

## 審査報告書

令和8年2月10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] ポライビー点滴静注用 30 mg、同点滴静注用 140 mg  
[一般名] ポラツズマブ ベドチン（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5月14日  
[剤形・含量] 1バイアル中にポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）38 mg 又は 150 mg を含有する用時溶解注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品  
[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大細胞型 B 細胞リンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫及び高悪性度 B 細胞リンパ腫）及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する有効性は示され、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、下記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。

### [効能又は効果]

#### 以下の大細胞型 B 細胞リンパ腫

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

高悪性度 B 細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

（下線部追加）

### [用法及び用量]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）として、以下の抗悪性腫瘍剤との併用で、1回 1.8 mg/kg（体重）を3週間間隔で6回点滴静注する。初回投与時は90分かけて投与し、忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

~~○リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニ~~

~~ゾロン又はメチルプレドニゾンとの併用~~

~~○ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用~~

（下線部追加、取消線部削除）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和 7 年 12 月 24 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

- ① [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 5 月 14 日  
[剤形・含量] 1 バイアル (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] 以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫  
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫  
形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫  
高悪性度 B 細胞リンパ腫  
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫  
[申請時の用法・用量] ポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え) との併用において、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。
- ② [販売名] ポライビー点滴静注用 30 mg、同点滴静注用 140 mg  
[一般名] ポラツズマブ ベドチン (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 5 月 14 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え) 38 mg 又は 150 mg を含有する用時溶解注射剤  
[申請時の効能・効果] 以下の大細胞型 B 細胞リンパ腫  
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫  
形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫  
高悪性度 B 細胞リンパ腫  
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫  
(下線部追加)  
[申請時の用法・用量] 通常、成人には、ポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え) として、以下の抗悪性腫瘍剤との併用で、1 回 1.8 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で 6 回点滴静注する。初回投与時は 90 分かけて投与し、忍容性が良好であれば 2 回目以降

の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

○リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンとの併用

○ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用

○モスネツズマブ（遺伝子組換え）〔皮下注〕との併用

（下線部追加）

## [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 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
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 .....	3
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 .....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
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 .....	5
7. 臨床の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 .....	8
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 .....	42
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	42

## [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

Mosun 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。

Mosun 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。

Pola は、米国 Genentech, Inc.により創製された抗体薬物複合体であり、ヒト CD79b に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体と、微小管重合阻害作用を有する MMAE が、ペプチドリンカーを介して共有結合している。Pola は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する CD79b に結合し、細胞内に取り込まれた後にプロテアーゼによりリンカーが加水分解され、遊離した MMAE がアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本邦において、Mosun-IV は 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。また、Pola は、2021 年 3 月に「再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」を効能・効果として承認され、2022 年 8 月に「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」に変更されている。

### 1.2 開発の経緯等

海外において、スイス F.Hoffmann-La Roche Ltd.により、再発又は難治性の aNHL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GO43643 試験）が 2022 年 4 月から実施された。

なお、2025 年 10 月時点において、再発又は難治性の aNHL に係る効能・効果にて Mosun-SC/Pola 投与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、上記の GO43643 試験への患者の組入れが 2022 年 9 月から開始された。

今般、GO43643 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の aNHL 患者に対する Mosun-SC/Pola 投与に係る Mosun-SC の承認申請及び Pola の一変申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

Mosun-SC について、本申請は新投与経路に係るものであるが、「品質に関する資料」は初回申請の審査時に評価済みであることから（「令和 7 年 10 月 16 日付け審査報告書 ルンスミオ皮下注 5 mg、同皮下注 45 mg」参照）、本報告書では記載を省略する。

Pola について、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 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

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 Mosun/Pola 投与による腫瘍増殖抑制作用（CTD 4.2.1.1-1）

ヒト GCB-DLBCL 由来 WSU-DLCL2 細胞株を皮下移植し、ヒト PBMC を腹腔内に移植した又は移植していない NSG マウス<sup>1)</sup>（7 又は 8 例/群）を用いて、Mosun 若しくは Pola 単独又は Mosun/Pola 投与

<sup>1)</sup> NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体  $\gamma$  鎖が完全欠損したマウス

の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 180.9 mm<sup>3</sup> に達した時点を試験開始日（第 0 日）として、第 0、7 及び 14 日目に Mosun 0.5、1 又は 5 mg/kg、並びに第 0 日目に Pola 2 mg/kg が静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 18 日目において、①対照<sup>2)</sup> 群と比較して Mosun/Pola 群で、②Mosun 又は Pola 単独群と比較して Mosun/Pola 群で、それぞれ統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 1）。

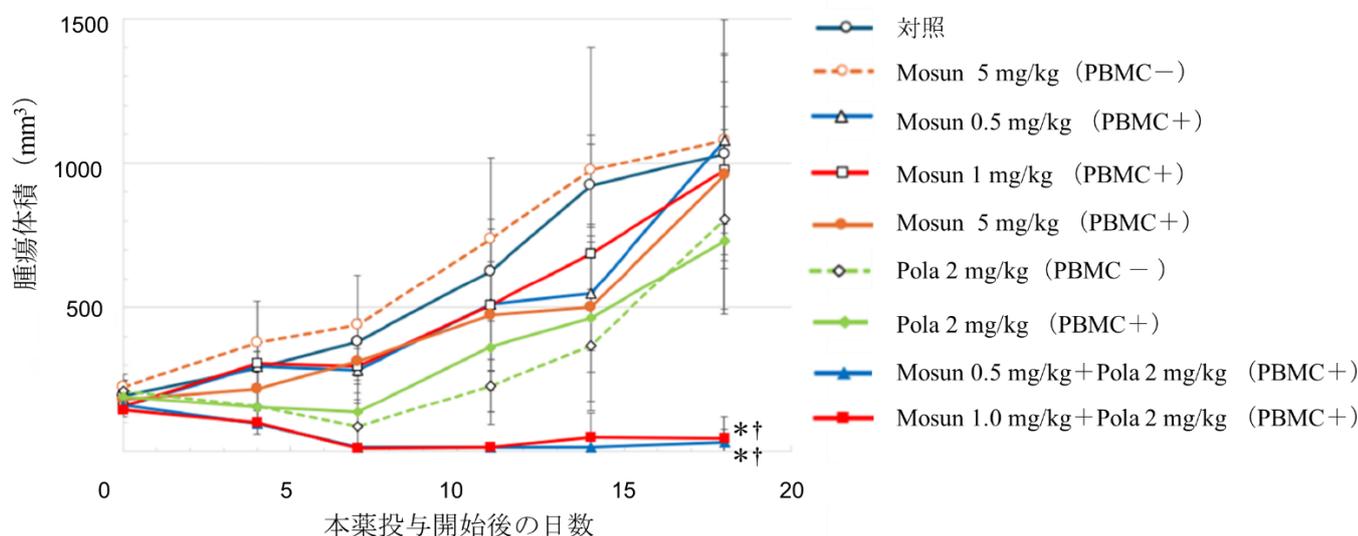


図 1 WSU-DLCL2 細胞株を皮下移植した NSG マウスにおける Mosun/Pola 投与の腫瘍増殖抑制作用  
n=7 又は 8、平均値±標準偏差、\*：対照群に対して p<0.0001、†：Mosun 又は Pola 単独群に対して p<0.0001（いずれも Dunnett 検定）

以上の結果に加えて、CD20 及び CD79b はいずれも LBCL 及び FL を含む B 細胞性腫瘍の細胞膜上に発現していること（Blood 2009; 114: 2721-9、Cytometry B Clin Cytom 2020; 98: 412-20）等を踏まえると、LBCL 及び FL に対して、Mosun/Pola 投与は、Mosun 又は Pola 単独投与と比較して高い有効性が期待できると考える、と申請者は説明している。

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、Mosun 及び Pola の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 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

Mosun-SC 及び Pola について、本申請はそれぞれ新投与経路、並びに新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は Mosun-IV 及び Pola の初回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。

<sup>2)</sup> ■ mmol/L ヒスチジン酢酸塩、■ mmol/L スクロース及び ■% ポリソルベート 20 含有緩衝液（pH ■）。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

Mosun-SC について、本申請は新投与経路に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回申請の審査において評価済みであることから（「令和 7 年 10 月 16 日付け審査報告書 ルンスミオ皮下注 5 mg、同皮下注 45 mg」参照）、本報告書では記載を省略する。

Pola において、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 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

Mosun-SC 及び Pola について、本申請はそれぞれ新投与経路、並びに新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は Mosun-IV 及び Pola の初回承認時等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。

### 6.1 臨床薬理試験

#### 6.1.1 海外試験

##### 6.1.1.1 海外第 I b/II 相試験（CTD 5.3.5.2-1 : GO40516 試験 Arm J、Arm L 及び Arm M < 2018 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 4 月 5 日<sup>3)</sup>] >）

再発又は難治性の B-NHL 患者 182 例（PK 解析対象は 177 例）を対象に、Mosun-IV/Pola 投与（Arm J）、Mosun-SC/Pola 投与（Arm L）又は RIT/Pola 投与（Arm M）時の Mosun 及び Pola の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。Arm J、Arm L 及び Arm M における Mosun-IV、Mosun-SC、Pola 及び RIT の用法・用量は、1 サイクルを 21 日間としてそれぞれ以下のとおりとされ、血清中 Mosun 濃度、血漿中 Pola 及び MMAE 濃度並びに血清中総抗体<sup>4)</sup> 濃度が検討された。

Mosun-IV : 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 を静脈内投与

Mosun-SC : 第 1 サイクルの第 1 日目に 5 mg、第 8 日目に 45 mg、第 15 日目に 45 mg、第 2 サイクル以降は第 1 日目に 45 mg を皮下投与

Pola : 第 1～6 サイクルの第 1 日目に 1.8 mg/kg を静脈内投与

RIT : 第 1～8 サイクルの第 1 日目に 375 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与

血清中 Mosun 濃度は表 26 のとおりであった。また、血漿中 Pola 及び MMAE 濃度並びに血清中総抗体濃度は表 2 のとおりであった。

Arm L で Mosun-SC/Pola 投与後に抗 Mosun 抗体が評価された 38 例において、抗 Mosun 抗体は検出されなかった。また、Arm J、Arm L 及び Arm M で Mosun-IV/Pola 投与、Mosun-SC/Pola 投与又は RIT/Pola 投与後に抗 Pola 抗体が評価された患者のうち、5/172 例（2.9%）に抗 Pola 抗体が検出された。

<sup>3)</sup> PK に係るデータカットオフ日

<sup>4)</sup> MMAE が結合している抗 CD79b 抗体及び MMAE が結合していない抗 CD79b 抗体の総和

表 1 血清中 Mosun 濃度

Arm	用量 (mg) *	投与経路	投与日	例数	投与前濃度 (µg/mL)
J	1/2/60/30	静脈内	第 1 サイクル第 8 日目	93	0.0438±0.0149
			第 1 サイクル第 15 日目	91	0.122±0.0427
			第 2 サイクル第 1 日目	88	3.35±1.08
			第 3 サイクル第 1 日目	81	2.68±1.04
			第 4 サイクル第 1 日目	81	1.86±0.788
L	5/45/45	皮下	第 1 サイクル第 8 日目	38	0.209±0.0736
			第 1 サイクル第 15 日目	37	2.32±0.798
			第 2 サイクル第 1 日目	38	3.92±1.06
			第 3 サイクル第 1 日目	34	2.47±0.895
			第 4 サイクル第 1 日目	35	2.07±0.833

平均値±標準偏差、\*：第 1 日目/第 8 日目/第 15 日目/第 43 日目以降、又は第 1 日目/第 8 日目/第 15 日目以降の各日の投与量

表 2 血漿中 Pola 及び MMAE 濃度並びに血清中総抗体濃度

測定対象	Arm	投与日	例数	投与前濃度 (ng/mL*)
Pola	L	第 2 サイクル第 1 日目	38	52.5±162
		第 5 サイクル第 1 日目	31	50.9±139
	M	第 2 サイクル第 1 日目	37	16.3±5.98
		第 5 サイクル第 1 日目	19	24.5±11.4
総抗体	L	第 2 サイクル第 1 日目	38	4.83±6.06
		第 4 サイクル第 1 日目	34	8.29±3.54
	M	第 2 サイクル第 1 日目	37	4.46±1.59
		第 5 サイクル第 1 日目	19	8.11±3.59
MMAE	L	第 2 サイクル第 1 日目	38	0.159±0.129
		第 5 サイクル第 1 日目	31	0.174±0.135
	M	第 2 サイクル第 1 日目	37	0.206±0.177
		第 5 サイクル第 1 日目	19	0.202±0.164

平均値±標準偏差、\*：総抗体では µg/mL

## 6.1.2 国際共同試験

### 6.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : GO43643 試験<2022 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 9 月 8 日<sup>3)</sup>] >)

ASCT の適応とならない再発又は難治性の aNHL 患者 178 例 (Mosun-SC/Pola 群 119 例、R-GemOx 群 59 例) (PK 解析対象は Mosun-SC/Pola 群の 116 例) を対象に、Mosun-SC/Pola 投与時の Mosun 及び Pola の PK 等を検討することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。本試験の Mosun-SC/Pola 群における Mosun-SC 及び Pola の用法・用量は、海外第 I b/II 相試験 (GO40516 試験) と同一であり、血清中 Mosun 濃度、血漿中 Pola 及び MMAE 濃度並びに血清中総抗体濃度が検討された。

血清中 Mosun 濃度は表 3 のとおりであった。また、血漿中 Pola 及び MMAE 濃度並びに血清中総抗体濃度は表 4 のとおりであった。

Mosun-SC 投与後に抗 Mosun 抗体が評価された 113 例において、抗 Mosun 抗体は検出されなかった。また、Pola 投与後に抗 Pola 抗体が評価された患者のうち、2/113 例 (1.8%) に抗 Pola 抗体が検出された。

表 3 血清中 Mosun 濃度

投与日	例数	投与前濃度 (µg/mL)
第 1 サイクル第 8 日目	114	0.253±0.0936
第 1 サイクル第 15 日目	113	2.59±0.972
第 2 サイクル第 1 日目	110	4.45±1.53
第 3 サイクル第 1 日目	105	2.85±0.999
第 4 サイクル第 1 日目	97	2.38±0.878

平均値±標準偏差

表 4 血漿中 Pola 及び MMAE 濃度並びに血清中総抗体濃度

測定対象	投与日	例数	投与前濃度 (ng/mL*)
Pola	第 2 サイクル第 1 日目	110	10.7±4.89
	第 4 サイクル第 1 日目	94	34.0±91.3
総抗体	第 2 サイクル第 1 日目	110	3.07±1.43
	第 4 サイクル第 1 日目	95	7.51±2.48
MMAE	第 2 サイクル第 1 日目	109	0.217±0.245
	第 4 サイクル第 1 日目	94	0.209±0.180

平均値±標準偏差、\*：総抗体では µg/mL

### 6.1.3 曝露量と有効性及び安全性との関連

海外第 I b/II 相試験 (GO40516 試験) の Arm L 及び国際共同第 III 相試験 (GO43643 試験) の Mosun-SC/Pola 群の結果に基づき、Mosun 又は Pola の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、Mosun 又は Pola の曝露量は PPK 解析<sup>5)</sup> により推定された。

#### 6.1.3.1 曝露量と有効性との関連

Mosun の曝露量 (RO<sub>avg63-84d</sub><sup>6)</sup> 等) と奏効率及び CR 率との関連について、ロジスティック回帰モデルにより検討された。その結果、Mosun-SC の RO<sub>avg63-84d</sub> の増加に伴い、奏効率及び CR 率が上昇する傾向が認められた。

Pola の曝露量 (第 6 サイクルの AUC 等) と奏効率及び CR 率との関連について、ロジスティック回帰モデルにより検討された。その結果、Pola の第 6 サイクルの AUC の増加に伴い、奏効率及び CR 率が上昇する傾向が認められた。

#### 6.1.3.2 曝露量と安全性との関連

Mosun の曝露量 (第 2 サイクルまでの AUC、第 4 サイクルの AUC、定常状態の AUC、第 2 サイクル第 1 日目の C<sub>max</sub>、第 4 サイクルの C<sub>max</sub>) と Grade 3 以上の有害事象、Grade 2 以上の CRS 及び末梢性ニューロパチー、Grade 3 以上の好中球減少症、感染症及び寄生虫症、Mosun-SC 又は Pola の減量、休薬及び投与中止に至った有害事象との関連について検討された<sup>7)</sup>。その結果、Mosun 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。

Pola 又は MMAE の曝露量 (第 6 サイクルの C<sub>max</sub> 及び AUC) と Grade 3 以上の有害事象、Grade 2 以上の CRS 及び末梢性ニューロパチー、Grade 3 以上の好中球減少症、感染症及び寄生虫症、Mosun-SC 又は Pola の投与延期、減量、休薬及び投与中止に至った有害事象との関連について検討された<sup>7)</sup>。その結果、

<sup>5)</sup> Mosun-SC 及び Pola の初回申請時に提出された PPK モデル (「令和 7 年 10 月 16 日付け審査報告書 ルンスミオ皮下注 5 mg、同皮下注 45 mg」及び「令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 ポライビー点滴静注用 30 mg、同点滴静注用 140 mg」参照) に対して、海外第 I b/II 相試験 (GO40516 試験) のグループ A、Arm J、Arm L 及び Arm M 並びに国際共同第 III 相試験 (GO43643 試験) の Mosun-SC/Pola 群で得られた Mosun の PK データ (276 例、2,954 測定時点) 並びに Pola 及び MMAE の PK データ (313 例、Pola : 2,052 測定時点、MMAE : 2,055 測定時点) に基づき外部バリデーションを実施した PPK モデル (使用ソフトウェア : Mosun-SC は NONMEM version 7.5、Pola は NONMEM version 7.5.1)

<sup>6)</sup> CD20 に対する Mosun の結合を血清中に残存する RIT や OBI が競合することにより、Mosun の曝露量と有効性の関係に影響を及ぼすと考えたことから、Mosun、RIT 及び OBI の血清中濃度推移、並びに CD20 に対する平衡解離定数に基づき、CD20 のエピトープに対する Mosun の最大占有率が推定され、当該占有率と有効性との関連が検討された。

<sup>7)</sup> CRS、末梢性ニューロパチー、好中球減少症、感染症及び寄生虫症は、Mosun 及び Pola の重要な特定されたリスクに含まれることから検討された (7.R.6 参照)。なお、本解析において発現割合が 10%未満又は 90%以上の有害事象は除外することとされていたが、Grade 2 以上の CRS については Mosun の重大な副作用であると考えられたことから除外されなかった。

Pola の曝露量の増加に伴い、Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現割合が増加する傾向が認められた。一方、Pola 又は MMAE の曝露量と検討された他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。

#### 6.1.4 Mosun 及び Pola の PK の国内外差

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（GO43643 試験）の Mosun-SC/Pola 群において、日本人患者と外国人患者との間で血清中 Mosun 濃度、血漿中 Pola 及び MMAE 濃度並びに血清中総抗体濃度に明確な差異は認められなかったこと（表 5 及び表 6）から、Mosun-SC/Pola 投与した際の Mosun 及び Pola の PK に明確な国内外差はないと考える旨を説明している。

表 5 血清中 Mosun 濃度 (µg/mL)

測定時点	例数	日本人患者	例数	外国人患者
第 1 サイクル第 8 日目投与前	7	0.205±0.0479	107	0.256±0.0951
第 1 サイクル第 15 日目投与前	7	2.31±0.443	106	2.61±0.996
第 2 サイクル第 1 日目投与前	7	3.80±0.668	103	4.49±1.56
第 3 サイクル第 1 日目投与前	7	2.72±0.542	98	2.86±1.03
第 4 サイクル第 1 日目投与前	7	2.21±0.684	90	2.39±0.893

平均値±標準偏差

表 6 血漿中 Pola 及び MMAE 濃度並びに血清中総抗体濃度 (ng/mL\*)

測定対象	測定時点	例数	日本人患者	例数	外国人患者
Pola	第 2 サイクル第 1 日目投与前	7	13.6±3.19	103	10.5±4.93
	第 4 サイクル第 1 日目投与前	7	24.2±5.70	87	34.7±94.9
総抗体	第 2 サイクル第 1 日目投与前	7	4.07±0.848	103	3.00±1.44
	第 4 サイクル第 1 日目投与前	7	9.22±1.59	88	7.38±2.50
MMAE	第 2 サイクル第 1 日目投与前	7	0.147±0.0893	102	0.222±0.252
	第 4 サイクル第 1 日目投与前	7	0.129±0.0526	87	0.216±0.185

平均値±標準偏差、\*：総抗体では µg/mL

#### 6.R 機構における審査の概略

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

#### 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 7 に示す試験が提出された。

表7 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 (jRCT番号等)	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	GO43643 (jRCT2011220013)	III	再発又は難治性のaNHL患者	<2024年4月19日データカットオフ> ①119 ②59 <2025年2月17日データカットオフ>*1 ①138 ②70	①1 サイクルを21日間として、Pola 1.8 mg/kg を第1～6サイクルの第1日目に静脈内投与、Mosun を第1サイクルは第1、8及び15日目に5/45/45 mg*2、第2～8サイクルは第1日目に45 mgで皮下投与 ②1 サイクルを14日間として、第1日目にRIT 375 mg/m <sup>2</sup> 、Gem 1,000 mg/m <sup>2</sup> 及びオキサリプラチン 100 mg/m <sup>2</sup> を最大8サイクル静脈内投与	有効性 安全性 PK
	海外	GO40516 (NCT03671018)	I b/II	再発又は難治性のB-NHL患者	<2024年1月30日データカットオフ> グループA： 22 Arm J：98 Arm L：42 Arm M：42 <2024年11月15日データカットオフ>*3 グループA： 22 Arm J：98 Arm L：41 Arm M：42	<グループA> ・1 サイクルを21日間として、Pola 1.8 mg/kg を第1～6サイクルの第1日目に静脈内投与、Mosun を第1サイクルは第1、8及び15日目に1/2/9 mg～1/2/40 mg*2、第2～8サイクルは第1日目に第1サイクル第15日目と同用量で静脈内投与*4 ・1 サイクルを21日間として、Pola 1.8 mg/kg を第1～6サイクルの第1日目に静脈内投与、Mosun を第1サイクルは第1、8及び15日目に1/2/60 mg*2、第2サイクルは第1日目に60 mg、第3～8サイクルは第1日目に30 mgで静脈内投与*4 <Arm J> 1 サイクルを21日間として、Pola 1.8 mg/kg を第1～6サイクルの第1日目に静脈内投与、Mosun を第1サイクルは第1、8及び15日目に1/2/60 mg*2、第2サイクルは第1日目に60 mg、第3～8サイクルは第1日目に30 mgで静脈内投与*4 <Arm L> 1 サイクルを21日間として、Pola 1.8 mg/kg を第1～6サイクルの第1日目に静脈内投与、Mosun を第1サイクルは第1、8及び15日目にMosun 5/45/45 mg*2、第2～8サイクルは第1日目にMosun 45 mgで皮下投与 <Arm M> 1 サイクルを21日間として、Pola 1.8 mg/kg を第1～6サイクルの第1日目に静脈内投与、RIT 375 mg/m <sup>2</sup> を第1～8サイクルの第1日目に静脈内投与	有効性 安全性 PK
	海外	GO29781 (NCT02500407)	I/II	再発又は難治性のB細胞性腫瘍患者	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	<グループD>*4 用量漸増パート： Mosun 1.6～20 mg をQ3Wで皮下投与 用量拡大パート： Mosun 20 mg をQ3Wで皮下投与 <グループF>*4 用量漸増パート： 1 サイクルを21日間として、第1サイクルの第1、8及び15日目にMosun 5/15/45 mg～5/45/90 mg*2、第2サイクルは第1日目に第1サイクル第15日目と同用量のMosun、第3サイクル以降は第1日目にMosun 45 mgを皮下投与 用量拡大パート： 1 サイクルを21日間として、第1サイクルの第1、8及び15日目にMosun 5/15/45 mg*2又は5/45/45 mg*2、第2サイクル以降は第1日目にMosun 45 mgを皮下投与	有効性 安全性 PK

\*1：GO43643試験の2025年2月17日データカットオフの成績は参考資料として提出された、\*2：第1日目/第8日目/第15日目の各日の投与量、\*3：GO40516試験の2024年11月15日データカットオフの成績は参考資料として提出された、\*4：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

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「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、PKに関する試験成績は、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。なお、GO29781 試験については、Mosun-SC の初回申請の審査において評価済みであることから（「令和7年10月16日付け審査報告書 ルンスミオ皮下注5mg、同皮下注45mg」参照）、本報告書では当該試験成績の記載は省略する。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国際共同試験

#### 7.1.1.1 国際共同Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：GO43643 試験＜2022年4月～実施中〔データカットオフ日：2024年4月19日及び2025年2月17日<sup>8)</sup>〕＞）

ASCTの適応とならない再発又は難治性のaNHL患者<sup>9)</sup>（目標症例数：222例<sup>10)</sup>）を対象に、Mosun-SC/Pola投与とR-GemOx投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む11の国又は地域、43施設で実施された<sup>11)</sup>。

用法・用量は、Mosun-SC/Pola群では、1サイクルを21日間として、Pola 1.8 mg/kgを第1～6サイクルの第1日目に静脈内投与、Mosunを第1サイクルは第1、8及び15日目にそれぞれ5、45及び45 mg、第2サイクル以降は第1日目に45 mgで皮下投与することとされた。R-GemOx群では、1サイクルを14日間<sup>12)</sup>として、第1日目に、RIT 375 mg/m<sup>2</sup>、Gem 1,000 mg/m<sup>2</sup>及びオキサリプラチン 100 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与することとされた。いずれの群も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することとされた。

本試験の主要評価項目はITT集団におけるLugano基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づくIRC判定によるPFSと設定されていたが、治験実施計画書第3版（20■■年■■月■■日付け）において最初に無作為化された178例<sup>13)</sup>（IA集団）を対象とした奏効率の解析を実施する旨が追加された<sup>14)</sup>。さらに、治験実施計画書第4版（20■■年■■月■■日付け）において、IRC判定による当該奏効率が主要評価項目に追加され、少なくとも一方で統計学的に有意な差が認められた場合にはMosun-SC/Pola投与の有効性が示されたと判断することとされた。

奏効率の主要解析（本試験の中間解析）は、IA集団のすべての患者が最初の治療効果判定から9か月以上経過した時点で実施されることとされた。また、もう一つの主要評価項目であるPFSの主要解析は、ITT集団の最後の患者登録から約6か月経過し、約194件のPFSイベントが観察された時点で実施する

<sup>8)</sup> 2025年2月17日データカットオフの成績は、参考資料として提出された。

<sup>9)</sup> 1レジメン以上の前治療歴があり、WHO分類改訂第4版に基づいて、DLBCL、NOS、HGBL、形質転換FL、FL3Bと診断された患者が対象とされた。

<sup>10)</sup> 主要評価項目の一つとされたPFSについて、再発又は難治性のDLBCL患者に対してR-GemOxの有効性等を検討した海外第Ⅱ相試験（Haematologica 2013; 98: 1726-31）等を参考に、R-GemOx群のPFSの中央値を4か月、臨床的意義のある効果を考慮して、対照群に対するMosun-SC/Pola群のハザード比を0.55（Mosun-SC/Pola群のPFSの中央値は7.3か月）と仮定し、Mosun-SC/Pola群及び対照群への割付比を2：1、有意水準（両側）0.05、検出力90%とした場合に必要イベント数は133件と算出されたことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は222例と設定された。

<sup>11)</sup> 治験実施計画書第3版（20■■年■■月■■日付け）において、別途、中国延長コホートが規定されている。

<sup>12)</sup> 前回投与後2週間以内に必要血液学的パラメータを満たさない場合は投与を延期し、その後の投与サイクルを21日間に変更することが許容された。

<sup>13)</sup> 奏効率について、GO40516試験における再発又は難治性のDLBCL患者に対するMosun-IV/Pola投与の奏効率（2021年3月15日データカットオフ）が65%であったことから、Mosun-SC/Pola群を65%、再発又は難治性のDLBCL患者に対してR-GemOxの有効性等を検討した海外第Ⅱ相試験（Haematologica 2013; 98: 1726-31）等を参考に対照群を40%と仮定し、Mosun-SC/Pola群及び対照群への割付比を2：1、有意水準（両側）0.025、症例数を178例とした場合、検出力は83%と算出された。

<sup>14)</sup> 20■■年■■月■■日に実施したFDAとの協議の結果、米国での迅速承認を目的として追加された。

計画とされた。複数の評価項目を設定することに伴う多重性の調整について、試験全体の第一種の過誤確率の調整が 0.05 に制御されるように、IA 集団を対象とした奏効率について有意水準（両側）0.025 で統計学的に有意な差が認められた場合は、ITT 集団を対象とした PFS について有意水準（両側）0.05 で検定することとした。

本申請においては奏効率の主要解析時点（データカットオフ日：2024 年 4 月 19 日）の成績が評価資料として提出され、本試験に登録され、無作為化<sup>15)</sup>された 208 例（Mosun-SC/Pola 群 138 例、R-GemOx 群 70 例）が ITT 集団とされ、うち、治験薬が投与されなかった 9 例（Mosun-SC/Pola 群 3 例、R-GemOx 群 6 例）を除く 199 例（Mosun-SC/Pola 群 135 例、R-GemOx 群 64 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は Mosun-SC/Pola 群 9 例、R-GemOx 群 7 例）。また、ITT 集団のうち、最初に無作為化された 178 例（Mosun-SC/Pola 群 119 例、R-GemOx 群 59 例）の IA 集団が有効性解析対象集団とされた（うち、日本人患者は Mosun-SC/Pola 群 7 例、R-GemOx 群 6 例）。

有効性について、主要評価項目の一つとされた Lugano 基準に基づく IRC 判定による奏効率の結果は表 8 のとおりであった。

表 8 最良総合効果及び奏効率  
(有効性解析対象集団、IRC 判定、2024 年 4 月 19 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	Mosun-SC/Pola 群 119 例	R-GemOx 群 59 例
CR	59 (49.6)	17 (28.8)
PR	24 (20.2)	9 (15.3)
SD	13 (10.9)	10 (16.9)
PD	17 (14.3)	18 (30.5)
NE*1	0	1 (1.7)
Missing or Not Done*2	6 (5.0)	4 (6.8)
奏効 (PR 以上)	83	26
(奏効率 [95%CI*3] (%) )	(69.7 [60.7, 77.8] )	(44.1 [31.2, 57.6] )
群間差 [97.5%CI*4]	25.7 [7.4, 43.9]	
p 値 (両側)*5	0.0008	

\*1：ベースラインで評価可能な腫瘍が特定できなかった患者、\*2：ベースライン以降の評価が実施されなかった患者、\*3：Clopper-Pearson 法、\*4：Hauck-Andersen 法、\*5：前治療歴のライン数 (1, 2 以上) 及び直近の治療に対する反応 (抵抗性、再発) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準 (両側) 0.025

安全性 (2025 年 2 月 17 日データカットオフ) について、治験薬投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与後 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、Mosun-SC/Pola 群で 17/135 例 (12.6%)、R-GemOx 群で 7/64 例 (10.9%) に認められ、死因は、Mosun-SC/Pola 群で疾患進行 10 例、COVID-19 肺炎 2 例、敗血症性ショック、COVID-19、サイトメガロウイルス感染再燃、心停止及び肺塞栓症各 1 例、R-GemOx 群で疾患進行 3 例、COVID-19 肺炎、敗血症性ショック、肺炎及び敗血症各 1 例であった。死亡に至った有害事象のうち、Mosun-SC/Pola 群の COVID-19 肺炎及び COVID-19 各 1 例、R-GemOx 群の COVID-19 肺炎及び肺炎各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

<sup>15)</sup> 前治療歴のライン数 (1, 2 以上) 及び直近の治療に対する反応 (抵抗性、再発) が層別因子とされた。なお、直近の治療の完了後に奏効 (CR 又は PR) が 6 カ月以上継続した後に病勢が進行した場合は再発と定義され、奏効の継続が 6 カ月未満又は治療に反応しなかった場合は抵抗性と定義された。

上記のうち、日本人患者における死亡は Mosun-SC/Pola 群で 2 例に認められ、死因は、疾患進行及び COVID-19 肺炎各 1 例であった。死亡に至った有害事象の COVID-19 肺炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.1.2 海外臨床試験

### 7.1.2.1 海外第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : GO40516 試験<2018 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 1 月 30 日及び 2024 年 11 月 15 日<sup>16)</sup>] >)

再発又は難治性の B-NHL 患者<sup>17)</sup>を対象に、Mosun/Pola 投与の有効性、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の用量漸増パート (グループ A~C、目標症例数 : 9~42 例) 及び用量拡大単群パート (Arm I~K、約 220 例 (Arm I : 40 例、Arm J : 100 例、Arm K : 80 例))、並びに再発又は難治性の LBCL 及び FL3B 患者<sup>18)</sup>を対象に、Mosun-SC/Pola 投与 (Arm L) と RIT/Pola 投与 (Arm M) の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験の用量拡大無作為化パート (Arm L 及び M、目標症例数 : 80~160 例) が、海外 26 施設で実施された。本申請においては、用量漸増パートのグループ A、用量拡大単群パートの Arm J、並びに用量拡大無作為化パートの Arm L 及び Arm M の成績が提出された<sup>19)</sup>。

#### ① 用量漸増パート (グループ A)

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、Pola 1.8 mg/kg が第 1~6 サイクルの第 1 日目に、Mosun が表 9 のとおり静脈内投与され、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することとされた。第 8 サイクル終了時点で CR が得られた患者は投与を中止し、SD 又は PR が得られた患者は、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、第 17 サイクルまで投与が継続された。

表 9 GO40516 試験のグループ A における Mosun-IV の用法・用量

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
A1	1	2	9		
A2	1	2	20	第 1 サイクル	第 1 サイクル
A3	1	2	40	第 15 日目と同用量	第 15 日目と同用量
A4	1	2	60		30
投与量 (mg)					

グループ A に登録された 22 例 (うち、LBCL 又は FL3B : 19 例) 全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、LBCL 又は FL3B の 19 例が ITT 集団及び有効性の解析対象とされた。

DLT の評価期間とされたグループ A の第 1 サイクル (21 日間) において、DLT は 1 例 (コホート A3 : Grade 3 の心房細動) に認められたが、MTD には到達しなかった。

<sup>16)</sup> 2024 年 11 月 15 日データカットオフの成績は、参考資料として提出された。

<sup>17)</sup> WHO 分類改訂第 4 版に基づき、再発又は難治性の LBCL (DLBCL, NOS、T 細胞/組織球豊富型 LBCL、MYC 及び BCL2 及び/又は BCL6 の再構成を伴う HGBL、EBV 陽性 DLBCL, NOS、HHV8 陽性 DLBCL, NOS、HGBL, NOS、未分化リンパ腫キナーゼ陽性 LBCL)、FL 及び MCL と診断され、1 レジメン以上の抗 CD20 標的療法を含む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。

<sup>18)</sup> WHO 分類改訂第 4 版に基づき、再発又は難治性の LBCL (DLBCL, NOS、T 細胞/組織球豊富型 LBCL、MYC 及び BCL2 及び/又は BCL6 の再構成を伴う HGBL、EBV 陽性 DLBCL, NOS、HHV8 陽性 DLBCL, NOS、HGBL, NOS、未分化リンパ腫キナーゼ陽性 LBCL) 又は FL3B と診断され、1 レジメン以上の抗 CD20 標的療法を含む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。

<sup>19)</sup> 本申請において、用量漸増パートのグループ B 及び C、並びに用量拡大単群パートの Arm I 及び K の結果は提出されていない。

安全性（2024年11月15日データカットオフ）について、治験薬投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与後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3/22例（13.6%）に認められ、死因は疾患進行、呼吸不全及び心突然死各1例であった。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

## ② 用量拡大単群パート（Arm J）

用法・用量は、1サイクルを21日間として、Pola 1.8 mg/kg が第1～6サイクルの第1日目に、Mosun が第1サイクルの第1、8及び15日目にそれぞれ1、2及び60 mg、第2サイクルは第1日目に60 mg、第3サイクル以降は第1日目に30 mg 静脈内投与され、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することとされた。第8サイクル終了時点でCRが得られた患者は投与を中止し、SD又はPRが得られた患者は、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、第17サイクルまで投与が継続された。

Arm Jに登録された98例全例に治験薬が投与され、ITT集団とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされたLugano基準に基づくIRC判定によるPET-CTに基づく奏効率の結果は表10のとおりであった。

表10 最良総合効果及び奏効率  
(有効性解析対象集団、IRC判定、2024年1月30日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	Arm J (Mosun-IV/Pola 投与) 98例
CMR	48 (49.0)
PMR	12 (12.2)
NMR	11 (11.2)
PMD	13 (13.3)
NE*1	8 (8.2)
Missing or Not Done*2	6 (6.1)
奏効 (PMR 以上) (奏効率 [95%CI*3] (%) )	60 (61.2 [50.9, 70.9] )

\*1: ベースラインで評価可能な腫瘍が特定できなかった患者、\*2: ベースライン以降の評価が実施されなかった患者、\*3: Clopper-Pearson 法

安全性（2024年11月15日データカットオフ）について、治験薬投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与後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、12/98例（12.2%）に認められ、死因は疾患進行9例、COVID-19肺炎2例、肺炎1例であった。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

## ③ 用量拡大無作為化パート（Arm L 及び Arm M）

用法・用量は、1サイクルを21日間として、Pola との併用で、Arm L (Mosun-SC/Pola 投与) では、Mosun が第1サイクルの第1、8及び15日目にそれぞれ5、45及び45 mg、第2サイクル以降は第1日目に45 mg 皮下投与され、Arm M (RIT/Pola 投与) では、各サイクルの第1日目にRIT 375 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与された。いずれのArmでも、Polaは第1～6サイクルの第1日目に1.8 mg/kgで静脈内投与され、治験薬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することとされた。なお、Arm Mに組み入れられた患者において、第8サイクル終了までに病勢進行が認められた患者及び

第 8 サイクル終了時点で SD と判定された患者では、Mosun-SC/Pola 投与に切り替えることが可能とされた。

用量拡大無作為化パートに登録され、無作為化<sup>20)</sup>された 84 例 (Arm L : 42 例、Arm M : 42 例) が ITT 集団とされた。ITT 集団のうち、誤って無作為化された 4 例<sup>21)</sup> (Arm L : 2 例、Arm M : 2 例) を除く 80 例 (Arm L : 40 例、Arm M : 40 例) が有効性の解析対象とされた。また、治験薬が投与されなかった 1 例 (Arm M : 1 例) を除く 79 例 (Arm L : 40 例、Arm M : 39 例) が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく IRC 判定による PET-CT に基づく奏効率は表 11 のとおりであった。

表 11 最良総合効果及び奏効率  
(有効性解析対象集団、IRC 判定、2024 年 1 月 30 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	Arm L (Mosun-SC/Pola 投与) 40 例	Arm M (RIT/Pola 投与) 40 例
	CMR	23 (57.5)
PMR	8 (20.0)	6 (15.0)
NMR	2 (5.0)	5 (12.5)
PMD	6 (15.0)	11 (27.5)
NE*1	0	1 (2.5)
Missing or Not Done*2	1 (2.5)	3 (7.5)
奏効 (PMR 以上)	31	20
(奏効率 [95%CI*3] (%) )	(77.5 [61.6, 89.2] )	(50.0 [33.8, 66.2] )

\*1 : ベースラインで評価可能な腫瘍が特定できなかった患者、\*2 : ベースライン以降の評価が実施されなかった患者、\*3 : Clopper-Pearson 法

安全性 (2024 年 11 月 15 日データカットオフ) について、治験薬投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与後 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、Arm L で 2/40 例 (5.0%)、Arm M で 2/39 例 (5.1%) に認められ、死因は、Arm L で COVID-19 及び COVID-19 肺炎各 1 例、Arm M で疾患進行及び肝不全各 1 例であった。死亡に至った有害事象のうち、Arm L の COVID-19 1 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、Mosun-SC/Pola 投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、ASCT の適応とならない再発又は難治性の aNHL 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (GO43643 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」の一部改正について (令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号) 等を踏まえ、GO43643 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

<sup>20)</sup> 前治療歴のレジメン数 (1 つ、2 つ以上) が層別因子とされた。

<sup>21)</sup> 用量拡大単群パートに登録予定であったが、症例登録操作時に誤って用量拡大無作為化パートに登録された患者 3 例、組入れ時点で選択・除外基準を満たしていなかった患者 1 例が有効性の解析対象集団から除外された。

## 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、ASCT の適応とならない再発又は難治性の aNHL 患者に対して、Mosun-SC/Pola 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.2.1 対照群について

申請者は、GO43643 試験の対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

GO43643 試験では、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL、FL3B、HGBL 及び形質転換 FL 患者を対象とした。GO43643 試験の計画当時（2021 年）、海外の診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（v.5.2021））において、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者に対する標準的な治療は確立していなかったものの、治療選択肢の一つとして R-GemOx 投与が推奨されていた。また、FL3B に対する治療法については、海外の診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（v.5.2021））では DLBCL に、国内の診療ガイドライン（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版（日本血液学会編））では aNHL に準ずることが推奨されており、HGBL に対する治療法については、海外の診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（v.5.2021））では再発又は難治性の場合には DLBCL に、国内の診療ガイドライン（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版（日本血液学会編））では DLBCL 又はバーキットリンパ腫に準ずることが推奨されていた。さらに、形質転換 FL に対する治療法については、海外の診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（v.5.2021））では再発又は難治性の場合には DLBCL に、国内の診療ガイドライン（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版（日本血液学会編））では aNHL に準ずることが推奨されていた。

以上より、GO43643 試験の対照群として R-GemOx 投与を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、GO43643 試験において、①主要評価項目とされた奏効率及び②評価結果について、それぞれ以下のように説明している。

#### ① 評価項目について

GO43643 試験の対象患者<sup>9)</sup>は、OS の延長を示した標準的な治療は確立されておらず、当該患者において奏効が得られることは、腫瘍の縮小や疾患に伴う患者の臨床症状（発熱、盗汗（寝汗）、体重減少、疲労等）の改善が期待でき、臨床的に意義があると考えことから、GO43643 試験の主要評価項目の一つとして奏効率を設定した。

#### ② 評価結果について

GO43643 試験において、主要評価項目の一つとされた Lugano 基準に基づく IRC 判定による奏効率について、R-GemOx 群に対する Mosun-SC/Pola 群の優越性が検証された。また、副次評価項目とされた IRC 判定による奏効期間の中央値 [95%CI]（カ月）は、Mosun-SC/Pola 群で 12.7 [9.5, NE]、R-GemOx 群で 9.5 [3.7, NE] であった。

日本人の有効性について、GO43643 試験に組み入れられた日本人集団における Lugano 基準に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、Mosun-SC/Pola 群及び R-GemOx 群でそれぞれ、100 [59.0, 100] (7/7 例) 及び 50 [11.8, 88.2] (3/6 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

有効性の評価項目について、GO43643 試験の主要評価項目として奏効率を設定したことに係る申請者の説明は理解可能である。

一方、有効性の評価結果について、GO43643 試験の開始後に主要評価項目として奏効率が追加されたこと、及び奏効率の主要解析対象である IA 集団の組入れの終了後に奏効率の中間解析の実施が治験実施計画書に規定されたことは適切ではないと考えることから、統計学的仮説検定の結果に基づく有効性評価には限界があると考えられる。しかしながら、下記の点等を考慮すると、再発又は難治性の aNHL 患者に対する Mosun-SC/Pola 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- GO43643 試験において、主要評価項目の一つとされた Lugano 基準に基づく IRC 判定による奏効率について、R-GemOx 群と比較して Mosun-SC/Pola 群で高い傾向が認められ、かつ Mosun-SC/Pola 群で認められた奏効率の結果には臨床的意義があると考えられること
- 日本人患者における有効性について、GO43643 試験において検討された日本人患者数が限られていることから、当該試験の結果に基づき日本人患者に対する Mosun-SC/Pola 投与の有効性を評価することには限界があるものの、以下の点等も考慮すると、日本人の再発又は難治性の aNHL 患者においても Mosun-SC/Pola 投与の有効性は期待できると考えること
  - GO43643 試験の Mosun-SC/Pola 群で日本人患者においても一定の奏効率が認められたこと
  - 再発又は難治性の aNHL 患者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
  - Mosun-SC/Pola 投与の Mosun 及び Pola の PK に明確な国内外差は認められていないこと（6.1.4 参照）

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

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の aNHL 患者に対する Mosun-SC/Pola 投与時に特に注意を要する有害事象は、Mosun-SC の初回申請の審査時及び Pola の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象<sup>22)</sup>であり、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、Mosun-SC/Pola 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、申請用法・用量で Mosun-SC/Pola が投与された GO43643 試験の Mosun-SC/Pola 群及び GO40516 試験の Arm L において認められた安全性情報を基に、Mosun-SC/Pola 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。

GO43643 試験及び GO40516 試験の Arm L における安全性の概要は、表 12 のとおりであった。

<sup>22)</sup> Mosun-SC : 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（「令和 7 年 10 月 16 日付け審査報告書 ルンスミオ皮下注 5 mg、同皮下注 45 mg」等参照）、Pola : 骨髄抑制、感染症、末梢性ニューロパチー、infusion reaction、TLS、PML 及び肝機能障害（「令和 4 年 7 月 1 日付け審査報告書 ポライビー点滴静注用 30 mg、同点滴静注用 140 mg」等参照）

表 12 安全性の概要 (GO43643 試験及び GO40516 試験<sup>\*1</sup>)

	例数 (%)		
	GO43643 試験		GO40516 試験
	Mosun-SC/Pola 群 135 例	R-GemOx 群 64 例	Arm L (Mosun-SC/Pola 投与) 40 例
全有害事象	131 (97.0)	61 (95.3)	40 (100)
Grade 3 以上の有害事象	86 (63.7)	41 (64.1)	24 (60.0)
死亡に至った有害事象	7 (5.2)	4 (6.3)	2 (5.0)
重篤な有害事象	45 (33.3)	16 (25.0)	13 (32.5)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (2.2)	3 (4.7)	3 (7.5)
Mosun-SC	2 (1.5)	— <sup>*2</sup>	1 (2.5)
Pola	3 (2.2)	— <sup>*2</sup>	3 (7.5)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象	61 (45.2)	32 (50.0)	14 (35.0)
Mosun-SC	60 (44.4)	— <sup>*2</sup>	14 (35.0)
Pola	54 (40.0)	— <sup>*2</sup>	12 (30.0)
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象	5 (3.7)	5 (7.8)	1 (2.5)
Mosun-SC	1 (0.7)	— <sup>*2</sup>	0
Pola	4 (3.0)	— <sup>*2</sup>	1 (2.5)

\*1 : データカットオフ日は、GO43643 試験は 2025 年 2 月 17 日、GO40516 試験は 2024 年 11 月 15 日、\*2 : Mosun 及び Pola が投与されなかったため、評価されなかった。

GO43643 試験の Mosun-SC/Pola 群及び GO40516 試験の Arm L で一定以上の発現が認められた有害事象は、表 13 のとおりであった。

表 13 Mosun-SC/Pola 投与で一定以上の発現が認められた有害事象\*1  
(GO43643 試験及び GO40516 試験\*2)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	GO43643 試験 Mosun-SC/Pola 群 135 例	GO40516 試験 Arm L 40 例
全有害事象		
注射部位反応	71 (52.6)	15 (37.5)
好中球減少症	44 (32.6)	6 (15.0)
貧血	41 (30.4)	8 (20.0)
CRS	35 (25.9)	5 (12.5)
疲労	21 (15.6)	14 (35.0)
好中球数減少	19 (14.1)	10 (25.0)
便秘	18 (13.3)	12 (30.0)
悪心	17 (12.6)	10 (25.0)
下痢	14 (10.4)	19 (47.5)
咳嗽	12 (8.9)	8 (20.0)
浮動性めまい	8 (5.9)	8 (20.0)
皮膚乾燥	6 (4.4)	10 (25.0)
末梢性浮腫	1 (0.7)	8 (20.0)
筋痙縮	1 (0.7)	8 (20.0)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	29 (21.5)	5 (12.5)
好中球数減少	16 (11.9)	8 (20.0)
COVID-19 肺炎	6 (4.4)	5 (12.5)
死亡に至った有害事象		
COVID-19 肺炎	2 (1.5)	1 (2.5)
重篤な有害事象		
CRS	7 (5.2)	1 (2.5)
COVID-19	6 (4.4)	1 (2.5)
COVID-19 肺炎	5 (3.7)	6 (15.0)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象		
好中球減少症	21 (15.6)	1 (2.5)
好中球数減少	13 (9.6)	3 (7.5)
COVID-19	11 (8.1)	4 (10.0)
COVID-19 肺炎	5 (3.7)	3 (7.5)

\*1：全有害事象はいずれかの群又は Arm で発現割合が 20%以上の事象、Grade 3 以上の有害事象はいずれかの群又は Arm で発現割合が 10%以上の事象、死亡に至った有害事象はいずれかの群又は Arm で複数例に認められた事象、重篤な有害事象はいずれかの群又は Arm で発現割合が 3%以上の事象、休薬に至った有害事象はいずれかの群又は Arm で発現割合が 5%以上の事象を記載した、なお、複数例に認められたいずれかの治験薬の中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった、\*2：データカットオフ日は、GO43643 試験は 2025 年 2 月 17 日、GO40516 試験は 2024 年 11 月 15 日

また、申請者は、GO43643 試験において認められた安全性情報を基に、Mosun-SC/Pola 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

GO43643 試験における外国人患者及び日本人患者における安全性の概要は、表 14 のとおりであった。

表 14 安全性の概要 (GO43643 試験、Mosun-SC/Pola 群、安全性解析集団、2025 年 2 月 17 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人集団 9 例	外国人集団 126 例
全有害事象	9 (100)	122 (96.8)
Grade 3 以上の有害事象	7 (77.8)	79 (62.7)
死亡に至った有害事象	1 (11.1)	6 (4.8)
重篤な有害事象	2 (22.2)	43 (34.1)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	0	3 (2.4)
Mosun-SC	0	2 (1.6)
Pola	0	3 (2.4)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象	6 (66.7)	55 (43.7)
Mosun-SC	6 (66.7)	54 (42.9)
Pola	4 (44.4)	50 (39.7)
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象	0	5 (4.0)
Mosun-SC	0	1 (0.8)
Pola	0	4 (3.2)

GO43643 試験の Mosun-SC/Pola 群において、日本人患者において認められた死亡に至った有害事象は COVID-19 肺炎（日本人患者 1 例（11.1%）、外国人患者 1 例（0.8%）、以下、同順）、重篤な有害事象は COVID-19 肺炎（1 例（11.1%）、4 例（3.2%））及び頭蓋顔面骨折（1 例（11.1%）、0 例（0%））であった。日本人患者のみで認められた重篤な有害事象の頭蓋顔面骨折に関しては、治験薬との因果関係が否定されていること<sup>23)</sup>も考慮すると、Mosun-SC/Pola 投与の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に対して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、Mosun-SC/Pola 投与は忍容可能であると判断した。

- GO43643 試験の Mosun-SC/Pola 群及び GO40516 試験の Arm L の Mosun-SC/Pola 投与で認められた発現割合の高かった事象について、Mosun 又は Pola において既知の事象であり、新たに注意喚起が必要な事象は認められなかったこと
- Mosun-SC/Pola 投与が行われた日本人患者数は限られていることから厳密な評価には限界があるものの、Mosun の単独投与（「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）及び Pola と他の抗悪性腫瘍剤（BR 又は R-CHP）との併用投与（「令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 ポライビー点滴静注用 30 mg、同点滴静注用 140 mg」等参照）のいずれにおいても安全性プロファイルに明確な国内外差は認められておらず、Mosun-SC/Pola 投与が行われた日本人患者においても外国人患者と比較して明確な懸念は認められていないこと

機構は、以下の項では、Mosun-SC/Pola 投与時の入院管理等の安全性確保策の充足性について検討するため、Mosun の添付文書において入院管理等が規定されている CRS に着目して検討を行った。

<sup>23)</sup> 71 歳男性。Mosun-SC/Pola の治療を完了し、経過観察期間中の第 223 日目に、バイク走行中に受傷して Grade 3 の頭蓋顔面骨折と診断された。

### 7.R.3.2 CRS

申請者は、Mosun-SC/Pola 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。

#### 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、9 の MedDRA PT<sup>24)</sup> を集計した。

GO43643 試験の Mosun-SC/Pola 群及び GO40516 試験の Arm L において、CRS はそれぞれ 35 例 (25.9% : CRS 35 例、うち 1 例 (0.7%) は Grade 3 以上)、及び 5 例 (12.5% : CRS 5 例、うち Grade 3 以上は 0 例) に認められた。また、重篤な CRS 等の発現状況は表 15 のとおりであった。なお、いずれの試験においても、死亡に至った CRS 及び投与中止に至った CRS は認められなかった。

表 15 重篤な CRS<sup>\*1</sup>等の発現状況（GO43643 試験及び GO40516 試験<sup>\*2</sup>）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	GO43643 試験 Mosun-SC/Pola 群 135 例	GO40516 試験 Arm L 40 例
重篤な CRS <sup>*1</sup>	7 (5.2)	1 (2.5)
CRS	7 (5.2)	1 (2.5)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な CRS <sup>*1</sup>	7 (5.2)	1 (2.5)
CRS	7 (5.2)	1 (2.5)
休薬に至った CRS <sup>*1</sup>	2 (1.5)	0
CRS	2 (1.5)	0
減量に至った CRS <sup>*1</sup>	1 (0.7)	0
CRS	1 (0.7)	0

\*1 : 集計対象とされた事象の合計、\*2 : データカットオフ日は、GO43643 試験は 2025 年 2 月 17 日、GO40516 試験は 2024 年 11 月 15 日

治験薬の投与開始から CRS の初回発現時期（中央値 [範囲]）は、GO43643 試験の Mosun-SC/Pola 群で 4 [1~47] 日、GO40516 試験の Arm L で 2 [2~3] 日であった。

また、GO43643 試験の Mosun-SC/Pola 群における Mosun-SC の投与時期別の CRS 発現状況の詳細は、表 16 のとおりであった<sup>25)</sup>。

表 16 Mosun-SC の投与時期別の CRS の発現状況（GO43643 試験、Mosun-SC/Pola 群）

	CRS 発現例/Mosun-SC 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	21/135 (15.6)	17/134 (12.7)	3/132 (2.3)	4/130 (3.1)
Grade 1	18/135 (13.3)	15/134 (11.2)	3/132 (2.3)	3/130 (2.3)
Grade 2	2/135 (1.5)	2/134 (1.5)	0	1/130 (0.8)
Grade 3	1/135 (0.7)	0	0	0

GO40516 試験の Arm L における Mosun-SC の投与時期別の CRS の発現状況について、CRS が認められた患者は 4/40 例 (Grade 1) 及び 1/40 例 (Grade 2) であり、いずれの患者においても、Mosun-SC の投与時期は第 1 サイクル第 1 日目 (5 mg) であった。

<sup>24)</sup> 「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」、「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」

<sup>25)</sup> Grade 4 及び 5 の CRS は認められなかった。

GO43643 試験の Mosun-SC/Pola 群及び GO40516 試験の Arm L において、初回の Mosun-SC 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 17 のとおりであった<sup>26)</sup>。

表 17 CRS を発現した患者における Mosun-SC 投与から CRS 発現までの期間\*1（GO43643 試験及び GO40516 試験）

	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
GO43643 試験 Mosun-SC/Pola 群	21	7 (33.3)	4 (19.0)	5 (23.8)	5 (23.8)
GO40516 試験 Arm L	5	0	3 (60.0)	2 (40.0)	0
	例数*3	初回の 45 mg 投与から CRS 発現までの期間（例（%））			
GO43643 試験 Mosun-SC/Pola 群	17	0	7 (41.2)	6 (35.3)	4 (23.5)

\*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

また、GO43643 試験の Mosun-SC/Pola 群及び GO40516 試験の Arm L において、Grade 2 以上かつ重篤な CRS が認められた患者の詳細は、表 18 のとおりであった。

表 18 Grade 2 以上かつ重篤な CRS を発現した患者一覧（GO43643 試験及び GO40516 試験）

試験名 群・Arm	年齢	性別	PT	最高 Grade	因果 関係*1	発現 時期*2	持続期間 (日)	Mosun-SC の 投与変更	行った薬物治療*3	転帰
GO43643 試験 Mosun-SC/Pola 群	6■	男	CRS	2	あり	1/1	2	減量	TCZ その他の対症療法	回復
	2■	女	CRS	2	あり	1/9	8	休薬	TCZ 副腎皮質ホルモン剤 その他の対症療法	回復
	7■	男	CRS	2	あり	8/3	5	なし	TCZ その他の対症療法	回復
	2■	男	CRS	2	あり	1/14	4	休薬	TCZ 副腎皮質ホルモン剤 その他の対症療法	回復
	5■	女	CRS	3	あり	1/1	5	なし	TCZ その他の対症療法	回復
GO40516 試験 Arm L	8■	男	CRS	2	あり	1/2	2	なし	TCZ 副腎皮質ホルモン剤 その他の対症療法	回復

\*1：Mosun-SC との因果関係、\*2：CRS を発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期（日目）、\*3：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 19 のとおりであった。

<sup>26)</sup> GO40516 試験の Arm L では、第 1 サイクルの 8 日目に CRS を発現した患者は認められなかった。

表 19 CRS 発現時に複数例で認められた臨床症状及び臨床検査値異常の発現状況\*  
(GO43643 試験及び GO40516 試験)

CRS	例数 (%)	
	GO43643 試験 Mosun-SC/Pola 群	GO40516 試験 Arm L
CRS	35 例	5 例
発熱	32 (91.4)	5 (100)
悪寒	3 (8.6)	1 (20.0)
低血圧	3 (8.6)	0
低酸素症	3 (8.6)	1 (20.0)
頭痛	3 (8.6)	0
疲労	3 (8.6)	0
筋肉痛	2 (5.7)	0
振戦	2 (5.7)	0
嘔吐	2 (5.7)	0

\*: 各臨床症状及び臨床検査値異常の発現割合は、CRS 発現例数を分母として算出

## ② CRS に対する前投与について

GO43643 試験の Mosun-SC/Pola 群及び GO40516 試験の Arm L のいずれにおいても、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。

- 第 1 サイクルにおいて、Mosun-SC 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するが、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。
- 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) の前投与を任意で実施する。

## ③ 入院管理について

GO43643 試験及び GO40516 試験の Arm L では、治験実施計画書において予め入院管理を必須と規定しなかったが、GO43643 試験の Mosun-SC/Pola 群で CRS が発現した患者 35 例のうち 7 例、GO40516 試験の Arm L で CRS が発現した患者 5 例のうち 1 例が Mosun-SC/Pola 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長となった。なお、GO43643 試験及び GO40516 試験の Arm L では、治験期間中の入院についての情報は症例報告書では収集していなかったため、GO43643 試験の Mosun-SC/Pola 群の残る 30 例及び GO40516 試験の Arm L の 4 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 aNHL 患者に対する Mosun-SC/Pola 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 管理ガイドンス<sup>27)</sup>等の安全対策を講じて実施された臨床試験の結果、Mosun-SC/Pola 投与は忍容可能であり、臨床試験に準じた CRS の前投与及び管理方法等の内容について、Mosun-SC の初回申請の審査時の効能・効果の添付文書及び資材で注意喚起されている内容と同一であり、引き続き情報提供する。

<sup>27)</sup> GO43643 試験及び GO40516 試験では、GO29781 試験及び JO40295 試験と同じ CRS 管理ガイドンスが用いられた(「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)

また、入院管理の必要性について、Mosun-SC/Pola 投与についても、再発又は難治性の FL に対する Mosun-SC 単独投与と同じく、第 1 サイクル第 1 日目の初回 5 mg 投与時に CRS の発現割合が高かったことから、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し、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を注意喚起することが必要と考え、Mosun-SC 単独投与に係る初回申請の審査時と同一の設定とした。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本申請において、Mosun-SC 及び Pola の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、申請後に申請者より、以下のように設定する旨が説明された（Mosun-SC は単独投与に係る初回申請の審査時、Pola は現行の内容から取消線部削除、下線部追加）。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Mosun-SC	<ul style="list-style-type: none"> <li>以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 高悪性度 B 細胞リンパ腫</li> <li>再発又は難治性の形質転換低悪性度 B 細胞リンパ腫</li> <li>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫</li> </ul>	<p>〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A)〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
Pola	<ul style="list-style-type: none"> <li>以下の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 高悪性度 B 細胞リンパ腫</li> <li>形質転換低悪性度 B 細胞リンパ腫</li> <li>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫</li> </ul>	<p>〈リツキシマブ (遺伝子組換え)、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩及びプレドニゾン又はメチルプレドニゾンとの併用の場合、ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ (遺伝子組換え) との併用の場合〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> </ul> <p>〈モスネツズマブ (遺伝子組換え) との併用の場合〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、Grade 3B と診断された患者に投与すること。</li> </ul>

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、Mosun-SC 及び Pola の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した（Mosun-SC は単独投与に係る初回申請の審査時、Pola は現行の内容から取消線部削除、下線部追加）。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Mosun-SC	<ul style="list-style-type: none"> <li>以下の再発又は難治性の<b>大細胞型 B 細胞リンパ腫</b> びまん性<b>大細胞型 B 細胞リンパ腫</b> 高悪性度<b>B 細胞リンパ腫</b></li> <li>再発又は難治性の<b>濾胞性リンパ腫</b></li> </ul>	<p>〈再発又は難治性の<b>濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A)</b>〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>十分な経験を有する病理医により、<del>Grade 1～3A</del>と診断された患者に投与すること。</li> </ul> <p>〈再発又は難治性の<b>大細胞型 B 細胞リンパ腫 (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫)</b>、<b>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)</b>〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> </ul>
Pola	<ul style="list-style-type: none"> <li>以下の<b>大細胞型 B 細胞リンパ腫</b> びまん性<b>大細胞型 B 細胞リンパ腫</b> 高悪性度<b>B 細胞リンパ腫</b></li> <li><u>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫</u></li> </ul>	<p>〈<u>効能共通</u>〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと</li> </ul> <p>〈再発又は難治性の<b>濾胞性リンパ腫</b>〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>十分な経験を有する病理医により、<b>Grade 3B</b>と診断された患者に投与すること。</li> </ul>

#### 7.R.4.1 Mosun-SC/Pola 投与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<sup>28)</sup>において、再発又は難治性の aNHL に対する Mosun/Pola 投与に関する記載は、以下のとおりであった。なお、血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書<sup>29)</sup>における記載は認められなかった。

##### ＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン (v.3.2025) : ASCT の適応のない再発又は難治性の DLBCL 患者に対する治療選択肢の一つとして、Mosun-IV/Pola 投与が推奨される (Category 2A<sup>30)</sup>) 。

申請者は、再発又は難治性の aNHL に対する Mosun-SC/Pola 投与の臨床的位置付けについて、以下のよう説明している。

再発又は難治性の DLBCL について、ASCT の適応となる患者では救援化学療法により奏効が得られた場合は ASCT の実施が推奨されている。一方、ASCT の適応とならない患者では救援化学療法<sup>31)</sup>が推奨されているものの、標準的な治療は確立されておらず、予後不良である。また、HGBL、FL3B 及び形質転換 FL においても、国内外で標準的な治療は確立されておらず、DLBCL に準じた治療が選択されており (7.R.2.1 参照)、DLBCL と同様に、新たな治療選択肢が求められている。

<sup>28)</sup> 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.3.2025)、ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2025; S0923-7534: 00911-1) 及び米国 NCI-PDQ (2025 年 5 月 12 日版)

<sup>29)</sup> 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, 10<sup>th</sup> Edition (McGraw Hill Education, 2021, USA)、Wintrobe's Clinical Hematology, 15<sup>th</sup> Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA) 及び Principles & Practice of Oncology, 12<sup>th</sup> Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA)

<sup>30)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

<sup>31)</sup> 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) では、ベンダムスチン塩酸塩と RIT との併用投与、Pola、ベンダムスチン塩酸塩及び RIT との併用投与等が治療選択肢として記載されている。

以上の状況において、ASCTの適応とならない再発又は難治性のaNHL患者を対象としたGO43643試験において、Mosun-SC/Pola投与の臨床的有用性が示されたことを踏まえると、Mosun-SC/Pola投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、Mosun-SC/Pola投与と他の治療との使い分けについて、ASCTの適応とならない再発又は難治性のaNHL患者に対しては、上記の救援化学療法に加え、エプコリタマブ（遺伝子組換え）及びCAR-T療法<sup>32)</sup>が使用可能であるが、既承認の抗悪性腫瘍剤又は再生医療等製品とMosun-SC/Pola投与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。したがって、Mosun-SC/Pola投与とこれらの治療との使い分けについて明確に結論付けることは困難であり、それぞれの有効性、安全性、個々の患者の状態等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものとする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GO43643試験の対照薬であるR-GemOx投与は本邦で未承認であることから、日本人の再発又は難治性のaNHL患者に対するGO43643試験の結果解釈には慎重を期す必要があるが、GO43643試験においてMosun-SC/Pola投与の臨床的有用性が示されていることに加え、NCCNガイドライン（v.3.2025）において、R-GemOx投与が再発又は難治性のDLBCL患者に対する治療選択肢の一つとして推奨されていること等も考慮すると、Mosun-SC/Pola投与はGO43643試験の対象患者<sup>9)</sup>に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

また、上記の検討結果も考慮し、他の治療との使い分けについて、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4.2 Mosun-SC/Pola投与の効能・効果及び投与対象について

申請者は、Mosun-SC/Polaの投与対象及び効能・効果について、①投与対象となる組織型及び②CD20の検査の観点から、それぞれ以下のように説明している。

##### ① 投与対象となる組織型

GO43643試験では、ASCTの適応とならない再発又は難治性のDLBCL患者、及び再発又は難治性のDLBCLに準じた治療が推奨されている組織型の患者を対象に、Mosun-SC/Pola投与の有効性等を検討することを計画した。試験計画当時、再発又は難治性のHGBL及びFL3Bに対しては、国内外のガイドラインにおいて再発又は難治性のDLBCLに準じた治療が治療選択肢の一つとして推奨されていたこと（NCCNガイドライン（v.5.2021）、造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版（日本血液学会編））、並びにDLBCLはFLの形質転換により発症することもあることを踏まえ、再発又は難治性のHGBL、FL3B及び形質転換FL患者もGO43643試験の組入れ対象とした。その結果、GO43643試験における組織型別の奏効率の結果及び安全性の概要は表20及び表21のとおりであった。なお、DLBCL患者の9.5%（13/137例）（Mosun-SC/Pola群：9例、R-GemOx群：4例）及びHGBL患者の18.9%（7/37例）（Mosun-SC/Pola群：5例、R-GemOx群：2例）が形質転換FLであった。

<sup>32)</sup> チサゲン レクルユーセル、アキシカブタゲン シロルユーセル及びリソカブタゲン マラルユーセル

表 20 組織型別の最良総合効果及び奏効率  
(IA 集団、IRC 判定、2024 年 4 月 19 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)					
	DLBCL		FL3B		HGBL	
	Mosun-SC/Pola 群	R-GemOx 群	Mosun-SC/Pola 群	R-GemOx 群	Mosun-SC/Pola 群	R-GemOx 群
	94 例	43 例	2 例	2 例	23 例	14 例
奏効 (PR 以上) (奏効率 (%))	64 (68.1)	15 (34.9)	2 (100)	1 (50.0)	17 (73.9)	10 (71.4)

表 21 組織型別の安全性の概要  
(GO43643 試験、Mosun-SC/Pola 群、安全性解析集団、2025 年 2 月 17 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	DLBCL (106 例)	FL3B (3 例)	HGBL (26 例)
全有害事象	103 (97.2)	3 (100)	25 (96.2)
Grade 3 以上の有害事象	70 (66.0)	2 (66.7)	14 (53.8)
死亡に至った有害事象	6 (5.7)	0	1 (3.8)
重篤な有害事象	37 (34.9)	0	8 (30.8)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (1.9)	0	1 (3.8)

組織型別の Mosun-SC/Pola 投与の有効性及び安全性について全体集団と異なる傾向は認められなかったこと等を踏まえると、GO43643 試験の対象であった、再発又は難治性の LBCL (DLBCL、HGBL) 及び FL3B 患者に対しては Mosun/Pola 投与が推奨されると考える。

なお、GO43643 試験では LBCL に形質転換しうる低悪性度 B 細胞リンパ腫 (CLL、MZL、LPL 及び FL) (WHO 分類第 5 版) のうち、形質転換 FL 患者のみを対象としたものの、国内外の診療ガイドラインにおいて形質転換 FL と形質転換低悪性度 B 細胞リンパ腫の治療体系は共通していること等を踏まえると、再発又は難治性の形質転換低悪性度 B 細胞リンパ腫に対しても Mosun-SC/Pola 投与は有効性が期待できると考える。また、形質転換した低悪性度 B 細胞リンパ腫の多くは DLBCL 又は HGBL に形質転換するものの、形質転換が疑われても病理組織学的に診断できない患者が存在する (J Clin Oncol 2008; 26: 5165-9)。GO43643 試験の対象とされた形質転換 FL を含む、低悪性度 B 細胞リンパ腫患者では、DLBCL 又は HGBL への形質転換を確認した上で Mosun-SC/Pola を投与することが推奨されると考えるものの、aNHL は早期の治療介入が生命予後に関連する疾患であること (Br J Haematol 2018; 181: 495-504) を踏まえると、病理診断が困難又は時間を要する患者では形質転換の疑いがある時点で Mosun-SC/Pola が投与できるようにすることが適切と考える。以上に加え、WHO 分類第 5 版では、形質転換低悪性度 B 細胞リンパ腫は LBCL とは別に分類されており、LBCL には含まれないため、効能・効果に形質転換低悪性度 B 細胞リンパ腫を明記することが適切と考える。

## ② CD20 の検査

GO43643 試験では、組入れ基準として、各施設で CD20 陽性が確認された患者<sup>33)</sup> が設定されていたものの<sup>34)</sup>、新たに生検を行うことが困難な場合には、初発時を含めた直近の検体での CD20 陽性の確認が許容されていた。当該基準で実施された GO43643 試験で Mosun-SC/Pola 投与の臨床的有用性が示された

<sup>33)</sup> CD20 陽性の確認方法について検体や検査方法は規定されておらず、各施設において組入れに際して採取された腫瘍検体だけではなく、それ以前の腫瘍検体で CD20 陽性が確認できた患者も登録可能とされていた。

<sup>34)</sup> GO43643 試験では、CD79b の発現に係る組入れ基準は設定されていなかった。

ことに加えて、下記の点等を考慮すると、Mosun-SC/Pola 投与前に CD20 抗原の発現を確認することは必須ではないと考える。

- GO43643 試験では後方視的に中央判定で CD20 の発現を確認<sup>35)</sup> しており、Mosun-SC/Pola 群において CD20 陽性が確認できた患者が 72 例、CD20 の発現が不明<sup>36)</sup> であった患者が 47 例であったものの、CD20 陽性及び不明の集団における Mosun-SC/Pola 群の奏効率は、それぞれ 73.6% (53/72 例) 及び 63.8% (30/47 例) であり、両集団において奏効率に明確な違いは認められなかったこと
- 抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を投与された再発又は難治性の DLBCL 症例に対する再生検で、CD20 の発現が認められなかったのは少数 (11%) であり (Asian Pac J Cancer Prev 2018; 19: 331-35)、さらに、発現が認められなかった患者でも生検部位によって CD20 発現状態が異なる可能性が報告されていることから (Cancer Sci 2009; 100: 54-61)、再生検時に CD20 が陰性であっても、必ずしも真に CD20 陰性とは判断できない場合があること

以上の①及び②より、Mosun-SC 及び Pola の効能・効果及び効能又は効果に関連する注意の項については、以下のように設定した (Mosun-SC は単独投与に係る初回申請の審査時、Pola は現行の内容から取消線部削除、下線部追加)。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Mosun-SC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫</u> びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 高悪性度 B 細胞リンパ腫</li> <li>• <u>再発又は難治性の形質転換低悪性度 B 細胞リンパ腫</u></li> <li>• 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫</li> </ul>	<p>〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A)〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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。</li> <li>• <del>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。</del></li> </ul>
Pola	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>以下の大細胞型 B 細胞リンパ腫</u> びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 高悪性度 B 細胞リンパ腫</li> <li>• <u>形質転換低悪性度 B 細胞リンパ腫</u></li> <li>• <u>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫</u></li> </ul>	<p>〈リツキシマブ (遺伝子組換え)、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾン又はメチルプレドニゾンとの併用の場合、ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ (遺伝子組換え) との併用の場合〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> </ul> <p>〈モスネツズマブ (遺伝子組換え) との併用の場合〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、Grade 3B と診断された患者に投与すること。</u></li> </ul>

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

#### ① 投与が推奨される組織型

Mosun-SC/Pola 投与の組織型別の有効性及び安全性の結果を踏まえ、DLBCL、HGBL 及び FL に係る申請者の説明を了承した。

一方、形質転換低悪性度 B 細胞リンパ腫については、再発時には、組織型が確認されるものであることを踏まえると、形質転換の疑いがある時点ではなく、形質転換を確認後に確認された組織型に基づき

<sup>35)</sup> 試験への登録直前に採取された腫瘍検体が望ましいとされたものの、新たに生検実施が困難等の理由で検体が入手できなかった場合は、それ以前の腫瘍検体で代替することが許容された。

<sup>36)</sup> 検体の品質不良、腫瘍及び組織量が不十分等の理由で、中央判定では、診断に適さず CD20 の発現が不明と判断された。

治療が選択されるものと考えることに加え、下記の理由から、効能・効果に形質転換低悪性度 B 細胞リンパ腫を記載することは適切ではないと判断した。

- 形質転換 B 細胞リンパ腫は DLBCL、HGBL に加えて、ホジキンリンパ腫、B-ALL/LBL に形質転換することが報告されており（WHO 分類第 5 版）、ホジキンリンパ腫及び B-ALL/LBL は DLBCL と治療体系が異なること
- 形質転換低悪性度 B 細胞リンパ腫のうち、Mosun/Pola 投与が推奨される DLBCL 又は HGBL に形質転換した患者に対しては、形質転換低悪性度 B 細胞リンパ腫を効能・効果として記載しなくても、再発時に確認された組織型に基づき Mosun-SC/Pola の投与がされると考えること

なお、Pola の既承認の用法・用量である BR 及び R-CHP との併用について、それぞれ有効性及び安全性の主たる根拠とされた GO29365 試験及び GO39942 試験では対象から FL3B 患者は除外されていたことから（「令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 ポライビー点滴静注用 30 mg、同点滴静注用 140 mg」及び「令和 4 年 7 月 1 日付け審査報告書 ポライビー点滴静注用 30 mg、同点滴静注用 140 mg」参照）、添付文書の臨床成績の項において、各試験で組み入れられた組織型を明記する必要があると考える。

## ② CD20 の検査

GO43643 試験において、前治療の終了後に CD20 陽性であることを確認することが必須ではなかったことを踏まえると、Mosun-SC/Pola 投与前に CD20 抗原の発現を確認することは必須ではないと判断した。

## ③ ASCT の適応の有無

ASCT の適応となる再発又は難治性の aNHL 患者に対して、Mosun-SC/Pola 投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られておらず、幹細胞動員や ASCT への移行割合に係る成績が得られていないことを考慮すると、現時点では当該患者への Mosun-SC/Pola 投与は推奨できないものとする。GO43643 試験では ASCT の適応とならない再発又は難治性の aNHL 患者が対象とされた旨を添付文書の臨床成績の項に記載し、Mosun-SC 及び Pola の効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

以上より、本申請に係る Mosun-SC 及び Pola の効能・効果及び効能・効果に関連する注意をそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した（Mosun-SC は単独投与に係る初回申請の審査時、Pola は現行の内容から取消線部削除、下線部追加）。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Mosun-SC	<ul style="list-style-type: none"> <li>以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 高悪性度 B 細胞リンパ腫</li> <li>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫</li> </ul>	<p>〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A)〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul> <p>〈再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫)、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> </ul>
Pola	<ul style="list-style-type: none"> <li>以下の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 高悪性度 B 細胞リンパ腫</li> <li>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫</li> </ul>	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと</li> </ul> <p>〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>十分な経験を有する病理医により、Grade 3B と診断された患者に投与すること。</li> </ul>

#### 7.R.5 用法・用量について

本申請において、Mosun-SC 及び Pola の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、申請後に申請者より、以下のように設定する旨が説明された (Mosun-SC は単独投与に係る初回申請の審査時、Pola は現行の内容から取消線部削除、下線部追加)。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Mosun-SC	<p><u>〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1~3A)〉</u> 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。</p> <p><u>〈再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫)、再発又は難治性の形質転換低悪性度 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)〉</u> ポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え) との併用において、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 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。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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 が現れなくなるまで、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。</li> <li>副作用発現時の休薬の目安</li> <li>休薬後の再開時の投与方法</li> <li><del>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。</del></li> <li>併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、臨床成績の項の内容を熟知した上で投与すること。</li> </ul>
Pola	<p>通常、成人には、ポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え) として、以下の抗悪性腫瘍剤との併用で、1 回 1.8 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で 6 回点滴静注する。初回投与時は 90 分かけて投与し、忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>リツキシマブ (遺伝子組換え)、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾン又はメチルプレドニゾンとの併用</li> <li>ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ (遺伝子組換え) との併用</li> <li>モスネツズマブ (遺伝子組換え) [皮下注] との併用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、臨床成績の項の内容を熟知した上で投与すること</li> <li>infusion reaction 予防のための前投与</li> <li>副作用発現時の休薬の目安</li> </ul>

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、本申請に係る Mosun-SC 及び Pola の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項をそれぞれ下記のように設定することが適切と判断した。

○Mosun-SC (単独投与に係る初回申請の審査時から下線部追加)

<用法・用量>

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1~3A)〉

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。

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

ポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え) との併用において、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 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。

<用法・用量に関連する注意>

<効能共通>

- 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 が現れなくなるまで、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。
- 休薬後の再開時の投与方法 (単独投与に係る初回申請の審査時の内容と同様)

<再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1~3A) >

- 副作用発現時の休薬の日安 (単独投与に係る初回申請の審査時の内容と同様)
- 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

<再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫)、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) >

- 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 <sup>注)</sup>	処置
CRS	Grade 1	<u>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。</u>
	Grade 2	<u>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。</u>
	Grade 3	<u>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。</u>
	Grade 3 (再発)	<u>本薬の投与を中止すること。</u>
	Grade 4	
ICANS	Grade 2	<u>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。</u>
	Grade 3	<u>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。</u>
	Grade 3 (再発)	<u>本薬の投与を中止すること。</u>
	Grade 4	
血小板減少	50,000/mm <sup>3</sup> 未満	<u>75,000/mm<sup>3</sup> 以上になるまで休薬すること。</u>
好中球減少	1,000/mm <sup>3</sup> 未満	<u>1,000/mm<sup>3</sup> 以上になるまで休薬すること。</u>

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

○Pola (現行の内容から取消線部削除、下線部追加)

<用法・用量>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え) として、以下の抗悪性腫瘍剤との併用で、1 回 1.8 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で 6 回点滴静注する。初回投与時は 90 分かけて投与し、忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

- ~~リツキシマブ (遺伝子組換え)、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニ~~

ゾロン又はメチルプレドニゾンとの併用

• ~~ベンダムスチン塩酸塩製剤及びブリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用~~

<用法・用量に関連する注意>

- 併用する抗悪性腫瘍剤、並びに本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、臨床成績の項の内容を熟知した上で投与すること。
- infusion reaction 予防のための予防投与（既承認の内容と同一）
- 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 <sup>注)</sup>	処置
infusion reaction	Grade 1 又は 2	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬又は本薬の投与速度を下げる。症状が回復した場合には、元の投与速度で投与を再開することができる。
	Grade 3	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。症状が回復した場合には、休薬前の投与速度の 1/2 の投与速度で投与を再開することができる。再開後、infusion reaction が認められない場合には、投与速度を 30 分ごとに 50 mg/時ずつ上げることができる。
	Grade 4	投与を中止する。
末梢性ニューロパチー	〈ベンダムスチン塩酸塩製剤及びブリツキシマブ（遺伝子組換え）併用、又はモスネツズマブ（遺伝子組換え） [皮下注] 併用の場合〉	
	Grade 2 又は 3（初発）	症状が回復するまで休薬する。次回投与予定日の 14 日目までに Grade 1 以下に回復した場合には、以降は 1.4 mg/kg に減量して投与する。14 日目までに Grade 1 以下に回復しなかった場合には、投与を中止する。
	Grade 2 又は 3（再発）	投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
好中球減少	Grade 3 又は 4	好中球数が 1,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。
血小板減少	Grade 3 又は 4	血小板数が 75,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。

注) Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる

### 7.R.5.1 Mosun-SC/Pola 投与の用法・用量について

申請者は、Mosun-SC/Pola 投与の用法・用量について、以下のように説明している。

GO43643 試験の Mosun-SC/Pola 群の用法・用量は、下記の点等を踏まえ、「1 サイクルを 21 日間とし、Mosun-SC は 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 サイクル目は 1 日目に 45 mg を 8 サイクルまで皮下投与、Pola は 1～6 サイクルの 1 日目に 1.8 mg/kg（体重）を静脈内投与する」と設定した。

Mosun-SC 及び Pola の投与量の設定根拠：

- 以下の点等を踏まえ、「1 サイクルを 21 日間とし、Mosun-SC は 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 サイクル目は 1 日目に 45 mg を 8 サイクルまで皮下投与、Pola は 1～6 サイクルの 1 日目に 1.8 mg/kg（体重）を静脈内投与する」と設定した GO40516 試験の Arm L において、臨床的有用性が認められたこと

- GO40516 試験のグループ A において、Mosun-IV は Pola との併用時においても 60 mg まで忍容性が認められ、Pola との併用における Mosun-IV の RP2D は 1/2/60/30 mg<sup>37)</sup> と決定されたこと
- Mosun を単独静脈内投与した GO29781 試験と、Pola との併用で静脈内投与した GO40516 試験における Mosun の PK の比較から、Pola の併用による Mosun の PK への明確な影響は認められなかったことから、GO40516 試験の Arm L における Mosun-SC の用法・用量は、GO29781 試験において Mosun-SC の単独投与時に Mosun-IV を 1/2/60/30 mg で投与した際と類似した血中濃度推移を示すことが確認された 5/45/45 mg<sup>38)</sup> とすることが適切と考えたこと（「令和 7 年 10 月 16 日付け審査報告書 ルンスミオ皮下注 5 mg、同皮下注 45 mg」参照）
- Pola は、DLBCL に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用で、1.8 mg/kg を Q3W で最大 6 回静脈内投与の用法・用量で承認されており、当該用法・用量にて、GO40516 試験で Mosun-IV 及び Mosun-SC と併用して投与することが適切と考えたこと

#### Mosun-SC の投与サイクル数の設定根拠：

- GO43643 試験において、対照群の R-GemOx 投与が 8 サイクルであったことから、比較可能なデザインとするためにサイクル数を合わせることを適切と考えたこと
- GO40516 試験の Arm J では、Pola との併用で Mosun-IV を 8 サイクル投与し、CR が得られた患者では投与を終了し、CR を得られなかった患者では最大 17 サイクル投与する設定とされ、CR 率及び奏効率はそれぞれ 49.0 及び 61.2% であった。一方、Arm L では、Arm M（RIT を 8 サイクル及び Pola を 6 サイクル投与）と比較可能とするため、Mosun-SC は最大 8 サイクル、Pola は最大 6 サイクル投与と設定され、CR 率及び奏効率はそれぞれ 57.5 及び 77.5% であったことから、aNHL 患者に対する Mosun-SC/Pola 投与では、Mosun-SC の投与サイクル数を最大 17 サイクルまで延長可能としても最大 8 サイクルとした場合と有効性に明確な差異はないと考えたこと

上記の設定で実施された GO43643 試験において、Mosun-SC/Pola 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、GO43643 試験の設定に基づき、Mosun-SC 及び Pola の申請用法・用量を設定した。

なお、Mosun-SC についても、Mosun-SC の投与期間は最大 8 サイクルである一方、Pola の投与期間は最大 6 サイクルであることから、用法・用量に関連する注意の項に、「併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、臨床成績の項の内容を熟知した上で投与すること。」の旨を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、Mosun-SC が最大 8 サイクル投与、Pola が最大 6 サイクル投与されることは、それぞれの用法・用量に明記されていることから、Mosun-SC の用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する必要はないと判断した。

また、Pola の用法・用量については、本一変申請で追加する Mosun-SC/Pola 投与のみならず、既承認の効能・効果に対しても、Pola は種々の抗悪性腫瘍剤と併用されることから、具体的な併用薬の種類等

<sup>37)</sup> 第 1 サイクルの第 1、8 及び 15 日目に 1.0、2.0 及び 60 mg を静脈内投与後、第 2 サイクル第 1 日目に 60 mg、第 3 サイクル以降は第 1 日目に 30 mg を Q3W で静脈内投与

<sup>38)</sup> 第 1 サイクルの第 1、8 及び 15 日目に 5、45 及び 45 mg を皮下投与後、第 2 サイクル以降は第 1 日目に 45 mg を Q3W で皮下投与

については添付文書の臨床成績の項に明記し、用法・用量に関連する注意の項で、臨床成績の項の内容を熟知して投与する旨の注意喚起を設定することが適切であると考える。

以上より、本申請に係る Mosun-SC 及び Pola の用法・用量及び用法・用量に関連する注意をそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した（Mosun-SC は単独投与に係る初回申請の審査時、Pola は現行の内容から取消線部削除、下線部追加）。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Mosun-SC	<p><u>〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉</u> 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。</p> <p><u>〈再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉</u> ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）との併用において、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 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。</p>	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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 が現れなくなるまで、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。</li> <li>休薬後の再開時の投与方法</li> </ul> <p><u>〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用発現時の休薬の目安</li> <li>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</li> </ul> <p><u>〈再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用発現時の休薬の目安</li> </ul>
Pola	<p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）として、以下の抗悪性腫瘍剤との併用で、1 回 1.8 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 6 回点滴静注する。初回投与時は 90 分かけて投与し、忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩及びプレドニゾン又はメチルプレドニゾンとの併用</li> <li>ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>併用する抗悪性腫瘍剤、並びに本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、臨床成績の項の内容を熟知した上で投与すること。</li> <li>infusion reaction 予防のための予防投与</li> <li>副作用発現時の投与中断の目安</li> </ul>

### 7.R.5.2 予防的措置について

申請者は、Mosun-SC/Pola 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。

GO43643 試験及び GO40516 試験のいずれにおいても、CRS 及び TLS を予防するために、Mosun-SC 単独投与に係る初回申請の審査時に評価された GO29781 試験と同一の方策が設定され、上記の安全対策を講じて実施された臨床試験の結果、Mosun-SC/Pola 投与は忍容可能であったことから、CRS 及び TLS の予防に係る注意喚起は、Mosun-SC の初回申請の審査時の再発又は難治性の FL（Grade 1～3A）に係る内容と同一の設定とすることとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.5.3 Mosun-SC 及び Pola の用量調節基準並びに Mosun-SC の休薬後の再開方法について

申請者は、Mosun-SC 及び Pola の休薬・中止基準並びに Mosun-SC の休薬後の再開方法について、以下のように説明している。

#### ① Mosun-SC の用量調節基準及び休薬後の再開方法

臨床試験（GO43643 試験及び GO40516 試験の Arm L）において、副作用発現時の Mosun-SC の休薬・減量・中止基準が設定され、当該基準に従うことにより Mosun-SC/Pola 投与の臨床的有用性が認められた。当該試験における用量調節基準は、Mosun-SC の初回申請の審査時の効能・効果である再発又は難治性の FL における用量調節基準と比較して一部差異があるものの、下記の点を考慮すると、再発又は難治性の FL（Grade 1～3A）に係る基準と同一の内容を再発又は難治性の aNHL においても設定することは可能と考えた。

- 血小板減少について、臨床試験では、Grade 3 以上の血小板減少症が認められた時には、血小板数が  $75,000/\text{mm}^3$  以上になるまで休薬する規定とされ、GO43643 試験の Mosun-SC/Pola 群及び GO40516 試験の Arm L において Grade 3 以上の血小板減少症はそれぞれ 3/135 例 (2.2%) 及び 1/40 例 (2.5%) で認められた。しかしながら、当該事象により投与中止に至った患者は認められなかったことから、添付文書では、Mosun-SC の初回申請の審査時の効能・効果である再発又は難治性の FL Grade 1～3A における用量調節基準と同じく、血小板数が  $50,000/\text{mm}^3$  以上になるまで休薬を検討することを注意喚起することで管理可能と考えたこと
- 好中球減少について、臨床試験では、Grade 3 以上の好中球減少症が認められた時には、好中球数が  $1,000/\text{mm}^3$  以上になるまで休薬する規定とされ、GO43643 試験及び GO40516 試験の Arm L において Grade 3 以上の好中球減少症はそれぞれ 45/135 例 (33.3%) 及び 13/40 例 (32.5%) で認められた。しかしながら、当該事象により投与中止に至った患者は認められなかったことから、添付文書では、Mosun-SC の初回申請の審査時の効能・効果である再発又は難治性の FL における用量調節基準と同じく、好中球数が  $1,000/\text{mm}^3$  以上になるまで休薬を検討することを注意喚起することで管理可能と考えたこと
- B 型肝炎の再活性化について、臨床試験では、詳細な休薬及び中止基準を規定していたが、Mosun-SC の資材において日本肝臓学会のガイドラインにおける規定を掲載しており、国内の実臨床に即した管理方法に関する注意喚起を実施しているため、添付文書での明確な記載は不要と考えたこと
- 末梢性ニューロパチーについて、臨床試験では、Grade 2 又は 3 の末梢性ニューロパチーが認められた時には休薬し、Grade 4 の末梢性ニューロパチーが認められた時には継続の可否を検討する規定としていた。しかしながら、臨床試験で認められた末梢性ニューロパチーはいずれも Grade 2 以下であったこと、また、末梢性ニューロパチーは Pola の既知の有害事象であり、Pola において用量調節基準を設定することで、Mosun-SC の用量調節は不要と考えたこと
- 臨床試験においては、肝機能障害及び注射部位反応に関する休薬・中止・再開基準が設定されていたが、GO43643 試験及び GO40516 試験の Arm L 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<sup>39)</sup>、いずれも管理可能であったことから、添付文書においては、これらの有害事象の発現状況を注意喚起し、臨床試験における休薬・減量・中止基準を医療従事者向け資材で情報提供することで管理可能と考えたこと

また、休薬後の再開方法について、GO43643 試験では、Mosun-SC 単独投与時の初回申請の審査時と同じ再開方法が規定され、当該再開方法において Mosun-SC/Pola の忍容性が認められたことから、用法・用量に関連する注意の項において、Mosun-SC の休薬後の再開方法に関して初回申請の審査時と同一の内容を設定した。

## ② Pola の用量調節基準

臨床試験 (GO43643 試験及び GO40516 試験の Arm L) において、副作用発現時の Pola の休薬・減量・投与中止基準が設定され、当該基準に従うことにより Mosun-SC/Pola 投与の臨床的有用性が認められた。当該試験における Pola の用量調節基準は、既承認の BR 併用の場合の用量調節基準と比較して一部差異があるものの、下記の点を考慮すると、既承認の BR 併用の場合の用量調節基準と同一の内容を設定することは可能と考えた。

- Infusion reaction について、臨床試験では、Grade 3 の infusion reaction が再発した場合や喘鳴等の症状を伴った場合にも、Pola の投与を中止する規定とされていた。Grade 3 以上の infusion reaction は GO43643 試験で 2/135 例 (1.5%) 認められものの、GO40516 試験の Arm L では認められず、また、投与中止に至った infusion reaction は GO43643 試験の 1/135 例 (0.7%) のみであり、Grade 3 以上の infusion reaction の再発や喘鳴等の症状を伴った infusion reaction による Pola の中止は認められなかった。以上を踏まえると、Infusion reaction については臨床試験で設定された中止基準を添付文書に反映せず、BR 併用時と同様の内容を添付文書で注意喚起することで管理可能と考えたこと
- B 型肝炎の再活性化について、臨床試験では、詳細な休薬及び中止基準を規定していたが、Pola の資材において日本肝臓学会のガイドラインにおける規定を掲載しており、国内の実臨床に即した管理方法に関する注意喚起を実施しているため、添付文書での明確な記載は不要と考えたこと
- 臨床試験においては、肝機能障害及び消化器障害に関する休薬・中止・再開基準が設定されていたが、GO43643 試験及び GO40516 試験の Arm L 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<sup>39)</sup>等から、添付文書においては、これらの有害事象の発現状況を注意喚起し、臨床試験における休薬・減量・中止基準を医療従事者向け資材で情報提供することで管理可能と考えたこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明について、Mosun-SC の血小板減少及び好中球減少に係る内容を除き、了承した。

一方、Mosun-SC 及び Pola の両薬剤において、血球減少 (骨髄抑制) は特に注意すべき有害事象の一つであり、Mosun-SC/Pola 投与によりリスクが高まる可能性があること、臨床試験で Grade 3 以上の血球

<sup>39)</sup> ①GO43643 試験 (135 例) 及び②GO40516 試験の Arm L (40 例) における各事象の発現状況は、以下のとおりであった。

- 肝機能障害：重篤な肝機能障害①0.7% (1 例) 及び②0%、投与中止に至った肝機能障害①0%及び②0%、休薬又は用量変更に至った肝機能障害①4.4% (6 例) 及び②2.5% (1 例)
- 注射部位反応：重篤な注射部位反応①0%及び②0%、投与中止に至った注射部位反応①0%及び②0%、休薬又は減量に至った注射部位反応①0%及び②2.5% (1 例)

減少の発現割合が高く<sup>40)</sup>、治験薬との因果関係が否定できない重篤な血小板数減少及び発熱性好中球減少症が認められていることを考慮すると、血小板減少及び好中球減少に関する Mosun-SC の休薬後の再開基準は、臨床試験の設定どおりとすることが適切と考える。

以上より、再発又は難治性の aNHL 患者に対する Mosu-SC/Pola 投与における副作用発現時の Mosun-SC 及び Pola の休薬・中止基準については、それぞれ下記のように設定することが適切であると判断した。

#### <Mosun-SC>

- 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 <sup>注)</sup>	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 <sup>3</sup> 未満	75,000/mm <sup>3</sup> 以上になるまで休薬すること。
好中球減少	1,000/mm <sup>3</sup> 未満	1,000/mm <sup>3</sup> 以上になるまで休薬すること。

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

#### <Pola> (現行の内容から下線部追加)

- 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 <sup>注)</sup>	処置
infusion reaction	Grade 1 又は 2	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬又は本薬の投与速度を下げる。症状が回復した場合には、元の投与速度で投与を再開することができる。
	Grade 3	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。症状が回復した場合には、休薬前の投与速度の 1/2 の投与速度で投与を再開することができる。再開後、infusion reaction が認められない場合には、投与速度を 30 分ごとに 50 mg/時ずつ上げることができる。
	Grade 4	投与を中止する。
末梢性ニューロパチー	〈ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ (遺伝子組換え) 併用、又はモスネツズマブ (遺伝子組換え) [皮下注] 併用の場合〉	
	Grade 2 又は 3 (初発)	症状が回復するまで休薬する。次回投与予定日の 14 日目までに Grade 1 以下に回復した場合には、以降は 1.4 mg/kg に減量して投与

<sup>40)</sup> ①GO43643 試験 (135 例) 及び②GO40516 試験の Arm L (40 例) において、各事象の発現状況は、以下のとおりであった。Grade 3 以上の血球減少: ①44.4% (60 例) 及び②35.0% (14 例)、Grade 3 以上の血小板数減少①1.5% (2 例) 及び②0%、Grade 3 以上の血小板減少症: ①0.7% (1 例) 及び②2.5% (1 例)、Grade 3 以上の好中球数減少: ①11.9% (16 例) 及び②20.0% (8 例)、Grade 3 以上の好中球減少症: ①21.5% (29 例) 及び②12.5% (5 例)、Grade 3 以上の発熱性好中球減少症: ①2.2% (3 例) 及び 2.5% (1 例)

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
		する。14日目までに Grade 1 以下に回復しなかった場合には、投与を中止する。
	Grade 2 又は 3 (再発)	投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
好中球減少	Grade 3 又は 4	好中球数が 1,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。
血小板減少	Grade 3 又は 4	血小板数が 75,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。

注) Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる

### 7.R.6 RMP (案) について

Mosun 及び Pola は、初回審査を踏まえ、RMP 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 Mosun 及び Pola 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 22 及び表 23) を変更する必要はないと判断した。

表 22 Mosun の 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"> <li>CRS</li> <li>神経学的事象 (ICANS 含む)</li> <li>感染症</li> <li>腫瘍フレア</li> <li>TLS</li> <li>血球減少</li> </ul>	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

\*: 今般の一変申請において変更なし

表 23 Pola の 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"> <li>骨髄抑制</li> <li>末梢性ニューロパチー</li> <li>感染症</li> <li>infusion reaction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PML</li> <li>TLS</li> <li>生殖毒性</li> <li>肝機能障害</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

\*: 今般の一変申請において変更なし

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、現時点では再発又は難治性の aNHL 患者に対する Mosun-SC/Pola 投与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、通常的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。

- GO43643 試験及び GO40516 試験における再発又は難治性の aNHL 患者に対する Mosun-SC/Pola 投与の安全性プロファイルと、初回申請の審査時及び既承認の効能・効果の審査時に提出した各臨床試験における Mosun 又は Pola 投与の安全性プロファイルとの間に明確な差異は認められていないと考えること (7.R.3 参照)
- Mosun-IV 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 Mosun 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<sup>41)</sup>は、予定症例数の登録を完了できる見込みがあること

- 既承認の効能・効果を対象とした製造販売後調査において、日本人患者における Pola の安全性情報は一定程度収集されており<sup>42)</sup>、収集された安全性情報からは新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、GO29781 試験のグループ D 及び F の成績について、Mosun-SC の初回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 7 年 10 月 16 日付け審査報告書 ルンスミオ皮下注 5 mg、同皮下注 45 mg」参照）。

### 7.2.1 海外第 I b/II 相試験（GO40516 試験）

有害事象は、①グループ A で 22/22 例（100%）、②Arm J で 97/98 例（99.0%）、③Arm L で 40/40 例（100%）及び④Arm M で 39/39 例（100%）に認められ、治験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 89/98 例（90.8%）、③で 37/40 例（92.5%）、④で 33/39 例（84.6%）に認められた。いずれかの集団で発現割合が 20%以上の有害事象は表 24 のとおりであった。

表 24 いずれかの集団で発現割合が 20%以上の有害事象（GO40516 試験）

SOC PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)							
	グループ A 22 例		Arm J 98 例		Arm L 40 例		Arm M 39 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	22 (100)	15 (68.2)	97 (99.0)	52 (53.1)	40 (100)	24 (60.0)	39 (100)	21 (53.8)
一般・全身障害および投与部位の状態								
注射部位反応	1 (4.5)	0	0	0	15 (37.5)	0	0	0
疲労	11 (50.0)	2 (9.1)	45 (45.9)	5 (5.1)	14 (35.0)	1 (2.5)	12 (30.8)	0
末梢性浮腫	4 (18.2)	0	15 (15.3)	0	8 (20.0)	0	5 (12.8)	0
発熱	2 (9.1)	0	21 (21.4)	0	5 (12.5)	0	3 (7.7)	0
胃腸障害								
下痢	13 (59.1)	0	23 (23.5)	4 (4.1)	19 (47.5)	0	13 (33.3)	2 (5.1)
便秘	7 (31.8)	0	14 (14.3)	0	12 (30.0)	0	6 (15.4)	0
悪心	9 (40.9)	0	24 (24.5)	0	10 (25.0)	0	14 (35.9)	0
嘔吐	4 (18.2)	0	11 (11.2)	0	5 (12.5)	0	8 (20.5)	0
筋骨格系および結合組織障害								
筋痙縮	2 (9.1)	0	5 (5.1)	0	8 (20.0)	0	5 (12.8)	0
四肢痛	5 (22.7)	0	11 (11.2)	1 (1.0)	3 (7.5)	0	2 (5.1)	0
皮膚および皮下組織障害								
皮膚乾燥	3 (13.6)	0	21 (21.4)	0	10 (25.0)	0	0	0
そう痒症	6 (27.3)	0	15 (15.3)	0	6 (15.0)	0	2 (5.1)	0
臨床検査								
好中球数減少	10 (45.5)	8 (36.4)	15 (15.3)	12 (12.2)	10 (25.0)	8 (20.0)	8 (20.5)	8 (20.5)

<sup>41)</sup> 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 8 月 29 日時点で 111 例契約手続きを実施しており、うち 6 例の調査票を回収している。

<sup>42)</sup> 再発又は難治性の DLBCL 患者に係る使用成績調査（全例調査）が実施済みであり、1827 例が安全性解析対象集団とされた。

SOC PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)								
	グループ A 22 例		Arm J 98 例		Arm L 40 例		Arm M 39 例		
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
咳嗽	2 (9.1)	0	14 (14.3)	0	8 (20.0)	0	5 (12.8)	0	
代謝および栄養障害									
食欲減退	6 (27.3)	0	21 (21.4)	0	5 (12.5)	1 (2.5)	6 (15.4)	0	
神経系障害									
浮動性めまい	5 (22.7)	0	10 (10.2)	0	8 (20.0)	0	4 (10.3)	0	
頭痛	5 (22.7)	0	21 (21.4)	0	6 (15.0)	0	2 (5.1)	0	
末梢性感覚ニューロパチー	5 (22.7)	1 (4.5)	17 (17.3)	0	6 (15.0)	0	6 (15.4)	0	
感染症および寄生虫症									
COVID-19	0	0	6 (6.1)	2 (2.0)	7 (17.5)	1 (2.5)	9 (23.1)	2 (5.1)	
血液およびリンパ系障害									
貧血	4 (18.2)	1 (4.5)	11 (11.2)	1 (1.0)	8 (20.0)	2 (5.0)	2 (5.1)	1 (2.6)	

重篤な有害事象は①で 7/22 例 (31.8%)、②で 34/98 例 (34.7%)、③で 13/40 例 (32.5%)、④で 10/39 例 (25.6%) に認められた。いずれかの集団で発現割合が 5%以上の重篤な有害事象は、①で蜂巣炎 2 例 (9.1%)、②で CRS 11 例 (11.2%)、③で COVID-19 肺炎 6 例 (15.0%)、④で COVID-19 3 例 (7.7%) であり、うち、①の蜂巣炎 2 例、②の CRS 11 例、③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。

治験薬の投与中止に至った有害事象は①で 4/22 例 (18.2%)、②で 9/98 例 (9.2%)、③で 3/40 例 (7.5%)、④で 3/39 例 (7.7%) に認められた。各群で複数例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、②の末梢性感覚ニューロパチー、疲労及び末梢性ニューロパチー各 2 例 (2.0%) であり、うち、末梢性感覚ニューロパチー及び末梢性ニューロパチー各 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (GO43643 試験)

有害事象は Mosun-SC/Pola 群で 131/135 例 (97.0%)、R-GemOx 群で 61/64 例 (95.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は Mosun-SC/Pola 群で 126/135 例 (93.3%)、R-GemOx 群で 57/64 例 (89.1%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 25 のとおりであった。

表 25 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)			
	Mosun-SC/Pola 群 135 例		R-GemOx 群 64 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	131 (97.0)	86 (63.7)	61 (95.3)	41 (64.1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
注射部位反応	71 (52.6)	0	0	0
疲労	21 (15.6)	2 (1.5)	13 (20.3)	1 (1.6)
発熱	16 (11.9)	0	7 (10.9)	0
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	44 (32.6)	29 (21.5)	18 (28.1)	9 (14.1)
貧血	41 (30.4)	8 (5.9)	27 (42.2)	12 (18.8)
血小板減少症	5 (3.7)	1 (0.7)	22 (34.4)	9 (14.1)
感染症および寄生虫症				
COVID-19	15 (11.1)	4 (3.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19 (14.1)	4 (3.0)	10 (15.6)	0
好中球数減少	19 (14.1)	16 (11.9)	18 (28.1)	12 (18.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (12.6)	2 (1.5)	11 (17.2)	0
白血球数減少	12 (8.9)	1 (0.7)	10 (15.6)	5 (7.8)
血小板数減少	8 (5.9)	2 (1.5)	21 (32.8)	14 (21.9)
皮膚および皮下組織障害				
皮膚剥脱	17 (12.6)	0	0	0
胃腸障害				
便秘	18 (13.3)	0	10 (15.6)	0
悪心	17 (12.6)	0	17 (26.6)	1 (1.6)
下痢	14 (10.4)	0	15 (23.4)	1 (1.6)
嘔吐	9 (6.7)	0	11 (17.2)	1 (1.6)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	14 (10.4)	0	13 (20.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	8 (5.9)	0	7 (10.9)	0
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	13 (9.6)	5 (3.7)	8 (12.5)	3 (4.7)
免疫系障害				
CRS	35 (25.9)	1 (0.7)	0	0
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	10 (7.4)	2 (1.5)	13 (20.3)	1 (1.6)

重篤な有害事象は Mosun-SC/Pola 群で 45/135 例 (33.3%)、R-GemOx 群で 16/64 例 (25.0%) に認められた。各群で発現割合が 3%以上の重篤な有害事象は、Mosun-SC/Pola 群で CRS 7 例 (5.2%)、COVID-19 6 例 (4.4%)、COVID-19 肺炎 5 例 (3.7%)、R-GemOx 群で肺炎 4 例 (6.3%)、低ナトリウム血症及び敗血症各 2 例 (3.1%) であり、うち、Mosun-SC/Pola 群の CRS 7 例、COVID-19 3 例、COVID-19 肺炎 2 例、R-GemOx 群の肺炎及び低ナトリウム血症各 2 例、敗血症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は Mosun-SC/Pola 群で 3/135 例 (2.2%)、R-GemOx 群で 3/64 例 (4.7%) に認められた。各群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、Mosun-SC/Pola 群のサイトメガロウイルス感染再燃、注入に伴う反応及び肺臓炎各 1 例 (0.7%)、R-GemOx 群の RS ウイルス感染、塞栓症及び譫妄各 1 例 (1.6%) であり、うち、Mosun-SC/Pola 群の注入に伴う反応及び肺臓炎各 1 例、R-GemOx 群の塞栓症 1 例は治験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

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

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、再発又は難治性の aNHL に対する Mosun-SC/Pola 投与の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。Mosun-SC/Pola 投与は、再発又は難治性の aNHL に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、Mosun-SC/Pola 投与の有効性、効能・効果については、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 8 年 2 月 9 日

### 申請品目

- ① [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 12 月 26 日<sup>43)</sup>
- ② [販 売 名]            ポライビ一点滴静注用 30 mg、同点滴静注用 140 mg  
[一 般 名]            ポラツズマブ ベドチン（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 5 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、GO43643 試験の開始後に主要評価項目として奏効率が追加されたこと、及び奏効率の主要解析対象である IA 集団の組入れの終了後に奏効率の中間解析の実施が治験実施計画書に規定されたことは適切ではないと考えることから、統計学的仮説検定の結果に基づく有効性評価には限界があると考えたものの、以下の点等から、ASCT の適応とならない再発又は難治性の aNHL 患者に対する Mosun-SC/Pola 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- GO43643 試験において、主要評価項目の一つとされた Lugano 基準に基づく IRC 判定による奏効率について、R-GemOx 群と比較して Mosun-SC/Pola 群で高い傾向が認められ、かつ Mosun-SC/Pola 群で認められた奏効率の結果には臨床的意義があると考えたこと

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

<sup>43)</sup> 令和 7 年 5 月 14 日に承認申請（申請区分：医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品）が行われたが、その後、「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を効能又は効果として、本品目が令和 7 年 12 月 22 日に新投与経路医薬品として承認されたことに伴い、上記の製造販売承認申請と同一の資料に基づく一変申請（申請区分：医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品）が令和 7 年 12 月 26 日に行われ、上記の製造販売承認申請は取り下げられた。

- 医療情勢の変化等に対応するために試験計画が変更されることはやむを得ないと考えるものの、試験開始後の中間解析の追加、主要評価項目の変更といった大きな計画変更は試験の信頼性を損なう。
- GO43643 試験は観察期間が短いことから、Mosun-SC/Pola 投与の長期的な有効性については引き続き検討する必要がある。

機構は、専門協議における検討等を踏まえ、GO43643 試験における PFS 及び OS の成績が得られ次第、医療現場に情報提供する等の適切な対応を遅滞なく行うよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 1.2 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aNHL患者に対するMosun-SC/Pola投与時に特に注意を要する有害事象は、Mosun-SC又はPolaの既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象<sup>22)</sup>であり、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、Mosun-SC/Pola投与は忍容可能であると判断した。

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。

## 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、Mosun-SC 及び Pola の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意 (現行の内容に下線部追記、取消線部削除)
Mosun-SC	<ul style="list-style-type: none"> <li>以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 高悪性度 B 細胞リンパ腫</li> <li>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫</li> </ul>	<p>〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1~3A)〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>十分な経験を有する病理医により、<del>Grade 1~3A</del> と診断された患者に投与すること。</li> </ul> <p>〈再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫)、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> </ul>
Pola	<ul style="list-style-type: none"> <li>以下の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 高悪性度 B 細胞リンパ腫</li> <li>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫</li> </ul>	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと</li> </ul> <p>〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>十分な経験を有する病理医により、Grade 3B と診断された患者に投与すること。</li> </ul>

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 形質転換低悪性度 B 細胞リンパ腫については、再生検によって DLBCL 又は HGBL に形質転換したことが確認された後に Mosun-SC/Pola 投与を行うことで問題ないとするものの、FL 以外の形質転換低悪性度 B 細胞リンパ腫から DLBCL 又は HGBL に形質転換した患者にも投与可能であることを適切に情報提供する必要がある。

機構は、専門協議における検討等を踏まえ、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定した上で、資材等において FL 以外の組織型から DLBCL 又は HGBL に形質転換した患者にも投与可能であることを適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.4 用法・用量について

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

○Mosun-SC (現行の内容に下線部追記)

<用法・用量>

<再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1~3A) >

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。

<再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫)、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) >

ポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え) との併用において、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 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。

<用法・用量に関連する注意>

<効能共通>

- 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 が現れなくなるまで、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。
- 休薬後の再開時の投与方法 (単独投与に係る初回申請の審査時の内容と同様)

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

- 副作用発現時の休薬の目安（単独投与に係る初回申請の審査時の内容と同様）
- 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

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

- 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 <sup>注)</sup>	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 <sup>3</sup> 未満	75,000/mm <sup>3</sup> 以上になるまで休薬すること。
好中球減少	1,000/mm <sup>3</sup> 未満	1,000/mm <sup>3</sup> 以上になるまで休薬すること。

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

○Pola（現行の内容に下線部追記、取消線部削除）

＜用法・用量＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）として、以下の抗悪性腫瘍剤との併用で、1 回 1.8 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 6 回点滴静注する。初回投与時は 90 分かけて投与し、忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

- ~~リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩及びプレドニゾン又はメチルプレドニゾンとの併用~~
- ~~ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用~~

＜用法・用量に関連する注意＞

- 併用する抗悪性腫瘍剤、並びに本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、臨床成績の項の内容を熟知した上で投与すること。
- infusion reaction 予防のための予防投与（既承認の内容と同一）
- 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 <sup>注)</sup>	処置
infusion reaction	Grade 1 又は 2	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬又は本薬の投与速度を下げる。症状が回復した場合には、元の投与速度で投与を再開することができる。
	Grade 3	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。症状が回復した場合には、休薬前の投与速度の 1/2 の投与速度で投与を再開することができる。再開後、infusion reaction が認められない場合には、投与速度を 30 分ごとに 50 mg/時ずつ上げることができる。
	Grade 4	投与を中止する。
末梢性ニューロパチー	〈ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）併用、又はモスネツズマブ（遺伝子組換え）〔皮下注〕併用の場合〉	
	Grade 2 又は 3（初発）	症状が回復するまで休薬する。次回投与予定日の 14 日目までに Grade 1 以下に回復した場合には、以降は 1.4 mg/kg に減量して投与する。14 日目までに Grade 1 以下に回復しなかった場合には、投与を中止する。
	Grade 2 又は 3（再発）	投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
好中球減少	Grade 3 又は 4	好中球数が 1,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。
血小板減少	Grade 3 又は 4	血小板数が 75,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。

注) Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る Mosun 及び Pola 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 26 及び表 27）を変更する必要はないと判断した。

表 26 Mosun の 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"> <li>• CRS</li> <li>• 神経学的事象（ICANS 含む）</li> <li>• 感染症</li> <li>• 腫瘍フレア</li> <li>• TLS</li> <li>• 血球減少</li> </ul>	なし	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表 27 Pola の 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"> <li>骨髄抑制</li> <li>末梢性ニューロパチー</li> <li>感染症</li> <li>Infusion reaction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PML</li> <li>TLS</li> <li>生殖毒性</li> <li>肝機能障害</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

また、機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点で、再発又は難治性の aNHL 患者に対して、Mosun-SC/Pola 投与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一変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 Mosun 及び Pola の RMP (案) について、表 28 及び表 29 に示す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 28 Mosun の 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"> <li>市販直後調査 (IV 投与製剤)</li> <li>市販直後調査 (SC 投与製剤)</li> <li>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)</li> </ul>	なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供 (IV 投与製剤)</li> <li>市販直後調査による情報提供 (SC 投与製剤)</li> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> <li>使用条件の設定</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 29 Pola の 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
なし	なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、Mosun-SC 及び Pola 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 (Mosun-SC：令和 14 年 12 月 26 日まで、Pola：令和 13 年 3 月 22 日まで) と設定する。

(ルンスミオ皮下注 5 mg、同皮下注 45 mg)

[効能・効果] (下線部追加)

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

高悪性度 B 細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

[用法・用量] (下線部追加)

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A)〉

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。

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

ポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え) との併用において、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 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。

[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] (変更なし)

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] (変更なし)

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] (下線部追加)

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A)〉

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。

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

臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

〈効能共通〉

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。
- 3.4. 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 <sup>注1)</sup>	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 <sup>注2、3)</sup> 、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。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A)〉

- 4.3. 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 <sup>注)</sup>	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 <sup>3</sup> 未満	50,000/mm <sup>3</sup> 以上になるまで休薬を検討すること。
好中球減少	1,000/mm <sup>3</sup> 未満	1,000/mm <sup>3</sup> 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。

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。

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

6. 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 <sup>注)</sup>	処置
<u>CRS</u>	<u>Grade 1</u>	<u>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。</u>
	<u>Grade 2</u>	<u>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。</u>
	<u>Grade 3</u>	<u>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。</u>
	<u>Grade 3 (再発)</u>	<u>本剤の投与を中止すること。</u>
	<u>Grade 4</u>	
<u>ICANS</u>	<u>Grade 2</u>	<u>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。</u>
	<u>Grade 3</u>	<u>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。</u>
	<u>Grade 3 (再発)</u>	<u>本剤の投与を中止すること。</u>
	<u>Grade 4</u>	
<u>血小板減少</u>	<u>50,000/mm<sup>3</sup> 未満</u>	<u>75,000/mm<sup>3</sup> 以上になるまで休薬すること。</u>
<u>好中球減少</u>	<u>1,000/mm<sup>3</sup> 未満</u>	<u>1,000/mm<sup>3</sup> 以上になるまで休薬すること。</u>

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

(ポライビー点滴静注用 30 mg、同点滴静注用 140 mg)

[効能・効果] (下線部追加)

以下の大細胞型 B 細胞リンパ腫

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

高悪性度 B 細胞リンパ腫

## 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

### [用法・用量] (下線部追加、取消線部削除)

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え) として、以下の抗悪性腫瘍剤との併用で、1 回 1.8 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で 6 回点滴静注する。初回投与時は 90 分かけて投与し、忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

~~○リツキシマブ (遺伝子組換え)、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンとの併用~~

~~○ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ (遺伝子組換え) との併用~~

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

### [警告] (変更なし)

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

### [禁忌] (変更なし)

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] (下線部追加)

#### 〈効能共通〉

臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

#### 〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫〉

十分な経験を有する病理医により、Grade 3B 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] (下線部追加)

1. 併用する抗悪性腫瘍剤、並びに本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、臨床成績の項の内容を熟知した上で投与すること。
2. 本剤投与による **infusion reaction** を軽減させるために本剤投与の 30 分～1 時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を考慮すること。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
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。

本剤の投与中止・休薬・減量基準

副作用	程度*	処置
infusion reaction	Grade 1 又は 2	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬又は本剤の投与速度を下げる。症状が回復した場合には、元の投与速度で投与を再開することができる。
	Grade 3	Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。症状が回復した場合には、休薬前の投与速度の 1/2 の投与速度で投与を再開することができる。再開後、infusion reaction が認められない場合には、投与速度を 30 分ごとに 50 mg/時ずつ上げることができる。
	Grade 4	投与を中止する。
末梢性ニューロパチー	＜リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンとの併用の場合＞	
	Grade 2	感覚性：1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg で、次回投与日までに Grade 2 が持続又は再発した場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、投与を中止する。
		運動性：Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg の場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、投与を中止する。
	Grade 3	感覚性：Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg の場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、投与を中止する。
		運動性：Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4 mg/kg に減量する。既に 1.4 mg/kg の場合、1.0 mg/kg に減量する。既に 1.0 mg/kg の場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
	＜バンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）併用、又はモスネツズマブ（遺伝子組換え） [皮下注] 併用の場合＞	
	Grade 2 又は 3（初発）	症状が回復するまで休薬する。次回投与予定日の 14 日目までに Grade 1 以下に回復した場合には、以降は 1.4 mg/kg に減量して投与する。14 日目までに Grade 1 以下に回復しなかった場合には、投与を中止する。
Grade 2 又は 3（再発）	投与を中止する。	
Grade 4	投与を中止する。	
好中球減少	Grade 3 又は 4	好中球数が 1,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。
血小板減少	Grade 3 又は 4	血小板数が 75,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。

\* : Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
aNHL	aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma	アグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
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
B-ALL/LBL	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma	B 細胞性急性リンパ芽球性白血病/リンパ芽球性リンパ腫
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BR		ベンダムスチン塩酸塩と RIT との併用
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
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C <sub>max</sub>	maximum concentration	最高濃度
CMR	complete metabolic response	代謝学的完全奏効
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
C <sub>trough</sub>	trough concentration	トラフ濃度
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
DLBCL, NOS	diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified	DLBCL 非特定型
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン・バールウイルス
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FL3B		FL Grade 3B
GCB-DLBCL	germinal center B-cell subtype diffuse large B-cell lymphoma	胚中心 B 細胞型 DLBCL
Gem		ゲムシタビン塩酸塩
HGBL	high grade B-cell lymphoma	高悪性度 B 細胞リンパ腫
HPV	human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
IA	Interim analysis	
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
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
ITT	intent-to-treat	
LBCL	large B-cell lymphoma	大細胞型 B 細胞リンパ腫
LPL	lymphoplasmacytic lymphoma	リンパ形質細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E

Mosun		モスネツズマブ（遺伝子組換え）
Mosun-IV		Mosun の静脈内投与製剤
Mosun-IV/Pola		Mosun-IV と Pola との併用
Mosun/Pola		Mosun と Pola との併用
Mosun-SC		Mosun の皮下投与製剤
Mosun-SC/Pola		Mosun-SC と Pola との併用
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
NCI-PDQ	National Cancer Institute - Physician Data Query, Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Treatment-Health Professional Version	
NMR	no metabolic response	
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PD	progressive disease	病勢進行
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMD	progressive metabolic disease	代謝学的病勢進行
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PMR	partial metabolic response	代謝学的部分奏効
Pola		ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）
Pola/R-CHP		Pola と R-CHP との併用
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間に 1 回
R-CHP		RIT、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロンの併用
R-GemOX		RIT、Gem 及びオキサリプラチンの併用
RIT	rituximab (genetical recombination)	リツキシマブ（遺伝子組換え）
RIT/Pola		RIT と Pola との併用
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RO <sub>avg63-84d</sub>	Average receptor occupancy at Cycle 4	第 4 サイクルの平均受容体占有率
RP2D	recommended Phase II dose	第 II 相試験推奨用量
OBI		オビヌツズマブ（遺伝子組換え）
SD	stable disease	安定

SOC	system organ class	器官別大分類
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
WHO	World Health Organization	世界保健機構
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
承認申請		製造販売承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構