

審議結果報告書

令和 6 年 12 月 11 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注30mg
[一 般 名] モスネツズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 3 月14日

[審 議 結 果]

令和 6 年 12 月 6 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

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

審査報告書の修正表

[販売名] ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg
[一般名] モスネツズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和6年3月14日

令和6年11月21日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後				修正前			
		RIT-DANA (ng/ml)	EC ₅₀ 値 (ng/mL)			RIT-DANA (ng/ml)	EC ₅₀ 値 (ng/mL)		
			Donor#1	Donor#2	Donor#3		Donor#1	Donor#2	Donor#3
13	表 10	0	20	23	42	0	20	23	42
		50	25	21	—	<u>5</u>	—	—	<u>38</u>
		500	25	18	—	50	25	21	<u>130</u>
		5,000	66	65	<u>38</u>	<u>250</u>	—	—	<u>327</u>
		<u>50,000</u>	—	—	<u>130</u>	500	25	18	—
		<u>250,000</u>	—	—	<u>327</u>	5,000	66	65	—

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和 6 年 11 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg
- [一 般 名] モスネツズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 中外製薬株式会社
- [申請年月日] 令和 6 年 3 月 14 日
- [剤形・含量] 1 バイアル（1 又は 30 mL）中にモスネツズマブ（遺伝子組換え）1 又は 30 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] モスネツズマブは、CD20 及び CD3 ϵ 鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり、抗 CD20 抗体及び抗 CD3 ϵ 鎖抗体の相補性決定部はそれぞれマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。抗 CD20-H 鎖の 2 つのアミノ酸残基が置換（N302G、T371W）され、抗 CD3 ϵ -H 鎖の 4 つのアミノ酸残基が置換（N299G、T368S、L370A、Y409V）されている。モスネツズマブは、CHO 細胞により産生される。モスネツズマブは、452 個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-H 鎖（ γ 1 鎖）1 本、213 個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-L 鎖（ κ 鎖）1 本、449 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3 ϵ -H 鎖（ γ 1 鎖）1 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3 ϵ -L 鎖（ κ 鎖）1 本で構成されるタンパク質である。

Mosunetuzumab is a recombinant bispecific monoclonal antibody against CD20 and CD3 ϵ chain, which is composed of anti-CD20 antibody and anti-CD3 ϵ chain antibody whose complementarity-determining regions are derived from respective mouse antibodies and other regions are derived from human IgG1. In the anti-CD20-H-chain, the amino acid residues are substituted at 2 positions (N302G, T371W). In the anti-CD3 ϵ -H-chain, the amino acid residues are substituted at 4 positions (N299G, T368S, L370A, Y409V). Mosunetuzumab is produced in CHO cells. Mosunetuzumab is a protein composed of an anti-CD20-H-chain (γ 1-chain) consisting of 452 amino acid residues, an anti-CD20-L-chain (κ -chain) consisting of 213 amino acid residues, an anti-CD3 ϵ -H-chain (γ 1-chain) consisting of 449 amino acid residues, and an anti-CD3 ϵ -L-chain (κ -chain) consisting of 219 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列:

抗 CD20-H 鎖

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGYTFT	SYNMHWVRQA	PGKGLEWVGA	50
IYPGNGDTSY	NQKFKGRFTI	SVDKSKNTLY	LQMNSLRAED	TAVYYCARVV	100
YYSNSYWYFD	VWGQGLTVTV	SSASTKGPSV	FPLAPSSKST	SGGTAALGCL	150
VKDYFPEPVT	VSWNSGALTS	GVHTFPAVLQ	SSGLYSLSSV	VTVPSSSLGT	200
QTYICNVNHK	PSNTKVDKKV	EPKSCDKTHT	CPPCPAPELL	GGPSVFLFPP	250
KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ	300
YGSTYRVVSV	LTVLHQDWLN	GKEYKCKVSN	KALPAPIEKT	ISKAKGQPRE	350
PQVYTLPPSR	EEMTKNQVSL	WCLVKGFYPS	DIAVEWESNG	QPENNYKTP	400
PVLDSGDSFF	LYSKLTVDKS	RWQQGNVFSC	SVMHEALHNH	YTQKSLSLSP	450
GK					452

抗 CD20-L 鎖

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCRASSSVS	YMHWYQQKPG	KAPKPLIYAP	50
SNLASGVPSR	FSGSGGTDF	TLTISSLQPE	DFATYYCQQW	SFNPPTFGQG	100
TKVEIKRTVA	APSVFIFPPS	DEQLKSGTAS	VVCLLNNFYF	REAKVQWKVD	150
NALQSGNSQE	SVTEQDSKDS	TYSLSSTLTL	SKADYEKHKV	YACEVTHQGL	200
SSPVTKSFNR	GEC				213

抗 CD3ε-H 鎖

EVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGYTFT	NYIHWVRQA	PGQGLEWIGW	50
IYPGDGNTKY	NEKFKGRATL	TADTSTSTAY	LELSSLRSED	TAVYYCARD	100
YSNYFDYWG	QGTLVTVSSA	STKGPSVFPL	APSSKSTSGG	TAALGCLVKD	150
YFPEPVTVSW	NSGALTSGVH	TFPAVLQSSG	LYSLSSVTV	PSSSLGTQTY	200
ICNVNHKPSN	TKVDKKVEPK	SCDKTHTCPP	CPAPELGGP	SVFLFPPKPK	250
DTLMISRTPE	VTCVVVDVSH	EDPEVKFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQYGS	300
TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE	YKCKVSNKAL	PAPIEKTISK	AKGQPREPQV	350
YTLPPSREEM	TKNQVSLSCA	VKGFYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTTPVL	400
DSDGSFFLVS	KLTVDKSRWQ	QGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSPGK	449

抗 CD3ε-L 鎖

DIVMTQSPDS	LAVSLGERAT	INCKSSQSL	NSRTRKNYLA	WYQQKPGQPP	50
KLLIYWASTR	ESGVPDRFSG	SGSGTDFTLT	ISSLAQEDVA	VYYCTQSFIL	100
RTFGQGTKVE	IKRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVVCL	LNNFYPREAK	150
VQWKVDNALQ	SGNSQESVTE	QDSKDSTYSL	SSTLTLSKAD	YEKHKVYACE	200
VTHQGLSSPV	TKSFNRGEC				219

鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：抗 CD20-H 鎖 C225－抗 CD20-L 鎖 C213、抗 CD3ε-H 鎖 C222－抗 CD3ε-L 鎖 C219、抗 CD20-H 鎖 C231－抗 CD3ε-H 鎖 C228、抗 CD20-H 鎖 C234－抗 CD3ε-H 鎖 C231

部分的プロセッシング：抗 CD20-H 鎖 K452、抗 CD3ε-H 鎖 K449

分子式：C₆₅₁₅H₁₀₀₃₁N₁₇₂₅O₂₀₂₅S₄₃（タンパク質部分、4本鎖）

分子量：約 146,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

なお、サイトカイン放出症候群について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

[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。

[承認条件]

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

審査報告 (1)

令和 6 年 10 月 10 日

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

申請品目

[販 売 名]	ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg
[一 般 名]	モスネツズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	令和 6 年 3 月 14 日
[剤形・含量]	1 バイアル (1 又は 30 mL) 中にモスネツズマブ (遺伝子組換え) 1 又は 30 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	再発又は難治性の濾胞性リンパ腫
[申請時の用法・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 1 mg、8 日目に 2 mg、15 日目に 60 mg、2 サイクル目は 1 日目に 60 mg、3 サイクル目以降は 1 日目に 30 mg 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治療を終了する。病勢安定又は部分奏効が得られた患者は、計 17 サイクルまで治療を継続する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	16
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	22
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	27
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	69
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	69

[略語等一覧]

別記のとおり。

抗 CD3 半抗体 of 細胞基材の調製は、以下のとおりである。

マウス抗 CD3 モノクローナル抗体を産生するマウスハイブリドーマ細胞に由来する軽鎖及び重鎖の可変領域、並びにヒト κ 型軽鎖及びヒト IgG1 重鎖の定常領域を基に、抗 CD3 半抗体の遺伝子発現構成体が構築された。なお、Fc エフェクター機能の抑制及び [REDACTED] を目的として、IgG1 定常領域の 4 箇所のアミノ酸が置換されている。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、抗 CD3 半抗体の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

抗 CD20 半抗体及び抗 CD3 半抗体の MCB、WCB 及び LIVCA を超えて培養した細胞に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

抗 CD20 半抗体及び抗 CD3 半抗体の MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。 [REDACTED] [REDACTED]

2.1.2 製造方法

抗 CD20 半抗体及び抗 CD3 半抗体の製造工程はいずれも、WCB 融解、種培養、接種培養、生産培養、ハーベスト、 [REDACTED] 処理 (ウイルス不活化)、 [REDACTED] クロマトグラフィー及び [REDACTED] 処理 (ウイルス不活化) 工程からなる。

原薬の製造工程は、 [REDACTED]、 [REDACTED] クロマトグラフィー、 [REDACTED] クロマトグラフィー、ウイルス除去 [REDACTED]、 [REDACTED] ろ過/ [REDACTED] ろ過、希釈・調整、ろ過・充填及び保管・試験工程からなる。

重要工程は、 [REDACTED]、 [REDACTED]、 [REDACTED]、 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]、 [REDACTED] [REDACTED]、 [REDACTED] [REDACTED]、 [REDACTED] [REDACTED]、 [REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] とされている。

抗 CD20 半抗体、抗 CD3 半抗体及び原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

抗 CD20 半抗体、抗 CD3 半抗体及び原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

抗 CD20 半抗体及び抗 CD3 半抗体の MCB、WCB 及び LIVCA を超えて培養した細胞について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工/未精製バルクについて、バイオバーデン試験、マイコプラズマ試験、外来性ウイルス試験 (*in vitro*)、 [REDACTED] [REDACTED] 試験及び [REDACTED] [REDACTED] レトロウイルス様粒子試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、 [REDACTED] [REDACTED] レトロウイルス様粒子試験を除くハーベスト前の未加工/未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

抗 CD20 半抗体、抗 CD3 半抗体及び原薬の精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)								
	異種指向性マウス 白血病ウイルス			マウス微小ウイルス			シミアンウイルス 40		
	抗 CD20 半抗体	抗 CD3 半抗体	原薬	抗 CD20 半抗体	抗 CD3 半抗体	原薬	抗 CD20 半抗体	抗 CD3 半抗体	原薬
■■■■■処理 (ウイルス不活化)	■■■■■	■■■■■	■	■■■■■	■■■■■	■	■■■■■	■■■■■	■
■■■■■処理 (ウイルス不活化)	■■■■■	■■■■■	■	■■■■■	■■■■■	■	■■■■■	■■■■■	■
■■■■■ クロマトグラフィー	■	■	■■■■■	■	■	■■■■■	■	■	■■■■■
ウイルス 除去■■■■■	■	■	■■■■■	■	■	■■■■■	■	■	■■■■■
総ウイルス クリアランス指数	>22.97* ^{1,2}			>12.14			>10.52* ²		

ー：該当する製造工程がない、*1：■■■■■処理（ウイルス不活化）及び■■■■■処理（ウイルス不活化）工程について、抗 CD20 半抗体及び抗 CD3 半抗体の製造工程の結果のうち、低い値が総ウイルススクリアランス指数の算出に使用されている、*2：ウイルス除去■■■■■工程について、■■■■■の結果がワーストケースとして、■■■■■及び■■■■■の結果に利用されている

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程で実施された製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。なお、国内第 I 相試験（JO40295 試験）には申請製法より前の製法で製造された原薬を用いた製剤が、また、海外第 I / II 相試験（GO29781 試験）には申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、分子量、配列変化体、ジスルフィド結合、遊離チオール基、高次構造
物理的・化学的性質	サイズバリエーション、電荷バリエーション、吸光係数
生物学的性質	CD3 抗原結合親和性、CD20 抗原活性
	FcRn 結合親和性
	T 細胞活性化、T 細胞を介する細胞傷害活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- 本薬の T 細胞活性化作用は、①CD20 陽性の■■■■■細胞株、及び CD3 陽性の■■■■■細胞株を用い、■■■■■を指標とした■■■■■を行うこと、並びに②■■■■■細胞株及び■■■■■細胞株を用い、■■■■■細胞株上の T 細胞活性化マーカーである■■■■■及び■■■■■に対する本薬の影響を■■■■■で評価することにより確認された。
- T 細胞を介する細胞傷害活性は、■■■■■細胞株及び■■■■■を用い、■■■■■細胞株上の B 細胞マーカーである■■■■■に対する本薬の影響を■■■■■で評価することにより確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、一連の品質特性が、目的物質関連物質及び目的物質由来不純物に区分されるのではなく、目的物質変化体として、生物活性、PK、免疫原性及び安全性の観点から評価され、品質の管理戦略が構築された（2.3 参照）。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物A*、不純物B*、不純物C*及び不純物D* が製造工程由来不純物とされた。HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物A* 及び不純物B*は製造工程で十分に除去されることが確認されている。不純物C*及び不純物D* は、リスクアセスメントの結果、不純物C*及び不純物D* に特化した管理は不要と判断されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（icIEF、SE-HPLC、CE-SDS（非還元））、エンドトキシン、微生物限度、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、ポリソルベート 20、力価（T 細胞活性化）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数 ^{*1}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	XXXX ± XX °C	XX カ月 ^{*2}	XXXXXXXXXX タンク 又は XXXXXXXXXX タンク
加速試験	4	XX ± XX °C	XX カ月	
苛酷試験	4	XX ± XX °C / XX ± XX %RH	XX カ月	

*1：申請製法で製造された原薬、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、*2：XX カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、XXXX における XXXXXXXXXX の増加傾向及び XXXX の減少傾向、XXXX における XXXXXXXXXX の増加傾向及び XXXX の減少傾向、並びに XXXX における XXXXXXXXXX の増加傾向及び XXXX の減少傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、XXXX タンク又は XXXX タンクを用いて、XX ~ XX °C で保存するとき、XX カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（2 又は 50 mL）に、内容量 1 又は 30 mL あたり本薬 1 又は 30 mg を含有する水性注射剤である。製剤には L-ヒスチジン、氷酢酸、L-メチオニン、精製白糖、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解、希釈・混合、ろ過、無菌ろ過、充填・打栓、巻締め、検査、保管・

試験、包装・表示及び保管・試験工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程で実施された製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法より前の製法で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（icIEF、SE-HPLC、CE-SDS（非還元））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、ポリソルベート 20、力価（T 細胞活性化）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	ロット数 ^{*1}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	1 mg	3	5±3℃	■ カ月	ガラスバイアル 及びブチルゴム栓
	30 mg	4		36 カ月 ^{*2}	
加速試験	1 mg	3	■±■℃/■±■%RH	6 カ月	
	30 mg	4		6 カ月	
苛酷試験	1 mg	1	■±■℃/■±■%RH	2 カ月	
光安定性	1 mg	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び		
	30 mg	1	総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

*1：原薬及び製剤の製造方法は申請製法である、*2：■ カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの増加傾向及びXXXXXXXXXXの減少傾向に加え、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXではXXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの減少傾向が認められたが、それ以外の試験項目については、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの増加傾向及びXXXXXXXXXXの減少傾向、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの減少傾向、並びにXXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの増加傾向及びXXXXXXXXXXの減少傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験と同様の傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、1 mg 製剤及び 30 mg 製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及びブチルゴム栓を用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、いずれも 36 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理試験並びに規格及び試験方法の組合せによる品質の管理戦略が構築された（製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.3 参照）。

- CQA の特定：

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

CQA : ██████████、██████████、██████████、性状（色調、澄明性）、██████████、エンドトキシン、微生物限度、██████████、脱アミド化体、添加剤含量、採取容量、██████████、██████████糖化、HMW、宿主細胞由来 DNA、HCP、目的物質との同一性、██████████、██████████、LMW、マイコプラズマ、浸透圧、酸化体、pH、ポリソルベート 20 含量、力価（T 細胞活性化）、一次容器からの抽出物/溶出物、タンパク質含量、純度、推定一日摂取量が毒性基準制限²⁾ より高い原材料、無菌、不溶性微粒子、ウイルス安全性、不溶性異物

- 工程の特性解析

工程パラメータのリスクアセスメント及び工程特性解析試験により、CQA 及び工程の重要性能指数に影響を及ぼす工程パラメータの特定、並びに工程パラメータの許容範囲の設定が行われた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、本薬を用いた試験に加えて、本薬と抗 CD3 半抗体及び産生細胞が異なる 2H7v16/UCHT1v9³⁾、本薬と産生細胞が異なる 2H7v16/40G5c⁴⁾ を用いた試験が提出された。2H7v16/UCHT1v9 は CD3 及び CD20 に対する抗原結合部位を有する二重特異性抗体の作用機序の検討に用いられ、2H7v16/40G5c は本薬との機能的同等性が *in vitro* 試験により評価された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 CD3 及び CD20 に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1-1）

CD3 陽性の Jurkat 細胞株及び CD20 陽性のヒトバーキットリンパ腫由来 BJAB 細胞株に対する本薬及び 2H7v16/40G5c の結合親和性が、放射性標識された各抗体を用いて、結合放射能を指標に検討された。その結果、本薬及び 2H7v16/40G5c の K_D 値は表 5 のとおりであり、それぞれの細胞株に対して同等の結合親和性を示した。

表 5 各種細胞株に対する本薬及び 2H7v16/40G5c の結合親和性

抗体	細胞株	n	K_D 値 (nmol/L)
本薬	Jurkat	3	40
	BJAB	3	68
2H7v16/40G5c	Jurkat	3	40
	BJAB	2	83

平均値

²⁾ 入手可能な毒性情報及び製剤の一日最大用量から設定

³⁾ 抗 CD20 半抗体クローン 2H7v16 及び抗 CD3 半抗体クローン UCHT1v9 から構成され、産生細胞が CHO 細胞ではなく大腸菌である。

⁴⁾ 本薬と同様に抗 CD20 半抗体クローン 2H7v16 及び抗 CD3 半抗体クローン 40G5c から構成されるものの、産生細胞が CHO 細胞ではなく大腸菌であること及び N297G 置換が行われていないことが本薬と異なる。

3.1.2 FcγR に対する結合活性 (CTD 4.2.1.1-4)

6 種類のヒト FcγR (FcγR I A、FcγR II A-H131、FcγR II A-R131、FcγR II B、FcγR III A-F158 及び FcγR III A-V158) に対する本薬の結合活性が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬はいずれの FcγR に対しても結合親和性が弱く、EC₅₀ 値は算出できなかった。

3.1.3 T 細胞に対する作用

3.1.3.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-5)

ヒト PBMC 由来 CD4 陽性 T 細胞又は CD8 陽性 T 細胞をエフェクター細胞、BJAB 細胞株を標的細胞として用いて、2H7v16/UCHT1v9 の CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞活性化作用並びに細胞内グランザイム B の発現作用に対する標的細胞の影響が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、BJAB 細胞株存在下における 2H7v16/UCHT1v9 の EC₅₀ 値は表 6 のとおりであった。一方、BJAB 細胞株非存在下では、2H7v16/UCHT1v9 は CD8 陽性 T 細胞における CD69 及び CD25 の発現に影響を及ぼさなかった。

表 6 BJAB 細胞株に対する 2H7v16/UCHT1v9 のヒト T 細胞活性化及びグランザイム B の発現に対する作用

エフェクター細胞	EC ₅₀ 値 (µg/L)	
	CD69+CD25	グランザイム B
CD4 陽性 T 細胞	1.32	1.23
CD8 陽性 T 細胞	1.03	1.23

また、上記の 2H7v16/UCHT1v9 処理後の上清を用いて、パーフォリンの放出に対する 2H7v16/UCHT1v9 の作用が、ELISA 法により検討された。その結果、CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞をエフェクター細胞として用いた場合の 2H7v16/UCHT1v9 の EC₅₀ 値は、それぞれ 0.65 及び 0.68 µg/L であった。

3.1.3.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-12、4.2.1.1-17、4.2.1.1-21)

ヒト CD20 及びヒト CD3 を遺伝子導入したマウス (12 例/群) を用いて、CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞の細胞数、及びこれらの細胞における CD69 の発現に対する本薬の作用が検討された。本薬投与日を試験開始日 (第 0 日目) とし、本薬 0.5 mg/kg が静脈内投与され、本薬投与 2 及び 24 時間後、並びに第 2 及び 7 日目に血中の CD4 陽性 T 細胞数及び CD8 陽性 T 細胞数、並びにこれらの細胞における CD69 陽性細胞の割合がフローサイトメトリー法により測定された。その結果は、表 7 及び表 8 のとおりであった。

表 7 ヒト CD20/CD3 導入マウスにおける本薬の血中 CD4 陽性 T 細胞数及び CD8 陽性 T 細胞数への影響

	投与前		2 時間後		24 時間後		2 日目		7 日目	
	n	細胞数 (/mL)	n	細胞数 (/mL)	n	細胞数 (/mL)	n	細胞数 (/mL)	n	細胞数 (/mL)
CD4 陽性 T 細胞	12	66,610±22,534	3	11,802±6,895	3	3,192±2,271	3	57,583±30,180	3	12,479±7,366
CD8 陽性 T 細胞	12	38,656±9,276	3	4,785±2,298	3	787±317	3	182,426±187,813	3	6,648±8,009

平均値±標準偏差

表 8 ヒト CD20/CD3 導入マウスにおける本薬の血中 CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞活性化作用

	投与前		2 時間後		24 時間後		2 日目		7 日目	
	n	CD69 陽性細胞の割合 (%)	n	CD69 陽性細胞の割合 (%)	n	CD69 陽性細胞の割合 (%)	n	CD69 陽性細胞の割合 (%)	n	CD69 陽性細胞の割合 (%)
CD4 陽性 T 細胞	12	0.53±0.15	3	26.97±11.58	3	23.70±10.54	3	3.60±0.20	3	2.20±0.46
CD8 陽性 T 細胞	12	0.52±0.18	3	46.87±6.84	3	37.83±14.65	3	2.80±0.66	3	3.33±1.08

平均値±標準偏差

カニクイザル (4 又は 8 例/群) を用いて、血中の CD4 陽性 T 細胞数及び CD8 陽性 T 細胞数、並びにこれらの細胞における CD69 の発現に対する 2H7v16/40G5c の作用が検討された。2H7v16/40G5c 投与開始日を試験開始日 (第 1 日目) とし、2H7v16/40G5c 0.01、0.1 又は 1 mg/kg が QW で 4 週間静脈内投与され、CD4 陽性 T 細胞数及び CD8 陽性 T 細胞数、並びにこれらの細胞における CD69 及び CD25 陽性細胞の割合がフローサイトメトリー法により測定された。その結果は図 1 のとおりであった。

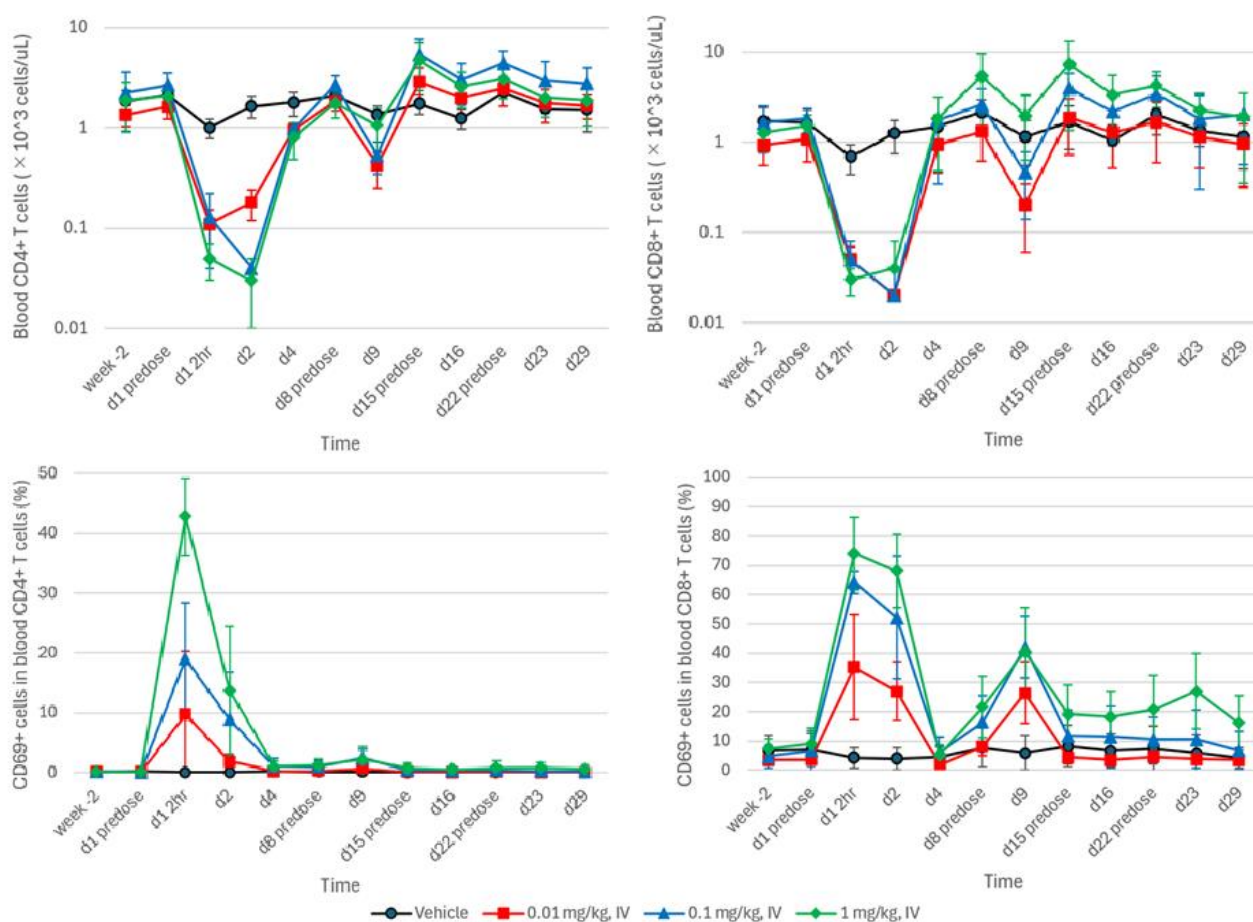


図 1 カニクイザルにおける 2H7v16/40G5c 反復投与の血中 T 細胞への影響

左上図：CD4 陽性 T 細胞数、右上図：CD8 陽性 T 細胞数、左下図：CD4 陽性 T 細胞における CD69 陽性細胞の割合、右下図：CD8 陽性 T 細胞における CD69 陽性細胞の割合、対照群：■ mmol/L ヒスチジン-酢酸塩緩衝液 (pH ■)、■ mmol/L スクロース、■ % ポリソルベート 20 水溶液、n=4 又は 8、平均値±標準偏差

また、血清中のサイトカイン量が ELISA 法により検討された。IL-2、IL-6、IFN- γ 及び TNF- α の結果は図 2 のとおりであり、2H7v16/40G5c 濃度に依存的な増加が認められ、2H7v16/40G5c 投与後速やかに増加し、48 時間以内にベースラインまで低下した。また、1 mg/kg 群では 2 回目以降の投与時にはこれらのサイトカインの増加は認められなかった一方で、0.01 及び 0.1 mg/kg 群では 3 及び 4 回目の投与時

に増加が認められた。IL-5、IL-8、IL-10、IL-13、IL-17a、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、TGF α 、G-CSF 及び GM-CSF でも、IL-2、IL-6、IFN- γ 及び TNF- α と同様の傾向が認められた。0.01 及び 0.1 mg/kg 群で 3 及び 4 回目投与時にこれら種々のサイトカインの増加が認められたことについて、申請者は、2H7v16/40G5c の曝露が減少し、B 細胞が回復したことが原因と考える旨を説明している。

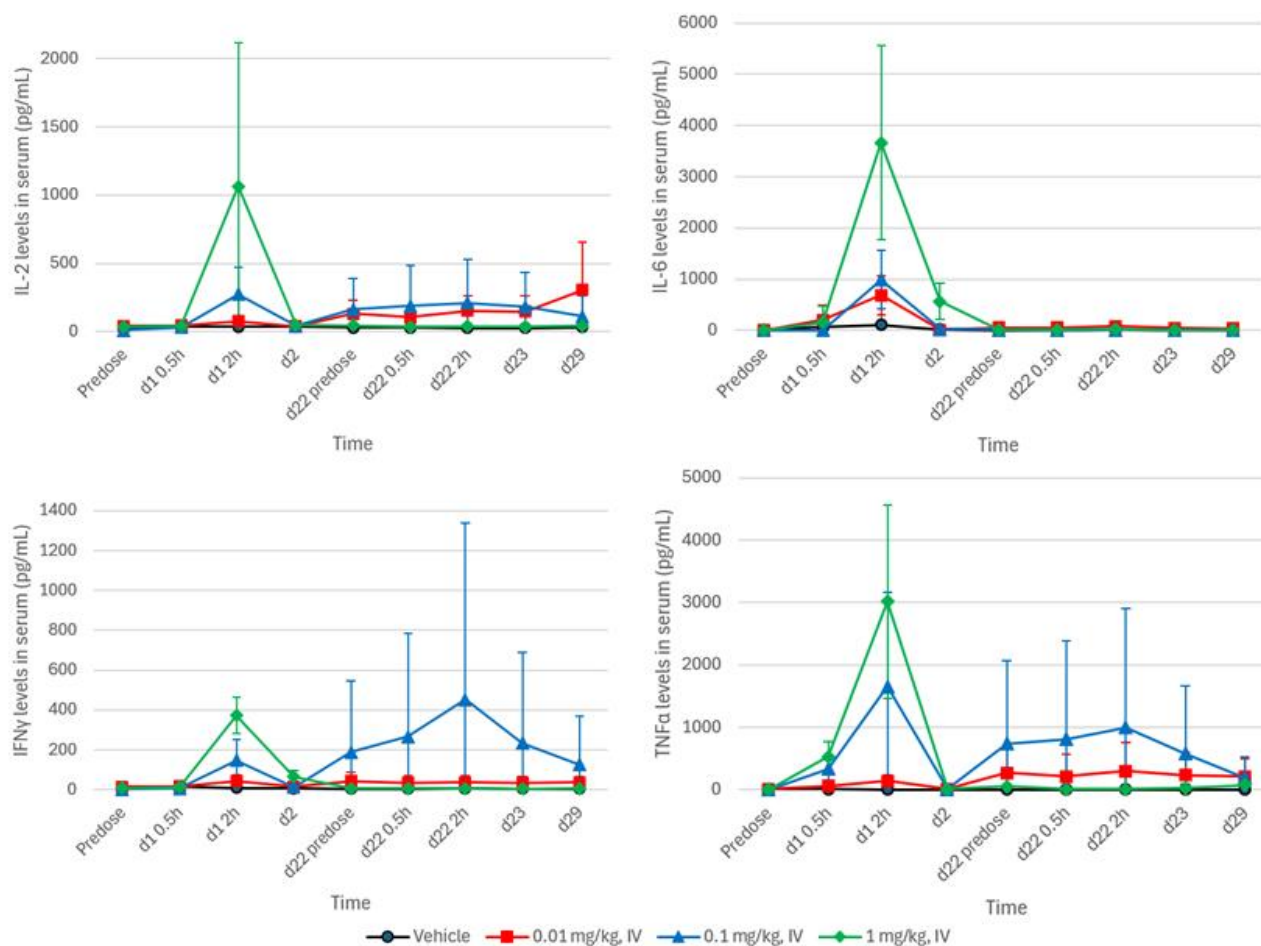


図2 カニクイザルにおける 2H7v16/40G5c 反復投与の血清中サイトカイン量への影響

左上図：IL-2、右上図：IL-6、左下図：IFN- γ 、右下図：TNF- α 、対照群：■mmol/L ヒスチジン-酢酸塩緩衝液 (pH ■)、■mmol/L スクロース、■%ポリソルベート 20 水溶液、n=4 又は 8、平均値±標準偏差

カニクイザル (8 例/群) を用いて、血中の CD4 陽性 T 細胞数及び CD8 陽性 T 細胞数、並びにこれらの細胞における CD69 及び CD25 の発現に対する本薬の作用が検討された。本薬投与日を試験開始日 (第 1 日目) とし、本薬が第 1 日目に 0.2 mg/kg、第 2 日目に 0.8 mg/kg、その後は第 8 日目から 0.1 又は 0.5 mg/kg が QW で第 183 日目まで静脈内投与され、CD4 陽性 T 細胞数及び CD8 陽性 T 細胞数、並びにこれらの細胞における CD69 及び CD25 陽性細胞の割合がフローサイトメトリー法により測定された。その結果は図 3 のとおりであった。

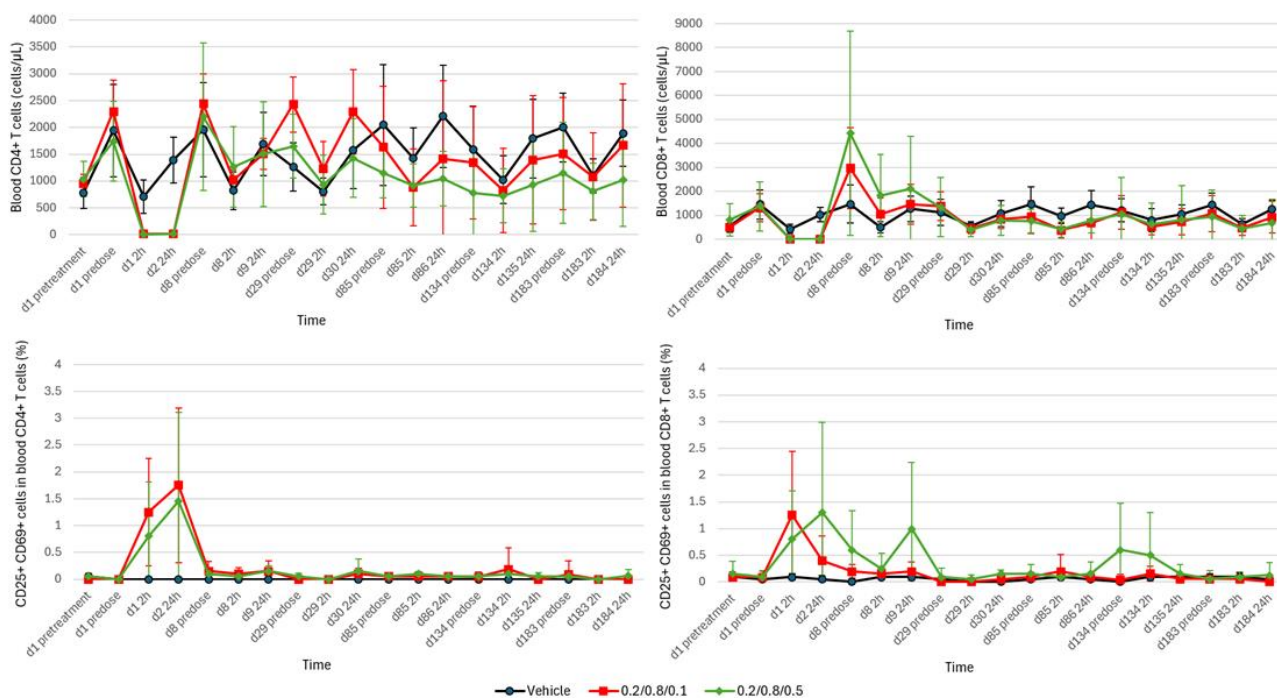


図3 カニクイザルにおける本薬反復投与の血中T細胞への影響

左上図：CD4陽性T細胞数、右上図：CD8陽性T細胞数、左下図：CD4陽性T細胞におけるCD69及びCD25陽性細胞の割合、右下図：CD8陽性T細胞におけるCD69及びCD25陽性細胞の割合、対照群：■ mmol/Lヒスチジン酢酸塩緩衝液 (pH ■)、■ mmol/Lスクロース、■ %ポリソルベート20水溶液、n=8、平均値±標準偏差

また、血清中のサイトカイン量が、ELISA法により検討された。IL-2、IL-6、IFN- γ 及びTNF- α の結果は図4のとおりであり、初回投与後2~6時間後にピークに達し、投与24時間でベースラインに戻った。また、2回目以降の投与時のサイトカイン産生は、初回投与後と比べて軽微、又は変化が認められなかった。

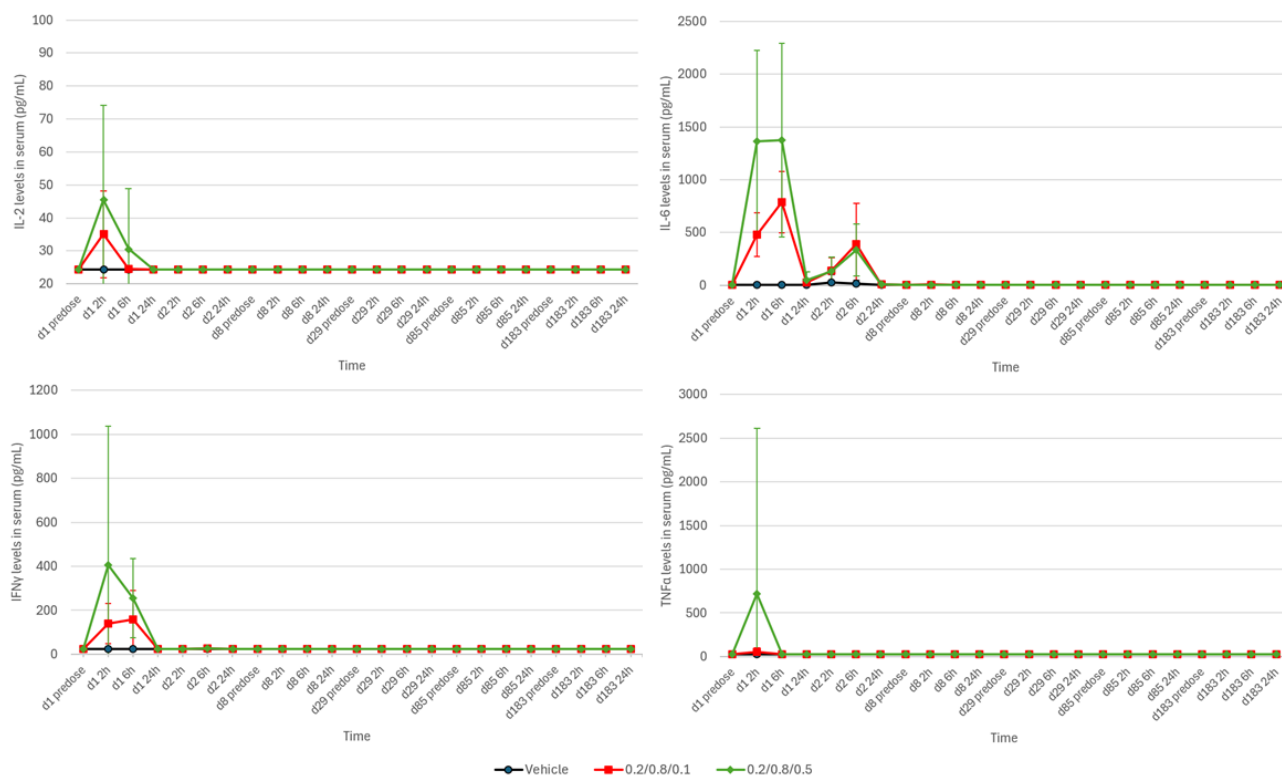


図4 カニクイザルにおける本薬反復投与の血清中サイトカイン量への影響

左上図：IL-2、右上図：IL-6、左下図：IFN- γ 、右下図：TNF- α 、対照群：■ mmol/L ヒスチジン-酢酸塩緩衝液 (pH ■)、■ mmol/L スクロース、■%ポリソルベート 20 水溶液、n=8、平均値±標準偏差

3.1.4 B 細胞傷害活性

3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-6)

ヒト PBMC をエフェクター細胞として、BJAB 細胞株に対する 2H7v16/UCHT1v9 の全長及び Fc 領域を欠いた F(ab')₂ の細胞傷害作用が、7-AAD⁵⁾ 及び抗 CD19⁶⁾ 抗体を用いたフローサイトメトリー法により検討された。その結果、2H7v16/UCHT1v9 の全長及び F(ab')₂ の EC₅₀ 値 (n=1) はそれぞれ 2.03 及び 1.14 pmol/L であった。また、ヒト PBMC から CD3 陽性 T 細胞を除去すると、2H7v16/UCHT1v9 は細胞傷害作用を示さなかった。

ヒト PBMC をエフェクター細胞として、8 種類のヒト B 細胞性リンパ腫由来細胞株に対する 2H7v16/UCHT1v9 の細胞傷害作用が、7-AAD 及び抗 CD19 抗体を用いたフローサイトメトリー法により検討された。その結果、各ヒト B 細胞性リンパ腫由来細胞株の細胞数に対する 2H7v16/UCHT1v9 の EC₅₀ 値は表 9 のとおりであった。

表 9 ヒト B 細胞性リンパ腫由来細胞株に対する 2H7v16/UCHT1v9 の細胞減少作用

細胞株	由来	EC ₅₀ 値 (ng/mL)	細胞株	由来	EC ₅₀ 値 (ng/mL)
DoHH2	FL	0.225	SC-1 ^{*1}	FL	6.445
BJAB	バーキットリンパ腫	0.383	DB	DLBCL	6.516
WSU-DLCL2	DLBCL	1.247	Nalm-6 ^{*1}	ALL	11.15
SU-DHL-8	DLBCL	3.305	SU-DHL-1 ^{*2}	DLBCL	—

—：算出できず、*1：RIT 不応性、*2：CD20 を発現していない

5) 7-AAD は死細胞の DNA 鎖と複合体を形成して蛍光を示す。

6) CD19 は B 細胞の細胞膜上に発現する。

CLL 患者由来の PBMC を用いて、B 細胞に対する 2H7v16/UCHT1v9 の細胞傷害作用が、7-AAD 及び抗 CD19 抗体を用いたフローサイトメトリー法により検討された。その結果、2H7v16/UCHT1v9 の EC₅₀ 値（個別値、n=2）は 20.03 及び 7.84 ng/mL であった。

ヒト PBMC をエフェクター細胞として、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤である RIT を改変した RIT-DANA⁷⁾ の 2H7v16/40G5c の B 細胞傷害活性に対する影響が、7-AAD 及び抗 CD19 抗体を用いたフローサイトメトリー法により検討された。その結果、RIT-DANA 改変体は 2H7v16/40G5c の B 細胞に対する結合を阻害し、2H7v16/40G5c の EC₅₀ 値に及ぼす影響は表 10 のとおりであった。

表 10 2H7v16/40G5c の B 細胞傷害活性に対する RIT-DANA の影響

RIT-DANA (ng/ml)	EC ₅₀ 値 (ng/mL)		
	Donor#1	Donor#2	Donor#3
0	20	23	42
50	25	21	—
500	25	18	—
5,000	66	65	38
50,000	—	—	130
250,000	—	—	327

—：検討していない

3.1.4.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-12、4.2.1.1-17、4.2.1.1-21)

ヒト CD20 及びヒト CD3 を遺伝子導入したマウス（12 例/群）を用いて、本薬の B 細胞傷害作用が検討された。本薬投与日を試験開始日（第 0 日目）とし、本薬 0.5 mg/kg が静脈内投与され、本薬投与 2 及び 24 時間後、並びに第 2 及び 7 日目に血中の B 細胞数が抗 CD19 抗体を用いたフローサイトメトリー法により測定された。その結果は、表 11 のとおりであった。

表 11 ヒト CD20/CD3 導入マウスにおける本薬の B 細胞傷害作用

	投与前	2 時間後	24 時間後	第 2 日目	第 7 日目
n	12	3	3	3	3
細胞数 (/mL)	33,085 ± 10,222	8,178 ± 2,144	3,217 ± 3,059	1,905 ± 341	491 ± 94

平均値 ± 標準偏差

カニクイザル（4 又は 8 例/群）を用いて、2H7v16/40G5c の B 細胞傷害作用が検討された。2H7v16/40G5c 投与日を試験開始日（第 1 日目）とし、2H7v16/40G5c 0.01、0.1 又は 1 mg/kg が QW で 4 週間静脈内投与され、2H7v16/40G5c 投与 2 時間後、並びに第 2、4、8、9、15、16、22、23 及び 29 日目に血中の B 細胞数が抗 CD20 抗体及び抗 CD40⁸⁾ 抗体を用いたフローサイトメトリー法により測定された。その結果は図 5 のとおりであった。

⁷⁾ Fc を介したエフェクター機能が欠損した RIT の改変体

⁸⁾ CD40 は B 細胞の細胞膜上に発現する。

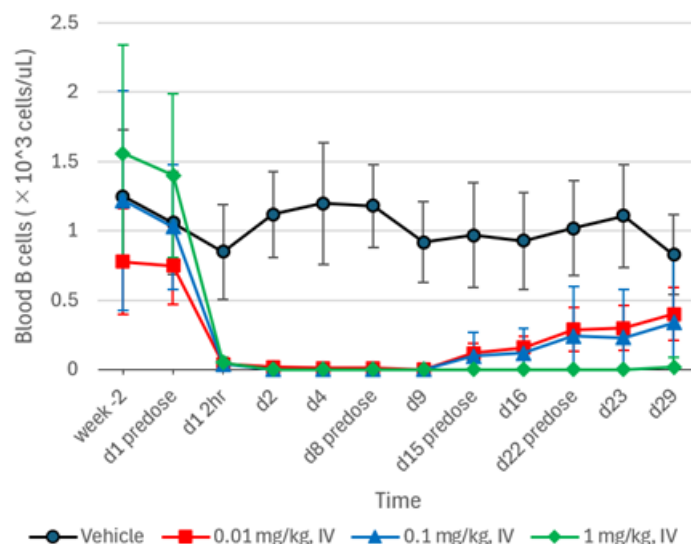


図5 カニクイザルにおける2H7v16/40G5c反復投与のB細胞傷害作用

対照群：■ mmol/L ヒスチジン-酢酸塩緩衝液 (pH ■)、■ mmol/L スクロース、■ %ポリソルベート 20 水溶液、n=4 又は 8、平均値±標準偏差

カニクイザル (8 例/群) を用いて、本薬の B 細胞傷害作用が検討された。本薬投与日を試験開始日 (第 1 日目) とし、本薬が第 1 日目に 0.2 mg/kg、第 2 日目に 0.8 mg/kg、その後は第 8 日目から 0.1 又は 0.5 mg/kg が QW で第 183 日目まで静脈内投与され、血中の B 細胞数が抗 CD40 抗体を用いたフローサイトメトリー法により測定された。その結果は図 6 のとおりであった。

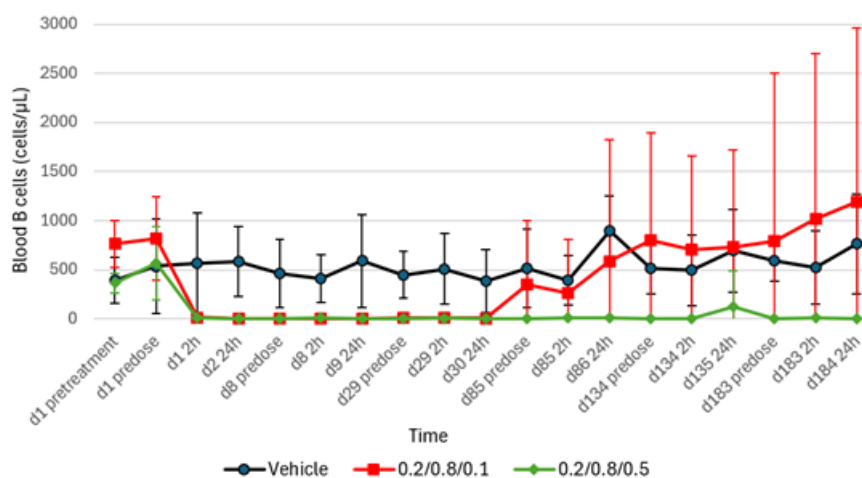


図6 カニクイザルにおける本薬反復投与のB細胞傷害作用

対照群：■ mmol/L ヒスチジン-酢酸塩緩衝液 (pH ■)、■ mmol/L スクロース、■ %ポリソルベート 20 水溶液、n=8、平均値±標準偏差

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響

カニクイザル (10 又は 14 例/群) を用いた単回投与毒性試験 (5.1 参照) において、本薬 0.01、0.1 若しくは 1 mg/kg が静脈内投与、又は本薬 1 mg/kg が皮下投与された際、及びカニクイザル (8 例/群) を用いた 26 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬が第 1 日目に 0.2 mg/kg、第 2 日目に 0.8 mg/kg、

その後は第 8 日目から 0.1 又は 0.5 mg/kg が QW で静脈内投与された際の、一般状態及び神経行動学的機能に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響

カニクイザル (4 例/群) を用いた単回投与毒性試験 (5.1 参照) において、本薬 0.01、0.1 若しくは 1 mg/kg が静脈内投与、又は本薬 1 mg/kg が皮下投与され、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧)、心拍数、心電図 (PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔) 及び深部体温に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 0.1 及び 1 mg/kg 静脈内投与群、並びに本薬 1 mg/kg 皮下投与群で心拍数の増加及び深部体温の上昇、本薬 1 mg/kg 静脈内投与群で収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧の低下が認められた。

上記の所見について、申請者は以下のように説明している。

- 認められた所見はいずれも本薬によるサイトカイン放出及び関連する急性期タンパク反応に続発したものと考える。なお、CRS については臨床試験においても認められていること (7.R.3 参照) から、添付文書を用いて注意喚起を行う予定である。
- 心拍数の増加は認められたものの、QTc 間隔への影響は認められなかったことから、これらの変化は心拍数依存的であり、心室再分極への影響を示すものではないと考える。

3.2.3 呼吸系に及ぼす影響

カニクイザル (10 又は 14 例/群) を用いた単回投与毒性試験 (5.1 参照) において、本薬 0.01、0.1 若しくは 1 mg/kg が静脈内投与、又は本薬 1 mg/kg が皮下投与され、呼吸数及び動脈血酸素飽和度に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び FL に対する有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び CD20 を発現する FL に対する有効性について、それぞれ以下のように説明している。

本薬は、B 細胞の細胞膜上に発現する CD20 と T 細胞の細胞膜上に発現する CD3 の両者に結合する二重特異性抗体である (3.1.1 参照)。本薬は B 細胞性腫瘍及び T 細胞にそれぞれ結合することで、T 細胞の活性化を誘導し (3.1.3 参照)、T 細胞の細胞傷害作用を亢進することにより、B 細胞性腫瘍を傷害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる (3.1.4 参照)。

上記の作用機序に加えて、本薬は CD20 を発現するヒト FL 由来細胞株に対して細胞傷害作用を示したこと (3.1.4.1 参照) 等を考慮すると、CD20 を発現する FL に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、申請者は、本薬と本邦で既承認のヒト CD3 及び CD20 に対する抗原結合部位を有する二重特異性抗体であるエプコリタマブとの薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

本薬及びエプコリタマブは、結合に関与するヒト CD20 のアミノ酸残基（コアエピトープ）がそれぞれ E168、A170、N171、P172 及び S173⁹⁾、並びに Y77、N163 及び N166 と異なることが報告されているものの、いずれも CD3 及び CD20 に結合することで、T 細胞を活性化し、CD20 を発現する B 細胞性腫瘍を傷害する点は同一である（MAbs 2013; 5: 22-33、「エプキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg」申請資料概要）。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、カニクイザルにおいて検討された。

カニクイザル血清中の本薬の定量は ELISA 法により行われた（定量下限：3 ng/mL）。また、カニクイザル血清中の抗モスネツズマブ抗体の検出は ELISA 法により行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性カニクイザルに本薬 0.001、0.01 又は 0.1 mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 12）。

抗モスネツズマブ抗体は全例で検出された¹⁰⁾。

表 12 本薬の PK パラメータ（雄性カニクイザル、単回静脈内投与）

投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-last} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)
0.001	0.0112±0.00196	0.0132±0.00537	1.80±0.702	50.9±15.5	120±6.70
0.01	0.128±0.0348	0.255±0.0439	4.21±0.891	32.0±5.12	169±24.9
0.1	2.01±0.185	2.39±0.273	3.75±1.49	37.3±8.83	160±22.2

平均値±標準偏差、n=4

4.1.2 反復投与

雌雄カニクイザルに本薬 0.2 及び 0.8 mg/kg をそれぞれ第 1 及び 2 日目に静脈内投与し、本薬 0.1 又は 0.5 mg/kg を第 8 日目以降に QW で 26 週間反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 13）。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。

抗モスネツズマブ抗体は 9/16 例で検出された。

⁹⁾ 本薬の CD20 結合アームはオクレリズマブに由来し、コアエピトープは同様と考えられる。

¹⁰⁾ 本薬はヒト化抗体であり、ヒト以外での動物種では異物と認識して免疫反応が生じるため、ヒトへの外挿性が低い旨を申請者は説明している。

表 13 本薬の PK パラメータ (雌雄カニクイザル、26 週間反復静脈内投与)

投与日 (日)	投与量*1 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (μg/mL)	AUC*2 (μg·day/mL)
1	0.2/0.8/0.1	雄	4	3.93±0.954	2.47±0.459
		雌	4	2.63±1.39	1.75±0.850
	0.2/0.8/0.5	雄	4	3.93±0.470	2.77±0.453
		雌	4	3.73±0.921	2.69±0.688
176	0.2/0.8/0.1	雄	1	2.33	9.75
		雌	3	2.65±0.592	11.0±1.85
	0.2/0.8/0.5	雄	4	16.9±0.499	80.0±6.59
		雌	3	17.4±4.63	90.8±28.2

平均値±標準偏差 (n=1 の場合は個別値)、*1: 第 1 日目/第 2 日目/第 8 日目以降、*2: 第 1 日目では AUC_{0-1d}、第 176 日目では AUC_{175-182d}

4.2 分布

カニクイザルを用いた単回静脈内投与試験における本薬の V_{ss} (4.1.1 参照) 等を考慮すると、本薬の組織移行性は低いと考える、と申請者は説明している。

また、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性について、ヒトにおいて IgG は FcRn を介して妊娠後期に血液胎盤関門を通過すること (Nat Rev Immunol 2007; 7: 715-25、Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009; 86: 328-44) 等から、ヒト IgG1 構造を有する本薬についても胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.3 代謝及び排泄

本薬は抗体医薬品であり、低分子のペプチド及びアミノ酸に分解されることにより消失すると考えることから、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について (平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号) に基づき、本薬の代謝及び排泄に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

また、本薬の乳汁中への移行について、ヒト IgG が乳汁中に排泄されることから、ヒト IgG1 構造を有する本薬についても乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた静脈内又は皮下経路における単回投与毒性試験が実施された (表 14)。本薬 1 mg/kg まで死亡例は認められず、カニクイザルにおける本薬の概略の致死量は、静脈内及び皮下経路のいずれも 1 mg/kg 超と判断された。単回投与後の急性症状として、嘔吐、活動性低下、円背位、粘液便、脱水及び低体温が認められた。

表 14 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な急性所見	概略致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	0 ^{*1} 、0.01、0.1、1	1：嘔吐、活動性低下/円背位、粘液便、脱水、低体温	>1	4.2.3.1-3
	皮下	0 ^{*1} 、1	なし	>1	

*1：溶媒：■ mM ヒスチジンアセテート、■ mM スクロース、■% ポリソルベート 20 (pH■)

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 15）。主な全身毒性又は異常所見として、血中・脾臓・リンパ節における T 細胞及び B 細胞減少、痙攣、全身性の血管及び/又は血管周囲組織炎症、脳神経網・軸索スフェロイド隣接領域炎症性細胞浸潤、日和見感染を示唆する腎臓尿細管間質/乳頭・膀胱・十二指腸・小腸・大腸粘膜の炎症反応、坐骨神経・下顎リンパ節・肝臓類洞の好酸球及び/又は好中球浸潤、骨髄顆粒球形成増加、血中リンパ球を除く白血球パラメータ高値、炎症反応に関連した血中アルブミン・グロブリン、脂質パラメータ、凝固系及び CRP の変動、赤血球系パラメータ低値、CRS を示唆する嘔吐、頻脈、眼/眼瞼腫脹、体表温度上昇、血中サイトカイン濃度高値等が認められた。

申請者は、以上の異常又は毒性所見から、本薬は、B 細胞枯渇に関連した免疫抑制に伴う日和見感染、CRS 及び中枢神経系への影響に関する毒性リスクを有し、臨床使用時においても注意が必要と説明している（7.R.3.2、7.R.3.3 及び 7.R.3.4 参照）。また、申請者は、中枢神経系への影響として認められた痙攣の発生原因について、痙攣が認められた個体の脳・軸索隣接組織及び脳・脊髄血管/血管周囲にサイトカイン放出による免疫細胞の活性化及び遊走に関連する可能性のある炎症性細胞浸潤が他の個体より広範囲の組織に認められたことから、当該所見が関与した可能性がある旨を説明している。

表 15 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{*1} (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	4 週間	0 ^{*2} 、 0.2/0.8/0.3、 0.2/0.8/1、 0.2/0.8/3	<u>死亡例</u> 0.2/0.8/1：1/1 例（雌） 痙攣、CRP 高値、脾臓小型化、腸間膜及び下顎リンパ節・脾臓胚中心・リンパ濾胞細胞数減少、肝臓類洞好中球・好酸球増加、肝臓・心臓・舌・脳・脊髄血管/血管周囲混合炎症細胞浸潤、脳神経網・軸索スフェロイド隣接領域炎症性細胞浸潤・反応性グリア細胞、脳内炎症領域・隣接領域銀陽性細胞質内物質 <u>生存例^{*3}</u> ≥0.2/0.8/0.3：嘔吐 ^{*4} 、頻脈 ^{*5} 、ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、リンパ球数低値、非染色大細胞数高値、フィブリノーゲン・CRP 高値、血中総蛋白 ^{*6} ・アルブミン・A/G 比低値、脾臓重量低値、腸間膜及び下顎リンパ節胚中心・リンパ濾胞細胞 ^{*7} 数減少、脾臓リンパ節胚中心・リンパ濾胞細胞 ^{*7} 数減少、GALT 細胞 ^{*7} 数減少、脳・脊髄 ^{*8} 血管/血管周囲混合性細胞浸潤・内皮細胞肥大・反応性グリア細胞 0.2/0.8/3：ヘモグロビン分布幅高値、MCV・MCH・MCHC 低値、血中カルシウム低値、脾臓小型化、坐骨神経多巣性好酸球浸潤、下顎リンパ節好酸球/好中球浸潤、骨髄顆粒球形成増加、肝臓類洞好酸球/好中球増加 0.2/0.8/0.3：体重低値、坐骨神経多巣性好酸球浸潤	— ^{*13}	4.2.3.2-4
雌雄 カニクイザル	静脈内	26 週間	0 ^{*9} 、 0.2/0.8/0.1、 0.2/0.8/0.5	<u>死亡例</u> 0.2/0.8/0.5：1/4 例（雌） 0.2/0.8/0.1：1/4 例（雄） 脱水、軟便、下痢、体重減少、衰弱、皮膚テント、赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン濃度・網状赤血球数低値、ヘモグロビン分布	— ^{*13}	4.2.3.2-5

			<p>幅高値、単球数・非染色大胞数高値、PT・APTT・CRP・フィブリノーゲン高値、血中アルブミン・A/G比・ナトリウム・クロール低値、血中グロブリン・γ-GTP・ALP・尿素窒素・無機リン・カリウム・重炭酸塩高値、副腎・胸腺暗色化・小型化、回腸肥厚・不整、十二指腸赤色化、胆嚢頸部肥厚、腎臓まだら・軟化、脾臓・腸間膜・下顎・腋窩・膝窩リンパ節胚中心・濾胞細胞減少、脳脈絡叢・下垂体後葉・胆嚢・心臓血管/血管周囲混合炎症細胞浸潤、腎臓尿細管間質及び乳頭・膀胱・十二指腸・小腸・大腸粘膜炎症性細胞浸潤・浮腫、膵臓・腸間膜リンパ節炎症性細胞浸潤、腎臓尿細管多巣性好塩基性変化</p> <p><u>生存例</u> $\geq 0.2/0.8/0.1$: 液状便、皮膚テント、反応性低下、嘔吐、赤血球数・ヘモグロビン濃度・MCV・MCH・網状赤血球数低値、ヘモグロビン分布幅高値、白血球数・好中球数・単球数・好酸球数・好塩基球数・非染色大細胞数高値、リンパ球数低値、フィブリノーゲン高値、APTT・PT高値、ALT・AST^{*10}・CRP・尿素窒素・クレアチニン高値、血中アルブミン・総タンパク低値、血中BAFF濃度高値、副腎皮質空胞化減少、膵臓外分泌腺顆粒減少、回腸GALT細胞数減少(雌雄)、副腎重量低値・小型化、腎臓炎症性細胞浸潤程度上昇、(雄)、眼/眼瞼腫脹、体表温度上昇、体重低値、脳血管/血管周囲混合炎症細胞浸潤、脾臓・下顎リンパ節・腸間膜・膝窩リンパ節胚中心・濾胞細胞数減少、肝臓血管/血管周囲混合炎症細胞浸潤、骨髓細胞充実性増加(雌)</p> <p>$0.2/0.8/0.5$: 鼻汁、脾臓小型化、膵臓暗色化(雌雄)、盲腸赤色化、脳・肝臓血管/血管周囲混合炎症細胞浸潤、腎臓尿細管好塩基性変化程度上昇、腎臓・胃・十二指腸・空腸・盲腸・直腸・心臓・胆嚢血管/血管周囲混合炎症細胞浸潤、脾臓・下顎リンパ節・腸間膜・腋窩リンパ節胚中心・濾胞細胞数減少、骨髓細胞充実性増加(雄)、半閉眼、流涎、顔面発赤/腫脹、無摂餌、立毛、摂餌量低値、赤血球凝集(雌)</p> <p>$0.2/0.8/0.1$: 血中グロブリン高値、血中A/G比低値、赤血球凝集、脾臓重量高値、脾臓胚中心・濾胞細胞数増加^{*11}、腸間膜・腋窩リンパ節胚中心・濾胞細胞数増加^{*12}、下顎リンパ節腋窩リンパ節胚中心・濾胞細胞数増加^{*11}、膝窩リンパ節胚中心・濾胞細胞数増加(雄)、坐骨神経好酸球浸潤(雌)</p> <p><u>血中サイトカイン濃度測定(生存例、投与1日目)</u> $\geq 0.2/0.8/0.1$: 血清中IFN-γ・IL-2・IL-5・IL-6・IL-10・TNF-α・IL-8・MCP-1・MIP-1β高値</p> <p><u>免疫フェノタイプング検査(生存例)</u> <血液(投与1日目)> $\geq 0.2/0.8/0.1$: ヘルパーT細胞数・細胞傷害性T細胞数・CD25+ヘルパーT細胞数・NK細胞数・Bリンパ球数・CD25+細胞傷害性細胞球数、CD69+細胞傷害性細胞数低値(雌雄)</p> <p><血液(投与8日目)> $\geq 0.2/0.8/0.1$: B細胞数低値(雌雄)</p> <p>$0.2/0.8/0.5$: CD69+CD25+細胞傷害性T細胞数高値(雌雄)</p> <p><血液(投与29日目で以降)> $\geq 0.2/0.8/0.1$: ヘルパーT細胞数・細胞傷害性T細胞数・B細胞数低値・CD25+細胞傷害性T細胞数低値(雌雄)</p> <p><下顎リンパ節(剖検時)> $\geq 0.2/0.8/0.1$: CD25+細胞傷害性T細胞数・CD69+細胞傷害性T細胞数・CD69+CD25+細胞傷害性T細胞数低値(雄)</p> <p>$0.2/0.8/0.5$: Bリンパ球数低値(雌雄)、ヘルパーT細胞数・細胞傷害性T細胞数・CD25+ヘルパーT細胞数・CD69+ヘルパーT細胞数、CD69+CD25+ヘルパーT細胞数(雄)</p> <p>$0.2/0.8/0.1$: CD25+細胞傷害性T細胞数・CD69+細胞傷害性T細胞数・CD69+CD25+細胞傷害性T細胞数低値(雌)</p> <p><腸間膜リンパ節(剖検時)></p>		
--	--	--	---	--	--

			$\geq 0.2/0.8/0.1$: B 細胞数低値 (雌) $0.2/0.8/0.5$: B 細胞数低値 (雄) $0.2/0.8/0.1$: ヘルパーT 細胞数・細胞傷害性 T 細胞数・CD25+陽性ヘルパーT 細胞数・CD69+ヘルパーT 細胞数・B 細胞数高値 (雄) <脾臓 (剖検時)> $0.2/0.8/0.5$: CD69+CD25+ヘルパーT 細胞数・B 細胞数低値 (雌雄)、ヘルパーT 細胞数・細胞傷害性 T 細胞数・CD25+ヘルパーT 細胞数・CD69+ヘルパーT 細胞数・CD69+CD25+細胞傷害性 T 細胞数低値 (雄) $0.2/0.8/0.1$: ヘルパーT 細胞数・細胞傷害性 T 細胞数・CD25+ヘルパーT 細胞数・CD69+ヘルパーT 細胞数・B 細胞数高値 (雄)		
--	--	--	---	--	--

CD25+ : CD25 陽性、CD69+ : CD69 陽性

*1 : 漸増用量#1 (第 1 日目に投与) / 漸増用量#2 (第 2 日目に投与) / 目標用量 (第 8 日目で降週 1 回投与)、*2 : 溶媒 : ■ mM ヒスチジンアセテート、■ mM スクロース、■ % (w/v) ポリソルベート 20 (pH ■)、*3 : 異常値/異常・毒性所見を雌雄合わせて評価、*4 : 0.2 mg/kg 投与時 : 5/9 例、0.8 mg/kg 投与時 : 1/9 例に発現、*5 : 0.2 mg/kg 及び 0.8 mg/kg 投与時に全例で発現、*7 : 免疫組織学的染色により、主に CD3 陽性及び/又は CD20 陽性リンパ球、*8 : 脊髄の所見は 0.2/0.8/3 mg/kg 投与群を除く、*9 : 溶媒 : ■ mM ヒスチジンアセテート、■ mM スクロース、■ % (w/v) ポリソルベート 20、■ mL-メチオニン (pH ■)、*10 : 用量漸増期のみ、*11 : 0.2/0.8/0.1 投与群の雄、増加所見 (2/4 例)、減少所見 (1/4 例) *12 : 0.2/0.8/0.1 投与群の雄、増加所見 (1/4 例)、減少所見 (1/4 例)、*13 : 無毒性量は判断されていない

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、核膜を通過せず DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は、進行癌患者の治療を目的として投与されることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄生殖器への影響がカニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験で評価され、異常所見は認められなかった (表 15)。申請者は、以下の理由から、本薬が胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性があるとして判断し、①妊娠可能な女性について本薬投与中及び投与終了後 3 カ月間¹¹⁾ 適切な避妊を行うよう指導する旨、並びに②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のみ投与する旨の注意喚起を行う旨を説明している。

- 本薬の作用機序及び他の抗 CD20 モノクローナル抗体医薬品 (平成 13 年 4 月 24 日付け審査報告書 リツキサン注 10 mg/mL、平成 30 年 6 月 1 日付け審査報告書 ガザイバ点滴静注 1000 mg 等) の生殖発生に対する影響評価から催奇形性のリスクは低いと考えられるものの、長期間の本薬投与による母体の B 細胞枯渇は日和見感染のリスクを増加させ、妊娠維持に悪影響を及ぼす可能性があること
- 本薬投与による CRS は、妊娠維持に有害な影響を及ぼす可能性があること

¹¹⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」 (令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号) を参考に本薬の半減期 (16.1 日、6.2.3 項) の 5 倍に相当する期間に基づき設定された。

5.6 局所刺激性試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（表 15）において本薬の静脈内経路における局所刺激性が評価され、本薬の臨床使用における有効成分濃度（1 mg/mL）より高濃度（3 mg/mL）を投与した投与部位において、局所刺激性に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 T 細胞活性化及びサイトカイン放出試験

本薬の CD8 陽性 T 細胞活性化作用及びサイトカイン放出能がヒト PBMC を用いて評価され（表 16）、本薬による CD8 陽性 T 細胞活性化及びサイトカインの放出が認められた。

表 16 T 細胞活性化及びサイトカイン放出試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト PBMC	1.6 ng/mL～25 µg/mL の本薬とヒト PBMC を 24 時間培養して、CD8+T 細胞活性化及びサイトカイン（IL-2、IL-6、IFN-γ、TNF-α）放出を測定	CD8+T 細胞活性化に対する EC ₂₀ 値：25.9 ng/mL サイトカイン産生に対する EC ₂₀ 値：46.3～165 ng/mL	4.2.3.7.7-2（参考）

CD8+：CD8 陽性

5.7.2 抗 CD3 ホモ二量体混入の影響評価

本薬中には抗 CD3 半抗体同士が結合した抗 CD3 ホモ二量体が低レベルで存在する可能性があるため（2.1.6 項）、抗 CD3 ホモ二量体が本薬のサイトカイン放出、T 細胞活性化及び B 細胞傷害活性に及ぼす影響について、ヒト PBMC を用いて評価された（表 17）。本薬中の抗 CD3 ホモ二量体は本薬による T 細胞活性化、サイトカイン放出及び B 細胞傷害活性に対して有意な影響を示さなかった。

表 17 抗 CD3 ホモ二量体混入に対する影響評価

試験系	評価項目	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
ヒト PBMC	CD8 + T 細胞 CD69 発現への影響	PBMC を最大 5 µg/mL の本薬又は抗 CD3 ホモ二量体で処理し、CD8+T 細胞の CD69 の発現を測定	抗 CD3 ホモ二量体では本薬と比較して影響は小さかった	4.2.3.7.7-2（参考）
	CD8 + T 細胞 CD69・CD25 発現への影響	全 PBMC 又は B 細胞を除去した PBMC と本薬又は本薬と 2.5 又は 5% 抗 CD3 ホモ二量体を添加した被験液を 1.6 ng/mL～25 µg/mL の濃度で 24 時間処理し、CD8+T 細胞の CD69 及び CD25 の発現を測定	本薬群及び抗 CD3 ホモ二量体 + 本薬群間で差異なし	
	サイトカイン放出能への影響	全 PBMC 又は B 細胞を除去した PBMC と本薬又は本薬に 2.5 又は 5% 抗 CD3 ホモ二量体を添加した被験液を 1.6 ng/mL～25 µg/mL の濃度で 24 時間処理し、IL-2、IL-6、IFN-γ 及び TNF-α 濃度を測定		
	B 細胞傷害活性への影響	PBMC と本薬又は本薬に 2.5 又は 5% 抗 CD3 ホモ二量体を添加した被験液を 1.6 ng/mL～25 µg/mL の濃度で 24 時間処理し、B 細胞数を測定		

CD8+：CD8 陽性

5.R 機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血清中の本薬の定量は ELISA 法により行われた（定量下限：10.0 ng/mL）。また、ヒト血清中の抗モスネツズマブ抗体の検出は ELISA 法により行われた¹²⁾。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.5.2-1：JO40295 試験＜2018 年 3 月～実施中 [データカットオフ日：2023 年 10 月 13 日] >）

再発又は難治性の B-NHL 患者 42 例（PK 解析対象は 42 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用量漸増パートにおける用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として以下のとおり（詳細は表 25 参照）とされ、血清中本薬濃度が検討された。

コホート 1 及び 5～7：第 1 サイクルの第 1 日目に本薬 0.4～1.0 mg を、第 8 日目に本薬 1.0～2.0 mg を、第 15 日目に本薬 2.8～27 mg を、第 2 サイクル以降の第 1 日目に本薬 2.8～27 mg を静脈内投与

コホート 8：第 1 サイクルの第 1 日目に本薬 1.0 mg を、第 8 日目に本薬 2.0 mg を、第 15 日目に本薬 60 mg を、第 2 サイクルの第 1 日目に本薬 60 mg を、第 3 サイクル以降の第 1 日目に本薬 30 mg を静脈内投与

用量漸増パートの第 1 サイクルにおける本薬の PK パラメータは表 18 のとおりであった。

用量漸増パート及び用量拡大パートにおいて、本薬投与前及び投与後に抗モスネツズマブ抗体が評価された患者のうち、1/42 例（2.4%）に抗モスネツズマブ抗体が検出された。

表 18 本薬の PK パラメータ

コホート	用量 ^{*1} (mg)	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*2} (day)	AUC _{0-21d} (µg·day/mL)
1	0.4/1.0/2.8	3	0.898±0.203	14.3 (14.3, 16.2)	4.37±0.399
5	0.8/2.0/6.0	3	1.87±0.287	14.2 (14.2, 14.2)	7.78 ^{*3}
6	1.0/2.0/13.5	3	3.88±1.16	14.2 (14.2, 14.3)	15.0±3.97
7	1.0/2.0/27	5	10.3±2.41	14.2 (14.2, 14.2)	33.4±8.42
8	1.0/2.0/60	3	23.9±5.33	14.3 (14.2, 15.2)	72.8±18.0

平均値±標準偏差（n=1 の場合は個別値）、－：算出せず、*1：第 1 日目/第 8 日目/第 15 日目、*2：中央値（最小値、最大値）、*3：n=1

¹²⁾ ①JO40295 試験及び②GO29781 試験で用いられた抗モスネツズマブ抗体の測定法（6.1 参照）において、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は、それぞれ①1.00 及び②1.56 µg/mL であった。上記の 2 試験において、抗モスネツズマブ抗体が測定された時点での検体について、それぞれ①146/261 検体（55.9%）及び②615/2,228 検体（27.6%）で上記の本薬濃度の上限値を超えたことから、検体中の本薬が抗モスネツズマブ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性は否定できない、と申請者は説明している。

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : GO29781 試験 <2015 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2020 年 12 月 4 日¹³⁾] >)

再発又は難治性の B 細胞性腫瘍患者 443 例¹⁴⁾ (PK 解析対象は 439 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用量漸増パートにおける用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として以下のとおり (詳細は表 27 参照) とされ、血清中本薬濃度が検討された。

コホート A1～A8 : 本薬 0.05～2.8 mg を Q3W で静脈内投与

コホート B1～B11 : 第 1 サイクルの第 1 日目に本薬 0.4～1.0 mg を、第 8 日目に本薬 1.0～2.0 mg を、第 15 日目に本薬 2.8～60 mg を、第 2 サイクル以降の第 1 日目に本薬 2.8～60 mg を静脈内投与

用量漸増パートの第 1 サイクルにおける本薬の PK パラメータは表 19 及び表 20 のとおりであった。なお、コホート A1 (0.05 mg) では、すべての測定時点において血清中本薬濃度は定量下限未満であった。

用量漸増パート及び用量拡大パートで本薬投与前及び投与後に抗モスネツズマブ抗体が評価された 404 例において、抗モスネツズマブ抗体は検出されなかった。

表 19 本薬の PK パラメータ

コホート	用量 (mg)	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} * (day)	AUC _{0-21d} (µg·day/mL)
A2	0.2	1	0.0323	0.319	0.0604
A3	0.4	3	0.109±0.0440	0.192 (0.181, 0.200)	0.447±0.0964
A4	0.8	4	0.171±0.0396	0.177 (0.169, 0.181)	0.818±0.329
A6	1.2	7	0.385±0.343	0.174 (0.169, 0.178)	1.85±2.18
A5	1.6	6	0.258±0.114	0.180 (0.170, 0.246)	1.04±0.586
A7	2.0	3	0.282±0.141	1.08 (0.172, 1.11)	1.56±0.602
A8	2.8	8	0.402±0.210	0.217 (0.168, 0.441)	1.99±0.913

平均値±標準偏差 (n=1 の場合は個別値)、* : 中央値 (最小値, 最大値)

表 20 本薬の PK パラメータ

コホート	用量*1 (mg)	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} *2 (day)	AUC _{0-21d} (µg·day/mL)
B1	0.4/1.0/2.8	6	0.565±0.135	14.2 (14.1, 14.2)	2.80±0.812
B2	0.8/2.0/4.2	15	0.871±0.409	14.2 (7.14, 21.4)	5.27±2.10*3
B3	1.0/1.0/3.0	1	0.622	14.1	3.74
B4	1.0/2.0/6.0	6	1.43±0.766	15.2 (14.1, 24.0)	8.57±2.41*4
B5	0.8/2.0/6.0	27	1.43±0.922	14.2 (7.19, 21.1)	8.04±6.11*5
B6	1.0/2.0/9.0	5	2.03±0.369	14.3 (14.2, 14.9)	8.11±1.96
B7	1.0/2.0/13.5	73	2.54±0.916	14.2 (13.2, 28.1)	12.4±5.28*6
B8	1.0/2.0/20	10	4.09±1.20	14.2 (12.2, 15.1)	17.6±4.80*7
B9	1.0/2.0/27	24	5.35±1.36	14.2 (13.2, 22.1)	24.4±10.5*8
B10	1.0/2.0/40.5	15	9.32±2.75	14.2 (13.2, 15.1)	32.0±7.93
B11	1.0/2.0/60	3	14.1±2.93	14.2 (14.2, 14.3)	46.9、53.5*9

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、- : 算出せず、*1 : 第 1 日目/第 8 日目/第 15 日目、*2 : 中央値 (最小値, 最大値)、*3 : n=14、*4 : n=5、*5 : n=25、*6 : n=68、*7 : n=9、*8 : n=23、*9 : n=2

¹³⁾ PK に係るデータカットオフ日

¹⁴⁾ 2021 年 3 月 15 日時点の登録例数

6.2.3 PPK 解析

海外第 I / II 相試験 (GO29781 試験) で得られた本薬の PK データ (439 例、7,250 測定時点)¹⁵⁾ に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.4.3)。なお、本薬の PK は、時間依存的な CL を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、CL_{ss}、V1 及び V2 に体重の影響を組み込んだ基本モデルを用いて、①CL_{base}、CL_{ss} 及び V1 並びに②HL_{trans} に対する共変量として、それぞれ①年齢、アルブミン、LDH、性別、人種、前治療歴数、腫瘍径、NHL の悪性度、NHL の組織型、抗 CD20 抗体濃度、ECOG PS、原薬の製法、CL_{cr}、AST、ALT 及びビリルビン、並びに②腫瘍径、NHL の悪性度、NHL の組織型及び抗 CD20 抗体濃度が検討された。その結果、(i) CL_{base}、(ii) CL_{ss} 及び (iii) V1 に対する共変量として、それぞれ (i) アルブミン及び抗 CD20 抗体濃度、(ii) 性別及び腫瘍径、並びに (iii) 性別及びアルブミンが選択された。最終モデルに含まれた体重、性別、アルブミン、抗 CD20 抗体濃度及び腫瘍径が本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的¹⁶⁾であったことから、当該共変量が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

また、上記の PPK 解析に基づき、定常状態¹⁷⁾における終末相の t_{1/2} は 16.1 日と推定された。

6.2.4 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.4.1 曝露量と有効性との関連

GO29781 試験において、2 つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者に本薬 0.2~2.8 mg を Q3W で静脈内投与、又は本薬 0.4/1.0/2.8~1.0/2.0/60/30 mg¹⁸⁾ を静脈内投与した結果に基づき、本薬の曝露量 (AUC_{0-42d}¹⁹⁾ 等) と治験担当医師判定による CR 率及び奏効 (CR+PR) 率との関連について、E_{max} ロジスティック回帰モデルにより検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、CR 率及び奏効率は上昇した後に概ね一定となる傾向が認められ、本薬を申請用法・用量 (1.0/2.0/60/30 mg) で投与した際の曝露量は、CR 率及び奏効率が概ね一定となる曝露量²⁰⁾ に相当することが推定された。

¹⁵⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリーの例数は以下のとおりであった。年齢: 63.0 (19.0, 96.0) 歳、体重: 77.9 (37.1, 163) kg、アルブミン: 39.0 (19.0, 480) g/L、ALT: 19.0 (3.00, 119) U/L、AST: 23.0 (7.00, 96.0) U/L、ビリルビン: 8.55 (1.14, 54.0) µmol/L、CL_{cr}: 87.1 (27.4, 247) mL/min、LDH: 271 (100, 6,480) U/L、RIT 濃度: 0.500 (0.500, 151) µg/mL、オビヌツズマブ濃度: 0.000100 (0.000100, 305,000) ng/mL、腫瘍径: 54.5 (9.80, 266) mm、性別 (男性 284 例、女性 155 例)、人種 (アジア人 77 例、非アジア人 362 例)、ECOG PS (0: 187 例、1: 251 例、2: 1 例)、組織型 (FL 163 例、DLBCL 157 例、その他 119 例)、悪性度 (aNHL 270 例、iNHL 168 例、欠測 1 例)、原薬の製法 (v0.1: 73 例、v0.2: 366 例)、前治療歴数 (2 以下 165 例、3 以上 274 例)

¹⁶⁾ 体重、性別、アルブミン、抗 CD20 抗体濃度及び腫瘍径が本薬の AUC_{0-42d} に及ぼす影響はいずれも 20% 以下であった。

¹⁷⁾ 本薬を申請用法・用量で投与した際の、第 4 サイクル及び定常状態における AUC (幾何平均値 (幾何変動係数%)) は、それぞれ 52.9 (40.7) 及び 55.3 (21.5) µg·day/mL と推定された。

¹⁸⁾ 第 1 日目/第 8 日目/第 15 日目以降、又は第 1 日目/第 8 日目/第 15 日目/第 43 日目以降の各日の投与量 (詳細は表 27 参照)

¹⁹⁾ 第 2 サイクル終了時点までの AUC であり、PPK 解析 (6.2.3 参照) により推定された。

²⁰⁾ GO29781 試験のコホート B11 における AUC_{0-42d} (中央値 [95%CI]) は 133 [37.1, 221] µg·day/mL と推定された。

6.2.4.2 曝露量と安全性との関連

GO29781 試験の結果に基づき、本薬の曝露量 ($RO_{max0-42d}^{21}$) と Grade 2 以上の CRS の発現割合との関連について、線形ロジスティック回帰モデルにより検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、Grade 2 以上の CRS の発現割合が増加する傾向が認められた。

また、GO29781 試験のグループ B の結果に基づき、本薬の曝露量²⁰⁾ (AUC_{0-42d}) の三分位点で 3 群²²⁾ に分割し、Grade 3 以上及び全 Grade の有害事象、Grade 3 以上の好中球減少症及び好中球数減少、並びに Grade 3 以上の感染症及び寄生虫症の発現割合との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の事象の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.5 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、以下の点等を考慮すると、腎機能又は肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

- 本薬は抗体医薬品であり、低分子のペプチド及びアミノ酸に分解されることにより消失すると考えること
- PPK 解析において、 CL_{cr} 、AST、ALT 及びビリルビンは本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと (6.2.3 参照)

6.2.6 本薬の PK の国内外差

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験 (JO40295 試験) の用量拡大コホート及び GO29781 試験の B11 RP2D コホートにおいて、日本人患者及び外国人患者に本薬を申請用法・用量で投与した際の PK は、表 21 及び表 22 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で曝露量がやや高値を示す傾向が認められたものの、下記の点等を考慮すると、本薬の PK に临床上問題となる国内外差は認められていないと考える。

- 本薬の曝露量の増加に伴い、Grade 2 以上の CRS の発現割合が上昇する傾向が認められた (6.2.4.2 参照) もの、日本人患者と外国人患者との間で CRS の発現割合に明確な差異は認められなかったこと (7.R.3.2 参照)
- 本薬の曝露量と Grade 3 以上及び全 Grade の有害事象、Grade 3 以上の好中球減少症及び好中球数減少、並びに Grade 3 以上の感染症及び寄生虫症の発現割合との間に明確な関連は認められなかったこと (6.2.4.2 参照)

表 21 本薬の PK パラメータ

		n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	n	AUC_{0-42d} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
JO40295 試験の用量拡大コホート	日本人患者	13	26.2 (11.3, 38.3)	12	345 (147, 474)
GO29781 試験の B11 RP2D コホート	外国人患者	191	16.5 (0.358, 79.9)	155	235 (7.82, 922)

中央値 (最小値, 最大値)

²¹⁾ CRS は本薬の on target の有害事象であるため、CD20 に対する本薬の結合を血清中に残存する RIT やオビヌツズマブが競合することにより、本薬の曝露量と CRS の関係に影響を及ぼすと考えたことから、AUC 等の血清中濃度の指標ではなく、本薬、RIT 及びオビヌツズマブの血清中濃度、並びに CD20 に対する結合親和性に基づいて、CD20 の受容体に対する本薬の最大占有率を推定し、当該占有率と CRS の発現割合との関連を検討した、と申請者は説明している。なお、 $RO_{max0-42d}$ は本薬、RIT 及びオビヌツズマブの血清中濃度推移、並びに CD20 の受容体に対する平衡解離定数を用いて、PPK 解析により推定された。

²²⁾ 各群における AUC_{0-42d} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) の範囲は、0.177~28.5、28.5~121 及び 121~254 であった。

表 22 血清中本薬濃度 (µg/mL)

測定時点	n	日本人患者	n	外国人患者
第 1 サイクル第 8 日目投与前	16	0.0673 (0.0220, 0.0960)	195	0.0416 (0.00500, 0.399)
第 1 サイクル第 15 日目投与前	16	0.195 (0.0875, 0.292)	187	0.110 (0.00500, 0.246)
第 2 サイクル第 1 日目投与前	13	5.57 (3.84, 8.20)	189	2.81 (0.00500, 6.39)
第 3 サイクル第 1 日目投与前	12	4.62 (1.54, 7.34)	159	2.27 (0.105, 5.84)
第 4 サイクル第 1 日目投与前	10	3.95 (2.68, 6.49)	139	1.79 (0.0201, 3.76)
第 6 サイクル第 1 日目投与前	8	2.98 (2.04, 4.44)	108	1.53 (0.565, 2.80)
第 8 サイクル第 1 日目投与前	6	2.43 (1.09, 3.45)	95	1.48 (0.730, 3.80)

中央値 (最小値, 最大値)

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

本薬投与により IL-6 等のサイトカインが一過性に増加すること (図 7)、及び IL-6 等のサイトカインは CYP の発現をダウンレギュレートする旨が報告されていること (Clin Pharmacokinet 2010; 49: 295-310 等) から、PBPK モデル²³⁾ を用いて、本薬投与による IL-6 の増加が CYP3A 基質の PK に及ぼす影響を検討した (使用ソフトウェア: Simcyp version 17)。

GO29781 試験における血漿中 IL-6 濃度推移を参考に、申請用法・用量の第 1 サイクルの投与 (第 1 日目に本薬 1.0 mg を、第 8 日目に本薬 2.0 mg を、第 15 日目に本薬 60 mg を静脈内投与) による血漿中 IL-6 濃度の変動がミダゾラムの C_{max} 及び AUC に及ぼす影響を推定した。その結果、IL-6 非存在下に対する IL-6 存在下におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC の幾何平均比は、それぞれ 1.17 及び 1.37 と推定された²⁴⁾。また、血漿中 IL-6 濃度を保守的に設定した²⁵⁾ 感度解析の結果、IL-6 非存在下に対する IL-6 存在下におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC の幾何平均比は、それぞれ 1.27 及び 1.70 と推定された。

以上より、血漿中 IL-6 濃度が高くなると想定される「本薬の初期の投与」及び「CRS 発現時」には、本薬と CYP3A 基質との併用により薬物動態学的相互作用が生じる可能性があり、特に治療域の狭い薬剤 (CYP3A 基質) では曝露量のわずかな増加により重大な安全性の懸念が生じる可能性があることから、本薬の初期の投与及び CRS 発現時における、治療域の狭い CYP3A 基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。

²³⁾ IL-6 のモデルには minimal PBPK モデルが選択された。CYP3A に対する IL-6 の EC₅₀ 値及び E_{min} 値は公表論文 (Drug Metab Dispos 2011; 39: 1415-22) に基づき設定された。生理学的パラメータ及び CYP3A 基質に関するパラメータは Simcyp の初期設定値が用いられた。

²⁴⁾ 第 1 サイクルの第 1 日目に本薬 1.0 mg を、第 8 日目に本薬 2.0 mg を、第 15 日目に本薬 60 mg を静脈内投与した際に、IL-6 により CYP3A 活性が最も低下すると推定された第 1 サイクルの第 17 日目にミダゾラム 5 mg を投与した場合。なお、CYP3A 活性は 2 回目の 60 mg 投与 (第 2 サイクルの第 1 日目投与) 後に回復すると推定された。

²⁵⁾ 第 15 日目における血漿中 IL-6 濃度の平均値 (推定値) が実測値の 95 パーセンタイル値と同程度になるように設定された。

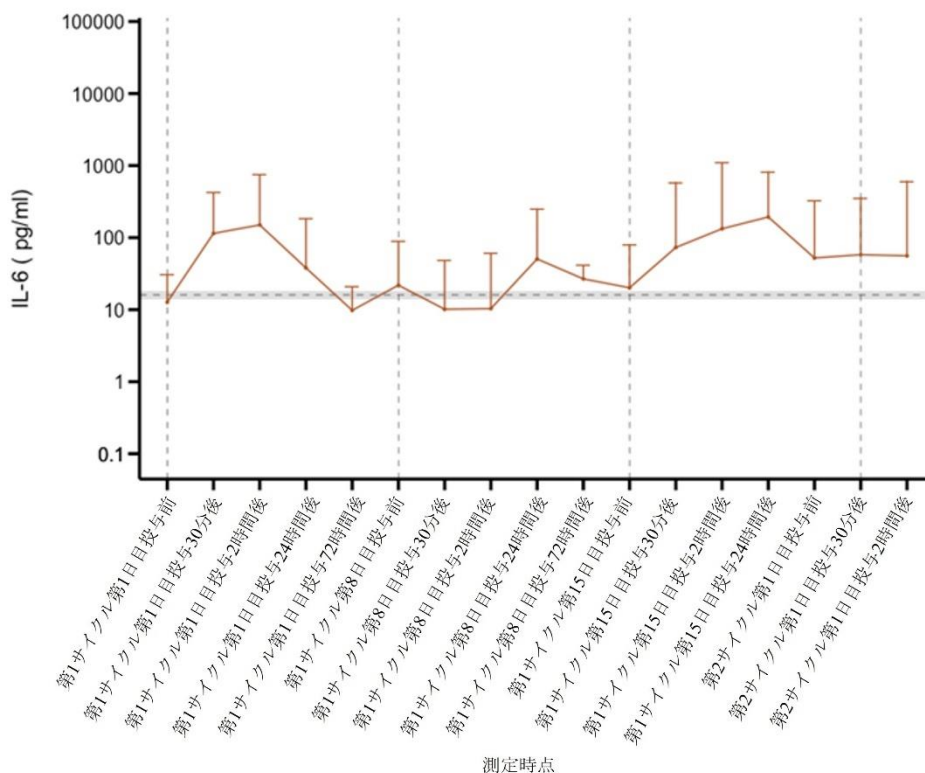


図7 GO29781試験のグループ11において本薬を申請用法・用量で投与した際の血漿中IL-6濃度推移

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、IL-6はCYP3A以外のCYP分子種（例：1A2、2C8、2C9等）の発現もダウンレギュレートする旨が報告されていること（Clin Pharmacokinet 2022; 61: 1519-44等）等を考慮すると、併用に注意を要する薬剤の対象としては、CYP3A基質のみに限定せず、CYP3A以外のCYP分子種の基質も含めることが適切であると考えられる。また、併用に注意を要する期間については、申請者の説明する血漿中IL-6濃度の観点に加え、CYPの活性が回復するまでに一定の期間を要すること等を考慮すると、①本薬の投与開始から初回の30mg投与（第3サイクル第1日目投与前）までの期間²⁶⁾、及び②CRS発現時からCRS発現後の一定期間までが注意を要する期間と考える。

以上より、本薬の投与開始から初回の30mg投与（第3サイクル第1日目投与前）前まで、及びCRS発現時から発現後の一定期間は、治療域の狭いCYP基質との併用投与に注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起することが適切であると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表23に示す試験が提出された。

²⁶⁾ 血漿中IL-6濃度が最高値に達すると推測される時点（初回の60mg投与後）からCYPの活性が回復するまでの期間（約14日間）に加え、実臨床での管理の観点から、本薬の投与間隔を考慮した時点（初回の60mg投与から28日後の初回の30mg投与）

表 23 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JO40295	I	再発又は難治性の B-NHL 患者	用量漸増パート コホート 1~8 : 23 用量拡大パート (用量拡大コホート) : 19	コホート 1~7*1 : 本薬を第 1 サイクルの第 1、8 及び 15 日目に 0.4/1.0/2.8 mg~1.0/2.0/27 mg*2 を静脈内投与後、第 2 サイクル以降は第 1 日目に第 1 サイクルの第 15 日目と同用量を Q3W で静脈内投与 コホート 8*1 及び用量拡大コホート*3 : 本薬を第 1 サイクルの第 1、8 及び 15 日目に 1.0/2.0/60 mg*2 を静脈内投与後、第 2 サイクル第 1 日目に 60 mg、第 3 サイクル以降は第 1 日目に 30 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性 PK
	海外	GO29781	I / II	再発又は難治性の B 細胞性腫瘍患者	グループ A : 33 グループ B : 414 B11 RP2D コホート : 218 (FL コホート 90、FL 以外のコホート 128)	<グループ A>*3 用量漸増パート (A1~A8 コホート) : 本薬 0.05~2.8 mg を Q3W で静脈内投与 <グループ B>*3 用量漸増パート (B1~B11 コホート) : 本薬を第 1 サイクルの第 1、8 及び 15 日目に 0.4/1.0/2.8 mg~1.0/2.0/60 mg*2 を静脈内投与後、第 2 サイクル以降は第 1 日目に第 1 サイクルの第 15 日目と同用量を Q3W で静脈内投与 用量拡大パート (B11 RP2D コホート) : 本薬を第 1 サイクルの第 1、8 及び 15 日目に 1.0/2.0/60 mg*2 を静脈内投与後、第 2 サイクル第 1 日目に 60 mg、第 3 サイクル以降は第 1 日目に 30 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性 PK

*1 : 最大 17 サイクル投与、*2 : 第 1 日目/第 8 日目/第 15 日目の各日の投与量、*3 : 第 8 サイクル終了後に CR が得られた患者では投与を終了し、SD 又は PR が得られた患者では最大 17 サイクルまで投与を継続

また、各臨床試験における対象患者は表 24 のとおりであった。

表 24 各臨床試験の対象患者

試験名	グループ/パート	コホート	対象患者		
JO40295	用量漸増パート	コホート 1~8	再発又は難治性の FL、DLBCL、MZL 又は MCL 患者		
	用量拡大パート	用量拡大コホート	2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL (Grade 1~3A) 患者		
GO29781	グループ A	用量漸増パート	A1~A8 コホート		
	グループ B	用量漸増パート	B1~B11 コホート	再発又は難治性の FL (Grade 1~3B)、MZL、低悪性度 NHL からの形質転換、RS、DLBCL、PMBCL、SLL 又は MCL 患者	
		用量拡大パート	B11 RP2D コホート	B11 FL RP2D コホート	2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL (Grade 1~3A) 患者
				B11 DLBCL/tr FL RP2D コホート	2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の DLBCL 又は tr FL 患者
				B11 MCL RP2D コホート	BTK 阻害剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性の MCL 患者
B11 RS RP2D コホート	1 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の RS 患者				

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、ま

た PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : JO40295 試験<2018 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 10 月 13 日]>)

再発又は難治性の B-NHL 患者²⁷⁾ (目標症例数 : 用量漸増パート (コホート 1~9²⁸⁾) 18~36 例、用量拡大パート 19 例²⁹⁾ を対象に、本薬の安全性及び有効性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、14 施設で実施された。

用量漸増パート (コホート 1 及び 5~8) 及び用量拡大パート (用量拡大コホート) の用法・用量は、1 サイクルを 3 週間 (21 日間) として、表 25 のとおり本薬を静脈内投与³⁰⁾ することとされた。なお、用量漸増パートは疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 17 サイクル投与が継続された。また、用量拡大パートは、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り 8 サイクル投与を継続し、第 8 サイクル終了時点で CR が得られた患者は投与を中止し、SD 又は PR が得られた患者は、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 17 サイクルまで投与が継続された。

表 25 JO40295 試験における本薬の用法・用量*

パート	コホート	第 1 サイクル			第 2 サイクル	第 3 サイクル以降
		第 1 日目	第 8 日目	第 15 日目	第 1 日目	第 1 日目
用量漸増	1	0.4	1.0	2.8	2.8	2.8
	5	0.8	2.0	6.0	6.0	6.0
	6	1.0	2.0	13.5	13.5	13.5
	7	1.0	2.0	27.0	27.0	27.0
	8	1.0	2.0	60.0	60.0	30.0
用量拡大	用量拡大	1.0	2.0	60.0	60.0	30.0

投与量 (mg)、* : 1 サイクルは 3 週間 (21 日間) として、第 1 サイクルは QW (第 1、8 及び 15 日目)、第 2 サイクル以降は Q3W (各サイクルの第 1 日目) で静脈内投与された

本試験の用量漸増パート (コホート 1 及び 5~8) 及び用量拡大コホートに登録された 42 例 (用量漸増パート : 23 例、用量拡大コホート : 19 例) 全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。また、用量漸増パートに登録された 19 例が、DLT の評価対象とされた。

²⁷⁾ 用量漸増パートは、再発又は難治性の CD20 陽性の FL、DLBCL、MZL 又は MCL のいずれかであることが組織学的に確認され、他に優先すべき標準的な治療がない患者、用量拡大パートは、再発又は難治性の CD20 陽性の FL (Grade 1~3A) であることが組織学的に確認され、過去に抗 CD20 モノクローナル抗体製剤及びアルキル化剤を含む 2 レジメン以上の全身化学療法による前治療歴を有する患者が対象とされた。なお、CD20 発現の検査について、原則、直近の前治療の最終投与以降に採取された腫瘍検体において、組織学的に CD20 抗原陽性であることが確認された患者が組入れ対象とされたが、腫瘍病変の生検実施が困難等の理由で検体が入手できなかった場合は、それ以前の腫瘍検体で代替することが許容された。

²⁸⁾ 本試験より先行して開始された海外第 I / II 相試験 (GO29781 試験) における本薬の用量設定の検討状況を考慮して、本試験の途中にコホート 2~4 は削除され、コホート 5~9 が追加された。

²⁹⁾ 用量拡大パートの目標症例数について、以下の検討を踏まえ 19 例と設定された。
2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者を対象とした Copanlisib (本邦未承認) の第 II 相試験 (J Clin Oncol 2017; 35: 3898-905) の CR 率 (14%) を参考に、閾値 CR 率として 14%、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートの CR 率の 95%CI の下限値である 46.9%を期待 CR 率として設定された。片側有意水準 0.05 の下で、脱落例 (1 例) を考慮して目標症例数を 19 例とした場合の検出力は 94.4%と算出された。

³⁰⁾ 第 1 サイクルの各投与は 4 時間 (±15 分) かけて投与され、第 2 サイクル以降は、前サイクルの忍容性が良好であった場合、投与時間を 2 時間 (±15 分) まで短縮可能とされた。

DLTの評価期間とされた用量漸増パートの第1サイクル(21日間)において、DLTは2/19例(Grade 4の好中球数減少及びGrade 3³¹⁾のCRS各1例、いずれもコホート7)に認められたが、コホート8でDLTは認められず(0/3例)忍容可能であり、MTDには到達しなかった。

有効性について、用量拡大コホートにおいて主要評価項目とされた改訂版悪性リンパ腫効果判定基準(J Clin Oncol 2007; 25: 579-86)を一部改変した基準³²⁾に基づく中央判定によるCR率は、表26のとおりであった。

表 26 最良総合効果及びCR率
(用量拡大コホート、中央判定、2023年10月13日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	19例 ^{*1}
CR	13 (68.4)
PR	2 (10.5)
SD	0
PD	2 (10.5)
NE	0
CR率 [90%CI ^{*2}] (%)	68.4 [47.0, 85.3]

*1: 2例は、ベアスライン後の腫瘍評価がなく効果判定が実施されなかったため、CR率算出の際には非CR例として取り扱われた、*2: Clopper-Pearson法

安全性について、本薬投与期間中から投与終了90日後又は次治療開始のいずれか早い時点まで(用量漸増パートにおいては最終観察日まで)の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第I/II相試験(CTD 5.3.5.2-3: GO29781試験<2015年9月~実施中[データカットオフ日: 2021年8月27日³³⁾]>)

再発又は難治性のB細胞性腫瘍患者³⁴⁾(目標症例数: 用量漸増パート130~226例(B-NHL: 100~166例、CLL: 30~60例)、用量拡大パート290~610例(B11 FL RP2Dコホート: 90例³⁵⁾を含む)を

³¹⁾ Lee基準(Blood 2014; 124: 188-95)に基づくGrade判定

³²⁾ 改訂版悪性リンパ腫効果判定基準の一部不明瞭な規定の明確化(下記参照)、FL以外の疾患に関する基準の削除等の改変が行われた。

標的病変は、1) ~6)の全てを満たす6つの病変とし、他は非標的病変として指定する。1) 直行する2方向の径が測定可能、2) 体内の異なる領域に存在する病変を選択、3) 縦隔及び後腹膜領域の病変を認める場合には必ず含める、4) 肝臓又は脾臓の病変は2方向の径がともに1 cm以上、5) 4週間以内に放射線療法が施行された病変の除外、6) 生検施行病変は選択しなくても良い。

³³⁾ B11 FL RP2Dコホートにおける主要評価項目については、以下の①及び②を満たす時点で解析が行われる旨が統計解析計画書第1版(20██年██月██日付け)に規定され、2021年3月15日時点をデータカットオフ日(臨床カットオフ日)として解析が実施された。

①B11 FL RP2Dコホート及びB11 DLBCL/tr FL RP2Dコホートにおける最後の患者登録から約6カ月経過後

②B11 FL RP2Dコホート及びB11 DLBCL/tr FL RP2Dコホートにおいて、有効性評価が可能な患者が約80例含まれる時点

³⁴⁾ 「用量拡大パート(B11 RP2D)」の「FLコホート(B11 FL RP2D)」は、抗CD20モノクローナル抗体製剤及びアルキル化剤を含む2レジメン以上の全身化学療法による前治療歴を有する再発又は難治性のFL(Grade1~3A)の患者が対象とされた。なお、CD20抗原の発現が予想される患者が組入れ可能であり、CD20発現の検査は必須とされなかった。B11 FL RP2Dのコホート90例中、腫瘍検体が利用可能であった68例全例でCD20抗原は陽性であった。

³⁵⁾ 2レジメン以上の治療歴を有する再発又は難治性のFL患者に承認(海外)されているCopanlisib、Duvelisib及びIdelalisib(いずれも本邦未承認)において、最も高い奏効率が報告されているCopanlisibの第II相試験(J Clin Oncol 2017; 35: 3898-905)のCR率(14%)を参考に、閾値CR率を14%、期待CR率を28%と設定した。目標症例数を80例とした場合、両側有意水準0.05の下で正確二項検定による検出力は83%と算出された。加えて、海外規制当局との協議を踏まえ、安全性評価の観点から10例増やし、B11 FL RP2Dコホートの目標症例数が90例と設定された。

対象に、本薬の有効性及び安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、グループ A は 3 カ国・地域、8 施設で、グループ B は 7 カ国・地域、38 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 3 週間 (21 日間) として、グループ A 並びにグループ B の用量漸増パート及び用量拡大パート別に、表 27 のとおり本薬が静脈内投与された³⁰⁾。疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り 8 サイクル投与を継続し、第 8 サイクル終了時点で CR が得られた患者は投与を中止し、SD 又は PR が得られた患者は、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 17 サイクルまで投与が継続された。

表 27 GO29781 試験における本薬の用法・用量*

パート	コホート	第 1 サイクル			第 2 サイクル	第 3 サイクル以降
		第 1 日目	第 8 日目	第 15 日目	第 1 日目	第 1 日目
グループ A 用量漸増	A1~A8	0.05~2.8	—	—	第 1 サイクル 第 1 日目と同用量	第 1 サイクル 第 1 日目と同用量
	B1~B6	0.4~1.0	1.0~2.0	2.8~9.0		
グループ B 用量漸増	B7 暫定 RP2D	1.0	2.0	13.5	第 1 サイクル 第 15 日目と同用量	第 1 サイクル 第 15 日目と同用量
	B8	1.0	2.0	20		
	B9	1.0	2.0	27		
	B10	1.0	2.0	40.5		
	B11	1.0	2.0	60		
グループ B 用量拡大	B11 RP2D	1.0	2.0	60	60	30

投与量 (mg)、* : 1 サイクルは 3 週間 (21 日間) として、静脈内投与された

本試験に登録された 447 例 (グループ A : 33 例、グループ B : 414 例 (うち、B11 RP2D コホート : 218 例)) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、B11 FL RP2D コホートに登録された 90 例が有効性の解析対象とされた。また、グループ A に登録された 23 例及びグループ B に登録された 43 例が、DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされたグループ A の第 1 サイクル (21 日間) において、DLT は 1 例 (A5 (1.6 mg) コホート : Grade 2³¹⁾ の CRS) に認められたが、MTD には到達しなかった。また、グループ B の用量漸増パートの第 1 サイクル (21 日間) において、DLT は 5 例 (B2 コホート : Grade 3 の肝性脳症/Grade 4 の肝機能検査値上昇 1 例、B4 コホート : Grade 4 の好中球数減少、Grade 4 の好中球減少症及び Grade 3 の貧血各 1 例、B8 コホート : Grade 3 の低リン血症 1 例) に認められたが、MTD には到達しなかった。

有効性について、B11 FL RP2D コホートにおいて主要評価項目とされた改訂版悪性リンパ腫効果判定基準 (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) を一部改変した基準³²⁾ に基づく中央判定による CR 率は、表 28 のとおりであった³³⁾。

表 28 最良総合効果及び CR 率
(B11 FL RP2D コホート、中央判定、2021 年 3 月 15 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	90 例 ^{*1}
CR	52 (57.8)
PR	19 (21.1)
SD	8 (8.9)
PD	9 (10.0)
NE	0
CR 率 [95%CI ^{*2}] (%)	57.8 [46.9, 68.1]
p 値 ^{*3}	<0.0001

*1: 2 例は、ベースライン後の腫瘍評価がなく効果判定が実施されなかったため、CR 率算出の際には非 CR 例として扱われた、*2: Clopper-Pearson 法、*3: 閾値 CR 率を 14%とした正確二項検定、両側有意水準 0.05

安全性について、本薬投与期間中から投与終了90日後までの死亡は、以下のとおりであった。

グループ A において、死亡は 6/33 例 (18.2%) に認められた。疾患進行 (5 例) 以外の死因は HLH 1 例であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

グループ B の用量漸増パートにおいて、死亡は 41/196 例 (20.9%) に認められた。疾患進行 (39 例) 以外の死因は、敗血症及び肺炎各 1 例であった。このうち、肺炎 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

グループ B の B11 FL RP2D コホートにおいて、死亡は 2/90 例 (2.2%) に認められた。疾患進行 (1 例) 以外の死因は死亡³⁶⁾ 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

グループ B の用量拡大パート (B11 FL RP2D コホートを除く) において、死亡は 34/128 例 (26.6%) に認められた。疾患進行 (31 例) 以外の死因は、敗血症、肺炎及び胆管炎各 1 例であった。このうち、敗血症 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の FL 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (GO29781 試験) の用量拡大パートの FL コホート (B11 FL RP2D コホート) 及び国内第 I 相試験 (JO40295 試験) の用量拡大コホートであると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

³⁶⁾ 61 歳の男性 (前治療歴数 5 レジメン)。本薬投与開始 22 日目 (第 2 サイクル第 1 日目) に、本薬 60 mg を投与後、重篤な CRS (Grade 3 (ASTCT 基準に基づく))、重篤な錯乱状態 (Grade 2)、重篤な急性腎障害 (Grade 3) 等が発現したため、第 29 日目以降は本薬の投与が中止された。本薬投与開始 60 日目に自宅のベッドで死亡しているところを発見された。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートにおいて、主要評価項目とされた改訂版悪性リンパ腫効果判定基準を一部改変した基準³²⁾に基づく中央判定による CR 率 [95%CI] (%) は 57.8 [46.9, 68.1] (52/90 例) (2021 年 3 月 15 日データカットオフ) であり、95%CI の下限値は事前に設定された閾値 (14%)³⁵⁾ を上回った (7.1.2.1 参照)。

また、JO40295 試験の用量拡大コホートにおいて、主要評価項目とされた改訂版悪性リンパ腫効果判定基準を一部改変した基準³²⁾に基づく中央判定による CR 率 [90%CI] (%) は 68.4 [47.0, 85.3] (13/19 例) であり、90%CI の下限値は事前に設定された閾値 (14%)²⁹⁾ を上回った (7.1.1.1 参照)。

なお、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおける標的病変の腫瘍サイズ (二方向積和) のベースラインからの最大変化率は、図 8 のとおりであった。また、副次評価項目とされた中央判定による CR の持続期間の中央値 [95%CI] (カ月) は、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートで NE [14.6, NE]、JO40295 試験の用量拡大コホートで 13.6 [NE, NE] であった。

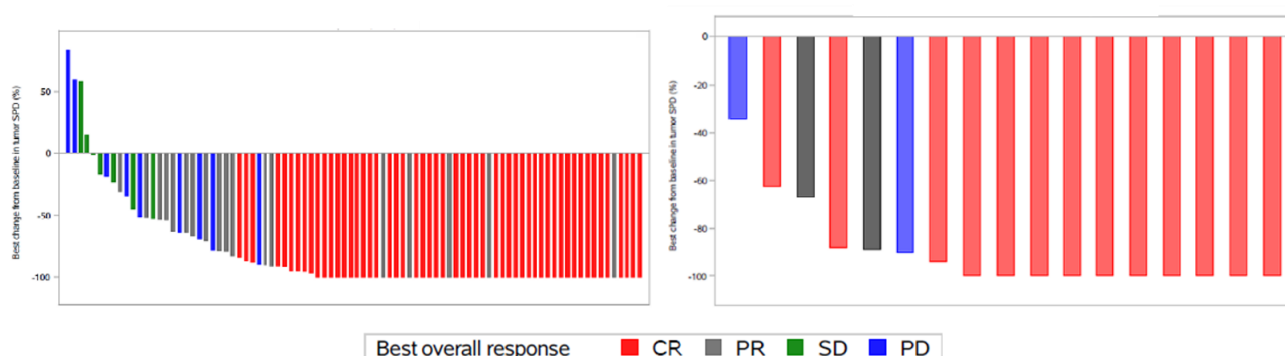


図 8 標的病変の腫瘍サイズ (二方向積和) のベースラインからの最大変化率
(左図: GO29781 試験 (B11 FL RP2D コホート) (2021 年 8 月 27 日データカットオフ)、
右図: JO40295 試験 (用量拡大コホート) (2023 年 10 月 13 日データカットオフ)、
改訂版悪性リンパ腫効果判定基準を一部改変した基準、中央判定、有効性解析対象集団*)

*: GO29781 試験 (90 例) 及び JO40295 試験 (19 例) において、ベースライン後の腫瘍評価がなく効果判定が実施されていない症例 (各 2 例) を除外した 88 例及び 17 例の結果

また、本薬は T 細胞を介した免疫の活性化を誘導することから、pseudo progression³⁷⁾ が発生する可能性があると考えられたものの、①FL 患者において本薬による pseudo progression の可能性が疑われた症例は認められなかったこと³⁸⁾、②pseudo progression の要因となり得る腫瘍フレアについては、本薬に関連するリスクとして治験実施計画書等でも注意喚起を行うことにより、腫瘍フレアに伴う pseudo progression の可能性が治験担当医師に認識されていたと考えることから、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおいて、PD と判定された患者が pseudo progression であった可能性は低いと考える。

³⁷⁾ 免疫系に作用する分子標的薬により、免疫細胞が浸潤することや、浸潤に伴う炎症性サイトカイン等の放出により浮腫や炎症 (腫瘍フレア) が惹起されることで、投与開始初期に腫瘍病変サイズが増大する等の PD に類似した症状 (pseudo progression) を呈することが報告されている (Cancer Biol Med 2019; 16: 655-70, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2022; 49: 2447-9)。

³⁸⁾ GO29781 試験の 2 例 (B6 コホートに登録された DLBCL 患者 1 例、用量拡大パートに登録された MCL 患者 1 例) において、本薬投与開始初期に PET-CT による評価で腫瘍病変サイズが一時的に増大した後に縮小したことから、pseudo progression が疑われた。なお、JO40295 試験において、pseudo progression が疑われた症例は認められなかった。

申請者は、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおいて有効性の評価項目とされた CR 率について、以下のように説明している。

GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートの対象とされた 2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者は予後不良であり (Lancet Haematol 2022; 9: e289-300)、当該患者に対して OS の延長を示した標準的な治療は確立していない。主要評価項目とした CR は、腫瘍及び治療前に認められた疾患に伴う臨床症状の消失を含む評価項目であることから、臨床的に意義があると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおいて主要評価項目とされた改訂版悪性リンパ腫効果判定基準を一部改変した基準に基づく中央判定による CR 率について、いずれも事前に設定された有効性の達成基準を満たし、かつ、両コホートで認められた CR 率の結果には臨床的意義があると考えること

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、CRS、神経学的事象 (ICANS 含む)、感染症、血球減少、TLS 及び腫瘍フレアであり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、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関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、申請用法・用量で本薬が投与された GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおいて認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおける安全性の概要は、表 29 のとおりであった。

	例数 (%)	
	GO29781 試験 (B11 FL RP2D コホート) 90 例	JO40295 試験 (用量拡大コホート) 19 例
全有害事象	90 (100)	18 (94.7)
Grade 3 以上の有害事象	63 (70.0)	17 (89.5)
死亡に至った有害事象	2 (2.2)	1 (5.3)
重篤な有害事象	42 (46.7)	7 (36.8)
投与中止に至った有害事象	4 (4.4)	2 (10.5)
休薬に至った有害事象	33 (36.7)	5 (26.3)
減量に至った有害事象	5 (5.6)	0

GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおいて、有害事象の発現状況は、表 30 のとおりであった。

表 30 いずれかのコホートで発現割合が 15%以上の有害事象

SOC PT*1	例数 (%)			
	GO29781 試験 (B11 FL RP2D コホート) 90 例		JO40295 試験 (用量拡大コホート) 19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	90 (100)	63 (70.0)	18 (94.7)	17 (89.5)
胃腸障害				
便秘	16 (17.8)	0	4 (21.1)	0
悪心	15 (16.7)	0	3 (15.8)	0
下痢	15 (16.7)	0	1 (5.3)	0
一般、全身障害および投与部位の状態				
疲労	33 (36.7)	0	0	0
発熱	26 (28.9)	1 (1.1)	2 (10.5)	0
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	18 (20.0)	17 (18.9)	0	0
呼吸器、胸郭および縦郭障害				
咳嗽	16 (17.8)	0	0	0
神経系障害				
頭痛	28 (31.1)	1 (1.1)	2 (10.5)	0
代謝および栄養障害				
低リン血症	24 (26.7)	15 (16.7)	1 (5.3)	0
低カリウム血症	17 (18.9)	2 (2.2)	1 (5.3)	0
高血糖	8 (8.9)	7 (7.8)	4 (21.1)	2 (10.5)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	19 (21.1)	0	4 (21.1)	0
発疹	14 (15.6)	1 (1.1)	5 (26.3)	0
皮膚乾燥	14 (15.6)	0	2 (10.5)	0
多形紅斑	0	0	3 (15.8)	1 (5.3)
免疫系障害				
CRS*2	40 (44.4)	2 (2.2)	9 (47.4)	1 (5.3)
感染症および寄生虫症				
帯状疱疹	3 (3.3)	0	3 (15.8)	0
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	1 (1.1)	0	4 (21.1)	2 (10.5)
臨床検査				
リンパ球数減少	1 (1.1)	0	13 (68.4)	13 (68.4)
AST 増加	5 (5.6)	3 (3.3)	6 (31.6)	2 (10.5)
ALT 増加	11 (12.2)	5 (5.6)	6 (31.6)	2 (10.5)
好中球数減少	8 (8.9)	7 (7.8)	5 (26.3)	5 (26.3)
血中ビリルビン増加	1 (1.1)	0	3 (15.8)	1 (5.3)
白血球数減少	0	0	3 (15.8)	3 (15.8)

*1 : GO29781試験はMedDRA/J ver.24.0、JO40295試験はMedDRA/J ver.20.1、*2 : ASTCT基準に基づくGrade評価

GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートにおいて、死亡に至った有害事象は、悪性新生物進行及び死亡各 1 例 (1.1%) であった。複数例に認められた重篤な有害事象は、CRS 21 例 (23.3%)、尿路感染及び急性腎障害各 3 例 (3.3%)、発熱、肺炎、COVID-19、エプスタイン・バーウイルス血症、腫瘍フレア及び敗血症性ショック各 2 例 (2.2%) であった。複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は CRS 2 例 (2.2%) であった。複数例に認められた本薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 11 例 (12.2%)、CRS 8 例 (8.9%)、好中球数減少 4 例 (4.4%)、頭痛、発熱、上気道感染、肺炎、血小板減

少症、COVID-19、帯状疱疹及び上咽頭炎各 2 例 (2.2%) であった。複数例に認められた本薬の減量に至った有害事象は紅斑性皮疹 2 例 (2.2%) であった。

JO40295 試験の用量拡大コホートにおいて、死亡に至った有害事象は小細胞肺癌 1 例 (5.3%) であった。複数例に認められた重篤な有害事象は CRS 2 例 (10.5%) であった。複数例に認められた本薬の休薬に至った有害事象は好中球数減少 2 例 (10.5%) であった。複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートと比較して、JO40295 試験の用量拡大コホートで発現割合が 10%以上高かった全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象は、表 31 のとおりであった。

表 31 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高かった有害事象

SOC PT*	例数 (%)			
	外国人集団 GO29781 試験 (B11 FL RP2D コホート) 90 例		日本人集団 JO40295 試験 (用量拡大コホート) 19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	90 (100)	63 (70.0)	18 (94.7)	17 (89.5)
リンパ球数減少	1 (1.1)	0	13 (68.4)	13 (68.4)
AST 増加	5 (5.6)	3 (3.3)	6 (31.6)	2 (10.5)
ALT 増加	11 (12.2)	5 (5.6)	6 (31.6)	2 (10.5)
好中球数減少	8 (8.9)	7 (7.8)	5 (26.3)	5 (26.3)
発疹	14 (15.6)	1 (1.1)	5 (26.3)	0
高血糖	8 (8.9)	7 (7.8)	4 (21.1)	2 (10.5)
注入に伴う反応	1 (1.1)	0	4 (21.1)	2 (10.5)
血中ビリルビン増加	1 (1.1)	0	3 (15.8)	1 (5.3)
多形紅斑	0	0	3 (15.8)	1 (5.3)
帯状疱疹	3 (3.3)	0	3 (15.8)	0
白血球数減少	0	0	3 (15.8)	3 (15.8)
ヘルペス後神経痛	0	0	2 (10.5)	0
白血球数増加	0	0	2 (10.5)	0

* : GO29781 試験は MedDRA/J ver.24.0、JO40295 試験は MedDRA/J ver.20.1

上記の結果より、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%以上高かった。この要因について、GO29781 試験の 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%) に認められたことを踏まえると、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る。

また、AST 増加及び ALT 増加についても、外国人集団と比較して全 Grade の発現割合が約 20%高かった。この要因について、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートでは、ベースライン時に AST 及び ALT の測定結果が得られた 90 例において、臨床検査値異常として AST 増加が 35 例 (38.9%) 及び ALT 増加が 29 例 (32.2%) で認められたことから、上記のリンパ球数減少と同様に、外国人患者においても AST 増加及び ALT 増加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る。

なお、外国人集団と比較して、日本人集団で発現割合が10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象、本薬の休薬に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおいて認められた重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象は、本薬投与時には特に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場へ情報提供する必要があると判断した。また、本薬の安全性の国内外差について、検討された日本人症例数は限られていることから明確に結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象には注意が必要であり、当該事象の発現状況について、医療現場に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、GO29781 試験及び JO40295 試験における安全性の結果を基に、当該試験において発現割合が高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象に加え、本薬と同様の作用機序を有するエプコリタマブ及び CAR-T 細胞療法等の添付文書並びに本薬の海外添付文書において注意喚起されている事象に着目して検討を行った。

7.R.3.2 CRS

申請者は、本薬投与による CRS について、以下のように説明している。なお、本報告書では、下記①の検討を踏まえ、特に記載のない限り、CRS の重症度 (Grade) は ASTCT 基準 (Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38) に基づく結果を記載する。

① 臨床試験における CRS の判定基準及び発現状況

CRS に関連する有害事象として、10 の MedDRA PT³⁹⁾ を集計した。

CRS の重症度分類 (Grade 評価) について、GO29781 試験では表 32 に示す Lee 基準 (Blood 2014; 124: 188-95) に基づき評価されたが、症例報告書の情報から表 32 に示す ASTCT 基準 (Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38) による重症度も事後的に評価された⁴⁰⁾。また、JO40295 試験においても、試験計画当初は Lee 基準に基づき評価されたが、その後 Lee 基準及び ASTCT 基準の両基準を用いて評価された⁴¹⁾。なお、ASTCT 基準は、Lee 基準と比較してより免疫エフェクター細胞療法に関連する症状 (発熱、低血圧及び低酸素症) に着目し、客観的かつ簡便に重症度を正確に分類することを目的に作成された新しい基準であり、CRS の発現時には、早期かつ正確な重症度診断とそれに伴う迅速な治療介入が必要になることから、ASTCT 基準を用いて重症度分類を行うことが推奨される。

³⁹⁾ 「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」、「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」及び「サイトカイン検査」

⁴⁰⁾ GO29781 試験の試験開始時は、Lee 基準に基づく CRS の重症度分類が実臨床において広く使用されていたが、2019 年に ASTCT 基準が公表された以降は Lee 基準に代わり、ASTCT 基準が一般的となった。ASTCT 基準は CRS に関連する情報 (発熱、低血圧、低酸素症) とそれらに対する処置の情報を用いた客観的な評価 (表 32 参照) であることから、個々の患者の症例報告書に記載された、発熱、低血圧又は低酸素症の有無や処置に関する情報に基づいて、ASTCT 基準による重症度が導出された。

⁴¹⁾ 治験実施計画書第 8.0 版 (20■年■月■日付け) において、Lee 基準と ASTCT 基準を用いた評価を集計することに改訂された。なお、用量漸増パート (コホート 1 及び 5~8) では、ASTCT 基準による重症度評価は行われなかった。

表 32 CRS の基準間の比較

Grade	Lee 基準 (Blood 2014; 124: 188-95)	ASTCT 基準 (Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38)		
		体温*1	低血圧*2	低酸素症*2
Grade 1	生命を脅かさな、対症療法を要する症状のみ	38.0°C以上	なし	なし
Grade 2	以下のいずれかの中等度の介入を要しそれらに反応する症状 • 吸入酸素濃度 40%未満 • 補液又は低用量昇圧剤単剤投与に反応する低血圧 • Grade 2 の臓器毒性	38.0°C以上	昇圧剤を要さない	6 L/分以下の経鼻酸素投与又は吹き流し法による酸素投与を要する
Grade 3	以下のいずれかの侵襲性の介入を要しそれらに反応する症状 • 吸入酸素濃度 40%以上 • 高用量又は複数の昇圧剤投与を要する低血圧 • Grade 3 の臓器毒性又は Grade 4 の高トランスアミナーゼ血症	38.0°C以上	1 種類の昇圧剤 (バソプレシンは除く) を要する	6 L/分超の経鼻酸素投与、フェイスマスク、非再呼吸マスク又はベンチュリマスクを要する酸素投与を要する
Grade 4	以下のいずれかの生命を脅かす症状 • 人工換気を要する • Grade 4 の臓器毒性 (高トランスアミナーゼ血症は除く)	38.0°C以上	2 種類以上の昇圧剤 (バソプレシンは除く) を要する	陽圧換気を要する
Grade 5	CRS による死亡			

*1：他の原因が考えられない体温38.0°C以上と定義される。解熱鎮痛剤又は抗サイトカイン療法 (TCZ又は副腎皮質ホルモン剤) の投与を受けている場合は、発熱を除く低血圧及び/又は低酸素症に基づいて判定される、*2：最終的なGrade評価は、より重症度の高い低血圧又は低酸素症 (他の要因に起因しない) の事象に基づいて判断する

GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおいて、CRS はそれぞれ 40 例 (44.4% : CRS 40 例、うち 2 例 (2.2%) は Grade 3 以上)、及び 9 例 (47.4% : CRS 9 例、うち 1 例 (5.3%) は Grade 3 以上) に認められた。また、重篤な CRS 等の発現状況は表 33 のとおりであった。

表 33 重篤な CRS*1 等の発現状況 (GO29781 試験及び JO40295 試験)

PT*2	例数 (%)	
	GO29781 試験 (B11 FL RP2D コホート) 90 例	JO40295 試験 (用量拡大コホート) 19 例
重篤な CRS	21 (23.3)	2 (10.5)
CRS	21 (23.3)	2 (10.5)
本薬との因果関係が否定できない重篤な CRS	21 (23.3)	2 (10.5)
CRS	21 (23.3)	2 (10.5)
投与中止に至った CRS	2 (2.2)	0
CRS	2 (2.2)	0
休薬に至った CRS	8 (8.9)	1 (5.3)
CRS	8 (8.9)	1 (5.3)
減量に至った CRS	1 (1.1)	0
CRS	1 (1.1)	0

*1：集計対象とされた事象の合計、*2：GO29781 試験は MedDRA/J ver.24.0、JO40295 試験は MedDRA/J ver.20.1

また、上記以外の GO29781 試験及び JO40295 試験の各パート・コホートでの CRS の発現状況は以下のとおりであった。

GO29781 試験のグループ A において、死亡に至った CRS は 1 例 (3.0% : HLH) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な CRS は 2 例 (6.1% : CRS 及び HLH 各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

GO29781 試験のグループ B 用量漸増パートにおいて、死亡に至った CRS は認められなかった。重篤な CRS は 16 例 (8.2% : CRS 15 例、HLH 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

GO29781 試験のグループ B 用量拡大パート (B11 FL RP2D コホートを除く) において、死亡に至った CRS は認められなかった。重篤な CRS は 27 例 (21.1% : CRS 26 例、HLH 1 例) に認められ、うち、CRS 26 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

JO40295 試験の用量漸増パートにおいて、死亡に至った CRS は認められなかった。重篤な CRS は 1 例 (4.3% : CRS) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

また、CRS の投与開始から初回発現時期 (中央値 [範囲]) は、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートで、それぞれ 2 [1~25] 日及び 16 [1~17] 日であった。

さらに、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおける本薬の投与時期別の CRS 発現状況の詳細は、それぞれ表 34 及び表 35 のとおりであり、いずれのコホートも初回の 60 mg 投与 (第 1 サイクルの第 15 日目) 後に最も多く発現した。

表 34 本薬の投与時期別の CRS の発現状況 (GO29781 試験、B11 FL RP2D コホート)

	CRS 発現例/本薬投与例 (%)				
	第 1 サイクル			第 2 サイクル	第 3 サイクル以降
	第 1 日目 (1 mg)	第 8 日目 (2 mg)	第 15 日目 (60 mg)	第 1 日目 (60 mg)	第 1 日目 (30 mg)
全 Grade	21/90 (23.3)	5/89 (5.6)	32/88 (36.4)	9/87 (10.3)	2/83 (2.4)
Grade 1	17/90 (18.9)	4/89 (4.5)	18/88 (20.5)	8/87 (9.2)	2/83 (2.4)
Grade 2	4/90 (4.4)	1/89 (1.1)	13/88 (14.8)	0	0
Grade 3	0	0	0	1/87 (1.1)	0
Grade 4	0	0	1/88 (1.1)	0	0

表 35 本薬の投与時期別の CRS の発現状況 (JO40295 試験、用量拡大コホート)

	CRS 発現例/本薬投与例 (%)				
	第 1 サイクル			第 2 サイクル	第 3 サイクル以降
	第 1 日目 (1 mg)	第 8 日目 (2 mg)	第 15 日目 (60 mg)	第 1 日目 (60 mg)	第 1 日目 (30 mg)
全 Grade	3/19 (15.8)	0/17	7/17 (41.2)	2/17 (11.8)	0/16
Grade 1	2/19 (10.5)	0	6/17 (35.3)	2/17 (11.8)	0
Grade 2	0	0	1/17 (5.9)	0	0
Grade 3	1/19 (5.3)	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0

初回の 60 mg 投与 (第 1 サイクル第 15 日目) 後に CRS を発現した患者における、投与から CRS 発現までの期間は、表 36 のとおりであった。

表 36 初回の 60 mg (第 1 サイクルの第 15 日目) 投与後に CRS を発現した患者における投与から CRS 発現までの期間

	例数*1	初回の 60 mg 投与から CRS*2 発現までの期間 (例 (%))			
		24 時間以内	24~48 時間	48~72 時間	72 時間以降
GO29781 試験 (B11 FL RP2D コホート)	32	13 (40.6)	15 (46.9)	4 (12.5)	0
JO40295 試験 (用量拡大コホート)	7	6 (85.7)	1 (14.3)	0	0

*1 : 初回の 60 mg 投与後に CRS を発現した患者の例数、*2 : 同一患者で初回の 60 mg 投与後に CRS を複数回発現した場合は、初回の 60 mg 投与後に発現した初回の CRS を集計

GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおいて、本薬投与により Grade 2 以上かつ重篤な CRS が認められた患者の詳細は、表 37 のとおりであった。

表 37 Grade 2 以上かつ重篤な CRS を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	最高 Grade	因果関係	発現時期*1	持続期間 (日)	本薬の投与変更	行った薬物治療	転帰
GO29781 試験*2	6■	女	2	あり	1/15	4	なし	副腎皮質ホルモン剤 TCZ その他の対症療法*7	回復
	6■	男	3	あり	2/1	8	中止	副腎皮質ホルモン剤 TCZ その他の対症療法*7	回復
	6■	男	2	あり	1/16	4	なし	その他の対症療法*7	回復
			2	あり	1/1	2	休薬	その他の対症療法*7	回復
	5■	男	4	あり	1/15	7	減量	副腎皮質ホルモン剤 TCZ その他の対症療法*7	回復
			3*4	あり	2/15*5	3	休薬	副腎皮質ホルモン剤 TCZ その他の対症療法*7	回復
	2■	女	2	あり	1/16*6	6	休薬	副腎皮質ホルモン剤 その他の対症療法*7	回復
			2	あり	1/25*6	3	休薬	副腎皮質ホルモン剤 その他の対症療法*7	回復
	5■	男	2	あり	1/15	20	中止	副腎皮質ホルモン剤 TCZ その他の対症療法*7	回復
			2	あり	1/1	2	休薬	副腎皮質ホルモン剤 その他の対症療法*7	回復
	5■	男	2	あり	1/8	3	なし	副腎皮質ホルモン剤 その他の対症療法*7	回復
			2	あり	1/15	3	休薬	副腎皮質ホルモン剤 その他の対症療法*7	回復
	8■	女	2	あり	1/17	5	なし	副腎皮質ホルモン剤 TCZ その他の対症療法*7	回復
	7■	女	2	あり	1/1	2	なし	その他の対症療法*7	回復
JO40295 試験*3	6■	女	3	あり	1/1	9	休薬	副腎皮質ホルモン剤 TCZ	回復

*1: CRS を発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期 (日目)、*2: B11 FL RP2D コホート、*3: 用量拡大コホート、*4: Lee 基準に基づく Grade 評価。発熱等の兆候や症状が認められなかったため、ASTCT 基準による CRS の Grade は導出されなかった、*5: 第 2 サイクルにおいて再用量漸増が実施された、*6: 本薬 60 mg 投与が第 1 サイクル第 16 日目に投与された、*7: 解熱鎮痛剤等

CRS 発現時に認められた臨床症状及び臨床検査値異常は表 38 のとおりであった。

表 38 CRS 発現時に 10%以上で認められた臨床症状及び臨床検査値異常の発現状況 (GO29781 試験及び JO40295 試験)

CRS	例数 (%)	
	GO29781 試験 (B11 FL RP2D コホート)	JO40295 試験 (用量拡大コホート)
	40 例	9 例
CRS	40 (100)	9 (100)
発熱	39 (97.5)	9 (100)
低血圧	15 (37.5)	0
悪寒	14 (35.0)	0
頭痛	11 (27.5)	2 (22.2)
頻脈	11 (27.5)	0
低酸素症	8 (20.0)	1 (11.1)
発疹	4 (10.0)	1 (11.1)
潮紅	1 (2.5)	1 (11.1)
AST 増加	1 (2.5)	1 (11.1)
ALT 増加	0	1 (11.1)
血中 LDH 増加	0	1 (11.1)
血圧低下	0	1 (11.1)

各臨床症状及び臨床検査値異常の発現割合は、CRS 発現例数を分母として算出

② CRS に対する前投与について

GO29781 試験及び JO40295 試験では、CRS に関する前投与として、治験実施計画書において以下の内容を設定した。

- GO29781 試験及び JO40295 試験の第 1 及び第 2 サイクルにおいて、本薬投与の 1 時間前に副腎皮質ホルモン剤 (DEX 20 mg 又は mPSL 80 mg の静脈内投与) を投与する。第 3 サイクル以降は、副腎皮質ホルモン剤の前投与は任意であるが、過去に CRS が発現した患者は、再度の CRS 事象が観察されなくなるまでは前投与を必須とする。
- 解熱鎮痛剤 (アセトアミノフェン又は Paracetamol)、抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン塩酸塩等) の前投与を任意で実施する。

③ 入院管理について

GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートでは、治験実施計画書において本薬投与に際して予め入院管理を必須と規定しなかったが、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートでは 21 例、JO40295 試験の用量拡大コホートでは少なくとも 2 例が、本薬投与後の CRS 発現により入院管理が必要となった⁴²⁾。

④ CRS の管理アルゴリズムについて

GO29781 試験及び JO40295 試験では、表 39 に示す CRS の管理アルゴリズム⁴³⁾ に従い CRS の管理が実施された。

⁴²⁾ GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートでは、重篤な有害事象が発現した場合に限り入院に関する情報が収集されていた。また、JO40295 試験の用量拡大コホートでは入院に関する情報は収集されておらず正確な数は把握が困難であるが、重篤な有害事象で CRS を発現した症例の症例経過表から入院管理の情報が得られた症例に基づき少なくとも 2 例存在が確認された。

⁴³⁾ Lee 基準 (Blood 2014; 124: 188-95) を参考に作成された。

表 39 GO29781 試験及び JO40295 試験の CRS 管理ガイドンス (要約)

Grade	本薬の投与	支持療法	抗サイトカイン療法	副腎皮質ホルモン剤
Grade 1	CRS が消失するまで投与を中断する、又は 50% の投与速度で投与する。	<ul style="list-style-type: none"> 補液、抗生剤、G-CSF 製剤の投与を検討する。 	<ul style="list-style-type: none"> 重大な症状及び/又は併存疾患を有する場合には、TCZ の投与を検討する。 	重大な症状及び/又は併存疾患を有する場合には、DEX 等の投与を検討する。
Grade 2	CRS が消失するまで投与を中断する。回復後、50% の投与速度での再開を検討。	<ul style="list-style-type: none"> ICU での管理を検討する。 抗生剤の投与を検討する。 必要に応じて補液、昇圧剤の投与等を行う。 MAS/HLH の兆候を評価する。 	<ul style="list-style-type: none"> TCZ の投与を検討する。 TCZ の投与開始後 24 時間以内に改善が認められない場合は、Grade 3 に従って管理する。 	TCZ 1~2 回投与後に低血圧が再発した場合には、DEX の投与を検討する。
Grade 3	CRS が消失するまで中断する。	<ul style="list-style-type: none"> ICU で管理する*1。 抗生剤投与を検討する。 必要に応じて補液、昇圧剤、機械的換気等を行う。 MAS/HLH の兆候を評価する。 	<ul style="list-style-type: none"> TCZ を投与する。 TCZ の 2 回目の投与後 18~24 時間以内に改善しない場合は、Grade 4 に従って管理する。 	DEX を投与する。
Grade 4	投与を永続的に中止	<ul style="list-style-type: none"> ICU で管理する。 抗菌剤投与を検討する。 必要に応じて補液、昇圧剤、機械的換気等を行う。 MAS/HLH の兆候を評価する。 	<ul style="list-style-type: none"> TCZ を投与する。 TCZ 不応の場合は、siltuximab (本邦未承認)、anakinra (本邦未承認)、dasatinib (本邦適応外)、又は emapalumab (本邦未承認) の投与を検討する*2。 	DEX を投与する。難治性の場合は mPSL を投与する。

*1 : JO40295 試験では、ICU での管理を検討することとされた、*2 : GO29781 試験のみ設定

申請者は上記の内容等を踏まえ、CRS の管理について、以下のように説明している。

本薬の投与方法の工夫 (段階的な増量) (7.R.5.1 参照)、CRS に対する前投与、CRS 管理アルゴリズム策定等の安全対策を講じて実施された臨床試験の結果、本薬は忍容可能であったことから、臨床試験に準じた CRS の管理方法等の内容について、添付文書及び資料を用いて注意喚起及び情報提供する。なお、CRS 管理ガイドンスについて、現在ではより早期に CRS に対処するために、ASTCT 基準に基づいた CRS の管理方法が一般的に行われていることから、ASTCT 基準に基づいた CRS 管理ガイドンスの内容を情報提供する。

また、入院管理の必要性について、臨床試験で認められた CRS の多くが Grade 1 であり、Grade 3 以上の CRS 及び重篤な CRS についても対症療法により比較的早期に回復する傾向であり、入院管理下でなくとも安全性の管理上の重大な懸念はなかったこと、本薬の使用にあたっては適切な体制下で使用するための医師及び施設の要件を設定すること (7.R.7 参照) 等を踏まえると、造血管器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、患者の状態等を考慮した上で入院管理の要否が適切に判断されるものと考えことから、本薬の投与に際して一律に入院管理を必須とする必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CRS は本薬の作用機序との関連が考えられる特徴的な事象であり、GO29781 試験及び JO40295 試験において本薬投与による CRS の発現割合は高く、さらに死亡例を含む重篤な CRS の発現も複数例に認められていることから、本薬の投与に際しては CRS の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における CRS の発現状況に加え、CRS に対する予防投与、発現時の具体的な管理方法を、添付文書及び資料を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。

さらに、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及びCRS等の危機的な状態に対する全身管理に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで本薬の投与が行われるよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

また、本薬投与に際しての入院管理については、CRSは時間経過により早期に重篤化することがあるため、CRSの発現時には迅速な治療介入が必要であることに加えて、特に初回の60mg投与時（第1サイクル第15日目）にCRSの発現割合が高い傾向にあり（表34及び表35）、初回の60mg投与後からCRS発現までの期間（表36）を考慮すると、少なくとも初回の60mg投与後48時間は入院管理を必須とすることが適切と考える。さらに、第1サイクルにおいては、60mg投与時以外の投与（第1及び8日目の投与）時にもCRSの発現が認められていることを踏まえると、第1サイクルの60mg投与以外の投与時についても、患者の状態を踏まえ入院下での管理の必要性を慎重に検討することが適切と考える。したがって、入院管理に係る当該内容を添付文書等で注意喚起することが適切と判断した。

7.R.3.3 神経学的事象（ICANS含む）

申請者は、本薬投与による神経学的事象（ICANS含む）の発現状況等について、以下のように説明している。

① 臨床試験における神経学的事象（ICANS含む）の発現状況

神経学的事象に関連する有害事象として、MedDRA SOCの「神経系障害」及び「精神障害」に該当するPTを集計した。

GO29781試験のB11 FL RP2Dコホート及びJO40295試験の用量拡大コホートにおける神経学的事象の発現状況は、表40及び表41のとおりであった。

表40 いずれかのコホートで発現割合が5%以上の神経学的事象の発現状況（GO29781試験及びJO40295試験）

PT*	例数 (%)			
	GO29781 試験 (B11 FL RP2D コホート) 90 例		JO40295 試験 (用量拡大コホート) 19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経学的事象	58 (64.4)	2 (2.2)	7 (36.8)	1 (5.3)
頭痛	28 (31.1)	1 (1.1)	2 (10.5)	0
不眠症	11 (12.2)	0	2 (10.5)	0
浮動性めまい	9 (10.0)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	5 (5.6)	0	2 (10.5)	0
錯感覚	5 (5.6)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	5 (5.6)	0	0	0
ヘルペス後神経痛	0	0	2 (10.5)	0
神経毒性	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)
味覚異常	0	0	1 (5.3)	0
譫妄	0	0	1 (5.3)	0

* : GO29781試験はMedDRA/J ver.24.0、JO40295試験はMedDRA/J ver.20.1

表 41 重篤な神経学的事象等の発現状況 (GO29781 試験及び JO40295 試験)

PT*	例数 (%)	
	GO29781 試験 (B11 FL RP2D コホート)	JO40295 試験 (用量拡大コホート)
	90 例	19 例
重篤な神経学的事象	2 (2.2)	1 (5.3)
錯乱状態	1 (1.1)	0
恐怖	1 (1.1)	0
神経毒性	0	1 (5.3)
本薬との因果関係が否定できない重篤な神経学的事象	1 (1.1)	1 (5.3)
錯乱状態	1 (1.1)	0
神経毒性	0	1 (5.3)
投与中止に至った神経学的事象	0	1 (5.3)
神経毒性	0	1 (5.3)
休薬に至った神経学的事象	2 (2.2)	0
頭痛	2 (2.2)	0

* : GO29781 試験は MedDRA/J ver.24.0、JO40295 試験は MedDRA/J ver.20.1

ICANS は、GO29781 試験では認められず、JO40295 試験の用量拡大コホートで 1 例に認められた (PT: 神経毒性⁴⁴⁾)。

また、上記以外の GO29781 試験及び JO40295 試験の各パート・コホートでの神経学的事象の発現状況は以下のとおりであった。

GO29781 試験の Group A において、死亡に至った神経学的事象は認められなかった。重篤な神経学的事象は 1 例 (3.0% : 脳症) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

GO29781 試験の Group B 用量漸増パートにおいて、死亡に至った神経学的事象は認められなかった。重篤な神経学的事象は 6 例 (3.1% : 錯乱状態、ヘルペス後神経痛、肝性脳症、脳症、失神及び精神病的障害各 1 例) に認められた。このうち、肝性脳症 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

GO29781 試験の用量拡大パート (B11 FL RP2D コホートは除く) において、死亡に至った神経学的事象は認められなかった。重篤な神経学的事象は 9 例 (7.0% : 神経毒性及び錯乱状態各 2 例、脳血管発作、失神、中毒性ニューロパチー、脳症及び平衡障害各 1 例) に認められた。このうち、神経毒性 2 例、錯乱状態、脳血管発作、脳症及び平衡障害各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

JO40295 試験の用量漸増パートにおいて、死亡に至った神経学的事象及び重篤な神経学的事象は認められなかった。

② ICANS の管理アルゴリズムについて

GO29781 試験において、ICANS に特化した管理ガイダンスは規定していなかった。

申請者は上記の内容等を踏まえ、ICANS の管理について、以下のように説明している。

GO29781 試験及び JO40295 試験において認められた神経学的事象に関連する有害事象の大部分が Grade 1 又は Grade 2 であり、重篤な有害事象の発現割合は限定的であった。一方、ICANS は早期及び急

⁴⁴⁾ 71 歳の男性。第 1 サイクルの第 1 日目に本薬を初回投与後、4 日目に意識レベルの低下、5 日目に痙攣発作が認められ、Grade 3 の重篤な神経毒性と判断された。抗痙攣薬及び副腎皮質ホルモン剤の投与により 15 日目に回復した。本薬との因果関係が否定されなかった。なお、本症例は、治験担当医師により報告された有害事象名は「免疫エフェクター細胞関連神経毒性 (ICANS)」と報告されたが、MedDRA/J ver.20.1 では PT「免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群」が設定されていなかったため、データ集計上、PT「神経毒性」とされた。

性期の治療介入が重症化の予防の観点において必要であること (Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38) から、ICANS の特徴的な徴候や症状、適切な処置の必要性を医療現場へ情報提供する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な神経学的事象が複数例に認められていること、ICANS は種々の臨床症状を呈する症候群であり、ICANS のみならず種々の神経学的事象が認められていること等を考慮すると、神経学的事象 (ICANS 含む) の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における神経学的事象 (ICANS 含む) の発現状況に加え、当該事象発現時の具体的な管理方法を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には患者の状態を注意深く観察する必要があることを、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する PT を集計した。

GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおける感染症の発現状況は、表 42 及び表 43 のとおりであった。

表 42 いずれかのコホートで発現割合が 5%以上の感染症の発現状況 (GO29781 試験及び JO40295 試験)

PT*	例数 (%)			
	GO29781 試験 (B11 FL RP2D コホート) 90 例		JO40295 試験 (用量拡大コホート) 19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	46 (51.1)	15 (16.7)	9 (47.4)	0
尿路感染	9 (10.0)	1 (1.1)	0	0
上気道感染	8 (8.9)	2 (2.2)	0	0
肺炎	5 (5.6)	3 (3.3)	0	0
帯状疱疹	3 (3.3)	0	3 (15.8)	0
結膜炎	1 (1.1)	0	1 (5.3)	0
ウイルス感染	0	0	1 (5.3)	0
ウイルス性肺炎	0	0	1 (5.3)	0
コロナウイルス感染	0	0	1 (5.3)	0
歯肉炎	0	0	1 (5.3)	0
単純ヘルペス	0	0	1 (5.3)	0
膿痂疹	0	0	1 (5.3)	0

* : GO29781 試験は MedDRA/J ver.24.0、JO40295 試験は MedDRA/J ver.20.1

表 43 重篤な感染症等の発現状況 (GO29781 試験及び JO40295 試験)

PT*	例数 (%)	
	GO29781 試験 (B11 FL RP2D コホート)	JO40295 試験 (用量拡大コホート)
	90 例	19 例
重篤な感染症	18 (20.0)	1 (5.3)
尿路感染	3 (3.3)	0
肺炎	2 (2.2)	0
COVID-19	2 (2.2)	0
エプスタイン・バーウイルス血症	2 (2.2)	0
敗血症性ショック	2 (2.2)	0
上気道感染	1 (1.1)	0
帯状疱疹	1 (1.1)	0
敗血症	1 (1.1)	0
クレブシエラ感染	1 (1.1)	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.1)	0
急性腎盂腎炎	1 (1.1)	0
細菌性腸炎	1 (1.1)	0
蜂巣炎	1 (1.1)	0
肛門直腸感染	1 (1.1)	0
ウイルス性肺炎	0	1 (5.3)
本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症	5 (5.6)	0
尿路感染	2 (2.2)	0
肺炎	1 (1.1)	0
敗血症性ショック	1 (1.1)	0
上気道感染	1 (1.1)	0
投与中止に至った感染症	1 (1.1)	0
エプスタイン・バーウイルス血症	1 (1.1)	0
休業に至った感染症	11 (12.2)	3 (15.8)
帯状疱疹	2 (2.2)	1 (5.3)
肺炎	2 (2.2)	0
COVID-19	2 (2.2)	0
上気道感染	2 (2.2)	0
上咽頭炎	2 (2.2)	0
尿路感染	1 (1.1)	0
敗血症	1 (1.1)	0
気管支炎	1 (1.1)	0
ウイルス感染	0	1 (5.3)
コロナウイルス感染	0	1 (5.3)

* : GO29781 試験は MedDRA/J ver.24.0、JO40295 試験は MedDRA/J ver.20.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬投与によりリンパ球減少等が認められていること、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が複数例に認められていることを考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 血球減少

申請者は、本薬投与による血球減少の発現状況について、以下のように説明している。

血球減少に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症 (広域)」に該当する PT を集計した。

GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおける血球減少の発現状況は、表 44 及び表 45 のとおりであった。

表 44 いずれかのコホートで発現割合が 5%以上の血球減少の発現状況 (GO29781 試験及び JO40295 試験)

PT*	例数 (%)			
	GO29781 試験 (B11 FL RP2D コホート) 90 例		JO40295 試験 (用量拡大コホート) 19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血球減少	34 (37.8)	31 (34.4)	16 (84.2)	16 (84.2)
好中球減少症	18 (20.0)	17 (18.9)	0	0
貧血	12 (13.3)	7 (7.8)	1 (5.3)	0
好中球数減少	8 (8.9)	7 (7.8)	5 (26.3)	5 (26.3)
血小板減少症	6 (6.7)	3 (3.3)	0	0
リンパ球減少症	4 (4.4)	4 (4.4)	1 (5.3)	1 (5.3)
血小板数減少	3 (3.3)	1 (1.1)	2 (10.5)	1 (5.3)
リンパ球数減少	1 (1.1)	0	13 (68.4)	13 (68.4)
白血球数減少	0	0	3 (15.8)	3 (15.8)

* : GO29781 試験は MedDRA/J ver.24.0、JO40295 試験は MedDRA/J ver.20.1

表 45 重篤な血球減少等の発現状況 (GO29781 試験及び JO40295 試験)

PT*	例数 (%)	
	GO29781 試験 (B11 FL RP2D コホート) 90 例	JO40295 試験 (用量拡大コホート) 19 例
	重篤な血球減少	1 (1.1)
好中球減少症	1 (1.1)	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少	1 (1.1)	0
好中球減少症	1 (1.1)	0
休薬に至った血球減少	16 (17.8)	2 (10.5)
好中球減少症	11 (12.2)	0
好中球数減少	4 (4.4)	2 (10.5)
血小板減少症	2 (2.2)	0
貧血	1 (1.1)	0
減量に至った血球減少	1 (1.1)	0
好中球減少症	1 (1.1)	0

* : GO29781 試験は MedDRA/J ver.24.0、JO40295 試験は MedDRA/J ver.20.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少が認められていること、Grade 3 以上の血球減少が 34.4 又は 84.2%で認められていること (表 44) を考慮すると、本薬投与時には血球減少の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における血球減少の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には、適切な処置が可能となるように、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 TLS

申請者は、本薬投与による TLS の発現状況について、以下のように説明している。

TLS に関連する有害事象として、MedDRA PT の「腫瘍崩壊症候群」を集計した。

TLS は、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートにおいて 1 例 (1.1% : TLS、Grade 3 以上)、用量拡大パート (B11 FL RP2D コホートを除く) において 1 例 (0.8% : TLS、Grade 3 以上) に認められ、いずれの事象も本薬との因果関係が否定できない重篤な TLS であった。また、上記以外の GO29781 試験及び JO40295 試験の各パート・コホートにおいて、TLS はいずれも認められなかった。

機構は、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおける TLS の予防的措置の実施状況等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

GO29781 試験及び JO40295 試験の第 1 サイクルにおいて、本薬投与 1～2 日前から本薬投与後 1 日は全例で水分補給を行うことを規定するとともに、TLS の発現リスクに応じてアロプリノール、ラスブリカーゼ等の前投与を行うことを規定した。

その結果、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートにおいて、75/90 例 (88.3%) でアロプリノール又はラスブリカーゼの前投与が実施された。TLS は、当該前投与が実施された患者では 1/75 例 (1.3%) で認められ、当該前投与が実施されなかった患者では認められなかった。なお、JO40295 試験の用量拡大コホートでは、当該前投与は実施されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない TLS が複数例に発現していること、TLS の発現例数は限られているものの、水分補給を含む TLS に対する予防的措置 (水分補給、必要性に応じたアロプリノール又はラスブリカーゼ等の前投与) が実施された上での TLS の発現状況であることを考慮すると、本薬投与時には TLS の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における TLS の発現状況及び予防的措置について医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査等を実施し、異常が認められた際には適切な処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 腫瘍フレア

申請者は、本薬投与による腫瘍フレアの発現状況について、以下のように説明している。

腫瘍フレアに関連する有害事象として、MedDRA PT の「腫瘍フレア」を集計した。

腫瘍フレアは、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートにおいて 2 例 (2.2% : 腫瘍フレア、いずれも Grade 3 以上) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定できない重篤な腫瘍フレアであった。また、用量拡大パート (B11 FL RP2D コホートを除く) において 2 例 (1.6% : 腫瘍フレア、うち 1 例は Grade 3 以上) に認められた。なお、JO40295 試験の用量拡大コホートにおいて、腫瘍フレアは認められなかった。

また、上記以外の GO29781 試験及び JO40295 試験の各パート・コホートにおいて、死亡に至った腫瘍フレアは認められなかった。重篤な腫瘍フレアは、GO29781 試験のグループ A で 1 例 (3.0% : 腫瘍フレア) 及びグループ B 用量漸増パートで 1 例 (0.5% : 腫瘍フレア) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

申請者は、上記の内容等を踏まえ、以下のように説明している。

GO29781 試験及び JO40295 試験において認められた腫瘍フレアは限られているものの、T 細胞誘導療法において腫瘍フレアが報告されており (Anticancer Drugs 2019: 30; 953-8)、特に気道、肺等の近くに bulky mass を有する患者においては、腫瘍フレアが重症化するおそれがある (Blood 2024: 143; 1565-75) ことから、当該内容を医療現場へ情報提供する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GO29781 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腫瘍フレアが複数例に認められていること、本薬と同じ T 細胞誘導療法においては腫瘍フレアが報告されていること (Anticancer Drugs 2019; 30: 953-8、Blood 2024; 143: 1565-75) 等を考慮すると、本薬投与時には腫瘍フレアの発現に注意が必要である。また、腫瘍フレアにより、胸水貯留、病変部位での疼痛や腫脹、腫瘍の炎症等を伴う場合がある。したがって、添付文書等を用いて臨床試験における腫瘍フレアの発現状況及び具体的な症状等を医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.8 その他

上記以外の事象で、本薬と同様の作用機序を有するエプコリタマブ及び CAR-T 細胞療法等の添付文書において重大な副作用として注意喚起されている事象 (免疫グロブリンの低下及び infusion reaction) の本薬投与による発現状況について、申請者はそれぞれ以下のように説明している。

① 免疫グロブリンの低下

申請者は、本薬投与による免疫グロブリンの低下の発現状況について、以下のように説明している。

免疫グロブリンの低下に関連する有害事象として、MedDRA PT の「免疫グロブリン減少」、「血中免疫グロブリン A 減少」、「血中免疫グロブリン D 減少」、「血中免疫グロブリン E 減少」、「血中免疫グロブリン G 減少」、「血中免疫グロブリン M 減少」及び「低 γ グロブリン血症」を集計した。

GO29781 試験における免疫グロブリンの低下の発現状況は、表 46 のとおりであった。なお、JO40295 試験の用量拡大コホートにおいて、免疫グロブリンの低下は認められなかった。

表 46 免疫グロブリンの低下の発現状況 (GO29781 試験)

PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)			
	GO29781 試験			
	用量拡大パート*1 128 例		B11 FL RP2D コホート 90 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
免疫グロブリンの低下	5 (3.9)	0	3 (3.3)	0
低 γ グロブリン血症	5 (3.9)	0	2 (2.2)	0
免疫グロブリン減少	0	0	1 (1.1)	0

*1: B11 FL RP2D コホートは除く

なお、GO29781 試験及び JO40295 試験のすべてのパート及びコホートにおいて、死亡に至った免疫グロブリンの低下、重篤な免疫グロブリンの低下、本薬の投与中止に至った免疫グロブリンの低下、本薬の休薬に至った免疫グロブリンの低下及び本薬の減量に至った免疫グロブリンの低下は認められなかった。

② infusion reaction

申請者は、本薬投与による infusion reaction の発現状況について、以下のように説明している。

infusion reaction に関連する有害事象として、MedDRA HLT の「注射部位反応」に該当する PT 並びに MedDRA SMQ の「過敏症 (広域)」及び「アナフィラキシー反応 (広域)」に該当する PT を集計した。なお、CRS に関連する有害事象 (7.R.3.2 参照) は本集計には含めていない。

GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおける infusion reaction の発現状況は、表 47 及び表 48 のとおりであった。

表 47 いずれかのコホートで発現割合が 10%以上の infusion reaction の発現状況 (GO29781 試験及び JO40295 試験)

PT*	例数 (%)			
	GO29781 試験 (B11 FL RP2D コホート) 90 例		JO40295 試験 (用量拡大コホート) 19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	63 (70.0)	4 (4.4)	15 (78.9)	4 (21.1)
そう痒症	19 (21.1)	0	4 (21.1)	0
咳嗽	16 (17.8)	0	0	0
発疹	14 (15.6)	1 (1.1)	5 (26.3)	0
皮膚剥脱	9 (10.0)	0	0	0
紅斑	8 (8.9)	0	2 (10.5)	0
注入に伴う反応	1 (1.1)	0	4 (21.1)	2 (10.5)
多形紅斑	0	0	3 (15.8)	1 (5.3)

* : GO29781 試験は MedDRA/J ver.24.0、JO40295 試験は MedDRA/J ver.20.1

表 48 重篤な infusion reaction 等の発現状況 (GO29781 試験及び JO40295 試験)

PT*	例数 (%)	
	GO29781 試験 (B11 FL RP2D コホート) 90 例	JO40295 試験 (用量拡大コホート) 19 例
	重篤な infusion reaction	4 (4.4)
紅斑性皮疹	1 (1.1)	0
肺臓炎	1 (1.1)	0
呼吸困難	1 (1.1)	0
喉頭浮腫	1 (1.1)	0
多形紅斑	0	1 (5.3)
本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction	2 (2.2)	1 (5.3)
紅斑性皮疹	1 (1.1)	0
肺臓炎	1 (1.1)	0
多形紅斑	0	1 (5.3)
休薬に至った infusion reaction	2 (2.2)	1 (5.3)
肺臓炎	1 (1.1)	0
過敏症	1 (1.1)	0
注入に伴う反応	0	1 (5.3)
減量に至った infusion reaction	2 (2.2)	0
紅斑性皮疹	2 (2.2)	0

* : GO29781 試験は MedDRA/J ver.24.0、JO40295 試験は MedDRA/J ver.20.1

また、上記以外の GO29781 試験及び JO40295 試験の各パート・コホートでの発現状況は以下のとおりであった。

GO29781 試験のグループ B 用量漸増パートにおいて、死亡に至った infusion reaction は認められなかった。重篤な infusion reaction は 4 例 (2.0% : 呼吸困難 2 例、肺臓炎及び低血圧各 1 例) に認められ、うち、呼吸困難及び肺臓炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

GO29781 試験の用量拡大パート (B11 FL RP2D コホートは除く) において、重篤な infusion reaction は 3 例 (2.3% : 肺臓炎、発疹及び呼吸困難各 1 例) に認められ、いずれの症例も本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った infusion reaction 及びは認められなかった。

GO29781 試験のグループ A 及び JO40295 試験の用量漸増パートにおいて、死亡に至った infusion reaction 及び重篤な infusion reaction は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

免疫グロブリンの低下について、臨床試験で認められた当該事象の発現例数は限られていること等を考慮すると、現時点において当該事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象については、本薬の製造販売後においても引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、infusion reaction について、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が認められているものの、発現例数は限られていること、発現した事象（呼吸困難等）は原疾患の進行等の他の要因の可能性も考えられること、臨床上 infusion reaction と CRS を正確に鑑別することは困難な状況も考えられることを考慮すると、現時点では、CRS とは別に infusion reaction について注意喚起する必要性は低いと判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項は、申請後に申請者より、以下のように設定する旨が説明された。

- 本薬による治療は、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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬による治療は、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。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、再発又は難治性の FL に対する本薬に関する記載は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v2.2024) : 2 レジメン以上の治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬の投与が推奨される (Category 2A⁴⁵⁾) 。
- NCI-PDQ (2024 年 7 月 11 日版) : 2 レジメン以上の治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者に対する治療選択肢の一つである。

⁴⁵⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

<教科書>

- Wintrobe's Clinical Hematology 15th Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA) : 前治療歴の多い FL 患者において、本薬は良好かつ持続的な奏効を示し、管理可能な安全性プロファイルを示した。

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

再発又は難治性の FL の患者に対しては、救援化学療法等⁴⁶⁾ が推奨されているものの、標準的な治療は確立されていない。また、治療を繰り返すことによって治療効果が得られる期間が次第に短くなり、2 つ以上の治療歴のある患者の予後は特に不良である (Lancet Haematol 2022; 9: e289-300)。

以上の状況において、2 つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者を対象とした GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおいて、本薬の臨床的有用性が示されたことを考慮すると、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、本薬と他の治療との使い分けについて、既承認の抗悪性腫瘍剤等と本薬との臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、本薬とこれらの治療との使い分けについて明確に結論付けることは困難である。なお、CAR-T 細胞療法であるチサゲンレクルユーセルは、2 つ以上の治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者における CR 率は 69.1% であるが (Nat Med 2022; 28: 325-32)、CAR-T 細胞製造に関連する待機期間が必要であり、製造不良になる可能性もあることや、実施可能な医療機関が限定されることから、患者の治療アクセスは限定的である。以上を踏まえると、本薬は CAR-T 細胞療法の実施可能施設へのアクセスが困難な患者において、CAR-T 細胞療法との使い分けが想定される。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床的位置付けに関する申請者の説明を了承した。なお、本薬と他の治療との使い分けについて、チサゲンレクルユーセルも含め、本薬と既承認の抗悪性腫瘍剤又は再生医療等製品との臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、本薬とこれらの治療との使い分けについて明確に結論付けることは困難であり、それぞれの有効性、安全性、個々の患者の状態等も考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものとする。

7.R.4.2 本薬の効能・効果及び投与対象について

申請者は、本薬の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明している。

抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む 2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者を対象とした、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおいて本薬の臨床的有用性が示されたことから、当該患者に対する本薬投与が推奨される。一方、前治療歴が 1 レジメンの再発又は難治性の FL 患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で当該患者に対する本薬投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」と設定した。

⁴⁶⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン (2023 年版) では、RIT 単剤、RIT とレナリドミドとの併用投与、ベンダムスチン単剤又は抗 CD20 モノクローナル抗体製剤との併用投与、タゼメトスタット (EZH2 遺伝子変異陽性 FL 患者)、CAR-T 細胞療法 (チサゲンレクルユーセル)、フルダラビン単剤又は RIT との併用投与、R-CHOP (RIT、シクロフォスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用投与)、放射線療法、RI 標識抗体療法 (イブリツモマブチウキセタン) 等が治療選択肢として記載されている。

- 本薬による治療は、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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、患者の前治療歴について、GO29781試験のB11 FL RP2D コホート及びJO40295試験の用量拡大コホートでは抗CD20モノクローナル抗体の治療歴がある患者が対象とされていたことを考慮すると、本薬の推奨投与対象は、両試験で対象とされた抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む2つ以上の前治療歴を有する患者であると考え。したがって、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

また、本薬の投与対象となるFLのGradeについて、GO29781試験のB11 FL RP2D コホート及びJO40295試験の用量拡大コホートはいずれもFLのGrade 1～3Aの患者が対象とされ、当該患者における本薬の臨床的有用性が示されたこと、Grade 3BとGrade 1～3Aでは治療体系が異なること（造血器腫瘍診療ガイドライン2023年版（日本血液学会編））に加え、本薬と同様の作用機序であるエプコリタマブではFLのGrade 3Bのみが投与対象とされていること（エプキンリ皮下注4mg、同皮下注48mg添付文書参照）を考慮すると、下記のとおり、本薬の投与対象となるFLのGradeは1～3Aである旨を効能・効果に関連する注意の項で注意喚起することが適切と判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬による治療は、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。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、以下のとおり設定されていた。

<用法・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治療を終了する。病勢安定又は部分奏効が得られた患者は、計17サイクルまで治療を継続する。

また、用法・用量に関連する注意の項は、申請後に申請者より、以下のように設定する旨が説明された。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与によるTLSを予防するため、本薬投与時は水分補給を十分に行うこと。
- 本薬投与によるCRSがあらわれることがあるので、本薬投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。また、CRS等の重度の事象が発現した場合に備え、救急処置の準備をしておくこと。
- 本薬の投与速度について。

- 本薬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、本薬の投与中断等を考慮すること。

副作用	Grade ^{注)}	発現時の対応	次回の投与
CRS	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、現在の投与を中断すること。	症状が回復してから次回投与まで 72 時間以上経過していることを確認し、投与すること。
	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、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、現在の投与を中断すること。	症状が回復してから次回投与まで 72 時間以上経過していることを確認し、投与すること。次回投与を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。	症状が回復してから次回投与まで 72 時間以上経過していることを確認し、投与すること。次回投与を半分以下の投与速度とし、入院にて行うことを検討する。
	Grade 4	本薬の投与を中止すること。	
ICANS	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、右記を参考に投与を再開することができる。	症状が回復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次回投与まで少なくとも 7 日間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、本薬の投与中止を検討すること。
	Grade 4	本薬の投与を中止すること。	

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

- 本薬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、以下のとおりとする。

前回投与日・投与量	前回投与日からの期間	投与方法
1 サイクル目 1 日目 1 mg	2 週間以上	前回と同じ用量から投与を再開すること。
	2 週間以上 6 週間未満	前回と同じ用量から投与を再開すること。
		6 週間以上
15 日目 60 mg	6 週間以上	1 日目に 1 mg、8 日目に 2 mg、15 日目に 60 mg として投与を再開すること。
2 サイクル目 60 mg	6 週間以上	1 日目に 1 mg、8 日目に 2 mg、15 日目に 30 mg として投与を再開すること。
3 サイクル目以降 30 mg	6 週間以上	1 日目に 1 mg、8 日目に 2 mg、15 日目に 30 mg として投与を再開すること。

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。

- 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。

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

<用法・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 1 mg、8 日目に 2 mg、15 日目に 60 mg、2 サイクル目は 1 日目に 60 mg、3 サイクル目以降は 1 日目に 30 mg 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・用量に関連する注意>

- 本薬投与による TLS を予防するため、本薬投与時は水分補給を十分に行うこと。
- 本薬投与による 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、本薬投与の 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、本薬の前回投与後に 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、本薬投与の 30～60 分前に、必要に応じて解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤を前投与すること。
- 本薬の投与速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により投与速度は適宜減速すること。

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

- 本薬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、本薬の投与中断等を考慮すること。

副作用	Grade ^{注)}	発現時の対応	次回の投与
CRS	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。
	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、入院にて行うことを検討する。
	Grade 3 (再発) Grade 4	本薬の投与を中止すること。	
ICANS	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、本薬の投与中止を検討すること。
	Grade 3 (再発) Grade 4	本薬の投与を中止すること。	
血小板減少	50,000/mm ³ 未満	50,000/mm ³ 以上になるまで休薬する。	
好中球減少	1,000/mm ³ 未満	1,000/mm ³ 以上になるまで休薬する。	

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

- 本薬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)}	投与方法	
1 サイクル目	1 日目 1 mg	2 週間以上	1 mg で投与を再開すること。
	8 日目 2 mg	2 週間以上 6 週間未満	2 mg 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 1 mg、8 日目に 2 mg、15 日目に 60 mg として投与を再開すること。
15 日目 60 mg	6 週間以上	2 サイクル目として、1 日目に 1 mg、8 日目に 2 mg、15 日目に 60 mg として投与を再開すること。3 サイクル目以降は、1 日目に 30 mg を投与すること。	
2 サイクル目 60 mg	6 週間以上	3 サイクル目として、1 日目に 1 mg、8 日目に 2 mg、15 日目に 30 mg として投与を再開すること。4 サイクル目以降は、1 日目に 30 mg を投与すること。	
3 サイクル目以降 30 mg	6 週間以上	1 日目に 1 mg、8 日目に 2 mg、15 日目に 30 mg として投与を再開し、その後は 1 日目に 30 mg を投与すること。	

注) 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。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートの用法・用量は、下記の点等を踏まえ、「1 サイクルを 21 日間とし、第 1 サイクルの第 1 及び 8 日目にそれぞれ本薬 1 及び 2 mg を静脈内投与、第 1 サイクルの第

15 日目及び第 2 サイクルの第 1 日目に本薬 60 mg を静脈内投与、第 3 サイクルの第 1 日目以降は本薬 30 mg を Q3W で静脈内投与する」と設定した。また、投与サイクル数については、「第 8 サイクル終了時に CR が得られた患者では投与を終了し、SD 又は PR を得られた患者では、最大 17 サイクル投与を継続する」と設定した。

- 第 1 サイクルの第 1 及び 8 日目の投与量の設定根拠
 - GO29781 試験の用量漸増パートにおいて、低用量かつ固定用量投与のグループ A (0.05~2.8 mg) と比較して、第 1 サイクルの第 1 日目に 0.4~1 mg、第 1 サイクルの第 8 日目に 1~2 mg を漸増投与するグループ B において、重症度が高い CRS の発現割合が低かったことから、2 段階の用量漸増投与を行うことで、高用量であっても CRS の発現リスクを軽減できると考えたこと
 - GO29781 試験のグループ A において、本薬 1.2 mg の低用量でも一定の有効性が得られたことから、初期の投与量を 1 及び 2 mg として投与を開始しても有効性が期待できると考えたこと
- 第 1 サイクルの第 15 日目以降の投与量の設定根拠
 - 再発又は難治性の FL 患者を対象とした本薬の曝露—反応解析に基づき、第 1 サイクルの第 15 日目及び第 2 サイクルの第 1 日目での本薬 60 mg の投与が、本薬により最大の有効性 (CR 率等) が期待される用量であったこと
 - GO29781 試験のグループ B の用量漸増パートにおいて、本薬 13.5~27 mg 投与でも持続的な抗腫瘍効果が認められたことから、第 3 サイクル以降は 60 mg から 30 mg に減量することでも第 2 サイクルまでの投与で得られた腫瘍縮小が維持され、かつ、安全性の観点からも、遅発性の副作用発現の低減が期待できると考えたこと
- 投与サイクル数の設定根拠
 - FL に対する既存治療である RIT 等の抗 CD20 モノクローナル抗体製剤と化学療法との併用療法は約 6 カ月かけて投与することが多いことから、同程度の治療期間とするために、本薬は 8 サイクル (1 サイクル 21 日間) 投与する設定とすることが適切と考えたこと。また、第 8 サイクル終了時に CR が得られた患者では、本薬の投与を中止して、無治療期間とすることで患者の QOL が向上すると考えたこと
 - GO29781 試験の用量漸増パートでは、第 8 サイクル終了時に PR 又は SD の患者については、それぞれより深い奏効及び遅効性の奏効を得るために本薬の投与を延長するとともに、慢性毒性及び蓄積毒性のリスクを最小限に抑えるために、投与期間が約 1 年となるように最大 17 サイクル投与を継続することを規定した。当該設定により、第 9 サイクル以降の投与を継続した 26 例のうち、12 例が 17 サイクルまで投与を完遂したことから、8 サイクル終了時に CR が得られなかった患者では本薬の投与を継続することでさらなる有効性が期待できると考えたこと

上記の設定で GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートが実施され、本薬の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、両コホートの設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

なお、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおいて、第 8 サイクル終了時に CR が得られ、本薬の投与を中止した患者では、それぞれ 25/36 例及び 9/10 例の患者で CR の維持⁴⁷⁾ が確認された。また、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートにおいて、17 サイクルまで本薬の投

⁴⁷⁾ CR が得られた患者における第 8 サイクル投与終了後からの観察期間 (中央値 [範囲]) (月) は、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートで 11.4 [3.3, 19.6]、JO40295 試験の用量拡大コホートで 3.2 [0.1, 8.5] であった。

与が継続された患者は11/15例であり、うち、投与終了時点で4/11例でCRが得られた（JO40295試験の用量拡大コホートでは17サイクルまでの投与例はいなかった）。

また、現時点において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。したがって、用法・用量に関連する注意の項に「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。」の旨を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、本薬の用法・用量を下記のとおり整備して設定することが適切であると判断した。

<用法・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 1 mg、8 日目に 2 mg、15 日目に 60 mg、2 サイクル目は 1 日目に 60 mg、3 サイクル目以降は 1 日目に 30 mg 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。

7.R.5.2 予防的措置について

申請者は、GO29781 試験及び JO40295 試験では、下表に示す CRS 及び TLS を予防するための方策が設定されていたことから、用法・用量に関連する注意の項に下記の内容を設定する旨を説明している。なお、CRS に対する前投薬については、詳細な内容は資材を用いて医療現場へ情報提供することとし、用法・用量に関連する注意の項では要約した内容を記載することとした。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与によるTLSを予防するため、本薬投与時は水分補給を十分に行うこと。
- 本薬投与によるCRSがあらわれることがあるので、本薬投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。また、CRSの重度の事象が発現した場合に備え、救急処置の準備をしておくこと。

水分補給	TLS の予防のために、本薬初回投与の 24～48 時間前から約 2～3 L/日の水分摂取により十分な水分補給を行うこと
前投薬	<ul style="list-style-type: none"> • 本薬投与の 1 時間前に、副腎皮質ホルモン剤（DEX 20 mg 又は mPSL 80 mg）を静脈内投与する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 第 1 及び 2 サイクルは必須とし、第 3 サイクル以降は任意とする。 ➢ 患者が CRS を発現した場合には、追加の CRS 事象が観察されなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤の予防投与を行う。 • アセトアミノフェン又はパラセタモール（500～1,000 mg 等）の経口投与、ジフェンヒドรามイン塩酸塩（50～100 mg）を任意で前投与する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TLS を予防するための方策（水分補給）について、申請者の説明を了承した。一方、CRS を予防するための方策（前投薬）について、GO29781 試験及び JO40295 試験において、具体的な前投薬の方法が規定された上で、CRS の管理がされていたことを踏まえると、資材での情報提供のみならず、用法・用量

に関連する注意の項において、前投与の薬剤の種類に加え、各投与サイクルでの前投薬の投与タイミングについては、臨床試験設定に準じた内容を明記することが適切と判断した。なお、CRS が発現した場合に備え、救急処置の準備をしておく旨については、用法・用量に関連する注意の項でなく、重要な基本的注意の項で注意喚起することが適切と考える。以上より、予防的措置に係る用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定することが適切と判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与によるTLSを予防するため、本薬投与時は水分補給を十分に行うこと。
- 本薬投与による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、本薬投与の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、本薬の前回投与後に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、本薬投与の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。

7.R.5.3 本薬の投与速度（点滴時間）について

申請者は、本薬の投与速度（点滴時間）について、以下のように説明している。

臨床試験（GO29781 試験及び JO40295 試験）において、下記の理由等から、第1サイクルは4時間で点滴静注し、CRS 又は infusion reaction の徴候が認められなければ、第2サイクル以降は、本薬の点滴時間を2時間まで短縮できる旨を設定とした。

- FL 患者において、抗 CD20 モノクローナル抗体である RIT の投与速度と infusion reaction の発現割合が正の相関関係であることが報告されていること（BioDrugs 2021; 35: 459-68）
- RIT 等の他のモノクローナル抗体においても、infusion reaction の予防を目的として初回の投与速度を遅くして慎重に投与を開始し、2 回目以降の投与で患者の状態に応じて投与速度を上げる方法が行われていること（Anticancer Res 2020; 40: 1201-18）
- CRS に関して投与速度と発現割合との関連性は明確となっていないものの、infusion reaction と同様に、初回の投与速度を遅くすることで、CRS の発現リスクを下げるができることと考えたこと

上記の設定で実施された GO29781 試験及び JO40295 試験において、第2サイクル第1日目の点滴時間ごとの CRS 及び infusion reaction の発現状況は、表 49 のとおりであり、第2サイクル第1日目の点滴時間を2時間で投与された患者において、Grade 3 以上の CRS 又は infusion reaction は認められなかったことから、用法・用量に関連する注意の項において、臨床試験の設定と同様に「1サイクル目は4時間以上かけて投与し、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、投与速度を2時間まで短縮することができる」旨を設定した。

表 49 第 2 サイクル第 1 日目の点滴時間ごとにおける CRS 及び infusion reaction の発現状況
(GO29781 試験及び JO40295 試験)

第 2 サイクル 第 1 日目の 点滴時間	例数 (%)							
	GO29781 試験 (B11 FL RP2D コホート)				JO40295 試験 (用量拡大コホート)			
	4 時間投与 55 例		2 時間投与 17 例		4 時間投与 11 例		2 時間投与 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
CRS	4 (7.3)	1 (1.8)	2 (11.8)	0	1 (9.1)	0	0	0
infusion reaction	13 (23.6)	0	2 (11.8)	0	5 (45.5)	0	1 (16.7)	0

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.4 本薬の休薬・中止基準について

申請者は、本薬の休薬・中止基準について、以下のように説明している。

臨床試験 (GO29781 試験及び JO40295 試験) において、本薬の休薬・中止基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関連する注意の項において、下記の変更を加えた上で、下表のとおり、臨床試験の設定に準じた休薬・中止基準を設定した。

- Grade 1 の CRS について、臨床試験では、投与速度を 50% に下げて投与再開する、又は症状が消失するまで投与を中断する旨が規定されていたが、当該処置の要否は治験担当医師による任意の判断であったため、より保守的な対応として、添付文書においては症状が消失するまで投与を中断する旨を設定した。
- 本薬の作用機序等から ICANS の発現に注意が必要と考え、臨床試験においては、神経学的事象として「痙攣発作」及び「痙攣発作以外の神経事象」に関する休薬・中止基準をそれぞれ設定した。しかしながら、臨床試験における痙攣発作の発現割合が低く、重症度の高い事象も認められなかったことを踏まえ、ICANS としての基準を「痙攣発作以外の神経事象」の内容に準じて設定した。加えて、標的を CD19 とする CAR-T 細胞療法と比べて CD20 が標的である本薬は比較的 ICANS の発現頻度及び重症度が低いと考えられること⁴⁸⁾を踏まえ、ICANS 回復後の投与に関する一部規定を変更した。
- 臨床試験においては、CRS 及び神経学的事象以外に血球減少 (血小板数及び好中球数減少)、貧血、TLS、腫瘍フレア、肝機能障害、注射部位反応に関する休薬・中止基準を設定していた。しかしながら、各事象の臨床試験での重篤例及び投与中止例の発現割合は低かったこと等から、これらの具体的な基準を添付文書に記載する必要性は低いと考える。なお、これらの事象以外の非血液学的毒性が発現した場合、臨床試験においては、Grade 3 で本薬の投与延期、Grade 4 で本薬を永続的に中止することと設定していたが、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により患者の状態に応じて投与中止等の適切な判断がなされるものと考えことから、添付文書においては具体的な基準は設定不要と考える。
- 減量基準については、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験用量拡大コホートにおいて、CRS、血球減少 (血小板数及び好中球数減少)、貧血等の有害事象発現時に、次の用量の減量を考慮する旨を設定していた。しかしながら、臨床試験で本薬の減量に至った患者数は 5

⁴⁸⁾ 脳の壁細胞に CD20 は発現していないことが報告されており (Cell 2020, 183, 126-142)、かつ、本薬を含む二重特異性抗体による神経毒性は譫妄、振戦等の注意を要する症状の発現頻度は低く、頭痛及び浮動性めまいが最も多かった旨が報告されている (Blood 2024; 143:1565-75)。

例と非常に限られており（表 29 参照）⁴⁹⁾、本薬を減量する際の適正な用量を検討するための十分な情報がなく、加えて、減量を実施しなかった患者においても休薬や投与速度の低減等の対応で管理可能であったことから、添付文書においては減量基準を設定することは不要と判断した。

副作用	Grade ^{注)}	発現時の対応	次回の投与
CRS	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、現在の投与を中断すること。	症状が回復してから次回投与まで 72 時間以上経過していることを確認し、投与すること。
	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、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、現在の投与を中断すること。	症状が回復してから次回投与まで 72 時間以上経過していることを確認し、投与すること。次回投与を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。	症状が回復してから次回投与まで 72 時間以上経過していることを確認し、投与すること。次回投与を前回投与時の半分以下の投与速度とし、入院にて行うことを検討する。
	Grade 4	本薬の投与を中止すること。	
ICANS	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、再開することができる。	症状が回復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次回投与まで少なくとも 7 日間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、本薬の投与中止を検討すること。
	Grade 4	本薬の投与を中止すること。	

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、CRS、ICANS 及び血球減少についてはそれぞれ以下のように考える。

- 臨床試験において、Grade 3 の CRS 及び ICANS が再発した際には本薬を永続的に中止とする旨が規定されていたことから、当該内容を設定することが適切と考える。
- ICANS に係る基準について、CAR-T 細胞療法との比較に基づく基準変更の根拠は脆弱であることから、臨床試験において設定されていた痙攣発作以外の神経事象に係る基準に準じた設定とすることが適切と考える。
- 臨床試験において設定されていた血球減少に係る基準について、当該事象は本薬の特に注意すべき有害事象の一つであること (7.R.3.5 参照) 等を考慮すると、臨床試験の設定を参考に、血小板数及び好中球数に係る休薬基準を設定することが適切と考える。

以上より、副作用発現時の本薬の休薬・中止基準については、下記のように設定することが適切であると判断した。

⁴⁹⁾ GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートにおいて、本薬の減量に至った有害事象の内訳 (5 例 6 件) は、紅斑性皮疹 2 件、CRS、好中球減少症、筋骨格痛及び末梢性浮腫各 1 件であった。JO40295 試験の用量拡大コホートで減量に至った症例は認められなかった。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬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、本薬の投与中断等を考慮すること。

副作用	Grade ^{注)}	発現時の対応	次回の投与
CRS	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。
	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、入院にて行うことを検討する。
	Grade 3 (再発) Grade 4	本薬の投与を中止すること。	
ICANS	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、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、本薬の投与中止を検討すること。
	Grade 3 (再発) Grade 4	本薬の投与を中止すること。	
血小板減少	50,000/mm ³ 未満	50,000/mm ³ 以上になるまで休薬する。	
好中球減少	1,000/mm ³ 未満	1,000/mm ³ 以上になるまで休薬する。	

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

7.R.5.5 段階的投与の再開方法について

申請者は、本薬投与期間中における投与中断後の段階的増量投与での再開方法について、以下のよう

に説明している。
CD3 結合性の二重特異性抗体を用いた非臨床試験 (トランスジェニックマウスモデル) において、本薬の初回投与後には IL-6 の増加が認められた一方、7 日後の 2 回目の投与では IL-6 の増加は認められなかった。しかしながら、本薬の 1 回目と 2 回目の投与間隔が延長した場合には、2 回目の投与後にも IL-6 の増加が認められた (Sci. Transl. Med: 2019; 11: 1-12)。当該結果を踏まえ、本薬の直近の投与から次の投与までの期間が一定期間空くと CRS が再発する可能性があると考え、CRS の発現リスク軽減のために、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大コホートにおいては下記の基準を設定した。

- 第1サイクルで、投与間隔が前回投与から14日 (2週間) を超えて延期した場合は、次の投与再開時は、前回の投与と同じ用量で再開する旨を規定した (「再投与」)。
- 前回投与から6週間を超えて延期した場合は、用量を漸増する投与方法 (1日目に1 mg、8日目に2 mg、15日目に60 mg又は30 mg) に戻って再開する旨を規定した (「再用量漸増投与」)。

上記の設定で実施された GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートにおいて、「再投与」及び「再用量漸増投与」が行われたのは各 2 及び 5 例（重複例あり）であり、うち「再投与」及び「再用量漸増投与」が行われた 1 例を除いた 5 例で、本薬の投与再開時に CRS は認められなかった。また、JO40295 試験の用量拡大コホートにおいて、「再投与」及び「再用量漸増投与」が行われたのは各 1 例であり、いずれの症例でも本薬の投与再開時に CRS は認められなかった。以上より、臨床試験で設定された投与中断後の本剤の再開方法を、用法・用量に関する注意の項に設定することが適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、再開時の段階的投与について、下記のように整備して設定することが適切と判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬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)}	投与方法
1 サイクル目 1 日目 1 mg	2 週間以上	1 mg で投与を再開すること。
1 サイクル目 8 日目 2 mg	2 週間以上 6 週間未満	2 mg 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 1 mg、8 日目に 2 mg、15 日目に 60 mg として投与を再開すること。
15 日目 60 mg	6 週間以上	2 サイクル目として、1 日目に 1 mg、8 日目に 2 mg、15 日目に 60 mg として投与を再開すること。3 サイクル目以降は、1 日目に 30 mg を投与すること。
2 サイクル目 60 mg	6 週間以上	3 サイクル目として、1 日目に 1 mg、8 日目に 2 mg、15 日目に 30 mg として投与を再開すること。4 サイクル目以降は、1 日目に 30 mg を投与すること。
3 サイクル目以降 30 mg	6 週間以上	1 日目に 1 mg、8 日目に 2 mg、15 日目に 30 mg として投与を再開し、その後は 1 日目に 30 mg を投与すること。

注) 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。

7.R.6 RMP (案) について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定されることとなる。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、現時点における本薬の RMP (案) について、表 50 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 50 RMP (案) における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> CRS 神経学的事象 (ICANS 含む) 感染症 腫瘍フレア TLS 血球減少 	該当なし	該当なし

有効性に関する検討事項：該当なし

7.R.7 製造販売後の検討事項について

① 製造販売後調査の計画について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

本薬投与時の CRS の発現及び重篤化回避のためのリスク因子探索を主目的として、再発又は難治性の FL 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。なお、日本人の再発又は難治性の FL 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていることを踏まえ、CRS に加え、本薬投与時に特に注意すべきと考える事象である ICANS、HLH、感染症、腫瘍フレア、TLS 及び血球減少についても本調査の安全性検討事項に設定し、副次目的として当該事象の使用実態下での発現状況についても検討する。

目標症例数については、CRS のリスク因子を 5 つ程度検討⁵⁰⁾することを想定し、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートにおける CRS 発現割合 (45.6%、41/90 例) を踏まえ、110 例集積すれば CRS 発現例及び CRS 非発現例をそれぞれ 50 例程度集積することが可能となり、脱落例も考慮し、120 例と設定した。

観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する上記の各事象の GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートにおける発現時期を考慮し、本薬の投与開始から 24 週間と設定した。

② 施設要件等について

申請者は、本薬投与による患者の安全性を確保するための施設要件等について、臨床試験における CRS の発現状況等 (7.R.3.2 参照) に基づき、以下のように説明している。

本薬の CRS 発現のリスク等を考慮すると、適切な安全対策が講じられた医療施設・医療従事者の下において本薬が使用されるよう、適切な情報提供等を行うべきと考える。具体的には、①CRS 等が発生した際に 24 時間診療体制の下、(i) 当該施設⁵¹⁾又は連携施設⁵²⁾において入院管理が可能であること、及び(ii) 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施設において使用されること、②がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ使用予定の造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師により管理されること、③本薬納入前に医療従事者に対して本薬投与による CRS のリスク等の情報提供を実施すること、を検討している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

① 製造販売後調査の計画について

下記の理由から、使用実態下での本薬投与時の CRS のリスク因子探索を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

- 本薬の作用機序を踏まえると CRS の発現が想定され、重症化すると ICU 管理が必要となる可能性や治療継続が困難となる可能性もあることから、本薬の投与に際して CRS の発現に注意が必要であること
- CRS は種々の臨床症状を呈する複合的な症候群であるが (表 38 参照)、本薬に特異的な CRS 発現に関わる患者背景や重篤化に関するリスク因子は現時点で明確でないこと

⁵⁰⁾ 本薬のリスク因子の検討にあたって、ベースライン特性と Grade 2 以上の CRS との関連性が探索的に検討され、「年齢」、「ベースライン時の白血球数高値」、「NHL の組織型が MCL 又は形質転換した小リンパ球性リンパ腫 (FL との比較の結果)」及び「組入れ時のリンパ腫の骨髄浸潤」がリスク因子として見出された旨が報告されている (J clml. 2023; 23: 02194-8)。

⁵¹⁾ ICU 又は ICU と同等の設備を有する医療施設

⁵²⁾ 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

- CRS は重篤な転帰に至り得ることを踏まえると、重篤化に関するリスク因子を検討し、CRS の重症化回避を目指すことは重要と考えること
- CRS 発現に関わる患者背景やリスク因子を明らかにすることで、本薬投与時により注意が必要な患者集団を特定することが可能となり、当該情報を医療現場に提供することは適切な患者選択の観点から重要と考えること

本調査の安全性検討事項については、CRS を設定することが適切と判断した。一方、副次的な目的とされた使用実態下における CRS 以外の事象の発現状況の検討について、当該事象はいずれも重要な特定されたリスクに含まれる事象であり、製造販売後調査で当該事象の使用実態下における発現頻度を把握する意義は乏しいと考えることから、当該事象については、通常の医薬品安全性監視活動において安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

また、目標症例数については、CRS のリスク因子を 5 つ程度検討することが可能な例数として、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートにおける CRS 発現割合及び脱落率を考慮して 120 例と設定することは受入れ可能と考えるものの、下記の点については更に検討すべきと考える。

- 本調査の CRS のリスク因子探索のための説明変数（リスク因子）について、現時点ではその具体的な説明変数が設定されていないことから、本調査の開始にあたって予め説明変数を設定することが望ましいと考えること

さらに、観察期間については、上記のとおり、安全性検討事項を CRS のみとすることを踏まえ、臨床試験における CRS の発現時期を考慮して、再検討する必要があると考える。

② 施設要件等について

CRS の発現に対する患者の安全性確保のための医師要件、施設要件、医療従事者への事前説明及び流通管理について、臨床試験における CRS の発現割合、重篤性等を考慮すると、本薬投与においては、緊急時に十分対応できる施設において、CRS 等の本薬の副作用について十分な知識があり、かつ CRS 等の管理が可能な医師により患者へ投与が行われるように、申請者が上記のように説明する内容に基づいて、適切な対策を講じる必要があると判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第 I 相試験 (JO40295 試験)

7.2.1.1 用量漸増パート

有害事象は 21/23 例 (91.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 20/23 例 (87.0%) に認められた。発現割合が 20% 以上の有害事象は、CRS 8 例 (34.8%)、発疹 7 例 (30.4%)、不眠症及び好中球数減少各 6 例 (26.1%)、好中球減少症及び皮膚乾燥各 5 例 (21.7%) であった。重篤な有害事象は 5/23 例 (21.7%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 4/23 例 (17.4%) に認められた。複数例に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。

7.2.1.2 用量拡大パート

有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象はいずれも 18/19 例 (94.7%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 51 のとおりであった。

表 51 発現割合が 10%以上の有害事象 (JO40295 試験 用量拡大パート)

SOC PT (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)	
	19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	18 (94.7)	17 (89.5)
胃腸障害		
便秘	4 (21.1)	0
悪心	3 (15.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	2 (10.5)	0
感染症および寄生虫症		
帯状疱疹	3 (15.8)	0
肝胆道系障害		
肝機能異常	2 (10.5)	1 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
しゃっくり	2 (10.5)	0
傷害、中毒および処置合併症		
注入に伴う反応	4 (21.1)	2 (10.5)
神経系障害		
ヘルペス後神経痛	2 (10.5)	0
頭痛	2 (10.5)	0
末梢性ニューロパチー	2 (10.5)	0
精神障害		
不眠症	2 (10.5)	0
代謝および栄養障害		
高血糖	4 (21.1)	2 (10.5)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	5 (26.3)	0
そう痒症	4 (21.1)	0
多形紅斑	3 (15.8)	1 (5.3)
紅斑	2 (10.5)	0
皮膚乾燥	2 (10.5)	0
免疫系障害		
CRS	9 (47.4)	1 (5.3)
臨床検査		
リンパ球数減少	13 (68.4)	13 (68.4)
AST 増加	6 (31.6)	2 (10.5)
ALT 増加	6 (31.6)	2 (10.5)
好中球数減少	5 (26.3)	5 (26.3)
血中ビリルビン増加	3 (15.8)	1 (5.3)
白血球数減少	3 (15.8)	3 (15.8)
血小板数減少	2 (10.5)	1 (5.3)
白血球数増加	2 (10.5)	0

重篤な有害事象は 7/19 例 (36.8%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、CRS 2 例 (10.5%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/19 例 (10.5%) に認められた。複数例に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。

7.2.2 海外第 I / II 相試験 (GO29781 試験)

7.2.2.1 グループ A

有害事象は 32/33 例 (97.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 24/33 例 (72.7%) に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、疲労 11 例 (33.3%)、下痢 10 例 (30.3%)、CRS 7 例 (21.2%) であった。

重篤な有害事象は 8/33 例 (24.2%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行 4 例 (12.1%) であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/33 例 (3.0%) に認められた。複数例に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。

7.2.2.2 グループ B の用量漸増パート

有害事象は 194/196 例 (99.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 147/196 例 (75.0%) に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、CRS 55 例 (28.1%)、好中球減少症 44 例 (22.4%)、疲労及び低リン血症各 43 例 (21.9%)、下痢 40 例 (20.4%) であった。

重篤な有害事象は 83/196 例 (42.3%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行 25 例 (12.8%)、CRS 15 例 (7.7%)、発熱性好中球減少症 5 例 (2.6%)、好中球減少症及び肺炎各 4 例 (2.0%)、発熱、急性腎障害及び菌血症各 3 例 (1.5%)、疲労、上気道感染、背部痛、尿路感染、呼吸困難、腹痛、インフルエンザ、敗血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、メタニューモウイルス感染、腫瘍疼痛、パラインフルエンザウイルス感染及び小腸閉塞各 2 例 (1.0%) であり、うち、CRS 15 例、好中球減少症 4 例、肺炎及び発熱性好中球減少症各 3 例、疲労 2 例、発熱、呼吸困難、急性腎障害、敗血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及びメタニューモウイルス感染各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 10/196 例 (5.1%) に認められた。複数例に認められた投与中止に至った有害事象は敗血症 2 例 (1.0%) であり、うち、1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.3 B11 FL RP2D コホート

有害事象は 90/90 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 83/90 例 (92.2%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 52 のとおりであった。

表 52 発現割合が 10%以上の有害事象 (GO29781 試験 B11FL RP2D コホート)

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	90 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	90 (100)	63 (70.0)
胃腸障害		
便秘	16 (17.8)	0
悪心	15 (16.7)	0
下痢	15 (16.7)	0
腹痛	9 (10.0)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	33 (36.7)	0
発熱	26 (28.9)	1 (1.1)
悪寒	12 (13.3)	1 (1.1)
末梢性浮腫	10 (11.1)	0
感染症および寄生虫症		
尿路感染	9 (10.0)	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	10 (11.1)	0
背部痛	9 (10.0)	1 (1.1)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	18 (20.0)	17 (18.9)
貧血	12 (13.3)	7 (7.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	16 (17.8)	0
神経系障害		
頭痛	28 (31.1)	1 (1.1)
浮動性めまい	9 (10.0)	0
精神障害		
不眠症	11 (12.2)	0
代謝および栄養障害		
低リン血症	24 (26.7)	15 (16.7)
低カリウム血症	17 (18.9)	2 (2.2)
低マグネシウム血症	11 (12.2)	0
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	19 (21.1)	0
発疹	14 (15.6)	1 (1.1)
皮膚乾燥	14 (15.6)	0
皮膚剥脱	9 (10.0)	0
免疫系障害		
CRS	41 (45.6)	3 (3.3)
臨床検査		
ALT 増加	11 (12.2)	5 (5.6)

重篤な有害事象は 42/90 例 (46.7%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、CRS 21 例 (23.3%)、尿路感染及び急性腎障害各 3 例 (3.3%)、発熱、肺炎、COVID-19、エプスタイン・バーウイルス血症、腫瘍フレア及び敗血症性ショック各 2 例 (2.2%) であり、うち、CRS 21 例、発熱、尿路感染及び腫瘍フレア各 2 例、急性腎障害、肺炎及び敗血症性ショック各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 4/90 例 (4.4%) に認められた。複数例に認められた投与中止に至った有害事象は CRS 2 例 (2.2%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.4 グループ B の用量拡大パート (B11 FL RP2D を除く)

有害事象は 124/128 例 (96.9%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 105/128 例 (82.0%) に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、CRS 52 例 (40.6%)、疲労 37 例 (28.9%)、発疹 28 例 (21.9%)、発熱及び悪性新生物進行 27 例 (21.1%) であった。

重篤な有害事象は 72/128 例 (56.3%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行 27 例 (21.1%)、CRS 26 例 (20.3%)、発熱 8 例 (6.3%)、肺炎 5 例 (3.9%)、発熱性好中球減少症、敗血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び胸水各 3 例 (2.3%)、ALT 増加、AST 増加、錯乱状態、下気道感染、神経毒性及び溶血性貧血各 2 例 (1.6%) であり、うち、CRS 26 例、発熱 5 例、ALT 増加、肺炎、AST 増加、発熱性好中球減少症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び神経毒性各 2 例、敗血症、胸水及び錯乱状態各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 5/128 例 (3.9%) に認められた。複数例に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の FL に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、T 細胞の細胞膜に発現する CD3 及び B 細胞の細胞膜に発現する CD20 の両者に結合することにより、CD20 を発現する腫瘍細胞に対して T 細胞依存性の細胞傷害活性を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の FL に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、安全性、臨床的位置付け、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 11 月 20 日

申請品目

[販 売 名]	ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg
[一 般 名]	モスネツズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	令和 6 年 3 月 14 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、以下の点等から、2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- 再発又は難治性の FL 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (GO29781 試験) の B11 FL RP2D コホートにおいて、主要評価項目とされた改訂版悪性リンパ腫効果判定基準を一部改変した基準に基づく中央判定による CR 率 [95%CI] (%) は 57.8 [46.9, 68.1] (52/90 例) であり、95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率 (14%) を上回ったこと
- 再発又は難治性の FL 患者を対象とした国内第 I 相試験 (JO40295 試験) の用量拡大コホートにおいて、主要評価項目とされた改訂版悪性リンパ腫効果判定基準を一部改変した基準に基づく中央判定による CR 率 [90%CI] (%) は 68.4 [47.0, 85.3] (13/19 例) であり、90%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率 (14%) を上回ったこと

専門協議において、上記の臨床試験の主要評価項目を CR 率と設定したことについて、CR 率が臨床エンドポイントとして確立しているとは言い難く、本薬の臨床的意義の説明にあたっては CR の達成に伴う患者個々の臨床症状の改善に関する具体的なデータ等も収集及び評価することが適切であった旨の意見が出されたものの、いずれの専門委員からも以上の機構の判断は支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、CRS、神経学的事象 (ICANS 含む)、感染症、血球減少、TLS 及び腫瘍フレアであると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、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関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

さらに、CRSについては、審査報告(1)の「7.R.3.2 CRS」の項における検討を踏まえ、以下のとおり対応することが適切と判断した。

- 臨床試験における CRS の発現状況に加え、CRS に対する予防投与、発現時の具体的な管理方法を、添付文書及び資材を用いて医療現場に適切に情報提供する。
- 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び CRS 等の危機的な状態に対する全身管理に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで本薬の投与が行われるよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する。
- 入院管理について、少なくとも初回の 60 mg 投与後 48 時間は入院管理を必須とし、60 mg 投与以外の投与時についても、患者の状態を踏まえ入院下での管理の必要性を慎重に検討する。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」と設定することが適切と判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬による治療は、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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を、以下のように設定することが適切と判断した。

<用法・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 1 mg、8 日目に 2 mg、15 日目に 60 mg、2 サイクル目は 1 日目に 60 mg、3 サイクル目以降は 1 日目に 30 mg 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・用量に関連する注意>

- 本薬投与によるTLSを予防するため、本薬投与時は水分補給を十分に行うこと。
- 本薬投与による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、本薬投与の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、本薬の前回投与後に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、本薬投与の30～60分前に、必要に応じて解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤を前投与すること。
- 本薬の投与速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により投与速度は適宜減速すること。

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

- 本薬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、本薬の投与中断等を考慮すること。

副作用	Grade ^{注)}	発現時の対応	次回の投与
CRS	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。
	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、入院にて行うことを検討する。
	Grade 3（再発）	本薬の投与を中止すること。	
	Grade 4	本薬の投与を中止すること。	
ICANS	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、本薬の投与中止を検討すること。
	Grade 3（再発）	本薬の投与を中止すること。	
	Grade 4	本薬の投与を中止すること。	
血小板減少	50,000/mm ³ 未満	50,000/mm ³ 以上になるまで休薬する。	
好中球減少	1,000/mm ³ 未満	1,000/mm ³ 以上になるまで休薬する。	

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

- 本薬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、以下のとおりとすること。

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

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

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

- 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 RMP (案) 及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 RMP (案) について」の項における検討の結果、現時点における本薬の RMP (案) について、表 53 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 53 RMP (案) における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> CRS 神経学的事象 (ICANS 含む) 感染症 腫瘍フレア TLS 血球減少 	該当なし	該当なし

有効性に関する検討事項：該当なし

また、機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、使用実態下での本薬投与時の CRS のリスク因子探索を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、CRS を設定することが適切である。
- 本調査の目標症例数について、CRS のリスク因子を 5 つ程度検討することが可能な例数として、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホートにおける CRS 発現割合及び脱落率を考慮して 120 例と設定することは差し支えない。ただし、CRS のリスク因子探索のための説明変数 (リスク因子) について、現時点ではその具体的な説明変数が設定されていないことから、本調査の開始にあたって予め説明変数を設定することが望ましいと考える。

- 本調査の観察期間については、CRS の臨床試験における発現時期を考慮した上で再検討する必要がある。

さらに、製造販売後の本薬投与による CRS の発現に対する患者の安全性確保のための医師要件、施設要件、医療従事者への事前説明及び流通管理について、臨床試験における CRS の発現割合、重篤性等を考慮すると、本薬投与においては、緊急時に十分対応できる施設において、CRS 等の本薬の副作用について十分な知識があり、かつ CRS 等の管理が可能な医師により患者へ投与が行われるように、適切な対策（審査報告（1）7.R.7 参照）を講じる必要があると判断した。

専門協議において、以上の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の専門協議における検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の目的については、使用実態下での本薬投与時の CRS のリスク因子探索の検討を設定する。
- 本調査の安全性検討事項については、CRS を設定する。また、CRS のリスク因子探索のための説明変数（リスク因子）として、本薬の CRS 発現のリスク因子を検討した海外での報告⁵⁰⁾を参考に、実臨床下で取得可能と考える、年齢（64 歳以下）、Ann Arbor 分類、ベースライン時の LDH 及び白血球数、並びに CAR-T 前治療歴の 5 つ程度を設定し解析予定である。
- 本調査の観察期間について、CRS の臨床試験における発現時期⁵³⁾を考慮し 6 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 54 及び表 55 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 54 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

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

表 55 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬投与時の CRS のリスク因子探索を検討すること
調査方法	連続登録方式
対象患者	本薬が投与された再発又は難治性の FL 患者
観察期間	6 週間
調査予定症例数	120 例
主な調査項目	安全性検討事項：CRS 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況等

⁵³⁾ 臨床試験において発現した CRS は 90%以上が第 2 サイクル（6 週間）までに発現していたことを踏まえ設定

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療機関において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年と判断する。

[効能・効果]

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

[用法・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。

[承認条件]

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

[警告]

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。
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。
3. 重度の神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイドンス等に従い、適切な処置を行うこと。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

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。
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。

[用法・用量に関連する注意]

- 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。
- 本剤投与によるサイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、1サイクル目（1、8及び15日目）及び2サイクル目については、本剤投与の60分前に、副腎皮質ホルモン剤を前投与すること。3サイクル目以降は、本剤の前回投与後にサイトカイン放出症候群があらわれた患者には、サイトカイン放出症候群があらわれなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤を前投与すること。また、サイクルによらず、本剤投与の30～60分前に、必要に応じて解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤を前投与すること。
- 本剤の投与速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により投与速度は適宜減速すること。

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

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

副作用	程度 ^{注)}	発現時の対応	次回の投与
サイトカイン 放出症候群	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。
	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、入院にて行うことを検討する。
	Grade 3 (再発) Grade 4	本剤の投与を中止すること。	
免疫エフェクター細胞関連 神経毒性症候群	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) Grade 4	本剤の投与を中止すること。	
血小板減少	50,000/mm ³ 未満	50,000/mm ³ 以上になるまで休薬する。	
好中球減少	1,000/mm ³ 未満	1,000/mm ³ 以上になるまで休薬する。	

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

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

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

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

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

- 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A170		170 番目のアラニン
7-AAD	7-amino-actinomycinD	7-アミノアクチノマイシン D
A/G 比	albumin-globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aNHL	aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma	アグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy	米国移植細胞治療学会
AUC	area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-1d}	AUC from time zero to 1 day	投与 0 日後から 1 日後までの AUC
AUC _{0-21d}	AUC from time zero to 21 day	投与 0 日後から 21 日後までの AUC
AUC _{0-42d}	AUC from time zero to 42 days	投与 0 日後から 42 日後までの AUC
AUC _{0-last}	AUC from time zero to the last measureable time	投与 0 日後から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{175-182d}	AUC from time 175 to 182 days	投与 175 日後から 182 日後までの AUC
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CD	cluster of differentiation	白血球分化抗原
CE-SDS	capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリー電気泳動
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL _{base}	initial baseline clearance	ベースライン時のクリアランス
CL _{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CL _{ss}	clearance at steady state	定常状態のクリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
COVID-19	corona virus infectious disease emerged in 2019	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRF	case report form	症例報告書
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLBCL	diffuse large B cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性

SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TCZ	tocilizumab	トシリズマブ (遺伝子組換え)
TGF α	transforming growth factor α	形質転換増殖因子 α
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TNF- α	tumor necrosis factor- α	腫瘍壊死因子アルファ
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
t _{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
tr FL		形質転換 FL
V1	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V2	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
V _{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
Y77		77 番目のチロシン
エプコリタマブ		エプコリタマブ (遺伝子組換え)
オビヌツズマブ		オビヌツズマブ (遺伝子組換え)
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
本薬		モスネツズマブ (遺伝子組換え)