ミンジュビ点滴静注用 200 ㎎
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はインサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社

目次

略号一覧 2
1. 起原又は発見の経緯.....3
2. 開発の経緯.....3
2.1. 品質に関する開発の経緯.....3
2.2. 非臨床開発の経緯.....4
2.3. 臨床開発の経緯.....4
3. 進行中及び計画中の臨床試験.....6
4. 参考文献.....6

図一覧

Figure 1: 開発の経緯図.....3

略号一覧

略号	定義	
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody-dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
EU	European Union	欧州連合
Fc	Crystallizable fragment	フラグメント結晶化可能領域
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FITC	fluorescein isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
R^2	lenalidomide plus rituximab	レナリドミドとリツキシマブ併用
R-CHOP	rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone/prednisolone	リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び prednisone 又はプレドニゾロン
RP2D	recommended phase 2 dose	第 2 相臨床試験推奨用量
R/R	relapsed/refractory	再発又は難治性
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫

1.　起原又は発見の経緯

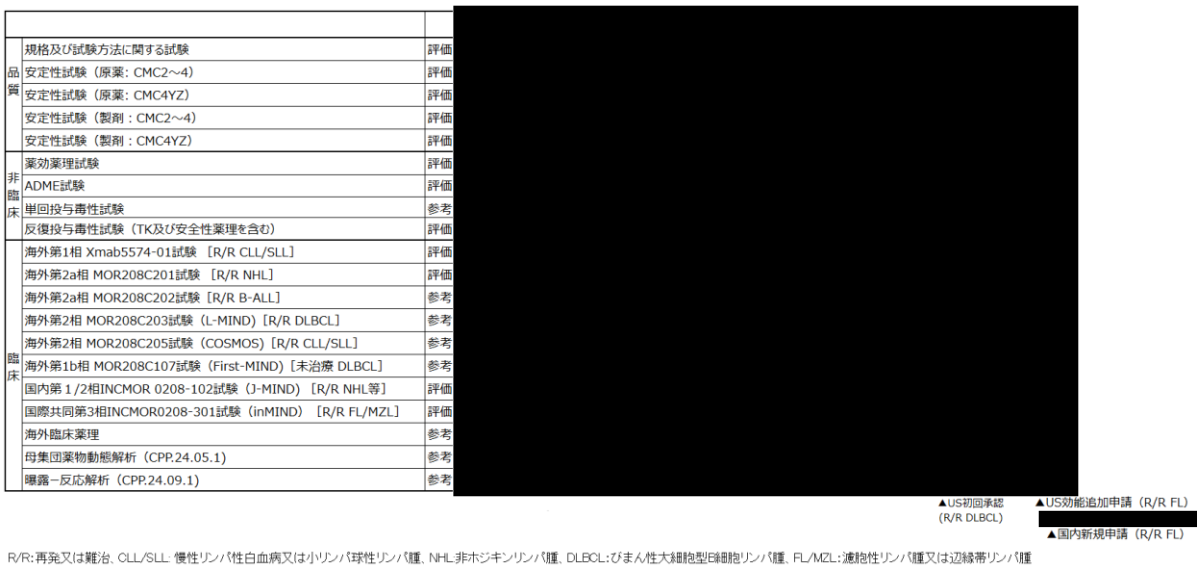
CD19 は B 細胞受容体の共受容体であり、正常及び悪性 B 細胞の成熟過程を通じて発現している細胞表面抗原である。濾胞性リンパ腫（FL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）を含む B 細胞性の非ホジキンリンパ腫（NHL）及び急性リンパ芽球性白血病（ALL）、マントル細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）等の一部の B 細胞性白血病など、広範な B 細胞性悪性腫瘍の治療で重要な治療標的として利用される。CD19 は前駆 B 細胞を含む B 細胞の成熟過程で CD20 に比べて広範に発現していることから、CD20 を標的とした治療に対する抵抗性や治療後の再発を克服する、CD20 の代替の標的となる可能性がある。CD19 はリンパ系悪性腫瘍の魅力的な標的であるにも関わらず、CD19 を標的とした抗体の臨床開発は長らく進んでこなかった。

タファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、タファシタマブ又は本薬）は、CD19 を標的とする B 細胞悪性腫瘍治療薬として Xencor 社（米国）により創製された、フラグメント結晶化領域（Fc）改変ヒト化モノクローナル抗体である。新規性の高い Xencor 社独自の XmAb®テクノロジーを使用して設計され、ヒト配列含有量を最大化し、CD19 抗原に対する親和性を高め、様々な Fcγ 受容体（FcγR）に対する結合親和性と特異性が最適化されるような Fc 領域の修飾が行われている。この Fc 修飾により FcγR に対する結合親和性が増すことで、in vitro では抗体依存性細胞傷害（ADCC）、抗体依存性細胞貪食（ADCP）作用及び直接的な細胞傷害性が大幅に強化されることが示され、本薬の臨床開発が開始された（Woyach et al 2014）。

2.　開発の経緯

タファシタマブの開発の経緯図を Figure 1 に示す。

Figure 1:　開発の経緯図



2.1.　品質に関する開発の経緯

本薬は当初、Xencor 社により液剤として開発され、非臨床試験及び first in human 試験（海外第 1 相用量漸増試験 XmAb5574-01、以下 557401 試験）に使用された（CMC1 製法）。557401 試験の結果、臨床推奨用量が 12 mg/kg となったため、1 製剤単位当たりのタファシタマブ濃度及び含有量が[redacted]を変更し、新たな凍結乾燥粉末製剤が開発された（CMC2 製法）。

CMC2 製法と同じ[redacted]（CMC3 製法）、商業生産に向けた[redacted]（CMC4 製法）が行われ、この CMC4 製法を実生産用製法として諸外国で製造販売承認が与えられた。これらの製法変更にあたっては[redacted]を行い、分析結果から、すべての製剤は同等／同質であることが確認された。日本国内で市販予定の製剤の実生産工程 CMC4-YX は、[redacted]、CMC4 により生産した製剤と CMC4-YX で生産した製剤の同等性/同質性も確認されている。

2.2.　非臨床開発の経緯

初期の薬理試験でヒト CD19 に対する結合親和性の評価を行った。また、毒性試験に用いる動物種選定のため、各種動物の CD19 発現リンパ球と本薬の交差反応性並びにヒト、マウス及びカニクイザルの FcγR に対する本薬の結合特性を検討した。本薬はヒト及びマカク属の CD19 を認識するが、他の実験系の CD19 を認識しないこと、ヒトとカニクイザルの FcγR に対する本薬の結合特性が類似していたことから、本薬の毒性評価はカニクイザル（Macaca fascicularis）を用いて実施することとした。非 GLP 適用の単回投与薬力学/薬物動態/毒性試験を、投与量の異なる 3 試験として実施した後、GLP 適用の反復投与毒性/トキシコキネティクス試験を実施した。反復投与試験は 2 週間間隔 8 週間反復投与試験と 1 週間間隔 13 週間反復投与試験の 2 つを行った。13 週間反復投与試験は上記の CMC3 製法により製した製剤を用いた。また、これらの GLP 適用試験では静脈内点滴投与時の局所刺激性と安全性薬理に関する評価も行った。本薬の全身毒性に関連する可能性のある組織を特定するため、フルオレセインイソチオシアネート（FITC）標識タファシタマブのヒト及びカニクイザルの正常組織パネルへの結合を、カニクイザル及びヒトの正常組織の凍結切片の免疫組織化学染色により評価した。

遺伝毒性試験及びがん原性試験は、それぞれ ICH ガイドライン S6（R1）及び ICH S9 ガイダンスに基づき実施不要と判断した。本薬は催奇形性又は胚・胎児死亡を引き起こすことが知られている薬剤（レナリドミド）との併用により臨床開発する計画であったことから、本薬の生殖発生毒性試験は実施しなかった。

2.3.　臨床開発の経緯

タファシタマブの first in human 試験は、Xencor 社により 2010 年から米国で R/R CLL 又は SLL 患者を対象にした第 1 相用量漸増試験として 557401 試験が行われた。この試験の結果に基づき、本薬の臨床推奨用量は 12 mg/kg の 1 週間間隔点滴静注（28 日を 1 サイクルとし、1 サイクル目の 4 日目に負荷投与を行い、3 サイクル以降は 2 又は 4 週間間隔投与）とされた。

2010 年に Xencor 社は MorphoSys 社（ドイツ）と本薬の開発・販売ライセンスを締結、MorphoSys 社により以下の臨床試験が開始された。

- R/R B 細胞 NHL 患者を対象とする単剤投与による海外第 2a 相、非盲検非対照 2 段階試験（MOR208C201 試験、以下 C201 試験）
- R/R B 細胞 ALL 患者を対象にした単剤投与による海外第 2a 相、非盲検非対照単群試験（MOR208C202 試験、以下 C202 試験）
- R/R DLBCL 患者を対象にした本薬とレナリドミドの併用による海外第 2 相非盲検非対照単群試験（MOR208C203 試験、以下 C203 試験）
- R/R CLL 又は SLL 患者を対象にした本薬とイデラリシブ又はベネトクラクスとの併用による海外第 2 相非盲検非対照 2 コホート試験（MOR208C205 試験、以下 C205 試験）

- 新規診断 DLBCL 患者を対象にした R-CHOP と本薬併用又は R-CHOP と本薬及びレナリドミド併用による海外第 1b 相、非盲検ランダム化試験（MOR208C107 試験、以下 C107 試験）

MorphoSys 社は C203 試験の 20■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフデータをもとに、2019 年 12 月に米国 FDA に承認申請を行い、2020 年 7 月 31 日に MONJUVI, in combination with lenalidomide, is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, including DLBCL arising from low grade lymphoma, and who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT).の適応で accelerated approval を取得した。

一方、MorphoSys 社は 2020 年 1 月に Incyte 社（米国）と本薬の全世界でのさらなる開発、販売に関する協力及びライセンス契約を締結し、C203 試験に基づく米国外での承認取得のための活動を開始した。

本薬のさらなる開発権を取得した Incyte 社は、R/R FL 又は MZL を対象にした臨床開発を行うことにした。米国食品医薬品局（FDA）及び欧州連合ヒト用医薬品委員会（EU CHMP）の助言結果を踏まえて、Incyte 社は R/R FL 又は MZL 患者を対象にレナリドミドとリツキシマブ併用（R^2）療法に本薬を加えた 3 剤併用療法と R^2 の有効性及び安全性を比較する第 3 相国際共同ランダム化二重盲検比較試験（INCMOR 0208-301 試験、以下 301 試験）の治験実施計画書を作成し、2021 年 4 月から 301 試験を開始した。

日本国内では、2020 年 12 月から、インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社が本剤の国内試験 INCMOR 0208-102 試験（以下、102 試験）を開始した。102 試験では、パート 1 として R/R NHL 患者を対象に、海外の臨床推奨用量単剤投与時の日本人における忍容性、安全性及び薬物動態が検討され（グループ 1）、日本人における第 2 相臨床試験推奨用量（RP2D）は海外と異ならないことが確認された。続いて、パート 2 として、この RP2D を用い R/R DLBCL 患者を対象にした本薬とレナリドミドの併用投与時の忍容性及び安全性（グループ 3）が確認された。未治療の DLBCL 患者を対象にした本薬とレナリドミド及び R-CHOP（リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、prednisone／プレドニゾロン併用療法）の併用投与（グループ 5）でも用量制限毒性が認められなかったことも踏まえ、20■ 年 ■ 月に医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談を実施した。[redacted]、[redacted]について助言を受け、20■ 年から 301 試験に国内症例が登録された。

今回の申請効能・効果について本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験となる 301 試験には、R/R FL（グレード 1、2、3a）患者及び R/R MZL（節性、脾性、節外性）患者がそれぞれ 548 例及び 106 例登録された。主要評価項目の治験責任（分担）医師判定による無増悪生存期間のイベントが最大の解析対象集団（FAS）の FL 集団で 190 件発生した時点（2024 年 2 月 3 日）をデータカットオフ日として主要解析を実施した。

主要解析の主な有効性及び安全性データに関し得られた FDA の[redacted]を踏まえて、[redacted]を行った上で、米国、■、[redacted]、日本等で R^2 との併用による R/R FL の治療を効能・効果とする承認申請を行うこととした。本邦では 301 試験の主要解析の結果をもとに、本薬は予定される効能又は効果を R/R FL として 2025 年 3 月 31 日付で希少疾病用医薬品指定［指定番号（R7 薬）第 685 号、優先審査・優先相談：該当］を受けている。

なお、2024 年 2 月に Incyte 社が本薬の全世界（米国を含む）の独占的開発権・商業化権を取得し、2024 年中に全ての臨床試験の治験依頼者は MorphoSys 社から Incyte 社に変更され、データ等の移管が完了している。

3. 進行中及び計画中の臨床試験

今回の承認申請の評価資料・参考資料とした試験のうち、下記 2 試験は現在も継続中である。

- R/R FL 又は R/R MZL 患者を対象にした R^2+本薬と R^2+プラセボの有効性及び安全性を比較する国際共同第 3 相ランダム化二重盲検比較試験（301 試験）（継続中）
- R/R NHL を対象にした本薬又は本薬とレナリドミド、パルサクリブ塩酸塩又は R-CHOP+レナリドミドの併用による国内第 1b/2 相非盲検非対照試験（102 試験）（グループ 1、3 及び 4a 継続中）

この他に R/R FL 又は MZL を対象とした臨床試験として国内外で実施中又は計画中の試験はない。小児を対象にした臨床試験は国内外のいずれにおいても実施、計画されていない。

なお、本剤は国内では、DLBCL を予定効能・効果として、希少疾病用医薬品の指定［2024 年 11 月 27 日付、指定番号（R6 薬）第 646 号］を受け、R/R DLBCL 患者を対象にした本薬とレナリドミド併用による国内第 1b/2 相非盲検非対照試験（102 試験のグループ 6 及びグループ 2）及び新規診断未治療 DLBCL 患者を対象にした本薬とレナリドミド及び R-CHOP の併用時の有効性と安全性を R-CHOP と比較する国際共同第 3 相二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験（MOR208C310 試験）を国内で実施中である。

4. 参考文献

Woyach JA, Awan F, Flinn IW et al. A Phase 1 Trial of the Fc Engineered CD19 Antibody XmAb®5574 (MOR00208) Demonstrates Safety and Preliminary Efficacy in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood. 2014;124(24):3553-3560.

1. 外国における使用状況の概要

ミンジュビ点滴静注用 200mg は、2020 年 7 月 31 日に米国で最初に承認された。

2025 年 7 月時点で、米国、EU、英国、カナダ、オーストラリアを含む 45 以上の国又は地域で、レナリドミドとの併用による、造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性の成人びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療の効能・効果で承認されている。

今回の申請効能・効果については、米国において 2025 年 6 月 18 日付で承認を受け、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]で承認申請中である。

本薬の主な外国での承認取得等の状況を Table 1 に示す。

Table 1:　主な外国での承認取得等の状況（2025 年 7 月調査）

承認国	販売名	承認年月日 / 効能・効果
米国	MONJUVI for injection	2020 年 7 月 31 日 MONJUVI, in combination with lenalidomide, is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, including DLBCL arising from low grade lymphoma, and who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT). This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).
		2025 年 6 月 18 日 **1.1. Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma** MONJUVI, in combination with lenalidomide, is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, including DLBCL arising from low grade lymphoma, and who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT). This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s). **1.2. Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma** MONJUVI, in combination with lenalidomide and rituximab, is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL). Limitations of Use: MONJUVI is not indicated and is not recommended for the treatment of patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma outside of controlled clinical trials.
欧州	MINJUVI 200 mg powder for concentrate for solution for infusion	2021 年 8 月 26 日 MINJUVI is indicated in combination with lenalidomide followed by MINJUVI monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT).
英国	MINJUVI 200 mg powder for concentrate for solution for infusion	2021 年 10 月 8 日 MINJUVI is indicated in combination with lenalidomide followed by MINJUVI monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT).
カナダ	MINJUVI Tafasitamab for injection	2021 年 8 月 19 日 Minjuvi (tafasitamab for injection) is indicated in combination with lenalidomide for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, including DLBCL arising from low grade lymphoma, who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT). Authorization was based on overall response rate, complete response rate and durability of response from a single-arm clinical study. An improvement in progression-free survival or overall survival has not been established

承認国	販売名	承認年月日 / 効能・効果
オーストラリア	MINJUVI tafasitamab 200 mg powder for solution for infusion 1 vial per carton	2023 年 6 月 20 日 MINJUVI is indicated in combination with lenalidomide followed by MINJUVI monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT)., This indication was approved via the provisional approval pathway, based on objective response rate and duration of response in a single arm trial. Continued approval for this indication depends on verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.

外国における添付文書として、米国及び欧州の添付文書を 2 項に、最新の企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）を 3 項に示す。

2. 米国及び欧州の添付文書

米国添付文書の要約
この要約には、MONJUVI を安全かつ効果的に使用するために必要な全ての情報を記載しているわけではありません。MONJUVI の添付文書の完全版を参照下さい。

MONJUVI®（tafasitamab-cxix）静脈内投与用注射剤
米国における初回承認：2020 年

----------最近の主な変更----------

効能・効果：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（1.2 項）	6/2025
用法・用量：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する推奨用量（2.3 項）	6/2025
用法・用量：推奨する前投薬及び予防的投薬（2.4 項）	6/2025
警告及び使用上の注意：注入に伴う反応（5.1 項）	6/2025
警告及び使用上の注意：骨髄抑制（5.2 項）	6/2025
警告及び使用上の注意：感染症（5.3 項）	6/2025

----------効能・効果----------

MONJUVI は CD19 を標的とする細胞傷害性抗体であり、以下を適応とする。

- 自家造血幹細胞移植（ASCT）の適応とならない特定不能の再発又は難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）（低悪性度リンパ腫から生じた DLBCL を含む）の成人患者に対するレナリドミドとの併用療法。
  この適応症は、全奏効率に基づき迅速承認された。本適応症の継続的な承認は、検証的試験における臨床的ベネフィットの検証及び説明が条件となる。（1.1 項）
- 再発又は難治性の成人濾胞性リンパ腫（FL）患者に対するレナリドミド及びリツキシマブとの併用療法。（1.2 項）
  使用の制限
  MONJUVI は、再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫患者の治療は、適応症ではなく比較臨床試験以外では推奨されない。（1.2 項、14.3 項）

----------用法・用量----------

- MONJUVI の投与開始前に前投薬を行う（2.4 項）。
- 調製及び投与に関する指示については、添付文書全文を参照のこと。（2.6 項）

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

- MONJUVI の推奨用量は、以下のスケジュールに従った 12 mg/kg の静脈内投与である（2.2 項）。
  - サイクル 1：28 日を 1 サイクルとして、各サイクルの投与 1 日目、4 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目
  - サイクル 2 及び 3：28 日を 1 サイクルとして、各サイクルの投与 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目
  - サイクル 4 以降：28 日を 1 サイクルとして、各サイクルの投与 1 日目及び 15 日目
- MONJUVI をレナリドミドとの併用で最長 12 サイクル投与後、疾患進行又は忍容不能な毒性が発現するまで単剤療法として MONJUVI の投与を継続する（2.2 項）。

濾胞性リンパ腫

- MONJUVI の推奨用量は、以下の投与スケジュールに従って 12 mg/kg を点滴静注する。
  - サイクル 1 から 3：28 日を 1 サイクルとして、各サイクルの投与 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目
  - サイクル 4 から 12： 28 日を 1 サイクルとして、各サイクルの投与 1 日目、15 日目
- MONJUVI はレナリドミド（サイクル 1 から 12）及びリツキサン（サイクル 1 から 5）と併用投与

----------剤形及び含量----------

注射用：溶解用単回投与バイアルに凍結乾燥粉末としてタファシタマブ 200 mg が充填されている（3 項）。

----------禁忌----------

なし。

----------警告及び使用上の注意----------

- 注入に伴う反応：投与中は患者を頻回にモニタリングする。重症度に基づき、投与を中断又は中止する（2.5 項、5.1 項）。
- 骨髄抑制：全血球数をモニタリングする。用量変更及び増殖因子による支持療法を用いて管理する。重症度に基づき、MONJUVI の投与を中断又は中止する（2.5 項、5.2 項）。
- 感染症：MONJUVI の投与中及び投与後に細菌感染、真菌感染及びウイルス感染が生じる可能性がある。感染の有無について患者をモニタリングする（2.5 項、5.3 項）。
- 胚・胎児毒性：胎児に害を及ぼす可能性がある。生殖能のある女性には、胎児に対する潜在的リスクについて伝え、効果的な避妊法を使用するよう指導する（5.4 項）。

----------副作用----------

再発又は難治性 DLBCL 患者における主な副作用（20%以上）は、好中球減少症、気道感染、疲労、貧血、下痢、血小板減少症、咳嗽、発熱、末梢性浮腫及び食欲減退であった（6.1 項）。

再発又は難治性 FL 患者における主な副作用（20%以上）（臨床検査値異常を除く）は、気道感染、下痢、発疹、疲労、便秘、筋骨格痛及び咳嗽である。最もよくみられるグレード 3 又は 4 の臨床検査値異常（20%以上）は、好中球減少及びリンパ球減少である。

副作用の疑いを報告するには、Incyte Corporation（1-855-463-3463）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡する。

----------特別な集団における使用----------

授乳：授乳しないよう指導する（8.2 項）。

患者カウンセリング情報及び FDA 承認済みの患者向けラベル表示は、17 項を参照する。

改訂：2025 年 6 月

1 効能・効果
1.1 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
1.2 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫
2 用法・用量
2.1 投与に関する重要な情報
2.2 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する推奨用量
2.3 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する推奨用量
2.4 推奨される前投薬及び予防薬
2.5 副作用による用量調節
2.6 調製及び投与
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 注入に伴う反応
5.2 骨髄抑制
5.3 感染症
5.4 胚・胎児毒性
6 副作用
6.1 臨床使用経験
8 特別な集団における使用
8.1 妊娠
8.2 授乳婦
8.3 生殖能のある女性及び男性
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
11 性状
12 臨床薬理試験
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
12.6 免疫原性
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
14 臨床試験
14.1 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
14.2 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫
14.3 再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫に対する有効性の欠如
16 供給方法／保存及び取扱い
17 患者カウンセリング情報

* * 添付文書全文から省略された項又は小項目は記載していない。

添付文書完全版

1　効能・効果

1.1　再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

MONJUVI は自家造血幹細胞移植（ASCT）の適応とならない特定不能の再発又は難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）（低悪性度リンパ腫から生じた DLBCL を含む）の成人患者に対するレナリドミドとの併用療法を適応とする。

この適応症は、全奏効率に基づき迅速承認された*［臨床成績（14.1 項）参照］*。本適応症の継続的な承認は、検証的試験における臨床的ベネフィットの検証及び説明が条件となる。

1.2　再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

MONJUVI は再発又は難治性の成人濾胞性リンパ腫（FL）患者に対するレナリドミド及びリツキシマブとの併用療法を適応とする。

使用上の制約：比較対照臨床試験以外では、再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫患者の治療は適応症ではなく、推奨されない*［臨床成績（14.3 項）参照］*。

2　用法・用量

2.1　投与に関する重要な情報

MONJUVI の投与は、注入に伴う反応を管理するために、緊急時に使用可能な医療機器及び適切な医療サポートを直ちに利用できる医療従事者が行うこと*［警告及び使用上の注意（5.1 項）参照］*。

2.2　再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対する推奨用量

実際の体重に基づいた MONJUVI の推奨用量は 12 mg/kg であり、レナリドミドとの併用で、表 1 の投与スケジュールに従って点滴静注する。

表 1：再発又は難治性 DLBCL 患者に対する MONJUVI の投与スケジュール

サイクル [a]	投与スケジュール
サイクル 1	1、4、8、15、22 日目
サイクル 2 及び 3	1、8、15、22 日目
サイクル 4 以降	1 日目及び 15 日目

[a] 各投与サイクルは 28 日間。

レナリドミド 25 mg との併用で最大 12 サイクル投与し、その後は疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで MONJUVI 単剤療法を継続する*［臨床成績（14.1 項）参照］*。腎機能不全患者を含め、レナリドミドの推奨用量についてはレナリドミドの添付文書を参照のこと。

2.3　再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する推奨用量

実際の体重に基づいた MONJUVI の推奨用量は 12 mg/kg であり、レナリドミド及びリツキシマブとの併用で、表 2 の投与スケジュールに従って点滴静注する。

表 2：再発又は難治性の FL 患者に対する MONJUVI の投与スケジュール

サイクル [a]	**投与スケジュール**
サイクル 1～3	1、8、15、22 日目
サイクル 4～12	1 日目及び 15 日目

[a] 各投与サイクルは 28 日間。

レナリドミド 20 mg（サイクル 1～12 の 1～21 日目）及びリツキシマブ 375 mg/m^2（サイクル 1～5）との併用で、MONJUVI を投与する*［臨床成績（14.2 項）参照］*。腎機能不全患者に対するレナリドミドの推奨用量を含め、各推奨用量についてはリツキシマブの添付文書及びレナリドミドの添付文書を参照のこと。

2.4　推奨される前投薬及び予防薬

前投薬

注入に伴う反応を最小限に抑えるため、MONJUVI の投与開始 30 分～2 時間前に前投薬を行う*［警告及び使用上の注意（5.1 項）を参照］*。前投薬には、アセトアミノフェン、ヒスタミン H1 受容体遮断薬、ヒスタミン H2 受容体遮断薬及び／又はグルココルチコステロイドが含まれる。

最初の 3 回の投与中に注入に伴う反応が発現しなかった患者には、その後の投与での前投薬は任意とする。

注入に伴う反応が発現した場合、その後の各投与前に前投薬を行う。

血栓症予防

静脈血栓塞栓症及び動脈血栓塞栓症の予防に関する推奨については、レナリドミドの処方情報を参照すること。

2.5　副作用による用量調節

副作用が発現した際に推奨される用量調節を表 3 に要約する。

表 3：副作用による用量調節

副作用	重症度	用量調節
注入に伴う反応 *［警告及び使用上の注意（5.1 項）を参照］*	グレード 2（中等度）	• 直ちに投与を中断し、徴候及び症状を管理する。 • 徴候及び症状が消失又はグレード 1 に回復した場合、反応が発現した際の速度の 50%以下の注入速度で投与を再開する。1 時間以内に更なる反応が発現せず、バイタルサインが安定している場合、忍容性に応じて 30 分毎に、注入速度を反応が発現した際の速度まで上げてもよい。
	グレード 3（重度）	• 直ちに投与を中断し、徴候及び症状を管理する。 • 徴候及び症状が消失又はグレード 1 に回復した場合、反応が発現した際の速度の 25%以下の注入速度で投与を再開する。1 時間以内に更なる反応が発現せず、バイタルサインが安定している場合、忍容性に応じて 30 分毎に、注入速度を反応が発現した際の速度の最大 50%まで上げてもよい。 • グレード 3 の反応が再発した場合、直ちに投与を中止し、MONJUVI の投与を永続的に中止する。
	グレード 4（生命を脅かす）	• 投与を直ちに中止し、MONJUVI の投与を恒久的に中止する。
骨髄抑制 *［警告及び使用上の注意（5.2 項）を参照］*	血小板数が 50,000/mcL 以下	• MONJUVI 及びレナリドミドの投与を中断し、血小板数が 50,000/mcL 以上になるまで全血球数を週 1 回モニタリングする。 • MONJUVI を同じ用量で、レナリドミドを減量して再開する。用量調節は、レナリドミドの添付文書を参照する。
	好中球数が 7 日間以上にわたって 1,000/mcL 以下又は 好中球数が 1,000/mcL 以下で、体温が 100.4°F（38°C）以上に上昇又は 好中球数が 500/mcL 未満	• MONJUVI 及びレナリドミドの投与を中断し、好中球数が 1,000/mcL 以上になるまで全血球数を週 1 回モニタリングする。 • MONJUVI を同じ用量で、レナリドミドを減量して再開する。用量調節は、レナリドミドの添付文書を参照する。

2.6　調製及び投与

投与前に MONJUVI を溶解及び希釈する。

溶解

1. 用量（mg）を算出し、必要なバイアル数を決定する。
2. 注射用滅菌水 5 mL（USP）を用いて MONJUVI 200 mg の各バイアルを溶解する。注射用滅菌水は各バイアルの壁面に向けて流し、タファシタマブの最終濃度を 40 mg/mL とする。

3. 完全に溶解するまでバイアルを静かに回転させる。激しく振とうしたり、回転したりしない。完全に溶解するまでに最長 5 分間を要することがある。
4. 溶解後の溶液に粒子状物質や変色がないか目視で確認する。溶解後の溶液は、無色～微黄色の溶液である。溶液が濁っていたり、変色していたり、目視可能な粒子が含まれたりしている場合、バイアルを廃棄する。
5. 溶解後の MONJUVI 溶液は直ちに使用すること。必要に応じて、希釈前に、バイアル内の溶解済み溶液を冷蔵［2～8°C（36～46°F）］又は室温［20～25°C（68～77°F）］で最長 12 時間保管する。保管中は遮光すること。

希釈

1. 必要な用量に基づき、40 mg/mL MONJUVI 溶解液の必要量（mL）を決定する。
2. 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）250 mL 輸液バッグから必要な MONJUVI 溶液と同量を抜き取り、廃棄する。
3. 必要量の MONJUVI を抜き取り、0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）の入った輸液バッグ内でゆっくりと希釈し、最終濃度を 2～8 mg/mL とする。バイアルに残った未使用の MONJUVI は廃棄する。
4. 静注バッグをゆっくりと静かに転倒混和する。振とうしないこと。投与前に、希釈した MONJUVI 注射液の入った輸液バッグに粒子状物質や変色がないか目視で確認する。
5. 直ちに使用しない場合、希釈済みの MONJUVI 注射液を冷蔵［2～8°C（36～46°F）］で最長 18 時間及び／又は室温［20～25°C（68～77°F）］で最長 12 時間保管する。室温での保管には投与時間が含まれる。保管中は遮光すること。

溶解又は希釈済みの注射液を振とうしたり、凍結させたりしないこと。

投与

- MONJUVI は点滴静注投与する。
  - 初回投与では、最初の 30 分の注入速度を 70 mL/時とし、その後は 1.5～2.5 時間以内に投与が完了するよう速度を上げる。
  - その後全ての投与を 1.5～2 時間以内で行う。
- MONJUVI の入ったバッグの中身を全て投与する。
- 同じ注入ラインで他の薬剤を同時投与しないこと。
- MONJUVI とポリプロピレン（PP）、ポリ塩化ビニル（PVC）、ポリエチレン（PE）、ポリエチレンテレフタラート（PET）又はガラス製の輸液容器及びポリウレタン（PUR）又は PVC 製の点滴セットとの間に不適合性は認められていない。

3 剤形及び含量

注射用：溶解及び更なる希釈用の単回投与バイアルに白色～微黄色の凍結乾燥粉末としてタファシタマブ 200 mg が充填されている。

4 禁忌

なし。

5　警告及び使用上の注意

5.1　注入に伴う反応

MONJUVI は注入に伴う反応を引き起こす可能性がある［*副作用（6.1 項）を参照*］。

L-MIND 試験では、注入に伴う反応は 81 例のうち 6%の患者に発現した。注入に伴う反応の 80%はサイクル 1 又は 2 に発現した。inMIND 試験では、注入に伴う反応は、レナリドミド及びリツキシマブとの併用で MONJUVI の投与を受けた FL 患者 274 名の 16%に発現した。徴候及び症状は、発熱、悪寒、発疹、潮紅、呼吸困難及び高血圧であった。これらの反応は、投与の一時的な中断及び／又は支持療法により管理された。

MONJUVI の投与開始前に患者に前投薬する［*用法・用量（2.4 項）*を参照］。投与中は患者を頻回にモニタリングする。注入に伴う反応の重症度に基づき、MONJUVI を中断又は中止する［*用法・用量（2.5 項）*を参照］。適切な医学的管理を行う。

5.2　骨髄抑制

MONJUVI は、好中球減少症、血小板減少症及び貧血を含む重篤又は重度の骨髄抑制を引き起こす可能性がある［*副作用（6.1 項）を参照*］。

L-MIND 試験では、MONJUVI の投与を受けた DLBCL 患者 81 例のうち、グレード 3 の好中球減少症は 25%、血小板減少症は 12%、貧血は 7%の患者に発現した。グレード 4 の好中球減少症は 25%、血小板減少症は 6%であった。好中球減少症により DLBCL 患者の 3.7%が投与中止に至った。発熱性好中球減少症は 12%に発現した。

各投与サイクルの投与前及び投与中に全血球数をモニタリングする。好中球減少症が発現した患者では感染の徴候がないかモニタリングする。顆粒球コロニー刺激因子の投与を検討する。副作用の重症度に基づき、MONJUVI の投与を中断する［*用法・用量（2.5 項）を参照*］。用量調節は、レナリドミドの添付文書を参照する。

5.3　感染症

MONJUVI の投与中及び最終投与後に、日和見感染を含む致死的及び重篤な感染が発現している［*副作用（6.1 項）*を参照］。

L-MIND 試験では、感染は MONJUVI の投与を受けた DLBCL 患者 81 例のうち 73%の患者に発現した。グレード 3 以上の感染は 30%の患者に発現した。感染に関連した死亡は患者の 2.5%にみられ、これには進行性多巣性白質脳症（PML）も含まれた。最も頻度の高いグレード 3 以上の感染症は肺炎（7%）だった。全グレードで最も頻度の高い感染症は、呼吸器感染症（51%、肺炎を含む）及び尿路感染症（17%）だった。

inMIND 試験において、MONJUVI をレナリドミド及びリツキシマブと併用投与された濾胞性リンパ腫（FL）患者 274 例のうち、グレード 3 以上の感染症が 24%に発現し、1.1%の患者で致死的感染症が認められた。最も頻度の高いグレード 3 以上の感染症は呼吸器感染症（19%）であり、その内訳はグレード 3 以上の肺炎（14%）および COVID-19 感染（11%）だった。

全グレードの日和見感染は 6%の患者に発現し、その内訳は単純ヘルペスまたは帯状疱疹感染（5%）、真菌性肺炎（1.1%、このうちニューモシスチス肺炎 0.4%）、及びサイトメガロウイルス（CMV）再活性化（0.4%）だった。感染の徴候や症状をよく観察し、適切な感染症管理を行うこと。

施設のガイドラインに従い、感染予防を考慮してすつこと。必要に応じて、皮下投与または静脈内投与の免疫グロブリン（IVIG）による治療を検討すること。

5.4　胚・胎児毒性

MONJUVI を妊婦に投与した場合、その作用機序に基づき、胎児 B 細胞の枯渇を引き起こす可能性がある。妊婦には、胎児に対する潜在的リスクについて伝える。妊娠可能な女性には、MONJUVI の投与中及び最終投与後少なくとも 3 ヵ月間は効果的な避妊法を使用するよう指導する*［特別な集団における使用（8.1 項、8.3 項）を参照］*。

レナリドミドは先天性欠損や胎児の死亡を引き起こす可能性があるため、妊婦への MONJUVI とレナリドミドの併用、及び MONJUVI とレナリドミド及びリツキシマブの併用は禁忌である。妊娠中の使用は、レナリドミドの添付文書を参照する。

6　副作用

以下の臨床的に重要な副作用は、ラベル表示の別の箇所に記載される。

- 注入に伴う反応*［警告及び使用上の注意（5.1 項）を参照］*
- 骨髄抑制*［警告及び使用上の注意（5.2 項）を参照］*
- 感染*［警告及び使用上の注意（5.3 項）を参照］*

6.1　臨床使用経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現割合を他の薬剤の臨床試験で認められた発現割合と直接比較することはできず、実際に認められた発現割合を反映していない可能性がある。

再発又は難治性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫

L-MIND 試験において、MONJUVI の安全性を評価した*［臨床試験（14.1 項）を参照］*。患者（81 例）に、MONJUVI 12 mg/kg をレナリドミドとの併用で最長 12 サイクル静脈内投与後、疾患進行又は忍容不能な毒性が発現するまで単剤療法として MONJUVI を以下に示すように投与した。

- サイクル 1：28 日を 1 サイクルとして、各サイクルの投与 1 日目、4 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目
- サイクル 2 及び 3：28 日を 1 サイクルとして、各サイクルの投与 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目
- サイクル 4 以降：28 日を 1 サイクルとして、各サイクルの投与 1 日目及び 15 日目

MONJUVI 投与患者の投与期間の内訳は、6 ヵ月以上が 57%、1 年超が 42%、2 年超が 24%であった。

重篤な副作用は、MONJUVI 投与患者の 52%に発現した。患者の 6%以上に認められた重篤な副作用は、肺炎（7%）を含む感染症（26%）及び発熱性好中球減少症（6%）であった。死亡に至った副作用は MONJUVI 投与患者の 5%に発現し、内訳は脳血管障害（1.2%）、呼吸不全（1.2%）、進行性多巣性白質脳症（1.2%）及び突然死（1.2%）であった。

MONJUVI 又はレナリドミドの恒久的な中止に至った副作用は患者の 25%に発現し、MONJUVI の恒久的な中止に至った副作用は 15%に発現した。MONJUVI の恒久的な中止に至った主な副作用は、感染（5%）、神経系障害（2.5%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（2.5%）であった。

MONJUVI 又はレナリドミドの投与中断に至った副作用は患者の 69%に発現し、MONJUVI の投与中断に至った副作用は 65%に発現した。MONJUVI の投与中断を要した主な副作用は、血液およびリンパ系障害（41%）並びに感染（27%）であった。

主な副作用（20%以上）は、好中球減少症、気道感染、疲労、貧血、下痢、血小板減少症、咳嗽、発熱、末梢性浮腫及び食欲減退であった。

表 4 に、L-MIND 試験で認められた副作用を要約する。

表 4：L-MIND 試験において MONJUVI を投与された再発または難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に発現した副作用（≥10%）

副作用	MONJUVI とレナリドミドの併用（N=81）	
	全グレード（%）	グレード 3 又は 4（%）
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	51	49
貧血	36	7
血小板減少症	31	17
発熱性好中球減少症	12	12
感染症		
気道感染 [a]	51	12
尿路感染 [b]	17	4.9
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労 [c]	38	3.7
発熱	24	1.2
末梢性浮腫	24	0
胃腸障害		
下痢	36	1.2
便秘	17	0
腹痛 [d]	15	1.2
悪心	15	0
嘔吐	15	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	26	1.2
呼吸困難	12	1.2
代謝および栄養障害		
食欲減退	22	0
低カリウム血症	19	6
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	19	2.5
筋痙縮	15	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹 [e]	15	2.5
そう痒症	10	1.2

a 気道感染には下気道感染、上気道感染、気道感染、気管支炎、肺炎、鼻咽頭炎及び関連する用語が含まれる。
b 尿路感染には、尿路感染、細菌性尿路感染及び関連用語が含まれる
c 疲労には無力症及び疲労が含まれる
d 腹痛には腹痛、下腹部痛及び上腹部痛が含まれる
e 発疹には発疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、紅斑性皮疹、膿疱性皮疹が含まれる

L-MIND 試験で MONJUVI の投与を受けた再発又は難治性 DLBCL 患者の 10%未満に発現した副作用は以下のとおりであった。

- *血液およびリンパ系障害*：リンパ球減少症（6%）
- *一般・全身障害および投与部位の状態*：注入に伴う反応（6%）
- *感染*：敗血症（4.9%）
- *臨床検査*：体重減少（4.9%）
- *筋骨格系および結合組織障害*：関節痛（9%）、四肢痛（9%）、筋骨格痛（2.5%）
- *良性、悪性および詳細不明の新生物*：基底細胞癌（1.2%）
- *神経系障害*：頭痛（9%）、錯感覚（7%）、味覚異常（6%）
- *呼吸器、胸郭および縦隔障害*：鼻閉（4.9%）、慢性閉塞性肺疾患の増悪（1.2%）
- *皮膚および皮下組織障害*：紅斑（4.9%）、脱毛症（2.5%）、多汗症（2.5%）。

表 5 に、L-MIND 試験で認められた臨床検査値異常を要約する。

表 5：L-MIND 試験において MONJUVI を投与された再発または難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に認められた、ベースラインから悪化した選択的な臨床検査値異常（>20%）

臨床検査値異常	MONJUVI とレナリドミドの併用 [a]	
	全グレード（%）	グレード 3 又は 4（%）
血液生化学検査		
ブドウ糖増加	49	5
カルシウム減少	47	1.4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	34	5
アルブミン減少	26	0
マグネシウム減少	22	0
尿酸増加	20	7
リン酸減少	20	5
クレアチニン増加	20	1.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20	0
血液凝固検査		
活性化部分トロンボプラスチン時間増加	46	4.1

a 割合の算出には、ベースライン値及び少なくとも 1 つの投与後測定値がある患者数に基づき、分母として 74 を用いた。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

再発又は難治性の FL 患者における MONJUVI の安全性は inMIND 試験で評価された*［臨床成績（14.2 項）参照］*。レナリドミド 20 mg（サイクル 1～12 の 1～21 日目）及びリツキシマブ 375 mg/m^2（サイクル 1～5）との併用で、MONJUVI 12 mg/kg（274 名）又はプラセボ（272 名）を静脈内投与し、最大 12 サイクル投与した。MONJUVI は以下のとおり投与された。

- サイクル 1～3：28 日を 1 サイクルとして、投与 1、8、15、22 日目
- サイクル 4～12：28 日を 1 サイクルとして、投与 1 日目及び 15 日目

MONJUVI 群では、患者の 54%が 12 サイクルすべてを完了した。この群の年齢の中央値は 64 歳（範囲：36～88 歳）であり、20%が 75 歳以上、55%が男性、80%が白人、15%がアジア人、0.4%が黒人であった。

MONJUVI 群では、重篤な副作用は患者の 33%に発現し、このうち 24%に発現した重篤な感染症（肺炎及び COVID-19 感染を含む）が含まれていた。2%以上の患者に認められたその他の重篤な副作用は、腎機能不全（3.3%）、二次性悪性腫瘍（2.9%）及び発熱性好中球減少症（2.6%）であった。COVID-19、敗血症及び腺癌などの致死的な副作用が患者の 1.5%に発現した。

副作用により患者の 11%が MONJUVI の投与を中止し、74%が投与中断に至った。投与中断に至った主な副作用は、好中球減少症（全患者の 37%）、COVID-19（22%）、肺炎（11%）及び注入に伴う反応（8%）であった。

MONJUVI の投与を受けた患者に認められた主な副作用（20%以上）（臨床検査値異常を除く）は、気道感染（COVID-19 感染及び肺炎を含む）、下痢、発疹、疲労、便秘、筋骨格痛及び咳嗽であった。最もよくみられたグレード 3 又は 4 の臨床検査値異常（20%以上）は、好中球減少及びリンパ球減少であった。

inMIND 試験で認められた副作用を表 6 に要約する。COVID-19 感染、肺炎、下痢、そう痒症、疲労、筋骨格痛及び粘膜炎は、MONJUVI 群で発現率が 5%以上高かった副作用であった。

表 6：inMIND 試験で MONJUVI の投与を受けた再発又は難治性濾胞性リンパ腫患者に発現した副作用（10%超）

副作用	MONJUVI+レナリミド及びリツキシマブとの併用療法（274 例）		プラセボ+レナリドミド及びリツキシマブ併用療法（272 例）	
	全グレード（%）	グレード 3 又は 4（%）	全グレード（%）	グレード 3 又は 4（%）
感染症				
気道感染	56	18	56	9
COVID-19 感染症 [a]	34*	10	24*	2.9
肺炎 [b]	18	14	11、#	7
上気道感染 [c]	17	1.1	22	0.4
胃腸障害				
下痢	38	0.7	28	1.8
便秘	29	0.7	25	0
悪心	18	0.4	14	0.4
腹痛	13	0	18	2.2
皮膚および皮下組織障害				
発疹 [d]	37	3.6	33	1.5
そう痒症	16	0.4	10	0
一般・全身障害				
疲労 [e]	34	2.9	25	0.7
発熱	19	1.8	16	2.2
粘膜炎 [f]	17	0.4	11	0
浮腫 [g]	11	0.7	17	1.1

副作用	MONJUVI+レナリミド及びリツキシマブとの併用療法（274 例）		プラセボ+レナリドミド及びリツキシマブ併用療法（272 例）	
	全グレード（%）	グレード 3 又は 4（%）	全グレード（%）	グレード 3 又は 4（%）
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛 [h]	24	0.4	16	0.4
筋拘縮 [i]	18	0	19	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	21	0	19	0
処置合併症				
注入に伴う反応 [j]	16	0.7	16	0.4
神経系障害				
末梢性ニューロパチー[k]	12	0	11	0.4
頭痛	10	0.4	7	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	10	0	9	0.7

この表には、グループ化された用語とグループ化されていない用語の組み合わせが含まれている。副作用は NCI CTCAE 第 5.0 版を用いてグレード分類した。
* 死亡に至った各群 2 例を含む。
#COVID-19 感染症として報告された 2 例を含む、致死的転帰の 3 例を含む。
a COVID-19、COVID-19 肺炎及びコロナウイルス検査陽性を含む。
b 肺炎、COVID-19 肺炎、真菌性肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ、肺炎及びその他の肺炎を含む。
c 上気道感染、鼻咽頭炎、副鼻腔炎、喉頭炎及び関連用語を含む。
d 発疹、蕁麻疹、皮膚炎、薬疹及び関連する用語を含む。
e 疲労及び無力症を含む。
f 口腔咽頭痛、口内炎、粘膜の炎症、口腔内潰瘍形成、嚥下痛、アフタ性潰瘍、食道痛及び関連する用語を含む。
g 浮腫、末梢性浮腫、肺水腫、全身性浮腫及び関連する用語を含む。
h 背部痛、四肢痛、Igia 筋萎縮症、骨痛、頚部痛、脊椎 1 痛、四肢不快感、筋骨格 1 胸痛、筋骨格不快感及び仙骨痛を含む。
i 筋痙縮及び不随意性筋収縮を含む。
j 注入に伴う反応及びサイトカイン放出症候群を含む。
k 末梢性ニューロパチー、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、神経痛、異常感覚、知覚過敏及び末梢性運動ニューロパチーを含む。

再発又は難治性 FL 患者の 10%未満で認められた臨床的に重要な副作用は、血栓症、発熱性好中球減少症、二次性悪性腫瘍、敗血症、間質性肺疾患及び腫瘍崩壊症候群であった。

inMIND 試験で認められた臨床検査値異常を表 7 に要約する。1%を超える患者に認められたグレード 4 の臨床検査値異常は、好中球減少（19%）、血小板減少（4%）及びリンパ球減少（1.8%）であった。

表 7：inMIND 試験で MONJUVI の投与を受けた再発又は難治性濾胞性リンパ腫患者においてベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常（20%以上）

臨床検査値異常	MONJUVI＋レナリドミド及びリツキシマブと併用[a]		プラセボ＋レナリドミド及びリツキシマブの併用[a]	
	全グレード（%）	グレード 3 又は 4（%）	全グレード（%）	グレード 3 又は 4（%）
血液学検査				
好中球減少	75	48	71	44
ヘモグロビン減少	60	9	54	7
リンパ球減少	57	22	51	19
血小板減少	40	8	43	9
生化学検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	47	1.5	42	1.5
アルカリホスファターゼ増加	33	0	27	0
クレアチニン増加	29	1.5	30	0.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29	0	31	0.4
ブドウ糖増加	28	0.4	28	1.1
カリウム減少	24	3.3	24	3
ナトリウム減少	24	1.5	22	0.4

[a]割合の算出に使用した分母は、ベースライン値及び 1 つ以上の投与後値を有する患者数に基づき、268～274 であった。

8　特別な集団における使用

8.1　妊娠

リスクの概要

MONJUVI を妊婦に投与した場合、その作用機序に基づき、胎児 B 細胞の枯渇を引き起こす可能性がある*［臨床薬理試験（12.1 項）を参照］*。妊婦における MONJUVI の使用に関する入手可能なデータはなく、MONJUVI に関連するリスクは評価されていない。動物を用いたタファシタマブの生殖毒性試験は実施されていない。

米国の一般集団では、臨床的に認識されている妊娠における重大な先天性欠損及び流産の背景リスクはそれぞれ 2～4%及び 15～20%と推定される。

MONJUVI はレナリドミドとの併用で最大 12 サイクル投与する。レナリドミドは胚・胎児に害を及ぼす可能性があるため、妊婦への使用は禁忌である。詳細は、レナリドミドの添付文書を参照する。レナリドミドは、REMS プログラムを介してのみ使用可能である。

臨床的考慮事項

胎児／新生児における副作用

免疫グロブリン G（IgG）モノクローナル抗体は胎盤を通過して移行する。MONJUVI は、その作用機序に基づき、胎児の CD19 陽性免疫細胞の枯渇を引き起こす可能性がある。タファシタマブに子宮内曝露した新生児及び乳児への生ワクチンの接種は、血液学的検査が完了するまで延期する。

データ

動物データ

動物を用いたタファシタマブの生殖試験は実施されていない。タファシタマブは IgG 抗体であるため、胎盤関門を通過する可能性があり、胎児に直接曝露し、胎児の B リンパ球を枯渇させる。

8.2 授乳婦

リスクの概要

タファシタマブの乳汁への移行又は哺乳中の乳児若しくは乳汁の分泌に対する影響に関するデータは得られていない。母体の IgG はヒト乳汁中に移行することが知られている。哺乳中の乳児における MONJUVI に対する局所的な消化管曝露及び限定的な全身曝露の影響は不明である。哺乳中の小児では重篤な副作用が生じる可能性があるため、女性には、MONJUVI の投与中及び最終投与後少なくとも 3 ヵ月間は授乳しないよう指導する。詳細は、レナリドミドの添付文書を参照する。

8.3 生殖能のある女性及び男性

MONJUVI を妊婦に投与した場合、胎児 B 細胞の枯渇を引き起こす可能性がある*［特別な集団における使用（8.1 項）を参照］*。

妊娠検査

MONJUVI とレナリドミドの併用療法又は MONJUVI とレナリドミド及びリツキシマブの併用投与を開始する前の妊娠検査の要件については、レナリドミドの添付文書を参照する。

避妊

女性

妊娠可能な女性には、MONJUVI の投与中及び最終投与後少なくとも 3 ヵ月間は効果的な避妊法を使用するよう指導する。また、避妊に関するその他の推奨事項は、レナリドミドの添付文書を参照する。

男性

推奨事項は、レナリドミドの添付文書を参照する。

8.4 小児への投与

小児患者における MONJUVI の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

L-MIND 試験で MONJUVI とレナリドミドの投与を受けた 81 例のうち、65 歳以上が 72%、75 歳以上が 38%であった。MONJUVI を検討した臨床試験では、有効性について若年患者と比較するには、65 歳以上の患者数は十分でなかった。重篤な副作用は、65 歳以上の患者（57%）の方が若年患者（39%）よりも多く認められた。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

inMIND 試験で MONJUVI とレナリドミド及びリツキシマブの併用療法を受けた FL 患者 274 名のうち、137 名（50%）が 65 歳以上、54 名（20%）が 75 歳以上であった。これらの患者と若年患者との間で、安全性又は有効性に臨床的に意味のある差は認められなかった。

11 性状

タファシタマブは、ヒト化 CD19 標的細胞溶解モノクローナル抗体であり、IgG1/2 ハイブリッド Fc ドメインを有し、2 種類のアミノ酸が置換され、抗体の Fc 介在性機能が修飾されている。哺乳類細胞（チャイニーズハムスター卵巣）を用いて組換え DNA 技術により産生される。タファシタマブの分子量は約 150 kDa である。

MONJUVI（tafasitamab-cxix、タファシタマブ）注射剤は、無菌、防腐剤無添加の白色～微黄色の凍結乾燥粉末であり、単回投与バイアルとして提供され、溶解及び更なる希釈後に静脈内投与される。注射用滅菌水 5 mL（USP）を用いて溶解された後の濃度は 40 mg/mL、pH は 6.0 である。各単回投与バイアルは、タファシタマブ 200 mg、クエン酸一水和物（3.7 mg）、ポリソルベート 20（1 mg）、クエン酸ナトリウム二水和物（31.6 mg）及びトレハロース二水和物（378.3 mg）を含有する。

12 臨床薬理試験

12.1 作用機序

タファシタマブは pre-B 及び成熟 B リンパ球並びにびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）及び濾胞性リンパ腫（FL）を含む複数の B 細胞性悪性腫瘍の表面に発現する CD19 抗原に結合する Fc 修飾モノクローナル抗体である。

CD19 に結合すると、タファシタマブはアポトーシス並びに抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）を含む免疫エフェクター機構を介して B 細胞の溶解を媒介する。

DLBCL 腫瘍細胞を用いて in vitro で実施した結果、タファシタマブとレナリドミドの併用により、タファシタマブ又はレナリドミドのそれぞれの単剤と比較して、ADCC 活性が増大した。

12.2 薬力学

再発又は難治性 DLBCL 患者では、タファシタマブの 8 日間の投与後に末梢血 B 細胞数が 97%減少した。投与 16 週以内に検出不能レベル（1 細胞／μL 未満）まで減少するナディアに達した。

投与開始時に B 細胞が検出可能であった FL 患者では、推奨用量の MONJUVI の投与後、サイクル 1 の 15 日目までに血中 B 細胞が検出不能レベル（1 細胞／μL 未満）まで減少し、患者が投与を継続している間、その減少は持続した。

12.3 薬物動態

特に明記しない限り、薬物動態（PK）パラメータは幾何平均（CV%）で示す。

タファシタマブの最高濃度は週 1 回の投与終了時（サイクル 3 終了時）に得られる。MONJUVI の推奨用量での PK 曝露量を表 8 に要約する。

表 8：再発又は難治性 DLBCL 患者及び再発又は難治性 FL 患者における推奨用量でのタファシタマブの曝露量パラメータ

	Cavg（mcg/mL）[1]	Cmax（mcg/mL）[1]	Ctrough（mcg/mL）[1]
週 1 回投与終了時（サイクル 3 終了時）（N=367）	315 例（30.3%）	489 例（22.8%）	226 例（38.5%）
定常状態 2 週間隔投与で 2 2（N=285）	185 例（32.5%）	375 例（20.8%）	112 例（44.8%）

[1] 値は幾何平均及び幾何 CV%である。
[2] 定常状態の値はサイクル 6 で概算する

分布

タファシタマブの定常状態における総分布容積は 7.11 L（29.7%）であった。

排泄

タファシタマブの推定消失半減期は 13.4 日（31.7%）であり、見かけのクリアランスは 0.44 L/日（29.2%）であった。

特別な集団

体重（37.6～163 kg）はタファシタマブの薬物動態に有意な影響を及ぼし、体重が重いほどクリアランス及び分布容積が大きくなる。年齢（16～90 歳）、性別、軽度～中等度の腎機能障害（Cockcroft-Gault 式により推定した CLcr が 15～90 mL/分）及び軽度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN 以下及び AST が ULN 超又は総ビリルビンが ULN の 1～1.5 倍かつ AST の値は問わない）に基づき、タファシタマブの薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった。末期腎不全（CLcr が 15 mL/分未満）、重度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 3.0 倍超かつ AST の値は問わない）及び人種／民族がタファシタマブの薬物動態に及ぼす影響は不明である。

薬物相互作用試験

タファシタマブの薬物相互作用の可能性を評価する臨床試験は実施していない。母集団薬物動態解析では、タファシタマブをレナリドミドと併用した場合、及びレナリドミドとリツキシマブと併用投与した場合のタファシタマブの薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった。

12.6 免疫原性

観察された抗薬物抗体の発現率は、アッセイの感度及び特異度に大きく依存する。測定方法が異なるため、以下に記載する試験における抗薬物抗体（ADA）の発現率と、MONJUVI 又は他のタファシタマブ製剤を含む他の試験における ADA の発現率との臨床的に意味のある比較はできない。

L-MIND 試験（最大 23 サイクル）の DLBCL 患者の 2.5%（2/81 例）及び inMIND 試験（最大 12 サイクル）の FL 患者の 0.9%（3/327 例）で、MONJUVI 投与後に抗タファシタマブ抗体が発現した臨床試験（14.1、14.2）参照。ADA の発現率が低いため、これらの抗体がタファシタマブ製剤の薬物動態、薬力学、安全性及び有効性に及ぼす影響は不明である。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

タファシタマブのがん原性及び遺伝毒性試験は実施されていない。

タファシタマブの受胎能試験は実施されていない。

カニクイザルを用いた 13 週間反復投与一般毒性試験では、検討した最高用量である 100 mg/kg/週（臨床用量 12 mg/kg/週の AUC に基づくヒト曝露量の約 9 倍）まで、雌雄の生殖器に対する有害作用は認められなかった。

14 臨床試験

14.1 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

非盲検、多施設共同、単群試験（NCT02399085）である L-MIND 試験において、MONJUVI とレナリドミドの併用療法後に単剤療法として MONJUVI を投与した時の有効性を評価した。対象は、1～3 種類の全身療法（CD20 標的細胞溶解抗体を含む）後に再発した又は難治性の DLBCL 患者で、高用量化学療法（HDC）後の自家幹細胞移植（ASCT）に不適格な患者であった。患者に、MONJUVI 12 mg/kg をレナリドミド（28 日を 1 サイクルとして、各サイクルの投与 1 日目～21 日目に 25 mg を経口投与）との併用で最長 12 サイクル静脈内投与後、疾患進行又は忍容不能な毒性が発現するまで単剤療法として以下のとおり MONJUVI を投与した。

- サイクル 1：28 日を 1 サイクルとして、各サイクルの投与 1 日目、4 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目
- サイクル 2 及び 3：28 日を 1 サイクルとして、各サイクルの投与 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目
- サイクル 4 以降：28 日を 1 サイクルとして、各サイクルの投与 1 日目及び 15 日目

中央検査機関により確定診断された DLBCL を有し、併用療法を受けた患者 71 例の年齢中央値は 71 歳（範囲：41～86 歳）であった。男性が 55%、全例（100%）が CD20 を含む前治療を受けていた。人種は患者の 92%から収集され、白人が 95%，アジア人が 3%であった。前治療数の中央値は 2 であり、1 ラインが 49%、2～4 ラインが 51%であった。直近の前治療に不応であった患者は 32 例（45%）、リツキシマブに不応であった患者は 30 例（42%）であった。9 例（13%）が ASCT 歴ありであった。患者が ASCT の適応とならない主な理由は、年齢（47%）、サルベージ化学療法に不応（27%）、併存疾患（13%）及び高用量化学療法／ASCT の拒否（13%）であった。

有効性は International Working Group の効果判定基準（Cheson, 2007）を用いて独立判定委員会が評価した最良総合効果率（完全奏効例及び部分奏効例の割合と定義）及び奏効期間に基づき確立した。結果を表 9 に要約する。

表 9：L-MIND 試験における有効性の結果

	MONJUVI とレナリドミドの併用（N=71）
最良総合効果率、n (%)	39 (55%)
(95% CI)	(43%, 67%)
完全奏効率	37%
部分奏効率	18%
奏効期間	
中央値（範囲）、月 [a]	21.7 (0, 24)

[a] カプランマイヤー推定値

14.2 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（NCT04680052）である inMIND 試験において、再発又は難治性 FL 患者を対象に、MONJUVI とレナリドミド及びリツキシマブの併用療法の有効性を評価した。本試験には、抗 CD20 抗体を含む 1 種類以上の全身療法後に再発又は難治性の FL（グレード 1、2 又は 3a）患者計 548 例を登録した。

患者をレナリドミド及びリツキシマブとの併用で MONJUVI 又はプラセボを投与する群に 1：1 の比率で無作為に割り付けた。無作為化は、初回診断後 24 ヵ月以内の疾患進行（POD24）（あり vs なし）、過去の

CD20 標的抗体療法に対する抵抗性（あり vs なし）、及び過去の全身療法のライン数（2 未満 vs 3 超）により層別化した。投与は 28 日サイクルで以下のように実施した。

- レナリドミド 20 mg の 1 日 1 回経口投与（サイクル 1～12 の 1～21 日目）及びリツキシマブ 375 mg/m^2（サイクル 1 の 1、8、15、22 日目、サイクル 2～5 の 1 日目）との併用で、MONJUVI 12 mg/kg を静脈内投与（サイクル 1～3 の 1、8、15、22 日目、サイクル 4～12 の 1、15 日目）。

対照群の患者には同じレジメンを投与したが、MONJUVI の代わりにプラセボを投与した。

無作為化された全 FL 患者の年齢の中央値は 64 歳（範囲：31～88 歳）であり、20%が 75 歳以上、55%が男性、80%が白人、15%がアジア人、0.2%が黒人であった。全身療法による前治療数の中央値は 1（範囲：1～10）であり、55%が 1 ライン、25%が 2 ライン、20%が 3 ライン以上の前治療を受けていた。全体で 32%が POD24 を有し、43%が CD20 標的療法による前治療に難治性であった。

主要有効性評価項目は、Lugano 基準を用いて治験責任医師が評価した無増悪生存期間（PFS）とした。有効性の結果を表 10 及び図 1 に要約する。PFS 追跡調査期間の中央値は 14.1 ヵ月であった。

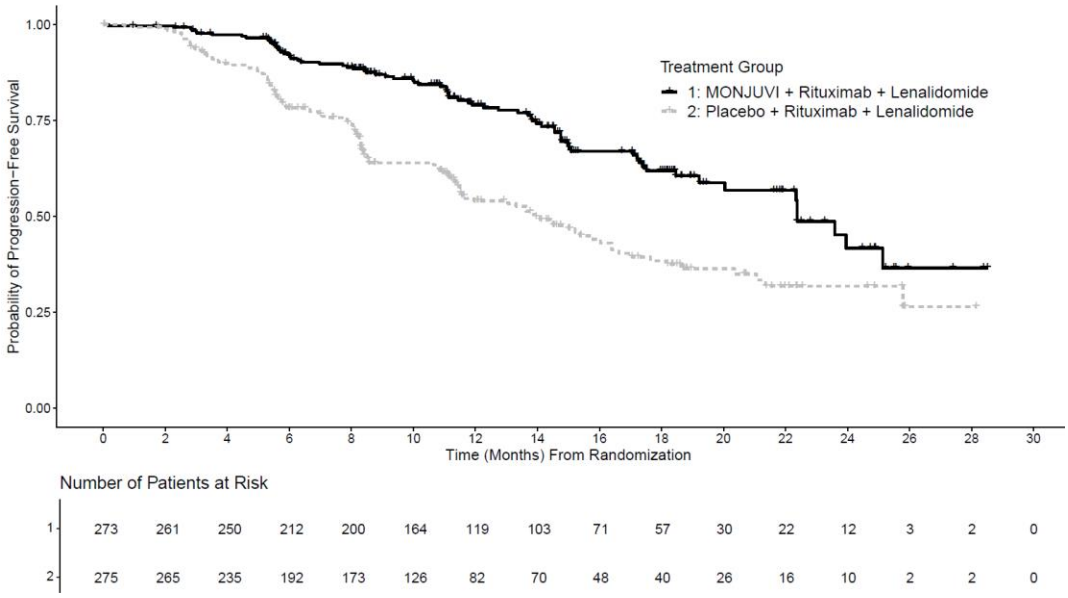
表 10：inMIND 試験の再発又は難治性 FL 患者における有効性の結果

治験責任医師の評価による転帰	**MONJUVI 群** **レナリドミド及びリツキシマブとの併用** **（273 例）**	**プラセボ群** **レナリドミド及びリツキシマブとの併用** **（275 例）**
無増悪生存期間		
イベントが認められた患者、n（%）	75（27.5）	131（47.6）
疾患進行	67（24.5）	124（45.1）
死亡	8（2.9）	7（2.5）
PFS 中央値（95%CI）、月 [a]	22.4（19.2、NE）	13.9（11.5、16.4）
ハザード比 [b]（95%CI）	0.43（0.32、0.58）	
p 値	0.0001 未満	
全奏効率、n（%）	228（84）	199（72）
（95%信頼区間）	（79、88）	（67、78）

CI=信頼区間；NE=評価不能
[a] Kaplan-Meier 推定値。
[b] 層別 Cox 比例ハザードモデルに基づくハザード比。c 完全奏効+部分奏効

PFS 解析時点で、いずれの群でも全生存期間の中央値には到達しておらず、計 38 件の死亡が認められた［MONJUVI 群で 15 件（5.5%）、プラセボ群で 23 件（8.4%）］

図 1：inMIND における治験責任医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線



PFS 解析時点で、いずれの群でも全生存期間の中央値には到達しておらず、計 8 件の死亡が認められた（MONJUVI 群で 7 件（13.2%）、プラセボ群で 1 件（1.9%））。

再発又は難治性 MZL 患者の治療を適応とせず、対照臨床試験以外では推奨されない。

14.3 再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫に対する有効性の欠如

再発又は難治性の MZL 患者 106 例をレナリドミド及びリツキシマブとの併用で MONJUVI 又はプラセボを投与する群に 1：1 の割合でランダム化した前向き、ランダム化臨床試験である inMIND 試験（NCT04680052）で再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫（MZL）患者における有効性の欠如が観察された。MONJUVI 群では、治験責任医師の評価による PFS の改善を示すエビデンスは認められなかった。

16 供給方法／保存及び取扱い

MONJUVI（tafasitamab-cxix、タファシタマブ）注射剤は、無菌、防腐剤無添加の白色～微黄色の溶解用凍結乾燥粉末であり、200 mg 単回投与バイアルとして提供される。

各 200 mg バイアルは個別に外箱に梱包される（NDC 50881–013–03）。

遮光のため、元の箱に入れて 2～8°C（36～46°F）で冷蔵保管する。振盪しないこと。冷凍しないこと。

17 患者カウンセリング情報

FDA 承認済みの患者向けラベル表示（患者情報）を読むよう患者に指導する。

注入に伴う反応

注入に伴う反応の徴候及び症状が認められた場合、医療従事者に連絡するよう患者に指導する［*警告及び使用上の注意（5.1 項）*を参照］。

骨髄抑制

骨髄抑制のリスクについて患者に知らせる。100.4°F（38°C）以上の発熱若しくは挫傷・出血の徴候又は症状が認められた場合、直ちに医療従事者に連絡するよう患者に指導する。血球数を定期的にモニタリングする必要があることを患者に指導する［*警告及び使用上の注意（5.2 項）を参照*］。

感染症

感染リスクについて患者に知らせる。100.4°F （38°C）以上の発熱又は感染の徴候若しくは症状が認められた場合、直ちに医療従事者に連絡するよう患者に指導する［*警告及び使用上の注意（5.3 項）を参照*］。

胚・胎児毒性

- 妊婦には、胎児に対する潜在的リスクについて伝える。妊娠可能な女性には、妊娠が分かった時点又は疑われた時点に医療従事者に知らせるよう指導する［*警告及び使用上の注意（5.4 項）、特別な集団における使用（8.1 項）を参照*］。
- 妊娠可能な女性には、MONJUVI の投与中及び最終投与後少なくとも 3 ヵ月間は効果的な避妊法を使用するよう指導する［*特別な集団における使用（8.3 項）を参照*］。
- レナリドミドは胎児に害を及ぼす可能性があり、避妊、妊娠検査、献血及び精子提供、精子への移行に関する特別な要件があることを患者に指導する。レナリドミドは、REMS プログラムを介してのみ使用可能である［*特別な集団における使用（8.1 項、8.3 項）を参照*］。

授乳

女性には、MONJUVI の投与中及び最終投与後少なくとも 3 ヵ月間は授乳しないよう指導する［*特別な集団における使用（8.2 項）*を参照］。

製造：
Incyte Corporation
Wilmington, DE 19803
米国ライセンス番号：2228

MONJUVI 及び MONJUVI のロゴは Incyte の登録商標です。
特許に関する情報：www.incyte.com/patents

© 2024 Incyte Corporation. All rights reserved.
ドイツ製

添付書類 I

欧州製品概要

▼本医薬品は追加モニタリングの対象となる。これにより、新たな安全性情報を迅速に特定できる。医療従事者は、副作用が疑われる事象を全て報告する。副作用の報告方法は 4.8 項を参照する。

1. 製品名

MINJUVI 200 mg 点滴溶液用濃縮粉末

2. 組成・成分

粉末バイアル 1 本中にタファシタマブ 200 mg を含有する。

溶解後は溶液 1 mL 中にタファシタマブ 40 mg を含有する。

タファシタマブは免疫グロブリン G（IgG）サブクラスのヒト化 CD19 特異的モノクローナル抗体であり、組換え DNA 技術により哺乳類（チャイニーズハムスター卵巣）細胞で産生される。

既知の作用を有する添加物
MINJUVI の 1 バイアル中にナトリウム 7.4 mg を含有する。添加物の全一覧は、6.1 項を参照すること。

3. 剤形

点滴溶液用濃縮用粉末（濃縮用粉末）
白色～微黄色の凍結乾燥粉末である。

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

MINJUVI は、自家幹細胞移植（ASCT）の適応にならない再発又は難治性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）の成人患者の治療としてレナリドミドとの併用療法後に MINJUVI 単剤療法を適応とする。

4.2 用法及び用量

MINJUVI は、がん患者の治療経験を有する医療従事者が投与しなければならない。

推奨される前投薬
注入に伴う反応のリスクを低減させるため、タファシタマブ投与の 30 分～2 時間前に前投薬を行うこと。最初の 3 回の投与で注入に伴う反応が発現しなかった患者には、その後の投与での前投薬は任意とする。
前投薬には、解熱薬（例：パラセタモール）、ヒスタミン H1 受容体遮断薬（例：ジフェンヒドラミン）、ヒスタミン H2 受容体遮断薬（例：シメチジン）又はグルココルチコステロイド（例：メチルプレドニゾロン）が含まれる。

注入に伴う反応の治療
注入に伴う反応（グレード 2 以上）が発現した場合、投与を中断すること。さらに、症状に対する適切な医学的治療を開始すること。徴候及び症状が消失又はグレード 1 に回復した後、MINJUVI の注入速度を下げて投与を再開できる（表 1 を参照）。

グレード 1～3 の注入に伴う反応が発現した場合、その後のタファシタマブ投与前には前投薬を行うこと。

用量
MINJUVI の推奨用量は、以下の投与スケジュールに従って 12 mg/kg を点滴静注する。
- サイクル 1：サイクルの投与 1 日目、4 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目に投与する。
- サイクル 2 及び 3：各サイクルの投与 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目に投与する。
- サイクル 4 から疾患進行まで：各サイクルの投与 1 日目及び 15 日目に投与する。

1 サイクルは 28 日間とする。

また、各サイクルの投与 1～21 日目にレナリドミドカプセルを推奨開始用量 25 mg/日で各自服用すること。開始用量及びその後の投与は、レナリドミドの欧州製品概要（SmPC）に従って調節してもよい。
MINJUVI とレナリドミドの併用療法を最大 12 サイクル実施する。

レナリドミドの投与は、最大 12 サイクルの併用療法後に中止すること。患者は疾患進行又は忍容性のない毒性が認められるまで、28 日を 1 サイクルとして、各サイクルの投与 1 日目及び 15 日目に MINJUVI の単剤療法を継続すること。

用量調節
副作用が発現した場合の用量調節を表 1 に示す。レナリドミドの用量調節は、レナリドミドの SmPC も参照のこと。

表 1:　副作用発現時の用量調節

副作用	重症度	用量調節
注入に伴う反応	グレード 2（中等度）	• 直ちに MINJUVI の投与を中断し、徴候及び症状を管理する。 • 徴候及び症状が消失又はグレード 1 に回復した場合、反応が発現した際の速度の 50%以下の注入速度で MINJUVI の投与を再開する。1 時間以内に更なる反応が発現せず、バイタルサインが安定している場合、忍容性に応じて 30 分毎に、注入速度を反応が発現した際の速度まで上げてもよい。
	グレード 3（重度）	• 直ちに MINJUVI の投与を中断し、徴候及び症状を管理する。 • 徴候及び症状が消失又はグレード 1 に回復した場合、反応が発現した際の速度の 25%以下の注入速度で MINJUVI の投与を再開する。1 時間以内に更なる反応が発現せず、バイタルサインが安定している場合、忍容性に応じて 30 分毎に、注入速度を反応が発現した際の速度の最大 50%まで上げてもよい。 • 再投与後に反応が再発した場合、直ちに投与を中止する。
	グレード 4 （生命を脅かす）	• 直ちに投与を中止し、MINJUVI の投与を恒久的に中止する。

副作用	重症度	用量調節
骨髄抑制	血小板数が 50,000/μL 未満	• MINJUVI 及びレナリドミドの投与を中断し、血小板数が 50,000/μL 以上になるまで全血球数を週 1 回モニタリングする。 • 血小板数が 50,000/μL 以上に回復した場合、MINJUVI を同じ用量で、レナリドミドを減量して再開する。用量変更は、レナリドミドの SmPC を参照する。
	好中球数が 7 日間以上にわたって 1,000/μL 未満 又は 好中球数が 1,000/μL 未満で、体温が 38°C 以上に上昇 又は 好中球数が 500/μL 未満	• MINJUVI 及びレナリドミドの投与を中断し、好中球数が 1,000/μL 以上になるまで全血球数を週 1 回モニタリングする。 • 好中球数が 1,000/μL 以上に回復した場合、MINJUVI を同じ用量で、レナリドミドを減量して再開する。用量変更は、レナリドミドの SmPC を参照する。

特別な集団

小児集団
18 歳未満の小児における MINJUVI の安全性及び有効性は確立されていない。入手可能なデータはない。

高齢者
高齢患者（65 歳以上）では用量調節は不要である。

腎機能障害
軽度又は中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は不要である（5.2 項を参照）。重度の腎機能障害患者に対する投与に関する推奨事項を記載するためのデータは得られていない。

肝機能障害
軽度の肝機能障害患者に対する用量調節は不要である（5.2 項を参照）。中等度又は重度の肝機能障害患者に対する投与に関する推奨事項を記載するためのデータは得られていない。

投与方法
MINJUVI は溶解及び希釈後に静脈内投与する。
- サイクル 1 の初回投与では、最初の 30 分間の静脈内投与の速度は 70 mL/時とする。その後、速度を上げて 2.5 時間以内に初回投与を完了する。
- その後の全ての投与は 1.5～2 時間以内に行う。
- 副作用が発現した場合、表 1 に示す推奨される用量変更を検討する。
- MINJUVI は、同じ注入ラインで他の医薬品と同時投与してはならない。
- MINJUVI は、プッシュ又はボーラスにより静脈内投与してはならない。

投与前の本医薬品の溶解及び希釈時の注意事項は、6.6 項を参照する。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載される添加物のいずれかに対して過敏症のある患者

4.4 特別な警告及び使用上の注意

追跡可能性
生物学的製剤の追跡可能性を改善するため、投与した医薬品の名称及びロット番号を明確に記録すること。

注入に伴う反応
注入に伴う反応が発現する可能性があり、初回投与中により頻繁に報告されている（4.8 項を参照）。投与中は、患者を慎重にモニタリングすること。投与後 24 時間以内に発熱、悪寒、発疹又は呼吸障害を含む注入に伴う反応の徴候及び症状が発現した場合、医療従事者に連絡するよう患者に指導すること。タファシタマブの投与開始前に患者に前投薬を行うこと。注入に伴う反応の重症度に基づき、タファシタマブの投与を中断又は中止し、適切な医学的管理を開始すること（4.2 項を参照）。

骨髄抑制
タファシタマブの投与により、好中球減少症、血小板減少症及び貧血を含む重篤及び／又は重度の骨髄抑制が発現する可能性がある（4.8 項を参照）。各投与サイクルの投与中及び投与前に全血球数をモニタリングすること。副作用の重症度に基づき、タファシタマブの投与を中断すること（表 1 を参照）。用量変更は、レナリドミドの SmPC を参照する。

好中球減少症
タファシタマブの投与中に発熱性好中球減少症を含む好中球減少症が報告されている。顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の投与を検討すること。特にグレード 3 又は 4 の好中球減少症を有する患者では G-CSF の投与を検討すること。感染の症状や徴候がないか想定及び評価し、治療する。

血小板減少症
タファシタマブの投与中に血小板減少症が報告されている。出血リスクを増大させる可能性のある併用薬（例：血小板阻害剤、抗凝固薬）の中断を検討すること。挫傷又は出血の徴候又は症状がある場合は、直ちに報告するよう患者に指導すること。

感染
タファシタマブの投与中に、日和見感染を含む致死的及び重篤な感染が発現している。活動性感染を有する患者には、感染が適切に治療され、コントロール良好である場合にのみタファシタマブを投与すること。繰り返す感染又は慢性感染を有する患者では、感染のリスクが増大する可能性があるため、適切にモニタリングすること。発熱又は悪寒、咳嗽、排尿痛等の感染の可能性を示す他の所見が認められた場合は、医療従事者に連絡するよう患者に指導すること。

進行性多巣性白質脳症
タファシタマブの併用療法中に進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されている。PML を示唆する可能性がある神経学的な症状又は徴候の新たな発現又は悪化の有無について、患者をモニタリングすること。PML の症状は非特異的であり、脳の影響を受ける領域によって異なる可能性がある。これには、精神状態の変化、記憶障害、発話障害、運動障害（不全片麻痺又は不全単麻痺）、四肢運動失調、歩行運動失調並びに半盲及び複視などの視覚症状が含まれる。PML が疑われる場合、以降のタファシタマブの投与を直ちに中断しなければならない。神経内科医

への紹介を検討すること。適切な診断方法には、MRI 検査、JC ウイルス DNA 検査のための脳脊髄液検査、神経学的評価の反復実施が含まれる。PML が確定診断された場合、タファシタマブの投与を恒久的に中止しなければならない。

腫瘍崩壊症候群
腫瘍量が多く、増殖速度が速い患者では、腫瘍崩壊症候群のリスクが増大する可能性がある。DLBCL 患者では、タファシタマブの投与中に腫瘍崩壊症候群が認められている。タファシタマブの投与前に、各国のガイドラインに従って適切な措置／予防的治療を講じる／実施すること。タファシタマブの投与中は、腫瘍崩壊症候群について患者を慎重にモニタリングすること。

免疫
タファシタマブ投与後の生ワクチンによる予防接種の安全性は検討されておらず、生ワクチンの接種とタファシタマブの投与を同時に実施することは推奨されない。

添加物
本医薬品のナトリウム含有量はバイアル 5 本（体重 83 kg の患者の場合の用量）につき 37.0 mg である。これは WHO が推奨する成人の 1 日最大摂取量 2 g の 1.85%に相当する。

4.5 他の医薬品との相互作用及び他の相互作用形態

相互作用試験は実施していない。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠が除外されない限り、女性患者にタファシタマブとレナリドミドの併用療法を開始しないこと。レナリドミドの SmPC も参照のこと。

妊娠可能な女性／女性の避妊
妊娠可能な女性には、タファシタマブの投与中及び投与終了後少なくとも 3 ヵ月間は効果的な避妊法を使用するよう指導すること。

妊娠
タファシタマブの生殖発生毒性試験は実施されていない。

妊婦におけるタファシタマブの使用に関するデータは得られていない。ただし、IgG は胎盤を通過することが知られており、タファシタマブはその薬理学的特性に基づき、胎児 B 細胞の枯渇を引き起こす可能性がある（5.1 項を参照）。妊娠中に曝露した場合、新生児の B 細胞枯渇をモニタリングし、生ウイルスワクチンの接種は乳児の B 細胞数が回復するまで延期すること（4.4 項を参照）。

タファシタマブは、妊婦及び避妊法を使用していない妊娠可能な女性には推奨されない。

レナリドミドは胚・胎児に害を及ぼす可能性があり、レナリドミドの妊娠予防プログラムの全ての条件を満たす場合を除き、妊婦及び妊娠可能な女性への使用は禁忌とする。

授乳
タファシタマブの乳汁中への移行については不明である。ただし、母体の IgG はヒト乳汁中に移行することが知られている。授乳中の女性におけるタファシタマブの使用に関するデータはなく、授乳中の小児に対するリスクは除外できない。女性には、タファシタマブの投与中及び最終投与後少なくとも 3 ヵ月間は授乳しないよう指導すること。

受胎能
タファシタマブが受胎能に及ぼす潜在的影響の評価を目的とした専用の試験は実施されていない。動物を用いた反復投与毒性試験では、雌雄の生殖器に対する有害作用は認められなかった（5.3 項を参照）。

4.7 運転能力及び機械操作能力への影響

運転能力及び機械操作能力に対する MINJUVI の影響はない又は無視できる。ただし、タファシタマブの投与を受けた患者では疲労が報告されており、自動車の運転又は機械操作の際にはこの旨を考慮すること。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要
最も高い頻度で報告された副作用は、感染（73%）、好中球減少症（51%）、無力症（40%）、貧血（36%）、下痢（36%）、血小板減少症（31%）、咳嗽（26%）、末梢性浮腫（24%）、発熱（24%）、食欲減退（22%）であった。
最も高い頻度で報告された重篤な副作用は、肺炎（7%）を含む感染（26%）及び発熱性好中球減少症（6%）であった。
タファシタマブの恒久的な中止に至った副作用は 15%に発現した。タファシタマブの恒久的な中止に至った副作用のうち、最も高い頻度で報告されたものは、感染症および寄生虫症（5%）、神経系障害（2.5%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（2.5%）であった。
用量変更又は投与中断に至った副作用は 65%に発現した。タファシタマブの投与中断に至った副作用のうち、最も高い頻度で報告されたものは、血液およびリンパ系障害（41%）であった。

副作用の一覧表
臨床試験で報告された副作用を MedDRA 器官別大分類別及び頻度別に示す。副作用の発現頻度は、81 例を対象としたピボタル第 2 相 MOR208C203（L-MIND）試験に基づく。タファシタマブの投与期間の中央値は 7.7 ヵ月間であった。臨床試験で報告された副作用の発現頻度は、あらゆる原因による有害事象の発現頻度に基づき、副作用の事象の一部は、疾患、他の薬剤又は関連性のない原因など、医薬品以外の原因によるものである可能性がある。
頻度分類は、極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、稀（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、極めて稀（1/10,000 未満）及び不明（入手可能なデータからは推測不能）と定義する。各頻度分類内では、副作用を重篤度の高い順に記載している。

表 2:　MOR208C203 試験でタファシタマブの投与を受けた再発又は難治性 DLBCL 患者に発現した副作用（L-MIND）

器官別大分類	頻度	副作用
感染症および寄生虫症	極めて高頻度	致死的転帰を伴う日和見感染を含む細菌感染、ウイルス感染及び真菌感染+（例：気管支肺アスペルギルス症、気管支炎、肺炎及び尿路感染）
	高頻度	敗血症（好中球減少性敗血症を含む）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	高頻度	基底細胞癌
血液およびリンパ系障害	極めて高頻度	発熱性好中球減少症+、好中球減少症+、血小板減少症+、貧血、白血球減少症+
	高頻度	リンパ球減少症
免疫系障害	高頻度	低γグロブリン血症
代謝および栄養障害	極めて高頻度	低カリウム血症、食欲減退
	高頻度	低カルシウム血症、低マグネシウム血症
神経系障害	高頻度	頭痛、錯感覚、味覚異常
呼吸器、胸郭および縦隔障害	極めて高頻度	呼吸困難、咳嗽
	高頻度	慢性閉塞性肺疾患の増悪、鼻閉
胃腸障害	極めて高頻度	下痢、便秘、嘔吐、悪心、腹痛
肝胆道系障害	高頻度	高ビリルビン血症、トランスアミナーゼ上昇（ALT 及び／又は AST 増加を含む）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
皮膚および皮下組織障害	極めて高頻度	発疹［様々な種類の発疹（例：発疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、紅斑性皮疹）を含む］
	高頻度	そう痒症、脱毛症、紅斑、多汗症
筋骨格系および結合組織障害	極めて高頻度	背部痛、筋痙縮
	高頻度	関節痛、四肢痛、筋骨格痛
腎および尿路障害	高頻度	血中クレアチニン増加
一般・全身障害および投与部位の状態	極めて高頻度	無力症++、末梢性浮腫、発熱
	高頻度	粘膜の炎症
臨床検査	高頻度	体重減少、C-反応性蛋白増加
傷害、中毒および処置合併症	高頻度	注入に伴う反応

+これら副作用に関する詳細を以下に記載する。
++無力症には無力症、疲労及び倦怠感を含む。
タファシタマブ単剤療法では、レナリドミドとの併用療法と比較して、非血液学的副作用（食欲減退、無力症、低カリウム血症、便秘、悪心、筋痙縮、呼吸困難及び C-反応性蛋白増加）の発現割合が 10%以上減少した。

特定の副作用に関する説明

骨髄抑制
タファシタマブの投与により、好中球減少症、血小板減少症及び貧血を含む重篤又は重度の骨髄抑制が発現する可能性がある（4.2 項及び 4.4 項を参照）。
L-MIND 試験では、骨髄抑制（すなわち、好中球減少症、発熱性好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症又は貧血）がタファシタマブ投与患者の 65.4%に発現した。骨髄抑制は、レナリドミドの減量又は中断、タファシタマブの中断及び／又は G-CSF の投与により管理された（4.2 項及び 4.4 項を参照）。骨髄抑制によりタファシタマブの投与中断に至った患者は 41%、タファシタマブの投与中止に至った患者は 1.2%であった。

好中球減少症／発熱性好中球減少症
好中球減少症の発現割合は 51%であった。グレード 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は 49%、グレード 3 又は 4 の発熱性好中球減少症の発現割合は 12%であった。好中球減少症の副作用の発現期間の中央値は 8 日（範囲：1～222 日）、好中球減少症の初回発現までの期間の中央値は 49 日（範囲：1～994 日）であった。

血小板減少症
血小板減少症の発現割合は 31%であった。グレード 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合は 17%であった。血小板減少症の副作用の発現期間の中央値は 11 日（範囲：1～470 日）、血小板減少症の初回発現までの期間の中央値は 71 日（範囲：1～358 日）であった。

貧血
貧血の発現割合は 36%であった。グレード 3 又は 4 の貧血の発現割合は 7%であった。貧血の副作用の発現期間の中央値は 15 日（範囲：1～535 日）、貧血の初回発現までの期間の中央値は 49 日（範囲：1～1,129 日）であった。

L-MIND 試験で、タファシタマブ及びレナリドミドの併用療法（併用療法期）からタファシタマブ単剤療法（単剤療法継続投与期）に切り替えた患者では、血液学的事象（好中球減少症、血小板減少症及び貧血）の発現割合が 20%以上減少し、タファシタマブ単剤療法では発熱性好中球減少症の発現は報告されなかった（4.2 項及び 4.4 項を参照）。

感染
L-MIND 試験では、感染は 73%の患者に発現した。グレード 3 又は 4 の感染の発現割合は 28%であった。最も高い頻度で報告されたグレード 3 以上の感染は、肺炎（7%）、気道感染（4.9%）、尿路感染（4.9%）及び敗血症（4.9%）であった。最終投与後 30 日以内に感染（肺炎）により死亡した患者は 1%未満であった。
グレード 3 又は 4 の感染の初回発現までの期間の中央値は 62.5 日（4～1,014 日）であった。感染の発現期間の中央値は 11 日（1～392 日）であった。
感染症の管理に関する推奨事項を 4.4 項に示す。
感染によりタファシタマブの投与中断に至った患者は 27%、タファシタマブの投与中止に至った患者は 4.9%であった。

注入に伴う反応
L-MIND 試験では、注入に伴う反応は 6%の患者に発現した。注入に伴う反応は全てグレード 1 であり、発現日に消失した。これらの反応の 80%はサイクル 1 又は 2 に発現した。症状は、悪寒、潮紅、呼吸困難及び高血圧であった（4.2 項及び 4.4 項を参照）。

免疫原性
タファシタマブ投与患者 245 例では、治療開始時または治療による抗タファシタマブ抗体の発現は認められなかった。既存の抗タファシタマブ抗体は 245 例中 17 例（6.9%）で検出されたが、タファシタマブの薬物動態、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。

特別な集団

高齢者
L-MIND 試験で投与を受けた 81 例のうち、65 歳を超える患者は 56 例（69%）であった。65 歳を超える患者（55%）では、65 歳以下の患者（44%）よりも重篤な治療関連有害事象（TEAE）の発現率が数値的に高かった。

副作用が疑われる場合の報告
本医薬品の承認後に副作用が疑われた場合、報告することが重要である。これにより、本医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングできる。医療従事者には、付録 V に記載する国内報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

過量投与の場合、副作用の徴候又は症状について患者を注意深く観察し、必要に応じて支持療法を行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：抗腫瘍薬、モノクローナル抗体、ATC コード：L01FX12

作用機序
タファシタマブは、前 B リンパ球及び成熟 B リンパ球の表面に発現する CD19 抗原を標的とする定常部位（Fc）増強モノクローナル抗体である。

CD19 に結合すると、タファシタマブは以下を介して B 細胞の溶解を媒介する。
- ナチュラルキラー細胞、γδ T 細胞、食細胞等の免疫エフェクター細胞の関与
- 細胞死（アポトーシス）の直接誘導

Fc 修飾により、抗体依存性細胞傷害及び抗体依存性細胞貪食が増強される。

薬力学的作用
再発又は難治性 DLBCL 患者では、タファシタマブの投与時に末梢血 B 細胞数の減少が認められている。L-MIND 試験では、8 日間の投与後にベースラインに対する B 細胞数の減少率が 97%に達した。投与 16 週間以内に B 細胞の減少が最大約 100%（中央値）に達した。
末梢血中の B 細胞の枯渇は測定可能な薬力学的作用であるが、固形臓器及び悪性沈着物中の B 細胞の枯渇と直接相関するものではない。

臨床的有効性
非盲検多施設共同単群試験である L-MIND 試験において、タファシタマブとレナリドミドの併用療法後にタファシタマブ単剤療法を実施して検討した。同試験は、1～3 種類の全身 DLBCL 療法歴があり、試験の実施時点で高用量化学療法後の ASCT が適応とならなかった若しくは拒否した再発又は難治性 DLBCL 成人患者を対象に実施された。過去の全身療法には CD20 標的療法が含まれていることとした。同試験では、重度の肝機能障害患者（総血清ビリルビンが 3 mg/dL 超）及び腎機能障害患者（CrCL が 60 mL/分未満）並びに臨床的に意義がある心血管、CNS 及び／又はその他の全身性疾患の病歴又は所見を有する患者を除外した。ダブル／トリプルヒット DLBCL の病歴を有する患者も治験登録時に除外した。

最初の 3 サイクルでは、28 日を 1 サイクルとして、各サイクルの投与 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目にタファシタマブ 12 mg/kg を静脈内投与し、更にサイクル 1 の投与 4 日目に負荷投与した。その後、疾患進行まで各サイクルの投与 1 日目及び 15 日目にタファシタマブを投与した。解熱薬、ヒスタミン H1 及び H2 受容体遮断薬並びにグルココルチコステロイドを含む前投薬を、タファシタマブの最初の 3 回の投与の 30～120 分前に実施した。

患者はレナリドミド 25 mg/日を 1 サイクル 28 日として、各サイクルの投与 1～21 日目に最大 12 サイクルまで各自服用した。

L-MIND 試験には合計 81 例が登録された。年齢の中央値は 72 歳（範囲：41～86 歳）、白人は 89%、男性は 54%であった。ECOG パフォーマンススコア 0 又は 1 は 81 例中 74 例（91.4%）、ECOG スコア 2 は 7 例（8.6%）であった。前治療数の中央値は 2（範囲：1～4）であり、1 ラインは 40 例（49.4%）、2 ラインは 35 例（43.2%）、3 ラインは 5 例（6.2%）、4 ラインは 1 例（1.2%）であった。全患者が CD20 を含む前治療を受けていた。低悪性度リンパ腫から形質転換した DLBCL と診断された患者は 8 例であった。一次治療に不応であった患者は 15 例（18.5%）、直近の前治療に不応であった患者は 36 例（44.4%）、リツキシマブに不応であった患者は 34 例（42.0%）であった。9 例（11.1%）が ASCT 歴ありであった。患者が ASCT の適応とならない主な理由は、年齢（45.7%）、サルベージ化学療法に不応（23.5%）、併存疾患（13.6%）及び高用量化学療法／ASCT の拒否（16.0%）であった。

患者 1 例がタファシタマブの投与を受けたが、レナリドミドの投与は受けなかった。残りの 80 例はタファシタマブ及びレナリドミドの投与を 1 回以上受けた。L-MIND 試験に登録された全ての患者は、実施医療機関での病理判定に基づき DLBCL の診断を受けていた。ただし、中央検査機関での病理判定では、10 例は DLBCL に分類できなかった。
投与期間の中央値は 9.2 ヵ月（範囲：0.23～54.67 ヵ月）であった。12 サイクルのタファシタマブの投与を完了した患者は 32 例（39.5%）であった。12 サイクルのレナリドミドの投与を完了した患者は 30 例（37.0%）であった。

主要有効性評価項目は、独立判定委員会（IRC）が評価した完全奏効及び部分奏効を達成した患者の割合と定義される最良総合効果率（ORR）であった。その他の有効性評価項目は、奏効期間（DoR）、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）であった。有効性の結果を表 3 に要約する。

表 3:　　再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者における有効性成績

有効性パラメータ	**タファシタマブ + レナリドミド** ［N = 81（ITT）*］	
	2019 年 11 月 30 日カットオフ （24 ヵ月解析）	**2020 年 10 月 30 日カットオフ** （35 ヵ月解析）
主要評価項目		
最良総合効果率（IRC による）		
奏効率、n（%） (95% CI)	46 (56.8) [45.3, 67.8]	46 (56.8) [45.3, 67.8]
完全奏効率、n（%） (95% CI)	32 (39.5) [28.8, 51.0]	32 (39.5) [28.8, 51.0]
部分奏効率、n（%） (95% CI)	14 (17.3) [9.8, 27.3]	14 (17.3) [9.8, 27.3]
副次評価項目		
全奏効期間（完全奏効＋部分奏効）[a]		
中央値、ヵ月 (95% CI)	34.6 [26.1, NR]	43.9 [26.1, NR]

ITT = intent to treat、NR = 未到達
*1 例はタファシタマブの投与のみを受けた。
CI：Clopper Pearson 法を用いた二項正確信頼区間
[a]カプランマイヤー推定値

全生存期間（OS）は同試験の副次評価項目であった。追跡調査期間中央値 42.7 ヵ月（95% CI：38.0～47.2）の後、OS 中央値は 31.6 ヵ月（95% CI：18.3～未到達）であった。過去の低悪性度リンパ腫から形質転換した DLBCL 患者 8 例のうち、タファシタマブとレナリドミドの併用療法に対する最良効果として奏効（CR：3 例、PR：4 例）が 7 例、安定が 1 例に認められた。

高齢者
ITT 集団では、70 歳以下は 81 例中 36 例、70 歳超は 81 例中 45 例であった。70 歳以下の患者と 70 歳超の患者では、有効性に全体的な差は認められなかった。

小児集団
欧州医薬品庁は、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の小児患者集団の全サブセットを対象とした MINJUVI の試験結果の提出を義務付けていない（小児への使用に関する情報は 4.2 項を参照）。
本医薬品は、いわゆる「条件付き承認」制度の下で承認された。これは、本医薬品に関する更なるエビデンスが待たれていることを意味する。
欧州医薬品庁は、少なくとも年 1 回、本医薬品に関する新たな情報を審査し、本 SmPC は必要に応じて更新される。

5.2 薬物動態学的特性

母集団薬物動態解析に基づき、吸収、分布、生体内変換及び排泄が記録された。

吸収
タファシタマブとレナリドミドの併用療法の解析に基づき、12 mg/kg の週 1 回（サイクル 1 の投与 4 日目に追加投与 1 回）静脈内投与期間中のタファシタマブの平均血清中トラフ濃度（±標準偏差）は 179 (± 53) μg/mL であった。サイクル 4 以降の 14 日毎の投与中、平均血清中トラフ濃度は 153 (± 68) μg/mL であった。タファシタマブの最高血清中総濃度は 483 (± 109) μg/mL であった。

分布
タファシタマブの総分布容積は 9.3 L であった。

生体内変換
タファシタマブが代謝される正確な経路は明らかにされていない。タファシタマブはヒト IgG モノクローナル抗体であるため、内因性 IgG と同様に異化経路を介して低分子ペプチド及びアミノ酸に分解されることが予測される。

排泄
タファシタマブのクリアランスは 0.41 L/日で、終末相消失半減期は 16.9 日であった。2 年間の長期観察後、タファシタマブのクリアランスは経時的に低下して 0.19 L/日に至ることが確認された。

特別な集団
年齢、体重、性別、腫瘍サイズ、疾患の種類、B 細胞数又は絶対リンパ球数、抗薬物抗体、乳酸脱水素酵素及び血清アルブミン濃度は、タファシタマブの薬物動態に意義のある影響を及ぼさなかった。人種及び民族がタファシタマブの薬物動態に及ぼす影響は不明である。

腎機能障害
腎機能障害の影響の評価を目的とした専用の臨床試験では正式に検討されていないが、軽度～中等度の腎機能障害［Cockcroft-Gault 式で推定したクレアチニンクリアランス（CrCL）が 30 mL/分以上 90 mL/分未満］ではタファシタマブの薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった。重度の腎機能障害～末期腎不全（CrCL が 30 mL/分未満）の影響は不明である。

肝機能障害
肝機能障害の影響の評価を目的とした専用の臨床試験では正式に検討されていないが、軽度の肝機能障害［総ビリルビンが基準値上限（ULN）未満かつアスパラギン酸アミノトランスフェ

ラーゼ（AST）が ULN 超又は総ビリルビンが ULN の 1～1.5 倍かつ AST の値は問わない］ではタファシタマブの薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった。中等度～重度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超かつ AST の値は問わない）の影響は不明である。

5.3 非臨床安全性データ

非臨床データからは、ヒトに対する特別な危険は示されていない。

反復投与毒性試験
タファシタマブは B 細胞上の CD19 抗原に高い特異性を示すことが示されている。カニクイザルに静脈内投与した毒性試験では、末梢血中及びリンパ組織中の B 細胞の予測される薬理学的枯渇以外に影響は示されていない。これらの変化は投与中止後に回復した。

変異原性／がん原性
タファシタマブはモノクローナル抗体であるため、遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施されていない。予定される適応症における本分子には、これらの試験は関連しない。

生殖毒性
タファシタマブの生殖発生毒性試験及び受胎能に及ぼす影響の評価を目的とした専用の試験は実施されていない。ただし、カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験では、雌雄の生殖器に対する有害作用は認められず、雌の月経周期の長さに対する影響も認められなかった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

クエン酸ナトリウム二水和物
クエン酸一水和物
トレハロース二水和物
ポリソルベート 20

6.2 配合禁忌

6.6 項に記載されているものを除き、本医薬品を他の医薬品と混合してはならない。
標準的な輸液資材との不適合性は認められていない。

6.3 使用期限

未開封バイアル
5 年間

溶解液（希釈前）
2～8℃ で最長 30 日間又は 25℃ で最長 24 時間保管した場合の使用時の化学的及び物理的安定性が実証されている。
微生物学的観点から、溶解した溶液は直ちに使用すること。直ちに使用できない場合、使用中の保管時間及び条件は使用者の責任となり、管理及び検証された無菌条件下で溶解が行われない限り、通常 2～8℃ で 24 時間以内とする。凍結及び振とうしない。

希釈液（点滴液）
2～8℃ で最長 14 日間又は最高 25℃ で最長 24 時間保管した場合の使用時の化学的及び物理的安定性が実証されている。

微生物学的観点から、希釈した溶液は直ちに使用すること。直ちに使用できない場合、使用中の保管時間及び使用前の保管条件は使用者の責任となり、管理及び検証された無菌条件下で希釈が行われない限り、通常 2～8°C で 24 時間以内とする。凍結及び振とうしない。

6.4　保管上の特別な注意

冷蔵庫（2～8°C）で保管する。
遮光のためバイアルを外箱に入れて保管する。
溶解及び希釈後の医薬品の保管条件は 6.3 項を参照する。

6.5　包装の性質及び内容

ブチルゴム栓、アルミニウム製シール及びプラスチック製フリップオフ式キャップ付きの透明のタイプ I ガラス製バイアル。タファシタマブ 200 mg を含有する。包装サイズ：バイアル 1 本

6.6　廃棄及びその他の取扱い上の特別な注意

MINJUVI は、無菌、防腐剤無添加の単回使用バイアルで提供される。
MINJUVI は点滴静注前に溶解及び希釈すること。
溶解及び希釈には適切な無菌操作を用いる。

溶解時の注意事項

- タファシタマブの用量は、12 mg/kg に患者の体重（kg）を乗じて患者の体重に基づいて決定する。その後、必要なタファシタマブのバイアル数を算出する（各バイアルにタファシタマブ 200 mg を含有する）（4.2 項を参照）。
- 滅菌シリンジを用いて、各 MINJUVI バイアルに注射用滅菌水 5.0 mL を静かに添加する。凍結乾燥粉末に直接あたらないように、各バイアルの壁面に向けて注入する。
- 溶解済みのバイアルを静かに回転させ、凍結乾燥粉末の溶解を促す。激しく振とうしたり、回転したりしない。固形物が完全に溶解するまで内容物を取り除かない。凍結乾燥粉末は 5 分以内に溶解する。
- 溶解後の溶液は、無色～微黄色の溶液である。手順を進める前に、目視検査により粒子状物質や変色がないことを確認する。溶液が濁っていたり、変色していたり、目視可能な粒子が含まれたりしている場合は、バイアルを廃棄する。

希釈時の注意事項

- 9 mg/mL（0.9%）塩化ナトリウム注射液 250 mL が入った輸液バッグを使用する。
- 40 mg/mL タファシタマブ溶解液の必要総容量を算出する。輸液バッグから同量を抜き取り、抜き取った溶液を廃棄する。
- 算出したタファシタマブ溶解液の総容量（mL）をバイアルから抜き取り、9 mg/mL（0.9%）塩化ナトリウム輸液バッグにゆっくりと添加する。バイアルに残った未使用のタファシタマブは廃棄する。
- 希釈液の最終濃度はタファシタマブ 2～8 mg/mL とする。
- 静注バッグをゆっくりと反転させて穏やかに混合する。振とうしないこと。

未使用の医薬品又は廃棄物は全て各国の要件に従って廃棄すること。

7. 販売承認取得者

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Netherlands

8. 販売承認番号

EU/1/21/1570/001

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2021 年 8 月 26 日
最終更新日：2024 年 7 月 17 日

10. 本文改訂日

本医薬品に関する詳細は、欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）で確認できる。

添付書類 II

A. 生物学的有効成分の製造業者及びバッチリリースに責任を有する製造業者

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

C. 販売承認にかかるその他の条件及び要件

D. 医薬品の安全かつ効果的な使用に関する条件又は制限

E. 条件付き販売承認のための市販後の措置を完了するための特定の義務

A. 生物学的有効成分の製造業者及びバッチリリースに責任を有する製造業者

生物活性有効成分の製造業者の名称及び所在地
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Str. 65
88397 Biberach a.d.R.
Germany

Incyte Biosciences Technical Operations S.a.r.l.
Avenue Des Sciences 12,
Yverdon Les Bains, 1400,
Switzerland

バッチリリースに責任を有する製造業者の名称及び所在地
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Netherlands

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

制限付き処方箋の対象となる医薬品（添付書類 I：欧州製品概要、4.2 項を参照）。

C. 販売承認にかかるその他の条件及び要件

- **定期的安全性最新報告（PSUR）**

本医薬品の PSUR の提出要件は、規則（EC）No 507/2006 の第 9 条に規定されており、したがって、販売承認取得者（MAH）は 6 ヵ月ごとに PSUR を提出しなければならない。

本医薬品の PSUR の提出要件は、指令 2001/83/EC の第 107c(7)条の下で規定された欧州参照日リスト（EURD リスト）及び欧州医薬品ウェブポータルで公表されるその後の更新版に記載されている。

販売承認取得者（MAH）は、承認後 6 ヵ月以内に本製品の初回 PSUR を提出しなければならない。

D. 医薬品の安全かつ効果的な使用に関する条件又は制限

- **医薬品リスク管理計画（RMP）**

販売承認取得者（MAH）は、販売承認のモジュール 1.8.2 に提示された合意済みの RMP 及びその後の合意済みの RMP の更新に詳述された必要なファーマコビジランス活動及び介入を実施しなければならない。

以下の場合、最新版の RMP を提出する。
- 欧州医薬品庁の要請があった場合
- リスク管理システムが変更された場合。特に、ベネフィット／リスクプロファイルの重大な変更につながる可能性のある新たな情報を受領した場合又は重要な（ファーマコビジランス又はリスク最小化の）マイルストーンに到達した場合。

E. 条件付き販売承認のための市販後の措置を完了するための特定の義務

これは条件付き販売承認であり、規則（EC）No 726/2004 の第 14a 条に従い、MAH は規定の期限内に以下の措置を完了しなければならない。

説明	期限
ASCT の適応とならない患者を対象に、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に対するタファシタマブとレナリドミドの併用療法の有効性及び安全性を確認するため、MAH は、合意済みの治験実施計画書に従って承認された適応症に対するタファシタマブとレナリドミドの併用療法の単群試験を実施し、その結果を提出する。	2026 年 12 月
タファシタマブとレナリドミドの併用療法の安全性プロファイルを再確認するため、申請者は、高中間リスク及び高リスクのびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）と新たに診断された未治療の患者を対象に、タファシタマブ + レナリドミド + R-CHOP 併用療法及び R-CHOP 療法を比較する第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験の結果を提出する。	2025 年 12 月
タファシタマブの長期安全性を確認するため、高用量化学療法（HDC）及び自家幹細胞移植（ASCT）が適格ではない再発又は難治性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（R/R DLBCL）患者を対象とした、タファシタマブとベンダムスチンの併用療法とリツキシマブとベンダムスチンの併用療法の比較を目的とした、第 2/3 相、ランダム化、多施設共同試験の結果を提出する。	2025 年 3 月

添付書類 III

ラベル表示及び添付文書

A. ラベル表示

外箱に表示すべき内容
外箱

1. 製品名

MINJUVI 200 mg タファシタマブ点滴溶液用濃縮粉末

2. 有効成分に関する記述

粉末バイアル 1 本中にタファシタマブ 200 mg を含有する。
溶解後は溶液 1 mL 中にタファシタマブ 40 mg を含有する。

3. 添加物一覧

添加物：クエン酸ナトリウム二水和物、クエン酸一水和物、トレハロース二水和物及びポリソルベート 20
詳細は、添付文書を参照する。

4. 剤形及び内容

点滴溶液用濃縮粉末バイアル 1 本

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書を読むこと。
溶解及び希釈後の静脈内投与用

6. 本医薬品は小児の目につかず手の届かない場所に保管しなければならないという特別な警告

子供の目につかない、手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告（必要な場合）

8. 使用期限

使用期限

9. 特別な保管条件

冷蔵庫で保管する。
遮光のためバイアルを外箱に入れて保管する。

10. 未使用の医薬品又は当該医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意（該当する場合）

11. 販売承認取得者の名称及び所在地

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Netherlands

12. 販売承認番号

EU/1/21/1570/001

13. バッチ番号

ロット

14. 供給品の一般分類

15. 使用に関する注意事項

16. 点字情報

点字を含めないことの正当性は認められている。

17. 固有識別子 - 2D バーコード

固有の識別子を含む 2D バーコード

18. 固有識別子 - 人間が判読可能なデータ

PC
SN
NN

小型直接包装単位に示される最低限の詳細
バイアル用ラベル

1. 医薬品の名称及び投与経路

MINJUVI 200 mg 濃縮粉末
タファシタマブ
溶解及び希釈後の IV 投与

2. 投与方法

3. 使用期限

使用期限

4. バッチ番号

ロット

5. 重量、容量又は単位による内容物

6. その他

B. 添付文書

添付文書：使用者向け情報

MINJUVI 200 mg 点滴溶液用濃縮粉末
タファシタマブ

▼この薬は追加のモニタリングの対象となります。追加のモニタリングにより、新たな安全性情報を迅速に特定できるようになります。副作用を報告いただくことで、追加のモニタリングにご協力いただけます。副作用の報告方法については、4 項の末尾を参照ください。

この添付文書には重要な情報が記載されていますので、この薬の使用を開始する前に、すべてよくお読みください。
- この添付文書は保管ください。後日あらためて読むことが必要になることがあります。
- その他に質問がある場合、医師または薬剤師にお尋ねください。
- この添付文書に記載されていない、起こりうる副作用も含め、何らかの副作用が起きた場合、医師または薬剤師に相談ください。4 項を参照ください。

この添付文書の内容

1. MINJUVI について、MINJUVI の使用目的
2. MINJUVI の使用前に知っておくべきこと
3. MINJUVI の使用方法
4. 起こりうる副作用
5. MINJUVI の保管方法
6. パックの内容およびその他の情報

1. MINJUVI について、MINJUVI の使用目的

MINJUVI について
MINJUVI は有効成分であるタファシタマブを含有しています。モノクローナル抗体と呼ばれるタンパク質の一種で、がん細胞を死滅させるように設計されています。このタンパク質は、B 細胞または B リンパ球と呼ばれる白血球の一種の表面上にある特定の標的に付着することで作用します。タファシタマブがこれらの細胞の表面に付着すると、細胞は死滅します。

MINJUVI の使用目的
MINJUVI は、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と呼ばれる B 細胞のがんの成人患者さんの治療に使用されます。以前の治療後にがんが再発したまたは治療に反応しなかった患者さんで、幹細胞移植では治療できない場合、使用されます。

MINJUVI と併用する他の薬について
治療開始時に別のがん治療薬であるレナリドミドと MINJUVI を併用した後、MINJUVI のみの投与を継続します。

2. MINJUVI の使用前に知っておくべきこと

以下の場合、MINJUVI を使用しないでください

- タファシタマブまたはこの薬の他の成分（6 項に記載）のいずれかにアレルギーがある

警告および使用上の注意

感染がある場合または感染の再発歴がある場合、MINJUVI を使用する前に医師または薬剤師に相談ください。
MINJUVI による治療中、以下がみられることがあります。

- **注入に伴う反応**
  注入に伴う反応は、初回投与中に最も頻繁に生じる可能性があります。MINJUVI の投与中、注入に伴う反応がないかどうかについて医師があなたを観察します。投与後 24 時間以内に発熱、悪寒、潮紅（ほてって赤くなる）、発疹、呼吸困難等の反応が生じた場合、すぐに医師にお知らせください。
  注入に伴う反応が生じるリスクを低減させるため、医師が毎回の投与の前に処置を行います。反応がみられない場合、その後の投与ではこのような薬による処置は不要であると医師が判断することがあります。
- **血液細胞数の減少**
  MINJUVI による治療により、好中球と呼ばれる白血球、血小板、赤血球等の体内の一部の種類の血液細胞の数が著しく減少する可能性があります。38°C 以上の発熱またはあざや出血の徴候があった場合、これらの血液細胞の減少の徴候を示している可能性があるため、直ちに医師にお知らせください。
  治療期間中および各治療サイクルの開始前に、医師が血液細胞の数を確認します。
- **感染症**
  MINJUVI の投与中および投与後に重篤な感染が起こる可能性があり、これには死に至る可能性のある感染も含みます。38°C 以上の発熱、悪寒、咳嗽（せき）、排尿時の痛み等、感染の徴候がみられた場合、医師にお知らせください。
- **進行性多巣性白質脳症（PML）**
  PML は、非常にまれで生命を脅かす脳における感染です。記憶障害、発話困難、歩行困難、視力障害、顔、腕、脚のしびれや脱力等の症状がある場合、直ちに医師にお知らせください。
  MINJUVI の投与前または投与中にこれらの症状がみられた場合または何らかの変化がみられた場合、PML の徴候である可能性があるため、直ちに医師にお知らせください。
- **腫瘍崩壊症候群**
  治療中にがん細胞が急速に壊れることにより、血液中の特定の物質（カリウムや尿酸等）の濃度が異常に高くなることがあります。このような状態を腫瘍崩壊症候群といいます。吐き気、嘔吐、食欲不振や疲労、暗色尿、尿量の減少、脇腹や背中の痛み、筋肉のけいれん、しびれ、心臓の動悸等の症状がある場合、医師にお知らせください。腫瘍崩壊症候群のリスクを低減するため、医師が毎回の投与の前に処置を行ったり、腫瘍崩壊症候群がないかどうかを確認するために血液検査を行ったりすることがあります。

上述のような問題がみられた場合、直ちに医師にお知らせください。

小児および青少年

18 歳未満の小児および青少年での使用に関する情報が得られていないため、MINJUVI はこの年齢層には推奨されません。

その他の薬および MINJUVI

他の薬を使用している、最近使用したまたは使用する可能性がある場合、医師または薬剤師にお知らせください。

タファシタマブによる治療を受けている間は、生ワクチンの使用は推奨されません。

妊娠および授乳

妊娠中または授乳中である場合、妊娠している可能性があると思われる場合または妊娠を計画している場合、この薬を使用する前に医師または薬剤師に相談ください。

- 避妊
  妊娠可能な女性には、MINJUVI による治療中および治療終了後少なくとも 3 ヵ月間にわたって効果の高い避妊法を使用することが推奨されます。

- 妊娠
  妊娠中および妊娠可能な女性で避妊法を使用していない場合、MINJUVI を使用しないでください。治療前に妊娠していないことを確認する必要があります。MINJUVI による治療中に妊娠した場合または妊娠している可能性があると思われた場合、直ちに医師にお知らせください。

  MINJUVI はレナリドミドと併用して、最大 12 サイクル投与します。**レナリドミドは胎児に害を及ぼす可能性があるため、**レナリドミドの妊娠予防プログラムのすべての条件を満たす場合を除き、**妊娠中および妊娠可能な女性は使用しないでください**。詳細と推奨事項を医師からお伝えします。

- 授乳
  MINJUVI の投与中、また最終投与後少なくとも 3 ヵ月間は授乳しないでください。タファシタマブが母乳に移行するかどうかは分かっていません。

自動車の運転および機械の操作

MINJUVI は、自動車の運転や機械の操作能力に全くまたはごくわずかな影響しか及ぼしません。ただし、タファシタマブを使用している患者さんから疲労が報告されており、自動車を運転する際や機械を操作する際はこのことを考慮する必要があります。

MINJUVI はナトリウムを含有します

この薬は、1 回投与量のバイアル 5 本（体重 83 kg の患者さんに対する用量）当たり、ナトリウム（調理用塩／食卓塩の主要成分）37.0 mg を含有します。これは、成人に推奨される 1 日当たりのナトリウム最大摂取量の 1.85%に相当します。

3. MINJUVI の使用方法

がんの治療経験のある医師が、あなたの治療を管理します。MINJUVI は静脈内に点滴します。投与中および投与後に、注入に伴う副作用がないかどうかを定期的に確認します。
MINJUVI は 28 日間を 1 サイクルとして投与します。投与する用量は体重に基づいて決められ、医師が算出します。

推奨用量は、体重 1 kg 当たりタファシタマブ 12 mg です。以下のスケジュールに従い、静脈に点滴します。
- サイクル 1：サイクルの投与 1 日目、4 日目、8 日目、15 日目、22 日目に点滴
- サイクル 2 および 3：各サイクルの投与 1 日目、8 日目、15 日目、22 日目に点滴
- サイクル 4 以降：各サイクルの投与 1 日目、15 日目に点滴

また、最大 12 サイクルにわたりレナリドミドのカプセル剤を服用するよう医師が処方します。

レナリドミドの推奨開始用量は 1 日 25 mg で、各サイクルの投与 1～21 日目に服用します。
開始用量およびその後の用量は必要に応じて医師が調節します。

最大 12 サイクルの併用療法を行った後、レナリドミドによる治療は中止します。MINJUVI のみの投与を受ける治療サイクルは、病気が悪化するまでまたは許容できない副作用が発現するまで継続します。

MINJUVI が必要量より多く投与された場合

この薬は病院で医師の管理下で投与されるため、このようなことが起こる可能性は低いと考えられます。MINJUVI の投与量が多すぎたと思われる場合、医師にお知らせください。

この薬の使用についてその他に質問がある場合、医師または薬剤師にお尋ねください。

4. 起こりうる副作用

すべての薬と同様に、この薬は副作用を引き起こす可能性がありますが、すべての人に起こるわけではありません。

以下の重篤な副作用がみられた場合、**直ちに医師または看護師に連絡ください**。緊急の治療が必要になることがあります。新たな症状や現在の症状が変化したものである可能性があります。

- 重篤な感染。起こりうる症状：発熱、悪寒、喉の痛み、咳嗽（せき）、息切れ、吐き気、嘔吐、下痢。このような状態は、好中球と呼ばれる白血球の数が少ないと言われた場合、特に顕著となる可能性があります。
- 肺炎（肺の感染）
- 敗血症（血流内の感染）

その他の副作用
以下の副作用がみられた場合、医師または看護師にお知らせください。
非常によく見られる（10 人中 1 人超に起こる可能性がある）

- 血液細胞数の減少
  - 白血球、特に好中球と呼ばれるもの。起こりうる症状：38°C 以上の発熱または感染の症状
  - 血小板。起こりうる症状：傷害がないまたは軽度の傷害のみにもかかわらず、異常なあざや出血がみられる
  - 赤血球。起こりうる症状：皮膚や唇が青白くなる、疲労、息切れ
- 細菌感染、ウイルス感染、真菌感染（気道感染、気管支炎、肺の炎症、尿路感染等）
- 発疹
- 検査での血中カリウム値低下
- 筋肉のけいれん
- 背中の痛み
- 体液の貯留による腕や脚の腫れ
- 脱力、疲労、全般的な気分不良
- 発熱
- 下痢
- 便秘
- 腹痛
- 吐き気
- 嘔吐

- 咳嗽（せき）
- 息切れ
- 食欲の低下

よく見られる（10 人中 1 人以下に起こる可能性がある）
- 肺気道が狭くなることによる呼吸困難の悪化［慢性閉塞性肺疾患（COPD）と呼ばれます］
- 頭痛
- ピリピリ感、チクチク感、しびれ等の皮膚の感覚の異常
- そう痒（かゆみ）
- 皮膚の赤み
- 注入に伴う反応
  注入に伴う反応は、MINJUVI の投与中または投与後 24 時間以内に起こる可能性があります。起こりうる症状には発熱、悪寒、潮紅（ほてって赤くなる）、呼吸困難があります。
- 味覚の変化
- 毛髪脱落
- 異常発汗
- 腕および脚の痛み
- 筋肉および関節の痛み
- 体重減少
- 鼻づまり
- 口等の臓器を覆う膜の炎症
- 血液検査でリンパ球と呼ばれる特定の白血球の不足
- 低γグロブリン血症と呼ばれる免疫系の問題
- 血液検査で以下の血液中の値が低い
  - カルシウム
  - マグネシウム
- 血液検査で以下の血液中の値が高い
  - C 反応性タンパク質。炎症または感染が原因である可能性があります。
  - クレアチニン（筋肉組織からの分解物）
  - 肝酵素：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、トランスアミナーゼ
  - ビリルビン（血液色素の黄色分解物質）
- 基底細胞がんと呼ばれる皮膚がん

副作用の報告

この添付文書に記載されていない、起こりうる副作用も含め、何らかの副作用が起きた場合、医師または薬剤師に相談ください。また、付録 V に記載する各国の報告システムからも副作用を直接報告できます。副作用を報告することで、この薬の安全性に関する情報がより多く得られるようになります。

5. MINJUVI の保管方法

この薬は子供の目に付かず手の届かない場所に保管ください。

バイアルのラベルおよび外箱に記載の使用期限を過ぎた後は、この薬を使用しないでください。使用期限はその月の末日を指します。

冷蔵庫（2～8°C）で保管ください。
遮光のため、バイアルは外箱に入れて保管ください。

未使用の薬や廃棄物は、各地の要件に従って廃棄ください。

6. 包装内容物およびその他の情報

MINJUVI の成分

- 有効成分はタファシタマブです。バイアル 1 本中にタファシタマブ 200 mg を含有します。溶解後、溶液 1 mL 当たりタファシタマブ 40 mg を含有します。
- その他の成分は、クエン酸ナトリウム二水和物、クエン酸一水和物、トレハロース二水和物、ポリソルベート 20 です（2 項「MINJUVI はナトリウムを含有します」を参照）。

MINJUVI の外観と包装内容物

MINJUVI は点滴溶液用濃縮粉末です。白色～微黄色の凍結乾燥粉末で、ゴム栓、アルミニウム製シール、プラスチック製フリップオフ式キャップ付きの透明のガラス製バイアルに入っています。それぞれの箱にはバイアルが 1 本入っています。

販売承認取得者および製造者

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Netherlands

この添付文書は、YYYY 年 MM 月に最終改訂されました。

この薬は、「条件付きで承認」されています。これは、この薬に関してより多くのエビデンスが存在することを意味します。
欧州医薬品庁は、この薬に関する新しい情報を少なくとも毎年審査し、必要に応じてこの添付文書を更新します。

その他の情報源

この薬の詳細は、欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）をご覧ください。

欧州医薬品庁のウェブサイトでは、この添付文書を EU/EEA 域内のすべての言語でご利用いただけます。

以下の情報は医療従事者のみを対象とする。

MINJUVI は、無菌、防腐剤無添加の単回使用バイアルで提供される。
MINJUVI は静脈内投与前に溶解及び希釈すること。
溶解及び希釈には適切な無菌操作を用いる。

溶解時の注意事項

- タファシタマブの用量は、12 mg/kg に患者の体重（kg）を乗じて患者の体重に基づいて決定する。その後、必要なタファシタマブのバイアル数を算出する（各バイアルにタファシタマブ 200 mg を含有する）。
- 滅菌シリンジを用いて、各 MINJUVI バイアルに注射用滅菌水 5.0 mL を静かに添加する。凍結乾燥粉末に直接流さず、各バイアルの壁面に向けて流す。

- 溶解済みのバイアルを静かに回転させ、凍結乾燥粉末の溶解を促す。激しく振とうしたり、回転したりしない。固形物が完全に溶解するまで内容物を取り除かない。凍結乾燥粉末は 5 分以内に溶解する。
- 溶解後の溶液は、無色～微黄色の溶液である。手順を進める前に、目視確認により粒子状物質や変色がないことを確認する。溶液が濁っていたり、変色していたり、目視可能な粒子が含まれたりしている場合、バイアルを廃棄する。

希釈時の注意事項
- 9 mg/mL（0.9%）塩化ナトリウム注射液 250 mL が入った輸液バッグを使用する。
- 40 mg/mL タファシタマブ溶解液の必要総容量を算出する。輸液バッグから同量を抜き取り、抜き取った溶液を廃棄する。
- 算出したタファシタマブ溶解液の総容量（mL）をバイアルから抜き取り、9 mg/mL（0.9%）塩化ナトリウム輸液バッグにゆっくりと添加する。バイアルに残った未使用のタファシタマブは廃棄する。
- 希釈液の最終濃度はタファシタマブ 2～8 mg/mL とする。
- 静注バッグをゆっくりと反転させて穏やかに混合する。振とうしないこと。

投与方法
- サイクル 1 の初回投与では、最初の 30 分間の静脈内投与の速度は 70 mL/時とする。その後、速度を上げて 2.5 時間以内に初回投与を完了する。
- その後の全ての投与は 1.5～2 時間以内に行う。
- 同じ注入ラインで他の薬剤を同時投与しないこと。
- MINJUVI は、プッシュ又はボーラスにより静脈内投与しないこと。

溶解液（希釈前）
2～8°C で最長 30 日間又は 25°C で最長 24 時間保管した場合の使用時の化学的及び物理的安定性が実証されている。

微生物学的観点から、溶解した溶液は直ちに使用すること。直ちに使用できない場合、使用中の保管時間及び条件は使用者の責任となり、管理及び検証された無菌条件下で溶解が行われない限り、通常 2～8°C で 24 時間以内とする。凍結及び振とうしない。

希釈液（点滴液）
2～8°C で最長 14 日間又は最高 25°C で最長 24 時間保管した場合の使用時の化学的及び物理的安定性が実証されている。

微生物学的観点から、希釈した溶液は直ちに使用すること。直ちに使用できない場合、使用中の保管時間及び使用前の保管条件は使用者の責任となり、管理及び検証された無菌条件下で希釈が行われない限り、通常 2～8°C で 24 時間以内とする。凍結及び振とうしない。

未使用の医薬品又は廃棄物は全て各国の要件に従って廃棄すること。

3. 最新の企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）

[redacted]



企業中核データシート

タファシタマブ

[redacted]

2ページから24ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした

[redacted]

[redacted]

1. 同種同効品一覧表

本薬の併用薬かつ対照薬の「レブラミドカプセル 2.5mg／レブラミドカプセル 5mg」及び「リツキサン点滴静注 100mg／リツキサン点滴静注 500mg」、同種同効品の「エプキンリ皮下注 4mg／エプキンリ皮下注 48mg」、「ガザイバ点滴静注 1000mg」、「ルンスミオ点滴静注 1mg／ルンスミオ点滴静注 30mg」の効能・効果等を、本薬と対比して Table 1 に示し、2025 年 9 月時点の同種同効品の添付文書を別添とした。

最新の添付文書を参照すること

Table 1:　同種同効品一覧表

販売名	**ミンジュビ点滴静注用 200mg**	**レブラミドカプセル 2.5mg／レブラミドカプセル 5mg**	**リツキサン点滴静注 100mg／リツキサン点滴静注 500mg**
一般的名称	タファシタマブ（遺伝子組換え）	レナリドミド水和物	リツキシマブ（遺伝子組換え）
会社名	インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	全薬工業株式会社
効能又は効果	再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	○多発性骨髄腫 ○5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 ○再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 ○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫	○CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 ○免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ○既存治療で効果不十分なループス腎炎 ○下記のネフローゼ症候群 ・頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群 ・難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ○全身性強皮症 ○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 ○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○インジウム（111In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（90Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与
添付文書改訂日	―	2025 年 6 月	2025 年 3 月
備考		併用薬・対照薬 再審査結果通知日：2021 年 12 月 24 日	併用薬・対照薬 再審査結果通知日：2021 年 6 月 9 日

Table 1:　同種同効品一覧表 (Continued)

販売名	**ルンスミオ点滴静注 1mg／ルンスミオ点滴静注 30mg**	**エプキンリ皮下注 4mg／エプキンリ皮下注 48mg**	**ガザイバ点滴静注 1000mg**
一般的名称	モスネツズマブ（遺伝子組換え）	エプコリタマブ（遺伝子組換え）	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）
会社名	中外製薬株式会社	ジェンマブ株式会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	○以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 高悪性度 B 細胞リンパ腫 原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 ○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	○CD20 陽性の濾胞性リンパ腫 ○CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
添付文書改訂日	2025 年 3 月	2025 年 2 月	2024 年 6 月
備考			

日本標準商品分類番号
874291

＊＊2025年6月改訂（第6版）
＊2025年2月改訂（第5版、用法変更）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

	レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
承認番号	22700AMX01030000	22200AMX00381000
販売開始	2015年12月	2010年7月

毒薬、処方箋医薬品[注)]

抗造血器悪性腫瘍剤
レナリドミド水和物カプセル

レブラミド® カプセル2.5mg
レブラミド® カプセル5mg
Revlimid® Capsules

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には決して投与しないこと。[2.1、9.5参照]

1.2 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること[1)]。[2.2、9.5参照]

1.3 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[9.4.1、9.5参照]

1.4 本剤は精液中へ移行することから、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。[9.4.2、16.3参照]

1.5 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。

1.6 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

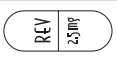
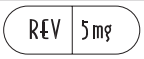
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［1.1、9.5参照］
2.2 適正管理手順を遵守できない患者［1.2、9.5参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
有効成分（1カプセル中）		レナリドミド2.5mg（レナリドミド水和物として2.587mg）	レナリドミド5mg（レナリドミド水和物として5.174mg）
添加剤	カプセル内容物	無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム	無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム
	カプセル本体	ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三二酸化鉄	ゼラチン、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名		レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
色		ボディ：白色～灰黄白色（不透明） キャップ：青緑色（不透明）	白色～灰黄白色（不透明）
剤形		硬カプセル剤	硬カプセル剤
外形			
大きさ	長径	14.3mm	18.0mm
	短径	5.32mm	6.35mm
	カプセル号数	4	2

4. 効能又は効果

○多発性骨髄腫
○5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群
○再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫
○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈多発性骨髄腫及び5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

＊5.1 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.5参照]

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

5.2 国際予後判定システム(International prognostic scoring system：IPSS）によるリスク分類の中間-2リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

＊5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]

6. 用法及び用量

＊〈多発性骨髄腫〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを

考慮して、以下のA法またはB法で経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
A法：1日1回25mgを21日間連日投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
B法：1日1回25mgを14日間連日投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25mgを連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回20mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして最大12サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊7.1 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。［9.2、16.6.1、17.1.3参照］

7.2 高脂肪食摂取後の投与によってAUC及びC_{max}の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。［16.2.1参照］

7.3 血小板減少又は好中球減少を除くGrade 3又は4の副作用（GradeはCTCAEに基づく）が発現した場合には、本剤の休薬か中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。

〈多発性骨髄腫〉

＊7.4 本剤の投与サイクル、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.1-17.1.4参照］

＊＊7.5 未治療の多発性骨髄腫に対するダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用については、本剤の休薬・減量基準も含め、ダラツムマブ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合皮下注製剤の電子添文を参照すること。

7.6 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.7 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。［8.2、9.1.2、11.1.3参照］

未治療の多発性骨髄腫での
血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/μL以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合は、本剤2.5mgを1日1回投与で再開。
好中球減少	500/μL未満に減少又は発熱性好中球減少症（1,000/μL未満に減少及び体温38.5℃以上の場合）	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合は、本剤2.5mgを1日1回投与で再開。

本剤を減量した後、医師により骨髄機能が回復したと判断される場合には用量を5mgずつ増量（2.5mg投与の場合は5mgへ増量）することができる。ただし、開始用量を超えないこと。

再発又は難治性の多発性骨髄腫での
血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	30,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/μL以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度30,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。
好中球減少	1,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 ・その後1,000/μL以上に回復（ただし、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤25mgを1日1回投与で再開。 ・その後1,000/μL以上に回復（ただし、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度1,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

7.8 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。［8.2、9.1.2、11.1.3参照］

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル注）下げた用量で再開。 ・測定値が50,000/μL以上に回復した場合。 ・7日以上の間隔をあけて測定値が2回以上25,000/μLから50,000/μLであった場合。
好中球減少	500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が500/μL以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル注）下げた用量で再開。

注）再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
用量レベル1	1日1回5mgを連日経口投与する。
用量レベル2	2日に1回5mgを経口投与する。
用量レベル3	1週間に2回5mgを経口投与する。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

7.9 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

7.10 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。［8.2、9.1.2、11.1.3参照］

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が50,000/μL以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 ・10,000/μL未満に減少又は血小板輸血を必要とする出血を伴う血小板減少の場合には、休薬前の用量から1用量レベル注)下げた用量。 ・上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。
好中球減少	500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が1,000/μL以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 ・発熱性好中球減少症［好中球数500/μL未満かつ体温38.5℃以上の発熱（適切な抗生剤による治療にもかかわらず、5日以上持続）］の場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル注)下げた用量。 ・上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。

注）再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1日1回25mgを連日経口投与する。
用量レベル1	1日1回20mgを連日経口投与する。
用量レベル2	1日1回15mgを連日経口投与する。
用量レベル3	1日1回10mgを連日経口投与する。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

＊7.11 リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与に際しては、「17.臨床成績」の項の内容、特に用法・用量を十分に理解した上で投与すること。［17.1.7参照］

7.12 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。［8.2、9.1.2、11.1.3参照］

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	50,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/μL以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度50,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。
好中球減少	1,000/μL未満が7日以上持続 又は 発熱性好中球減少症（1,000/μL未満に減少及び体温38.5℃以上の場合） 又は 500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度以下の事象が発現 1,000/μL未満が7日以上持続 又は 発熱性好中球減少症（1,000/μL未満に減少及び体温38.5℃以上の場合） 又は 500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始から投与中止4週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。［16.3参照］

8.2 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症等の骨髄抑制が発現することがあるため、定期的に血液学的検査を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用も考慮すること。［7.7、7.8、7.10、7.12、9.1.2、11.1.3参照］

8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。［9.1.5、11.1.4参照］

8.4 海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。

8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.8参照］

8.6 甲状腺機能低下症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。［11.1.12参照］

8.7 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。［11.1.17参照］

8.8 本剤の投与により、疼痛、発熱、皮疹等を伴うリンパ節の腫大等を特徴とする腫瘍フレアがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 深部静脈血栓症のリスクを有する患者

深部静脈血栓症が発現、増悪することがある。［1.6、11.1.1参照］

9.1.2 骨髄抑制のある患者

重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。［7.7、7.8、7.10、7.12、8.2、11.1.3参照］

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者

9.1.5 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。［8.3、11.1.4参照］

＊9.2 腎機能障害患者

投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。副作用が強くあらわれるおそれがある。また、腎機能障害が悪化することがある。［7.1、16.6.1、17.1.3参照］

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与開始4週間前及び本剤投与開始3日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は4週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了4週間後に妊娠検査を実施すること。投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。［1.3、9.5参照］

9.4.2 男性には、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。［1.4、16.3参照］

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。カニクイザルでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にレナリドミドを投与された母動物の胎児に奇形が認められた。レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。[1.1-1.3、2.1、2.2、9.4.1、11.1.18参照]

9.6 授乳婦
授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス製剤（ジゴキシン等）[16.7.1参照]	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明

＊11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 深部静脈血栓症（6.2%）、**肺塞栓症**（3.0%）
[1.6、9.1.1参照]

11.1.2 脳梗塞、一過性脳虚血発作（1.5%）

11.1.3 骨髄抑制
汎血球減少症（1.1%）、好中球減少症（40.1%）、血小板減少症（19.2%）、貧血（20.4%）、発熱性好中球減少症（2.2%）等の骨髄抑制があらわれることがある。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。[7.7、7.8、7.10、7.12、8.2、9.1.2参照]

11.1.4 感染症（22.0%）
肺炎、敗血症等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.3、9.1.5参照]

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（0.1%）

11.1.7 過敏症
アナフィラキシー（頻度不明）、血管浮腫（頻度不明）、発疹（14.0%）、蕁麻疹（0.6%）等の過敏症があらわれることがある。

11.1.8 腫瘍崩壊症候群（0.2%）
異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.5参照]

11.1.9 間質性肺疾患（0.3%）

11.1.10 心筋梗塞、心不全、不整脈
心筋梗塞（0.4%）、心不全（1.1%）、心房細動等の不整脈（3.1%）が報告されている。

11.1.11 末梢神経障害
錯感覚（7.5%）、末梢性ニューロパチー（5.5%）、感覚鈍麻（3.3%）、筋力低下（2.2%）等の末梢神経障害が報告されている。

11.1.12 甲状腺機能低下症（0.9%）
[8.6参照]

11.1.13 消化管穿孔（0.1%）

11.1.14 起立性低血圧（0.4%）

11.1.15 痙攣（頻度不明）

11.1.16 肝機能障害、黄疸（3.9%）
AST、ALT、γ-GTP上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.17 重篤な腎障害（2.2%）
腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.7参照]

11.1.18 催奇形性（頻度不明）
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[9.5参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
胃腸	便秘（21.2%）、下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、口内炎、上腹部痛	腹部不快感、胃腸炎、腸炎
心臓			動悸
血管		低血圧	高血圧、潮紅
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、上気道の炎症、嗄声
筋骨格	筋痙縮	四肢痛、関節痛、筋肉痛、背部痛	筋骨格痛、骨痛、ミオパチー、筋骨格硬直、頚部痛
内分泌			甲状腺機能亢進症、クッシング症候群
代謝	食欲不振	低カリウム血症、低カルシウム血症、高血糖、低リン酸血症	脱水、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、痛風、低蛋白血症、高カリウム血症、高クロール血症、低尿酸血症
血液			好酸球増加症、白血球数増加、好塩基球増加、播種性血管内凝固
精神・神経系	味覚異常	浮動性めまい、振戦、不眠症、頭痛、傾眠、錯乱状態	うつ病、易刺激性、不安、気分動揺、譫妄
皮膚	そう痒症	皮膚乾燥、紅斑、多汗、脱毛症	湿疹
眼		霧視、白内障	
その他	疲労（21.1%）、腫瘍フレア（10.9%）[注2)]、無力症、末梢性浮腫	発熱、体重減少、浮腫、倦怠感	悪寒、CRP増加、ALP増加、挫傷、LDH増加、胸痛、体重増加、転倒、フィブリンDダイマー増加、アミラーゼ増加

注1)「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（MM-025試験）及び海外第Ⅲ相試験（MM-020試験）、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MM-009試験）、5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MDS-004試験）、再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ATLL-002試験）並びに再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（NHL-007試験）から集計した。

注2) 再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験並びに再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験結果に基づく発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調剤時の注意
脱カプセルをしないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2.2 カプセルを噛み砕いたり、開けたりせずに服用するよう指導すること。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした3つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B細胞性悪性腫瘍及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した[2-4]。

また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした2つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した[5]。

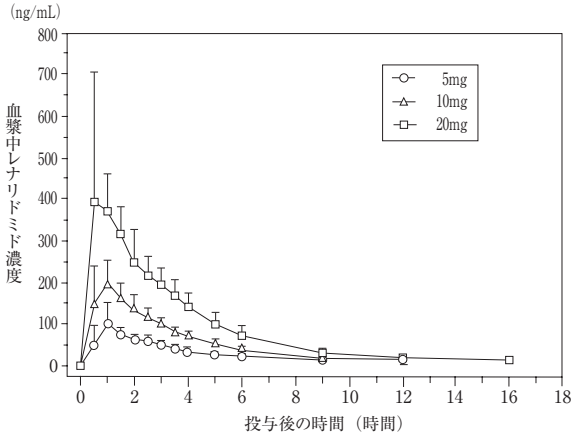
未治療の慢性リンパ性白血病（承認外効能・効果）患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与群で対照（クロラムブシル（国内未承認））群と比較して死亡リスクが92%増加したことが報告されている。また、本剤投与群で対照群と比較して、心房細動、心筋梗塞、心不全等の重篤な循環器系の副作用の発現割合が高かったことが報告されている[6]。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤3用量（5mg[注]、10mg、20mg[注]）を単回経口投与したときの本剤の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約0.5～1時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約2～3時間であった[7]。



単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ

用量	5mg[注]（7例）	10mg（7例）	20mg[注]（7例）
C_{max}（ng/mL）	113±35	227±46	521±195
AUC_{∞}（ng·h/mL）	345±59	727±115	1462±174
t_{max}（h）	1.0 (0.50，2.5)	1.0 (0.50，1.0)	0.50 (0.50，1.5)
$t_{1/2}$（h）	2.28±0.48	2.36±0.41	2.24±0.42

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）

16.1.2 反復投与

〈多発性骨髄腫〉

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤10mg[注]及び25mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約0.5～1時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約2～3時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[8]。

薬物動態パラメータ

用量	10mg[注]（3例）		25mg（6例）	
投与方法	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
C_{max}（ng/mL）	330±116	316±69	642±163	721±109
AUC_{τ}（ng·h/mL）	1063±300	1050±300	2835±1059	2892±952
t_{max}（h）	0.93 (0.50，1.0)	0.5 (0.45，1.0)	1.0 (0.43，2.0)	0.97 (0.45，1.5)
$t_{1/2}$（h）	2.57±0.65	2.45±0.42	3.20±0.83	3.26±1.02

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

5番染色体長腕部q31q33欠失を有し低リスク又は中間-1リスクの骨髄異形成症候群による貧血症状を伴う骨髄異形成症候群患者に本剤10mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与2.5時間及び2.9時間後にそれぞれ最高値に達し、$t_{1/2}$はそれぞれ3.3時間及び3.7時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[9]。

薬物動態パラメータ

投与方法	単回投与（6例）	反復投与（5例）
C_{max}（ng/mL）	145±56.0	155±46.6
AUC_{τ}（ng·h/mL）	925±344[a]	936±355
t_{max}（h）	2.52（1.00，5.95）	2.93（1.00，4.00）
$t_{1/2}$（h）	3.33±0.81[a]	3.70±1.20

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）
a：5例

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者に本剤25mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約1時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約3.5時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[10]。

薬物動態パラメータ

投与方法	単回投与（6例）	反復投与（5例）
C_{max}（ng/mL）	503±80.8	498±91.3
AUC_{τ}（ng·h/mL）	2755±1078	2868±1033
t_{max}（h）	1.06（0.92，2.00）	1.03（1.00，2.17）
$t_{1/2}$（h）	3.51±1.04	3.71±0.95

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（17例）に本剤25mgを高脂肪・高カロリー食の食後に経口投与したときのAUC、C_{max}は空腹時に経口投与したときと比べてそれぞれ約20%、約50%低下し、t_{max}は約1.6時間延長した[11]（外国人データ）。［7.2参照］

16.3 分布

レナリドミドの平均血漿蛋白結合率は約30%であった（外国人データ）。また、健康成人（24例）に本剤25mgを反復経口投与したとき、精液中にレナリドミドは、最終投与から24時間後に検出されたが、最終投与から72時間後には精液中にレナリドミドは検出されなかった[12),13)]（外国人データ）。［1.4、8.1、9.4.2参照］

16.4 代謝

*In vitro*試験ではレナリドミドはヒト肝ミクロソーム及び肝細胞のいずれでも酸化や抱合等の代謝は受けなかった[14]（外国人データ）。

16.5 排泄

レナリドミドの代謝は未変化体での排泄がほとんどである。健康成人に［^{14}C］レナリドミドを単回経口投与したとき、投与量の約82%の放射能が未変化体として尿中に排泄された[14]（外国人データ）。

＊16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者に本剤25mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCは増加した（中等症～重症（透析必要）腎障害で約3～5倍）。また、腎機能の低下に伴いレナリドミドの経口クリアランス（CL/F）、腎クリアランス（CL_R）は減少した[15]（外国人データ）。［7.1、9.2、17.1.3参照］

腎機能障害患者に本剤25mgを単回経口投与したときの
薬物動態パラメータ

腎機能	正常（7例）	軽症（5例）	中等症（6例）	重症（透析不要）（6例）	重症（透析必要）（6例）
C_{max}（ng/mL）	605±246	691±110	592±177	765±81.3	552±140
AUC_{∞}（ng·h/mL）	2181±703	2767±1094	6021±847	8191±1317	11121±2133
t_{max}（h）	1.0 (0.50，2.0)	1.0 (1.0，1.0)	1.0 (0.50，1.5)	1.5 (0.50，2.0)	1.3 (1.0，2.0)
$t_{1/2}$（h）	3.34±0.88	3.67±0.70	10.6±3.33	9.22±2.44	15.6±1.14

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）
腎機能別クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）実測値
正常：83～145mL/min、軽症：57～74mL/min、中等症：33～46mL/min、重症：17～29mL/min

腎機能に障害のある患者に本剤を投与する場合は、下表に示すCLcr値を参考値として本剤投与量及び投与間隔の調節を考慮すること。

腎機能障害患者に投与する際の開始用量の目安

用法・用量	腎機能（CLcr）		
	中等症 30≦CLcr<60mL/min	重症（透析不要） CLcr<30mL/min	重症（透析必要） CLcr<30mL/min
多発性骨髄腫	本剤10mgを1日1回投与で開始し、2サイクル終了後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤15mgを2日に1回投与	本剤5mgを1日1回投与（透析日は透析後に投与）
5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	本剤5mgを1日1回投与	本剤2.5mgを1日1回投与[a]	本剤2.5mgを1日1回投与[b]（透析日は透析後に投与）
再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫	本剤10mgを1日1回投与で開始し、投与開始56日経過後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤15mgを2日に1回投与	本剤5mgを1日1回投与（透析日は透析後に投与）
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫	本剤10mgを1日1回投与で開始し、2サイクル終了後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤5mgを1日1回投与	本剤5mgを1日1回投与（透析日は透析後に投与）

用法・用量はシミュレーションに基づき算出
a：本剤5mgを2日に1回投与とすることもできる。
b：本剤5mgを週3回投与とすることもできる。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ジゴキシン

健康成人（19例）に本剤（10mg[注]1日1回）を反復経口投与後にジゴキシン0.5mgを単回経口投与したとき、本剤投与下でのジゴキシンのC_{max}及びAUC_{∞}は本剤非投与下と比較して約14.0%増加した[16]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 その他の薬剤

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（6例）に本剤25mgをデキサメタゾン40mgと反復併用投与したとき、本剤の薬物動態への影響は認められなかった[8)、17)]。

健康成人（14例）にP-糖蛋白阻害剤であるキニジン硫酸塩水和物（600mg1日2回）を反復経口投与後に本剤25mgを単回経口投与したとき、本剤の薬物動態への影響は認められなかった[18]（外国人データ）。

健康成人（11例）にP-糖蛋白阻害剤／基質であるテムシロリムス25mgと本剤25mgを単回併用投与したとき、本剤及びテムシロリムスの薬物動態への影響は認められなかった[18]（外国人データ）。

注）本剤の承認用法・用量（1日量）は1日1回25mg（多発性骨髄腫）、1日1回10mg（5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群）、1日1回25mg（再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫）、1日1回20mg（再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫）である。

＊17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈多発性骨髄腫〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

65歳以上又は造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅱ相試験（MM-025試験）を実施し、本剤25mg[注1)]＋デキサメタゾン40mg[注2)]併用療法（Ld療法）の有効性を検討した。その結果、奏効率は83.3%［95%信頼区間：68.4，98.2］（最良部分寛解3/24例、部分寛解17/24例）であった[19]。

安全性評価症例26例中25例（96.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹12例（46.2%）、好中球減少症7例（26.9%）、便秘6例（23.1%）、血小板減少症6例（23.1%）、貧血5例（19.2%）、白血球減少症5例（19.2%）、皮膚乾燥3例（11.5%）、そう痒症3例（11.5%）、斑状丘疹状皮疹3例（11.5%）、口内炎3例（11.5%）、味覚異常3例（11.5%）、倦怠感3例（11.5%）であった[19]。［5.1、7.4参照］

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。国内臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。
注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1、8、15、22日目に経口投与する。

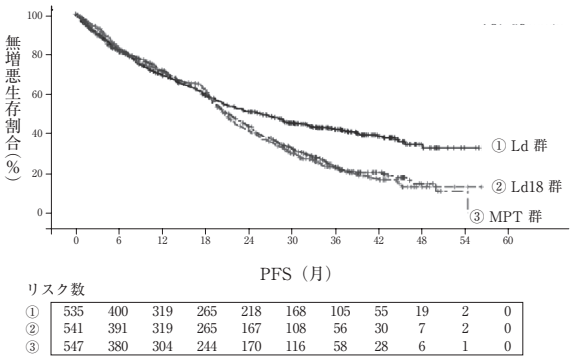
17.1.2 海外第Ⅲ相試験

65歳以上又は造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（MM-020試験）を実施し、本剤25mg[注1)]＋デキサメタゾン40mg[注2)]併用療法（Ld療法）を病勢進行まで投与したLd群、Ld療法を18サイクル（72週、1サイクル：28日）投与したLd18群及びメルファラン0.25mg/kg、プレドニゾン2mg/kg、サリドマイド200mgの併用療法を12サイクル（72週、1サイクル：42日）投与したMPT群の3群による有効性を検討した。その結果、Ld群ではMPT群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の有意な延長が認められた。なお、副次評価項目である全生存期間（OS）の中間解析結果では、有意な延長は認められていない[20]。

有効性成績の要約（2013年5月24日データカットオフ）

	Ld群（535例）	Ld18群（541例）	MPT群（547例）
PFS			
イベント発生者数（%）	278（52.0）	348（64.3）	334（61.1）
中央値[a]（ヵ月）［95%信頼区間］[b]	25.5［20.7，29.4］	20.7［19.4，22.0］	21.2［19.3，23.2］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.72［0.61，0.85］		
p値（Log-rank検定）	0.00006		
OS			
死亡患者数（%）	173（32.3）	192（35.5）	209（38.2）
中央値[a]（ヵ月）［95%信頼区間］[b]	55.1［55.1，NE］	53.6［47.0，NE］	48.2［44.3，NE］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.78［0.64，0.96］		
p値（Log-rank検定）	0.01685		

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95%信頼区間
c：MPT群のハザードに対するLd群のハザードの比
NE：Not Estimable（推定不可）



リスク数

①	535	400	319	265	218	168	105	55	19	2	0
②	541	391	319	265	167	108	56	30	7	2	0
③	547	380	304	244	170	116	58	28	6	1	0

PFSのKaplan-Meier曲線

Ld群の安全性評価症例において、532例中482例（90.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症169例（31.8%）、貧血125例（23.5%）、便秘119例（22.4%）、下痢112例（21.1%）、疲労107例（20.1%）、血小板減少症86例（16.2%）、末梢性感覚ニューロパチー85例（16.0%）、発疹73例（13.7%）、無力症60例（11.3%）、筋痙縮57例（10.7%）、白血球減少症56例（10.5%）、錯感覚56例（10.5%）であった。

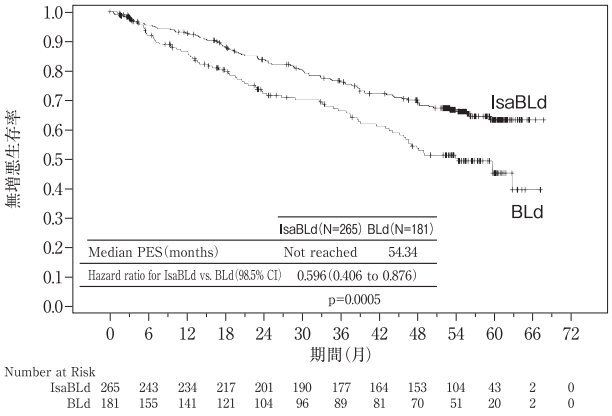
Ld18群の安全性評価症例において、540例中481例（89.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症165例（30.6%）、便秘127例（23.5%）、疲労126例（23.3%）、貧血118例（21.9%）、下痢84例（15.6%）、発疹81例（15.0%）、末梢性感覚ニューロパチー76例（14.1%）、血小板減少症75例（13.9%）であった[20]。［5.1、7.4参照］

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。海外臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。
注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1、8、15、22日目に経口投与する。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

自家造血幹細胞移植の適応とならない[注1)]未治療の多発性骨髄腫患者446例（日本人患者25例を含む）を対象に、本剤[注2)]、ボルテゾミブ[注3)]、デキサメタゾン[注4)]（BLd）併用療法とBLd併用療法にイサツキシマブ（Isa）[注5)]を上乗せしたIsaBLd併用療法を、それぞれ2：3の割合で割付け、比較するランダム化非盲検国際共同第Ⅲ相試験を実施した。その結果、主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、IsaBLd群では到達せず、BLd群では54.34ヵ月（95%信頼区間：45.207～推定不能）であり、IsaBLd群で

統計学的に有意な延長が示された（ハザード比：0.596、98.5154%信頼区間：0.406 ～ 0.876、p=0.0005［層別log-rank検定］、2023年9月26日データカットオフ）[21]。



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

IsaBLd群263例中257例（97.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー142例（54.0%）、下痢96例（36.5%）、好中球減少症77例（29.3%）、疲労65例（24.7%）、便秘62例（23.6%）、注入に伴う反応61例（23.2%）、白内障55例（20.9%）、不眠症44例（16.7%）、無力症38例（14.4%）、発疹37例（14.1%）、末梢性浮腫36例（13.7%）、血小板減少症35例（13.3%）、上気道感染33例（12.5%）、肺炎31例（11.8%）、筋痙縮27例（10.3%）であった。

BLd群181例中175例（96.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー105例（58.0%）、下痢66例（36.5%）、便秘47例（26.0%）、疲労40例（22.1%）、好中球減少症38例（21.0%）、末梢性浮腫34例（18.8%）、不眠症29例（16.0%）、無力症27例（14.9%）、白内障25例（13.8%）、発疹22例（12.2%）、血小板減少症21例（11.6%）、上気道感染20例（11.0%）であった。［5.1、7.1、7.4、9.2参照］

注1）65歳以上の大量化学療法不適応の患者、又は65歳未満であるが造血幹細胞移植併用大量化学療法の忍容性に悪影響を及ぼす可能性の高い重大な併存疾患を有する患者を選択した。

注2）本剤の用法及び用量は寛解導入期間（1 ～ 4サイクル）では42日間を1サイクルとし、1日1回25mg（CL_{cr}が30mL/min以上60mL/min未満の患者は10mg）を、1 ～ 14日目及び22 ～ 35日目に経口投与した。継続投与期間（5サイクル以降）では28日間を1サイクルとし、1日1回25mg（CL_{cr}が30mL/min以上60mL/min未満の患者は10mg）を1 ～ 21日目に経口投与した。

注3）ボルテゾミブの用法及び用量は寛解導入期間（1 ～ 4サイクル）では42日間を1サイクルとし、1日1回1.3mg/m^2を、各サイクルの1、4、8、11、22、25、29、32日目に皮下投与した。

注4）デキサメタゾンの用法及び用量は寛解導入期間（1 ～ 4サイクル）では42日間を1サイクルとし、1日1回20mgを、1、2、4、5、8、9、11、12、15、22、23、25、26、29、30、32、33日目（75歳以上の患者は第1、4、8、11、15、22、25、29及び32日目）に静脈内投与又は経口投与した。継続投与期間（5サイクル以降）では28日間を1サイクルとし、1日1回20mgを1、8、15、22日目に静脈内投与又は経口投与した。

注5）イサツキシマブの用法及び用量は寛解導入期間（1 ～ 4サイクル）では42日間を1サイクルとし、1日1回10mg/kgを、最初のサイクルは5回（1、8、15、22、29日目）、2 ～ 4サイクルは2週間間隔（1、15、29日目）で静脈内投与した。継続投与期間（5サイクル以降）では28日間を1サイクルとし、5 ～ 17サイクルは1日1回10mg/kgを2週間間隔（1、15日目）で、18サイクル以降は1日1回10mg/kgを4週間間隔（1日目）で静脈内投与した。

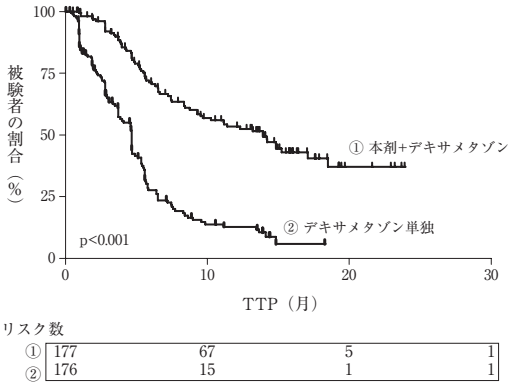
17.1.4 海外第Ⅲ相試験

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（MM-009試験）を実施し、本剤25mg[注1)]＋デキサメタゾン40mg[注2)]併用療法の有効性をデキサメタゾン40mg[注2)]単独療法と比較した。その結果、本剤＋デキサメタゾン群では、無増悪期間（TTP）、OSのいずれの評価に対しても、デキサメタゾン単独群と比べて有意に延長効果が認められた[22]。

有効性成績の要約
（二重盲検期間：2005年6月7日データカットオフ）

	本剤+デキサメタゾン群（177例）	デキサメタゾン単独群（176例）
TTP		
イベント発生者数（%）	73（41.2）	120（68.2）
中央値[a]（週）［95%信頼区間］[b]	60.1［41.1，80.0］	20.1［16.1，21.1］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.285［0.210，0.386］	
p値（Log-rank検定）	< 0.001	
OS		
死亡患者数（%）	37（20.9）	60（34.1）
中央値[a]（週）［95%信頼区間］[b]	NE［NE］	103.7［82.6，NE］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.499［0.330，0.752］	
p値（Log-rank検定）	< 0.001	

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95%信頼区間
c：デキサメタゾン単独群のハザードに対する本剤＋デキサメタゾン群のハザードの比
NE：Not Estimable（推定不可）



TTPのKaplan-Meier曲線

本剤＋デキサメタゾン群の安全性評価症例において、177例中164例（92.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症72例（40.7%）、疲労57例（32.2%）、便秘38例（21.5%）、筋痙攣34例（19.2%）、不眠症34例（19.2%）、血小板減少症33例（18.6%）、貧血32例（18.1%）、下痢28例（15.8%）、悪心23例（13.0%）、発疹23例（13.0%）、浮動性めまい22例（12.4%）、味覚異常22例（12.4%）、末梢性浮腫22例（12.4%）、霧視22例（12.4%）、頭痛20例（11.3%）、深部静脈血栓症19例（10.7%）、振戦18例（10.2%）であった[22]。［5.1、7.4参照］

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。

注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mgを1～4日、9～12日、17～20日目に経口投与する。これを4サイクル繰り返す。5サイクル目以降は、1日1回40mgを各サイクルの1～4日目に経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象[注1)]とした第Ⅲ相試験（MDS-004試験）を実施し、赤血球輸血依存からの離脱[注2)]を評価した。その結果、プラセボ群の51例中3例（5.9%）、5mg[注3)]群の46例中19例（41.3%）、10mg群の41例中23例（56.1%）が赤血球輸血依存からの離脱に成功した。5mg[注3)]群、10mg群で赤血球輸血依存から離脱した患者の割合はプラセボ群での割合と比べて有意に高かった[23]。

赤血球輸血依存から連続182日以上離脱した患者の割合

割付け群（有効性評価症例）	プラセボ群（51例）	5mg[注3)]群（46例）	10mg群（41例）
赤血球輸血依存から連続182日以上離脱した患者数（%）	3例（5.9%）	19例（41.3%）	23例（56.1%）

10mg群の安全性評価症例69例中66例（95.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。10mg群での主な副作用は、好中球減少症52例（75.4%）、血小板減少症33例（47.8%）、そう痒症18例（26.1%）、下痢13例（18.8%）、便秘9例（13.0%）、疲労7例（10.1%）であった[23]。［5.1参照］

注1）MDS-004試験対象患者の詳細
- 5番染色体長腕部q31欠失の細胞遺伝学的異常を有する（他の付加的細胞遺伝学的異常の有無は問わない）
- IPSS分類で低リスク又は中間-1リスク
- 赤血球輸血依存性貧血を伴う（過去112日間（16週間）で、赤血球輸血していない最長期間が56日未満）
- 骨髄異形成症候群の診断はFAB分類で実施
- 白血球数12,000/μL以上の慢性骨髄単球性白血病患者は対象外

注2）連続182日（26週）以上赤血球輸血を必要とせず、最大ヘモグロビン濃度がベースライン値に比べて1g/dL以上増加

注3）本剤の承認用法・用量は「1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。」である。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

17.1.6 国内第Ⅱ相試験

化学療法歴を有する再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象[注]とした第Ⅱ相試験（ATLL-002試験）を実施し、本剤25mgを連日経口投与したときの有効性を検討した。その結果、奏効率は42.3%［95%信頼区間：23.4%，63.1%］（完全奏効4/26例、不確定完全奏効1/26例、部分奏効6/26例）であった。また、組み入れられた患者の病型の内訳は、急性型15例、リンパ腫型7例、予後不良因子を有する慢性型4例であり、病型別での奏効率は、急性型33.3%（5/15例）、リンパ腫型57.1%（4/7例）、予後不良因子を有する慢性型50.0%（2/4例）であった[24]。

有効性成績の要約（2014年11月20日データカットオフ）

有効性解析対象症例		26例
患者数（%）	完全奏効	4例（15.4%）
	不確定完全奏効	1例（3.8%）
	部分奏効	6例（23.1%）
	病勢安定	8例（30.8%）
	病勢進行	7例（26.9%）
部分奏効以上の効果を示した患者数（奏効率）		11例（42.3%）
［奏効率の95%信頼区間］		［23.4%，63.1%］

安全性評価症例26例中26例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少症20例（76.9%）、好中球減少症19例（73.1%）、リンパ球減少症18例（69.2%）、貧血14例（53.8%）、白血球減少症13例（50.0%）、C-反応性蛋白増加10例（38.5%）、低アルブミン血症9例（34.6%）であった[24]。［5.3参照］

注）ATLL-002試験対象患者の詳細
- 急性型、リンパ腫型又は予後不良因子（血中尿素窒素高値、乳酸脱水素酵素高値又は血清アルブミン低値のいずれか）を有する慢性型
- 1種類以上の化学療法歴を有し、かつ直近の治療で病勢安定以上の効果を示した患者

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

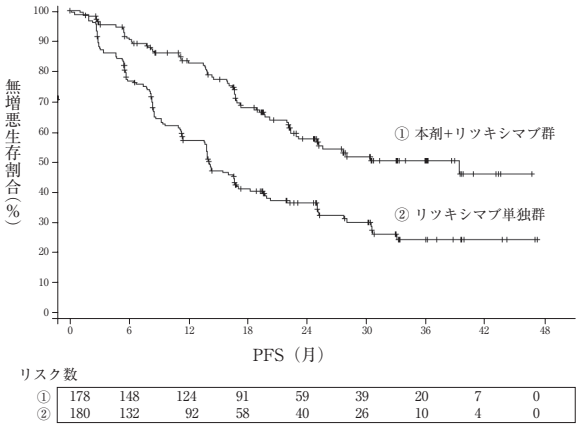
17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験

全身化学療法、免疫療法又は化学免疫療法による治療歴を有する再発又は難治性の濾胞性リンパ腫［Grade 1、2、3a］及び辺縁帯リンパ腫患者358例（日本人36例を含む）を対象とした第Ⅲ相試験（NHL-007試験）を実施し、本剤20mg[注1)]＋リツキシマブ[注2)]併用療法の有効性をリツキシマブ単独療法と比較した。その結果、本剤＋リツキシマブ群は、リツキシマブ単独群に比べて主要評価項目であるPFS[注3)]の有意な延長が認められた。また、組み入れられた患者の病型の内訳は、濾胞性リンパ腫295例、辺縁帯リンパ腫63例であり、濾胞性リンパ腫におけるPFSの中央値は、本剤＋リツキシマブ群で39.4ヵ月、リツキシマブ単独群で13.9ヵ月（ハザード比［95%信頼区間］：0.40［0.29，0.56］）、辺縁帯リンパ腫におけるPFSの中央値は、本剤＋リツキシマブ群で20.2ヵ月、リツキシマブ単独群で25.2ヵ月であった（ハザード比［95%信頼区間］：1.00［0.47，2.13］）[25]。

有効性成績の要約（2018年6月22日データカットオフ）

	本剤＋リツキシマブ群（178例）	リツキシマブ単独群（180例）
PFS[注3)]		
イベント発生者数（%）	68（38.2）	115（63.9）
中央値[a]（ヵ月）［95%信頼区間］[b]	39.4［22.9，NE］	14.1［11.4，16.7］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.46［0.34，0.62］	
p値（層別Log-rank検定）[d]	<0.0001	

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95%信頼区間
c：層別因子（リツキシマブ治療歴の有無、直近のリンパ腫治療からの期間［≤2年、>2年］、原疾患［濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫］）で調整したCox比例ハザードモデルに基づくリツキシマブ単独群のハザードに対する本剤＋リツキシマブ群のハザードの比
d：上記の3つの層別因子で調整したCox比例ハザードモデルに基づくp値有意水準片側2.5%
NE：Not Estimable（推定不可）



PFSのKaplan-Meier曲線

本剤＋リツキシマブ群の安全性評価症例において、176例中159例（90.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症98例（55.7%）、白血球減少症34例（19.3%）、下痢34例（19.3%）、便秘28例（15.9%）、疲労26例（14.8%）、血小板減少症24例（13.6%）、貧血22例（12.5%）、腫瘍フレア19例（10.8%）であった[25]。［7.11参照］

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回20mgを21日間経口投与する。これを最大12サイクル繰り返す。
注2）リツキシマブの用法・用量は28日を1サイクルとし、375mg/m^{2}をサイクル1では1、8、15、22日目に、サイクル2～5では各サイクルの1日目に静脈内投与する。
注3）国際ワーキンググループ効果判定規準（IWGRC）2007に基づく独立審査委員会判定

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レナリドミドは、サイトカイン産生調節作用、造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用を有すると考えられる。しかし、詳細な作用機序は解明されていない[26)、27)]。

18.2 *In vitro* 試験

18.2.1 種々のヒト多発性骨髄腫由来細胞株に対して増殖抑制作用を示し、その作用はデキサメタゾンとの併用で増強した[26)、27)]。

18.2.2 ヒト末梢血単核球におけるTNF-α、IL-1β、IL-6及びIL-12等の炎症性サイトカイン産生を阻害し、抗炎症性サイトカインIL-10の産生を促進した。また、ヒトT細胞におけるIL-2産生及びIFN-γ産生を促進した[26)]。

18.2.3 血管内皮細胞の遊走や微小血管の形成を抑制することにより血管新生を阻害した[26)]。

18.2.4 5番染色体長腕部を欠失している造血器腫瘍細胞の増殖を抑制した。また、CD34陽性造血幹細胞の分化誘導時に胎児ヘモグロビンの発現を促進した[26)]。

18.2.5 ヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来細胞株（HuT102）に対して増殖抑制作用を示した[28)]。

18.2.6 ヒト濾胞性リンパ腫由来細胞株（DOHH-2及びRL）及びヒト脾辺縁帯リンパ腫由来細胞株（SLVL）に対して増殖抑制作用を示した。また、レナリドミドとリツキシマブとの併用により、レナリドミド単独と比較して、濾胞性リンパ腫（FL）患者由来FL細胞に対する増殖抑制作用が増強した[29)]。

18.3 *In vivo* 試験

18.3.1 ヒト多発性骨髄腫由来細胞株（NCI-H929）を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した[26)]。

18.3.2 ヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来細胞株（HuT102）を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した[28)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

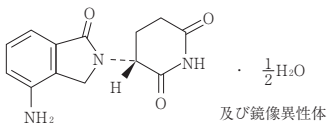
一般的名称：レナリドミド水和物 Lenalidomide Hydrate（JAN）、lenalidomide（INN）

化学名：(3*RS*)-3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)piperidine-2,6-dione hemihydrate

分子式：$C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

分子量：268.27

化学構造式：



及び鏡像異性体

性　　状：黄白色～淡黄色の粉末である。水、エタノール（95）又は2-プロパノールに極めて溶けにくく、アセトニトリル又はメタノールに溶けにくい。
融　　点：265～270℃
分配係数：*P*=0.46（1-オクタノール/水）

20．取扱い上の注意

20.1 薬剤管理は適正管理手順を厳守し、徹底すること[1)]。

20.2 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。

21.3 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

22．包装

〈レブラミドカプセル2.5mg〉
10カプセル［10カプセル（PTP）×1］

〈レブラミドカプセル 5mg〉
10カプセル［10カプセル（PTP）×1］、
40カプセル［10カプセル（PTP）×4］

＊23．主要文献

1）RevMate（レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順）
2）Palumbo A, et al.：N Engl J Med. 2012; 366：1759-1769.
3）McCarthy PL, et al.：N Engl J Med. 2012; 366：1770-1781.
4）Attal M, et al.：N Engl J Med. 2012; 366：1782-1791.
5）Dimopoulos MA, et al：Blood. 2012; 119：2764-2767.
6）Chanan-Khan A, et al.：Leukemia. 2017; 31：1240-1243.
7）社内資料：CC-5013-PK-005試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.6）
8）社内資料：CC-5013-MM-017試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.11）
9）Harada H, et al.：Int J Hematol. 2009; 90：353-360.
10）社内資料：CC-5013-ATLL-001試験（承認年月日：2017年3月2日、CTD2.7.6.1）
11）社内資料：CC-5013-PK-009試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.1）
12）Chen N, et al.：J Clin Pharmacol. 2010; 50：767-774.
13）社内資料：CC-5013-PK-008試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.8）
14）社内資料：健康人でのレナリドミドの薬物動態（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.5.3.1）
15）社内資料：CC-5013-PK-001試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.12）
16）社内資料：CC-5013-PK-004試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.14）
17）Iida S, et al.：Int J Hematol. 2010; 92：118-126.
18）Chen N, et al.：Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 73：1031-1039.
19）Suzuki K, et al.：Cancer Sci. 2016; 107：653-658.
20）Benboubker L, et al.：N Engl J Med. 2014; 371：906-917.
21）Facon T, et al.：N Engl J Med. 2024；391：1597-1609.
22）社内資料：CC-5013-MM-009試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.15）
23）Fenaux P, et al.：Blood. 2011; 118：3765-3776.
24）社内資料：CC-5013-ATLL-002試験（承認年月日：2017年3月2日、CTD2.7.6.3）
25）社内資料：CC-5013-NHL-007試験（承認年月日：2020年2月21日、CTD2.7.6.1）
26）社内資料：薬理試験の概要文（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.6.2）
27）Gandhi AK, et al.：Curr Cancer Drug Targets. 2010; 10：155-167.
28）社内資料：薬理試験の概要文（承認年月日：2017年3月2日、CTD2.6.2）
29）社内資料：薬理試験の概要文（承認年月日：2020年2月21日、CTD2.6.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1-2-1
（TEL）0120-093-507

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

®：登録商標

**2025年３月改訂（第13版、効能変更、用法及び用量変更）
*2024年11月改訂（第12版、用法及び用量変更）

貯法：凍結を避け2～8℃に保存
有効期間：36箇月

生物由来製品
処方箋医薬品注）

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

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

日本標準商品分類番号
874291

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

1．警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、適応疾患の治療又は臓器移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。[7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1 参照]
・血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL以上）など腫瘍量の多い患者
・脾腫を伴う患者
・心機能、肺機能障害を有する患者

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

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

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

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3．組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

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

**4．効能又は効果

○CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
○CD20陽性の慢性リンパ性白血病
○免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
○既存治療で効果不十分なループス腎炎
○下記のネフローゼ症候群
・頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群
・難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）
○慢性特発性血小板減少性紫斑病
○後天性血栓性血小板減少性紫斑病
○全身性強皮症
○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

5．効能又は効果に関連する注意

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
5.1 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。
〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉
5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。
〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉
5.4 既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈ネフローゼ症候群〉

**5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した患者に限ること。［17.1.5、17.1.6、17.1.7 参照］

5.6 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.7 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

5.8 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈全身性強皮症〉

5.9「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

5.10 皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

5.11 経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

5.12 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）注）の患者に使用すること。

注）「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023」（日本神経学会）を参考にすること。

5.13 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

5.14「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

**6. 用法及び用量

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

〈慢性リンパ性白血病〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に1回量375mg/m²、2回目以降は1回量500mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈ネフローゼ症候群〉

・頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で2回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

・難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量1,000mg/body（固定用量）を2週間間隔で2回点滴静注する。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

〈イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m²を1回、点滴静注する。

〈効能共通〉

本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4mg/mLに希釈調製し使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。［1.2、7.8、11.1.1 参照］

7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。［1.2、11.1.1 参照］

**7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・B細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 ・臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満である場合、90分間で投与（最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与）することができる。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・既存治療で効果不十分なループス腎炎 ・ネフローゼ症候群 ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・イブリツモマブ　チウキセタンの前投与	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 なお、初回投与から6ヵ月目以降の投与の場合、6ヵ月毎に1回目の投与は「初回投与」の注入速度に従って投与すること。
・臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療	初回投与	最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、既存治療で効果不十分なループス腎炎、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

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

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

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

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

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

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

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

7.9 原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

〈ネフローゼ症候群〉

7.10 難治性のステロイド抵抗性を示す患者に投与する場合は、原則としてステロイド剤（パルス療法）を併用すること。さらに、免疫抑制剤を併用することが望ましい。[17.1.7 参照]

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

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

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

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

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

・腎移植の場合は、移植術2週間以上前及び1日前に2回点滴静注する。
・肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合は、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉

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

・1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、11.1.2 参照]

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

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

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

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

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

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

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

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

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

8.10 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人））」等）を熟読すること[1),2)]。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

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

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

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

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。［1.4、8.3、11.1.3 参照］

9.1.4 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

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

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

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

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

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

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

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

〈全身性強皮症〉

9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者

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

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

臨床試験では除外されている。［5.9、17.1.8 参照］

***9.4 生殖能を有する者**

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後12ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

***9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。［9.4 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている[3)]。

****9.7 小児等**

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

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、既存治療で効果不十分なループス腎炎、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

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

9.8 高齢者

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

10．相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（頻度不明）

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

11.1.2 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

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

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

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

****11.1.4 肝機能障害、黄疸**（頻度不明）

AST上昇（8.0%）、ALT上昇（8.2%）、Al-P上昇（3.3%）、総ビリルビン上昇（3.3%）等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.5 皮膚粘膜症状（頻度不明）

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

11.1.6 血球減少
汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（38.5%）、好中球減少（37.0%）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（11.3%）があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]

11.1.7 感染症（41.4%）
細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4 参照]

11.1.8 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 間質性肺炎（頻度不明）

11.1.10 心障害（9.5%）
心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1 参照]

11.1.11 腎障害（頻度不明）
血清クレアチニン上昇（0.8%）、BUN上昇（2.1%）等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

11.1.13 血圧下降（5.6%）
一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

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

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
** 呼吸器	咽喉頭炎（25.5%）、鼻炎（15.8%）、口腔咽頭不快感（12.8%）、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
** 循環器	血圧上昇（12.3%）、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
** 消化器	悪心・嘔吐（15.6%）、腹痛、口内炎、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
** 過敏症	発熱（29.8%）、そう痒（14.0%）、発疹（13.6%）、悪寒（12.6%）、ほてり	蕁麻疹、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
** 全身状態	疼痛（24.7%）、倦怠感（15.2%）、虚脱感（14.6%）、頭痛（13.2%）、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
精神神経系		異常感覚、しびれ感、眩暈、不眠症	
** 血液・凝固	貧血（17.3%）	好酸球増多	フィブリン分解産物［FDP、Dダイマー］増加、血小板増加
** 腎臓		電解質異常、BUN上昇、クレアチニン上昇	
** 肝臓	ALT上昇、AST上昇	総ビリルビン上昇、Al-P上昇	
** その他	CRP上昇（13.7%）、LDH上昇	帯状疱疹、結膜炎、総蛋白減少、尿酸値上昇、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり、筋攣縮	

注）副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、頻回再発型あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、難治性の頻回再発型あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、難治性のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内臨床第Ⅱ相試験、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する国内臨床第Ⅲ相試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する国内臨床第Ⅲ相試験を基に集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

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

(1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績
国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[4)-7)]。

(2) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績（参考）
海外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[8)]（外国人データ）。

(3) CD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績
国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[9)]。

(4) ネフローゼ症候群患者における成績
国内臨床試験において測定された79例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は21例に検出された[10)-12)]。

(5) 全身性強皮症患者における成績
国内臨床試験において測定された48例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は9例に検出された[13)]。

(6) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における成績
国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は5例に検出された[14)]。

(7) 視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績

国内臨床試験において測定された19例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は1例に検出された[15]。

(8) ABO血液型不適合腎移植患者における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[16]。

(9) 腎移植患者に対する抗体関連型拒絶反応の抑制における成績

国内臨床試験において測定された24例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[17]。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

15.1.2 海外において、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある[18]。[8.9 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.1.1 国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤375mg/m²を週1回4週又は8週投与、CHOPレジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン）との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法、及び寛解導入療法の第2サイクル以降に90分間投与を実施した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[19]。

表16-1

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×4週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118237 ±53412

Mean±SD（n=8）

表16-2

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×8週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502147 ±174273

Mean±SD（n=15）

表16-3

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	3370000 ±714000

Mean±SD（n=12）

表16-4

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×6回	294.0 ±41.4	270 ±46.1	389 ±66.6	548000 ±93900
375 ×8回	329.0 ±46.4	282 ±64.1	407 ±92.5	753000 ±119000

Mean±SD（6回：n=13、8回：n=8）

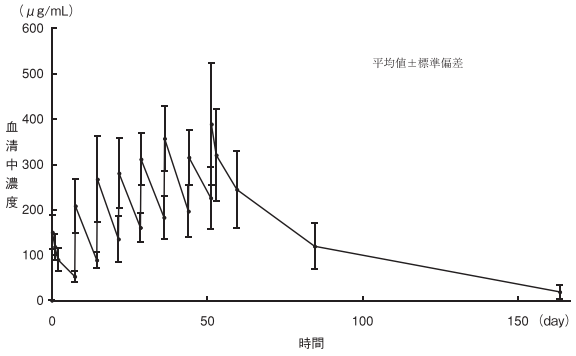


図16-1　週1回8回反復投与時の血清中濃度（n=15）

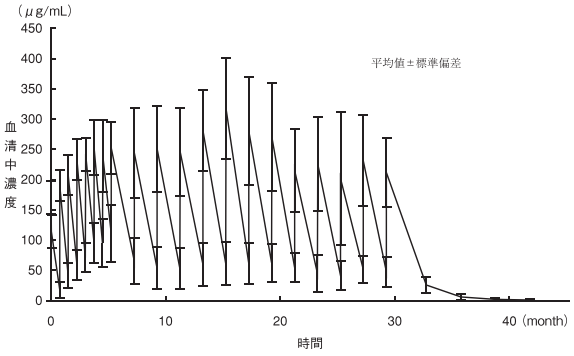


図16-2　CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度（n=12）

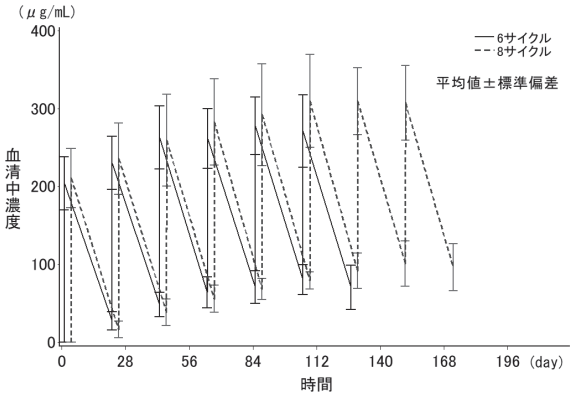


図16-3　第2サイクル以降に90分間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度（6サイクル：n=13、8サイクル：n=8）

〈慢性リンパ性白血病〉

16.1.2 国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）との併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m²、第2サイクル以降は本剤500mg/m²を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[20]。

表16-5

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

Mean±SD（n=5）

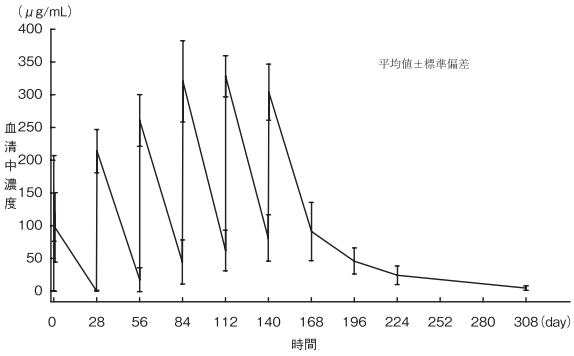


図16-4　FCレジメンと併用投与時の血清中濃度（n=5）

〈ネフローゼ症候群〉

**16.1.3 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症したネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤375mg/m²（最大量500mg/回）を1週間間隔で2回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[21]。

表16-6

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m² (500mg/回) ×2週	375 ±45.0	154 ±64.1	223 ±92.5	216000 ±49300

Mean±SD（n=17）

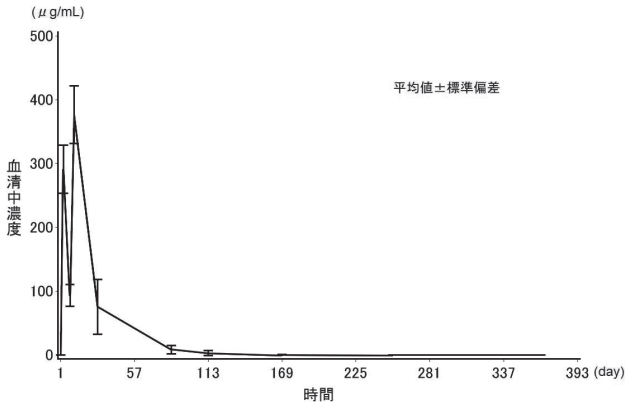


図16-5　週1回2回反復投与時の血清中濃度（n=17）

16.1.4 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤375mg/m²（最大量500mg/回）を1週間間隔で4回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[22]。

表16-7

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

Mean±SD（n=22）

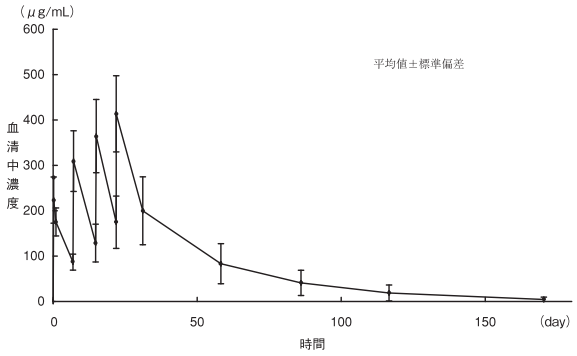


図16-6　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=23）

16.1.5 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）の患者に、本剤375mg/m²（最大量500mg/回）を1週間間隔で4回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[23]。

表16-8

投与量	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375mg/m²（500mg/回）×4週	300 ±58.3	78.8 ±58.5	114 ±84.3	171000 ±85100

Mean±SD（n=6）

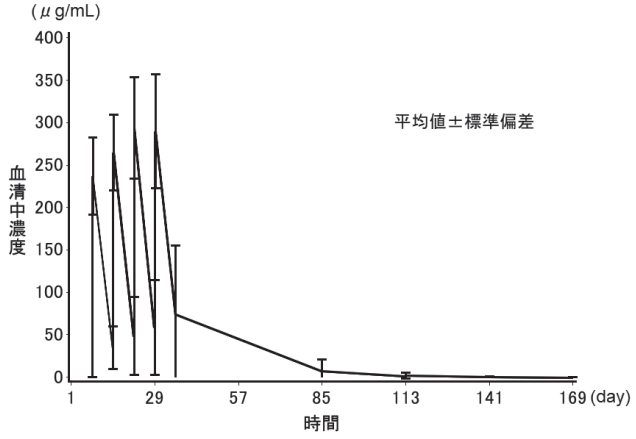


図16-7　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=6）

〈全身性強皮症〉

16.1.6 国内の全身性強皮症患者に、本剤375mg/m²を週1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[24]。

表16-9

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

注1）n=26　　Mean±SD（n=28）

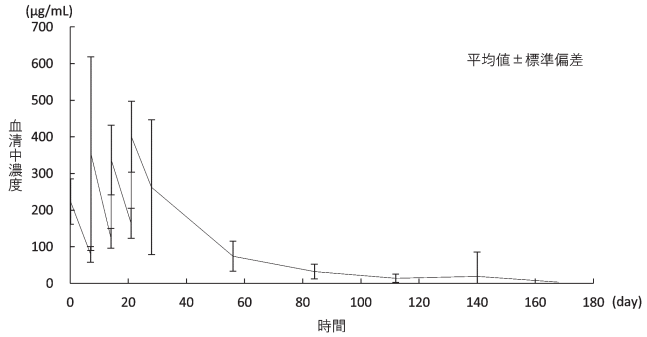


図16-8　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=28）

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

16.1.7 国内の臨床試験において、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者に、本剤1,000mg/bodyを2週間間隔で2回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[25]。

表16-10

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

注2）n=11　　Mean±SD（n=19）

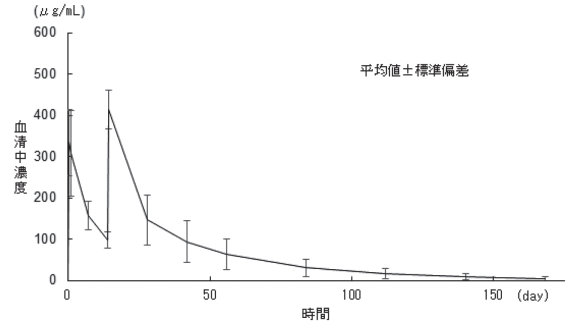


図16-9　2週間間隔2回反復投与時の血清中濃度（n=19）

〈腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制〉

16.1.8 国内のABO血液型不適合腎移植患者に、本剤375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[26]。

表16-11

投与量（mg/m²）	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375 ×2回	192.0 ±49.6	172 ±112	248 ±161	178000 ±38500

Mean±SD（n=15）

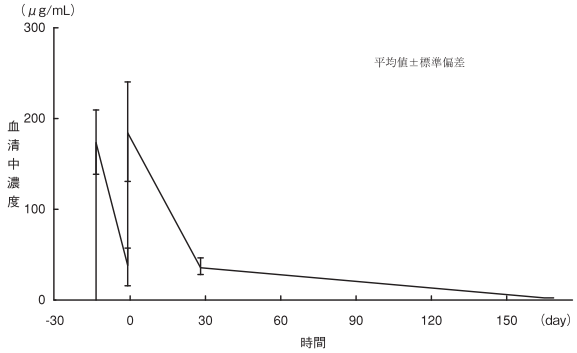


図16-10　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度（n=16）

16.1.9 国内の臨床試験において、DSA陽性・抗HLA抗体陽性腎移植患者に抗体関連型拒絶反応の抑制として本剤375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に2回投与した時及び本剤375mg/m²を移植術の14日前に1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[27]。

表16-12

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	T1/2 (hrs)	平均滞留 時間（hrs）	AUC (μg・hr/mL)
375 ×2回	289.0 ±54.7	79.5 ±42.9注3)	115 ±61.8注3)	179000 ±32500
375 ×1回	251.0 ±54.8	94.3 ±27.4	136 ±39.3	62500 ±12500

注3）n=12　　Mean±SD（2回：n=14、1回：n=6）

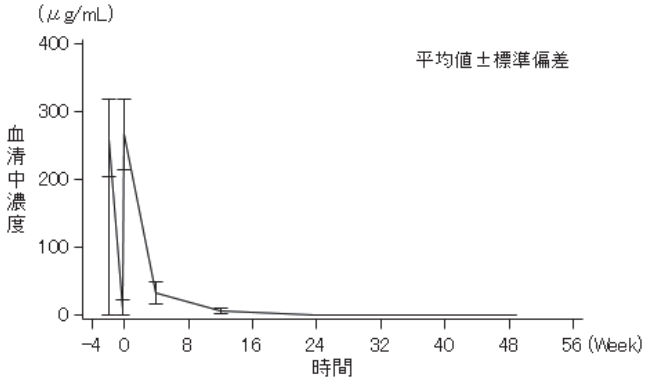


図16-11　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度（n=14）

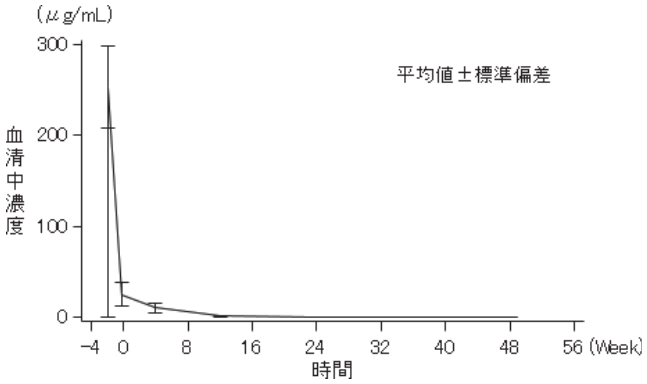


図16-12　移植術14日前に投与した場合の血清中濃度（n=9）

16.3 分布

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.3.1 腫瘍への移行

海外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤100、250、500mg/m²注4) を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7例中6例に認め、結合した割合は30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例（T1/2：21.2hrs）については、腫瘍組織中への移行を認めなかった28)（外国人データ）。

注4）承認用量は375mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.1 単剤治療

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-2試験）

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

表17-1

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

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

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

安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱（66.7%）、悪寒（37.8%）、血圧上昇（28.9%）、そう痒（27.8%）、頻脈（25.6%）、頭痛（23.3%）、発疹（21.1%）、ほてり（17.8%）で、血液障害は以下のとおりであった5)。

表17-2　主な血液障害

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

注1）「ヘモグロビン減少」での単位は（g/dL）　　n=90

また、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった5) ,6)。

表17-3

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

奏効率：部分寛解以上

注2）低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱（50.0%）、そう痒（43.8%）、血圧上昇（37.5%）、発疹（25.0%）、悪寒（12.5%）、頻脈（12.5%）であった。主な臨床検査値異常は白血球減少（68.8%、2,000/μL未満の白血球減少6.3%）、好中球減少（68.8%、1,000/μL未満の好中球減少6.3%）であった5)。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-3試験）

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった5)。

表17-4

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

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

注3）マントル細胞リンパ腫5例を含む。

安全性評価症例67例中、副作用は88.1%に認められ、主な副作用は、発熱（61.2%）、悪寒（29.9%）、ほてり（23.9%）、倦怠感（20.9%）、頭痛（17.9%）、疼痛（16.4%）、発汗（14.9%）、そう痒（13.4%）で、血液障害は以下のとおりであった5)。

表17-5　主な血液障害

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

n=67

また、再投与症例（適格症例）2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった5)。

再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例、倦怠感1例、頭痛1例、疼痛1例、発赤1例であった。臨床検査値異常は白血球減少（2例、2,000/μL未満の白血球減少2例）、好中球減少（2例、1,000/μL未満の好中球減少2例）であった5)。

17.1.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-6試験）

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用）による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m²を8週間隔で最大12回投与）を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった5)。[7.5、7.7 参照]

寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率（95%信頼区間）は95.2%（86.5%、99.0%）であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率（95%信頼区間）は69.8%（55.9%、80.0%）であった5)。

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

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

維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（69.0%）であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少（63.8%、2,000/μL未満の白血球減少5.2%）、好中球減少（58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%）であった[5]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-L7試験）

未治療の非ホジキンリンパ腫患者（ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫）に、R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用）による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与し、Grade 3以上のinfusion reaction（NCI-CTCAEによる）及び臨床的に重篤な心疾患（Grade 3又は4の高血圧、心筋梗塞、急性冠動脈症候群又は心室性不整脈、及びNYHA分類グレードⅡ以上）が認められず、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤375mg/m²を全量として250mLに調製（希釈濃度は1～4mg/mL）して90分間で投与した。なお、本剤投与時は、R-CHOPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3以上のinfusion reactionの発現率は、0%（0/30例）であった。副次評価項目であるろ胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の奏効率（95%信頼区間）は、それぞれ100%（63.1%、100%）（8/8例）、91.7%（73.0%、99.0%）（22/24例）であった。

安全性評価症例32例中、副作用は90.6%に認められ、主な副作用は、高血圧（15.6%）、そう痒症（15.6%）であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少（78.1%、1,000/μL未満の好中球減少78.1%）、白血球数減少（68.8%、2,000/μL未満の白血球減少68.8%）、発熱性好中球減少症（15.6%）であった[5]。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験（PRIMA試験）

未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）、R-CVPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-FCMレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m²を8週間隔で最大12回投与）又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった[29]。[7.5、7.7 参照]

881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率（95%信頼区間）は、それぞれ92.8%（90.9%、94.5%）、84.7%（79.8%、88.8%）、75.0%（59.7%、86.8%）であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[29]。

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

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

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

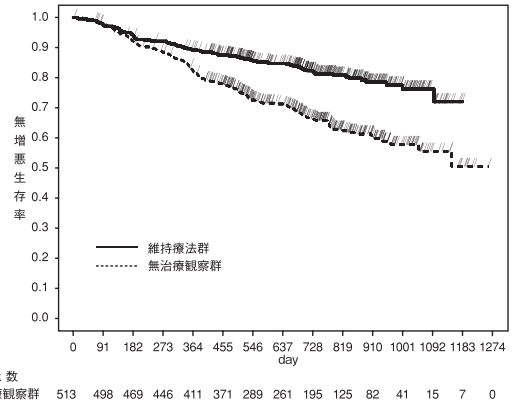


図17-1　PFSのKaplan-Meier曲線（2009年1月14日データカットオフ）

R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン（881例）で16.7%、R-CVPレジメン（268例）で14.9%、R-FCMレジメン（44例）で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症（2.1%）、薬物過敏症（1.2%）、肺炎（1.2%）、発熱（0.9%）、好中球減少症（0.8%）、注入に伴う反応（0.6%）及び便秘（0.6%）であった[29]。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用又は本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが29.3%に認められ、主に気管支炎（5.2%）、好中球減少症（3.4%）、上気道感染（3.4%）、副鼻腔炎（2.2%）、白血球減少症（1.6%）、口腔ヘルペス（1.4%）、尿路感染（1.4%）、感染（1.2%）及び肺炎（1.2%）であった[29]。

(4) 海外臨床第Ⅲ相試験（EORTC20981試験）

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であった[30]。[7.5、7.7 参照]

231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%（95%信頼区間67.9%、79.6%）、87.2%（95%信頼区間82.2%、91.2%）であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった（p=0.0003、カイ二乗検定）[30]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現頻度が5%以上高かった副作用は、脱毛症（45.3%）、便秘（26.9%）、過敏症（17.5%）及び悪寒（7.7%）であった[30]。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群（166例）の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現頻度が5%以上高かった副作用は、無力症（25.3%）、関節痛（9.0%）、咳嗽（7.8%）、口内炎（7.8%）及び上気道感染（6.0%）であった[30]。

(5) 海外臨床第Ⅲ相試験（RATE試験）

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

安全性評価症例425例中、副作用は51.8%に認められ、主な副作用は、疲労（12.0%）、悪心（9.9%）、悪寒（6.6%）、そう痒症（5.4%）であった[5]。

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-CL1試験）

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された7例であった。治験期間中の全奏効率（95%信頼区間）は71.4%（29.0%、96.3%）であった[31]。

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

臨床検査値異常は白血球数減少（85.7%、2,000/μL未満の白血球減少85.7%）、好中球数減少（85.7%、1,000/μL未満の好中球減少85.7%）、血小板数減少（85.7%）、ヘモグロビン減少（71.4%）、赤血球数減少（42.9%）等であった[32]。

(2) 海外臨床第Ⅲ相試験（CLL8試験）

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）又はFCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[31),33)]。

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

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

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

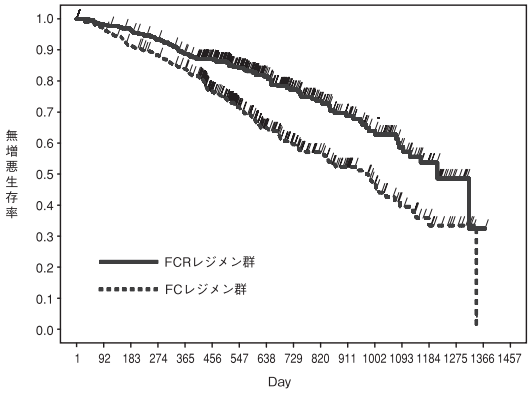


図17-2　PFSのKaplan-Meier曲線（2007年7月4日データカットオフ）

安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン群（402例）の70.9%に認められた。FCレジメン群（398例）と比較してFCRレジメン群で発現頻度が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症（30.3%）、白血球減少症（23.1%）、発熱性好中球減少症（9.0%）であった[33]。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験（REACH試験）

再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）又はFCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[31),34)]。

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

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

intent to treat解析

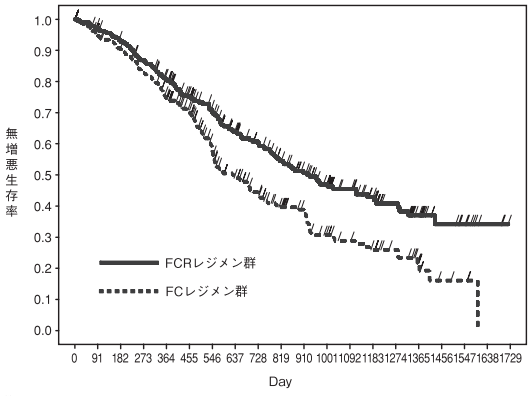


図17-3　PFSのKaplan-Meier曲線（2008年7月23日データカットオフ）

安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群（274例）の95.6%に認められた。FCレジメン群（272例）と比較してFCRレジメン群で発現頻度が3%以上高かった副作用は、悪心（38.7%）、発熱（20.1%）、悪寒（15.0%）、下痢（9.9%）、便秘（9.9%）、低血圧（7.3%）、食欲減退（7.3%）、そう痒症（5.8%）、蕁麻疹（4.4%）であった[34)]。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

17.1.4 海外臨床第Ⅲ相試験

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」（リツキシマブ群）と「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]とシクロホスファミド水和物の併用療法」（シクロホスファミド群）との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった[35)]。

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

表17-9

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

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

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

〈ネフローゼ症候群〉

****17.1.5 国内臨床第Ⅲ相試験**

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した難治性に至っていないネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤375mg/m²（最大量500mg/回）（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性は以下のとおりであった[36)]。[5.5 参照]

表17-10

	リツキシマブ群 (18例)	プラセボ群 (22例)
無再発期間の中央値 (95%信頼区間)	285.0日 (173.0日、NE)	80.5日 (66.0日、100.0日)
再発のハザード比 (95%信頼区間)[注7)]	0.266 (0.120、0.592)	
p値[注8)] (有意水準両側0.05)	p=0.0006	

full analysis set解析

NE（not estimable：評価不能）

注7）ネフローゼ症候群の型（頻回再発型、ステロイド依存性）を共変量とするCox比例ハザードモデルに基づき算出。

注8）ネフローゼ症候群の型（頻回再発型、ステロイド依存性）を層別因子とする層別Log-Rank検定

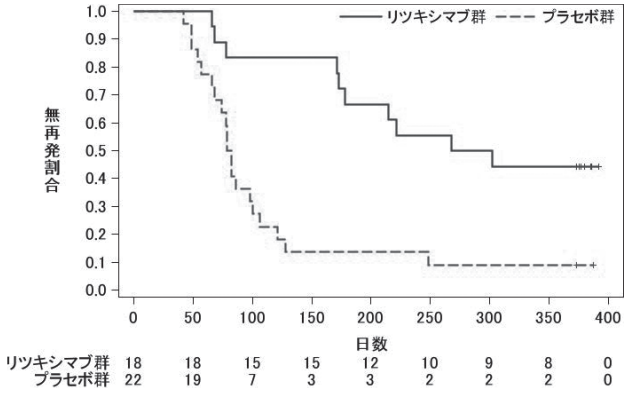


図17-4　無再発期間（リツキシマブ群18例、プラセボ群22例）

安全性評価症例37例中、副作用は89.2%に認められ、主な副作用は、咳嗽（18.9%）、口腔咽頭不快感（16.2%）、蕁麻疹（13.5%）であり、臨床検査値異常は、好中球数減少（8.1%）、好酸球数増加（8.1%）であった。また、infusion reactionは67.6%に認められた[37)]。

17.1.6 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤1回量375mg/m²（最大量500mg/回）（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与[注9)]した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性（中間解析時）は以下のとおりであった[38),39)]。[5.5 参照]

注9）本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始した。

表17-11

	リツキシマブ群 (21例)	プラセボ群 (21例)
無再発期間[注10)]の中央値 (95%信頼区間)	234日 (170日、358日)	100日 (76日、156日)
再発のハザード比 (95%信頼区間)[注11)]	0.1917 (0.0728、0.5043)	
p値[注12)] (有意水準片側0.0025)	p=0.00015	

full analysis set解析

注10）登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。

注11）Cox比例ハザードモデルに基づき算出。

注12）Log-Rank検定

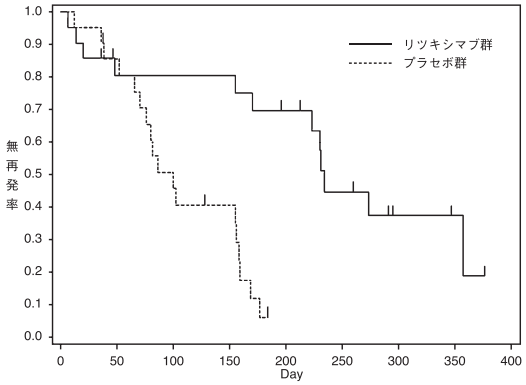


図17-5　無再発期間（リツキシマブ群21例、プラセボ群21例）

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇（22.2%）であり、主な臨床検査値異常は、CRP上昇（40.7%）、ALT上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）であった。また、infusion reactionは63.0%に認められた[40]。

17.1.7 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した、ステロイドパルス療法と免疫抑制剤（シクロスポリン等）では寛解導入できない難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）の患者に、ステロイドパルス療法併用下[注13]で、本剤1回量375mg/m²（最大量500mg/回）を1週間間隔で4回投与した非盲検非対照試験[注14]での有効性は以下のとおりであった[41]。[5.5 参照]

表17-12

例数	Day 169時[注15]に尿蛋白クレアチニン比のベースラインからの減少率が50%以上の割合（95%信頼区間）
6	83.3%（43.6%、97.0%）

full analysis set解析

Wilsonのスコア法に基づく信頼区間

注13）メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを30mg/kg/日、3日連続投与を1クールとするステロイドパルス療法を最大5クール実施し、ステロイドパルス療法1クール目開始日をDay 1とし、Day 8～Day 29までを本剤の投与期間と設定した。ステロイドパルス療法1クール目の終了翌日からプレドニゾロンを併用し、ステロイドパルス療法2クール目以降の施行日はプレドニゾロンを休薬する設定とした。

注14）試験への組入れ時に投与されていた免疫抑制剤はベースライン時の用量を上回らない用量で併用可能とされ、本剤が投与された6例全例でシクロスポリンが併用された。

注15）ステロイドパルス療法1クール目開始日をDay 1とした。

安全性評価症例6例中、副作用は5例に認められ、主な副作用は、呼吸困難（33.3%）、口腔咽頭不快感（33.3%）であった。また、infusion reactionは83.3%に認められた[42]。

〈全身性強皮症〉

17.1.8 国内臨床第Ⅱ相試験

mRSSによる皮膚硬化の重症度が2（moderate）以上の全身性強皮症患者（%VC60%未満又は%DLco40%未満の十分な呼吸機能上の予備能のない患者、肺高血圧症を合併する患者、腎クリーゼ等の全身性強皮症に伴う重篤な合併症を有する患者、著しい心疾患等を有する患者は除外）を対象に、本剤1回量375mg/m²（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与（第1クール）し[注16]、24週間後に両群共に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与（第2クール）した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験[注17]，[注18]において、有効性の主要評価項目である投与24週時のmRSSのベースラインからの変化量は以下のとおりであった[43]。

注16）アザチオプリン等の免疫抑制剤の併用、10mg/日以上の経口副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止

注17）第1クールはプラセボ対照、無作為化、二重盲検、第2クールは単群、非盲検。

注18）罹病期間の中央値：52ヵ月（範囲：0～268ヵ月）。

表17-13　mRSSによる皮膚硬化のベースラインからの変化量

	リツキシマブ群	プラセボ群
ベースライン	14.4±3.7（28）	15.7±5.5（26）
投与24週時	8.3±4.0（27）	18.2±8.7（22）
ベースラインからの変化量[注19]	-6.3±0.9	2.1±0.9
プラセボ群との差[注19]［95%信頼区間］	-8.4［-11.0，-5.9］	
p値[注19]，[注20]	<0.001	

full analysis set解析

mRSS（modified Rodnan Total Skin Thickness Score）

平均値±標準偏差（例数）、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差

注19）投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間（6年以内/超）及び間質性肺炎合併（有/無）を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM（Mixed effect Model for Repeated Measures：反復測定混合効果モデル解析）

注20）有意水準両側5%

第1クールの安全性評価症例28例中、副作用は21例に認められ、主な副作用は上咽頭炎（39.3%）、CRP上昇（10.7%）、好中球数減少（10.7%）、白血球数減少（10.7%）であった。第2クールのリツキシマブ群の安全性評価症例26例中、副作用は14例に認められ、主な副作用は上咽頭炎（42.3%）であった。第1クールのプラセボ群で第2クールに本剤を投与した安全性評価症例20例中、副作用は12例に認められ、主な副作用は上咽頭炎（40.0%）であった。また、infusion reactionは1例に認められた[44)，45)]。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

17.1.9 国内臨床第Ⅱ相試験

経口プレドニゾロン治療中に、再燃[注21]のため経口プレドニゾロン10mg/日への減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者[注22]に、プレドニゾロン併用下[注23]で本剤1回1,000mgを2週間間隔で2回投与した非盲検非対照試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始24週時に完全寛解又は部分寛解[注24]を達成した被験者の割合（寛解率）は以下のとおりであった[46]。

注21）病勢が一旦コントロールされた患者で、次のいずれかの条件を満たす場合：a）月に3つ以上の新生病変を認め、かつ1週間以内に自然消退しない、b）既存病変の拡大を認める。

注22）組み入れられた患者のPDAI（Pemphigus Disease Area Index）スコア（平均値±標準偏差）は、11.7±7.7であった。

注23）併用するプレドニゾロンについては、本剤の最終投与2週後から初期投与量に応じた規定の減量スケジュールに従い漸減し、本剤投与開始16週後の時点で10mg/日を目指した。

注24）完全寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱[注25]又は新たな紅斑[注26]を認めない状態（PDAIスコアが0点）を8週間持続した場合。
部分寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療を8週間継続中に、プレドニゾロンを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合。

注25）水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。

注26）紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。

表17-14

	リツキシマブ群（20例）
投与24週時の寛解率[注27]（95%信頼区間）	75.0%（50.9%、91.3%）

full analysis set解析

Clopper-Pearson法により信頼区間を算出

注27）投与24週時より前に試験を中止した被験者は無効と取り扱われた。

安全性評価症例20例中、副作用は25.0%に認められ、発現した副作用は動悸（5.0%）、発熱（5.0%）、低γグロブリン血症（5.0%）、肺炎（5.0%）であった。臨床検査値異常は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（5.0%）、免疫グロブリン減少（5.0%）であった。また、infusion reactionは5.0%に認められた[47]。

17.1.10 海外臨床第Ⅲ相試験（PEMPHIX試験）

ブレドニゾン（国内未承認）60～120mg/日又は1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口ステロイド投与を必要とする、中等症から重症の尋常性天疱瘡患者[注28]を対象として、経口ステロイド併用下[注29]で、「本剤[注30]＋ミコフェノール酸　モフェチルプラセボの併用療法」（リツキシマブ群）と「本剤プラセボ[注30]＋ミコフェノール酸　モフェチル（国内未承認）の併用療法」（ミコフェノール酸　モフェチル群）を比較した二重盲検実薬対照比較試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始52週までに治療失敗に該当せず完全寛解持続[注31]を達成した被験者の割合（完全寛解持続達成率）は以下のとおりであった[48]。

注28）組み入れられた患者のPDAIスコア（平均値±標準偏差）は、24.36±16.67であった。

注29）両群ともに治療開始時より60mg又は80mgの経口プレドニゾン（国内未承認）相当量の経口ステロイドを併用し、投与開始24週までに計画的に漸減させ投与終了すると設定された。

注30）本剤（1回1,000mg）又はプラセボを2週間間隔で2回投与（1クール）し、24週後に2週間間隔で2回投与（2クール）した。

注31）PDAIスコア0点かつプレドニゾン（国内未承認）0mg/日が16週間以上継続した場合と定義した。

表17-15

	リツキシマブ群 （62例）	ミコフェノール酸 モフェチル群 （63例）
投与開始52週までの 完全寛解持続達成率注32)	40.3%	9.5%
ミコフェノール酸 モフェチル群との差注33) （95%信頼区間） p値注34)	30.80%（14.70%, 45.15%） p＜0.0001	

modified intent to treat解析注35)

注32）例数、欠測について：試験中止までに完全寛解持続の定義を満たさなかった被験者は無効と取り扱われた。

注33）罹患期間（スクリーニング前1年以内/1年以上）及び地理的地域（北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域）を層としたMantel-Haenszel検定

注34）有意水準両側5%、罹患期間（スクリーニング前1年以内/1年以上）及び地理的地域（北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域）を層としたMantel-Haenszel検定

注35）遠隔診療にて試験に参加した10例を除外した解析対象集団。

安全性評価症例135例中、リツキシマブ群67例では、副作用は47.8%に認められ、主な副作用は頭痛（6.0%）、上気道感染（4.5%）、疲労（4.5%）であった。また、infusion reactionは20.9%に認められた[49]。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

17.1.11 国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験

抗アクアポリン4抗体陽性（過去に陽性だった患者を含む）の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者を対象に、経口プレドニゾロン併用下注36)で、本剤1回量375mg/m²（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与し、24週後及び48週後に維持治療として本剤1回量1,000mg/body（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を2週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性は以下のとおりであった[50),51)]。

注36）両群ともにスクリーニング時に服用している経口ステロイド量に相当する経口プレドニゾロンを併用し、投与8週後から1ヵ月毎に10%ずつ減量し、最小2mg/日まで漸減すると設定した。

表17-16

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

full analysis set解析

NE（not estimable：評価不能）

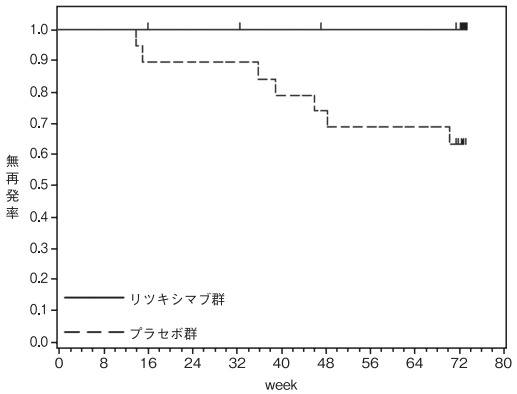


図17-6　無再発期間（リツキシマブ群19例、プラセボ群19例）

安全性評価症例19例中、副作用は89.5%に認められ、主な副作用は上咽頭炎（26.3%）であった。また、infusion reactionは36.8%に認められた[51]。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

17.1.12 国内一般臨床試験

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法注37)で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりであった[52]。

注37）移植28日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植1日前からシクロスポリンまたは移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換は移植前に最大4回実施した。

表17-17

例数	移植4週後の抗A抗B 抗体関連型拒絶反応 無発現率注38) （95%信頼区間）	移植48週後の 腎生着率 （95%信頼区間）	移植48週後の 生存率 （95%信頼区間）
17	100% （80.5%、100%）	100% （80.5%、100%）	100% （80.5%、100%）

per protocol set解析

注38）抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした。

安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱（40.0%）、サイトメガロウイルス感染（25.0%）であった。主な臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少（85.0%）、免疫グロブリンG減少（85.0%）、白血球減少（60.0%、2,000/μL未満の白血球減少15.0%）、免疫グロブリンA減少（55.0%）、好中球減少（40.0%、1,000/μL未満の好中球減少25.0%）であった。また、infusion reactionは65.0%に認められた[53),54)]。

17.1.13 国内臨床第Ⅲ相試験

抗体関連型拒絶反応の抑制として、抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植前の脱感作療法注39)で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に2回投与、又は本剤1回量375mg/m²を移植術14日前に1回投与した後に移植が行われた非盲検非対照試験での有効性は以下のとおりであった[55)]。

注39）移植14日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植28日前から移植7日前までにタクロリムスの投与を開始した。血漿交換は移植前に最大4回実施可能とした。

表17-18

例数	移植24週後時点の 腎生着率注40) （95%信用区間）	移植48週後の 抗体関連型拒絶 反応無発現率注41) （95%信頼区間）	移植48週後の 腎生着率 （95%信頼区間）	移植48週後の 生存率 （95%信頼区間）
24	90.8%注42) （81.3%、95.6%）	81.8%注43) （59.7%、94.8%）	91.7%注44) （73.0%、99.0%）	100% （85.8%、100%）

full analysis set解析

注40）既報[56)]から推定される移植6ヵ月後時点の腎生着率をもとに事前分布としてBeta（38,5）を設定し、本治験の移植24週後時点の腎生着の成績（24例中、腎移植未実施の2例を除く22例で達成）で事前分布を更新し推定した事後分布の最頻値。

注41）Banff分類2017により診断した[57)]。

注42）既報の95%信頼区間下限である74.9%を下回る事後確率が0.1%であり、事前に規定された事後確率の閾値である5%を下回った。

注43）腎移植未実施の2例を除いた22例を解析対象とした。

注44）腎移植未実施の2例は非生着として解析した。

安全性評価症例24例中、副作用は75.0%に認められた。主な副作用は、尿路感染（25.0%）、下痢（16.7%）、嘔吐（12.5%）、貧血（12.5%）であり、主な臨床検査値異常は、白血球数減少（16.7%）、サイトメガロウイルス検査陽性（12.5%）、好中球数減少（8.3%）であった。また、infusion reactionは20.8%に認められた[58)]。

17.1.14 国内特定臨床研究

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性患者を対象とした臨床研究において、肝移植、心移植、膵腎同時移植の患者9例が登録され、本剤375mg/m²注45)、500mg/回を1回注45)、又は本剤500mg/回と150mg/回注45)を2回、免疫抑制剤等と併用して投与する脱感作療法を実施した場合、移植を実施せず評価不能の1例と移植待機中のため移植を実施しなかった1例を除く7例（77.8%）で、移植後の6ヵ月間に抗体関連型拒絶反応を認めなかった。なお、移植待機中のため移植を実施しなかった1例では、抗HLA抗体の低下を認めた[59)]。

9例中、副作用は66.7%に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症（44.4%）、白血球数減少（22.2%）、尿路感染症（22.2%）であった[59)]。

注45）承認用量は375mg/m²である。

17.1.15 国内使用実態調査

ABO血液型不適合肝移植成人患者33例において、移植前に本剤375mg/m²注46)、500mg/回注46)、300mg/回注46)又は100mg/回注46)を、1回又は2回投与した1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、1年時点の生存率は82%であった。また、国内のABO血液型不適合肝移植小児患者4例では、移植前に本剤375mg/m²を1回又は100mg/m²注46)を2回投与し、観察期間注47)における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%であった[60)]。

安全性評価症例37例中、副作用は51.4%に認められた。主な副作用は、CMVアンチゲネミア陽性（29.7%）、発熱（16.2%）、細菌感染症（16.2%）、ほてり（8.1%）、全身倦怠感（虚脱感、無力感）（8.1%）、血小板減少（8.1%）、ウイルス感染症（8.1%）であった[60)]。

注46）承認用量は375mg/m²である。

注47）観察期間の中央値477.5日（範囲：283～617日）

17.1.16 国内使用実態調査

移植前に抗ドナー抗体を認めた肝移植成人患者45例及び小児患者2例において、移植前に本剤287±159mg（375mg/m²注48）、100mg/m²注48）、50mg/m²注48）、500mg/回注48）、300mg/回注48））を免疫抑制剤等と併用して投与した脱感作療法を実施し、抗体関連型拒絶反応が13%で認められ、1ヵ月後、3ヵ月後、12ヵ月後の累積抗体関連型拒絶反応発現率は、11%、13%、13%であった。成人45例における1年後、3年後、5年後の生着率が85%、83%、83%であり、1年後、3年後、5年後の生存率が81%、77%、74%であった。小児2例で廃絶、死亡は認めなかった[61]。

成人45例において、移植前に10例、移植後に24例に有害事象を認め、移植前の主な副作用は、infusion reactionであり、移植後の主な副作用は、サイトメガロウイルス血症、尿路感染症、サイトメガロウイルス感染症、白血球数減少（好中球数減少）であった。また、infusion reactionは成人患者の4.4%に認められた[61]。

注48）承認用量は375mg/m²である。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉

17.1.17 国内臨床第Ⅲ相試験

腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対して本剤1回量375mg/m²を1回又は2回投与を含む治療注49）を実施した非盲検非対照試験での有効性は以下のとおりであった[62]。

注49）ステロイドパルス療法後に本剤を投与。血漿交換は本剤投与前に最大2回実施可能とした。

表17-19

例数	本剤投与1ヵ月後の血清クレアチニン値の改善率注50）（95%信頼区間）
25	76.0%（54.9%、90.6%）

full analysis set解析

注50）本剤投与1ヵ月後の血清クレアチニン値が、抗体関連型拒絶反応治療開始時の血清クレアチニン値（最悪値）以下となった被験者の割合を算出。

安全性評価症例28例中、副作用は57.1%に認められた。主な副作用は、口腔咽頭不快感（25.0%）、上咽頭炎（10.7%）であり、臨床検査値異常は、血圧低下（3.6%）、血中アルカリホスファターゼ増加（3.6%）、白血球数減少（3.6%）、好中球数減少（3.6%）であった。また、infusion reactionは32.1%に認められた[63]。

17.1.18 国内特定臨床研究

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後に抗体関連型拒絶反応と診断された患者を対象とした臨床研究において、肝移植、心移植、肺移植の患者5例が登録され、本剤375mg/m²注51）、600mg/回注51）、660mg/回注51）を1回、免疫抑制剤等と併用して投与した場合、移植後の6ヵ月間において、抗体の陰性化と臨床所見の改善を認めた患者が1例（20%）、抗体の増加と臨床症状の悪化を認めなかった患者が3例（60%）、短期的に臨床所見の改善を認めたが、抗体関連型拒絶反応が再発した患者が1例（20%）であった[59]。

5例中、副作用は60.0%に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症（40.0%）であった[59]。

注51）承認用量は375mg/m²である。

17.1.19 国内使用実態調査

肝移植において、成人8例に本剤50mg/m²から323mg/m²注52）を1回又は132mg/m²注52）を2回、小児5例に本剤50mg/m²又は200mg/m²注52）を1回又は2回投与し成人4例と小児2例で抗体関連型拒絶反応の改善を認め、成人4例と小児4例で生存（期間12日から7343日）を認めた[64]。心移植において、成人3例に本剤372mg/m²注52）を1回、368mg/m²又は383mg/m²注52）を2回投与し、小児1例に375mg/m²注52）を1回投与し、4例で5件の抗体関連型拒絶反応の改善を認め、4例で生着（期間121日から4599日）、3例で生存（期間121日から4599日）を認めた[65]。肺移植において、成人13例に本剤348mg/m²から377mg/m²注52）を1回又は2回、小児1例に375mg/m²注52）を1回投与し、治療3ヵ月以内の改善を8例で認め、3例で生着（期間27日から1727日）、4例で生存（期間27日から1727日）を認めた[66]。膵移植において、成人4例に本剤50mg/m²又は200mg/回注52）を1回投与し、1例で生着（期間45日から1284日）、4例で生存（期間1114日から2966日）を認めた[67]。副作用は、肝移植の46.2%、心移植の75.0%、肺移植の57.1%、膵移植の50.0%で認め、infusion reaction、感染症、サイトメガロウイルス検査陽性、血小板数減少、血中ビリルビン増加、白血球数減少、好中球数減少、肺炎、貧血等であった[64)-67)]。

注52）承認用量は375mg/m²である。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、pre-B細胞と成熟B細胞の細胞表面に存在するCD20抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用（CDC）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）により、B細胞を傷害する[8]。

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

本剤はヒト補体の存在下、2.2μg/mLの濃度でSB細胞（ヒト由来CD20陽性細胞）の50%を溶解したが、HSB細胞（ヒト由来CD20陰性細胞）は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞（CD34陽性細胞）のコロニー形成能に影響しなかった[68]。

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

本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9μg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された[68]。

18.4 *In vitro* CD20抗原特異的結合作用

IDEC-2B8（リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位（可変部領域）を有するマウス型CD20モノクローナル抗体）は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC₅₀（50%阻害濃度）値はB1、Leu16（抗ヒトCD20抗体）の1/2～1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤（マウス-ヒトキメラ型抗体）でも維持されていた[69]。

18.5 *In vitro* Bリンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった[70]。

18.6 *In vivo* Bリンパ球傷害作用

カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった[68]。

18.7 ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった[71]。

19．有効成分に関する理化学的知見

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

分子量：144,510 Da（daltons）

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

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈リツキサン点滴静注100mg〉
10mL［1バイアル］

〈リツキサン点滴静注500mg〉
50mL［1バイアル］

**23．主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人））
2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（小児））
3）Krysko KM, et al.：Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020；7（1）：e637
4）Igarashi T, et al.：Ann. Oncol. 2002；13：928-943
5）「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（社内資料）
6）Igarashi T, et al.：Int. J. Hematol. 2001；73：213-221
7）Tobinai K, et al.：Ann. Oncol. 1998；9：527-534
8）米国添付文書 2001
9）「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2）
10）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.3.3.2）
11）「IDEC-C2B8ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要（ヒト抗キメラ抗体）」（社内資料）
12）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要（ヒト抗キメラ抗体）」（社内資料）
13）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.3）
14）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.5.3.3.2）
15）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.5.3.3.3）
16）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.3.2）

17）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.5.3.3.2）
18）Alasfoor K, et al.：Ann. Hematol. 2009；88：239-243
19）「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）
20）「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.7.2.2）
21）「IDEC-C2B8ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要（薬物動態）」（社内資料）
22）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.1）
23）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要（薬物動態）」（社内資料）
24）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.1）
25）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.2.2.2）
26）「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.2）
27）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.2.2.1）
28）「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」（承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄）
29）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」（社内資料）
30）「IDEC-C2B8再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」（社内資料）
31）「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.4.3）
32）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」（社内資料）
33）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」（社内資料）
34）「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」（社内資料）
35）Stone J. et al.：N. Engl. J. Med. 2010；363：221-232
36）「IDEC-C2B8ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要（有効性）」（社内資料）
37）「IDEC-C2B8ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要（安全性）」（社内資料）
38）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4）
39）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験（RCRNS-01試験：中間解析）の概要」（社内資料）
40）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1）
41）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要（有効性）」（社内資料）
42）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要（安全性）」（社内資料）
43）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（社内資料）
44）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.2.2）
45）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.3.1）
46）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.2）
47）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1）
48）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.1）
49）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1）
50）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.7.3.3.2）
51）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（社内資料）
52）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.3.2.1）
53）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.2.1）
54）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.3.1）
55）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.3.2）
56）Lefaucheur C, et al.：Am J Transplant. 2008；8：324-331
57）Haas M, et al.：Am J Transplant. 2018；18：293-307
58）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.4.2）
59）江川ら.：移植. 2023；58：43-57
60）江川ら.：移植. 2015；50：62-77
61）Akamatsu N, et al.：Transplant Direct. 2021；7：e729
62）「腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.3.2）
63）「腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.4.2）
64）Sakamoto S, et al.：Hepatol Res. 2021；51：990-999
65）縄田ら.：移植. 2021；56：43-52
66）芳川ら.：移植. 2021；56：53-68
67）伊藤ら.：移植. 2021；56：35-42
68）Reff ME, et al.：Blood. 1994；83：435-445
69）「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」（社内資料）
70）「マウス－ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」（社内資料）
71）「ヒト正常組織との交叉反応性試験」（承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 ニ. 毒性）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

26.2 発売元

全薬販売株式会社
東京都豊島区東池袋3-22-14

＊2025年3月改訂（第2版）
2024年12月作成

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：36箇月

抗悪性腫瘍剤
抗CD20/CD3ヒト化二重特異性モノクローナル抗体
モスネツズマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

	1mg	30mg
承認番号	30600AMX00306	30600AMX00307
販売開始	2025年3月	2025年3月

ルンスミオ®点滴静注1mg
ルンスミオ®点滴静注30mg
LUNSUMIO® for Intravenous Infusion

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

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

1.2 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがある。また、血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。［7.2、8.1、8.4、11.1.1参照］

1.3 重度の神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。［8.2、8.3、11.1.2参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ルンスミオ点滴静注1mg	ルンスミオ点滴静注30mg
有効成分	1バイアル（1mL）中 モスネツズマブ（遺伝子組換え）注）　1mg	1バイアル（30mL）中 モスネツズマブ（遺伝子組換え）注）　30mg
添加剤	1バイアル（1mL）中 L-ヒスチジン　1.6mg 氷酢酸　0.4mg L-メチオニン　1.5mg 精製白糖　82.1mg ポリソルベート20　0.6mg	1バイアル（30mL）中 L-ヒスチジン　46.6mg 氷酢酸　12.8mg L-メチオニン　44.8mg 精製白糖　2462.4mg ポリソルベート20　18.0mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ルンスミオ点滴静注1mg	ルンスミオ点滴静注30mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	無色の液	
pH	5.5～6.1	
＊浸透圧比	0.9～1.2 （生理食塩液に対する比）	

4．効能又は効果

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤による治療は、抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。［17.1.1、17.1.2参照］

5.2 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。［17.1.1、17.1.2参照］

6．用法及び用量

通常、成人にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）として、21日間を1サイクルとし、1サイクル目は1日目に1mg、8日目に2mg、15日目に60mg、2サイクル目は1日目に60mg、3サイクル目以降は1日目に30mgを8サイクルまで点滴静注する。8サイクル終了時に、完全奏効が得られた患者は投与を終了し、また、病勢安定又は部分奏効が得られた患者は、計17サイクルまで投与を継続する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与による腫瘍崩壊症候群を予防するため、本剤投与時は水分補給を十分に行うこと。［8.7、11.1.5参照］

7.2 本剤投与によるサイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、1サイクル目（1、8及び15日目）及び2サイクル目については、本剤投与の60分前に、副腎皮質ホルモン剤を前投与すること。3サイクル目以降は、本剤の前回投与後にサイトカイン放出症候群があらわれた患者には、サイトカイン放出症候群があらわれなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤を前投与すること。また、サイクルによらず、本剤投与の30～60分前に、必要に応じて解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤を前投与すること。［1.2、8.1、11.1.1参照］

7.3 本剤の投与速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により投与速度は適宜減速すること。

投与時期		投与速度
1サイクル目	1日目	4時間以上かけて投与すること。
	8日目	
	15日目	
2サイクル目以降	1日目	1サイクル目の忍容性が良好だった場合、投与時間を2時間まで短縮することができる。

7.4 本剤投与により以下の副作用が発現した場合には、症状、重症度等に応じて、以下の基準を目安に、本剤の投与中断等を考慮すること。

副作用	程度[注]	発現時の対応	次回の投与
サイトカイン放出症候群	Grade1	投与を中断し、適切な処置を行うこと。症状が回復した場合は、中断時の投与速度で投与を再開することができる。投与再開後に症状が再発した場合は、投与を中断し、再開しないこと。	症状が回復してから72時間以上経過していることを確認し、投与すること。
	Grade2	投与を中断し、適切な処置を行うこと。症状が回復した場合は、中断時の半分以下の投与速度で投与を再開することができる。投与再開後に症状が再発した場合は、投与を中断し、再開しないこと。	症状が回復してから72時間以上経過していることを確認し、投与すること。前回投与時の半分以下の投与速度とすることを検討する。
	Grade3	投与を中断し、適切な処置を行うこと。再開はしないこと。	症状が回復してから72時間以上経過していることを確認し、投与すること。前回投与時の半分以下の投与速度とし、入院にて行うことを検討する。
	Grade3（再発）	本剤の投与を中止すること。	
	Grade4		
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade2	投与を中断し、適切な処置を行うこと。Grade1まで回復した場合は、回復から72時間以上経過していることを確認し、投与を再開することができる。	症状が回復してから72時間以上経過していることを確認し、投与すること。
	Grade3		症状が回復してから72時間以上経過していることを確認し、投与すること。Grade3の症状が7日を超えて継続する場合は、本剤の投与中止を検討すること。
	Grade3（再発）	本剤の投与を中止すること。	
	Grade4		
血小板減少	50,000/mm^{3}未満	50,000/mm^{3}以上になるまで休薬する。	
好中球減少	1,000/mm^{3}未満	1,000/mm^{3}以上になるまで休薬する。	

注）Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサス[1)]に準じる。

7.5 本剤投与延期後の再開時の投与方法に関しては、サイトカイン放出症候群を予防するために、以下のとおりとすること。

前回投与日・投与量		前回投与日からの期間[注1)]	投与方法
1サイクル目	1日目 1mg	2週間以上	1サイクル目1日目として、1mgで投与を再開すること。
	8日目 2mg	2週間以上 6週間未満	1サイクル目8日目として、2mgで投与を再開すること。
		6週間以上	1サイクル目として、1日目に1mg、8日目に2mg、15日目に60mgで投与を再開すること。
	15日目 60mg	6週間以上	2サイクル目として、1日目に1mg、8日目に2mg、15日目に60mgで投与を再開すること。3サイクル目以降は、1日目に30mgを投与すること。
2サイクル目 60mg		6週間以上	3サイクル目として、1日目に1mg、8日目に2mg、15日目に30mgで投与を再開すること[注2)]。4サイクル目以降は、1日目に30mgを投与すること。
3サイクル目以降 30mg		6週間以上	1日目に1mg、8日目に2mg、15日目に30mgで投与を再開し[注2)]、その後は1日目に30mgを投与すること。

注1）前回投与日からの期間が上記より短い場合は、予定されていた用量で投与を再開する。

注2）1、8、15日目については、本剤投与の60分前に、副腎皮質ホルモン剤を前投与すること。

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

8. 重要な基本的注意

8.1 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。[1.2、7.2、11.1.1参照]

8.1.1 サイトカイン放出症候群に対する前投与等の予防的措置を行うこと。

8.1.2 本剤の投与中は、発熱、悪寒、低血圧、頻脈、低酸素症、頭痛等について、観察を十分に行うこと。

8.1.3 サイトカイン放出症候群は投与初期に多く認められることから、1サイクル目の各投与後には患者の状態に応じて入院管理を検討すること。ただし、少なくとも初回の60mg投与開始後48時間は必ず入院管理とすること。

8.1.4 サイトカイン放出症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.1.5 緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。

8.2 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、書字障害、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等の徴候及び症状を十分に観察すること。免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[1.3、11.1.2参照]

8.3 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）として意識レベルの変化、痙攣発作等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。[1.3、11.1.2参照]

8.4 血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、発熱、肝腫大及び血球減少等の徴候及び症状を十分に観察すること。[1.2、11.1.1参照]

8.5 感染症（日和見感染症を含む）が発現又は悪化することがあるので、本剤投与前に適切な予防措置を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分に注意すること。[9.1.1、11.1.3参照]

8.6 腫瘍フレアがあらわれることがあるので、病変部位でのリンパ節腫脹等の発現に十分に注意すること。[11.1.4参照]

8.7 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[7.1、11.1.5参照]

8.8 血球減少があらわれることがあるので、治療開始前及び治療期間中は、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の既往歴を有する患者

免疫抑制作用により感染症を悪化又は再発させるおそれがある。[8.5、11.1.3参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤は母体のT細胞活性化及びサイトカイン放出を引き起こすことにより妊娠維持を妨げる可能性がある。また、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
治療域の狭いCYP基質 シクロスポリン、シロリムス、タクロリムス等 [16.7.1参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の投与開始から初回の30mg（3サイクル目1日目）投与前まで、並びにサイトカイン放出症候群発現時及び発現後一定期間は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の投与によりサイトカインが放出され、CYPが抑制されることにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 サイトカイン放出症候群（45.9%）

異常が認められた場合は、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、本剤の投与を中断又は中止し、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ（遺伝子組換え）の投与等の適切な処置を行うこと。また、サイトカイン放出症候群の症状が非定型的又は持続的である場合は、血球貪食性リンパ組織球症を考慮すること。血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。血球貪食性リンパ組織球症が認められた場合は本剤の投与を中断又は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、8.4参照]

11.1.2 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（0.9%）、神経毒性（頻度不明）、脳症（頻度不明）等があらわれることがある。異常が認められた場合は、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、本剤の投与を中断又は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.3、8.2、8.3参照]

11.1.3 感染症

肺炎（2.8%）、菌血症（頻度不明）、敗血症性ショック（0.9%）等、日和見感染を含む感染症があらわれることがある。[8.5、9.1.1参照]

11.1.4 腫瘍フレア（1.8%）

胸水貯留、病変部位での局所的な痛みや腫脹、腫瘍の炎症等を含む腫瘍フレアがあらわれることがある。[8.6参照]

11.1.5 腫瘍崩壊症候群（0.9%）

異常が認められた場合は本剤の投与を中断又は中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.1、8.7参照]

11.1.6 血球減少

好中球減少（23.9%）、血小板減少（4.6%）、貧血（4.6%）、発熱性好中球減少症（頻度不明）等があらわれることがある。[8.8参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	3%以上10%未満	3%未満
皮膚	発疹（25.7%）、そう痒症	紅斑、皮膚乾燥、皮膚剥脱、多汗症	蕁麻疹、潮紅
肝臓	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	肝機能異常、血中ビリルビン増加
消化器	悪心	下痢	口内炎、腹痛
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	
精神神経系	頭痛	末梢性ニューロパチー、浮動性めまい	錯乱状態、不眠症
代謝	低リン血症	低カリウム血症、低マグネシウム血症	食欲減退
その他	発熱、疲労	悪寒、関節痛、筋骨格痛、浮腫、infusion reaction	腫脹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の投与時にはバイアルから必要量を抜き取り、日局生理食塩液で希釈して以下の総液量とすること。希釈液として日局生理食塩液以外は使用しないこと。

投与時期		投与量	抜き取り量	希釈後の総液量
1サイクル目	1日目	1mg	1mL	50mL又は100mL
	8日目	2mg	2mL	50mL又は100mL
	15日目	60mg	60mL	250mL
2サイクル目		60mg	60mL	250mL
3サイクル目以降		30mg	30mL	100mL又は250mL

14.1.2 調製時は静かに転倒混和すること。変色、くもり又は粒子が溶液に認められた場合は使用しないこと。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.1.4 やむを得ず、調製後速やかに使用せず希釈液を保存する場合は、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他剤との混注をしないこと。

14.2.2 インラインフィルターを使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、モスネツズマブに対する抗体の産生が報告されている[2)]。

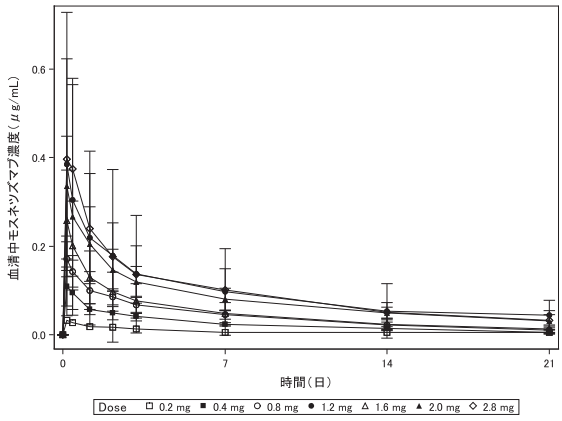
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者に本剤0.2～2.8mgを静脈内投与したとき（初回投与時）[注1)]のモスネツズマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3)]（外国人データ）。

単回投与時のモスネツズマブの血清中濃度推移（平均値＋標準偏差、外国人データ）



単回投与時のモスネツズマブの薬物動態パラメータ（外国人データ）

用量[注1)] (mg)	例数	T_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}21}$ (μg・day/mL)
0.2	1	0.319	0.0323	0.0604
0.4	3	0.192 (0.181-0.200)	0.109±0.0440	0.447±0.0964
0.8	4	0.177 (0.169-0.181)	0.171±0.0396	0.818±0.329
1.2	7	0.174 (0.169-0.178)	0.385±0.343	1.85±2.18
1.6	6	0.180 (0.170-0.246)	0.258±0.114	1.04±0.586
2.0	3	1.08 (0.172-1.11)	0.282±0.141	1.56±0.602
2.8	8	0.217 (0.168-0.441)	0.402±0.210	1.99±0.913

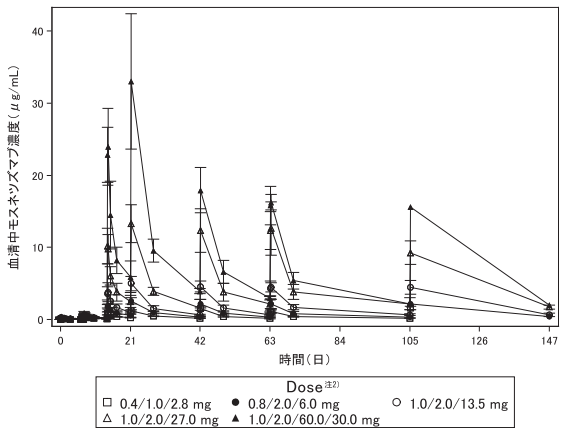
平均値±標準偏差。ただし、T_{max}は中央値（最小値-最大値）、例数が1例の場合は個別値。

16.1.2 反復投与

21日間を1サイクルとし、日本人の再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者に本剤を1サイクル目は1日目に0.4～1.0mg、8日目に1.0～2.0mg、15日目に2.8～60mg、2サイクル目は1日目に2.8～60mg、3サイクル目以降は1日目に2.8～30mg静脈内投与したとき[注1)]のモスネツズマブの血清中濃度推移及び1サイクル目の21日間の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[4)]。

また、母集団薬物動態解析に基づき、定常状態における終末相の半減期は16.1日と推定された[5)]（外国人データ）。

反復投与時のモスネツズマブの血清中濃度推移（平均値＋標準偏差）



反復投与時（1サイクル目の21日間）のモスネツズマブの薬物動態パラメータ

用量[注1)注2)] (mg)	例数	T_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}21}$ (μg・day/mL)
0.4/1.0/2.8	3	14.3 (14.3-16.2)	0.898±0.203	4.37±0.399
0.8/2.0/6.0	3[注3)]	14.2 (14.2-14.2)	1.87±0.287	7.78
1.0/2.0/13.5	3	14.2 (14.2-14.3)	3.88±1.16	15.0±3.97
1.0/2.0/27.0	5	14.2 (14.2-14.2)	10.3±2.41	33.4±8.42
1.0/2.0/60.0/30.0	3	14.3 (14.2-15.2)	23.9±5.33	72.8±18.0

平均値±標準偏差。ただし、T_{max}は中央値（最小値-最大値）。

注1）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。通常、成人にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）として、21日間を1サイクルとし、1サイクル目は1日目に1mg、8日目に2mg、15日目に60mg、2サイクル目は1日目に60mg、3サイクル目以降は1日目に30mgを8サイクルまで点滴静注する。8サイクル終了時に、完全奏効が得られた患者は投与を終了し、また、病勢安定又は部分奏効が得られた患者は、計17サイクルまで投与を継続する。

注2）用量については、1サイクル目の1日目/1サイクル目の8日目/1サイクル目の15日目及び2サイクル目以降の1日目の用量を示す。ただし、1.0/2.0/60.0/30.0mgは1サイクル目の1日目/1サイクル目の8日目/1サイクル目の15日目及び2サイクル目の1日目/3サイクル目以降の1日目の用量を示す。

注3）$AUC_{0\text{-}21}$については、1例の個別値を示す。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ミダゾラム

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションにおいて、本剤の併用によりミダゾラム（CYP3A基質）の血中濃度が上昇する可能性が示唆された[6)]。［10.2参照］

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GO29781試験、用量拡大コホート［B11 FL RP2Dコホート］）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者90例[注1)]を対象に、本剤の単剤投与[注2)]の有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目である独立評価機関評価による完全奏効割合は57.8%（95%信頼区間[注3)]：46.9、68.1）であった（2021年3月15日データカットオフ）。

本剤を投与された90例中83例（92.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群45.6%（41/90例）、発熱18.9%（17/90例）、疲労17.8%（16/90例）、そう痒症16.7%（15/90例）、好中球減少及び低リン血症15.6%（14/90例）であった[7)]。［5.1、5.2参照］

独立評価機関評価による最良総合効果（2021年3月15日データカットオフ）[8)]

コホート 患者数	B11 FL RP2D 90例
完全奏効 (完全奏効割合［95%信頼区間[注3)]］)	52例 (57.8%［46.9，68.1］)
部分奏効	19例（21.1%）
病勢安定	8例（8.9%）
病勢進行	9例（10.0%）
測定不能	0
欠測又は未実施	2例（2.2%）

17.1.2 国内第Ⅰ相試験（JO40295試験、拡大コホート［FLMOON-1試験］）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者19例[注1)]を対象に、本剤の単剤投与[注2)]の有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目である独立評価機関評価による完全奏効割合は68.4%（90%信頼区間[注3)]：47.0、85.3）であった（2023年10月13日データカットオフ）。

本剤を投与された19例中18例（94.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少68.4%（13/19例）、サイトカイン放出症候群47.4%（9/19例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加31.6%（6/19例）、好中球数減少及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 各26.3%（5/19例）、注入に伴う反応21.1%（4/19例）であった[9)]。［5.1、5.2参照］

独立評価機関評価による最良総合効果（2023年10月13日データカットオフ）

コホート 患者数	拡大コホート 19例
完全奏効 （完全奏効割合［90%信頼区間[注3)]］）	13例 （68.4%［47.0，85.3］）
部分奏効	2例（10.5%）
病勢安定	0
病勢進行	2例（10.5%）
測定不能	0
欠測又は未実施	2例（10.5%）

注1）抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む2レジメン以上の全身性リンパ腫治療による治療歴を有する患者。なお、組織学的にCD20陽性でGrade1-3Aの濾胞性リンパ腫であることが確認されていることが組入要件であった。

注2）21日間を1サイクルとし、1サイクル目は1日目に1mg、8日目に2mg、15日目に60mg、2サイクル目は1日目に60mg、3サイクル目以降は1日目に30mgを静脈内投与した。サイクル8時点で完全奏効が得られた患者は投与を終了した。サイクル8時点で病勢安定又は部分奏効が得られた患者は、許容できない毒性又は病勢進行が認められない場合、最大でサイクル17まで投与を継続した。

注3）Clopper-Pearson法により算出。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

モスネツズマブは、CD3及びCD20に対する二重特異性モノクローナル抗体である。モスネツズマブはT細胞に発現するCD3及びB細胞性腫瘍に発現するCD20に結合することで、T細胞を活性化しCD20陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる[10)]。

18.2 B細胞傷害作用

モスネツズマブは、ヒト末梢血単核球において、B細胞傷害作用を示した（*in vitro*）。モスネツズマブは、ヒトCD20及びヒトCD3を遺伝子導入したマウス、並びにカニクイザルにおいて、B細胞傷害作用を示した（*in vivo*）[10)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：モスネツズマブ（遺伝子組換え）
（Mosunetuzumab（Genetical Recombination））（JAN）

分子式：$C_{6515}H_{10031}N_{1725}O_{2025}S_{43}$

分子量：約146,000

構造式：452個のアミノ酸残基からなる抗CD20-H鎖（γ1鎖）1本、213個のアミノ酸残基からなる抗CD20-L鎖（κ鎖）1本、449個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-H鎖（γ1鎖）1本及び219個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-L鎖（κ鎖）1本で構成されるタンパク質である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

22．包装

〈ルンスミオ点滴静注1mg〉

1mL×1バイアル

〈ルンスミオ点滴静注30mg〉

30mL×1バイアル

23．主要文献

1）Lee D．W，et al．：Biol Blood Marrow Transplant．2019；25：625-638．
2）免疫原性（2024年12月27日承認、CTD2.7.2.4.9）
3）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GO29781試験）（2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.3.2）
4）国内第Ⅰ相試験（JO40295試験）（2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.3.1）
5）母集団薬物動態解析（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.3.1）
6）薬物間相互作用（2024年12月27日承認、CTD2.7.2.4.10）
7）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GO29781試験）（2024年12月27日承認、CTD2.7.3.3.2.1-2、2.7.4.2.1.1）
8）社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GO29781試験）
9）国内第Ⅰ相試験（JO40295試験）（2024年12月27日承認、CTD2.7.3.3.2.1-2、2.7.4.2.1.1）
10）効力を裏付ける試験（2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

202503A

＊＊2025年2月改訂（第4版、用法及び用量変更）
＊2024年6月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：24箇月

	4mg	48mg
承認番号	30500AMX00259000	30500AMX00260000
販売開始	2023年11月	2023年11月

抗悪性腫瘍剤／二重特異性抗体製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

エプコリタマブ（遺伝子組換え）注

エプキンリ®皮下注4mg
エプキンリ®皮下注48mg

EPKINLY® Subcutaneous Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

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

1.2 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。また、サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[7.2、7.3、7.5、8.1、11.1.1参照]

1.3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[8.2、8.3、11.1.2参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成
1バイアル（0.8mL）中

販売名		エプキンリ皮下注4mg	エプキンリ皮下注48mg
有効成分	エプコリタマブ（遺伝子組換え）注)	4.0mg	48.0mg
添加剤	酢酸ナトリウム水和物	2.82mg	2.82mg
	氷酢酸	0.19mg	0.19mg
	D-ソルビトール	21.9mg	21.9mg
	ポリソルベート80	0.32mg	0.32mg

注）本剤は、遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	エプキンリ皮下注4mg	エプキンリ皮下注48mg
剤形	注射剤（バイアル）	
外観	無色～淡黄色の澄明または僅かに乳白色を呈する液である。	
pH	5.2～5.8	
浸透圧比（日局生理食塩液に対する比）	約0.8	

4．効能又は効果
○以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
高悪性度B細胞リンパ腫
原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

＊＊5．効能又は効果に関連する注意
本剤による治療は、抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。[17.1.1-17.1.5参照]

＊＊6．用法及び用量
〈再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉
・2ステップ漸増
通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目及び22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。
〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉
・3ステップ漸増
通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目に1回3mg、22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。

7．用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤投与によるサイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群を予防するため、本剤投与時は水分補給を十分に行うこと。[1.2、8.1、8.6、11.1.1、11.1.5参照]
7.3 本剤投与によるサイトカイン放出症候群を軽減させるため、本剤投与前後に下表のとおり薬剤投与を行うこと。[1.2、8.1、11.1.1参照]

サイクル	対象患者	薬剤	投与スケジュール
1サイクル目（1、8、15及び22日目）	全ての患者	・副腎皮質ホルモン剤	本剤の週1回投与毎： ・本剤投与30～120分前 ・本剤投与後1、2及び3日目
		・抗ヒスタミン剤 ・解熱鎮痛剤	本剤の週1回投与毎： ・本剤投与30～120分前

サイクル	対象患者	薬剤	投与スケジュール
2サイクル目以降	本剤の前回投与後にGrade 2又は3[注)]のサイトカイン放出症候群があらわれた患者	・副腎皮質ホルモン剤	サイトカイン放出症候群発現後、次回の本剤投与時： ・本剤投与30～120分前 ・本剤投与後1、2及び3日目 本剤の投与後にGrade 2以上のサイトカイン放出症候群があらわれなくなるまで投与を行う。

注）Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサス[1)]に基づく。

7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度[注)]	処置
サイトカイン放出症候群	Grade 3以下	回復するまで休薬する。
	Grade 4	投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade 2以下	回復するまで休薬する。
	Grade 3	回復するまで休薬する。再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
血小板減少	50,000/mm^{3}未満	50,000/mm^{3}以上になるまで休薬する。
好中球減少	500/mm^{3}未満	500/mm^{3}以上になるまで休薬する。
腫瘍崩壊症候群	－	回復するまで休薬する。

注）Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサス[1)]に基づく。

＊＊**7.5** 以下のいずれかに該当する投与遅延があった場合は、サイトカイン放出症候群を軽減するために、1サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始すること。［1.2、8.1、11.1.1参照］

〈再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉

・0.16mgと0.8mgの投与間隔が8日を超えた場合
・0.8mgと48mgの投与間隔が14日を超えた場合
・48mgの投与間隔が6週間を超えた場合
その後は、予定されていた次の投与サイクル（投与を延期したサイクルの次の投与サイクル）の1日目から投与を再開すること。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

・0.16mgと0.8mg又は0.8mgと3mgの投与間隔が8日を超えた場合
・3mgと48mgの投与間隔が14日を超えた場合
・48mgの投与間隔が6週間を超えた場合
その後は、予定されていた次の投与サイクル（投与を延期したサイクルの次の投与サイクル）の1日目から投与を再開すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。［1.2、7.2、7.3、7.5、11.1.1参照］

8.1.1 サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うこと。

8.1.2 本剤の投与中は発熱、低血圧、低酸素症、悪寒、頻脈、頭痛、呼吸困難等について、観察を十分に行うこと。

＊**8.1.3** サイトカイン放出症候群は投与初期に多く認められることから、1サイクル目の各投与後には入院管理を検討すること。ただし、少なくとも1サイクル目の初回の48mg投与後48時間は必ず入院管理とすること。

8.1.4 サイトカイン放出症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.1.5 緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。

8.2 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれることがあるので、本剤の投与中は、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等について、観察を十分に行うこと。また、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［1.3、11.1.2参照］

8.3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群として意識レベルの変化、痙攣発作等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。［1.3、11.1.2参照］

8.4 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又は帯状疱疹等の再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立ってニューモシスチス・イロベチイ等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。［9.1.1、11.1.3参照］

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.4参照］

8.6 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。［7.2、11.1.5参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

血球減少により感染症が悪化するおそれがある。［8.4、11.1.3参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られており、本剤の作用機序から、本剤の妊娠中の曝露により、B細胞リンパ球減少症及び正常な免疫反応の変化等、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。［9.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊＊	治療域が狭いCYP基質 ワルファリン シクロスポリン ボリコナゾール等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、本剤の初回投与から最初の48mg投与の14日後まで、並びにサイトカイン放出症候群の発現中及び発現後は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の投与によりサイトカインが放出され、CYPが抑制されることにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
	生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊＊**11.1.1 サイトカイン放出症候群**（62.6%[注1)]、48.8%[注2)]）

異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、本剤の投与

中止、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ（遺伝子組換え）の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、7.3、7.5、8.1参照]

注1）本剤を2ステップ漸増で投与した大細胞型B細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A及び3B）患者を対象とした臨床試験（GCT3013-04試験のDLBCLコホート及びFLコホート、GCT3013-01試験のaNHLコホート及びiNHLコホート）における発現頻度の集計に基づき記載した。

注2）本剤を3ステップ漸増で投与した濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）患者を対象とした臨床試験（GCT3013-01試験のFL最適化コホート）における発現頻度の集計に基づき記載した。

＊＊**11.1.2 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群**（4.4%）

異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.3、8.2、8.3参照]

＊＊**11.1.3 感染症**（23.1%）

肺炎（COVID-19肺炎を含む）（3.3%）、敗血症（0.2%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（0.2%）、上気道感染（鼻炎、喉頭炎、咽頭炎、ライノウイルス感染、RSウイルス感染を含む）（2.6%）等の感染症があらわれることがある。また、サイトメガロウイルス感染、帯状疱疹等が再活性化することがある。[8.4、9.1.1参照]

＊＊**11.1.4 血球減少**（35.7%）

好中球減少（24.3%）、血小板減少（7.7%）、貧血（5.6%）、発熱性好中球減少症（0.7%）、リンパ球減少（7.7%）等があらわれることがある。[8.5参照]

＊＊**11.1.5 腫瘍崩壊症候群**（0.9%）

異常が認められた場合には、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2、8.6参照]

＊＊**11.1.6 進行性多巣性白質脳症（PML）**（0.5%）

本剤の投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

		10%以上	5%以上10%未満	5%未満
＊＊	一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位肥厚、注射部位炎症、注射部位発疹、注射部位内出血、注射部位腫瘤、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹、注射部位結節、注射部位浮腫を含む）（44.4%）	発熱（体温上昇を含む）	
	胃腸障害		悪心、下痢	嘔吐
＊＊	皮膚及び皮下組織障害	発疹（斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、小水疱性皮疹を含む）		そう痒症
＊＊	神経系障害		頭痛	
＊	良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）			腫瘍フレア

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈エプキンリ皮下注4mg〉

14.1.1 希釈（本剤0.16mg及び0.8mg投与時の調製）

(1) 本剤0.16mg及び0.8mg投与時は、以下のように希釈溶液を調製し、その1.0mLを投与する。

0.8mg投与時は、本剤皮下注4mgバイアルより0.8mLを抜き取り、日局生理食塩液4.2mLで希釈し、エプコリタマブ（遺伝子組換え）として0.8mg/mLの溶液とする。0.16mg投与時は、その0.8mg/mLの溶液2.0mLを日局生理食塩液8.0mLで更に希釈し、エプコリタマブ（遺伝子組換え）として0.16mg/mLの溶液とする。調製時は静かに容器を回転させて混和すること。

(2) 希釈後の溶液が澄明であることを目視で確認する。微粒子が認められた場合は使用しないこと。

(3) 調製後は速やかに使用すること。希釈後直ちに使用できない場合は、2～8℃で遮光保存し、24時間以内に使用すること。室温保存する場合、溶液の調製開始から投与まで12時間以内とすること。本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

＊＊**〈製剤共通〉**

14.2.1 繰り返し皮下投与する場合、特に週1回投与（1から3サイクル目）では、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。

＊＊**〈エプキンリ皮下注4mg〉**

＊＊**14.2.2** 3mg投与時は、本剤皮下注4mgバイアルより0.6mLを抜き取り使用すること。本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液は適切に廃棄すること。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

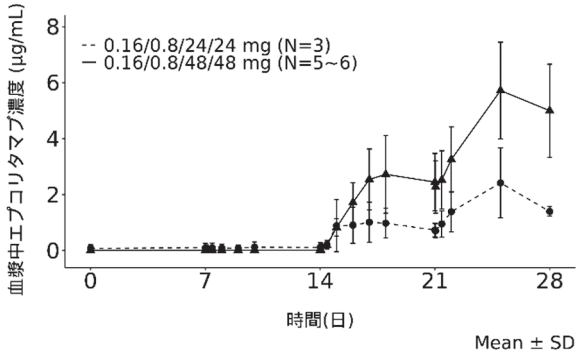
16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

(1) 日本人非ホジキンリンパ腫患者に本剤を28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に0.16mg、8日目に0.8mg、15日目及び22日目に24mg[注)]あるいは48mgを皮下投与したときの本剤の血漿中濃度推移を図に示す[2)]。また、サイクル1の22日目に24mg[注)]あるいは48mgを投与した後の本剤の血漿中の薬物動態パラメータを表に示す[2)]。外国人患者及び日本人患者327例のデータに基づく母集団薬物動態解析により、半減期は22.0～24.4日と推定された[3)]。

本剤を反復投与したときのサイクル1の血漿中濃度推移



Mean ± SD

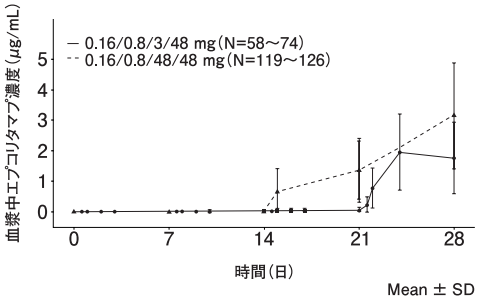
反復投与時（サイクル1の22日目）の本剤の薬物動態パラメータ

投与量	N	C_{max}（μg/mL）	AUC_{last}（μg・h/mL）	T_{max}（h）
24mg	3	2.227 (51.03)	276.2 (41.14)	95.83（95.0，96.0）
48mg	6	5.465 (35.59)	610.8 (66.74)	94.68（92.2，96.2）

幾何平均値（変動係数%）。ただし、T_{max}は中央値（最小値、最大値）を記載。

＊＊(2) 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）患者に本剤を2ステップ漸増[注]又は3ステップ漸増で皮下投与したときの本剤の血漿中濃度推移を図に示す（外国人データ）[4]。

本剤を2ステップ漸増又は3ステップ漸増で反復投与したときのサイクル1の血漿中濃度推移



注）本剤の承認された用法及び用量は、下記のとおりである。
〈再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉
・2ステップ漸増
通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目及び22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。
〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉
・3ステップ漸増
通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目に1回3mg、22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-04試験、第Ⅱ相パートDLBCLコホート）

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）患者[注1]36例に、本剤を投与した[注2]。主要評価項目とされた中央判定による奏効率は下表のとおりであった（データカットオフ：2022年1月31日）[5]。

総合最良効果	第Ⅱ相パートDLBCLコホート（36例）
完全奏効（CR）	16（44.4）
部分奏効（PR）	4（11.1）
安定（SD）	3（8.3）
病勢進行（PD）	13（36.1）
奏効（奏効率［95%信頼区間］）	20（55.6［38.1，72.1］）

例数（%）

本剤が投与された36例中36例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（30例、83.3%）、注射部位反応（21例、58.3%）、好中球数減少（11例、30.6%）、リンパ球数減少（7例、19.4%）、食欲減退（7例、19.4%）、血小板数減少（7例、19.4%）、発疹（7例、19.4%）、低カリウム血症（5例、13.9%）、倦怠感（5例、13.9%）、白血球数減少（5例、13.9%）、低アルブミン血症（4例、11.1%）、注射部位紅斑（4例、11.1%）等であった。［5.参照］

注1）1つ以上の抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つ以上の全身化学療法による治療歴を有する患者。なお、直近の病理検査の報告書に基づきCD20陽性が確認されたことが組入れ要件であった。
注2）本剤の用法及び用量：
・2ステップ漸増
28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目及び22日目に1回48mgを皮下投与した。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与した。疾患進行又は許容できない有害事象が認められるまで投与を継続した。

17.1.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験、第Ⅱ相パートaNHLコホート）

再発又は難治性のアグレッシブB細胞性非ホジキンリンパ腫（aNHL）患者[注1),注3)]157例に、本剤を投与した[注2)]。主要評価項目とされた中央判定による奏効率は63.1%（99/157例）（95%信頼区間：55.0～70.6%）であった[6]。組み入れられた患者の組織型別の奏効率は、下表のとおりであった（データカットオフ：2022年1月31日）[5]。

組織型	例数	総合最良効果					奏効（奏効率）
		CR	PR	SD	PD	NE	
合計	157	61（38.9）	38（24.2）	5（3.2）	37（23.6）	16（10.2）	99（63.1）
DLBCL	139	54（38.8）	32（23.0）	4（2.9）	33（23.7）	16（11.5）	86（61.9）
HGBCL	9	2（22.2）	2（22.2）	1（11.1）	4（44.4）	0	4（44.4）
PMBCL	4	2（50.0）	2（50.0）	0	0	0	4（100）
FL3B	5	3（60.0）	2（40.0）	0	0	0	5（100）

例数（%）、NE：評価不能、HGBCL：高悪性度B細胞リンパ腫、PMBCL：原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、FL3B：Grade 3Bの濾胞性リンパ腫

本剤が投与された157例中130例（82.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（78例、49.7%）、注射部位反応（31例、19.7%）、好中球減少症（28例、17.8%）、疲労（21例、13.4%）、発熱（19例、12.1%）等であった。［5.参照］

注3）WHO分類第4版（2008年）又はWHO分類改訂第4版（2016年）に基づく、大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL、HGBCL、PMBCL）又はFL3Bのいずれかと診断された患者

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

＊＊17.1.3 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-04試験、第Ⅱ相パートFLコホート）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫Grade 1～3A（FL1～3A）患者[注1)]21例に、本剤を投与した[注2),注4)]。主要評価項目とされた中央判定による奏効率は下表のとおりであった（データカットオフ：2023年4月21日）[7]。

総合最良効果	第Ⅱ相パートFLコホート（21例）
完全奏効（CR）	16（76.2）
部分奏効（PR）	4（19.0）
安定（SD）	1（4.8）
病勢進行（PD）	0
奏効（奏効率［95%信頼区間］）	20（95.2［76.2，99.9］）

例数（%）

本剤が投与された21例中21例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（19例、90.5%）、注射部位反応（15例、71.4%）、発疹（6例、28.6%）、好中球数減少（6例、28.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5例、23.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5例、23.8%）、紅斑（3例、14.3%）、リンパ球数減少（3例、14.3%）等であった。［5.参照］

＊＊17.1.4 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験、第Ⅱ相パートiNHLコホート）

再発又は難治性のインドレントB細胞性非ホジキンリンパ腫（iNHL）患者[注1),注5)]128例に、本剤を投与した[注2),注4)]。主要評価項目とされた中央判定による奏効率は82.0%（105/128例）（95%信頼区間：74.3～88.3%）であった。組み入れられた患者の奏効率は、下表のとおりであった（データカットオフ：2023年4月21日）[7]。

組織型	例数	総合最良効果					奏効（奏効率）
		CR	PR	SD	PD	NE	
FL1～3A	128	80（62.5）	25（19.5）	5（3.9）	13（10.2）	5（3.9）	105（82.0）

例数（%）、FL1～3A：Grade 1～3Aの濾胞性リンパ腫

本剤が投与された128例中119例（93.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（85例、66.4%）、注射部位反応（47例、36.7%）、疲労（24例、18.8%）、好中球減少症（24例、18.8%）、注射部位紅斑（22例、17.2%）、発熱（16例、12.5%）、下痢（14例、10.9%）等であった。［5.参照］

注4）本剤のFL1～3A患者に対して承認された用法及び用量は下記のとおりである。
・3ステップ漸増
通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目に1回3mg、22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。
注5）WHO分類第4版（2008年）又はWHO分類改訂第4版（2016年）に基づくFL1～3Aと診断された患者

＊＊17.1.5 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験、FL最適化コホート）
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫Grade 1～3A（FL1～3A）患者[注1),注5)]86例に、本剤を投与した[注6)]結果、治験責任医師の判定による奏効率は86.0%（74/86例）（95%信頼区間：76.9～92.6%）であった。（データカットオフ：2024年1月8日）[8)]。

本剤が投与された86例中78例（90.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（42例、48.8%）、注射部位反応（23例、26.7%）、疲労（12例、14.0%）、好中球減少症（12例、14.0%）等であった。[5.参照]

注6）本剤の用法及び用量：
・3ステップ漸増
28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目に1回3mg、22日目に1回48mgを皮下投与した。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与した。疾患進行又は許容できない有害事象が認められるまで投与を継続した。

18．薬効薬理
18.1 作用機序
エプコリタマブは、CD3及びCD20に結合するヒト化免疫グロブリン（Ig）G1二重特異性モノクローナル抗体である。エプコリタマブは、T細胞の細胞膜上に発現するCD3とB細胞性腫瘍の細胞膜上に発現するCD20の両者に結合することによりT細胞の増殖及び活性化を誘導し、CD20陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる[9)]。
18.2 抗腫瘍効果
エプコリタマブは、CD20を発現するびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者由来LY2214腫瘍組織片を皮下移植し、ヒト臍帯血由来のCD34陽性造血前駆細胞を静脈内移植したインターロイキン2受容体γ鎖の部分的欠損を有する非肥満型糖尿病／重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[10)]。

19．有効成分に関する理化学的知見
一般的名称：
エプコリタマブ（遺伝子組換え）
（Epcoritamab（Genetical Recombination））（JAN）
本質：
エプコリタマブは、CD3ε鎖及びCD20に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり、抗CD3ε鎖抗体の可変部はマウス抗体に、その他はヒトIgG1に由来し、抗CD20抗体はヒトIgG1に由来する。抗CD3ε-H鎖の4つのアミノ酸残基が置換（L242F、L243E、D273A、F413L）され、C末端のK455は除去されている。また、抗CD20-H鎖の4つのアミノ酸残基が置換（L239F、L240E、D270A、K414R）され、C末端のK452は除去されている。エプコリタマブは、CHO細胞により産生される。エプコリタマブは、454個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-H鎖（γ1鎖）1本、215個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-L鎖（λ鎖）1本、451個のアミノ酸残基からなる抗CD20-H鎖（γ1鎖）1本及び214個のアミノ酸残基からなる抗CD20-L鎖（κ鎖）1本で構成される糖タンパク質（分子量約149,000）である。

20．取扱い上の注意
20.1 凍結を避けて保存すること。
20.2 個装箱開封後は遮光保存すること。
20.3 本剤を振とうしないこと。

＊＊21．承認条件
21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
〈再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫　（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉
21.3 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装
〈エプキンリ皮下注4mg〉
1バイアル
〈エプキンリ皮下注48mg〉
1バイアル

23．主要文献

1）Lee D．W，et al.：Biol Blood Marrow Transplant．2019；25：625-638．
2）社内資料：日本人における薬物動態（GCT3013-04試験）（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.1.3）
3）社内資料：母集団薬物動態解析（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.2）
＊＊4）社内資料：外国人における薬物動態（GCT3013-01試験）
5）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-04試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験）（2023年9月25日承認、CTD 2.7.3.3）
6）社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験）（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6.1）
＊＊7）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-04試験 第Ⅱ相パート FLコホート）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験 第Ⅱ相パート iNHLコホート）
＊＊8）社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験 FL最適化コホート）
9）Engelberts P．J，et al.：EBioMedicine．2020；52：102625．
10）社内資料：GMB 3013-083試験（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.4.4）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ジェンマブ株式会社　くすり相談室
〒107-6235　東京都港区赤坂九丁目7番1号ミッドタウン・タワー
フリーダイヤル 0120-470-317
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・会社休業日を除く）

アッヴィ合同会社　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-21
フリーダイヤル 0120-587-874
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・会社休業日を除く）

26．製造販売業者等
26.1 製造販売元（輸入）

ジェンマブ株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号
ミッドタウン・タワー

26.2 販売提携

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

＊＊2024年6月改訂（第4版）
＊2022年12月改訂（第3版、効能変更、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：36箇月

承認番号	23000AMX00488
販売開始	2018年8月

抗悪性腫瘍剤　ヒト化抗CD20モノクローナル抗体 オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

ガザイバ®点滴静注1000mg

GAZYVA® for Intravenous Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3.組成・性状

3.1 組成

販売名	ガザイバ点滴静注1000mg
有効成分	1バイアル（40.0mL）中 オビヌツズマブ（遺伝子組換え）[注1)]　1000mg
＊＊添加剤	1バイアル（40.0mL）中 トレハロース水和物　3632.0mg L-ヒスチジン　57.6mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物　89.6mg ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール[注2)]　8.0mg

注1）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）抗酸化剤としてジブチルヒドロキシトルエンを含む。

3.2 製剤の性状

販売名	ガザイバ点滴静注1000mg
剤形	注射剤（バイアル）
性状	無色～微褐色の液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	0.9～1.2（生理食塩液に対する比）

＊4．効能又は効果

○CD20陽性の濾胞性リンパ腫
○CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 フローサイトメトリー法等により検査を行い、CD20抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

〈CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

＊5.2「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4、17.1.5参照]

＊6．用法及び用量

〈CD20陽性の濾胞性リンパ腫〉

通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回1000mgを点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1サイクル目は1、8、15日目、2サイクル目以降は1日目に投与する。維持療法では、単独投与により2カ月に1回、最長2年間、投与を繰り返す。

○シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合
3週間を1サイクルとし、8サイクル
○シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合
3週間を1サイクルとし、8サイクル
○ベンダムスチン塩酸塩併用の場合
4週間を1サイクルとし、6サイクル

〈CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として、アカラブルチニブとの併用での1サイクル目の1日目に100mg、2日目に900mg、8日目及び15日目に1000mg、2サイクル目以降は1日目に1000mgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最大で6サイクル投与を繰り返す。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 有害事象により本剤を投与できなかった場合には、回復するまで投与を延期すること。

7.2 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。

〈CD20陽性の濾胞性リンパ腫〉

7.3 導入療法中に併用する抗悪性腫瘍剤を中止した場合、本剤単独投与を継続することができる。

7.4 50mg/時の投与速度で点滴静注を開始すること。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。

本剤の投与速度

投与時期		投与速度
第1サイクル	初回投与	50mg/時で開始し、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	前回の投与でGrade 2以上のinfusion reactionが発現しなかった場合は、100mg/時で投与を開始し、30分毎に100mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。
第2サイクル以降		第1サイクルの投与でGrade 3以上のinfusion reactionが発現しなかった場合は、最初の30分は100mg/時で開始し、その後最大900mg/時まで上げることができる。なお、前回の投与でGrade 3のinfusion reactionが発現した場合は、初回投与時の速度で行うこと。

7.5 Infusion reactionが発現した場合、下表のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行うこと。

Infusion reaction発現時の処置及び投与再開時の投与速度

Infusion reactionのGrade*	処置	投与再開時の投与速度
Grade 2以下	投与を中断するか投与速度を下げて適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reactionが回復後、投与を再開できる。	投与中断前の半分以下の速度とすること。その後、infusion reactionが認められなかった場合は、以下のように投与速度を上げることができる。 ・infusion reaction発現時、第1サイクルの投与方法で投与していた場合は、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで投与速度を上げることができる。 ・infusion reaction発現時、投与時間短縮投与方法注) で投与していた場合は、最大900mg/時まで上げることができる。
Grade 3	投与を中断して適切な処置を行うこと。Infusion reactionが回復後、投与を再開できる。ただし、Grade 3のinfusion reactionが再発した場合は、投与を直ちに中止し、本剤を再投与しないこと。	投与中断前の半分以下かつ400mg/時以下の速度とすること。その後、infusion reactionが認められなかった場合は、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで投与速度を上げることができる。
Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。	−

*：GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

注）投与時間短縮投与方法：第1サイクルの投与でGrade 3以上のinfusion reactionが発現しなかった場合は、第2サイクル以降、最初の30分は100mg/時で開始し、その後最大900mg/時まで上げることができる投与方法

〈CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

＊7.6 アカラブルチニブを28日間投与した後に本剤の投与を開始すること。

＊7.7 25mg/時の投与速度で点滴静注を開始すること。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。

本剤の投与速度

投与時期		投与速度
第1サイクル	1日目（100mg）	25mg/時で4時間以上かけて投与する。投与速度を上げないこと。
	2日目（900mg）	前回の投与でinfusion reactionが発現しなかった場合は、50mg/時で投与を開始し、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。なお、前回の投与でinfusion reactionが発現した場合は、25mg/時で投与を開始し、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。
	8日目及び15日目（1000mg）	前回の投与でinfusion reactionが発現せず、最終的な投与速度が100mg/時以上であった場合は、100mg/時で投与を開始し、30分毎に100mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。なお、前回の投与でinfusion reactionが発現した場合は、50mg/時で投与を開始し、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。
第2サイクル以降	1日目（1000mg）	

＊7.8 Infusion reactionが発現した場合、下表のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行うこと。

Infusion reaction発現時の処置及び投与再開時の投与速度

Infusion reactionのGrade*	処置	投与再開時の投与速度
Grade 2以下	投与を中断するか投与速度を下げて適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reactionが回復後、投与を再開できる。	投与中断前の半分以下の速度とすること。その後、infusion reactionが認められなかった場合は、以下のように投与速度を上げることができる。 ・infusion reaction発現時、第1サイクル1日目の投与方法で投与していた場合は、25mg/時まで投与速度を上げることができる。 ・infusion reaction発現時、第1サイクル2日目以降の投与方法で投与していた場合は、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。
Grade 3	投与を中断して適切な処置を行うこと。Infusion reactionが回復後、投与を再開できる。ただし、Grade 3のinfusion reactionが再発した場合は、投与を直ちに中止し、本剤を再投与しないこと。	
Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。	−

*：GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。［9.1.2、11.1.6参照］

8.2 好中球減少、発熱性好中球減少、白血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療開始前、治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。［9.1.5、11.1.3参照］

8.3 血小板減少があらわれることがあるので、患者の状態を注意深く観察し、また頻回に血液検査を行うこと。［9.1.5、11.1.4参照］

8.4 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.2参照］

8.5 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。［11.1.10参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している又は再発性感染症の既往歴を有する患者

免疫抑制作用により感染症を悪化させる又は再発させるおそれがある。［11.1.5参照］

9.1.2 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある。［8.1、11.1.6参照］

9.1.3 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。［11.1.8参照］

9.1.4 肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

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

9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.2、8.3、11.1.3、11.1.4参照]

9.1.6 腫瘍量の多い患者

Infusion reactionがあらわれ、重篤化させるおそれがある。[11.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（カニクイザル）において、出生児でBリンパ球数の枯渇が認められている。また、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（カニクイザル）において、乳汁への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行を検討したデータはない。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。臨床試験において、高齢者に重篤な副作用の発現率が高い傾向が認められている。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
降圧剤	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 Infusion reaction（51.9%）

アナフィラキシー、血圧低下、悪心、悪寒、気管支痙攣、咽頭・咽喉刺激感、喘鳴、喉頭浮腫、心房細動、頻脈、過敏症等を含むinfusion reactionがあらわれることがあり、初回投与時の本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多く認められているが、それ以降や、2回目投与以降の本剤投与時にも認められている。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った患者においても重度なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合には投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行い、適切な処置（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。[9.1.4、9.1.6参照]

＊11.1.2 腫瘍崩壊症候群（0.9%）

異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.4参照]

＊11.1.3 好中球減少、白血球減少

好中球減少(42.2%)、発熱性好中球減少(5.3%)、白血球減少(8.1%)があらわれることがあり、好中球減少については、遷延する例や本剤の投与終了から4週間以上経過して発現する例も報告されている。[8.2、9.1.5参照]

＊11.1.4 血小板減少（11.9%）

血小板減少（本剤投与中又は投与後24時間以内に発現する血小板減少を含む）があらわれることがあり、初回サイクルで多く報告されている。また、出血により死亡に至る可能性がある。異常が認められた場合には血小板輸血や本剤の休薬等の適切な処置を行うとともに、回復するまで定期的に血液検査を実施すること。[8.3、9.1.5参照]

＊11.1.5 感染症（29.0%）

細菌、真菌、あるいはウイルスによる感染症（敗血症、肺炎等）があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[9.1.1参照]

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

死亡に至る可能性もある。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.2参照]

＊11.1.7 進行性多巣性白質脳症（PML）（0.1%）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。またPMLと診断された場合は、以降本剤を再投与しないこと。

11.1.8 心障害（頻度不明）

不整脈（心房細動等）、狭心症、心筋梗塞、心不全等があらわれ、死亡に至った例も報告されている。[9.1.3参照]

11.1.9 消化管穿孔（0.1%）

＊11.1.10 間質性肺疾患（0.4%）

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	2%以上10%未満	2%未満	頻度不明
＊皮膚		脱毛症、発疹、そう痒症、帯状疱疹、潮紅、紅斑、皮膚乾燥	蕁麻疹、多汗症、点状出血、皮膚炎、湿疹、寝汗	
＊眼			結膜炎、眼充血	
肝臓		ALT上昇、AST上昇		
＊血液		貧血、リンパ球数減少	静脈炎、血栓性静脈炎、静脈障害	リンパ節痛
＊消化器	悪心(37.5%)、便秘、嘔吐、下痢	腹痛、口内炎、消化不良	口腔内潰瘍、口内乾燥、胃腸炎、歯周炎、痔核	大腸炎
循環器		低血圧、高血圧	頻脈、徐脈、動悸	
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛、咽頭異常感覚、低酸素症	鼻閉、鼻漏	
＊精神神経系	末梢性ニューロパチー、頭痛	味覚障害、錯感覚、浮動性めまい、不眠症	嗜眠、味覚異常、うつ病	
＊その他	疲労(24.3%)、発熱、悪寒	食欲減退、関節痛、無力症、粘膜の炎症、倦怠感、胸部不快感、四肢痛、筋肉痛、挫傷、血中尿酸増加、浮腫	背部痛、腫脹、体重減少、胸痛、低カリウム血症、低γグロブリン血症、筋痙縮、頻尿、血中クレアチニン増加、疼痛、注射部位疼痛、糖尿病、排尿困難、尿失禁、骨痛	

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

＊**14.1.1** 本剤の投与時にはバイアルから必要量を抜き取り、日局生理食塩液で希釈して以下の総液量とすること。希釈液として日局生理食塩液以外は使用しないこと。

1回投与量	抜き取り量	希釈後の総液量
100mg	4mL	100mL
900mg	36mL	250mL
1000mg	40mL	250mL

14.1.2 調製時は静かに転倒混和すること。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

＊**14.1.4** やむを得ず、調製後速やかに使用せず希釈液を保存する場合は、2～8℃で保存し、調製の翌日までに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他剤との混注をしないこと。

14.2.2 0.2又は0.22μmのインラインフィルターを使用すること。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

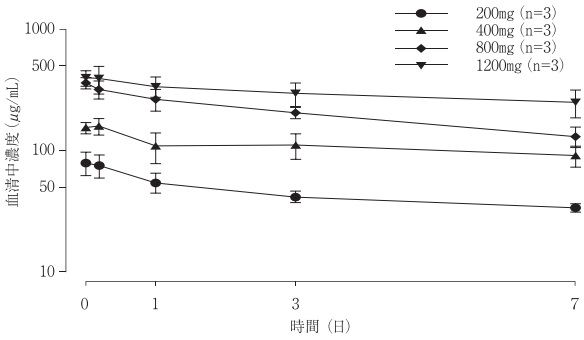
16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与時

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に本剤200、400、800及び1200mg[注1)]を点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。AUC_{last}及びC_{max}は200～1200mgの用量範囲で用量比例性を示した。全身クリアランス（CL）及び消失半減期（$t_{1/2}$）は投与量によらず同程度の値を示した[1)]。

単回投与後の血清中濃度推移（平均値＋標準偏差）



単回投与時の薬物動態パラメータ

用量（mg）	例数	AUC_{last}（μg·day/mL）	C_{max}（μg/mL）	CL（mL/day）	$t_{1/2}$（day）
200	3	305±39.5	79.0±17.2	257±12.6	9.65±2.00
400	3	768±109	157±24.4	220±49.0	10.9±1.80
800	3	1470±297	358±37.2	347±82.4	6.11±0.617
1200	3	1970±624	415±81.7	248±155	14.5±8.87

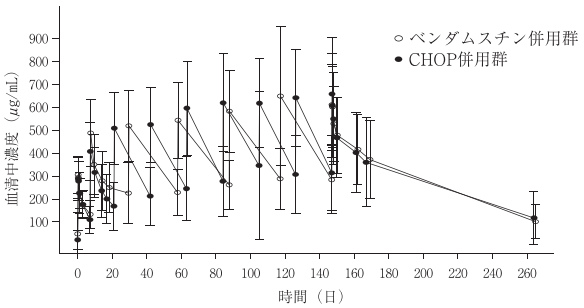
AUC_{last}：投与後7日までのAUC　（平均値±標準偏差）

注1）承認された最大用量は1000mgである。

16.1.2 反復投与時

未治療CD20陽性濾胞性リンパ腫患者に化学療法（CHOP又はベンダムスチン）併用下で本剤を、1サイクル3週間を最大8サイクル又は1サイクル4週間を最大6サイクルにわたって点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2)]。なお、本剤はサイクル1の1日目及び8日目、以降は各サイクルの1日目に1000mgを点滴静注した[注2)]（外国人における成績）。

反復投与時の血清中濃度推移（平均値±標準偏差）



反復投与時の薬物動態パラメータ

併用薬	時期	例数	AUC_{last}（μg·day/mL）	C_{max}（μg/mL）	CL（mL/day）	$t_{1/2}$（day）
CHOP	サイクル1の1日目	27	1310±380	324±82.7	–*	–*
	サイクル1の8日目	31	3640±1640	406±128	–*	–*
	サイクル8	28	20700±8300	638±223	126±33.6	37.2±11.6
ベンダムスチン	サイクル1の1日目	32	1249±427	314±88.2	–*	–*
	サイクル1の8日目	34	5750±2580	502±151	–*	–*
	サイクル6	30	22700±12700	646±183	97.9±34.3	39.0±12.7

–*　算出せず　　（平均値±標準偏差）

注2）CD20陽性の濾胞性リンパ腫の承認された用法及び用量は、導入療法では1サイクル目の1、8、15日目、2サイクル目以降の1日目、維持療法では2カ月に1回の1000mgの点滴静注である。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈CD20陽性の濾胞性リンパ腫〉

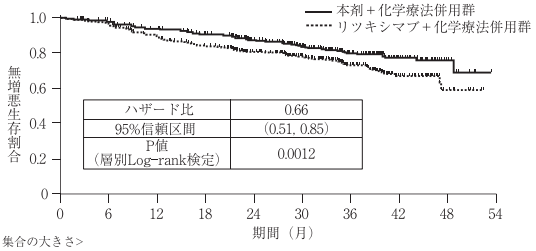
17.1.1 国際共同第Ⅲ相ランダム化比較試験（BO21223試験［GALLIUM試験］）

未治療のCD20陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者1401例（日本人129例を含む）を対象に、リツキシマブ＋化学療法（CHOP[注1)]、CVP[注2)]又はベンダムスチン[注3)]）併用療法を対照群とし、本剤と化学療法を併用したときの有効性を検討した。本剤1000mgを3週間毎（CHOP又はCVP併用時）又は4週間毎（ベンダムスチン併用時）に各サイクルの1日目に投与し、サイクル1のみ8日目、15日目にも本剤1000mgを投与した。リツキシマブは375mg/m^{2}を3週間毎（CHOP又はCVP併用時）又は4週間毎（ベンダムスチン併用時）に各サイクルの1日目に投与した。導入療法期間は3週間毎の場合は8サイクル、4週間毎の場合は6サイクルとした。導入療法終了時に部分奏効以上の奏効が得られた場合は、維持療法として本剤1000mg又はリツキシマブ375mg/m^{2}を2カ月毎に2年間投与した。その結果、濾胞性リンパ腫患者1202例において、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定による無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.66［0.51～0.85］、［層別Log-rank検定：P＝0.0012（有意水準両側0.012）］、2016年1月31日データカットオフ）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群では未達［推定不能］、対照群では未達［47.1カ月～推定不能］であった[3)]。濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象595例（日本人65例を含む）において、565例（95.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction（59.0%）、好中球減少（45.5%）、悪心（43.0%）、感染症（37.0%）、疲労（26.9%）、発熱（25.5%）であった。

注1）3週間を1サイクルとし、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン50mg/m^{2}及びビンクリスチン1.4mg/m^{2}を各サイクル1日目に投与し、プレドニゾン（国内未承認）

／プレドニゾロン100mg又はメチルプレドニゾロン80mgを各サイクルの1日目～5日目に投与。
注2）3週間を1サイクルとし、シクロホスファミド750mg/m²及びビンクリスチン1.4mg/m²を各サイクル1日目に投与し、プレドニゾン（国内未承認）／プレドニゾロン100mg又はメチルプレドニゾロン80mgを各サイクルの1日目～5日目に投与。
注3）4週間を1サイクルとし、ベンダムスチン90mg/m²を各サイクルの1日目及び2日目に投与。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



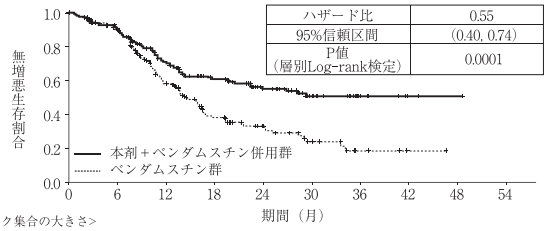
<リスク集合の大きさ>

本剤+化学療法	601	570	536	502	405	278	168	75	13
リツキシマブ+化学療法	601	562	505	463	378	266	160	68	10

17.1.2 海外第Ⅲ相ランダム化比較試験（GAO4753g試験［GADOLIN試験］）

リツキシマブ治療抵抗性のCD20陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者396例を対象に、ベンダムスチンを対照群とし、本剤とベンダムスチンを併用したときの有効性を検討した。対照群は、ベンダムスチン120mg/m²を4週間毎に各サイクルの1日目及び2日目に投与[注4]し、最大6サイクル繰り返した。維持療法期においては経過観察とされた。本剤併用群は、本剤1000mgを4週間毎に各サイクルの1日目に投与し、サイクル1のみ8日目、15日目にも本剤1000mgを投与した。併用するベンダムスチンは90mg/m²を各サイクルの1日目及び2日目に投与した。導入療法期間は6サイクルとし、導入療法終了時に病勢の進行が認められない場合は、維持療法として本剤1000mgを2カ月毎に2年間投与した。その結果、低悪性度非ホジキンリンパ腫患者396例において、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.55［0.40～0.74］、［層別Log-rank検定：P＝0.0001（有意水準両側0.015）］、2014年9月1日データカットオフ）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群では未達［22.5カ月～推定不能］、対照群では14.9カ月［12.8～16.6カ月］であった。また、濾胞性リンパ腫患者321例における中央判定による無増悪生存期間のハザード比［95%信頼区間］は0.48［0.34～0.68］であった[4]。濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象164例において、156例（95.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction（64.6%）、悪心（45.7%）、疲労（35.4%）、好中球減少（33.5%）、感染症（28.7%）であった。
注4）ベンダムスチン単独投与における国内承認用法・用量：通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

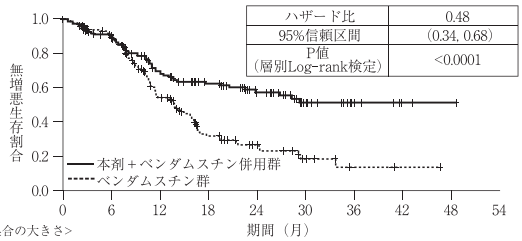
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線
（低悪性度非ホジキンリンパ腫患者）



<リスク集合の大きさ>

本剤+ベンダムスチン	194	157	106	75	47	27	7	2	1
ベンダムスチン	202	149	86	42	26	13	4	1	

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線
（濾胞性リンパ腫患者）



<リスク集合の大きさ>

本剤+ベンダムスチン	155	120	79	61	38	20	6	2	1
ベンダムスチン	166	122	66	29	17	7	2	1	

17.1.3 国際共同第Ⅳ相試験（MO40597試験［GAZELLE試験］）

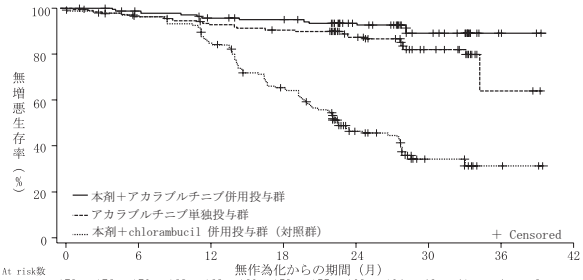
未治療の濾胞性リンパ腫患者113例（日本人27例を含む）を対象に、本剤と化学療法（CHOP[注1)]、CVP[注2)]又はベンダムスチン[注3)]）を併用したときの安全性等を検討した。本剤1000mgを3週間毎（CHOP又はCVP併用時）又は4週間毎（ベンダムスチン併用時）に各サイクルの1日目に投与し、サイクル1のみ8日目、15日目にも本剤1000mgを投与した。サイクル1は本剤を50mg/時で開始し、最大400mg/時で投与した。サイクル1でGrade 3以上のinfusion reactionが発現しなかった場合、サイクル2以降に本剤を100mg/時で開始し、最大900mg/時で投与（目標投与時間：90分）した。導入療法期間は3週間毎の場合は8サイクル、4週間毎の場合は6サイクルとした。導入療法終了時に部分奏効以上の奏効が得られた場合は、維持療法として本剤1000mgを2カ月毎に2年間投与した。その結果、主要評価項目であるサイクル1でGrade 3以上のinfusion reactionが発現しなかった被験者のうち、サイクル2におけるGrade 3以上のinfusion reactionの発現割合（95%信頼区間）は0%（0%, 3.66%）（0/99例）であった[5]。副次評価項目である導入療法終了時点の奏効割合は86.7%［95%信頼区間：79.1-92.4］であった。導入療法終了時点の安全性評価対象113例（日本人27例を含む）において、110例（97.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction（61.1%）、好中球減少症（59.3%）、悪心（36.3%）であった。

〈CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

＊17.1.4 海外第Ⅲ相試験（ACE-CL-007試験）

未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者[注5)]535例を対象に、本剤+アカラブルチニブ併用投与[注6)]、及びアカラブルチニブ1回100mgを1日2回投与するアカラブルチニブ単独投与の有効性及び安全性を本剤+chlorambucil[注7)]併用投与（対照群）[注8)]と比較する非盲検無作為化第Ⅲ相試験を実施した。独立評価委員会判定による無増悪生存期間の中間解析の結果、本剤+アカラブルチニブ併用投与群は対照群と比較して、統計学的に有意な延長を示した（主要評価項目：ハザード比0.10、95%信頼区間0.06～0.17、p<0.0001）。無増悪生存期間の中央値は、本剤+アカラブルチニブ併用投与群で未到達、対照群で22.6カ月であった（2019年2月8日データカットオフ）[6)]。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（ACE-CL-007試験）



At risk数

併用投与群	179	176	170	168	163	160	159	155	109	104	46	41	4	2
単独投与群	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
対照群	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

注5）65 歳以上、又は 65 歳未満で併存疾患を有する（①クレアチニンクリアランスが 30～69 mL/min、②Cumulative

Illness Rating Scale for Geriatric（CIRS-G）スコアが 6超の少なくとも 1 つを満たす）患者が対象とされた。

注6）28日間を1サイクルとし、アカラブルチニブ1回100mgを1日2回、サイクル1の1日目から投与。本剤100mgをサイクル2の1日目、900mgをサイクル2の2日目、1000mgをサイクル2の8日目及び15日目に投与した後､1000mgをサイクル3からサイクル7の1日目に投与。

注7）chlorambucil は本邦で未承認である。

注8）28日間を1サイクルとし、本剤100mgをサイクル1の1日目、900mgをサイクル1の2日目、1000mgをサイクル1の8日目及び15日目に投与した後、1000mgをサイクル2からサイクル6の1日目に投与。chlorambucil 0.5mg/kgをサイクル1からサイクル6の1日目及び15日目に投与。

本剤+アカラブルチニブ併用投与された178例中133例（74.7%）に副作用が認められた。主な副作用は好中球減少症 22.5%（40/178例）、頭痛 22.5%(40/178例)､下痢 21.9%(39/178例)､挫傷 15.2%(27/178例)、疲労 12.4%（22/178例）、悪心 10.1%（18/178例）、血小板減少症 9.6%(17/178例)､発疹 6.7%(12/178 例)､関節痛 6.2%(11/178例)、点状出血 5.6%（10/178 例）、浮動性めまい 5.6%（10/178例）及び貧血 5.1%（9/178例）であった。[5.2参照]

＊17.1.5 国内第Ⅰ相試験（D8220C00001試験）パート3

未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者[注5]10例を対象に、本剤及びアカラブルチニブを併用投与[注6]した。治験責任医師判定による奏効率は100%［95%信頼区間：66.4～100%］（9/9例）であった[7),8)]。

10例中9例（90.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛3例（30.0%）、貧血、好中球数減少、血小板数減少、紫斑及び斑状丘疹状皮疹、各2例（20.0%）であった。[5.2参照]

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ヒト化抗CD20モノクローナル抗体であり、ヒトCD20に結合し、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[9)-11)]。

18.2 抗腫瘍効果

本剤は、CD20陽性のヒト濾胞性リンパ腫由来RL細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全（SCID）マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[10)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：オビヌツズマブ（遺伝子組換え）
（Obinutuzumab（Genetical Recombination））（JAN）

本　質：オビヌツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトCD20モノクローナル抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。オビヌツズマブは、抗体遺伝子とともにβ-1,4-マンノシル-糖タンパク質4-β-*N*-アセチルグルコサミン転移酵素及びマンノシル-オリゴ糖1,3-1,6-α-マンノシダーゼの遺伝子が導入されたチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。オビヌツズマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000～150,000）である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

40mL×1バイアル

＊23．主要文献

1）Ogura M，et al．Cancer Sci．2013;104:105-10．
2）海外第Ⅰb相試験（BO21000試験）（2018年7月2日承認、申請資料概要2.7.2.2.6）
3）国際共同第Ⅲ相比較試験（BO21223試験）（2018年7月2日承認、申請資料概要2.7.3.2.1）
4）海外第Ⅲ相比較試験（GAO4753g試験）（2018年7月2日承認、申請資料概要2.7.3.2.2）
5）社内資料：国際共同第Ⅳ相試験（MO40597試験）
6）Sharman JP，et al．Lancet．2020; 395（10232）: 1278-1291
7）Izutsu K，et al．Cancer Sci．2021; 112（6）:2405-2415
8）社内資料：国内第Ⅰ相試験（D8220C00001試験）
9）Mössner E，et al．Blood．2010;115:4393-402．
10）Herter S，et al．Mol Cancer Ther．2013;12:2031-42．
11）マクロファージ/単球によるADCC/ADCP活性（2018年7月2日承認、申請資料概要2.6.2.2.2.3（3））

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
Roche ロシュ グループ

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

202406A