

審議結果報告書

令和 8 年 5 月 29 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ミンジュビ点滴静注用200mg
[一 般 名] タファシタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
[申請年月日] 令和 8 年 1 月 23 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 5 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和8年4月21日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ミンジュビ点滴静注用 200 mg
[一般名] タファシタマブ（遺伝子組換え）
[申請者] インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
[申請年月日] 令和8年1月23日
[剤形・含量] 1バイアル中にタファシタマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R6薬）第646号、令和6年11月27日付け医薬薬審発第4号）
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

（下線部追加）

[用法及び用量]

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

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 サイクル且以降は 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。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 3B)〉
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、1 サイクル目は 5 回（1、4、8、15 及び
22 日目）、2 及び 3 サイクル目は 1 週間間隔で 4 回（1、8、15 及び 22 日目）、4 サイクル目以降は 2
週間間隔で 2 回（1 及び 15 日目）投与する。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 3 月 11 日

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

申請品目

[販売名] ミンジュビ点滴静注用 200 mg
[一般名] タファシタマブ (遺伝子組換え)
[申請者] インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
[申請年月日] 令和 8 年 1 月 23 日¹⁾
[剤形・含量] 1 パリアル中にタファシタマブ (遺伝子組換え) 200 mg を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

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。

再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

レナリドミドとの併用において、通常、成人には、タファシタマブ (遺伝子組換え) として 12 mg/kg (体重) を、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は、1、4、8、15 及び 22 日目、2 サイクル目と 3 サイクル目は、1、8、15 及び 22 日目、4 サイクル目以降は、1 及び 15 日目に点滴静注する。レナリドミドの投与は最大 12 サイクルまでとする。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3

¹⁾ 令和 7 年 8 月 29 日に「再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」を申請効能・効果とする新有効成分含有医薬品として製造販売承認申請が行われた。その後、令和 7 年 12 月 22 日に「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を効能・効果として製造販売承認されたことに伴い、上記の製造販売承認申請と同一の資料に基づく製造販売承認事項一部変更承認申請 (申請区分: 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品) が令和 8 年 1 月 23 日に行われ、上記の製造販売承認申請が取り下げられた。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	27
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	27

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Xencor 社により創製されたヒト CD19 に対するヒト化 IgG モノクローナル抗体である。本薬は、B-NHL 細胞の細胞膜上に発現する CD19 に結合することにより、B-NHL 細胞に対して ADCC 及び ADCP 活性、並びにアポトーシスを誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本邦において、本薬は、2025 年 12 月に「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

再発又は難治性の DLBCL に対する本薬の臨床開発として、海外において、ドイツ MorphoSys 社により、再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした海外第 II 相試験（203 試験）が 2016 年 3 月から実施された。

米国では、203 試験を主要な試験成績として、2019 年 12 月に承認申請が行われ、2020 年 7 月に「MONJUVI, in combination with lenalidomide, is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, including DLBCL arising from low grade lymphoma, and who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT). This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).」を効能・効果として迅速承認された。また、EU では 203 試験を主要な試験成績として、2020 年 4 月に承認申請が行われ、2021 年 8 月に「MINJUVI is indicated in combination with lenalidomide followed by MINJUVI monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT).」の効能・効果で承認された。

なお、2026 年 1 月時点において、本薬は再発又は難治性の DLBCL に係る効能・効果にて、55 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の B-NHL 患者を対象とした国内第 I b/II 相試験（102 試験）が 2020 年 12 月から実施された。

今般、203 試験及び 102 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の DLBCL に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が行われた。

なお、本薬は 2024 年 11 月に「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(R6 薬) 第 646 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

6.1.1 国内臨床試験

6.1.1.1 国内第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 102 試験パート 4 (グループ 6) <2020 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日])

再発又は難治性の DLBCL 患者 42 例 (PK 解析対象は 41 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、LEN²⁾ との併用で、本薬 12 mg/kg を第 1 サイクルは第 1、4、8、15 及び 22 日目に、第 2 及び 3 サイクルは QW、第 4 サイクル以降は Q2W で静脈内投与することとされた。

本薬の PK パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 本薬の PK パラメータ

測定時点	n	C _{max} (µg/mL)	n	C _{trough} (µg/mL)
第 1 サイクル第 1 日目	41	256±45.9	—	—
第 2 サイクル第 1 日目	37	466±105	36	215±80.1
第 3 サイクル第 1 日目	31	475±99.6	31	235±70.2
第 3 サイクル第 15 日目	31	499±112	31	264±78.9
第 4 サイクル第 1 日目	—	—	30	247±79.7
第 8 サイクル第 1 日目	—	—	19	143±52.4

平均値±標準偏差、—：該当なし

また、ADA が評価された 41 例のうち、1 例で ADA が検出された。

6.R 機構における審査の概略

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

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 2 に示す試験が提出された。

²⁾ 1 サイクルを 28 日間として、LEN 25 mg を QD で各サイクルの第 1～21 日目に経口投与 (最大 12 サイクル) された。なお、CLCr が 30 mL/分以上 60 mL/分以下の場合、LEN の開始用量は 10 mg とされた。

表2 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	102*1 (jRCT2031200357)	I b/II	B-NHL 患者 (①再発又は難治性の FL 及び MZL 患者、②及び③再発又は難治性の DLBCL 患者)	①パート1 グループ1:6 ②パート2 グループ3:6 ③パート4 グループ6:42	パート1: 本薬 12 mg/kg を第1~3 サイクル*2 は QW で、第4 サイクル以降は Q2W で静脈内投与 (最大6 サイクル) パート2 及び4: LEN*3 との併用で、本薬 12 mg/kg を第1~3 サイクル*2 は QW で、第4 サイクル以降は Q2W で静脈内投与	有効性 安全性 PK
	海外	203 (NCT02399085)	II	再発又は難治性の DLBCL 患者	81	LEN*3 との併用で、本薬 12 mg/kg を、第1~3 サイクル*2 を QW で、第4 サイクル以降は Q2W で静脈内投与	有効性 安全性 PK
参考	海外	01 (NCT01161511)	I	再発又は難治性の CLL/SLL 患者	27 (12 mg/kg コホート:16)	本薬 0.3~12 mg/kg を第1*2 及び2 サイクルは QW で、第3 サイクル以降は第1 日目に静脈内投与 (最大7 サイクル)	安全性
	海外	201 (NCT01685008)	II a	再発又は難治性の B-NHL 患者	113	本薬 12 mg/kg を第1~3 サイクルを QW で、第4 サイクル以降は Q2W 又は Q4W で静脈内投与	有効性 安全性 PK
	海外	202 (NCT01685021)	II a	再発又は難治性の B-ALL 患者	30	本薬 12 mg/kg を QW で静脈内投与 (最大4 サイクル*2、*4)	有効性 安全性 PK

1 サイクルを 28 日間とする、*1: 102 試験には、パート2 のグループ 4a (再発又は難治性の DLBCL 患者における本薬と parsaclisib (本邦未承認) との併用投与) 及びグループ 5 (未治療の DLBCL 患者における本薬と LEN/R-CHOP との併用投与) も設定されているものの、本一変申請においては、パート1 のグループ1、パート2 のグループ3 及びパート4 のグループ6 の試験成績が提出された、*2: 第1 サイクルの第4 日目に本薬 12 mg/kg を負荷投与、*3: LEN 25 mg を各サイクルの第1~21 日目に QD で経口投与 (最大12 サイクル)、*4: 4 サイクル終了後に奏効が得られた患者は、疾患進行に至るまでさらに最長3 カ月間又は最大6 回まで Q2W で投与が可能とされた

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、提出された試験のうち、102 試験³⁾ のパート1 (グループ1) 及びパート2 (グループ3)、01 試験、201 試験並びに 202 試験は、初回承認時に評価済みであること (初回審査報告書参照) から、当該試験成績の記載は省略する。また、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.R.3.1 安全性プロファイル及び安全性の国内外差について」の項に、PK に関する試験成績は「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

³⁾ データカットオフ時点において、パート2 のグループ2 及びグループ4b に被験者は登録されていないこと、第I 相用量拡大パートのパート3 は治験実施計画書の改訂により組入れが中止されたことから、これらの試験成績は提出されていない。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 102 試験パート 4 (グループ 6) <2020 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

再発又は難治性の DLBCL 患者⁴⁾ (目標症例数 : 41 例⁵⁾) を対象に、本薬単独投与又は本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、LEN²⁾ との併用で、本薬 12 mg/kg⁶⁾ を第 1 サイクルは第 1、4、8、15 及び 22 日目に、第 2 及び 3 サイクルは QW、第 4 サイクル以降は Q2W で静脈内投与することとされた。LEN と 12 サイクル併用投与後、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、本薬の単独投与を継続することとされた。

本試験に登録された 42 例全例に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく IRC 判定による奏効率は、表 3 のとおりであった。

表 3 最良総合効果及び奏効率
(Lugano 基準、IRC 判定、有効性解析対象集団、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	42 例
CR	19 (45.2)
PR	11 (26.2)
SD	6 (14.3)
PD	6 (14.3)
奏効 (CR+PR)	30
(奏効率 [90%CI*] (%))	(71.4 [57.9, 82.6])

* : 二項分布に基づく正確法により算出

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

⁴⁾ WHO 分類 (2016) に基づいて DLBCL と診断され、CD20 を標的とした治療を含む 1~3 種類の全身療法による治療歴があり、かつ、治験責任医師により ASCT の適応とならない又は無効と判断された患者が対象とされた。

⁵⁾ 主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく IRC 判定による奏効率について、閾値奏効率を 35%、再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本薬/LEN 投与の海外第 II 相試験 (203 試験) における奏効率 (7.1.2.1 参照) を参考に、期待奏効率を 55% 以上と仮定した場合、目標症例数を 41 例とすると有意水準両側 0.1 の正確二項検定による検出力が 83% と算出された。

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

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：203 試験＜2016年3月～実施中 [データカットオフ日：2022年11月14日] >）

再発又は難治性の DLBCL 患者⁷⁾（目標症例数：80 例⁸⁾）を対象に、本薬/LEN 投与の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、10 カ国又は地域、56 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、LEN²⁾ との併用で、本薬 12 mg/kg⁶⁾ を第 1 サイクル目は第 1、4、8、15 及び 22 日目に、第 2 及び 3 サイクルを QW、第 4 サイクル以降を Q2W の静脈内投与することとされた。LEN と 12 サイクル併用投与後、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、本薬の単独投与を継続することとされた。

本試験に登録された 81 例のうち、本薬のみが投与された 1 例を含む 81 例全例が、安全性の解析対象とされた。また、本薬/LEN が投与された 80 例⁹⁾ が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要解析¹⁰⁾における主要評価項目とされた改訂 IWG 基準（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく IRC 判定による奏効率は、表 4 のとおりであった。なお、最終解析¹¹⁾（2022 年 11 月 14 日データカットオフ）における改訂 IWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI]（%）は 57.5 [45.9, 68.5]（46/80 例）であった¹²⁾。

表 4 最良総合効果及び奏効率
（改訂 IWG 基準、IRC 判定、FAS、20 年 月 日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)
	80 例
CR	33 (41.3)
PR	14 (17.5)
SD	12 (15.0)
PD	13 (16.3)
NE	8 (10.0)
奏効 (CR+PR)	47
(奏効率 [95%CI*] (%))	(58.8 [47.2, 69.6])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中（本薬最終投与後 90 日後まで）の死亡は、5/81 例（6.2%）に認められた。死因は、COVID-19、脳卒中¹³⁾、PML、呼吸不全及び突然死¹⁴⁾ 各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

⁷⁾ REAL 分類（Blood 1994; 84: 1361-92）又は WHO 分類第 4 版（2008）に基づいて DLBCL と診断され、CD20 を標的とした治療を含む 1～3 種類の全身療法による治療歴があり、かつ、治験責任医師により ASCT の適応とならないと判断された患者が対象とされた。

⁸⁾ 主要評価項目とされた改訂 IWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率について、閾値奏効率を 20%、閾値に対して 15% 以上の改善が臨床的に意義があると考え、期待奏効率を 35% 以上と仮定した場合、有意水準両側 0.05 の正確二項検定による検出力が 85% を満たす例数は 73 例と算出された。また、脱落率 10% と仮定し、80 例の組入れが計画された。

⁹⁾ 中央病理診断において DLBCL とは診断されなかった 9 例（FL 3 例、MCL 1 例、MZL 5 例）を含む。

¹⁰⁾ 最後の被験者が登録されてから約 12 カ月後に主要解析を実施することとされた（統計解析計画書改訂第 2 版（20 年 月 日付け））。

¹¹⁾ 最後の被験者が登録されてから約 5 年後に実施することとされた。

¹²⁾ 主要解析実施以降、IRC 判定において 2 名の評価者間で評価結果が異なった場合、新たな評価者 1 名により再評価を行うこととされた。その結果、主要解析時に PR と判定された 1 例については、SD と再判定された。

¹³⁾ 8 歳女性、治験薬投与開始から第 99 日目に本薬、第 93 日目に LEN が最終投与された。第 107 日目に長期入院が原因と考えられる深部静脈血栓症及び肺塞栓症（Grade 4、重篤）が認められ、第 108 日目に腎不全（Grade 3）、第 109 日目に心室頻拍を伴う脳卒中、二次性に左片麻痺が認められた。緩和ケアが開始され、第 111 日目に死亡した。

¹⁴⁾ 7 歳男性、治験薬投与開始から第 15 日目に本薬、第 17 日目に LEN が最終投与された。第 17 日目に自宅にて重篤な有害事象（Grade 5、突然死）が認められ、死亡に至った。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本薬/LEN 投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした海外第 II 相試験（203 試験）及び国内第 I b/II 相試験（102 試験）のグループ 6 であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者に対して、本薬/LEN 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、203 試験及び 102 試験のグループ 6 において有効性の①評価項目である奏効率及び②評価結果について、以下のように説明している。

① 評価項目について

ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL は予後不良な疾患であり、OS の延長を示した標準的な治療は確立されていない。203 試験及び 102 試験のグループ 6 の対象とされた患者において奏効が得られることは、腫瘍の縮小効果や疾患に伴う患者の臨床症状（腫瘍による痛み、圧迫関連症状及びその他の原病に伴う諸症状（体重減少、発熱、夜間盗汗、骨髄浸潤による息切れ等））の改善が期待でき、臨床的意義があると考えることから、203 試験及び 102 試験のグループ 6 の主要評価項目として奏効率を設定した。

なお、効果判定基準について、203 試験では改訂 IWG 基準、102 試験のグループ 6 では Lugano 基準がそれぞれ用いられており、両基準は放射線学的な効果判定方法に差異があるものの¹⁵⁾、102 試験では、203 試験と同様に CT 又は MRI 検査を用いた効果判定を実施し、PET-CT 検査は奏効が得られた場合の Lugano 基準における代謝的完全奏効の判定を目的に実施されたこと¹⁶⁾から、203 試験と 102 試験との間で異なる効果判定基準を用いたことによる有効性評価に及ぼす影響は限定的と考える。

② 評価結果について

203 試験の主要評価項目とされた改訂 IWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 58.8 [47.2, 69.6] であり、95%CI の下限値は事前に設定された閾値 (20%)¹⁷⁾ を上回った (7.1.2.1 参照)。

また、102 試験のグループ 6 において主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく IRC 判定による奏効率 [90%CI] (%) は 71.4 [57.9, 82.6] であり、90%CI の下限値は事前に設定された閾値 (35%) を上

¹⁵⁾ 放射線学的な効果判定について、IWG 基準では CT 又は MRI に基づく放射線学的奏効評価、Lugano 基準では PET-CT に基づく代謝学的奏効評価が規定されている。

¹⁶⁾ 試験実施計画書で規定された PET-CT のタイミングはスクリーニング時、第 12 サイクル 28 日目、第 12 サイクル 28 日目を降に CT/MRI に基づく CR を達成した場合及び治療終了時とされた。

¹⁷⁾ 203 試験の閾値奏効率は、試験計画時の NCCN ガイドライン (v.2.2015) において、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者における二次治療以降の治療選択肢として LEN 単独投与が推奨されていたことを踏まえ、再発又は難治性の aNHL 患者を対象とした LEN 単独投与の有効性等を検討することを目的とした臨床試験 (Ann Oncol 2011; 22: 1622-7) における IWG 基準 (J Clin Oncol 1999; 17: 1244-53) に基づく奏効率 [95%CI] (%) が 28 [19.6, 37.2] であったことを参考に設定された。

回り (7.1.1.1 参照)¹⁸⁾、得られた奏効率は再発又は難治性の DLBCL 患者における既存治療の成績¹⁹⁾と同程度であった。

なお、102 試験のグループ 6 の閾値奏効率については、下記の点等を考慮し 35%と設定した。

- 102 試験のグループ 6 の試験計画当時 (20██年██月)、国内の診療ガイドラインにおいて再発又は難治性の DLBCL に対して複数の救援化学療法²⁰⁾が治療選択肢として記載されていたものの、各救援化学療法の優劣は明らかでなく、患者の状態等に応じて選択するとされていたこと (造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版 (日本血液学会編) 等)
- 再発又は難治性の DLBCL における後方視的研究において、上記の救援化学療法の奏効率は 26%と報告されていたこと (Blood 2017; 130: 1800-8)。なお、102 試験のグループ 6 の試験計画当時 (20██年██月) の国内の診療ガイドラインで推奨されていなかったが、日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者に対して RIT 単独投与が使用される実態がある旨が報告されていたこと (PLoSOne 2020; 15: e0237509) から、102 試験の効果判定基準 (Lugano 基準) とは異なるものの RIT 単独投与の臨床試験成績²¹⁾も参考にした。

203 試験及び 102 試験のグループ 6 において、IRC 判定による標的病変の腫瘍サイズ (二方向積和) のベースラインからの最大変化率は、それぞれ図 1 及び図 2 のとおりであった。また、IRC 判定による奏効持続期間²²⁾について、203 試験における中央値 [95%CI] (カ月) は 21.7 [21.7, NE]、102 試験のグループ 6 における中央値 [90%CI] (カ月) は未到達 [12.02, NE] であった²³⁾。

¹⁸⁾ 探索的な評価項目である改訂 IWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率 [90%CI] (%) は 69.0 [55.4, 80.6] (29/42 例) であった。

¹⁹⁾ 臨床試験における救援化学療法 (脚注 20 参照) の Lugano 基準に基づく奏効率は 44~53.1%と報告されている (Ann Medicine 2023; 55: 2261109、Leuk Lymphoma 2025; 66: 1284-92 等)。

²⁰⁾ RIT 併用 DHAP、RIT 併用 ESHAP、RIT 併用 ICE、RIT 併用 CHASE、GDP 等

²¹⁾ 再発又は難治性の aNHL 患者を対象とした RIT 単独投与の国内第 II 相試験における IWG 基準 (J Clin Oncol 1999; 17: 1244-53) に基づく奏効率は 35%と報告されている (Ann Oncol 2004; 15: 821-30)。

²²⁾ IRC 判定による奏効 (CR 又は PR) が確定した患者において、最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡のいずれか早い方までの期間と定義された。データカットオフ時点で PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合及び後治療を開始した場合には、最終の画像評価時点で打ち切りとされた。

²³⁾ 203 試験 (20██年██月██日データカットオフ) 及び 102 試験のグループ 6 (20██年██月██日データカットオフ) における奏効持続期間の範囲は、それぞれ 0~24.2 カ月及び 0.03~21.0 カ月 (いずれも奏効継続による打ち切り) であった。

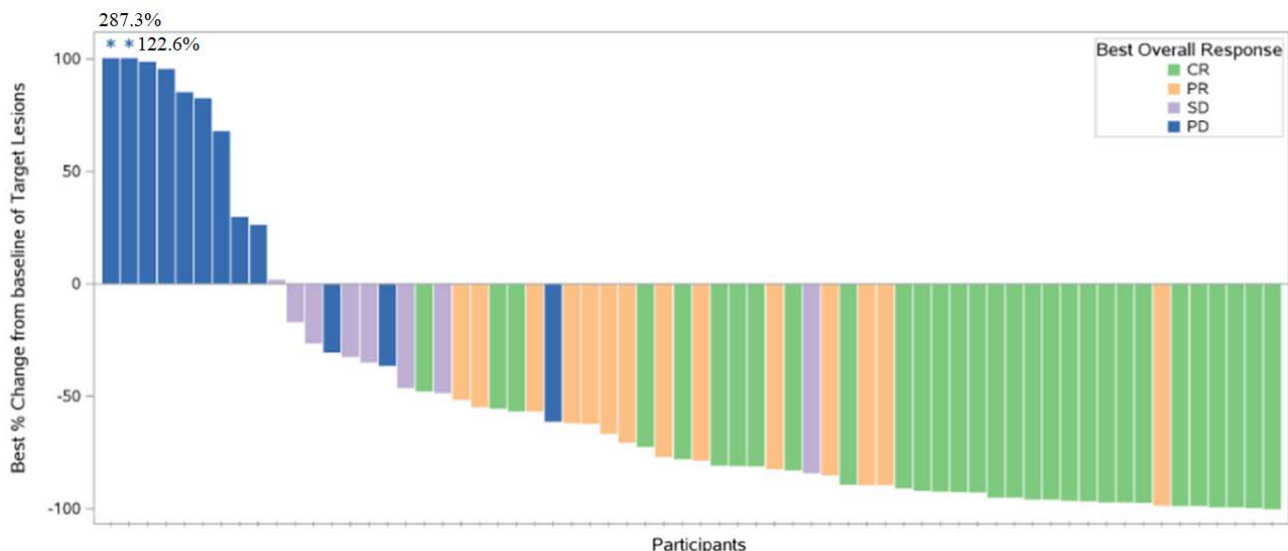


図1 標的病変の腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率*
 （203試験、改訂IWG基準、IRC判定、20██年██月██日データカットオフ）
 *：80例からベースライン時又はベースライン後に有効な腫瘍評価の結果がなく
 効果判定が実施されなかった16例を除外した64例の結果

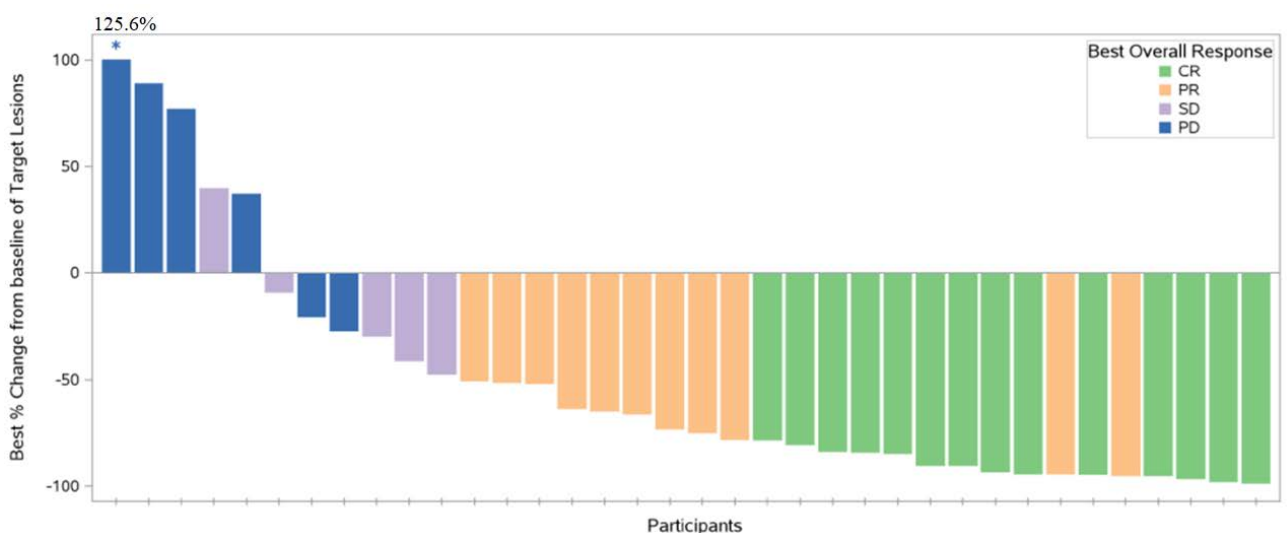


図2 標的病変の腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率*
 （102試験（グループ6）、Lugano基準、IRC判定、20██年██月██日データカットオフ）
 *：42例からベースライン時の標的病変の定義を満たさず非標的病変と判断された6例を除外した36例の結果

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

有効性の評価項目に関する申請者の説明は理解可能である。

また、下記の点等を考慮すると、再発又は難治性のDLBCL患者に対する本薬/LEN投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- 203試験の主要評価項目とされた改訂IWG基準に基づくIRC判定による奏効率について、事前に設定された有効性の達成基準を満たしたことで、再発又は難治性のDLBCL患者に対する既存治療の奏効率と同程度であったこと等を踏まえると、認められた奏効率の結果には臨床的意義があると考えられること

- 102 試験のグループ 6 の主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく IRC 判定による奏効率について、試験計画当時の国内の診療ガイドラインにおいて、再発又は難治性の DLBCL 患者に対する治療選択肢として RIT 単独投与は記載されていなかったことを踏まえると、RIT 単独投与の臨床試験成績を基に設定された有効性の達成基準に係る結果解釈には慎重を期する必要がある。しかしながら、102 試験のグループ 6 における改訂 IWG 基準に基づく奏効率は 69.0%であり、得られた奏効率の結果が 203 試験の奏効率の結果（58.8%）と明確に異なる傾向は認められなかったこと、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（初回審査報告書参照）等を考慮すると、日本人患者においても本薬/LEN 投与の有効性が期待できると考えること

7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本薬/LEN 投与時に特に注意を要する有害事象は、本薬の初回申請の審査時又は LEN の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象²⁴⁾であり、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/LEN 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、申請用法・用量で本薬/LEN が投与された 203 試験及び 102 試験のグループ 6 において認められた安全性情報を基に、本薬/LEN 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

203 試験及び 102 試験のグループ 6 における安全性の概要は、表 5 のとおりであった。

表 5 安全性の概要（203 試験及び 102 試験^{*1)}）

	例数 (%)	
	203 試験 81 例	102 試験 グループ 6 42 例
全有害事象	81 (100)	41 (97.6)
Grade 3 以上の有害事象	66 (81.5)	27 (64.3)
死亡に至った有害事象	5 (6.2)	0
重篤な有害事象	47 (58.0)	8 (19.0)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	23 (28.4)	13 (31.0)
本薬	16 (19.8)	5 (11.9)
LEN	18 (22.2)	11 (26.2)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象	57 (70.4)	34 (81.0)
本薬	55 (67.9)	29 (69.0)
LEN	47 (58.0)	22 (52.4)
治験薬 (LEN) の減量 ^{*2)} に至った有害事象	12 (14.8)	16 (38.1)

*1：データカットオフ日は、203 試験は 2022 年 11 月 14 日、102 試験は 20 年 月 日、*2：本薬に減量基準は設定されなかった

²⁴⁾ 本薬：血球減少、感染症、PML、infusion reaction 及び TLS（初回審査報告書参照）、LEN：骨髄抑制、出血、感染症、血栓塞栓症、過敏症（皮膚反応を含む）、TLS、末梢性ニューロパチー、虚血性心疾患、心不全、不整脈、腎不全、間質性肺疾患、肝障害、甲状腺機能低下症、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣、傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視、二次発がん及び白内障（「令和 7 年 6 月 19 日付け RMP レブラミドカプセル 2.5 mg、同カプセル 5 mg」等参照）

203 試験及び 102 試験のグループ 6 において、本薬/LEN 投与で一定以上の発現が認められた有害事象は、表 6 のとおりであった。

表 6 一定以上の発現が認められた有害事象 (203 試験及び 102 試験*1)

PT (MedDRA ver.27.1) *2	例数 (%)	
	203 試験 81 例	102 試験 グループ 6 42 例
全有害事象		
好中球減少症	40 (49.4)	14 (33.3)
下痢	30 (37.0)	16 (38.1)
貧血	30 (37.0)	4 (9.5)
咳嗽	24 (29.6)	2 (4.8)
血小板減少症	23 (28.4)	4 (9.5)
無力症	21 (25.9)	0
末梢性浮腫	20 (24.7)	4 (9.5)
発熱	19 (23.5)	6 (14.3)
便秘	15 (18.5)	12 (28.6)
好中球数減少	3 (3.7)	11 (26.2)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	39 (48.1)	11 (26.2)
血小板減少症	13 (16.0)	1 (2.4)
発熱性好中球減少症	10 (12.3)	0
好中球数減少	1 (1.2)	6 (14.3)
死亡に至った有害事象		
COVID-19	1 (1.2)	0
脳卒中	1 (1.2)	0
PML	1 (1.2)	0
呼吸不全	1 (1.2)	0
突然死	1 (1.2)	0
重篤な有害事象		
肺炎	7 (8.6)	1 (2.4)
発熱性好中球減少症	5 (6.2)	0
COVID-19	3 (3.7)	2 (4.8)
肺塞栓症	3 (3.7)	0
いずれかの治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象		
発熱性好中球減少症	4 (4.9)	0
肺炎	3 (3.7)	1 (2.4)
肺塞栓症	2 (2.5)	0
COVID-19	0	1 (2.4)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象		
好中球減少症	31 (38.3)	9 (21.4)
COVID-19	3 (3.7)	7 (16.7)
好中球数減少	0	5 (11.9)
治験薬 (LEN) の減量*3 に至った有害事象		
好中球減少症	5 (6.2)	5 (11.9)

いずれかの試験において、全有害事象は発現割合が 20%以上、Grade 3 以上の有害事象は発現割合が 10%以上、重篤な有害事象は発現割合が 3%以上、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及び治験薬 (LEN) の減量に至った有害事象は 10%以上の事象を記載した。なお、発現割合が 10%以上であったいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった、*1：データカットオフ日は、203 試験は 2022 年 11 月 14 日、102 試験は 20 年 月 日、*2：203 試験の全有害事象のみ MedDRA ver.26.0、*3：本薬に減量基準は設定されなかった

また、申請者は、203 試験及び 102 試験のグループ 6 において認められた安全性情報を基に、本薬/LEN 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

外国人患者 (203 試験) と比較して、日本人患者 (102 試験 (グループ 6)) で発現割合が高かった有害事象は、表 7 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して、日本人患者で発現割合が高かった死

亡に至った有害事象、3%以上発現割合が高かった重篤な有害事象、10%以上発現割合が高かったすべての治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬 (LEN) の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 7 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象 (203 試験及び 102 試験*)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	日本人集団 42 例	外国人集団 81 例
全有害事象		
好中球数減少	11 (26.2)	3 (3.7)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球数減少	6 (14.3)	1 (1.2)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象		
COVID-19	7 (16.7)	3 (3.7)
好中球数減少	5 (11.9)	0

日本人集団と外国人集団との差について、全有害事象は発現割合が 20%以上、Grade 3 以上の有害事象は発現割合が 5%以上、治験薬の休薬に至った有害事象は 10%以上を記載した、*: データカットオフ日は、203 試験は 2022 年 11 月 14 日、102 試験は 20 年 月 日

上記の結果等より、好中球数減少は外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 20%以上高かったものの、「好中球減少症」として有害事象が報告された患者の割合は、日本人患者 (102 試験 (グループ 6)) 及び外国人患者 (203 試験) でそれぞれ 33.3% (14/42 例) 及び 49.4% (40/81 例) であったことを踏まえると、その理由は臨床検査値異常に関連する事象を有害事象として取り扱うか否かの試験間の差異に起因するものと考えられる。したがって、本薬/LEN 投与の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められていないと考える。

なお、日本人患者のみで複数例に認められた有害事象²⁵⁾ は、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加を除き、いずれも本薬の添付文書において注意喚起されている。アミラーゼ増加及びリパーゼ増加については、本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められていないことを踏まえると、現時点で特段の注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

203 試験及び 102 試験 (グループ 6) で認められた上記の有害事象は、脳卒中¹³⁾ 及び突然死¹⁴⁾ を除き、本薬又は LEN 投与において既知の事象であった。脳卒中及び突然死については、本薬又は LEN との因果関係は否定されていることを踏まえると、現時点でこれらの事象について特段の注意喚起は不要と考える。

加えて、本薬/LEN 投与が行われた日本人患者数は限られていることから厳密な評価には限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高い事象は既に注意喚起されていること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/LEN 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、本一変申請後に申請者より、下表のように設定する旨が説明された (現行の内容に下線部追記)。

²⁵⁾ 日本人患者のみで複数例に認められた有害事象は、リパーゼ増加及び蕁麻疹各 3 例、アミラーゼ増加、膀胱炎、好酸球増加症、多形紅斑、肝機能異常及び歯周病各 2 例であった。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 	<p>〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 十分な経験を有する病理医により、Grade 1～3A と診断された患者に投与すること。 <p>〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定することが適切であると判断した（現行の内容に下線部追記、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 	<ul style="list-style-type: none"> 十分な経験を有する病理医により、Grade 1～3A と診断された患者に投与すること。 <p>〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 本薬/LEN 投与の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン²⁶⁾において、再発又は難治性の DLBCL に対する本薬/LEN 投与に関する記載は、以下のとおりであった。なお、血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書²⁷⁾における記載は認められなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.1.2026) : ①一次治療後 1 年以上経過後に再発した ASCT の適応とならない DLBCL 患者及び②一次治療抵抗性ではない、かつ 1 年未満に再発した CAR-T 療法の適応とならない DLBCL 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬/LEN 投与が推奨される (Category 2A²⁸⁾)。
- ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2025; 36: 1263-84) : 一次治療後 1 年を超えて再発した再寛解導入療法及び ASCT の適応とならない DLBCL 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬/LEN 投与が推奨される (レベル III、B²⁹⁾)。
- 米国 NCI-PDQ (2025 年 5 月 12 日版) : 再発した aNHL 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬/LEN 投与が推奨される。

²⁶⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン、NCCN ガイドライン (v.1.2026) 及び米国 NCI-PDQ (2025 年 5 月 12 日版)、並びに ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2025; 36: 1263-84)

²⁷⁾ 血液専門医テキスト改訂第 4 版 (日本血液学会編、2023)、新臨床腫瘍学改訂第 7 版 (日本臨床腫瘍学会編、2024)、Williams Hematology, 10th Edition (McGraw Hill Education, 2021, USA)、Wintrobe's Clinical Hematology, 15th Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA) 及び DeVita, Hellman, & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA)

²⁸⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

²⁹⁾ 前向きコホート研究に基づき、高又は中レベルの有効性のエビデンスがあるものの、臨床的有用性は限定的であり、一般的に推奨される。

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

再発又は難治性の DLBCL に対する治療について、ASCT の適応となる患者に対しては救援化学療法³⁰⁾
により奏効が得られた場合は ASCT の実施が推奨されている。また、ASCT の適応とならない患者に対
しては、Pola-BR 療法、CAR-T 療法³¹⁾ 等が治療選択肢として推奨されているが（造血器腫瘍診療ガイド
ライン等）、標準的な治療は確立されていない。

以上のような状況において、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした 203
試験及び 102 試験のグループ 6 において、本薬/LEN 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び
7.R.3 参照）から、本薬/LEN 投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、申請者は、再発又は難治性の DLBCL 患者における本薬/LEN 投与と他の治療との使い分けにつ
いて、以下のように説明している。

造血器腫瘍診療ガイドラインにおいて、再発又は難治性の DLBCL 患者に対して①救援化学療法とし
て複数の多剤併用療法³⁰⁾ 及び②CAR-T 療法が推奨されているものの、これらの治療との臨床的有用性
を比較した臨床試験成績は得られていないことから、本薬/LEN 投与と他の治療との使い分けについて
明確に結論付けることは困難である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/LEN 投与の臨床的位置付けに係る申請者の説明を了承した。なお、本薬/LEN 投与と他の治療の
臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で本薬/LEN 投与と他の抗悪
性腫瘍剤、CAR-T 療法等の治療との使い分けは不明であり、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識
と経験を持つ医師により、各治療の作用機序や安全性プロファイル等を考慮した上で、個々の患者の状
態等に応じて適切な治療法が選択されるものとする。

7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬/LEN 投与の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

203 試験及び 102 試験のグループ 6 では、ASCT の適応とならない³²⁾ 再発又は難治性の DLBCL 患
者³³⁾ が対象とされ、両試験において、本薬/LEN 投与の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

なお、FL は病理組織学的に Grade 1、2、3A 及び 3B の 4 つに分けられ、Grade 1、2 及び 3A は低悪性
度の病態として Grade 3B と区別されるが、本薬は、Grade 1～3A と診断された FL 患者に対して投与す
る旨が注意喚起されている（初回審査報告書参照）。203 試験及び 102 試験のグループ 6 では、再発又

³⁰⁾ 造血器腫瘍診療ガイドラインでは、RIT 併用又は非併用 DHAP、RIT 併用 ESHAP、RIT 併用 ICE、RIT 併用 CHASE、
Dose-adjusted EPOCH-R、MINE、GDP、Pola-BR 等が治療選択肢として記載されている。抗 CD20 モノクローナル抗体
製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効または治療後に再発した DLBCL 患者に対して、エプコリタマブの
投与が推奨されている。

³¹⁾ 造血器腫瘍診療ガイドラインでは、アキシカブタゲン シロルユーセル又はリソカブタゲン マラルユーセル及びチ
サゲンレクルユーセルが、再発又は難治性の DLBCL 患者に対する治療選択肢として記載されている。

³²⁾ ASCT の適否について、203 試験及び 102 試験のグループ 6 の治験実施計画書において、年齢上限等の一律の移植実
施基準は規定されておらず、各施設の移植診療実態や、患者の年齢、併存症、患者の意思等に基づき治験担当医師に
より総合的に判断された。

³³⁾ 203 試験及び 102 試験のグループ 6 では、FL、CLL 等の低悪性度 B 細胞リンパ腫から DLBCL に形質転換した患者も
対象とされ、102 試験のグループ 6 において、FL (Grade 1～3A) から形質転換した DLBCL 患者 4 例が組み入れられ
た。203 試験では、形質転換低悪性度 B 細胞リンパ腫患者は組み入れられなかった。

は難治性の FL3B 患者は組入れ対象とはしなかったため、当該患者に対する臨床試験成績は得られていないものの³⁴⁾、下記の点等を考慮すると、当該患者に対しても本薬/LEN 投与の有効性は期待できると考えることから、本薬/LEN 投与の投与対象から当該患者を明確に除外する必要はないと考える。

- FL の Grade 3B は Grade 1、2 及び 3A とは病態及び治療体系が異なっており、FL3B は DLBCL と同様の治療体系とされていること (NCCN ガイドライン (v.1.2026) 等)
- 海外製造販売後において、再発又は難治性の FL3B 患者に対して本薬/LEN 投与により奏効が得られた旨が報告されていること (Am J Med Sci 2023; 365: S369)³⁵⁾

以上より、本薬の効能・効果を「再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」と設定した。ただし、203 試験及び 102 試験のグループ 6 では、ASCT の適応とならない患者が投与対象であったこと並びに各試験の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬の適応患者を選択する必要があると考えることから、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を設定した。

<効能・効果に関連する注意>

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/LEN 投与の投与対象について、再発又は難治性の FL3B 患者を投与対象から除外する必要はないと考える旨の申請者の説明は一定の理解は可能であり、既承認の再発又は難治性の FL に係る注意喚起として効能・効果に関連する注意の項に設定された Grade 1～3A と診断された FL 患者にのみ投与する旨の記載は削除することが適切と考える。

また、ASCT の適応となる再発又は難治性の DLBCL 患者に対して、本薬/LEN 投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られておらず、幹細胞動員や ASCT への移行割合等に係る成績が得られていないことを考慮すると、現時点では当該患者への本薬/LEN 投与は推奨されないと考える。

以上より、203 試験及び 102 試験のグループ 6 試験では ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者が対象とされた旨を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」と設定することは可能であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)〉

- 臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

³⁴⁾ FL3B 患者のうち DLBCL の再発が認められた患者は組入れ対象とされた。

³⁵⁾ 5 歳男性、FL (Grade 1 及び 2) と診断され R-CHOP による一次治療を受けたが、FL3B に進展した。本薬/LEN を 2 サイクル投与後に CR となり、合計 6 サイクル終了時点で CR が維持された。

なお、203 試験及び 102 試験のグループ 6 では、FL、CLL 等の低悪性度 B 細胞リンパ腫から DLBCL に形質転換した患者も組入れ対象であったことを資材等を用いて情報提供するとともに、形質転換低悪性度 B 細胞リンパ腫患者に対しても投与可能である旨を、医療現場に情報提供する必要があると考える。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定されていた（現行の内容に下線部追記）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫〉 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。</p> <p>〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉 レナリドミドとの併用において、通常、成人には、タファシタマブ（遺伝子組換え）として 12 mg/kg（体重）を、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は、1、4、8、15 及び 22 日目、2 サイクル目と 3 サイクル目は、1、8、15 及び 22 日目、4 サイクル目以降は、1 及び 15 日目に点滴静注する。レナリドミドの投与は最大 12 サイクルまでとする。</p>	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬の投与速度について（既承認の内容と同一） Infusion reaction 発現時の本薬の中断、中止等について（既承認の内容と同様*） <p>〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤について、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。 Infusion reaction の軽減のための前投与について（既承認の内容と同一） 副作用発現時の本薬の用量調節基準について（既承認の内容と同様*） <p>〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。 Infusion reaction の軽減のための前投与について（7.R.5.2 参照） 副作用発現時の本薬及び LFN の用量調節基準について（7.R.5.3 参照）

*：副作用（infusion reaction、血小板減少及び好中球減少）発現時の用量調節基準について、本一変申請において、infusion reaction 発現時と血小板減少及び好中球減少発現時に分けて設定されていた。なお、これらの用量調節基準は既承認の内容から変更されていない。

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

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A)〉 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 サイクル目以降は 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。</p> <p>〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)〉 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、1 サイクル目は 5 回 (1、4、8、15 及び 22 日目)、2 及び 3 サイクル目は 1 週間間隔で 4 回 (1、8、15 及び 22 日目)、4 サイクル目以降は 2 週間間隔で 2 回 (1 及び 15 日目) 投与する。</p>	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infusion reaction の軽減のための前投与について (7.R.5.2 参照) • 本薬の投与速度について (既承認の内容と同一) • Infusion reaction 発現時の本薬の中断、中止等について (既承認の内容と同様、7.R.5.3 参照) <p>〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) 〉</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤について、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。 • 副作用発現時の本薬の用量調節基準について (既承認の内容と同様、7.R.5.3 参照) <p>〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) 〉</p> <ul style="list-style-type: none"> • 副作用発現時の本薬の用量調節基準について (7.R.5.3 参照) • LEN との併用に際しては、通常、成人には、LEN として 1 日 1 回 25 mg を 21 日間連日投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、最大 12 サイクルまで投与を繰り返すこと。なお、患者の状態により適宜減量すること。 • 副作用発現時の LEN の用量調節基準について (7.R.5.3 参照)

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

203 試験及び 102 試験のグループ 6 における本薬の用法・用量は、下記の点等を踏まえ、「28 日間を 1 サイクルとして、LEN との併用で、本薬 12 mg/kg を第 1 サイクルは第 1、4、8、15 及び 22 日目に、第 2 及び 3 サイクルは QW、第 4 サイクル以降は Q2W で静脈内投与する。」と設定した。

- LEN と本薬の併用投与の設定根拠
 - 非臨床での検討において、LEN が本薬の ADCC 活性を増強することが報告されていること (Blood 2010; 115: 1204-13) から、併用による免疫学的な相乗効果が期待できると考えたこと
 - 再発又は難治性の B-NHL 患者等を対象とした海外第 II a 相試験 (201 試験) の DLBCL コホートにおいて本薬単独投与における有害事象は管理可能であったこと³⁶⁾。また、本薬の安全性プロファイルと LEN の安全性プロファイル (「令和 7 年 1 月 9 日付け審査報告書 レブラミドカプセル 2.5 mg、同カプセル 5 mg」等参照) の異同を踏まえると、本薬との併用により未知又は予期できない副作用が発現する可能性は低く、LEN の本薬への上乗せ投与による新たな安全性の懸念は想定されないと考えたこと
- 投与量及び投与スケジュールの設定根拠
 - 再発又は難治性の CLL/SLL 患者を対象とした海外第 I 相試験 (01 試験) の結果、本薬 12 mg/kg までの忍容性が確認されたことを踏まえ、以降の臨床試験における推奨用量として 12 mg/kg を選択したこと
 - 既承認の再発又は難治性の FL に対しては第 1 サイクル第 4 日目の負荷投与を設定しなかったが、再発又は難治性の DLBCL に対しては、下記の点を考慮し、本薬投与開始後早期に治療効果が得られることを期待して第 1 サイクル第 4 日目の負荷投与を設定したこと
 - ✓ 再発又は難治性の DLBCL は、再発又は難治性の FL (FL3B を除く) と比較し急速に疾患が進行するアグレッシブリンパ腫であることから、可能な限り速やかに腫瘍細胞数を減少

³⁶⁾ 海外第 II a 相試験 (201 試験) の DLBCL コホート (35 例) において、本薬単独投与により認められた有害事象の発現例数は、好中球減少 6 例 (17.1%)、infusion reaction、上気道感染、血小板減少及び頭痛各 4 例 (11.4%) 等であった。

させるための治療介入が重要と考えたこと。なお、第1サイクル第4日目の負荷投与を実施した海外第I相試験(01試験)と、負荷投与を実施していない海外第IIa相試験(201試験)を比較した結果、負荷投与なしの場合と比較して、負荷投与ありの場合に本薬投与開始後早期(第1サイクルの第8日目まで)に末梢血B細胞数が減少する傾向が認められた³⁷⁾。

- ▶ 201試験のDLBCLコホートにおいて、28日間を1サイクルとして、本薬12mg/kgを第1~3サイクルにQWで投与(第1サイクル第4日目の負荷投与を含む)し、第3サイクル終了時点でSD以上が持続して認められている場合には、第4サイクル以降にQ2W又はQ4Wで投与を継続した結果、一定の奏効が認められたこと、PKシミュレーションの結果³⁸⁾、第4サイクル以降に投与継続した患者の奏効の結果³⁹⁾等を踏まえ、203試験及び102試験のグループ6ではQ2Wを選択することが適切と考えたこと
- ▶ 本薬の最大投与サイクル数について、203試験の開始時は24サイクルと設定したものの⁴⁰⁾、再発又は難治性のDLBCLに対する治療選択肢が限られていることを考慮し、奏効が持続している患者に対して疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り本薬投与を継続できるよう、投与サイクル数の上限規定を削除した(治験実施計画書改訂6版、20██年██月██日付け)。なお、102試験のグループ6では、本薬の最大投与サイクル数は設定していない。

なお、海外第IIa相試験(201試験)の再発又は難治性のDLBCL患者を対象としたDLBCLコホートにおいて、①本薬単独投与の奏効率は25.7%(9/35例)であったこと、②外部比較の評価には限界があるものの、再発又は難治性のDLBCL患者を対象に、(i)LEN単独投与された患者と(ii)本薬/LEN投与された患者との有効性を比較したコホート研究(206試験)⁴¹⁾において、奏効率はそれぞれ(i)34.2%(26/76例)及び(ii)67.1%(51/76例)であったことから、本薬とLENを併用投与することで、本薬又はLEN単独投与よりも高い有効性が期待できると考えた⁴²⁾。

また、203試験において、本薬を24サイクルを超えて(LLENと12サイクル併用投与を含む)投与された患者は28/80例であり、当該患者における奏効持続期間の中央値は未到達であった(追跡期間:66カ月)。本薬を24サイクルを超えて投与された患者の有害事象の発現状況について、全有害事象は26

³⁷⁾ 第1サイクルの第8日目におけるベースライン時からの末梢血B細胞数の変化率は、201試験(負荷投与なし)では-42.07%、01試験(負荷投与あり)では-72.18%であった。

³⁸⁾ Q2W投与と比較してQ4W投与では投与直前のトラフ濃度が低下する傾向が示唆された(Expert Opin Biol Ther 2021; 21: 455-63)。

³⁹⁾ 第4サイクル以降も投与が継続された患者は6/41例(第3サイクル終了時点の効果判定はCR0例、PR6例、SD0例)であり、うち第3サイクル終了時点の状態を維持又はより奏効が得られた患者は6例(Q2Wで投与継続した4例及びQ4Wで投与継続した2例)であった。

⁴⁰⁾ 再発又は難治性のDLBCL患者におけるOSの中央値が1年未満である旨が報告されていたこと(Leuk Res 2002; 26: 229-34)を参考に、本薬の臨床的有用性の評価が可能な期間として、最大投与サイクル数を24サイクルと設定した。

⁴¹⁾ 再発又は難治性のDLBCL患者を対象に実臨床、コンパッションネートユース又は臨床試験のいずれかから収集された情報に基づくLEN単独投与された観察コホート(登録例数490例)と、203試験において本薬/LEN投与された比較コホート(登録例数81例)の有効性を比較する後方視的研究(RE-MIND試験)(Clin Cancer Res 2021; 27: 6124-34)

⁴²⁾ LEN単独投与された患者と本薬/LEN投与された患者を、9つのベースライン共変量(年齢(70歳未満/70歳以上)、Ann Arbor病期分類(ステージI又はII/ステージIII又はIV)、直近の治療に対する不応性(あり/なし)、前治療数(1/2又は3)、1次治療抵抗性(あり/なし)、ASCT歴(あり/なし)、好中球減少症(絶対好中球数 $1.5 \times 10^9/L$ 未満/ $1.5 \times 10^9/L$ 以上)、貧血(ヘモグロビン 10 g/dL 未満/ 10 g/dL 以上)及び乳酸脱水素酵素上昇(基準値上限超/基準値上限以下))により推定した傾向スコアに基づく最近傍マッチング法(1:1)でマッチングさせて有効性が比較された。

例（92.9%）、Grade 3以上の有害事象は17例（60.7%）、死亡に至った有害事象は1例（3.6%）、重篤な有害事象は14例（50.0%）であったこと、本薬を24サイクルを超えて投与された患者集団と24サイクルまで投与された患者集団との間で安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること⁴³⁾等を踏まえると、24サイクルを超えて本薬を投与することによる新たな安全性の懸念は認められなかった。

本薬/LEN 投与時のLENの用法・用量について、203試験及び102試験のグループ6では、下記の点等を踏まえ、「28日間を1サイクルとして、25mgを21日間連日投与した後、7日間休薬する。最大12サイクルまで投与を繰り返す。」と設定した。

- 再発又は難治性のDLBCL患者を対象に、1サイクルを28日間とし、LEN 25mgがQDで21日間連日投与された臨床試験において一定の奏効が認められていたこと（J Clin Oncol 2008; 26: 4952-7、Ann Oncol 2011; 22: 1622-7）⁴⁴⁾
- 再発又は難治性のDLBCL患者に対するLEN単独投与により、得られた安全性プロファイルを考慮すると、LEN単独投与で認められた有害事象は管理可能と考えたこと（J Clin Oncol 2008; 26: 4952-7等）⁴⁵⁾
- 1年以上のLEN投与により二次性悪性腫瘍の発現リスクの上昇が懸念されたこと（Lancet Oncol 2014; 15: 333-42）から、LENの投与は保守的に最大12サイクルとすることが適切と考えたこと

上記の設定で203試験及び102試験のグループ6が実施され、本薬/LEN投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2及び7.R.3参照）から、当該試験の設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、再発又は難治性のDLBCLに係る本薬/LEN投与時のLENの用法・用量は、203試験及び102試験のグループ6の設定のとおりとすることが適切と考える。なお、本邦においてLENは再発又は難治性のDLBCLに対して承認されていないものの、本薬/LEN投与時のLENの用法・用量は、LENで既承認

⁴³⁾ 本薬を24サイクルまで投与された患者集団と比較して、24サイクルを超えて投与された患者集団で5%以上発現割合が高かったGrade 3以上の有害事象及び重篤な有害事象は、いずれもCOVID-19（24サイクルを超えて投与された患者3例（10.7%）（うち1例は死亡）、24サイクルまで投与された患者0例）のみであった。

⁴⁴⁾ 再発又は難治性のaNHL患者を対象とした海外第II相試験（J Clin Oncol 2008; 26: 4952-7）及び国際共同第II相試験（Ann Oncol 2011; 22: 1622-7）における、DLBCL患者での奏効率は、それぞれ35%（17/49例）及び28%（30/108例）であった。

⁴⁵⁾ 再発又は難治性のaNHL患者を対象とした海外第II相試験（J Clin Oncol 2008; 26: 4952-7）（49例）において、LEN 25mgをQD投与（1サイクルを28日間として第1～21日にQD投与、最大52週間）により認められたGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症16例（32.7%）、血小板減少症10例（20.0%）、白血球減少症7例（14.3%）等であった。

の効能・効果に対する用法・用量⁴⁶⁾の範囲内であることから、日本人患者に対する特段の安全性上の懸念はないと考える。以上より、本薬と併用する LEN の用法・用量を熟知した上で使用することが適切と考え、本薬の用法・用量において LEN の投与は最大 12 サイクルまでとする旨を記載するとともに、添付文書の臨床成績の項に LEN の用法・用量、投与タイミング等の内容を記載した上で、用法・用量に関連する注意の項に、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、臨床成績の内容を熟知した上で選択する旨を設定した。

また、申請者は、本薬の投与速度について、以下のように説明している。

203 試験及び 102 試験のグループ 6 においては、以下のとおり本薬の投与速度及び投与時間が設定されていた。当該設定に基づき、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、既承認の効能・効果に係る本薬の投与速度と同一の内容を設定した。

- 初回投与の最初の 30 分間は 70 mL/時とし、その後、投与速度を 125 mL/時まで上げる（投与時間は約 2.5 時間）。
- 2 回目以降の投与時は、125 mL/時で約 2 時間かけて投与する⁴⁷⁾。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬及び LEN の用法・用量について、申請者の説明を概ね了承した。ただし、LEN については本邦において再発又は難治性の DLBCL に係る効能・効果及び用法・用量が承認されていないことから、再発又は難治性の DLBCL に対して本薬/LEN 投与する際の LEN の用法・用量(最大投与サイクル数を含む)及び用量調節基準は、「他の医薬品を併用する医薬品、医療機器及び再生医療等製品の承認申請等の取扱いについて」（令和 6 年 5 月 31 日付け医薬薬審発 0531 第 1 号、医薬機審発 0531 第 3 号、医薬安発 0531 第 1 号）に基づき、203 試験及び 102 試験のグループ 6 における設定等を参考に、本薬の用法・用量に関連する注意の項において記載することが適切であり、再発又は難治性の DLBCL に係る用法・用量に関連する注意の項において、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、臨床成績の内容を熟知した上で選択する旨の注意喚起は設定不要と判断した。

以上より、再発又は難治性の DLBCL に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を、下記のとおり設定することが適切であると判断した。なお、本薬の添付文書において設定されている LEN の用量調節基準については、「7.R.5.3 本薬及び LEN の用量調節基準について」の項で議論する。

⁴⁶⁾ LEN の既承認効能・効果における用法・用量は以下のとおり。

〈多発性骨髄腫〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法または B 法で経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

A 法：1 日 1 回 25 mg を 21 日間連日投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

B 法：1 日 1 回 25 mg を 14 日間連日投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

〈5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

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

〈再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫〉

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

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

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

⁴⁷⁾ 102 試験のパート 4（グループ 6）では、投与時間は最短で 90 分間とすることとされた。

<用法・用量>

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉
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、1 サイクル目は 5 回（1、4、8、15 及び 22 日目）、2 及び 3 サイクル目は 1 週間間隔で 4 回（1、8、15 及び 22 日目）、4 サイクル目以降は 2 週間間隔で 2 回（1 及び 15 日目）投与する。

<用法・用量に関連する注意>

〈効能共通〉

- 本薬の投与速度は、初回投与の最初の 30 分間は 70 mL/時とし、その後投与速度を上げて合計 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。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉

- LEN との併用に際しては、通常、成人には、LEN として 1 日 1 回 25 mg を 21 日間連日投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、最大 12 サイクルまで投与を繰り返すこと。なお、患者の状態により適宜減量すること。

7.R.5.2 infusion reaction に対する予防的措置について

申請者は、infusion reaction に対する予防的措置について、以下のように説明している。

203 試験及び 102 試験のグループ 6 において、下記のとおり、infusion reaction に対する予防的措置を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であった。

- 本薬投与の 30 分～2 時間前（203 試験）又は 30～60 分前（102 試験）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前投与を行う。
- 第 1 サイクルの最初の 3 回は前投与を必須とし、最初の 3 回の投与時に Grade 1 以上（203 試験）又は Grade 2 以上（102 試験）の infusion reaction が認められなかった患者に対しては、その後の本薬投与時の前投与は任意とした。ただし、サイクルにかかわらず、203 試験では Grade 1 以上の infusion reaction、102 試験では Grade 2 以上の infusion reaction が認められた場合には、その後の本薬投与時の前投与は必須とした。

以上より、203 試験及び 102 試験のグループ 6 の設定に準じて、再発又は難治性の DLBCL に係る用法・用量に関連する注意の項において、「本薬投与による infusion reaction を軽減するために本薬投与の 30～60 分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。前投与は最初の 3 回の投与は必須とする。infusion reaction が認められた患者では、その後の投与で前投与を考慮すること。」と注意喚起する⁴⁸⁾。

⁴⁸⁾ 再発又は難治性の FL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（INCMOR 0208-301 試験）では、第 1 サイクルは前投与を必須とされ、当該設定に基づき本薬が投与された結果、本薬は管理可能であったこと等から、本薬の添付文書において、再発又は難治性の FL 患者に対して 1 サイクル目の前投与を必須とする旨が注意喚起されている（初回審査報告書参照）。

機構は、203 試験及び 102 試験のグループ 6 における infusion reaction の発現状況、前投与の実施状況等の説明を求め、申請者は以下のように回答した。

203 試験及び 102 試験のグループ 6 における infusion reaction に関連する有害事象の発現状況は、表 8 のとおりであった。Infusion reaction に関連する有害事象として、本薬の初回審査時と同様、本薬投与後 24 時間以内に発現した 152 の MedDRA PT に該当する事象（初回審査報告書参照）を集計した。

表 8 infusion reaction の発現状況（203 試験及び 102 試験）*

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	203 試験 81 例	102 試験 (グループ 6) 42 例
全 Grade の infusion reaction	42 (51.9)	23 (54.8)
咳嗽	16 (19.8)	1 (2.4)
発疹	5 (6.2)	7 (16.7)
いずれかの治験薬の休薬に至った infusion reaction	6 (7.4)	5 (11.9)
注入に伴う反応	3 (3.7)	2 (4.8)
斑状丘疹性皮疹	0	2 (4.8)

いずれかの試験において、全 Grade の infusion reaction は発現割合が 15%以上、いずれかの治験薬の休薬に至った infusion reaction は発現割合が 3%以上の事象を記載した。なお、死亡に至った infusion reaction、重篤な infusion reaction、複数例に認められた Grade 3 以上の infusion reaction、発現割合が 5%以上であった治験薬 (LEN) の減量に至った infusion reaction は認められなかった、* : データカットオフ日は、203 試験は 2022 年 11 月 14 日、102 試験は 20 年 月 日

Infusion reaction の発現時期について、203 試験及び 102 試験のグループ 6 における投与時期別の infusion reaction の発現状況は表 9 のとおりであり、投与開始から infusion reaction 発現までの中央値（範囲）は、203 試験において 15.5（1～1,754）日、102 試験のグループ 6 において 16.0（1～289）日であった。

表 9 投与時期別の infusion reaction の発現状況（203 試験及び 102 試験）

投与時期 (サイクル数)*	症例数	203 試験 例数 (%)			102 試験 (グループ 6) 例数 (%)			
		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)	症例数	全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)
1	81	25 (30.9)	2 (2.5)	25 (30.9)	42	12 (28.6)	1 (2.4)	12 (28.6)
2	71	12 (16.9)	1 (1.4)	9 (12.7)	37	10 (27.0)	2 (5.4)	7 (18.9)
3	63	4 (6.3)	0	1 (1.6)	31	3 (9.7)	1 (3.2)	0
4	56	4 (7.1)	0	1 (1.8)	30	0	0	0
5	52	1 (1.9)	0	0	27	1 (3.7)	0	0
6	50	3 (6.0)	0	0	26	2 (7.7)	0	2 (7.7)
7	48	1 (2.1)	0	0	24	1 (4.2)	0	1 (4.2)
8	42	0	0	0	23	0	0	0
9	42	0	0	0	22	0	0	0
10	39	2 (5.1)	0	1 (2.6)	22	0	0	0
11	37	0	0	0	22	2 (9.1)	0	1 (4.5)
12	33	0	0	0	22	0	0	0

* : 第 13 サイクル以降の infusion reaction の発現状況について、203 試験では 15/34 例、102 試験 (グループ 6) では 5/19 例に認められた。なお、Grade 3 以上の infusion reaction は認められていない。

なお、203 試験及び 102 試験のグループ 6 において、最初の 4 回目以降も前投与が実施されていた⁴⁹⁾。

本薬投与による infusion reaction に対する前投与の要否又は実施回数について、既承認の FL 患者を対象とした臨床試験では infusion reaction に対する前投与は第 1 サイクルすべて（最初の 4 回）が必須とさ

⁴⁹⁾ 最初の 3 回のみ前投与が実施された患者は、203 試験で 0 例、102 試験 (グループ 6) で 7/42 例であった。最初の 4 回目以降も前投与が実施された患者は、203 試験で 73/81 例、102 試験 (グループ 6) で 31/42 例、うち、第 1 サイクルすべてで前投与が実施された患者（第 2 サイクル以降に引き続き前投与された患者も含む）は、203 試験で 59/81 例、102 試験 (グループ 6) で 29/42 例であった。

れ、203 試験及び 102 試験のグループ 6 とは異なる設定とされていたものの、現時点で疾患により異なる設定とする根拠及び前投与の実施回数と infusion reaction の重症度との関連は明確になっていないと考える。しかしながら、203 試験及び 102 試験のグループ 6 において、本薬による治療開始早期に infusion reaction が発現する傾向が認められたこと、抗体医薬品による infusion reaction の発現は初回から数回目の投与で多く認められ、その後は発現頻度が低下する旨が報告されていること（Oncologist 2008; 13: 725-32、Clin Transl Immunology 2015; 4: e39）等を考慮すると、臨床試験における infusion reaction の発現状況、前投与の規定等について資料を用いて医療現場に情報提供することで最初の 4 回目以降の前投与の要否は適切に判断されるものと考えことから、infusion reaction を軽減させるための前投与は、203 試験及び 102 試験のグループ 6 における規定と同じく本薬投与の最初の 3 回のみ必須とすることが適切と考えた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

203 試験及び 102 試験のグループ 6 における前投与の実施状況や投与時期別の infusion reaction の発現状況を踏まえると、第 1 サイクルすべて（合計 5 回）で前投与が実施された結果、本薬は管理可能であった患者がいたと考えること、第 1 サイクルにおいて最も infusion reaction の発現割合が高かったこと（表 9 参照）を考慮すると、infusion reaction に対する予防的措置については、既承認の再発又は難治性の FL に対する注意喚起と同じく、少なくとも第 1 サイクルの本薬投与時には前投与を必須とするよう、保守的に設定することが適切であると判断した。なお、現時点で本薬の infusion reaction に対する前投与を不要と判断する明確な基準はないと考えるものの、第 2 サイクル以降の前投与の要否を検討する上で、臨床試験における前投与の有無別の infusion reaction の発現状況に関する情報は有益と考えることから、当該内容について資料を用いて医療現場へ情報提供することが適切と判断した。

<用法・用量に関連する注意>

〈効能共通〉

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

7.R.5.3 本薬及び LEN の用量調節基準について

申請者は、本薬及び LEN の用量調節基準について、以下のように説明している。

① 本薬の用量調節基準

203 試験及び 102 試験のグループ 6 において、本薬の中断、中止等の基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関連する注意の項において、203 試験及び 102 試験のグループ 6 の設定に準じた中断、中止等の基準を設定した。

② LEN の用量調節基準

副作用発現時の LEN の休薬、減量又は中止基準について、203 試験及び 102 試験のグループ 6 では、LEN の既承認の再発又は難治性の FL 及び MZL に係る休薬等の目安と同様の内容が設定され、当該基準に従うことにより本薬/LEN 投与の臨床的有用性が示された。LEN は、本邦において再発又は難治性

の DLBCL に係る効能・効果及び用法・用量が承認されていないものの、203 試験及び 102 試験のグループ 6 の用量調節基準と LEN の既承認の再発又は難治性の FL 及び MZL に係る用量調節基準が類似していると考え、本薬の添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、LEN の用量調節基準については LEN の添付文書を参照するよう注意喚起することとした。また、203 試験及び 102 試験のグループ 6 における LEN の用量調節の目安を、中等度腎機能障害患者に対する投与量⁵⁰⁾とともに情報提供する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

副作用発現時の本薬の用量調節基準について、申請者の説明を了承した。

また、副作用発現時の LEN の用量調節基準については、本邦において DLBCL に対する効能・効果及び用法・用量が承認されていないことを踏まえると、本薬の添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、本薬/LEN 投与時の LEN の用法・用量 (7.R.5.1 参照) とともに、LEN の用量調節基準を注意喚起することが適切であると考え。

以上より、再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本薬/LEN 投与における副作用発現時の本薬及び LEN の用量調節基準については、下記のように設定することが適切であると判断した。なお、中等度の腎機能障害患者に対する投与量 (開始用量、再開時の減量等) については、本薬の添付文書の臨床成績の項に記載し情報提供することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

<効能共通>

- 本薬投与により **infusion reaction** が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬の投与中断、中止、投与速度の変更等を行うこと。

程度 ^{注)}	処置
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • 投与を中断し、適切な処置を行うこと。 • Grade 1 以下に回復後には、症状が発現した際の 1/2 以下の投与速度で投与を再開することができる。 • 再開後 1 時間以内に infusion reaction が認められない場合には、忍容性に応じて 30 分ごとに症状が発現した際の投与速度まで投与速度を上げることができる。
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • 投与を中断し、適切な処置を行うこと。 • Grade 1 以下に回復後には、症状が発現した際の 1/4 以下の投与速度で投与を再開することができる。 • 再開後 1 時間以内に infusion reaction が認められない場合には、忍容性に応じて 30 分ごとに症状が発現した際の 1/2 の投与速度まで投与速度を上げることができる。 • 再投与後に再発した場合、投与を中止する。
Grade 4	投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) Grade は NCI-CTCAE v5.0 に基づく

⁵⁰⁾ 中等度の腎機能障害患者 (CLcr が 30 mL/分以上 60 mL/分以下) の場合、LEN の開始用量は 10 mg とされ、休薬後の再開時の LEN の用量は 1 段階ずつ減量 (用量レベル-1 : 5 mg QD、用量レベル-2 : 5 mg を 2 日に 1 回、用量レベル-3 : 投与中止) する。ただし、2 サイクル後に Grade 3 又は 4 の LEN と関連のある毒性が認められなかった場合、LEN の用量を 15 mg QD まで増量できる。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬の休薬を行うこと。

副作用	程度	処置
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日間未満の継続	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℃以上上昇した場合	1,000 /mm ³ 以上、かつ、体温 38℃未満に回復するまで休薬する。
	500 /mm ³ 未満	

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬の休薬を行うこと。

副作用	程度	処置
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日間以上継続又は体温が 38℃以上上昇した場合	1,000 /mm ³ 以上、かつ、体温 38℃未満に回復するまで休薬する。
	500 /mm ³ 未満	

- LEN の投与により副作用が発現した場合には、下表を参照し、LEN の休薬・減量等を考慮すること。

減量する場合の LEN の投与量（本薬との併用時）

段階	用量
開始用量	25 mg
用量レベル-1	20 mg
用量レベル-2	15 mg
用量レベル-3	10 mg
用量レベル-4	5 mg

LEN の休薬等の目安

副作用 ^{注)}	程度	処置
血小板減少	50,000 /mm ³ 未満	<ul style="list-style-type: none"> 50,000 /mm³ 以上に回復するまで休薬する。 再開する場合、1 用量レベル減量して投与する。
好中球減少	1,000 /mm ³ 未満、かつ、7日間以上継続又は体温が 38℃以上上昇した場合	<ul style="list-style-type: none"> 1,000 /mm³ 以上に回復するまで休薬する。 再開する場合、1 用量レベル減量して投与する。
	500 /mm ³ 未満	

注) 血小板減少又は好中球減少を除く Grade 3 又は 4 (Grade は NCI-CTCAE v5.0 に基づく) の副作用が認められた場合、LEN の休薬又は中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。

7.R.6 RMP (案) について

本薬は、既承認の効能・効果に係る審査を踏まえ、RMP⁵¹⁾ が公表されている。

機構は、「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP (案) について、表 10 のとおり、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した。

⁵¹⁾ 令和 8 年 ■ 月 ■ 日付け RMP ミンジュビ点滴静注用 200 mg

表 10 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

102 試験のグループ 6 における本薬投与時の安全性プロファイルと、既承認の効能・効果における本薬投与時の安全性プロファイルは同様であり、新たな安全性の懸念は認められていないこと (7.R.3 参照) 等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はないと考える。したがって、現時点では、再発又は難治性の DLBCL 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請に係る承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与時に特に注意を要する有害事象 (血球減少、感染症、PML、infusion reaction 及び TLS) (7.R.3 参照) は、本薬の臨床試験成績等から本薬のリスクとして特定されており、現時点で当該事象について製造販売後調査を実施することにより積極的に情報収集する必要がある事項はないと考える。したがって、市販直後調査及び通常医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策が確実に実施されることを前提に、申請者の説明を了承した。

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

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の DLBCL に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、再発又は難治性の DLBCL 患者に

対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の効能・効果及び投与対象等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 4 月 20 日

申請品目

[販 売 名]	ミンジュビ点滴静注用 200 mg
[一 般 名]	タファシタマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	インサイト・バイオサイエンス・ジャパン合同会社
[申請年月日]	令和 8 年 1 月 23 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、以下の結果等から、再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本薬/LEN 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- 再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした海外第 II 相試験 (203 試験) において、主要評価項目とされた改訂 IWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 58.8 [47.2, 69.6] (47/80 例) であり、事前に設定された有効性の達成基準を満たしたこと
- 再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした国内第 I b/II 相試験 (102 試験) のグループ 6 において、主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく IRC 判定による奏効率 [90%CI] (%) は 71.4 [57.9, 82.6] (30/42 例) であったこと。また、改訂 IWG 基準に基づく奏効率は 69.0% であり、203 試験の奏効率の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本薬/LEN 投与時に特に注意を要する有害事象は、本薬の初回申請の審査時又は LEN の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象²⁴⁾ であり、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/LEN 投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、現行の添付文書の効能・効果に関連する注意の項において設定されている Grade 1～3A と診断された患者に投与する旨の注意喚起を削除し、以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)〉

- 臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、再発又は難治性の DLBCL に係る用法・用量及び用量・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)〉
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、1 サイクル目は 5 回（1、4、8、15 及び 22 日目）、2 及び 3 サイクル目は 1 週間間隔で 4 回（1、8、15 及び 22 日目）、4 サイクル目以降は 2 週間間隔で 2 回（1 及び 15 日目）投与する。

<用法・用量に関連する注意>

〈効能共通〉

- 本薬投与による infusion reaction を軽減させるために、本薬投与の 30～60 分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の投与を行うこと。1 サイクル目の本薬投与時には前投与は必須とする。本薬投与により infusion reaction が認められた患者では、その後の本薬投与時には前投与を考慮すること。
- 本薬の投与速度は、初回投与の最初の 30 分間は 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。

- 本薬投与により infusion reaction が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬の投与中断、中止、投与速度の変更等を行うこと。

程度 ^{注)}	処置
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> 投与を中断し、適切な処置を行うこと。 Grade 1 以下に回復後には、症状が発現した際の 1/2 以下の投与速度で投与を再開することができる。 再開後 1 時間以内に infusion reaction が認められない場合には、忍容性に応じて 30 分ごとに症状が発現した際の投与速度まで投与速度を上げることができる。
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> 投与を中断し、適切な処置を行うこと。 Grade 1 以下に回復後には、症状が発現した際の 1/4 以下の投与速度で投与を再開することができる。 再開後 1 時間以内に infusion reaction が認められない場合には、忍容性に応じて 30 分ごとに症状が発現した際の 1/2 の投与速度まで投与速度を上げることができる。 再投与後に再発した場合、投与を中止する。
Grade 4	投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) Grade は NCI-CTCAE v5.0 に基づく

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)〉

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬の休薬を行うこと。

副作用	程度	処置
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 日間以上継続又は体温が 38℃ 以上に上昇した場合	1,000 /mm ³ 以上、かつ、体温 38℃ 未満に回復するまで休薬する。
	500 /mm ³ 未満	

- LEN との併用に際しては、通常、成人には、LEN として 1 日 1 回 25 mg を 21 日間連日投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、最大 12 サイクルまで投与を繰り返すこと。なお、患者の状態により適宜減量すること。
- LEN の併用により副作用が発現した場合には、下表を参照し、LEN の休薬・減量等を考慮すること。

減量する場合の LEN の投与量 (本薬との併用時)

段階	用量
開始用量	25 mg
用量レベル-1	20 mg
用量レベル-2	15 mg
用量レベル-3	10 mg
用量レベル-4	5 mg

LEN の休薬等の目安

副作用 ^{注)}	程度	処置
血小板減少	50,000 /mm ³ 未満	<ul style="list-style-type: none"> 50,000 /mm³ 以上に回復するまで休薬する。 再開する場合、1 用量レベル減量して投与する。
好中球減少	1,000 /mm ³ 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	<ul style="list-style-type: none"> 1,000 /mm³ 以上に回復するまで休薬する。 再開する場合、1 用量レベル減量して投与する。
	500 /mm ³ 未満	

注) 血小板減少又は好中球減少を除く Grade 3 又は 4 (Grade は NCI-CTCAE v5.0 に基づく) の副作用が認められた場合、LEN の休薬又は中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬のRMP（案）において、現在公表されているRMPにおける安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表11）を変更する必要はないと判断した。

表11 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項*

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

*：今般の一変申請において変更なし

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、再発又は難治性のDLBCL患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請の承認取得後直ちに実施する必要はなく、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（血球減少、感染症、infusion reaction、TLS及びPML）に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策を確実に行うことで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬のRMP（案）において、表12に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表12 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性のFL患者を対象とした市販直後調査 再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした市販直後調査 	なし	<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性のFL患者を対象とした市販直後調査による情報提供 再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本薬は「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果における再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

[用法・用量]（下線部追加）

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

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 サイクル目以降は 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。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉

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、1 サイクル目は 5 回（1、4、8、15 及び 22 日目）、2 及び 3 サイクル目は 1 週間間隔で 4 回（1、8、15 及び 22 日目）、4 サイクル目以降は 2 週間間隔で 2 回（1 及び 15 日目）投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

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

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

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

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)〉
臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

〈効能共通〉

- ~~1. 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤について、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。~~
12. 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30～60分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の投与を行うこと。1サイクル目の本剤投与時には前投与は必須とする。本剤投与によりinfusion reactionが認められた患者では、その後の本剤投与時には前投与を考慮すること。
23. 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。
34. 本剤投与によりinfusion reaction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。

程度 ^{注)}	処置
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • 投与を中断し、適切な処置を行うこと。 • Grade 1 以下に回復後には、症状が発現した際の 1/2 以下の投与速度で投与を再開することができる。 • 再開後 1 時間以内に infusion reaction が認められない場合には、忍容性に応じて 30 分ごとに症状が発現した際の投与速度まで投与速度を上げることができる。
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • 投与を中断し、適切な処置を行うこと。 • Grade 1 以下に回復後には、症状が発現した際の 1/4 以下の投与速度で投与を再開することができる。 • 再開後 1 時間以内に infusion reaction が認められない場合には、忍容性に応じて 30 分ごとに症状が発現した際の 1/2 の投与速度まで投与速度を上げることができる。 • 再投与後に再発した場合、投与を中止する。
Grade 4	投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) GradeはNCI-CTCAE v5.0に基づく

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

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1~3A) 〉

- 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤について、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。
- 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤の休薬を行うこと。

副作用	程度	処置
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℃ 以上に上昇した場合	1,000 /mm ³ 以上、かつ、体温 38℃ 未満に回復するまで休薬する。
	500 /mm ³ 未満	

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) 〉

- 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、本剤の休薬を行うこと。

副作用	程度	処置
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 日間以上継続又は体温が 38℃ 以上に上昇した場合	1,000 /mm ³ 以上、かつ、体温 38℃ 未満に回復するまで休薬する。
	500 /mm ³ 未満	

- レナリドミドとの併用に際しては、通常、成人には、レナリドミドとして 1 日 1 回 25 mg を 21 日間連日投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、最大 12 サイクルまで投与を繰り返すこと。なお、患者の状態により適宜減量すること。

8. レナリドミドの投与により副作用が発現した場合には、下表を参照し、レナリドミドの休薬・減量等を考慮すること。

減量する場合のレナリドミドの投与量（本剤との併用時）

段階	用量
開始用量	25 mg
用量レベル-1	20 mg
用量レベル-2	15 mg
用量レベル-3	10 mg
用量レベル-4	5 mg

レナリドミドの休薬等の目安

副作用 ^{注)}	程度	処置
血小板減少	50,000 /mm ³ 未満	<ul style="list-style-type: none"> 50,000 /mm³ 以上に回復するまで休薬する。 再開する場合、1 用量レベル減量して投与する。
好中球減少	1,000 /mm ³ 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 500 /mm ³ 未満	<ul style="list-style-type: none"> 1,000 /mm³ 以上に回復するまで休薬する。 再開する場合、1 用量レベル減量して投与する。

注) 血小板減少又は好中球減少を除く Grade 3 又は 4 (Grade は NCI-CTCAE v5.0 に基づく) の副作用が認められた場合、レナリドミドの休薬又は中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody cell-mediated phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
aNHL	aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma	アグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫
ASCT	autologous hematopoietic stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
B-ALL	B-cell acute lymphoblastic leukemia	B 細胞性急性リンパ芽球性白血病
BR		ベンダムスチン塩酸塩と RIT との併用
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CD	cluster of differentiation	分化抗原
CHASE		シクロホスファミド水和物、シタラビン、DEX 及びエトポシドの併用
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CLL/SLL	chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma	慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
COVID-19	coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CR	complete response	完全奏効
C _{trough}	trough concentration	トラフ濃度
DHAP		デキサメタゾン、シスプラチン及びシタラビンの併用
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DLBCL	diffuse large B cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
EPOCH-R		エトポシド、PSL、ピンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンの併用
ESHAP		メチルプレドニゾロン、エトポシド、シタラビン及びシスプラチンの併用
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
ESMO ガイドライン	Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FL3B	follicular lymphoma Grade 3B	濾胞性リンパ腫 Grade 3B
GDP		ゲムシタビン塩酸塩、デキサメタゾン及びシスプラチンの併用
ICE		イホスファミド、カルボプラチン及びエトポシドの併用
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
LEN	lenalidomide hydrate	レナリドミド水和物
LEN/R-CHOP		LEN と R-CHOP との併用

略語	英語	日本語
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MINE		ミトキサントロン塩酸塩、イホスファミド及びエトポシドの併用
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell Lymphomas	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	NCI 有害事象共通用語規準
NCI-PDQ	National Cancer Institute-Physician Data Query	
NE	not evaluable	推定不能
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
Pola-BR		ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）と BR との併用
PR	partial response	部分奏効
PSL	prednisolone/prednisone/methylprednisolone	プレドニゾロン/prednisone（本邦未承認）/メチルプレドニゾロン
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
R-CHOP		RIT、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及び PSL の併用
REAL	Revised European American Lymphoma	改訂欧米リンパ腫
RIT	rituximab (genetical recombination)	リツキシマブ（遺伝子組換え）
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SD	stable disease	安定
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
WHO	World Health Organization	世界保健機構
01 試験		XmAb5574-01 試験
102 試験		INCMOR 0208-102 試験
201 試験		MOR208C201 試験
202 試験		MOR208C202 試験
203 試験		MOR208C203 試験
206 試験		MOR208C206 試験
エプコリタマブ		エプコリタマブ（遺伝子組換え）
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
初回審査報告書		令和 7 年 11 月 18 日付け審査報告書 ミンジュビ点滴静注 200 mg

略語	英語	日本語
造血器腫瘍診療ガイドライン		造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編）
本薬		タファシタマブ（遺伝子組換え）
本薬/LEN		本薬と LEN との併用