目次

1. 添付文書（案）.....2
2. 効能又は効果、用法及び用量の設定根拠.....7
2.1. 効能又は効果（案）及びその設定根拠.....7
2.1.1. 効能又は効果（案）.....7
2.1.2. 効能又は効果の設定根拠.....7
2.2. 用法及び用量（案）及びその設定根拠.....14
2.2.1. 用法及び用量（案）.....14
2.2.2. 用法及び用量の設定根拠.....15
3. 使用上の注意の設定根拠.....16
4. 参考文献.....20

最新の添付文書を参照すること

1. 添付文書（案）

添付文書（案）を以下に示す。

XXXX年X月作成（第1版）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：60カ月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	XXXXXXXXXXXXXXX
販売開始	XXXX年X月

抗悪性腫瘍剤/抗CD19モノクローナル抗体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）
タファシタマブ（遺伝子組換え）注

ミンジュビ®点滴静注用200mg

Minjuvi® for intravenous infusion

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

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

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	ミンジュビ点滴静注用200mg	
有効成分	1バイアル中 タファシタマブ（遺伝子組換え）注）	200mg
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物 クエン酸水和物 トレハロース水和物 ポリソルベート20	31.6mg 3.7mg 378.3mg 1.0mg

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	ミンジュビ点滴静注用200mg
性状	本品は白色～わずかに黄色を帯びた塊又は粉末である。（凍結乾燥製剤）
pH	5.7～6.3（日局注射用水5.0mLに溶解時）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1（日局注射用水5.0mLに溶解時）

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 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 参照]

6．用法及び用量

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

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤について、「17.臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。[17.1.1 参照]

7.2 本剤投与によるinfusion reactionを軽減するために、本剤投与の30～60分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の投与を行うこと。1サイクル目の本剤投与時には前投与は必須とする。本剤投与によりinfusion reactionが認められた患者では、その後の本剤投与時には前投与を考慮すること。[11.1.1 参照]

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

7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等を行うこと。[11.1.1 参照]

副作用	程度注）	処置
Infusion reaction	Grade 2	・投与を中断し、適切な処置を行うこと。 ・Grade 1以下に回復後には、症状が発現した際の1/2以下の投与速度で投与を再開することができる。 ・再開後1時間以内にinfusion reactionが認められない場合には、忍容性に応じて30分ごとに症状が発現した際の投与速度まで投与速度を上げることができる。
	Grade 3	・投与を中断し、適切な処置を行うこと。 ・Grade 1以下に回復後には、症状が発現した際の1/4以下の投与速度で投与を再開することができる。 ・再開後1時間以内にinfusion reactionが認められない場合には、忍容性に応じて30分ごとに症状が発現した際の1/2の投与速度まで投与速度を上げることができる。 ・再投与後に再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止し、適切な処置を行うこと。
血小板減少	50,000/mm³未満	50,000/mm³以上に回復するまで休薬する。
好中球減少	1,000/mm³未満、かつ、7日間未満継続	1,000/mm³以上に回復するまで休薬する。
	1,000/mm³未満、かつ、7日間以上継続又は体温が38℃以上に上昇した場合	1,000/mm³以上、かつ、体温38℃未満に回復するまで休薬する。
	500/mm³未満	

注）GradeはNCI CTCAE v 5.0に基づく

8．重要な基本的注意

8.1 血球減少があらわれることがあるので本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。[7.4、11.1.2 参照]

8.2 重篤な感染症（日和見感染症を含む）及びB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。[11.1.3 参照]

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査等を行うなど、腫瘍崩壊症候群の徴候及び症状を十分に観察すること。[11.1.4 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 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。[8.2、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。IgGは胎盤を通過することが知られており、本剤の作用機序から胎児のB細胞枯渇を引き起こす可能性がある。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（8.4%）

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

11.1.2 血球減少

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

11.1.3 感染症（21.9%）

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

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（0.4%）

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3 参照]

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の投与期間中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解方法

(1) 12mgに患者の体重（kg）を乗じて本剤の投与量を算出し、必要バイアル数を決定する。

(2) 各バイアルに日局注射用水5.0mLをバイアルの内壁に沿ってゆっくりと加える。溶解後のタファシタマブ（遺伝子組換え）濃度は約40mg/mLである。

(3) バイアルを静かに回転させながら溶解する。激しく振ったり回転させたりしないこと。5分以内に溶解するので、完全に溶けるまで抜き取らないこと。

(4) 溶解した液は無色～わずかに黄色を呈する。粒子状物質や変色がないことを目視で確認し、濁ったり、変色したり、目に見える粒子を含んでいる場合は、そのバイアルを廃棄すること。

(5) 溶解した液は速やかに使用すること。直ちに使用しない場合、溶解した液は2～25℃で最長24時間まで保存することができる。凍結、振盪は避けること。

14.1.2 希釈方法

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

(2) 点滴バッグをゆっくりと逆さにして静かに混合し、振らないこと。

(3) 希釈液は速やかに使用すること。直ちに使用しない場合、希釈液は遮光下で、2～8℃で最長36時間、その後最高25℃で最長24時間まで保存することができる。凍結、振盪は避けること。

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

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者（16例）に、本剤12mg/kgを1、4、8、15及び22日目に静脈内投与したとき[注)]の、初回投与後の血清中濃度は以下のとおりであった（外国人データ）[1)]。

薬物動態パラメータ

投与量	C_{max}（μg/mL）	AUC_{0-inf}（μg・day/mL）	CL（mL/day/kg）	$t_{1/2}$（days）
12mg/kg（単剤投与）	169.3±35.89	1,791±480.6	7.192±2.088	14.1±4.69

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

日本人非ホジキンリンパ腫患者に、28日間を1サイクルとし、1サイクルは1、4、8、15及び22日目、2及び3サイクルは、1、8、15及び22日目、4サイクル以降は1及び15日目に、本剤12mg/kgを静脈内投与したとき[注)] の血清中濃度は以下のとおりであった[2)]。

血清中ピーク濃度及びトラフ濃度

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

平均値±標準偏差

母集団薬物動態解析により推定された、日本人非ホジキンリンパ腫患者に、28日間を1サイクルとし、本剤12mg/kgを1週間間隔で静脈内投与したときの1サイクルにおけるタファシタマブの$AUC_{0\text{-}28days}$の平均値（変動係数%）は5,310（21.1）μg・day/mLであった[3)]。

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

母集団薬物動態解析の結果、軽度～中等度の腎機能障害（Cockcroft-Gault式により推定したクレアチニン・クリアランスが30～89mL/分）は薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。重度腎不全（クレアチニン・クリアランスが30mL/分未満）がタファシタマブの薬物動態に及ぼす影響は検討していない[3)]。

16.6.2 肝機能障害患者

母集団薬物動態解析の結果、軽度の肝機能障害（総ビリルビンがULN以下及びASTがULN超又は総ビリルビンがULNの1～1.5倍かつASTの値は問わない）は、タファシタマブの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。中等度～重度の肝機能障害（総ビリルビンがULNの1.5倍超かつASTの値は問わない）がタファシタマブの薬物動態に及ぼす影響は検討していない[3)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（INCMOR 0208-301試験）

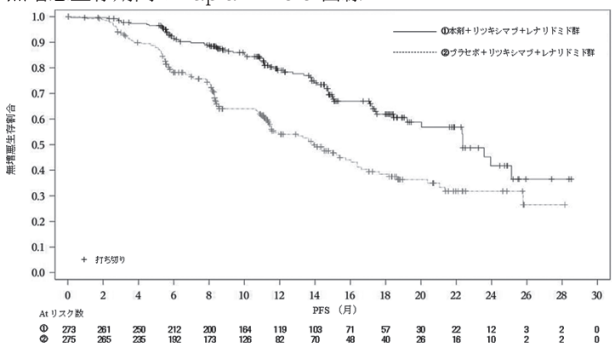
再発又は難治性濾胞性リンパ腫[注1)] 及び再発又は難治性辺縁帯リンパ腫患者654例（濾胞性リンパ腫548例のうち日本人44例、辺縁帯リンパ腫106例のうち日本人2例）を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験を実施し、本剤[注2)] +リツキシマブ[注3)] +レナリドミド[注4)] 群の有効性をプラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群と比較した。本剤+リツキシマブ+レナリドミド群では、プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群と比較して、主要評価項目である濾胞性リンパ腫集団での治験責任（分担）医師判定による無増悪生存期間（PFS）で統計学的に有意な延長が認められた[4)]。[5.1 参照]

有効性成績の要約（2024年2月23日データカットオフ）

	本剤+リツキシマブ+レナリドミド (273例)	プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド (275例)
イベント発現例数（%）	75（27.5）	131（47.6）
PFS中央値（ヵ月）[95%信頼区間]	22.37 [19.22, NE]	13.93 [11.53, 16.39]
ハザード比[a] [95%信頼区間]	0.434 [0.324, 0.580]	
p値（両側）[b]	<0.0001	

NE：Not Estimated（推定不能）
a：層別Cox比例ハザードモデルにより算出
b：層別log-rank検定（有意水準：両側0.05）

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



本剤+リツキシマブ+レナリドミド群（濾胞性リンパ腫集団）の安全性評価症例において、274例中202例（73.7%）に本剤の副作用（臨床検査値異常を含む）[注5)] が認められた。主な副作用は、好中球減少症104例（38.0%）、無力症45例（16.4%）、血小板減少症31例（11.3%）、発疹24例（8.7%）、下痢及び注入に伴う反応各23例（8.4%）、発熱20例（7.3%）、便秘19例（6.9%）、貧血17例（6.2%）、白血球減少症及び肺炎各16例（5.8%）、COVID-19 15例（5.5%）、悪心14例（5.1%）であった。

注1）組織学的に濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）であること、並びに腫瘍細胞のCD19及びCD20陽性が確認され、1種類以上の抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む全身療法による治療歴のある患者が対象とされた。また、リツキシマブ及びレナリドミドの併用投与による前治療歴を有する患者は除外された。

注2）本剤の用法・用量は28日間を1サイクルとし、12mg/kgを1～3サイクルは1、8、15及び22日目、4サイクル以降は1及び15日目に点滴静注する。最大12サイクルまで投与を継続する。

注3）リツキシマブの用法・用量は28日間を1サイクルとし、1回375mg/m²を、1サイクルでは1、8、15及び22日目に、2～5サイクルでは各サイクルの1日目に点滴静注する。

注4）レナリドミドの用法・用量は28日間を1サイクルとし、1日1回20mgを21日間経口投与する。最大12サイクル繰り返す。

注5）本剤投与後に新たに発現あるいは悪化した有害事象のうち、治験責任（分担）医師により本剤との因果関係ありと判断されたものを副作用と定義した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タファシタマブは、CD19に対するヒト化免疫グロブリン（Ig）GモノクローナルCD19に結合し、抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性並びにアポトーシスを誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[5)、6)]。

18.2 B細胞減少作用

タファシタマブは、カニクイザルにおいて、末梢血、骨髄、鼠径リンパ節及び脾臓のB細胞数を減少させた（*in vivo*）[7)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：タファシタマブ（遺伝子組換え）
Tafasitamab（Genetical Recombination）（JAN）

本　質：タファシタマブは、遺伝子組換え抗CD19モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウスに由来し、その他はヒトIgG1及びIgG2に由来する。H鎖の122～240番目はヒトIgG1のCH1及びCH2ドメインの一部、241～451番目はヒトIgG2のCH2ドメインの残りの部分及びCH3に相当し、3個のアミノ酸残基が置換（S243D、G331A、I336E）されている。タファシタマブは、CHO細胞により産生される。タファシタマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1及びγ2鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約150,000）である。

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

22. 包装

1バイアル

23．主要文献

1）社内資料：XmAb5574-01試験
2）社内資料：INCMOR 0208-102試験
3）社内資料：母集団薬物動態解析CTD 2.7.2.3.2
4）社内資料：INCMOR 0208-301試験CTD 2.7.2.3.4
5）Horton et al Cancer Res. 2008 Oct 1；68（19）：8049-8057.
6）Awan FT et al Blood. 2010 Feb 11；115（6）：1204-1213
7）社内資料：薬理試験の概要文CTD 2.6.2.3.3

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

25．保険給付上の注意

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号
東京ミッドタウン日比谷

2. 効能又は効果、用法及び用量の設定根拠

2.1. 効能又は効果（案）及びその設定根拠

2.1.1. 効能又は効果（案）

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 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 参照］

2.1.2. 効能又は効果の設定根拠

CD19 は前駆 B リンパ球から成熟 B リンパ球の最終分化（形質細胞）まで、CD20 より広範に発現し、CD20 発現のダウンレギュ　ーション等によりリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、R）の効果が認められない場合でも発現する（Gerber et al 2009）ことから、抗 CD20 抗体を含む免疫化学療法が適さない患者やそれらが無効であった患者に対し CD19 を標的とする治療の有効性が期待され、既存の R ベースの治療法を補完すると考えられている（Hammer 2012）。

タファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は Fc 改変ヒト化抗 CD19 モノクローナル抗体である。Fc ドメインには Fcγ 受容体（FcγR）に対する結合親和性向上を目的とする修飾が加えられ、非臨床試験では FcγRIIIa 158F 及び FcγRIIa 131R を含む FcγR に高い結合性が確認され、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性、抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性又は直接的な細胞傷害作用を介して高い抗腫瘍効果及び延命効果を示した（Horton et al 2008）。免疫調整薬レナリドミド（以下、LEN）又は R との併用により、本薬の腫瘍増殖抑制の増強、生存期間延長も確認されている。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（R/R FL）に対する本薬の有効性及び安全性は、R/R FL 及び R/R 辺縁帯リンパ腫患者（R/R MZL）を対象にした第 3 相国際共同二重盲検ランダム化比較試験の INCMOR 0208-301 試験（以下、301 試験）に基づき評価した。

301 試験には、18 歳以上、ECOG PS 2 以下で、少なくとも 1 回以上の抗 CD20 抗体を含む全身療法を受けたことがある CD19 及び CD20 陽性の R/R FL（グレード 1～3a）患者及び R/R MZL 患者が登録され、リツキシマブとレナリドミドの併用療法（以下、R^2）と本薬の併用群（以下、本薬 + R^2 群）あるいは R^2 とプラセボとの併用群（以下、プラセボ + R^2 群）に 1：1 の割合でランダム化された。R/R FL 患者では層別化因子として POD24（初回診断後 24 カ月以内の再発・増悪）及び抗 CD20 抗体への抵抗性及び前治療ライン数（1 と 2 以上）が用いられた。

301 試験の主要評価項目は（最大の解析対象集団、以下、FAS）のうちの FL 患者集団（以下、FL-FAS）における治験責任（分担）医師評価に基づく PFS で、FL-FAS 548 例（本薬 + R^2 群 273 例、プラセボ + R^2 群 275 例）を R/R FL の有効性解析対象とした。FL-FAS で PFS 190 イベントが集積した 2024 年 2 月 23 日をカットオフ日として主解析を行った。

以下に示す FL-FAS での有効性及び安全性の結果から、本薬と R^2 の 3 剤併用療法は、2 次治療以降の R/R FL において良好なベネフィット/リスクバランスを有すると考えられたことから、「効能又は効果」を 2.1.1 項のとおり設定した。また、301 試験の対象患者に基づき、本薬の適応患者を適切に選択できるよう、「効能又は効果に関連する注意」を設定した。

有効性

FL-FAS では、治験責任（分担）医師評価による PFS で統計学的に有意な PFS の延長が認められ、プラセボ + R^2 群に対する本薬 + R^2 群の優越性が示された［ハザード比（HR）0.434（95% CI: 0.324, 0.580）、p < 0.0001（層別化ログランク検定）］。

301 試験の FL-FAS では、Interactive Response Technology（IRT）による層別因子で POD24 あり（本薬 + R^2 群 39.9% vs プラセボ + R^2 群 40.0%、以下同順）、抗 CD20 抗体抵抗性あり（34.4% vs 34.2%）及び前治療ライン数 2 以上（48.4% vs 48.0%）が含まれ、予後不良な POD24 に該当する被験者の割合が過去に報告された免疫調節療法又は化学療法後の再発例での割合 20%（Casulo et al 2015）と比べ、301 試験では 2 倍と高かった。にも拘わらず、本薬 + R^2 群の PFS 中央値は 22.37 ヵ月（95% CI: 19.22, 推定不可）で、プラセボ + R^2 群の 13.93 ヵ月（95% CI: 11.53, 16.39）に比べ臨床的に意義のある延長が見られた。IRC 評価による PFS でも一致した成績が得られた［HR: 0.407（95% CI: 0.294, 0.563）、p < 0.0001（層別化ログランク検定）、PFS 中央値: 本薬 + R^2 群 未達（95% CI: 19.29, 推定不可）、プラセボ + R^2 群 16.00 ヵ月（95% CI: 13.86, 21.06）］。

人口統計学的特性、民族性、地理的地域、POD24、過去の抗 CD20 治療に対する抵抗性、前治療数等、検討を行ったほとんどの部分集団で本薬 + R^2 群の治験責任（分担）医師評価による PFS はプラセボ + R^2 群に比べ良好で、本薬の適応対象から外すべき患者集団はないと考えられた。

なお、主解析のカットオフ時点の全生存期間（OS）追跡期間中央値は本薬 + R^2 群 15.80 ヵ月、プラセボ + R^2 群 14.62 ヵ月と短く immature で、いずれの群でも OS 中央値には達しなかった。この解析結果は OS の無益性の中間解析に位置づけられたものであるが、HR は 0.587（95% CI: 0.306, 1.128）で、本薬 + R^2 群でプラセボ + R^2 群に比べ良好な傾向が認められた（p = 0.1061、層別化ログランク検定）。

FL-FAS の日本人集団（本薬 + R^2 群 22 例、プラセボ + R^2 群 22 例）の治験責任（分担）医師評価による PFS の非層別解析による HR は 0.856（95% CI: 0.301, 2.435）、IRC 評価による PFS の非層別解析による HR は 0.412（95% CI: 0.131, 1.299）で、ともに 1 を下回った。感度分析で求めた RMST の差の点推定値は、治験責任（分担）医師による判定では 0.0718 ヵ月（p=0.795、境界時間：6.4 ヵ月）、IRC 判定では 0.5027 ヵ月（p=0.2403、境界時間：8.1 ヵ月）と、いずれの評価においても本薬+ R^2 群ではプラセボ + R^2 群と比較して生存期間が長い傾向が認められた。日本人 FL-FAS では観察されたインベント数が限られたものの、IRC 判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 法による推定では、PFS 中央値は本薬 + R^2 群で未到達（範囲：10.87-NE）、プラセボ + R^2 群で 14.52 ヵ月（範囲：8.38-NE）であった。FL-FAS の日本人集団の治験責任（分担）医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線では明らかな延長傾向はみられなかったが、RMST の差による評価結果や、IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線では、本薬 + R^2 群においてプラセボ + R^2 群に比べ明らかな延長傾向が認められた。

人種別の PFS 部分集団解析では、サンプルサイズ及び観察されたイベント数が極端に少ない、FL-FAS の「その他、不明」の患者集団では、本薬 + R^2 群の PFS 中央値が R^2 投与群を下回る現象がみられたが、サンプルサイズの大きな白人種及びアジア人種では、FL-FAS の結果と同様に本薬追加による PFS の延長傾向を示していた。これらを総合すると、日本人集団でも FL-FAS と同様に、本薬 + R^2 群で PFS の延長傾向は保持されたと考える。

さらに日本人 FL-FAS の治験責任（分担）医師判定では本薬 + R^2 群の PET-CR 率は 23.8%（95%CI：8.22-47.17）、奏効率は 77.3%（95%CI：54.63-92.18）と、プラセボ + R^2 群の PET-CR 率 50.0%（95%CI：27.20-72.80）、奏効率 86.4%（95%CI：65.09-97.09）を点推定で下回ったが、以下の要因を踏まえると 301 試験の FL 全体患者集団の有効性と矛盾するものではないと考える。

・背景リスク因子の不均衡

プラセボ + R^2 群には低腫瘍量（GELF 規準非該当）症例が相対的に多く割り付けられた一方で、本薬 + R^2 群には登録時点で高腫瘍量（GELF 規準該当）、FLIPI score High、直近の治療抵抗性の 3 因子を併せて有する被験者が偏った。結果、プラセボ + R^2 群では相対的に高い PET-CR 率及び奏効率の点推定値が得られ、本薬 + R^2 群では、複数のリスク因子を併せ持つ被験者での奏効割合が低く、群全体の奏効率点推定値を押し下げた。なお、これら 3 因子を有する外国人集団でも PET-CR 率及び奏効率の点推定値は全体集団の結果より総じて低い傾向が示された。

検討された日本人 FL 患者集団は各投与群とも 22 例と限定されており、特定の背景因子を持つ被験者の偏りが解析結果に与える影響が相対的に大きくなっていることも考慮すべきと考える。

・限定的な症例数に伴う統計的不確実性

日本人集団における点推定値の振れは症例数が少ないことに起因する統計的不可実性の範囲内であり、301 試験の FL 全体患者集団で得られた治療効果との一貫性を否定するものではない。

以上より、日本人 FL-FAS と FL-FAS でみられた PET-CR 率及び奏効率の逆転（本薬 + R^2 群における点推定値がプラセボ + R^2 群を下回る現象）は、リスク因子を有する症例の偏在と小規模解析ゆえの統計的不確実性に起因するものであり、本薬の追加投与による真の治療効果を否定するものではないと考える。

なお、R/R FL は長期的には根治困難な疾患と考えられており、その治療において奏効のみならず、奏効が長期間持続することが患者の利益を得るために重要となる。奏効期間（DoR）は治療効果の持続性を示す指標であり、R/R FL に対し欧州臨床腫瘍学会（ESMO）が推奨する治療指針でも、前治療の DoR が後続治療選択の鍵になるとされる。例として抗体製剤を含む治療レジメンで 6-12 ヵ月を超える寛解が得られた場合、次治療にリツキシマブを追加すべき等が示されている（Dreyling et al 2021）。301 試験の治験責任（分担）医師判定による全奏効例（CR + PR）を対象とした DoR 解析の結果、外国人 FL 患者集団の本薬 + /R^2 群（n = 251）では 12 ヵ月 DoR 率 76.3 %（95%CI：68.2-82.6）、DoR 中央値 21.19 ヵ月（95 %CI：18.63-NE）、プラセボ + R^2 群（n=253）では、12 ヵ月 DoR 率 58.4%（95%CI：49.1-66.5）、DoR 中央値 14.46 ヵ月（95% CI：11.47-22.90）であった。日本人 FL 患者集団の本薬 + R^2 群（n = 22）では 12 ヵ月 DoR 率 72.9 %（95%CI：27.6-92.5）、DoR 中央値は未到達（95 %CI：6.51-NE）、プラセボ + R^2 群（n = 22）では、12 ヵ月 DoR 率 67.5%（95%CI：32.8-87.0）、DoR 中央値 12.58 ヵ月（95% CI：6.01-15.61）と推定された。

FL-FAS の日本人集団は観察期間が短いため中央値は未到達であるものの、Kaplan-Meier 曲線は FL-FAS の外国人集団及び FL-FAS と同様であり、信頼区間は FL-FAS の中央値 21.19 ヵ月を包含した。

また、FL-FAS 及び外国人集団での DoR の層別化 Cox ハザードモデルを用い推定した HR はそれぞれ 0.473（95%CI: 0.330, 0.678, p < 0.0001）及び 0.478（95%CI:0.329, 0.694, p < 0.0001）で、FL-FAS の日本人集団の非層別化 Cox ハザードモデルを用い算出した未調整 HR は 0.317（95%CI: 0.067, 1.499, p=0.1264）であった（CSR Table 2.2.13.4）。サンプルサイズが小さく統計学的有意差には至らなかったが、FL-FAS 日本人集団においても同様に本薬 + R^2 群のプラセボ + R^2 群に対する奏効の持続期間延長が期待される傾向を示した。

民族的差異の観点では、本薬における内的要因として、日本人と外国人で平均体重に差が見られるものの、海外第 1 相試験（XmAb5574-01）及び国内第 Ib 相試験（INCMOR 0208-102）における本薬の初回投与後の Cmax は類似しており、popPK 解析の結果も含め、日本人と外国人の薬物曝露量に大きな差異はないと考えられた。また、本薬は代謝酵素による代謝を受けない抗体

医薬であることから、遺伝的多型の影響を受けにくく、内的要因による民族差は小さいと考えられる。また、外的要因として、FL の病態、診断基準、治療方針について日本と欧米で大きな差異はなく、R^2 療法は国内外で標準的な治療として承認されており、本試験における医療環境や治療方針も国際的に標準化されている。これらより、本試験における日本人と非日本人の結果を統合的に評価する上で、外的要因による民族差の影響も限定的であると考えられる。これらを踏まえると、301 試験でみられた臨床的ベネフィットは日本人 FL 患者集団にも適用すると考えられる。

安全性

301 試験で本薬又はプラセボを 1 回以上投与された被験者全例を安全性解析対象集団（全体-SAF）とした。R/R FL 患者集団（FL-SAF）の本薬 + R^2 群には、プラセボ + R^2 群に割り付けられたが誤って本薬を投与された 1 例を加えて 274 例とし、プラセボ + R^2 群 272 例との比較により評価した。日本人被験者数が少なかったため、日本人での安全性は FL-FAS の日本人集団に本薬投与を受けた日本人 MZL 患者 2 例を加えた日本人全体-SAF（本薬 + R^2 群 24 例、プラセボ + R^2 群 22 例）で評価した。

FL-SAF 及び全体-SAF では、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）がほぼすべての被験者に発現し、本薬 + R^2 群とプラセボ + R^2 群のいずれの群でもグレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は 70%程度、死亡に至った TEAE の発現割合は 2.2%で差はなかった。死亡に至った TEAE のうち、治験責任（分担）医師により本薬との関連があるとされた事象はなかった。重篤な TEAE の発現割合は、本薬＋R^2 群 36.1%（99 例）でプラセボ＋R^2 群 31.6%（86 例）に比べて高かったが、本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて高かった重篤な TEA は肺炎（7.7% vs. 4.8%）、COVID-19（6.9% vs. 2.6%）及び COVID-19 肺炎（5.1% vs. 1.8%）で、その他の重篤な TEAE の発現割合はほぼ同様であった。本薬又はプラセボの投与中止に至った TEAE は本薬＋R^2 群で 274 例中 30 例（10.9%）、プラセボ＋R^2 群で 272 例中 18 例（6.6%）に発現し、本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が 1%以上高かったのも COVID-19（1.8% vs0.7%）、COVID-19 肺炎（1.1%、0.0%）及び発熱（1.1% vs 0.0%）であった。

本薬の特に注目すべき TEAE（AESI）のうち、本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が高かったのは、グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象（5.8% vs. 2.8%）であった。サイトカイン放出症候群関連事象、進行性多巣性白質脳症、腫瘍崩壊症候群関連事象の発現割合はいずれの群でも 1%前後と極めて低く、発現割合に差はなかった。第 2 原発性悪性疾患（PT）及び B 型肝炎再活性化は、いずれの群でも見られなかった。

301 試験での本薬と R^2 併用時の副作用を、個々の TEAE と試験治療との因果関係の合理的可能性について治験依頼者が評価し、特定、集計した。FL-SAF での副作用発現割合は、本薬＋R^2 群 97.4%及びプラセボ＋R^2 群 95.2%（以下同順）、グレード 3 以上の副作用の発現割合はそれぞれ 58.8%及び 56.6%であった（Table 1）。死亡に至った（グ　ード 5）副作用は、本薬＋R^2 群では MedDRA FMQ に基づくウイルス感染症 2 例（0.7%）（いずれも PT は COVID-19）、プラセボ＋R^2 群では細菌感染症 1 例（0.4%）（PT は気管支肺アスペルギルス症）、ウイルス感染症 2 例（0.7%）（いずれも PT は COVID-19 肺炎）であった。

FL-SAF 及び全体-SAF では、年齢（65 歳以上/未満、75 歳以上/未満）、性別及び人種間で TEAE、重篤な TEAE、グ　ード 3 又は 4 の TEAE、死亡に至った TEAE 及び注目すべき AE の発現割合に差はなかった。301 試験ではベースラインのクレアチニン・クリアランス値（CrCl）が 30 mL/min 以上の患者の登録を可とし、CrCl が 30 mL/分以上 60 mL/分未満の患者（腎機能中等度低下患者）では、レナリドミドの電子添文の記載に従い、レナリドミドの投与開始用量を 10 mg とすることを許容した。ベースラインの CrCl が 60 mL/min 未満の被験者数が少なく CrCl 別の安全性成績の解釈は慎重に行う必要があるが、CrCl が低い被験者では、レナリドミドの開始用量を減量することで本薬+R^2 の投与は継続可能であり、安全性の面で支持できると考えられた。

日本人全体-SAF では全例に何らかの TEAE が見られた。グ　ード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は本薬 + R^2 群 87.5%で、プラセボ＋R^2 群 72.7%に比べ高かった。グ　ード 3 又は 4 の好中球数減少が本薬 + R^2 群で 50.0%（12 例）、プラセボ＋R^2 群で 18.2%（4 例）、好中球減少症が本薬 + R^2 群で 33.3%（8 例）、プラセボ＋R^2 群で 27.3%（6 例）に見られたほかは、いずれの事象も各群に 1 例以下しか認められなかった（モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.6.5）。重篤な TEAE の発現割合は、本薬＋R^2 群 12.5%（3 例）でプラセボ＋R^2 群 31.8%（7 例）に比べて低かった。本薬＋R^2 群に発現した重篤な TEAE は結腸癌、感染性腸炎及び肺炎で各 1 例であった。日本人全体-SAF では死亡に至った TEAE はいずれの群にも見られなかった。AESI（CMQ で特定した第 2 原発性悪性疾患関連事象を含まない）は、日本人全体-FAS の本薬＋R^2 群では 24 例中 1 例（4.2%）に発現した。発現した事象は、グ　ード 3 以上の注入に伴う反応関連事象であり、PT はそう痒症（グ　ード 3）であった。CMQ で特定した第 2 原発性悪性疾患関連事象は、本薬＋R2 群で 24 例中 1 例（4.2%）に発現し、結腸癌であった。

本薬 + R^2 の安全性プロファイルの国内外差について、日本人全体-SAF 及び非日本人全体-SAF で比較した。日本人全体-SAF 及び非日本人全体-SAF の本薬 + R^2 群で、発現割合に 10%以上の差があった TEAE を Table 2 に示した。これらの事象のうち、グレード 3 又は 4 の発現割合でも 10%以上の差があったのは好中球数減少のみで、死亡に至ったのは非日本人全体-FAS における COVID19（2 例、0.7%）のみだった（モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.66.3）。また、Table 1 に示した TEAE のうち、日本人全体-FAS で重篤な TEAE とされた事象はなかった（モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.67.3）。

以上のことから、安全性プロファイルに日本人全体-SAF と非日本人全体-SAF で臨床的に意味のある差は認められないと考えられた。

Table 1:　　301 試験の FL-SAF の副作用

副作用、 n (%)	本薬+R^{2}群(N = 274)				プラセボ＋R^{2}群 (N = 272)			
	全 Grade	**Grade 3-4**	**≥ Grade 3**	**重篤**	**全 Grade**	**Grade3-4**	**≥ Grade 3**	**重篤**
全ての副作用	267 (97.4)	159 (58.0)	161 (58.8)	52 (19.0)	259 (95.2)	151 (55.5)	154 (56.6)	49 (18.0)
血液およびリンパ系障害								
好中球減少症 [a]	154 (56.2)	124 (45.3)	124 (45.3)	2 (0.7)	141 (51.8)	119 (43.8)	119 (43.8)	3 (1.1)
貧血 [b]	40 (14.6)	12 (4.4)	12 (4.4)	1 (0.4)	36 (13.2)	16 (5.9)	16 (5.9)	1 (0.4)
血小板減少症 [c]	43 (15.7)	17 (6.2)	17 (6.2)	1 (0.4)	50 (18.4)	23 (8.5)	23 (8.5)	1 (0.4)
白血球減少症	7 (2.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (2.6)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	12 (4.4)	12 (4.4)	12 (4.4)	7 (2.6)	7 (2.6)	6 (2.2)	6 (2.2)	6 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態								
無力症 [d]	96 (35.0)	8 (2.9)	8 (2.9)	0 (0.0)	70 (25.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
悪寒	13 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	52 (19.0)	4 (1.5)	4 (1.5)	4 (1.5)	44 (16.2)	6 (2.2)	6 (2.2)	7 (2.6)
胃腸障害								
下痢	103 (37.6)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	77 (28.3)	5 (1.8)	5 (1.8)	3 (1.1)
便秘	80 (29.2)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	67 (24.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛 [e]	32 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	47 (17.3)	6 (2.2)	6 (2.2)	6 (2.2)
感染症および寄生虫症								
細菌感染 [f]	67 (24.5)	15 (5.5)	15 (5.5)	7 (2.6)	65 (23.9)	18 (6.6)	19 (7.0)	16 (5.9)
ウイルス感染 [g]	112 (40.9)	30 (10.9)	32 (11.7)	34 (12.4)	88 (32.4)	12 (4.4)	14 (5.1)	14 (5.1)
傷害、中毒および処置合併症								
Infusion reaction	43 (15.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	41 (15.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)

副作用、 n (%)	本薬+R^{2}群(N = 274)				プラセボ＋R^{2}群 (N = 272)			
	全 Grade	Grade 3-4	≥ Grade 3	重篤	全 Grade	Grade3-4	≥ Grade 3	重篤
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (6.6)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	20 (7.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (4.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	13 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
腫瘍崩壊症候群	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
神経系障害								
頭痛	27 (9.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	18 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害								
発疹 [h]	100 (36.5)	8 (2.9)	8 (2.9)	2 (0.7)	86 (31.6)	4 (1.5)	4 (1.5)	1 (0.4)
そう痒症	44 (16.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	28 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note 1: Participants were counted once under each group term and PT.
Note 2: ADRs were identified using predefined PTs (refer to Listing 2.7.16.1) and coded using MedDRA v26.0.
[a] 好中球減少症には、PT の好中球減少症及び好中球数減少を含めた。
[b] 貧血には、PT の貧血、赤血球減少症、赤血球数減少、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少を含めた。
[c] 血小板減少症には、PT の血小板減少症及び血小板数減少を含めた。
[d] 無力症には、PT の無力症、倦怠感及び疲労を含めた。
[e] 腹痛には、PT の腹痛、腹部圧痛、腹部不快感、消化器痛、下腹部痛及び上腹部痛を含めた。
[f] The PTs included in the FMQ bacterial infections are provided in Listing 2.7.16.1.
[g] The PTs included in the FMQ viral infections are provided in Listing 2.7.16.1.
[h] 発疹には、PT の発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、斑水疱性皮疹、剥脱性発疹、小水疱性皮疹、蕁麻疹、蕁麻疹性皮膚炎、血管炎性皮疹及び紅斑を含めた。
Source: Table 3.2.98.1

Table 2: 301 試験で本薬 + R[2]群で日本人全体-SAF 及び非日本人全体-SAF の発現割合に 10%以上の差を認めた TEAE

		グレード 1 以上の発現割合		グレード 3 又は 4 の発現割合	
		日本人全体-SAF (N=24)	非日本人全体-SAF (N=303)	日本人全体-SAF (N=24)	非日本人全体-SAF (N=303)
日本人でグレード 1 以上の発現割合が 10%以上高かった TEAE	好中球数減少	54.2% (13)	3.6% (11)	50.0% (12)	1.7% (5)
	発疹	37.5% (9)	20.8% (63)	0.0% (0)	1.0% (3)
	注入に伴う反応	25.0% (6)	15.2% (46)	0.0% (0)	1.0% (3)
	白血球数減少	20.8% (5)	3.6% (11)	4.2% (1)	1.7% (5)
	湿疹	16.7% (4)	1.0% (3)	0.0% (0)	0.0% (0)
非日本人でグレード 1 以上発現割合が高かった TEAE	好中球減少症	33.3% (8)	51.5% (156)	33.3% (8)	42.6% (129)
	下痢	16.7% (4)	39.3% (119)	0.0% (0)	1.0% (3)
	COVID-19	0.0% (0)	34.3% (104)	0.0% (0)	6.6% (20)
	疲労	4.2% (1)	22.1% (67)	4.2% (1)	2.0% (6)
	咳嗽	4.2% (1)	20.1% (61)	0.0% (0)	0.0% (0)
	発熱	8.3% (2)	19.8% (60)	0.0% (0)	1.3% (4)
	貧血	4.2% (1)	17.8% (54)	0.0% (0)	6.9% (21)
	血小板減少症	0.0% (0)	16.2% (49)	0.0% (0)	6.9% (21)
	無力症	0.0% (0)	14.5% (44)	0.0% (0)	1.0% (3)

事象名は MedDRA v5.0 Preferred Term で示した。
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.64.3, Table 3.2.65.3

2.2. 用法及び用量（案）及びその設定根拠

2.2.1. 用法及び用量（案）

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤について、「17.臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。［17.1.1 参照］

7.2 本剤投与による infusion reaction を軽減するために、本剤投与の 30～60 分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の投与を行うこと。1 サイクル目の本剤投与時には前投与は必須とする。本剤投与により infusion reaction が認められた患者では、その後の本剤投与時には前投与を考慮すること。［11.1.1 参照］

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

7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等を行うこと。［11.1.1 参照］

副作用	程度[注)]	処置
Infusion reaction	Grade 2	・投与を中断し、適切な処置を行うこと。 ・Grade 1 以下に回復後には、症状が発現した際の 1/2 以下の投与速度で投与を再開することができる。 ・再開後 1 時間以内に infusion reaction が認められない場合には、忍容性に応じて 30 分ごとに反応が発現した際の投与速度まで投与速度を上げることができる。
	Grade 3	・投与を中断し、適切な処置を行うこと。 ・Grade 1 以下に回復後には、症状が発現した際の 1/4 以下の投与速度で投与を再開することができる。 ・再開後 1 時間以内に infusion reaction が認められない場合には、忍容性に応じて 30 分ごとに症状が発現した際の 1/2 の投与速度まで投与速度を上げることができる。 ・再投与後に再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止し、適切な処置を行うこと。
血小板減少	50,000/mm^3 未満	50,000/mm^3 以上に回復するまで休薬する。
好中球減少	1,000/mm^3 未満、かつ、7 日間未満継続	1,000/mm^3 以上に回復するまで休薬する。
	1,000/mm^3 未満、かつ、7 日間以上継続又は体温が 38°C 以上に上昇した場合	1,000/mm^3 以上、かつ、体温 38°C 未満に回復するまで休薬する。
	500/mm^3 未満	

注）Grade は NCI CTCAE v5.0 に基づく

2.2.2. 用法及び用量の設定根拠

本薬の用法及び用量、並びに用法及び用量に関連する注意は、301 試験における本薬 + R[2] 群の用法及び用量、前投薬に係る規定、用量変更の基準を参考に設定した。

なお、301 試験における本薬の 1 回投与量 12◦mg/kg（体重）は、R/R の慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫患者を対象とした第 1 相用量漸増試験（XmAb5574-01 試験）で、本薬 0.3～12◦mg/kg（体重）を、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目の 1、4、8、15 及び 22 日目、サイクル 2 の 1、8、15 及び 22 日目に 2 時間かけて点滴静注し、本薬の最大耐量と臨床推奨量を検討した結果、最高用量レベルの 12◦mg/kg（体重）でも最大耐量に到達せず、この用量が後続試験の推奨用量として選択されたことに基づき設定された。

301 試験における本薬の投与スケジュールは、R/R の非ホジキンリンパ腫（NHL）を対象とした本薬単剤投与による第 2a 相非盲検非対照多段階試験（MOR208C201 試験）を参考に設定した。本薬 12 mg/kg（体重）を、28 日間を 1 サイクルとして 1 から 3 サイクル目までは 1、8、15 及び 22 日目に投与し、3 サイクル目終了時に PR 以上が持続していた場合には病勢進行が認められるまで本薬 12 mg/kg（体重）を 2 週間間隔（各サイクルの 1 及び 15 日目）又は 4 週間間隔（各サイクルの 1 日目）に点滴静注した結果、忍容性及び安全性は良好で、R/R FL、DLBCL 及び FL 以外のインドレント NHL（MZL を含む）で有望な有効性が示された。

なお、本薬及びレナリドミドの用法・用量は異なるが、R/R びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）を対象にした第 2 相非盲検非対照臨床試験（MOR208C203 試験、以下 C203 試験）で本薬とレナリドミド 25 mg の併用時の安全性と有効性が確認されていたことから、この成績も参考とし、本薬と R[2] の併用の安全性は認容可能で、併用による有効性の向上が期待できると考え、301 試験が計画された。

2.1.2 項に記載したとおり、301 試験では、治験責任（分担）医師評価による PFS の部分集団解析において、検討したほとんどの部分集団において本薬 + R^2 群で有効性が認められた。

母集団薬物動態の解析結果から、日本人被験者の曝露量は、概して日本人以外／白人の被験者で観察された曝露量の範囲内にあり、301 試験の被験者集団では、日本人と日本人以外／白人の被験者で曝露量は同程度であった。301 試験に登録された被験者の成績を用いた曝露-反応解析の結果、FL-FAS での治験責任（分担）医師評価による PFS では、一次治療抵抗性を共変量に組み入れることにより、曝露量と有効性の間に有意な関係は認められなくなった。また、5 つの安全性評価項目（SAE、本薬の用量調節（中断又は中止）に至った TEAE、グ　ード 3 以上の TEAE、グレード 3 以上の好中球減少症及びグ　ード 3 以上の感染症及び寄生虫症）について曝露量との相関関係を評価した結果、感染症及び寄生虫症を除くすべての安全性評価項目で、曝露量との間に逆相関の傾向が認められた。しかし、この傾向が統計学的に有意であったのは、用量調節に至った TEAE のみであり、TEAE の発現割合が高かった被験者における低い曝露量は、原因ではなくタファシタマブを用量調節した結果の可能性が考えられた。

以上のことから、用法・用量について特段の調節を必要とする患者集団はなく、301 試験における本薬 + R^2 群の用法及び用量、前投薬に係る規定、用量変更の基準を参考に投与すれば日本人患者を含め、安全に治療を行うことができると考えた。

なお、これら 3 試験及び 301 試験では、infusion reaction の予防及び軽減目的で、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤による前投与を行った。各試験の実施計画書に定められた前投与のタイミング、例示された薬剤名とその投与量、前投与を必須とする期間、前投与を任意とする基準は試験により異なった。前投与のタイミングは C203 試験では本薬投与の 30 分から 2 時間前、301 試験では 30～60 分前であったことから、「7. 用法及び用量に関連する注意」では本薬投与の 30～60 分前に実施することと記載した。C203 試験では前投与は本薬の最初の 3 回の点滴投与前は必須とし、最初の 3 回投与中に infusion reaction を起こさなかった患者では、治験責任（分担）医師の判断により、その後の本薬投与時の前投与実施は任意、それ以外の場合には前投与を継続することとした。301 試験では 1 サイクル目の間は前投与を必須とし、最初のサイクルでグレード 2 以上の注入に伴う反応又はグレード 1 以上のサイトカイン放出症候群を認めなかった患者では、本薬に対する前投薬は任意とし、治験責任（分担）医師が判断するとされた。そのため、「7. 用法及び用量に関連する注意」では「1 サイクル目の本剤投与時には前投与は必須とする。本剤投与により infusion reaction が認められた患者では、その後の本剤投与時には前投与を考慮すること。」と設定した。

3.　使用上の注意の設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
1. 警告 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に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。	本剤の適切な使用のため、本剤は緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤について十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師により使用されるべきである。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性を十分説明し、同意を得る必要があることから設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
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	2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を起こす可能性があることから、薬剤の一般的な注意事項として設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 血球減少があらわれることがあるので本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。［7.4、11.1.2 参照］	8.1 本剤投与中に発熱性好中球減少症、好中球減少症、血小板減少症等が報告されている。発現を早期に把握し、適切な処置を講じることができるよう、本剤投与前後の検査や患者の症状観察を行うことが重要であるため設定した。
8.2 重篤な感染症（日和見感染症を含む）及び B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。［11.1.3 参照］	8.2 301 試験では重篤な感染症が認められた。B 型肝炎ウイルスの再活性化は確認されなかったが、本剤の作用機序を鑑み本事象の発現に留意することが必要なため設定した。
8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査等を行うなど、腫瘍崩壊症候群の徴候及び症状を十分に観察すること。［11.1.4 参照］	8.3 腫瘍崩壊症候群の早期検出・重症化防止のため、検査の実施を推奨するため設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 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　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。［8.2、11.1.3 参照］	9.1.1 本剤と同様に B 細胞を標的とする抗 CD20 モ　クローナル抗体の添付文書で B 型肝炎ウイルスの再活性化に係る注意喚起がされていること等を踏まえ設定することとした。
9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 3 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］	9.4 「医療用医薬品の添付文書の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について（平成 31 年 1 月 17 日付け医薬安全対策課事務連絡）」に基づき設定した。
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。IgG は胎盤を通過することが知られており、本剤の作用機序から胎児の B 細胞枯渇を引き起こす可能性がある。［9.4 参照］	9.5 生殖発生毒性試験は実施していないが、本剤のようなヒト IgG モノクローナル抗体は、特に妊娠後期に胎盤を通過することが報告されていること、胎児及び新生児における一過性の B 細胞枯渇が報告されていることから設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>9.6 本剤については非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領関する質疑応答集（Q&A）について」に基づき設定した。

9.7 小児等での使用経験がなく、安全性及び有効性が確立していないため設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>生ワクチン又は弱毒生ワクチン</td><td>接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。</td><td>本剤の B リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。</td></tr></table></td><td>本剤投与後の生ワクチンによる予防接種の安全性は調査していないため、CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用が現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（8.4%）
発熱、悪寒、発疹、呼吸困難等を含む infusion reaction があらわれることがあり、多くの場合は、1 サイクル目に認められたが、2 サイクル目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［7.2 参照］［7.2、7.4 参照］
11.1.2 血球減少
好中球減少症（38.0%）、血小板減少症（11.3%）、貧血（6.2%）及び白血球減少症（5.8%）及び発熱性好中球減少症（1.8%）があらわれることがある。［7.4、8.1 参照］
11.1.3 感染症（21.9%）
本剤投与中に肺炎（6.2%）、COVID-19（COVID-19 肺炎を含む）（6.9%）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがある。［8.2 参照］
11.1.4 腫瘍崩壊症候群（0.4%）
異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［8.3 参照］
11.1.5 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投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td><td>11.1 臨床試験にて発現した副作用のうち、特に注意が必要なものについて記載した。発現頻度は、国際共同第 III 相試験（INCMOR 0208-301）結果［治験責任（分担）医師による因果関係評価］に基づき記載した。

11.1.5 CCDS に基づき記載した副作用は、頻度不明とした。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>3%～5%未満</th><th>3%未満</th></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>リンパ球減少症、好酸球増加症</td></tr>
<tr><td>内分泌障害</td><td></td><td></td><td>甲状腺機能低下症</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>便秘、下痢、悪心</td><td></td><td>腹痛、口内炎、嘔吐</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>無力症（16.4%）、発熱</td><td></td><td>悪寒、粘膜の炎症</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td>ALT 増加、AST 増加</td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td><td></td><td>サイトカイン放出症候群、低γグロブリン血症</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td></td><td>食欲減退、低カリウム血症</td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td></td><td>筋痙縮</td><td>関節痛、筋肉痛、四肢痛</td></tr>
<tr><td>精神・神経系障害</td><td></td><td>頭痛</td><td>味覚不全、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー</td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td></td><td>咳嗽</td><td>呼吸困難、口腔咽頭痛</td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>発疹</td><td>そう痒症</td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td></td><td>低血圧</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td></td><td>血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチニン増加</td></tr>
</table></td><td>11.2 国際共同第 III 相試験（INCMOR 0208-301）結果に基づき記載した。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 溶解方法
（1）12 mg に患者の体重（kg）を乗じて本剤の投与量を算出し、必要バイアル数を決定する。
（2）各バイアルに日局注射用水 5.0 mL をバイアルの内壁に沿ってゆっくりと加える。溶解後のタファシタマブ（遺伝子組換え）濃度は約 40 mg/mL である。
（3）バイアルを静かに回転させながら溶解する。激しく振ったり回転させたりしないこと。5 分以内に溶解するので、完全に溶けるまで抜き取らないこと。
（4）溶解した液は無色～わずかに黄色を呈する。粒子状物質や変色がないことを目視で確認し、濁ったり、変色した</td><td>14. CCDS に基づき記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定の根拠
り、目に見える粒子を含んでいる場合は、そのバイアルを廃棄すること。 （5）溶解した液は速やかに使用すること。直ちに使用しない場合、溶解した液は 2～25℃ で最長 24 時間まで保存することができる。凍結、振盪は避けること。 14.1.2 希釈方法 （1）必要量をバイアルから抜き取り、体重 42 kg 以上の患者は 250 mL、体重 42kg 未満の患者は 100～200 mL の生理食塩液が入った点滴バッグにゆっくり加え希釈液とする。なお、希釈液の本剤最終濃度は 2～8 mg/mL とする。また、バイアル内の残液は廃棄すること。 （2）点滴バッグをゆっくりと逆さにして静かに混合し、振らないこと。 （3）希釈液は速やかに使用すること。直ちに使用しない場合、希釈液は遮光下で、2～8℃で最長 36 時間、その後最高 25℃で最長 24 時間まで保存することができる。凍結、振盪は避けること。	
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。	15. CCDS の記載に基づき設定した。

4. 参考文献

Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: An analysis from the National Lympho Care Study [published correction appears in J Clin Oncol 2016;34:1430]. J Clin Oncol 2015;33:2516-2522.

Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(3):298‑308.

Gerber HP, Kung-Sutherland M, Stone I, et al. Potent antitumor activity of the anti-CD19 auristatin antibody drug conjugate hBU12-vcMMAE against rituximab-sensitive and –resistant lymphomas. Blood 2009;113:4352-4361.

Hammer O. CD19 as an attractive target for antibody-based therapy. mAbs 2012;4:571-577.

Horton HM, Bernett MJ, Pong E, et al. Potent in vitro and in vivo activity of an Fc-engineered anti-CD19 monoclonal antibody against lymphoma and leukemia. Cancer Res. 2008 Oct 1;68(19):8049-8057.

一般的名称に係る文書

本薬の一般的名称（JAN）は、タファシタマブ（遺伝子組換え）［Tafasitamab (Genetical Recombination)］と決定され、「医薬品の一般的名称について」（令和 5 年 6 月 6 日付、薬生薬審発 0606 第 3 号）にて通知された。

国際一般名（INN）は 2019 年の r-INN リスト（WHO Drug Information, Vol. 33, No. 1, 2019, List 81）118～119 ページに tafasitamab として掲載された。

JAN

日本名：タファシタマブ（遺伝子組換え）

英　名：Tafasitamab (Genetical Recombination)

化学名又は本質記載：

［日本名］

タファシタマブは，遺伝子組換え抗 CD19 モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウスに由来し，その他はヒト IgG1 及び IgG2 に由来する．H 鎖の 112～240 番目はヒト IgG1 の CH1 及び CH2 ドメインの一部，241～451 番目はヒト IgG2 の CH2 ドメインの残りの部分及び CH3 に相当し，3 個のアミノ酸残基が置換（S243D，G331A，I336E）されている．タファシタマブは，CHO 細胞により産生される．タファシタマブは，451 個のアミノ酸からなる H 鎖（γ1 及び γ2 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．

［英　名］

Tafasitamab is a recombinant anti-CD19 monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1 and IgG2. In the H-chain, the amino acid residues at positions 122 – 240 correspond to CH1 and a part of CH2 domain of human IgG1, and 241 – 451 correspond to the rest of CH2 and CH3 domain of human IgG2, and amino acid residues are substituted at 3 positions (S243D, G331A, I336E). Tafasitamab is produced in CHO cells. Tafasitamab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1 and γ2-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

INN

r-INN：tafasitamab

添付資料

1. 医薬品の一般的名称について（令和5年6月6日付、薬生薬審発0606 第3号）
2. Recommended INN: List 81, WHO Drug Information, Vol.33, No.1, 2019

薬生薬審発 0606 第３号
令 和 ５ 年 ６ 月 ６ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

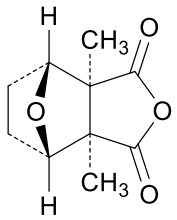
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　304-7-B4

JAN（日本名）：カンタリジン

JAN（英　名）：Cantharidin



$C_{10}H_{12}O_4$

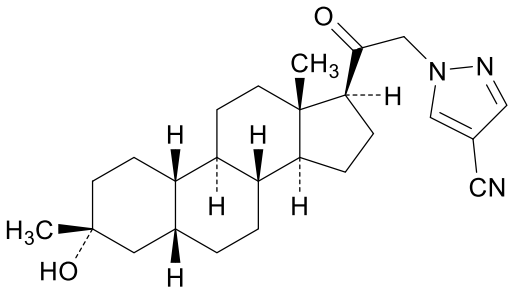
(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-3a,7a-ジメチルヘキサヒドロ-4,7-エピオキシ-2-ベンゾフラン-1,3-ジオン

(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-3a,7a-Dimethylhexahydro-4,7-epoxy-2-benzofuran-1,3-dione

登録番号　304-7-B5

JAN（日本名）：ズラノロン

JAN（英　名）：Zuranolone



$C_{25}H_{35}N_3O_2$

1-(3α-ヒドロキシ-3β-メチル-20-オキソ-19-ノル-5β-プレグナン-21-イル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボニトリル

1-(3α-Hydroxy-3β-methyl-20-oxo-19-nor-5β-pregnan-21-yl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile

登録番号　304-7-B6

JAN（日本名）：タファシタマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Tafasitamab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

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

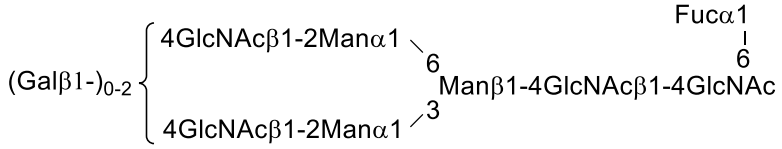
L 鎖

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

H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング

H 鎖 C224 – L 鎖 C219，H 鎖 C230 – H 鎖 C230，H 鎖 C233 – H 鎖 C233：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6550}H_{10092}N_{1724}O_{2048}S_{52}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2212}H_{3401}N_{579}O_{681}S_{18}$

L 鎖 $C_{1063}H_{1649}N_{283}O_{343}S_{8}$

タファシタマブは，遺伝子組換え抗 CD19 モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウスに由来し，その他はヒト IgG1 及び IgG2 に由来する．H 鎖の 122～240 番目はヒト IgG1 の CH1 及び CH2 ドメインの一部，241～451 番目はヒト IgG2 の CH2 ドメインの残りの部分及び CH3 に相当し，3 個のアミノ酸残基が置換（S243D，G331A，I336E）されている．タファシタマブは，CHO 細胞により産生される．タファシタマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 及び γ2 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．

Tafasitamab is a recombinant anti-CD19 monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1 and IgG2. In the H-chain, the amino acid residues at positions 122 – 240 correspond to CH1 and a part of CH2 domain of human IgG1, and 241 – 451 correspond to the rest of CH2 and CH3 domain of human IgG2, and amino acid residues are substituted at 3 positions (S243D, G331A, I336E). Tafasitamab is produced in CHO cells. Tafasitamab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1 and γ2-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

以下、省略

tafasitamabum #

tafasitamab	immunoglobulin G1-G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (B lymphocyte surface antigen B4, Leu-12)], monoclonal antibody; gamma1-gamma2 heavy chain (1-451) [VH (*Mus musculus* IGHV1-14*01 (77.6%)/*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (73.5%) -(IGHD) -*Homo sapiens* IGHJ4*01 (100%)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 G1m17, K120 (218) (122-219) -hinge (220-234) -CH2 1.6-1.1 (235-240)) (122-240) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH2 1-125, S3>D (243), G2m.. V45.1 (286), G110>A (331), I117>E (336) (241-344) -CH3 nG1m1 E12 (360) M14 (362) (345-449) -CHS (450-451)) (241-451)], (224-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [V-KAPPA *(Mus musculus* IGKV2-137*01 (75.0%)/*Homo sapiens* IGHV3D-11*03 (73.7%) -*Homo sapiens* IGKJ2*01 (90.9%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimer (230-230":233-233")-bisdisulfide
tafasitamab	immunoglobuline G1-G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (antigène de surface B4 des lymphocytes B, Leu-12)], anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1-gamma2 (1-451) [VH (*Mus musculus* IGHV1-14*01 (77.6%)/*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (73.5%) -(IGHD) -*Homo sapiens* IGHJ4*01 (100%)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 G1m17, K120 (218) (122-219) -charnière (220-234) -CH2 1.6-1.1 (235-240)) (122-240) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH2 1-125, S3>D (243), G2m.. V45.1 (286), G110>A (331), I117>E (336) (241-344) -CH3 nG1m1 E12 (360) M14 (362) (345-449) -CHS (450-451)) (241-451)], (224-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA *(Mus musculus* IGKV2-137*01 (75.0%)/*Homo sapiens* IGHV3D-11*03 (73.7%) -*Homo sapiens* IGKJ2*01 (90.9%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure
tafasitamab	inmunoglobulina G1-G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (antígeno de superficie B4 de los linfocitos B, Leu-12)], anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma1-gamma2 (1-451) [VH (*Mus musculus* IGHV1-14*01 (77.6%)/*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (73.5%) -(IGHD) -*Homo sapiens* IGHJ4*01 (100%)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 G1m17, K120 (218) (122-219) -bisagra(220-234) -CH2 1.6-1.1 (235-240)) (122-240) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH2 1-125, S3>D (243), G2m.. V45.1 (286), G110>A (331), I117>E (336) (241-344) -CH3 nG1m1 E12 (360) M14 (362) (345-449) -CHS (450-451)) (241-451)], (224-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA *(Mus musculus* IGKV2-137*01 (75.0%)/*Homo sapiens* IGHV3D-11*03 (73.7%) -*Homo sapiens* IGKJ2*01 (90.9%)) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

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

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

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

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 148-204 265-325 371-429
22"-96" 148"-204" 265"-325" 371"-429"
Intra-L (C23-C104) 23'-93' 139'-199'
23'"-93'" 139'"-199'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 224-219' 224"-219'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 230-230" 233-233"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4: 301, 301"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.
C-terminal lysine clipping:
H CHS K2: 451, 451"

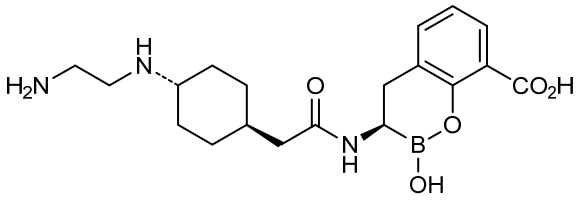
taniborbactamum

taniborbactam — (3*R*)-3-(2-{*trans*-4-[(2-aminoethyl)amino]cyclohexyl}acetamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzoxaborinine-8-carboxylic acid

taniborbactam — acide (3*R*)-3-(2-{*trans*-4-[(2-aminoéthyl)amino]cyclohexyl}acétamido)-2-hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzoxaborinine-8-carboxylique

taniborbactam — ácido (3*R*)-3-(2-{*trans*-4-[(2-aminoetil)amino]ciclohexil}acetamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico

$C_{19}H_{28}BN_3O_5$



tavapadonum

tavapadon — (-)-(6*S*)-1,5-dimethyl-6-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

tavapadon — (-)-(6*S*)-1,5-diméthyl-6-(2-méthyl-4-{[3-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}phényl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

目次

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....2
生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ.....5

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>タファシタマブは，遺伝子組換え抗 CD19 モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウスに由来し，その他はヒト IgG1 及び IgG2 に由来する．H 鎖の 122～240 番目はヒト IgG1 の CH1 及び CH2 ドメインの一部，241～451 番目はヒト IgG2 の CH2 ドメインの残りの部分及び CH3 に相当し，3 個のアミノ酸残基が置換（S243D，G331A，I336E）されている．タファシタマブは，CHO 細胞により産生される．タファシタマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 及び γ2 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミドとの併用において、通常、成人にはタファシタマブ（遺伝子組換え）として 12 mg/kg（体重）を 1 日 1 回点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとして、最初の 3 サイクルは 1 週間間隔で 4 回（1、8、15 及び 22 日目）、4 サイクル以降は 2 週間間隔で 2 回（1 及び 15 日目）投与する。最大 12 サイクルまで投与を継続する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：タファシタマブ（遺伝子組換え）
製剤：ミンジュビ点滴静注用 200mg［1 バイアル中にタファシタマブ（遺伝子組換え）200 mg 含有］</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>静脈内</td><td>♂・♀</td><td>>10</td></tr>
</table>
亜急性毒性又は慢性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>無毒性量（mg/kg）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>8 週間（2 週間間隔 4 回）</td><td>静脈内</td><td>0、2、10、50</td><td>50</td><td>可逆性の末梢血総 B リンパ球数の顕著な減少、リンパ球数/白血球数の減少、脾臓重量の減少及び脾臓胚中心の細胞密度の低下</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>13 週間（1 週間間隔 13 回）</td><td>静脈内</td><td>0、10、30、100</td><td>100</td><td>可逆性の末梢血 CD20 陽性 B 細胞数減少、脾臓、腸間膜及び下顎リンパ節のリンパ濾胞内胚中心の欠損</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

副作用	国際共同第 3 相二重盲検ランダム化比較試験（INCMOR 0208-301 試験）で本剤が投与された再発又は難治性の濾胞性リンパ腫の被験者 274 例に認められた、本剤の副作用（臨床検査値異常を含む） 副作用発現率　202/274 例 = 73.7% 副作用の種類　例数（%） 好中球減少症　104 例（38.0%） 無力症　45 例（16.4%） 血小板減少症　31 例（11.3%） 発疹　24 例（8.7%） 下痢　23 例（8.4%） 注入に伴う反応　23 例（8.4%） 発熱　20 例（7.3%） 等
会社	インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社　製剤：輸入

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

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

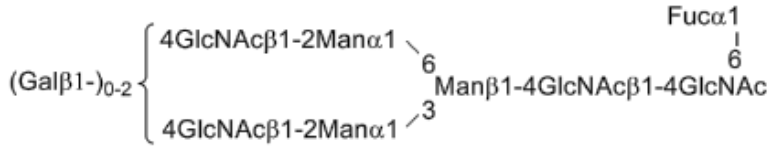
L 鎖

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

H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング

H 鎖 C224 – L 鎖 C219，H 鎖 C230 – H 鎖 C230，H 鎖 C233 – H 鎖 C233：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6550}H_{10092}N_{1724}O_{2048}S_{52}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2212}H_{3401}N_{579}O_{681}S_{18}$

L 鎖 $C_{1063}H_{1649}N_{283}O_{343}S_{8}$

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	タファシタマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ミンジュビ点滴静注用 200mg
効能・効果：	再発又は難治性の濾胞性リンパ腫
用法・用量：	リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミドとの併用において、通常、成人にはタファシタマブ（遺伝子組換え）として 12 mg/kg（体重）を 1 日 1 回点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとして、最初の 3 サイクルは 1 週間間隔で 4 回（1、8、15 及び 22 日目）、4 サイクル以降は 2 週間間隔で 2 回（1 及び 15 日目）投与する。最大 12 サイクルまで投与を継続する。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名：チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）株
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、 ☐製剤添加物、☐その他（　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙様式 2 参照

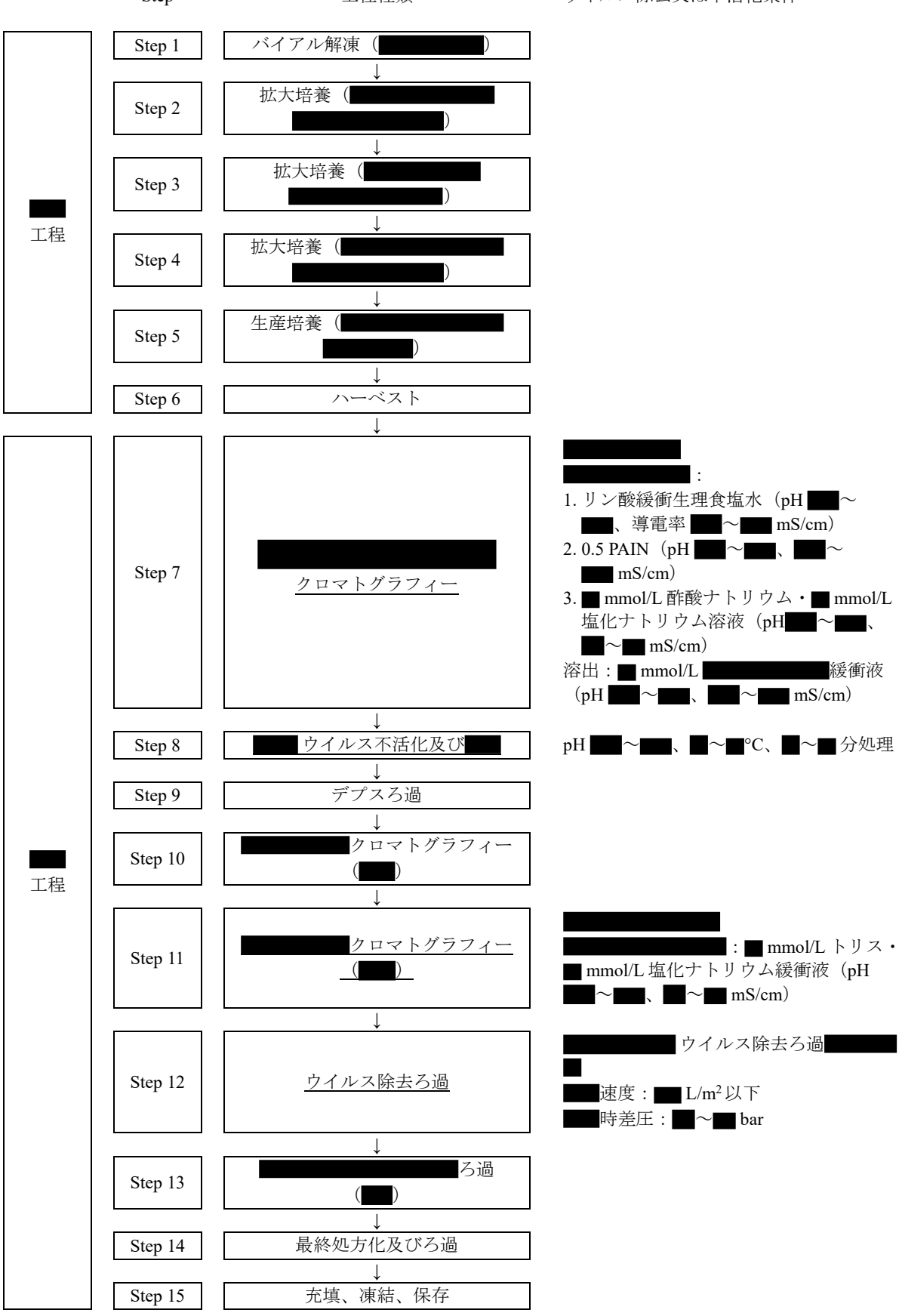
別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	原材料名；チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）株
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	MCB 及び WCB の宿主細胞である CHO 細胞株は，MCB 及び WCB について試験を実施し問題がないことを確認している（別表 1 参照）。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	該当なし
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	製造工程のウイルスクリアランス指数の平均は全モデルウイルスに対して 12.93 以上であり、十分なウイルスクリアランス能を示した（別添 2 参照）。

別表 1　タファシタマブ（遺伝子組換え）の製造に用いられるセルバンクの試験

試験名	規格	マスターセルバンク試験結果	ワーキングセルバンク試験結果	製造終了時セルバンク試験結果
非ウイルス性外来性感染性物質試験				
[redacted]	陰性	適合 増殖を認めない	適合 増殖を認めない	適合 増殖を認めない
	陰性	適合 検出されない	適合 検出されない	適合 検出されない
ウイルス安全性試験				
[redacted]	陰性	適合 検出されない	適合 検出されない	適合 検出されない
	陰性	適合 検出されない	実施しない	適合 検出されない
	陰性	適合 検出されない	実施しない	実施しない
	陰性	適合 検出されない	適合 検出されない	適合 検出されない
	レトロウイルス様粒子以外の混入を認めない	適合 A 型粒子のみ検出された	実施しない	適合 A 型粒子のみ検出された
	陰性	適合 検出されない	実施しない	適合 検出されない
	陰性	適合 検出されない	実施しない	実施しない
	陰性	適合 検出されない	実施しない	実施しない
	陰性	適合 検出されない	実施しない	実施しない
	陰性	適合 検出されない	実施しない	実施しない
	陰性	適合 検出されない	実施しない	実施しない
	陰性	適合 検出されない	実施しない	実施しない
	陰性	適合 検出されない	実施しない	実施しない
	陰性	適合 検出されない	実施しない	実施しない
確認試験				
[redacted]	標準細胞と一致	適合 チャイニーズハムスター由来	適合 チャイニーズハムスター由来	実施しない
	標準細胞と一致	実施しない	実施しない	適合 標準細胞と一致

別添 1　タファシタマブ（遺伝子組換え）の製造工程の概要（フローチャート）



[redacted]：ウイルス除去又は不活化工程

別添 2　タファシタマブ（遺伝子組換え）のウイルスクリアランス試験結果の概要

ウイルス除去又は不活化工程		ウイルスクリアランス指数（log_{10}）											
	モデルウイルス	xMuLV			PRV			Reo-3			MVM		
	試験番号	Run 1	Run 2	Run 3	Run 1	Run 2	Run 3	Run 1	Run 2	Run 3	Run 1	Run 2	Run 3
[redacted]クロマトグラフィー工程		[redacted]											
[redacted] ウイルス不活化工程													
[redacted]クロマトグラフィー工程													
ウイルス除去ろ過工程													
ウイルスクリアランス指数	下限	≥ 17.78			≥ 18.03			≥ 14.29			≥ 11.93		
	上限	≥ 20.02			≥ 18.34			≥ 17.30			≥ 13.93		
	平均	≥ 18.90			≥ 18.19			≥ 15.80			≥ 12.93		

[redacted]

タファシタマブ(遺伝子組換え)
添付資料一覧

インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社

第3部　品質に関する文書
3.2　データ又は報告書
3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの 提出有無
3.2.S.1　一般情報								
3.2.S.1.1	Nomenclature	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.1.2	Structure	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.1.3	General Properties	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.2　製造								
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.2.3	Control of Materials	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.2.4	Control of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.3　特性								
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.3.2	Impurities	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.4　原薬の管理								
3.2.S.4.1	Specification	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.4.4	Batch Analyses	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.4.5	Justification of Specification	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.5　標準品又は標準物質								
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	—	—	—	海外	—	評価	—

3.2.S.6 容器及び施栓系								
3.2.S.6	Container Closure System	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.7 安定性								
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.7.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.7.3	Stability Data	—	—	—	海外	—	評価	—

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
3.2.P.1　製剤及び処方								
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.2 製剤開発の経緯								
3.2.P.2.1-1	Pharmaceutical Development	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.2.1-2	Components of the Drug Product	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.2.2	Drug Product	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.2.4	Container Closure System	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.2.6	Compatibility	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.3 製造								
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.3.2	Batch Formula	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.4 添加剤の管理								
3.2.P.4.1	Specifications	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	海外	—	評価	—

3.2.P.4.4	Justification of Specifications	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.4.6	Novel Excipients	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5 製剤の管理								
3.2.P.5.1	Specification(s)	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedures - Appearance of Lyophilizate	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-2	Analytical Procedure - Clarity	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-3	Analytical-Procedures - Visible Particles	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-4	Analytical-Procedures - Sub-Visible Particles	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-5	Analytical-Procedures - Color	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-6	Analytical-Procedures - Tryptic Peptide Mapping	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-7	Analytical-Procedures - pH	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-8	Analytical-Procedures - Osmolality	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-9	Analytical-Procedures - CEX	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-10	Analytical-Procedures - HP-SEC	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-11	Analytical-Procedures - CGE-Non-Reduced	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-12	Analytical-Procedures - Residual Moisture	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-13	Analytical-Procedures - Sterility	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-14	Analytical-Procedures - Bacterial Endotoxins	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-15	Analytical-Procedures - Reconstitution Time of Lyophilizate	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-16	Analytical-Procedures - Content Uniformity	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-17	Analytical-Procedures - Polysorbate 20	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-18	Analytical-Procedures - ADCC Assay	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-19	Analytical-Procedures - CD19 Binding Assay	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-20	Analytical-Procedures - Protein Concentration	—	—	—	海外	—	評価	—

3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures - Appearance Lyophilizate	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-2	Validation of Analytical Procedures - Clarity	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-3	Validation of Analytical Procedures - Visible Particles	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-4	Validation of Analytical Procedures - Sub-Visible Particles	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-5	Validation of Analytical Procedures - Color	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-6	Validation of Analytical Procedures - Tryptic Peptide Mapping	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-7	Validation of Analytical Procedures - pH	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-8	Validation of Analytical Procedures - Osmolality	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-9	Validation of Analytical Procedures - CEX	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-10	Validation of Analytical Procedures - HP-SEC	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-11	Validation of Analytical Procedures - CGE non reduced	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-12	Validation of Analytical Procedures - Residual Moisture	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-13	Validation of Analytical Procedures - Sterility	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-14	Validation of Analytical Procedures - Bacterial Endotoxins	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-15	Validation of Analytical Procedures - Reconstitution Time of Lyophilizate	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-16	Validation of Analytical Procedures - Content Uniformity	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-17	Validation of Analytical Procedures - Polysorbate 20	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-18	Validation of Analytical Procedures - ADCC	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-19	Validation of Analytical Procedures - CD19 Binding Assay	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-20	Validation of Analytical Procedures - UV Scan	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.4	Batch Analyses	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s)	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.6 標準品又は標準物質								
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.7 容器及び施栓系								
3.2.P.7	Container Closure System	—	—	—	海外	—	評価	—

3.2.P.8 安定性								
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.8.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.8.3	Stability Data	—	—	—	海外	—	評価	—

3.2.A　その他

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
3.2.A.1	Facilities and Equipment	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	—	—	—	海外	—	評価	—

3.2.R　各極の要求資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
3.2.R.1	WCB Qualification Protocol	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.R.2	[redacted]	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.R.3-1	[redacted]	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.R.3-2	[redacted]	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.R.3-3	[redacted]	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.R.3-4	[redacted]	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.R.3-5	[redacted]	—	—	—	海外	—	評価	—

3.3　参考文献

該当なし

第4部　非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
4.2.1.1-1	TR07098: Variable Region Engineering of Anti-CD19 Antibody 4G7	Xencor Inc.	20[redacted] - 20[redacted]	Xencor Inc.	海外	—	評価	無
	MOR208L045: Addendum 1 to Xencor study report TR07098: Receptor occupancy calculation based on binding of tafasitamab to CD19 expressing HEK cells in FACS	MorphoSys A.G.	20[redacted] - 20[redacted]	MorphoSys A.G.	海外	—	評価	無
4.2.1.1-2	XC9-23209: XmAb®5574 Cross Reactivity with Peripheral Cells from NonHuman Primates, Dog, Rabbit, Rat and Mouse	Xencor Inc.	20[redacted] - 20[redacted]	Xencor Inc.	海外	—	評価	無
4.2.1.1-3	TR08139: Fc-mediated Effector Functions of XmAb5574	Xencor Inc.	20[redacted] - 20[redacted]	Xencor Inc.	海外	—	参考	無
4.2.1.1-4	MOR208L039: *In vitro* ADCC activity of tafasitamab (MOR208) in combination with lenalidomide against DLBCL cell lines	MorphoSys A.G.	20[redacted] - 20[redacted]	MorphoSys A.G.	海外	—	評価	無
4.2.1.1-5	MOR208P009: Efficacy of MOR00208 and Lenalidomide Combination Treatment in a Disseminated Xenograft Survival Model of Lymphoma	MorphoSys A.G.	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys A.G.)	海外	—	評価	無

4.2.1.2　副次的薬理試験

該当なし

4.2.1.3　安全性薬理試験

該当なし

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用

該当なし

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
4.2.2.1-1	MOR208L001: BIOANALYTICAL METHOD DESCRIPTION AND METHOD QUALIFICATION Quantification of MOR00208(Xmab5574) in mouse plasma using an ELISA method	MorphoSys A.G.	20[redacted] - 20[redacted]	MorphoSys A.G.	海外	—	評価	無
4.2.2.1-2	[redacted]-171754: Quantitative ELISA Method Qualification for the Determination of XmAbTM5574 in Cynomolgus Monkey Serum	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by Xencor Inc.)	海外	—	評価	無
4.2.2.1-3	[redacted]-171755, [redacted]-171755-Addendum 1: Quantitative ELISA Method Validation for the Determination of XmAb5574 in Cynomolgus Monkey Serum	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by Xencor Inc.)	海外	—	評価 (GLP)	無
4.2.2.1-4	MOR208L014, MOR208L014-Addendum 1: Immunoassay validation of an ECL method for the determination of MOR00208 (CMC3 production process) in Cynomolgus monkey plasma	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys A.G.)	海外	—	評価 (GLP)	無
4.2.2.1-5	[redacted]-171763: Qualification of an Electrochemiluminescent Assay (ECLA) for the Detection of Anti-XmAb5574 Antibodies in Monkey Serum	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by Xencor Inc.)	海外	—	評価	無
4.2.2.1-6	[redacted]171764: Validation for the Detection of Anti-XmAb5574 Antibodies in Monkey Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by Xencor Inc.)	海外	—	評価 (GLP)	無
4.2.2.1-7	MOR208L015: Immunoassay Validation Report for the Detection of Anti-MOR00208 Antibodies in Cynomolgus Monkey Plasma (K3EDTA) by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys A.G.)	海外	—	評価 (GLP)	無

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
4.2.2.2-1	MOR208P001: Pharmacokinetic in vivo analysis of MOR00208 in NMRI mice following a single intravenous or intraperitoneal administration	MorphoSys A.G.	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys A.G.)	海外	—	評価	無

4.2.2.3 分布
該当なし

4.2.2.4 代謝
該当なし

4.2.2.5 排泄
該当なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用
該当なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
4.2.2.7-1	MOR208L022: Deamidation at Light Chain Asparagine 33 in MOR00208: Specificity Analysis of MOR00208 Bioanalytical Assays and Implications for Bioactive Drug Levels In Vivo.	MorphoSys A.G.	20[redacted] - 20[redacted]	MorphoSys A.G.	海外	—	評価	無

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
4.2.3.1-1	XC9-07907: A 28-Day Single Intravenous Infusion Dose-Ranging Pharmacodynamic Study of XmAb®5574 in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by Xencor Inc.)	海外	—	参考	無

4.2.3.1-2	XC9-08007: A 29-Day Single Dose Intravenous Infusion Study Comparing XmAb®5574, XENP5603 and XENP6270 in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by Xencor Inc.)	海外	—	参考	無
4.2.3.1-3	XC9-05707: A Non-GLP, 4-Month, Single Intravenous Dose, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Toxicity Study of XmAb® 5574 in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by Xencor Inc.)	海外	—	参考	無

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
4.2.3.2-1	XC9-14408: An 8-Week Toxicity Study of XmAb®5574 Administered by Intravenous Infusion Every Two Weeks to Cynomolgus Monkeys, with a 90-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by Xencor Inc.)	海外	—	評価 (GLP)	無
4.2.3.2-2	MOR208P008: 13-week intravenous infusion toxicity study in the cynomolgus monkey with a 132 day recovery period	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys A.G.)	海外	—	評価 (GLP)	無

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

該当なし

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

該当なし

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

該当なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当なし

4.2.3.5　生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当なし

4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験

該当なし

4.2.3.5.3　出生前及び出世後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当なし

4.2.3.5.4　新生児を用いた試験

該当なし

4.2.3.6　局所刺激性試験

該当なし

4.2.3.7　その他の毒性試験

4.2.3.7.1　抗原性試験

該当なし

4.2.3.7.2　免疫毒性試験

該当なし

4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験

該当なし

4.2.3.7.4　依存性試験

該当なし

4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験

該当なし

4.2.3.7.6　不純物の毒性試験

該当なし

4.2.3.7.7　その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.7-1	XC9-17208a: Cross-Reactivity Study of XmAb5574-FITC with Normal Human Tissues	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by Xencor Inc.)	海外	—	評価 (GLP)	無
4.2.3.7.7-2	XC9-17208b: Cross-Reactivity Study of XmAb5574-FITC with Normal Cynomolgus Monkey Tissues	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by Xencor Inc.)	海外	—	評価 (GLP)	無

第4部　非臨床試験報告書

4.3　参考文献

添付資料番号	著者・表題・出典
4.3-1	Awan FT, Lapalombella R, Trotta R, et al. CD19 targeting of chronic lymphocytic leukemia with a novel Fc domain-engineered monoclonal antibody. Blood. 2010 Feb 11;115(6):1204-1213.
4.3-2	Blanc V, Bousseau A, Caron A, et al. SAR3419: an anti-CD19-Maytansinoid Immunoconjugate for the treatment of B-cell malignancies. Clin Cancer Res. 2011 Oct 15;17(20):6448-6458.
4.3-3	Cartron G, Dacheux L, Salles G, et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcgammaRIIIa gene. Blood 2002 Feb 1;99(3):754-758.
4.3-4	Cheung NK, Sowers R, Vickers AJ, et al. FCgR2A polymorphism is correlated with clinical outcome after immunotherapy of neuroblastoma with anti-GD2 antibody and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. J Clin Oncol 2006 Jun 20;24(18):2885-2890.
4.3-5	Davies B and Morris T. Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. Pharmaceutical Research. 1993 10(7):1093-1095.
4.3-6	Davis TA, Czerwinski DK, Levy R. Therapy of B-cell lymphoma with anti-CD20 antibodies can result in the loss of CD20 antigen expression. Clin Cancer Res. 1999;5:611-615.
4.3-7	Düll J, Topp M and Salles G. The use of tafasitamab in diffuse large B-cell lymphoma. Ther Adv Hematol. 2021 Jul 6;12:20406207211027458.
4.3-8	Edelman GM, Cunningham BA, Gall WE, et al. The covalent structure of an entire gammaG immunoglobulin molecule. Proc Natl Acad Sci U S A. 1969 May;63(1):78-85.
4.3-9	Gerber HP, Kung-Sutherland M, Stone I, et al. Potent antitumor activity of the anti-CD19 auristatin antibody drug conjugate hBU12-vcMMAE against rituximab-sensitive and –resistant lymphomas. Blood. 2009;113:4352-4361.
4.3-10	Gribben JG, Fowler N, Morschhauser F. Mechanisms of action of lenalidomide in B cell Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2015 Sep 1;33(25):2803-2811.
4.3-11	Hammer O. CD19 as an attractive target for antibody-based therapy. MAbs 2012;4:571-577.
4.3-12	Her JH, Pretscher D, Patra-Kneuer M, et al. Tafasitamab mediates killing of B-cell non-Hodgkin's lymphoma in combination with γδ T cell or allogeneic NK cell therapy. Cancer Immunol Immunother. 2022 Nov;71(11):2829-2836.
4.3-13	Horton HM, Bernett MJ, Pong E, et al. Potent in vitro and in vivo activity of an Fc-engineered anti-CD19 monoclonal antibody against lymphoma and leukemia. Cancer Res. 2008 Oct 1;68(19):8049-8057.
4.3-14	Ingle GS, Chan P, Elliott JM, et al. High CD21 expression inhibits internalization of anti-CD19 antibodies and cytotoxicity of an anti-CD19-drug conjugate. Br J Haematol 2008;140:46–58.
4.3-15	Kotla V, Goel S, Nischal S, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. J Hematol Oncol. 2009 Aug 12;2:36.
4.3-16	Lapalombella R, Yu B, Triantafillou G, et al. Lenalidomide down-regulates the CD20 antigen and antagonizes direct and antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab on primary chronic lymphocytic leukemia cells. Blood. 2008 Dec 15;112(13):5180-5189.
4.3-17	Lazar GA, Dang W, Karki S, et al. Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Mar 14;103(11):4005-4010.

添付資料番号	著者・表題・出典
4.3-18	Lazar GA, Desjarlais JR, Jacinto J, et al. A molecular immunology approach to antibody humanization and functional optimization. Mol Immunol. 2007 Mar;44(8):1986-1998.
4.3-19	Liu Y, Fang Y, Chen X, Wang Z, et al. Gasdermin E-mediated target cell pyroptosis by CAR T cells triggers cytokine release syndrome. Sci Immunol. 2020 Jan 17;5(43):eaax7969.
4.3-20	Manriquez Roman C, Sakemura RL, Jin F, et al. Assessment of chimeric antigen receptor T cell-associated toxicities using an acute lymphoblastic leukemia patient-derived xenograft mouse model. J Vis Exp. 2023(192):e64535.
4.3-21	Nadler LM, Anderson KC, Marti G et al. B4, a human B lymphocyte-associated antigen expressed on normal, mitogen-activated, and malignant B lymphocytes. J Immunol.1983 July;131(1):244-250.
4.3-22	Nadler LM, Korsmeyer SJ, Anderson KC et al. B cell origin of non-T cell acute lymphoblastic leukemia. A model for discrete stages of neoplastic and normal pre-B cell differentiation. J Clin Invest. 1984 August;74(2):332-340.
4.3-23	National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. Version 2.2025. 2025.
4.3-24	Patra-Kneuer M, Chang G, Xu W, et al. Activity of tafasitamab in combination with rituximab in subtypes of aggressive lymphoma. Front Immunol. 2023 Jul 31;14:1220558.
4.3-25	Press OW, Farr AG, Borroz KI, et al. Endocytosis and degradation of monoclonal antibodies targeting human B-cell malignancies. Cancer Res. 1989 Sep 1;49(17):4906-4912.
4.3-26	Richards JO, Karki S, Lazar GA, et al. Optimization of antibody binding to FcgammaRIIa enhances macrophage phagocytosis of tumor cells. Mol Cancer Ther. 2008 Aug;7(8):2517-2527.
4.3-27	Sakemura R, Bansal A, Siegler EL, et al. Development of a clinically relevant reporter for chimeric antigen receptor T-cell expansion, trafficking, and toxicity. Cancer Immunol Res. 2021;9(9):1035-1046.
4.3-28	Sakemura RL, Manriquez RC, Horvei P, et al. CD19 occupancy with tafasitamab increases therapeutic index of CART19 cell therapy and diminishes severity of CRS. Blood. 2024 Jan 18;143(3):258-271.
4.3-29	Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. Oncogene. 2003;22:7359-7368.
4.3-30	Sterner RM, Sakemura R, Cox MJ, et al. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts. Blood. 2019;133(7):697-709.
4.3-31	Terui Y, Mishima Y, Sugimura N, et al. Identification of CD20 C-terminal deletion mutations associated with loss of CD20 expression in non-Hodgkin's lymphoma. Clin Cancer Res. 2009;15:2523-2530.
4.3-32	Tsuchiya K. Switching from Apoptosis to Pyroptosis: Gasdermin-Elicited Inflammation and Antitumor Immunity. Int J Mol Sci. 2021 Jan 4;22(1):426.
4.3-33	Weng WK, Levy R. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2003 Nov 1;21(21):3940-3947.
4.3-34	Woyach JA, Awan F, Flinn IW et al. A Phase I Trial of the Fc Engineered CD19Antibody XmAb®5574 (MOR00208) Demonstrates Safety and Preliminary Efficacy in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood. 2014 Dec 4; 124(24):3553-3560.

添付資料番号	著者・表題・出典
4.3-35	Zalevsky J, Leung IW, Karki S, et al. The impact of Fc engineering on an anti-CD19 antibody: increased Fcgamma receptor affinity enhances B-cell clearing in nonhuman primates. Blood. 2009 Apr 16;113(16):3735-3743.
4.3-36	Zhou LJ, Smith HM, Waldschmidt TJ, et al. Tissue-specific expression of the human CD19 gene in transgenic mice inhibits antigen-independent B-lymphocyte development. Mol Cell Biol. 1994 June;14(6):3884-3894.
4.3-37	一般社団法人 日本血液学会（編）. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2024 年版、第II 章 リンパ腫、1 濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma：FL） 金原出版, 2024 （Accessed on Mar11, 2025. http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_1.html#soron）
4.3-38	保仙直毅、 造血器腫瘍に対する CAR-T 細胞療法の現状と展望. 日本内科学会雑誌 2022;111(3): 633-639.

第5部　臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.2	Tabular Listing of All Clinical Studies	－	－	－	－	－	－	－

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

該当なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-1	MOR208L027: Partial validation of an ECL method for the determination of MOR00208 (CMC2/CMC4 production process) in human serum from healthy volunteers	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys AG)	海外	－	－	無
5.3.1.4-2	MOR208L040: Partial validation to evaluate the specificity of analytical method PKH/MOA/709 to quantify MOR00208 (CMC4 production process) in presence of a concomitant medication (rituximab)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys AG)	海外	－	－	無
5.3.1.4-3	MOR208L047: Partial validation to evaluate the selectivity of analytical method PKH/MOA/709 in hemolyzed and lipemic human serum	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys AG)	海外	－	－	無
5.3.1.4-4	MOR208L055: Immunoassay Validation Report for the Detection of Anti-Tafasitamab (Anti-MOR00208) Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA) Employing Solid-Phase Extraction Followed by Acid Dissociation (SPEAD)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys AG)	海外	－	－	無

5.3.1.4-5	MOR208L013: Immunoassay validation of an ECL method for the determination of MOR00208 (CMC2 production process) in human serum from Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) patients and healthy volunteers	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys AG)	海外	－	－	無
5.3.1.4-6	MOR208L010: Immunoassay Validation Report for the Detection of Anti-MOR00208 Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys AG)	海外	－	－	無
5.3.1.4-7-1	MOR208L016: Immunoassay validation of an ECL method for the determination of MOR00208 (CMC2/CMC3 production process) in human serum from DLBCL patients, CLL patients and healthy volunteers	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys AG)	海外	－	－	無
5.3.1.4-7-2	MOR208L016: Stability evaluation of MOR00208 (CMC3 production process) in human serum from DLBCL patients, CLL patients and healthy volunteers	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys AG)	海外	－	－	無
5.3.1.4-8	MOR208L025: Immunoassay validation of an ECL method for the determination of bioactive MOR00208 (CMC3 production process) in human serum from DLBCL patients, CLL patients and healthy volunteers	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys AG)	海外	－	－	無
5.3.1.4-9	MOR208L017: Immunoassay Validation Report for the Detection of Anti-MOR00208 Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys AG)	海外	－	－	無
5.3.1.4-10-1	MOR208L024: Immunoassay Validation for the Detection of Anti-MOR00208 Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA) Employing Solid-Phase Extraction Followed by Acid Dissociation (SPEAD)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys AG)	海外	－	－	無
5.3.1.4-10-2	MOR208L024: Addendum I to the Report Entitled “Immunoassay Validation for the Detection of Anti-MOR00208 Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA) Employing Solid-Phase Extraction Followed by Acid Dissociation (SPEAD)”	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys AG)	海外	－	－	無
5.3.1.4-10-3	MOR208L024: Addendum II to the Report Entitled “Immunoassay Validation for the Detection of Anti-MOR00208 Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA) Employing Solid-Phase Extraction Followed by Acid Dissociation (SPEAD)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys AG)	海外	－	－	無

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当なし

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当なし

5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.2-1	XMAB5574-01: A Phase 1 Study of XmAb®5574 to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia	Xencor, Inc.	2010-[redacted] - 2013-01-[redacted]	Xencor, Inc.	海外	－	評価	有
5.3.3.2-2	MOR208C107: A Phase 1b, Open-Label, Randomized Study To Assess Safety And Preliminary Efficacy Of Tafasitamab In Addition To R-CHOP Or Tafasitamab Plus Lenalidomide In Addition To R-CHOP In Patients With Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma – First-MIND	MorphoSys AG	2019-12-11 - 2022-08-10	MorphoSys AG	海外	－	参考	無

5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書

該当なし

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書

該当なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.5-1	CPP-24-05: Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation for Tafasitamab (INCMOR00208)	[redacted]	20[redacted] (Report)	[redacted] (Sponsored by Incyte Cooporation)	海外	－	参考	有
5.3.3.5-2	CPP-24-09: Exposure-Response Analysis report for Tafasitamab (INCMOR00208)	[redacted]	20[redacted] (Report)	[redacted] (Sponsored by Incyte Cooporation)	海外	－	参考	有
5.3.3.5-3	MOR208L038: Summary of peripheral B cell counts under tafasitamab treatment in clinical studies MOR208C203/L-MIND, MOR208C205/COSMOS, MOR208C202, MOR208C201 and XmAb5574-01	MorphoSys AG	20[redacted] (Report)	MorphoSys AG	海外	－	参考	無

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.1-1	INCMOR 0208-301: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Addition to Rituximab Versus Lenalidomide in Addition to Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma Grade 1 to 3a or R/R Marginal Zone Lymphoma	Incyte Cooporation	2021-04-[redacted] - 2024-02-23 (Data Cut-off)	Incyte Cooporation	海外	－	評価	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.2-1	MOR208C201: A Phase IIa, Open-label, Multicenter Study of Single-agent MOR00208, an Fc-Optimized Anti-CD19 Antibody, in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	MorphoSys AG	2013-04-23 - 2022-04-06	MorphoSys AG	海外	－	評価	無
5.3.5.2-2	MOR208C202: A Phase IIa, Single-Arm, Open-Label Study of MOR00208, a Humanized Fc-Engineered Anti-CD19 Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL)	MorphoSys AG	2013-04-[redacted] - 2015-03-[redacted]	MorphoSys AG	海外	－	参考	無
5.3.5.2-3	MOR208C203: A Phase II, Single-Arm, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenalidomide Combined with MOR00208 in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL)	MorphoSys AG	2016-03-29 - 2022-11-14 (Data Cut-off)	MorphoSys AG	海外	－	参考	無
5.3.5.2-4	MOR208C205: A Phase II, Two-Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208 Combined with Idelalisib or Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory CLL/SLL Previously Treated with Bruton’s Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor	MorphoSys AG	2016-[redacted] - 2021-12-[redacted]	MorphoSys AG	海外	－	参考	無
5.3.5.2-5	INCMOR 0208-102: A Phase 1b/2 Study of Tafasitamab, Tafasitamab Plus Lenalidomide, Tafasitamab Plus Parsaclisib, and Tafasitamab Plus Lenalidomide in Combination With R-CHOP in Japanese Participants With Non Hodgkin Lymphoma (J-MIND)	Incyte Biosciences Japan GK.	2020-12-15 - 20[redacted] (Data Cut-off)	Incyte Biosciences Japan GK.	国内	－	評価	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
該当なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書
該当なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
該当なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	Incyte Cooporation	－	Incyte Cooporation	海外	－	参考	無

第5部　臨床試験報告書

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・表題・出典
5.4-1	Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:5165-5169.
5.4-2	Ardeshna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:424-435.
5.4-3	Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, et al. Mosunetuzumab monotherapy demonstrates durable efficacy with a manageable safety profile in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma who received ≥2 prior therapies: Updated results from a pivotal phase II study [abstract]. Blood 2022;140:1467-1470.
5.4-4	Brookmeyer R, Crowley J. A confidence interval for the median survival time. Biometrics 1982;38:29-41.
5.4-5	Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2022;8:1055-1065.
5.4-6	Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. J Clin Oncol 2015;33:2516-2522.
5.4-7	Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. Blood 2022;139:1684-1693.
5.4-8	Cerhan JR. Epidemiology of follicular lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 2020;34:631-646.
5.4-9	Chen N, Wen L, Lau H, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of ［^{14}C］-lenalidomide following oral administration in healthy male subjects. Cancer Chemother Pharmacol 2012;69:789-797.
5.4-10	Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.
5.4-11	Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-3068.
5.4-12	Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: Clinical and molecular evaluation. Blood 2001;97:101-106.
5.4-13	Conconi A, Ponzio C, Lobetti-Bodoni C, et al. Incidence, risk factors and outcome of histological transformation in follicular lymphoma. Br J Haematol 2012;157:188-196.
5.4-14	Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. J Clin Oncol 2004;22:4711-4716.
5.4-15	Dave SS, Wright G, Tan B, et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. N Engl J Med 2004;351:2159-2169.
5.4-16	Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32:298-308.

添付資料番号	著者・表題・出典
5.4-17	Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, et al. Impact of [^{18}F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: Aprospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. J Clin Oncol 2012;30:4317-4322.
5.4-18	European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1 2012.
5.4-19	European Medicines Agency. Guideline on Bioanalytical Method Validation. 2009.
5.4-20	European Medicines Agency. Guideline on Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins. 2017.
5.4-21	European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use: Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses. CHMP/EWP/185990/06. 2007.
5.4-22	Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol 2009;27:4555-4562.
5.4-23	Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine rituximab or R CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood 2014;123:2944-2952.
5.4-24	Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics. 2015.
5.4-25	Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2018.
5.4-26	Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2018.
5.4-27	Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. 2019.
5.4-28	Food and Drug Administration. Guidance for industry: Population Pharmacokinetics. 2019.
5.4-29	Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med 2022;28:325-332.
5.4-30	Fowler N, Davis R, Rawal S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2014;15:1311-1318.
5.4-31	Freedman A. Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management. Am J Hematol 2014;89:429-436.
5.4-32	Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. Am J Hematol 2020;95:316-327.
5.4-33	Ghielmini M, Schmitz SH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. Blood 2004;103:4416-4423.
5.4-34	Giri S, Bhatt VR, Verma V, et al. Risk of second primary malignancies in patients with follicular lymphoma: a United States population-based study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017;17:569-574.

添付資料番号	著者・表題・出典
5.4-35	Gribben JG. Implications of the tumor microenvironment on survival and disease response in follicular lymphoma. Curr Opin Oncol 2010;22:424-430.
5.4-36	Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, III, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent Non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:4261-4267.
5.4-37	Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2005;106:3725-3732.
5.4-38	Horton HM, Bernett MJ, Pong E, et al. Potent in vitro and in vivo activity of an Fc-engineered anti-CD19 monoclonal antibody against lymphoma and leukemia. Cancer Res. 2008 Oct 1;68(19):8049-8057.
5.4-39	Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2022;23:91-103.
5.4-40	Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma.
5.4-41	Kahl BS, Hong F, Peterson C, et al. Long term follow up of the Resort study (E4402): A randomized phase III study comparing two different rituximab dosing strategies for low tumor burden follicular lymphoma [abstract]. Blood 2021;138: Abstract 815.
5.4-42	Kanters S, Ball G, Kahl B, et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. BMC Cancer 2023;23:74
5.4-43	Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49:493-507.
5.4-44	Klein JP, Moeschberger ML. Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data. Springer-Verlag; 1997.
5.4-45	Lagrue K, Carisey A, Morgan DJ, et al. Lenalidomide augments actin remodeling and lowers NK-cell activation thresholds. Blood 2015;126:50-60.
5.4-46	Lansigan F, Andorsky DJ, Coleman M, et al. P1156: Magnify Phase 3b study of lenalidomide + rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: complete induction phase analysis. Hemasphere 2022;6:1043-1044.
5.4-47	Lazar GA, Dang W, Karki S, et al. Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103(11):4005-4010.
5.4-48	Lazar G, Desjarlais J, Jacinto J et al. A molecular immunology approach to antibody humanization and functional optimization. Molecular Immunology. 2007;44(8):1986-1998.
5.4-49	Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, et al. Diagnostic and prognostic impact of ^{18}F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:2307-2314.
5.4-50	Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). J Clin Oncol 2015;33:3635-3640.
5.4-51	Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. J Clin Oncol 2019;37:1188-1199.
5.4-52	Leonard JP, Trneny M, Offner F, et al. Five-year results and overall survival update from the phase 3 randomized study AUGMENT: lenalidomide plus rituximab (R2) vs rituximab plus placebo in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. Blood 2022;140(suppl 1):561-563 [abstr].

添付資料番号	著者・表題・出典
5.4-53	Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/Mayo Clinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. J Clin Oncol 2013;31:3272-3278.
5.4-54	Linton K, Jurczak W, Lugtenburg P, et al. Epcoritamab SC monotherapy leads to deep and durable responses in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: First data disclosure from the Epcore NHL-1 follicular lymphoma dose-expansion cohort [abstract]. Blood 2023;142: Abstract 1655.
5.4-55	Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. N Engl J Med 2017;377:1331-1344.
5.4-56	Martin P, Jung SH, Pitcher B, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). Ann Oncol 2017;28:2806-2812.
5.4-57	Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. J Clin Oncol 2010;28:4480-4484.
5.4-58	McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998;16:2825-2833.
5.4-59	Minjuvi (tafasitamab) [summary of product characteristics]. Incyte Biosciences Distribution BV; July 2024.
5.4-60	Monga N, Nastoupil L, Garside J, et al. Burden of illness of follicular lymphoma and marginal zone lymphoma. Ann Hematol 2019;98:175-183.
5.4-61	Monjuvi (tafasitimab-cxix) [prescribing information].Incyte Corporation; May 2024.
5.4-62	Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. N Engl J Med 2018;379:934-947.
5.4-63	Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020;21:1433-1442.
5.4-64	Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P, et al. Six-year results from RELEVANCE: lenalidomide plus rituximab (R^2) versus rituximab-chemotherapy followed by rituximab maintenance in untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2022;40:3239-3245.
5.4-65	Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. Nat Med 2024;30:2199-2207.
5.4-66	National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. Version 2.2025. 2025.
5.4-67	O'Nions J and Townsend W. The role of obinutuzumab in the management of follicular lymphoma. Future Oncol 2019;15:3565-3578.
5.4-68	Otero DC and Rickert RC. CD19 function in early and late B cell development. II. CD19 facilitates the pro-B/pre-B transition. J Immunol 2003;171:5921–5930.
5.4-69	Patra-Kneuer M, Chang G, Xu W, et al. Activity of tafasitamab in combination with rituximab in subtypes of aggressive lymphoma. Front Immunol 2023;14:1220558.
5.4-70	Pott C, Wellnitz D, Ladetto M. Minimal residual disease in follicular lymphoma. Ann Lymphoma 2021;5:32.

添付資料番号	著者・表題・出典
5.4-71	Ramsay AG, Clear AJ, Kelly G, et al. Follicular lymphoma cells induce T-cell immunologic synapse dysfunction that can be repaired with lenalidomide: implications for the tumor microenvironment and immunotherapy. Blood 2009;114:4713-4720.
5.4-72	Relander T, Johnson NA, Farinha P, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD. Prognostic factors in follicular lymphoma. J Clin Oncol 2010;28:2902-2913.
5.4-73	REVLIMID (lenalidomide) [prescribing information]. Bristol-Myers Squibb, March 2023.
5.4-74	REVLIMID (lenalidomide) [summary of product characteristics]. Bristol-Myers Squibb; January 2024.
5.4-75	RITUXAN (rituximab) [prescribing information]. Biogen; December 2021.
5.4-76	Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 noninferiority trial. Lancet 2013;381:1203 1210.
5.4-77	Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, et al. Cause of death in follicular lymphoma in the first decade of the rituximab era: a pooled analysis of French and US cohorts. J Clin Oncol 2018;37:144-152.
5.4-78	Sato S, Steeber DA, Jansen PJ, Tedder TF. CD19 expression levels regulate B lymphocyte development: human CD19 restores normal function in mice lacking endogenous CD19. J Immunol 1997;158:4662-4669.
5.4-79	Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:1081-1093.
5.4-80	Smith SM, Salles G. Indolent lymphomas: introduction to a series highlighting progress and ongoing challenges. Haematologica 2022;107:4-6.
5.4-81	Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. Oncogene 2003;22:7359-7368.
5.4-82	Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004;104:1258-1265.
5.4-83	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: NHL – Follicular Lymphoma. Accessed December 2, 2024. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/follicular.html
5.4-84	Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127:2375-2390.
5.4-85	INCMOR0208 Tafasitamab Investigator's Brochure. Wilmington, DE: Incyte Corporation.
5.4-86	Tedder TF, Zhou LJ Engel P. The CD19/CD21 signal transduction complex of B lymphocytes. Immunol Today 1994;15:437-442.
5.4-87	Terui Y, Mishima Y, Sugimura N, et al. Identification of CD20 C-terminal deletion mutations associated with loss of CD20 expression in non-Hodgkin's lymphoma. Clin Cancer Res 2009;15:2523-2530.
5.4-88	Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al. Positron emission tomography–computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. J Clin Oncol 2011;29:3194-3200.

添付資料番号	著者・表題・出典
5.4-89	Uckun FM, Ledbetter JA. Immunobiologic differences between normal and leukemic human B-cell precursors Proc Natl Acad Sci U S A 1988;85:8603-8607.
5.4-90	Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluations of biologics. J Pharmacol Toxicol Methods. 2008;58(2):72-6.
5.4-91	Weng WK and Levy R. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2003 Nov 1;21(21):3940- 3947.
5.4-92	Woyach J, Awan F, Flinn I et al. A phase 1 trial of the Fc-engineered CD19 antibody XmAb5574 (MOR00208) demonstrates safety and preliminary efficacy in relapsed CLL. Blood. 2014;124(24):3553-chezzz60.
5.4-93	Wu L, Adams M, Carter T, et al. Lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20+ tumor cells. Clin Cancer Res 2008;14:4650-4657.
5.4-94	Xue L, Rupp B. Evaluation of Pre-existing antibody presence as a risk factor for post-treatment anti-drug antibody induction: analysis of human clinical study data for multiple biotherapeutics. AAPS J 2013;15:893-896.
5.4-95	Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, et al. ROSEWOOD: A phase II randomized study of zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. J Clin Oncol 2023;41:5107-5117.
5.4-96	Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020;31:17-29.
5.4-97	リツキサン®点滴静注 100mg/500mg（リツキシマブ）添付文書、第 12版、中外製薬株式会社、 2024年 11月改訂
5.4-98	レブラミド®カプセル 2.5mg/5mg（レナリドミド水和物）添付文書、第5版、用量変更、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、2025年 2月改訂
5.4-99	古林勉、黒田純也. トピック IV. 濾胞性リンパ腫の病態・診断・治療、日本内科学会雑誌、2021; 110(7) 1411-7
5.4-100	厚生労働省 令和 2年（2020年）患者調査 確定数 全国編 閲覧第 119表 総患者数，傷病基本分類別. 2020.（Accessed on May 15, 2024. https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&cycle=7&toukei=00450022&tstat=000001031167&tclass1=000001 166809&tclass2=000001166811&tclass3=000001166812&tclass4=000001166814&cycle_facet=tclass1%3Atclass2%3Atclass3%3Atclass4&tclass5val=0&stat_infid=000032212145）
5.4-101	一般社団法人 日本血液学会（編）. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2024 年版、第II 章 リンパ腫、1 濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma：FL）金原出版, 2024（Accessed on Mar11, 2025. http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_1.html#soron）