

審議結果報告書

令和 7 年 11 月 4 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ルンスミオ皮下注 5 mg、同皮下注45mg
[一 般 名] モスネツズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 3 月 14 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 10 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は残余期間（令和 14 年 12 月 26 日まで）、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

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

審査報告書の修正表

[販売名] ルンスミオ皮下注 5 mg、同皮下注 45 mg

[一般名] モスネツズマブ（遺伝子組換え）

[申請者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 令和7年3月14日

令和7年10月16日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。なお、添付文書、RMP資材等も適切に修正を行う。

記

頁	行	修正後			修正前					
34										
39		前回投与日・投与量	前回投与日からの期間 ^{注1)}	投与方法	前回投与日・投与量	前回投与日からの期間 ^{注1)}	投与方法			
46										
50		1 サイクル目	1 日目 5 mg	2 週間を超える	1 サイクル目 1 日目として、1 日目に 5 mg、8 日目及び 15 日目に 45 mg 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 45 mg を投与すること。	1 日目 5 mg	2 週間を超える	1 サイクル目として、1 日目に 5 mg、8 日目に 45 mg 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 45 mg を投与すること。		
			8 日目 45 mg	6 週間以上	1 サイクル目 8 日目として、8 日目に 5 mg、15 日目に 45 mg 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 45 mg を投与すること。			8 日目 45 mg	6 週間以上	1 サイクル目として、8 日目に 5 mg、15 日目に 45 mg 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 45 mg を投与すること。
			15 日目 45 mg	6 週間以上	2 サイクル目 1 日目として、1 日目に 5 mg、8 日目に 45 mg 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 45 mg を投与すること。			15 日目 45 mg	6 週間以上	2 サイクル目として、1 日目に 5 mg、8 日目に 45 mg 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 45 mg を投与すること。
		2 サイクル目以降 45 mg	6 週間以上	1 日目に 5 mg、8 日目に 45 mg で投与を再開し ^{注2,3)} 、その後	2 サイクル目以降 45 mg	6 週間以上	1 日目に 5 mg、8 日目に 45 mg で投与を再開し ^{注2,3)} 、その後			

		は1日目に45 mgを投与すること。	後は1日目に45 mgを投与すること。
		注 1) 前回投与日からの期間が上記より短い場合は、予定されていた用量で投与を再開する。 注 2) 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。	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。
37	23	次の投与再開時は、第1サイクル第1日目として5 mg、8日目及び15日目として45 mgを投与する。	次の投与再開時は、第1サイクル第1日目として5 mg、8日目として45 mgを投与し、15日目の45 mgは投与しない。
37	24	前回投与から6週間以上延期	前回投与から6週間を超えて延期
37	26	前回投与が第1サイクル第8日目の場合は	第1サイクル第8日目の延期の場合は
37	28	前回投与が第1サイクル第15日目、又は第2サイクル第1日目以降の場合は	第1サイクル第15日目及び第2サイクル第1日目以降の延期の場合は
37	脚注31)	6週間以上休薬後の再開後	6週間を超えた休薬後の再開後
38	2	前回投与から6週間以上投与が延期	前回投与から6週間を超えて投与が延期

(下線部変更)

以上

審査報告書の修正表

[販売名] ルンスミオ皮下注 5 mg、同皮下注 45 mg

[一般名] モスネツズマブ（遺伝子組換え）

[申請者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 令和7年3月14日

令和7年10月16日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
12	表 11	第 <u>15</u> 日目	第 5 日目
23	表 24	3 <u>L</u> +FL SC コホート	3+FL SC コホート
44	21	3L+FL <u>SC</u> コホート	3L+FL コホート
44	30	3L+FL <u>SC</u> コホート	3L+FL コホート

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和7年10月16日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] ルンスミオ皮下注 5 mg、同皮下注 45 mg
[一般名] モスネツズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和7年3月14日
[剤形・含量] 1バイアル（0.5又は1mL）中にモスネツズマブ（遺伝子組換え）5又は45 mgを含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

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

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

[効能又は効果]

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

[用法及び用量]

通常、成人にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）として、21日間を1サイクルとし、1サイクル目は1日目に5 mg、8日目及び15日目に45 mg、2サイクル目以降は1日目に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。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医

(修正反映版)

師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和7年9月11日

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

申請品目

[販売名]	ルンスミオ皮下注 5 mg、同皮下注 45 mg
[一般名]	モスネツズマブ (遺伝子組換え)
[申請者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	令和7年3月14日
[剤形・含量]	1 パイアル (0.5 又は 1 mL) 中にモスネツズマブ (遺伝子組換え) 5 又は 45 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはモスネツズマブ (遺伝子組換え) として、21 日間を 1 サイクルとし、1 サイクル目は 1 日目に 1 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。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	43
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	43

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Genentech, Inc.により創製されたヒト CD3 及び CD20 に対する抗原結合部位を有する遺伝子組換えタンパク（二重特異性抗体）である。

本薬は、T 細胞の細胞膜に発現する CD3 及び B 細胞性腫瘍の細胞膜に発現する CD20 の両者に結合することにより、CD20 を発現する腫瘍細胞に対して T 細胞依存性の細胞傷害活性を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

なお、本邦では、本薬の IV 投与製剤（ルンスミオ点滴静注 1 mg 及び同点滴静注 30 mg）が、2024 年 12 月に「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

本薬の SC 投与に関する開発は、IV 投与と比較して、①血中濃度上昇を緩やかにすることにより、急性のサイトカイン放出を軽減し、CRS 等の副作用を軽減すること、②投与時間の短縮により、患者や医療従事者の負担を軽減すること等を目的として進められた。

海外において、スイス F.Hoffmann-La Roche Ltd.及び Genentech, Inc.により、再発又は難治性の B 細胞性腫瘍患者を対象とした第 I / II 相試験（GO29781 試験）が 2015 年 9 月から実施された。

米国及び EU では、GO29781 試験を主要な試験成績として、いずれも 2024 年 11 月に本薬の SC 投与製剤の承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2025 年 7 月時点において、再発又は難治性の FL に係る効能・効果にて本薬の SC 投与製剤が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の B-NHL 患者を対象とした第 I 相試験（JO40295 試験）が 2018 年 3 月から実施された。

今般、GO29781 試験及び JO40295 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新投与経路に係るものであり、品質に係る資料が提出されている。5 mg 及び 45 mg 製剤は既承認の本薬の IV 投与製剤と ██████████ 及び濃度変更に伴う製造方法等が異なる製剤である。機構において品質に関する審査を行った結果、問題は認められないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新投与経路に係るものであるが、本薬の「非臨床薬理試験に関する資料」は、本薬の IV 投与製剤の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新投与経路に係るものであるが、本薬の「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本薬の IV 投与製剤の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新投与経路に係るものであるが、本薬の「毒性試験に関する資料」は本薬の IV 投与製剤の承認時に評価済みであるとして、新たな毒性試験は提出されていない。

5.R 機構における審査の概略

機構は、以下の項に示す検討に基づき、本薬の SC 投与に係る毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 SC 投与における局所毒性について

申請者は、本薬の反復 SC 投与時の局所毒性は評価していないものの、以下の点を踏まえると、本薬の臨床使用に際し SC 投与時の投与局所の安全性に問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬の IV 投与製剤の初回申請時に提出したカニクイザルを用いた単回投与毒性試験の SC 投与群において、本薬 SC 投与の臨床最大用量（最大 45 mg、ヒト体重 50 kg として 0.9 mg/kg）を上回る本薬（1 mg/kg）が投与されたが、投与部位に肉眼的又は病理組織学的変化は認められなかったこと（「令和 6 年 11 月 21 日付け審査報告書 ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg」参照）
- 臨床試験で認められた本薬 SC 投与による注射部位反応はいずれも Grade 1 又は 2 であり、休薬を要した患者が認められたものの、休薬により回復し投与の継続が可能であったことから、注射部位反応は管理可能と考えること（7.R.3.3 参照）
- 本薬は 7 日又は 21 日の間隔を開けて SC 投与されるものであり、添付文書において、投与時には同一箇所へ繰り返し注射することは避けるよう注意喚起を行うことで注射部位反応を低減することが可能と考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の SC 投与製剤として、F01、F03 及び F05 製剤があり、当該製剤を用いて本薬 SC 投与の PK 等が検討された（表 1）。なお、市販予定製剤は F03 及び F05 製剤である。

表 1 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
F01 (■ mg)	海外第 I / II 相試験 (GO29781 試験)
F03 (45 mg)	海外第 I / II 相試験 (GO29781 試験)、国内第 I 相試験 (JO40295 試験)
F05 (5 mg)	海外第 I / II 相試験 (GO29781 試験)、国内第 I 相試験 (JO40295 試験)

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

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : JO40295 試験 3L+FL SC コホート <2018 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 3 月 4 日] >)

再発又は難治性の FL 患者 5 例 (PK 解析対象は 5 例) を対象に、本薬 SC 投与の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクル 21 日間として、第 1 サイクルの第 1 日目に本薬 5 mg を、第 8 及び 15 日目に本薬 45 mg を、第 2 サイクル以降の第 1 日目に本薬 45 mg を SC 投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

第 1 サイクルにおける本薬の PK パラメータは表 2 のとおりであった。また、第 2、3 及び 4 サイクルにおける本薬投与前の血清中本薬濃度 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 7.95 ± 1.91 、 5.86 ± 0.33 及び 5.60 ± 1.62 $\mu\text{g/mL}$ であった。

表 2 本薬の PK パラメータ

例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max}^* (day)	$AUC_{0-21\text{d}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)
4	8.64 ± 2.30	18.46 (15.89, 22.95)	78.5 ± 22.7

平均値±標準偏差、* : 中央値 (最小値, 最大値)

本薬投与後に抗モスネツズマブ抗体が評価された 5 例において、抗モスネツズマブ抗体は検出されなかった。

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : GO29781 試験 <2015 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 8 月 27 日 (B11 FL RP2D コホート) 、2024 年 2 月 1 日 (グループ D 及び F)] >)

再発又は難治性の B 細胞性腫瘍患者 229 例 (PK 解析対象は、グループ B、D 及び F それぞれ 90 例、48 例及び 180 例) を対象に、本薬 IV 投与又は SC 投与の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。グループ B、D 及び F における用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として以下のとおりとされ (詳細は表 13 参照) 、血清中本薬濃度が検討された。

<グループ B>

B11 RP2D コホート : 第 1 サイクルの第 1 日目に本薬 1 mg を、第 8 日目に本薬 2 mg を、第 15 日目に本薬 60 mg を、第 2 サイクルの第 1 日目は本薬 60 mg を、第 3 サイクル以降は第 1 日目に本薬 30 mg を IV 投与

<グループ D>

D1~D6 コホート : 本薬 1.6~20 mg を Q3W で SC 投与

<グループ F>

F1~F3 コホート : 第 1 サイクルの第 1 日目に本薬 5 mg を、第 8 日目に本薬 15 又は 45 mg を、第 15 日目に本薬 45 又は 90 mg を、第 2 サイクルの第 1 日目は本薬 45 又は 90 mg を、第 3 サイクル以降は第 1 日目に本薬 45 mg を SC 投与

第 1 サイクルにおける本薬 SC 投与時の PK パラメータは表 3 及び表 4 のとおりであった。

表3 本薬のPKパラメータ

コホート	用量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} * (day)	AUC _{0-21d} (µg・day/mL)
D1	1.6	6	0.0846±0.0438	2.97 (2.85, 13.97)	1.17±0.530
D2	2.4	3	0.0951±0.0324	3.00 (2.98, 13.96)	1.47±0.409
D3	3.6	3	0.166±0.0838	2.94 (2.87, 13.94)	2.80±1.38
D4	7.2	4	0.221±0.148	2.45 (1.97, 13.85)	3.40±2.42
D5	13.5	4	0.565±0.258	2.98 (2.94, 6.87)	8.92±2.84
D6 (用量漸増)	20	7	0.963±0.295	3.01 (2.08, 7.15)	14.4±4.52
D6 (用量拡大)	20	21	0.967±0.371	6.01 (1.99, 21.77)	12.8±5.56

平均値±標準偏差、*：中央値（最小値，最大値）

表4 本薬のPKパラメータ

コホート	用量* ¹ (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} * ² (day)	AUC _{0-42d} (µg・day/mL)
F1	5/15/45	6	3.52±1.67	20.9 (16.9, 41.9)	154±168* ³
F2	5/45/45	3	5.45±3.03	16.9 (15.5, 17.0)	106* ⁴
F3	5/45/90	3	8.82±2.46	20.9 (17.9, 21.0)	195±48.4
F1 (用量拡大)	5/15/45	30	3.16±1.26	17.9 (8.95, 46.0)	75.2±32.1* ⁵
F2 RP2D (用量拡大)	5/45/45	130	4.64±2.12	20.7 (1.99, 49.9)	113±46.4* ⁶

平均値±標準偏差（1例の場合は個別値）、*¹：第1日目/第8日目/第15日目以降、*²：中央値（最小値，最大値）、*³：5例、*⁴：1例、*⁵：22例、*⁶：114例

また、本薬 IV 投与の B11 RP2D コホート（1/2/60/30 mg¹）及び本薬 SC 投与の F2 RP2D コホート（5/45/45 mg²）における第3及び4サイクルにおける本薬投与前の血清中本薬濃度は表5のとおりであった。

表5 血清中本薬濃度

測定時点	B11 RP2D コホート		F2 RP2D コホート	
	例数	濃度 (µg/mL)	例数	濃度 (µg/mL)
第3サイクル第1日目投与前	54	2.6±0.9	43	2.9±1.2
第4サイクル第1日目投与前	57	1.8±0.7	43	2.6±1.1

平均値±標準偏差

なお、F2 RP2D コホートにおいて、F01 製剤及び市販予定製剤（F03 及び F05 製剤）が使用された（6.1 参照）。F01 製剤と市販予定製剤との間で処方が異なるものの、製剤別の本薬の PK パラメータ（表6）から、製剤間の処方変更は本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を申請者は説明している。

表6 本薬のPKパラメータ

製剤	例数	C _{max0-42d} (µg/mL)	例数	AUC _{0-42d} (µg・day/mL)
F01	24	4.77±2.20	24	105±49.8
市販予定製剤	67	4.35±1.88	63	115±47.2

平均値±標準偏差

グループ D 及びグループ F で本薬投与開始後に抗モスネツズマブ抗体が評価された 216 例のうち、1 例（0.5%）で抗モスネツズマブ抗体が検出された。

¹ 第1日目/第8日目/第15及び22日目/第43日目以降の各日の投与量（詳細は表13参照）

² 第1日目/第8日目/第15日目以降の各日の投与量（詳細は表13参照）

また、本薬 IV 投与の B11 RP2D コホート (1/2/60 mg³⁾) 及び本薬 SC 投与の F2 RP2D コホート (5/45/45 mg²⁾) における本薬投与時の血漿中 IL-6 濃度推移は図 1 のとおりであった。

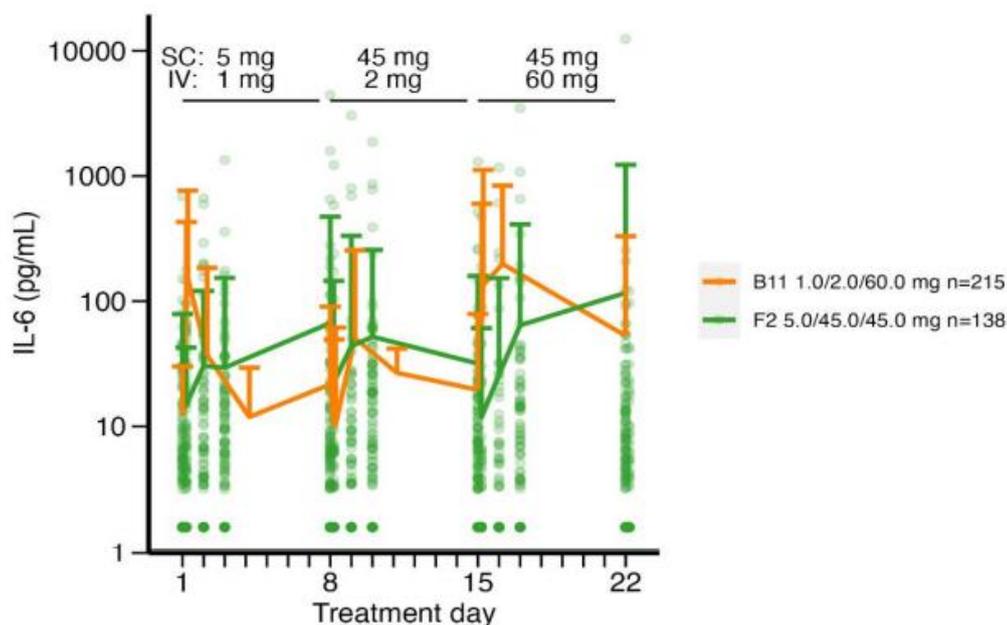


図 1 本薬 IV 投与及び本薬 SC 投与における血漿中 IL-6 濃度推移

IL-6 等のサイトカインは CYP の発現をダウンレギュレートする旨が報告されていること (Clin Pharmacokinet 2010; 49: 295-310 等) から、本薬と CYP 基質との併用により薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある。IV 投与と SC 投与で、本薬投与から IL-6 濃度がピークに達するまでの時間や IL-6 濃度等に差異が認められたものの、いずれの投与経路でも「本薬の投与初期」及び「CRS 発現時」には血漿中 IL-6 濃度が高くなることは同様と考える。したがって、本薬の IV 投与製剤と同様に、本薬の SC 投与製剤においても、①本薬の投与開始から第 3 サイクル第 1 日目投与前まで、及び②CRS 発現時から発現後の一定期間は、治療域の狭い CYP 基質との併用投与に注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する旨を申請者は説明している。

6.2.2.2 海外第 I b/II 相試験 (CTD5.3.5.4-1 : CO41942 試験 ランダム化ステージ <2020 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 2 月 1 日] >)

FL 患者 120 例 (PK 解析対象は本薬 IV 投与群及び本薬 SC 投与群それぞれ 39 及び 78 例) を対象に、本薬 SC 投与時の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬の用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として以下のとおりとされ、血清中本薬濃度が検討された。いずれの群においても LEN 20 mg を第 2 から第 12 サイクルの第 1 から 21 日目に QD で経口投与した。

本薬 IV 投与群 : 第 1 サイクルの第 1 日目に本薬 1 mg を、第 8 日目に本薬 2 mg を、第 15 日目に本薬 30 mg を、第 2～12 サイクルの第 1 日目は本薬 30 mg を IV 投与

本薬 SC 投与群 : 第 1 サイクルの第 1 日目に本薬 5 mg を、第 8 及び 15 日目に本薬 45 mg を、第 2～12 サイクルの第 1 日目は本薬 45 mg を SC 投与

³⁾ 第 1 日目/第 8 日目/第 15 日目以降の各日の投与量 (詳細は表 13 参照)

血清中本薬濃度は表7のとおりであった。また、本薬 IV 投与時及び SC 投与時の本薬の AUC_{C1-3} (平均値±標準偏差、それぞれ 39 例及び 78 例) は、それぞれ 117.7 ± 38.8 及び $205.8 \pm 69.0 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ であった。

表7 血清中本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

測定時点	例数	本薬 IV 投与	例数	本薬 SC 投与
第2サイクル第1日目投与前	38	1.42 ± 1.03	74	3.47 ± 1.78
第3サイクル第1日目投与前	34	0.666 ± 0.355	75	1.48 ± 0.672
第4サイクル第1日目投与前	34	0.721 ± 0.523	70	1.37 ± 0.571
第5サイクル第1日目投与前	29	1.10 ± 0.770	67	1.91 ± 1.28

平均値±標準偏差

本薬 SC 投与群において、本薬投与後に抗モスネツズマブ抗体が評価された 76 例において、抗モスネツズマブ抗体は検出されなかった。

6.2.3 PPK 解析

本薬 IV 投与製剤の申請時に提出された PPK モデルについて、GO29781 試験のグループ D 及び F で得られたデータを用いて更新された。

本薬の PK データ 667 例 (IV 投与 439 例、SC 投与 228 例、10,982 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア NONMEM Version 7.5.0)。なお、本薬 SC 投与の PK は、時間依存的な CL 及び 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

SC 特異的な PK パラメータ (ka_1 、 ka_2 及び F) に対する共変量として、体重、年齢、性別、人種、抗 CD20 抗体濃度、投与部位及び原薬が検討された。その結果、いずれの共変量も上記の PK パラメータに対する共変量として選択されなかった。

6.2.4 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.4.1 曝露量と有効性との関連

GO29781 試験において、再発又は難治性の B 細胞性腫瘍患者に本薬 $5/45/45 \text{ mg}^2$) を SC 投与した結果に基づき、本薬の曝露量 (AUC_{0-84d}^4) の中央値で 2 群に分割し、各曝露量群の治験担当医師判定による CR 率及び奏効 (CR+PR) 率が検討された。その結果、曝露量群間で CR 率及び奏効率に明確な差異は認められなかった。

6.2.4.2 曝露量と安全性との関連

GO29781 試験において、本薬の SC 投与を受けた Group D 及び F の結果に基づき、本薬の曝露量 ($RO_{\text{max}0-42d}^5$) と Grade 2 以上の CRS の発現割合との関連について、線形ロジスティック回帰モデルにより検討された。その結果、本薬の曝露量と Grade2 以上の CRS 発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

⁴⁾ PPK 解析 (6.2.3 参照) により推定された、第 4 サイクル終了時点までの AUC

⁵⁾ CRS は本薬の on target の有害事象であるため、CD20 に対する本薬の結合を血清中に残存する RIT やオビヌツズマブが競合することにより、本薬の曝露量と CRS の関係に影響を及ぼすと考えたことから、AUC 等の血清中濃度の指標ではなく、本薬、RIT 及びオビヌツズマブの血清中濃度、並びに CD20 に対する結合親和性に基づいて、CD20 の受容体に対する本薬の最大占有率を推定し、当該占有率と CRS の発現割合との関連を検討した、と申請者は説明している。なお、 $RO_{\text{max}0-42d}$ は本薬、RIT 及びオビヌツズマブの血清中濃度推移、並びに CD20 の受容体に対する平衡解離定数を用いて、PPK 解析により推定された。

また、GO29781 試験のグループ D 及び F の結果に基づき、本薬 SC 投与時の曝露量 (AUC_{0-42d}) の三分位点で 3 群⁶⁾ に分割し、Grade 3 以上及び全 Grade の有害事象、Grade 3 以上の好中球減少症、並びに Grade 3 以上の感染症及び寄生虫症の発現割合との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の事象の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.5 PK の国内外差

申請者は、本薬 SC 投与時の PK の国内外差について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験 (JO40295 試験) の 3L+FL SC コホート及び海外第 I / II 相試験 (GO29781 試験) の F2 FL RP2D コホートにおいて、日本人患者及び外国人患者に本薬を申請用法・用量で投与した際の PK は、表 8 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で曝露量が高値を示す傾向が認められたものの、下記の点を考慮すると、本薬 SC 投与時の PK に臨床上問題となる国内外差は認められていないと考える。

- 本薬の曝露量と Grade 3 以上及び全 Grade の有害事象、Grade 3 以上の好中球減少症、並びに Grade 3 以上の感染症及び寄生虫症の発現割合との間に明確な関連は認められなかったこと (6.2.4.2 参照)
- 日本人患者と外国人患者との間で本薬 SC 投与時の安全性プロファイルに特段問題となる差異は認められなかったこと (7.R.3.1 参照)

表 8 本薬の PK パラメータ

		例数	$C_{max0-42d}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	例数	AUC_{0-42d} ($\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$)
JO40295 試験の 3L+FL SC コホート	日本人患者	4	8.64±2.30	4	224±43.7
GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート	外国人患者	91	4.46±1.96	87	112±47.8

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概要

機構は、提出された資料に基づき、本薬 SC 投与の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 本薬 SC 投与時及び本薬 IV 投与時における本薬の PK の差異について

申請者は、本薬 SC 投与時と本薬 IV 投与時との間における本薬の PK の差異について、以下のように説明している。

下記の結果等から、本薬を申請用法・用量で SC 投与した際の PK は、本薬を既承認用法・用量で IV 投与した際の PK と概ね同程度以上であると考えられる。

- GO29781 試験において、主要評価項目である本薬の第 4 サイクル投与前濃度 (実測値) 及び AUC_{0-84d} (PPK モデルで得られた推定値) について、本薬 IV 投与群に対する本薬 SC 投与群の幾何平均値の比 [90% CI] はそれぞれ 1.39 [1.20, 1.61] 及び 1.06 [0.92, 1.21] であり、90% CI の下限値が非劣性マージン (0.80) を上回った (7.1.2.1 参照)。
- PPK 解析 (6.2.3 参照) による本薬 IV 投与及び本薬 SC 投与における血清中本薬濃度推移は図 2 のとおりであった。

⁶⁾ 各群における AUC_{0-42d} ($\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$) の範囲は、0.937~73.2、73.2~129、129~314 であった。

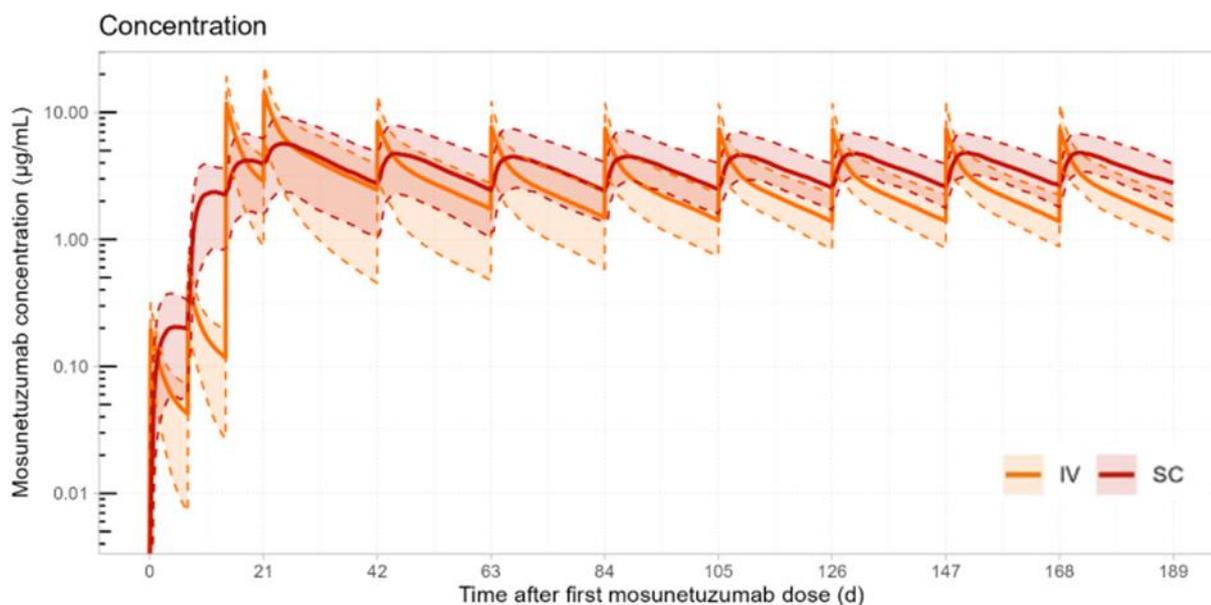


図2 本薬 IV 投与及び本薬 SC 投与における血清中本薬濃度推移 (推定値)

機構は、申請者の説明を了承した。なお、本薬 IV 投与と本薬 SC 投与との間における本薬の PK の差異を踏まえた本薬 SC 投与の有効性及び安全性の評価については、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項に記載する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 9 に示す試験が提出された。

表 9 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JO40295	I	再発又は難治性のB-NHL患者	用量拡大コホート：19 3L+FL SC コホート：5 2L+FL SC コホート：17	用量拡大コホート (IV 投与) *1： 第1サイクルの第1、8及び15日目に1/2/60 mg*2をIV投与後、第2サイクル第1日目に60 mg、第3サイクル以降は第1日目に30 mgをQ3WでIV投与 3L+FL SC コホート (SC 投与) *1： 第1サイクルの第1、8及び15日目に5/45/45 mg*2をSC投与後、第2サイクル以降は第1日目に45 mgをQ3WでSC投与 2L+FL SC コホート (SC 投与) *3： LEN*4との併用で、第1サイクルの第1、8及び15日目に5/45/45 mg*2をSC投与後、第2サイクル以降は第1日目に45 mgをQ4WでSC投与	有効性 安全性 PK
	海外	GO29781	I/II	再発又は難治性のB細胞性腫瘍患者	グループB 用量拡大パート (B11 RP2D コホート)： 218 グループD：48 用量漸増パート27 用量拡大パート21 グループF：181 用量漸増パート14 用量拡大パート167 (F2 FL RP2D コホート94)	<グループB (IV 投与) >*1 用量拡大パート (B11 RP2D コホート)：第1サイクルの第1、8及び15日目に1/2/60 mg*2をIV投与後、第2サイクル第1日目に60 mg、第3サイクル以降は第1日目に30 mgをQ3WでIV投与 <グループD (SC 投与) >*1 用量漸増パート： 1.6~20 mgをQ3WでSC投与 用量拡大パート： 20 mgをQ3WでSC投与 <グループF (SC 投与) >*1 用量漸増パート： 第1サイクルの第1、8及び15日目に5/15/45 mg*2~5/45/90 mg*2をSC投与、第2サイクルは第1日目に第1サイクルの第15日目と同用量をQ3W、第3サイクル以降は第1日目に45 mgをQ3WでそれぞれSC投与 用量拡大パート (F2 FL RP2D コホートを含む)： 第1サイクルの第1、8及び15日目に5/15/45 mg*2又は5/45/45 mg*2をSC投与後、第2サイクル以降は第1日目に45 mgをQ3WでSC投与	有効性 安全性 PK
	参考	海外	CO41942	I b/II	FL患者	120 ①80 ②40	①SC群：LEN*4との併用で、本薬を第1サイクルの第1、8及び15日目に5/45/45 mg*2をSC投与後、第2サイクル以降は第1日目に45 mgをQ4WでSC投与 ②IV群：LEN*4との併用で、本薬を第1サイクルの第1、8及び15日目に1/2/30 mg*2をIV投与後、第2サイクル以降は第1日目に30 mgをQ4WでIV投与

*1：第8サイクル終了後にCRが得られた患者では投与を終了し、SD又はPRが得られた患者では最大17サイクルまで投与を継続、*2：第1日目/第8日目/第15日目の各日の投与量、*3：疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り投与を継続、最大12サイクル投与、*4：LENは第2サイクル以降の第1~21日目に20 mgをQDで経口投与

また、各臨床試験における対象患者は表10のとおりであった。

表 10 各臨床試験の対象患者

試験名	グループ/パート		コホート		投与経路	対象患者	
JO40295	用量拡大パート		用量拡大		IV	2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL ^{*1}	
	-		2L+FL SC		SC ^{*2}	1 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL ^{*1}	
			3L+FL SC		SC	2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL ^{*1}	
GO29781	グループ B	用量拡大パート	B11 RP2D	B11 FL RP2D	IV	2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL ^{*1}	
	グループ D	用量漸増パート	D1~D6		SC	再発又は難治性の FL (Grade 1~3B)、MZL、低悪性度 NHL からの形質転換、RS、DLBCL、PMBCL、SLL 又は MCL	
		用量拡大パート	D6 (DLBCL/tr FL)			2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の DLBCL 又は trFL	
	グループ F	用量漸増パート	F1~F3			再発又は難治性の FL (Grade 1~3B)、MZL、低悪性度 NHL からの形質転換、RS、DLBCL、PMBCL、SLL 又は MCL	
		用量拡大パート	F1	F1 FL		2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL ^{*1}	
				F1 DLBCL/tr FL		2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の DLBCL 又は trFL	
			F2 RP2D	F2 FL RP2D		2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL ^{*1}	
F2 DLBCL/tr FL RP2D				2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の DLBCL 又は trFL			
CO41942	非無作為化パート		SC 群		SC ^{*2}	未治療の FL ^{*1}	
			IV 群		IV ^{*2}		
	無作為化パート		SC 群		SC ^{*2}		1 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL ^{*1}
			IV 群		IV ^{*2}		

- : 該当なし、*1 : FL (Grade 1~3A)、*2 : LEN との併用

臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : JO40295 試験<2018 年 3 月~実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 10 月 13 日 (用量拡大コホート)、2024 年 4 月 4 日 (2L+FL SC コホート)、2024 年 3 月 4 日 (3L+FL SC コホート)] >)

再発又は難治性の B-NHL 患者⁷⁾ (目標症例数 : 用量拡大コホート 19 例、2L+FL SC コホート 17 例、3L+FL SC コホート 5 例) を対象に、本薬単独投与又は本薬/LEN 投与の安全性、有効性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、用量拡大コホートは 12 施設で、2L+FL SC コホートは 10 施設で、3L+FL SC コホートは 7 施設で実施された。

用法・用量は、用量拡大コホート、2L+FL SC コホート及び 3L+FL SC コホートについて、表 11 のとおり本薬が投与された。用量拡大コホート及び 3L+FL SC コホートでは、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り 8 サイクル投与を継続し、第 8 サイクル終了時点で CR が得られた患者は投与を中止し、PR 又は SD が得られた患者は、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 17 サイクルまで投与を継続することとされた。2L+FL SC コホートでは、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 12 サイクルまで投与を継続することとされた。なお、用量拡大コホートの成績については、本

⁷⁾ 用量拡大コホート及び 3L+FL SC コホートは、再発又は難治性の CD20 陽性の FL (Grade 1~3A) であることが組織学的に確認され、過去に抗 CD20 モノクローナル抗体製剤及びアルキル化剤を含む 2 レジメン以上の全身化学療法による前治療歴を有する患者が対象とされた。2L+FL SC コホートは、再発又は難治性の CD20 陽性の FL (Grade 1~3A) であることが組織学的に確認され、1 レジメン以上の全身化学療法による前治療歴を有する患者が対象とされた。

薬 IV 投与製剤の承認申請時に評価済みであること（「令和 6 年 11 月 21 日付け審査報告書 ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg」参照）から、当該成績の記載は省略する。また、本報告書では、本剤の投与対象及び用法・用量を踏まえ、3L+FL SC コホートの結果を中心に記載する。

表 11 JO40295 試験における本薬の用法・用量^{*1}

投与経路	コホート	第 1 サイクル			第 2 サイクル	第 3 サイクル以降	併用薬
		第 1 日目	第 8 日目	第 15 日目	第 1 日目	第 1 日目	
IV	用量拡大	1	2	60	60	30	—
SC	3L+FL SC	5	45	45	45	45	—
	2L+FL SC	5	45	45	45	45	LEN ^{*2}

投与量 (mg)、—：該当なし、*1：用量拡大コホート及び 3L+FL SC コホートでは 1 サイクル 3 週間 (21 日間)、2L+FL SC コホートでは第 1 サイクルは 1 サイクル 3 週間 (21 日間)、第 2 サイクル以降は 1 サイクル 4 週間 (28 日間)、*2：第 2 サイクル以降の第 1～21 日目に 20 mg を QD で経口投与することとされた。

本試験の 3L+FL SC コホートに登録された 5 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。なお、本コホートにおける有効性の評価は統計学的な仮説に基づかない。

有効性について、3L+FL SC コホートにおいて主要評価項目とされた Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく中央判定による CR 率は、表 12 のとおりであった。

表 12 最良総合効果及び CR 率 (JO40295 試験、中央判定、2024 年 3 月 4 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	3L+FL SC コホート 5 例
CR	5 (100)
PR	0
SD	0
PD	0
NE	0
CR 率 [95%CI [*]] (%)	100 [47.8, 100]

*：Clopper-Pearson 法

安全性について、2L+FL SC コホート及び 3L+FL SC コホートにおいて、治験薬投与期間中から投与終了 90 日後又は次治療開始のいずれか早い時点までの死亡は認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : GO29781 試験 < 2015 年 9 月～実施中 [データカットオフ日：2021 年 8 月 27 日 (B11 FL RP2D コホート)、2024 年 2 月 1 日 (グループ D 及び F)] >)

再発又は難治性の B 細胞性腫瘍患者⁸⁾ (目標症例数：用量漸増パート 130～226 例 (B-NHL：100～166 例、CLL：30～60 例)、用量拡大パート 290～610 例 (F2 RP2D コホート：90 例⁹⁾を含む) を対象に、本薬の有効性及び安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。グループ D 及び F は海外 37 施設で実施された。

⁸⁾ F2 FL RP2D コホートは、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤及びアルキル化剤を含む 2 レジメン以上の全身化学療法による前治療歴を有する再発又は難治性の FL (Grade 1～3A) 患者が対象とされた。

⁹⁾ PPK 解析の結果から本薬 IV 投与に対する本薬 SC 投与の AUC_{0-84d} 及び C_{trough, C3A} の幾何平均比がそれぞれ 1.06 及び 1.57 と推定され、変動係数が 50% であった場合、検出力 80%、有意水準 (片側) 0.05 で非劣性マージンを 0.8 とした非劣性を判定するためには 36 例が必要とされた。目標症例数を 90 例とした場合、PK の非劣性を示すための検出力は十分であり、CR 率の 95%CI 幅が ±11% を超えずに推定できることを踏まえ、設定した。

用法・用量は、1サイクルを3週間（21日間）として、グループBの用量拡大パート、並びにグループD及びFの用量漸増パート及び用量拡大パートにおいて、表13のとおり本薬が投与された。疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り8サイクル投与を継続し、第8サイクル終了時点でCRが得られた患者は投与を中止し、PR又はSD得られた患者は、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大17サイクルまで投与を継続することとされた。なお、グループBの用量拡大パートの成績については、本薬IV投与製剤の承認申請時に評価済みであること（「令和6年11月21日付け審査報告書 ルンスミオ点滴静注1mg、同点滴静注30mg」参照）から、当該成績の記載は省略する。

表13 GO29781試験における本薬の用法・用量*

投与経路	パート	コホート	第1サイクル			第2サイクル	第3サイクル以降
			第1日目	第8日目	第15日目	第1日目	第1日目
IV	グループB 用量拡大	B11 FL RP2D	1.0	2.0	60	60	30
	グループD 用量漸増	D1~D6	1.6~20	—	—	第1サイクル 第1日目と同用量	第1サイクル 第1日目と同用量
	グループD 用量拡大	D6 (DLBCL/tr FL)	20	—	—	20	20
SC	グループF 用量漸増	F1	5	15	45	45	45
		F2	5	45	45	45	
		F3	5	45	90	90	
	グループF 用量拡大	F1 FL F1 DLBCL/tr FL	5	15	45	45	
		F2 F2 FL RP2D RP2D F2 DLBCL/tr FL RP2D	5	45	45	45	

*：投与量（mg）

F2 FL RP2D コホートに登録された94例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。また、グループDに登録された27例及びグループFに登録された14例¹⁰⁾が、DLTの評価対象とされた。さらに、治験薬が1回以上投与され、投与後に評価可能な濃度測定値が1つ以上ある158例（B11 FL RP2D コホート：90例、F2 FL RP2D コホート：68例）がPKの解析対象集団とされた。このうち、第4サイクル投与前の採血ができなかった患者等¹¹⁾を除いた109例（B11 FL RP2D コホート：61例、F2 FL RP2D コホート：48例）がC_{trough, C3}の解析対象とされた。

DLTの評価期間とされたグループDの用量漸増パートの第1サイクル（21日間）において、DLTは1例（D1（1.6mg）コホート：Grade4の好中球減少症¹²⁾）に認められたが、MTDには到達しなかった。また、グループFの用量漸増パートの第1サイクル（21日間）において、DLTは認められず、MTDには到達しなかった。

本試験のF2 FL RP2D コホートの主要評価項目はAUC_{0-84d}及びC_{trough, C3}とされ、B11 FL RP2D コホートに対するF2 FL RP2D コホートのAUC_{0-84d}及びC_{trough, C3}の幾何平均比の90%CIの下限值が非劣性マージン（0.8）を上回る場合に、非劣性が示されたと判断することとされた。

¹⁰⁾ グループD（用量漸増パート）のコホートD1は6例、D2及びD3は3例、D4及びD5は4例、D6は7例。グループF（用量漸増パート）のコホートF1は7例、F2は4例、F3は3例

¹¹⁾ ①第4サイクル投与前の検体が採取ができなかった、又は許容期間外に検体が採取された患者、②第2又は3サイクルに予定された用量から20%以上を超えて逸脱のあった患者、及び③第2及び3サイクルの合計で7日を超える投与延期があった患者

¹²⁾ 71歳男性、第1サイクル第15日目にGrade4の好中球減少が認められ、本薬を休薬し、発症から9日目に回復した。本薬との因果関係が否定されなかった。

B11 FL RP2D コホート及び F2 FL RP2D コホートの AUC_{0-84d} 及び C_{trough, C3} はそれぞれ表 14 及び表 15 のとおりであり、いずれも幾何平均比の 90%CI の下限値は非劣性マージン (0.8) を上回った。

表 14 本薬の AUC_{0-84d}

	B11 FL RP2D コホート	F2 FL RP2D コホート
例数	90	68
AUC _{0-84d} (µg・day/mL)	248.3 (57.8)	262.2 (50.1)
幾何平均比 [90%CI]	1.06 [0.92, 1.21]	
幾何平均値 (幾何変動係数%)		

表 15 本薬の C_{trough, C3}

	B11 FL RP2D コホート	F2 FL RP2D コホート
例数	61	48
C _{trough, C3} (µg/mL)	1.7 (45.6)	2.4 (52.3)
幾何平均比 [90%CI]	1.39 [1.20, 1.61]	
幾何平均値 (幾何変動係数%)		

有効性¹³⁾ について、F2 FL RP2D コホートにおいて副次評価項目の 1 つとされた改訂版悪性リンパ腫効果判定基準 (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) を一部改変した基準¹⁴⁾ に基づく中央判定による CR 率は、表 16 のとおりであった。

表 16 最良総合効果及び CR 率 (GO29781 試験、中央判定、2024 年 2 月 1 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	F2 FL RP2D コホート 94 例
CR	55 (58.5)
PR	15 (16.0)
SD	13 (13.8)
PD	7 (7.4)
NE	0
CR 率 [95%CI*] (%)	58.5 [47.9, 68.6]

* : Clopper-Pearson 法

安全性¹³⁾ について、本薬投与期間中から投与終了90日後又は次治療開始のいずれか早い時点までの死亡は、以下のとおりであった。

グループDの用量漸増パートにおいて、死亡は認められなかった。

グループDの用量拡大パートにおいて、死亡は6/21例(28.6%)に認められた。疾患進行(5例)を除く死因は、呼吸不全1例であり、本薬との因果関係は否定された。

グループFの用量漸増パートにおいて、死亡は認められなかった。

¹³⁾ グループ B の用量拡大パート (B11 FL RP2D コホートを含む) の成績については、IV 投与製剤の承認時に評価済みであることから、当該成績の記載は省略した (「令和 6 年 11 月 21 日付け審査報告書 ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg」参照)。

¹⁴⁾ 改訂版悪性リンパ腫効果判定基準の一部不明瞭な規定の明確化 (下記参照)、FL 以外の疾患に関する基準の削除等の改変が行われた。

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

グループ F の用量拡大パートの F1 コホートのうち、①F1 FL コホートでは死亡は認められず、②F1 DLBCL/trFL コホートでは死亡は 7/22 例 (31.8%) に認められた。疾患進行 (4 例) を除く死因は、COVID-19 肺炎 2 例、大腸穿孔 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

グループ F の用量拡大パートの F2 RP2D コホートのうち、①F2 FL RP2D コホート、②F2 DLBCL/trFL コホートにおいて、死亡は①8/94 例 (8.5%)、②8/41 例 (19.5%) に認められた。疾患進行 (①3 例及び②4 例) を除く死因は、①COVID-19 肺炎 2 例、COVID-19、全身健康状態悪化及び HLH 各 1 例、②COVID-19 肺炎 2 例、COVID-19 及び敗血症性ショック各 1 例であった。このうち、①COVID-19 肺炎及び HLH 各 1 例、②COVID-19 肺炎 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.4-1 : CO41942 試験<2020 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 2 月 1 日]>)

安全性について、本薬投与期間中から投与終了 90 日後又は次治療開始のいずれか早い時点までの死亡は、本薬 SC 投与群 5/78 例 (6.4%)、本薬 IV 投与群 2/39 例 (5.1%) に認められた。死因は、本薬 SC 投与群で COVID-19 肺炎、COVID-19、全身健康状態悪化、呼吸不全及びインフルエンザ性肺炎各 1 例、本薬 IV 投与群で COVID-19 肺炎 2 例であった。うち、本薬 SC 投与群の COVID-19 肺炎及び呼吸不全各 1 例、並びに本薬 IV 投与群の COVID-19 肺炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬 SC 投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の FL 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (GO29781 試験) の F2 FL RP2D コホート及び国内第 I 相試験 (JO40295 試験) の 3L+FL SC コホートであると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者に対して、本薬 SC 投与の有効性は、本薬 IV 投与と同様に期待できると判断した。

7.R.2.1 有効性に係る評価項目及び評価方法について

申請者は、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートで設定した有効性に係る評価項目について、以下のように説明している。

下記の点を踏まえると、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート (本薬 IV 投与) に対する F2 FL RP2D コホート (本薬 SC 投与) の AUC_{0-84d} 及び $C_{trough, C3}$ の非劣性を評価することにより本薬 SC 投与の有効性を推測可能と考え、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートの主要評価項目として AUC_{0-84d} 及び $C_{trough, C3}$ を設定し、B11 FL RP2D コホートに対する F2 FL RP2D コホートの幾何平均比の 90% CI の下限値が 0.8 を上回ることを非劣性の判定規準とした。

- 本薬の IV 投与は、2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL に対する一定の有効性が示されていること（「令和 6 年 11 月 21 日付け審査報告書 ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg」参照）
- AUC_{0-84d} は本薬の曝露量を反映する指標であり、CR 率との ER 解析の結果が得られていること
- $C_{trough, C3}$ は AUC_{0-84d} と同様に本薬の曝露量を反映する指標であり、実測値として結果が得られること
- AUC_{0-84d} と CR 率の ER 解析から、本薬を既承認用法・用量で IV 投与した際の AUC_{0-84d} は ER 曲線のプラトーの範囲にあり、 AUC_{0-84d} が 20%低下しても CR 率の低下は 1%未満と見込まれたこと

また、疾患に伴う臨床症状（発熱、盗汗等）の改善につながること（Ann Oncol 2008; 19: 570-6）から、2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者において CR が得られることは、臨床的に意義があると考え、本薬 SC 投与の有効性を評価する目的で、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートの副次評価項目及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートの主要評価項目として、CR 率を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートの評価項目に係る申請者の説明、並びに AUC_{0-84d} 及び $C_{trough, C3}$ の非劣性マージンの設定について一定の理解は可能である。一方で、CR 率については、両試験のいずれも事前の成功基準等が設定されていなかったことを考慮すると、当該試験の成績に基づき、本薬 SC 投与の有効性を評価することには限界があると考え。したがって、本薬 SC 投与の有効性については、GO29781 試験の AUC_{0-84d} 及び $C_{trough, C3}$ の結果に加え、得られた CR 率の結果も踏まえて、総合的に評価することとした。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

申請者は、本薬 SC 投与の有効性について、以下のように説明している。

GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートの主要評価項目とされた AUC_{0-84d} 及び $C_{trough, C3}$ の結果から、B11 FL RP2D コホートに対する F2 FL RP2D コホートの AUC_{0-84d} 及び $C_{trough, C3}$ の非劣性が示された（7.1.2.1 参照）。

また、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート（本薬 SC 投与）と B11 FL RP2D コホート（本薬 IV 投与）に組み入れられた患者の背景について、有効性の解釈に影響を及ぼす明確な差異は認められなかったこと¹⁵⁾ から、既承認の本薬 IV 投与と比較することで、本薬 SC 投与の有効性を検討した。

GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートにおいて副次評価項目とされた中央判定による CR 率及び B11 FL RP2D コホートにおいて主要評価項目とされた中央判定による CR 率（「令和 6 年 11 月 21 日付け審査報告書 ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg」参照）は、表 17 のとおりであり、各コホート

¹⁵⁾ F2 FL RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホートは、いずれも、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤及びアルキル化剤を含む 2 レジメン以上の全身化学療法による前治療歴を有する再発又は難治性の FL (Grade1~3A) 患者が対象とされた。CR 率の結果に影響を与える可能性のある因子（①6 cm 以上の巨大腫瘍病変の有無、②POD24 の有無、③ECOG PS スコア、④前治療歴数、④年齢、⑤Ann Arbor 病期、⑥FLIPI スコア及び⑦抗 CD20 抗体療法抵抗性の有無）について、6 cm 以上の巨大腫瘍病変を有する患者割合、POD24 の患者割合、ECOG PS スコア 1 の患者の割合及び 3 レジメン以上の前治療歴を有する患者の割合において両コホート間で 10%以上の差異は認められなかった。B11 FL RP2D コホートと比較して、F2 FL RP2D コホートでは、65 歳以上の患者の割合、Ann Arbor 病期Ⅲ又はⅣの患者割合及び FLIPI スコア 3 以上の患者の割合が 10%以上高かった一方、抗 CD20 抗体療法抵抗性の患者割合は 10%以上低かった。

の CR 率に明確な差異は認められなかった。なお、いずれのコホートも、改訂版悪性リンパ腫効果判定基準を一部改変した基準¹⁴⁾に基づいて評価された。

表 17 最良総合効果及び CR 率 (GO29781 試験、中央判定)

最良総合効果	例数 (%)	
	F2 FL RP2D コホート SC 投与 94 例 ^{*1}	B11 FL RP2D コホート IV 投与 90 例 ^{*2}
CR	55 (58.5)	52 (57.8)
PR	15 (16.0)	19 (21.1)
SD	13 (13.8)	8 (8.9)
PD	7 (7.4)	9 (10.0)
NE	0	0
CR 率 [95%CI ^{*3}] (%)	58.5 [47.9, 68.6]	57.8 [46.9, 68.1]

*1：4 例は、ベースライン後の腫瘍評価がなく効果判定が実施されていない症例であり、非 CR 例として取り扱われた、*2：2 例は、ベースライン後の腫瘍評価がなく効果判定が実施されていない症例であり、非 CR 例として取り扱われた、*3：Clopper-Pearson 法

また、標的病変の腫瘍サイズ (二方向積和) のベースラインからの最大変化率は、図 3 のとおりであった。

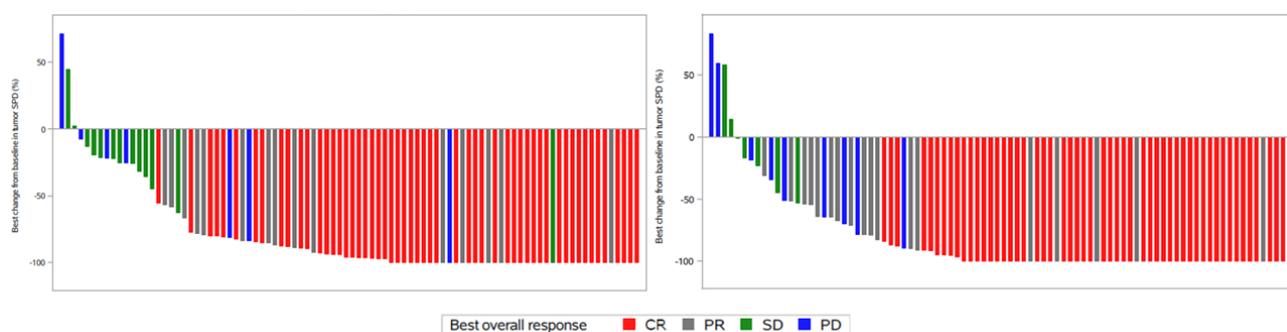


図 3 標的病変の腫瘍サイズ (二方向積和) のベースラインからの最大変化率
(GO29781 試験、中央判定、有効性解析対象集団^{*1})

(左図：F2 FL RP2D コホート、右図：B11 FL RP2D コホート^{*2})

*1：F2 FL RP2D コホート (94 例からベースライン後の腫瘍評価がなく効果判定が実施されていない 4 例を除外した 90 例) 及び B11 FL RP2D コホート (90 例からベースライン後の腫瘍評価がなく効果判定が実施されていない 2 例を除外した 88 例) の結果

*2：「令和 6 年 11 月 21 日付け審査報告書 ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg」の図 8 の左図の再掲

副次評価項目とされた中央判定による CR の持続期間の中央値 [95%CI] (カ月) は、F2 FL RP2D コホートで 20.8 [18.8, NE]、B11 FL RP2D コホートで NE [14.6, NE] (「令和 6 年 11 月 21 日付け審査報告書 ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg」参照) であった。

なお、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートにおいて、pseudo progression¹⁶⁾ の要因となり得る腫瘍フレアは認められなかったこと等から、当該コホートにおいて PD と判定された患者が pseudo progression であった可能性は低いと考えた¹⁷⁾。

また、日本人患者における本薬 SC 投与の有効性について、JO40295 試験の 3L+FL SC コホートにおいて主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく中央判定による CR 率及び用量拡大コホートにおいて主要評価項目とされた改訂版悪性リンパ腫効果判定基準を一部改変した基準¹⁴⁾に基づく中央判定による CR 率（「令和 6 年 11 月 21 日付け審査報告書 ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg」参照）は、表 18 のとおりであり、各コホートの CR 率に明確な差異は認められなかった。

表 18 最良総合効果及び CR 率 (JO40295 試験、中央判定)

最良総合効果	例数 (%)	
	3L+FL SC コホート SC 投与 5 例	用量拡大コホート IV 投与 19 例 ^{*1}
CR	5 (100)	13 (68.4)
PR	0	2 (10.5)
SD	0	0
PD	0	2 (10.5)
NE	0	0
CR 率 [95%CI ^{*2}] (%)	100 [47.8, 100.0]	68.4 [43.4, 87.4]

*1：2 例は、ベースライン後の腫瘍評価がなく効果判定が実施されていない症例であり、CR 率算出の際には非 CR 例として取り扱われた、*2：Clopper-Pearson 法

標的病変の腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率は、図 4 のとおりであった。

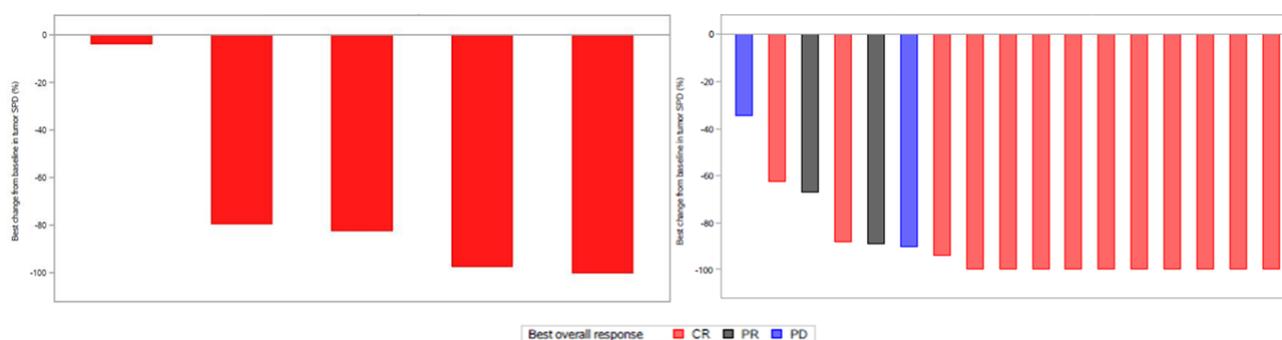


図 4 標的病変の腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率
(JO40295 試験、中央判定、有効性解析対象集団^{*1})

(左図：3L+FL SC コホート、右図：用量拡大コホート^{*2})

*1：3L+FL SC コホート（5 例）及び用量拡大コホート（19 例からベースライン後の腫瘍評価がなく効果判定が実施されていない 2 例を除外した 17 例）の結果

*2：「令和 6 年 11 月 21 日付け審査報告書 ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg」の図 8 の右図の再掲

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

¹⁶⁾ 免疫系に作用する分子標的薬により、免疫細胞が浸潤することや、浸潤に伴う炎症性サイトカイン等の放出により浮腫や炎症（腫瘍フレア）が惹起されることで、投与開始初期に腫瘍病変サイズが増大する等の PD に類似した症状（pseudo progression）を呈することが報告されている（Cancer Biol Med 2019; 16: 655-70、Eur J Nucl Med Mol Imaging 2022; 49: 2447-9）。本薬は T 細胞を介した免疫の活性化を誘導することから pseudo progression が発生する可能性があると考えられるものの、現時点で本薬と pseudo progression の関連性については明確ではない。

¹⁷⁾ JO40295 試験の 3L+FL SC コホートでは PD と判定された患者はみられなかった。

GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートの CR 率の結果に基づき本薬 SC 投与の有効性を評価することには限界があるものの (7.R.2.1 参照)、下記の点等を考慮すると、2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者に対する本薬 SC 投与は、本薬 IV 投与と同様の有効性が期待できると判断した。

- GO29781 試験の主要評価項目とされた AUC_{0-84d} 及び $C_{trough, C3}$ について、事前に設定された非劣性の基準を満たしたこと (7.1.2.1 参照)
- GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホートはランダム化されていないこと、実施時期が異なること等から両コホートの結果の比較には限界があるものの、FL の予後との関連が報告されている因子について、各コホートに組み入れられた患者間で明確な偏りは認められず、CR 率に明確な差異は認められなかったこと
- JO40295 試験において本薬を SC 投与された日本人症例数は限られているものの、以下の点等を考慮すると、日本人患者においても本薬 SC 投与の有効性は期待できると考えること
 - 再発又は難治性の FL の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと
 - 再発又は難治性の FL 患者に対する本薬 IV 投与の有効性及び安全性に明確な国内外差は認められていないこと (「令和 6 年 11 月 21 日付け審査報告書 ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg」等参照)
 - 日本人患者に本薬を申請用法・用量で SC 投与したときの曝露量について、外国人患者と比較して低くなる傾向は認められなかったこと (6.2.5 参照)

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の FL 患者に対する本薬 SC 投与時に特に注意を要する有害事象は、本薬 IV 投与の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象 (CRS、神経学的事象 (ICANS 含む)、感染症、血球減少、TLS 及び腫瘍フレア) であると判断した。

また、機構は、本薬 SC 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬 SC 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートにおいて認められた安全性情報を基に、本薬 SC 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートにおける本薬 SC 投与の安全性の概要は、表 19 のとおりであった。

表 19 本薬 SC 投与における安全性の概要 (GO29781 試験及び JO40295 試験*)

	例数 (%)	
	GO29781 試験	JO40295 試験
	F2 FL RP2D コホート 94 例	3L+FL SC コホート 5 例
全有害事象	93 (98.9)	5 (100)
Grade 3 以上の有害事象	48 (51.1)	1 (20.0)
死亡に至った有害事象	8 (8.5)	0
重篤な有害事象	37 (39.4)	1 (20.0)
投与中止に至った有害事象	7 (7.4)	0
休薬に至った有害事象	38 (40.4)	1 (20.0)
減量に至った有害事象	0	0

*: データカットオフ日は、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートは 2024 年 2 月 1 日、JO40295 試験の 3L+FL SC コホートは 2024 年 3 月 4 日

GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートにおいて、一定以上の発現が認められた有害事象は表 20 のとおりであった。

表 20 本薬 SC 投与により一定以上の発現が認められた有害事象*1 (GO29781 試験及び JO40295 試験)

PT*2	例数 (%)	
	GO29781 試験	JO40295 試験
	F2 FL RP2D コホート 94 例	3L+FL SC コホート 5 例
全 Grade の有害事象		
注射部位反応	57 (60.6)	5 (100)
疲労	33 (35.1)	1 (20.0)
CRS	29 (30.9)	1 (20.0)
下痢	19 (20.2)	0
血中 LDH 増加	1 (1.1)	3 (60.0)
不眠症	14 (14.9)	2 (40.0)
便秘	13 (13.8)	2 (40.0)
発疹	10 (10.6)	2 (40.0)
発熱	10 (10.6)	2 (40.0)
皮膚乾燥	10 (10.6)	2 (40.0)
腹痛	7 (7.4)	2 (40.0)
注入に伴う反応	0	2 (40.0)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	10 (10.6)	0
好中球数減少	8 (8.5)	0
貧血	6 (6.4)	0
低リン血症	5 (5.3)	0
死亡に至った有害事象		
悪性新生物進行	3 (3.2)	0
COVID-19 肺炎	2 (2.1)	0
本薬との因果関係が否定されなかった死亡に至った有害事象		
COVID-19 肺炎	1 (1.1)	0
重篤な有害事象		
CRS	14 (14.9)	0
本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象		
CRS	14 (14.9)	0
本薬の休薬に至った有害事象		
COVID-19	12 (12.8)	0
好中球減少症	5 (5.3)	0
好中球数減少	5 (5.3)	0

*1: 全有害事象は発現割合が 20%以上、かつ、複数例に認められた事象、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の休薬に至った有害事象は発現割合が 5%以上、かつ、複数例に認められた事象、死亡に至った有害事象は複数例に認められた事象を記載した、*2: GO29781 試験では MedDRA ver.26.1、JO40295 試験では MedDRA ver. 20.1

申請者は、①本薬 SC 投与と本薬 IV 投与の安全性のプロファイルの差異及び②本薬 SC 投与の安全性の国内外差について、それぞれ以下のように説明している。

① 本薬 SC 投与と本薬 IV 投与の安全性のプロファイルの差異について

GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート (SC 投与) 及び B11 RP2D コホート (IV 投与) における本薬投与の安全性の概要は、表 21 のとおりであった。

表 21 本薬投与における安全性の概要 (GO29781 試験)

	例数 (%)	
	F2 FL RP2D コホート	B11 FL RP2D コホート
	SC 投与 94 例	IV 投与 90 例
全有害事象	93 (98.9)	90 (100)
Grade 3 以上の有害事象	48 (51.1)	63 (70.0)
死亡に至った有害事象	8 (8.5)	2 (2.2)
重篤な有害事象	37 (39.4)	42 (46.7)
投与中止に至った有害事象	7 (7.4)	4 (4.4)
休薬に至った有害事象	38 (40.4)	33 (36.7)
減量に至った有害事象	0	5 (5.6)

GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート (IV 投与) と比較して、F2 FL RP2D コホート (SC 投与) で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、表 22 のとおりであった。なお、B11 FL RP2D コホートと比較して、F2 FL RP2D コホートで発現割合が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 22 本薬 IV 投与と比較して本薬 SC 投与で発現割合が 10%以上高かった有害事象* (GO29781 試験、F2 FL RP2D コホート (SC 投与) 及び B11 FL RP2D コホート (IV 投与))

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	F2 FL RP2D コホート	B11 FL RP2D コホート
	SC 投与 94 例	IV 投与 90 例
全 Grade の有害事象		
注射部位反応	57 (60.6)	0
COVID-19	18 (19.1)	3 (3.3)
本薬の休薬に至った有害事象		
COVID-19	12 (12.8)	2 (2.2)

*: データカットオフ日は、F2 FL RP2D コホートは 2024 年 2 月 1 日、B11 FL RP2D コホートは 2021 年 8 月 27 日

GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート (IV 投与) と比較して、F2 FL RP2D コホート (SC 投与) で発現割合が 10%以上低かった有害事象は、表 23 のとおりであった。なお、B11 FL RP2D コホートと比較して、F2 FL RP2D コホートで発現割合が 10%以上低かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象、本薬の休薬に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 23 本薬 IV 投与と比較して本薬 SC 投与で発現割合が 10%以上低かった有害事象*
(GO29781 試験、F2 FL RP2D コホート (SC 投与) 及び B11 FL RP2D コホート (IV 投与))

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	F2 FL RP2D コホート	B11 FL RP2D コホート
	SC 投与 94 例	IV 投与 90 例
全 Grade の有害事象		
CRS	29 (30.9)	41 (45.6)
頭痛	16 (17.0)	28 (31.1)
発熱	10 (10.6)	26 (28.9)
低リン血症	6 (6.4)	24 (26.7)
そう痒症	7 (7.4)	19 (21.1)
低カリウム血症	6 (6.4)	17 (18.9)
低マグネシウム血症	1 (1.1)	11 (12.2)
Grade 3 以上の有害事象		
低リン血症	5 (5.3)	15 (16.7)

* : データカットオフ日は、F2 FL RP2D コホートは 2024 年 2 月 1 日、B11 FL RP2D コホートは 2021 年 8 月 27 日

また、JO40295 試験の 3L+FL SC コホート (SC 投与) で複数例に発現し、かつ、用量拡大パート (IV 投与) と比較して 3L+FL SC コホートで発現割合が 20%以上高かった有害事象は、表 24 のとおりであった。なお、3L+FL SC コホートで複数例に発現し、かつ、用量拡大パートと比較して 3L+FL SC コホートで発現割合が 20%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象、本薬の休薬に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 24 本薬 IV 投与と比較して本薬 SC 投与で発現割合が 20%以上高かった有害事象*1,2
(JO40295 試験、3L+FL SC コホート (SC 投与) 及び用量拡大コホート (IV 投与))

PT (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)	
	3L+FL SC コホート	用量拡大パート
	SC 投与 5 例	IV 投与 19 例
全 Grade の有害事象		
注射部位反応	5 (100)	0
血中 LDH 増加	3 (60.0)	0
発熱	2 (40.0)	2 (10.5)
皮膚乾燥	2 (40.0)	2 (10.5)
不眠症	2 (40.0)	2 (10.5)
腹痛	2 (40.0)	0

*1 : 3L+FL SC コホート (SC 投与) で複数例に発現した事象を記載した、*2 : データカットオフ日は、3L+FL SC コホートは 2024 年 3 月 4 日、用量拡大パートは 2023 年 10 月 13 日

② 本薬 SC 投与の安全性の国内外差について

外国人患者 (GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート) と比較して、日本人患者 (JO40295 試験の 3L+FL SC コホート) で発現割合が 10%以上高く、かつ複数例に認められた有害事象は、表 25 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象、本薬の休薬に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 25 本薬 SC 投与において外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高かった有害事象^{*1,2}
(GO29781 試験 (F2 FL RP2D コホート) 及び JO40295 試験 (3L+FL SC コホート))

PT ^{*3}	例数 (%)	
	日本人集団 JO40295 試験 (3L+FL SC コホート)	外国人集団 GO29781 試験 (F2 FL RP2D コホート)
	5 例	94 例
全 Grade の有害事象		
注射部位反応	5 (100)	57 (60.6)
血中 LDH 増加	3 (60.0)	1 (1.1)
不眠症	2 (40.0)	14 (14.9)
便秘	2 (40.0)	13 (13.8)
発疹	2 (40.0)	10 (10.6)
発熱	2 (40.0)	10 (10.6)
皮膚乾燥	2 (40.0)	10 (10.6)
腹痛	2 (40.0)	7 (7.4)
注入に伴う反応	2 (40.0)	0

*1：日本人集団で複数例に発現した事象を記載した、*2：データカットオフ日は、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートは 2024 年 2 月 1 日、JO40295 試験の 3L+FL SC コホートは 2024 年 3 月 4 日、*3：GO29781 試験では MedDRA ver.26.1、JO40295 試験では MedDRA ver. 20.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の用量拡大パートと比較して、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートにおいて発現割合が高かった有害事象には注意が必要である。

また、本薬 SC 投与の安全性の国内外差について、検討された日本人症例数は限られていることから明確に結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象には注意が必要である。

機構は、本薬 SC 投与の開発目的の 1 つが CRS の発現割合及び重症度の軽減であったこと、及び本薬 IV 投与時と比較して本薬 SC 投与時に注射部位反応の発現割合が高かったことから、以下の項では当該事象に着目して検討を行った。

7.R.3.2 CRS

申請者は、本薬 SC 投与による CRS について、以下のように説明している。なお、本報告書では、特に記載のない限り、MedDRA PT「サイトカイン放出症候群」の重症度 (Grade) は ASTCT 基準 (Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38) に基づく結果を記載する。また、GO29781 試験では CRS の重症度 (Grade) は Lee 基準 (Blood 2014; 124: 188-95) に基づき評価されており、事後的に ASTCT 基準に基づき評価していること (「令和 6 年 11 月 21 日付け審査報告書 ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg」参照) から、ASTCT 基準では重症度の評価ができなかった事象については Grade 不明とされ、Grade 別の集計において収集されていない¹⁸⁾。

¹⁸⁾ CRS として悪寒、疼痛及び頭痛の有害事象が報告されたものの、発熱、高熱又は体温上昇としてコード化された徴候又は症状等の症状が記録されていなかった CRS (1 例)、並びに ASTCT コンセンサスでは重症度の評価ができなかった CRS (2 例) は、ASTCT コンセンサスに基づく Grade は不明とされた。

① 臨床試験における CRS の発現状況

CRS に関連する有害事象として、10 の MedDRA PT¹⁹⁾ を集計した。

GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートにおける CRS の発現状況は、表 26 及び表 27 のとおりであった。いずれのコホートにおいても、複数例に認められた本薬の投与中止に至った CRS 及び本薬の減量に至った CRS は認められなかった。

表 26 いずれかのコホートで認められた CRS の発現状況 (GO29781 試験及び JO40295 試験)

PT*	例数 (%)			
	GO29781 試験 (F2 FL RP2D コホート) 94 例		JO40295 試験 (3L+FL SC コホート) 5 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
CRS	30 (31.9)	3 (3.2)	1 (20.0)	0
CRS	29 (30.9)	2 (2.1)	1 (20.0)	0
HLH	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
毛細血管漏出症候群	1 (1.1)	0	0	0

* : GO29781試験はMedDRA ver.26.1、JO40295試験はMedDRA ver.20.1

表 27 重篤な CRS^{*1}等の発現状況 (GO29781 試験及び JO40295 試験)

PT* ²	例数 (%)	
	GO29781 試験 (F2 FL RP2D コホート) 94 例	JO40295 試験 (3L+FL SC コホート) 5 例
	死亡に至った CRS	
HLH	1 (1.1)	0
本薬との因果関係が否定できない死亡に至った CRS		
HLH	1 (1.1)	0
重篤な CRS		
CRS	14 (14.9)	0
HLH	1 (1.1)	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な CRS		
CRS	14 (14.9)	0
HLH	1 (1.1)	0
休薬に至った CRS		
CRS	2 (2.1)	0

*1 : 集計対象とされた事象の合計、*2 : GO29781 試験は MedDRA ver.26.1、JO40295 試験は MedDRA ver.20.1

本薬の投与開始から CRS の初回発現時期 (中央値 [範囲]) は、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートで 2 [1~20] 日、JO40295 試験の 3L+FL SC コホートで 10 日²⁰⁾ であった。

また、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートにおける本薬の投与時期別の CRS 発現状況の詳細は、表 28 のとおりであった。

¹⁹⁾ 「サイトカイン放出症候群」、「サイトカインストーム」、「ショック」、「マクロファージ活性化」、「血球貪食性リンパ組織球症」、「食食細胞性組織球症」、「毛細血管漏出症候群」、「毛細血管透過性増加」、「サイトカイン異常」及び「サイトカイン検査」。なお、MedDRA ver.20.1 では「血球貪食性リンパ組織球症」に該当する MedDRA PT、MedDRA ver. 26.1 では「食食細胞性組織球症」に該当する MedDRA PT はない。

²⁰⁾ JO40295 試験 3L+FL SC コホートの CRS に関連する事象は 1 例 (1 件) であった。

表 28 本薬の投与時期別の CRS の発現状況 (GO29781 試験、F2 FL RP2D コホート)

	CRS 発現例/本薬投与例 (%)			
	第 1 サイクル			第 2 サイクル以降
	第 1 日目 (5 mg)	第 8 日目 (45 mg)	第 15 日目 (45 mg)	第 1 日目 (45 mg)
全 Grade	18/94 (19.1)	13/94 (13.8)	3/94 (3.2)	0
Grade 1	15/94 (16.0)	8/94 (8.5)	0	0
Grade 2	3/94 (3.2)	5/94 (5.3)	0	0
Grade 3	0	0	2/94 (2.1)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	1/94 (1.1)	0

JO40295 試験の 3L+FL SC コホートにおける本薬の投与時期別の CRS 発現状況について、CRS が認められた患者は 1/5 例 (Grade 1) であり、当該患者における CRS の発現時期は第 1 サイクル第 8 日目 (45 mg) であった。

GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートにおいて、初回の 5 mg 投与 (第 1 サイクルの第 1 日目) 又は 45 mg 投与 (第 1 サイクルの第 8 日目) 後に CRS を発現した患者における、投与から CRS 発現までの期間は、表 29 のとおりであった。

表 29 CRS を発現した患者における投与から CRS 発現までの期間*1 (GO29781 試験、F2 FL RP2D コホート)

例数*2	初回の 5 mg 投与から CRS 発現までの期間 (例 (%))			
	24 時間以内	24~48 時間	48~72 時間	72 時間以降
20	11 (55.0)	7 (35.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
例数*3	初回の 45 mg 投与から CRS 発現までの期間 (例 (%))			
	24 時間以内	24~48 時間	48~72 時間	72 時間以降
13	0	5 (38.5)	3 (23.1)	5 (38.5)

*1: 同一患者で CRS を複数回発現した場合は初回 CRS を集計、*2: 初回の 5 mg 投与後に CRS を発現した患者の例数、*3: 初回の 45 mg 投与後に CRS を発現した患者の例数

JO40295 試験の 3L+FL SC コホートでは、CRS を発現した患者 1 例における、CRS 発現までの期間は 24~48 時間であった。

また、GO29781 試験において本薬が SC 投与されたコホート²¹⁾において、本薬投与により Grade 2 以上かつ重篤な CRS が認められた患者の詳細は、表 30 のとおりであった。なお、JO40295 試験の 3L+FL SC コホートでは当該患者は認められなかった。

²¹⁾ グループ D (用量漸増パート及び用量拡大パート) 及びグループ F (用量漸増パート F1、F2 及び F3 コホート、用量拡大パート F1 3L FL、F1 DLBCL/trFL、F2FL RP2D 及び F2 DLBCL/trFL コホート)

表 30 Grade 2 以上かつ重篤な CRS を発現した患者一覧 (GO29781 試験、2024 年 2 月 1 日データカットオフ)

パート・コホート名	年齢	性別	PT	最高 Grade	因果関係	発現時期*1	持続期間 (日)	本薬の投与変更	行った薬物治療*6	転帰
F2 FL RP2D コホート	7■	男	CRS	2	あり	1/9	5	なし	その他の対症療法	回復
	5■	男	CRS*2	3	あり	1/17	6	なし	TCZ その他の対症療法	回復
	6■	女	CRS	2	あり	1/2	1	なし	TCZ その他の対症療法	回復
	4■	女	CRS	2	あり	1/10	2	なし	その他の対症療法	回復
	6■	女	CRS	2	あり	1/11	4	なし	TCZ その他の対症療法	回復
	4■	男	HLH*3	5*4	あり	1/20	—	中止	副腎皮質ホルモン剤 その他の対症療法	死亡
	7■	女	CRS	2	あり	1/5	2	なし	副腎皮質ホルモン剤 TCZ その他の対症療法	回復
用量漸増 D コホート	5■	女	CRS	2	あり	1/1	3	なし	その他の対症療法	回復
用量漸増 F1 コホート	7■	女	CRS	2	あり	1/17	3	なし	TCZ その他の対症療法	回復
用量拡大 F1 DLBCL/trFL コホート	7■	女	CRS	2	あり	1/2	3	なし	TCZ その他の対症療法	回復
	7■	男	CRS	2	あり	1/46*5	6	なし	TCZ その他の対症療法	回復
用量拡大 F2 DLBCL/trFL コホート	7■	男	CRS	2	あり	1/2	2	なし	その他の対症療法	回復

—: 該当なし、*1: CRS を発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期 (日目)、*2: 第 1 サイクル 15 日目の本薬投与から 1 日後に発熱及び頻脈が認められ、第 17 日目に CRS と診断され、TCZ、酸素投与、昇圧剤等の治療が実施された、*3: CRS に関連した事象として集計された。第 1 サイクル 15 日目の本薬投与から 5 日後に消化器症状、AST 増加、血中ビリルビン増加等が認められた。本薬投与開始から第 25 日目に HLH (CTCAE ver. 4.0 Grade 2) と診断され、副腎皮質ホルモン剤投与等の治療を行うも 28 日目に死亡した、*4: CTCAE ver. 4.0、*5: 本薬投与開始から第 20 日目に COVID-19 (Grade 2) により休薬、第 44 日目に本薬 45 mg が投与された、*6: その他の対症療法には、酸素投与、輸液、昇圧剤投与等が含まれた

CRS 発現時に認められた臨床症状は表 31 のとおりであった。

表 31 CRS 発現時に 10%以上で認められた臨床症状及び臨床検査値異常の発現状況*1 (GO29781 試験及び JO40295 試験)

	例数 (%)	
	GO29781 試験 (F2 FL RP2D コホート) 28 例*2	JO40295 試験 (3L+FL SC コホート) 1 例
CRS		
発熱	27 (96.4)	1 (100)
低酸素症	6 (21.4)	0
低血圧	6 (21.4)	0
頻脈	4 (14.3)	0
悪寒	3 (10.7)	0
頭痛	3 (10.7)	0

*1: 各臨床症状及び臨床検査値異常の発現割合は、CRS 発現例数を分母として算出、*2: CRS として悪寒、疼痛及び頭痛の有害事象が報告がされたものの、発熱、高熱又は体温上昇としてコード化された徴候又は症状等の症状が記録されていないため CRS として集計されなかった 1 例を除く 28 例

② CRS に対する前投与について

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

- GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートの第 1 サイクルにおいて、本薬投与日に副腎皮質ホルモン剤 (DEX 20 mg 又は mPSL 80 mg の IV 又は経口投与) を投与する。第 2 サイクル以降は、副腎皮質ホルモン剤の前投与は任意としたが、以前の投与時に CRS が発現した患者は、再度の CRS が観察されなくなるまで副腎皮質ホルモン剤の前投与を必須とする。なお、副腎皮質ホルモンの前投薬の投与時期は規定しなかった。
- 解熱鎮痛剤 (アセトアミノフェン又は Paracetamol)、抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン塩酸塩等) の前投与を任意で実施する。なお、JO40295 試験の 3L+FL SC コホートでは本薬投与の 1 時間前に投与する旨を規定したものの、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートでは投与時期は規定しなかった。

③ 入院管理について

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、治験実施計画書において本薬 SC 投与に際して予め入院管理を必須と規定しなかったが、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートで CRS が発現した患者 29 例のうち、15 例²²⁾ が本薬投与後の CRS 発現を理由に入院管理が必要又は入院期間が延期となった。JO40295 試験の 3L+FL SC コホートでは CRS が発現した 1 例については、入院管理が必要又は入院期間が延期とはならなかった。なお、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートでは CRS が発現したために入院した患者のみ、JO40295 試験の 3L+FL SC コホートでは重篤な有害事象により入院した患者のみ症例報告書が収集されていたため、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートの残る 14 例及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートの 1 例が CRS 発現前に入院管理していたのか、CRS 発現にもかかわらず入院管理が不要とされていたのかは不明であった。

申請者は上記の内容等を踏まえ、再発又は難治性の FL 患者に対する本薬 SC 投与時の CRS の管理について、以下のように説明している。

CRS に対する前投与、CRS 管理ガイダンス²³⁾等の安全対策を講じて実施された臨床試験の結果、本薬 SC 投与は忍容可能であったことから、臨床試験に準じた CRS の管理方法等の内容について、添付文書及び資料を用いて注意喚起及び情報提供する。

また、入院管理の必要性について、本薬 IV 投与製剤の添付文書では初回の 60 mg 投与後 48 時間は入院管理とする旨を注意喚起しているものの、下記の点等を踏まえると、本薬 SC 投与時及び投与後一定期間の入院管理とするよう注意喚起する必要性は乏しく、患者の状態に応じた入院管理を検討する旨を注意喚起することが適切と考えた。

²²⁾ Grade 1 又は 2 の CRS が発現した患者が 13 例、Grade 3 の CRS が発現した患者が 1 例、Grade 5 (CTCAE) の HLH が発現した患者が 1 例であった。CRS を発現し入院した患者は 9 例 (10 件)、入院期間が延期となった患者は 6 例 (6 件) であった。入院時に治療薬 (副腎皮質ホルモン剤、TCZ 又は昇圧剤) 若しくは酸素投与を必要とした事象は 10 件であった。投与時期別の入院管理が必要となった患者について、初回 5 mg 投与時が 8 例 (8 件)、うち①CRS の発現により新たに入院した患者は 5 例 (5 件) 及び②入院管理が延長となった患者は 3 例 (3 件)、同様に、初回 45 mg 投与時が 6 例 (6 件)、うち①4 例 (4 件) 及び②2 例 (2 件)、2 回目 45 mg 投与時以降が 2 例 (2 件)、うち①1 例 (1 件) 及び②1 例 (1 件) であった。

²³⁾ GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートではそれぞれ、GO29781 試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートと同じ CRS 管理ガイダンスが用いられた (「令和 6 年 11 月 21 日付け審査報告書 ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg」の表 39 参照)

- GO29781 試験において、本薬 IV 投与と比較して本薬 SC 投与では、CRS の発現頻度が減少する傾向が認められ (7.R.3.1 参照)、本薬 SC 投与時に最も CRS の発現頻度が高かった第 1 サイクル第 1 日目でも 19.1%であったこと
- GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートにおいて、外来管理下で CRS が発現した場合にも入院管理が適切に実施され、CRS の管理が可能であったこと²⁴⁾
- 本薬 SC 投与にあたっては、本薬 IV 投与と同様に、24 時間体制で患者からの連絡を受けること、速やかに入院管理や検査等の対応が可能であること等の適切な体制下で使用するための施設要件を設定すること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CRS は本薬の作用機序との関連が考えられる特徴的な事象であり、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートにおいて本薬 SC 投与による CRS は一定頻度で認められ、さらに死亡例を含む重篤な CRS の発現も複数例に認められていることから、本薬 SC 投与に際しては CRS の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における CRS の発現状況に加え、CRS に対する予防投与、発現時の具体的な管理方法を、添付文書及び資材を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。

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

また、本薬 SC 投与に際しての入院管理については、下記の点等を考慮すると、少なくとも第 1 サイクル第 1 日目の 5 mg 投与後 48 時間は入院管理を必須とすることが適切と考える。

- CRS は時間経過により早期に重篤化するため CRS の発現時には迅速な治療介入が必要な病態であること
- 臨床試験における CRS の発現割合は本薬 IV 投与と比較して本薬 SC 投与で低い傾向が認められたものの、重篤な CRS は一定頻度で認められていること
- 第 1 サイクル第 1 日目 (5 mg) に最も CRS の発現割合が高い傾向にあり、CRS を発現した患者における投与から CRS 発現までの時期は概ね 48 時間未満であったこと (表 28 及び表 29 参照)

さらに、第 1 サイクルにおいては、第 1 日目以降の投与時にも CRS の発現が認められていることを踏まえると、第 1 サイクルの第 1 日目以外の投与時についても、患者の状態を踏まえ入院下での管理の必要性を慎重に検討することが適切と考える。したがって、入院管理に係る当該内容を添付文書等で注意喚起することが適切と判断した。

7.R.3.3 注射部位反応

申請者は、本薬 SC 投与による注射部位反応の発現状況について、以下のように説明している。

注射部位反応に関連する有害事象として、MedDRA HLT の「注射部位反応」に該当する PT を集計した。

²⁴⁾ CRS 発現により入院管理が必要となった患者 15 例 (16 件) のうち 6 件は入院管理下で CRS の管理が実施され、10 件は外来管理下で CRS が発現し入院管理に至った。

GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートにおける注射部位反応の発現状況は、表 32 のとおりであった。

表 32 いずれかのコホートで発現割合が 5%以上の注射部位反応*1 の発現状況 (GO29781 試験及び JO40295 試験)

PT*2	例数 (%)			
	GO29781 試験 (F2 FL RP2D コホート) 94 例		JO40295 試験 (3L+FL SC コホート) 5 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
注射部位反応	65 (69.1)	0	5 (100)	0
注射部位反応	57 (60.6)	0	5 (100)	0
注射部位紅斑	9 (9.6)	0	0	0
注射部位発疹	5 (5.3)	0	0	0

*1：集計対象とされた事象の合計、*2：GO29781試験はMedDRA ver.26.1、JO40295試験はMedDRA ver.20.1

なお、いずれのコホートにおいても、死亡に至った注射部位反応、重篤な注射部位反応、Grade 3 以上の注射部位反応、本薬の投与中止に至った注射部位反応及び本薬の減量に至った注射部位反応は認められなかった。本薬の休薬に至った注射部位反応は、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートにおいて 2 例 (2.1%：注射部位反応) であった。JO40295 試験の 3L+FL SC コホートに本薬の休薬に至った注射部位反応は認められなかった。

また、F2 FL RP2D コホート以外の GO29781 試験で本薬が SC 投与されたコホートにおける注射部位反応の発現状況について、GO29781 試験の DLBCL/ttFL コホートにおいて、重篤な注射部位反応が 1 例 (4.5%：注射部位反応) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。当該コホートを除くいずれのコホートにおいても、重篤な注射部位反応は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬 SC 投与との因果関係が否定できない重篤な注射部位反応の発現例は限られていたものの、臨床試験における発現割合が高かったことを考慮すると、臨床試験における注射部位反応の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

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

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

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン²⁵⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書²⁶⁾において、再発又は難治性の FL に対する本薬 SC 投与に関する記載は認められなかった。

申請者は、再発又は難治性の FL に対する本薬 SC 投与の臨床的位置付け及び本薬 IV 投与製剤との使い分けについて、以下のように説明している。

2 つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者を対象とした GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートの結果から、本薬 SC 投与は本薬 IV 投与と同様の有効性が期待でき、かつ、本薬に特徴的な有害事象である CRS の発現割合は本薬 IV 投与と比較して本薬 SC 投与で低い傾向が認められた (7.R.2.2 及び 7.R.3.2 参照)。加えて、本薬 IV 投与では点滴静注に長時間を要する一方、本薬 SC 投与では短時間での投与であり患者や医療従事者の負担が軽減されると期待されることから、再発又は難治性の FL 患者に対する本薬 SC 投与は、本薬 IV 投与に代わる新たな治療選択肢として位置付けられると考える。一方、本薬 SC 投与後の注射部位反応 (7.R.3.3 参照) 等を考慮すると、本薬 IV 投与にも一定の医療ニーズがあると考えられる。また、本剤と本薬 IV 投与製剤以外の抗悪性腫瘍剤との使い分けについては、既承認の抗悪性腫瘍剤等と本剤との臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、各薬剤の有効性、安全性、個々の患者の状態等を考慮した上で、医療現場において適切に選択されるものと考えられる。ただし、CAR-T 細胞療法であるチサゲンレクルユーセルは CAR-T 細胞製造に関連する待機期間、実施可能な医療機関等の点から患者の治療アクセスが限定的であること等を踏まえると、本薬 SC 投与は、CAR-T 細胞療法の実施可能施設へのアクセスが困難な再発又は難治性の FL 患者等の治療選択肢となることが想定される。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本剤の臨床的位置付けに関する申請者の説明を了承した。

本剤と本薬 IV 投与製剤との使い分けについて、申請者の説明は理解可能である。一方、本剤と本薬 IV 投与製剤以外の抗悪性腫瘍剤等との使い分けについては、本薬と既承認の抗悪性腫瘍剤又は再生医療等製品との臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、明確に結論付けることは困難であり、それぞれの有効性、安全性、個々の患者の状態等も考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものと考えられる。

7.R.4.2 本薬の効能・効果及び投与対象について

申請者は、本剤の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明している。

抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む 2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者を対象とした、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートにおいて本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該患者に対して本薬投与は推奨されると考える。また、いずれも FL の Grade 1~3A の患者が対象とされていたことから、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」と設定した。

²⁵⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 (2024 年版) (日本血液学会編)、NCCN ガイドライン (v.2.2025)、ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2021; 32: 298-308) 及び米国 NCI-PDQ (2025 年 6 月 13 日版)

²⁶⁾ 血液専門医テキスト改訂第 4 版 (日本血液学会編、2023)、新臨床腫瘍学改訂第 7 版 (日本臨床腫瘍学会編、2024)、Williams Hematology, 10th Edition (McGraw Hill Education, 2021, USA)、Wintrobe's Clinical Hematology, 15th Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA) 及び Principles & Practice of Oncology, 12th Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA)

< 効能・効果に関連する注意 >

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

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本剤の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、以下のとおり設定されていた。

< 用法・用量 >

通常、成人にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）として、21 日間を 1 サイクルとし、1 サイクル目は 1 日目に 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。

< 用法・用量に関連する注意 >

- 本薬投与による TLS を予防するため、本薬投与時は水分補給を十分に行うこと。
- 本薬投与による CRS があらわれることがあるので、1 サイクル目（1、8 及び 15 日目）については、本薬の投与前に、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、本薬の前回投与後に CRS があらわれた患者には、CRS があらわれなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤を前投与すること。また、サイクルによらず、本薬の投与前に、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。
- 本薬投与により以下の副作用が発現した場合には、症状、重症度等に応じて、以下の基準を目安に、本薬の投与中断等を考慮すること。

副作用	程度 ^{注)}	処置
CRS	Grade 1	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。
	Grade 2	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。
	Grade 3	症状が回復してから 72 時間以上経過していることを確認すること。次回投与は 1 回 5 mg とし、入院にて行うことを検討すること。
	Grade 3（再発） Grade 4	本薬の投与を中止すること。
ICANS	Grade 2	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。
	Grade 3	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。Grade 3 の症状が 7 日を超えて継続する場合は、本薬の投与中止を検討すること。
	Grade 3（再発） Grade 4	本薬の投与を中止すること。
血小板減少	50,000/mm ³ 未満	50,000/mm ³ 以上になるまで休薬を検討すること。
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）コンセンサスに準じる。

- 本薬投与延期後の再開時の投与方法に関しては、CRS を予防するために、以下のとおりとすること。

前回投与日・投与量		前回投与日からの期間 ^{注1)}	投与方法
1 サイクル目	1 日目 5 mg	2 週間を超える	1 サイクル目の 1 日目として 1 回 5 mg、8 日目に 1 回 45 mg で投与を再開し ^{注2)} 、その後のサイクルは 1 日目に 1 回 45 mg を投与すること。
	8 日目 45 mg	6 週間以上	1 サイクル目の 8 日目として 1 回 5 mg、15 日目に 1 回 45 mg で投与を再開し ^{注2)} 、その後のサイクルは 1 日目に 1 回 45 mg を投与すること。
	15 日目 45 mg	6 週間以上	2 サイクル目の 1 日目として 1 回 5 mg、8 日目に 1 回 45 mg で投与を再開し ^{注2)} 、その後のサイクルは 1 日目に 1 回 45 mg を投与すること。
2 サイクル目以降 45 mg		6 週間以上	1 日目に 1 回 5 mg、8 日目に 1 回 45 mg で投与を再開し ^{注2)} 、その後のサイクルは 1 日目に 1 回 45 mg を投与すること。

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

注 2) 本薬の投与前に、副腎皮質ホルモン剤を投与すること。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

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

<用法・用量>

通常、成人にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）として、21 日間を 1 サイクルとし、1 サイクル目は 1 日目に 5 mg、8 日目及び 15 日目に 45 mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 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。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与による TLS を予防するため、本薬投与時は水分補給を十分に行うこと。
- 本薬投与による CRS があらわれることがあるので、1 サイクル目（1、8 及び 15 日目）については、本薬の投与前に、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、本薬の前回投与後に CRS があらわれた患者には、CRS があらわれなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤を前投与すること。また、サイクルによらず、本薬の投与前に、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。
- 本薬投与により以下の副作用が発現した場合には、症状、重症度等に応じて、以下の基準を目安に、本薬の休薬等を考慮すること。

副作用	程度 ^{注)}	処置
CRS	Grade 1	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。
	Grade 2	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。
	Grade 3	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 5 mg とし、入院にて行うことを検討する。
	Grade 3 (再発)	本薬の投与を中止すること。
	Grade 4	
ICANS	Grade 2	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。
	Grade 3	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。Grade 3 の症状が 7 日を超えて継続する場合は、本薬の投与中止を検討すること。
	Grade 3 (再発)	本薬の投与を中止すること。
	Grade 4	
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) コンセンサスに準じる。

- 本薬休薬後の再開時の投与方法に関しては、CRS を予防するために、以下のとおりとすること。

前回投与日・投与量	前回投与日からの期間 ^{注1)}	投与方法
1 サイクル目	1 日目 5 mg	2 週間を超える
	8 日目 45 mg	6 週間以上
	15 日目 45 mg	6 週間以上
2 サイクル目以降 45 mg	6 週間以上	1 日目に 5 mg、8 日目に 45 mg で投与を再開し ^{注2、3)} 、その後は 1 日目に 45 mg を投与すること。

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

注 2) 本薬の投与前に、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。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5.1 本薬 SC 投与の用法・用量について

申請者は、本薬 SC 投与の用法・用量について、以下のように説明している。

GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートの用法・用量は、下記の点等を踏まえ、「21 日間を 1 サイクルとし、1 サイクル目は 1 日目に 5 mg、8 日目及び 15 日目に 45 mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 45 mg を 8 サイクルまで SC 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。

- 投与量・漸増方法の設定根拠
 - 本薬 5 mg SC 投与時の C_{max} が GO29781 試験のグループ B における本薬 1 mg IV 投与時の C_{max} と同程度と予想されたことから、本薬 SC 投与の初回用量は 5 mg が適切と考えたこと
 - GO29781 試験のグループ F の用量漸増パートにおいて、2 段階増量の F1 コホート (第 1 サイクルの第 1 日目に 5 mg、第 8 日目に 15 mg、第 15 日目に 45 mg) と 1 段階増量の F2 コホート

(第1サイクルの第1日目に5 mg、第8及び15日目に45 mg)を検討した結果、各漸増方法間で安全性プロファイルに明確な差異が認められなかったこと²⁷⁾等から、1段階増量が適切と考えたこと

- ▶ 第1サイクルの第1日目に5 mg、第8及び15日目に45 mg、第2サイクル以降は第1日目に45 mgをSC投与したGO29781試験のグループFの用量漸増パートF2コホートと、第1サイクルの第1日目に1 mg、第8日目に2 mg、第15日目に60 mg、第2サイクルの第1日目に60 mg、第3サイクル以降は第1日目に30 mgをIV投与したGO29781試験のB11 FL RP2Dコホートの本薬の血中濃度推移が類似していたこと(6.R.1、図2参照)
- 投与サイクル数の設定根拠
 - ▶ 本薬SC投与の開発に際して、本薬IV投与時の投与サイクル数の設定根拠と同様に、FLに対する既存治療期間、慢性毒性及び蓄積毒性のリスクを最小限に抑えること等を踏まえて、8サイクル(1サイクル21日間)投与とすること、第8サイクル終了時にCRが得られた患者では本薬の投与を中止し、PR又はSDの患者では最大17サイクル投与を継続することを規定した(「令和6年11月21日付け審査報告書 ルンスミオ点滴静注1 mg、同点滴静注30 mg」参照)。

上記の設定でGO29781試験のF2 FL RP2Dコホート及びJO40295試験の3L+FL SCコホートが実施され、本薬SC投与の臨床的有用性が認められたこと(7.R.2及び7.R.3参照)等から、両コホートの設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

なお、GO29781試験のF2 FL RP2Dコホートにおいて、第8サイクル終了時にCRが得られ、投与を中止した患者では24/41例でCRの維持²⁸⁾が確認された。また、GO29781試験のF2 FL RP2Dコホートにおいて、第9サイクル以降の投与を継続した13例のうち6例が17サイクルまで投与を完遂し、3/6例の患者で奏効が得られた(JO40295試験の3L+FL SCコホートでは全例で第8サイクル終了時にCRが得られ、17サイクルまでの投与が継続された患者はいなかった)。

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

²⁷⁾ 全有害事象の発現割合は、①F1コホートにおいて100%(39/39例)、②F2コホートにおいて98.6%(137/139例)であった。同様に、重篤な有害事象の発現割合は①51.3%及び②38.1%、Grade 3以上の有害事象の発現割合は①61.5%及び②56.8%、本薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は①7.7%及び②8.6%、CRSの発現割合は①38.5%(Grade 1: 25.6%、Grade 2: 12.8%)及び②25.9%(Grade 1: 17.3%、Grade 2: 7.2%、Grade 3: 1.4%)であった。

²⁸⁾ CRが得られた患者における第8サイクル投与終了後からの観察期間(中央値)は、12.21カ月であった。最終評価時点(臨床データカットオフ2024年2月1日)における有効性の評価結果は、CR 24例、PR 6例及びPD 11例であった。

<用法・用量>

通常、成人にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）として、21 日間を 1 サイクルとし、1 サイクル目は 1 日目に 5 mg、8 日目及び 15 日目に 45 mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 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。

7.R.5.2 本薬 SC 投与時の予防的措置について

申請者は、本薬 SC 投与時の CRS 及び TLS を予防するための方策について、以下のように説明している。

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、CRS を予防するための方策として CRS に対する前投与（7.R.3.2 参照）が設定されていたことから、臨床試験に準じた CRS に対する前投薬の内容について、添付文書等を用いて情報提供する。TLS について、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、本薬 IV 投与時と同様に、本薬初回投与の 24～48 時間前から約 2～3 L/日の水分摂取を行う旨等が規定されていたこと等を踏まえると、本薬 SC 投与時においても当該内容について注意が必要と考えることから、用法・用量に関連する注意の項において、本薬投与時に十分な水分補給を行う旨を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CRS に対する前投与及び TLS の予防を目的とした水分補給について、申請者の説明を了承した。CRS 及び TLS の予防的措置に係る用法・用量に関連する注意の項を、申請どおり下記のように設定することが適切と判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与による TLS を予防するため、本薬投与時は水分補給を十分に行うこと。
- 本薬投与による CRS があらわれることがあるので、1 サイクル目（1、8 及び 15 日目）については、本薬の投与前に、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、本薬の前回投与後に CRS があらわれた患者には、CRS があらわれなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤を前投与すること。また、サイクルによらず、本薬の投与前に、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。

7.R.5.3 本薬 SC 投与の用量調節及び休薬後の再開時の用法・用量について

申請者は、本薬 SC 投与の用量調節基準及び休薬後の再開時の用法・用量について、以下のように説明している。

① 用量調節基準について

GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートにおいて、有害事象発現時の本薬 SC 投与の休薬・減量・投与中止基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関連する注意の項において、下記の変更等を加えた上で、臨床試験の設定に準じた用量調節基準を設定した。

- GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートにおいて、Grade 3 の CRS（初発）が認められた場合の次回投与時の投与量について、5 mg 投与で CRS が発現した場合は 5 mg、45 mg 投与で CRS が発現した場合は 20 mg とすることと規定されていたものの、臨床試

験において、本薬 SC 投与後の Grade 3 の CRS の発現例が極めて限られており、20 mg に減量することの適切性を示す根拠データが乏しいこと等から、添付文書においては、Grade 3 の CRS (初発) が認められた場合の次回投与量は一律に 5 mg と設定した。

- GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートにおいて、Grade 3 の ICANS が再発した場合の中止基準は規定されていなかった。臨床試験において本薬 SC 投与後に ICANS に関連する事象が認められた 8 例²⁹⁾ はいずれも Grade 1 の非重篤な事象であったものの、本薬 IV 投与時に Grade 3 の ICANS が認められていることから、Grade 3 の ICANS 発現時の基準として、本薬 IV 投与時と同一の内容 (Grade 3 の ICANS 再発時は投与中止とする) を設定することが適切と考えた。
- 臨床試験においては、貧血、感染症、腫瘍フレア、TLS、注射部位反応、皮膚障害、肝機能障害及び消化器障害に関する休薬・減量・中止基準が設定されていたが、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートにおいて、いずれの事象も、重篤、投与中止又は用量変更に至った事象の発現割合は低く、いずれも管理可能であったこと³⁰⁾ 等から、これらの有害事象の発現状況を添付文書等で注意喚起をすることで、各事象に対する休薬・減量・中止基準を添付文書に記載する必要性は低いと考えた。

② 休薬後の再開方法について

本薬の直近の投与から次の投与までの期間が一定期間空いた場合に CRS が再発する可能性があると考え (「令和 6 年 11 月 21 日付け審査報告書 ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg」参照)、CRS の発現リスクの軽減を目的として、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートにおいて、下記の基準を設定した。

- (i) 第1サイクル第1日目から8日目までの投与間隔が2週間を超えて延期した場合は、次の投与再開時は、第1サイクル第1日目として 5 mg、8日目及び15日目として 45 mg を投与する。
- (ii) 第1サイクル第8日目以降に、前回投与から6週間以上延期した場合は、下記のとおり、用量を段階的に増量する投与方法で再開する。
 - 前回投与が第1サイクル第8日目の場合は、第1サイクル第8日目として、5 mg を投与し、7日後に第1サイクル第15日目として 45 mg を投与する。
 - 前回投与が第1サイクル第15日目、又は第2サイクル第1日目以降の場合は、次サイクルは、第1日目として 5 mg、8日目として 45 mg を投与し、15日目の 45 mg は投与しない³¹⁾。

²⁹⁾ 嗜眠 3 例、錯乱状態 2 例、記憶障害、健忘及び発声障害各 1 例であった。このうち、嗜眠 2 例及び記憶障害 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

³⁰⁾ ①GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート (94 例) 及び②JO40295 試験の 3L+FL SC コホート (5 例) における各事象の発現状況は、以下のとおりであった。

- 感染症：重篤な感染症①18.1% (17 例) 及び②20.0% (1 例)、投与中止に至った感染症①5.3% (4 例) 及び②0%、休薬又は減量に至った感染症①20.2% (19 例) 及び②0%
- 肝機能障害：重篤な肝機能障害①1.1% (1 例) 及び②0%、投与中止に至った肝機能障害①0%及び②0%、休薬又は減量に至った肝機能障害①2.1% (2 例) 及び②0%
- 消化器障害：重篤な消化器障害①1.1% (1 例) 及び②0%、投与中止に至った消化器障害①0%及び②0%、休薬又は減量に至った消化器障害①1.1% (1 例) 及び②0%
- 貧血、注射部位反応及び皮膚障害、並びに腫瘍フレア及び TLS：①及び②のいずれにおいても重篤な事象、投与中止、休薬又は減量に至った事象は認められなかった。

³¹⁾ 休薬前の定常状態における曝露量等の観点から、6 週間以上休薬後の再開後第 15 日目の 45 mg は投与しないことと変更された (治験実施計画書第 16 版)。

上記の設定で実施された GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートにおいて、第 1 サイクル第 8 日目以降に前回投与から 6 週間以上投与が延期された後に再開された患者 10 例全例で再開時に CRS は認められなかった。なお、第 1 サイクル第 1 日目から 8 日目までの投与間隔が 2 週間を超えて延期された患者は認められなかった。JO40295 試験の 3L+FL SC コホートは、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートと異なる再開時の用法・用量で実施された³²⁾ものの、休薬前の定常状態における曝露量が上記の投与方法(ii)で再開した際に到達する曝露量と同程度であること等を踏まえると、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートの設定に準じた規定とすることは可能と考えた。

以上より、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホートで設定された休薬後の本薬 SC 投与の再開方法を、用法・用量に関する注意の項に設定することが適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、本薬 SC 投与の用量調節基準及び休薬後の再開時の用法・用量について、下記のように整備して設定することが適切と判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与により以下の副作用が発現した場合には、症状、重症度等に応じて、以下の基準を目安に、本薬の休薬等を考慮すること。

副作用	程度 ^{注)}	処置
CRS	Grade 1	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。
	Grade 2	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。
	Grade 3	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 5 mg とし、入院にて行うことを検討する。
	Grade 3 (再発) Grade 4	本薬の投与を中止すること。
ICANS	Grade 2	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。
	Grade 3	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。Grade 3 の症状が 7 日を超えて継続する場合は、本薬の投与中止を検討すること。
	Grade 3 (再発) Grade 4	本薬の投与を中止すること。
	血小板減少	50,000/mm ³ 未満
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) コンセンサスに準じる。

- 本薬投与延期後の再開時の投与方法に関しては、CRS を予防するために、以下のとおりとすること。

³²⁾ JO40295 試験の 3L+FL SC コホートでは、投与間隔が 6 週間を超えて延期した場合、再開後 15 日目の 45 mg を投与する計画とされていた。当該規定で、投与間隔が 6 週間を超えて延期され、再開時に 15 日目 45 mg 投与が実施された患者 1 例について、CRS は認められなかった。

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 5 mg	2 週間を超える	1 サイクル目 1 日目として、1 日目に 5 mg、8 日目及び 15 日目に 45 mg 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 45 mg を投与すること。
	8 日目 45 mg	6 週間以上	1 サイクル目 8 日目として、8 日目に 5 mg、15 日目に 45 mg 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 45 mg を投与すること。
	15 日目 45 mg	6 週間以上	2 サイクル目 1 日目として、1 日目に 5 mg、8 日目に 45 mg 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 45 mg を投与すること。
2 サイクル目以降 45 mg		6 週間以上	1 日目に 5 mg、8 日目に 45 mg で投与を再開し ^{注2、3)} 、その後のサイクルは 1 日目に 45 mg を投与すること。

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

注 2) 本薬の投与前に、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.R.5.4 本薬 SC 投与と本薬 IV 投与との切替えについて

申請者は、本薬 SC 投与と本薬 IV 投与との切替えについて、以下のように説明している。

GO29781 試験において、本薬 SC 投与から本薬 IV 投与へ切り替えた患者は 1 例³³⁾であった。GO29781 試験において本薬 IV 投与から本薬 SC 投与へ切り替えた患者及び JO40295 試験において本薬 SC 投与と本薬 IV 投与を切り替えた患者はいなかった。本剤と本薬 IV 投与製剤の生物学的同等性は示されていないこと、並びに本薬 SC 投与と本薬 IV 投与の切替え時の安全性及び PK に関する情報が限られていることから、本薬 SC 投与と本薬 IV 投与の切替えは推奨されないと考える。ただし、本薬 SC 投与と本薬 IV 投与との間で認められる有害事象の発現状況は異なることから、患者の個々の状態に応じて、本薬 SC 投与と本薬 IV 投与の切替え投与も治療選択肢の一つとして必要な場合があると考え、踏まえると、临床上必要と判断された場合に限り、本薬 SC 投与と本薬 IV 投与の切替えは許容可能と考えた。したがって、臨床試験における切替え投与の実施状況、本薬 SC 投与と本薬 IV 投与との切替え時には慎重に患者の状態を観察する必要がある旨等を医療現場に情報提供する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。なお、本薬 SC 投与と本薬 IV 投与との切替えを実施した患者における安全性等に関して新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.6 本剤と本薬 IV 投与製剤の取違い、誤投与に対する防止策について

申請者は、医療現場に本薬の SC 投与製剤と IV 投与製剤の両製剤が併存することにより起こり得る取違い、誤投与のリスクに対する防止策について、以下のように説明している。

1 バイアル当たりの薬液量が同一にもかかわらず薬液濃度が異なること (IV 1mg/1 mL 製剤と SC 45mg/1 mL 製剤) 等を踏まえると、医療現場に SC 投与製剤と IV 投与製剤が併存することにより、処方時又は調剤時に、当該製剤の取違いの過誤が想定される。

したがって、SC 投与製剤と IV 投与製剤の取違いを防止するために、下記の点等の対策を行う予定である。

³³⁾ 5■歳女性、第 1 サイクル第 8 日目に本薬 45 mg を SC 投与したところ、第 10 日目に注射部位反応 (Grade 2) が認められた。その後も本薬 45 mg SC 投与が継続されたが、注射部位反応を頻回に繰り返したことから (第 17 日目 Grade 2、第 25 日目 Grade 1、第 65 日目 Grade 2) から、第 127 日目に本薬 30 mg IV 投与に切り替えて、合計 17 サイクル投与された。PK 解析において、切替え前後のトラフ値は同程度であった。

- 規格及び投与経路ごとに包装及びバイアル本体のラベルの色を変更し、投与経路と用量を大きく表示することで識別性の向上を図ること
- 取違えに関する医療従事者向け資材等を作成及び配布し、上記の製剤外観等を情報提供した上で、適正使用に関する注意喚起を行うこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、SC 投与製剤と IV 投与製剤の取違えに注意する旨は、資材等での情報提供のみならず、添付文書で注意喚起することが適切と判断した。

7.R.7 RMP (案) について

本薬は、既承認の本薬の IV 投与製剤に係る審査等を踏まえ、RMP³⁴⁾ が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本申請に係る RMP (案) において、現在公表されている RMP³⁴⁾ における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、現時点では、再発又は難治性の FL 患者に対して、本薬の投与経路の変更における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本申請の承認後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動及び市販直後調査において安全性情報を収集する旨を説明している。

- 注射部位反応を除き、本薬の SC 投与に伴う新たな安全性上の懸念は認められておらず、注射部位反応についてもそのプロファイルはこれまでに実施した臨床試験において一定程度明らかとなっていること (7.R.3 参照)
- 本薬の IV 投与製剤において、現在実施中の再発又は難治性の FL 患者における本薬の CRS 発現と関連する患者背景やリスク因子を明らかにすることを目的とした特定使用成績調査³⁵⁾ は、予定症例数の登録を完了できる見込みがあること

機構は、申請者の説明を了承した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、JO40295 試験の用量拡大コホート、及び GO29781 試験のグループ B の用量拡大パートの成績について、本薬の IV 投与製剤の承認申請時に評価済みであることから、当該成績の記載は省略した (「令和 6 年 11 月 21 日付け審査報告書 ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg」参照)。

³⁴⁾ ルンスミオ点滴静注 1 mg、同点滴静注 30 mg に係る RMP (2025 年 4 月 1 日提出)

³⁵⁾ 特定使用成績調査 (目標症例数 120 例) が実施されており、2025 年 6 月 9 日時点で 49 例契約手続きを実施している。

7.3.1 国内第 I 相試験 (JO40295 試験)

7.3.1.1 2L+FL SC コホート

有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象はいずれも全例 (17 例) に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、注射部位反応 15 例 (88.2%)、発疹 10 例 (58.8%)、CRS 8 例 (47.1%)、好中球減少症 7 例 (41.2%)、好中球数減少 6 例 (35.3%)、白血球数減少及び白血球減少症各 5 例 (29.4%)、ALT 増加 4 例 (23.5%) であった。

重篤な有害事象は 5/17 例 (29.4%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、発疹 2 例 (11.8%) であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.1.2 3L+FL SC コホート

有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象はいずれも全例 (5 例) に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は、注射部位反応 5 例 (100%)、血中 LDH 増加 3 例 (60.0%)、発熱、発疹、皮膚乾燥、腹痛、便秘、注入に伴う反応及び不眠症各 2 例 (40.0%) であった。

重篤な有害事象は 1/5 例 (20.0%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 海外第 I / II 相試験 (GO29781 試験)

7.3.2.1 グループ D の用量漸増パート

有害事象は 26/27 例 (96.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 20/27 例 (74.1%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、注射部位反応 10 例 (37.0%)、CRS 9 例 (33.3%)、好中球減少症 7 例 (25.9%)、疲労及び頭痛各 6 例 (22.2%)、便秘、咳嗽及び低カリウム血症各 5 例 (18.5%)、腹痛、そう痒症、低リン血症及び高血圧各 4 例 (14.8%)、発熱、下痢、悪心、副鼻腔炎、関節痛、好中球数減少及び貧血各 3 例 (11.1%) であった。

重篤な有害事象は 4/27 例 (14.8%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/27 例 (3.7%) に認められた。

7.3.2.2 グループ D の用量拡大パート

有害事象は 20/21 例 (95.2%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 19/21 例 (90.5%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、注射部位反応 17 例 (81.0%)、疲労 8 例 (38.1%)、CRS 7 例 (33.3%)、悪性新生物進行 5 例 (23.8%)、便秘、血中クレアチニン増加及び低血圧各 4 例 (14.3%)、発熱、下痢、頭痛、好中球減少症、呼吸困難及び低カリウム血症各 3 例 (14.3%) であった。

重篤な有害事象は 12/21 例 (57.1%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行 5 例 (23.8%)、CRS、下痢及び腫瘍フレア各 2 例 (9.5%) であり、うち、CRS 及び腫瘍フレア各 2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/21 例 (4.8%) に認められた。

7.3.2.3 グループ F の用量漸増パート

有害事象は全例 (①F1 コホート 7 例、②F2 コホート 4 例、③F3 コホート 3 例) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 6/7 例 (85.7%)、②で 1/4 例 (25.0%)、③で 3/3 例 (100%)

に認められた。各コホートで2例以上の有害事象は、①で注射部位反応3例(42.9%)、疲労、発疹、紅斑及びCRS各2例(28.6%)、②で発熱、好中球減少症及び貧血各2例(50.0%)、③で注射部位反応3例(100%)、発熱、発疹及び低リン血症各2例(66.7%)であった。

重篤な有害事象は①で3/7例(42.9%)、②で1/4例(25.0%)、③で2/3例(66.7%)に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2.4 グループFの用量拡大パート

7.3.2.4.1 F1コホート

有害事象は全例(①DLBCL/trFLコホート22例、②FLコホート10例)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で20/22例(90.9%)、②で9/10例(90.0%)に認められた。発現割合が20%以上の有害事象は、①で注射部位反応14例(63.6%)、CRS9例(40.9%)、発熱7例(31.8%)、好中球数減少5例(22.7%)、②で注射部位反応7例(70.0%)、疲労5例(50.0%)、CRS4例(40.0%)、頭痛3例(30.0%)、悪寒、下痢、腹痛、上気道感染、肺炎、皮膚乾燥、筋肉痛、浮動性めまい、感覚鈍麻、呼吸困難、鼻漏及び低カリウム血症各2例(20.0%)であった。

重篤な有害事象は①で15/22例(68.2%)、②で2/10例(20.0%)に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、①でCRS6例(27.3%)、悪性新生物進行4例(18.2%)、COVID-192例(9.1%)、②で肺炎2例(20.0%)であった。うち、①のCRS6例(27.3%)、②の肺炎1例(10.0%)は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は①で3/22例(13.6%)に認められた(②は該当なし)。複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①でCOVID-192例(9.1%)であり、本薬との因果関係は否定された。

7.3.2.4.2 F2 RP2Dコホート

有害事象は①DLBCL/trFL患者コホートで40/41例(97.6%)、②FLコホート(F2 FL RP2Dコホート)で93/94例(98.9%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①で37/41例(90.2%)、②で86/94例(91.5%)に認められた。発現割合が10%以上の有害事象は、①で注射部位反応28例(68.3%)、疲労及びCRS各9例(22.0%)、便秘、発疹、頭痛及び不眠症各8例(19.5%)、発熱、COVID-19、背部痛、好中球減少症、貧血及び咳嗽各6例(14.6%)、下痢5例(12.2%)、②で注射部位反応57例(60.6%)、疲労33例(35.1%)、CRS29例(30.9%)、下痢19例(20.2%)、COVID-1918例(19.1%)、頭痛16例(17.0%)、不眠症14例(14.9%)、悪心、便秘及び好中球減少症各13例(13.8%)、関節痛及び貧血各12例(12.8%)、背部痛及び咳嗽各11例(11.7%)、悪寒、発熱、末梢性浮腫、発疹、斑状丘疹状皮疹及び皮膚乾燥各10例(10.6%)であった。

重篤な有害事象は①で15/41例(36.6%)、②で37/94例(39.4%)に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、①でCOVID-19肺炎及び悪性新生物進行各4例(9.8%)、CRS3例(7.3%)、COVID-192例(2.1%)、②でCRS14例(14.9%)、COVID-19肺炎4例(4.3%)、悪性新生物進行3例(3.2%)、COVID-19、CMV感染再燃、医療機器関連感染、高血糖、全身健康状態悪化、敗血症、発熱、発熱性好中球減少症各2例(2.1%)であった。うち、①のCRS3例、COVID-19肺炎1例、②のCRS14例、COVID-19肺炎、医療機器関連感染、敗血症及び発熱性好中球減少症各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は①で 5/41 例 (12.2%)、②で 7/94 例 (7.4%) に認められた。複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①で COVID-19 肺炎 2 例、②で COVID-19 肺炎 3 例であった。このうち、①の COVID-19 肺炎 1 例、②の COVID-19 肺炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の FL に対して、IV 投与製剤と同様の有効性が期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、製剤は劇薬に該当すると判断する。本品目は、再発又は難治性の FL における治療の選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の有効性、安全性、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 10 月 15 日

申請品目

[販 売 名]	ルンスミオ皮下注 5 mg、同皮下注 45 mg
[一 般 名]	モスネツズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	令和 7 年 3 月 14 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び JO40295 試験の 3L+FL SC コホートにおいて、以下の結果が得られたこと等を考慮すると、再発又は難治性の FL 患者に対する本薬 SC 投与は、IV 投与と同様の有効性が期待できると判断した。

- GO29781 試験の主要評価項目とされた AUC_{0-84d} 及び $C_{trough, C3}$ について、事前に設定された非劣性の基準を満たしたこと
- GO29781 試験の F2 FL RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホートにおける FL の予後との関連が報告されている因子について、各コホートに組み入れられた患者間で明確な偏りは認められず、CR 率に明確な差異は認められなかったこと
- JO40295 試験において本薬を SC 投与された日本人症例数は限られているものの、JO40295 試験の 3L+FL SC コホート試験及び用量拡大コホートの CR 率の結果に明確な差異は認められなかったこと

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の FL 患者に対する本薬 SC 投与時に特に注意を有する事象は、本薬 IV 投与の審査時に注意が必要と判断された事象 (CRS、神経学的事象 (ICANS 含む)、感染症、血球減少、TLS 及び腫瘍フレア) であり、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬 SC 投与は忍容可能であると判

断した。

また、CRSについては、審査報告(1)の「7.R.3.2 CRS」の項における検討を踏まえ、下記の点に適切に対応する必要があると判断した。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を、それぞれ申請どおり以下のように設定することが適切であると判断した。

<効能・効果>

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

<効能・効果に関連する注意>

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

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

<用法・用量>

通常、成人にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）として、21日間を1サイクルとし、1サイクル目は1日目に5 mg、8日目及び15日目に45 mg、2サイクル目以降は1日目に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。

<用法・用量に関連する注意>

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

- 本薬投与によるCRSがあらわれることがあるので、1サイクル目（1、8及び15日目）については、本薬の投与前に、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、本薬の前回投与後にCRSがあらわれた患者には、CRSがあらわれなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤を前投与すること。また、サイクルによらず、本薬の投与前に、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。
- 本薬投与により以下の副作用が発現した場合には、症状、重症度等に応じて、以下の基準を目安に、本薬の休薬等を考慮すること。

副作用	程度 ^{注)}	処置
CRS	Grade 1	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。
	Grade 2	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。
	Grade 3	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 5 mg とし、入院にて行うことを検討する。
	Grade 3（再発） Grade 4	本薬の投与を中止すること。
ICANS	Grade 2	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。
	Grade 3	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。Grade 3 の症状が 7 日を超えて継続する場合は、本薬の投与中止を検討すること。
	Grade 3（再発） Grade 4	本薬の投与を中止すること。
	血小板減少	50,000/mm ³ 未滿
好中球減少	1,000/mm ³ 未滿	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）コンセンサスに準じる。

- 本薬休薬後の再開時の投与方法に関しては、CRS を予防するために、以下のとおりとすること。

前回投与日・投与量	前回投与日からの期間 ^{注1)}	投与方法
1 サイクル目	1 日目 5 mg	2 週間を超える
	8 日目 45 mg	6 週間以上
	15 日目 45 mg	6 週間以上
2 サイクル目以降 45 mg	6 週間以上	1 日目に 5 mg、8 日目に 45 mg で投与を再開し ^{注2、3)} 、その後は 1 日目に 45 mg を投与すること。

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

注 2) 本薬の投与前に、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。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 本薬 SC 投与製剤と本薬 IV 投与製剤の取違え、誤投与に対する防止策について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 本薬 SC 投与製剤と本薬 IV 投与製剤の取違え、誤投与に対する防止策について」の項における検討の結果、本薬 SC 投与製剤と本薬 IV 投与製剤の取違えを防止するために、申請者が予定している以下の対策等に加え、SC 投与製剤と IV 投与製剤の取違えに注意する旨を添付文書で注意喚起することが適切と判断した。

- 規格及び投与経路ごとに包装及びバイアル本体のラベルの色を変更し、投与経路と用量を大きく表示することで識別性の向上を図ること
- 取違えに関する医療従事者向け資材等を作成及び配布し、上記の製剤外観等を情報提供した上で、適正使用に関する注意喚起を行うこと

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 医療従事者に対しては資材を作成するだけでなく、初回納入時等に SC 投与製剤と IV 投与製剤の取違えのリスクについて情報提供を行う必要がある。
- 誤投与が発生した際に、速やかな情報収集及び防止策の情報提供ができる体制を構築しておく必要がある。

以上より、機構は、SC 投与製剤と IV 投与製剤の取違えに注意する旨を添付文書で注意喚起することに加え、SC 投与製剤と IV 投与製剤の取違えのリスクに関する情報提供、並びに誤投与に係る情報収集及び情報提供体制について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.6 RMP (案) 及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 RMP (案) について」の項における検討の結果、本申請に係る本薬の RMP (案) において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項(表 33)を変更する必要はないと判断した。

表 33 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

今般の申請において変更なし

また、機構は、審査報告(1)の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、再発又は難治性の FL 患者に対して、本薬の投与経路の変更における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本申請の承認後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動及び市販直後調査により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における RMP（案）について、表 34 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 34 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

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

下線：今後追加する投与経路に対して実施予定の活動

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 14 年 12 月 26 日まで）と設定する。

[効能・効果]

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

[用法・用量]

通常、成人にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）として、21 日間を 1 サイクルとし、1 サイクル目は 1 日目に 5 mg、8 日目及び 15 日目に 45 mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 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。

[承認条件]

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

[警告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
2. 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがある。また、血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。
3. 重度の神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

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

[用法・用量に関連する注意]

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	Grade 1	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。
	Grade 2	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。
	Grade 3	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 5 mg とし、入院にて行うことを検討する。
	Grade 3 (再発)	本剤の投与を中止すること。
	Grade 4	
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade 2	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。
	Grade 3	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。Grade 3 の症状が 7 日を超えて継続する場合は、本剤の投与中止を検討すること。
	Grade 3 (再発)	本剤の投与を中止すること。
	Grade 4	
血小板減少	50,000/mm ³ 未満	50,000/mm ³ 以上になるまで休薬を検討すること。
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 5 mg	2 週間を超える	1 サイクル目 1 日目として、1 日目に 5 mg、8 日目及び 15 日目に 45 mg 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 45 mg を投与すること。
	8 日目 45 mg	6 週間以上	1 サイクル目 8 日目として、8 日目に 5 mg、15 日目に 45 mg 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 45 mg を投与すること。
	15 日目 45 mg	6 週間以上	2 サイクル目 1 日目として、1 日目に 5 mg、8 日目に 45 mg 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 45 mg を投与すること。
2 サイクル目以降 45 mg	6 週間以上	1 日目に 5 mg、8 日目に 45 mg で投与を再開し ^{注2, 3)} 、その後は 1 日目に 45 mg を投与すること。	

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

注 2) 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。

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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy	米国移植細胞治療学会
AUC	area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-21d}	AUC from time zero to 21 days	投与0日後から21日後までのAUC
AUC _{0-42d}	AUC from time zero to 42 days	投与0日後から42日後までのAUC
AUC _{0-84d}	AUC from time zero to 84 days	投与0日後から84日後までのAUC
AUC _{C1-3}	cumulative AUC over the first 3 treatment cycles	第1サイクルから第3サイクルまでのAUC
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B細胞性非ホジキンリンパ腫
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体T細胞
CD	cluster of differentiation	白血球分化抗原
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
C _{max0-42d}	maximum concentration from 0 to 42 days	投与0日後から42日後までのC _{max}
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
COVID-19	corona virus infectious disease emerged in 2019	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2による感染症
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
C _{trough, C3}	serum trough concentration at steady state, approximated by Cycle 3	第3サイクルの血清中トラフ濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLBCL	diffuse large B cell lymphoma	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index	濾胞性リンパ腫国際予後指標
HLH	hemophagocytic lymphohistiocytosis	血球貪食性リンパ組織球症
HLT	high level term	高位語
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
IL	interleukin	インターロイキン
IV	intravenous	静脈内
LEN		レナリドミド水和物
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集

mPSL	methylprednisolone	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-cell Lymphomas	
NE	not estimable	推定不能
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NCI-PDQ	National Cancer Institute - Physician Data Query	
PD	progressive disease	病勢進行
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMBCL	primary mediastinal B-cell lymphoma	原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
POD24		初回治療から 24 カ月以内に PD が認められること
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
RIT	rituximab (genetical recombination)	リツキシマブ (遺伝子組換え)
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
ROmax0-42d	maximum receptor occupancy from time equal to 0 to 42 days post-dose	投与 0 日目後から 42 日後までの最大受容体占有率
RP2D	recommended Phase II dose	第 II 相試験推奨用量
RS	Richter's syndrome	リヒター症候群
SC	subcutaneous	皮下
SD	stable disease	安定
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
TCZ	tocilizumab	トシリズマブ (遺伝子組換え)
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
t _{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
tr FL		形質転換 FL
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
造血器腫瘍診療ガイドライン		造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版 (日本血液学会編)
本剤		本薬 SC 投与製剤
本薬		モスネツズマブ (遺伝子組換え)
本薬/LEN		本薬と LEN の併用