Confidential - 秘

ルンスミオ皮下注 5mg
ルンスミオ皮下注 45mg
に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は，中外製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

Confidential - 秘

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2

図一覧

図 1.5-1 開発の経緯図 3

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ルンスミオ®皮下注5mg, 同45mg（以下，本剤［SC］）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であるモスネツズマブ（遺伝子組換え）を有効成分として含有する皮下（SC）注射剤である。

静脈内（IV）注射剤であるルンスミオ®点滴静注1mg, 同30mg（以下，本剤［IV］）の臨床試験が先行して実施され，B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）及び慢性リンパ性白血病（CLL）を含む，CD20の発現が予想される再発又は難治性（r/r）の造血器悪性腫瘍患者を対象に，本剤を単剤投与及びアテゾリズマブと併用投与する第 I/II 相，多施設共同，非盲検，用量漸増及び用量拡大試験である GO29781試験の本剤（IV）コホートの結果に基づき，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（以下，3L+ r/r FL）に対して，欧州で2022年6月，米国で2022年12月に承認を得ている。また，本邦では GO29781試験に加えて日本人の r/r B 細胞性 NHL 患者を対象に本剤を単剤投与又はレナリドミド（Len）と併用投与した際の安全性，忍容性，薬物動態（PK），抗腫瘍効果，免疫原性の評価を行う JO40295試験の本剤（IV）コホートの成績に基づき，2024年12月に承認を得ている。

本剤（IV）の投与に際しては初回投与では約4時間，2サイクル目以降は約2時間を要し，患者や医療従事者の拘束時間が長時間に及ぶことが課題である一方で，本剤（SC）の投与時間は30秒～2分間と大きく短縮可能である。また，本剤（IV）と比較して本剤（SC）は血中濃度が緩やかに上昇するため，急性サイトカイン放出を軽減し，サイトカイン放出症候群などの副作用を低減することが期待できる。

GO29781試験の PK データから構築される母集団薬物動態（PPK）モデルに基づき，本剤（IV）に対する本剤（SC）の PK の非劣性が示され，有効性及び安全性も大きく変わらないことが示された。また，JO40295試験の3L+ r/r FL に対して本剤（SC）を単剤で投与する3L+ FL SC コホートで良好な有効性及び安全性が示され，新たな安全性シグナルは認められなかった。

以上のことから，「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」の効能・効果について，新投与経路医薬品として本剤（SC）の承認申請を行うこととした。

開発の経緯図を図1.5-1に示す。

図 1.5-1　開発の経緯図

試験項目			試験内容（試験名）	国内	海外
品質	製造，品質に関する試験	原薬	製造，品質試験		○
		製剤	製造，品質試験		○
	安定性	原薬	長期保存試験		○
		製剤	長期保存試験		○
臨床	第Ⅰ相/第Ⅱ相	CD20陽性のR/Rの造血器悪性腫瘍	GO29781		○
	第Ⅰ相/第Ⅱ相	FL	CO41942		○
	第Ⅰ相	B細胞性NHL	JO40295	○	

図中の算用数字は当該試験の開始月を表す。
各臨床試験の開始月は第1症例の登録月とした。

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2
1.6.1 外国における承認申請状況 2
1.6.2 代表的な外国添付文書の和訳概要 2
1.6.2.1 米国添付文書の和訳概要 2
1.6.2.2 欧州添付文書の和訳概要 7
1.6.3 米国における添付文書 13
1.6.4 欧州における添付文書 34
1.6.5 企業中核データシート（Core Data Sheet） 81

Confidential - 秘

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認申請状況

モスネツズマブ（遺伝子組換え）（以下，本剤）の外国における承認状況を以下に記載する。

本剤の点滴静注製剤は2つ以上の全身療法後の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫の成人患者を適応症として，2025年3月時点で米国，英国，ドイツ，フランスを含む50以上の国と地域で承認されている。2022年6月に欧州で最初に Conditional Approval を取得しており，2022年12月に米国でも Accelerated Approval を取得している。なお，本申請製剤である皮下注製剤は海外において，EMA と FDA に対し2024年11月に承認申請されている。

本剤の点滴静注製剤の代表的な外国添付文書として，米国添付文書及び欧州添付文書の和訳の概要を1.6.2に示し，米国添付文書の原文，欧州添付文書の原文及び本剤の企業中核データシート（Core Data Sheet）をそれぞれ1.6.3，1.6.4及び1.6.5に添付する。

1.6.2 代表的な外国添付文書の和訳概要

1.6.2.1 米国添付文書の和訳概要

米国の添付文書（2024年11月版）の和訳概要を以下に示す。なお，2025年3月時点で点滴静注製剤のみ承認されている。

1. 効能・効果

1.1 濾胞性リンパ腫

LUNSUMIO は，2つ以上の全身療法後の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫の成人患者の治療に適応される。

本適応は奏効割合に基づき迅速承認されている *[臨床成績（14.1）参照]*。検証的試験における臨床的有益性が検証及び説明されることが，本適応に対する継続的な承認の条件である。

2. 用法・用量

2.1 用法・用量に関する重要な情報

- LUNSUMIO は，十分に水分補給を行った患者に投与すること。
- 1 サイクル目及び 2 サイクル目の各投与前に前投薬を行うこと *[用法・用量（2.3）参照]*。
- 専用の輸液ラインを介した点滴静注としてのみ投与すること。**インラインフィルターを使用しないこと。**LUNSUMIO の投与にドリップチャンバーフィルターを使用することができる。
- LUNSUMIO は，ICANS を含む，サイトカイン放出症候群や神経毒性などの重篤な反応に対応できるよう，適切な医学的サポートのもと，資格を持つ医療従事者によってのみ投与すること *[警告及び使用上の注意（5.1 及び 5.2）参照]*。

2.2 推奨用量

LUNSUMIO の推奨用量を表1に示す。

許容できない毒性又は疾患進行が認められない限り，8サイクル投与する。

完全奏効が得られた患者は，8サイクルを超える治療は不要である。

8サイクル目投与後に LUNSUMIO による治療で部分奏効又は病勢安定が得られた患者は，許容できない毒性又は疾患進行が認められない限り，さらに9サイクル（計17サイクル）投与すること。

Confidential - 秘

表1 LUNSUMIO の推奨用法・用量（21日サイクル）

投与日		LUNSUMIO の投与量	投与速度
1サイクル目	1日目	1 mg	4時間以上かけて投与すること。
	8日目	2 mg	
	15 日目	60 mg	
2サイクル目	1日目	60 mg	1サイクル目の忍容性が良好だった場合，2時間以上かけて投与すること。
3サイクル目以降	1日目	30 mg	

表2 投与延期後の LUNSUMIO 投与再開に関する推奨事項

前回投与量・投与日	前回投与日からの期間	投与方法
1mg 1サイクル目の1日目	1週間から2週間	（1サイクル目の8日目として）2 mg を投与し，予定されていた投与スケジュールを再開する。
	2週間を超える期間	（1サイクル目の1日目として）1 mg を再び投与し，その後（1サイクル目の8日目に）2 mg を投与し，予定されていた投与スケジュールを再開する。
2 mg 1サイクル目の8日目	1週間から2週間	（1サイクル目の15日目として）60 mg を投与し，予定されていた投与スケジュールを再開する。
	2週間を超える期間から6週間未満	（1サイクル目の8日目として）2 mg を再び投与し，その後（1サイクル目の15日目に）60 mg を投与し，予定されていた投与スケジュールを再開する。
	6週間以上	（1サイクル目の1日目として）1 mg，（1サイクル目の8日目として）2 mg を投与し，その後（1サイクル目の15日目として）60 mg を投与し，予定されていた投与スケジュールを再開する。
60 mg 1サイクル目の15日目	1週間から6週間未満	（2サイクル目の1日目として）60 mg を投与し，予定されていた投与スケジュールを再開する。
	6週間以上	（2サイクル目の1日目として）1 mg，（2サイクル目の8日目として）2 mg を投与し，その後（2サイクル目の15日目として）60 mg を投与し，続いて（3サイクル目の1日目として）30 mg を投与し，予定されていた投与スケジュールを再開する。
60 mg 2サイクル目の1日目	3週間から6週間未満	（3サイクル目の1日目として）30 mg を投与し，予定されていた投与スケジュールを再開する。

前回投与量・投与日	前回投与日からの期間	投与方法
	6週間以上	（3サイクル目の1日目として）1 mg，（3サイクル目の8日目として）2 mg を投与し，その後（3サイクル目の15日目として）30 mg を投与し*，続いて（4サイクル目の1日目として）30 mg を投与し，予定されていた投与スケジュールを再開する。
30 mg 3サイクル目以降	3週間から6週間未満	30 mg を投与し，予定されていた投与スケジュールを再開する。
	6週間以上	次のサイクルの1日目に1 mg，8日目に2 mg を再び投与した後，15日目に30 mg 投与し*，続いてその後のサイクルの1日目に30 mg を投与する。
* 次のサイクルの1日目，8日目，15日目の投与では，全ての患者に対して表3に従って前投与を行う。		

2.3 推奨される前投与及び予防的薬物投与

サイトカイン放出症候群及び infusion-related reactions のリスクを低減するための前投与の概要を表3に示す *[警告及び使用上の注意（5.1）参照]*。

表3 LUNSUMIO 投与前に患者に投与する前投与

投与時期	前投与が必要な患者	前投与薬	用量	投与方法
1サイクル目及び2サイクル目	全ての患者	副腎皮質ステロイド	デキサメタゾン20 mg 静脈内投与又はメチルプレドニゾロン80 mg 静脈内投与	本剤投与の少なくとも1時間以上前に投与を完了する。
		抗ヒスタミン剤	ジフェンヒドラミン塩酸塩 50 mg~100 mg 又は同等の抗ヒスタミン剤を経口又は静脈内投与	本剤投与の少なくとも30分以上前に投与する。
		解熱剤	アセトアミノフェン（500 mg~ 1,000 mg）経口投与	本剤投与の少なくとも30分以上前に投与する。
3サイクル目以降	前回の投与でサイトカイン放出症候群を発現した患者	副腎皮質ステロイド	デキサメタゾン20 mg 静脈内投与又はメチルプレドニゾロン80 mg 静脈内投与	本剤投与の少なくとも1時間以上前に投与を完了する。
		抗ヒスタミン剤	ジフェンヒドラミン塩酸塩 50 mg~100 mg 又は同等の抗ヒスタミン剤を経口又は静脈内投与	本剤投与の少なくとも30分以上前に投与する。
		解熱剤	アセトアミノフェン（500 mg~ 1,000 mg）経口投与	本剤投与の少なくとも30分以上前に投与する。

Confidential - 秘

2.4 副作用発現時の用量調節

CRS 及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を含む神経毒性の副作用に対して推奨される用量調節については，表4及び表5を参照のこと。LUNSUMIO 投与後のその他の副作用に対して推奨される用量調節は，表6を参照すること。

サイトカイン放出症候群に対する用量調節

サイトカイン放出症候群（CRS）は臨床的症状に基づいて特定すること *[警告及び使用上の注意（5.1）参照]*。発熱，低酸素症及び低血圧の他の原因を検討し，治療すること。

CRS が疑われる場合は，CRS が回復するまで LUNSUMIO の投与を中断し，表4の推奨事項及び最新の診療ガイドラインに従って対応すること。重篤又は生命を脅かす CRS に対する集中治療を含む，CRS に対する支持療法を実施すること。

表4 サイトカイン放出症候群の管理に関する推奨事項

Grade[a]	**症状**	**措置[b]**
Grade 1	100.4℉（38℃）以上の発熱[c]	・ LUNSUMIO の投与を中断し，最新の診療ガイドラインに従って管理する。 ▫ 症状が回復した場合は，同じ投与速度で投与を再開する。 ・ 少なくとも次の投与の72時間前に CRS の症状が回復していることを確認する。[d] ・ 次の LUNSUMIO の投与前に前投与[e]を実施し，より頻繁に患者を観察する。
Grade 2	100.4℉（38℃）以上の発熱とともに： 血管収縮薬が必要でない低血圧 及び/又は 鼻カニューレ又は吹き流しによる低流量酸素が必要な低酸素症	・ LUNSUMIO の投与を中断し，最新の診療ガイドラインに従って管理する。 ▫ 症状が回復した場合は，50%の投与速度で投与を再開する。 ・ 少なくとも次の投与の72時間前に CRS の症状が回復していることを確認する。[d] ・ 次の LUNSUMIO の投与前に前投与[e]を実施し，次の投与を50%の速度で行うことを検討する。 ・ 次の LUNSUMIO 投与時は，より頻繁に観察し，入院を検討する。
		Grade 2の CRS の再発 ・ Grade 3の CRS に従って管理する。
Grade 3	100.4℉（38℃）以上の発熱[c]とともに： （バソプレシンの併用に依らず）血管収縮薬が必要な低血圧 及び/又は 鼻カニューレ，フェイスマスク，非再呼吸マスク又はベンチュリーマスクによる高流量酸素が必要な低酸素症	・ LUNSUMIO の投与を中断し，最新の診療ガイドラインに従って管理し，集中治療を含む支持療法を行う。 ・ 少なくとも次の投与の72時間前に CRS の症状が回復していることを確認する。[d] ・ 次の LUNSUMIO の投与前に前投与[e]を実施し，次の投与を50%の速度で行う。 ・ 次の LUNSUMIO の投与のために入院する。

Confidential - 秘

Grade[a]	症状	措置 [b]
		Grade 3の CRS の再発 ・ LUNSUMIO の投与を永続的に中止する。 ・ 最新の診療ガイドラインに従って CRS を管理し，集中治療を含む支持療法を行う。
Grade 4	100.4℉（38℃）以上の発熱[c]とともに： （バソプレシンを除く）複数の血管収縮薬が必要な低血圧 及び/又は 陽圧（例えば，CPAP 療法，BiPAP 療法，挿管および人工呼吸）による酸素を必要とする低酸素症	・ LUNSUMIO の投与を永続的に中止する。 ・ 最新の診療ガイドラインに従って CRS を管理し，集中治療を含む支持療法を行う。

a 米国移植細胞治療学会（ASTCT）の2019年の CRS の評価基準に基づく。
b CRS が治療抵抗性の場合，血球貪食性リンパ組織球症などの他の原因を考慮する。
c 前投与により発熱がマスクされることがあるため，臨床症状が CRS と一致する場合は，これらの管理ガイドラインに従うこと。*[警告及び使用上の注意（5.4）参照]*
d 投与延期後の LUNSUMIO の投与再開に関する情報は表2を参照 *[用法・用量（2.2）参照]*。
e 前投与に関する追加情報については表3を参照のこと。
f 低流量酸素は，酸素が<6 L/分で供給されるものを指し，高流量酸素は，酸素が≥6 L/分で供給されるものを指す。

ICANS を含む神経毒性に対する用量調節

ICANS を含む神経毒性の管理に関する推奨事項を表5に要約する。ICANS を含む神経毒性の徴候が最初に認められた時点で，神経毒性の種類及び重症度に基づいて神経学的評価及び LUNSUMIO の投与中断を検討すること。神経症状の他の原因を除外すること。集中治療を含む支持療法を行うこと。

表5 神経毒性（ICANS を含む）の管理に関する推奨事項

副作用	重症度[1, 2]	措置
神経毒性[1] （ICANS[2]を含む）	Grade 1	・ LUNSUMIO の投与を継続し、神経毒性の症状をモニタリングする。 ・ ICANS の場合、最新の診療ガイドラインに従って管理する。
	Grade 2	・ 神経毒性が Grade 1又はベースラインに回復するまで，72時間以上休薬する。[3] ・ 支持療法を行い、神経学的評価を検討する。 ・ ICANS の場合，最新の診療ガイドラインに従って管理する。
	Grade 3	・ 神経毒性が Grade 1又はベースラインに回復するまで，72時間以上休薬する。[3] ・ 集中治療を含む支持療法を実施し，神経学的評価を検討する。 ・ ICANS の場合，最新の診療ガイドラインに従って管理する。 ・ ICANS が再発した場合は，LUNSUMIO の投与を永続的に中止する。

副作用	重症度[1, 2]	措置
	Grade 4	・ LUNSUMIO の投与を永続的に中止する。 ・ 集中治療を含む支持療法を実施し，神経学的評価を検討する。 ・ ICANS の場合，最新の診療ガイドラインに従って管理する。

1 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）version 4.0に基づく。
2 米国移植細胞治療学会（ASTCT）の2019年の ICANS グレード分類に基づく。
3 投与延期後の LUNSUMIO の再開に関する推奨事項については，表2を参照 *[用法・用量（2.2）参照]* 。

表6 その他の副作用に対して推奨される用量調節

副作用[1]	重症度[1]	措置
感染症 [警告及び使用上の注意（5.3）参照]	Grade 1～4	・患者が活動性の感染症に罹患している場合は，感染症が回復するまで LUNSUMIO を休薬すること。[2] ・Grade 4の場合，永続的に投与を中止することを検討する。
好中球減少症 [警告及び使用上の注意（5.4）参照]	好中球絶対数が0.5×10^9/ L 未満	・好中球絶対数が0.5×10^9/L 以上になるまで休薬する。[2]
その他の副作用 [警告及び使用上の注意（5.5）及び副作用（6.1）参照]	Grade 3以上	・毒性が Grade 1又はベースラインの状態に回復するまで，本剤を休薬する。[2]

1 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）version 4.0に基づく。
2 投与延期後の LUNSUMIO の再開に関する推奨事項については，表2を参照 *[用法・用量（2.2）参照]* 。

1.6.2.2 欧州添付文書の和訳概要

欧州の添付文書（2025年5月版）の和訳概要を以下に示す。なお，2025年3月時点で点滴静注製剤のみ承認されている。

4.1 効能・効果

Lunsumio は単剤療法として，少なくとも2つの全身療法を受けた後の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）の成人患者の治療に適応される。

4.2 用法・用量

Lunsumio は，サイトカイン放出症候群（CRS）や免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）などの重篤な反応に対応できる適切な医学的サポートの下で，抗悪性腫瘍剤を適切に使用できる医療従事者の監督下でのみ投与すること（下記及び4.4項参照）。

用量

予防及び前投与

Lunsumio は十分に水分補給を行った患者に投与すること。

CRS 及び infusion related reactions に対する推奨される前投与の詳細を表1に示す。

表1 Lunsumio 投与の前投与

前投与が必要な患者	前投与	投与方法
1サイクル目及び2サイクル目：全ての患者 3サイクル目以降：前回の投与でグレードに関係なく CRS を発現した患者	副腎皮質コステロイドの静脈内投与：デキサメタゾン20 mg 又はメチルプレドニゾロン80 mg	Lunsumio 投与の少なくとも1時間以上前に投与を完了する。
	抗ヒスタミン剤：ジフェンヒドラミン塩酸塩50～100 mg 又は同等の抗ヒスタミン剤を経口又は静脈内投与	Lunsumio 投与の少なくとも30分以上前に投与する。
	解熱剤：パラセタモール500～1000 mg	

21日間のサイクルごとの Lunsumio の推奨用量の詳細を表2に示す。

表2 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者に対する Lunsumio の用量

投与日		Lunsumio の投与量	投与速度
1サイクル目	1日目	1 mg	1サイクル目の Lunsumio の投与は4時間以上かけて投与すること。
	8日目	2 mg	
	15日目	60 mg	
2サイクル目	1日目	60 mg	1サイクル目での忍容性が良好だった場合，続く Lunsumio の投与時間を2時間まで短縮することができる。
3サイクル目以降	1日目	30 mg	

投与期間

患者に許容できない毒性又は疾患進行が認められない限り，Lunsumio を8サイクル投与すること。

完全奏効を達成した患者には，8サイクルを超える治療は不要である。

8サイクル目投与後に Lunsumio による治療で部分奏効又は病勢安定が得られた患者は，許容できない毒性又は疾患進行が認められない限り，さらに9サイクル（計17サイクル）投与すること。

投与が遅れた場合又は忘れた場合

1サイクル目のいずれかの投与が7日間を超えて延期された場合は，予定された投与スケジュールを再開する前に，前回の耐量を再度投与すること。

1サイクル目と2サイクル目の間に休薬し，休薬期間が6週間以上となった場合は，Lunsumio を1日目に1mg，8日目に2mg 投与し，15日目に予定された2サイクル目の60mg の投与を再開すること。

休薬により3サイクル目以降のいずれかのサイクルで休薬期間が6週間以上となった場合は，Lunsumio を1日目に1mg，8日目に2mg 投与し，15日目に予定された投与スケジュールで30mg の投与を再開すること。

用量調節

Grade 3又は4の反応（例: 重篤な感染症，腫瘍フレア，腫瘍崩壊症候群）が発現した患者では，症状が回復するまで投与を一時的に中断すること（4.4項参照）。

サイトカイン放出症候群

CRS は臨床的な症状に基づいて特定すること（4.4項参照）。感染症/敗血症など発熱，低酸素症，低血圧の他の要因について患者を評価し，治療すること。Infusion related reactions（IRR）は，CRS の症状と臨床的に区別できない場合がある。CRS 又は IRR が疑われる場合，表3の推奨事項に従って患者を管理すること。

表3　CRS の Grade 分類[1]及び管理

CRS の Grade	**CRS の管理[2]**	**次回予定されている Lunsumio の投与**
Grade 1 38℃以上の発熱	投与中に CRS が発現した場合: ・ 投与を中断し，症状を治療すること。 ・ 症状が回復したら，同じ速度で投与を再開すること。 ・ 再投与により症状が再発した場合は，投与を中止すること。 投与後に CRS が発現した場合: ・ 症状を治療すること。 症状の管理後に CRS が48時間を超えて持続した場合: ・ デキサメタゾン[3] 及び/又は トシリズマブ[4,5]の投与を検討すること。	これらの症状は，次回投与の少なくとも72時間前に回復していること。 より頻繁に患者を観察すること。
Grade 2 38℃以上の発熱 及び/又は 血管収縮薬を必要としない低血圧 及び/又は 鼻カニューレ，吹き流しによる低流量酸素[6]を必要とする低酸素症	投与中に CRS が発現した場合: ・ 投与を中断し，症状を治療すること。 ・ 症状が回復したら，50%の速度で投与を再開すること。 ・ 再投与により症状が再発した場合は，投与を中止すること。 投与後に CRS が発現した場合: ・ 症状を治療すること。 症状の管理後に改善がみられない場合: ・ デキサメタゾン[3] 及び/又は トシリズマブ[4,5]の投与を検討すること。	これらの症状は，次回投与の少なくとも72時間前に回復していること。 前投与を必要に応じて最大化すること。[7] 次の投与を50%の投与速度で行うことを検討し，より頻回に患者を観察すること。

CRS の Grade	CRS の管理[2]	次回予定されている Lunsumio の投与
Grade 3 38℃以上の発熱 及び/又は 血管収縮薬（バソプレシンの併用に依らず）を必要とする低血圧 及び/又は 鼻カニューレ，フェイスマスク，非再呼吸式マスク，ベンチュリーマスクによる高流量酸素[8]を必要とする低酸素症	投与中に CRS が発現した場合: ・ 投与を中止すること。 ・ 症状を治療すること。 ・ デキサメタゾン[3] 及び トシリズマブ[4,5]を投与すること。 投与後に CRS が発現した場合: ・ 症状を治療すること。 ・ デキサメタゾン[3] 及び トシリズマブ[4,5]を投与すること。 デキサメタゾン及びトシリズマブに抵抗性の CRS の場合: ・ 臨床的改善が認められるまで他の免疫抑制剤[9]及びメチルプレドニゾロン1,000mg/日を静脈内投与すること。	これらの症状は，次回投与の少なくとも72時間前に回復していること。 次回の投与のために患者を入院させること。 前投与を必要に応じて最大化すること。[7] 次の投与を50%の投与速度で行うこと。
Grade 4 38℃以上の発熱 及び/又は （バソプレシンを除く）複数の血管収縮薬を必要とする低血圧 及び/又は 陽圧（例: CPAP 療法，BiPAP 療法，挿管，人工呼吸）による酸素を必要とする低酸素症	投与中又は投与後に CRS が発現した場合: ・ Lunsumio の投与を永続的に中止すること。 ・ 症状を治療すること。 ・ デキサメタゾン[3] 及び トシリズマブ[4,5]を投与すること。 デキサメタゾン及びトシリズマブに抵抗性の CRS の場合: ・ 臨床的改善が認められるまで他の免疫抑制剤[9]及びメチルプレドニゾロン1,000mg/日を静脈内投与すること。	

1 ASTCT = 米国移植細胞治療学会。前投与により発熱がマスクされる可能性があるため，臨床症状が CRS と一致する場合は，これらの管理ガイドラインに従うこと。

2 CRS が治療抵抗性の場合，血球貪食性リンパ組織球症などの他の原因を考慮すること。

3 臨床的改善が認められるまで，デキサメタゾン10mg を6時間毎（又は相当量）に静脈内投与すること。

4 GO29781試験において，CRS 管理のために必要に応じてトシリズマブ8mg/kg（1回の投与で800mg を超えない）を静脈内投与した。

5 トシリズマブの初回投与後に CRS の徴候及び症状の臨床的改善が認められない場合，8時間以上の間隔をあけて2回目のトシリズマブ8mg/kg を静脈内投与しても良い（CRS の発現ごとに最大2回）。Lunsumio による治療後6週間の各期間内では，トシリズマブの総投与量は3回を超えてはならない。

6 低流量酸素は，6 L/分未満の酸素供給と定義する。

7 追加情報については表1を参照のこと。

8 高流量酸素は，6 L/分以上の酸素供給と定義する。

9 Riegler L et al. (2019)

Confidential - 秘

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）の評価と管理

ICANS は臨床的な症状に基づいて特定すること（4.4項参照）。神経学的症状のその他の原因を除外すること。ICANS が疑われる場合，表4の推奨事項に従って患者を管理すること。

表4　免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）

Grade[a]	措置
Grade 1 ICE[b] 7-9，または意識レベルの低下があるが自発的に覚醒する	Lunsumio の投与を中止し，ICANS が解消するまで神経毒性の症状をモニタリングすること。[c,d] 支持療法を提供し，神経学的診察と評価を検討すること。 他のコルチコステロイドを服用していない場合は，デキサメタゾン10mg の単回投与を検討すること。 発作予防のために，鎮静作用のない抗てんかん薬（例：レベチラセタム）の使用を検討すること。
Grade 2 ICE[b] 3-6，または意識レベルの低下があるが声かけで覚醒する	Lunsumio の投与を中止し，ICANS が解消するまで神経毒性の症状をモニタリングすること。[c,d] 支持療法を提供し，神経学的診察と評価を検討すること。 他のコルチコステロイドを服用していない場合は，デキサメタゾン10mg を6時間ごとに静脈内投与し，Grade 1まで改善するまで続けること。その後，漸減すること。 発作予防のために，鎮静作用のない抗てんかん薬（例：レベチラセタム）の使用を検討すること。
Grade 3 ICE[b] 0-2，または意識レベルの低下があるが触覚刺激で覚醒する，あるいは速やかに回復する臨床的発作，または神経画像上の局所性/限局性浮腫	Lunsumio の投与を中止し，ICANS が解消するまで神経毒性の症状をモニタリングすること。[d,e] 支持療法を提供すること。これには集中治療が含まれる場合がある。また，神経学的診察と評価を検討すること。 他のコルチコステロイドを服用していない場合は，デキサメタゾン10mg を6時間ごとに静脈内投与し，Grade 1まで改善するまで続けること。その後，漸減すること。

Confidential - 秘

	ICANS が解消するまで，発作予防のために鎮静作用のない抗てんかん薬の使用を検討すること。必要に応じて，発作管理のために抗てんかん薬を使用すること。 Grade 3の ICANS が再発した場合は，Lunsumio の永久中止を検討すること。
Grade 4 ICE[b] 0，または患者が覚醒不能，あるいは強力または反復的な触覚刺激を必要とする，または生命を脅かす遷延性発作（5分超）または基準値に戻らない反復性発作，または深部の局所運動麻痺，または神経画像上のびまん性脳浮腫	Lunsumio を永久に中止すること。 支持療法を提供すること。これには集中治療が含まれる場合がある。また，神経学的診察と評価を検討すること。 他のコルチコステロイドを服用していない場合は，デキサメタゾン10mg を6時間ごとに静脈内投与し，Grade 1まで改善するまで続けること。その後，漸減すること。 あるいは，メチルプレドニゾロン1000mg を1日1回，3日間静脈内投与することを検討すること。症状が改善した場合は，上記のように管理すること。 ICANS が解消するまで，発作予防のために鎮静作用のない抗てんかん薬の使用を検討すること。必要に応じて，発作管理のために抗てんかん薬を使用すること。

[a] 米国移植細胞治療学会（ASTCT）のコンセンサスによる重症度分類基準。
[b] 患者が覚醒可能で免疫エフェクター細胞関連脳症（ICE）評価を実施できる場合，以下を評価する：見当識（年，月，市，病院の認識 = 4点）；物の名前（時計，ペン，ボタンなど3つの物の名前を言う = 3点）；指示に従う（例：「2本の指を見せて」または「目を閉じて舌を出して」= 1点）；書字（標準的な文章を書く能力 = 1点）；注意力（100から10ずつ逆算 = 1点）。患者が覚醒不能で ICE 評価を実施できない場合（Grade 4 ICANS）= 0点。
[c] Lunsumio の投与を中止するかどうかを決定する前に，神経毒性の種類を考慮すること。
[d] 投与遅延後に Lunsumio を再開する際のガイダンスについては，*遅延または投与忘れ*の項を参照すること。
[e] Lunsumio を再開する前に，ベネフィットとリスクを評価すること。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use LUNSUMIO safely and effectively. See full prescribing information for LUNSUMIO.

LUNSUMIO™ (mosunetuzumab-axgb) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2022

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME
See full prescribing information for complete boxed warning.

Cytokine release syndrome (CRS), including serious or life-threatening reactions, can occur in patients receiving LUNSUMIO. Initiate treatment with the LUNSUMIO step-up dosing schedule to reduce the risk of CRS. Withhold LUNSUMIO until CRS resolves or permanently discontinue based on severity. (2.1, 2.4, 5.1)

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Warnings and Precautions (5.2)	11/2024
Warnings and Precautions (5.4)	11/2024

----------INDICATIONS AND USAGE----------

LUNSUMIO is a bispecific CD20-directed CD3 T-cell engager indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma after two or more lines of systemic therapy.

This indication is approved under accelerated approval based on response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s). (1.1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Premedicate to reduce risk of cytokine release syndrome and infusion-related reactions. (2.3, 5.1)
- Administer only as an intravenous infusion. (2.1)
- Recommended dosage:
  - Cycle 1 Day 1 – 1 mg
  - Cycle 1 Day 8 – 2 mg
  - Cycle 1 Day 15 – 60 mg
  - Cycle 2 Day 1 – 60 mg
  - Cycle 3+ Day 1 – 30 mg

See Full Prescribing Information for instructions on preparation and administration. (2.5)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Injection:

- 1 mg/mL solution in a single-dose vial. (3)
- 30 mg/30 mL (1 mg/mL) solution in a single-dose vial. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Neurologic Toxicity, including Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome: Can cause serious and life-threatening neurologic toxicity, including immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS). Monitor patients for signs and symptoms of neurologic toxicity during treatment; withhold or permanently discontinue based on severity. (5.2)
- Infections**:** Can cause serious or fatal infections. Monitor patients for signs and symptoms of infection, including opportunistic infections, and treat as needed. (5.3)
- Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Can cause serious or fatal reactions. For suspected cases, interrupt LUNSUMIO and evaluate and treat promptly. (5.4)
- Cytopenias: Monitor complete blood cell counts during treatment. (5.5)
- Tumor Flare: Can cause serious tumor flare reactions. Monitor patients at risk for complications of tumor flare. (5.6)
- Embryo-Fetal Toxicity: May cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to the fetus and to use effective contraception. (5.7, 8.1, 8.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions (≥ 20%) are cytokine release syndrome, fatigue, rash, pyrexia, and headache.

The most common Grade 3 to 4 laboratory abnormalities (≥ 10%) are decreased lymphocyte count, decreased phosphate, increased glucose, decreased neutrophil count, increased uric acid, decreased white blood cell count, decreased hemoglobin, and decreased platelets. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genentech at 1-888-835-2555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 11/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Follicular Lymphoma
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Dosing Information
2.2 Recommended Dosage
2.3 Recommended Premedication and Prophylactic Medication
2.4 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.5 Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Cytokine Release Syndrome
5.2 Neurologic Toxicity, including Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity
5.3 Infections
5.4 Hemophagocytic Lymphohistiocytosis
5.5 Cytopenias
5.6 Tumor Flare
5.7 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME

Cytokine release syndrome (CRS), including serious or life-threatening reactions, can occur in patients receiving LUNSUMIO. Initiate treatment with the LUNSUMIO step-up dosing schedule to reduce the risk of CRS. Withhold LUNSUMIO until CRS resolves or permanently discontinue based on severity *[see Dosage and Administration (2.1 and 2.4) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Follicular Lymphoma

LUNSUMIO is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma after two or more lines of systemic therapy.

This indication is approved under accelerated approval based on response rate *[see Clinical Studies (14.1)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosing Information

- Administer LUNSUMIO to well-hydrated patients.
- Premedicate before each dose in Cycle 1 and Cycle 2 *[see Dosage and Administration (2.3)]*.
- Administer only as an intravenous infusion through a dedicated infusion line. **Do not use an in-line filter to administer LUNSUMIO**. Drip chamber filters can be used to administer LUNSUMIO.
- LUNSUMIO should only be administered by a qualified healthcare professional with appropriate medical support to manage severe reactions such as cytokine release syndrome and neurologic toxicity, including ICANS *[see Warnings and Precautions (5.1 and 5.2)]*.

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosage for LUNSUMIO is presented in Table 1.

Administer for 8 cycles, unless patients experience unacceptable toxicity or disease progression.

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

Table 1. Recommended LUNSUMIO Dose and Schedule (21-Day Treatment Cycles)

Day of Treatment		Dose of LUNSUMIO	Rate of Infusion
Cycle 1	Day 1	1 mg	Administer over a minimum of 4 hours.
	Day 8	2 mg	
	Day 15	60 mg	
Cycle 2	Day 1	60 mg	Administer over 2 hours if infusions from Cycle 1 were well-tolerated.
Cycles 3+	Day 1	30 mg	

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

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

2.3 Recommended Premedication and Prophylactic Medication

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

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

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

2.4 Dosage Modifications for Adverse Reactions

See Tables 4 and 5 for the recommended dosage modifications for adverse reactions of CRS and neurologic toxicity, including immune effector cell-associated neurotoxicity (ICANS). See Table 6 for the recommended dosage modifications for other adverse reactions following administration of LUNSUMIO.

Dosage Modifications for Cytokine Release Syndrome

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

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

Table 4. Recommendations for Management of Cytokine Release Syndrome

Grade[a]	Presenting Symptoms	Actions[b]
Grade 1	Fever ≥ 100.4°F (38°C)[c]	• Withhold current infusion of LUNSUMIO and manage per current practice guidelines. o If symptoms resolve, restart infusion at the same rate. • Ensure CRS symptoms are resolved for at least 72 hours prior to the next dose of LUNSUMIO.[d] • Administer premedication[e] prior to next dose of LUNSUMIO and monitor patient more frequently.

Grade[a]	Presenting Symptoms	Actions[b]
Grade 2	Fever ≥ 100.4°F (38°C)[c] with: Hypotension not requiring vasopressors and/or hypoxia requiring low-flow oxygen[f] by nasal cannula or blow-by.	• Withhold current infusion of LUNSUMIO and manage per current practice guidelines. ○ If symptoms resolve, restart infusion at 50% rate. • Ensure CRS symptoms are resolved for at least 72 hours prior to the next dose of LUNSUMIO.[d] • Administer premedication[e] prior to next dose of LUNSUMIO and consider infusing the next dose at 50% rate. • For the next dose of LUNSUMIO, monitor more frequently and consider hospitalization.
		Recurrent Grade 2 CRS • Manage per Grade 3 CRS.
Grade 3	Fever ≥ 100.4°F (38°C)[c] with: Hypotension requiring a vasopressor (with or without vasopressin) and/or hypoxia requiring high flow oxygen[f] by nasal cannula, face mask, non-rebreather mask, or Venturi mask.	• Withhold LUNSUMIO, manage per current practice guidelines and provide supportive therapy, which may include intensive care. • Ensure CRS symptoms are resolved for at least 72 hours prior to the next dose of LUNSUMIO.[d] • Administer premedication[e] prior to next dose of LUNSUMIO and infuse the next dose at 50% rate. • Hospitalize for the next dose of LUNSUMIO.
		Recurrent Grade 3 CRS • Permanently discontinue LUNSUMIO. • Manage CRS per current practice guidelines and provide supportive therapy, which may include intensive care.
Grade 4	Fever ≥ 100.4°F (38°C)[c] with: Hypotension requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin) and/or hypoxia requiring oxygen by positive pressure (e.g., CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation).	• Permanently discontinue LUNSUMIO. • Manage CRS per current practice guidelines and provide supportive therapy, which may include intensive care.

[a] Based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019 grading for CRS.
[b] If CRS is refractory to management, consider other causes including hemophagocytic lymphohistiocytosis *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
[c] Premedication may mask fever, therefore if clinical presentation is consistent with CRS, follow these management guidelines.
[d] Refer to Table 2 for information on restarting LUNSUMIO after dose delays *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
[e] Refer to Table 3 for additional information on premedication.
[f] Low-flow oxygen defined as oxygen delivered at < 6 L/minute; high-flow oxygen defined as oxygen delivered at ≥ 6 L/minute.

Dosage Modifications for Neurologic Toxicity, including ICANS

Management recommendations for neurologic toxicity, including ICANS, is summarized in Table 5. At the first sign of neurologic toxicity, including ICANS, consider neurology evaluation and withholding of LUNSUMIO based on the type and severity of neurotoxicity. Rule out other causes of neurologic symptoms. Provide supportive therapy, which may include intensive care.

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

Adverse Reaction	Severity[1,2]	Actions
Neurologic Toxicity[1] (including ICANS[2])	Grade 1	• Continue LUNSUMIO and monitor neurologic toxicity symptoms. • If ICANS, manage per current practice guidelines.
	Grade 2	• Withhold LUNSUMIO until neurologic toxicity symptoms improve to Grade 1 or baseline for at least 72 hours.[3] • Provide supportive therapy, and consider neurologic evaluation. • If ICANS, manage per current practice guidelines.
	Grade 3	• Withhold LUNSUMIO until neurologic toxicity symptoms improve to Grade 1 or baseline for at least 72 hours.[3] • Provide supportive therapy, which may include intensive care, and consider neurology evaluation. • If ICANS, manage per current practice guidelines. • If recurrence of ICANS, permanently discontinue LUNSUMIO.
	Grade 4	• Permanently discontinue LUNSUMIO. • Provide supportive therapy, which may include intensive care, and consider neurology evaluation. • If ICANS, manage per current practice guidelines.

[1] Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4.0.
[2] Based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019 grading for ICANS.
[3] See Table 2 for recommendations on restarting LUNSUMIO after dose delays *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Table 6. Recommended Dosage Modification for Other Adverse Reactions

Adverse Reactions[1]	Severity[1]	Actions
Infections *[see Warnings and Precautions (5.3)]*	Grades 1 – 4	• Withhold LUNSUMIO in patients with active infection until the infection resolves.[2] • For Grade 4, consider permanent discontinuation of LUNSUMIO.
Neutropenia *[see Warnings and Precautions (5.4)]*	Absolute neutrophil count less than 0.5×10^9/L	• Withhold LUNSUMIO until absolute neutrophil count is 0.5×10^9/L or higher.[2]
Other Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.5) and Adverse Reactions (6.1)]*	Grade 3 or higher	• Withhold LUNSUMIO until the toxicity resolves to Grade 1 or baseline.[2]

[1] Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4.0.
[2] See Table 2 for recommendations on restarting LUNSUMIO after dose delays *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

2.5 Preparation and Administration

Preparation

Use aseptic technique to prepare LUNSUMIO.

- Inspect the vial visually for any particulate matter, prior to administration. Do not use if the solution is discolored, or cloudy, or if foreign particles are present.
- Determine the dose, the total volume of LUNSUMIO solution required, and the number of LUNSUMIO vials needed.

Dilution

1. Withdraw the volume from an infusion bag of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 0.45% Sodium Chloride Injection, USP equal to the volume of the LUNSUMIO required for the patient's dose and discard. Only use infusion bags made of polyvinyl chloride (PVC) or polyolefin (PO) such as polyethylene (PE) and polypropylene.
2. Withdraw the required volume of LUNSUMIO from the vial using a sterile needle and syringe and dilute into the infusion bag of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 0.45% Sodium Chloride Injection, USP according to Table 7. Discard any unused portion left in the vial.

Table 7. Dilution of LUNSUMIO

Dose of LUNSUMIO	**Volume of LUNSUMIO in 0.9% or 0.45% Sodium Chloride Solution**	**Size of Infusion Bag**
1 mg	1 mL	50 mL or 100 mL
2 mg	2 mL	50 mL or 100 mL
60 mg	60 mL	100 mL or 250 mL
30 mg	30 mL	50 mL, 100 mL, or 250 mL

3. Gently mix the intravenous bag by slowly inverting the bag. *Do not shake.*
4. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use if visibly opaque particles, discoloration, or foreign particles are observed.
5. Apply the peel-off label from the package insert to the infusion bag.
6. Immediately use diluted LUNSUMIO infusion solution. If not used immediately, the diluted solution can be stored refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 24 hours and at ambient temperature 9°C to 30°C (48°F to 86°F) for up to 16 hours. Prior to administration, ensure the infusion solution comes to reach room temperature.

Administration

- Administer as an intravenous infusion only.
- **Do not use an in-line filter to administer LUNSUMIO**.
- Do not mix LUNSUMIO with, or administer through the same infusion line, as other medicinal products.
- No incompatibilities have been observed between LUNSUMIO and intravenous infusion bags with product contacting materials of polyvinyl chloride (PVC), or polyolefins (PO) such as polyethylene (PE) and polypropylene (PP). In addition, no incompatibilities have been observed with infusion sets or infusion aids with product contacting materials of PVC, PE, polyurethane (PUR), polybutadiene (PBD), silicone, acrylonitrile butadiene styrene (ABS), polycarbonate (PC), polyetherurethane (PEU),

fluorinated ethylene propylene (FEP), or polytetrafluorethylene (PTFE), or with drip chamber filter membrane composed of polyamide (PA).

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

LUNSUMIO is a sterile, colorless solution available as:

- Injection: 1 mg/mL mosunetuzumab-axgb of solution in a single-dose vial
- Injection: 30 mg/30 mL (1 mg/mL) mosunetuzumab-axgb of solution in a single-dose vial

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cytokine Release Syndrome

LUNSUMIO can cause cytokine release syndrome (CRS), including serious or life-threatening reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Cytokine release syndrome occurred in 39% of patients who received LUNSUMIO at the recommended dose in the clinical trial, with Grade 1 CRS occurring in 28%, Grade 2 in 15%, Grade 3 in 2%, and Grade 4 in 0.5% of patients. Recurrent CRS occurred in 11% of patients. Most patients experienced CRS following doses of 1 mg on Cycle 1 Day 1 (15%), 2 mg on Cycle 1 Day 8 (5%), and 60 mg on Cycle 1 Day 15 (33%). Five percent of patients experienced CRS after receiving 60 mg on Cycle 2 Day 1 with 1% of patients experiencing CRS following subsequent dosages of LUNSUMIO.

The median time to onset of CRS from the start of administration in Cycle 1 Day 1 was 5 hours (range: 1 hour to 3 days), Cycle 1 Day 8 was 28 hours (range: 5 hours to 3 days), Cycle 1 Day 15 was 25 hours (range: 0.1 hours to 16 days), and Cycle 2 Day 1 was 46 hours (range: 12 hours to 3 days). The median duration of CRS was 3 days (range: 1 to 29 days).

Clinical signs and symptoms of CRS included, but were not limited to, fever, chills, hypotension, tachycardia, hypoxia, and headache. Concurrent neurologic adverse reactions occurred in 6% of patients and included but were not limited to headache, confusional state, and anxiety.

Initiate therapy according to LUNSUMIO step-up dosing schedule to reduce the risk of CRS *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Administer pretreatment medications to reduce the risk of CRS, ensure adequate hydration, and monitor patients following administration of LUNSUMIO accordingly.

At the first sign of CRS, immediately evaluate patients for hospitalization, manage per current practice guidelines and administer supportive care; withhold or permanently discontinue LUNSUMIO based on severity *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Patients who experience CRS (or other adverse reactions that impair consciousness) should be evaluated and advised not to drive and to refrain from operating heavy or potentially dangerous machinery until resolution.

5.2 Neurologic Toxicity, including Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome

LUNSUMIO can cause serious and life-threatening neurologic toxicity, including immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Neurologic toxicity occurred in 39% of patients who received LUNSUMIO at the recommended dose in the clinical trial, with Grade 3 neurologic toxicity occurring in 3% of patients. The most frequent neurologic toxicities were headache (21%), peripheral neuropathy (13%), dizziness (11%), and mental status changes (6%, including confusional state, disturbance in attention, cognitive disorder, delirium, encephalopathy, and somnolence). ICANS was reported in 1% of patients (Grade 1: 0.5%, Grade 2: 0.5%) who received LUNSUMIO at the recommended dose in the clinical trial.

Across a broader clinical trial population, ICANS or suspected ICANS occurred in 2.1% (20/949) of patients who received LUNSUMIO. The most frequent manifestations included confusional state and lethargy. Nineteen patients had Grade 1-2 events and 1 patient had a Grade 3 event. The majority of cases (75%) occurred during the first cycle of treatment. The median time to onset was 17 days (range: 1 to 48 days). In total, 87% of cases resolved after a median duration of 3 days (range: 1-20 days).

Coadministration of LUNSUMIO with other products that cause dizziness or mental status changes may increase the risk of neurologic toxicity.

Monitor patients for signs and symptoms of neurologic toxicity during treatment. At the first sign of neurologic toxicity, including ICANS, immediately evaluate the patient, consider neurology evaluation as appropriate, and provide supportive therapy based on severity; withhold or permanently discontinue LUNSUMIO based on severity and follow management recommendations *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Patients who experience neurologic toxicity such as tremors, dizziness, insomnia, severe neurotoxicity, or any other adverse reactions that impair consciousness should be evaluated, including potential neurology evaluation, and patients at increased risk should be advised not to drive and to refrain from operating heavy or potentially dangerous machinery until resolution.

5.3 Infections

LUNSUMIO can cause serious or fatal infections *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Among patients who received LUNSUMIO at the recommended dose in the clinical trial, serious infections, including opportunistic infections, occurred in 17%, with Grade 3 or 4 infections in 14%, and fatal infections in 0.9% of patients. The most common Grade 3 or greater infections were pneumonia, sepsis, and upper respiratory tract infection.

Monitor patients for signs and symptoms of infection prior to and during treatment with LUNSUMIO and treat appropriately. LUNSUMIO should not be administered in the presence of active infection. Caution should be exercised when considering the use of LUNSUMIO in patients with a history of recurring or chronic infections (e.g., chronic, active Epstein-Barr Virus), with underlying conditions that may predispose to infections or who have had significant prior immunosuppressive treatment. Administer prophylactic antimicrobials according to guidelines.

Withhold LUNSUMIO or consider permanent discontinuation of LUNSUMIO based on severity *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.4 Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

LUNSUMIO can cause fatal or serious hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). HLH is a potentially life-threatening, hyperinflammatory syndrome that is independent of CRS. Common manifestations include fever, elevated ferritin, hemophagocytosis, cytopenias, coagulopathy, hepatitis, and splenomegaly.

Across a broader clinical trial population, HLH occurred in 0.5% (7/1536) of patients. Most cases (5/7) were identified within the first 28 days following initiation of LUNSUMIO, with 3 cases preceded by diagnosed or suspected CRS. Of the 7 cases of HLH, 6 had fatal outcomes, with 2 deaths from HLH alone and 4 deaths with concurrent unresolved HLH. Of the 7 cases of HLH, 4 occurred in the context of concurrent EBV and/or CMV infection.

Monitor for clinical signs and symptoms of HLH. Consider HLH when the presentation of CRS is atypical or prolonged, or when there are features of macrophage activation. For suspected HLH, interrupt LUNSUMIO and evaluate and treat promptly for HLH per current practice guidelines.

5.5 Cytopenias

LUNSUMIO can cause serious or severe cytopenias, including neutropenia, anemia, and thrombocytopenia *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Among patients who received the recommended dosage in the clinical trial, Grade 3 or 4 decreased neutrophils occurred in 38%, decreased hemoglobin in 19%, and decreased platelets in 12% of patients. Grade 4 decreased neutrophils occurred in 19% and decreased platelets in 5% of patients. Febrile neutropenia occurred in 2%.

Monitor complete blood counts throughout treatment. Based on the severity of cytopenias, temporarily withhold, or permanently discontinue LUNSUMIO. Consider prophylactic granulocyte colony-stimulating factor administration as applicable *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.6 Tumor Flare

LUNSUMIO can cause serious or severe tumor flare *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Among patients who received LUNSUMIO at the recommended dosage in the clinical trial, tumor flare occurred in 4% of patients. Manifestations included new or worsening pleural effusions, localized pain and swelling at the sites of lymphoma lesions, and tumor inflammation.

Patients with bulky tumors or disease located in close proximity to airways or a vital organ should be monitored closely during initial therapy. Monitor for signs and symptoms of compression or obstruction due to mass effect secondary to tumor flare. If compression or obstruction develops, institute standard treatment of these complications.

5.7 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action, LUNSUMIO may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LUNSUMIO and for 3 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Cytokine Release Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Neurologic Toxicity, including Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Hemophagocytic Lymphohistiocytosis *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Cytopenias *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Tumor Flare *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The pooled safety population described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS reflects exposure to LUNSUMIO as a single agent in GO29781 in 218 patients with hematologic malignancies in an open-label, multicenter, multi-cohort study. Patients received step-up doses of 1 mg on Cycle 1 Day 1 and 2 mg on Cycle 1 Day 8, followed by 60 mg on Cycle 1 Day 15, and 60 mg on Cycle 2 Day 1, then 30 mg every 3 weeks in subsequent cycles. A treatment cycle was 21 days. Among 218 patients who received LUNSUMIO, 52% were exposed for at least 8 cycles and 8% were exposed for 17 cycles.

In this pooled safety population, the most common (≥ 20%) adverse reactions were cytokine release syndrome (39%), fatigue (36%), rash (34%), pyrexia (24%), and headache (21%). The most common Grade 3 to 4 laboratory abnormalities (≥ 10%) were decreased lymphocyte count (92%), decreased phosphate (41%),

increased glucose (40%), decreased neutrophil count (38%), increased uric acid (15%), decreased white blood cell count (22%), decreased hemoglobin (19%), and decreased platelets (12%).

Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma

GO29781

The safety of LUNSUMIO was evaluated in GO29781, an open-label, multicenter, multi-cohort study which included a cohort of 90 patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) *[see Clinical Studies (14)]*. In this cohort, patients with relapsed or refractory FL were required to have received at least two prior lines of systemic therapy, including an anti-CD20 monoclonal antibody and an alkylating agent. Patients received step-up doses of 1 mg on Cycle 1 Day 1 and 2 mg on Cycle 1 Day 8, followed by 60 mg on Cycle 1 Day 15 and 60 mg on Cycle 2 Day 1, then 30 mg every 3 weeks in subsequent cycles. A treatment cycle was 21 days. The median number of cycles was 8 (range: 1 – 17). In the relapsed or refractory FL cohort, 77% were exposed for at least 8 cycles and 12% were exposed for 17 cycles.

The median age of the patients who received LUNSUMIO in the relapsed or refractory FL cohort was 60 years (range: 29 to 90 years), 61% were male, 82% were White, 4% were Black or African American, 9% were Asian, and 8% were Hispanic or Latino.

Serious adverse reactions occurred in 47% of patients who received LUNSUMIO. Serious adverse reactions in ≥ 2% of patients included cytokine release syndrome, infection (including urinary tract infection, sepsis, pneumonia, EBV viremia, and COVID-19), renal insufficiency, pyrexia, and tumor flare.

Permanent discontinuation of LUNSUMIO due to an adverse reaction occurred in 3% of patients. Adverse reactions resulting in permanent discontinuation of LUNSUMIO included cytokine release syndrome and EBV viremia.

Dosage interruptions of LUNSUMIO due to an adverse reaction occurred in 37% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption in ≥ 5% of patients included neutropenia, infection, and cytokine release syndrome.

Table 8 summarizes the adverse reactions in patients with relapsed or refractory FL in GO29781.

Table 8. Adverse Reactions (≥ 10%) in Patients with Relapsed or Refractory FL Who Received LUNSUMIO in GO29781

Adverse Reaction[1]	LUNSUMIO (N = 90)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Immune system disorders		
Cytokine release syndrome	44	2.2
General disorders and administration site conditions		
Fatigue[2]	42	0
Pyrexia	29	1.1[#]
Edema[3]	17	1.1
Chills	13	1.1[#]
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash[4]	39	4.4[#]
Pruritus	21	0
Dry skin	16	0
Skin exfoliation	10	0
Nervous system		
Headache[5]	32	1.1[#]

Adverse Reaction[1]	LUNSUMIO (N = 90)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Peripheral neuropathy[6]	20	0
Dizziness[7]	12	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain[8]	28	1.1[#]
Arthralgia	11	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Cough[9]	22	0
Dyspnea[10]	11	1.1[#]
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	17	0
Nausea	17	0
Abdominal pain[11]	12	1.1[#]
Infections		
Upper respiratory tract infection[12]	14	2.2[#]
Urinary tract infection[13]	10	1.1[#]
Psychiatric disorder		
Insomnia	12	0

[1] Adverse reactions were graded based on CTCAE Version 4.0, with the exception of CRS, which was graded per ASTCT 2019 criteria
[2] Fatigue includes fatigue, asthenia, and lethargy
[3] Edema includes edema, edema peripheral, peripheral swelling, face edema, swelling face, pulmonary edema, fluid overload, and fluid retention
[4] Rash includes rash, rash erythematous, exfoliative rash, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, erythema, palmar erythema, dermatitis, and dermatitis acneiform
[5] Headache includes headache and migraine
[6] Peripheral neuropathy includes peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy, paresthesia, dysaesthesia, hypoaesthesia, burning sensation, and neuralgia
[7] Dizziness includes dizziness and vertigo
[8] Musculoskeletal pain includes musculoskeletal pain, back pain, myalgia, musculoskeletal chest pain, and neck pain
[9] Cough includes cough, productive cough, and upper airway cough syndrome
[10] Dyspnea includes dyspnea and dyspnea exertional
[11] Abdominal pain includes abdominal pain, lower abdominal pain, and abdominal discomfort
[12] Upper respiratory tract infection includes upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, sinusitis, and rhinovirus infection
[13] Urinary tract infection includes urinary tract infection and acute pyelonephritis
[#] Only Grade 3 adverse reactions occurred

Clinically relevant adverse reactions in < 10% of patients who received LUNSUMIO included pneumonia, sepsis, COVID-19, EBV viremia, mental status changes, tumor lysis syndrome, renal insufficiency, anxiety, motor dysfunction (including ataxia, gait disturbance and tremor), tumor flare, and ICANS.

Table 9 summarizes the laboratory abnormalities in patients with relapsed or refractory FL in GO29781.

Table 9. Select Laboratory Abnormalities (≥ 20%) That Worsened from Baseline in Patients with Relapsed or Refractory FL Who Received LUNSUMIO in GO29781

Laboratory Abnormality	LUNSUMIO[1]	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology		
Lymphocyte count decreased	100	98
Hemoglobin decreased	68	12
White blood cells decreased	60	13
Neutrophils decreased	58	40
Platelets decreased	46	10
Chemistry		
Phosphate decreased	78	46
Glucose increased	42	42
Aspartate aminotransferase increased	39	4.4
Gamma-glutamyl transferase increased	34	9
Magnesium decreased	34	0
Potassium decreased	33	6
Alanine aminotransferase increased	32	7
Uric acid increased	22	22

[1] The denominator used to calculate the rate varied from 72 to 90 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

7 DRUG INTERACTIONS

Effect of LUNSUMIO on CYP450 Substrates

LUNSUMIO causes release of cytokines *[see Clinical Pharmacology (12.2)]* that may suppress activity of CYP450 enzymes, resulting in increased exposure of CYP450 substrates. Increased exposure of CYP450 substrates is more likely to occur after the first dose of LUNSUMIO on Cycle 1 Day 1 and up to 14 days after the second 60 mg dose on Cycle 2 Day 1 and during and after CRS *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Monitor for toxicity or concentrations of drugs that are CYP450 substrates where minimal concentration changes may lead to serious adverse reactions. Consult the concomitant CYP450 substrate drug prescribing information for recommended dosage modification.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

Mosunetuzumab-axgb causes T-cell activation and cytokine release; immune activation may compromise pregnancy maintenance. In addition, based on expression of CD20 on B-cells and the finding of B-cell depletion in non-pregnant animals, mosunetuzumab-axgb can cause B-cell lymphocytopenia in infants exposed to mosunetuzumab-axgb in-utero. Human immunoglobulin G (IgG) is known to cross the placenta; therefore, LUNSUMIO has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise women of the potential risk to the fetus.

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

Pregnancy Testing

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

Contraception

Females

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

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of LUNSUMIO have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Among the 90 patients with relapsed or refractory follicular lymphoma treated with LUNSUMIO, 33% were 65 years of age or older, and 8% were 75 years of age or older. There is an insufficient number of patients 65 years of age or older and 75 years of age or older to assess whether there are differences in safety or effectiveness in patients 65 years of age and older compared to younger adult patients.

11 DESCRIPTION

Mosunetuzumab-axgb is a bispecific CD20-directed CD3 T-cell engager. It is a humanized monoclonal anti-CD20xCD3 T-cell-dependent bispecific antibody of the immunoglobulin G1 (IgG1) isotype. Mosunetuzumab-axgb is produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology. The approximate molecular weight is 146 kDa.

LUNSUMIO (mosunetuzumab-axgb) injection is a sterile, preservative-free, colorless solution for intravenous use.

Each single-dose vial contains a 1 mL solution of mosunetuzumab-axgb (1 mg), acetic acid (0.4 mg), histidine (1.6 mg), methionine (1.5 mg), polysorbate 20 (0.6 mg), sucrose (82.1 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 5.8.

Each single-dose vial contains a 30 mL solution of mosunetuzumab-axgb (30 mg), acetic acid (12.8 mg), histidine (46.6 mg), methionine (44.8 mg), polysorbate 20 (18 mg), sucrose (2,462.4 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 5.8.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Mosunetuzumab-axgb is a T-cell engaging bispecific antibody that binds to the CD3 receptor expressed on the surface of T-cells and CD20 expressed on the surface of lymphoma cells and some healthy B-lineage cells.

In vitro, mosunetuzumab-axgb activated T-cells, caused the release of proinflammatory cytokines, and induced lysis of B-cells.

12.2 Pharmacodynamics

After administration of the recommended dosage of LUNSUMIO, peripheral B-cell counts decreased to undetectable levels (< 5 cells/microliter) in most patients (92%) by Cycle 2 Day 1 and the depletion was sustained at later cycles including at Cycle 4 and Cycle 8.

LUNSUMIO caused hypogammaglobulinemia (defined as IgG levels < 500 mg/dL). Among 67 patients with baseline IgG levels ≥ 500 mg/dL, 40% had their IgG level decreased to < 500 mg/dL after administration of the recommended dosage of LUNSUMIO.

Plasma concentrations of cytokines (IL-2, IL-6, IL-10, TNF-α, and IFN-γ) were measured, and transient elevation of cytokines were observed at doses of 0.4 mg and above. After administration of the recommended dosage of LUNSUMIO, the highest elevation of cytokines was observed within 24 hours after first dose on Cycle 1 Day 1 and after the first 60 mg dose on Cycle 1 Day 15. The elevated cytokine levels generally returned to baseline prior to the next infusion on Cycle 1 Day 8 and on Cycle 2 Day 1. Limited data is available in subsequent treatment cycles.

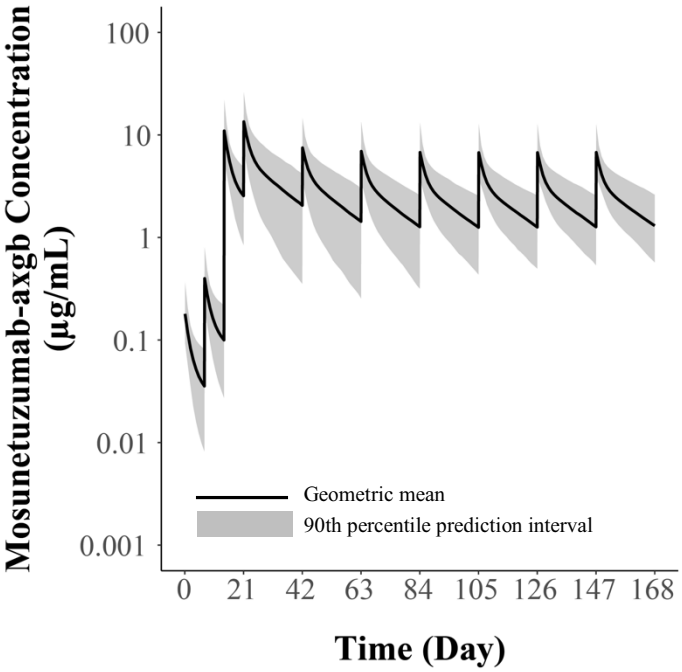
12.3 Pharmacokinetics

Mosunetuzumab-axgb PK exposure increased proportionally over a dose range from 0.2 mg to 60 mg (0.007 to 2 times the recommended treatment dosage). PK exposures are summarized for the recommended dosage of LUNSUMIO in Table 10 and Figure 1.

Table 10. Exposure Parameters of Mosunetuzumab-axgb

	AUC (day•µg/mL)[1]	**C_{max} (µg/mL)[1]**	**C_{trough} (µg/mL)[1]**
Cycle 1 (0 – 21 days)	35.2 (36.6)	11.1 (36.7)	2.57 (54.0)
Cycle 2 (21 – 42 days)	90.3 (48.5)	13.6 (37.7)	1.97 (83.1)
Steady state[2]	52.9 (40.7)	7.02 (37.9)	1.29 (59.9)
[1] Values are geometric mean with geometric CV% [2] Steady state values are approximated at Cycle 4 (63 – 84 days)			

Figure 1. Model-Predicted Mosunetuzumab Concentration Time Profile



Distribution

The mean (CV%) volume of distribution of mosunetuzumab-axgb was 5.49 L (31%).

Elimination

The steady-state geometric mean (CV%) terminal elimination half-life of mosunetuzumab-axgb was 16.1 (17.3%) days. The geometric mean (CV%) clearance at baseline and at steady state are 1.08 L/day (63%) and 0.584 L/day (18%), respectively.

Specific Populations

There were no clinically significant differences in the pharmacokinetics of mosunetuzumab-axgb based on age (19 to 96 years), sex, race (Asian and Non-Asian), ethnicity (Hispanic/Latino and not Hispanic/Latino), mild or moderate renal impairment (estimated Creatinine clearance [CrCL] by Cockcroft-Gault formula: 30 to 89 mL/min), or mild hepatic impairment (total bilirubin less than or equal to upper limit of normal [ULN] with AST greater than ULN or total bilirubin greater than 1 to 1.5 times ULN with any AST).

The effects of severe renal impairment (CrCL 15 to 29 mL/min) or moderate to severe hepatic impairment (total bilirubin greater than 1.5 times ULN with any AST) on the pharmacokinetics of mosunetuzumab-axgb are unknown.

Drug Interaction Studies

No clinical studies evaluating the drug interaction potential of mosunetuzumab-axgb have been conducted.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies in the study described below with the incidence of anti-drug antibodies in other studies, including those of mosunetuzumab-axgb.

During treatment in Study GO29781 (up to 12 months) *[see Clinical Studies (14)]*, using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), no patients (N = 418) treated with LUNSUMIO developed anti-mosunetuzumab-axgb antibodies. Based on these data, the clinical relevance of anti-mosunetuzumab-axgb antibodies could not be assessed.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity or genotoxicity studies have been conducted with mosunetuzumab-axgb.

No dedicated studies have been conducted to evaluate the effects of mosunetuzumab-axgb on fertility. No adverse effects on either male or female reproductive organs were identified in a 26-week repeat dose chronic toxicity study in sexually mature cynomolgus monkeys.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of LUNSUMIO was evaluated in an open-label, multicenter, multi-cohort study (GO29781, NCT02500407) in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) who had received at least two prior therapies, including an anti-CD20 monoclonal antibody and an alkylating agent. The study excluded patients with active infections, history of autoimmune disease, prior allogeneic transplant, or any history of CNS lymphoma or CNS disorders.

Patients received step-up doses of 1 mg on Cycle 1 Day 1 and 2 mg on Cycle 1 Day 8, followed by 60 mg on Cycle 1 Day 15, and 60 mg on Cycle 2 Day 1, then 30 mg every 3 weeks in subsequent cycles. A treatment cycle was 21 days. LUNSUMIO was administered for 8 cycles unless patients experienced progressive disease or unacceptable toxicity. After 8 cycles, patients with a complete response discontinued therapy; patients with a partial response or stable disease continued treatment up to 17 cycles, unless patients experienced progressive disease or unacceptable toxicity.

Among the 90 patients with relapsed or refractory FL, the median age was 60 years (range: 29 to 90 years), 33% were 65 years of age or older, 61% were male, 82% were White, 9% were Asian, 4% were Black or African

American, and 8% were Hispanic or Latino. A total of 77% of patients had Stage III-IV disease, 34% had bulky disease, and all patients had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1. The median number of prior therapies was 3 (range: 2 to 10), with 38% receiving 2 prior therapies, 31% receiving 3 prior therapies, and 31% receiving more than 3 prior therapies.

Seventy-nine percent of patients were refractory to prior anti-CD20 monoclonal antibody therapy, 53% were refractory to both anti-CD20 monoclonal antibody and alkylator therapy, 9% received prior rituximab plus lenalidomide therapy, 21% received prior autologous stem cell transplant, and 3% received prior CAR T therapy. Fifty-two percent of patients had progression of disease within 24 months of first systemic therapy.

Efficacy was established on the basis of objective response rate (ORR) and duration of response (DOR) as assessed by an independent review facility according to standard criteria for NHL (Cheson 2007). The median follow-up for DOR was 14.9 months. The efficacy results are summarized in Table 11.

Table 11. Efficacy Results in Patients with Relapsed or Refractory FL

Response	**LUNSUMIO N = 90**
Objective response rate (ORR), n (%)	72 (80)
(95% CI)	(70, 88)
Complete response rate (CR), n (%)	54 (60)
(95% CI)	(49, 70)
Partial response rate (PR), n (%)	18 (20)
(95% CI)	(12, 30)
Duration of Response (DOR)	N = 72
Median DOR[1,2], months (95% CI)	22.8 (10, NR)
Rate of Continued Response[2]	
At 12 months, %	62
(95% CI)	(50, 74)
At 18 months, %	57
(95% CI)	(44, 70)

CI = confidence interval; NR = not reached
[1] DOR is defined as the time from the initial occurrence of a documented PR or CR until the patient experienced an event (documented disease progression or death due to any cause, whichever occurs first), among patients who achieved a PR or CR.
[2] Kaplan-Meier estimate.

The median time to first response was 1.4 months (range: 1.1 to 8.9).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

LUNSUMIO (mosunetuzumab-axgb) injection is a sterile, colorless, preservative-free solution supplied as follows:

- One 1 mg/mL single-dose vial in a carton (NDC 50242-159-01)
- One 30 mg/30 mL (1 mg/mL) single-dose vial in a carton (NDC 50242-142-01).

Store refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light.
Do not freeze. Do not shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Cytokine Release Syndrome (CRS) – Discuss the signs and symptoms associated with CRS, including fever, chills, hypotension, tachycardia, hypoxia, and headache. Counsel patients to seek immediate medical attention should signs or symptoms of CRS occur at any time. Advise patients who experience symptoms that impair

consciousness not to drive and refrain from operating heavy or potentially dangerous machinery until events resolve *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Neurologic Toxicity, including ICANS – Discuss the signs and symptoms associated with neurologic toxicity, including ICANS, headache, peripheral neuropathy, dizziness, or mental status changes. Advise patients to immediately contact their healthcare provider if they experience any signs or symptoms of neurologic toxicity. Advise patients who experience neurologic toxicity that impairs consciousness to refrain from driving or operating heavy or potentially dangerous machinery until neurologic toxicity resolves *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Infections – Discuss the signs or symptoms associated with infection *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) – Discuss the signs and symptoms associated with HLH, including fever, coagulopathy, cytopenias, and splenomegaly *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Cytopenias – Discuss the signs and symptoms associated with cytopenias, including neutropenia and febrile neutropenia, anemia, and thrombocytopenia *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Tumor Flare – Inform patients of the potential risk of tumor flare reaction and to report any signs and symptoms associated with this event to their healthcare provider for evaluation *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Embryo-Fetal Toxicity – Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider if they are pregnant or become pregnant *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LUNSUMIO and for 3 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation – Advise women not to breastfeed during treatment with LUNSUMIO and for 3 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Manufactured by:
Genentech, Inc.
A Member of the Roche Group
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

U.S. License No.: 1048

LUNSUMIO is a trademark of Genentech, Inc.
©2024 Genentech, Inc.

MEDICATION GUIDE

LUNSUMIO™ (lun-SUM-mee-oh)

(mosunetuzumab-axgb)

injection, for intravenous infusion

What is the most important information I should know about LUNSUMIO?

LUNSUMIO may cause Cytokine Release Syndrome (CRS), a serious side effect that is common during treatment with LUNSUMIO, and can also be severe or life-threatening.

Get medical help right away if you develop any signs or symptoms of CRS at any time, including:

- fever of 100.4°F (38°C) or higher
- chills
- low blood pressure
- fast or irregular heartbeat
- tiredness or weakness
- difficulty breathing
- headache
- confusion
- feeling anxious
- dizziness or light-headedness
- nausea
- vomiting

Due to the risk of CRS, you will receive LUNSUMIO on a "step-up dosing schedule".

- The step-up dosing schedule is when you receive smaller "step-up" doses of LUNSUMIO on Day 1 and Day 8 of your first cycle of treatment.
- You will receive a higher dose of LUNSUMIO on Day 15 of your first cycle of treatment.
- If your dose of LUNSUMIO is delayed for any reason, you may need to repeat the "step-up dosing schedule."
- Before each dose in Cycle 1 and Cycle 2, you will receive medicines to help reduce your risk of CRS.
- See **"How will I receive LUNSUMIO?"** for more information about how you will receive LUNSUMIO.

Your healthcare provider will check you for CRS during treatment with LUNSUMIO and may treat you in a hospital if you develop signs and symptoms of CRS. Your healthcare provider may temporarily stop or completely stop your treatment with LUNSUMIO if you have severe side effects.

See **"What are the possible side effects of LUNSUMIO?"** for more information about side effects.

What is LUNSUMIO?

LUNSUMIO is a prescription medicine used to treat adults with follicular lymphoma whose cancer has come back or did not respond to previous treatment, and who have already received two or more treatments for their cancer.

It is not known if LUNSUMIO is safe and effective in children.

Before receiving LUNSUMIO, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have ever had an infusion reaction after receiving LUNSUMIO.
- have an infection or have had an infection in the past which lasted a long time or keeps coming back.
- have or had Epstein-Barr Virus.
- are pregnant or plan to become pregnant. LUNSUMIO may harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with LUNSUMIO.

  Females who are able to become pregnant:
  - your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with LUNSUMIO.
  - you should use an effective method of birth control (contraception) during your treatment and for 3 months after the last dose of LUNSUMIO.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if LUNSUMIO passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 3 months after the last dose of LUNSUMIO.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive LUNSUMIO?

- LUNSUMIO will be given to you by your healthcare provider by infusion through a needle placed in a vein (intravenous infusion).
- After you complete the weekly "step-up dosing schedule" in Cycle 1, LUNSUMIO is given every 21 days.
- After Cycle 1 and Cycle 2, your healthcare provider will decide if you need to continue to take other medicines to help reduce side effects from LUNSUMIO during future cycles.
- Your healthcare provider will decide how many treatment cycles you will receive of LUNSUMIO.

See **"What is the most important information I should know about LUNSUMIO?"** for more information about how you will receive LUNSUMIO.

What should I avoid while receiving LUNSUMIO?

Do not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities if you develop dizziness, confusion, tremors, sleepiness, or any other symptoms that impair consciousness until your signs and symptoms go away. These may be signs and symptoms of CRS or neurologic problems.

See **"What is the most important information I should know about LUNSUMIO?"** and **"What are the possible side effects of LUNSUMIO?"** for more information about signs and symptoms of CRS and neurologic problems.

What are the possible side effects of LUNSUMIO?

LUNSUMIO may cause serious side effects, including:

See **"What is the most important information I should know about LUNSUMIO?"**

- **neurologic problems.** LUNSUMIO can cause serious and life-threatening neurologic problems. Your healthcare provider will check you for neurologic problems during treatment with LUNSUMIO. Your healthcare provider may also refer you to a healthcare provider who specializes in neurologic problems. Tell your healthcare provider right away if you develop any signs or symptoms of neurologic problems during or after treatment with LUNSUMIO, including:
  - headache
  - numbness and tingling of the arms, legs, hands, or feet
  - dizziness
  - confusion and disorientation
  - difficulty paying attention or understanding things
  - forgetting things or forgetting who or where you are
  - trouble speaking, reading, or writing
  - sleepiness or trouble sleeping
  - tremors
  - loss of consciousness
  - seizures
  - muscle problems or muscle weakness
  - loss of balance or trouble walking
  - tiredness
- **serious infections.** LUNSUMIO can cause serious infections that may lead to death. Your healthcare provider will check you for signs and symptoms of infection before and during treatment. Tell your healthcare provider right away if you develop any signs or symptoms of infection during treatment with LUNSUMIO, including:
  - fever of 100.4°F (38°C) or higher
  - cough
  - chest pain
  - tiredness
  - shortness of breath
  - painful rash
  - sore throat
  - pain during urination
  - feeling weak or generally unwell
- **hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH).** LUNSUMIO can cause overactivity of the immune system, a condition called hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). HLH can be life-threatening and has led to death in people treated with LUNSUMIO. Your healthcare provider will check you for HLH especially if your CRS lasts longer than expected. Signs and symptoms of HLH include:
  - fever
  - enlarged spleen
  - easy bruising
  - low blood cell counts
  - liver problems
- **low blood cell counts.** Low blood cell counts are common during treatment with LUNSUMIO and can also be serious or severe.

  Your healthcare provider will check your blood cell counts during treatment with LUNSUMIO. LUNSUMIO can cause the following low blood cell counts:
  - **low white blood cell counts (neutropenia).** Low white blood cells can increase your risk for infection.
  - **low red blood cell counts (anemia).** Low red blood cells can cause tiredness and shortness of breath.
  - **low platelet counts (thrombocytopenia).** Low platelet counts can cause bruising or bleeding problems.

- **growth in your tumor or worsening of tumor related problems (tumor flare).** LUNSUMIO can cause serious or severe worsening of your tumor.

  Tell your healthcare provider if you develop any of these signs or symptoms of tumor flare during your treatment with LUNSUMIO:

  - chest pain
  - cough
  - trouble breathing
  - tender or swollen lymph nodes
  - pain or swelling at the site of the tumor

Your healthcare provider may temporarily stop or permanently stop treatment with LUNSUMIO if you develop severe side effects.

The most common side effects of LUNSUMIO include: tiredness, rash, fever, and headache.

The most common severe abnormal blood test results with LUNSUMIO include: decreased phosphate, increased glucose, and increased uric acid levels.

These are not all the possible side effects of LUNSUMIO.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of LUNSUMIO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about LUNSUMIO that is written for health professionals.

What are the ingredients in LUNSUMIO?

Active ingredient: mosunetuzumab-axgb

Inactive ingredients: acetic acid, histidine, methionine, polysorbate 20, sucrose, and Water for Injection

Manufactured by: **Genentech, Inc.,** A Member of the Roche Group, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990

U.S. License No.: 1048

LUNSUMIO is a trademark of Genentech, Inc.

For more information, call 1-844-832-3687 or go to www.LUNSUMIO.com.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 11/2024

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lunsumio 1 mg concentrate for solution for infusion
Lunsumio 30 mg concentrate for solution for infusion

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Lunsumio 1 mg concentrate for solution for infusion

Each vial contains 1 mg of mosunetuzumab in 1 mL at a concentration of 1 mg/mL.

Lunsumio 30 mg concentrate for solution for infusion

Each vial contains 30 mg of mosunetuzumab in 30 mL at a concentration of 1 mg/mL.

Mosunetuzumab is a full-length, humanized anti-CD20/CD3 immunoglobulin (Ig)G1 isotype that is produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion.

Clear, colourless liquid, pH 5.8 and osmolality of 240-356 mOsm/kg.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Lunsumio as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) who have received at least two prior systemic therapies.

4.2 Posology and method of administration

Lunsumio must only be administered under the supervision of a healthcare professional qualified in the use of anti-cancer therapies, in a setting with appropriate medical support to manage severe reactions such as cytokine release syndrome (CRS) and Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) (see below and section 4.4).

Posology
Prophylaxis and premedication

Lunsumio should be administered to well-hydrated patients.

Table 1 provides details on recommended premedication for CRS and infusion related reactions.

Table 1 Premedication to be administered to patients prior to Lunsumio infusion

Patients requiring premedication	**Premedication**	**Administration**
Cycles 1 and 2: all patients Cycles 3 and beyond: patients who experienced any grade CRS with previous dose	Intravenous corticosteroids: dexamethasone 20 mg or methylprednisolone 80 mg	Complete at least 1 hour prior to Lunsumio infusion
	Anti-histamine: 50-100 mg diphenhydramine hydrochloride or equivalent oral or intravenous anti-histamine	At least 30 minutes prior to Lunsumio infusion
	Anti-pyretic: 500-1000 mg paracetamol	

The recommended dose of Lunsumio for each 21 day-cycle is detailed in Table 2.

Table 2 Dose of Lunsumio for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma

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

Duration of treatment

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

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

Delayed or missed dose

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

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

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

Dose modification

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

Cytokine Release Syndrome

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

Table 3 CRS grading[1] and management

CRS grade	**CRS management[2]**	**Next scheduled infusion of Lunsumio**
Grade 1 Fever ≥ 38ºC	If CRS occurs during infusion: • The infusion should be interrupted and symptoms treated • The infusion should be re-started at the same rate once the symptoms resolve • If symptoms recur with re-administration, the current infusion should be discontinued If CRS occurs post-infusion: • The symptoms should be treated If CRS lasts > 48 hours after symptomatic management: • Dexamethasone[3] and/or tocilizumab[4,5] should be considered	The symptoms should be resolved for at least 72 hours prior to next infusion The patient should be monitored more frequently
Grade 2 Fever ≥ 38ºC and/or hypotension not requiring vasopressors and/or hypoxia requiring low-flow oxygen[6] by nasal cannula or blow-by	If CRS occurs during infusion: • The infusion should be interrupted and symptoms treated • The infusion should be re-started at 50% the rate once the symptoms resolve • If symptoms recur with re-administration, the current infusion should be discontinued If CRS occurs post-infusion: • The symptoms should be treated If no improvement occurs after symptomatic management: • Dexamethasone[3] and/or tocilizumab[4,5] should be considered	The symptoms should be resolved for at least 72 hours prior to next infusion Premedication should be maximized as appropriate[7] Consideration should be given to administration of the next infusion 50% rate, with more frequent monitoring of the patient

Grade 3 Fever ≥ 38ºC and/or hypotension requiring a vasopressor (with or without vasopressin) and/or hypoxia requiring high flow oxygen[8] by nasal cannula, face mask, non-rebreather mask, or Venturi mask	If CRS occurs during infusion: • The current infusion should be discontinued • The symptoms should be treated • Dexamethasone[3] and tocilizumab[4, 5] should be administered If CRS occurs post-infusion: • The symptoms should be treated • Dexamethasone[3] and tocilizumab[4, 5] should be administered If CRS is refractory to dexamethasone and tocilizumab: • Alternative immunosuppressants[9] and methylprednisolone 1 000 mg/day intravenously should be administered until clinical improvement	The symptoms should be resolved for at least 72 hours prior to next infusion Patients should be hospitalized for the next infusion Premedication should be maximized as appropriate[7] The next infusion should be administered at a 50% rate
Grade 4 Fever ≥ 38ºC and/or hypotension requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin) and/or hypoxia requiring oxygen by positive pressure (e.g., CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation)	If CRS occurs during or post-infusion: • Treatment with Lunsumio should be permanently discontinued • The symptoms should be treated • Dexamethasone[3] and tocilizumab[4, 5] should be administered If CRS is refractory to dexamethasone and tocilizumab: • Alternative immunosuppressants[9] and methylprednisolone 1 000 mg/day intravenously should be administered until clinical improvement	

[1] ASTCT = American Society for Transplant and Cellular Therapy. Premedication may mask fever, therefore if clinical presentation is consistent with CRS, please follow these management guidelines.
[2] If CRS is refractory to management, consider other causes including hemophagocytic lymphohistiocytosis
[3] Dexamethasone should be administered at 10 mg intravenously every 6 hours (or equivalent) until clinical improvement
[4] In study GO29781, tocilizumab was administered intravenously at a dose of 8 mg/kg (not to exceed 800 mg per infusion), as needed for CRS management
[5] If no clinical improvement in the signs and symptoms of CRS occurs after the first dose, a second dose of intravenous tocilizumab 8 mg/kg may be administered at least 8 hours apart (maximum 2 doses per CRS event). Within each time period of 6 weeks of Lunsumio treatment, the total amount of tocilizumab doses should not exceed 3 doses
[6] Low-flow oxygen is defined as oxygen delivered at < 6 L/minute.
[7] Refer to Table 1 for additional information
[8] High-flow oxygen is defined as oxygen delivered at ≥ 6 L/minute
[9] Riegler L et al. (2019)

Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) grading and management

ICANS should be identified based on clinical presentation (see Section 4.4). Rule out other causes of neurologic symptoms. If ICANS is suspected, it should be managed according to the recommendations in Table 4.

Table 4 Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)

Grade[a]	Actions
Grade 1 ICE[b] 7-9 or depressed level of consciousness but awakens spontaneously	Withhold Lunsumio and monitor neurologic toxicity symptoms until ICANS resolves.[c,d] Provide supportive therapy and consider neurologic consultation and evaluation. Consider a single dose of dexamethasone 10mg, if not taking other corticosteroids. Consider non-sedating, anti-seizure medicinal products (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis.
Grade 2 ICE[b] 3-6 or depressed level of consciousness but awakens to voice	Withhold Lunsumio and monitor neurologic toxicity symptoms until ICANS resolves.[c,d] Provide supportive therapy and consider neurologic consultation and evaluation. Treat with dexamethasone 10 mg intravenously every 6 hours, if not taking other corticosteroids, until improvement to Grade 1, then taper. Consider non-sedating, anti-seizure medicinal products (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis.
Grade 3 ICE[b] 0-2 or depressed level of consciousness but awakens to tactile stimulus or any clinical seizure that resolves rapidly or focal/local oedema on neuroimaging	Withhold Lunsumio and monitor neurologic toxicity symptoms until ICANS resolves.[d,e] Provide supportive therapy, which may include intensive care, and consider neurologic consultation and evaluation. Treat with dexamethasone 10 mg intravenously every 6 hours, if not taking other corticosteroids, until improvement to Grade 1, then taper. Consider non-sedating anti-seizure medication for seizure prophylaxis until resolution of ICANS. Use anti-seizure medication for seizure management as needed.

	For recurrent grade 3 ICANS, consider permanently discontinuing Lunsumio.
Grade 4 ICE[b] is 0 or patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli, or life-threatening prolonged seizure (>5 min) or repetitive seizures without return to baseline or deep focal motor weakness or diffuse cerebral oedema on neuroimaging	Permanently discontinue Lunsumio. Provide supportive therapy, which may include intensive care, and consider neurologic consultation and evaluation. Treat with dexamethasone 10 mg intravenously every 6 hours, if not taking other corticosteroids, until improvement to Grade 1, then taper. Alternatively, consider administration of methylprednisolone 1 000 mg per day intravenously for 3 days, if symptoms improve, then manage as above. Consider non-sedating anti-seizure medication for seizure prophylaxis until resolution of ICANS. Use anti-seizure medication for seizure management as needed.

[a] American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) consensus grading criteria.
[b] If patient is arousable and able to perform Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) Assessment, assess: Orientation (oriented to year, month, city, hospital = 4 points); Naming (name 3 objects, e.g., point to clock, pen, button = 3 points); Following Commands (e.g., "show me 2 fingers" or "close your eyes and stick out your tongue" = 1 point); Writing (ability to write a standard sentence = 1 point; and Attention (count backwards from 100 by ten = 1 point). If patient is unarousable and unable to perform ICE Assessment (Grade 4 ICANS) = 0 points.
[c] Consider the type of neurologic toxicity before deciding to withhold Lunsumio.
[d] See *Delayed or missed dose* for guidance on restarting Lunsumio after dose delay.
[e] Evaluate benefit/risk before restarting Lunsumio.

Special populations

Elderly

No dose adjustment of Lunsumio is required in patients ≥ 65 years of age (see section 5.2).

Renal impairment

Lunsumio has not been studied in patients with severe renal impairment. Dose adjustments are not considered necessary in patients with mild to moderate renal impairment based on pharmacokinetics (see section 5.2).

Hepatic impairment

Lunsumio has not been studied in patients with hepatic impairment. Dose adjustments are not considered necessary based on pharmacokinetics (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Lunsumio in children below 18 years of age have not yet been established.

Method of administration

Lunsumio is for intravenous use only.

Lunsumio must be diluted using aseptic technique under the supervision of a healthcare professional. It should be administered as an intravenous infusion through a dedicated infusion line. Do not use an in-line filter to administer Lunsumio. Drip chamber filters can be used to administer Lunsumio.

The first cycle of Lunsumio should be administered over a minimum of 4 hours as intravenous infusion. If the infusions are well-tolerated in cycle 1, the subsequent cycles may be administered over a 2-hours infusion.

Lunsumio must not be administered as intravenous push or bolus.

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve traceability of biological medicinal products, the trade name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Cytokine Release Syndrome (CRS)

CRS, including life-threatening reactions, have occurred in patients receiving Lunsumio (see section 4.8). Signs and symptoms included pyrexia, chills, hypotension, tachycardia, hypoxia, and headache. Infusion related reactions may be clinically indistinguishable from manifestations of CRS. CRS events occurred predominantly in cycle 1 and were mainly associated with Day 1 and Day 15 dose administrations.

Patients should be premedicated with corticosteroids, antipyretics and antihistamines at least through cycle 2. Patients must receive adequate hydration prior to the administration of Lunsumio. Patients should be monitored for signs or symptoms of CRS. Patients should be counselled to seek immediate medical attention should signs or symptoms of CRS occur at any time. Physicians should institute treatment with supportive care, tocilizumab and/or corticosteroids as indicated. (see section 4.2).

Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), including fatal cases, have been reported in patients receiving Lunsumio. HLH is a life-threatening syndrome characterized by fever, hepatomegaly and cytopenias. HLH should be considered when the presentation of CRS is atypical or prolonged. Patients should be monitored for clinical signs and symptoms of HLH (see Section 4.2). For suspected HLH, Lunsumio must be interrupted and treatment for HLH initiated.

Serious infections

Serious infections such as pneumonia, bacteraemia, and sepsis or septic shock have occurred in patients receiving Lunsumio, some of which were life-threatening or fatal events (see section 4.8). Febrile neutropenia was observed in patients after receiving Lunsumio infusion.

Lunsumio should not be administered in the presence of active infections. Caution should be exercised when considering the use of Lunsumio in patients with a history of recurring or chronic infections (e.g., chronic, active Epstein-Barr Virus), with underlying conditions that may predispose to infections or who have had significant prior immunosuppressive treatment. Patients should be administered prophylactic antibacterial, antiviral and/or antifungal medicinal products, as appropriate. Patients should be monitored for signs and symptoms of infection, before and after Lunsumio administration, and treated appropriately. In the event of febrile neutropenia, patients should be evaluated for infection and managed with antibiotics, fluids and other supportive care, according to local guidelines.

Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)

ICANS have occurred in patients receiving Lunsumio, including serious and life threatening reactions. The onset of ICANS can be concurrent with CRS, following resolution of CRS, or in the absence of CRS. Manifestations of ICANS reported in clinical trials included confusional state, lethargy, encephalopathy, depressed level of consciousness, and memory impairment. The majority of cases occurred during Cycle 1.

Patients should be monitored for signs and symptoms of ICANS following Lunsumio administration. Patients must be counselled to seek immediate medical attention should signs or symptoms occur at any time (see Patient card below).

Patients should be advised to exercise caution while (or avoid if symptomatic) driving, cycling or using heavy or potentially dangerous machines (see section 4.7).

At the first signs or symptoms of ICANS, manage according to the ICANS guidance provided in Table 4. Treatment with Lunsumio should be withheld or discontinued permanently as recommended.

Tumour flare

Tumour flare has been reported in patients treated with Lunsumio (see section 4.8). Manifestations included new or worsening pleural effusions, localised pain and swelling at the sites of lymphoma lesions and tumour inflammation. Consistent with the mechanism of action of Lunsumio, tumour flare is likely due to the influx of T-cells into tumour sites following Lunsumio administration.

There are no specific risk factors for tumour flare that have been identified, however, there is a heightened risk of compromise and morbidity due to mass effect secondary to tumour flare in patients with bulky tumours located in close proximity to airways and/or a vital organ. Patients treated with Lunsumio should be monitored and evaluated for tumour flare at critical anatomical sites.

Tumour lysis syndrome (TLS)
TLS has been reported in patients receiving Lunsumio (see section 4.8). Patients must have adequate hydration prior to the administration of Lunsumio. Patients should be administered prophylactic anti-hyperuricemic therapy (e.g allopurinol, rasburicase), as appropriate. Patients should be monitored for signs or symptoms of TLS, especially patients with high tumour burden or rapidly proliferative tumours, and patients with reduced renal function. Patients should be monitored for blood chemistries and abnormalities should be managed promptly.

Immunisation

Live and/or live-attenuated vaccines should not be given concurrently with Lunsumio. Studies have not been conducted in patients who recently received live vaccines.

Patient card

The prescriber must discuss the risks of Lunsumio therapy with the patient. The patient should be provided with the patient card and instructed to carry it at all times. The patient card describes the

common signs and symptoms of CRS and ICANS, including instructions on when a patient should seek medical attention.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

A transient clinically relevant effect on CYP450 substrates with a narrow therapeutic index (e.g. warfarin, voriconazole, cyclosporine, etc) cannot be excluded, since initiation of Lunsumio treatment causes a transient increase in cytokine levels which may cause inhibition of CYP450 enzymes. On initiation of Lunsumio therapy in patients being treated with CYP450 substrates with a narrow therapeutic index, therapeutic monitoring should be considered. The dose of the concomitant medicinal product should be adjusted as needed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception

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

Pregnancy

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

Breast-feeding

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

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lunsumio has major influence on the ability to drive and use machines.. Due to the potential for ICANS, patients receiving Lunsumio are at risk of depressed level of consciousness (see section 4.4). Due to the potential for ICANS, patients should be advised to exercise caution while (or avoid if symptomatic) driving, cycling or using heavy or potentially dangerous machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The adverse reactions (ARs) described in this section were identified from the pivotal clinical trial GO29781 in patients treated at the recommended dose (n=218). Patients had follicular lymphoma (41.3%), diffuse large B-cell lymphoma/transformed follicular lymphoma (40.4%) mantle cell lymphoma (11.5%), Richter's transformation (6.4%), and other histologies (0.5%). The median number of cycles of Lunsumio received was 8 (range 1 -17), 37% of patients received 8 cycles, and 15% received more than 8 cycles up to 17 cycles.

The most common adverse reactions (≥ 20%) observed were cytokine release syndrome, neutropenia, pyrexia, hypophosphatemia and headache. The most common serious adverse reactions (≥ 2%) observed included cytokine release syndrome (CRS) (21% by ASTCT grading system), pyrexia (5%), and pneumonia (3%). Nine of 218 patients (4.1%) discontinued Lunsumio due to an adverse event. CRS was the only adverse reaction that led to discontinuation in more than one patient (2 patients [0.9%]).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions are listed below by MedDRA system organ class (SOC) and categories of frequency. Frequency categories are defined as very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 5 Adverse reactions occurring in patients treated with Lunsumio

System organ class / preferred term or adverse reaction	**All grades**	**Grade 3 – 4**
Infections and infestations		
Upper respiratory tract infection	Common	Common
Urinary tract infection	Common	Common
Pneumonia	Common	Common
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)		
Tumour flare	Common	Common
Blood and lymphatic system disorders		
Neutropenia[1]	Very common	Very common
Anaemia	Very common	Common
Thrombocytopenia[2]	Very common	Common
Febrile neutropenia	Common	Common
Haemophagocytic lymphohistiocytosis[5]	Uncommon	Uncommon
Immune system disorders		
Cytokine release syndrome[3]	Very common	Common
Metabolism and nutrition disorders		
Hypophosphataemia	Very common	Very common
Hypokalaemia	Very common	Common
Hypomagnesaemia	Very common	Very rare
Tumour lysis syndrome	Uncommon	Uncommon

System organ class / preferred term or adverse reaction	All grades	Grade 3 – 4
Nervous system disorders		
Headache	Very common	Uncommon
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome[4,5]	Common	Very rare
Gastrointestinal disorders		
Diarrhoea	Very common	Very rare
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash	Very common	Uncommon
Pruritus	Very common	Very rare
Dry skin	Very common	Very rare
General disorders and administration site conditions		
Pyrexia	Very common	Common
Chills	Very common	Uncommon
Investigations		
Alanine aminotransferase, increased	Very common	Common
Aspartate aminotransferase, increased	Common	Common

[1] Neutropenia includes neutropenia and neutrophil count decreased
[2] Thrombocytopenia includes thrombocytopenia and platelet count decreased
[3] By American Society for Transplant and Cellular Therapy
[4] Consistent with the medical concept of ICANS according to American Society for Transplant and Cellular Therapy and includes confusional state, ICANS, lethargy, encephalopathy, depressed level of consciousness, and memory impairment
[5] The frequency calculation is based on additional clinical studies

Description of selected adverse reactions

Cytokine release syndrome (CRS)

CRS (ASTCT grading system) of any grade occurred in 39% (86/218) of patients, with grade 2 occurring in 14%, grade 3 occurring in 2.3%, and grade 4 occurring in 0.5% of patients treated with Lunsumio. The one patient with the grade 4 event was a patient with FL in the leukemic phase who also experienced concurrent TLS.

CRS of any grade occurred in 15% of patients after the Cycle 1, Day 1 dose; 5% after the Cycle 1, Day 8 dose; 33% after the Cycle 1, Day 15 dose, 5% occurred in patients after the Cycle 2 and 1% in Cycles 3 and beyond. The median time to CRS onset from the start of administration in Cycle 1 Day 1 was 5 hours (range: 1-73 hours), Cycle 1 Day 8 was 28 hours (range: 5-81 hours), Cycle 1 Day 15 was

25 hours (range: 0.1-391 hours), and Cycle 2 Day 1 was 46 hours (range: 12-82 hours). CRS resolved in all patients, and the median duration of CRS events was 3 days (range 1-29 days).

Of the 86 patients that experienced CRS, the most common signs and symptoms of CRS included pyrexia (98%), chills (36%), hypotension (35%), tachycardia (24%), hypoxia (22%) and headache (16%).

Tocilizumab and/or corticosteroids were used to manage a CRS event in 16% of patients: 6% received tocilizumab alone, 6% received corticosteroids alone, and 4% received both tocilizumab and corticosteroids. Among the 10% of patients who received tocilizumab (with or without a corticosteroid), 86% received only one dose of tocilizumab, with no more than two doses of tocilizumab administered for a single CRS event. In patients experiencing Grade 2 CRS, 48% of patients were treated with symptomatic management without corticosteroids or tocilizumab, 18% received tocilizumab alone, 21% received corticosteroids alone, and 12% received both corticosteroids and tocilizumab. Patients with grade 3 or grade 4 CRS received tocilizumab, corticosteroids, vasopressors and/or oxygen supplementation. Three percent of patients experienced hypotension and/or hypoxia without fever following Lunsumio administration; 2% of patients received tocilizumab and/or corticosteroids in the absence of fever.

Hospitalizations due to CRS occurred in 21% of patients and the median duration of hospitalization was 5 days (range 0-30 days).

Neutropenia

Neutropenia of any grade occurred in 28% of patients, including 24% Grade 3-4 events. The median time to onset of first neutropenia/neutrophil count decreased events was 48 days (range: 1-280 days), with median duration of 8 days (range: 1-314 days). Of the 60 patients who had neutropenia/neutrophil count decreased events 68% received treatment G-CSF to treat the events.

Serious infections

Serious infections of any grade occurred in 17% of patients. 1.8% of patients experienced serious infections concurrently with grade 3-4 neutropenia. The median time to onset of first serious infection was 50 days (range: 1-561 days), with median duration of 12 days (range: 2-174 days). Grade 5 events occurred in 0.9% of patients, which included pneumonia and sepsis.

Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome

Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) occurred in 2.1% (20/949) of patients, 19 patients had Grade 1-2 events and 1 patient had Grade 3 event. The majority of events occurred during the first cycle of treatment. The majority of cases resolved. The median time to onset from initial dose was 17 days (range: 1 to 48 days). The median duration was 3 days (range: 1-20 days).

Tumour flare

Tumour flare (including pleural effusion and tumour inflammation) occurred in 4% of patients, which included 1.8% grade 2 and 2.3% grade 3 events. The median time to onset was 13 days (range 5-84 days), and median duration was 10 days (range 1-77 days).

Tumour Lysis Syndrome (TLS)

TLS occurred in 0.9% of patients, concurrent with CRS. One patient with follicular lymphoma was in the leukemic phase who experienced Grade 4 TLS. TLS onset was on days 2 and 24, and resolved within 4 and 6 days, respectively.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In case of overdose, patients should be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions, and appropriate symptomatic treatment instituted.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents; other antineoplastic agents; monoclonal antibodies,
ATC code: L01FX25

Mechanism of action

Mosunetuzumab is an anti-CD20/CD3 T-cell engaging bispecific antibody targeting CD20-expressing B-cells. It is a conditional agonist; targeted B-cell killing is observed only upon simultaneous binding to CD20 on B-cells and CD3 on T-cells. Engagement of both arms of mosunetuzumab results in the formation of an immunologic synapse between a target B cell and a cytotoxic T cell leading to T-cell activation. Subsequent directed release of perforin and granzymes from T-cell activation through the immunologic synapsis induce B-cell lysis leading to cell death.

Lunsumio caused B-cell depletion (defined as CD19 B-cell counts < 0.07 x 10^9/L) and hypogammaglobulinemia (defined as IgG levels < 500 mg/dL).

Clinical efficacy and safety

Relapsed or refractory B-cell Non-Hodgkin's lymphoma

An open-label, multicentre, multi-cohort study (GO29781) was conducted to evaluate Lunsumio in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma for whom there was no available therapy expected to improve survival. In the follicular lymphoma (FL) cohort (n=90), patients with relapsed or refractory FL (Grade 1-3A) were required to have received at least two prior systemic therapies, including an anti-CD20 monoclonal antibody and an alkylating agent. Patients with FL Grade 3b and patients with transformed FL at study entry were not eligible; those with a history of transformed FL but FL Grade 1-3A at study entry were included in the FL cohort.

The study excluded patients with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≥ 2, significant cardiovascular disease (such as New York Heart Association Class III or IV cardiac disease, myocardial infarction within the last 6 months, unstable arrhythmias, or unstable angina), significant active pulmonary disease, impaired renal functions (Creatinine clearance [CrCl] < 60 mL/min with elevated serum creatinine level), active autoimmune disease requiring immunosuppressive therapy, active infections (i.e., chronic active EBV, acute or chronic hepatitis C, hepatitis B, HIV), progressive multifocal leukoencephalopathy, current or a history of CNS lymphoma or CNS disease, a history of macrophage activation syndrome / hemophagocytic lymphohistiocytosis, prior allogeneic stem cell transplant, or prior organ transplantation.

Patients received Lunsumio intravenously in a 21-day Cycle as follows:

- Cycle 1 Day 1: 1 mg
- Cycle 1 Day 8: 2 mg
- Cycle 1 Day 15: 60 mg
- Cycle 2 Day 1: 60 mg
- Cycle 3 and beyond Day 1: 30 mg

The median number of cycles was 8, 59% received 8 cycles, and 18% received more than 8 cycles up to 17 cycles.

The median age was 60 years (range 29 to 90 years) with 31% being > age 65, and 7.8% being ≥ age 75. Sixty-one percent were male, 82% were white, 9% were Asian, 4% were Black, 100% had an ECOG performance status of 0 or 1 and 34% of patients had bulky disease (at least one lesion > 6 cm). The median number of prior therapies was 3 (range: 2-10), with 38% receiving 2 prior therapies, 31% receiving 3 prior therapies and 31% receiving more than 3 prior therapies.

All patients received prior anti-CD20 and alkylator therapies, 21% received autologous stem cell transplant, 19% received PI3K inhibitors, 9% received prior rituximab plus lenalidomide therapy, and 3% received CAR-T therapies. Seventy-nine percent of patients were refractory to prior anti-CD20 monoclonal antibody therapy and 53% were refractory to both anti-CD20 monoclonal antibody and alkylator therapy. Sixty-nine percent of patients were refractory to the last prior therapy and 52% had progression of disease within 24 months of first systemic therapy.
The primary efficacy endpoint was complete response (CR) as assessed by an independent review facility (IRF) according to standard criteria for NHL (Cheson 2007). The efficacy results are summarised in Table 6.

Table 6 Summary of efficacy in patients with relapsed/refractory FL

Efficacy parameter	**Lunsumio N=90**
Median observation time 18.3 months (range 2 – 27 months)	
Complete Response (CR), n (%), (95% CI)	54 (60.0) (49.1, 70.2)
Objective Response Rate (ORR), n (%) (95% CI)	72 (80.0) (70.3, 87.7)
Partial Response (PR) n (%) (95% CI)	18 (20.0) (12.3, 29.8)
Duration of Response (DOR)[1]	
Patients with event, n (%)	29 (40.3)
Median, months (95% CI)	22.8 (9.7, NR)
K-M event-free proportion	
12 months (95% CI)	61.8 (50.0, 73.7)
18 months (95% CI)	56.9 (44.1, 69.6)
Duration of Complete Response (DOCR)[2]	
Patients with event, n (%)	16 (29.6)
Median, months (95% CI)	NR (14.6, NR)
K-M event-free proportion,	
12 months (95% CI)	71.4 (57.9, 84.9)
18 months (95% CI)	63.7 (48.0, 79.4)

CI=confidence interval; K-M=Kaplan-Meier; NR=not reached.
Clinical Cut-off: 27 August 2021
Hypothesis testing was conducted on the primary endpoint of IRF assessed CR rate.
[1] DOR is defined as the time from the initial occurrence of a documented PR or CR until the patient experiences an event (documented disease progression or death due to any cause, whichever occurs first).
[2] DOCR is defined as the time from the initial occurrence of a documented CR until the patient experiences an event (documented disease progression or death due to any cause, whichever occurs first).

The median follow-up for DOR was 14.9 months. Additional exploratory efficacy outcomes included the median time to first response (1.4 months, range: 1.1 - 8.9) and the median time to first complete response (3.0 months, range: 1.1- 18.9).

Immunogenicity

The immunogenicity of mosunetuzumab was evaluated using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). No patients tested positive for anti-mosunetuzumab antibodies in 418 ADA-evaluable patients who received Lunsumio single-agent intravenous treatments in Study GO27981. Based on the available information, the clinical relevance of anti-mosunetuzumab antibodies could not be assessed.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit results of studies with Lunsumio in all subsets of the paediatric population for the treatment of mature B-cell neoplasms (see section 4.2 for information on paediatric use).

Conditional approval

This medicinal product has been authorised under a so-called 'conditional approval' scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited. The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Mosunetuzumab pharmacokinetic (PK) exposure increased in an approximately dose-proportional manner over the dose range studied, from 0.05 to 60 mg. The population pharmacokinetic following intravenous administrations of Lunsumio was described by a 2-compartment PK model with time-dependent clearance, which was parameterized as descending to a steady-state plateau (CL_{ss}) from a baseline value (CL_{base}) at the start of treatment according to transitional half-life of 16.3 days. Moderate to high pharmacokinetic variability for mosunetuzumab was observed and characterized by inter-individual variability (IIV) ranging from 18% to 86% coefficient of variation (CV) for mosunetuzumab PK parameters: IIV was estimated for CL_{base} (63% CV), central volume of distribution (31% CV), peripheral volume of distribution (25% CV), CL_{ss} (18% CV), and transitional half-life (86% CV).

After the first two Cycles (i.e., 42 days) of the dosing with Lunsumio, the serum concentration reaches the C_{max} at the end of dose of Cycle 2 Day 1 of the Lunsumio intravenous infusion with an average maximal concentration of 17.9 µg/mL and %CV of 49.6%. The average total two cycles (42 days) mosunetuzumab exposure AUC was 126 day•µg/mL with %CV of 44.4%.

Absorption

Lunsumio is administered intravenously.

Distribution

The population estimate of central volume of distribution for mosunetuzumab was 5.49 L with intravenous infusion of Lunsumio. Because mosunetuzumab is an antibody, protein binding studies were not conducted.

Biotransformation

The metabolic pathway of mosunetuzumab has not been directly studied. Like other protein therapeutics, mosunetuzumab is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways.

Elimination

Based on a population pharmacokinetic analysis, the estimated mean CL_{ss} and baseline clearance (CL_{base}) were 1.08 L/day and 0.584 L/day, respectively. The terminal half-life estimate was 16.1 days at steady state based on population pharmacokinetic model estimates. The results obtained in study GO29781 indicate that mosunetuzumab serum concentration reaches the C_{max} at the end of the intravenous infusion and declines in a bi-exponential fashion.

Special populations

Elderly

Age did not have an effect on the pharmacokinetics of mosunetuzumab based on a population pharmacokinetic analysis with patients aged 19-96 years (n=439). No clinically important difference was observed in the pharmacokinetics of mosunetuzumab for patients in this age group.

Bodyweight

Like other therapeutic proteins, bodyweight was positively associated with mosunetuzumab estimated clearance and volume of distribution. However, based on exposure-response analysis and clinical exposure margins, considering the exposures in patients at either "low" (<50 kg) or "high" (≥112 kg) weight, no dose adjustment is required due to patient bodyweight.

Gender

Based upon population pharmacokinetic analysis, steady-state clearance of mosunetuzumab is marginally lower in females (~13%) compared to males. No dose adjustment is required due to gender, based on exposure-response analysis.

Race

Race (Asian vs. non-Asian) was not identified as a covariate influencing mosunetuzumab pharmacokinetics.

Renal impairment

No dedicated studies have been conducted to determine the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of mosunetuzumab. The renal elimination of intact mosunetuzumab, an IgG monoclonal antibody, is expected to be low and of minor importance.

The population PK analysis of mosunetuzumab showed that creatinine clearance (CrCl) does not affect pharmacokinetics of mosunetuzumab. Pharmacokinetics of mosunetuzumab in patients with mild (CrCl 60 to 89 mL/min, n=178) or moderate (CrCl 30 to 59 mL/min, n=53) renal impairment were similar to those in patients with normal renal function (CrCl ≥ 90 mL/min, n=200). Pharmacokinetic data in patients with severe renal impairment (CrCl 15 to 29 mL/min) is limited (n=1), therefore no dose recommendations can be made. Lunsumio was not studied in patients with end-stage renal disease and/or who are on dialysis.

Hepatic impairment

No specific studies have been conducted to determine the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of mosunetuzumab. IgGs are mainly eliminated via intracellular catabolism and hepatic impairment is not expected to influence clearance of mosunetuzumab.

The population PK analysis of mosunetuzumab showed that hepatic impairment does not affect pharmacokinetics of mosunetuzumab. Pharmacokinetics of mosunetuzumab in patients with mild hepatic impairment (total bilirubin > ULN to 1.5 x ULN or AST > ULN, n=53) were similar to those in patients with normal hepatic function (n=384). The number of patients with moderate hepatic impairment is limited (total bilirubin > 1.5–3 x ULN, any AST, n=2) and no patients with severe hepatic impairment have been studied.

Paediatric population

No studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of mosunetuzumab in the paediatric population (< 18 years old).

5.3 Preclinical safety data

Systemic toxicity

Key nonclinical findings with mosunetuzumab identified in single- and repeat-dose toxicity studies up to 26-weeks in duration included transient post-dose CRS primarily limited to the first dose, vascular/perivascular inflammatory cell infiltrates that were primarily in the CNS and infrequently in other organs that were likely secondary to cytokine release and immune cell activation, and increased susceptibility to infection following chronic dosing due to sustained B-cell depletion.

All of the findings were considered pharmacologically-mediated effects and reversible. Across studies there was a single incidence of convulsion in one animal at C_{max} and AUC exposures (time-averaged over 7 days) of 3.3- and 1.8- fold higher, respectively, than those in patients receiving Lunsumio at the recommended dose and schedule in Study GO29781.

Impairment of fertility

An assessment of the male and female reproductive organs was included in a 26-week chronic toxicity study in sexually mature cynomolgus monkeys administered by intravenous infusion. Mosunetuzumab had no effect on either male or female reproductive organs at exposures (AUC) similar to exposure (AUC) in patients receiving the recommended dose.

Reproductive toxicity

No developmental toxicity studies in animals have been conducted with mosunetuzumab. Based on low placental transfer of antibodies during the first trimester, the mechanism of action and available data of mosunetuzumab, and the data on the anti-CD20 antibody class, the risk for teratogenicity is low. Studies with mosunetuzumab in non-pregnant animals have demonstrated that prolonged B-cell depletion can lead to increased risk of opportunistic infection, which may cause foetal loss. Transient CRS associated with Lunsumio administration may also be harmful to pregnancy.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-histidine
L-methionine
Acetic acid (pH adjustment)
Sucrose
Polysorbate 20 (E 432)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

- Do not mix Lunsumio with, or administer through the same infusion line, as other medicinal products.
- Do not use solvents other than sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) solution for injection to dilute Lunsumio since its use has not been tested.

- No incompatibilities have been observed between Lunsumio and intravenous infusion bags with product contacting materials of polyvinyl chloride (PVC), or polyolefins (PO) such as polyethylene (PE) and polypropylene (PP). In addition, no incompatibilities have been observed with infusion sets or infusion aids with product contacting materials of PVC, PE, polyurethane (PUR), polybutadiene (PBD), silicone, acrylonitrile butadiene styrene (ABS), polycarbonate (PC), polyetherurethane (PEU), fluorinated ethylene propylene (FEP), or polytetrafluorethylene (PTFE), or with drip chamber filter membrane composed of polyamide (PA).
- Do not use an in-line filter.

6.3 Shelf life

Unopened vial

3 years

Diluted solution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2 °C - 8 °C and 24 hours at 9 °C - 30 °C.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 °C to 8 °C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C).
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.
For storage conditions after dilution of the medicinal product,see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

1 mg concentrate for solution for infusion

Type I glass-vial with a butyl rubber stopper and an aluminium seal with a plastic dark grey flip-off cap containing 1 mg of concentrate for solution for infusion.

Pack of one vial.

30 mg concentrate for solution for infusion

Type I glass-vial with a butyl rubber stopper and an aluminium seal with a plastic light blue flip-off cap containing 30 mg of concentrate for solution for infusion.

Pack of one vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

General precautions

Lunsumio contains no preservative and is intended for single-dose only. Proper aseptic technique throughout the handling of this medicinal product should be followed. Do not shake.

Instructions for dilution

Lunsumio must be diluted into a PVC or polyolefin (PO) such as polyethylene (PE) and polypropylene infusion bag containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) solution for injection by a healthcare professional using aseptic technique prior to administration.

Use sterile needle and syringe to prepare Lunsumio. Discard any unused portion.

A dedicated infusion line should be used during intravenous administration.

Do not use an in-line filter to administer Lunsumio.

Drip chamber filters can be used to administer Lunsumio.

Preparation for infusion

1. Withdraw and discard a volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) solution for injection equal to the volume of the Lunsumio required for the patient's dose from the infusion bag according to the Table 7 below.
2. Withdraw the required volume of Lunsumio from the vial using a sterile syringe and dilute into the infusion bag. Discard any unused portion left in the vial.

Table 7: Dilution of Lunsumio

Day of treatment		**Dose of Lunsumio**	**Volume of Lunsumio in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) or 4.5 mg/mL (0.45%) solution for injection**	**Size of infusion bag**
Cycle 1	Day 1	1 mg	1 mL	50 mL or 100 mL
	Day 8	2 mg	2 mL	50 mL or 100 mL
	Day 15	60 mg	60 mL	100 mL or 250 mL
Cycle 2	Day 1	60 mg	60 mL	100 mL or 250 mL
Cycle 3 and beyond	Day 1	30 mg	30 mL	100 mL or 250 mL

3. Gently mix the infusion bag by slowly inverting the bag. Do not shake.
4. Inspect the infusion bag for particulates and discard if present.
5. Apply the peel-off label from the leaflet to the infusion bag.

For storage conditions of the infusion bags, see section 6.3.

Disposal

The release of pharmaceuticals into the environment should be minimised. Medicinal products should not be disposed of via wastewater and disposal through household waste should be avoided.
The following points should be strictly adhered to regarding the use and disposal of syringes and other medicinal sharps:

- Needles and syringes should never be reused.
- Place all used needles and syringes into a sharps container (puncture-proof disposable container).

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/22/1649/001
EU/1/22/1649/002

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 3 June 2022
Date of latest renewal: 19 April 2024

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POSTAUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Genentech, Inc.
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080
USA

F.Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4058 Basel
Switzerland

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
GERMANY

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in Article 9 of Regulation (EC) No 507/2006 and, accordingly, the marketing authorisation holder (MAH) shall submit PSURs every 6 months.

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c (7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

The MAH shall ensure that in each Member State where Lunsumio is marketed, all patients/carers who are expected to use Lunsumio have access to/are provided with the Patient Card which will inform and explain to patients the risks of cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS). The Patient Card also includes a warning message for healthcare professionals treating the patient that the patient is receiving Lunsumio.

The patient card shall contain the following key messages:

- A description of the key signs and symptoms of CRS
- A description of the key signs and symptoms of ICANS
- A description of when to seek urgent attention from the healthcare provider or seek emergency help, should signs and symptoms of CRS or ICANS present themselves
- The prescribing physician's contact details

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14-a(4) of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due Date
In order to provide further evidence of efficacy and safety of mosunetuzumab in follicular lymphoma, the MAH will provide results from Study GO42909, a randomised, open-label, multicentre trial evaluating mosunetuzumab in combination with lenalidomide in comparison to rituximab in combination with lenalidomide in patients with follicular lymphoma after at least one line of systemic therapy.	Q3 2026

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lunsumio 1 mg concentrate for solution for infusion
mosunetuzumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each vial contains 1 mg mosunetuzumab at a concentration of 1 mg/ml.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: L-histidine, L-methionine, acetic acid, sucrose, polysorbate 20, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
1 mg/1 mL
1 vial

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

For single use only
Read the package leaflet before use
For intravenous use after dilution

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not shake the vial
Do not use in-line filter

On the inside flap of the outer carton



Do not use in-line filter
Apply peel-off label from the enclosed leaflet to the infusion bag

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator
Do not freeze
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/22/1649/001

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

2 mL VIAL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTES OF ADMINISTRATION

Lunsumio 1 mg sterile concentrate
mosunetuzumab
IV use after dilution

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 mg/1 mL

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lunsumio 30 mg concentrate for solution for infusion
mosunetuzumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each vial contains 30 mg mosunetuzumab at a concentration of 1 mg/ml.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: L-histidine, L-methionine, acetic acid, sucrose, polysorbate 20, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
30 mg/30 mL
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For single use only
Read the package leaflet before use
For intravenous use after dilution

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

Do not shake the vial
Do not use in-line filter

On the inside flap of the outer carton



Do not use in-line filter
Apply peel-off label from the enclosed leaflet to the infusion bag

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator
Do not freeze
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/22/1649/002

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

50 mL VIAL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Lunsumio 30 mg concentrate for solution for infusion
mosunetuzumab
For intravenous use after dilution

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

30 mg/30 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Lunsumio 1 mg concentrate for solution for infusion
Lunsumio 30 mg concentrate for solution for infusion
mosunetuzumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Lunsumio is and what it is used for
2. What you need to know before you use Lunsumio
3. How to take Lunsumio
4. Possible side effects
5. How to store Lunsumio
6. Contents of the pack and other information

1. What Lunsumio is and what it is used for

Lunsumio contains the active substance mosunetuzumab, which is a type of antibody. This is a cancer medicine. It is used to treat adults who have a blood cancer called follicular lymphoma (FL).

In FL, a type of white blood cells called ‘B cells’ become cancerous. The abnormal B cells do not work properly and grow too quickly, crowding out the normal B cells in the bone marrow and lymph nodes that help protect you from infection.

Lunsumio is given to patients who have tried at least two previous treatments for FL, when either the cancer has not responded to them, or it has come back again.

How Lunsumio works

The active substance in Lunsumio, mosunetuzumab, is a monoclonal antibody, a type of protein that attaches to specific targets in the body. In this case, mosunetuzumab attaches to a target substance found on B cells, including the cancerous B cells, and another target found on ‘T cells’, a different type of white blood cell. T cells are another part of the body’s defences that can destroy invading cells. By attaching the two cells together like a bridge, Lunsumio encourages the T cells to destroy the cancerous B cells. This helps control the FL and prevent its spread.

2. What you need to know before you use Lunsumio

You must not be given Lunsumio

- if you are allergic to mosunetuzumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

If you are not sure, talk to your doctor or nurse before you are given Lunsumio.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before you are given Lunsumio if any of the following apply to you (or you are not sure):
- you have ever had heart, lung or kidney problems
- you have an infection, or have had an infection in the past which lasted a long time or keeps coming back
- you are due to have a vaccine or you know you may need to have one in the near future.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or nurse before having this medicine.

Tell your doctor straight away if you get symptoms of any of the side effects listed below during or after treatment with Lunsumio. You may need additional medical treatment. The symptoms of each side effect are listed in section 4.

- **Cytokine release syndrome (CRS) –** a condition associated with medicines that stimulate T cells.
  - Before each infusion, you may be given medicines, which help reduce possible side effects of cytokine release syndrome.
  - Haemophagocytic lymphohistiocytosis is a condition where the immune system makes too many infection-fighting cells called histiocytes and lymphocytes. Signs and symptoms may overlap with CRS, your doctor will check for this condition if your CRS does not respond to treatment or lasts longer than expected.
- **Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) –** a condition associated with effects on the nervous system. Symptoms include feeling confused, problems with memory, language or judgement, disorientation and confusion often accompanied by hallucination (seeing, hearing or feeling things that are not there), and not being able to concentrate.
- **Tumour lysis syndrome –** some people may get unusual levels of some salts in the blood **–** caused by the fast breakdown of cancer cells during treatment.
  - Your doctor or nurse will do blood tests to check for this condition. Before each infusion, you should be well-hydrated and may be given medicines that can help reduce high levels of uric acid. These may help reduce possible side effects of tumour lysis syndrome.
- **Tumour flare –** as your cancer is destroyed, it may react and appear to get worse **–** this is called 'tumour flare reaction'.
- **Infections –** you may get signs of infection, which can vary depending on where in the body the infection is.

Children and adolescents

This medicine should not be used in children or adolescents under the age of 18. This is because there is no information about use in this age group.

Other medicines and Lunsumio

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription and herbal medicines.

Pregnancy and breast-feeding

It is important to tell your doctor before and during treatment if you are pregnant, think you may be pregnant, or are planning to get pregnant. This is because Lunsumio may affect your unborn baby.

- Do not use Lunsumio during pregnancy, unless after discussion with your doctor, it is agreed that the benefits of treatment outweigh any risk to the unborn baby.

Contraception

Women who could become pregnant must use effective contraception during treatment – and for 3 months after the last dose of Lunsumio.

- Talk to your doctor or nurse about suitable methods of contraception.

Breast-feeding

You must not breast-feed during and for at least 3 months after your last treatment. This is because it is not known whether any Lunsumio passes into breast milk and could therefore affect the baby.

Driving and using machines

Lunsumio has major influence on your ability to drive, cycle or use any tools or machines. Due to the possible symptoms of ICANS, you should be careful while driving, cycling or using heavy or potentially dangerous machines. If you currently have such symptoms, avoid these activities and contact your doctor, nurse, or pharmacist. See section 4 for more information about side effects.

3. How Lunsumio is given

Lunsumio is given under the supervision of a doctor experienced in giving such treatments. Follow the treatment schedule explained to you by your doctor. Check with your doctor if you are not sure.

How Lunsumio is given

It is given into a vein, as a drip (infusion).

- It is given over 4 hours during the first cycle. Each cycle is 21 days and in the first cycle, you will be given the 4 hour infusion on day 1, day 8 and day 15.
- If side effects are not too severe, the dose may be given over 2 hours during the following cycles.

Medicines given before Lunsumio treatment

You may be given other medicines 30 to 60 minutes before you are given Lunsumio. This is to help prevent infusion reactions and fever. These other medicines may include:

- Corticosteroids – such as dexamethasone or methylprednisolone
- Paracetamol
- An antihistamine - such as diphenhydramine

How much Lunsumio is given

Lunsumio is normally given in cycles of 21 days. The recommended treatment duration is at least 8 treatment cycles. However, depending on side effects and how the disease responds to treatment, you may be given up to 17 cycles.

In cycle 1, you will be given 3 doses of Lunsumio in the 21 days:
- Day 1**:** 1 mg
- Day 8**:** 2 mg
- Day 15**:** 60 mg

In cycle 2, you will be given just one dose:
- Day 1**:** 60 mg

In cycles 3 to 17, you will be given just one dose:
- Day 1**:** 30 mg

If you miss a dose of Lunsumio

If you miss an appointment, make another one straight away. For the treatment to be fully effective, it is very important not to miss a dose.

If you stop receiving Lunsumio

Do not stop treatment with Lunsumio unless you have discussed this with your doctor. This is because stopping treatment may make your condition worse.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects

Tell your doctor straight away if you notice any of the symptoms of the following serious side effects. You may only get one or some of these symptoms.

Cytokine release syndrome
Symptoms can include:
- fever (38°C or higher)
- chills or shaking chills
- cold or pale clammy skin
- difficulty breathing
- feeling dizzy or lightheaded
- fast or uneven heartbeat
- confusion
- feeling very tired or weak
- fainting
- blurred vision
- headache.

Haemophagocytic lymphohistiocytosis

Symptoms can include:
- fever
- enlarged liver and/or spleen
- skin rash
- lymph node enlargement
- easy bruising
- kidney abnormalities
- breathing problems
- heart problems.

Tumour lysis syndrome
Symptoms can include:
- fever
- chills
- feeling or being sick (nausea and vomiting)
- confusion
- being short of breath
- fits (seizures)
- uneven heartbeat
- dark or cloudy urine
- unusual tiredness
- muscle or joint pain.

Shown in blood tests
- increase in potassium, phosphate or uric acid – which can cause kidney problems (part of tumour lysis syndrome)

Tumour flare
Symptoms can include:
- tender swollen lymph nodes
- chest pain
- cough or difficulty breathing easily
- pain at the site of the tumour.

Infections
Symptoms can include:
- fever
- cough
- chest pain
- tiredness
- shortness of breath
- painful rash
- sore throat
- burning pain when passing urine
- feeling weak or generally unwell.

Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)

The symptoms can occur days or weeks after you receive the infusion and may initially be subtle.
Symptoms can include:
- confusion/disorientation

- tiredness
- altered mental state
- lowered mental state
- impaired memory

If you have any of these symptoms after treatment with Lunsumio, tell your doctor straight away. You may need medical treatment.

Other side effects
Very common: may affect more than 1 in 10 people
- Rash
- Itchy skin
- Dry skin
- Diarrhoea
- Headache
- Fever
- Chills
- Cytokine release syndrome

Shown in blood tests
- Low levels of some white blood cells (neutropenia)
- Low number of red blood cells, which can cause tiredness and shortness of breath
- Low platelet count, which may make you more likely to bruise or bleed (thrombocytopenia)
- Low level of phosphate, potassium or magnesium
- High level of alanine aminotransferase in the blood

Common: may affect up to 1 in 10 people
- Lung infection
- Infection of upper airways (infection of nose, throat, sinuses)
- Urinary tract infection
- Fever due to low levels of neutrophils (a type of white blood cell)
- Tumour flare
- A serious immune reaction affecting the nervous system (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

Shown in blood tests
- Increased levels of liver enzymes, which may be a sign of liver problems

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people
- A rapid breakdown of tumour cells resulting in chemical changes in the blood and damage to organs, including the kidneys, heart, and liver (tumour lysis syndrome)
- A condition where the immune system makes too many infection-fighting cells called histiocytes and lymphocytes (haemophagocytic lymphohistiocytosis).

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Lunsumio

Lunsumio will be stored by the healthcare professionals at the hospital or clinic. The storage details that they must take account of are as follows

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the vial after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
- Do not freeze.
- The diluted solution should not be kept more than 24 hours at 2°C – 8°C and 24 hours at ambient temperature (9°C – 30°C).
- Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

Your healthcare professional will dispose of any unneeded medicine appropriately. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Lunsumio contains

- The active substance is mosunetuzumab.
- Lunsumio 1 mg: Each vial contains 1 milligram (mg) mosunetuzumab in 1 mL at a concentration of 1 mg/mL.
- Lunsumio 30 mg: Each vial contains 30 milligrams (mg) mosunetuzumab in 30 mL at a concentration of 1 mg/mL.
- The other ingredients are: L-histidine, L-methionine, acetic acid, sucrose, polysorbate 20 (E432), water for injections.

What Lunsumio looks like and contents of the pack

Lunsumio is a concentrate for solution for infusion (sterile concentrate). It is a clear, colourless liquid provided in a glass vial.

Each pack of Lunsumio contains one vial.

Marketing Authorisation Holder

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

Manufacturer

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 54 44

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika
Roche s. r. O.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta
Irreferi għall-Irlanda

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

This leaflet was last revised in

This medicine has been given ‘conditional approval’. This means that there is more evidence to come about this medicine.

The European Medicines Agency will review new information on this medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu/

The following information is intended for healthcare professionals only:

Procedures for proper handling and disposal of anticancer medicinal products should be considered.

Instructions for dilution

1. Withdraw and discard a volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) solution for injection equal to the volume of the Lunsumio required for the patient's dose from the infusion bag according to the table below.
2. Withdraw the required volume of Lunsumio from the vial using a sterile syringe and dilute into the infusion bag. Discard any unused portion left in the vial.

Table 1: Dilution of Lunsumio

Day of treatment		**Dose of Lunsumio**	**Volume of Lunsumio in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) or 4.5 mg/mL (0.45%) solution for injection**	**Size of infusion bag**
Cycle 1	Day 1	1 mg	1 mL	50 mL or 100 mL
	Day 8	2 mg	2 mL	50 mL or 100 mL
	Day 15	60 mg	60 mL	100 mL or 250 mL
Cycle 2	Day 1	60 mg	60 mL	100 mL or 250 mL
Cycle 3 and beyond	Day 1	30 mg	30 mL	100 mL or 250 mL

3. Gently mix the infusion bag by slowly inverting the bag. Do not shake.
4, Inspect the infusion bag for particulates and discard if present.
5. Apply the peel-off label from the leaflet to the infusion bag.

Diluted solution

The product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 °C to 8 °C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Peel-off label



Peel and apply this label to the infusion bag

次頁以降は非公表のため削除

LUNSUMIO [redacted]

[redacted]

Lunsumio

mosunetuzumab

[redacted].

[redacted]

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表一覧

表 1.7-1 同種同効品一覧表 2

各製品の最新の添付文書を参照すること。

Confidential - 秘

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	モスネツズマブ（遺伝子組換え）	モスネツズマブ（遺伝子組換え）	エプコリタマブ（遺伝子組換え）	タゼメトスタット臭化水素酸塩
販売名	ルンスミオ皮下注5 mg ルンスミオ皮下注45 mg	ルンスミオ点滴静注1 mg ルンスミオ点滴静注30 mg	エプキンリ皮下注4mg エプキンリ皮下注48mg	タズベリク錠200mg
会社名	中外製薬株式会社	中外製薬株式会社	ジェンマブ株式会社	エーザイ株式会社
効能又は効果（医薬品）・効能，効果又は性能（再生医療等製品）	再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	○以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 高悪性度B細胞リンパ腫 原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫 ○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	再発又は難治性の *EZH2*遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）
添付文書 改訂日	—	2025年3月改訂（第2版）	2025年2月改訂（第4版）	2025年9月改訂（第6版）

Confidential - 秘

Confidential - 秘

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続）

一般的名称	モスネツズマブ（遺伝子組換え）	リソカブタゲン　マラルユーセル	チサゲンレクルユーセル
販売名	ルンスミオ皮下注5mg ルンスミオ皮下注45 mg	ブレヤンジ静注	キムリア点滴静注
会社名	中外製薬株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
効能又は効果（医薬品）・効能，効果又は性能（再生医療等製品）	再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 ・　びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 ただし、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。	1.　再発又は難治性の CD19陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。 ● 初発の患者では標準的な化学療法を2回以上施行したが寛解が得られない場合 ● 再発の患者では化学療法を1回以上施行したが寛解が得られない場合 ● 同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合 2.　再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない、かつ、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。 ● 初発の患者では化学療法を2回以上、再発の患者では再発後に化学療法を1回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合 ● 濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算2回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を1回以上施行したが、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合 3.　再発又は難治性の濾胞性リンパ腫。ただし、以下の場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。 ● 初発の患者では全身療法を2回以上、再発の患者では再発後に全身療法を1回以上施行し、全身療法により奏効が得られなかった又は奏効が得られたが再発した場合
添付文書改訂日	—	2025年3月改訂（第1版）	2025年3月改訂（第1版）

Confidential - 秘

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続）

一般的名称	モスネツズマブ（遺伝子組換え）	ブリナツモマブ（遺伝子組換え）	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）	ベンダムスチン塩酸塩
販売名	ルンスミオ皮下注5mg ルンスミオ皮下注45 mg	ビーリンサイト点滴静注用35μg	ガザイバ点滴静注1000mg	トレアキシン点滴静注用25mg トレアキシン点滴静注用100mg トレアキシン点滴静注液100mg/4mL
会社名	中外製薬株式会社	アムジェン株式会社	中外製薬株式会社	シンバイオ製薬株式会社
効能又は効果（医薬品）・効能，効果又は性能（再生医療等製品）	再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病	○CD20陽性の濾胞性リンパ腫 ○CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）	○低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫 ○再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ○慢性リンパ性白血病 ○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置
添付文書改訂日	—	2025年4月改訂（第3版）	2024年6月改訂（第4版）	2021年11月改訂（第2版；トレアキシン点滴静注用） 2023年12月改訂（第6版；トレアキシン点滴静注液）

Confidential - 秘

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続）

一般的名称	モスネツズマブ（遺伝子組換え）	レナリドミド水和物	リツキシマブ（遺伝子組換え）
販売名	ルンスミオ皮下注5mg ルンスミオ皮下注45 mg	レブラミドカプセル2.5mg レブラミドカプセル5mg	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg
会社名	中外製薬株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	全薬工業株式会社
効能又は効果（医薬品）・効能，効果又は性能（再生医療等製品）	再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	○多発性骨髄腫 ○5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 ○再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 ○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫	○CD20陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○CD20陽性の慢性リンパ性白血病 ○免疫抑制状態下の CD20陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ○既存治療で効果不十分なループス腎炎 ○下記のネフローゼ症候群 ・　頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群 ・　難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型，ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ○全身性強皮症 ○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 ○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与
添付文書 改訂日	—	2025年6月改訂（第6版）	2025年3月改訂（第13版）

Confidential - 秘

＊2025年3月改訂（第2版）
2024年12月作成

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	30600AMX00306	30600AMX00307
販売開始	2025年3月	2025年3月

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

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

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	0.9～1.2 （生理食塩液に対する比）	

4．効能又は効果

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

5．効能又は効果に関連する注意

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

5.2 十分な経験を有する病理医により、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[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)]。

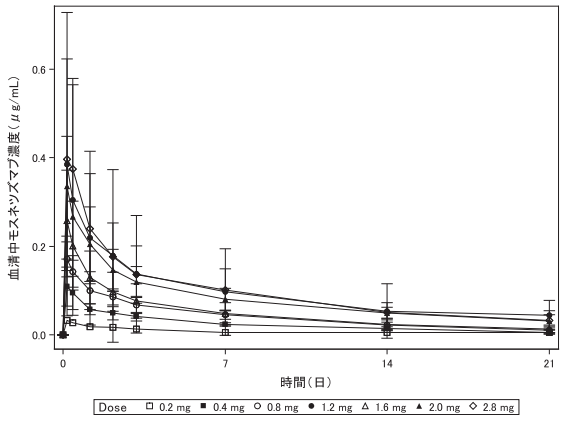
16. 薬物動態

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

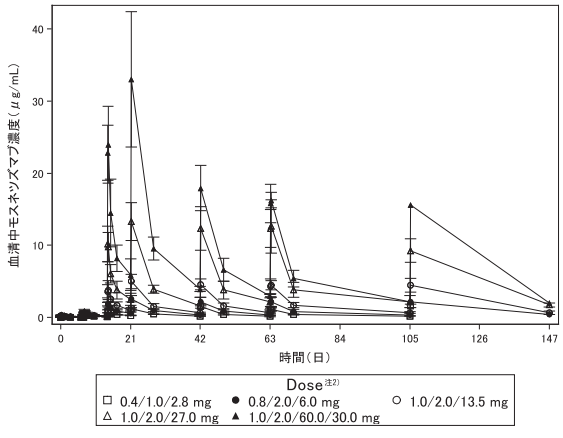
平均値±標準偏差。ただし、T_{max}は中央値（最小値-最大値）、例数が1例の場合は個別値。

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27日承認、CTD2.7.2.4.9）
3）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GO29781試験）（2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.3.2）
4）国内第Ⅰ相試験（JO40295試験）（2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.3.1）
5）母集団薬物動態解析（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.3.1）
6）薬物間相互作用（2024年12月27日承認、CTD2.7.2.4.10）
7）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GO29781試験）（2024年12月27日承認、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27日承認、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27日承認、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

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

202503A

＊＊2025年2月改訂（第4版、用法及び用量変更）
＊2024年6月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：24箇月

	4mg	48mg
承認番号	30500AMX00259000	30500AMX00260000
販売開始	2023年11月	2023年11月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

抗悪性腫瘍剤／二重特異性抗体製剤
エプコリタマブ（遺伝子組換え）注

エプキンリ®皮下注4mg
エプキンリ®皮下注48mg

EPKINLY® Subcutaneous Injection

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、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

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。また、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、7.3、7.5、8.1、11.1.1参照]

1.3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群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。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
1バイアル（0.8mL）中

販売名		エプキンリ皮下注4mg	エプキンリ皮下注48mg
有効成分	エプコリタマブ（遺伝子組換え）注)	4.0mg	48.0mg
添加剤	酢酸ナトリウム水和物	2.82mg	2.82mg
	氷酢酸	0.19mg	0.19mg
	D-ソルビトール	21.9mg	21.9mg
	ポリソルベート80	0.32mg	0.32mg

注）本剤は、遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	エプキンリ皮下注4mg	エプキンリ皮下注48mg
剤形	注射剤（バイアル）	
外観	無色～淡黄色の澄明または僅かに乳白色を呈する液である。	
pH	5.2～5.8	
浸透圧比（日局生理食塩液に対する比）	約0.8	

4．効能又は効果
○以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
高悪性度B細胞リンパ腫
原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

＊＊5．効能又は効果に関連する注意
本剤による治療は、抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。[17.1.1-17.1.5参照]

＊＊6．用法及び用量
〈再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉
・2ステップ漸増
通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目及び22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。
〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉
・3ステップ漸増
通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目に1回3mg、22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。

7．用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤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。
7.2 本剤投与によるサイトカイン放出症候群及び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。[1.2、8.1、8.6、11.1.1、11.1.5参照]
7.3 本剤投与によるサイトカイン放出症候群を軽減させるため、本剤投与前後に下表のとおり薬剤投与を行うこと。[1.2、8.1、11.1.1参照]

サイクル	対象患者	薬剤	投与スケジュール
1サイクル目（1、8、15及び22日目）	全ての患者	・副腎皮質ホルモン剤	本剤の週1回投与毎： ・本剤投与30～120分前 ・本剤投与後1、2及び3日目
		・抗ヒスタミン剤 ・解熱鎮痛剤	本剤の週1回投与毎： ・本剤投与30～120分前

サイクル	対象患者	薬剤	投与スケジュール
2サイクル目以降	本剤の前回投与後にGrade 2又は3[注)]のサイトカイン放出症候群があらわれた患者	・副腎皮質ホルモン剤	サイトカイン放出症候群発現後、次回の本剤投与時： ・本剤投与30～120分前 ・本剤投与後1、2及び3日目 本剤の投与後にGrade 2以上のサイトカイン放出症候群があらわれなくなるまで投与を行う。

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

7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度[注)]	処置
サイトカイン放出症候群	Grade 3以下	回復するまで休薬する。
	Grade 4	投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade 2以下	回復するまで休薬する。
	Grade 3	回復するまで休薬する。再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
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	500/mm^3未満	500/mm^3以上になるまで休薬する。
腫瘍崩壊症候群	－	回復するまで休薬する。

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

＊＊**7.5** 以下のいずれかに該当する投与遅延があった場合は、サイトカイン放出症候群を軽減するために、1サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始すること。［1.2、8.1、11.1.1参照］

〈再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉

・0.16mgと0.8mgの投与間隔が8日を超えた場合
・0.8mgと48mgの投与間隔が14日を超えた場合
・48mgの投与間隔が6週間を超えた場合
その後は、予定されていた次の投与サイクル（投与を延期したサイクルの次の投与サイクル）の1日目から投与を再開すること。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

・0.16mgと0.8mg又は0.8mgと3mgの投与間隔が8日を超えた場合
・3mgと48mgの投与間隔が14日を超えた場合
・48mgの投与間隔が6週間を超えた場合
その後は、予定されていた次の投与サイクル（投与を延期したサイクルの次の投与サイクル）の1日目から投与を再開すること。

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、7.3、7.5、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薬の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、低血圧、低酸素症、悪寒、頻脈、頭痛、呼吸困難等について、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入院管理を検討すること。ただし、少なくとも1サイクル目の初回の48mg投与後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 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれることがあるので、本剤の投与中は、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、脳浮腫等について、観察を十分に行うこと。また、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 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群として意識レベルの変化、痙攣発作等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には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 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又は帯状疱疹等の再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立ってニューモシスチス・イロベチイ等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。［9.1.1、11.1.3参照］

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.4参照］

8.6 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。［7.2、11.1.5参照］

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 感染症を合併している患者

血球減少により感染症が悪化するおそれがある。［8.4、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4ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られており、本剤の作用機序から、本剤の妊娠中の曝露により、B細胞リンパ球減少症及び正常な免疫反応の変化等、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。［9.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への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知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊＊	治療域が狭いCYP基質 ワルファリン シクロスポリン ボリコナゾール等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、本剤の初回投与から最初の48mg投与の14日後まで、並びにサイトカイン放出症候群の発現中及び発現後は、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**（62.6%[注1)]、48.8%[注2)]）

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、本剤の投与

中止、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。[1.2、7.2、7.3、7.5、8.1参照]

注1）本剤を2ステップ漸増で投与した大細胞型B細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A及び3B）患者を対象とした臨床試験（GCT3013-04試験のDLBCLコホート及びFLコホート、GCT3013-01試験のaNHLコホート及びiNHLコホート）における発現頻度の集計に基づき記載した。

注2）本剤を3ステップ漸増で投与した濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）患者を対象とした臨床試験（GCT3013-01試験のFL最適化コホート）における発現頻度の集計に基づき記載した。

＊＊**11.1.2 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群**（4.4%）

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、本剤の投与中止、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**（23.1%）

肺炎（COVID-19肺炎を含む）（3.3%）、敗血症（0.2%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（0.2%）、上気道感染（鼻炎、喉頭炎、咽頭炎、ライノウイルス感染、RSウイルス感染を含む）（2.6%）等の感染症があらわれることがある。また、サイトメガロウイルス感染、帯状疱疹等が再活性化することがある。[8.4、9.1.1参照]

＊＊**11.1.4 血球減少**（35.7%）

好中球減少（24.3%）、血小板減少（7.7%）、貧血（5.6%）、発熱性好中球減少症（0.7%）、リンパ球減少（7.7%）等があらわれることがある。[8.5参照]

＊＊**11.1.5 腫瘍崩壊症候群**（0.9%）

異常が認められた場合には、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2、8.6参照]

＊＊**11.1.6 進行性多巣性白質脳症（PML）**（0.5%）

本剤の投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

		10%以上	5%以上10%未満	5%未満
＊＊	一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位肥厚、注射部位炎症、注射部位発疹、注射部位内出血、注射部位腫瘤、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹、注射部位結節、注射部位浮腫を含む）（44.4%）	発熱（体温上昇を含む）	
	胃腸障害		悪心、下痢	嘔吐
＊＊	皮膚及び皮下組織障害	発疹（斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、小水疱性皮疹を含む）		そう痒症
＊＊	神経系障害		頭痛	
＊	良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）			腫瘍フレア

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈エプキンリ皮下注4mg〉

14.1.1 希釈（本剤0.16mg及び0.8mg投与時の調製）

(1) 本剤0.16mg及び0.8mg投与時は、以下のように希釈溶液を調製し、その1.0mLを投与する。

0.8mg投与時は、本剤皮下注4mgバイアルより0.8mLを抜き取り、日局生理食塩液4.2mLで希釈し、エプコリタマブ（遺伝子組換え）として0.8mg/mLの溶液とする。0.16mg投与時は、その0.8mg/mLの溶液2.0mLを日局生理食塩液8.0mLで更に希釈し、エプコリタマブ（遺伝子組換え）として0.16mg/mLの溶液とする。調製時は静かに容器を回転させて混和すること。

(2) 希釈後の溶液が澄明であることを目視で確認する。微粒子が認められた場合は使用しないこと。

(3) 調製後は速やかに使用すること。希釈後直ちに使用できない場合は、2～8℃で遮光保存し、24時間以内に使用すること。室温保存する場合、溶液の調製開始から投与まで12時間以内とすること。本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

＊＊**〈製剤共通〉**

14.2.1 繰り返し皮下投与する場合、特に週1回投与（1から3サイクル目）では、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。

＊＊**〈エプキンリ皮下注4mg〉**

＊＊**14.2.2** 3mg投与時は、本剤皮下注4mgバイアルより0.6mLを抜き取り使用すること。本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液は適切に廃棄すること。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

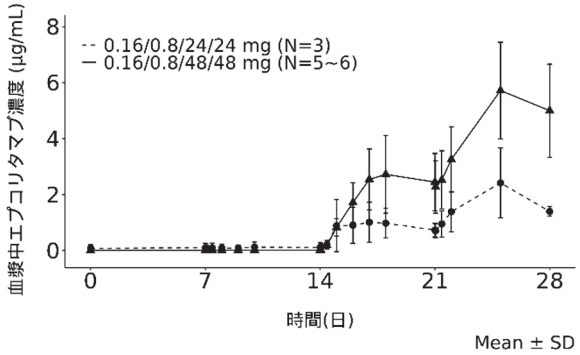
16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

(1) 日本人非ホジキンリンパ腫患者に本剤を28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に0.16mg、8日目に0.8mg、15日目及び22日目に24mg[注)]あるいは48mgを皮下投与したときの本剤の血漿中濃度推移を図に示す[2)]。また、サイクル1の22日目に24mg[注)]あるいは48mgを投与した後の本剤の血漿中の薬物動態パラメータを表に示す[2)]。外国人患者及び日本人患者327例のデータに基づく母集団薬物動態解析により、半減期は22.0～24.4日と推定された[3)]。

本剤を反復投与したときのサイクル1の血漿中濃度推移



Mean ± SD

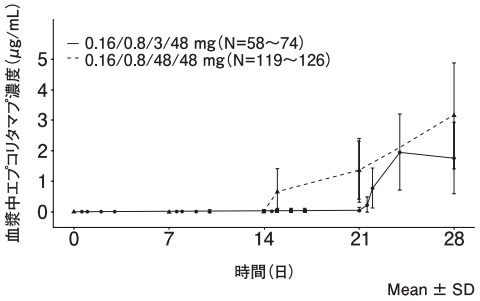
反復投与時（サイクル1の22日目）の本剤の薬物動態パラメータ

投与量	N	C_{max}（μg/mL）	AUC_{last}（μg・h/mL）	T_{max}（h）
24mg	3	2.227 (51.03)	276.2 (41.14)	95.83（95.0，96.0）
48mg	6	5.465 (35.59)	610.8 (66.74)	94.68（92.2，96.2）

幾何平均値（変動係数%）。ただし、T_{max}は中央値（最小値、最大値）を記載。

＊＊(2) 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）患者に本剤を2ステップ漸増[注]又は3ステップ漸増で皮下投与したときの本剤の血漿中濃度推移を図に示す（外国人データ）[4]。

本剤を2ステップ漸増又は3ステップ漸増で反復投与したときのサイクル1の血漿中濃度推移



注）本剤の承認された用法及び用量は、下記のとおりである。
〈再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉
・2ステップ漸増
通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目及び22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。
〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉
・3ステップ漸増
通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目に1回3mg、22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-04試験、第Ⅱ相パートDLBCLコホート）

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）患者[注1]36例に、本剤を投与した[注2]。主要評価項目とされた中央判定による奏効率は下表のとおりであった（データカットオフ：2022年1月31日）[5]。

総合最良効果	第Ⅱ相パートDLBCLコホート（36例）
完全奏効（CR）	16（44.4）
部分奏効（PR）	4（11.1）
安定（SD）	3（8.3）
病勢進行（PD）	13（36.1）
奏効（奏効率［95%信頼区間］）	20（55.6［38.1，72.1］）

例数（%）

本剤が投与された36例中36例（100.0%）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（30例、83.3%）、注射部位反応（21例、58.3%）、好中球数減少（11例、30.6%）、リンパ球数減少（7例、19.4%）、食欲減退（7例、19.4%）、血小板数減少（7例、19.4%）、発疹（7例、19.4%）、低カリウム血症（5例、13.9%）、倦怠感（5例、13.9%）、白血球数減少（5例、13.9%）、低アルブミン血症（4例、11.1%）、注射部位紅斑（4例、11.1%）等であった。［5.参照］

注1）1つ以上の抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つ以上の全身化学療法による治療歴を有する患者。なお、直近の病理検査の報告書に基づきCD20陽性が確認されたことが組入れ要件であった。
注2）本剤の用法及び用量：
・2ステップ漸増
28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目及び22日目に1回48mgを皮下投与した。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与した。疾患進行又は許容できない有害事象が認められるまで投与を継続した。

17.1.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験、第Ⅱ相パートaNHLコホート）

再発又は難治性のアグレッシブB細胞性非ホジキンリンパ腫（aNHL）患者[注1),注3]157例に、本剤を投与した[注2]。主要評価項目とされた中央判定による奏効率は63.1%（99/157例）（95%信頼区間：55.0～70.6%）であった[6]。組み入れられた患者の組織型別の奏効率は、下表のとおりであった（データカットオフ：2022年1月31日）[5]。

組織型	例数	総合最良効果					奏効（奏効率）
		CR	PR	SD	PD	NE	
合計	157	61（38.9）	38（24.2）	5（3.2）	37（23.6）	16（10.2）	99（63.1）
DLBCL	139	54（38.8）	32（23.0）	4（2.9）	33（23.7）	16（11.5）	86（61.9）
HGBCL	9	2（22.2）	2（22.2）	1（11.1）	4（44.4）	0	4（44.4）
PMBCL	4	2（50.0）	2（50.0）	0	0	0	4（100）
FL3B	5	3（60.0）	2（40.0）	0	0	0	5（100）

例数（%）、NE：評価不能、HGBCL：高悪性度B細胞リンパ腫、PMBCL：原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、FL3B：Grade 3Bの濾胞性リンパ腫

本剤が投与された157例中130例（82.8%）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（78例、49.7%）、注射部位反応（31例、19.7%）、好中球減少症（28例、17.8%）、疲労（21例、13.4%）、発熱（19例、12.1%）等であった。［5.参照］

注3）WHO分類第4版（2008年）又はWHO分類改訂第4版（2016年）に基づく、大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL、HGBCL、PMBCL）又はFL3Bのいずれかと診断された患者

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

＊＊17.1.3 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-04試験、第Ⅱ相パートFLコホート）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫Grade 1～3A（FL1～3A）患者[注1]21例に、本剤を投与した[注2),注4]。主要評価項目とされた中央判定による奏効率は下表のとおりであった（データカットオフ：2023年4月21日）[7]。

総合最良効果	第Ⅱ相パートFLコホート（21例）
完全奏効（CR）	16（76.2）
部分奏効（PR）	4（19.0）
安定（SD）	1（4.8）
病勢進行（PD）	0
奏効（奏効率［95%信頼区間］）	20（95.2［76.2，99.9］）

例数（%）

本剤が投与された21例中21例（100%）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（19例、90.5%）、注射部位反応（15例、71.4%）、発疹（6例、28.6%）、好中球数減少（6例、28.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5例、23.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5例、23.8%）、紅斑（3例、14.3%）、リンパ球数減少（3例、14.3%）等であった。［5.参照］

＊＊17.1.4 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験、第Ⅱ相パートiNHLコホート）

再発又は難治性のインドレントB細胞性非ホジキンリンパ腫（iNHL）患者[注1),注5]128例に、本剤を投与した[注2),注4]。主要評価項目とされた中央判定による奏効率は82.0%（105/128例）（95%信頼区間：74.3～88.3%）であった。組み入れられた患者の奏効率は、下表のとおりであった（データカットオフ：2023年4月21日）[7]。

組織型	例数	総合最良効果					奏効（奏効率）
		CR	PR	SD	PD	NE	
FL1～3A	128	80（62.5）	25（19.5）	5（3.9）	13（10.2）	5（3.9）	105（82.0）

例数（%）、FL1～3A：Grade 1～3Aの濾胞性リンパ腫

本剤が投与された128例中119例（93.0%）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（85例、66.4%）、注射部位反応（47例、36.7%）、疲労（24例、18.8%）、好中球減少症（24例、18.8%）、注射部位紅斑（22例、17.2%）、発熱（16例、12.5%）、下痢（14例、10.9%）等であった。［5.参照］

注4）本剤のFL1～3A患者に対して承認された用法及び用量は下記のとおりである。
・3ステップ漸増
通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目に1回3mg、22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。
注5）WHO分類第4版（2008年）又はWHO分類改訂第4版（2016年）に基づくFL1～3Aと診断された患者

＊＊17.1.5 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験、FL最適化コホート）
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫Grade 1～3A（FL1～3A）患者[注1),注5)]86例に、本剤を投与した[注6)]結果、治験責任医師の判定による奏効率は86.0%（74/86例）（95%信頼区間：76.9～92.6%）であった。（データカットオフ：2024年1月8日）[8)]。

本剤が投与された86例中78例（90.7%）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（42例、48.8%）、注射部位反応（23例、26.7%）、疲労（12例、14.0%）、好中球減少症（12例、14.0%）等であった。[5.参照]

注6）本剤の用法及び用量：
・3ステップ漸増
28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目に1回3mg、22日目に1回48mgを皮下投与した。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与した。疾患進行又は許容できない有害事象が認められるまで投与を継続した。

18．薬効薬理
18.1 作用機序
エプコリタマブは、CD3及びCD20に結合するヒト化免疫グロブリン（Ig）G1二重特異性モノクローナル抗体である。エプコリタマブは、T細胞の細胞膜上に発現するCD3とB細胞性腫瘍の細胞膜上に発現するCD20の両者に結合することによりT細胞の増殖及び活性化を誘導し、CD20陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる[9)]。
18.2 抗腫瘍効果
エプコリタマブは、CD20を発現するびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者由来LY2214腫瘍組織片を皮下移植し、ヒト臍帯血由来のCD34陽性造血前駆細胞を静脈内移植したインターロイキン2受容体γ鎖の部分的欠損を有する非肥満型糖尿病／重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[10)]。

19．有効成分に関する理化学的知見
一般的名称：
エプコリタマブ（遺伝子組換え）
（Epcoritamab（Genetical Recombination））（JAN）
本質：
エプコリタマブは、CD3ε鎖及びCD20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CD3ε鎖抗体の可変部はマウス抗体に、その他はヒトIgG1に由来し、抗CD20抗体はヒトIgG1に由来する。抗CD3ε-H鎖の4つのアミノ酸残基が置換（L242F、L243E、D273A、F413L）され、C末端のK455は除去されている。また、抗CD20-H鎖の4つのアミノ酸残基が置換（L239F、L240E、D270A、K414R）され、C末端のK452は除去されている。エプコリタマブは、CHO細胞により産生される。エプコリタマブは、454個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-H鎖（γ1鎖）1本、215個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-L鎖（λ鎖）1本、451個のアミノ酸残基からなる抗CD20-H鎖（γ1鎖）1本及び214個のアミノ酸残基からなる抗CD20-L鎖（κ鎖）1本で構成される糖タンパク質（分子量約149,000）である。

20．取扱い上の注意
20.1 凍結を避けて保存すること。
20.2 個装箱開封後は遮光保存すること。
20.3 本剤を振とうしないこと。

＊＊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。
〈再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫　（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉
21.3 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装
〈エプキンリ皮下注4mg〉
1バイアル
〈エプキンリ皮下注48mg〉
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）社内資料：日本人における薬物動態（GCT3013-04試験）（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.1.3）
3）社内資料：母集団薬物動態解析（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.2）
＊＊4）社内資料：外国人における薬物動態（GCT3013-01試験）
5）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-04試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験）（2023年9月25日承認、CTD 2.7.3.3）
6）社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験）（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6.1）
＊＊7）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-04試験 第Ⅱ相パート FLコホート）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験 第Ⅱ相パート iNHLコホート）
＊＊8）社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GCT3013-01試験 FL最適化コホート）
9）Engelberts P．J，et al.：EBioMedicine．2020；52：102625．
10）社内資料：GMB 3013-083試験（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.4.4）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ジェンマブ株式会社　くすり相談室
〒107-6235　東京都港区赤坂九丁目7番1号ミッドタウン・タワー
フリーダイヤル 0120-470-317
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・会社休業日を除く）

アッヴィ合同会社　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-21
フリーダイヤル 0120-587-874
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・会社休業日を除く）

26．製造販売業者等
26.1 製造販売元（輸入）

ジェンマブ株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号
ミッドタウン・タワー

26.2 販売提携

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

**2025年９月改訂（第６版）
*2022年12月改訂（第５版）

貯　　法：室温保存
*有効期間：3.5年

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	30300AMX00278000
販売開始	2021年８月

抗悪性腫瘍剤（EZH2阻害剤）
タゼメトスタット臭化水素酸塩製剤

劇薬、処方箋医薬品注）

タズベリク®錠200mg

Tazverik® tablets

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の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、本剤による治療開始に先立ち、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。

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	タズベリク錠200mg
有効成分	1錠中にタゼメトスタット臭化水素酸塩228.3mg（タゼメトスタットとして200mg）
添加剤	酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000

3.2 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外形			色
		表	裏	側面	
タズベリク錠200mg	フィルムコーティング錠	EZM 200			赤色
	EZM 200	直径（mm）	質量（mg）	厚さ（mm）	
		10.1	412.5	5.6	

4. 効能又は効果

再発又は難治性の*EZH2*遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*EZH2*遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.2 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。

5.3「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1、17.1.2 参照］

6. 用法及び用量

通常、成人にはタゼメトスタットとして1回800mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 本剤の投与中に副作用が発現した場合は、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。［11.1.1 参照］

本剤の減量段階

段階	投与量
通常投与量	1回800mgを1日2回
1段階減量	1回600mgを1日2回
2段階減量	1回400mgを1日2回
3段階減量	投与中止

本剤の休薬、減量又は中止基準

副作用	程度*	処置
好中球減少	好中球数750/mm³未満	好中球数750/mm³以上に回復するまで休薬する。回復後は1段階減量して再開することができる。
上記以外の副作用	以下のいずれかの場合（ただし、臨床的に意義のない臨床検査値異常を除く） ・忍容性がないGrade 2 ・Grade 3	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する（ただし、悪心、嘔吐、下痢の場合は、適切な処置を行い、コントロールできない場合に休薬する）。 回復後は1段階減量して再開することができる。
	Grade 4（生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3の副作用と同じ処置とする）	投与を中止する。

*：GradeはCTCAE version 4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.1 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、中等度以上の肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。なお、中等度以上（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）基準）の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［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投与しないことが望ましい。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量の1.1～1.6倍に相当する用量で胎児における骨格変異が、臨床曝露量の4.2～4.7倍に相当する用量以上で催奇形性（骨格及び外表異常等）が報告されている[1)]。［9.4、9.6 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5、15.1、15.2.2 参照］

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

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝され、CYP3A4を誘導する。また、本剤はCYP2C8の阻害作用を有する。[16.4参照]

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
**CYP3A阻害剤 イトラコナゾール フルコナゾール クラリスロマイシン　等 グレープフルーツジュース [16.7.1、16.7.2参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮し、併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
**CYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン 等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.3参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム 経口避妊薬（エチニルエストラジオール等） トリアゾラム　等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C8の基質となる薬剤 レパグリニド モンテルカスト ピオグリタゾン 等 [16.7.5参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤がCYP2C8を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

血小板減少（11.3%）、好中球減少（9.7%）、リンパ球減少（8.1%）、貧血（6.5%）等があらわれることがある。[7.2、8.参照]

11.1.2 感染症（30.6%）

肺炎、ニューモシスチス肺炎、異型肺炎、肺感染（各1.6%）等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	15%以上	5～15%未満	5%未満
消化器	悪心（16.1%）	下痢、口内炎、腹痛	アミラーゼ増加、嘔吐、便秘、腹部不快感、口内乾燥、鼓腸、心窩部不快感
一般・全身症状		倦怠感、疲労、筋痙縮	筋肉痛、浮腫、転倒、四肢痛、出血、疼痛、発熱、非心臓性胸痛、ほてり、末梢冷感
精神神経系	味覚異常（24.2%）		頭痛、眩暈、記憶障害、不眠症、異常な夢、一過性全健忘、嗅覚錯誤、錯乱状態、嗜眠、振戦、認知障害、末梢性ニューロパチー
代謝		食欲減退、低リン酸血症	血中クレアチンホスホキナーゼ増加、高カリウム血症、高トリグリセリド血症
呼吸器			咳嗽、上気道の炎症、喘息、肺塞栓症、発声障害
皮膚	脱毛症（19.4%）	皮疹	爪の障害、皮膚乾燥、光線過敏症、紅斑、瘙痒、粘膜乾燥、毛髪成長異常
腎臓			血中クレアチニン増加
循環器			QT延長
肝臓			ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇
その他			体重減少、外陰腟乾燥、血中免疫グロブリンG減少、失神寸前の状態、大赤血球症、低γグロブリン血症、寝汗、歯の障害、夜間頻尿

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B細胞性急性リンパ性白血病等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある。また、小児の低分化型脊索腫（承認外効能・効果）患者でT細胞リンパ芽球性リンパ腫が発現したとの報告がある。[9.6参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 *In vitro*光毒性試験において陽性結果が得られた。

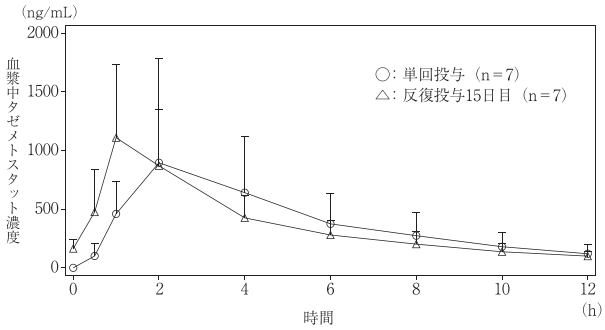
15.2.2 ラットを用いた13週間反復投与毒性試験において、臨床曝露量の11～18倍の曝露量に相当する用量でT細胞リンパ芽球性リンパ腫の発生が報告されている。[9.6参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者7例に本剤800mgを単回経口投与し、4～9日経過した後、本剤800mgを1日2回反復経口投与したときの、初回投与後及び反復投与15日目の血漿中タゼメトスタット濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表に示した[2)]。また、反復投与第15日目におけるタゼメトスタットの累積率は1.09であった。



再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に本剤800mgを単回及び1日2回反復経口投与したときの血漿中タゼメトスタット濃度
（平均値+標準偏差）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に本剤800mgを単回及び1日2回反復経口投与したときの血漿中タゼメトスタットの薬物動態パラメータ

投与時期	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (0-12h) (ng・h/mL)	$t_{1/2}$[a] (h)
単回投与	7	1150 (787)	2 (1-4)	4700 (2810)	7.59 (1.24)
反復投与15日目	7	1290 (582)	1 (1-2)	4500 (1570)	4.59 (1.93)

平均値（標準偏差）、ただしt_{max}は中央値（最小値-最大値）
a：投与から最終採血までの時間は、単回投与時は72時間、反復投与後は12時間である。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者13例に本剤200mg[注1)]を単回経口投与したときのタゼメトスタットのC_{max}及びAUC (0-t)の幾何平均値の比（摂食下/絶食下）とその90%信頼区間は、0.62（0.41、0.93）及び0.69（0.44、1.08）であり、絶食下と比較して摂食下では、t_{max}が3時間遅延した[3)]（外国人データ）。

16.2.2 絶対バイオアベイラビリティ

本剤800mgを1日2回14日以上反復投与している再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者3例に本剤800mgを単回経口投与し、1時間後に約12μgの^{14}C標識-タゼメトスタットを急速単回静脈内投与したときの、絶対バイオアベイラビリティの平均値は34%であった[4)]（外国人データ）。

16.3 分布

血漿蛋白結合率（*in vitro*、ヒト血漿）は87.7%～91.1%（検討濃度：1～30μmol/L）であった。タゼメトスタットは、アルブミン、α1-酸性糖蛋白質及びγ-グロブリンのうち、アルブミンに対して最も強い結合を示した[5)]。

16.4 代謝

タゼメトスタットは主にCYP3A4によって代謝される（*in vitro*）[6)]。再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者3例に^{14}C標識-タゼメトスタット800mgを溶液で経口投与したとき、定常状態下における投与後12時間までの血漿中の主な代謝物として、EPZ-6930（*N*-脱エチル化体）及びEPZ006931（*N*-脱テトラヒドロピラン体）が検出された（血漿中の総放射能曝露量に対するタゼメトスタット、EPZ-6930及びEPZ006931の割合は、それぞれ22.4%、31.8%及び11.0%であった）（外国人データ）[8)]。［10. 参照］

16.5 排泄

本剤800mgを1日2回15日以上反復投与している再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者3例に^{14}C標識-タゼメトスタット800mgを単回経口投与したとき、投与した放射能の投与192時間後までの総回収率は94%であり、79%が糞中、15%が尿中に排泄された[7)]。投与48時間後までの尿中に排泄された未変化体は投与量の平均1.4%であった[8)]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

** 16.7.1 イトラコナゾール

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者21例にイトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを1日1回19日間反復投与し、4日目から本剤400mg[注1)]を1日2回16日間反復投与（16日目のみ1日1回投与）したとき、本剤を単独で1日2回13日間反復投与したときと比較して、タゼメトスタットのC_{max}及びAUC (0-12h)の幾何平均値の比（イトラコナゾール併用時/本剤単独投与時）とその90%信頼区間は、1.86（1.49、2.31）及び2.47（2.02、3.02）であった[9)]。また、イトラコナゾール200mgを1日1回4日間反復投与時に本剤400mgを単回投与したとき、本剤を単独で単回投与したときと比較して、タゼメトスタットのC_{max}及びAUC (0-12h)の幾何平均値の比（イトラコナゾール併用時/本剤単独投与時）とその90%信頼区間は、2.00（1.60、2.48）及び3.12（2.44、3.99）であった[9)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.2 フルコナゾール

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者16例に本剤400mg[注1)]を1日2回19日間反復投与中に、16日目からフルコナゾール（中程度のCYP3A阻害剤）400mgを1日1回4日間反復投与したときのタゼメトスタットの15日目（単独投与）と19日目（併用時）のC_{max}及びAUC (0-t)の幾何平均値の比（フルコナゾール併用時/本剤単独投与時）とその90%信頼区間は、2.27（1.75、2.95）及び3.07（2.57、3.66）であった[10)]（外国人データ）。［10.2 参照］

** 16.7.3 リファンピシン

進行固形がん患者21例に本剤800mgを1日2回とリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）600mgを1日1回8日間反復併用投与したとき、本剤を単独で1日2回13日間反復投与したときと比較して、タゼメトスタットのC_{max}及びAUC (0-12h)の幾何平均値の比（リファンピシン併用時/本剤単独投与時）とその90%信頼区間は、0.164（0.122、0.219）及び0.163（0.128、0.208）であった[9)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.4 ミダゾラム

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者13例に本剤800mgを1日2回15日間反復投与時にミダゾラム（CYP3Aの基質）2mgを単回投与したときのミダゾラムのC_{max}及びAUC (0-t)の幾何平均値の比（本剤併用時/ミダゾラム単独投与時）とその90%信頼区間は、0.80（0.57、1.11）及び0.62（0.48、0.81）であった[11)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.5 レパグリニド

再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者16例に本剤800mgを1日2回15日間反復投与時にレパグリニド（CYP2C8の基質）0.25mgを単回投与したときのレパグリニドのC_{max}及びAUC (0-t)の幾何平均値の比（本剤併用時/レパグリニド単独投与時）とその90%信頼区間は、1.93（1.22、3.07）及び2.17（1.51、3.11）であった[10)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.6 その他

(1) 再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者16例に本剤800mgを1日2回18日間反復投与中に、16日目からオメプラゾール（胃酸分泌抑制剤）20mgを1日1回4日間朝に反復投与したときのタゼメトスタットの16日目（単独投与）と19日目（併用時）のC_{max}及びAUC (0-t)の幾何平均値の比（オメプラゾール併用時/本剤単独投与時）とその90%信頼区間は、1.06（0.70、1.58）及び1.17（0.80、1.69）であった[10)]（外国人データ）。

(2) 再発又は難治性のB細胞リンパ腫患者又は進行固形がん患者16例に本剤800mgを1日2回15日間反復投与時にオメプラゾール（CYP2C19の基質）20mgを単回投与したときのオメプラゾールのC_{max}及びAUC (0-t)の幾何平均値の比（本剤併用時/オメプラゾール単独投与時）とその90%信頼区間は、0.84（0.49、1.44）及び0.80（0.51、1.27）であった[10)]（外国人データ）。

(3) タゼメトスタットはP-gpの基質であった[12)]。また、タゼメトスタットはCYP2C9を誘導し[13)]、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、MATE1及びMATE2-Kを阻害した[12)]（*in vitro*）。

注1）本剤の承認された用法及び用量は、タゼメトスタットとして1回800mgを1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（コホート1）

1つ以上の化学療法又は抗体療法の治療歴を有し、かつ標準的な治療選択肢がない再発又は難治性の*EZH2*遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫患者17例を対象に、本剤800mgを1日2回経口投与した。その結果、中央判定による奏効率（%）は76.5（90%信頼区間：53.9、91.5）（13/17例）であった。

副作用発現頻度は、100%（17/17例）であった。主な副作用は味覚障害52.9%（9/17例）、リンパ球減少症29.4%（5/17例）、口内炎、好中球減少症、血小板減少症17.6%（各3/17例）、ALT増加、アミラーゼ増加、貧血、AST増加、血中クレアチニン増加、便秘、湿疹、低リン酸血症、倦怠感、鼻咽頭炎、悪心、体重減少、脱毛症11.7%（各2/17例）であった[14)]。［5.3 参照］

17.1.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（第Ⅱ相パート コホート4）

2つ以上の前治療歴[注2)]を有する再発又は難治性の*EZH2*遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫患者45例を対象に、本剤800mgを1日

2回経口投与した。その結果、中央判定による奏効率（%）は68.9（95%信頼区間：53.4、81.8）（31/45例）であった。

注2）少なくとも1つの抗CD20抗体を含む治療レジメン、及びアルキル化剤（シクロホスファミド水和物、ベンダムスチン塩酸塩等）を含む治療レジメンを含む、2つ以上の標準的な治療による治療歴を有し、治癒的治療の選択肢がない患者

副作用発現頻度は、84.4%（38/45例）であった。主な副作用は脱毛症22.2%（10/45例）、悪心17.8%（8/45例）、無力症15.6%（7/45例）、下痢、疲労、味覚異常13.3%（各6/45例）であった[15]。［5.3 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タゼメトスタットは、ヒストン等のメチル基転移酵素であるEZH2の酵素活性に対する阻害作用を有する低分子化合物である。タゼメトスタットは、変異型EZH2（Y646F等）のメチル化活性を阻害することで、ヒストンH3の27番目のリジン残基等のメチル化を阻害し、細胞周期停止及びアポトーシス誘導を生じさせることにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと推測されている[16]。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：タゼメトスタット臭化水素酸塩
（Tazemetostat Hydrobromide）

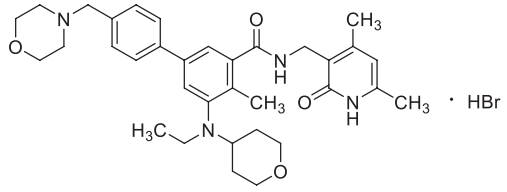
化学名：*N*-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-5-[エチル(オキサン-4-イル)アミノ]-4-メチル-4'-[(モルホリン-4-イル)メチル]ビフェニル-3-カルボキシアミド 一臭化水素酸塩

分子式：$C_{34}H_{44}N_4O_4$・HBr

分子量：653.65

性　状：白色の粉末である。
ベンジルアルコールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水又は酢酸エチルにほとんど溶けない。

構造式：



分配係数：4.14

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 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

56錠［14錠（PTP）×4］

23. 主要文献

1）社内資料：胚及び胎児発生に関する試験（2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.6.1）［TAZ-0001］
2）社内資料：国内106試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.4）［TAZ-0002］
3）社内資料：外国101試験：食事の影響（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3.6.2）［TAZ-0003］
4）社内資料：外国103試験：バイオアベイラビリティ（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.1.3.1）［TAZ-0004］
5）社内資料：*In vitro*血漿タンパク結合率（2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.4.2）［TAZ-0005］
6）社内資料：代謝に関与するCYP（2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.5.4）［TAZ-0006］
7）社内資料：外国103試験：排泄（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.1.3.2）［TAZ-0007］
8）社内資料：外国103試験：代謝物（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.1.3.3）［TAZ-0008］
9）Chen Y. et al.：Clin. Pharmacol. Drug Dev., 2025；14（7）：520-527［TAZ-0087］
10）社内資料：外国105試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.2.3）［TAZ-0009］
11）社内資料：外国101試験：薬物相互作用（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3.6.3）［TAZ-0010］
12）社内資料：トランスポーターの基質性及び阻害能（2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.8）［TAZ-0011］
13）社内資料：CYP阻害及び誘導（2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.5.5）［TAZ-0012］
14）社内資料：国内206試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.5）［TAZ-0013］
15）社内資料：外国101試験：第2相パート（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3.7及び2.7.6.3.8）［TAZ-0014］
16）社内資料：非臨床試験：作用機序（2021年6月23日承認、CTD 2.6.2.2.1）［TAZ-0015］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル　0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

＊2025年3月改訂（第1版）

承認番号	30300FZX00002000
販売開始	2021年5月

ヒト体細胞加工製品
リソカブタゲン　マラルユーセル
再生医療等製品 ブレヤンジ®静注
Breyanzi® for intravenous infusion

最適使用推進ガイドライン対象品目

1. 警告

1.1 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品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り、死亡に至る又は生命を脅かす可能性がある。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アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。[7.3.2、8.4、11.1.1参照]

1.3 重度又は生命を脅かす神経系事象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神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。[8.5、8.10、11.1.2参照]

2. 禁忌・禁止

2.1 再使用禁止

2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.3 原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与しないこと。

3. 形状、構造、成分、分量又は本質

本品は以下の2種類のバイアルから構成される。

CD8陽性細胞バイアル

成　分		含　量
構成細胞	CD8陽性細胞成分	CAR発現生T細胞として1.1×10^6個/mL以上
副成分	凍結保存液	75vol%（7.5vol%のジメチルスルホキシドを含有）
	複合電解質液	23.8vol%
	25%ヒト血清アルブミン液（採血国：米国、採血方法：非献血）	1.2vol%

CD4陽性細胞バイアル

成　分		含　量
構成細胞	CD4陽性細胞成分	CAR発現生T細胞として1.1×10^6個/mL以上
副成分	凍結保存液	75vol%（7.5vol%のジメチルスルホキシドを含有）
	複合電解質液	23.8vol%
	25%ヒト血清アルブミン液（採血国：米国、採血方法：非献血）	1.2vol%

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293T細胞、ウシ胎児血清、ウシ乳由来酵素、患者由来細胞（自己）、ヒト血清アルブミン（採血国：米国、採血方法：非献血）、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

4. 効能、効果又は性能

以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫

・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

ただし、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。

5. 効能、効果又は性能に関連する注意

臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.5参照]

6. 用法及び用量又は使用方法

6.1 医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送

6.1.1 白血球アフェレーシス

白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

6.1.2 白血球アフェレーシス産物の輸送

採取した白血球アフェレーシス産物を、1～10℃に設定された保冷輸送箱に梱包して本品製造施設へ輸送する。

6.2 医療機関での受入れ～投与

6.2.1 本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（－130℃以下）で凍結保存する。

6.2.2 投与前の前処置

血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の2日前から7日前までに以下のリンパ球除去化学療法を行う。

フルダラビンリン酸エステルとして30mg/m^{2}を1日1回3日間点滴静注及びシクロホスファミド（無水物換算）として300mg/m^{2}を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

6.2.3 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR発現生T細胞としてCD8陽性細胞（20×10^6～50×10^6個）及びCD4陽性細胞（20×10^6～50×10^6個）を、合計細胞数が体重を問わず100×10^6個を目標（範囲：44×10^6～100×10^6個）に、CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の細胞数の比が1（範囲：0.8～1.2）となるよう、CD8陽性細胞を静脈内投与した後にCD4陽性細胞を静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

7.1 以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまでリンパ球除去化学療法又は本品の投与を延期すること。

・先行する化学療法に起因する事象を含む重篤な有害事象（肺障害、心障害、低血圧等）の持続

・コントロール不良な活動性の感染症、炎症性疾患

・活動性の移植片対宿主病（GVHD）

7.2 前処置

移植細胞の生着促進等の目的で、DNA合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与した後、本品の投与を行う。臨床

試験における前処置の実施については、「17. 臨床成績」の項を参照すること。[17.1.1-17.1.5参照]

7.3 本品の投与

7.3.1 本品の投与約30～60分前に、infusion reactionのリスクを抑えるため、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン又はその他のヒスタミンH1受容体拮抗薬を投与すること。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。[11.1.6参照]

7.3.2 サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、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。[1.2、8.4、11.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。

8.2 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。

8.3 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の使途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ること。

8.4 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査を行う等、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症、血球貪食性リンパ組織球症等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。[1.2、7.3.2、11.1.1参照]

8.5 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、脳症、失語症、振戦、譫妄、浮動性めまい、頭痛等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。[1.3、8.10、11.1.2参照]

8.6 感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状等を確認し、観察を十分に行うこと。[9.1.1、11.1.3参照]

8.7 白血球アフェレーシスを実施する前に、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス及びHIV感染の有無を確認すること。[9.1.2、9.1.3、11.1.3参照]

8.8 本品投与後数週間以上にわたり、血小板減少、好中球減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

8.9 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]

8.10 精神状態変化や痙攣発作等の神経系事象があらわれることがあるので、本品投与後の患者には、自動車運転や危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。[1.3、8.5、11.1.2参照]

＊**8.11** CAR発現T細胞を含有する再生医療等製品において、製品投与後にCAR陽性のT細胞を起源とするリンパ系腫瘍の発現が報告されている。製品との因果関係は明確ではないが、T細胞を起源とするリンパ系腫瘍の発現には注意すること。

8.12 製品が規格を満たさない等の理由により、本品が提供されない可能性があることについて、事前に患者に対して説明すること。[17.1.1-17.1.5参照]

8.13 患者の細胞採取から本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

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 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがある。[8.6、11.1.3参照]

9.1.2 B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者

本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。肝炎ウイルスが再活性化される可能性があり、ウイルスの再活性化による悪化があらわれる可能性がある。[8.7、11.1.3参照]

9.1.3 HIVの感染者

ウイルスが増加する可能性があり、ウイルスの増加による悪化があらわれる可能性がある。[8.7、11.1.3参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

9.5 妊婦

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。

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。

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。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

医薬品等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥BCG等	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こと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす可能性がある。
抗EGFRモノクローナル抗体 セツキシマブ（遺伝子組換え）、パニツムマブ（遺伝子組換え）、ネシツムマブ（遺伝子組換え）等	本品投与後に抗EGFRモノクローナル抗体を投与すると、本品が除去され、本品の抗腫瘍効果が減弱するおそれがある。	本品は、生物活性を惹起しない部分型ヒト上皮増殖因子受容体（EGFRt）を細胞表面上でCD19特異的CARと共発現しているため、本品投与後に抗EGFRモノクローナル抗体を投与することにより、本品が除去されるおそれがある。

11. 副作用・不具合

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 サイトカイン放出症候群（46.1%）

発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症等の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アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。また、血球貪食性リンパ組織球症（0.8%）が報告されている。[1.2、7.3.2、8.4参照]

11.1.2 神経系事象（32.6%）

錯乱状態（8.2%）、脳症（3.7%）、失語症（6.8%）、振戦（10.0%）、譫妄（1.3%）、浮動性めまい（5.8%）、頭痛（10.3%）、痙攣発作（0.5%）等の神経系事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を含む）があらわれることがある。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。[1.3、8.5、8.10参照]

11.1.3 感染症（5.8%）

細菌、真菌及びウイルス等による日和見感染を含む重度の感染症（敗血症、肺炎等）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。また、発熱性好中球減少症（5.0%）があらわれることがある。異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。また、進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されていることから、神経症状があらわれた場合は鑑別のための適切な検

査（脳脊髄液検査やMRIによる画像診断等）を行うこと。［8.6、8.7、9.1.1-9.1.3参照］

11.1.4 血球減少（34.1%）
本品投与後28日目までに回復しない重度の血小板減少（26.5%）、好中球減少（21.1%）、貧血（6.8%）等があらわれることがある。［8.8参照］

11.1.5 低γグロブリン血症（6.1%）
異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。

11.1.6 Infusion reaction（0.6%）
ショック、アナフィラキシーを含むinfusion reactionがあらわれることがある。［7.3.1参照］

11.1.7 腫瘍崩壊症候群（0.2%）
異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うこと。［8.9参照］

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%	1%未満
血液及びリンパ系障害		白血球減少、リンパ球減少、低フィブリノゲン血症	凝血異常
代謝及び栄養障害		食欲減退、低カリウム血症、脱水	低リン血症、低ナトリウム血症
精神障害		激越、精神状態変化、失見当識	不眠症、不安
神経系障害		傾眠、嗜眠、運動失調、構語障害、記憶障害、認知障害、意識レベルの低下、注意力障害	健忘、味覚異常、顔面麻痺、脳浮腫、小脳症候群、末梢性ニューロパチー、脳血管発作
心臓障害		洞性頻脈、頻脈	動悸、心筋症、不整脈
血管障害		低血圧	起立性低血圧、高血圧、血栓症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	低酸素症
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐、腹痛、便秘	胃腸出血
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、筋力低下、関節痛	背部痛、運動機能障害
腎及び尿路障害			腎機能障害、尿失禁
その他	疲労、発熱	無力症、悪寒、発疹、ALT増加、AST増加、疼痛	体重減少、歩行障害、浮腫、視覚障害

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 血清学的検査への影響
本品の製造に使用されるレンチウイルスベクターにはHIV-1の遺伝子配列（RNA）が一部含まれるため、HIV核酸増幅検査（NAT）で偽陽性になるおそれがある。

14. 適用上の注意

14.1 調製時の注意
14.1.1 本品の輸送容器と出荷証明書の患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。

14.1.2 予め投与する時間を確認し、患者の準備ができた時点で本品を投与できるように、本品の解凍開始時間を調整すること。

14.1.3 本品の解凍時に、外箱及び全てのバイアルの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。また、CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の2種のバイアル（最大各4本）を同時に解凍すること。

14.1.4 室温で完全に融解してから本品を投与すること。また、凍結保存条件下からバイアルを取り出してから2時間以内に本品の投与を完了させること。融解後の再凍結は行わないこと。

14.1.5 CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の2種のバイアルは、別々に扱うこと。

14.1.6 CD8陽性細胞のシリンジから調製すること。各バイアルの出荷証明書に記載されている量を確認し、各バイアル用の適切なサイズのシリンジを準備する。シリンジラベルとバイアルラベルの患者識別情報が一致しているかを確認し、それぞれのシリンジにシリンジラベルを貼付する。各バイアルの内容物を各シリンジで採取し、採取した量が出荷証明書に記載されている量と一致していることを確認すること。

14.1.7 本品への放射線照射は行わないこと。

14.2 投与時の注意
14.2.1 本品に損傷や漏れ等が認められた場合、本品を投与しないこと。

14.2.2 本品の投与では、白血球除去フィルターを使用しないこと。

14.2.3 本品の投与時には、シリンジの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。

14.2.4 本品は、CD8陽性細胞から投与すること。

14.2.5 本品は、約0.5mL/分の速度で静脈内投与すること。

14.2.6 本品には、複製能のない自己不活性化レンチウイルスベクターを用いて遺伝子操作したヒト血液細胞が含まれる。本品の残液は各医療機関の手順に従って感染性物質として廃棄すること。

15. その他の注意

＊15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。

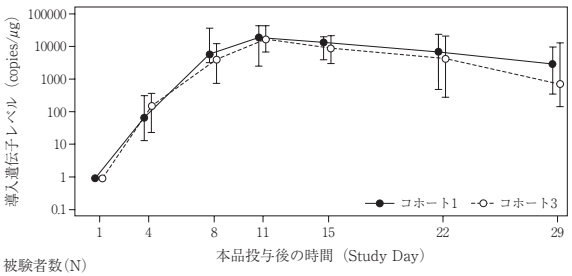
15.1.2 臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されている。本品の投与後は長期間経過を観察すること。

16. 体内動態

16.1 海外第Ⅰ相試験（017001試験）
再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者に本品を投与した。本品は、投与後に増殖した後、二相性に消失した。末梢血中の最大増加までの時間の中央値は投与12日後であった。本品は末梢血中に投与2年後まで検出された。奏効が得られた患者（175名）のC_{max}の中央値は33,121.6 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$の中央値は258,584.8 day･copies/μgであり、奏効が得られなかった患者（50名）のC_{max}の中央値は8,160.0 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$の中央値は99,966.3 day･copies/μgであった[1]（外国人の成績）。

16.2 国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験）
再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者にCAR発現生T細胞として100×10^6個を投与（CD8陽性細胞（50×10^6個）を静脈内投与した後にCD4陽性細胞（50×10^6個）を静脈内投与）した時の末梢血中の本品由来の遺伝子レベルは本品投与後に上昇し投与10日後付近でC_{max}を示した後、緩やかに消失した[2)、3)]。

国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験）におけるコホート1及び3の本品由来の遺伝子レベルの推移［中央値（第1四分位、第3四分位）］



被験者数(N)							
コホート1	25	20	25	23	22	23	23
コホート3	10	6	10	8	10	10	10

国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験）におけるコホート別の細胞動態パラメータ（中央値）

	コホート1（欧州）（n=22）	コホート2（欧州及び日本）（n=22）	コホート3（日本）（n=10）
C_{max}（copies/μg）	28,004.0	21,226.0	46,561.5
t_{max}（day）	10.0	9.0	12.0
$AUC_{0\text{-}28}$（day･copies/μg）	298,106.0	204,946.2	398,123.9

16.3 海外第Ⅱ相試験（017006試験）
再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者にCAR発現生T細胞として100×10^6個を投与した時の末梢血中の本品由来の遺伝

子レベルは本品投与後に上昇し投与10日後付近でC_{max}を示した後、緩やかに消失した。C_{max}の中央値は23,000.0 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$の中央値は218,194.1 day･copies/μgであった[4]（外国人の成績）。

16.4 国際共同第Ⅲ相試験（JCAR017-BCM-003試験）

再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者（日本人患者5名を含む83名）にCAR発現生T細胞として100×10^6個を投与した時の末梢血中の本品由来の遺伝子レベルは本品投与後に上昇し投与10日後付近でC_{max}を示した後、緩やかに消失した。C_{max}の中央値は33,349.2 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$の中央値は270,345.1 day･copies/μgであった[5]。

16.5 国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-FOL-001試験）

再発又は難治性のインドレントB細胞非ホジキンリンパ腫患者（日本人患者10名を含む128名）にCAR発現生T細胞として100×10^6個を投与した時の末梢血中の本品由来の遺伝子レベルは本品投与後に上昇し投与10日後付近でC_{max}を示した後、緩やかに消失した。C_{max}の中央値は42,026 copies/μg、$AUC_{0\text{-}28}$の中央値は260,274 day･copies/μgであった[6]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（JCAR017-BCM-003試験）

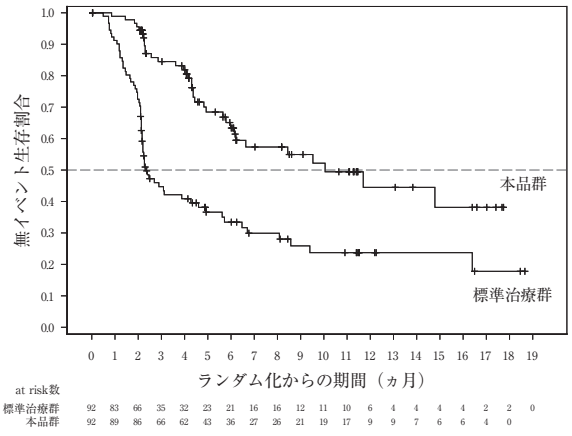
一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とし、本品と標準治療（救援化学免疫療法及び自家造血幹細胞移植併用大量化学療法）の有効性及び安全性を比較することを目的としたランダム化非盲検並行群間比較試験を実施した。対象患者は、WHO分類（2016年）に基づき、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）非特定型（de novo又は形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫）、DLBCLの形態を示すMYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）、T細胞／組織球豊富大細胞型B細胞リンパ腫、Grade 3Bの濾胞性リンパ腫（FL）のいずれかと診断された患者のうち、アントラサイクリン系薬剤及びCD20標的薬を含む一次治療の化学療法に難治性又は12ヵ月以内に再発した自家造血幹細胞移植適応患者とした（続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした）。

前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した[注)]。本品の目標投与量はCAR発現生T細胞として100×10^6個（1回投与）であった[7]。

184例（日本人9例を含む）がランダム化された。主要評価項目である無イベント生存期間は、ランダム化から死因を問わない死亡、病勢進行、ランダム化9週間後まで完全奏効／部分奏効を未達成又は有効性の懸念による新たな抗がん療法の開始のいずれかが最初に確認された日までの期間と定義された。標準治療群に対する本品群のハザード比［95%信頼区間（CI）］は0.349［0.229～0.530］、中央値［95%CI］は本品群で10.1［6.1～推定不能］ヵ月、標準治療群で2.3［2.2～4.3］ヵ月であり、標準治療群に対する本品群の優越性が検証された（片側p値＜0.0001、層別Cox比例ハザードモデル）（2021年3月8日データカットオフ）。

本品群で、白血球アフェレーシスが実施された患者92例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者は2例であった。［8.12参照］

無イベント生存期間のKaplan-Meier曲線（JCAR017-BCM-003試験）



本品が投与された89例（日本人患者5例を含む）中77例（86.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（52.8%）、サイトカイン放出症候群（49.4%）、血小板減少症（40.4%）、貧血（36.0%）、発熱（18.0%）、頭痛（12.4%）、疲労（11.2%）、リンパ球減少症（10.1%）等であった。［5.、7.2参照］

17.1.2 海外第Ⅱ相試験（017006試験）

一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植非適応のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討するために非盲検非対照試験を実施した。対象患者は、WHO分類（2016年）に基づき、DLBCL非特定型（de novo又は形質転換FL）、DLBCLの形態を示すMYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、Grade 3BのFLのいずれかと診断された患者のうち、アントラサイクリン系薬剤及びCD20標的薬を含む一次治療の化学療法に難治性又は再発した自家造血幹細胞移植非適応患者とした（続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした）。

前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した[注)]。本品の目標投与量はCAR発現生T細胞として100×10^6個であった[8]。

本品が投与された61例について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は80.3%［68.2，89.4］であった（2021年9月24日データカットオフ）。

試験全体で、白血球アフェレーシスが実施された患者74例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者は1例であった。［8.12参照］

本品が投与された61例中48例（78.7%）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（37.7%）、好中球減少症（31.1%）、疲労（27.9%）、貧血（16.4%）、振戦（16.4%）、白血球減少症（13.1%）、錯乱状態（13.1%）、血小板減少症（11.5%）、リンパ球減少症（11.5%）等であった。［5.、7.2参照］

17.1.3 海外第Ⅰ相試験（017001試験）

再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が実施された。

再発又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫患者は、DLBCL非特定型（de novo又は形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫）、DLBCLの形態を示すMYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、PMBCL、Grade 3BのFLのいずれかと診断され、アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他のCD20標的薬）による治療を受けており、かつ2つ以上の化学療法歴又は自家造血幹細胞移植歴があり、治療により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した患者とした。また、FLが形質転換した場合には、形質転換後の1つ以上を含む、通算2つ以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した患者も含まれた。なお、悪性腫瘍による病変が中枢神経系のみの患者は組入れ対象外とした（続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした）。

前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した[注)]。本品の目標投与量は抗CD19 CAR T細胞として

CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の投与細胞数の合計が50、100又は150×10^{6}個となるよう、CD8陽性細胞、CD4陽性細胞の順に、別々に静脈内投与することとされた[9)、10)]。
抗CD19 CAR T細胞として100×10^{6}個を投与（CD8陽性細胞（50×10^{6}個）を静脈内投与した後にCD4陽性細胞（50×10^{6}個）を静脈内投与）された主たる有効性評価集団133例について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は74.4%［66.2，81.6］であり（2019年4月12日データカットオフ）、95%CIの下限が事前に規定された閾値全奏効割合40%を上回った。また、抗CD19 CAR T細胞を投与した有効性解析対象集団256例における全奏効割合［95%CI］は72.7%［66.8，78.0］であった（2019年8月12日データカットオフ）。
白血球アフェレーシスが実施された患者344例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者は27例であった。［8.12参照］
本品が投与された269例中201例（74.7%）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（42.0%）、疲労（17.8%）、好中球減少症（16.4%）、貧血（13.8%）、頭痛（13.4%）、血小板減少症（11.5%）、錯乱状態（11.5%）、振戦（11.2%）、低血圧（10.4%）等であった。［5.、7.2参照］

17.1.4 国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験）

再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者に対する本品の有効性及び安全性を評価した。
再発又は難治性のアグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫患者は、WHO分類（2016年）に基づき、DLBCL非特定型（de novo又は形質転換FL）、DLBCLの形態を示すMYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴う高悪性度B細胞リンパ腫、Grade 3BのFLのいずれかと診断され、以下のコホート1～コホート3のいずれかに該当する患者とした。
・コホート1（欧州を対象）：アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他のCD20標的薬）を含む2つ以上の化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した患者。
・コホート2（欧州及び日本を対象）：アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他のCD20標的薬）を含む1つの化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した自家造血幹細胞移植非適応患者。
・コホート3（日本を対象）：コホート1又はコホート2の組入れ条件に該当する日本人患者。
また、FLが形質転換したDLBCLでは、形質転換前の化学療法歴にアントラサイクリン系薬剤を含む場合、形質転換後にアントラサイクリン系薬剤の治療歴がない患者も試験に登録可能とした。なお、悪性腫瘍による病変が中枢神経系のみの患者は組入れ対象外とした（続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした）。
前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した[注)]。本品の目標投与量はCAR発現生T細胞として100×10^{6}個（1回投与）であった[11)、12)]。
・コホート1及びコホート3
本品が投与されたコホート1及びコホート3の計34例について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は58.8%［40.7，75.4］であり（2019年9月13日データカットオフ）、閾値40%に対して統計的に有意であった。また、コホート3の日本人集団10例の全奏効割合［95%CI］は70.0%［34.8，93.3］であった。なお、2020年6月19日データカットオフ時点における全体集団46例及び日本人集団10例の全奏効割合［95%CI］はそれぞれ63.0%［47.5，76.8］及び70.0%［34.8，93.3］であった。なお、コホート3は、1名（※）を除いた全ての患者がコホート1の組入れ条件に該当する患者であった。
コホート1及びコホート3では、白血球アフェレーシスが実施された患者59例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者は7例であった。［8.12参照］
本品が投与された46例（日本人患者10例を含む）中42例（91.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（52.2%）、サイトカイン放出症候群（41.3%）、貧血（39.1%）、血小板減少症（39.1%）、発熱（39.1%）、白血球減少症（23.9%）、錯乱状態（15.2%）、疲労（13.0%）、発熱性好中球減少症（13.0%）等であった。
（※）試験登録後のブリッジング療法を含めるとリンパ球除去化学療法前までに2つの化学療法を受けていた。
・コホート2
本品が投与された27例（日本人2例を含む）について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は63.0%［42.4，80.6］であった（2022年3月2日データカットオフ）。
コホート2では、白血球アフェレーシスが実施された患者32例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者はいなかった。［8.12参照］
本品が投与された27例（日本人2例を含む）中24例（88.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（55.6%）、サイトカイン放出症候群（48.1%）、発熱（29.6%）、血小板減少症（25.9%）、貧血（18.5%）、白血球減少症（14.8%）等であった。［5.、7.2参照］

17.1.5 国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-FOL-001試験）

再発又は難治性のインドレントB細胞非ホジキンリンパ腫患者に対する本品の有効性及び安全性を評価した。
再発又は難治性のインドレントB細胞非ホジキンリンパ腫患者は、FL（Grade 1、2、3A）と診断され、以下のコホート1～コホート3のいずれかに該当する患者とした。
・コホート1：3つ以上の全身療法歴がある患者。うち1つ以上は抗CD20抗体（リツキシマブ、オビヌツズマブ等）とアルキル化剤による併用療法を含む。造血幹細胞移植は前治療レジメンとして許容された。
・コホート2：2つの全身療法歴がある患者。うち1つ以上は抗CD20抗体（リツキシマブ、オビヌツズマブ等）とアルキル化剤による併用療法を含む。造血幹細胞移植は前治療レジメンとして許容された。
・コホート3：抗CD20抗体（リツキシマブ、オビヌツズマブ等）とアルキル化剤を含む1つの全身療法歴があり、POD24（診断後24ヵ月以内に病勢進行が認められ、最初にFLと診断されてから6ヵ月以内に治療を受けた患者と定義）に該当する又は改変GELF基準（以下①～④）のうち1つ以上を満たす患者。
①FLに起因する症状（B症状に限定されない）
②切迫した臓器機能障害、リンパ腫に起因する血球減少又はbulky病変（7cmを超える腫瘤が1つ又は3cmを超える腫瘤が3つ以上）
③脾腫
④6ヵ月以上にわたる持続的な増悪
なお、悪性腫瘍による病変が中枢神経系のみの患者は組入れ対象外とした（続発性中枢神経系リンパ腫を有する患者は組入れ可能とした）。
前処置としてリンパ球除去化学療法を実施し、本品を投与した[注)]。本品の目標投与量はCAR発現生T細胞として100×10^{6}個（1回投与）であった[13)]。
・コホート1及びコホート2
本品が投与されたコホート1及びコホート2の有効性解析対象集団計101例（日本人8例を含む）について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は97.0%［91.6，99.4］であり（2023年1月27日データカットオフ）、閾値60%に対して統計的に有意であった。また、コホート1及びコホート2の日本人集団8例の全奏効割合［95%CI］は100%［63.1，100］であった。
・コホート3
本品が投与された有効性解析対象集団23例（日本人1例を含む）について、主要評価項目とされた全奏効割合［95%CI］は95.7%［78.1，99.9］であり（2023年1月27日データカットオフ）、閾値50%に対して統計的に有意であった。なお、日本人1例でも奏効が認められた。
コホート1及び2における主要評価項目の解析とコホート3における主要評価項目の解析の間で仮説検定の多重性の調整はなされていない。
白血球アフェレーシスが実施された患者139例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者は5例であった。［8.12参照］
本品が投与された130例（日本人患者10例を含む）中114例（87.7%）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（57.7%）、好中球減少症（51.5%）、貧

血（27.7%）、血小板減少症（17.7%）、発熱（14.6%）、リンパ球減少症（13.8%）、疲労（12.3%）、頭痛（10.0%）等であった。［5.、7.2参照］

注）生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下のリンパ球除去化学療法を行い、リンパ球除去化学療法の終了から2～7日後に本品を投与することとされた。

・シクロホスファミド300mg/m^{2}及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m^{2}をいずれも1日1回、3日間点滴静脈内投与。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビンリン酸エステル及び／又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。なお、3日間のリンパ球除去化学療法実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビンリン酸エステル及び／又はシクロホスファミドの投与量を減量又は投与が中止された。

18．原理・メカニズム

本品は、投与されるCD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の細胞数の不均一性を低減させる目的で、予め規定された細胞成分比で構成される、ヒトCD19を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）を遺伝子導入した遺伝子改変自家T細胞製剤である。なお、本品は投与を受ける患者のT細胞を用いて製造される。このCARは抗CD19モノクローナル抗体由来の一本鎖可変フラグメント、IgG4ヒンジドメイン、CD28膜貫通ドメイン、4-1BB共刺激ドメイン、及びCD3ζ活性化ドメインから構成される。CD3ζシグナルはT細胞の活性化及び抗腫瘍活性を惹起するのに不可欠であるのに対し、4-1BBシグナルは本品に含まれるエフェクターT細胞の増殖及び生命の維持・促進に寄与する。腫瘍性及び正常なB細胞の細胞表面に発現するCD19に結合したCARは、当該CARを発現するT細胞自身の活性化及び増殖、炎症性サイトカインの放出、並びに標的細胞に対する細胞傷害作用を誘導する[14]。これらの作用により、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫といったB細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる。

19．貯蔵方法及び有効期間等

19.1 貯蔵方法

液体窒素気相下（-130℃以下）

19.2 有効期間

12箇月

21．承認条件及び期限

21.1 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造血幹細胞移植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品を使用すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

＊22．主要文献

1）社内資料：細胞動態（017001試験）（2021年3月22日承認、CTD 2.7.2.2.1）
2）社内資料：細胞動態（JCAR017-BCM-001試験コホート1及びコホート3）（2021年3月22日承認、CTD 2.7.2.2.2）
3）社内資料：細胞動態（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（2022年12月20日承認、CTD 2.7.2 Appendix 2.2）
4）社内資料：細胞動態（017006試験）（2022年12月20日承認、CTD 2.7.2 Appendix 2.1）
5）社内資料：細胞動態（JCAR017-BCM-003試験）（2022年12月20日承認、CTD 2.7.2.2.1）
6）社内資料：細胞動態（JCAR017-FOL-001試験）（2024年8月16日承認、CTD 2.5.3.1）
7）Kamdar M, et al.：Lancet. 2022；399：2294-2308
8）Sehgal A, et al.：Lancet Oncol. 2022；23：1066-1077
9）Abramson JS, et al.：Lancet. 2020；396：839-852
10）社内資料：海外第Ⅰ相試験（017001試験）（2021年3月22日承認、CTD 2.7.6.2）
11）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート1及びコホート3）（2021年3月22日承認、CTD 2.7.6.3）
12）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-BCM-001試験コホート2）（2022年12月20日承認、CTD 2.7.6.5）
13）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（JCAR017-FOL-001試験コホート1、コホート2及びコホート3）（2024年8月16日承認、CTD 2.7.6.5.1）
14）社内資料：薬理試験（2021年3月22日承認、CTD 2.6.2.1）

23．文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1-2-1
（TEL）0120-093-507

24．製造販売業者等

24.1 製造販売元（輸入）

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

®：登録商標

＊2025年3月改訂（第1版）

承認番号	23100FZX00002000
販売開始	2019年5月

ヒト体細胞加工製品
チサゲンレクルユーセル

再生医療等製品

キムリア®点滴静注
KYMRIAH® for i.v. infusion

最適使用推進ガイドライン対象品目

NOVARTIS

1. 警告

1.1 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品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、死亡に至る例が報告されている。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アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。[7.2.2、8.5、11.1.1参照]

1.3 脳症等の重篤な神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。[8.6、8.11、11.1.2参照]

2. 禁忌・禁止

2.1 再使用禁止

2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.3 原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与しないこと。

3. 形状、構造、成分、分量又は本質

本品は下記成分を含有する。

成分		含量	備考
構成細胞	CAR発現生T細胞	0.2×10^6～5.0×10^6個/体重kg（患者体重50kg以下） 又は 0.1×10^8～2.5×10^8個（患者体重50kg超）	再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合
		0.6×10^8～6.0×10^8個	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に用いる場合
副成分	複合電解質液	31.25vol%	－
	5%デキストロース・0.45%塩化ナトリウム液	31.25vol%	－
	25%ヒト血清アルブミン液	20vol%	採血国：米国等 採血方法：非献血
	10%デキストラン40・5%デキストロース液	10vol%	－
	ジメチルスルホキシド	7.5vol%	－

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293T細胞、ウシ乳由来カゼイン加水分解物、患者由来細胞（自己）、ヒト血清アルブミン（採血国：米国等、採血方法：非献血）、ヒト血漿／血清由来ヒトトランスフェリン（採血国：米国、採血方法：非献血）、ウシ乳由来カザミノ酸、血漿由来ヒトAB血清（採血国：米国、採血方法：非献血）、ヒトトロンビン（採血国：米国、採血方法：非献血）、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

4. 効能、効果又は性能

1. 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。
- **初発の患者では標準的な化学療法を2回以上施行したが寛解が得られない場合**
- **再発の患者では化学療法を1回以上施行したが寛解が得られない場合**
- **同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合**

2. 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない、かつ、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。
- **初発の患者では化学療法を2回以上、再発の患者では再発後に化学療法を1回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合**
- **濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算2回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を1回以上施行したが、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合**

3. 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫。ただし、以下の場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。
- **初発の患者では全身療法を2回以上、再発の患者では再発後に全身療法を1回以上施行し、全身療法により奏効が得られなかった又は奏効が得られたが再発した場合**

5. 効能、効果又は性能に関連する注意

〈再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病〉

5.1 25歳以下（投与時）の患者に使用すること。

5.2 フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い、CD19抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

5.3 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、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

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

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2、17.1.3参照]

6. 用法及び用量又は使用方法

＜医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送＞

1. 白血球アフェレーシス

十分量のTリンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。

®登録商標

2. 白血球アフェレーシス産物の凍結保存

採取後速やかに白血球アフェレーシス産物を調製し、液体窒素気相下又は-120℃以下で凍結保存する。

3. 白血球アフェレーシス産物の輸送

凍結保存した白血球アフェレーシス産物を、梱包して本品製造施設へ輸送する。

＜医療機関での受入れ～投与＞

4. 本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下又は-120℃以下で凍結保存する。

5. 投与前の前処置

本品投与の2日前までに以下のリンパ球除去化学療法を前処置として行う。前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上、前処置から本品投与までに必要な間隔を設定する。ただし、本品の投与予定日前の1週間以内の末梢血白血球数が1,000/μL未満等、患者の状態によりリンパ球除去化学療法を省略することができる。

(1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合のリンパ球除去化学療法

1) シクロホスファミド（無水物として）500mg/m^{2}を1日1回2日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m^{2}を1日1回4日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) シクロホスファミドによるGrade 4[注)]の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、シタラビン500mg/m^{2}を1日1回2日間点滴静注及びエトポシド150mg/m^{2}を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に用いる場合のリンパ球除去化学療法

1) シクロホスファミド（無水物として）250mg/m^{2}を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル25mg/m^{2}を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) シクロホスファミドによるGrade 4[注)]の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、ベンダムスチン塩酸塩90mg/m^{2}を1日1回2日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

注）GradeはCTCAE v.4.03に準じる。

6. 本品の投与

投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

(1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合

通常、25歳以下（投与時）の患者には、体重に応じて以下の投与量を単回静脈内投与する。

・体重50kg以下の場合には、CAR発現生T細胞として0.2×10^6～5.0×10^{6}個/kg

・体重50kg超の場合には、CAR発現生T細胞として0.1×10^8～2.5×10^{8}個（体重問わず）

(2) 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に用いる場合

通常、成人には、CAR発現生T細胞として0.6×10^8～6.0×10^{8}個（体重問わず）を単回静脈内投与する。

7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

7.1 前処置

移植細胞の生着促進等の目的で、DNA合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与し、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、「17.臨床成績」の項を参照すること。[17.1.1-17.1.3参照]

7.2 投与

7.2.1 本品投与前に、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期すること。

・前処置の化学療法による重篤な副作用（特に肺障害、心障害、低血圧）が認められ、回復していない場合

・活動性の感染症が認められた場合

・急性又は広範囲な慢性の移植片対宿主病（GVHD）が認められた場合

・原疾患の臨床的意義のある悪化が認められた場合（前処置の化学療法後の原疾患の悪化を含む）

7.2.2 本品投与時に発現するinfusion reaction（そう痒、発疹、発熱、悪寒、悪心、呼吸困難等）を軽減するため、本品投与の約30～60分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急事態の場合を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に対する重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。特にサイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）の在庫を本品投与前に確保すること。[1.2、8.5、11.1.1、11.1.7参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。

8.2 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。

8.3 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の使途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ること。

8.4 患者の細胞採取から本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

8.5 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査等を実施し、臨床症状（高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、発汗、発疹、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症等）、心不全及び不整脈、腎不全、肝障害（AST増加、ALT増加、総ビリルビン増加等）の確認等、観察を十分に行うこと。[1.2、7.2.2、11.1.1参照]

8.6 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状（頭痛、脳症、意識障害、錯乱、不安、浮動性めまい、せん妄、失見当識、激越、振戦、痙攣発作、無言症、失語症等）の確認等、観察を十分に行うこと。[1.3、8.11、11.1.2参照]

8.7 感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状の確認等、観察を十分に行うこと。[9.1.3、11.1.3参照]

8.8 本品投与後数週間以上にわたり、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、発熱性好中球減少等の骨髄抑制があらわれ、死亡に至る例が報告されているので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

8.9 白血球アフェレーシスを実施する前に肝炎ウイルス感染、HIV感染の有無を確認すること。[9.1.1、9.1.2、11.1.3参照]

8.10 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.6参照]

8.11 意識変容、意識低下、協調運動障害等があらわれることがあるので、本品投与後の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。[1.3、8.6、11.1.2参照]

8.12 製品が規格を満たさない等の理由により、本品が提供されない可能性があることについて、事前に患者に対して説明すること。[17.1.1-17.1.3参照]

＊**8.13** CAR発現T細胞を含有する再生医療等製品において、製品投与後にCAR陽性のT細胞を起源とするリンパ系腫瘍の発現が報告されている。製品との因果関係は明確ではないが、T細胞を起源とするリンパ系腫瘍の発現には注意すること。

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 B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者

本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。肝炎ウイルスが再活性化する可能性があり、ウイルスの再活性化による悪化があらわれる可能性がある。[8.9、11.1.3参照]

9.1.2 HIVの感染者

ウイルスが増加する可能性があり、ウイルスの増加による悪化があらわれる可能性がある。[8.9、11.1.3参照]

9.1.3 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により感染症が増悪する可能性がある。また、本品の投与前に活動性の感染症が認められた場合は、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本品を投与すること。[8.7、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、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

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。

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。

9.7 小児等

〈再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

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

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

医薬品等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	生ワクチン接種に対する反応が不明であり、病原性をあらわす可能性がある。

11. 副作用・不具合

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 サイトカイン放出症候群（60%）

高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、発汗、発疹、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症、臓器障害（心不全及び不整脈、腎不全、肝障害（AST増加、ALT増加、総ビリルビン増加等）を含む）等の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アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。また、サイトカイン放出症候群を発現した患者で播種性血管内凝固症候群、毛細血管漏出症候群、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、急性呼吸窮迫症候群等が報告されている。[1.2、7.2.2、8.5参照]

＊**11.1.2 神経系事象**

脳症（11%）等の神経系事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を含む）があらわれることがあるので、頭痛、意識低下、錯乱、不安、浮動性めまい、せん妄、失見当識、振戦、痙攣発作、失語症等の症状があらわれ、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[1.3、8.6、8.11参照]

11.1.3 感染症（18%）

細菌、真菌、あるいはウイルス等による重度の感染症（敗血症、肺炎等）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。また、発熱性好中球減少症があらわれることがある。異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。[8.7、8.9、9.1.1-9.1.3参照]

11.1.4 低γグロブリン血症（21%）

B細胞無形成、低γグロブリン血症又は無γグロブリン血症があらわれることがある。異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。

11.1.5 血球減少

本品投与後28日目までに回復しない重度の好中球減少症（29%）、白血球減少症（26%）、リンパ球減少症（29%）、血小板減少症（30%）及び貧血（11%）が本品との因果関係を問わない臨床検査値異常として報告されている。[8.8参照]

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（2%）

血清中電解質濃度の測定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。異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩水、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。[8.10参照]

11.1.7 Infusion reaction（1%）、**アナフィラキシー**（頻度不明）[7.2.2参照]

11.2 その他の副作用

	10～20%未満	10%未満	頻度不明
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	-	腫瘍出血	-
血液及びリンパ系障害	貧血、好中球減少症、発熱性好中球減少症、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少	血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、汎血球減少症、血球貪食性リンパ組織球症、凝血異常、リンパ球数減少、播種性血管内凝固	-
＊免疫系障害	-	-	移植片対宿主病、過敏症
代謝及び栄養障害	-	低カリウム血症、食欲減退、低リン血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、高血糖、低ナトリウム血症、血清フェリチン増加、高尿酸血症、高リン血症、高ナトリウム血症、水分過負荷	-
精神障害	-	不安、睡眠障害、せん妄	-
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、錯感覚、振戦、運動機能障害、痙攣発作、失語症、虚血性脳梗塞、脳出血	神経痛
眼障害	-	結膜出血、網膜出血	-
心臓障害	頻脈	心不全、心房細動、心停止	-

	10～20%未満	10%未満	頻度不明
血管障害	低血圧	高血圧、毛細血管漏出症候群	潮紅
呼吸器系障害	－	咳嗽、呼吸困難、低酸素症、胸水、肺水腫、頻呼吸、咽頭出血、肺出血	鼻出血
胃腸障害	－	下痢、悪心、便秘、嘔吐、腹痛、口内炎、腹部膨満、口内乾燥、腹水、口腔内出血、肛門出血、胃腸出血、吐血、大腸出血、メレナ、口腔血性水疱	－
肝胆道系障害	－	高ビリルビン血症	－
皮膚及び皮下組織障害	－	発疹､斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、皮膚炎、そう痒性皮疹、そう痒症、寝汗、紅斑、多汗症、点状出血、血性水疱、紫斑	－
筋骨格系障害	－	筋骨格痛、背部痛、骨痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛、頚部痛、関節痛、筋肉痛	－
腎及び尿路障害	－	急性腎障害、血尿、出血性膀胱炎	－
全身障害	発熱、疲労	顔面浮腫、全身性浮腫、限局性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、四肢痛、悪寒、無力症、インフルエンザ様疾患、多臓器機能不全症候群、カテーテル留置部位出血、粘膜出血	－
傷害、中毒及び処置合併症	－	挫傷、処置後出血、硬膜下血腫	－
臨床検査	－	体重減少、血中クレアチニン増加､AST増加､ALT増加、ALP増加、トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇、血中ビリルビン増加、血中フィブリノゲン減少、国際標準比増加、フィブリンDダイマー増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、プロトロンビン時間延長	－

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 血清学的検査への影響

本品はHIV-1を基に開発されたレンチウイルスベクターを使用して製造されるため、HIV核酸増幅検査（NAT）で偽陽性になるおそれがある。

14. 適用上の注意

14.1 調製時の注意

14.1.1 調製前に本品のラベルにより、本品静注用バッグの本人確認を行うこと。

14.1.2 凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で解凍すること。解凍後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。複数の静注用バッグを用いる場合、1つ目の静注用バッグの投与が完了するまでは、2つ目以降の静注用バッグは解凍しないこと。

14.1.3 本品中の細胞生存率を最大に保つため、解凍してから30分以内に静脈内投与を完了すること。

14.1.4 本品解凍後に細胞洗浄しないこと。

14.2 投与時の注意

14.2.1 投与前に本品のラベルにより、本品静注用バッグの本人確認を行うこと。

14.2.2 本品（静注用バッグ）に損傷や漏れが認められた場合、本品を投与しないこと。各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。

14.2.3 静注用バッグの内容物をすべて投与すること。

14.2.4 本品は、白血球除去フィルターを使わずラテックスフリーの点滴チューブで投与すること。注入速度は約10～20mL/分とし、投与量や体重に応じて調節すること。

14.2.5 本品の投与前に、生理食塩水にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、バックプライミングにより本品静注用バッグを生理食塩水10～30mLで洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。

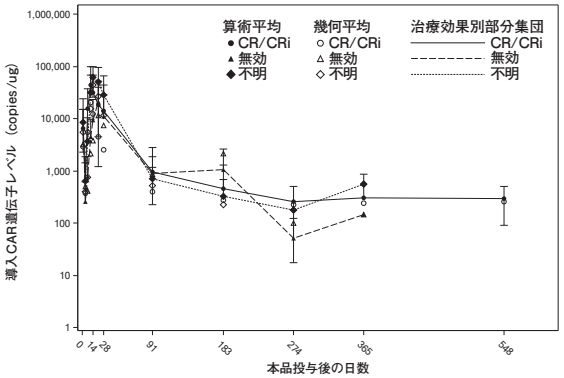
15.1.2「17.臨床成績」の項に示す臨床試験では、活動性の中枢神経系への浸潤（白血病又はリンパ腫）のある患者は対象から除外している。小児の再発又は難治性のB細胞性腫瘍患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（B2101J試験）では、4例の活動性の中枢神経系の浸潤を有する患者に本品を投与した結果、3例でサイトカイン放出症候群及び一過性の中枢神経系事象が発現した。残りの1例は本品投与後に原疾患の進行により死亡した。[17.1.1-17.1.3参照]

15.1.3 臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されている。本品の投与後は長期間経過を観察すること。

16. 体内動態

16.1 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者

CR/CRi患者における本品の細胞動態プロファイルは、投与後初期に急速に増殖して10日目付近で最大増殖（Cmax）を示した後、緩やかな二相性の低下を示した[1)]。



再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者に本品投与後の末梢血中CAR遺伝子レベルの治療効果別の経時推移（併合データ）

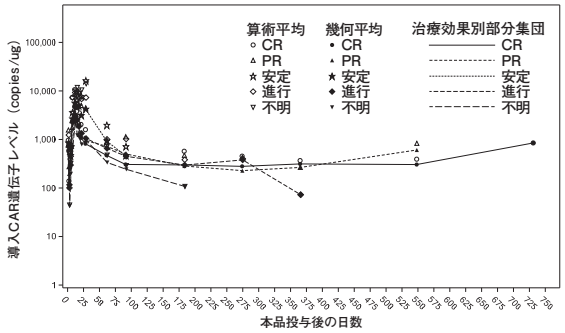
再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者に投与したときの治療効果別の細胞動態パラメータ

	Cmax (copies/μg DNA)	$AUC_{0\text{-}28d}$ (copies/μg DNA×day)	Tmax (day)	$T_{1/2}$ (day)
CR/CRi (n=79)	32,700 (163)	300,000 (193)[a)]	9.83 [0.0111～27.8]	21.7 (197)[c)]
無効 (n=10)	19,500 (124)	210,000 (112)[b)]	20.0 [0.0278～62.7]	2.70 (154)[d)]

幾何平均値（幾何平均CV%）、Tmaxは中央値［最小値～最大値］
a）n=78，b）n=8，c）n=65，d）n=3

16.2 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者

CR患者における本品の細胞動態プロファイルは、投与後初期に急速に増殖して9日目付近でCmaxを示した後、緩やかな二相性の低下を示した[2)]。



再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に本品投与後の末梢血中CAR遺伝子レベルの治療効果別の経時推移

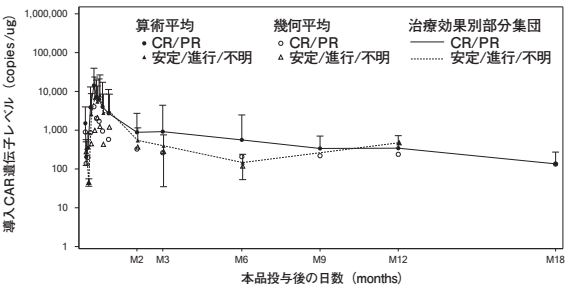
再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に投与したときの治療効果別の細胞動態パラメータ

	Cmax (copies/μg DNA)	$AUC_{0\text{-}28d}$ (copies/μg DNA×day)	Tmax (day)	$T_{1/2}$ (day)
CR/PR (n=35)	6,210 (226)	64,300 (156)[a)]	9.83 [5.78～16.8]	91.3 (201)[c)]
安定/進行/不明 (n=51)	5,100 (373)	64,800 (301)[b)]	8.86 [3.04～27.7]	15.4 (156)[d)]

幾何平均値（幾何平均CV%）、Tmaxは中央値［最小値～最大値］
a）n=33，b）n=42，c）n=22，d）n=34

16.3 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者

CR/PR患者における本品の細胞動態プロファイルは、投与後初期に急速に増殖して10日目付近でCmaxを示した後、緩やかな二相性の低下を示した[3)]。



再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者に本品投与後の末梢血中CAR遺伝子レベルの治療効果別の経時推移

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者に投与したときの治療効果別の細胞動態パラメータ

	Cmax (copies/μg DNA)	$AUC_{0\text{-}28d}$ (copies/μg DNA×day)	Tmax (day)	$T_{1/2}$ (day)
CR/PR (n=67)	6,280 (331)	57,500 (261)[a)]	9.92 [2.62～28.0]	43.8 (287)[c)]
安定/進行 (n=8)	3,000 (1,190)	20,100 (18,100)[b)]	13.0 [7.73～16.0]	24.4 (180)[d)]

幾何平均値（幾何平均CV%）、Tmaxは中央値［最小値～最大値］
a）n=66，b）n=7，c）n=43，d）n=6

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病〉

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（非盲検非対照試験）

3歳（スクリーニング時）～21歳以下（B細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）の初回診断時）の再発又は難治性のB-ALL患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照国際共同第Ⅱ相試験を実施した。

再発又は難治性のB-ALL患者として、以下の①～⑤のいずれかに該当する患者が組み入れられた。なお、悪性腫瘍（白血病）の活動性の中枢神経系浸潤のある患者及び髄外単独病変の再発のある患者は除外された。

①2回以上の骨髄再発が認められた、②同種造血幹細胞移植（以下、「HSCT」という）後に骨髄再発し、本品投与時点で同種HSCTから6カ月以上経過している、③同種HSCTの適応がない、④標準の化学療法レジメンを2サイクル受けた後でも寛解を達成しないと定義される初発難治性、又は再発した白血病に対して標準の化学療法を1サイクル受けた後でも寛解を達成しないと定義される化学療法難治性、⑤フィラデルフィア染色体陽性の患者の場合には、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）不耐又は禁忌、2種類以上のTKIを受けても奏効が得られない。

本品の用法及び用量又は使用方法は、体重50kg以下の場合には目標用量2.0×10^6～5.0×10^6個/kg（許容用量：0.2×10^6～5.0×10^6個/kg）、体重50kg超の場合には目標用量1.0×10^8～2.5×10^8個（許容用量：0.1×10^8～2.5×10^8個）を単回静脈内投与することとされた。［5.3、15.1.2参照］

(1) 前処置の化学療法（リンパ球除去化学療法）

投与前の前処置として以下の化学療法剤を用いた（ただし、本品投与前の1週間以内の白血球数が1,000/μL以下の場合には不要とした）。化学療法の完了から本品投与までに2～14日の間隔を設けた。なお、患者の状態により適宜減量した。［7.1参照］

・フルダラビンリン酸エステル（30mg/m²を1日1回、計4日静注）、及びシクロホスファミド［（無水物として）500mg/m²を1日1回、計2日静注。シクロホスファミドの投与は最初のフルダラビンリン酸エステル投与と同時に開始する。］

シクロホスファミドによるGrade 4の出血性膀胱炎の既往がある場合、又はシクロホスファミドを含むレジメンに対して化学療法抵抗性であった場合は、以下のレジメンを使用した。

・シタラビン（500mg/m²を1日1回、計2日静注）及びエトポシド（150mg/m²を1日1回、計3日静注。エトポシドの投与は最初のシタラビン投与と同時に開始する。）

(2) 国際共同第Ⅱ相試験の臨床成績

主要評価項目とされた全寛解率（完全寛解（CR）又は血球数回復が不十分な完全寛解（CRi））［98.9%信頼区間］は、82.0%［64.5%，93.3%］であった。

本品が投与された75例中（日本人患者2例を含む）71例（95%）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（77%）、低γグロブリン血症（39%）、発熱性好中球減少症（27%）、発熱、低血圧（各25%）、頻脈（24%）、脳症（21%）、食欲減退（20%）等であった。

登録された92例[注)]中11例は、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった[4)]。［8.12参照］

注）本試験の適格性基準を満たし、かつ、アフェレーシス産物が製造のための受入基準を満たした例数。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

17.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（非盲検非対照試験）

18歳以上の再発又は難治性の成人びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照国際共同第Ⅱ相試験を実施した。

再発又は難治性のDLBCLとして、以下の①又は②のいずれかに該当し、かつ自家造血幹細胞移植施行後に再発した又は自家造血幹細胞移植の適応とならない患者が組み入れられた。なお、悪性腫瘍（リンパ腫）の活動性の中枢神経系浸潤のある患者は除外された。

①2つ以上の化学療法歴（リツキシマブ（遺伝子組換え）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む）がある患者、②濾胞性リンパ腫がDLBCLに組織学的形質転換した患者で、濾胞性リンパ腫に対する化学療法から通算して2つ以上かつ形質転換してから少なくとも1つ以上の化学療法歴（リツキシマブ（遺伝子組換え）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む）がある患者

本品の用法及び用量又は使用方法は、目標用量5.0×10^8個（許容用量：1.0×10^8～5.0×10^8個）を単回静脈内投与することとされた。［5.4、15.1.2参照］

(1) 前処置の化学療法（リンパ球除去化学療法）

投与前の前処置として以下の化学療法剤を用いた（ただし、本品投与前の1週間以内の白血球数が1,000/μL以下の場合には不要とした）。化学療法の完了から本品投与までに2～14日の間隔を設けた。なお、患者の状態により適宜減量した。［7.1参照］

・フルダラビンリン酸エステル（25mg/m^{2}を1日1回、計3日静注）、及びシクロホスファミド［(無水物として）250mg/m^{2}を1日1回、計3日静注。シクロホスファミドの投与は最初のフルダラビンリン酸エステル投与と同時に開始する。］

シクロホスファミドによるGrade 4の出血性膀胱炎の既往がある場合、又は、シクロホスファミドを含むレジメンに対して化学療法抵抗性の場合は、以下のレジメンを使用した。

・ベンダムスチン塩酸塩90mg/m^{2}を1日1回、計2日静注

(2) 国際共同第Ⅱ相試験の臨床成績

主要評価項目とされた奏効率（完全奏効（CR）又は部分奏効（PR））［99.06%信頼区間］は、58.8%［39.8%, 76.1%］であった。

本品が投与された111例中（日本人患者5例を含む）99例（89%）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（58%）、発熱（25%）、低血圧（21%）等であった。

登録された165例[注]中24例は、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった[5]。[8.12参照]

注）本試験の適格性基準を満たし、かつ、アフェレーシス産物が製造のための受入基準を満たした例数。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫〉

17.1.3 国際共同第Ⅱ相試験（非盲検非対照試験）

18歳以上の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照国際共同第Ⅱ相試験を実施した。

再発又は難治性のFL（グレード1、2、3A）として、以下の①～③のいずれかに該当する患者が組み入れられた。なお、悪性腫瘍（リンパ腫）の活動性の中枢神経系浸潤のある患者は除外された。

①二次治療以降の全身療法（抗CD20抗体及びアルキル化剤を含む）で難治性となった、又は二次治療以降の全身療法終了後6カ月以内に再発した患者、②抗CD20抗体による維持療法（①の2ライン以上の治療終了後）の実施中又は終了後6カ月以内に再発した患者、③自家造血幹細胞移植後に再発した患者

本品の用法及び用量又は使用方法は、推奨用量0.6×10^8～6.0×10^8個を単回静脈内投与することとされた。[5.4、15.1.2参照]

(1) 前処置の化学療法（リンパ球除去化学療法）

投与前の前処置として以下の化学療法剤を用いた［ただし、重度の血球減少症（白血球数が1,000/μL未満、リンパ球絶対数が200/μL未満など）の場合には不要とした］。化学療法の完了から本品投与までに2～6日の間隔を設けた。[7.1参照]

・フルダラビンリン酸エステル（25mg/m^{2}を1日1回、計3日静注）、及びシクロホスファミド［(無水物として）250mg/m^{2}を1日1回、計3日静注。シクロホスファミドの投与は最初のフルダラビンリン酸エステル投与と同時に開始する。］

シクロホスファミドによるGrade 4の出血性膀胱炎の既往がある場合、又は、シクロホスファミドを含むレジメンに対して化学療法抵抗性の場合は、以下のレジメンを使用した。

・ベンダムスチン塩酸塩90mg/m^{2}を1日1回、計2日静注

(2) 国際共同第Ⅱ相試験の臨床成績

主要評価項目とされた完全奏効率［99.5%信頼区間］は、65.4%［45.1%, 82.4%］であった。

本品が投与された97例中（日本人患者9例を含む）76例（78%）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（48%）、好中球減少症（21%）、貧血（13%）等であった。

白血球アフェレーシスが成功した104例のうち6例は、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった[6]。[8.12参照]

18. 原理・メカニズム

本品は、CD19キメラ抗原受容体（CAR）をコードする遺伝子を患者自身のT細胞に導入したCAR発現生T細胞を構成細胞とする。本品に遺伝子導入されるCARは、CD19を発現した細胞を認識すると、導入T細胞に対して増殖、活性化、標的細胞に対する攻撃及び細胞の持続・残存に関する信号を伝達する。本品のこれらの作用により、B細胞性急性リンパ芽球性白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫といったB細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる[7-9]。

19. 貯蔵方法及び有効期間等

19.1 貯蔵方法

液体窒素気相下又は-120℃以下

19.2 有効期間

9カ月

21. 承認条件及び期限

21.1 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造血幹細胞移植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品を使用すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 主要文献

1）社内資料：再発性及び難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者における細胞動態（B2202試験及びB2205J試験の併合解析）（2019年3月26日承認、CTD 2.7.2-3.2）［20190016］

2）社内資料：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）成人患者における細胞動態（C2201試験）（2019年3月26日承認、CTD 2.7.2-2.2.3）［20190017］

3）社内資料：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）成人患者における細胞動態（E2202試験）（2022年8月26日承認、CTD 2.7.2-2.1）［20220323］

4）社内資料：再発性及び難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者を対象とするCTL019の有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相単群多施設試験（B2202試験）（2019年3月26日承認、CTD 2.7.6-4.2.1）［20190033］

5）社内資料：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）成人患者を対象とするCTL019の有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相単群多施設試験（C2201試験）（2019年3月26日承認、CTD 2.7.6-4.2.3）［20190015］

6）社内資料：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）成人患者を対象とするTisagenlecleucelの有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相単群多施設試験（E2202試験）（2022年8月26日承認、CTD 2.7.6-4.2.1）［20220322］

7）Milone, M.C. et al.：Mol. Ther. 2009；17（8）：1453-1464［20190018］

8）Shuford, W.W. et al.：J. Exp. Med. 1997；186（1）：47-55［20190019］

9）Pulle, G. et al.：J. Immunol. 2006；176（5）：2739-2748［20190020］

23. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

24. 製造販売業者等

24.1 製造販売（輸入）

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門１－２３－１

＊＊2025年4月改訂（第3版）
＊2021年5月改訂（第2版）

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：60箇月

抗悪性腫瘍剤／二重特異性抗体製剤
ブリナツモマブ（遺伝子組換え）凍結乾燥注射剤

ビーリンサイト®点滴静注用35μg
BLINCYTO® For I.V. Infusion 35μg

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	23000AMX00811000
販売開始	2018年11月

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

1. 警告
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の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。

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	ビーリンサイト点滴静注用35μg	1バイアル中の分量
有効成分	ブリナツモマブ（遺伝子組換え）注1)	38.5μg注2)
添加剤	クエン酸水和物 トレハロース水和物 L-リシン塩酸塩 ポリソルベート80 pH調節剤	3.68mg 105.0mg 25.55mg 0.70mg 適量

注1）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）調製時の損失を考慮に入れて過量充填されており、注射用水3mLで溶解したときに12.5μg/mLとなる。

	輸液安定化液	1バイアル中の分量
添加剤	クエン酸水和物 L-リシン塩酸塩 ポリソルベート80 pH調節剤	52.5mg 2283.8mg 10mg 適量
	全量	10mL

3.2 製剤の性状

性状	白色～灰白色の塊（凍結乾燥注射剤）。溶解後注3) は、無色～淡黄色の液である。
pH	7.0（溶解後注3)）
浸透圧	145～295mOsm（溶解後注3)）

注3）本剤1バイアルを注射用水3mLに溶解したとき。

4. 効能又は効果
再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意
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。

6. 用法及び用量
通常、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を28日間持続点滴静注した後、14日間休薬する。これを1サイクルとし、最大5サイクル繰り返す。その後、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を28日間持続点滴静注した後、56日間休薬する。これを1サイクルとし、最大4サイクル繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
・体重が45kg以上の場合：1サイクル目の1～7日目は1日9μg、それ以降は1日28μgとする。
・体重が45kg未満の場合：1サイクル目の1～7日目は1日5μg/m^2（体表面積）、それ以降は1日15μg/m^2（体表面積）とする。ただし、体重が45kg以上の場合の投与量を超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤投与によりサイトカイン放出症候群が発現する可能性があるため、本剤投与前及び増量前はデキサメタゾンを投与すること。

7.2 副作用が発現した場合は、下表を参考に本剤の投与中止、中断又は用量調節を行うこと。副作用により投与を中断した後、投与再開する場合は、投与中断期間が7日以内のときは投与中断期間を含め28日間を同一サイクルとして投与し、投与中断期間が7日を超えたときは、新たなサイクルとして投与すること。投与中断期間が14日を超えた場合は、投与を中止すること。

副作用	グレード注)	体重45kg以上の患者	体重45kg未満の患者
サイトカイン放出症候群（CRS）	成人の場合：3 小児の場合：2又は3	回復するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日9μgから開始し、CRSの所見が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日28μgに増量できる。	回復するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日5μg/m^2（体表面積）から開始し、CRSの所見が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日15μg/m^2（体表面積）に増量できる。
	4	投与を中止すること。	
神経学的事象	痙攣発作	痙攣発作が2回以上発現した場合には投与を中止すること。	
	成人の場合：3 小児の場合：2又は3	グレード1以下が3日間継続するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日9μgで投与し、増量しないこと。 1日9μgで投与中にグレード3以上の神経学的事象が発現した場合、又は回復までに8日間以上要した場合には投与を中止すること。	グレード1以下が3日間継続するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日5μg/m^2（体表面積）で投与し、増量しないこと。 1日5μg/m^2（体表面積）で投与中にグレード3以上の神経学的事象が発現した場合、又は回復までに8日間以上要した場合には投与を中止すること。
	4	投与を中止すること。	

副作用	グレード[注]	体重45kg以上の患者	体重45kg未満の患者
その他の副作用	3	グレード1以下になるまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日9μgから開始し、副作用が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日28μgに増量できる。	グレード1以下になるまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日5μg/m^2（体表面積）から開始し、副作用が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日15μg/m^2（体表面積）に増量できる。
	4	投与を中止すること。	

注）グレードはNCI-CTCAEに準じる。

7.3 本剤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。

8. 重要な基本的注意

8.1 神経学的事象として痙攣発作があらわれることがある。痙攣発作の発現後、投与再開する場合は、抗痙攣薬の投与を考慮すること。[9.1.1、11.1.1参照]

8.2 神経学的事象として痙攣発作、意識障害等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

8.3 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]

8.4 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、11.1.5参照]

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 急性リンパ性白血病の活動性中枢神経系病変を有する患者、及びてんかん、痙攣発作等の中枢神経系疾患を有する患者又はその既往歴のある患者

神経学的事象の症状が悪化する又はあらわれるおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が悪化するおそれがある。[8.5、11.1.5参照]

9.1.3 治療前に骨髄中の白血病性芽球の割合が50%超又は末梢血中の白血病性芽球数が15,000/μL以上の患者

副作用の発現を軽減するため、治療前にデキサメタゾンによる治療を行った後、本剤を投与することが望ましい。

＊＊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48時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。本剤の妊娠中の曝露により胎児のリンパ球数が減少する可能性がある。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

低出生体重児及び新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般的に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行う。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊＊11.1.1 神経学的事象（29.3%）

脳神経障害、脳症、痙攣発作、錯乱状態、失語症等の神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を含む）があらわれることがある。異常が認められた場合には、必要に応じて投与中止、中断、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、痙攣発作の発現後、投与再開する場合は、抗痙攣薬の投与を考慮すること。[8.1、9.1.1参照]

11.1.2 感染症

サイトメガロウイルス感染（1.1%）、肺炎（1.1%）、敗血症（0.9%）等の感染症（14.1%）があらわれることがある。[9.1.2参照]

11.1.3 サイトカイン放出症候群

サイトカイン放出症候群（18.2%）があらわれることがあり、随伴徴候として、発熱、無力症、頭痛、低血圧、悪心、肝酵素上昇、播種性血管内凝固等があらわれることがある。また、infusion reaction（63.6%）やアナフィラキシーショック（0.2%）があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（2.3%）

異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.4参照]

11.1.5 骨髄抑制

好中球減少（15.5%）、血小板減少（12.7%）、貧血（12.3%）、発熱性好中球減少症（12.3%）等があらわれることがある。[8.5、9.1.2参照]

11.1.6 膵炎

膵炎（1.6%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には、投与中止、中断、減量等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			白血病髄外浸潤
血液およびリンパ系障害		凝血異常、国際標準比（INR）増加	好酸球増加
免疫系障害	免疫グロブリン減少		移植片対宿主病、過敏症
代謝および栄養障害		低カリウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、食欲減退、低マグネシウム血症、体重増加、低カルシウム血症、水分過負荷、高カリウム血症、低ナトリウム血症	高血糖、高尿酸血症、悪液質、体液貯留、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、血中ブドウ糖減少、総蛋白減少、血清フェリチン増加
神経系障害		末梢性ニューロパチー	筋緊張低下、脳虚血、頭蓋内出血、錐体路症候群、一過性脳虚血発作、CSF細胞数異常、CSFリンパ球数異常、CSF蛋白増加、脳波異常、神経学的検査異常
眼障害			眼瞼浮腫、結膜出血、眼痛、緑内障、眼充血、眼窩周囲浮腫、羞明、光視症、視力障害
耳および迷路障害			回転性めまい、耳鳴
心臓障害		頻脈	徐脈、心室機能不全、急性心筋梗塞、心房細動、心房粗動、心停止、うっ血性心不全、心電図QT延長
血管障害		潮紅、高血圧	ほてり、出血
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、鼻出血	胸水、しゃっくり、低酸素症、肺水腫、頻呼吸、肺障害、胸膜痛、肺高血圧症、鼻漏、胸骨の炎症
胃腸障害		下痢、嘔吐、腹痛、口内炎、便秘	腹水、腹部膨満、胃炎、イレウス、大腸炎、口内乾燥、心窩部不快感、鼓腸、吐血、口の感覚鈍麻、口腔内出血、口腔知覚不全、腸壁気腫症
肝胆道系障害	高ビリルビン血症	肝障害	肝炎、胆汁うっ滞
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	皮膚乾燥、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、皮膚潰瘍、アレルギー性皮膚炎、多汗症、寝汗、点状出血、皮膚色素過剰、皮膚病変、中毒性皮疹
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	骨痛、四肢痛	筋力低下、筋痙縮、顎痛、脊椎痛、関節炎、高クレアチン血症、関節腫脹、運動性低下、筋緊張
腎および尿路障害			血中クレアチニン増加、乏尿、急性腎障害、高カルシウム血症性腎症、尿意切迫、ネフローゼ症候群、頻尿、蛋白尿、腎機能障害、尿閉
先天性、家族性および遺伝性障害			形成不全
生殖系および乳房障害			月経過多、性器浮腫、骨盤痛、腟出血
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	悪寒、浮腫、倦怠感、疼痛	胸痛、C－反応性蛋白増加、歩行障害、粘膜の炎症、カテーテル留置部位関連反応、低体温、インフルエンザ様疾患、限局性浮腫、腋窩痛、活動性低下、不快感、熱感、高熱、多臓器機能不全症候群、穿刺部位紅斑、全身性炎症反応症候群
傷害、中毒および処置合併症			転倒、挫傷、肋骨骨折
その他		血中アルカリホスファターゼ増加	血中乳酸脱水素酵素増加

13．過量投与

症状：18歳未満の患者において、1日30μg/m^2（最大耐量／推奨用量を超える）を投与した1例に生命を脅かすサイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群を伴う致死的な心不全が発現したとの報告がある。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 注射用水3mLを本剤のバイアルの内壁に沿って無菌的に注入し、振らずに内容物を緩徐に撹拌し、溶解すること（溶解後の容量：3.1mL、最終濃度：12.5μg/mL）。

14.1.2 輸液安定化液を本剤の溶解に用いないこと。輸液安定化液は本剤が輸液バッグや輸液チューブに吸着するのを防ぐものである。

14.1.3 本剤を溶解した溶液に粒子状物質及び溶解中の変色がないか目視確認を行うこと。本剤の溶液は無色～淡黄色の液である。本剤の溶液が濁っている又は沈殿している場合は使用しないこと。

14.1.4 本剤はフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHP)と接触すると粒子を形成する可能性があるため、DEHPを含有する輸液バッグ、輸液ポンプのカセット、及び輸液チューブの使用は避けること。また、インラインフィルターは無菌でパイロジェンフリーかつ低タンパク質結合性のものを用いること。

14.1.5 輸液バッグに生理食塩液を全量として270mLとなるように調製する。

14.1.6 14.1.5の輸液バッグに輸液安定化液5.5mLを無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に撹拌する。輸液安定化液の未使用残液は適切に廃棄すること。

14.1.7 表1、表2を参考に14.1.1で本剤を溶解したバイアルから必要量を取り出し輸液バッグに無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に撹拌する。未使用残液は適切に廃棄すること。

表1　注射液の調製法の例示（体重45kg以上の患者）

生理食塩液	270mL
輸液安定化液	5.5mL

用量	投与時間	注入速度	本剤溶解液注入量
1日9μg	24時間	10mL/時間	0.83mL
	48時間	5mL/時間	1.7mL
	72時間	3.3mL/時間	2.5mL
	96時間	2.5mL/時間	3.3mL
1日28μg	24時間	10mL/時間	2.6mL
	48時間	5mL/時間	5.2mL
	72時間	3.3mL/時間	8mL
	96時間	2.5mL/時間	10.7mL

表2　注射液の調製法の例示（体重45kg未満の患者）

生理食塩液	270mL
輸液安定化液	5.5mL

用量	投与時間	注入速度	体表面積（m^2）	本剤溶解液注入量
1日5μg/m^2	24時間	10mL/時間	1.5-1.59	0.7mL
			1.4-1.49	0.66mL
			1.3-1.39	0.61mL
			1.2-1.29	0.56mL
			1.1-1.19	0.52mL
			1-1.09	0.47mL
			0.9-0.99	0.43mL
			0.8-0.89	0.38mL
			0.7-0.79	0.33mL
			0.6-0.69	0.29mL
			0.5-0.59	0.24mL
			0.4-0.49	0.2mL
	48時間	5mL/時間	1.5-1.59	1.4mL
			1.4-1.49	1.3mL
			1.3-1.39	1.2mL
			1.2-1.29	1.1mL
			1.1-1.19	1mL
			1-1.09	0.94mL
			0.9-0.99	0.85mL
			0.8-0.89	0.76mL
			0.7-0.79	0.67mL
			0.6-0.69	0.57mL
			0.5-0.59	0.48mL
			0.4-0.49	0.39mL
	72時間	3.3mL/時間	1.5-1.59	2.1mL
			1.4-1.49	2mL
			1.3-1.39	1.8mL
			1.2-1.29	1.7mL
			1.1-1.19	1.6mL
			1-1.09	1.4mL
			0.9-0.99	1.3mL
			0.8-0.89	1.1mL
			0.7-0.79	1mL
			0.6-0.69	0.86mL
			0.5-0.59	0.72mL
			0.4-0.49	0.59mL
1日5μg/m^2	96時間	2.5mL/時間	1.5-1.59	2.8mL
			1.4-1.49	2.6mL
			1.3-1.39	2.4mL
			1.2-1.29	2.3mL
			1.1-1.19	2.1mL
			1-1.09	1.9mL
			0.9-0.99	1.7mL
			0.8-0.89	1.5mL
			0.7-0.79	1.3mL
			0.6-0.69	1.2mL
			0.5-0.59	0.97mL
			0.4-0.49	0.78mL
1日15μg/m^2	24時間	10mL/時間	1.5-1.59	2.1mL
			1.4-1.49	2mL
			1.3-1.39	1.8mL
			1.2-1.29	1.7mL
			1.1-1.19	1.6mL
			1-1.09	1.4mL
			0.9-0.99	1.3mL
			0.8-0.89	1.1mL
			0.7-0.79	1mL
			0.6-0.69	0.86mL
			0.5-0.59	0.72mL
			0.4-0.49	0.59mL
	48時間	5mL/時間	1.5-1.59	4.2mL
			1.4-1.49	3.9mL
			1.3-1.39	3.7mL
			1.2-1.29	3.4mL
			1.1-1.19	3.1mL
			1-1.09	2.8mL
			0.9-0.99	2.6mL
			0.8-0.89	2.3mL
			0.7-0.79	2mL
			0.6-0.69	1.7mL
			0.5-0.59	1.4mL
			0.4-0.49	1.2mL
	72時間	3.3mL/時間	1.5-1.59	6.3mL
			1.4-1.49	5.9mL
			1.3-1.39	5.5mL
			1.2-1.29	5.1mL
			1.1-1.19	4.7mL
			1-1.09	4.2mL
			0.9-0.99	3.8mL
			0.8-0.89	3.4mL
			0.7-0.79	3mL
			0.6-0.69	2.6mL
			0.5-0.59	2.2mL
			0.4-0.49	1.8mL
	96時間	2.5mL/時間	1.5-1.59	8.4mL
			1.4-1.49	7.9mL
			1.3-1.39	7.3mL
			1.2-1.29	6.8mL
			1.1-1.19	6.2mL
			1-1.09	5.7mL
			0.9-0.99	5.1mL
			0.8-0.89	4.6mL
			0.7-0.79	4mL
			0.6-0.69	3.4mL
			0.5-0.59	2.9mL
			0.4-0.49	2.3mL

14.1.8 本剤を注射用水で溶解後、すぐに使用しない場合は、溶液を冷蔵保存（2～8℃、遮光）し、凍結させないこと。冷蔵保存する場合は24時間を超えないこと。

14.1.9 輸液バッグ中で調製後、室温では投与時間も含めて4日間を超えないこと。すぐに投与開始しない場合は、溶液を冷蔵保存（2～8℃、遮光）すること。冷蔵保存する場合は10日間を超えないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 過量投与等の原因となるため、輸液バッグ交換時や投与終了時に投与ラインや静脈カテーテルをフラッシュしないこと。

14.2.2 輸液バッグから空気を抜き、無菌のインラインフィルター（0.2μm）を接続した輸液ポンプを用いて、表1、表2に示す注入速度に従い、流速を適切に管理可能な輸液ポンプを用いて持続点滴静注する。調製した溶液のみで輸液チューブをプライミングすること（生理食塩液ではプライミングしないこと）。

14.2.3 マルチルーメン静脈カテーテルを用いる際には、本剤専用のルーメンから投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

(1) 成人（18歳以上）

再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブ1日9μgを7日間、その後1日28μgを21日間持続点滴静注し、14日間休薬（1サイクル目）した後、2サイクル目以降は1日28μgを28日間持続点滴静注したとき[注1)]の血清中ブリナツモマブの濃度時間推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。[1)]

注1）本剤の承認用法・用量は、45kg以上の患者には1日9μgを7日間、その後1日28μgを21日間持続点滴静注する。45kg未満の患者には1日5μg/m²（体表面積）を7日間、その後1日15μg/m²（体表面積）を21日間持続点滴静注する。

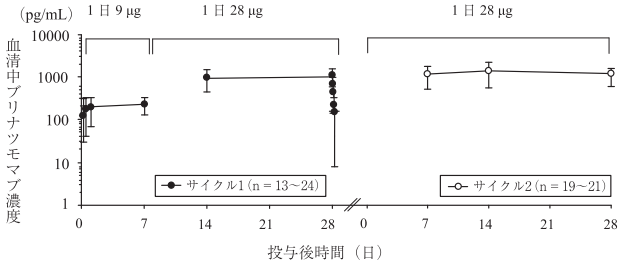


図1　成人（18歳以上）の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブを固定用量にて持続点滴静注したときの血清中ブリナツモマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

表1　成人（18歳以上）の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブを固定用量にて持続点滴静注したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与量	サイクル	n	C_{ss}[注1)] (pg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)
1日9μg	1	23	191±90.8	−	2.44±1.19	−
1日28μg	1	25	948±488	2.38±1.36[注2)]	1.62±0.925	6.02±6.09[注2)]
	2	21	1,150±575	−	1.34±0.915	−

注1）：定常状態における血清中濃度（投与開始から24時間以降又は$t_{1/2}$の約5倍以上の時間が経過した後の血清中濃度に基づき算出）、注2）：n＝24、−：算出せず

(2) 小児（18歳未満）

再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブ1日5μg/m²（体表面積）を7日間、その後1日15μg/m²（体表面積）を21日間持続点滴静注し、14日間休薬（1サイクル目）した後、2サイクル目以降は1日15μg/m²（体表面積）を28日間持続点滴静注したとき[注4)]の血清中ブリナツモマブの濃度時間推移を図2に、薬物動態パラメータを表2に示す。[1)]

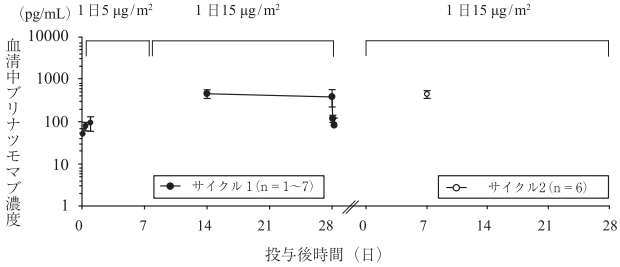


図2　小児（18歳未満）の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブを体表面積補正用量にて持続点滴静注したときの血清中ブリナツモマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

表2　小児（18歳未満）の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブを体表面積補正用量にて持続点滴静注したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与量	サイクル	n	C_{ss}[注1)] (pg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/m²)	V_z (L/m²)
1日5μg/m²	1	7	113±65.0	−	2.29±1.02	−
1日15μg/m²	1	7	361±137	1.92±1.12[注2)]	2.02±1.02	5.05±3.35[注2)]
	2	6	427±66.0	−	1.49±0.218	−

注1）：定常状態における血清中濃度（投与開始から24時間以降又は$t_{1/2}$の約5倍以上の時間が経過した後の血清中濃度に基づき算出）、注2）：n＝5、−：算出せず

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

成人及び小児の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者並びに成人の非ホジキンリンパ腫患者（正常腎機能患者［（クレアチニンクリアランス〈CrCL〉90mL/min以上］：531例、軽度腎機能障害患者［CrCL 60～89mL/min］：143例、中等度腎機能障害患者［CrCL 30～59mL/min］：47例）[注2)]にブリナツモマブを持続点滴静注したときのCLの平均値の差は、中等度腎機能障害患者と正常腎機能患者との間で2倍未満であった。CLの個体間変動は大きく（CV%：最大値93.5%）、軽度及び中等度腎機能障害患者におけるCLは正常腎機能患者の範囲内であった。[2)]（外国人データを含む）

注2）本剤の承認用法・用量とは異なる用法・用量で投与された臨床試験のデータも含む。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰb/Ⅱ相試験（20130265試験）

再発又は難治性[注1)]のB細胞性急性リンパ性白血病患者35例（第Ib相パート14例（成人（18歳以上）[注2)]5例、小児（18歳未満）[注3)]9例）、第Ⅱ相パート：成人（18歳以上）[注2)]21例）に、本剤を投与した[注4)]。第Ⅱ相パートにおいて、最初の2サイクル以内にCR又はCRh*[注5)]が得られた患者の割合は38.1%（8/21例（CR 5例、CRh*3例）、95%信頼区間：18.1%～61.6%）であった。また、第Ib相パートの小児の患者において、寛解[注6)]が得られた患者の割合は55.6%（5/9例、95%信頼区間：21.2%～86.3%）であった[3)]。

成人においては、本剤を投与された26例中26例（100%）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12例（46.2%）、発熱12例（46.2%）、好中球減少10例（38.5%）、血小板減少9例（34.6%）等であった。小児においては、本剤を投与された9例中8例（88.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、肝酵素上昇6例（66.7%）、発熱6例（66.7%）、サイトカイン放出症候群5例（55.6%）、腹痛4例（44.4%）等であった。

注1）以下のいずれかに該当する患者：
成人
- 一次治療後に再発又は難治性と判断され、初回寛解期間が12カ月以下の患者
- 初回救援療法後に再発又は難治性と判断された患者
- 同種造血幹細胞移植実施後12カ月以内に再発又は難治性と判断された患者

小児
- 2回目以降の骨髄再発である患者
- 同種造血幹細胞移植実施後に骨髄再発した患者
- 他の治療に難治性と判断された患者
  - ・初回再発患者：十分な治療強度を有する標準再寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者
  - ・初回寛解に達しなかった患者：十分な治療強度を有する標準寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者

注2）フィラデルフィア染色体陰性の患者。

注3）フィラデルフィア染色体の有無を問わない。

注4）28日間の持続点滴静注と14日間の休薬を1サイクルとし、①18歳以上の患者又は②18歳未満の患者に対し、1サイクル目の最初の7日間は1日①9μg又は②5μg/m^2（体表面積）、以降は①28μg又は②15μg/m^2（体表面積）を持続静脈内投与し、最大5サイクルまで投与した。

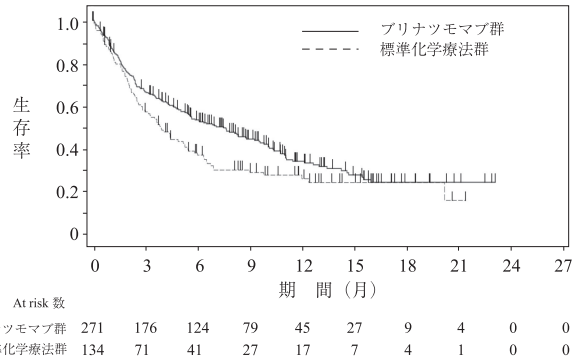
注5）骨髄芽球率が5%以下かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で、造血の回復について、末梢血の血小板数100,000/μL超かつ好中球絶対数1,000/μL超（CR）又は末梢血の血小板数50,000/μL超かつ好中球絶対数500/μL超（CRh*）の場合。

注6）骨髄芽球率が5%以下かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で、造血の回復（末梢血の血小板数及び好中球絶対数）は問わない。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（00103311試験）

成人（18歳以上）の再発又は難治性[注7)]のフィラデルフィア染色体陰性B細胞性急性リンパ性白血病患者405例（標準化学療法群：134例、本剤群：271例）に対して、標準化学療法[注8)]と本剤[注9)]を比較した。主要評価項目である全生存期間の結果（中央値（95%信頼区間））は、標準化学療法群で4.0カ月（2.9～5.3カ月）、本剤群で7.7カ月（5.6～9.6カ月）であり、標準化学療法群に対して本剤群で有意な延長を示した（ハザード比0.71（95%信頼区間：0.55～0.93）、P=0.012（層別ログランク検定））[4,5)]。

本剤を投与された267例中214例に（80.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱104例（39.0%）、好中球減少39例（14.6%）、サイトカイン放出症候群36例（13.5%）、発熱性好中球減少症29例（10.9%）、頭痛27例（10.1%）、肝酵素上昇27例（10.1%）、血小板減少27例（10.1%）等であった。



At risk 数

プリナツモマブ群	271	176	124	79	45	27	9	4	0	0
標準化学療法群	134	71	41	27	17	7	4	1	0	0

図1　全生存期間のKaplan-Meier曲線（海外臨床試験）

注7）以下のいずれかに該当する患者：
- 初回寛解導入療法又は救援療法に難治性と判断された患者
- 初回寛解期間12カ月以内に再発し、未治療であった患者
- 2回以上再発し、未治療であった患者
- 同種造血幹細胞移植実施後に再発した患者

注8）下記のレジメンのうちいずれかを施行した：FLAG（フルダラビン、シタラビン（Ara-C）及び顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤の併用投与）を含む化学療法、大量Ara-C療法を含む化学療法、大量メトトレキサート療法を含む化学療法、クロファラビン単独投与又はクロファラビンを含む化学療法

注9）寛解導入療法期及び地固め療法期は28日間の持続点滴静注と14日間の休薬を1サイクルとし、維持療法期は28日間の持続点滴静注と56日間の休薬を1サイクルとした。寛解導入療法期の1サイクル目の最初の7日間は1日9μg、以降は28μgを持続静脈内投与し、寛解導入療法期として2サイクル、地固め療法期として最大3サイクル、維持療法期として最大12カ月間まで投与した。

17.1.3 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（MT103-205試験）

小児（18歳未満）の再発又は難治性[注10)]のB細胞性急性リンパ性白血病患者[注3)]93例に本剤を投与した。第Ⅱ相パートで本剤を投与[注4)]された44例における、最初の2サイクル以内に寛解[注11)]が得られた患者の割合は31.8%（14/44例、95%信頼区間：18.6%～47.6%）であった[6,7)]。

本剤を投与された93例中80例（86.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱61例（65.6%）、貧血18例（19.4%）、サイトカイン放出症候群15例（16.1%）、肝酵素上昇15例（16.1%）、血小板減少15例（16.1%）、白血球減少14例（15.1%）、好中球減少14例（15.1%）、頭痛11例（11.8%）等であった。

注10）以下のいずれかに該当する患者：
- 2回目以降の骨髄再発である患者
- 同種造血幹細胞移植実施後に骨髄再発した患者
- 他の治療に難治性と判断された患者
  - ・初回再発患者：4週間以上にわたる十分な治療強度を有する標準再寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者
  - ・初回寛解に達しなかった患者：十分な治療強度を有する標準寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者

注11）骨髄芽球率が5%未満かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で、造血の回復（末梢血の血小板数及び好中球絶対数）は問わない。

17.1.4 海外第Ⅱ相試験（20120216試験）

成人（18歳以上）の再発又は難治性[注12)]のフィラデルフィア染色体陽性B細胞性急性リンパ性白血病患者45例に本剤を投与した[注4)]。最初の2サイクル以内にCR又はCRh*[注5)]が得られた患者の割合は35.6%（16/45例（CR 14例、CRh*2例）、95%信頼区間：21.9%～51.2%）であった[8,9)]。

本剤を投与された45例中41例（91.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱21例（46.7%）、発熱性好中球減少症11例（24.4%）、貧血6例（13.3%）、頭痛5例（11.1%）、肝酵素上昇5例（11.1%）等であった。

＊注12）以下のいずれかに該当する患者：
- 第2世代以降のチロシンキナーゼ阻害剤（ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ）1剤以上による治療後に再発又は難治性と判断された患者
- 第2世代以降のチロシンキナーゼ阻害剤（ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ）に忍容性がなく、かつ、イマチニブメシル酸塩に忍容性がない又は難治性と判断された患者

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ブリナツモマブは、CD3及びCD19に対する2種のマウスモノクローナル抗体の可変領域を、リンカーを介して結合させた遺伝子組換えタンパクである。ブリナツモマブは、T細胞の細胞膜上に発現するCD3とB細胞性腫瘍の細胞膜上に発現するCD19に結合し、架橋することによりT細胞を活性化し、CD19陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる。

18.2 抗腫瘍効果

ブリナツモマブは、ヒト末梢血単核球（PBMC）の存在下において、ヒトB細胞性急性リンパ性白血病由来NALM-6、KOPN-8、SEM細胞株等に対して増殖抑制作用を示した。[10,11]（*in vitro*試験）

ブリナツモマブは、NALM-6及びSEM細胞株をヒトPBMCとともに皮下移植した非肥満型糖尿病/重度複合型免疫不全（NOD/SCID）マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、ブリナツモマブは、NALM-6細胞株をヒトPBMCとともに静脈内移植したNOD/SCIDマウスにおいて、生存期間の延長を示した。[12,13]

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：ブリナツモマブ（遺伝子組換え）（Blinatumomab (Genetical Recombination)）

本　質：ブリナツモマブは、遺伝子組換え一本鎖抗体（scFv－scFv）であり、1－111番目はマウス抗ヒトCD19モノクローナル抗体のL鎖の可変領域、127－250番目はマウス抗ヒトCD19モノクローナル抗体のH鎖の可変領域、256－374番目はマウス抗ヒトCD3モノクローナル抗体のH鎖の可変領域、393－498番目はマウス抗ヒトCD3モノクローナル抗体のL鎖の可変領域からなる。ブリナツモマブは、504個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。（分子量：約54,000）

20．取扱い上の注意

本剤は外箱に入れた状態で保存すること。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 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

1バイアル（輸液安定化液10mL 1バイアル添付）

23．主要文献

1）社内資料：日本人患者における薬物動態（2018年9月21日承認、CTD 2.7.2.3）
2）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（2018年9月21日承認、CTD 2.7.2.3）
3）社内資料：20130265試験 日本人第Ib/Ⅱ相試験（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.11）
4）社内資料：00103311試験 海外第Ⅲ相試験（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.1）
5）Kantarjian H, et al.：N Engl J Med. 2017;376:836-847
6）社内資料：MT103-205試験 海外第I/Ⅱ相試験（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.5）
7）von Stackelberg A, et al.：J Clin Oncol. 2016;34:4381-4389
8）社内資料：20120216試験 海外第Ⅱ相試験（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.4）
9）Martinelli G, et al.：J Clin Oncol. 2017;35:1795-1802
10）Dreier T, et al.：Int J Cancer. 2002;100:690-697
11）社内資料：103-PCD-0076試験　白血病由来細胞株を用いた*in vitro*での検討（2018年9月21日承認、CTD 2.6.2.3）
12）社内資料：103-PCD-0099試験　腫瘍細胞株移植モデルを用いた検討（2018年9月21日承認、CTD 2.6.2.3）
13）Dreier T, et al.：J Immunol. 2003;170:4397-4402

24．文献請求先及び問い合わせ先

アムジェン株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒107-6239 東京都港区赤坂九丁目7番1号
0120-790-549

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル 0120-189-371

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

アムジェン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号

26.2 発売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

＊＊2024年6月改訂（第4版）
＊2022年12月改訂（第3版、効能変更、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：36箇月

承認番号	23000AMX00488
販売開始	2018年8月

抗悪性腫瘍剤　ヒト化抗CD20モノクローナル抗体 オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

ガザイバ®点滴静注1000mg
GAZYVA® for Intravenous Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分に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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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．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	ガザイバ点滴静注1000mg
有効成分	1バイアル（40.0mL）中 オビヌツズマブ（遺伝子組換え）[注1)]　1000mg
＊＊添加剤	1バイアル（40.0mL）中 トレハロース水和物　3632.0mg L-ヒスチジン　57.6mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物　89.6mg ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール[注2)]　8.0mg

注1）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。
注2）抗酸化剤としてジブチルヒドロキシトルエンを含む。

3.2 製剤の性状

販売名	ガザイバ点滴静注1000mg
剤形	注射剤（バイアル）
性状	無色～微褐色の液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	0.9～1.2（生理食塩液に対する比）

＊4．効能又は効果

○CD20陽性の濾胞性リンパ腫
○CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 フローサイトメトリー法等により検査を行い、CD20抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

〈CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

＊5.2「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4、17.1.5参照]

＊6．用法及び用量

〈CD20陽性の濾胞性リンパ腫〉

通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回1000mgを点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1サイクル目は1、8、15日目、2サイクル目以降は1日目に投与する。維持療法では、単独投与により2カ月に1回、最長2年間、投与を繰り返す。

○シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合
　3週間を1サイクルとし、8サイクル
○シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合
　3週間を1サイクルとし、8サイクル
○ベンダムスチン塩酸塩併用の場合
　4週間を1サイクルとし、6サイクル

〈CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として、アカラブルチニブとの併用での1サイクル目の1日目に100mg、2日目に900mg、8日目及び15日目に1000mg、2サイクル目以降は1日目に1000mgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最大で6サイクル投与を繰り返す。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 有害事象により本剤を投与できなかった場合には、回復するまで投与を延期すること。

7.2 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。

〈CD20陽性の濾胞性リンパ腫〉

7.3 導入療法中に併用する抗悪性腫瘍剤を中止した場合、本剤単独投与を継続することができる。

7.4 50mg/時の投与速度で点滴静注を開始すること。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。

本剤の投与速度

投与時期		投与速度
第1サイクル	初回投与	50mg/時で開始し、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	前回の投与でGrade 2以上のinfusion reactionが発現しなかった場合は、100mg/時で投与を開始し、30分毎に100mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。
第2サイクル以降		第1サイクルの投与でGrade 3以上のinfusion reactionが発現しなかった場合は、最初の30分は100mg/時で開始し、その後最大900mg/時まで上げることができる。なお、前回の投与でGrade 3のinfusion reactionが発現した場合は、初回投与時の速度で行うこと。

7.5 Infusion reactionが発現した場合、下表のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行うこと。

Infusion reaction発現時の処置及び投与再開時の投与速度

Infusion reactionのGrade*	処置	投与再開時の投与速度
Grade 2以下	投与を中断するか投与速度を下げて適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reactionが回復後、投与を再開できる。	投与中断前の半分以下の速度とすること。その後、infusion reactionが認められなかった場合は、以下のように投与速度を上げることができる。 ・infusion reaction発現時、第1サイクルの投与方法で投与していた場合は、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで投与速度を上げることができる。 ・infusion reaction発現時、投与時間短縮投与方法注) で投与していた場合は、最大900mg/時まで上げることができる。
Grade 3	投与を中断して適切な処置を行うこと。Infusion reactionが回復後、投与を再開できる。ただし、Grade 3のinfusion reactionが再発した場合は、投与を直ちに中止し、本剤を再投与しないこと。	投与中断前の半分以下かつ400mg/時以下の速度とすること。その後、infusion reactionが認められなかった場合は、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで投与速度を上げることができる。
Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。	−

*：GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

注）投与時間短縮投与方法：第1サイクルの投与でGrade 3以上のinfusion reactionが発現しなかった場合は、第2サイクル以降、最初の30分は100mg/時で開始し、その後最大900mg/時まで上げることができる投与方法

〈CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

＊7.6 アカラブルチニブを28日間投与した後に本剤の投与を開始すること。

＊7.7 25mg/時の投与速度で点滴静注を開始すること。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。

本剤の投与速度

投与時期		投与速度
第1サイクル	1日目（100mg）	25mg/時で4時間以上かけて投与する。投与速度を上げないこと。
	2日目（900mg）	前回の投与でinfusion reactionが発現しなかった場合は、50mg/時で投与を開始し、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。なお、前回の投与でinfusion reactionが発現した場合は、25mg/時で投与を開始し、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。
	8日目及び15日目（1000mg）	前回の投与でinfusion reactionが発現せず、最終的な投与速度が100mg/時以上であった場合は、100mg/時で投与を開始し、30分毎に100mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。なお、前回の投与でinfusion reactionが発現した場合は、50mg/時で投与を開始し、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。
第2サイクル以降	1日目（1000mg）	

＊7.8 Infusion reactionが発現した場合、下表のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行うこと。

Infusion reaction発現時の処置及び投与再開時の投与速度

Infusion reactionのGrade*	処置	投与再開時の投与速度
Grade 2以下	投与を中断するか投与速度を下げて適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reactionが回復後、投与を再開できる。	投与中断前の半分以下の速度とすること。その後、infusion reactionが認められなかった場合は、以下のように投与速度を上げることができる。 ・infusion reaction発現時、第1サイクル1日目の投与方法で投与していた場合は、25mg/時まで投与速度を上げることができる。 ・infusion reaction発現時、第1サイクル2日目以降の投与方法で投与していた場合は、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。
Grade 3	投与を中断して適切な処置を行うこと。Infusion reactionが回復後、投与を再開できる。ただし、Grade 3のinfusion reactionが再発した場合は、投与を直ちに中止し、本剤を再投与しないこと。	
Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。	−

*：GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。［9.1.2、11.1.6参照］

8.2 好中球減少、発熱性好中球減少、白血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療開始前、治療期間中及び治療終了後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。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。［9.1.5、11.1.3参照］

8.3 血小板減少があらわれることがあるので、患者の状態を注意深く観察し、また頻回に血液検査を行うこと。［9.1.5、11.1.4参照］

8.4 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。［11.1.2参照］

8.5 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。［11.1.10参照］

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 感染症を合併している又は再発性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させる又は再発させるおそれがある。［11.1.5参照］

9.1.2 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある。［8.1、11.1.6参照］

9.1.3 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。［11.1.8参照］

9.1.4 肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支攣縮や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。［11.1.1参照］

9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.2、8.3、11.1.3、11.1.4参照]

9.1.6 腫瘍量の多い患者

Infusion reactionがあらわれ、重篤化させるおそれがある。[11.1.1参照]

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一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[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。動物試験（カニクイザル）において、出生児でBリンパ球数の枯渇が認められている。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。動物試験（カニクイザル）において、乳汁への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行を検討したデータはない。

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。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。臨床試験において、高齢者に重篤な副作用の発現率が高い傾向が認められている。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
降圧剤	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 Infusion reaction（51.9%）

アナフィラキシー、血圧低下、悪心、悪寒、気管支痙攣、咽頭・咽喉刺激感、喘鳴、喉頭浮腫、心房細動、頻脈、過敏症等を含むinfusion reactionがあらわれることがあり、初回投与時の本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多く認められているが、それ以降や、2回目投与以降の本剤投与時にも認められている。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った患者においても重度なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合には投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行い、適切な処置（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。[9.1.4、9.1.6参照]

＊11.1.2 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。[8.4参照]

＊11.1.3 好中球減少、白血球減少

好中球減少(42.2%)、発熱性好中球減少(5.3%)、白血球減少(8.1%)があらわれることがあり、好中球減少については、遷延する例や本剤の投与終了から4週間以上経過して発現する例も報告されている。[8.2、9.1.5参照]

＊11.1.4 血小板減少（11.9%）

血小板減少（本剤投与中又は投与後24時間以内に発現する血小板減少を含む）があらわれることがあり、初回サイクルで多く報告されている。また、出血により死亡に至る可能性がある。異常が認められた場合には血小板輸血や本剤の休薬等の適切な処置を行うとともに、回復するまで定期的に血液検査を実施すること。[8.3、9.1.5参照]

＊11.1.5 感染症（29.0%）

細菌、真菌、あるいはウイルスによる感染症（敗血症、肺炎等）があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[9.1.1参照]

11.1.6 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）

死亡に至る可能性もある。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.2参照]

＊11.1.7 進行性多巣性白質脳症（PML）（0.1%）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。またPMLと診断された場合は、以降本剤を再投与しないこと。

11.1.8 心障害（頻度不明）

不整脈（心房細動等）、狭心症、心筋梗塞、心不全等があらわれ、死亡に至った例も報告されている。[9.1.3参照]

11.1.9 消化管穿孔（0.1%）

＊11.1.10 間質性肺疾患（0.4%）

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	2%以上10%未満	2%未満	頻度不明
＊皮膚		脱毛症、発疹、そう痒症、帯状疱疹、潮紅、紅斑、皮膚乾燥	蕁麻疹、多汗症、点状出血、皮膚炎、湿疹、寝汗	
＊眼			結膜炎、眼充血	
肝臓		ALT上昇、AST上昇		
＊血液		貧血、リンパ球数減少	静脈炎、血栓性静脈炎、静脈障害	リンパ節痛
＊消化器	悪心(37.5%)、便秘、嘔吐、下痢	腹痛、口内炎、消化不良	口腔内潰瘍、口内乾燥、胃腸炎、歯周炎、痔核	大腸炎
循環器		低血圧、高血圧	頻脈、徐脈、動悸	
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛、咽頭異常感覚、低酸素症	鼻閉、鼻漏	
＊精神神経系	末梢性ニューロパチー、頭痛	味覚障害、錯感覚、浮動性めまい、不眠症	嗜眠、味覚異常、うつ病	
＊その他	疲労(24.3%)、発熱、悪寒	食欲減退、関節痛、無力症、粘膜の炎症、倦怠感、胸部不快感、四肢痛、筋肉痛、挫傷、血中尿酸増加、浮腫	背部痛、腫脹、体重減少、胸痛、低カリウム血症、低γグロブリン血症、筋痙縮、頻尿、血中クレアチニン増加、疼痛、注射部位疼痛、糖尿病、排尿困難、尿失禁、骨痛	

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。

1回投与量	抜き取り量	希釈後の総液量
100mg	4mL	100mL
900mg	36mL	250mL
1000mg	40mL	250mL

14.1.2 調製時は静かに転倒混和すること。

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、調製の翌日までに使用すること。

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 0.2又は0.22μmのインラインフィルターを使用すること。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

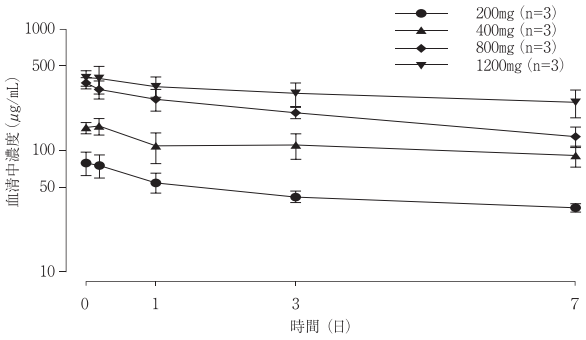
16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与時

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に本剤200、400、800及び1200mg[注1)]を点滴静注したとき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。AUC_{last}及びC_{max}は200～1200mgの用量範囲で用量比例性を示した。全身クリアランス（CL）及び消失半減期（$t_{1/2}$）は投与量によらず同程度の値を示した[1)]。

単回投与後の血清中濃度推移（平均値＋標準偏差）



単回投与時の薬物動態パラメータ

用量（mg）	例数	AUC_{last}（μg·day/mL）	C_{max}（μg/mL）	CL（mL/day）	$t_{1/2}$（day）
200	3	305±39.5	79.0±17.2	257±12.6	9.65±2.00
400	3	768±109	157±24.4	220±49.0	10.9±1.80
800	3	1470±297	358±37.2	347±82.4	6.11±0.617
1200	3	1970±624	415±81.7	248±155	14.5±8.87

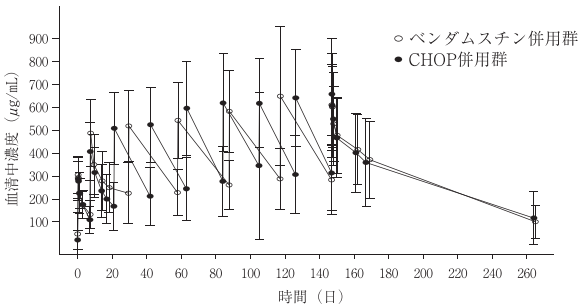
AUC_{last}：投与後7日までのAUC　（平均値±標準偏差）

注1）承認された最大用量は1000mgである。

16.1.2 反復投与時

未治療CD20陽性濾胞性リンパ腫患者に化学療法（CHOP又はベンダムスチン）併用下で本剤を、1サイクル3週間を最大8サイクル又は1サイクル4週間を最大6サイクルにわたって点滴静注したとき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[2)]。なお、本剤はサイクル1の1日目及び8日目、以降は各サイクルの1日目に1000mgを点滴静注した[注2)]（外国人における成績）。

反復投与時の血清中濃度推移（平均値±標準偏差）



反復投与時の薬物動態パラメータ

併用薬	時期	例数	AUC_{last}（μg・day/mL）	C_{max}（μg/mL）	CL（mL/day）	$t_{1/2}$（day）
CHOP	サイクル1の1日目	27	1310±380	324±82.7	－*	－*
	サイクル1の8日目	31	3640±1640	406±128	－*	－*
	サイクル8	28	20700±8300	638±223	126±33.6	37.2±11.6
ベンダムスチン	サイクル1の1日目	32	1249±427	314±88.2	－*	－*
	サイクル1の8日目	34	5750±2580	502±151	－*	－*
	サイクル6	30	22700±12700	646±183	97.9±34.3	39.0±12.7

－*　算出せず　　（平均値±標準偏差）

注2）CD20陽性の濾胞性リンパ腫の承認された用法及び用量は、導入療法では1サイクル目の1、8、15日目、2サイクル目以降の1日目、維持療法では2カ月に1回の1000mgの点滴静注である。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈CD20陽性の濾胞性リンパ腫〉

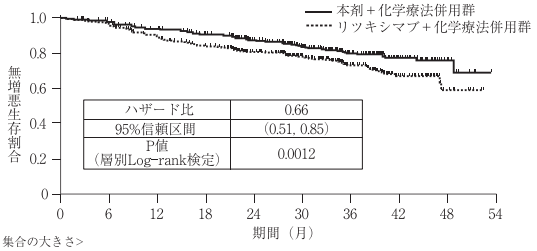
17.1.1 国際共同第Ⅲ相ランダム化比較試験（BO21223試験［GALLIUM試験］）

未治療のCD20陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者1401例（日本人129例を含む）を対象に、リツキシマブ＋化学療法（CHOP[注1)]、CVP[注2)]又はベンダムスチン[注3)]）併用療法を対照群とし、本剤と化学療法を併用したときの有効性を検討した。本剤1000mgを3週間毎（CHOP又はCVP併用時）又は4週間毎（ベンダムスチン併用時）に各サイクルの1日目に投与し、サイクル1のみ8日目、15日目にも本剤1000mgを投与した。リツキシマブは375mg/m^2を3週間毎（CHOP又はCVP併用時）又は4週間毎（ベンダムスチン併用時）に各サイクルの1日目に投与した。導入療法期間は3週間毎の場合は8サイクル、4週間毎の場合は6サイクルとした。導入療法終了時に部分奏効以上の奏効が得られた場合は、維持療法として本剤1000mg又はリツキシマブ375mg/m^2を2カ月毎に2年間投与した。その結果、濾胞性リンパ腫患者1202例において、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定による無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.66［0.51～0.85］、［層別Log-rank検定：P＝0.0012（有意水準両側0.012）］、2016年1月31日データカットオフ）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群では未達［推定不能］、対照群では未達［47.1カ月～推定不能］であった[3)]。濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象595例（日本人65例を含む）において、565例（95.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction（59.0%）、好中球減少（45.5%）、悪心（43.0%）、感染症（37.0%）、疲労（26.9%）、発熱（25.5%）であった。

注1）3週間を1サイクルとし、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン50mg/m^2及びビンクリスチン1.4mg/m^2を各サイクル1日目に投与し、プレドニゾン（国内未承認）

／プレドニゾロン100mg又はメチルプレドニゾロン80mgを各サイクルの1日目～5日目に投与。
注2）3週間を1サイクルとし、シクロホスファミド750mg/m²及びビンクリスチン1.4mg/m²を各サイクル1日目に投与し、プレドニゾン（国内未承認）／プレドニゾロン100mg又はメチルプレドニゾロン80mgを各サイクルの1日目～5日目に投与。
注3）4週間を1サイクルとし、ベンダムスチン90mg/m²を各サイクルの1日目及び2日目に投与。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



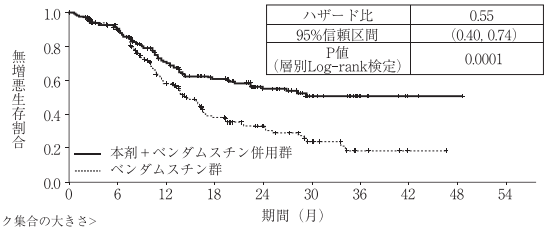
<リスク集合の大きさ>

本剤+化学療法	601	570	536	502	405	278	168	75	13
リツキシマブ+化学療法	601	562	505	463	378	266	160	68	10

17.1.2 海外第Ⅲ相ランダム化比較試験（GAO4753g試験［GADOLIN試験］）

リツキシマブ治療抵抗性のCD20陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者396例を対象に、ベンダムスチンを対照群とし、本剤とベンダムスチンを併用したときの有効性を検討した。対照群は、ベンダムスチン120mg/m²を4週間毎に各サイクルの1日目及び2日目に投与[注4]し、最大6サイクル繰り返した。維持療法期においては経過観察とされた。本剤併用群は、本剤1000mgを4週間毎に各サイクルの1日目に投与し、サイクル1のみ8日目、15日目にも本剤1000mgを投与した。併用するベンダムスチンは90mg/m²を各サイクルの1日目及び2日目に投与した。導入療法期間は6サイクルとし、導入療法終了時に病勢の進行が認められない場合は、維持療法として本剤1000mgを2カ月毎に2年間投与した。その結果、低悪性度非ホジキンリンパ腫患者396例において、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.55［0.40～0.74］、［層別Log-rank検定：P＝0.0001（有意水準両側0.015）］、2014年9月1日データカットオフ）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群では未達［22.5カ月～推定不能］、対照群では14.9カ月［12.8～16.6カ月］であった。また、濾胞性リンパ腫患者321例における中央判定による無増悪生存期間のハザード比［95%信頼区間］は0.48［0.34～0.68］であった[4]。濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象164例において、156例（95.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction（64.6%）、悪心（45.7%）、疲労（35.4%）、好中球減少（33.5%）、感染症（28.7%）であった。
注4）ベンダムスチン単独投与における国内承認用法・用量：通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

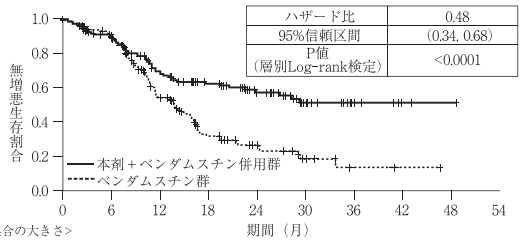
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線
（低悪性度非ホジキンリンパ腫患者）



<リスク集合の大きさ>

本剤+									
ベンダムスチン	194	157	106	75	47	27	7	2	1
ベンダムスチン	202	149	86	42	26	13	4	1	

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線
（濾胞性リンパ腫患者）



<リスク集合の大きさ>

本剤+									
ベンダムスチン	155	120	79	61	38	20	6	2	1
ベンダムスチン	166	122	66	29	17	7	2	1	

17.1.3 国際共同第Ⅳ相試験（MO40597試験［GAZELLE試験］）

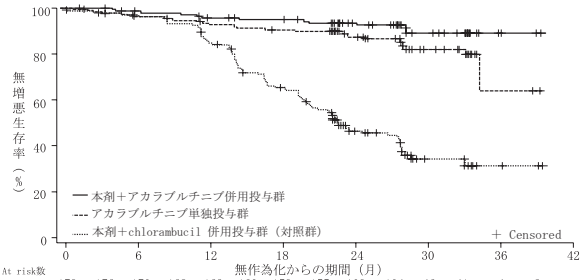
未治療の濾胞性リンパ腫患者113例（日本人27例を含む）を対象に、本剤と化学療法（CHOP[注1]、CVP[注2]又はベンダムスチン[注3]）を併用したときの安全性等を検討した。本剤1000mgを3週間毎（CHOP又はCVP併用時）又は4週間毎（ベンダムスチン併用時）に各サイクルの1日目に投与し、サイクル1のみ8日目、15日目にも本剤1000mgを投与した。サイクル1は本剤を50mg/時で開始し、最大400mg/時で投与した。サイクル1でGrade 3以上のinfusion reactionが発現しなかった場合、サイクル2以降に本剤を100mg/時で開始し、最大900mg/時で投与（目標投与時間：90分）した。導入療法期間は3週間毎の場合は8サイクル、4週間毎の場合は6サイクルとした。導入療法終了時に部分奏効以上の奏効が得られた場合は、維持療法として本剤1000mgを2カ月毎に2年間投与した。その結果、主要評価項目であるサイクル1でGrade 3以上のinfusion reactionが発現しなかった被験者のうち、サイクル2におけるGrade 3以上のinfusion reactionの発現割合（95%信頼区間）は0%（0%, 3.66%）（0/99例）であった[5]。副次評価項目である導入療法終了時点の奏効割合は86.7%［95%信頼区間：79.1-92.4］であった。導入療法終了時点の安全性評価対象113例（日本人27例を含む）において、110例（97.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction（61.1%）、好中球減少症（59.3%）、悪心（36.3%）であった。

〈CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

＊17.1.4 海外第Ⅲ相試験（ACE-CL-007試験）

未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者[注5]535例を対象に、本剤+アカラブルチニブ併用投与[注6]、及びアカラブルチニブ1回100mgを1日2回投与するアカラブルチニブ単独投与の有効性及び安全性を本剤+chlorambucil[注7]併用投与（対照群）[注8]と比較する非盲検無作為化第Ⅲ相試験を実施した。独立評価委員会判定による無増悪生存期間の中間解析の結果、本剤+アカラブルチニブ併用投与群は対照群と比較して、統計学的に有意な延長を示した（主要評価項目：ハザード比0.10、95%信頼区間0.06～0.17、p<0.0001）。無増悪生存期間の中央値は、本剤+アカラブルチニブ併用投与群で未到達、対照群で22.6カ月であった（2019年2月8日データカットオフ）[6]。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（ACE-CL-007試験）



At risk数

併用投与群	179	176	170	168	163	160	159	155	109	104	46	41	4	2
単独投与群	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
対照群	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

注5）65 歳以上、又は 65 歳未満で併存疾患を有する（①クレアチニンクリアランスが 30～69 mL/min、②Cumulative

Illness Rating Scale for Geriatric（CIRS-G）スコアが 6超の少なくとも 1 つを満たす）患者が対象とされた。

注6）28日間を1サイクルとし、アカラブルチニブ1回100mgを1日2回、サイクル1の1日目から投与。本剤100mgをサイクル2の1日目、900mgをサイクル2の2日目、1000mgをサイクル2の8日目及び15日目に投与した後､1000mgをサイクル3からサイクル7の1日目に投与。

注7）chlorambucil は本邦で未承認である。

注8）28日間を1サイクルとし、本剤100mgをサイクル1の1日目、900mgをサイクル1の2日目、1000mgをサイクル1の8日目及び15日目に投与した後、1000mgをサイクル2からサイクル6の1日目に投与。chlorambucil 0.5mg/kgをサイクル1からサイクル6の1日目及び15日目に投与。

本剤+アカラブルチニブ併用投与された178例中133例（74.7%）に副作用が認められた。主な副作用は好中球減少症 22.5%（40/178例）、頭痛 22.5%(40/178例)､下痢 21.9%(39/178例)､挫傷 15.2%(27/178例)、疲労 12.4%（22/178例）、悪心 10.1%（18/178例）、血小板減少症 9.6%(17/178例)､発疹 6.7%(12/178 例)､関節痛 6.2%(11/178例)、点状出血 5.6%（10/178 例）、浮動性めまい 5.6%（10/178例）及び貧血 5.1%（9/178例）であった。[5.2参照]

＊17.1.5 国内第Ⅰ相試験（D8220C00001試験）パート3

未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者[注5)]10例を対象に、本剤及びアカラブルチニブを併用投与[注6)]した。治験責任医師判定による奏効率は100%［95%信頼区間：66.4～100%］（9/9例）であった[7),8)]。

10例中9例（90.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛3例（30.0%）、貧血、好中球数減少、血小板数減少、紫斑及び斑状丘疹状皮疹、各2例（20.0%）であった。[5.2参照]

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ヒト化抗CD20モノクローナル抗体であり、ヒトCD20に結合し、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[9)-11)]。

18.2 抗腫瘍効果

本剤は、CD20陽性のヒト濾胞性リンパ腫由来RL細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全（SCID）マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[10)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：オビヌツズマブ（遺伝子組換え）
（Obinutuzumab（Genetical Recombination））（JAN）

本　質：オビヌツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトCD20モノクローナル抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。オビヌツズマブは、抗体遺伝子とともにβ-1,4-マンノシル-糖タンパク質4-β-*N*-アセチルグルコサミン転移酵素及びマンノシル-オリゴ糖1,3-1,6-α-マンノシダーゼの遺伝子が導入されたチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。オビヌツズマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000～150,000）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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

40mL×1バイアル

＊23．主要文献

1）Ogura M，et al．Cancer Sci．2013;104:105-10．
2）海外第Ⅰb相試験（BO21000試験）（2018年7月2日承認、申請資料概要2.7.2.2.6）
3）国際共同第Ⅲ相比較試験（BO21223試験）（2018年7月2日承認、申請資料概要2.7.3.2.1）
4）海外第Ⅲ相比較試験（GAO4753g試験）（2018年7月2日承認、申請資料概要2.7.3.2.2）
5）社内資料：国際共同第Ⅳ相試験（MO40597試験）
6）Sharman JP，et al．Lancet．2020; 395（10232）: 1278-1291
7）Izutsu K，et al．Cancer Sci．2021; 112（6）:2405-2415
8）社内資料：国内第Ⅰ相試験（D8220C00001試験）
9）Mössner E，et al．Blood．2010;115:4393-402．
10）Herter S，et al．Mol Cancer Ther．2013;12:2031-42．
11）マクロファージ/単球によるADCC/ADCP活性（2018年7月2日承認、申請資料概要2.6.2.2.2.3（3））

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

202406A

＊＊2021年11月改訂（第2版）
＊2021年3月改訂（第1版、効能変更、用法・用量変更）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874219

	点滴静注用25mg	点滴静注用100mg
承認番号	22800AMX00700000	22200AMX00964000
販売開始	2017年1月	2010年12月

抗悪性腫瘍剤
ベンダムスチン塩酸塩凍結乾燥注射剤

劇薬、処方箋医薬品[注1]

トレアキシン®点滴静注用25mg
トレアキシン®点滴静注用100mg
TREAKISYM® Injection

注1：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、本剤による治療開始に先立ち、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 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回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。［8.1、9.1.1、11.1.1参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	トレアキシン点滴静注用25mg	トレアキシン点滴静注用100mg
成分・含量	1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 25mg	1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 100mg
添加物	D-マンニトール 30mg	D-マンニトール 120mg

3.2 製剤の性状

販売名	トレアキシン点滴静注用25mg	トレアキシン点滴静注用100mg
剤形	凍結乾燥注射剤	
色・形状	白色の結晶性粉末又は塊	
pH	2.5～3.5（本剤1バイアルを注射用水10mLに溶解したとき）	2.5～3.5（本剤1バイアルを注射用水40mLに溶解したとき）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約0.9［100mg製剤1バイアルに注射用水40mLを加えて内容物を溶かした後、生理食塩液に添加希釈し、250mLとした液（0.4mg/mL）］	

＊4．効能又は効果

〇低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
〇再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫
〇慢性リンパ性白血病
〇腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

5．効能又は効果に関連する注意

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病〉

5.1「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2-17.1.4、17.1.9参照］

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

＊5.2「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.6-17.1.8参照］

＊6．用法及び用量

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

〇抗CD20抗体併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m^2（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〇単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m^2（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈マントル細胞リンパ腫〉

〇未治療の場合
リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m^2（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〇再発又は難治性の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m^2（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

〇リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m^2（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〇リツキシマブ（遺伝子組換え）及びポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m^2（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈慢性リンパ性白血病〉

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m^2（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊＊7.1 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。［11.1.1参照］

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000/mm^{3}以上 及び 血小板数 75,000/mm^{3}以上
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m^{2}の場合：90mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量90mg/m^{2}の場合：60mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量60mg/m^{2}の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 500/mm^{3}未満 又は 血小板数 25,000/mm^{3}未満
	慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m^{2}の場合：75mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量75mg/m^{2}の場合：50mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量50mg/m^{2}の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合〉 ・前サイクル投与量120mg/m^{2}の場合：90mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量90mg/m^{2}の場合：60mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量60mg/m^{2}の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 500/mm^{3}未満、 好中球数 1,000/mm^{3}未満が2週間以上持続する、 又は 血小板数 75,000/mm^{3}未満
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合〉 次サイクル投与予定日の7日目までに休薬の項の指標に回復した場合は、減量せずに投与し、8日目以降に回復した場合は、以下のとおり減量又は投与を中止すること。 ・前サイクル投与量90mg/m^{2}の場合：70mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量70mg/m^{2}の場合：50mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量50mg/m^{2}の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 1,000/mm^{3}未満 又は 血小板数 50,000/mm^{3}未満

＊7.2 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2[注1]以下の非血液毒性 総ビリルビン： 2.0mg/dL未満 血清クレアチニン： 2.0mg/dL未満
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫及び再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m^{2}の場合：90mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量90mg/m^{2}の場合：60mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量60mg/m^{2}の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	Grade 3[注1]以上の非血液毒性
	慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m^{2}の場合：75mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量75mg/m^{2}の場合：50mg/m^{2}に減量 ・前サイクル投与量50mg/m^{2}の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

注1：NCI-CTCAE Version 4.0

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び未治療のマントル細胞リンパ腫〉

7.3 抗CD20抗体の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。[17.1.2-17.1.5参照]

〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病〉

7.4 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 骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回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。[1.2、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 リンパ球減少が高頻度にあらわれ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること。

また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2参照]

8.3 本剤による治療後、二次発がんが発生したとの報告があるので、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意すること。

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 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強されるおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

9.1.3 心疾患(心筋梗塞、重度の不整脈等)を合併する又は既往歴のある患者

心疾患を悪化させるおそれがある。

9.1.4 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、11.1.2参照]

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性患者には、投与期間中及び投与終了後3カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、投与終了後6カ月間は避妊することが望ましい。[9.5、15.2参照]

9.4.3 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[15.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠動物(マウス及びラット)において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。[2.2、9.4.1、9.4.2、15.2参照]

＊9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁移行については不明であるが、本剤は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である可能性があるため、乳汁移行の可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

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
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	骨髄抑制作用を増強する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 骨髄抑制

白血球減少(68.9%)、血小板減少(37.4%)、好中球減少(34.1%)、リンパ球減少(30.6%)、ヘモグロビン減少(25.7%)、顆粒球減少(24.0%)、CD4リンパ球減少(23.7%)、赤血球減少(9.6%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[1.2、7.1、8.1、8.2、9.1.1参照]

＊11.1.2 感染症

肺炎(2.0%)、敗血症(0.7%)等の重度の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、9.1.2、9.1.4参照]

＊11.1.3 間質性肺疾患(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊11.1.4 腫瘍崩壊症候群(0.8%)

急性腎障害に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査(特に尿酸及びカリウム)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。

11.1.5 重篤な皮膚症状(頻度不明)

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

＊11.2 その他の副作用

		10%以上	10%未満	頻度不明
＊	血液	貧血、イムノグロブリン(IgA、IgM、IgG)低下	溶血性貧血、発熱性好中球減少症、汎血球減少、単球減少、白血球増加、好中球増加、好酸球増加、リンパ球増加、ヘモグロビン増加	播種性血管内凝固、CD4/CD8比低下、CD4/CD8比上昇、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、無顆粒球症
＊	心・血管障害		不整脈(房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等)、動悸、心筋梗塞、心血管障害、心障害、心嚢液貯留、心不全、左室機能不全、循環虚脱、パジェット・シュレッター症候群、血管障害(血管痛)、低血圧、高血圧、高血圧クリーゼ、ほてり、潮紅、静脈炎、静脈血栓症、心電図QT延長、心電図ST-T部分異常、心電図T波振幅減少	心肺不全、出血
＊	眼		眼そう痒症、眼充血、眼瞼紅斑、強膜出血、角膜炎、閃輝暗点、流涙増加	
＊	消化器	便秘、下痢、悪心、嘔吐	口角口唇炎、口腔障害、口腔内潰瘍形成、口内炎、口内乾燥、舌障害、舌炎、食道痛、消化不良、おくび、胃炎、胃障害、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹痛、下腹部痛、腹部膨満、びらん性十二指腸炎、イレウス、痔核、肛門出血	潰瘍性食道炎、胃腸出血、消化管運動過剰
＊	肝臓		ALT上昇、AST上昇等の肝機能異常、胆汁うっ滞、胆石症、胆嚢ポリープ、肝毒性、γ-GTP上昇、血中ビリルビン低下、高ビリルビン血症	
＊	代謝・栄養系	食欲不振、LDH上昇	高血糖、低比重リポ蛋白増加、脱水、高アミラーゼ血症、高カリウム血症、高クロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、ALP上昇、総蛋白低下、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	ALP低下、高カルシウム血症
＊	筋骨格系		関節痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頚部痛、骨痛、四肢痛、側腹部痛、背部痛	
＊	精神神経系		回転性めまい、体位性めまい、浮動性めまい、感覚障害、感覚鈍麻、錯感覚、味覚異常、知覚過敏、嗅覚錯誤、無感情、認知症、睡眠障害、不眠症、眠気、末梢性ニューロパチー、ラクナ梗塞、頭痛、頭部不快感	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、気分変化
＊	泌尿器		腎機能障害、腎結石症、腎不全、血尿、蛋白尿、頻尿、膀胱刺激症状、クレアチニン上昇、β2ミクログロブリン増加、BUN上昇	BUN低下
＊	呼吸器		肺塞栓症、肺障害、肺浸潤、過敏性肺臓炎、呼吸不全、胸水、上気道の炎症、口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、湿性咳嗽、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻出血、鼻漏、しゃっくり	原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常
＊	皮膚[注1]	発疹(22.8%)	皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚乳頭腫、皮膚剥脱、皮膚疼痛、乾皮症、乾癬、多形紅斑、紅斑、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、湿疹、そう痒症、過敏性血管炎、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、色素沈着障害、寝汗、多汗症	そう痒性皮疹、点状出血

	10%以上	10%未満	頻度不明
＊ 注射部位		注射部位血管外漏出、注射部位反応(発赤、疼痛、硬結等)	
＊ その他	発熱、疲労、倦怠感、過敏症	C-反応性蛋白増加、浮腫、注入に伴う反応、悪寒、熱感、低体温、粘膜の炎症、外耳の炎症、耳管閉塞、耳鳴、無力症、不規則月経、無月経、体重減少、体重増加、サルコイドーシス、胸痛、疼痛、腫瘍疼痛、節足動物刺傷アレルギー、全身健康状態悪化	不妊症、尿中ウロビリン陽性、多臓器不全

注1：必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 1日用量の調製方法

100mg製剤の場合には1バイアルあたり40mL、25mg製剤の場合には1バイアルあたり10mLの注射用水で溶解する。患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し、最終投与液を250mLに調製すること。なお、調製時には、手袋を着用することが望ましい。

14.1.2 本剤が体部に付着した場合

直ちに石鹸及び多量の水で十分に洗い、眼は水で洗浄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 点滴静注に際し、投与液が血管外に漏れると、投与部位に紅斑、腫脹、疼痛、壊死を起こすことがあるので、投与液が血管外に漏れないように投与すること。血管外に漏れた場合は、速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14.2.2 調製後は、3時間以内に投与を終了すること。

＊15．その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットの骨髄細胞を用いた小核試験及びマウスを用いた優性致死試験において、遺伝毒性が報告された。また、動物(マウス及びラット)において受胎能の低下及び精巣毒性が報告された。[9.4.2、9.4.3、9.5、9.6参照]

16．薬物動態

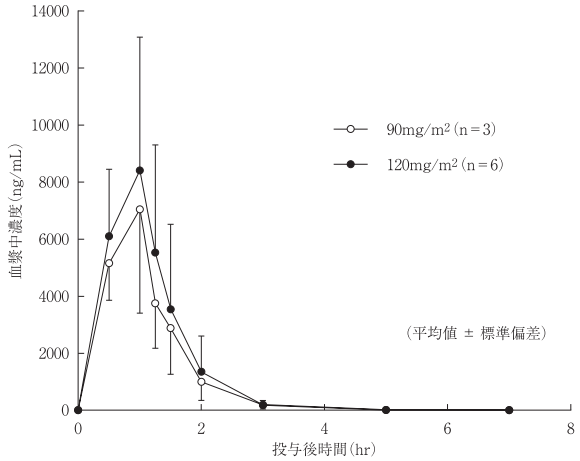
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人患者に、本剤90又は120mg/m^2/日を1時間かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]

Dose (mg/m^2)	例数	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・hr/mL)	Vz (mL)	CL (mL/hr)
90	3	0.53 ±0.09	0.8 ±0.3	7250 ±3303	8327 ±3626	15075 ±4491	20246 ±8185
120	6	0.47 ±0.05	0.9 ±0.2	8616 ±4488	10212 ±5759	17532 ±10578	25963 ±15531

(平均値±標準偏差)



低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫患者にベンダムスチン塩酸塩90又は120mg/m^2/日を1時間点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移

16.3 分布

本剤のヒト血漿蛋白への結合率は*in vitro*試験で約94～96%であり、α1酸性糖蛋白(<6%)よりもアルブミン(80～92%)への結合率が高かった[2)]。

16.4 代謝

16.4.1 ヒト肝ミクロソームによる*in vitro*試験において、本剤はCYP1A2によってgamma-hydroxybendamustine[M3]及びN-*des*-methylbendamustine[M4]に代謝され、また、非酵素的加水分解を受けることが確認された[3)]。

16.4.2 日本人患者に本剤120mg/m^2/日を点滴静注したとき、M3及びM4の平均AUCは、M3で未変化体の6.3%、M4で1.2%であった[1)]。

16.4.3 本剤は主としてグルタチオン抱合を受けた後、システイン抱合体そしてメルカプツール酸抱合体の代謝経路を経て代謝されると推定されている[4)、5)]。

16.5 排泄

16.5.1 日本人患者に本剤120mg/m^2/日を点滴静注したとき、未変化体、M3及びM4の24時間尿中排泄率は、それぞれ投与量の1.6%、0.2%及び0.1%であった[1)]。

16.5.2 ラットに[^{14}C]ベンダムスチンを静脈内投与後168時間までの尿・糞中放射能排泄率は尿中36.5%、糞中49.0%であり、イヌにおいては尿中22.2%、糞中66.4%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能又は腎機能障害者における薬物動態

がん患者において、肝・腎機能正常の場合と肝機能障害(肝への浸潤・転移が30%～70%)又は腎機能障害(クレアチニンクリアランスが60mL/min以下)がある場合を比較するために、本剤120mg/m^2/日を30分点滴静注後の薬物動態を評価した。肝・腎機能正常、肝機能障害及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった(外国人データ)[6)]。

	例数	T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (min)	$AUC_{0\text{-}t}$ (hr・ng/mL)
肝・腎機能正常	12	29.6±7.2	10780±7024	28.2±15.9	11654±10590
肝機能障害[注1]	12	29.6±4.0	9893±3335	26.9±7.6	8868±4260
腎機能障害[注2]	12	31.3±10.0	9749±2542	26.4±6.4	8013±3404

(平均値±標準偏差)

注1：総ビリルビン0.5～2.0mg/dLの患者
注2：透析患者5例を含む、クレアチニンクリアランスが9.05～35.73mL/minの患者

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験)

がん化学療法又は抗体療法の治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤を単独で投与(本剤120mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与し、その後19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクルまで投与)された臨床成績は以下のとおりであった[7)]。

国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験)の有効性成績の要約

疾患名	例数	奏効率 (完全寛解+部分寛解/例数)	完全寛解率 (完全寛解/例数)	1年無増悪生存率
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫	58例	89.7% (52/58例)	65.5% (38/58例)	70.4%
マントル細胞リンパ腫	11例	100% (11/11例)	72.7% (8/11例)	90.0%

また、安全性評価対象例69例中69例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少(98.6%)、白血球数減少(97.1%)、好中球数減少(89.9%)、悪心(84.1%)、CD4リンパ球減少(78.3%)、血小板数減少(75.4%)、赤血球数減少(68.1%)、ヘモグロビン減少(66.7%)、食欲減退(60.9%)、血中乳酸脱水素酵素増加(50.7%)、便秘(46.4%)、C-反応性蛋白増加(44.9%)、嘔吐(42.0%)、疲労(40.6%)、血中免疫グロブリンM減少(40.6%)、発疹(39.1%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(36.2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(34.8%)、体重減少(34.8%)、発熱(31.9%)、静脈炎(30.4%)等であった。

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

17.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験(2011002試験)

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又は造血幹細胞移植の適応とならないマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤とリツキシマブを併用にて(4週間を1サイクルとして、本剤90mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に、リツキシマブ375mg/m^{2}を第1サイクルはDay 0、第2サイクル以降はDay 1に点滴静脈内投与し、その後少なくとも26日間休薬する)、最大6サイクルまで投与した結果、完全寛解率は、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫67.8%(40/59例)及びマントル細胞リンパ腫70.0%(7/10例)であった[8)]。

また、安全性評価対象例69例中69例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は白血球数減少(100%)、リンパ球数減少(97.1%)、好中球数減少(94.2%)、CD4リンパ球減少(92.8%)、悪心(66.7%)、便秘(62.3%)、血小板数減少(55.1%)、倦怠感(53.6%)、低γグロブリン血症(52.2%)、食欲不振(43.5%)、注入に伴う反応(40.6%)、発疹(39.1%)、貧血(34.8%)、静脈炎(34.8%)、AST上昇(31.9%)、LDH増加(30.4%)等であった。[5.1、7.3参照]

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験(NHL1-2003試験)

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象とした無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤とリツキシマブの併用[注1]とR-CHOP[注2]を比較した。

主要評価項目とされた治験責任医師判定による無増悪生存期間(PFS)の最終解析時の成績は、R-CHOP群の31.3カ月(中央値)に対して、本剤群では61.4カ月(中央値)であった。ただし、治験実施計画書に事前に規定されて

いない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP群に対する本剤群の優越性は検証されていない[9]。
また、本剤が投与された安全性評価対象例267例中263例(98.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、白血球数減少(81.6%)、顆粒球数減少(54.3%)、嘔吐(40.8%)、ヘモグロビン減少(36.0%)、血小板数減少(27.3%)、発疹(24.3%)、トランスアミナーゼ上昇(22.1%)、発熱(20.6%)等であった。[5.1、7.3参照]

海外第Ⅲ相臨床試験(NHL1-2003試験)の有効性成績の要約

	本剤群[注1] N=274	R-CHOP群[注2] N=275
PFS(医師判定)[注3] 中央値(月)(95%信頼区間)	61.4(45.3-NA)	31.3(25.4-40.7)
ハザード比(99%信頼区間) P値[注4]	0.607(0.43-0.86) p<0.0001	
PFS(独立評価委員会判定)[注3] 中央値(月)(95%信頼区間)	N=182[注5] 30.6(23.6-33.3)	N=171[注5] 23.3(16.5-26.0)
ハザード比(99%信頼区間) P値[注4]	0.735(0.5-1.08) p=0.0420	
全生存期間 中央値(月)(95%信頼区間)	NA(NA-NA)	NA(NA-NA)
ハザード比(95%信頼区間) P値[注4]	0.846(0.61-1.17) p=0.3101	

NA:該当なし
注1:4週間を1サイクルとして、本剤1回90mg/m^{2}をDay 1及び2に静脈内投与、並びにリツキシマブ375mg/m^{2}をDay 1に静脈内投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。
注2:3週間を1サイクルとして、リツキシマブ375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾン(国内未承認)100mgをDay 1～5に経口投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。
注3:PFSの評価は第3サイクル及び治療終了後、並びに以後、必要時とされ、両群間で評価間隔は異なっていた。
注4:優越性検定でのP値
注5:独立評価委員会評価可能対象集団。なお、治験実施計画書に規定されていなかった独立評価委員会判定を事後的に実施したが、組入れから判定まで長期間が経過していたこと等から、評価に必要なすべての画像情報を入手できなかった。

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験(GALLIUM試験)

未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者1,401例(日本人129例を含む)を対象とした非盲検無作為化比較試験[注6]の成績概要は以下のとおりであった。オビヌツズマブ(遺伝子組換え)と化学療法[注7](CHOP[注8]、CVP[注9]又は本剤[注10])との併用[注11](オビヌツズマブ/化学療法群)とリツキシマブと化学療法との併用[注12](対照群)を比較した。
濾胞性リンパ腫患者[注13](1,202例、日本人123例を含む)において、オビヌツズマブ/化学療法群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]:0.66[0.51～0.85]、[層別Log-rank検定:P=0.0012(有意水準両側0.012)]、2016年1月31日データカットオフ)、中央値[95%信頼区間]はオビヌツズマブ/化学療法群では未達[推定不能]、対照群では未達[47.1カ月～推定不能]であった。また、本剤が併用された濾胞性リンパ腫患者686例において、本剤/オビヌツズマブ群では、本剤/リツキシマブ群に比べ治験責任医師判定によるPFSのハザード比[95%信頼区間]は0.61[0.43～0.86]であった[10]。
また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例676例(日本人12例を含む)中578例(85.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心(48.7%)、疲労(30.8%)、好中球減少症(26.6%)、注入に伴う反応(14.8%)、嘔吐(14.1%)、便秘(11.1%)等であった。[5.1、7.3参照]
注6:導入療法期(最大8サイクル)と、導入療法期終了時に部分奏効以上の奏効が認められた患者を対象に、維持療法期が設定された。
注7:CHOP、CVP又は本剤のいずれかとの併用。
注8:21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。
注9:21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。
注10:28日間を1サイクルとして、本剤90mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与、並びに第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与。
注11:CHOP、CVP又は本剤との併用で、オビヌツズマブ1日1回1000mgを第1サイクルはDay 1、8及びDay 15、第2サイクル以降はDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1日1回1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。
注12:CHOP、CVP又は本剤との併用で、リツキシマブ1回375mg/m^{2}を各サイクルのDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、リツキシマブ1回375mg/m^{2}を2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。
注13:オビヌツズマブの承認効能・効果は、CD20陽性の濾胞性リンパ腫である。

〈再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験(GADOLIN試験)

リツキシマブ治療抵抗性[注14]のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者413例を対象とした非盲検無作為化比較試験[注15]の成績概要は以下のとおりであった。本剤とオビヌツズマブとの併用[注16](本剤/オビヌツズマブ併用群)と本剤単独投与[注17](対照群)を比較した[注13]。
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者396例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定によるPFSの有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]:0.55[0.40～0.74]、[層別Log-rank検定:P=0.0001(有意水準両側0.015)]、2014年9月1日データカットオフ)、中央値[95%信頼区間]は本剤/オビヌツズマブ併用群では未達[22.5カ月～推定不能]、対照群では14.9カ月[12.8～16.6カ月]であった。また、濾胞性リンパ腫患者[注13] 321例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ中央判定によるPFSのハザード比[95%信頼区間]は0.48[0.34～0.68]であった[11]。
また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例330例中304例(92.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応(55.5%)、悪心(52.4%)、疲労(31.8%)、好中球減少症(25.8%)等であった。[7.3参照]
注14:リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性の患者(直近のリツキシマブ療法(単剤療法か化学療法との併用のいずれか)に対して不応、又は治療終了後6カ月以内に病勢の進行が認められた患者)が対象とされた。
注15:導入療法期(最大6サイクル)と、導入療法期終了時に病勢進行が認められなかった患者を対象に、維持療法期が設定された。
注16:導入療法期では、28日間を1サイクルとし、第1サイクルではDay 1、8及び15、第2～6サイクルではDay 1にオビヌツズマブ1回1000mgを静脈内投与、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回90mg/m^{2}を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。また、第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。
注17:導入療法期では、28日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m^{2}を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。維持療法期では、経過観察とされた。なお、本邦の承認用法・用量は、「21日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m^{2}を静脈内投与する」である。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

＊17.1.6 国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験)

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者[注18]を対象に、本剤とリツキシマブを併用[注19]投与した結果、主要評価項目である奏効率は76.3%(29/38例、95%信頼区間:59.8～88.6%)であった[12]。
また、安全性評価対象例38例中37例(97.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少(89.5%)、好中球数減少(81.6%)、白血球数減少(81.6%)、CD4リンパ球減少(65.8%)、血小板数減少(60.5%)等であった。[5.2参照]
注18:①前治療数が2、かつ救援化学療法及び自家造血幹細胞移植が実施された、②前治療数が2、かつ自家造血幹細胞移植の適応とならず救援化学療法のみによる治療が実施された、又は③前治療数が1、かつ加齢、臓器機能低下等の理由により、2剤以上の抗悪性腫瘍剤の併用による救援化学療法の実施が困難と判断された、のいずれかを満たす患者が対象とされた。
注19:3週間を1サイクルとして、本剤1回120mg/m^{2}をDay 2及びDay 3、及びリツキシマブ375mg/m^{2}をDay 1にそれぞれ静脈内投与した。最大6サイクル投与した。

＊17.1.7 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験(GO29365試験)

GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートにおいて、自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした非盲検無作為化比較試験の成績概要は以下のとおりであった。
本剤、リツキシマブ及びポラツズマブ ベドチンとの併用[注20](BR+Pola;40例)と本剤とリツキシマブの併用[注20](BR;40例)を比較した。
主要評価項目とされた独立評価委員会評価によるPrimary Response Assessment(PRA、本剤最終投与後6～8週)時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は、BR+Pola群では40.0%(16/40例)(95%信頼区間:24.9～56.7%)、BR群では17.5%(7/40例)(95%信頼区間:7.3～32.8%)であった(2018年4月30日データカットオフ)[13)、14)]。
また、安全性評価対象例(BR+Pola群)39例中36例(92.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症53.8%、血小板減少症41.0%、下痢及び貧血が各33.3%、疲労及び悪心が各23.1%、発熱及び末梢性ニューロパチーが各20.5%であった。[5.2参照]
注20:3週間を1サイクルとし、各薬剤を最大6サイクル投与する。
・本剤(90mg/m^2):第1サイクルではDay 2及びDay 3、第2～6サイクルではDay 1及びDay 2
・リツキシマブ(375mg/m^2):各サイクルDay 1
・ポラツズマブ ベドチン(1.8mg/kg):第1サイクルDay 2、第2～6サイクルは各サイクル Day 1

＊17.1.8 国内第Ⅱ相臨床試験(JO40762試験)

自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、BR+Pola[注20]を投与した結果、主要評価項目である治験責任医師評価によるPRA時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は34.3%(12/35例、95%信頼区間:19.1～52.2%)であった(2019年12月24日データカットオフ)[15)]。また、安全性評価対象例35例中33例(94.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、貧血37.1%、悪心31.4%、血小板減少症及び好中球減少症が各25.7%、便秘、血小板数減少及び好中球数減少が各22.9%、倦怠感及び食欲減退が各20.0%であった。[5.2参照]

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.9 海外第Ⅲ相臨床試験(02CLL III試験)

未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤(100mg/m^{2}を2日間投与し、最大6サイクルまで繰り返す)とクロラムブシル[注21](0.8mg/kg、1回/2週間経口投与を最大6サイクルまで繰り返す)を比較した。
奏効率はクロラムブシル群の39.2%(49/125例)に対して、本剤群では67.6%(94/139例)であった。PFSではクロラムブシル群の9.3カ月(中央値)に対して、本剤群では21.7カ月(中央値)であった[16)]。

また、本剤の投与を受けた安全性評価対象例161例中137例(85.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球数減少(27.3%)、血小板数減少(24.2%)、発熱(23.6%)、悪心(19.3%)、貧血(18.6%)、白血球数減少(17.4%)、嘔吐(14.9%)等であった。[5.1参照]

海外第Ⅲ相臨床試験(02CLL Ⅲ試験)の有効性成績の要約

	本剤群[注23] N=139	クロラムブシル群[注24] N=125
最良総合効果 奏効率[注22]	67.6%	39.2%
オッズ比 (95%信頼区間) P値[注25]	0.3005 (0.1799-0.5020) p<0.0001	
PFS 中央値(月) (95%信頼区間)	21.7カ月 (18.7-25.9)	9.3カ月 (8.6-11.7)
P値[注26]	p<0.0001	

注21：国内未承認
注22：NCI-WGの基準(CR＋PR)
注23：4週間を1サイクルとし、本剤100mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与
注24：4週間を1サイクルとし、クロラムブシル0.8mg/kgをDay 1及びDay 15に経口投与
注25：優越性検定でのP値
注26：層別因子により調整したLog-rank検定でのP値

18．薬効薬理

18.1 作用機序

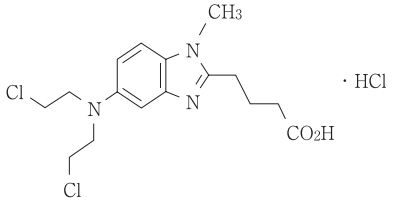
ベンダムスチン塩酸塩は、アルキル化作用によりDNAを損傷し[17]、p53依存性[18)、19)]及び非依存性[20)、21)]のアポトーシス誘導、並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導[18]といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。

18.2 抗腫瘍作用[22)、23)、24)]

ベンダムスチン塩酸塩は、*in vitro*試験において、ヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株(DOHH-2)、マントル細胞リンパ腫由来細胞株(Z-138、REC-1)、慢性リンパ性白血病由来細胞株(HG-3)、前リンパ球性白血病由来細胞株(JVM-3)及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株(Toledo)に対して、細胞増殖抑制作用を示した。また、ベンダムスチン塩酸塩は、免疫不全マウスの皮下に、DOHH-2、HG-3あるいはToledo細胞株を異種移植した*in vivo*試験において、腫瘍増殖抑制作用を示した。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベンダムスチン塩酸塩
(Bendamustine Hydrochloride) (JAN)
化学名：4-{5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl}butanoic acid monohydrochloride
構造式：



分子式：$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2$・HCl
分子量：394.72
性　状：ベンダムスチン塩酸塩は、白色～灰白色の結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくく、アセトン又はクロロホルムに極めて溶けにくく及び酢酸エチルにほとんど溶けない。

20．取扱い上の注意

包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈トレアキシン点滴静注用25mg〉
1包装あたり1バイアル
〈トレアキシン点滴静注用100mg〉
1包装あたり1バイアル

＊23．主要文献

1) 社内資料：薬物動態[国内第Ⅰ相臨床試験(2006001試験)]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.7.6.1)
2) 社内資料：薬物動態[海外非臨床試験(KLG/06試験)]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.4.4.5)
3) 社内資料：薬物動態[海外非臨床試験(DM-2008-006試験)]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.4.5.5)
4) Teichert J. et al. ：Drug Metab. Dispos. 2005; 33: 984
5) Teichert J. et al. ：Drug Metab. Dispos. 2009; 37: 292
6) 社内資料：薬物動態[海外臨床試験(98B03試験)]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.7.6.8)
7) Ohmachi K. et al. ：Cancer Sci. 2010; 101: 2059
8) Ogura M. et al. ：Int. J. Hematol. 2017; 105: 470
9) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(NHL 1-2003試験)
(承認年月日：2016年12月19日、CTD 2.7.6.1)
10) Marcus R. et al. ：N. Engl. J. Med. 2017; 377: 1331
11) Sehn LH. et al. ：Lancet Oncol. 2016; 17: 1081
12) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験(2017002試験)
(承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.6.2)
13) 社内資料：海外第Ⅰb/Ⅱ相試験(GO29365試験)
(承認年月日：2021年3月23日、CTD2.7.3.2、2.7.4.2.1.1)
14) Sehn LH, et al. J Clin Oncol 2020;38:155-65
15) 社内資料：国内第Ⅱ相試験(JO40762試験)
(承認年月日：2021年3月23日、CTD2.7.3.2、2.7.4.2.1.1)
16) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(02CLL Ⅲ試験)
(承認年月日：2016年8月26日、CTD 2.7.6.1)
17) Strumberg D. et al. ：Anticancer Drugs 1996; 7: 415
18) Leoni L.M. et al. ：Clin. Cancer Res. 2008; 14: 309
19) Gaul L. et al. ：J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2008; 134: 245
20) Roue G. et al. ：Clin. Cancer Res. 2008; 14: 6907
21) Alonso R. et al. ：Blood 2009; 114: 1563
22) 社内資料：薬効薬理[ベンダムスチンのヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株及びマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用]
(承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.2.2.1.7、CTD 2.6.2.2.2.7)
23) 社内資料：薬効薬理[ベンダムスチンのヒト慢性リンパ性白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用]
(承認年月日：2016年8月26日、CTD 2.6.2.2.1.1、CTD 2.6.2.2.2.1)
24) 社内資料：薬効薬理[ベンダムスチンのヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用]
(承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.6.2.2.1.1、CTD 2.6.2.2.2.1)

24．文献請求先及び問い合わせ先

シンバイオ製薬株式会社 医薬情報センター
フリーダイヤル：0120-481-055

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

シンバイオ製薬株式会社
東京都港区虎ノ門4-1-28

**2023年12月改訂(第6版)
*2023年8月改訂(第5版)

貯　　法：遮光、2～8℃保存
有効期間：30箇月

日本標準商品分類番号
874219

承認番号	30200AMX00927000
販売開始	2021年1月

抗悪性腫瘍剤
ベンダムスチン塩酸塩水和物注射剤

劇薬、処方箋医薬品注)

トレアキシン®点滴静注液100mg/4mL
TREAKISYM® Injection Solution

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、本剤による治療開始に先立ち、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 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回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。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トレアキシン点滴静注液100mg/4mL
成分・含量 (1バイアル中4mL)	ベンダムスチン塩酸塩水和物 104.6mg (ベンダムスチン塩酸塩として100mgに相当)
添加物	アルファチオグリセリン 20mg プロピレングリコール 0.4mL マクロゴール400 3.5mL 水酸化ナトリウム(pH調節剤)

3.2 製剤の性状

販売名	トレアキシン点滴静注液100mg/4mL
剤形	注射剤
色・形状	無色～黄色の澄明の液

1バイアルを生理食塩液50mLで希釈したとき

pH	3.0-3.6
浸透圧比	約2.7(生理食塩液に対する比)

1バイアルを生理食塩液で希釈して250mLに調製したとき

pH	3.4-4.0
浸透圧比	約1.3(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

○低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
○再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫
○慢性リンパ性白血病
○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

5. 効能又は効果に関連する注意

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病〉

5.1「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2-17.1.4、17.1.9、17.1.10 参照]

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

5.2「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6-17.1.8、17.1.10 参照]

6. 用法及び用量

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

○抗CD20抗体併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
○単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈マントル細胞リンパ腫〉

○未治療の場合
リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
○再発又は難治性の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

○リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
○リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈慢性リンパ性白血病〉

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m²(体表面積)を1日1回10分又は1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。[11.1.1 参照]

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000/mm³以上 及び 血小板数 75,000/mm³以上
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m²の場合：90mg/m²に減量 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：60mg/m²に減量 ・前サイクル投与量60mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m²の場合：75mg/m²に減量 ・前サイクル投与量75mg/m²の場合：50mg/m²に減量 ・前サイクル投与量50mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 500/mm³未満 又は 血小板数 25,000/mm³未満
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ(遺伝子組換え)併用の場合〉 ・前サイクル投与量120mg/m²の場合：90mg/m²に減量 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：60mg/m²に減量 ・前サイクル投与量60mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 500/mm³未満、 好中球数 1,000/mm³未満 が2週間以上持続する、 又は 血小板数 75,000/mm³未満
	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 〈リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)併用の場合〉 次サイクル投与予定日の7日目までに休薬の項の指標に回復した場合は、減量せずに投与し、8日目以降に回復した場合は、以下のとおり減量又は投与を中止すること。 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：70mg/m²に減量 ・前サイクル投与量70mg/m²の場合：50mg/m²に減量 ・前サイクル投与量50mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 1,000/mm³未満 又は 血小板数 50,000/mm³未満

7.2 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2[注1]以下の非血液毒性 総ビリルビン： 2.0mg/dL未満 血清クレアチニン： 2.0mg/dL未満
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫及び再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量120mg/m²の場合：90mg/m²に減量 ・前サイクル投与量90mg/m²の場合：60mg/m²に減量 ・前サイクル投与量60mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量100mg/m²の場合：75mg/m²に減量 ・前サイクル投与量75mg/m²の場合：50mg/m²に減量 ・前サイクル投与量50mg/m²の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	Grade 3[注1]以上の非血液毒性

注1：NCI-CTCAE Version 4.0

〈低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び未治療のマントル細胞リンパ腫〉

7.3 抗CD20抗体の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。[17.1.2-17.1.5、17.1.10 参照]

〈再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病〉

7.4 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 骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回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。[1.2、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 リンパ球減少が高頻度にあらわれ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること。
また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2 参照]

8.3 本剤による治療後、二次発がんが発生したとの報告があるので、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意すること。

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 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強されるおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

9.1.3 心疾患(心筋梗塞、重度の不整脈等)を合併する又は既往歴のある患者

心疾患を悪化させるおそれがある。

9.1.4 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、11.1.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性患者には、投与期間中及び投与終了後3カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、投与終了後6カ月間は避妊することが望ましい。[9.5、15.2参照]

9.4.3 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[15.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠動物(マウス及びラット)において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。[2.2、9.4.1、9.4.2、15.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁移行については不明であるが、本剤は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である可能性があるため、乳汁移行の可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

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
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	骨髄抑制作用を増強する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

白血球減少(69.8%)、血小板減少(38.3%)、好中球減少(37.2%)、リンパ球減少(34.2%)、CD4リンパ球減少(26.3%)、ヘモグロビン減少(24.5%)、顆粒球減少(22.7%)、赤血球減少(9.5%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[1.2、7.1、8.1、8.2、9.1.1参照]

11.1.2 感染症

肺炎(1.9%)、敗血症(0.6%)等の重度の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.2、9.1.2、9.1.4参照]

11.1.3 間質性肺疾患(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 腫瘍崩壊症候群(0.8%)

急性腎障害に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査(特に尿酸及びカリウム)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。

11.1.5 重篤な皮膚症状(頻度不明)

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
血液	貧血、イムノグロブリン(IgA、IgM、IgG)低下	溶血性貧血、発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、汎血球減少、単球減少、白血球増加、好中球増加、好酸球増加、リンパ球増加、ヘモグロビン増加	CD4/CD8比低下、CD4/CD8比上昇、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、無顆粒球症
心・血管障害	静脈炎	不整脈(房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等)、動悸、心筋梗塞、心血管障害、心障害、心嚢液貯留、心不全、左室機能不全、循環虚脱、パジェット・シュレッター症候群、血管障害(血管痛)、低血圧、高血圧、高血圧クリーゼ、ほてり、潮紅、静脈血栓症、心電図QT延長、心電図ST-T部分異常、心電図T波振幅減少	心肺不全、出血
眼		眼そう痒症、眼充血、眼瞼紅斑、強膜出血、角膜炎、閃輝暗点、流涙増加	
消化器	便秘、下痢、悪心、嘔吐	口角口唇炎、口腔障害、口腔内潰瘍形成、口内炎、口内乾燥、舌障害、舌炎、食道痛、消化不良、おくび、胃炎、胃障害、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹痛、下腹部痛、腹部膨満、びらん性十二指腸炎、イレウス、痔核、肛門出血	潰瘍性食道炎、胃腸出血、消化管運動過剰
肝臓	ＡＬＴ上昇、AST上昇等の肝機能異常	胆汁うっ滞、胆石症、胆嚢ポリープ、肝毒性、γ-GTP上昇、血中ビリルビン低下、高ビリルビン血症	
代謝・栄養系	食欲不振、LDH上昇	高血糖、低比重リポ蛋白増加、脱水、高アミラーゼ血症、高カリウム血症、高クロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、ALP上昇、総蛋白低下、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	ALP低下、高カルシウム血症
筋骨格系		関節痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頚部痛、骨痛、四肢痛、側腹部痛、背部痛	
精神神経系		回転性めまい、体位性めまい、浮動性めまい、感覚障害、感覚鈍麻、錯感覚、味覚異常、知覚過敏、嗅覚錯誤、無感情、認知症、睡眠障害、不眠症、眠気、末梢性ニューロパチー、ラクナ梗塞、頭痛、頭部不快感	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、気分変化
泌尿器		腎機能障害、腎結石症、腎不全、血尿、蛋白尿、頻尿、膀胱刺激症状、クレアチニン上昇、β2ミクログロブリン増加、BUN上昇	BUN低下
呼吸器		肺塞栓症、肺障害、肺浸潤、過敏性肺臓炎、呼吸不全、胸水、上気道の炎症、口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、湿性咳嗽、咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻出血、鼻漏、しゃっくり	原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常

	10%以上	10%未満	頻度不明
皮膚[注1]	発疹(23.0%)	皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚乳頭腫、皮膚剥脱、皮膚疼痛、乾皮症、乾癬、多形紅斑、紅斑、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、湿疹、そう痒症、過敏性血管炎、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、色素沈着障害、寝汗、多汗症	そう痒性皮疹、点状出血
注射部位		注射部位血管外漏出、注射部位反応(発赤、疼痛、硬結等)	
その他	発熱、疲労、倦怠感	C-反応性蛋白増加、浮腫、注入に伴う反応、過敏症、悪寒、熱感、口渇、低体温、粘膜の炎症、外耳の炎症、耳管閉塞、耳鳴、無力症、不規則月経、無月経、体重減少、体重増加、サルコイドーシス、胸痛、胸部不快感、疼痛、腫瘍疼痛、節足動物刺傷アレルギー、全身健康状態悪化	不妊症、尿中ウロビリン陽性、多臓器不全

注1：必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 1日用量の調製方法

患者の体表面積から換算した投与量に対応する必要量を抜き取り、投与時間に応じて以下のとおり希釈すること。なお、調製時には、手袋を着用することが望ましい。

(1) 10分かけて投与する場合は50mLの生理食塩液に加えること。

(2) 1時間かけて投与する場合は、生理食塩液で最終投与液を250mLに調製すること。

14.1.2 本剤が体部に付着した場合

直ちに石鹸及び多量の水で十分に洗い、眼は水で洗浄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 点滴静注に際し、投与液が血管外に漏れると、投与部位に紅斑、腫脹、疼痛、壊死を起こすことがあるので、投与液が血管外に漏れないように投与すること。血管外に漏れた場合は、速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14.2.2 調製後は速やかに使用すること。なお、保存する必要がある場合には、室温保存では6時間以内、2～8℃保存の場合は24時間以内に投与を終了すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットの骨髄細胞を用いた小核試験及びマウスを用いた優性致死試験において、遺伝毒性が報告された。また、動物(マウス及びラット)において受胎能の低下及び精巣毒性が報告された。[9.4.2、9.4.3、9.5、9.6 参照]

16. 薬物動態

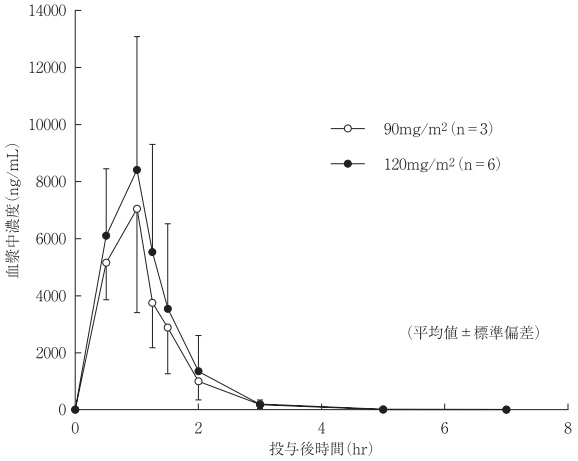
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与(1時間投与)

日本人患者に、本剤90又は120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1]。

Dose (mg/m²)	例数	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	Vz (mL)	CL (mL/hr)
90	3	0.53 ±0.09	0.8 ±0.3	7250 ±3303	8327 ±3626	15075 ±4491	20246 ±8185
120	6	0.47 ±0.05	0.9 ±0.2	8616 ±4488	10212 ±5759	17532 ±10578	25963 ±15531

(平均値±標準偏差)



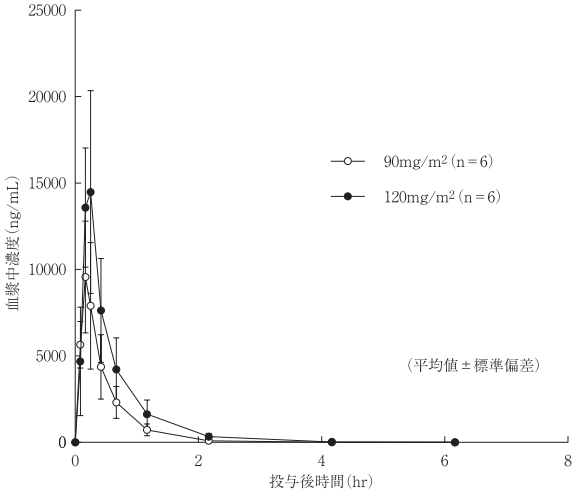
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫患者に本剤90又は120mg/m²/日を1時間点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移

16.1.2 単回投与(リツキシマブ併用時、10分投与)

日本人患者に、リツキシマブ併用時に本剤90又は120mg/m²/日を10分かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2]。

Dose (mg/m²)	例数	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	Vz (mL)	CL_{tot} (mL/hr)
90	6	0.43 ±0.11	0.18 ±0.03	9809 ±3413	4707 ±1732	21786 ±10246	34530 ±11729
120	6	0.50 ±0.07	0.18 ±0.06	16256 ±4434	8242 ±2794	17055 ±5715	24273 ±9509

(平均値±標準偏差)



低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者、並びに再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に本剤90又は120mg/m²/日を10分かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移

16.1.3 10分投与と1時間投与の比較

外国人がん患者に、クロスオーバー法で本剤120mg/m²/日を10分かけて点滴静注したときと、120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3]。本剤の1時間投与時に対する10分投与時のAUC_{0-t}及びAUC_{inf}は、事前に規定された同等性の判断基準(幾何平均値の比の90%信頼区間が0.80～1.25)の範囲内であった。

投与時間	例数	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	Vz (mL/kg)	CL (mL/hr/kg)
10分	38	0.65 ±0.24	0.20 ±0.06	19158 ±6414	10339 ±5096	340.54 ±177.26	382.97 ±209.67
1時間	38	0.60 ±0.18	0.97 ±0.17	8868 ±4202	10515 ±5873	322.75 ±192.11	406.88 ±304.25

(平均値±標準偏差)

16.3 分布

本剤のヒト血漿蛋白への結合率は*in vitro*試験で約94～96%であり、α1酸性糖蛋白(<6%)よりもアルブミン(80～92%)への結合率が高かった[4]。

16.4 代謝

16.4.1 ヒト肝ミクロソームによる*in vitro*試験において、本剤はCYP1A2によってgamma-hydroxybendamustine[M3]及びN-*des*-methylbendamustine[M4]に代謝され、また、非酵素的加水分解を受けることが確認された[5]。

16.4.2 日本人患者に本剤120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したとき、M3及びM4の平均AUCは、M3で未変化体の6.3%、M4で1.2%であった[1]。

16.4.3 本剤は主としてグルタチオン抱合を受けた後、システイン抱合体そしてメルカプツール酸抱合体の代謝経路を経て代謝されると推定されている[6)、7)]。

16.5 排泄

16.5.1 日本人患者に本剤120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したとき、未変化体、M3及びM4の24時間尿中排泄率は、それぞれ投与量の1.6%、0.2%及び0.1%であった[1]。

16.5.2 ラットに[^{14}C]ベンダムスチンを静脈内投与後168時間までの尿・糞中放射能排泄率は尿中36.5%、糞中49.0%であり、イヌにおいては尿中22.2%、糞中66.4%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能又は腎機能障害者における薬物動態

がん患者において、肝・腎機能正常の場合と肝機能障害(肝への浸潤・転移が30%～70%)又は腎機能障害(クレアチニンクリアランスが60mL/min以下)がある場合を比較するために、本剤120mg/m^2/日を30分点滴静注後の薬物動態を評価した。肝・腎機能正常、肝機能障害及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった(外国人データ)[8]。

	例数	T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (min)	AUC_{0-t} (hr・ng/mL)
肝・腎機能正常	12	29.6±7.2	10780±7024	28.2±15.9	11654±10590
肝機能障害[注1]	12	29.6±4.0	9893±3335	26.9±7.6	8868±4260
腎機能障害[注2]	12	31.3±10.0	9749±2542	26.4±6.4	8013±3404

(平均値±標準偏差)

注1：総ビリルビン0.5～2.0mg/dLの患者

注2：透析患者5例を含む、クレアチニンクリアランスが9.05～35.73mL/minの患者

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験)

がん化学療法又は抗体療法の治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤を単独で投与(本剤120mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与し、その後19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクルまで投与)した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

臨床成績は以下のとおりであった[9]。

国内第Ⅱ相臨床試験(2007002試験)の有効性成績の要約

疾患名	例数	奏効率 (完全寛解+部分寛解/例数)	完全寛解率 (完全寛解/例数)	1年無増悪生存率
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫	58例	89.7% (52/58例)	65.5% (38/58例)	70.4%
マントル細胞リンパ腫	11例	100% (11/11例)	72.7% (8/11例)	90.0%

また、安全性評価対象例69例中69例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少(98.6%)、白血球数減少(97.1%)、好中球数減少(89.9%)、悪心(84.1%)、CD4リンパ球減少(78.3%)、血小板数減少(75.4%)、赤血球数減少(68.1%)、ヘモグロビン減少(66.7%)、食欲減退(60.9%)、血中乳酸脱水素酵素増加(50.7%)、便秘(46.4%)、C-反応性蛋白増加(44.9%)、嘔吐(42.0%)、疲労(40.6%)、血中免疫グロブリンM減少(40.6%)、発疹(39.1%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(36.2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(34.8%)、体重減少(34.8%)、発熱(31.9%)、静脈炎(30.4%)等であった。

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

17.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験(2011002試験)

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又は造血幹細胞移植の適応とならないマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤とリツキシマブを併用にて(4週間を1サイクルとして、本剤90mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に、リツキシマブ375mg/m^{2}を第1サイクルはDay 0、第2サイクル以降はDay 1に点滴静脈内投与し、その後少なくとも26日間休薬する)、最大6サイクルまで投与した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

完全寛解率は、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫67.8%(40/59例)及びマントル細胞リンパ腫70.0%(7/10例)であった[10]。

また、安全性評価対象例69例中69例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は白血球数減少(100%)、リンパ球数減少(97.1%)、好中球数減少(94.2%)、CD4リンパ球減少(92.8%)、悪心(66.7%)、便秘(62.3%)、血小板数減少(55.1%)、倦怠感(53.6%)、低γグロブリン血症(52.2%)、食欲不振(43.5%)、注入に伴う反応(40.6%)、発疹(39.1%)、貧血(34.8%)、静脈炎(34.8%)、AST上昇(31.9%)、LDH増加(30.4%)等であった。[5.1、7.3 参照]

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験(NHL1-2003試験)

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象とした無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤とリツキシマブの併用[注1]とR-CHOP[注2]を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目とされた治験責任医師判定による無増悪生存期間(PFS)の最終解析時の成績は、R-CHOP群の31.3カ月(中央値)に対して、本剤群では61.4カ月(中央値)であった。ただし、治験実施計画書に事前に規定されていない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP群に対する本剤群の優越性は検証されていない[11]。

また、本剤が投与された安全性評価対象例267例中263例(98.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、白血球数減少(81.6%)、顆粒球数減少(54.3%)、嘔吐(40.8%)、ヘモグロビン減少(36.0%)、血小板数減少(27.3%)、発疹(24.3%)、トランスアミナーゼ上昇(22.1%)、発熱(20.6%)等であった。[5.1、7.3 参照]

海外第Ⅲ相臨床試験(NHL1-2003試験)の有効性成績の要約

	本剤群[注1] N=274	R-CHOP群[注2] N=275
PFS(医師判定)[注3] 中央値(月)(95%信頼区間)	61.4(45.3-NA)	31.3(25.4-40.7)
ハザード比(99%信頼区間) P値[注4]	0.607(0.43-0.86) p<0.0001	
PFS(独立評価委員会判定)[注3] 中央値(月)(95%信頼区間)	N=182[注5] 30.6(23.6-33.3)	N=171[注5] 23.3(16.5-26.0)
ハザード比(99%信頼区間) P値[注4]	0.735(0.5-1.08) p=0.0420	
全生存期間 中央値(月)(95%信頼区間)	NA(NA-NA)	NA(NA-NA)
ハザード比(95%信頼区間) P値[注4]	0.846(0.61-1.17) p=0.3101	

NA：該当なし

注1：4週間を1サイクルとして、本剤1回90mg/m^{2}をDay 1及び2に静脈内投与、並びにリツキシマブ375mg/m^{2}をDay 1に静脈内投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。

注2：3週間を1サイクルとして、リツキシマブ375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾン(国内未承認)100mgをDay 1～5に経口投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。

注3：PFSの評価は第3サイクル及び治療終了後、並びに以後、必要時とされ、両群間で評価間隔は異なっていた。

注4：優越性検定でのP値

注5：独立評価委員会評価可能対象集団。なお、治験実施計画書に規定されていなかった独立評価委員会判定を事後的に実施したが、組入れから判定まで長期間が経過していたこと等から、評価に必要なすべての画像情報を入手できなかった。

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験(GALLIUM試験)

未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者1,401例(日本人129例を含む)を対象とした非盲検無作為化比較試験[注6]の成績概要は以下のとおりであった。オビヌツズマブ(遺伝子組換え)と化学療法[注7](CHOP[注8]、CVP[注9]又は本剤[注10])との併用[注11](オビヌツズマブ/化学療法群)とリツキシマブと化学療法との併用[注12](対照群)を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

濾胞性リンパ腫患者[注13](1,202例、日本人123例を含む)において、オビヌツズマブ/化学療法群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]：0.66[0.51～0.85]、[層別Log-rank検定：P=0.0012(有意水準両側0.012)]、2016年1月31日データカットオフ)、中央値[95%信頼区間]はオビヌツズマブ/化学療法群では未達[推定不能]、対照群では未達[47.1カ月～推定不能]であった。また、本剤が併用された濾胞性リンパ腫患者686例において、本剤/オビヌツズマブ群では、本剤/リツキシマブ群に比べ治験責任医師判定によるPFSのハザード比[95%信頼区間]は0.61[0.43～0.86]であった[12]。

また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例676例(日本人12例を含む)中578例(85.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心(48.7%)、疲労(30.8%)、好中球減少症(26.6%)、注入に伴う反応(14.8%)、嘔吐(14.1%)、便秘(11.1%)等であった。[5.1、7.3 参照]

注6：導入療法期(最大8サイクル)と、導入療法期終了時に部分奏効以上の奏効が認められた患者を対象に、維持療法期が設定された。

注7：CHOP、CVP又は本剤のいずれかとの併用。

注8：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。

注9：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m^{2}及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2(最大2mg)をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。

注10：28日間を1サイクルとして、本剤90mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与、並びに第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン(国内未承認)/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与。

注11：CHOP、CVP又は本剤との併用で、オビヌツズマブ1日1回1000mgを第1サイクルはDay 1、8及びDay 15、第2サイクル以降はDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1日1回1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。

注12：CHOP、CVP又は本剤との併用で、リツキシマブ1回375mg/m^{2}を各サイクルのDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、リツキシマブ1回375mg/m^{2}を2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。

注13：オビヌツズマブの承認効能・効果は、CD20陽性の濾胞性リンパ腫である。

〈再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験(GADOLIN試験)

リツキシマブ治療抵抗性[注14]のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者413例を対象とした非盲検無作為化比較試験[注15]の成績概要は以下のとおりであった。本剤とオビヌツズマブとの併用[注16](本剤/オビヌツズマブ併用群)と本剤単独投与[注17](対照群)を比較した[注13]。なお、本剤は1時間かけて投与された。

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者396例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定によるPFSの有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]：0.55[0.40～0.74]、

［層別Log-rank検定：P=0.0001（有意水準両側0.015）］、2014年9月1日データカットオフ）、中央値［95%信頼区間］は本剤/オビヌツズマブ併用群では未達［22.5カ月～推定不能］、対照群では14.9カ月［12.8～16.6カ月］であった。また、濾胞性リンパ腫患者[注13] 321例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ中央判定によるPFSのハザード比［95%信頼区間］は0.48［0.34～0.68］であった[13]。

また、本剤が投与された濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象例330例中304例（92.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応（55.5%）、悪心（52.4%）、疲労（31.8%）、好中球減少症（25.8%）等であった。［7.3 参照］

注14：リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性の患者（直近のリツキシマブ療法（単剤療法か化学療法との併用のいずれか）に対して不応、又は治療終了後6カ月以内に病勢の進行が認められた患者）が対象とされた。

注15：導入療法期（最大6サイクル）と、導入療法期終了時に病勢進行が認められなかった患者を対象に、維持療法期が設定された。

注16：導入療法期では、28日間を1サイクルとし、第1サイクルではDay 1、8及び15、第2～6サイクルではDay 1にオビヌツズマブ1回1000mgを静脈内投与、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回90mg/m^{2}を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。また、第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。

注17：導入療法期では、28日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m^{2}を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。維持療法期では、経過観察とされた。なお、本邦の承認用法・用量は、「21日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m^{2}を静脈内投与する」である。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

17.1.6 国内第Ⅲ相臨床試験（2017002試験）

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者[注18]を対象に、本剤とリツキシマブを併用[注19]投与した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目である奏効率は76.3%（29/38例、95%信頼区間：59.8～88.6%）であった[14]。

また、安全性評価対象例38例中37例（97.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少（89.5%）、好中球数減少（81.6%）、白血球数減少（81.6%）、CD4リンパ球減少（65.8%）、血小板数減少（60.5%）等であった。［5.2 参照］

注18：①前治療数が2、かつ救援化学療法及び自家造血幹細胞移植が実施された、②前治療数が2、かつ自家造血幹細胞移植の適応とならず救援化学療法のみによる治療が実施された、又は③前治療数が1、かつ加齢、臓器機能低下等の理由により、2剤以上の抗悪性腫瘍剤の併用による救援化学療法の実施が困難と判断された、のいずれかを満たす患者が対象とされた。

注19：3週間を1サイクルとして、本剤1回120mg/m^{2}をDay 2及びDay 3、及びリツキシマブ375mg/m^{2}をDay 1にそれぞれ静脈内投与した。最大6サイクル投与した。

17.1.7 海外第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（GO29365試験）

GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートにおいて、自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした非盲検無作為化比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤、リツキシマブ及びポラツズマブ ベドチンとの併用[注20]（BR+Pola；40例）と本剤とリツキシマブの併用[注20]（BR；40例）を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目とされた独立評価委員会評価によるPrimary Response Assessment（PRA、本剤最終投与後6～8週）時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は、BR+Pola群では40.0%（16/40例）（95%信頼区間：24.9～56.7%）、BR群では17.5%（7/40例）（95%信頼区間：7.3～32.8%）であった（2018年4月30日データカットオフ）[15)、16)]。

また、安全性評価対象例（BR+Pola群）39例中36例（92.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症53.8%、血小板減少症41.0%、下痢及び貧血が各33.3%、疲労及び悪心が各23.1%、発熱及び末梢性ニューロパチーが各20.5%であった。［5.2 参照］

注20：3週間を1サイクルとし、各薬剤を最大6サイクル投与する。

- 本剤（90mg/m^2）：第1サイクルではDay 2及びDay 3、第2～6サイクルではDay 1及びDay 2
- リツキシマブ（375mg/m^2）：各サイクルDay 1
- ポラツズマブ ベドチン（1.8mg/kg）：第1サイクルDay 2、第2～6サイクルは各サイクル Day 1

17.1.8 国内第Ⅱ相臨床試験（JO40762試験）

自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象に、BR+Pola[注20]を投与した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

主要評価項目である治験責任医師評価によるPRA時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は34.3%（12/35例、95%信頼区間：19.1～52.2%）であった（2019年12月24日データカットオフ）[17)]。また、安全性評価対象例35例中33例（94.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血37.1%、悪心31.4%、血小板減少症及び好中球減少症が各25.7%、便秘、血小板数減少及び好中球数減少が各22.9%、倦怠感及び食欲減退が各20.0%であった。［5.2 参照］

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.9 海外第Ⅲ相臨床試験（02CLL Ⅲ試験）

未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤（100mg/m^{2}を2日間投与し、最大6サイクルまで繰り返す）とクロラムブシル[注21]（0.8mg/kg、1回/2週間経口投与を最大6サイクルまで繰り返す）を比較した。なお、本剤は1時間かけて投与された。

奏効率はクロラムブシル群の39.2%（49/125例）に対して、本剤群では67.6%（94/139例）であった。PFSではクロラムブシル群の9.3カ月（中央値）に対して、本剤群では21.7カ月（中央値）であった[18)]。

また、本剤の投与を受けた安全性評価対象例161例中137例（85.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球数減少（27.3%）、血小板数減少（24.2%）、発熱（23.6%）、悪心（19.3%）、貧血（18.6%）、白血球数減少（17.4%）、嘔吐（14.9%）等であった。［5.1 参照］

海外第Ⅲ相臨床試験（02CLL Ⅲ試験）の有効性成績の要約

	本剤群[注23] N=139	クロラムブシル群[注24] N=125
最良総合効果	67.6%	39.2%
奏効率[注22] オッズ比 （95%信頼区間） P値[注25]	0.3005 （0.1799-0.5020） p<0.0001	
PFS 中央値（月） （95%信頼区間）	21.7カ月 （18.7-25.9）	9.3カ月 （8.6-11.7）
P値[注26]	p<0.0001	

注21：国内未承認

注22：NCI-WGの基準（CR+PR）

注23：4週間を1サイクルとし、本剤100mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与

注24：4週間を1サイクルとし、クロラムブシル0.8mg/kgをDay 1及びDay 15に経口投与

注25：優越性検定でのP値

注26：層別因子により調整したLog-rank検定でのP値

17.1.10 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（2018001試験）

〈未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者（グループ1）並びに再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者（グループ2）を対象に、本剤とリツキシマブを併用[注27、28]投与した。なお、本剤は、10分かけて投与された。有効性評価項目である奏効率は、グループ1及び2でそれぞれ93.1%（27/29例、95%信頼区間：77.2～99.2%）及び66.7%（4/6例、95%信頼区間：22.3～95.7%）であった[2)]。

また、グループ1の安全性評価対象例30例中30例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少（86.7%）、好中球数減少（83.3%）、白血球数減少（83.3%）、CD4リンパ球減少（73.3%）、悪心（73.3%）、血小板数減少（46.7%）、便秘（46.7%）、倦怠感（43.3%）等であった。また、グループ2の安全性評価対象例6例中6例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少（100%）、白血球数減少（100%）、悪心（83.3%）、好中球数減少（83.3%）、血小板数減少（83.3%）、倦怠感（66.7%）、食欲減退（66.7%）、貧血（50.0%）、CD4リンパ球減少（50.0%）等であった。［5.1、5.2、7.3 参照］

注27：未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者には、4週間を1サイクルとして、本剤90mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与、リツキシマブ375mg/m^{2}を第1サイクルはDay 0（第2サイクル以降はDay 1）に静脈内投与し、最大6サイクルまで投与した。

注28：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者には、3週間を1サイクルとして、本剤120mg/m^{2}をDay 2及びDay 3に静脈内投与、リツキシマブ375mg/m^{2}をDay 1に静脈内投与し、最大6サイクルまで投与した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベンダムスチン塩酸塩は、アルキル化作用によりDNAを損傷し[19)]、p53依存性[20)、21)]及び非依存性[22)、23)]のアポトーシス誘導、並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導[20)]といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。

18.2 抗腫瘍作用[24)-26)]

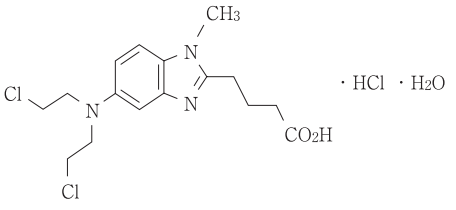
ベンダムスチン塩酸塩は、*in vitro*試験において、ヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株（DOHH-2）、マントル細胞リンパ腫由来細胞株（Z-138、REC-1）、慢性リンパ性白血病由来細胞株（HG-3）、前リンパ球性白血病由来細胞株（JVM-3）及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株（Toledo）に対して、細胞増殖抑制作用を示した。また、ベンダムスチン塩酸塩は、免疫不全マウスの皮下に、DOHH-2、HG-3あるいはToledo細胞株を異種移植した*in vivo*試験において、腫瘍増殖抑制作用を示した。

※※19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベンダムスチン塩酸塩水和物
（Bendamustine Hydrochloride Hydrate）（JAN）

化学名：4-{5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl}butanoic acid monohydrochloride monohydrate

構造式：



分子式：$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

分子量：412.74

性　状：白色の結晶性の粉末である。

溶解性：エタノール及び水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

20．取扱い上の注意

包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

1包装あたり1バイアル

23．主要文献

1）社内資料：薬物動態［国内第Ⅰ相臨床試験（2006001試験）］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.7.6.1）
2）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（2018001試験）
（承認年月日：2022年2月25日、CTD 2.7.6.1）
3）社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（EGL-BDM-C-1301試験）
（承認年月日：2022年2月25日、CTD 2.7.6.2）
4）社内資料：薬物動態［海外非臨床試験（KLG/06試験）］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.4.4.5）
5）社内資料：薬物動態［海外非臨床試験（DM-2008-006試験）］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.4.5.5）
6）Teichert J. et al.：Drug Metab. Dispos. 2005; 33: 984
7）Teichert J. et al.：Drug Metab. Dispos. 2009; 37: 292
8）社内資料：薬物動態［海外臨床試験（98B03試験）］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.7.6.8）
9）Ohmachi K. et al.：Cancer Sci. 2010; 101: 2059
10）Ogura M. et al.：Int. J. Hematol. 2017; 105: 470
11）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NHL 1-2003試験）
（承認年月日：2016年12月19日、CTD 2.7.6.1）
12）Marcus R. et al.：N. Engl. J. Med. 2017; 377: 1331
13）Sehn LH. et al.：Lancet Oncol. 2016; 17: 1081
14）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（2017002試験）
（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.6.2）
15）社内資料：海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（GO29365試験）
（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.3.2、2.7.4.2.1.1）
16）Sehn LH. et al. J. Clin. Oncol. 2020; 38: 155-65
17）社内資料：国内第Ⅱ相試験（JO40762試験）
（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.7.3.2、2.7.4.2.1.1）
18）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（02CLL Ⅲ試験）
（承認年月日：2016年8月26日、CTD 2.7.6.1）
19）Strumberg D. et al.：Anticancer Drugs 1996; 7: 415
20）Leoni L.M. et al.：Clin. Cancer Res. 2008; 14: 309
21）Gaul L. et al.：J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2008; 134: 245
22）Roue G. et al.：Clin. Cancer Res. 2008; 14: 6907
23）Alonso R. et al.：Blood 2009; 114: 1563
24）社内資料：薬効薬理［ベンダムスチンのヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株及びマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用］
（承認年月日：2010年10月27日、CTD 2.6.2.2.1.7、CTD 2.6.2.2.2.7）
25）社内資料：薬効薬理［ベンダムスチンのヒト慢性リンパ性白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用］
（承認年月日：2016年8月26日、CTD 2.6.2.2.1.1、CTD 2.6.2.2.2.1）
26）社内資料：薬効薬理［ベンダムスチンのヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用］
（承認年月日：2021年3月23日、CTD 2.6.2.2.1.1、CTD 2.6.2.2.2.1）

24．文献請求先及び問い合わせ先

シンバイオ製薬株式会社 医薬情報センター
フリーダイヤル：0120-481-055

26．製造販売業者等

****26.1 製造販売元**

シンバイオ製薬株式会社
東京都港区虎ノ門4-1-28

＊＊2025年6月改訂（第6版）
＊2025年2月改訂（第5版、用法変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

	レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
承認番号	22700AMX01030000	22200AMX00381000
販売開始	2015年12月	2010年7月

抗造血器悪性腫瘍剤
レナリドミド水和物カプセル

毒薬、処方箋医薬品[注)]

レブラミド® カプセル2.5mg
レブラミド® カプセル5mg
Revlimid® Capsules

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には決して投与しないこと。[2.1、9.5参照]

1.2 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること[1)]。[2.2、9.5参照]

1.3 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[9.4.1、9.5参照]

1.4 本剤は精液中へ移行することから、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。[9.4.2、16.3参照]

1.5 本剤の投与は、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患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。

1.6 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

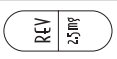
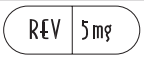
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［1.1、9.5参照］
2.2 適正管理手順を遵守できない患者［1.2、9.5参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
有効成分（1カプセル中）		レナリドミド2.5mg（レナリドミド水和物として2.587mg）	レナリドミド5mg（レナリドミド水和物として5.174mg）
添加剤	カプセル内容物	無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム	無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム
	カプセル本体	ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三二酸化鉄	ゼラチン、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名		レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
色		ボディ：白色～灰黄白色（不透明） キャップ：青緑色（不透明）	白色～灰黄白色（不透明）
剤形		硬カプセル剤	硬カプセル剤
外形			
大きさ	長径	14.3mm	18.0mm
	短径	5.32mm	6.35mm
	カプセル号数	4	2

4. 効能又は効果

○多発性骨髄腫
○5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群
○再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫
○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈多発性骨髄腫及び5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

＊5.1 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.5参照]

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

5.2 国際予後判定システム(International prognostic scoring system：IPSS）によるリスク分類の中間-2リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

＊5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]

6. 用法及び用量

＊〈多発性骨髄腫〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを

考慮して、以下のA法またはB法で経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
A法：1日1回25mgを21日間連日投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
B法：1日1回25mgを14日間連日投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25mgを連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回20mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして最大12サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊7.1 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。［9.2、16.6.1、17.1.3参照］

7.2 高脂肪食摂取後の投与によってAUC及びC_{max}の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。［16.2.1参照］

7.3 血小板減少又は好中球減少を除くGrade 3又は4の副作用（GradeはCTCAEに基づく）が発現した場合には、本剤の休薬か中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。

〈多発性骨髄腫〉

＊7.4 本剤の投与サイクル、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.1-17.1.4参照］

＊＊7.5 未治療の多発性骨髄腫に対するダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用については、本剤の休薬・減量基準も含め、ダラツムマブ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合皮下注製剤の電子添文を参照すること。

7.6 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.7 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。［8.2、9.1.2、11.1.3参照］

未治療の多発性骨髄腫での
血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/μL以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合は、本剤2.5mgを1日1回投与で再開。
好中球減少	500/μL未満に減少又は発熱性好中球減少症（1,000/μL未満に減少及び体温38.5℃以上の場合）	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合は、本剤2.5mgを1日1回投与で再開。

本剤を減量した後、医師により骨髄機能が回復したと判断される場合には用量を5mgずつ増量（2.5mg投与の場合は5mgへ増量）することができる。ただし、開始用量を超えないこと。

再発又は難治性の多発性骨髄腫での
血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	30,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/μL以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度30,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。
好中球減少	1,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 ・その後1,000/μL以上に回復（ただし、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤25mgを1日1回投与で再開。 ・その後1,000/μL以上に回復（ただし、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度1,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

7.8 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。［8.2、9.1.2、11.1.3参照］

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル注)下げた用量で再開。 ・測定値が50,000/μL以上に回復した場合。 ・7日以上の間隔をあけて測定値が2回以上25,000/μLから50,000/μLであった場合。
好中球減少	500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が500/μL以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル注)下げた用量で再開。

注）再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
用量レベル1	1日1回5mgを連日経口投与する。
用量レベル2	2日に1回5mgを経口投与する。
用量レベル3	1週間に2回5mgを経口投与する。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

7.9 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

7.10 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。［8.2、9.1.2、11.1.3参照］

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が50,000/μL以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 ・10,000/μL未満に減少又は血小板輸血を必要とする出血を伴う血小板減少の場合には、休薬前の用量から1用量レベル注)下げた用量。 ・上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。
好中球減少	500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が1,000/μL以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 ・発熱性好中球減少症［好中球数500/μL未満かつ体温38.5℃以上の発熱（適切な抗生剤による治療にもかかわらず、5日以上持続）］の場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル注)下げた用量。 ・上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。

注）再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1日1回25mgを連日経口投与する。
用量レベル1	1日1回20mgを連日経口投与する。
用量レベル2	1日1回15mgを連日経口投与する。
用量レベル3	1日1回10mgを連日経口投与する。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

＊7.11 リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与に際しては、「17.臨床成績」の項の内容、特に用法・用量を十分に理解した上で投与すること。［17.1.7参照］

7.12 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。［8.2、9.1.2、11.1.3参照］

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	50,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/μL以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度50,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。
好中球減少	1,000/μL未満が7日以上持続 又は 発熱性好中球減少症（1,000/μL未満に減少及び体温38.5℃以上の場合） 又は 500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度以下の事象が発現 1,000/μL未満が7日以上持続 又は 発熱性好中球減少症（1,000/μL未満に減少及び体温38.5℃以上の場合） 又は 500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始から投与中止4週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。［16.3参照］

8.2 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症等の骨髄抑制が発現することがあるため、定期的に血液学的検査を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用も考慮すること。［7.7、7.8、7.10、7.12、9.1.2、11.1.3参照］

8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。［9.1.5、11.1.4参照］

8.4 海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。

8.5 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、血清中電解質濃度測定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。［11.1.8参照］

8.6 甲状腺機能低下症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。［11.1.12参照］

8.7 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。［11.1.17参照］

8.8 本剤の投与により、疼痛、発熱、皮疹等を伴うリンパ節の腫大等を特徴とする腫瘍フレアがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。

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 深部静脈血栓症のリスクを有する患者

深部静脈血栓症が発現、増悪することがある。［1.6、11.1.1参照］

9.1.2 骨髄抑制のある患者

重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。［7.7、7.8、7.10、7.12、8.2、11.1.3参照］

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者

9.1.5 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。［8.3、11.1.4参照］

＊9.2 腎機能障害患者

投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。副作用が強くあらわれるおそれがある。また、腎機能障害が悪化することがある。［7.1、16.6.1、17.1.3参照］

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与開始4週間前及び本剤投与開始3日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は4週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了4週間後に妊娠検査を実施すること。投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。［1.3、9.5参照］

9.4.2 男性には、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。［1.4、16.3参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。カニクイザルでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にレナリドミドを投与された母動物の胎児に奇形が認められた。レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。[1.1-1.3、2.1、2.2、9.4.1、11.1.18参照]

9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

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
ジギタリス製剤（ジゴキシン等）[16.7.1参照]	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明

＊11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 深部静脈血栓症（6.2%）、**肺塞栓症**（3.0%）[1.6、9.1.1参照]

11.1.2 脳梗塞、一過性脳虚血発作（1.5%）

11.1.3 骨髄抑制

汎血球減少症（1.1%）、好中球減少症（40.1%）、血小板減少症（19.2%）、貧血（20.4%）、発熱性好中球減少症（2.2%）等の骨髄抑制があらわれることがある。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。[7.7、7.8、7.10、7.12、8.2、9.1.2参照]

11.1.4 感染症（22.0%）

肺炎、敗血症等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.3、9.1.5参照]

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（0.1%）

11.1.7 過敏症

アナフィラキシー（頻度不明）、血管浮腫（頻度不明）、発疹（14.0%）、蕁麻疹（0.6%）等の過敏症があらわれることがある。

11.1.8 腫瘍崩壊症候群（0.2%）

異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.5参照]

11.1.9 間質性肺疾患（0.3%）

11.1.10 心筋梗塞、心不全、不整脈

心筋梗塞（0.4%）、心不全（1.1%）、心房細動等の不整脈（3.1%）が報告されている。

11.1.11 末梢神経障害

錯感覚（7.5%）、末梢性ニューロパチー（5.5%）、感覚鈍麻（3.3%）、筋力低下（2.2%）等の末梢神経障害が報告されている。

11.1.12 甲状腺機能低下症（0.9%）[8.6参照]

11.1.13 消化管穿孔（0.1%）

11.1.14 起立性低血圧（0.4%）

11.1.15 痙攣（頻度不明）

11.1.16 肝機能障害、黄疸（3.9%）

AST、ALT、γ-GTP上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.17 重篤な腎障害（2.2%）

腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.7参照]

11.1.18 催奇形性（頻度不明）

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[9.5参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
胃腸	便秘（21.2%）、下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、口内炎、上腹部痛	腹部不快感、胃腸炎、腸炎
心臓			動悸
血管		低血圧	高血圧、潮紅
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、上気道の炎症、嗄声
筋骨格	筋痙縮	四肢痛、関節痛、筋肉痛、背部痛	筋骨格痛、骨痛、ミオパチー、筋骨格硬直、頚部痛
内分泌			甲状腺機能亢進症、クッシング症候群
代謝	食欲不振	低カリウム血症、低カルシウム血症、高血糖、低リン酸血症	脱水、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、痛風、低蛋白血症、高カリウム血症、高クロール血症、低尿酸血症
血液			好酸球増加症、白血球数増加、好塩基球増加、播種性血管内凝固
精神・神経系	味覚異常	浮動性めまい、振戦、不眠症、頭痛、傾眠、錯乱状態	うつ病、易刺激性、不安、気分動揺、譫妄
皮膚	そう痒症	皮膚乾燥、紅斑、多汗、脱毛症	湿疹
眼		霧視、白内障	
その他	疲労（21.1%）、腫瘍フレア（10.9%）[注2)]、無力症、末梢性浮腫	発熱、体重減少、浮腫、倦怠感	悪寒、CRP増加、ALP増加、挫傷、LDH増加、胸痛、体重増加、転倒、フィブリンDダイマー増加、アミラーゼ増加

注1)「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（MM-025試験）及び海外第Ⅲ相試験（MM-020試験）、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MM-009試験）、5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MDS-004試験）、再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ATLL-002試験）並びに再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（NHL-007試験）から集計した。

注2) 再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験並びに再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験結果に基づく発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調剤時の注意

脱カプセルをしないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2.2 カプセルを噛み砕いたり、開けたりせずに服用するよう指導すること。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした3つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B細胞性悪性腫瘍及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した[2-4]。

また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした2つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した[5]。

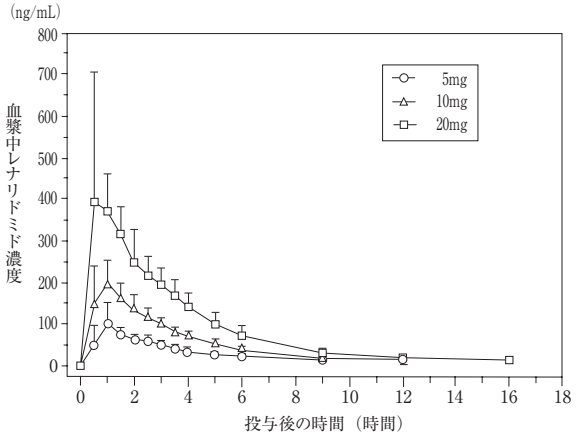
未治療の慢性リンパ性白血病（承認外効能・効果）患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与群で対照（クロラムブシル（国内未承認））群と比較して死亡リスクが92%増加したことが報告されている。また、本剤投与群で対照群と比較して、心房細動、心筋梗塞、心不全等の重篤な循環器系の副作用の発現割合が高かったことが報告されている[6]。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤3用量（5mg注）、10mg、20mg注））を単回経口投与したときの本剤の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約0.5～1時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約2～3時間であった[7]。



単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ

用量	5mg注)（7例）	10mg（7例）	20mg注)（7例）
C_{max}（ng/mL）	113±35	227±46	521±195
AUC_{∞}（ng·h/mL）	345±59	727±115	1462±174
t_{max}（h）	1.0 (0.50，2.5)	1.0 (0.50，1.0)	0.50 (0.50，1.5)
$t_{1/2}$（h）	2.28±0.48	2.36±0.41	2.24±0.42

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）

16.1.2 反復投与

〈多発性骨髄腫〉

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤10mg注)及び25mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約0.5～1時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約2～3時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[8]。

薬物動態パラメータ

用量	10mg注)（3例）		25mg（6例）	
投与方法	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
C_{max}（ng/mL）	330±116	316±69	642±163	721±109
AUC_{τ}（ng·h/mL）	1063±300	1050±300	2835±1059	2892±952
t_{max}（h）	0.93 (0.50，1.0)	0.5 (0.45，1.0)	1.0 (0.43，2.0)	0.97 (0.45，1.5)
$t_{1/2}$（h）	2.57±0.65	2.45±0.42	3.20±0.83	3.26±1.02

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

5番染色体長腕部q31q33欠失を有し低リスク又は中間-1リスクの骨髄異形成症候群による貧血症状を伴う骨髄異形成症候群患者に本剤10mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与2.5時間及び2.9時間後にそれぞれ最高値に達し、$t_{1/2}$はそれぞれ3.3時間及び3.7時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[9]。

薬物動態パラメータ

投与方法	単回投与（6例）	反復投与（5例）
C_{max}（ng/mL）	145±56.0	155±46.6
AUC_{τ}（ng·h/mL）	925±344[a]	936±355
t_{max}（h）	2.52（1.00，5.95）	2.93（1.00，4.00）
$t_{1/2}$（h）	3.33±0.81[a]	3.70±1.20

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）
a：5例

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者に本剤25mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約1時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約3.5時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[10]。

薬物動態パラメータ

投与方法	単回投与（6例）	反復投与（5例）
C_{max}（ng/mL）	503±80.8	498±91.3
AUC_{τ}（ng·h/mL）	2755±1078	2868±1033
t_{max}（h）	1.06（0.92，2.00）	1.03（1.00，2.17）
$t_{1/2}$（h）	3.51±1.04	3.71±0.95

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（17例）に本剤25mgを高脂肪・高カロリー食の食後に経口投与したときのAUC、C_{max}は空腹時に経口投与したときと比べてそれぞれ約20%、約50%低下し、t_{max}は約1.6時間延長した[11]（外国人データ）。［7.2参照］

16.3 分布

レナリドミドの平均血漿蛋白結合率は約30%であった（外国人データ）。また、健康成人（24例）に本剤25mgを反復経口投与したとき、精液中にレナリドミドは、最終投与から24時間後に検出されたが、最終投与から72時間後には精液中にレナリドミドは検出されなかった[12),13)]（外国人データ）。［1.4、8.1、9.4.2参照］

16.4 代謝

*In vitro*試験ではレナリドミドはヒト肝ミクロソーム及び肝細胞のいずれでも酸化や抱合等の代謝は受けなかった[14]（外国人データ）。

16.5 排泄

レナリドミドの代謝は未変化体での排泄がほとんどである。健康成人に［^{14}C］レナリドミドを単回経口投与したとき、投与量の約82%の放射能が未変化体として尿中に排泄された[14]（外国人データ）。

＊16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者に本剤25mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCは増加した（中等症～重症（透析必要）腎障害で約3～5倍）。また、腎機能の低下に伴いレナリドミドの経口クリアランス（CL/F）、腎クリアランス（CL_R）は減少した[15]（外国人データ）。［7.1、9.2、17.1.3参照］

腎機能障害患者に本剤25mgを単回経口投与したときの
薬物動態パラメータ

腎機能	正常 （7例）	軽症 （5例）	中等症 （6例）	重症 （透析不要） （6例）	重症 （透析必要） （6例）
C_{max} （ng/mL）	605±246	691±110	592±177	765±81.3	552±140
AUC_{∞} （ng·h/mL）	2181±703	2767±1094	6021±847	8191±1317	11121±2133
t_{max}（h）	1.0 (0.50，2.0)	1.0 (1.0，1.0)	1.0 (0.50，1.5)	1.5 (0.50，2.0)	1.3 (1.0，2.0)
$t_{1/2}$（h）	3.34±0.88	3.67±0.70	10.6±3.33	9.22±2.44	15.6±1.14

平均値±標準偏差
平均値は算術平均値
t_{max}は中央値（最小，最大）
腎機能別クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）実測値
正常：83～145mL/min、軽症：57～74mL/min、中等症：33～46mL/min、重症：17～29mL/min

腎機能に障害のある患者に本剤を投与する場合は、下表に示すCLcr値を参考値として本剤投与量及び投与間隔の調節を考慮すること。

腎機能障害患者に投与する際の開始用量の目安

用法・用量	腎機能（CLcr）		
	中等症 30≦CLcr<60mL/min	重症（透析不要） CLcr<30mL/min	重症（透析必要） CLcr<30mL/min
多発性骨髄腫	本剤10mgを1日1回投与で開始し、2サイクル終了後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤15mgを2日に1回投与	本剤5mgを1日1回投与（透析日は透析後に投与）
5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	本剤5mgを1日1回投与	本剤2.5mgを1日1回投与[a]	本剤2.5mgを1日1回投与[b]（透析日は透析後に投与）
再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫	本剤10mgを1日1回投与で開始し、投与開始56日経過後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤15mgを2日に1回投与	本剤5mgを1日1回投与（透析日は透析後に投与）
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫	本剤10mgを1日1回投与で開始し、2サイクル終了後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤5mgを1日1回投与	本剤5mgを1日1回投与（透析日は透析後に投与）

用法・用量はシミュレーションに基づき算出
a：本剤5mgを2日に1回投与とすることもできる。
b：本剤5mgを週3回投与とすることもできる。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ジゴキシン

健康成人（19例）に本剤（10mg[注]1日1回）を反復経口投与後にジゴキシン0.5mgを単回経口投与したとき、本剤投与下でのジゴキシンのC_{max}及びAUC_{∞}は本剤非投与下と比較して約14.0%増加した[16]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 その他の薬剤

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（6例）に本剤25mgをデキサメタゾン40mgと反復併用投与したとき、本剤の薬物動態への影響は認められなかった[8)、17)]。

健康成人（14例）にP-糖蛋白阻害剤であるキニジン硫酸塩水和物（600mg1日2回）を反復経口投与後に本剤25mgを単回経口投与したとき、本剤の薬物動態への影響は認められなかった[18]（外国人データ）。

健康成人（11例）にP-糖蛋白阻害剤／基質であるテムシロリムス25mgと本剤25mgを単回併用投与したとき、本剤及びテムシロリムスの薬物動態への影響は認められなかった[18]（外国人データ）。

注）本剤の承認用法・用量（1日量）は1日1回25mg（多発性骨髄腫）、1日1回10mg（5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群）、1日1回25mg（再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫）、1日1回20mg（再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫）である。

＊17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈多発性骨髄腫〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

65歳以上又は造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅱ相試験（MM-025試験）を実施し、本剤25mg[注1)]＋デキサメタゾン40mg[注2)]併用療法（Ld療法）の有効性を検討した。その結果、奏効率は83.3%［95%信頼区間：68.4，98.2］（最良部分寛解3/24例、部分寛解17/24例）であった[19]。

安全性評価症例26例中25例（96.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹12例（46.2%）、好中球減少症7例（26.9%）、便秘6例（23.1%）、血小板減少症6例（23.1%）、貧血5例（19.2%）、白血球減少症5例（19.2%）、皮膚乾燥3例（11.5%）、そう痒症3例（11.5%）、斑状丘疹状皮疹3例（11.5%）、口内炎3例（11.5%）、味覚異常3例（11.5%）、倦怠感3例（11.5%）であった[19]。［5.1、7.4参照］

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。国内臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。
注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1、8、15、22日目に経口投与する。

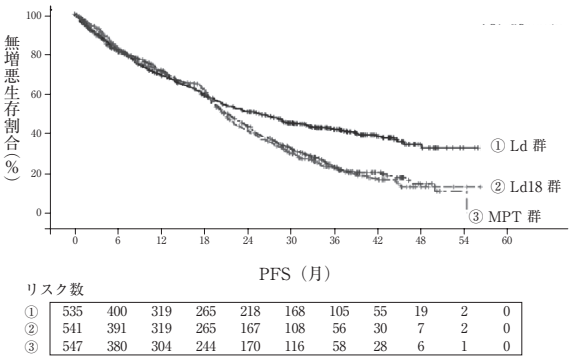
17.1.2 海外第Ⅲ相試験

65歳以上又は造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（MM-020試験）を実施し、本剤25mg[注1)]＋デキサメタゾン40mg[注2)]併用療法（Ld療法）を病勢進行まで投与したLd群、Ld療法を18サイクル（72週、1サイクル：28日）投与したLd18群及びメルファラン0.25mg/kg、プレドニゾン2mg/kg、サリドマイド200mgの併用療法を12サイクル（72週、1サイクル：42日）投与したMPT群の3群による有効性を検討した。その結果、Ld群ではMPT群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の有意な延長が認められた。なお、副次評価項目である全生存期間（OS）の中間解析結果では、有意な延長は認められていない[20]。

有効性成績の要約（2013年5月24日データカットオフ）

	Ld群（535例）	Ld18群（541例）	MPT群（547例）
PFS			
イベント発生者数（%）	278（52.0）	348（64.3）	334（61.1）
中央値[a]（ヵ月）［95%信頼区間］[b]	25.5［20.7，29.4］	20.7［19.4，22.0］	21.2［19.3，23.2］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.72［0.61，0.85］		
p値（Log-rank検定）	0.00006		
OS			
死亡患者数（%）	173（32.3）	192（35.5）	209（38.2）
中央値[a]（ヵ月）［95%信頼区間］[b]	55.1［55.1，NE］	53.6［47.0，NE］	48.2［44.3，NE］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.78［0.64，0.96］		
p値（Log-rank検定）	0.01685		

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95%信頼区間
c：MPT群のハザードに対するLd群のハザードの比
NE：Not Estimable（推定不可）



リスク数

①	535	400	319	265	218	168	105	55	19	2	0
②	541	391	319	265	167	108	56	30	7	2	0
③	547	380	304	244	170	116	58	28	6	1	0

PFSのKaplan-Meier曲線

Ld群の安全性評価症例において、532例中482例（90.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症169例（31.8%）、貧血125例（23.5%）、便秘119例（22.4%）、下痢112例（21.1%）、疲労107例（20.1%）、血小板減少症86例（16.2%）、末梢性感覚ニューロパチー85例（16.0%）、発疹73例（13.7%）、無力症60例（11.3%）、筋痙縮57例（10.7%）、白血球減少症56例（10.5%）、錯感覚56例（10.5%）であった。

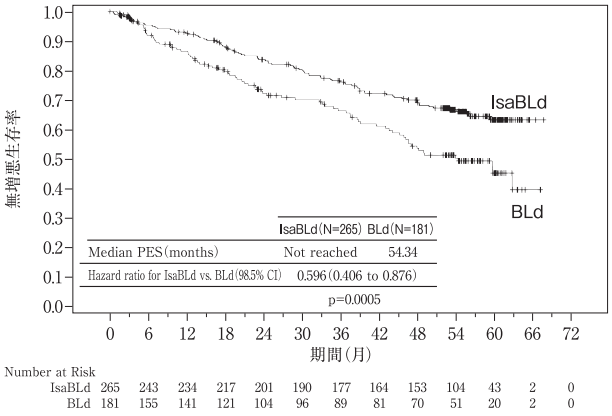
Ld18群の安全性評価症例において、540例中481例（89.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症165例（30.6%）、便秘127例（23.5%）、疲労126例（23.3%）、貧血118例（21.9%）、下痢84例（15.6%）、発疹81例（15.0%）、末梢性感覚ニューロパチー76例（14.1%）、血小板減少症75例（13.9%）であった[20]。［5.1、7.4参照］

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。海外臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。
注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1、8、15、22日目に経口投与する。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

自家造血幹細胞移植の適応とならない[注1)]未治療の多発性骨髄腫患者446例（日本人患者25例を含む）を対象に、本剤[注2)]、ボルテゾミブ[注3)]、デキサメタゾン[注4)]（BLd）併用療法とBLd併用療法にイサツキシマブ（Isa）[注5)]を上乗せしたIsaBLd併用療法を、それぞれ2：3の割合で割付け、比較するランダム化非盲検国際共同第Ⅲ相試験を実施した。その結果、主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、IsaBLd群では到達せず、BLd群では54.34ヵ月（95%信頼区間：45.207～推定不能）であり、IsaBLd群で

統計学的に有意な延長が示された（ハザード比：0.596、98.5154%信頼区間：0.406 ～ 0.876、p=0.0005［層別log-rank検定］、2023年9月26日データカットオフ）[21]。



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

IsaBLd群263例中257例（97.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー142例（54.0%）、下痢96例（36.5%）、好中球減少症77例（29.3%）、疲労65例（24.7%）、便秘62例（23.6%）、注入に伴う反応61例（23.2%）、白内障55例（20.9%）、不眠症44例（16.7%）、無力症38例（14.4%）、発疹37例（14.1%）、末梢性浮腫36例（13.7%）、血小板減少症35例（13.3%）、上気道感染33例（12.5%）、肺炎31例（11.8%）、筋痙縮27例（10.3%）であった。

BLd群181例中175例（96.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー105例（58.0%）、下痢66例（36.5%）、便秘47例（26.0%）、疲労40例（22.1%）、好中球減少症38例（21.0%）、末梢性浮腫34例（18.8%）、不眠症29例（16.0%）、無力症27例（14.9%）、白内障25例（13.8%）、発疹22例（12.2%）、血小板減少症21例（11.6%）、上気道感染20例（11.0%）であった。［5.1、7.1、7.4、9.2参照］

注1）65歳以上の大量化学療法不適応の患者、又は65歳未満であるが造血幹細胞移植併用大量化学療法の忍容性に悪影響を及ぼす可能性の高い重大な併存疾患を有する患者を選択した。

注2）本剤の用法及び用量は寛解導入期間（1 ～ 4サイクル）では42日間を1サイクルとし、1日1回25mg（CL_{cr}が30mL/min以上60mL/min未満の患者は10mg）を、1 ～ 14日目及び22 ～ 35日目に経口投与した。継続投与期間（5サイクル以降）では28日間を1サイクルとし、1日1回25mg（CL_{cr}が30mL/min以上60mL/min未満の患者は10mg）を1 ～ 21日目に経口投与した。

注3）ボルテゾミブの用法及び用量は寛解導入期間（1 ～ 4サイクル）では42日間を1サイクルとし、1日1回1.3mg/m^2を、各サイクルの1、4、8、11、22、25、29、32日目に皮下投与した。

注4）デキサメタゾンの用法及び用量は寛解導入期間（1 ～ 4サイクル）では42日間を1サイクルとし、1日1回20mgを、1、2、4、5、8、9、11、12、15、22、23、25、26、29、30、32、33日目（75歳以上の患者は第1、4、8、11、15、22、25、29及び32日目）に静脈内投与又は経口投与した。継続投与期間（5サイクル以降）では28日間を1サイクルとし、1日1回20mgを1、8、15、22日目に静脈内投与又は経口投与した。

注5）イサツキシマブの用法及び用量は寛解導入期間（1 ～ 4サイクル）では42日間を1サイクルとし、1日1回10mg/kgを、最初のサイクルは5回（1、8、15、22、29日目）、2 ～ 4サイクルは2週間間隔（1、15、29日目）で静脈内投与した。継続投与期間（5サイクル以降）では28日間を1サイクルとし、5 ～ 17サイクルは1日1回10mg/kgを2週間間隔（1、15日目）で、18サイクル以降は1日1回10mg/kgを4週間間隔（1日目）で静脈内投与した。

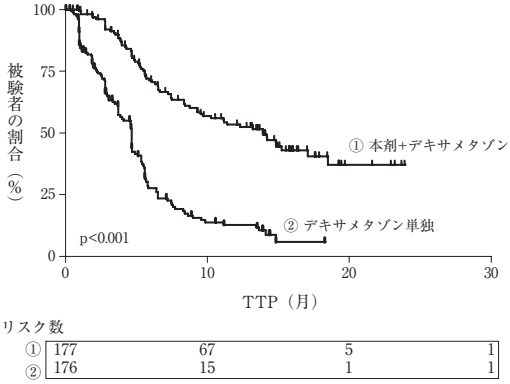
17.1.4 海外第Ⅲ相試験

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（MM-009試験）を実施し、本剤25mg[注1)]＋デキサメタゾン40mg[注2)]併用療法の有効性をデキサメタゾン40mg[注2)]単独療法と比較した。その結果、本剤＋デキサメタゾン群では、無増悪期間（TTP）、OSのいずれの評価に対しても、デキサメタゾン単独群と比べて有意に延長効果が認められた[22]。

有効性成績の要約
（二重盲検期間：2005年6月7日データカットオフ）

	本剤+デキサメタゾン群（177例）	デキサメタゾン単独群（176例）
TTP		
イベント発生者数（%）	73（41.2）	120（68.2）
中央値[a]（週）［95%信頼区間］[b]	60.1［41.1，80.0］	20.1［16.1，21.1］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.285［0.210，0.386］	
p値(Log-rank検定)	< 0.001	
OS		
死亡患者数（%）	37（20.9）	60（34.1）
中央値[a]（週）［95%信頼区間］[b]	NE［NE］	103.7［82.6，NE］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.499［0.330，0.752］	
p値(Log-rank検定)	< 0.001	

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95%信頼区間
c：デキサメタゾン単独群のハザードに対する本剤＋デキサメタゾン群のハザードの比
NE：Not Estimable（推定不可）



TTPのKaplan-Meier曲線

本剤＋デキサメタゾン群の安全性評価症例において、177例中164例（92.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症72例（40.7%）、疲労57例（32.2%）、便秘38例（21.5%）、筋痙攣34例（19.2%）、不眠症34例（19.2%）、血小板減少症33例（18.6%）、貧血32例（18.1%）、下痢28例（15.8%）、悪心23例（13.0%）、発疹23例（13.0%）、浮動性めまい22例（12.4%）、味覚異常22例（12.4%）、末梢性浮腫22例（12.4%）、霧視22例（12.4%）、頭痛20例（11.3%）、深部静脈血栓症19例（10.7%）、振戦18例（10.2%）であった[22]。［5.1、7.4参照］

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。

注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mgを1～4日、9～12日、17～20日目に経口投与する。これを4サイクル繰り返す。5サイクル目以降は、1日1回40mgを各サイクルの1～4日目に経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象[注1)]とした第Ⅲ相試験（MDS-004試験）を実施し、赤血球輸血依存からの離脱[注2)]を評価した。その結果、プラセボ群の51例中3例（5.9%）、5mg[注3)]群の46例中19例（41.3%）、10mg群の41例中23例（56.1%）が赤血球輸血依存からの離脱に成功した。5mg[注3)]群、10mg群で赤血球輸血依存から離脱した患者の割合はプラセボ群での割合と比べて有意に高かった[23]。

赤血球輸血依存から連続182日以上離脱した患者の割合

割付け群（有効性評価症例）	プラセボ群（51例）	5mg[注3)]群（46例）	10mg群（41例）
赤血球輸血依存から連続182日以上離脱した患者数（%）	3例（5.9%）	19例（41.3%）	23例（56.1%）

10mg群の安全性評価症例69例中66例（95.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。10mg群での主な副作用は、好中球減少症52例（75.4%）、血小板減少症33例（47.8%）、そう痒症18例（26.1%）、下痢13例（18.8%）、便秘9例（13.0%）、疲労7例（10.1%）であった[23]。［5.1参照］

注1）MDS-004試験対象患者の詳細
- 5番染色体長腕部q31欠失の細胞遺伝学的異常を有する（他の付加的細胞遺伝学的異常の有無は問わない）
- IPSS分類で低リスク又は中間-1リスク
- 赤血球輸血依存性貧血を伴う（過去112日間（16週間）で、赤血球輸血していない最長期間が56日未満）
- 骨髄異形成症候群の診断はFAB分類で実施
- 白血球数12,000/μL以上の慢性骨髄単球性白血病患者は対象外

注2）連続182日（26週）以上赤血球輸血を必要とせず、最大ヘモグロビン濃度がベースライン値に比べて1g/dL以上増加

注3）本剤の承認用法・用量は「1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。」である。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

17.1.6 国内第Ⅱ相試験

化学療法歴を有する再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象[注]とした第Ⅱ相試験（ATLL-002試験）を実施し、本剤25mgを連日経口投与したときの有効性を検討した。その結果、奏効率は42.3%［95%信頼区間：23.4%，63.1%］（完全奏効4/26例、不確定完全奏効1/26例、部分奏効6/26例）であった。また、組み入れられた患者の病型の内訳は、急性型15例、リンパ腫型7例、予後不良因子を有する慢性型4例であり、病型別での奏効率は、急性型33.3%（5/15例）、リンパ腫型57.1%（4/7例）、予後不良因子を有する慢性型50.0%（2/4例）であった[24]。

有効性成績の要約（2014年11月20日データカットオフ）

有効性解析対象症例		26例
患者数（%）	完全奏効	4例（15.4%）
	不確定完全奏効	1例（3.8%）
	部分奏効	6例（23.1%）
	病勢安定	8例（30.8%）
	病勢進行	7例（26.9%）
部分奏効以上の効果を示した患者数（奏効率）		11例（42.3%）
［奏効率の95%信頼区間］		［23.4%，63.1%］

安全性評価症例26例中26例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少症20例（76.9%）、好中球減少症19例（73.1%）、リンパ球減少症18例（69.2%）、貧血14例（53.8%）、白血球減少症13例（50.0%）、C-反応性蛋白増加10例（38.5%）、低アルブミン血症9例（34.6%）であった[24]。［5.3参照］

注）ATLL-002試験対象患者の詳細
- 急性型、リンパ腫型又は予後不良因子（血中尿素窒素高値、乳酸脱水素酵素高値又は血清アルブミン低値のいずれか）を有する慢性型
- 1種類以上の化学療法歴を有し、かつ直近の治療で病勢安定以上の効果を示した患者

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

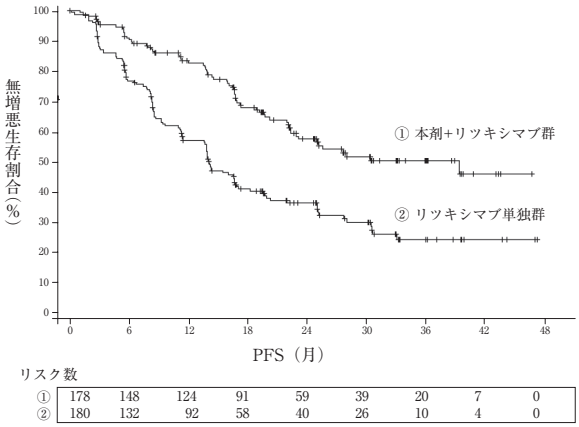
17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験

全身化学療法、免疫療法又は化学免疫療法による治療歴を有する再発又は難治性の濾胞性リンパ腫［Grade 1、2、3a］及び辺縁帯リンパ腫患者358例（日本人36例を含む）を対象とした第Ⅲ相試験（NHL-007試験）を実施し、本剤20mg[注1)]＋リツキシマブ[注2)]併用療法の有効性をリツキシマブ単独療法と比較した。その結果、本剤＋リツキシマブ群は、リツキシマブ単独群に比べて主要評価項目であるPFS[注3)]の有意な延長が認められた。また、組み入れられた患者の病型の内訳は、濾胞性リンパ腫295例、辺縁帯リンパ腫63例であり、濾胞性リンパ腫におけるPFSの中央値は、本剤＋リツキシマブ群で39.4ヵ月、リツキシマブ単独群で13.9ヵ月（ハザード比［95%信頼区間］：0.40［0.29，0.56］）、辺縁帯リンパ腫におけるPFSの中央値は、本剤＋リツキシマブ群で20.2ヵ月、リツキシマブ単独群で25.2ヵ月であった（ハザード比［95%信頼区間］：1.00［0.47，2.13］）[25]。

有効性成績の要約（2018年6月22日データカットオフ）

	本剤＋リツキシマブ群（178例）	リツキシマブ単独群（180例）
PFS[注3)]		
イベント発生者数（%）	68（38.2）	115（63.9）
中央値[a]（ヵ月）［95%信頼区間］[b]	39.4［22.9，NE］	14.1［11.4，16.7］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.46［0.34，0.62］	
p値（層別Log-rank検定）[d]	<0.0001	

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95%信頼区間
c：層別因子（リツキシマブ治療歴の有無、直近のリンパ腫治療からの期間［≤2年、>2年］、原疾患［濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫］）で調整したCox比例ハザードモデルに基づくリツキシマブ単独群のハザードに対する本剤＋リツキシマブ群のハザードの比
d：上記の3つの層別因子で調整したCox比例ハザードモデルに基づくp値有意水準片側2.5%
NE：Not Estimable（推定不可）



PFSのKaplan-Meier曲線

本剤＋リツキシマブ群の安全性評価症例において、176例中159例（90.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症98例（55.7%）、白血球減少症34例（19.3%）、下痢34例（19.3%）、便秘28例（15.9%）、疲労26例（14.8%）、血小板減少症24例（13.6%）、貧血22例（12.5%）、腫瘍フレア19例（10.8%）であった[25]。［7.11参照］

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回20mgを21日間経口投与する。これを最大12サイクル繰り返す。
注2）リツキシマブの用法・用量は28日を1サイクルとし、375mg/m^{2}をサイクル1では1、8、15、22日目に、サイクル2～5では各サイクルの1日目に静脈内投与する。
注3）国際ワーキンググループ効果判定規準（IWGRC）2007に基づく独立審査委員会判定

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レナリドミドは、サイトカイン産生調節作用、造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用を有すると考えられる。しかし、詳細な作用機序は解明されていない[26)、27)]。

18.2 *In vitro* 試験

18.2.1 種々のヒト多発性骨髄腫由来細胞株に対して増殖抑制作用を示し、その作用はデキサメタゾンとの併用で増強した[26)、27)]。

18.2.2 ヒト末梢血単核球におけるTNF-α、IL-1β、IL-6及びIL-12等の炎症性サイトカイン産生を阻害し、抗炎症性サイトカインIL-10の産生を促進した。また、ヒトT細胞におけるIL-2産生及びIFN-γ産生を促進した[26)]。

18.2.3 血管内皮細胞の遊走や微小血管の形成を抑制することにより血管新生を阻害した[26)]。

18.2.4 5番染色体長腕部を欠失している造血器腫瘍細胞の増殖を抑制した。また、CD34陽性造血幹細胞の分化誘導時に胎児ヘモグロビンの発現を促進した[26)]。

18.2.5 ヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来細胞株（HuT102）に対して増殖抑制作用を示した[28)]。

18.2.6 ヒト濾胞性リンパ腫由来細胞株（DOHH-2及びRL）及びヒト脾辺縁帯リンパ腫由来細胞株（SLVL）に対して増殖抑制作用を示した。また、レナリドミドとリツキシマブとの併用により、レナリドミド単独と比較して、濾胞性リンパ腫（FL）患者由来FL細胞に対する増殖抑制作用が増強した[29)]。

18.3 *In vivo* 試験

18.3.1 ヒト多発性骨髄腫由来細胞株（NCI-H929）を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した[26)]。

18.3.2 ヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来細胞株（HuT102）を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した[28)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

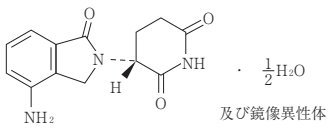
一般的名称：レナリドミド水和物 Lenalidomide Hydrate（JAN）、lenalidomide（INN）

化学名：(3*RS*)-3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)piperidine-2,6-dione hemihydrate

分子式：$C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

分子量：268.27

化学構造式：



及び鏡像異性体

性　　状：黄白色～淡黄色の粉末である。水、エタノール（95）又は2-プロパノールに極めて溶けにくく、アセトニトリル又はメタノールに溶けにくい。
融　　点：265～270℃
分配係数：*P*=0.46（1-オクタノール/水）

20．取扱い上の注意

20.1 薬剤管理は適正管理手順を厳守し、徹底すること[1)]。

20.2 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

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 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。

21.3 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

22．包装

〈レブラミドカプセル2.5mg〉
10カプセル［10カプセル（PTP）×1］

〈レブラミドカプセル 5mg〉
10カプセル［10カプセル（PTP）×1］、
40カプセル［10カプセル（PTP）×4］

＊23．主要文献

1）RevMate（レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順）
2）Palumbo A, et al.：N Engl J Med. 2012; 366：1759-1769.
3）McCarthy PL, et al.：N Engl J Med. 2012; 366：1770-1781.
4）Attal M, et al.：N Engl J Med. 2012; 366：1782-1791.
5）Dimopoulos MA, et al：Blood. 2012; 119：2764-2767.
6）Chanan-Khan A, et al.：Leukemia. 2017; 31：1240-1243.
7）社内資料：CC-5013-PK-005試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.6）
8）社内資料：CC-5013-MM-017試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.11）
9）Harada H, et al.：Int J Hematol. 2009; 90：353-360.
10）社内資料：CC-5013-ATLL-001試験（承認年月日：2017年3月2日、CTD2.7.6.1）
11）社内資料：CC-5013-PK-009試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.1）
12）Chen N, et al.：J Clin Pharmacol. 2010; 50：767-774.
13）社内資料：CC-5013-PK-008試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.8）
14）社内資料：健康人でのレナリドミドの薬物動態（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.5.3.1）
15）社内資料：CC-5013-PK-001試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.12）
16）社内資料：CC-5013-PK-004試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.14）
17）Iida S, et al.：Int J Hematol. 2010; 92：118-126.
18）Chen N, et al.：Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 73：1031-1039.
19）Suzuki K, et al.：Cancer Sci. 2016; 107：653-658.
20）Benboubker L, et al.：N Engl J Med. 2014; 371：906-917.
21）Facon T, et al.：N Engl J Med. 2024；391：1597-1609.
22）社内資料：CC-5013-MM-009試験（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.15）
23）Fenaux P, et al.：Blood. 2011; 118：3765-3776.
24）社内資料：CC-5013-ATLL-002試験（承認年月日：2017年3月2日、CTD2.7.6.3）
25）社内資料：CC-5013-NHL-007試験（承認年月日：2020年2月21日、CTD2.7.6.1）
26）社内資料：薬理試験の概要文（承認年月日：2010年6月25日、CTD2.6.2）
27）Gandhi AK, et al.：Curr Cancer Drug Targets. 2010; 10：155-167.
28）社内資料：薬理試験の概要文（承認年月日：2017年3月2日、CTD2.6.2）
29）社内資料：薬理試験の概要文（承認年月日：2020年2月21日、CTD2.6.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1-2-1
（TEL）0120-093-507

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

®：登録商標

**2025年３月改訂（第13版、効能変更、用法及び用量変更）
*2024年11月改訂（第12版、用法及び用量変更）

貯法：凍結を避け2～8℃に保存
有効期間：36箇月

生物由来製品
処方箋医薬品注）

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

リツキサン®点滴静注 100mg
リツキサン®点滴静注 500mg
Rituxan® Intravenous Infusion

日本標準商品分類番号
874291

	100mg	500mg
承認番号	23000AMX00185	23000AMX00186
販売開始	2001年９月	

1．警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、適応疾患の治療又は臓器移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。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 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。[7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1 参照]

・血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL以上）など腫瘍量の多い患者
・脾腫を伴う患者
・心機能、肺機能障害を有する患者

1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高リン血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.3、9.1.3、11.1.3 参照]

1.5 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[11.1.5 参照]

1.6 間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者で、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されている。[2.2、9.1.9、11.1.9 参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者

〈全身性強皮症〉

2.2 重度の間質性肺炎を有する患者［症状が悪化するおそれがある］［1.6 参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名			リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
容量（1バイアル中）			10mL	50mL
成分・含量	有効成分	リツキシマブ（遺伝子組換え）注）	100mg	500mg
	添加剤	ポリソルベート80	7mg	35mg
		塩化ナトリウム	90mg	450mg
		クエン酸ナトリウム、pH調整剤		

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。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分（ウシ胎児血清及びフェツイン）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分（D-ガラクトース）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH	6.5±0.3	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対して）	

**4．効能又は効果

○CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
○CD20陽性の慢性リンパ性白血病
○免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
○既存治療で効果不十分なループス腎炎
○下記のネフローゼ症候群
・頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群
・難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）
○慢性特発性血小板減少性紫斑病
○後天性血栓性血小板減少性紫斑病
○全身性強皮症
○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

5．効能又は効果に関連する注意

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

5.1 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。

5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

5.4 既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈ネフローゼ症候群〉

**5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した患者に限ること。［17.1.5、17.1.6、17.1.7 参照］

5.6 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.7 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

5.8 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈全身性強皮症〉

5.9「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、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

5.10 皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

5.11 経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「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、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

5.12 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）[注)]の患者に使用すること。

注）「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023」（日本神経学会）を参考にすること。

5.13 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

5.14「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、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

**6. 用法及び用量

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

〈慢性リンパ性白血病〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に1回量375mg/m²、2回目以降は1回量500mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈ネフローゼ症候群〉

・頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で2回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

・難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量1,000mg/body（固定用量）を2週間間隔で2回点滴静注する。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

〈イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m²を1回、点滴静注する。

〈効能共通〉

本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4mg/mLに希釈調製し使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。［1.2、7.8、11.1.1 参照］

7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。［1.2、11.1.1 参照］

**7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・B細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 ・臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満である場合、90分間で投与（最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与）することができる。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・既存治療で効果不十分なループス腎炎 ・ネフローゼ症候群 ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・イブリツモマブ　チウキセタンの前投与	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 なお、初回投与から6ヵ月目以降の投与の場合、6ヵ月毎に1回目の投与は「初回投与」の注入速度に従って投与すること。
・臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療	初回投与	最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、既存治療で効果不十分なループス腎炎、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

**7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2 参照]

7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。[17.1.2 参照]

7.8 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。[1.2、7.1、11.1.1 参照]

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

7.9 原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

〈ネフローゼ症候群〉

7.10 難治性のステロイド抵抗性を示す患者に投与する場合は、原則としてステロイド剤（パルス療法）を併用すること。さらに、免疫抑制剤を併用することが望ましい。[17.1.7 参照]

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

7.11 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

7.12 本剤による一定期間の治療の後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤による治療の中止を検討すること。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

7.13 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。

・腎移植の場合は、移植術2週間以上前及び1日前に2回点滴静注する。
・肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合は、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉

7.14 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与回数については、下記を目安とする。

・1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、11.1.1 参照]

8.2 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。[1.3、11.1.2 参照]

8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.3 参照]

8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後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。[9.1.5、11.1.6 参照]

8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。[9.1.4、11.1.7 参照]

8.7 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。[11.1.12 参照]

8.8 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

8.9 本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[15.1.2 参照]

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

8.10 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人））」等）を熟読すること[1),2)]。

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

〈効能共通〉

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。［11.1.10 参照］

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。［1.2、11.1.1 参照］

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。［1.4、8.3、11.1.3 参照］

9.1.4 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。［8.6、11.1.7 参照］

9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。［8.5、11.1.6 参照］

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。

〈全身性強皮症〉

9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者

間質性肺炎の増悪があらわれることがあるので、定期的に胸部CT検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。［1.6 参照］

9.1.10 全身性強皮症に伴う肺高血圧症、腎クリーゼ等の重篤な合併症を有する患者

臨床試験では除外されている。［5.9、17.1.8 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12ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

***9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。［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。本剤は母乳中に移行することが報告されている[3)]。

****9.7 小児等**

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、既存治療で効果不十分なループス腎炎、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10．相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 又は 弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 ［11.1.13 参照］	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

11．副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（頻度不明）

本剤の投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）が、投与患者の約90%に報告されており、これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎（間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む）、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）があらわれることがある。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等）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。［1.2、7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2 参照］

11.1.2 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、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。［1.3、8.2 参照］

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。［1.4、8.3、9.1.3 参照］

****11.1.4 肝機能障害、黄疸**（頻度不明）

AST上昇（8.0%）、ALT上昇（8.2%）、Al-P上昇（3.3%）、総ビリルビン上昇（3.3%）等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.5 皮膚粘膜症状（頻度不明）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。［1.5 参照］

11.1.6 血球減少

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（38.5%）、好中球減少（37.0%）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（11.3%）があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]

11.1.7 感染症（41.4%）

細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4 参照]

11.1.8 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 間質性肺炎（頻度不明）

11.1.10 心障害（9.5%）

心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1 参照]

11.1.11 腎障害（頻度不明）

血清クレアチニン上昇（0.8%）、BUN上昇（2.1%）等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 消化管穿孔・閉塞（頻度不明）

異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。[8.7 参照]

11.1.13 血圧下降（5.6%）

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明）

可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
** 呼吸器	咽喉頭炎（25.5%）、鼻炎（15.8%）、口腔咽頭不快感（12.8%）、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
** 循環器	血圧上昇（12.3%）、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
** 消化器	悪心・嘔吐（15.6%）、腹痛、口内炎、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
** 過敏症	発熱（29.8%）、そう痒（14.0%）、発疹（13.6%）、悪寒（12.6%）、ほてり	蕁麻疹、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
** 全身状態	疼痛（24.7%）、倦怠感（15.2%）、虚脱感（14.6%）、頭痛（13.2%）、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
精神神経系		異常感覚、しびれ感、眩暈、不眠症	
** 血液・凝固	貧血（17.3%）	好酸球増多	フィブリン分解産物［FDP、Dダイマー］増加、血小板増加
** 腎臓		電解質異常、BUN上昇、クレアチニン上昇	
** 肝臓	ALT上昇、AST上昇	総ビリルビン上昇、Al-P上昇	
** その他	CRP上昇（13.7%）、LDH上昇	帯状疱疹、結膜炎、総蛋白減少、尿酸値上昇、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり、筋攣縮	

注）副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、頻回再発型あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、難治性の頻回再発型あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、難治性のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内臨床第Ⅱ相試験、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する国内臨床第Ⅲ相試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する国内臨床第Ⅲ相試験を基に集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

14.1.3 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

**15.1.1 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。

臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。

(1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績

国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[4)-7)]。

(2) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績（参考）

海外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[8)]（外国人データ）。

(3) CD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績

国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[9)]。

(4) ネフローゼ症候群患者における成績

国内臨床試験において測定された79例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は21例に検出された[10)-12)]。

(5) 全身性強皮症患者における成績

国内臨床試験において測定された48例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は9例に検出された[13)]。

(6) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は5例に検出された[14)]。

(7) 視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績

国内臨床試験において測定された19例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は1例に検出された[15]。

(8) ABO血液型不適合腎移植患者における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[16]。

(9) 腎移植患者に対する抗体関連型拒絶反応の抑制における成績

国内臨床試験において測定された24例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[17]。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

15.1.2 海外において、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある[18]。[8.9 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.1.1 国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤375mg/m²を週1回4週又は8週投与、CHOPレジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン）との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法、及び寛解導入療法の第2サイクル以降に90分間投与を実施した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[19]。

表16-1

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×4週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118237 ±53412

Mean±SD（n=8）

表16-2

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×8週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502147 ±174273

Mean±SD（n=15）

表16-3

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	3370000 ±714000

Mean±SD（n=12）

表16-4

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×6回	294.0 ±41.4	270 ±46.1	389 ±66.6	548000 ±93900
375 ×8回	329.0 ±46.4	282 ±64.1	407 ±92.5	753000 ±119000

Mean±SD（6回：n=13、8回：n=8）

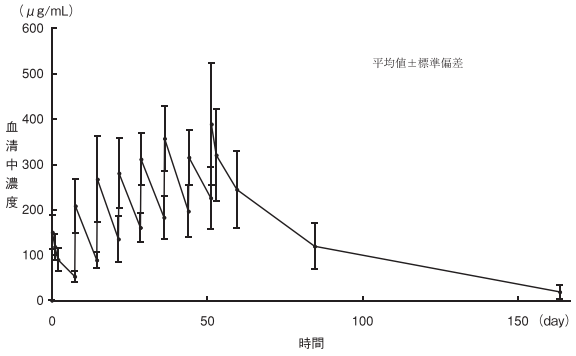


図16-1 週1回8回反復投与時の血清中濃度（n=15）

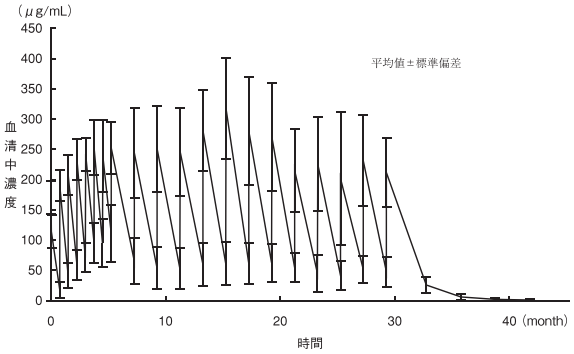


図16-2 CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度（n=12）

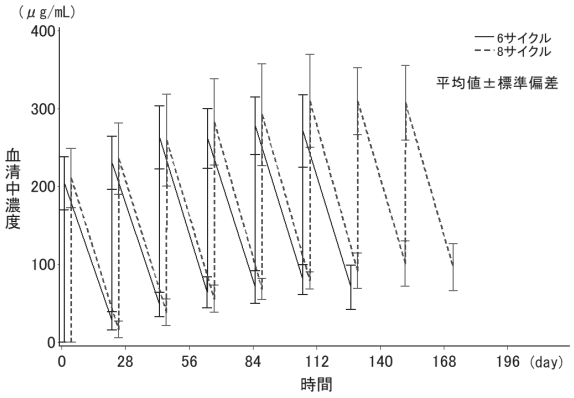


図16-3 第2サイクル以降に90分間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度（6サイクル：n=13、8サイクル：n=8）

〈慢性リンパ性白血病〉

16.1.2 国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）との併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m²、第2サイクル以降は本剤500mg/m²を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[20]。

表16-5

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m²×1回 500mg/m²×5回	351 ±36.3	242 ±237	349 ±342	804000 ±155000

Mean±SD（n=5）

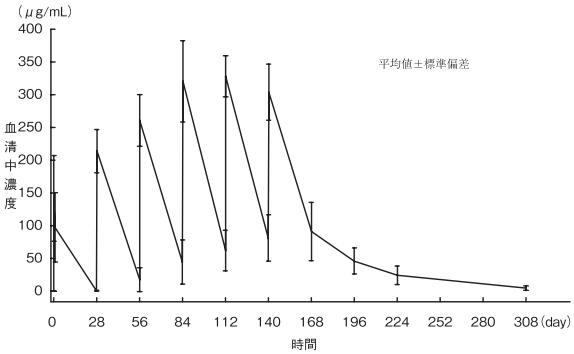


図16-4 FCレジメンと併用投与時の血清中濃度（n=5）

〈ネフローゼ症候群〉

**16.1.3 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症したネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤375mg/m²（最大量500mg/回）を1週間間隔で2回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[21]。

表16-6

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m² (500mg/回) ×2週	375 ±45.0	154 ±64.1	223 ±92.5	216000 ±49300

Mean±SD（n=17）

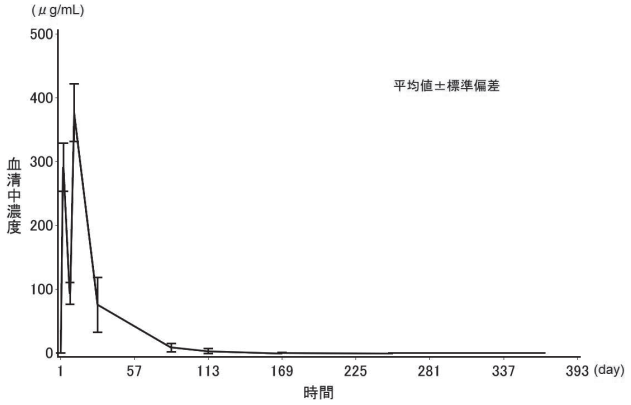


図16-5　週1回2回反復投与時の血清中濃度（n=17）

16.1.4 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤375mg/m²（最大量500mg/回）を1週間間隔で4回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[22]。

表16-7

投与量	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375mg/m²（500mg/回）×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366000 ±110000

Mean±SD（n=22）

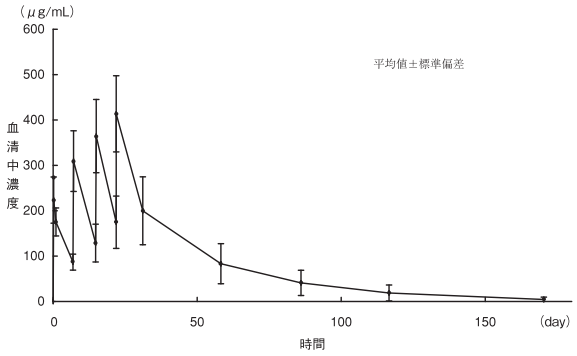


図16-6　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=23）

16.1.5 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）の患者に、本剤375mg/m²（最大量500mg/回）を1週間間隔で4回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[23]。

表16-8

投与量	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375mg/m²（500mg/回）×4週	300 ±58.3	78.8 ±58.5	114 ±84.3	171000 ±85100

Mean±SD（n=6）

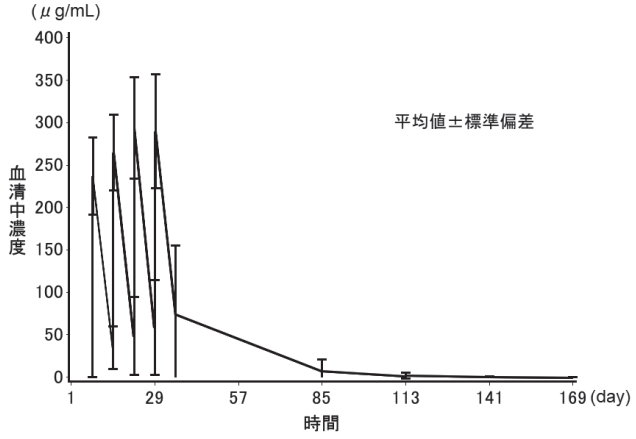


図16-7　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=6）

〈全身性強皮症〉

16.1.6 国内の全身性強皮症患者に、本剤375mg/m²を週1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[24]。

表16-9

投与量（mg/m²）	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）注1)	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375 ×4週	485 ±268	515 ±140	789 ±284	338000 ±117000

注1）n=26　　Mean±SD（n=28）

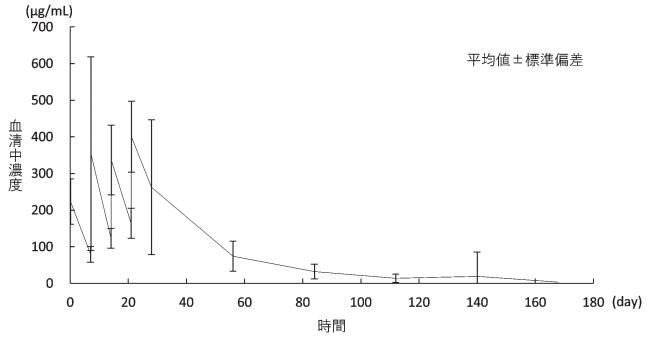


図16-8　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=28）

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

16.1.7 国内の臨床試験において、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者に、本剤1,000mg/bodyを2週間間隔で2回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[25]。

表16-10

投与量	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）注2)	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
1,000mg/body ×2回	433 ±79.5	535 ±255	566 ±310	283000 ±90200

注2）n=11　　Mean±SD（n=19）

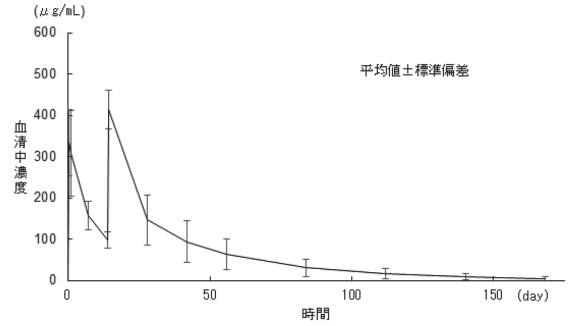


図16-9　2週間間隔2回反復投与時の血清中濃度（n=19）

〈腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制〉

16.1.8 国内のABO血液型不適合腎移植患者に、本剤375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[26]。

表16-11

投与量（mg/m²）	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375 ×2回	192.0 ±49.6	172 ±112	248 ±161	178000 ±38500

Mean±SD（n=15）

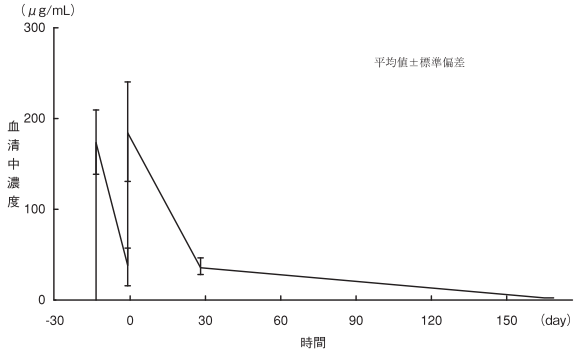


図16-10　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度（n=16）

16.1.9 国内の臨床試験において、DSA陽性・抗HLA抗体陽性腎移植患者に抗体関連型拒絶反応の抑制として本剤375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に2回投与した時及び本剤375mg/m²を移植術の14日前に1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[27]。

表16-12

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×2回	289.0 ±54.7	79.5 ±42.9[注3)]	115 ±61.8[注3)]	179000 ±32500
375 ×1回	251.0 ±54.8	94.3 ±27.4	136 ±39.3	62500 ±12500

注3）n=12　　Mean±SD（2回：n=14、1回：n=6）

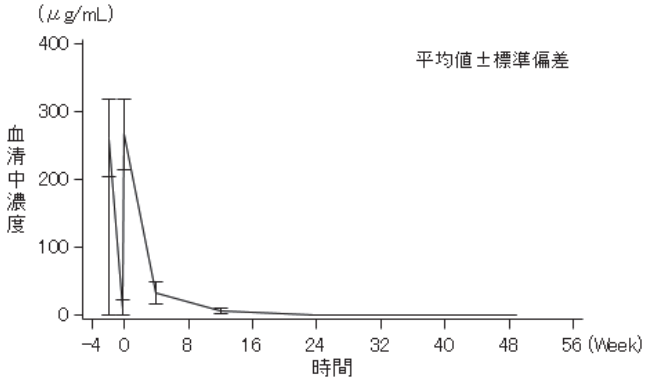


図16-11　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度（n=14）

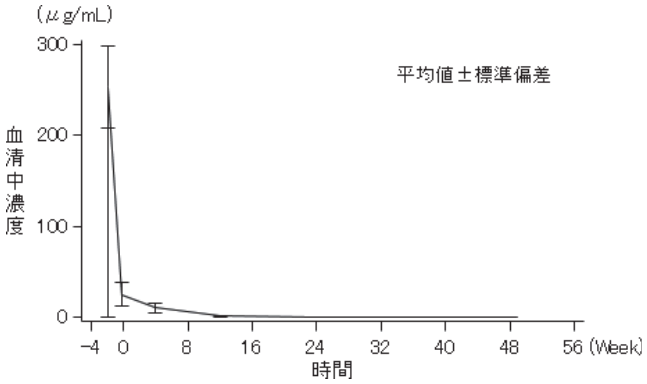


図16-12　移植術14日前に投与した場合の血清中濃度（n=9）

16.3 分布

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.3.1 腫瘍への移行

海外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤100、250、500mg/m²[注4)]を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7例中6例に認め、結合した割合は30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例（$T_{1/2}$：21.2hrs）については、腫瘍組織中への移行を認めなかった[28)]（外国人データ）。

注4）承認用量は375mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.1 単剤治療

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-2試験）

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[4),5)]。

表17-1

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
低悪性度又はろ胞性リンパ腫	61	14	23	61% (47%、73%)	245日 (189日、337日)
マントル細胞リンパ腫	13	0	6	46% (19%、75%)	111日 (50日、146日)

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

PFS（progression-free survival：無増悪生存期間）

安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱（66.7%）、悪寒（37.8%）、血圧上昇（28.9%）、そう痒（27.8%）、頻脈（25.6%）、頭痛（23.3%）、発疹（21.1%）、ほてり（17.8%）で、血液障害は以下のとおりであった[5)]。

表17-2　主な血液障害

副作用名	発現頻度	最低値（/μL）中央値（範囲）	最低値までの期間 中央値（範囲）	回復までの期間 中央値（範囲）
白血球減少	55.6% (2,000/μL未満：15.6%)	2,510 (900～3,900)	12.5日 (1～266日)	13日 (3～125日)
好中球減少	55.6% (1,000/μL未満：20.0%)	1,370 (250～1,980)	29.5日 (1～266日)	14日 (3～154日)
血小板減少	15.6% (5万/μL未満：3.3%)	6.75万 (2万～9.9万)	2日 (0～201日)	5.5日 (2～42日)
ヘモグロビン減少	20.0%	9.95[注1)] (9.0～10.9)	20日 (1～178日)	7日 (2～63日)

注1）「ヘモグロビン減少」での単位は（g/dL）　　n=90

また、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった[5),6)]。

表17-3

	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
再投与症例[注2)]	13	0	5	38% (14%、68%)	152日 (124日、230日)

奏効率：部分寛解以上

注2）低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱（50.0%）、そう痒（43.8%）、血圧上昇（37.5%）、発疹（25.0%）、悪寒（12.5%）、頻脈（12.5%）であった。主な臨床検査値異常は白血球減少（68.8%、2,000/μL未満の白血球減少6.3%）、好中球減少（68.8%、1,000/μL未満の好中球減少6.3%）であった[5)]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-3試験）

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[5)]。

表17-4

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
中・高悪性度リンパ腫[注3)]	57	7	14	37% (24%、51%)	54日 (35日、111日)

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

注3）マントル細胞リンパ腫5例を含む。

安全性評価症例67例中、副作用は88.1%に認められ、主な副作用は、発熱（61.2%）、悪寒（29.9%）、ほてり（23.9%）、倦怠感（20.9%）、頭痛（17.9%）、疼痛（16.4%）、発汗（14.9%）、そう痒（13.4%）で、血液障害は以下のとおりであった[5)]。

表17-5　主な血液障害

副作用名	発現頻度	発現までの期間 中央値（範囲）	回復までの期間 中央値（範囲）
白血球減少	37.3% (2,000/μL未満：7.5%)	35日 (2～148日)	6日 (1～77日)
好中球減少	32.8% (1,000/μL未満：16.4%)	39日 (2～148日)	5日 (1～35日)
血小板減少	3.0%	33日 (31～35日)	7日 (7～7日)

n=67

また、再投与症例（適格症例）2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった[5)]。

再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例、倦怠感1例、頭痛1例、疼痛1例、発赤1例であった。臨床検査値異常は白血球減少（2例、2,000/μL未満の白血球減少2例）、好中球減少（2例、1,000/μL未満の好中球減少2例）であった[5)]。

17.1.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-6試験）

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用）による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m²を8週間隔で最大12回投与）を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった[5)]。[7.5、7.7 参照]

寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率（95%信頼区間）は95.2%（86.5%、99.0%）であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率（95%信頼区間）は69.8%（55.9%、80.0%）であった[5)]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は鼻咽頭炎等の感染症（48.4%）、悪心（46.8%）、倦怠感（43.5%）、食欲減退（40.3%）、口内炎（37.1%）、味覚異

常（35.5%）、発熱（32.3%）、口腔咽頭不快感（27.4%）、嘔吐（25.8%）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少（100%、2,000/μL未満の白血球減少82.3%）、好中球数減少（95.2%、1,000/μL未満の好中球減少90.3%）であった。

維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（69.0%）であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少（63.8%、2,000/μL未満の白血球減少5.2%）、好中球減少（58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%）であった[5]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-L7試験）

未治療の非ホジキンリンパ腫患者（ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫）に、R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用）による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与し、Grade 3以上のinfusion reaction（NCI-CTCAEによる）及び臨床的に重篤な心疾患（Grade 3又は4の高血圧、心筋梗塞、急性冠動脈症候群又は心室性不整脈、及びNYHA分類グレードⅡ以上）が認められず、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤375mg/m²を全量として250mLに調製（希釈濃度は1～4mg/mL）して90分間で投与した。なお、本剤投与時は、R-CHOPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3以上のinfusion reactionの発現率は、0%（0/30例）であった。副次評価項目であるろ胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の奏効率（95%信頼区間）は、それぞれ100%（63.1%、100%）（8/8例）、91.7%（73.0%、99.0%）（22/24例）であった。

安全性評価症例32例中、副作用は90.6%に認められ、主な副作用は、高血圧（15.6%）、そう痒症（15.6%）であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少（78.1%、1,000/μL未満の好中球減少78.1%）、白血球数減少（68.8%、2,000/μL未満の白血球減少68.8%）、発熱性好中球減少症（15.6%）であった[5]。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験（PRIMA試験）

未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）、R-CVPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-FCMレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m²を8週間隔で最大12回投与）又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった[29]。[7.5、7.7 参照]

881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率（95%信頼区間）は、それぞれ92.8%（90.9%、94.5%）、84.7%（79.8%、88.8%）、75.0%（59.7%、86.8%）であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[29]。

表17-6　治験責任医師判定によるPFS（2009年1月14日データカットオフ）

	維持療法群 (n=505)	無治療観察群 (n=513)
中央値 (95%信頼区間)	NE (NE、NE)	NE (34.5ヵ月、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.50 (0.39、0.64)	
p値 (log-rank検定)	p<0.0001	

intent to treat解析
NE（not estimable：評価不能）

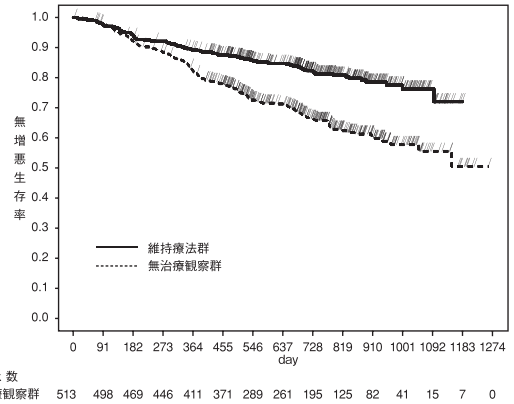


図17-1　PFSのKaplan-Meier曲線（2009年1月14日データカットオフ）

R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン（881例）で16.7%、R-CVPレジメン（268例）で14.9%、R-FCMレジメン（44例）で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症（2.1%）、薬物過敏症（1.2%）、肺炎（1.2%）、発熱（0.9%）、好中球減少症（0.8%）、注入に伴う反応（0.6%）及び便秘（0.6%）であった[29]。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用又は本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが29.3%に認められ、主に気管支炎（5.2%）、好中球減少症（3.4%）、上気道感染（3.4%）、副鼻腔炎（2.2%）、白血球減少症（1.6%）、口腔ヘルペス（1.4%）、尿路感染（1.4%）、感染（1.2%）及び肺炎（1.2%）であった[29]。

(4) 海外臨床第Ⅲ相試験（EORTC20981試験）

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であった[30]。[7.5、7.7 参照]

231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%（95%信頼区間67.9%、79.6%）、87.2%（95%信頼区間82.2%、91.2%）であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった（p=0.0003、カイ二乗検定）[30]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現頻度が5%以上高かった副作用は、脱毛症（45.3%）、便秘（26.9%）、過敏症（17.5%）及び悪寒（7.7%）であった[30]。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群（166例）の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現頻度が5%以上高かった副作用は、無力症（25.3%）、関節痛（9.0%）、咳嗽（7.8%）、口内炎（7.8%）及び上気道感染（6.0%）であった[30]。

(5) 海外臨床第Ⅲ相試験（RATE試験）

未治療の非ホジキンリンパ腫患者（ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫）に、R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-CVPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を1～4mg/mLとして投与し、第1サイクルにおいて、Grade 3以上のinfusion reaction（NCI-CTCAEによる）が認められず、初回投与時に、併用化学療法に含まれる以外の副腎皮質ホルモン剤を前投薬として用いていない場合で、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤（希釈濃度は1～4mg/mL）を90分間で投与した。なお、90分間投与時は、R-CHOPレジメン又はR-CVPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3又は4のinfusion reactionの発現率（95%信頼区間）は、1.1%（0.3%、2.8%）（4/363例）であった。

安全性評価症例425例中、副作用は51.8%に認められ、主な副作用は、疲労（12.0%）、悪心（9.9%）、悪寒（6.6%）、そう痒症（5.4%）であった[5]。

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-CL1試験）

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された7例であった。治験期間中の全奏効率（95%信頼区間）は71.4%（29.0%、96.3%）であった[31]。

安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心（28.6%）、発熱（28.6%）、鼻咽頭炎（28.6%）、低血圧（28.6%）、低酸素症（28.6%）、斑状丘疹状皮疹（28.6%）であった。

臨床検査値異常は白血球数減少（85.7%、2,000/μL未満の白血球減少85.7%）、好中球数減少（85.7%、1,000/μL未満の好中球減少85.7%）、血小板数減少（85.7%）、ヘモグロビン減少（71.4%）、赤血球数減少（42.9%）等であった[32]。

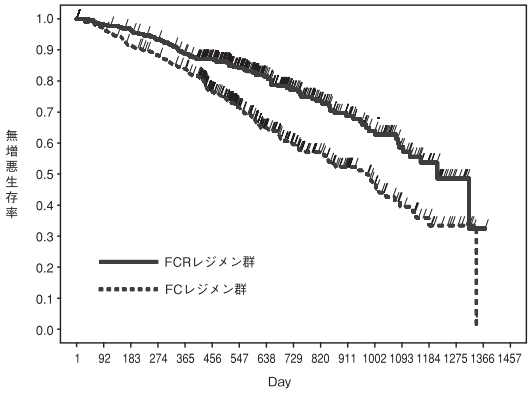
(2) 海外臨床第Ⅲ相試験（CLL8試験）

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）又はFCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[31),33)]。

表17-7　治験責任医師判定によるPFS（2007年7月4日データカットオフ）

	FCレジメン群 (n=407)	FCRレジメン群 (n=403)
中央値 (95%信頼区間)	981日 (835日、1,069日)	1,212日 (1,098日、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.43、0.72)	
p値（log-rank検定） （有意水準両側0.016）	p<0.0001	

intent to treat解析
NE（not estimable：評価不能）



At risk 数

FCレジメン群	384	371	349	331	311	244	182	134	100	76	53	37	24	14	7	0	0
FCRレジメン群	393	385	377	362	339	300	237	184	135	101	79	60	40	24	8	1	0

図17-2　PFSのKaplan-Meier曲線（2007年7月4日データカットオフ）

安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン群（402例）の70.9%に認められた。FCレジメン群（398例）と比較してFCRレジメン群で発現頻度が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症（30.3%）、白血球減少症（23.1%）、発熱性好中球減少症（9.0%）であった[33]。

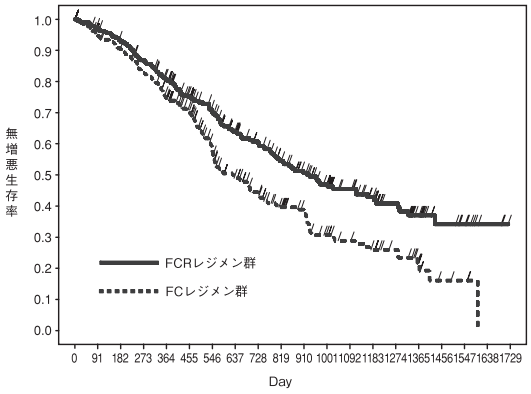
(3) 海外臨床第Ⅲ相試験（REACH試験）

再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）又はFCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[31),34)]。

表17-8　治験責任医師判定によるPFS（2008年7月23日データカットオフ）

	FCレジメン群 (n=276)	FCRレジメン群 (n=276)
中央値 (95%信頼区間)	627日 (550日、731日)	932日 (792日、1,161日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51、0.82)	
p値（log-rank検定） (有意水準両側0.045)	p=0.0002	

intent to treat解析



At risk 数

FCレジメン群	276	241	228	208	182	162	119	93	77	60	50	37	31	26	20	10	4	3	0	0
FCRレジメン群	276	259	246	228	207	181	157	133	119	102	87	72	56	45	32	22	12	9	3	0

図17-3　PFSのKaplan-Meier曲線（2008年7月23日データカットオフ）

安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群（274例）の95.6%に認められた。FCレジメン群（272例）と比較してFCRレジメン群で発現頻度が3%以上高かった副作用は、悪心（38.7%）、発熱（20.1%）、悪寒（15.0%）、下痢（9.9%）、便秘（9.9%）、低血圧（7.3%）、食欲減退（7.3%）、そう痒症（5.8%）、蕁麻疹（4.4%）であった[34)]。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

17.1.4 海外臨床第Ⅲ相試験

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」（リツキシマブ群）と「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]とシクロホスファミド水和物の併用療法」（シクロホスファミド群）との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった[35)]。

注4）静注メチルプレドニゾロン（1,000mg/body/日）を1～3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン（1mg/kg/日、国内未承認）を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

表17-9

	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホスファミド群 (n=98)	2群間の有効率の差 （リツキシマブ群-シクロホスファミド群）
完全寛解率[注5)] (95%信頼区間)	64% (54%、73%)	53% (43%、63%)	11%[注6)] (-3%、24%)

注5）治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾン（国内未承認）の投与を中止できた場合と定義した。

注6）下限値が非劣性マージンとして設定した-20%を上回っており（-3%＞-20%）、非劣性が示された。

〈ネフローゼ症候群〉

****17.1.5 国内臨床第Ⅲ相試験**

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した難治性に至っていないネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤375mg/m²（最大量500mg/回）（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性は以下のとおりであった[36)]。[5.5 参照]

表17-10

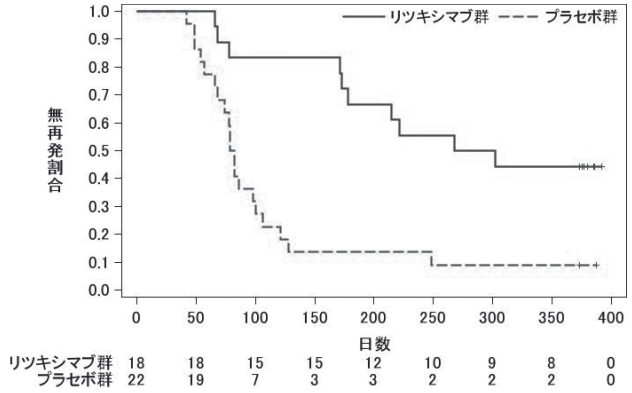
	リツキシマブ群 (18例)	プラセボ群 (22例)
無再発期間の中央値 (95%信頼区間)	285.0日 (173.0日、NE)	80.5日 (66.0日、100.0日)
再発のハザード比 (95%信頼区間)[注7)]	0.266 (0.120、0.592)	
p値[注8)] (有意水準両側0.05)	p=0.0006	

full analysis set解析

NE（not estimable：評価不能）

注7）ネフローゼ症候群の型（頻回再発型、ステロイド依存性）を共変量とするCox比例ハザードモデルに基づき算出。

注8）ネフローゼ症候群の型（頻回再発型、ステロイド依存性）を層別因子とする層別Log-Rank検定



リツキシマブ群	18	18	15	15	12	10	9	8	0
プラセボ群	22	19	7	3	3	2	2	2	0

図17-4　無再発期間（リツキシマブ群18例、プラセボ群22例）

安全性評価症例37例中、副作用は89.2%に認められ、主な副作用は、咳嗽（18.9%）、口腔咽頭不快感（16.2%）、蕁麻疹（13.5%）であり、臨床検査値異常は、好中球数減少（8.1%）、好酸球数増加（8.1%）であった。また、infusion reactionは67.6%に認められた[37)]。

17.1.6 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤1回量375mg/m²（最大量500mg/回）（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与[注9)]した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性（中間解析時）は以下のとおりであった[38),39)]。[5.5 参照]

注9）本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始した。

表17-11

	リツキシマブ群 (21例)	プラセボ群 (21例)
無再発期間[注10)]の中央値 (95%信頼区間)	234日 (170日、358日)	100日 (76日、156日)
再発のハザード比 (95%信頼区間)[注11)]	0.1917 (0.0728、0.5043)	
p値[注12)] (有意水準片側0.0025)	p=0.00015	

full analysis set解析

注10）登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。

注11）Cox比例ハザードモデルに基づき算出。

注12）Log-Rank検定

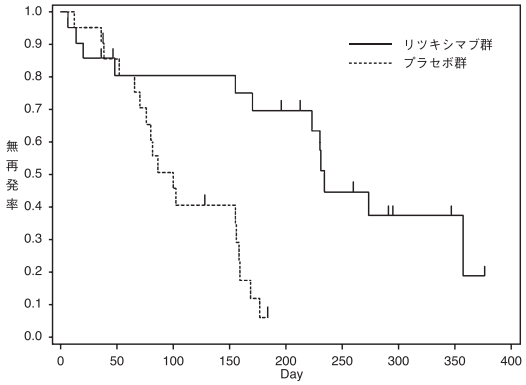


図17-5　無再発期間（リツキシマブ群21例、プラセボ群21例）

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇（22.2%）であり、主な臨床検査値異常は、CRP上昇（40.7%）、ALT上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）であった。また、infusion reactionは63.0%に認められた[40]。

17.1.7 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した、ステロイドパルス療法と免疫抑制剤（シクロスポリン等）では寛解導入できない難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）の患者に、ステロイドパルス療法併用下[注13]で、本剤1回量375mg/m²（最大量500mg/回）を1週間間隔で4回投与した非盲検非対照試験[注14]での有効性は以下のとおりであった[41]。[5.5 参照]

表17-12

例数	Day 169時[注15]に尿蛋白クレアチニン比のベースラインからの減少率が50%以上の割合（95%信頼区間）
6	83.3%（43.6%、97.0%）

full analysis set解析

Wilsonのスコア法に基づく信頼区間

注13）メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを30mg/kg/日、3日連続投与を1クールとするステロイドパルス療法を最大5クール実施し、ステロイドパルス療法1クール目開始日をDay 1とし、Day 8～Day 29までを本剤の投与期間と設定した。ステロイドパルス療法1クール目の終了翌日からプレドニゾロンを併用し、ステロイドパルス療法2クール目以降の施行日はプレドニゾロンを休薬する設定とした。

注14）試験への組入れ時に投与されていた免疫抑制剤はベースライン時の用量を上回らない用量で併用可能とされ、本剤が投与された6例全例でシクロスポリンが併用された。

注15）ステロイドパルス療法1クール目開始日をDay 1とした。

安全性評価症例6例中、副作用は5例に認められ、主な副作用は、呼吸困難（33.3%）、口腔咽頭不快感（33.3%）であった。また、infusion reactionは83.3%に認められた[42]。

〈全身性強皮症〉

17.1.8 国内臨床第Ⅱ相試験

mRSSによる皮膚硬化の重症度が2（moderate）以上の全身性強皮症患者（%VC60%未満又は%DLco40%未満の十分な呼吸機能上の予備能のない患者、肺高血圧症を合併する患者、腎クリーゼ等の全身性強皮症に伴う重篤な合併症を有する患者、著しい心疾患等を有する患者は除外）を対象に、本剤1回量375mg/m²（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与（第1クール）し[注16]、24週間後に両群共に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与（第2クール）した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験[注17]，[注18]において、有効性の主要評価項目である投与24週時のmRSSのベースラインからの変化量は以下のとおりであった[43]。

注16）アザチオプリン等の免疫抑制剤の併用、10mg/日以上の経口副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止

注17）第1クールはプラセボ対照、無作為化、二重盲検、第2クールは単群、非盲検。

注18）罹病期間の中央値：52ヵ月（範囲：0～268ヵ月）。

表17-13　mRSSによる皮膚硬化のベースラインからの変化量

	リツキシマブ群	プラセボ群
ベースライン	14.4±3.7（28）	15.7±5.5（26）
投与24週時	8.3±4.0（27）	18.2±8.7（22）
ベースラインからの変化量[注19]	-6.3±0.9	2.1±0.9
プラセボ群との差[注19]［95%信頼区間］	-8.4［-11.0，-5.9］	
p値[注19]，[注20]	<0.001	

full analysis set解析

mRSS（modified Rodnan Total Skin Thickness Score）

平均値±標準偏差（例数）、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差

注19）投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間（6年以内/超）及び間質性肺炎合併（有/無）を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM（Mixed effect Model for Repeated Measures：反復測定混合効果モデル解析）

注20）有意水準両側5%

第1クールの安全性評価症例28例中、副作用は21例に認められ、主な副作用は上咽頭炎（39.3%）、CRP上昇（10.7%）、好中球数減少（10.7%）、白血球数減少（10.7%）であった。第2クールのリツキシマブ群の安全性評価症例26例中、副作用は14例に認められ、主な副作用は上咽頭炎（42.3%）であった。第1クールのプラセボ群で第2クールに本剤を投与した安全性評価症例20例中、副作用は12例に認められ、主な副作用は上咽頭炎（40.0%）であった。また、infusion reactionは1例に認められた[44)，45]。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

17.1.9 国内臨床第Ⅱ相試験

経口プレドニゾロン治療中に、再燃[注21]のため経口プレドニゾロン10mg/日への減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者[注22]に、プレドニゾロン併用下[注23]で本剤1回1,000mgを2週間間隔で2回投与した非盲検非対照試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始24週時に完全寛解又は部分寛解[注24]を達成した被験者の割合（寛解率）は以下のとおりであった[46]。

注21）病勢が一旦コントロールされた患者で、次のいずれかの条件を満たす場合：a）月に3つ以上の新生病変を認め、かつ1週間以内に自然消退しない、b）既存病変の拡大を認める。

注22）組み入れられた患者のPDAI（Pemphigus Disease Area Index）スコア（平均値±標準偏差）は、11.7±7.7であった。

注23）併用するプレドニゾロンについては、本剤の最終投与2週後から初期投与量に応じた規定の減量スケジュールに従い漸減し、本剤投与開始16週後の時点で10mg/日を目指した。

注24）完全寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱[注25]又は新たな紅斑[注26]を認めない状態（PDAIスコアが0点）を8週間持続した場合。
部分寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療を8週間継続中に、プレドニゾロンを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合。

注25）水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。

注26）紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。

表17-14

	リツキシマブ群（20例）
投与24週時の寛解率[注27]（95%信頼区間）	75.0%（50.9%、91.3%）

full analysis set解析

Clopper-Pearson法により信頼区間を算出

注27）投与24週時より前に試験を中止した被験者は無効と取り扱われた。

安全性評価症例20例中、副作用は25.0%に認められ、発現した副作用は動悸（5.0%）、発熱（5.0%）、低γグロブリン血症（5.0%）、肺炎（5.0%）であった。臨床検査値異常は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（5.0%）、免疫グロブリン減少（5.0%）であった。また、infusion reactionは5.0%に認められた[47]。

17.1.10 海外臨床第Ⅲ相試験（PEMPHIX試験）

ブレドニゾン（国内未承認）60～120mg/日又は1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口ステロイド投与を必要とする、中等症から重症の尋常性天疱瘡患者[注28]を対象として、経口ステロイド併用下[注29]で、「本剤[注30]＋ミコフェノール酸　モフェチルプラセボの併用療法」（リツキシマブ群）と「本剤プラセボ[注30]＋ミコフェノール酸　モフェチル（国内未承認）の併用療法」（ミコフェノール酸　モフェチル群）を比較した二重盲検実薬対照比較試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始52週までに治療失敗に該当せず完全寛解持続[注31]を達成した被験者の割合（完全寛解持続達成率）は以下のとおりであった[48]。

注28）組み入れられた患者のPDAIスコア（平均値±標準偏差）は、24.36±16.67であった。

注29）両群ともに治療開始時より60mg又は80mgの経口プレドニゾン（国内未承認）相当量の経口ステロイドを併用し、投与開始24週までに計画的に漸減させ投与終了すると設定された。

注30）本剤（1回1,000mg）又はプラセボを2週間間隔で2回投与（1クール）し、24週後に2週間間隔で2回投与（2クール）した。

注31）PDAIスコア0点かつプレドニゾン（国内未承認）0mg/日が16週間以上継続した場合と定義した。

表17-15

	リツキシマブ群 （62例）	ミコフェノール酸 モフェチル群 （63例）
投与開始52週までの 完全寛解持続達成率注32)	40.3%	9.5%
ミコフェノール酸 モフェチル群との差注33) （95%信頼区間） p値注34)	30.80%（14.70%, 45.15%） p＜0.0001	

modified intent to treat解析注35)

注32）例数、欠測について：試験中止までに完全寛解持続の定義を満たさなかった被験者は無効と取り扱われた。

注33）罹患期間（スクリーニング前1年以内/1年以上）及び地理的地域（北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域）を層としたMantel-Haenszel検定

注34）有意水準両側5%、罹患期間（スクリーニング前1年以内/1年以上）及び地理的地域（北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域）を層としたMantel-Haenszel検定

注35）遠隔診療にて試験に参加した10例を除外した解析対象集団。

安全性評価症例135例中、リツキシマブ群67例では、副作用は47.8%に認められ、主な副作用は頭痛（6.0%）、上気道感染（4.5%）、疲労（4.5%）であった。また、infusion reactionは20.9%に認められた[49]。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

17.1.11 国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験

抗アクアポリン4抗体陽性（過去に陽性だった患者を含む）の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者を対象に、経口プレドニゾロン併用下注36)で、本剤1回量375mg/m²（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与し、24週後及び48週後に維持治療として本剤1回量1,000mg/body（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を2週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性は以下のとおりであった[50),51)]。

注36）両群ともにスクリーニング時に服用している経口ステロイド量に相当する経口プレドニゾロンを併用し、投与8週後から1ヵ月毎に10%ずつ減量し、最小2mg/日まで漸減すると設定した。

表17-16

	リツキシマブ群 （19例）	プラセボ群 （19例）
72週時点の 累積無再発率	100%	63.2%
再発までの週数 （平均値±標準偏差）	NE	38.4±19.6
p値 （log-rank検定）	p=0.0058	

full analysis set解析

NE（not estimable：評価不能）

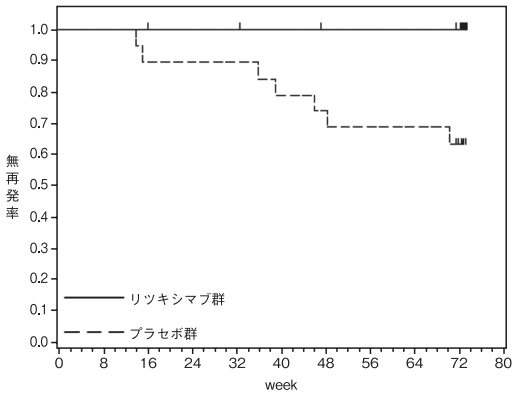


図17-6　無再発期間（リツキシマブ群19例、プラセボ群19例）

安全性評価症例19例中、副作用は89.5%に認められ、主な副作用は上咽頭炎（26.3%）であった。また、infusion reactionは36.8%に認められた[51]。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

17.1.12 国内一般臨床試験

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法注37)で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりであった[52]。

注37）移植28日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植1日前からシクロスポリンまたは移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換は移植前に最大4回実施した。

表17-17

例数	移植4週後の抗A抗B 抗体関連型拒絶反応 無発現率注38) （95%信頼区間）	移植48週後の 腎生着率 （95%信頼区間）	移植48週後の 生存率 （95%信頼区間）
17	100% （80.5%、100%）	100% （80.5%、100%）	100% （80.5%、100%）

per protocol set解析

注38）抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした。

安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱（40.0%）、サイトメガロウイルス感染（25.0%）であった。主な臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少（85.0%）、免疫グロブリンG減少（85.0%）、白血球減少（60.0%、2,000/μL未満の白血球減少15.0%）、免疫グロブリンA減少（55.0%）、好中球減少（40.0%、1,000/μL未満の好中球減少25.0%）であった。また、infusion reactionは65.0%に認められた[53),54)]。

17.1.13 国内臨床第Ⅲ相試験

抗体関連型拒絶反応の抑制として、抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植前の脱感作療法注39)で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に2回投与、又は本剤1回量375mg/m²を移植術14日前に1回投与した後に移植が行われた非盲検非対照試験での有効性は以下のとおりであった[55)]。

注39）移植14日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植28日前から移植7日前までにタクロリムスの投与を開始した。血漿交換は移植前に最大4回実施可能とした。

表17-18

例数	移植24週後時点の 腎生着率注40) （95%信用区間）	移植48週後の 抗体関連型拒絶 反応無発現率注41) （95%信頼区間）	移植48週後の 腎生着率 （95%信頼区間）	移植48週後の 生存率 （95%信頼区間）
24	90.8%注42) （81.3%、95.6%）	81.8%注43) （59.7%、94.8%）	91.7%注44) （73.0%、99.0%）	100% （85.8%、100%）

full analysis set解析

注40）既報[56)]から推定される移植6ヵ月後時点の腎生着率をもとに事前分布としてBeta（38,5）を設定し、本治験の移植24週後時点の腎生着の成績（24例中、腎移植未実施の2例を除く22例で達成）で事前分布を更新し推定した事後分布の最頻値。

注41）Banff分類2017により診断した[57)]。

注42）既報の95%信頼区間下限である74.9%を下回る事後確率が0.1%であり、事前に規定された事後確率の閾値である5%を下回った。

注43）腎移植未実施の2例を除いた22例を解析対象とした。

注44）腎移植未実施の2例は非生着として解析した。

安全性評価症例24例中、副作用は75.0%に認められた。主な副作用は、尿路感染（25.0%）、下痢（16.7%）、嘔吐（12.5%）、貧血（12.5%）であり、主な臨床検査値異常は、白血球数減少（16.7%）、サイトメガロウイルス検査陽性（12.5%）、好中球数減少（8.3%）であった。また、infusion reactionは20.8%に認められた[58)]。

17.1.14 国内特定臨床研究

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性患者を対象とした臨床研究において、肝移植、心移植、膵腎同時移植の患者9例が登録され、本剤375mg/m²注45)、500mg/回を1回注45)、又は本剤500mg/回と150mg/回注45)を2回、免疫抑制剤等と併用して投与する脱感作療法を実施した場合、移植を実施せず評価不能の1例と移植待機中のため移植を実施しなかった1例を除く7例（77.8%）で、移植後の6ヵ月間に抗体関連型拒絶反応を認めなかった。なお、移植待機中のため移植を実施しなかった1例では、抗HLA抗体の低下を認めた[59)]。

9例中、副作用は66.7%に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症（44.4%）、白血球数減少（22.2%）、尿路感染症（22.2%）であった[59)]。

注45）承認用量は375mg/m²である。

17.1.15 国内使用実態調査

ABO血液型不適合肝移植成人患者33例において、移植前に本剤375mg/m²注46)、500mg/回注46)、300mg/回注46)又は100mg/回注46)を、1回又は2回投与した1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、1年時点の生存率は82%であった。また、国内のABO血液型不適合肝移植小児患者4例では、移植前に本剤375mg/m²を1回又は100mg/m²注46)を2回投与し、観察期間注47)における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%であった[60)]。

安全性評価症例37例中、副作用は51.4%に認められた。主な副作用は、CMVアンチゲネミア陽性（29.7%）、発熱（16.2%）、細菌感染症（16.2%）、ほてり（8.1%）、全身倦怠感（虚脱感、無力感）（8.1%）、血小板減少（8.1%）、ウイルス感染症（8.1%）であった[60)]。

注46）承認用量は375mg/m²である。

注47）観察期間の中央値477.5日（範囲：283～617日）

17.1.16 国内使用実態調査

移植前に抗ドナー抗体を認めた肝移植成人患者45例及び小児患者2例において、移植前に本剤287±159mg（375mg/m^2[注48]、100mg/m^2[注48]、50mg/m^2[注48]、500mg/回[注48]、300mg/回[注48]）を免疫抑制剤等と併用して投与した脱感作療法を実施し、抗体関連型拒絶反応が13%で認められ、1ヵ月後、3ヵ月後、12ヵ月後の累積抗体関連型拒絶反応発現率は、11%、13%、13%であった。成人45例における1年後、3年後、5年後の生着率が85%、83%、83%であり、1年後、3年後、5年後の生存率が81%、77%、74%であった。小児2例で廃絶、死亡は認めなかった[61]。

成人45例において、移植前に10例、移植後に24例に有害事象を認め、移植前の主な副作用は、infusion reactionであり、移植後の主な副作用は、サイトメガロウイルス血症、尿路感染症、サイトメガロウイルス感染症、白血球数減少（好中球数減少）であった。また、infusion reactionは成人患者の4.4%に認められた[61]。

注48）承認用量は375mg/m^{2}である。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉

17.1.17 国内臨床第Ⅲ相試験

腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対して本剤1回量375mg/m^{2}を1回又は2回投与を含む治療[注49]を実施した非盲検非対照試験での有効性は以下のとおりであった[62]。

注49）ステロイドパルス療法後に本剤を投与。血漿交換は本剤投与前に最大2回実施可能とした。

表17-19

例数	本剤投与1ヵ月後の血清クレアチニン値の改善率[注50]（95%信頼区間）
25	76.0%（54.9%、90.6%）

full analysis set解析

注50）本剤投与1ヵ月後の血清クレアチニン値が、抗体関連型拒絶反応治療開始時の血清クレアチニン値（最悪値）以下となった被験者の割合を算出。

安全性評価症例28例中、副作用は57.1%に認められた。主な副作用は、口腔咽頭不快感（25.0%）、上咽頭炎（10.7%）であり、臨床検査値異常は、血圧低下（3.6%）、血中アルカリホスファターゼ増加（3.6%）、白血球数減少（3.6%）、好中球数減少（3.6%）であった。また、infusion reactionは32.1%に認められた[63]。

17.1.18 国内特定臨床研究

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後に抗体関連型拒絶反応と診断された患者を対象とした臨床研究において、肝移植、心移植、肺移植の患者5例が登録され、本剤375mg/m^2[注51]、600mg/回[注51]、660mg/回[注51]を1回、免疫抑制剤等と併用して投与した場合、移植後の6ヵ月間において、抗体の陰性化と臨床所見の改善を認めた患者が1例（20%）、抗体の増加と臨床症状の悪化を認めなかった患者が3例（60%）、短期的に臨床所見の改善を認めたが、抗体関連型拒絶反応が再発した患者が1例（20%）であった[59]。

5例中、副作用は60.0%に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症（40.0%）であった[59]。

注51）承認用量は375mg/m^{2}である。

17.1.19 国内使用実態調査

肝移植において、成人8例に本剤50mg/m^{2}から323mg/m^2[注52]を1回又は132mg/m^2[注52]を2回、小児5例に本剤50mg/m^{2}又は200mg/m^2[注52]を1回又は2回投与し成人4例と小児2例で抗体関連型拒絶反応の改善を認め、成人4例と小児4例で生存（期間12日から7343日）を認めた[64]。心移植において、成人3例に本剤372mg/m^2[注52]を1回、368mg/m^{2}又は383mg/m^2[注52]を2回投与し、小児1例に375mg/m^2[注52]を1回投与し、4例で5件の抗体関連型拒絶反応の改善を認め、4例で生着（期間121日から4599日）、3例で生存（期間121日から4599日）を認めた[65]。肺移植において、成人13例に本剤348mg/m^{2}から377mg/m^2[注52]を1回又は2回、小児1例に375mg/m^2[注52]を1回投与し、治療3ヵ月以内の改善を8例で認め、3例で生着（期間27日から1727日）、4例で生存（期間27日から1727日）を認めた[66]。膵移植において、成人4例に本剤50mg/m^{2}又は200mg/回[注52]を1回投与し、1例で生着（期間45日から1284日）、4例で生存（期間1114日から2966日）を認めた[67]。副作用は、肝移植の46.2%、心移植の75.0%、肺移植の57.1%、膵移植の50.0%で認め、infusion reaction、感染症、サイトメガロウイルス検査陽性、血小板数減少、血中ビリルビン増加、白血球数減少、好中球数減少、肺炎、貧血等であった[64)-67)]。

注52）承認用量は375mg/m^{2}である。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、pre-B細胞と成熟B細胞の細胞表面に存在するCD20抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用（CDC）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）により、B細胞を傷害する[8]。

18.2 補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity、CDC）

本剤はヒト補体の存在下、2.2μg/mLの濃度でSB細胞（ヒト由来CD20陽性細胞）の50%を溶解したが、HSB細胞（ヒト由来CD20陰性細胞）は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞（CD34陽性細胞）のコロニー形成能に影響しなかった[68]。

18.3 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC）

本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9μg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された[68]。

18.4 *In vitro* CD20抗原特異的結合作用

IDEC-2B8（リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位（可変部領域）を有するマウス型CD20モノクローナル抗体）は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC$_{50}$（50%阻害濃度）値はB1、Leu16（抗ヒトCD20抗体）の1/2～1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤（マウス-ヒトキメラ型抗体）でも維持されていた[69]。

18.5 *In vitro* Bリンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった[70]。

18.6 *In vivo* Bリンパ球傷害作用

カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった[68]。

18.7 ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった[71]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）
Rituximab（Genetical Recombination）（JAN）

分子量：144,510 Da（daltons）

本　質：ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20（リンタンパク質）に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位（可変部領域）がマウス由来、それ以外の部分（定常部領域）がヒト由来（IgG1κ）のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈リツキサン点滴静注100mg〉
10mL［1バイアル］

〈リツキサン点滴静注500mg〉
50mL［1バイアル］

**23．主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人））
2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（小児））
3）Krysko KM, et al.：Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020；7（1）：e637
4）Igarashi T, et al.：Ann. Oncol. 2002；13：928-943
5）「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（社内資料）
6）Igarashi T, et al.：Int. J. Hematol. 2001；73：213-221
7）Tobinai K, et al.：Ann. Oncol. 1998；9：527-534
8）米国添付文書 2001
9）「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2）
10）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.3.3.2）
11）「IDEC-C2B8ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要（ヒト抗キメラ抗体）」（社内資料）
12）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要（ヒト抗キメラ抗体）」（社内資料）
13）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.3）
14）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.5.3.3.2）
15）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.5.3.3.3）
16）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.3.2）

17）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.5.3.3.2）
18）Alasfoor K, et al.：Ann. Hematol. 2009；88：239-243
19）「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）
20）「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.7.2.2）
21）「IDEC-C2B8ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要（薬物動態）」（社内資料）
22）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.1）
23）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要（薬物動態）」（社内資料）
24）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.1）
25）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.2.2.2）
26）「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.2）
27）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.2.2.1）
28）「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」（承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄）
29）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」（社内資料）
30）「IDEC-C2B8再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」（社内資料）
31）「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.4.3）
32）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」（社内資料）
33）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」（社内資料）
34）「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」（社内資料）
35）Stone J. et al.：N. Engl. J. Med. 2010；363：221-232
36）「IDEC-C2B8ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要（有効性）」（社内資料）
37）「IDEC-C2B8ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要（安全性）」（社内資料）
38）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4）
39）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験（RCRNS-01試験：中間解析）の概要」（社内資料）
40）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1）
41）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要（有効性）」（社内資料）
42）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要（安全性）」（社内資料）
43）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（社内資料）
44）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.2.2）
45）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.3.1）
46）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.2）
47）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1）
48）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.1）
49）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1）
50）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.7.3.3.2）
51）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（社内資料）
52）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.3.2.1）
53）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.2.1）
54）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.3.1）
55）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.3.2）
56）Lefaucheur C, et al.：Am J Transplant. 2008；8：324-331
57）Haas M, et al.：Am J Transplant. 2018；18：293-307
58）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.4.2）
59）江川ら.：移植. 2023；58：43-57
60）江川ら.：移植. 2015；50：62-77
61）Akamatsu N, et al.：Transplant Direct. 2021；7：e729
62）「腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.3.2）
63）「腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.4.2）
64）Sakamoto S, et al.：Hepatol Res. 2021；51：990-999
65）縄田ら.：移植. 2021；56：43-52
66）芳川ら.：移植. 2021；56：53-68
67）伊藤ら.：移植. 2021；56：35-42
68）Reff ME, et al.：Blood. 1994；83：435-445
69）「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」（社内資料）
70）「マウス－ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」（社内資料）
71）「ヒト正常組織との交叉反応性試験」（承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 ニ. 毒性）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

全薬販売株式会社　医薬情報部　営業学術課
〒112-0012　東京都文京区大塚5-29-4
TEL　03-3946-1119
FAX　03-3946-1103

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

26.2 発売元

全薬販売株式会社
東京都豊島区東池袋3-22-14