することを含む）。
Grade 3	ICE スコア 0～2[c] 又は、意識レベルの低下：触覚刺激に対してのみ覚醒する。 又は発作[d]：以下のいずれか • 局所性又は全身性の臨床発作で、速やかに消失するもの、又は • 介入により消失する脳波上の非痙攣発作 又は頭蓋内圧亢進：神経画像上の限局性／局所性浮腫[d]	Grade 3 の ICANS の初回発現時 • ICANS が回復するまで EPKINLY を休薬する[e]。 • デキサメタゾン[f]10 mg を 6 時間毎に静脈内投与する。ICANS が Grade 1 以下に回復するまでデキサメタゾンを継続し、その後漸減する。 • 神経学的症状の有無を観察し、さらなる評価及び管理のために神経内科医及び他の専門医への相談を考慮する（発作予防のための非鎮静性、抗発作薬の開始を考慮することを含む）。 • 集中治療を含め、支持療法を行う。 Grade 3 の ICANS の再発時 • EPKINLY を投与中止する。 • デキサメタゾン[f]10 mg を 6 時間毎に静脈内投与する。ICANS が Grade 1 以下に回復するまでデキサメタゾンを継続し、その後漸減する。

		• 神経学的症状の有無を観察し、さらなる評価及び管理のために神経内科医及び他の専門医への相談を考慮する（発作予防のための非鎮静性、抗発作薬の開始を考慮することを含む）。 • 集中治療を含め、支持療法を行う。
Grade 4	ICE スコア 0[c] 又は意識レベルの低下[d]：以下のいずれか • 患者は覚醒できないか、又は覚醒させるために強い又は反復性の触覚刺激を必要とする。又は • 昏迷又は昏睡 又は発作[d]：以下のいずれか • 生命を脅かす長期発作（5 分超）、又は • 間にベースラインに戻らない反復性の臨床発作又は電気発作 又は運動所見[d] • 不全片麻痺又は不全対麻痺などの深部局所性運動脱力 又は頭蓋内圧亢進／脳浮腫[d]：以下の徴候／症状を伴う • 神経画像上のびまん性脳浮腫、又は • 除脳又は除皮質姿勢、又は • 第 VI 脳神経麻痺、又は • 乳頭浮腫、又は • クッシング三徴	• EPKINLY を投与中止する。 • デキサメタゾン[f]10 mg を 6 時間毎に静脈内投与する。ICANS が Grade 1 以下に回復するまでデキサメタゾンを継続し、その後漸減する。 • 又は、メチルプレドニゾロン 1000 mg/日の静脈内投与を考慮し、メチルプレドニゾロン 1000 mg/日を 2 日以上静脈内投与する。 • 神経学的症状の有無を観察し、さらなる評価及び管理のために神経内科医及び他の専門医への相談を考慮する（発作予防のための非鎮静性、抗発作薬の開始を考慮することを含む）。 • 集中治療を含め、支持療法を行う。

[a] ICANSのGrade評価は、ASTCT 2019に基づく。

[b] 管理は最も重度の事象によって決定され、他の原因にはよらない。

[c] 患者が覚醒し、Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy（ICE）評価が実施可能な場合は、見当識（年、月、市及び病院に対する見当識が保たれているか、4点）、呼称（例えば時計、ペン、ボタンの3物体を指して呼称できるか、3点）、命令への対応（例えば、「私に2本の指を見せる」又は「目を閉じて舌を突き出す」に対応できるか、1点）、書くこと（標準文章を書く能力、1点）、注意（100から10ごと減らして数える、1点）について評価する。患者が覚醒できず、ICE評価が実施できない場合は（Grade 4のICANS）0点とする。

[d] 他の原因によるものではない。

[e] EPKINLYの投与延期後の投与再開については、表2を参照のこと*［用法・用量（2.3）を参照］*。

[f] デキサメタゾン又は同等薬。

表6：他の副作用に対して推奨される用量変更

副作用[1]	重症度[1]	処置
感染症*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*	Grade 1～4	● 活動性感染症の患者では、感染症が回復するまでEPKINLYを休薬する[2]。 ● Grade 4の場合は、EPKINLYの投与中止を考慮する。
好中球減少症*［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*	絶対好中球数0.5×10^9/L未満	● 絶対好中球数が0.5×10^9/L以上[2]になるまでEPKINLYを休薬する。
血小板減少症*［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*	血小板数50×10^9/L未満	● 血小板数が50×10^9/L以上[2]になるまでEPKINLYを休薬する。
その他の副作用*［副作用（6.1）を参照］*	Grade 3以上	● 毒性がGrade 1又はベースライン[2]に回復するまでEPKINLYを休薬する。

[1] 米国国立癌研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）第5.0版に基づく。

[2] EPKINLYの投与延期後の投与再開については、表2を参照のこと*［用法・用量（2.3）を参照］*。

2.7 調製及び投与方法

EPKINLY調製前に本項を熟読すること。特定用量のEPKINLYは投与前に希釈が必要である。不適切な調製は不適切な用量の投与につながる可能性があるため、以下に示す調製方法に従うこと。

EPKINLYは、医療従事者が皮下注射剤として調製及び投与する。

EPKINLYは、28日間を1サイクルとして、2.2項の投与スケジュールに従って投与する。

非経口製剤は、投与前に、溶液及び容器が許す限り、粒子状物質及び変色がないか目視で検査する。

EPKINLYの調製方法

EPKINLYの調製には無菌法を用いる。希釈液のろ過は不要である。

EPKINLYの用量0.16 mg及び0.8 mgの調製方法

*用量0.16 mgの調製方法（**2回の希釈が必要**）*

投与毎に、適切なサイズのシリンジ、バイアル及び注射針を使用する。

1. EPKINLY バイアルの準備 a. EPKINLY 4 mg/0.8 mL バイアル 1 本を冷蔵庫から取り出す。 b. バイアルを室温に戻す。室温に置く時間は 1 時間以内とする。 c. EPKINLY バイアルを静かに回転させる。 バイアルを上下逆さまにしたり、ボルテックスミキサーを使用したり、激しく振とう**しないこと**。
2. 最初の希釈 a. 適切なサイズの空バイアルを準備し、**「希釈液 A」**と表示する。

	b. 「**希釈液 A**」と表示されたバイアルに **EPKINLY 0.8 mL** を入れる c. 「**希釈液 A**」と表示されたバイアルに **0.9%塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）4.2 mL** を入れる。最初の希釈液は EPKINLY 0.8 mg/mL を含む。 d. **希釈液 A** バイアルを 30～45 秒間静かに回転させる。
3.	2 回目の希釈 a. 適切なサイズの 2 本目の空バイアルを準備し、「**希釈液 B**」と表示する。 b. 「**希釈液 A**」と表示されたバイアル中の溶液 **2 mL** を**希釈液 B** バイアルに移す。以降、**希釈液 A** バイアルは使用しない。 c. **希釈液 B** バイアルに **0.9%塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）8 mL** を入れ、EPKINLY の最終濃度を 0.16 mg/mL とする。 d. **希釈液 B** バイアルを 30～45 秒間静かに回転させる。
4.	注射液の抜取り a. **希釈液 B** バイアル中の**希釈済の EPKINLY 1 mL** をシリンジに抜き取る。
5.	シリンジの表示 a. シリンジに含量（0.16 mg）及び時刻を記載する。

未使用のEPKINLYを含むバイアルを廃棄する。

*用量0.8 mgの調製方法（**1回の希釈が必要**）*

投与毎に、適切なサイズのシリンジ、バイアル及び注射針を使用する。

1.	EPKINLY バイアルの準備 a. EPKINLY 4 mg/0.8 mL バイアル 1 本を冷蔵庫から取り出す。 b. バイアルを室温に戻す。室温に置く時間は 1 時間以内とする。 c. EPKINLY バイアルを静かに回転させる。 バイアルを上下逆さまにしたり、ボルテックスミキサーを使用したり、激しく振とう**しないこと**。
2.	希釈 a. 適切なサイズの空バイアルを準備し、「**希釈液 A**」と表示する。 b. 「**希釈液 A**」と表示されたバイアルに **EPKINLY 0.8 mL** を入れる。 d. 「**希釈液 A**」と表示されたバイアルに **0.9%塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）4.2 mL** を入れ、EPKINLY の最終濃度を 0.8 mg/mL とする。 e. **希釈液 A** バイアルを 30～45 秒間静かに回転させる。
3.	注射液の抜取り a. **希釈 A** バイアル中の**希釈済の EPKINLY 1 mL** をシリンジに抜き取る。
4.	シリンジの表示 a. シリンジに含量（0.8 mg）及び時刻を記載する。

未使用のEPKINLYを含むバイアルを廃棄する。

用量48 mgの調製方法（希釈不要）

EPKINLYの48 mg/0.8 mLバイアルは、投与前に希釈する必要がなく、そのまま使用可能である。

1. EPKINLY のバイアルの準備 a. EPKINLY 48 mg/0.8 mL バイアル 1 本を冷蔵庫から取り出す。 b. バイアルを室温に戻す。室温に置く時間は 1 時間以内とする。 c. EPKINLY のバイアルを静かに回転させる。 バイアルを逆さまにしたり、ボルテックスミキサーを使用したり、激しく振とう**しないこと**。
2. 注射液の抜取り a. **EPKINLY 0.8 mL** をシリンジに移す。
3. シリンジの表示 a. シリンジに含量（48 mg）及び時刻を記載する。

未使用のEPKINLYを含むバイアルを廃棄する。

希釈調製済みのEPKINLYの保管

希釈調製済みのEPKINLY溶液は速やかに使用する。すぐに使用しない場合は、2℃～8℃（36°F～46°F）の冷蔵保存条件下で最長24時間、又は20℃～25℃（68°F～77°F）の室温保存条件下で最長12時間保管できる。EPKINLY溶液の調製開始時から投与までの保管時間は24時間を超えないこと。遮光すること。投与前1時間以内でEPKINLY溶液が室温になるまで放置する。許容保管時間を超えた未使用のEPKINLY溶液は廃棄すること。

投与部位

必要量のEPKINLYを下腹部（注射部位として望ましい）又は大腿部の皮下組織に注射する。特に週1回の投与（Cycle 1～3）では、注射部位を左又は右から、又はその逆に変えて投与することが推奨される。

刺青や瘢痕、若しくは皮膚の発赤、あざ、圧痛、硬結又は傷が認められる部位への投与は避けること。

3 剤形・力価

EPKINLYは、無色～淡黄色の澄明又は僅かに乳白色を呈する皮下注射用液である。

- 注射剤：単回投与バイアル中に4 mg/0.8 mLを含有する。使用前に希釈する必要がある。
- 注射剤：単回投与バイアル中に48 mg/0.8 mLを含有する。

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 サイトカイン放出症候群

EPKINLY投与により重篤又は生命を脅かす反応を含むCRSが発現する可能性がある*［副作用（6.1）を参照］*。

臨床試験で推奨用量のEPKINLYを投与した患者の51%でCRSが発現した。Grade別のCRSの発現割合は、Grade 1が37%、Grade 2が17%、Grade 3が2.5%であった。CRSの再発は患者の16%でみられた。全てのCRSのうち、ほとんど（92%）はCycle 1の間に発現した。Cycle 1では、CRSの9%がCycle 1のDay 1の0.16 mg投与後

に、16%がCycle 1のDay 8の0.8 mg投与後に、61%がCycle 1のDay 15の48 mg投与後に、6%がCycle 1のDay 22の48 mg投与後に発現した。

直近のEPKINLY投与（全ての用量について）からCRSが発現するまでの期間の中央値は24時間（範囲：0～10日）であった。初回の48 mg投与後から発現までの期間の中央値は21時間（範囲：0～7日）であった。患者の98%でCRSは回復し、CRSの持続期間の中央値は2日（範囲：1～27日）であった。

CRSを発現した患者でみられた徴候及び症状は、発熱、低血圧、低酸素症、呼吸困難、悪寒及び頻脈であった。患者の2.5%でCRSに関連した神経学的副作用の併発がみられ、症状は頭痛、錯乱状態、振せん、浮動性めまい、運動失調などであった。

EPKINLYステップアップ投与スケジュールに従って治療を開始すること。CRSのリスクを低減するために前投薬を行い、EPKINLY投与後にCRS発現の可能性がないか患者を適切に観察する。初回の48 mg投与後は24時間入院させること*［用法・用量（2.2、2.3、2.4）を参照］*。CRSの徴候又は症状が最初に認められた場合、直ちに入院の必要性がないか患者を評価し、最新の診療ガイドラインに従って管理し、必要に応じて支持療法を実施する。CRSの重症度に基づいてEPKINLYを休薬又は中止する*［用法・用量（2.6）を参照］*。CRS（又は意識障害をもたらすその他の副作用）を発現した患者に対しては、評価を行ったうえで、CRSが回復するまでは、自動車の運転、重い機械の操作、危険を伴う機械の操作は控えるよう指導する。

5.2　免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

EPKINLY投与により、生命を脅かす又は致死的な反応を含むICANSが発現する可能性がある*［副作用（6.1）を参照］*。

臨床試験で推奨用量のEPKINLYを投与した患者の6%（10/157例）でICANSが発現した。患者の4.5%がGrade 1、1.3%がGrade 2のICANSを発現した。死亡に至ったICANSは1件（0.6%）であった。発現した10件のICANSのうち、9件はEPKINLY投与のCycle 1の間に発現し、ICANS発現までの期間の中央値は投与開始から16.5日（範囲：8～141日）であった。EPKINLYの直近の投与からICANS発現までの期間の中央値は3日（範囲：1～13日）であった。ICANSの持続期間の中央値は4日（範囲：0～8日）であり、支持療法を受けた患者の90%でICANSが回復した。ICANSの臨床症状には、錯乱状態、嗜眠、振せん、書字障害、失語症及び非痙攣性てんかん重積状態がみられたが、これらに限定されなかった。ICANSは、CRSと併発する可能性、CRSの回復後に発現する可能性、又はCRSの非発現下で発現する可能性がある。

EPKINLY投与後はICANSの発現の可能性がないか患者を観察すること。ICANSの徴候又は症状が最初に認められた場合、直ちに患者を評価し、重症度に基づき支持療法を行う。管理指針に従ってEPKINLYを休薬又は投与中止し、最新の診療ガイドラインに従ってさらなる管理を検討する*［用法・用量（2.6）を参照］*

ICANSの徴候及び症状、又は認知や意識障害をもたらすその他の副作用を発現した患者に対しては、可能性のある神経学的評価を含めて評価すべきであり、リスクの高い患者には、ICANSが回復するまでは、自動車の運転、重い機械の操作、危険を伴う機械の操作は控えるよう指導する。

5.3　感染症

EPKINLY投与により、重篤かつ致死的な感染症が発現する可能性がある*［副作用（6.1）を参照］*。臨床試験では、推奨用量のEPKINLYを投与した患者の15%で日和見感染を含む重篤な感染症が報告され、Grade 3又は4の感染症の発現割合は14%、致死的な感染症の発現割合は1.3%であった。Grade 3以上の感染症で最もよくみられたものは、敗血症、COVID-19、尿路感染症、肺炎及び上気道感染であった。

EPKINLY投与前及び投与中は、感染症の徴候及び症状がないか患者を観察し、適切に治療する。活動性感染症の患者へのEPKINLYの投与を避けること。EPKINLY投与を開始する前に、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎に対する予防措置を行う。EPKINLY投与を開始する前に、ヘルペスウイルスに対する予防措置を開始することを考慮する。*［用法・用量（2.5）を参照］*。

感染症の重症度に基づいてEPKINLYを休薬又は投与中止する*［用法・用量（2.6）を参照］*。

5.4　血球減少症

EPKINLY投与により、好中球減少症、貧血、血小板減少症などの重篤又は重度の血球減少症が生じる可能性がある*［副作用（6.1）を参照］*。

臨床試験で推奨用量のEPKINLYを投与した患者では、Grade 3又は4の好中球減少が32%、ヘモグロビン減少が12%、血小板減少が12%の患者で発現した。発熱性好中球減少症は2.5%に発現した。

投与期間中は、全血球数をモニタリングすること。血球減少症の重症度に基づき、EPKINLYを一時的に休薬するか、又は投与中止する*［用法・用量（2.6）を参照］*。必要に応じて、予防薬として顆粒球コロニー刺激因子の投与を考慮する。

5.5　胚・胎児毒性

EPKINLYを妊婦に投与した場合、その作用機序から、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。妊婦には、胎児に対する潜在的リスクを説明すること。妊娠する可能性のある女性には、EPKINLYの投与期間中及び最終投与後少なくとも4ヵ月間は適切な避妊を行うことを指導する*［特別な集団への投与（8.1、8.3）を参照］*。

6　副作用

以下の臨床的に重要な副作用は、本添付文書の他の項で詳述している。

- サイトカイン放出症候群*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*
- 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*
- 感染症*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*
- 血球減少症*［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*

6.1　臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されることから、ある治験薬の臨床試験で観察された副作用の発現割合を別の医薬品の臨床試験での発現割合と直接比較することはできない。また、臨床現場で観察される発現割合を反映していない可能性がある。

再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（Large B-cell Lymphoma, LBCL）

EPCORE NHL-1試験

EPKINLYの安全性は、2つ以上の全身療法後の再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL）（not otherwise specified）（インドレントリンパ腫からの組織学的形質転換を含む）、高悪性度B細胞リンパ腫及びその他のB細胞リンパ腫を含む大細胞型B細胞リンパ腫（Large B-cell lymphoma、LBCL）の患者を対象とした単群試験（EPCORE NHL-1試験）で評価した*［臨床試験（14）を参照］*。計157例が、以下の28日サイクルの投与スケジュールに従って、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、EPKINLYを皮下注射により投与された。

- Cycle 1：Day 1 に EPKINLY 0.16 mg、Day 8 に 0.8 mg、Day 15 及び 22 に 48 mg を投与
- Cycle 2～3：Day 1、8、15、及び 22 に EPKINLY 48 mg を投与
- Cycle 4～9：Day 1 及び 15 に EPKINLY 48 mg を投与
- Cycle 10 以降：Day 1 に EPKINLY 48 mg を投与

EPKINLY投与を受けた157例の患者は、年齢の中央値は64歳（範囲：20～83歳）であり、60%が男性、米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group、ECOG）のパフォーマンスステータス（performance status、PS）は97%が0又は1であった。人種は133例（85%）で報告され、これらの患者のうち、61%は白人、19%はアジア人、0.6%はハワイ原住民又はその他の太平洋諸島出身者であった。臨床試験ではEPKINLY投与を受けた黒人、アフリカ系アメリカ人、ヒスパニック系又はラテン系の患者はいなかった。前治療数の中央値は3（範囲：2～11）であった。本試験では、リンパ腫の中枢神経系病変、同種造血幹細胞移植又は固形臓器移植、持続中の活動性感染症、既知のT細胞免疫障害を有する患者は除外した。

EPKINLY投与患者の曝露期間の中央値は5サイクル（範囲：1～20サイクル）であった。

EPKINLY投与患者の54%に重篤な副作用が発現した。患者の2%以上に認められた重篤な副作用は、サイトカイン放出症候群、感染症（敗血症、COVID-19、肺炎及び上気道感染を含む）、胸水、発熱性好中球減少症、発熱及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群であった。EPKINLY投与患者の3.8%に致死的な副作用が発現し、その内訳はCOVID-19（1.3%）、肝毒性（0.6%）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（0.6%）、心筋梗塞（0.6%）及び肺塞栓症（0.6%）であった。

副作用によるEPKINLYの投与中止は3.8%の患者に認められた。EPKINLYの投与中止に至った副作用はCOVID-19、サイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、胸水及び疲労であった。

副作用によるEPKINLYの休薬は、EPKINLY投与患者の34%に認められた。3%以上の患者で休薬を要した副作用はサイトカイン放出症候群、好中球減少症、敗血症及び血小板減少症であった。

最もよくみられた副作用（発現割合が20%以上）はサイトカイン放出症候群、疲労、筋骨格痛、注射部位反応、発熱、腹痛、悪心及び下痢であった。最もよく認められたGrade 3～4の臨床検査値異常（発現割合が10%以上）はリンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少及び血小板数減少であった。

EPCORE NHL-1試験での副作用の要約を表7に示す。

表7：EPCORE NHL-1試験でEPKINLY投与を受けた再発又は難治性のLBCL患者で発現割合が10%以上の副作用

副作用[§]	EPKINLY（157例）	
	全Grade（%）	Grade 3又は4（%）
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群[*]	51	2.5[#]
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労[a]	29	2.5[#]
注射部位反応[b]	27	0
発熱	24	0
浮腫[c]	14	1.9[#]
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛[d]	28	1.3[#]
胃腸障害		
腹痛[e]	23	1.9[#]
下痢	20	0
悪心	20	1.3[#]

嘔吐	12	0.6[#]
皮膚および皮下組織障害		
発疹[f]	15	0.6[#]
神経系障害		
頭痛	13	0.6[#]
代謝および栄養障害		
食欲減退	12	0.6[#]
心臓障害		
不整脈[g]	10	0.6[#]

[§]副作用は有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）version 5.0を用いて事象のGrade分類を行った。

[#] Grade 3の副作用のみ発現

[*] サイトカイン放出症候群のGrade評価は、ASTCTのコンセンサスグレード（Lee et al, 2019）に基づく。

[a]「疲労」には、無力症、疲労、嗜眠が含まれる。

[b]「注射部位反応」には、注射部位紅斑、注射部位肥厚、注射部位炎症、注射部位腫瘤、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位発疹、注射部位反応、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹が含まれる。

[c]「浮腫」には、浮腫、末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、末梢腫脹が含まれる。

[d]「筋骨格痛」には、背部痛、骨痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋肉痛、頸部痛、非心臓性胸痛、疼痛、四肢痛、脊椎痛が含まれる。

[e]「腹痛」には、腹部不快感、腹痛、下腹部痛、上腹部痛、腹部圧痛が含まれる。

[f]「発疹」には、水疱性皮膚炎、紅斑、手掌紅斑、陰茎紅斑、発疹、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、リコール現象、脂漏性皮膚炎、皮膚剥脱が含まれる。

[g]「不整脈」には、徐脈、洞性徐脈、洞性頻脈、上室性期外収縮、上室性頻脈、頻脈が含まれる。

EPKINLY投与患者での発現割合が10%未満の臨床的に重要な副作用は、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、敗血症、胸水、COVID-19、肺炎（肺炎及びCOVID-19肺炎を含む）、腫瘍フレア、発熱性好中球減少症、上気道感染及び腫瘍崩壊症候群であった。

EPCORE NHL-1試験での臨床検査値異常の要約を表8に示す。

表8：EPCORE NHL-1試験でEPKINLY投与を受けた再発又は難治性のLBCL患者で発現割合が20%以上のベースラインから悪化した選択された臨床検査値異常

臨床検査値異常*	EPKINLY[1]	
	全Grade（%）	Grade 3又は4（%）
血液学的検査		
リンパ球数減少	87	77
ヘモグロビン減少	62	12
白血球数減少	53	22
好中球数減少	50	32
血小板数減少	48	12
血液生化学		
血中ナトリウム減少	56	2.6
血中リン減少[2]	56	N/A
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	48	4.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	45	5.3
血中カリウム減少	34	5.3

血中マグネシウム減少	31	0
血中クレアチニン増加	24	3.3
血中カリウム増加	21	1.3

* 臨床検査値異常はCTCAE version 5.0を用いてGrade分類を行った。

[1] 発現割合の算出に用いた分母は、ベースライン値及び投与後の値を少なくとも1つ有する患者数に基づき146～153の範囲であった。

[2] CTCAE version 5.0には、低リン酸血症のGrade分類での数値は示されていない。全Gradeは、検査値が基準値下限未満の患者数を示している。

7 薬物相互作用

特定のチトクロームP450（cytochrome P450, CYP）基質によっては、濃度のわずかな変化が重篤な副作用につながるおそれがある。EPKINLYと同時投与した場合、これらCYP基質の毒性又は薬物濃度をモニタリングすること。

Epcoritamab-byspは、CYP酵素の活性を抑制する可能性のあるサイトカインの放出を引き起こし*［薬効薬理（12.2）を参照］*、その結果、CYP基質の曝露量が増加する。CYP基質の曝露量の増加は、Cycle 1のDay 1にEPKINLYを初回投与した後、Cycle 1のDay 15に48 mgを初回投与した後14日まで、並びにCRSの発現中及び発現後に生じやすい*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

8. 特別な集団への投与

8.1 妊婦

リスクの要約

EPKINLYを妊婦に投与した場合、その作用機序から、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある*［薬効薬理（12.1）を参照］*。薬物関連リスクを評価するための妊婦へのEPKINLYの使用に関するデータはない。Epcoritamab-byspを用いた動物での生殖発生毒性試験は実施していない。

Epcoritamab-byspはT細胞の活性化及びサイトカイン放出を引き起こし、免疫活性化により妊娠維持が損なわれることがある。さらに、B細胞上のCD20の発現及び非妊娠動物におけるB細胞枯渇の所見に基づき、epcoritamab-byspは、子宮内でepcoritamab-byspに曝露された乳児においてB細胞リンパ球減少症を引き起こす可能性がある。ヒト免疫グロブリンG（immunogloblin G, IgG）には胎盤通過性があることが知られており、母体を介して発育中の胎児へEPKINLYの曝露が生じる可能性がある。妊婦には、胎児に対する潜在的リスクを説明すること。

米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における主要な先天異常及び自然流産の背景リスクはそれぞれ2%～4%及び15%～20%と推定されている。

8.2 授乳婦

リスクの要約

Epcoritamab-byspのヒト乳汁中への移行、母乳栄養児への影響、又は乳汁産生への影響に関する情報は得られていない。母親由来のIgGは乳汁中に存在し、母乳栄養児ではepcoritamab-byspへの曝露が重篤な副作用を引き起こす可能性があるため、妊婦には、EPKINLYの投与期間中及び最終投与後4ヵ月間は授乳しないように指導すること。

8.3 生殖能を有する女性及び男性

EPKINLYを妊婦に投与した場合、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある*［特別な集団への投与（8.1）を参照］*。

妊娠検査

妊娠する可能性のある女性には、EPKINLYの投与開始前に妊娠の状態を確認すること。

避妊

女性

妊娠する可能性のある女性には、EPKINLYの投与期間中及び最終投与後4ヵ月間は適切な避妊を行うことを指導する。

8.4　小児等への投与

小児におけるEPKINLYの安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

臨床試験でEPKINLYを投与した再発又は難治性のLBCL患者では、65歳以上は49%、75歳以上は19%であった。65歳以上の患者と若年成人患者の間で、安全性及び有効性に臨床的に意味のある差異は認められなかった。

11　性状

Epcoritamab-byspは、CD20を標的としてCD3 T細胞に結合するヒト化IgG1二重特異性抗体である。
Epcoritamab-byspは、DNA組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造され、分子量は約149 kDaである。
EPKINLY（epcoritamab-bysp）皮下注は、無菌、防腐剤無添加、無色～淡黄色の澄明又は僅かに乳白色を呈する液であり、目に見える粒子を含まない。
単回投与の4 mg/0.8 mLバイアルは、epcoritamab-bysp（4 mg）、氷酢酸（0.19 mg）、ポリソルベート80（0.32 mg）、酢酸ナトリウム（1.7 mg）、D-ソルビトール（21.9 mg）、及び注射用水（米国薬局方）を含有し、pHは5.5である。
単回投与の48 mg/0.8 mLバイアルは、epcoritamab-bysp（48 mg）、氷酢酸（0.19 mg）、ポリソルベート80（0.32 mg）、酢酸ナトリウム（1.7 mg）、D-ソルビトール（21.9 mg）、及び注射用水（米国薬局方）を含有し、pHは5.5である。

12　薬効薬理

12.1　作用機序

Epcoritamab-byspは、T細胞表面に発現するCD3受容体、並びにリンパ腫細胞及び健康なB細胞系細胞の表面に発現するCD20に結合するT細胞結合二重特異性抗体である。

In vitroで、epcoritamab-byspはT細胞を活性化し、炎症性サイトカインの放出を引き起こし、B細胞の溶解を誘導した。

12.2　薬力学

循環血中B細胞数

EPKINLY投与開始時にB細胞が検出可能であった患者にEPKINLYの承認された推奨用量を投与した後、循環血中B細胞はCycle 1のDay 15（フルドーズ48 mgの初回投与後）までに検出不可能なレベル（10 cells/μL未満）に減少し、その減少は患者が治療を継続している間持続した。

サイトカイン濃度

サイトカイン（IL-2、IL-6、IL-10、腫瘍壊死因子-α、インターフェロン-γ）の血漿中濃度を測定した。
0.04 mg以上の用量で、循環血中サイトカインの一過性の上昇が認められた。EPKINLYの承認された推奨用量を投与したとき、サイトカイン濃度はCycle 1のDay 1の初回投与後24時間以内に上昇し、Cycle 1のDay 15

の48 mg初回投与後に最高値に達し、次のフルドーズ48 mg投与前のCycle 1のDay 22にベースライン値に戻った。

12.3 薬物動態

薬物動態（pharmacokinetic, PK）パラメータは、承認された推奨用量（48 mg）で評価し、特に記載のない場合は幾何平均値（変動係数%）で示した。

Epcoritamab-byspの濃度-時間曲線下面積（AUC）は、フルドーズでの1.5～60 mg（承認された推奨用量の0.03125～1.25倍）の範囲で用量比以上に増加した。

Epcoritamab-byspの最高血中濃度［11.1 mcg/mL（41.5%）］は、2週に1回投与スケジュールの初回投与後（すなわち48 mgを11回投与後のCycle 4の48 mg初回投与時）に得られる。EPKINLYの推奨用量でのPKパラメータを表9に要約する。

表9：再発又は難治性のLBCL患者におけるepcoritamab-byspのPKパラメータ

	C_{avg}（mcg/mL）[1]	C_{max}（mcg/mL）[1]	C_{trough}（mcg/mL）[1]
最初のフルドーズ48 mg	1.6 (72.4)	2.2 (70.0)	1.7 (74.0)
週1回投与スケジュール終了時（Cycle 3終了時）	9.9 (45.1)	10.8 (41.7)	8.4 (53.3)
2週に1回投与スケジュール終了時（Cycle 9終了時）	5.9 (49.3)	7.5 (41.1)	4.1 (73.9)
4週に1回投与スケジュールでの定常状態[2]	2.7 (69.5)	4.8 (51.6)	1.2 (130)

[1] 数値は幾何平均値（変動係数%）
[2] 定常状態の値はCycle 15（Week 60）の近似値

吸収

Epcoritamab-byspのT_{max}の中央値（範囲）は、フルドーズ48 mgの初回投与後及び週1回投与スケジュール終了時（Cycle 3終了時）でそれぞれ、4（0.3～7）日及び2.3（0.3～3.2）日であった。

分布

見かけの分布容積は25.6 L（82%）である

消失

Epcoritamab-byspの半減期はフルドーズ（48 mg）投与時のCycle 3終了時で約22日（58%）であり、Cycle 3終了後の見かけのクリアランスは約0.53 L/日（40%）であった。

代謝

Epcoritamab-byspはタンパク異化経路により小ペプチドに代謝されると推定される。

特別な患者集団

体重差を考慮した場合、年齢（20～89歳）、性別、人種（白人、アジア人）、軽度又は中等度の腎機能障害［Cockcroft-Gault式により推定したクレアチンクリアランス（creatinine clearance、CLcr）が30 mL/分以上90 mL/分未満］、軽度の肝機能障害［総ビリルビン値が基準値上限（upper limit of normal、ULN）以下かつASTがULNを超える、又はASTを問わず総ビリルビン値がULNの1倍超から1.5倍］による、epcoritamab-byspの薬物動態に臨床的に重要な影響は認められなかった。

重度の腎機能障害（CLcrが15 mL/分以上30 mL/分未満）及び末期の腎疾患（CLcrが15 mL/分未満）、若しくは中等度又は重度の肝機能障害（ASTを問わず総ビリルビン値がULNの1.5倍を超える）のepcoritamab-byspの薬物動態に対する影響は不明である。

体重

EPKINLYの推奨用量を投与した患者では、Cycle 1の平均濃度の中央値は、体重が65kg以上85kg未満の患者と比較して、高体重群（85～144 kg）では13%低く、低体重群（39～65 kg）では37%高かった。

薬物相互作用

Epcoritamab-byspの潜在的な薬物相互作用を評価する臨床試験は実施していない。

12.6 免疫原性

抗薬物抗体（anti-drug antibody、ADA）の実際の発現割合は、アッセイの感度と特異度に強く依存する。アッセイ方法が異なることから、以下に記載する試験で認められたADAの発現割合について、epcoritamab-byspを含む他の試験での発現割合との意味のある比較を行うことはできない。
電気化学発光免疫測定法（electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA）で測定した場合、EPCORE NHL-1試験の投与期間中（10サイクルまで）に推奨用量のEPKINLYを投与した患者の2.6%（156例中4例）に抗epcoritamab-bysp抗体が発現した*［臨床試験（14）*を参照］。抗薬物抗体の発現率が低いため、これらの抗体がepcoritamab-byspの薬物動態、薬力学、安全性及び有効性に及ぼす影響は不明である。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能に対する影響

Epcoritamab-byspを用いたがん原性試験及び遺伝毒性試験は実施していない。
Epcoritamab-byspが受胎能に及ぼす影響を評価する試験は実施していない。

14 臨床試験

EPKINLYの有効性は、2つ以上の全身抗腫瘍療法の治療歴のある再発又は難治性のLBCL患者157例を対象とした非盲検、多コホート、多施設共同、単群試験であるEPCORE NHL-1試験（GCT3013-01試験、NCT03625037）で評価した。本試験では、リンパ腫の中枢神経系病変、同種造血幹細胞移植又は固形臓器移植、持続中の活動性感染症、既知のT細胞免疫障害を有する患者は除外した。患者は、以下の28日間を1サイクルとする投与スケジュールに従って皮下投与によりEPKINLY単剤療法を受けた。

- Cycle 1：Day 1 に EPKINLY 0.16 mg、Day 8 に 0.8 mg、Day 15 及び 22 に 48 mg を投与
- Cycle 2～3：Day 1、8、15、及び 22 に EPKINLY 48 mg を投与
- Cycle 4～9：Day 1 及び 15 に EPKINLY 48 mg を投与
- Cycle 10 以降：Day 1 に EPKINLY 48 mg を投与

疾患進行又は許容できない毒性が認められるまでEPKINLYの投与を継続した。腫瘍再燃の反応が疑われる状況では、投与継続が可能であった。
有効性解析対象集団には、DLBCL（not otherwise specified）（インドレントリンパ腫からの組織学的形質転換を含む）及び高悪性度 B 細胞リンパ腫の患者 148 例が含まれる。148 例の患者では、年齢の中央値は 65 歳（範囲：20～83 歳）で、62%が男性であった。ECOG PS は 97%が 0 又は 1、3%が 2 であった。人種は 125 例（84%）で報告され、これらの患者のうち、61%は白人、20%はアジア人、0.7%はハワイ原住民又はその他の太平洋諸島出身者であった。臨床試験では EPKINLY 投与を受けた黒人、アフリカ系アメリカ人、ヒスパニック系又はラテン系の患者はいなかった。病型は、DLBCL（not otherwise specified）が 86%（インドレントリンパ腫から組織学的形質転換した DLBCL の 27%を含む）、及び高悪性度 B 細胞リンパ腫が 14%であった。前治療数の中央値は 3（範囲：2～11）であり、30%が 2 つ、30%が 3 つ、40%が 4 つ以上の前治療を受けていた。患者の 18%は自家造血幹細胞移植歴があり、39%はキメラ抗原受容体（chimeric antigen receptor、CAR）-T 細胞療法歴があった。患者の 82%は最終治療に難治性であり、29%は CAR-T 細胞療法に難治性であった。

EPKINLYの有効性は、独立評価委員会（independent review committee、IRC）がLugano基準（2014年）に従

って判定した全奏効率及び奏効期間に基づき確立された。有効性の結果を表10に要約する。

表10：DLBCL及び高悪性度B細胞リンパ腫患者での有効性の結果（EPCORE NHL-1試験）

評価項目 [a]	**EPKINLY（148 例）**
全奏効率 [b]**、例数（%）**	90 (61)
（95% CI）	(52.5, 68.7)
完全奏効、例数（%）	56 (38)
（95% CI）	(30.0, 46.2)
部分奏効、例数（%）	34 (23)
（95% CI）	(16.5, 30.6)
奏効期間	
中央値（95% CI）、ヵ月	15.6 (9.7, NR)
9 ヵ月時点の推定値 [c]、%（95% CI）	63 (51.5, 72.4)

CI：信頼区間、NR：到達せず

[a] 独立評価委員会がLugano基準（2014年）に従って判定

[b] 早期の効果判定は、潜在的な再燃反応との関連で評価した。客観的奏効を達成した患者90例のうち、9例でLugano基準に基づくその後の画像判定で客観的奏効が示された早期再燃反応が確認された。

[c] Kaplan-Meier推定値

奏効までの期間の中央値は1.4ヵ月（範囲：1～8.4ヵ月）であった。奏効例のうち、追跡された奏効期間の中央値は9.8ヵ月（範囲：0.0～17.3ヵ月）であった。

16　供給、保存及び取扱い

供給形態

EPKINLY（epcoritamab-bysp）皮下注は、無菌、防腐剤無添加、無色～淡黄色の澄明又は僅かに乳白色を呈する液であり、目に見える粒子を含まない。以下のガラスバイアルで提供される。

包装サイズ	**NDC番号**
4 mg/0.8 mL単回投与バイアル1本	NDC 82705-002-01
48 mg/0.8 mL単回投与バイアル1本	NDC 82705-010-01

バイアルの栓は天然ゴムラテックス製ではない。

保存及び取扱い

2°C～8°C（36°F～46°F）で冷蔵保存する。供給時の包装箱に入れて遮光して保管する。凍結させないこと。振とうしないこと。

17　患者カウンセリング情報

患者には、FDAにより承認済みの患者用添付文書（投薬ガイド）を読むよう指導すること。

サイトカイン放出症候群（CRS）

患者には、CRSのリスクを説明し、CRSに関連する徴候又は症状（発熱、低血圧、低酸素症、悪寒、頻脈、頭痛、呼吸困難など）が発現した場合は、いつでも速やかに医療従事者に連絡するよう伝えること。患者には、Cycle 1のDay 15における初回の48 mg投与後は24時間入院するよう指導すること。意識障害の症状を発現した患者に対しては、事象が回復するまでは、自動車の運転、重い機械の操作、危険を伴う機械の操作は控えるよう指導すること。*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS)

患者には、ICANSのリスクを説明し、ICANSに関連する徴候又は症状（錯乱状態、嗜眠、振せん、書字障害、失語症、及び非痙攣性てんかん重積状態など。これらの事象は遅れて発現する可能性がある）が発現した場合は、速やかに医療従事者に連絡するよう指導すること。意識障害の症状を発現した患者に対しては、ICANSの症状が消失するまでは、自動車の運転、重い機械の操作、危険を伴う機械の操作は控えるよう指導すること*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。

感染症

患者には、重篤な感染症のリスクを説明し、重篤な感染症に関連する徴候又は症状が発現した場合は、速やかに医療従事者に連絡するよう指導すること*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*。

血球減少症

好中球減少症、発熱性好中球減少症、貧血及び血小板減少症を含む血球減少症に伴う徴候及び症状について検討すること*［警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*。

胚・胎児毒性

妊婦には、胎児に対する潜在的リスクを説明すること。妊娠する可能性のある女性には、妊娠又は妊娠した場合は医療従事者に連絡するよう指導すること*［特別な集団への投与（8.1）を参照］*。妊娠する可能性のある女性には、EPKINLYの投与期間中及び最終投与後4ヵ月間は適切な避妊を行うことを指導する*［特別な集団への投与（8.3）を参照］*。

授乳

妊婦には、EPKINLYの投与期間中及び最終投与後4ヵ月間は授乳しないよう指導すること*［特別な集団への投与（8.2）を参照］*。

製造元：Genmab US, Inc., Plainsboro, NJ 08536, USA
1-855-4GENMAB（1-855-443-6622）
U.S. License Number：2293

販売元：Genmab US, Inc., Plainsboro, NJ 08536、及び

AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064

EPKINLYはGenmab A/Sの登録商標である。

GENMAB
COMPANY CORE DATA SHEET
Epcoritamab
[redacted]

[redacted]

2ページ目から最終ページまでは非公表のため削除

目次

1.　同種同効品一覧表 2

表目次

Table 1　同種同効品一覧表 3

最新の添付文書を参照すること

1. 同種同効品一覧表

同種同効品として、リツキシマブ（遺伝子組換え）（販売名：リツキサン®点滴静注 100mg、リツキサン®点滴静注 500mg）、ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）（販売名：ポライビー®点滴静注用 30mg、ポライビー®点滴静注用 140mg）、ベンダムスチン塩酸塩（販売名：トレアキシン®点滴静注用 25mg、トレアキシン®点滴静注用 100mg）、ベンダムスチン塩酸塩水和物（販売名：トレアキシン®点滴静注液 100mg/4mL）、チサゲンレクルユーセル（販売名：キムリア®点滴静注）、アキシカブタゲン　シロルユーセル（販売名：イエスカルタ®点滴静注）、リソカブタゲン　マラルユーセル（販売名：ブレヤンジ®静注）及びブリナツモマブ（遺伝子組換え）（販売名：ビーリンサイト®点滴静注用 35μg）の効能又は効果等を、本剤と対比して Table 1 に示す。

Table 1　同種同効品一覧表

販売名	エプキンリ皮下注 4mg エプキンリ皮下注 48mg	リツキサン®点滴静注 100mg リツキサン®点滴静注 500mg	ポライビー®点滴静注用 30mg ポライビー®点滴静注用 140mg	トレアキシン®点滴静注用 25mg トレアキシン®点滴静注用 100mg トレアキシン®点滴静注液 100mg/4mL
一般名	エプコリタマブ （遺伝子組換え）	リツキシマブ （遺伝子組換え）	ポラツズマブ　ベドチン （遺伝子組換え）	＜トレアキシン®点滴静注用 25mg、トレアキシン®点滴静注用 100mg＞ ベンダムスチン塩酸塩 ＜トレアキシン®点滴静注液 100mg/4mL＞ ベンダムスチン塩酸塩水和物
会社名	ジェンマブ株式会社	全薬工業株式会社	中外製薬株式会社	シンバイオ製薬株式会社
効能又は効果	○以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 高悪性度 B 細胞リンパ腫 原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 ○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	○CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 ○免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ○難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ○全身性強皮症	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	○低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫 ○再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ○慢性リンパ性白血病 ○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

Table 1　同種同効品一覧表（続き）

販売名	エプキンリ皮下注 4mg エプキンリ皮下注 48mg	リツキサン®点滴静注 100mg リツキサン®点滴静注 500mg	ポライビー®点滴静注用 30mg ポライビー®点滴静注用 140mg	トレアキシン®点滴静注用 25mg トレアキシン®点滴静注用 100mg トレアキシン®点滴静注液 100mg/4mL
		○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 ○下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植 ○インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与		
添付文書改訂日	-	2023 年 4 月改訂（第 8 版）	2022 年 11 月改訂（第 8 版）	＜トレアキシン®点滴静注用 25mg、トレアキシン®点滴静注用 100mg＞ 2021 年 11 月改訂（第 2 版） ＜トレアキシン®点滴静注液 100mg/4mL＞ 2022 年 2 月改訂（第 4 版）

Table 1　同種同効品一覧表（続き）

販売名	キムリア®点滴静注	イエスカルタ®点滴静注	ブレヤンジ®静注	ビーリンサイト®点滴静注用 35μg
一般名	チサゲンレクルユーセル	アキシカブタゲン　シロルユーセル	リソカブタゲン　マラルユーセル	ブリナツモマブ（遺伝子組換え）
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	ギリアド・サイエンシズ株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	アムジェン株式会社
効能又は効果	1.再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。 ・初発の患者では標準的な化学療法を 2 回以上施行したが寛解が得られない場合 ・再発の患者では化学療法を 1 回以上施行したが寛解が得られない場合 ・同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合 2.再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない、かつ、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者	以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 ・びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫 ただし、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。	以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 ・びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 ただし、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。	再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病

Table 1　同種同効品一覧表（続き）

販売名	キムリア®点滴静注	イエスカルタ®点滴静注	ブレヤンジ®静注	ビーリンサイト®点滴静注用 35μg
	に限る。 ・初発の患者では化学療法を 2 回以上、再発の患者では再発後に化学療法を 1 回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合 ・濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算 2 回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を 1 回以上施行したが、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合 3.再発又は難治性の濾胞性リンパ腫。ただし、以下の場合であって、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。 ・初発の患者では全身療法を 2 回以上、再発の患者では再発後に全身療法を 1 回以上施行し、全身療法により奏効が得られなかった又は奏効が得られたが再発した場合			
添付文書改訂日	2022 年 8 月改訂（第 7 版）	2023 年 6 月改訂（第 5 版）	2022 年 12 月改訂（第 5 版）	2021 年 5 月改訂（第 2 版）

**2023年４月改訂（第８版）
*2022年６月改訂（第７版、効能変更、用法及び用量変更）

貯法：凍結を避け2～8℃に保存
有効期間：36箇月

生物由来製品
処方箋医薬品注）

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

リツキサン®点滴静注 100mg
リツキサン®点滴静注 500mg
Rituxan® Intravenous Infusion

日本標準商品分類番号
874291

	100mg	500mg
承認番号	23000AMX00185	23000AMX00186
販売開始	2001年９月	

1．警告

* 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、天疱瘡及び視神経脊髄炎スペクトラム障害の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、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のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。[7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1 参照]

・血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL以上）など腫瘍量の多い患者
・脾腫を伴う患者
・心機能、肺機能障害を有する患者

1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高リン血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.3、9.1.3、11.1.3 参照]

1.5 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[11.1.5 参照]

1.6 間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者で、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されている。[2.2、9.1.9、11.1.9 参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉
2.1 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者
〈全身性強皮症〉
2.2 重度の間質性肺炎を有する患者［症状が悪化するおそれがある］［1.6 参照］

3．組成・性状

**3.1 組成

販売名			リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
容量（1バイアル中）			10mL	50mL
成分・含量	有効成分	リツキシマブ（遺伝子組換え）注）	100mg	500mg
	添加剤	ポリソルベート80	7mg	35mg
		塩化ナトリウム	90mg	450mg
		クエン酸ナトリウム、pH調整剤		

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分（ウシ胎児血清及びフェツイン）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分（D-ガラクトース）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH	6.5±0.3	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対して）	

*4．効能又は効果

○CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
○CD20陽性の慢性リンパ性白血病
○免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
○難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
○慢性特発性血小板減少性紫斑病
○後天性血栓性血小板減少性紫斑病
○全身性強皮症
○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
○下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植
○インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

5．効能又は効果に関連する注意

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
5.1 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。
〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉
5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。
〈難治性のネフローゼ症候群〉
5.4 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン[1)]等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
5.5 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉
5.6 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
〈全身性強皮症〉
5.7「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
5.8 皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉
5.9 経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉
*5.10 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）[注)]の患者に使用すること。
注）「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」（日本神経学会）を参考にすること。
*5.11 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

*6. 用法及び用量
〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。
〈慢性リンパ性白血病〉
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に1回量375mg/m^2、2回目以降は1回量500mg/m^{2}を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。
〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。
〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。
〈難治性のネフローゼ症候群〉
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。
〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。
〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量1,000mg/body（固定用量）を2週間間隔で2回点滴静注する。
〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。
〈イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m^{2}を1回、点滴静注する。
〈効能共通〉
本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4mg/mLに希釈調製し使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。[1.2、7.8、11.1.1 参照]
7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。[1.2、11.1.1 参照]
*7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・B細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 ・臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満である場合、90分間で投与（最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与）することができる。
・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・難治性のネフローゼ症候群（小児以外に用いる場合） ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・イブリツモマブ　チウキセタンの前投与	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 なお、初回投与から6ヵ月目以降の投与の場合、6ヵ月毎に1回目の投与は「初回投与」の注入速度に従って投与すること。
・難治性のネフローゼ症候群（小児に用いる場合）［17.1.5 参照］ ・ABO血液型不適合腎移植・肝移植	初回投与	最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2 参照］

7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。［17.1.2 参照］

7.8 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。［1.2、7.1、11.1.1 参照］

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

*7.9 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

*7.10 本剤による一定期間の治療の後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤による治療の中止を検討すること。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

7.11 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。

・ABO血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術2週間前及び1日前に2回点滴静注する。

・ABO血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。［1.2、11.1.1 参照］

8.2 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を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［1.3、11.1.2 参照］

8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。［1.4、9.1.3、11.1.3 参照］

8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。［11.1.4 参照］

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。［9.1.5、11.1.6 参照］

8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。［9.1.4、11.1.7 参照］

8.7 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。［11.1.12 参照］

8.8 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

8.9 本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［15.1.2 参照］

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

8.10 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人））」等[2),3)]）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。［11.1.10 参照］

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。［1.2、11.1.1 参照］

9.1.3 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値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。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）で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。［1.4、8.3、11.1.3 参照］

9.1.4 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。［8.6、11.1.7 参照］

9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。［8.5、11.1.6 参照］

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。

〈全身性強皮症〉

9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者

間質性肺炎の増悪があらわれることがあるので、定期的に胸部CT検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[1.6 参照]

9.1.10 全身性強皮症に伴う肺高血圧症、腎クリーゼ等の重篤な合併症を有する患者

臨床試験では除外されている。[5.7、17.1.6 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。

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。本剤は母乳中に移行することが報告されている[4]。

*9.7 小児等

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

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。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 [11.1.13 参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（頻度不明）

本剤の投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）が、投与患者の約90%に報告されており、これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎（間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む）、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）があらわれることがある。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2 参照]

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[1.4、8.3、9.1.3 参照]

*11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST上昇（9.5%）、ALT上昇（9.8%）、Al-P上昇（3.8%）、総ビリルビン上昇（3.8%）等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 皮膚粘膜症状（頻度不明）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[1.5 参照]

*11.1.6 血球減少

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（45.6%）、好中球減少（43.9%）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（13.6%）があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]

*11.1.7 感染症（43.4%）

細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4 参照]

11.1.8 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、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は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 間質性肺炎（頻度不明）

*11.1.10 心障害（11.5%）

心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1 参照]

*11.1.11 腎障害（頻度不明）

血清クレアチニン上昇（1.0%）、BUN上昇（2.6%）等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 消化管穿孔・閉塞（頻度不明）

異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。[8.7 参照]

*11.1.13 血圧下降（6.4%）

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明）
可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
*呼吸器	咽喉頭炎（28.9%）、鼻炎（18.6%）、口腔咽頭不快感（11.9%）、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
*循環器	血圧上昇（13.6%）、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
*消化器	悪心・嘔吐（17.7%）、口内炎、腹痛、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
*過敏症	発熱（35.3%）、そう痒（15.8%）、悪寒（15.5%）、発疹（15.5%）、ほてり（11.2%）	関節痛、蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
*全身状態	疼痛（29.6%）、倦怠感（18.1%）、虚脱感（17.4%）、頭痛（15.8%）、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
精神神経系	異常感覚	しびれ感、眩暈、不眠症	
*血液・凝固	貧血（20.3%）	好酸球増多	フィブリン分解産物［FDP、Dダイマー］増加、血小板増加
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇	
*肝臓	ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、総ビリルビン上昇	
*その他	CRP上昇（17.6%）、LDH上昇（10.6%）	総蛋白減少、帯状疱疹、結膜炎、尿酸値上昇、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり、筋攣縮	

注）副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内臨床第Ⅱ相試験、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験を基に集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

14.1.3 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

*15.1.1 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。
臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。

(1) 日本人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績
国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[5)-8)]。

(2) 外国人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績（参考）
海外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[9)]。

(3) 日本人のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績
国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[10)]。

(4) 日本人の難治性ネフローゼ症候群患者における成績
国内臨床試験において測定された54例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は7例に検出された[11)]。

(5) 全身性強皮症患者における成績
国内臨床試験において測定された48例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は9例に検出された[12)]。

(6) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における成績
国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は5例に検出された[13)]。

(7) 日本人の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績
国内臨床試験において測定された19例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は1例に検出された[14)]。

(8) ABO血液型不適合腎移植患者における成績
国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[15)]。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

15.1.2 海外において、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある[16)]。［8.9 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.1.1 国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、375mg/m^{2}を週1回4週又は8週投与、CHOPレジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン）との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法、及び寛解導入療法の第2サイクル以降に90分間投与を実施した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[17)]。

表16-1

投与量（mg/m^2）	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375 ×4週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118237 ±53412

Mean±SD（n=8）

表16-2

投与量（mg/m^2）	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375 ×8週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502147 ±174273

Mean±SD（n=15）

表16-3

投与量（mg/m^2）	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	3370000 ±714000

Mean±SD（n=12）

表16-4

投与量（mg/m²）	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375 ×6回	294.0 ±41.4	270 ±46.1	389 ±66.6	548000 ±93900
375 ×8回	329.0 ±46.4	282 ±64.1	407 ±92.5	753000 ±119000

Mean±SD（6回：n=13、8回：n=8）

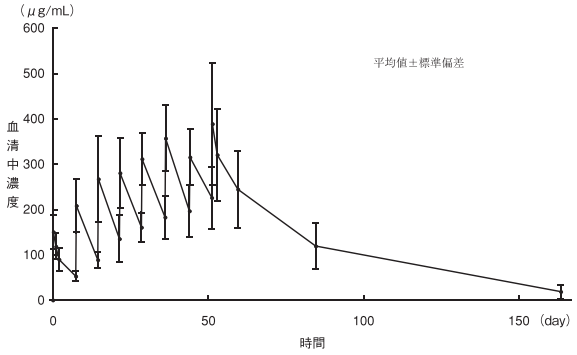


図16-1　週1回8回反復投与時の血清中濃度（n=15）

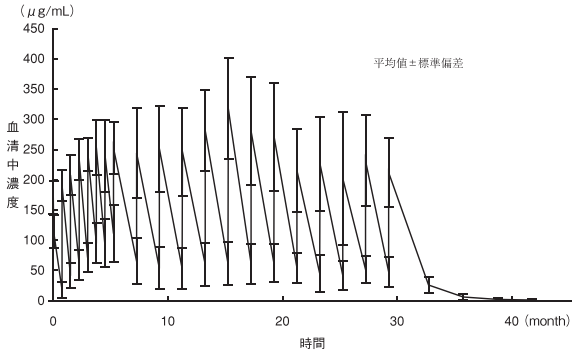


図16-2　CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度（n=12）

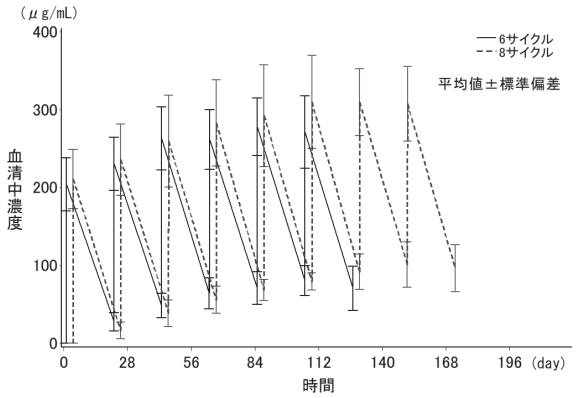


図16-3　第2サイクル以降に90分間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度（6サイクル：n=13、8サイクル：n=8）

〈慢性リンパ性白血病〉

16.1.2 国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）との併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m²、第2サイクル以降は本剤500mg/m²を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[18]。

表16-5

投与量	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375mg/m²×1回 500mg/m²×5回	351 ±36.3	242 ±237	349 ±342	804000 ±155000

Mean±SD（n=5）

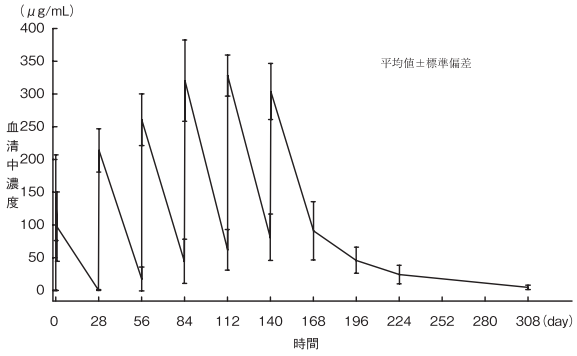


図16-4　FCレジメンと併用投与時の血清中濃度（n=5）

〈難治性のネフローゼ症候群〉

16.1.3 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤375mg/m²（最大量500mg/回）を投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[19]。

表16-6

投与量	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375mg/m² （500mg/回） ×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366000 ±110000

Mean±SD（n=22）

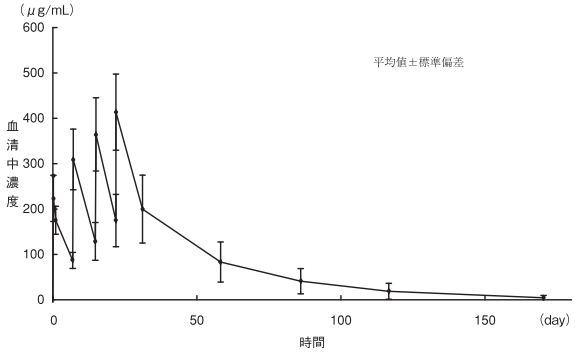


図16-5　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=23）

〈全身性強皮症〉

16.1.4 国内の全身性強皮症患者に、本剤375mg/m²を週1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[20]。

表16-7

投与量（mg/m²）	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）注1）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375 ×4週	485 ±268	515 ±140	789 ±284	338000 ±117000

注1）n=26　　Mean±SD（n=28）

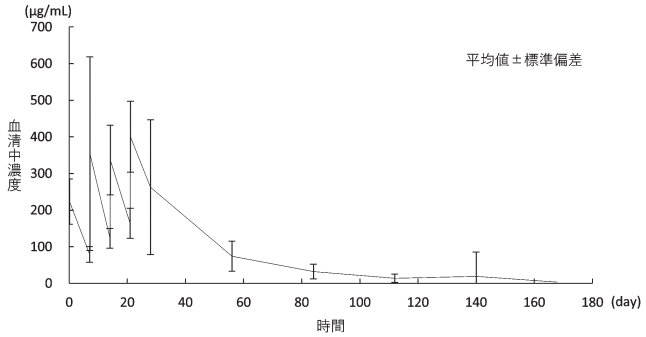


図16-6　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=28）

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

16.1.5 国内の臨床試験において、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者に、本剤1,000mg/bodyを2週間間隔で2回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[21]。

表16-8

投与量	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）注2）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
1,000mg/body ×2回	433 ±79.5	535 ±255	566 ±310	283000 ±90200

注2）n=11　　Mean±SD（n=19）

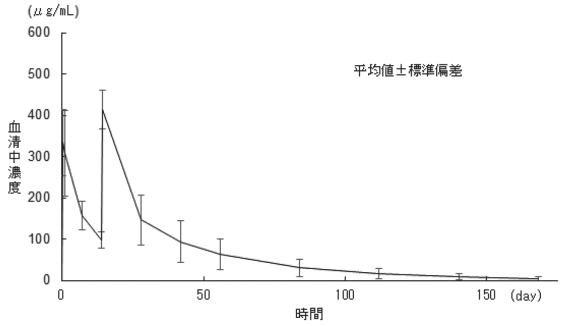


図16-7　2週間間隔2回反復投与時の血清中濃度（n=19）

〈ABO血液型不適合腎移植〉

16.1.6 国内のABO血液型不適合腎移植患者に、375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[22]。

表16-9

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間（hrs）	AUC (μg・hr/mL)
375 ×2回	192.0 ±49.6	172 ±112	248 ±161	178000 ±38500

Mean±SD（n=15）

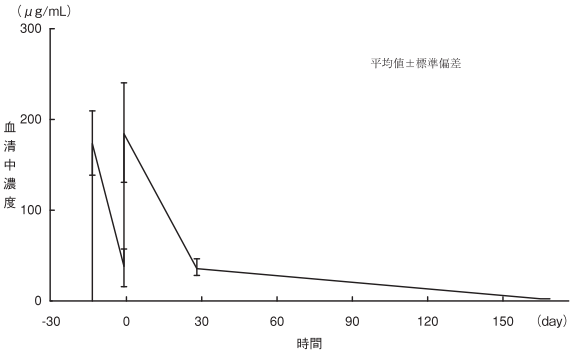


図16-8　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度（n=16）

16.3 分布

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.3.1 腫瘍への移行

海外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤100、250、500mg/m²[注3)]を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7例中6例に認め、結合した割合は30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例（$T_{1/2}$：21.2hrs）については、腫瘍組織中への移行を認めなかった[23]（外国人データ）。

注3）承認用量は375mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.1 単剤治療

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-2試験）

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[5),6)]。

表17-1

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
低悪性度又はろ胞性リンパ腫	61	14	23	61% (47%、73%)	245日 (189日、337日)
マントル細胞リンパ腫	13	0	6	46% (19%、75%)	111日 (50日、146日)

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

PFS（progression-free survival：無増悪生存期間）

安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱（66.7%）、悪寒（37.8%）、血圧上昇（28.9%）、そう痒（27.8%）、頻脈（25.6%）、頭痛（23.3%）、発疹（21.1%）、ほてり（17.8%）で、血液障害は以下のとおりであった[6)]。

表17-2　主な血液障害

副作用名	発現頻度	最低値（/μL）中央値（範囲）	最低値までの期間 中央値（範囲）	回復までの期間 中央値（範囲）
白血球減少	55.6% (2,000/μL未満：15.6%)	2,510 (900～3,900)	12.5日 (1～266日)	13日 (3～125日)
好中球減少	55.6% (1,000/μL未満：20.0%)	1,370 (250～1,980)	29.5日 (1～266日)	14日 (3～154日)
血小板減少	15.6% (5万/μL未満：3.3%)	6.75万 (2万～9.9万)	2日 (0～201日)	5.5日 (2～42日)
ヘモグロビン減少	20.0%	9.95[注1)] (9.0～10.9)	20日 (1～178日)	7日 (2～63日)

注1）「ヘモグロビン減少」での単位は（g/dL）　　n=90

また、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった[6),7)]。

表17-3

	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
再投与症例[注2)]	13	0	5	38% (14%、68%)	152日 (124日、230日)

奏効率：部分寛解以上

注2）低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱（50.0%）、そう痒（43.8%）、血圧上昇（37.5%）、発疹（25.0%）、悪寒（12.5%）、頻脈（12.5%）であった。主な臨床検査値異常は白血球減少（68.8%、2,000/μL未満の白血球減少6.3%）、好中球減少（68.8%、1,000/μL未満の好中球減少6.3%）であった[6)]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-3試験）

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[6)]。

表17-4

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
中・高悪性度リンパ腫[注3)]	57	7	14	37% (24%、51%)	54日 (35日、111日)

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

注3）マントル細胞リンパ腫5例を含む。

安全性評価症例67例中、副作用は88.1%に認められ、主な副作用は、発熱（61.2%）、悪寒（29.9%）、ほてり（23.9%）、倦怠感（20.9%）、頭痛（17.9%）、疼痛（16.4%）、発汗（14.9%）、そう痒（13.4%）で、血液障害は以下のとおりであった[6)]。

表17-5　主な血液障害

副作用名	発現頻度	発現までの期間 中央値（範囲）	回復までの期間 中央値（範囲）
白血球減少	37.3% (2,000/μL未満：7.5%)	35日 (2～148日)	6日 (1～77日)
好中球減少	32.8% (1,000/μL未満：16.4%)	39日 (2～148日)	5日 (1～35日)
血小板減少	3.0%	33日 (31～35日)	7日 (7～7日)

n=67

また、再投与症例（適格症例）2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった[6)]。

再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例、倦怠感1例、頭痛1例、疼痛1例、発赤1例であった。臨床検査値異常は白血球減少（2例、2,000/μL未満の白血球減少2例）、好中球減少（2例、1,000/μL未満の好中球減少2例）であった[6)]。

17.1.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-6試験）

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用）による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m²を8週間隔で最大12回投与）を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった[6)]。[7.5、7.7 参照]

寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率（95%信頼区間）は95.2%（86.5%、99.0%）であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率（95%信頼区間）は69.8%（55.9%、80.0%）であった[6)]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は鼻咽頭炎等の感染症（48.4%）、悪心（46.8%）、倦怠感（43.5%）、食欲減退（40.3%）、口内炎（37.1%）、味覚異

常（35.5%）、発熱（32.3%）、口腔咽頭不快感（27.4%）、嘔吐（25.8%）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少（100%、2,000/μL未満の白血球減少82.3%）、好中球数減少（95.2%、1,000/μL未満の好中球減少90.3%）であった。

維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（69.0%）であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少（63.8%、2,000/μL未満の白血球減少5.2%）、好中球減少（58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%）であった[6]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-L7試験）

未治療の非ホジキンリンパ腫患者（ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫）に、R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用）による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与し、Grade 3以上のinfusion reaction（NCI-CTCAEによる）及び臨床的に重篤な心疾患（Grade 3又は4の高血圧、心筋梗塞、急性冠動脈症候群又は心室性不整脈、及びNYHA分類グレードⅡ以上）が認められず、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤375mg/m^{2}を全量として250mLに調製（希釈濃度は1～4mg/mL）して90分間で投与した。なお、本剤投与時は、R-CHOPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3以上のinfusion reactionの発現率は、0%（0/30例）であった。副次評価項目であるろ胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の奏効率（95%信頼区間）は、それぞれ100%（63.1%、100%）（8/8例）、91.7%（73.0%、99.0%）（22/24例）であった。

安全性評価症例32例中、副作用は90.6%に認められ、主な副作用は、高血圧（15.6%）、そう痒症（15.6%）であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少（78.1%、1,000/μL未満の好中球減少78.1%）、白血球数減少（68.8%、2,000/μL未満の白血球減少68.8%）、発熱性好中球減少症（15.6%）であった[6]。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験（PRIMA試験）

未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）、R-CVPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-FCMレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m^{2}を8週間隔で最大12回投与）又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった[24]。[7.5、7.7 参照]

881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率（95%信頼区間）は、それぞれ92.8%（90.9%、94.5%）、84.7%（79.8%、88.8%）、75.0%（59.7%、86.8%）であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[24]。

表17-6　治験責任医師判定によるPFS（2009年1月14日データカットオフ）

	維持療法群 (n=505)	無治療観察群 (n=513)
中央値 (95%信頼区間)	NE (NE、NE)	NE (34.5ヵ月、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.50 (0.39、0.64)	
p値 (log-rank検定)	p<0.0001	

intent to treat解析
NE（not estimable：評価不能）

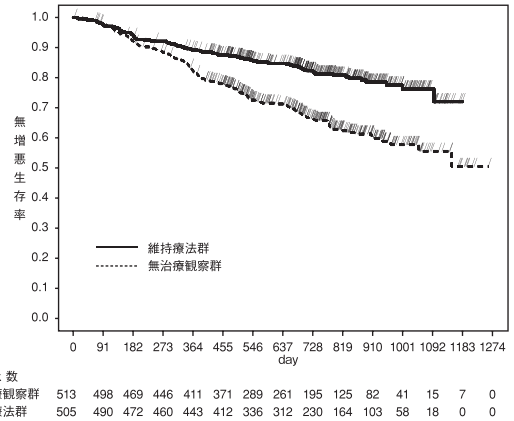


図17-1　PFSのKaplan-Meier曲線（2009年1月14日データカットオフ）

R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン（881例）で16.7%、R-CVPレジメン（268例）で14.9%、R-FCMレジメン（44例）で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症（2.1%）、薬物過敏症（1.2%）、肺炎（1.2%）、発熱（0.9%）、好中球減少症（0.8%）、注入に伴う反応（0.6%）及び便秘（0.6%）であった[24]。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用又は本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが29.3%に認められ、主に気管支炎（5.2%）、好中球減少症（3.4%）、上気道感染（3.4%）、副鼻腔炎（2.2%）、白血球減少症（1.6%）、口腔ヘルペス（1.4%）、尿路感染（1.4%）、感染（1.2%）及び肺炎（1.2%）であった[24]。

(4) 海外臨床第Ⅲ相試験（EORTC20981試験）

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であった[25]。[7.5、7.7 参照]

231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%（95%信頼区間67.9%、79.6%）、87.2%（95%信頼区間82.2%、91.2%）であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった（p=0.0003、カイ二乗検定）[25]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現頻度が5%以上高かった副作用は、脱毛症（45.3%）、便秘（26.9%）、過敏症（17.5%）及び悪寒（7.7%）であった[25]。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群（166例）の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現頻度が5%以上高かった副作用は、無力症（25.3%）、関節痛（9.0%）、咳嗽（7.8%）、口内炎（7.8%）及び上気道感染（6.0%）であった[25]。

(5) 海外臨床第Ⅲ相試験（RATE試験）

未治療の非ホジキンリンパ腫患者（ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫）に、R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-CVPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を1～4mg/mLとして投与し、第1サイクルにおいて、Grade 3以上のinfusion reaction（NCI-CTCAEによる）が認められず、初回投与時に、併用化学療法に含まれる以外の副腎皮質ホルモン剤を前投薬として用いていない場合で、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤（希釈濃度は1～4mg/mL）を90分間で投与した。なお、90分間投与時は、R-CHOPレジメン又はR-CVPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3又は4のinfusion reactionの発現率（95%信頼区間）は、1.1%（0.3%、2.8%）（4/363例）であった。

安全性評価症例425例中、副作用は51.8%に認められ、主な副作用は、疲労（12.0%）、悪心（9.9%）、悪寒（6.6%）、そう痒症（5.4%）であった[6]。

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-CL1試験）

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された7例であった。治験期間中の全奏効率（95%信頼区間）は71.4%（29.0%、96.3%）であった[26]。

安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心（28.6%）、発熱（28.6%）、鼻咽頭炎（28.6%）、低血圧（28.6%）、低酸素症（28.6%）、斑状丘疹状皮疹（28.6%）であった。

臨床検査値異常は白血球数減少（85.7%、2,000/μL未満の白血球減少85.7%）、好中球数減少（85.7%、1,000/μL未満の好中球減少85.7%）、血小板数減少（85.7%）、ヘモグロビン減少（71.4%）、赤血球数減少（42.9%）等であった[27]。

(2) 海外臨床第Ⅲ相試験（CLL8試験）

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）又はFCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[26),28]。

表17-7　治験責任医師判定によるPFS（2007年7月4日データカットオフ）

	FCレジメン群 (n=407)	FCRレジメン群 (n=403)
中央値 (95%信頼区間)	981日 (835日、1,069日)	1,212日 (1,098日、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.43、0.72)	
p値（log-rank検定） （有意水準両側0.016）	p<0.0001	

intent to treat解析
NE（not estimable：評価不能）

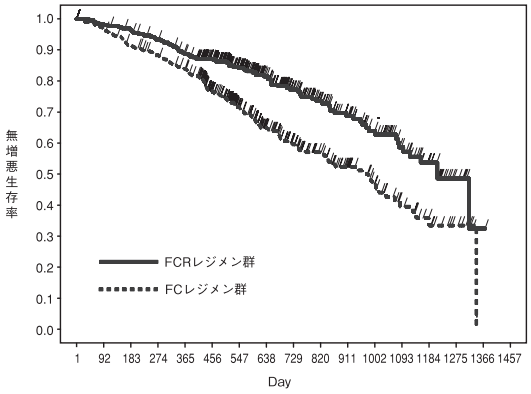


図17-2　PFSのKaplan-Meier曲線（2007年7月4日データカットオフ）

安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン群（402例）の70.9%に認められた。FCレジメン群（398例）と比較してFCRレジメン群で発現頻度が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症（30.3%）、白血球減少症（23.1%）、発熱性好中球減少症（9.0%）であった[28]。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験（REACH試験）

再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）又はFCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[26),29)]。

表17-8　治験責任医師判定によるPFS（2008年7月23日データカットオフ）

	FCレジメン群 (n=276)	FCRレジメン群 (n=276)
中央値 (95%信頼区間)	627日 (550日、731日)	932日 (792日、1,161日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51、0.82)	
p値（log-rank検定） （有意水準両側0.045）	p=0.0002	

intent to treat解析

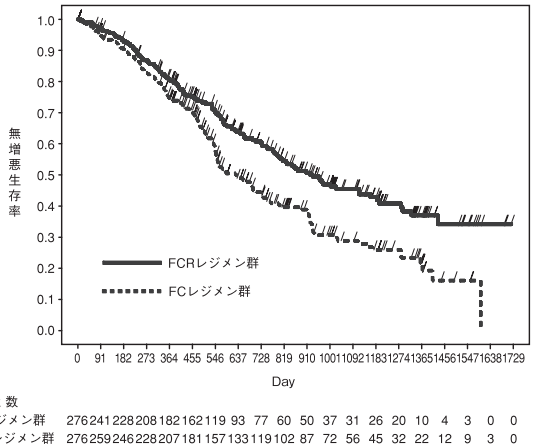


図17-3　PFSのKaplan-Meier曲線（2008年7月23日データカットオフ）

安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群（274例）の95.6%に認められた。FCレジメン群（272例）と比較してFCRレジメン群で発現頻度が3%以上高かった副作用は、悪心（38.7%）、発熱（20.1%）、悪寒（15.0%）、下痢（9.9%）、便秘（9.9%）、低血圧（7.3%）、食欲減退（7.3%）、そう痒症（5.8%）、蕁麻疹（4.4%）であった[29)]。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

17.1.4 海外臨床第Ⅲ相試験

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」（リツキシマブ群）と「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]とシクロホスファミド水和物の併用療法」（シクロホスファミド群）との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった[30)]。

注4）静注メチルプレドニゾロン（1,000mg/body/日）を1～3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン（1mg/kg/日、国内未承認）を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

表17-9

	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホスファミド群 (n=98)	2群間の有効率の差 （リツキシマブ群-シクロホスファミド群）
完全寛解率[注5)] (95%信頼区間)	64% (54%、73%)	53% (43%、63%)	11%[注6)] (-3%、24%)

注5）治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾン（国内未承認）の投与を中止できた場合と定義した。

注6）下限値が非劣性マージンとして設定した-20%を上回っており（-3%＞-20%）、非劣性が示された。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

17.1.5 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤1回量375mg/m²（最大量500mg/回）（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与[注7)]した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性（中間解析時）は以下のとおりであった[31),32)]。

注7）本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始した。[7.3 参照]

表17-10

	リツキシマブ群 (21例)	プラセボ群 (21例)
無再発期間[注8)] (95%信頼区間)	234日 (170日、358日)	100日 (76日、156日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.1917 (0.0728、0.5043)	
p値 (log-rank検定)	p=0.00015	

intent to treat解析

注8）登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。

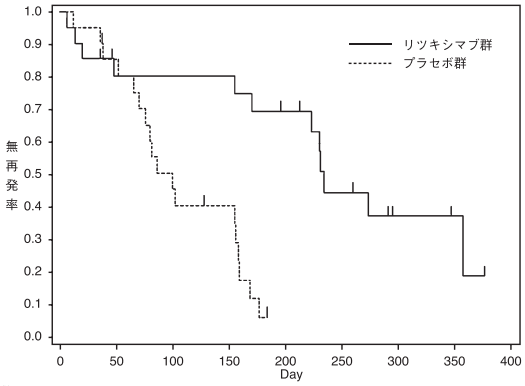


図17-4　無再発期間（リツキシマブ群21例、プラセボ群21例）

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇（22.2%）であり、主な臨床検査値異常は、CRP上昇（40.7%）、ALT上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）であった。またinfusion reactionは63.0%に認められた[33)]。

〈全身性強皮症〉

17.1.6 国内臨床第Ⅱ相試験

mRSSによる皮膚硬化の重症度が2（moderate）以上の全身性強皮症患者（%VC60%未満又は%DLco40%未満の十分な呼吸機能上の予備能のない患者、肺高血圧症を合併する患者、腎クリーゼ等の全身性強皮症に伴う重篤な合併症を有する患者、著しい心疾患等を有する患者は除外）を対象に、本剤1回量375mg/m²（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与（第1クール）し[注9)]、24週間後に両群共に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与（第2クール）した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験[注10),注11)]において、有効性の主要評価項目である投与24週時のmRSSのベースラインからの変化量は以下のとおりであった[34)]。

注9）アザチオプリン等の免疫抑制剤の併用、10mg/日以上の経口副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止

注10）第1クールはプラセボ対照、無作為化、二重盲検、第2クールは単群、非盲検。

注11）罹病期間の中央値：52ヵ月（範囲：0～268ヵ月）。

表17-11　mRSSによる皮膚硬化のベースラインからの変化量

	リツキシマブ群	プラセボ群
ベースライン	14.4±3.7（28）	15.7±5.5（26）
投与24週時	8.3±4.0（27）	18.2±8.7（22）
ベースラインからの変化量[注12)]	−6.3±0.9	2.1±0.9
プラセボ群との差[注12)]［95%信頼区間］ p値[注12),注13)]	−8.4［−11.0，−5.9］ <0.001	

full analysis set解析
mRSS（modified Rodnan Total Skin Thickness Score）
平均値±標準偏差（例数）、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差

注12）投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間（6年以内/超）及び間質性肺炎合併（有/無）を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM（Mixed effect Model for Repeated Measures：反復測定混合効果モデル解析）

注13）有意水準両側5%

第1クールの安全性評価症例28例中、副作用は21例に認められ、主な副作用は上咽頭炎（39.3%）、CRP上昇（10.7%）、好中球数減少（10.7%）、白血球数減少（10.7%）であった。第2クールのリツキシマブ群の安全性評価症例26例中、副作用は14例に認められ、主な副作用は上咽頭炎（42.3%）であった。第1クールのプラセボ群で第2クールに本剤を投与した安全性評価症例20例中、副作用は12例に認められ、主な副作用は上咽頭炎（40.0%）であった。またinfusion reactionは1例に認められた[35),36)]。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

17.1.7 国内臨床第Ⅱ相試験

経口プレドニゾロン治療中に、再燃[注14)]のため経口プレドニゾロン10mg/日への減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者[注15)]に、プレドニゾロン併用下[注16)]で本剤1回1,000mgを2週間間隔で2回投与した非盲検非対照試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始24週時に完全寛解又は部分寛解[注17)]を達成した被験者の割合（寛解率）は以下のとおりであった[37)]。

注14）病勢が一旦コントロールされた患者で、次のいずれかの条件を満たす場合：a）月に3つ以上の新生病変を認め、かつ1週間以内に自然消退しない、b）既存病変の拡大を認める。

注15）組み入れられた患者のPDAI（Pemphigus Disease Area Index）スコア（平均値±標準偏差）は、11.7±7.7であった。

注16）併用するプレドニゾロンについては、本剤の最終投与2週後から初期投与量に応じた規定の減量スケジュールに従い漸減し、本剤投与開始16週後の時点で10mg/日を目指した。

注17）完全寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱*又は新たな紅斑**を認めない状態（PDAIスコアが0点）を8週間持続した場合。

*水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。

**紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。

部分寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療を8週間継続中に、プレドニゾロンを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合。

表17-12

	リツキシマブ群（20例）
投与24週時の寛解率*** （95%信頼区間）	75.0% （50.9%、91.3%）

full analysis set解析
Clopper-Pearson法により信頼区間を算出

***投与24週時より前に試験を中止した被験者は無効と取り扱われた。

安全性評価症例20例中、副作用は25.0%に認められ、発現した副作用は動悸（5.0%）、発熱（5.0%）、低γグロブリン血症（5.0%）、肺炎（5.0%）であった。臨床検査値異常は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（5.0%）、免疫グロブリン減少（5.0%）であった。また、infusion reactionは5.0%に認められた[38)]。

17.1.8 海外臨床第Ⅲ相試験（PEMPHIX試験）

プレドニゾン（国内未承認）60～120mg/日又は1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口ステロイド投与を必要とする、中等症から重症の尋常性天疱瘡患者[注18)]を対象として、経口ステロイド併用下[注19)]で、「本剤[注20)]＋ミコフェノール酸　モフェチルプラセボの併用療法」（リツキシマブ群）と「本剤プラセボ[注20)]＋ミコフェノール酸　モフェチル（国内未承認）の併用療法」（ミコフェノール酸　モフェチル群）を比較した二重盲検実薬対照比較試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始52週までに治療失敗に該当せず完全寛解持続[注21)]を達成した被験者の割合（完全寛解持続達成率）は以下のとおりであった[39)]。

注18）組み入れられた患者のPDAIスコア（平均値±標準偏差）は、24.36±16.67であった。

注19）両群ともに治療開始時より60mg又は80mgの経口プレドニゾン（国内未承認）相当量の経口ステロイドを併用し、投与開始24週までに計画的に漸減させ投与終了すると設定された。

注20）本剤（1回1,000mg）又はプラセボを2週間間隔で2回投与（1クール）し、24週後に2週間間隔で2回投与（2クール）した。

注21）PDAIスコア0点かつプレドニゾン（国内未承認）0mg/日が16週間以上継続した場合と定義した。

表17-13

	リツキシマブ群 （62例）	ミコフェノール酸 モフェチル群 （63例）
投与開始52週までの 完全寛解持続達成率*	40.3%	9.5%
ミコフェノール酸 モフェチル群との差[注22)] （95%信頼区間） p値[注23)]	30.80%（14.70%，45.15%） p<0.0001	

modified intent to treat解析[注24)]
*例数、欠測について：試験中止までに完全寛解持続の定義を満たさなかった被験者は無効と取り扱われた。

注22）罹患期間（スクリーニング前1年以内/1年以上）及び地理的地域（北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域）を層としたMantel-Haenszel検定

注23）有意水準両側5%、罹患期間（スクリーニング前1年以内/1年以上）及び地理的地域（北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域）を層としたMantel-Haenszel検定

注24）遠隔診療にて試験に参加した10例を除外した解析対象集団。

安全性評価症例135例中、リツキシマブ群67例では、副作用は47.8%に認められ、主な副作用は頭痛（6.0%）、上気道感染（4.5%）、疲労（4.5%）であった。また、infusion reactionは20.9%に認められた[40)]。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

***17.1.9 国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験**

抗アクアポリン4抗体陽性（過去に陽性だった患者を含む）の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者を対象に、経口プレドニゾロン併用下[注25)]で、本剤1回量375mg/m²（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与し、24週後及び48週後に維持治療として本剤1回量1,000mg/body（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を2週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性は以下のとおりであった[41),42)]。

注25）両群ともにスクリーニング時に服用している経口ステロイド量に相当する経口プレドニゾロンを併用し、投与8週後から1ヵ月毎に10%ずつ減量し、最小2mg/日まで漸減すると設定した。

表17-14

	リツキシマブ群 （19例）	プラセボ群 （19例）
72週時点の 累積無再発率	100%	63.2%
再発までの週数 （平均値±標準偏差）	NE	38.4±19.6
p値 （log-rank検定）	p=0.0058	

full analysis set解析
NE（not estimable：評価不能）

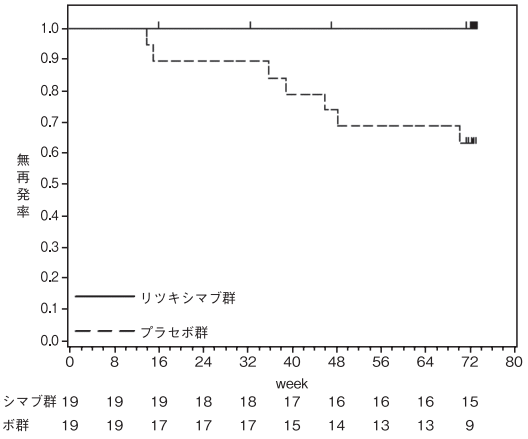


図17-5　無再発期間（リツキシマブ群19例、プラセボ群19例）

安全性評価症例19例中、副作用は89.5%に認められ、主な副作用は上咽頭炎（26.3%）であった。また、infusion reactionは36.8%に認められた[42)]。

〈ABO血液型不適合腎移植〉

17.1.10 国内一般臨床試験

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法[注26)]で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりであった[43)]。

注26）移植28日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植1日前からシクロスポリンまたは移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換は移植前に最大4回実施した。

表17-15

例数	移植4週後の抗A抗B抗体関連型拒絶反応無発現率[注27)]（95%信頼区間）	移植48週後の腎生着率（95%信頼区間）	移植48週後の生存率（95%信頼区間）
17	100%（80.5%、100%）	100%（80.5%、100%）	100%（80.5%、100%）

per protocol set解析

注27）抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした。

安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱（40.0%）、サイトメガロウイルス感染（25.0%）であった。主な臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少（85.0%）、免疫グロブリンG減少（85.0%）、白血球減少（60.0%、2,000/μL未満の白血球減少15.0%）、免疫グロブリンA減少（55.0%）、好中球減少（40.0%、1,000/μL未満の好中球減少25.0%）であった。またinfusion reactionは65.0%に認められた[44),45)]。

〈ABO血液型不適合肝移植〉

17.1.11 国内使用実態調査

ABO血液型不適合肝移植成人患者33例において、移植前に本剤375mg/m²、500mg/回[注28)]、300mg/回[注28)]又は100mg/回[注28)]を、1回又は2回投与した1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、1年時点の生存率は82%であった。また、国内のABO血液型不適合肝移植小児患者4例では、移植前に本剤375mg/m²を1回又は100mg/m²[注28)]を2回投与し、観察期間[注29)]における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%であった[46)]。

安全性評価症例37例中、副作用は51.4%に認められた。主な副作用は、CMVアンチゲネミア陽性（29.7%）、発熱（16.2%）、細菌感染症（16.2%）、ほてり（8.1%）、全身倦怠感（虚脱感、無力感）（8.1%）、血小板減少（8.1%）、ウイルス感染症（8.1%）であった[46)]。

注28）承認用量は375mg/m²である。

注29）観察期間の中央値477.5日（範囲：283～617日）

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、pre-B細胞と成熟B細胞の細胞表面に存在するCD20抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用（CDC）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）により、B細胞を傷害する[9)]。

18.2 補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity、CDC）

本剤はヒト補体の存在下、2.2μg/mLの濃度でSB細胞（ヒト由来CD20陽性細胞）の50%を溶解したが、HSB細胞（ヒト由来CD20陰性細胞）は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞（CD34陽性細胞）のコロニー形成能に影響しなかった[47)]。

18.3 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC）

本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9μg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された[47)]。

18.4 *In vitro* CD20抗原特異的結合作用

IDEC-2B8（リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位（可変部領域）を有するマウス型CD20モノクローナル抗体）は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC50（50%阻害濃度）値はB1、Leu16（抗ヒトCD20抗体）の1/2～1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤（マウス-ヒトキメラ型抗体）でも維持されていた[48)]。

18.5 *In vitro* Bリンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった[49)]。

18.6 *In vivo* Bリンパ球傷害作用

カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった[47)]。

18.7 ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった[50)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）
Rituximab（Genetical Recombination）（JAN）

分子量：144,510 Da（daltons）

本　質：ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20（リンタンパク質）に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位（可変部領域）がマウス由来、それ以外の部分（定常部領域）がヒト由来（IgG1κ）のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

**20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

21.2 ABO血液型不適合肝移植については、国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

〈リツキサン点滴静注100mg〉

10mL［1バイアル］

〈リツキサン点滴静注500mg〉

50mL［1バイアル］

*23．主要文献

1）日本小児腎臓病学会編　小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020
2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人））
3）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（小児））
4）Krysko KM, et al.：Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020；7（1）：e637
5）Igarashi T, et al.：Ann. Oncol. 2002；13：928-943
6）「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（社内資料）
7）Igarashi T, et al.：Int. J. Hematol. 2001；73：213-221
8）Tobinai K, et al.：Ann. Oncol. 1998；9：527-534
9）米国添付文書 2001
10）「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2）
11）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.3.3.2）
12）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.3）
13）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.5.3.3.2）
14）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.5.3.3.3）
15）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.3.2）
16）Alasfoor K, et al.：Ann. Hematol. 2009；88：239-243
17）「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）
18）「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.7.2.2）
19）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.2.1）
20）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.1）
21）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.2.2.2）
22）「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.2）
23）「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」（承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 へ．吸収、分布、代謝、排泄）
24）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」（社内資料）
25）「IDEC-C2B8再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」（社内資料）
26）「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.4.3）
27）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」（社内資料）
28）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」（社内資料）
29）「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」（社内資料）
30）Stone J. et al.：N. Engl. J. Med. 2010；363：221-232

31）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4）
32）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験（RCRNS-01試験：中間解析）の概要」（社内資料）
33）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1）
34）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（社内資料）
35）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.2.2）
36）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.3.1）
37）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.2）
38）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1）
39）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.1）
40）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1）
41）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.7.3.3.2）
42）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（社内資料）
43）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.3.2.1）
44）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.2.1）
45）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.3.1）
46）江川ら．：移植．2015；50：62-77
47）Reff ME，et al．：Blood．1994；83：435-445
48）「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」（社内資料）
49）「マウス－ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」（社内資料）
50）「ヒト正常組織との交叉反応性試験」（承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 ニ．毒性）

**24．文献請求先及び問い合わせ先

全薬販売株式会社　医薬情報部　営業学術課
〒112-0012　東京都文京区大塚5-29-4
TEL　03-3946-1119
FAX　03-3946-1103

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

**26.2 発売元

全薬販売株式会社
東京都豊島区東池袋3-22-14

＊＊2022年11月改訂（第8版）
＊2022年8月改訂（第7版、効能変更、用法変更）

貯　　法：2～8℃保存
＊＊有効期間：30箇月

抗悪性腫瘍剤／微小管阻害薬結合抗CD79bモノクローナル抗体
ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）注
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

ポライビー®点滴静注用30mg
ポライビー®点滴静注用140mg
POLIVY® for Intravenous Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
874291

	30mg	140mg
承認番号	30300AMX00258	30300AMX00256
販売開始	2021年5月	2021年5月

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1. 警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ポライビー点滴静注用30mg	ポライビー点滴静注用140mg
有効成分	1バイアル中注1） ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）注2）38mg	1バイアル中注1） ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）注2）150mg
添加剤	1バイアル中 コハク酸　2.22mg 水酸化ナトリウム　1.02mg 精製白糖　77mg ポリソルベート20　2.3mg	1バイアル中 コハク酸　8.88mg 水酸化ナトリウム　4.08mg 精製白糖　309mg ポリソルベート20　9.0mg

注1）本剤は注射用水（点滴静注用30mg：1.8mL、点滴静注用140mg：7.2mL）を抜き取り、1バイアルに溶解した時にポラツズマブ　ベドチン濃度が20mg/mLとなるように過量充填されている。
注2）本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ポライビー点滴静注用30mg	ポライビー点滴静注用140mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	白色から灰白色の塊	
pH注3）	5.0～5.6	
浸透圧比注3）、注4）	約0.5	

注3）注射用水（点滴静注用30mg：1.8mL、点滴静注用140mg：7.2mL）にて溶解時
注4）生理食塩液に対する比

＊4. 効能又は効果

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

＊5. 効能又は効果に関連する注意

「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.3参照]

＊6. 用法及び用量

通常、成人には、ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として、以下の抗悪性腫瘍剤との併用で、1回1.8mg/kg（体重）を3週間間隔で6回点滴静注する。初回投与時は90分かけて投与し、忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

○リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンとの併用
○ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用

＊7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で投与すること。[17.1.1-17.1.3参照]
7.2 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために本剤投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を考慮すること。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。[11.1.4参照]
7.3 本剤投与により以下の副作用が発現した場合には、症状、重症度等に応じて、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

本剤の投与中止・休薬・減量基準

副作用	程度注）	処置
infusion reaction	Grade1又は2	Grade1又はベースラインに回復するまで休薬又は本剤の投与速度を下げる。症状が回復した場合には、元の投与速度で投与を再開することができる。
	Grade3	Grade1又はベースラインに回復するまで休薬する。症状が回復した場合には、休薬前の投与速度の1/2の投与速度で投与を再開することができる。再開後、infusion reactionが認められない場合には、投与速度を30分ごとに50mg/時ずつ上げることができる。
	Grade4	投与を中止する。
末梢性ニューロパチー	**〈リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンとの併用の場合〉**	
	Grade2	感覚性：1.4mg/kgに減量する。既に1.4mg/kgで、次回投与日までにGrade2が持続又は再発した場合、1.0mg/kgに減量する。既に1.0mg/kgの場合、投与を中止する。
		運動性：Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4mg/kgに減量する。既に1.4mg/kgの場合、1.0mg/kgに減量する。既に1.0mg/kgの場合、投与を中止する。
	Grade3	感覚性：Grade2以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4mg/kgに減量する。既に1.4mg/kgの場合、1.0mg/kgに減量する。既に1.0mg/kgの場合、投与を中止する。
		運動性：Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4mg/kgに減量する。既に1.4mg/kgの場合、1.0mg/kgに減量する。既に1.0mg/kgの場合、投与を中止する。
	Grade4	投与を中止する。

副作用	程度[注)]	処置
末梢性ニューロパチー	**〈ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合〉**	
	Grade2又は3（初発）	症状が回復するまで休薬する。次回投与予定日の14日目までにGrade1以下に回復した場合には、以降は1.4mg/kgに減量して投与する。14日目までにGrade1以下に回復しなかった場合には、投与を中止する。
	Grade2又は3（再発）	投与を中止する。
	Grade4	投与を中止する。
好中球減少	Grade3又は4	好中球数が1,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。
血小板減少	Grade3又は4	血小板数が75,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。

注）GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、治療開始前及び治療期間中は、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用を考慮すること。[11.1.1参照]

8.2 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を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.2 末梢性ニューロパチーを合併している患者

症状を悪化させるおそれがある。[11.1.3参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤を構成するモノメチルアウリスタチンE（MMAE）は主に肝代謝により消失することから、肝機能障害はMMAEの血中濃度を上昇させる可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[15.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット）において、妊娠6日目及び13日目にMMAEを投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている。[9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。

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。

10. 相互作用

MMAEは主にCYP3Aによって代謝される。[16.4参照]

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
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等 [16.7.1参照]	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤又は中程度以下のCYP3A阻害剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	強いCYP3A阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が上昇する可能性がある。

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。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 骨髄抑制（49.2%）

好中球減少（31.6%）、発熱性好中球減少症（10.2%）、貧血（21.7%）、血小板減少（14.7%）、白血球減少（11.3%）、リンパ球減少（6.8%）等があらわれることがある。[8.1参照]

＊11.1.2 感染症（20.3%）

重篤な肺炎（3.6%）及び敗血症（1.8%）等、日和見感染を含む感染症があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[9.1.1参照]

＊11.1.3 末梢性ニューロパチー（34.5%）

末梢性ニューロパチー（19.4%）、末梢性感覚ニューロパチー（15.3%）、多発ニューロパチー（0.9%）、末梢性運動ニューロパチー（0.5%）等があらわれることがあるので、感覚鈍麻、筋力低下、錯感覚、知覚過敏等の症状があらわれた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等を考慮すること。[9.1.2参照]

＊11.1.4 Infusion reaction（6.5%）

嘔吐、発疹、発熱、悪寒、紅潮、呼吸困難、低血圧等を含むinfusion reactionがあらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回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には、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。[7.2参照]

＊11.1.5 腫瘍崩壊症候群（0.7%）

異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.2参照]

11.1.6 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状が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。

＊11.1.7 肝機能障害（6.8%）

トランスアミナーゼやビリルビン値の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.2 その他の副作用

		10%以上	3%以上10%未満	3%未満
＊	皮膚		脱毛症、発疹	皮膚乾燥、爪の障害、そう痒症、蕁麻疹、全身性剥脱性皮膚炎
	肝臓			LDH上昇
＊	腎臓			血中クレアチニン増加、血尿
＊	免疫系			低γグロブリン血症、免疫グロブリン減少
＊	消化器	悪心（22.6%）、便秘（17.6%）、下痢（17.1%）	嘔吐、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥、リパーゼ増加、腹部膨満、アミラーゼ増加、胃酸逆流

		10%以上	3%以上10%未満	3%未満
*	心・血管系			高血圧、血管炎
*	筋骨格系			筋痙縮、筋骨格痛、四肢痛、関節痛
*	呼吸器		呼吸困難	咳嗽、口腔咽頭痛、肺臓炎、鼻出血、咽頭の炎症
*	精神・神経系		味覚異常、錯感覚、頭痛	浮動性めまい
*	代謝	食欲減退		脱水、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症
*	その他	疲労(19.9%)	無力症、体重減少、発熱、倦怠感	粘膜の炎症、悪寒、浮腫、全身健康状態低下、歩行障害

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

(1) 日局注射用水(点滴静注用30mg：1.8mL、点滴静注用140mg：7.2mL)により溶解してポラツズマブ　ベドチン(遺伝子組換え)を20mg/mLの濃度にした後、静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。変色、くもり又は粒子が溶解液に認められた場合は使用しないこと。

(2) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2～8℃で保存し、24時間以内に投与すること。残液は廃棄すること。

14.1.2 希釈

(1) 必要量をバイアルから抜き取り、ポラツズマブ　ベドチン(遺伝子組換え)の希釈後の濃度が0.72mg/mLから2.70mg/mLになるように、日局生理食塩液、5%ブドウ糖溶液のいずれかの輸液バッグを用いて希釈する。静かに輸液バッグを回転させて混和すること。他剤と混和しないこと。

(2) 抗体タンパクが凝集するおそれがあるので、希釈後に決して激しい振動を加えないこと。

(3) 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず希釈した液を保存する場合は、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2又は0.22μmインラインフィルターを通して投与すること。

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産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の構成成分であるMMAEは、ラットの骨髄小核試験で遺伝毒性(異数性誘発作用)を示した。[9.4.2参照]

16. 薬物動態

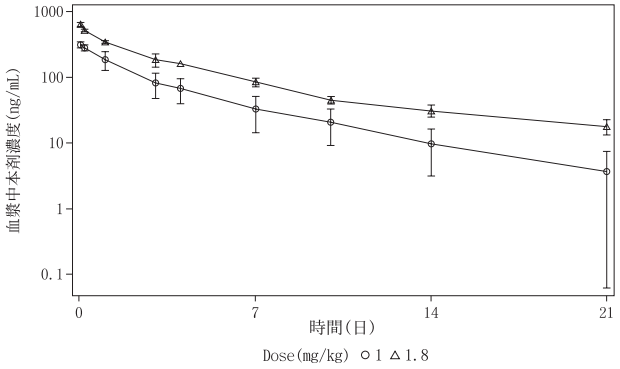
16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人の再発又は難治性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者7例に、1サイクルを3週間として、本剤1.0mg/kg[注1)]又は1.8mg/kgを各サイクルの第1日目に静脈内投与したときの、初回投与後の本剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ並びに反復投与時の本剤の血漿中濃度推移は以下のとおりであった。また、本剤1.8mg/kg投与時のC_{trough}に基づく本剤の蓄積係数は、第3及び6サイクルで、それぞれ1.67及び2.01であった[1)]。

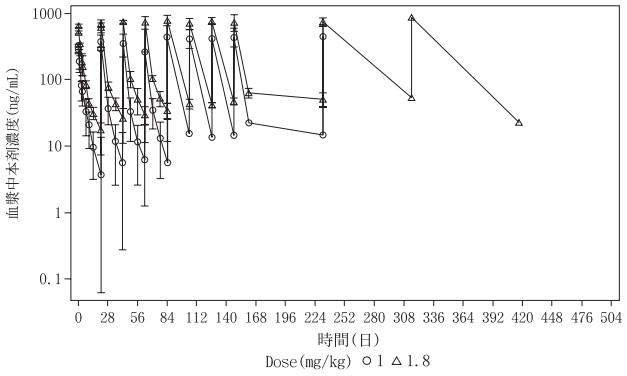
注1)承認用量は1回1.8mg/kg(体重)である。

単回投与時の血漿中本剤濃度推移(平均値±標準偏差)



n=3～4

反復投与時の血漿中本剤濃度推移(平均値±標準偏差)



n=3～4

単回投与時の本剤の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

用量 (mg/kg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng・day/mL)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (day)	T_{max}[注2)] (day)
1.0	3	315± 28.7	823± 177	22.2± 4.24	64.3± 21.6	4.43± 0.979[注3)]	0.0896 (0.0833-0.233)
1.8	3	613± 67.2	2250± 274	14.4± 1.84	91.7± 9.98	7.98± 1.21	0.0903 (0.0889-0.231)

注2）中央値（範囲）

注3）n=4

16.3 分布

MMAEのヒト血漿タンパクに対する*in vitro*結合率は71～77%であり、血液/血漿中濃度比は1.34～1.65であった[2)]。

16.4 代謝

*In vitro*試験においてMMAEは主にCYP3Aで代謝されることが示された[3)]。[10.参照]

16.5 排泄

ラットにMMAE部分を放射性標識したポラツズマブ　ベドチンを10mg/kgで単回静脈内投与したところ、放射能のほとんどは糞中に排泄され、尿中への排泄率は投与量の約5%であった[4)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤単独投与時に対するケトコナゾール(強いCYP3A阻害剤)併用投与時のMMAEのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ1.18及び1.48と推定された[5)]。[10.2参照]

16.7.2 その他

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤単独投与時に対するリファンピシン(強いCYP3A誘導剤)併用投与時のMMAEのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ0.71及び0.51と推定された[5)]。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

＊17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（GO39942試験［POLARIX試験］）

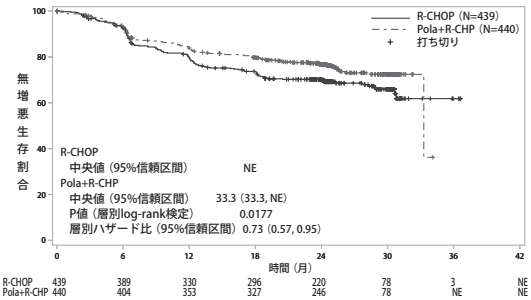
未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）患者［国際予後指標（IPI）2～5の患者が組み入れられ、0又は1の患者は除外された］879例（日本人85例を含む）を対象に、本剤とリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾン（国内未承認）、プレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用（Pola+R-CHP）療法[注1)]の有効性及び安全性をリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン（国内未承認）、プレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用（R-CHOP）療法[注2)]と比較する第Ⅲ相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。主要評価項目である主治医評価による無増悪生存期間について、Pola+R-CHP療法のR-CHOP療法に対する優越性が検証された（層別ハザード比［95%信頼区間］：0.73［0.57、0.95］、［層別log-rank検定：P=0.0177（両側有意水準0.05）］、2021年6月28日データカットオフ）。

本剤が投与された435例中419例（日本人44例を含む）（96.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心36.8%（160/435例）、好中球減少症29.7%（129/435例）、貧血27.1%（118/435例）、疲労25.1%（109/435例）、脱毛症23.9%（104/435例）、便秘23.4%（102/435例）、末梢性ニューロパチー23.2%（101/435例）、下痢20.7%（90/435例）であった[6)]。［5.、7.1参照］

注1）3週間を1サイクルとし、第1～6サイクルは、本剤1.8mg/kg、リツキシマブ375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^{2}及びドキソルビシン50mg/m^{2}を各サイクルDay1に投与し、プレドニゾン（国内未承認）100mg、プレドニゾロン100mg又はメチルプレドニゾロン80mgを各サイクルのDay1～5に投与。第7及び8サイクルは、リツキシマブ375mg/m^{2}を各サイクルのDay1に投与。

注2）3週間を1サイクルとし、第1～6サイクルは、リツキシマブ375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン50mg/m^{2}及びビンクリスチン1.4mg/m^2（上限2mg）を各サイクルDay1に投与し、プレドニゾン（国内未承認）100mg、プレドニゾロン100mg又はメチルプレドニゾロン80mgを各サイクルのDay1～5に投与。第7及び8サイクルは、リツキシマブ375mg/m^{2}を各サイクルのDay1に投与。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

17.1.2 海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（GO29365試験）

GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートでは、自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のDLBCL患者80例を対象に、ベンダムスチン＋リツキシマブ併用療法（BR療法;40例）を対照群とし、本剤とBRの併用療法（Pola+BR療法;40例）の有効性及び安全性を検討した。本剤は1.8mg/kg、ベンダムスチンは90mg/m^2、リツキシマブは375mg/m^{2}を3週間を1サイクルとして6サイクル投与した[注3)]。その結果、主要評価項目である独立評価委員会評価によるPrimary Response Assessment（PRA、本剤最終投与後6～8週）時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は、Pola+BR療法群では40.0%（16/40例）（95%信頼区間：24.9～56.7%）、BR療法群では17.5%（7/40例）（95%信頼区間：7.3～32.8%）であった（2018年4月30日データカットオフ）[7),8)]。

本剤が投与された39例中36例（92.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症53.8%（21/39例）、血小板減少症41.0%（16/39例）、下痢及び貧血が各33.3%（13/39例）、疲労及び悪心が各23.1%（9/39例）、発熱及び末梢性ニューロパチーが各20.5%（8/39例）であった[7)]。［5.、7.1参照］

注3）各薬剤の投与時期は以下のとおり。
- 本剤：サイクル1 Day2、サイクル2以降は各サイクルDay1
- リツキシマブ：各サイクルDay1
- ベンダムスチン：サイクル1 Day2及びDay3、サイクル2以降は各サイクルDay1及びDay2

17.1.3 国内第Ⅱ相試験（JO40762試験［P-DRIVE試験］）

自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のDLBCL患者35例を対象に、Pola+BR療法の有効性及び安全性を検討した。本剤は1.8mg/kg、ベンダムスチンは90mg/m^2、リツキシマブは375mg/m^{2}を3週間を1サイクルとして6サイクル投与した[注3)]。主要評価項目である治験責任医師評価によるPRA時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は34.3%（95%信頼区間:19.1～52.2%）であった（2019年12月24日データカットオフ）。

本剤が投与された35例中33例（94.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血37.1%（13/35例）、悪心31.4%（11/35例）、血小板減少症及び好中球減少症が各25.7%（9/35例）、便秘、血小板数減少及び好中球数減少が各22.9%（8/35例）、倦怠感及び食欲減退が各20.0%（7/35例）であった[9)]。［5.、7.1参照］

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ポラツズマブ　ベドチンは、抗CD79bヒト化IgG1モノクローナル抗体と、微小管重合阻害作用を有するMMAEを、リンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体である[10)]。

ポラツズマブ　ベドチンは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するCD79bに結合し、細胞内に取り込まれた後にプロテアーゼによりリンカーが切断され、MMAEが細胞内に遊離する[11)-14)]。遊離したMMAEは微小管に結合し、細胞分裂を阻害してアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[15)-17)]。

18.2 抗腫瘍効果

ポラツズマブ　ベドチンは、ヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来WSU-DLCL2細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[18),19)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

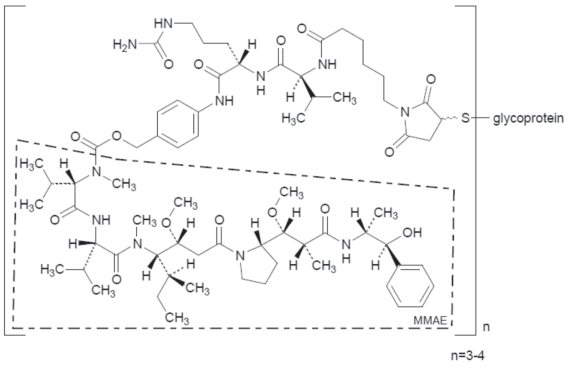
一般的名称：ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
（Polatuzumab Vedotin（Genetical Recombination））（JAN）

分子式：ベドチン：$C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$
抗体：軽鎖（$C_{1040}H_{1616}N_{276}O_{349}S_5$）、重鎖（$C_{2182}H_{3385}N_{579}O_{669}S_{15}$：主成分）

分子量：約153,000

構造式：ポラツズマブ ベドチンは、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約148,000）の平均3～4個のCys残基に、MMAEとリンカーからなるベドチン（1-（6-｛[（2*S*）-1-（｛（2*S*）-5-カルバモイルアミノ-1-[（4-｛[（2*S*）-｛[（2*S*）-1-｛[（3*R*,4*S*,5*S*）-1-｛（2*S*）-2-[（1*R*,2*R*）-3-｛[（1*S*,2*R*）-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ｝-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル｝-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]（メチル）アミノ｝-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ｝-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]メチルカルバモイルオキシ｝メチルフェニル）アミノ]-1-オキソペンタン-2-

イル]アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基)が結合している。447個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び218個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。



20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

〈ポライビー点滴静注用30mg〉

1バイアル

〈ポライビー点滴静注用140mg〉

1バイアル

＊23．主要文献

1）国内第Ⅰ相試験（JO29138試験）（2021年3月23日承認、CTD2.7.2.2.3.1）
2）MMAEの*in vitro*血漿蛋白質結合及び血球移行（2021年3月23日承認、CTD2.6.4.4.2）
3）MMAEの代謝関与酵素の同定（2021年3月23日承認、CTD2.6.4.5.2.1）
4）ラットにおけるポラツズマブ ベドチン投与後のマスバランス（2021年3月23日承認、CTD2.6.4.6.1）
5）薬物相互作用（2021年3月23日承認、CTD2.7.2.3.5.1）
6）社内資料:国際共同第Ⅲ相試験（GO39942試験[POLARIX試験]）
7）海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（GO29365試験）（2021年3月23日承認、CTD2.7.3.1-3、2.7.4.2.1.1）
8）Sehn LH, et al. J Clin Oncol 2020;38:155-65.
9）国内第Ⅱ相試験（JO40762試験[P-DRIVE試験]）（2021年3月23日承認、CTD2.7.3.1-3、2.7.4.2.1.1）
10）Li D, et al. Br J Pharmcol 2019;176:3805-18.
11）Pfeifer M, et al. Leukemia 2015;29:1578-86.
12）Polson AG, et al. Blood 2007;110:616-23.
13）Polson AG, et al. Cancer Res 2009;69:2358-64.
14）Sutherland MSK, et al. J Biol Chem 2006;281:10540-7.
15）Bai R, et al. J Biol Chem 1990;265:17141-9.
16）Doronina SO, et al. Nat Biotechnol 2003;21:778-84.
17）Francisco JA, et al. Blood 2003;102:1458-65.
18）WSU-DLCL2移植モデルにおける抗腫瘍効果（2021年3月23日承認、CTD2.6.2.2.2.2）
19）WSU-DLCL2移植モデルにおけるポラツズマブ　ベドチンとリツキシマブ+化学療法薬との併用効果（2021年3月23日承認、CTD2.6.2.2.2.5）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax ：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

＊＊2021年11月改訂（第2版）
＊2021年3月改訂（第1版、効能変更、用法・用量変更）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874219

	点滴静注用25mg	点滴静注用100mg
承認番号	22800AMX00700000	22200AMX00964000
販売開始	2017年1月	2010年12月

抗悪性腫瘍剤
ベンダムスチン塩酸塩凍結乾燥注射剤

劇薬、処方箋医薬品[注1]

トレアキシン®点滴静注用25mg
トレアキシン®点滴静注用100mg
TREAKISYM® Injection

注1：注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 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、本剤の投与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、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［8.1、9.1.1、11.1.1参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	トレアキシン点滴静注用25mg	トレアキシン点滴静注用100mg
成分・含量	1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 25mg	1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 100mg
添加物	D-マンニトール 30mg	D-マンニトール 120mg

3.2 製剤の性状

販売名	トレアキシン点滴静注用25mg	トレアキシン点滴静注用100mg
剤形	凍結乾燥注射剤	
色・形状	白色の結晶性粉末又は塊	
pH	2.5～3.5（本剤1バイアルを注射用水10mLに溶解したとき）	2.5～3.5（本剤1バイアルを注射用水40mLに溶解したとき）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約0.9［100mg製剤1バイアルに注射用水40mLを加えて内容物を溶かした後、生理食塩液に添加希釈し、250mLとした液（0.4mg/mL）］	

＊4．効能又は効果

〇低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
〇再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫
〇慢性リンパ性白血病
〇腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

5．効能又は効果に関連する注意

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病〉

5.1「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2-17.1.4、17.1.9参照］

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

＊5.2「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.6-17.1.8参照］

＊6．用法及び用量

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

〇抗CD20抗体併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m^2（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〇単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m^2（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈マントル細胞リンパ腫〉

〇未治療の場合
リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m^2（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〇再発又は難治性の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m^2（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

〇リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m^2（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〇リツキシマブ（遺伝子組換え）及びポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m^2（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈慢性リンパ性白血病〉

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m^2（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊＊7.1 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。［11.1.1参照］

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000/mm^{3}以上 及び 血小板数 75,000/mm^{3}以上
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m^{2}の場合：90mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量90mg/m^{2}の場合：60mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量60mg/m^{2}の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 500/mm^{3}未満 又は 血小板数 25,000/mm^{3}未満
	慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m^{2}の場合：75mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量75mg/m^{2}の場合：50mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量50mg/m^{2}の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合〉 ・前サイクル投与量120mg/m^{2}の場合：90mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量90mg/m^{2}の場合：60mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量60mg/m^{2}の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 500/mm^{3}未満、 好中球数 1,000/mm^{3}未満が2週間以上持続する、 又は 血小板数 75,000/mm^{3}未満
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合〉 次サイクル投与予定日の7日目までに休薬の項の指標に回復した場合は、減量せずに投与し、8日目以降に回復した場合は、以下のとおり減量又は投与を中止すること。 ・前サイクル投与量90mg/m^{2}の場合：70mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量70mg/m^{2}の場合：50mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量50mg/m^{2}の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 1,000/mm^{3}未満 又は 血小板数 50,000/mm^{3}未満

＊7.2 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2[注1]以下の非血液毒性 総ビリルビン： 2.0mg/dL未満 血清クレアチニン： 2.0mg/dL未満
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫及び再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m^{2}の場合：90mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量90mg/m^{2}の場合：60mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量60mg/m^{2}の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	Grade 3[注1]以上の非血液毒性
	慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m^{2}の場合：75mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量75mg/m^{2}の場合：50mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量50mg/m^{2}の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

注1：NCI-CTCAE Version 4.0

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び未治療のマントル細胞リンパ腫〉

7.3 抗CD20抗体の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。[17.1.2-17.1.5参照]

〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病〉

7.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 リンパ球減少が高頻度にあらわれ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること。

また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎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感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2参照]

8.3 本剤による治療後、二次発がんが発生したとの報告があるので、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強されるおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

9.1.3 心疾患(心筋梗塞、重度の不整脈等)を合併する又は既往歴のある患者

心疾患を悪化させるおそれがある。

9.1.4 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徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、11.1.2参照]

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性患者には、投与期間中及び投与終了後3カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、投与終了後6カ月間は避妊することが望ましい。[9.5、15.2参照]

9.4.3 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[15.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠動物(マウス及びラット)において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。[2.2、9.4.1、9.4.2、15.2参照]

＊9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁移行については不明であるが、本剤は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である可能性があるため、乳汁移行の可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

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
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	骨髄抑制作用を増強する可能性がある。

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。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 骨髄抑制

白血球減少(68.9%)、血小板減少(37.4%)、好中球減少(34.1%)、リンパ球減少(30.6%)、ヘモグロビン減少(25.7%)、顆粒球減少(24.0%)、CD4リンパ球減少(23.7%)、赤血球減少(9.6%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[1.2、7.1、8.1、8.2、9.1.1参照]

＊11.1.2 感染症

肺炎(2.0%)、敗血症(0.7%)等の重度の感染症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による肝炎があらわれることがある。[8.2、9.1.2、9.1.4参照]

＊11.1.3 間質性肺疾患(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊11.1.4 腫瘍崩壊症候群(0.8%)

急性腎障害に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査(特に尿酸及びカリウム)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。

11.1.5 重篤な皮膚症状(頻度不明)

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

＊11.2 その他の副作用

		10%以上	10%未満	頻度不明
＊	血液	貧血、イムノグロブリン(IgA、IgM、IgG)低下	溶血性貧血、発熱性好中球減少症、汎血球減少、単球減少、白血球増加、好中球増加、好酸球増加、リンパ球増加、ヘモグロビン増加	播種性血管内凝固、CD4/CD8比低下、CD4/CD8比上昇、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、無顆粒球症
＊	心・血管障害		不整脈(房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等)、動悸、心筋梗塞、心血管障害、心障害、心嚢液貯留、心不全、左室機能不全、循環虚脱、パジェット・シュレッター症候群、血管障害(血管痛)、低血圧、高血圧、高血圧クリーゼ、ほてり、潮紅、静脈炎、静脈血栓症、心電図QT延長、心電図ST-T部分異常、心電図T波振幅減少	心肺不全、出血
＊	眼		眼そう痒症、眼充血、眼瞼紅斑、強膜出血、角膜炎、閃輝暗点、流涙増加	
＊	消化器	便秘、下痢、悪心、嘔吐	口角口唇炎、口腔障害、口腔内潰瘍形成、口内炎、口内乾燥、舌障害、舌炎、食道痛、消化不良、おくび、胃炎、胃障害、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹痛、下腹部痛、腹部膨満、びらん性十二指腸炎、イレウス、痔核、肛門出血	潰瘍性食道炎、胃腸出血、消化管運動過剰
＊	肝臓		ALT上昇、AST上昇等の肝機能異常、胆汁うっ滞、胆石症、胆嚢ポリープ、肝毒性、γ-GTP上昇、血中ビリルビン低下、高ビリルビン血症	
＊	代謝・栄養系	食欲不振、LDH上昇	高血糖、低比重リポ蛋白増加、脱水、高アミラーゼ血症、高カリウム血症、高クロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、ALP上昇、総蛋白低下、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	ALP低下、高カルシウム血症
＊	筋骨格系		関節痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頚部痛、骨痛、四肢痛、側腹部痛、背部痛	
＊	精神神経系		回転性めまい、体位性めまい、浮動性めまい、感覚障害、感覚鈍麻、錯感覚、味覚異常、知覚過敏、嗅覚錯誤、無感情、認知症、睡眠障害、不眠症、眠気、末梢性ニューロパチー、ラクナ梗塞、頭痛、頭部不快感	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、気分変化
＊	泌尿器		腎機能障害、腎結石症、腎不全、血尿、蛋白尿、頻尿、膀胱刺激症状、クレアチニン上昇、β2ミクログロブリン増加、BUN上昇	BUN低下
＊	呼吸器		肺塞栓症、肺障害、肺浸潤、過敏性肺臓炎、呼吸不全、胸水、上気道の炎症、口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、湿性咳嗽、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻出血、鼻漏、しゃっくり	原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常
＊	皮膚[注1]	発疹(22.8%)	皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚乳頭腫、皮膚剥脱、皮膚疼痛、乾皮症、乾癬、多形紅斑、紅斑、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、湿疹、そう痒症、過敏性血管炎、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、色素沈着障害、寝汗、多汗症	そう痒性皮疹、点状出血

	10%以上	10%未満	頻度不明
＊ 注射部位		注射部位血管外漏出、注射部位反応（発赤、疼痛、硬結等）	
＊ その他	発熱、疲労、倦怠感、過敏症	C-反応性蛋白増加、浮腫、注入に伴う反応、悪寒、熱感、低体温、粘膜の炎症、外耳の炎症、耳管閉塞、耳鳴、無力症、不規則月経、無月経、体重減少、体重増加、サルコイドーシス、胸痛、疼痛、腫瘍疼痛、節足動物刺傷アレルギー、全身健康状態悪化	不妊症、尿中ウロビリン陽性、多臓器不全

注1：必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 1日用量の調製方法

100mg製剤の場合には1バイアルあたり40mL、25mg製剤の場合には1バイアルあたり10mLの注射用水で溶解する。患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し、最終投与液を250mLに調製すること。なお、調製時には、手袋を着用することが望ましい。

14.1.2 本剤が体部に付着した場合

直ちに石鹸及び多量の水で十分に洗い、眼は水で洗浄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 点滴静注に際し、投与液が血管外に漏れると、投与部位に紅斑、腫脹、疼痛、壊死を起こすことがあるので、投与液が血管外に漏れないように投与すること。血管外に漏れた場合は、速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14.2.2 調製後は、3時間以内に投与を終了すること。

＊15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットの骨髄細胞を用いた小核試験及びマウスを用いた優性致死試験において、遺伝毒性が報告された。また、動物（マウス及びラット）において受胎能の低下及び精巣毒性が報告された。[9.4.2、9.4.3、9.5、9.6参照]

16. 薬物動態

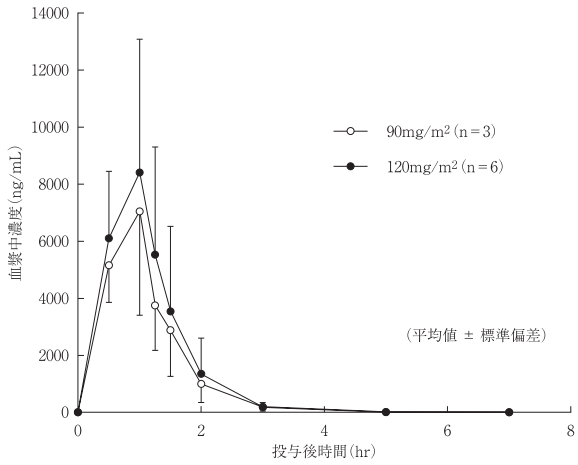
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人患者に、本剤90又は120mg/m^2/日を1時間かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]

Dose (mg/m^2)	例数	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	Vz (mL)	CL (mL/hr)
90	3	0.53 ±0.09	0.8 ±0.3	7250 ±3303	8327 ±3626	15075 ±4491	20246 ±8185
120	6	0.47 ±0.05	0.9 ±0.2	8616 ±4488	10212 ±5759	17532 ±10578	25963 ±15531

（平均値±標準偏差）



低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫患者にベンダムスチン塩酸塩90又は120mg/m^2/日を1時間点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移

16.3 分布

本剤のヒト血漿蛋白への結合率は*in vitro*試験で約94～96%であり、α1酸性糖蛋白（<6%）よりもアルブミン（80～92%）への結合率が高かった[2)]。

16.4 代謝

16.4.1 ヒト肝ミクロソームによる*in vitro*試験において、本剤はCYP1A2によってgamma-hydroxybendamustine[M3]及びN-*des*-methylbendamustine[M4]に代謝され、また、非酵素的加水分解を受けることが確認された[3)]。

16.4.2 日本人患者に本剤120mg/m^2/日を点滴静注したとき、M3及びM4の平均AUCは、M3で未変化体の6.3%、M4で1.2%であった[1)]。

16.4.3 本剤は主としてグルタチオン抱合を受けた後、システイン抱合体そしてメルカプツール酸抱合体の代謝経路を経て代謝されると推定されている[4)、5)]。

16.5 排泄

16.5.1 日本人患者に本剤120mg/m^2/日を点滴静注したとき、未変化体、M3及びM4の24時間尿中排泄率は、それぞれ投与量の1.6%、0.2%及び0.1%であった[1)]。

16.5.2 ラットに[^{14}C]ベンダムスチンを静脈内投与後168時間までの尿・糞中放射能排泄率は尿中36.5%、糞中49.0%であり、イヌにおいては尿中22.2%、糞中66.4%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能又は腎機能障害者における薬物動態

がん患者において、肝・腎機能正常の場合と肝機能障害（肝への浸潤・転移が30%～70%）又は腎機能障害（クレアチニンクリアランスが60mL/min以下）がある場合を比較するために、本剤120mg/m^2/日を30分点滴静注後の薬物動態を評価した。肝・腎機能正常、肝機能障害及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった（外国人データ）[6)]。

	例数	T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (min)	AUC_{0-t} (hr・ng/mL)
肝・腎機能正常	12	29.6±7.2	10780±7024	28.2±15.9	11654±10590
肝機能障害[注1]	12	29.6±4.0	9893±3335	26.9±7.6	8868±4260
腎機能障害[注2]	12	31.3±10.0	9749±2542	26.4±6.4	8013±3404

（平均値±標準偏差）

注1：総ビリルビン0.5～2.0mg/dLの患者

注2：透析患者5例を含む、クレアチニンクリアランスが9.05～35.73mL/minの患者

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験（2007002試験）

がん化学療法又は抗体療法の治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤を単独で投与（本剤120mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与し、その後19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクルまで投与）された臨床成績は以下のとおりであった[7)]。

国内第Ⅱ相臨床試験（2007002試験）の有効性成績の要約

疾患名	例数	奏効率（完全寛解+部分寛解/例数）	完全寛解率（完全寛解/例数）	1年無増悪生存率
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫	58例	89.7%（52/58例）	65.5%（38/58例）	70.4%
マントル細胞リンパ腫	11例	100%（11/11例）	72.7%（8/11例）	90.0%

また、安全性評価対象例69例中69例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少（98.6%）、白血球数減少（97.1%）、好中球数減少（89.9%）、悪心（84.1%）、CD4リンパ球減少（78.3%）、血小板数減少（75.4%）、赤血球数減少（68.1%）、ヘモグロビン減少（66.7%）、食欲減退（60.9%）、血中乳酸脱水素酵素増加（50.7%）、便秘（46.4%）、C-反応性蛋白増加（44.9%）、嘔吐（42.0%）、疲労（40.6%）、血中免疫グロブリンM減少（40.6%）、発疹（39.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（36.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（34.8%）、体重減少（34.8%）、発熱（31.9%）、静脈炎（30.4%）等であった。

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

17.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験（2011002試験）

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又は造血幹細胞移植の適応とならないマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤とリツキシマブを併用にて（4週間を1サイクルとして、本剤90mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に、リツキシマブ375mg/m^{2}を第1サイクルはDay 0、第2サイクル以降はDay 1に点滴静脈内投与し、その後少なくとも26日間休薬する）、最大6サイクルまで投与した結果、完全寛解率は、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫67.8%（40/59例）及びマントル細胞リンパ腫70.0%（7/10例）であった[8)]。

また、安全性評価対象例69例中69例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は白血球数減少（100%）、リンパ球数減少（97.1%）、好中球数減少（94.2%）、CD4リンパ球減少（92.8%）、悪心（66.7%）、便秘（62.3%）、血小板数減少（55.1%）、倦怠感（53.6%）、低γグロブリン血症（52.2%）、食欲不振（43.5%）、注入に伴う反応（40.6%）、発疹（39.1%）、貧血（34.8%）、静脈炎（34.8%）、AST上昇（31.9%）、LDH増加（30.4%）等であった。[5.1、7.3参照]

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験（NHL1-2003試験）

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象とした無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤とリツキシマブの併用[注1]とR-CHOP[注2]を比較した。

主要評価項目とされた治験責任医師判定による無増悪生存期間（PFS）の最終解析時の成績は、R-CHOP群の31.3カ月（中央値）に対して、本剤群では61.4カ月（中央値）であった。ただし、治験実施計画書に事前に規定されて

いない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP群に対する本剤群の優越性は検証されていない[9]。
また、本剤が投与された安全性評価対象例267例中263例（98.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、白血球数減少（81.6%）、顆粒球数減少（54.3%）、嘔吐（40.8%）、ヘモグロビン減少（36.0%）、血小板数減少（27.3%）、発疹（24.3%）、トランスアミナーゼ上昇（22.1%）、発熱（20.6%）等であった。[5.1、7.3参照]

海外第Ⅲ相臨床試験（NHL1-2003試験）の有効性成績の要約

	本剤群[注1] N=274	R-CHOP群[注2] N=275
PFS（医師判定）[注3] 中央値（月）（95%信頼区間）	61.4（45.3-NA）	31.3（25.4-40.7）
ハザード比（99%信頼区間） P値[注4]	0.607（0.43-0.86） p<0.0001	
PFS（独立評価委員会判定）[注3] 中央値（月）（95%信頼区間）	N=182[注5] 30.6（23.6-33.3）	N=171[注5] 23.3（16.5-26.0）
ハザード比（99%信頼区間） P値[注4]	0.735（0.5-1.08） p=0.0420	
全生存期間 中央値（月）（95%信頼区間）	NA（NA-NA）	NA（NA-NA）
ハザード比（95%信頼区間） P値[注4]	0.846（0.61-1.17） p=0.3101	

NA：該当なし
注1：4週間を1サイクルとして、本剤1回90mg/m^{2}をDay 1及び2に静脈内投与、並びにリツキシマブ375mg/m^{2}をDay 1に静脈内投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。
注2：3週間を1サイクルとして、リツキシマブ375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2（最大2mg）をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾン（国内未承認）100mgをDay 1～5に経口投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。
注3：PFSの評価は第3サイクル及び治療終了後、並びに以後、必要時とされ、両群間で評価間隔は異なっていた。
注4：優越性検定でのP値
注5：独立評価委員会評価可能対象集団。なお、治験実施計画書に規定されていなかった独立評価委員会判定を事後的に実施したが、組入れから判定まで長期間が経過していたこと等から、評価に必要なすべての画像情報を入手できなかった。

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験（GALLIUM試験）

未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者1,401例（日本人129例を含む）を対象とした非盲検無作為化比較試験[注6]の成績概要は以下のとおりであった。オビヌツズマブ（遺伝子組換え）と化学療法[注7]（CHOP[注8]、CVP[注9]又は本剤[注10]）との併用[注11]（オビヌツズマブ/化学療法群）とリツキシマブと化学療法との併用[注12]（対照群）を比較した。
濾胞性リンパ腫患者[注13]（1,202例、日本人123例を含む）において、オビヌツズマブ/化学療法群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの有意な延長が認められ（ハザード比[95%信頼区間]：0.66[0.51～0.85]、[層別Log-rank検定：P=0.0012（有意水準両側0.012）]、2016年1月31日データカットオフ）、中央値[95%信頼区間]はオビヌツズマブ/化学療法群では未達[推定不能]、対照群では未達[47.1カ月～推定不能]であった。また、本剤が併用された濾胞性リンパ腫患者686例において、本剤/オビヌツズマブ群では、本剤/リツキシマブ群に比べ治験責任医師判定によるPFSのハザード比[95%信頼区間]は0.61[0.43～0.86]であった[10]。
また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例676例（日本人12例を含む）中578例（85.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心（48.7%）、疲労（30.8%）、好中球減少症（26.6%）、注入に伴う反応（14.8%）、嘔吐（14.1%）、便秘（11.1%）等であった。[5.1、7.3参照]
注6：導入療法期（最大8サイクル）と、導入療法期終了時に部分奏効以上の奏効が認められた患者を対象に、維持療法期が設定された。
注7：CHOP、CVP又は本剤のいずれかとの併用。
注8：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2（最大2mg）をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。
注9：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2（最大2mg）をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。
注10：28日間を1サイクルとして、本剤90mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与、並びに第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与。
注11：CHOP、CVP又は本剤との併用で、オビヌツズマブ1日1回1000mgを第1サイクルはDay 1、8及びDay 15、第2サイクル以降はDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1日1回1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。
注12：CHOP、CVP又は本剤との併用で、リツキシマブ1回375mg/m^{2}を各サイクルのDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、リツキシマブ1回375mg/m^{2}を2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。
注13：オビヌツズマブの承認効能・効果は、CD20陽性の濾胞性リンパ腫である。

〈再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験（GADOLIN試験）

リツキシマブ治療抵抗性[注14]のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者413例を対象とした非盲検無作為化比較試験[注15]の成績概要は以下のとおりであった。本剤とオビヌツズマブとの併用[注16]（本剤/オビヌツズマブ併用群）と本剤単独投与[注17]（対照群）を比較した[注13]。
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者396例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定によるPFSの有意な延長が認められ（ハザード比[95%信頼区間]：0.55[0.40～0.74]、[層別Log-rank検定：P=0.0001（有意水準両側0.015）]、2014年9月1日データカットオフ）、中央値[95%信頼区間]は本剤/オビヌツズマブ併用群では未達[22.5カ月～推定不能]、対照群では14.9カ月[12.8～16.6カ月]であった。また、濾胞性リンパ腫患者[注13] 321例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ中央判定によるPFSのハザード比[95%信頼区間]は0.48[0.34～0.68]であった[11]。
また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例330例中304例（92.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応（55.5%）、悪心（52.4%）、疲労（31.8%）、好中球減少症（25.8%）等であった。[7.3参照]
注14：リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性の患者（直近のリツキシマブ療法（単剤療法か化学療法との併用のいずれか）に対して不応、又は治療終了後6カ月以内に病勢の進行が認められた患者）が対象とされた。
注15：導入療法期（最大6サイクル）と、導入療法期終了時に病勢進行が認められなかった患者を対象に、維持療法期が設定された。
注16：導入療法期では、28日間を1サイクルとし、第1サイクルではDay 1、8及び15、第2～6サイクルではDay 1にオビヌツズマブ1回1000mgを静脈内投与、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回90mg/m^{2}を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。また、第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。
注17：導入療法期では、28日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m^{2}を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。維持療法期では、経過観察とされた。なお、本邦の承認用法・用量は、「21日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m^{2}を静脈内投与する」である。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

＊17.1.6 国内第Ⅲ相臨床試験（2017002試験）

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者[注18]を対象に、本剤とリツキシマブを併用[注19]投与した結果、主要評価項目である奏効率は76.3%（29/38例、95%信頼区間：59.8～88.6%）であった[12]。
また、安全性評価対象例38例中37例（97.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少（89.5%）、好中球数減少（81.6%）、白血球数減少（81.6%）、CD4リンパ球減少（65.8%）、血小板数減少（60.5%）等であった。[5.2参照]
注18：①前治療数が2、かつ救援化学療法及び自家造血幹細胞移植が実施された、②前治療数が2、かつ自家造血幹細胞移植の適応とならず救援化学療法のみによる治療が実施された、又は③前治療数が1、かつ加齢、臓器機能低下等の理由により、2剤以上の抗悪性腫瘍剤の併用による救援化学療法の実施が困難と判断された、のいずれかを満たす患者が対象とされた。
注19：3週間を1サイクルとして、本剤1回120mg/m^{2}をDay 2及びDay 3、及びリツキシマブ375mg/m^{2}をDay 1にそれぞれ静脈内投与した。最大6サイクル投与した。

＊17.1.7 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（GO29365試験）

GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートにおいて、自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした非盲検無作為化比較試験の成績概要は以下のとおりであった。
本剤、リツキシマブ及びポラツズマブ ベドチンとの併用[注20]（BR＋Pola；40例）と本剤とリツキシマブの併用[注20]（BR；40例）を比較した。
主要評価項目とされた独立評価委員会評価によるPrimary Response Assessment（PRA、本剤最終投与後6～8週）時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は、BR+Pola群では40.0%（16/40例）（95%信頼区間：24.9～56.7%）、BR群では17.5%（7/40例）（95%信頼区間：7.3～32.8%）であった（2018年4月30日データカットオフ）[13)、14)]。
また、安全性評価対象例（BR＋Pola群）39例中36例（92.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症53.8%、血小板減少症41.0%、下痢及び貧血が各33.3%、疲労及び悪心が各23.1%、発熱及び末梢性ニューロパチーが各20.5%であった。[5.2参照]
注20：3週間を1サイクルとし、各薬剤を最大6サイクル投与する。
・本剤（90mg/m^2）：第1サイクルではDay 2及びDay 3、第2～6サイクルではDay 1及びDay 2
・リツキシマブ（375mg/m^2）：各サイクルDay 1
・ポラツズマブ ベドチン（1.8mg/kg）：第1サイクルDay 2、第2～6サイクルは各サイクル Day 1

＊17.1.8 国内第Ⅱ相臨床試験（JO40762試験）

自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、BR+Pola[注20]を投与した結果、主要評価項目である治験責任医師評価によるPRA時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は34.3%（12/35例、95%信頼区間：19.1～52.2%）であった（2019年12月24日データカットオフ）[15)]。また、安全性評価対象例35例中33例（94.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血37.1%、悪心31.4%、血小板減少症及び好中球減少症が各25.7%、便秘、血小板数減少及び好中球数減少が各22.9%、倦怠感及び食欲減退が各20.0%であった。[5.2参照]

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.9 海外第Ⅲ相臨床試験（02CLL III試験）

未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤（100mg/m^{2}を2日間投与し、最大6サイクルまで繰り返す）とクロラムブシル[注21]（0.8mg/kg、1回/2週間経口投与を最大6サイクルまで繰り返す）を比較した。
奏効率はクロラムブシル群の39.2%（49/125例）に対して、本剤群では67.6%（94/139例）であった。PFSではクロラムブシル群の9.3カ月（中央値）に対して、本剤群では21.7カ月（中央値）であった[16)]。

また、本剤の投与を受けた安全性評価対象例161例中137例(85.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球数減少(27.3%)、血小板数減少(24.2%)、発熱(23.6%)、悪心(19.3%)、貧血(18.6%)、白血球数減少(17.4%)、嘔吐(14.9%)等であった。[5.1参照]

海外第Ⅲ相臨床試験(02CLL Ⅲ試験)の有効性成績の要約

	本剤群[注23] N=139	クロラムブシル群[注24] N=125
最良総合効果 奏効率[注22]	67.6%	39.2%
オッズ比 (95%信頼区間) P値[注25]	0.3005 (0.1799-0.5020) p<0.0001	
PFS 中央値(月) (95%信頼区間)	21.7カ月 (18.7-25.9)	9.3カ月 (8.6-11.7)
P値[注26]	p<0.0001	

注21：国内未承認
注22：NCI-WGの基準(CR＋PR)
注23：4週間を1サイクルとし、本剤100mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与
注24：4週間を1サイクルとし、クロラムブシル0.8mg/kgをDay 1及びDay 15に経口投与
注25：優越性検定でのP値
注26：層別因子により調整したLog-rank検定でのP値

18．薬効薬理

18.1 作用機序

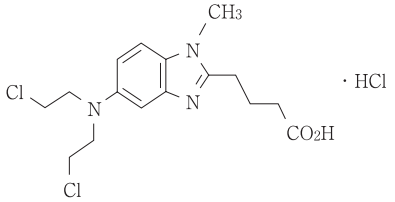
ベンダムスチン塩酸塩は、アルキル化作用によりDNAを損傷し[17]、p53依存性[18)、19)]及び非依存性[20)、21)]のアポトーシス誘導、並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導[18]といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。

18.2 抗腫瘍作用[22)、23)、24)]

ベンダムスチン塩酸塩は、*in vitro*試験において、ヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株(DOHH-2)、マントル細胞リンパ腫由来細胞株(Z-138、REC-1)、慢性リンパ性白血病由来細胞株(HG-3)、前リンパ球性白血病由来細胞株(JVM-3)及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株(Toledo)に対して、細胞増殖抑制作用を示した。また、ベンダムスチン塩酸塩は、免疫不全マウスの皮下に、DOHH-2、HG-3あるいはToledo細胞株を異種移植した*in vivo*試験において、腫瘍増殖抑制作用を示した。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベンダムスチン塩酸塩
(Bendamustine Hydrochloride) (JAN)
化学名：4-{5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl}butanoic acid monohydrochloride
構造式：



分子式：$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2$・HCl
分子量：394.72
性　状：ベンダムスチン塩酸塩は、白色～灰白色の結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくく、アセトン又はクロロホルムに極めて溶けにくく及び酢酸エチルにほとんど溶けない。

20．取扱い上の注意

包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

21．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。

22．包装

〈トレアキシン点滴静注用25mg〉
1包装あたり1バイアル
〈トレアキシン点滴静注用100mg〉
1包装あたり1バイアル

＊23．主要文献

1) 社内資料：薬物動態[国内第Ⅰ相臨床試験(2006001試験)]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.7.6.1)
2) 社内資料：薬物動態[海外非臨床試験(KLG/06試験)]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.4.4.5)
3) 社内資料：薬物動態[海外非臨床試験(DM-2008-006試験)]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.4.5.5)
4) Teichert J. et al. ：Drug Metab. Dispos. 2005; 33: 984
5) Teichert J. et al. ：Drug Metab. Dispos. 2009; 37: 292
6) 社内資料：薬物動態[海外臨床試験(98B03試験)]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.7.6.8)
7) Ohmachi K. et al. ：Cancer Sci. 2010; 101: 2059
8) Ogura M. et al. ：Int. J. Hematol. 2017; 105: 470
9) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(NHL 1-2003試験)
(承認年月日：2016年12月19日、CTD 2.7.6.1)
10) Marcus R. et al. ：N. Engl. J. Med. 2017; 377: 1331
11) Sehn LH. et al. ：Lancet Oncol. 2016; 17: 1081
12) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験)
(承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.6.2)
13) 社内資料：海外第Ⅰb/Ⅱ相試験(GO29365試験)
(承認年月日：2021年3月23日、CTD2.7.3.2、2.7.4.2.1.1)
14) Sehn LH, et al. J Clin Oncol 2020;38:155-65
15) 社内資料：国内第Ⅱ相試験(JO40762試験)
(承認年月日：2021年3月23日、CTD2.7.3.2、2.7.4.2.1.1)
16) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(02CLL Ⅲ試験)
(承認年月日：2016年8月26日、CTD 2.7.6.1)
17) Strumberg D. et al. ：Anticancer Drugs 1996; 7: 415
18) Leoni L.M. et al. ：Clin. Cancer Res. 2008; 14: 309
19) Gaul L. et al. ：J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2008; 134: 245
20) Roue G. et al. ：Clin. Cancer Res. 2008; 14: 6907
21) Alonso R. et al. ：Blood 2009; 114: 1563
22) 社内資料：薬効薬理[ベンダムスチンのヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株及びマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.2.2.1.7、CTD 2.6.2.2.2.7)
23) 社内資料：薬効薬理[ベンダムスチンのヒト慢性リンパ性白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用]
(承認年月日：2016年8月26日、CTD 2.6.2.2.1.1、CTD 2.6.2.2.2.1)
24) 社内資料：薬効薬理[ベンダムスチンのヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用]
(承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.6.2.2.1.1、CTD 2.6.2.2.2.1)

24．文献請求先及び問い合わせ先

シンバイオ製薬株式会社 医薬情報センター
フリーダイヤル：0120-481-055

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

シンバイオ製薬株式会社
東京都港区虎ノ門3-2-2

**2022年２月改訂（第４版、用法変更）
*2021年11月改訂（第３版）

貯　　法：遮光、2～8℃保存
*__有効期間__：30箇月

日本標準商品分類番号
874219

承認番号	30200AMX00927000
販売開始	2021年１月

抗悪性腫瘍剤
ベンダムスチン塩酸塩水和物注射剤

劇薬、処方箋医薬品注）

トレアキシン®点滴静注液100mg/4mL
TREAKISYM® Injection Solution

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 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、本剤の投与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、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［8.1、9.1.1、11.1.1 参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	トレアキシン点滴静注液100mg/4mL
成分・含量 （1バイアル中4mL）	ベンダムスチン塩酸塩水和物 104.6mg （ベンダムスチン塩酸塩として100mgに相当）
添加物	アルファチオグリセリン 20mg プロピレングリコール 0.4mL マクロゴール400 3.5mL 水酸化ナトリウム（pH調節剤）

**3.2 製剤の性状

販売名	トレアキシン点滴静注液100mg/4mL
剤形	注射剤
色・形状	無色～黄色の澄明の液

1バイアルを生理食塩液50mLで希釈したとき

pH	3.0-3.6
浸透圧比	約2.7（生理食塩液に対する比）

1バイアルを生理食塩液で希釈して250mLに調製したとき

pH	3.4-4.0
浸透圧比	約1.3（生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

○低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
○再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫
○慢性リンパ性白血病
○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

5．効能又は効果に関連する注意

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病〉

5.1「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2-17.1.4、17.1.9、17.1.10 参照］

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

5.2「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.6-17.1.8、17.1.10 参照］

**6．用法及び用量

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

○抗CD20抗体併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²（体表面積）を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²（体表面積）を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈マントル細胞リンパ腫〉

○未治療の場合
リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²（体表面積）を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○再発又は難治性の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²（体表面積）を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

○リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²（体表面積）を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○リツキシマブ（遺伝子組換え）及びポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²（体表面積）を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈慢性リンパ性白血病〉

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m²（体表面積）を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

***7.1** 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。［11.1.1 参照］

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000/mm³以上 及び 血小板数 75,000/mm³以上
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m²の場合：90mg/m²に減量 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：60mg/m²に減量 ・前サイクル投与量60mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m²の場合：75mg/m²に減量 ・前サイクル投与量75mg/m²の場合：50mg/m²に減量 ・前サイクル投与量50mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 500/mm³未満 又は 血小板数 25,000/mm³未満
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合〉 ・前サイクル投与量120mg/m²の場合：90mg/m²に減量 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：60mg/m²に減量 ・前サイクル投与量60mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 500/mm³未満、 好中球数 1,000/mm³未満 が2週間以上持続する、 又は 血小板数 75,000/mm³未満
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合〉 次サイクル投与予定日の7日目までに休薬の項の指標に回復した場合は、減量せずに投与し、8日目以降に回復した場合は、以下のとおり減量又は投与を中止すること。 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：70mg/m²に減量 ・前サイクル投与量70mg/m²の場合：50mg/m²に減量 ・前サイクル投与量50mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 1,000/mm³未満 又は 血小板数 50,000/mm³未満

7.2 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2[注1]以下の非血液毒性 総ビリルビン： 2.0mg/dL未満 血清クレアチニン： 2.0mg/dL未満
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫及び再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m²の場合：90mg/m²に減量 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：60mg/m²に減量 ・前サイクル投与量60mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m²の場合：75mg/m²に減量 ・前サイクル投与量75mg/m²の場合：50mg/m²に減量 ・前サイクル投与量50mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	Grade 3[注1]以上の非血液毒性

注1：NCI-CTCAE Version 4.0

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び未治療のマントル細胞リンパ腫〉

7.3 抗CD20抗体の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。[17.1.2-17.1.5、17.1.10 参照]

〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病〉

7.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 リンパ球減少が高頻度にあらわれ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること。
また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎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感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2 参照]

8.3 本剤による治療後、二次発がんが発生したとの報告があるので、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強されるおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

9.1.3 心疾患(心筋梗塞、重度の不整脈等)を合併する又は既往歴のある患者

心疾患を悪化させるおそれがある。

9.1.4 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徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、11.1.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性患者には、投与期間中及び投与終了後3カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、投与終了後6カ月間は避妊することが望ましい。[9.5、15.2参照]

9.4.3 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[15.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠動物(マウス及びラット)において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。[2.2、9.4.1、9.4.2、15.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁移行については不明であるが、本剤は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である可能性があるため、乳汁移行の可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

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
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	骨髄抑制作用を増強する可能性がある。

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。

11.1 重大な副作用

****11.1.1 骨髄抑制**

白血球減少(69.8%)、血小板減少(38.3%)、好中球減少(37.2%)、リンパ球減少(34.2%)、CD4リンパ球減少(26.3%)、ヘモグロビン減少(24.5%)、顆粒球減少(22.7%)、赤血球減少(9.5%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[1.2、7.1、8.1、8.2、9.1.1参照]

****11.1.2 感染症**

肺炎(1.9%)、敗血症(0.6%)等の重度の感染症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による肝炎があらわれることがある。[8.2、9.1.2、9.1.4参照]

11.1.3 間質性肺疾患(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 腫瘍崩壊症候群(0.8%)

急性腎障害に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査(特に尿酸及びカリウム)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。

11.1.5 重篤な皮膚症状(頻度不明)

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

11.2 その他の副作用

		10%以上	10%未満	頻度不明
**	血液	貧血、イムノグロブリン(IgA、IgM、IgG)低下	溶血性貧血、発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、汎血球減少、単球減少、白血球増加、好中球増加、好酸球増加、リンパ球増加、ヘモグロビン増加	CD4/CD8比低下、CD4/CD8比上昇、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、無顆粒球症
**	心・血管障害	静脈炎	不整脈(房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等)、動悸、心筋梗塞、心血管障害、心障害、心嚢液貯留、心不全、左室機能不全、循環虚脱、パジェット・シュレッター症候群、血管障害(血管痛)、低血圧、高血圧、高血圧クリーゼ、ほてり、潮紅、静脈血栓症、心電図QT延長、心電図ST-T部分異常、心電図T波振幅減少	心肺不全、出血
	眼		眼そう痒症、眼充血、眼瞼紅斑、強膜出血、角膜炎、閃輝暗点、流涙増加	
	消化器	便秘、下痢、悪心、嘔吐	口角口唇炎、口腔障害、口腔内潰瘍形成、口内炎、口内乾燥、舌障害、舌炎、食道痛、消化不良、おくび、胃炎、胃障害、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹痛、下腹部痛、腹部膨満、びらん性十二指腸炎、イレウス、痔核、肛門出血	潰瘍性食道炎、胃腸出血、消化管運動過剰
**	肝臓	ALT上昇、AST上昇等の肝機能異常	胆汁うっ滞、胆石症、胆嚢ポリープ、肝毒性、γ-GTP上昇、血中ビリルビン低下、高ビリルビン血症	
	代謝・栄養系	食欲不振、LDH上昇	高血糖、低比重リポ蛋白増加、脱水、高アミラーゼ血症、高カリウム血症、高クロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、ALP上昇、総蛋白低下、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	ALP低下、高カルシウム血症
	筋骨格系		関節痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頚部痛、骨痛、四肢痛、側腹部痛、背部痛	
	精神神経系		回転性めまい、体位性めまい、浮動性めまい、感覚障害、感覚鈍麻、錯感覚、味覚異常、知覚過敏、嗅覚錯誤、無感情、認知症、睡眠障害、不眠症、眠気、末梢性ニューロパチー、ラクナ梗塞、頭痛、頭部不快感	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、気分変化
	泌尿器		腎機能障害、腎結石症、腎不全、血尿、蛋白尿、頻尿、膀胱刺激症状、クレアチニン上昇、β2ミクログロブリン増加、BUN上昇	BUN低下
	呼吸器		肺塞栓症、肺障害、肺浸潤、過敏性肺臓炎、呼吸不全、胸水、上気道の炎症、口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、湿性咳嗽、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻出血、鼻漏、しゃっくり	原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常

		10%以上	10%未満	頻度不明
**	皮膚[注1]	発疹(23.0%)	皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚乳頭腫、皮膚剥脱、皮膚疼痛、乾皮症、乾癬、多形紅斑、紅斑、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、湿疹、そう痒症、過敏性血管炎、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、色素沈着障害、寝汗、多汗症	そう痒性皮疹、点状出血
	注射部位		注射部位血管外漏出、注射部位反応(発赤、疼痛、硬結等)	
**	その他	発熱、疲労、倦怠感	C-反応性蛋白増加、浮腫、注入に伴う反応、過敏症、悪寒、熱感、口渇、低体温、粘膜の炎症、外耳の炎症、耳管閉塞、耳鳴、無力症、不規則月経、無月経、体重減少、体重増加、サルコイドーシス、胸痛、胸部不快感、疼痛、腫瘍疼痛、節足動物刺傷アレルギー、全身健康状態悪化	不妊症、尿中ウロビリン陽性、多臓器不全

注1：必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

**** 14.1.1 1日用量の調製方法**

患者の体表面積から換算した投与量に対応する必要量を抜き取り、投与時間に応じて以下のとおり希釈すること。なお、調製時には、手袋を着用することが望ましい。

(1) 10分かけて投与する場合は50mLの生理食塩液に加えること。

(2) 1時間かけて投与する場合は、生理食塩液で最終投与液を250mLに調製すること。

14.1.2 本剤が体部に付着した場合

直ちに石鹸及び多量の水で十分に洗い、眼は水で洗浄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 点滴静注に際し、投与液が血管外に漏れると、投与部位に紅斑、腫脹、疼痛、壊死を起こすことがあるので、投与液が血管外に漏れないように投与すること。血管外に漏れた場合は、速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14.2.2 調製後は速やかに使用すること。なお、保存する必要がある場合には、室温保存では6時間以内、2～8℃保存の場合は24時間以内に投与を終了すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットの骨髄細胞を用いた小核試験及びマウスを用いた優性致死試験において、遺伝毒性が報告された。また、動物(マウス及びラット)において受胎能の低下及び精巣毒性が報告された。[9.4.2、9.4.3、9.5、9.6 参照]

16. 薬物動態

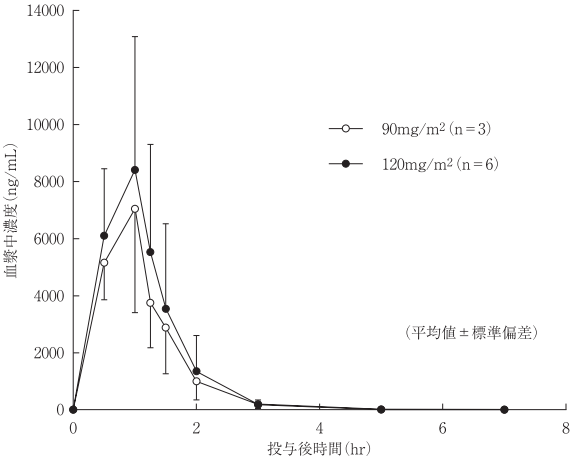
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与(1時間投与)

日本人患者に、本剤90又は120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。

Dose (mg/m²)	例数	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	Vz (mL)	CL (mL/hr)
90	3	0.53 ±0.09	0.8 ±0.3	7250 ±3303	8327 ±3626	15075 ±4491	20246 ±8185
120	6	0.47 ±0.05	0.9 ±0.2	8616 ±4488	10212 ±5759	17532 ±10578	25963 ±15531

(平均値±標準偏差)



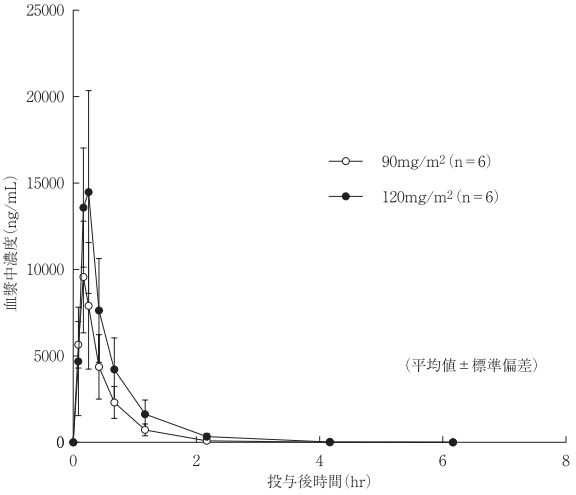
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫患者に本剤90又は120mg/m²/日を1時間点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移

**** 16.1.2 単回投与(リツキシマブ併用時、10分投与)**

日本人患者に、リツキシマブ併用時に本剤90又は120mg/m²/日を10分かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2)]。

Dose (mg/m²)	例数	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	Vz (mL)	CL_{tot} (mL/hr)
90	6	0.43 ±0.11	0.18 ±0.03	9809 ±3413	4707 ±1732	21786 ±10246	34530 ±11729
120	6	0.50 ±0.07	0.18 ±0.06	16256 ±4434	8242 ±2794	17055 ±5715	24273 ±9509

(平均値±標準偏差)



低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者、並びに再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に本剤90又は120mg/m²/日を10分かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移

**** 16.1.3 10分投与と1時間投与の比較**

外国人がん患者に、クロスオーバー法で本剤120mg/m²/日を10分かけて点滴静注したときと、120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3)]。本剤の1時間投与時に対する10分投与時のAUC_{0-t}及びAUC_{inf}は、事前に規定された同等性の判断基準(幾何平均値の比の90%信頼区間が0.80～1.25)の範囲内であった。

投与時間	例数	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	Vz (mL/kg)	CL (mL/hr/kg)
10分	38	0.65 ±0.24	0.20 ±0.06	19158 ±6414	10339 ±5096	340.54 ±177.26	382.97 ±209.67
1時間	38	0.60 ±0.18	0.97 ±0.17	8868 ±4202	10515 ±5873	322.75 ±192.11	406.88 ±304.25

(平均値±標準偏差)

16.3 分布

本剤のヒト血漿蛋白への結合率は*in vitro*試験で約94～96%であり、α1酸性糖蛋白(<6%)よりもアルブミン(80～92%)への結合率が高かった[4)]。

16.4 代謝

16.4.1 ヒト肝ミクロソームによる*in vitro*試験において、本剤はCYP1A2によってgamma-hydroxybendamustine[M3]及びN-*des*-methylbendamustine[M4]に代謝され、また、非酵素的加水分解を受けることが確認された[5)]。

16.4.2 日本人患者に本剤120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したとき、M3及びM4の平均AUCは、M3で未変化体の6.3%、M4で1.2%であった[1)]。

16.4.3 本剤は主としてグルタチオン抱合を受けた後、システイン抱合体そしてメルカプツール酸抱合体の代謝経路を経て代謝されると推定されている[6)、7)]。

16.5 排泄

16.5.1 日本人患者に本剤120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したとき、未変化体、M3及びM4の24時間尿中排泄率は、それぞれ投与量の1.6%、0.2%及び0.1%であった[1)]。

16.5.2 ラットに[^{14}C]ベンダムスチンを静脈内投与後168時間までの尿・糞中放射能排泄率は尿中36.5%、糞中49.0%であり、イヌにおいては尿中22.2%、糞中66.4%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能又は腎機能障害者における薬物動態

がん患者において、肝・腎機能正常の場合と肝機能障害(肝への浸潤・転移が30%～70%)又は腎機能障害(クレアチニンクリアランスが60mL/min以下)がある場合を比較するために、本剤120mg/m^2/日を30分点滴静注後の薬物動態を評価した。肝・腎機能正常、肝機能障害及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった(外国人データ)[8]。

	例数	T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (min)	AUC_{0-t} (hr・ng/mL)
肝・腎機能正常	12	29.6±7.2	10780±7024	28.2±15.9	11654±10590
肝機能障害[注1]	12	29.6±4.0	9893±3335	26.9±7.6	8868±4260
腎機能障害[注2]	12	31.3±10.0	9749±2542	26.4±6.4	8013±3404

(平均値±標準偏差)

注1：総ビリルビン0.5～2.0mg/dLの患者

注2：透析患者5例を含む、クレアチニンクリアランスが9.05～35.73mL/minの患者

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験)

がん化学療法又は抗体療法の治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤を単独で投与(本剤120mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与し、その後19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクルまで投与)した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

臨床成績は以下のとおりであった[9]。

国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験)の有効性成績の要約

疾患名	例数	奏効率 (完全寛解+部分寛解/例数)	完全寛解率 (完全寛解/例数)	1年無増悪生存率
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫	58例	89.7% (52/58例)	65.5% (38/58例)	70.4%
マントル細胞リンパ腫	11例	100% (11/11例)	72.7% (8/11例)	90.0%

また、安全性評価対象例69例中69例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少(98.6%)、白血球数減少(97.1%)、好中球数減少(89.9%)、悪心(84.1%)、CD4リンパ球減少(78.3%)、血小板数減少(75.4%)、赤血球数減少(68.1%)、ヘモグロビン減少(66.7%)、食欲減退(60.9%)、血中乳酸脱水素酵素増加(50.7%)、便秘(46.4%)、C-反応性蛋白増加(44.9%)、嘔吐(42.0%)、疲労(40.6%)、血中免疫グロブリンM減少(40.6%)、発疹(39.1%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(36.2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(34.8%)、体重減少(34.8%)、発熱(31.9%)、静脈炎(30.4%)等であった。

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

17.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験(2011002試験)

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又は造血幹細胞移植の適応とならないマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤とリツキシマブを併用にて(4週間を1サイクルとして、本剤90mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に、リツキシマブ375mg/m^{2}を第1サイクルはDay 0、第2サイクル以降はDay 1に点滴静脈内投与し、その後少なくとも26日間休薬する)、最大6サイクルまで投与した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

完全寛解率は、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫67.8%(40/59例)及びマントル細胞リンパ腫70.0%(7/10例)であった[10]。

また、安全性評価対象例69例中69例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は白血球数減少(100%)、リンパ球数減少(97.1%)、好中球数減少(94.2%)、CD4リンパ球減少(92.8%)、悪心(66.7%)、便秘(62.3%)、血小板数減少(55.1%)、倦怠感(53.6%)、低γグロブリン血症(52.2%)、食欲不振(43.5%)、注入に伴う反応(40.6%)、発疹(39.1%)、貧血(34.8%)、静脈炎(34.8%)、AST上昇(31.9%)、LDH増加(30.4%)等であった。[5.1、7.3 参照]

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験(NHL1-2003試験)

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象とした無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤とリツキシマブの併用[注1]とR-CHOP[注2]を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目とされた治験責任医師判定による無増悪生存期間(PFS)の最終解析時の成績は、R-CHOP群の31.3カ月(中央値)に対して、本剤群では61.4カ月(中央値)であった。ただし、治験実施計画書に事前に規定されていない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP群に対する本剤群の優越性は検証されていない[11]。

また、本剤が投与された安全性評価対象例267例中263例(98.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、白血球数減少(81.6%)、顆粒球数減少(54.3%)、嘔吐(40.8%)、ヘモグロビン減少(36.0%)、血小板数減少(27.3%)、発疹(24.3%)、トランスアミナーゼ上昇(22.1%)、発熱(20.6%)等であった。[5.1、7.3 参照]

海外第Ⅲ相臨床試験(NHL1-2003試験)の有効性成績の要約

	本剤群[注1] N=274	R-CHOP群[注2] N=275
PFS(医師判定)[注3] 中央値(月)(95%信頼区間)	61.4(45.3-NA)	31.3(25.4-40.7)
ハザード比(99%信頼区間) P値[注4]	0.607(0.43-0.86) p<0.0001	
PFS(独立評価委員会判定)[注3] 中央値(月)(95%信頼区間)	N=182[注5] 30.6(23.6-33.3)	N=171[注5] 23.3(16.5-26.0)
ハザード比(99%信頼区間) P値[注4]	0.735(0.5-1.08) p=0.0420	
全生存期間 中央値(月)(95%信頼区間)	NA(NA-NA)	NA(NA-NA)
ハザード比(95%信頼区間) P値[注4]	0.846(0.61-1.17) p=0.3101	

NA：該当なし

注1：4週間を1サイクルとして、本剤1回90mg/m^{2}をDay 1及び2に静脈内投与、並びにリツキシマブ375mg/m^{2}をDay 1に静脈内投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。

注2：3週間を1サイクルとして、リツキシマブ375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾン(国内未承認)100mgをDay 1～5に経口投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。

注3：PFSの評価は第3サイクル及び治療終了後、並びに以後、必要時とされ、両群間で評価間隔は異なっていた。

注4：優越性検定でのP値

注5：独立評価委員会評価可能対象集団。なお、治験実施計画書に規定されていなかった独立評価委員会判定を事後的に実施したが、組入れから判定まで長期間が経過していたこと等から、評価に必要なすべての画像情報を入手できなかった。

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験(GALLIUM試験)

未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者1,401例(日本人129例を含む)を対象とした非盲検無作為化比較試験[注6]の成績概要は以下のとおりであった。オビヌツズマブ(遺伝子組換え)と化学療法[注7](CHOP[注8]、CVP[注9]又は本剤[注10])との併用[注11](オビヌツズマブ/化学療法群)とリツキシマブと化学療法との併用[注12](対照群)を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

濾胞性リンパ腫患者[注13](1,202例、日本人123例を含む)において、オビヌツズマブ/化学療法群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]：0.66[0.51～0.85]、[層別Log-rank検定：P=0.0012(有意水準両側0.012)]、2016年1月31日データカットオフ)、中央値[95%信頼区間]はオビヌツズマブ/化学療法群では未達[推定不能]、対照群では未達[47.1カ月～推定不能]であった。また、本剤が併用された濾胞性リンパ腫患者686例において、本剤/オビヌツズマブ群では、本剤/リツキシマブ群に比べ治験責任医師判定によるPFSのハザード比[95%信頼区間]は0.61[0.43～0.86]であった[12]。

また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例676例(日本人12例を含む)中578例(85.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心(48.7%)、疲労(30.8%)、好中球減少症(26.6%)、注入に伴う反応(14.8%)、嘔吐(14.1%)、便秘(11.1%)等であった。[5.1、7.3 参照]

注6：導入療法期(最大8サイクル)と、導入療法期終了時に部分奏効以上の奏効が認められた患者を対象に、維持療法期が設定された。

注7：CHOP、CVP又は本剤のいずれかとの併用。

注8：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。

注9：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。

注10：28日間を1サイクルとして、本剤90mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与、並びに第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与。

注11：CHOP、CVP又は本剤との併用で、オビヌツズマブ1日1回1000mgを第1サイクルはDay 1、8及びDay 15、第2サイクル以降はDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1日1回1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。

注12：CHOP、CVP又は本剤との併用で、リツキシマブ1回375mg/m^{2}を各サイクルのDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、リツキシマブ1回375mg/m^{2}を2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。

注13：オビヌツズマブの承認効能・効果は、CD20陽性の濾胞性リンパ腫である。

〈再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験(GADOLIN試験)

リツキシマブ治療抵抗性[注14]のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者413例を対象とした非盲検無作為化比較試験[注15]の成績概要は以下のとおりであった。本剤とオビヌツズマブとの併用[注16](本剤/オビヌツズマブ併用群)と本剤単独投与[注17](対照群)を比較した[注13]。なお、本剤は1時間かけて投与された。

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者396例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定によるPFSの有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]：0.55[0.40～0.74]、

［層別Log-rank検定：P=0.0001（有意水準両側0.015）］、2014年9月1日データカットオフ）、中央値［95%信頼区間］は本剤/オビヌツズマブ併用群では未達［22.5カ月～推定不能］、対照群では14.9カ月［12.8～16.6カ月］であった。また、濾胞性リンパ腫患者[注13] 321例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ中央判定によるPFSのハザード比［95%信頼区間］は0.48［0.34～0.68］であった[13]。

また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例330例中304例（92.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応（55.5%）、悪心（52.4%）、疲労（31.8%）、好中球減少症（25.8%）等であった。［7.3 参照］

注14：リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性の患者（直近のリツキシマブ療法（単剤療法か化学療法との併用のいずれか）に対して不応、又は治療終了後6カ月以内に病勢の進行が認められた患者）が対象とされた。

注15：導入療法期（最大6サイクル）と、導入療法期終了時に病勢進行が認められなかった患者を対象に、維持療法期が設定された。

注16：導入療法期では、28日間を1サイクルとし、第1サイクルではDay 1、8及び15、第2～6サイクルではDay 1にオビヌツズマブ1回1000mgを静脈内投与、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回90mg/m²を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。また、第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。

注17：導入療法期では、28日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m²を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。維持療法期では、経過観察とされた。なお、本邦の承認用法・用量は、「21日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m²を静脈内投与する」である。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

17.1.6 国内第Ⅲ相臨床試験（2017002試験）

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者[注18]を対象に、本剤とリツキシマブを併用[注19]投与した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目である奏効率は76.3%（29/38例、95%信頼区間：59.8～88.6%）であった[14]。

また、安全性評価対象例38例中37例（97.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少（89.5%）、好中球数減少（81.6%）、白血球数減少（81.6%）、CD4リンパ球減少（65.8%）、血小板数減少（60.5%）等であった。［5.2 参照］

注18：①前治療数が2、かつ救援化学療法及び自家造血幹細胞移植が実施された、②前治療数が2、かつ自家造血幹細胞移植の適応とならず救援化学療法のみによる治療が実施された、又は③前治療数が1、かつ加齢、臓器機能低下等の理由により、2剤以上の抗悪性腫瘍剤の併用による救援化学療法の実施が困難と判断された、のいずれかを満たす患者が対象とされた。

注19：3週間を1サイクルとして、本剤1回120mg/m²をDay 2及びDay 3、及びリツキシマブ375mg/m²をDay 1にそれぞれ静脈内投与した。最大6サイクル投与した。

17.1.7 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（GO29365試験）

GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートにおいて、自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした非盲検無作為化比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤、リツキシマブ及びポラツズマブ ベドチンとの併用[注20]（BR+Pola；40例）と本剤とリツキシマブの併用[注20]（BR；40例）を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目とされた独立評価委員会評価によるPrimary Response Assessment（PRA、本剤最終投与後6～8週）時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は、BR+Pola群では40.0%（16/40例）（95%信頼区間：24.9～56.7%）、BR群では17.5%（7/40例）（95%信頼区間：7.3～32.8%）であった（2018年4月30日データカットオフ）[15)、16)]。

また、安全性評価対象例（BR+Pola群）39例中36例（92.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症53.8%、血小板減少症41.0%、下痢及び貧血が各33.3%、疲労及び悪心が各23.1%、発熱及び末梢性ニューロパチーが各20.5%であった。［5.2 参照］

注20：3週間を1サイクルとし、各薬剤を最大6サイクル投与する。

- 本剤（90mg/m²）：第1サイクルではDay 2及びDay 3、第2～6サイクルではDay 1及びDay 2
- リツキシマブ（375mg/m²）：各サイクルDay 1
- ポラツズマブ ベドチン（1.8mg/kg）：第1サイクルDay 2、第2～6サイクルは各サイクル Day 1

17.1.8 国内第Ⅱ相臨床試験（JO40762試験）

自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、BR+Pola[注20]を投与した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目である治験責任医師評価によるPRA時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は34.3%（12/35例、95%信頼区間：19.1～52.2%）であった（2019年12月24日データカットオフ）[17)]。また、安全性評価対象例35例中33例（94.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血37.1%、悪心31.4%、血小板減少症及び好中球減少症が各25.7%、便秘、血小板数減少及び好中球数減少が各22.9%、倦怠感及び食欲減退が各20.0%であった。［5.2 参照］

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.9 海外第Ⅲ相臨床試験（02CLL Ⅲ試験）

未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤（100mg/m²を2日間投与し、最大6サイクルまで繰り返す）とクロラムブシル[注21]（0.8mg/kg、1回/2週間経口投与を最大6サイクルまで繰り返す）を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

奏効率はクロラムブシル群の39.2%（49/125例）に対して、本剤群では67.6%（94/139例）であった。PFSではクロラムブシル群の9.3カ月（中央値）に対して、本剤群では21.7カ月（中央値）であった[18)]。

また、本剤の投与を受けた安全性評価対象例161例中137例（85.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球数減少（27.3%）、血小板数減少（24.2%）、発熱（23.6%）、悪心（19.3%）、貧血（18.6%）、白血球数減少（17.4%）、嘔吐（14.9%）等であった。［5.1 参照］

海外第Ⅲ相臨床試験（02CLL Ⅲ試験）の有効性成績の要約

	本剤群[注23] N=139	クロラムブシル群[注24] N=125
最良総合効果	67.6%	39.2%
奏効率[注22] オッズ比 （95%信頼区間） P値[注25]	0.3005 （0.1799-0.5020） p<0.0001	
PFS 中央値（月） （95%信頼区間）	21.7カ月 （18.7-25.9）	9.3カ月 （8.6-11.7）
P値[注26]	p<0.0001	

注21：国内未承認

注22：NCI-WGの基準（CR+PR）

注23：4週間を1サイクルとし、本剤100mg/m²をDay 1及びDay 2に静脈内投与

注24：4週間を1サイクルとし、クロラムブシル0.8mg/kgをDay 1及びDay 15に経口投与

注25：優越性検定でのP値

注26：層別因子により調整したLog-rank検定でのP値

**** 17.1.10 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（2018001試験）**

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者（グループ1）並びに再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者（グループ2）を対象に、本剤とリツキシマブを併用[注27、28]投与した。なお、本剤は、10分かけて投与された。有効性評価項目である奏効率は、グループ1及び2でそれぞれ93.1%（27/29例、95%信頼区間：77.2～99.2%）及び66.7%（4/6例、95%信頼区間：22.3～95.7%）であった[2)]。

また、グループ1の安全性評価対象例30例中30例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少（86.7%）、好中球数減少（83.3%）、白血球数減少（83.3%）、CD4リンパ球減少（73.3%）、悪心（73.3%）、血小板数減少（46.7%）、便秘（46.7%）、倦怠感（43.3%）等であった。また、グループ2の安全性評価対象例6例中6例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少（100%）、白血球数減少（100%）、悪心（83.3%）、好中球数減少（83.3%）、血小板数減少（83.3%）、倦怠感（66.7%）、食欲減退（66.7%）、貧血（50.0%）、CD4リンパ球減少（50.0%）等であった。［5.1、5.2、7.3 参照］

注27：未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者には、4週間を1サイクルとして、本剤90mg/m²をDay 1及びDay 2に静脈内投与、リツキシマブ375mg/m²を第1サイクルはDay 0（第2サイクル以降はDay 1）に静脈内投与し、最大6サイクルまで投与した。

注28：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者には、3週間を1サイクルとして、本剤120mg/m²をDay 2及びDay 3に静脈内投与、リツキシマブ375mg/m²をDay 1に静脈内投与し、最大6サイクルまで投与した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベンダムスチン塩酸塩は、アルキル化作用によりDNAを損傷し[19)]、p53依存性[20)、21)]及び非依存性[22)、23)]のアポトーシス誘導、並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導[20)]といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。

18.2 抗腫瘍作用[24)-26)]

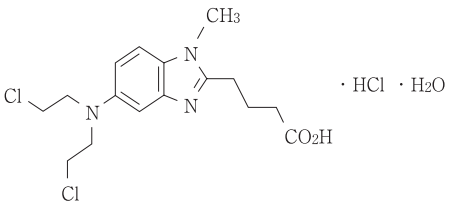
ベンダムスチン塩酸塩は、*in vitro*試験において、ヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株（DOHH-2）、マントル細胞リンパ腫由来細胞株（Z-138、REC-1）、慢性リンパ性白血病由来細胞株（HG-3）、前リンパ球性白血病由来細胞株（JVM-3）及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株（Toledo）に対して、細胞増殖抑制作用を示した。また、ベンダムスチン塩酸塩は、免疫不全マウスの皮下に、DOHH-2、HG-3あるいはToledo細胞株を異種移植した*in vivo*試験において、腫瘍増殖抑制作用を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベンダムスチン塩酸塩水和物
（Bendamustine Hydrochloride Hydrate）（JAN）

化学名：4-{5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl}butanoic acid monohydrochloride monohydrate

構造式：



分子式：$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

分子量：412.74

性　状：白色の結晶性の粉末である。メタノール及びエタノールに溶けやすく、水及びアセトンに溶けにくい。

20．取扱い上の注意

包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

21．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。

22．包装

1包装あたり1バイアル

＊＊23．主要文献

1）社内資料：薬物動態［国内第Ⅰ相臨床試験（2006001試験）］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.7.6.1）
2）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（2018001試験）
（承認年月日：2022年2月25日、CTD 2.7.6.1）
3）社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（EGL-BDM-C-1301試験）
（承認年月日：2022年2月25日、CTD 2.7.6.2）
4）社内資料：薬物動態［海外非臨床試験（KLG/06試験）］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.4.4.5）
5）社内資料：薬物動態［海外非臨床試験（DM-2008-006試験）］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.4.5.5）
6）Teichert J. et al.：Drug Metab. Dispos. 2005; 33: 984
7）Teichert J. et al.：Drug Metab. Dispos. 2009; 37: 292
8）社内資料：薬物動態［海外臨床試験（98B03試験）］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.7.6.8）
9）Ohmachi K. et al.：Cancer Sci. 2010; 101: 2059
10）Ogura M. et al.：Int. J. Hematol. 2017; 105: 470
11）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NHL 1-2003試験）
（承認年月日：2016年12月19日、CTD 2.7.6.1）
12）Marcus R. et al.：N. Engl. J. Med. 2017; 377: 1331
13）Sehn LH. et al.：Lancet Oncol. 2016; 17: 1081
14）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（2017002試験）
（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.6.2）
15）社内資料：海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（GO29365試験）
（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.3.2、2.7.4.2.1.1）
16）Sehn LH. et al. J. Clin. Oncol. 2020; 38: 155-65
17）社内資料：国内第Ⅱ相試験（JO40762試験）
（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.3.2、2.7.4.2.1.1）
18）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（02CLL Ⅲ試験）
（承認年月日：2016年8月26日、CTD 2.7.6.1）
19）Strumberg D. et al.：Anticancer Drugs 1996; 7: 415
20）Leoni L.M. et al.：Clin. Cancer Res. 2008; 14: 309
21）Gaul L. et al.：J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2008; 134: 245
22）Roue G. et al.：Clin. Cancer Res. 2008; 14: 6907
23）Alonso R. et al.：Blood 2009; 114: 1563
24）社内資料：薬効薬理［ベンダムスチンのヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株及びマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.2.2.1.7、CTD 2.6.2.2.2.7）
25）社内資料：薬効薬理［ベンダムスチンのヒト慢性リンパ性白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用］
（承認年月日：2016年8月26日、CTD 2.6.2.2.1.1、CTD 2.6.2.2.2.1）
26）社内資料：薬効薬理［ベンダムスチンのヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用］
（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.6.2.2.1.1、CTD 2.6.2.2.2.1）

24．文献請求先及び問い合わせ先

シンバイオ製薬株式会社 医薬情報センター
フリーダイヤル：0120-481-055

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

シンバイオ製薬株式会社
東京都港区虎ノ門3-2-2

＊＊2022年８月改訂（第７版）
＊2022年３月改訂（第６版）

承認番号：23100FZX00002000

ヒト体細胞加工製品
チサゲンレクルユーセル

再生医療等製品 **キムリア®点滴静注**

最適使用推進ガイドライン対象品目

再使用禁止

NOVARTIS

【警告】

1．本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与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有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2．重度のサイトカイン放出症候群があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「２．重要な基本的注意」、「４．不具合・副作用（１）重大な副作用」の項参照）

3．脳症等の重篤な神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。（「２．重要な基本的注意」、「４．不具合・副作用（１）重大な副作用」の項参照）

【禁忌・禁止】

1．再使用禁止
2．本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3．原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与しないこと。

＊＊【形状、構造、成分、分量及び本質】

本品は下記成分を含有する。

成分		含量	備考
構成細胞	CAR発現生T細胞	0.2×10^{6}～5.0×10^{6}個/体重kg（患者体重50kg以下）又は 0.1×10^{8}～2.5×10^{8}個（患者体重50kg超）	再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合
		0.6×10^{8}～6.0×10^{8}個	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に用いる場合
副成分	複合電解質液	31.25vol%	－
	５％デキストロース・0.45％塩化ナトリウム液	31.25vol%	－
	25％ヒト血清アルブミン液	20vol%	採血国：米国等 採血方法：非献血
	10％デキストラン40・５％デキストロース液	10vol%	－
	ジメチルスルホキシド	7.5vol%	－

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293T細胞、ウシ乳由来カゼイン加水分解物、患者由来細胞（自己）、ヒト血清アルブミン（採血国：米国等、採血方法：非献血）、ヒト血漿／血清由来ヒトトランスフェリン（採血国：米国、採血方法：非献血）、ウシ乳由来カザミノ酸、血漿由来ヒトAB血清（採血国：米国、採血方法：非献血）、ヒトトロンビン（採血国：米国、採血方法：非献血）、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

【効能、効果又は性能】

1．再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。
- 初発の患者では標準的な化学療法を２回以上施行したが寛解が得られない場合
- 再発の患者では化学療法を１回以上施行したが寛解が得られない場合
- 同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合

2．再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない、かつ、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。
- 初発の患者では化学療法を２回以上、再発の患者では再発後に化学療法を１回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合
- 濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算２回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を１回以上施行したが、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合

＊＊3．再発又は難治性の濾胞性リンパ腫。ただし、以下の場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。
- 初発の患者では全身療法を２回以上、再発の患者では再発後に全身療法を１回以上施行し、全身療法により奏効が得られなかった又は奏効が得られたが再発した場合

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

1．再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病

(1) 25歳以下（投与時）の患者に使用すること。

(2) フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い、CD19抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

(3) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

＊＊2．再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

(1) 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

製造販売業者が提供するマニュアル等を必ずご参照ください。

®登録商標

【用法及び用量又は使用方法】

＜医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送＞

1．白血球アフェレーシス

十分量のTリンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。

2．白血球アフェレーシス産物の凍結保存

採取後速やかに白血球アフェレーシス産物を調製し、液体窒素気相下又は－120℃以下で凍結保存する。

3．白血球アフェレーシス産物の輸送

凍結保存した白血球アフェレーシス産物を、梱包して本品製造施設へ輸送する。

＜医療機関での受入れ～投与＞

4．本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下又は－120℃以下で凍結保存する。

＊＊5．投与前の前処置

本品投与の２日前までに以下のリンパ球除去化学療法を前処置として行う。前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上、前処置から本品投与までに必要な間隔を設定する。ただし、本品の投与予定日前の１週間以内の末梢血白血球数が1,000/μL未満等、患者の状態によりリンパ球除去化学療法を省略することができる。

(1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合のリンパ球除去化学療法

1）シクロホスファミド（無水物として）500mg/m²を１日１回２日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m²を１日１回４日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2）シクロホスファミドによるGrade 4[注]の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、シタラビン500mg/m²を１日１回２日間点滴静注及びエトポシド150mg/m²を１日１回３日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＊＊(2) 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に用いる場合のリンパ球除去化学療法

1）シクロホスファミド（無水物として）250mg/m²を１日１回３日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル25mg/m²を１日１回３日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2）シクロホスファミドによるGrade 4[注]の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²を１日１回２日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

注）GradeはCTCAE v.4.03に準じる。

6．本品の投与

投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

(1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合

通常、25歳以下（投与時）の患者には、体重に応じて以下の投与量を単回静脈内投与する。

- 体重50kg以下の場合には、CAR発現生T細胞として0.2×10⁶～5.0×10⁶個/kg
- 体重50kg超の場合には、CAR発現生T細胞として0.1×10⁸～2.5×10⁸個（体重問わず）

＊＊(2) 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に用いる場合

通常、成人には、CAR発現生T細胞として0.6×10⁸～6.0×10⁸個（体重問わず）を単回静脈内投与する。

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

患者の細胞採取から本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

前処置

＊＊1．移植細胞の生着促進等の目的で、DNA合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与し、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、【臨床成績】の項を参照すること。

投与

2．投与前に本品のラベルにより、本品静注用バッグの本人確認を行うこと。

3．本品投与前に、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期すること。

- 前処置の化学療法による重篤な副作用（特に肺障害、心障害、低血圧）が認められ、回復していない場合
- 活動性の感染症が認められた場合
- 急性又は広範囲な慢性の移植片対宿主病（GVHD）が認められた場合
- 原疾患の臨床的意義のある悪化が認められた場合（前処置の化学療法後の原疾患の悪化を含む）

4．本品投与時に発現するinfusion reaction（そう痒、発疹、発熱、悪寒、悪心、呼吸困難等）を軽減するため、本品投与の約30～60分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急事態の場合を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に対する重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。特にサイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）の在庫を本品投与前に確保すること。（「４．不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

5．凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で解凍すること。解凍後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。複数の静注用バッグを用いる場合、１つ目の静注用バッグの投与が完了するまでは、２つ目以降の静注用バッグは解凍しないこと。

6．本品中の細胞生存率を最大に保つため、解凍してから30分以内に静脈内投与を完了すること。

7．本品（静注用バッグ）に損傷や漏れが認められた場合、本品を投与しないこと。各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。

8．本品解凍後に細胞洗浄しないこと。また、静注用バッグの内容物をすべて投与すること。

9．本品は、白血球除去フィルターを使わずラテックスフリーの点滴チューブで投与すること。注入速度は約10～20mL/分とし、投与量や体重に応じて調節すること。

10．本品の投与前に、生理食塩水にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、バックプライミングにより本品静注用バッグを生理食塩水10～30mLで洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。

【使用上の注意】

1．使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

(1) B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIVの感染者［ウイルスが再活性化又は増加するおそれがある。］（「２．重要な基本的注意」の項参照）

(2) 感染症を合併している患者［骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがある。］（「２．重要な基本的注意」の項参照）

2．重要な基本的注意

(1) 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用の

ために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。

(2) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。

(3) 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の使途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ること。

＊＊(4) サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査等を実施し、臨床症状（高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、発汗、発疹、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症等）、心不全及び不整脈、腎不全、肝障害（AST増加、ALT増加、総ビリルビン増加等）の確認等、観察を十分に行うこと。緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）の在庫を本品投与前に確保すること。（「4.不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

(5) 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状（脳症、せん妄、不安、浮動性めまい、振戦、意識障害、失見当識、頭痛、錯乱、激越、痙攣発作、無言症、失語症等）の確認等、観察を十分に行うこと。（「4.不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

＊＊(6) 感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状の確認等、観察を十分に行うこと。また、本品の投与前に活動性の感染症が認められた場合は、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本品を投与すること。（「4.不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

(7) 本品投与後数週間以上にわたり、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、発熱性好中球減少等の骨髄抑制があらわれ、死亡に至る例が報告されているので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「4.不具合･副作用（1）重大な副作用」の項参照）

(8) B型肝炎又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性がある。HIV感染者においてはウイルスが増加する可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に肝炎ウイルス感染、HIV感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。（「4.不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

(9) 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。（「4.不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

(10) 意識変容、意識低下、協調運動障害等があらわれることがあるので、本品投与後の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3．相互作用（他の医薬品・医療機器との併用に関すること）

併用注意（併用に注意すること）

医薬品・医療機器等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	生ワクチン接種に対する反応が不明であり、病原性をあらわす可能性がある。

＊＊ 4．不具合・副作用

再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本品が投与された75例中（日本人患者2例を含む）71例（95%）に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群（77%）、低γグロブリン血症（39%）、発熱性好中球減少症（27%）、発熱、低血圧（各25%）、頻脈（24%）、脳症（21%）、食欲減退（20%）等であった。

（承認時までの集計）

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本品が投与された111例中（日本人患者5例を含む）99例（89%）に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群（58%）、発熱（25%）、低血圧（21%）等であった。

（承認時までの集計）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本品が投与された97例中（日本人患者9例を含む）76例（78%）に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群（48%）、好中球減少症（21%）、貧血（13%）等であった。　（承認時までの集計）

(1) 重大な副作用[注]

＊＊1) **サイトカイン放出症候群**（60%）：サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、発汗、発疹、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症、臓器障害（心不全及び不整脈、腎不全、肝障害（AST増加、ALT増加、総ビリルビン増加等）を含む）等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。また、サイトカイン放出症候群を発現した患者で播種性血管内凝固症候群、毛細血管漏出症候群、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、急性呼吸窮迫症候群等が報告されている。

＊＊2) **神経系事象**：脳症（11%）等の神経系事象があらわれることがあるので、頭痛、せん妄、不安、浮動性めまい、振戦等の症状があらわれた場合は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

＊＊3) **感染症**（18%）：細菌、真菌、あるいはウイルス等による重度の感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。また、発熱性好中球減少症があらわれることがある。さらに、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。

＊＊4) **低γグロブリン血症**（21%）：B細胞無形成、低γグロブリン血症又は無γグロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。

＊＊5) **血球減少**：本品投与後28日目までに回復しない重度の好中球減少症（29%）、白血球減少症（26%）、リンパ球減少症（29%）、血小板減少症（30%）及び貧血（11%）が本品との因果関係を問わない臨床検査値異常として報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

＊＊6) **腫瘍崩壊症候群**（2%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩水、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

＊＊7）Infusion reaction（1%）、アナフィラキシー（頻度不明）：Infusion reaction、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

＊＊(2) その他の副作用[注)]

	10～20%未満	10%未満	頻度不明
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	－	腫瘍出血	－
血液及びリンパ系障害	貧血、好中球減少症、発熱性好中球減少症、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少	血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、汎血球減少症、血球貪食性リンパ組織球症、凝血異常、リンパ球数減少、播種性血管内凝固	－
免疫系障害	－	－	移植片対宿主病
代謝及び栄養障害	－	低カリウム血症、食欲減退、低リン血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、高血糖、低ナトリウム血症、血清フェリチン増加、高尿酸血症、高リン血症、高ナトリウム血症、水分過負荷	－
精神障害	－	不安、睡眠障害、譫妄	－
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、錯感覚、振戦、運動機能障害、痙攣発作、失語症、虚血性脳梗塞、脳出血	神経痛
眼障害	－	結膜出血、網膜出血	－
心臓障害	頻脈	心不全、心房細動、心停止	－
血管障害	低血圧	高血圧、毛細血管漏出症候群	潮紅
呼吸器系障害	－	咳嗽、呼吸困難、低酸素症、胸水、肺水腫、頻呼吸、咽頭出血、肺出血	鼻出血
胃腸障害	－	下痢、悪心、便秘、嘔吐、腹痛、口内炎、腹部膨満、口内乾燥、腹水、口腔内出血、肛門出血、胃腸出血、吐血、大腸出血、メレナ、口腔血性水疱	－
肝胆道系障害	－	高ビリルビン血症	－
皮膚及び皮下組織障害	－	発疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、皮膚炎、そう痒性皮疹、そう痒症、寝汗、紅斑、多汗症、点状出血、血性水疱、紫斑	－
筋骨格系障害	－	筋骨格痛、背部痛、骨痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛、頚部痛、関節痛、筋肉痛	－
腎及び尿路障害	－	急性腎障害、血尿、出血性膀胱炎	－
全身障害	発熱、疲労	顔面浮腫、全身性浮腫、限局性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、四肢痛、悪寒、無力症、インフルエンザ様疾患、多臓器機能不全症候群、カテーテル留置部位出血、粘膜出血	－
傷害、中毒及び処置合併症	－	挫傷、処置後出血、硬膜下血腫	－
臨床検査	－	体重減少、血中クレアチニン増加、AST増加、ALT増加、ALP増加、トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇、血中ビリルビン増加、血中フィブリノゲン減少、国際標準比増加、フィブリンDダイマー増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、プロトロンビン時間延長	－

注）副作用の発現頻度（発現割合）は、再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験を併合した結果に基づき記載した。

5．高齢者への適用

高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

(2) 授乳中の女性に投与する場合は、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。

＊＊(3) B細胞性急性リンパ芽球性白血病については、低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫については、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

7．臨床検査結果に及ぼす影響

血清学的検査への影響

本品はHIV-1を基に開発されたレンチウイルスベクターを使用して製造されるため、HIV核酸増幅検査（NAT）で偽陽性になるおそれがある。

8．その他の注意

(1) 本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。

(2)【臨床成績】の項に示す臨床試験では、活動性の中枢神経系への浸潤（白血病又はリンパ腫）のある患者は対象から除外している。小児の再発又は難治性のB細胞性腫瘍患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（B2101J試験）では、4例の活動性の中枢神経系の浸潤を有する患者に本品を投与した結果、3例でサイトカイン放出症候群及び一過性の中枢神経系事象が発現した。残りの1例は本品投与後に原疾患の進行により死亡した。

(3) 臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されている。本品の投与後は長期間経過を観察すること。

【臨床成績】

＊＊1．再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（非盲検非対照試験）

3歳（スクリーニング時）～21歳以下（B細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）の初回診断時）の再発又は難治性のB-ALL患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照国際共同第Ⅱ相試験を実施した。

再発又は難治性のB-ALL患者として、以下の①～⑤のいずれかに該当する患者が組み入れられた。なお、悪性腫瘍（白血病）の活動性の中枢神経系浸潤のある患者及び髄外単独病変の再発のある患者は除外された。

①2回以上の骨髄再発が認められた、②同種造血幹細胞移植（以下、「HSCT」という）後に骨髄再発し、本品投与時点で同種HSCTから6カ月以上経過している、③同種HSCTの適応がない、④標準の化学療法レジメンを2サイクル受けた後でも寛解を達成しないと定義される初発難治性、又は再発した白血病に対して標準の化学療法を1サイクル受けた後でも寛解を達成しないと定義される化学療法難治性、⑤フィラデルフィア染色体陽性の患者の場合には、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）不耐又は禁忌、2種類以上のTKIを受けても奏効が得られない。

本品の用法及び用量又は使用方法は、体重50kg以下の場合には目標用量2.0×10^6～5.0×10^6個/kg（許容用量：0.2×10^6～5.0×10^6個/kg）、体重50kg超の場合には目標用量1.0×10^8～2.5×10^8個（許容用量：0.1×10^8～2.5×10^8個）を単回静脈内投与することとされた。

(1) 前処置の化学療法（リンパ球除去化学療法）

投与前の前処置として以下の化学療法剤を用いた（ただし、本品投与前の1週間以内の白血球数が1,000/μL以下の場合には不要とした）。化学療法の完了から本品投与までに2～14日の間隔を設けた。なお、患者の状態により適宜減量した。

- フルダラビンリン酸エステル（30mg/m²を1日1回、計4日静注）、及びシクロホスファミド［（無水物として）500mg/m²を1日1回、計2日静注。シクロホスファミドの投与は最初のフルダラビンリン酸エステル投与と同時に開始する。］

シクロホスファミドによるGrade 4の出血性膀胱炎の既往がある場合、又はシクロホスファミドを含むレジメンに対して化学療法抵抗性であった場合は、以下のレジメンを使用した。

- シタラビン（500mg/m²を1日1回、計2日静注）及びエトポシド（150mg/m²を1日1回、計3日静注。エトポシドの投与は最初のシタラビン投与と同時に開始する。）

(2) 国際共同第Ⅱ相試験の臨床成績

主要評価項目とされた全寛解率（完全寛解（CR）又は血球数回復が不十分な完全寛解（CRi））［98.9%信頼区間］は、82.0%［64.5%, 93.3%］であった。[1)]

＊＊2．再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（非盲検非対照試験）

18歳以上の再発又は難治性の成人びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照国際共同第Ⅱ相試験を実施した。

再発又は難治性のDLBCLとして、以下の①又は②のいずれかに該当し、かつ自家造血幹細胞移植施行後に再発した又は自家造血幹細胞移植の適応とならない患者が組み入れられた。なお、悪性腫瘍（リンパ腫）の活動性の中枢神経系浸潤のある患者は除外された。

①2つ以上の化学療法歴（リツキシマブ（遺伝子組換え）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む）がある患者、②濾胞性リンパ腫がDLBCLに組織学的形質転換した患者で、濾胞性リンパ腫に対する化学療法から通算して2つ以上かつ形質転換してから少なくとも1つ以上の化学療法歴（リツキシマブ（遺伝子組換え）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む）がある患者

本品の用法及び用量又は使用方法は、目標用量5.0×10^8個（許容用量：1.0×10^8～5.0×10^8個）を単回静脈内投与することとされた。

(1) 前処置の化学療法（リンパ球除去化学療法）

投与前の前処置として以下の化学療法剤を用いた（ただし、本品投与前の1週間以内の白血球数が1,000/μL以下の場合には不要とした）。化学療法の完了から本品投与までに2～14日の間隔を設けた。なお、患者の状態により適宜減量した。

- フルダラビンリン酸エステル（25mg/m²を1日1回、計3日静注）、及びシクロホスファミド［（無水物として）250mg/m²を1日1回、計3日静注。シクロホスファミドの投与は最初のフルダラビンリン酸エステル投与と同時に開始する。］

シクロホスファミドによるGrade 4の出血性膀胱炎の既往がある場合、又は、シクロホスファミドを含むレジメンに対して化学療法抵抗性の場合は、以下のレジメンを使用した。

- ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²を1日1回、計2日静注

(2) 国際共同第Ⅱ相試験の臨床成績

主要評価項目とされた奏効率（完全奏効（CR）又は部分奏効（PR））［99.06%信頼区間］は、58.8%［39.8%, 76.1%］であった。[2)]

＊＊3．再発又は難治性の濾胞性リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（非盲検非対照試験）

18歳以上の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照国際共同第Ⅱ相試験を実施した。

再発又は難治性のFL（グレード1、2、3A）として、以下の①～③のいずれかに該当する患者が組み入れられた。なお、悪性腫瘍（リンパ腫）の活動性の中枢神経系浸潤のある患者は除外された。

①二次治療以降の全身療法（抗CD20抗体及びアルキル化剤を含む）で難治性となった、又は二次治療以降の全身療法終了後6カ月以内に再発した患者、②抗CD20抗体による維持療法（①の2ライン以上の治療終了後）の実施中又は終了後6カ月以内に再発した患者、③自家造血幹細胞移植後に再発した患者

本品の用法及び用量又は使用方法は、推奨用量0.6×10^8～6.0×10^8個を単回静脈内投与することとされた。

(1) 前処置の化学療法（リンパ球除去化学療法）

投与前の前処置として以下の化学療法剤を用いた［ただし、重度の血球減少症（白血球数が1,000/μL未満、リンパ球絶対数が200/μL未満など）の場合には不要とした］。化学療法の完了から本品投与までに2～6日の間隔を設けた。

・フルダラビンリン酸エステル（25mg/m²を１日１回、計３日静注）、及びシクロホスファミド［(無水物として）250mg/m²を１日１回、計３日静注。シクロホスファミドの投与は最初のフルダラビンリン酸エステル投与と同時に開始する。］

シクロホスファミドによるGrade 4の出血性膀胱炎の既往がある場合、又は、シクロホスファミドを含むレジメンに対して化学療法抵抗性の場合は、以下のレジメンを使用した。

・ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²を１日１回、計２日静注

(2) 国際共同第Ⅱ相試験の臨床成績

主要評価項目とされた完全奏効率［99.5%信頼区間］は、65.4%［45.1%, 82.4%］であった。[3)]

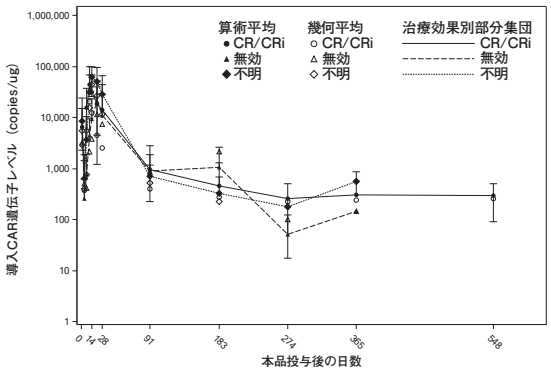
＊＊【原理・メカニズム】

本品は、CD19キメラ抗原受容体（CAR）をコードする遺伝子を患者自身のT細胞に導入したCAR発現生T細胞を構成細胞とする。本品に遺伝子導入されるCARは、CD19を発現した細胞を認識すると、導入T細胞に対して増殖、活性化、標的細胞に対する攻撃及び細胞の持続・残存に関する信号を伝達する。本品のこれらの作用により、B細胞性急性リンパ芽球性白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫といったB細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる。[4~6)]

【体内動態】

1．再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者

CR/CRi患者における本品の細胞動態プロファイルは、投与後初期に急速に増殖して10日目付近で最大増殖（Cmax）を示した後、緩やかな二相性の低下を示した。[7)]



再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者に本品投与後の末梢血中CAR遺伝子レベルの治療効果別の経時推移（併合データ）

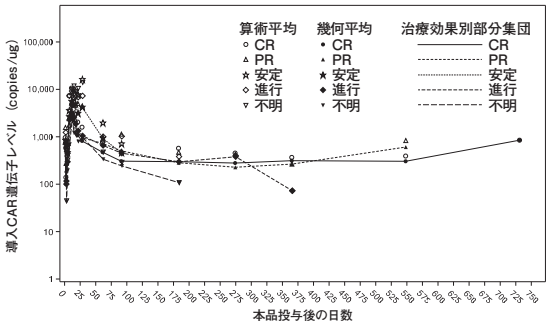
再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者に投与したときの治療効果別の細胞動態パラメータ

	Cmax (copies/μg DNA)	$AUC_{0\text{-}28d}$ (copies/μg DNA×day)	Tmax (day)	$T_{1/2}$ (day)
CR/CRi (n=79)	32,700 (163)	300,000 (193)[a)]	9.83 [0.0111～27.8]	21.7 (197)[c)]
無効 (n=10)	19,500 (124)	210,000 (112)[b)]	20.0 [0.0278～62.7]	2.70 (154)[d)]

幾何平均値（幾何平均CV%）、Tmaxは中央値［最小値～最大値］
a）n=78，b）n=８，c）n=65，d）n=３

2．再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者

CR患者における本品の細胞動態プロファイルは、投与後初期に急速に増殖して９日目付近でCmaxを示した後、緩やかな二相性の低下を示した。[8)]



再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に本品投与後の末梢血中CAR遺伝子レベルの治療効果別の経時推移

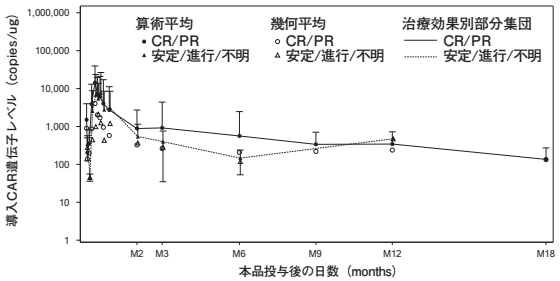
再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に投与したときの治療効果別の細胞動態パラメータ

	Cmax (copies/μg DNA)	$AUC_{0\text{-}28d}$ (copies/μg DNA×day)	Tmax (day)	$T_{1/2}$ (day)
CR/PR (n=35)	6,210 (226)	64,300 (156)[a)]	9.83 [5.78～16.8]	91.3 (201)[c)]
安定/進行/不明 (n=51)	5,100 (373)	64,800 (301)[b)]	8.86 [3.04～27.7]	15.4 (156)[d)]

幾何平均値（幾何平均CV%）、Tmaxは中央値［最小値～最大値］
a）n=33，b）n=42，c）n=22，d）n=34

＊＊3．再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者

CR/PR患者における本品の細胞動態プロファイルは、投与後初期に急速に増殖して10日目付近でCmaxを示した後、緩やかな二相性の低下を示した。[9)]



再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者に本品投与後の末梢血中CAR遺伝子レベルの治療効果別の経時推移

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者に投与したときの治療効果別の細胞動態パラメータ

	Cmax (copies/μg DNA)	$AUC_{0\text{-}28d}$ (copies/μg DNA×day)	Tmax (day)	$T_{1/2}$ (day)
CR/PR (n=67)	6,280 (331)	57,500 (261)[a)]	9.92 [2.62～28.0]	43.8 (287)[c)]
安定/進行 (n=8)	3,000 (1,190)	20,100 (18,100)[b)]	13.0 [7.73～16.0]	24.4 (180)[d)]

幾何平均値（幾何平均CV%）、Tmaxは中央値［最小値～最大値］
a）n=66，b）n=７，c）n=43，d）n=６

【貯蔵方法及び有効期間等】

〈貯蔵方法〉

液体窒素気相下又は－120℃以下

〈使用期限〉

直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

【承認条件及び期限】

1．緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。

2．国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

【主要文献及び文献請求先】

1．主要文献

1）社内資料：再発性及び難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者を対象とするCTL019の有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相単群多施設試験（B2202試験）〔20190033〕

2）社内資料：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）成人患者を対象とするCTL019の有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相単群多施設試験（C2201試験）〔20190015〕

＊＊3）社内資料：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）成人患者を対象とするTisagenlecleucelの有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相単群多施設試験（E2202試験）〔20220322〕

4）Milone, M.C. et al.：Mol. Ther. 17(8), 1453, 2009〔20190018〕

5）Shuford, W.W. et al.：J. Exp. Med. 186(1), 47, 1997〔20190019〕

6）Pulle, G. et al.：J. Immunol. 176(5), 2739, 2006〔20190020〕

7）社内資料：再発性及び難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者における細胞動態（B2202試験及びB2205J試験の併合解析）〔20190016〕

8）社内資料：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）成人患者における細胞動態（C2201試験）〔20190017〕

＊＊9）社内資料：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）成人患者における細胞動態（E2202試験）〔20220323〕

2．文献請求先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333　東京都港区虎ノ門１-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売（輸入）

ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門１-23-1

電話番号：0120-003-293

＊＊2023年６月改訂（第５版）
＊2022年12月改訂

ヒト体細胞加工製品

アキシカブタゲン シロルユーセル

承認番号 30300FZX00001000

再生医療等製品 **イエスカルタ®点滴静注**

最適使用推進ガイドライン対象品目

GILEAD

再使用禁止

【　警　　告　】

１．本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与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有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

２．重度のサイトカイン放出症候群があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「２．重要な基本的注意」、「４．不具合・副作用（１）重大な不具合・副作用」の項参照）

３．脳症等の神経系事象があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「２．重要な基本的注意」、「４．不具合・副作用（１）重大な不具合・副作用」の項参照）

【禁　忌　・　禁　止】

１．再使用禁止
２．本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
３．原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与しないこと。

【形状、構造、成分、分量及び本質】

１．成　分

本品は、１バッグ（68mL）中に下記成分を含有する。

成　分		含　量
構成細胞	抗CD19 CAR T細胞（生細胞数として）	1.0×10^6～2.4×10^6個/kg（体重）（最大許容量 2×10^8個）
副成分	凍結保護液	34mL ジメチルスルホキシドを含む（製品中濃度５％）
	0.9%塩化ナトリウム液	27.2mL
	25%ヒト血清アルブミン液 採血国：日本又は米国 採血方法：献血又は非献血	6.8mL

本品の製造工程では、マウス線維芽細胞由来PG13宿主細胞株、ウシ胎児血清、患者由来細胞（自己）、ヒト血清アルブミン（採血国：米国、採血方法：非献血、並びに採血国：日本又は米国、採血方法：献血又は非献血）、ヒト血漿由来ヒトトランスフェリン（採血国：米国、採血方法：非献血）、ウシ乳由来カザミノ酸、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

＊【効能、効果又は性能】

以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫
・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫

ただし、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。

〈効能、効果又は性能に関連する使用上の注意〉

臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量又は使用方法】

〈医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送〉

１．白血球アフェレーシス
白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

２．白血球アフェレーシス産物の輸送
採取した白血球アフェレーシス産物を、２～８℃に設定された保冷輸送箱で梱包して本品製造施設へ輸送する。

〈医療機関での受入れ～投与〉

３．本品の受領及び保存
本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（－150℃以下）で凍結保存する。

４．投与前の前処置
末梢血リンパ球数等を確認し、必要に応じて前処置として、本品投与の５日前から３日間連続で、以下のリンパ球除去化学療法を行う。
シクロホスファミド（無水物として）500mg/m²を１日１回３日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m²を１日１回３日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

５．本品の投与
通常、成人には抗CD19 CAR T細胞として2.0×10^6個/kg（体重）を目安に（体重100kg以上の患者の最大投与量は 2×10^8個を）、５分以上かけて30分を超えないように単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

〈用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意〉

患者の白血球アフェレーシスから本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

前処置

１．移植細胞の生着促進等の目的で、DNA合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与した後、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、【臨床成績】の項を参照すること。

投与

２．投与前に本品静注用バッグのラベルにより、本品が投与する患者本人用であることを確認すること。

３．本品投与前に、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期すること。
・前処置の化学療法による重篤な副作用（特に肺障害、心障害、低血圧）が認められ、回復していない場合
・活動性の感染症が認められた場合

４．本品投与時に発現するinfusion reaction（発熱、悪寒、悪心等）を軽減するため、本品投与の約１時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。

５．サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。

製造販売業者が提供するマニュアル等を必ずご参照ください。

®登録商標

6.凍結した本品静注用バッグの内容物が完全に融解するまで、37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で融解すること。融解後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。融解後の再凍結は行わないこと。
7.本品静注用バッグに損傷や漏れが認められた場合、本品を投与しないこと。
8.本品の残液を廃棄する際には、各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。
9.本品融解後に細胞洗浄しないこと。また、静注用バッグの内容物をすべて投与すること。
10.本品への放射線照射は行わないこと。
11.本品は、白血球除去フィルターを使わずラテックスフリーの点滴チューブで投与すること。
12.本品の投与前に、生理食塩液にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、バックプライミングにより本品静注用バッグを生理食塩液で洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。
13.本品は融解後、室温下で3時間までは安定であることから、融解後3時間以内に投与を完了すること。
14.投与中、静注用バッグを穏やかに撹拌して、細胞が凝集しないようにすること。

【使 用 上 の 注 意】

1.使用注意(次の患者には慎重に適用すること)

(1)B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIVの感染者[ウイルスが再活性化又は増加するおそれがある。](「2.重要な基本的注意」の項参照)
(2)感染症を合併している患者[骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがある。](「2.重要な基本的注意」の項参照)

2.重要な基本的注意

(1)本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。
(2)本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することができないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
(3)白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の使途等について患者又はその家族に文書をもって事前に説明し、同意を得ること。
＊(4)サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査を行うなど、徴候又は症状(発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、悪寒、倦怠感、頻呼吸、不整脈、心不全、腎不全、呼吸困難、毛細血管漏出症候群、血球貪食性リンパ組織球症等)の観察を十分に行うこと。(「4.不具合・副作用(1)重大な不具合・副作用」の項参照)
＊(5)神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、徴候又は症状(脳症、振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、感覚鈍麻、記憶障害、構語障害、幻覚、精神状態変化等)の観察を十分に行うこと。(「4.不具合・副作用(1)重大な不具合・副作用」の項参照)
(6)感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、徴候又は症状の観察を十分に行うこと。(「4.不具合・副作用(1)重大な不具合・副作用」の項参照)
(7)本品投与後数週間以上にわたり、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血等の血球減少が報告されているので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「4.不具合・副作用(1)重大な不具合・副作用」の項参照)
(8)B型肝炎又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性がある。HIV感染者においてはウイルスが増加する可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に肝炎ウイルス感染、HIV感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、肝炎ウイルスの再活性化や増加による悪化の徴候又は症状に注意すること。(「4.不具合・副作用(1)重大な不具合・副作用」の項参照)
(9)腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。(「4.不具合・副作用(1)重大な不具合・副作用」の項参照)
(10)意識変容、意識低下、協調運動障害等があらわれることがあるので、本品投与後の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3.相互作用(他の医薬品・医療機器との併用に関すること)

併用注意(併用に注意すること)

医薬品・医療機器等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン(乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥BCG等)	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こと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす可能性がある。

＊4.不具合・副作用

再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本品が投与された108例中107例(99%)に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群(93%)、脳症(57%)、疲労(30%)、振戦(28%)、発熱(25%)等であった。国内第Ⅱ相試験において、本品が投与された16例中16例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群13例(81%)、好中球数減少及び血小板数減少各7例(44%)等であった。
(承認時までの集計)

一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本品が投与された170例中161例(95%)に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群157例(92%)、脳症79例(46%)、好中球減少症65例(38%)、疲労44例(26%)、振戦36例(21%)等であった。
(効能、効果又は性能追加承認時までの集計)

(1)重大な不具合・副作用

＊1)**サイトカイン放出症候群**(92%):サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、悪寒、倦怠感等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置(トシリズマブ(遺伝子組換え)又は副腎皮質ステロイドの投与等)を行うこと。また、頻呼吸、不整脈、心停止、心不全、腎不全、呼吸困難、毛細血管漏出症候群、血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。
＊2)**infusion reaction**(1%):ショック、アナフィラキシーを含むinfusion reactionがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
＊3)**神経系事象**(55%):脳症(48%)等の神経系事象があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、感覚鈍麻、記憶障害、構語障害、幻覚、精神状態変化等の症状があらわれた場合は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。

＊４)**感染症**(11%)：細菌、ウイルス、あるいは真菌等による重度の感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがある。また、発熱性好中球減少症があらわれることがある。さらに、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。
真菌による播種性感染症やヒトヘルペスウイルス(HHV)等の再活性化による日和見感染があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。
患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。また、ヘルペス脳炎(HHV-6脳炎含む)及び進行性多巣性白質脳症(PML)が報告されていることから、神経症状があらわれた場合は鑑別のための適切な検査(脳脊髄液検査やMRIによる画像診断等)を行うこと。

＊５)**低ガンマグロブリン血症**(12%)：低ガンマグロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置(免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等)を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。

＊６)**血球減少**(43%)：白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、本品投与30日目までに回復しない重度の好中球減少(28%)、血小板減少(16%)、貧血(7%)等が本品との因果関係を問わない臨床検査値異常として報告されている。

７)**腫瘍崩壊症候群**(頻度不明)：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(２)**その他の不具合・副作用**

		20%以上	10～20%未満	10%未満
	血液及びリンパ球障害			凝血異常
	心臓障害		頻脈	
	胃腸障害			悪心、下痢、嘔吐、腹痛、口内乾燥、便秘
＊	全身障害	疲労	発熱	悪寒、浮腫
＊	代謝及び栄養障害		食欲減退	低リン酸血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、体重減少、低アルブミン血症、脱水、高血糖
＊	筋骨格系障害			運動機能障害、筋肉痛、筋骨格痛、関節痛、四肢痛、背部痛
＊	神経系障害	振戦	失語症、頭痛	浮動性めまい、運動失調、痙攣発作、神経障害、ミオクローヌス、顔面麻痺、計算力障害
＊	精神障害			せん妄、不安、不眠症
＊	腎及び尿路障害			腎機能障害
＊	呼吸器系障害			低酸素症、胸水、呼吸困難、咳嗽、肺水腫、呼吸不全
	皮膚及び皮下組織障害			発疹
＊	血管障害			低血圧、高血圧、血栓症
	臨床検査			ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加

５.**高齢者への適用**

高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

６.**妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用**

(１)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

(２)授乳中の女性に投与する場合は、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。

(３)小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

７.**その他の注意**

(１)本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。

(２)臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されている。本品の投与後は長期間経過を観察すること。

【臨　床　成　績】

１.**海外第Ⅰ/Ⅱ相試験**

18歳以上の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性を評価する非盲検非対照海外第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した[1)]。WHO分類(2008年)に基づきびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)(注１)、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫又は形質転換濾胞性リンパ腫と診断された患者のうち、以下の①又は②に該当し、少なくとも抗CD20モノクローナル抗体及びアントラサイクリン含有化学療法による治療歴があり、中枢神経系にリンパ腫病変が認められない患者が組み入れられた。なお、形質転換濾胞性リンパ腫患者としては濾胞性リンパ腫に対する化学療法後にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に形質転換し、形質転換後に化学療法を受けた患者が組み入れられた。

① 最終の化学療法に対し難治性

② 自家造血幹細胞移植後の疾患進行又は再発、あるいは移植後サルベージ療法に無効又は再発

(注１)DLBCLとして、DLBCL非特定型、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、慢性炎症に伴うDLBCL及び加齢性Epstein-Barr virus陽性DLBCLを組入れ対象とした。

本品の用法及び用量は、目標用量2.0×10^6個/kg(体重100kgを超える場合は2×10^8個)を単回静脈内投与とした。

(１)コンディショニング化学療法(リンパ球除去化学療法)

本品投与前の前処置として、リンパ球数が100/μL以上であることを確認のうえ以下の化学療法剤を用いた。化学療法は本品投与の５日前、４日前、３日前の３日間に実施し、コンディショニング化学療法完了から本品投与までの間隔は２日間とした。本品の投与が延期された場合、延期が２週間以内であれば化学療法の再実施は不要とした。

・シクロホスファミド(無水物として)500mg/m^{2}及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m^{2}を、それぞれ１日１回、計３日間静注する。(フルダラビンリン酸エステルはシクロホスファミド投与後に投与する。)

(２)臨床成績

51例が本品の投与３ヵ月後の効果判定を受けた時点において、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率(ORR：CR又はPRを達成した患者の割合)[95%信頼区間]は76.5[62.5～87.2]%であった。なお、事前に規定した閾値は20%であった。また、101例全例で24ヵ月の観察が終了した時点において、治験責任医師判定による奏効率[95%信頼区間]は83.2[74.4～89.9]%であった。

２.**国内第Ⅱ相試験**

20歳以上の再発又は難治性の日本人大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性を評価する非盲検非対照国内第Ⅱ相試験を実施した[2)]。WHO分類(2016年)に基づきびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(注２)、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、MYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫又は高悪性度B細胞リンパ腫・非特異型と診断された患者を対象とし、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験と同様の前治療歴及び中枢神経系にリンパ腫病変が認められない患者が組み入れられた。

(注２)DLBCLとして、DLBCL非特定型、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、慢性炎症に伴うDLBCL、Epstein-Barr virus陽性DLBCL非特定型を組入れ対象とした。

本品の用法及び用量、並びにコンディショニング化学療法のレジメンは海外第Ⅰ/Ⅱ相試験と同様の設定とした。本品の製造成功率は100%であり、15例に投与された。

本品を投与された最初の10例について、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率[95%信頼区間]は90.0[55.5～99.7]%であり、事前に規定した６例以上で奏効が得られた。また、本品を投与された15例について追加解析を実施した結果、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率[95%信頼区間]は86.7[59.5～98.3]%であった。

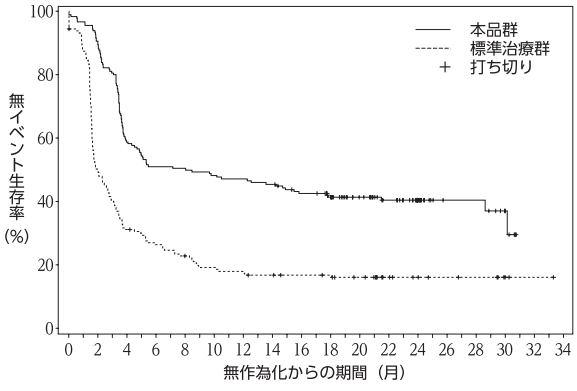
＊３.海外第Ⅲ相試験

18歳以上の一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、本品と標準治療(救援化学療法及び奏効例への自家造血幹細胞移植併用大量化学療法)の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化海外第Ⅲ相試験を実施した[3)]。WHO分類(2016年)に基づきびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(注３)、形質転換濾胞性リンパ腫、MYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成の有無を問わない高悪性度B細胞リンパ腫と診断された患者のうち、抗CD20モノクローナル抗体及びアントラサイクリン含有化学療法による初回治療の化学療法に難治性又は12ヵ月以内に再発した自家造血幹細胞移植適応患者で、中枢神経系にリンパ腫病変が認められない患者が組み入れられた。

(注３)DLBCLとして、DLBCL非特定型、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、慢性炎症に伴うDLBCL、Epstein-Barr virus陽性DLBCL、原発性皮膚DLBCL・下肢型を組入れ対象とした。

本品の用法及び用量、並びにコンディショニング化学療法のレジメンは海外第Ⅰ/Ⅱ相試験と同様の設定とした。359例(本品群180例、標準治療群179例)が無作為化された。主要評価項目である盲検下中央画像評価機関の判定に基づく無イベント生存期間(EFS)は、無作為化日から病勢進行、新たなリンパ腫治療の開始又は死因を問わない死亡のいずれかが最初に確認された日までの期間と定義された。標準治療群に対する本品群のハザード比[95%信頼区間]は0.398[0.308～0.514]、中央値[95%信頼区間]は本品群で8.3[4.5～15.8] ヵ月、標準治療群で2.0[1.6～2.8] ヵ月であり、標準治療群と比較して本品群で統計学的に有意な延長を示した(層別ログランク検定：P<0.0001)。

無イベント生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本品群	180	163	106	92	91	87	85	82	74	67	52	40	26	12	12	6	0
標準治療群	179	86	54	45	38	32	29	27	25	24	20	12	9	7	6	3	1	0

【原 理 ・ メ カ ニ ズ ム】

本品は、抗CD19キメラ抗原受容体(CAR)をコードする遺伝子を患者自身のT細胞に導入した抗CD19 CAR T細胞を構成細胞とする。CD19は多くのB細胞悪性腫瘍に発現する表面抗原である。CARがCD19抗原を発現した細胞を認識すると、抗CD19 CAR T細胞に対して、増殖、活性化、標的細胞に対する攻撃及び細胞の持続・残存に関する信号を伝達する。これらの作用により、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫及び高悪性度B細胞リンパ腫といったB細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる[4)～7)]。

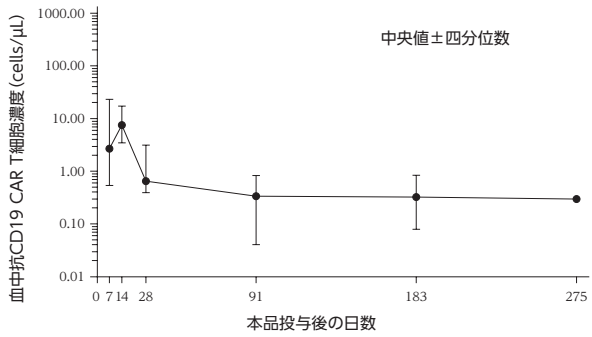
【体 内 動 態】

１.血中細胞動態

(１)国内第Ⅱ相試験

再発又は難治性の日本人大細胞型B細胞リンパ腫患者に目標用量2.0×10^{6}個/kgの本品を単回静脈内投与したとき、血中抗CD19 CAR T細胞濃度は、本品投与後初期に速やかに上昇し、７～14日目付近で最高血中濃度(Cmax)を示した後、緩やかに減衰した。

再発又は難治性の日本人大細胞型B細胞リンパ腫患者に本品を投与したときの血中抗CD19 CAR T細胞濃度の推移



再発又は難治性の日本人大細胞型B細胞リンパ腫患者に本品を投与したときの細胞動態パラメータ

Cmax (cells/μL)	$AUC_{0\text{-}28d}$ (cells/μL×日)	Tmax (日)
12.7(0.9～297.4)	187.5(16.9～4244.5)	11(7～28)

中央値(最小値～最大値)
n=16

(２)海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験において、再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者101例に本品を投与したとき、国内第Ⅱ相試験と同様に血中抗CD19 CAR T細胞濃度は投与後速やかに上昇し、８日目(中央値)で最高血中濃度(Cmax)を示した後、緩やかに減衰した。一方で、抗CD19 CAR T細胞は投与後長期にわたって検出されており、投与後24ヵ月時点で奏効が持続し、かつ細胞濃度が測定された患者32例のうち21例(66%)で抗CD19 CAR T細胞が検出された。

＊(３)海外第Ⅲ相試験

海外第Ⅲ相試験において、一次治療後に再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者に本品を投与したときの、血中抗CD19 CAR T細胞濃度推移は海外第Ⅰ/Ⅱ相試験と概ね一致するものであり、投与後速やかに上昇し、８日目(中央値)でCmaxを示した後、緩やかに減衰した。一方で、抗CD19 CAR T細胞は投与後長期にわたって検出されており、投与後24ヵ月時点で細胞濃度が測定された患者30例のうち12例(40%)で抗CD19 CAR T細胞が検出された。

【貯蔵方法及び有効期間等】

〈貯蔵方法〉

液体窒素気相下(－150℃以下)

〈使用期限〉

直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

【承 認 条 件 及 び 期 限】

１.緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。

２.国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

【主要文献及び文献請求先】

1.主要文献

1)社内資料：再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.1)

2)社内資料：再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2)

＊3)社内資料：再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(2022年12月20日承認、CTD2.7.6.1)

4)Kochenderfer JN, et al.：J Immunother. 2009；32(7)：689-702.

5)Restifo NP, et al.：Nat Rev Immunol. 2012；12：269-281.

6)Uckun FM, et al.：Blood. 1988；71(1)：13-29.

7)Blanc V, et al.：Clin Cancer Res. 2011；17(20)：6448-6458.

＊＊2.文献請求先

ギリアド・サイエンシズ株式会社
メディカルサポートセンター
〒100-6616　東京都千代田区丸の内一丁目9番2号
グラントウキョウサウスタワー
フリーダイアル　0120-506-295
FAX　03-5958-2959
受付時間：9：00～17：30(土・日・祝日及び会社休日を除く)

＊＊【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売元
ギリアド・サイエンシズ株式会社
東京都千代田区丸の内1-9-2
グラントウキョウサウスタワー

提携
Kite Pharma, Inc.

＊＊2022年12月改訂（第５版）
＊2022年７月改訂

承認番号
30300FZX00002000

ヒト体細胞加工製品
リソカブタゲン　マラルユーセル

再生医療等製品 ブレヤンジ®静注

再使用禁止

最適使用推進ガイドライン対象品目

【警　　告】

1. **本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与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有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。**
2. **重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る又は生命を脅かす可能性がある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）**
3. **重度又は生命を脅かす神経系事象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、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）**

【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与しないこと。

【形状、構造、成分、分量又は本質】

本品は以下の２種類のバイアルから構成される。
CD8陽性細胞バイアル

成　分		含　量
構成細胞	CD8陽性細胞成分	CAR発現生T細胞として1.1×10^6個/mL以上
副成分	凍結保存液	75vol%（7.5vol%のジメチルスルホキシドを含有）
	複合電解質液	23.8vol%
	25%ヒト血清アルブミン液（採血国：米国、採血方法：非献血）	1.2vol%

CD4陽性細胞バイアル

成　分		含　量
構成細胞	CD4陽性細胞成分	CAR発現生T細胞として1.1×10^6個/mL以上
副成分	凍結保存液	75vol%（7.5vol%のジメチルスルホキシドを含有）
	複合電解質液	23.8vol%
	25%ヒト血清アルブミン液（採血国：米国、採血方法：非献血）	1.2vol%

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293T細胞、ウシ胎児血清、ウシ乳由来酵素、患者由来細胞（自己）、ヒト血清アルブミン（採血国：米国、採血方法：非献血）、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

＊＊【効能、効果又は性能】

以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫
・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

ただし、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

＊＊・濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、Grade 3Bと診断された患者に投与すること。
・臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量又は使用方法】

＜医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送＞

1. 白血球アフェレーシス
白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の輸送
採取した白血球アフェレーシス産物を、１～10℃に設定された保冷輸送箱に梱包して本品製造施設へ輸送する。

＜医療機関での受入れ～投与＞

3. 本品の受領及び保存
凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-130℃以下）で凍結保存する。

4. 投与前の前処置
血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の２日前から７日前までに以下のリンパ球除去化学療法を行う。
フルダラビンリン酸エステルとして30mg/m^2を１日１回３日間点滴静注及びシクロホスファミド（無水物換算）として300mg/m^2を１日１回３日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

5. 本品の投与
投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR発現生T細胞としてCD8陽性細胞（20×10^6～50×10^6個）及びCD4陽性細胞（20×10^6～50×10^6個）を、合計細胞数が体重を問わず100×10^6個を目標（範囲：44×10^6～100×10^6個）に、CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の細胞数の比が１（範囲：0.8～1.2）となるよう、CD8陽性細胞を静脈内投与した後にCD4陽性細胞を静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

患者の細胞採取から本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。
また、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまでリンパ球除去化学療法又は本品の投与を延期すること。
・先行する化学療法に起因する事象を含む重篤な有害事象（肺障害、心障害、低血圧等）の持続
・コントロール不良な活動性の感染症、炎症性疾患
・活動性の移植片対宿主病（GVHD）

製造販売業者が提供するマニュアル等を必ずご参照ください。

前処置
移植細胞の生着促進等の目的で、DNA合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与した後、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、「臨床成績」の項を参照すること。

本品の投与
1. 本品の輸送容器と出荷証明書の患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
2. 予め投与する時間を確認し、患者の準備ができた時点で本品を投与できるように、本品の解凍開始時間を調整すること。
3. 本品の解凍時に、外箱及び全てのバイアルの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。また、CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の２種のバイアル（最大各４本）を同時に解凍すること。
4. 本品の投与約30～60分前に、infusion reactionのリスクを抑えるため、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン又はその他のヒスタミンH1受容体拮抗薬を投与すること。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。
5. サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。
6. 本品に損傷や漏れ等が認められた場合、本品を投与しないこと。
7. 室温で完全に融解してから本品を投与すること。また、凍結保存条件下からバイアルを取り出してから２時間以内に本品の投与を完了させること。融解後の再凍結は行わないこと。
8. CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の２種のバイアルは、別々に扱うこと。
9. CD8陽性細胞のシリンジから調製すること。各バイアルの出荷証明書に記載されている量を確認し、各バイアル用の適切なサイズのシリンジを準備する。シリンジラベルとバイアルラベルの患者識別情報が一致しているかを確認し、それぞれのシリンジにシリンジラベルを貼付する。各バイアルの内容物を各シリンジで採取し、採取した量が出荷証明書に記載されている量と一致していることを確認すること。
10. 本品への放射線照射は行わないこと。
11. 本品の投与では、白血球除去フィルターを使用しないこと。
12. 本品の投与時には、シリンジの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
13. 本品は、CD8陽性細胞から投与すること。
14. 本品は、約0.5mL/分の速度で静脈内投与すること。
15. 本品には、複製能のない自己不活性化レンチウイルスベクターを用いて遺伝子操作したヒト血液細胞が含まれる。本品の残液は各医療機関の手順に従って感染性物質として廃棄すること。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）
1）感染症を合併している患者［骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがある。］（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
2）B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIVの感染者［ウイルスが再活性化又は増加するおそれがある。］（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意
1）本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。
2）本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
3）白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の使途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ること。
＊＊4）サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査を行う等、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症、血球貪食性リンパ組織球症等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
5）神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、脳症、失語症、振戦、譫妄、浮動性めまい、頭痛等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
6）感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状等を確認し、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
7）B型肝炎又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性がある。また、HIV感染者においてウイルスが増加する可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス及びHIV感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
8）本品投与後数週間以上にわたり、血小板減少、好中球減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
＊＊9）腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用 1）重大な副作用」の項参照）
10）精神状態変化や痙攣発作等の神経系事象があらわれることがあるので、本品投与後の患者には、自動車運転や危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）
併用注意（併用に注意すること）

医薬品･医療機器等の名称等	臨床症状･措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥BCG等）	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こと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす可能性がある。
抗EGFRモノクローナル抗体（セツキシマブ［遺伝子組換え］、パニツムマブ［遺伝子組換え］、ネシツムマブ［遺伝子組換え］等）	本品投与後に抗EGFRモノクローナル抗体を投与すると、本品が除去され、本品の抗腫瘍効果が減弱するおそれがある。	本品は、生物活性を惹起しない部分型ヒト上皮増殖因子受容体（EGFRt）を細胞表面上でCD19特異的CARと共発現しているため、本品投与後に抗EGFRモノクローナル抗体を投与することにより、本品が除去されるおそれがある。

＊＊4. 不具合・副作用
一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本品が投与された89例（日本人患者５例を含む）中77例（86.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（52.8%）、サイトカイン放出症候群（49.4%）、血小板減少症（40.4%）、貧血（36.0%）、発熱（18.0%）、頭痛（12.4%）、疲労（11.2%）、リンパ球減少症（10.1%）等であった。（承認時までの集計）
一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において、本品が投与された61例中48例（78.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（37.7%）、好中球減少症（31.1%）、疲労（27.9%）、貧血（16.4%）、振戦（16.4%）、白血球減少症（13.1%）、錯乱状態（13.1%）、血小板減少症（11.5%）、リンパ球減少症（11.5%）等であった。（承認時までの集計）
２つ以上の化学療法歴又は自家造血幹細胞移植歴がある再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ相試験において、本品が投与された269例中201例（74.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（42.0%）、疲労（17.8%）、好中球減少症（16.4%）、貧血（13.8%）、頭痛（13.4%）、血小板減少症（11.5%）、錯乱状態（11.5%）、振戦（11.2%）、低血圧（10.4%）等であった。（承認時までの集計）
再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、２つ以上の化学療法歴がある患者で本品が投与された46例（日本人患者10例を含む）中42例（91.3%）に副作用が認められた。主な副作用は好中球減少症（52.2%）、サイトカイン放出症候群（41.3%）、貧血（39.1%）、血小板減少症（39.1%）、発熱（39.1%）、白血球減少症

(23.9%)、錯乱状態（15.2%）、疲労（13.0%）、発熱性好中球減少症（13.0%）等であった。また、一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者で本品が投与された27例（日本人２例を含む）中24例（88.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（55.6%）、サイトカイン放出症候群（48.1%）、発熱（29.6%）、血小板減少症（25.9%）、貧血（18.5%）、白血球減少症（14.8%）等であった。（承認時までの集計）
重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度は、上記の臨床試験を併合した結果に基づき記載した。

＊＊1）重大な副作用

(1) **サイトカイン放出症候群**（43.1%）：サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。また、血球貪食性リンパ組織球症（0.8%）が報告されている。

(2) **神経系事象**（35.2%）：錯乱状態（10.0%）、脳症（4.5%）、失語症（6.7%）、振戦（10.2%）、譫妄（1.6%）、浮動性めまい（7.1%）、頭痛（10.4%）、痙攣発作（0.6%）等の神経系事象があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。

(3) **感染症**（6.7%）：細菌、真菌及びウイルス等による日和見感染を含む重度の感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、発熱性好中球減少症（5.1%）があらわれることがある。さらに、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。また、進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されていることから、神経症状があらわれた場合は鑑別のための適切な検査(脳脊髄液検査やMRIによる画像診断等)を行うこと。

(4) **血球減少**（37.2%）：本品投与後28日目までに回復しない重度の血小板減少（29.7%）、好中球減少（22.6%）、貧血（7.3%）等があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(5) **低γグロブリン血症**（6.9%）：低γグロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。

(6) **Infusion reaction**（0.8%）：ショック、アナフィラキシーを含むinfusion reactionがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(7) **腫瘍崩壊症候群**（0.2%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うこと。

＊＊2）その他の副作用

	10%以上	1～10%	1%未満
血液及びリンパ球障害		白血球減少、リンパ球減少、低フィブリノゲン血症	凝血異常
代謝及び栄養障害		食欲減退、脱水、低リン酸血症、低ナトリウム血症	
精神障害		激越、精神状態変化、失見当識	不眠症、不安
神経系障害		傾眠、嗜眠、運動失調、構語障害、記憶障害、認知障害、意識レベルの低下、健忘、注意力障害	味覚異常、小脳症候群、顔面麻痺、脳浮腫、末梢性ニューロパチー、脳血管発作
心臓障害		洞性頻脈、頻脈、動悸	心筋症、不整脈
血管障害		低血圧、起立性低血圧	高血圧、血栓症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、低酸素症	
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐、便秘	腹痛、胃腸出血
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、筋力低下、関節痛	背部痛、運動機能障害
腎及び尿路障害			腎機能障害、尿失禁
その他	疲労、発熱	悪寒、無力症、発疹、疼痛、体重減少	歩行障害、浮腫、視覚障害

5. 高齢者への適用

高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。
2) 授乳中の女性に投与する場合は、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。
3) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

血清学的検査への影響

本品の製造に使用されるレンチウイルスベクターにはHIV-1の遺伝子配列（RNA）が一部含まれるため、HIV核酸増幅検査（NAT）で偽陽性になるおそれがある。

8. その他の注意

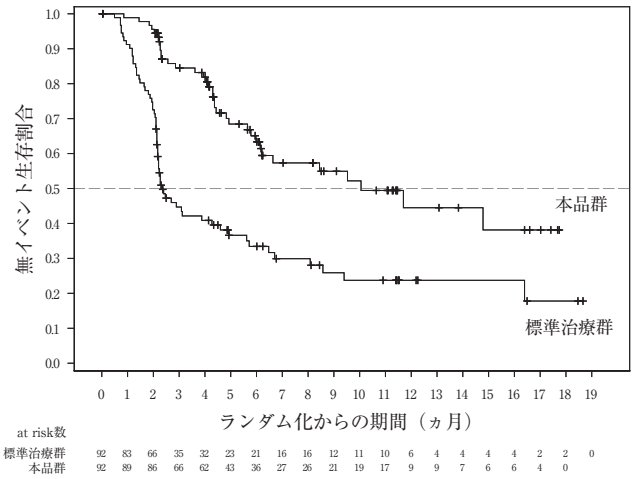
1) 本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。
2) 臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されている。本品の投与後は長期間経過を観察すること。

＊＊【臨床成績】

国際共同第Ⅲ相試験（JCAR017-BCM-003試験）

一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とし、本品と標準治療（救援化学免疫療法及び自家造血幹細胞移植併用大量化学療法）の有効性及び安全性を比較することを目的としたランダム化非盲検並行群間比較試験を実施した。対象患者は、WHO分類（2016年）に基づき、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）非特定型（de novo又は形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫）、DLBCLの形態を示すMYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）、T細胞／組織球豊富大細胞型B細胞リンパ腫、Grade 3Bの濾胞性リンパ腫（FL）のいずれかと診断された患者のうち、アントラサイクリン系薬剤及びCD20標的薬を含む一次治療の化学療法に難治性又は12ヵ月以内に再発した自家造血幹細胞移植適応患者とした（続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした）。
前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した[注)]。本品の目標投与量はCAR発現生T細胞として100×10^6個（１回投与）であった[1)]。
184例（日本人９例を含む）がランダム化された。主要評価項目である無イベント生存期間は、ランダム化から死因を問わない死亡、病勢進行、ランダム化９週間後まで完全奏効／部分奏効を未達成又は有効性の懸念による新たな抗がん療法の開始のいずれかが最初に確認された日までの期間と定義された。標準治療群に対する本品群のハザード比［95%信頼区間（CI）］は0.349［0.229～0.530］、中央値［95%CI］は本品群で10.1［6.1～推定不能］ヵ月、標準治療群で2.3［2.2～4.3］ヵ月であり、標準治療群に対する本品群の優越性が検証された（片側p値＜0.0001、層別Cox比例ハザードモデル）（2021年３月８日データカットオフ）。

無イベント生存期間のKaplan-Meier曲線（JCAR017-BCM-003試験）



海外第Ⅱ相試験（017006試験）

一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討するために非盲検非対照試験を実施した。対象患者は、WHO分類（2016年）に基づき、DLBCL非特定型（de novo又は形質転換FL）、DLBCLの形態を示すMYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、Grade 3BのFLのいずれかと診断された患者のうち、アントラサイクリン系薬剤及びCD20標的薬を含む一次治療の化学療法に難治性又は再発した自家造血幹細胞移植非適応患者とした（続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした）。

前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した[注)]。

本品の目標投与量はCAR発現生T細胞として100×10^6個であった[2)]。

本品が投与された61例について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は80.3%［68.2, 89.4］であった（2021年9月24日データカットオフ）。

海外第Ⅰ相試験（017001試験）

再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が実施された。

再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者は、DLBCL非特定型（de novo又は形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫）、DLBCLの形態を示すMYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、PMBCL、Grade 3BのFLのいずれかと診断され、アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他のCD20標的薬）による治療を受けており、かつ2つ以上の化学療法歴又は自家造血幹細胞移植歴があり、治療により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した患者とした。また、FLが形質転換した場合には、形質転換後の1つ以上を含む、通算2つ以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した患者も含まれた。なお、悪性腫瘍による病変が中枢神経系のみの患者は組入れ対象外とした（続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした）。

前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した[注)]。

本品の目標投与量は抗CD19 CAR T細胞としてCD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の投与細胞数の合計が50、100又は150×10^6個となるよう、CD8陽性細胞、CD4陽性細胞の順に、別々に静脈内投与することとされた[3),4)]。

抗CD19 CAR T細胞として100×10^6個を投与（CD8陽性細胞（50×10^6個）を静脈内投与した後にCD4陽性細胞（50×10^6個）を静脈内投与）された主たる有効性評価集団133例について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は74.4%［66.2, 81.6］であり（2019年4月12日データカットオフ）、95%CIの下限が事前に規定された閾値全奏効割合40%を上回った。また、抗CD19 CAR T細胞を投与した有効性解析対象集団256例における全奏効割合［95%CI］は72.7%［66.8, 78.0］であった（2019年8月12日データカットオフ）。

国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験）

再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者に対する本品の有効性及び安全性を評価した。

再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者は、WHO分類（2016年）に基づき、DLBCL非特定型（de novo又は形質転換FL）、DLBCLの形態を示すMYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、Grade 3BのFLのいずれかと診断され、以下のコホート1～コホート3のいずれかに該当する患者とした。

・コホート1（欧州を対象）：アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他のCD20標的薬）を含む2つ以上の化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した患者。

・コホート2（欧州及び日本を対象）：アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他のCD20標的薬）を含む1つの化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した自家造血幹細胞移植非適応患者。

・コホート3（日本を対象）：コホート1又はコホート2の組入れ条件に該当する日本人患者。

また、FLが形質転換したDLBCLでは、形質転換前の化学療法歴にアントラサイクリン系薬剤を含む場合、形質転換後にアントラサイクリン系薬剤の治療歴がない患者も試験に登録可能とした。なお、悪性腫瘍による病変が中枢神経系のみの患者は組入れ対象外とした（続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした）。

前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した[注)]。

本品の目標投与量はCAR発現生T細胞として100×10^6個（1回投与）であった[5),6)]。

・コホート1及びコホート3

本品が投与されたコホート1及びコホート3の計34例について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は58.8%［40.7, 75.4］であり（2019年9月13日データカットオフ）、閾値40%に対して統計的に有意であった。また、コホート3の日本人集団10例の全奏効割合［95%CI］は70.0%［34.8, 93.3］であった。なお、2020年6月19日データカットオフ時点における全体集団46例及び日本人集団10例の全奏効割合［95%CI］はそれぞれ63.0%［47.5, 76.8］及び70.0%［34.8, 93.3］であった。なお、コホート3は、1名（※）を除いた全ての患者がコホート1の組入れ条件に該当する患者であった。

（※）試験登録後のブリッジング療法を含めるとリンパ球除去化学療法前までに2つの化学療法を受けていた。

・コホート2

本品が投与された27例（日本人2例を含む）について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は63.0%［42.4, 80.6］であった（2022年3月2日データカットオフ）。

注）生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下のリンパ球除去化学療法を行い、リンパ球除去化学療法の終了から2～7日後に本品を投与することとされた。

・シクロホスファミド300mg/m^{2}及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m^{2}をいずれも1日1回、3日間点滴静脈内投与。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビンリン酸エステル及び／又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。なお、3日間のリンパ球除去化学療法実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビンリン酸エステル及び／又はシクロホスファミドの投与量を減量又は投与が中止された。

【原理・メカニズム】

本品は、投与されるCD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の細胞数の不均一性を低減させる目的で、予め規定された細胞成分比で構成される、ヒトCD19を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）を遺伝子導入した遺伝子改変自家T細胞製剤である。なお、本品は投与を受ける患者のT細胞を用いて製造される。このCARは抗CD19モノクローナル抗体由来の一本鎖可変フラグメント、IgG4ヒンジドメイン、CD28膜貫通ドメイン、4-1BB共刺激ドメイン、及びCD3ζ活性化ドメインから構成される。CD3ζシグナルはT細胞の活性化及び抗腫瘍活性を惹起するのに不可欠であるのに対し、4-1BBシグナルは本品に含まれるエフェクターT細胞の増殖及び生命の維持・促進に寄与する。腫瘍性及び正常なB細胞の細胞表面に発現するCD19に結合したCARは、当該CARを発現するT細胞自身の活性化及び増殖、炎症性サイトカインの放出、並びに標的細胞に対する細胞傷害作用を誘導する[7)]。これらの作用により、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫といったB細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる。

＊＊【体内動態】

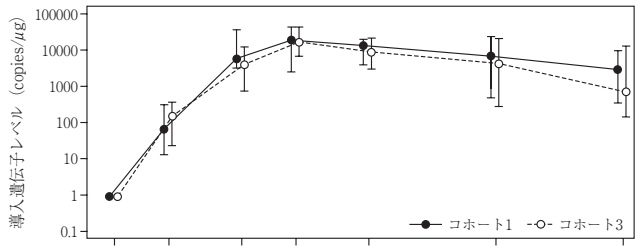
海外第Ⅰ相試験（017001試験）

再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者に本品を投与した。本品は、投与後に増殖した後、二相性に消失した。末梢血中の最大増加までの時間の中央値は投与12日後であった。本品は末梢血中に投与2年後まで検出された。

奏効が得られた患者（175名）のC_{max}の中央値は33,121.6 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$の中央値は258,584.8 day･copies/μgであり、奏効が得られなかった患者（50名）のC_{max}の中央値は8,160.0 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$の中央値は99,966.3 day･copies/μgであった[8)]（外国人の成績）。

国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験）
再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者にCAR発現生T細胞として100×10^6個を投与（CD8陽性細胞（50×10^6個）を静脈内投与した後にCD4陽性細胞（50×10^6個）を静脈内投与）した時の末梢血中の本品由来の遺伝子レベルは本品投与後に上昇し投与10日後付近でC_{max}を示した後、緩やかに消失した[5),9)]。

国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験）におけるコホート1及び3の本品由来の遺伝子レベルの推移［中央値（第1四分位、第3四分位）］



被験者数(N)							
コホート1	25	20	25	23	22	23	23
コホート3	10	6	10	8	10	10	10

国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験）におけるコホート別の細胞動態パラメータ（中央値）

	コホート1（欧州）（n=22）	コホート2（欧州及び日本）（n=22）	コホート3（日本）（n=10）
C_{max}（copies/μg）	28,004.0	21,226.0	46,561.5
t_{max}（day）	10.0	9.0	12.0
$AUC_{0\text{-}28}$（day･copies/μg）	298,106.0	204,946.2	398,123.9

海外第Ⅱ相試験（017006試験）
再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者にCAR発現生T細胞として100×10^6個を投与した時の末梢血中の本品由来の遺伝子レベルは本品投与後に上昇し投与10日後付近でC_{max}を示した後、緩やかに消失した。C_{max}の中央値は23,000.0 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$の中央値は218,194.1 day･copies/μgであった[9)]（外国人の成績）。

国際共同第Ⅲ相試験（JCAR017-BCM-003試験）
再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者（日本人患者5名を含む83名）にCAR発現生T細胞として100×10^6個を投与した時の末梢血中の本品由来の遺伝子レベルは本品投与後に上昇し投与10日後付近でC_{max}を示した後、緩やかに消失した。C_{max}の中央値は33,349.2 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$の中央値は270,345.1 day･copies/μgであった[9)]。

【貯蔵方法及び有効期間等】

＜貯蔵方法＞
液体窒素気相下（-130℃以下）
＜使用期限＞
直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

【承認条件及び期限】

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

【主要文献及び文献請求先】

＊＊＜主要文献＞

1）Kamdar M, et al.：Lancet. 2022；399：2294-2308
2）Sehgal A, et al.：Lancet Oncol. 2022；23：1066-1077
3）Abramson JS, et al.：Lancet. 2020；396：839-852
4）社内資料：JCAR017の海外第Ⅰ相試験（017001試験）（再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫）
5）社内資料:JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート1及びコホート3）（再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫）
6）社内資料:JCAR017の国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫）
7）社内資料：JCAR017の薬理試験
8）社内資料：JCAR017の体内動態（再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫）
9）社内資料：JCAR017の体内動態（再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫）

＊＜文献請求先＞

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1-2-1
（TEL）0120-093-507

＊【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売元（輸入）
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1
電話番号：0120-093-507

Ⓡ：登録商標

AMGEN®　astellas

＊2021年5月改訂（第2版）
2020年4月改訂

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：60箇月

抗悪性腫瘍剤／二重特異性抗体製剤
ブリナツモマブ（遺伝子組換え）凍結乾燥注射剤

ビーリンサイト®点滴静注用35μg
BLINCYTO® For I.V. Infusion 35μg

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	23000AMX00811000
販売開始	2018年11月

生物由来製品、
劇薬、
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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、本剤の投与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有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

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

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ビーリンサイト点滴静注用35μg	1バイアル中の分量
有効成分	ブリナツモマブ（遺伝子組換え）[注1)]	38.5μg[注2)]
添加剤	クエン酸水和物 トレハロース水和物 L-リシン塩酸塩 ポリソルベート80 pH調節剤	3.68mg 105.0mg 25.55mg 0.70mg 適量

注1）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）調製時の損失を考慮に入れて過量充填されており、注射用水3mLで溶解したときに12.5μg/mLとなる。

	輸液安定化液	1バイアル中の分量
添加剤	クエン酸水和物 L-リシン塩酸塩 ポリソルベート80 pH調節剤	52.5mg 2283.8mg 10mg 適量
	全量	10mL

3.2 製剤の性状

性状	白色～灰白色の塊（凍結乾燥注射剤）。溶解後[注3)]は、無色～淡黄色の液である。
pH	7.0（溶解後[注3)]）
浸透圧	145～295mOsm（溶解後[注3)]）

注3）本剤1バイアルを注射用水3mLに溶解したとき。

4. 効能又は効果
再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意
臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量
通常、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を28日間持続点滴静注した後、14日間休薬する。これを1サイクルとし、最大5サイクル繰り返す。その後、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を28日間持続点滴静注した後、56日間休薬する。これを1サイクルとし、最大4サイクル繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
・体重が45kg以上の場合：1サイクル目の1～7日目は1日9μg、それ以降は1日28μgとする。
・体重が45kg未満の場合：1サイクル目の1～7日目は1日5μg/m^2（体表面積）、それ以降は1日15μg/m^2（体表面積）とする。ただし、体重が45kg以上の場合の投与量を超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤投与によりサイトカイン放出症候群が発現する可能性があるため、本剤投与前及び増量前はデキサメタゾンを投与すること。

7.2 副作用が発現した場合は、下表を参考に本剤の投与中止、中断又は用量調節を行うこと。副作用により投与を中断した後、投与再開する場合は、投与中断期間が7日以内のときは投与中断期間を含め28日間を同一サイクルとして投与し、投与中断期間が7日を超えたときは、新たなサイクルとして投与すること。投与中断期間が14日を超えた場合は、投与を中止すること。

副作用	グレード[注)]	体重45kg以上の患者	体重45kg未満の患者
サイトカイン放出症候群（CRS）	成人の場合：3 小児の場合：2又は3	回復するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日9μgから開始し、CRSの所見が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日28μgに増量できる。	回復するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日5μg/m^2（体表面積）から開始し、CRSの所見が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日15μg/m^2（体表面積）に増量できる。
	4	投与を中止すること。	
神経学的事象	痙攣発作	痙攣発作が2回以上発現した場合には投与を中止すること。	
	成人の場合：3 小児の場合：2又は3	グレード1以下が3日間継続するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日9μgで投与し、増量しないこと。 1日9μgで投与中にグレード3以上の神経学的事象が発現した場合、又は回復までに8日間以上要した場合には投与を中止すること。	グレード1以下が3日間継続するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日5μg/m^2（体表面積）で投与し、増量しないこと。 1日5μg/m^2（体表面積）で投与中にグレード3以上の神経学的事象が発現した場合、又は回復までに8日間以上要した場合には投与を中止すること。
	4	投与を中止すること。	

副作用	グレード[注]	体重45kg以上の患者	体重45kg未満の患者
その他の副作用	3	グレード1以下になるまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日9μgから開始し、副作用が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日28μgに増量できる。	グレード1以下になるまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日5μg/m^2（体表面積）から開始し、副作用が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日15μg/m^2（体表面積）に増量できる。
	4	投与を中止すること。	

注）グレードはNCI-CTCAEに準じる。

7.3 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 神経学的事象として痙攣発作があらわれることがある。痙攣発作の発現後、投与再開する場合は、抗痙攣薬の投与を考慮すること。[9.1.1、11.1.1参照]

8.2 神経学的事象として痙攣発作、意識障害等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

8.3 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]

8.4 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を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 急性リンパ性白血病の活動性中枢神経系病変を有する患者、及びてんかん、痙攣発作等の中枢神経系疾患を有する患者又はその既往歴のある患者

神経学的事象の症状が悪化する又はあらわれるおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が悪化するおそれがある。[8.5、11.1.5参照]

9.1.3 治療前に骨髄中の白血病性芽球の割合が50%超又は末梢血中の白血病性芽球数が15,000/μL以上の患者

副作用の発現を軽減するため、治療前にデキサメタゾンによる治療を行った後、本剤を投与することが望ましい。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤の妊娠中の曝露により胎児のリンパ球数が減少する可能性がある。[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Igは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

低出生体重児及び新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般的に生理機能が低下している。

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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 神経学的事象

脳神経障害、脳症、痙攣発作、錯乱状態、失語症等の神経学的事象（29.3%）があらわれることがある。痙攣発作の発現後、投与再開する場合は、抗痙攣薬の投与を考慮すること。[8.1、9.1.1参照]

11.1.2 感染症

サイトメガロウイルス感染（1.1%）、肺炎（1.1%）、敗血症（0.9%）等の感染症（14.1%）があらわれることがある。[9.1.2参照]

11.1.3 サイトカイン放出症候群

サイトカイン放出症候群（18.2%）があらわれることがあり、随伴徴候として、発熱、無力症、頭痛、低血圧、悪心、肝酵素上昇、播種性血管内凝固等があらわれることがある。また、infusion reaction（63.6%）やアナフィラキシーショック（0.2%）があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（2.3%）

異常が認められた場合には、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。[8.4参照]

11.1.5 骨髄抑制

好中球減少（15.5%）、血小板減少（12.7%）、貧血（12.3%）、発熱性好中球減少症（12.3%）等があらわれることがある。[8.5、9.1.2参照]

11.1.6 膵炎

膵炎（1.6%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には、投与中止、中断、減量等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
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）			白血病髄外浸潤

	5%以上	1～5%未満	1%未満
血液およびリンパ系障害		凝血異常、国際標準比（INR）増加	好酸球増加
免疫系障害	免疫グロブリン減少		移植片対宿主病、過敏症
代謝および栄養障害		低カリウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、食欲減退、低マグネシウム血症、体重増加、低カルシウム血症、水分過負荷、高カリウム血症、低ナトリウム血症	高血糖、高尿酸血症、悪液質、体液貯留、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、血中ブドウ糖減少、総蛋白減少、血清フェリチン増加
神経系障害		末梢性ニューロパチー	筋緊張低下、脳虚血、頭蓋内出血、錐体路症候群、一過性脳虚血発作、CSF細胞数異常、CSFリンパ球数異常、CSF蛋白増加、脳波異常、神経学的検査異常
眼障害			眼瞼浮腫、結膜出血、眼痛、緑内障、眼充血、眼窩周囲浮腫、羞明、光視症、視力障害
耳および迷路障害			回転性めまい、耳鳴
心臓障害		頻脈	徐脈、心室機能不全、急性心筋梗塞、心房細動、心房粗動、心停止、うっ血性心不全、心電図QT延長
血管障害		潮紅、高血圧	ほてり、出血
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、鼻出血	胸水、しゃっくり、低酸素症、肺水腫、頻呼吸、肺障害、胸膜痛、肺高血圧症、鼻漏、胸骨の炎症
胃腸障害		下痢、嘔吐、腹痛、口内炎、便秘	腹水、腹部膨満、胃炎、イレウス、大腸炎、口内乾燥、心窩部不快感、鼓腸、吐血、口の感覚鈍麻、口腔内出血、口腔知覚不全、腸壁気腫症
肝胆道系障害	高ビリルビン血症	肝障害	肝炎、胆汁うっ滞
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	皮膚乾燥、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、皮膚潰瘍、アレルギー性皮膚炎、多汗症、寝汗、点状出血、皮膚色素過剰、皮膚病変、中毒性皮疹
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	骨痛、四肢痛	筋力低下、筋痙縮、顎痛、脊椎痛、関節炎、高クレアチン血症、関節腫脹、運動性低下、筋緊張
腎および尿路障害			血中クレアチニン増加、乏尿、急性腎障害、高カルシウム血症性腎症、尿意切迫、ネフローゼ症候群、頻尿、蛋白尿、腎機能障害、尿閉
先天性、家族性および遺伝性障害			形成不全
生殖系および乳房障害			月経過多、性器浮腫、骨盤痛、腟出血
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	悪寒、浮腫、倦怠感、疼痛	胸痛、C－反応性蛋白増加、歩行障害、粘膜の炎症、カテーテル留置部位関連反応、低体温、インフルエンザ様疾患、限局性浮腫、腋窩痛、活動性低下、不快感、熱感、高熱、多臓器機能不全症候群、穿刺部位紅斑、全身性炎症反応症候群
傷害、中毒および処置合併症			転倒、挫傷、肋骨骨折
その他		血中アルカリホスファターゼ増加	血中乳酸脱水素酵素増加

13．過量投与

症状：18歳未満の患者において、1日30μg/m^2（最大耐量／推奨用量を超える）を投与した1例に生命を脅かすサイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群を伴う致死的な心不全が発現したとの報告がある。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 注射用水3mLを本剤のバイアルの内壁に沿って無菌的に注入し、振らずに内容物を緩徐に撹拌し、溶解すること（溶解後の容量：3.1mL、最終濃度：12.5μg/mL）。

14.1.2 輸液安定化液を本剤の溶解に用いないこと。輸液安定化液は本剤が輸液バッグや輸液チューブに吸着するのを防ぐものである。

14.1.3 本剤を溶解した溶液に粒子状物質及び溶解中の変色がないか目視確認を行うこと。本剤の溶液は無色～淡黄色の液である。本剤の溶液が濁っている又は沈殿している場合は使用しないこと。

14.1.4 本剤はフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHP)と接触すると粒子を形成する可能性があるため、DEHPを含有する輸液バッグ、輸液ポンプのカセット、及び輸液チューブの使用は避けること。また、インラインフィルターは無菌でパイロジェンフリーかつ低タンパク質結合性のものを用いること。

14.1.5 輸液バッグに生理食塩液を全量として270mLとなるように調製する。

14.1.6 14.1.5の輸液バッグに輸液安定化液5.5mLを無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に撹拌する。輸液安定化液の未使用残液は適切に廃棄すること。

14.1.7 表1、表2を参考に14.1.1で本剤を溶解したバイアルから必要量を取り出し輸液バッグに無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に撹拌する。未使用残液は適切に廃棄すること。

表1　注射液の調製法の例示（体重45kg以上の患者）

生理食塩液			270mL
輸液安定化液			5.5mL
用量	投与時間	注入速度	本剤溶解液注入量
1日9μg	24時間	10mL/時間	0.83mL
	48時間	5mL/時間	1.7mL
	72時間	3.3mL/時間	2.5mL
	96時間	2.5mL/時間	3.3mL

用量	投与時間	注入速度	本剤溶解液注入量
1日28μg	24時間	10mL/時間	2.6mL
	48時間	5mL/時間	5.2mL
	72時間	3.3mL/時間	8mL
	96時間	2.5mL/時間	10.7mL

表2　注射液の調製法の例示（体重45kg未満の患者）

生理食塩液	270mL
輸液安定化液	5.5mL

用量	投与時間	注入速度	体表面積（m^2）	本剤溶解液注入量
1日5μg/m^2	24時間	10mL/時間	1.5-1.59	0.7mL
			1.4-1.49	0.66mL
			1.3-1.39	0.61mL
			1.2-1.29	0.56mL
			1.1-1.19	0.52mL
			1-1.09	0.47mL
			0.9-0.99	0.43mL
			0.8-0.89	0.38mL
			0.7-0.79	0.33mL
			0.6-0.69	0.29mL
			0.5-0.59	0.24mL
			0.4-0.49	0.2mL
	48時間	5mL/時間	1.5-1.59	1.4mL
			1.4-1.49	1.3mL
			1.3-1.39	1.2mL
			1.2-1.29	1.1mL
			1.1-1.19	1mL
			1-1.09	0.94mL
			0.9-0.99	0.85mL
			0.8-0.89	0.76mL
			0.7-0.79	0.67mL
			0.6-0.69	0.57mL
			0.5-0.59	0.48mL
			0.4-0.49	0.39mL
	72時間	3.3mL/時間	1.5-1.59	2.1mL
			1.4-1.49	2mL
			1.3-1.39	1.8mL
			1.2-1.29	1.7mL
			1.1-1.19	1.6mL
			1-1.09	1.4mL
			0.9-0.99	1.3mL
			0.8-0.89	1.1mL
			0.7-0.79	1mL
			0.6-0.69	0.86mL
			0.5-0.59	0.72mL
			0.4-0.49	0.59mL
	96時間	2.5mL/時間	1.5-1.59	2.8mL
			1.4-1.49	2.6mL
			1.3-1.39	2.4mL
			1.2-1.29	2.3mL
			1.1-1.19	2.1mL
			1-1.09	1.9mL
			0.9-0.99	1.7mL
			0.8-0.89	1.5mL
			0.7-0.79	1.3mL
			0.6-0.69	1.2mL
			0.5-0.59	0.97mL
			0.4-0.49	0.78mL

用量	投与時間	注入速度	体表面積（m^2）	本剤溶解液注入量
1日15μg/m^2	24時間	10mL/時間	1.5-1.59	2.1mL
			1.4-1.49	2mL
			1.3-1.39	1.8mL
			1.2-1.29	1.7mL
			1.1-1.19	1.6mL
			1-1.09	1.4mL
			0.9-0.99	1.3mL
			0.8-0.89	1.1mL
			0.7-0.79	1mL
			0.6-0.69	0.86mL
			0.5-0.59	0.72mL
			0.4-0.49	0.59mL
	48時間	5mL/時間	1.5-1.59	4.2mL
			1.4-1.49	3.9mL
			1.3-1.39	3.7mL
			1.2-1.29	3.4mL
			1.1-1.19	3.1mL
			1-1.09	2.8mL
			0.9-0.99	2.6mL
			0.8-0.89	2.3mL
			0.7-0.79	2mL
			0.6-0.69	1.7mL
			0.5-0.59	1.4mL
			0.4-0.49	1.2mL
	72時間	3.3mL/時間	1.5-1.59	6.3mL
			1.4-1.49	5.9mL
			1.3-1.39	5.5mL
			1.2-1.29	5.1mL
			1.1-1.19	4.7mL
			1-1.09	4.2mL
			0.9-0.99	3.8mL
			0.8-0.89	3.4mL
			0.7-0.79	3mL
			0.6-0.69	2.6mL
			0.5-0.59	2.2mL
			0.4-0.49	1.8mL
	96時間	2.5mL/時間	1.5-1.59	8.4mL
			1.4-1.49	7.9mL
			1.3-1.39	7.3mL
			1.2-1.29	6.8mL
			1.1-1.19	6.2mL
			1-1.09	5.7mL
			0.9-0.99	5.1mL
			0.8-0.89	4.6mL
			0.7-0.79	4mL
			0.6-0.69	3.4mL
			0.5-0.59	2.9mL
			0.4-0.49	2.3mL

14.1.8 本剤を注射用水で溶解後、すぐに使用しない場合は、溶液を冷蔵保存（2～8℃、遮光）し、凍結させないこと。冷蔵保存する場合は24時間を超えないこと。

14.1.9 輸液バッグ中で調製後、室温では投与時間も含めて4日間を超えないこと。すぐに投与開始しない場合は、溶液を冷蔵保存（2～8℃、遮光）すること。冷蔵保存する場合は10日間を超えないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 過量投与等の原因となるため、輸液バッグ交換時や投与終了時に投与ラインや静脈カテーテルをフラッシュしないこと。

14.2.2 輸液バッグから空気を抜き、無菌のインラインフィルター（0.2μm）を接続した輸液ポンプを用いて、表1、表2に示す注入速度に従い、流速を適切に管理可能な輸液ポンプを用いて持続点滴静注する。調製した溶液のみで輸液チューブをプライミングすること（生理食塩液ではプライミングしないこと）。

14.2.3 マルチルーメン静脈カテーテルを用いる際には、本剤専用のルーメンから投与すること。

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産生が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

(1) 成人（18歳以上）

再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブ1日9μgを7日間、その後1日28μgを21日間持続点滴静注し、14日間休薬（1サイクル目）した後、2サイクル目以降は1日28μgを28日間持続点滴静注したとき[注1)]の血清中ブリナツモマブの濃度時間推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。[1)]

注1）本剤の承認用法・用量は、45kg以上の患者には1日9μgを7日間、その後1日28μgを21日間持続点滴静注する。45kg未満の患者には1日5μg/m²（体表面積）を7日間、その後1日15μg/m²（体表面積）を21日間持続点滴静注する。

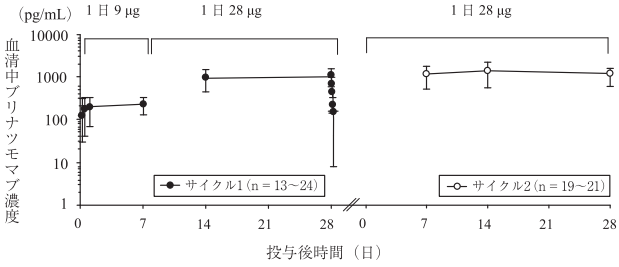


図1　成人（18歳以上）の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブを固定用量にて持続点滴静注したときの血清中ブリナツモマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

表1　成人（18歳以上）の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブを固定用量にて持続点滴静注したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与量	サイクル	n	C_{ss}[注1)] (pg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)
1日9μg	1	23	191±90.8	−	2.44±1.19	−
1日28μg	1	25	948±488	2.38±1.36[注2)]	1.62±0.925	6.02±6.09[注2)]
	2	21	1,150±575	−	1.34±0.915	−

注1）：定常状態における血清中濃度（投与開始から24時間以降又は$t_{1/2}$の約5倍以上の時間が経過した後の血清中濃度に基づき算出）、注2）：n＝24、−：算出せず

(2) 小児（18歳未満）

再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブ1日5μg/m²（体表面積）を7日間、その後1日15μg/m²（体表面積）を21日間持続点滴静注し、14日間休薬（1サイクル目）した後、2サイクル目以降は1日15μg/m²（体表面積）を28日間持続点滴静注したとき[注4)]の血清中ブリナツモマブの濃度時間推移を図2に、薬物動態パラメータを表2に示す。[1)]

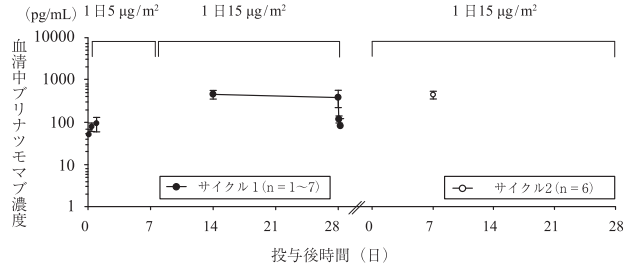


図2　小児（18歳未満）の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブを体表面積補正用量にて持続点滴静注したときの血清中ブリナツモマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

表2　小児（18歳未満）の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブを体表面積補正用量にて持続点滴静注したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与量	サイクル	n	C_{ss}[注1)] (pg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/m²)	V_z (L/m²)
1日5μg/m²	1	7	113±65.0	−	2.29±1.02	−
1日15μg/m²	1	7	361±137	1.92±1.12[注2)]	2.02±1.02	5.05±3.35[注2)]
	2	6	427±66.0	−	1.49±0.218	−

注1）：定常状態における血清中濃度（投与開始から24時間以降又は$t_{1/2}$の約5倍以上の時間が経過した後の血清中濃度に基づき算出）、注2）：n＝5、−：算出せず

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

成人及び小児の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者並びに成人の非ホジキンリンパ腫患者（正常腎機能患者［（クレアチニンクリアランス〈CrCL〉90mL/min以上］：531例、軽度腎機能障害患者［CrCL 60～89mL/min］：143例、中等度腎機能障害患者［CrCL 30～59mL/min］：47例）[注2)]にブリナツモマブを持続点滴静注したときのCLの平均値の差は、中等度腎機能障害患者と正常腎機能患者との間で2倍未満であった。CLの個体間変動は大きく（CV%：最大値93.5%）、軽度及び中等度腎機能障害患者におけるCLは正常腎機能患者の範囲内であった。[2)]（外国人データを含む）

注2）本剤の承認用法・用量とは異なる用法・用量で投与された臨床試験のデータも含む。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰb/Ⅱ相試験（20130265試験）

再発又は難治性[注1)]のB細胞性急性リンパ性白血病患者35例（第Ib相パート14例（成人（18歳以上）[注2)]5例、小児（18歳未満）[注3)]9例）、第Ⅱ相パート：成人（18歳以上）[注2)]21例）に、本剤を投与した[注4)]。第Ⅱ相パートにおいて、最初の2サイクル以内にCR又はCRh*[注5)]が得られた患者の割合は38.1%（8/21例（CR 5例、CRh*3例）、95%信頼区間：18.1%～61.6%）であった。また、第Ib相パートの小児の患者において、寛解[注6)]が得られた患者の割合は55.6%（5/9例、95%信頼区間：21.2%～86.3%）であった[3)]。

成人においては、本剤を投与された26例中26例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群12例（46.2%）、発熱12例（46.2%）、好中球減少10例（38.5%）、血小板減少9例（34.6%）等であった。小児においては、本剤を投与された9例中8例（88.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、肝酵素上昇6例（66.7%）、発熱6例（66.7%）、サイトカイン放出症候群5例（55.6%）、腹痛4例（44.4%）等であった。

注1）以下のいずれかに該当する患者：

成人

- 一次治療後に再発又は難治性と判断され、初回寛解期間が12カ月以下の患者
- 初回救援療法後に再発又は難治性と判断された患者
- 同種造血幹細胞移植実施後12カ月以内に再発又は難治性と判断された患者

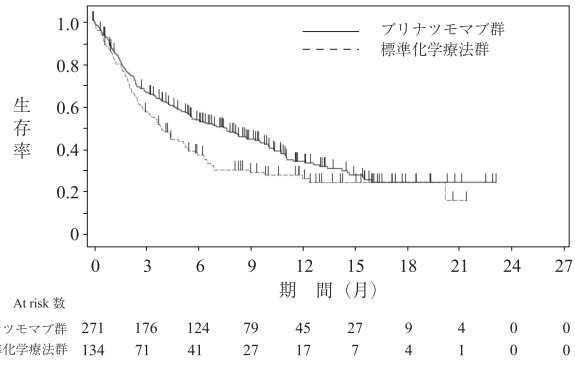
小児
- 2回目以降の骨髄再発である患者
- 同種造血幹細胞移植実施後に骨髄再発した患者
- 他の治療に難治性と判断された患者
  ・初回再発患者：十分な治療強度を有する標準再寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者
  ・初回寛解に達しなかった患者：十分な治療強度を有する標準寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者

注2）フィラデルフィア染色体陰性の患者。
注3）フィラデルフィア染色体の有無を問わない。
注4）28日間の持続点滴静注と14日間の休薬を1サイクルとし、①18歳以上の患者又は②18歳未満の患者に対し、1サイクル目の最初の7日間は1日①9μg又は②5μg/m²（体表面積）、以降は①28μg又は②15μg/m²（体表面積）を持続静脈内投与し、最大5サイクルまで投与した。
注5）骨髄芽球率が5%以下かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で、造血の回復について、末梢血の血小板数100,000/μL超かつ好中球絶対数1,000/μL超（CR）又は末梢血の血小板数50,000/μL超かつ好中球絶対数500/μL超（CRh*）の場合。
注6）骨髄芽球率が5%以下かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で、造血の回復（末梢血の血小板数及び好中球絶対数）は問わない。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（00103311試験）

成人（18歳以上）の再発又は難治性[注7]のフィラデルフィア染色体陰性B細胞性急性リンパ性白血病患者405例（標準化学療法群：134例、本剤群：271例）に対して、標準化学療法[注8]と本剤[注9]を比較した。主要評価項目である全生存期間の結果（中央値（95%信頼区間））は、標準化学療法群で4.0カ月(2.9～5.3カ月)、本剤群で7.7カ月(5.6～9.6カ月）であり、標準化学療法群に対して本剤群で有意な延長を示した(ハザード比0.71(95%信頼区間：0.55～0.93)、P=0.012（層別ログランク検定)) [4,5]。

本剤を投与された267例中214例に（80.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱104例（39.0%）、好中球減少39例（14.6%）、サイトカイン放出症候群36例（13.5%）、発熱性好中球減少症29例（10.9%）、頭痛27例（10.1%）、肝酵素上昇27例(10.1%)、血小板減少27例(10.1%)等であった。



At risk 数

ブリナツモマブ群	271	176	124	79	45	27	9	4	0	0
標準化学療法群	134	71	41	27	17	7	4	1	0	0

図1　全生存期間のKaplan-Meier曲線（海外臨床試験）

注7）以下のいずれかに該当する患者：
- 初回寛解導入療法又は救援療法に難治性と判断された患者
- 初回寛解期間12カ月以内に再発し、未治療であった患者
- 2回以上再発し、未治療であった患者
- 同種造血幹細胞移植実施後に再発した患者

注8）下記のレジメンのうちいずれかを施行した：FLAG（フルダラビン、シタラビン（Ara-C）及び顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤の併用投与）を含む化学療法、大量Ara-C療法を含む化学療法、大量メトトレキサート療法を含む化学療法、クロファラビン単独投与又はクロファラビンを含む化学療法
注9）寛解導入療法期及び地固め療法期は28日間の持続点滴静注と14日間の休薬を1サイクルとし、維持療法期は28日間の持続点滴静注と56日間の休薬を1サイクルとした。寛解導入療法期の1サイクル目の最初の7日間は1日9μg、以降は28μgを持続静脈内投与し、寛解導入療法期として2サイクル、地固め療法期として最大3サイクル、維持療法期として最大12カ月間まで投与した。

17.1.3 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（MT103-205試験）

小児（18歳未満）の再発又は難治性[注10]のB細胞性急性リンパ性白血病患者[注3]93例に本剤を投与した。第Ⅱ相パートで本剤を投与[注4]された44例における、最初の2サイクル以内に寛解[注11]が得られた患者の割合は31.8%（14/44例、95%信頼区間：18.6%～47.6%）であった[6,7]。

本剤を投与された93例中80例（86.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱61例（65.6%）、貧血18例（19.4%）、サイトカイン放出症候群15例（16.1%）、肝酵素上昇15例（16.1%）、血小板減少15例(16.1%)、白血球減少14例(15.1%)、好中球減少14例（15.1%）、頭痛11例（11.8%）等であった。

注10）以下のいずれかに該当する患者：
- 2回目以降の骨髄再発である患者
- 同種造血幹細胞移植実施後に骨髄再発した患者
- 他の治療に難治性と判断された患者
  ・初回再発患者：4週間以上にわたる十分な治療強度を有する標準再寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者
  ・初回寛解に達しなかった患者：十分な治療強度を有する標準寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者

注11）骨髄芽球率が5%未満かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で、造血の回復（末梢血の血小板数及び好中球絶対数）は問わない。

17.1.4 海外第Ⅱ相試験（20120216試験）

成人（18歳以上）の再発又は難治性[注12]のフィラデルフィア染色体陽性B細胞性急性リンパ性白血病患者45例に本剤を投与した[注4]。最初の2サイクル以内にCR又はCRh*[注5]が得られた患者の割合は35.6%（16/45例（CR 14例、CRh*2例)、95%信頼区間：21.9%～51.2%）であった[8,9]。

本剤を投与された45例中41例（91.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱21例（46.7%）、発熱性好中球減少症11例（24.4%)、貧血6例（13.3%)、頭痛5例（11.1%)、肝酵素上昇5例（11.1%）等であった。

✻注12）以下のいずれかに該当する患者：
- 第2世代以降のチロシンキナーゼ阻害剤（ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ）1剤以上による治療後に再発又は難治性と判断された患者
- 第2世代以降のチロシンキナーゼ阻害剤（ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ）に忍容性がなく、かつ、イマチニブメシル酸塩に忍容性がない又は難治性と判断された患者

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ブリナツモマブは、CD3及びCD19に対する2種のマウスモノクローナル抗体の可変領域を、リンカーを介して結合させた遺伝子組換えタンパクである。ブリナツモマブは、T細胞の細胞膜上に発現するCD3とB細胞性腫瘍の細胞膜上に発現するCD19に結合し、架橋することによりT細胞を活性化し、CD19陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる。

18.2 抗腫瘍効果

ブリナツモマブは、ヒト末梢血単核球（PBMC）の存在下において、ヒトB細胞性急性リンパ性白血病由来NALM-6、KOPN-8、SEM細胞株等に対して増殖抑制作用を示した。[10,11]（*in vitro*試験）

ブリナツモマブは、NALM-6及びSEM細胞株をヒトPBMCとともに皮下移植した非肥満型糖尿病/重度複合型免疫不全（NOD/SCID）マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、ブリナツモマブは、NALM-6細胞株をヒトPBMCとともに静脈内移植したNOD/SCIDマウスにおいて、生存期間の延長を示した。[12,13]

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：ブリナツモマブ（遺伝子組換え）（Blinatumomab (Genetical Recombination)）

本　質：ブリナツモマブは、遺伝子組換え一本鎖抗体(scFv－scFv）であり、1－111番目はマウス抗ヒトCD19モノクローナル抗体のL鎖の可変領域、127－250番目はマウス抗ヒトCD19モノクローナル抗体のH鎖の可変領域、256－374番目はマウス抗ヒトCD3モノクローナル抗体のH鎖の可変領域、393－498番目はマウス抗ヒトCD3モノクローナル抗体のL鎖の可変領域からなる。ブリナツモマブは、504個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。(分子量：約54,000)

20．取扱い上の注意

本剤は外箱に入れた状態で保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

1バイアル（輸液安定化液10mL 1バイアル添付）

23．主要文献

1）社内資料：日本人患者における薬物動態（2018年9月21日承認、CTD 2.7.2.3）
2）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（2018年9月21日承認、CTD 2.7.2.3）
3）社内資料：20130265試験 日本人第Ib/Ⅱ相試験（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.11）
4）社内資料：00103311試験 海外第Ⅲ相試験（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.1）
5）Kantarjian H, et al.：N Engl J Med. 2017;376:836-847
6）社内資料：MT103-205試験 海外第I/Ⅱ相試験（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.5）
7）von Stackelberg A, et al.：J Clin Oncol. 2016;34:4381-4389
8）社内資料：20120216試験 海外第Ⅱ相試験（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.4）
9）Martinelli G, et al.：J Clin Oncol. 2017;35:1795-1802
10）Dreier T, et al.：Int J Cancer. 2002;100:690-697
11）社内資料：103-PCD-0076試験　白血病由来細胞株を用いた*in vitro*での検討（2018年9月21日承認、CTD 2.6.2.3）
12）社内資料：103-PCD-0099試験　腫瘍細胞株移植モデルを用いた検討（2018年9月21日承認、CTD 2.6.2.3）
13）Dreier T, et al.：J Immunol. 2003;170:4397-4402

24．文献請求先及び問い合わせ先

アムジェン株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒107-6239 東京都港区赤坂九丁目7番1号
0120-790-549

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル 0120-189-371

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

アムジェン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号

26.2 発売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

目次

1.　添付文書（案）.....2
1.1　添付文書（案）.....2
1.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠.....11
1.2.1　効能又は効果（案）.....11
1.2.2　効能又は効果の設定根拠.....11
1.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠.....14
1.3.1　用法及び用量（案）.....14
1.3.2　用法及び用量の設定根拠.....14
1.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....17

1.　添付文書（案）

1.1　　添付文書（案）

添付文書（案）を以下に示す。

20XX 年 X 月作成（第 1 版）

貯　　法：2~8℃で保存
有効期間：24 箇月

日本標準商品分類番号
874291

	4 mg	48 mg
承認番号		
販売開始		

抗悪性腫瘍剤／二重特異性抗体製剤
エプコリタマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

エプキンリ®皮下注 4mg
エプキンリ®皮下注 48mg
EPKINLY® Subcutaneous Injection

1.　警告

1.1 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。

1.2 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。また、サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。［7.2、7.3、7.5、8.1、11.1.1 参照］

1.3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。［8.2、8.3、11.1.2 参照］

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

3.　組成・性状

3.1　組成

1 バイアル（0.8mL）中

販売名		エプキンリ皮下注 4mg	エプキンリ皮下注 48mg
有効成分	エプコリタマブ（遺伝子組換え）[注)]	4.0mg	48.0mg
添加剤	酢酸ナトリウム水和物	2.82mg	2.82mg
	氷酢酸	0.19mg	0.19mg
	D-ソルビトール	21.9mg	21.9mg
	ポリソルベート 80	0.32mg	0.32mg

注）本剤は、遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2　製剤の性状

販売名	エプキンリ皮下注 4mg	エプキンリ皮下注 48mg
剤形	注射剤（バイアル）	
外観	無色～淡黄色の澄明または僅かに乳白色を呈する液である。	
pH	5.2～5.8	
浸透圧比（日局生理食塩液に対する比）	約 0.8	

4.　効能又は効果

○以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

高悪性度 B 細胞リンパ腫

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

＜効能共通＞

5.1 本剤による治療は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。［17.1.1、17.1.2 参照］

＜再発又は難治性の濾胞性リンパ腫＞

5.2 十分な経験を有する病理医により、Grade 3B と診断された患者に投与すること。［17.1.2 参照］

6. 用法及び用量

通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16mg、8 日目に 1 回 0.8mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48mg を皮下投与する。その後は 1 回 48mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与によるサイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群を予防するため、本剤投与時は水分補給を十分に行うこと。［1.2、8.1、8.6、11.1.1、11.1.5 参照］

7.3 本剤投与によるサイトカイン放出症候群を軽減させるため、本剤投与前後に下表のとおり薬剤投与を行うこと。［1.2、8.1、11.1.1 参照］

サイクル	対象患者	薬剤	投与スケジュール
1 サイクル目（1、8、15 及び 22 日目）	全ての患者	・副腎皮質ホルモン剤	本剤の週 1 回投与毎： ・本剤投与 30～120 分前 ・本剤投与後 1、2 及び 3 日目
		・抗ヒスタミン剤 ・解熱鎮痛剤	本剤の週 1 回投与毎： ・本剤投与 30～120 分前
2 サイクル目以降	本剤の前回投与後に Grade 2 又は 3 注) のサイトカイン放出症候群があらわれた患者	・副腎皮質ホルモン剤	サイトカイン放出症候群発現後、次回の本剤投与時： ・本剤投与 30～120 分前 ・本剤投与後 1、2 及び 3 日目 本剤の投与後に Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群があらわれなくなるまで投与を行う。

注）Grade は米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサス[1]に基づく。

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、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度注)	処置
サイトカイン放出症候群	Grade 3 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 4	投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade 2 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 3	回復するまで休薬する。 再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
血小板減少	50,000/mm^3 未満	50,000/mm^3 以上になるまで休薬する。
好中球減少	500/mm^3 未満	500/mm^3 以上になるまで休薬する。
腫瘍崩壊症候群	—	回復するまで休薬する。

注）Grade は米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサス[1]に基づく。

7.5 以下のいずれかに該当する投与遅延があった場合は、サイトカイン放出症候群を軽減するために、1 サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始すること。［1.2、8.1、11.1.1 参照］

- 0.16mg と 0.8mg の投与間隔が 8 日を超えた場合
- 0.8mg と 48mg の投与間隔が 14 日を超えた場合
- 48mg の投与間隔が 6 週間を超えた場合

その後は、予定されていた次の投与サイクル（投与を延期したサイクルの次の投与サイクル）の 1 日目から投与を再開すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。［1.2、7.2、7.3、7.5、11.1.1 参照］

8.1.1 サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うこと。

8.1.2 本剤の投与中は発熱、低血圧、低酸素症、悪寒、頻脈、頭痛、呼吸困難等について、観察を十分に行うこと。

8.1.3 サイトカイン放出症候群は投与初期に多く認められることから、第 1 サイクルの各投与後には入院管理を検討すること。ただし、少なくとも第 1 サイクルの初回の 48mg 投与後 48 時間は必ず入院管理とすること。

8.1.4 サイトカイン放出症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.1.5 緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。

8.2 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれることがあるので、本剤の投与中は、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等について、観察を十分に行うこと。また、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［1.3、11.1.2 参照］

8.3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群として意識レベルの変化、痙攣発作等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。［1.3、11.1.2 参照］

8.4 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又は帯状疱疹等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ニューモシスチス・イロベチイ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。［9.1.1、11.1.3 参照］

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.4 参照］

8.6 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を行う等、患者の状態を十分に観察すること。［7.2、11.1.5 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

血球減少により感染症が悪化するおそれがある。［8.4、11.1.3 参照］

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 4 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

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。IgG1 モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られており、本剤の作用機序から、本剤の妊娠中の曝露により、B 細胞リンパ球減少症及び正常な免疫反応の変化等、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。［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。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。

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。

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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 サイトカイン放出症候群（56.0%）

異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ（遺伝子組換え）の投与等の適切な処置を行うこと。［1.2、7.2、7.3、7.5、8.1 参照］

11.1.2 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（5.7%）

異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［1.3、8.2、8.3 参照］

11.1.3 感染症（11.4%）

肺炎（1.6%）、敗血症（0.5%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（頻度不明）、上気道感染（鼻炎、喉頭炎、咽頭炎、ライノウイルス感染、RS ウイルス感染を含む）（1.0%）等の感染症があらわれることがある。また、サイトメガロウイルス感染、帯状疱疹等が再活性化することがある。［8.4、9.1.1 参照］

11.1.4 血球減少（35.2%）

好中球減少（23.8%）、血小板減少（8.8%）、貧血（5.7%）、発熱性好中球減少症（1.0%）、リンパ球減少（6.7%）等があらわれることがある。［8.5 参照］

11.1.5 腫瘍崩壊症候群（1.0%）

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。［7.2、8.6 参照］

11.1.6 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の投与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、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状が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。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上 10%未満	5%未満
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位肥厚、注射部位炎症、注射部位発疹、注射部位内出血、注射部位腫瘤、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹を含む）（35.8%）、発熱（体温上昇を含む）		
胃腸障害		悪心、下痢	嘔吐
皮膚及び皮下組織障害		発疹（斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、紅斑性皮疹を含む）	そう痒症
神経系障害			頭痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

＜エプキンリ皮下注 4 mg＞

14.1.1 希釈（本剤 0.16mg 及び 0.8mg 投与時の調製）

(1) 本剤 0.16mg 及び 0.8mg 投与時は、以下のように希釈溶液を調製し、その 1.0mL を投与する。

0.8mg 投与時は、本剤皮下注 4mg バイアルより 0.8mL を抜き取り、日局生理食塩液 4.2mL で希釈し、エプコリタマブ（遺伝子組換え）として 0.8mg/mL の溶液とする。

0.16mg 投与時は、その 0.8mg/mL の溶液 2.0mL を日局生理食塩液 8.0mL で更に希釈し、エプコリタマブ（遺伝子組換え）として 0.16mg/mL の溶液とする。調製時は静かに容器を回転させて混和すること。

(2) 希釈後の溶液が澄明であることを目視で確認する。微粒子が認められた場合は使用しないこと。

(3) 調製後は速やかに使用すること。希釈後直ちに使用できない場合は、2～8℃で遮光保存し、24 時間以内に使用すること。室温保存する場合、溶液の調製開始から投与まで 12 時間以内とすること。本剤のバイアルは 1 回使い切りである。未使用残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

繰り返し皮下投与する場合、特に週 1 回投与（1 から 3 サイクル目）では、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。

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産生が報告されている。

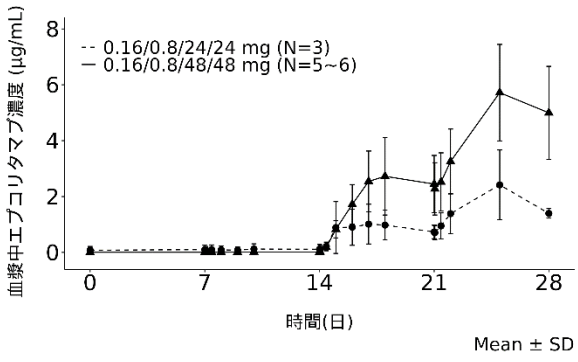
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

日本人非ホジキンリンパ腫患者に本剤を 28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 0.16mg、8 日目に 0.8mg、15 日目及び 22 日目に 24mg 注) あるいは 48mg を皮下投与したときの本剤の血漿中濃度推移を図に示す[2]。また、サイクル 1 の 22 日目に 24mg 注) あるいは 48mg を投与した後の本剤の血漿中の薬物動態パラメータを表に示す[2]。外国人患者及び日本人患者 327 例のデータに基づく母集団薬物動態解析により、半減期は 22.0～24.4 日と推定された[3]。

本剤を反復投与したときのサイクル 1 の血漿中濃度推移



反復投与時（サイクル 1 の 22 日目）の本剤の薬物動態パラメータ

投与量	N	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg･h/mL)	T_{max} (h)
24mg	3	2.227 (51.03)	276.2 (41.14)	95.83 (95.0, 96.0)
48mg	6	5.465 (35.59)	610.8 (66.74)	94.68 (92.2, 96.2)

幾何平均値（変動係数%）。ただし、T_{max} は中央値（最小値、最大値）を記載。

注） 本剤の承認された用法及び用量は、下記のとおりである。

通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16mg、8 日目に 1 回 0.8mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48mg を皮下投与する。その後は 1 回 48mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 I/II 相試験（GCT3013-04 試験、第 II 相パート DLBCL コホート）

再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）患者[注 1)] 36 例に、本剤を投与した[注 2)]。主要評価項目とされた中央判定による奏効率は下表のとおりであった（データカットオフ：2022 年 1 月 31 日）[4]。

総合最良効果	第II相パート DLBCL コホート（36 例）
完全奏効（CR）	16（44.4）
部分奏効（PR）	4（11.1）
安定（SD）	3（8.3）
病勢進行（PD）	13（36.1）
奏効（奏効率［95%信頼区間］）	20（55.6［38.1, 72.1］）

例数（%）

本剤が投与された 36 例中 36 例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（30 例、83.3%）、注射部位反応（21 例、58.3%）、好中球数減少（11 例、30.6%）、リンパ球数減少（7 例、19.4%）、食欲減退（7 例、19.4%）、血小板数減少（7 例、19.4%）、発疹（7 例、19.4%）、低カリウム血症（5 例、13.9%）、倦怠感（5 例、13.9%）、白血球数減少（5 例、13.9%）、低アルブミン血症（4 例、11.1%）、注射部位紅斑（4 例、11.1%）等であった。［5.1 参照］

注1） 1 つ以上の抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つ以上の全身化学療法による治療歴を有する患者。なお、直近の病理検査の報告書に基づき CD20 陽性が確認されたことが組入れ要件であった。

注2） 本剤の用法及び用量：28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16mg、8 日目に 1 回 0.8mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48mg を皮下投与した。その後は 1 回 48mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与した。疾患進行又は許容できない有害事象が認められるまで投与を継続した。

17.1.2 海外第 I/II 相試験（GCT3013-01 試験、第 II 相パート aNHL コホート）

再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫（aNHL）患者[注1),注3)] 157 例に、本剤を投与した[注2)]。主要評価項目とされた中央判定による奏効率は 63.1%（99/157 例）（95%信頼区間：55.0～70.6%）であった[5)]。組み入れられた患者の組織型別の奏効率は、下表のとおりであった（データカットオフ：2022 年 1 月 31 日）[4)]。

組織型	例数	総合最良効果					奏効率
		CR	PR	SD	PD	NE	
合計	157	61（38.9）	38（24.2）	5（3.2）	37（23.6）	16（10.2）	99（63.1）
DLBCL	139	54（38.8）	32（23.0）	4（2.9）	33（23.7）	16（11.5）	86（61.9）
HGBCL	9	2（22.2）	2（22.2）	1（11.1）	4（44.4）	0	4（44.4）
PMBCL	4	2（50.0）	2（50.0）	0	0	0	4（100）
FL3B	5	3（60.0）	2（40.0）	0	0	0	5（100）

例数（%）、NE：評価不能、HGBCL：高悪性度 B 細胞リンパ腫、PMBCL：原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、FL 3B：Grade 3B の濾胞性リンパ腫

本剤が投与された 157 例中 130 例（82.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（78 例、49.7%）、注射部位反応（31 例、19.7%）、好中球減少症（28 例、17.8%）、疲労（21 例、13.4%）、発熱（19 例、12.1%）等であった。［5.1、5.2 参照］

注3） WHO 分類第 4 版（2008 年）又は WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）に基づく、大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL、HGBCL、PMBCL）又は FL 3B のいずれかと診断された患者

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エプコリタマブは、CD3 及び CD20 に結合するヒト化免疫グロブリン（Ig）G1 二重特異性モノクローナル抗体である。エプコリタマブは、T 細胞の細胞膜上に発現する CD3 と B 細胞性腫瘍の細胞膜上に発現する CD20 の両者に結合することにより T 細胞の増殖及び活性化を誘導し、CD20 陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる[6)]。

18.2 抗腫瘍効果

エプコリタマブは、CD20 を発現するびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者由来 LY2214 腫瘍組織片を皮下移植し、ヒト臍帯血由来の CD34 陽性造血前駆細胞を静脈内移植したインターロイキン 2 受容体 γ 鎖の部分的欠損を有する非肥満型糖尿病／重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[7)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エプコリタマブ（遺伝子組換え）
Epcoritamab (Genetical Recombination) (JAN)

本　　質：エプコリタマブは、CD3 ε 鎖及び CD20 に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり、抗 CD3 ε 鎖抗体の可変部はマウス抗体に、その他はヒト IgG1 に由来し、抗 CD20 抗体はヒト IgG1 に由来する。抗 CD3 ε -H 鎖の 4 つのアミノ酸残基が置換（L242F、L243E、D273A、F413L）され、C 末端の K455 は除去されている。また、抗 CD20-H 鎖の 4 つのアミノ酸残基が置換（L239F、L240E、D270A、K414R）され、C 末端の K452 は除去されている。エプコリタマブは、CHO 細胞により産生される。エプコリタマブは、454 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3 ε -H 鎖（γ 1 鎖）1 本、215 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3 ε -L 鎖（λ 鎖）1 本、451 個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-H 鎖（γ 1 鎖）1 本及び 214 個のアミノ酸残基から

なる抗 CD20-L 鎖（κ鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量約 149,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。

20.2 個装箱開封後は遮光保存すること。

20.3 本剤を振とうしないこと。

21. 承認条件

22. 包装

＜エプキンリ皮下注 4 mg＞

1 バイアル

＜エプキンリ皮下注 48 mg＞

1 バイアル

23. 主要文献

1） Lee D. W, et al.：Biol Blood Marrow Transplant. 2019；25：625-638.
2） 社内資料：日本人における薬物動態（GCT3013-04 試験）（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.2.2.1.3）
3） 社内資料：母集団薬物動態解析（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.2.3.2）
4） 社内資料：国内第 I/II 相試験（GCT3013-04 試験）及び海外第 I/II 相試験（GCT3013-01 試験）（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.3.3）
5） 社内資料：海外第 I/II 相試験（GCT3013-01 試験）（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.6.1）
6） Engelberts P. J, et al.：EBioMedicine. 2020；52：102625.
7） 社内資料：GMB 3013-083 試験（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.6.2.2.4.4）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ジェンマブ株式会社　くすり相談室
〒107-6235　東京都港区赤坂九丁目 7 番 1 号ミッドタウン・タワー
フリーダイヤル 0120-470-317
受付時間　9:00～17:30（土日祝日・会社休業日を除く）

アッヴィ合同会社　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦 3-1-21
フリーダイヤル 0120-587-874
受付時間　9:00～17:30（土日祝日・会社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

ジェンマブ株式会社
東京都港区赤坂九丁目 7 番 1 号ミッドタウン・タワー

26.2 販売提携

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦 3-1-21

1.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.2.1　効能又は効果（案）

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 　びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 　高悪性度 B 細胞リンパ腫 　原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

1.2.2　効能又は効果の設定根拠

エプコリタマブは、T 細胞抗原 CD3 と B 細胞抗原 CD20 を標的とする二重特異性抗体であり、大細胞型 B 細胞リンパ腫（large B cell lymphoma、LBCL）及び濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma、FL）Grade 3B（FL3B）に対する新規作用機序を有する薬剤である。エプコリタマブは、標的となる T 細胞上の CD3 と B 細胞又は腫瘍細胞上の CD20 に同時に結合し、T 細胞の活性化及び細胞傷害活性を誘導することで、標的細胞を死滅させる。エフェクター細胞として T 細胞が関与し、CD20 陽性 B 細胞及び腫瘍細胞を死滅させる。これは、抗体依存性細胞傷害、抗体依存性細胞貪食、補体依存性細胞傷害、及びプログラム細胞死などの Fc 介在性エフェクター機能を介して細胞傷害を誘導する従来の抗 CD20 モノクローナル抗体とは異なる、新しい作用機序である。

再発又は難治性の LBCL 患者及び再発又は難治性の FL 患者での本剤の有効性は、評価資料として、ヒト初回投与海外第 I/II 相単群試験である GCT3013-01 試験（以下、01 試験）及び国内第 I/II 相試験である GCT3013-04 試験（以下、04 試験）の結果を根拠としている。

01 試験のアグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫コホート（157 名）及び 04 試験のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL）コホート（36 名）に組み入れられた患者はいずれも複数の前治療歴を有し、大部分は前治療に難治性を示す予後不良の患者集団であった。

両試験の患者集団に対し、本剤の投与により臨床的に意義のある深い奏効が早期に認められ、かつ効果の持続を示した。01 試験及び 04 試験では、全奏効率（overall response rate、ORR）［95%信頼区間（confidence interval、CI）］がそれぞれ 63.1%（55.0～70.6%）及び 55.6%（38.1～72.1%）であり 95%CI の下限は事前に規定した閾値 35%を上回った。完全奏効（complete response、CR）率（95%CI）が 38.9%（31.2～46.9%）及び 44.4%（27.9～61.9%）であった。

01 試験及び 04 試験では、奏効までの期間の中央値がそれぞれ 1.4 ヵ月及び 1.4 ヵ月、CR までの期間の中央値がそれぞれ 2.7 ヵ月及び 2.6 ヵ月であった。奏効期間（duration of response、DOR）の中央値は 12 ヵ月及び到達せず（not reached、NR）、完全奏効例での DOR の中央値はいずれの試験でも NR であった（01 試験及び 04 試験での追跡期間中央値：10.7 ヵ月及び 8.4 ヵ月）。両試験で、ORR と無増悪生存期間（progression-free survival、PFS）及び全生存期間

（overall survival、OS）との関連性を検討した結果、深い奏効が得られた患者でより長期にわたる PFS 及び OS の延長が認められた。

01 試験及び 04 試験で、本剤の有効性は事前に規定した部分集団（年齢、性別、人種、地域、ベースラインの体重、自家造血幹細胞移植療法による前治療歴、Ann Arbor 分類、国際予後指標、DLBCL の病型分類など）で一貫した有効性が認められた。また、より難治性であると考えられる集団やキメラ抗原受容体 T 細胞療法に抵抗性又は再発した患者に対しても臨床的に意味のある有効性が認められた。組織型別でも、高悪性度 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫及び FL3B での有効性は DLBCL と同様であった。

以上より、再発又は難治性の LBCL 及び FL3B 患者に対して本剤の臨床的に意味のあるベネフィットが認められた。

<u>安全性</u>

本剤の曝露期間の中央値（範囲）は 01 試験の LBCL 群（167 名）で 3.7 ヵ月（0～20 ヵ月）、04 試験の LBCL 群（41 名）で 4.9 ヵ月（0～15 ヵ月）、投与サイクル数の中央値（範囲）は 01 試験の LBCL 群で 5.0 回（1～22 回）、04 試験の LBCL 群で 5.0 回（1～17 回）であった。

01 試験の LBCL 群（167 名）で副作用は 140 名（83.8%）に発現した。発現割合が 10%以上であった副作用は、サイトカイン放出症候群［84 名（50.3%）］、注射部位反応［37 名（22.2%）］、好中球減少症［30 名（18.0%）］、疲労［25 名（15.0%）］、及び発熱［19 名（11.4%）］であった。Grade 3 又は Grade 4 の副作用は 47 名（28.1%）に発現し、主なものは好中球減少症［19 名（11.4%）］であった。死亡に至った副作用は免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（1 名）のみであった。重篤な副作用は 61 名（36.5%）に発現し、主なものはサイトカイン放出症候群［52 名（31.1%）］であった。

04 試験の LBCL 群（41 名）で、副作用は 41 名（100.0%）に発現した。発現割合が 10%以上であった副作用は、サイトカイン放出症候群［35 名（85.4%）］、注射部位反応［22 名（53.7%）］、好中球数減少［13 名（31.7%）］、リンパ球数減少［9 名（22.0%）］、発疹、食欲減退、血小板数減少、及び白血球数減少［各 8 名（19.5%）］、注射部位紅斑、倦怠感、及び低カリウム血症［各 6 名（14.6%）］、貧血及び低アルブミン血症［各 5 名（12.2%）］であった。Grade 3 又は Grade 4 の副作用は 32 名（78.0%）に発現し、主なものは好中球数減少［12 名（29.3%）］、リンパ球数減少［9 名（22.0%）］、白血球数減少［6 名（14.6%）］、及び血小板数減少［5 名（12.2%）］であった。死亡に至った副作用は認められなかった。重篤な副作用は 13 名（31.7%）に発現し、主なものはサイトカイン放出症候群［8 名（19.5%）］であった。

本剤単剤療法の安全性プロファイルは、適切な観察や本剤の段階的増量、前投薬、本剤に対する追加の処置、及び支持療法によりおおむね管理可能であった。

01 試験及び 04 試験で得られた本剤のベネフィット・リスクプロファイルは、現在国内で利用可能な治療法と比較しても良好であることが示された。

これらの結果に基づき、効能又は効果を以下のとおり設定した。

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫
　びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
　高悪性度 B 細胞リンパ腫
　原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

1.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.3.1　用法及び用量（案）

通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。

1.3.2　用法及び用量の設定根拠

再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に、本剤 0.004～60 mg（プライミングドーズ 0.004～0.16 mg、中間ドーズ 0.25～1.6 mg、フルドーズ 0.0128～60 mg）の用法及び用量を検討した。申請用量は、プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、フルドーズ 48 mg である。この段階的増量は、最も多くみられる本剤との因果関係が否定できない有害事象であるサイトカイン放出症候群の発現割合及び重症度を低減するために設定された。申請用法の投与間隔は、Cycle 1～3 に週 1 回（QW）投与、Cycle 4～9 に 2 週間に 1 回（Q2W）投与、Cycle 10 以降に 4 週間に 1 回（Q4W）投与である。この投与間隔は、投与初期にエプコリタマブが有効濃度に速やかに到達し、また、エプコリタマブ濃度が Cycle 4 以降（Q2W 又は Q4W レジメン）で低下しても標的介在性薬物消失（target-mediated drug disposition、TMDD）の飽和度及び抗腫瘍活性レベルを維持する曝露量をもたらすことで臨床効果を維持し、疾患進行のリスクを軽減するために設定された。

再発又は難治性の LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）に対する本剤の用法用量の設定根拠を以下に示す。

（1） プライミングドーズ（0.16 mg）及び中間ドーズ（0.8 mg）

- プライミングドーズ 0.16 mg 及び中間ドーズ 0.8 mg を投与したときに、01 試験の用量漸増パートで検討した他の投与レジメンと比較して、Cycle 1（プライミングドーズ、中間ドーズ、並びに初回及び 2 回目のフルドーズ投与）でのサイトカイン放出症候群の発現割合が同程度又は低く、このプライミングドーズ及び中間ドーズが LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）でのサイトカイン放出症候群の低減に有効であることが示された。
- Cycle 1 の各投与後に、最高血漿中エプコリタマブ濃度とサイトカイン放出症候群（全 Grade 及び Grade 2 以上）の発現割合との間に明らかな関連は認められなかった。
- Cycle 1 の本剤の各投与から次の投与までの期間ごとの曝露－安全性解析結果から、サイトカイン放出症候群の発現割合に対する曝露量（C_{max} など）の影響は認められなかった。
- プライミングドーズ 0.16 mg 及び中間ドーズ 0.8 mg を投与したときに、01 試験の用量漸増パートで検討した他のプライミングドーズ及び中間ドーズと比較してインターロイキン-6（Interleukin-6、IL-6）のピーク濃度が同程度又は低かった。

- IL-6 のピーク濃度とサイトカイン放出症候群の発現割合との関連は経時的に減弱し、段階的な申請投与レジメン（プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg）によってサイトカイン放出症候群のリスクが低下したことが示された。

(2) フルドーズ（48 mg）

- 01 試験の用量漸増パートのデータから、高用量でより高い ORR 及び CR 率が得られる傾向が認められた。
- 曝露－有効性解析結果から、全用量のデータを用いた解析の結果、エプコリタマブの曝露量の増加に伴い、ORR 及び CR 率が上昇し、PFS 及び OS が延長することが示された。また、フルドーズ 48 mg 投与時のデータのみを用いた解析の結果でも、全ての主な有効性評価項目で正の曝露－有効性関係が認められ、CR 率では統計学的有意性が認められた（P<0.05）。これらの結果から、48 mg 未満のフルドーズでは有効性が不十分となる可能性が高いと考えられた。
- フルドーズ 48 mg 以上で、腫瘍細胞の細胞死がプラトーになったことによる標的介在性薬物動態クリアランスの飽和が認められた。また、フルドーズ 48 mg 投与時のデータのみを用いて解析したときに有意な曝露－有効性関係が認められた有効性評価項目が少なく、ORR、PFS、及び OS では統計学的有意性が認められなかった。したがって、48 mg よりも高用量のフルドーズでは有効性が顕著に高くなることはないと考えられた。
- 曝露－安全性解析結果から、エプコリタマブの曝露量の増加に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった。
- プライミングドーズ 0.16 mg 及び中間ドーズ 0.8 mg 投与後にフルドーズ 48 mg を投与したときの IL-6 のピーク濃度は、6～60 mg のフルドーズ投与後と比較して同程度又は低かった。
- フルドーズ 48 mg 投与後（Cycle 1 の Day 15 以降）のサイトカイン放出症候群（全 Grade）の発現割合は、01 試験の用量漸増パートで検討した他のフルドーズ投与後と比較して同程度又は低かった。

(3) 投与間隔

- 用量漸増パートでは、腫瘍量の多いエプコリタマブ投与開始時に薬物濃度を速やかに上昇させ、標的介在性クリアランスを飽和させるよう、Cycle 1～2 は QW 投与とした。また、in vitro 試験で得られた細胞毒性濃度及び被験者の予測薬物濃度に基づき、Cycle 3～6 は Q2W 投与、それ以降は Q4W 投与とした。
- 用量拡大パートでは、早期に奏効を達成しそれを維持するため、エプコリタマブの QW 投与を 3 サイクルまで延長した。また、in vitro での細胞毒性値を十分に上回る曝露量を維持し、TMDD の飽和を得るため、予備的な母集団薬物動態モデリングに基づき、Cycle 4～9 は Q2W 投与、それ以降は Q4W 投与とした。
- 用量拡大パートでは、QW 投与を 3 サイクル続けることで、QW 投与終了時にほぼ定常状態に達することが示された。完全奏効までの期間（time to complete response、TTCR）の中央値は約 2.7 ヵ月（範囲:1.2、11.1）であり、最初の 3 サイクルに QW 投与が必要であるこ

とが示された。また、QW 投与後も Q2W 及び Q4W 投与で、in vitro での細胞毒性値を十分に上回る曝露量が維持され、さらに投与間隔にかかわらず投与期間中の TMDD の飽和が得られることが示された。

- QW 投与後、Cycle 4~9（Cycle 3~6 からの変更）は Q2W 投与し、その後は Q4W 投与したが、投与頻度が低いにもかかわらず、投与期間を通して in vitro での細胞毒性値を十分に上回る曝露量が維持され、さらに投与間隔にかかわらず投与期間中の TMDD の飽和が得られた。

さらに、2 つ以上の全身抗腫瘍療法の前治療歴を有する再発又は難治性の LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）を対象とした 01 試験及び 04 試験で、本剤の申請投与レジメンによって臨床的に意味のある持続的な効果及び管理可能な安全性プロファイルが得られることが示され、良好なベネフィット・リスクプロファイルが裏付けられた。

結論

再発又は難治性の LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）を対象とした 01 試験及び 04 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析の結果から、プライミングドーズ 0.16 mg 及び中間ドーズ 0.8 mg の段階的投与レジメンによって Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群の発現割合が低減することが示された。また、フルドーズ 48 mg 投与によって、48 mg 未満のフルドーズと比較して有意に高い有効性が得られ、安全性プロファイルも管理可能であった。フルドーズを減量すると有効性が低下する可能性が高く、ベネフィット・リスクプロファイルの改善は見込めなかった。さらに、フルドーズを増量（60 mg など）しても、再発又は難治性の LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）での有効性が顕著に高くなることはないと考えられた。以上より、再発又は難治性の LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）に対する申請投与レジメンをプライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、フルドーズ 48 mg とする妥当性が裏付けられた。

01 試験及び 04 試験の安全性及び有効性の結果から、固定用量とすることが妥当であると考えられた。また、内因性及び外因性要因の評価結果から、特別な患者集団での用量調節は不要であると考えられた。

以上の結果及び企業中核データシート（Company Core Data Sheet、CCDS）に基づき、本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。」と設定した。

1.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を以下に示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 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。	1.1 本剤の使用にあたっては、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて設定した。
1.2 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。また、サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。	1.2 国内外の臨床試験でサイトカイン放出症候群の発現が報告されているため、予防的措置を含め、本剤の適切な体制下での投与、並びに臨床症状の十分な観察及び異常が認められた場合の適切な処置を促すため設定した。
1.3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。	1.3 国内外の臨床試験で免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現が報告されているため、臨床症状の十分な観察及び異常が認められた場合の適切な処置を促すため設定した。
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	本剤成分に過敏症の既往歴がある場合、本剤投与により過敏症が発現する可能性があるため設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 ＜効能共通＞ 5.1 本剤による治療は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。 ＜再発又は難治性の濾胞性リンパ腫＞ 5.2 十分な経験を有する病理医により、Grade 3B と診断された患者に投与すること。	5.1 国内外の臨床試験の対象患者に基づき、本剤の適応患者を適切に選択できるよう設定した。 5.2 濾胞性リンパ腫は、グレード 3B に限定されるため、病理診断に十分な経験をもつ医師により、グレード 3B と診断された患者に投与する必要があることから設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤投与によるサイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群を予防するため、本剤投与時は水分補給を十分に行うこと。
7.3 本剤投与によるサイトカイン放出症候群を軽減させるため、本剤投与前後に下表のとおり薬剤投与を行うこと。
<table>
<tr><th>サイクル</th><th>対象患者</th><th>薬剤</th><th>投与スケジュール</th></tr>
<tr><td rowspan="2">1 サイクル目（1、8、15 及び 22 日目）</td><td rowspan="2">全ての患者</td><td>・副腎皮質ホルモン剤</td><td>本剤の週 1 回投与毎：
・本剤投与 30～120 分前
・本剤投与後 1、2 及び 3 日目</td></tr>
<tr><td>・抗ヒスタミン剤
・解熱鎮痛剤</td><td>本剤の週 1 回投与毎：
・本剤投与 30～120 分前</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目以降</td><td>本剤の前回投与後に Grade 2 又は 3 注）のサイトカイン放出症候群があらわれた患者</td><td>・副腎皮質ホルモン剤</td><td>サイトカイン放出症候群発現後、次回の本剤投与時：
・本剤投与 30～120 分前
・本剤投与後 1、2 及び 3 日目
本剤の投与後に Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群があらわれなくなるまで投与を行う。</td></tr>
</table>
注）Grade は米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスに基づく。

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、本剤を休薬又は中止すること。
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度注）</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>サイトカイン放出症候群</td><td>Grade 3 以下</td><td>回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 4</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群</td><td>Grade 2 以下</td><td>回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>Grade 3</td><td>回復するまで休薬する。
再発した場合、投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>Grade 4</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>血小板減少</td><td>50,000/mm^3 未満</td><td>50,000/mm^3 以上になるまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>好中球減少</td><td>500/mm^3 未満</td><td>500/mm^3 以上になるまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>腫瘍崩壊症候群</td><td>－</td><td>回復するまで休薬する。</td></tr>
</table>
注）Grade は米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスに基づく。
</td><td>
7.1 本剤を用いた国内外の臨床試験では、本剤を単剤治療として投与した。現時点では、国内外で本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は示されていないことから、注意喚起のため設定した。
7.2 本剤の CCDS に基づき設定した。
7.3 本剤投与に伴うサイトカイン放出症候群を軽減するための薬剤投与法を、本剤の CCDS に基づき設定した。

7.4 本剤の休薬又は投与中止の判断基準を提供するため、本剤の CCDS 及び本剤の臨床試験における基準に基づき設定した。
</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
7.5 以下のいずれかに該当する投与遅延があった場合は、サイトカイン放出症候群を軽減するために、1 サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始すること。 • 0.16 mg と 0.8 mg の投与間隔が 8 日を超えた場合 • 0.8 mg と 48 mg の投与間隔が 14 日を超えた場合 • 48 mg の投与間隔が 6 週間を超えた場合 その後は、予定されていた次の投与サイクル（投与を延期したサイクルの次の投与サイクル）の 1 日目から投与を再開すること。	7.5 投薬欠落又は投与延期した場合の対応を、本剤の CCDS での注意喚起に基づき設定した。

8. 重要な基本的注意	
8.1 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。 8.1.1 サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うこと。 8.1.2 本剤の投与中は発熱、低血圧、低酸素症、悪寒、頻脈、頭痛、呼吸困難等について、観察を十分に行うこと。 8.1.3 サイトカイン放出症候群は投与初期に多く認められることから、第 1 サイクルの各投与後には入院管理を検討すること。ただし、少なくとも第 1 サイクルの初回の 48 mg 投与後 48 時間は必ず入院管理とすること。 8.1.4 サイトカイン放出症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。 8.1.5 緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。	8.1 国内外の臨床試験でサイトカイン放出症候群の発現が報告されているため、予防的措置を含め、本剤の適切な体制下での投与、並びに臨床症状の十分な観察及び異常が認められた場合の適切な処置を促すため設定した。また、本剤投与後の緊急時に速やかに対応可能とするため、トシリズマブ（遺伝子組換え）について設定した。
8.2 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれることがあるので、本剤の投与中は、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等について、観察を十分に行うこと。また、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。	8.2 国内外の臨床試験で免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現が報告されている。臨床症状の十分な観察及び異常が認められた場合の適切な処置を促すため設定した。
8.3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群として意識レベルの変化、痙攣発作等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。	8.3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれる可能性があるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう、患者に説明する必要があると考え設定した。
8.4 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又は帯状疱疹等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ニューモシスチス・イロベチイ等の感染の有無を確認するこ	8.4 国内外の臨床試験で感染症の発現が報告されているため、十分な観察と適切な処置を促すため設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。 8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 8.6 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を行う等、患者の状態を十分に観察すること。	8.5 国内外の臨床試験で血球減少の発現が報告されているため、十分な観察と適切な処置を促すため設定した。 8.6 国内外の臨床試験で腫瘍崩壊症候群の発現が報告されているため、十分な観察と適切な処置を促すため設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 感染症を合併している患者 血球減少により感染症が悪化するおそれがある。	本剤投与により感染症が悪化するおそれがあることから設定した。
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 4 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。	非臨床試験において胚・胎児毒性及び催奇形性、並びに遺伝毒性を評価した試験は実施していないが、作用機序及び類薬等の公表論文を踏まえ、妊娠する可能性のある女性に本剤の投与期間中及び最終投与後 4 ヵ月間は有効な避妊法の実施を促すために設定した。 なお、本剤の CCDS では、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与の際は妊娠の有無を確認するよう注意喚起している。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。IgG1 モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られており、本剤の作用機序から、本剤の妊娠中の曝露により、B 細胞リンパ球減少症及び正常な免疫反応の変化等、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。	本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1 モノクローナル抗体の胎盤通過性及び本剤の作用機序から胎児に有害な影響を引き起こす可能性があることから設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。</td><td>本剤の乳汁中排泄を検討した試験成績及び本剤のヒト乳汁中への移行等の情報が得られていないことを踏まえ、「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日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）のQA39に従って設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>本剤の臨床試験で小児に関する利用可能な成績は得られていないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>生ワクチン又は弱毒生ワクチン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table></td><td>生ワクチンとの相互作用に関する試験は実施されていないが，本剤のBリンパ球傷害作用を考慮し設定した。</td></tr>
</table>

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。 11.1 重大な副作用 11.1.1 サイトカイン放出症候群（56.0%） 異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ（遺伝子組換え）の投与等の適切な処置を行うこと。 11.1.2 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（5.7%） 異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 11.1.3 感染症（11.4%） 肺炎（1.6%）、敗血症（0.5%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（頻度不明）、上気道感染（鼻炎、喉頭炎、咽頭炎、ライノウイルス感染、RS ウイルス感染を含む）（1.0%）等の感染症があらわれることがある。また、サイトメガロウイルス感染、帯状疱疹等が再活性化することがある。 11.1.4 血球減少（35.2%） 好中球減少（23.8%）、血小板減少（8.8%）、貧血（5.7%）、発熱性好中球減少症（1.0%）、リンパ球減少（6.7%）等があらわれることがある。 11.1.5 腫瘍崩壊症候群（1.0%） 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。 11.1.6 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明） 本剤の投与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、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状	11.1 本剤を用いた臨床試験で重篤な症例又は Grade 3 以上の症例が報告されている事象について、十分な観察及び適切な処置等を促すために設定した。なお、副作用の発現割合は、04 試験の用量拡大パート DLBCL コホート及び 01 試験の用量拡大パート aNHL コホートでの副作用集計結果に基づき設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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。</td><td></td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>5%以上 10%未満</th><th>5%未満</th></tr><tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位肥厚、注射部位炎症、注射部位発疹、注射部位内出血、注射部位腫瘤、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹を含む）（35.8%）、発熱（体温上昇を含む）</td><td></td><td></td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心、下痢</td><td>嘔吐</td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>発疹（斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、紅斑性皮疹を含む）</td><td>そう痒症</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td></td><td></td><td>頭痛</td></tr></table></td><td>11.2 04 試験の用量拡大パート DLBCL コホート及び 01 試験の用量拡大パート aNHL コホートでの副作用集計結果及び本剤の CCDS に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 ＜エプキンリ皮下注 4 mg＞ 14.1.1 希釈（本剤 0.16 mg 及び 0.8 mg 投与時の調製） （1）本剤 0.16 mg 及び 0.8 mg 投与時は、以下のように希釈溶液を調製し、その 1.0 mL を投与する。 0.8 mg 投与時は、本剤皮下注 4 mg バイアルより 0.8 mL を抜き取り、日局生理食塩液 4.2 mL で希釈し、エプコリタマブ（遺伝子組換え）として 0.8 mg/mL の溶液とする。0.16 mg 投与時は、その 0.8 mg/mL の溶液 2.0 mL を日局生理食塩液 8.0 mL で更に希釈し、エプコリタマブ（遺伝子組換え）として 0.16 mg/mL の溶液とする。調製時は静かに容器を回転させて混和すること。 （2）希釈後の溶液が澄明であることを目視で確認する。微粒子が認められた場合は使用しないこと。 （3）調製後は速やかに使用すること。希釈後直ちに使用できない場合は、2～8℃で遮光保存し、24 時間以内に使用すること。室温保存する場合、溶液の調製開始から投与まで 12 時間以内とすること。本剤のバイアルは 1 回使い切りである。未使用残液は適切に廃棄すること。	本剤 0.16 mg 及び 0.8 mg 投与時には希釈が必要であることから、希釈溶液の調製方法について本剤の CCDS に基づき設定した。
14.2 薬剤投与時の注意 繰り返し皮下投与する場合、特に週 1 回投与（1 から 3 サイクル目）では、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。	本剤の CCDS に基づき設定した。
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産生が報告されている。	01 試験の免疫原性解析対象集団（本剤 48 mg 投与）のうち、LBCL 患者（158 例）の抗体価の結果及び本剤の CCDS に基づき設定した。

目次

1.　一般的名称に係る文書.....2
1.1　JAN.....2
1.2　INN.....2

1. 一般的名称に係る文書

1.1　JAN

令和 4 年 6 月 22 日付薬生薬審発 0622 第 1 号及び令和 4 年 9 月 26 日付薬生薬審発 0926 第 5 号により、以下のとおり通知された。

一般的名称（日本名）：エプコリタマブ（遺伝子組換え）

一般的名称（英　名）：Epcoritamab (Genetical Recombination)

1.2　INN

以下のとおり WHO Drug Information, Vol.34, No.1, 2020, page 31, r-INN List 83 及び Vol.36, No.3, 2022, page 882, r-INN List 88 に掲載されている。

epcoritamab

薬生薬審発 0622 第１号
令 和 ４ 年 ６ 月 22 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添１のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

また、「医薬品の一般的名称の変更について」（薬生薬審発0418第1号令和4年4月18日厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の別紙１及び参考中の記載内容について、別添２のとおり訂正するので併せて御留意願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　303-5-B3

JAN（日本名）：エプコリタマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Epcoritamab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

抗 CD3ε-H 鎖

```
EVKLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN TYAMNWVRQA PGKGLEWVAR  50
IRSKYNNYAT YYADSVKDRF TISRDDSKSS LYLQMNNLKT EDTAMYYCVR  100
HGNFGNSYVS WFAYWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL  150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS  200
LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAP EFEGGPSVFL  250
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVAVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR  300
EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ  350
PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK  400
TTPPVLDSDG SFLLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS  450
LSPG                                                    454
```

抗 CD3ε-L 鎖

```
QAVVTQEPSF SVSPGGTVTL TCRSSTGAVT TSNYANWVQQ TPGQAFRGLI  50
GGTNKRAPGV PARFSGSLIG DKAALTITGA QADDESIYFC ALWYSNLWVF  100
GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA  150
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH  200
EGSTVEKTVA PTECS                                        215
```

抗 CD20-H 鎖

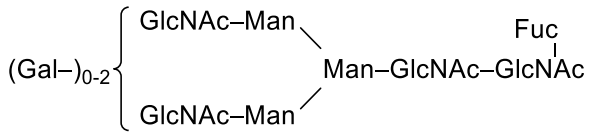
```
EVQLVESGGG LVQPDRSLRL SCAASGFTFH DYAMHWVRQA PGKGLEWVST  50
ISWNSGTIGY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKDI  100
QYGNYYYGMD VWGQGTTVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL  150
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT  200
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPEFE GGPSVFLFPP  250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVA VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ  300
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE  350
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP  400
PVLDSDGSFF LYSRLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP  450
G                                                       451
```

抗 CD20-L 鎖

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD  50
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPITFGQ  100
GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  200
LSSPVTKSFN RGEC                                         214
```

抗 CD3ε-L 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；抗 CD3ε-H 鎖 N305，抗 CD20-H 鎖 N302：糖鎖結合
抗 CD3ε-H 鎖 C228 –抗 CD3ε-L 鎖 C214，抗 CD20-H 鎖 C225－抗 CD20-L 鎖 C214，
抗 CD3ε-H 鎖 C234－抗 CD20-H 鎖 C231，抗 CD3ε-H 鎖 C237－抗 CD20-H 鎖 C234：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6471}H_{9973}N_{1735}O_{2010}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）
抗 CD3ε-H 鎖　$C_{2231}H_{3431}N_{595}O_{680}S_{17}$
抗 CD3ε-L 鎖　$C_{1002}H_{1554}N_{268}O_{319}S_5$
抗 CD20-H 鎖　$C_{2207}H_{3392}N_{590}O_{678}S_{17}$
抗 CD20-L 鎖　$C_{1031}H_{1604}N_{282}O_{333}S_5$

エプコリタマブは，CD3ε 鎖及び CD20 に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり，抗 CD3ε 鎖抗体の可変部はマウス抗体に，その他はヒト IgG1 に由来し，抗 CD20 抗体はヒト IgG1 に由来する．抗 CD3ε-H 鎖の 4 つのアミノ酸残基が置換（L242F，L243E，D273A，F413L）され，C 末端の K455 は除去されている．また，抗 CD20-H 鎖の 4 つのアミノ酸残基が置換（L239F，L240E，D270A，K414R）され，C 末端の K452 は除去されている．エプコリタマブは，CHO 細胞により産生される．エプコリタマブは，454 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-H 鎖（γ1 鎖）1 本，215 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-L 鎖（λ 鎖）1 本，451 個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-H 鎖（γ1 鎖）1 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-L 鎖（κ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量約 149,000）である．

Epcoritamab is a recombinant bispecific monoclonal antibody against CD3ε chain and CD20, which is composed of anti-CD3ε chain antibody whose variable regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1, and anti-CD20 antibody derived from human IgG1. In the anti-CD3ε-H-chain, the amino acid residues are substituted at 4 positions (L242F, L243E, D273A, F413L), and K455 at the C-terminus is deleted. In the anti-CD20-H-chain, the amino acid residues are substituted at 4 positions (L239F, L240E, D270A, K414R), and K452 at the C-terminus is deleted. Epcoritamab is produced in CHO cells. Epcoritamab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of an anti-CD3ε-H-chain (γ1-chain) consisting of 454 amino acid residues, an anti-CD3ε-L-chain (λ-chain) consisting of 215 amino acid residues, an anti-CD20-H-chain (γ1-chain) consisting of 451 amino acid residues, and an anti-CD20-L-chain (κ-chain) consisting of 215 amino acid residues.