

## 審議結果報告書

令和7年12月3日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ミンジュビ点滴静注用200mg  
[一般名] タファシタマブ（遺伝子組換え）  
[申請者名] インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社  
[申請年月日] 令和7年4月25日

### [審議結果]

令和7年11月27日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [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。

## 審査報告書

令和 7 年 11 月 18 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名] ミンジュビ点滴静注用 200 mg  
[一般名] タファシタマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社  
[申請年月日] 令和 7 年 4 月 25 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にタファシタマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する用時溶解注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品  
[本質] タファシタマブは、遺伝子組換え抗 CD19 モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウスに由来し、その他はヒト IgG1 及び IgG2 に由来する。H鎖の 122～240 番目はヒト IgG1 の CH1 及び CH2 ドメインの一部、241～451 番目はヒト IgG2 の CH2 ドメインの残りの部分及び CH3 に相当し、3 個のアミノ酸残基が置換（S243D、G331A、I336E）されている。タファシタマブは、CHO 細胞により産生される。タファシタマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H鎖（ $\gamma$ 1 及び  $\gamma$ 2 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L鎖（ $\kappa$ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。  
Tafasitamab is a recombinant anti-CD19 monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1 and IgG2. In the H-chain, the amino acid residues at positions 122 – 240 correspond to CH1 and a part of CH2 domain of human IgG1, and 241 – 451 correspond to the rest of CH2 and CH3 domain of human IgG2, and amino acid residues are substituted at 3 positions (S243D, G331A, I336E). Tafasitamab is produced in CHO cells. Tafasitamab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains ( $\gamma$ 1 and  $\gamma$ 2-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains ( $\kappa$ -chains) consisting of 219 amino acid residues each.  
[構造]  
アミノ酸配列：  
H鎖

EVQLVESGGG	LVKPGGSLKL	SCAASGYTFT	SYVMHWVRQA	PGKGLEWIGY	50
INPYNDGTY	NEKFQGRVTI	SSDKSISTAY	MELSSLRSED	TAMYYCARGT	100
YYYGTRVFDY	WGQGTLVTVS	SASTKGPSVF	PLAPSSKSTS	GGTAALGCLV	150
KDYFPEPVTV	SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSVV	TVPSSSLGTQ	200
TYICNVNHKP	SNTKVDKKVE	PKSCDKTHTC	PPCPAPELLG	GPDVFLFPPK	250
PKDTLMISRT	PEVTCVVVDV	SHEDPEVQFN	WYVDGVEVHN	AKTKPREEQF	300
NSTFRVVSVL	TVVHQDWLNG	KEYKCKVSNK	ALPAAPEEKTI	SKTKGQPREP	350
QVYTLPPSRE	EMTKNQVSLT	CLVKGFYPSD	IAVEWESNGQ	PENNYKTPPP	400
MLDSDGSFFL	YSKLTVDKSR	WQQGNVFSCS	VMHEALHNHY	TQKSLSLSPG	450
K					451

J. 銷

DIVMTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCRSSKSLQ	NVNGNTYLYW	FQQKPGQSPQ	50
LLIYRMSNLN	SGVPDRFSGS	GSGTEFTLTI	SSLEPEDFAV	YYCMQHLEYP	100
ITFGAGTKLE	IKRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVVCL	LNNFYPREAK	150
VQWKVDNALQ	SGNSQESVTE	QDSKDSTYSL	SSTLTLSKAD	YEKHKVYACE	200
VTHOGLSSPV	TKSFNRGEC				219

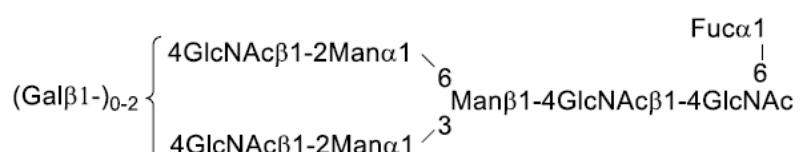
## 鎮内ジスルフィド結合；実線

鎖間ジスルフィド結合: H鎖 C224-L鎖 C219、H鎖 C230-H鎖 C230、H鎖 C233-H鎖 C233

### 糖鎖結合：H鎖 N301

## 部分的プロセシング：H鎖 K451

### 主な糖鎖構造の推定構造



Gal: ガラクトース, GlcNAc: N-アセチルグルコサミン, Man: マンノース, Fuc: フコース

分子式: C<sub>6550</sub>H<sub>10092</sub>N<sub>1724</sub>O<sub>2048</sub>S<sub>52</sub> (タンパク質部分、4本鎖)

分子量：約 150,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R7薬）第685号、令和7年3月31日付け医薬薬審発0331第1号）

〔審查相當部〕 新舊審查第五部

### 〔審查結果〕

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

[用法及び用量]

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

[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。

別 紙  
審査報告 (1)

令和 7 年 10 月 15 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ミンジュビ点滴静注用 200 mg  
[一 般 名] タファシタマブ (遺伝子組換え)  
[申 請 者] インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社  
[申請年月日] 令和 7 年 4 月 25 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にタファシタマブ (遺伝子組換え) 200 mg を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

[申請時の用法・用量]

リツキシマブ (遺伝子組換え) 及びレナリドミドとの併用において、通常、成人には、タファシタマブ (遺伝子組換え) として 12 mg/kg (体重) を、28 日間を 1 サイクルとして、1 から 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 サイクル目以降には 1 及び 15 日目に点滴静注する。最大 12 サイクルまで投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	15
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	19
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	52
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	53

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本薬は、米 Xencor 社により創製されたヒト CD19 に対するヒト化 IgG モノクローナル抗体である。

本薬は、B-NHL 細胞の細胞膜上に発現する CD19 に結合することにより、B-NHL 細胞に対して ADCC 及び ADCP 活性、並びにアポトーシスを誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

### 1.2 開発の経緯等

海外において、ドイツ MorphoSys 社により、再発又は難治性の B-NHL 患者を対象とした第Ⅱa 相試験（201 試験）が 2013 年 4 月から実施された。その後、米国 Incyte 社により、再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（301 試験）が 2021 年 4 月から実施された。

米国では、301 試験を主要な臨床試験成績として、2024 年 12 月に再発又は難治性の FL に係る承認申請が行われ、2025 年 6 月に「MONJUVI, in combination with lenalidomide and rituximab, is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL).」を効能・効果として承認された。EU では、301 試験を主要な臨床試験成績として、20■ 年 ■ 月に再発又は難治性の FL に係る承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2025 年 9 月時点において、本薬は、再発又は難治性の FL に係る効能・効果にて、米国のみで承認されている<sup>1)</sup>。

本邦においては、申請者により、B-NHL 患者を対象とした第Ⅰb/Ⅱ 相試験（102 試験）が 2020 年 12 月から実施された。また、上記の 301 試験への患者登録が 20■ 年 ■ 月から開始された。

今般、301 試験及び 102 試験を主要な臨床試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、301 試験では、再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とされたものの、副次評価項目とされた MZL 患者集団における PFS について明確なベネフィットは認められなかったことから、再発又は難治性の FL のみ承認申請した、と申請者は説明している。

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

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 細胞基材の調製及び管理

マウス抗 CD19 モノクローナル抗体の遺伝子配列を基にヒト化等を経て作成された重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片、ヒト IgG1 又は IgG2 の重鎖及び軽鎖の定常領域をコードする遺伝子断片等から、タファシタマブの遺伝子発現構成体が構築された。なお、Fc<sub>γ</sub>R への結合親和性を高める目的で、重鎖定常領域において 2 力所のアミノ酸が置換されている。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローニングを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び PPCB に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R2)、Q5B 及び Q5D ガイドライ

<sup>1)</sup> 再発又は難治性の DLBCL に係る効能・効果では 45 以上の国又は地域で承認されている。

ンに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB 及び WCB は必要に応じて更新される。

### 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB バイアルの解凍、拡大培養、生産培養、ハーベスト、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]ウイルス不活化及び[REDACTED]、デプスろ過、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、[REDACTED]ろ過、処方化及びろ過、充填、試験、凍結及び保管工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

### 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び PPCB について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工/未精製バルクについて、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウィルス試験及びマウス微小ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未加工/未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 ( $\log_{10}$ )			
	異種指向性マウス白血病ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小ウイルス
[REDACTED] クロマトグラフィー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] ウイルス不活化	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] クロマトグラフィー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ウイルス除去ろ過	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
総ウイルスクリアランス指数	≥17.78	≥18.03	≥14.29	≥11.93

### 2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の変更において、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には、申請製法より前の製法（申請前製法）の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

## 2.1.5 特性

### 2.1.5.1 構造及び特性

表2に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾(酸化体、脱アミド化体、アスパラギン酸異性化体、糖化体、C末端変異体、N末端変異体)、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、熱安定性、遊離チオール
物理的化学的性質	分子量、吸光係数、等電点、電荷バリアント、サイズバリアント
糖鎖構造	N結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	CD19結合活性
	Fc $\gamma$ R結合親和性(Fc $\gamma$ R I、Fc $\gamma$ R IIa(131H <sup>*1</sup> 及び131R <sup>*2</sup> )、Fc $\gamma$ R IIb、Fc $\gamma$ R IIIa(158V <sup>*3</sup> 及び158F <sup>*4</sup> )、FcRn)、CD19結合親和性
	ADCC活性、ADCP活性

\*1:Fc $\gamma$ R IIaの131番目のアミノ酸がヒスチジン、\*2:Fc $\gamma$ R IIaの131番目のアミノ酸がアルギニン、\*3:Fc $\gamma$ R IIIaの158番目のアミノ酸がバリン、\*4:Fc $\gamma$ R IIIaの158番目のアミノ酸がフェニルアラニン

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- CD19結合活性は、[REDACTED]を[REDACTED]する[REDACTED]を用いたELISA法により確認された。
- ADCC活性は、[REDACTED]を[REDACTED]及び[REDACTED]を[REDACTED]とし、[REDACTED]により[REDACTED]から[REDACTED]に[REDACTED]される[REDACTED]の[REDACTED]を[REDACTED]とした測定法、並びに[REDACTED]を[REDACTED]する[REDACTED]を[REDACTED]及び[REDACTED]を[REDACTED]させた[REDACTED]を[REDACTED]としたレポーターассеイにより確認された。
- ADCP活性は、フローサイトメトリー法を用いた[REDACTED]による[REDACTED]試験により確認された。

### 2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」における特性解析結果等に基づき、\*類縁物質A、\*類縁物質B、\*類縁物質C、\*類縁物質D、\*類縁物質E、\*類縁物質F、\*類縁物質G、\*類縁物質H、\*類縁物質I、\*類縁物質J、\*類縁物質K、\*類縁物質L、\*類縁物質M、\*類縁物質N、\*類縁物質O及び\*類縁物質Pが目的物質関連物質とされた。\*不純物A、\*不純物B、\*不純物C及び\*不純物D並びに\*不純物E / \*不純物Fが目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、\*不純物A、\*不純物B並びに\*不純物C及び\*不純物Dは製造工程又は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、\*不純物E / \*不純物Fは製剤の規格及び試験方法により管理される。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

\*不純物G、宿主細胞由来DNA、HCP、\*不純物H及び\*不純物Iが製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

## 2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、浸透圧、純度試験（CEX、HP-SEC 及び CGE（非還元））、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（ADCC 活性及び CD19 結合活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

## 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	5	-65°C以下	24 カ月 <sup>*1</sup>	■のプラスチック製パック
加速試験	申請製法	4	5±3°C	12 カ月 <sup>*2</sup>	スチック製パック

\*1 : ■ カ月まで安定性試験継続中、\*2 : 1 ロットは 9 カ月まで実施

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、■のプラスチック製パックを用いて、-65°C以下で保存するとき、24 カ月とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（20 mL）あたり本薬 200 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、ト ハロース水和物及びポリソルベート 20 が添加剤として含まれる。なお、本薬は注射用水 5.0 mL を用いて溶解する（溶解後のタンパク質濃度は 40 mg/mL）。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍、プール・プロセス、混合、バイオバーデン低減ろ過・無菌ろ過、充填・半打栓、凍結乾燥・全打栓、巻き締め、目視検査・試験・保管、外観検査・表示・保管工程からなる。

重要工程は、バイオバーデン低減ろ過・無菌ろ過工程及び凍結乾燥・全打栓工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程において、液剤から凍結乾燥製剤への変更を含め、複数の製法変更が実施され、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には、申請製法より前の製法（申請前製法）で製造された製剤が使用された。

### 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、再調製時間、確認試験（ペプチドマップ）、pH、浸透圧、水分、純度試験（CEX、HP-SEC 及び CGE（非還元））、エンドトキシン、無菌、製剤均一性、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、ポリソルベート 20、生物活性（ADCC 活性及び CD19 結合活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

## 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法 <sup>*1</sup>	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請前製法	4	5±3°C	60 カ月	ガラスバイアル 及び
	申請製法	5		24 カ月 <sup>*2</sup>	
加速試験	申請前製法	4	25±2°C/60±5%RH	6 カ月	ブチルゴム栓
	申請製法	5			
苛酷試験	申請前製法	4	40±2°C/75±5%RH	3 カ月	
	申請製法	5			
光安定性	申請製法	1	総照度 120 万 lux·h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m <sup>2</sup> 以上		

\*1：申請前製法及び申請製法の原薬の製法はそれぞれ申請前製法及び申請製法である、\*2：[ ] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、CEX における [ ] の減少傾向及び [ ] の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化が大きくなつたことに加え、HP-SEC における [ ] の減少傾向及び [ ] の増加傾向、CGE（非還元）の [ ] の減少傾向、CGE（還元）における [ ] 及び [ ] の [ ] の減少傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及び [ ] ブチルゴム栓を用い、紙箱で遮光下、2~8°Cで保存するとき、60 カ月とされた。

## 2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

- CQA の特定：

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬及び製剤の CQA : \*類縁物質B、\*類縁物質C、\*類縁物質D、\*類縁物質E、\*類縁物質O  
、\*類縁物質N、\*類縁物質P、\*類縁物質J、\*類縁物質H  
、高分子量体、断片化体、\*不純物C及び\*不純物D、生物活性、HCP、宿主細胞由来 DNA、プロテイン A、マイコプラズマ、外来性ウイルス、エンドトキシン、無菌

製剤特有の CQA : 外観、[ ]、[ ]、タンパク質含量、pH、浸透圧、[ ]、  
澄明性、色調、不溶性異物/不溶性微粒子

- 工程の特性解析

工程のリスクアセスメント及び工程特性解析により、工程パラメータが CQA 又は工程性能に及ぼす影響が評価され、各工程パラメータの許容範囲の設定が行われた。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 CD19に対する結合性 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2)

CD19 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293T 細胞株に対する本薬の結合性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の EC<sub>50</sub> 値 (n=1) は 4.76 nmol/L であった。

CD19 を発現するヒトバーキットリンパ腫由来 Raji 細胞株及びヒト ALL 由来 RS4;11 細胞株に対する本薬の結合親和性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の K<sub>D</sub> 値 (n=1) は、それぞれ 0.29 及び 0.45 nmol/L であった。

CD19 を発現するヒト、カニクイザル及びアカゲザル由来の B 細胞に対する本薬の結合性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、蛍光標識した本薬が結合したヒト、カニクイザル及びアカゲザルの B 細胞の割合<sup>2)</sup> (平均値±標準偏差、n=4 又は 5) は、それぞれ 19.6±6.2、31.4±7.8 及び 26.1±5.1% であった。一方、イヌ、ウサギ、ラット及びマウス由来の B 細胞に対する本薬の結合は認められなかった。

##### 3.1.2 Fc<sub>γ</sub>Rに対する結合性 (CTD 4.3-13; Cancer Res 2008; 68: 8049-57、4.3-35; Blood 2009; 113: 3735-43)

6 種類又は 3 種類のヒト及びマウスの Fc<sub>γ</sub>R に対する本薬、抗 CD19-IgG1<sup>3)</sup> 及び抗-CD19,Fc-KO<sup>4)</sup> の結合が、SPR 法により検討された。その結果、抗 CD19-IgG1 と比較した本薬の結合性は、表 5 及び表 6 のとおりであった。一方、抗 CD19,Fc-KO は、ヒト Fc<sub>γ</sub>RI を除き、ヒト及びマウス Fc<sub>γ</sub>R に対して結合は認められなかった。ヒト Fc<sub>γ</sub>RI に対しては本薬と比較して結合性は低かった。

表 5 ヒト Fc<sub>γ</sub>Rに対する本薬の結合性

Fc <sub>γ</sub> R	対照 (抗 CD19-IgG1) に対する Ka 値の比 (倍)
Fc <sub>γ</sub> R IIIa (158F) *1	136
Fc <sub>γ</sub> R IIIa (158V) *2	47
Fc <sub>γ</sub> R II a (131H) *3	6
Fc <sub>γ</sub> R II a (131R) *4	11
Fc <sub>γ</sub> R II b	13
Fc <sub>γ</sub> RI	2

n≥3、\*1 : Fc<sub>γ</sub>R IIIa の 158 番目のアミノ酸がフェニルアラニン、\*2 : Fc<sub>γ</sub>R IIIa の 158 番目のアミノ酸がバリン、\*3 : Fc<sub>γ</sub>R IIIa の 131 番目のアミノ酸がヒスチジン、\*4 : Fc<sub>γ</sub>R II a の 131 番目のアミノ酸がアルギニン

表 6 マウス Fc<sub>γ</sub>Rに対する本薬の結合性

Fc <sub>γ</sub> R	対照 (抗 CD19-IgG1) に対する Ka 値の比 (倍)
Fc <sub>γ</sub> RIV	148
Fc <sub>γ</sub> R II	11
Fc <sub>γ</sub> R I	50

n≥3

カニクイザル Fc<sub>γ</sub>R (Fc<sub>γ</sub>R I、Fc<sub>γ</sub>R II a、Fc<sub>γ</sub>R II b 及び Fc<sub>γ</sub>R IIIa) に対する本薬及び抗 CD19-IgG1 の結合が、SPR 法により検討された。その結果、抗 CD19-IgG1 と比較して、本薬の結合性 (Ka 値、n=2) は、それぞれ 3、25、16 及び 60 倍であった。

<sup>2)</sup> B 細胞画分における PBMC 又は全血のうち蛍光標識した本薬で染色された細胞の割合 (%)

<sup>3)</sup> 本薬と同じ Fv 領域を有しヒト CD19 に結合するが、Fc 領域が改変されていない抗体

<sup>4)</sup> 本薬と同じ Fv 領域を有しヒト CD19 に結合するが、Fc 領域の 236 番目のグリシン及び 328 番目のロイシンがアルギニンに置換され、Fc<sub>γ</sub>R に対する相互作用がない抗体

### 3.1.3 ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1-4、4.3-1; Blood 2010; 115: 1204-13、4.3-13; Cancer Res 2008; 68: 8049-57、4.3-24; Front Immunol 2023; 14 :1220558)

ヒト NK 細胞をエフェクター細胞として、9 種類のヒト B-NHL 由来細胞株<sup>5)</sup>に対する本薬の ADCC 活性が、LDH 活性を指標に検討された。その結果、いずれの細胞株においても本薬による ADCC 活性が認められた。

3 例の健康成人由来 PBMC をエフェクター細胞として、CD19 を発現する ALL 患者又は MCL 患者由来の腫瘍組織片に対する本薬の ADCC 活性が、クロム遊離法により検討された。その結果、いずれの腫瘍組織片においても本薬による ADCC 活性が認められた。

21 例の健康成人由来 NK 細胞をエフェクター細胞として、CLL 患者由来腫瘍組織片に対する本薬、LEN 及び本薬/LEN の ADCC 活性が、クロム遊離法により検討された。その結果、LEN による前処理をしない NK 細胞を用いた場合と比較して、LEN による前処理により、本薬による ADCC 活性が増強した。

4 例の健康成人由来 PBMC をエフェクター細胞として、蛍光染色した 4 種類のヒト DLBCL 由来細胞株に対する本薬、LEN 及び本薬/LEN の ADCC 活性が、フローサイトメトリー法を用いて検討された。その結果、表 7 のとおりであった。

表 7 各種ヒト DLBCL 由来細胞株に対する本薬、LEN 及び本薬/LEN の ADCC 活性

細胞株	被験者	本薬	LEN	本薬/LEN
SU-DHL-2	4	10.4、14.9	-2.2、0.1	23.5、21.9
	1	25.1、27.4	2.9、2.9	41.7、41.9
	2	20.7、16.5	5.4、9.0	27.3、27.90
	3	28.1、30.1	0.3、-0.1	35.9、34.1
SU-DHL-6	2	26.0、28.6	-0.9、1.7	37.8、34.9
U-2932	4	11.2、12.1	10.4、10.3	19.9、21.0

n=2 (個別値)

ヒト NK 細胞をエフェクター細胞として、11 種類のヒト B-NHL 由来細胞株<sup>6)</sup>に対する本薬、RIT 及び本薬/RIT の ADCC 活性が、フローサイトメトリー法を用いて検討された。その結果、4 種類の細胞株 (SU-DHL-4、SU-DHL-6、OCI-Ly10 及び SU-DHL-2 細胞株) において、本薬又は RIT 各単独と比較して、本薬/RIT により ADCC 活性の増強が認められた。

### 3.1.4 ADCP 活性 (CTD 4.3-13; Cancer Res 2008; 68: 8049-57)

ヒト単球マクロファージを用いて、ヒト ALL 由来 RS4;11 細胞株及び SUP-B15 細胞株に対する本薬の ADCP 活性が、各種細胞株の貪食率<sup>7)</sup>を指標に検討された。その結果、いずれの細胞株においても、本薬の ADCP 活性が認められた。

ヒト単球マクロファージを用いて、11 種類のヒト B-NHL 由来細胞株<sup>6)</sup>に対する本薬、RIT 及び本薬/RIT の ADCP 活性が、各種細胞株の貪食率を指標にフローサイトメトリー法により検討された。その

<sup>5)</sup> DLBCL 由来 : SU-DHL-4 細胞株、CLL 由来 : Wac3CD5 細胞株、バーキットリンパ腫由来 : Raji、Ramos 及び Namalwa 細胞株、ALL 由来 : RS4;11 及び SUP-B15 細胞株、CML 由来 : BV-173 細胞株、有毛細胞白血病由来 : Bonna-12 細胞株

<sup>6)</sup> DLBCL 由来 : HT、SU-DHL-4、SU-DHL-6、OCI-Ly10、TDM8、SU-DHL-2、U2932、NU-DUL-1 及び Toledo 細胞株、バーキットリンパ腫由来 : Raji 及び Ramos 細胞株

<sup>7)</sup> PKH67 標識された RS4;11 細胞株及び SUP-B15 細胞株をそれぞれ貪食した単球マクロファージ (CD14 陽性細胞) の割合

結果、4種類の細胞株 (SU-DHL-4、Toledo、Raji 及び Ramos 細胞株) において、本薬又は RIT 各単独と比較して、本薬/RIT により ADCP 活性の増強が認められた。

### 3.1.5 CDC 活性 (CTD 4.2.1.1-3)

CD19 を発現する Raji 細胞株、Ramos 細胞株又は SU-DHL-6 細胞株に対する本薬の CDC 活性が、生細胞由来の還元酵素活性による MFI を指標に検討された。その結果、本薬は CDC 活性を示さなかった。

### 3.1.6 アポトーシス誘導作用 (CTD 4.3-13; Cancer Res 2008; 68: 8049-57)

ヒト DLBCL 由来 SU-DHL-6 細胞株を用いて、本薬、抗 CD19-IgG1、抗 CD19, Fc-KO 又はアイソタイプ抗体<sup>8)</sup>のアポトーシス誘導作用が、カスパーゼ活性、並びにアネキシン V 及び 7-AAD の染色を指標に検討された。その結果、本薬によるアポトーシス誘導作用が認められた。

### 3.1.7 造血器悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

#### 3.1.7.1 *in vitro* (CTD 4.3-24; Front Immunol 2023; 14 :1220558)

9種類のヒト B-NHL 由来細胞株<sup>9)</sup>に対する本薬、RIT 及び本薬/RIT の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、5種類の細胞株 (HT、SU-DHL-4、SU-DHL-6、SU-DHL-2、及び Ramos 細胞株) において、本薬又は RIT 各単独と比較して、本薬/RIT により増殖抑制作用が増強した。

#### 3.1.7.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-5、4.3-13; Cancer Res 2008; 68: 8049-57、4.3-24; Front Immunol 2023; 14 :1220558)

Ramos 細胞株又は Raji 細胞株を皮下移植した SCID マウス (各 10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後第 3、6、10 及び 13 日目に、本薬 1、3 若しくは 10 mg/kg 又はアイソタイプ抗体 10 mg/kg がそれぞれ腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、Ramos 及び Raji 細胞株のいずれにおいても、対照 (PBS) 群及びアイソタイプ抗体群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ( $p < 0.05$ 、いずれも Mann-Whitney U 検定)。

Ramos 細胞株を皮下移植した SCID マウス (各 10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後第 14 日目から、本薬、抗 CD19-IgG1 又は抗 CD19, Fc-KO 10 mg/kg がそれぞれ 1 週間に 2 回、2 週間に腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 27 日目において、対照 (PBS)、抗 CD19-IgG1 又は抗 CD19, Fc-KO 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ( $p < 0.05$ 、いずれも Mann-Whitney U 検定)。

Ramos 細胞株を静脈内移植した SCID マウス (各 8 例/群) を用いて、本薬の生存期間に対する作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日) とし、第 3 日目から、LEN 100 又は 200 mg/kg を 28 日間連日経口投与、本薬 3 mg/kg 又はアイソタイプ抗体を 1 週間に 2 回、3 週間に静脈内投与され、生存期間が測定された。その結果、対照 (溶媒<sup>10)</sup> 又は LEN 100 若しくは 200 mg/kg 群と比較して、本薬群及び本薬/LEN 群において、統計学的に有意な生存期間の延長が認められた。また、本薬又は LEN 100 若しく

<sup>8)</sup> 本薬と同じ Fc 領域を有するが、CD19 に結合しない Fv 領域を有する抗体

<sup>9)</sup> DLBCL 由来 : HT、SU-DHL-4、SU-DHL-6、OCI-Ly10、TDM8、SU-DHL-2、U2932、NU-DUL-1、バーキットリンパ腫由来 : Ramos 細胞株

<sup>10)</sup> Ora-Plus 及び Ora-Sweet を 1 : 1 で混合した溶液

は 200 mg/kg の各単独群と比較して、本薬/LEN 群において、生存期間延長率<sup>11)</sup> の延長傾向が認められた（表 8）。

表 8 Ramos 細胞株を静脈内移植した SCID マウスにおける本薬の生存期間に対する作用

用法・用量	生存期間の中央値（日）	生存期間延長率（%）
対照（溶媒）	22.0	—
本薬 3 mg/kg	38.0 <sup>*1</sup>	72.73
LEN 100 mg/kg	23.0	4.55
LEN 200 mg/kg	25.0	13.64
本薬 3 mg/kg 及び LEN 100 mg/kg	45.0 <sup>*1, 2</sup>	104.55
本薬 3 mg/kg 及び LEN 200 mg/kg	42.5 <sup>*1, 2</sup>	93.18

—：非該当、\*1：対照（溶媒）群に対して、 $p < 0.05$  (Holm-Sidak 検定)、\*2：LEN 100 若しくは 200 mg/kg 群に対して、それぞれ  $p < 0.05$  (Holm-Sidak 検定)

Ramos 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウス（各 9 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）とし、第 0 日目から、本薬 0.3 若しくは 1 mg/kg 又は RIT 0.3、0.6 若しくは 1 mg/kg がそれぞれ各単独又は併用により 1 週間に 2 回、6 週間腹腔内投与され、腫瘍体積が週 3 回算出された。その結果、第 21 又は 24 日目において、対照（PBS）群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。また、本薬又は RIT の各単独群と比較して、本薬/RIT 群において、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 1）。

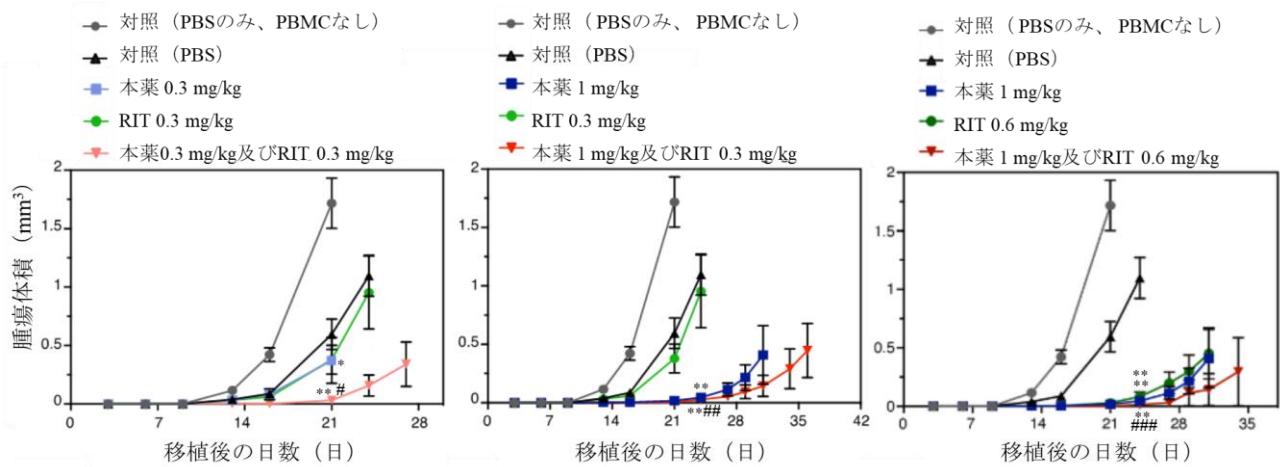


図 1 Ramos 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

$n=9$ 、平均値土標準偏差、左：本薬 0.3 mg/kg、RIT 0.3 mg/kg、中：本薬 1 mg/kg、RIT 0.3 mg/kg、右：本薬 1 mg/kg、RIT 0.6 mg/kg、\*：対照群に対して本薬群で  $p < 0.05$ 、\*\*：対照群に対して、本薬、RIT 又は本薬/RIT 群でそれぞれ  $p < 0.0001$ 、#：本薬 0.3 mg/kg 群に対して、本薬/RIT 群で  $p = 0.005$ 、##：RIT 0.3 mg/kg 群に対して、本薬/RIT 群で  $p = 0.019$ 、###：本薬 1 mg/kg 群に対して、本薬/RIT 群で  $p = 0.032$  (いずれも Mann-Whitney U 検定)

### 3.2 安全性薬理試験

#### 3.2.1 中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系（神経行動学的機能、体温、血圧、心電図及び呼吸数）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

<sup>11)</sup> 生存期間延長率（%） = (治療薬群の生存期間中央値 - 対照群の生存期間中央値) / (対照群の生存期間中央値) × 100

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び FL に対する有効性について、以下のように説明している。

CD19 は、正常 B 細胞及び FL を含む B 細胞性腫瘍細胞の細胞膜上に発現していることが報告されている (Clin Cancer Res 2011; 17: 6448-58)。

本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上の CD19 に結合し、ADCC 活性、ADCP 活性及びアポトーシスを誘導することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる (3.1.1、3.1.3、3.1.4 及び 3.1.6 参照)。

ヒト FL 由来細胞株を用いた非臨床試験成績は得られていないものの、本薬は成熟 B 細胞腫瘍である複数のヒトバーキットリンパ腫由来細胞株をそれぞれ皮下移植した SCID マウス又は NOD/SCID マウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.7.2 参照) 及び FL における CD19 の発現状況が他の B 細胞腫瘍と同様であること (Clin Cancer Res 2011; 17: 6448-58 及び Blood 2019; 134: 5345) を考慮すると、FL に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、本薬/LEN/RIT の有効性について、Ramos 細胞株を静脈内移植した SCID マウスにおいて、本薬又は LEN 各単独投与と比較して、本薬/LEN 投与で生存期間が延長したこと、Ramos 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウスにおいて、本薬又は RIT 各単独投与と比較して本薬/RIT 投与で腫瘍増殖抑制作用が増強したこと (3.1.7.2 参照) 及び下記の点を踏まえると、本薬/LEN/RIT 投与は、本薬、LEN 又は RIT 各単独投与と比較して、より高い有効性が期待できると考える。

- LEN は、NK 細胞数の増加、NK 細胞における活性化閾値の低下、サイトカイン産生促進等により、本薬及び RIT の ADCC 及び ADCP 活性の増強が期待できること (J Hematol Oncol 2009; 12: 2:36、Blood 2008; 112: 5180-9 等)
- 本薬と RIT との併用は、CD19 及び CD20 の両方を標的とすることで B 細胞腫瘍患者の治療において作用を補完し合うことが期待できること (Front Immunol 2023; 31: 14:1220558)
- 複数のヒト悪性リンパ腫由来細胞株において、本薬、LEN 又は RIT 各単独と比較して、本薬/LEN 又は本薬/RIT により ADCC 活性が増強し、本薬又は RIT 各単独と比較して、本薬/RIT により ADCP 活性が増強したこと (3.1.3 及び 3.1.4 参照)

機構は、申請者の説明を了承した。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、サルにおいて検討された。

サル血清又は血漿中の本薬の定量は ELISA 法により行われた (定量下限 : 20 又は 50 ng/mL<sup>12)</sup> )。また、サル血漿中の ADA の検出は ECL 法により行われた。

<sup>12)</sup> サルを用いた単回投与試験 (4.1.1 参照) 及び 13 週間反復投与試験 (4.1.2 参照) における定量下限は、それぞれ 20 及び 50 ng/mL であった。

## 4.1 吸収

### 4.1.1 単回投与

雄性サルに本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 9）。

表 9 本薬の PK パラメータ（雄性サル、単回静脈内投与）

投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	AUC <sub>0-last</sub> ( $\mu$ g·day/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> ( $\mu$ g·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL (mL/day/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)
0.3	6.91、9.72	21.63、23.44	37.54、36.89	5.381、3.919	8.525、8.132	67.37、52.17
1	25.68、33.22	90.22、105.13	199.40、252.35	8.365、9.770	4.664、3.963	55.02、53.66
3	102.78、91.56	279.12、305.61	596.68、638.34	7.787、7.653	4.894、4.700	54.32、50.82

個別値、n=2

### 4.1.2 反復投与

雌雄サルに本薬 10、30 及び 100 mg/kg を QW で 13 週間反復静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 10）。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。第 85 日目における本薬の曝露量は、第 1 日目と比較して高値を示した。本薬の曝露量は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。

ADA は 1/40 例で検出された<sup>13)</sup>。

表 10 本薬の PK パラメータ（雌雄サル、13 週間反復静脈内投与）

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-144h</sub> ( $\mu$ g·h/mL)
1	10	雄	275±33.5	1.55±0.41	19,600±3,100
		雌	217±21.8	1.25±NA	15,800±2,050
	30	雄	821±139	1.40±0.34	58,600±6,360
		雌	721±113	2.00±1.68	51,700±6,810
	100	雄	2,960±250	1.55±0.41	215,000±14,700
		雌	2,680±456	2.15±1.63	187,000±22,300
22	10	雄	390±56.2	1.55±0.411	32,500±6,530
		雌	358±73.1	1.70±0.41	28,200±6,640
	30	雄	1,370±188	2.45±1.46	120,000±18,700
		雌	1,080±301	1.25±NA	88,500±34,700
	100	雄	4,480±804	1.40±0.34	381,000±33,200
		雌	3,830±574	1.55±0.41	309,000±58,400
43	10	雄	462±42.0	1.70±0.41	41,600±3,030
		雌	398±71.4	2.90±1.94	33,700±6,080
	30	雄	1,490±188	2.75±2.05	135,000±19,700
		雌	1,170±260	1.40±0.34	108,000±17,200
	100	雄	4,750±635	1.40±0.34	401,000±58,500
		雌	3,990±488	1.55±0.41	344,000±68,100
85	10	雄	510±34.5	2.45±1.46	46,300±3,900
		雌	461±104	3.20±1.64	40,900±6,570
	30	雄	1,730±192	2.30±1.56	161,000±9,950
		雌	1,280±80.4	2.15±1.63	115,000±15,100
	100	雄	5,220±960	1.55±0.41	449,000±81,300
		雌	3,970±742	1.55±0.41	333,000±88,400

n=5、平均値±標準偏差、NA：算出せず（全例が同じ値であったため）

<sup>13)</sup> 本薬はヒト化抗体であることから、ヒトへの外挿性は低いと考える、と申請者は説明している。

## 4.2 分布

サルを用いた単回静脈内投与試験における本薬の  $V_{ss}$  (4.1.1 参照) 等を考慮すると、本薬の組織移行性は限定的であると考える、と申請者は説明している。

また、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性について、ヒト IgG が胎盤を通過し、胎児に移行すること (Front Immunol 2020; 11: 1920) から、ヒト IgG モノクローナル抗体である本薬についても胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

## 4.3 代謝及び排泄

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

また、本薬の乳汁中への移行について、ヒト IgG が乳汁中に排泄されることから、ヒト IgG モノクローナル抗体である本薬についても乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

## 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬は、ヒト及びサルの CD19 に対して同程度に結合し、他の動物種（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）の CD19 に対して結合性を示さないこと（3.1.1 参照）、並びにヒト及びカニクイザルの Fc $\gamma$ R に対する本薬の結合親和性が類似していたこと（3.1.2 参照）から、本薬の毒性評価に用いる動物種としてカニクイザルが選択された。

### 5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた本薬の単回投与毒性試験が実施された（表 11）。その結果、死亡は認められなかつたことから、概略の致死量は 10 mg/kg 超と判断された。単回投与後の急性症状は認められなかつた。

表 11 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄 カニクイザル	静脈内	0.3、1、3	≥0.3 : リンパ球数・B 細胞数・NK 細胞数の低値	>3	4.2.3.1-1 (参考)
雌雄 カニクイザル	静脈内	0 <sup>*1</sup> 、3	3 : B 細胞数の低値、組織中 B 細胞数の減少（骨髄、脾臓及び鼠径リンパ節）、脾臓胚中心の小型化	>3	4.2.3.1-2 (参考)
雌雄 カニクイザル	静脈内	0 <sup>*2</sup> 、10	10 : B 細胞数・NK 細胞数の低値、組織中 B 細胞数の減少（骨髄、脾臓及び鼠径リンパ節）	>10	4.2.3.1-3 (参考)

\*1 : 0.01% ポリソルベート 80 含有 10 mmol/L リン酸ナトリウム 150 mmol/L 塩化ナトリウム溶液 (pH 7.0) 、\*2 : 組成不明

### 5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた本薬の 8 週間及び 13 週間の反復投与毒性試験が実施された（表 12）。その結果、本薬の薬理学的作用に関連した表 12 に示す所見が認められたものの、毒性所見は認められなかつた。

13週間反復投与毒性試験の100 mg/kg投与におけるAUC<sub>0-144hr</sub>（初回投与後の雌雄平均値）は201,000 h·μg/mLであり、臨床曝露量<sup>14)</sup>（21,942.5 h·μg/mL）の約9倍であった。

表12 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/2週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	8週 (Q2W) + 回復90日	0 <sup>*1</sup> 、2、10、50	≥2: 白血球数・リンパ球数・B細胞数の低値、 脾臓胚中心の細胞密度低下  上記所見は回復性あり	50	4.2.3.2-1
雌雄 カニクイザル <sup>*2</sup>	静脈内	13週 (QW) + 回復132日	0 <sup>*3</sup> 、10、30、 100	≥10: B細胞数の低値、IgGの低値、KLHに対する一次抗体反応の低下、TTに対する二次抗体反応の低下、リンパ濾胞胚中心の欠損(脾臓、腸間膜リンパ節及び下頸リンパ節)  上記所見は回復性あり	100	4.2.3.2-2

\*1: 0.01%ポリソルベート20含有PBS (pH 6.0) 、\*2: 雄については射精液中に精子が存在すること、また雌については月経周期が連続して2回規則的であることが確認された個体を性成熟動物として試験に用いた、\*3: 200 mmol/L トレハロース及び0.02%ポリソルベート20含有25 mmol/L クエン酸緩衝液 (pH 6.0)

### 5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA及び他の染色体成分に直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

### 5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

### 5.5 生殖発生毒性試験

本薬の生殖発生毒性試験は実施されていない。性成熟したカニクイザルを用いた13週間反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-2) では、雌の月経周期評価及び雌雄生殖器官の病理組織学的検査において本薬投与に関連する変化は認められなかった。

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

B細胞を枯渇させる治療が実施された妊婦において妊娠維持に対する有害な影響は報告されておらず、着床及び妊娠維持に対するリスクは比較的小さい旨が報告されている (J Reprod Immunol 2025; 169: 104453 及び Front Immunol 2024; 15: 1456171)。しかしながら、IgGは、特に妊娠後期に胎盤を通過することが報告されていること (Front Immunol 2020; 11: 1920)、胎児及び新生児における一過性のB細胞枯渇によって感染症及びワクチンに対する反応不良のリスクが高まる可能性があること (Neurol Clin Pract 2022; 12: 154-63、Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2024; 11: e200264等) を踏まえると、本薬が胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性があると考える。

<sup>14)</sup> 再発又は難治性のB-NHL患者を対象とした海外第IIa相試験(201試験)において、本薬12 mg/kgをQWで静脈内投与した時の最大のAUC<sub>0-tlast</sub>(平均値)(21,942.5 h·μg/mL)(6.2.2.1参照)

以上より、①妊娠する可能性のある女性には、本薬投与中及び最終投与後3カ月間<sup>15)</sup>は適切な避妊を行うよう指導する旨、並びに②妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨の注意喚起を行う。

## 5.6 その他の毒性試験

### 5.6.1 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性試験は実施されていない。反復投与毒性試験にて静脈内投与後の局所忍容性を評価した結果、注射部位に有害な作用は認められなかった。

### 5.6.2 組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施された（表13）。その結果、本薬に特異的な染色パターンはヒト組織及びカニクイザル組織で類似していた。染色された単核白血球及びリンパ球は形態又は局在性によりB細胞と考えられ、染色された造血前駆細胞は骨髄に存在する初期のB細胞である可能性が高いと考えられた。

表13 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	陽性細胞及び組織 <sup>*1</sup>	添付資料 CTD
ヒト 正常組織	ヒト正常組織凍結切片及びFITC標識本薬（2及び20μg/mL）を用いて組織結合性を評価	副腎、小脳、大脳、乳腺、眼、消化管結腸、食道、小腸、胃、心臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、卵巣、卵管、膀胱、副甲状腺、胎盤、下垂体、前立腺、末梢神経、唾液腺、皮膚、脊髄、脾臓、横紋筋（骨格筋）、精巣、胸腺、扁桃、尿管、膀胱、子宮体、及び子宮頸部の単核白血球、血中リンパ球、並びに骨髄造血前駆細胞	4.2.3.7.7-1
カニクイザル 正常組織	カニクイザル正常組織凍結切片及びFITC標識本薬（2及び20μg/mL）を用いて組織結合性を評価	消化管（胃、小腸及び結腸含む）、腎臓、肺、リンパ節、脾臓、精巣、胸腺、扁桃、尿管、及び子宮頸部の単核白血球、血中リンパ球、並びに骨髄造血前駆細胞	4.2.3.7.7-2

\*1：FITC標識本薬による染色は、細胞膜、細胞質又は細胞質顆粒に認められた

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について受け入れ可能と判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血清中の本薬の定量はELISA法及びECL法<sup>16)</sup>により行われた（定量下限：それぞれ80及び50ng/mL）。また、ヒト血清中のADAの検出はECL法により行われた。

<sup>15)</sup> 「医薬品の投与に関する避妊の必要性等に関するガイドラインについて」（令和5年2月16日付け薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号）を踏まえ、本薬のヒトでの半減期（14.1日）（6.2.2.1参照）の5倍に相当する期間に基づき設定された。

<sup>16)</sup> 海外第II相試験（01試験）ではELISA法が、海外第II相試験（01試験）以外の臨床試験ではECL法が用いられた。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 国内臨床試験

#### 6.2.1.1 国内第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.2.5 : 102 試験<2020 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 20■年■月■日] >)

B-NHL 患者 24 例 (PK 解析対象は 24 例)<sup>17)</sup> を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。グループ 1 及びグループ 3 における用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、以下のとおり本薬を静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された<sup>18)</sup>。

- ・ グループ 1 : 本薬 12 mg/kg を、第 1～3 サイクルは QW<sup>19)</sup> で、第 4 サイクル以降は Q2W で投与する。
- ・ グループ 3 : LEN<sup>20)</sup> との併用で、本薬 12 mg/kg を、第 1～3 サイクルで QW<sup>19)</sup> で、第 4 サイクル以降は Q2W で投与する。

グループ 1 (6 例) 及びグループ 3 (6 例) における本薬の PK パラメータは表 14 及び表 15 のとおりであった。本薬単独投与時 (グループ 1) と本薬/LEN 投与時 (グループ 3) との間で血清中本薬濃度に明確な差異は認められなかった。

表 14 グループ 1 (本薬単独投与) における本薬の PK パラメータ

測定時点	PK パラメータ	例数	血清中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
第 1 サイクル第 1 日目	$C_{\text{max}}$	6	265±24.2
第 2 サイクル第 1 日目		6	281±73.4
第 3 サイクル第 1 日目		3	393±26.9
第 4 サイクル第 1 日目		3	370±18.0
第 8 サイクル第 1 日目		3	210±11.5

平均値±標準偏差

表 15 グループ 3 (本薬/LEN 投与) における本薬の PK パラメータ

測定時点	PK パラメータ	例数	血清中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
第 1 サイクル第 1 日目	$C_{\text{max}}$	6	275±33.9
第 2 サイクル第 1 日目		4	305±78.8
第 3 サイクル第 1 日目		4	274±71.7
第 4 サイクル第 1 日目		4	300±95.9
第 8 サイクル第 1 日目		1	169

平均値±標準偏差 (1 例の場合は個別値)

また、ADA が評価された 24 例において、ADA は検出されなかった。

### 6.2.2 海外臨床試験

#### 6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 01 試験<2010 年■月～2013 年 1 月>)

再発又は難治性の CLL 又は SLL 患者 27 例 (PK 解析対象は 27 例) を対象に、本薬の PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、本薬 0.3、

<sup>17)</sup> 102 試験のグループ 1～5 の対象患者の合計例数

<sup>18)</sup> グループ 4a 及び 5 は申請用法・用量とは異なる抗悪性腫瘍剤との併用投与であることから、PK パラメータの結果の記載は省略した。

<sup>19)</sup> 第 1 サイクルの第 4 日目のみ負荷投与として本薬 12 mg/kg が投与された。

<sup>20)</sup> 第 12 サイクルまで第 1～21 日目に LEN 20 mg を QD で経口投与

1、3、6、9 及び 12 mg/kg を第 1～2 サイクルに QW で静脈内投与<sup>19)</sup> することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬 3～12 mg/kg<sup>21)</sup> 初回投与時の PK パラメータは表 16 のとおりであった。

表 16 本薬の PK パラメータ

用量 (mg/kg)	n	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> ( $\mu$ g·day/mL)	CL (mL/day/kg)	t <sub>1/2</sub> (days)
3	3	43.31±2.978	465.2±70.17	6.542±0.9330	15.0±3.64
6	3	102.4±9.668	880.1±173.4	6.99±1.323	9.50±3.17
9	3	132.7±23.72	1,462±541.8	6.758±2.173	12.4±2.46
12	16	169.3±35.89	1,791±480.6	7.192±2.088	14.1±4.69

平均値±標準偏差

また、ADA が評価された 27 例のうち、8 例<sup>22)</sup> で ADA が検出された。

### 6.2.3 PPK 解析

B-NHL 患者等を対象とした臨床試験 4 試験（01 試験、201 試験、202 試験及び 203 試験）で得られた本薬の PK データに基づき構築された PPK モデル（初期モデル）に、B-NHL 患者等を対象とした臨床試験 4 試験（205 試験、107 試験、102 試験及び 301 試験）で得られたデータが統合され、PPK モデルが更新された。更新後の PPK 解析の概要は以下のとおりであった。

本薬の PK データ（659 例、7,957 測定時点）<sup>23)</sup> に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。なお、本薬の PK は、時間依存性消失経路を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、CL に体重及び ALB、並びに Vc に体重、性別及び病型（NHL/ALL 又は CLL/SLL）の影響を組み込んだ初期モデルを用いて、①CL 及び②Vc に対する共変量として、それぞれ①性別、人種（アジア人又は非アジア人）、ALT、CLcr 及び LEN との併用、並びに②人種が検討された。その結果、本薬の①CL 及び②Vc に対する共変量として、それぞれ①性別、人種及び CLcr、並びに②人種が選択された。申請者は、PPK モデルに組み入れられた共変量が本薬の PK に及ぼす影響はいずれも限定的<sup>24)</sup> であったことから、当該共変量が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

また、PPK モデルにより推定された本薬の CL は 0.44 L/day であり、終末相の t<sub>1/2</sub> は 14.1 日であった。

<sup>21)</sup> 本薬の PK パラメータは 2-コンパートメントモデルに実測値を当てはめることにより算出したが、0.3 及び 1 mg/kg を投与した患者（各 1 例）では、当該モデルに実測値が当てはまらず、PK パラメータは算出できなかった。

<sup>22)</sup> ベースライン時（本薬投与前）に ADA が検出された 8 例のうち、本薬投与後に 5/8 例（本薬 0.3、3 及び 9 mg/kg を投与した患者各 1 例、並びに本薬 12 mg/kg を投与した患者 2 例）で ADA が検出されたが、いずれもベースライン時の抗体価と比較して本薬投与後の陽性時点での抗体価は低下していた。なお、残りの 3/8 例は本薬投与後に ADA は検出されなかった。

<sup>23)</sup> 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値、最大値））又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。  
体重：75.0（37.6、163）kg、ALB：42.0（23.0、55.0）g/dL、性別（男性 358 例、女性 305 例）、病型（CLL/SLL 51 例、B-NHL 590 例、ALL 22 例）、人種（白人 554 例、黒人 6 例、アジア人 74 例、その他 8 例、欠測 21 例）、ALT：18.6（5.00、336）U/L、CLcr：83.7（24.1、298）mL/min、LEN との併用（あり 119 例、なし 520 例、欠測 24 例）

<sup>24)</sup> ①体重、②CLcr 及び③ALB について、中央値の患者に対する 5 及び 95%タイル値の患者における AUC<sub>0-28day</sub> の比は、それぞれ①0.80 及び 1.25、②1.04 及び 0.96、並びに③0.91 及び 1.04 であった。また、男性に対する女性における AUC<sub>0-28day</sub> の比は 1.12、CLL/SLL 患者に対する B-NHL 及び ALL 患者における AUC<sub>0-28day</sub> の比は 1.09、アジア人以外の人種に対するアジア人における AUC<sub>0-28day</sub> の比は 1.15 であった。

## 6.2.4 曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（301 試験）の結果<sup>25)</sup>に基づき、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、本薬の曝露量は PPK 解析（6.2.3 参照）により推定された。

### 6.2.4.1 曝露量と有効性との関連

本薬の曝露量（ $AUC_{0-28day}$  及び  $AUC_{0-56day}$ ）と PFS との関連について、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、 $AUC_{0-28day}$  及び  $AUC_{0-56day}$  の第 1 四分位の集団では第 2~4 四分位の集団と比較して PFS が短縮する傾向が認められた。また、第 2~4 四分位の集団では PFS は同程度であった。

本薬の曝露量（ $AUC_{0-28day}$ 、 $AUC_{0-56day}$  及び  $C_{min}$ ）と OS との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と OS との間に明確な関連は認められなかった。

### 6.2.4.2 曝露量と安全性との関連

本薬の曝露量（ $C_{max}$ 、 $AUC_{0-28day}$  及び  $AUC_{0-56day}$ ）と重篤な有害事象、本薬の用量調節に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象、Grade 3 以上の好中球減少症並びに Grade 3 以上の感染症及び寄生虫症<sup>26)</sup>の発現割合との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量が低い患者ほど本薬の用量調節（休薬等）に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。申請者は上記の結果は、有害事象の発現割合が高かった患者において本薬の用量調節（休薬等）を行った結果、当該患者での本薬の曝露量が低くなったことに起因すると考える旨を説明している。また、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、Grade 3 以上の好中球減少症、並びに Grade 3 以上の感染症及び寄生虫症の発現割合と本薬の曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

## 6.2.5 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、以下の点を考慮すると、腎機能又は肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

- 本薬は抗体医薬品であり、生体内で低分子のペプチド及びアミノ酸に分解されて消失することから、本薬の消失には腎排泄又は肝代謝が直接的に影響するものではないと考えること
- PPK 解析において、肝機能に関する臨床検査値（ALT、AST、ALP 及び GGT）は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと<sup>27)</sup>
- PPK 解析において、腎機能に関する臨床検査値（CLcr）は、本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されたものの、本薬の PK に臨床的に意味のある影響は及ぼさないと考えられること（6.2.3 参照）

<sup>25)</sup> 曝露量と有効性との関連については FL-FAS 集団を対象とし、曝露量と安全性との関連については全体集団を対象とした。

<sup>26)</sup> 国際共同第Ⅲ相試験（301 試験）において認められた、申請者が注目した本薬の有害事象（TLS、Grade 3 以上の infusion reaction 及び本薬に対するアレルギー反応、CRS、第 2 原発性悪性疾患、PML、B 型肝炎ウイルス再活性化、Grade 3 の好中球減少症、Grade 3 以上の血小板減少症、Grade 3 以上の貧血、Grade 3 以上の感染症及び寄生虫症）、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象並びに本薬の用量調節に至った有害事象のうち、発現割合が 10% を超える有害事象が解析された。

<sup>27)</sup> PPK 解析（6.2.3 参照）において、初期モデルの構築の際に、本薬の PK パラメータに対する共変量として ALT、AST、ALP 及び GGT が検討された。

## 6.2.6 本薬のPKの国内外差

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬のPKに国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

- 102試験、201試験及び203試験において、日本人患者及び外国人患者に本薬単独投与又は本薬/LEN投与した際の本薬のPKパラメータは表17のとおりであり、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと

表17 本薬のPKパラメータ

試験	併用薬	人種	n	第1サイクル 第1日目の C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	第3サイクル 第1日目の C <sub>trough</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	第3サイクル 第22日目の C <sub>trough</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	第3サイクル 第1日目の C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	第3サイクル 第22日目の C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
102試験 グループ1	なし	日本人	6	265±24.2 (238, 308)	—	361±63.5 (312, 433)	—	667±83.4 (601, 761)
201試験	なし	外国人	91	263.1±111.3 (73, 986)	—	263.2±98.5 (108.1, 515.7)	—	547.4±220.4 (263.2, 1544.7)
102試験 グループ3	LEN	日本人	6	275±33.9 (221, 326)	274±71.7 (174, 335)	—	598±33.6 (568, 634)	—
203試験	LEN	外国人	81	249±53.7 (123, 383)	208±68.9 (81.8, 367.8)	—	466±112 (228, 868)	—

平均値±標準偏差（最小値、最大値）、—：当該時点で比較可能な日本人又は外国人のPKデータなし

- PPKモデル（6.2.3参照）により推定された<sup>28)</sup>、日本人患者及び外国人患者において本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬のPKパラメータは表18のとおりであり、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと

表18 本薬のPKパラメータ

対象患者	n	第1~3サイクルの C <sub>min</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	第4~6サイクルの C <sub>min</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	第1サイクルの AUC <sub>0-28day</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$ )	第1~2サイクルの AUC <sub>0-58day</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$ )
日本人	24	196 (26.8)	158 (35.9)	5,310 (21.1)	13,100 (23.3)
外国人	303	192 (34.3)	147 (40.7)	5,430 (29.7)	13,400 (31.3)

平均値（変動係数%）

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受け入れ可能と判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表19に示す試験が提出された。

表19 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	102	I b/ II	B-NHL患者 (①再発又は難治性のFL及びMZL患者、②及び③再発又は難治性のDLBCL患者、④未	パート1： ①グループ1:6 パート2： ②グループ3:6 ③グループ4a:6 ④グループ5:6	パート1： ①本薬 12 mg/kg を第1~3サイクル <sup>29)</sup> はQWで、第4サイクル以降はQ2Wで静脈内投与（最大6サイクル）	安全性 PK

<sup>28)</sup> 301試験に含まれた日本人患者24例及び外国人患者303例の患者背景を用いて本薬のPKパラメータを推定した。

			治療のDLBCL患者)		パート2: ②LEN <sup>*2</sup> 、③Par又は④LEN/R-CHOPとの併用で、本薬12mg/kgを第1~3サイクル <sup>*1</sup> はQWで、第4サイクル以降はQ2Wで静脈内投与	
国際共同	301	III	再発又は難治性のFL及びMZL患者	FL集団:548 ①273、②275 MZL集団:106 ①53、②53	R <sup>2</sup> (LEN <sup>*3</sup> 及びRIT <sup>*4</sup> )との併用で、①本薬12mg/kg又は②プラセボを、第1~3サイクルはQWで、第4サイクル以降はQ2Wで静脈内投与(最大12サイクル)	有効性 安全性
海外	01	I	再発又は難治性のCLL/SLL患者	27	本薬0.3~12mg/kgを第1 <sup>*1</sup> 及び2サイクルはQWで、第3サイクル以降は第1日に静脈内投与(最大7サイクル)	安全性
海外	201	II a	再発又は難治性のB-NHL患者	ステージ1 DLBCLコホート:14例 FLコホート:14例 iNHLコホート:11例 MCLコホート:12例 ステージ2 DLBCLコホート:35例 FLコホート:34例	本薬12mg/kgを第1~3サイクルをQWで、第4サイクル以降はQ2W又はQ4Wで静脈内投与	有効性 安全性 PK
参考	107	I b	未治療のDLBCL患者	66 ①33、②33	①R-CHOP又は②LEN/R-CHOPとの併用で、本薬12mg/kgを第1、8及び15日に静脈内投与(最大6サイクル)	安全性 PK
海外	202	II a	再発又は難治性のB細胞性ALL患者	30	本薬12mg/kgをQWで静脈内投与(最大4サイクル <sup>*1, 5</sup> )	有効性 安全性 PK
海外	203	II	再発又は難治性のDLBCL患者	81	LEN <sup>*2</sup> との併用で、本薬12mg/kgを、第1~3サイクル <sup>*1</sup> をQWで、第4サイクル以降はQ2Wで静脈内投与	有効性 安全性 PK
	205	II	再発又は難治性のCLL/SLL患者	24 ①11、②13	①Ide又は②VENとの併用で、本薬12mg/kgを、第1~3サイクル <sup>*1</sup> をQWで、第4~6サイクルをQ2Wで、第7サイクル以降はQ4Wで静脈内投与	安全性 PK

1サイクルを28日間とする(102試験グループ5及び107試験は21日間)、\*1: 第1サイクルの第4日目に本薬12mg/kgを負荷投与、\*2: LEN 25mgを各サイクルの第1~21日目にQDで経口投与(最大12サイクル)、\*3: 20mgを各サイクルの第1~21日目にQDで経口投与(最大12サイクル)、\*4: 375mg/m<sup>2</sup>を第1サイクルの第1、8、15及び22日目並びに第2~5サイクルの第1日目に静脈内投与(最大5サイクル)、\*5: 4サイクル終了後に奏効が得られた患者は、疾患進行に至るまでさらに最長3ヵ月間又は最大6回までQ2Wで投与が可能とされた

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、またPKに関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国内臨床試験

#### 7.1.1.1 国内第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 102 試験<2020 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 20■年■月■日>]

B-NHL 患者<sup>29)</sup>（目標症例数：パート 1（グループ 1）は 6～12 例、パート 2（グループ 3、4a 及び 5）は各 6～18 例）を対象に、本薬単独投与又は本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、6 施設で実施された<sup>30)</sup>。

パート 1（グループ 1）並びにパート 2（グループ 3、4a 及び 5）の用法・用量は、それぞれ以下のとおりとされた。

- グループ 1 : 1 サイクルを 28 日間として、本薬 12 mg/kg<sup>31)</sup> を第 1～3 サイクルを QW で<sup>32)</sup>、第 4 サイクル以降を Q2W で静脈内投与することとされ、投与中止基準に該当しない限り継続する。
- グループ 3 及び 4a : 1 サイクルを 28 日間として、本薬 12 mg/kg（グループ 1 と同一用法・用量）と他の抗悪性腫瘍剤（グループ 3 は LEN 25 mg<sup>33)</sup> の QD 経口投与、グループ 4a は Par 20 mg<sup>34)</sup> の QD 経口投与）を併用投与する。
- グループ 5 : 1 サイクルを 21 日間として、本薬 12 mg/kg（各サイクルの第 1、8 及び 15 日目）の静脈内投与と LEN/R-CHOP<sup>35)</sup> を併用投与し、投与中止基準に該当しない限り、最大 18 週間（最大 6 サイクル）投与する。

本試験のパート 1（グループ 1）並びにパート 2（グループ 3、4a 及び 5）に登録された 24 例（各グループ 6 例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象及び DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間<sup>36)</sup>において、グループ 1 及び 4a では DLT は認められず、グループ 3 で 1/6 例（Grade 4 の肝機能障害）及びグループ 5 で 1/6 例（Grade 3 の発熱性好中球減少症）に DLT が認められたものの、本薬との因果関係は否定されたこと、併用薬の安全性プロファイルと一致する有害事象であったこと等を踏まえ、本薬 12 mg/kg 投与は忍容可能と判断された。

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与後 90 日後まで）の死亡は認められなかった。

<sup>29)</sup> グループ 1 は再発又は難治性の FL (Grade 1～3A) 又は MZL 患者、グループ 3 及び 4a は再発又は難治性の DLBCL 患者、グループ 5 は未治療の DLBCL 患者

<sup>30)</sup> データカットオフ時点において、パート 2 のグループ 2 及びグループ 4b に被験者は登録されていないこと、第 I 相 用量拡大パート（パート 3）は治験実施計画書の改訂により組入れが中止されたこと、第 II 相（パート 4（グループ 6））は被験者登録が完了していなかったことから、これらの試験成績は提出されていない

<sup>31)</sup> 12 mg/kg から開始し、DLT が認められた場合には 9 mg/kg に減量する計画とされた。

<sup>32)</sup> QW 投与に加え、第 1 サイクルの第 4 日目のみに 12 mg/kg が負荷投与された。

<sup>33)</sup> 各サイクルの第 1～21 日目に投与され、最大 12 サイクルとされた。

<sup>34)</sup> 第 1～56 日目は 20 mg、以降は投与中止基準に該当しない限り、2.5 mg 投与された。

<sup>35)</sup> LEN 25 mg（各サイクルの第 1～10 日目に QD で経口投与（最大 6 サイクル））及び R-CHOP（RIT 375 mg/m<sup>2</sup>、シクロフォスファミド水和物 750 mg/m<sup>2</sup>、ドキソルビシン塩酸塩 50 mg/m<sup>2</sup> 及びビンクリスチン硫酸塩 1.4 mg/m<sup>2</sup>（最大 2 mg）を第 1 日目に静脈内投与、並びに、PSL 100 mg を第 1～5 日目に経口又は静脈内投与（最大 6 サイクル））

<sup>36)</sup> グループ 1、3 及び 4a は最初の 28 日間、グループ 5 は最初の 21 日間

## 7.1.2 国際共同試験

### 7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 301 試験<2021年4月～実施中 [データカットオフ日：2024年2月23日>)

再発又は難治性の FL 及び MZL 患者<sup>37)</sup>（目標症例数：FL 集団 528 例<sup>38)</sup>、MZL 集団 60～90 例<sup>39)</sup>）を対象に、本薬/R<sup>2</sup>投与の有効性及び安全性をプラセボ/R<sup>2</sup>投与と比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 26 の国又は地域、210 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、R<sup>2</sup>との併用<sup>40)</sup>で、本薬 12 mg/kg 又はプラセボを、第 1 ～3 サイクルは QW で、第 4 サイクル以降は Q2W で静脈内投与し、投与中止基準に該当しない限り、最大 12 サイクル投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化<sup>41)</sup>された 654 例（FL 集団 548 例（本薬/R<sup>2</sup>群 273 例、プラセボ/R<sup>2</sup>群 275 例）及び MZL 集団 106 例（本薬/R<sup>2</sup>群及びプラセボ/R<sup>2</sup>群各 53 例））が FAS とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は FL 集団 44 例（各群 22 例）及び MZL 集団 2 例（いずれも本薬/R<sup>2</sup>群））。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった 2 例（いずれもプラセボ/R<sup>2</sup>群）を除く 652 例（FL 集団 546 例（本薬/R<sup>2</sup>群 274 例<sup>42)</sup>、プラセボ/R<sup>2</sup>群 272 例）及び MZL 集団 106 例（各群 53 例））が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は FL 集団 44 例（各群 22 例）及び MZL 集団 2 例（いずれも本薬/R<sup>2</sup>群））。

本試験の主要評価項目は、FL 集団における、Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく治験責任医師判定による PFS<sup>43)</sup>とされた。治験実施計画書において、20%（約 35 件）の PFS イベントが観察された時点で無益性の中間解析を実施し、また、約 174 件の PFS イベントが観察された時点<sup>44)</sup>で PFS の主要解析を実施する計画とされた。

<sup>37)</sup> FL (Grade 1～3A) 又は節性、脾性若しくは節外性 MZL であることが組織学的に確認され、腫瘍細胞の CD19 及び CD20 陽性が確認され、1 種類以上の抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む全身療法による治療歴のある患者が対象とされた。また、R<sup>2</sup>投与による前治療歴を有する患者は除外された。

<sup>38)</sup> 主要評価項目とされた FL 集団における Lugano 基準に基づく治験責任医師判定による PFS について、ハザード比を 0.65（本薬/R<sup>2</sup>群及びプラセボ/R<sup>2</sup>群での PFS の中央値をそれぞれ 42.8 カ月及び 27.8 カ月）と仮定し、有意水準両側 5%とした場合に、80%の検出力を担保するために必要なイベント数は 174 件と算出されたことから、脱落率（約 15%）、観察期間等を考慮し、目標症例数が 528 例と算出された。301 試験における各群の PFS は、再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象に、R<sup>2</sup>とプラセボ/RIT の有効性及び安全性を比較した試験（J Clin Oncol 2019; 37: 1188-99、AUGMENT 試験）における PFS の中央値（R<sup>2</sup>群 27.8 カ月、プラセボ/RIT 群 13.9 カ月）を参考に仮定された。

<sup>39)</sup> MZL の目標症例数は、予定治験実施施設数、登録期間等の観点から、実施可能性を考慮して設定された。

<sup>40)</sup> RIT 375 mg/m<sup>2</sup>を第 1 サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目並びに第 2～5 サイクルの第 1 日目に静脈内投与。LEN 20 mg を各サイクルの第 1～21 日目に QD で経口投与（最大 12 サイクル）。なお、LEN は、CLcr が 30 mL/分以上 60 mL/分以下の場合、開始用量は 10 mg にすることとされ、第 2 サイクル以降に Grade 3 及び 4 の LEN との関連がある有害事象が認められなかった場合には、15 mg に增量することが可能とされた。

<sup>41)</sup> 層別因子は初回診断後 24 カ月以内の疾患進行の有無、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤に対する抵抗性の有無、前治療歴の数（2 未満又は 2 以上）とされた。

<sup>42)</sup> プラセボ/R<sup>2</sup>群に割り付けられたものの本薬/R<sup>2</sup>投与を受けた患者（1 例）は、本薬/R<sup>2</sup>群として安全性の解析が実施された。

<sup>43)</sup> 無作為化された日から Lugano 基準に基づく治験責任医師判定による PD が最初に記録された日又は死亡（死因を問わない）のいずれか早い方までの期間と定義された。なお、以下のいずれかに該当する患者は、それぞれ該当する日のうち、最も早い日で打切りとすることとされた。

- ・次の抗悪性腫瘍剤による治療を開始した場合、次治療開始前の最後の疾患評価日
- ・2 回以上の疾患評価の欠測がある場合、欠測前の最後の疾患評価日

<sup>44)</sup> 実際には、打切り規則の適用により一部のイベントが除外される可能性を考慮し、観察されたイベント数が目標イベント数である 174 件を約 15% 上回った時点である 206 件の PFS イベント発生時をデータカットオフとした主要解析が実施された。

有効性について、主要評価項目とされた FL 集団における Lugano 基準に基づく治験責任医師判定による PFS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 20 及び図 2 のとおりであり、プラセボ/R<sup>2</sup>群に対する本薬/R<sup>2</sup>群の優越性が検証された。

表 20 PFS の解析結果 (FL-FAS 集団、治験責任医師判定、2024 年 2 月 23 日データカットオフ)

	本薬/R <sup>2</sup> 群	プラセボ/R <sup>2</sup> 群
例数	273	275
死亡又は増悪数 (%)	75 (27.5)	131 (47.6)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	22.37 [19.22, NE]	13.93 [11.53, 16.39]
ハザード比*1 [95%CI]	0.434 [0.324, 0.580]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

\*1：初回診断後 24 カ月以内の疾患進行の有無、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤に対する抵抗性<sup>45)</sup> の有無及び前治療歴の数 (2 未満又は 2 以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、\*2：層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子) 、有意水準 (両側) 0.05

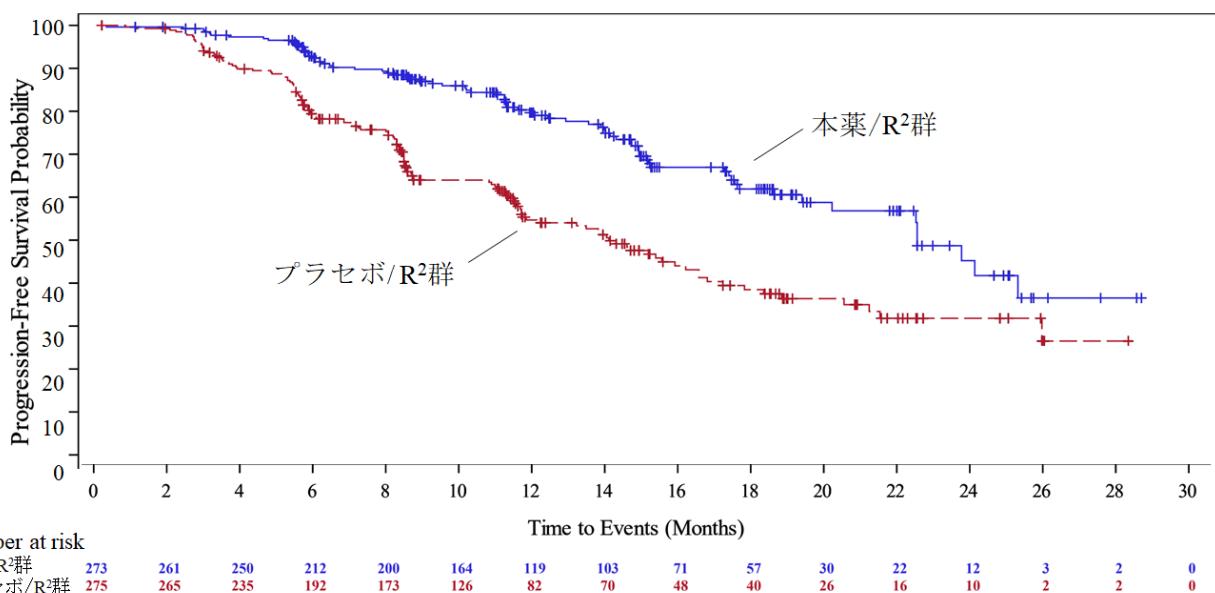


図 2 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (FL-FAS 集団、治験責任医師判定、2024 年 2 月 23 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与後90日後まで）の死亡は、以下のとおりであった。

FL 集団において、本薬/R<sup>2</sup>群で 6/274 例 (2.2%) 、プラセボ/R<sup>2</sup>群で 6/272 例 (2.2%) に認められた。死因は、本薬/R<sup>2</sup>群で COVID-19 2 例、敗血症、胃腺癌、大腸のカルチノイド腫瘍及び死亡<sup>46)</sup> 各 1 例、プラセボ/R<sup>2</sup>群で COVID-19 肺炎 2 例、肺炎、敗血症、心不全及び気管支肺アスペルギルス症各 1 例であった。このうち、プラセボ/R<sup>2</sup>群の敗血症及び心不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかつた。

MZL 集団において、本薬/R<sup>2</sup>群で 2/53 例 (3.8%) 、プラセボ/R<sup>2</sup>群で 2/53 例 (3.8%) に認められた。死因は、本薬/R<sup>2</sup>群で脳出血及び肺出血各 1 例、プラセボ/R<sup>2</sup>群で多臓器機能不全症候群及び肺の悪性新生物各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<sup>45)</sup> 抗 CD20 モノクローナル抗体製剤に対する抵抗性は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む治療で CR 若しくは PR を達成しない、又は抗 CD20 モノクローナル抗体製剤投与中の PD 若しくは投与後 6 カ月以内の再発、と定義された。

<sup>46)</sup> 7■歳女性、本薬投与開始から第 266 日目に CR と判定され、第 113 日目に RIT、第 323 日目に本薬、第 329 日目に LEN が最終投与された。第 361 日目に重篤な有害事象 (Grade 5 の死亡) が認められ、死亡に至った。

### 7.1.3 海外臨床試験

#### 7.1.3.1 海外第I相試験 (CTD5.3.3.2-1 : 01 試験<2010年■月～2013年1月>)

再発又は難治性の CLL/SLL 患者（目標症例数 25～35 例<sup>47)</sup>）を対象に、本薬の忍容性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、本薬 0.3～12 mg/kg を QW<sup>32)</sup> で 2 サイクル静脈内投与することとされた。2 サイクル終了後に疾患進行又は許容できない毒性が認められない場合に、第 3 サイクル以降は各サイクルの第 1 日目に静脈内投与することが可能とされた（最大 7 サイクル投与）。

本試験に登録された 27 例<sup>48)</sup> 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象及び DLT の評価対象とされた。

DLT 評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、12 mg/kg コホート 1/6 例（Grade 4 の好中球減少症）に DLT が認められたものの、MTD には達しなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与後 90 日後まで）の死亡は認められなかった。

#### 7.1.3.2 海外第IIa相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 201 試験<2013年4月～2022年4月>)

再発又は難治性の B-NHL 患者<sup>49)</sup>（目標症例数：120 例、ステージ 1：40 例以上（DLBCL、FL、iNHL 及び MCL 各コホート 10 例以上）、ステージ 2：各コホート 20 例以上<sup>50)</sup>）を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 26 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、本薬 12 mg/kg を QW で 2 サイクル静脈内投与することとされた。2 サイクル終了時に SD 以上の効果判定結果であった場合には、さらに第 3 サイクルに QW で静脈内投与することとされ、第 3 サイクル終了時点において PR 以上の効果判定結果であった場合には、本薬 12 mg/kg を Q2W 又は Q4W で静脈内投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、投与を継続することとされた。

本試験に登録された 113 例のうち、92 例（ステージ 1：DLBCL コホート 14 例、FL コホート 14 例、iNHL コホート 11 例及び MCL コホート 12 例、ステージ 2（ステージ 1 からの移行例を含む）：DLBCL コホート 35 例及び FL コホート 34 例）に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与後 90 日後まで）の死亡は、以下のとおりであった。

①DLBCL コホート、②FL コホート、③iNHL コホート及び④MCL コホートにおいて、死亡は、①6/35 例（17.1%）、②1/34 例（2.9%）、③0 例、及び④2/12 例（16.7%）に認められた。疾患進行（①1 例、②0 例、④2 例）以外の死因は、①腹部圧痛、腹水、心不全、心肺不全、胆汁うっ滞、肺炎及び呼吸不全各 1 例、②ショック 1 例、④疼痛 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

<sup>47)</sup> MTD 又は推奨用量の用量コホートに最大 10 例の追加が可能な計画とされた。

<sup>48)</sup> 0.3 及び 1.0 mg/kg 各 1 例、3.0、6.0 及び 9.0 mg/kg 各 3 例、12.0 mg/kg 16 例（拡大パート含む）

<sup>49)</sup> 再発又は難治性の DLBCL、FL、iNHL 又は MCL であることが組織学的に確認され、RIT を含む 1 レジメン以上の前治療歴を有する患者が対象とされた。

<sup>50)</sup> ステージ 2 は、ステージ 1 の NHL サブグループコホートにおいて、2 サイクル終了後に PR 以上の奏効が認められた患者が少なくとも 2/10 例で認められた場合、当該コホートに患者を追加登録することとされた。ステージ 1 の DLBCL コホート及び FL コホートにおいて、いずれも 4/14 例で奏効が認められたことから、ステージ 2 に患者が追加登録された。なお、ステージ 2 の iNHL コホート及び MCL コホート（ステージ 1 の奏効例はそれぞれ 3/11 例、0/12 例）に患者は登録されなかった。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 海外臨床試験

#### 7.2.1.1 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : 107 試験<2019 年 12 月～2022 年 8 月>)

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与後 90 日後まで）の死亡は、本薬/R-CHOP 群で 2/33 例（6.1%）、本薬/LEN/R-CHOP 群で 1/33 例（3.0%）に認められた。死因は、本薬/R-CHOP 群で COVID-19 肺炎、敗血症及び尿路性敗血症が各 1 例（重複あり）、本薬/LEN/R-CHOP 群で COVID-19 肺炎 2 例（重複あり）であり、本薬/R-CHOP 群の敗血症は治験薬との因果関係が否定されなかつた。

#### 7.2.1.2 海外第 IIa 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : 202 試験<2013 年 4 月～2015 年 3 月>)

安全性について、本薬投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与後 90 日後まで）の死亡は 5/22 例（22.7%）に認められた。疾患進行（1 例）以外の死因は、敗血症 2 例、中枢神経系白血病及び硬化性胆管炎各 1 例であり、硬化性胆管炎は、本薬との因果関係が否定されなかつた。

#### 7.2.1.3 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : 203 試験<2016 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2022 年 11 月 14 日]>)

安全性について、治験投与期間中の又は追跡期間中（本薬最終投与後 90 日後まで）死亡は 5/81 例（6.2%）に認められた。死因は、COVID-19、脳血管発作、PML、呼吸不全及び突然死各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.1.4 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-4 : 205 試験<2016 年 ■ 月～2021 年 12 月>)

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与後 90 日後まで）の死亡は、本薬/Ide 群で 1/11 例（9.1%）、本薬/VEN 群で 1/11 例（9.1%）に認められた。死因は、本薬/Ide 群で心不全、本薬/VEN 群で医療機器関連敗血症であり、本薬/Ide 群の心不全は治験薬との因果関係が否定されなかつた。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の FL 患者等を対象とした国際共同第 III 相試験（301 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、301 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の FL 患者に対して、本薬/R<sup>2</sup> 投与の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.2.1 対照群について

申請者は、301 試験の対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

301 試験の計画当時 (20■ 年)、海外の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン (v.4. 2020) 及び ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2016; 27: 83-90) ) において、再発又は難治性の FL 又は MZL 患者に対する R<sup>2</sup> 投与の有効性が検証された臨床試験<sup>51)</sup> 成績に基づき、再発又は難治性の FL 患者に対する治療選択肢として R<sup>2</sup> 投与が推奨されていた。また、本邦においても、再発又は難治性の FL 患者に対して R<sup>2</sup> 投与が承認され治療選択肢の一つとされていた。以上より、301 試験の対照群として、プラセボ/R<sup>2</sup> 投与を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、301 試験の有効性の評価項目について、以下のように説明している。

301 試験の FL 集団で対象とされた再発又は難治性の FL 患者において、PFS の延長により病勢進行の遅延、次治療までの期間の延長等が期待でき、臨床的意義があると考えることから、301 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、本薬/R<sup>2</sup> 投与の有効性を考察するにあたっては、副次評価項目として設定された OS の結果も重要と考えることから、本薬/R<sup>2</sup> 投与の有効性については、301 試験において主要評価項目として設定された FL 集団における PFS を中心に評価し、OS についても確認することとした。

### 7.R.2.3 有効性の評価結果について

301 試験の主要評価項目とされた、FL 集団における Lugano 基準に基づく治験責任医師判定による PFS について、プラセボ/R<sup>2</sup> 群に対する本薬/R<sup>2</sup> 群の優越性が検証された (7.2.1.1 参照)。

また、副次評価項目とされた FL 集団における OS の解析結果<sup>52)</sup> 及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 21 及び図 3 のとおりであった。

<sup>51)</sup> 再発又は難治性のFL及びMZL患者を対象に、R<sup>2</sup>投与とプラセボ/RIT投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした試験 (J Clin Oncol 2019; 37: 1188-99、AUGMENT試験)

<sup>52)</sup> OS の解析は、PFS の主要解析時点における無益性解析及び最後の患者が 5 年間の追跡調査を完了した時点で実施される最終解析が計画されていた。

表 21 OS の解析結果 (FL-FAS 集団、2024 年 2 月 23 日データカットオフ)

	本薬/R <sup>2</sup> 群	プラセボ/R <sup>2</sup> 群
例数	273	275
死亡数 (%)	15 (5.5)	23 (8.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [27.93, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比* [95%CI]	0.587 [0.306, 1.128]	

\* : 初回診断後 24 カ月以内の疾患進行の有無、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤に対する不応性の有無及び前治療歴の数 (2 未満又は 2 以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

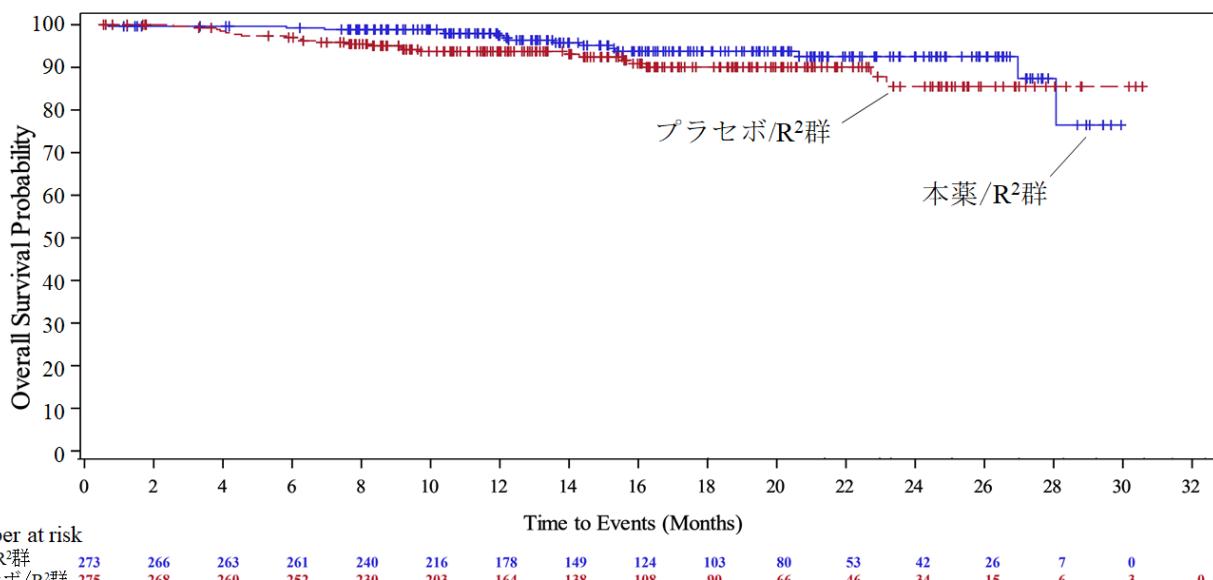


図 3 OS の Kaplan-Meier 曲線 (FL-FAS 集団、2024 年 2 月 23 日データカットオフ)

申請者は、日本人患者に対する有効性について、以下のように説明している。

301 試験の日本人の FL 集団における治験責任医師判定による PFS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 22 及び図 4 のとおりであった。

表 22 日本人集団における PFS の解析結果  
(FL 集団、治験責任医師判定、2024 年 2 月 23 日データカットオフ)

	本薬/R <sup>2</sup> 群	プラセボ/R <sup>2</sup> 群
例数	22	22
死亡又は増悪数 (%)	6 (27.3)	9 (40.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [9.36, NE]	15.21 [8.57, NE]
ハザード比* [95%CI]	0.856 [0.301, 2.435]	

\* : 非層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

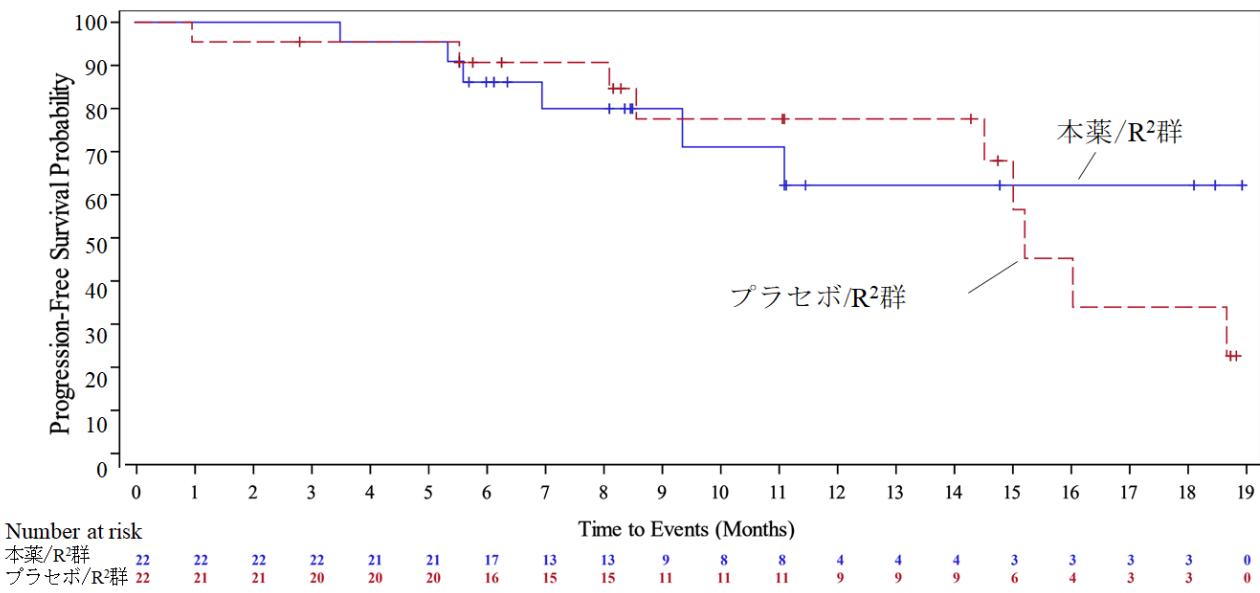


図4 日本人集団におけるPFSのKaplan-Meier曲線  
(FL-FAS集団、治験責任医師判定、2024年2月23日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、再発又は難治性のFL患者に対する本薬/R<sup>2</sup>投与の有効性は示されたと判断した。

- 301試験の主要評価項目とされたFL集団におけるLugano基準に基づく治験責任医師判定によるPFSについて、プラセボ/R<sup>2</sup>群に対する本薬/R<sup>2</sup>群の優越性が検証されたこと
- OSイベント数は限られており評価には限界があるものの、301試験において、現時点ではプラセボ/R<sup>2</sup>群と比較して本薬/R<sup>2</sup>群でOSが短縮する傾向は認められなかつたこと
- 日本人患者における有効性について、301試験において検討された日本人患者数が限られていることから、当該結果に基づき日本人のFL患者に対する有効性の評価には限界があるものの、301試験の日本人集団の結果に加え、下記の点を考慮すると、日本人の再発又は難治性のFL患者に対する本薬/R<sup>2</sup>投与の有効性は期待できると考えること
  - 主要評価項目であるPFSについて、日本人集団の結果は全体集団と明確に異なる傾向は認められなかつたこと
  - 再発又は難治性のFL患者の診断及び治療体系並びに本薬のPKに明確な国内外差は認められていないこと（6.2.6参照）

### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬/R<sup>2</sup>投与時に特に注意を要する本薬の有害事象は、血球減少、感染症、PML、infusion reaction及びTLSであり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

### 7.R.3.1 安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、301 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

301 試験の FL 集団における安全性の概要は、表 23 のとおりであった。

表 23 安全性の概要（301 試験、FL 集団、2024 年 2 月 23 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	本薬/R <sup>2</sup> 群 274 例	プラセボ/R <sup>2</sup> 群 272 例
全有害事象	272 (99.3)	270 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	195 (71.2)	189 (69.5)
死亡に至った有害事象	6 (2.2)	6 (2.2)
重篤な有害事象	99 (36.1)	86 (31.6)
治験薬の投与中止*に至った有害事象	30 (10.9)	18 (6.6)
本薬又はプラセボ	30 (10.9)	18 (6.6)
LEN	39 (14.2)	31 (11.4)
RIT	8 (2.9)	8 (2.9)
治験薬の休薬*に至った有害事象	228 (83.2)	215 (79.0)
本薬又はプラセボ	203 (74.1)	190 (69.9)
LEN	201 (73.4)	190 (69.9)
RIT	124 (45.3)	125 (46.0)
治験薬（LEN）の減量*に至った有害事象	53 (19.3)	47 (17.3)

\*：本薬、プラセボ、RIT 又は LEN のいずれか 1 剤以上の投与中止、休薬又は減量。RIT の投与中断を含む。なお、本薬、プラセボ及び RIT に減量基準は設定されなかった。

301 試験の FL 集団において、本薬/R<sup>2</sup> 群で一定以上の発現が認められた有害事象は、表 24 のとおりであった。

表 24 一定以上の発現が認められた有害事象 (301 試験、FL 集団)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬/R <sup>2</sup> 群 274 例	プラセボ/R <sup>2</sup> 群 272 例
全有害事象		
好中球減少症	133 (48.5)	123 (45.2)
下痢	103 (37.6)	77 (28.3)
COVID-19	86 (31.4)	64 (23.5)
便秘	80 (29.2)	67 (24.6)
発疹	60 (21.9)	58 (21.3)
疲労	58 (21.2)	43 (15.8)
咳嗽	52 (19.0)	47 (17.3)
発熱	52 (19.0)	44 (16.2)
筋痙攣	49 (17.9)	49 (18.0)
悪心	49 (17.9)	38 (14.0)
そう痒症	44 (16.1)	28 (10.3)
注入に伴う反応	43 (15.7)	41 (15.1)
貧血	39 (14.2)	36 (13.2)
血小板減少症	37 (13.5)	42 (15.4)
無力症	36 (13.1)	28 (10.3)
肺炎	32 (11.7)	24 (8.8)
背部痛	31 (11.3)	15 (5.5)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	109 (39.8)	102 (37.5)
肺炎	23 (8.4)	14 (5.1)
COVID-19	18 (6.6)	6 (2.2)
COVID-19 肺炎	13 (4.7)	5 (1.8)
血小板減少症	17 (6.2)	20 (7.4)
貧血	12 (4.4)	16 (5.9)
発熱性好中球減少症	12 (4.4)	6 (2.2)
死亡に至った有害事象		
COVID-19	2 (0.7)	0
敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)
死亡	1 (0.4)	0
胃腺癌	1 (0.4)	0
大腸のカルチノイド腫瘍	1 (0.4)	0
重篤な有害事象		
肺炎	21 (7.7)	13 (4.8)
COVID-19	19 (6.9)	7 (2.6)
COVID-19 肺炎	14 (5.1)	5 (1.8)
急性腎障害	8 (2.9)	4 (1.5)
発熱性好中球減少症	7 (2.6)	6 (2.2)
発熱	4 (1.5)	7 (2.6)
本薬又はプラセボとの因果関係が否定できない重篤な有害事象		
肺炎	10 (3.6)	6 (2.2)
治験薬の休薬*に至った有害事象		
好中球減少症	96 (35.0)	91 (33.5)
COVID-19	62 (22.6)	48 (17.6)
注入に伴う反応	36 (13.1)	31 (11.4)
肺炎	21 (7.7)	14 (5.1)
発熱	19 (6.9)	13 (4.8)
発疹	17 (6.2)	15 (5.5)
血小板減少症	16 (5.8)	22 (8.1)
好中球数減少	14 (5.1)	16 (5.9)

全有害事象は発現割合が 10%以上、治験薬の休薬に至った有害事象は発現割合が 5%以上、Grade 3 以上の有害事象は発現割合が 3%以上、重篤な有害事象は発現割合が 2%以上の事象を記載。発現割合が 5%以上であつたいづれかの治験薬が投与中止に至った有害事象及びいづれかの治験薬 (LEN) の減量に至った有害事象は認められなかつた、\* : 本薬、プラセボ、RIT 又は LEN のいづれか 1 剤以上の休薬。RIT の投与中断を含む。なお、本薬、プラセボ及び RIT に減量基準は設定されなかつた。

また、申請者は、301 試験の FL 集団の安全性情報を基に、本薬/R<sup>2</sup>投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

301 試験の FL 集団における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 25 のとおりであった。

表 25 安全性の国内外差の概要 (301 試験、FL 集団)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本薬/R <sup>2</sup> 群 22 例	プラセボ/R <sup>2</sup> 群 22 例	本薬/R <sup>2</sup> 群 252 例	プラセボ/R <sup>2</sup> 群 250 例
全有害事象	22 (100)	22 (100)	250 (99.2)	248 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	20 (90.9)	16 (72.7)	176 (69.8)	174 (69.6)
死亡に至った有害事象	0	0	6 (2.4)	6 (2.4)
重篤な有害事象	3 (13.6)	7 (31.8)	96 (38.1)	79 (31.6)
治験薬の投与中止 <sup>*1</sup> に至った有害事象	0	1 (4.5)	6 (2.4)	5 (2.0)
治験薬の休薬 <sup>*2</sup> に至った有害事象	20 (90.9)	16 (72.7)	208 (82.5)	199 (79.6)
治験薬 (LEN) の減量 <sup>*2</sup> に至った有害事象	8 (36.4)	2 (9.1)	45 (17.9)	45 (18.0)

\*1: 本薬、プラセボ、RIT 又は LEN のすべての投与中止、\*2: 本薬、プラセボ、RIT 又は LEN のいずれか 1 剤以上の休薬及び減量。RIT の投与中断を含む。なお、本薬、プラセボ及び RIT に減量基準は設定されなかった。

本薬/R<sup>2</sup>群において、外国人患者と比較して、日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 26 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して、日本人患者で発現割合が高かった死亡に至った有害事象及びすべての治験薬の投与中止に至った有害事象、並びに 10%以上発現割合が高かった治験薬 (LEN) の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 26 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象 (301 試験、FL 集団、本薬/R<sup>2</sup>群)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	日本人集団 22 例	外国人集団 252 例
全有害事象		
好中球数減少	12 (54.5)	11 (4.4)
発疹	9 (40.9)	51 (20.2)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球数減少	11 (50.0)	5 (2.0)
重篤な有害事象		
結腸癌	1 (4.5)	0
感染性腸炎	1 (4.5)	0
いずれかの治験薬の休薬*に至った有害事象		
好中球数減少	9 (40.9)	5 (2.0)
発疹	4 (18.2)	13 (5.2)

日本人集団と外国人集団との差について、全有害事象は 20%以上、Grade 3 以上の有害事象は 5%以上、治験薬の休薬に至った有害事象は 10%以上の差異が認められた事象を記載した、重篤な有害事象はすべての事象を記載した、\*: 本薬、プラセボ、RIT 又は LEN のいずれか 1 剤以上の休薬。RIT の投与中断を含む。

上記の結果より、好中球数減少は外国人集団と比較して日本人集団で発現割合が 40%以上高かった。しかしながら、301 試験の FL 集団の本薬/R<sup>2</sup>群において、好中球数の悪化として報告された患者の割合は全体集団で 74.8% (205/274 例) であったこと、並びに「好中球減少症」として有害事象が報告された患者の割合は外国人集団及び日本人集団でそれぞれ 45.6% (125/252 例) 及 36.4% (8/22 例) であったことを踏まえると、好中球減少は外国人でも同程度に認められていると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

301 試験において、本薬/R<sup>2</sup>群で一定以上の発現が高かった有害事象については本薬投与時には注意が必要であるものの、R<sup>2</sup>に対する本薬の上乗せ投与により明らかに発現割合又は重篤度が高くなる事象は認められていないことから、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。また、日本人患者での検討例数が限られており、明確に結論付けることは困難であるものの、現時点において、日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、以下の項では、301 試験の FL 集団において発現割合が高かった有害事象（血球減少、感染症、infusion reaction）、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象（血球減少、感染症）に着目して検討を行った。また、本薬の海外における添付文書で注意喚起されている事象（infusion reaction、血球減少、感染症、PML、TLS）についても確認した。

### 7.R.3.2 血球減少

申請者は、本薬投与による血球減少について、以下のように説明している。

血球減少に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（広域）」に該当する PT を集計した。

301 試験の FL 集団における血球減少の発現状況は、表 27 及び表 28 のとおりであった。なお、死亡に至った血球減少は認められなかった。

表 27 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の血球減少の発現状況（301 試験、FL 集団）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬/R <sup>2</sup> 群 274 例		プラセボ/R <sup>2</sup> 群 272 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血球減少	171 (62.4)	133 (48.5)	168 (61.8)	131 (48.2)
好中球減少症	133 (48.5)	109 (39.8)	123 (45.2)	102 (37.5)
貧血	39 (14.2)	12 (4.4)	36 (13.2)	16 (5.9)
血小板減少症	37 (13.5)	17 (6.2)	42 (15.4)	20 (7.4)
好中球数減少	23 (8.4)	16 (5.8)	19 (7.0)	18 (6.6)
白血球数減少	14 (5.1)	5 (1.8)	14 (5.1)	3 (1.1)

表 28 重篤な血球減少等の発現状況 (301 試験、FL 集団)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬/R <sup>2</sup> 群 274 例	プラセボ/R <sup>2</sup> 群 272 例
重篤な血球減少	10 (3.6)	11 (4.0)
発熱性好中球減少症	7 (2.6)	6 (2.2)
好中球減少症	2 (0.7)	3 (1.1)
貧血	1 (0.4)	1 (0.4)
血小板減少症	1 (0.4)	1 (0.4)
骨髄異形成症候群	0	1 (0.4)
本薬又はプラセボとの因果関係が否定できない重篤な血球減少	8 (2.9)	7 (2.6)
発熱性好中球減少症	5 (1.8)	3 (1.1)
好中球減少症	2 (0.7)	3 (1.1)
貧血	1 (0.4)	1 (0.4)
血小板減少症	1 (0.4)	0
本薬又はプラセボの投与中止に至った血球減少 <sup>1</sup>	5 (1.8)	3 (1.1)
血小板減少症	2 (0.7)	1 (0.4)
いずれかの治験薬の投与中止に至った血球減少 <sup>1</sup>	7 (2.6)	6 (2.2)
好中球減少症	3 (1.1)	3 (1.1)
血小板減少症	2 (0.7)	2 (0.7)
いずれかの治験薬の休薬に至った血球減少 <sup>2</sup>	121 (44.2)	116 (42.6)
好中球減少症	96 (35.0)	91 (33.5)
血小板減少症	16 (5.8)	22 (8.1)
好中球数減少	14 (5.1)	16 (5.9)
治験薬 (LEN) の減量に至った血球減少 <sup>2</sup>	30 (10.9)	29 (10.7)
好中球減少症	25 (9.1)	21 (7.7)

\*1：いずれかの群において複数例に認められた事象、\*2：いずれかの群において発現割合が 5% 以上に認められた事象

301 試験の本薬/R<sup>2</sup>群において、重篤な血球減少が認められた患者の詳細は、表 29 のとおりであった。

表 29 重篤な血球減少を発現した患者一覧 (301 試験、本薬/R<sup>2</sup>群)

コホート・病型	年齢	性別	PT	Grade	本薬との因果関係	発現時期 <sup>1</sup>	持続期間 (日)	投与変更	転帰
FL	6■	男	好中球減少症	4	あり	83	10	休薬	回復
			好中球減少症	4	あり	111	10	休薬	回復
			好中球減少症	4	あり	244	—	— <sup>2</sup>	未回復
	7■	男	発熱性好中球減少症	4	なし	76	5	休薬	回復
		女	好中球減少症	4	なし	210	16	休薬	回復
	7■	男	貧血	3	あり	245	5	— <sup>3</sup>	回復
MZL	6■	女	血小板減少症	3	あり	245	21	— <sup>3</sup>	回復
			発熱性好中球減少症	4	あり	78	14	休薬	回復
			発熱性好中球減少症	4	あり	117	3	休薬	回復

—：該当なし、\*1：本薬投与開始から有害事象を発現した時期 (日目)、\*2：本薬投与開始から 197 日目 (第 6 サイクル終了)、疾患進行により治験薬の投与が中止された、\*3：本薬投与開始から 337 日目 (本薬最終投与は 239 日目)、疾患進行により治験薬の投与が中止された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

301 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には血球減少の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における血球減少の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には、適切な処置が可能となるように、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.3 感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する PT を集計した。

301 試験の FL 集団における感染症の発現状況は、表 30 及び表 31 のとおりであった。なお、複数例に認められた治験薬 (LEN) の減量に至った感染症は認められなかった。

表 30 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の感染症の発現状況 (301 試験、FL 集団)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬/R <sup>2</sup> 群 274 例		プラセボ/R <sup>2</sup> 群 272 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	188 (68.6)	67 (24.5)	182 (66.9)	47 (17.3)
COVID-19	86 (31.4)	18 (6.6)	64 (23.5)	6 (2.2)
肺炎	32 (11.7)	23 (8.4)	24 (8.8)	14 (5.1)
上気道感染	25 (9.1)	1 (0.4)	29 (10.7)	0
尿路感染	20 (7.3)	2 (0.7)	17 (6.3)	3 (1.1)
気道感染	18 (6.6)	2 (0.7)	24 (8.8)	1 (0.4)
上咽頭炎	17 (6.2)	0	20 (7.4)	0
COVID-19 肺炎	15 (5.5)	13 (4.7)	5 (1.8)	5 (1.8)
インフルエンザ	15 (5.5)	0	9 (3.3)	1 (0.4)

表 31 重篤な感染症等の発現状況 (301 試験、FL 集団)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬/R <sup>2</sup> 群 274 例	プラセボ/R <sup>2</sup> 群 272 例
死亡に至った感染症	3 (1.1)	5 (1.8)
COVID-19	2 (0.7)	0
敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (0.4)
COVID-19 肺炎	0	2 (0.7)
肺炎	0	1 (0.4)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症	0	1 (0.4)
敗血症	0	1 (0.4)
重篤な感染症 <sup>1</sup>	65 (23.7)	45 (16.5)
肺炎	21 (7.7)	13 (4.8)
COVID-19	19 (6.9)	7 (2.6)
COVID-19 肺炎	14 (5.1)	5 (1.8)
敗血症	3 (1.1)	3 (1.1)
感染	2 (0.7)	0
尿路感染	0	2 (0.7)
本薬又はプラセボとの因果関係が否定できない重篤な感染症 <sup>1</sup>	20 (7.3)	16 (5.9)
肺炎	10 (3.6)	6 (2.2)
COVID-19	5 (1.8)	1 (0.4)
COVID-19 肺炎	4 (1.5)	1 (0.4)
敗血症	0	2 (0.7)
本薬又はプラセボの投与中止に至った感染症 <sup>1</sup>	11 (4.0)	8 (2.9)
COVID-19	5 (1.8)	2 (0.7)
COVID-19 肺炎	3 (1.1)	0
肺炎	3 (1.1)	1 (0.4)
いずれかの治験薬の投与中止に至った感染症 <sup>1</sup>	11 (4.0)	8 (2.9)
COVID-19	5 (1.8)	2 (0.7)
COVID-19 肺炎	3 (1.1)	0
肺炎	3 (1.1)	1 (0.4)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬/R <sup>2</sup> 群	プラセボ/R <sup>2</sup> 群
いずれかの治験薬の休薬に至った感染症 <sup>52)</sup>	274 例	272 例
COVID-19	119 (43.4)	95 (34.9)
肺炎	62 (22.6)	48 (17.6)
	21 (7.7)	14 (5.1)

\*1 : いずれかの群において複数例に認められた事象、\*2 : いずれかの群において発現割合が 5%以上に認められた事象

本薬は CD19 に対する抗体であり B 細胞を枯渇させる作用機序を有することから、併用する RIT に係る対応と同様に、301 試験において HBV の再活性化に留意することとされ、スクリーニング時に「HBs 抗原陽性の患者」又は「HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性、かつ、HBV-DNA が検出された患者」は除外することとされ、「HBV の潜伏又は既往感染 (HBs 抗原陰性及び HBc 抗体陽性) の患者で HBV-DNA が検出されない場合」は、組入れ後に各国の HBV 関連ガイドライン<sup>53)</sup>に基づきモニタリング及び予防投与を実施することとされた。301 試験において、HBV による感染症<sup>54)</sup> はいずれの群においても認められなかつた。なお、301 試験以外の臨床試験<sup>55)</sup>において、HBV による感染症は 3 例 (ウイルス性肝炎、B 型肝炎 DNA 測定陽性及び B 型肝炎再活性化各 1 例、いずれも非重篤) に認められ、うち 2 例 (B 型肝炎 DNA 測定陽性及び B 型肝炎再活性化各 1 例) は、本薬との因果関係が否定されなかつた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

301 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、HBV による感染症について、301 試験においては認められなかつたものの、本薬と同様に B 細胞を標的とする抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む化学療法が HBV 再活性化の高リスクであると報告<sup>53)</sup> され、添付文書で注意喚起されていること等を踏まえると、本薬投与時にも HBV の再活性化に注意する必要があり、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.4 PML

申請者は、本薬投与による PML の発現状況について、以下のように説明している。

PML に関する有害事象として、MedDRA PT の「JC ウィルス感染」、「進行性多巣性白質脳症」、「白質脳症」、「中毒性白質脳症」、「JC ポリオーマウイルス検査」及び「CSF 中 JC ウィルス検査陽性」を集計した。

PML は、301 試験の FL 集団の本薬/R<sup>2</sup>群では認められず、プラセボ/R<sup>2</sup>群において 1 例 (0.4% : PML、重篤、Grade 3)<sup>56)</sup> に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかつた。なお、301 試験の MZL 集団

<sup>53)</sup> 本邦では B 型肝炎対策ガイドライン 2022 年 (日本肝臓学会編)

<sup>54)</sup> MedDRA PT の「急性 B 型肝炎」、「無症候性ウイルス性肝炎」、「慢性 B 型肝炎」、「先天性 B 型肝炎感染症」、「HBV-DNA ポリメラーゼ増加」、「肝感染」、「B 型肝炎」、「B 型肝炎抗体異常」、「B 型肝炎抗体陽性」、「B 型肝炎抗原陽性」、「B 型肝炎コア抗体陽性」、「B 型肝炎コア抗原陽性」、「B 型肝炎 DNA 測定陽性」、「B 型肝炎 DNA 増加」、「B 型肝炎 e 抗体陽性」、「B 型肝炎 e 抗原陽性」、「B 型肝炎再活性化」、「B 型肝炎表面抗体陽性」、「B 型肝炎表面抗原陽性」、「B 型肝炎ウイルス検査陽性」、「輸血後肝炎」、「ウイルス性肝炎」、「肝炎ウイルス検査陽性」、「肝胆道系感染」、「周産期 HBV 感染」及び「肝炎ウイルスキャリアー」が集計された。

<sup>55)</sup> 102 試験、01 試験、107 試験、201 試験、202 試験、203 試験及び 205 試験

<sup>56)</sup> 7■歳男性、R<sup>2</sup>投与開始から第 380 日目に PML (Grade 3、重篤) が認められた。なお、各治験薬の最終投与は、それぞれ LEN 第 49 日目、RIT 第 113 日目、プラセボ第 325 日目であった。髄液中の JC ウィルスは陽性、脳 MRI にて多

及び 301 試験以外の臨床試験<sup>55)</sup>において、PML は 1 例（203 試験、Grade 5）<sup>57)</sup>に認められ、本薬との因果関係は否定された。海外製造販売後の使用経験<sup>58)</sup>では PML が 2 例<sup>59)</sup>報告され、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験で認められた PML の発現例数は限られているものの、本薬の作用機序（B 細胞の枯渇）による JC ウィルスの再活性化の懸念が考えられ、かつ、海外製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な PML が複数例に認められていることを考慮すると、PML の発現に注意が必要である。したがって、PML について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.5 infusion reaction

申請者は、本薬投与による infusion reaction の発現状況について、以下のように説明している。

infusion reaction に関する有害事象として、本薬投与後 24 時間以内に発現した 152 の MedDRA PT<sup>60)</sup>を集計した。

---

発性、両側性の白質病変が認められた。第 415 日目に後遺症を残すも回復した。本事象は、RIT 及び LEN との因果関係が否定されなかった。

<sup>57)</sup> 203 試験、7■歳男性、DLBCL に対して本薬/LEN が投与された。第 1 サイクル 8 日目（本薬投与開始から 8 日目）に PML（Grade 5、重篤）が認められた。転倒、錯乱、筋力低下等が認められ、本薬/LEN を中止するも、神経症状は悪化し、本薬投与開始から第 83 日目に死亡した。なお、髄液中の JC ウィルスは陰性であった。本事象は、本薬及び LEN との因果関係は否定された。

<sup>58)</sup> 20■年■月■日時点までの集積情報。本薬の販売開始（2020 年 7 月 31 日）から 20■年■月■日までに推計累積患者数は■人年であった。

<sup>59)</sup> ①8■歳女性、DLBCL 患者に対して本薬/LEN が投与された。本薬投与開始から約 3 カ月後に認知機能障害が認められた。その後、認知機能障害の悪化、歩行困難等が認められ、187 日目に JC ウィルス感染症（重篤）及び PML（重篤）と診断された。本薬は投与中止されたものの、転帰は未回復であった。本薬との因果関係が否定されなかった。②7■歳男性、DLBCL 患者に対して本薬/LEN が投与された。JC ウィルス検査陽性（重篤）となり、本薬との因果関係が否定されなかった。発症時期、本薬に対する処置及び転帰は不明であった。

<sup>60)</sup> 「腹痛」、「投与に伴う反応」、「投与部位皮膚炎」、「投与部位湿疹」、「投与部位過敏症」、「投与部位光線過敏性反応」、「投与部位発疹」、「投与部位リコール反応」、「投与部位蕁麻疹」、「投与部位血管炎」、「賦形剤アレルギー反応」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」、「血管浮腫」、「喘息クリーゼ」、「背部痛」、「水疱」、「水疱破裂」、「気管支反応性亢進」、「気管支浮腫」、「気管支痙攣」、「胸痛」、「息詰り」、「息詰まり感」、「循環虚脱」、「口周囲浮腫」、「口周囲腫脹」、「結膜浮腫」、「咳嗽」、「サイトカイン增加」、「サイトカイン放出症候群」、「サイトカインストーム」、「皮膚炎」、「アレルギー性皮膚炎」、「血液分布異常性ショック」、「呼吸困難」、「使用製品に対する記録された過敏症」、「薬疹」、「薬物過敏症」、「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」、「喉頭蓋浮腫」、「紅斑」、「多形紅斑」、「剥脱性発疹」、「眼球浮腫」、「眼部腫脹」、「眼瞼浮腫」、「顔面浮腫」、「固定疹」、「潮紅」、「全身性浮腫」、「性器発疹」、「多汗症」、「過敏症」、「過敏性血管炎」、「低血圧」、「注射直後反応」、「輸注関連過敏症反応」、「注入に伴う反応」、「注入部位皮膚炎」、「注入部位湿疹」、「注射部位過敏症」、「注入部位発疹」、「注入部位リコール反応」、「注入部位蕁麻疹」、「注入部位血管炎」、「注射に伴う反応」、「注射部位皮膚炎」、「注射部位湿疹」、「注射部位過敏症」、「注射部位脂肪織炎」、「注射部位発疹」、「注射部位リコール反応」、「注射部位蕁麻疹」、「注射部位血管炎」、「喉頭呼吸困難」、「喉頭閉塞」、「喉頭浮腫」、「喉頭痙攣」、「喉頭気管浮腫」、「口唇浮腫」、「口唇腫脹」、「限局性浮腫」、「口腔腫脹」、「皮膚粘膜発疹」、「非感染性結膜炎」、「恶心」、「浮腫」、「口腔浮腫」、「粘膜浮腫」、「口腔咽頭浮腫」、「口腔咽頭痙攣」、「口腔咽頭腫脹」、「眼窩周囲浮腫」、「眼窩周囲腫脹」、「咽頭浮腫」、「咽頭腫脹」、「そう痒症」、「アレルギー性そう痒症」、「発熱」、「発疹」、「紅斑性皮疹」、「毛孔性皮疹」、「斑状皮疹」、「斑状丘疹状皮疹」、「斑水疱性皮疹」、「麻疹様発疹」、「丘疹落屑性皮疹」、「そう痒性皮疹」、「膿疱性皮疹」、「風疹様皮疹」、「猩紅熱様皮疹」、「小水疱性皮疹」、「呼吸停止」、「呼吸窮迫」、「呼吸不全」、「気道浮腫」、「可逆性気道閉塞」、「血清病」、「血清病様反応」、「ショック」、「ショック症状」、「皮膚浮腫」、「皮膚反応」、「皮膚腫脹」、「上気道性喘鳴」、「窒息感」、「顔面腫脹」、「眼瞼腫脹」、「舌腫脹」、「頻脈」、「頻呼吸」、「咽喉絞扼感」、「舌浮

301 試験の FL 集団における infusion reaction の発現状況は、表 32 及び表 33 のとおりであった。なお、死亡に至った infusion reaction は認められなかった。

表 32 いずれかの投与群で発現割合が 3%以上の infusion reaction の発現状況 (301 試験、FL 集団)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬/R <sup>2</sup> 群 274 例		プラセボ/R <sup>2</sup> 群 272 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	155 (56.6)	7 (2.6)	145 (53.3)	6 (2.2)
注入に伴う反応	42 (15.3)	2 (0.7)	41 (15.1)	1 (0.4)
悪心	31 (11.3)	1 (0.4)	19 (7.0)	0
発疹	31 (11.3)	0	35 (12.9)	0
そう痒症	23 (8.4)	0	14 (5.1)	0
咳嗽	20 (7.3)	0	23 (8.5)	0
呼吸困難	11 (4.0)	0	12 (4.4)	0
背部痛	10 (3.6)	0	5 (1.8)	0
低血圧	9 (3.3)	0	7 (2.6)	1 (0.4)
発熱	9 (3.3)	0	15 (5.5)	1 (0.4)
腹痛	7 (2.6)	0	11 (4.0)	0

表 33 重篤な infusion reaction 等の発現状況 (301 試験、FL 集団)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬/R <sup>2</sup> 群 274 例	プラセボ/R <sup>2</sup> 群 272 例
重篤な infusion reaction	2 (0.7)	1 (0.4)
注入に伴う反応	1 (0.4)	0
小水疱性皮疹	1 (0.4)	0
全身性浮腫	0	1 (0.4)
本薬又はプラセボとの因果関係が否定できない重篤な infusion reaction	1 (0.4)	0
小水疱性皮疹	1 (0.4)	0
本薬又はプラセボの投与中止に至った infusion reaction <sup>*1</sup>	2 (0.7)	0
注入に伴う反応	2 (0.7)	0
いずれかの治験薬の投与中止に至った infusion reaction <sup>*1</sup>	4 (1.5)	1 (0.4)
注入に伴う反応	2 (0.7)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (0.7)	0
いずれかの治験薬の休薬に至った infusion reaction <sup>*2</sup>	59 (21.5)	52 (19.1)
注入に伴う反応	36 (13.1)	31 (11.4)
治験薬 (LEN) の減量に至った infusion reaction <sup>*1</sup>	5 (1.8)	3 (1.1)
そう痒症	2 (0.7)	0
発疹	2 (0.7)	1 (0.4)

\*1：いずれかの群において複数例に認められた事象、\*2：いずれかの群において発現割合が 5%以上に認められた事象

301 試験の本薬/R<sup>2</sup>群及び 301 試験以外の臨床試験<sup>55)</sup>において、重篤な infusion reaction が認められた患者の詳細は、表 34 のとおりであった。

腫」、「気管閉塞」、「気管浮腫」、「1型過敏症」、「2型過敏症」、「3型免疫複合体型反応」、「4型過敏症」、「上気道閉塞」、「蕁麻疹」、「丘疹性蕁麻疹」、「蕁麻疹様皮膚炎」、「血管穿刺部位発疹」、「血管穿刺部位小水疱」、「嘔吐」及び「喘鳴」

表 34 重篤な infusion reaction を発現した患者一覧

試験名	疾患	投与群	年齢	性別	PT	Grade	本薬との因果関係	発現時期 <sup>*1</sup>	持続期間(日)	前投薬	投与変更	転帰
301	FL	本薬/R <sup>2</sup>	6	男	小水疱性皮疹	1	あり	9	4	有	なし	回復
			5	男	注入に伴う反応	3	なし	30	1	有	— <sup>*2</sup>	回復
201	MZL	本薬/R <sup>2</sup>	8	女	発熱	1	あり	16	3	有	なし	回復
			—	—	発熱	1	なし	29	1	有	なし	回復
202	ALL	—	5	男	呼吸困難	4	あり	1	6	有	中止	回復
205	ALL	—	4	女	発熱	1	なし	57	4	無	なし	回復
			6	女	発熱	3	なし	2	16	有	なし	回復
107	CLL	本薬/VEN	6	男	発熱	3	あり	2	8	無	休薬	回復
	CLL	本薬	5	男	注入に伴う反応	3	あり	1	1	有	中止	回復
	CLL	本薬	5	女	注入に伴う反応	3	あり	1	2	有	中止	回復
107	DLBCL	本薬/R-CHOP	5	男	注入に伴う反応	2	なし	1	3	無	なし	回復
	DLBCL	本薬/LEN/ R-CHOP	6	女	循環虚脱	3	なし	30	6	無	なし	回復
	DLBCL	本薬/LEN/ R-CHOP	6	男	低血圧	3	なし	7	6	無	なし	回復

—：該当なし、\*1：本薬投与開始から有害事象を発現した時期（日目）、\*2：第1サイクル第1日目（本薬投与から第1日目に相当）にGrade 3の注入に伴う反応（非重篤）が認められ、以降の本薬投与は中止された。

infusion reaction の発現時期について、301試験における投与時期別の infusion reaction の発現状況は表35のとおりであり、投与開始から infusion reaction 発現までの中央値（範囲）は本薬/R<sup>2</sup>群で8（1～311）日、プラセボ/R<sup>2</sup>群で2（1～281）日であった。

表 35 投与時期別の infusion reaction の発現状況（301 試験、FL 集団）

投与時期 (サイクル 数)	症例数	本薬/R <sup>2</sup> 群			プラセボ/R <sup>2</sup> 群			
		例数 (%)			例数 (%)			
		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)	症例数	全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)
1	274	113 (41.2)	5 (1.8)	113 (41.2)	272	100 (36.8)	6 (2.2)	100 (36.8)
2	259	31 (12.0)	2 (0.8)	11 (4.2)	263	38 (14.4)	0	19 (7.2)
3	260	25 (9.6)	1 (0.4)	11 (4.2)	257	29 (11.3)	0	13 (5.1)
4	246	7 (2.8)	0	2 (0.8)	238	9 (3.8)	0	1 (0.4)
5	242	8 (3.3)	0	4 (1.7)	234	6 (2.6)	0	3 (1.3)
6	235	7 (3.0)	0	3 (1.3)	222	5 (2.3)	0	0
7	231	7 (3.0)	0	2 (0.9)	204	6 (2.9)	0	4 (2.0)
8	218	6 (2.8)	0	3 (1.4)	197	5 (2.5)	0	1 (0.5)
9	205	8 (3.9)	0	2 (1.0)	182	5 (2.7)	0	2 (1.1)
10	183	6 (3.3)	0	2 (1.1)	159	2 (1.3)	0	1 (0.6)
11	169	1 (0.6)	0	1 (0.6)	142	2 (1.4)	0	1 (0.7)
12	157	7 (4.5)	0	1 (0.6)	135	5 (3.7)	0	0

なお、301試験のFL集団の本薬/R<sup>2</sup>群において、第1サイクルにおいてGrade 2以上のinfusion reaction が認められた患者は20.8%（57/274例）であり、当該患者において、第2サイクル以降の前投与の有無別のinfusion reaction の発現割合に明確な差異が認められなかった<sup>61)</sup>。

また、申請者は、infusion reaction に関する本薬投与時の①前投与、②中断、中止等の基準について、以下のように説明している。

301試験における前投与及び中断、中止等の基準として、下記の内容を設定した。

<sup>61)</sup> 本薬/R<sup>2</sup>群における前投薬の有無別のinfusion reaction の発現割合について、第2サイクルでは、前投与あり4/14例(28.6%)、前投与なし10/36例(27.8%)、第3サイクルでは、前投与あり2/10例(20.0%)、前投与なし4/41例(9.8%)、第4サイクル以降は、前投与あり0%、前投与なし0～4.0%であった。

## ① 前投与について

- 本薬投与の30～60分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行う。
- 第1サイクルは前投与を必須とし、第1サイクルでGrade 2以上のinfusion reactionが認められなかった患者に対しては、その後の本薬投与時の前投与は任意とした。ただし、サイクルにかかわらずGrade 2以上のinfusion reactionが認められた場合には、その後の本薬投与時の前投与を推奨した。

## ② 中断、中止等の基準について

- Grade 2 の infusion reaction が認められた場合、投与を直ちに中断する。症状が回復又は Grade 1 に回復した場合は直近（前回）の 50% の注入速度で投与できる。1 時間後に症状が認められない場合は、30 分ごとにベースラインの注入速度まで増速できる。
- Grade 3 の infusion reaction が認められた場合、投与を直ちに中断する。症状が回復後、前投与を実施した上で、直近（前回）の 25% の注入速度で投与できる。1 時間後に症状が認められない場合は、30 分ごとにベースラインの 50% の注入速度まで増速できる。投与再開後に再度症状が認められた場合は、以降の投与は中止する。
- Grade 4 の infusion reaction が認められた場合、投与を直ちに中断する。以降の投与は中止する。

上記を踏まえ、infusion reaction について、以下のように注意喚起する。

- 前投与について、301 試験における infusion reaction の上記の発現状況を踏まえ、添付文書において「本薬投与による infusion reaction を軽減するために本薬投与の 30～60 分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。1 サイクル目の前投薬は必須とする。infusion reaction が認められた患者では、その後の投与で前投与を考慮すること」と注意喚起する。
- 301 試験で設定された infusion reaction 発現時の本薬の中断、中止等の上記の基準を添付文書において注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

301 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が複数例に認められていること、本薬単独投与時にも注入に伴う反応が一定程度発現していること（7.3.4 参照）を考慮すると、本薬の投与に際しては infusion reaction の発現に注意が必要である。また、301 試験における infusion reaction に関する前投与及び中断、中止等の基準が設定され本薬が投与された結果、本薬は管理可能であったと考える。以上を踏まえ、臨床試験における infusion reaction の発現状況、infusion reaction に対する前投与、infusion reaction 発現時の本薬の中断、中止等の基準について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供することが適切であると判断した。なお、第 2 サイクル以降の前投与の要否を検討する上で、臨床試験における前投与の有無別の infusion reaction の発現状況に関する情報は有益と考えることから、当該内容について資料を用いて医療現場へ情報提供することが適切と判断した。

## 7.R.3.6 TLS

申請者は、本薬投与による TLS の発現状況について、以下のように説明している。

TLS に関する有害事象として、MedDRA PT の「出血性腫瘍壞死」、「腫瘍崩壊症候群」及び「腫瘍壞死」を集計した。

301 試験の FL 集団における TLS の発現状況は、本薬/R<sup>2</sup>群 2 例（0.7% : TLS、Grade 1 及び 3 が各 1 例）、プラセボ/R<sup>2</sup>群 1 例（0.4% : TLS、Grade 3）であった。

重篤な TLS は、本薬/R<sup>2</sup>群では認められず、プラセボ/R<sup>2</sup>群 1 例（0.4% : TLS）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った TLS、本薬又はプラセボの投与中止に至った TLS、複数例に認められたいずれかの治験薬の休薬に至った TLS、治験薬（LEN）の減量に至った TLS は認められなかった。

また、301 試験における TLS に関する予防的措置の規定について、下記の内容を設定した。

- 第 1 サイクルの最初の 1 週間は十分に水分補給を行う。
- TLS に対する予防的措置（アロプリノール、ラスブリカーゼ等の投与）は各治験実施施設の実施基準（ガイドライン）に従う。

301 試験の FL 集団において、本薬/R<sup>2</sup>群 120/273 例（44.0%）、プラセボ/R<sup>2</sup>群 131/275 例（47.6%）で予防的措置が実施された。TLS が認められた患者全例で予防的措置が実施されていた。

なお、301 試験の MZL 集団及び 301 試験以外の臨床試験<sup>55)</sup>において、TLS は 5 例<sup>62)</sup>に認められ、うち 4 例（TLS）は、本薬との因果関係が否定されなかった。

海外製造販売後の使用経験<sup>58)</sup>では、重篤な TLS が認められた患者は 4 例<sup>63)</sup>であり、全例で本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない TLS が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際しては TLS の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における TLS の発現状況について医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には適切な処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。なお、301 試験における TLS に対する予防的措置の規定及び実施状況については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項は、申請後に申請者より、以下のように設定する旨が説明された。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 本薬による治療は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む、少なくとも 1 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。
- 十分な経験を有する病理医により、Grade 1～3A と診断された患者に投与すること。

<sup>62)</sup> 202 試験の本薬群において 2 例（TLS、Grade 3、重篤、本薬との因果関係が否定されなかった）、205 試験の本薬/VEN 群において 1 例（TLS、Grade 3、重篤、本薬との因果関係は否定された）、107 試験の本薬/R-CHOP 群において 1 例（TLS、Grade 3、重篤、本薬及び R-CHOP との因果関係が否定されなかった）、01 試験の本薬群において 1 例（TLS、Grade 3、重篤、本薬との因果関係が否定されなかった）

<sup>63)</sup> 転帰は、死亡 2 例及び不明 2 例であった。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果に関する注意の項を以下のように設定した上で、効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関する注意＞

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

#### 7.R.4.1 本薬/R<sup>2</sup>投与の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン<sup>64)</sup>、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書<sup>65)</sup>において、再発又は難治性の FL に対する本薬/R<sup>2</sup>投与に関する記載は、以下のとおりであった。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン (v.3.2025) : 抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む 1 つ以上の治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬/R<sup>2</sup>投与が推奨される (Category 2A<sup>66)</sup> )。

申請者は、再発又は難治性の FL に対する本薬/R<sup>2</sup>投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

再発又は難治性の FL 患者に対しては、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤に抵抗性ではない場合は、RIT 単独投与又は化学療法と抗 CD20 モノクローナル抗体製剤との併用投与、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤に抵抗性の場合には救援化学療法等<sup>67)</sup> が推奨されているものの、標準的な治療は確立されていない (造血器腫瘍診療ガイドライン等)。

以上の状況において、再発又は難治性の FL 患者を対象とした 301 試験において、本薬/R<sup>2</sup>投与の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、本薬/R<sup>2</sup>投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、再発又は難治性の FL 患者における本薬/R<sup>2</sup>投与と他の治療との使い分けについて、301 試験の FL 集団において本薬/R<sup>2</sup>群はプラセボ/R<sup>2</sup>群に対して PFS の延長が示されたこと等を踏まえると、本薬/R<sup>2</sup>投与は R<sup>2</sup>投与よりも優先して使用されるものと考える。また、R<sup>2</sup>投与以外の他の治療と本薬/R<sup>2</sup>投与との臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないものの、再発又は難治性の FL 患者に対する治療選択肢の一つであるベンダムスチン及びオビヌツズマブ併用投与では、感染症を含む重篤な有害事象が認められること (日本内科学会雑誌 2021; 110: 1411-7) を踏まえると、301 試験においては本薬/R<sup>2</sup>投与により致死的な有害事象は少なかったことから、本薬/R<sup>2</sup>投与は感染リスクが高い再発又は難治性の FL 患者における有用な治療選択肢になると考える。

<sup>64)</sup> 造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版 (日本血液学会編)、NCCN ガイドライン (v.3.2025) 及び米国 NCI-PDQ (2025 年 5 月 14 日版)、ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2021; 32: 298-308) を確認した。

<sup>65)</sup> 血液専門医テキスト改訂第 4 版 (日本血液学会編、2023)、新臨床腫瘍学改訂第 7 版 (日本臨床腫瘍学会編、2024)、Williams Hematology, 10<sup>th</sup> Edition (McGraw Hill Education, 2021, USA)、Wintrobe's Clinical Hematology, 15<sup>th</sup> Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA) 及び DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12<sup>th</sup> Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA)

<sup>66)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

<sup>67)</sup> 造血器腫瘍診療ガイドラインでは、RIT 単独、R<sup>2</sup>、ベンダムスチン単独又は抗 CD20 モノクローナル抗体製剤との併用投与、フルグラビン単独又は RIT との併用投与、R-CHOP、CAR-T 細胞療法等が治療選択肢として記載されている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床的位置付けについて、申請者の説明を了承した。一方、本薬/R<sup>2</sup>投与とR<sup>2</sup>投与以外の他の治療との使い分けについては、本薬/R<sup>2</sup>投与と既承認の抗悪性腫瘍剤の臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、本薬とこれらの治療との使い分けについて明確に結論付けることは困難であり、それぞれの有効性、安全性、個々の患者の状態等も考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものと考える。

#### 7.R.4.2 本薬の効能・効果及び投与対象について

申請者は、本薬の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明している。

未治療のFLに対して、抗CD20モノクローナル抗体製剤と化学療法との併用投与が標準的治療として確立していることを踏まえ、301試験では抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む全身療法による前治療歴を有する再発又は難治性のFL患者を対象とし、当該試験の結果、本薬/R<sup>2</sup>投与の臨床的有用性が示された。本薬の投与対象について、301試験の対照群であるR<sup>2</sup>投与の承認時の根拠となった臨床試験

(J Clin Oncol 2019; 37: 1188-99、AUGMENT試験)ではRITに抵抗性の患者が除外されていた一方、301試験では当該患者も対象に含めていたことを踏まえ、本薬の臨床試験の対象患者は抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む治療が無効又は治療後に再発した患者であった旨を情報提供することが適切と考え、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を設定した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」と設定した。

- 本薬による治療は、抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む、少なくとも1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。

また、本薬の投与対象となるFLのGradeについて、301試験のFL集団はいずれもFLのGrade1～3Aの患者が対象とされ、当該患者における本薬の臨床的有用性が示されたこと、また、FLのGrade3BとGrade1～3Aでは治療体系が異なること(造血器腫瘍診療ガイドライン2023年版(日本血液学会編)等)を考慮すると、本薬の投与対象はGrade1～3AのFL患者と考える。したがって、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を設定した。

- 十分な経験を有する病理医により、Grade1～3Aと診断された患者に投与すること。

なお、本薬はCD19を標的とする抗体医薬品であり、301試験では治験実施施設においてCD19が陽性であることが確認された患者が組入れ対象とされていたものの、下記の点を踏まえると、本薬投与前にCD19抗原発現の検査は必須ではないと考える。

- 本薬の投与対象であるFLを含むB細胞性リンパ腫では、98～99.6%がCD19陽性と報告されていること(Blood 2019; 134: 5345)
- 301試験における組入れ時のCD19陽性の確認方法について、FLの初回診断から24カ月以内に病勢進行が認められなかった患者<sup>68)</sup>では、初回診断時等に実施したCD19の検査結果に基づき陽性が確認できれば試験に組入れ可能とされ、組入れ前のCD19の検査の実施は必要とされていなかったこと

<sup>68)</sup> 初回診断から24カ月以内に病勢進行が認められた患者はDLBCL等への組織学的転化を起こす可能性があることから、CD19抗原検査を含む再発時の生検による組織学的検査が推奨されている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、効能・効果に関する注意の項に下記の内容を設定した上で、効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」と設定することは可能と判断した。

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

なお、301 試験で対象とされた患者の前治療歴に関する規定については添付文書の臨床成績の項に記載して情報提供することで差し支えなく、効能・効果に関する注意の項における注意喚起は不要と判断した。

#### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、以下のとおり設定されていた。

##### ＜用法・用量＞

リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミドとの併用において、通常、成人には、タファシタマブ（遺伝子組換え）として 12 mg/kg（体重）を、28 日間を 1 サイクルとして、1 から 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 サイクル目以降には 1 及び 15 日目に点滴静注する。最大 12 サイクルまで投与する。

また、用法・用量に関する注意の項は、申請後に申請者より、以下のように設定する旨が説明された。

##### ＜用法・用量に関する注意＞

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 本薬投与によるinfusion reactionを軽減するために本薬投与の30～60分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。1サイクル目の前投与は必須とする。Infusion reactionが認められた患者では、その後の投与で前投与を考慮すること。
- 本薬の投与速度は、初回投与の最初の30分間は70 mL/時とし、その後投与速度を上げて2.5時間以内に初回投与を完了させる。その後の投与は1.5～2時間以内に行うこと。
- 本薬投与により副作用が発現した場合の中止、中止等の基準について

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに下記に示す検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

##### ＜用法・用量＞

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

#### ＜用法・用量に関する注意＞

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

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

注) GradeはNCI-CTCAE v5.0に基づく

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

301試験における本薬の用法・用量は、下記の点等を踏まえ、28日間を1サイクルとして、R<sup>2</sup>投与との併用で、本薬12mg/kgを第1～第3サイクルの第1、8、15及び22日目、第4サイクル以降は第1及び15日目に静脈内投与する。最大12サイクルまで投与すると設定した。

- R<sup>2</sup>と本薬の併用投与の設定根拠
  - 再発又は難治性のFLに対しては、国内外の診療ガイドラインにおいて複数の選択肢が推奨されているものの（7.R.4.1参照）、特にLENを含むR<sup>2</sup>投与は細胞障害性の抗悪性腫瘍剤を含まないレジメンとして期待されるものであることから、当該R<sup>2</sup>投与に対する本薬の上乗せ投与は意義があると考えたこと

- 非臨床における検討において、LEN が本薬及び RIT の ADCC 及び ADCP 活性を増強することで、3 剤併用による免疫学的な相乗効果が期待できると考えたこと（3.R.1 参照）
- FL と同様に B 細胞性リンパ腫である DLBCL 患者を対象に本薬/LEN 投与の有効性、安全性等を検討することを目的とした海外第Ⅱ相試験（203 試験）において、LEN に本薬を上乗せ投与することで有効性が期待されると考えたこと<sup>69)</sup>
- 未治療の DLBCL 患者を対象に本薬と R-CHOP 又は LEN/R-CHOP の併用投与の安全性等を検討することを目的とした海外第Ⅰb 相試験（107 試験）において、RIT 又は LEN を含むレジメンに対する本薬の上乗せ投与による新たな安全性上の懸念は認められず、FL 患者においても忍容可能なレジメンと考えたこと<sup>70)</sup>
- 1回投与量及び投与スケジュールの設定根拠
  - 再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（01 試験）の結果、本薬 12 mg/kg までの忍容性が確認されたことを踏まえ、以降の臨床試験における推奨用量として 12 mg/kg を選択したこと
  - 再発又は難治性の B-NHL 患者を対象とした海外第Ⅱa 相試験（201 試験）において、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 12 mg/kg を第 1～第 3 サイクルに QW（第 1、8、15 及び 22 日目）で投与した結果、一定の有効性が認められ<sup>71)</sup>、また、第 4 サイクル以降に Q2W 又は Q4W で投与を継続し、奏効を維持又はより深い奏効が得られた患者が認められたこと<sup>72)</sup>。なお、Q2W 又は Q4W のいずれも効果が期待できたが、PK シミュレーションの結果より、Q4W は投与間隔の延長に伴い投与直前のトラフ濃度が低下する傾向が示唆されたこと（Expert Opin Biol 2021; 21: 455-63）等を踏まえ、301 試験では Q2W を選択した。
- 最大投与サイクル数の設定根拠
  - 本薬は R<sup>2</sup> との併用投与であり、再発又は難治性の FL に対する LEN の承認用法・用量における最大投与サイクル数（12 サイクル）に揃えて、本薬も最大 12 サイクル（1 サイクル 28 日間）としたこと

上記の設定で301試験が実施され、本薬/R<sup>2</sup>投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2及び7.R.3参照）から、本薬の申請用法・用量を設定した。また、本薬の投与に際しては、本薬とRIT及びLENとの併用方法について、RIT及びLENの投与時期、投与サイクル数等を熟知することが重要であると考え、添付文書の臨床成績の項に当該内容を記載し、用法・用量に関連する注意の項において、臨床成績の項を熟知して投与する旨の注意喚起を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

<sup>69)</sup> LEN 単独投与における奏効率 20% に対して期待値 35% と仮定（両側有意水準 5%、検出力 85%）して実施された 203 試験において、本薬/LEN 投与における奏効率が 57.5%（46/80 例）であった。

<sup>70)</sup> Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、本薬/R-CHOP 群で 81.8%、本薬/LEN/R-CHOP 群で 90.9%、同様に、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、本薬/R-CHOP 群で 18.2%、本薬/LEN/R-CHOP 群で 21.2% であった。

<sup>71)</sup> 第 3 サイクル終了時点における効果判定として、FL コホートの PR 例が 7/36 例であった。

<sup>72)</sup> FL コホートにおいて、第 4 サイクル以降も投与が継続された患者（第 3 サイクル終了時点の効果判定は CR 0 例、PR 7 例、SD 1 例）のうち、第 3 サイクル終了時点の状態を維持又はより奏効が得られた患者は 6 例（Q2W で投与継続した 4 例及び Q4W で投与継続した 2 例）であった。

申請者の説明を了承し、本薬の用法・用量及び用法・用量に関する注意の項を、下記のとおり整備した上で設定することが適切であると判断した。

#### ＜用法・用量＞

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

#### ＜用法・用量に関する注意＞

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤について、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。

#### 7.R.5.2 本薬の投与速度について

申請者は、本薬の投与速度について、以下のように説明している。

301 試験においては、以下のとおり本薬の投与速度及び投与時間が設定されていた。

- 初回投与の最初の 30 分間は 70 mL/時とし、その後、投与速度を 125 mL/時まで上げる（投与時間は約 2.5 時間）。
- 2 回目以降の投与時は、125 mL/時で約 2 時間<sup>73)</sup>かけて投与する。

本薬の投与方法について、301 試験では初回投与の最初の 30 分以降は、「投与速度（mL/時）」と「投与時間」を規定していたものの、「投与速度（mL/時）」に基づく規定は点滴液の滴下数の確認等による医療現場への負担が想定されるため、「投与時間」に基づく規定とすることにより、患者の状態に応じて投与中の速度変更等の柔軟な対応が可能と考えた。したがって、添付文書においては初回投与時の最初の 30 分以降の本薬の投与に際しては「投与時間」を規定することが適切と考え、301 試験の上記の設定に基づき、用法・用量に関する注意の項に下記の内容を設定した。

#### ＜用法・用量に関する注意＞

- 本薬の投与速度は、初回投与の最初の 30 分間は 70 mL/時とし、その後投与速度を上げて 2.5 時間以内に初回投与を完了させる。その後の投与は 1.5～2 時間以内に行うこと。

機構が考査した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、投与時間のみ規定した場合、301 試験で検討された最大投与速度（125 mL/時）を超える投与速度が可能となり得ることから、301 試験での設定を踏まえ、最大投与速度も明記することが適切と考える。したがって、本薬の投与方法に関する用法・用量に関する注意の項を下記のとおり設定することが適切であると判断した。また、本薬の薬液調製方法<sup>73)</sup>については、

<sup>73)</sup> 本薬は希釈液として最終濃度 2～8 mg/mL に調製する。体重 42 kg 以上の患者では生理食塩水 250 mL で希釈し、最大投与速度 125 mL/時で投与すると、投与時間はおよそ 2 時間となる。一方、体重 42 kg 未満の患者では、301 試験において投与時間の規定は特になかったものの、当該患者の場合には、生理食塩水 100 又は 200 mL で希釈し、投与速度 70 又は 125 mL/時で投与すると、投与時間はいずれもおよそ 1.5 時間となる。

特に輸液量は患者の体重により変わる場合があることから、添付文書等で医療現場に対して具体的に情報提供することが適切と判断した。

＜用法・用量に関する注意＞

- 本薬の投与は、初回投与の最初の30分間は70 mL/時とし、その後投与速度を上げて合計2.5時間を目安に投与する。2回目以降の投与は1.5～2時間を目安に投与すること。ただし、投与速度は125 mL/時を超えないこと。

#### 7.R.5.3 本薬の中断、中止等の基準について

申請者は、本薬の中断、中止等の基準について、以下のように説明している。

301 試験において、本薬の中断、中止等の基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関する注意の項において、301 試験の設定に準じた中断、中止等の基準を設定した。なお、下記の理由により、好中球減少の基準を一部変更し、CRS に係る基準は設定は不要とした。

- 好中球減少

好中球減少が発現した場合の基準について、301 試験では、Grade 3 の好中球減少の持続期間が 7 日未満であった場合には、Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後は休薬前と同量で投与を再開する旨を設定していた。しかしながら、301 試験において当該事象を発現した患者は本薬/R<sup>2</sup> 群において 38/274 例 (13.9%) であり、プラセボ/R<sup>2</sup> 群 (27/272 例 (9.9%)) と比べて明確な差異はなく、かつ当該事象に対する処置としては LEN の休薬が最も多かったことを踏まえ、当該基準は添付文書において設定不要と判断した。

- CRS

301 試験では infusion reaction とは別に CRS が発現した場合の基準<sup>74)</sup> も設定していた。

しかしながら、下記の点等を考慮すると、本薬投与時の infusion reaction に対する中断、中止等の基準に加えて、CRS 発現時の中断、中止等の基準を設定する必要はないと考える。

- infusion reaction とは別に CRS の基準を設定した理由は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤における CRS のリスクが報告されていること (Expert Rev Clin Immunol 2009; 5: 499–521) 等を考慮したためであり、301 試験計画時点までに得られていた本薬の非臨床試験成績、臨床試験成績等から本薬投与による CRS のリスクが懸念されたためではなかったこと
- 301 試験における CRS の発現は限られており (本薬/R<sup>2</sup> 群で 3/274 例)、当該症例における CRS の具体的な臨床症状は発熱、頻脈等であったが、認められた事象はいずれも非重篤かつ低 Grade (Grade 1 1 例、Grade 2 2 例) であったこと<sup>75)</sup>
- infusion reaction として認められる具体的な臨床症状としては CRS の特徴的な臨床症状 (発熱、頭痛等) も含まれ、infusion reaction と CRS の区別が厳密には困難な場合があること (Clinical

<sup>74)</sup> Grade 1 : 投与を直ちに中止する。症状回復後、50% の注入速度で投与できる。1 時間後に症状が認められない場合は、30 分ごとにベースラインの注入速度まで増速できる。

Grade 2 : 投与を直ちに中止する。症状が回復した場合は、25% の注入速度で投与できる。1 時間後に症状が認められない場合は、30 分ごとにベースラインの 50% の注入速度まで増速できる。Grade 2 の CRS が再発した場合は、以降の投与は中止する。

Grade 3 及び 4 : 投与を直ちに中止する。以降の投与も中止する。

<sup>75)</sup> いずれの症例も発現時期は第 1 サイクル第 1 日目であった。また、一部の症例は注入に伴う反応 (Grade 2) も伴っていた。

& Translational Immunology 2015; 4: e39) を踏まえると、CRS に特徴的な各臨床症状が認められた場合には、infusion reaction に対して設定した基準を参考に当該事象の重症度を判定した上で適切に対応可能と考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Grade 3 の好中球減少が 7 日間未満持続した場合の基準について、①301 試験の本薬/R<sup>2</sup> 群において好中球減少が約半数 (好中球減少症 : 48.5%、好中球数減少 : 8.4%) に認められること (7.R.3.2 参照) 、② 301 試験において当該基準に基づき休薬された患者が一定数認められたことを踏まえると、当該基準は添付文書においても設定することが適切と判断した。一方、CRS に係る基準については、申請者の説明に加え、既承認の B 細胞の表面に発現する抗原を標的とする薬剤 (RIT 等) との間で安全性プロファイルに明確な差異はなく、当該薬剤では CRS に関する具体的な基準は設定無く管理可能であること等を踏まえると、本薬についても CRS の具体的な基準を設定する必要は特段ないと考える。

以上より、副作用発現時の本薬の中止、中止等の基準については、下記のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬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、本薬の投与中断、中止、投与速度の変更等を行うこと。

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

注) Grade は NCI-CTCAE v5.0 に基づく

## 7.R.6 RMP (案) について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」(平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号) 及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」(令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号) に基づき、RMP が策定されることとなる。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本申請に係る本薬の RMP (案) について、表 36 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 36 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 血球減少 ・ 感染症 ・ B 型肝炎ウイルスの再活性化 ・ PML ・ infusion reaction ・ TLS	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由を踏まえ、現時点では、本薬について、再発又は難治性の FL 患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- ・ 本薬投与時に特に注意を要する有害事象について、血球減少、感染症、infusion reaction、TLS 及び PML は、RIT 又は LEN における既知のリスク<sup>76)</sup> でもあり、かつ、301 試験成績を踏まえると R<sup>2</sup> 投与に対する本薬の上乗せ投与による明らかな毒性増強は認められていないと考えること (7.R.3.1 参照)
- ・ 海外製造販売後の情報<sup>77)</sup> から、本申請時点で本薬の臨床試験で認められた事象以外に新たな安全性上の懸念は確認されていないこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を考慮すると、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（血球減少、感染症、infusion reaction、TLS 及び PML）に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策が確実に実施されることを前提に、申請者の説明を了承した。

- ・ 本薬投与時に特に注意を要する有害事象（血球減少、感染症、infusion reaction、TLS 及び PML）(7.R.3 参照) はいずれも、既承認の B 細胞の表面に発現する抗原を標的とする薬剤（RIT 等）における既知のリスクであり、現時点で本薬に特有の安全性の懸念は認められていないこと
- ・ B 細胞の表面に発現する抗原を標的とした抗悪性腫瘍剤（RIT 等）は複数承認されており、これらの既承認の薬剤については、製造販売後の一定の使用実績があり、日本人患者に対する安全性プロファイルは明らかになっていると考えること

ただし、本薬の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

<sup>76)</sup> ①リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg に係る RMP (2025 年 4 月 9 日提出) 及び②レブラミドカプセル 2.5 mg、同カプセル 5 mg に係る RMP (2025 年 6 月 19 日) の安全性検討事項における重要な特定されたリスクは、① infusion reaction、B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少、感染症、PML、TLS 等、②骨髄抑制、感染症、TLS 等

<sup>77)</sup> 本薬は 2020 年 7 月に再発又は難治性の DLBCL に係る効能・効果で米国で最初に承認されて以降、45 以上の国又は地域で LEN との併用投与で承認されている (2025 年 3 月時点)。米国で初回承認以降、米国添付文書の注意喚起内容（重大な副作用として、infusion reaction、血球減少及び感染症）は変更されていない。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.3.1 国内第Ⅰb/Ⅱ相試験（102試験）

##### 7.3.1.1 パート1

有害事象は6/6例（100.0%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は4/6例（66.7%）に認められた。発現割合が20%以上の有害事象はALT増加、AST増加及びリバーゼ増加各2例（33%）であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

##### 7.3.1.2 パート2（グループ3、4a及び5）

有害事象は18/18例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、14/18例（77.8%）に認められた。発現割合が30%以上の有害事象は、好中球数減少11例（61.1%）、白血球数減少9例（50.0%）、貧血8例（44.4%）、下痢7例（38.9%）、恶心及び血小板数減少各6例（33.3%）であった。

重篤な有害事象は4/18例（22.2%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、COVID-19、意識レベルの低下、下痢及び肝障害各1例（5.6%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は2/18例（11.1%）に認められた。本薬の投与中止に至った有害事象は、皮膚炎、虚血性視神経症各1例（16.7%）であり、うち、皮膚炎1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験（301試験）（FL集団）

有害事象は、本薬/R<sup>2</sup>群では272/274例（99.3%）、プラセボ/R<sup>2</sup>群では270/272例（99.3%）に認められ、本薬又はプラセボとの因果関係が否定できない有害事象は、本薬/R<sup>2</sup>群では202/274例（73.7%）、プラセボ/R<sup>2</sup>群では179/272例（65.8%）に認められた（重篤な有害事象及び本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象の概要は表23参照、いずれかの群で一定以上の発現が認められた全有害事象及び重篤な有害事象は表24参照、いずれかの群で発現割合が5%以上であった本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象は認められなかった）。

#### 7.3.3 海外第Ⅰ相試験（01試験）

有害事象は27/27例（100.0%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は24/27例（88.9%）に認められた。発現割合が20%以上の有害事象は、注入に伴う反応18例（66.7%）、好中球減少症、血小板減少症及び下痢各8例（29.6%）、貧血7例（25.9%）、ALT、低アルブミン血症、低カルシウム血症、筋痙攣及び不眠症各6例（22.2%）であった。

重篤な有害事象は6/27例（22.2%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、細菌感染、発熱性好中球減少症、急性中耳炎、ヘモフィルス性肺炎、肺炎球菌性肺炎、発疹、副鼻腔炎及びTLS各1例（3.7%）であり、うち、発熱性好中球減少症及びTLSは本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は1/27例（3.7%）に認められた。本薬の投与中止に至った有害事象は、発熱性好中球減少症及び好中球減少症1例（3.7%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.4 海外第Ⅱa相試験（201試験）

有害事象は78/92例(84.8%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は42/92例(45.7%)に認められた。発現割合が10%以上の有害事象は、疾患進行及び注入に伴う反応12例(13.0%)、上気道感染11例(12.0%)、頭痛10例(10.9%)であった。

重篤な有害事象は29/92例(31.5%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎3例(3.3%)、貧血、疾患進行及び疼痛各2例(2.2%)であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は13/92例(14.1%)に認められた。2%以上の本薬の投与中止に至った有害事象は呼吸困難2例(2.2%)であり、うち、1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.5 海外第Ⅰb相試験（107試験）

有害事象は、本薬/R-CHOP群及び本薬/LEN/R-CHOP群でいずれも33/33例(100.0%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/R-CHOP群で11/33例(33.3%)、本薬/LEN/R-CHOP群で14/33例(42.4%)に認められた。発現割合が30%以上の有害事象は、本薬/R-CHOP群では、好中球減少症20例(60.6%)、貧血17例(51.5%)、白血球減少症、恶心及び嘔吐各10例(30.3%)、本薬/LEN/R-CHOP群では、好中球減少症28例(84.8%)、貧血20例(60.6%)、血小板減少症14例(42.4%)、下痢11例(33.3%)、低カリウム血症及び末梢性ニューロパチー各10例(30.3%)であった。

重篤な有害事象は、本薬/R-CHOP群で14/33例(42.4%)、本薬/LEN/R-CHOP群で17/33例(51.5%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/R-CHOP群で、発熱性好中球減少症5例(15.2%)、好中球減少症及び肺塞栓症各2例(6.1%)、本薬/LEN/R-CHOP群で、発熱性好中球減少症5例(15.2%)、好中球減少症2例(6.1%)であった。うち、本薬/R-CHOP群の発熱性好中球減少症2例、好中球減少症及び肺塞栓症各1例、本薬/LEN/R-CHOP群の発熱性好中球減少症4例、好中球減少症1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/R-CHOP群で3/33例(9.1%)、本薬/LEN/R-CHOP群で3/33例(9.1%)に認められた。本薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/R-CHOP群では、希死念慮を有するうつ病、心筋炎及び敗血症各1例(3.0%)、本薬/LEN/R-CHOP群では、腹部膿瘍、COVID-19肺炎及び発熱性好中球減少症各1例(3.0%)であり、うち、本薬/LEN/R-CHOP群の発熱性好中球減少症1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.6 海外第Ⅱa相試験（202試験）

有害事象は22/22例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は15/22(68.2%)に認められた。発現割合が20%以上の有害事象は、注入に伴う反応13例(59.1%)、疲労9例(40.9%)、便秘、恶心、疾患進行、発熱、高血糖及び低カリウム血症各6例(27.3%)、発熱性好中球減少症、高カリウム血症及び呼吸困難各5例(22.7%)であった。

重篤な有害事象は17例(77.3%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症、発熱及び敗血症各4例(18.2%)、肺炎及びTLS各2例(9.1%)であり、うち、発熱性好中球減少症1例及びTLS2例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は2例(9.1%)に認められた。本薬の投与中止に至った有害事象は、中枢神経系白血病及び筋力低下各1例(4.5%)であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

### 7.3.7 海外第Ⅱ相試験（203試験）

有害事象は、81/81例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、68/81例（84.0%）に認められた。発現割合が20%以上の有害事象は、貧血及び下痢各30例（37.0%）、好中球減少症40例（49.4%）、咳嗽24例（29.6%）、血小板減少症23例（28.4%）、無力症21例（25.9%）、末梢性浮腫20例（24.7%）、発熱19例（23.5%）であった。

重篤な有害事象は47例（58.0%）に認められた。3例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎7例（8.6%）、発熱性好中球減少症5例（6.2%）、COVID-19及び肺塞栓症各3例（3.7%）であった。うち、肺炎3例、発熱性好中球減少症4例は本薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は16例（19.8%）に認められた。2%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象はCOVID-192例（2.5%）であり、本薬との因果関係は否定された。

### 7.3.8 海外第Ⅱ相試験（205試験）

有害事象は、①本薬/Ideコホートで11/11例（100%）、②本薬/VENコホートで11/11例（100%）、③本薬単独コホートで2/2例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①11/11例（100%）、②11/11例（100%）、③2/2例（100%）に認められた。発現割合が2例以上かつ30%以上の有害事象は、①貧血7例（63.6%）、咳嗽及び呼吸困難各6例（54.5%）、好中球減少症、下痢、発熱及び注入に伴う反応各5例（45.5%）、血小板減少症4例（36.4%）、②貧血、好中球減少症、恶心、疲労及び注入に伴う反応各5例（45.5%）、発熱、肺炎、血中乳酸脱水素酵素増加及び高尿酸血症各4例（36.4%）、③注入に伴う反応2例（100%）であった。

重篤な有害事象は、①8例（72.7%）、②7例（63.6%）、③2例（100%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、①肺炎2例（18.2%）、②発熱3例（27.3%）、③注入に伴う反応2例（100%）であった。このうち、①肺炎1例、②発熱1例、③注入に伴う反応2例は本薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、①4例（36.4%）、②2例（18.2%）、③2例（100%）に認められた。本薬の投与中止に至った有害事象は、①消化管間質性腫瘍、急性膵炎、発熱及びトランスマニナーゼ上昇各1例（9.1%）、②下痢及び気道感染各1例（9.1%）、③注入に伴う反応2例（100%）であった。うち、①急性膵炎1例、②下痢及び気道感染各1例、③注入に伴う反応2例は本薬との因果関係が否定されなかった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一

部の治験実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関に改善すべき事項として通知した。

#### 治験実施医療機関

- 一部の被験者において、症例報告書の記載が原資料と矛盾している事例が認められた
- 一部の被験者において、治験に参加させる際に、治験審査委員会承認前の説明文書を用いて同意を得ていた

#### 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の FL に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本薬は、B-NHL 細胞の細胞膜上に発現する CD19 に結合することにより、B-NHL 細胞に対して ADCC 及び ADCP 活性並びにアポトーシスを誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の FL に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また機構は、本薬の安全性、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告（2）

令和7年11月18日

### 申請品目

[販売名] ミンジュビ点滴静注用 200 mg  
[一般名] タファシタマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社  
[申請年月日] 令和7年4月25日

### [略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性のFL等を対象とした国際共同第III相試験（301試験）において、主要評価項目とされたFL集団におけるPFSについて、プラセボ/R<sup>2</sup>群に対する本薬/R<sup>2</sup>群の優越性が検証されたこと等から、再発又は難治性のFL患者に対する本薬/R<sup>2</sup>投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

なお、専門委員からは以下の意見も出された。

- 本薬/R<sup>2</sup>投与による長期生存にかかる効果については今後の課題であるため、製造販売後に情報が得られた際には医療現場に周知されるものと考える。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を有する事象は、血球減少、感染症、infusion reaction、TLS及びPMLであると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

なお、専門委員からは、本薬投与による Ig 低下について、臨床試験成績<sup>78)</sup> からは特段の懸念はないと考えるもの、本薬の作用機序を考慮すると、Ig 低下が発現する可能性があることから、製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況を注視していくことが重要である旨の意見が出された。

以上の意見を踏まえ、機構は、本薬の製造販売後においても Ig 低下に関する発現状況を確認し、新たな知見が得られた場合には医療現場へ情報提供することが適切である旨を申請者に伝達し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞

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

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤について、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。
- 本薬投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本薬投与の30～60分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の投与を行うこと。1サイクル目の本薬投与時には前投与は必須とする。本薬投与によりinfusion reactionが認められた患者では、その後の本薬投与時には前投与を考慮すること。

<sup>78)</sup> 301 試験における全 Grade 及び Grade 3 以上の血中 IgG 低下に関する有害事象の発現割合は、本薬/R<sup>2</sup>群でそれぞれ 0.4%（1/274 例、非重篤）及び 0%（0/274 例）、プラセボ/R<sup>2</sup>群でそれぞれ 0.7%（2/274 例）及び 0%（0/274 例）であった。

- 本薬の投与速度は、初回投与の最初の30分間は70mL/時とし、その後投与速度を上げて合計2.5時間を目安に投与する。2回目以降の投与は1.5～2時間を目安に投与すること。ただし、投与速度は125mL/時を超えないこと。
- 本薬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、本薬の投与中断、中止、投与速度の変更等を行うこと。

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

注) GradeはNCI-CTCAE v5.0に基づく

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

なお、申請者より、用量調節基準における血小板減少及び好中球減少について、申請時に設定していた内容に一部誤記があった旨の申し出<sup>79)</sup>があり、下表のとおり修正（取消線部削除、下線部追加）する旨が説明され、機構は了承した。

<sup>79)</sup> 301 試験の設定どおりに用量調節基準を作成したものの、「程度」の欄の「less than XX/mcL」の誤訳（「未満」ではなく「以下」と和訳した）があった。

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

注) Grade は NCI-CTCAE v5.0 に基づく

## 1.5 RMP (案) 及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 RMP (案) について」の項における検討の結果、本申請に係る本薬の RMP (案) について、表 37 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 37 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>血球減少</li> <li>感染症</li> <li>B 型肝炎ウイルスの再活性化</li> <li>PML</li> <li>infusion reaction</li> <li>TLS</li> </ul>	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

また、機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、再発又は難治性の FL 患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はなく、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（血球減少、感染症、infusion reaction、TLS 及び PML）に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策を確実に行うことで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論等を踏まえ、本申請に係る本薬の RMP (案) において、表 38 に示す追加の医薬

品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

**表 38 RMP (案) における追加の医薬品安全性監視活動、  
有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要**

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査	該当なし	<ul style="list-style-type: none"><li>• 市販直後調査による情報提供</li><li>• 医療従事者向け資材の作成及び提供</li><li>• 患者向け資材の作成及び提供</li></ul>

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年と判断する。

### [効能・効果]

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

### [用法・用量]

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

### [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。

### [警 告]

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

### [禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### [効能・効果に関する注意]

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

[用法・用量に関する注意]

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

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

注) GradeはNCI-CTCAE v5.0に基づく

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
7-AAD	7-amino actinomycin D	7-アミノアクチノマイシンD
ADA		抗タファシタマブ抗体
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody cell-mediated phagocytosis	抗体依存性細胞食食
ALB	serum albumin	血清アルブミン
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under concentration-time curve	濃度一時間曲線下面積
AUC <sub>0-28 day</sub>	AUC from time zero to 28 days	投与0日後から28日後までのAUC
AUC <sub>0-56 day</sub>	AUC from time zero to 56 days	投与0日後から56日後までのAUC
AUC <sub>0-144h</sub>	AUC from time zero to 144 hours	投与0時間後から144時間後までのAUC
AUC <sub>0-inf</sub>	AUC from time zero to infinity	投与0時間後から無限大時間までのAUC
AUC <sub>0-last</sub>	AUC from time zero to the last measureable time	投与0時間後から最終測定可能時点までのAUC
BID	bis in die	1日2回
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B細胞性非ホジキンリンパ腫
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体T細胞
CD	cluster of differentiation	分化抗原
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CEX	cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CGE	capillary gel electrophoresis	キャピラリーゲル電気泳動
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CLL/SLL	chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma	CLL及びSLL
C <sub>max</sub>	maximum concentration	最高濃度
C <sub>min</sub>	minimum concentration	最低濃度
CML	chronic myeloid leukemia	慢性骨髓性白血病
COVID-19	coronavirus disease	SARS-CoV-2による感染症
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液

$C_{trough}$	trough concentration	トラフ濃度
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DLBCL	diffuse large B cell lymphoma	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EOPCB	end of production cell bank	生産終了セルバンク
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
ESMO ガイドライン	Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性Fc受容体
Fc $\gamma$ R	Fc $\gamma$ receptor	Fc $\gamma$ 受容体
FITC	fluorescein isothiocyanate	フルオセインイソチオシアネット
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FL-FAS集団		FAS集団のうちのFL患者集団
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index	濾胞性リンパ腫国際予後指標
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires	
GGT	gamma-glutamyltransferase	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ
GlcNAc	<i>N</i> -acetyl glucosamine	<i>N</i> -アセチルグルコサミン
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HP-SEC	high performance size exclusion chromatography	高速サイズ排除クロマトグラフィー
KLH	keyhole limpet hemocyanin	キーホールリムペットヘモシアニン
ICH Q5A (R2)		「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について（令和7年1月19日付け医薬審第0109第3号）
ICH Q5B		組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成10年1月6日付け医薬審第3号）
ICH Q5D		「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成12年7月14日付け医薬審第873号）
ICH Q5E		生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にともなう同等性/同質性評価について（平成17

		年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号)
Ide		idelalisib (本邦未承認)
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
iNHL	indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma	低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
IV	intravenous injection	静脈内注射
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LEN	lenalidomide	レナリドミド水和物
LEN/R-CHOP		LEN と R-CHOP との併用
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MFI	mean fluorescence intensity	平均蛍光強度
mPSL	methylprednisolone	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell Lymphomas	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	NCI 有害事象共通用語規準
NCI-PDQ	National Cancer Institute-Physician Data Query	
NE	not evaluable	推定不能
NHL	non hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
OS	overall survival	全生存期間
Par		parsaclisib (本邦未承認)
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PBS	phosphate buffer saline	リン酸緩衝生理食塩液
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影法
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPCB	post-production cell bank	生産終了後のセルバンク
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PSL	prednisolone/prednisone/methylprednisolone	プレドニゾロン/prednisone (本邦未承認) /mPSL
PT	preferred term	基本語
QD	once daily	1 日 1 回
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回

Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
R <sup>2</sup>		RIT と LEN との併用
R-CHOP	cyclophosphamide 、 doxorubicin hydrochloride 、 vincristine sulfate 、 prednisolone/prednisone/methylprednisolone	RIT、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PSLの併用
RIT	rituximab (genetical recombination)	リツキシマブ（遺伝子組換え）
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SD	stable disease	安定
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
t <sub>1/2</sub>	elimination half-life	消失半減期
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
t <sub>max</sub>	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TT	Tetanus Toxoid	破傷風トキソイド
V	volume of distribution	分布容積
V <sub>c</sub>	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
VEN		ベネトクラクス
V <sub>ss</sub>	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
01 試験		XmAb5574-01 試験
102 試験		INCMOR 0208-102 試験
107 試験		MOR208C107 試験
201 試験		MOR208C201 試験
202 試験		MOR208C202 試験
203 試験		MOR208C203 試験
205 試験		MOR208C205 試験
301 試験		INCMOR 0208-301 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
造血器腫瘍診療ガイドライン		造血器腫瘍診療ガイドライン第3.1版 2024年版(日本血液学会編)
プラセボ/RIT		プラセボと RIT との併用
プラセボ/R <sup>2</sup>		プラセボと R <sup>2</sup> との併用
本薬		タファシタマブ（遺伝子組換え）
本薬/Ide		本薬と Ide との併用
本薬/LEN		本薬と LEN との併用
本薬/LEN/R-CHOP		本薬、LEN 及び R-CHOP の併用
本薬/R <sup>2</sup>		本薬と R <sup>2</sup> との併用
本薬/VEN		本薬と VEN との併用