ミンジュビ点滴静注用 200 ㎎
に関する資料

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

インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社

目次

略号一覧 2
1. 起原又は発見の経緯 3
2. 開発の経緯 3
3. 進行中及び計画中の臨床試験 4
4. 申請効能以外の開発状況 4
5. 参考文献 4

図一覧

Figure 1: 開発の経緯図 4

略号一覧

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

1. 起原又は発見の経緯

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

タファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、タファシタマブ又は本薬）は、CD19 を標的とする B 細胞悪性腫瘍治療薬として Xencor 社（米国）により創製された、フラグメント結晶化領域（Fc）改変ヒト化モノクローナル抗体である。新規性の高い Xencor 社独自の XmAb®テクノロジーを使用して設計され、ヒト配列含有量を最大化し、CD19 抗原に対する親和性を高め、様々な Fcγ 受容体（FcγR）に対する結合親和性と特異性が最適化されるような Fc 領域の修飾が行われている。この Fc 修飾により FcγR に対する結合親和性が増すことで、in vitro では抗体依存性細胞傷害（ADCC）、抗体依存性細胞貪食（ADCP）作用及び直接的な細胞傷害性が大幅に強化されることが示され、本薬の臨床開発が開始された（Woyach et al 2014）。本薬の詳細な起源又は発見の経緯（製品開発の根拠）は【m2.5.1】に示す。

2. 開発の経緯

タファシタマブは、Xencor 社が創製・開発を開始し、2010 年に本薬の開発・販売ライセンスを締結した MorphoSys 社（ドイツ）が開発を進めた。「R/R DLBCL 患者を対象にした本薬とレナリドミドの併用による海外第 2 相非盲検非対照単群試験（MOR208C203 試験、以下 C203 試験）」の 20■年■月■日データカットオフデータをもとに、2019 年 12 月に米国 FDA に承認申請を行い、2020 年 7 月 31 日に MONJUVI, in combination with lenalidomide, is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, including DLBCL arising from low grade lymphoma, and who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT).の適応で accelerated approval を取得した。

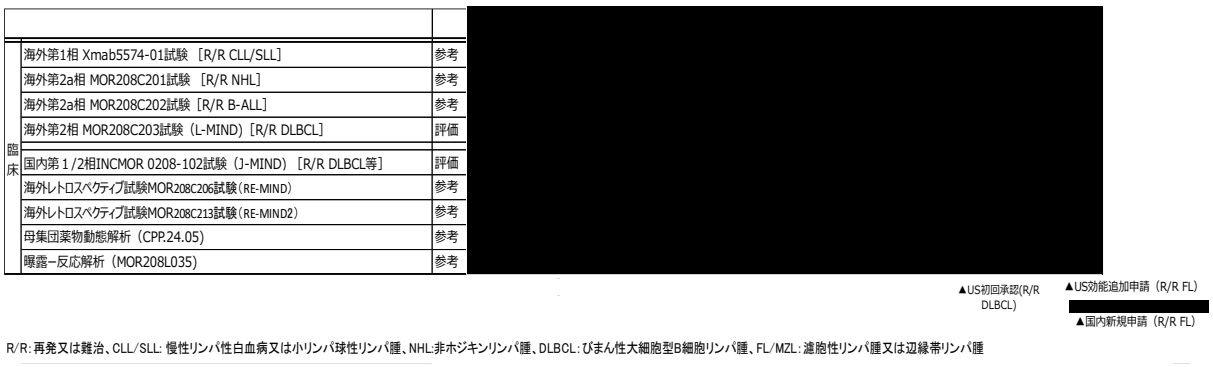
MorphoSys 社は 2020 年 1 月に Incyte 社（米国）と本薬の全世界でのさらなる開発、販売に関する協力及びライセンス契約を締結し、C203 試験に基づく米国外での承認取得のための活動を開始した。

日本国内では、2020 年 12 月から、インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社が本剤の国内試験 INCMOR 0208-102 試験（以下、102 試験）を開始した。本剤は、DLBCL を予定効能・効果として、希少疾病用医薬品の指定［2024 年 11 月 27 日付、指定番号（R6 薬）第 646 号］を受けている。

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

臨床に関する開発の経緯は m2.5.1 に示すとともに、本薬の開発の経緯図を Figure 1 に示す。

Figure 1:　　開発の経緯図



R/R:再発又は難治、CLL/SLL: 慢性リンパ性白血病又は小リンパ球性リンパ腫、NHL:非ホジキンリンパ腫、DLBCL:びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、FL/MZL:濾胞性リンパ腫又は辺縁帯リンパ腫

3.　　進行中及び計画中の臨床試験

今回の承認申請の評価資料・参考資料とした試験のうち、下記 1 試験は現在継続中である。

- R/R NHL を対象にした本薬又は本薬とレナリドミド、パルサクリシブ塩酸塩又は R-CHOP+レナリドミドの併用による国内第 1b/2 相非盲検非対照試験（102 試験）（グループ 1、2、3、4a 及び 6 継続中）

その他、未治療進行期 DLBCL 患者を対象にした本薬とレナリドミド及び R-CHOP の併用時の有効性と安全性を R-CHOP と比較する国際共同第 3 相二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験（MOR208C310 試験）を国内で実施中である。また小児を対象にした臨床試験は国内外のいずれにおいても実施、計画されていない。

この他に R/R FL 又は MZL を対象とした臨床試験として「R/R FL 又は R/R MZL 患者を対象にした R^2+本薬と R^2+プラセボの有効性及び安全性を比較する国際共同第 3 相ランダム化二重盲検比較試験（301 試験）」が現在継続中である。

4.　　申請効能以外の開発状況

本剤は、「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を効能又は効果として、2025 年 12 月 22 日付で医薬品製造販売承認を取得している。

5.　　参考文献

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

1. 外国における使用状況の概要

ミンジュビ点滴静注用 200mg は、レナリドミドとの併用による造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 を適応として、2020 年 7 月 31 日に米国で最初に承認された。

2026 年 1 月時点で、米国、EU、英国、カナダ、オーストラリアを含む 40 以上の国又は地域において、当該効能・効果で承認されている。

また再発又は難治性の濾胞性リンパ腫については、米国において 2025 年 6 月 18 日付、EU では 2025 年 12 月 15 日付で承認を受け、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]では承認申請中である。

本薬の主な外国での承認取得等の状況を Table 1 に示す。

Table 1:　主な外国での承認取得等の状況（2026 年 1 月調査）

承認国	販売名	承認年月日 / 効能・効果
米国	MONJUVI for injection	2025 年 6 月 18 日 **1.1. Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma** MONJUVI, in combination with lenalidomide, is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, including DLBCL arising from low grade lymphoma, and who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT). This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s). **1.2. Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma** MONJUVI, in combination with lenalidomide and rituximab, is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL). Limitations of Use: MONJUVI is not indicated and is not recommended for the treatment of patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma outside of controlled clinical trials.
欧州	MINJUVI 200 mg powder for concentrate for solution for infusion	2025 年 12 月 15 日 MINJUVI is indicated in combination with lenalidomide followed by MINJUVI monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT). MINJUVI is indicated in combination with lenalidomide and rituximab for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) (Grade 1-3a) after at least one line of systemic therapy.
英国	MINJUVI 200 mg powder for concentrate for solution for infusion	2021 年 10 月 8 日 MINJUVI is indicated in combination with lenalidomide followed by MINJUVI monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT).
カナダ	MINJUVI Tafasitamab for injection	2021 年 8 月 19 日 Minjuvi (tafasitamab for injection) is indicated in combination with lenalidomide for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, including DLBCL arising from low grade lymphoma, who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT). Authorization was based on overall response rate, complete response rate and durability of response from a single-arm clinical study. An improvement in progression-free survival or overall survival has not been established

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

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

2. 米国及び欧州の添付文書

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

MONJUVI® (tafasitamab-cxix) for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2020

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage, Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (1.2)	6/2025
Dosage and Administration, Recommended Dosage for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (2.3)	6/2025
Dosage and Administration, Recommended Premedications and Prophylactic Medication (2.4)	6/2025
Warnings and Precautions, Infusion-Related Reactions (5.1)	6/2025
Warnings and Precautions, Myelosuppression (5.2)	6/2025
Warnings and Precautions, Infections (5.3)	6/2025

----------INDICATIONS AND USAGE----------

MONJUVI is a CD19-directed cytolytic antibody indicated:

- in combination with lenalidomide for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, including DLBCL arising from low grade lymphoma, and who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT).
  This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s). (1.1)
- in combination with lenalidomide and rituximab for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL). (1.2)
  Limitations of Use:
  MONJUVI is not indicated and is not recommended for the treatment of patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma outside of controlled clinical trials. (1.2, 14.3)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Administer premedications prior to starting MONJUVI. (2.4)
- See Full Prescribing Information for instructions on preparation and administration. (2.6)

Diffuse Large B-cell Lymphoma

- The recommended dosage of MONJUVI is 12 mg/kg as an intravenous infusion according to the following dosing schedule: (2.2)
  - Cycle 1: Days 1, 4, 8, 15, and 22 of the 28-day cycle.
    - Cycles 2 and 3: Days 1, 8, 15, and 22 of each 28-day cycle.
    - Cycle 4 and beyond: Days 1 and 15 of each 28-day cycle.
- Administer MONJUVI in combination with lenalidomide for a maximum of 12 cycles and then continue MONJUVI as monotherapy until disease progression or unacceptable toxicity. (2.2)

Follicular Lymphoma

- The recommended dosage of MONJUVI is 12 mg/kg as an intravenous infusion according to the following dosing schedule: (2.3)
  - Cycles 1 to 3: Days 1, 8, 15, and 22 of each 28-day cycle.
  - Cycles 4 to 12: Days 1 and 15 of each 28-day cycle.
- Administer MONJUVI in combination with lenalidomide (Cycles 1 to 12) and rituximab (Cycles 1 to 5). (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

For injection: 200 mg of tafasitamab-cxix as lyophilized powder in single-dose vial for reconstitution. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None.

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Infusion-Related Reactions: Monitor patients frequently during infusion. Interrupt or discontinue infusion based on severity. (2.5, 5.1)
- Myelosuppression: Monitor complete blood counts. Manage using dose modifications and growth factor support. Interrupt or discontinue MONJUVI based on severity. (2.5, 5.2)
- Infections: Bacterial, fungal and viral infections can occur during and following MONJUVI. Monitor patients for infections. (2.5, 5.3)
- Embryo-Fetal Toxicity: May cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and use of effective contraception. (5.4)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions (≥ 20%) in patients with relapsed or refractory DLBCL are neutropenia, respiratory tract infection, fatigue, anemia, diarrhea, thrombocytopenia, cough, pyrexia, peripheral edema, and decreased appetite. (6.1)

The most common adverse reactions (≥ 20%), excluding laboratory abnormalities, in patients with relapsed or refractory FL are respiratory tract infections, diarrhea, rash, fatigue, constipation, musculoskeletal pain, and cough. The most common Grade 3 or 4 laboratory abnormalities (≥ 20%) are decreased neutrophils and decreased lymphocytes.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Incyte Corporation at 1-855-463-3463 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 6/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma
- 1.2 Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Important Dosing Information
- 2.2 Recommended Dosage for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma
- 2.3 Recommended Dosage for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma
- 2.4 Recommended Premedications and Prophylactic Medication
- 2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions
- 2.6 Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Infusion-Related Reactions
- 5.2 Myelosuppression
- 5.3 Infections
- 5.4 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.6 Immunogenicity

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma
- 14.2 Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma
- 14.3 Lack of Efficacy in Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1. Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma

MONJUVI, in combination with lenalidomide, is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, including DLBCL arising from low grade lymphoma, and who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT).

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate *[see Clinical Studies (14.1)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

1.2. Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma

MONJUVI, in combination with lenalidomide and rituximab, is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL).

Limitations of Use: MONJUVI is not indicated and is not recommended for the treatment of patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma outside of controlled clinical trials *[see Clinical Studies (14.3)]*.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. Important Dosing Information

MONJUVI should be administered by a healthcare professional with immediate access to emergency equipment and appropriate medical support to manage infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.2. Recommended Dosage for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma

The recommended dose of MONJUVI is 12 mg/kg based on actual body weight administered as an intravenous infusion in combination with lenalidomide, according to the dosing schedule in Table 1.

Table 1: MONJUVI Dosing Schedule for Patients with Relapsed or Refractory DLBCL

Cycle[a]	**Dosing Schedule**
Cycle 1	Days 1, 4, 8, 15, and 22
Cycles 2 and 3	Days 1, 8, 15, and 22
Cycle 4 and beyond	Days 1 and 15

[a] Each treatment cycle is 28 days.

Administer MONJUVI in combination with lenalidomide 25 mg for a maximum of 12 cycles, then continue MONJUVI as monotherapy until disease progression or unacceptable toxicity *[see Clinical Studies (14.1)]*. Refer to the lenalidomide prescribing information for lenalidomide dosage recommendations, including for patients with renal insufficiency.

2.3. Recommended Dosage for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma

The recommended dose of MONJUVI is 12 mg/kg based on actual body weight administered as an intravenous infusion in combination with lenalidomide and rituximab, according to the dosing schedule in Table 2.

Table 2: MONJUVI Dosing Schedule for Patients with Relapsed or Refractory FL

Cycle[a]	**Dosing Schedule**
Cycles 1 to 3	Days 1, 8, 15, and 22
Cycles 4 to 12	Days 1 and 15

[a] Each treatment cycle is 28 days.

Administer MONJUVI in combination with lenalidomide 20 mg (Days 1-21 in Cycles 1 to 12) and rituximab 375 mg/m^2 (Cycles 1 to 5) *[see Clinical Studies (14.2)]*. Refer to the rituximab prescribing information and the lenalidomide prescribing information for the respective dosage recommendations, including lenalidomide dosage recommendations for patients with renal insufficiency.

2.4. Recommended Premedications and Prophylactic Medication

Premedication

Administer premedications 30 minutes to 2 hours prior to starting MONJUVI infusion to minimize infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Premedications may include acetaminophen, histamine H_1 receptor antagonists, histamine H_2 receptor antagonists, and/or glucocorticosteroids.

For patients not experiencing infusion-related reactions during the first 3 infusions, premedication is optional for subsequent infusions.

If a patient experiences an infusion-related reaction, administer premedications before each subsequent infusion.

Thromboprophylaxis

Refer to the lenalidomide prescribing information for recommendations on prophylaxis for venous and arterial thrombotic events.

2.5. Dosage Modifications for Adverse Reactions

The recommended dosage modifications for adverse reactions are summarized in Table 3.

Table 3: Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity	MONJUVI Dosage Modification
Infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*[a]	Grade 2 (moderate)	• Interrupt infusion immediately and manage signs and symptoms. Once signs and symptoms resolve or reduce to Grade 1, resume infusion at no more than 50% of the rate at which the reaction occurred. If the patient does not experience further reaction within 1 hour and vital signs are stable, the infusion rate may be increased every 30 minutes as tolerated to the rate at which the reaction occurred.
	Grade 3 (severe)	• Interrupt infusion immediately and manage signs and symptoms. • Once signs and symptoms resolve or reduce to Grade 1, resume infusion at no more than 25% of the rate at which the reaction occurred. If the patient does not experience further reaction within 1 hour and vital signs are stable, the infusion rate may be increased every 30 minutes as tolerated to a maximum of 50% of the rate at which the reaction occurred. • If Grade 3 reaction returns, stop the infusion immediately and permanently discontinue MONJUVI.
	Grade 4 (life-threatening)	• Stop the infusion immediately and permanently discontinue MONJUVI.
Myelosuppression *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Platelet count of 50,000/mcL or less	• Withhold MONJUVI and lenalidomide and monitor complete blood count (CBC) weekly until platelet count is 50,000/mcL or higher. • Resume MONJUVI at the same dose and lenalidomide at a reduced dose. Refer to lenalidomide prescribing information for dosage modifications.
	Neutrophil count of 1,000/ mcL or less for at least 7 days OR Neutrophil count of 1,000/ mcL or less with an increase of body temperature	• Withhold MONJUVI and lenalidomide and monitor CBC weekly until neutrophil count is 1,000/ mcL or higher. • Resume MONJUVI at the same dose and lenalidomide at a reduced dose.

Adverse Reaction	Severity	MONJUVI Dosage Modification
	to 100.4°F (38°C) or higher OR Neutrophil count less than 500/mcL	Refer to lenalidomide prescribing information for dosage modifications.

[a] Ensure premedications administered before subsequent infusions *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

2.6. Preparation and Administration

Reconstitute and dilute MONJUVI prior to infusion.

Reconstitution

1. Calculate the dose (mg) and determine the number of vials needed.
2. Reconstitute each 200 mg MONJUVI vial with 5 mL Sterile Water for Injection, USP with the stream directed toward the wall of each vial to obtain a final concentration of 40 mg/mL tafasitamab-cxix.
3. Gently swirl the vial(s) until completely dissolved. Do not shake or swirl vigorously. Complete dissolution may take up to 5 minutes.
4. Visually inspect the reconstituted solution for particulate matter or discoloration. The reconstituted solution should appear as a colorless to slightly yellow solution. Discard the vial(s) if the solution is cloudy, discolored, or contains visible particles.
5. Use the reconstituted MONJUVI solution immediately. If needed, store the reconstituted solution in the vial for a maximum of 12 hours either refrigerated at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) or room temperature at 68°F to 77°F (20°C to 25°C) before dilution. Protect from light during storage.

Dilution

1. Determine the volume (mL) of the 40 mg/mL reconstituted MONJUVI solution needed based on the required dose.
2. Remove a volume equal to the required MONJUVI solution from a 250 mL 0.9% Sodium Chloride Injection, USP infusion bag and discard it.
3. Withdraw the necessary amount of MONJUVI and slowly dilute in the infusion bag that contains the 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to a final concentration of 2 mg/mL to 8 mg/mL. Discard any unused portion of MONJUVI remaining in the vial.
4. Gently mix the intravenous bag by slowly inverting the bag. *Do not shake*. Visually inspect the infusion bag with the diluted MONJUVI infusion solution for particulate matter and discoloration prior to administration.
5. If not used immediately, store the diluted MONJUVI infusion solution refrigerated for up to 18 hours at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) and/or at room temperature for up to 12 hours at 68°F to 77°F (20°C to 25°C). The room temperature storage includes time for infusion. Protect from light during storage.

Do not shake or freeze the reconstituted or diluted infusion solutions.

Administration

- Administer MONJUVI as an intravenous infusion.
    - For the first infusion, use an infusion rate of 70 mL/h for the first 30 minutes, then, increase the rate so that the infusion is administered within 1.5 to 2.5 hours.
    - Administer all subsequent infusions within 1.5 to 2 hours.
- Infuse the entire contents of the bag containing MONJUVI.
- Do not co-administer other drugs through the same infusion line.
- No incompatibilities have been observed between MONJUVI with infusion containers made of polypropylene (PP), polyvinylchloride (PVC), polyethylene (PE), polyethylene terephthalate (PET), or glass and infusion sets made of polyurethane (PUR) or PVC.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 200 mg of tafasitamab-cxix as white to slightly yellowish lyophilized powder in single-dose vial for reconstitution and further dilution.

4. CONTRAINDICATIONS

None.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Infusion-Related Reactions

MONJUVI can cause infusion-related reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In L-MIND, infusion-related reactions occurred in 6% of the 81 patients with DLBCL who received MONJUVI. Eighty percent of infusion-related reactions occurred during cycle 1 or 2. In inMIND, infusion-related reactions occurred in 16% of the 274 patients with FL who received MONJUVI in combination with lenalidomide and rituximab. Signs and symptoms included fever, chills, rash, flushing, dyspnea, and hypertension. These reactions were generally managed with temporary interruption of the infusion and/or with supportive medication.

Premedicate patients prior to starting MONJUVI infusion *[see Dosage and Administration (2.4)]*. Monitor patients frequently during infusion. Based on the severity of the infusion-related reaction, interrupt or discontinue MONJUVI *[*see *Dosage and Administration (2.5)]*. Institute appropriate medical management.

5.2. Myelosuppression

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

In L-MIND, among 81 patients with DLBCL who received MONJUVI, Grade 3 neutropenia was reported in 25%, Grade 3 thrombocytopenia in 12%, and Grade 3 anemia in 7%. Grade 4 neutropenia was reported in 25% and Grade 4 thrombocytopenia in 6%. Neutropenia led to treatment discontinuation in 3.7% of the patients with DLBCL. Febrile neutropenia occurred in 12%.

In inMIND, among 274 patients with FL who received MONJUVI in combination with lenalidomide and rituximab, new or worsening Grade 3 or 4 cytopenias included decreased neutrophils in 48% (Grade 4, 19%), decreased lymphocytes in 22% (Grade 4, 1.8%), decreased hemoglobin in 9%, and decreased platelets in 8% (Grade 4, 4%). Febrile neutropenia occurred in 4.4%.

Monitor CBCs before each treatment cycle and throughout treatment. Monitor patients with neutropenia for signs of infection. Consider granulocyte colony-stimulating factor administration. Withhold MONJUVI based on the severity of the adverse reaction *[see Dosage and Administration (2.5)]*. Refer to the lenalidomide prescribing information for dosage modifications.

5.3. Infections

Fatal and serious infections, including opportunistic infections, occurred in patients during treatment with MONJUVI and following the last dose *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In L-MIND, 73% of the 81 patients with DLBCL who received MONJUVI developed an infection. Grade 3 or higher infection occurred in 30%. Infection-related deaths occurred in 2.5% of patients, including a case of progressive multifocal leukoencephalophathy (PML). The most frequent Grade 3 or higher infection was pneumonia (7%). The most frequent infections of any grade were respiratory tract infections (51%, including pneumonias) and urinary tract infection (17%).

Among 274 patients with FL who received MONJUVI in combination with lenalidomide and rituximab in inMIND, Grade 3 or higher infections occurred in 24%, including fatal infections in 1.1% of patients. The most frequent Grade ≥ 3 infections were respiratory tract infections (19%), including Grade 3 or higher pneumonia (14%) and COVID-19 infection (11%). Opportunistic infections of any grade occurred in 6% of patients, including herpes simplex or zoster infection (5%), fungal pneumonia (1.1%, including *Pneumocytis jirovecii* pneumonia in 0.4%), and cytomegalovirus (CMV) reactivation (0.4%).

Monitor patients for signs and symptoms of infection and manage infections as appropriate. Consider infection prophylaxis per institutional guidelines. Consider treatment with subcutaneous or intravenous immunoglobulin (IVIG) as appropriate.

5.4. Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action, MONJUVI may cause fetal B-cell depletion when administered to a pregnant woman. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with MONJUVI and for 3 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

The combination of MONJUVI with lenalidomide and of MONJUVI with lenalidomide and rituximab is contraindicated in pregnant women because lenalidomide can cause birth defects and death of the unborn child. Refer to the lenalidomide prescribing information on use during pregnancy.

6. ADVERSE REACTIONS

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

- Infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Myelosuppression *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1. Clinical Trials Experience

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

Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma

The safety of MONJUVI in patients with relapsed or refractory DLBCL was evaluated in L-MIND *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients (N = 81) received MONJUVI 12 mg/kg intravenously in combination with lenalidomide for a maximum of 12 cycles, followed by MONJUVI as monotherapy until disease progression or unacceptable toxicity as follows:

- Cycle 1: Days 1, 4, 8, 15, and 22 of the 28-day cycle;
- Cycles 2 and 3: Days 1, 8, 15, and 22 of each 28-day cycle;
- Cycles 4 and beyond: Days 1 and 15 of each 28-day cycle.

Among patients who received MONJUVI, 57% were exposed for 6 months or longer, 42% were exposed for greater than one year, and 24% were exposed for greater than two years.

Serious adverse reactions occurred in 52% of patients who received MONJUVI. Serious adverse reactions in ≥ 6% of patients included infections (26%), including pneumonia (7%) and febrile neutropenia (6%). Fatal adverse reactions occurred in 5% of patients who received MONJUVI, including cerebrovascular accident (1.2%), respiratory failure (1.2%), progressive multifocal leukoencephalopathy (1.2%), and sudden death (1.2%).

Permanent discontinuation of MONJUVI or lenalidomide due to an adverse reaction occurred in 25% of patients and permanent discontinuation of MONJUVI due to an adverse reaction occurred in 15%. The most frequent adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of MONJUVI were infections (5%), nervous system disorders (2.5%), and respiratory, thoracic and mediastinal disorders (2.5%).

Dosage interruptions of MONJUVI or lenalidomide due to an adverse reaction occurred in 69% of patients and dosage interruptions of MONJUVI due to an adverse reaction occurred in

65%. The most frequent adverse reactions which required a dosage interruption of MONJUVI were blood and lymphatic system disorders (41%) and infections (27%).

The most common adverse reactions (≥ 20%) were neutropenia, respiratory tract infection, fatigue, anemia, diarrhea, thrombocytopenia, cough, pyrexia, peripheral edema, and decreased appetite.

Table 4 summarizes the adverse reactions in L-MIND.

Table 4: Adverse Reactions (≥ 10%) in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Who Received MONJUVI in L-MIND

Adverse Reaction	**MONJUVI in Combination with Lenalidomide (N = 81)**	
	All Grades (%)	**Grade 3 or 4 (%)**
Blood and lymphatic system disorders		
Neutropenia	51	49
Anemia	36	7
Thrombocytopenia	31	17
Febrile neutropenia	12	12
Infections		
Respiratory tract infection[a]	51	12
Urinary tract infection[b]	17	4.9
General disorders and administration site conditions		
Fatigue[c]	38	3.7
Pyrexia	24	1.2
Peripheral edema	24	0
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	36	1.2
Constipation	17	0
Abdominal pain[d]	15	1.2
Nausea	15	0
Vomiting	15	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Cough	26	1.2
Dyspnea	12	1.2

Adverse Reaction	MONJUVI in Combination with Lenalidomide (N = 81)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	22	0
Hypokalemia	19	6
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Back pain	19	2.5
Muscle spasms	15	0
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash[e]	15	2.5
Pruritus	10	1.2

[a] Respiratory tract infection includes lower respiratory tract infection, upper respiratory tract infection, respiratory tract infection, bronchitis, pneumonia, nasopharyngitis, and related terms.
[b] Urinary tract infection includes urinary tract infection, urinary tract infection bacterial, and related terms
[c] Fatigue includes asthenia and fatigue.
[d] Abdominal pain includes abdominal pain, abdominal pain lower, and abdominal pain upper.
[e] Rash includes rash, rash maculopapular, rash pruritic, rash erythematous, and rash pustular.

Clinically relevant adverse reactions in < 10% of patients with relapsed or refractory DLBCL who received MONJUVI in L-MIND were:

- *Blood and lymphatic system disorders:* lymphopenia (6%)
- *General disorders and administration site conditions:* infusion-related reaction (6%)
- *Infections:* sepsis (4.9%)
- *Investigations:* weight decreased (4.9%)
- *Musculoskeletal and connective tissue disorders:* arthralgia (9%), pain in extremity (9%), musculoskeletal pain (2.5%)
- *Neoplasms:* basal cell carcinoma (1.2%)
- *Nervous system disorders:* headache (9%), paresthesia (7%), dysgeusia (6%)
- *Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:* nasal congestion (4.9%), exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (1.2%)
- *Skin and subcutaneous tissue disorders:* erythema (4.9%), alopecia (2.5%), hyperhidrosis (2.5%)

Table 5 summarizes the laboratory abnormalities in L-MIND.

Table 5: Select Laboratory Abnormalities (≥ 20%) Worsening from Baseline in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Who Received MONJUVI in L-MIND

Laboratory Abnormality	MONJUVI in Combination with Lenalidomide[a]	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Chemistry		
Glucose increased	49	5
Calcium decreased	47	1.4
Gamma glutamyl transferase increased	34	5
Albumin decreased	26	0
Magnesium decreased	22	0
Urate increased	20	7
Phosphate decreased	20	5
Creatinine increased	20	1.4
Aspartate aminotransferase increased	20	0
Coagulation		
Activated partial thromboplastin time increased	46	4.1

[a] The denominator used to calculate the rate was 74 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma

The safety of MONJUVI in patients with relapsed or refractory FL was evaluated in the inMIND trial *[see Clinical Studies (14.2)]*. Patients received MONJUVI 12 mg/kg (N = 274) or placebo (N = 272) intravenously for a maximum of 12 cycles in combination with lenalidomide 20 mg (Days 1-21 of Cycles 1 to 12) and rituximab 375 mg/m^2 (Cycles 1 to 5). MONJUVI was administered as follows:

- Cycle 1 to 3: Days 1, 8, 15, and 22 of each 28-day cycle;
- Cycles 4 to 12: Days 1 and 15 of each 28-day cycle.

In the MONJUVI arm, 54% of patients completed all 12 cycles. The median age in that arm was 64 years (range: 36-88 years); 20% were age 75 years or older; 55% were male; 80% were White, 15% Asian, and 0.4% Black.

In the MONJUVI arm, serious adverse reactions occurred in 33% of patients, including serious infections in 24% of patients (including pneumonia and COVID-19 infection). Other serious adverse reactions in ≥ 2% of patients included renal insufficiency (3.3%), second primary malignancies (2.9%), and febrile neutropenia (2.6%). Fatal adverse reactions occurred in 1.5% of patients, including from COVID-19, sepsis, and adenocarcinoma.

Adverse reactions led to permanent discontinuation of MONJUVI in 11% of patients and dosage interruptions in 74%. The most frequent adverse reactions leading to dosage interruptions of MONJUVI were neutropenia (37% of all patients), COVID-19 (22%), pneumonia (11%), and infusion-related reaction (8%).

The most common adverse reactions (≥ 20%) in recipients of MONJUVI, excluding laboratory abnormalities, were respiratory tract infections (including COVID-19 infection and pneumonia), diarrhea, rash, fatigue, constipation, musculoskeletal pain, and cough. The most common Grade 3 or 4 laboratory abnormalities (≥ 20%) were decreased neutrophils and decreased lymphocytes.

Table 6 summarizes the adverse reactions in inMIND. Adverse reactions occurring at least 5% more frequently in the MONJUVI arm included COVID-19 infection, pneumonia, diarrhea, pruritus, fatigue, musculoskeletal pain, and mucositis.

Table 6: Adverse Reactions (≥ 10%) in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma Who Received MONJUVI in inMIND

Adverse Reaction	MONJUVI in Combination with Lenalidomide and Rituximab (N = 274)		Placebo in Combination with Lenalidomide and Rituximab (N = 272)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Infections				
Respiratory tract infection	56	18	56	9
COVID-19 infection[a]	34[*]	10	24[*]	2.9
Pneumonia[b]	18	14	11[#]	7
Upper respiratory tract infection[c]	17	1.1	22	0.4
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	38	0.7	28	1.8
Constipation	29	0.7	25	0
Nausea	18	0.4	14	0.4
Abdominal pain	13	0	18	2.2
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash[d]	37	3.6	33	1.5
Pruritus	16	0.4	10	0
General disorders				
Fatigue[e]	34	2.9	25	0.7
Pyrexia	19	1.8	16	2.2
Mucositis[f]	17	0.4	11	0

Adverse Reaction	MONJUVI in Combination with Lenalidomide and Rituximab (N = 274)		Placebo in Combination with Lenalidomide and Rituximab (N = 272)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Edema[g]	11	0.7	17	1.1
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain[h]	24	0.4	16	0.4
Muscle contracture[i]	18	0	19	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough	21	0	19	0
Procedural complications				
Infusion-related reaction[j]	16	0.7	16	0.4
Nervous system disorders				
Peripheral neuropathy[k]	12	0	11	0.4
Headache	10	0.4	7	0
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	10	0	9	0.7

The table includes a combination of grouped and ungrouped terms. Adverse reactions were graded using NCI CTCAE version 5.0

[*] Includes 2 cases in each arm with fatal outcome.

[#] Includes 3 cases with fatal outcome, including 2 reported under COVID-19 infection.

[a] Includes COVID-19, COVID-19 pneumonia, and coronavirus test positive.

[b] Includes pneumonia, COVID-19 pneumonia, pneumonia fungal, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, and other types of pneumonia.

[c] Includes upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, sinusitis, laryngitis, and related terms.

[d] Includes rash, urticaria, dermatitis, drug eruption, and related terms.

[e] Includes fatigue and asthenia.

[f] Includes oropharyngeal pain, stomatitis, mucosal inflammation, mouth ulceration, odynophagia, aphthous ulcer, esophageal pain, and related terms.

[g] Includes edema, peripheral edema, pulmonary edema, generalized edema, and related terms.

[h] Includes back pain, pain in extremity, myalgia, bone pain, neck pain, spinal pain, limb discomfort, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, and sacral pain.

[i] Includes muscle spasms and muscle contractions involuntary.

[j] Includes infusion-related reaction and cytokine release syndrome.

[k] Includes peripheral neuropathy, paresthesia, peripheral sensory neuropathy, neuralgia, dysesthesia, hyperesthesia, and peripheral motor neuropathy.

In the MONJUVI arm, clinically relevant adverse reactions in < 10% of patients with relapsed or refractory FL included thrombosis, febrile neutropenia, second primary malignancy, sepsis, interstitial lung disease, and tumor lysis syndrome.

Table 7 summarizes the laboratory abnormalities in inMIND. Grade 4 laboratory abnormalities in > 1% of patients included neutrophils decreased (19%), platelets decreased (4%) and lymphocytes decreased (1.8%).

Table 7: Select Laboratory Abnormalities (> 20%) Worsening from Baseline in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma Who Received MONJUVI in inMIND

	MONJUVI in Combination with Lenalidomide and Rituximab[a]		Placebo in Combination with Lenalidomide and Rituximab[a]	
Laboratory Abnormality	**All Grades (%)**	**Grade 3 or 4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3 or 4 (%)**
Hematology				
Neutrophils decreased	75	48	71	44
Hemoglobin decreased	60	9	54	7
Lymphocytes decreased	57	22	51	19
Platelets decreased	40	8	43	9
Chemistry				
Alanine aminotransferase increased	47	1.5	42	1.5
Alkaline phosphatase increased	33	0	27	0
Creatinine increased	29	1.5	30	0.7
Aspartate aminotransferase increased	29	0	31	0.4
Glucose increased	28	0.4	28	1.1
Potassium decreased	24	3.3	24	3
Sodium decreased	24	1.5	22	0.4

[a] The denominator used to calculate the rate varied from 268 - 274 based on the number of patients with a baseline value and at least 1 post-treatment value.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1. Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, MONJUVI may cause fetal B-cell depletion when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data on MONJUVI use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk. Animal reproductive toxicity studies have not been conducted with tafasitamab-cxix.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

MONJUVI is administered in combination with lenalidomide, as well as in combination with lenalidomide and rituximab for up to 12 cycles. Lenalidomide can cause embryo-fetal harm and is contraindicated for use in pregnancy. Refer to the lenalidomide prescribing information for additional information. Lenalidomide is only available through a REMS program.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Immunoglobulin G (IgG) monoclonal antibodies are transferred across the placenta. Based on its mechanism of action, MONJUVI may cause depletion of fetal CD19 positive immune cells. Defer administering live vaccines to neonates and infants exposed to tafasitamab-cxix in utero until a hematology evaluation is completed.

Data

Animal Data

Animal reproductive studies have not been conducted with tafasitamab-cxix. Tafasitamab-cxix is an IgG antibody and thus has the potential to cross the placental barrier permitting direct fetal exposure and depleting fetal B lymphocytes.

8.2. Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of tafasitamab-cxix in human milk or the effects on the breastfed child or milk production. Maternal immunoglobulin G is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed infant to MONJUVI are unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with MONJUVI and for 3 months after the last dose. Refer to lenalidomide prescribing information for additional information.

8.3. Females and Males of Reproductive Potential

MONJUVI can cause fetal B-cell depletion when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Refer to the prescribing information for lenalidomide for pregnancy testing requirements prior to initiating the combination of MONJUVI with lenalidomide or the combination of MONJUVI with lenalidomide and rituximab .

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with MONJUVI and for 3 months after the last dose. Additionally, refer to the lenalidomide prescribing information for additional recommendations for contraception.

Males

Refer to the lenalidomide prescribing information for recommendations.

8.4. Pediatric Use

The safety and effectiveness of MONJUVI in pediatric patients have not been established.

8.5. Geriatric Use

Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Among the 81 patients who received MONJUVI and lenalidomide in L-MIND, 72% were 65 years and older, while 38% were 75 years and older. Clinical studies of MONJUVI did not include sufficient numbers of patients aged 65 and older to determine whether effectiveness differs compared to that of younger subjects. Patients 65 years and older had more serious adverse reactions (57%) than younger patients (39%).

Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma

Among the 274 patients with FL who received MONJUVI in combination with lenalidomide and rituximab in inMIND, 137 (50%) were 65 years and older and 54 (20%) were 75 years and older. No clinically meaningful differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients.

11. DESCRIPTION

Tafasitamab-cxix is a humanized CD19-directed cytolytic monoclonal antibody that contains an IgG1/2 hybrid Fc-domain with 2 amino acid substitutions to modify the Fc-mediated functions of the antibody. It is produced by recombinant DNA technology in mammalian cells (Chinese hamster ovary). Tafasitamab-cxix has a molecular weight of approximately 150 kDa.

MONJUVI (tafasitamab-cxix) for injection is supplied as a sterile, preservative-free, white to slightly yellowish lyophilized powder in a single-dose vial for intravenous use after reconstitution and further dilution. After reconstitution with 5 mL of Sterile Water for Injection, USP, the resulting concentration is 40 mg/mL with a pH of 6.0. Each single-dose vial contains 200 mg tafasitamab-cxix, citric acid monohydrate (3.7 mg), polysorbate 20 (1 mg), sodium citrate dihydrate (31.6 mg) and trehalose dihydrate (378.3 mg).

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1. Mechanism of Action

Tafasitamab-cxix is an Fc-modified monoclonal antibody that binds to CD19 antigen expressed on the surface of pre-B and mature B lymphocytes and on several B-cell malignancies, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL).

Upon binding to CD19, tafasitamab-cxix mediates B-cell lysis through apoptosis and immune effector mechanisms, including antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP).

In studies conducted in vitro in DLBCL tumor cells, tafasitamab-cxix in combination with lenalidomide resulted in increased ADCC activity compared to tafasitamab-cxix or lenalidomide alone.

12.2. Pharmacodynamics

Tafasitamab-cxix reduced peripheral blood B cell counts by 97% after 8 days of treatment in patients with relapsed or refractory DLBCL. Nadir, with a reduction to undetectable levels (< 1 cell/microliter), was reached within 16 weeks of treatment.

Circulating B-cells decreased to undetectable levels (< 1 cell/microliter) by Cycle 1 Day 15 after administration of the recommended dosage of MONJUVI in patients with FL who had detectable B-cells at treatment initiation and the depletion was sustained while patients remained on treatment.

12.3. Pharmacokinetics

Pharmacokinetic (PK) parameters are presented as geometric mean (CV%) unless otherwise specified.

Tafasitamab-cxix maximum concentration is achieved at the end of weekly dosing (i.e., end of Cycle 3). PK exposures are summarized for the recommended dosage of MONJUVI in Table 8.

Table 8: Exposure Parameters of Tafasitamab-cxix in Patients with Relapsed or Refractory DLBCL and Relapsed or Refractory FL Following Recommended Dosage

	C_{avg} (mcg/mL)[a]	C_{max} (mcg/mL)[a]	C_{trough} (mcg/mL)[a]
End of weekly dosing (end of Cycle 3) (N = 367)	315 (30.3%)	489 (22.8%)	226 (38.5%)
Steady state[b] with every 2-week dosing (N = 285)	185 (32.5%)	375 (20.8%)	112 (44.8%)

[a] Values are geometric mean with geometric CV%.
[b] Steady state values are approximated at Cycle 6

Distribution

Tafasitamab-cxix steady state total volume of distribution was 7.11 L (29.7%).

Elimination

Tafasitamab-cxix estimated elimination half-life was 13.4 days (31.7%) with an apparent clearance of 0.44 L/day (29.2%).

Specific Populations

Body weight (37.6 to 163 kg) has a significant effect on the PK of tafasitamab-cxix, with higher clearance and volume of distribution expected with higher body weight. No clinically meaningful differences in the PK of tafasitamab-cxix were observed based on age (16 to 90 years), sex, race (Asian versus non-Asian), mild to severe renal impairment (creatinine clearance [CLcr] 15 to < 90 mL/min as estimated by Cockcroft-Gault formula), and mild to moderate hepatic impairment (total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN, or total bilirubin 1 to 3.0 times ULN and any AST).

The effect of end-stage renal disease (CLcr < 15 mL/min) and severe hepatic impairment (total bilirubin > 3.0 times ULN and any AST) on the PK of tafasitamab-cxix are unknown.

Drug Interaction Studies

No clinical studies evaluating the drug interaction potential of tafasitamab-cxix have been conducted. In population PK analyses, no clinically meaningful differences in tafasitamab-cxix PK were observed when used concomitantly with lenalidomide and with the combination of lenalidomide and rituximab.

12.6. Immunogenicity

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

Following MONJUVI treatment, anti-tafasitamab-cxix antibodies developed in 2.5% (2/81) of patients with DLBCL in Study L-MIND (up to 23 cycles) and 0.9% (3/327) of patients with FL in Study inMIND (up to 12 cycles) *[see Clinical Studies (14.1, 14.2)]*. Because of the low occurrence of ADA, the effect of these antibodies on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and effectiveness of tasfasitamab products is unknown.

13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1. Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity and genotoxicity studies have not been conducted with tafasitamab-cxix.

Fertility studies have not been conducted with tafasitamab-cxix.

In the 13-week repeat-dose general toxicity study in cynomolgus monkeys, no adverse effects on male and female reproductive organs were observed up to the highest dose tested, 100 mg/kg/week (approximately 9 times the human exposure based on AUC at the clinical dose of 12 mg/kg/week).

14. CLINICAL STUDIES

14.1. Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma

The efficacy of MONJUVI in combination with lenalidomide followed by MONJUVI as monotherapy was evaluated in L-MIND, an open-label, multicenter, single arm trial (NCT02399085). Eligible patients had relapsed or refractory DLBCL after 1 to 3 prior systemic therapies, including a CD20-directed cytolytic antibody, and were not candidates for high dose chemotherapy (HDC) followed by autologous stem cell transplantation (ASCT). Patients received MONJUVI 12 mg/kg intravenously in combination with lenalidomide (25 mg orally on Days 1 to 21 of each 28-day cycle) for a maximum of 12 cycles, followed by MONJUVI as monotherapy until disease progression or unacceptable toxicity as follows:

- Cycle 1: Days 1, 4, 8, 15 and 22 of the 28-day cycle;
- Cycles 2 and 3: Days 1, 8, 15 and 22 of each 28-day cycle;
- Cycles 4 and beyond: Days 1 and 15 of each 28-day cycle.

Of the 71 patients with DLBCL confirmed by central laboratory who received the combination therapy, the median age was 71 years (range: 41 to 86 years); 55% were males, and 100% had received a prior CD20-containing therapy. Race was collected in 92% of patients; of these, 95% were White, and 3% were Asian. The median number of prior therapies was 2; 49% had 1 prior line of treatment, and 51% had 2 to 4 prior lines. Thirty-two patients (45%) were refractory to their last prior therapy and 30 (42%) were refractory to rituximab. Nine patients (13%) had received prior ASCT. The primary reasons patients were not candidates for ASCT included age (47%), refractoriness to salvage chemotherapy (27%), comorbidities (13%) and refusal of high dose chemotherapy/ASCT (13%).

Efficacy was established based on best overall response rate, defined as the proportion of complete and partial responders, and duration of response, as assessed by an Independent Review Committee using the International Working Group Response Criteria (Cheson, 2007). Results are summarized in Table 9.

Table 9: Efficacy Results in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma in L-MIND

	MONJUVI in Combination with Lenalidomide (N = 71)
Best overall response rate, n (%)	39 (55%)
(95% CI)	(43%, 67%)
Complete response rate	37%
Partial response rate	18%
Duration of response	
Median (range) in months[a]	21.7 (0, 24)

[a] Kaplan Meier estimate

14.2. Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma

The efficacy of MONJUVI in combination with lenalidomide and rituximab in patients with relapsed or refractory FL was evaluated in inMIND, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (NCT04680052). The study enrolled a total of 548 patients with relapsed or refractory FL Grade 1, 2, or 3a after at least 1 systemic therapy, including an anti-CD20 antibody.

Patients were randomized in a 1:1 ratio to receive MONJUVI or placebo in combination with lenalidomide and rituximab. Randomization was stratified by progression of disease within 24 months after initial diagnosis (POD24) (yes versus no), refractoriness to prior CD20-directed antibody therapy (yes versus no), and the number of prior lines of systemic therapy (< 2 versus ≥ 2). Treatment was administered in 28-day cycles as follows:

- MONJUVI 12 mg/kg intravenously (Days 1, 8, 15, and 22 of Cycles 1 to 3 and on Days 1 and 15 of Cycles 4 to 12) in combination with lenalidomide 20 mg orally once daily (Days 1 to 21 of Cycles 1 to 12) and rituximab 375 mg/m² intravenously (Days 1, 8, 15, and 22 of Cycle 1 and on Day 1 of Cycles 2 to 5).

Patients on the control arm received the same regimen, but with placebo in lieu of MONJUVI.

Of all patients with FL randomized, the median age was 64 years (range: 31-88 years), with 20% being age 75 or older; 55% were male; 80% were White, 15% Asian, and 0.2% were Black. The median number of prior lines of systemic therapy was 1 (range 1-10) with 55% receiving 1 prior line, 25% receiving 2 prior lines, and 20% receiving 3 or more prior lines. In total, 32% had POD24 and 43% had refractory disease to prior CD20-directed therapy.

The major efficacy outcome measure was investigator-assessed progression-free survival (PFS) using the Lugano criteria. Efficacy results are summarized in Table 10 and Figure 1. The median duration of PFS follow-up was 14.1 months.

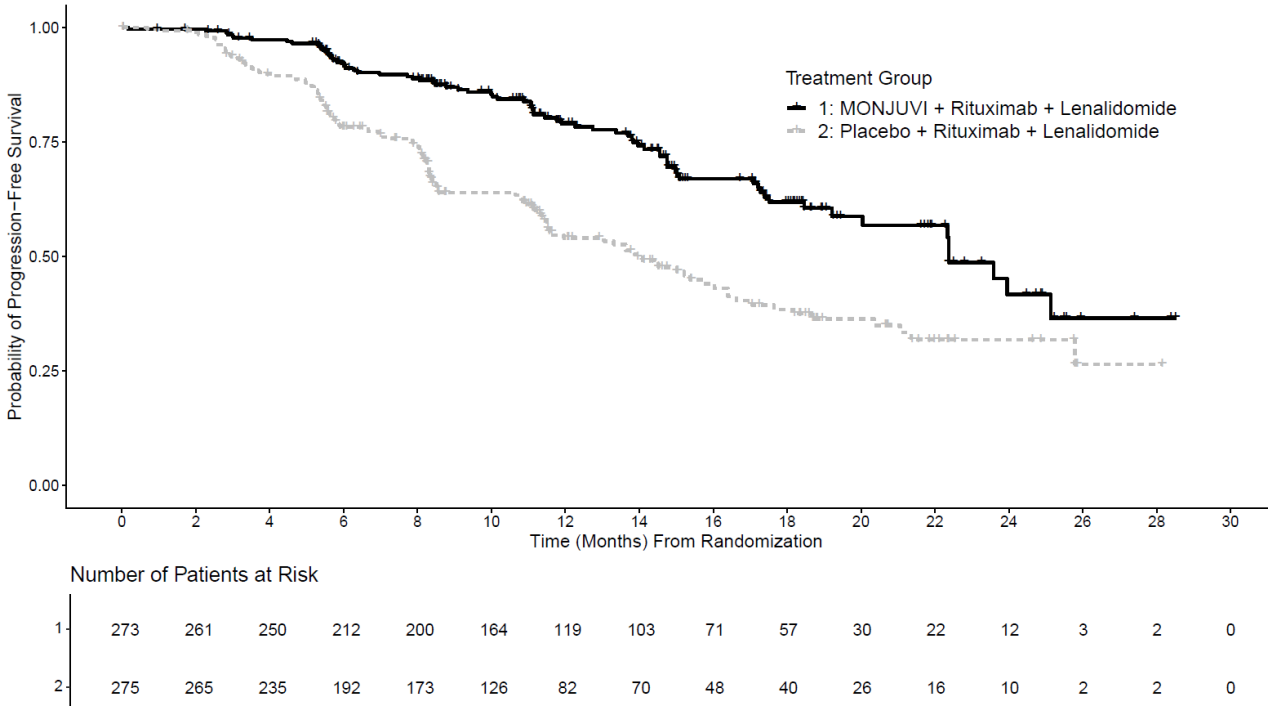
Table 10: Efficacy Results in Patients with Relapsed or Refractory FL in inMIND

Outcome per Investigator	**MONJUVI in Combination with Lenalidomide and Rituximab (N = 273)**	**Placebo in Combination with Lenalidomide and Rituximab (N = 275)**
Progression-free survival		
Patients with event, n (%)	75 (27.5)	131 (47.6)
Disease progression	67 (24.5)	124 (45.1)
Death	8 (2.9)	7 (2.5)
Median PFS (95% CI), months[a]	22.4 (19.2, NE)	13.9 (11.5, 16.4)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0.43 (0.32, 0.58)	
p-value	< 0.0001	

Outcome per Investigator	MONJUVI in Combination with Lenalidomide and Rituximab (N = 273)	Placebo in Combination with Lenalidomide and Rituximab (N = 275)
Overall response rate[c], n (%)	228 (84)	199 (72)
(95% CI)	(79, 88)	(67, 78)

CI = confidence interval; NE = not evaluable
[a] Kaplan-Meier estimate.
[b] Hazard ratio based on a stratified Cox proportional hazard model.
[c] Complete response plus partial response

Figure 1: Kaplan-Meier Curve for PFS by Investigator Assessment in inMIND



At the time of the PFS analysis, the median overall survival had not been reached in either arm with a total of 38 deaths: 15 deaths (5.5%) in the MONJUVI arm and 23 deaths (8.4%) in the placebo arm.

14.3. Lack of Efficacy in Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma

Lack of efficacy in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma (MZL) was observed in the inMIND trial (NCT04680052), a prospective, randomized clinical trial in which a cohort of 106 patients with relapsed or refractory MZL were randomized 1:1 to receive MONJUVI or placebo in combination with lenalidomide and rituximab. There was no evidence of improvement in investigator-assessed PFS in the MONJUVI arm.

At the time of the PFS analysis, the median overall survival had not been reached in either arm with a total of 8 deaths: 7 deaths (13.2%) in the MONJUVI arm and 1 death (1.9%) in the placebo arm.

MONJUVI is not indicated and is not recommended for the treatment of patients with relapsed or refractory MZL outside of controlled clinical trials.

16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

MONJUVI (tafasitamab-cxix) for injection is a sterile, preservative-free, white to slightly yellowish lyophilized powder for reconstitution supplied as a 200 mg single-dose vial.

Each 200 mg vial is individually packaged in a carton (NDC 50881–013–03).

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

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Infusion-Related Reactions

Advise patients to contact their healthcare provider if they experience signs and symptoms of infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Myelosuppression

Inform patients about the risk of myelosuppression. Advise patients to immediately contact their healthcare provider for a fever of 100.4°F (38°C) or greater or signs or symptoms of bruising or bleeding. Advise patients of the need for periodic monitoring of blood counts *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Infections

Inform patients about the risk of infections. Advise patients to immediately contact their healthcare provider for a fever of 100.4°F (38°C) or greater or signs or symptoms of infection *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

- Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.4), Use in Specific Population (8.1)]*.
- Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with MONJUVI and for 3 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.
- Advise patients that lenalidomide has the potential to cause fetal harm and has specific requirements regarding contraception, pregnancy testing, blood and sperm donation, and

transmission in sperm. Lenalidomide is only available through a REMS program *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with MONJUVI and for 3 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Manufactured by:
Incyte Corporation
Wilmington, DE 19803
U.S. License No. 2228

MONJUVI and the MONJUVI logo are registered trademarks of Incyte.
Patent Information: www.incyte.com/patents

© 2025 Incyte Corporation. All rights reserved.

PATIENT INFORMATION
MONJUVI® (mon-JOO-vee)
(tafasitamab-cxix)
for injection

What is MONJUVI?

MONJUVI is a prescription medicine given:

- in combination with lenalidomide, to treat adults with certain types of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) that has come back (relapsed) or that did not respond to previous treatment (refractory) and who cannot receive a stem cell transplant.
- in combination with a lenalidomide and rituximab, to treat adults with follicular lymphoma (FL) that has come back or that did not respond to previous treatment.

MONJUVI should not be used and is not recommended outside of clinical trials to treat people with a certain type of lymphoma, called marginal zone lymphoma, that has come back or that did not respond to previous treatment.

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

Before you receive MONJUVI, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have an active infection or have had one recently.
- are pregnant or plan to become pregnant. MONJUVI may harm your unborn baby. You should not become pregnant during treatment with MONJUVI. Do not receive treatment with MONJUVI in combination with lenalidomide if you are pregnant because lenalidomide can cause birth defects and death of your unborn baby.
  - You should use an effective method of birth control (contraception) during treatment and for 3 months after your last dose of MONJUVI.
  - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with MONJUVI.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if MONJUVI passes into your breastmilk. Do not breastfeed during treatment and for at least 3 months after your last dose of MONJUVI.
- **You should also read the lenalidomide Medication Guide for important information about pregnancy, contraception, and blood and sperm donation**.

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

How will I receive MONJUVI?

- MONJUVI will be given to you by your healthcare provider as an intravenous (IV) infusion into one of your veins.
- Your healthcare provider will give you medicines before each infusion to decrease your chance of infusion reactions. If you do not have any reactions, your healthcare provider may decide that you do not need these medicines with later infusions.
- Each treatment cycle of MONJUVI lasts for 28 days.
- Your healthcare provider may need to delay or completely stop treatment with MONJUVI if you have severe side effects.
- Your healthcare provider will decide how many treatments you need.
- If you miss any appointments, call your healthcare provider as soon as possible to reschedule your appointment.

What are the possible side effects of MONJUVI?

MONJUVI may cause serious side effects, including:

- **Infusion reactions.** Your healthcare provider will monitor you for infusion reactions during your infusion of MONJUVI. Tell your healthcare provider right away if you get fever, chills, rash, flushing, headache, or shortness of breath during an infusion of MONJUVI.
- **Low blood cell counts** (platelets, red blood cells, and white blood cells). Low blood cell counts are common with MONJUVI, but can also be serious or severe. Your healthcare provider will monitor your blood counts during treatment with MONJUVI. Tell your healthcare provider right away if you get a fever of 100.4°F (38°C) or above, or any bruising or bleeding.
- **Infections.** Serious infections, including infections that can cause death, have happened in people during treatment with MONJUVI and after the last dose. Tell your healthcare provider right away if you get a fever of 100.4°F (38°C) or above, or develop any signs or symptoms of an infection.

The most common side effects of MONJUVI when given with lenalidomide in people with DLBCL include:

- respiratory tract infection
- feeling tired or weak
- diarrhea
- cough
- fever
- swelling of lower legs or hands
- decreased appetite

The most common side effects of MONJUVI when given with lenalidomide and rituximab in people with FL include:

- respiratory tract infections
- diarrhea
- rash
- feeling tired or weak
- muscle and bone pain
- constipation
- cough

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

General information about the safe and effective use of MONJUVI.
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in this Patient Information. If you would like more information about MONJUVI, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider for information about MONJUVI that is written for health professionals.

What are the ingredients in MONJUVI?
Active ingredient: tafasitamab-cxix.
Inactive ingredients: citric acid monohydrate, polysorbate 20, sodium citrate dihydrate, and trehalose dihydrate.

Manufactured by: Incyte Corporation, Wilmington, DE 19803

U.S. License No. 2228
MONJUVI and the MONJUVI logo are registered trademarks of Incyte.
© 2025 Incyte Corporation. All rights reserved.
Patent Information: www.incyte.com/patents
For more information, call 1-855-463-3463 or go to www.MONJUVI.com.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 6/2025

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

MINJUVI 200 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One vial of powder contains 200 mg of tafasitamab.

After reconstitution each mL of solution contains 40 mg of tafasitamab.

Tafasitamab is a humanised CD19-specific monoclonal antibody of the immunoglobulin G (IgG) subclass produced in mammalian (Chinese hamster ovary) cells by recombinant DNA technology.

Excipient with known effect
Each vial of MINJUVI contains 7.4 mg of sodium and 1.0 mg of polysorbate 20. For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion (powder for concentrate).
White to slightly yellowish lyophilised powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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).

MINJUVI is indicated in combination with lenalidomide and rituximab for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) (Grade 1-3a) after at least one line of systemic therapy.

4.2 Posology and method of administration

MINJUVI must be administered by a healthcare professional experienced in treatment of cancer patients.

Recommended premedication
A premedication to reduce the risk of infusion-related reactions should be administered 30 minutes to 2 hours prior to tafasitamab infusion. For patients not experiencing infusion-related reactions during the first 3 infusions, premedication is optional for subsequent infusions.
The premedication may include antipyretics (e.g. paracetamol), histamine H1 receptor blockers (e.g. diphenhydramine), histamine H2 receptor blockers (e.g. cimetidine), and/or glucocorticosteroids (e.g. methylprednisolone).

Treatment of infusion-related reactions
If an infusion-related reaction occurs (Grade 2 and higher), the infusion should be interrupted. In addition, appropriate medical treatment of symptoms should be initiated. After signs and symptoms are resolved or reduced to Grade 1, MINJUVI infusion can be resumed at a reduced infusion speed (see Table 1).

If a patient has experienced a Grade 1 to 3 infusion-related reaction, premedication should be administered before subsequent tafasitamab infusions.

Combination with lenalidomide
As MINJUVI is indicated in combination with lenalidomide, please refer to the lenalidomide Summary of Product Characteristics (SmPC) for the recommendations on prophylactic antithrombotic medicines.

Posology
Recommended dose for the treatment of adult patients with relapsed or refractory DLBCL
The recommended dose of MINJUVI is 12 mg per kg body weight administered as an intravenous infusion according to the following schedule:
- Cycle 1: infusion on day 1, 4, 8, 15 and 22 of the cycle.
- Cycles 2 and 3: infusion on day 1, 8, 15 and 22 of each cycle.
- Cycle 4 until disease progression: infusion on day 1 and 15 of each cycle.

Each cycle has 28 days.

In addition, patients should self-administer lenalidomide capsules at the recommended starting dose of 25 mg daily on days 1 to 21 of each cycle. The starting dose and subsequent dosing may be adjusted according to the lenalidomide SmPC.
MINJUVI plus lenalidomide in combination is given for up to twelve cycles.

Treatment with lenalidomide should be stopped after a maximum of twelve cycles of combination therapy. Patients should continue to receive MINJUVI infusions as single agent on day 1 and 15 of each 28-day cycle, until disease progression or unacceptable toxicity.

Recommended dose for the treatment of adult patients with relapsed or refractory FL after at least one line of systemic therapy
The recommended dose of MINJUVI is 12 mg per kg body weight administered as an intravenous infusion according to the following schedule:
- Cycle 1 to 3: infusion on day 1, 8, 15 and 22 of each cycle.
- Cycles 4 to 12: infusion on day 1 and 15 of each cycle.

Each cycle has 28 days.

The recommended starting dose of rituximab is 375 mg/m^2 administered as an intravenous infusion according to the following schedule:
- Cycle 1: on days 1, 8, 15 and 22.
- Cycles 2 to 5: on day 1 of each cycle.

Each cycle has 28 days. Please refer to the SmPC of rituximab intravenous formulations for information on its method of administration and premedication and prophylactic medications.

In addition, patients should self-administer lenalidomide capsules at the recommended starting dose of 20 mg daily on days 1 to 21 of each 28-day cycle. The starting dose and subsequent dosing may be adjusted according to the lenalidomide SmPC.

MINJUVI in combination with lenalidomide plus rituximab is given for up to twelve cycles for MINJUVI and lenalidomide, and five cycles for rituximab. Treatment with rituximab should be stopped after five cycles of combination therapy. Patients should continue to receive MINJUVI infusions in combination with oral lenalidomide up to cycle twelve. Treatment with tafasitamab plus lenalidomide should be stopped after a maximum of twelve cycles.

Dose modifications
Table 1 provides dose modifications for MINJUVI in case of adverse reactions. For dose modifications regarding lenalidomide, please also refer to the lenalidomide SmPC.

Table 1: Dose modifications in case of adverse reactions

Adverse reaction	Severity	Dosage modification
Infusion-related reactions	Grade 2 (moderate)	• Interrupt MINJUVI infusion immediately and manage signs and symptoms. • Once signs and symptoms resolve or reduce to Grade 1, resume MINJUVI infusion at no more than 50% of the rate at which the reaction occurred. If the patient does not experience further reaction within 1 hour and vital signs are stable, the infusion rate may be increased every 30 minutes as tolerated to the rate at which the reaction occurred.
	Grade 3 (severe)	• Interrupt MINJUVI infusion immediately and manage signs and symptoms. • Once signs and symptoms resolve or reduce to Grade 1, resume MINJUVI infusion at no more than 25% of the rate at which the reaction occurred. If the patient does not experience further reaction within 1 hour and vital signs are stable, the infusion rate may be increased every 30 minutes as tolerated to a maximum of 50% of the rate at which the reaction occurred. • If after rechallenge the reaction returns, stop the infusion immediately.
	Grade 4 (life-threatening)	• Stop the infusion immediately and permanently discontinue MINJUVI.
Myelosuppression	Platelet count of less than 50,000/µL	• Withhold MINJUVI and lenalidomide and monitor complete blood count weekly until platelet count is 50,000/µL or higher. • Resume MINJUVI at the same dose and lenalidomide at a reduced dose if platelets return to ≥ 50,000/µL. Refer to the lenalidomide SmPC for dosage modifications.
	Neutrophil count of less than 1,000/µL for at least 7 days or Neutrophil count of less than 1,000/µL with an increase of body temperature to 38 °C or higher	• Withhold MINJUVI and lenalidomide and monitor complete blood count weekly until neutrophil count is 1,000/µL or higher. • Resume MINJUVI at the same dose and lenalidomide at a reduced dose if neutrophils return to ≥ 1000/µL. Refer to the lenalidomide SmPC for dosage modifications.

Adverse reaction	Severity	Dosage modification
	or Neutrophil count less than 500/µL	

Special populations

Paediatric population
The safety and efficacy of MINJUVI in children under 18 years have not been established.
No data are available.

Elderly
No dose adjustment is needed for elderly patients (≥ 65 years).

Renal impairment
No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). There are no data in patients with severe renal impairment for dosing recommendations.

Hepatic impairment
No dose adjustment is needed for patients with mild hepatic impairment (see section 5.2). There are no data in patients with moderate or severe hepatic impairment for dosing recommendations.

Method of administration
MINJUVI is for intravenous use after reconstitution and dilution.

- For the first infusion of cycle 1, the intravenous infusion rate should be 70 mL/h for the first 30 minutes. Afterwards, the rate should be increased to complete the first infusion within a 2.5-hour period.
- All subsequent infusions should be administered within a 1.5 to 2-hour period.
- In case of adverse reactions, consider the recommended dose modifications provided in Table 1.
- MINJUVI must not be co-administered with other medicinal products through the same infusion line.
- MINJUVI must not be administered as an intravenous push or bolus.

For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Infusion-related reactions
Infusion-related reactions may occur and have been reported more frequently during the first infusion (see section 4.8). Patients should be monitored closely throughout the infusion. Patients should be advised to contact their healthcare professionals if they experience signs and symptoms of infusion-related reactions including fever, chills, rash or breathing problems within 24 hours of infusion. A premedication should be administered to patients prior to starting tafasitamab infusion. Based on the severity of the infusion-related reaction, tafasitamab infusion should be interrupted or discontinued and appropriate medical management should be instituted (see section 4.2).

Myelosuppression
Treatment with tafasitamab can cause serious and/or severe myelosuppression including neutropenia, thrombocytopenia and anaemia (see section 4.8). Complete blood counts should be monitored throughout treatment and prior to administration of each treatment cycle. Based on the severity of the adverse reaction, tafasitamab infusion should be withheld (see Table 1). Refer to the lenalidomide SmPC for dosage modifications.

Neutropenia
Neutropenia, including febrile neutropenia, has been reported during treatment with tafasitamab. Administration of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) should be considered, in particular in patients with Grade 3 or 4 neutropenia. Any symptoms or signs of developing infection should be anticipated, evaluated and treated.

Thrombocytopenia
Thrombocytopenia has been reported during treatment with tafasitamab. Withholding of concomitant medicinal products that may increase bleeding risk (e.g. platelet inhibitors, anticoagulants) should be considered. Patients should be advised to report signs or symptoms of bruising or bleeding immediately.

Infections
Fatal and serious infections, including opportunistic infections, occurred in patients during treatment with tafasitamab. Tafasitamab should be administered to patients with an active infection only if the infection is treated appropriately and well controlled. Patients with a history of recurring or chronic infections may be at increased risk of infection and should be monitored appropriately.
Patients should be advised to contact their healthcare professionals if fever or other evidence of potential infection, such as chills, cough or pain on urination, develops.

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy
Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) has been reported during combination therapy with tafasitamab. Patients should be monitored for new or worsening neurological symptoms or signs that may be suggestive of PML. The symptoms of PML are nonspecific and can vary depending on the affected region of the brain. These include altered mental status, memory loss, speech impairment, motor deficits (hemiparesis or monoparesis), limb ataxia, gait ataxia, and visual symptoms such as hemianopia and diplopia. If PML is suspected, further dosing of tafasitamab must be immediately suspended. Referral to a neurologist should be considered. Appropriate diagnostic measures may include MRI scan, cerebrospinal fluid testing for JC viral DNA and repeat neurological assessments. If PML is confirmed, tafasitamab must be permanently discontinued.

Tumour lysis syndrome
Patients with high tumour burden and rapidly proliferative tumour may be at increased risk of tumour lysis syndrome. Tumour lysis syndrome has been reported during treatment with tafasitamab. Appropriate measures/prophylaxis in accordance with local guidelines should be taken prior to treatment with tafasitamab. Patients should be monitored closely for tumour lysis syndrome during treatment with tafasitamab.

CD19-negative or CD20-negative disease
There are no data available on patients with CD19-negative or CD20-negative FL treated with tafasitamab in combination with lenalidomide and rituximab, and it is possible that patients with CD19-negative or CD20-negative FL may have less benefit compared to patients with CD19-positive and CD20-positive FL. The potential risks and benefits associated with treatment of patients with CD19-negative or CD20-negative FL with tafasitamab in combination with lenalidomide and rituximab should be considered.

Immunisations
The safety of immunisation with live vaccines following tafasitamab therapy has not been investigated and vaccination with live vaccines is not recommended concurrently with tafasitamab therapy.

Excipient
This medicinal product contains 37.0 mg sodium per 5 vials (the dose of a patient weighing 83 kg), equivalent to 1.85% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult. This medicinal product contains 5.0 mg of polysorbate 20 per 5 vials. Polysorbate 20 may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Treatment with tafasitamab in combination with lenalidomide should not be initiated in female patients unless pregnancy has been excluded. Please also refer to the SmPC of lenalidomide.

Women of childbearing potential/Contraception in females
Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during and for at least 3 months after end of treatment with tafasitamab.

Pregnancy
Reproductive and developmental toxicity studies have not been conducted with tafasitamab.

There are no data on the use of tafasitamab in pregnant women. However, IgG is known to cross the placenta and tafasitamab may cause foetal B-cell depletion based on the pharmacological properties (see section 5.1). In case of exposure during pregnancy, newborns should be monitored for B-cell depletion and vaccinations with live virus vaccines should be postponed until the infant's B-cell count has recovered (see section 4.4).

Tafasitamab is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Lenalidomide can cause embryo-foetal harm and is contraindicated for use in pregnancy and in women of childbearing potential unless all of the conditions of the lenalidomide pregnancy prevention programme are met.

Breast-feeding
It is not known whether tafasitamab is excreted in human milk. However, maternal IgG is known to be excreted in human milk. There are no data on the use of tafasitamab in breast-feeding women and a risk for breast-feeding children cannot be excluded. Women should be advised not to breast-feed during and for at least 3 months after the last dose of tafasitamab.

Fertility
No specific studies have been conducted to evaluate potential effects of tafasitamab on fertility. No adverse effects on male and female reproductive organs were observed in a repeat-dose toxicity study in animals (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

MINJUVI has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, fatigue has been reported in patients taking tafasitamab and this should be taken into account when driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Patients with relapsed or refractory DLBCL

The safety of tafasitamab in patients with DLBCL was evaluated in the open-label, multicentre, single-arm phase 2 study L-MIND in 81 patients with relapsed or refractory DLBCL. Patients received tafasitamab 12 mg/kg intravenously in combination with lenalidomide for a maximum of 12 cycles, followed by tafasitamab monotherapy until disease progression or unacceptable toxicity.

The median duration of exposure to tafasitamab was 7.7 months.

The most common adverse reactions were: infections (73%), neutropenia (51%), asthenia (40%), anaemia (36%), diarrhoea (36%), thrombocytopenia (31%), cough (26%), oedema peripheral (24%), pyrexia (24%), decreased appetite (22%).

The most common serious adverse reactions were infection (26%) including pneumonia (7%), and febrile neutropenia (6%).

Permanent discontinuation of tafasitamab due to an adverse reaction occurred in 15% of patients. The most common adverse reactions leading to permanent discontinuation of tafasitamab were infections and infestations (5%), nervous system disorders (2.5%), and respiratory, thoracic and mediastinal disorders (2.5%).

The frequency of dose modification or interruption due to adverse reactions was 65%. The most common adverse reactions leading to tafasitamab treatment interruption were blood and lymphatic system disorders (41%).

Patients with relapsed or refractory FL after at least one line of systemic therapy

The safety of tafasitamab in patients with FL was evaluated in the randomised, double-blind, placebo-controlled multicenter phase 3 study inMIND in 652 patients, including 546 participants with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma and 106 participants with R/R marginal zone lymphoma. Patients received tafasitamab 12 mg/kg (n = 327) or placebo (n = 325) intravenously in combination with rituximab 375 mg/m^2 intravenously (for a maximum of 5 cycles) and lenalidomide 20 mg orally (for a maximum of 12 cycles). Tafasitamab treatment was stopped after 12 cycles. Among patients who received tafasitamab, 83% were exposed for 6 months or longer. The median duration of exposure to tafasitamab was 322 days.

In the inMIND study, the most common adverse reactions were infections (68%), including viral infections (41%) and bacterial infections (27%); neutropenia (57%), rash (36.4%), asthenia (34.9%), pyrexia (19%), thrombocytopenia (17%), anaemia (17%), infusion related reaction (15.9%), pruritus (15.6%) and headache (10.4%).

The most common serious adverse reactions were infections (26%), including viral infections (13%), and bacterial infections (6%); febrile neutropenia (2.8%), acute kidney injury (2.8%) and pyrexia (1.8%).

Permanent discontinuation of tafasitamab due to an adverse reaction occurred in 11.6% of patients. The most common adverse reactions leading to permanent discontinuation of tafasitamab were viral infections (2.4%), including COVID-19 (1.5%) and COVID-19 pneumonia (1.2%), infusion-related reaction (0.9%) and pyrexia (0.9%).

The frequency of tafasitamab dose modification or interruption due to adverse reactions was 74.9%. The most common adverse reactions leading to tafasitamab dose modification and interruption were neutropenia (38.8%) and viral infections (23.9%) including COVID-19 (21.1%) and COVID-19 pneumonia (3.7%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported for tafasitamab in clinical trials are listed by MedDRA System Organ Class and by frequency.

The adverse reaction frequencies from clinical trials are based on all-cause adverse event frequencies, where a proportion of the events for an adverse reaction may have other causes than the medicinal product, such as the disease, other medicines or unrelated causes. Frequencies are defined as follows:

very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2: Adverse reactions in patients with relapsed or refractory DLBCL who received tafasitamab in combination with lenalidomide in the clinical trial MOR208C203 (L-MIND)

System organ class	Frequency	Adverse reactions
Infections and infestations	Very common	Bacterial, viral and fungal infections[+], including opportunistic infections with fatal outcomes (e.g. bronchopulmonary aspergillosis, bronchitis, pneumonia and urinary tract infection)
	Common	Sepsis (including neutropenic sepsis)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	Common	Basal cell carcinoma
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Febrile neutropenia[+], neutropenia[+], thrombocytopenia[+], anaemia, leukopenia[+]
	Common	Lymphopenia
Immune system disorders	Common	Hypogammaglobulinaemia
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Hypokalaemia, decreased appetite
	Common	Hypocalcaemia, hypomagnesaemia
Nervous system disorders	Common	Headache, paraesthesia, dysgeusia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Dyspnoea, cough
	Common	Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, nasal congestion
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea, constipation, vomiting, nausea, abdominal pain
Hepatobiliary disorders	Common	Hyperbilirubinaemia, transaminases increased (includes ALT and/or AST increased), Gamma-glutamyltransferase increased
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Rash (includes different types of rash, e.g. rash, rash maculopapular, rash pruritic, rash erythematous)
	Common	Pruritus, alopecia, erythema, hyperhidrosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Back pain, muscle spasms
	Common	Arthralgia, pain in extremity, musculoskeletal pain
Renal and urinary disorders	Common	Blood creatinine increased
General disorders and administration site conditions	Very common	Asthenia[++] , oedema peripheral, pyrexia
	Common	Mucosal inflammation
Investigations	Common	Weight decreased, C-reactive protein increased
Injury, poisoning and procedural complications	Common	Infusion related reaction

+Further information on this adverse reaction is provided in the text below.

[++] Asthenia includes asthenia, fatigue and malaise.

Compared with the incidences on combination therapy with lenalidomide, the incidences of non-haematological adverse reactions on tafasitamab monotherapy decreased by at least 10% for decreased appetite, asthenia, hypokalaemia, constipation, nausea, muscle spasms, dyspnoea and C-reactive protein increased.

Table 3: Adverse reactions in patients with relapsed or refractory FL who received tafasitamab in combination with rituximab and lenalidomide in INCMOR 0208-301 (inMIND)

System organ class / Adverse reaction	All grades frequency	Grade 3-4[a] frequency
Infections and infestations		
Viral infections[b]	Very common	Very common
Bacterial infections[c]	Very common	Common
Pneumonia	Very common	Common
Bronchitis	Common	-
Sepsis	Common	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders		
Neutropenia[d]	Very common	Very common
Thrombocytopenia[e]	Very common	Common
Anaemia[f]	Very common	Common
Febrile neutropenia	Common	Common
Leukopenia	Common	Uncommon
Metabolism and nutrition disorders		
Tumour lysis syndrome	Uncommon	Uncommon
Nervous system disorders		
Headache	Very common	Uncommon
Gastrointestinal disorders		
Diarrhoea	Very common	Uncommon
Constipation	Very common	Uncommon
Abdominal pain[g]	Very common	-
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash[h]	Very common	Common
Pruritus	Very common	Uncommon
General disorders and administration site conditions		
Asthenia[i]	Very common	Common
Pyrexia	Very common	Common
Chills	Common	-
Investigations		
ALT increased	Common	Uncommon
AST increased	Common	Uncommon
Injury, poisoning, and procedural complications		
Infusionrelated reaction	Very common	Uncommon

[a] The severity of adverse drug reactions was assessed based on the CTCAE, defining grade 1 = mild, grade 2 = moderate, grade 3 = severe, grade 4=life threatening, and 5=death.

[b] Includes viral infection, COVID-19, COVID-19 pneumonia, coronavirus infection, coronavirus test positive, cytomegalovirus chorioretinitis, cytomegalovirus infection reactivation, gastroenteritis rotavirus, genital herpes, Hepatitis B, herpes ophthalmic, herpes simplex, herpes simplex reactivation, herpes virus infection, herpes zoster, herpes zoster reactivation, influenza, laryngitis viral, nasal herpes, norovirus infection, oral herpes, parainfluenzae virus infection, pneumonia viral, progressive multifocal leukoencephalopathy, respiratory syncytial virus infection, respirovirus test positive, rhinovirus infection, skin papilloma, varicella zoster pneumonia, varicella zoster virus infection, and viral upper respiratory tract infection.

[c] Includes bacterial infection, abdominal infection, abscess, appendicitis, asymptomatic bacteriuria, atypical pneumonia, bacteraemia, bacterial sepsis, breast abscess, bronchopulmonary aspergillosis, campylobacter gastroenteritis, campylobacter infection, carbuncle, catheter site infection, cellulitis, cholecystitis, chronic sinusitis, clostridium difficile colitis, clostridium difficile infection, corynebacterium infection, device related infection, diverticulitis, ear infection, ear lobe infection, empyema, enterobacter bacteraemia, erysipelas, erythrasma, escherichia infection, escherichia sepsis, eye infection, folliculitis, furuncle, hemophilus bacteraemia, hemophilus infection, helicobacter gastritis, helicobacter infection, infected cyst, infected dermal cyst, lower respiratory tract infection, moraxella infection, mycobacterium chelonae infection, myopericarditis, myringitis, otitis externa, otitis media, perineal infection, periodontitis, peritonitis bacterial, pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia moraxella, pneumonia pneumococcal, pneumonia streptococcal, postoperative wound infection, proctitis, prostatitis,

pseudomonal sepsis, pseudomonal skin infection, pseudomonas infection, pulmonary sepsis, pulpitis dental, pyelonephritis, salmonellosis, septic shock, sinusitis, skin infection, soft tissue infection, staphylococcal bacteraemia, staphylococcal infection, tooth abscess, tooth infection, urinary tract infection, urosepsis, vaginal infection, and wound infection.

[d] Includes neutropenia and neutrophil count decreased.

[e] Includes thrombocytopenia and platelet count decreased.

[f] Includes anaemia and haematocrit decreased.

[g] Includes abdominal pain, abdominal discomfort, abdominal pain lower, abdominal pain upper, and gastrointestinal pain.

[h] Includes rash, rash erythematous, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, rash vesicular, and urticaria.

[i] Includes asthenia, malaise, and fatigue.

Description of selected adverse reactions

Myelosuppression

Treatment with tafasitamab can cause serious or severe myelosuppression including neutropenia, thrombocytopenia and anaemia (see sections 4.2 and 4.4).

In the L-MIND study, myelosuppression (i.e. neutropenia, febrile neutropenia, thrombocytopenia, leukopenia, lymphopenia or anaemia) occurred in 65.4% of patients treated with tafasitamab. Myelosuppression led to interruption of tafasitamab in 41% and to tafasitamab discontinuation in 1.2%.

In the inMIND study, myelosuppression (i.e. neutropenia, febrile neutropenia, thrombocytopenia, leukopenia, lymphopenia or anaemia) occurred in 63.3% of patients treated with tafasitamab, lenalidomide, and rituximab (tafasitamab group) and 63.1% of patients treated with lenalidomide and rituximab (placebo group). Grade 4 haematological adverse reactions included neutropenia, thrombocytopenia and febrile neutropenia. Myelosuppression led to interruption of tafasitamab in 42.8% and to tafasitamab discontinuation in 1.5%.

Myelosuppression was managed by reduction or interruption of lenalidomide, interruption of tafasitamab and/or rituximab. In addition, severe neutropenia was managed by the administration of GCSF (see sections 4.2 and 4.4).

Neutropenia/febrile neutropenia

In the L-MIND study, incidence of neutropenia was 51%. Incidence of Grade 3 or 4 neutropenia was 49% and of Grade 3 or 4 febrile neutropenia was 12%. Median duration of any adverse reaction of neutropenia was 8 days (range 1 – 222 days); median time to onset to first occurrence of neutropenia was 49 days (range 1 – 994 days).

In the inMIND study, incidence of neutropenia was 56.9% in the tafasitamab group (tafasitamab, lenalidomide and rituximab) and 54.2% in the placebo group (lenalidomide and rituximab). Incidence of Grade 3 or 4 neutropenia was 46.8% in the tafasitamab group and 45.5% in the placebo group. Incidence of Grade 3 or Grade 4 febrile neutropenia was 4.3% in the tafasitamab group and 3.4% in the placebo group. Median duration of any adverse reaction of neutropenia was 11 days (range 1 – 433 days). Median duration of febrile neutropenia was 5 days (range 1 – 57 days); median time to onset to first occurrence of neutropenia was 57 days (range 1 – 338 days); median time to onset to first occurrence of febrile neutropenia was 77 days (range 3 – 304 days).

Thrombocytopenia

In the L-MIND study, incidence of thrombocytopenia was 31%. Incidence of Grade 3 or 4 thrombocytopenia was 17%. Median duration of any adverse reaction thrombocytopenia was 11 days (range 1 – 470 days); median time to onset to first occurrence of thrombocytopenia was 71 days (range 1 – 358 days).

In the inMIND study, incidence of thrombocytopenia was 17.1% in the tafasitamab group (tafasitamab, lenalidomide and rituximab) and 20.6% in the placebo group (lenalidomide and rituximab). Incidence of Grade 3 or Grade 4 thrombocytopenia was 6.4% in the tafasitamab group and 9.8% in the placebo group. Median duration of thrombocytopenia was 16 days (range 2 – 434 days); median time to onset to first occurrence of thrombocytopenia was 33 days (range 1 – 324 days).

Anaemia
In the L-MIND study, incidence of anaemia was 36%. Incidence of Grade 3 or 4 anaemia was 7%. Median duration of any adverse reaction of anaemia was 15 days (range 1 – 535 days); median time to onset to first occurrence of anaemia was 49 days (range 1 – 1129 days).
When patients in the L-MIND study were switched from tafasitamab and lenalidomide in the combination therapy phase to tafasitamab alone in the extended monotherapy phase, the incidences of haematological events decreased by at least 20% for neutropenia, thrombocytopenia and anaemia; no incidences of febrile neutropenia were reported with tafasitamab monotherapy (see sections 4.2 and 4.4).
In the inMIND study, incidence of anaemia was 17.1% in the tafasitamab group (tafasitamab, lenalidomide and rituximab) and 14.5% in the placebo group (lenalidomide and rituximab). Incidence of Grade 3 or 4 anaemia was 6.4% in the tafasitamab group and 6.5% in the placebo group. Median duration of any adverse reaction of anaemia was 23 days (range 1 – 432 days); median time to onset to first occurrence of anaemia was 49 days (range 1 – 274 days).

Infections
In the L-MIND study, infections occurred in 73% of patients. Incidence of Grade 3 or 4 infections was 28%. The most frequently reported Grade 3 or higher infections were pneumonia (7%), respiratory tract infections (4.9%), urinary tract infections (4.9%) and sepsis (4.9%). Infection was fatal in < 1% of patients (pneumonia) within 30 days of last treatment.
Median time to first onset of Grade 3 or 4 infection was 62.5 days (4 – 1014 days). Median duration of any infection was 11 days (1 – 392 days).
Infection led to dose interruption of tafasitamab in 27% and tafasitamab discontinuation in 4.9%.
In the inMIND study, infections occurred in 52.3% of patients in the tafasitamab group (tafasitamab, lenalidomide and rituximab) and in 45.2% of patients in the placebo group (lenalidomide and rituximab). Viral infections occurred in 41.3% of patients in the tafasitamab group and 32% in the placebo group. Bacterial infections occurred in 27.2% of patients in the tafasitamab group and 25.2% in the placebo group. Incidence of Grade 3 or 4 viral infections was 11.6% in the tafasitamab group and 4.6% in the placebo group. Incidence of Grade 3 or 4 bacterial infections was 7.6% in the tafasitamab group and 7.7% in the placebo group. Infections were fatal in 3 patients in the tafasitamab group (two cases of COVID-19 and one of sepsis).
Median time to first onset of any infection ≥ Grade 3 was 10 days (2 – 311 days).
Recommendations for management of infections are provided in section 4.4.

Infusion-related reactions
In the L-MIND study, infusion-related reactions occurred in 6% of patients. All infusion related reactions were Grade 1 and resolved on the day of occurrence. Eighty percent of these reactions occurred during cycle 1 or 2.
In study inMIND, infusion-related reactions occurred in 15.9% of patients in the tafasitamab group (tafasitamab, lenalidomide and rituximab) and 15.1% in the placebo group (lenalidomide and rituximab). Grade 3 infusion-related reactions occurred in 6.1% of patients in the tafasitamab group. In the tafasitamab group infusion-related reactions occurred in 15.3% of patients during cycle 1, in 1.3% of patients during cycle 2 and in 0.3% of patients during cycle 3.
Symptoms included chills, flushing, dyspnoea, hypertension and rash (see sections 4.2 and 4.4).

Immunogenicity
In 245 patients treated with tafasitamab in the initial clinical studies, no treatment-emergent or treatment-boosted anti-tafasitamab antibodies were observed. Pre-existing anti-tafasitamab antibodies were detected in 17/245 patients (6.9%) with no impact on pharmacokinetics, efficacy or safety of tafasitamab.
Anti-drug antibodies (ADAs) were tested in 327 patients with relapsed or refractory follicular lymphoma or relapsed or refractory marginal zone lymphoma who received tafasitamab in study inMIND. The incidence of tafasitamab treatment-emergent ADAs was 0.9% (3/327) using a bridging enzyme-linked immunosorbent assay.
No neutralizing antibodies were detected. There was no apparent clinically meaningful effect of ADAs on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, or effectiveness of tafasitamab over the median treatment duration of 322.5 days.

Special populations

Elderly
Among 81 patients treated in the L-MIND study, 56 (69%) patients were > 65 years of age. Patients > 65 years of age had a numerically higher incidence of serious treatment emergent adverse events (TEAEs) (55%) than patients ≤ 65 years (44%).
Among the 274 patients with FL treated with tafasitamab in study inMIND, 50% were ≥ 65 years of age and 20% were ≥ 75 years of age. No clinically meaningful differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In the case of an overdose, patients should be carefully observed for signs or symptoms of adverse reactions and supportive care should be administered, as appropriate.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies, ATC code: L01FX12.

Mechanism of action
Tafasitamab is an Fc-enhanced monoclonal antibody that targets the CD19 antigen expressed on the surface of pre-B and mature B lymphocytes.

Upon binding to CD19, tafasitamab mediates B-cell lysis through:
- engagement of immune effector cells like natural killer cells, γδ T cells and phagocytes
- direct induction of cell death (apoptosis)

The Fc modification results in enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity and antibody-dependent cellular phagocytosis.

Pharmacodynamic effects
Tafasitamab induced a rapid reduction in peripheral blood B-cell counts. In patients with relapsed or refractory DLBCL, the reduction relative to baseline B-cell count reached 97% after eight days of treatment in the L-MIND study. The maximum B-cell reduction at approximately 100% (median) was reached within 16 weeks of treatment.
In patients with relapsed or refractory follicular lymphoma, circulating B-cells decreased to undetectable levels by day 8 following administration of the recommended dosage of tafasitamab in patients who had detectable B-cells at treatment initiation. The depletion was sustained while patients remained on treatment.

Although the depletion of B-cells in the peripheral blood is a measurable pharmacodynamic effect, it is not directly correlated with the depletion of B-cells in solid organs or in malignant deposits.

Clinical efficacy

Relapsed or refractory DLBCL

Tafasitamab plus lenalidomide followed by tafasitamab monotherapy was studied in the L-MIND study, an open-label multicentre single-arm study. This study was conducted in adult patients with relapsed or refractory DLBCL after 1 to 3 prior systemic DLBCL therapies, who at the time of the trial were not candidates for high dose chemotherapy followed by ASCT or who had refused ASCT. One of the prior systemic therapies had to include a CD20 targeted therapy. The study excluded patients with severe hepatic impairment (total serum bilirubin > 3 mg/dL) and patients with renal impairment (CrCL< 60 mL/min.), as well as patients with history or evidence of clinically significant cardiovascular, CNS and/or other systemic disease. Patients with a known history of "double/triple-hit" genetics DLBCL were also excluded at study entry.

For the first three cycles, patients received 12 mg/kg tafasitamab via infusion on day 1, 8, 15 and 22 of each 28-day cycle, plus a loading dose on day 4 of cycle 1. Thereafter, tafasitamab was administered on days 1 and 15 of each cycle until disease progression. Premedication including antipyretics, histamine H1 and H2 receptor blockers and glucocorticosteroids was given 30 to 120 minutes prior to the first three tafasitamab infusions.

Patients self-administered 25 mg lenalidomide daily on days 1 to 21 of each 28-day cycle, up to 12 cycles.

A total of 81 patients were enrolled in the L-MIND study. The median age was 72 years (range 41 to 86 years), 89% were white and 54% were males. Out of 81 patients, 74 (91.4%) had ECOG performance score of 0 or 1 and 7 (8.6%) had ECOG score of 2. The median number of prior therapies was two (range: 1 to 4), with 40 patients (49.4%) receiving one prior therapy and 35 patients (43.2%) receiving 2 prior lines of treatment. Five patients (6.2%) had 3 prior lines of therapies and 1 (1.2%) had 4 prior lines of treatment. All patients had received a prior anti-CD20-containing therapy. Eight patients had a diagnosis of DLBCL transformed from low-grade lymphoma. Fifteen patients (18.5%) had primary refractory disease, 36 (44.4%) were refractory to their last prior therapy, and 34 (42.0%) were refractory to rituximab. Nine patients (11.1%) had received prior ASCT. The primary reasons for patients not being candidates for ASCT included age (45.7%), refractory to salvage chemotherapy (23.5%), comorbidities (13.6%) and refusal of high dose chemotherapy/ASCT (16.0%).

One patient received tafasitamab, but not lenalidomide. The remaining 80 patients received at least one dose of tafasitamab and lenalidomide. All patients enrolled in the L-MIND study had a diagnosis of DLBCL based on local pathology. However, as per central pathology review, 10 patients could not be classified as DLBCL.

The median duration of exposure to treatment was 9.2 months (range: 0.23, 54.67 months). Thirty-two (39.5%) patients completed 12 cycles of tafasitamab. Thirty (37.0%) patients completed 12 cycles of lenalidomide.

The primary efficacy endpoint was best objective response rate (ORR), defined as the proportion of complete and partial responders, as assessed by an independent review committee (IRC). Other efficacy endpoints included duration of response (DoR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). The efficacy results are summarised in Table 4.

Table 4: Efficacy results in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in the MOR208C203 (L-MIND) study

Efficacy parameter	**Tafasitamab + lenalidomide** (N = 81 [ITT]*)	
	30-NOV-2019 cut-off (24 months analysis)	**30-OCT-2020 cut-off** (35 months analysis)
Primary endpoint		
Best objective response rate (per IRC)		
Overall response rate, n (%) (95% CI)	46 (56.8) [45.3, 67.8]	46 (56.8) [45.3, 67.8]
Complete response rate, n (%) (95% CI)	32 (39.5) [28.8, 51.0]	32 (39.5) [28.8, 51.0]
Partial response rate, n (%) (95% CI)	14 (17.3) [9.8, 27.3]	14 (17.3) [9.8, 27.3]
Secondary endpoint		
Overall duration of response (complete + partial response) [a]		
Median, months (95% CI)	34.6 [26.1, NR]	43.9 [26.1, NR]

ITT = intention to treat; NR = not reached
*One patient received only tafasitamab
CI: Binomial exact confidence interval using Clopper Pearson method
[a] Kaplan Meier estimates

Overall survival (OS) was a secondary endpoint in the study. After a median follow up time of 42.7 months (95% CI: 38.0; 47.2), the median OS was 31.6 months (95% CI: 18.3; not reached). Amongst the eight patients who had a DLBCL transformed from a prior indolent lymphoma, seven patients had an objective response (three patients a CR, four patients a PR) and one patient had a stable disease as the best response to tafasitamab+ lenalidomide treatment.

Relapsed or refractory FL after at least one line of systemic therapy
The efficacy of tafasitamab in combination with lenalidomide and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma was evaluated in a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (inMIND; INCMOR 0028-301).
Eligible patients were adults aged 18 years and above with histologically confirmed grade 1-3a follicular lymphoma (WHO 2016) whose disease relapsed or became refractory after at least 1 prior line of systemic therapy, including an anti-CD20 therapy. In addition, GELF criteria were recommended as guidance to the investigators, to identify the FL patients that were in need of treatment. As per inclusion criteria, all patients included in the study were required to have documented CD20+ and CD19+ expression based on local or central pathology review. The study excluded patients with CNS involvement or prior allogeneic HSCT.
A total of 548 patients with R/R follicular lymphoma were randomized in a 1:1 ratio to receive tafasitamab plus lenalidomide and rituximab or placebo plus R^2 for up to twelve 28-day cycles. Randomization was stratified by progression of disease within 24 months after initial diagnosis (POD24) (yes vs no), refractoriness to prior CD20-directed antibody therapy (yes vs no), and the number of prior lines of therapy (< 2 vs ≥ 2).
Dosing in each treatment arm was as follows:

- Tafasitamab 12 mg/kg intravenously (Days 1, 8, 15 and 22 of Cycles 1 to 3 and on Days 1 and 15 of Cycles 4 to 12) and lenalidomide 20 mg orally once daily (Days 1 to 21 of Cycles 1 to 12) with rituximab 375 mg/m² intravenously (Days 1, 8, 15 and 22 of Cycle 1 and on Day 1 of Cycles 2 to 5).
- Placebo intravenously (Days 1, 8, 15, and 22 of Cycles 1 to 3 and on Days 1 and 15 of Cycles 4 to 12) and lenalidomide 20 mg orally once daily (Days 1 to 21 of Cycles 1 to 12) with rituximab 375 mg/m² intravenously (Days 1, 8, 15, and 22 of Cycle 1 and on Day 1 of Cycles 2 to 5).

The baseline demographics and disease characteristics were generally well balanced between the two treatment groups. Among the 548 patients with R/R FL enrolled in study inMIND, the median age was 64 years (range 31 to 88 years), 54.6% were male, and 79.9% were White. The median time since

initial diagnosis was 5.3 years (range 0 to 34 years). Most participants (56.8%) had Ann Arbor Stage IV disease at study entry. Approximately half of participants had high-risk disease as per FLIPI score, and most participants met at least one GELF criterion for high tumour burden. Most participants had ECOG performance status of 0 (66.4%) and 37.8% of participants had a bulky disease (> 7cm).
The majority (54.7%) of participants had received 1 prior systemic anticancer line of therapy; the median number of prior therapies was 1 (range: 1 to 10), 209 patients (38.1%) were refractory to their last prior therapy. All participants in the FL Population had received prior anti-CD20 therapy; most participants had received 1 (61.3%) or 2 (24.8%) prior anti–CD20 therapies. Two participants, both in the placebo arm, received prior anti-CD 19 containing therapy. Prior treatments included R-CHOP (23.9% of participants), R-CHOP +R-maintenance (27.9% of participants), R-bendamustine (21.7% of participants), rituximab monotherapy (17.2% of participants), R-bendamustine +R-maintenance (12.2% of participants), R-CVP (6.8% of participants), and R-CVP +R-maintenance (5.8% of participants). Twenty-eight (5.1%) participants had received prior ASCT.
One third (34.3%) of participants were anti-CD20 refractory, and 31.6% had progression of disease within 24 months of initial diagnosis (POD24).
A total of 546 participants (99.6%) with R/R FL were treated, including 273 participants (100.0%) in the tafasitamab+R2 group and 273 participants (99.3%) in the placebo+R2 group.
The primary efficacy endpoint was investigator-assessed progression-free survival (PFS) in the FL population, defined as the time from randomization to first documented disease progression, or death from any cause, whichever occurs first. The key secondary endpoints included PET-CR rate by INV in the FDG-avid FL population, defined as a complete metabolic response at any time after start of treatment, as well as overall survival in the FL population. The median duration of PFS follow-up was 14.3 months (95% CI: 11.8, 15) in the tafasitamab group and 14.1 months (95% CI: 11.5, 15) in the placebo group.
The efficacy results are summarized in Table 5 and Figure 1.

Table 5: Efficacy Results from Study INCMOR 0208-301 (inMIND)

Endpoint	**Tafasitamab with Lenalidomide plus Rituximab (N = 273)**	**Placebo with Lenalidomide plus Rituximab (N = 275)**
Progression-free survival[a, b]		
Patients with event, n (%)	75 (27.5)	131 (47.6)
Median PFS (months) (95% CI)[c]	22.4 (19.2, NE)	13.9 (11.5, 16.4)
Hazard ratio[d] (95% CI)	0.43 (0.32, 0.58)	
p-value	< 0.0001	
Participants with FDG-avid PET Scan at Baseline[a]	(N = 251)	(N = 254)
PET-CR rate (95% CI)[e, f]	49.4 (43.1, 55.8)	39.8 (33.7, 46.1)
Odds ratio (95% CI)	1.5 (1.04, 2.13)	
p-value	0.0286	

CI = confidence interval; NE = not evaluable.

[a] Investigator-assessed

[b] Per Cheson 2014 Response Criteria

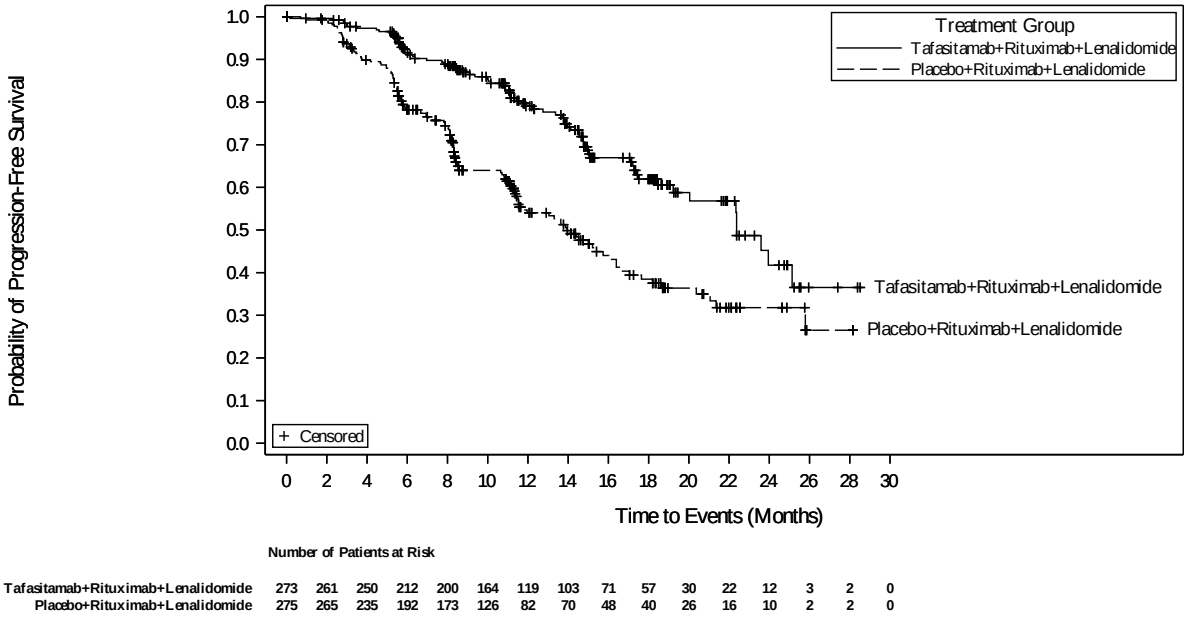
[c] Two-sided 95% CIs based on Brookmeyer and Crowley method.

[d] Hazard ratio based on a stratified Cox proportional hazard model.

[e] The PET-CR rate was defined as the proportion of patients in the FDG-avid FL population who achieved a complete metabolic response at any time after the start of treatment as per Lugano classification among the patients with a positive PET scan at baseline. Patients with no postbaseline assessment by PET or who did not achieve a CMR were classified as non-CR responders.

[f] 95% CIs based on the Clopper-Pearson method.

Figure 1: Kaplan-Meier Curve for Progression-Free Survival by Investigator Assessment in inMIND



At the interim analysis, the key secondary endpoint of OS was immature, and median OS was not reached in either treatment group (stratified hazard ratio of 0.587 (95% CI: 0.306, 1.128); p-value 0.1061).

Elderly
In the ITT set of L-MIND study, 36 of 81 patients were ≤ 70 years and 45 of 81 patients were > 70 years.
Among the 273 patients with R/R follicular lymphoma treated with tafasitamab in inMIND study, 178 were ≤ 70 years and 95 were > 70 years.
No overall differences in efficacy were observed for patients ≤ 70 years versus patients > 70 years of age.

Paediatric population
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with MINJUVI in all subsets of the paediatric population in mature B-cell neoplasms (see section 4.2 for information on paediatric use).

This medicinal product has been authorised under a so-called 'conditional approval' scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited.
The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

The absorption, distribution, biotransformation and elimination were documented based on a population pharmacokinetic analysis.

Absorption
Tafasitamab average serum trough concentrations (± standard deviation) were 178.4 (± 66) µg/mL during weekly intravenous administrations of 12 mg/kg from cycle 1 to 3. During administration every 14 days from cycle 4 to 6, average trough serum concentrations were 163.2 (± 74.3) µg/mL. Mean maximum tafasitamab serum concentrations were 488.4 (± 126.6) µg/mL.

Distribution
The total volume of distribution at steady state for tafasitamab was 7.11 L.

Biotransformation
The exact pathway through which tafasitamab is metabolised has not been characterised. As a human IgG monoclonal antibody, tafasitamab is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG.

Elimination
The clearance of tafasitamab was 0.44 L/day and terminal elimination half-life was 13.4 days. Following long-term observations, tafasitamab clearance was found to decrease over time to 0.29 L/day after two years.

Special populations
Age, body weight, sex, tumour size, disease type, B-cell or absolute lymphocyte counts, anti-drug antibodies, lactate dehydrogenase and serum albumin levels had no relevant effect on the pharmacokinetics of tafasitamab. The influence of race and ethnicity on the pharmacokinetics of tafasitamab is unknown.

Renal impairment
The effect of renal impairment was not formally tested in dedicated clinical trials; however, no clinically meaningful differences in the pharmacokinetics of tafasitamab were observed for mild to severe renal impairment (creatinine clearance (CrCL) ≥ 15 and < 90 mL/min estimated by the Cockcroft-Gault equation). The effect of end-stage renal disease (CrCL < 15 mL/min) is unknown.

Hepatic impairment
The effect of hepatic impairment was not formally tested in dedicated clinical trials; however no clinically meaningful differences in the pharmacokinetics of tafasitamab were observed for mild to moderate hepatic impairment (total bilirubin ≤ upper limit of normal (ULN) and aspartate aminotransferase (AST) > ULN, or total bilirubin 1 to 3 times ULN and any AST). The effect of moderate to severe hepatic impairment (total bilirubin > 3 times ULN and any AST) is unknown.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazards for humans.

Repeat dose toxicology studies
Tafasitamab has shown to be highly specific to the CD19 antigen on B cells. Toxicity studies following intravenous administration to cynomolgus monkeys have shown no other effect than the expected pharmacological depletion of B-cells in peripheral blood and in lymphoid tissues. These changes reversed after cessation of treatment.

Mutagenicity/carcinogenicity
As tafasitamab is a monoclonal antibody, genotoxicity and carcinogenicity studies have not been conducted, since such tests are not relevant for this molecule in the proposed indication.

Reproductive toxicity
Reproductive and developmental toxicity studies as well as specific studies to evaluate the effects on fertility have not been conducted with tafasitamab. However, no adverse effects on reproductive organs in males and females and no effects on menstrual cycle length in females were observed in the 13-week repeat-dose toxicity study in cynomolgus monkeys.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate dihydrate
Citric acid monohydrate

Trehalose dihydrate
Polysorbate 20

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.
No incompatibilities have been observed with standard infusion materials.

6.3 Shelf life

Unopened vial
6 years

Reconstituted solution (prior to dilution)
Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for up to 30 days at 2 °C – 8 °C or up to 24 hours at 25 °C.
From a microbiological point of view, the reconstituted solution should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 – 8 °C, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions. Do not freeze or shake.

Diluted solution (for infusion)
Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for a maximum of 14 days at 2 °C – 8 °C followed by up to 24 hours at up to 25 °C.
From a microbiological point of view, the diluted solution should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 – 8 °C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions. Do not freeze or shake.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.
For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Clear type I glass vial with a butyl rubber stopper, aluminium seal and a plastic flip-off cap containing 200 mg tafasitamab. Pack size of one vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

MINJUVI is provided in sterile, preservative-free single-use vials.
MINJUVI should be reconstituted and diluted prior to intravenous infusion.
Use appropriate aseptic technique for reconstitution and dilution.

Instructions for reconstitution

- Determine the dose of tafasitamab based on patient weight by multiplying 12 mg by the patient weight (kg). Then calculate the number of tafasitamab vials needed (each vial contains 200 mg tafasitamab) (see section 4.2).
- Using a sterile syringe, gently add 5.0 mL sterile water for injections into each MINJUVI vial. Direct the stream toward the walls of each vial and not directly on the lyophilised powder.
- Gently swirl the reconstituted vial(s) to aid the dissolution of the lyophilised powder. Do not shake or swirl vigorously. Do not remove the contents until all of the solids have been completely dissolved. The lyophilised powder should dissolve within 5 minutes.

- The reconstituted solution should appear as a colourless to slightly yellow solution. Before proceeding, ensure there is no particulate matter or discolouration by inspecting visually. If the solution is cloudy, discoloured or contains visible particles, discard the vial(s).

Instructions for dilution

- An infusion bag containing 250 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection should be used.
- Calculate the total volume of the 40 mg/mL reconstituted tafasitamab solution needed. Withdraw a volume equal to this from the infusion bag and discard the withdrawn volume.
- Withdraw the total calculated volume (mL) of reconstituted tafasitamab solution from the vial(s) and slowly add to the sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) infusion bag. Discard any unused portion of tafasitamab remaining in the vial.
- The final concentration of the diluted solution should be between 2 mg/mL to 8 mg/mL of tafasitamab.
- Gently mix the intravenous bag by slowly inverting the bag. Do not shake.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1570/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 26 August 2021
Date of latest renewal: 17 September 2025

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers of the biological active substance
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Str. 65
88397 Biberach a.d.R.
Germany

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

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801-2833
United States of America

Name and address of the manufacturer responsible for batch release
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in Article 9 of Regulation (EC) No 507/2006 and, accordingly, the marketing authorisation holder (MAH) shall submit PSURs every 6 months.

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	**Due date**
In order to confirm the efficacy and safety of Tafasitamab in combination with lenalidomide in diffuse Large B cell lymphoma in patients not eligible for ASCT, the MAH should conduct and submit the results of a single-arm study of Tafasitamab in combination with lenalidomide in the approved indication according to an agreed protocol.	December 2026
In order to confirm the efficacy and to re-confirm the safety profile of tafasitamab in combination with lenalidomide the applicant should submit the results of a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing tafasitamab plus lenalidomide in addition to R-CHOP versus R-CHOP in previously untreated, high-intermediate and high-risk patients with newly-diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).	December 2026

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

MINJUVI 200 mg powder for concentrate for solution for infusion
tafasitamab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial of powder contains 200 mg of tafasitamab.
After reconstitution each mL of solution contains 40 mg of tafasitamab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sodium citrate dihydrate, citric acid monohydrate, trehalose dihydrate and polysorbate 20.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for concentrate for solution for infusion
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For intravenous use after reconstitution and dilution

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1570/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

MINJUVI 200 mg powder for concentrate
tafasitamab
IV use after reconstitution and dilution

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

MINJUVI 200 mg powder for concentrate for solution for infusion
tafasitamab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What MINJUVI is and what it is used for
2. What you need to know before you use MINJUVI
3. How to use MINJUVI
4. Possible side effects
5. How to store MINJUVI
6. Contents of the pack and other information

1. What MINJUVI is and what it is used for

What MINJUVI is
MINJUVI contains the active substance tafasitamab. This is a type of protein called a monoclonal antibody designed to kill cancer cells. This protein acts by attaching to a specific target on the surface of a type of white blood cell called B cells or B lymphocytes. When tafasitamab sticks to the surface of these cells, the cells die.

What MINJUVI is used for
MINJUVI is used to treat adults with the following blood cancers of B cells:
- diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).
- follicular lymphoma (FL).

It is used when the cancer has come back after (relapsed), or not responded (refractory) to at least one previous treatment. In relapsed or refractory DLBCL, it is also used if patients cannot be treated with a stem cell transplant instead.

What other medicines MINJUVI is given with
In relapsed or refractory DLBCL, MINJUVI is used with another cancer medicine called lenalidomide at the start of treatment, after which MINJUVI treatment is continued on its own.

In relapsed or refractory FL, MINJUVI is used with two other cancer medicines called lenalidomide and rituximab.

2. What you need to know before you use MINJUVI

Do not use MINJUVI

- if you are allergic to tafasitamab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before using MINJUVI if you have an infection or a history of recurring infections.

You might notice the following during treatment with MINJUVI:

- **Infusion-related reactions**
  Infusion-related reactions may occur most frequently during the first infusion. Your doctor will monitor you for infusion-related reactions during your infusion of MINJUVI. Inform your doctor immediately if you have reactions such as fever, chills, flushing, rash or breathing difficulties within 24 hours of infusion.
  Your doctor will give you treatment before each infusion to reduce the risk of infusion-related reactions. If you do not have reactions, your doctor may decide that you do not need these medicines with later infusions.
- **Reduced number of blood cells**
  Treatment with MINJUVI can severely reduce the number of some types of blood cells in your body, such as white blood cells called neutrophils, platelets and red blood cells. Tell your doctor immediately if you have fever of 38 °C or above, or any signs of bruising or bleeding, as these may be signs of such a reduction.
  Your doctor will check your blood cell counts throughout treatment and before starting each treatment cycle.
- **Infections**
  Serious infections, including infections that can cause death, can occur during and following MINJUVI treatment. Tell your doctor if you notice signs of an infection, such as fever of 38 °C or above, chills, cough or pain on urination.
- **Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)**
  PML is a very rare and life threatening infection in the brain. Tell your doctor straight away if you have symptoms such as memory loss, trouble speaking, difficulty walking, or problems with your eyesight or numbness or weakness in the face, arm, or leg.
  If you had any of these symptoms before or during treatment with MINJUVI, or you notice any changes, tell your doctor straight away as these may be signs of PML.
- **Tumour lysis syndrome**
  Some people may develop unusually high levels of some substances (such as potassium and uric acid) in the blood caused by the fast breakdown of cancer cells during treatment. This is called tumour lysis syndrome. Tell your doctor if you have symptoms such as nausea, vomiting, lack of appetite or fatigue, dark urine, decreased urine or side or back pain, muscle cramps, numbness, or heart palpitations. Your doctor may give you treatment before each infusion to reduce the risk of tumour lysis syndrome and perform blood tests to check you for tumour lysis syndrome.

Tell your doctor immediately if you notice any of these problems.

Children and adolescents

MINJUVI is not recommended in children and adolescents under 18 years, as there is no information about the use in this age group.

Other medicines and MINJUVI

Tell your doctor or pharmacist if you are using, have recently used or might use any other medicines.

The use of live vaccines during treatment with tafasitamab is not recommended.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

- **Contraception**
  Use of effective contraception during treatment with MINJUVI and for at least 3 months after end of treatment is recommended for women of childbearing potential.

- **Pregnancy**
  Do not use MINJUVI during pregnancy and if you are of childbearing potential not using contraception. Pregnancy must be ruled out before treatment. Tell your doctor immediately if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with MINJUVI.

  MINJUVI is given with lenalidomide for up to 12 cycles. **Lenalidomide can harm the unborn baby and must not be used during pregnancy and in women of childbearing potential**, unless all of the conditions of the lenalidomide pregnancy prevention programme are met. Your doctor will provide you with more information and recommendations.

- **Breast-feeding**
  Do not breast-feed during treatment with MINJUVI until at least 3 months after the last dose. It is not known whether tafasitamab passes into breast milk.

Driving and using machines

MINJUVI has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, fatigue has been reported in patients taking tafasitamab and this should be taken into account when driving or using machines.

MINJUVI contains sodium

This medicine contains 37.0 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each dose of 5 vials (the dose of a patient weighing 83 kg). This is equivalent to 1.85% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

MINJUVI contains polysorbate

This medicine contains 1 mg of polysorbate 20 in each vial. Polysorbates may cause allergic reactions. Tell your doctor if you have any known allergies.

3. How to use MINJUVI

A doctor experienced in treating cancer will supervise your treatment. MINJUVI will be given into one of your veins via infusion (drip). During and after the infusion, you will be checked regularly for infusion-related side effects.
MINJUVI will be given to you in cycles of 28 days. The dose you get is based on your weight and will be worked out by your doctor.

If you have relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)
The recommended dose is 12 mg tafasitamab per kilogram body weight. This is given as an infusion into a vein according to the following schedule:
- Cycle 1: infusion on day 1, 4, 8, 15 and 22 of the cycle
- Cycles 2 and 3: infusion on day 1, 8, 15 and 22 of each cycle
- Cycle 4 and after: infusion on day 1 and 15 of each cycle

In addition, your doctor will prescribe you to take lenalidomide capsules for up to twelve cycles. The recommended starting dose of lenalidomide is 25 mg daily on days 1 to 21 of each cycle.
The doctor adjusts the starting dose and subsequent dosing if needed.

After a maximum of twelve cycles of combination therapy, treatment with lenalidomide is stopped. Treatment cycles with MINJUVI alone are then continued until the disease gets worse or you develop unacceptable side effects.

If you have relapsed or refractory follicular lymphoma (FL)
The recommended dose is 12 mg tafasitamab per kilogram body weight. This is given as an infusion into a vein according to the following schedule:
- Cycle 1 to 3: infusion on day 1, 8, 15 and 22 of each cycle
- Cycle 4 to 12: infusion on day 1 and 15 of each cycle.

In addition, your doctor will prescribe you:

- a rituximab dose of 375 mg per square meter of body surface. This is given as an infusion into a vein on days 1, 8, 15, and 22 of Cycle 1 and thereafter on day 1 of each cycle from Cycles 2 to 5.

- lenalidomide capsules for up to twelve cycles.
The recommended starting dose of lenalidomide is 20 mg daily on days 1 to 21 of each cycle. The doctor adjusts the starting dose and subsequent dosing if needed.

After a maximum of five cycles of combination therapy, treatment with rituximab is stopped. After a maximum of twelve cycles, treatment with MINJUVI and lenalidomide is also stopped.

If you have been given more MINJUVI than you should

Because the medicine is given in hospital under a doctor's supervision, this is unlikely. Tell your doctor if you think you may have been given too much MINJUVI.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Contact your doctor or nurse immediately if you notice any of the following serious side effects – you may need urgent medical treatment. These may be new symptoms or a change in your current symptoms.
- serious infections, possible symptoms: fever, chills, sore throat, cough, shortness of breath, nausea, vomiting, diarrhoea. These could be particularly significant if you have been told you have a low level of white blood cells called neutrophils.
- pneumonia (lung infection)
- sepsis (infection within the bloodstream)

Other side effects
Tell your doctor or nurse if you notice any of the following side effects:
Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- reduced number of blood cells
  - white blood cells, especially a type called neutrophils; possible symptoms: fever of 38 °C or above, or any symptoms of an infection
  - platelets; possible symptoms: unusual bruising or bleeding without or on only minor injury
  - red blood cells; possible symptoms: pale skin or lips, tiredness, shortness of breath

- bacterial, viral or fungal infections, such as respiratory tract infections, bronchitis, lung inflammation, urinary tract infections
- rash
- itching
- infusion-related reactions
  These reactions may occur during infusion of MINJUVI or within 24 hours after infusion. Possible symptoms are fever, chills, flushing or breathing difficulties.
- low blood potassium level in tests
- muscle cramps
- back pain
- swelling of arms and/or legs due to build-up of fluid
- weakness, tiredness, feeling generally unwell
- fever
- diarrhoea
- constipation
- abdominal pain
- nausea
- vomiting
- cough
- shortness of breath
- decreased appetite
- headache

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- worsening of breathing difficulties caused by narrowed lung airways called chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
- abnormal sensation of the skin, such as tingling, prickling, numbness
- redness of skin
- chills
- altered sense of taste
- hair loss
- abnormal sweating
- pain in arms and legs
- muscle and joint pain
- decreased weight
- nasal congestion
- inflammation of the membranes lining organs such as the mouth
- lack of certain white blood cells called lymphocytes in blood tests
- a problem with the immune system called hypogammaglobulinaemia
- in blood tests, low blood level of
  - calcium
  - magnesium
- in blood tests, increased blood level of
  - C-reactive protein, which could be the result of inflammation or infection
  - creatinine, a breakdown product from muscle tissue
  - liver enzymes: gamma-glutamyltransferase, transaminases
  - bilirubin, a yellow breakdown substance of the blood pigment
- a skin cancer called basal cell carcinoma

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- unusual levels of chemicals in the blood caused by the fast breakdown of cancer cells during treatment (tumour lysis syndrome)

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store MINJUVI

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the vial label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

6. Contents of the pack and other information

What MINJUVI contains

- The active substance is tafasitamab. One vial contains 200 mg of tafasitamab. After reconstitution each mL of solution contains 40 mg of tafasitamab.
- The other ingredients are sodium citrate dihydrate, citric acid monohydrate, trehalose dihydrate, polysorbate 20 (see section 2 “MINJUVI contains sodium and polysorbate”).

What MINJUVI looks like and contents of the pack

MINJUVI is a powder for concentrate for solution for infusion. It is a white to slightly yellowish lyophilised powder in a clear glass vial with a rubber stopper, aluminium seal and plastic flip-off cap. Each carton contains 1 vial.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Netherlands

This leaflet was last revised in

This medicine has been given ‘conditional approval’. This means that there is more evidence to come about this medicine.
The European Medicines Agency will review new information on this medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website: https://www.ema.europa.eu.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

The following information is intended for healthcare professionals only:

MINJUVI is provided in sterile, preservative-free single-use vials.
MINJUVI should be reconstituted and diluted prior to intravenous infusion.
Use appropriate aseptic technique for reconstitution and dilution.

Instructions for reconstitution

- Determine the dose of tafasitamab based on patient weight by multiplying 12 mg by the patient weight (kg). Then calculate the number of tafasitamab vials needed (each vial contains 200 mg tafasitamab).
- Using a sterile syringe, gently add 5.0 mL sterile water for injections into each MINJUVI vial. Direct the stream toward the walls of each vial and not directly on the lyophilised powder.
- Gently swirl the reconstituted vial(s) to aid the dissolution of the lyophilised powder. Do not shake or swirl vigorously. Do not remove the contents until all of the solids have been completely dissolved. The lyophilised powder should dissolve within 5 minutes.
- The reconstituted solution should appear as a colourless to slightly yellow solution. Before proceeding, ensure there is no particulate matter or discolouration by inspecting visually. If the solution is cloudy, discoloured or contains visible particles, discard the vial(s).

Instructions for dilution

- An infusion bag containing 250 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection should be used.
- Calculate the total volume of the 40 mg/mL reconstituted tafasitamab solution needed. Withdraw a volume equal to this from the infusion bag and discard the withdrawn volume.
- Withdraw the total calculated volume (mL) of reconstituted tafasitamab solution from the vial(s) and slowly add to the sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) infusion bag. Discard any unused portion of tafasitamab remaining in the vial.
- The final concentration of the diluted solution should be between 2 mg/mL to 8 mg/mL of tafasitamab.
- Gently mix the intravenous bag by slowly inverting the bag. Do not shake.

Method of administration

- For the first infusion of cycle 1, the intravenous infusion rate should be 70 mL/h for the first 30 minutes. Afterwards, increase the rate to complete the first infusion within a 2.5-hour period.
- All subsequent infusions should be administered within a 1.5 to 2-hour period.
- Do not co-administer other medicines through the same infusion line.
- Do not administer MINJUVI as an intravenous push or bolus.

Reconstituted solution (prior to dilution)
Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for up to up to 30 days at 2 °C – 8 °C or 24 hours at 25 °C.

From a microbiological point of view, the reconstituted solution should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 – 8 °C, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions. Do not freeze or shake.

Diluted solution (for infusion)
Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for a maximum of 14 days at 2 °C – 8 °C followed by up to 24 hours at up to 25 °C.

From a microbiological point of view, the diluted solution should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8 °C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions. Do not freeze or shake.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

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

COMPANY CORE DATA SHEET

Tafasitamab

Version: [redacted]

Date: [redacted] 20[redacted]

NOTICE

The Incyte CCDS contains all relevant information relating to indications, dosing, pharmacology and Company Core Safety Information (CCSI). The CCSI is required to be listed for the product in all countries where the product is registered.

2ページから27ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした

1. 同種同効品一覧表

本薬の同種同効品の「エプキンリ皮下注 4mg／エプキンリ皮下注 48mg」「トレアキシン点滴静注液 1000mg/4ml」「トレアキシン点滴静注用 25mg／トレアキシン点滴静注用 100mg」「ポライビー点滴静注用 30mg／ポライビー点滴静注用 140mg」の効能・効果等を、本薬と対比して Table 1 に示し、同種同効品の添付文書を別添とした。

最新の添付文書を参照すること

Table 1:　同種同効品一覧表

販売名	ミンジュビ点滴静注用 200mg	トレアキシン点滴静注用 25mg、100mg	トレアキシン点滴静注液 100mg/4mL	エプキンリ皮下注 4mg、48mg	ポライビー点滴静注用 30mg、140mg
一般的名称	タファシタマブ（遺伝子組換え）	ベンダムスチン塩酸塩	ベンダムスチン塩酸塩水和物	エプコリタマブ（遺伝子組換え）	ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
会社名	インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社	シンバイオ製薬株式会社		ジェンマブ株式会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	○低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫 ○再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ○慢性リンパ性白血病 ○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置		○以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 高悪性度 B 細胞リンパ腫 原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 ○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	○以下の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 高悪性度 B 細胞リンパ腫 ○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫
添付文書改訂日	－	2025 年 10 月	2025 年 10 月	2025 年 2 月	2026 年 3 月

＊＊2025年10月改訂（第3版）
＊2021年11月改訂（第2版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
8 7 4 2 1 9

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

抗悪性腫瘍剤
ベンダムスチン塩酸塩凍結乾燥注射剤

劇薬、処方箋医薬品[注1]

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

注1：注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

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

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3．組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4．効能又は効果

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

5．効能又は効果に関連する注意

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

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

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

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

6．用法及び用量

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

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

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

〈マントル細胞リンパ腫〉

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

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

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

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

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

〈慢性リンパ性白血病〉

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

〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、骨髄抑制が下記の指標に回復するまで休薬すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫(リツキシマブ(遺伝子組換え)併用及び単独投与の場合)、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病の場合	好中球数 1,000/mm^3以上及び 血小板数 75,000/mm^3以上
	未治療のマントル細胞リンパ腫の場合〈アカラブルチニブマレイン酸塩水和物及びリツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合〉	好中球数 1,000/mm^3以上、血小板数 50,000/mm^3以上及びその他の血液毒性がGrade 2[注1]以下又はベースライン
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫(リツキシマブ(遺伝子組換え)併用及び単独投与の場合)の場合 ・前サイクル投与量120mg/m^2の場合：90mg/m^2に減量 ・前サイクル投与量90mg/m^2の場合：60mg/m^2に減量 ・前サイクル投与量60mg/m^2の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 500/mm^3未満又は 血小板数 25,000/mm^3未満
	慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m^2の場合：75mg/m^2に減量 ・前サイクル投与量75mg/m^2の場合：50mg/m^2に減量 ・前サイクル投与量50mg/m^2の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合〈リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合〉 ・前サイクル投与量120mg/m^2の場合：90mg/m^2に減量 ・前サイクル投与量90mg/m^2の場合：60mg/m^2に減量 ・前サイクル投与量60mg/m^2の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 500/mm^3未満、好中球数 1,000/mm^3未満が2週間以上持続する、又は 血小板数 75,000/mm^3未満
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合〈リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合〉 次サイクル投与予定日の7日目までに休薬の項の指標に回復した場合は、減量せずに投与し、8日目以降に回復した場合は、以下のとおり減量又は投与を中止すること。 ・前サイクル投与量90mg/m^2の場合：70mg/m^2に減量 ・前サイクル投与量70mg/m^2の場合：50mg/m^2に減量 ・前サイクル投与量50mg/m^2の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 1,000/mm^3未満又は 血小板数 50,000/mm^3未満
減量又は中止	未治療のマントル細胞リンパ腫の場合〈アカラブルチニブマレイン酸塩水和物及びリツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合〉 ・前サイクル投与量90mg/m^2の場合：70mg/m^2に減量 ・前サイクル投与量70mg/m^2の場合：投与中止	好中球数 1,000/mm^3未満、血小板数 50,000/mm^3未満又はGrade 4[注1]のその他の血液毒性

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

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が下記の指標に回復するまで休薬すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫(リツキシマブ(遺伝子組換え)併用及び単独投与の場合)、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病の場合	Grade 2[注1]以下の非血液毒性 総ビリルビン：2.0mg/dL未満 血清クレアチニン：2.0mg/dL未満
	未治療のマントル細胞リンパ腫の場合〈アカラブルチニブマレイン酸塩水和物及びリツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合〉	Grade 1[注1]又はベースライン
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫(リツキシマブ(遺伝子組換え)併用及び単独投与の場合)及び再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m^2の場合：90mg/m^2に減量 ・前サイクル投与量90mg/m^2の場合：60mg/m^2に減量 ・前サイクル投与量60mg/m^2の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	Grade 3[注1]以上の非血液毒性
	未治療のマントル細胞リンパ腫の場合〈アカラブルチニブマレイン酸塩水和物及びリツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合〉 ・前サイクル投与量90mg/m^2の場合：70mg/m^2に減量 ・前サイクル投与量70mg/m^2の場合：投与中止	
	慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m^2の場合：75mg/m^2に減量 ・前サイクル投与量75mg/m^2の場合：50mg/m^2に減量 ・前サイクル投与量50mg/m^2の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

注1：NCI-CTCAE Version 4.0

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び未治療のマントル細胞リンパ腫〉

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

〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病〉

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

8. 重要な基本的注意

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

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

また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2参照]

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強されるおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

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

心疾患を悪化させるおそれがある。

9.1.4 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、11.1.2参照]

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

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

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	骨髄抑制作用を増強する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

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

11.1.2 感染症

肺炎(2.0%)、敗血症(0.7%)等の重度の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、9.1.2、9.1.4参照]

11.1.3 間質性肺疾患(頻度不明)

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

11.1.4 腫瘍崩壊症候群(0.8%)

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

11.1.5 重篤な皮膚症状(頻度不明)

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

11.1.6 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
血液	貧血、イムノグロブリン(IgA、IgM、IgG)低下	溶血性貧血、発熱性好中球減少症、汎血球減少、単球減少、白血球増加、好中球増加、好酸球増加、リンパ球増加、ヘモグロビン増加	播種性血管内凝固、CD4/CD8比低下、CD4/CD8比上昇、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、無顆粒球症
心・血管障害		不整脈(房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等)、動悸、心筋梗塞、心血管障害、心障害、心嚢液貯留、心不全、左室機能不全、循環虚脱、パジェット・シュレッター症候群、血管障害(血管痛)、低血圧、高血圧、高血圧クリーゼ、ほてり、潮紅、静脈炎、静脈血栓症、心電図QT延長、心電図ST-T部分異常、心電図T波振幅減少	心肺不全、出血
眼		眼そう痒症、眼充血、眼瞼紅斑、強膜出血、角膜炎、閃輝暗点、流涙増加	
消化器	便秘、下痢、悪心、嘔吐	口角口唇炎、口腔障害、口腔内潰瘍形成、口内炎、口内乾燥、舌障害、舌炎、食道痛、消化不良、おくび、胃炎、胃障害、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹痛、下腹部痛、腹部膨満、びらん性十二指腸炎、イレウス、痔核、肛門出血	潰瘍性食道炎、胃腸出血、消化管運動過剰
肝臓		ALT上昇、AST上昇等の肝機能異常、胆汁うっ滞、胆石症、胆嚢ポリープ、肝毒性、γ-GTP上昇、血中ビリルビン低下、高ビリルビン血症	
代謝・栄養系	食欲不振、LDH上昇	高血糖、低比重リポ蛋白増加、脱水、高アミラーゼ血症、高カリウム血症、高クロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、ALP上昇、総蛋白低下、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	ALP低下、高カルシウム血症

	10%以上	10%未満	頻度不明
筋骨格系		関節痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頚部痛、骨痛、四肢痛、側腹部痛、背部痛	
精神神経系		回転性めまい、体位性めまい、浮動性めまい、感覚障害、感覚鈍麻、錯感覚、味覚異常、知覚過敏、嗅覚錯誤、無感情、認知症、睡眠障害、不眠症、眠気、末梢性ニューロパチー、ラクナ梗塞、頭痛、頭部不快感	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、気分変化
泌尿器		腎機能障害、腎結石症、腎不全、血尿、蛋白尿、頻尿、膀胱刺激症状、クレアチニン上昇、β2ミクログロブリン増加、BUN上昇	BUN低下
呼吸器		肺塞栓症、肺障害、肺浸潤、過敏性肺臓炎、呼吸不全、胸水、上気道の炎症、口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、湿性咳嗽、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻出血、鼻漏、しゃっくり	原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常
皮膚注1	発疹(22.8%)	皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚乳頭腫、皮膚剥脱、皮膚疼痛、乾皮症、乾癬、多形紅斑、紅斑、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、湿疹、そう痒症、過敏性血管炎、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、色素沈着障害、寝汗、多汗症	そう痒性皮疹、点状出血
注射部位		注射部位血管外漏出、注射部位反応(発赤、疼痛、硬結等)	
その他	発熱、疲労、倦怠感、過敏症	C-反応性蛋白増加、浮腫、注入に伴う反応、悪寒、熱感、低体温、粘膜の炎症、外耳の炎症、耳管閉塞、耳鳴、無力症、不規則月経、無月経、体重減少、体重増加、サルコイドーシス、胸痛、疼痛、腫瘍疼痛、節足動物刺傷アレルギー、全身健康状態悪化	不妊症、尿中ウロビリン陽性、多臓器不全

注1：必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 1日用量の調製方法

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

14.1.2 本剤が体部に付着した場合

直ちに石鹸及び多量の水で十分に洗い、眼は水で洗浄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 調製後は、3時間以内に投与を終了すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

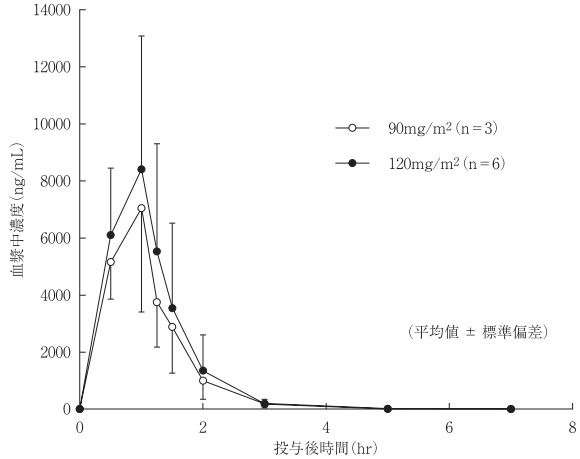
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

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

(平均値±標準偏差)



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

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

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

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

16.5 排泄

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

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能又は腎機能障害者における薬物動態

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

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

(平均値±標準偏差)

注1：総ビリルビン0.5～2.0mg/dLの患者
注2：透析患者5例を含む、クレアチニンクリアランスが9.05～35.73mL/minの患者

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験)

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

国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験)の有効性成績の要約

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

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

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

17.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験(2011002試験)

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

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

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験(NHL1-2003試験)

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

主要評価項目とされた治験責任医師判定による無増悪生存期間(PFS)の最終解析時の成績は、R-CHOP群の31.3カ月(中央値)に対して、本剤群では61.4カ月(中央値)であった。ただし、治験実施計画書に事前に規定されていない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP群に対する本剤群の優越性は検証されていない[9]。

また、本剤が投与された安全性評価対象例267例中263例(98.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、白血球数減少(81.6%)、顆粒球数減少(54.3%)、嘔吐(40.8%)、ヘモグロビン減少(36.0%)、血小板数減少(27.3%)、発疹(24.3%)、トランスアミナーゼ上昇(22.1%)、発熱(20.6%)等であった。[5.1、7.3参照]

海外第Ⅲ相臨床試験(NHL1-2003試験)の有効性成績の要約

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

NA:該当なし

注1:4週間を1サイクルとして、本剤1回90mg/m^{2}をDay 1及び2に静脈内投与、並びにリツキシマブ375mg/m^{2}をDay 1に静脈内投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。

注2:3週間を1サイクルとして、リツキシマブ375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾン(国内未承認)100mgをDay 1～5に経口投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。

注3:PFSの評価は第3サイクル及び治療終了後、並びに以後、必要時とされ、両群間で評価間隔は異なっていた。

注4:優越性検定でのP値

注5:独立評価委員会評価可能対象集団。なお、治験実施計画書に規定されていなかった独立評価委員会判定を事後的に実施したが、組入れから判定まで長期間が経過していたこと等から、評価に必要なすべての画像情報を入手できなかった。

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験(GALLIUM試験)

未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者1,401例(日本人129例を含む)を対象とした非盲検無作為化比較試験[注6]の成績概要は以下のとおりであった。オビヌツズマブ(遺伝子組換え)と化学療法[注7](CHOP[注8]、CVP[注9]又は本剤[注10])との併用[注11](オビヌツズマブ/化学療法群)とリツキシマブと化学療法との併用[注12](対照群)を比較した。

濾胞性リンパ腫患者[注13](1,202例、日本人123例を含む)において、オビヌツズマブ/化学療法群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]:0.66[0.51～0.85]、[層別Log-rank検定:P=0.0012(有意水準両側0.012)]、2016年1月31日データカットオフ)、中央値[95%信頼区間]はオビヌツズマブ/化学療法群では未達[推定不能]、対照群では未達[47.1カ月～推定不能]であった。また、本剤が併用された濾胞性リンパ腫患者686例において、本剤/オビヌツズマブ群では、本剤/リツキシマブ群に比べ治験責任医師判定によるPFSのハザード比[95%信頼区間]は0.61[0.43～0.86]であった[10]。

また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例676例(日本人12例を含む)中578例(85.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心(48.7%)、疲労(30.8%)、好中球減少症(26.6%)、注入に伴う反応(14.8%)、嘔吐(14.1%)、便秘(11.1%)等であった。[5.1、7.3参照]

注6:導入療法期(最大8サイクル)と、導入療法期終了時に部分奏効以上の奏効が認められた患者を対象に、維持療法期が設定された。

注7:CHOP、CVP又は本剤のいずれかとの併用。

注8:21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。

注9:21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。

注10:28日間を1サイクルとして、本剤90mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与、並びに第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与。

注11:CHOP、CVP又は本剤との併用で、オビヌツズマブ1日1回1000mgを第1サイクルはDay 1、8及びDay 15、第2サイクル以降はDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1日1回1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。

注12:CHOP、CVP又は本剤との併用で、リツキシマブ1回375mg/m^{2}を各サイクルのDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、リツキシマブ1回375mg/m^{2}を2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。

注13:オビヌツズマブの承認効能・効果は、CD20陽性の濾胞性リンパ腫である。

〈再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験(GADOLIN試験)

リツキシマブ治療抵抗性[注14]のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者413例を対象とした非盲検無作為化比較試験[注15]の成績概要は以下のとおりであった。本剤とオビヌツズマブとの併用[注16](本剤/オビヌツズマブ併用群)と本剤単独投与[注17](対照群)を比較した[注13]。

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者396例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定によるPFSの有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]:0.55[0.40～0.74]、[層別Log-rank検定:P=0.0001(有意水準両側0.015)]、2014年9月1日データカットオフ)、中央値[95%信頼区間]は本剤/オビヌツズマブ併用群では未達[22.5カ月～推定不能]、対照群では14.9カ月[12.8～16.6カ月]であった。また、濾胞性リンパ腫患者[注13] 321例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ中央判定によるPFSのハザード比[95%信頼区間]は0.48[0.34～0.68]であった[11]。

また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例330例中304例(92.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応(55.5%)、悪心(52.4%)、疲労(31.8%)、好中球減少症(25.8%)等であった。[7.3参照]

注14:リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性の患者(直近のリツキシマブ療法(単剤療法か化学療法との併用のいずれか)に対して不応、又は治療終了後6カ月以内に病勢の進行が認められた患者)が対象とされた。

注15:導入療法期(最大6サイクル)と、導入療法期終了時に病勢進行が認められなかった患者を対象に、維持療法期が設定された。

注16:導入療法期では、28日間を1サイクルとし、第1サイクルではDay 1、8及び15、第2～6サイクルではDay 1にオビヌツズマブ1回1000mgを静脈内投与、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回90mg/m^{2}を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。また、第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。

注17:導入療法期では、28日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m^{2}を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。維持療法期では、経過観察とされた。なお、本邦の承認用法・用量は、「21日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m^{2}を静脈内投与する」である。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

17.1.6 国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験)

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者[注18]を対象に、本剤とリツキシマブを併用[注19]投与した結果、主要評価項目である奏効率は76.3%(29/38例、95%信頼区間:59.8～88.6%)であった[12]。

また、安全性評価対象例38例中37例(97.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少(89.5%)、好中球数減少(81.6%)、白血球数減少(81.6%)、CD4リンパ球減少(65.8%)、血小板数減少(60.5%)等であった。[5.2参照]

注18:①前治療数が2、かつ救援化学療法及び自家造血幹細胞移植が実施された、②前治療数が2、かつ自家造血幹細胞移植の適応とならず救援化学療法のみによる治療が実施された、又は③前治療数が1、かつ加齢、臓器機能低下等の理由により、2剤以上の抗悪性腫瘍剤の併用による救援化学療法の実施が困難と判断された、のいずれかを満たす患者が対象とされた。

注19:3週間を1サイクルとして、本剤1回120mg/m^{2}をDay 2及びDay 3、及びリツキシマブ375mg/m^{2}をDay 1にそれぞれ静脈内投与した。最大6サイクル投与した。

17.1.7 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験(GO29365試験)

GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートにおいて、自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした非盲検無作為化比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤、リツキシマブ及びポラツズマブ ベドチンとの併用[注20](BR+Pola；40例)と本剤とリツキシマブの併用[注20](BR；40例)を比較した。

主要評価項目とされた独立評価委員会評価によるPrimary Response Assessment(PRA、本剤最終投与後6～8週)時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は、BR+Pola群では40.0%(16/40例)(95%信頼区間：24.9～56.7%)、BR群では17.5%(7/40例)(95%信頼区間：7.3～32.8%)であった(2018年4月30日データカットオフ)[13)、14)]。

また、安全性評価対象例(BR+Pola群)39例中36例(92.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症53.8%、血小板減少症41.0%、下痢及び貧血が各33.3%、疲労及び悪心が各23.1%、発熱及び末梢性ニューロパチーが各20.5%であった。[5.2参照]

注20：3週間を1サイクルとし、各薬剤を最大6サイクル投与する。
- 本剤(90mg/m^2)：第1サイクルではDay 2及びDay 3、第2～6サイクルではDay 1及びDay 2
- リツキシマブ(375mg/m^2)：各サイクルDay 1
- ポラツズマブ ベドチン(1.8mg/kg)：第1サイクルDay 2、第2～6サイクルは各サイクル Day 1

17.1.8 国内第Ⅱ相臨床試験(JO40762試験)

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

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.9 海外第Ⅲ相臨床試験(02CLL Ⅲ試験)

未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤(100mg/m^{2}を2日間投与し、最大6サイクルまで繰り返す)とクロラムブシル[注21](0.8mg/kg、1回/2週間経口投与を最大6サイクルまで繰り返す)を比較した。

奏効率はクロラムブシル群の39.2%(49/125例)に対して、本剤群では67.6%(94/139例)であった。PFSではクロラムブシル群の9.3カ月(中央値)に対して、本剤群では21.7カ月(中央値)であった[16)]。

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

海外第Ⅲ相臨床試験(02CLL Ⅲ試験)の有効性成績の要約

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 抗腫瘍作用[22)、23)、24)]

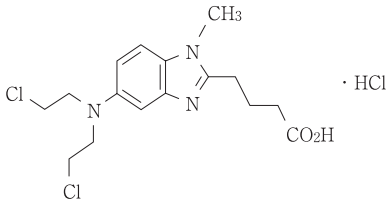
ベンダムスチン塩酸塩は、*in vitro*試験において、ヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株(DOHH-2)、マントル細胞リンパ腫由来細胞株(Z-138、REC-1)、慢性リンパ性白血病由来細胞株(HG-3)、前リンパ球性白血病由来細胞株(JVM-3)及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株(Toledo)に対して、細胞増殖抑制作用を示した。また、ベンダムスチン塩酸塩は、免疫不全マウスの皮下に、DOHH-2、HG-3あるいはToledo細胞株を異種移植した*in vivo*試験において、腫瘍増殖抑制作用を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベンダムスチン塩酸塩
(Bendamustine Hydrochloride) (JAN)

化学名：4-{5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl}butanoic acid monohydrochloride

構造式：



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

20. 取扱い上の注意

包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈トレアキシン点滴静注用25mg〉
1包装あたり1バイアル

〈トレアキシン点滴静注用100mg〉
1包装あたり1バイアル

23. 主要文献

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

シンバイオ製薬株式会社
東京都港区虎ノ門4-1-28

**2025年10月改訂(第7版)
*2023年12月改訂(第6版)

貯　　法：遮光、2～8℃保存
有効期間：30箇月

日本標準商品分類番号
874219

承認番号	30200AMX00927000
販売開始	2021年1月

抗悪性腫瘍剤
ベンダムスチン塩酸塩水和物注射剤

劇薬、処方箋医薬品注)

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

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

1バイアルを生理食塩液50mLで希釈したとき

pH	3.0-3.6
浸透圧比	約2.7(生理食塩液に対する比)

1バイアルを生理食塩液で希釈して250mLに調製したとき

pH	3.4-4.0
浸透圧比	約1.3(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

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

6. 用法及び用量

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

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

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

〈マントル細胞リンパ腫〉

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

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

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

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

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

〈慢性リンパ性白血病〉

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

〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

	投与間隔又は投与量の調節	指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、骨髄抑制が下記の指標に回復するまで休薬すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫(リツキシマブ(遺伝子組換え)併用及び単独投与の場合)、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病の場合	好中球数 1,000/mm³以上 及び 血小板数 75,000/mm³以上
	未治療のマントル細胞リンパ腫の場合 〈アカラブルチニブマレイン酸塩水和物及びリツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合〉	好中球数 1,000/mm³以上、 血小板数 50,000/mm³以上 及びその他の 血液毒性が Grade 2[注1]以下 又はベースライン
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫(リツキシマブ(遺伝子組換え)併用及び単独投与の場合)の場合 ・前サイクル投与量120mg/m²の場合：90mg/m²に減量 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：60mg/m²に減量 ・前サイクル投与量60mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 500/mm³未満 又は 血小板数 25,000/mm³未満
	慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m²の場合：75mg/m²に減量 ・前サイクル投与量75mg/m²の場合：50mg/m²に減量 ・前サイクル投与量50mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合〉 ・前サイクル投与量120mg/m²の場合：90mg/m²に減量 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：60mg/m²に減量 ・前サイクル投与量60mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 500/mm³未満、 好中球数 1,000/mm³未満 が2週間以上持続する、 又は 血小板数 75,000/mm³未満
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合〉 次サイクル投与予定日の7日目までに休薬の項の指標に回復した場合は、減量せずに投与し、8日目以降に回復した場合は、以下のとおり減量又は投与を中止すること。 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：70mg/m²に減量 ・前サイクル投与量70mg/m²の場合：50mg/m²に減量 ・前サイクル投与量50mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 1,000/mm³未満 又は 血小板数 50,000/mm³未満
減量又は中止	未治療のマントル細胞リンパ腫の場合 〈アカラブルチニブマレイン酸塩水和物及びリツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合〉 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：70mg/m²に減量 ・前サイクル投与量70mg/m²の場合：投与中止	好中球数 1,000/mm³未満、 血小板数 50,000/mm³未満 又はGrade 4[注1]の その他の血液毒性

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

	投与間隔又は投与量の調節	指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が下記の指標に回復するまで休薬すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫(リツキシマブ(遺伝子組換え)併用及び単独投与の場合)、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病の場合	Grade 2[注1]以下の非血液毒性 総ビリルビン： 2.0mg/dL未満 血清クレアチニン： 2.0mg/dL未満
	未治療のマントル細胞リンパ腫の場合 〈アカラブルチニブマレイン酸塩水和物及びリツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合〉	Grade 1[注1]又はベースライン
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫(リツキシマブ(遺伝子組換え)併用及び単独投与の場合)及び再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m²の場合：90mg/m²に減量 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：60mg/m²に減量 ・前サイクル投与量60mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	Grade 3[注1]以上の非血液毒性
	未治療のマントル細胞リンパ腫の場合 〈アカラブルチニブマレイン酸塩水和物及びリツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合〉 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：70mg/m²に減量 ・前サイクル投与量70mg/m²の場合：投与中止	
	慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m²の場合：75mg/m²に減量 ・前サイクル投与量75mg/m²の場合：50mg/m²に減量 ・前サイクル投与量50mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

注1：NCI-CTCAE Version 4.0

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び未治療のマントル細胞リンパ腫〉

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

〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病〉

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

8. 重要な基本的注意

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強されるおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

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

心疾患を悪化させるおそれがある。

9.1.4 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、11.1.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

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

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	骨髄抑制作用を増強する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

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

11.1.2 感染症

肺炎(1.9%)、敗血症(0.6%)等の重度の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、9.1.2、9.1.4 参照]

11.1.3 間質性肺疾患(頻度不明)

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

11.1.4 腫瘍崩壊症候群(0.8%)

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

11.1.5 重篤な皮膚症状(頻度不明)

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

11.1.6 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
血液	貧血、イムノグロブリン(IgA、IgM、IgG)低下	溶血性貧血、発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、汎血球減少、単球減少、白血球増加、好中球増加、好酸球増加、リンパ球増加、ヘモグロビン増加	CD4/CD8比低下、CD4/CD8比上昇、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、無顆粒球症
心・血管障害	静脈炎	不整脈(房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等)、動悸、心筋梗塞、心血管障害、心障害、心嚢液貯留、心不全、左室機能不全、循環虚脱、パジェット・シュレッター症候群、血管障害(血管痛)、低血圧、高血圧、高血圧クリーゼ、ほてり、潮紅、静脈血栓症、心電図QT延長、心電図ST-T部分異常、心電図T波振幅減少	心肺不全、出血
眼		眼そう痒症、眼充血、眼瞼紅斑、強膜出血、角膜炎、閃輝暗点、流涙増加	
消化器	便秘、下痢、悪心、嘔吐	口角口唇炎、口腔障害、口腔内潰瘍形成、口内炎、口内乾燥、舌障害、舌炎、食道痛、消化不良、おくび、胃炎、胃障害、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹痛、下腹部痛、腹部膨満、びらん性十二指腸炎、イレウス、痔核、肛門出血	潰瘍性食道炎、胃腸出血、消化管運動過剰
肝臓	ALT上昇、AST上昇等の肝機能異常	胆汁うっ滞、胆石症、胆嚢ポリープ、肝毒性、γ-GTP上昇、血中ビリルビン低下、高ビリルビン血症	
代謝・栄養系	食欲不振、LDH上昇	高血糖、低比重リポ蛋白増加、脱水、高アミラーゼ血症、高カリウム血症、高クロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、ALP上昇、総蛋白低下、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	ALP低下、高カルシウム血症

	10%以上	10%未満	頻度不明
筋骨格系		関節痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頚部痛、骨痛、四肢痛、側腹部痛、背部痛	
精神神経系		回転性めまい、体位性めまい、浮動性めまい、感覚障害、感覚鈍麻、錯感覚、味覚異常、知覚過敏、嗅覚錯誤、無感情、認知症、睡眠障害、不眠症、眠気、末梢性ニューロパチー、ラクナ梗塞、頭痛、頭部不快感	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、気分変化
泌尿器		腎機能障害、腎結石症、腎不全、血尿、蛋白尿、頻尿、膀胱刺激症状、クレアチニン上昇、β2ミクログロブリン増加、BUN上昇	BUN低下
呼吸器		肺塞栓症、肺障害、肺浸潤、過敏性肺臓炎、呼吸不全、胸水、上気道の炎症、口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、湿性咳嗽、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻出血、鼻漏、しゃっくり	原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常
皮膚注1	発疹(23.0%)	皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚乳頭腫、皮膚剥脱、皮膚疼痛、乾皮症、乾癬、多形紅斑、紅斑、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、湿疹、そう痒症、過敏性血管炎、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、色素沈着障害、寝汗、多汗症	そう痒性皮疹、点状出血
注射部位		注射部位血管外漏出、注射部位反応(発赤、疼痛、硬結等)	
その他	発熱、疲労、倦怠感	C-反応性蛋白増加、浮腫、注入に伴う反応、過敏症、悪寒、熱感、口渇、低体温、粘膜の炎症、外耳の炎症、耳管閉塞、耳鳴、無力症、不規則月経、無月経、体重減少、体重増加、サルコイドーシス、胸痛、胸部不快感、疼痛、腫瘍疼痛、節足動物刺傷アレルギー、全身健康状態悪化	不妊症、尿中ウロビリン陽性、多臓器不全

注1：必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 1日用量の調製方法

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

(1) 10分かけて投与する場合は50mLの生理食塩液に加えること。

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

14.1.2 本剤が体部に付着した場合

直ちに石鹸及び多量の水で十分に洗い、眼は水で洗浄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

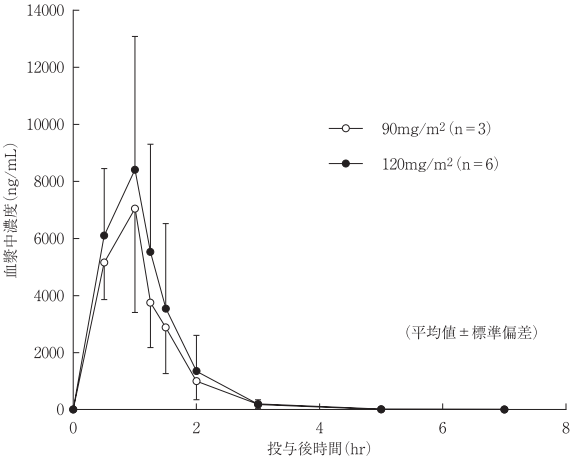
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与(1時間投与)

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

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

(平均値±標準偏差)



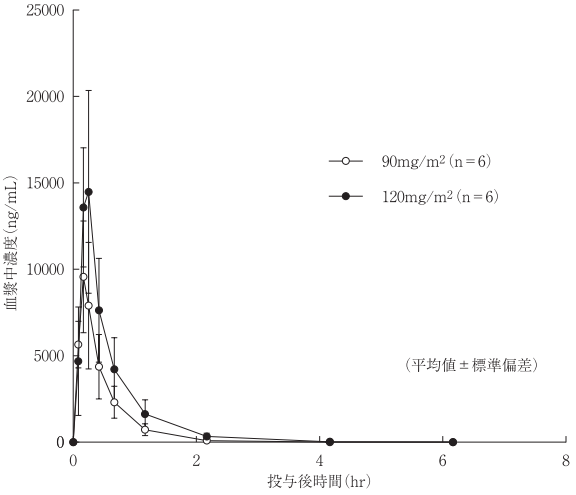
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫患者に本剤90又は120mg/m^2/日を1時間点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移

16.1.2 単回投与(リツキシマブ併用時、10分投与)

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

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

(平均値±標準偏差)



低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者、並びに再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に本剤90又は120mg/m^2/日を10分かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移

16.1.3 10分投与と1時間投与の比較

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

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

（平均値±標準偏差）

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

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

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

16.5 排泄

16.5.1 日本人患者に本剤120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したとき、未変化体、M3及びM4の24時間尿中排泄率は、それぞれ投与量の1.6%、0.2%及び0.1%であった[1]。

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能又は腎機能障害者における薬物動態

がん患者において、肝・腎機能正常の場合と肝機能障害（肝への浸潤・転移が30%～70%）又は腎機能障害（クレアチニンクリアランスが60mL/min以下）がある場合を比較するために、本剤120mg/m²/日を30分点滴静注後の薬物動態を評価した。肝・腎機能正常、肝機能障害及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった（外国人データ）[8]。

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

（平均値±標準偏差）

注1：総ビリルビン0.5～2.0mg/dLの患者
注2：透析患者5例を含む、クレアチニンクリアランスが9.05～35.73mL/minの患者

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験（2007002試験）

がん化学療法又は抗体療法の治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤を単独で投与（本剤120mg/m²をDay 1及びDay 2に静脈内投与し、その後19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクルまで投与）した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

臨床成績は以下のとおりであった[9]。

国内第Ⅱ相臨床試験（2007002試験）の有効性成績の要約

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

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

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

17.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験（2011002試験）

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又は造血幹細胞移植の適応とならないマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤とリツキシマブを併用にて（4週間を1サイクルとして、本剤90mg/m²をDay 1及びDay 2に、リツキシマブ375mg/m²を第1サイクルはDay 0、第2サイクル以降はDay 1に点滴静脈内投与し、その後少なくとも26日間休薬する）、最大6サイクルまで投与した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

完全寛解率は、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫67.8%（40/59例）及びマントル細胞リンパ腫70.0%（7/10例）であった[10]。

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

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験（NHL1-2003試験）

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

主要評価項目とされた治験責任医師判定による無増悪生存期間（PFS）の最終解析時の成績は、R-CHOP群の31.3カ月（中央値）に対して、本剤群では61.4カ月（中央値）であった。ただし、治験実施計画書に事前に規定されていない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP群に対する本剤群の優越性は検証されていない[11]。

また、本剤が投与された安全性評価対象例267例中263例（98.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、白血球数減少（81.6%）、顆粒球数減少（54.3%）、嘔吐（40.8%）、ヘモグロビン減少（36.0%）、血小板数減少（27.3%）、発疹（24.3%）、トランスアミナーゼ上昇（22.1%）、発熱（20.6%）等であった。［5.1、7.3 参照］

海外第Ⅲ相臨床試験（NHL1-2003試験）の有効性成績の要約

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

NA：該当なし
注1：4週間を1サイクルとして、本剤1回90mg/m²をDay 1及び2に静脈内投与、並びにリツキシマブ375mg/m²をDay 1に静脈内投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。
注2：3週間を1サイクルとして、リツキシマブ375mg/m²、シクロホスファミド750mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m²及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m²（最大2mg）をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾン（国内未承認）100mgをDay 1～5に経口投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。
注3：PFSの評価は第3サイクル及び治療終了後、並びに以後、必要時とされ、両群間で評価間隔は異なっていた。
注4：優越性検定でのP値
注5：独立評価委員会評価可能対象集団。なお、治験実施計画書に規定されていなかった独立評価委員会判定を事後的に実施したが、組入れから判定まで長期間が経過していたこと等から、評価に必要なすべての画像情報を入手できなかった。

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験（GALLIUM試験）

未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者1,401例（日本人129例を含む）を対象とした非盲検無作為化比較試験[注6]の成績概要は以下のとおりであった。オビヌツズマブ（遺伝子組換え）と化学療法[注7]（CHOP[注8]、CVP[注9]又は本剤[注10]）との併用[注11]（オビヌツズマブ/化学療法群）とリツキシマブと化学療法との併用[注12]（対照群）を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

濾胞性リンパ腫患者[注13]（1,202例、日本人123例を含む）において、オビヌツズマブ/化学療法群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.66［0.51～0.85］、［層別Log-rank検定：P=0.0012（有意水準両側0.012）］、2016年1月31日データカットオフ）、中央値［95%信頼区間］はオビヌツズマブ/化学療法群では未達［推定不能］、対照群では未達［47.1カ月～推定不能］であった。また、本剤が併用された濾胞性リンパ腫患者686例において、本剤/オビヌツズマブ群では、本剤/リツキシマブ群に比べ治験責任医師判定によるPFSのハザード比［95%信頼区間］は0.61［0.43～0.86］であった[12]。

また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例676例（日本人12例を含む）中578例（85.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心（48.7%）、疲労（30.8%）、好中球減少症（26.6%）、注入に伴う反応（14.8%）、嘔吐（14.1%）、便秘（11.1%）等であった。［5.1、7.3 参照］

注6：導入療法期（最大8サイクル）と、導入療法期終了時に部分奏効以上の奏効が認められた患者を対象に、維持療法期が設定された。
注7：CHOP、CVP又は本剤のいずれかとの併用。
注8：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m²及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m²（最大2mg）をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。
注9：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m²及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m²（最大2mg）をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。

注10：28日間を1サイクルとして、本剤90mg/m²をDay 1及びDay 2に静脈内投与、並びに第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与。
注11：CHOP、CVP又は本剤との併用で、オビヌツズマブ1日1回1000mgを第1サイクルはDay 1、8及びDay 15、第2サイクル以降はDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1日1回1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。
注12：CHOP、CVP又は本剤との併用で、リツキシマブ1回375mg/m²を各サイクルのDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、リツキシマブ1回375mg/m²を2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。
注13：オビヌツズマブの承認効能・効果は、CD20陽性の濾胞性リンパ腫である。

〈再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験（GADOLIN試験）

リツキシマブ治療抵抗性注14のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者413例を対象とした非盲検無作為化比較試験注15の成績概要は以下のとおりであった。本剤とオビヌツズマブとの併用注16（本剤/オビヌツズマブ併用群）と本剤単独投与注17（対照群）を比較した注13。なお、本剤は1時間かけて投与された。

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者396例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定によるPFSの有意な延長が認められ（ハザード比[95%信頼区間]：0.55[0.40～0.74]、[層別Log-rank検定：P=0.0001（有意水準両側0.015）]、2014年9月1日データカットオフ）、中央値[95%信頼区間]は本剤/オビヌツズマブ併用群では未達[22.5カ月～推定不能]、対照群では14.9カ月[12.8～16.6カ月]であった。また、濾胞性リンパ腫患者注13 321例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ中央判定によるPFSのハザード比[95%信頼区間]は0.48[0.34～0.68]であった[13]。

また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例330例中304例（92.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応（55.5%）、悪心（52.4%）、疲労（31.8%）、好中球減少症（25.8%）等であった。[7.3 参照]

注14：リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性の患者（直近のリツキシマブ療法（単剤療法か化学療法との併用のいずれか）に対して不応、又は治療終了後6カ月以内に病勢の進行が認められた患者）が対象とされた。
注15：導入療法期（最大6サイクル）と、導入療法期終了時に病勢進行が認められなかった患者を対象に、維持療法期が設定された。
注16：導入療法期では、28日間を1サイクルとし、第1サイクルではDay 1、8及び15、第2～6サイクルではDay 1にオビヌツズマブ1回1000mgを静脈内投与、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回90mg/m²を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。また、第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。
注17：導入療法期では、28日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m²を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。維持療法期では、経過観察とされた。なお、本邦の承認用法・用量は、「21日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m²を静脈内投与する」である。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

17.1.6 国内第Ⅲ相臨床試験（2017002試験）

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者注18を対象に、本剤とリツキシマブを併用注19投与した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目である奏効率は76.3%（29/38例、95%信頼区間：59.8～88.6%）であった[14]。

また、安全性評価対象例38例中37例（97.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少（89.5%）、好中球数減少（81.6%）、白血球数減少（81.6%）、CD4リンパ球減少（65.8%）、血小板数減少（60.5%）等であった。[5.2 参照]

注18：①前治療数が2、かつ救援化学療法及び自家造血幹細胞移植が実施された、②前治療数が2、かつ自家造血幹細胞移植の適応とならず救援化学療法のみによる治療が実施された、又は③前治療数が1、かつ加齢、臓器機能低下等の理由により、2剤以上の抗悪性腫瘍剤の併用による救援化学療法の実施が困難と判断された、のいずれかを満たす患者が対象とされた。
注19：3週間を1サイクルとして、本剤1回120mg/m²をDay 2及びDay 3、及びリツキシマブ375mg/m²をDay 1にそれぞれ静脈内投与した。最大6サイクル投与した。

17.1.7 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（GO29365試験）

GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートにおいて、自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした非盲検無作為化比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤、リツキシマブ及びポラツズマブ ベドチンとの併用注20（BR+Pola；40例）と本剤とリツキシマブの併用注20（BR；40例）を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目とされた独立評価委員会評価によるPrimary Response Assessment（PRA、本剤最終投与後6～8週）時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は、BR+Pola群では40.0%（16/40例）（95%信頼区間：24.9～56.7%）、BR群では17.5%（7/40例）（95%信頼区間：7.3～32.8%）であった（2018年4月30日データカットオフ）[15)、16)]。

また、安全性評価対象例（BR+Pola群）39例中36例（92.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症53.8%、血小板減少症41.0%、下痢及び貧血が各33.3%、疲労及び悪心が各23.1%、発熱及び末梢性ニューロパチーが各20.5%であった。[5.2 参照]

注20：3週間を1サイクルとし、各薬剤を最大6サイクル投与する。
・本剤（90mg/m²）：第1サイクルではDay 2及びDay 3、第2～6サイクルではDay 1及びDay 2
・リツキシマブ（375mg/m²）：各サイクルDay 1
・ポラツズマブ ベドチン（1.8mg/kg）：第1サイクルDay 2、第2～6サイクルは各サイクル Day 1

17.1.8 国内第Ⅱ相臨床試験（JO40762試験）

自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、BR+Pola注20を投与した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目である治験責任医師評価によるPRA時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は34.3%（12/35例、95%信頼区間：19.1～52.2%）であった（2019年12月24日データカットオフ）[17)]。また、安全性評価対象例35例中33例（94.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血37.1%、悪心31.4%、血小板減少症及び好中球減少症が各25.7%、便秘、血小板数減少及び好中球数減少が各22.9%、倦怠感及び食欲減退が各20.0%であった。[5.2 参照]

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.9 海外第Ⅲ相臨床試験（02CLL Ⅲ試験）

未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤（100mg/m²を2日間投与し、最大6サイクルまで繰り返す）とクロラムブシル注21（0.8mg/kg、1回/2週間経口投与を最大6サイクルまで繰り返す）を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

奏効率はクロラムブシル群の39.2%（49/125例）に対して、本剤群では67.6%（94/139例）であった。PFSではクロラムブシル群の9.3カ月（中央値）に対して、本剤群では21.7カ月（中央値）であった[18)]。

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

海外第Ⅲ相臨床試験（02CLL Ⅲ試験）の有効性成績の要約

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

注21：国内未承認
注22：NCI-WGの基準（CR+PR）
注23：4週間を1サイクルとし、本剤100mg/m²をDay 1及びDay 2に静脈内投与
注24：4週間を1サイクルとし、クロラムブシル0.8mg/kgをDay 1及びDay 15に経口投与
注25：優越性検定でのP値
注26：層別因子により調整したLog-rank検定でのP値

17.1.10 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（2018001試験）

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者（グループ1）並びに再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者（グループ2）を対象に、本剤とリツキシマブを併用注27、28投与した。なお、本剤は、10分かけて投与された。有効性評価項目である奏効率は、グループ1及び2でそれぞれ93.1%（27/29例、95%信頼区間：77.2～99.2%）及び66.7%（4/6例、95%信頼区間：22.3～95.7%）であった[2)]。

また、グループ1の安全性評価対象例30例中30例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少（86.7%）、好中球数減少（83.3%）、白血球数減少（83.3%）、CD4リンパ球減少（73.3%）、悪心（73.3%）、血小板数減少（46.7%）、便秘（46.7%）、倦怠感（43.3%）等であった。また、グループ2の安全性評価対象例6例中6例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少（100%）、白血球数減少（100%）、悪心（83.3%）、好中球数減少（83.3%）、血小板数減少（83.3%）、倦怠感（66.7%）、食欲減退（66.7%）、貧血（50.0%）、CD4リンパ球減少（50.0%）等であった。[5.1、5.2、7.3 参照]

注27：未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者には、4週間を1サイクルとして、本剤90mg/m²をDay 1及びDay 2に静脈内投与、リツキシマブ375mg/m²を第1サイクルはDay 0（第2サイクル以降はDay 1）に静脈内投与し、最大6サイクルまで投与した。
注28：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者には、3週間を1サイクルとして、本剤120mg/m²をDay 2及びDay 3に静脈内投与、リツキシマブ375mg/m²をDay 1に静脈内投与し、最大6サイクルまで投与した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベンダムスチン塩酸塩は、アルキル化作用によりDNAを損傷し[19)]、p53依存性[20)、21)]及び非依存性[22)、23)]のアポトーシス誘導、並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導[20)]といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。

18.2 抗腫瘍作用[24)-26)]

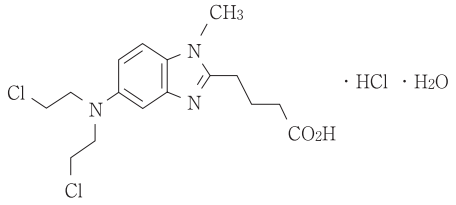
ベンダムスチン塩酸塩は、*in vitro*試験において、ヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株(DOHH-2)、マントル細胞リンパ腫由来細胞株(Z-138、REC-1)、慢性リンパ性白血病由来細胞株(HG-3)、前リンパ球性白血病由来細胞株(JVM-3)及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株(Toledo)に対して、細胞増殖抑制作用を示した。また、ベンダムスチン塩酸塩は、免疫不全マウスの皮下に、DOHH-2、HG-3あるいはToledo細胞株を異種移植した*in vivo*試験において、腫瘍増殖抑制作用を示した。

＊19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベンダムスチン塩酸塩水和物
(Bendamustine Hydrochloride Hydrate)(JAN)

化学名：4-{5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl}butanoic acid monohydrochloride monohydrate

構造式：



分子式：$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2$・HCl・H_2O

分子量：412.74

性　状：白色の結晶性の粉末である。

溶解性：エタノール及び水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

20．取扱い上の注意

包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

1包装あたり1バイアル

23．主要文献

1) 社内資料：薬物動態[国内第Ⅰ相臨床試験(2006001試験)]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.7.6.1)
2) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(2018001試験)
(承認年月日：2022年2月25日、CTD 2.7.6.1)
3) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験(EGL-BDM-C-1301試験)
(承認年月日：2022年2月25日、CTD 2.7.6.2)
4) 社内資料：薬物動態[海外非臨床試験(KLG/06試験)]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.4.4.5)
5) 社内資料：薬物動態[海外非臨床試験(DM-2008-006試験)]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.4.5.5)
6) Teichert J. et al.：Drug Metab. Dispos. 2005; 33: 984
7) Teichert J. et al.：Drug Metab. Dispos. 2009; 37: 292
8) 社内資料：薬物動態[海外臨床試験(98B03試験)]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.7.6.8)
9) Ohmachi K. et al.：Cancer Sci. 2010; 101: 2059
10) Ogura M. et al.：Int. J. Hematol. 2017; 105: 470
11) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(NHL 1-2003試験)
(承認年月日：2016年12月19日、CTD 2.7.6.1)
12) Marcus R. et al.：N. Engl. J. Med. 2017; 377: 1331
13) Sehn LH. et al.：Lancet Oncol. 2016; 17: 1081
14) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験)
(承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.6.2)
15) 社内資料：海外第Ⅰb/Ⅱ相試験(GO29365試験)
(承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.3.2、2.7.4.2.1.1)
16) Sehn LH. et al. J. Clin. Oncol. 2020; 38: 155-65
17) 社内資料：国内第Ⅱ相試験(JO40762試験)
(承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.3.2、2.7.4.2.1.1)
18) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(02CLL Ⅲ試験)
(承認年月日：2016年8月26日、CTD 2.7.6.1)
19) Strumberg D. et al.：Anticancer Drugs 1996; 7: 415
20) Leoni L.M. et al.：Clin. Cancer Res. 2008; 14: 309
21) Gaul L. et al.：J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2008; 134: 245
22) Roue G. et al.：Clin. Cancer Res. 2008; 14: 6907
23) Alonso R. et al.：Blood 2009; 114: 1563
24) 社内資料：薬効薬理[ベンダムスチンのヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株及びマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.2.2.1.7、CTD 2.6.2.2.2.7)
25) 社内資料：薬効薬理[ベンダムスチンのヒト慢性リンパ性白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用]
(承認年月日：2016年8月26日、CTD 2.6.2.2.1.1、CTD 2.6.2.2.2.1)
26) 社内資料：薬効薬理[ベンダムスチンのヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用]
(承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.6.2.2.1.1、CTD 2.6.2.2.2.1)

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

＊26.1 製造販売元

シンバイオ製薬株式会社
東京都港区虎ノ門4-1-28

＊＊2025年2月改訂（第4版、用法及び用量変更）
＊2024年6月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：24箇月

	4mg	48mg
承認番号	30500AMX00259000	30500AMX00260000
販売開始	2023年11月	2023年11月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

抗悪性腫瘍剤／二重特異性抗体製剤
エプコリタマブ（遺伝子組換え）注

エプキンリ®皮下注4mg
エプキンリ®皮下注48mg

EPKINLY® Subcutaneous Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

1.2 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。また、サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[7.2、7.3、7.5、8.1、11.1.1参照]

1.3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[8.2、8.3、11.1.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成
1バイアル（0.8mL）中

販売名		エプキンリ皮下注4mg	エプキンリ皮下注48mg
有効成分	エプコリタマブ（遺伝子組換え）注)	4.0mg	48.0mg
添加剤	酢酸ナトリウム水和物	2.82mg	2.82mg
	氷酢酸	0.19mg	0.19mg
	D-ソルビトール	21.9mg	21.9mg
	ポリソルベート80	0.32mg	0.32mg

注）本剤は、遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	エプキンリ皮下注4mg	エプキンリ皮下注48mg
剤形	注射剤（バイアル）	
外観	無色～淡黄色の澄明または僅かに乳白色を呈する液である。	
pH	5.2～5.8	
浸透圧比（日局生理食塩液に対する比）	約0.8	

4. 効能又は効果
○以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
高悪性度B細胞リンパ腫
原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

＊＊5. 効能又は効果に関連する注意
本剤による治療は、抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。[17.1.1-17.1.5参照]

＊＊6. 用法及び用量
〈再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉
・2ステップ漸増
通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目及び22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。
〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉
・3ステップ漸増
通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目に1回3mg、22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤投与によるサイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群を予防するため、本剤投与時は水分補給を十分に行うこと。[1.2、8.1、8.6、11.1.1、11.1.5参照]
7.3 本剤投与によるサイトカイン放出症候群を軽減させるため、本剤投与前後に下表のとおり薬剤投与を行うこと。[1.2、8.1、11.1.1参照]

サイクル	対象患者	薬剤	投与スケジュール
1サイクル目（1、8、15及び22日目）	全ての患者	・副腎皮質ホルモン剤	本剤の週1回投与毎： ・本剤投与30～120分前 ・本剤投与後1、2及び3日目
		・抗ヒスタミン剤 ・解熱鎮痛剤	本剤の週1回投与毎： ・本剤投与30～120分前

サイクル	対象患者	薬剤	投与スケジュール
2サイクル目以降	本剤の前回投与後にGrade 2又は3[注)]のサイトカイン放出症候群があらわれた患者	・副腎皮質ホルモン剤	サイトカイン放出症候群発現後、次回の本剤投与時： ・本剤投与30～120分前 ・本剤投与後1、2及び3日目 本剤の投与後にGrade 2以上のサイトカイン放出症候群があらわれなくなるまで投与を行う。

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

7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度[注)]	処置
サイトカイン放出症候群	Grade 3以下	回復するまで休薬する。
	Grade 4	投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade 2以下	回復するまで休薬する。
	Grade 3	回復するまで休薬する。再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
血小板減少	50,000/mm^{3}未満	50,000/mm^{3}以上になるまで休薬する。
好中球減少	500/mm^{3}未満	500/mm^{3}以上になるまで休薬する。
腫瘍崩壊症候群	－	回復するまで休薬する。

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

＊＊**7.5** 以下のいずれかに該当する投与遅延があった場合は、サイトカイン放出症候群を軽減するために、1サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始すること。［1.2、8.1、11.1.1参照］

〈再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉

・0.16mgと0.8mgの投与間隔が8日を超えた場合
・0.8mgと48mgの投与間隔が14日を超えた場合
・48mgの投与間隔が6週間を超えた場合
その後は、予定されていた次の投与サイクル（投与を延期したサイクルの次の投与サイクル）の1日目から投与を再開すること。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

・0.16mgと0.8mg又は0.8mgと3mgの投与間隔が8日を超えた場合
・3mgと48mgの投与間隔が14日を超えた場合
・48mgの投与間隔が6週間を超えた場合
その後は、予定されていた次の投与サイクル（投与を延期したサイクルの次の投与サイクル）の1日目から投与を再開すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。［1.2、7.2、7.3、7.5、11.1.1参照］

8.1.1 サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うこと。

8.1.2 本剤の投与中は発熱、低血圧、低酸素症、悪寒、頻脈、頭痛、呼吸困難等について、観察を十分に行うこと。

＊**8.1.3** サイトカイン放出症候群は投与初期に多く認められることから、1サイクル目の各投与後には入院管理を検討すること。ただし、少なくとも1サイクル目の初回の48mg投与後48時間は必ず入院管理とすること。

8.1.4 サイトカイン放出症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.1.5 緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。

8.2 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれることがあるので、本剤の投与中は、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等について、観察を十分に行うこと。また、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［1.3、11.1.2参照］

8.3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群として意識レベルの変化、痙攣発作等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。［1.3、11.1.2参照］

8.4 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又は帯状疱疹等の再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立ってニューモシスチス・イロベチイ等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。［9.1.1、11.1.3参照］

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.4参照］

8.6 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。［7.2、11.1.5参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

血球減少により感染症が悪化するおそれがある。［8.4、11.1.3参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られており、本剤の作用機序から、本剤の妊娠中の曝露により、B細胞リンパ球減少症及び正常な免疫反応の変化等、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。［9.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊＊	治療域が狭いCYP基質 ワルファリン シクロスポリン ボリコナゾール等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、本剤の初回投与から最初の48mg投与の14日後まで、並びにサイトカイン放出症候群の発現中及び発現後は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の投与によりサイトカインが放出され、CYPが抑制されることにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
	生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊＊**11.1.1 サイトカイン放出症候群**（62.6%[注1)]、48.8%[注2)]）

異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、本剤の投与

中止、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ（遺伝子組換え）の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、7.3、7.5、8.1参照]

注1）本剤を2ステップ漸増で投与した大細胞型B細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A及び3B）患者を対象とした臨床試験（GCT3013-04試験のDLBCLコホート及びFLコホート、GCT3013-01試験のaNHLコホート及びiNHLコホート）における発現頻度の集計に基づき記載した。

注2）本剤を3ステップ漸増で投与した濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）患者を対象とした臨床試験（GCT3013-01試験のFL最適化コホート）における発現頻度の集計に基づき記載した。

＊＊**11.1.2 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群**（4.4%）

異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.3、8.2、8.3参照]

＊＊**11.1.3 感染症**（23.1%）

肺炎（COVID-19肺炎を含む）（3.3%）、敗血症（0.2%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（0.2%）、上気道感染（鼻炎、喉頭炎、咽頭炎、ライノウイルス感染、RSウイルス感染を含む）（2.6%）等の感染症があらわれることがある。また、サイトメガロウイルス感染、帯状疱疹等が再活性化することがある。[8.4、9.1.1参照]

＊＊**11.1.4 血球減少**（35.7%）

好中球減少（24.3%）、血小板減少（7.7%）、貧血（5.6%）、発熱性好中球減少症（0.7%）、リンパ球減少（7.7%）等があらわれることがある。[8.5参照]

＊＊**11.1.5 腫瘍崩壊症候群**（0.9%）

異常が認められた場合には、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2、8.6参照]

＊＊**11.1.6 進行性多巣性白質脳症（PML）**（0.5%）

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

11.2 その他の副作用

		10%以上	5%以上10%未満	5%未満
＊＊	一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位肥厚、注射部位炎症、注射部位発疹、注射部位内出血、注射部位腫瘤、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹、注射部位結節、注射部位浮腫を含む）（44.4%）	発熱（体温上昇を含む）	
	胃腸障害		悪心、下痢	嘔吐
＊＊	皮膚及び皮下組織障害	発疹（斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、小水疱性皮疹を含む）		そう痒症
＊＊	神経系障害		頭痛	
＊	良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）			腫瘍フレア

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈エプキンリ皮下注4mg〉

14.1.1 希釈（本剤0.16mg及び0.8mg投与時の調製）

(1) 本剤0.16mg及び0.8mg投与時は、以下のように希釈溶液を調製し、その1.0mLを投与する。

0.8mg投与時は、本剤皮下注4mgバイアルより0.8mLを抜き取り、日局生理食塩液4.2mLで希釈し、エプコリタマブ（遺伝子組換え）として0.8mg/mLの溶液とする。0.16mg投与時は、その0.8mg/mLの溶液2.0mLを日局生理食塩液8.0mLで更に希釈し、エプコリタマブ（遺伝子組換え）として0.16mg/mLの溶液とする。調製時は静かに容器を回転させて混和すること。

(2) 希釈後の溶液が澄明であることを目視で確認する。微粒子が認められた場合は使用しないこと。

(3) 調製後は速やかに使用すること。希釈後直ちに使用できない場合は、2～8℃で遮光保存し、24時間以内に使用すること。室温保存する場合、溶液の調製開始から投与まで12時間以内とすること。本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

＊＊**〈製剤共通〉**

14.2.1 繰り返し皮下投与する場合、特に週1回投与（1から3サイクル目）では、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。

＊＊**〈エプキンリ皮下注4mg〉**

＊＊**14.2.2** 3mg投与時は、本剤皮下注4mgバイアルより0.6mLを抜き取り使用すること。本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液は適切に廃棄すること。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

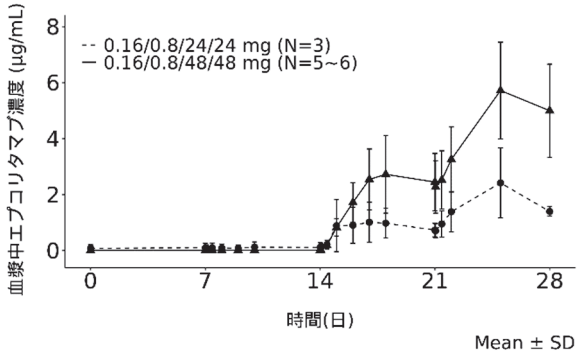
16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

(1) 日本人非ホジキンリンパ腫患者に本剤を28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に0.16mg、8日目に0.8mg、15日目及び22日目に24mg[注)]あるいは48mgを皮下投与したときの本剤の血漿中濃度推移を図に示す[2)]。また、サイクル1の22日目に24mg[注)]あるいは48mgを投与した後の本剤の血漿中の薬物動態パラメータを表に示す[2)]。外国人患者及び日本人患者327例のデータに基づく母集団薬物動態解析により、半減期は22.0～24.4日と推定された[3)]。

本剤を反復投与したときのサイクル1の血漿中濃度推移



Mean ± SD

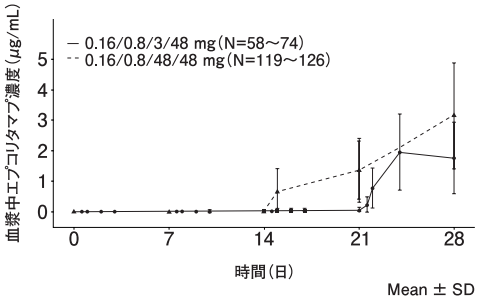
反復投与時（サイクル1の22日目）の本剤の薬物動態パラメータ

投与量	N	C_{max}（μg/mL）	AUC_{last}（μg・h/mL）	T_{max}（h）
24mg	3	2.227 (51.03)	276.2 (41.14)	95.83（95.0，96.0）
48mg	6	5.465 (35.59)	610.8 (66.74)	94.68（92.2，96.2）

幾何平均値（変動係数%）。ただし、T_{max}は中央値（最小値、最大値）を記載。

＊＊(2) 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）患者に本剤を2ステップ漸増[注]又は3ステップ漸増で皮下投与したときの本剤の血漿中濃度推移を図に示す（外国人データ）[4]。

本剤を2ステップ漸増又は3ステップ漸増で反復投与したときのサイクル1の血漿中濃度推移



注）本剤の承認された用法及び用量は、下記のとおりである。
〈再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉
・2ステップ漸増
通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目及び22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。
〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉
・3ステップ漸増
通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目に1回3mg、22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-04試験、第Ⅱ相パートDLBCLコホート）

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）患者[注1]36例に、本剤を投与した[注2]。主要評価項目とされた中央判定による奏効率は下表のとおりであった（データカットオフ：2022年1月31日）[5]。

総合最良効果	第Ⅱ相パートDLBCLコホート（36例）
完全奏効（CR）	16（44.4）
部分奏効（PR）	4（11.1）
安定（SD）	3（8.3）
病勢進行（PD）	13（36.1）
奏効（奏効率［95%信頼区間］）	20（55.6［38.1，72.1］）

例数（%）

本剤が投与された36例中36例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（30例、83.3%）、注射部位反応（21例、58.3%）、好中球数減少（11例、30.6%）、リンパ球数減少（7例、19.4%）、食欲減退（7例、19.4%）、血小板数減少（7例、19.4%）、発疹（7例、19.4%）、低カリウム血症（5例、13.9%）、倦怠感（5例、13.9%）、白血球数減少（5例、13.9%）、低アルブミン血症（4例、11.1%）、注射部位紅斑（4例、11.1%）等であった。［5.参照］

注1）1つ以上の抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つ以上の全身化学療法による治療歴を有する患者。なお、直近の病理検査の報告書に基づきCD20陽性が確認されたことが組入れ要件であった。
注2）本剤の用法及び用量：
・2ステップ漸増
28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目及び22日目に1回48mgを皮下投与した。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与した。疾患進行又は許容できない有害事象が認められるまで投与を継続した。

17.1.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験、第Ⅱ相パートaNHLコホート）

再発又は難治性のアグレッシブB細胞性非ホジキンリンパ腫（aNHL）患者[注1),注3)]157例に、本剤を投与した[注2)]。主要評価項目とされた中央判定による奏効率は63.1%（99/157例）（95%信頼区間：55.0～70.6%）であった[6]。組み入れられた患者の組織型別の奏効率は、下表のとおりであった（データカットオフ：2022年1月31日）[5]。

組織型	例数	総合最良効果					奏効（奏効率）
		CR	PR	SD	PD	NE	
合計	157	61（38.9）	38（24.2）	5（3.2）	37（23.6）	16（10.2）	99（63.1）
DLBCL	139	54（38.8）	32（23.0）	4（2.9）	33（23.7）	16（11.5）	86（61.9）
HGBCL	9	2（22.2）	2（22.2）	1（11.1）	4（44.4）	0	4（44.4）
PMBCL	4	2（50.0）	2（50.0）	0	0	0	4（100）
FL3B	5	3（60.0）	2（40.0）	0	0	0	5（100）

例数（%）、NE：評価不能、HGBCL：高悪性度B細胞リンパ腫、PMBCL：原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、FL3B：Grade 3Bの濾胞性リンパ腫

本剤が投与された157例中130例（82.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（78例、49.7%）、注射部位反応（31例、19.7%）、好中球減少症（28例、17.8%）、疲労（21例、13.4%）、発熱（19例、12.1%）等であった。［5.参照］

注3）WHO分類第4版（2008年）又はWHO分類改訂第4版（2016年）に基づく、大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL、HGBCL、PMBCL）又はFL3Bのいずれかと診断された患者

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

＊＊17.1.3 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-04試験、第Ⅱ相パートFLコホート）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫Grade 1～3A（FL1～3A）患者[注1)]21例に、本剤を投与した[注2),注4)]。主要評価項目とされた中央判定による奏効率は下表のとおりであった（データカットオフ：2023年4月21日）[7]。

総合最良効果	第Ⅱ相パートFLコホート（21例）
完全奏効（CR）	16（76.2）
部分奏効（PR）	4（19.0）
安定（SD）	1（4.8）
病勢進行（PD）	0
奏効（奏効率［95%信頼区間］）	20（95.2［76.2，99.9］）

例数（%）

本剤が投与された21例中21例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（19例、90.5%）、注射部位反応（15例、71.4%）、発疹（6例、28.6%）、好中球数減少（6例、28.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5例、23.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5例、23.8%）、紅斑（3例、14.3%）、リンパ球数減少（3例、14.3%）等であった。［5.参照］

＊＊17.1.4 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験、第Ⅱ相パートiNHLコホート）

再発又は難治性のインドレントB細胞性非ホジキンリンパ腫（iNHL）患者[注1),注5)]128例に、本剤を投与した[注2),注4)]。主要評価項目とされた中央判定による奏効率は82.0%（105/128例）（95%信頼区間：74.3～88.3%）であった。組み入れられた患者の奏効率は、下表のとおりであった（データカットオフ：2023年4月21日）[7]。

組織型	例数	総合最良効果					奏効（奏効率）
		CR	PR	SD	PD	NE	
FL1～3A	128	80（62.5）	25（19.5）	5（3.9）	13（10.2）	5（3.9）	105（82.0）

例数（%）、FL1～3A：Grade 1～3Aの濾胞性リンパ腫

本剤が投与された128例中119例（93.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（85例、66.4%）、注射部位反応（47例、36.7%）、疲労（24例、18.8%）、好中球減少症（24例、18.8%）、注射部位紅斑（22例、17.2%）、発熱（16例、12.5%）、下痢（14例、10.9%）等であった。［5.参照］

注4）本剤のFL1～3A患者に対して承認された用法及び用量は下記のとおりである。
・3ステップ漸増
通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目に1回3mg、22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。
注5）WHO分類第4版（2008年）又はWHO分類改訂第4版（2016年）に基づくFL1～3Aと診断された患者

＊＊17.1.5 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験、FL最適化コホート）
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫Grade 1～3A（FL1～3A）患者[注1),注5)]86例に、本剤を投与した[注6)]結果、治験責任医師の判定による奏効率は86.0%（74/86例）（95%信頼区間：76.9～92.6%）であった。（データカットオフ：2024年1月8日）[8)]。

本剤が投与された86例中78例（90.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群（42例、48.8%）、注射部位反応（23例、26.7%）、疲労（12例、14.0%）、好中球減少症（12例、14.0%）等であった。[5.参照]

注6）本剤の用法及び用量：
・3ステップ漸増
28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目に1回3mg、22日目に1回48mgを皮下投与した。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与した。疾患進行又は許容できない有害事象が認められるまで投与を継続した。

18．薬効薬理
18.1 作用機序
エプコリタマブは、CD3及びCD20に結合するヒト化免疫グロブリン（Ig）G1二重特異性モノクローナル抗体である。エプコリタマブは、T細胞の細胞膜上に発現するCD3とB細胞性腫瘍の細胞膜上に発現するCD20の両者に結合することによりT細胞の増殖及び活性化を誘導し、CD20陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる[9)]。
18.2 抗腫瘍効果
エプコリタマブは、CD20を発現するびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者由来LY2214腫瘍組織片を皮下移植し、ヒト臍帯血由来のCD34陽性造血前駆細胞を静脈内移植したインターロイキン2受容体γ鎖の部分的欠損を有する非肥満型糖尿病／重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[10)]。

19．有効成分に関する理化学的知見
一般的名称：
エプコリタマブ（遺伝子組換え）
（Epcoritamab（Genetical Recombination））（JAN）
本質：
エプコリタマブは、CD3ε鎖及びCD20に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり、抗CD3ε鎖抗体の可変部はマウス抗体に、その他はヒトIgG1に由来し、抗CD20抗体はヒトIgG1に由来する。抗CD3ε-H鎖の4つのアミノ酸残基が置換（L242F、L243E、D273A、F413L）され、C末端のK455は除去されている。また、抗CD20-H鎖の4つのアミノ酸残基が置換（L239F、L240E、D270A、K414R）され、C末端のK452は除去されている。エプコリタマブは、CHO細胞により産生される。エプコリタマブは、454個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-H鎖（γ1鎖）1本、215個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-L鎖（λ鎖）1本、451個のアミノ酸残基からなる抗CD20-H鎖（γ1鎖）1本及び214個のアミノ酸残基からなる抗CD20-L鎖（κ鎖）1本で構成される糖タンパク質（分子量約149,000）である。

20．取扱い上の注意
20.1 凍結を避けて保存すること。
20.2 個装箱開封後は遮光保存すること。
20.3 本剤を振とうしないこと。

＊＊21．承認条件
21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
〈再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫　（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉
21.3 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装
〈エプキンリ皮下注4mg〉
1バイアル
〈エプキンリ皮下注48mg〉
1バイアル

23．主要文献

1）Lee D．W，et al.：Biol Blood Marrow Transplant．2019；25：625-638．
2）社内資料：日本人における薬物動態（GCT3013-04試験）（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.1.3）
3）社内資料：母集団薬物動態解析（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.2）
＊＊4）社内資料：外国人における薬物動態（GCT3013-01試験）
5）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-04試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験）（2023年9月25日承認、CTD 2.7.3.3）
6）社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験）（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6.1）
＊＊7）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-04試験 第Ⅱ相パート FLコホート）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験 第Ⅱ相パート iNHLコホート）
＊＊8）社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験 FL最適化コホート）
9）Engelberts P．J，et al.：EBioMedicine．2020；52：102625．
10）社内資料：GMB 3013-083試験（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.4.4）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ジェンマブ株式会社　くすり相談室
〒107-6235　東京都港区赤坂九丁目7番1号ミッドタウン・タワー
フリーダイヤル 0120-470-317
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・会社休業日を除く）

アッヴィ合同会社　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-21
フリーダイヤル 0120-587-874
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・会社休業日を除く）

26．製造販売業者等
26.1 製造販売元（輸入）

ジェンマブ株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号
ミッドタウン・タワー

26.2 販売提携

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

＊＊2026年3月改訂（第10版、効能変更、用法変更）
＊2025年4月改訂

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／微小管阻害薬結合抗CD79bモノクローナル抗体
ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）注

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：30箇月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

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

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

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

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

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

＊＊4．効能又は効果

○以下の大細胞型B細胞リンパ腫
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
高悪性度B細胞リンパ腫
○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

＊＊5.1 臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1-17.1.4参照］

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫〉

＊＊5.2 十分な経験を有する病理医により、Grade3Bと診断された患者に投与すること。［17.1.4参照］

＊＊6．用法及び用量

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

7．用法及び用量に関連する注意

＊＊7.1 併用する抗悪性腫瘍剤、並びに本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で投与すること。［17.1.1-17.1.4参照］

7.2 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために本剤投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を考慮すること。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。［11.1.4参照］

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

本剤の投与中止・休薬・減量基準

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

副作用	程度[注)]	処置
末梢性ニューロパチー	Grade3	感覚性：Grade2以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4mg/kgに減量する。既に1.4mg/kgの場合、1.0mg/kgに減量する。既に1.0mg/kgの場合、投与を中止する。
		運動性：Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4mg/kgに減量する。既に1.4mg/kgの場合、1.0mg/kgに減量する。既に1.0mg/kgの場合、投与を中止する。
	Grade4	投与を中止する。
	〈ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）併用、又はモスネツズマブ（遺伝子組換え）［皮下注］併用の場合〉	
	Grade2又は3（初発）	症状が回復するまで休薬する。次回投与予定日の14日目までにGrade1以下に回復した場合には、以降は1.4mg/kgに減量して投与する。14日目までにGrade1以下に回復しなかった場合には、投与を中止する。
	Grade2又は3（再発）	投与を中止する。
	Grade4	投与を中止する。
好中球減少	Grade3又は4	好中球数が1,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。
血小板減少	Grade3又は4	血小板数が75,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。

注）GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる

8．重要な基本的注意

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

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.5参照］

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

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。［11.1.2参照］

9.1.2 末梢性ニューロパチーを合併している患者

症状を悪化させるおそれがある。［11.1.3参照］

9.3 肝機能障害患者

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

9.4 生殖能を有する者

＊**9.4.1** 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後9カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］

＊**9.4.2** 男性には、本剤投与中及び最終投与後6カ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［15.2参照］

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10．相互作用

MMAEは主にCYP3Aによって代謝される。［16.4参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11．副作用

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

11.1 重大な副作用

＊＊**11.1.1 骨髄抑制**（50.0%）

好中球減少（33.9%）、発熱性好中球減少症（7.9%）、貧血（20.5%）、血小板減少（13.7%）、白血球減少（11.9%）、リンパ球減少（7.8%）等があらわれることがある。［8.1参照］

＊＊**11.1.2 感染症**（22.4%）

重篤な肺炎（5.9%）及び敗血症（1.6%）等、日和見感染を含む感染症があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。［9.1.1参照］

＊＊**11.1.3 末梢性ニューロパチー**（32.5%）

末梢性ニューロパチー（16.8%）、末梢性感覚ニューロパチー（13.3%）、多発ニューロパチー（0.7%）、末梢性運動ニューロパチー（0.7%）等があらわれることがあるので、感覚鈍麻、筋力低下、錯感覚、知覚過敏等の症状があらわれた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等を考慮すること。［9.1.2参照］

＊＊**11.1.4 Infusion reaction**（6.4%）

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

11.1.5 腫瘍崩壊症候群（0.7%）

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

11.1.6 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

＊＊**11.1.7 肝機能障害**（7.7%）

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

11.2 その他の副作用

		10%以上	3%以上10%未満	3%未満
＊＊	皮膚		脱毛症、発疹	皮膚乾燥、そう痒症、皮膚剥脱、爪の障害、蕁麻疹、全身性剥脱性皮膚炎
	肝臓			LDH上昇
	腎臓			血中クレアチニン増加、血尿
＊＊	免疫系			低γグロブリン血症、血中免疫グロブリン減少
＊＊	消化器	悪心(19.5%)、下痢(15.3%)、便秘(15.0%)	嘔吐、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥、腹部膨満、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、胃酸逆流
	心・血管系			高血圧、血管炎
	筋骨格系			筋痙縮、筋骨格痛、四肢痛、関節痛
	呼吸器		呼吸困難	咳嗽、口腔咽頭痛、肺臓炎、鼻出血、咽頭の炎症
	精神・神経系		味覚異常、錯感覚、頭痛	浮動性めまい
＊＊	代謝	食欲減退		低マグネシウム血症、低カリウム血症、脱水、低リン血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症
＊＊	その他	疲労(18.4%)	発熱、無力症、体重減少	倦怠感、悪寒、粘膜の炎症、浮腫、全身健康状態低下、歩行障害

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

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

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

14.1.2 希釈

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

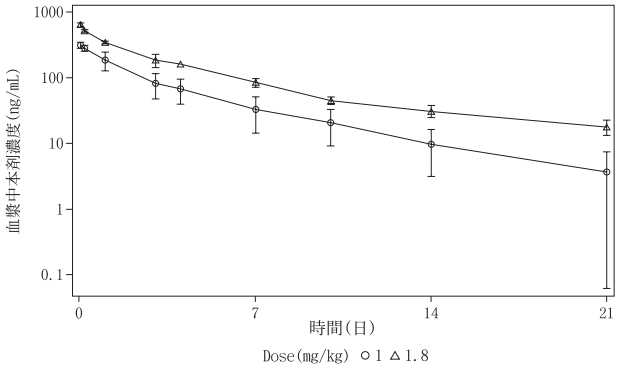
16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

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

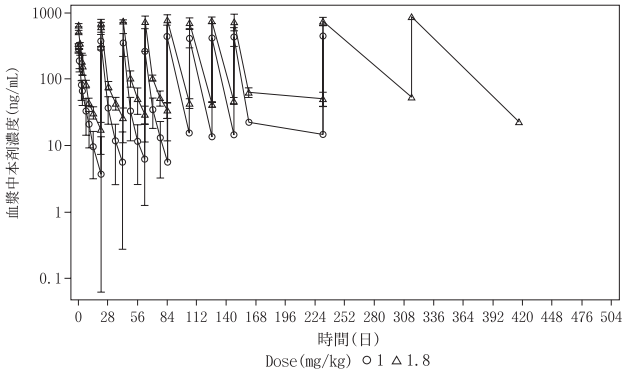
注1)承認用量は1回1.8mg/kg(体重)である。

単回投与時の血漿中本剤濃度推移(平均値±標準偏差)



n=3～4

反復投与時の血漿中本剤濃度推移(平均値±標準偏差)



n=3～4

単回投与時の本剤の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

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

注2) 中央値（範囲）

注3) n=4

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

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

16.7.2 その他

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

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

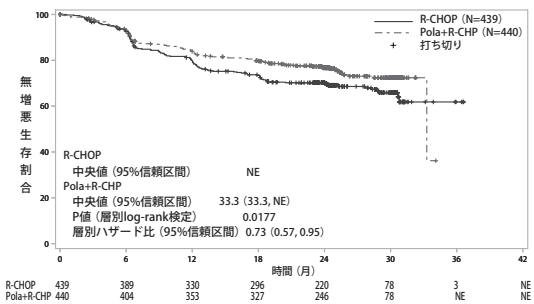
未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）患者［国際予後指標（IPI）2～5の患者が組み入れられ、0又は1の患者は除外された］879例（日本人85例を含む）[注1)]を対象に、本剤とリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾン（国内未承認）、プレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用（Pola+R-CHP）療法[注2)]の有効性及び安全性をリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン（国内未承認）、プレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用（R-CHOP）療法[注3)]と比較する第Ⅲ相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。主要評価項目である主治医評価による無増悪生存期間について、Pola+R-CHP療法のR-CHOP療法に対する優越性が検証された（層別ハザード比［95%信頼区間］：0.73［0.57、0.95］、［層別log-rank検定：P=0.0177（両側有意水準0.05）］、2021年6月28日データカットオフ）。本剤が投与された435例中419例（日本人44例を含む）（96.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心36.8%（160/435例）、好中球減少症29.7%（129/435例）、貧血27.1%（118/435例）、疲労25.1%（109/435例）、脱毛症23.9%（104/435例）、便秘23.4%（102/435例）、末梢性ニューロパチー23.2%（101/435例）、下痢20.7%（90/435例）であった[6)]。［5.1、7.1参照］

注1）組織学的にCD20陽性でDLBCL又は高悪性度B細胞リンパ腫（HGBL）のいずれかであることが確認されていることが組入要件であった。

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

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

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

17.1.2 海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（GO29365試験）

GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートでは、自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のDLBCL患者80例[注4)]を対象に、ベンダムスチン＋リツキシマブ併用療法（BR療法;40例）を対照群とし、本剤とBRの併用療法（Pola+BR療法;40例）の有効性及び安全性を検討した。本剤は1.8mg/kg、ベンダムスチンは90mg/m^2、リツキシマブは375mg/m^{2}を3週間を1サイクルとして6サイクル投与した[注5)]。その結果、主要評価項目である独立評価委員会評価によるPrimary Response Assessment（PRA、本剤最終投与後6～8週）時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は、Pola+BR療法群では40.0%（16/40例）（95%信頼区間：24.9～56.7%）、BR療法群では17.5%（7/40例）（95%信頼区間：7.3～32.8%）であった（2018年4月30日データカットオフ）[7),8)]。

本剤が投与された39例中36例（92.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症53.8%（21/39例）、血小板減少症41.0%（16/39例）、下痢及び貧血が各33.3%（13/39例）、疲労及び悪心が各23.1%（9/39例）、発熱及び末梢性ニューロパチーが各20.5%（8/39例）であった[7)]。［5.1、7.1参照］

注4）1レジメン以上の全身性リンパ腫治療による治療歴を有する患者。なお、WHO2008年分類[9)]に基づき、組織学的にCD20陽性でDLBCLであることが確認されていることが組入要件であり、HGBLも対象に含まれていた。

注5）各薬剤の投与時期は以下のとおり。
- 本剤：サイクル1 Day2、サイクル2以降は各サイクルDay1
- リツキシマブ：各サイクルDay1
- ベンダムスチン：サイクル1 Day2及びDay3、サイクル2以降は各サイクルDay1及びDay2

17.1.3 国内第Ⅱ相試験（JO40762試験［P-DRIVE試験］）

自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のDLBCL患者35例[注4)]を対象に、Pola+BR療法の有効性及び安全性を検討した。本剤は1.8mg/kg、ベンダムスチンは90mg/m^2、リツキシマブは375mg/m^{2}を3週間を1サイクルとして6サイクル投与した[注5)]。主要評価項目である治験責任医師評価によるPRA時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は34.3%（95%信頼区間:19.1～52.2%）であった（2019年12月24日データカットオフ）。

本剤が投与された35例中33例（94.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血37.1%（13/35例）、悪心31.4%（11/35例）、血小板減少症及び好中球減少症が各25.7%（9/35例）、便秘、血小板数減少及び好中球数減少が各22.9%（8/35例）、倦怠感及び食欲減退が各20.0%（7/35例）であった[10)]。［5.1、7.1参照］

〈再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade3B）〉

＊＊17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（GO43643試験［SUNMO試験］）

自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫患者208例[注6)]（日本人16例を含む）を対象に、本剤とモスネツズマブ（遺伝子組換え）との併用療法[注7)]の有効性及び安全性をリツキシマブ（遺伝子組換え）、ゲムシタビン塩酸塩及びオキサリプラチンの併用（R-GemOx）療法（国内未承認）と比較する第Ⅲ相ランダム化非盲検試験を実施した。

ランダム化された最初の178例（日本人13例を含む）を対象とした本試験の中間解析において、主要評価項目の一つである独立評価委員会評価による奏効割合［95%信頼区間］について、本剤＋モスネツズマブ群で69.7%［60.7、77.8］、R-GemOx群で44.1%［31.2、57.6］であった（群間差［97.5%信頼区間］：25.7%［7.4、43.9］、2024年4月19日データカットオフ）。

本剤とモスネツズマブ(遺伝子組換え)との併用療法を受けた135例中126例(93.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位反応が51.9%(70/135例)、好中球減少症が31.9%(43/135例)、サイトカイン放出症候群が25.9%(35/135例)であった[11]。(2025年2月17日データカットオフ)[5.1、5.2、7.1参照]

独立評価委員会評価による最良総合効果(2024年4月19日データカットオフ)[11]

投与群 患者数	本剤+モスネツズマブ群 n=119	R-GemOx群 n=59
奏効 (奏効割合 [95%信頼区間[注8)]])	83例 (69.7% [60.7, 77.8])	26例 (44.1% [31.2, 57.6])
完全奏効	59例(49.6%)	17例(28.8%)
部分奏効	24例(20.2%)	9例(15.3%)
病勢安定	13例(10.9%)	10例(16.9%)
病勢進行	17例(14.3%)	18例(30.5%)
測定不能	0	1例(1.7%)
欠測又は未実施	6例(5.0%)	4例(6.8%)

注6)1レジメン以上の全身性リンパ腫治療による治療歴を有する患者。なお、組織学的にCD20陽性でDLBCL、HGBL、形質転換濾胞性リンパ腫又は濾胞性リンパ腫Grade 3Bのいずれかであることが確認されていることが組入要件であった。

注7)21日間を1サイクルとし、本剤は1～6サイクル目の1日目に1.8mg/kgを静脈内投与した。モスネツズマブは1サイクル目の1日目に5mg、8日目及び15日目に45mg、2サイクル目以降は1日目に45mgを8サイクルまで皮下投与した。

注8)Clopper-Pearson法により算出。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ポラツズマブ　ベドチンは、抗CD79bヒト化IgG1モノクローナル抗体と、微小管重合阻害作用を有するMMAEを、リンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体である[12]。ポラツズマブ　ベドチンは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するCD79bに結合し、細胞内に取り込まれた後にプロテアーゼによりリンカーが切断され、MMAEが細胞内に遊離する[13)-16)]。遊離したMMAEは微小管に結合し、細胞分裂を阻害してアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[17)-19)]。

＊＊18.2 抗腫瘍効果

ポラツズマブ　ベドチンは、ヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来WSU-DLCL2細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[20),21)]。また、ポラツズマブ　ベドチンとモスネツズマブとの併用により、各薬剤単独と比較して、WSU-DLCL2細胞株を皮下移植し、ヒト末梢血単核球を腹腔内に移植したインターロイキン2受容体γ鎖が完全欠損した非肥満型糖尿病／重症複合型免疫不全マウスにおける腫瘍増殖抑制作用が増強した(*in vivo*)[22]。

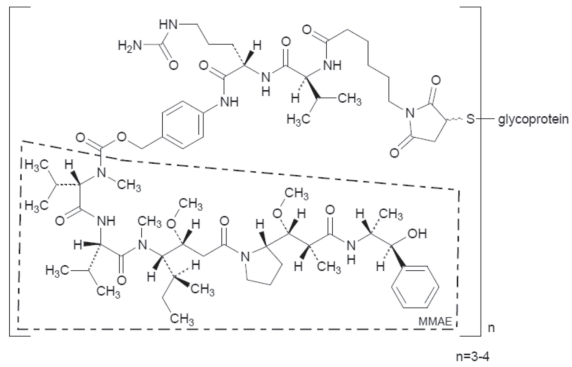
19. 有効成分に関する理化学的知見

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

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

分子量：約153,000

構造式：ポラツズマブ ベドチンは、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体(分子量：約148,000)の平均3～4個のCys残基に、MMAEとリンカーからなるベドチン(1-(6-{[(2*S*)-1-({(2*S*)-5-カルバモイルアミノ-1-[(4-{[(2*S*)-{[(2*S*)-1-{[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル](メチル)アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]メチルカルバモイルオキシ}メチルフェニル)アミノ]-1-オキソペンタン-2-イル}アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基)が結合している。447個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び218個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。



20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

＊21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ポライビー点滴静注用30mg〉
1バイアル

〈ポライビー点滴静注用140mg〉
1バイアル

＊＊23. 主要文献

1) 国内第Ⅰ相試験(JO29138試験)(2021年3月23日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
2) MMAEの*in vitro*血漿蛋白質結合及び血球移行(2021年3月23日承認、CTD2.6.4.4.2)
3) MMAEの代謝関与酵素の同定(2021年3月23日承認、CTD2.6.4.5.2.1)
4) ラットにおけるポラツズマブ ベドチン投与後のマスバランス(2021年3月23日承認、CTD2.6.4.6.1)
5) 薬物相互作用(2021年3月23日承認、CTD2.7.2.3.5.1)
6) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(GO39942試験[POLARIX試験])
7) 海外第Ⅰb/Ⅱ相試験(GO29365試験)(2021年3月23日承認、CTD2.7.3.1-3、2.7.4.2.1.1)
8) Sehn LH, et al. J Clin Oncol 2020;38:155-65.
9) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 2. 2008.
10) 国内第Ⅱ相試験(JO40762試験[P-DRIVE試験])(2021年3月23日承認、CTD2.7.3.1-3、2.7.4.2.1.1)
11) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(GO43643試験)
12) Li D, et al. Br J Pharmcol 2019;176:3805-18.
13) Pfeifer M, et al. Leukemia 2015;29:1578-86.
14) Polson AG, et al. Blood 2007;110:616-23.
15) Polson AG, et al. Cancer Res 2009;69:2358-64.
16) Sutherland MSK, et al. J Biol Chem 2006;281:10540-7.
17) Bai R, et al. J Biol Chem 1990;265:17141-9.
18) Doronina SO, et al. Nat Biotechnol 2003;21:778-84.
19) Francisco JA, et al. Blood 2003;102:1458-65.
20) WSU-DLCL2移植モデルにおける抗腫瘍効果(2021年3月23日承認、CTD2.6.2.2.2.2)

21）WSU-DLCL2移植モデルにおけるポラツズマブ　ベドチンとリツキシマブ+化学療法薬との併用効果（2021年3月23日承認、CTD2.6.2.2.2.5）
22）社内資料：効力を裏付ける試験

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

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.....8
2.1. 効能又は効果（案）及びその設定根拠.....8
2.1.1. 効能又は効果（案）.....8
2.1.2. 効能又は効果の設定根拠.....8
2.2. 用法及び用量（案）及びその設定根拠.....10
2.2.1. 用法及び用量（案）.....10
2.2.2. 用法及び用量の設定根拠.....11
3. 使用上の注意の設定根拠.....12
4. 参考文献.....16

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。

**2026年XX月改訂（第３版、効能変更、用法及び用量変更）
*2026年３月改訂（第２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

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）

承認番号	30700AMX00263000
販売開始	2026年３月

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
再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

**5．効能又は効果に関連する注意

〈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）〉

5.1 臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2、17.1.3参照]

**6．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、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。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

**7.1 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。[11.1.1 参照]

7.2 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。

**7.3 本剤投与により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]

程度注）	処置
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。

注）GradeはNCI CTCAE v 5.0に基づく

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

7.4 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]

**7.5 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。[11.1.2 参照]

副作用	程度	処置
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	

〈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）〉

**7.6 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。[11.1.2 参照]

副作用	程度	処置
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	

**7.7 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25mgを21日間連日投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして、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。

**7.8 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	25mg
用量レベル-1	20mg
用量レベル-2	15mg
用量レベル-3	10mg
用量レベル-4	5mg

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/mm³未満	・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/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/mm³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 v 5.0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。

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。[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（7.8%）

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。[7.1、7.3 参照]

**11.1.2 血球減少

好中球減少症（38.0%）、血小板減少症（12%）、貧血（8.1%）、白血球減少症（7%）及び発熱性好中球減少症（2.5%）があらわれることがある。[7.5、7.6、8.1 参照]

**11.1.3 感染症（22.4%）

本剤投与中に肺炎（5.8%）、COVID-19（COVID-19肺炎を含む）（5.0%）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（頻度不明）

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
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労、発熱	無力症	倦怠感、粘膜の炎症、悪寒
胃腸障害	下痢、便秘、悪心		嘔吐、口内炎、腹痛
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒症	紅斑、蕁麻疹
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽	呼吸困難、口腔咽頭痛
精神・神経系障害			頭痛、味覚不全、末梢性ニューロパチー、錯感覚、浮動性めまい
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮	関節痛、筋肉痛、四肢痛
代謝及び栄養障害			食欲減退、低カリウム血症、低マグネシウム血症
免疫障害		低γグロブリン血症	サイトカイン放出症候群
肝胆道系障害		ALT増加、AST増加	血中アルカリホスファターゼ増加、γ-GTP増加
腎及び尿路障害			血中クレアチニン増加
血管障害			低血圧
その他			CRP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、使用しないこと。

(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)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (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6例及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者41例に、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15又は22日目a) 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
例数	41	36	31	30	19
12mg/kg (レナリドミド併用投与)	256±45.9	215±80.1	264±78.9	247±79.7	143±52.4

平均値±標準偏差

a）単剤投与時は22日目、レナリドミド併用投与時は15日目

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）本剤の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対して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。

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

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫〉

**17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（INCMOR 0208-301試験）（jRCT2021210065）

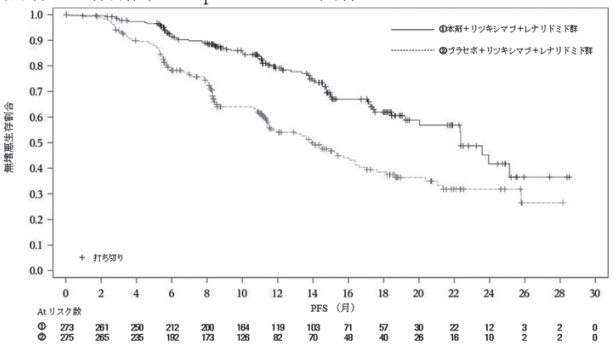
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫注1）及び再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫患者654例（濾胞性リンパ腫548例のうち日本人44例、辺縁帯リンパ腫106例のうち日本人2例）を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験を実施し、本剤注2）＋リツキシマブ注3）＋レナリドミド注4）群の有効性をプラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群と比較した。本剤+リツキシマブ+レナリドミド群では、プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群と比較して、主要評価項目である濾胞性リンパ腫集団での治験責任（分担）医師判定による無増悪生存期間（PFS）で統計学的に有意な延長が認められた[4]。

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%）に副作用が認められた。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。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/m^{2}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。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

**17.1.2 国内第Ib/Ⅱ相試験（INCMOR 0208-102試験 パート4（グループ6））（jRCT2031200357）

再発又は難治性のびまん性大細胞型リンパ腫[注1]患者42例を対象に、本剤[注2]＋レナリドミド[注3]療法の有効性及び安全性を検討した。有効性評価症例42例において、主要評価項目であるLugano基準[7]に基づく独立評価委員会（IRC）判定による奏効率は、71.4%（90%信頼区間：57.9-82.6%）（30/42例）であった。

安全性評価症例において、42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球数減少8例（19.0%）、血小板数減少6例（14.3%）、好中球減少症5例（11.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加4例（9.5%）、低γグロブリン血症4例（9.5%）等であった[5]。[5.1 参照]

注1）WHO分類（2016）に基づいてびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断され、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自家造血幹細胞移植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。

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サイクル目は1、4、8、15及び22日目、2及び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。

注3）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25mg（CrCLが30mL/min以上60mL/min未満の患者は10mg。ただし、2サイクル終了後、忍容可能な場合は15mgに増量できる。）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継続する。なお、症状に応じ適宜減量するが、CrCLが30mL/min以上60mL/min未満の患者において2段階減量する場合は、2日に1回5mg投与とする。

**17.1.3 海外第Ⅱ相試験（MOR208C203試験）（NCT02399085）

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫[注1]患者81例を対象に、本剤[注2]＋レナリドミド[注3]療法の有効性及び安全性を検討した。有効性評価症例80例において、主要評価項目である改訂国際ワーキンググループ（IWG）基準[8]に基づくIRC判定による奏効率は、58.8%（95%信頼区間：47.2-69.6%）（47/80例）であった。

安全性評価症例において、81例中59例（72.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症28例（34.6%）、貧血13例（16.0%）、発熱10例（12.3%）、血小板減少症9例（11.1%）、疲労7例（8.6%）、無力症7例（8.6%）等であった[6]。[5.1 参照]

注1）REAL分類[9]又はWHO分類第4版（2008）に基づいてびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断され、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自家造血幹細胞移植の適応とならないと判断された患者が対象とされた。

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サイクル目は1、4、8、15及び22日目、2及び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。

注3）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継続する。なお、症状に応じ適宜減量する。

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モノクローナル抗体であり、B細胞性腫瘍の細胞膜上に発現する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[10]、[11]。

**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*）[12]。

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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

1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
4）社内資料：INCMOR 0208-301試験
5）社内資料：INCMOR 0208-102試験
6）社内資料：MOR0280-C203試験

7) 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.
8) Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007；25（5）：579-86.
9) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms：a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood. 1994；84（5）：1361-1392.
10) Horton et al Cancer Res. 2008 Oct 1；68（19）：8049-8057.
11) Awan FT et al Blood. 2010 Feb 11；115（6）：1204-1213
12) 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

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）

再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

＜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（Grade3B）＞

5.1 臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

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レ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。

本薬の効能又は効果は、自家幹細胞移植併用大量化学療法（HDC/ASCT）の適応のない日本人再発又は難治性（R/R）のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象にした国内第 1b/2 相試験（以下、102 試験）の第 2 相部分（パート 4、グループ 6）及び R/R DLBCL 患者を対象にした本薬と LEN の併用による海外第 2 相非盲検非対照単群試験（MOR208C203 試験、以下 C203 試験）における有効性及び安全性の結果に基づき「再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」とした。

国内 102 試験は、非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する日本人患者を対象とし、本薬の単剤療法又は併用療法の有効性、安全性及び忍容性、PK 並びに免疫原性を評価し、第 2 相臨床試験推奨用量（RP2D）を決定することを目的として国内で実施中の第 1b/2 相、非盲検、多施設共同試験である。102 試験は 4 つのパートより構成され、パート 1～3 は第 1b 相、パート 4 は第 2 相に相当する。パート 1 では本薬の単剤療法の、パート 2 では併用療法の忍容性を評価して RP2D を決定した。第 2 相部分であるパート 4（グループ 6）では、パート 2 グループ 3 で決定した RP2D を用いて、日本人 R/R DLBCL 患者に対する本薬と LEN の併用療法の有効性、安全性及び忍容性を評価した。

また、海外 C203 試験は、DLBCL に対する 1～3 ラインの全身療法歴［抗 CD20 抗体療法（例：リツキシマブ）を少なくとも 1 回含む］を有し、HDC/ASCT の適応のない成人 R/R DLBCL 患者を対象とし、本薬と LEN の併用療法の有効性及び安全性を評価することを目的として海外で実施した非盲検、単群、多施設共同試験である。

有効性

国内 102 試験グループ 6 の主要評価項目の奏効率（ORR）は、Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づき独立判定委員会（IRC）が行う判定により、最良総合効果が完全奏効（CR）若しくは代謝学的完全奏効（CMR）又は部分奏効（PR）若しくは代謝学的部分奏効（PMR）と判定された被験者の割合となっている。最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者はそれぞれ 19/42 例（45.2%）及び 11/42 例（26.2%）であり、ORR は 71.4%［30/42 例、90% 信頼区間（CI）: 57.9%, 82.6%］であった。本薬又は LEN が最初に投与された日から初めて腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた日までの期間の平均値（STD）は 2.64 ヵ月（1.82）であり、適応対象となる患者集団での本併用療法の臨床的有効性が示された。

同様に海外 203 試験の主要評価項目の ORR は、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づき IRC が行う判定により、最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合となっている。最良総合効果判定が CR 又は PR であった被験者はそれぞれ 33/80 例（41.3%）及び 13/80 例（16.3%）であり、ORR は 57.5%（46/80 例、95% CI: 45.9%, 68.5%）であった。腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者では、治験薬（本薬又は LEN）が最初に投与された日から初めて腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた日までの期間の中央値は 2.00 ヵ月（範囲：1.7～16.8 ヵ月）であり、初めて CR が認められた日までの期間の中央値は 8.10 ヵ月（範囲：1.7～64.9 ヵ月）となり、国内 102 試験と同様の良好な結果を示した。

安全性

本薬と LEN の併用療法の安全性については、継続中の国内 102 試験の第相 2 部分（グループ 6）及び海外第相 203 試験の R/R DLBCL を有する被験者の結果に基づき評価を行った。

国内 102 試験グループ 6（42 例）では、データカットオフ時点で本薬と関連のある TEAE は 34 例（81.0%）に発現した。発現割合が高かった本薬と関連のある TEAE は、好中球数減少 8 例（19.0%）、血小板数減少 6 例（14.3%）及び好中球減少症 5 例（11.9%）であった【m2.7.4, Table 7】。また、LEN と関連のある TEAE は 39 例（92.9%）に発現した。発現割合が高かった LEN と関連のある TEAE は、好中球減少症 13 例（31.0%）、好中球数減少 11 例（26.2%）、斑状丘疹状皮疹 8 例（19.0%）、便秘及び発疹が各 7 例（16.7%）、味覚異常 6 例（14.3%）並びに下痢 5 例（11.9%）であった。

海外 203 試験（81 例）では、本薬と関連のある TEAE は 59 例（72.8%）に発現した。発現割合が高かった本薬と関連のある TEAE は、好中球減少症 28 例（34.6%）、貧血 13 例（16.0%）、発熱 10 例（12.3%）及び血小板減少症 9 例（11.1%）であった【m2.7.4, Table 8】。また、LEN と関連のある TEAE は 65 例（80.2%）に発現した。SOC 別で発現割合が高かった LEN と関連のある TEAE は、好中球減少症 36 例（44.4%）、血小板減少症 19 例（23.5%）、貧血 18 例（22.2%）、下痢 11 例（13.6%）及び白血球減少症 9 例（11.1%）であった。

102 試験の第 2 相部分（グループ 6）で認められた安全性の所見は C203 試験で認められたものと同様であり、主な TEAE である好中球減少症／好中球数減少を含め、TEAE は管理可能であった。日本人の R/R DLBCL を有する被験者 42 例における本薬 12 mg/kg と LEN の併用療法の忍容性はおおむね良好であり、安全性に懸念は認められなかった。

以上より、本申請における効能又は効果を「再発/難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」とした。

効能又は効果に関連する注意の設定の根拠

濾胞性リンパ腫（FL）の Grade 3B は Grade 1-3A と異なり、DLBCL に一致するアグレッシブな臨床経過をたどると認識されていることから、国内外のガイドラインではアグレッシブリンパ腫として DLBCL と同様の治療を行うことが推奨されている（日本血液学会 2024、NCCN 2026）。203 試験及び 102 試験のグループ 6 では、再発又は難治性（R/R）の FL Grade 3B 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 [1]、

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、R/RDLBCL と同様に注意喚起を行うこととした。

- 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、FL Grade 3B は DLBCL と同様の治療体系とされていること（NCCN 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（Germain et al 2023）[2)]

本薬の適応患者の選択については、「17. 臨床試験」の項に記載した対象患者及び成績を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解する必要があることから、設定した。

[1)] FL Grade 3B 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。
[2)] 55 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、FL Grade 3B 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。

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）

〈再発又は難治のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治の濾胞性リンパ腫（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。

7. 用法及び用量に関連する注意
＜効能共通＞
7.1 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、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。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。
7.2 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。
7.3 本剤投与により 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	・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。

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、再発又は難治の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）＞

7.6 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°C 以上に上昇した場合	1,000/mm^3 以上、かつ、体温が 38°C 未満に回復するまで休薬する。
	500/mm^3 未満	

7.7 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。

7.8 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	・50,000/mm^3 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°C 以上に上昇した場合	・1,000/mm^3 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、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。

2.2.2. 用法及び用量の設定根拠

本薬の推奨用法及び用量は、「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）投与する。」とした。この推奨用量は、国内第 1b/2 相 102 試験及び海外第 2 相 203 試験での用法・用量と同じであり、これらの試験で本薬の良好な有効性と安全性が確認されたことに基づいて設定した。また、FL Grade 3B に対する治療法については、海外の診療ガイドライン（NCCN

2026）では、DLBCL に準ずることが推奨されていることから、投与対象から除外せず、DLBCL と同様として明記した。

R/R 慢性リンパ性白血病（CLL）又は小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者を対象とした第 1 相 XmAb5574-01 試験（以下、5574-01 試験）に基づき、28 日間を 1 サイクルとした本薬の後続試験の推奨用量として 12 mg/kg 週 1 回が選択された。この推奨用量を用いた本薬単独投与による、R を含む 1 種類以上の前治療歴を有する R/R NHL の成人患者を対象とした第 2a 相 MOR208C201 試験（以下、C201 試験）を実施した。その結果、R/R NHL 患者での本薬 12 mg/kg 投与の忍容性及び安全性は良好で、R/R 濾胞性リンパ腫（FL）、DLBCL 及び辺縁帯リンパ腫（MZL）を含む FL 以外のインドレントリンパ腫患者で有望な有効性が示された。

R/R DLBCL を対象とした LEN と本薬の併用療法の有効性、安全性、PK 及び免疫原性を評価する第 2 相 C203 試験では、28 日間を 1 サイクルとして本薬 12 mg/kg をサイクル 1 の 1、4、8、15 及び 22 日目、サイクル 2 及び 3 は 1 週間間隔で、サイクル 4 以降は 2 週間間隔で IV 投与し、LEN 25 mg 1 日 1 回をサイクル 1～12 の 1 サイクル 1～21 日目まで経口投与した。その結果、本薬と LEN の併用による ORR は本薬の単独投与試験の結果よりも顕著に改善し、また良好な忍容性を示し安全性は管理可能であった。

C203 試験と同じ用法用量を用いて国内で実施した第 1b/2 相 102 試験（第 2 相部分）の結果においても良好な有効性及び忍容可能な安全性の結果が得られたことから、国内でも海外と同じ用法用量で R/R DLBCL 患者に本薬を投与することは妥当と考えられた。

有効性評価項目の E-R 解析（5574-01 試験、C201 試験及び C203 試験）において、LEN との併用データ（C-203 試験）を用いた解析では、本薬の曝露量と ORR もしくは PFS との間に統計学的有意な相関関係は認められなかったが、ORR は本薬単剤投与時（5574-01 試験及び C201 試験）と比較して約 2 倍に増加することが示されたことから、DLBCL 患者における併用療法時の本薬の暴露－有効性関係が最適であると考えられた。また、C-203 試験で実施したように LEN と併用投与する本薬の投与頻度を Q1W から 3 サイクル後に Q2W に変更した場合でも、PFS に顕著な影響を与えなかったことから、DLBCL 患者に対して、本薬 12 mg/kg を LEN と併用投与し、最初の 3 サイクルは Q1W、4 サイクル目以降は Q2W で投与することの妥当性が示された。

安全性評価では、R/R DLBCL 患者（C203 試験）の本薬曝露量と有害事象の発現割合の関連性を評価した結果、12 mg/kg の用量で得られる曝露量範囲では曝露量の上昇に伴う TEAE の発現割合の上昇はみられず、安全性プロファイルは許容可能であると結論付けられた。

用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7.6 本薬投与により副作用が発現した場合の休薬方法を設定した。

7.7、7.8 本薬と併用する LEN の投与については臨床試験に基づき、投与量及び LEN に係る副作用が発現した場合の対応及び減量基準について記載した。

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。	最新の添付文書から変更なし。
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	最新の添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定の根拠
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。 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。 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。	最新の添付文書から変更なし。
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。 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ヵ月間においては、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 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。 9.6 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。	最新の添付文書から変更なし。
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（7.8%） 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	最新の添付文書を踏まえ、臨床試験成績及び本剤のCCDSに基づき設定した。 副作用の発現頻度は、当該適応症を対象とした主要試験である国内第1b/2相試験（グループ6）及び海外第2相試験の結果を含め記載を改訂した。

使用上の注意（案）	設定の根拠

行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.1.2 血球減少

好中球減少症（38.0%）、血小板減少症（12%）、貧血（8.1%）、白血球減少症（7%）及び発熱性好中球減少症（2.5%）があらわれることがある。

11.1.3 感染症（22.4%）

本剤投与中に肺炎（5.8%）、COVID-19（COVID-19 肺炎を含む）（5.0%）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。

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

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。

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

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
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労、発熱	無力症	倦怠感、粘膜の炎症、悪寒
胃腸障害	下痢、便秘、悪心		嘔吐、口内炎、腹痛
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒症	紅斑、蕁麻疹
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽	呼吸困難、口腔咽頭痛
精神・神経系障害			頭痛、味覚不全、末梢性ニューロパチー、錯感覚、浮動性めまい
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮	関節痛、筋肉痛、四肢痛
代謝及び栄養障害			食欲減退、低カリウム血症、低マグネシウム血症
免疫障害		低γグロブリン血症	サイトカイン放出症候群

<table>
<tr><th colspan="2">使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td>ALT 増加、AST 増加</td><td>血中アルカリホスファターゼ増加、γ-GTP 増加</td></tr>
<tr><td>腎及び尿路障害</td><td></td><td></td><td>血中クレアチニン増加</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td></td><td>低血圧</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>CRP 増加</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">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、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、変色したり、目に見える粒子を含んでいる場合は、そのバイアルを使用しないこと。
（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 42 kg 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。</td><td>最新の添付文書から変更なし。</td></tr>
<tr><td colspan="2">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。</td><td>最新の添付文書から変更なし。</td></tr>
</table>

4. 参考文献

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.

Germain M, Lampenfeld J, Safah H, et al. A complete response to tafasitamab and lenalidomide in a patient with refractory grade 3B follicular lymphoma. Am J Med Sci 2023;365(S1):S369.

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.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas (Version 1 2026) 2025.

日本血液学会 編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 第 3.1 版 2024 年版: II リンパ腫, 5 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL, NOS). Accessed July 14, 2025. https://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_1.html#soron

目次

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）.....2
毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）.....5

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

<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、28 日間を 1 サイクルとして、1 から 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 サイクル目以降には 1 及び 15 日目に点滴静注する。最大 12 サイクルまで投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>原体、製剤：劇薬</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 例に認められた副作用 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
```

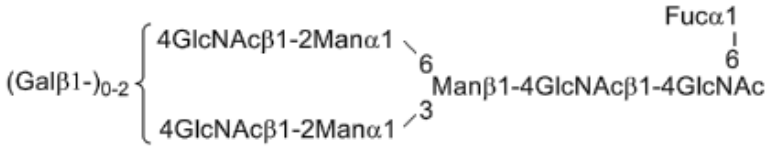
L 鎖

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

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

化学名・別名	
構造式	
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：変更箇所）
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。 （下線部：変更箇所）
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	国内第 1b/2 相試験（IMCMOR0208-102 試験）及び海外第 2 相試験（MOR208C203 試験）で本剤が投与された再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の被験者 123 例に認められた副作用 副作用発現率　93/123 例 = 75.6% 副作用の種類　例数（%） 好中球減少症　43 例（35.0%） 血小板減少症　17 例（13.9%） 貧血　15 例（12.2%） 発熱　12 例（9.8%） 白血球減少症　10 例（8.1%） 疲労　8 例（6.5%） 注入に伴う反応　8 例（6.5%） 無力症　7 例（5.7%） 便秘　8 例（6.5%） 悪心　7 例（5.7%） 咳嗽　7 例（5.7%） 低γグロブリン血症　7 例（5.7%） 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

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
該当なし

第4部　非臨床試験報告書
4.2　試験報告書
該当なし

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価/参考
4.3-1	参考文献	参考文献を添付	－

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
5.3.1.4-5-1	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
5.3.1.4-5-2	MOR208L013: Amendment 1 to the Final Method Validation Study Report	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys AG)	海外	－	－	無
5.3.1.4-5-3	MOR208L013: Appendix F to Method Validation Study Report	[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: Addendum 1 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	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
5.3.1.4-9-1	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
5.3.1.4-9-2	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
5.3.1.4-9-3	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
5.3.1.4-10-1	171761: Validation for the Detection of Anti-XmAb5574 Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by Xencor, Inc.)	海外	－	－	無
5.3.1.4-10-2	171761: Addendum I to the Report Entitled “Validation for the Detection of Anti-XmAb5574 Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA), Prevalere Job Number: 171761 (Lot: [redacted])”	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by MorphoSys AG)	海外	－	－	無
5.3.1.4-10-3	171761: Addendum II to the Report Entitled “Validation for the Detection of Anti-XmAb5574 Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA), Prevalere Job Number: 171761 (Lot: [redacted])”	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by Xencor, Inc.)	海外	－	－	無

5.3.1.4-11-1	171752: Quantitative ELISA Method Validation for the Determination of XmAb5574 in Human Serum	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by Xencor, Inc.)	海外	－	－	無
5.3.1.4-11-2	171752: Addendum 1 to Report Entitled, “Quantitative ELISA Validation Report for the Determination of XmAb5574 in Human Serum”, Long Term Storage Stability	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Sponsored by Xencor, Inc.)	海外	－	－	無
5.3.1.4-12	MOR208L019: Validation of an Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC) Cell-Based Assay for the Detection of Neutralizing Anti-MOR208 Antibodies in Human Serum	[redacted]	20[redacted] -20[redacted]	[redacted] Canada	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	－	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
5.3.3.5-1-1	CPP-24-05.1: Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation for Tafasitamab (INCMOR00208)	[redacted]	20[redacted] (Report)	[redacted] (Sponsored by Incyte Cooporation)	海外	－	参考	有
5.3.3.5-1-2	CPP-24.05.2: Addendum to Modeling and Simulation Report - Erratum Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation Report for Tafasitamab (INCMOR00208)	[redacted]	20[redacted] (Report)	Incyte Cooporation	海外	－	参考	有
5.3.3.5-2	CPP-25.36.1 External Validation Of Population Pharmakokinetic Model For Tafasitamab In Japanese Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma	[redacted]	20[redacted] (Report)	[redacted] (Sponsored by Incyte Cooporation)	海外	－	参考	有
5.3.3.5-3	MOR208L032 Population Pharmacokinetic Analysis of Tafasitamab Encompassing Data from Clinical Studies XmAb5574-01, MOR208C201, MOR208C202, and MOR208C203/L-MIND	[redacted]	20[redacted] (Report)	[redacted] (Sponsored by MorphoSys AG)	海外	－	参考	無
5.3.3.5-4	MOR208L035: Amendment II to Dose/Exposure Response Assessment for Clinical Effectiveness of Tafasitamab in Relapsed/Refractory (R/R) DLBCL	MorphoSys AG	20[redacted] (Report)	MorphoSys AG	海外	－	参考	有
5.3.3.5-5	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

該当なし

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
5.3.5.2-1-1	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
5.3.5.2-1-2	INCMOR 0208-102 Phase 2/Group 6: 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	20[redacted] - 20[redacted] (Data Cut-off)	Incyte Biosciences Japan GK	国内	－	評価	有
5.3.5.2-2-1	MOR208C203 Amendment 2: 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 - 20[redacted] (Data Cut-off)	MorphoSys AG	海外	－	評価	有
5.3.5.2-2-2	MOR208C203 Addendum 1: 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 - 20[redacted] (Data Cut-off)	MorphoSys AG	海外	－	評価	有
5.3.5.2-2-3	MOR208C203 Addendum 3: 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 - 20[redacted] (Data Cut-off)	MorphoSys AG	海外	－	評価	有
5.3.5.2-2-4	MOR208C203 Addendum 4: 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	MorphoSys AG	海外	－	評価	有
5.3.5.2-3-1	MOR208C206 Amendment 1: An Observational Retrospective Cohort Study of Lenalidomide Monotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R/R DLBCL) to Generate a Historical Control for Clinical Trial MOR208C203 (RE-MIND)	MorphoSys AG	2019-04-12 - 2019-08-25	MorphoSys AG	海外	－	参考	無

5.3.5.2-3-2	MOR208C206 Addendum 1: An Observational Retrospective Cohort Study of Lenalidomide Monotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R/R DLBCL) to Generate a Historical Control for Clinical Trial MOR208C203 (RE-MIND)	MorphoSys AG	2019-04-12 - 2020-[redacted]	MorphoSys AG	海外	－	参考	無
5.3.5.2-4	MOR208C213: An Observational Retrospective Cohort Study of Systemic Therapies for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL), to Compare Outcomes to Those from Tafasitamab + Lenalidomide in the L-MIND Study (RE-MIND2)	MorphoSys AG	2020-04-01 - 2020-[redacted]	MorphoSys AG	海外	－	参考	無
5.3.5.2-5	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	－	参考	無
5.3.5.2-6	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

5.3.5.3　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

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
5.3.5.4-1	[redacted] Testing; [redacted] Lenalidomide for Japanese Submission	Incyte Cooporation	20[redacted] (Report)	Incyte Cooporation	海外	－	参考	無
5.3.5.4-2	[redacted] results - [redacted] 20[redacted]	[redacted]	20[redacted] (Report)	[redacted] (EU), [redacted] (US) (Sponsored by [redacted])	海外	－	参考	無

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

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価/参考
5.4-1	参考文献	参考文献を添付	－