目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果，用法・用量の設定の根拠 2
1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由 2
1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由 3
1.8.2 使用上の注意の設定の根拠 7
1.8.3 添付文書（案） 14

最新の添付文書を参照すること。

1.8　添付文書（案）
1.8.1　効能又は効果，用法及び用量の設定の根拠
1.8.1.1　効能又は効果及びその設定理由
1.8.1.1.1　効能又は効果

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

〈効能又は効果に関連する注意〉

1）本剤による治療は，抗 CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
2）十分な経験を有する病理医により，Grade1～3A と診断された患者に投与すること。

1.8.1.1.2　効能又は効果の設定根拠

ルンスミオ®皮下注5mg，同45mg（以下，本剤［SC］）は，米国 Genentech, Inc.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注射剤である。モスネツズマブの抗原結合部位（Fab）領域が，T細胞受容体複合体の CD3の細胞外ドメインと B 細胞上の表面抗原である CD20の細胞外ドメインへ同時に結合することで，細胞傷害性 T 細胞を介した免疫が活性化され，腫瘍細胞に対して抗腫瘍効果をもたらすことが期待される。

本申請効能・効果は，海外で実施された第 I/II 相試験（GO29781試験）の F2 FL RP2D コホート及び国内第 I 相試験（JO40295試験）の3L+FL SC コホートの結果に基づいている。

GO29781試験の F2 FL RP2D コホートでは，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）患者を対象に本剤（SC）を単独投与した際の PK，有効性及び安全性の評価を行った。薬物動態の複合主要評価項目であるサイクル3の血清中 C_{trough} 濃度（$C_{troughCYC_OBS}$）及び0～84日間の濃度-時間曲線下面積（AUC0-84）の幾何平均比（GMR）はそれぞれ1.39（90%CI：1.18, 1.63）及び1.06（90%CI：0.92, 1.21）であり，3L+ r/r FL 患者を対象としてルンスミオ®点滴静注1mg，同30mg（以下，本剤［IV］）を単独投与した B11 FL RP2D コホートの試験成績をもとに設定した閾値である0.8を上回った。すなわち，本剤（SC）は本剤（IV）に対して非劣性であることが示された。また，副次的評価項目である完全奏効割合（以下，CRR）（独立評価機関［以下，IRF］評価）は，58.5%（95%CI：47.9, 68.6）であり，新たな安全性シグナルも確認されなかった。

JO40295試験の3L+FL SC コホートでは，GO29781試験の F2 FL RP2D コホートと同様の3L+ r/r FL 患者を対象に，日本人患者に本剤（SC）を単独投与した際の有効性，安全性，PK，免疫原性の評価を行った。主要評価項目である CRR（IRF 評価）は，100.0%（95%CI：47.8, 100.0）であり，新たな安全性シグナルも確認されなかった。

以上より，本剤（SC）は3L+ r/r FL における臨床的ベネフィットを示した。

表 1.8.1.1.2-1　IRF 評価による最良総合効果

試験 コホート 患者数	GO29781 F2 FL RP2D コホート N=94	JO40295 3L+ FL コホート N=5
完全奏効 （完全奏効割合［95%信頼区間[注)]］）	55例 （58.5%［47.9, 68.6］）	5例 （100%［47.8, 100］）
部分奏効	15例（16.0%）	0
病勢安定	13例（13.8%）	0
病勢進行	7例（7.4%）	0
測定不能	0	0
欠測又は未実施	4例（4.3%）	0

注）Clopper-Pearson 法により算出。

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

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

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

1.8.1.1.3　効能又は効果に関連する注意の設定理由

1）本剤による治療は，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。

GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートでは，造血器腫瘍診療ガイドライン[4)] にて FL の標準的な治療選択肢として挙げられている，抗 CD20 標的療法及びアルキル化剤を含む 2 レジメン以上の全身性リンパ腫治療を受けた患者を対象としていたことから，「本剤による治療は，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。」と設定した。

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。

GO29781試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295試験の3L+FL SC コホートでは，Grade1～3A の再発又は難治性 FL 患者を対象としていたことから，「十分な経験を有する病理医により，Grade1～3A と診断された患者に投与すること。」と設定した。

1.8.1.2　用法及び用量及びその設定理由

1.8.1.2.1　用法及び用量

通常，成人にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）として，21日間を1サイクルとし，1サイクル目は1日目に5mg，8日目及び15日目に45mg，2サイクル目以降は1日目に45mg を8サイクルまで皮下投与する。8サイクル終了時に，完全奏効が得られた患者は投与を終了し，また，病勢安定又は部分奏効が得られた患者は，計17サイクルまで投与を継続する。

〈用法及び用量に関連する注意〉

1）本剤投与による腫瘍崩壊症候群を予防するため，本剤投与時は水分補給を十分に行うこと。
2）本剤投与によるサイトカイン放出症候群があらわれることがあるので，1サイクル目（1，8及び15日目）については，本剤の投与前に，副腎皮質ホルモン剤を投与すること。2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，本剤の投与前に，必要に応じて解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤を投与すること。
3）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，本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度[注)]	処置

サイトカイン放出症候群	Grade1	次回投与までに症状が回復していることを確認すること。
	Grade2	次回投与までに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すること。
	Grade3	次回投与までに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すること。次回投与は5mg 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	次回投与までに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すること。
	Grade3	次回投与までに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を検討すること。
好中球減少	1,000/mm^{3}未満	1,000/mm^{3}以上になるまで休薬を検討すること。

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

4） 本剤休薬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 5mg	2週間を超える	1サイクル目として，1日目に5mg，8日目に45mg で投与を再開すること[注2,3)]。2サイクル目以降は，1日目に45mg を投与すること。
	8日目 45mg	6週間以上	1サイクル目として，8日目に5mg，15日目に45mg で投与を再開すること[注2)]。2サイクル目以降は，1日目に45mg を投与すること。
	15日目 45mg	6週間以上	2サイクル目として，1日目に5mg，8日目に45mg で投与を再開すること[注2,3)]。3サイクル目以降は1日目に45mg を投与すること。
2サイクル目以降 45mg		6週間以上	1日目に5mg，8日目に45mg で投与を再開し[注2,3)]，その後のサイクルは1日目に45mg 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）本剤の投与前に，副腎皮質ホルモン剤を前投与すること。
注3）投与再開後の最初のサイクルの15日目は、投与しないこと。

5） 他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない。

1.8.1.2.2　用法及び用量の設定根拠

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

GO29781 試験の Group D は再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫（以下，r/r NHL）患者を対象に，

Group D1～D6 の 6 コホートから構成されている。Group D1 では 1.6 mg，Group D2 では 2.4 mg，Group D3 では 3.6 mg，Group D4 では 7.2 mg，Group D5 では 13.5 mg，Group D6 では 20 mg の Non Fractionated Dose で SC 投与における安全性及び忍容性が検討されており，用量制限毒性(以下，DLT)は発現しておらず，最大耐量(以下，MTD)には到達していない。2021 年 1 月 23 日時点で 48 例の被験者に本剤(SC)が投与され，11 例の被験者においてサイトカイン放出症候群(以下，CRS) Grade 1，4 例の被験者において CRS Grade 2 が発現した。さらなる CRS 等の急性期毒性の軽減を目的として，本剤(SC)を目標用量より低用量から開始し，2 段階で漸増投与(Double-step Fractionated Dose)する Group F が追加された。

GO29781試験の Group F は r/r NHL 患者を対象に，Group F1/F2/F3の3コホートから構成されている。Group F1では5/15/45 mg(C1D1，8，15にそれぞれ5 mg，15 mg，45 mg，サイクル2以降は各サイクルの Day 1に3週間隔で45 mg を SC 投与)，Group F2では5/45/45 mg(C1D1，8，15にそれぞれ5 mg，45 mg，45 mg，サイクル2以降は各サイクルの Day 1に3週間隔で45 mg を SC 投与)，Group F3では5/45/90/45 mg(C1D1，8，15にそれぞれ5 mg，45 mg，90 mg，サイクル2以降は3週間隔で C2D1に90 mg，サイクル3以降は各サイクルの Day 1に45 mg を SC 投与)の用量で SC 投与における安全性及び忍容性が検討されており，DLT は発現しておらず，MTD には到達していない。Group B で評価された本剤(IV)の C1D15の最大用量を超えないこと，本剤(SC)の PK データ及び母集団薬物動態モデルによるシミュレーション結果により本剤(SC)を5/45/45 mg 投与したときの曝露量が本剤(IV)を1/2/60/30 mg 投与したときと同程度の曝露量に到達することから，本剤(SC)の第二相推奨用量(以下，RP2D)は5/45/45 mg の3週間隔投与に決定した。Double-step Fractionated Dose によって本剤（SC）に特徴的な CRS 等の急性期毒性を軽減できた。

3L+ r/r FL 患者においては，GO29781試験の F2 FL RP2D コホートが実施され，本剤（SC）の本剤（IV）に対する PK 非劣性及び高いリスクベネフィットバランスが示された。GO29781試験 F2 FL RP2D コホートでは，本剤（SC）の用法用量として RP2D が選択され，8サイクル終了時に完全奏効が得られた患者は治療を終了し，病勢安定又は部分奏効が得られた患者は，計17サイクルまで治療を継続することとした。JO40295試験3L+FL SC コホートでも RP2D が選択され，日本人の3L+ r/r FL 患者に対する本剤（SC）の臨床的有効性が示された。

以上より，国内で推奨される本剤の用法・用量として，「通常，成人にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）として，21日間を1サイクルとし，1サイクル目は1日目に1回5 mg，8日目及び15日目に1回45 mg，2サイクル目以降は1日目に1回45 mg を8サイクルまで皮下投与する。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。」と設定した。

1.8.1.2.3 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

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

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

2) 本剤投与によるサイトカイン放出症候群があらわれることがあるので，1サイクル目（1，8及び15日目）については，本剤の投与前に，副腎皮質ホルモン剤を投与すること。2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，本剤の投与前に，必要に応じて解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤を投与すること。

サイトカイン放出症候群は本剤の重要な特定されたリスクとして挙げられており，そのリス

ク最小化計画として設定した。

3) 本剤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，本剤の休薬等を考慮すること。

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

4) 本剤休薬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。

本剤の作用機序上，投与延期後の再開時にサイトカイン放出症候群が発現する可能性があることから，再開時の投与方法についてそのリスク最小化計画として設定した。
なお，JO40295試験において3L+FL SC コホートを追加する際，GO29781試験の治験実施計画書第15版を参照して治験実施計画書を作成したことから，本剤投与延期後の再開時の投与方法は「3L+FL SC コホートでは，6週間を超えて延期した場合，再開時は投与延期後最初のサイクルの Day 1に RO7030816 5 mg，Day 8及び Day 15に RO7030816 45 mg を投与する。」と設定していた。一方，GO29781試験の治験実施計画書第16版以降では，本剤投与延期後の再開時の投与方法の記載が改訂され，「投与延期により休薬期間が6週間以上となった場合：Group F2の被験者では，mosunetuzumab の段階的用量漸増投与が必要であり，投与延期後の最初のサイクルの Day 1に5 mg を投与し，Day 8に次の予定用量を投与する。」と設定された。本剤投与延期後の再開時に，本剤を1回45 mg で1週間に1回投与することは患者の負担と曝露量の増加につながることから，GO29781試験の治験実施計画書第16版以降の記載に基づいて本剤投与延期後の再開時の投与方法を設定した。

5) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない。

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

1.8.1.3 参考文献

1) Miho Kimura, Motoko Yamaguchi, Satoshi Ueno, Shoko Ogawa, Kana Miyazaki, Kouji Oka, Tohru Kobayashi, Hiroshi Shiku; CD19-Negative Diffuse Large B-Cell Lymphoma Shows High Serum LDH Level and Poor Prognosis.. Blood 2005; 106 (11): 1924.
2) Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Blood. 2014;124(15):2354-2361.
3) Shah NN, Szabo A, Huntington SF, et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis [published correction appears in Br J Haematol. 2018 Apr;181(1):152]. Br J Haematol. 2018;180(4):534-544.
4) 一般社団法人日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン2024年版. 金原出版株式会社
5) Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-638.
6) Bai S, Jorga K, Xin Y, et al. A guide to rational dosing of monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2012;51:119-35.

1.8.2 使用上の注意の設定の根拠

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

使用上の注意（案）	設定根拠
8.1.3 サイトカイン放出症候群は投与初期に多く認められることから，1サイクル目の各投与後には患者の状態に応じて入院管理を検討すること。ただし、少なくとも初回の5mg 投与開始後48時間は必ず入院管理とすること。	8.1.3 サイトカイン放出症候群の適切な管理を促すために設定した。
8.1.4 サイトカイン放出症候群が疑われる症状があらわれた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。	8.1.4 患者への適切な受診を促すために設定した。
8.1.5 緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。	8.1.5 サイトカイン放出症候群の治療に用いられるトシリズマブの準備を促すために設定した。
8.2 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては，書字障害，失語症，意識レベルの変化，認知能力の障害，筋力低下，痙攣発作，脳浮腫等の徴候及び症状を十分に観察すること。免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が疑われる症状があらわれた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[1.3，11.1.2参照]	8.2 本剤を用いた臨床試験において，神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）が認められており，適切な患者評価及び処置実施を促すために設定した。
8.3 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）として意識レベルの変化，痙攣発作等があらわれることがあるので，自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。[1.3，11.1.2参照]	8.3 本剤を用いた臨床試験において，神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経症候群含む）が認められており，意識レベルの変化，痙攣発作等の可能性が考えられるため，危険を伴う機械操作に関して注意を促すために設定した。
8.4 血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては，発熱，肝腫大及び血球減少等の徴候及び症状を十分に観察すること。[1.2，11.1.1参照]	8.4 本剤を用いた臨床試験において，血球貪食性リンパ組織球症が認められており，適切な予防処置の実施を促すために設定した。
8.5 感染症（日和見感染症を含む）が発現又は悪化することがあるので，本剤投与前に適切な予防措置を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分に注意すること。[9.1.1，11.1.3参照]	8.5 本剤を用いた臨床試験において，感染症が認められており，適切な予防処置の実施を促すために設定した。
8.6 腫瘍フレアがあらわれることがあるので，	

使用上の注意（案）	設定根拠
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]	8.6 本剤を用いた臨床試験において，腫瘍フレアが認められており，病変部位での腫瘍フレアの注意を促すため設定した。
8.7 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので，腫瘍量の多い患者では，血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。[7.1，11.1.5参照]	8.7 本剤を用いた臨床試験において，腫瘍崩壊症候群が認められており，血清中電解質濃度及び腎機能検査等の実施を促すため設定した。
8.8 血球減少があらわれることがあるので，治療開始前及び治療期間中は，定期的に血液検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]	8.8 本剤を用いた臨床試験において，好中球減少等の血球減少が認められており，定期的な血液検査の実施を促すために設定した。
8.9 本剤の使用にあたっては、モスネツズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤との取り違えに注意すること。	8.9 本剤と点滴静注製剤との取り違えを防止するために設定した。
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]	9.1.1 想定しうるリスク要因を考慮し設定した
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]	9.4 本剤を用いた生殖発生毒性試験は行われていないものの，妊娠中のB細胞枯渇による胎児のリンパ球数の減少や，一過性のサイトカイン放出症候群が妊娠への悪影響となる可能性を考慮のうえ，生殖発生毒性ありとして「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和5年2月16日付け薬生薬審発0216第1号，薬生安発0216第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長，医薬安全対策課長連名通知）に従い，避妊期間＝半減期（16.1日）×5≒90日（3カ月）と設定した。
9.5 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	9.5 本剤を用いた生殖発生毒性試験は行われていないものの，T細胞活性化やサイトカイン放出症候群に伴う間接的な影響を考慮のうえ設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>が知られている。[9.4参照]

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

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>9.6
本剤の乳汁移行等に関する情報はなく，薬生発0608第1号に基づき設定した。

9.7
小児を対象とした臨床試験は実施していないことから，薬発第607号（平成9年4月25日付），厚生省医薬安全局安全対策課事務連絡（平成31年1月17日付）に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>治療域の狭いCYP 基質
シクロスポリン，シロリムス，タクロリムス等
[16.7.1参照]</td><td>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3サイクル目1日目の投与前まで，並びにサイトカイン放出症候群発現時及び発現後一定期間は，患者の状態を慎重に観察し，副作用の発現に十分注意すること。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>生ワクチン又は弱毒生ワクチン</td><td>接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。</td><td>本剤のＢリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。</td></tr>
</table></td><td>非臨床試験（in vitro）及び生理学的薬物動態モデル解析に基づき設定した。
ワクチンとの相互作用に関する試験は実施されていないが，本剤のＢリンパ球傷害作用を考慮し設定した。</td></tr>
<tr><td>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</td><td></td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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（31.3%） 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，本剤を休薬又は中止し，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を休薬又は中止し，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（頻度不明），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，本剤を休薬又は中止し，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（5.1%），菌血症（頻度不明），敗血症性ショック（頻度不明）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（頻度不明） 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（頻度不明） 異常が認められた場合は本剤を休薬又は中止し，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 本剤を用いた臨床試験において重篤な症例が報告されている，若しくは発現した場合重篤な転帰をたどる事象について，十分な観察及び適切な処置等を促すために設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.1.6 血球減少
好中球減少（15.2%），血小板減少（8.1%），貧血（5.1%），発熱性好中球減少症（1.0%）等があらわれることがある。［8.8 参照］

11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>5%以上10%未満</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹</td><td>皮膚剥脱，皮膚乾燥</td><td>そう痒症，紅斑</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>便秘</td><td>下痢，悪心</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>呼吸困難</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい</td></tr>
<tr><td>代謝</td><td></td><td>低リン血症</td><td>低カリウム血症，低マグネシウム血症</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>注射部位反応（70.7%），疲労</td><td>悪寒，発熱</td><td>Ｃ－反応性蛋白増加，筋肉痛，四肢痛，背部痛</td></tr>
</table></td><td>11.2
G029781試験，J040295試験を統合した副作用集計結果に基づき10%以上，5%以上10%未満，5%未満（2%以下は記載していない）の認められた事象について記載した。なお，発現頻度が20%以上の副作用は，括弧内に数値（%）を示した。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 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。
14.1.2 シリンジに移した後は速やかに使用すること。</td><td>本剤の用法・用量，組成・性状等に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
14.1.3 やむを得ず，速やかに使用せずシリンジを保存する場合は，2～8℃で保存し，24 時間以内に使用すること。 14.1.4 本剤のバイアルは1回使い切りであり，必要量を抜き取った後は残液を適切に廃棄すること。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1大腿部又は腹部に皮下投与すること。大腿部又は腹部に注射ができない場合は上腕部を選択することもできる。注射部位反応が報告されているので，同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。 14.2.2 皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位（傷，発疹，発赤，硬結等）には注射しないこと。	
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。	本剤を用いた臨床試験において報告されていたため設定した。

Confidential - 秘

20XX年X月作成（第1版）
貯　　法：2～8℃保存
有効期間：5mg 24 箇月
45mg 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)

ルンスミオ®皮下注 5mg
ルンスミオ®皮下注 45mg

LUNSUMIO® for Subcutaneous Injection

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
874291

	5 m g	4 5 m g
承認番号		
販売開始	－	－

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

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	ルンスミオ皮下注 5mg	ルンスミオ皮下注 45mg
有効成分	1バイアル（0.5mL）中 モスネツズマブ（遺伝子組換え）注) 5mg	1バイアル（1mL）中 モスネツズマブ（遺伝子組換え）注) 45mg
添加剤	1バイアル（0.5mL）中 L-ヒスチジン 0.8mg 氷酢酸 0.2mg L-メチオニン 0.7mg 精製白糖 41.0mg ポリソルベート 20 0.3mg	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

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	ルンスミオ皮下注 5mg	ルンスミオ皮下注 45mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	無色～微帯褐黄色の液	
pH	5.5～6.1	
浸透圧比	0.9～1.3 （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5mg、8日目及び15日目に45mg、2サイクル目以降は1日目に45mg を8サイクルまで皮下投与する。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）については、本剤の投与前に、副腎皮質ホルモン剤を投与すること。2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、本剤の投与前に、必要に応じて解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤を投与すること。[1.2、8.1、11.1.1参照]

7.3 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、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度注)	処置
サイトカイン放出症候群	Grade1	次回投与までに症状が回復していることを確認すること。
	Grade2	次回投与までに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すること。
	Grade3	次回投与までに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すること。次回投与は 5mg とし、入院にて行うことを検討する。
	Grade3（再発） Grade4	本剤の投与を中止すること。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade2	次回投与までに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すること。
	Grade3	次回投与までに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） Grade4	本剤の投与を中止すること。
血小板減少	50,000/mm^{3}未満	50,000/mm^{3}以上になるまで休薬を検討すること。
好中球減少	1,000/mm^{3}未満	1,000/mm^{3}以上になるまで休薬を検討すること。

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。

7.4 本剤休薬後の再開時の投与方法に関しては、サイトカイン放出

Confidential - 秘

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 5mg	2週間を超える	1サイクル目として、1日目に5mg、8日目に45mgで投与を再開すること注2,3)。2サイクル目以降は、1日目に45mgを投与すること。
	8日目 45mg	6週間以上	1サイクル目として、8日目に5mg、15日目に45mgで投与を再開すること注2)。2サイクル目以降は、1日目に45mgを投与すること。
	15日目 45mg	6週間以上	2サイクル目として、1日目に5mg、8日目に45mgで投与を再開すること注2,3)。3サイクル目以降は、1日目に45mgを投与すること。
2サイクル目以降 45mg		6週間以上	1日目に5mg、8日目に45mgで投与を再開し注2,3)、その後は1日目に45mg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）本剤の投与前に、副腎皮質ホルモン剤を投与すること。
注3）投与再開後の最初のサイクルの15日目は、投与しないこと。

7.5 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5mg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］

8.9 本剤の使用にあたっては、モスネツズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤との取り違えに注意すること。

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 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生殖能を有する患者

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3サイクル目1日目の投与前まで、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(31.3%)

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、本剤を休薬又は中止し、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を休薬又は中止し、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（頻度不明）、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、本剤を休薬又は中止し、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（5.1%）、菌血症（頻度不明）、敗血症性ショック（頻度不明）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(頻度不明)

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(頻度不明)

異常が認められた場合は本剤を休薬又は中止し、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（15.2%）、血小板減少（8.1%）、貧血（5.1%）、発熱性好中球減少症（1.0%）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	5%以上 10%未満	5%未満
皮膚	発疹	皮膚剥脱、皮膚乾燥	そう痒症、紅斑
肝臓			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
消化器		便秘	下痢、悪心
呼吸器			呼吸困難
精神神経系		頭痛	浮動性めまい
代謝		低リン血症	低カリウム血症、低マグネシウム血症
その他	注射部位反応（70.7%）、疲労	悪寒、発熱	C－反応性蛋白増加、筋肉痛、四肢痛、背部痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 シリンジに移した後は速やかに使用すること。

14.1.3 やむを得ず、速やかに使用せずシリンジを保存する場合は、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。

14.1.4 本剤のバイアルは1回使い切りであり、必要量を抜き取った後は残液を適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 大腿部又は腹部に皮下投与すること。大腿部又は腹部に注射ができない場合は上腕部を選択することもできる。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。

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)]。

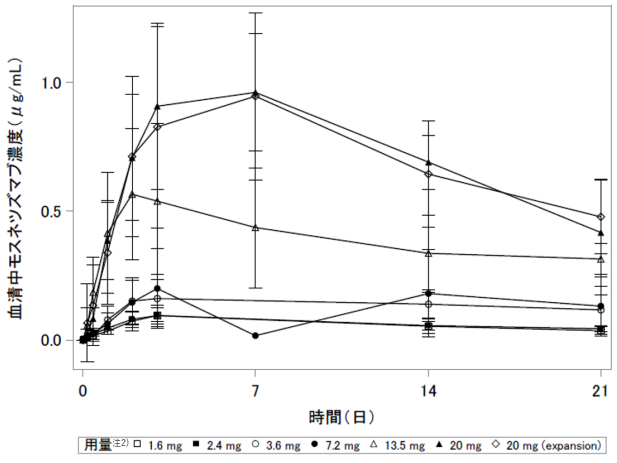
16. 薬物動態

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 1.6～20mg を皮下投与したとき（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）

コホート	用量[注1)] (mg)	例数	T_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-21} (μg·day/mL)
用量漸増	1.6	6	2.97 (2.85-13.97)	0.0846 ±0.0438	1.17 ±0.530
	2.4	3	3.00 (2.98-13.96)	0.0951 ±0.0324	1.47 ±0.409
	3.6	3	2.94 (2.87-13.94)	0.166 ±0.0838	2.80 ±1.38
	7.2	4	2.45 (1.97-13.85)	0.221 ±0.148	3.40 ±2.42
	13.5	4	2.98 (2.94-6.87)	0.565 ±0.258	8.92 ±2.84
	20	7	3.01 (2.08-7.15)	0.963 ±0.295	14.4 ±4.52
用量拡大	20	21	6.01 (1.99-21.77)	0.967 ±0.371	12.8 ±5.56

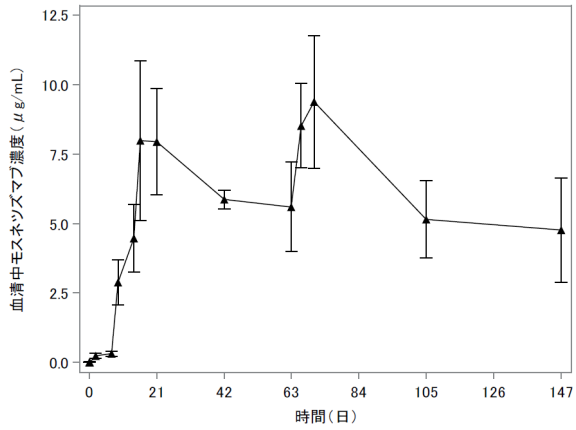
平均値±標準偏差。ただし、T_{max}は中央値(最小値-最大値)。

16.1.2 反復投与

21日間を1サイクルとし、日本人の3L+R/R FL患者に本剤を1サイクル目は1日目に5mg、8日目及び15日目に45mg、2サイクル目以降は1日目に45mg皮下投与したときのモスネツズマブの血清中濃度推移及び1サイクル目の21日間の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[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16.8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3)] (mg)	例数	T_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-21} (μg·day/mL)
5/45/45	4	18.5 (15.9-23.0)	8.64 ±2.30	78.5 ±22.7

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5mg、8日目及び15日目に45mg、2サイクル目以降は1日目に45mgを8サイクルまで皮下投与する。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□1.6 mg～▲ 20 mgは用量漸増コホート、◇20 mgは用量拡大コホートを示す。

注3)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。

16.2吸収

母集団薬物動態解析に基づき、本剤のバイオアベイラビリティは0.896と推定された[5)]（外国人データ）。

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、モスネツズマブの静脈内投与と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[F2 FL RP2Dコホート]）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者94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等を検討した。

主要評価項目とされた投与0日後から84日後までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-84d}）及び第3サイクルの血清中トラフ濃度（$C_{trough,\ C3}$）について、モスネツズマブ（遺伝子組換え）静脈内投与製剤[注3)]に対する本剤のAUC_{0-84d}及び$C_{trough,\ C3}$の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.06（0.92、1.21）及び1.39（1.20、1.61）であり、いずれも90%信頼区間の下限値は非劣性マージン（0.8）を上回った[3)]。

副次的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58.5%（95%信頼区間:47.9、68.6）であった。

本剤を投与された94例中86例(91.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位反応が60.6%（57/94例）、サイトカイン放出症候群が30.9%（29/94例）、疲労が18.1%（17/94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（2024年2月1日データカットオフ）[8)]

コホート 患者数	F2 FL RP2D 94例
完全奏効 （完全奏効割合［95%信頼区間[注4)]］）	55例 （58.5%［47.9, 68.6］）
部分奏効	15例（16.0%）
病勢安定	13例（13.8%）
病勢進行	7例（7.4%）
測定不能	0
欠測又は未実施	4例（4.3%）

17.1.2 国内第Ⅰ相試験（JO40295試験、3L+FL SCコホート[FLMOON-3試験]）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者5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100%（95%信頼区間：47.8、100）であった。

本剤を投与された5例中5例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位反応が100%（5/5例）、発熱、発疹及び注入に伴う反応が各40.0%（2/5例）、サイトカイン放出症候群が20.0%（1/5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（2024年3月4日データカットオフ）[10)]

コホート 患者数	3L+FL SCコホート 5例
完全奏効	5例

Confidential - 秘

（完全奏効割合［95%信頼区間[注4)]］）	（100%［47.8, 100］）
部分奏効	0
病勢安定	0
病勢進行	0
測定不能	0
欠測又は未実施	0

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れ要件であった。
注 2）21 日間を 1 サイクルとし、1 サイクル目は 1 日目に 5mg、8 日目及び 15 日目に 45mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 45mg を皮下投与した。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）用量拡大コホートの B11 FL RP2D コホート。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 4）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[11)]。

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*）[11)]。

19. 有効成分に関する理化学的見

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CD3 ε-H鎖（γ1鎖）1本及び219個のアミノ酸残基からなる抗CD3 ε-L鎖（κ鎖）1本で構成されるタンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈ルンスミオ皮下注 5mg〉
0.5mL×1 バイアル
〈ルンスミオ皮下注 45mg〉
1mL×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（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.4.9）
3）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GO29781 試験）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.2.3.2）
4）国内第Ⅰ相試験（JO40295 試験）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.2.3.1）
5）母集団薬物動態解析（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.3.2）
6）薬物間相互作用（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.4.10）
7）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GO29781 試験）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.2.1.2）
8）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GO29781 試験）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.1.2）
9）国内第Ⅰ相試験（JO40295 試験）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.2.1.1）
10）国内第Ⅰ相試験（JO40295 試験）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.1.1）
11）効力を裏付ける試験（2024 年 12 月 27 日承認、ルンスミオ点滴静注 1mg、同 30mg 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

Confidential - 秘

Confidential - 秘

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2
1.10.1 現行 2
1.10.2 追加 4

Confidential - 秘

Confidential - 秘

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1 現行

化学名・別名	モスネツズマブは，CD20及びCD3ε鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり，抗 CD20抗体及び抗 CD3ε 鎖抗体の相補性決定部はそれぞれマウス抗体に由来し，その他はヒト IgG1に由来する。抗 CD20-H 鎖の2つのアミノ酸残基が置換（N302G，T371W）され，抗 CD3ε-H 鎖の4つのアミノ酸残基が置換（N299G，T368S，L370A，Y409V）されている。モスネツズマブは，CHO 細胞により産生される。モスネツズマブは，452個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-H 鎖（γ1鎖）1本，213個のアミノ酸残基からなる抗 CD20-L 鎖（κ 鎖）1本，449個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-H 鎖（γ1鎖）1本及び219個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-L 鎖（κ 鎖）1本で構成されるタンパク質（分子量約146,000）である。 別名　モスネツズマブ（遺伝子組換え）及びその製剤
構　造　式	別紙のとおり
効能・効果	再発又は難治性の濾胞性リンパ腫
用法・用量	通常，成人にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）として，21日間を1サイクルとし，1サイクル目は1日目に1 mg，8日目に2 mg，15日目に60 mg，2サイクル目は1日目に60 mg，3サイクル目以降は1日目に30 mg を8サイクルまで点滴静注する。8サイクル終了時に，完全奏効が得られた患者は投与を終了し，また，病勢安定又は部分奏効が得られた患者は，計17サイクルまで投与を継続する。
劇薬等の指定	生物由来製剤，劇薬，処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：モスネツズマブ（遺伝子組換え） 製剤：ルンスミオ点滴静注1 mg 及び同30 mg（1バイアル中 モスネツズマブ（遺伝子組換え）1 mg 及び30 mg 含有）
毒　　性	【急性】

		静脈内	皮下
概略の致死量（mg/kg）	カニクイザル　♂･♀	＞1	＞1

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

Confidential - 秘

<table>
<tr><td></td><td>【亜急性及び慢性】
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>無毒性量（mg/kg）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>6カ月</td><td>静脈内</td><td>0
0.2/0.8/0.1[a]
0.2/0.8/0.5[a]</td><td>＜
0.2/0.8/0.1</td><td>両投与群：急性期のサイトカイン放出に関連した変化，全身血管系における軽微な血管及び血管周囲炎症細胞浸潤，末梢血及びリンパ組織における持続的なB細胞枯渇，並びに上行性の尿路及び/又は腸感染への感受性増加と一致する腎臓，膀胱及び/又は腸の炎症。両投与群1例ずつで死亡（上行性の尿路感染及び/又は腸感染による）。</td></tr>
</table>
[a] 投与1日目/2日目/その後は週ごとの用量</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>海外第 I /II 相試験（GO29781試験）の B11 FL RP2D コホート及び国内第 I 相試験（JO40295試験）の拡大コホートにおいて，本剤が投与された被験者109例に認められた副作用

副作用・臨床検査値異常発現率（国内臨床試験）101/109例 ＝92.7%
副作用・臨床検査値異常の種類　例数（%）
サイトカイン放出症候群　50（45.9%）
発疹　28（25.7%）
好中球減少　26（23.9%）
発熱　20（18.3%）
そう痒症　17（15.6%）
疲労　16（14.7%）
等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>中外製薬株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

1.10.2　追加

化学名・別名	
構　造　式	
効能・効果	再発又は難治性の濾胞性リンパ腫
用法・用量	通常，成人にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）として，21日間を1サイクルとし，1サイクル目は1日目に5mg，8日目及び15日目に45mg，2サイクル目以降は1日目に45mg を8サイクルまで皮下投与する。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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：モスネツズマブ（遺伝子組換え） 製剤：ルンスミオ皮下注5 mg 及び同45 mg（1バイアル中 モスネツズマブ（遺伝子組換え）5 mg 及び45 mg 含有）
毒　　性	
副作用	海外第 I/II 相試験（GO29781試験）の F2 FL RP2D コホート及び国内第 I 相試験（JO40295試験）の3L+ FL コホートにおいて，本剤が投与された被験者99例に認められた副作用 副作用・臨床検査値異常発現率 91/99例 ＝91.9% 副作用・臨床検査値異常の種類　例数（%） 注射部位反応　70（70.7%） サイトカイン放出症候群　31（31.3%） 疲労　18（18.2%） 発疹　17（17.2%） 好中球減少　15（15.2%） 等
会社	

Confidential - 秘

別紙
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

抗 CD20-H 鎖

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

抗CD20-L鎖

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

Confidential - 秘

抗 CD3ε-H 鎖

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

抗CD3ε-L鎖

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

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

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

モスネツズマブ

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

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

モスネツズマブ

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.3.1	-	構造その他の特性の解明	海外	-	評価
3.2.S.3.2	-	不純物	海外	-	評価
3.2.S.4　原薬の管理					
3.2.S.4.1	-	規格及び試験方法	海外	-	評価
3.2.S.4.2	-	試験方法（分析方法）	海外	-	評価
3.2.S.4.3	-	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	-	評価
3.2.S.4.4	-	ロット分析	海外	-	評価
3.2.S.4.5	-	規格及び試験方法の妥当性	海外	-	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質					
3.2.S.5	-	標準品又は標準物質	海外	-	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系					
3.2.S.6	-	容器及び施栓系	海外	-	評価

モスネツズマブ

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.7　安定性					
3.2.S.7.1	-	安定性のまとめ及び結論	海外	-	評価
3.2.S.7.2	-	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	-	評価
3.2.S.7.3	-	安定性データ	海外	-	評価

モスネツズマブ

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

	CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.1　製剤及び処方						
	3.2.P.1	-	製剤及び処方	海外	-	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯						
	3.2.P.2.1	-	製剤成分	海外	-	評価
	3.2.P.2.2	-	製剤	海外	-	評価
	3.2.P.2.3	-	製造工程の開発の経緯	海外	-	評価
	3.2.P.2.4	-	容器及び施栓系	海外	-	評価
	3.2.P.2.5	-	微生物学的観点からみた特徴	海外	-	評価
	3.2.P.2.6	-	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	海外	-	評価
3.2.P.3　製造						
	3.2.P.3.1	-	製造者	海外	-	評価
	3.2.P.3.2	-	製造処方	海外	-	評価

モスネツズマブ

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

	CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
	3.2.P.3.3	-	製造工程及びプロセス・コントロール	海外	-	評価
	3.2.P.3.4	-	重要工程及び重要中間体の管理	海外	-	評価
	3.2.P.3.5	-	プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外	-	評価
3.2.P.4　添加剤の管理						
	3.2.P.4.1	-	規格及び試験方法	海外	-	評価
	該当資料なし		試験方法（分析方法）			
	該当資料なし		試験方法（分析方法）のバリデーション			
	該当資料なし		規格及び試験方法の妥当性			
	3.2.P.4.5	-	ヒト又は動物起源の添加剤	海外	-	評価
	3.2.P.4.6	-	新規添加剤	海外	-	評価
3.2.P.5　製剤の管理						

モスネツズマブ

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

	CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
	3.2.P.5.1	-	規格及び試験方法	海外	-	評価
	3.2.P.5.2	-	試験方法（分析方法）	海外	-	評価
	3.2.P.5.3	-	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	-	評価
	3.2.P.5.4	-	ロット分析	海外	-	評価
	3.2.P.5.5	-	不純物の特性	海外	-	評価
	3.2.P.5.6	-	規格及び試験方法の妥当性	海外	-	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質						
	3.2.P.6	-	標準品又は標準物質	海外	-	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系						
	3.2.P.7	-	容器及び施栓系	海外	-	評価
3.2.P.8　安定性						
	3.2.P.8.1	-	安定性のまとめ及び結論	海外	-	評価

モスネツズマブ

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

	CTD No	著者	表題	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
	3.2.P.8.2	-	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	-	評価
	3.2.P.8.3	-	安定性データ	海外	-	評価

モスネツズマブ

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A その他

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

モスネツズマブ

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.R 各極の要求資料

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

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

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

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No	表題
5.2	全臨床試験一覧表

モスネツズマブ

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
該当資料なし							
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書							
該当資料なし							
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
該当資料なし							
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

	CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
	該当資料なし							
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
	該当資料なし							
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
	該当資料なし							
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書								
	該当資料なし							
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書								
	該当資料なし							
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書								
	5.3.3.5-1	[redacted]	Population Pharmacokinetic Analysis of Mosunetuzumab in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Subcutaneous Data	-	海外	-	評価	あり

モスネツズマブ

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

	CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
	5.3.3.5-2	[redacted]	Exposure-Response Analysis of Mosunetuzumab in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Subcutaneous Data	-	海外	-	評価	あり
	5.3.3.5-3	[redacted]	Exposure-Response Analyses for Pharmacodynamic Biomarkers	-	海外	-	評価	あり
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
	該当資料なし							
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
	該当資料なし							
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
	該当資料なし							
5.3.5.2　非対照試験報告書								

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

	CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
	5.3.5.2-1	[redacted]	Update CSR JO40295試験，RO7030816のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第I相臨床試験	2018年3月[redacted]日～2024年4月[redacted]日	国内	-	評価	あり
	5.3.5.2-2	[redacted]	Primary Pharmacokinetics Non-Inferiority CSR, Study GO29781, An open-label, multicenter, Phase I/II trial evaluating the safety, efficacy, and pharmacokinetics of escalating doses of mosunetuzumab (BTCT4465A) as a single agent and combined with atezolizumab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Report No. 1131060. June, 2025 (This is a revised CSR prepared to update the Per Protocol Pharmacokinetic analysis population for CtroughCYC3_OBS, and the data for the co-primary endpoint of CtroughCYC3_OBS and the secondary endpoint of observed Cycle 2 serum Ctrough concentration, and replaces the version dated September 2024.)	2015年9月[redacted]日～2024年2月[redacted]日	海外	-	評価	あり
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書								
	5.3.5.3-1	[redacted]	Integrated Pharmacokinetic Analysis Report	-	-	-	評価	なし
	5.3.5.3-2	[redacted]	Integrated Statistical Analysis Report	-	-	-	評価	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

	CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.5.4　その他の試験報告書								
	5.3.5.4-1	[redacted]	Primary CSR Study CO41942, A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter Study with a Non-Randomized Stage Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab plus Lenalidomide (+Len), and a Randomized Stage Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SC versus IV Mosunetuzumab+Len in Patients with Follicular Lymphoma. Report No. 1131167. June 2025 (This is a revised CSR prepared to update the Per Protocol Pharmacokinetic analysis population for observed serum Ctrough, C4, and the data for the co-primary endpoint of observed serum Ctrough, C4 and the secondary endpoint of observed C2 Ctrough, and replaces the version dated September 2024.)	2021年9月[redacted]日～2024年2月[redacted]日	海外	-	参考	なし
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書								
	5.3.6-1	[redacted]	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report Report Number 1131059	-	-	-	評価	なし
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1　症例一覧表								
	5.3.7.1-1	-	症例一覧表（JO40295試験）	-	-	-	評価	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

	CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
	5.3.7.1-2	-	症例一覧表（GO29781試験）	-	-	-	評価	なし
	5.3.7.1-3	-	症例一覧表（CO41942試験）	-	-	-	参考	なし
5.3.7.2　副作用一覧表								
	5.3.7.2-1	-	有害事象症例一覧表（JO40295試験）	-	-	-	評価	なし
	5.3.7.2-2	-	有害事象症例一覧表（GO29781試験）	-	-	-	評価	なし
	5.3.7.2-3	-	有害事象症例一覧表（CO41942試験）	-	-	-	参考	なし
5.3.7.3　重篤な有害事象一覧表								
	5.3.7.3-1	-	重篤な有害事象一覧表（JO40295試験）	-	-	-	評価	なし
	5.3.7.3-2	-	重篤な有害事象一覧表（GO29781試験）	-	-	-	評価	なし
	5.3.7.3-3	-	重篤な有害事象一覧表（CO41942試験）	-	-	-	参考	なし
5.3.7.4　臨床検査値異常一覧表								
	5.3.7.4-1	-	臨床検査値異常一覧表（JO40295試験）	-	-	-	評価	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

	CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
	5.3.7.4-2	-	臨床検査値異常一覧表（GO29781試験）	-	-	-	評価	なし
	5.3.7.4-3	-	臨床検査値異常一覧表（CO41942試験）	-	-	-	参考	なし
5.3.7.5　臨床検査値変動図								
	該当資料なし							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-1	公益財団法人 がん研究振興財団.	がんの統計 2024.	Available from : https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2024_fig_J.pdf	2.5 1)
5.4-2	Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al.	Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases, 2001-2006.	Pathol Int 2008;58(3):174-82.	2.5 2)
5.4-3	Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al.	Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States.	Br J Haematol 2014;164(4):536-45.	2.5 3)
5.4-4	一般社団法人日本血液学会.	造血器腫瘍診療ガイドライン2024年版.	Available from : http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html	2.5 4)
5.4-5	Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, et al.	Follicular lymphoma in the modern era:survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups.	Blood Cancer J 2020;10:74-85.	2.5 5)
5.4-6	National Comprehensive Cancer Network.	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-cell Lymphomas, Version 1, 2025.	Available from : https://www.nccn.org	2.5 6)
5.4-7	Mac Manus MP, Hoppe RT.	Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University.	J Clin Oncol 1996;14(4): 1282-90.	2.5 7)
5.4-8	Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al.	CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma.	N Engl J Med 2002;346(4):235-42.	2.5 8)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-9	Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al.	Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study.	J Clin Oncol 2015;10;33(23):2516-22.	2.5 9)
5.4-10	Chen Y, Xu Y.	Pharmacokinetics of bispecific antibody.	Curr Pharmacol Rep 2017;3:126-37.	2.7.2 1)
5.4-11	Czock D, Keller F, Seidling HM.	Pharmacokinetic predictions for patients with renal impairment: focuson peptides and protein drugs.	Br J Clin Pharmacol 2012;74:66-74.	2.7.2 2)
5.4-12	Wang W, Wang EQ, Balthasar JP.	Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Clin Pharmacol Ther 2008;84:548-58.	2.7.2 3)
5.4-13	Guidance for Industry.	Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function –Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing. DRAFT GUIDANCE.	https://www.fda.gov/media/78573/download	2.7.2 4)
5.4-14	Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, et al.	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Clin Pharmacokinet. 2010;49:493-507.	2.7.2 5)
5.4-15	Mansfield AS, Rudek MA, Vulih D, et al.	The effect of hepatic impairment on outcomes in Phase I clinical trials in cancer subjects.	Clin Cancer Res 2016;22:5472-9.	2.7.2 6)
5.4-16	Xu Y, Hijazi Y, Wolf A, et al.	Physiologically based pharmacokinetic model to assess the influence ofblinatumomab-mediated cytokine elevations on cytochrome P450 enzyme activity.	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2015;4:507-15.	2.7.2 7)
5.4-17	Haas CE, Kaufman DC, Jones CE, et al.	Cytochrome P450 3A4 activity after surgical stress.	Crit Care Med 2003;31:1338-46.	2.7.2 8)
5.4-18	Lee JI, Zhang L, Men AY, et al.	CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications.	Clin Pharmacokinet 2010;49:295-310.	2.7.2 9)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-19	Nakai K, Tanaka H, Hanada K, et al.	Decreased expression of cytochromes P450 1A2, 2E1, and 3A4 and drug transporters Na+-taurocholate-cotransporting polypeptide, organic cation transporter 1, and organic anion-transporting peptide-C correlates with the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients.	Drug Metab Dispos 2008;36:1786-93.	2.7.2 10)

提出すべき資料がない項目リスト

セクション	項目	表題
第3部	品質に関する文書	
	3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）
	3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
	3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性
	3.2.A.3	添加剤
	3.2.R	各極の要求資料
	3.3	参考文献
第4部	非臨床試験報告書	
第5部	臨床試験報告書	
	5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
	5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
	5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
	5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書
	5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
	5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
	5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
	5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK　PD試験報告書
	5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK　PD試験報告書
	5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
	5.3.7.5	臨床検査値変動図