

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

抗CD20/CD3ヒト化二重特異性モノクローナル抗体

モスネツズマブ(遺伝子組換え)注

ルンスミオ[®] 点滴静注 1mgルンスミオ[®] 点滴静注 30mgLUNSUMIO[®] for Intravenous Infusion

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ルンスミオ点滴静注 1mg： 1 バイアル（1mL）中、モスネツズマブ（遺伝子組換え）1mg ルンスミオ点滴静注 30mg： 1 バイアル（30mL）中、モスネツズマブ（遺伝子組換え）30mg
一般名	和名：モスネツズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Mosunetuzumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年12月27日 薬価基準収載年月日：2025年3月19日 販売開始年月日：2025年3月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/

本I Fは2025年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式..... 4
4. 分子式及び分子量..... 4
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 7
2. 製剤の組成..... 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性..... 9
10. 容器・包装 9
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 10
4. 用法及び用量に関連する注意 11
5. 臨床成績..... 13

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 18
2. 薬理作用 18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 25
2. 薬物速度論的パラメータ 27
3. 母集団（ポピュレーション）解析 27
4. 吸収 28
5. 分布 28
6. 代謝 28
7. 排泄 28
8. トランスポーターに関する情報..... 29
9. 透析等による除去率..... 29
10. 特定の背景を有する患者 29
11. その他 29

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 30
2. 禁忌内容とその理由 30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 31
5. 重要な基本的注意とその理由 31
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 31

7. 相互作用	32
8. 副作用	33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
10. 過量投与	45
11. 適用上の注意	45
12. その他の注意	45

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	65
2. その他の関連資料	65

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	47
2. 毒性試験	48

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	50
2. 有効期間	50
3. 包装状態での貯法	50
4. 取扱い上の注意	50
5. 患者向け資材	50
6. 同一成分・同効薬	50
7. 国際誕生年月日	50
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	50
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	50
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	50
11. 再審査期間	51
12. 投薬期間制限に関する情報	51
13. 各種コード	51
14. 保険給付上の注意	51

XI. 文献

1. 引用文献	52
2. その他の参考文献	52

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	53
2. 海外における臨床支援情報	63

略語表

略語	略語内容
ASTCT	米国移植細胞治療学会
AUC ₀₋₂₁	0～21 日までの濃度－時間曲線下面積
BAFF	B 細胞活性化因子
CI	信頼区間
CL _{base}	ベースライン時のクリアランス
CL _{ss}	定常状態のクリアランス
C _{max}	最高濃度
CRR	完全奏効割合
CRS	サイトカイン放出症候群
CTCAE	有害事象共通用語規準
CYP	シトクロム P450
DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	用量制限毒性
DOCR	完全奏効期間
DOR	奏効期間
FACS	蛍光活性化セルソーティング
FL	濾胞性リンパ腫
HLH	血球貪食性リンパ組織球症
HL _{trans}	transition half life
ICANS	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
IgG	免疫グロブリン G
IL	インターロイキン
IRF	独立評価機関
ITT	intent to treat
IV	静脈内
K _d	平衡結合定数
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MTD	最大耐用量
NHL	非ホジキンリンパ腫
ORR	奏効割合
OS	全生存期間
PBMC	末梢血単核球細胞
PBPK	生理学的薬物速度論
PFS	無増悪生存期間
PK	薬物動態
PT	基本語
Q3W	3 週間隔
RMP	医薬品リスク管理計画
RP2D	第 II 相試験推奨用量
SOC	器官別大分類
T _{max}	最高濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ルンスミオ [一般名：モスネツズマブ (遺伝子組換え)] は、米国の Genentech 社により創製された抗 CD20/CD3 ヒト化二重特異性モノクローナル抗体である。

本剤は、抗原結合部位 (Fab) 領域が T 細胞受容体複合体の CD3 の細胞外ドメインと B 細胞性腫瘍の表面抗原である CD20 の細胞外ドメインへ同時に結合することで、細胞傷害性 T 細胞を介した免疫が活性化され、CD20 を有する腫瘍細胞に対して抗腫瘍効果をもたらすと考えられている¹⁻⁴⁾。

本剤の臨床開発は、2015 年より開始され、再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者を対象に、本剤を単剤投与した海外第 I/II 相臨床試験 (GO29781 試験) の B11 FL RP2D コホート^{*1} でルンスミオの有効性及び安全性が検討された⁵⁻⁷⁾。

本試験の結果に基づき、欧州では 2022 年 6 月、米国では 2022 年 12 月に「少なくとも 2 つの全身療法後の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」に対する承認を取得している。

国内では、日本人の再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者を対象に、本剤を単剤投与した国内第 I 相臨床試験 (JO40295 試験) の拡大コホート (FLMOON-1 試験) でルンスミオの有効性及び安全性が検討された⁸⁻⁹⁾。

海外第 I/II 相臨床試験 (GO29781 試験) 及び国内第 I 相臨床試験 (JO40295 試験) の結果に基づき、2024 年 3 月に製造販売承認申請が行われ、2024 年 12 月に「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」の効能又は効果にて承認された。

^{*1}: GO29781 試験は、ルンスミオの投与経路や投与方法別に Group A~F が設けられ、さらに各 Group 内で用量別に複数のコホートが設定されている。B11 FL RP2D コホートでは、再発又は難治性の FL 患者を対象にルンスミオ点滴静注の Step Up Dosing (1/2/60mg) で投与を行った際の有効性及び安全性を検討した。

2. 製品の治療学的特性

1. ルンスミオ [一般名：モスネツズマブ (遺伝子組換え)] は、抗 CD20/CD3 ヒト化二重特異性モノクローナル抗体である。

(「VI-2 (1) 作用部位・作用機序」参照)

2. モスネツズマブは、ヒト末梢血単核球において、B 細胞傷害作用を示した (*in vitro*)。また、モスネツズマブは、ヒト CD20 及びヒト CD3 を遺伝子導入したマウス、並びにカンクイザルにおいて、B 細胞傷害作用を示した (*in vivo*)。

(「VI-2 (1) 作用部位・作用機序」参照)

3. 過去に 2 レジメン以上の全身療法を受けたことがある再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (FL) 患者を対象とした海外第 I/II 相臨床試験である GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートにおいて、主要評価項目である中間解析時の完全奏効割合 (CRR) (独立評価機関 (IRF) 評価) は 57.8% (95%CI : 46.9-68.1) であり、閾値 CRR (14%) に対する有意差が認められた ($p < 0.0001$ 、正確な二項検定) (海外データ)。

(「V-3 (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」「V-5 (3) 用量反応探索試験」参照)

4. 過去に 2 レジメン以上の全身療法を受けたことがある再発又は難治性の FL 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験である JO40295 試験の拡大コホート (FLMOON-1 試験) において、主要評価項目である CRR (IRF 評価) は 68.4% (90%CI : 47.0-85.3) であり、90%CI の下限値が閾値 CRR (14%) を上回った。

(「V-3 (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」「V-5 (3) 用量反応探索試験」参照)

5. 重大な副作用として、サイトカイン放出症候群 (CRS)、神経学的事象 (免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 [ICANS] 含む)、感染症、腫瘍フレア、腫瘍崩壊症候群、血球減少が報告されている。

その他の主な副作用 (10%以上) としては、発疹、そう痒症、アラニンアミノトランスフェラ

一ゼ増加、悪心、頭痛、低リン血症、発熱、疲労が認められている。
 安全性の詳細は、電子添文の副作用及び臨床試験の安全性の結果を参照のこと。
 (「Ⅷ－8. 副作用」参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「Ⅰ－6. RMP の概要」参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	医療従事者向け資料： ・最適使用ガイド 患者向け資料： ・患者ハンドブック (「Ⅷ－2. その他の関連資料」参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について (令和7年3月18日 保医発0318第4号) (「Ⅹ－14. 保険給付上の注意」参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の使用前に医療機関及び医師要件の確認及び本剤に関する情報提供を行い、適正使用を確保するため、追加のリスク最小化活動である医薬品の使用条件の設定(医師要件及び施設要件の設定、処方医師による患者又は家族への説明等)を実施するため、流通管理を実施する。

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
サイトカイン放出症候群 神経学的事象(免疫エフェクター 細胞関連神経毒性症候群含む) 感染症 腫瘍フレア 腫瘍崩壊症候群 血球減少	なし	なし
1. 2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査 特定使用成績調査（再発又は難治性の濾胞性リンパ腫）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供（適正使用ガイド） 患者向け資材の作成及び提供（患者ハンドブック） 使用条件の設定

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ルンスミオ®点滴静注 1mg
ルンスミオ®点滴静注 30mg

(2) 洋名

LUNSUMIO® for Intravenous Infusion 1mg
LUNSUMIO® for Intravenous Infusion 30mg

(3) 名称の由来

LUNSUMIO (ルンスミオ) は、
LUN (Luna) : リンパ腫と闘う患者を照らす天上の光、
SUM (足し合わせる) : 悪性 B 細胞 (CD20) と T 細胞 (CD3) の二重特異性抗体である、
IO : 免疫療法
に由来する

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

モスネツズマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Mosunetuzumab (Genetical Recombination) (JAN)
mosunetuzumab (r-INN)

(3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体 : -zumab

3. 構造式又は示性式

モスネツズマブは、452 個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-H 鎖 (γ 1 鎖) 1 本、213 個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-L 鎖 (κ 鎖) 1 本、449 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3 ϵ -H 鎖 (γ 1 鎖) 1 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3 ϵ -L 鎖 (κ 鎖) 1 本で構成されるタンパク質である。

4. 分子式及び分子量

分子式 : C₆₅₁₅H₁₀₀₃₁N₁₇₂₅O₂₀₂₅S₄₃
分子量 : 約 146,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

モスネツズマブは、CD20 及び CD3 ϵ 鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり、抗 CD20 抗体及び抗 CD3 ϵ 鎖抗体の相補性決定部はそれぞれマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。抗 CD20-H 鎖の 2 つのアミノ酸残基が置換 (N302G、T371W) され、抗 CD3 ϵ -H 鎖の 4 つのアミノ酸残基が置換 (N299G、T368S、L370A、Y409V) されている。モスネツズマブは、CHO 細胞により産生される。モスネツズマブは、452 個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-H 鎖 (γ 1 鎖) 1 本、213 個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-L 鎖 (κ 鎖) 1 本、449 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3 ϵ -H 鎖 (γ 1 鎖) 1 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3 ϵ -L 鎖 (κ 鎖) 1 本で構成されるタンパク質である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
BTCT4465A、RO7030816、Mosun

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状
無色の液

(2) 溶解性
該当しない

(3) 吸湿性
該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
該当しない

(5) 酸塩基解離定数
該当しない

(6) 分配係数
該当しない

(7) その他の主な示性値
pH：5.5～6.1

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20℃	ステンレス製タンク	48 箇月	規格内
加速試験	5℃	ステンレス製タンク	6 箇月	変化を認めなかった。
苛酷試験	25℃/60%RH	ステンレス製タンク	30 日	不純物の変化を認めた。

測定項目：性状、pH、純度試験、定量法等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法

定量法：タンパク質含量（紫外可視吸光度測定法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

無色の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.5～6.1

浸透圧比：0.9～1.2（生理食塩液に対する比）

密度：1.031 g/mL

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：無し

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

分解物等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	5°C	ガラスバイアル	36 箇月	規格内	
加速試験	25°C/60%RH	ガラスバイアル	6 箇月	不純物の変化を認めた。	
苛酷試験	温度	30°C/65%RH	ガラスバイアル	2 箇月	不純物の変化を認めた。
	光	総照度 120 万 lx・hr 以上 総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m ² 以上	ガラスバイアル	—	不純物と力価の変化を認めた。

測定項目：性状、pH、純度試験、定量法等

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

【14. 適用上の注意（抜粋）】

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の投与時にはバイアルから必要量を抜き取り、日局生理食塩液で希釈して以下の総液量とすること。希釈液として日局生理食塩液以外は使用しないこと。

投与時期	投与量	抜き取り量	希釈後の総液量
1 サイクル目	1 日目	1mg	1mL
	8 日目	2mg	2mL
	15 日目	60mg	60mL
2 サイクル目	60mg	60mL	250mL
3 サイクル目以降	30mg	30mL	100mL 又は 250mL

14.1.2 調製時は静かに転倒混和すること。変色、くもり又は粒子が溶液に認められた場合は使用しないこと。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.1.4 やむを得ず、調製後速やかに使用せず希釈液を保存する場合は、2～8°Cで保存し、24 時間以内に使用すること。残液は廃棄すること。

生理食塩液による希釈後安定性

モスネツズマブ濃度が約 0.01mg/mL 及び 0.6mg/mL となるように希釈した製剤を、ポリ塩化ビニル (PVC) 及びポリオレフィン (PO) -ポリエチレン (PE) -ポリプロピレン (PP) の生理食塩液点滴静注バッグにそれぞれ入れて、2～8°C で 24 時間保存した後、室内光下 30°C で更に 24 時間保存した。その後、480 分かけて輸液セットに通液した。検討には PVC、PE、ポリブタジエン (PBD)、シリコン及びアクリロニトリル・ブタジエン・スチレン (ABS) との接液面を有する輸液セットを用い、流路には三方活栓 (ポリカーボネート (PC) 製)、カテーテル (ポリエーテルウレタン (PEU) 製、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE) 製、ポリウレタン (PUR) 製及びフッ素化エチレンプロピレン (FEP) 製) を組み入れた。その結果、2～8°C で 24 時間保存後に更に室内光下 30°C で 24 時間保存しても安定であることを確認した。

ただし、微生物学的観点から調製後速やかに使用すること。

「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

【14. 適用上の注意（抜粋）】

14.2.1 他剤との混注をしないこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈ルンスミオ点滴静注 1mg〉

1mL×1 バイアル

〈ルンスミオ点滴静注 30mg〉

30mL×1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶：ガラス

ゴム栓：ゴム

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

5.2 十分な経験を有する病理医により、Grade 1～3A と診断された患者に投与すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

<解説>

5.1 GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の拡大コホート (FLMOON-1 試験) では、造血器腫瘍診療ガイドラインにて FL の標準的な治療選択肢として挙げられている抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む 2 レジメン以上の全身性リンパ腫治療を受けた患者を対象としていたため設定した。

5.2 本剤は臨床試験成績に基づき、Grade 1～3A と診断された患者に投与することを設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の海外第 I/II 相臨床試験である GO29781 試験の開始用量は、*in vitro* で予測された推定最小薬理作用量及びカニクイザルにサロゲート抗体を投与した試験における重篤な毒性が発現しない最大用量 (1mg/kg) から、十分な安全係数 (460 倍以上) が得られる 0.05mg と設定した。また、非臨床試験により本剤の血中濃度を維持できるヒトでの投与間隔が 21 日と推定されたため、3 週間を 1 サイクルとした。さらに、他の IgG1 抗体における PK のシミュレーションでは固定用量を用いた場合と用量を体重で調整した場合とで、曝露量に臨床的意味のある差は示されていない¹⁰⁾ ため、本試験の患者には固定用量で投与することとした。

目標用量より低用量から開始し、2 段階で漸増する投与方法 (Double-step Fractionated Dose) によって本剤に特徴的な有害事象であるサイトカイン放出症候群の軽減が期待される¹¹⁾ ことから、GO29781 試験 B11 FL RP2D コホートでは Double-step Fractionated Dose が採用され、本剤の投与量として 1/2/60/30mg が選択された。投与期間については、8 サイクル終了時に完全奏効が得られた患者は投与を終了し、病勢安定又は部分奏効が得られた患者は、計 17 サイクルまで投与を継続することとした。日本人への用法も同様に Double-step Fractionated Dose を採用し、JO40295 試験のコホート 1～8 において、日本人における 1/2/60/30mg までの忍容性が確認されている¹²⁾。

3 次治療以降の再発又は難治性の FL 患者においては、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートで得られた CRR は 57.8% (95%CI : 46.9, 68.1) であり、CRR の 95%CI の下限値が事前に規定された閾値 CRR (14.0%) を上回ったことから、本剤の有効性が示された。また、日本人においても JO40295 試験拡大コホートで得られた CRR は 68.4% (90%CI : 47.0, 85.3) であり、CRR の 90%CI の下限値が事前に規定された閾値 CRR (14.0%) を上回ったことから、日

本人の3次治療以降の再発又は難治性のFL患者に対する本剤の臨床的有効性が示された。以上より、本剤の用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
- 7.1 本剤投与による腫瘍崩壊症候群を予防するため、本剤投与時は水分補給を十分に行うこと。[8.7、11.1.5 参照]
- 7.2 本剤投与によるサイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、1サイクル目（1、8及び15日目）及び2サイクル目については、本剤投与の60分前に、副腎皮質ホルモン剤を前投与すること。3サイクル目以降は、本剤の前回投与後にサイトカイン放出症候群があらわれた患者には、サイトカイン放出症候群があらわれなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤を前投与すること。また、サイクルによらず、本剤投与の30～60分前に、必要に応じて解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤を前投与すること。[1.2、8.1、11.1.1 参照]
- 7.3 本剤の投与速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により投与速度は適宜減速すること。

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

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

副作用	程度 ^{注)}	発現時の対応	次回の投与
サイトカイン放出症候群	Grade1	投与を中断し、適切な処置を行うこと。症状が回復した場合は、中断時の投与速度で投与を再開することができる。投与再開後に症状が再発した場合は、投与を中断し、再開しないこと。	症状が回復してから72時間以上経過していることを確認し、投与すること。
	Grade2	投与を中断し、適切な処置を行うこと。症状が回復した場合は、中断時の半分以下の投与速度で投与を再開することができる。投与再開後に症状が再発した場合は、投与を中断し、再開しないこと。	症状が回復してから72時間以上経過していることを確認し、投与すること。前回投与の半分以下の投与速度とすることを検討する。
	Grade3	投与を中断し、適切な処置を行うこと。再開はしないこと。	症状が回復してから72時間以上経過していることを確認し、投与すること。前回投与時の半分以下の投与速度とし、入院にて行うことを検討する。
	Grade3（再発） Grade4	本剤の投与を中止すること。	
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade2	投与を中断し、適切な処置を行うこと。Grade1まで回復した場合は、回復から72時	症状が回復してから72時間以上経過していることを確認し、投与すること。

	Grade3	間以上経過していることを確認し、投与を再開することができる。	症状が回復してから 72 時間以上経過していることを確認し、投与すること。Grade3 の症状が7日を超えて継続する場合は、本剤の投与中止を検討すること。
	Grade3（再発）	本剤の投与を中止すること。	
	Grade4		
血小板減少	50,000/mm ³ 未満	50,000/mm ³ 以上になるまで休薬する。	
好中球減少	1,000/mm ³ 未満	1,000/mm ³ 以上になるまで休薬する。	

注) Grade は米国移植細胞治療学会 (ASTCT) コンセンサス¹³⁾ に準じる。

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

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

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

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

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

<解説>

7.1 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、腫瘍量の多い患者では、本剤投与時は水分補給を十分に行うこと。また、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。

参考：GO29781 試験及び JO40295 試験における腫瘍崩壊症候群の予防措置

なお、臨床試験において、1 サイクル目の投与時に水分補給などの腫瘍崩壊症候群予防が必須とされた。

【1 サイクル目】

●水分の摂取

・本剤投与開始の 1～2 日前から約 2～3L/日の水分摂取を開始することが推奨される。

<入院している場合>

・本剤の投与終了後、少なくとも 24 時間は 150～200mL/時の投与速度での静脈内補液を行う。特に医学的必要性のある患者では、補液速度の調節を考慮する。

<外来の場合>

- ・投与後少なくとも 24 時間は約 2～3L/日にて水分摂取を開始する。特に医学的必要性のある患者では、補液量及び補液速度の調節を考慮する。

●尿酸低下作用薬の投与

- ・腫瘍崩壊症候群を発症するリスクが低又は中程度であると判断された患者に対してアロプリノール（例：300mg/日の経口投与を本剤の投与 72 時間前から 3～7 日間）等を投与する。
- ・本剤の投与前に尿酸値が上昇した場合、又は腫瘍崩壊症候群のリスクが高いと考えられる場合は、ラスブリカーゼ（例：0.2mg/kg 静脈内投与を本剤初回投与前に 30 分かけて、及びその後 5 日間）等を投与する。

【2 サイクル目以降】

- ・腫瘍崩壊症候群発症のリスクが高いと判断される患者に対しては、本剤投与時に予防措置を実施する。
- 7.2 本剤投与によりリンパ球等が活性化され、炎症性サイトカインを放出する際にサイトカイン放出症候群が発現すると考えられている。1 サイクル目（1、8 及び 15 日目）及び 2 サイクル目については、本剤投与の 60 分前に、副腎皮質ホルモン剤を前投与すること。3 サイクル目以降は、本剤の前回投与後にサイトカイン放出症候群があらわれた患者には、サイトカイン放出症候群があらわれなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤を前投与すること。また、サイクルによらず、本剤投与の 30～60 分前に、必要に応じて解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤を前投与すること。本剤投与に際しては、緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備の上、投与を開始すること。
- 7.3 サイトカイン放出症候群の発現リスクを減少させるため、投与速度を GO29781 試験及び JO40295 試験で規定していたことに準じて設定した。
- 7.4 本剤は副作用管理のために、発現した副作用の症状、重症度等に応じて、上記の基準を目安に、投与中断等を考慮すること。
- 7.5 本剤の作用機序上、投与延期後の再開時にサイトカイン放出症候群が発現する可能性があることから、GO29781 試験及び JO40295 試験のプロトコール並びに米国添付文書に準じて、設定した。
- 7.6 濾胞性リンパ腫（過去に 2 レジメン以上）を対象とした海外第 I/II 相臨床試験（GO29781 試験 B11 FL RP2D コホート）（海外データ）及び国内第 I 相臨床試験（JO40295 試験）では、単剤の有効性及び安全性が検討された。従って、他の抗悪性腫瘍剤との併用に関して有効性及び安全性は確立していない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

地域	試験番号	相	対象	試験デザイン	登録例数	用法及び用量	主要評価項目	資料区分
海外	GO29781	I / II	CD20 陽性の再発又は難治性の造血器悪性腫瘍	非盲検、用量漸増、用量拡大	<u>Group A :</u> 33 例 <u>Group B :</u> 414 例	<u>Group A :</u> 本剤 0.05～2.8mg を 3 週間隔で IV 投与 <u>Group B :</u> B1～B10 : 本剤を 1 サイクル目の 1/8/15 日目に 0.4/1.0/2.8 mg～1.0/2.0/40.5mg 投与した後、2 サイクル目以降は 1 サイクル目 15 日目と同じ用量を 3 週間隔で IV 投与 B11 : 本剤を 1 サイクル目の 1/8/15 日目に 1.0/2.0/60.0mg 投与し、2 サイクル目の 1 日目に 60.0mg を投与する。3 サイクル目以降は各サイクルの 1 日目に 30.0 mg を 3 週間隔で IV 投与 ^{注1)}	安全性、忍容性 (MTD、DLT)、PK、CRR	評価
日	JO40295	I	B 細胞性	非盲検、	コホート 1	コホート 1、5～7 ^{注2)} :	コホート 1～8	評価

地域	試験番号	相	対象	試験デザイン	登録例数	用法及び用量	主要評価項目	資料区分
本			NHL	用量漸増、 用量拡大	～8 ^{注2)} 23例 拡大コホ ート 19例	本剤を1サイクル目の 1/8/15日目に0.4/1.0/2.8 mg(コホート1)、 0.8/2.0/ 6.0mg(コホート5)、 1.0/2.0/13.5mg(コホ ート6)、1.0/2.0/27.0mg(コホ ート7)投与し、2サイク ル目以降は各サイクルの1 日目に1サイクル目の15 日目と同じ用量を3週間 隔でIV投与 <u>コホート8及び拡大コホ ート^{注3)}</u> ： 本剤を1サイクル目の 1/8/15日目に1.0/2.0/60.0 mg投与し、2サイクル目 の1日目に60.0mgを投 与する。3サイクル目以降 は各サイクルの1日目に 30.0mgを3週間隔でIV 投与	^{注2)} 安全性、忍容 性(MTD、 DLT)、PK 拡大コホート CRR	

MTD：最大耐用量、DLT：用量制限毒性

注1) 8サイクル終了時にCRが得られた患者は、投与を終了した。一方、病勢安定又は部分奏効が得られた患者は、最大で17サイクルまで投与を継続することとした。

注2) コホート2～4は削除し、実施しなかった。最大で17サイクルまで投与した。

注3) コホート8では最大で17サイクルまで投与した。拡大コホートでは8サイクル投与後にCRが得られた患者は、投与を終了した。一方、病勢安定又は部分奏効が得られた患者は、最大で17サイクルまで投与を継続することとした。

承認された効能又は効果：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫
(「V-1.効能又は効果」参照)

承認された用法及び用量：通常、成人にはモスネツズマブ(遺伝子組換え)として、21日間を1サイクルとし、1サイクル目は1日目に1mg、8日目に2mg、15日目に60mg、2サイクル目は1日目に60mg、3サイクル目以降は1日目に30mgを8サイクルまで点滴静注する。
(「V-3.用法及び用量」参照)

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

〈外国人における成績〉

海外第I/II相臨床試験(G029781試験)⁵⁻⁷⁾

目的：再発又は難治性のB細胞性非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病患者を対象に本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討する。

試験デザイン：多施設共同、非盲検、用量漸増、用量拡大試験

実施国：Group A：米国、韓国、カナダ

Group B：米国、オーストラリア、カナダ、韓国、スペイン、ドイツ、英国

対象患者：Group A(1サイクル目が固定用量) 再発又は難治性のB細胞性非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病患者 33例

Group B(1サイクル目がStep Up Dosing) 再発又は難治性のB細胞性非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病患者 414例

－B11 FLRP2Dコホート 2レジメン以上の前治療歴がある再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者 90例(ITT集団、有効性及び安全性解析集団：90例)

投与方法：様々な用量漸増コホート及び用量拡大コホートにおいて、以下の方法で本剤を3週間間隔で投与した。

・1サイクル目の固定用量(以下の範囲)：

- A1~A8 (0.05 mg~2.8 mg)
- ・1 サイクル目の Step Up Dosing (以下の範囲) :
 - B1~B6 (0.4/1.0/2.8 mg~1.0/2.0/9.0 mg) 用量漸増
 - B8、B9、B10 (1.0/2.0/20 mg、1.0/2.0/27 mg、1.0/2.0/40.5 mg) 用量漸増
 - B7 1.0/2.0/13.5 mg 用量漸増
 - B11 1.0/2.0/60 mg 用量漸増
 - B11 1.0/2.0/60/30 mg (RP2D)

Group B の各用量コホート内では、1 サイクル目の 1 日目、8 日目及び 15 日目に漸増用量を投与した後、1 サイクル目の 15 日目と同じ用量で 2 サイクル目以降の 1 日目に投与した。B11 RP2D コホートでは、3 サイクル目以降の用量は 30 mg であった。

主要評価項目 (安全性) : 用量制限毒性

主要評価項目 (有効性) : 完全奏効割合 (CRR) [独立評価機関 (IRF) 評価]

副次評価項目 (有効性) : CRR [主治医評価]、奏効割合 (ORR) [IRF 評価、主治医評価]、奏効期間 (DOR) [IRF 評価、主治医評価]、完全奏効期間 (DOCR) [IRF 評価、主治医評価]、無増悪生存期間 (PFS) [IRF 評価、主治医評価]、全生存期間 (OS) 等

試験結果 : B11 FL RP2D コホートの結果を記載する。

有効性 ;

主要評価項目である CRR (IRF 評価) は 57.8% (95%CI : 46.9-68.1) であった。

独立評価機関評価による最良総合効果 (2021 年 3 月 15 日データカットオフ)

コホート 患者数	B11 FL RP2D 90 例
完全奏効 (完全奏効割合 [95%信頼区間 ^{注1)})	52 例 (57.8% [46.9, 68.1])
部分奏効	19 例 (21.1%)
病勢安定	8 例 (8.9%)
病勢進行	9 例 (10.0%)
測定不能	0
欠測又は未実施	2 例 (2.2%)

注 1) Clopper-Pearson 法により算出。

安全性 ;

本剤が投与された 90 例中 83 例 (92.2%) に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群 45.6% (41/90 例)、発熱 18.9% (17/90 例)、疲労 17.8% (16/90 例)、そう痒症 16.7% (15/90 例)、低リン血症、好中球減少症が各 15.6% (14/90 例) であった。また、重篤な副作用は、33.3% (30/90 例) に認められ、認められた事象は、23.3% (21/90 例)、発熱、尿路感染、腫瘍フレア各 2.2% (2/90 例)、肺炎、急性腎障害、好中球減少症、錯乱状態、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、上気道感染、敗血症性ショック、肺臓炎、腫瘍崩壊症候群、紅斑性皮疹、徐脈、低リン血症が各 1.1% (1/90 例) であった。いずれかの薬剤の投与中止に至った副作用は、2.2% (2/90 例) に認められ、サイトカイン放出症候群 2.2% (2/90 例) であった。なお、死亡例は 2.2% (2/90 例) に認められ、認められた事象は、悪性新生物進行、死亡が各 1.1% (1/90 例) であった。

薬物動態 ; 「VII-1. 血中濃度の推移」の項参照

承認された効能又は効果 : 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫
(「V-1. 効能又は効果」参照)

承認された用法及び用量：通常、成人にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）として、21 日間を 1 サイクルとし、1 サイクル目は 1 日目に 1mg、8 日目に 2mg、15 日目に 60mg、2 サイクル目は 1 日目に 60mg、3 サイクル目以降は 1 日目に 30mg を 8 サイクルまで点滴静注する。（「V-3.用法及び用量」参照）

<日本人における成績>

国内第 I 相臨床試験（J040295 試験）^{8,9)}

目的：再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討する。

試験デザイン：多施設共同、非盲検、用量漸増試験

対象患者：・コホート 1～9 再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 23 例
 ・拡大コホート（FLMOON-1 試験） 2 レジメン以上の前治療歴がある再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者 19 例（ITT 集団、有効性及び安全性解析集団：19 例）

投与方法：様々な用量漸増コホート及び用量拡大コホートにおいて、以下の方法で本剤を 3 週間間隔で投与した。

- ・サイクル 1 の step-up dosing（以下の範囲）：
 - －コホート 1～7（0.4/1.0/2.8mg～1.0/2.0/27.0mg）用量漸増
 - －コホート 8 1.0/2.0/60.0/30.0mg 用量漸増
 - －コホート 9 1.0/2.0/30.0mg 用量漸増
 - －拡大コホート（FLMOON-1 試験） 1.0/2.0/60/30mg（RP2D）

サイクル 1 の 1 日目、8 日目及び 15 日目に漸増用量を投与した後、サイクル 1 の 15 日目と同じ用量でサイクル 2 以降の 1 日目に投与した。コホート 8 及び拡大コホート（FLMOON-1 試験）では、サイクル 3 以降の用量は 30mg であった。

主要評価項目（安全性）：用量制限毒性

主要評価項目（有効性）：完全奏効割合（CRR）[IRF 評価]

副次評価項目（有効性）：CRR [主治医評価]、奏効割合（ORR）[IRF 評価、主治医評価]、奏効期間（DOR）[IRF 評価、主治医評価]、完全奏効期間（DOCR）[IRF 評価、主治医評価]、無増悪生存期間（PFS）[IRF 評価、主治医評価]、全生存期間（OS）等

試験結果：拡大コホート（FLMOON-1 試験）の結果を記載する。

有効性；

主要評価項目である CRR（IRF 評価）は 68.4%（90%CI：47.0-85.3）であった。

独立評価機関評価による最良総合効果（2023 年 10 月 13 日データカットオフ）

コホート 患者数	拡大コホート 19 例
完全奏効 (完全奏効割合 [90%信頼区間 ^{注1)})	13 例 (68.4% [47.0, 85.3])
部分奏効	2 例 (10.5%)
病勢安定	0
病勢進行	2 例 (10.5%)
測定不能	0
欠測又は未実施	2 例 (10.5%)

注 1) Clopper-Pearson 法により算出。

安全性；

本剤が投与された 19 例中 18 例（94.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少 68.4%（13/19 例）、サイトカイン放出症候群 47.4%（9/19 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 31.6%（6/19 例）、好中球数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 26.3%（5/19 例）、注入に伴う反応 21.1%（4/19 例）、帯状疱疹、白血球数減少、多形紅斑が各 15.8%（3/19 例）であった。ま

た、重篤な副作用は、26.3% (5/19 例) に認められ、認められた事象は、サイトカイン放出症候群 10.5% (2/19 例)、肝機能異常、急性膵炎、神経毒性、多形紅斑が各 5.3% (1/19 例) であった。いずれかの薬剤の投与中止に至った副作用は、5.3% (1/19 例) に認められ、神経毒性 5.3% (1/19 例) であった。なお、死亡例は 5.3% (1/19 例) に認められ、認められた事象は、小細胞肺癌 5.3% (1/19 例) であった。

本剤の推奨用量及びスケジュールである 1.0/2.0/60/30mg の本剤 IV 単独投与により、GO29781 試験及び JO40295 試験で良好な CRR 及び ORR が認められ、管理可能な安全性プロファイルが認められたことから、ベネフィット・リスク評価は良好であると考えられた。

薬物動態；「VII-1. 血中濃度の推移」の項参照

承認された効能又は効果：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫
（「V-1.効能又は効果」参照）

承認された用法及び用量：通常、成人にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）として、21 日間を 1 サイクルとし、1 サイクル目は 1 日目に 1mg、8 日目に 2mg、15 日目に 60mg、2 サイクル目は 1 日目に 60mg、3 サイクル目以降は 1 日目に 30mg を 8 サイクルまで点滴静注する。
（「V-3.用法及び用量」参照）

GO29781 試験及び JO40295 試験より、モスネツズマブ IV 単剤療法の 1.0/2.0/60/30mg 投与スケジュールが選択された。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

「V-5（3）用量反応探索試験」の項参照

2）安全性試験

該当資料なし

（5）患者・病態別試験

該当資料なし

（6）治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（再発又は難治性の濾胞性リンパ腫）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する本剤の使用実態下におけるサイトカイン放出症候群のリスク因子探索を目的とする。

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

（7）その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗 CD3/CD20 モノクローナル抗体

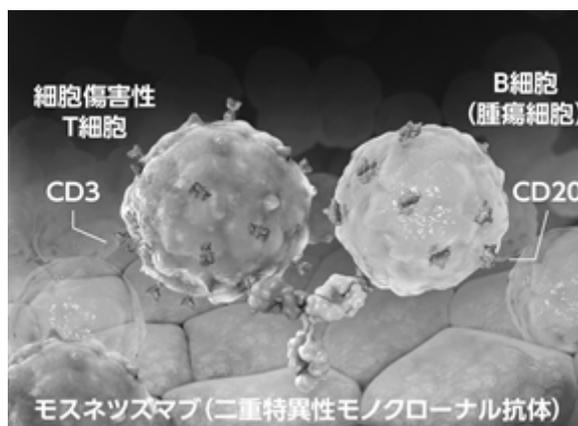
一般名：エプコリタマブ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

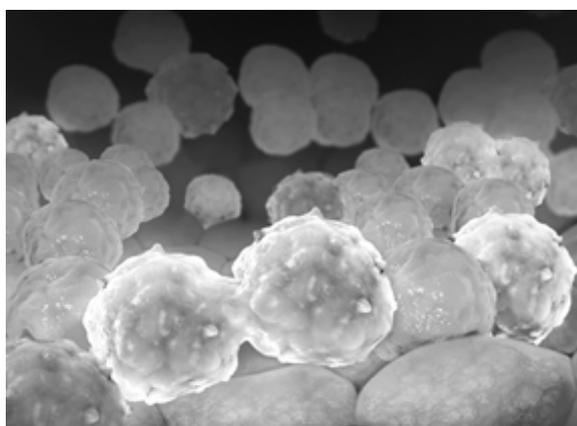
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

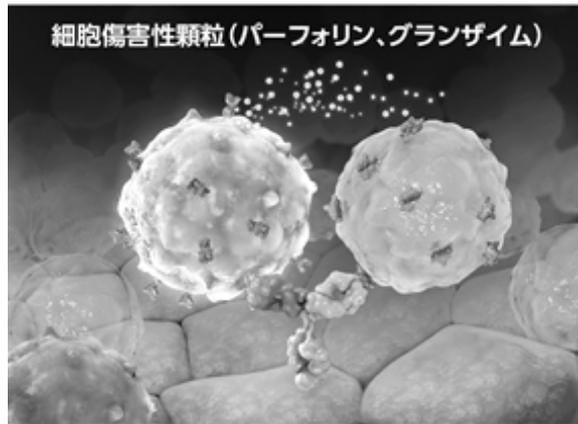
モスネツズマブは CD3 及び CD20 に対する二重特異性モノクローナル抗体である。モスネツズマブは T 細胞に発現する CD3 及び B 細胞性腫瘍に発現する CD20 に結合することで、T 細胞を活性化し CD20 陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる¹⁻⁴⁾。



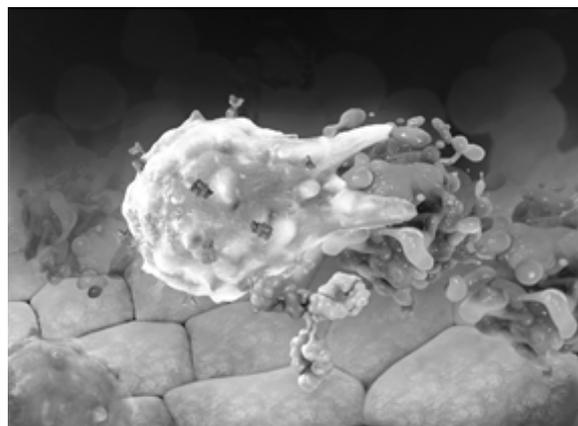
1. モスネツズマブが T 細胞と B 細胞（腫瘍細胞）に同時に結合する。



3. T 細胞が腫瘍部位で増殖する。



4. T細胞の活性化により下流へのシグナル伝達、パーフォリン、グランザイムなどの細胞傷害性顆粒の分泌が引き起こされる。



5. 腫瘍細胞の崩壊、アポトーシスを誘導する。

図 モスネツズマブの作用機序 (イメージ図)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) ヒト CD20 及びヒト CD3 に対するモスネツズマブの結合親和性 (*in vitro*)¹⁴⁾
 モスネツズマブのヒト CD20 及びヒト CD3 に対する平衡結合定数 (K_d) の平均値は、CD20 に対して 68nmol/L、CD3 に対して 40nmol/L であった。

表 ヒト CD20 及びヒト CD3 に対するモスネツズマブ及び 2H7v16/40G5c の結合親和性

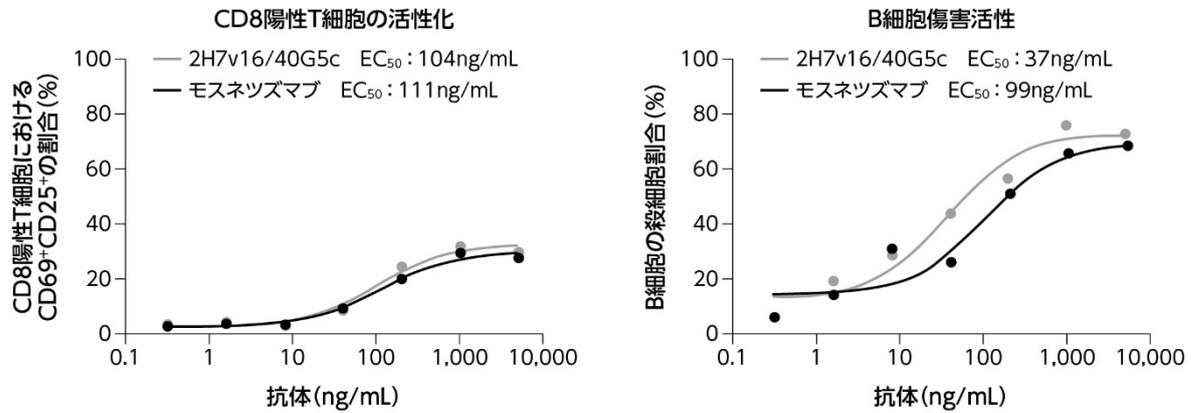
抗体分子	抗原	K_d (nmol/L、一価)	K_d 平均値 (nmol/L)
モスネツズマブ	ヒト CD20/BJAB 細胞 (n=3)	77.52±3.76 56.59±3.85 69.74±6.30	68
	ヒト CD3/Jurkat 細胞 (n=3)	30.07±8.34 40.92±13.06 48.65±8.05	40
2H7v16/40G5c	ヒト CD20/BJAB 細胞 (n=2)	87.74±8.47 77.53±8.16	83
	ヒト CD3/Jurkat 細胞 (n=3)	45.96±5.37 41.41±7.39 34.36±4.80	40

試験方法：CD20 を発現する BJAB 細胞及び CD3 を発現する Jurkat 細胞を用いて、モスネツズマブのヒト CD20 及びヒト CD3 に対する結合親和性を標識抗体によるスクヤッチャード分析により評価した。

2H7v16/40G5c は、Fc 領域の N297G 置換以外はモスネツズマブと同じアミノ酸配列の抗体であり、モスネツズマブと同等の機能を有する。

2) モスネツズマブの T 細胞活性化、B 細胞傷害活性 (*in vitro*)¹⁴⁾

モスネツズマブ 0.3~10 μ mol/L の用量範囲における T 細胞活性化と B 細胞傷害活性は以下のとおりであった。



3 例のドナーから得られた結果のうち代表例を示す。

図 モスネツズマブの T 細胞活性化及び B 細胞傷害活性

試験方法：ヒト末梢血単核球細胞 (PBMC) を用いて、モスネツズマブの B 細胞傷害活性、T 細胞活性化を評価した。T 細胞の活性化は CD69 及び CD25 を指標として評価した。

2H7v16/40G5c は、Fc 領域の N297G 置換以外はモスネツズマブと同じアミノ酸配列の抗体であり、モスネツズマブと同等の機能を有する。

3) ヒト CD20/CD3 導入マウスにおけるモスネツズマブの効果 (マウス)¹⁴⁾

ヒト CD20/CD3 二重遺伝子導入マウスにおけるモスネツズマブ単回投与後の末梢血及び脾臓中の B 細胞、T 細胞活性化の推移は以下のとおりであった。

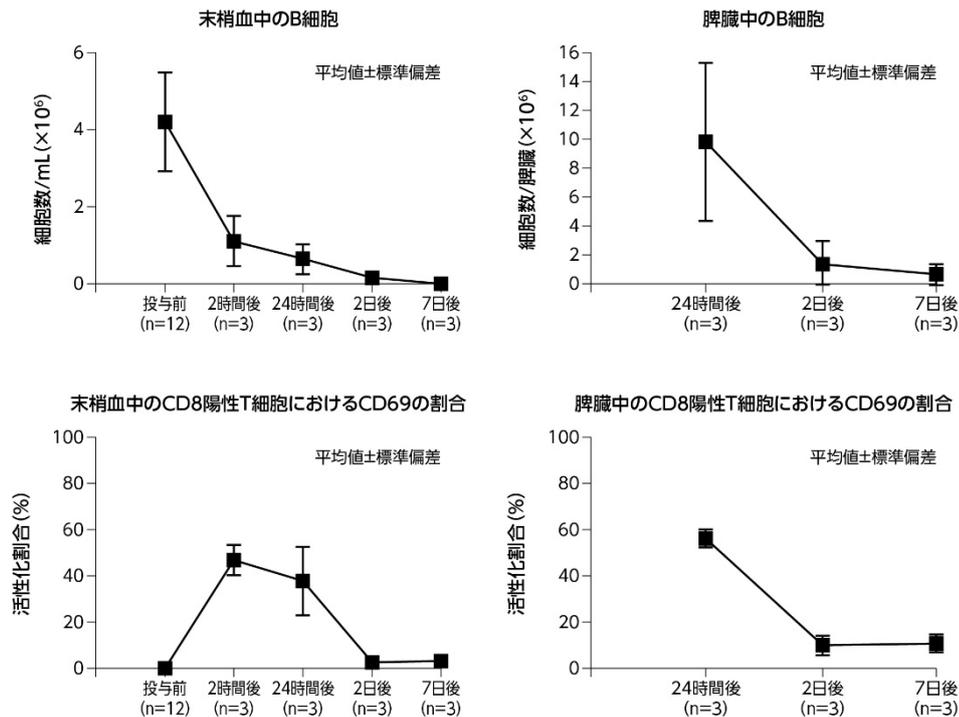


図 ヒト CD20/CD3 導入マウスにおけるモスネツズマブの抗腫瘍効果

試験方法：ヒト CD20/CD3 導入マウスにモスネツズマブを静脈内投与し、投与 3 日前、投与 2 時間及び 24 時間後、投与 2 日後及び 7 日後に末梢血を採取した。また、投与 24 時間後、2 日後及び 7 日後に脾臓及びリンパ節を採取した。これらの組織における B 細胞数及び T 細胞の活性化を蛍光活性化セルソーティング (FACS) 法で測定した。

4) カニクイザルにおけるモスネツズマブの効果¹⁴⁾

① B 細胞枯渇効果

カニクイザルにおけるモスネツズマブ単回投与後の末梢血及び脾臓中の B 細胞の推移は以下のとおりであった。

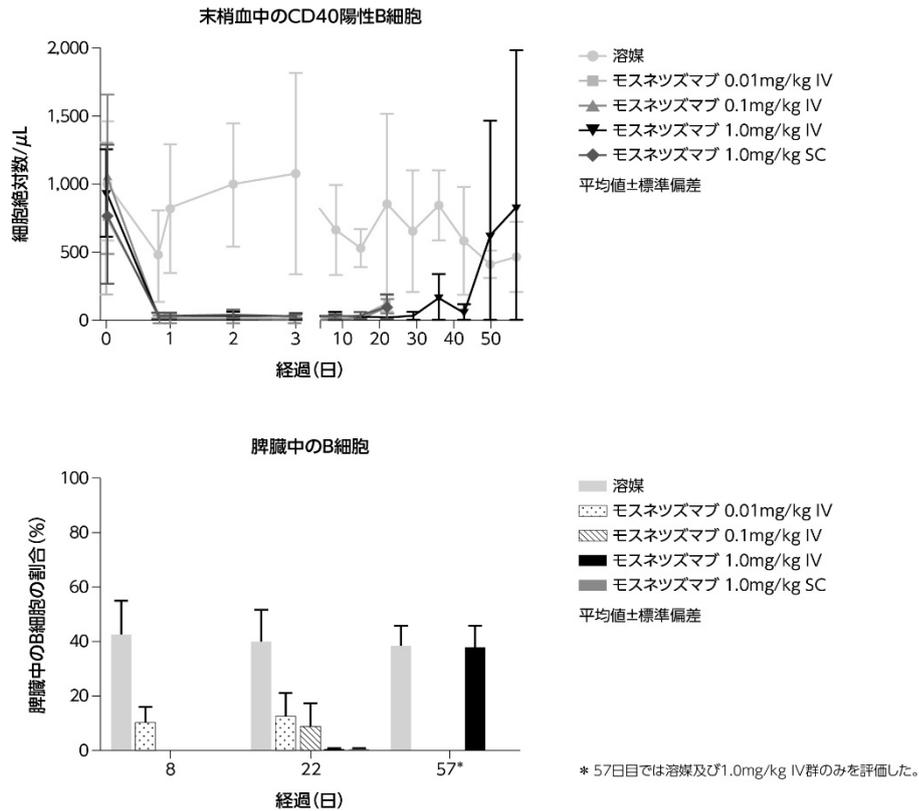


図 カニクイザルにおけるモスネツズマブの B 細胞枯渇効果

試験方法：カニクイザルに溶媒（雌雄各 7 例）、モスネツズマブ 0.01（雌雄各 5 例）、0.1（雌雄各 5 例）又は 1.0mg/kg（雌雄各 7 例）を静脈内投与又は 1.0mg/kg（雌雄各 5 例）を皮下投与した。抗体の投与前、投与 2 時間後、1、2、3、8、15、22、29、36、43、50 及び 57 日目に末梢血液の B 細胞の変動を FACS 法により評価した。また、抗体投与 8、22 及び 57 日目の脾臓の B 細胞数を FACS 法により評価した。

② T細胞の活性化

カニクイザルにおけるモスネツズマブ単回投与後の末梢血中のT細胞の推移は以下のとおりであった。

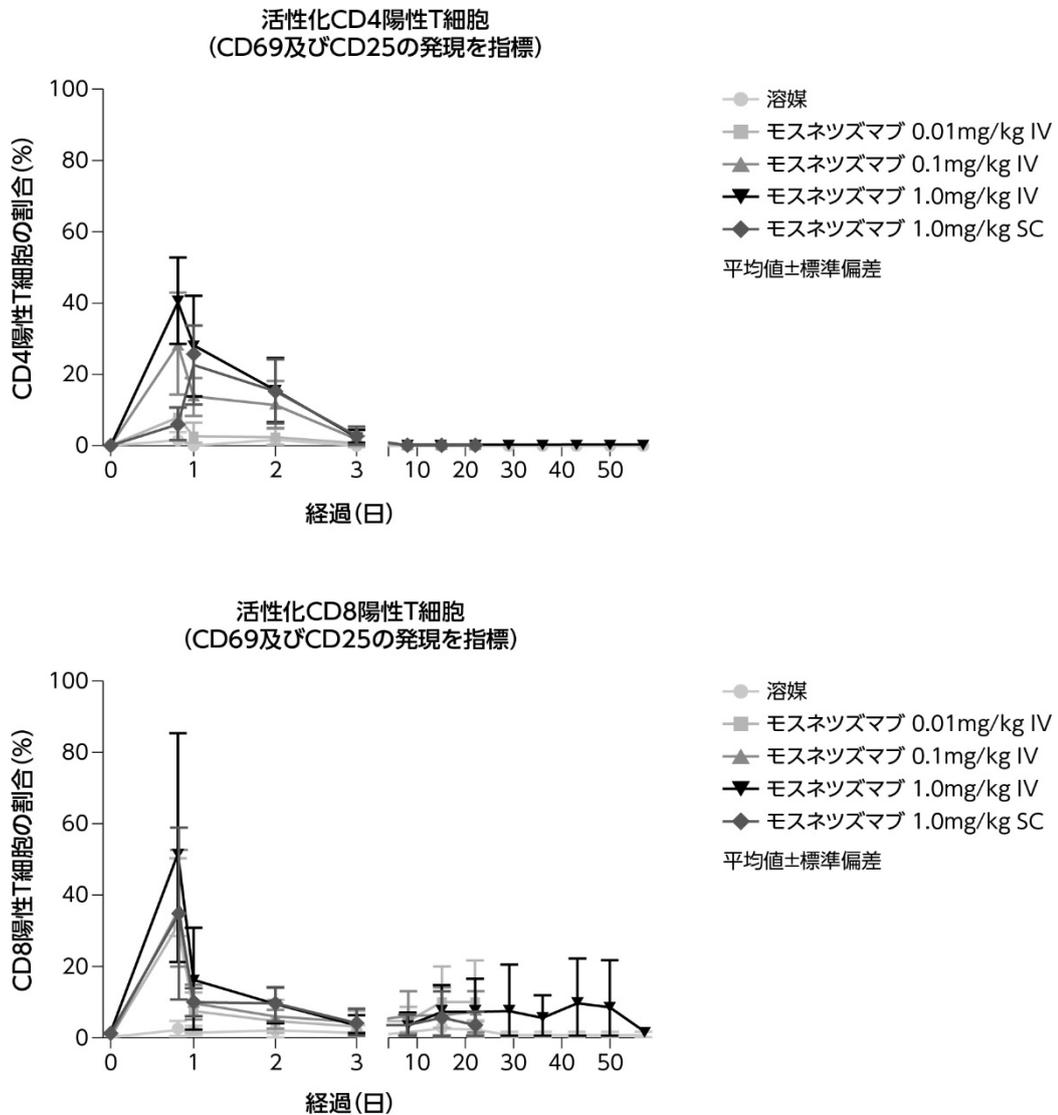


図 カニクイザルにおけるモスネツズマブのT細胞活性化

試験方法：カニクイザルに溶媒（雌雄各 7 例）、モスネツズマブ 0.01（雌雄各 5 例）、0.1（雌雄各 5 例）又は 1.0mg/kg（雌雄各 7 例）を静脈内投与又は 1.0mg/kg（雌雄各 5 例）を皮下投与した。抗体の投与前、投与 2 時間後、1、2、3、8、15、22、29、36、43、50 及び 57 日目に活性化 CD4 陽性 T 細胞及び活性化 CD8 陽性 T 細胞の割合を CD69 及び CD25 の発現を指標として FACS 法により評価した。

③ サイトカイン産生

カニクイザルにおけるモスネツズマブ単回投与後の末梢血中のサイトカインの推移は以下のとおりであった。

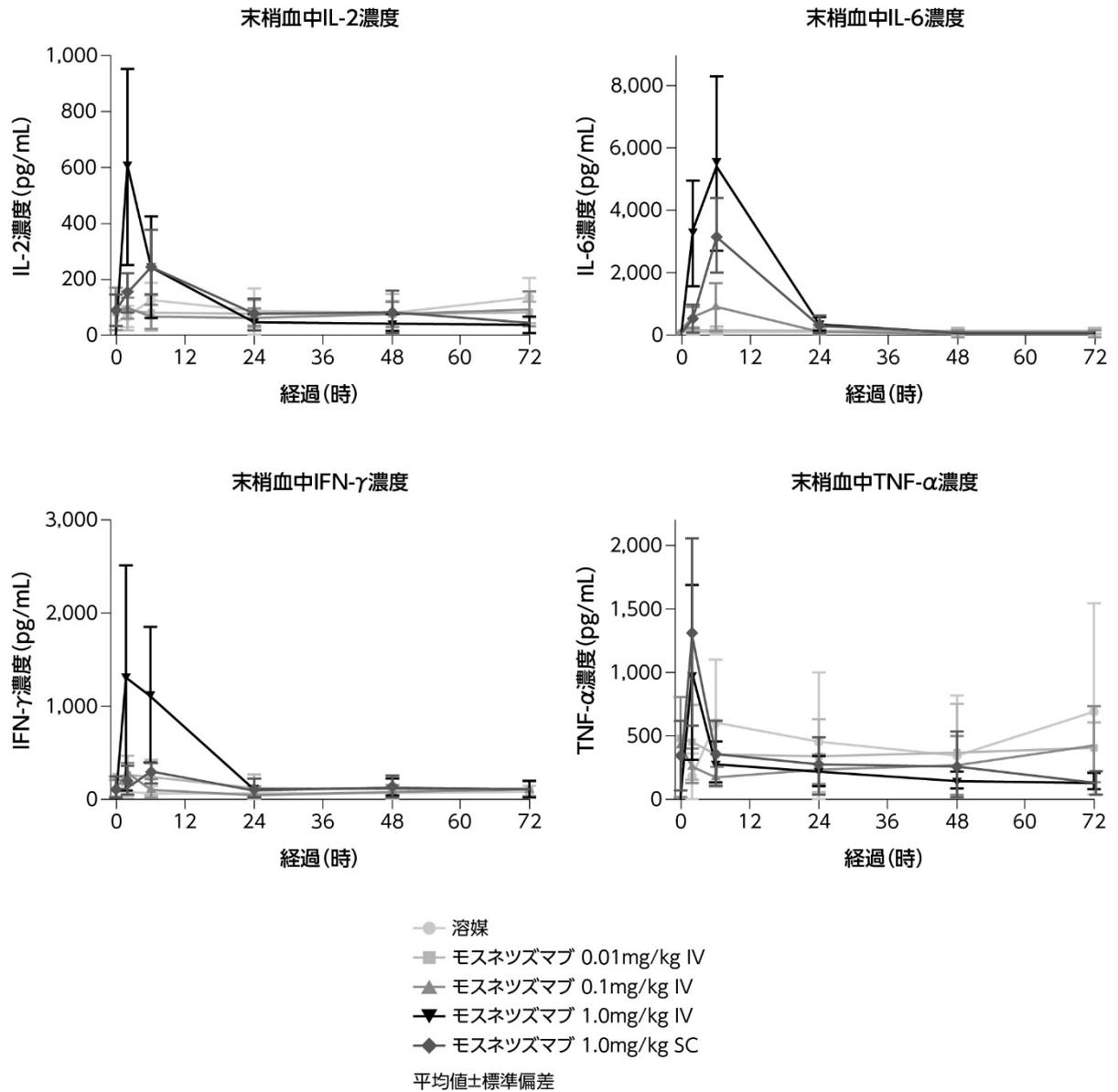


図 カニクイザルにおけるモスネツズマブによるサイトカイン産生誘導

試験方法：カニクイザルに溶媒（雌雄各 7 例）、モスネツズマブ 0.01（雌雄各 5 例）、0.1（雌雄各 5 例）又は 1.0mg/kg（雌雄各 7 例）を静脈内投与又は 1.0mg/kg（雌雄各 5 例）を皮下投与し、末梢血液のサイトカイン（IL-2、IL-6、IFN- γ 及び TNF- α ）濃度をルミネックス法により測定した。

④ B 細胞活性化因子 (BAFF) 産生量の変動

B 細胞活性化因子 (BAFF) は B 細胞枯渇時に増加することが示されている¹⁵⁾。血清 BAFF 濃度は、溶媒投与と比較してモスネツズマブ 0.01、0.1 及び 1.0mg/kg 静脈内投与でそれぞれ最大 1.6、3.3 及び 6.3 倍増加した。BAFF の最大増加率は、0.01 及び 0.1mg/kg 静脈内投与では 8 日目に、1.0mg/kg 静脈内投与では 22 日目に認められた。

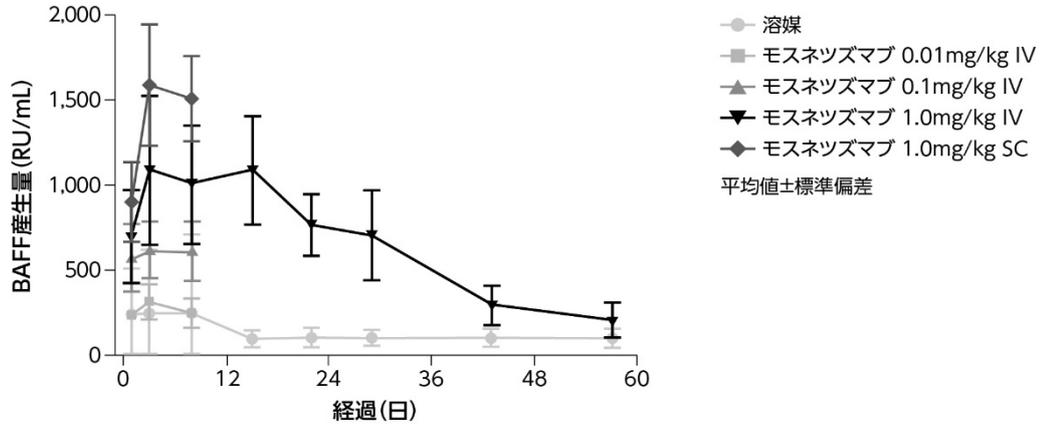


図 カニクイザルにおけるモスネツズマブによる BAFF 産生量の変動

試験方法：カニクイザルに溶媒（雌雄各 7 例）、モスネツズマブ 0.01（雌雄各 5 例）、0.1（雌雄各 5 例）又は 1.0mg/kg（雌雄各 7 例）を静脈内投与又は 1.0mg/kg（雌雄各 5 例）を皮下投与した。血清 BAFF 濃度を 0.01 又は 0.1mg/kg 静脈内投与群及び 1.0mg/kg 皮下投与群では 8 日目まで、1.0mg/kg 静脈内投与群では 57 日まで測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回及び反復投与

① 海外第 I / II 相臨床試験 (GO29781 試験) (外国人データ)⁵⁾

再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者に本剤 0.2~2.8mg を静脈内投与したとき (初回投与時) のモスネツズマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

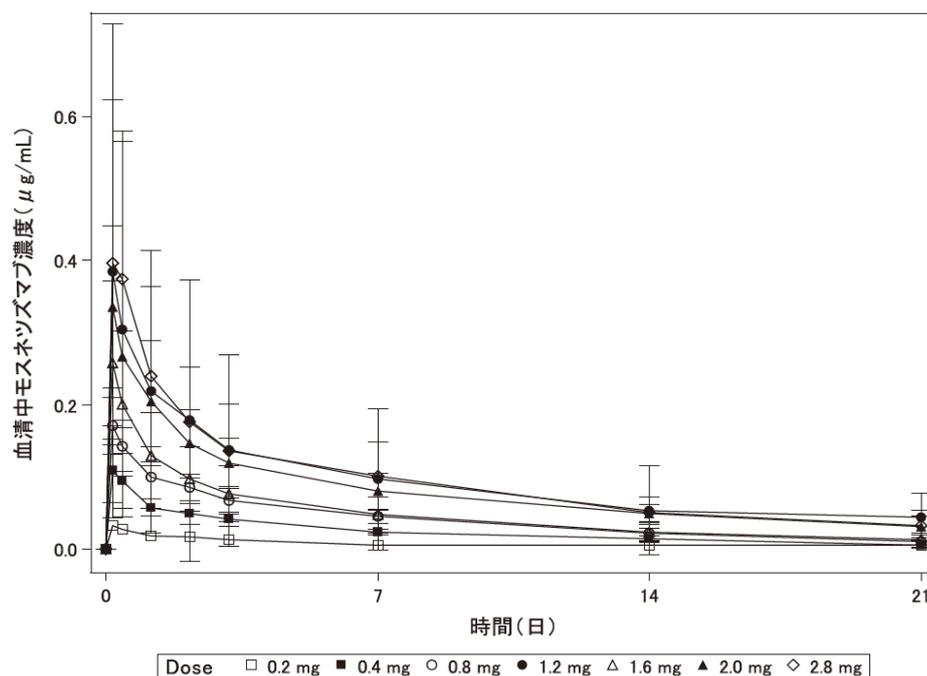


図 単回投与時のモスネツズマブの血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)

表 単回投与時のモスネツズマブの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	T _{max} (day)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₁ (µg·day/mL)
0.2	1	0.319	0.0323	0.0604
0.4	3	0.192 (0.181-0.200)	0.109±0.0440	0.447±0.0964
0.8	4	0.177 (0.169-0.181)	0.171±0.0396	0.818±0.329
1.2	7	0.174 (0.169-0.178)	0.385±0.343	1.85±2.18
1.6	6	0.180 (0.170-0.246)	0.258±0.114	1.04±0.586
2.0	3	1.08 (0.172-1.11)	0.282±0.141	1.56±0.602
2.8	8	0.217 (0.168-0.441)	0.402±0.210	1.99±0.913

平均値±標準偏差。ただし、T_{max}は中央値 (最小値-最大値)、例数が1例の場合は個別値。

承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

効能又は効果：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（「V-1.効能又は効果」参照）

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

② 国内第I相臨床試験（JO40295試験）

21日間を1サイクルとし、日本人の再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者に本剤を1サイクル目は1日目に0.4~1.0mg、8日目に1.0~2.0mg、15日目に2.8~60mg、2サイクル目は1日目に2.8~60mg、3サイクル目以降は1日目に2.8~30mg 静脈内投与したときのモスネツズマブの血清中濃度推移及び1サイクル目の21日間の薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁸⁾。

また、母集団薬物動態解析に基づき、定常状態における終末相の半減期は16.1日と推定された¹⁶⁾（外国人データ）。

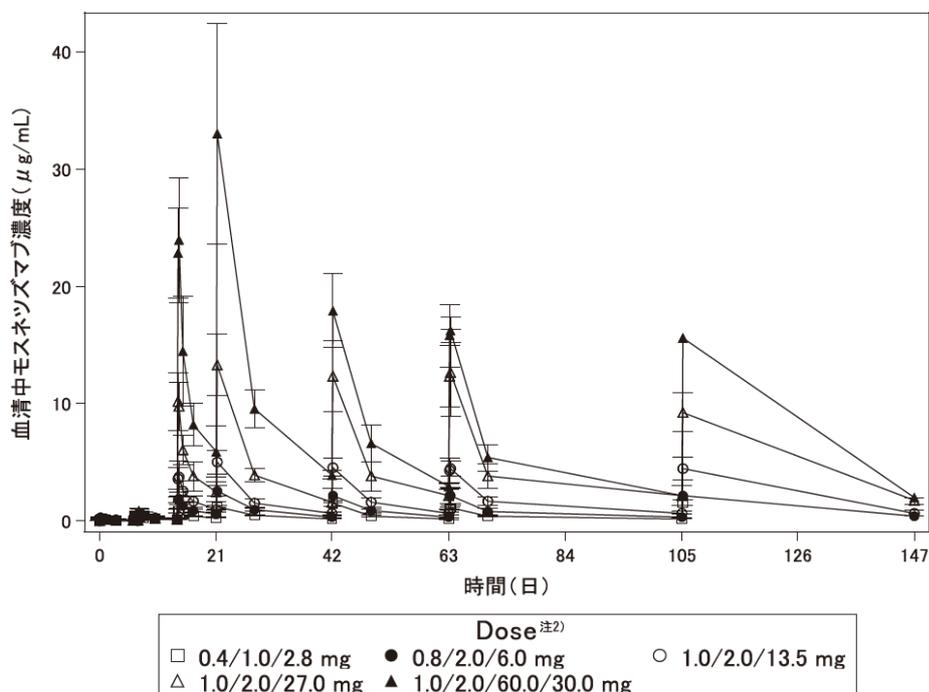


図 反復投与時のモスネツズマブの血清中濃度推移（平均値±標準偏差）

反復投与時（1サイクル目の21日間）のモスネツズマブの薬物動態パラメータ

用量 (mg) ※1	例数	T _{max} (day)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₁ (µg·day/mL)
0.4/1.0/2.8	3	14.3 (14.3-16.2)	0.898±0.203	4.37±0.399
0.8/2.0/6.0	3※2	14.2 (14.2-14.2)	1.87±0.287	7.78
1.0/2.0/13.5	3	14.2 (14.2-14.3)	3.88±1.16	15.0±3.97
1.0/2.0/27.0	5	14.2 (14.2-14.2)	10.3±2.41	33.4±8.42
1.0/2.0/60.0/30.0	3	14.3 (14.2-15.2)	23.9±5.33	72.8±18.0

平均値±標準偏差。ただし、T_{max}は中央値（最小値-最大値）。

※1：用量については、1サイクル目の1日目/1サイクル目の8日目/1サイクル目の15日目及び2サイクル目以降の1日目の用量を示す。ただし、1.0/2.0/60.0/30.0mgは1サイクル目の1日目/1サイクル目の8日目/1サイクル目の15日目及び2サイクル目の1日目/3サイクル目以降の1日目の用量を示す。

※2 : AUC₀₋₂₁については、1例の個別値を示す。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当しない

2) 併用薬の影響¹⁷⁾

CYP3A 基質との相互作用

<ミダゾラム>

PBPK モデルに基づく評価から、ミダゾラム (CYP3A の典型的基質) のサイクル 1 の 15 日目における AUC 及び C_{max} の比 (モスネツズマブ併用時/非併用時) は、それぞれ 1.37 及び 1.17 と推定された。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」参照

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

「VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」参照

(4) クリアランス

「VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」参照

(5) 分布容積

「VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

モスネツズマブの母集団薬物動態モデルの構築には、GO29781 試験の 439 例 (Group A の 0.05~2.8 mg Q3W の投与を受けた 32 例並びに Group B の 0.4/1.0/2.8~1/2/60mg 及び 1/2/60/30mg の用法及び用量で投与を受けた 407 例) の合計 7,250 点の血清中モスネツズマブ濃度データを用いた。母集団薬物動態モデルは 2-コンパートメントモデルで構築され、クリアランス (CL) は initial baseline clearance (CL_{base})、transition half-life (HL_{trans})、clearance at steady state (CL_{ss}) からなる時間依存型の式で表された。

共変量探索では体重、性別、年齢、人種 (アジア人及び非アジア人)、病型分類 (FL、DLBCL 等)、前治療数 (3 未満及び 3 以上)、腫瘍径、アルブミン、腎障害、肝障害、原薬、抗 CD20 抗体濃度を評価した。

(2) パラメータ変動要因

推定された CL_{base} 及び CL_{ss} の母集団平均値はそれぞれ 1.08L/日及び 0.584L/日であり、HL_{trans} は 16.3 日であった。コンパートメント間クリアランス (Q) は 1.46L/日であった。中心コンパ

ートメントの分布容積 (V1) は 5.49L、末梢コンパートメントの分布容積 (V2) は 6.17L であった。定常状態における終末相の半減期は 16.1 日と推定された。

V1 に対して体重、性別、アルブミン、V2 に対して体重、CL_{base} に対してアルブミン、抗 CD20 抗体濃度、CL_{ss} に対して体重、性別、腫瘍径のベースライン値が共変量として特定されたが、いずれも曝露量に及ぼす影響は軽微 (0.8~1.25 倍) であると推定された。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁸⁾

該当資料なし

<参考>

モスネツズマブは遺伝子組換え抗 CD20/CD3 ヒト化二重特異性モノクローナル抗体である。本剤を用いた代謝に関する試験は実施していないが、モスネツズマブなどの IgG 抗体は小さなペプチド及び各アミノ酸に分解されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄¹⁹⁾

該当資料なし

<参考>

一般に、IgG 抗体はリソソームの蛋白質分解により異化され、尿中又は胆汁中にそのまま蛋白質として排泄されることはほとんどない^{20,21)}。異化によって生成した小さなペプチドやアミノ酸は、内因性のアミノ酸プールに加えられて体内で使用又は尿中に排泄される。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

設定されていない

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがある。また、血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイドンス等に従い、適切な処置を行うこと。[7.2、8.1、8.4、11.1.1 参照]
- 1.3 重度の神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイドンス等に従い、適切な処置を行うこと。[8.2、8.3、11.1.2 参照]

<解説>

- 1.1 本剤の使用にあたっては、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて設定した。
- 1.2 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがある。また、血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。そのため、本剤の投与中は、発熱、悪寒、低血圧、頻脈、低酸素症及び頭痛等の症状を十分に観察すること。
サイトカイン放出症候群は投与初期に多く認められることから、1 サイクル目の各投与後には患者の状態に応じて入院管理を検討すること。ただし、少なくとも初回の 60mg 投与開始後 48 時間は必ず入院管理を行い、適切な体制下で本剤の投与を行うこと。異常が認められた場合は、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイドンス等に従って本剤の投与を中断又は中止し、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブの投与等の適切な処置を行うこと。
- 1.3 重度の神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）があらわれることがあるため、本剤の投与にあたっては、書字障害、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等の徴候及び症状を十分に観察すること。異常が認められた場合は、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイドンス等に従い、本剤の投与を中断又は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2. 禁忌内容とその理由

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

<解説>

医薬品の一般的な注意事項として設定した。本剤の投与にあたっては、本剤に含まれる成分に対する過敏症の既往歴の有無を確認すること。また、本剤の成分については「Ⅳ－2. 製剤の組成」を参照すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ－2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

- | |
|---|
| <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。[1.2、7.2、11.1.1 参照]</p> <p>8.1.1 サイトカイン放出症候群に対する前投与等の予防的措置を行うこと。</p> <p>8.1.2 本剤の投与中は、発熱、悪寒、低血圧、頻脈、低酸素症、頭痛等について、観察を十分に行うこと。</p> <p>8.1.3 サイトカイン放出症候群は投与初期に多く認められることから、1 サイクル目の各投与後には患者の状態に応じて入院管理を検討すること。ただし、少なくとも初回の60mg投与開始後48時間は必ず入院管理とすること。</p> <p>8.1.4 サイトカイン放出症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。</p> <p>8.1.5 緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。</p> <p>8.2 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、書字障害、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等の徴候及び症状を十分に観察すること。免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[1.3、11.1.2 参照]</p> <p>8.3 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）として意識レベルの変化、痙攣発作等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。[1.3、11.1.2 参照]</p> <p>8.4 血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、発熱、肝腫大及び血球減少等の徴候及び症状を十分に観察すること。[1.2、11.1.1 参照]</p> <p>8.5 感染症（日和見感染症を含む）が発現又は悪化することがあるので、本剤投与前に適切な予防措置を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分に注意すること。[9.1.1、11.1.3 参照]</p> <p>8.6 腫瘍フレアがあらわれることがあるので、病変部位でのリンパ節腫脹等の発現に十分に注意すること。[11.1.4 参照]</p> <p>8.7 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[7.1、11.1.5 参照]</p> <p>8.8 血球減少があらわれることがあるので、治療開始前及び治療期間中は、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]</p> |
|---|

<解説>

「VIII-8（1）重大な副作用と初期症状」参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の既往歴を有する患者

免疫抑制作用により感染症を悪化又は再発させるおそれがある。[8.5、11.1.3 参照]
--

<解説>

9.1.1 本剤は免疫抑制作用を有し、感染症を合併している患者に投与すると、感染症の悪化又は再発させるおそれがあるため、設定した。

（2）腎機能障害患者

設定されていない

- (3) 肝機能障害患者
設定されていない

- (4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 3 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

<解説>

本剤の妊娠中の曝露によりリンパ球数減少等、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。そのため、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 3 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。なお、避妊期間として、本剤の半減期等を考慮して 3 カ月と設定した。

- (5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤は母体の T 細胞活性化及びサイトカイン放出を引き起こすことにより妊娠維持を妨げる可能性がある。また、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。[9.4 参照]

<解説>

本剤を用いた生殖発生毒性試験は行われていないが、B 細胞枯渇やサイトカイン放出症候群に伴う間接的な影響を考慮した場合、本剤の妊娠中の曝露によりリンパ球数減少等、胎児に有害な影響を及ぼす可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤の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が適切と考え、設定した。「VIII-6 (4) 生殖能を有する者」の項参照

- (6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが報告されている。

<解説>

ヒト IgG は母乳中に移行することが知られており、本剤の有効成分も同様と考えられることから、授乳は推奨できないため、設定した。「VII-5 (3) 乳汁への移行性」の項参照

- (7) 小児等

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。

<解説>

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、本剤の安全性は確立していない。

- (8) 高齢者
設定されていない

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
治療域の狭い CYP 基質 シクロスポリン、シロリム ス、タクロリムス等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の投与開始から初回の30mg（3 サイクル目 1 日目）投与前まで、並びにサイトカイン放出症候群発現時及び発現後一定期間は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の投与によりサイトカインが放出され、CYP が抑制されることにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤の B リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

<解説>

治療域の狭い CYP 基質

サイトカイン放出が引き起こされた場合に薬物相互作用が発生する可能性があるため、本剤と上記の薬剤を併用する際には、毒性のモニタリング及び必要に応じた薬剤の用量調整が必要であることが記載されている。

海外第 I / II 相臨床試験（GO29781 試験）の B11 FLRP2D コホートでは、本剤投与に伴う全身性の IL-6 の上昇は、主に初回サイクルにみられ、IL-6 濃度は 1 サイクル目の 1 日目及び 15 日目の投与後にピークに達し、その後のサイクルではベースラインから変化は認められなかった。

生ワクチン又は弱毒生ワクチン

ワクチンとの相互作用に関する試験は実施されていないが、本剤が投与された患者では、リンパ球傷害作用により B リンパ球が枯渇し、免疫抑制状態となるおそれがある。その結果、接種したワクチンに起因する感染症が発症する可能性が考えられる。

8. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 サイトカイン放出症候群（45.9%）</p> <p>異常が認められた場合は、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイドンス等に従い、本剤の投与を中断又は中止し、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ（遺伝子組換え）の投与等の適切な処置を行うこと。また、サイトカイン放出症候群の症状が非定型的又は持続的である場合は、血球貪食性リンパ組織球症を考慮すること。血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。血球貪食性リンパ組織球症が認められた場合は本剤の投与を中断又は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、8.4 参照]</p> <p>11.1.2 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）</p> <p>免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（0.9%）、神経毒性（頻度不明）、脳症（頻度不明）等があらわれることがある。異常が認められた場合は、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイドンス等に従い、本剤の投与を中断又は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.3、8.2、8.3 参照]</p>

11.1.3 感染症

肺炎 (2.8%)、菌血症 (頻度不明)、敗血症性ショック (0.9%) 等、日和見感染を含む感染症があらわれることがある。[8.5、9.1.1 参照]

11.1.4 腫瘍フレア (1.8%)

胸水貯留、病変部位での局所的な痛みや腫脹、腫瘍の炎症等を含む腫瘍フレアがあらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.5 腫瘍崩壊症候群 (0.9%)

異常が認められた場合は本剤の投与を中断又は中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.1、8.7 参照]

11.1.6 血球減少

好中球減少 (23.9%)、血小板減少 (4.6%)、貧血 (4.6%)、発熱性好中球減少症 (頻度不明) 等があらわれることがある。[8.8 参照]

<解説>

- 11.1.1 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるため、1 サイクル目 (1、8 及び 15 日目) 及び 2 サイクル目については、本剤投与の 60 分前に、副腎皮質ホルモン剤の前投与を実施すること。3 サイクル目以降は、本剤の前回投与後にサイトカイン放出症候群があらわれた患者には、サイトカイン放出症候群があらわれなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤を前投与すること。また、サイクルによらず、本剤投与の 30~60 分前に、必要に応じて解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤を前投与すること。本剤投与に際しては、緊急時に備えてトシリズマブ (遺伝子組換え) を速やかに使用できるように準備の上、投与を開始すること。本剤の投与中は、発熱、悪寒、低血圧、頻脈、低酸素症及び頭痛等の症状について、十分に観察すること。サイトカイン放出症候群は投与初期に多く認められることから、1 サイクル目の各投与後には患者の状態に応じて入院管理を検討すること。ただし、少なくとも初回の 60mg 投与開始後 48 時間は必ず入院管理を行い、適切な体制下で本剤の投与を行うこと。
- 異常が認められた場合は、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイドダンス等に従い、本剤の投与を中断又は中止し、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ (遺伝子組換え) の投与等の適切な処置を行うこと。また、サイトカイン放出症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者に指導すること。
- また、血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。

<サイトカイン放出症候群の発現状況 (有害事象) >

- ① 海外第 I/II 相臨床試験 (GO29781 試験 B11 FL RP2D コホート) (海外データ)
サイトカイン放出症候群^{※1}は、B11 FL RP2D コホートにおいて 90 例中 41 例 (45.6%) に認められた。なお、本試験においてサイトカイン放出症候群による死亡例は認められなかった。

	B11 FL RP2D コホート (n=90)
全 Grade ^{※2}	41 (45.6%)
Grade 1	23 (25.6%)
Grade 2	15 (16.7%)
Grade 3	1 (1.1%)
Grade 4	1 (1.1%)
Grade 5	0

※1: MedDRA PT「サイトカイン放出症候群」「サイトカインストーム」「ショック」「マクロファージ活性化」「血球貪食性リンパ組織球症」「毛細血管漏出症候群」「毛細血管透過性増加」「サイトカイン異常」「サイトカイン検査」に該当する事象を集計

※2: 全 Grade には、米国移植細胞治療学会 (ASTCT) Grade にて集計できなかった症例が 1 例含まれている有害事象の Grade は ASTCT コンセンサス、集計に用いた用語は MedDRA ver. 24.0 に準拠

データカットオフ日: 2021 年 8 月 27 日

② 国内第 I 相臨床試験（FLMOON-1 試験 [JO40295 試験 拡大コホート]）

サイトカイン放出症候群^{※1}は、FLMOON-1 試験において 19 例中 9 例（47.4%）に認められた。なお、本試験においてサイトカイン放出症候群による死亡例は認められなかった。

	FLMOON-1 試験 (n=19)
全 Grade	9 (47.4%)
Grade 1	7 (36.8%)
Grade 2	1 (5.3%)
Grade 3	1 (5.3%)
Grade 4	0
Grade 5	0

※1：MedDRA PT「サイトカイン放出症候群」「サイトカインストーム」「ショック」「マクロファージ活性化」「食食細胞性組織球症」「毛細血管漏出症候群」「毛細血管透過性増加」「サイトカイン異常」「サイトカイン検査」に該当する事象を集計

有害事象の Grade は ASTCT コンセンサス、集計に用いた用語は MedDRA ver. 20.1 に準拠

データカットオフ日：2023 年 10 月 13 日

11.1.2 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、書字障害、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等の徴候及び症状を十分に観察すること。免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。異常が認められた場合は、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイドンス等に従い、本剤の投与を中断又は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群として意識レベルの変化、痙攣発作があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意するよう指導すること。

<神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）の発現状況（有害事象）>

① 海外第 I / II 相臨床試験（GO29781 試験 B11 FL RP2D コホート）

神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）^{※1}は、B11 FL RP2D コホートにおいて 90 例中 58 例（64.4%）に認められた。なお、本試験において神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）^{※1}による死亡例は認められなかった。

	B11 FL RP2D コホート (n=90)
全 Grade	58 (64.4%)
Grade 1	42 (46.7%)
Grade 2	14 (15.6%)
Grade 3	2 (2.2%)
Grade 4	0
Grade 5	0

※1：MedDRA SOC「神経系障害」、「精神障害」に該当する事象を集計。MedDRA SOC「神経系障害」に「免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群」が含まれる

有害事象の Grade は CTCAE ver. 4.0、集計に用いた用語は MedDRA ver. 24.0 に準拠

データカットオフ日：2021 年 8 月 27 日

② 国内第 I 相臨床試験（FLMOON-1 試験 [JO40295 試験 拡大コホート]）

神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）^{※1}は、FLMOON-1 試験において 19 例中 7 例（36.8%）に認められた。また、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は 19 例中 1 例（5.3%）に認められた。なお、本試験において神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）死亡例は認められなかった。

	FLMOON-1 試験 (n=19)
全 Grade	7 (36.8%)
Grade 1	3 (15.8%)
Grade 2	3 (15.8%)
Grade 3 ^{※2}	1 (5.3%) ^{※2}
Grade 4	0
Grade 5	0

※1 : MedDRA SOC 「神経系障害」、「精神障害」に該当する事象を集計

※2 : ICANS の症例 1 例を含む

有害事象の Grade は CTCAE ver. 4.03、集計に用いた用語は MedDRA ver. 20.1 に準拠

データカットオフ日 : 2023 年 10 月 13 日

- 11.1.3 肺炎、菌血症、敗血症性ショック等、日和見感染を含む感染症があらわれることがある。感染症の既往歴を有する患者では、免疫抑制作用により感染症を悪化又は再発させるおそれがある。本剤投与前に適切な予防措置を考慮するとともに、本剤投与中は感染症の徴候及び症状を十分に観察すること。

< 感染症の発現状況 (有害事象) >

① 海外第 I / II 相臨床試験 (GO29781 試験 B11 FL RP2D コホート)

感染症^{※1}は、B11 FL RP2D コホートにおいて 90 例中 46 例 (51.1%) に認められた。

なお、本試験において感染症による死亡例は認められなかった。

	B11 FL RP2D コホート (n=90)
全 Grade	46 (51.1%)
Grade 1	11 (12.2%)
Grade 2	20 (22.2%)
Grade 3	12 (13.3%)
Grade 4	3 (3.3%)
Grade 5	0

※1 : MedDRA SOC 「感染症または寄生虫症」に該当する事象を集計

有害事象の Grade は CTCAE ver. 4.0、集計に用いた用語は MedDRA ver. 24.0 に準拠

データカットオフ日 : 2021 年 8 月 27 日

② 国内第 I 相臨床試験 (FLMOON-1 試験 [JO40295 試験 拡大コホート])

感染症^{※1}は、FLMOON-1 試験において 19 例中 9 例 (47.4%) に認められた。なお、

本試験において感染症による死亡例は認められなかった。

	FLMOON-1 試験 (n=19)
全 Grade	9 (47.4%)
Grade 1	3 (15.8%)
Grade 2	6 (31.6%)
Grade 3	0
Grade 4	0
Grade 5	0

※1 : MedDRA SOC 「感染症または寄生虫症」に該当する事象を集計

有害事象の Grade は CTCAE ver. 4.03、集計に用いた用語は MedDRA ver. 20.1 に準拠

データカットオフ日 : 2023 年 10 月 13 日

- 11.1.4 胸水貯留や病変部位での局所的な痛みや腫脹、腫瘍の炎症等を含む腫瘍フレアがあらわれることがある。病変部位でのリンパ節腫脹等の発現に十分注意すること。

<腫瘍フレアの発現状況（有害事象）>

- ① 海外第 I/II 相臨床試験（GO29781 試験 B11 FL RP2D コホート）

腫瘍フレア^{※1}は、B11 FL RP2D コホートにおいて 90 例中 2 例（2.2%）に認められた。

なお、本試験において腫瘍フレアによる死亡例は認められなかった。

	B11 FL RP2D コホート (n=90)
全 Grade	2 (2.2%)
Grade 1	0
Grade 2	0
Grade 3	2 (2.2%)
Grade 4	0
Grade 5	0

※1：MedDRA PT「腫瘍フレア」に該当する事象を集計

有害事象の Grade は CTCAE ver. 4.0、集計に用いた用語は MedDRA ver. 24.0 に準拠

データカットオフ日：2021年8月27日

- ② 国内第 I 相臨床試験（FLMOON-1 試験 [JO40295 試験 拡大コホート]）

本試験において、腫瘍フレア^{※1}は認められなかった。

※1：MedDRA PT「腫瘍フレア」に該当する事象を集計

集計に用いた用語は MedDRA ver. 20.1 に準拠

データカットオフ日：2023年10月13日

- 11.1.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は本剤の投与を中断又は中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

<腫瘍崩壊症候群の発現状況（有害事象）>

- ① 海外第 I/II 相臨床試験（GO29781 試験 B11 FL RP2D コホート）

腫瘍崩壊症候群^{※1}は、B11 FL RP2D コホートにおいて 90 例中 1 例（1.1%）に認められた。なお、本試験において腫瘍崩壊症候群による死亡例は認められなかった。

	B11 FL RP2D コホート (n=90)
全 Grade	1 (1.1%)
Grade 1	0
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	1 (1.1%)
Grade 5	0

※1：MedDRA PT「腫瘍崩壊症候群」に該当する事象を集計

有害事象の Grade は CTCAE ver. 4.0、集計に用いた用語は MedDRA ver. 24.0 に準拠

データカットオフ日：2021年8月27日

- ② 国内第 I 相臨床試験（FLMOON-1 試験 [JO40295 試験 拡大コホート]）

本試験において、腫瘍崩壊症候群^{※1}は認められなかった。

※1：MedDRA PT「腫瘍崩壊症候群」に該当する事象を集計

集計に用いた用語は MedDRA ver. 20.1 に準拠

データカットオフ日：2023年10月13日

- 11.1.6 好中球減少、発熱性好中球減少症、血小板減少、貧血があらわれることがある。治療開始前及び治療期間中は、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は本剤の投与を中断又は中止する等、適切な処置を行うとともに、回復するまで定期的に血液検査を実施すること。

<血球減少の発現状況（有害事象）>

好中球減少

- ① 海外第 I / II 相臨床試験（GO29781 試験 B11 FL RP2D コホート）

好中球減少^{※1}は、B11 FL RP2D コホートにおいて 90 例中 26 例（28.9%）に認められた。なお、本試験において好中球減少による死亡例は認められなかった。

	B11 FL RP2D コホート (n=90)
全 Grade	26 (28.9%)
Grade 1	2 (2.2%)
Grade 2	0
Grade 3	12 (13.3%)
Grade 4	12 (13.3%)
Grade 5	0

※1：MedDRA PT「好中球減少症」及び「好中球数減少」に該当する事象を集計

有害事象の Grade は CTCAE ver. 4.0、集計に用いた用語は MedDRA ver. 24.0 に準拠

データカットオフ日：2021年8月27日

- ② 国内第 I 相臨床試験（FLMOON-1 試験 [JO40295 試験 拡大コホート]）

好中球減少^{※1}は、FLMOON-1 試験において 19 例中 5 例（26.3%）に認められた。なお、本試験において好中球減少による死亡例は認められなかった。

	FLMOON-1 試験 (n=19)
全 Grade	5 (26.3%)
Grade1	0
Grade2	0
Grade3	2 (10.5%)
Grade4	3 (15.8%)
Grade5	0

※1：MedDRA PT「好中球減少症」及び「好中球数減少」に該当する事象を集計

有害事象の Grade は CTCAE ver. 4.03、集計に用いた用語は MedDRA ver. 20.1 に準拠

データカットオフ日：2023年10月13日

血小板減少

- ① 海外第 I / II 相臨床試験（GO29781 試験 B11 FL RP2D コホート）

血小板減少^{※1}は、B11 FL RP2D コホートにおいて 90 例中 9 例（10.0%）に認められた。なお、本試験において血小板減少による死亡例は認められなかった。

	B11 FL RP2D コホート (n=90)
全 Grade	9 (10.0%)
Grade 1	4 (4.4%)
Grade 2	1 (1.1%)
Grade 3	0
Grade 4	4 (4.4%)
Grade 5	0

※1：MedDRA PT「血小板減少症」及び「血小板数減少」に該当する事象を集計

有害事象の Grade は CTCAE ver. 4.0、集計に用いた用語は MedDRA ver. 24.0 に準拠

データカットオフ日：2021年8月27日

- ② 国内第 I 相臨床試験（FLMOON-1 試験 [JO40295 試験 拡大コホート]）
 血小板減少^{※1}は、FLMOON-1 試験において 19 例中 2 例（10.5%）に認められた。なお、本試験において血小板減少による死亡例は認められなかった。

	FLMOON-1 試験 (n=19)
全 Grade	2 (10.5%)
Grade 1	0
Grade 2	1 (5.3%)
Grade 3	1 (5.3%)
Grade 4	0
Grade 5	0

※1：MedDRA PT「血小板減少症」及び「血小板数減少」に該当する事象を集計
 有害事象の Grade は CTCAE ver. 4.03、集計に用いた用語は MedDRA ver. 20.1 に準拠

データカットオフ日：2023 年 10 月 13 日

貧血

- ① 海外第 I / II 相臨床試験（GO29781 試験 B11 FL RP2D コホート）
 貧血^{※1}は、B11 FL RP2D コホートにおいて 90 例中 12 例（13.3%）に認められた。なお、本試験において貧血による死亡例は認められなかった。

	B11 FL RP2D コホート (n=90)
全 Grade	12 (13.3%)
Grade 1	3 (3.3%)
Grade 2	2 (2.2%)
Grade 3	7 (7.8%)
Grade 4	0
Grade 5	0

※1：MedDRA PT「貧血」及び「ヘモグロビン減少」に該当する事象を集計
 有害事象の Grade は CTCAE ver. 4.0、集計に用いた用語は MedDRA ver. 24.0 に準拠

データカットオフ日：2021 年 8 月 27 日

- ② 国内第 I 相臨床試験（FLMOON-1 試験 [JO40295 試験 拡大コホート]）
 貧血^{※1}は、FLMOON-1 試験において 19 例中 1 例（5.3%）に認められた。なお、本試験において貧血による死亡例は認められなかった。

	FLMOON-1 試験 (n=19)
全 Grade	1 (5.3%)
Grade 1	0
Grade 2	1 (5.3%)
Grade 3	0
Grade 4	0
Grade 5	0

※1：MedDRA PT「貧血」及び「ヘモグロビン減少」に該当する事象を集計
 有害事象の Grade は CTCAE ver. 4.03、集計に用いた用語は MedDRA ver. 20.1 に準拠

データカットオフ日：2023 年 10 月 13 日

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	3%以上 10%未満	3%未満
皮膚	発疹 (25.7%)、そう痒症	紅斑、皮膚乾燥、皮膚剥脱、多汗症	蕁麻疹、潮紅
肝臓	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	肝機能異常、血中ビリルビン増加
消化器	悪心	下痢	口内炎、腹痛
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	
精神神経系	頭痛	末梢性ニューロパチー、浮動性めまい	錯乱状態、不眠症
代謝	低リン血症	低カリウム血症、低マグネシウム血症	食欲減退
その他	発熱、疲労	悪寒、関節痛、筋骨格痛、浮腫、infusion reaction	腫脹

<解説>

海外第 I / II 相臨床試験である GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び国内第 I 相臨床試験である JO40295 試験の拡大コホート (FLMOON-1 試験) を統合した副作用集計結果から記載した。

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

海外第 I / II 相臨床試験 (GO29781 試験 B11 FL RP2D コホート) において認められた副作用は以下のとおりである (海外データ)。

安全性評価対象例数：90 例

	全 Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%					
皮膚および皮下組織障害	44	48.9	28	12	4		
そう痒症	15	16.7	12	3			
発疹	12	13.3	8	3	1		
紅斑性皮疹	7	7.8	2	3	2		
皮膚乾燥	7	7.8	5	2			
皮膚剥脱	6	6.7	5	1			
紅斑	4	4.4	4				
多汗症	4	4.4	4				
そう痒性皮疹	3	3.3	2	1			
蕁麻疹	3	3.3	2	1			
丘疹性皮疹	2	2.2	1		1		
斑状丘疹状皮疹	2	2.2	1	1			
手掌紅斑	2	2.2	2				
寝汗	2	2.2	2				
異汗性湿疹	1	1.1		1			
斑状皮疹	1	1.1		1			
皮膚亀裂	1	1.1		1			
ざ瘡様皮膚炎	1	1.1	1				
爪の障害	1	1.1	1				
剥脱性発疹	1	1.1	1				
冷汗	1	1.1	1				
免疫系障害	41	45.6	22	16	1	2	
サイトカイン放出症候群	41	45.6	23	15	1	1	
低γグロブリン血症	2	2.2	1	1			
過敏症	1	1.1		1			
一般・全身障害および投与部位の状態	36	40.0	24	12			
発熱	17	18.9	14	3			
疲労	16	17.8	12	4			
悪寒	8	8.9	8				
末梢性浮腫	4	4.4	1	3			
インフルエンザ様疾患	1	1.1		1			
顔面腫脹	1	1.1		1			
顔面浮腫	1	1.1	1				
胸部不快感	1	1.1	1				
倦怠感	1	1.1	1				
腫脹	1	1.1	1				
歩行障害	1	1.1	1				
無力症	1	1.1	1				
疼痛	1	1.1	1				
神経系障害	25	27.8	20	4	1		
頭痛	11	12.2	10	1			
浮動性めまい	4	4.4	4				
末梢性感覚ニューロパチー	3	3.3	2	1			
失神寸前の状態	2	2.2		1	1		
錯感覚	2	2.2	2				
味覚不全	1	1.1		1			
運動失調	1	1.1	1				
振戦	1	1.1	1				
神経痛	1	1.1	1				
注意力障害	1	1.1	1				
認知障害	1	1.1	1				
末梢性ニューロパチー	1	1.1	1				
味覚障害	1	1.1	1				
代謝および栄養障害	22	24.4	5	5	11	1	
低リン血症	14	15.6		3	11		
低カリウム血症	5	5.6	1	4			

	全 Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%					
低マグネシウム血症	5	5.6	4	1			
食欲減退	3	3.3	3				
高リン血症	2	2.2	1	1			
低カルシウム血症	2	2.2	1	1			
腫瘍崩壊症候群	1	1.1				1	
高尿酸血症	1	1.1	1				
胃腸障害	21	23.3	19	2			
悪心	9	10.0	9				
下痢	3	3.3	3				
口内炎	2	2.2	1	1			
腹痛	2	2.2	1	1			
便秘	2	2.2	2				
下腹部痛	1	1.1	1				
口腔内潰瘍形成	1	1.1	1				
口唇潰瘍	1	1.1	1				
歯肉痛	1	1.1	1				
嘔吐	1	1.1	1				
血液およびリンパ系障害	19	21.1	1		10	8	
好中球減少症	14	15.6	1		6	7	
貧血	4	4.4		1	3		
リンパ球減少症	3	3.3			2	1	
血小板減少症	1	1.1				1	
リンパ節症	1	1.1		1			
白血球減少症	1	1.1		1			
リンパ節痛	1	1.1	1				
臨床検査	18	20.0	3	5	7	3	
好中球数減少	7	7.8			5	2	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5.6	1		3	1	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4.4		1	1	2	
C-反応性蛋白増加	2	2.2	1	1			
血小板数減少	2	2.2	1	1			
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2.2	2				
血中フィブリノゲン減少	1	1.1			1		
肝酵素上昇	1	1.1		1			
血中ビリルビン増加	1	1.1		1			
体重増加	1	1.1		1			
免疫グロブリン減少	1	1.1		1			
エプスタイン・バーウイルス検査陽性	1	1.1	1				
ヒトライノウイルス検査陽性	1	1.1	1				
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1.1	1				
筋骨格系および結合組織障害	15	16.7	10	5			
関節痛	7	7.8	5	2			
筋肉痛	4	4.4	4				
背部痛	2	2.2		2			
筋骨格痛	1	1.1		1			
関節腫脹	1	1.1	1				
骨痛	1	1.1	1				
四肢痛	1	1.1	1				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	12.2	4	6	1		
呼吸困難	3	3.3		3			
咳嗽	3	3.3	3				
喘鳴	2	2.2	2				
肺臓炎	1	1.1			1		
胸水	1	1.1		1			
湿性咳嗽	1	1.1		1			
肺塞栓症	1	1.1		1			
口腔咽頭痛	1	1.1	1				
鼻潰瘍	1	1.1	1				
労作性呼吸困難	1	1.1	1				
感染症および寄生虫症	10	11.1	1	3	5	1	
上気道感染	3	3.3		1	2		
尿路感染	3	3.3		2	1		

	全 Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%					
肺炎	3	3.3		2	1		
敗血症性ショック	1	1.1				1	
感染	1	1.1			1		
口腔ヘルペス	1	1.1		1			
上咽頭炎	1	1.1		1			
単純ヘルペス再燃	1	1.1		1			
副鼻腔炎	1	1.1		1			
気管支炎	1	1.1	1				
爪囲炎	1	1.1	1				
精神障害	6	6.7	3	3			
不眠症	3	3.3	1	2			
錯乱状態	3	3.3	2	1			
血管障害	6	6.7	5	1			
潮紅	3	3.3	3				
ほてり	2	2.2	2				
高血圧	1	1.1		1			
眼障害	4	4.4	4				
眼刺激	2	2.2	2				
眼痛	1	1.1	1				
眼窩周囲浮腫	1	1.1	1				
霧視	1	1.1	1				
心臓障害	4	4.4	4				
ストレス心筋症	1	1.1	1				
徐脈	1	1.1	1				
心血管不全	1	1.1	1				
頻脈	1	1.1	1				
耳および迷路障害	3	3.3	3				
回転性めまい	1	1.1	1				
耳鳴	1	1.1	1				
聴覚過敏	1	1.1	1				
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)	2	2.2			2		
腫瘍フレア	2	2.2			2		
傷害、中毒および処置合併症	2	2.2	2				
挫傷	1	1.1	1				
注入に伴う反応	1	1.1	1				
生殖系および乳房障害	2	2.2	2				
陰部そう痒症	1	1.1	1				
外陰腔乾燥	1	1.1	1				
腎および尿路障害	1	1.1				1	
急性腎障害	1	1.1				1	
肝胆道系障害	1	1.1			1		
肝機能異常	1	1.1			1		
内分泌障害	1	1.1			1		
内分泌障害	1	1.1			1		

有害事象の Grade は CTCAE ver. 4.0、集計に用いた用語は MedDRA ver. 24.0 に準拠

国内第 I 相臨床試験 (FLMOON-1 試験 [JO40295 試験 拡大コホート) において認められた副作用は以下のとおりである。

安全性評価対象例数：19 例

	全 Grade		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
	例数	%					
臨床検査	15	78.9			2	13	
リンパ球数減少	13	68.4			1	12	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	31.6	2	3	1		
好中球数減少	5	26.3			2	3	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	26.3	3	1	1		
白血球数減少	3	15.8			2	1	
血小板数減少	2	10.5		1	1		
血中ビリルビン増加	2	10.5		1	1		
白血球数増加	2	10.5	2				
免疫系障害	9	47.4	7	1	1		
サイトカイン放出症候群	9	47.4	7	1	1		
皮膚および皮下組織障害	9	47.4	3	5	1		
多形紅斑	3	15.8		2	1		
そう痒症	2	10.5		2			
発疹	2	10.5	1	1			
湿疹	1	5.3		1			
皮膚乾燥	1	5.3	1				
薬疹	1	5.3	1				
紅斑	1	5.3	1				
傷害、中毒および処置合併症	4	21.1		2	2		
注入に伴う反応	4	21.1		2	2		
感染症および寄生虫症	4	21.1		4			
带状疱疹	3	15.8		3			
単純ヘルペス	1	5.3		1			
胃腸障害	4	21.1	2	2			
悪心	2	10.5	1	1			
急性膵炎	1	5.3		1			
下痢	1	5.3	1				
口内炎	1	5.3	1				
神経系障害	4	21.1	3		1		
末梢性ニューロパチー	2	10.5	2				
神経毒性	1	5.3			1		
味覚異常	1	5.3	1				
代謝および栄養障害	3	15.8	1	1	1		
高血糖	2	10.5	1		1		
低リン酸血症	1	5.3		1			
一般・全身障害および投与部位の状態	3	15.8	2		1		
全身性浮腫	1	5.3			1		
発熱	1	5.3	1				
顔面浮腫	1	5.3	1				
肝胆道系障害	2	10.5	1			1	
肝機能異常	2	10.5	1			1	
血液およびリンパ系障害	2	10.5		1		1	
リンパ球減少症	1	5.3				1	
貧血	1	5.3		1			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	5.3	1				
しゃっくり	1	5.3	1				
低酸素症	1	5.3	1				
筋骨格系および結合組織障害	1	5.3	1				
関節痛	1	5.3	1				
筋肉痛	1	5.3	1				
心臓障害	1	5.3	1				
伝導障害	1	5.3	1				
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)	1	5.3	1				
脂漏性角化症	1	5.3	1				

有害事象の Grade は CTCAE ver. 4.03、集計に用いた用語は MedDRA ver. 20.1 に準拠

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意				
14.1 薬剤調製時の注意				
14.1.1 本剤の投与時にはバイアルから必要量を抜き取り、日局生理食塩液で希釈して以下の総液量とすること。希釈液として日局生理食塩液以外は使用しないこと。				
	投与時期	投与量	抜き取り量	希釈後の総液量
1 サイクル目	1 日目	1mg	1mL	50mL 又は 100mL
	8 日目	2mg	2mL	50mL 又は 100mL
	15 日目	60mg	60mL	250mL
2 サイクル目		60mg	60mL	250mL
3 サイクル目以降		30mg	30mL	100mL 又は 250mL
14.1.2 調製時は静かに転倒混和すること。変色、くもり又は粒子が溶液に認められた場合は使用しないこと。				
14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。				
14.1.4 やむを得ず、調製後速やかに使用せず希釈液を保存する場合は、2～8℃で保存し、24 時間以内に使用すること。残液は廃棄すること。				
14.2 薬剤投与時の注意				
14.2.1 他剤との混注をしないこと。				
14.2.2 インラインフィルターを使用しないこと。				

<解説>

14.1.1～14.1.4

本剤を調製する際に注意すべきことを記載した。製剤の安定性、無菌性、安全性の観点より、用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.2.1 本剤はタンパク製剤であるため、他の薬剤で使用されたルートを経由してルートフラッシュせずに使用したり、他の薬剤と混合したりした場合、タンパク凝集が起きて効果が失われる場合がある。

14.2.2 本剤はインラインフィルターに吸着する恐れがあるためインラインフィルターを使用しないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、モスネツズマブに対する抗体の産生が報告されている²²⁾。

<解説>

本剤の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第 I/II 相臨床試験においては、評価対象の 418 例に抗モスネツズマブ抗体は検出されなかった。再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第 I 相臨床試験において抗モスネツズマブ抗体が 42 例中 1 例で検出された。

(2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

モスネツズマブの心血管系、呼吸系及び神経学的評価項目を含む安全性薬理評価は、カニクイザルを用いた単回投与毒性試験において実施した。また、カニクイザルを用いた4週間漸増反復投与毒性試験において血圧及び心拍数を評価し、26週間試験において神経学的評価を実施した。

① 単回投与毒性試験（カニクイザル）²³⁾

表 モスネツズマブ単回投与毒性試験

評価系	投与量・投与方法	所見
心血管系 (心拍数、心電図、血圧、中心体温)	<ul style="list-style-type: none"> 溶媒対照を静脈内投与及び皮下投与 モスネツズマブ 0.01、0.1、1.0mg/kg を静脈内投与 モスネツズマブ 1.0mg/kg を皮下投与 	<ul style="list-style-type: none"> 0.1mg/kg（静脈内投与）及び 1.0mg/kg（静脈内投与又は皮下投与）で1日目に心拍数及び体温の上昇を認め、対照群及び試験前の値と比較して日中のパターンの減弱が認められた。 1.0mg/kg（静脈内投与）で1日目に血圧低下（試験前の値と比較して収縮期血圧 11-18mmHg の低下、拡張期血圧 22-25mmHg の低下） 1.0mg/kg（静脈内投与又は皮下投与）における心拍数増加（RR 間隔短縮）は PR 間隔及び QT 間隔の短縮と関連していたが、QTc への影響は認められなかった。 心電図、血行動態パラメータ及び体温の変化はいずれも投与7日目までに回復した。
呼吸系 (呼吸数及びパルスオキシメトリー)		<ul style="list-style-type: none"> 異常は認められなかった。
中枢神経系 (神経学的評価：一般状態及び行動、精神状態、姿勢、歩行、頭部及び眼の向きと動き、筋緊張並びに反射を含む)		<ul style="list-style-type: none"> 異常は認められなかった。

② 4週間漸増反復投与毒性試験（カニクイザル）²⁴⁾

表 モスネツズマブ4週間漸増反復投与毒性試験

評価系	投与量・投与方法	所見
心血管系（血圧、心拍数）	<ul style="list-style-type: none"> 溶媒対照を静脈内投与 1日目及び2日目にそれぞれモスネツズマブ 0.2mg/kg 及び 0.8mg/kg を投与し、その後 8、15 及び 22 日目に 0.3、1.0 及び 3.0mg/kg を静脈内投与 	<ul style="list-style-type: none"> 全身血圧にモスネツズマブに関連した変化は認められなかった。 1及び2日目に心拍数の増加が認められ、暗期に最も顕著であった。本所見はサイトカイン放出に起因するものであった。 8日目に 1.0 及び 3.0mg/kg で軽度の心拍数増加が認められたが、22日目には認められなかった。
中枢神経系		<ul style="list-style-type: none"> 1日目に 0.2mg/kg、2日目に 0.8mg/kg、8日目に 1.0mg/kg を投与された1例において、11日目に痙攣が認められた。

③ 26週間反復投与毒性試験（カニクイザル）²⁵⁾

カニクイザルを3群（溶媒、低用量、高用量）に分け、1日目及び2日目に、低用量群及び高

用量群にモスネツズマブをそれぞれ 0.2mg/kg 及び 0.8mg/kg 投与し、さらに 8~183 日目に低用量群では 0.1mg/kg、高用量群では 0.5mg/kg を週 1 回投与した。本試験において、中枢神経系に異常は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (カニクイザル)²³⁾

カニクイザルに単回静脈内投与又は皮下投与したときのモスネツズマブの毒性及び 7 週間の回復期間後の毒性の可逆性又は持続性を評価した。

表 モスネツズマブ単回投与毒性試験

動物種	投与方法	投与量	動物数	MTD	所見
カニクイザル	静脈内	0.01、0.1、1.0mg/kg	雄 9 例 雌 9 例	1.0mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> ・体重、摂餌量、眼科学的検査に影響は認められなかった。 ・死亡又は瀕死状態は認められなかった。 ・1.0mg/kg 群で 1 日目に投与約 4 時間後に脱水及び低体温 (可逆性) ・急性期蛋白反応と一致する血清生化学的パラメータ及び凝固パラメータの変化 (可逆性) ・リンパ系組織毒性 (用量依存性、可逆性)
	皮下	1.0mg/kg	雄 3 例 雌 3 例	1.0mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> ・体重、摂餌量、眼科学的検査に影響は認められなかった。 ・死亡又は瀕死状態は認められなかった。 ・一般状態の変化は認められなかった。 ・急性期蛋白反応と一致する血清生化学的パラメータ及び凝固パラメータの変化 (可逆性) ・リンパ系組織毒性 (用量依存性、可逆性)

心血管系、呼吸系及び神経学的評価については「IX-1. (2) ①単回投与毒性試験 (カニクイザル)」の項参照

(2) 反復投与毒性試験 (カニクイザル)²⁵⁾

カニクイザルにモスネツズマブを 2 日間連日漸増投与し、その後 26 週間にわたり週 1 回投与したときの反復投与毒性試験を実施した。

表 モスネツズマブ反復投与毒性試験

群構成	投与量 (mg/kg)			動物数	所見
	漸増用量 (1 日目)	漸増用量 (2 日目)	目標用量※1 (2~26、毎週)		
対照群	0	0	0	雄 4 例 雌 4 例	—
低用量	0.2	0.8	0.1	雄 4 例 雌 4 例	<ul style="list-style-type: none"> ・急性期のサイトカイン放出関連毒性 ・軽微な血管/血管周囲の炎症性浸潤 ・末梢血及びリンパ組織における持続的な B 細胞枯渇 ・低用量群の 1 例で体重減少、高用量群の 1 例で下痢及び体重減少が認められ、またいずれの例も上行性の尿路感染及び/又は腸感染と一致する病理組織学的所見がみられ
高用量	0.2	0.8	0.5	雄 4 例 雌 4 例	

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ルンスミオ[®]点滴静注 1mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
ルンスミオ[®]点滴静注 30mg 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
有効成分：モスネツズマブ（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

<解説>

「IV－6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2022年6月3日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ルンスミオ [®] 点滴静注 1mg	2024年12月27日	30600AMX00306	2025年3月19日	2025年3月19日
ルンスミオ [®] 点滴静注 30mg	2024年12月27日	30600AMX00307	2025年3月19日	2025年3月19日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2024年12月27日～2032年12月26日（8年）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ルンスミオ点滴静注 1mg	4291476A1028	4291476A1028	199322601	629932201
ルンスミオ点滴静注 30mg	4291476A2024	4291476A2024	199323301	629932301

14. 保険給付上の注意

(8) ルンスミオ点滴静注 1mg、同点滴静注 30mg

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「本剤による治療は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。」及び「十分な経験を有する病理医により、Grade1～3A と診断された患者に投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

(令和 7 年 3 月 18 日 保医発 0318 第 4 号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Chen DS, et al. *Immunity*. 2013; 39(1): 1-10. (PMID : 23890059)
- 2) Dieckmann NMG, et al. *J Cell Sci*. 2016; 129(15): 2881-2886. (PMID : 27505426)
- 3) Sun LL, et al. *Sci Transl Med*. 2015; 7(287): 287ra70. (PMID : 25972002)
- 4) Thiery J, et al. *Nat Immunol*. 2011; 12(8): 770-777. (PMID : 21685908)
- 5) 海外第 I/II 相臨床試験 (GO29781 試験) (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.2.3.2、2.7.3.3.2、2.7.4.2.1、2.7.6.1.2)
- 6) 社内資料：海外第 I/II 相試験 (GO29781 試験)
- 7) Budde LE, et al. *Lancet Oncol*. 2022; 23(8): 1055-1065. (PMID : 35803286)
- 8) 国内第 I 相臨床試験 (JO40295 試験) (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.2.3、2.7.3.3.2、2.7.4.2.1、2.7.6.1.1)
- 9) Goto H, et al. *Int J Clin Oncol*. 2024. doi: 10.1007/s10147-024-02662-5. Online ahead of print. (PMID : 39652156)
- 10) Bai S, et al. *Clin Pharmacokinet*. 2012; 51(2): 119-135. (PMID : 22257150)
- 11) Budde LE, et al. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 10;40(5):481-491. doi: 10.1200/JCO.21.00931. Epub 2021 Dec 16. (PMID : 34914545)
- 12) Munakata W, et al. *Jpn J Clin Oncol*. 2023 Oct 4;53(10):912-921. doi: 10.1093/jjco/hyad082. (PMID : 37486002)
- 13) Lee DW, et al. : *Biol Blood Marrow Transplant*.2019 ; 25 : 625-638. (PMID : 30592986)
- 14) 効力を裏付ける試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.2.2)
- 15) Lavie F, et al. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(5): 700-703. (PMID : 17040963)
- 16) 母集団薬物動態解析 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.3.1)
- 17) 薬物間相互作用 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.4.10)
- 18) 代謝 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.4.5)
- 19) 排泄 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.4.6)
- 20) Dirks NL, et al. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49(10): 633-659. (PMID : 20818831)
- 21) Keizer RJ, et al. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49(8): 493-507. (PMID : 20608753)
- 22) 免疫原性 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.4.9)
- 23) 単回投与毒性試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.2.4、2.6.3.4)
- 24) 4 週間漸増反復投与毒性試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.6.3.4)
- 25) 26 週間反復投与毒性試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.6.3.5)
- 26) 局所刺激性試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.6.7)
- 27) ヒト PBMC を用いた *in vitro* T 細胞活性化及びサイトカイン放出試験 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.6.8.2)
- 28) ヒト PBMC 中の製品バリエーションである抗 CD3 ホモ二量体の生物学的特性及びリスク評価 (2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.6.8.3)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（「V-1. 効能又は効果」参照）

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

主要国における承認取得状況

米国（2024年11月）									
承認年月	2022年12月								
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE 1.1 Follicular Lymphoma LUNSUMIO is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma after two or more lines of systemic therapy. This indication is approved under accelerated approval based on response rate [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).								
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Important Dosing Information <ul style="list-style-type: none"> Administer LUNSUMIO to well-hydrated patients. Premedicate before each dose in Cycle 1 and Cycle 2 [see <i>Dosage and Administration (2.3)</i>]. Administer only as an intravenous infusion through a dedicated infusion line. Do not use an in-line filter to administer LUNSUMIO. Drip chamber filters can be used to administer LUNSUMIO. LUNSUMIO should only be administered by a qualified healthcare professional with appropriate medical support to manage severe reactions such as cytokine release syndrome and neurologic toxicity, including ICANS [see <i>Warnings and Precautions (5.1 and 5.2)</i>]. 2.2 Recommended Dosage The recommended dosage for LUNSUMIO is presented in Table 1. Administer for 8 cycles, unless patients experience unacceptable toxicity or disease progression. For patients who achieve a complete response, no further treatment beyond 8 cycles is required. For patients who achieve a partial response or have stable disease in response to treatment with LUNSUMIO after 8 cycles, an additional 9 cycles of treatment (17 cycles total) should be administered, unless a patient experiences unacceptable toxicity or disease progression.								
	Table 1. Recommended LUNSUMIO Dose and Schedule (21-Day Treatment Cycles) <table border="1"> <thead> <tr> <th>Day of Treatment</th> <th>Dose of LUNSUMIO</th> <th>Rate of Infusion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Cycle 1</td> <td>Day 1</td> <td rowspan="2">Administer over a minimum of 4 hours.</td> </tr> <tr> <td>Day 8</td> </tr> </tbody> </table>		Day of Treatment	Dose of LUNSUMIO	Rate of Infusion	Cycle 1	Day 1	Administer over a minimum of 4 hours.	Day 8
Day of Treatment	Dose of LUNSUMIO	Rate of Infusion							
Cycle 1	Day 1	Administer over a minimum of 4 hours.							
	Day 8								

	Day 15	60mg	
Cycle 2	Day 1	60mg	Administer over 2 hours if infusions from Cycle 1 were well-tolerated.
Cycles 3+	Day 1	30mg	

Table 2. Recommendations for Restarting Therapy with LUNSUMIO After Dose Delay

Last Dose Administered	Time Since the Last Dose Administered	Action for Next Dose(s)
1 mg Cycle 1 Day 1	1 to 2 weeks	Administer 2 mg (Cycle 1 Day 8), then resume the planned treatment schedule.
	Greater than 2 weeks	Repeat 1 mg (Cycle 1 Day 1), then administer 2 mg (Cycle 1 Day 8) and resume the planned treatment schedule.
2 mg Cycle 1 Day 8	1 to 2 weeks	Administer 60 mg (Cycle 1 Day 15), then resume the planned treatment schedule.
	Greater than 2 weeks to less than 6 weeks	Repeat 2 mg (Cycle 1 Day 8), then administer 60 mg (Cycle 1 Day 15) and resume the planned treatment schedule.
	Greater than or equal to 6 weeks	Repeat 1 mg (Cycle 1 Day 1) and 2 mg (Cycle 1 Day 8), then administer 60 mg (Cycle 1 Day 15) and resume the planned treatment schedule.
60 mg Cycle 1 Day 15	1 week to less than 6 weeks	Administer 60 mg (Cycle 2 Day 1), then resume the planned treatment schedule.
	Greater than or equal to 6 weeks	Repeat 1 mg (Cycle 2 Day 1) and 2 mg (Cycle 2 Day 8), then administer 60 mg (Cycle 2 Day 15), followed by 30 mg (Cycle 3 Day 1) and then resume the planned treatment schedule.
60 mg Cycle 2 Day 1	3 weeks to less than 6 weeks	Administer 30 mg (Cycle 3 Day 1), then resume the planned treatment schedule.
	Greater than or equal to 6 weeks	Repeat 1 mg (Cycle 3 Day 1) and 2 mg (Cycle 3 Day 8), then administer 30 mg (Cycle 3 Day 15)*, followed by 30 mg (Cycle 4 Day 1) and then resume the planned treatment schedule.
30 mg Cycle 3 onwards	3 weeks to less than 6 weeks	Administer 30 mg, then resume the planned treatment schedule.
	Greater than or equal to 6 weeks	Repeat 1 mg on Day 1 and 2 mg on Day 8 during the next cycle, then administer 30 mg

on Day 15*, followed by 30 mg on Day 1 of subsequent cycles.

*For the Day 1, Day 8, and Day 15 doses in the next cycle, administer premedication as per Table 3 for all patients

2.3 Recommended Premedication and Prophylactic Medication

Premedication to reduce the risk of cytokine release syndrome and infusion-related reactions are outlined in Table 3 [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Table 3. Premedication to be Administered to Patients Prior to LUNSUMIO Infusion

Treatment Cycle	Patients Requiring Premedication	Premedication	Dosage	Administration
Cycle 1 and Cycle 2	All patients	Corticosteroid	Dexamethasone 20 mg intravenous or methylprednisolone 80 mg intravenous	Complete at least 1 hour prior to infusion
		Antihistamine	Diphenhydramine hydrochloride 50 mg to 100 mg or equivalent oral or intravenous antihistamine	At least 30 minutes prior to infusion
		Antipyretic	Oral acetaminophen (500 mg to 1,000 mg)	At least 30 minutes prior to infusion
Cycles 3+	Patients who experienced any grade CRS with the previous dose	Corticosteroid	Dexamethasone 20 mg intravenous or methylprednisolone 80 mg intravenous	Complete at least 1 hour prior to infusion
		Antihistamine	Diphenhydramine hydrochloride 50 mg to 100 mg or equivalent oral or intravenous antihistamine	At least 30 minutes prior to infusion
		Antipyretic	Oral acetaminophen (500 mg to 1,000 mg)	At least 30 minutes prior to infusion

2.4 Dosage Modifications for Adverse Reactions

See Tables 4 and 5 for the recommended dosage modifications for adverse reactions of CRS and neurologic toxicity, including Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity (ICANS). See Table 6 for the recommended dosage modifications for other adverse reactions following administration of LUNSUMIO.

Dosage Modifications for Cytokine Release Syndrome

Identify cytokine release syndrome (CRS) based on clinical presentation [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. Evaluate for and treat other causes of fever, hypoxia, and hypotension.

If CRS is suspected, withhold LUNSUMIO until CRS resolves, manage according to the recommendations in Table 4 and per current practice guidelines. Administer supportive therapy for CRS, which may include intensive care for severe or life-threatening CRS.

Table 4. Recommendations for Management of Cytokine Release Syndrome

Grade ^a	Presenting Symptoms	Actions ^b
Grade 1	Fever ≥ 100.4°F (38°C) ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold current infusion of LUNSUMIO and manage per current practice guidelines. <ul style="list-style-type: none"> • If symptoms resolve, restart infusion at the same rate. • Ensure CRS symptoms are resolved for at least 72 hours prior to the next dose of LUNSUMIO.^d • Administer premedication^e prior to next dose of LUNSUMIO and monitor patient more frequently.
Grade 2	Fever ≥ 100.4°F (38°C) ^c with: Hypotension not requiring vasopressors and/or hypoxia requiring low-flow oxygen ^f by nasal cannula or blow-by.	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold current infusion of LUNSUMIO and manage per current practice guidelines. <ul style="list-style-type: none"> • If symptoms resolve, restart infusion at 50% rate. • Ensure CRS symptoms are resolved for at least 72 hours prior to the next dose of LUNSUMIO.^d • Administer premedication^e prior to next dose of LUNSUMIO and consider infusing the next dose at 50% rate. • For the next dose of LUNSUMIO, monitor more frequently and consider hospitalization.
		Recurrent Grade 2 CRS <ul style="list-style-type: none"> • Manage per Grade 3 CRS.
Grade 3	Fever ≥ 100.4°F (38°C) ^c with: Hypotension requiring a	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold LUNSUMIO, manage per current practice guidelines and provide supportive therapy,

	vasopressor (with or without vasopressin) and/or hypoxia requiring high flow oxygen ^f by nasal cannula, face mask, non-rebreather mask, or Venturi mask.	<p>which may include intensive care.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ensure CRS symptoms are resolved for at least 72 hours prior to the next dose of LUNSUMIO.^d • Administer premedication^e prior to next dose of LUNSUMIO and infuse the next dose at 50% rate. • Hospitalize for the next dose of LUNSUMIO.
		<p>Recurrent Grade 3 CRS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Permanently discontinue LUNSUMIO. • Manage CRS per current practice guidelines and provide supportive therapy, which may include intensive care.
Grade 4	Fever $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ (38°C) ^c with: Hypotension requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin) and/or hypoxia requiring oxygen by positive pressure (e.g., CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation).	<ul style="list-style-type: none"> • Permanently discontinue LUNSUMIO. • Manage CRS per current practice guidelines and provide supportive therapy, which may include intensive care.

^a Based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019 grading for CRS.

^b If CRS is refractory to management, consider other causes including hemophagocytic lymphohistiocytosis [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

^c Premedication may mask fever, therefore if clinical presentation is consistent with CRS, follow these management guidelines.

^d Refer to Table 2 for information on restarting LUNSUMIO after dose delays [see *Dosage and Administration (2.2)*].

^e Refer to Table 3 for additional information on premedication.

^f Low-flow oxygen defined as oxygen delivered at < 6 L/minute; high-flow oxygen defined as oxygen delivered at ≥ 6 L/minute.

Dosage Modifications for Neurologic Toxicity, including ICANS

Management recommendations for neurologic toxicity, including ICANS, is summarized in Table 5. At the first sign of neurologic toxicity, including ICANS, withhold LUNSUMIO and consider neurology evaluation. Rule out other causes of neurologic symptoms.

Provide supportive therapy, which may include intensive care.

Table 5. Recommendations for Management of Neurologic Toxicity (including ICANS)

Adverse Reaction	Severity ^{1,2}	Actions
Neurologic Toxicity ¹ (Including ICANS ²)	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold LUNSUMIO until neurologic toxicity symptoms improve to Grade 1 or baseline for at least 72 hours.³

		<ul style="list-style-type: none"> • Provide supportive therapy. If ICANS, manage per current practice guidelines.
	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold LUNSUMIO until neurologic toxicity symptoms improve to Grade 1 or baseline for at least 72 hours.³ • Provide supportive therapy, which may include intensive care, and consider neurology evaluation. • If ICANS, manage per current practice guidelines. • If recurrence, permanently discontinue LUNSUMIO.
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Permanently discontinue LUNSUMIO. • Provide supportive therapy, which may include intensive care, and consider neurology evaluation. • If ICANS, manage per current practice guidelines.

¹ Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4.0.

² Based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019 grading for ICANS.

³ See Table 2 for recommendations on restarting LUNSUMIO after dose delays [see *Dosage and Administration (2.2)*].

Table 6. Recommended Dosage Modification for Other Adverse Reactions

Adverse Reactions ¹	Severity ¹	Actions
Infections [see <i>Warnings and Precautions (5.3)</i>]	Grades 1 – 4	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold LUNSUMIO in patients with active infection until the infection resolves.² • For Grade 4, consider permanent discontinuation of LUNSUMIO.
Neutropenia [see <i>Warnings and Precautions (5.4)</i>]	Absolute neutrophil count less than 0.5×10^9 /L	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold LUNSUMIO until absolute neutrophil

		count is 0.5×10^9 /L or higher. ²
Other Adverse Reactions [see Warnings and Precautions (5.5) and Adverse Reactions (6.1)]	Grade 3 or higher	• Withhold LUNSUMIO until the toxicity resolves to Grade 1 or baseline. ²
¹ Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4.0. ² See Table 2 for recommendations on restarting LUNSUMIO after dose delays [see Dosage and Administration (2.2)].		

EU (2024年9月)														
承認年月	2022年6月													
効能又は効果	4.1 Therapeutic indications Lunsumio as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) who have received at least two prior systemic therapies.													
用法及び用量	4.2 Posology and method of administration Lunsumio must only be administered under the supervision of a healthcare professional qualified in the use of anti-cancer therapies, in a setting with appropriate medical support to manage severe reactions such as cytokine release syndrome (CRS) and Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) (see below and section 4.4). <u>Posology</u> <i>Prophylaxis and premedication</i> Lunsumio should be administered to well-hydrated patients. Table 1 provides details on recommended premedication for CRS and infusion related reactions. Table 1 Premedication to be administered to patients prior to Lunsumio infusion <table border="1" data-bbox="405 1294 1417 1805"> <thead> <tr> <th>Patients requiring premedication</th> <th>Premedication</th> <th>Administration</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Cycles 1 and 2: all patients Cycles 3 and beyond: patients who experienced any grade CRS with previous dose</td> <td>Intravenous corticosteroids: dexamethasone 20 mg or methylprednisolone 80 mg</td> <td>Complete at least 1 hour prior to Lunsumio infusion</td> </tr> <tr> <td>Anti-histamine: 50-100 mg diphenhydramine hydrochloride or equivalent oral or intravenous anti-histamine</td> <td rowspan="2">At least 30 minutes prior to Lunsumio infusion</td> </tr> <tr> <td>Anti-pyretic: 500-1000 mg paracetamol</td> </tr> </tbody> </table> <p>The recommended dose of Lunsumio for each 21 day-cycle is detailed in Table 2.</p> Table 2 Dose of Lunsumio for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma <table border="1" data-bbox="405 2007 1417 2038"> <thead> <tr> <th>Day of treatment</th> <th>Dose of Lunsumio</th> <th>Rate of infusion</th> </tr> </thead> </table>		Patients requiring premedication	Premedication	Administration	Cycles 1 and 2: all patients Cycles 3 and beyond: patients who experienced any grade CRS with previous dose	Intravenous corticosteroids: dexamethasone 20 mg or methylprednisolone 80 mg	Complete at least 1 hour prior to Lunsumio infusion	Anti-histamine: 50-100 mg diphenhydramine hydrochloride or equivalent oral or intravenous anti-histamine	At least 30 minutes prior to Lunsumio infusion	Anti-pyretic: 500-1000 mg paracetamol	Day of treatment	Dose of Lunsumio	Rate of infusion
Patients requiring premedication	Premedication	Administration												
Cycles 1 and 2: all patients Cycles 3 and beyond: patients who experienced any grade CRS with previous dose	Intravenous corticosteroids: dexamethasone 20 mg or methylprednisolone 80 mg	Complete at least 1 hour prior to Lunsumio infusion												
	Anti-histamine: 50-100 mg diphenhydramine hydrochloride or equivalent oral or intravenous anti-histamine	At least 30 minutes prior to Lunsumio infusion												
	Anti-pyretic: 500-1000 mg paracetamol													
Day of treatment	Dose of Lunsumio	Rate of infusion												

Cycle 1	Day 1	1mg	Infusions of Lunsumio in Cycle 1 should be administered over a minimum of 4 hours.
	Day 8	2mg	
	Day 15	60mg	
Cycle 2	Day 1	60mg	If the infusions were well-tolerated in Cycle 1, subsequent infusions of Lunsumio may be administered over 2 hours.
Cycles 3 and beyond	Day 1	30mg	

Duration of treatment

Lunsumio should be administered for 8 cycles, unless a patient experiences unacceptable toxicity or disease progression.

For patients who achieve a complete response, no further treatment beyond 8 cycles is required. For patients who achieve a partial response or have stable disease in response to treatment with Lunsumio after 8 cycles, an additional 9 cycles of treatment (17 cycles total) should be administered, unless a patient experiences unacceptable toxicity or disease progression.

Delayed or missed dose

If any dose in cycle 1 is delayed for > 7 days, the previous tolerated dose should be repeated prior to resuming the planned treatment schedule.

If a dose interruption occurs between Cycles 1 and 2 that results in a treatment-free interval of ≥ 6 weeks, Lunsumio should be administered at 1 mg on Day 1, 2 mg on Day 8, then resume the planned Cycle 2 treatment of 60 mg on Day 15.

If a dose interruption occurs that results in a treatment-free interval of ≥ 6 weeks between any Cycles in Cycle 3 onwards, Lunsumio should be administered at 1 mg on Day 1, 2 mg on Day 8, then resume the planned treatment schedule of 30 mg on Day 15.

Dose modification

Patients who experience grade 3 or 4 reactions (e.g. serious infection, tumour flare, tumour lysis syndrome) should have treatment temporarily withheld until symptoms are resolved (see section 4.4).

Cytokine Release Syndrome

CRS should be identified based on clinical presentation (see section 4.4). Patients should be evaluated and treated for, other causes of fever, hypoxia, and hypotension, such as infections/sepsis. Infusion related reactions (IRR) may be clinically indistinguishable from manifestations of CRS. If CRS or IRR is suspected, patients should be managed according to the recommendations in Table 3.

Table 3 CRS grading¹ and management

CRS grade	CRS management ²	Next scheduled infusion of Lunsumio
Grade 1 Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$	If CRS occurs during infusion: • The infusion should be interrupted and symptoms treated	The symptoms should be resolved for at least 72 hours prior to next infusion

	<ul style="list-style-type: none"> • The infusion should be re-started at the same rate once the symptoms resolve • If symptoms recur with re-administration, the current infusion should be discontinued <p>If CRS occurs post-infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The symptoms should be treated <p>If CRS lasts > 48 hours after symptomatic management:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone³ and/or tocilizumab^{4,5} should be considered 	The patient should be monitored more frequently
<p>Grade 2 Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ and/or hypotension not requiring vasopressors and/or hypoxia requiring low-flow oxygen⁶ by nasal cannula or blow-by</p>	<p>If CRS occurs during infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The infusion should be interrupted and symptoms treated • The infusion should be re-started at 50% the rate once the symptoms resolve • If symptoms recur with re-administration, the current infusion should be discontinued <p>If CRS occurs post-infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The symptoms should be treated <p>If no improvement occurs after symptomatic management:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone³ and/or tocilizumab^{4,5} should be considered 	<p>The symptoms should be resolved for at least 72 hours prior to next infusion</p> <p>Premedication should be maximized as appropriate⁷</p> <p>Consideration should be given to administration of the next infusion 50% rate, with more frequent monitoring of the patient</p>
<p>Grade 3 Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ and/or hypotension requiring a vasopressor</p>	<p>If CRS occurs during infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The current infusion should be 	The symptoms should be resolved for at least 72 hours prior to next infusion

<p>(with or without vasopressin) and/or hypoxia requiring high flow oxygen⁸ by nasal cannula, face mask, non-rebreather mask, or Venturi mask</p>	<p>discontinued</p> <ul style="list-style-type: none"> • The symptoms should be treated • Dexamethasone³ and tocilizumab^{4, 5} should be administered <p>If CRS occurs post-infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The symptoms should be treated • Dexamethasone³ and tocilizumab^{4, 5} should be administered <p>If CRS is refractory to dexamethasone and tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alternative immunosuppressants⁹ and methylprednisolone 1000 mg/day intravenously should be administered until clinical improvement 	<p>Patients should be hospitalized for the next infusion</p> <p>Premedication should be maximized as appropriate⁷</p> <p>The next infusion should be administered at a 50% rate</p>
<p>Grade 4 Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ and/or hypotension requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin) and/or hypoxia requiring oxygen by positive pressure (e.g., CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation)</p>	<p>If CRS occurs during or post-infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment with Lunsumio should be permanently discontinued • The symptoms should be treated • Dexamethasone³ and tocilizumab^{4,5} should be administered <p>If CRS is refractory to dexamethasone and tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alternative immunosuppressants⁹ and methylprednisolone 1000 mg/day intravenously should be administered until clinical improvement 	
<p>1 ASTCT = American Society for Transplant and Cellular Therapy. Premedication may mask fever, therefore if clinical presentation is consistent with CRS, please follow these management guidelines. 2 If CRS is refractory to management, consider other causes including hemophagocytic lymphohistiocytosis 3 Dexamethasone should be administered at 10 mg intravenously every 6 hours (or equivalent) until clinical improvement 4 In study GO29781, tocilizumab was administered intravenously at a dose of 8 mg/kg (not to exceed 800 mg per infusion), as needed for CRS management 5 If no clinical improvement in the signs and symptoms of CRS occurs after the first dose, a second dose of intravenous tocilizumab 8 mg/kg may be administered at least 8 hours apart (maximum 2 doses per CRS event). Within each time period of 6 weeks of Lunsumio treatment, the total amount of tocilizumab doses should not exceed 3 doses 6 Low-flow oxygen is defined as oxygen delivered at < 6 L/minute. 7 Refer to Table 1 for additional information 8 High-flow oxygen is defined as oxygen delivered at ≥ 6 L/minute 9 Riegler L et al. (2019)</p>		

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<本邦における使用上の注意>

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 3 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤は母体の T 細胞活性化及びサイトカイン放出を引き起こすことにより妊娠維持を妨げる可能性がある。また、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが報告されている。

<FDA (米国添付文書：2024 年 11 月) >

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on the mechanism of action, LUNSUMIO may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no available data on the use of LUNSUMIO in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk. No animal reproductive or developmental toxicity studies have been conducted with mosunetuzumab-axgb.

Mosunetuzumab-axgb causes T-cell activation and cytokine release; immune activation may compromise pregnancy maintenance. In addition, based on expression of CD20 on B-cells and the finding of B-cell depletion in non-pregnant animals, mosunetuzumab-axgb can cause B-cell lymphocytopenia in infants exposed to mosunetuzumab-axgb in-utero.

Human immunoglobulin G (IgG) is known to cross the placenta; therefore, LUNSUMIO has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise women of the potential risk to the fetus.

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

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of mosunetuzumab-axgb in human milk, the effect on the breastfed child, or milk production. Because human IgG is present in human milk, and there is potential for mosunetuzumab-axgb absorption leading to B-cell depletion, advise women not to breastfeed during treatment with LUNSUMIO and for 3 months after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

LUNSUMIO may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating LUNSUMIO.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LUNSUMIO and for 3 months after the last dose.

<EMA (EU の SPC : 2024 年 9 月) >

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception

Women of childbearing potential should use effective contraception while receiving Lunsumio and for at least 3 months after the last infusion of Lunsumio.

Pregnancy

There are no data from the use of Lunsumio in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Lunsumio is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether mosunetuzumab/metabolites are excreted in human milk. A risk to newborns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Lunsumio therapy.

Fertility

No human data on fertility are available. No impairments were observed in male or female reproductive organs in the 26-week toxicity studies with cynomolgus monkeys at exposures (AUC) similar to exposure (AUC) in patients receiving the recommended dose.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

米国添付文書及び EU の SPC における記載は以下のとおりである。

小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書 (2024 年 11 月)	8.4 Pediatric Use The safety and efficacy of LUNSUMIO have not been established in pediatric patients.
EU の SPC (2024 年 9 月)	5.1 Pharmacodynamic properties <u>Paediatric population</u> The European Medicines Agency has waived the obligation to submit results of studies with Lunsumio in all subsets of the paediatric population for the treatment of mature B-cell neoplasms (see section 4.2 for information on paediatric use).

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

<追加のリスク最小化活動として作成されている資材>

- ・適正使用ガイド
- ・患者ハンドブック

中外製薬株式会社ホームページ参照

<https://chugai-pharm.jp/product/lun/div/>

