

適正使用ガイド

日本標準商品分類番号 874291

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

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^注

新発売

薬価基準収載

ルンスミオ[®] 点滴静注 1mg 30mg

Lunsumio[®]
mosunetuzumab

モスネツズマブ (遺伝子組換え) 注

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

®F. Hoffman - La Roche社 (スイス) 登録商標

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ダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[電子添文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ダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[電子添文8.2、8.3、11.1.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者



中外製薬

Roche ロシュグループ

適正使用のお願い

この適正使用ガイドは、ルンスミオ®点滴静注1mg・30mgを適正にご使用いただくために、投与対象患者の選択、投与方法、治療前から治療終了後までの注意すべき事項、発現する可能性のある副作用とその対策について解説したものです。

ルンスミオ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熟読の上、適正使用をお願いいたします。

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す。

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細胞上の表面抗原である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ます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ました^{5,6)}。

本試験の結果に基づき、欧州では2022年6月に、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ます。

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ました^{7,8)}。

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ました。

ルンスミオの投与において、重篤な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）、感染症等が報告されているため、使用に際しては十分な注意が必要です。

※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ている。

ルンスミオの承認された効能又は効果、効能又は効果に関連する注意は以下の通りです。

4. 効能又は効果 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。【電子添文17.1.1、17.1.2参照】

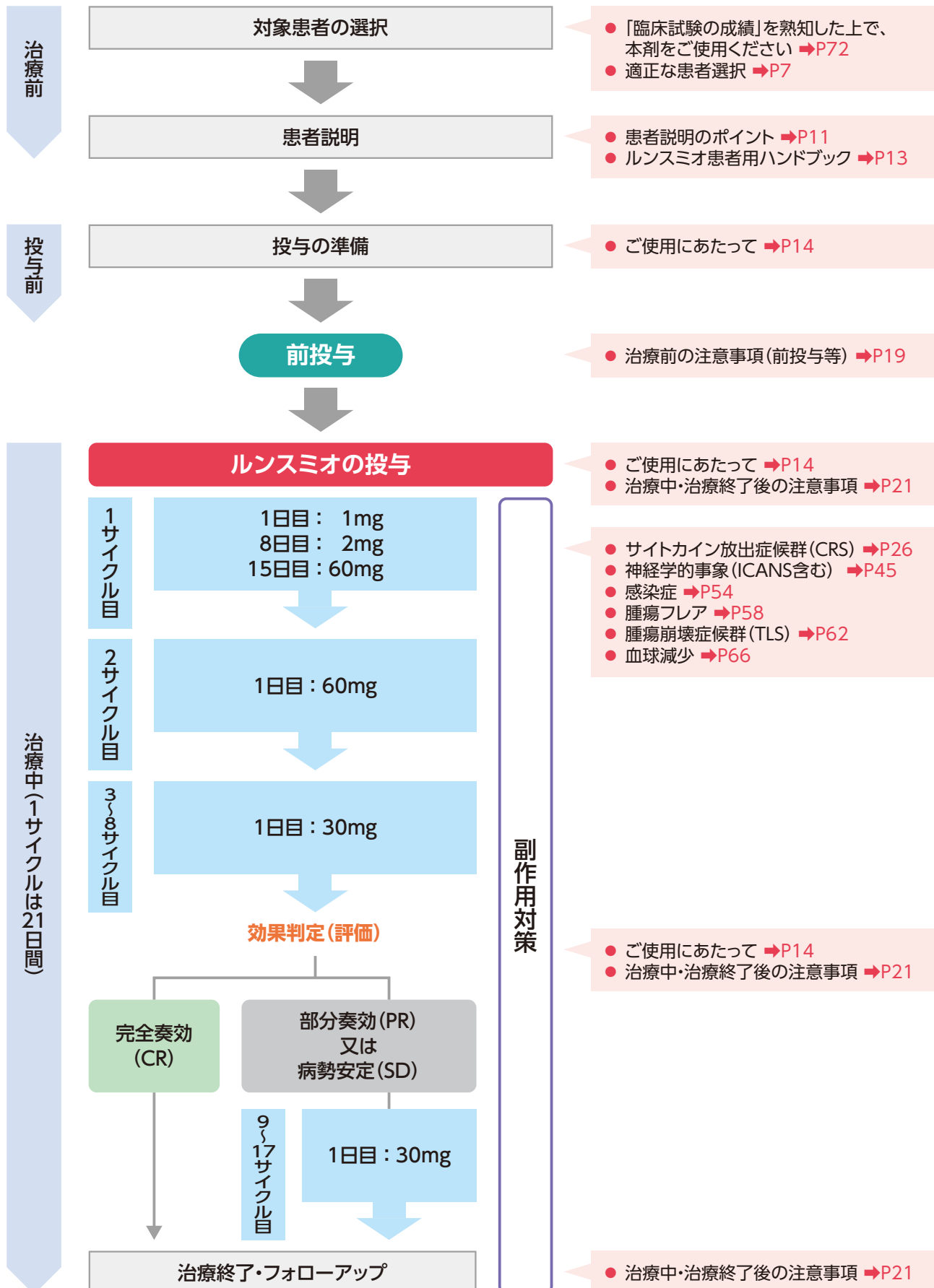
5.2 十分な経験を有する病理医により、Grade 1～3Aと診断された患者に投与すること。【電子添文17.1.1、17.1.2参照】

Contents

治療スケジュールと注意事項	4
効能又は効果	5
用法及び用量	5
適正な患者選択・使用条件の設定	7
1. 投与対象の患者	7
2. 投与禁忌の患者	7
3. 慎重に投与すべき患者	7
4. 留意すべき患者	8
5. 使用条件の設定	9
6. 適正な患者選択のために必要な検査	10
7. 患者説明	11
ご使用にあたって	14
1. ルンスミオによる治療の流れ	14
2. 投与スケジュール(投与の一例)	15
3. 調製方法	18
4. 投与時の注意	18
投与にあたって	19
1. 治療前の注意事項(前投与等)	19
2. 治療中・治療終了後の注意事項	21
3. 検査の実施	22
4. 妊娠・授乳についての注意事項	22
注意を要する副作用とその対策	23
1. サイトカイン放出症候群(CRS)	26
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：ICANS含む)	45
3. 感染症	54
4. 腫瘍フレア	58
5. 腫瘍崩壊症候群(TLS)	62
6. 血球減少	66
臨床試験の成績	72
1. 臨床データパッケージ	72
2. 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)	74
3. 国内第Ⅰ相臨床試験(FLMOON-1試験[JO40295試験 拡大コホート])	84
4. 副作用	92
Q&A	98
別添	105
1. 臨床試験における選択基準	105
2. 臨床試験における除外基準	106
3. 国内第Ⅰ相臨床試験(FLMOON-1試験[JO40295試験 拡大コホート])における 用法・用量変更及び投与中止基準	109
4. 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	111
参考文献	112
Drug Information	114

治療スケジュールと注意事項

本剤の使用に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。



効能又は効果／用法及び用量

効能又は効果

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

■ 効能又は効果に関連する注意

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

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。

■ 用法及び用量に関連する注意

- (1) 本剤投与による腫瘍崩壊症候群を予防するため、本剤投与時は水分摂取を十分に行うこと。(→P20)
- (2) 本剤投与によるサイトカイン放出症候群(CRS)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CRSがあらわれた患者には、CRS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。(→P19)
- (3) 本剤の投与速度は以下の通りとする。ただし、患者の状態により投与速度は適宜減速すること。(→P16-17)

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。

- (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（本適正使用ガイドでは下記参照ページ）を目安に、本剤の投与中断等を考慮すること。
 1. CRS →P34
 2. 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(ICANS) →P50
 3. 好中球減少 →P67
 4. 血小板減少 →P69

(5) 本剤投与延期後の再開時の投与方法に関しては、CRSを予防するために、以下の通りとする。

前回投与日・ 投与量		前回投与日 からの期間 ^{※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。
	8日目 2mg	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	1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。
	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 ^{※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 ^{※2} 、その後は1日目に30mgを投与すること。

※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。
 ※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。

(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。

適正な患者選択・使用条件の設定

1. 投与対象の患者

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

- 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が対象となります。
- 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してください。

2. 投与禁忌の患者

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. 慎重に投与すべき患者

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ります。(➡P54)

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

Q & A

適正な患者選択・使用条件の設定

4. 留意すべき患者

妊婦、妊娠する可能性のある患者

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おらず、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ります。また、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られています。

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。

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。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはありませんが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されています。

併用に注意すべき薬剤等

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	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがありますので、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CRS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してください。	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ります。
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ってください。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがあります。

（参考）CYP3Aの基質のうち治療域の狭い薬剤は、本剤の投与により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、本剤とこれらの薬剤を併用する際には、毒性のモニタリングが必要とされています。

海外第I/II相臨床試験（GO29781試験）のB11 FL RP2D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ませんでした。

5. 使用条件の設定

本剤には使用条件が設定されており「医師要件」及び「施設要件」を満たしている必要があります。製造販売業者の担当者により、本剤納入前に「医師要件」及び「施設要件」等の使用条件の確認及び協力依頼を文書にて行います。また、初回納品時には、流通制限を設けております。

【使用条件】

■ 医師要件

- ・ 造血器悪性腫瘍の治療について十分な知識・経験を有する。
- ・ 医薬情報担当者 (MR) と対面やオンライン等による定期的な面談等が可能である。
- ・ 製造販売業者が依頼する本剤の安全対策に協力が可能である。

■ 施設要件

- ・ 医師要件を満たす医師が常勤している。
- ・ 24時間体制で患者からの連絡を受け、使用患者に状態悪化等があった場合、自施設^{※1}又は連携施設^{※2}において入院管理が可能、かつ必要な検査の結果が得られ次第速やかに対応可能な体制が整っている。

※1：集中治療室 (ICU) 又は ICU と同等の設備を有する医療施設

※2：ICU 又は ICU と同等の設備を有する医療施設と連携している医療施設

- ・ 緊急時にトシリズマブ等の抗サイトカイン療法を実施できる。

■ 医療関係者への事前説明

- ・ 製造販売業者の担当者は、初回納品前に、医師、薬剤師、看護師等の医療関係者を対象とした製品説明及び安全対策の説明を実施し、必要な資材 (電子ファイルを含む) を提供する。

【提供資材】

- 電子添文
- 医療関係者向け資材 (CRS の管理ガイダンスを含む)
- 患者向け資材

また、製造販売業者の担当者は、以下のことを医療関係者に依頼する。

- 本剤の治療開始に先立ち、患者及びその家族に有効性及び危険性を十分説明すること。
- 患者及びその家族が本剤による治療中に何らかの異常を感じた場合は、速やかに担当医師に連絡できるよう、患者向け資材に担当医師の緊急連絡先等を記載して案内すること。
- 2回目の本剤投与時以降も、患者が患者向け資材を所持しているか及び緊急連絡先を把握しているか確認すること。

■ 流通管理

- ・ 製品及び安全対策の事前説明が完了し、施設要件を満たしている施設への納品を可能とする。なお、2回目以降の納品は制限しない。

適正な患者選択・使用条件の設定

6. 適正な患者選択のために必要な検査

血液検査

本剤の投与により好中球減少、血小板減少、貧血、発熱性好中球減少症等があらわれることがあります。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してください。

感染症の既往に関する検査

本剤ならびに前投与や支持療法として使用する薬剤等の免疫抑制作用により、感染症の増悪及び感染リスクを増大させるおそれがあるため注意が必要です。

➡ 「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)2022年6月」⁹⁾をご参照ください。(➡P111)

➡ 本剤の使用に際しては、前投与や支持療法として併用する薬剤の電子添文をご参照ください。(➡P19)

その他の検査

抗悪性腫瘍剤を使用する際の一般的な臨床検査や血液検査を実施してください。患者の状態に応じて適切な処置を考慮してください。

7. 患者説明

本剤の治療を開始される患者及びその家族に対して、本剤投与前に治療法や本剤の有効性、起こり得る副作用とその対策等、治療上のリスクとベネフィットを十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

患者に以下の項目をお伝えください。

- 本剤に特徴的な副作用と早期発見の重要性。
- いつもと違う何らかの症状がみられた場合は、速やかに担当医に報告すること。
- 副作用と思われる症状を市販薬や健康食品等で対処した場合、症状を一時的に隠し、副作用を悪化させる可能性があることから、ご自身の判断で対処を行わず、担当医に連絡すること。
- 緊急時の連絡先と症状の報告方法(症状、発現時期とその期間、症状の悪化の有無)。
- 担当医以外の医療機関を受診する場合は、ルンスミオによる治療中であることを伝えること。
- 妊娠又は妊娠する可能性のある女性への投与について。

患者説明のポイント

本剤について患者及びその家族に対して説明をする際には、以下のポイントをお伝えください。

(1) ルンスミオとは

本剤は、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(FL)に対する抗体製剤です。B細胞上のCD20とT細胞上のCD3を標的とするように設計されており、これらへ同時に結合することで、細胞傷害性T細胞を介した免疫を活性化し、CD20をもつ腫瘍細胞に対して抗腫瘍効果をもたらすことが期待されます¹⁻⁴⁾。

(2) 有効性

本剤は、再発又は難治性のFLの治療において、単剤で有効性が認められました⁵⁻⁸⁾。

(3) 注意を要する副作用

以下のような副作用があらわれることがあります。

- ・ 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(TLS)
- ・ 血球減少

(4) 初期症状発現時の対応

本剤による治療中に何らかの異常を感じた場合には、速やかに担当医や看護師、薬剤師へ連絡してください。その際、ルンスミオ患者用ハンドブックについている「ルンスミオ連絡カード」を活用いただくと便利です。「ルンスミオ連絡カード」は緊急連絡先等を記載し常に携帯してください。また、本剤の投与時(2回目以降も含む)にも必ず持参してください。

適正な患者選択・使用条件の設定

■ ルンスミオ連絡カード

CRS、神経学的事象 (ICANS含む) 等の初期症状に気づき、早期の受診を可能にするための情報となります。ルンスミオ連絡カードはルンスミオ患者用ハンドブックについておりますので、あわせてご活用ください。

- ・本剤の治療を行った医療機関の連絡先、担当医師名を記入してください。
- ・常に携帯してください。
- ・他の医療機関を受診する際にも、必ず提示してください。
- ・本剤投与時 (2回目以降も含む) には、ルンスミオ連絡カードを持参してください。

<ルンスミオ連絡カード>

RMP ルンスミオを投与されている患者さんへ

ルンスミオ連絡カード

- このカードは**常時携帯**してください。
- ルンスミオによる治療を受けていることを受診する医療機関に必ず伝えてください。

お名前: _____

ご連絡先: _____

ご家族の連絡先: _____

特に注意していただきたい副作用

このような症状が出たらすぐに医療機関に連絡してください

- サイトカイン放出症候群 (CRS)**
38℃以上の発熱、頭痛、悪寒 (さむけ)、呼吸が苦しい、めまい、ふらつき、脈が速い・乱れる、血圧が低い
- 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)**
頭痛、めまい、立ちくらみがする、力が入らない、言葉が出ない、ふるえ、けいれん、昼間に眠気強い、読み書きができない、意識の低下、物忘れ
- 感染症**
発熱、からだのだるい、食欲がない、咳や息切れ、下痢 (激しい下痢、水のような便)

ルンスミオを投与した医療機関

医療機関名: _____

電話番号: _____

診療科: _____

担当医: _____

メモ: _____

医療関係者の方へ

- ・この患者さんは、ルンスミオによる濾胞性リンパ腫の治療を受けています。
- ・ルンスミオは抗原結合部位 (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細胞上の表面抗原である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ます。
- ・ルンスミオの治療中に、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)、感染症等があらわれることがあります。
- ・緊急時は、当カードに記載されている「ルンスミオを投与した医療機関」に連絡してください。



より詳細な情報は
こちらの二次元コードから
ご参照いただけます

すべての革新は患者さんのために

 中外製薬株式会社 |  ロシュグループ

2024年12月作成

(5) 治療中に実施される検査及び注意事項

- ・ CRSがあらわれることがあるので、発熱、悪寒、低血圧、頻脈、低酸素症及び頭痛等の症状に注意する必要があります。CRS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してください。
- ・ 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に十分注意してください。
- ・ 神経学的事象 (ICANS含む) があらわれることがあるので、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に注意してください。ICANS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してください。
- ・ 神経学的事象 (ICANS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してください。
- ・ 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が考慮されます。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。
- ・ 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注意してください。
- ・ 腫瘍崩壊症候群 (TLS) 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、担当医の指示に従い、検査を受ける必要があります。
- ・ 好中球減少、血小板減少、貧血、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を受ける必要があります。

(6) 定期的な情報提供

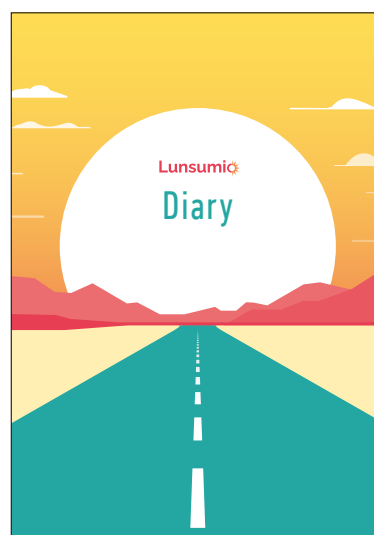
- ・ 本剤の新たな安全性情報や注意事項については、今後も定期的に担当医から情報が提供されますのでご確認ください。
- ・ 中外製薬ホームページ (<https://www.chugai-pharm.co.jp/>)、医薬品医療機器総合機構ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/>) から情報も提供されていますのでご確認ください。

(7) 収集情報と個人情報について

情報が収集されたり、公表されたりすることがありますが、情報は個人を特定できないように管理されます。

- ・ 製造販売後調査として、製薬会社や厚生労働省に背景情報や検査データ等が報告されます。
- ・ 一部の情報は、中外製薬ホームページに公表されることがあります。

説明にあたっては、「ルンスミオ患者用ハンドブック」等をご利用ください。

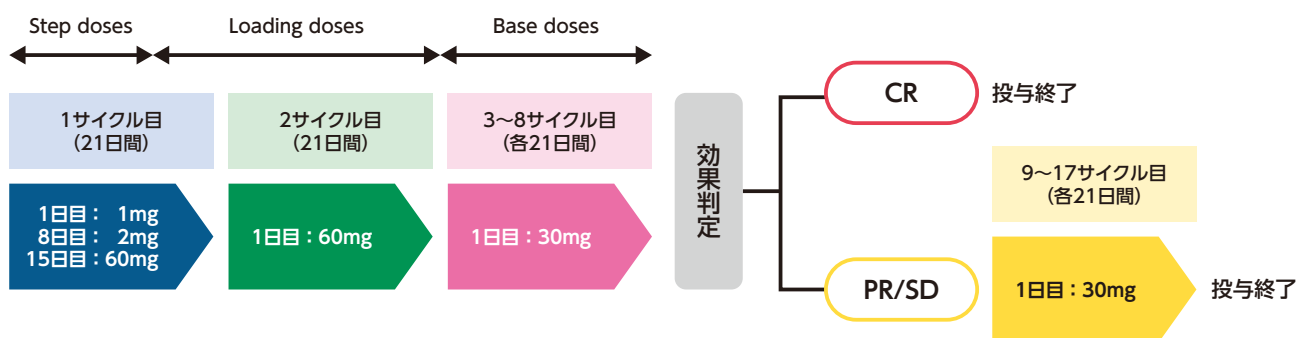


ご使用にあたって

1. ルンスミオによる治療の流れ⁵⁾

本剤はStep doses、Loading doses、Base dosesの流れで投与が実施されます。各投与の概要は以下の通りです。

＜ルンスミオによる治療の流れと用法及び用量＞



● Step doses

- ・ 1サイクル目の1日目に本剤1mg、8日目に本剤2mgを投与します。
- ・ 急性CRSを軽減するために、薬力学的及び臨床的に有効であり、忍容性が良好な用量であると考えられています。

● Loading doses

- ・ 1サイクル目の15日目及び2サイクル目の1日目に本剤60mgを投与します。
- ・ 再発又は難治性のFL患者を対象とした曝露-反応 (ER) 解析により、最大の臨床効果 (完全奏効割合及び客観的奏効割合) の達成が予測される用量と考えられています。

● Base doses

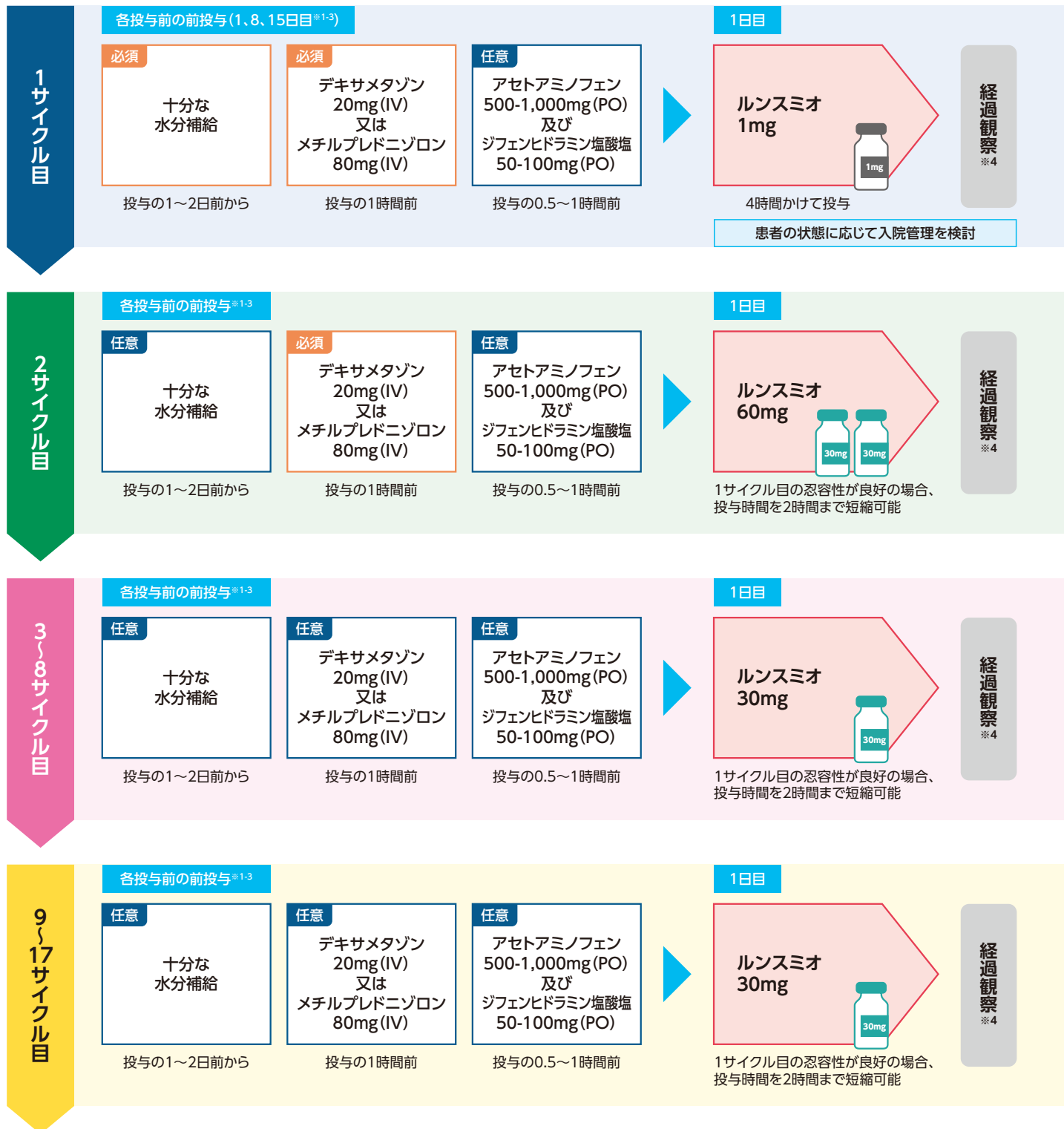
- ・ 3サイクル目の1日目以降は本剤30mgを投与します。
- ・ 最初の2サイクルで腫瘍が縮小した後に、最大かつ持続的な臨床効果が達成されると予想される用量と考えられています。

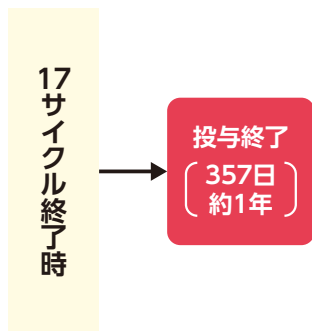
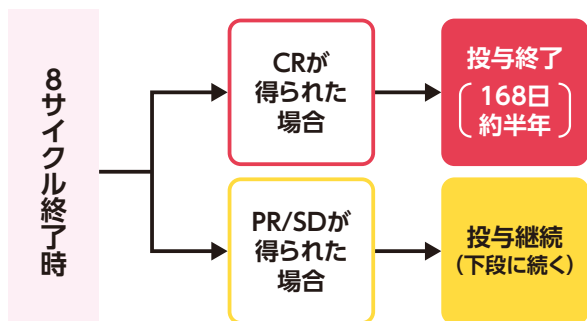
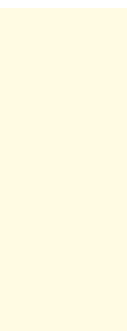
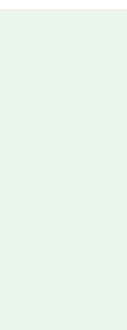
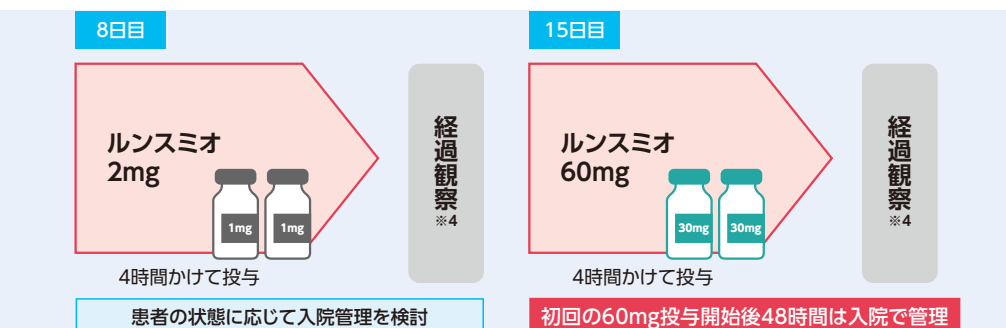
2. 投与スケジュール(投与の一例)

- 本剤は21日間を1サイクルとして投与します。
- 本剤投与による腫瘍崩壊症候群(TLS)を予防するために、本剤投与時は水分摂取を十分に行ってください。
(➡P20)
- 本剤投与によるサイトカイン放出症候群(CRS)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してください。3サイクル目以降は、本剤の前回投与後にCRSがあらわれた患者には、CRSがあらわれなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤を前投与してください。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してください。
- CRS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してください。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してください。

ご使用にあたって

ルンスミオの投与例：国内第Ⅰ相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)}





- ※1：臨床試験において、1サイクル目の投与時に水分摂取等のTLS予防が必須とされました。TLSのリスクが高いと考えられる場合は、2サイクル目以降も水分摂取等が実施されました。
- ※2：臨床試験において、副腎皮質ホルモン剤の前投与は1～2サイクル目は必須とし、3サイクル目以降は任意でした。CRSの発現が認められた場合は、その後のサイクルはCRSが観察されなくなるまで副腎皮質ホルモン剤の前投与は必須でした。
- ※3：臨床試験において、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤の前投与は必要に応じて実施されました。
- ※4：臨床試験においては、本剤の投与後90分の経過観察時間が設けられていました。

本剤以外の薬剤に関しては、各製品の電子添文をご参照ください。

ご使用にあたって

3. 調製方法

本剤の調製時には、希釈液として必ず日局生理食塩液を使用してください。希釈液として日局生理食塩液以外は使用しないでください。

① 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してください。

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

② 調製時は静かに転倒混和してください。

・ 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でください。

③ 用時調製し、調製後は、速やかに使用してください。

・ 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時間以内に使用してください。

・ 残液は廃棄してください。

4. 投与時の注意

・ 他剤との混注をしないでください。

・ インラインフィルターを使用しないでください。

投与にあたって

1. 治療前の注意事項(前投与等)

サイトカイン放出症候群(CRS)

CRSがあらわれることがあるので前投与等の予防的措置を行ってください。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してください。3サイクル目以降は、本剤の前回投与後にCRSがあらわれた患者には、CRSがあらわれなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤を前投与してください。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してください。なお、緊急時に備えてトシリズマブを速やかに使用できるように準備をしてください。

参考 海外第I/II相臨床試験(GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート)^{5,6)}及び国内第I相臨床試験(FLMOON-1試験[JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)}におけるCRSの予防措置

GO29781試験及びJO40295試験において、本剤投与開始前に以下の予防措置が行われました。

【1～2サイクル目(必須)、3サイクル目以降(任意)】

- ・本剤投与1時間前に副腎皮質ホルモン剤(デキサメタゾン^{*1}20mgを静脈内投与又はメチルプレドニゾン^{*1}80mgを静脈内投与)の前投与を実施する。

【CRSを発現した場合】

- ・その後の投与ではCRS事象が観察されなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤による前投与を行わなければならない。

【必要に応じて】

- ・本剤投与1時間前に経口アセトアミノフェン^{*1}(500～1,000mg)及びジフェンヒドラミン塩酸塩^{*1}(50～100mg)等の抗ヒスタミン剤の前投与を必要に応じて実施する。

※1：CRSの予防に対して、国内未承認です。

感染症

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ので、適切な予防措置を考慮してください。(→P54、→P102 Q9)

参考 海外第I/II相臨床試験(GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート)^{5,6)}及び国内第I相臨床試験(FLMOON-1試験[JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)}における感染症の予防措置

ウイルス感染、真菌感染、細菌感染又はニューモシスチス肺炎等に対する感染予防薬投与は、担当医の判断で実施されました。また、B型肝炎再活性化に対する予防は、各地域におけるガイドライン(国内においてはB型肝炎治療ガイドライン⁹⁾)を参考に実施されました。

投与にあたって

腫瘍崩壊症候群(TLS)

TLSがあらわれることがあるので、本剤の投与時は水分摂取を十分に行ってください。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してください。

参考 海外第I/II相臨床試験(GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート)^{5,6)}及び国内第I相臨床試験(FLMOON-1試験[JO40295試験拡大コホート])^{7,8)}におけるTLSの予防措置

【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>

- ・ 本剤の投与終了後、少なくとも24時間は約2～3L/日の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

- ・ TLS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TLS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】

- ・ TLS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。

血球減少

血球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察してください。

2. 治療中・治療終了後の注意事項

サイトカイン放出症候群(CRS)

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してください。CRS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してください。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してください。

異常が認められた場合は、製造販売業者が提供するCRS管理ガイダ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ってください。CRS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指導してください。

また、CRS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(HLH)があらわれることがあります。死亡に至った例が報告されています。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してください。HLH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ってください。

神経学的事象(ICANS含む)

ICANS、神経毒性、脳症等があらわれることがあります。異常が認められた場合は、製造販売業者が提供するICANS管理ガイダンス等に従って、本剤の投与を中断又は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。また、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するよう指導してください。

感染症

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ります。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。

腫瘍フレア

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ります。病変部位でのリンパ節腫脹等の発現に十分注意してください。

腫瘍崩壊症候群(TLS)

TLS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してください。

異常が認められた場合は本剤の投与を中断又は中止し、生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等の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。

血球減少

好中球減少、血小板減少、貧血、発熱性好中球減少症等があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察してください。

投与にあたって

3. 検査の実施

本剤の投与中は、以下の検査を行ってください。

血液検査

➡ 好中球減少、血小板減少、貧血、発熱性好中球減少症があらわれることがあります。(➡P66)

サイトカイン放出症候群(CRS)関連検査

➡ 発熱、悪寒、低血圧、頻脈、低酸素症及び頭痛等があらわれることがあります。体温、血圧、酸素飽和度等のバイタルサインを定期的に測定してください。(➡P26)

神経学的事象(ICANS含む)関連検査

➡ 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、脳浮腫等があらわれることがあります。ICEスコア(➡P49)による評価等を定期的の実施し、患者の状態を十分に観察してください。(➡P45)

腫瘍崩壊症候群(TLS)関連検査

➡ 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してください。

その他

➡ 抗悪性腫瘍剤を使用する際の一般的な検査を実施してください。

4. 妊娠・授乳についての注意事項

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行われていませんが、T細胞活性化や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ります。また、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られています。]

やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性について患者に十分説明してください。

授乳婦に投与する場合には、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。[ヒトでの乳汁中移行に関するデータはありませんが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されています。]

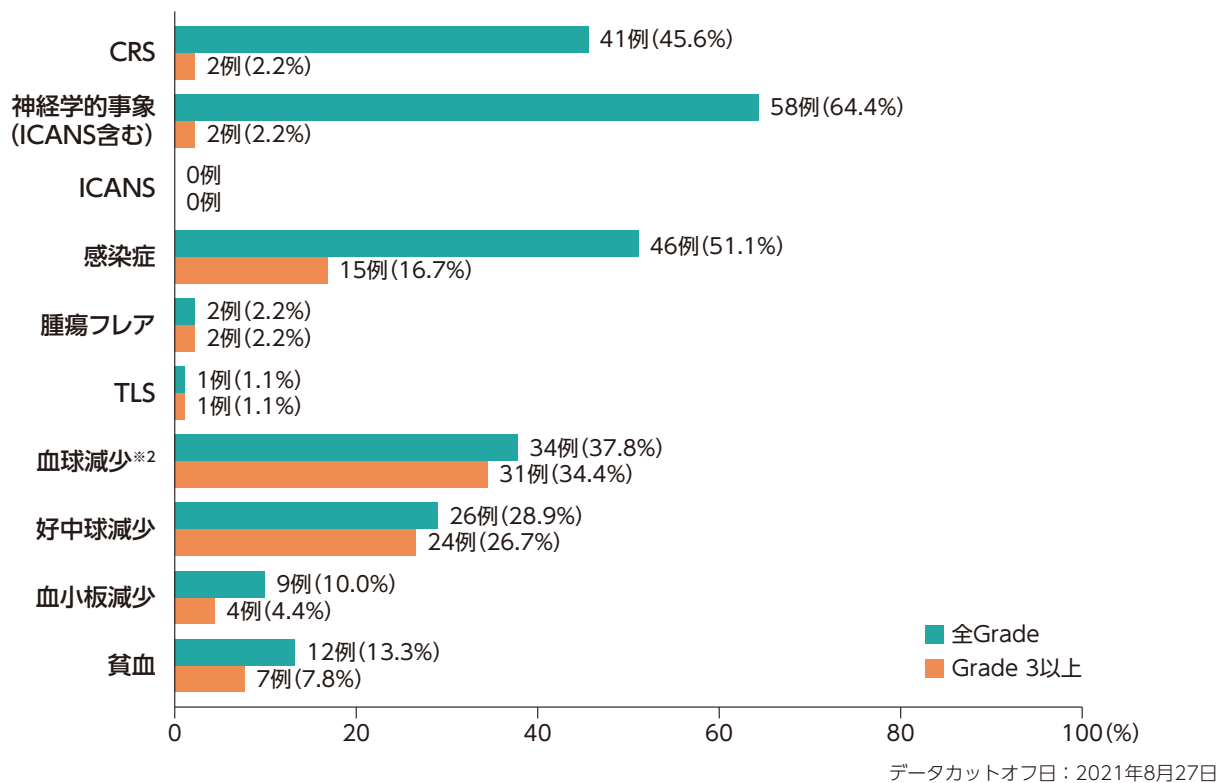
投与中及び投与終了後

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後3ヵ月間は、避妊する必要性及び適切な避妊法を用いるよう指導してください。[本剤を用いた生殖発生毒性試験は行われていませんが、妊娠中のB細胞枯渇による胎児のリンパ球数の減少や、一過性のCRSが妊娠への悪影響となる可能性を考慮のうえ、生殖発生毒性ありとして、避妊期間=半減期(16.1日)×5≒90日(3ヵ月)と設定しました。]

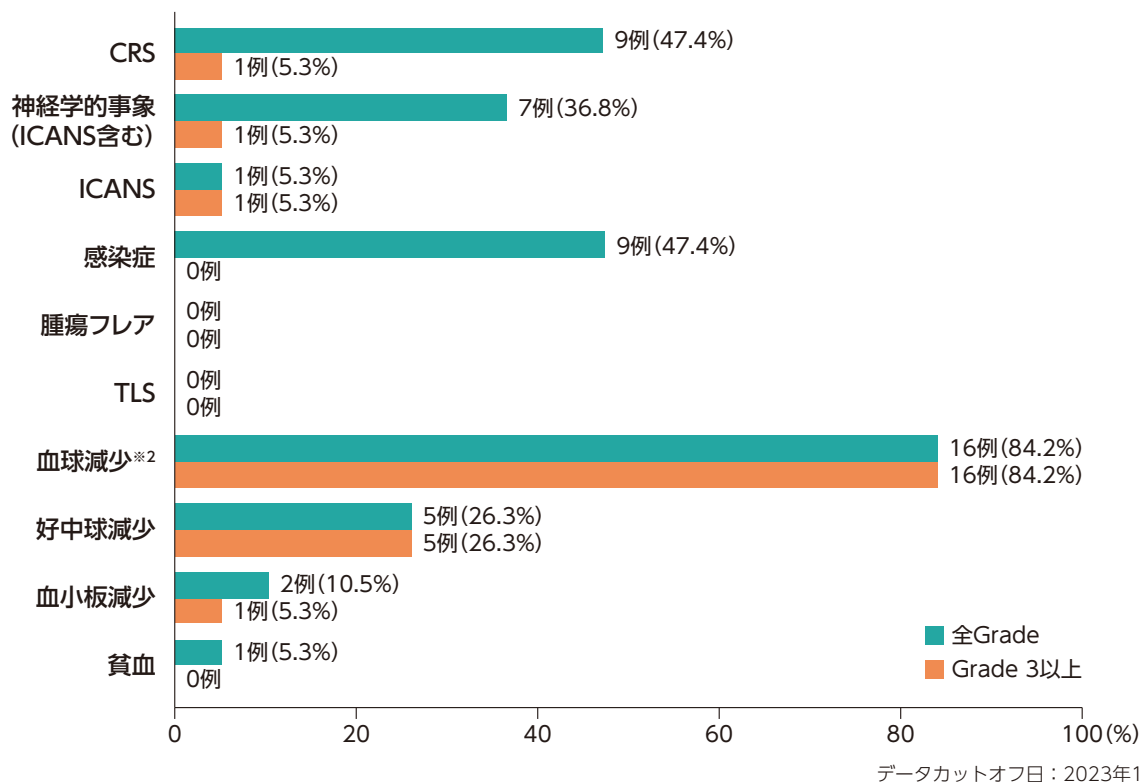
注意を要する副作用とその対策

P26以降に記載する「注意を要する副作用」の発現状況一覧^{※1}です。詳細は、P26以降の各項をご覧ください。

■ 海外第I/II相臨床試験 (GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート、n=90) (海外データ)^{5,6)}における発現状況 (有害事象)



■ 国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]、n=19)^{7,8)}における発現状況 (有害事象)



CRS：サイトカイン放出症候群、ICANS：免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、TLS：腫瘍崩壊症候群

※1：本集計は、発現頻度の多い副作用を記載したものではありません。本集計には因果関係が否定された症例も含まれています。また、本集計に示した副作用は複数の事象によって1つの副作用が定義されています (定義は各々の項参照)。

※2：MedDRA SMQ「造血障害による血球減少症 (広域)」に該当する事象を集計

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

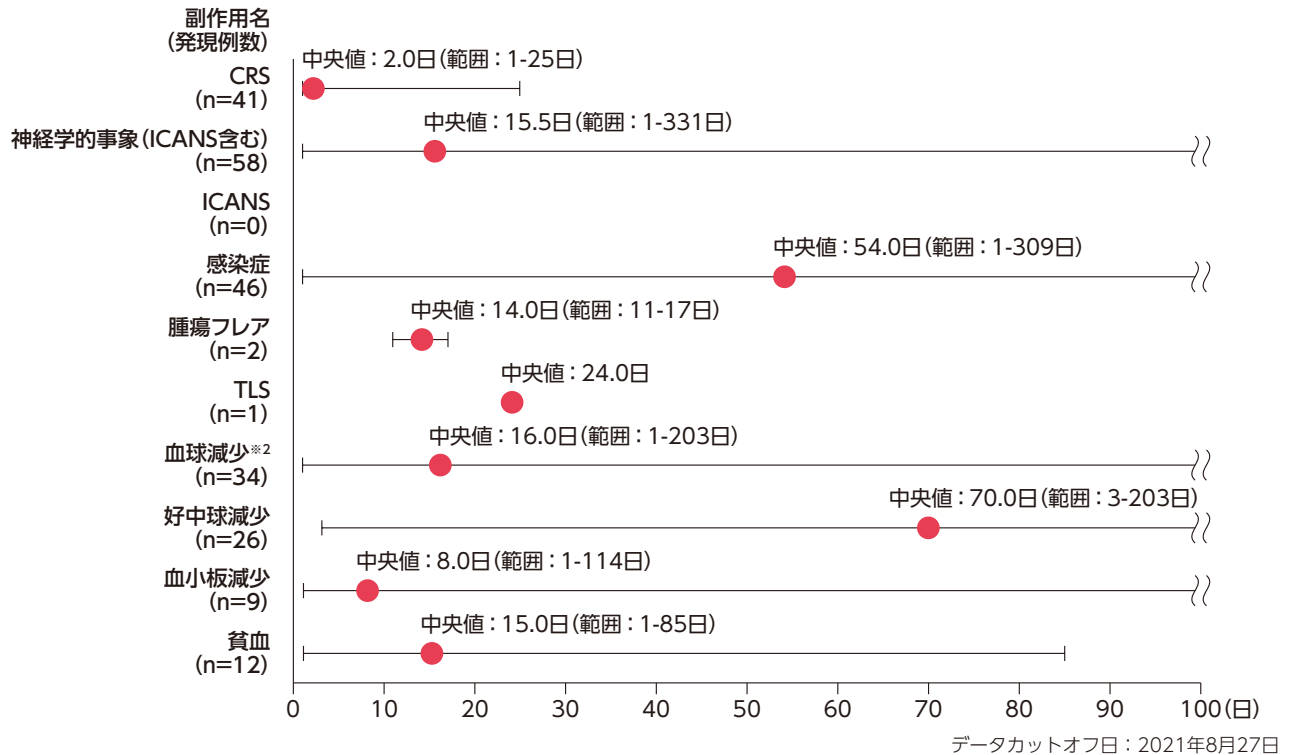
臨床試験の成績

Q & A

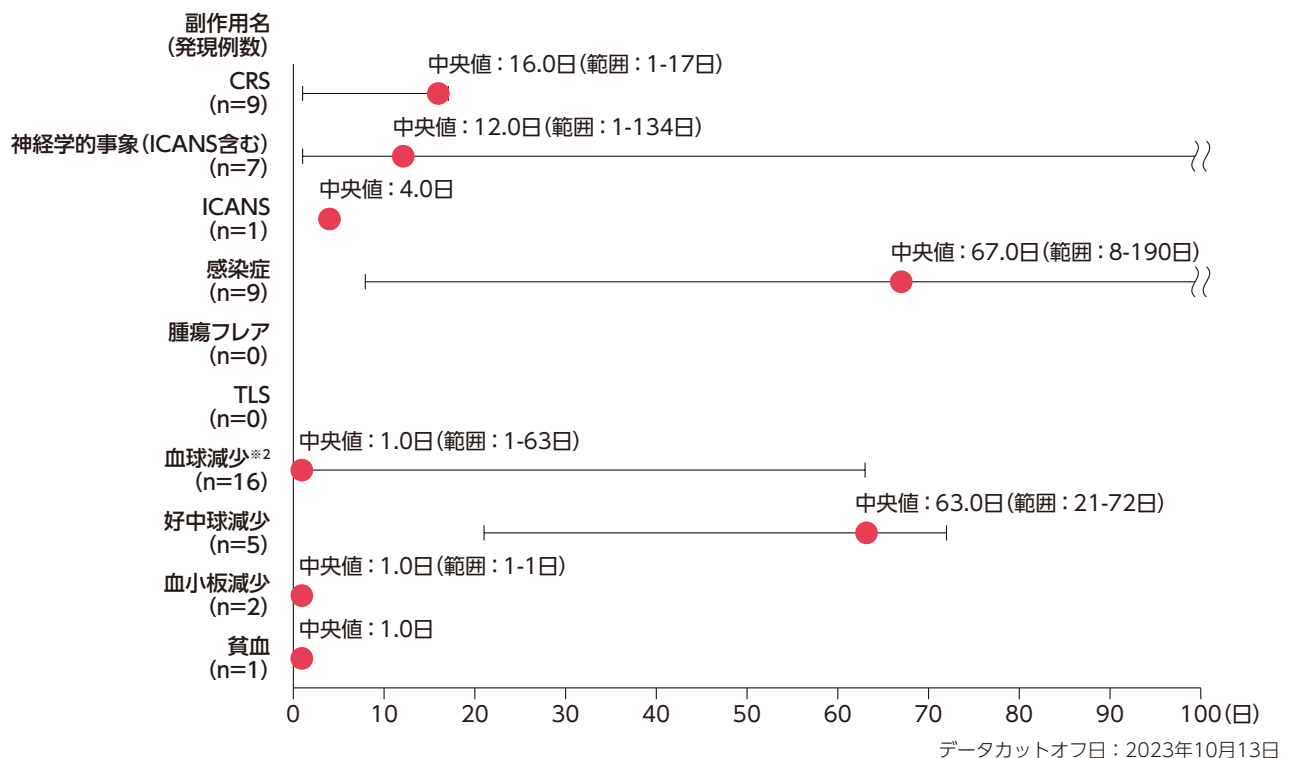
注意を要する副作用とその対策

注意を要する副作用の初回発現までの期間※1

■ 海外第I/II相臨床試験 (GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート、n=90) (海外データ)^{5,6)}における本剤初回投与から初回発現までの期間(有害事象)



■ 国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]、n=19)^{7,8)}における本剤初回投与から初回発現までの期間(有害事象)



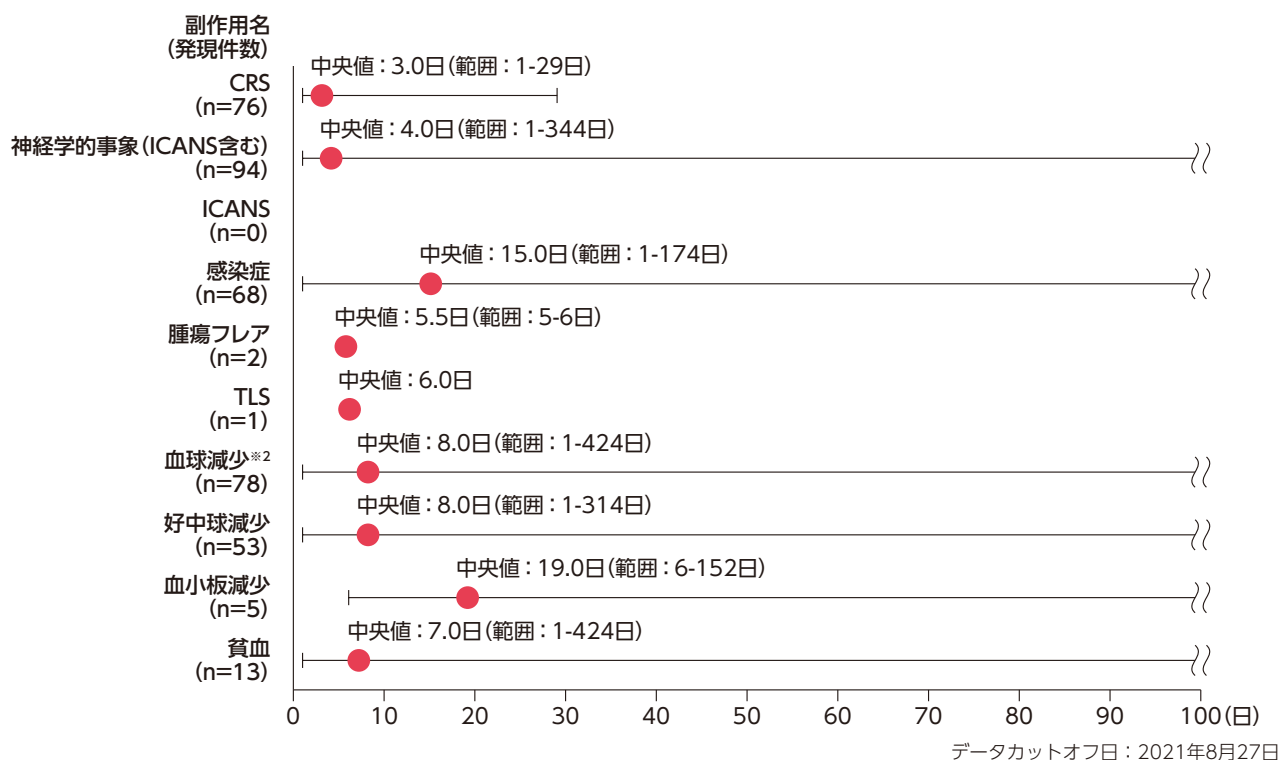
CRS：サイトカイン放出症候群、ICANS：免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、TLS：腫瘍崩壊症候群

※1：本集計は、発現頻度の多い副作用を記載したものではありません。本集計には因果関係が否定された症例も含まれています。また、本集計に示した副作用は複数の事象によって1つの副作用が定義されています(定義は各々の項参照)。

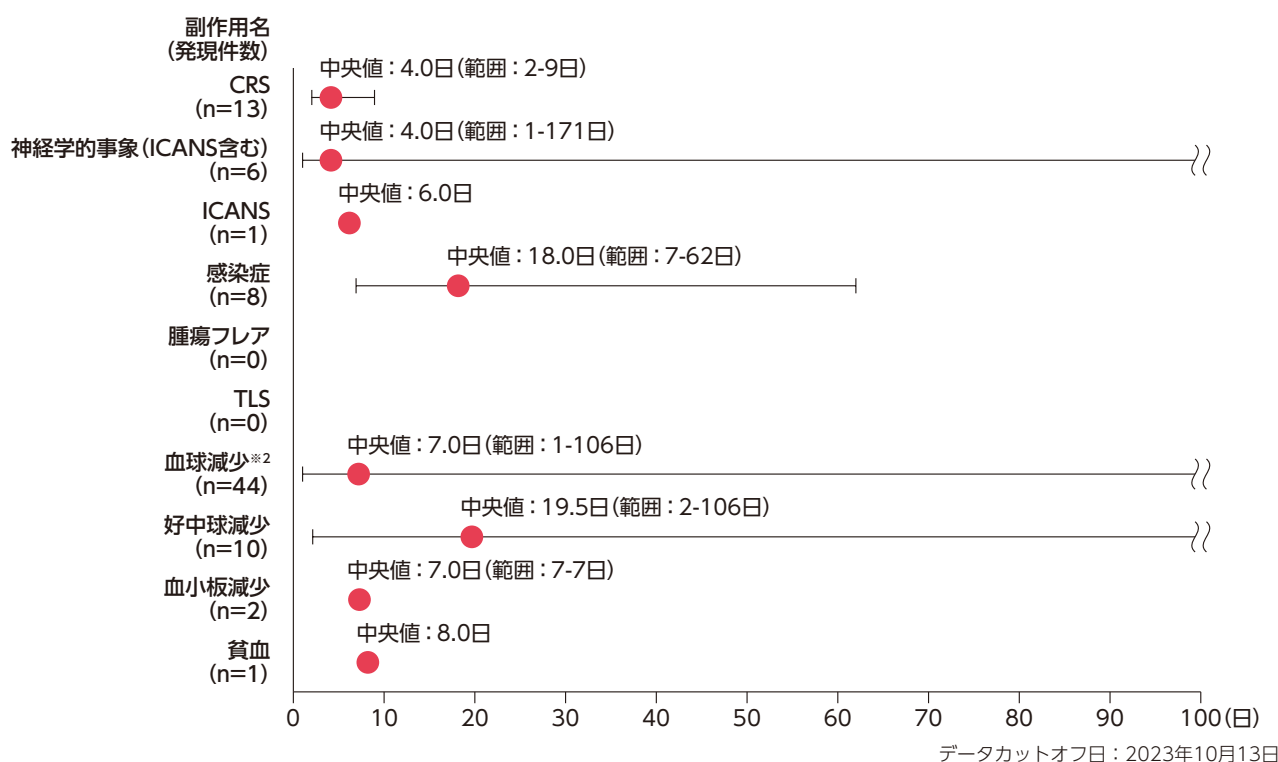
※2：MedDRA SMQ「造血障害による血球減少症(広域)」に該当する事象を集計

注意を要する副作用の回復までの期間^{※1}

■ 海外第I/II相臨床試験 (GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート、n=90) (海外データ)^{5,6)} における回復までの期間 (有害事象)



■ 国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]、n=19)^{7,8)} における回復までの期間 (有害事象)



CRS：サイトカイン放出症候群、ICANS：免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、TLS：腫瘍崩壊症候群

※1：本集計は、発現頻度の多い副作用を記載したものではありません。本集計には因果関係が否定された症例も含まれています。また、本集計に示した副作用は複数の事象によって1つの副作用が定義されています (定義は各々の項参照)。

※2：MedDRA SMQ「造血障害による血球減少症 (広域)」に該当する事象を集計

注意を要する副作用とその対策

1. サイトカイン放出症候群 (CRS)

- CRSに対する前投与等の予防的措置を行ってください。
- CRS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してください。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してください。
- 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してください。3サイクル目以降は、本剤の前回投与後にCRSがあらわれた患者には、CRSがあらわれなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤を前投与してください。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してください。(➡P19)
- 緊急時に備えてトシリズマブを速やかに使用できるように準備しておいてください。
- 異常が認められた場合は、製造販売業者が提供するCRS管理ガイダンス等に従い、本剤の投与を中断又は中止し、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブの投与等の適切な処置を行ってください。
- CRS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 (HLH) を考慮してください(➡P41)。
- CRS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してください。

症状

発熱、悪寒、低血圧、頻脈、低酸素症、頭痛等

発現状況

(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)^{5,6)}

CRS^{※1}は、B11 FL RP2Dコホートにおいて90例中41例(45.6%)に認められました。なお、本試験においてCRSによる死亡例は認められませんでした。

GO29781試験におけるCRS^{※1}の発現状況(有害事象)

	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¹⁰⁾、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

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)^{5,6)}において、CRSを発現した患者に認められた徴候及び症状は以下の通りでした。

GO29781試験におけるCRSの徴候及び症状(15%以上) (有害事象)

	B11 FL RP2Dコホート (n=41 ^{※1})
全Grade	41 (100%)
Grade 3以上	9 (22.0%)
発熱	39 (95.1%)
低血圧	16 (39.0%)
悪寒	14 (34.1%)
頻脈	11 (26.8%)
頭痛	11 (26.8%)
低酸素症	8 (19.5%)

※1：CRSを発現した患者数

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])^{7,8)}

CRS^{※2}は、FLMOON-1試験において19例中9例(47.4%)に認められました。なお、本試験においてCRSによる死亡例は認められませんでした。

FLMOON-1試験におけるCRS^{※2}の発現状況(有害事象)

	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

※2：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」「貪食細胞性組織球症」「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¹⁰⁾、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

注意を要する副作用とその対策

国内第 I 相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)}において、CRSを発現した患者に認められた徴候及び症状は以下の通りでした。

FLMOON-1試験におけるCRSの徴候及び症状(2例以上) (有害事象)

	FLMOON-1試験 (n=9 ^{※1})
全Grade	9 (100%)
Grade 3以上	1 (11.1%)
発熱	9 (100%)
頭痛	2 (22.2%)

※1：CRSを発現した患者数
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

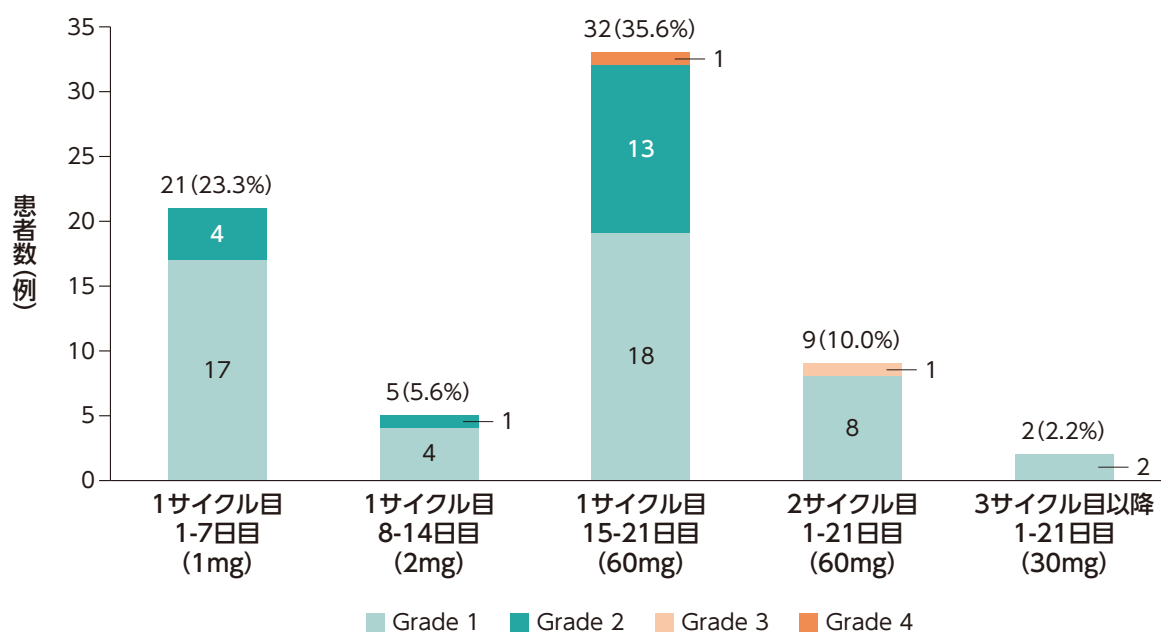
データカットオフ日：2023年10月13日

発現時期

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)^{5,6)} 及び国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)} では、1サイクル目の1日目及び15日目の投与時に多く認められる傾向がありました。

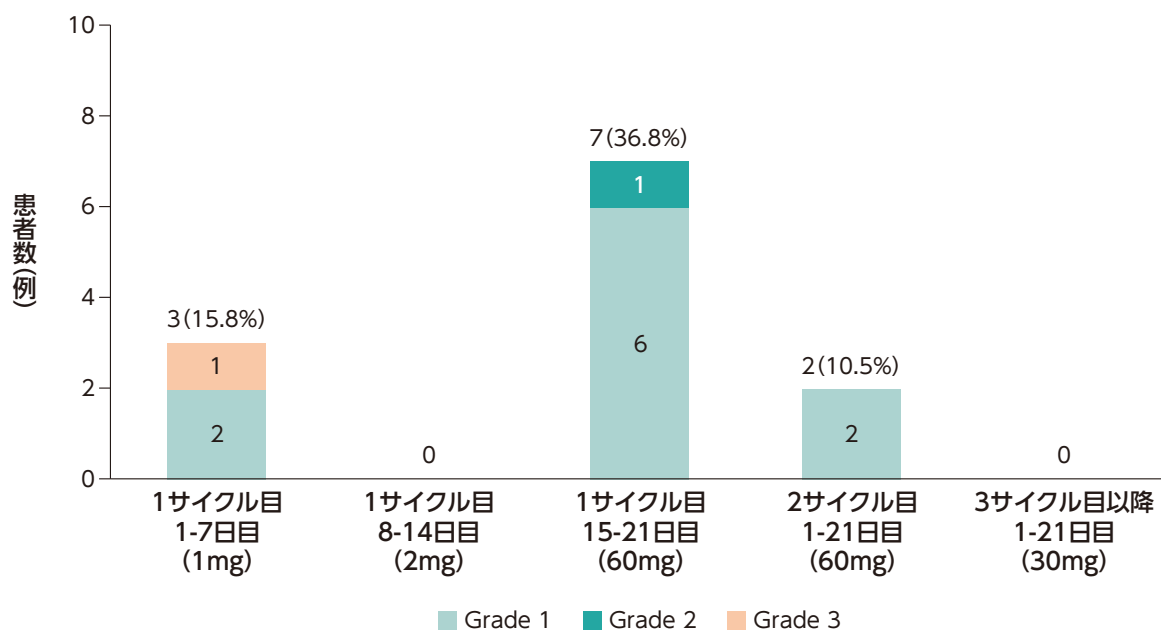
■ 投与サイクル別の発現状況

(1) 海外第I/II相臨床試験 (GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート、n=90) (海外データ)^{5,6)} における発現状況 (有害事象)



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]、n=19)^{7,8)} における発現状況 (有害事象)



有害事象のGradeはASTCTコンセンサス¹⁰⁾に準拠

データカットオフ日：2023年10月13日

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

Q & A

注意を要する副作用とその対策

■ CRS発現までの期間

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)^{5,6)} 及び国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)} における初回投与日からCRS初回発現までの期間は以下の通りでした。

本剤初回投与からCRS初回発現までの期間

臨床試験名	安全性評価対象	平均値±SD	中央値(範囲)
GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート	41例	8.3±8.0日	2.0日(1-25日)
FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]	9例	11.2±7.4日	16.0日(1-17日)

データカットオフ日：2021年8月27日(GO29781試験)、2023年10月13日(JO40295試験)

また、同臨床試験⁵⁻⁸⁾ における本剤の直近の投与からCRS発現までの期間は以下の通りでした。

本剤直近の投与からCRS発現までの期間

臨床試験名	サイクル	安全性評価対象	平均値±SD	中央値(範囲)
GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート	1サイクル目 1-7日目	19例	6.7±6.6時間	5.1時間 (0.7-23.7時間)
	1サイクル目 8-14日目	4例	20.1±13.2時間	19.6時間 (6.8-34.3時間)
	1サイクル目 15-21日目	26例	46.8±81.7時間	26.6時間 (0.1-390.9時間)
	2サイクル目 1-21日目	11例	36.7±24.4時間	37.6時間 (3.0-82.2時間)
FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]	1サイクル目 1-7日目	1例	13.5時間	13.5時間
	1サイクル目 8-14日目	0例	—	—
	1サイクル目 15-21日目	7例	18.8±9.0時間	13.6時間 (12.2-36.5時間)
	2サイクル目 1-21日目	3例	116.1±160.9時間	33.3時間 (13.5-301.5時間)
	3サイクル目以降 1-21日目	0例	—	—

データカットオフ日：2021年8月27日(GO29781試験)、2023年10月13日(JO40295試験)

■ CRS回復までの期間

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)^{5,6)} 及び国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)} におけるCRS回復までの期間は以下の通りでした。

CRS回復までの期間

臨床試験名	安全性評価対象	平均値±SD	中央値(範囲)
GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート	76件	3.5±4.1日	3.0日(1-29日)
FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]	13件	4.5±2.0日	4.0日(2-9日)

データカットオフ日：2021年8月27日(GO29781試験)、2023年10月13日(JO40295試験)

予防

CRSがあらわれることがあるので、前投与等の予防措置を行ってください。また、重度の事象が発現した場合に備え、トシリズマブの速やかな使用体制等、救急処置の準備をしてください。

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してください。3サイクル目以降は、本剤の前回投与後にCRSがあらわれた患者には、CRSがあらわれなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤を前投与してください。

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してください。

参考 海外第I/II相臨床試験 (GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート)^{5,6)} 及び国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)} におけるCRSの予防措置

【1～2サイクル目(必須)、3サイクル目以降(任意)】

・本剤投与1時間前に副腎皮質ホルモン剤(デキサメタゾン^{※1}20mgを静脈内投与又はメチルプレドニゾン^{※1}80mgを静脈内投与)の前投与を実施する。

【CRSを発現した場合】

・その後の投与ではCRS事象が観察されなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤による前投与を行わなければならない。

【必要に応じて】

・本剤投与1時間前に経口アセトアミノフェン^{※1}(500～1,000mg)及びジフェンヒドラミン塩酸塩^{※1}(50～100mg)等の抗ヒスタミン剤の前投与を必要に応じて実施する。

※1：CRSの予防に対して、国内未承認です。

注意を要する副作用とその対策

対処法

異常が認められた場合は、製造販売業者が提供するCRS管理ガイダンス等に従い、本剤の投与を中断又は中止し、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブの投与等、適切な処置を行ってください。(➡P35)

■ 海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート、n=90) (海外データ)^{5,6)} 及び国内第Ⅰ相臨床試験(FLMOON-1試験[JO40295試験 拡大コホート]、n=19)^{7,8)} におけるCRS発現時の処置

GO29781試験におけるCRS発現時の処置

	B11 FL RP2Dコホート (n=90)				
	全Grade (n=41) ^{※1}	Grade 1 (n=23)	Grade 2 (n=15)	Grade 3 (n=1)	Grade 4 (n=1)
トシリズマブ	7 (17.1%)	3 (13.0%)	3 (20.0%)	1 (100%)	1 (100%)
ステロイド	11 (26.8%)	5 (21.7%)	5 (33.3%)	1 (100%)	1 (100%)
ステロイド+トシリズマブ	4 (9.8%)	1 (4.3%)	2 (13.3%)	1 (100%)	1 (100%)
補液	12 (29.3%)	0	11 (73.3%)	0	0
低流量酸素療法	8 (19.5%)	0	8 (53.3%)	0	0
高流量酸素療法	1 (2.4%)	0	0	1 (100%)	0
シングルプレッサー (単剤の昇圧剤)	1 (2.4%)	0	0	1 (100%)	0
マルチプレッサー (複数の昇圧剤)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (100%)
ICUへの入院	5 (12.2%)	0	3 (20.0%)	1 (100%)	1 (100%)

ICU：集中治療室

※1：全Gradeには、ASTCT基準にて評価ができなかった症例が1例含まれている。ASTCT基準で評価できなかった症例は、ステロイド及び補液の処置が実施された。

有害事象のGradeはASTCTコンセンサス¹⁰⁾に準拠

データカットオフ日：2021年8月27日

FLMOON-1試験におけるCRS発現時の処置

	FLMOON-1試験 (n=19)			
	全Grade (n=9)	Grade 1 (n=7)	Grade 2 (n=1)	Grade 3 (n=1)
トシリズマブ	2 (22.2%)	0	1 (100%)	1 (100%)
ステロイド	2 (22.2%)	0	1 (100%)	1 (100%)
ステロイド+トシリズマブ	2 (22.2%)	0	1 (100%)	1 (100%)
補液	1 (11.1%)	0	1 (100%)	0
高流量酸素療法	1 (11.1%)	0	0	1 (100%)

有害事象のGradeはASTCTコンセンサス¹⁰⁾に準拠

データカットオフ日：2023年10月13日

CRSのGrading (ASTCT基準)¹⁰⁾

ASTCT基準に基づくCRSの重症度判定基準は以下の通りでした。CRSのGradeは、他の原因に起因しない発熱、低血圧、低酸素症に基づいて判定されます。

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
発熱 ^{※1}	体温 38℃以上			
	[及び]			
低血圧	なし	昇圧剤は不要	昇圧剤(バソプレシンの併用あり又はなし)が必要	複数の昇圧剤(バソプレシンを除く)が必要
	[及び/又は ^{※2}]			
低酸素症	なし	低流量鼻カニューレ又はblow-by法が必要 ^{※3}	高流量鼻カニューレ ^{※3} 、フェイスマスク、非再呼吸式マスク又はベンチュリーマスクが必要	陽圧(CPAP、BiPAP、挿管及び機械的換気)が必要

CPAP：持続陽圧呼吸療法、BiPAP：二相性陽圧呼吸

※1：発熱は、他に考えられる原因がない38℃以上の体温と定義される。発熱後、CRS患者にトシリズマブ又は副腎皮質ホルモン剤等の解熱療法又は抗サイトカイン療法を実施した場合、以降のCRSの重症度Grade判定に発熱は不要である。この場合、CRSのGradeは低血圧及び/又は低酸素症により決定される。

※2：CRSのGradeは、より重度の事象(他に考えられる原因がない低血圧又は低酸素症)によって決定される。例えば、体温が39.5℃、1種類の昇圧剤を要する低血圧、低流量鼻カニューレを要する低酸素症の患者は、Grade 3のCRSに分類される。

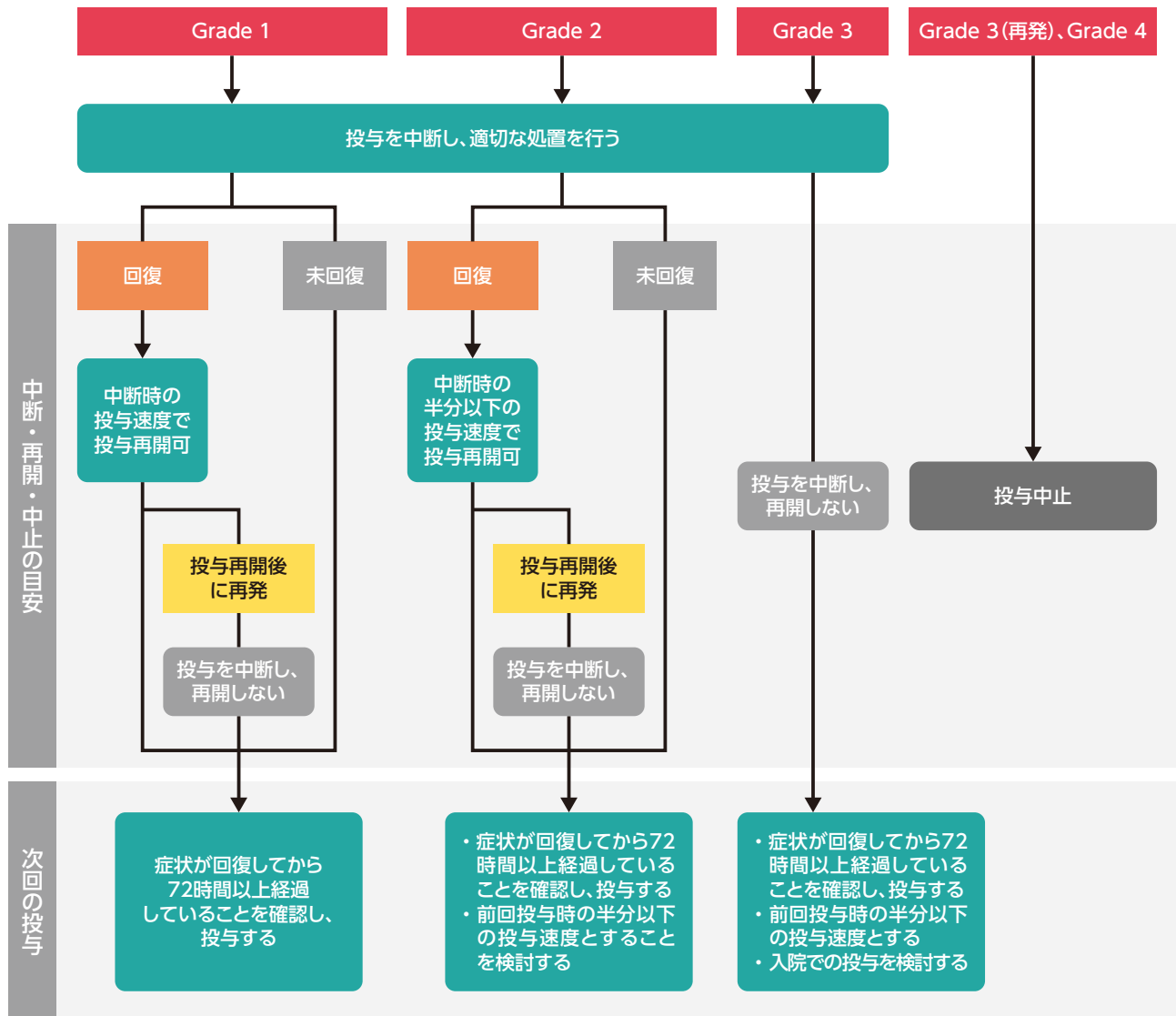
※3：低流量鼻カニューレは、酸素投与量が6L/分以下の場合と定義される。低流量にはblow-by法による酸素投与も含まれるが、これは小児で用いられる方法である。高流量鼻カニューレは、酸素投与量が6L/分を超える場合と定義される。

Reprinted from Biol Blood Marrow Transplant., 25 (4), Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells., 625-638., Copyright (2018) American Society for Blood and Marrow Transplantation, with permission from Elsevier.

注意を要する副作用とその対策

CRS発現時の投与中断・再開及び中止基準

本剤の投与によりCRSが発現した場合、症状、重症度に応じて、以下の基準を目安に、本剤の投与中断ならびに再開、中止を考慮してください。



GradeはASTCTコンセンサス¹⁰⁾に準拠

CRS発現時の管理ガイドンス：推奨する管理

米国移植細胞治療学会 (ASTCT) ガイドライン¹⁰⁾を参考に作成された、本剤の臨床試験時の管理ガイドンスを基に作成しています。

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
推奨する管理	症状が回復するまで入院を検討する	集中治療室 (ICU) での管理を検討する		集中治療室 (ICU) で管理する
	症状に応じて対症療法 (補液療法等) による適切な処置を行い、症状をモニタリングする	症状に応じて対症療法 (機械的人工換気、補液療法、昇圧剤投与等) による適切な処置を行い、症状をモニタリングする - 低血圧の場合は、必要に応じて補液を急速静脈内投与する。抗IL-6療法と2回の補液療法後も症状が持続する場合、昇圧剤の投与を開始し、Grade 3のCRS発現時の対応に従って管理する	症状に応じて対症療法 (機械的人工換気、補液療法、昇圧剤投与等) による適切な処置を行い、症状をモニタリングする - 低血圧の場合は、必要に応じて補液を急速静脈内投与及び昇圧剤を投与する	症状に応じて対症療法 (血行動態モニタリング、機械的人工換気、補液療法、昇圧剤投与等) による適切な処置を行い、症状をモニタリングする
	治験責任医師又は治験分担医師の判断で重要な症状 (心血管障害や呼吸機能低下等) が付随し、2日以上継続している場合、副腎皮質ホルモン剤 (6時間毎のデキサメタゾン10mg 静脈内投与) 及びトシリズマブの投与を検討する	副腎皮質ホルモン剤 (6時間毎のデキサメタゾン10mg 静脈内投与) を投与する	副腎皮質ホルモン剤 (6時間毎のデキサメタゾン10mg 静脈内投与) を投与する	副腎皮質ホルモン剤 (6時間毎のデキサメタゾン10mg 静脈内投与) を投与する ・ 難治性の場合は、メチルプレドニゾン1,000mg/日の静脈内投与を検討する
		トシリズマブを投与する	副腎皮質ホルモン剤による治療後に再発した場合、Grade 4のCRS発現時の対応に従って管理する	
		トシリズマブの投与開始から24時間以内に症状が改善しない場合、Grade 3のCRS発現時の対応に従って管理する	トシリズマブの2回目の投与開始から18-24時間以内に症状が改善しない場合、Grade 4のCRS発現時の対応に従って管理する	
		トシリズマブを1-2回投与後、低血圧が再発した場合は副腎皮質ホルモン剤 (6時間毎のデキサメタゾン10mg 静脈内投与) の投与を検討する		
	抗生物質の投与を検討する			
		24時間以内に臨床的症状に改善がみられない場合、MAS/HLHの診断を実施する		
		重度のCRSと酷似することがあるその他の炎症性疾患 (感染症、敗血症等) を除外し、コロナウイルス感染の診断用PCR検査を行う		

MAS/HLH：マクロファージ活性化症候群/血球貪食性リンパ組織球症
GradeはASTCTコンセンサス¹⁰⁾に準拠

※：トシリズマブ8mg/kgの初回投与後にCRSの徴候及び症状に臨床的改善が認められない場合は、8時間以上の間隔をあけて2回目のトシリズマブ8mg/kg 静脈内投与を実施できる (CRS事象あたり最大2回投与)。本剤投与の6週間の各期間内において、トシリズマブの総投与回数が3回を超えてはならない。

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

Q & A

注意を要する副作用とその対策

以下に紹介する症例は臨床試験においてCRSを発症した一例です。全ての症例が同様な経過、結果を示すわけではありません。また、マネジメントにおきましては電子添文及び管理ガイダンスをご参照ください。

症例紹介：国内第Ⅰ相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)}におけるCRS発現症例

症例1 [発熱、頭痛]

原疾患	濾胞性リンパ腫 (FL)	年齢・性別	70歳代、男性
患者背景	Ann Arbor分類	Stage IV (ベースライン時)	
	ECOG PS	PS 1 (ベースライン時)	
	FLIPI	3 (直近)	
	FLIPI2	3 (直近)	
	B症状	なし (スクリーニング時)	
	骨髄浸潤	あり (スクリーニング時)	
	前治療歴	R-CHOP療法、BR療法、その他 (治験薬) 放射線療法歴及び外科手術歴なし	
	既往歴	なし	
	合併症	高血圧 (治療中)、高尿酸血症 (治療中)、前立腺肥大症 (治療中)、 陳旧性脳梗塞 (治療中)、皮疹 (治療中)、貧血、不眠症 (治療中)	
	合併症に対する併用治療	アムロジピンベシル酸塩、アスピリン、シロドシン、フェブキソ スタット、ビベグロン、タダラフィル、ベタメタゾン酪酸エステル プロピオン酸エステル、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、フェソ テロジンフマル酸塩	

詳細

-14日目	本試験の同意取得		
1日目	1サイクル目 1日目	入院下でルンスミオ1mg投与	
7日目	1サイクル目 8日目	入院下でルンスミオ2mg投与	
15日目	1サイクル目 15日目	入院下でルンスミオ60mg投与	
16日目	微熱(37.0℃～37.4℃)と軽度の頭痛あり。CRSと判断		
17日目	頭痛の対症療法として、ロキソプロフェンナトリウム60mg/頓用を投与開始		
18日目	▶ 発熱(38.0℃)及び頭痛あり。CRSの増悪傾向と判断し、退院延期 ▶ CRP上昇傾向のため、感染予防として抗生物質(セフトリアキソンナトリウム水和物 2g/日)を開始		
21日目	2サイクル目 1日目	症状が回復したため、入院下でルンスミオ60mg投与	
22日目	退院		

【担当医所見】

CRSの症状にて入院期間を延長したため、本剤投与18日目に重篤な有害事象として報告。本剤投与との時間的相関より「因果関係あり」と判断。
21日目にCRSの症状が回復していることを確認し、転帰を回復と判断。

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験の成績

Q
&
A

	スクリー ニング	C1D1 (投与前)	C1D1 (投与後)	C1D2	C1D8 (投与前)	C1D8 (投与後)	C1D15 (投与前)	C1D15 (投与後)	C1D16	C2D1 (投与前)	C2D1 (投与後)	C2D8
試験日	-11	1	1	2	7	7	15	15	16	21	21	29
脈拍数(回/分)	111	93	117	121	124	91	82	75	108	91	88	100
血小板数(×10 ⁹ /L)	294	244	234	238	261	245	274	225	203	252	－	279
リンパ球数(×10 ⁹ /L)	1.02	1.62	0.16	0.64	1.49	0.38	0.99	0.16	0.31	1.22	－	1.47
好中球数(×10 ⁹ /L)	2.9	4.57	12.4	8.57	1.91	4.46	2.97	7.6	9.35	2.78	－	5.37
ヘモグロビン値(g/L)	126	113	121	117	113	110	114	97	99	109	－	114
ALT(U/L)	12	11	－	13	15	－	15	14	13	13	－	10
AST(U/L)	28	22	－	30	32	－	29	27	34	27	－	25

● BLQ (Below the lower limit of quantification) : 定量下限未満

注意を要する副作用とその対策

以下に紹介する症例は臨床試験においてCRSを発症した一例です。全ての症例が同様な経過、結果を示すわけではありません。また、マネジメントにおきましては電子添文及び管理ガイダンスをご参照ください。

症例2 [低酸素症、LDH増加、発熱、ALT増加、AST増加、トシリズマブ使用]

原疾患	濾胞性リンパ腫 (FL)	年齢・性別	60歳代、女性
患者背景	Ann Arbor分類	Stage III (ベースライン時)	
	ECOG PS	PS 0 (ベースライン時)	
	FLIPI	4 (直近)	
	FLIPI2	5 (直近)	
	B症状	なし (スクリーニング時)	
	骨髄浸潤	あり	
	前治療歴	R2療法、BR療法、その他 (治療薬) 放射線療法歴及び外科手術歴なし	
	既往歴	なし	
	合併症	腹水、LDH増加、リンパ球数減少、好中球減少症 (治療中)、胸水、白血球減少 (治療中)	
	合併症に対する併用治療	フィルグラスチム、フロセミド、 酸素療法 (1L、3L、4L、5L、3L、2L、1L)	

詳細

-1日目	入院。原病による胸水貯留に関連し低酸素症(SpO ₂ 90台前半)あり		
1日目	▶ SpO ₂ 低め安定。起床時より呼吸困難感の訴えのため、酸素療法(1L nasal canula)開始		
	1サイクル目 1日目 ルンスミオ1mg投与		
	▶ SpO ₂ 低下(89%)、酸素療法(4L mask)に変更		
	▶ 呼吸困難感あり、酸素療法(5L mask)に変更		
	▶ 酸素療法(7L mask)に変更		
	▶ CRSに対し、注射用ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100mgを投与		
	▶ 酸素療法(FiO ₂ 80%, 50L/min Nasal high flow)に変更		
	▶ 重篤なCRSと判断(Grade 3)		
2日目	▶ ルンスミオ投与中断		
	▶ CRSに対し、トシリズマブ(530mg)を投与(体温38.7℃)		
	▶ 胸部X線検査実施(右表)		
	▶ AST増加、ALT増加(Grade 3)、CRSによる肝酵素の増加と判断		
	▶ LDH増加は、CRS及び腫瘍崩壊による肝酵素の増加と判断		
	▶ 発熱及び呼吸困難感なし、SpO ₂ 98~100%を維持しており、トシリズマブ追加投与不要と判断		
	3日目	▶ 酸素療法(FiO ₂ 50%, 40L/min Nasal high flow)に変更	
		▶ AST増加、ALT増加(Grade 2)	
4日目	酸素療法(FiO ₂ 35%, 40L/min Nasal high flow)に変更		
5日目	酸素療法(3L mask)に変更		
6日目	酸素化良好のため、徐々に酸素をテーパリング。酸素療法(2L nasal canula)に変更		
7日目	AST増加、ALT増加(Grade 1)		
9日目	▶ LDH増加はルンスミオ投与前に回復		
	▶ ASTは基準値内へ回復、ALTは29U/Lであるが生理的変動と判断し、CRS回復と判断		
	▶ 酸素療法(2L nasal canula)は継続。ルンスミオ投与開始前の酸素流量(1L nasal canula)まで減量されていないが、CRSによる低酸素状態は回復と判断。酸素療法は胸水、腹水に伴う呼吸苦に対して使用		

検査日	検査結果
1日目	胸水貯留
3日目	胸水増加傾向
5日目	変化なし
7日目	変化なし

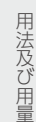
【担当医所見】

本剤のプロファイル及び本剤投与との時間的相関より「因果関係あり」と判断。

【その他】

ベースライン～事象発現時～事象回復後まで、意識レベルの低下はみられなかった。

効能又は効果



適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験の成績

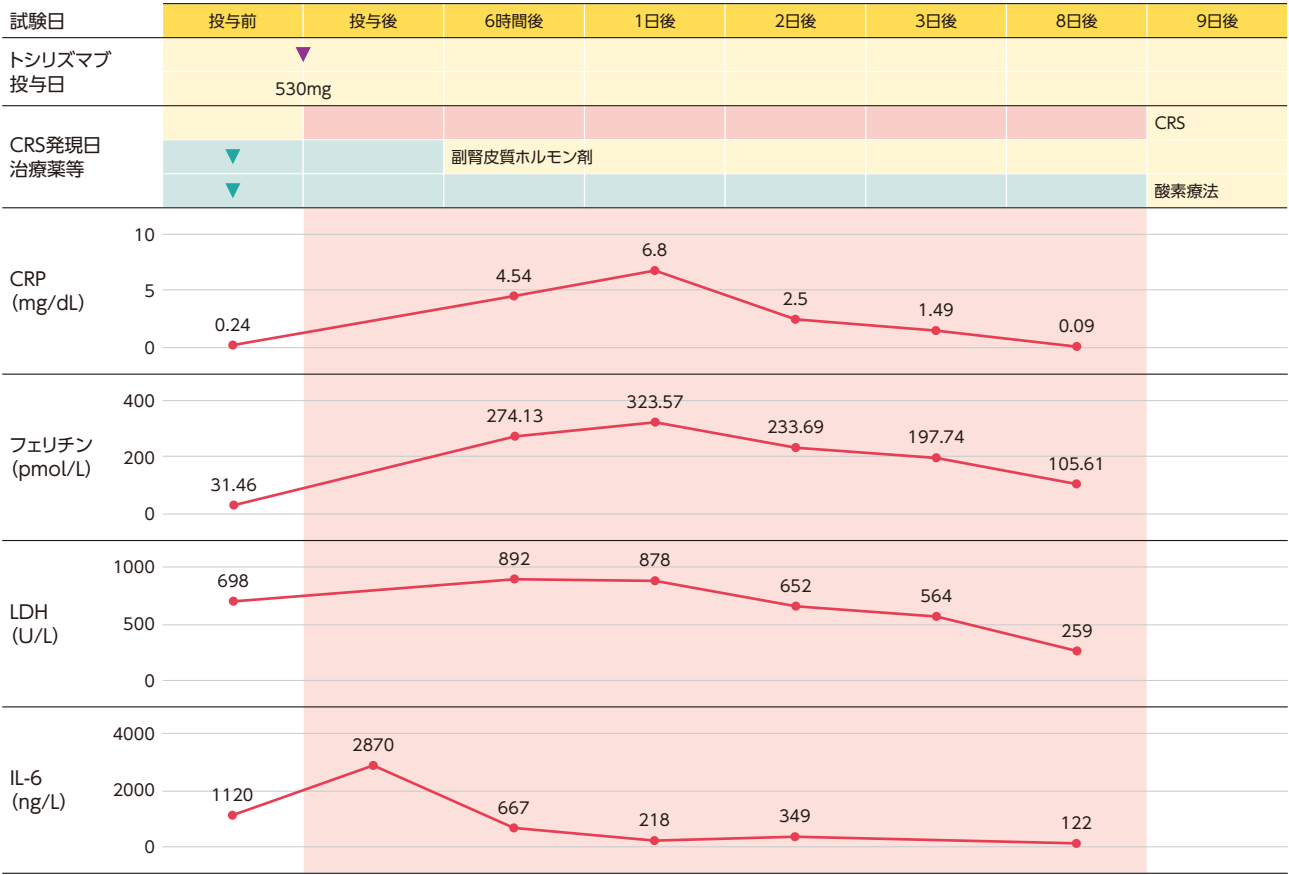
Q
&
A

39

SC:スクリーニング、C:サイクル、D:日

注意を要する副作用とその対策

<参考：トシリズマブ(TCZ)投与前後の臨床検査値推移(unscheduled)>



●その他の臨床検査値

	TCZ 投与前	TCZ 投与後	TCZ 投与 6時間後	TCZ 投与 1日後	TCZ 投与 2日後	TCZ 投与 3日後	TCZ 投与 8日後
血小板数(×10 ⁹ /L)	46	-	39	39	42	43	96
リンパ球数(×10 ⁹ /L)	0.05	-	0.05	0.05	0.27	0.17	0.15
好中球数(×10 ⁹ /L)	1.32	-	1.13	0.43	0.29	0.26	4.41
ALT (U/L)	23	-	216	186	119	94	41
AST (U/L)	30	-	481	258	109	82	29
IFN-γ (ng/L)	252	158	35	7.1	3.7	1.4	0.73
sIL-6R (μg/L)	54.1	51.8	81	128	260	281	462

TCZ：トシリズマブ

▶ 血球貪食性リンパ組織球症 (HLH)

- 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してください。
- HLH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ってください。

症状

発熱、肝腫大、血球減少、フェリチン上昇、肝トランスアミナーゼ上昇、低フィブリノゲン血症、骨髓又はその他組織における血球貪食等

発現状況

(1) 海外第 I / II 相臨床試験 (GO29781 試験) (海外データ)^{5,6)}

HLH^{※1}は、B11 FL RP2Dコホートにおいて認められませんでした。

B11 FL RP2Dコホート以外のグループ・コホート(未承認適応を含む)においては3例発現が認められ、1例は死亡例でした。(➡P43)

※1：MedDRA PT「血球貪食性リンパ組織球症」に該当する事象を集計
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 (JO40295 試験)^{7,8)}

本試験において、HLH^{※2}は認められませんでした。

※2：MedDRA PT「貪食細胞性組織球症」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

対処法

CRSの症状が非定型的又は持続的である場合は、免疫エフェクター細胞関連血球貪食性リンパ組織球症様症候群 (IEC-HS) を含むHLHを考慮してください。(➡P42)

異常が認められた場合は重症度に応じて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ってください。

注意を要する副作用とその対策

HLHの診断基準

免疫エフェクター細胞関連HLH様症候群 (IEC-HS) *診断基準 (ASTCTコンセンサス)¹¹⁾

*IEC-HSは、免疫エフェクター細胞療法 (CAR-T療法、T細胞活性化二重特異性抗体) 後のHLH様毒性を説明する新たな医学概念である。この概念と専門家によるコンセンサス治療勧告は、2023年にASTCT委員会によって策定された。

■ IEC関連HLH様症候群 (IEC-HS)¹¹⁾

IEC-HSの定義	CRS及びICANSとは関連しない、(1) マクロファージ活性化/HLHの特徴を呈し、(2) IEC治療に起因し、(3) 血球減少症、高フェリチン血症、低フィブリノゲン血症を伴う凝固障害及び/又は高トランスアミナーゼ血症の進行又は新規発症を伴う病理学的及び生化学的な高炎症症候群 (hyperinflammatory syndrome) が発現する。
IEC-HSの鑑別基準 ^{※1}	臨床症状/臨床検査所見
一般的な症状 ^{※2}	● 【必須】フェリチン上昇 (>2×ULN又はベースライン [投与時]) 及び/又は急速な上昇 (臨床評価による) ● (CRS治療による初回改善後) CRSの軽快/消失又は炎症性反応の悪化を伴う状態での発現^{※3} ● 肝トランスアミナーゼ上昇^{※4} (5×ULN [ベースライン値が正常の場合]、又は>5×ベースライン値 [ベースライン値が異常の場合]) ● 低フィブリノゲン血症 (<150mg/dL又はLLN未満)^{※5} ● 骨髓又はその他の組織における血球貪食^{※5} ● 血球減少症 (新規発症、悪化又は難治性)^{※6}
発現する可能性がある症状	● LDH増加 (>ULN) ● その他の凝固異常 (例：PT/PTTの延長) ● 直接型高ビリルビン血症 ● 脾腫 (新規発症) ● 発熱 (新規発症^{※7}又は持続性)^{※5} ● 神経毒性 ● 肺症状 (例：低酸素症、肺浸潤、肺水腫) ● 腎機能不全 (新規発症) ● 高トリグリセリド血症 (空腹時>265mg/dL)

CRS：サイトカイン放出症候群、ICANS：免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、IEC：免疫エフェクター細胞、ULN：正常範囲上限、LLN：正常範囲下限、LDH：乳酸脱水素酵素、PT：プロトロンビン時間、PTT：トロンボプラスチン時間

※1：CRS、感染症、及び/又は疾患進行等ほかの病因に起因しない場合にのみ診断

※2：一連の症状は通常同時に発現する (例：全て72時間以内)

※3：IEC-HSのほとんどの症例はCRSを合併しているが、合併していない場合もみられる

※4：CTCAE ver. 5.0に基づくGrade 3の肝トランスアミナーゼ上昇と一致

※5：HLH-2004に基づく

※6：一般的に、少なくとも1つの系統はGrade 4の血球減少症 (血小板、好中球、ヘモグロビン)

※7：CRSの発症又は再発とは区別する

Reprinted from Transplant Cell Ther., 29 (2), Hines MR, Knight TE, McNerney KO, et al., Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome., 438.e1-438.e16., Copyright (2023) Published by Elsevier Inc. on behalf of The American Society for Transplantation and Cellular Therapy, with permission from Elsevier.

以下に紹介する症例は臨床試験においてHLHを発症した一例です。全ての症例が同様な経過、結果を示すわけではありません。

症例紹介：海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（GO29781試験）（海外データ）⁵⁾ におけるHLH発現症例

	症例1	症例2	症例3
コホート	A8	B11	B8
Grade	Grade 5	Grade 3	Grade 4
年齢/性別	70歳代/女性	60歳代/男性	70歳代/男性
組織型	形質転換CLL (リヒター症候群)	形質転換CLL (リヒター症候群)	DLBCL
本剤投与状況	2.8mg Q3W 静脈内投与 (固定)	1/2/20mg 静脈内投与	1/2/60/30mg 静脈内投与
発現日	15日目	417日目	8日目
治療	トシリズマブ、ステロイド 及び抗生物質	デキサメタゾン及び エトポシド	緩和ケアに移行
転帰	死亡(60日目)	未回復	回復(17日目)
発熱	○	○	○
脾腫			
血球減少症(2ライン以上 ^{※1)})	○	○	○
高トリグリセリド血症 (>265mg/dL)			
低フィブリノゲン血症 (<150mg/dL)	○		
骨髓又は他の組織におけるHLH		○	
NK細胞活性定値又は欠損			
フェリチン増加	○	○	○
可溶性CD25増加			○
CRSの軽快又は回復を伴う発現			
肝トランスアミナーゼ上昇	○		
LDH上昇	○	○	○
PT/PTT延長			○
直接型高ビリルビン血症		○	
神経毒性	○		○
肺症状	○		
腎機能不全			○
IEC-HS徴候	8/15	6/15	8/15
その他の危険因子	慢性活動性EBV	CMVの合併	疾患進行
報告者による因果関係	あり	あり	なし
企業による因果関係	あり	なし	なし

CLL：慢性リンパ性白血病、DLBCL：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、CMV：サイトメガロウイルス、EBV：エプスタイン・バーウイルス
^{※1}：好中球減少、血小板減少、赤血球減少のうち、いずれか2項目以上に該当

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

Q & A

ルンズミオの承認された効能又は効果、効能又は効果に関連する注意、用法及び用量は以下の通りです。

4. 効能又は効果 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。【電子添文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。【電子添文17.1.1、17.1.2参照】

6. 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。

注意を要する副作用とその対策

以下に紹介する症例は臨床試験においてHLHを発症した一例です。全ての症例が同様な経過、結果を示すわけではありません。

症例紹介：海外第I/II相臨床試験（GO29781試験 A8コホート）（海外データ）⁵⁾ におけるHLH発現症例

症例1 [発熱、発汗、全身脱力、敗血症性ショック、電解質失調、痙攣発作]

原疾患	形質転換CLL (リヒター症候群)	年齢・性別	70歳代、女性
患者背景	Ann Arbor分類	Stage IV (試験開始4年半前)	
	ECOG PS	PS 1 (スクリーニング時)	
	IPI	3 (スクリーニング時)	
	B症状	38℃以上の発熱、寝汗 (スクリーニング時)	
	骨髄浸潤	あり (スクリーニング時)	
	前治療歴	FC療法、FCR療法 放射線療法歴なし、外科手術歴あり (腫瘍切除)	
	合併症	高血圧、慢性肝炎、咳嗽、発熱、湿性咳嗽	
	合併症に対する併用治療	カンデサルタン、メグストロール (国内未承認)、エルドステイン (国内未承認)、パンクレアチン/ジメチコン/ウルソデオキシコール酸、クロルヘキシジングルコン酸塩、コデインリン酸塩水和物、パントプラゾール (国内未承認)	

詳細

1日目	1サイクル目 1日目	ルンスミオ2.8mg投与
15日目	▶ 倦怠感、呼吸困難、咳嗽、疲労、錯乱、喀痰増多の発現。肺炎の除外診断のため入院 ▶ 発熱(37.7℃)、発汗、全身の衰弱がみられ、CRS疑いとされた ▶ レボフロキサシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤、タゾバクタム・ピペラシリン水和物による治療後、症状は消失	
19日目	退院	
37日目	2サイクル目 1日目	ルンスミオ2.8mg投与
51日目	▶ 発熱(39.0℃)、倦怠感、呼吸困難、軽度の低血圧、代謝アシドーシス等がみられ入院	
57日目	▶ 呼吸困難と頻脈が悪化。代謝アシドーシスと呼吸不全のためICUへ移る。アルドステロン、新鮮凍結血漿、ノルエピネフリン、パンコマイシン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾンによる治療 ▶ 高フェリチン、低フィブリノゲンに基づきGrade 2のHLHと診断(重篤、発症は15日目) ▶ 入院中、敗血症性ショック、電解質不均衡及び痙攣発現により、トシリズマブ、アロプリノール、ラスブリカーゼ、グルコン酸カルシウム、パゾプレシン、クリオプレシピテート、レベチラセタム、ロラゼパムによる治療	
60日目	▶ ルンスミオによる治療を完全に中止(最終投与は37日目) ▶ 最大限の人工換気、血管収縮薬(エピネフリン、アトロピン)、トシリズマブ及び副腎皮質ホルモン剤を投与 ▶ HLHにより死亡	

IEC-HSの症状

- ▶ 15件中8件：
発熱、血球減少症、低フィブリノゲン血症、フェリチン増加、肝トランスアミナーゼ増加、LDH増加、神経毒性(痙攣発作)及び肺症状(上気道感染症の併発)

HLH-2004の診断基準

- ▶ 4項目に該当：発熱、2つ以上の血球減少症に該当、高フェリチン血症、低フィブリノゲン血症)を満たした。

【症例メモ】

ベースライン時にリンパ節病変による脾腫が認められていた。患者の保存骨髄穿刺液及びリンパ節生検検体の事後解析に基づき、遅延型HLH/MASは慢性EBV感染と関連することが報告された。

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：ICANS含む)

- 神経学的事象(ICANS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してください。
- ICANS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してください。
- 異常が認められた場合は、製造販売業者が提供するICANS管理ガイダンス等に従い、本剤の投与を中断又は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。
- 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するよう指導してください。

症状

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

発現状況

(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)^{5,6)}

神経学的事象(ICANS含む)^{※1}は、B11 FL RP2Dコホートにおいて90例中58例(64.4%)に認められました。なお、本試験において神経学的事象(ICANS含む)による死亡例は認められませんでした。

GO29781試験における神経学的事象(ICANS含む)^{※1}の発現状況(有害事象)

	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

ルンズミオの承認された効能又は効果、効能又は効果に関連する注意、用法及び用量は以下の通りです。

4. 効能又は効果 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。[電子添文17.1.1、17.1.2参照]

5.2 十分な経験の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。[電子添文17.1.1、17.1.2参照]

6. 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。

注意を要する副作用とその対策

GO29781試験における主な神経学的事象 (ICANS含む) ^{※1}の内訳 (5%以上) (有害事象)

	B11 FL RP2Dコホート (n=90)
頭痛	28 (31.1%)
不眠症	11 (12.2%)
浮動性めまい	9 (10.0%)
錯感覚	5 (5.6%)
末梢性ニューロパチー	5 (5.6%)
末梢性感覚ニューロパチー	5 (5.6%)

※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
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]) ^{7,8)}

神経学的事象 (ICANS含む) ^{※2}は、FLMOON-1試験において19例中7例 (36.8%) に認められました。また、ICANSは19例中1例 (5.3%) に認められました。なお、本試験において神経学的事象 (ICANS含む) による死亡例は認められませんでした。

FLMOON-1試験における神経学的事象 (ICANS含む) ^{※2}の発現状況 (有害事象)

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

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

※3 : 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

FLMOON-1試験における神経学的事象 (ICANS含む) ※1の内訳 (有害事象)

	FLMOON-1試験 (n=19)
頭痛	2 (10.5%)
不眠症	2 (10.5%)
末梢性ニューロパチー	2 (10.5%)
ヘルペス後神経痛	2 (10.5%)
味覚異常	1 (5.3%)
神経毒性 (ICANS) ※2	1 (5.3%)
譫妄	1 (5.3%)

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

※2：報告時点でのMedDRA ver. 20.1に基づき、神経毒性として報告されているものの、医師報告事象名はICANSであり、ICANSとして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

発現状況

■ 神経学的事象 (ICANS含む) 初回発現までの期間

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) ^{5,6)} 及び国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]) ^{7,8)} において、神経学的事象 (ICANS含む) 初回発現までの期間は以下の通りでした。

神経学的事象 (ICANS含む) 初回発現までの期間

臨床試験名	安全性評価対象	平均値±SD	中央値(範囲)
GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート	58例	28.3±51.5日	15.5日(1-331日)
FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]	7例	30.6±46.9日	12.0日(1-134日)

データカットオフ日：2021年8月27日 (GO29781試験)、2023年10月13日 (JO40295試験)

■ 神経学的事象 (ICANS含む) 回復までの期間

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) ^{5,6)} 及び国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]) ^{7,8)} における神経学的事象 (ICANS含む) 回復までの期間は以下の通りでした。

神経学的事象 (ICANS含む) 回復までの期間

臨床試験名	安全性評価対象	平均値±SD	中央値(範囲)
GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート	94件	26.7±57.4日	4.0日(1-344日)
FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]	6件	31.3±68.5日	4.0日(1-171日)

データカットオフ日：2021年8月27日 (GO29781試験)、2023年10月13日 (JO40295試験)

注意を要する副作用とその対策

対処法

異常が認められた場合は製造販売業者が提供するICANS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ってください。(➡P51)

ICANSのGrading (ASTCT基準)¹⁰⁾

ASTCT基準に基づくICANSの重症度判定基準は以下の通りでした。ICANSのGradeは、他の原因に起因しない最も重篤な事象(免疫エフェクター細胞関連脳症[ICE]スコア、意識レベル低下、痙攣発作、運動所見、頭蓋内圧[ICP]上昇/脳浮腫)に基づいて判定されます。

神経毒性	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICEスコア ^{※1}	7～9	3～6	0～2	0(覚醒不能のため実施不可)
意識レベルの低下 ^{※2}	自発的に覚醒	呼びかけで覚醒	触刺激でのみ覚醒	覚醒不能、又は激しい、もしくは繰り返しの触刺激を必要とする。昏迷又は昏睡
痙攣発作	なし	なし	速やかに回復する局所もしくは全身性の臨床的発作、又は治療介入により回復する脳液検査(EEG)上の非痙攣発作	致死的な長時間(5分超)の発作、又は反復性の臨床的もしくは電氣的発作(各エピソード間でベースラインに戻らない)
運動所見 ^{※3}	なし	なし	なし	不全片麻痺又は不全対麻痺等の重度の局在性運動麻痺
ICP上昇/脳浮腫	なし	なし	神経画像上の局在/局所浮腫 ^{※4}	神経画像上のびまん性脳浮腫、除脳姿勢もしくは除皮質姿勢、又は脳神経Ⅵ麻痺もしくは視神経乳頭浮腫もしくはクッシングの三徴候

※1：ICEスコア0の患者は、全失語で覚醒している場合はGrade 3のICANSに分類されるが、覚醒不能な場合はGrade 4のICANSに分類する

※2：意識レベルの低下が他の原因によるものではない(例：鎮静剤の使用ではない)

※3：免疫エフェクター細胞療法に伴う振戦及びミオクローヌスは、CTCAE ver. 5.0によってGrade分類することができるが、ICANSの重症度分類には影響しない

※4：浮腫を伴うか否かにかかわらず、頭蓋内出血は神経毒性とみなされず、ICANSの重症度分類から除外される。頭蓋内出血はCTCAE ver. 5.0によってGrade分類することができる

Reprinted from Biol Blood Marrow Transplant., 25 (4), Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells., 625-638., Copyright (2018) American Society for Blood and Marrow Transplantation, with permission from Elsevier.

ICEスコア¹⁰⁾

免疫エフェクター細胞関連脳症 (ICE : Immune effector cell-associated encephalopathy) スコアは神経毒性の評価手法であり、以下のチェック項目に基づいて、計10点でスコア化されます。

チェック項目	点数
現在の年、現在の月、現在お住まいの都市、病院名を言える	4点 (各1点)
物の名前を3つ言える (例 : 時計、ペン、ボタン等)	3点 (各1点)
簡単な指示に従える (例 : 指を2本立ててください)	1点
標準的な文章を書くことができる (例 : 私の名前は●●です、等)	1点
100から10ずつ引き算ができる	1点
満点	10点

<スコアの分類>

7～9点 : Grade 1、3～6点 : Grade 2、0～2点 : Grade 3

意識レベルが低く評価ができない場合は0点 : Grade 4

Reprinted from Biol Blood Marrow Transplant., 25 (4) , Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells., 625-638., Copyright (2018) American Society for Blood and Marrow Transplantation, with permission from Elsevier.

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

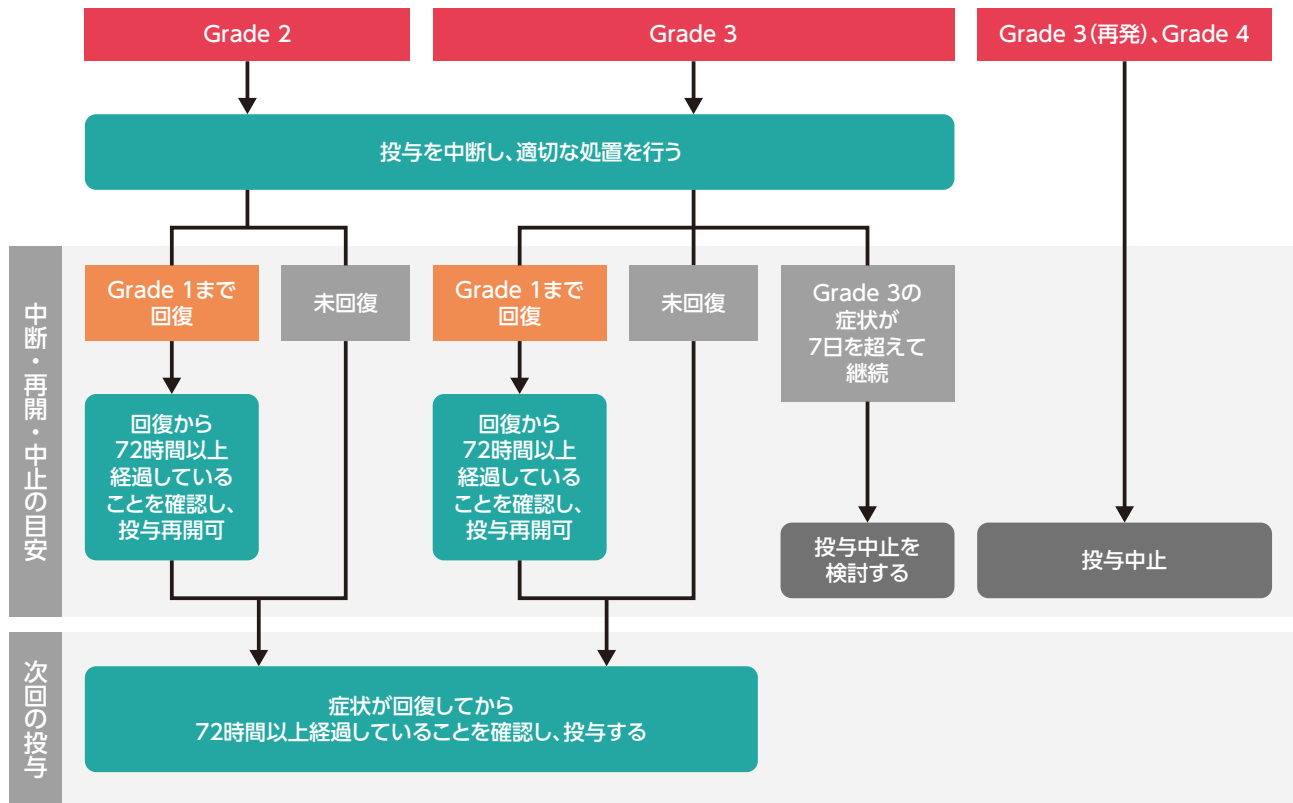
臨床試験の成績

Q & A

注意を要する副作用とその対策

ICANS発現時の投与中断・再開及び中止基準

本剤の投与によりICANSが発現した場合、症状、重症度に応じて、以下の基準を目安に、本剤の投与中断ならびに再開、中止を考慮してください。



GradeはASTCTコンセンサス¹⁰⁾に準拠

ICANS発現時の管理ガイダンス：推奨する管理

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してください。ICANSが疑われる場合には、以下の管理ガイダンスに従って、適切な処置を行ってください。

※ASTCTガイドライン¹⁰⁾を参考に作成

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
対処法	ICANSが回復するまで、非鎮静性抗痙攣剤（レベチラセタム等）の使用を考慮する			
	他の副腎皮質ホルモン剤を使用していない場合は、デキサメタゾン10mgの単回投与を検討する	デキサメタゾン10mgを12時間ごとに静脈内投与し、他の副腎皮質ホルモン剤を使用していない場合は、Grade 1に改善するまで投与した後、漸減する	デキサメタゾン10mgを6時間ごとに静脈内投与し、他の副腎皮質ホルモン剤を使用していない場合は、Grade 1に改善するまで投与した後、漸減する	
支持療法	モニタリング下又はICU（集中治療室）で管理を行う			
	各施設の基準に基づき支持療法を行う			
	誤嚥に注意する			
	非鎮静性抗痙攣剤（レベチラセタム*等）の予防的投与を開始する。非鎮静性抗痙攣剤の予防的投与はICANSが回復するまで継続する			
	神経学的状態について注意深くモニタリングを行う	神経学的状態について注意深くモニタリングを行うほか、一連の神経学的検査（眼底検査を含む）を実施する。必要に応じて神経科への相談を検討する		
	各施設のガイドラインに基づく脳画像検査及び脳波検査を実施する	脳画像検査（MRI等）、脳波検査及び腰椎穿刺（開放圧も測定）を実施する（禁忌がない場合）		
	心電図モニター及び酸素飽和度測定を必要に応じて継続する			
	痙攣発作がある場合は、レベチラセタム/非鎮静性抗てんかん剤を投与する			
	必要に応じて機械的換気を実施する			
	局在性運動麻痺の可能性を考慮し、脊椎の画像診断を検討する			
	脳浮腫がある場合は、過換気による頭蓋内圧の低下、マンニトール/高張生理食塩液による高浸透圧療法、及び/又は脳室腹腔シャントに関する神経外科への相談を検討する			
	標準療法に加えて積極的な頭蓋内管理を行う			

GradeはASTCTコンセンサス¹⁰⁾に準拠

* 予防投与に対して、国内未承認です。使用にあたっては薬剤の電子添文をご参照ください。

注意を要する副作用とその対策

以下に紹介する症例は臨床試験においてCRS/ICANSを発症した一例です。全ての症例が同様な経過、結果を示すわけではありません。また、マネジメントにおいては電子添文及び管理ガイダンスをご参照ください。

症例紹介：国内第Ⅰ相臨床試験 (FLMOON-1試験[JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)}におけるCRS/ICANS発現症例

症例 [CRS：発熱、ICANS：神経毒性]

原疾患	濾胞性リンパ腫 (FL)	年齢・性別	70歳代、男性
患者背景	Ann Arbor分類	Stage Ⅲ (ベースライン時)	
	ECOG PS	PS 0 (ベースライン時)	
	FLIPI	4 (直近)	
	FLIPI2	3 (直近)	
	B症状	なし (スクリーニング時)	
	骨髄浸潤	なし (スクリーニング時)	
	中枢神経系病変	なし	
	前治療歴	リツキシマブ、R-CHOP療法 放射線療法歴及び外科手術歴なし	
	既往歴	なし	
	合併症	アレルギー性鼻炎 (治療中)、腰痛 (治療中)、低血圧 (治療中)、便秘 (治療中)	
	合併症に対する併用治療	ベボタスチンベシル酸塩、セレコキシブ、酸化マグネシウム、センノシドA・B	

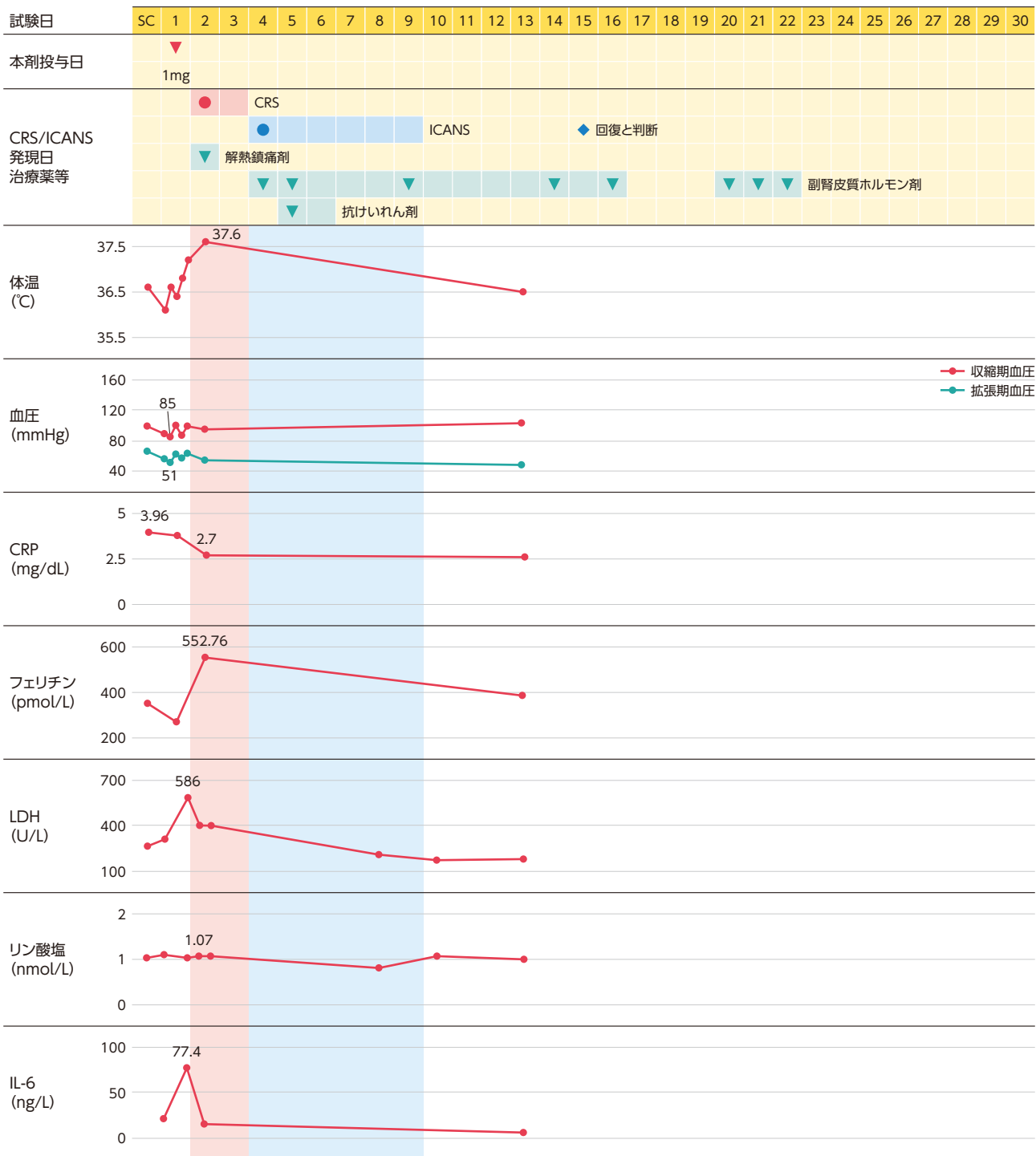
詳細

-21日目	本試験の参加同意取得
1日目	1サイクル目 1日目 ルンスミオ1mg投与
2日目	発熱が発現。CRSの初発重症度はGrade 1 (ASTCT) → CRSに対する治療として、アセトアミノフェンを投与
3日目	CRS回復
4日目	▶ 意識レベルの低下 ▶ 「ここはどこ?」「今日は何月何日?」といった問いかけに「わからない」と返答。「意識レベルが低下し会話もままならない」状態 ▶ デキサメタゾン (9.9mg/日) の投与開始 (4-5日目)、意識レベルはやや改善
5日目	▶ 左上肢・左顔面の痙攣、吃逆発現 ▶ ICANS疑いとし、ホスフェニトイン (900mg/日) (5-6日目)、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (1,000mg/日) の投与を開始 (5-8日目)
6日目	▶ 脳神経内科医の診察によりICANSと判断 ▶ 治療により痙攣発作改善。ホスフェニトイン (450mg/日) 投与 ▶ 本時点では生命を脅かす症状ではなく、予定通りの入院を継続していたため、重篤な有害事象とは判断せず ▶ 場所や日にちの問いかけに答えられるが振戦が強い
7日目	リハビリ時、坐位になると振戦が見られる
8日目	▶ ルンスミオ初回投与の低用量で本事象を発現したため、今後の治験治療継続は困難と判断し治験中止とした ▶ リハビリ時、室内歩行可能
9-13日目	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを250mg→125mg→60mg/日へ漸減
14-15日目	メチルプレドニゾロンを40mg→20mg/日へ漸減
15日目	ステロイド漸減療法を継続。発作の再燃はなく回復と判断

【担当医所見】

23日目において、これまでの治療経過を整理した結果、5日目の痙攣発作はGrade 3のICANS相当と判断。入院延長を余儀なくされたこともあり重篤な副作用と再考した。本事象は本剤投与後に発生し、本剤の典型的な有害事象と報告されたため、因果関係ありと判断した。治療により改善し、15日目より原疾患の次治療を開始しているため、回復と判断した。

<関連するバイタルサイン及び臨床検査値の推移>



●その他の臨床検査値

試験日	スクリーニング	C1D1 (投与前)	C1D1 (投与後)	C1D1 (投与2時間後)	C1D2	Unscheduled			Follow-up
試験日	-12 or -1	1	1	1	2	5	8	10	13
脈拍数 (回/分)	101	97	—	106	72	—	—	—	80
血小板数 ($\times 10^9/L$)	229	289	205	219	154	172	—	—	225
リンパ球数 ($\times 10^9/L$)	2.63	3.01	0.45	0.47	0.42	1.19	—	—	0.81
好中球数 ($\times 10^9/L$)	6.10	5.90	8.46	9.20	3.65	5.51	—	—	12.51
ヘモグロビン値 (g/L)	119	99	99	104	86	100	—	—	102
ALT (U/L)	8	23	—	155	240	—	81	73	53
AST (U/L)	20	61	—	635	511	—	41	33	35

SC : スクリーニング、C : サイクル、D : 日

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

臨床試験の成績

Q & A

注意を要する副作用とその対策

3. 感染症

- 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ります。
- 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ります。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してください。

症状

肺炎、菌血症、敗血症性ショック等

発現状況

(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)^{5,6)}

感染症^{※1}は、B11 FL RP2Dコホートにおいて90例中46例 (51.1%) に認められました。なお、本試験において感染症による死亡例は認められませんでした。

GO29781試験における感染症^{※1}の発現状況(有害事象)

	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

GO29781試験 における主な感染症^{※1}の内訳(5%以上) (有害事象)

	B11 FL RP2Dコホート (n=90)
尿路感染	9 (10.0%)
上気道感染	8 (8.9%)
肺炎	5 (5.6%)

※1：MedDRA SOC「感染症または寄生虫症」に該当する事象を集計
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

GO29781試験におけるGrade 3以上の感染症^{※1}の内訳(有害事象)

	B11 FL RP2Dコホート (n=90)
肺炎	3 (3.3%)
上気道感染	2 (2.2%)
COVID-19	2 (2.2%)
敗血症性ショック	2 (2.2%)
敗血症	1 (1.1%)
尿路感染	1 (1.1%)
蜂巣炎	1 (1.1%)
エプスタイン・バーウイルス血症	1 (1.1%)
クレブシエラ感染	1 (1.1%)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.1%)
感染	1 (1.1%)
細菌性腸炎	1 (1.1%)
肛門直腸感染	1 (1.1%)

※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])^{7,8)}

感染症^{※1}は、FLMOON-1試験において19例中9例 (47.4%) に認められました。なお、本試験において感染症による死亡例は認められませんでした。

FLMOON-1試験における感染症^{※1}の発現状況(有害事象)

	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

注意を要する副作用とその対策

FLMOON-1試験における感染症^{※1}の内訳(有害事象)

	FLMOON-1試験 (n=19)
帯状疱疹	3 (15.8%)
歯肉炎	1 (5.3%)
結膜炎	1 (5.3%)
単純ヘルペス	1 (5.3%)
膿痂疹	1 (5.3%)
ウイルス性肺炎 ^{※2}	1 (5.3%)
ウイルス感染	1 (5.3%)
コロナウイルス感染 ^{※2}	1 (5.3%)

※1：MedDRA SOC「感染症または寄生虫症」に該当する事象を集計

※2：COVID-19感染症の発現例

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

発現時期

■ 感染症初回発現までの期間

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)^{5,6)}及び国内第I相臨床試験(FLMOON-1試験[JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)}において感染症初回発現までの期間は以下の通りでした。

感染症初回発現までの期間

臨床試験名	安全性評価対象	平均値±SD	中央値(範囲)
GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート	46例	76.1±73.7日	54.0日(1-309日)
FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]	9例	99.0±74.4日	67.0日(8-190日)

データカットオフ日：2021年8月27日(GO29781試験)、2023年10月13日(JO40295試験)

■ 感染症回復までの期間

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)^{5,6)}及び国内第I相臨床試験(FLMOON-1試験[JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)}において感染症回復までの期間は以下の通りでした。

感染症回復までの期間

臨床試験名	安全性評価対象	平均値±SD	中央値(範囲)
GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート	68件	27.6±36.2日	15.0日(1-174日)
FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]	8件	22.6±17.5日	18.0日(7-62日)

データカットオフ日：2021年8月27日(GO29781試験)、2023年10月13日(JO40295試験)

予防

本剤投与前に適切な予防措置を考慮してください。

参考 海外第I/II相臨床試験 (GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート)^{5,6)} 及び国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)}における感染症の予防措置

ウイルス感染、真菌感染、細菌感染又はニューモシスチス肺炎等に対する感染予防薬投与は、担当医の判断で実施されました。
(➡P102、Q9)

また、B型肝炎再活性化に対する予防は、各地域におけるガイドライン (国内においてはB型肝炎治療ガイドライン⁹⁾) を参考に実施されました。(➡P111)

対処法

本剤投与中は感染症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するとともに感染症の診断・治療等の適切な処置を行ってください。

注意を要する副作用とその対策

4. 腫瘍フレア

- 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ります。
- 病変部位でのリンパ節腫脹等の発現に十分注意してください。

症状

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

発現状況

(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)^{5,6)}

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%)に認められました。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ませんでした。

GO29781試験における腫瘍フレア^{※1}の発現状況(有害事象)

	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])^{7,8)}

本試験において、腫瘍フレア^{※1}は認められませんでした。

※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

発現時期

■ 腫瘍フレア初回発現までの期間

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）^{5,6)}における腫瘍フレア初回発現までの期間は以下の通りでした。

腫瘍フレア初回発現までの期間

臨床試験名	安全性評価対象	平均値±SD	中央値(範囲)
GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート	2例	14.0±4.2日	14.0日(11-17日)

データカットオフ日：2021年8月27日

■ 腫瘍フレア回復までの期間

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）^{5,6)}における腫瘍フレア回復までの期間は以下の通りでした。

腫瘍フレア回復までの期間

臨床試験名	安全性評価対象	平均値±SD	中央値(範囲)
GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート	2件	5.5±0.7日	5.5日(5-6日)

データカットオフ日：2021年8月27日

予防

病変部位でのリンパ節腫脹等の発現に十分注意してください。また、患者に対しては、リンパ節腫脹等がみられた場合はすみやかに担当医へ連絡するよう指導してください。

対処法

リンパ節腫脹等の異常が認められた場合には、投与を中断、中止する等の処置を行ってください。腫瘍の大きさや位置によって、腫瘍フレアは気道、主要血管、消化管、主要臓器等に影響を及ぼす可能性があります。リンパ腫病変の部位に関連する影響を考慮した対処法を行ってください。また、副腎皮質ホルモン剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤等による処置も考慮してください。

参考 国内第I相臨床試験（FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]）^{7,8)}において、腫瘍フレアのGradingには以下の規定が用いられました。

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
腫瘍フレア	軽症；症状がない、又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限 ^{*1}	重症又は医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限 ^{*2}	生命を脅かす又は緊急処置を要する	死亡

※1：身の回り以外の日常生活動作とは、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理等をさす

※2：身の回りの日常生活動作とは、寝たきりではない患者の入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服等をいう

注意を要する副作用とその対策

<参考> 国内第 I 相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)} における腫瘍フレア発現時の管理と投与中断・休薬及び中止基準

中咽頭病変を有する場合

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3-4
推奨される管理	事象発現時に予防的な気管切開を検討する		事象発現時に気管切開を実施する
		発現してから48時間以内にGrade 1以下に回復/軽快しない場合、メチルプレドニゾン換算1mg/kg/日の用量で副腎皮質ホルモン剤の静脈内投与を開始し、Grade 1以下に回復/軽快するまで副腎皮質ホルモン剤 (経口) を漸減しながら投与する 気管切開を実施している場合、Grade 1以下に回復/軽快後も、次サイクル投与まで外科的気道確保を継続する	メチルプレドニゾン換算2mg/kg/日の用量で副腎皮質ホルモン剤の静脈内投与を開始し、Grade 1以下に回復/軽快するまで副腎皮質ホルモン剤 (経口) を漸減しながら投与する
ルンスミオの中断・再開、中止基準	投与を継続する	投与を中断・休薬する	投与を永続的に中止することを検討する
		Grade 1以下に回復/軽快した場合、投与を再開する	

有害事象のGradeはCTCAE ver. 4.03に準拠

縦隔部の腫瘍を有する、かつベースラインの駆出率がGrade 2以下の場合

Grade	Grade 2	Grade 3	Grade 4
推奨される管理	症状を注意深くモニタリングする	ICUでの管理を検討する	
		メチルプレドニゾン換算1mg/kg/日の用量で副腎皮質ホルモン剤の静脈内投与を開始し、Grade 2以下に回復/軽快するまで副腎皮質ホルモン剤 (経口) を漸減しながら投与する 上記の副腎皮質ホルモン剤投与で翌日になっても改善がみられない場合、又は副腎皮質ホルモン剤の投与中に事象が発現した場合、メチルプレドニゾン換算2mg/kg/日の投与を検討する	Grade 2以下に回復/軽快するまでメチルプレドニゾン換算2mg/kg/日の用量で副腎皮質ホルモン剤の静脈内投与を検討する
ルンスミオの中断・再開、中止基準	投与を中断・休薬する		投与を永続的に中止する
	Grade 1以下に回復/軽快した場合、投与を再開する		Grade 3以上の症状が5日間以上継続した場合は、投与を永続的に中止する

有害事象のGradeはCTCAE ver. 4.03に準拠

縦隔部の腫瘍を有する、かつベースラインの駆出率がGrade 3以上の場合

Grade	Grade 3	Grade 4
推奨される管理	駆出率の低下がみられる場合、以下の治療を実施する - メチルプレドニゾン換算1mg/kg/日の用量で副腎皮質ホルモン剤の静脈内投与を開始し、Grade 1以下に回復/軽快するまで副腎皮質ホルモン剤(経口)を漸減しながら投与する 上記の副腎皮質ホルモン剤投与で翌日になっても改善がみられない場合、又は副腎皮質ホルモン剤の投与中に事象が発現した場合、メチルプレドニゾン換算2mg/kg/日の投与を検討する	症状を注意深くモニタリングし、駆出率の低下がみられた場合、以下の治療を検討する - ベースライン値に回復するまでメチルプレドニゾン換算2mg/kg/日の用量で副腎皮質ホルモン剤を静脈内投与する
ルンスミオの中断・再開、中止基準	ベースライン値に回復するまで投与を中断・休業する 回復するまで駆出率を毎週測定し、3回連続して臨床的に有意な悪化が認められる場合は、投与を永続的に中止する	

有害事象のGradeはCTCAE ver. 4.03に準拠

縦隔及び中咽頭に腫瘍を有さない場合

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
推奨される管理	アセトアミノフェン及び/又は非ステロイド性抗炎症薬の投与による疼痛管理を検討する	トラマドール、ジヒドロコデイン、コデイン等の弱オピオイド系鎮痛薬投与による疼痛管理を検討する 発現から48時間以内にGrade 1以下に回復/軽快しない場合は、メチルプレドニゾン換算1mg/kg/日の用量で副腎皮質ホルモン剤の静脈内投与を開始し、Grade 1以下に回復/軽快するまで副腎皮質ホルモン剤(経口)を漸減しながら投与する	ICUでの管理を検討する 必要に応じて、オキシコドン、ブプレノルフィン等の強オピオイド系鎮痛薬の高用量投与による疼痛管理を検討する メチルプレドニゾン換算2mg/kg/日の用量で副腎皮質ホルモン剤の静脈内投与を開始し、Grade 1以下に回復/軽快するまで副腎皮質ホルモン剤(経口)を漸減しながら投与する 画像評価による疾患進行との鑑別診断を検討する	
ルンスミオの中断・再開、中止基準	投与を継続する	投与を中断・休業する Grade 1以下に回復/軽快した場合、投与を再開する		

有害事象のGradeはCTCAE ver. 4.03に準拠

注意を要する副作用とその対策

5. 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してください。
- 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してください。

症状

急性の電解質異常 (高カリウム血症、高尿酸血症、低カルシウム血症等)、不整脈、急性腎障害等

発現状況

(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)^{5,6)}

TLS^{※1}は、B11 FL RP2D コホートにおいて90例中1例 (1.1%) に認められました。なお、本試験において TLS による死亡例は認められませんでした。

GO29781 試験における TLS^{※1} の発現状況 (有害事象)

	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

参考 CTCAE ver. 4.0において、腫瘍崩壊症候群 (MedDRA PT) はGrade 3-5として規定されており、Grade 1-2の規定はありません。

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
腫瘍崩壊症候群	—	—	あり	生命を脅かす ; 緊急処置を要する	死亡

(2) 国内第 I 相臨床試験 (FLMOON-1 試験 [JO40295 試験 拡大コホート])^{7,8)}

本試験において、TLS^{※1}は認められませんでした。

※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

発現時期

■ TLS初回発現までの期間

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)^{5,6)} における TLS 初回発現までの期間は以下の通りでした。

TLS初回発現までの期間

臨床試験名	安全性評価対象	平均値±SD	中央値
GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート	1例	24.0日±NE	24.0日

データカットオフ日：2021年8月27日

■ TLS回復までの期間

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)^{5,6)} における TLS 回復までの期間は以下の通りでした。

TLS回復までの期間

臨床試験名	安全性評価対象	平均値±SD	中央値
GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート	1件	6.0日±NE	6.0日

データカットオフ日：2021年8月27日

注意を要する副作用とその対策

予防

本剤投与時は水分摂取を十分に行ってください。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してください。

参考 海外第I/II相臨床試験 (GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート)^{5,6)} 及び国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)} におけるTLSの予防措置

【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＞
 - ・ 本剤の投与終了後、少なくとも24時間は約2～3L/日の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
 - ・ TLS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TLS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】

- ・ TLS 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。

対処法

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してください。

＜参考＞ 国内第Ⅰ相臨床試験（FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]）^{7,8)} におけるTLS発現時の管理と投与中断・再開基準

	臨床検査値異常	TLS症状
推奨される管理	電解質異常の治療及び腎機能や体液のバランスをモニタリングし、必要に応じて透析を含む支持療法を実施する	高尿酸血症を軽減するために、必要に応じてラスプリカーゼを投与する
ルンスミオの中断・再開基準		投与を中断・休業する Grade 4のTLSについては2週間以内に関連する症状や検査値が回復した場合、本剤の投与再開を検討する

GradeはCTCAE ver. 4.03に準拠

注意を要する副作用とその対策

6. 血球減少

▶ 好中球減少

- 好中球減少、発熱性好中球減少症があらわれることがあります。
- 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してください。特に重度な発現が認められた場合は、頻回に血液検査を行ってください。
- 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してください。

発現状況

(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)^{5,6)}

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%)に認められました。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ませんでした。

GO29781 試験における好中球減少^{※1}の発現状況(有害事象)

	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])^{7,8)}

好中球減少^{※1}は、FLMOON-1 試験において19例中5例(26.3%)に認められました。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ませんでした。

FLMOON-1 試験における好中球減少^{※1}の発現状況(有害事象)

	FLMOON-1 試験 (n=19)
全Grade	5 (26.3%)
Grade 1	0
Grade 2	0
Grade 3	2 (10.5%)
Grade 4	3 (15.8%)
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. 4.03、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

発現時期

■ 好中球減少初回発現までの期間

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)^{5,6)} 及び国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)} における好中球減少初回発現までの期間は以下の通りでした。

好中球減少初回発現までの期間

臨床試験名	安全性評価対象	平均値±SD	中央値(範囲)
GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート	26例	72.5±52.8日	70.0日(3-203日)
FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]	5例	52.4±20.8日	63.0日(21-72日)

データカットオフ日：2021年8月27日(GO29781試験)、2023年10月13日(JO40295試験)

■ 好中球減少回復までの期間

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)^{5,6)} 及び国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)} における好中球減少回復までの期間は以下の通りでした。

好中球減少回復までの期間

臨床試験名	安全性評価対象	平均値±SD	中央値(範囲)
GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート	53件	23.8±53.2日	8.0日(1-314日)
FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]	10件	32.9±37.8日	19.5日(2-106日)

データカットオフ日：2021年8月27日(GO29781試験)、2023年10月13日(JO40295試験)

対処法

- ・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してください。
- ・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、回復まで定期的な血液検査を実施してください。
- ・好中球減少が認められた場合の対処法として、顆粒球コロニー形成刺激因子製剤(G-CSF)の投与等、必要に応じた治療を行ってください。

好中球減少発現時の休薬基準

程度	本剤の対応
1,000/mm ³ 未満	1,000/mm ³ 以上になるまで休薬する。

注意を要する副作用とその対策

▶ 血小板減少

- 血小板減少があらわれることがあるため、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してください。特に重度な発現が認められた場合は、頻回に血液検査を行ってください。
- 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してください。

発現状況

(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)^{5,6)}

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%)に認められました。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ませんでした。

GO29781 試験における血小板減少^{*1}の発現状況(有害事象)

	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])^{7,8)}

血小板減少^{*1}は、FLMOON-1 試験において19例中2例(10.5%)に認められました。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ませんでした。

FLMOON-1 試験における血小板減少^{*1}の発現状況(有害事象)

	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

発現時期

■ 血小板減少初回発現までの期間

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)^{5,6)} 及び国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)} における血小板減少初回発現までの期間は以下の通りでした。

血小板減少初回発現までの期間

臨床試験名	安全性評価対象	平均値±SD	中央値(範囲)
GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート	9例	28.4±39.0日	8.0日(1-114日)
FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]	2例	1.0日±NE	1.0日(1-1日)

データカットオフ日：2021年8月27日(GO29781試験)、2023年10月13日(JO40295試験)

■ 血小板減少回復までの期間

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)^{5,6)} 及び国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)} における血小板減少回復までの期間は以下の通りでした。

血小板減少回復までの期間

臨床試験名	安全性評価対象	平均値±SD	中央値(範囲)
GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート	5件	50.4±61.3日	19.0日(6-152日)
FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]	2件	7.0日±NE	7.0日(7-7日)

データカットオフ日：2021年8月27日(GO29781試験)、2023年10月13日(JO40295試験)

対処法

- ・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してください。

参考

海外第I/II相臨床試験 (GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート)^{5,6)} において、2例の患者が血小板輸血を受けました。なお、国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)} において血小板輸血を受けた患者はいませんでした。

血小板減少発現時の休薬基準

程度	本剤の対応
50,000/mm ³ 未満	50,000/mm ³ 以上になるまで休薬する。

注意を要する副作用とその対策

▶ 貧血

- 貧血があらわれることがあるため、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してください。特に重度な発現が認められた場合は、頻回に血液検査を行ってください。
- 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してください。

発現状況

(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)^{5,6)}

貧血^{*1}は、B11 FL RP2D コホートにおいて90例中12例(13.3%)に認められました。なお、本試験において貧血による死亡例は認められませんでした。

GO29781試験における貧血^{*1}の発現状況(有害事象)

	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])^{7,8)}

貧血^{*1}は、FLMOON-1試験において19例中1例(5.3%)に認められました。なお、本試験において貧血による死亡例は認められませんでした。

FLMOON-1試験における貧血^{*1}の発現状況(有害事象)

	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

発現時期

■ 貧血初回発現までの期間

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)^{5,6)} 及び国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)} における貧血初回発現までの期間は以下の通りでした。

貧血初回発現までの期間

臨床試験名	安全性評価対象	平均値±SD	中央値(範囲)
GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート	12例	16.4±22.5日	15.0日 (1-85日)
FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]	1例	1.0日±NE	1.0日

データカットオフ日：2021年8月27日 (GO29781試験)、2023年10月13日 (JO40295試験)

■ 貧血回復までの期間

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)^{5,6)} 及び国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)} における貧血回復までの期間は以下の通りでした。

貧血回復までの期間

臨床試験名	安全性評価対象	平均値±SD	中央値(範囲)
GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート	13件	47.8±114.9日	7.0日 (1-424日)
FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]	1件	8.0日±NE	8.0日

データカットオフ日：2021年8月27日 (GO29781試験)、2023年10月13日 (JO40295試験)

対処法

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してください。

参考

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)^{5,6)} において、5例の患者が赤血球輸血を受けました。
なお、国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)} において赤血球輸血を受けた患者はいませんでした。

<参考> 国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)} における貧血発現時の投与中断及び再開基準

Grade	本剤の対応
Grade 3/4	・本剤との因果関係が認められる場合、投与を中断し、支持療法を実施する。 ・前回の投与から5週間以内にGrade 2以下まで回復/軽快した場合は、投与を再開する。この際、減量を検討する。

GradeはCTCAE ver. 4.03に準拠

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等はDI頁をご参照ください。

GO29781試験 (P74～83) 及びJO40295試験 (P84～91) には承認された効能又は効果、用法及び用量以外で実施されたコホートを含みますが、本剤はこれらの試験に基づいて承認されたため掲載しています。本資料では承認された効能又は効果、用法及び用量で実施されたコホートを紹介します。

臨床試験の成績

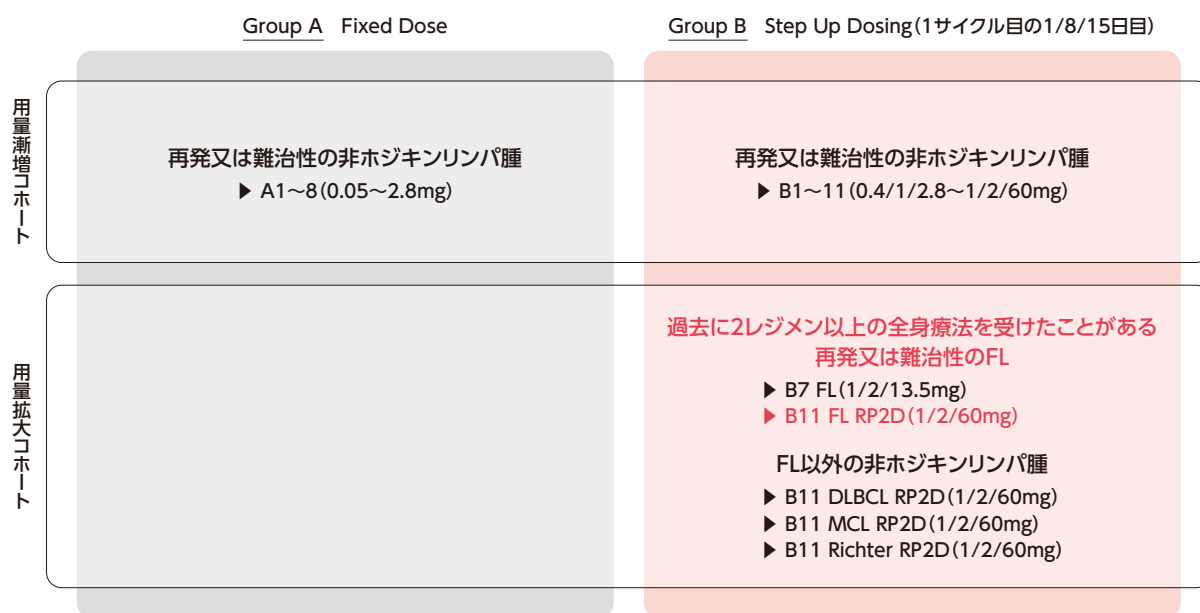
1. 臨床データパッケージ

地域	試験番号 相	試験デザイン	B11 FL RP2Dコホート		
			対象・患者数	用法及び用量	主要評価項目
海外	GO29781試験 (第I/II相)	非盲検、 用量漸増、 用量拡大	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 90例	1サイクルを21日として、本剤を1サイクル目の1/8/15日目に1/2/60mg、2サイクル目の1日目に60mg投与する。3サイクル目以降は各サイクルの1日目に30mgを投与する。	CRR (IRF評価)

試験の全体像

GO29781試験は、ルンスミオの投与経路 (IV/SC) や投与方法 (Fixed Dose/Step Up Dosing) 等によって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 (下図、Group A及びBのみ)。

Group Bでは、1サイクル目の用量を段階的に増量していくStep Up Dosingにおける至適用量を検討しており、B11コホートでは1/8/15日目にルンスミオ 1/2/60mgが投与され、これが第II相試験推奨用量 (RP2D) となっている。本コホートのFL患者を対象とした「**B11 FL RP2Dコホート**」の結果が有効性評価、Group A及びBの結果が安全性及びPK評価に用いられ、本結果に基づき製造販売承認を取得している。



ルンスミオの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下の通りです。

4. 効能又は効果 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

6. 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。

地域	試験番号 相	試験デザイン	FLMOON-1試験		
			対象・患者数	用法及び用量	主要評価項目
日本	JO40295試験 (第 I 相)	非盲検、 用量漸増、 用量拡大	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 19例	1サイクルを21日として、本剤を 1サイクル目の1/8/15日目に1/ 2/60mg、2サイクル目の1日目に 60mg投与する。3サイクル目以降 は各サイクルの1日目に30mgを 投与する。	CRR (IRF評価)

試験の全体像

JO40295試験は、1サイクル目の用量を段階的に増量していくStep Up Dosingにおける至適用量を検討しており、ルンスミオの用量等によってコホート1～9が設けられ、さらに用量拡大コホートとして投与経路 (IV/SC) 別に3つのコホートが設定されている (下図)。

「FLMOON-1試験 (拡大コホート)」では1/8/15日目にルンスミオ 1/2/60mgが投与されている。

本コホートの結果が有効性評価、コホート1～8及び拡大コホートの結果が安全性及びPK評価に用いられ、本結果に基づき製造販売承認を取得している。

Step Up Dosing (1サイクル目の1/8/15日目)

用量漸増
コホート

再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫

▶ コホート1～9 (0.4/1/2.8～1/2/60mg)

GO29781試験の状況、用量設定の検討状況を考慮し、コホート2～4が削除され、5～9が追加された。
コホート9はレナリドミド (2-12サイクル目、2-22日目、1日1回20mg) を併用した。

用量拡大
コホート

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

▶ FLMOON-1試験/拡大コホート (1/2/60mg)

▶ 3L+FL SCコホート (5/45/45mg)

過去に1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

▶ 2L+FL SCコホート (5/45/45mg) ※1

2L+FL SCコホートはレナリドミド (2-12サイクル目、1-21日目、1日1回20mg) を併用した。
※1 4週間1サイクル

臨床試験の成績

2. 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)⁵⁻⁶⁾

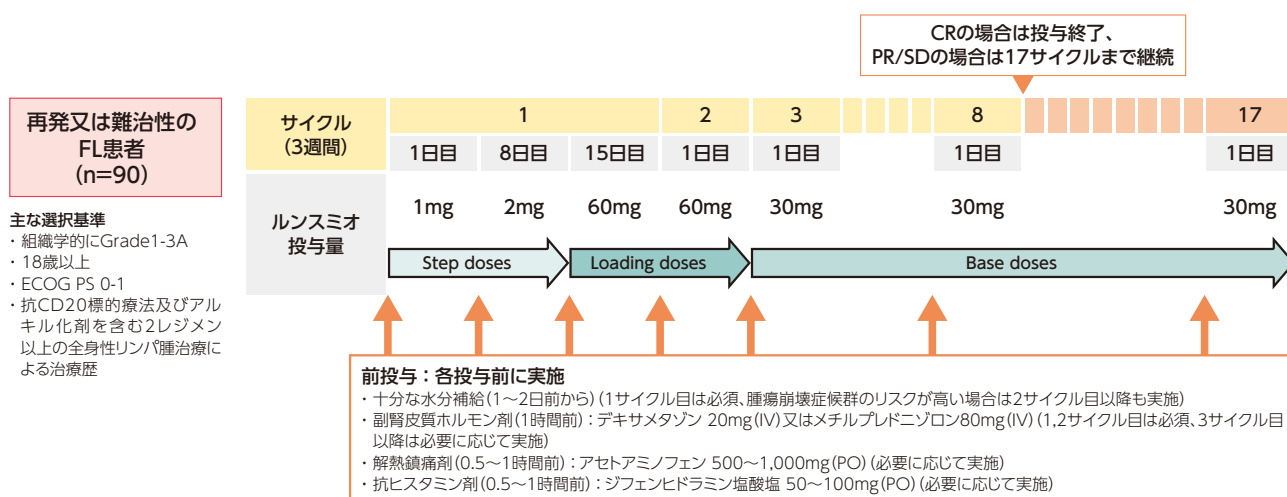
5) 承認時評価資料：海外第I/II相臨床試験 (GO29781試験)

6) Budde LE, et al. Lancet Oncol. 2022; 23 (8): 1055-1065.

[利益相反：本試験はF. Hoffmann-La Roche社、Genentech社の支援のもと実施された。本文献はF. Hoffmann-La Roche社、Genentech社の社員及び資金提供を受けた著者が含まれる。]

試験概要 (GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート)

- 【目的】** 再発又は難治性のFL患者を対象として、ルンスミオ単剤療法の有効性及び安全性を検討する。
- 【対象】** 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90例 (ITT集団、有効性及び安全性解析集団：90例)
- 【方法】** ルンスミオを1サイクル目の1日目に1mg、8日目に2mg、15日目に60mg、2サイクル目の1日目に60mg投与した。3サイクル目以降は1日目に30mg投与した。
3週間1サイクルとし、8サイクルまで継続した。
8サイクル終了時にCRが得られた患者は投与を終了し、PR/SD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。



- 【評価項目】** 主要評価項目：完全奏効割合 (CRR) [独立評価機関 (IRF) 評価]
- 副次評価項目：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

【解析計画】 各評価項目に用いる治療効果は、改訂版悪性リンパ腫効果判定基準を用いて評価した。

主要評価項目であるCRR (IRF評価) について、ITT集団とヒストリカルコントロールの結果を正確な二項検定を用いて比較した。再発又は難治性のFL患者を対象としたコパンリシブ単剤 (国内未承認) の海外第Ⅱ相臨床試験におけるCRR 14%¹²⁾ をヒストリカルコントロールとし、閾値CRRを14%に設定した。閾値CRRを14%、ルンスミオの期待CRRを28%と設定し、両側有意水準5%で検出力83%を担保するためには80例が必要であった。また、本試験では少なくとも1回以上の中間解析と追加解析を行うことが事前に規定されていた。

2021年3月15日をデータカットオフ日として中間解析を実施したところ、主要評価項目を達成したため、本時点を主たる解析時点とし、予定していた2021年8月27日の解析は追加解析として実施した。

CRRの95%CIはClopper-Pearson法を用いて算出した。

副次評価項目であるCRR (主治医評価) の95%CIも同様にClopper-Pearson法を用いて算出した。

DOR、DOCR、PFS、OSはKaplan-Meier法で推定し、中央値の95%CIはBrookmeyer-Crowley法を用いて算出した。また、6ヵ月、12ヵ月時点のDOR、DOCR、PFS、OS割合を推定し、その95%CIはGreenwoodの式で算出した。

CRR (IRF評価) のサブグループ解析 (年齢、性別、BMI、民族、人種、ECOG PS、Bulky病変、FLIPI、前治療レジメン数、R2療法の治療歴、CAR-T細胞療法の治療歴、直近の治療に対する抵抗性、抗CD20抗体に対する抵抗性、アルキル化剤に対する抵抗性、PI3K阻害剤に対する抵抗性、最後の抗CD20抗体投与からの期間、Double refractory、POD24、CD20、*EZH2*遺伝子変異) は事前に規定されていた。

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

Q & A

臨床試験の成績

患者背景 (ITT集団)

中間解析時 (観察期間中央値：12.9ヵ月)

		B11 FL RP2Dコホート (n=90)
年齢中央値 [範囲]、歳		60 [29-90]
性別	男性	55 (61.1%)
	女性	35 (38.9%)
ECOG PS	0	53 (58.9%)
	1	37 (41.1%)
初回診断から治療開始までの期間中央値 [範囲]、月		82.2 [11-292]
Ann Arbor分類	I	5 (5.6%)
	II	16 (17.8%)
	III	25 (27.8%)
	IV	44 (48.9%)
Bulky病変 (>6cm) あり		31 (34.4%)
ベースライン時のSPD中央値 [範囲]		3,014 [234-15,799]
FLIPI	Low (0-1)	26 (28.9%)
	Intermediate (2)	24 (26.7%)
	High (3-5)	40 (44.4%)
前治療レジメン数	中央値 [範囲]	3 [2-10]
	1	0
	2	34 (37.8%)
	3	28 (31.1%)
	4以上	28 (31.1%)
前治療の種類	抗CD20抗体	90 (100%)
	アルキル化剤	90 (100%)
	自家造血幹細胞移植	19 (21.1%)
	CAR-T細胞療法	3 (3.3%)
	PI3K阻害剤 (国内未承認)	17 (18.9%)
前治療に対する抵抗性	直近の治療	62 (68.9%)
	いずれかの前治療	78 (86.7%)
	いずれかの抗CD20抗体	71 (78.9%)
	抗CD20抗体とアルキル化剤 (Double refractory)	48 (53.3%)
POD24		47 (52.2%)

POD24：一次治療開始後2年以内の再発

SPD：二方向積和

抵抗性：前治療に対して不応又は治療後6ヵ月以内の再発

中間解析時 (データカットオフ日：2021年3月15日)、観察期間中央値：12.9ヵ月 (範囲：2.0-22.1)

中間解析時(観察期間中央値：12.9ヵ月)

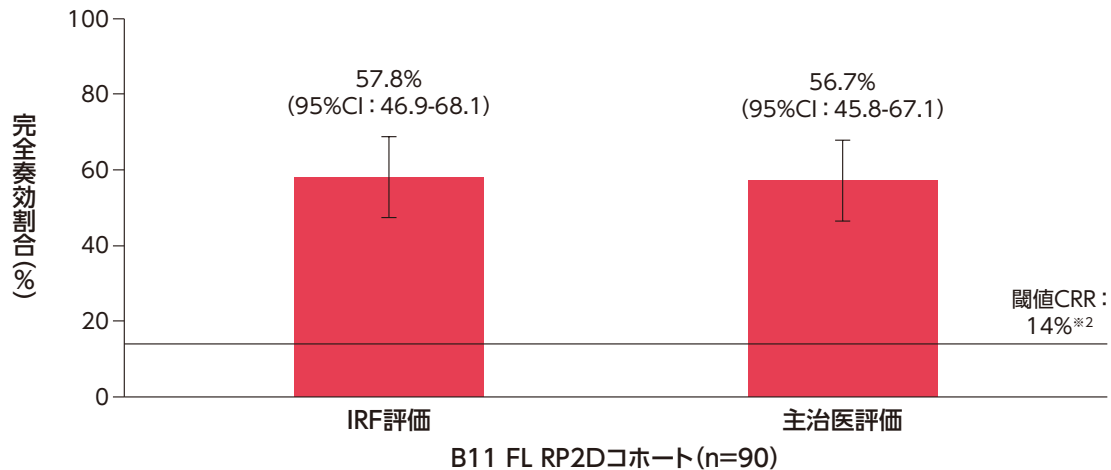
完全奏効割合：CRR (IRF評価、ITT集団)

〈主要評価項目〉

完全奏効割合：CRR (主治医評価、ITT集団)

〈副次評価項目〉

中間解析時のB11 FL RP2DコホートにおけるCRR (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^{※1})。CRR (主治医評価) は56.7% (95%CI：45.8-67.1) であった。



※1：検証的ではない解析

追加解析時(観察期間中央値：18.3ヵ月)

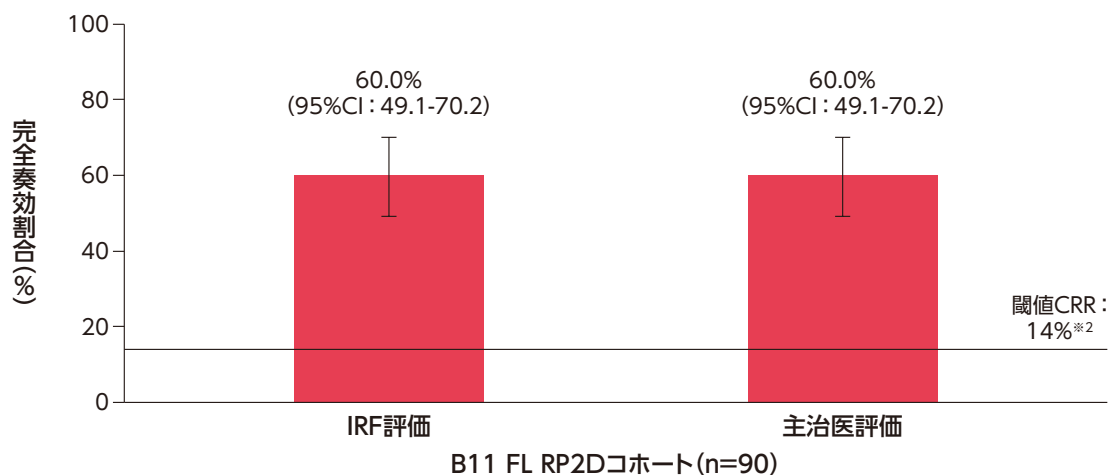
完全奏効割合：CRR (IRF評価、ITT集団)

〈主要評価項目〉

完全奏効割合：CRR (主治医評価、ITT集団)

〈副次評価項目〉

追加解析時のB11 FL RP2DコホートにおけるCRR (IRF評価) は60.0% (95%CI：49.1-70.2)、CRR (主治医評価) は60.0% (95%CI：49.1-70.2) であった。



※2：再発又は難治性のFL患者を対象としたコパニリシブ単剤(国内未承認)の海外第Ⅱ相臨床試験におけるCRRをヒストリカルコントロールとして設定した¹²⁾。

中間解析時(データカットオフ日：2021年3月15日)、観察期間中央値：12.9ヵ月(範囲：2.0-22.1)
追加解析時(データカットオフ日：2021年8月27日)、観察期間中央値：18.3ヵ月(範囲：2.0-27.5)

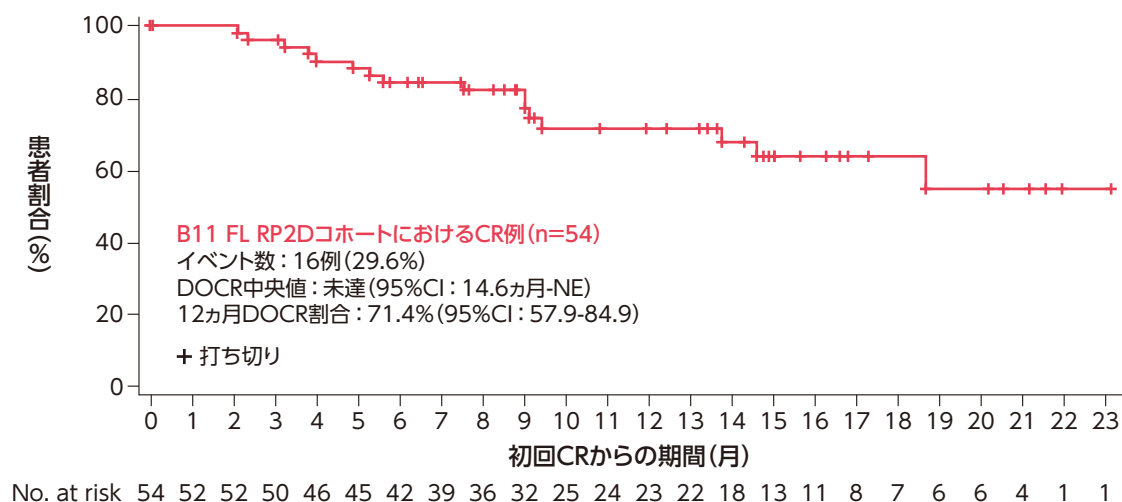
臨床試験の成績

追加解析時(観察期間中央値：18.3ヵ月)

完全奏効期間：DOCR (IRF評価、ITT集団)

〈副次評価項目〉

追加解析時のB11 FL RP2DコホートにおけるDOCR (IRF評価) 中央値は未達 (95%CI：14.6ヵ月-NE) であり、12ヵ月DOCR割合は71.4% (95%CI：57.9-84.9) であった。

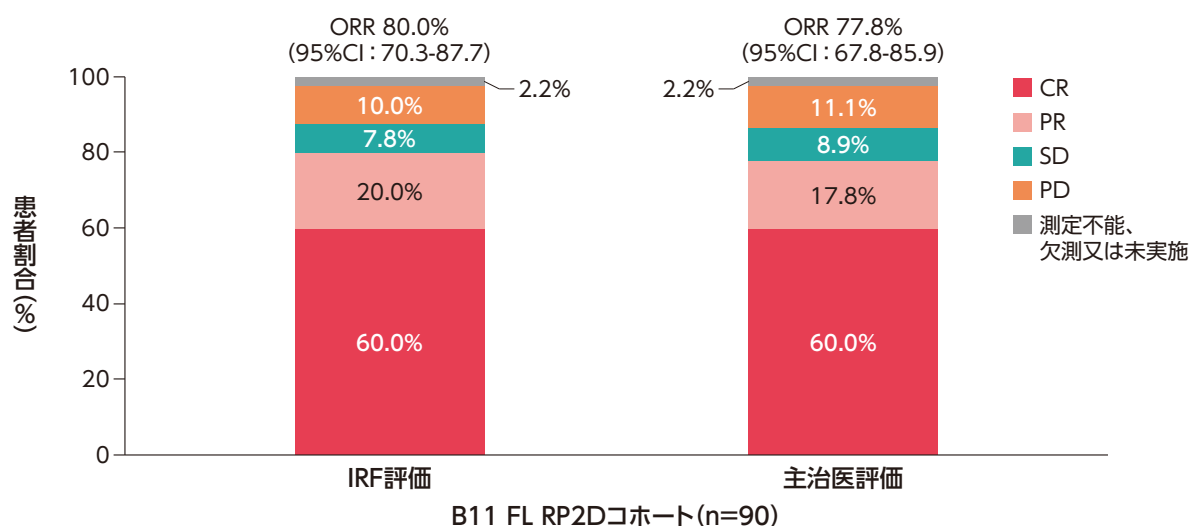


追加解析時(観察期間中央値：18.3ヵ月)

奏効割合：ORR (IRF評価及び主治医評価、ITT集団)

〈副次評価項目〉

追加解析時のB11 FL RP2DコホートにおけるORR (IRF評価) は80.0% (95%CI：70.3-87.7)、ORR (主治医評価) は77.8% (95%CI：67.8-85.9) であった。



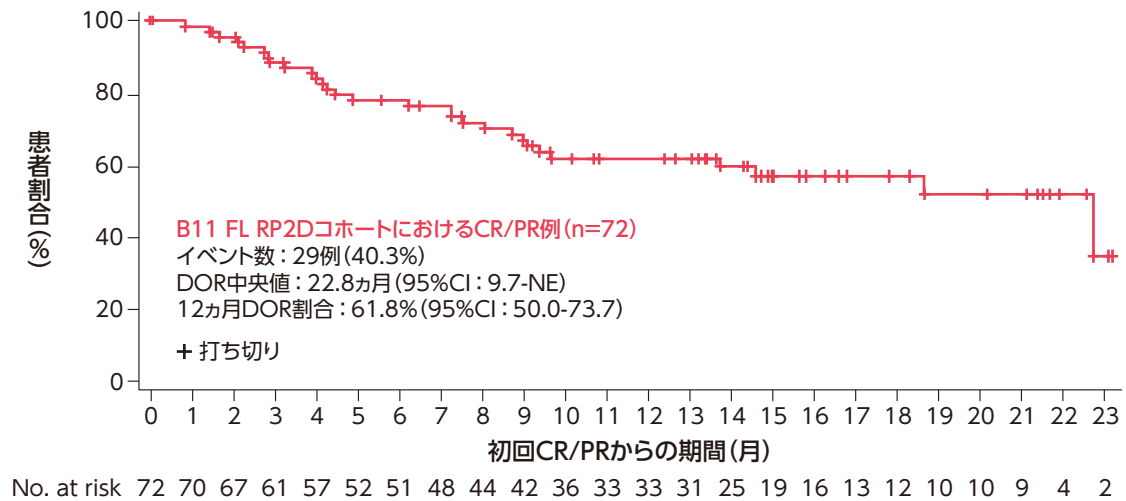
追加解析時(データカットオフ日：2021年8月27日)、観察期間中央値：18.3ヵ月(範囲：2.0-27.5)

追加解析時(観察期間中央値：18.3ヵ月)

奏効期間：DOR(IRF評価、ITT集団)

〈副次評価項目〉

追加解析時のB11 FL RP2DコホートにおけるDOR (IRF評価) 中央値は22.8ヵ月 (95%CI：9.7-NE) であり、12ヵ月DOR割合は61.8% (95%CI：50.0-73.7) であった。



追加解析時(データカットオフ日：2021年8月27日)、観察期間中央値：18.3ヵ月(範囲：2.0-27.5)

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

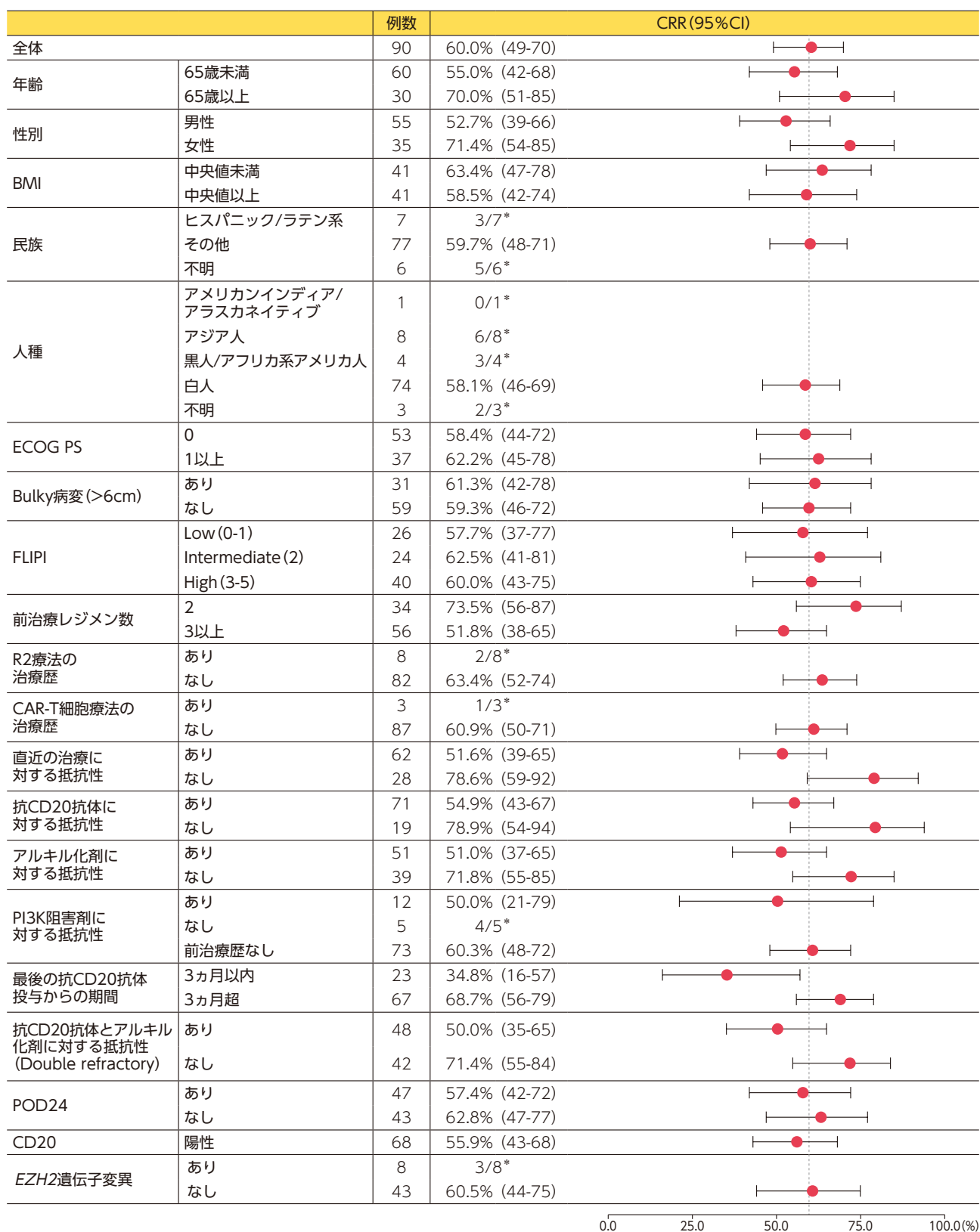
臨床試験の成績

Q & A

臨床試験の成績

CRRのサブグループ解析 (IRF評価)

追加解析時(観察期間中央値: 18.3ヵ月)



* 10例未満の項目はCR例/例数を記載している。

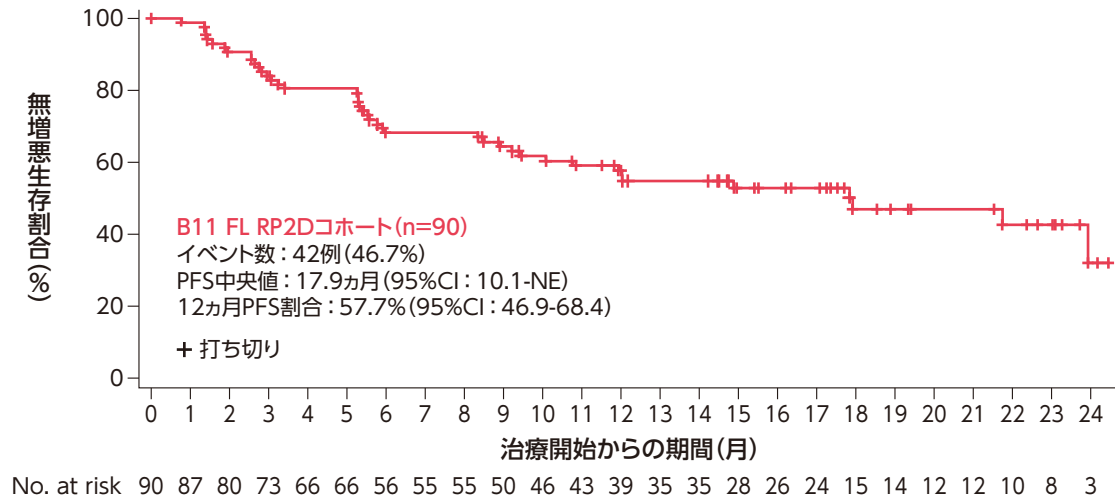
追加解析時(データカットオフ日: 2021年8月27日)、観察期間中央値: 18.3ヵ月(範囲: 2.0-27.5)

追加解析時(観察期間中央値：18.3ヵ月)

無増悪生存期間：PFS (IRF評価、ITT集団)

〈副次評価項目〉

追加解析時のB11 FL RP2DコホートにおけるPFS (IRF評価) 中央値は17.9ヵ月 (95%CI：10.1-NE) であり、12ヵ月PFS割合は57.7% (95%CI：46.9-68.4) であった。

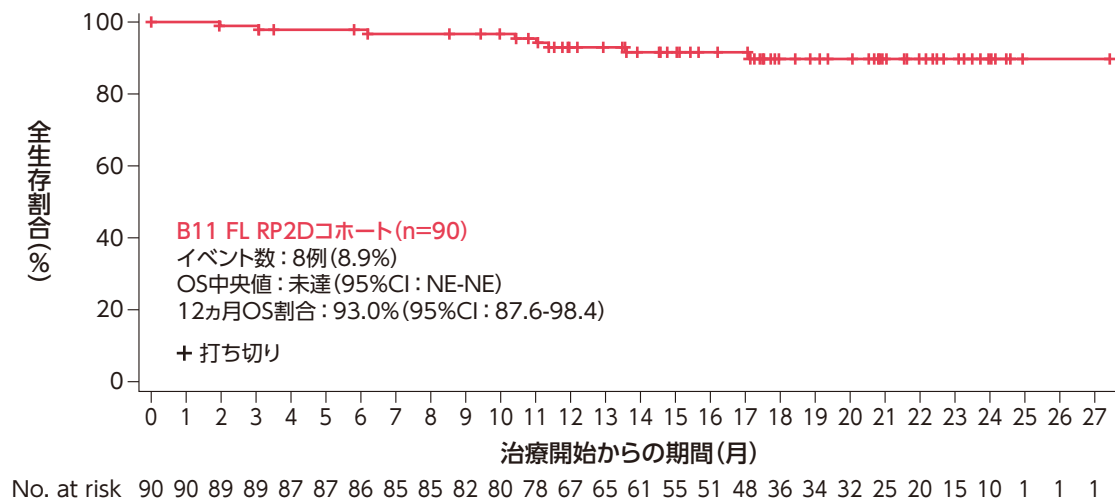


追加解析時(観察期間中央値：18.3ヵ月)

全生存期間：OS (ITT集団)

〈副次評価項目〉

追加解析時のB11 FL RP2DコホートにおけるOS中央値は未達 (95%CI：NE-NE) であり、12ヵ月OS割合は93.0% (95%CI：87.6-98.4) であった。



追加解析時(データカットオフ日：2021年8月27日)、観察期間中央値：18.3ヵ月(範囲：2.0-27.5)

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

Q
&
A

臨床試験の成績

安全性の概要 (安全性解析集団)

追加解析時 (観察期間中央値：18.3ヵ月)

	B11 FL RP2Dコホート (n=90)
有害事象発現例数	90 (100%)
Grade 3以上の有害事象	63 (70.0%)
重篤な有害事象	42 (46.7%)
投与中止に至った有害事象	4 (4.4%)
死亡に至った有害事象	2 (2.2%)

CTCAE ver.4.0

主な有害事象 (15%以上) (安全性解析集団)

追加解析時 (観察期間中央値：18.3ヵ月)

	B11 FL RP2Dコホート (n=90)
発現例数	90 (100%)
サイトカイン放出症候群 (CRS)	41 (45.6%)
疲労	33 (36.7%)
頭痛	28 (31.1%)
発熱	26 (28.9%)
低リン血症	24 (26.7%)
そう痒症	19 (21.1%)
好中球減少症	18 (20.0%)
低カリウム血症	17 (18.9%)
便秘	16 (17.8%)
咳嗽	16 (17.8%)
下痢	15 (16.7%)
悪心	15 (16.7%)
発疹	14 (15.6%)
皮膚乾燥	14 (15.6%)

MedDRA ver. 24.0

追加解析時 (データカットオフ日：2021年8月27日)、観察期間中央値：18.3ヵ月 (範囲：2.0-27.5)

重篤な有害事象 (2例以上) (安全性解析集団)

追加解析時 (観察期間中央値：18.3ヵ月)

	B11 FL RP2Dコホート (n=90)
発現例数	42 (46.7%)
サイトカイン放出症候群 (CRS)	21 (23.3%)
急性腎障害	3 (3.3%)
尿路感染	3 (3.3%)
発熱	2 (2.2%)
肺炎	2 (2.2%)
腫瘍フレア	2 (2.2%)
COVID-19	2 (2.2%)
エプスタイン・バーウイルス血症	2 (2.2%)
敗血症性ショック	2 (2.2%)

MedDRA ver. 24.0

投与中止に至った有害事象 (安全性解析集団)

追加解析時 (観察期間中央値：18.3ヵ月)

	B11 FL RP2Dコホート (n=90)
発現例数	4 (4.4%)
サイトカイン放出症候群 (CRS)	2 (2.2%)
エプスタイン・バーウイルス血症	1 (1.1%)
ホジキン病	1 (1.1%)

MedDRA ver. 24.0

死亡に至った有害事象 (安全性解析集団)

追加解析時 (観察期間中央値：18.3ヵ月)

	B11 FL RP2Dコホート (n=90)
発現例数	2 (2.2%)
悪性新生物進行 ^{※1}	1 (1.1%)
死亡 ^{※1}	1 (1.1%)

MedDRA ver. 24.0

※1：いずれも治験薬との因果関係は否定された。

追加解析時 (データカットオフ日：2021年8月27日)、観察期間中央値：18.3ヵ月 (範囲：2.0-27.5)

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

Q & A

臨床試験の成績

3. 国内第 I 相臨床試験 (FLMOON-1 試験 [JO40295 試験 拡大コホート])^{7,8)}

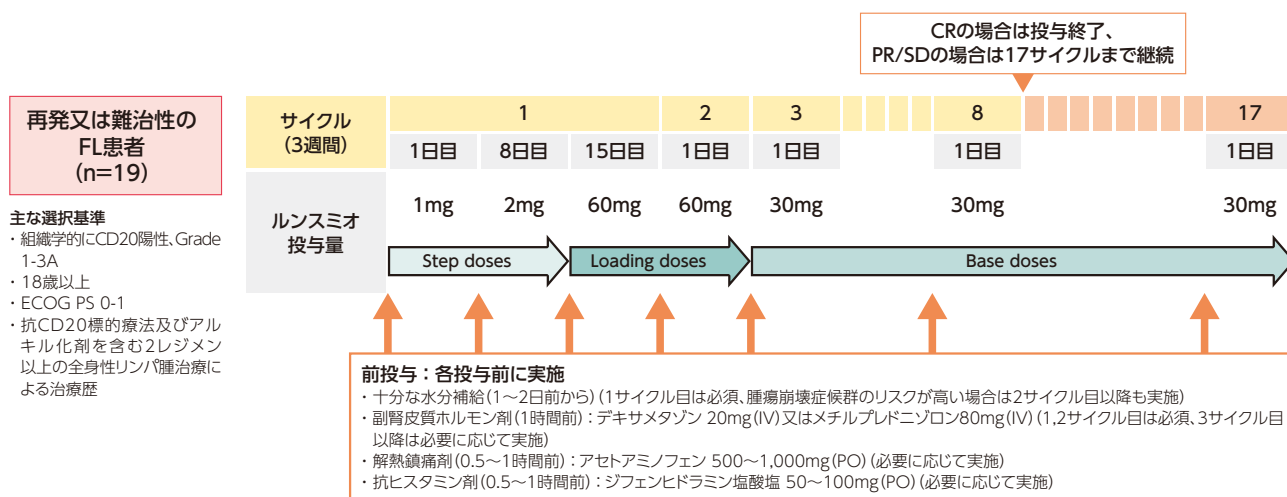
7) 承認時評価資料：国内第 I 相臨床試験 (JO40295 試験)

8) Goto H, et al. Int J Clin Oncol. 2025; 30 (2): 389-396.

[利益相反：本試験は中外製薬株式会社の支援のもと実施された。本文献は中外製薬株式会社の社員及びF. Hoffmann-La Roche社、中外製薬株式会社から資金提供を受けた著者が含まれる。]

試験概要 (FLMOON-1 試験 [JO40295 試験 拡大コホート])

- 【目的】** 再発又は難治性のFL患者を対象として、ルンスミオ単剤療法の有効性及び安全性を検討する。
- 【対象】** 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19例 (ITT集団、有効性及び安全性解析集団：19例)
- 【方法】** ルンスミオを1サイクル目の1日目に1mg、8日目に2mg、15日目に60mg、2サイクル目の1日目に60mg投与した。3サイクル目以降は1日目に30mg投与した。
3週間1サイクルとし、8サイクルまで継続した。
8サイクル終了時にCRが得られた患者は投与を終了し、PR/SD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。



- 【評価項目】** 主要評価項目：完全奏効割合 (CRR) [独立評価機関 (IRF) 評価]
副次評価項目：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

- 【解析計画】** 各評価項目に用いる治療効果は、改訂版悪性リンパ腫効果判定基準を用いて評価した。
- 主要評価項目であるCRR (IRF評価) について、再発又は難治性のFL患者を対象としたコパンリシブ単剤 (国内未承認) の海外第 II 相臨床試験におけるCRR 14%¹²⁾をヒストリカルコントロールとし、閾値CRRを14%に設定した。CRR (IRF評価) の90%CIの下限値が閾値CRR 14%を上回った場合に、CRRが14%未満であるという帰無仮説を棄却することとした。なお、症例数は期待CRRを46.9%とし、片側有意水準5%で検出力が94.4%担保される数とした。
- CRRの90%CIはClopper-Pearson法を用いて算出した。
- 副次評価項目であるCRR (主治医評価) の95%CIも同様にClopper-Pearson法を用いて算出した。
- DOR、DOCR、PFS、OSはKaplan-Meier法で推定し、中央値の95%CIはBrookmeyer-Crowley法を用いて算出した。また、6ヵ月時点のDOR、DOCR、PFS、OS割合を推定し、その95%CIはGreenwoodの式で算出した。
- CRR (IRF評価) 及びORR (IRF評価) のサブグループ解析 (年齢、性別、ECOG PS、Bulky病変、FLIPI、前治療レジメン数、R2療法の治療歴、CAR-T細胞療法の治療歴、直近の治療に対する抵抗性、抗CD20抗体に対する抵抗性、アルキル化剤に対する抵抗性、Double refractory、POD24) は事前に規定されていた。

患者背景 (ITT集団)

主要解析時 (観察期間中央値：7.95ヵ月)

		FLMOON-1試験 (n=19)
年齢中央値 [範囲]、歳		72 [58-80]
性別	男性	9 (47.4%)
	女性	10 (52.6%)
体重中央値 [範囲]、kg		59.8 [43.5-92.3]
ECOG PS	0	17 (89.5%)
	1	2 (10.5%)
初回診断から治療開始までの期間中央値 [範囲]、月		86.3 [36.1-154.7]
Ann Arbor分類	I	1 (5.3%)
	II	2 (10.5%)
	III	5 (26.3%)
	IV	11 (57.9%)
Bulky病変 (>6cm) あり		6 (31.6%)
ベースライン時のSPD中央値 [範囲]		1,628.7 [280.9-9,205.0]
FLIPI	Low (0-1)	3 (15.8%)
	Intermediate (2)	4 (21.1%)
	High (3-5)	12 (63.2%)
前治療レジメン数	中央値 [範囲]	3 [2-5]
	1	0
	2	7 (36.8%)
	3	6 (31.6%)
	4以上	6 (31.6%)
前治療の種類	抗CD20抗体	19 (100%)
	アルキル化剤	19 (100%)
	R2療法	1 (5.3%)
	自家造血幹細胞移植	0
	CAR-T細胞療法	1 (5.3%)
前治療に対する抵抗性	直近の治療	9 (47.4%)
	いずれかの抗CD20抗体	8 (42.1%)
	抗CD20抗体とアルキル化剤 (Double refractory)	8 (42.1%)
POD24		5 (26.3%)

POD24：一次治療開始後2年以内の再発

SPD：二方向積和

抵抗性：前治療に対して不応又は治療後6ヵ月以内の再発

主要解析時 (データカットオフ日：2023年10月13日)、観察期間中央値：7.95ヵ月 (範囲：0.1-17.1)

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

Q & A

臨床試験の成績

主要解析時(観察期間中央値：7.95ヵ月)

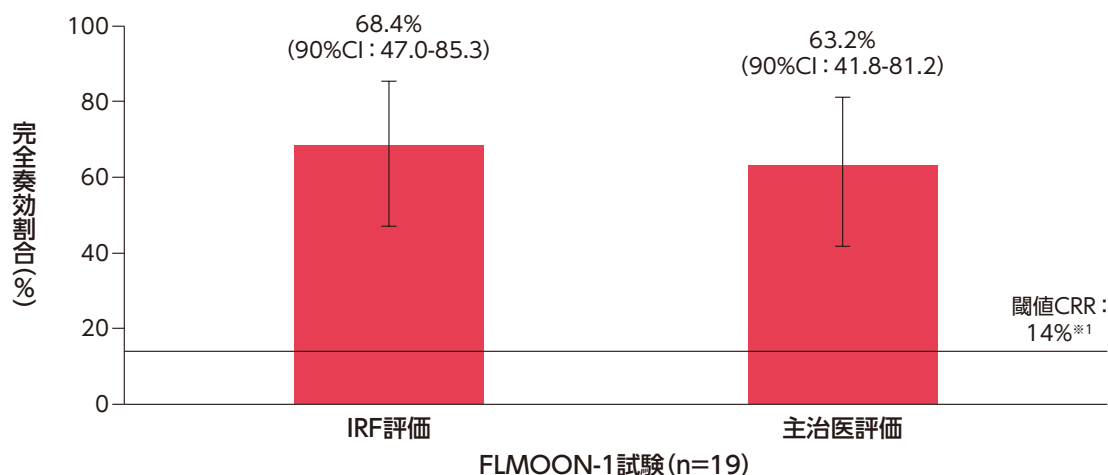
完全奏効割合：CRR (IRF評価、ITT集団)

〈主要評価項目〉

完全奏効割合：CRR (主治医評価、ITT集団)

〈副次評価項目〉

FLMOON-1試験におけるCRR (IRF評価) は68.4% (90%CI：47.0-85.3) であり、90%CIの下限値は閾値CRR (14%) を上回った。CRR (主治医評価) は63.2% (90%CI：41.8-81.2) であった。



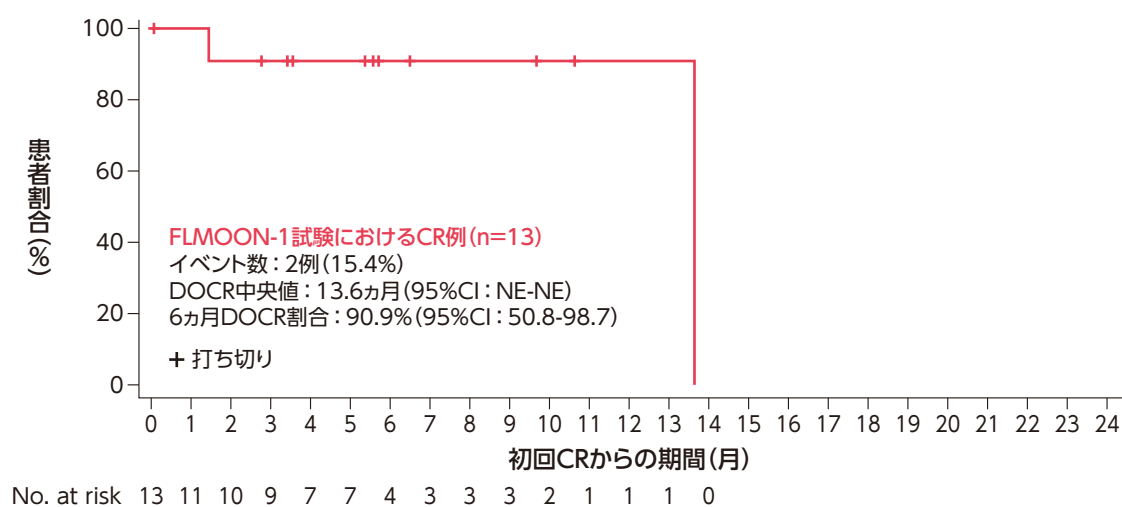
※1：再発又は難治性のFL患者を対象としたコパンリシブ単剤(国内未承認)の海外第Ⅱ相臨床試験におけるCRRをヒストリカルコントロールとして設定した¹²⁾。

主要解析時(観察期間中央値：7.95ヵ月)

完全奏効期間：DOCR (IRF評価、ITT集団)

〈副次評価項目〉

FLMOON-1試験におけるDOCR (IRF評価) 中央値は13.6ヵ月 (95%CI：NE-NE) であり、6ヵ月DOCR割合は90.9% (95%CI：50.8-98.7) であった。



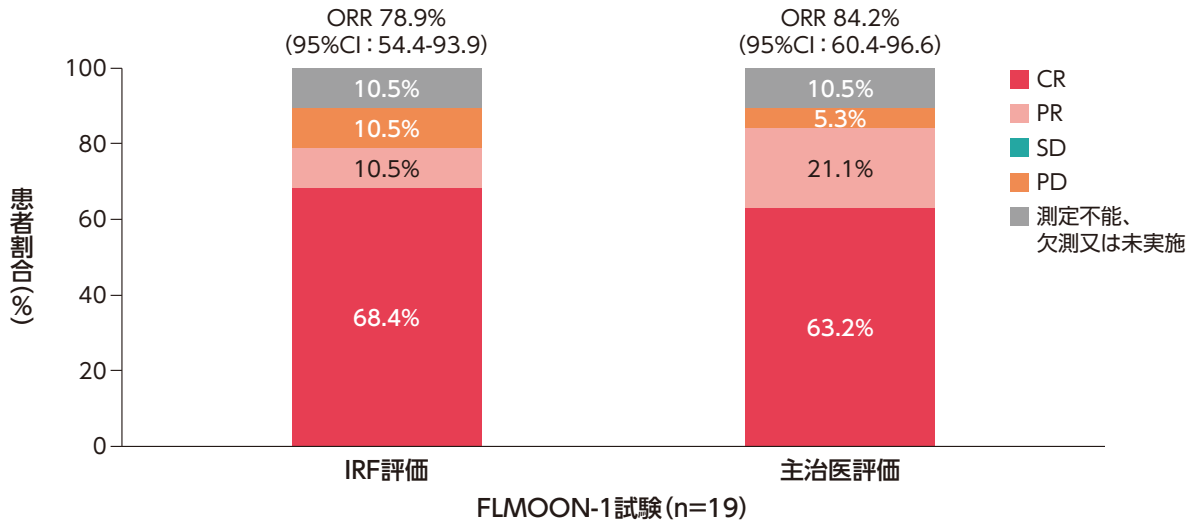
主要解析時(データカットオフ日：2023年10月13日)、観察期間中央値：7.95ヵ月(範囲：0.1-17.1)

主要解析時(観察期間中央値：7.95ヵ月)

奏効割合：ORR (IRF評価及び主治医評価、ITT集団)

〈副次評価項目〉

FLMOON-1試験におけるORR (IRF評価)は78.9% (95%CI：54.4-93.9)、ORR (主治医評価)は84.2% (95%CI：60.4-96.6)であった。

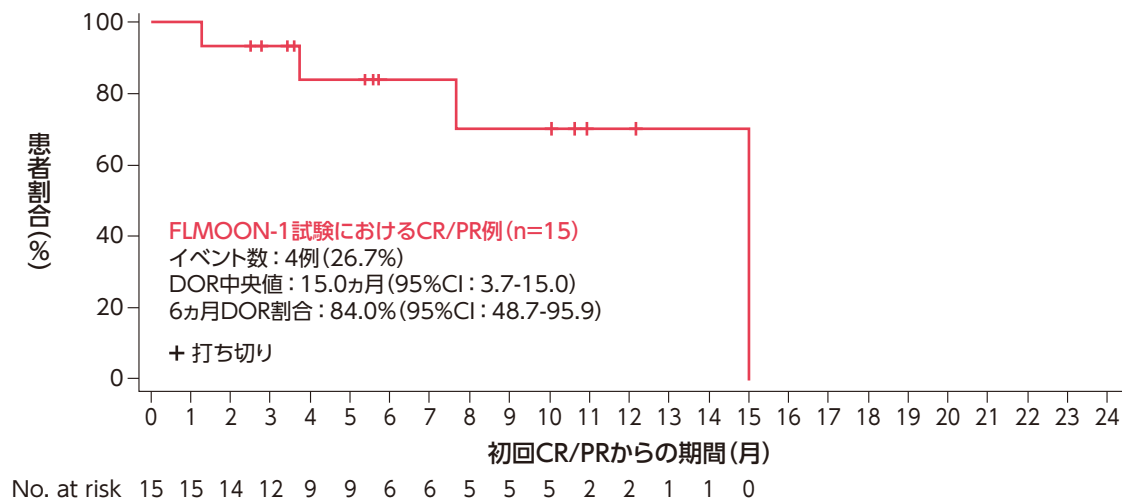


主要解析時(観察期間中央値：7.95ヵ月)

奏効期間：DOR (IRF評価、ITT集団)

〈副次評価項目〉

FLMOON-1試験におけるDOR (IRF評価) 中央値は15.0ヵ月 (95%CI：3.7-15.0) であり、6ヵ月DOR割合は84.0% (95%CI：48.7-95.9)であった。



主要解析時(データカットオフ日：2023年10月13日)、観察期間中央値：7.95ヵ月(範囲：0.1-17.1)

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

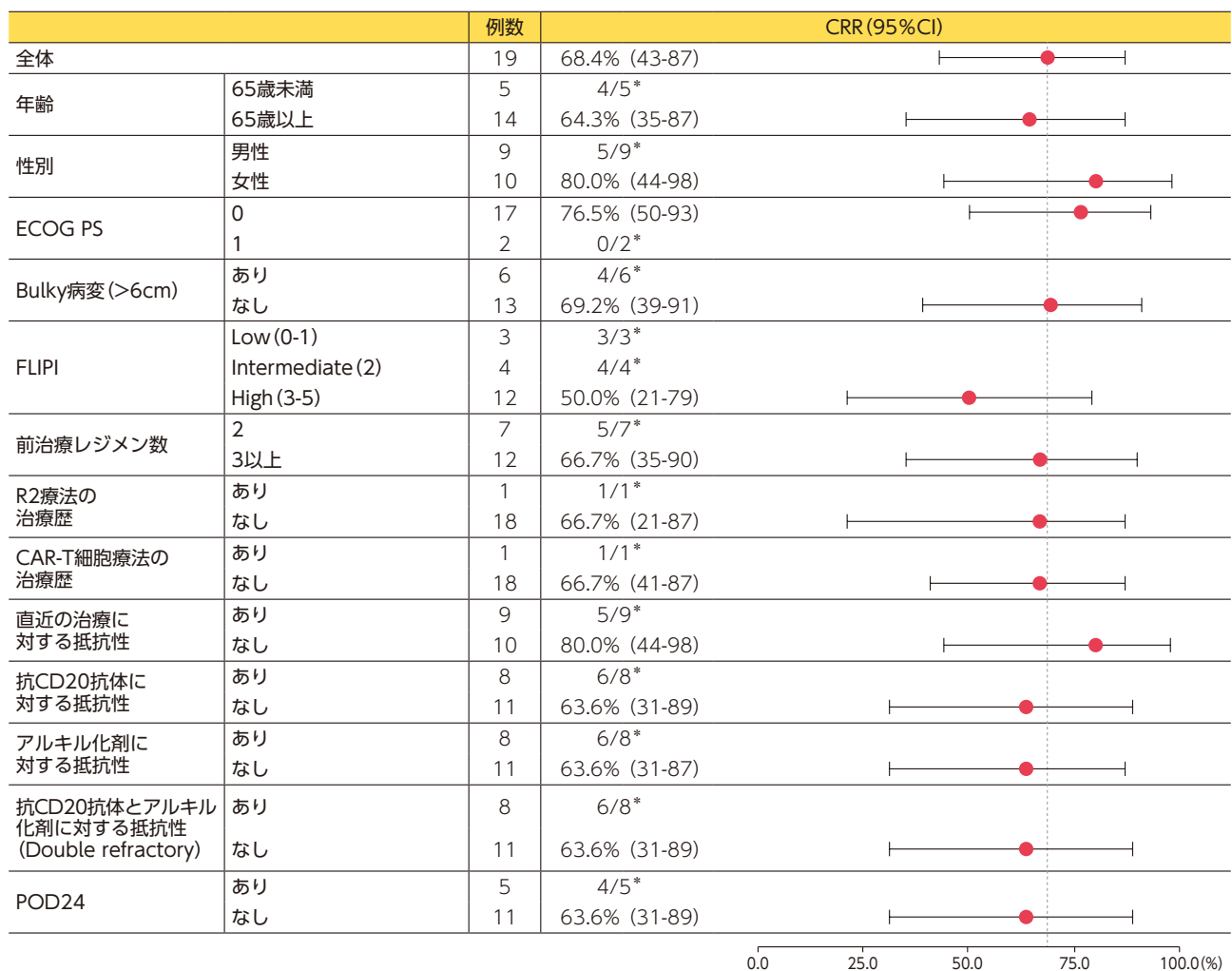
臨床試験の成績

Q & A

臨床試験の成績

CRRのサブグループ解析 (IRF評価)

主要解析時 (観察期間中央値: 7.95ヵ月)



* 10例未満の項目はCR例/例数を記載している。

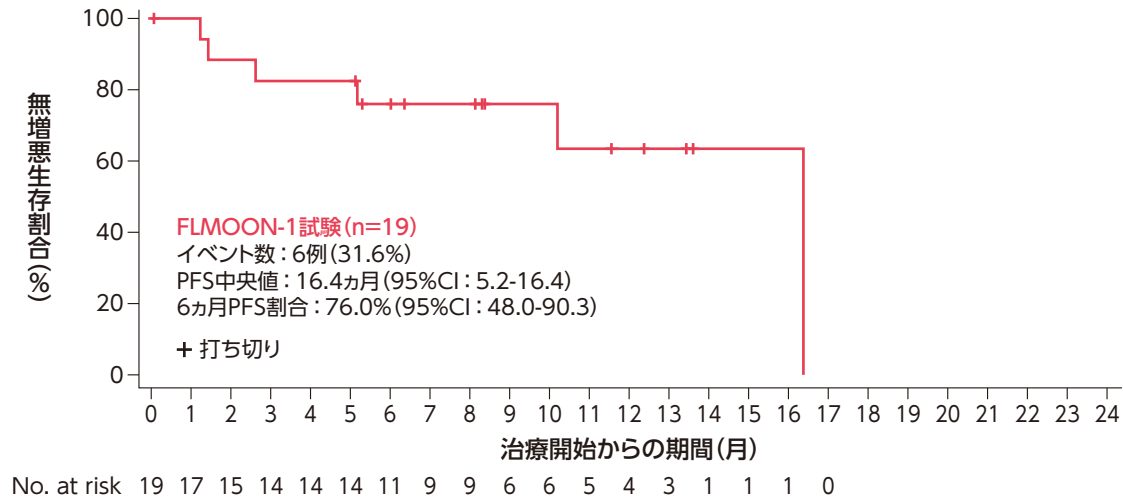
主要解析時 (データカットオフ日: 2023年10月13日)、観察期間中央値: 7.95ヵ月 (範囲: 0.1-17.1)

主要解析時(観察期間中央値：7.95ヵ月)

無増悪生存期間：PFS (IRF評価、ITT集団)

〈副次評価項目〉

FLMOON-1試験におけるPFS (IRF評価) 中央値は16.4ヵ月 (95%CI：5.2-16.4) であり、6ヵ月PFS割合は76.0% (95%CI：48.0-90.3) であった。

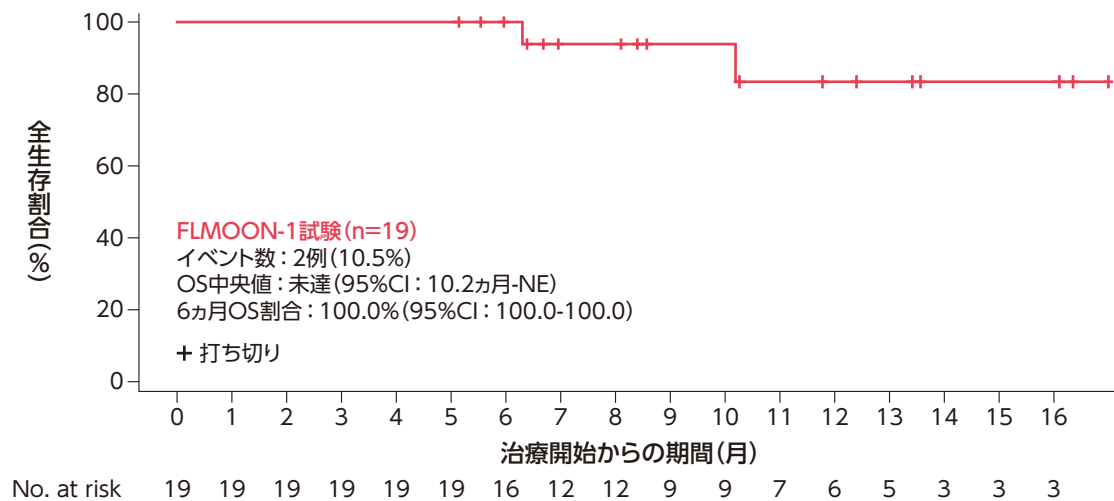


主要解析時(観察期間中央値：7.95ヵ月)

全生存期間：OS (ITT集団)

〈副次評価項目〉

FLMOON-1試験におけるOS中央値は未達 (95%CI：10.2ヵ月-NE) であり、6ヵ月OS割合は100.0% (95%CI：100.0-100.0) であった。



主要解析時(データカットオフ日：2023年10月13日)、観察期間中央値：7.95ヵ月(範囲：0.1-17.1)

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

Q & A

臨床試験の成績

安全性の概要(安全性解析集団)

主要解析時(観察期間中央値：7.95ヵ月)

	FLMOON-1試験(n=19)
有害事象発現例数	18 (94.7%)
Grade 3以上の有害事象	17 (89.5%)
重篤な有害事象	7 (36.8%)
投与中止に至った有害事象	2 (10.5%)
死亡に至った有害事象	1 (5.3%)

CTCAE ver.4.03

主な有害事象(15%以上)(安全性解析集団)

主要解析時(観察期間中央値：7.95ヵ月)

	FLMOON-1試験(n=19)
発現例数	18 (94.7%)
リンパ球数減少	13 (68.4%)
サイトカイン放出症候群(CRS)	9 (47.4%)
AST増加	6 (31.6%)
ALT増加	6 (31.6%)
発疹	5 (26.3%)
好中球数減少	5 (26.3%)
便秘	4 (21.1%)
そう痒症	4 (21.1%)
注入に伴う反応	4 (21.1%)
高血糖	4 (21.1%)
悪心	3 (15.8%)
带状疱疹	3 (15.8%)
白血球数減少	3 (15.8%)
血中ビリルビン増加	3 (15.8%)
多形紅斑	3 (15.8%)

MedDRA ver. 20.1

主要解析時(データカットオフ日：2023年10月13日)、観察期間中央値：7.95ヵ月(範囲：0.1-17.1)

重篤な有害事象 (安全性解析集団)

主要解析時 (観察期間中央値：7.95ヵ月)

	FLMOON-1試験 (n=19)
発現例数	7 (36.8%)
サイトカイン放出症候群 (CRS)	2 (10.5%)
ウイルス性肺炎	1 (5.3%)
肝機能異常	1 (5.3%)
急性膵炎	1 (5.3%)
小細胞肺癌	1 (5.3%)
神経毒性 (ICANS) ※1	1 (5.3%)
多形紅斑	1 (5.3%)

MedDRA ver. 20.1

※1：報告時点でのMedDRA ver. 20.1に基づき、神経毒性として報告されているものの、医師報告事象名はICANSであり、ICANSとして集計

投与中止に至った有害事象 (安全性解析集団)

主要解析時 (観察期間中央値：7.95ヵ月)

	FLMOON-1試験 (n=19)
発現例数	2 (10.5%)
小細胞肺癌	1 (5.3%)
神経毒性 (ICANS) ※1	1 (5.3%)

MedDRA ver. 20.1

※1：報告時点でのMedDRA ver. 20.1に基づき、神経毒性として報告されているものの、医師報告事象名はICANSであり、ICANSとして集計

死亡に至った有害事象 (安全性解析集団)

主要解析時 (観察期間中央値：7.95ヵ月)

	FLMOON-1試験 (n=19)
発現例数	1 (5.3%)
小細胞肺癌 ※2	1 (5.3%)

MedDRA ver. 20.1

※2：治験薬との因果関係は否定された。

主要解析時 (データカットオフ日：2023年10月13日)、観察期間中央値：7.95ヵ月 (範囲：0.1-17.1)

臨床試験の成績

4. 副作用

(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)^{5,6)} における副作用一覧

(n=90)

	全Grade		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	例数	%	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				

	全Grade		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	例数	%	例数				
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			
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			

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

Q & A

臨床試験の成績

	全Grade		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	例数	%	例数				
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		
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				

	全Grade		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	例数	%	例数				
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

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

Q & A

臨床試験の成績

(2) 国内第 I 相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]) ^{7,8)} における副作用一覧

(n=19)

	全Grade		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	例数	%	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			
帯状疱疹	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			

	全Grade		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	例数	%	例数				
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

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

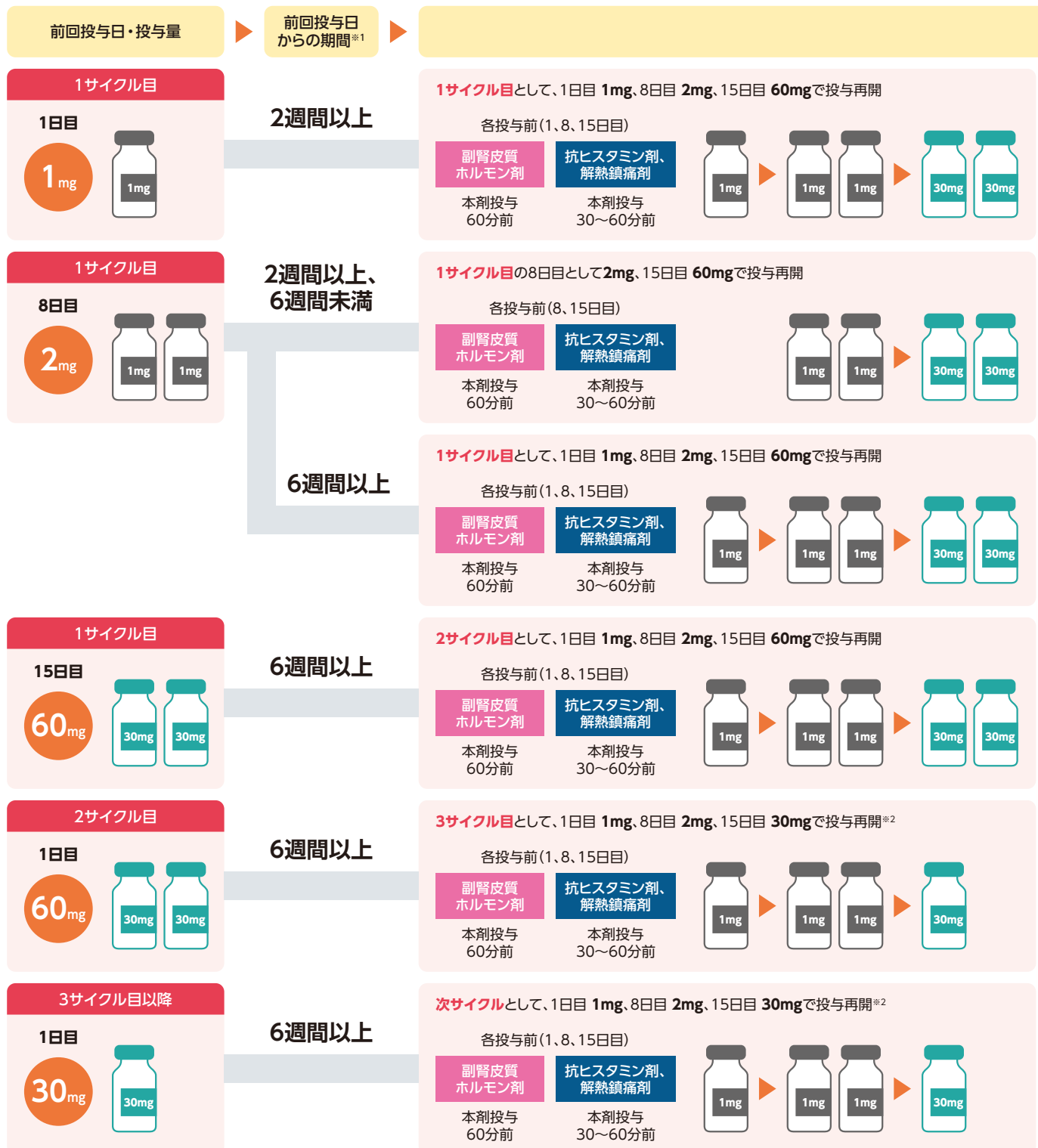
Q & A

Q&A

【製剤・調製・投与】

Q1 投与間隔が空いてしまった場合、次の投与量はどのようにすればよいですか？

A1 本剤投与延期後の再開時の投与方法に関しては、以下の図に従ってください。また、電子添文7. 用法及び用量に関連する注意 7.5に記載の表もご参照ください。



■：必須 ■：任意

※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。

※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。

投与方法

2サイクル目は1日目に60mg

副腎皮質
ホルモン剤

本剤投与
60分前

抗ヒスタミン剤、
解熱鎮痛剤

本剤投与
30～60分前



3サイクル目以降は1日目に30mg

副腎皮質
ホルモン剤

本剤投与
60分前

抗ヒスタミン剤、
解熱鎮痛剤

本剤投与
30～60分前



2サイクル目は1日目に60mg

副腎皮質
ホルモン剤

本剤投与
60分前

抗ヒスタミン剤、
解熱鎮痛剤

本剤投与
30～60分前



3サイクル目以降は1日目に30mg

副腎皮質
ホルモン剤

本剤投与
60分前

抗ヒスタミン剤、
解熱鎮痛剤

本剤投与
30～60分前



2サイクル目は1日目に60mg

副腎皮質
ホルモン剤

本剤投与
60分前

抗ヒスタミン剤、
解熱鎮痛剤

本剤投与
30～60分前



3サイクル目以降は1日目に30mg

副腎皮質
ホルモン剤

本剤投与
60分前

抗ヒスタミン剤、
解熱鎮痛剤

本剤投与
30～60分前



3サイクル目以降は1日目に30mg

副腎皮質
ホルモン剤

本剤投与
60分前

抗ヒスタミン剤、
解熱鎮痛剤

本剤投与
30～60分前



4サイクル目以降は1日目に30mg

副腎皮質
ホルモン剤

本剤投与
60分前

抗ヒスタミン剤、
解熱鎮痛剤

本剤投与
30～60分前



以降のサイクルは1日目に30mg

副腎皮質
ホルモン剤

本剤投与
60分前

抗ヒスタミン剤、
解熱鎮痛剤

本剤投与
30～60分前



Q&A

Q2 ルンスミオ以外の抗悪性腫瘍剤と併用できますか？

A2 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）^{5,6)}及び国内第I相臨床試験（FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]）^{7,8)}では、単剤の有効性・安全性が検討されました。従って、他の抗悪性腫瘍剤との併用に関して有効性・安全性は確立していません。

Q3 希釈後はいつまで使用できますか？

A3 電子添文の記載の通り、用時調製し、調製後は速やかに使用することと規定しています。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時間以内に使用してください。また残液は廃棄してください。

Q4 点滴静注にかかる時間はどれくらいですか？
点滴時間を短縮するために注入速度を上げてよいですか？

A4 1サイクル目は4時間以上かけて投与してください。2サイクル目以降は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ます。

Q5 フィルター付きのルートを使用してもよいですか？

A5 インラインフィルターは使用しないでください。
本剤はインラインフィルターに吸着する恐れがあります。

Q6 他の薬剤を使用したルートで投与してもよいですか？

A6 投与しないでください。
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ります。

Q7 用量設定の根拠を教えてください。

A7 本剤の用量設定は、CRSの発現リスクを最小限に抑え、有効性が期待できる用量として設定されました。臨床試験において得られた有効性及び安全性データによって、良好なベネフィット・リスクバランスを有することが示されています。
1サイクル目の1日目及び8日目における1mg及び2mgの「Step doses」は薬力学的／臨床的に有効であり、以降の投与でのCRSの発現リスクを軽減させ、良好な忍容性であることが示されました。1サイクル目の15日目及び2サイクル目の1日目の60mgの「Loading doses」により、最良の臨床効果が得られると予測されます。さらに、「Base doses」として3サイクル目以降の1日目に30mgを投与すると、最初の2サイクルでの腫瘍縮小効果が得られた後、持続的な臨床効果が得られることが示されています。（➡P14）

【安全性：副作用の予防・対処】

Q8 Infusion reactionについて、CRSに関連する有害事象以外の事象の発現内容や頻度を教えてください。

A8 CRSに関連しないinfusion reactionの発現状況は以下の通りでした。

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)^{5,6)}における infusion reaction^{*1}の発現状況(5%以上)(有害事象)

	B11 FL RP2Dコホート(n=90)	
	全Grade	Grade 3以上
発現例数	63 (70.0%)	4 (4.4%)
そう痒症	19 (21.1%)	0
咳嗽	16 (17.8%)	0
発疹	14 (15.6%)	1 (1.1%)
皮膚剥脱	9 (10.0%)	0
紅斑	8 (8.9%)	0
紅斑性皮疹	7 (7.8%)	2 (2.2%)
呼吸困難	7 (7.8%)	1 (1.1%)
潮紅	7 (7.8%)	0
蕁麻疹	5 (5.6%)	0

※1：MedDRA HLT「注射部位反応」及びMedDRA SMQ「過敏症(広域)」、「アナフィラキシー反応(広域)」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

国内第Ⅰ相臨床試験(FLMOON-1試験[JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)}における infusion reaction^{*1}の発現状況(有害事象)

	FLMOON-1試験(n=19)	
	全Grade	Grade 3以上
発現例数	15 (78.9%)	4 (21.1%)
発疹	5 (26.3%)	0
注入に伴う反応	4 (21.1%)	2 (10.5%)
そう痒症	4 (21.1%)	0
多形紅斑	3 (15.8%)	1 (5.3%)
紅斑	2 (10.5%)	0
全身性浮腫	1 (5.3%)	1 (5.3%)
顔面浮腫	1 (5.3%)	0
結膜炎	1 (5.3%)	0
口内炎	1 (5.3%)	0
湿疹	1 (5.3%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (5.3%)	0
薬疹	1 (5.3%)	0

※1：MedDRA HLT「注射部位反応」及びMedDRA SMQ「過敏症(広域)」、「アナフィラキシー反応(広域)」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

Q9

感染症に対してどのような予防投与や対策が推奨されていたのでしょうか？

A9

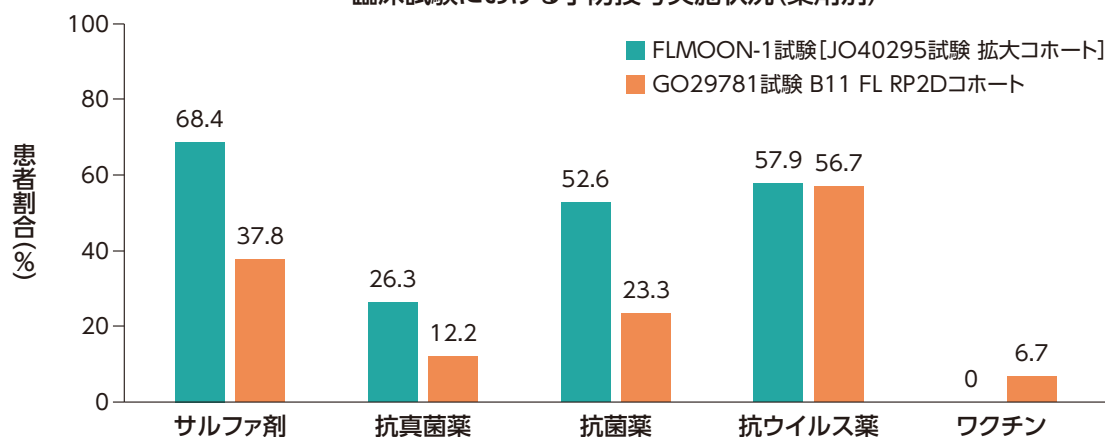
本剤の電子添文では、重要な基本的注意として、「感染症（日和見感染症を含む）が発現又は悪化することがあるので、本剤投与前に適切な予防措置を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分に注意すること。」と記載されています。

また、海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート）^{5,6)}及び国内第Ⅰ相臨床試験（FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]）^{7,8)}において、各施設の判断で、ウイルス感染、真菌感染、細菌感染又はニューモシスチス感染に対する抗感染症薬の予防投与が可能とされていました。

GO29781試験（海外データ）及びJO40295試験におけるサルファ剤／抗真菌薬／抗菌薬／抗ウイルス薬／ワクチンの予防投与実施状況は以下の通りでした。

なお、予防投与については、最新のガイドラインをご参照ください。

臨床試験における予防投与実施状況（薬剤別）



	FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート] (n=19)	GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート (n=90)
サルファ剤	13 (68.4%) ^{※1}	34 (37.8%)
抗真菌薬	5 (26.3%) ^{※2}	11 (12.2%)
抗菌薬	10 (52.6%) ^{※3}	21 (23.3%)
抗ウイルス薬	11 (57.9%) ^{※4}	51 (56.7%)
ワクチン	0	6 (6.7%) ^{※5}

※1：スルファメトキサゾール・トリメトプリム

※2：アトバコン、イトラコナゾール*

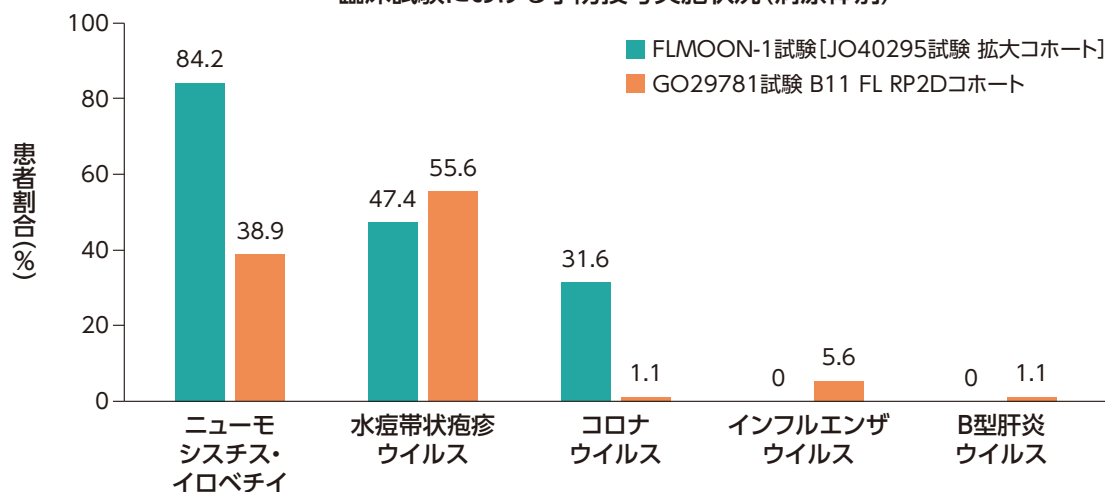
※3：セフェピム塩酸塩水和物*、レボフロキサシン水和物*、セフトリアキソンナトリウム水和物*、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム*、セファゾリンナトリウム*、タゾバクタム・ピペラシリン水和物*

※4：アシクロビル*、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）

※5：COVID-19 VACCINE NRVV AD (CHADOX1 NCOV-19)（国内未承認）の接種を受けた患者1例を含む

* 予防投与に対して、国内未承認です。使用にあたっては各薬剤の電子添文をご参照ください。

臨床試験における予防投与実施状況(病原体別)



	FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート] (n=19)	GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート (n=90)
ニューモシスチス・イロベチイ	16 (84.2%) ^{※1}	35 (38.9%)
水痘帯状疱疹ウイルス	9 (47.4%) ^{※2}	50 (55.6%)
コロナウイルス	6 (31.6%) ^{※3}	1 (1.1%) ^{※4}
インフルエンザウイルス	0	5 (5.6%)
B型肝炎ウイルス	0	1 (1.1%)

※1: スルファメトキサゾール・トリメトプリム、アトパコン

※2: アシクロビル*

※3: チキサゲビマブ(遺伝子組換え)・シルガビマブ(遺伝子組換え)

※4: COVID-19 VACCINE NRVV AD(CHADOX1 NCOV-19)(国内未承認)

* 予防投与に対して、国内未承認です。使用にあたっては各薬剤の電子添文をご参照ください。

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

Q & A

Q10 ルンスミオを投与している患者にワクチンの接種を行う場合、いつ行うべきですか？

A10 本剤による治療を受けた患者を対象としたワクチン試験は実施されておらず、データはありません。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ため、生ワクチン又は弱毒生ワクチンは併用注意となっています。不活化ワクチン(インフルエンザワクチン、感染症予防ワクチン等)及び国内既承認のコロナウイルスワクチンは併用療法として許容されていました。また、海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(GO29781試験 B11 FL RP2Dコホート)^{5,6)}及び国内第Ⅰ相臨床試験(FLMOON-1試験[JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)}では、生ワクチン、弱毒生ワクチン、不活化ワクチンは、本剤の投与開始(1サイクル目1日目予定日)までに、ワクチン接種日から少なくとも4週間が経過していることが規定されていました。

Q11 血管外漏出時の対処法は？

A11 本剤の血管外漏出時の組織傷害性について、現時点でガイドラインや公的機関によるリスク分類の情報はありませんが、有効成分であるモスネツズマブの本質はタンパク質であり、ルンスミオ製剤のpHは5.5～6.1、浸透圧比は0.9～1.2(生理食塩液に対する比)であることから、細胞傷害性は低いと推定されます。本剤の投与時に血管外漏出が発生した場合は、必要に応じて外用剤(抗炎症剤、副腎皮質ホルモン剤等)の使用等の一般的な対処を行ってください。

Q12 外国人患者と比較して日本人患者で安全性プロファイルに違いはありますか？

A12 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)^{5,6)} 及び国内第I相臨床試験 (FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート])^{7,8)} における有害事象の発現状況は以下の通りでした。

外国人集団 (GO29781試験) の安全性概要 (有害事象)

	B11 FL RP2Dコホート (n=90)
発現例数	90 (100%)
Grade 3以上の有害事象	63 (70.0%)
重篤な有害事象	42 (46.7%)
投与中止に至った有害事象	4 (4.4%)
死亡に至った有害事象	2 (2.2%)

有害事象のGradeはCTCAE ver. 4.0に準拠

データカットオフ日：2021年8月27日

日本人集団 (FLMOON-1試験) の安全性概要 (有害事象)

	FLMOON-1試験 (n=19)
発現例数	18 (94.7%)
Grade 3以上の有害事象	17 (89.5%)
重篤な有害事象	7 (36.8%)
投与中止に至った有害事象	2 (10.5%)
死亡に至った有害事象	1 (5.3%)

有害事象のGradeはCTCAE ver. 4.03に準拠

データカットオフ日：2023年10月13日

リンパ球数減少は全Grade及びGrade 3以上のいずれも、外国人集団と比較して日本人集団で発現割合が50%以上高く認められました。

GO29781試験 B11 FL RP2Dコホートでベースライン時にリンパ球数の測定結果が得られた83例において、臨床検査値異常としてリンパ球数減少が83例全例、Grade 3以上のリンパ球数減少が81例 (97.6%) に認められました。

以上を踏まえると、外国人患者においても高い頻度でリンパ球数減少が発現していたものの、有害事象としては認識されなかったことによるものと考えられます。

Q13 本剤の免疫原性について教えてください。(抗体産生についてのデータはありますか？)

A13 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 (GO29781試験) (海外データ) 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ませんでした。また、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相試験 (JO40295試験) において抗モスネツズマブ抗体が42例中1例で検出されています。

1. 臨床試験における選択基準

選択基準	GO29781試験 B11 FL RP2D コホート	FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]
【患者背景】		
本試験の内容について十分な説明を受け、本人の文書による同意が得られている患者。	●	●
同意取得時の年齢が18歳以上の患者。	●	●
登録日から12週以上の生存が可能と判断されている患者。	●	●
ECOG PSが0又は1の患者。	●	●
【疾患】		
組織学的にCD20陽性でGrade 1-3Aの再発又は難治性FLと診断された患者。 ^{※1}	●	●
過去に抗CD20標的療法及びアルキル化剤を含む2レジメン以上の全身性リンパ腫治療を受けている患者。	●	●
少なくとも1つの測定可能病変（CT又はMRIにて直交する2方向で計測可能でリンパ節病変では腫瘍の最大径が1.5cmを超える、節外病変では1.0cmを超える）を有する患者。	●	●
以下の条件を満たす腫瘍組織試料を提供可能な患者。 ・前治療の最終投与以降に採取された試料（ただし、本手順を実施できない場合においても、ホルマリン固定パラフィンブロック処理された腫瘍組織試料又は未染色スライド15枚での代替を許容する場合もある。）	●	
以下の条件をすべて満たす腫瘍組織試料を提供可能な患者。 ・ホルマリン固定パラフィンブロック処理された腫瘍組織試料又は未染色スライド3枚。 ・前治療の最終投与以降に採取された試料（ただし、本手順を実施できない場合においても、前治療の最終投与以前の検体での代替を許容する場合もある）。 ・腫瘍組織試料の採取時から、形質転換や組織型の変化を疑う所見が無いこと。		●
主要臓器機能が以下の基準をすべて満たす患者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師により、原疾患又はその他の疾患に起因するもの【免疫性血小板減少症等】及び/又は骨髄浸潤に起因するものと判断される所見は除く）。 ・好中球数 1,000/ μ L以上 ・血小板数 75,000/ μ L以上 ^{※2} ・ヘモグロビン GO29781試験：10.0g/dL以上 ^{※3} JO40295試験：9.0g/dL以上 ・AST及びALT 施設基準値上限の3倍以下 ・総ビリルビン 施設基準値上限の1.5倍以下 （ジルベール症候群の既往歴があり、総ビリルビン値の上昇が間接ビリルビン上昇を伴う場合は登録可とする。） ・血清クレアチニン 施設基準値上限以下 又はクレアチニンクリアランス 60mL/min以上 実測値又はCockcroft-Gault式より算出したクレアチニンクリアランスより判断する。	●	●
原疾患又は骨髄浸潤を伴う非ホジキンリンパ腫及び/又はその他の疾患に起因する（免疫性血小板減少症等）患者のうち、以下の基準を満たす患者。 ・好中球数 500/ μ L以上 ・血小板数 50,000/ μ L ^{※2} ・本剤初回投与7日前までに赤血球輸血を実施していないこと。	●	
【妊娠、避妊】		
妊娠する可能性のある女性 ^{※4} 試験期間中及び本剤又はトシリズマブの最終投与後一定期間（下記）のいずれか長い方まで、禁欲（異性間性交を避ける）又は失敗率が年間1%未満の適切な避妊法を用いること、ならびに卵子の提供を行わないことに同意した患者。 GO29781試験：3ヵ月間 JO40295試験：90日間	●	●
<男性の場合> 試験期間中及び本剤の最終投与後60日間又はトシリズマブの最終投与後90日間のいずれか長い方まで、禁欲（異性間性交を避ける）又は失敗率が年間1%未満の適切な避妊法を用いること、ならびに精子の提供を行わないことに同意した患者。	●	●

※1：GO29781試験では、組織学的にCD20抗原を発現すると予想される造血器腫瘍の病歴があることとされ、CD20陽性であることは必須とはされていない
 ※2：モスネツズマブの初回投与前14日以内に血小板輸血を実施していないこと（GO29781試験）
 ※3：モスネツズマブの初回投与前21日以内に赤血球輸血を実施していないこと
 ※4：女性は、初潮後であり、閉経後の状態（閉経以外の原因が特定されない連続12ヵ月以上の無月経）に達しておらず、外科的不妊手術（卵巣及び/又は子宮の摘出）を受けていない場合、妊娠する可能性があることみなされる

2. 臨床試験における除外基準

除外基準	GO29781試験 B11 FL RP2D コホート	FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]
【既往歴・合併症】		
モノクローナル抗体療法(キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体)又は融合タンパク質に対する重度のアレルギー反応やアナフィラキシー反応の既往を有する患者。	●	●
本剤の添加物であるヒスチジン酢酸塩、スクロース、ポリソルベート、L-メチオニンに対して過敏症の既往を有する患者。		●
中枢神経系リンパ腫の既往又は合併を有する患者。	●	●
治験実施計画書の遵守や結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある悪性腫瘍の既往を有する患者。 ただし、過去に根治的治療を受けた以下の悪性腫瘍を除く。 ・ 予後良好な治療的措置を行った皮膚の基底細胞癌又は皮膚扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌、予後良好な非浸潤性乳管癌の既往。 ・ Stage Iの悪性黒色腫、低Gradeの初期ステージ限局性前立腺癌。(JO40295試験) ・ 本剤初回投与前2年以上にわたって、無治療で寛解状態を維持しているその他の既に治療された悪性腫瘍。	●	●
前治療で発現した副作用が、Grade 2以上で継続している患者(JO40295試験では、脱毛、リンパ球数減少は許容)。	●	●
過去の免疫療法治療(例：免疫チェックポイント阻害薬治療)による、以下の免疫介在性の有害事象を有する患者。 - Grade 3の内分泌障害を除く、補充療法で管理されたGrade 3の有害事象。 - 治療中止後にベースラインまで消失しなかったGrade 3の有害事象。 - 治療中止後にベースラインまで消失しなかったGrade 1又は2の有害事象。 - CAR-T細胞療法等の特定の先行治療については、メディカルモニターと協議の上、登録を認める場合がある。(GO29781試験)	●	●
抗菌薬、抗真菌薬又は抗ウイルス薬等の全身投与を要する活動性の感染症の合併又は登録前4週間以内の既往を有する患者 ^{※1} 。ただし、表在性の真菌感染は許容する。	●	●
自己免疫疾患の合併又は既往を有する患者 ^{※2} 。ただし、以下の場合は許容する。 ・ 自己免疫疾患の既往、又は十分にコントロールされた自己免疫疾患があり、最後の免疫抑制療法から12ヵ月以上経過している患者は、治験責任医師又は治験分担当医師が安全と判断した場合に適格と認められることがある。 ・ 一定用量の甲状腺ホルモン補充療法でコントロール可能な甲状腺機能低下症の既往。 ・ 疾患関連の免疫性血小板減少性紫斑病又は自己免疫性溶血性貧血の既往。 ・ 低力価の外用ステロイド薬でコントロール可能な体表面積の10%未満(JO40295試験では10%以下)の皮疹(湿疹、乾癬、慢性単純性苔癬、白斑等の皮膚の病変に留まるもの)で、登録前12ヵ月以内の急性増悪がなく、ソラレン、紫外線A照射、メトトレキサート、レチノイド、生物学的製剤、経口カルシニューリン阻害薬、高力価のステロイド剤を要したことがないもの。 ・ インスリン治療を受けており、コントロール良好の1型糖尿病患者。(GO29781試験)	●	●
活動性の結核を有する患者。		●
HIV抗体陽性の患者。	●	●
HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体陽性の患者。ただし、HBs抗体陽性がワクチン接種によるものであることが明らかな場合又はHBs抗体及び/又はHBc抗体のみ陽性でHBV-DNAが検出されない場合は登録可とする。	●	●
HCV抗体陽性の患者。ただし、HCV抗体が陽性でHCV-RNA陰性の場合は登録可とする。	●	●
慢性活動性EBV感染の所見がある、又はその疑いがある患者。	●	●

※1：SARS-CoV-2 PCR検査又は抗原検査での感染確認を推奨する。(JO40295試験)

※2：GO29781試験では心筋炎、肺炎、重症筋無力症、筋炎、自己免疫性肝炎、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、炎症性腸疾患、抗リン脂質症候群に伴う血管血栓症、多発血管炎性肉芽腫症、シェーグレン症候群、ギラン・バレー症候群、多発性硬化症、血管炎、糸球体腎炎等の自己免疫疾患の既往歴とされた。

除外基準	GO29781試験 B11 FL RP2D コホート	FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]
進行性多巣性白質脳症 (PML) の確定診断歴を有する患者。	●	●
血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) 又はマクロファージ活性化症候群 (MAS) の既往又は合併を有する患者。	●	●
閉塞性肺疾患又は症候性気管支痙攣等の治療を要する肺疾患の合併及び既往等、治験結果の解釈に影響を及ぼし得る重大かつコントロール不良な肺疾患を有する患者。	●	●
New York Heart Association (NYHA) 分類クラスⅢ以上の心臓系疾患、不整脈又は不安定狭心症の合併、登録前6ヵ月以内の心筋梗塞の既往又は合併を有する患者。	●	●
中枢神経系疾患 (脳卒中、てんかん、中枢神経系血管炎、神経変性疾患等) の合併又は既往を有する患者。 ・脳卒中の既往があるが、過去2年間に脳卒中又は一過性虚血発作がなく、神経学的欠損が残存していないと治験責任医師又は治験分担医師が判断する場合は登録可とする。 ・てんかんの既往歴があり、抗てんかん薬を投与されていない状態で過去2年間発作が発生していない場合は登録可とする。	●	●
【治療歴】		
1サイクル目の1日目投与予定日まで、前治療又は処置の終了日から少なくとも以下の期間が経過していない患者。	—	—
・手術療法：4週間 開胸・開腹を要する、又は腹腔鏡下で臓器切除を伴うような大手術を受けた患者。ただし、期間内に治験実施計画書で規定される生検 (腫瘍生検、骨髄生検) を実施した場合、登録時点で出血のリスクが無いと治験責任医師又は治験分担医師が判断できるまで回復していれば登録可とする。	●	●
・化学療法や他の抗がん剤療法：薬剤の半減期の5倍又は4週間のいずれか短い方 (治験薬であるかは問わない)。	●	● (分子標的薬を含む)
・悪性腫瘍の治療を目的とした抗体療法：4週間 (モノクローナル抗体、放射性免疫複合体、抗体薬物複合体を含む。以下に規定するがん免疫療法は除く。)	●	●
・がん免疫療法：薬剤の半減期の5倍又は12週間のいずれか短い方 [免疫チェックポイント阻害薬 (抗PD-1/PD-L1抗体薬、抗CTLA-4抗体薬等) や共刺激アゴニスト薬 (抗CD137抗体薬、抗CD27抗体薬、抗GITR抗体薬、抗CD40抗体薬等) 及びその他のすべてのがん免疫療法 (IFN-α、IFN-γ、IL-2、BRM療法等の免疫賦活剤・癌ワクチン療法等も含む)]	●	●
・放射線療法：2週間 - 測定可能病変が1ヵ所のみであり、本剤初回投与前4週間以内に放射線治療を受けた患者で、照射された病変に明らかな進行を認めた患者。 - 本剤初回投与前4週間以内に放射線治療を受けた患者で、照射野の外側に少なくとも1つの測定可能病変がある場合は適格とする。(GO29781試験)	●	●
・自家造血幹細胞移植：右記の期間	● (100日)	● (12週間)
・免疫抑制療法：2週間 免疫抑制療法 (プレドニゾロン、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、サリドマイド、抗TNF-α製剤を含む) による治療を受けた患者。ただし、下記の免疫抑制療法の継続使用は許容される。 - 吸入ステロイド - 右記のプレドニゾロン又は同等量の副腎皮質ホルモン剤 - 急性疾患 (悪心、B症状等) に対する全身性免疫抑制薬 ^{※1} - 起立性低血圧に対する管理を目的とした鉱質コルチコイド - 副腎機能不全に対する管理を目的とした副腎皮質ホルモン剤	● (プレドニゾロン又は同等量の副腎皮質ホルモン剤：20mg/日以下)	● (プレドニゾロン又は同等量の副腎皮質ホルモン剤：10mg/日以下)
・アレムツズマブ、フルダラビン、クラドリビン、ペントスタチン：24週間 (キメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞療法 (CAR-T細胞療法) 前にリンパ球枯渇療法としてフルダラビンが使用された場合を除く)	●	●
・キメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞療法 (CAR-T細胞療法)：30日	●	●

※1：GO29781試験では、デキサメタゾンの単回投与

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択・
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

Q & A

除外基準	GO29781試験 B11 FL RP2D コホート	FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]
本剤初回投与前3週間以内に赤血球輸血を実施した患者。		●
本剤初回投与前2週間以内に血小板輸血を実施した患者。		●
過去に同種造血幹細胞移植又は臓器移植を実施した患者。	●	●
過去にCD20及びCD3の両方を標的とする二重特異性抗CD20抗体を投与したことがある患者。		●
【ワクチン接種歴】		
本剤初回投与前4週間以内に生ワクチン、弱毒化ワクチン、不活化ワクチン、トキソイドを受けた患者（GO29781試験では、生ワクチンの接種が必要になると予想される患者も含む）。	●	●
【妊娠・避妊】		
妊娠中、授乳中の女性（本剤初回投与前又はトシリズマブの最終投与後90日間のいずれか長い方まで、授乳を中止することに同意した場合を除く。GO29781試験では上記期間に妊娠の予定がある場合を含む）。	●	●
妊娠検査陽性の女性 ^{※1} 。又は妊娠検査が陰性であっても治験責任医師又は治験分担医師の問診等により妊娠している可能性があるとして判断された患者（JO40295試験）。	●	●
【その他】		
プロトコールで定められた入院や活動の制限に従えない患者。	●	
治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加を不適切と判断した患者。	●	●
患者の試験への安全な参加と完了を妨げる、又は治験実施計画書の遵守や結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある重篤な病状又は臨床検査値の異常があると治験責任医師が判断した患者。	●	
スクリーニング前12ヵ月以内の違法薬物又はアルコール乱用歴ありと治験責任医師が判断した患者。	●	

※1：閉経後状態（閉経以外の原因が特定されていない12ヵ月以上の無月経）には達しておらず、卵巣摘出術及び/又は子宮摘出術を受けたことがない女性は、妊娠する可能性のある女性とみなし、妊娠検査を実施する。治験薬の初回投与前14日以内に血清妊娠検査が実施されていない場合は、陰性の尿妊娠検査結果（初回投与前7日以内に実施）が入手可能であること（GO29781試験）。12ヵ月以内に月経がない場合でも化学閉経等の理由により妊娠の可能性が否定できない女性は妊娠検査を実施する（JO40295試験）。

3. 国内第 I 相臨床試験 (FLMOON-1 試験 [JO40295 試験 拡大コホート])^{7,8)} における用法・用量変更及び投与中止基準

副作用	Grade	本剤の対応
肝機能障害 (AST、ALTの上昇)	Grade 2	- 投与を中断・休業する。 - 肝機能検査値 (AST、ALT、総ビリルビン値を含む) が正常又はベースラインまで低下するまでは1週間に1度以上、肝機能検査値をモニタリングする。必要に応じて肝臓の専門医に相談する。 - Grade 1以下に軽快/回復した場合は投与を再開する。1週間に1度以上の肝機能検査値のモニタリングは継続する。 5日間を超えてGrade 2が持続する場合、免疫介在性の肝障害が考えられる場合、1～2mg/kg/日の経口プレドニゾロン又は同等量の副腎皮質ホルモン剤にて治療を実施する。Grade 1以下に軽快/回復した場合、施設の手順に従い、副腎皮質ホルモン剤を漸減する。
	Grade 3	- 投与を中断・休業する。 - 肝機能検査値 (AST、ALT、総ビリルビン値を含む) が正常又はベースラインまで低下するまでは24～48時間ごとに1度以上、その後は1週間に1度以上、肝機能検査値をモニタリングする。必要に応じて肝臓の専門医に相談する。 - Grade 1以下に軽快/回復した場合は投与を再開する。 - 免疫介在性の肝障害が考えられる場合、1～2mg/kg/日のプレドニゾロンにて治療を実施する。48時間以内の改善が認められない場合、トシリズマブ等の免疫抑制剤による治療を考慮する。Grade 1以下に回復した場合は施設の手順に従い、副腎皮質ホルモン剤を漸減する。 5日間以上Grade 3が持続する場合は永続的に中止する。
	Grade 4	- 投与を永続的に中止する。 - 肝機能検査値 (AST、ALT、総ビリルビン値を含む) が正常又はベースラインまで低下するまでは24～48時間ごとに1度以上、その後は1週間に1度以上、肝機能検査値をモニタリングする。必要に応じて肝臓の専門医に相談する。 - 免疫介在性の肝障害が考えられる場合、1～2mg/kg/日の経口プレドニゾロン又は同等量の副腎皮質ホルモン剤にて治療を実施する。48時間以内の改善が認められない場合、免疫抑制剤による治療を考慮する。Grade 1以下に回復した場合、施設の手順に従い、副腎皮質ホルモン剤を漸減する。 - 免疫介在性の事象で、治療継続の利益が得られると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合、投与を再開することができる。再開時はGrade 3の規定を参照すること。
痙攣発作	Grade 1-2	- 投与を中断・休業する。 3日間以上再発性の痙攣発作がなく、神経学的な評価でベースラインまで回復した場合は、投与を再開する。この際、本剤の減量を検討する。
	Grade 3-4	投与を永続的に中止する。
免疫関連の神経障害	Grade 2	- 投与を中断・休業する。 - Grade 1以下に軽快/回復した場合は、投与を再開する。12週間以内に回復しない場合は投与を中止する。
	Grade 3-4	投与を永続的に中止する。
重症筋無力症、 ギラン・バレー症候群	Grade 1-4	投与を永続的に中止する。
免疫性髄膜炎	Grade 1-4	投与を永続的に中止する。
上記以外の神経事象	Grade 1	投与の中断・休業を検討する。
	Grade 2	- 投与を中断・休業する。 - 治療をしなくても症状がベースライン時まで回復し、3日間以上継続して状態が安定している場合は、投与を再開することができる。
	Grade 3	- 投与を中断・休業する。 - 症状が7日を超えて継続した場合は、投与中止を検討する。 - 症状がベースライン時まで回復し、無治療の状態3日間以上継続して状態が安定している場合は、投与を再開することができる。この際、本剤を減量する。 - Grade 3の事象が再発した場合は、永続的に中止する。
	Grade 4	投与を永続的に中止する。

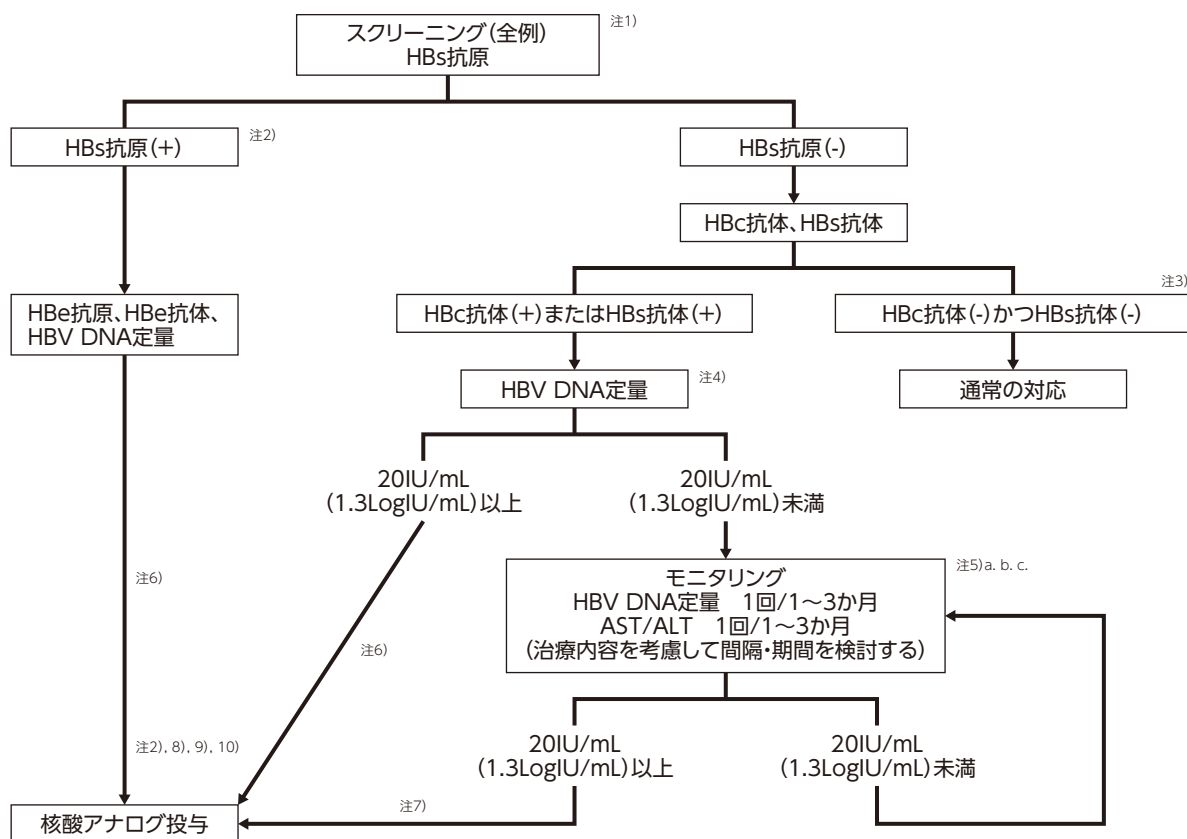
別添

腫瘍フレア	(➡P60)	
腫瘍崩壊症候群	(➡P65)	
貧血	(➡P71)	
注射部位反応	Grade 2	• Grade 1以下に軽快/回復した場合、以降のサイクルにおいても投与を実施する。
	Grade 3	• 投与を中断・休薬する。 • Grade 1以下に軽快/回復した場合、投与を再開する。
	Grade 4	• 投与を永続的に中止する。
上記以外の非血液毒性 (本剤との因果関係が 認められる事象)	Grade 3	• 投与を中断・休薬することを検討する。
	Grade 4	• 投与を永続的に中止することを検討する。

CRS、ICANS及び血球減少につきましては、下記ページをご参照ください。

- CRS発現時の投与中断・再開及び中止基準 (➡P34)
- CRS発現時の管理ガイダンス (➡P35)
- ICANS発現時の投与中断・再開及び中止基準 (➡P50)
- ICANS発現時の管理ガイダンス (➡P51)
- 好中球減少発現時の休薬基準 (➡P67)
- 血小板減少発現時の休薬基準 (➡P69)

4. 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⁹⁾



補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、HBe抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HBe抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HBe抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHBe抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3) 初回化学療法開始時にHBe抗体、HBs抗体未測定のみ治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。

注5) a. リツキシマブ・オビヌツズマブ(±ステロイド)、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1～3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫調節作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定(感度 0.005 IU/mL)あるいは高感度HBコア関連抗原測定(感度 2.1 log U/mL)で代替することは可能である。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始すること。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/mL (1.3 Log IU/mL)以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/mL未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性(低値陽性)あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。

注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。

①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHBe抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT (GPT)が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL (1.3 Log IU/mL)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

参考文献

- 1) Chen DS, et al. Immunity. 2013; 39 (1): 1-10.
[利益相反：本文献の著者にはGenentech社の社員が含まれる。]
- 2) Dieckmann NMG, et al. J Cell Sci. 2016; 129 (15): 2881-2886.
- 3) Sun LL, et al. Sci Transl Med. 2015; 7 (287): 287ra70.
[利益相反：本研究はGenentech社の支援のもと実施された。本文献の著者にはGenentech社の社員が含まれる。]
- 4) Thierry J, et al. Nat Immunol. 2011; 12 (8): 770-777.
- 5) 承認時評価資料：海外第I/II相臨床試験 (GO29781試験)
- 6) Budde LE, et al. Lancet Oncol. 2022; 23 (8): 1055-1065.
[利益相反：本試験はF. Hoffmann-La Roche社、Genentech社の支援のもと実施された。本文献はF. Hoffmann-La Roche社、Genentech社の社員及び資金提供を受けた著者が含まれる。]
- 7) 承認時評価資料：国内第I相臨床試験 (JO40295試験)
- 8) Goto H, et al. Int J Clin Oncol. 2025; 30 (2): 389-396.
[利益相反：本試験は中外製薬株式会社の支援のもと実施された。本文献は中外製薬株式会社の社員及びF. Hoffmann-La Roche社、中外製薬株式会社から資金提供を受けた著者が含まれる。]
- 9) 一般社団法人 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編：B型肝炎治療ガイドライン (第4版), 2022年6月, P98-100.
- 10) Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25 (4): 625-638.
[利益相反：本文献はF. Hoffmann-La Roche社、Genentech社から資金提供を受けた著者が含まれる。]
- 11) Hines LR, et al. Transplant Cell Ther. 2023; 29 (7): e1-438.e16.
[利益相反：本文献はGenentech社から資金提供を受けた著者が含まれる。]
- 12) Dreyling M, et al. J Clin Oncol. 2017; 35 (35): 3898-3905.
[利益相反：本文献はF. Hoffmann-La Roche社から資金提供を受けた著者が含まれる。]

効能又は効果

用法及び用量

適正な患者選択、
使用条件の設定

ご使用にあたって

投与にあたって

注意を要する副作用と
その対策

臨床試験の成績

Q
&
A

警告、禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご留意ください。

薬 効 分 類	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			日本標準商品分類番号		874291		
販 売 名	薬価基準収載 ルスミオ[®] 点滴静注 1mg 30mg Lunsumic[®] mosunetuzumab				1mg		30mg	
				承 認 番 号	30600AMX00306		30600AMX00307	
				製 造 販 売 会 社	中外製薬株式会社			
				承 認 年 月	2024年12月			
				薬価基準収載年月	2025年 3 月			
				販 売 開 始 年 月	2025年 3 月			
一般の名称	モスネツズマブ(遺伝子組換え) (Mosunetuzumab (Genetical Recombination)) (JAN)		規 制 区 分	生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品 ^(注1)	貯 法	2～8℃保存	有効期間	36箇月

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、観察を十分にに行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[8.2、8.3、11.1.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ルンズミオ点滴静注1mg		ルンズミオ点滴静注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) ^{※2)}	1mg	1バイアル(30mL)中 モスネツズマブ(遺伝子組換え) ^{※2)}	30mg
添加剤	1バイアル(1mL)中 L-ヒスチジン	1.6mg	1バイアル(30mL)中 L-ヒスチジン	46.6mg
	水酢酸	0.4mg	水酢酸	12.8mg
	L-メチオニン	1.5mg	L-メチオニン	44.8mg
	精製白糖	82.1mg	精製白糖	2462.4mg
	ポリソルベート20	0.6mg	ポリソルベート20	18.0mg

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巢細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ルンスミオ点滴静注1mg	ルンスミオ点滴静注30mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	無色の液	
pH	5.5～6.1	
浸透圧比	0.9～1.2（生理食塩液に対する比）	

4. 効能又は効果

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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]

6. 用法及び用量

通常、成人にはモスネツスマブ（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中止し、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。

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

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 ⁽³⁾	発現時の対応	次の投与
サトカイン放出 症候群	Grade 1	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。

副作用	程度 ⁽¹⁾⁽³⁾	発現時の対応	次の投与
サイトカイン放出症候群	Grade 2	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。前回投与時の半分以下の投与速度とすることを検討する。
	Grade 3	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、入院に行うことを検討する。
	Grade 3 (再発)	本剤の投与を中止すること。	
	Grade 4		
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade 2	投与を中断し、適切な処置を行うこと。Grade 1まで回復した場合は、回復から72時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。
	Grade 3		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。Grade 3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。
	Grade 3 (再発)	本剤の投与を中止すること。	
	Grade 4		
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3) Gradelは米国移植細胞治療学会 (ASTCT) コンセンサスに準じる。

7.5 本剤投与と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4)	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。
	8日目 2mg	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	1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。
	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5) 。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 ^(注5) 、その後は1日目に30mgを投与すること。

注4) 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5) 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。

8. 重要な基本的注意

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

8.1.1 サ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。

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。

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

8.1.3 サイトカイン放出症候群は投与初期に多く認められることから、1サイクル目の各投与後には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。 8.1.4 サイトカイン放出症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。 8.1.5 緊急時に備えてトシズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。 8.2 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〕 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〕 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〕 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〕 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〕 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〕 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〕			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〕 11.2 その他の副作用 <table><tr><td></td><td>10%以上</td><td>3%以上10%未満</td><td>3%未満</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>発疹（25.7%）、そう痒症</td><td>紅斑、皮膚乾燥、皮膚剥脱、多汗症</td><td>尋麻疹、潮紅</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>アラニンアミトランスフェラーゼ増加</td><td>アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加</td><td>肝機能異常、血中ビリルビン増加</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心</td><td>下痢</td><td>口内炎、腹痛</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽、呼吸困難</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>末梢性ニューロパシー、浮動性めまい</td><td>錯乱状態、不眠症</td></tr><tr><td>代謝</td><td>低リン血症</td><td>低カリウム血症、低マグネシウム血症</td><td>食欲減退</td></tr><tr><td>その他</td><td>発熱、疲労</td><td>悪寒、関節痛、筋骨格痛、浮腫、infusion reaction</td><td>腫脹</td></tr></table>				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	尋麻疹、潮紅	肝臓	アラニンアミトランスフェラーゼ増加	アスパラギン酸アミ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	末梢性ニューロパシー、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
	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	尋麻疹、潮紅																																		
肝臓	アラニンアミトランスフェラーゼ増加	アスパラギン酸アミ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	末梢性ニューロパシー、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																																		
9. 特定の背景を有する患者に関する注意																																					
9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 感染症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〕 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か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。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。																																					
10. 相互作用																																					
10.2 併用注意（併用に注意すること）																																					
薬剤名等		臨床症状・措置方法		機序・危険因子																																	
治療域の狭い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。																																	
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本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。																																					
11.1 重大な副作用																																					
11.1.1 サイトカイン放出症候群（45.9%） 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典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〕																																					
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） 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〕																																					
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〕																																					
11.2 その他の副作用																																					
11.2.1 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〕																																					
11.2.2 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〕																																					
11.2.3 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〕																																					
11.2.4 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〕																																					
11.2.5 その他の副作用																																					
11.2.5.1 皮膚 発疹（25.7%）、そう痒症、紅斑、皮膚乾燥、皮膚剥脱、多汗症、尋麻疹、潮紅																																					
11.2.5.2 肝臓 アラニンアミトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミ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																																					
11.2.5.3 消化器 悪心、下痢、口内炎、腹痛																																					
11.2.5.4 呼吸器 咳嗽、呼吸困難																																					
11.2.5.5 精神神経系 頭痛、末梢性ニューロパシー、浮動性めまい、錯乱状態、不眠症																																					
11.2.5.6 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																																					
11.2.5.7 その他 発熱、疲労、悪寒、関節痛、筋骨格痛、浮腫、腫脹、infusion reaction																																					
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																																	
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。																																					
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、モスネツズマブ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																																					
21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。																																					
21.2 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管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。																																					
22. 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																																					

●その他の詳細につきましては、電子添文をご参照ください。
また、電子添文の改訂に十分ご留意ください。

2025年3月改訂（第2版）

【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
東北大学大学院医学系研究科 血液内科学分野 准教授 福原 規子 先生

製造販売元



中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

【文献請求先及び問い合わせ先】 メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706 FAX.0120-189-705

【販売情報提供活動に関する問い合わせ先】
<https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/>

ロシュ グループ