目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果，用法・用量の設定の根拠 2
1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由 2
1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由 4
1.8.2 使用上の注意の設定の根拠 10
1.8.3 添付文書（案） 17

最新の添付文書を参照すること。

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果，用法・用量の設定の根拠

1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由

1.8.1.1.1 効能又は効果

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

＜効能又は効果に関連する注意＞

1) 本剤による治療は，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。
2) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。

1.8.1.1.2 効能又は効果の設定根拠

本剤は，米国 Genentech, Inc.（以下，Genentech 社）が創製した抗 CD20/CD3ヒト化二重特異性モノクローナル抗体のモスネツズマブ（遺伝子組換え）を有効成分として含有する点滴静脈内注射剤である。モスネツズマブの抗原結合部位（Fab）領域が，T 細胞受容体複合体の CD3 の細胞外ドメインと B 細胞上の表面抗原である CD20の細胞外ドメインへ同時に結合することで，細胞傷害性 T 細胞を介した免疫が活性化され，腫瘍細胞に対して抗腫瘍効果をもたらすことが期待される。

本申請効能・効果は，海外で実施された第 I/II 相試験（GO29781試験）の B11 FL RP2D コホート及び国内第 I 相試験（JO40295試験）の拡大コホートの結果に基づいている。

過去に2レジメン以上の全身療法を受けたことがある再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（3L+ R/R FL）患者を対象とした GO29781試験の B11 FL RP2D コホートにおいて，主要評価項目である完全奏効割合（CRR）（独立評価機関［IRF］評価）は，60.0%（95%信頼区間[CI]：49.1, 70.2）であり，コパンリシブの第 II 相臨床試験成績をもとに設定したヒストリカルコントロールである14.0%と比較し，統計学的に有意に CRR を改善することが示された（正確な二項検定に基づく両側 P 値：< 0.0001）。

JO40295試験の拡大コホートでは，GO29781試験の B11 FL RP2D コホートと同様の3L+ R/R FL 患者を対象に，GO29781試験結果を外挿するためのブリッジング試験として，本剤を日本人患者に単剤静脈内（IV）投与した際の有効性，安全性，PK，免疫原性の評価を行った。JO40295試験拡大コホートの主要評価項目である CRR（IRF 評価）は，68.4%（90%CI：47.0, 85.3）であり，90%CI の下限値は事前に設定した閾値 CRR（14.0%）を上回ったことから，日本人の3L+ R/R FL 患者に対する本剤の臨床的有効性が示された。

JO40295試験拡大コホートの安全性プロファイルも GO29781試験の B11 FL RP2D コホートと概ね同様であった。以上より，本剤は日本人の再発又は難治性の FL における臨床的ベネフィットを示した。

CRR（IRF 評価）の要約（GO29781試験 B11 FL RP2D コホート及び JO40295試験拡大コホート）

Cohort No. of patients	GO29781 B11 FL RP2D コホート N=90	JO40295 拡大コホート N=19
用量	1/2/60/30mg	
完全奏効, n (%) (90%CI) [a] (95%CI) [a]	54 (60.0) - (49.1, 70.2)	13 (68.4) (47.0, 85.3) (43.4, 87.4)

[a] Clopper-Pearson 法により算出

以上の臨床試験結果より，「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」の効能・効果について承認申請を行うこととした。

なお，本剤は CD20に特異的に結合することから，CD20陽性の腫瘍に対して有効性を示すと考えられるものの，以下の点を考慮すると，本剤投与前に CD20の発現を確認することは必須ではないと考えた。

- B 細胞性リンパ腫の86～100%が CD20陽性と報告されていること[1) -3)]
- GO29781試験や JO40295試験では腫瘍病変の生検の実施が困難であるなどの理由で，直近の検体を用いて CD20陽性を確認せずに組み入れられた患者がいるものの，本剤の臨床的有用性が示されていること

1.8.1.1.3　効能又は効果に関連する注意の設定理由

1) 本剤による治療は，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。

GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の拡大コホートでは，造血器腫瘍診療ガイドラインにて FL の標準的な治療選択肢として挙げられている，抗 CD20 標的療法及びアルキル化剤を含む 2 レジメン以上の全身性リンパ腫治療を受けた患者を対象としていたことから，「本剤による治療は，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。」と設定した。

2) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。

GO29781試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295試験の拡大コホートでは，本剤はヒストリカルコントロールに対して CRR で統計学的に有意差を示したものの，R/R FL の治療として国内外のガイドラインで言及されている他の治療法との比較試験は行われていない。したがって，「臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。」と設定した。

なお，審査の過程において効能又は効果に関連する注意は，以下の記載となった。

〈効能又は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。

1.8.1.2　用法・用量及びその設定理由

1.8.1.2.1　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。

＜用法及び用量に関連する注意＞

1) 本剤投与による腫瘍崩壊症候群を予防するため，本剤投与時は水分補給を十分に行うこと。

2) 本剤投与によるサイトカイン放出症候群があらわれることがあるので，本剤投与の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，サイトカイン放出症候群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。

3) 本剤の投与速度は以下のとおりとする。ただし，患者の状態により投与速度は適宜減速すること。

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

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

副作用	Grade 注)	発現時の対応	次回の投与
サイトカイン放出症候群	Grade1	投与を中断し，適切な処置を行うこと。症状が回復した場合は，中断時の投与速度で投与を再開することができる。投与再開後に症状が再発した場合は，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。
	Grade2	投与を中断し，適切な処置を行うこと。症状が回復した場合は，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。
	Grade3	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。
	Grade4	本剤の投与を中止すること。	
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade2	投与を中断し，適切な処置を行うこと。Grade1まで回復した場合は，投与を再開すること	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。

	Grade3	ができる。	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。Grade3以上の症状が再発した場合は，本剤の投与を中止すること。
	Grade4	本剤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[5)] に準じる。

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

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 1mg	2週間以上	前回と同じ用量から投与を再開すること。
	8日目 2mg	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	1日目に1mg，8日目に2mg，15日目に60mgとして投与を再開すること。
	15日目 60mg	6週間以上	1日目に1mg，8日目に2mg，15日目に60mgとして投与を再開すること。
2サイクル目 60mg		6週間以上	1日目に1mg，8日目に2mg，15日目に30mgとして投与を再開すること。
3サイクル目以降 30mg		6週間以上	1日目に1mg，8日目に2mg，15日目に30mg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。

6) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない。

1.8.1.2.2 用法及び用量の設定根拠

本剤の First-in-human 試験である GO29781試験の開始用量は，*in vitro* で予測された推定最小薬理作用量及びカニクイザルにサロゲート抗体を投与した試験における重篤な毒性が発現しない最大用量（1mg/kg）から，十分な安全係数（460倍以上）が得られる0.05mg と設定した。また，非臨床試験により RO7030816の血中濃度を維持できるヒトでの投与間隔が21日と推定されたため，3週間を1サイクルとした。更に，他の IgG1抗体における PK のシミュレーションでは固定用量を用いた場合と用量を体重で調整した場合とで，曝露量に臨床的意味のある差は示されていない[6)] ため，本治験の被験者には固定用量で投与することとした。

GO29781試験において，目標用量より低用量から開始し，2段階で漸増する投与方法（Double-step Fractionated Dose）によって本剤に特徴的な CRS 等の急性期毒性を軽減できているため，日本人への用法としても Double-step Fractionated Dose を採用した。JO40295試験のコホート1～8において，日本人における1/2/60/30mg までの忍容性が確認された。

3L+ R/R FL 患者においては，GO29781試験の B11 FL RP2D コホートが実施され，本剤の高い有効性と優れたリスクベネフィットバランスが示された。GO29781試験 B11 FL RP2D コホートでは，本剤の投与量として1/2/60/30mg が選択され，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し，病勢安定又は部分奏効が得られた患者は，計17サイクルまで治療を継続することとした。JO40295試験拡大コホートで同じ用量が選択され，日本人の3L+ R/R FL 患者に対する本剤の臨床的有効性が示された。以上より，国内で推奨される本剤の用法・用量として，「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。」と設定した。

1.8.1.2.3 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

1) 本剤投与による腫瘍崩壊症候群を予防するため，本剤投与時は水分補給を十分に行うこと。

本剤は T 細胞上の CD3 に結合する二重特異性抗体製剤であり，一般的に腫瘍崩壊症候群がリスクとして知られていることから注意喚起した。また，腫瘍崩壊症候群は本剤の特定されたリスクとして挙げられており，そのリスク最小化計画として設定した。

2) 本剤投与によるサイトカイン放出症候群があらわれることがあるので，本剤投与の 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，サイトカイン放出症候群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。

サイトカイン放出症候群および免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は本剤の重要な特定されたリスクとして挙げられており，そのリスク最小化計画として設定した。

3) 本剤の投与速度は以下のとおりとする。ただし，患者の状態により投与速度は適宜減速すること。

サイトカイン放出症候群の発現リスクを減少させるため，投与速度を GO29781 試験及び JO40295 試験で規定していたため，設定した。

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

サイトカイン放出症候群および免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は本剤の重要な特定されたリスクとして挙げられており，そのリスク最小化計画として設定した。

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

本剤の作用機序上，投与延期後の再開時にサイトカイン放出症候群が発現する可能性があることから，再開時の投与方法についてそのリスク最小化計画として設定した。

6) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない。

他の抗悪性腫瘍剤との併用での有効性及び安全性については，現在，他の臨床試験で確認中であるため，注意喚起した。

なお，審査の過程において用法・用量及び用法・用量に関連する注意は，以下の記載となった。

【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〉

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

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

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

副作用	程度[注)]	発現時の対応	次回の投与
サイトカイン放出症候群	Grade1	投与を中断し，適切な処置を行うこと。症状が回復した場合は，中断時の投与速度で投与を再開することができる。投与再開後に症状が再発した場合は，投与を中断し，再開しないこと。	症状が回復してから72時間以上経過していることを確認し，投与すること。
	Grade2	投与を中断し，適切な処置を行うこと。症状が回復した場合は，中断時の半分以下の投与速度で投与を再開することができる。投与再開後に症状が再発した場合は，投与を中断し，再開しないこと。	症状が回復してから72時間以上経過していることを確認し，投与すること。前回投与時の半分以下の投与速度とすることを検討する。
	Grade3	投与を中断し，適切な	症状が回復してから72時

		処置を行うこと。再開はしないこと。	間以上経過していることを確認し，投与すること。前回投与時の半分以下の投与速度とし，入院にて行うことを検討する。
	Grade3（再発）	本剤の投与を中止すること。	
	Grade4		
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade2	投与を中断し，適切な処置を行うこと。Grade1まで回復した場合は，回復から72時間以上経過していることを確認し，投与を再開することができる。	症状が回復してから72時間以上経過していることを確認し，投与すること。
	Grade3		症状が回復してから72時間以上経過していることを確認し，投与すること。Grade3の症状が7日を超えて継続する場合は，本剤の投与中止を検討すること。
	Grade3（再発）	本剤の投与を中止すること。	
	Grade4		
血小板減少	50,000/mm^3未満	50,000/mm^3以上になるまで休薬する。	
好中球減少	1,000/mm^3未満	1,000/mm^3以上になるまで休薬する。	

注）Grade は米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサス[5)]に準じる。

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

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

60mg		目に2mg，15日目に30mg で投与を再開すること[注2)]。4サイクル目以降は，1日目に30mg を投与すること。
3サイクル目以降 30mg	6週間以上	1日目に1mg，8日目に2mg，15日目に30mg で投与を再開し[注2)]，その後は1日目に30mg を投与すること。

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

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

6) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない。

1.8.1.3 参考文献

1） Hardtke S, Ohl L, Förster R. Balanced expression of CXCR5 and CCR7 on follicular T helper cells determines their transient positioning to lymph node follicles and is essential for efficient B-cell help. Blood. 2005;106(6):1924-1931.

2） Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Blood. 2014;124(15):2354-2361.

3） Shah NN, Szabo A, Huntington SF, et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis [published correction appears in Br J Haematol. 2018 Apr;181(1):152]. Br J Haematol. 2018;180(4):534-544.

4） Younes SF, Beck AH, Lossos IS, Levy R, Warnke RA, Natkunam Y. Immunoarchitectural patterns in follicular lymphoma: efficacy of HGAL and LMO2 in the detection of the interfollicular and diffuse components. Am J Surg Pathol. 2010;34(9):1266-1276.

5） Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-638.

6） Bai S, Jorga K, Xin Y, et al. A guide to rational dosing of monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2012;51:119-35.

1.8.2　使用上の注意の設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，造血器悪性腫瘍の治療に対して，十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し，同意を得てから投与を開始すること。 1.2 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがある。また，血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されている。特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い，適切な処置を行うこと。［7.2，8.1，8.4，11.1.1参照］ 1.3 重度の神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い，適切な処置を行うこと。［8.2，8.3，11.1.2参照］	1.1 本剤の使用にあたっては，造血器悪性腫瘍の治療に対して，十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから，他のがん化学療法剤に準じて設定した。 1.2，1.3 二重特異性抗体として特に注意しなければならない事象として設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	医薬品の一般的な注意事項として設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては，以下の事項に注意すること。［1.2，7.2，11.1.1参照］ 8.1.1 サイトカイン放出症候群に対する前投与等の予防的措置を行うこと。 8.1.2 本剤の投与中は，発熱，悪寒，低血圧，頻脈，低酸素症，頭痛等について，観察を十分に行うこと。	8.1 本剤を用いた臨床試験において，サイトカイン放出症候群が認められており，サイトカイン放出症候群に関連する注意喚起を8.1項にまとめて設定した。 8.1.1 サイトカイン放出症候群への適切な予防処置の実施を促すために設定した。 8.1.2 サイトカイン放出症候群の症状に対する観察を促すために設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
8.1.3 サイトカイン放出症候群は投与初期に多く認められることから，1サイクル目の各投与後には患者の状態に応じて入院管理を検討すること。ただし，少なくとも初回の60mg 投与開始後48時間は必ず入院管理とすること。	8.1.3 サイトカイン放出症候群の適切な管理を促すために設定した。
8.1.4 サイトカイン放出症候群が疑われる症状があらわれた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。	8.1.4 患者への適切な受診を促すために設定した。
8.1.5 緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。	8.1.5 サイトカイン放出症候群の治療に用いられるトシリズマブの準備を促すために設定した。
8.2 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては，書字障害，失語症，意識レベルの変化，認知能力の障害，筋力低下，痙攣発作，脳浮腫等の徴候及び症状を十分に観察すること。免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が疑われる症状があらわれた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［1.3，11.1.2参照］	8.2 本剤を用いた臨床試験において，神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）が認められており，適切な患者評価及び処置実施を促すために設定した。
8.3 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）として意識レベルの変化，痙攣発作等があらわれることがあるので，自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。［1.3，11.1.2参照］	8.3 本剤を用いた臨床試験において，神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経症候群含む）が認められており，意識レベルの変化，痙攣発作等の可能性が考えられるため，危険を伴う機械操作に関して注意を促すために設定した。
8.4 血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては，発熱，肝腫大及び血球減少等の徴候及び症状を十分に観察すること。［1.2, 11.1.1参照］	8.4 本剤を用いた臨床試験において，血球貪食性リンパ組織球症が認められており，適切な予防処置の実施を促すために設定した。
8.5 感染症（日和見感染症を含む）が発現又は悪化することがあるので，本剤投与前に適切な予防措置を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分に注意すること。［9.1.1，11.1.3参照］	8.5 本剤を用いた臨床試験において，感染症が認められており，適切な予防処置の実施を促すために設定した。
8.6 腫瘍フレアがあらわれることがあるので，病変部位でのリンパ節腫脹等の発現に十	8.6 本剤を用いた臨床試験において，腫瘍フレアが認められており，病変部位での腫瘍フレアの注意を促すため設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
分に注意すること。［11.1.4参照］ 8.7 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので，腫瘍量の多い患者では，血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。［7.1, 11.1.5参照］ 8.8 血球減少があらわれることがあるので，治療開始前及び治療期間中は，定期的に血液検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6参照］	8.7 本剤を用いた臨床試験において，腫瘍崩壊症候群が認められており，定期的な血清中電解質濃度及び腎機能検査等の実施を促すため設定した。 8.8 本剤を用いた臨床試験において，好中球減少等の血球減少が認められており，定期的な血液検査の実施を促すために設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 感染症の既往歴を有する患者
免疫抑制作用により感染症を悪化又は再発させるおそれがある。［8.5，11.1.3参照］

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

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

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

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>9.1.1
想定しうるリスク要因を考慮し設定した

9.4
本剤を用いた生殖発生毒性試験は行われていないものの，妊娠中の B 細胞枯渇による胎児のリンパ球数の減少や，一過性の CRS が妊娠への悪影響となる可能性を考慮のうえ，生殖発生毒性ありとして「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号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長，医薬安全対策課長連名通知）に従い，避妊期間＝半減期（16.1日）×5≒90日（3カ月）と設定した。

9.5
本剤を用いた生殖発生毒性試験は行われていないものの，B 細胞枯渇や CRS に伴う間接的な影響を考慮のうえ設定した。

9.6
本剤の乳汁移行等に関する情報はなく，薬生発0608第1号に基づき設定した。

9.7
小児を対象とした臨床試験は実施していないことから，薬発第607号（平成9年4月25日付），厚生省医薬安全局安全対策課事務連絡（平成31年1月17日付）に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>治療域の狭い</td><td>これらの薬剤</td><td>本剤の投与により</td></tr></table></td><td>非臨床試験（in vitro）及び生理学的薬物動態モデル解析に基づき設定した。
ワクチンとの相互作用に関する試験は実施されていないが，本剤の B リンパ球傷</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="3">使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>CYP 基質
シクロスポリン，シロリムス，タクロリムス等
［16.7.1参照］</td><td>の副作用が増強されるおそれがあるので，本剤の投与開始から初回の30 mg（3サイクル目1日目）投与前まで，並びにサイトカイン放出症候群発現時及び発現後一定期間は，患者の状態を慎重に観察し，副作用の発現に十分注意すること。</td><td>サイトカインが放出され，CYP が抑制されることにより，これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td><td rowspan="2">害作用を考慮し設定した。</td></tr>
<tr><td>生ワクチン又は弱毒生ワクチン</td><td>接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。</td><td>本剤の B リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。</td></tr>
<tr><td colspan="3">11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.1 サイトカイン放出症候群（45.9%）
異常が認められた場合は，製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い，本剤の投与を中断又は中止し，副腎皮質ホルモン剤，トシリズマブ（遺伝子組換え）の投与等の適切な処置を行うこと。また，サイトカイン放出症候群の症状が非定型的又は持続的である場合は，血球貪食性リンパ組織球症を考慮すること。血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあり，死亡に至った例が報告されている。血球貪食性リンパ組織球症が認められた場合は本剤の投与を中断又は中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［1.2，7.2，8.1，8.4 参照］

11.1.2 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（0.9%），神経毒性（頻度不明），脳症（頻度不明）等があらわれることがある。異常が認められた場</td><td>11.1
本剤を用いた臨床試験において重篤な症例が報告されている，若しくは発現した場合重篤な転帰をたどる事象について，十分な観察及び適切な処置等を促すために設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>合は，製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い，本剤の投与を中断又は中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［1.3，8.2，8.3 参照］

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

11.1.4 腫瘍フレア（1.8%）
胸水貯留，病変部位での局所的な痛みや腫脹，腫瘍の炎症等を含む腫瘍フレアがあらわれることがある。［8.6 参照］

11.1.5 腫瘍崩壊症候群（0.9%）
異常が認められた場合は本剤の投与を中断又は中止し，適切な処置（生理食塩液，高尿酸血症治療剤等の投与，透析等）を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［7.1，8.7 参照］

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

11.2 その他の副作用
<table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>3%以上10%未満</th><th>3%未満</th></tr><tr><td>皮膚</td><td>発疹（25.7%），そう痒症</td><td>紅斑，皮膚乾燥，皮膚剥脱，多汗症</td><td>蕁麻疹，潮紅</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>肝機能異常，血中ビリルビン増加</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心</td><td>下痢</td><td>口内炎，腹痛</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽，呼吸困難</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>末梢性ニューロパチー，浮動性めまい</td><td>錯乱状態，不眠症</td></tr></table></td><td>11.2
GO29781試験，JO40295試験を統合した副作用集計結果に基づき10%以上，3%以上10%未満，3%未満（2%以下は記載していない）の認められた事象について記載した。なお，発現頻度が20%以上の副作用は，括弧内に数値（%）を示した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>代謝</td><td>低リン血症</td><td>低カリウム血症，低マグネシウム血症</td><td>食欲減退</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>発熱，疲労</td><td>悪寒，関節痛，筋骨格痛，浮腫，infusion reaction</td><td>腫脹</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 本剤の投与時にはバイアルから必要量を抜き取り，日局生理食塩液で希釈して以下の総液量とすること。希釈液として日局生理食塩液以外は使用しないこと。
<table>
<tr><th colspan="2">投与時期</th><th>投与量</th><th>抜き取り量</th><th>希釈後の総液量</th></tr>
<tr><td rowspan="3">1サイクル目</td><td>1日目</td><td>1mg</td><td>1mL</td><td>50mL又は100mL</td></tr>
<tr><td>8日目</td><td>2mg</td><td>2mL</td><td>50mL又は100mL</td></tr>
<tr><td>15日目</td><td>60mg</td><td>60mL</td><td>250mL</td></tr>
<tr><td colspan="2">2サイクル目</td><td>60mg</td><td>60mL</td><td>250mL</td></tr>
<tr><td colspan="2">3サイクル目以降</td><td>30mg</td><td>30mL</td><td>100mL又は250mL</td></tr>
</table>
14.1.2 調製時は静かに転倒混和すること。変色，くもり又は粒子が溶液に認められた場合は使用しないこと。

14.1.3 用時調製し，調製後は速やかに使用すること。

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

14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 他剤との混注をしないこと。
14.2.2 インラインフィルターを使用しないこと。</td><td>本剤の用法・用量，組成・性状等に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
臨床試験において，本剤に対する抗体の産生が報告されている。</td><td>本剤を用いた臨床試験において報告されていたため設定した。</td></tr>
</table>

2024年12月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：36箇月

抗悪性腫瘍剤
抗CD20/CD3ヒト化二重特異性モノクローナル抗体
モスネツズマブ（遺伝子組換え）注
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

	1mg	30mg
承認番号		
販売開始	－	

ルンスミオ®点滴静注1mg
ルンスミオ®点滴静注30mg
LUNSUMIO® for Intravenous Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

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

1.2 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがある。また、血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。［7.2、8.1、8.4、11.1.1参照］

1.3 重度の神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。［8.2、8.3、11.1.2参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

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

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ルンスミオ点滴静注1mg	ルンスミオ点滴静注30mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	無色の液	
pH	5.5～6.1	
浸透圧比	0.8～1.2 （生理食塩液に対する比）	

4．効能又は効果

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

5．効能又は効果に関連する注意

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

5.2 十分な経験を有する病理医により、Grade1～3Aと診断された患者に投与すること。［17.1.1、17.1.2参照］

6．用法及び用量

通常、成人にはモスネツズマブ（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。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与による腫瘍崩壊症候群を予防するため、本剤投与時は水分補給を十分に行うこと。［8.7、11.1.5参照］

7.2 本剤投与によるサイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、1サイクル目（1、8及び15日目）及び2サイクル目については、本剤投与の60分前に、副腎皮質ホルモン剤を前投与すること。3サイクル目以降は、本剤の前回投与後にサイトカイン放出症候群があらわれた患者には、サイトカイン放出症候群があらわれなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤を前投与すること。また、サイクルによらず、本剤投与の30～60分前に、必要に応じて解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤を前投与すること。［1.2、8.1、11.1.1参照］

7.3 本剤の投与速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により投与速度は適宜減速すること。

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

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

副作用	程度[注]	発現時の対応	次回の投与
サイトカイン放出症候群	Grade1	投与を中断し、適切な処置を行うこと。症状が回復した場合は、中断時の投与速度で投与を再開することができる。投与再開後に症状が再発した場合は、投与を中断し、再開しないこと。	症状が回復してから72時間以上経過していることを確認し、投与すること。
	Grade2	投与を中断し、適切な処置を行うこと。症状が回復した場合は、中断時の半分以下の投与速度で投与を再開することができる。投与再開後に症状が再発した場合は、投与を中断し、再開しないこと。	症状が回復してから72時間以上経過していることを確認し、投与すること。前回投与時の半分以下の投与速度とすることを検討する。
	Grade3	投与を中断し、適切な処置を行うこと。再開はしないこと。	症状が回復してから72時間以上経過していることを確認し、投与すること。前回投与時の半分以下の投与速度とし、入院にて行うことを検討する。
	Grade3（再発）	本剤の投与を中止すること。	
	Grade4		
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade2	投与を中断し、適切な処置を行うこと。Grade1まで回復した場合は、回復から72時間以上経過していることを確認し、投与を再開すること。	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。
	Grade3		症状が回復してから72時間以上経過していることを確認し、投与すること。Grade3の症状が7日を超えて継続する場合は、本剤の投与中止を検討すること。
	Grade3（再発）	本剤の投与を中止すること。	
	Grade4		
血小板減少	50,000/mm^{3}未満	50,000/mm^{3}以上になるまで休薬する。	
好中球減少	1,000/mm^{3}未満	1,000/mm^{3}以上になるまで休薬する。	

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

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

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

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

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

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

8. 重要な基本的注意

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

8.1.1 サイトカイン放出症候群に対する前投与等の予防的措置を行うこと。

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

8.1.3 サイトカイン放出症候群は投与初期に多く認められることから、1サイクル目の各投与後には患者の状態に応じて入院管理を検討すること。ただし、少なくとも初回の60mg投与開始後48時間は必ず入院管理とすること。

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

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

8.2 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、書字障害、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等の徴候及び症状を十分に観察すること。免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[1.3、11.1.2参照]

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

8.4 血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、発熱、肝腫大及び血球減少等の徴候及び症状を十分に観察すること。[1.2、11.1.1参照]

8.5 感染症（日和見感染症を含む）が発現又は悪化することがあるので、本剤投与前に適切な予防措置を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分に注意すること。[9.1.1、11.1.3参照]

8.6 腫瘍フレアがあらわれることがあるので、病変部位でのリンパ節腫脹等の発現に十分に注意すること。[11.1.4参照]

8.7 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[7.1、11.1.5参照]

8.8 血球減少があらわれることがあるので、治療開始前及び治療期間中は、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の既往歴を有する患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 サイトカイン放出症候群（45.9%）

異常が認められた場合は、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、本剤の投与を中断又は中止し、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ（遺伝子組換え）の投与等の適切な処置を行うこと。また、サイトカイン放出症候群の症状が非定型的又は持続的である場合は、血球貪食性リンパ組織球症を考慮すること。血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。血球貪食性リンパ組織球症が認められた場合は本剤の投与を中断又は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、8.4参照]

11.1.2 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（0.9%）、神経毒性（頻度不明）、脳症（頻度不明）等があらわれることがある。異常が認められた場合は、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、本剤の投与を中断又は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.3、8.2、8.3参照]

11.1.3 感染症

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

11.1.4 腫瘍フレア（1.8%）

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

11.1.5 腫瘍崩壊症候群（0.9%）

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

11.1.6 血球減少

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

投与時期		投与量	抜き取り量	希釈後の総液量
1サイクル目	1日目	1mg	1mL	50mL又は100mL
	8日目	2mg	2mL	50mL又は100mL
	15日目	60mg	60mL	250mL
2サイクル目		60mg	60mL	250mL
3サイクル目以降		30mg	30mL	100mL又は250mL

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

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他剤との混注をしないこと。

14.2.2 インラインフィルターを使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、モスネツズマブに対する抗体の産生が報告されている[2)]。

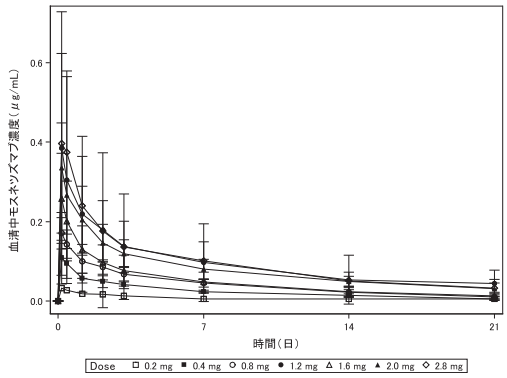
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者に本剤0.2～2.8mgを静脈内投与したとき（初回投与時）[注1)]のモスネツズマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3)]（外国人データ）。

単回投与時のモスネツズマブの血清中濃度推移（平均値＋標準偏差、外国人データ）



単回投与時のモスネツズマブの薬物動態パラメータ（外国人データ）

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

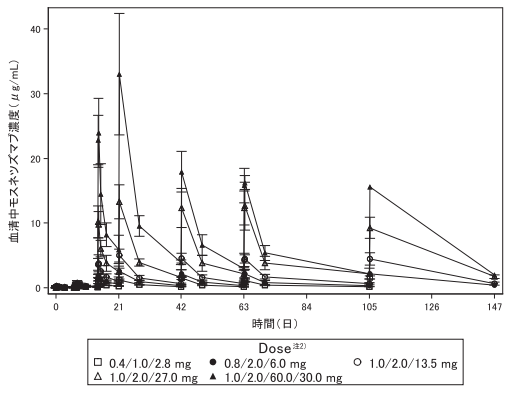
平均値±標準偏差。ただし、T_{max}は中央値（最小値-最大値）、例数が1例の場合は個別値。

16.1.2 反復投与

21日間を1サイクルとし、日本人の再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫患者に本剤を1サイクル目は1日目に0.4～1.0mg、8日目に1.0～2.0mg、15日目に2.8～60mg、2サイクル目は1日目に2.8～60mg、3サイクル目以降は1日目に2.8～30mg静脈内投与したとき[注1)]のモスネツズマブの血清中濃度推移及び1サイクル目の21日間の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[4)]。

また、母集団薬物動態解析に基づき、定常状態における終末相の半減期は16.1日と推定された[5)]（外国人データ）。

反復投与時のモスネツズマブの血清中濃度推移（平均値＋標準偏差）



反復投与時（1サイクル目の21日間）のモスネツズマブの薬物動態パラメータ

用量[注1)注2)] (mg)	例数	T_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}21}$ (μg・day/mL)
0.4/1.0/2.8	3	14.3 (14.3-16.2)	0.898±0.203	4.37±0.399
0.8/2.0/6.0	3[注3)]	14.2 (14.2-14.2)	1.87±0.287	7.78
1.0/2.0/13.5	3	14.2 (14.2-14.3)	3.88±1.16	15.0±3.97
1.0/2.0/27.0	5	14.2 (14.2-14.2)	10.3±2.41	33.4±8.42
1.0/2.0/60.0/30.0	3	14.3 (14.2-15.2)	23.9±5.33	72.8±18.0

平均値±標準偏差。ただし、T_{max}は中央値（最小値-最大値）。

注1）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。通常、成人にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）として、21日間を1サイクルとし、1サイクル目は1日目に1mg、8日目に2mg、15日目に60mg、2サイクル目は1日目に60mg、3サイクル目以降は1日目に30mgを8サイクルまで点滴静注する。8サイクル終了時に、完全奏効が得られた患者は投与を終了し、また、病勢安定又は部分奏効が得られた患者は、計17サイクルまで投与を継続する。

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

注3）$AUC_{0\text{-}21}$については、1例の個別値を示す。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ミダゾラム

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションにおいて、本剤の併用によりミダゾラム（CYP3A基質）の血中濃度が上昇する可能性が示唆された[6)]。［10.2参照］

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GO29781試験、用量拡大コホート［B11 FL RP2Dコホート］）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者90例[注1)]を対象に、本剤の単剤投与[注2)]の有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目である独立評価機関評価による完全奏効割合は57.8%（95%信頼区間[注3)]：46.9、68.1）であった（2021年3月15日データカットオフ）。

本剤を投与された90例中83例（92.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群45.6%（41/90例）、発熱18.9%（17/90例）、疲労17.8%（16/90例）、そう痒症16.7%（15/90例）、好中球減少及び低リン血症15.6%（14/90例）であった[7)]。［5.1、5.2参照］

独立評価機関評価による最良総合効果（2021年3月15日データカットオフ）[8)]

コホート 患者数	B11 FL RP2D 90例
完全奏効 (完全奏効割合［95%信頼区間[注3)]］)	52例 (57.8%［46.9, 68.1］)
部分奏効	19例（21.1%）
病勢安定	8例（8.9%）
病勢進行	9例（10.0%）
測定不能	0
欠測又は未実施	2例（2.2%）

17.1.2 国内第Ⅰ相試験（JO40295試験、拡大コホート［FLMOON-1試験］）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者19例[注1)]を対象に、本剤の単剤投与[注2)]の有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目である独立評価機関評価による完全奏効割合は68.4%（90%信頼区間[注3)]：47.0、85.3）であった（2023年10月13日データカットオフ）。

本剤を投与された19例中18例（94.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少68.4%（13/19例）、サイトカイン放出症候群47.4%（9/19例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加31.6%（6/19例）、好中球数減少及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 各26.3%（5/19例）、注入に伴う反応21.1%（4/19例）であった[9)]。［5.1、5.2参照］

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

コホート 患者数	拡大コホート 19例
完全奏効 （完全奏効割合［90%信頼区間[注3)]］）	13例 （68.4%［47.0，85.3］）
部分奏効	2例（10.5%）
病勢安定	0
病勢進行	2例（10.5%）
測定不能	0
欠測又は未実施	2例（10.5%）

注1）抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む2レジメン以上の全身性リンパ腫治療による治療歴を有する患者。なお、組織学的にCD20陽性でGrade1-3Aの濾胞性リンパ腫であることが確認されていることが組入要件であった。

注2）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を静脈内投与した。サイクル8時点で完全奏効が得られた患者は投与を終了した。サイクル8時点で病勢安定又は部分奏効が得られた患者は、許容できない毒性又は病勢進行が認められない場合、最大でサイクル17まで投与を継続した。

注3）Clopper-Pearson法により算出。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

モスネツズマブは、CD3及びCD20に対する二重特異性モノクローナル抗体である。モスネツズマブはT細胞に発現するCD3及びB細胞性腫瘍に発現するCD20に結合することで、T細胞を活性化しCD20陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる[10)]。

18.2 B細胞傷害作用

モスネツズマブは、ヒト末梢血単核球において、B細胞傷害作用を示した（*in vitro*）。モスネツズマブは、ヒトCD20及びヒトCD3を遺伝子導入したマウス、並びにカニクイザルにおいて、B細胞傷害作用を示した（*in vivo*）[10)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：モスネツズマブ（遺伝子組換え）
（Mosunetuzumab（Genetical Recombination））
（JAN）

分子式：$C_{6515}H_{10031}N_{1725}O_{2025}S_{43}$

分子量：約146,000

構造式：452個のアミノ酸残基からなる抗CD20-H鎖（γ1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CD3ε-H鎖（γ1鎖）1本及び219個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-L鎖（κ鎖）1本で構成されるタンパク質である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22．包装

〈ルンスミオ点滴静注1mg〉

1mL×1バイアル

〈ルンスミオ点滴静注30mg〉

30mL×1バイアル

23．主要文献

1）Lee D. W, et al.：Biol Blood Marrow Transplant. 2019；25：625-638.
2）免疫原性（2024年12月承認、CTD2.7.2.4.9）
3）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GO29781試験）（2024年12月承認、CTD2.7.2.2.3.2）
4）国内第Ⅰ相試験（JO40295試験）（2024年12月承認、CTD2.7.2.2.3.1）
5）母集団薬物動態解析（2024年12月承認、CTD2.7.2.3.1）
6）薬物間相互作用（2024年12月承認、CTD2.7.2.4.10）
7）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GO29781試験）（2024年12月承認、CTD2.7.3.3.2.1-2、2.7.4.2.1.1）
8）社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GO29781試験）
9）国内第Ⅰ相試験（JO40295試験）（2024年12月承認、CTD2.7.3.3.2.1-2、2.7.4.2.1.1）
10）効力を裏付ける試験（2024年12月承認、CTD2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
ロシュ グループ

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

202412A

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2
1.9.1 JAN 2
1.9.2 INN 2
別添 1 令和 5 年 3 月 29 日付薬生薬審発 0329 第 1 号 3
別添 2 WHO Drug Information, Vol. 32, No. 1, 2018 Recommended INN: List 79 7

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

令和5年3月29日付薬生薬審発0329第1号により以下のように通知された。

JAN（日本名）：モスネツズマブ（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Mosunetuzumab (Genetical Recombination)

1.9.2 INN

WHO Drug Information, Vol. 32, No. 1, 2018 Recommended INN: List 79の139頁に以下のように掲載された。

r-INN：mosunetuzumab

薬生薬審発 0329 第１号
令 和 ５ 年 ３ 月 29 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　304-6-B2

JAN（日本名）：モスネツズマブ（遺伝子組換え）

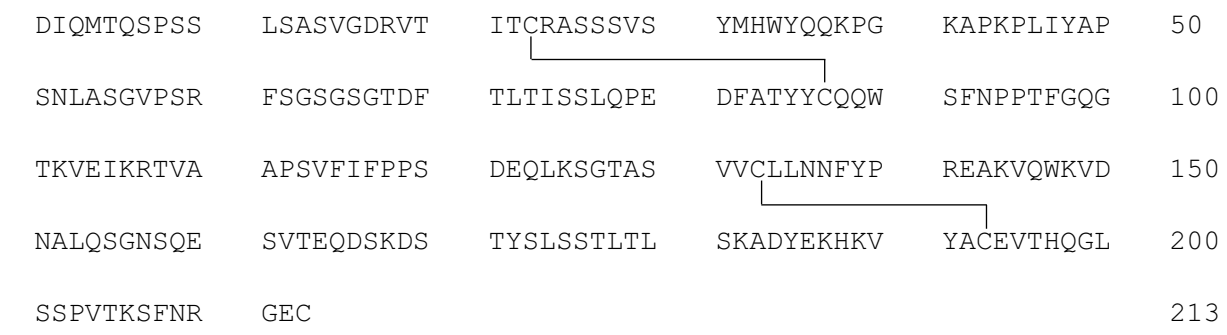
JAN（英　名）：Mosunetuzumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

抗 CD20-H 鎖



抗CD20-L鎖



抗 CD3ε-H 鎖

```
EVQLVQSGAE   VKKPGASVKV   SCKASGYTFT   NYYIHWVRQA   PGQGLEWIGW   50
IYPGDGNTKY   NEKFKGRATL   TADTSTSTAY   LELSSLRSED   TAVYYCARDS   100
YSNYYFDYWG   QGTLVTVSSA   STKGPSVFPL   APSSKSTSGG   TAALGCLVKD   150
YFPEPVTVSW   NSGALTSGVH   TFPAVLQSSG   LYSLSSVVTV   PSSSLGTQTY   200
ICNVNHKPSN   TKVDKKVEPK   SCDKTHTCPP   CPAPELLGGP   SVFLFPPKPK   250
DTLMISRTPE   VTCVVVDVSH   EDPEVKFNWY   VDGVEVHNAK   TKPREEQYGS   300
TYRVVSVLTV   LHQDWLNGKE   YKCKVSNKAL   PAPIEKTISK   AKGQPREPQV   350
YTLPPSREEM   TKNQVSLSCA   VKGFYPSDIA   VEWESNGQPE   NNYKTTPPVL   400
DSDGSFFLVS   KLTVDKSRWQ   QGNVFSCSVM   HEALHNHYTQ   KSLSLSPGK    449
```

抗CD3ε-L鎖

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

抗 CD20-H 鎖 K452，抗 CD3ε-H 鎖 K449：部分的プロセシング

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：ジスルフィド結合

$C_{6515}H_{10031}N_{1725}O_{2025}S_{43}$（タンパク質部分，4 本鎖）

抗 CD20-H 鎖　$C_{2229}H_{3417}N_{585}O_{674}S_{16}$

抗 CD20-L 鎖　$C_{1023}H_{1576}N_{274}O_{331}S_{7}$

抗 CD3ε-H 鎖　$C_{2202}H_{3383}N_{577}O_{678}S_{14}$

抗 CD3ε-L 鎖　$C_{1061}H_{1663}N_{289}O_{342}S_{6}$

モスネツズマブは，CD20 及び CD3ε 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 CD3ε 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 CD3ε-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（γ1 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 CD3ε-H 鎖（γ1 鎖）1 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-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 CD3ε chain, which is composed of anti-CD20 antibody and anti-CD3ε 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-CD3ε-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 (γ1-chain) consisting of 452 amino acid residues, an anti-CD20-L-chain (κ-chain) consisting of 213 amino acid residues, an anti-CD3ε-H-chain (γ1-chain) consisting of 449 amino acid residues, and an anti-CD3ε-L-chain (κ-chain) consisting of 219 amino acid residues.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

	chaîne lourde gamma4 (1-441) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (82.70%) -(IGHD) -IGHJ6*01) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (116-213), charnière S10>P (223) (214-225), CH2 F1.3>A (229), L1.2>A (230) (226-335), CH3 (336-440), CHS K>del (441)) (116-441)], (129-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (85.30%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (221-221'':224-224'')-bisdisulfure
mirikizumab	inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL23A (interleukina 23 subunidad alfa, IL-23A, IL-23 subunidad p19, IL23p19)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma4 (1-441) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (82.70%) -(IGHD) -IGHJ6*01) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (116-213), bisagra S10>P (223) (214-225), CH2 F1.3>A (229), L1.2>A (230) (226-335), CH3 (336-440), CHS K>del (441)) (116-441)], (129-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (85.30%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (221-221'':224-224'')-bisdisulfuro Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYKFT RYVMHWVRQA PGQGLEWMGY 50 INPYNDGTNY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNW 100 DTGLWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE 150 PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTKTYTCNV 200 DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP KPKDTLMISR 250 TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV 300 LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSQ 350 EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF 400 LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL G 441 Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASDHIL KFLTWYQQKP GKAPKLLIYG 50 ATSLETGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQM YWSTPFTFGG 100 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200 LSSPVTKSFN RGEC 214 Post-translational modifications Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-H (C23-C104) 22-96 142-198 256-316 362-420 22''-96'' 142''-198'' 256''-316'' 362''-420'' Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194' 23'''-88''' 134'''-194''' Inter-H-L (h 5-CL 126) 129-214' 129''-214''' Inter-H-H (h 11, h 14) 221-221'' 224-224'' N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación H CH2 N84.4: 292, 292'' Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados
mosunetuzumabum # mosunetuzumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon) and*Homo sapiens* MS4A1 (membrane-spanning 4-domains subfamily A member 1, CD20)], humanized monoclonal antibody, bispecific;

	gamma1 heavy chain anti-CD3E (1-449) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (82.70%) -(IGHD) -IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (216) (120-217), hinge (218-232), CH2 N84.4>G (299) (233-342), CH3 E12 (358), M14 (360), T22>S (368) / L24>A (370) / Y86>V (409) (hole) (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-219')-disulfide with kappa light chain anti-CD3E (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (91.80%) -IGKJ1*01) [12.3.8] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; gamma1 heavy chain anti-MS4A1 (1-452) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (81.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (219) (123-220), hinge (221-235), CH2 N84.4>G (302) (236-345), CH3 E12 (361), M14 (363), T22>W (371) (knob) (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-213')-disulfide with kappa light chain anti-MS4A1 (1'-213') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (86.50%) -IGKJ1*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (152), V101 (190) (107'-213')]; dimer (228-231":231-234")-bisdisulfide
mosunétuzumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon) et *Homo sapiens* MS4A1 (membre 1 de la sous-famille A à 4 domaines transmembranaires, CD20)], anticorps monoclonal humanisé, bispécifique; chaîne lourde gamma1 anti-CD3E (1-449) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (82.70%) -(IGHD) -IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (216) (120-217), charnière (218-232), CH2 N84.4>G (299) (233-342), CH3 E12 (358), M14 (360), T22>S (368) / L24>A (370) / Y86>V (409) (hole) (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa anti-CD3E (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (91.80%) -IGKJ1*01) [12.3.8] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; chaîne lourde gamma1 anti-MS4A1 (1-452) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (81.60%) -(IGHD) -IGHJ4*01) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (219) (123-220), charnière (221-235), CH2 N84.4>G (302) (236-345), CH3 E12 (361), M14 (363), T22>W (371) (knob) (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa anti-MS4A1 (1'-213') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (86.50%) -IGKJ1*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (152), V101 (190) (107'-213')]; dimère (228-231":231-234")-bisdisulfure
mosunetuzumab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon) y *Homo sapiens* MS4A1 (miembro 1 de la subfamilia A con 4 dominios transmembranarios, CD20)], anticuerpo monoclonal humanizado, biespecífico;

cadena pesada gamma1 anti-CD3E (1-449) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (82.70%) -(IGHD) -IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (216) (120-217), bisagra (218-232), CH2 N84.4>G (299) (233-342), CH3 E12 (358), M14 (360), T22>S (368) / L24>A (370) / Y86>V (409) (hole) (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa anti-CD3E (1'-219') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (91.80%) -IGKJ1*01) [12.3.8] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')];
cadena pesada gamma1 anti-MS4A1 (1-452) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (81.60%) -(IGHD) -IGHJ4*01) [8.8.15] (1-122) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (219) (123-220), bisagra (221-235), CH2 N84.4>G (302) (236-345), CH3 E12 (361), M14 (363), T22>W (371) (knob) (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa anti-MS4A1 (1'-213') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (86.50%) -IGKJ1*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (152), V101 (190) (107'-213')]; dímero (228-231":231-234")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (anti-CD3E)

```
EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYYIHWVRQA PGQGLEWIGW  50
IYPGDGNTKY NEKFKGRATL TADTSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARDS 100
YSNYYFDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYGS 300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSREEM TKNQVSLSCA VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 400
DSDGSFFLVS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera (anti-CD3E)

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

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada (anti-MS4A1)

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT SYNMHWVRQA PGKGLEWVGA  50
IYPGNGDTSY NQKFKGRFTI SVDKSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVV 100
YYSNSYWYFD VWGQGTLVTV 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 QPENNYKTTP 400
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP 450
GK                                                     452
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera (anti-MS4A1)

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

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 146-202 263-323 369-427
22"-96" 149"-205" 266"-326" 372"-430"
Intra-L (C23-C104) 23'-94' 139'-199'
23'"-87'" 133'"-193'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 222-219' 225"-213'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 228-231" 231-234"

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>モスネツズマブは，CD20及び CD3ε 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 CD3ε 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 CD3ε-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（γ1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 CD3ε-H 鎖（γ1鎖）1本及び219個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-L 鎖（κ 鎖）1本で構成されるタンパク質（分子量約146,000）である。
別名　モスネツズマブ（遺伝子組換え）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td>別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：モスネツズマブ（遺伝子組換え）
製剤：ルンスミオ点滴静注1 mg 及び同30 mg（1バイアル中 モスネツズマブ（遺伝子組換え）1 mg 及び30 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　性</td><td>【急性】
<table>
<tr><td></td><td></td><td>静脈内</td><td>皮下</td></tr>
<tr><td>概略の致死量（mg/kg）</td><td>カニクイザル　♂･♀</td><td>＞1</td><td>＞1</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg)</th><th>無毒性量 (mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>単回</td><td>静脈内

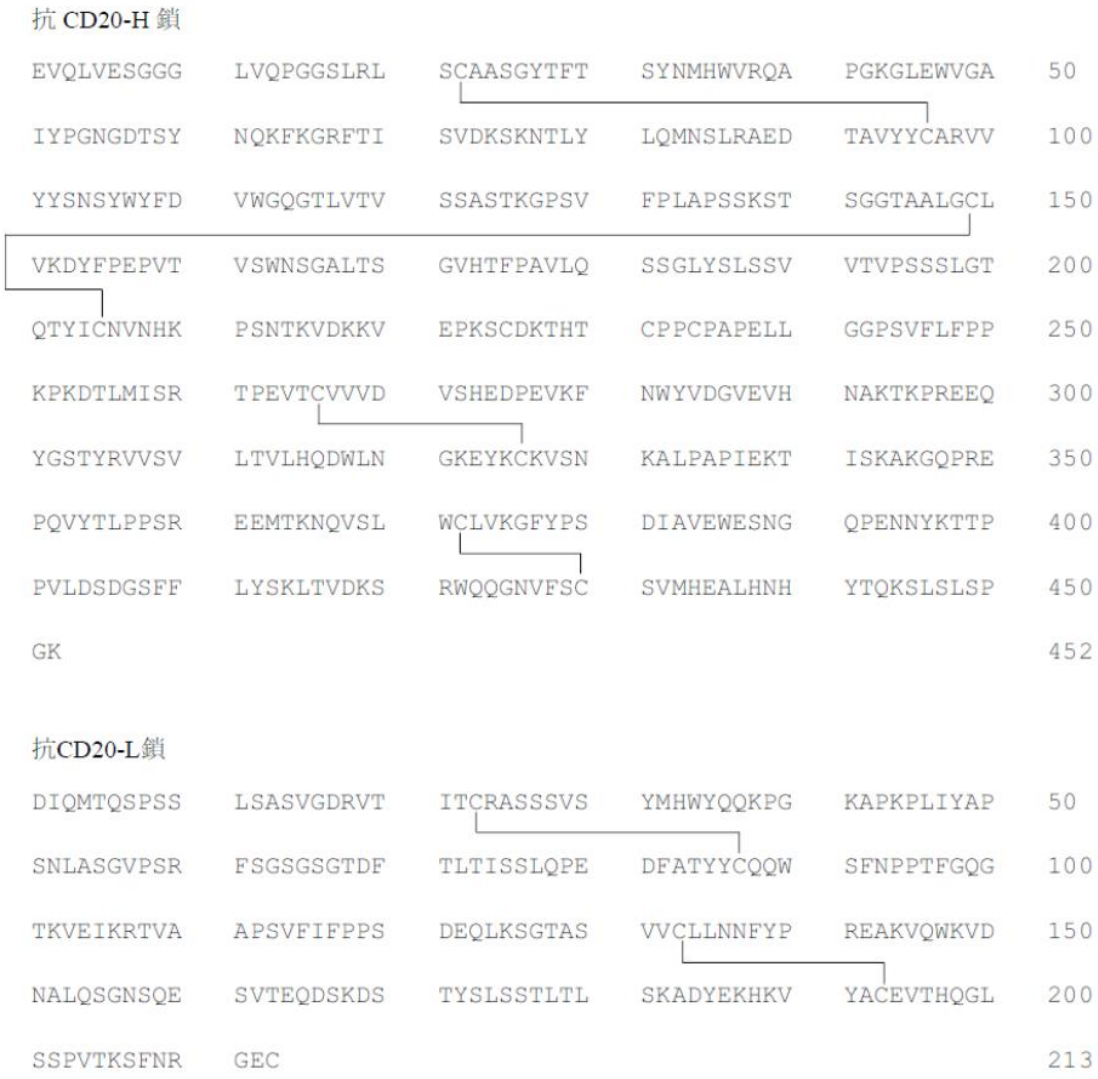
皮下</td><td>0.01, 0.1, 1

1</td><td>0.01

＜1</td><td>≥0.01：CRP 増加，白血球の減少，薬力学活性（B 細胞枯渇，T 細胞活性化，及びサイトカイン放出）。
≥0.1：心拍数及び体温の上昇，血圧低下，フィブリノゲン及び総ビリルビンの増加。
1（静脈内）：嘔吐，粘液便，円背位及び活動性低下（いずれも投与日）。
1（静脈内及び皮下）：中枢神経系における軽微な血管周囲の好酸球浸潤及び小膠細胞症。</td></tr>
</table>
【亜急性及び慢性】
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>無毒性量（mg/kg）</th><th>主な所見</th></tr>
</table></td></tr>
</table>

	カニクイザル	6カ月	静脈内	0 0.2/0.8/0.1[a] 0.2/0.8/0.5[a]	< 0.2/0.8/0.1	両投与群：急性期のサイトカイン放出に関連した変化，全身血管系における軽微な血管及び血管周囲炎症細胞浸潤，末梢血及びリンパ組織における持続的なB細胞枯渇，並びに上行性の尿路及び/又は腸感染への感受性増加と一致する腎臓，膀胱及び/又は腸の炎症。両投与群1例ずつで死亡（上行性の尿路感染及び/又は腸感染による）。
	[a] 投与1日目/2日目/その後は週ごとの用量					
副作用	海外第 I /II 相試験（GO29781試験）の B11 FL RP2D コホート及び国内第 I 相試験（JO40762試験の拡大コホートにおいて，本剤が投与された被験者109例に認められた副作用 副作用・臨床検査値異常発現率（国内臨床試験）101/109例 = 92.7% 副作用・臨床検査値異常の種類　例数（%） サイトカイン放出症候群　50（45.9%） 発疹　28（25.7%） 好中球減少　26（23.9%） 発熱　20（18.3%） そう痒症　17（15.6%） 疲労　16（14.7%） 等					
会社	中外製薬株式会社　製剤：輸入					

別紙
アミノ酸配列及びジスルフィド結合



抗 CD3ε-H 鎖

```
EVQLVQSGAE  VKKPGASVKV  SCKASGYTFT  NYYIHWVRQA  PGQGLEWIGW   50
IYPGDGNTKY  NEKFKGRATL  TADTSTSTAY  LELSSLRSED  TAVYYCARDS  100
YSNYYFDYWG  QGTLVTVSSA  STKGPSVFPL  APSSKSTSGG  TAALGCLVKD  150
YFPEPVTVSW  NSGALTSGVH  TFPAVLQSSG  LYSLSSVVTV  PSSSLGTQTY  200
ICNVNHKPSN  TKVDKKVEPK  SCDKTHTCPP  CPAPELLGGP  SVFLFPPKPK  250
DTLMISRTPE  VTCVVVDVSH  EDPEVKFNWY  VDGVEVHNAK  TKPREEQYGS  300
TYRVVSVLTV  LHQDWLNGKE  YKCKVSNKAL  PAPIEKTISK  AKGQPREPQV  350
YTLPPSREEM  TKNQVSLSCA  VKGFYPSDIA  VEWESNGQPE  NNYKTTPPVL  400
DSDGSFFLVS  KLTVDKSRWQ  QGNVFSCSVM  HEALHNHYTQ  KSLSLSPGK   449
```

抗CD3ε-L鎖

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

抗 CD20-H 鎖 K452，抗 CD3ε-H 鎖 K449：部分的プロセシング

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：ジスルフィド結合

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名：	モスネツズマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ルンスミオ点滴静注1 mg／同30 mg
申請者：	中外製薬株式会社
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。
生物由来原材料の使用の有無	☒使用→　使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原材料	☐人由来細胞・組織、☐人由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）CHO[redacted]株
生物由来原料の使用目的	☒宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、 ☐製剤添加物、☐その他（　　）
原材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式2参照
当該生物由来原材料不活化処理等の内容：	別紙様式2参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式2参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙様式2参照

別紙様式２

使用した生物由来原料又は材料の名称	チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞（CHO 細胞） CHO[redacted]株
使用した生物由来原料又は材料の分類	□人血液由来成分、 □人細胞組織、□人尿由来成分、 □人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料又は材料の使用目的	□製剤有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料又は材料（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	マスター・セル・バンク（MCB）及びワーキング・セル・バンク（WCB）の宿主細胞である CHO[redacted]株は，MCB 及び WCB について試験を実施し問題がないことを確認している（別表1及び別表2参照）。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	該当なし
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添1参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添2参照

別表1

MCB，WCB の純度試験結果（KTWE4644）

試験項目	判定基準	MCB[redacted]	WCB[redacted]
純度試験（微生物）			
無菌試験	検出せず	検出せず	検出せず
マイコプラズマ否定試験（培養法，DNA 染色法）	検出せず	検出せず	検出せず
純度試験（ウイルス）			
ウイルススクリーニング試験（28日間）	検出せず	検出せず	検出せず
[redacted]	検出せず	検出せず	検出せず
[redacted]抗体産生試験	検出せず	検出せず	—
ハムスター抗体産生試験	検出せず	検出せず	—
[redacted]試験（*in vivo*）	検出せず	検出せず	検出せず
指標細胞との[redacted]（[redacted]で検出）	検出せず	検出せず	—

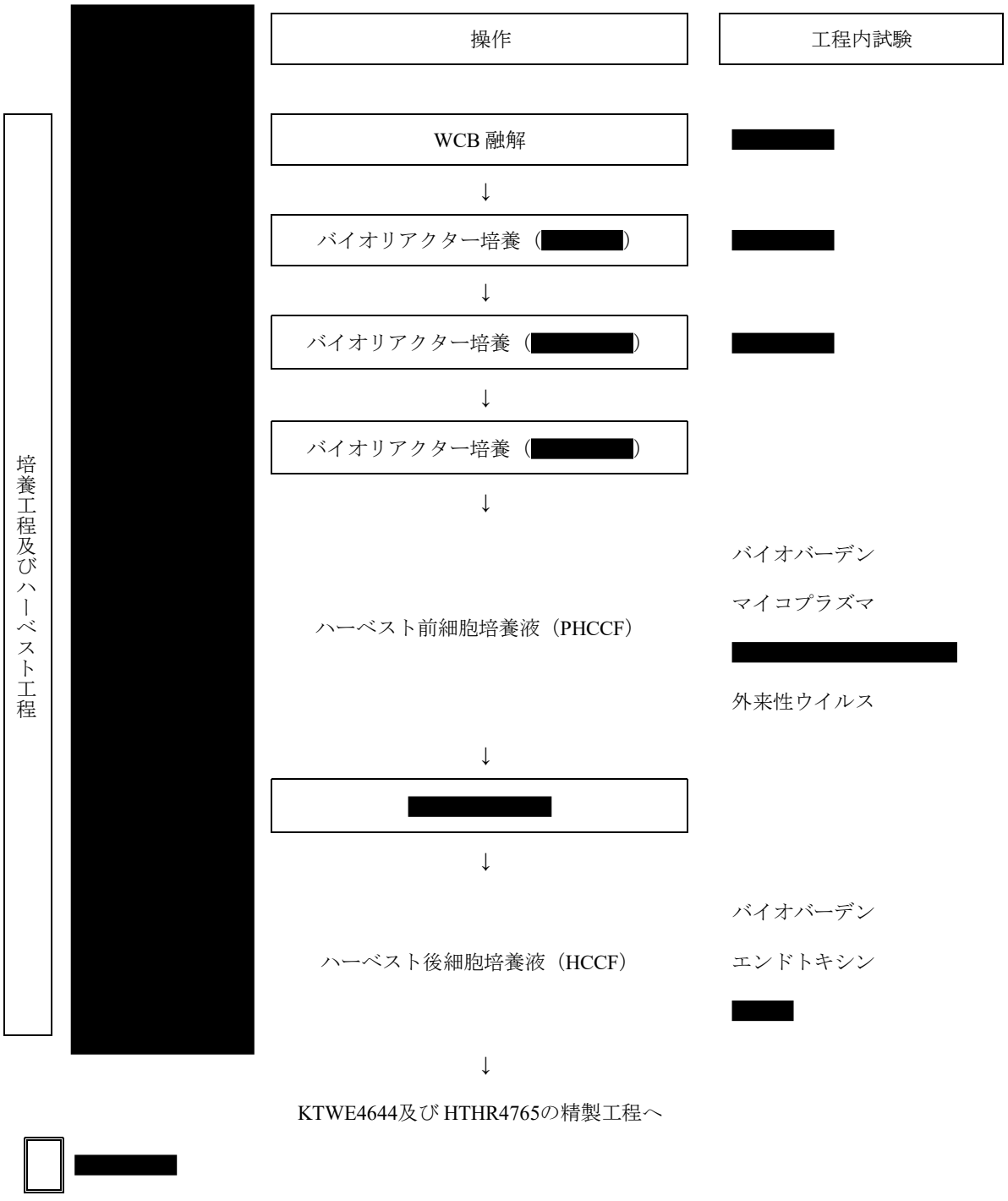
別表2

MCB，WCB の純度試験結果（HTHR4765）

試験項目	判定基準	MCB[redacted]	WCB[redacted]
純度試験（微生物）			
無菌試験	検出せず	検出せず	検出せず
マイコプラズマ否定試験（培養法，DNA 染色法）	検出せず	検出せず	検出せず
純度試験（ウイルス）			
ウイルススクリーニング試験（28日間）	検出せず	検出せず	検出せず
[redacted]	検出せず	検出せず	検出せず
[redacted]抗体産生試験	検出せず	検出せず	—
ハムスター抗体産生試験	検出せず	検出せず	—
[redacted]試験（*in vivo*）	検出せず	検出せず	検出せず
指標細胞との[redacted]（[redacted]で検出）	検出せず	検出せず	—

別添1

製造工程のフローチャート
（KTWE4644及び HTHR4765の培養工程及びハーベスト工程）



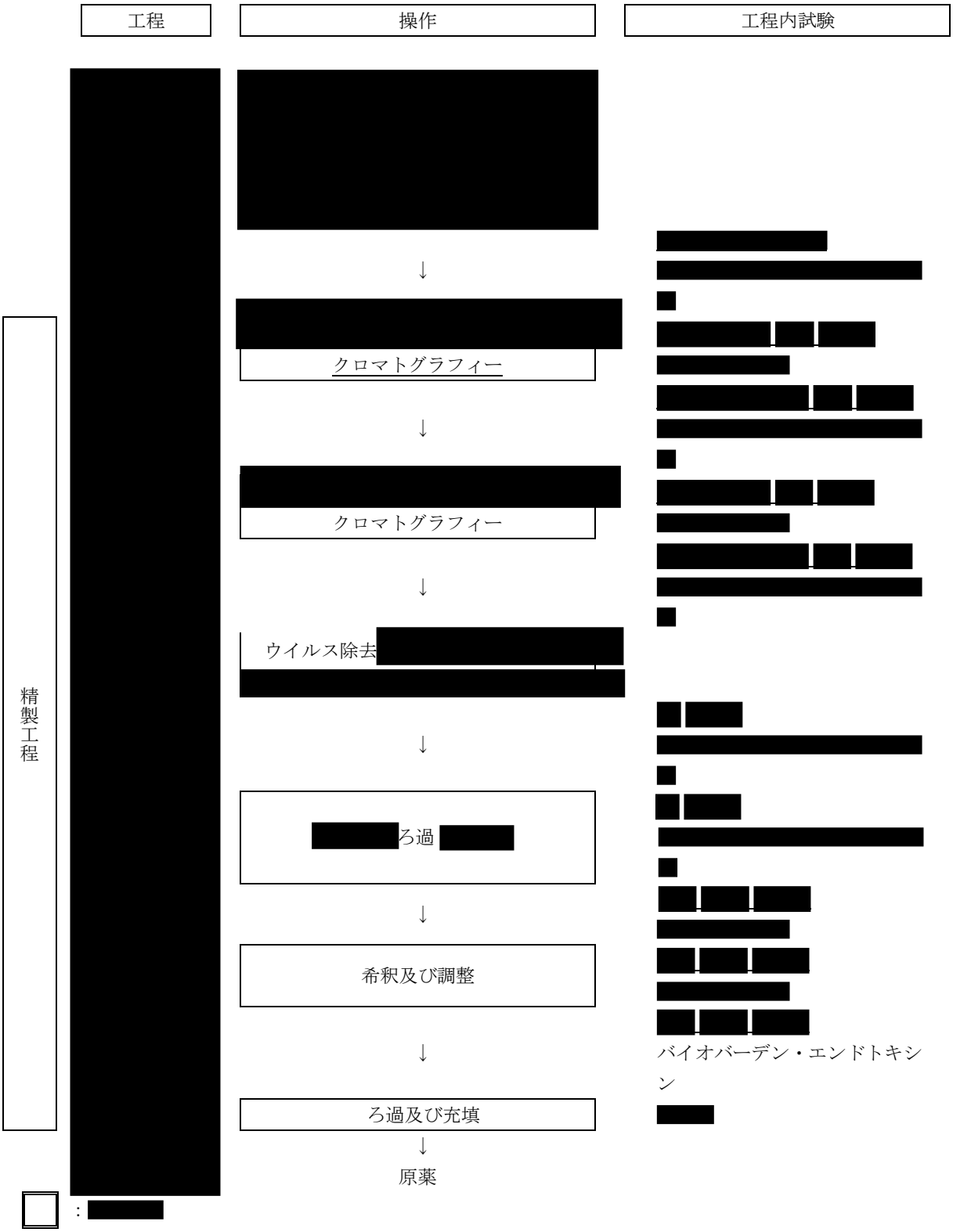
別添1

製造工程のフローチャート（続）
（KTWE4644及び HTHR4765の精製工程）



別添1

製造工程のフローチャート（続）
（アセンブリー反応及び原薬の精製工程）



別添2

ウイルスクリアランス試験結果の概要

1)　ウイルスクリアランス試験による工程評価

モスネツズマブの精製工程において，以下の4工程についてスケールダウンモデルを用いて実施したウイルスクリアランス試験の結果をそれぞれ表 1に示す。

- [redacted]処理
- [redacted] 処理
- [redacted]クロマトグラフィー
- ウイルス除去[redacted]

モスネツズマブの精製工程の複数の工程において，X-MuLV，MMV 及び SV40は効果的に不活化又は除去されることが確認された。

表 1　モスネツズマブの精製工程におけるウイルスクリアランス指数

製造工程	ウイルスクリアランス指数（log_{10}）								
	X-MuLV			MMV			SV40		
	KTWE4644	HTHR4765	原薬	KTWE4644	HTHR4765	原薬	KTWE4644	HTHR4765	原薬
[redacted]処理（ウイルス不活化）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] 処理（ウイルス不活化）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	≥22.97[*1,2]			≥12.14			≥10.52[*2]		

[*]1：[redacted]処理（ウイルス不活化）及び[redacted] 処理（ウイルス不活化）工程について，KTWE4644及び HTHR4765の製造工程の結果のうち，低い値を総ウイルスクリアランス指数の算出に使用している。
*2：ウイルス除去[redacted]工程について，[redacted]の結果をワーストケースとして，[redacted] 及び[redacted]の結果に利用している。

2) レトロウイルス様粒子（RVLP）に対するリスク評価

実生産スケールで製造された KTWE4644及び HTHR4765の PHCCF（ハーベスト前細胞培養液）にて確認された RVLP 数の最大値と X-MuLV の総クリアランス指数を用いて，本製剤の一回投与量あたりの RVLP の混入リスクを評価した。なお，日本でのモスネツズマブの最大投与量は60 mg であるが，リスク評価は，より高い値となる100 mg にて行った。

その結果，RVLP の混入リスクは[redacted] 回の投与につき1RVLP 以下の割合であることが示された。以上のことから，モスネツズマブの精製工程は十分なレトロウイルス除去能有していることが確認された。

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.1　一般情報					
3.2.S.1.1	-	名称	海外	-	評価
3.2.S.1.2	-	構造	海外	-	評価
3.2.S.1.3	-	一般特性	海外	-	評価
3.2.S.2　製造					
3.2.S.2.1	-	製造業者	海外	-	評価
3.2.S.2.2	-	製造方法及びプロセス・コントロール	海外	-	評価
3.2.S.2.3	-	原材料の管理	海外	-	評価
3.2.S.2.4	-	重要工程及び重要中間体の管理	海外	-	評価
3.2.S.2.5	-	プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外	-	評価
3.2.S.2.6	-	製造工程の開発の経緯	海外	-	評価
3.2.S.3　特性					
3.2.S.3.1	-	構造その他の特性の解明	海外	-	評価
3.2.S.3.2	-	不純物	海外	-	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.4　原薬の管理					
3.2.S.4.1	-	規格及び試験方法	海外	-	評価
3.2.S.4.2	-	試験方法（分析方法）	海外	-	評価
3.2.S.4.3	-	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	-	評価
3.2.S.4.4	-	ロット分析	海外	-	評価
3.2.S.4.5	-	規格及び試験方法の妥当性	海外	-	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質					
3.2.S.5	-	標準品又は標準物質	海外	-	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系					
3.2.S.6	-	容器及び施栓系	海外	-	評価
3.2.S.7　安定性					
3.2.S.7.1	-	安定性のまとめ及び結論	海外	-	評価
3.2.S.7.2	-	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	-	評価
3.2.S.7.3	-	安定性データ	海外	-	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.1　製剤及び処方					
3.2.P.1	-	製剤及び処方	海外	-	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯					
3.2.P.2.1	-	製剤成分	海外	-	評価
3.2.P.2.2	-	製剤	海外	-	評価
3.2.P.2.3	-	製造工程の開発の経緯	海外	-	評価
3.2.P.2.4	-	容器及び施栓系	海外	-	評価
3.2.P.2.5	-	微生物学的観点から見た特徴	海外	-	評価
3.2.P.2.6	-	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	海外	-	評価
3.2.P.3　製造					
3.2.P.3.1	-	製造者	海外/国内	-	評価
3.2.P.3.2	-	製造処方	海外	-	評価
3.2.P.3.3	-	製造工程及びプロセス・コントロール	海外/国内	-	評価
3.2.P.3.4	-	重要工程及び重要中間体の管理	海外	-	評価
3.2.P.3.5	-	プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外	-	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.4　添加剤の管理					
該当資料なし					
該当資料なし					
該当資料なし					
該当資料なし					
3.2.P.4.5	-	ヒト又は動物起源の添加剤	海外	-	評価
3.2.P.4.6	-	新規添加剤	海外	-	評価
3.2.P.5　製剤の管理					
3.2.P.5.1	-	規格及び試験方法	海外	-	評価
3.2.P.5.2	-	試験方法（分析方法）	海外	-	評価
3.2.P.5.3	-	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	-	評価
3.2.P.5.4	-	ロット分析	海外	-	評価
3.2.P.5.5	-	不純物の特性	海外	-	評価
3.2.P.5.6	-	規格及び試験方法の妥当性	海外	-	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.6　標準品又は標準物質					
3.2.P.6	-	標準品又は標準物質	海外	-	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系					
3.2.P.7	-	容器及び施栓系	海外	-	評価
3.2.P.8　安定性					
3.2.P.8.1	-	安定性のまとめ及び結論	海外	-	評価
3.2.P.8.2	-	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	-	評価
3.2.P.8.3	-	安定性データ	海外	-	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A その他

CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.A.1　製造施設及び設備					
3.2.A.1	-	製造施設及び設備	海外	-	評価
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価					
3.2.A.2	-	外来性感染性物質の安全性評価	海外	-	評価
3.2.A.3　添加剤					
該当資料なし					

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.R 各極の要求資料

CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.R　各極の要求資料					
該当資料なし					

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
該当資料なし				

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.1　効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	[redacted]	In Vitro Comparison of BTCT4465A Produced from E. coli and CHO Cells in B-Cell Killing, T-Cell Activation, and Cytokine Production With Human PBMCs	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 Genentech	-	参考
4.2.1.1-2	[redacted]	Comparison of Biological Activity (B-Cell Killing, T-Cell Activation, and Cytokine Production) of POC Anti-CD20/CD3 TDB Antibody and BTCT4465A with Human and Cyno Peripheral Blood Mononuclear Cells	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 Genentech	-	参考
4.2.1.1-3	[redacted]	In Vitro Evaluation of BTCT4465A (Anti-CD20/CD3 TDB) v0.1 and BTCT4465A v0.2 for Binding Activity to Human and Cynomolgus Monkey B Cells and T Cells	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 Genentech	-	参考
4.2.1.1-4	[redacted]	In Vitro Evaluation of BTCT4465A for Human Fc Gamma Receptor Binding Activities	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 Genentech	-	参考
4.2.1.1-5	[redacted]	Characterization of Anti-CD20/CD3 TDB Antibody Mechanism of Action and Efficacy	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 Genentech	-	参考
4.2.1.1-6	[redacted]	In Vitro Pharmacologic Activity of Anti-CD20/CD3 TDB Antibody in the Presence of High Concentration of Rituximab-DANA	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 Genentech	-	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.1-7	[redacted]	In Vitro Pharmacologic Activity of Anti-CD20/CD3 TDB Antibody in the Presence of High Concentration of Dexamethasone	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 Genentech	-	参考
4.2.1.1-8	[redacted]	A Single-Dose Efficacy Study of Anti-CD20/CD3 T-Cell-Dependent Bispecific (TDB) Antibody and Non-CD20-Binding TDB Antibody in Human CD20/CD3 Double-Transgenic Mice	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 Genentech	-	評価
4.2.1.1-9	[redacted]	Dose Titration of Anti-CD20/CD3 T-Cell-Dependent Bispecific (TDB) Antibody in Depleting Endogenous B Cells in Human CD20/CD3e Double-Transgenic (TG) Mice	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 Genentech	-	評価
4.2.1.1-10	[redacted]	A Single Dose, Time-Course Efficacy Study with Anti-CD20/CD3 T-cell-Dependent Bispecific (TDB) Antibody in huCD20/CD3 Double-Transgenic Mice	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 Genentech	-	評価
4.2.1.1-11	[redacted]	A Repeat-Dose Efficacy Study of Anti-CD20/CD3 T-Cell-Dependent Bispecific (TDB) Antibody in Humanized NSG Mice	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 Genentech	-	評価
4.2.1.1-12 (4.2.2.2-2)	[redacted]	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of *E. coli*- or CHO-Produced Anti-CD20/CD3 TDB Antibody in huCD20/huCD3 Transgenic Mice	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 Genentech	-	評価
4.2.1.1-13 (4.2.3.1-3)	-	A Single Dose Toxicokinetic, Pharmacodynamic, and Toxicology Study of BTCT4465A via Intravenous Infusion or Subcutaneous Administration in Cynomolgus Monkeys with a 7-week Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 [redacted]	-	評価
4.2.1.1-14 (4.2.2.2-1)	-	A Single Dose Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of BTCT4465A Administered by Intravenous Injection to Male Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 [redacted]	-	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.1-15 (4.2.3.1-1)	-	A Single Dose Toxicokinetic, Pharmacodynamic, and Toxicology Study of Anti-CD20/CD3 T-Cell Dependent Bispecific Antibody via Intravenous Administration in Male Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 [redacted]	-	参考
4.2.1.1-16 (4.2.3.1-2)	-	A Single Dose Toxicokinetic, Pharmacodynamic, and Toxicology Study of Anti-CD20/CD3 T-cell Directed Bispecific Antibody via Intravenous Administration in Male Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 [redacted]	-	参考
4.2.1.1-17 (4.2.3.2-1)	-	A Multiple Dose Toxicokinetic, Pharmacodynamic, and Toxicology Study of Anti-CD3/CD20 T-Cell Dependent Bispecific Antibody Administered by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 [redacted]	-	参考
4.2.1.1-18 (4.2.3.2-2)	-	A Multiple Dose Toxicokinetic, Pharmacodynamic, and Toxicology Study of anti-CD3/CD20 with or without steroid or Rituximab pretreatment via Intravenous or Subcutaneous Administration in Male Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 [redacted]	-	参考
4.2.1.1-19 (4.2.3.2-3)	-	Pilot 28-Day Repeat Dose Intravenous Study of Anti-CD20/CD3 T-cell Dependent Bispecific Antibody using Magnetic Resonance Imaging in the Cynomolgus Monkey	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 [redacted]	-	参考
4.2.1.1-20 (4.2.3.2-4)	-	BTCT4465A: 25 Day Intravenous (Infusion) Administration Pilot Toxicity Study in the Monkey	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 [redacted]	-	参考
4.2.1.1-21 (4.2.3.2-5)	-	BTCT4465A: 26 Week Multiple Dose Intravenous (Infusion) Administration Toxicity and Toxicokinetic Study in the Cynomolgus Monkey	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 [redacted]	-	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.2　副次的薬理試験						
4.2.1.2-1	該当資料なし					
4.2.1.3　安全性薬理試験						
4.2.1.3-1 (4.2.1.1-13, 4.2.3.1-3)	-	A Single Dose Toxicokinetic, Pharmacodynamic, and Toxicology Study of BTCT4465A via Intravenous Infusion or Subcutaneous Administration in Cynomolgus Monkeys with a 7-week Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 [redacted]	-	評価
4.2.1.3-2 (4.2.1.1-20, 4.2.3.2-4)	-	BTCT4465A: 25 Day Intravenous (Infusion) Administration Pilot Toxicity Study in the Monkey	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 [redacted]	-	参考
4.2.1.3-3 (4.2.1.1-21, 4.2.3.2-5)	-	BTCT4465A: 26 Week Multiple Dose Intravenous (Infusion) Administration Toxicity and Toxicokinetic Study in the Cynomolgus Monkey	20[redacted]年[redacted]月 -20[redacted]年[redacted]月	海外 [redacted]	-	評価
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験						
4.2.1.4-1	該当資料なし					
4.2.1.4-2	該当資料なし					

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	-	The Validation History of an ELISA Method for the Quantitation of BTCT4465A (Mosunetuzumab) in Cynomolgus Monkey Serum	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価
4.2.2.1-2	-	The Validation History of an Immunoassay Method for Detection of Antibodies to BTCT4465A (Anti-CD20/CD3 TDB) in Cynomolgus Monkey Serum	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価
4.2.2.2　吸収						
4.2.2.2-1	-	A Single Dose Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of BTCT4465A Administered by Intravenous Injection to Male Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価
4.2.2.2-2 (4.2.1.1-12と同じ)	-	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of *E. coli* - or CHO-Produced Anti-CD20/CD3 TDB Antibody in huCD20/huCD3 Transgenic Mice	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価
4.2.2.2-3 (4.2.3.1-1と同じ)	-	A Single Dose Toxicokinetic, Pharmacodynamic, and Toxicology Study of Anti-CD20/CD3 T-cell Dependent Bispecific Antibody via Intravenous Administration in Male Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考
4.2.2.2-4 (4.2.3.1-2と同じ)	-	A Single Dose Toxicokinetic, Pharmacodynamic, and Toxicology Study of Anti-CD20/CD3 T-cell Directed Bispecific Antibody via Intravenous Administration in Male Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.2-5 (4.2.3.1-3と同じ)	-	A Single Dose Toxicokinetic, Pharmacodynamic, and Toxicology Study of BTCT4465A via Intravenous Infusion or Subcutaneous Administration in Cynomolgus Monkeys with a 7-week Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価
4.2.2.2-6 (4.2.3.2-1と同じ)	-	A Multiple Dose Toxicokinetic, Pharmacodynamic, and Toxicology Study of anti-CD3/CD20 T-cell Dependent Bispecific Antibody Administered by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考
4.2.2.2-7 (4.2.3.2-2と同じ)	-	A Multiple Dose Toxicokinetic, Pharmacodynamic, and Toxicology Study of anti-CD3/CD20 with or without steroid or Rituximab pretreatment via Intravenous or Subcutaneous Administration in Male Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考
4.2.2.2-8 (4.2.3.2-3と同じ)	-	Pilot 28-Day Repeat Dose Intravenous Study of Anti-CD20/CD3 T-cell Dependent Bispecific Antibody using Magnetic Resonance Imaging in the Cynomolgus Monkey	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考
4.2.2.2-9 (4.2.3.2-4と同じ)	-	BTCT4465A: 25 Day Intravenous (Infusion) Administration Pilot Toxicity Study in the Monkey	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考
4.2.2.2-10 (4.2.3.2-5と同じ)	-	BTCT4465A: 26 Week Multiple Dose Intravenous (Infusion) Administration Toxicity and Toxicokinetic Study in the Cynomolgus Monkey	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.3　分布						
該当資料なし						
4.2.2.4　代謝						
該当資料なし						
4.2.2.5　排泄						
該当資料なし						
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
該当資料なし						
4.2.2.7　その他の薬物動態試験						
4.2.2.7-1	-	A Single Dose Pharmacokinetic Comparability Study of BTCT4465A via Intravenous Administration to Male Cynomolgus Monkeys with a 11-Day Observation Period	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.1　単回投与毒性試験						
4.2.3.1-1	-	A Single Dose Toxicokinetic, Pharmacodynamic, and Toxicology Study of Anti CD20/CD3 T Cell-Dependent Bispecific Antibody via Intravenous Administration in Male Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考
4.2.3.1-2	-	A Single Dose Toxicokinetic, Pharmacodynamic, and Toxicology Study of Anti CD20/CD3 T Cell-Directed Bispecific Antibody via Intravenous Administration in Male Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考
4.2.3.1-3	-	A Single Dose Toxicokinetic, Pharmacodynamic, and Toxicology Study of Mosunetuzumab via Intravenous Infusion or Subcutaneous Administration in Cynomolgus Monkeys with a 7 Week Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.2　反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	-	A Multiple Dose Toxicokinetic, Pharmacodynamic, and Toxicology Study of Anti CD20/CD3 T Cell-Dependent Bispecific Antibody Administered by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考
4.2.3.2-2	-	A Multiple Dose Toxicokinetic, Pharmacodynamic, and Toxicology Study of Anti CD20/CD3 with or without Steroid or Rituximab Pretreatment via Intravenous or Subcutaneous Administration in Male Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考
4.2.3.2-3	-	Pilot 28 Day Repeat Dose Intravenous Study of Anti CD20/CD3 TDB using Magnetic Resonance Imaging in the Cynomolgus Monkey	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考
4.2.3.2-4	-	Mosunetuzumab: 25 Day Intravenous (Infusion) Administration Pilot Toxicity Study in the Monkey	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考
4.2.3.2-5	-	Mosunetuzumab: 26 Week Multiple Dose Intravenous (Infusion) Administration Toxicity and Toxicokinetic Study in the Cynomolgus Monkey	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価
4.2.3.3　遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験						
該当資料なし						
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験（トキシコキネティクスの評価を含む）						
該当資料なし						

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.4　がん原性試験						
4.2.3.4.1　長期がん原性試験						
該当資料なし						
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験						
該当資料なし						
4.2.3.4.3　その他の試験						
該当資料なし						
4.2.3.5　生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
該当資料なし						
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験						
該当資料なし						
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
該当資料なし						
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験						
該当資料なし						
4.2.3.6　局所刺激性試験						
該当資料なし						

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.7　その他の毒性試験						
4.2.3.7.1　抗原性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.2　免疫毒性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.4　依存性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.7　その他の試験						
4.2.3.7.7-1	-	Tissue Cross Reactivity of Mosunetuzumab with Human and Select Cynomolgus Monkey Tissues	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	-	評価
4.2.3.7.7-2	-	In Vitro Characterization of the Biological Activities of Mosunetuzumab and the Impact of Low Percentage of Anti CD3 Homodimers on Mosunetuzumab Activity	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	-	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
4.3-1	Sun LL, Ellerman D, Mathieu M, et al.	Anti-CD20/CD3 T cell–dependent bispecific antibody for the treatment of B cell malignancies.	Sci Transl Med 2015;7(287):ra70.	2.6.1
4.3-2	Atwell S, Ridgway JB, Wells JA, et al.	Stable heterodimers from remodeling the domain interface of a homodimer using a phage display library.	J Mol Biol 1997;270:26–35.	2.6.1, 2.6.2
4.3-3	Spiess C, Merchant M, Huang A, et al.	Bispecific antibodies with natural architecture produced by co-culture of bacteria expressing two distinct half-antibodies.	Nat Biotechnol 2013;31:753–8.	2.6.1, 2.6.2
4.3-4	Freeman CL, Sehn LH.	A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab.	Br J Haematol 2018;182:29–45.	2.6.1
4.3-5	Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al.	Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre,phase 3 trial.	Lancet Oncol 2016;17:1081-93.	2.6.1
4.3-6	Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al.	Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study.	J Clin Oncol 2018;36:2259-66.	2.6.1
4.3-7	Klein C, Lammens A, Schäfer W, et al.	Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties.	MAbs 2013;5(1):22-33	2.6.2
4.3-8	Kobayashi H, Matsunaga Y, Uchiyama Y, et al.	Novel humanized anti-CD20 antibody BM-ca binds to a unique epitope and exerts stronger cellular activity than others.	Cancer Med. 2013;2(2):130-43.	2.6.2
4.3-9	de la Hera A, Müller U, Olsson C, et al.	Structure of the T cell antigen receptor (TCR): two CD3 epsilon subunits in a functional TCR/CD3 complex.	J Exp Med 1991;173(1):7-17.	2.6.2
4.3-10	Gong Q, Ou Q, Ye S, et al.	Importance of cellular microenvironment and circulatory dynamics in B cell immunotherapy	J Immunol 2005;174(2):817-26.	2.6.2

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
4.3-11	Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, et al.	Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: insights into a new regulating system of BAFF production.	Ann Rheum Dis 2007;66(5):700-3.	2.6.2, 2.6.6
4.3-12	Davies B, Morris T.	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Pharm Res 1993;10(7):1093-5.	2.6.4
4.3-13	Dirks NL, Meibohm B.	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Clin Pharmacokinet 2010;49(10):633-59.	2.6.4
4.3-14	Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, et al.	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Clin Pharmacokinet 2010;49(8):493-507.	2.6.4, 2.7.2 8)
4.3-15	Finco D	Cytokine release assays: current practices and future directions.	Cytokine 2014;66(2):143–55.	2.6.6
4.3-16	-	リツキシマブ（遺伝子組み換え）	申請資料概要，2001年6月20日.	2.6.6
4.3-17	-	オビヌツズマブ（遺伝子組み換え）	申請資料概要，2018年7月2日.	2.6.6
4.3-18	-	Ocrelizumab (Ocrevus®) United States Package Insert.	Available at: https://www.gene.com/download/pdf/ocrevus_prescribing.pdf	2.6.6
4.3-19	Brandl C	The effect of dexamethasone on polyclonal T cell activation and redirected target cell lysis as induced by a CD19/CD3 bispecific single chain antibody construct.	Cancer Immunol Immunother 2007;56(10):1551–63.	2.6.6
4.3-20	Goebeler ME	Bispecific T cell engager (BiTE) antibody construct blinatumomab for the treatment of patients with relapsed/refractory Non Hodgkin lymphoma: final results from a Phase I study.	Journal of Clinical Oncology 2016;34(10):1104–11.	2.6.6
4.3-21	Neelapu SS	Axicabtagene ciloleucel CAR T cell therapy in refractory large B cell lymphoma.	N Engl J Med 2017;377(26):2531–44.	2.6.6
4.3-22	Abbott NJ	Structure and function of the blood brain barrier.	Neurobiol Dis 2010;37(1):13–25.	2.6.6

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No	表題
5.2	全臨床試験一覧表

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	Elliott, Rebecca	Validation History of an ELISA Method for the Quantification of Anti-CD20/CD3 TDB (BTCT4465A) in Human Serum	2021年6月23日	海外	-	評価	なし
5.3.1.4-2	Elliott, Rebecca	Validation History of an ELISA Method for Detecting Anti-Therapeutic Antibodies to BTCT4465A (Anti-CD20/CD3 TDB) in Human Matrix	2021年6月23日	海外	-	評価	なし
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書							
該当資料なし							
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
該当資料なし							
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
該当資料なし							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4-1	Fang Ma	Assessment of CYP3A-Mediated Drug Interaction Potential for Mosunetuzumab Caused by Cytokine (IL-6) Elevation Using PBPK Modelling	-	海外	-	評価	あり
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	Mathilde Marchand	Population Pharmacokinetic Analysis of Mosunetuzumab in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin’s Lymphoma	-	海外	-	評価	あり
5.3.3.5-2	Brendan Bender	Exposure-Response Analyses of Mosunetuzumab in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin’s Lymphoma	-	海外	-	評価	あり
5.3.3.5-3	Chi-Chung Li	Exposure-Response Analyses for Pharmacodynamic Biomarkers	-	海外	-	評価	あり

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし							
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし							
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
該当資料なし							
5.3.5.2　非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	Yukano Kuroe	RO7030816のB 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第I 相臨床試験	2018年3月16日～2023年10月13日	国内	-	評価	あり
5.3.5.2-2	Wang, Jue	Interim CSR Study GO29781, AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, PHASE I/II TRIAL EVALUATING THE SAFETY, EFFICACY, AND PHARMACOKINETICS OF ESCALATING DOSES OF MOSUNETUZUMAB (BTCT4465A) AS A SINGLE AGENT AND COMBINED WITH ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA OR CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA. Report No. 1106874 August, 2021	2015年9月15日～2021年3月15日	海外	-	評価	あり
5.3.5.2-3	Wang, Jue	Update Interim Clinical Study Report -GO29781- An open-label, multicenter, Phase I/II trial evaluating the safety, efficacy, and pharmacokinetics of escalating doses of mosunetuzumab (BTCT4465A) as a single agent and combined with atezolizumab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma or chronic lymphocytic leukemia. Report No. 1111637. December 2021.	2015年9月15日～2021年8月27日	海外	-	評価	あり

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	Atsuko Kawasaki	Integrated Statistical Analysis Report_Mosunetuzumab_3L+FL	-	-	-	評価	なし
5.3.5.3-2	Takeshi Miyake	Integrated Pharmacokinetic Analysis Report	-	国内	-	評価	なし
5.3.5.4　その他の試験報告書							
5.3.5.4-1	M. Saleem Lakhani, B.S.	An Open-Label, Multicenter, Phase I Trial Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Doses of BTCT4465A with or without Single-Dose Obinutuzumab Pretreatment, in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia	2017年8月28日	海外	-	評価	なし
5.3.5.4-2	Holly Pendlenton	Interim Bioanalytical Report 1 Project RHWT Analysis of Samples Using an ELISA Method for the Quantification of Anti-CD20/CD3 TDB (BTCT4465A) in Human Serum	2021年1月20日～2021年3月19日	海外	-	評価	なし
5.3.5.4-3	Holly Pendlenton	Interim Bioanalytical Report 1 Project RHWU Analysis of Samples Using an ELISA Method for the Detection of Antibodies to BTCT4465A in Human Serum	2021年1月20日～2021年7月27日	海外	-	評価	なし
5.3.5.4-4	Diane G. Yost	Interim Analytical Report 2 Project RJUR Analysis of Samples Using an ELISA Method for the Quantification of Anti-CD20/CD3 TDB (BTCT4465A) in Human Serum	2024年1月17日	海外	-	評価	なし
5.3.5.4-5	Diane G. Yost	Interim Analytical Report 2 Project RJXG Analysis of Samples Using an ELISA Method for the Detection of Antibodies to BTCT4465A in Human Serum	2024年1月16日	海外	-	評価	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

	CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
	5.3.5.4-6	Holly Pendlenton	Interim Bioanalytical Report 1 Amendment 1 Project RIGU Analysis of Samples Using an ELISA Method for the Detection of Antibodies to RO5072759 in Human Serum	2021年7月27日	海外	-	参考	なし
	5.3.5.4-7	A.-J. Dijkhuis, PhD	AMENDMENT NO. 1 TO INTERIM BIOANALYTICAL REPORT DETERMINATION OF RITUXIMAB CONCENTRATIONS IN HUMAN SERUM SAMPLES FROM STUDY GO29781	2017年6月30日～2021年1月20日	海外	-	参考	なし
	5.3.5.4-8	Diane G. Yost	Interim Analytical Report 2 Project RJUS Analysis of Samples Using an ELISA Method for the Quantitation of IL-6 in Human K2EDTA Plasma	2024年1月18日	海外	-	参考	なし
	5.3.5.4-9	Diane G. Yost	Interim Analytical Report 1 Project RVBE Analysis of Samples Using an ELISA Method for the Quantitation of RO5072759 (Obinutuzumab) in Human Serum	2024年1月15日	海外	-	参考	なし
	5.3.5.4-10	D.T.A. Ploeger, PhD Ing.	BIOANALYTICAL REPORT DETERMINATION OF RITUXIMAB IN HUMAN SERUM	2023年9月20日～2023年9月21日	海外	-	参考	なし
	5.3.5.4-11	D.T.A. Ploeger, PhD Ing.	BIOANALYTICAL REPORT DETERMINATION OF TOCILIZUMAB IN HUMAN SERUM	2023年9月25日～2023年10月2日	海外	-	参考	なし
	5.3.5.4-12	D.T.A. Ploeger, PhD Ing.	BIOANALYTICAL REPORT DETERMINATION OF ANTI-TOCILIZUMAB ANTIBODIES IN HUMAN SERUM	2023年9月21日～2023年9月25日	海外	-	参考	なし
	5.3.5.4-13	D.T.A. Ploeger, PhD Ing.	BIOANALYTICAL REPORT DETERMINATION OF INTERLEUKIN-6 SOLUBLE RECEPTOR IN HUMAN SERUM	2023年9月29日～2023年9月29日	海外	-	参考	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	Roche	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report	-	-	-	評価	なし
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1　症例一覧表							
5.3.7.1-1	-	症例一覧表（JO40295試験）	-	-	-	評価	なし
5.3.7.1-2	-	症例一覧表（GO29781試験）	-	-	-	評価	なし
5.3.7.2　副作用一覧表							
5.3.7.2-1	-	有害事象症例一覧表（JO40295試験）	-	-	-	評価	なし
5.3.7.2-2	-	有害事象症例一覧表（GO29781試験）	-	-	-	評価	なし
5.3.7.3　重篤な有害事象一覧表							
5.3.7.3-1	-	重篤な有害事象症例一覧表（JO40295試験）	-	-	-	評価	なし
5.3.7.3-2	-	重篤な有害事象症例一覧表（GO29781試験）	-	-	-	評価	なし
5.3.7.4　臨床検査値異常一覧表							
5.3.7.4-1	-	臨床検査値異常一覧表（JO40295試験）	-	-	-	評価	なし
5.3.7.4-2	-	臨床検査値異常一覧表（GO29781試験）	-	-	-	評価	なし
5.3.7.5　臨床検査値変動図							
該当資料なし							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-1	Mounier M, Bossard N, Remontet L, et al.	Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCARE- 5).	Lancet Haematol 2015;2(11):e481-91.	2.5 1)
5.4-2	Smith A, Crouch S, Lax S, et al.	Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network.	Br J Cancer 2015;112:1575-1584.	2.5 2)
5.4-3	Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, et al.	Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States.	Br J Haematol 2014;164(4):536-45.	2.5 3)
5.4-4	International Agency for Research on Cancer.	CANCER FACT SHEETS.	https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/34-Non-hodgkin-lymphoma-fact-sheet.pdf	2.5 4)
5.4-5	国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）	全国がん罹患データ（2016年～2019年）.	https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/excel/cancer_incidence NCR(2016-2019).xls	2.5 5)
5.4-6	国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）	全国がん死亡データ（1958年～2021年）.	https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/excel/cancer_mortality(1958-2021).xls	2.5 6)
5.4-7	Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al.	Report of the committee on Hodgkin’s disease staging classification.	Cancer Res 1971;31(11):1860-1.	2.5 7)
5.4-8	Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al.	Follicular lymphoma international prognostic index.	Blood 2004;1;104(5):1258-65.	2.5 8)
5.4-9	Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al.	Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project.	J Clin Oncol 2009;27(27):4555-62.	2.5 9)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-10	Bachy E, Brice P, Delarue R, et al.	Long-term follow-up of patients with newly diagnosed follicular lymphoma in the prerituximab era: effect of response quality on survival-A study from the groupe d'etude des lymphomes de l'adulte.	J Clin Oncol 2010;28:822-9.	2.5 10)
5.4-11	Trotman J, Barrington SF, Belada D, et al.	Prognostic value of end-of-induction PET response after first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma (GALLIUM): secondary analysis of a randomised, phase 3 trial.	Lancet Oncol 2018:1530-42.	2.5 11)
5.4-12	Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al.	Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study.	J Clin Oncol 2015;33:2516–22.	2.5 12)
5.4-13	Casulo C, Le-Rademacher J, Dixon J, et al.	Validation of POD24 as a robust early clinical endpoint of poor survival in follicular lymphoma: results from the Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis (FLASH) Investigation using individual data from 5,453 patients on 13 clinical trials.	Blood [abstract on the Internet] 2017. (https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement%201/412/72819/Validation-of-POD24-As-a-Robust-Early-Clinical)	2.5 13)
5.4-14	Seymour JF, Marcus R, Davis A, et al.	Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression.	Haematologica 2019;104(6):1202-8.	2.5 14)
5.4-15	Smith SM.	Dissecting follicular lymphoma: high versus low risk.	Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013;2013:561-7.	2.5 15)
5.4-16	Link BK, Day BM, Zhou X, et al.	Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study.	Br J Haematol 2019;184:660-3.	2.5 16)
5.4-17	Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velazquez M, et al.	Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era.	Br J Haematol 2019;184:753-9.	2.5 17)
5.4-18	Liu J., Stewart D, Fontaine A, et al.	Characteristics and outcomes of patients with relapsed follicular lymphoma following retreatment with second-line rituximab-containing chemotherapy.	Leuk Lymphoma 2020;61(10):2492-6.	2.5 18)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-19	Alperovich A, Batlevi C, Smith, K, et al.	Benchmark of progression-free survival for multiple lines of therapy in follicular lymphoma treated in the rituximab era.	Blood [abstract on the Internet] 2016. (https://ashpublications.org/blood/article/128/22/2955/113885/Benchmark-of-Progression-Free-Survival-for)	2.5 19)
5.4-20	Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, et al.	Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups.	Blood Cancer J 2020;10(7):74.	2.5 20)
5.4-21	Casulo C, Larson MC, Lunde JJ, et al.	Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CReWE): a multicentre cohort study.	Lancet Haematol 2022;9(4):e289-e300.	2.5 21)
5.4-22	一般社団法人日本血液学会.	造血器腫瘍診療ガイドライン2023年版.	金原出版株式会社.	2.5 22)
5.4-23	National Comprehensive Cancer Network.	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas. Version 4. 2023.	https://www.nccn.org/	2.5 23)
5.4-24	Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al.	Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial.	Lancet Oncol 2020;21(11):1433-42.	2.5 24)
5.4-25	Izutsu K, Ando K, Nishikori M, et al.	Phase II study of tazemetostat for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma with EZH2 mutation in Japan.	Cancer Sci 2021;112(9):3627-35.	2.5 25)
5.4-26	Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al.	Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial.	Nat Med 2022;28(2):325-32.	2.5 26)
5.4-27	Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al.	Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial.	Lancet Oncol 2022;23(1):91-103.	2.5 27)
5.4-28	Gilead Sciences, Inc.	YESCARTA® 米国添付文書. 2022/11改訂版.	https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/oncology/yescarta/yescarta-pi.pdf	2.5 28), 2.7.2 2)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-29	Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al.	Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition by Copanlisib in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma.	J Clin Oncol 2017;10;35(35):3898-905.	2.5 29), 2.7.3 1)
5.4-30	Shi Q, Flowers CR, Hiddemann W, et al.	Thirty-month complete response as a surrogate end point in first-line follicular lymphoma therapy: An individual patient-level analysis of multiple randomized trials.	J Clin Oncol 2017;35(5):552-60.	2.5 30)
5.4-31	Zhu R, Lu D, Chu YW, et al.	Assessment of correlation between early and late efficacy endpoints to identify potential surrogacy relationships in non-Hodgkin lymphoma: a literature-based meta-analysis of 108 Phase II and Phase III studies.	AAPS J 2017;19:669-81	2.5 31)
5.4-32	Mangal N, Salem AH, Li M, et al.	Relationship between response rates and median progression-free survival in non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of published clinical trials.	Hematol Oncol 2018;36(1):37-43.	2.5 32)
5.4-33	Maddocks K, Barr PM, Cheson BD, et al.	Recommendations for clinical trial development in follicular lymphoma.	J Natl Cancer Inst 2017;109(3):1-8.	2.5 33)
5.4-34	Morcos PN, Li J, Hosseini I, et al.	Quantitative Clinical Pharmacology of T-Cell Engaging Bispecifics: Current Perspectives and Opportunities.	Clin Transl Sci 2021;14:75-85.	2.7.2 1)
5.4-35	Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al.	Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia.	New Engl J Med 2014;371:1507-17.	2.7.2 3)
5.4-36	Chen Y, Xu Y.	Pharmacokinetics of bispecific antibody.	Curr Pharmacol Rep 2017;3:126-37.	2.7.2 4)
5.4-37	Czock D, Keller F, Seidling HM.	Pharmacokinetic predictions for patients with renal impairment: focus on peptides and protein drugs.	Br J Clin Pharmacol 2012;74:66-74.	2.7.2 5)
5.4-38	Wang W, Wang EQ, Balthasar JP.	Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Clin Pharmacol Ther 2008;84:548-58.	2.7.2 6)
5.4-39	Guidance for Industry.	Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function –Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing. DRAFT GUIDANCE.	https://www.fda.gov/media/78573/download	2.7.2 7)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-40	Mansfield AS, Rudek MA, Vulih D, et al.	The effect of hepatic impairment on outcomes in Phase I clinical trials in cancer subjects.	Clin Cancer Res 2016;22:5472-79.	2.7.2 9)
5.4-41	Xu Y, Hijazi Y , Wolf A, et al.	Physiologically based pharmacokinetic model to assess the influence of blinatumomab-mediated cytokine elevations on cytochrome P450 enzyme activity.	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2015;4:507-15.	2.7.2 10)
5.4-42	Haas CE, Kaufman DC, Jones CE, et al.	Cytochrome P450 3A4 activity after surgical stress.	Crit Care Med 2003;31:1338-46.	2.7.2 11)
5.4-43	Lee JI, Zhang L, Men AY, et al.	CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications.	Clin Pharmacokinet 2010;49:295-310.	2.7.2 12)
5.4-44	Nakai K, Tanaka H, Hanada K, et al.	Decreased expression of cytochromes P450 1A2, 2E1, and 3A4 and drug transporters Na1-taurocholate-cotransporting polypeptide, organic cation transporter 1, and organic anion-transporting peptide-C correlates with the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients.	Drug Metab Dispos 2008;36:1786-93.	2.7.2 13)
5.4-45	Huang SM, Zhao H, Lee J, et al.	Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development.	Clin Pharmacol Ther 2010;87:497-503.	2.7.2 14)
5.4-46	Matasar M, Bartlett NL, Sehn LH, et al.	P1126: MOSUNETUZUMAB IS EFFICACIOUS AND WELL TOLERATED IN PATIENTS AGED <65 AND ≥65 YEARS WITH RELAPSED/REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND ≥2 PRIOR THERAPIES: SUBGROUP ANALYSIS OF A PIVOTAL PHASE II STUDY.	Hemasphere 2022;23;6(Suppl):1016-7.	2.7.4 1)

提出すべき資料がない項目リスト

セクション	項目	表題
第3部	品質に関する文書	
	3.2.P.4.1	規格及び試験方法
	3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）
	3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
	3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性
	3.2.A.3	添加剤
	3.2.R	各極の要求資料
	3.3	参考文献
第4部	非臨床試験報告書	
	4.2.1.2	副次的薬理試験
	4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
	4.2.2.3	分布
	4.2.2.4	代謝
	4.2.2.5	排泄
	4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
	4.2.3.3.1	In Vitro試験
	4.2.3.3.2	In Vivo試験（トキシコキネティクスの評価を含む）
	4.2.3.4.1	長期がん原性試験
	4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
	4.2.3.4.3	その他のがん原性試験
	4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
	4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
	4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
	4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
	4.2.3.6	局所刺激性試験
	4.2.3.7.1	抗原性試験
	4.2.3.7.2	免疫毒性試験
	4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
	4.2.3.7.4	依存性試験
	4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
	4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

提出すべき資料がない項目リスト

セクション	項目	表題
第5部	臨床試験報告書	
	5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
	5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
	5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
	5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
	5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
	5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
	5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK　PD試験報告書
	5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK　PD試験報告書
	5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
	5.3.7.5	臨床検査値変動図