

適正使用ガイド

監修：国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 科長 伊豆津 宏二 先生

新発売

DLBCL*適応追加

*再発又は難治性のびまん性大細胞型
B細胞リンパ腫

抗悪性腫瘍剤／抗CD19モノクローナル抗体

薬価基準収載

 **ミンジュビ®** 点滴静注用 200mg

Minjuvi® for intravenous infusion

タファシタマブ(遺伝子組換え)注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^注 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

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



インサイト・バイオサイエンス・ジャパン合同会社

適正使用に関するお願い **RMP**

ミンジュービ®点滴静注用200mg[一般名：タファシタマブ(遺伝子組換え)；以下、本剤]は、前駆Bリンパ球及び成熟Bリンパ球の表面に発現するCD(Cluster of Differentiation) 19抗原を標的とするFc改変モノクローナル抗体です。本剤はCD19に結合することにより、アポトーシスの直接誘導並びにナチュラルキラー細胞、 $\gamma\delta$ -T細胞、食細胞等が関与する抗体依存性細胞傷害(ADCC：Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity)及び抗体依存性細胞貪食(ADCP：Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis)を含む免疫エフェクター機構を介して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられています¹⁾。

*In vitro*では、本剤とレナリドミドの併用によりADCC活性を増強し、いずれの単剤の場合よりも強い作用を示しました²⁾。

本剤は、再発又は難治性濾胞性リンパ腫(Grade 1、2又は3A)、及び再発又は難治性辺縁帯リンパ腫患者654例(濾胞性リンパ腫548例、辺縁帯リンパ腫106例、うち日本人46例を含む)を対象とした、国際共同第Ⅲ相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験(INCMOR 0208-301試験)(jRCT2021210065)^{3,4)}のデータ等に基づき、2025年12月に「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リツキシマブ+レナリドミドとの併用により製造販売承認を取得しました。

また、再発又は難治性びまん性大細胞型リンパ腫患者を対象とした、国内第Ib/Ⅱ相試験(INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6)(jRCT2031200357)：日本人42例)⁵⁾及び海外第Ⅱ相試験(MOR208C203試験(NCT02399085)：外国人81例)⁶⁻⁸⁾本剤+レナリドミド群の試験データ等に基づき、2026年6月に「再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫」の追加承認を取得しました。

本剤の臨床試験及び海外の使用例では、血球減少、感染症、B型肝炎ウイルスの再活性化、進行性多巣性白質脳症(PML)、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群(TLS)などの副作用の発現が認められています。そこで本剤を適正に使用していただくため、注意が必要な副作用とその対策等をまとめた「適正使用ガイド」を作成しました。

本剤の使用に際しましては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドをご参照の上、適正使用にご協力いただきますようお願いいたします。

最新の電子添文情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページの医療用医薬品情報検索ページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)並びに弊社ホームページの医療関係者様向けサイト(<https://www.incytebiosciences.jp>)でご確認いただけます。

電子添文はこちらの二次元コード又はGS-1コードからもご確認いただけます。



Contents

1 治療スケジュールと注意事項 RMP	4
2 投与対象 RMP	5
3 投与スケジュール	6
4 調製方法と投与時の注意事項 RMP	8
5 注意を要する副作用とその対策 RMP	11
5.1 血球減少	
5.2 感染症	
5.3 B型肝炎ウイルスの再活性化	
5.4 進行性多巣性白質脳症 (PML)	
5.5 Infusion reaction	
5.6 腫瘍崩壊症候群 (TLS)	
6 Q&A RMP	40
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	
参考 国際共同第Ⅲ相試験の概要	42
参考 国際共同第Ⅲ相試験の副作用発現状況一覧	47
別添 国際共同第Ⅲ相試験における選択基準及び除外基準	48
再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫	
参考 国内第Ⅰb/Ⅱ相試験の概要	51
参考 国内第Ⅰb/Ⅱ相試験の副作用発現状況一覧	55
別添 国内第Ⅰb/Ⅱ相試験における選択基準及び除外基準	56
参考 海外第Ⅱ相試験の概要	59
参考 海外第Ⅱ相試験の副作用発現状況一覧	63
別添 海外第Ⅱ相試験における選択基準及び除外基準	64
主要文献	66
Drug Information	67

本資料は、医薬品リスク管理計画に基づく内容を含む資料であり、追加のリスク最小化活動に基づく内容に該当する箇所にマークを付与しています。

1. 治療スケジュールと注意事項



2. 投与対象

投与対象（効能又は効果）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫の患者

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の患者

製品電子添文

臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、国内第Ib/II相試験（INCMOR 0208-102試験 パート4（グループ6））（JRCT2031200357）、海外第II相試験（MOR208C203試験）（NCT02399085）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^{*1,2}を行ってください。

*1 CD20を標的とした治療を含む1～3種類の全身療法が無効又は治療後に再発した、自家造血幹細胞移植の適応のないびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）の患者が対象となります。

*2 低悪性度B細胞リンパ腫（濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、慢性リンパ性白血病等）と以前診断され、DLBCLへの組織学的形質転換が確認された後に、DLBCLが再発した患者も対象となります。

投与対象外（禁忌）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないでください。

製品電子添文

特定の背景を有する患者

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してください。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ります。

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してください。

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してください。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていません。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ります。

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してください。本剤のヒト乳汁中への移行は不明ですが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られています。

小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

製品電子添文

投与前の検査

- 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してください。
- 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してください。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してください。

製品電子添文

3. 投与スケジュール

投与スケジュールについての注意点

- ①対象疾患(再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 1~3A)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、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 3B))により用法及び用量が異なりますので、投与前に必ずご確認ください。
- ②特に1サイクル目の投与に際しては、投与スケジュールをご確認ください。

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回点滴静注してください。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)投与してください。最大12サイクルまで投与を継続してください。

■28日を1サイクルとして、最大12サイクルまで投与する。

▶サイクル1

DAYS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
本剤 12mg/kg	■							■							■							■						
レナリドミド 20mg 連日	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●							
リツキシマブ 375mg/m ²	■							■							■							■						

▶サイクル2,3

DAYS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
本剤 12mg/kg	■							■							■							■						
レナリドミド 20mg 連日	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●							
リツキシマブ 375mg/m ²	■																											

▶サイクル4,5

DAYS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
本剤 12mg/kg	■														■													
レナリドミド 20mg 連日	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●							
リツキシマブ 375mg/m ²	■																											

▶サイクル6-12

DAYS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
本剤 12mg/kg	■														■													
レナリドミド 20mg 連日	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●							

■：点滴静注、●：経口投与

製品電子添文

<参考情報>

国際共同第Ⅲ相試験(INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)^{3,4)}のプロトコールより

併用薬との同日投与

順序：本剤(本剤/プラセボ)→リツキシマブの順に投与

投与間隔：本剤投与の約30分後、かつ本剤投与完了後に少なくとも15分以上あけてからリツキシマブ投与開始。なお、投与のスキップを避けるため、リツキシマブ投与は翌日でも可能とした。

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回点滴静注してください。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)投与してください。

■28日を1サイクルとする。

▶サイクル1

DAYS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
本剤 12mg/kg	■			■				■							■							■						
レナリドミド 25mg 連日	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●							

▶サイクル2,3

DAYS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
本剤 12mg/kg	■							■							■							■						
レナリドミド 25mg 連日	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●							

▶サイクル4以降

DAYS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
本剤 12mg/kg	■														■													
レナリドミド 25mg 連日	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●							

■：点滴静注、●：経口投与

*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日間休薬してください。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してください。なお、患者の状態により適宜減量してください。

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・減量等を考慮してください。

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

製品電子添文

4. 調製方法と投与時の注意事項

調製方法

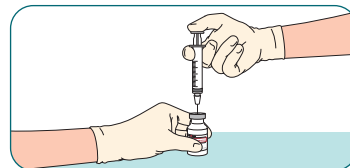
点滴静注前に本剤を溶解希釈します。

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(1バイアル200mg含有)数を決定します。
＜例＞体重60kgの場合、バイアル数は4本

(p.9「体重別希釈方法」参照)

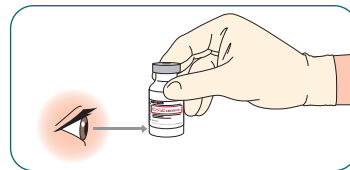
- 2 各バイアルに日局注射用水5.0mLをバイアルの内壁に沿ってゆっくりと加えます。溶解後のタファシタマブ(遺伝子組換え)濃度は約40mg/mLです。



- 3 バイアルを静かに回転させながら溶解します。激しく振ったり回転させたりしないでください。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ようにしてください。



- 4 溶解した液は無色～わずかに黄色を呈します。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、使用しないでください。



- 5 溶解した液は速やかに使用してください。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ます。凍結、振盪は避けてください。

製品電子添文

希釈方法

- ① 必要量をバイアルから抜き取り、希釈液の本剤最終濃度が2～8mg/mLとなるように、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します。また、バイアル内の残液は廃棄してください。
 - ② 点滴バッグをゆっくりと逆さにして静かに混合し、振らないでください。
 - ③ 希釈液はすべて投与してください。
 - ④ 希釈液は速やかに使用してください。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ます。凍結、振盪は避けてください。
- 製品電子添文
- ⑤ ポリプロピレン(PP)、ポリ塩化ビニル(PVC)、ポリエチレン(PE)、ポリエチレンテレフタレート(PET)、ガラス製の輸液容器とポリウレタン(PUR)又はPVC製の輸液セットとの間に不適合は認められていません。

体重別希釈方法

必要量をバイアルから抜き取り、希釈液の本剤最終濃度が2～8mg/mLとなるように、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します。

体重(kg)	本剤投与量(mg)	バイアル数	注射用水(mL)	必要な溶解液量(mL)
35	420	3	15	10.5
36	432	3	15	10.8
37	444	3	15	11.1
38	456	3	15	11.4
39	468	3	15	11.7
40	480	3	15	12.0
41	492	3	15	12.3
42	504	3	15	12.6
43	516	3	15	12.9
44	528	3	15	13.2
45	540	3	15	13.5
50	600	3	15	15.0
55	660	4	20	16.5
60	720	4	20	18.0
65	780	4	20	19.5
70	840	5	25	21.0
75	900	5	25	22.5
80	960	5	25	24.0
85	1020	6	30	25.5
90	1080	6	30	27.0
95	1140	6	30	28.5
100	1200	6	30	30.0

4. 調製方法と投与時の注意事項

投与に際しての注意事項

前投与

- 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前投与を行ってください。1サイクル目^{*1-3}の本剤投与時には必ず前投与を行ってください。
- ② 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してください。

製品電子添文

*1：国際共同第Ⅲ相試験（INCMOR 0208-301試験：inMIND試験）では、本剤又はプラセボの投与は、経口アセトアミノフェン（650～1,000mg）、ジフェンヒドラミン塩酸塩等の抗ヒスタミン薬（50～100mg）及びグルココルチコステロイド（例：prednisone又はプレドニゾロン又はプレドニゾロン換算で100mg静脈内投与）を前投与した後で行いました。前投与は各投与の開始約30～60分前に行いました。前投与は最初のサイクルでは必須とし、最初のサイクルで本剤又はプラセボに対するGrade 2以上のinfusion reaction又はGrade 1以上のサイトカイン放出症候群を認めなかった患者は、その後の抗体投与に対する前投与は任意とし、治験責任（分担）医師が判断することとしていました。

*2：国内第Ⅱb/Ⅱ相試験（INCMOR 0208-102試験 パート4（グループ6）：J-MIND試験⁵⁾）では、本剤の投与開始約30～60分前に、解熱鎮痛薬（アセトアミノフェン等）、抗ヒスタミン薬（クロルフェニラミンマレイン酸塩等）及びグルココルチコステロイド（例：プレドニゾロン又はプレドニゾロン換算で100mg 経口投与又は静脈内投与）を前投与してから本剤の投与を行いました。前投与は最初の3回の投与では必須としました。

最初の3回の投与時にinfusion reactionを認めなかった患者については、その後の投与に対する前投与は任意とし、治験責任（分担）医師が判断することとしていました。

3：海外第Ⅱ相試験（MOR208C203試験：L-MIND試験⁶⁻⁸⁾）では、本剤の投与開始30分～2時間前の間に、前投与^{}をすることが推奨されていました。

※解熱鎮痛薬（例：アセトアミノフェン1,000mg/回 経口投与又は静脈内投与）
ヒスタミンH1受容体拮抗薬（例：ジフェンヒドラミン25～50mg/回 静脈内投与）
ヒスタミンH2受容体拮抗薬（例：シメチジン300mg 経口投与、ラニチジン150mg 経口投与）
グルココルチコステロイド（メチルプレドニゾロン80～120mg/回 静脈内投与）
悪寒又は寒気には、必要に応じてメペリジン（25mg/回 経口投与又は静脈内投与）を追加投与。
なお、施設のガイドラインに従い、他の薬剤、投与量及び/又は製剤を使用可能。

最初の3回の投与時にinfusion reactionを認めなかった患者については、その後の投与に対する前投与は任意とし、治験責任（分担）医師が判断することとしていました。

投与速度

本剤の投与速度は、初回投与の最初の30分間は70mL/時とします。その後投与速度を上げて合計2.5時間を目安に投与します。2回目以降の投与は1.5～2時間を目安に投与してください。ただし、投与速度は125mL/時を超えないようにしてください。

製品電子添文

その他

同じ輸液ラインから他の薬剤を同時投与しないでください。

相互作用

生ワクチン又は弱毒生ワクチンとの併用に注意してください。

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。

製品電子添文

5. 注意を要する副作用とその対策

5.1 血球減少

- ・血球減少は、治療下にある血液悪性腫瘍患者において安全性の懸念であることが知られています。
- ・本剤投与により、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ります。
- ・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ようにしてください。

製品電子添文

① 好中球減少症

主な症状⁹⁾

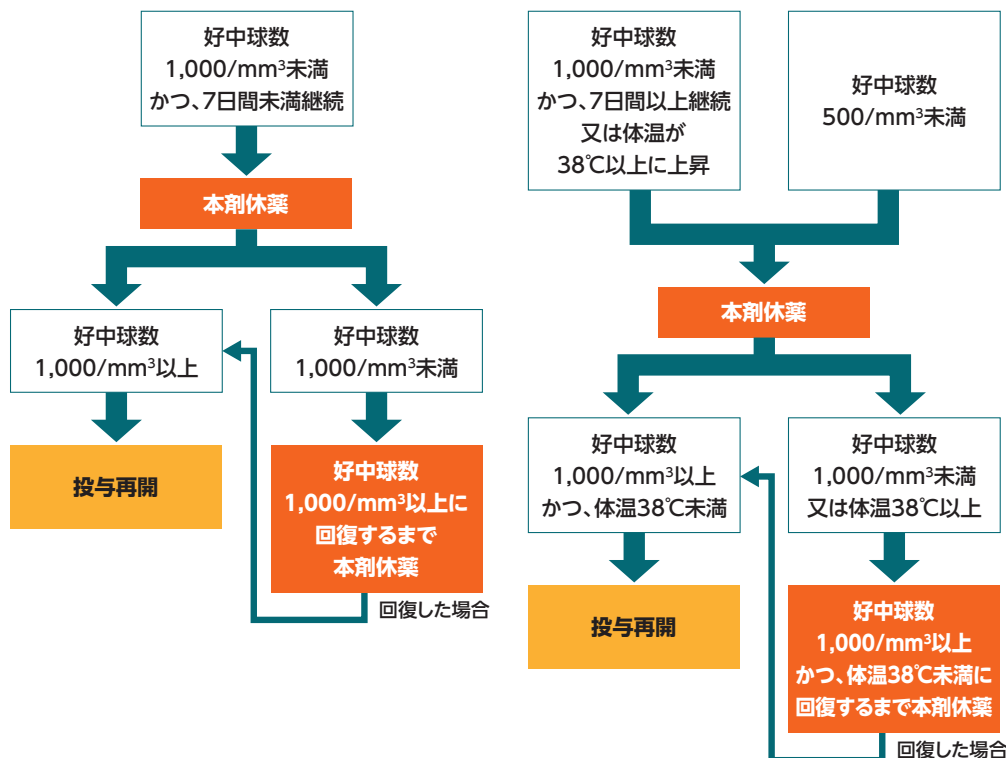
発熱は必発の初期症状であり、その他、悪寒、咽頭痛が挙げられます。

参考：厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)平成19年6月(令和4年2月改定)
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f41.pdf>) 2025年3月時点

対処法

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 1~3A)

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、本剤の休薬を行ってください。



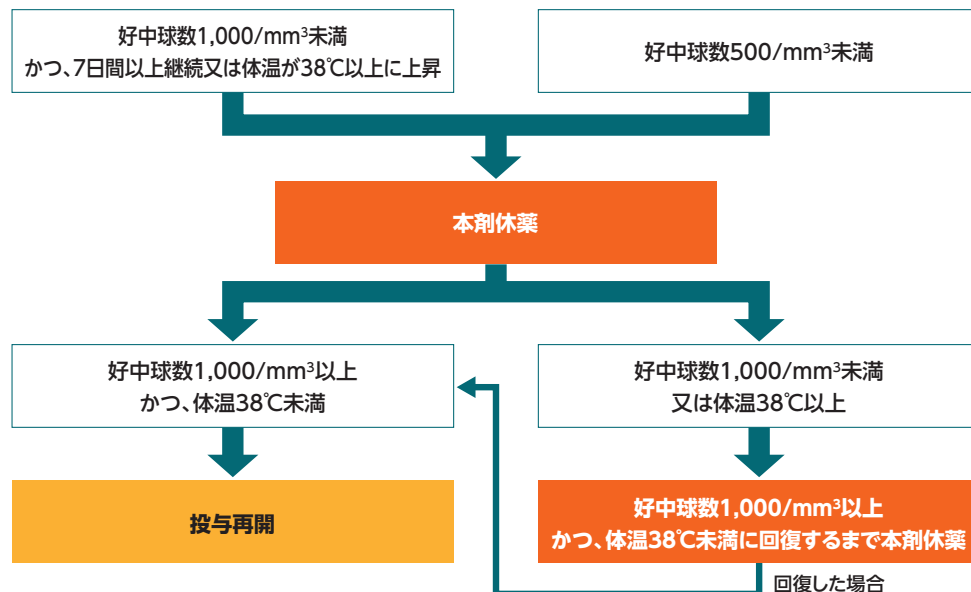
製品電子添文

5. 注意を要する副作用とその対策

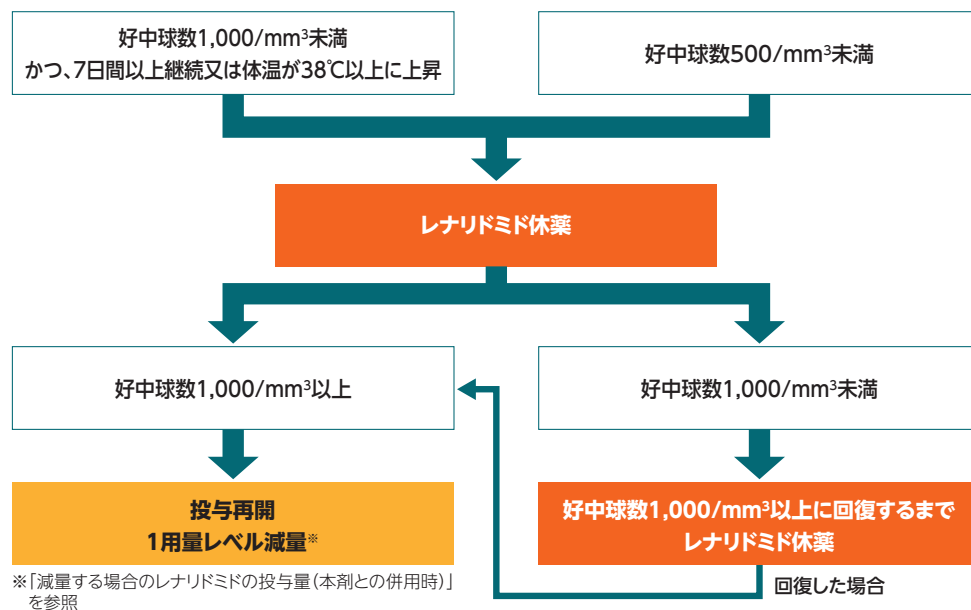
再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 3B)

本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤の休薬を行ってください。



レナリドミドの投与により副作用^{注)}が発現した場合には、以下を参照し、レナリドミドの休薬・減量等を考慮してください。



※「減量する場合のレナリドミドの投与量(本剤との併用時)」を参照

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。

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

製品電子添文

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験) (濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析での発熱性好中球減少症、好中球減少症に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

発現例数n (%)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)			プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
発熱性好中球減少症	5 (1.8)	4 (1.5)	1 (0.4)	4 (1.5)	3 (1.1)	1 (0.4)
好中球減少症						
好中球減少症	90 (32.8)	50 (18.2)	24 (8.8)	78 (28.7)	29 (10.7)	34 (12.5)
好中球数減少※	16 (5.8)	8 (2.9)	4 (1.5)	11 (4.0)	7 (2.6)	3 (1.1)

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

※臨床検査値異常

発現及び回復までの期間

国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験) (濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析での発熱性好中球減少症、好中球減少症の発現及び回復までの期間は以下の通りでした。

初回発現までの期間

初回発現までの期間 中央値 (範囲)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)						プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
発熱性好中球減少症	5	48.0日 (3-304)	4	43.0日 (3-304)	1	213.0日 (213-213)	4	37.5日 (11-81)	3	48.0日 (11-81)	1	27.0日 (27-27)
好中球減少症												
好中球減少症	90	78.0日 (11-329)	50	102.0日 (14-329)	24	67.0日 (11-323)	78	84.5日 (14-388)	29	85.0日 (14-281)	34	76.5日 (14-388)
好中球数減少	16	98.5日 (22-239)	8	99.0日 (22-239)	4	88.0日 (44-141)	11	56.0日 (21-281)	7	51.0日 (21-281)	3	91.0日 (42-182)

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

回復までの期間

回復までの期間 中央値 (範囲)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)						プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
発熱性好中球減少症	5	5.0日 (4-6)	4	4.5日 (4-6)	1	5.0日 (5-5)	4	5.0日 (2-6)	3	5.0日 (2-6)	1	5.0日 (5-5)
好中球減少症												
好中球減少症	88	8.0日 (2-91)	50	8.0日 (2-82)	22	8.0日 (2-18)	76	8.0日 (1-287)	29	8.0日 (3-29)	34	8.0日 (1-287)
好中球数減少	16	10.0日 (3-30)	8	13.0日 (3-15)	4	7.0日 (3-8)	11	8.0日 (2-28)	7	8.0日 (7-8)	3	8.0日 (2-13)

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

5. 注意を要する副作用とその対策

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

発現状況

国内第Ib/II相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4 (グループ6) : J-MIND試験)⁵⁾ 及び海外第II相試験 (MOR208C203試験 : L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾ 本剤+レナリドミド群の安全性解析での発熱性好中球減少症、好中球減少症に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

発現例数n (%)	J-MIND試験 (n=42)			L-MIND試験 (n=81)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	—	—	5 (6.2)	4 (4.9)	1 (1.2)
好中球減少症						
好中球減少症	5 (11.9)	3 (7.1)	1 (2.4)	28 (34.6)	15 (18.5)	11 (13.6)
好中球数減少*	8 (19.0)	3 (7.1)	1 (2.4)	2 (2.5)	1 (1.2)	0 (0.0)

J-MIND試験はMedDRA Version : 27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version : 25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる
※臨床検査値異常

発現及び回復までの期間

国内第Ib/II相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4 (グループ6) : J-MIND試験)⁵⁾ 及び海外第II相試験 (MOR208C203試験 : L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾ 本剤+レナリドミド群の安全性解析での発熱性好中球減少症、好中球減少症の発現及び回復までの期間は以下の通りでした。

初回発現までの期間

初回発現までの期間 中央値 (範囲)	J-MIND試験 (n=42)						L-MIND試験 (n=81)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
発熱性好中球減少症	0	—	—	—	—	—	5	125日 (51-234)	4	109日 (51-234)	1	158日 (158-158)
好中球減少症												
好中球減少症	5	134日 (22-331)	3	134日 (45-268)	1	22日 (22-22)	28	75.5日 (1-1381)	15	64日 (6-738)	11	217日 (1-1381)
好中球数減少	8	71.5日 (24-191)	3	44日 (24-57)	1	191日 (191-191)	2	121日 (42-200)	1	42日 (42-42)	—	—

J-MIND試験はMedDRA Version : 27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version : 25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる

回復までの期間

回復までの期間 中央値 (範囲)	J-MIND試験 (n=42)						L-MIND試験 (n=81)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
発熱性好中球減少症	0	—	—	—	—	—	5	5日 (3-7)	4	5.5日 (4-7)	1	3日 (3-3)
好中球減少症												
好中球減少症	5	10日 (3-14)	3	10日 (8-14)	1	3日 (3-3)	27	10日 (2-122)	14	11日 (5-122)	11	10日 (2-42)
好中球数減少	7	15日 (4-29)	2	12日 (9-15)	1	8日 (8-8)	2	11日 (8-14)	1	8日 (8-8)	—	—

J-MIND試験はMedDRA Version : 27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version : 25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる

② 貧血

主な症状¹⁰⁾

顔色が悪い、易疲労感、倦怠感、頭重感、動悸、息切れ、意欲低下、狭心症などの症状が早期に認められます。

参考：厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性貧血(溶血性貧血、メトヘモグロビン血症、赤芽球ろう、鉄芽球性貧血、巨赤芽球性貧血)
平成19年6月(令和3年4月改定)
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f05-r03.pdf>) 2025年3月時点

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)(濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析での貧血に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

発現例数n(%)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)			プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
貧血	17(6.2)	3(1.1)	—	17(6.3)	4(1.5)	—

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

発現及び回復までの期間

国際共同第Ⅲ相試験(INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)(濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析での貧血の発現及び回復までの期間は以下の通りでした。

初回発現までの期間

初回発現までの期間 中央値(範囲)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)						プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
貧血	17	58.0日 (1-245)	3	183.0日 (92-245)	—	—	17	113.0日 (5-282)	4	71.5日 (12-141)	—	—

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

回復までの期間

回復までの期間 中央値(範囲)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)						プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
貧血	12	26.0日 (2-190)	3	5.0日 (2-190)	—	—	16	28.5日 (2-148)	4	12.0日 (8-32)	—	—

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

5. 注意を要する副作用とその対策

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

発現状況

国内第Ib/II相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4 (グループ6) : J-MIND試験)⁵⁾ 及び海外第II相試験 (MOR208C203試験 : L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾ 本剤+レナリドミド群の安全性解析での貧血に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

発現例数n (%)	J-MIND試験 (n=42)			L-MIND試験 (n=81)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
貧血	2 (4.8)	1 (2.4)	0 (0.0)	13 (16.0)	4 (4.9)	0 (0.0)

J-MIND試験はMedDRA Version : 27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version : 25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる

発現及び回復までの期間

国内第Ib/II相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4 (グループ6) : J-MIND試験)⁵⁾ 及び海外第II相試験 (MOR208C203試験 : L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾ 本剤+レナリドミド群の安全性解析での貧血の発現及び回復までの期間は以下の通りでした。

初回発現までの期間

初回発現までの期間 中央値 (範囲)	J-MIND試験 (n=42)						L-MIND試験 (n=81)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
貧血	2	51.5日 (2-101)	1	101日 (101-101)	—	—	13	49日 (1-959)	4	9日 (1-190)	—	—

J-MIND試験はMedDRA Version : 27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version : 25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる

回復までの期間

回復までの期間 中央値 (範囲)	J-MIND試験 (n=42)						L-MIND試験 (n=81)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
貧血	2	4日 (3-5)	1	5日 (5-5)	—	—	9	19日 (1-120)	2	4日 (1-7)	—	—

J-MIND試験はMedDRA Version : 27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version : 25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる

③ 血小板減少症

主な症状¹⁾

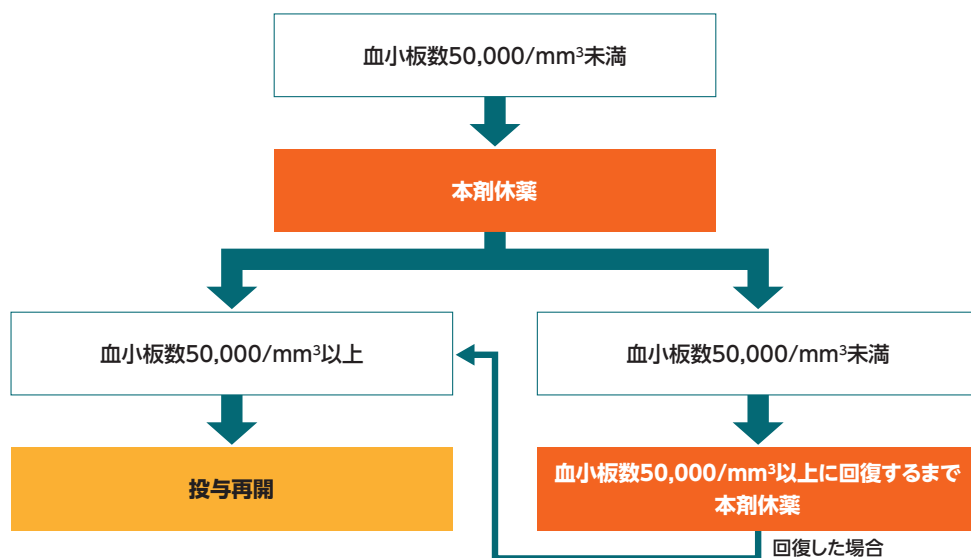
初期症状は、皮下、粘膜の出血症状です。すなわち誘因なく皮下の点状出血及び紫斑が生じ、粘膜に関しては、鼻出血、口腔内出血、歯肉出血、眼球結膜下出血、消化管出血、血尿、あるいは軽度の機械的刺激により(例えば打撲等)皮下出血や粘膜出血を起こしやすくなったり、女性では生理出血が止まりにくくなったり、出血量が増えたりします。

参考：厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 血小板減少症、平成19年6月(令和4年2月改定)
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f45.pdf>) 2025年3月時点

対処法

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 1～3A)

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、本剤の休薬を行ってください。



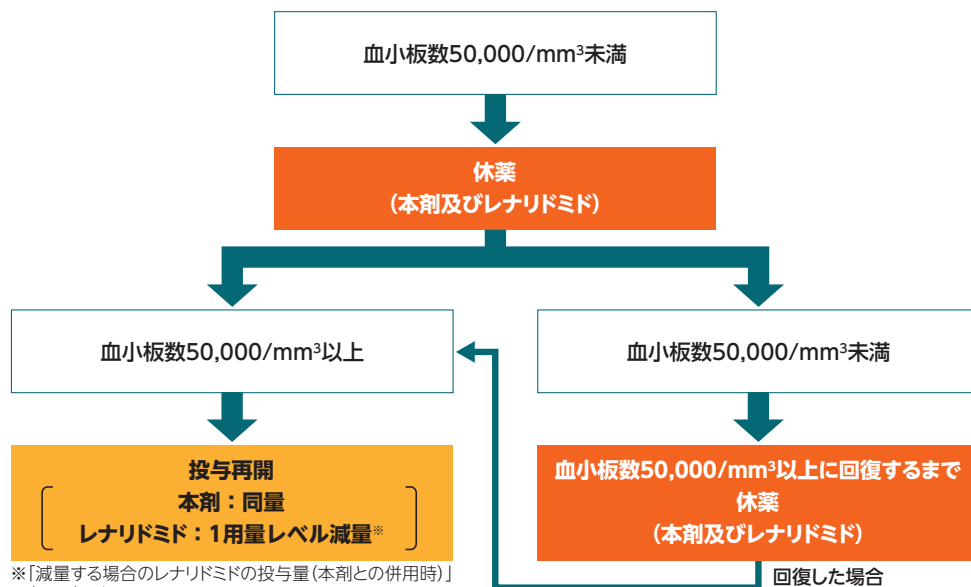
製品電子添文

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 3B)

本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤の休薬を行ってください。

レナリドミドの投与により副作用²⁾が発現した場合には、以下を参照し、レナリドミドの休薬・減量等を考慮してください。



*「減量する場合のレナリドミドの投与量(本剤との併用時)」
(p.12)を参照

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。

製品電子添文

5. 注意を要する副作用とその対策

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験) (濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析での血小板減少症に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

発現例数n (%)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)			プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
血小板減少症						
血小板減少症	26 (9.5)	8 (2.9)	3 (1.1)	27 (9.9)	9 (3.3)	2 (0.7)
血小板数減少※	5 (1.8)	—	—	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる
※臨床検査値異常

発現及び回復までの期間

国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験) (濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析での血小板減少症の発現及び回復までの期間は以下の通りでした。

初回発現までの期間

初回発現までの期間 中央値 (範囲)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)						プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
血小板減少症												
血小板減少症	26	111.5日 (8-324)	8	114.0日 (15-245)	3	8.0日 (8-126)	27	100.0日 (11-305)	9	114.0日 (71-295)	2	86.0日 (16-156)
血小板数減少	5	34.0日 (22-155)	—	—	—	—	4	66.0日 (22-164)	1	27.0日 (27-27)	1	164.0日 (164-164)

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

回復までの期間

回復までの期間 中央値 (範囲)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)						プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
血小板減少症												
血小板減少症	24	15.0日 (4-105)	8	8.0日 (4-28)	3	9.0日 (8-15)	26	15.0日 (4-286)	8	15.0日 (7-29)	2	11.0日 (7-15)
血小板数減少	4	7.0日 (3-21)	—	—	—	—	4	6.5日 (4-8)	1	5.0日 (5-5)	1	4.0日 (4-4)

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

発現状況

国内第Ib/II相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4 (グループ6) : J-MIND試験)⁵⁾ 及び海外第II相試験 (MOR208C203試験 : L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾ 本剤+レナリドミド群の安全性解析での血小板減少症に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

発現例数n (%)	J-MIND試験 (n=42)			L-MIND試験 (n=81)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
血小板減少症						
血小板減少症	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (11.1)	4 (4.9)	2 (2.5)
血小板数減少※	6 (14.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

J-MIND試験はMedDRA Version : 27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version : 25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる
※臨床検査値異常

発現及び回復までの期間

国内第Ib/II相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4 (グループ6) : J-MIND試験)⁵⁾ 及び海外第II相試験 (MOR208C203試験 : L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾ 本剤+レナリドミド群の安全性解析での血小板減少症の発現及び回復までの期間は以下の通りでした。

初回発現までの期間

初回発現までの期間 中央値 (範囲)	J-MIND試験 (n=42)						L-MIND試験 (n=81)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
血小板減少症												
血小板減少症	1	256日 (256-256)	—	—	—	—	9	85日 (4-340)	4	161.5日 (61-240)	2	24日 (4-44)
血小板数減少	6	47.5日 (8-183)	1	16日 (16-16)	—	—	1	77日 (77-77)	—	—	—	—

J-MIND試験はMedDRA Version : 27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version : 25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる

回復までの期間

回復までの期間 中央値 (範囲)	J-MIND試験 (n=42)						L-MIND試験 (n=81)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
血小板減少症												
血小板減少症	0	—	—	—	—	—	7	15日 (2-296)	3	8日 (5-15)	2	149日 (2-296)
血小板数減少	6	12.5日 (4-57)	1	4日 (4-4)	—	—	1	8日 (8-8)	—	—	—	—

J-MIND試験はMedDRA Version : 27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version : 25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる

5. 注意を要する副作用とその対策

④ 白血球減少症

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験) (濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析での白血球減少症に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

発現例数n(%)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)			プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
白血球減少症						
白血球減少症	6 (2.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
白血球数減少※	10 (3.6)	3 (1.1)	0 (0.0)	8 (2.9)	3 (1.1)	0 (0.0)

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

※臨床検査値異常

発現及び回復までの期間

国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験) (濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析での白血球減少症の発現及び回復までの期間は以下の通りでした。

初回発現までの期間

初回発現までの期間 中央値 (範囲)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)						プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
白血球減少症												
白血球減少症	6	126.0日 (22-311)	1	279.0日 (279-279)	—	—	5	78.0日 (16-183)	1	70.0日 (70-70)	—	—
白血球数減少	10	82.0日 (8-225)	3	141.0日 (21-168)	—	—	8	49.0日 (12-141)	3	42.0日 (15-100)	—	—

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

回復までの期間

回復までの期間 中央値 (範囲)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)						プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
白血球減少症												
白血球減少症	6	11.5日 (7-44)	1	15.0日 (15-15)	—	—	5	14.0日 (3-16)	1	3.0日 (3-3)	—	—
白血球数減少	9	15.0日 (2-363)	3	3.0日 (2-4)	—	—	8	8.0日 (2-174)	3	7.0日 (2-8)	—	—

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

発現状況

国内第Ib/II相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4 (グループ6) : J-MIND試験)⁵⁾ 及び海外第II相試験 (MOR208C203試験 : L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾ 本剤+レナリドミド群の安全性解析での白血球減少症に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

発現例数n (%)	J-MIND試験 (n=42)			L-MIND試験 (n=81)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
白血球減少症						
白血球減少症	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.7)	2 (2.5)	0 (0.0)
白血球数減少※	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.7)	1 (1.2)	0 (0.0)

J-MIND試験はMedDRA Version : 27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version : 25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる
※臨床検査値異常

発現及び回復までの期間

国内第Ib/II相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4 (グループ6) : J-MIND試験)⁵⁾ 及び海外第II相試験 (MOR208C203試験 : L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾ 本剤+レナリドミド群の安全性解析での白血球減少症の発現及び回復までの期間は以下の通りでした。

初回発現までの期間

初回発現までの期間 中央値 (範囲)	J-MIND試験 (n=42)						L-MIND試験 (n=81)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
白血球減少症												
白血球減少症	2	167日 (36-298)	—	—	—	—	3	437日 (36-535)	2	285.5日 (36-535)	—	—
白血球数減少	2	41.5日 (4-79)	—	—	—	—	3	49日 (4-57)	1	49日 (49-49)	—	—

J-MIND試験はMedDRA Version : 27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version : 25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる

回復までの期間

回復までの期間 中央値 (範囲)	J-MIND試験 (n=42)						L-MIND試験 (n=81)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
白血球減少症												
白血球減少症	1	15日 (15-15)	—	—	—	—	3	15日 (9-36)	2	22.5日 (9-36)	—	—
白血球数減少	1	22日 (22-22)	—	—	—	—	3	15日 (8-15)	1	15日 (15-15)	—	—

J-MIND試験はMedDRA Version : 27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version : 25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる

5.2 感染症

- ・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してください。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してください。
- ・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ります。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ります。

製品電子添文

主な症状

発熱又は悪寒、咳、排尿痛などの感染の可能性を示す症状があらわれた場合は速やかに担当医に連絡するよう患者を指導してください。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)(濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析での感染症に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

発現例数n(%)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)			プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)			
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
感染症および寄生虫症	60(21.9)	25(9.1)	—	46(16.9)	12(4.4)	2(0.7)	1(0.4)

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

発現及び回復までの期間

国際共同第Ⅲ相試験(INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)(濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析での感染症の発現及び回復までの期間は以下の通りでした。

初回発現までの期間

初回発現 までの 期間中央値 (範囲)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)						プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)							
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	Grade 5
感染症 および 寄生虫症	60	141.5日 (3-357)	25	176.0日 (8-357)	—	—	46	138.0日 (1-380)	12	103.5日 (5-380)	2	116.5日 (98-135)	1	237.0日 (237-237)

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

回復までの期間

回復までの期間 中央値 (範囲)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)						プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
感染症および 寄生虫症	56	12日 (2-86)	24	9.5日 (2-44)	—	—	41	15.0日 (2-44)	12	15.0日 (5-36)	2	11.5日 (2-21)

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

<参考情報>

国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験 : inMIND試験)^{3,4)}における感染症の予防投与について

B型肝炎ウイルス (HBV) の予防内服はHBcAb陽性例 (潜在性感染) に対して、各国のガイドラインに基づき抗ウイルス薬の予防的投与が行われました。その他の日和見感染については施設のガイドラインに基づく日和見感染予防が行われました。

発現状況

予防投与の有無別の有害事象発現状況と使用された予防投与の薬剤の概略を以下に示します。

	本剤+リツキシマブ+ レナリドミド群 (n=273 [#])		プラセボ+リツキシマブ+ レナリドミド群 (n=275 [#])		予防投与薬 ^{**}
	感染者発症者/ 予防投与有	感染者発症者/ 予防投与無	感染者発症者/ 予防投与有	感染者発症者/ 予防投与無	
HBVによる感染症	0/17例 (0%)	0/256例 (0%)	0/14例 (0%)	0/261例 (0%)	ラミブジン、アデホビル、エンテカビル、Telbivudine、テノホビル
CMVによる感染症	0/0例	1/273例 (0.4%)	0/1例 (0%)	1/274例 (0.4%)	ガンシクロビル、バルガンシクロビル、レテルモビル、マリバビル
JCウイルスによる感染症	0/0例	0/273例 (0%)	0/0例	1/275例 (0.4%)	
結核菌による感染症	0/1例 (0%)	0/272例 (0%)	0/1例 (0%)	0/274例 (0%)	イソニアジド、リファンピシン
<i>P. jirovecii</i> による感染症	0/6例 (0%)	1/267例 (0.4%)	0/5例 (0%)	1/270例 (0.4%)	スルファメトキサゾール、ペンタミジン、アトバコン
真菌による感染症	5/19例 (26.3%)	12/254例 (4.7%)	3/11例 (27.2%)	5/264例 (1.9%)	フルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール
VZVによる感染症	0/1例 (0%)	15/272例 (5.5%)	0/1例 (0%)	7/274例 (2.6%)	アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビル、アメナメビル

CMV : サイトメガロウイルス、JC : John Cunningham、VZV : 水痘帯状疱疹ウイルス

#全解析対象集団 (FAS; Full Analysis Set) を基準として集計している。

**予防投与薬は本邦で承認の薬剤 (Telbivudine) も含まれる。なお、アデホビルは販売中止、スルファメトキサゾールはトリメトプリムとの合剤としてしか販売されていない。

5. 注意を要する副作用とその対策

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

発現状況

国内第Ib/II相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4 (グループ6) : J-MIND試験)⁵⁾ 及び海外第II相試験 (MOR208C203試験 : L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾ 本剤+レナリドミド群の安全性解析での感染症に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

発現例数n (%)	J-MIND試験 (n=42)			L-MIND試験 (n=81)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
感染症および寄生虫症	7 (16.7)	2 (4.8)	1 (2.4)	22 (27.2)	6 (7.4)	3 (3.7)

J-MIND試験はMedDRA Version : 27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version : 25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる

発現及び回復までの期間

国内第Ib/II相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4 (グループ6) : J-MIND試験)⁵⁾ 及び海外第II相試験 (MOR208C203試験 : L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾ 本剤+レナリドミド群の安全性解析での感染症の発現及び回復までの期間は以下の通りでした。

初回発現までの期間

初回発現までの 期間中央値 (範囲)	J-MIND試験 (n=42)						L-MIND試験 (n=81)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
感染症および 寄生虫症	7	127日 (8-219)	2	173日 (127-219)	1	63日 (63-63)	22	158日 (4-775)	6	68.5日 (4-501)	3	158日 (135-630)

J-MIND試験はMedDRA Version : 27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version : 25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる

回復までの期間

回復までの期間 中央値 (範囲)	J-MIND試験 (n=42)						L-MIND試験 (n=81)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
感染症および 寄生虫症	7	13日 (8-15)	2	11日 (9-13)	1	13日 (13-13)	21	18日 (4-57)	6	15日 (7-44)	3	10日 (10-25)

J-MIND試験はMedDRA Version : 27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version : 25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる

<参考情報>

国内第Ib/II相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6) : J-MIND試験)⁵⁾ 及び海外第II相試験 (MOR208C203試験 : L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾ における感染症に対する予防投与について

潜在的HBV感染(HBsAg陰性かつ総HBcAb陽性かつHBV-DNA陰性)を有する患者が、投与期間にHBV-DNAが検出可能になった場合、現地のガイドライン[日本肝臓学会ガイドライン(2020)又はリツキシマブ等のCD20抗体に対する施設のガイドライン]に従い、B型肝炎ウイルス再活性化の可能性に備えて予防的投与及び経過観察を実施しました。

HBV-DNA検査陽性の場合、B型肝炎の治療の経験がある医師の評価を受け、予防的投与を開始し(適切であると判断された場合)、現地の診療/ガイドラインに従う場合に限り治療を継続できました。

発現状況

予防投与の有無別の有害事象発現状況と使用された予防投与の薬剤の概略を以下に示します。

	J-MIND試験 (n=42 ^{#1})		L-MIND試験 (n=81 ^{#2})		予防投与薬 [*]
	感染者発症者/ 予防投与有	感染者発症者/ 予防投与無	感染者発症者/ 予防投与有	感染者発症者/ 予防投与無	
HBVによる感染症	0/0例	0/42例 (0%)	0/0例	2/81例 (2.5%)	ラミブジン、アデホビル、エンテカビル、Telbivudine、テノホビル
CMVによる感染症	0/0例	0/42例 (0%)	0/0例	1/81例 (1.2%)	ガンシクロビル、バルガンシクロビル、レテルモビル、マリバビル
JCウイルスによる感染症	0/0例	0/42例 (0%)	0/0例	1/81例 (1.2%)	イソニアジド、リファンピシン
結核菌による感染症	0/0例	0/42例 (0%)	0/2例 (0%)	0/79例 (0%)	
<i>P. jirovecii</i> による感染症	0/17例 (0%)	0/25例 (0%)	0/31例 (0%)	0/50例 (0%)	スルファメトキサゾール・トリメトプリム、スルファメトキサゾール、ペンタミジン、アトバコン
真菌による感染症	0/6例 (0%)	0/36例 (0%)	1/11例 (9.1%)	3/70例 (4.3%)	フルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ボサコナゾール
VZVによる感染症	0/0例	4/42例 (9.5%)	0/0例	6/81例 (7.4%)	アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビル、アメナメビル

CMV : サイトメガロウイルス、JC : John Cunningham、VZV : 水痘帯状疱疹ウイルス

#1 安全性解析対象集団(SAF; Safety Analysis Set)を基準として集計している。

#2 全解析対象集団(FAS; Full Analysis Set)を基準として集計している。

※予防投与薬は本邦で承認の薬剤(Telbivudine)も含まれる。なお、アデホビルは販売中止、スルファメトキサゾールはトリメトプリムとの合剤としてしか販売されていない。

5. 注意を要する副作用とその対策

●COVID-19(COVID-19肺炎を含む)

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験) (濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析でのCOVID-19に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

発現例数n(%)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)			プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
COVID-19	15 (5.5)	6 (2.2)	—	7 (2.6)	1 (0.4)	—
COVID-19肺炎	4 (1.5)	4 (1.5)	—	1 (0.4)	1 (0.4)	—

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

COVID-19に関連する副作用により死亡に至った症例は認められませんでした。

重篤な副作用の発現状況は以下の通りでした。

発現例数n(%)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)		プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
重篤な副作用	8 (2.9)	8 (2.9)	2 (0.7)	2 (0.7)
COVID-19	5 (1.8)	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
COVID-19肺炎	4 (1.5)	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

発現及び回復までの期間

国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験) (濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析でのCOVID-19に関連する副作用の発現及び回復までの期間は以下の通りでした。

初回発現までの期間

初回発現までの期間 中央値 (範囲)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)						プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
COVID-19	15	197.0日 (43-344)	6	142.0日 (43-246)	—	—	7	211.0日 (63-343)	1	93.0日 (93-93)	—	—
COVID-19肺炎	4	144.0日 (102-176)	4	144.0日 (102-176)	—	—	1	258.0日 (258-258)	1	258.0日 (258-258)	—	—

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

回復までの期間

回復までの期間 中央値 (範囲)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)						プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
COVID-19	15	11.0日 (4-342)	6	6.5日 (4-15)	—	—	7	15.0日 (7-65)	1	8.0日 (8-8)	—	—
COVID-19肺炎	4	9.5日 (4-19)	4	9.5日 (4-19)	—	—	1	23.0日 (23-23)	1	23.0日 (23-23)	—	—

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

発現状況

国内第Ib/II相試験(INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6)：J-MIND試験)⁵⁾及び海外第II相試験(MOR208C203試験：L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾本剤+レナリドミド群の安全性解析でのCOVID-19に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

COVID-19に関連する副作用により死亡に至った症例は認められませんでした。

発現例数n(%)	J-MIND試験 (n=42)			L-MIND試験 (n=81)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
COVID-19	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	—	—
COVID-19肺炎	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	—	—

J-MIND試験はMedDRA Version：27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version：25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる

発現及び回復までの期間

国内第Ib/II相試験(INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6)：J-MIND試験)⁵⁾本剤+レナリドミド群の安全性解析でのCOVID-19の発現及び回復までの期間は以下の通りでした。

初回発現までの期間

初回発現までの期間 中央値(範囲)	J-MIND試験 (n=42)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
COVID-19	1	63日 (63-63)	—	—	1	63日 (63-63)

J-MIND試験はMedDRA Version：27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0に準ずる

回復までの期間

回復までの期間 中央値(範囲)	J-MIND試験 (n=42)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
COVID-19	1	13日 (13-13)	—	—	1	13日 (13-13)

J-MIND試験はMedDRA Version：27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0に準ずる

5.3 B型肝炎ウイルスの再活性化

- 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者には、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してください。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ります。製品電子添文
- 本剤はCD19に対する抗体でありB細胞を枯渇させる作用機序を有することから、併用するリツキシマブに係る対応と同様に、国際共同第Ⅲ相試験(INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)においてB型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化に留意することとされました。スクリーニング時に「HBs抗原陽性の患者」又は「HBs抗原陰性、HBc抗体陽性、かつ、HBV-DNAが検出された患者」は除外すること、「HBVの潜伏又は既往感染(HBs抗原陰性及びHBc抗体陽性)の患者でHBV-DNAが検出されない場合」は、組入れ後に各国のHBV関連ガイドライン¹²⁾に基づきモニタリング及び予防投与を実施することとされました。
- 国内第Ⅰb/Ⅱ相試験(INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6)：J-MIND試験)及び海外第Ⅱ相試験(MOR208C203試験：L-MIND試験)においても、スクリーニング時に「HBs抗原陽性の患者」又は「HBs抗原陰性、HBc抗体陽性、かつ、HBV-DNAが検出された患者」は除外することとされました。潜在的HBV感染(HBs抗原陰性かつ総HBc抗体陽性かつHBV DNA陰性)を有する患者が、投与期間にHBV-DNAが検出可能になった場合、現地のガイドライン[日本肝臓学会ガイドライン(2020)又はリツキシマブ等のCD20抗体に対する施設のガイドライン]に従い、B型肝炎ウイルス再活性化の可能性に備えて予防投与及び経過観察を実施しました。
- 海外第Ⅱ相試験(MOR208C203試験：L-MIND試験)本剤+レナリドミド群の安全性解析において、HBVによる感染症は2.5%(2/81例)に認められました。内訳はB型肝炎再活性化及びB型肝炎DNA測定陽性各1例でいずれも非重篤でした。なお、海外の製造販売後において重篤なHBVによる感染症が1例報告されています。

対処法

「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン¹²⁾」に基づいてモニタリング及び予防投与を実施してください。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)(濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析ではHBVによる感染症^{*1}は認められていません。

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

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

発現状況

国内第Ib/II相試験(INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6)：J-MIND試験)⁵⁾の安全性解析ではHBVによる感染症は認められていません。海外第II相試験(MOR208C203試験：L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾本剤+レナリドミド群の安全性解析において、HBVによる感染症は2例(2.5%)に認められました。内訳はB型肝炎再活性化(Grade 2) 1例及びB型肝炎DNA測定陽性(Grade 1) 1例でした。

発現及び回復までの期間

海外第II相試験(MOR208C203試験：L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾本剤+レナリドミド群の安全性解析でのHBVによる感染症の発現及び回復までの期間は以下の通りでした。

初回発現までの期間

初回発現までの期間 中央値(範囲)	L-MIND試験 (n=81)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
HBVによる感染症						
B型肝炎再活性化	1	358日 (358-358)	—	—	—	—
B型肝炎DNA 測定陽性	1	57日 (57-57)	—	—	—	—

L-MIND試験はMedDRA Version : 25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる

回復までの期間

回復までの期間 中央値(範囲)	L-MIND試験 (n=81)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
HBVによる感染症						
B型肝炎再活性化	0	—	—	—	—	—
B型肝炎DNA 測定陽性	1	57日 (57-57)	—	—	—	—

L-MIND試験はMedDRA Version : 25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる

5.4 進行性多巣性白質脳症(PML)

- 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、適切な処置を行ってください。製品電子添文
- PMLはJohn Cunningham(JC)ウイルスの再活性化により引き起こされます。典型的には重度の免疫抑制状態にある患者で認められ、B細胞を標的とする治療用モノクローナル抗体と関連しています¹³⁾。
- 臨床試験において、PMLに関連する副作用は認められませんでした。海外の製造販売後においてPMLに関連する重篤な副作用が2例報告されており、B細胞枯渇を引き起こす他の薬剤で報告されています。

主な症状¹⁴⁾

認知機能障害・片麻痺・構音障害が頻度の高い早期症状であり、失語・小脳症状・嚥下障害と続きます。

参考：厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 進行性多巣性白質脳症(PML), 令和5年4月
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j39.pdf>) 2025年3月時点

対処法

異常が認められた場合には、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、適切な処置を行ってください。

製品電子添文

現在のところPMLに対して確立した治療法はなく、薬剤関連PMLの治療の基本は、PML診療ガイドライン2020でも述べられているように、誘因薬剤の減量又は中止によって、宿主の免疫学的回復をうながすことです¹⁵⁾。

参考：厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 進行性多巣性白質脳症(PML), 令和5年4月
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j39.pdf>) 2025年3月時点

発現状況

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

国際共同第Ⅲ相試験(INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)(濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析では副作用としてのPMLは認められていません。

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

国内第Ⅰb/Ⅱ相試験(INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6)：J-MIND試験)⁵⁾本剤+レナリドミド群の安全性解析ではPMLに関連する副作用は認められていません。

海外第Ⅱ相試験(MOR208C203試験：L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾本剤+レナリドミド群の安全性解析ではPMLは1例(1.2%)に認められました。本症例は治療開始前にGrade 2のPMLを有しており、PMLの悪化により試験治療を中止しましたが死亡に至りました。なお、本剤との因果関係は否定されました。

5.5 Infusion reaction

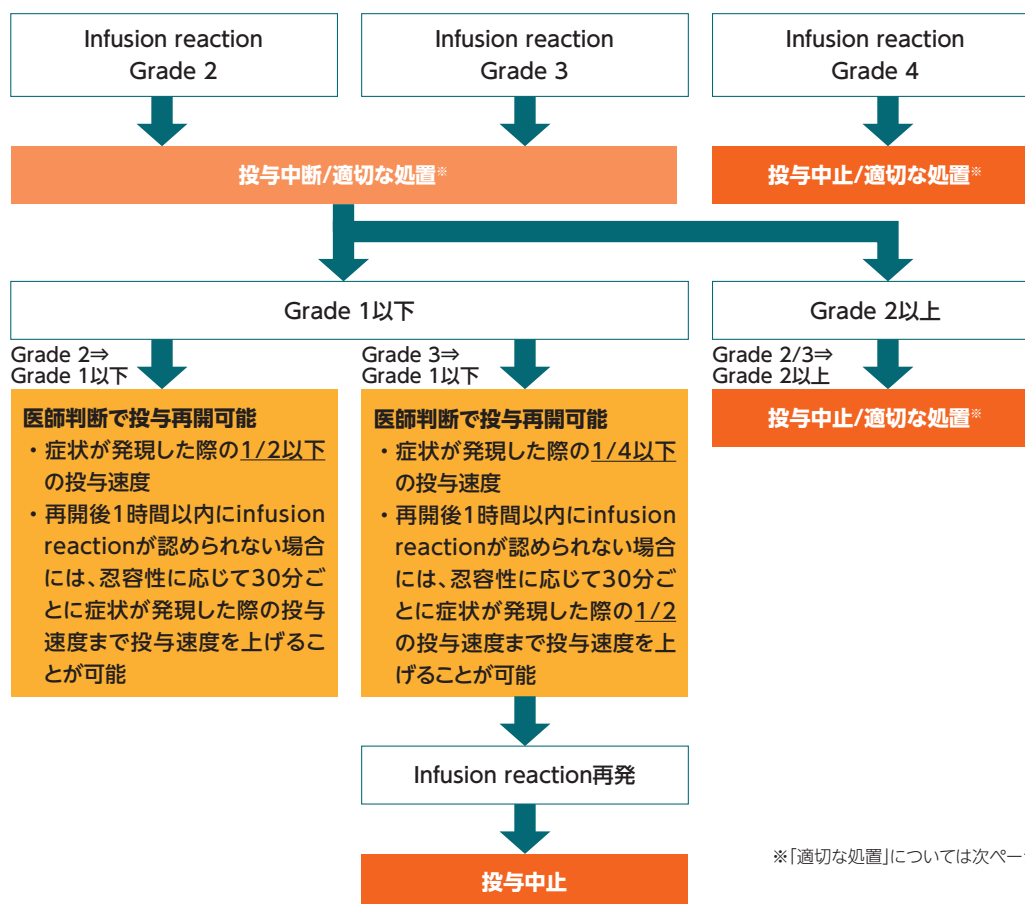
- 発熱、悪寒、発疹、呼吸困難等を含むinfusion reactionがあらわれることがあり、多くの場合は、1サイクル目に認められましたが、2サイクル目以降の投与時にも認められています。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。製品電子添文
- Infusion reactionは、国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)において全Gradeで8.4% (23/274例)、Grade 3以上で0.4% (1/274例)に認められました。国内第Ib/Ⅱ相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4 (グループ6)：J-MIND試験)において全Gradeで7.1% (3/42例)、海外第Ⅱ相試験 (MOR208C203試験：L-MIND試験)において全Gradeで6.2% (5/81例)に認められましたが、いずれの症例も非重篤でした。

主な症状

発熱、悪寒、発疹又は呼吸困難等を含むinfusion reactionがあらわれます。また、投与24時間以内にinfusion reactionの症状又は徴候がみられた場合は担当医に連絡するよう患者を指導してください。

対処法

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ってください^{*1}。



5. 注意を要する副作用とその対策

*1：国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)^{3,4)}及び国内第Ib/Ⅱ相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6)：J-MIND試験)⁵⁾では、以下のように処置していました。

①Grade 2のinfusion reactionが発現した場合

- ・投与を直ちに中止する。
- ・臨床的必要性に応じて抗ヒスタミン薬及び/又はアセトアミノフェン(paracetamol)もしくはメチルプレドニゾロン(又は同等薬剤)を適切に投与する。
- ・症状が回復又はGrade 1に軽快したと治験責任(分担)医師により評価された場合、前回の50%の注入速度で投与を継続できる。1時間後、症状が再発しておらず、バイタルサインが安定している場合、30分ごとに注入速度を上げ、忍容性が示されるようであれば、ベースラインの速度まで上げられる。

<国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)>

本剤+プラセボの投与を継続する場合、治験期間を通してその後の本剤+プラセボ投与の際には前投与を毎回実施する。

再発Grade 2のIRRが認められた場合、当該患者は治験責任(分担)医師の決定に基づき、臨床的に適切な予防措置が講じられることを条件として、本剤+プラセボの投与を継続できる。その後の本剤+プラセボ投与の際には前投与を毎回実施する。

本剤+プラセボの投与を継続できない場合、リツキシマブ及び/又はレナリドミドの投与は継続してもよい。

<国内第Ib/Ⅱ相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6)：J-MIND試験)>

小さい輸液バッグを使用して30分以内にIRRが発現した場合又はその他必要な場合、治験責任(分担)医師の臨床的判断に基づき最高注入速度を調整してもよい。

Grade 2のIRR又はGrade 1のCRSの発現を認めた患者において本剤の投与を継続する場合、治験期間を通してその後の本剤投与の際には前投与を毎回実施する。

②Grade 3のinfusion reactionが発現した場合

- ・投与を直ちに中止する。
- ・臨床的必要性に応じて抗ヒスタミン薬及び/又はアセトアミノフェン(paracetamol)もしくはメチルプレドニゾロン(又は同等薬剤)を適切に投与し、必要に応じて、更なる薬剤(すなわちエピネフリン、気管支拡張薬)の投与を検討する。
- ・全ての症状が完全に回復し、前述のとおり予防薬が適切に投与された場合に限り、直近の25%の注入速度で投与を再開してよい。約1時間後、症状が再発しておらず、バイタルサインが安定している場合、ベースラインの50%まで30分ごとに注入速度を上げることができる。

<国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)>

投与の再開後に症状を再び認めた場合(Gradeを問わない)、投与を直ちに中止し、輸液ラインを患者から取り外す。

治験責任(分担)医師の決定に基づき、臨床的に適切な予防措置が講じられることを条件として、本剤+プラセボの投与を継続できる。

Grade 3のIRRの発現を認めた患者において投与を継続する場合、治験期間を通してその後の本剤+プラセボ投与の際には前投与を毎回実施する。患者に新たなGrade 3のIRRが認められた場合、当該患者はその後の本剤+プラセボ投与を恒久的に中止する。

本剤+プラセボの投与を中止した場合、リツキシマブ及びレナリドミドの投与は継続してもよい。

<国内第Ib/Ⅱ相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6)：J-MIND試験)>

小さい輸液バッグを使用して30分以内にIRRが発現した場合又はその他必要な場合、治験責任(分担)医師の臨床的判断に基づき最高注入速度を調整してもよい。

投与再開後に症状を再び認めた場合(Gradeを問わない)、投与を直ちに中止しなければならず、輸液ラインを患者から取り外す。治験責任(分担)医師の決定に基づき、臨床的に適切な予防措置が講じられることを条件として、本剤の投与を継続できる。

Grade 3のIRR又はGrade 2のCRSの発現を認めた患者において本剤の投与を継続する場合、治験期間を通してその後の本剤投与の際には前投与を毎回実施する。

本剤の投与を継続できない場合、レナリドミドの投与は継続してもよい。

③Grade 4のinfusion reactionが発現した場合

- ・投与を直ちに中止しなければならず、輸液ラインを患者から取り外す。
- ・臨床的必要性に応じて抗ヒスタミン薬及び/又はアセトアミノフェン(paracetamol)もしくはメチルプレドニゾロン(又は同等薬剤)を適切に投与し、必要に応じて、更なる薬剤(すなわちエピネフリン、気管支拡張薬)の投与を検討する。

<国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)>

当該患者はその後の本剤+プラセボ投与を恒久的に中止する。

本剤+プラセボの投与を中止した場合、当該患者はリツキシマブ及びレナリドミドの投与を継続してもよい。

<国内第Ib/Ⅱ相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6)：J-MIND試験)>

本剤の投与を継続してはならない。ただし、レナリドミドは治験実施計画書に従って継続してもよい。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験) (濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析での infusion reactionに関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

発現例数n (%)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)			プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
Infusion reaction	23 (8.4)	1 (0.4)	—	10 (3.7)	1 (0.4)	—

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

また、国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験) (濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析における前投与有無別の infusion reactionの発現状況 (有害事象) は以下の通りでした。

投与時期 (サイクル数)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)				プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)			
	前投与あり		前投与なし		前投与あり		前投与なし	
	症例数	発現割合 n (%)	症例数	発現割合 n (%)	症例数	発現割合 n (%)	症例数	発現割合 n (%)
1	272	113 (41.5)	2	0 (0.0)	270	99 (36.7)	2	1 (50.0)
2	111	14 (12.6)	148	17 (11.5)	109	20 (18.3)	154	18 (11.7)
3	107	13 (12.1)	153	12 (7.8)	91	14 (15.4)	166	15 (9.0)
4	85	2 (2.4)	161	5 (3.1)	87	5 (5.7)	151	4 (2.6)
5	70	5 (7.1)	172	3 (1.7)	72	3 (4.2)	162	3 (1.9)
6	53	5 (9.4)	182	2 (1.1)	58	2 (3.4)	164	3 (1.8)
7	49	2 (4.1)	182	5 (2.7)	54	1 (1.9)	150	5 (3.3)
8	46	2 (4.3)	172	4 (2.3)	52	2 (3.8)	145	3 (2.1)
9	38	0 (0.0)	167	8 (4.8)	46	1 (2.2)	136	4 (2.9)
10	34	1 (2.9)	149	5 (3.4)	33	0 (0.0)	126	2 (1.6)
11	37	1 (2.7)	132	0 (0.0)	26	0 (0.0)	116	2 (1.7)
12	30	1 (3.3)	127	6 (4.7)	29	1 (3.4)	106	4 (3.8)

注1：発現割合は、対象サイクルに曝露した症例及び前投与薬の有無別に算出する。

注2：対象サイクルにおいて少なくとも1回の点滴投与 (本剤又はリツキシマブ) を受けた症例を曝露対象とする。1～3サイクル目では4回の点滴投与、4サイクル目以降は2回の点滴投与が行われる。

注3：点滴終了当日または翌日から発症した infusion reactionを含める。

注4：本剤/リツキシマブの点滴投与日に前投与を実施した症例を「前投与あり」と定義する。

なお、infusion reactionに対する前投与は以下の通りでした。

投与時期：各投与の30～60分前

投与薬剤：アセトアミノフェン (650～1,000mg 経口投与)

抗ヒスタミン薬 (ジフェンヒドラミン等50～100mg)

グルココルチコステロイド (プレドニゾロン換算100mg 静脈内投与)

5. 注意を要する副作用とその対策

発現及び回復までの期間

国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験) (濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析での infusion reactionの発現及び回復までの期間は以下の通りでした。

初回発現までの期間

初回発現までの期間 中央値 (範囲)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)						プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
Infusion reaction	23	1.0日 (1-16)	1	1.0日 (1-1)	—	—	10	8.0日 (1-114)	1	1.0日 (1-1)	—	—

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

回復までの期間

回復までの期間 中央値 (範囲)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)						プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
Infusion reaction	23	1.0日 (1-1)	1	1.0日 (1-1)	—	—	10	1.0日 (1-1)	1	1.0日 (1-1)	—	—

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

発現状況

国内第Ⅰb/Ⅱ相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4 (グループ6) : J-MIND試験)⁵⁾及び海外第Ⅱ相試験 (MOR208C203試験 : L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾本剤+レナリドミド群の安全性解析でのInfusion reactionに関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

発現例数n (%)	J-MIND試験 (n=42)			L-MIND試験 (n=81)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
Infusion reaction	3 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

J-MIND試験はMedDRA Version : 27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version : 25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる

また、国内第Ⅰb/Ⅱ相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4 (グループ6) : J-MIND試験)⁵⁾及び海外第Ⅱ相試験 (MOR208C203試験 : L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾本剤+レナリドミド群の安全性解析における前投与有無別のinfusion reactionの発現状況 (有害事象)は以下の通りでした。

投与時期 (サイクル数)	J-MIND試験 (n=42)				L-MIND試験 (n=81)			
	前投与あり		前投与なし		前投与あり		前投与なし	
	症例数	発現割合 n (%)	症例数	発現割合 n (%)	症例数	発現割合 n (%)	症例数	発現割合 n (%)
1	42	12 (28.6)	0	— (0.0)	81	25 (30.9)	0	— (0.0)
2	30	8 (26.7)	7	2 (28.6)	67	11 (16.4)	4	1 (25.0)
3	28	2 (7.1)	3	1 (33.3)	57	3 (5.3)	6	1 (16.7)
4	26	0 (0.0)	4	0 (0.0)	51	3 (5.9)	5	1 (20.0)
5	24	1 (4.2)	3	0 (0.0)	46	1 (2.2)	6	0 (0.0)
6	23	2 (8.7)	3	0 (0.0)	47	3 (6.4)	3	0 (0.0)
7	22	1 (4.5)	2	0 (0.0)	46	1 (2.2)	2	0 (0.0)
8	22	0 (0.0)	1	0 (0.0)	39	0 (0.0)	3	0 (0.0)
9	21	0 (0.0)	1	0 (0.0)	38	0 (0.0)	4	0 (0.0)

投与時期 (サイクル数)	J-MIND試験 (n=42)				L-MIND試験 (n=81)			
	前投与あり		前投与なし		前投与あり		前投与なし	
	症例数	発現割合 n(%)	症例数	発現割合 n(%)	症例数	発現割合 n(%)	症例数	発現割合 n(%)
10	21	0(0.0)	1	0(0.0)	36	1(2.8)	3	1(33.3)
11	21	2(9.5)	1	0(0.0)	34	0(0.0)	3	0(0.0)
12	21	0(0.0)	1	0(0.0)	31	0(0.0)	2	0(0.0)
13～	3*		2*		14*		1*	

注1：発現割合は、対象サイクルに曝露した症例及び前投与薬の有無別に算出する。

注2：対象サイクルにおいて少なくとも1回の本剤の点滴投与を受けた症例を曝露対象とする。1サイクル目では5回の点滴投与、2～3サイクル目では4回の点滴投与、4サイクル目以降は2回の点滴投与が行われる。

注3：点滴終了当日または翌日から発症したinfusion reactionを含める。

※本剤はJ-MIND試験では最大30サイクルまで、L-MIND試験では最大85サイクルまで投与されている。そのため、13サイクル以降のinfusion reactionに関連する有害事象の発現状況については、累計症例数のみを提示し割合は割愛する。なお、各サイクルにおける発現症例数はいずれも0～2例であった。

なお、Infusion reactionに対する前投与は以下の通りでした。

J-MIND試験

投与時期：各投与の30～60分前

投与薬剤：解熱鎮痛薬(アセトアミノフェン等)

抗ヒスタミン薬(クロルフェニラミンマレイン酸塩等)

グルココルチコステロイド(例：プレドニゾロン又はプレドニゾロン換算で100mg 経口投与又は静脈内投与)

L-MIND試験

投与時期：各投与の30分～2時間前

投与薬剤：解熱鎮痛薬(例：アセトアミノフェン1,000mg/回 経口投与又は静脈内投与)

ヒスタミンH1受容体拮抗薬(例：ジフェンヒドラミン25～50mg/回 静脈内投与)

ヒスタミンH2受容体拮抗薬(例：シメチジン300mg 経口投与、ラニチジン150mg 経口投与)

グルココルチコステロイド(メチルプレドニゾロン80～120mg/回 静脈内投与)

発現及び回復までの期間

国内第Ib/II相試験(INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6)：J-MIND試験)⁵⁾及び海外第II相試験(MOR208C203試験：L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾本剤+レナリドミド群の安全性解析でのInfusion reactionの発現及び回復までの期間は以下の通りでした。

初回発現までの期間

初回発現までの期間 中央値(範囲)	J-MIND試験 (n=42)						L-MIND試験 (n=81)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
Infusion reaction	3	1日 (1-1)	—	—	—	—	5	4日 (1-374)	—	—	—	—

J-MIND試験はMedDRA Version：27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version：25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる

回復までの期間

回復までの期間 中央値(範囲)	J-MIND試験 (n=42)						L-MIND試験 (n=81)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
Infusion reaction	3	2日 (1-4)	—	—	—	—	5	1日 (1-1)	—	—	—	—

J-MIND試験はMedDRA Version：27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0、L-MIND試験はMedDRA Version：25.1、GradeはNCI CTCAE v4.0に準ずる

5.6 腫瘍崩壊症候群(TLS)

- ・腫瘍崩壊症候群(TLS)があらわれることがありますので、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してください。
- ・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してください。

製品電子添文

- ・国際共同第Ⅲ相試験(INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)において、腫瘍崩壊症候群は0.4%(1/274例)に認められました。
- ・腫瘍量が多く、急速に増殖する腫瘍を有する患者は、腫瘍崩壊症候群のリスクが高い可能性があります。

診断¹⁶⁾

腫瘍崩壊症候群の診断は2010年に発表されたTLS panel consensusに基づいています¹⁷⁾。具体的には高尿酸血症、高カリウム血症もしくは高リン血症の3つのうち、2つ以上の異常が化学療法開始3日前から開始後7日以内に認められた場合をlaboratory TLS(以下LTLS)とし、さらに腎機能障害、不整脈、痙攣などを合併した場合、もしくは突然死した場合をclinical TLS(以下CTLS)としています。

	LTLS : 治療開始3日前から開始7日後までに下記の4種類の代謝異常のうち2種類以上同時に(24時間以内)起こった場合	CTLS : LTLSに加えて以下の臨床的な合併症を認めた場合
高尿酸血症	尿酸値>8mg/dL(成人) 尿酸値>基準値上限(小児)	
高リン血症	リン>4.5mg/dL(成人) リン>6.5mg/dL(小児)	
高カリウム血症	カリウム>6.0mEq/L または イオン化カルシウム<1.12mg/dL	不整脈 突然死 (高カリウム血症による)
低カルシウム血症	カルシウム<7.0mg/dL	不整脈、突然死、痙攣、テタニーなどの神経筋症状、低血圧、心不全 (低カルシウム血症による)
急性腎障害		血清クレアチニン値： ベースラインから0.3mg/dLの上昇 (ベースライン不明の場合は基準上限の1.5倍を超える) または 尿量の減少： 6時間尿<0.5mL/kg/時

参考：厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 腫瘍崩壊症候群, 平成23年3月(平成30年6月改定)
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1e41.pdf>) 2025年3月時点

対処法

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してください。

製品電子添文

脱水、尿量減少、酸性尿、濃縮尿はリスクファクターであるので、治療前には補正しておくようにしてください。具体的には、水分負荷（補液）、利尿、アロプリノールもしくはフェブキソスタットを投与してください。

TLSの電解質異常に対する対処法は以下の通りです¹⁶⁾。

高リン血症管理	
中等度 ($\geq 2.1\text{mmol/L}$)	リン酸静注を中止 リン酸結合剤（水酸化アルミニウム、炭酸カルシウムなど）を投与
高度	腎機能代行療法 (CAVH, CVVH, CAVHD, CVVHD)
低カルシウム血症 ($\leq 1.75\text{mmol/L}$) 管理	
無症候性	無治療
症候性	グルコン酸カルシウム50～100mg/kgを心電図でモニタリングしながら緩徐に静注
高カリウム血症管理	
中等度 ($\geq 6.0\text{mmol/L}$) かつ無症候性	カリウム投与中止（静注、経口） 心電図モニタリング ポリスチレンスルホン酸ナトリウム
高度 ($\geq 7.0\text{mmol/L}$) かつ/または症候性	上記に加え、 致死性不整脈に対してはグルコン酸カルシウム100～200mg/kgを緩徐に静注 GI療法[レギュラーインスリン(0.1U/kg)+25%ブドウ糖(2mL/kg)静注]

参考：厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 腫瘍崩壊症候群, 平成23年3月(平成30年6月改定)
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1e41.pdf>) 2025年3月時点

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)^{3,4)}における腫瘍崩壊症候群に対する予防的措置及び発現時に対する対処に関する規定

<予防>

- ・患者は最初のサイクルの最初の1週間（臨床的に必要な場合、それ以上の期間）は十分に（経口で）水分補給を行う。
- ・水分補給レベルは患者の年齢及び臨床状態によって調整する。
- ・腫瘍崩壊症候群の予防薬（アロプリノール、ラスブリカーゼ又は同等薬剤）の投与は各実施医療機関のガイドラインに従うこととし、任意とした。

<腫瘍崩壊症候群によるレナリドミド用量調整>

- ・腫瘍崩壊症候群発現の有無をモニタリングするため、初回サイクルは週1回及び臨床的必要性に応じて、患者は血液生化学検査を受ける。
- ・検査学的腫瘍崩壊症候群もしくはGrade 1の臨床学的腫瘍崩壊症候群が認められた患者ではレナリドミドを継続できる（用量を維持）又は医師の判断により用量を1段階減量してレナリドミド投与を継続できる。

5. 注意を要する副作用とその対策

- ・ 静脈からの積極的な水分補給を行い、電解質異常が改善されるまで各施設の標準治療に従った適切な医学的管理を行う。
- ・ 高尿酸血症を是正するためのラスブリカーゼ投与は任意とした。
- ・ Grade 2～4の臨床学的腫瘍崩壊症候群が認められた患者はレナリドミドを中止し、静脈からの積極的な水分補給を行い、電解質異常が改善されるまで各施設の標準治療に従った適切な医学的管理を行い、ラスブリカーゼ投与及び入院は医師の判断により行う。
- ・ 腫瘍崩壊症候群がGrade 0まで回復した場合、医師の判断に基づきレナリドミドを1段階低い用量で再開する。

予防的措置の実施状況

(i) 本剤/プラセボの初回投与前に予防的措置(前投与)を受けた症例の割合

国際共同第Ⅲ相試験(INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)(濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}において、本剤/プラセボの初回投与前に前投与を受けた症例の割合は本剤+リツキシマブ+レナリドミド群で120例(44.0%)、プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群で131例(47.6%)だった。

(ii) 予防的措置の有無別の腫瘍崩壊症候群に関連する治療薬投与後の有害事象の発現状況

腫瘍崩壊症候群に関連する治療薬投与後の有害事象は本剤+リツキシマブ+レナリドミド群で2例、プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群で1例認められており、3例全てが予防投与を受けていた。

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

国内第Ib/Ⅱ相試験(INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6)：J-MIND試験)⁵⁾における腫瘍崩壊症候群に対する予防的措置について

- ・ TLSのリスクが高い患者[例：高腫瘍量/巨大腫瘍病変、乳酸脱水素酵素(LDH)高値又は腫瘍細胞の増殖速度高値を示す患者]は、各実施医療機関のガイドラインに従い、十分な水分補給や尿酸降下薬(例：ラスブリカーゼ)等、TLSの発現リスクを軽減するための方法を全て使用できる。
- ・ TLSのリスクが高い患者は綿密に追跡し、各実施医療機関のガイドラインに従い、適切な臨床検査モニタリングを実施する。

海外第Ⅱ相試験(MOR208C203試験：L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾における腫瘍崩壊症候群に対する予防的措置について

リスクのある患者[巨大腫瘍病変、中等度の腎不全、循環リンパ腫細胞数の増加及び治療前の尿酸値の高値(>8mg/dL)]を早期に特定し、予防的措置を開始するとともに、TLSと一致する臨床検査所見の早期徴候を注意深くモニタリングし、支持療法を迅速に開始すること。予防及び管理は、施設の標準治療に従って、治療責任(分担)医師の判断で開始すること。

本剤の初回投与前に予防的措置(前投与)を受けた症例の割合

国内第Ib/Ⅱ相試験(INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6)：J-MIND試験)⁵⁾において13例(31.0%)、海外第Ⅱ相試験(MOR208C203試験：L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾において33例(40.7%)だった。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験) (濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析での腫瘍崩壊症候群に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

発現例数n (%)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)			プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
腫瘍崩壊症候群	1 (0.4)	—	—	1 (0.4)	1 (0.4)	—

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

発現及び回復までの期間

国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験) (濾胞性リンパ腫集団)^{3,4)}の安全性解析での腫瘍崩壊症候群の発現及び回復までの期間は以下の通りでした。

初回発現までの期間

初回発現までの期間 中央値 (範囲)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)						プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
腫瘍崩壊症候群	1	15.0日 (15-15)	—	—	—	—	1	24.0日 (24-24)	1	24.0日 (24-24)	—	—

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

回復までの期間

回復までの期間 中央値 (範囲)	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)						プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)					
	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4	n	全Grade	n	Grade 3	n	Grade 4
腫瘍崩壊症候群	1	8.0日 (8-8)	—	—	—	—	1	14.0日 (14-14)	1	14.0日 (14-14)	—	—

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準ずる

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫

発現状況

国内第Ib/Ⅱ相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4 (グループ6)：J-MIND試験)⁵⁾及び海外第Ⅱ相試験 (MOR208C203試験：L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾本剤+レナリドミド群の安全性解析では、腫瘍崩壊症候群に関連する副作用は認められていません。

6. Q&A

Q1

日局注射用水で溶解したミンジュビ溶解液や生理食塩液で調製したミンジュビ点滴バッグをすぐに使用できなくなった場合、どのくらいの時間保存できますか？

A1

ミンジュビ溶解液やミンジュビ点滴バッグは以下の条件で保存することが可能です。
(p.8～p.9参照)

	保存条件	保存期間
調製したミンジュビ溶解液	・遮光 ・2～25℃ ※凍結、振盪させない	最長24時間まで
調製したミンジュビ希釈液	・遮光 ・冷蔵保存 ・2～8℃ ※凍結、振盪させない	最長36時間まで
	・遮光 ・最高25℃	最長24時間まで

※注意※ 外箱開封後は遮光して保存してください。

Q2

生殖能を有する者、妊婦、授乳婦に投与する際の注意事項はありますか？

A2

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^{*1}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ようにしてください。

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してください。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施していません。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ります。

授乳中の女性には、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してください。本剤のヒト乳汁中への移行は不明ですが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られています。

^{*1}：「3ヵ月間」は「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」に基づき、 $T_{1/2}$ の5倍として算出しています。
母集団薬物動態解析による本剤の終末相消失半減期 ($T_{1/2}$) (推定値)：14.1日
 $14.1 \text{日} \times 5 \div 30 = 2.35 = 3 \text{ヵ月}$

(p.5参照)

Q3

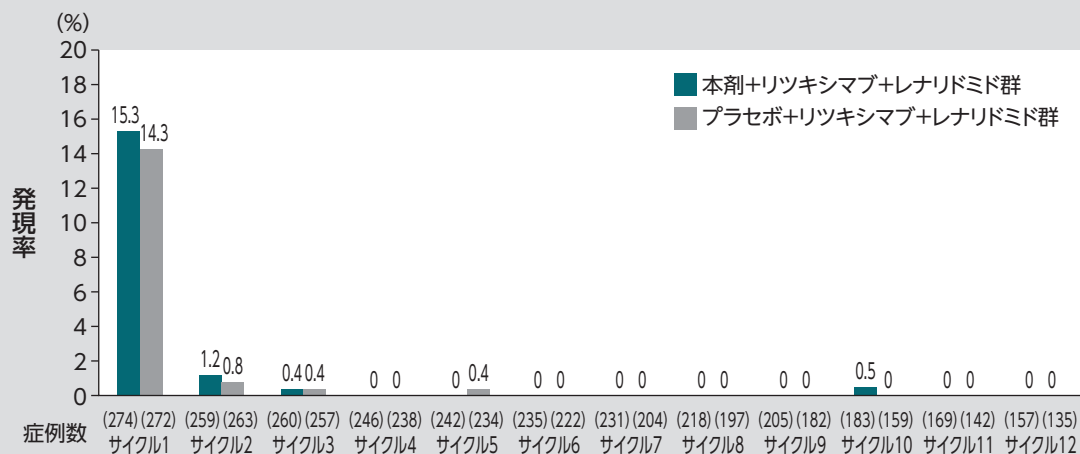
RMP

Infusion reactionは投与回数が増えれば発現しなくなるのでしょうか？

A3

国際共同第Ⅲ相試験(INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)におけるInfusion reactionのサイクル別発現率は以下の通りです。

Infusion reactionのサイクル別発現率



参考 国際共同第Ⅲ相試験の概要

本試験を評価試験として評価したため、対象、試験方法にのみ一部承認外の効能又は効果の掲載を行ったが、有効性、安全性等のデータからは、辺縁帯リンパ腫(MZL)集団のデータは削除した。

国際共同第Ⅲ相試験(INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)^{3,4)}

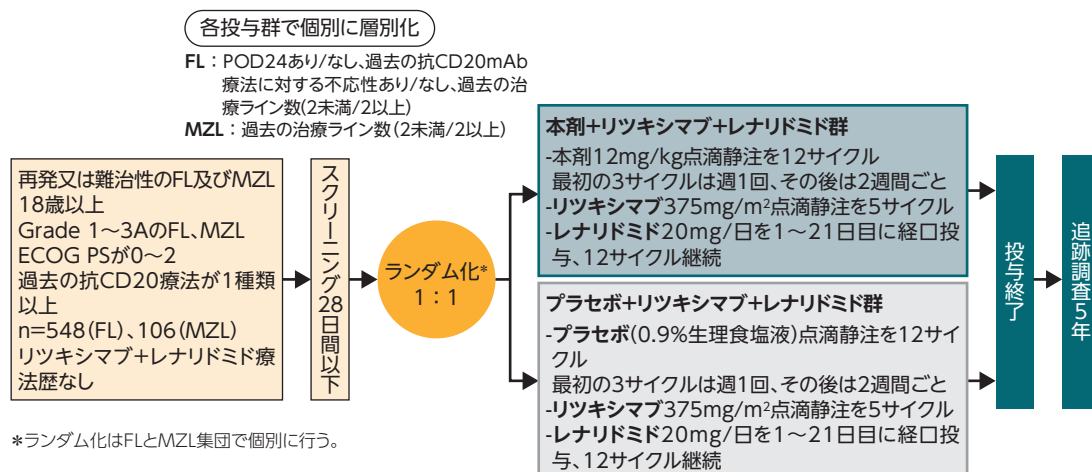
3) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)

4) Sehn LH, et al. Lancet. 2026; 407(10524): 133-146

【利益相反】本試験はIncyte社からの資金提供を受けた。

試験概要

- **試験デザイン** ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、国際共同第Ⅲ相試験
- **目的** プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド併用療法に対する本剤+リツキシマブ+レナリドミド併用療法の有効性及び安全性を評価する。
- **対象** 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(FL) (Grade 1、2又は3A)、及び再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫(MZL)患者654例(FL：548例のうち日本人44例、MZL：106例のうち日本人2例)
- **試験方法**



- **主要評価項目** 無増悪生存期間(PFS) (FL-FAS：治験責任(分担)医師判定)：Lugano分類2014を用いた
【検証的な解析項目】 PFS：ランダム化日から最初にPDが記録された時点又は死亡(死因を問わない)のいずれか早い方までの期間
- **副次評価項目** 主要な副次評価項目(治験責任(分担)医師判定)：
 - ・ PFS(全集団(FL及びMZL-FAS))
 - ・ PET-CR率(FDG集積FL-FAS)
PET-CR：治験薬の投与開始後いずれかの時点で達成した代謝学的CR(CMR)
 - ・ 全生存期間(OS) (FL-FAS) 等
- **評価基準** **奏効率(ORR)** Lugano分類2014の規定に基づきCR又は部分奏効(PR)が得られた患者の割合とする。
安全性 NCI CTCAE v5.0を用いて評価した。

主な検査スケジュール(抜粋)

項目	スクリー ニング	投与期間										投与 終了	追跡調査期間			備考
	1日前 まで	サイクル1 1日目	サイクル1 (±1日)			サイクル2及び3 (±1日)				サイクル 4以降 (±2日)			安全性 追跡調査	有効性 追跡調査	生存 追跡調査	
			8 日目	15 日目	22 日目	1 日目	8 日目	15 日目	22 日目	1 日目	15 日目		投与 終了から 90日後 (±7日)		投与 終了から 12週間ごと (±4週間)	
本剤/プラセボ		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○					12サイクルまで
レナリドミド		○				○				○						12サイクルまで 投与1-21日目
リツキシマブ		○	○	○	○	○				○						5サイクルまで
安全性評価																
併用薬	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
有害事象	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
身体検査	○*	○				○				○		○*				*スクリーニング及び投 与終了時では包括的な 身体検査、その他の全 来院では項目を限定し た身体検査
B症状	○	○				○				○		○				
ECOG PS	○	○				○				○		○				
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
体重	○	○				○				○		○				
身長	○															
12誘導心電図	○															スクリーニング後、臨床 的必要性に応じて再検査
2D-ECHO又は MUGAスキャン	○															
有効性評価																
骨髄コア生検/ 骨髄穿刺* (実施医療機関)	○					○*	†					○†				*臨床的に生検を実施で きない場合、穿刺液を 採取する †スクリーニングで骨髄 に浸潤がみられた場合 のみ、放射線学的CRの 時点で実施 ‡スクリーニングで骨髄 に浸潤がみられ、かつ 治験薬投与中に形態 学的CRが認められな い場合に限る
骨髄穿刺 中央MRD評価用	○					○*						○				*スクリーニングで骨髄 に浸潤がみられた場合 のみ、放射線学的CRの 時点で実施
PETスキャン	○										○*	○*	†	○*	†	*FDG集積患者で放射 線学的CRを確定するた めにのみ実施 †これまで投与中にPET を実施していない場合 のみ再検査
CT/MRI	○	投与1年目：12週間(3ヵ月±2週間)ごと 投与2～3年目：16週間(4ヵ月±2週間)ごと 投与4～6年目：24週間(6ヵ月±3週間)ごと										○		○*		*投与終了が進行以外の 理由による場合のみ
効果判定		投与1年目：12週間(3ヵ月±2週間)ごと 投与2～3年目：16週間(4ヵ月±2週間)ごと 投与4～6年目：24週間(6ヵ月±3週間)ごと										○		○*	○†	*投与終了が進行以外の 理由による場合のみ †新たな抗がん剤治療 後のPFS2に対する効果 判定
生存状況															○	

参考 国際共同第Ⅲ相試験の概要

項目	スクリー ニング	投与期間										投与 終了	追跡調査期間			備考
	1日前 まで	サイクル1 1日目	サイクル1 (±1日)			サイクル2及び3 (±1日)				サイクル 4以降 (±2日)			安全性 追跡調査	有効性 追跡調査	生存 追跡調査	
			8 日目	15 日目	22 日目	1 日目	8 日目	15 日目	22 日目	1 日目	15 日目		投与 終了から 90日後 (±7日)		投与 終了から 12週間ごと (±4週間)	
臨床検査																
血液学的検査	○	○	○	○	○	○		○		○		○				
血液生化学検査	○	○	○	○	○	○		○		○		○				
凝固検査	○	○				○				○		○				
CRP	○	○				○				○		○				
尿検査	○															スクリーニング後、臨床 的必要性に応じて再検査
クレアチニンクリアランス	○															
肝炎ウイルス及びHIV血清検査	○															
IgG、IgA及びIgM	○					○*				○*		○				*サイクル2から2サイク ルごと
TSH	○					○*				○*		○				
妊娠検査	○*	○*	○	○	○	○		○†		○†		○‡	○‡			*スクリーニング時及び 投与1日目の初回投与 前に血清妊娠検査 † 治験薬投与中は月1回 又は2週間に1回の頻 度で再検査 ‡ 投与終了から安全性 追跡調査までは月1回 実施

主な検査項目(抜粋)

血液学的検査

ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数(分画を含む)

凝固パラメータ：活性化部分トロンボプラスチン時間、D-ダイマー、プロトロンビン時間、トロンビン時間

免疫学的パラメータ：C-反応性蛋白

血液生化学検査

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アミラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ビリルビン(総、直接、間接)、カルシウム、クロール、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチニン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、血糖、乳酸脱水素酵素、リン酸、カリウム、蛋白(総)、ナトリウム、血中尿素窒素/尿素、尿酸

尿検査

尿糖、ケトン、潜血、pH、蛋白、比重、ウロビリノーゲン

注：新たな安全性データに基づき又は何らかの診断を除外するため、治験責任(分担)医師と治験依頼者との合意のうえで追加検査が必要となる場合がある

注：各地域の標準診療により代替の検査(CO₂又はCO₂結合能又はHCO₃)も認められる

有効性(データカットオフ日：2024年2月23日)

無増悪生存期間(PFS) (FL-FAS：治験責任(分担)医師判定)

【主要評価項目：検証的な解析結果】

本剤+リツキシマブ+レナリドミド群は、プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群と比べて主要評価項目であるFL集団での治験責任(分担)医師判定によるPFSで有意な延長が認められました($p<0.0001$ 、層別log-rank検定)【検証的な解析結果】。

PFS(FL-FAS)

項目	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (273例)	プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (275例)
PFS ^a		
イベント発現例数(%)	75(27.5)	131(47.6)
PFS中央値 ^b (ヵ月) [95%信頼区間] ^c	22.4 [19.2, 推定不能]	13.9 [11.5, 16.4]
ハザード比 ^{d,e} [95%信頼区間]	0.43[0.32, 0.58]	
p値 ^{e,f}	<0.0001	
PFSの追跡期間中央値(ヵ月) [95%信頼区間]	14.3 [11.8, 15.0]	14.1 [11.5, 15.0]

a：Lugano分類2014に基づく治験責任(分担)医師判定

b：中央値はKaplan-Meier法による推定値

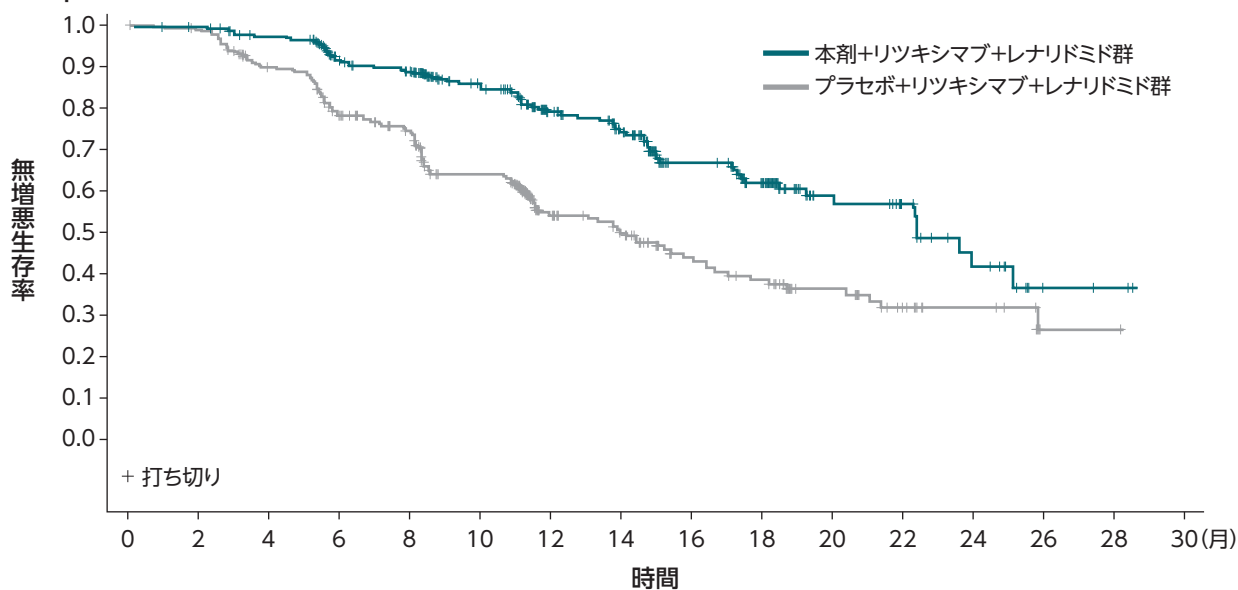
c：両側95%信頼区間はBrookmeyer-Crowley法に基づく。

d：ハザード比は層別Cox比例ハザードモデルに基づく。

e：層別因子：初回診断後24ヵ月以内の進行(POD24)、過去の抗CD20モノクローナル抗体療法に対する不応性、過去の治療ライン数(2未満又は2以上)

f：層別log-rank検定

PFSのKaplan-Meier曲線(FL-FAS)



at Risk数

本剤+ リツキシマブ+ レナリドミド群	273	261	250	212	200	164	119	103	71	57	30	22	12	3	2	0
プラセボ+ リツキシマブ+ レナリドミド群	275	265	235	192	173	126	82	70	48	40	26	16	10	2	2	0

安全性 (FL-安全性解析対象集団) (データカットオフ日：2024年2月23日)

副作用

本剤/プラセボと関連のある有害事象 (副作用) は、本剤+リツキシマブ+レナリドミド群で274例中202例 (73.7%)、プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群で272例中179例 (65.8%) に発現しました。いずれかの群で発現割合が5%以上であった主な事象は、本剤+リツキシマブ+レナリドミド群、プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群それぞれで、好中球減少症90例 (32.8%)、78例 (28.7%)、疲労28例 (10.2%)、11例 (4.0%)、血小板減少症26例 (9.5%)、27例 (9.9%)、下痢23例 (8.4%)、20例 (7.4%)、infusion reaction 23例 (8.4%)、10例 (3.7%)、発熱20例 (7.3%)、15例 (5.5%)、便秘19例 (6.9%)、13例 (4.8%)、貧血17例 (6.2%)、17例 (6.3%)、好中球数減少16例 (5.8%)、11例 (4.0%)、肺炎16例 (5.8%)、9例 (3.3%)、COVID-19 15例 (5.5%)、7例 (2.6%)、悪心14例 (5.1%)、14例 (5.1%)、発疹14例 (5.1%)、15例 (5.5%) でした。

重篤な副作用

重篤な副作用は本剤+リツキシマブ+レナリドミド群で274例中29例 (10.6%)、プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群で272例中32例 (11.8%) に発現しました。発現割合が1%以上であった事象は、本剤+リツキシマブ+レナリドミド群で肺炎10件 (3.6%)、COVID-19、発熱性好中球減少症が各5件 (1.8%)、COVID-19肺炎4件 (1.5%)、プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群で肺炎6件 (2.2%)、発熱性好中球減少症、発熱、好中球減少症が各3件 (1.1%) でした。

投与中止に至った副作用

本剤/プラセボの投与中止に至った副作用は本剤+リツキシマブ+レナリドミド群で274例中15例 (5.5%)、プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群で272例中8例 (2.9%) に発現しました。投与中止に至った副作用のうち、2%以上 (6件以上) 発現した事象は本試験では認められませんでした。

死亡に至った副作用

死亡に至った副作用はプラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群で発現した心不全及び敗血症各1件でした。

好中球減少症：好中球減少症/好中球数減少

貧血：貧血/赤血球減少症/赤血球数減少/ヘモグロビン減少/ヘマトクリット減少

血小板減少症：血小板減少症/血小板数減少

発疹：発疹/紅斑性皮疹/斑状皮疹/斑状丘疹性発疹/丘疹性皮疹/そう痒性発疹/膿疱性発疹/皮膚炎/アレルギー性皮膚炎/斑状小水疱性発疹/剥脱性発疹/小水疱性発疹/

蕁麻疹/蕁麻疹性皮膚炎/血管炎性発疹/紅斑

MedDRA Version：26.0に準じた。

参考 国際共同第Ⅲ相試験の副作用発現状況一覧

国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験 : inMIND試験)^{3,4)}

3) 承認時評価資料 : 国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験 : inMIND試験)

4) Sehn LH, et al. Lancet. 2026; 407(10524): 133-146

FL-安全性解析対象集団において、本剤又はプラセボの主な副作用(いずれかの群で発現率5%以上)は以下の通りでした。

n(%)

器官別大分類 基本語	本剤+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=274)			プラセボ+リツキシマブ+レナリドミド群 (n=272)			
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
すべての副作用	202(73.7)			179(65.8)			
血液およびリンパ系障害	105(38.3)	55(20.1)	27(9.9)	95(34.9)	36(13.2)	36(13.2)	0(0.0)
貧血	17(6.2)	3(1.1)	0(0.0)	17(6.3)	4(1.5)	0(0.0)	0(0.0)
好中球減少症	90(32.8)	50(18.2)	24(8.8)	78(28.7)	29(10.7)	34(12.5)	0(0.0)
血小板減少症	26(9.5)	8(2.9)	3(1.1)	27(9.9)	9(3.3)	2(0.7)	0(0.0)
胃腸障害	58(21.2)	1(0.4)	0(0.0)	53(19.5)	3(1.1)	1(0.4)	0(0.0)
便秘	19(6.9)	1(0.4)	0(0.0)	13(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
下痢	23(8.4)	0(0.0)	0(0.0)	20(7.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
悪心	14(5.1)	1(0.4)	0(0.0)	14(5.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および 投与部位の状態	68(24.8)	4(1.5)	0(0.0)	47(17.3)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)
疲労	28(10.2)	2(0.7)	0(0.0)	11(4.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
発熱	20(7.3)	0(0.0)	0(0.0)	15(5.5)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	60(21.9)	25(9.1)	0(0.0)	46(16.9)	12(4.4)	2(0.7)	1(0.4)
COVID-19	15(5.5)	6(2.2)	0(0.0)	7(2.6)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
肺炎	16(5.8)	11(4.0)	0(0.0)	9(3.3)	6(2.2)	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および 処置合併症	25(9.1)	1(0.4)	0(0.0)	12(4.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
Infusion reaction	23(8.4)	1(0.4)	0(0.0)	10(3.7)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	41(15.0)	13(4.7)	4(1.5)	37(13.6)	9(3.3)	3(1.1)	0(0.0)
好中球数減少	16(5.8)	8(2.9)	4(1.5)	11(4.0)	7(2.6)	3(1.1)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	43(15.7)	3(1.1)	0(0.0)	40(14.7)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
発疹	14(5.1)	2(0.7)	0(0.0)	15(5.5)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)

MedDRA Version : 26.0、GradeはNCI CTCAE v 5.0に準じた。

別添 国際共同第Ⅲ相試験における選択基準及び除外基準^{3,4)}

3) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)

4) Sehn LH, et al. Lancet. 2026; 407(10524): 133-146

主な選択基準

- 18歳以上の男性及び女性
- 各実施医療機関の検査でGrade 1、2もしくは3AのFL/節性MZL、脾性MZLもしくは節外性MZLが組織学的に確定診断されている患者(リンパ腫細胞でのCD19+及びCD20+の発現はランダム化前に確認)
- 避妊の意思がある患者
- 以下の基準を満たしている患者
 - レナリドミドに催奇形性の潜在的リスクがあることを理解している。
 - 治験薬投与中及び治験薬投与中止から28日間は献血をしない。
 - 他人と治験薬を共有しない。
 - 妊娠に関する注意事項及び胎児曝露のリスクに関してカウンセリングを受けることに同意する。
 - 治験責任(分担)医師の判断により、血栓塞栓症に対して必須となっている適切な予防療法及び/又は治療(例：アスピリン70～325mg/日又は低分子量ヘパリン)を受けることができ、その意思がある。予防療法を受けられない又はその意思がない患者は不適格となる。
 - 治験責任(分担)医師の判断により、全ての治験関連手順、薬剤の使用及び評価を理解し、遵守できる。
 - 治験責任(分担)医師の判断により、不遵守歴がなく、信頼できないかつ/又は協力できない可能性があると思なされない。
- レトロスペクティブな中央病理判定及び相関試験用に十分な腫瘍組織を提供できる患者。初回診断から24ヵ月以内に進行又は再発(POD24)があった場合、形質転換及び誤診の可能性を除外するため、新たに生検を実施しなければならない。
注：臨床的に可能であれば直近の生検が望ましいが、そうでない場合、POD24の症例を除き保存検体も認められる。
- 1種類以上の抗CD20免疫療法又は化学免疫療法の全身治療歴がある患者。これには、リツキシマブ単剤療法又は化学療法及びリツキシマブもしくはオビヌツズマブによる免疫療法等を含め、維持療法の併用又は非併用は問わない。
注：前治療において抗CD20免疫療法を4回以上投与されていなければならない。
注：全身療法には、限局期に対する局所的なinvolved field radiotherapy、HBV/C型肝炎ウイルス(HCV)療法又はヘリコバクター・ピロリ除菌等は含まない。
- 再発、難治性又は全身療法後のPDの記録がある患者[直近の治療ライン後に寛解状態(CR又はPR)である患者は不適格とする]。
 - 再発リンパ腫：前治療から6ヵ月以上経過後にCR又はPRの初期反応を示した後に再発した場合。
 - 難治性リンパ腫：直近の治療に対してPR未満又はCRもしくはPRの持続期間が6ヵ月未満の場合。
 - 進行性リンパ腫：前治療に対してSDの初期反応を示した後にPDとなった場合。
- 治験責任(分担)医師の評価により、再発、難治性又はPDに対する治療が必要である患者。
注：FL患者のみ、ガイダンスとしてGELF基準を参照する。
- 患者は測定可能な病変部位を1つ以上有する必要がある。放射線画像により測定可能なリンパ節症は、病変の最長径が1.5cmを超える節性病変が1個以上あるもの又は最長径が1.0cmを超える節外性病変が1個以上あるものと定義される。病変は遅くともランダム化時点でCT、MRI又はPET-CTで測定可能なことが確認されている必要がある。
注：CT又はMRIで測定可能なPET陰性病変を有する患者は適格とし、CT又はMRIのみで追跡調査を行う。
- 米国東海岸癌臨床試験グループ(ECOG)パフォーマンスステータスが0～2の患者。

11. スクリーニング時に以下に規定する臨床検査値が認められた患者。

臨床検査値

臨床検査パラメータ		選択基準
血液学的検査(増殖因子又は輸血がない状態での血液学的検査値を検討する)		
a	血小板数	$\geq 75 \times 10^9 / L$ [骨髓(BM)生検により確認されたBM浸潤に伴うものを除く]。
b	ANC	$\geq 1.5 \times 10^9 / L$ (BM生検により確認されたBM浸潤に伴うものを除く)。
c	ヘモグロビン	$\geq 8.0 \text{ g} \times \text{dL}$ (BM生検により確認されたBM浸潤に伴うものを除く)。
肝機能検査		
d	ALT	$\leq 3 \times$ 基準値上限 (ULN)。肝病変の記録を有する場合、 $< 5 \times \text{ULN}$ 。
e	AST	$\leq 3 \times \text{ULN}$ 。肝病変の記録を有する場合、 $< 5 \times \text{ULN}$ 。
f	総血清ビリルビン	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (ジルベール症候群又は記録されたリンパ腫による肝病変に伴うものを除く)。ジルベール症候群を有する患者又はリンパ腫による肝病変の記録を有する患者の場合、総ビリルビンがULNの5倍以下であれば許容される。
g	アルカリホスファターゼ	$\leq 3 \times \text{ULN}$ 。肝病変の記録を有する場合、 $< 5 \times \text{ULN}$ 。
腎機能検査		
h	血清クレアチニンクリアランス	$\geq 30 \text{ mL} / \text{分}$ (標準的なCockcroft-Gault式により計測又は算出) (Cockcroft 1976)。

主な除外基準

1. 妊娠中又は授乳中の女性患者。日本の場合、登録を希望する授乳中の女性患者は治験薬/治験治療を受ける90日以上前に授乳を中止しなくてはならない。また、治験期間中及び治験薬の最終投与後90日間は授乳を行ってはならない。
2. FL及びMZL以外の組織学的所見の既往歴もしくは現病歴又は治験責任(分担)医師の評価により形質転換したリンパ腫の臨床所見がある患者。
3. その他の疾患のため骨髄(BM)の25%以上に放射線療法を受けたことがある患者。
4. 以下を除く、非血液悪性腫瘍歴を有する患者。
 - a. 根治目的で治療された悪性腫瘍で、スクリーニング前に2年を超えて存在する活動性疾患の所見がない。
 - b. 適切に治療された悪性黒子由来黒色腫で現在疾患を示す所見がない又は適切に管理された非黒色腫性皮膚癌。
 - c. 適切に治療された上皮内癌で現在疾患を示す所見がない。
5. うっ血性心不全[2D心エコー又はマルチゲート収集法(MUGA)スキャンによる評価で左室駆出率50%未満]。
6. 以下に該当する患者。
 - a. HCV検査(抗HCVの血清学的検査)が既知の陽性及びHCV RNA検査が陽性である。
注：血清学的検査が陽性の場合、HCV RNAの検査が実施されていなければならず、HCV RNA陰性の場合のみ患者を適格とする。
 - b. 慢性HBV感染検査が既知の陽性[B型肝炎表面抗原(HBsAg)陽性として定義]。
注：潜在的HBV感染又はHBV感染歴(HBsAg陰性かつ総HBcAb陽性と定義)を有する患者は、HBV DNAが検出されなかった場合、月1回継続的にDNA検査を受けることに同意することを要件として組入れ可能とする。各実施医療機関のガイドラインに従って、抗ウイルス薬の予防投与が実施されることがある。ワクチン接種後、B型肝炎表面抗体(HBsAb)の防御力価を有する(HBsAb陽性、HBcAb陰性かつHBsAg陰性)患者又は以前にB型肝炎が治癒している患者は適格とする。
 - c. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)による活動性ウイルス感染の血清検査が陽性又はその病歴を有する。
7. 活動性の全身性感染がある患者[重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)検査陽性を含む]。
8. 重度の免疫抑制状態にある患者。
9. 中枢神経系(CNS)リンパ腫病変が既知である患者。
10. コントロール不良の併発症を有する患者。
11. 臨床的に意義がある心血管、CNS及び/又はその他の全身性疾患の病歴又は所見を有し、治験参加を妨げる又は同意を行う患者の能力を損なう可能性があるとして治験責任(分担)医師が判断する患者。
12. 余命が6ヵ月未満であると予想される患者。
13. ガラクトース不耐症、ラップラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の稀な遺伝的疾患の病歴又は所見を有する患者。
14. ICF署名前の28日間に大手術(リンパ節生検を除く)を受けた患者。但し、ICF署名時に回復している患者を除く。
15. サイクル1開始前の28日間に全身性の抗リンパ腫治療及び/又は治験治療を受けた患者。
16. 治験治療の開始(サイクル1の1日目)前の28日間に生ワクチンを接種した患者。
17. リツキシマブと併用してレナリドミド投与を受けたことがある患者。
18. 本剤、免疫調節薬、リツキシマブ、その他のmAb及び/又は治験薬に含有される賦形剤と類似の生物学的又は化学的組成を有する化合物に対する過敏症歴を有する患者。
19. 本治験への完全な参加(治験薬の投与及び必須の治験来院の実施を含む)の妨げとなる、患者に重大なリスクをもたらす又は治験データの解釈の妨げになると治験責任(分担)医師が判断する症状を有する患者。

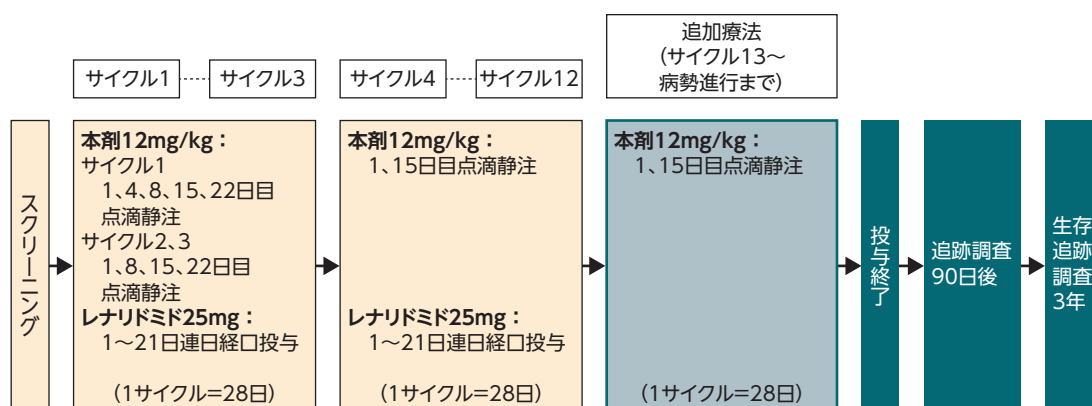
参考 国内第Ib/II相試験の概要

国内第Ib/II相試験
(INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6) : J-MIND試験)⁵⁾

5)承認時評価資料：国内第Ib/II相試験(INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6) : J-MIND試験)

試験概要

- 試験デザイン 非盲検、単群、多施設共同、国内第II相試験
- 目的 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)^{注1)}を有する日本人患者を対象として、本剤^{注2)}+レナリドミド^{注3)}療法の有効性及び安全性を評価する。
- 対象 日本人再発又は難治性のDLBCL患者42例
- 試験方法



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。なお、本剤の最大投与サイクル数は設定されていなかった。

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。

- 主要評価項目 奏効率(ORR) (FAS：独立判定委員会判定)：Lugano分類2014を用いた
ORR：最良総合効果がCRもしくは代謝学的CR(CMR)又はPRもしくは代謝学的PR(PMR)と判定された患者の割合
- 副次評価項目 有効性
 - ・CR/CMR率(FAS：独立判定委員会判定)
CR/CMR率：最良総合効果がCR又はCMRと判定された患者の割合
 - ・奏効期間(DoR) (FAS：独立判定委員会判定)
DoR：腫瘍縮小効果(CR/CMR又はPR/PMR)が認められた患者を対象として、初めて腫瘍縮小効果(CR/CMR又はPR/PMR)が認められた日から、PDが最初に記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間
 - ・無増悪生存期間(PFS) (FAS：独立判定委員会判定)
PFS：本剤又はレナリドミドが最初に投与された日から、PDが最初に記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間
 - ・全生存期間(OS) (FAS)
OS：本剤又はレナリドミドが最初に投与された日から、原因を問わない死亡日までの期間
- 安全性
 - ・本剤の有害事象及び副作用 等
- 評価基準 奏効率(ORR) Lugano分類2014の規定に基づきCRもしくはCMR又はPRもしくはPMRと判定された患者の割合とする。
- 安全性 NCI CTCAE v5.0を用いて評価した。

参考 国内第Ib/II相試験の概要

主な検査スケジュール(抜粋)

来院日 (許容範囲)	スクリー ニング	投与(1サイクル=28日)														投与 終了	追跡調査		備考	
	28日前 ～ 1日前	サイクル 1		サイクル1 (±1日)			サイクル2～ サイクル3 (±1日)				サイクル4 (サイクル3 22日目から 1週±1日後) ～サイクル12 (±2日)		サイクル 12 (±4日)		サイクル 13～ 投与 終了 (±2日)		治験終了/ 安全性 (+14日)	疾患/ 生存*		
		1 日目	4 日目	8 日目	15 日目	22 日目	1 日目	8 日目	15 日目	22 日目	1 日目	15 日目	28 日目	1 日目	15 日目					
本剤		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○	○				
レナリドミド		○	○	○	○		○	○	○		○	○								
安全性評価																				
有害事象	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		症状がみられる器官系について身体検査を行う。	
身体検査	C	C	C	C	C	C	D				D*				D*	C	D		C=全般、D=疾患特異的 *サイクル5及びサイクル7の1日目並びに以降は3サイクルごと(サイクル10、サイクル13等の1日目)	
ECOG PS	○	○					○				○				○		○			
バイタルサイン/ 体重/身長	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○	○	○	○	身長はスクリーニング時のみ測定。	
B症状	○	○					○				○				○		○	○*	*疾患の追跡調査期間のみ	
12誘導心電図	○	○*														○			*必要時のみ	
ILDスクリー ニング用の胸部 X線又はCT/ MRI(胸部)	○																		呼吸器疾患の症状がある場合、追加で実施する	
有効性評価																				
PET/CT	○													○		○*	○*		*サイクル12 28日目の後かつ投与終了の前にCT/MRIに基づく放射線学的CRを達成した場合、確認のPET検査を実施しなければならない。PET検査でCRが確認された場合、以降のPET検査は不要。	
CT/MRI	○*										○†			○*,†		○†		○	*ベースライン時の腫瘍評価にPET/CTのCT部分を使用する場合、ベースライン/サイクル12 28日目のCT/MRIは必要ない。 †サイクル3 1日目の前の3日間並びにサイクル5、サイクル7及びサイクル10の1日目の前の5日間に実施する。その後はサイクル12 28日目(+4日、PETを含む)に実施する。以降は前回の検査から約3サイクルごと(サイクル16、サイクル19等の1日目)。	
骨髄穿刺及び 生検	○						○*				○*			○*		○*		○*	*CRを確定するために放射線学的評価から2週間以内に実施する。	
効果判定	○						○				○			○	○		○		○	
生存状況																		○	進行後又は新たな抗がん剤治療の開始後。電話により実施できる。	

来院日 (許容範囲)	スクリー ニング	投与(1サイクル=28日)														投与 終了	追跡調査		備考	
	28日前 ～ 1日前	サイクル 1		サイクル1 (±1日)			サイクル2～ サイクル3 (±1日)				サイクル4 (サイクル3 22日から 1週±1日後) ～サイクル12 (±2日)		サイクル 12 (±4日)		サイクル 13～ 投与 終了 (±2日)		治験終了/ 安全性 (+14日)	疾患/ 生存*		
		1 日目	4 日目	8 日目	15 日目	22 日目	1 日目	8 日目	15 日目	22 日目	1 日目	15 日目	28 日目	1 日目	15 日目		投与終了 から 90日後			
臨床検査																				
血液学的検査 及び血液生化学検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○	○	○	○		本剤投与日の投与前。
血液凝固検査	○											○*						○		*サイクル4のみ。
尿検査	○											○*						○		*サイクル4のみ。
IgG、IgA及び IgM	○											○*			○*			○		*サイクル4、サイクル10及び 以降は6サイクルごと。
肝炎ウイルス 及びHIV血清 検査	○																			
HBV-DNA (HBc抗体陽 性の場合)	○	○					○					○			○		○	○		
妊娠検査 (血清)	○*																○	○		*サイクル1 1日目のレナリド ミド投与の10～14日前。
妊娠検査(尿)		○		○	○	○	○		○		○	○			○					規定時点前24時間以内に実 施する。

※：進行又は新たな抗がん剤治療の開始まで、12週間ごと(±2週間)に放射線学的腫瘍評価を実施する。生存状況の追跡調査は、サイクル1の投与1日目から最長3年間又は患者の同意撤回もしくは死亡のいずれか早い方の時点まで、12週間ごと(±2週間)に実施する。

主な検査項目(抜粋)

血液学的検査

ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、赤血球数、白血球数(分画を含む)

血液生化学検査

アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アミラーゼ、血中尿素窒素/尿素、C-反応性蛋白、カルシウム、クロール、クレアチニン、血糖、乳酸脱水素酵素、リパーゼ、リン酸、カリウム、ナトリウム、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビン値がULNを上回っている場合)、総蛋白、尿酸

尿検査

pH及び比重、ビリルビン、尿糖、ケトン、白血球、亜硝酸塩、潜血、蛋白

注：新たな安全性データに基づき又は何らかの診断を除外するため、治験責任(分担)医師と治験依頼者との合意のうえで追加検査が必要となる場合がある

参考 国内第Ib/II相試験の概要

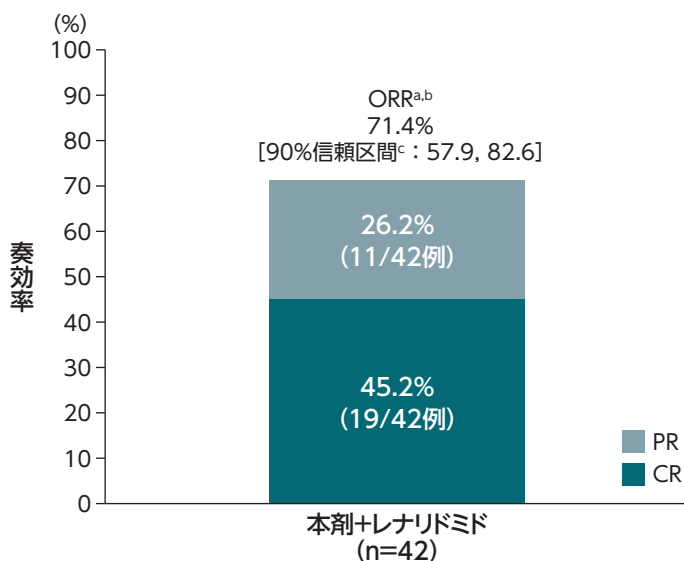
有効性(データカットオフ日：2025年1月1日)

奏効率(ORR)(FAS：独立判定委員会判定)【主要評価項目】

独立判定委員会判定によるORRは71.4%(30/42例)[90%信頼区間：57.9, 82.6]でした。

最良総合効果がCR又はPRと判定された患者はそれぞれ19/42例(45.2%)及び11/42例(26.2%)でした。

本剤又はレナリドミド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(標準偏差)は2.64ヵ月(1.82)でした。

ORR^a(FAS)最良総合効果及びORR^a(FAS)

項目	本剤+レナリドミド (42例)
最良総合効果 ^b 、n(%)	
CR	19(45.2)
PR	11(26.2)
SD	6(14.3)
PD	6(14.3)
ORR(%) [90%信頼区間] ^c	71.4 [57.9, 82.6]
CR率(%) [90%信頼区間] ^c (副次評価項目)	45.2 [32.0, 59.0]
DCR(%) [90%信頼区間] ^c (探索的評価項目)	85.7 [73.7, 93.6]

a：Lugano分類2014に基づく独立判定委員会判定

b：初回病勢進行前の最良総合効果。リンパ腫に対する次治療開始後の奏効は除外した。

c：90%信頼区間は正確な二項分布に基づく。

安全性(安全性解析対象集団)(データカットオフ日：2025年1月1日)

副作用

42例中34例(81.0%)に副作用が認められました。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%)等でした。

重篤な副作用

重篤な副作用は42例中5例(11.9%)に発現し、内訳は貧血、COVID-19、带状疱疹、肺炎、痙攣発作が各1例(2.4%)でした。

投与中止に至った副作用

投与中止に至った副作用は42例中3例(7.1%)に発現し、内訳はアナフィラキシー反応、COVID-19、間質性肺疾患が各1例(2.4%)でした。

死亡に至った副作用

死亡に至った副作用は本試験では認められませんでした。

MedDRA Version：27.1に準じた。

参考 国内第Ib/II相試験の副作用発現状況一覧

国内第Ib/II相試験

(INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6) : J-MIND試験)⁵⁾

5) 承認時評価資料：国内第Ib/II相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6) : J-MIND試験)

安全性解析対象集団 42例における副作用は以下の通りでした。

n(%)

器官別大分類 基本語	本剤+レナリドミド(n=42)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4
すべての副作用	34(81.0)		
血液およびリンパ系障害	10(23.8)	5(11.9)	1(2.4)
貧血	2(4.8)	1(2.4)	0(0.0)
好酸球増加症	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
白血球減少症	2(4.8)	0(0.0)	0(0.0)
リンパ球減少症	2(4.8)	2(4.8)	0(0.0)
好中球減少症	5(11.9)	3(7.1)	1(2.4)
血小板減少症	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	5(11.9)	1(2.4)	0(0.0)
便秘	2(4.8)	0(0.0)	0(0.0)
下痢	1(2.4)	1(2.4)	0(0.0)
悪心	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
口内炎	3(7.1)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4(9.5)	0(0.0)	0(0.0)
カテーテル留置部位皮膚炎	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
疲労	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
発熱	2(4.8)	0(0.0)	0(0.0)
免疫系障害	6(14.3)	1(2.4)	0(0.0)
アナフィラキシー反応	1(2.4)	1(2.4)	0(0.0)
過敏症	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
低γグロブリン血症	4(9.5)	0(0.0)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	7(16.7)	2(4.8)	1(2.4)
アデノウイルス結膜炎	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
気管支炎	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
COVID-19	1(2.4)	0(0.0)	1(2.4)
帯状疱疹	1(2.4)	1(2.4)	0(0.0)
インフルエンザ	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
上咽頭炎	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
肺炎	1(2.4)	1(2.4)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	本剤+レナリドミド(n=42)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4
ウイルス感染	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3(7.1)	0(0.0)	0(0.0)
挫傷	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
注入に伴う反応	3(7.1)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	13(31.0)	4(9.5)	1(2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(7.1)	1(2.4)	0(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(9.5)	0(0.0)	0(0.0)
リンパ球数減少	2(4.8)	1(2.4)	0(0.0)
好中球数減少	8(19.0)	3(7.1)	1(2.4)
血小板数減少	6(14.3)	1(2.4)	0(0.0)
白血球数減少	2(4.8)	0(0.0)	0(0.0)
代謝および栄養障害	2(4.8)	0(0.0)	0(0.0)
食欲減退	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
高カリウム血症	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	5(11.9)	0(0.0)	0(0.0)
味覚不全	3(7.1)	0(0.0)	0(0.0)
末梢性ニューロパチー	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
痙攣発作	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(4.8)	0(0.0)	0(0.0)
咳嗽	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
間質性肺疾患	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	6(14.3)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚乾燥	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
湿疹	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
そう痒症	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
発疹	2(4.8)	0(0.0)	0(0.0)
紅斑性皮疹	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
蕁麻疹	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)

MedDRA Version: 27.1、GradeはNCI CTCAE v5.0に準じた。
(データカットオフ日：2025年1月1日)

別添 国内第Ib/II相試験における選択基準及び除外基準⁵⁾

5) 承認時評価資料：国内第Ib/II相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4 (グループ6) : J-MIND試験)

主な選択基準

以下の基準の全てに該当する患者のみ、本試験への参加に適格とした。

1. 同意説明文書 (ICF) への署名時に18歳以上である日本人の男性又は女性。
2. 文書によるICFを理解する能力及びこれに署名する意思があり、全ての試験来院及び手順を遵守する患者。
3. DLBCLが生検により確定診断され、WHO血液腫瘍分類 (2016) による以下の診断のいずれかを有する患者。
 - a. DLBCL・NOS (GCB型、ABC型を含む)。
 - b. T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、加齢性Epstein-Barrウイルス陽性DLBCL。
 - c. グレード3bの濾胞性リンパ腫 (FL)、DLBCL組織を伴う複合リンパ腫でその後にDLBCL再発が認められる患者。
 - d. 低悪性度リンパ腫 [(FL、辺縁帯リンパ腫 (MZL)、慢性リンパ性白血病 (CLL) 等の病理学的に悪性度が低いリンパ腫)] と以前診断されていた患者がDLBCLへ組織学的に形質転換し、その後DLBCLの再発が確認された患者も適格とする。
4. 患者は二次元的に測定可能な病変を1つ以上有していなければならない。
患者は、スクリーニング時に最長径が1.5cm以上、直交する最長径が1.0cm以上の病変を1つ以上有していなければならない。病変は遅くとも投与時には陽電子放出断層撮影法で陽性であることが確認されていなければならない。
5. 米国東海岸癌臨床試験グループ (ECOG) パフォーマンスステータスが0～2の患者。
6. 患者はスクリーニング時に以下の臨床検査基準を満たしていなければならない。
 - a. 好中球絶対数 (ANC) が $1.5 \times 10^9 / L$ 以上 (直近の骨髓穿刺及び骨髓生検でDLBCLによる骨髓病変に伴う血液学的異常であることが確認された場合、ANCが $1.0 \times 10^9 / L$ 以上の患者を適格とする)。
 - b. 血小板数が $75 \times 10^9 / L$ 以上。
 - c. 総血清ビリルビンが基準値上限 (ULN) の1.5倍未満 (ジルベール症候群又は記録されたリンパ腫による肝病変に伴うものを除く)。ジルベール症候群を有する患者又はリンパ腫による肝病変の記録を有する患者の場合、総ビリルビンがULNの5倍以下であれば許容される。
 - d. アラントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアルカリホスファターゼ (ALP) がULNの3倍以下。肝病変の記録を有する場合、ULNの5倍未満。
 - e. 測定又は標準的なCockcroft-Gaultの式を用いて算出した血清クレアチニンクリアランスが30mL/分以上でなければならない。
7. 患者は以下に該当しなければならない。
 - a. 再発又は難治性のDLBCLを有する。
 - b. DLBCL治療として1ライン以上3ライン以下の全身療法歴を有する。DLBCLの治療歴には、CD20標的療法 (例：リツキシマブ) が含まれていなければならない。
 - c. ASCTが無効であった患者又はHDC及びその後のASCTに現在適応でないと試験責任 (分担) 医師が判断したDLBCLの患者。ASCTの不適格の理由は患者の原データに記録されていなければならない。
8. 以下の基準に基づく避妊の意思がある患者。
 - a. 妊娠させることが可能な男性患者は、スクリーニング時から試験薬の最終投与90日後まで、パートナーの妊娠を避けるために適切な予防策 (99%以上確実な手段) をとることに同意しなければならない。この期間中は精子を提供してはならない。99%以上の効果がある許容される避妊法を患者に伝え、本人の理解を確認する。

- b. 妊娠可能な女性は、スクリーニング時の血清妊娠検査で陰性でなければならず、スクリーニング時から治験薬の最終投与90日後まで、妊娠を避けるために適切な予防策(99%以上確実な手段)をとることに同意しなければならない。また、治験治療期間中は定期的な尿妊娠検査を受けることに同意しなければならない。更に、治験期間中及び治験薬の最終投与後90日間は授乳及び卵母細胞の提供を行ってはならない。99%以上の効果がある許容される避妊法を患者に伝え、本人の理解を確認する。
 - c. 妊娠不可能な女性患者(子宮摘出手術及び/若しくは両側卵巢摘出術により外科的に不妊となった女性又は12ヵ月以上無月経かつ50歳以上)は適格とする。
 - d. 全ての患者がグローバルPregnancy Prevention Planに従わなければならない。
9. 以下を満たしていると治験責任(分担)医師が判断した患者。
- a. 治療に関する不遵守歴がなく、信頼できない及び/又は協力的でない可能性があるものとみなされない。
 - b. 妊娠予防リスク管理計画の特別条件を遵守すべき理由を理解し、これについて文書による同意を提供できる。

主な除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者は本治験から除外することとした。

1. WHO血液腫瘍分類(2016)による、その他の組織型のリンパ腫[例：縦隔(胸腺)原発大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、DLBCLと古典的ホジキンリンパ腫の中間的特徴を伴うB細胞リンパ腫・分類不能型(グレーゾーンリンパ腫)、原発性体腔液リンパ腫、原発性皮膚DLBCL・下肢型、血管内B細胞リンパ腫]を有する患者。
2. 以下を除く、非血液悪性腫瘍歴を有する患者。
 - a. 根治目的で治療された悪性腫瘍で、スクリーニング前に2年を超えて存在する活動性疾患の所見がない。
 - b. 適切に治療された悪性黒子黒色腫で現在疾患を示す所見がない又は適切に管理された非黒色腫性皮膚癌。
 - c. 適切に治療された上皮内癌で現在疾患を示す所見がない。
3. 生命を脅かす心室性不整脈に対して継続的な維持療法を要するうつ血性心不全。
4. 以下に該当する患者。
 - a. C型肝炎検査[C型肝炎ウイルス(HCV)抗体血清学的検査]が既知の陽性及びHCVリボ核酸(RNA)検査が陽性である。
 - b. 慢性B型肝炎ウイルス(HBV)感染検査が既知の陽性[B型肝炎表面抗原(HBsAg)陽性として定義]。
 - c. ヒト免疫不全ウイルスによる活動性ウイルス感染の血清学的検査が既知の陽性又はその病歴を有する。
 - d. スクリーニング時に既知の活動性の細菌、ウイルス、真菌、マイコバクテリア性又はその他の感染を有する。
 - e. 既知の中枢神経系(CNS)リンパ腫病変を現病又は病歴として有する。
 - f. 治験責任(分担)医師の判断により、治験への参加が不可能である又は患者が同意する能力を損なう可能性のある、臨床的に意義がある心血管、CNS及び/又はその他の全身性疾患の病歴又は所見を有する。

別添 国内第Ib/II相試験における選択基準及び除外基準

- g. ガラクトース不耐症、ラップラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の稀な遺伝的疾患の病歴又は所見を有する。
 - h. 間質性肺疾患の病歴又は所見を有する。
 - i. 治験治療開始前の21日間に生ワクチンによるワクチン接種を受けた。
注：治験治療期間中及び投与終了後少なくとも6か月間は、生ワクチンによるワクチン接種を受けてはならない。
 - j. ICF署名前の30日間に大手術を受けた。ICF署名時に患者が回復している場合を除く。
 - k. サイクル1開始前の14日間に抗がん剤治療及び/又は治験治療を受けた。
注：ステロイドによる前治療は認められない。
 - l. 消化管異常を有する。経口治験薬を服用できず静脈内栄養を必要とする又は吸収に影響を及ぼす手術歴を含む。
 - m. 妊娠又は授乳中である。
5. 深部静脈血栓症/塞栓症、生命を脅かす血栓塞栓症、脳卒中若しくは既知の血栓形成傾向又は血栓塞栓症の発現リスクが高いと治験責任(分担)医師によって判断され、治療期間全体を通じて必要な場合、静脈血栓塞栓症の予防措置を講じることに同意しない/講じることができない患者。
6. 以下に該当する患者：
- a. CD20標的療法、化学療法、放射線療法、治験中の抗がん剤治療又はその他のリンパ腫特異的療法が投与1日目の投与前の14日間に中止されていない。
 - b. 以前の治療による有害な毒性作用から十分に回復していないと治験責任(分担)医師が判断した。
 - c. 過去にタファシタマブによる治療歴がある。
 - d. 過去に免疫調節薬(例：サリドマイド又はレナリドミド)による治療歴がある。
 - e. タファシタマブ、免疫調節薬及び/又は治験薬に含有される賦形剤(クエン酸一水和物、ポリソルベート20、クエン酸ナトリウム二水和物及びトレハロース二水和物)と類似の生物学的又は化学的組成を有する化合物に対する過敏症歴を有する。
 - f. ICF署名前の3ヵ月間にASCTを受けた。ASCTの施行歴が3ヵ月以上前に遡る場合、治験登録前に完全な血液学的回復が認められなければならない。
 - g. 同種造血幹細胞移植歴を有する。
 - h. 他の抗がん剤治療又は治験治療を同時に受けている。

海外第Ⅱ相試験(MOR208C203試験：L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾

6) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験(MOR208C203試験：L-MIND試験)

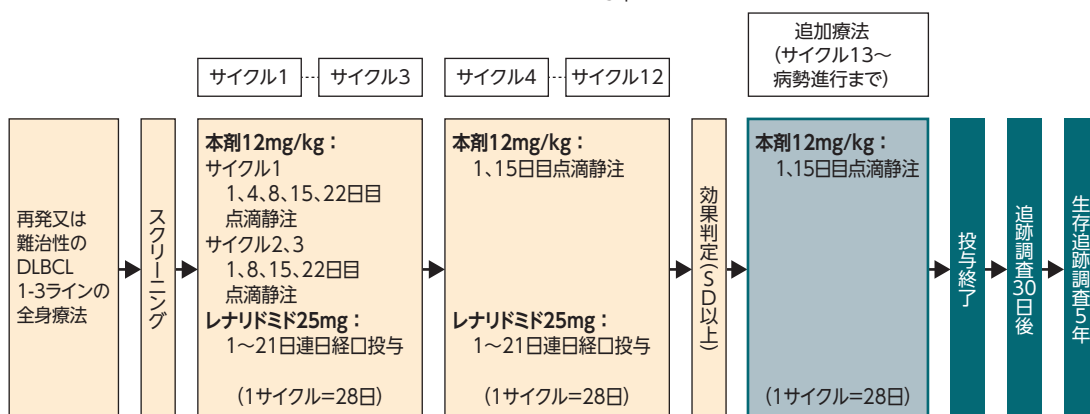
7) Salles G, et al. Lancet Oncol. 2020; 21 (7): 978-988.

8) Duell J, et al. Haematologica. 2024; 109 (2): 553-566.

【利益相反】本試験はMorphosysの資金提供のもと実施された。

試験概要

- **試験デザイン** 非盲検、単群、多施設共同、海外第Ⅱ相試験
- **目的** 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)^{注1)}患者を対象として、本剤^{注2)}＋レナリドミド^{注3)}療法の有効性及び安全性を評価する。
- **対象** 再発又は難治性のDLBCL患者81例
- **試験方法** 5年



注1) REAL分類又は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を対象とされた。

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。なお、本剤の最大投与サイクル数は設定されていなかった。

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日間休業する。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。

- **主要評価項目** 奏効率(ORR) (FAS：独立判定委員会判定)：IWGの改訂版効果判定基準2007を用いた ORR：最良総合効果がCR又はPRと判定された患者の割合

- **副次評価項目** 有効性
- 奏効期間(DoR) (FAS：独立判定委員会判定)
DoR：腫瘍縮小効果(CR又はPR)が認められた患者を対象として、初めて腫瘍縮小効果(CR又はPR)が認められた日から、PDが最初に記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間
 - 無増悪生存期間(PFS) (FAS：独立判定委員会判定)
PFS：本剤又はレナリドミドが最初に投与された日から、IWGの改訂版効果判定基準2007に基づき独立判定委員会が行う判定により、PDが最初に記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間
 - 全生存期間(OS) (FAS)
OS：本剤又はレナリドミドが最初に投与された日から、原因を問わない死亡日までの期間
 - 無増悪期間(TTP) (FAS：独立判定委員会判定)
TTP：本剤又はレナリドミドが最初に投与された日から、進行が記録された日又はリンパ腫による死亡日のいずれか早い方までの期間
 - 病勢コントロール率(DCR) (FAS：独立判定委員会判定)
DCR：IWGの改訂版効果判定基準2007に基づき独立判定委員会が行う判定により、最良総合効果がCR、PR又はSDと判定された患者の割合
 - 次治療までの期間(TTNT) (FAS)
TTNT：本剤又はレナリドミドが最初に投与された日から、リンパ腫に対する次治療の開始日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間

安全性

- 本剤の有害事象及び副作用 等

- **評価基準** 奏効率(ORR) IWGの改訂版効果判定基準2007に基づきCR又はPRと判定された患者の割合とする。

安 全 性 NCI CTCAE v4.0を用いて評価した。

参考 海外第II相試験の概要

主な検査スケジュール (抜粋)

項目	スクリーニング	投与期間																追加療法		投与終了	追跡調査	
		サイクル1		サイクル2		サイクル3		サイクル4	サイクル5	サイクル6	サイクル7	サイクル8	サイクル9	サイクル10	サイクル11	サイクル12	サイクル13-24	サイクル25以降 ⁴	予定外受診(薬勢進行にかかわらず薬を投与する場合) ⁵			
		1 1日目	4 8日目	15 22日目	1 8日目	8 15日目	22 29日目	(±1日)	(±2日)	(±2日)	(±2日)	(±2日)	(±2日)	(±2日)	(±2日)	(±2日)	(±4日)	(±2日)	1 15 15日目			1 15 15日目
本剤		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
レナリドミド		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
安全性評価																						
有害事象		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
身体検査 (L=限定的な身体検査)		○	L				L				L						L ^{7,12}		L ^{7,12}	○	○	L
ECOG PS		○	○ ¹			○		○		○		○		○		○					○	○
バイタルサイン/体重/ 身長 ²		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
B症状		○	○			○		○		○		○		○		○		○ ¹²		○	○	○
安静時12誘導心電図		○	○ ³			○ ³		○		○		○		○		○				○	○	○
有効性評価																						
CT又はMRI								○		○				○			○ ^{8,12}		○ ^{8,12}			
骨髄穿刺及び生検 ⁴		○							○					○			○ ^{9,12}		○ ^{9,12}			
効果判定 (CT/PET、スクリーニング時はCT/PET又はPET/MRI)		○														○		○ ^{10,12}	○ ^{8,11}	○ ^{8,11,12}		
生存状況																						○
臨床検査																						
血液学的検査及び 血液生化学検査 ¹		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○ ¹²	○	○ ¹³	○ ¹³	○ ¹³	
尿検査		○	○		○		○		○		○		○		○		○ ¹²		○ ¹³	○ ¹³		
B型肝炎ウイルス及び HBV-DNA ³		○				○		○		○		○		○		○	○ ¹²		○ ¹³	○ ¹³		
妊娠検査 ⁶		○	○ ¹	○ ¹	○ ¹	○ ¹	○ ¹	○ ¹	○ ¹	○ ¹	○ ¹	○ ¹	○ ¹	○ ¹	○ ¹	○ ¹	○ ¹	○ ¹	○ ¹³	○ ¹³		

1 治療投与前。
2 サイクル10の1日目のみ身長を測定する。体重は、治療投与の24時間前までに測定。
3 本剤投与前3時間以内に実施。
4 投与前に既知の骨髄浸潤が認められた患者に限り、CRを確認するために骨髄生検を繰り返す。
5 HBV-DNAスクリーニング時にHBs抗原が陽性であった場合にのみ、再測定する。スクリーニング時又は治療中にHBV-DNAが陽性となった場合はp.255を参照。
6 登録前2回の妊娠検査を実施しなければならない。1回目は、治療投与前10～14日以内のスクリーニング時の血清妊娠検査。2回目は、治療投与前24時間以内の医学的に管理された尿妊娠検査を実施する。同方向のテストの結果が陽性でなければ治療に入れない。
7 限定的な身体検査 (L)は、各サイクルの1日目に、前回の身体検査から12週間±2日ごとに実施する。
8 追加療法時の腹部、胸部、骨髄の造影CT/MRIによる疾患評価。サイクル13～24：前回のスクリーニング時から約3か月±2日ごと。この投与期間における最初の評価は、サイクル12 28日目PET/CT評価の3か月後に実施することである。したがってこの評価はサイクル13の1日目には必要ではなく、サイクル16の1日目まで、3か月よりも長い間隔を設けることが許容される。サイクル25以降：前回のスクリーニングから約1年±2週間に1回評価。画像は中央画像検査室に提出する必要がある。
9 追加治療期(13～24サイクル)における骨髄評価は、前回の評価から約3か月±2週間ごとに実施し、投与前に骨髄浸潤が判明している患者のみCRを確認する。
10 PET/CTの実施は、サイクル25以降は必要と認められる場合にのみ実施し、1年に1回を超えないこと。
11 病勢進行以外の理由により、サイクル12終了前に投与を中止した場合、PET/CTは、治療終了前のサイクルで実施されない場合、投与終了の来院時に必要とされる。
12 病勢進行にもかかわらず本剤の投与を継続した患者には適用されない。
13 中位臨床検査は、該当する場合は、各患者についてサイクル24まで実施する。サイクル25以降は行わない。
14 この治療は、必要に応じて、安全性追跡調査による来院期間及び生存追跡期間を含め、総治療期間(サイクル10の1日目以降)を5年とする。
15 本剤の投与継続前に、投与終了時に実施する全項目の評価を完了させる必要がある。これらの検査が本受診の2週間以内に実施されている場合は再検査の必要はない。PET/CTが前回の治療サイクル中に実施されている場合は再検査の必要はない。

主な検査項目(抜粋)

血液学的検査

白血球数(分画)、ヘマトクリット、ヘモグロビン、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数、赤血球数、リンパ球、単球、好中球、桿状核好中球、好酸球、好塩基球

スクリーニング時：末梢血塗抹検査を含む

血液生化学検査

アラニンアミノトランスフェラーゼ、総アルブミン、アルカリホスファターゼ、アミラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、重炭酸塩、総ビリルビン、尿素、カルシウム、クロール、クレアチニン、クレアチンホスホキナーゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、血糖、乳酸脱水素酵素、リパーゼ、リン酸、カリウム、総蛋白、ナトリウム、尿酸、マグネシウム、 β_2 -ミクログロブリン、C-反応性蛋白

尿検査

外観、色調、ビリルビン、尿糖、ヘモグロビン、ケトン、pH、蛋白、比重、ウロビリノーゲン

※：顕微鏡検査は臨床的に必要と判断された場合のみ実施する

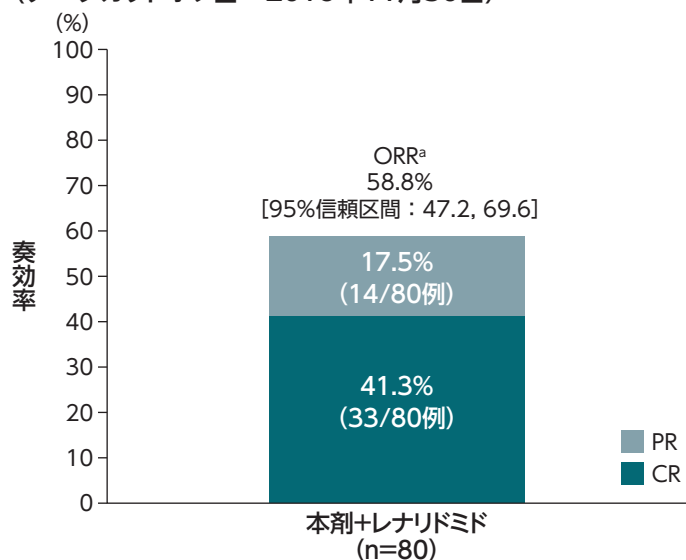
有効性(データカットオフ日：主要解析2018年11月30日、最終解析2022年11月14日)

奏効率(ORR)(FAS：独立判定委員会判定)【主要評価項目】

主要解析(データカットオフ日：2018年11月30日)時点で、最良総合効果がCR又はPRと判定された患者はそれぞれ33/80例(41.3%)及び14/80例(17.5%)でした。ORRは58.8%(47/80例)[95%信頼区間：47.2, 69.6]でした。

ORR^a(FAS)

(データカットオフ日：2018年11月30日)



最良総合効果及びORR^a(FAS)

(データカットオフ日：2018年11月30日)

項目	本剤+レナリドミド (80例)
最良総合効果、n (%)	
CR	33 (41.3)
PR	14 (17.5)
SD	12 (15.0)
PD	13 (16.3)
評価不能	8 (10.0)
ORR (%)	58.8
[95%信頼区間]	[47.2, 69.6]
CR率 (%)	41.3
[95%信頼区間]	[30.4, 52.8]
PR率 (%)	17.5
[95%信頼区間]	[9.9, 27.6]

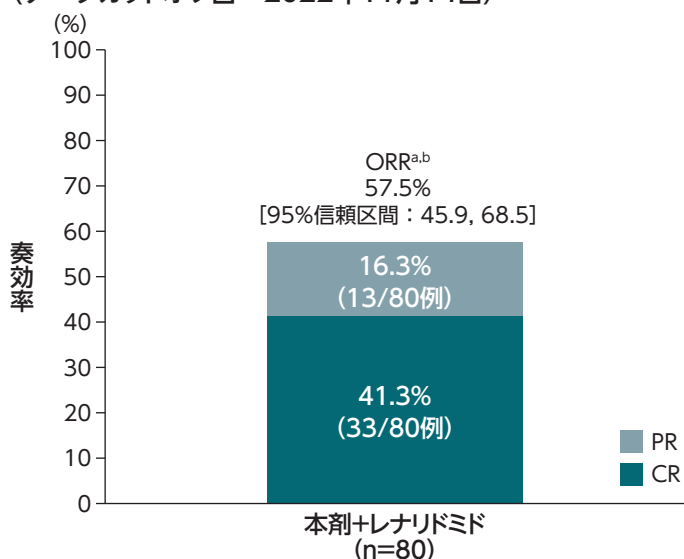
a：IWGの改訂版効果判定基準2007に基づく独立判定委員会判定

参考 海外第II相試験の概要

最終解析(データカットオフ日：2022年11月14日)時点で、最良総合効果がCR又はPRと判定された患者はそれぞれ33/80例(41.3%)及び13/80例(16.3%)、ORRは57.5%(46/80例) [95%信頼区間：45.9, 68.5]でした。腫瘍縮小効果(CR又はPR)が認められた患者では、本剤又はレナリドミド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)、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)でした。

ORR^a(FAS)

(データカットオフ日：2022年11月14日)

最良総合効果及びORR^a(FAS)

(データカットオフ日：2022年11月14日)

項目	本剤+レナリドミド (80例)
最良総合効果、n (%)	
CR	33 (41.3)
PR	13 (16.3)
SD	13 (16.3)
PD	13 (16.3)
評価不能	8 (10.0)
ORR (%)	57.5
[95%信頼区間] ^b	[45.9, 68.5]
CR率 (%)	41.3
[95%信頼区間] ^b	[30.4, 52.8]
PR率 (%)	16.3
[95%信頼区間] ^b	[8.9, 26.2]
DCR (%) (副次評価項目)	73.8
評価不能理由、n (%)	
有効な効果判定が行われていない	8 (10.0)

a：IWGの改訂版効果判定基準2007に基づく独立判定委員会判定

b：95%信頼区間は正確なClopper-Pearson法に基づく。

安全性(安全性解析対象集団)(データカットオフ日：2022年11月14日)

副作用

81例中59例(72.8%)に副作用が認められました。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%)等でした。

重篤な副作用

重篤な副作用は、81例中15例(18.5%)に発現し、2例以上に発現した事象は発熱性好中球減少症4例(4.9%)、肺炎3例(3.7%)、気管支炎2例(2.5%)でした。

投与中止に至った副作用

投与中止に至った副作用は81例中4例(4.9%)に発現し、内訳は血小板減少症、気管支炎、前立腺癌、アレルギー性皮膚炎が各1例(1.2%)でした。

死亡に至った副作用

死亡に至った副作用は本試験では認められませんでした。

MedDRA Version：25.1に準じた。

海外第Ⅱ相試験 (MOR208C203試験 : L-MIND試験)⁶⁻⁸⁾

6) 承認時評価資料 : 海外第Ⅱ相試験 (MOR208C203試験 : L-MIND試験)

7) Salles G, et al. Lancet Oncol. 2020; 21 (7): 978-988.

8) Duell J, et al. Haematologica. 2024; 109 (2): 553-566.

安全性解析対象集団 81例における副作用は以下の通りでした。

n (%)

器官別大分類 基本語	本剤+レナリドミド(n=81)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4
すべての副作用	59(72.8)		
血液およびリンパ系障害	35(43.2)	16(19.8)	15(18.5)
無顆粒球症	1(1.2)	0(0.0)	1(1.2)
貧血	13(16.0)	4(4.9)	0(0.0)
発熱性好中球減少症	5(6.2)	4(4.9)	1(1.2)
低グロブリン血症	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
白血球減少症	3(3.7)	2(2.5)	0(0.0)
リンパ球減少症	2(2.5)	1(1.2)	0(0.0)
好中球減少症	28(34.6)	15(18.5)	11(13.6)
血小板減少症	9(11.1)	4(4.9)	2(2.5)
心臓障害	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
心嚢液貯留	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
先天性・家族性および遺伝性障害	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
肥大型心筋症	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
眼障害	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
眼窩周囲浮腫	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	15(18.5)	0(0.0)	0(0.0)
便秘	6(7.4)	0(0.0)	0(0.0)
下痢	5(6.2)	0(0.0)	0(0.0)
歯肉出血	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
悪心	6(7.4)	0(0.0)	0(0.0)
舌障害	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
嘔吐	5(6.2)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	21(25.9)	3(3.7)	0(0.0)
無力症	7(8.6)	1(1.2)	0(0.0)
カテーテル留置部位紅斑	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
胸部不快感	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
疲労	7(8.6)	2(2.5)	0(0.0)
歩行障害	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
注射部位浮腫	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
粘膜の炎症	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
末梢性浮腫	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
発熱	10(12.3)	1(1.2)	0(0.0)
肝胆道系障害	2(2.5)	2(2.5)	0(0.0)
高トランスアミナーゼ血症	2(2.5)	2(2.5)	0(0.0)
免疫系障害	4(4.9)	1(1.2)	0(0.0)
低γグロブリン血症	3(3.7)	1(1.2)	0(0.0)
季節性アレルギー	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	22(27.2)	6(7.4)	3(3.7)
気管支炎	5(6.2)	0(0.0)	1(1.2)
カンピロバクター胃腸炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
サイトメガロウイルス感染	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)
腸球菌感染	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
B型肝炎再活性化	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
インフルエンザ	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
下気道感染	2(2.5)	1(1.2)	0(0.0)
上咽頭炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
好中球減少性敗血症	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)
口腔ヘルペス	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
バライフルエンザウイルス感染	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
肺炎	6(7.4)	4(4.9)	0(0.0)
RSウイルス感染	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)
気道感染	4(4.9)	0(0.0)	0(0.0)
鼻炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
敗血症	1(1.2)	0(0.0)	1(1.2)
副鼻腔炎	2(2.5)	1(1.2)	0(0.0)
レンサ球菌性敗血症	1(1.2)	0(0.0)	1(1.2)
歯感染	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
上気道感染	2(2.5)	1(1.2)	0(0.0)
細菌性上気道感染	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
尿路感染	1(1.2)	0(0.0)	1(1.2)
ウイルス感染	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
ウイルス性咽頭炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5(6.2)	0(0.0)	0(0.0)
注入に伴う反応	5(6.2)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	17(21.0)*	2(2.5)	1(1.2)
アラニニアミントランスフェラーゼ増加	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)
アスパラギン酸アミントランスフェラーゼ増加	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
血中ビリルビン増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
血中クレアチニン増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)

*Grade不明1例を含む

器官別大分類 基本語	本剤+レナリドミド(n=81)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4
血中免疫グロブリンG減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
C-反応性蛋白増加	3(3.7)*	0(0.0)	0(0.0)
カンジダ検査陽性	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
エンテロバクター検査陽性	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(2.5)	1(1.2)	0(0.0)
グラム染色陽性	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
B型肝炎DNA測定陽性	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
肝機能検査値上昇	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
リンパ球数減少	1(1.2)	0(0.0)	1(1.2)
好中球数減少	2(2.5)	1(1.2)	0(0.0)
血小板数減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
血沈亢進	1(1.2)*	0(0.0)	0(0.0)
ブドウ球菌検査陽性	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
体重減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
白血球数減少	3(3.7)	1(1.2)	0(0.0)
代謝および栄養障害	5(6.2)	0(0.0)	0(0.0)
食欲減退	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
糖尿病	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
高血糖	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
低カルシウム血症	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
低カリウム血症	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
低マグネシウム血症	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4(4.9)	1(1.2)	0(0.0)
関節痛	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
筋痙攣	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格痛	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
筋炎	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)
良性・悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	4(4.9)	2(2.5)	1(1.2)
基底細胞癌	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
骨髄異形成症候群	1(1.2)	0(0.0)	1(1.2)
前立腺癌	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)
腫瘍フレア	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)
神経系障害	5(6.2)	0(0.0)	0(0.0)
灼熱感	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
味覚不全	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
頭痛	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
錯感覚	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
精神障害	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
錯乱状態	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
腎および尿路障害	4(4.9)	0(0.0)	0(0.0)
急性腎障害	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
蛋白尿	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
尿失禁	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器・胸郭および縦隔障害	10(12.3)	0(0.0)	0(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
咳嗽	6(7.4)	0(0.0)	0(0.0)
発声障害	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸困難	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
下気道うっ血	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
鼻閉	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
胸水	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
湿性咳嗽	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	12(14.8)	1(1.2)	0(0.0)
脱毛症	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
円形脱毛症	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
アレルギー性皮膚炎	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)
皮膚乾燥	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
湿疹	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
紅斑	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
多汗症	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
爪破壊	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
そう痒症	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
紫斑	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
発疹	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
斑状丘疹状皮膚疹	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
高血圧	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
血栓性静脈炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)

MedDRA Version: 25.1, GradeはNCI CTCAE v4.0に準じた。

(データカットオフ日: 2022年11月14日)

別添 海外第Ⅱ相試験における選択基準及び除外基準⁶⁻⁸⁾

6) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (MOR208C203試験：L-MIND試験)

7) Salles G, et al. Lancet Oncol. 2020; 21 (7): 978-988.

8) Duell J, et al. Haematologica. 2024; 109 (2): 553-566.

主な選択基準

1. 年齢が18歳以上である。
2. European American Lymphoma (改訂版) / World Health Organization (WHO) 分類に基づき、他に特定されないDLBCL、T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、高齢者のエプスタイン・バーウイルス (EBV) 陽性DLBCL (EBV陽性DLBCL)、グレード3bの濾胞性リンパ腫又はDLBCL構成要素を伴う複合リンパ腫でありDLBCLの再発と組織学的に確定診断されている。また、以前に低悪性度リンパ腫 (例：濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、慢性リンパ性白血病などの緩慢性の病態) と診断され、DLBCLへの組織学的形質転換が確認された後にDLBCLが再発した患者も適格とする。
3. 中央病理検査及び相関性試験用の新鮮腫瘍組織は、本試験参加のための付帯として提供されなければならない。
4. 以下を満たす患者。
 - a. 治験実施計画書で定義された再発及び/又は難治性疾患である。
 - b. 2方向測定可能な病変部位が1つ以上ある。ベースライン時の病変の最大横径が1.5cm以上、直交する最大径が1.0cm以上である。病変はPET検査で陽性である。
 - c. DLBCLの治療として過去に1～3回の全身療法を受けており、そのうちの1回にCD20標的療法 (例：リツキシマブ) を含んでいる。
 - d. 米国東海岸癌臨床グループ (ECOG) パフォーマンス・ステータスが0～2である。
5. 高齢、併存疾患、ASCTの実施不能又は拒否など (ただし、これらに限定されない) の理由でASCTを含む集中的な救援療法を治験責任 (分担) 医師が不適格と判断した患者、又は受けることを望まない患者。
6. スクリーニング時に以下の臨床検査基準を満たす患者。
 - a. 好中球絶対数が $1.5 \times 10^9 / L$ 以上。
 - b. 血小板数が $90 \times 10^9 / L$ 以上。
 - c. 血清総ビリルビンが基準値上限 (ULN) の2.5倍以下。ジルベール症候群又はリンパ腫による肝臓への浸潤が確認されている患者は、総ビリルビンがULNの5倍以下であった場合に組入れ可能とする。
 - d. アラントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアルカリホスファターゼ (AP) がULNの3倍以下又は肝障害が確認されている場合はULNの5倍未満。
 - e. 血清クレアチニンクリアランスの測定値又は標準的なCockcroft-Gault式による算出値のいずれかが60mL/分以上。
7. 妊娠可能な女性 (FCBP) の場合、以下の要件を満たす患者。
 - a. スクリーニング時の血清妊娠検査及び治験薬投与開始前の医学的に管理された尿妊娠検査で陰性であり、妊娠していないことを確認している。
 - b. 試験期間中及び治験薬の最終投与後3ヵ月間、授乳及び血液又は卵母細胞の提供を控えている。妊娠する可能性のない女性の場合も献血の制限をしている。
 - c. 試験期間中及び治験薬投与終了後に継続的な妊娠検査を受けることに同意している。
 - d. ライフスタイルに合致する (月1回確認しなければならない) 場合、異性との性交渉を継続しないことに同意している。又は試験期間中及び治験薬の最終投与後3ヵ月間中断することなく有効な避妊法を使用することに同意し、遵守できる。
8. FCBPと性交渉のある男性の場合、試験参加中及び治験薬の最終投与後3ヵ月間に中断なく有効なバリア避妊法を使用し、血液又は精子の提供を行わない。

9. 治験責任(分担)医師の判断により、以下の要件を満たす患者。
- 血栓塞栓性事象に対する適切な予防及び/又は治療を受ける能力及び意思がある。
 - 治験の内容を理解し、書面による同意を提供し、治験に関連する全ての手順、薬剤の使用及び評価を遵守することができる。
 - 医療レジメンに関連したコンプライアンス不良歴がない、又は潜在的に信頼できない及び/又は非協力的とはみなされていない。
 - 妊娠防止リスク管理計画の特別な条件を遵守する理由を理解し、書面により承諾することができる。

主な除外基準

- 以下に該当する患者。
 - 縦隔原発(胸腺)大細胞型B細胞リンパ腫又はバーキットリンパ腫を含むその他の組織型のリンパ腫
 - 初回治療不応のDLBCL。
 - 蛍光in situハイブリダイゼーションにより定義されたBCL-2及び/又はBCL-6転座を伴うMYCの同時検出を特徴とする「ダブル/トリプルヒット」遺伝学的DLBCLの既往を有する患者。
- 投与1日目の投与前14日以内に以下の基準を満たす患者。
 - CD20標的療法、化学療法、放射線療法、試験中の抗がん療法又はその他のリンパ腫特異的療法を中止していない。
 - 大きな手術を受けた、又は重大な外傷を負っている。
 - 生ワクチンを接種した。
 - 活動性の併発感染症に対する非経口抗菌療法の必要性がある。
- 以下に該当する患者。
 - 治験責任(分担)医師が前治療の有害な毒性作用から十分に回復していないと判断している。
 - 過去にCD19標的療法又は免疫調節薬による治療を受けたことがある(例：サリドマイド、レナリドミド)。
 - 治験薬の処方に含まれる本薬、免疫調節薬及び/又は賦形剤と類似の生物学的又は化学的組成を有する化合物に対する過敏症の既往歴を有する。
 - 同意取得前3ヵ月以内にASCTを受けた。同意取得前3ヵ月より前にASCT歴を有する患者は、本試験への登録前に完全な血液学的回復を示さなければならない。
 - 同種幹細胞移植を受けたことがある。
 - 深部静脈血栓症/塞栓症、生命を脅かす血栓塞栓症又は既知の血栓形成傾向の既往歴がある、又は治験責任(分担)医師により血栓塞栓症のリスクが高いと判断され、投与期間全体を通して静脈血栓塞栓症の予防投与を受ける意思がない/受けることができない。
 - 他の抗がん剤又は実験的治療を併用している。
- DLBCL以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者。ただし、スクリーニングの5年以上前から悪性腫瘍が認められていない場合を除く。
- 以下に該当する患者。
 - B型及び/又はC型肝炎の血清学的検査が陽性である。
 - ヒト免疫不全ウイルスに対する血清学的検査の陽性が確認されている、又は活動性ウイルス感染の既往がある。
 - 中枢神経系(CNS)リンパ腫病変の現病歴又は既往歴がある。
本試験への参加を妨げる又は患者の同意能力を損なうと治験責任(分担)医師が判断した、臨床的に意義がある心血管、CNS及び/又はその他の全身性疾患の既往歴又は所見を有する。

- 1) Horton HM, et al. Cancer Res. 2008; 68(19): 8049-8057.
- 2) Awan FT, et al. Blood. 2010; 115(6): 1204-1213.
- 3) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (INCMOR 0208-301試験：inMIND試験)
- 4) Sehn LH, et al. Lancet. 2026; 407(10524): 133-146.
- 5) 承認時評価資料：国内第Ⅰb/Ⅱ相試験 (INCMOR 0208-102試験 パート4(グループ6)：J-MIND試験)
- 6) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (MOR208C203試験：L-MIND試験)
- 7) Salles G, et al. Lancet Oncol. 2020; 21(7): 978-988.
- 8) Duell J, et al. Haematologica. 2024; 109(2): 553-566.
- 9) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)平成19年6月(令和4年2月改定)
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f41.pdf>) 2025年3月時点
- 10) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性貧血(溶血性貧血、メトヘモグロビン血症、赤芽球ろう、鉄芽球性貧血、巨赤芽球性貧血)平成19年6月(令和3年4月改定)
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f05-r03.pdf>) 2025年3月時点
- 11) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 血小板減少症, 平成19年6月(令和4年2月改定)
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f45.pdf>) 2025年3月時点
- 12) 日本肝臓学会編. B型肝炎治療ガイドライン(第4版)2022年6月 資料3 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン
(https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidelines/B_document-3_v2.pdf) 2025年10月時点
- 13) Durali D, et al. Front Immunol. 2015; 6: 241.
- 14) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 進行性多巣性白質脳症(PML), 令和5年4月
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j39.pdf>) 2025年3月時点
- 15) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班(研究代表者 山田正仁). 進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)診療ガイドライン 2020, CQ4.
(https://prion.umin.jp/guideline/pdf/guideline_PML_2020.pdf) 2025年3月時点
- 16) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 腫瘍崩壊症候群, 平成23年3月(平成30年6月改定)
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1e41.pdf>) 2025年3月時点
- 17) Howard SC, et al. N Engl J Med. 2011; 364(19): 1844-1854.

ミンジュビ®点滴静注用 200mg

Minjuvi® for intravenous infusion タファシタマブ(遺伝子組換え)注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)} 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

販 売 名	ミンジュビ点滴静注用200mg
承 認 番 号	30700AMX00263000
薬 価 基 準 収 載	2026年3月
販 売 開 始	2026年3月

貯法:2～8℃で保存
有効期間:60カ月

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の投与すること。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パイアル中 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	31.6mg	
	クエン酸水和物	3.7mg	
	トレハロース水和物	378.3mg	
	ポリソルベート20	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。

程度 ^{注)}	処置
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)Gradel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/mm ³ 未満	50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。
好中球減少	1,000/mm ³ 未満、かつ、7日間未満継続	1,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。
	1,000/mm ³ 未満、かつ、7日間以上継続又は体温が38℃以上上昇した場合	1,000/mm ³ 以上、かつ、体温38℃未満に回復するまで休薬する。
	500/mm ³ 未満	

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

*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/mm ³ 未満	50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。
好中球減少	1,000/mm ³ 未満、かつ、7日間以上継続又は体温が38℃以上上昇した場合	1,000/mm ³ 以上、かつ、体温38℃未満に回復するまで休薬する。
	500/mm ³ 未満	

*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(本剤との併用量)

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/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℃以上上昇した場合	・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(Gradel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。

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（生理食塩水、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

	5%以上	3%以上5%未満	3%未満
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、尋麻疹
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽	呼吸困難、口咽頭痛
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		筋痙攣	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、希釈液の本剤最終濃度が2～8mg/mLとなるように、生理食塩水が入った点滴バッグにゆっくり加え希釈液とする。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。

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

** 2026年7月改訂（第4版）

* 2026年6月改訂（第3版、効能変更、用法及び用量変更）

■詳細は電子添文をご参照ください。電子添文の改訂にご留意ください。



製造販売元
インサイト・バイオサイエンス・ジャパン合同会社
〒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

【メディカルインフォメーションセンター】【販売情報提供活動に関する問い合わせ】
TEL: 0120-094-139 TEL: 0120-094-156
(受付時間: 9:00-17:30、土・日・祝日・当社休日除く)