



Roche ロシュグループ

抗悪性腫瘍剤／抗CD20/CD3ヒト化二重特異性
モノクローナル抗体

「ルンスミオ[®]点滴静注」説明会

2025年3月24日

中外製薬株式会社



創造で、想像を超える。

重要な注意事項

本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び将来に関する見通しが含まれていますが、いずれも、既存の情報や様々な動向についての中外製薬による現時点での分析を反映しています。実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確定な事柄により現在の見通しと異なることもあります。

医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

Agenda

01 ルンスミオ[®]点滴静注1mg/30mg 製品概要

中外製薬 NHLライフサイクルリーダー
青木 謙一

02 三次治療以降の再発又は難治性 濾胞性リンパ腫に対する新たな治療選択肢 ～ルンスミオ～

公益財団法人がん研究会有明病院 血液腫瘍科部長
丸山 大 先生

日本標準商品分類番号 874291

抗悪性腫瘍剤
抗CD20/CD3ヒト化二重特異性モノクローナル抗体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^注

薬価基準収載

ルンスミオ[®] 点滴静注 1mg 30mg

Lunsumio[®]
mosunetuzumab

モスnetzマブ(遺伝子組換え)注
注)注意-医師等の処方箋により使用すること

©F. Hoffman - La Roche社 (スイス) 登録商標

ルンスミオ[®] 点滴静注 1mg/30mg 製品概要

中外製薬株式会社
NHL ライフサイクルリーダー
青木 謙一



本日の内容

- ルンスミオ[®]点滴静注 1mg/30mg 製品概要
- ガイドライン上の記載、臨床的位置付け等
- 臨床試験成績等

ルンスミオ[®]基本情報

【販売名】

ルンスミオ[®]点滴静注 1mg

ルンスミオ[®]点滴静注 30mg

【一般名】

モスネツズマブ（遺伝子組換え）

【製品名の由来】

英名：**Lunsumio**[™]

LUN A light from above that brightens the patient through their journey with lymphoma

SUM evoking the power to attack tumors through a total combination, dual targeting of malignant B cell (CD20) and T cell (CD3)

IO for immunotherapy

LUNAは「ローマ神話で月の女神」であり、月の女神を意味します。リンパ腫で苦しむ患者さんを照らす天上の光、という意味を込めています。



ルンスミオ開発経緯

ルンスミオは、米国のGenentech社により創製され、B細胞性NHL*¹及びCLL*²を含む、再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者を対象とした、海外第I/II相、多施設共同、非盲検、用量漸増及び用量拡大試験であるGO29781試験を2015年7月より開始した。

日本においては、再発又は難治性のB細胞性NHL患者を対象に本剤を単剤投与の安全性、忍容性、薬物動態、抗腫瘍効果、免疫原性の評価を行うFLMOON-1を2018年3月より開始し、15カ月で登録完了、試験結果判明から約4カ月で承認申請を実施した。

*1 NHL: 非ホジキンリンパ腫 *2 CLL: 慢性リンパ性白血病

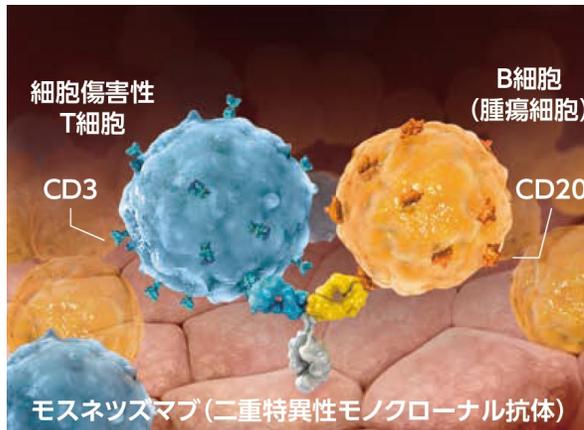


ルンスミオ（モスネツズマブ）の作用機序

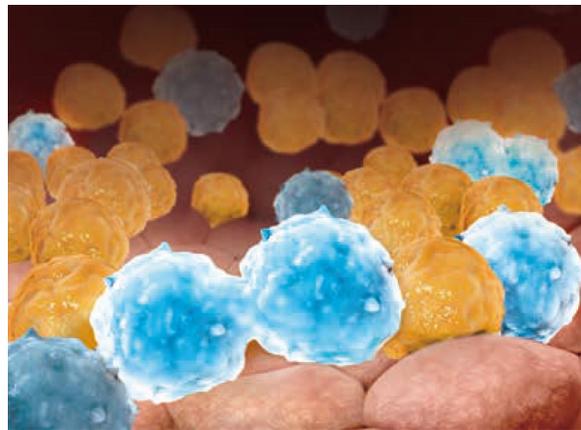
- モスネツズマブはCD20及びCD3に対する二重特異性モノクローナル抗体である。
- CD20は、pro-B細胞、形質細胞を除く、ほぼすべてのB細胞リンパ腫に発現が認められる細胞表面抗原である。
- モスネツズマブはT細胞に発現するCD3及びB細胞性腫瘍に発現するCD20に結合することで、T細胞を活性化しCD20陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる¹⁻⁴⁾。



イメージ図



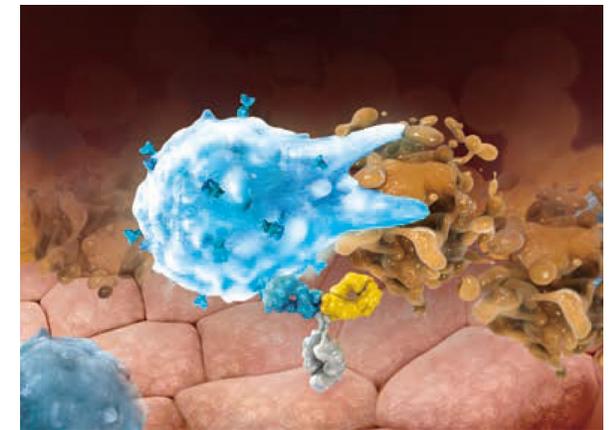
1. モスネツズマブがT細胞とB細胞（腫瘍細胞）に同時に結合する。



2. サイトカインの放出により末梢からT細胞が動員される。
3. T細胞が腫瘍部位で増殖する。



4. T細胞の活性化により下流へのシグナル伝達、パーフォリン、グランザイム等の細胞傷害性顆粒の分泌が引き起こされる。



5. 腫瘍細胞の崩壊、アポトーシスを誘導する。

イメージ図

1) Chen DS, et al. Immunity. 2013; 39(1): 1-10. [利益相反：本文献の著者にはGenentech社の社員が含まれる。]

2) Dieckmann NM, et al. J Cell Sci. 2016; 129(15): 2881-2886.

3) Sun LL, et al. Sci Transl Med. 2015; 7(287): 287ra70. [利益相反：本研究はGenentech社の支援のもと実施された。本文献の著者にはGenentech社の社員が含まれる。]

4) Thiery J, et al. Nat Immunol. 2011; 12(8): 770-777.

効能又は効果、用法及び用量

【効能又は効果】

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

効能又は効果に関連する注意

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。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。

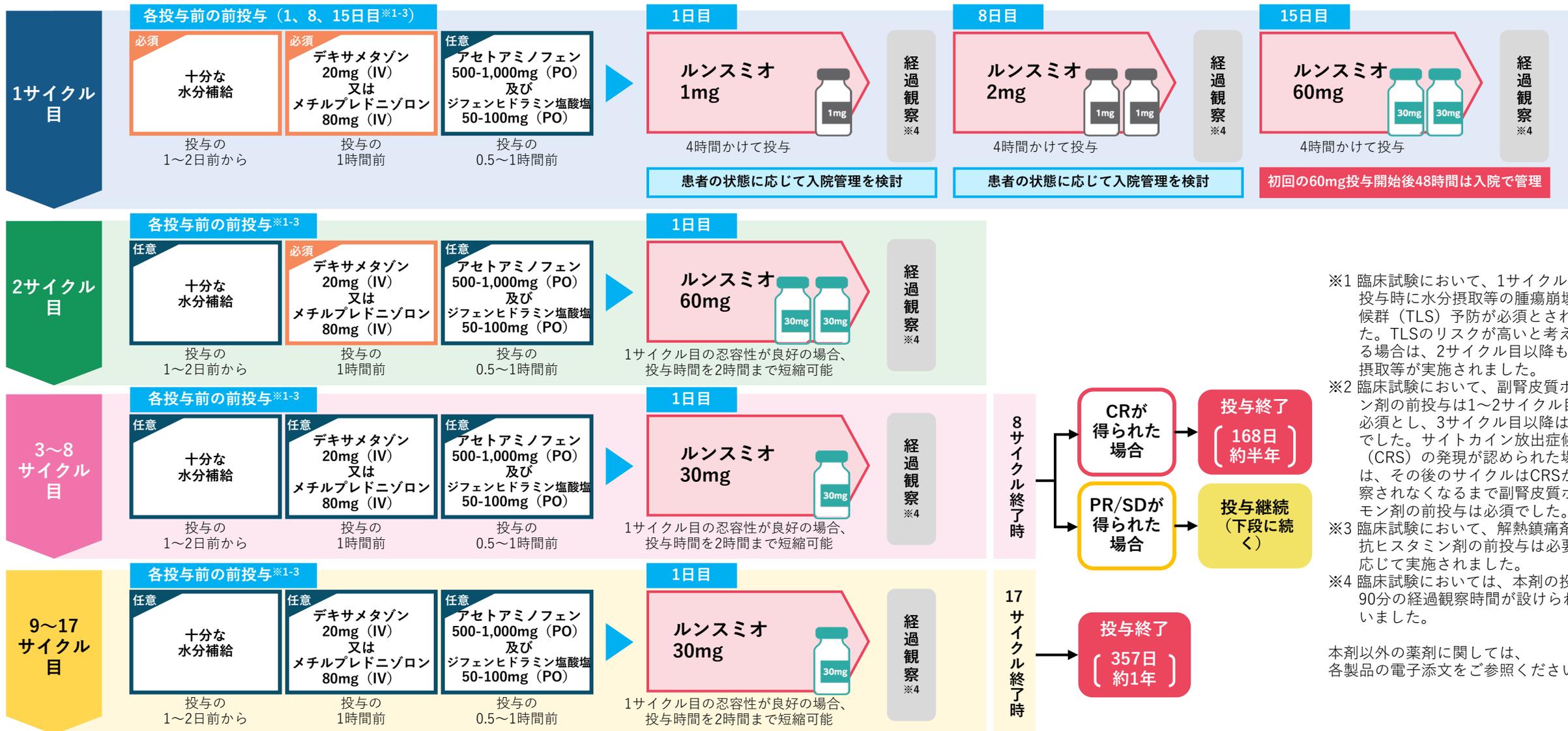
【用法及び用量】

通常、成人にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）として、21日間を1サイクルとし、1サイクル目は1日目に1mg、8日目に2mg、15日目に60mg、2サイクル目は1日目に60mg、3サイクル目以降は1日目に30mg を8サイクルまで点滴静注する。8サイクル終了時に、完全奏効（CR）が得られた患者は投与を終了し、また、病勢安定（SD）又は部分奏効（PR）が得られた患者は、計17サイクルまで投与を継続する。

サイクル (Cy)	1			2	3	4	5	6	7	8	Fixed duration CR : 8cyで終了 PR/SD : 17cyまで継続	17	
	day1	day8	day15	day1									day1
投与量	1mg	2mg	60mg	60mg	30mg	30mg	30mg	30mg	30mg	30mg		30mg	
	Step doses		Loading doses		Base doses								
	← 1サイクル 21日				← 約半年							← 約1年	

※Fixed durationは、中外製薬が長きにわたり、リンパ腫領域で医療関係者や患者さんと共にがんと闘ってきたからこそ、譲れない想い（拘り）として、開発を進めた治療法です。

ルンスミオの投与スケジュール/前投薬



- ※1 臨床試験において、1サイクル目の投与時に水分摂取等の腫瘍崩壊症候群 (TLS) 予防が必須とされました。TLSのリスクが高いと考えられる場合は、2サイクル目以降も水分摂取等が実施されました。
- ※2 臨床試験において、副腎皮質ホルモン剤の前投与は1~2サイクル目は必須とし、3サイクル目以降は任意でした。サイトカイン放出症候群 (CRS) の発現が認められた場合は、その後のサイクルは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は必須でした。
- ※3 臨床試験において、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤の前投与は必要に応じて実施されました。
- ※4 臨床試験においては、本剤の投与後90分の経過観察時間が設けられていました。

本剤以外の薬剤に関しては、各製品の電子添文をご参照ください。

血液がんポートフォリオ

- ポライビー、ルンスミオ、glofitamabの開発を通じて血液がん（リンパ腫）領域に貢献
- ルンスミオは本発売を皮切りに、1L/2L+FLのみならず、2L+aNHLでの開発・承認申請を目指す

DLBCL	1L	ポライビー+R-CHP POLARIX試験	2022年8月 適応拡大
	1L	Glofitamab+ポライビー+R-CHP SKYGLO試験	2027年以降 承認申請予定
aNHL	2L+	ルンスミオ+ポライビー SUNMO試験	2025年以降 承認申請予定
FL	1L	ルンスミオ+Len MorningLyte試験	2027年以降 承認申請予定
	2L+	ルンスミオ+Len CELESTIMO試験	2026年以降 承認申請予定
	3L+	ルンスミオ単剤 海外第I/II相試験・FLMOON-1試験	2024年12月 承認

aNHL: アグレッシブ非ホジキンリンパ腫、DLBCL: びまん性大細胞型リンパ腫、FL: 濾胞性リンパ腫、Len: レナリドミド、R-CHP: リツキシマブ、シクロフォスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロン

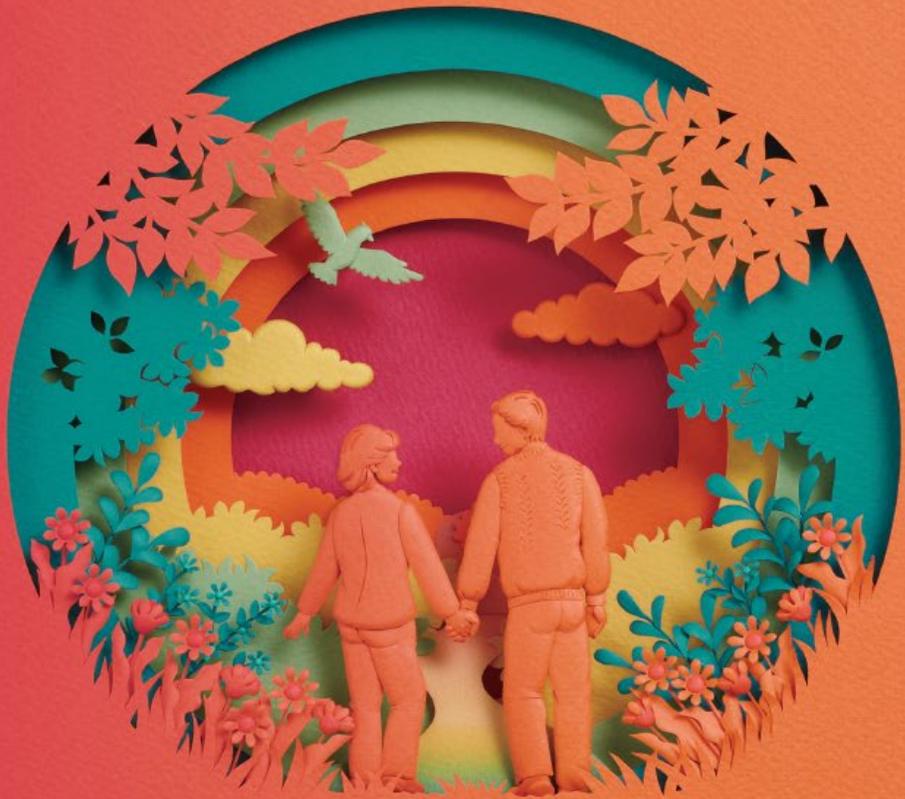
ルンスミオ 特徴

- CD20及びCD3に対する二重特異性モノクローナル抗体であり、T細胞に発現するCD3及びB細胞性腫瘍に発現するCD20に結合することで、T細胞を活性化しCD20陽性の腫瘍細胞を傷害する。
- 8サイクル終了時に完全奏効（CR）が得られた患者は投与を8サイクルで終了、また、病勢安定（SD）又は部分奏効（PR）が得られた患者は、計17サイクルまで投与するというリンパ腫の二重特異性モノクローナル抗体では初めてFixed durationが採用された、Chemo freeな治療です。
- 特徴的な有害事象として、サイトカイン放出症候群（45.9%）、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（0.9%）等]が挙げられるため、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤の前投与、症状発現時にはアクテムラや副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な対処をいただきたい。
- 本剤は、世界61カ国で承認され、海外ガイドライン等¹⁾で推奨されている治療です。海外第I/II相試験（GO29781）²⁾の長期フォローアップデータおよび国内第I相試験（JO40295）³⁾の高い完全奏効割合と持続的な寛解データから、今後本邦においても本治療が再発または難治性濾胞性リンパ腫で苦しむ患者さんの希望の光（LUN）となることが期待される。

1) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-cell Lymphomas, Version 2, 2025. Available from : <https://www.nccn.org>

2) Budde E, et al. Blood 2021; 138: 127-130

3) Goto H, et al. Int j Clin Oncol. 2025; 30: 389-396



患者さんとパートナー・家族の皆さんが
一緒に、いつまでも共に過ごせるように
照らす希望の光のような薬でありたい。
それがルンスミオ[®]です。



三次治療以降の再発又は難治性濾胞性リンパ腫 に対する新たな治療選択肢 ～ルンスミオ～

丸山 大



公益財団法人がん研究会 有明病院
血液腫瘍科



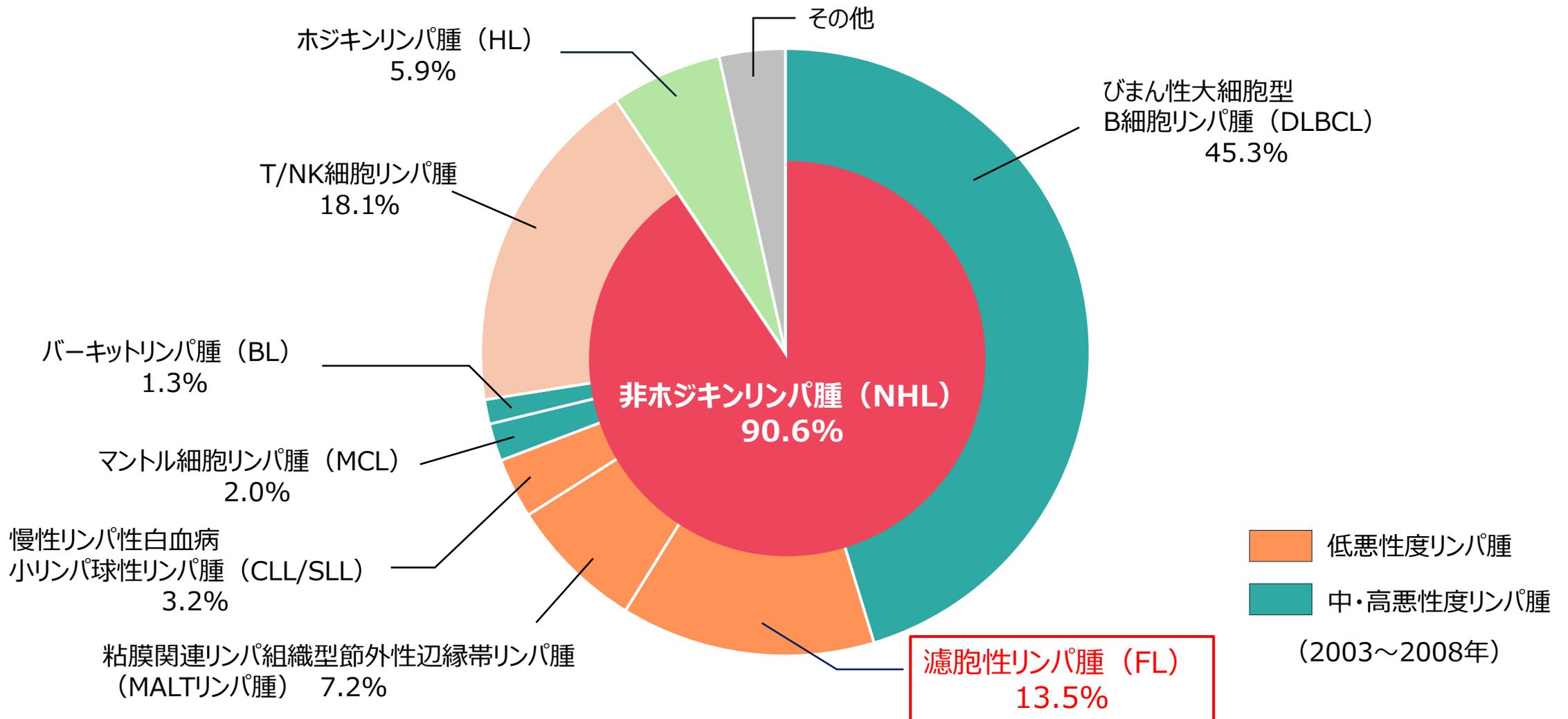
がん研キャラクター かにこちゃん

COI Disclosure

丸山 大

講演料	中外、ムンディファーマ、ヤンセンファーマ、武田、エーザイ、セルジーン、協和キリン、小野薬品、日本新薬、全薬工業、BMS、MSD、アストラゼネカ、サノフィ、アッヴィ、ジェンマブ
研究費	中外、小野薬品、セルジーン、ヤンセンファーマ、ムンディファーマ、武田、BMS、MSD、大塚、ノバルティス、サノフィ、アステラスファーマ、アムジェン・アステラス・バイオフーマ、アッヴィ、エーザイ、ジェンマブ

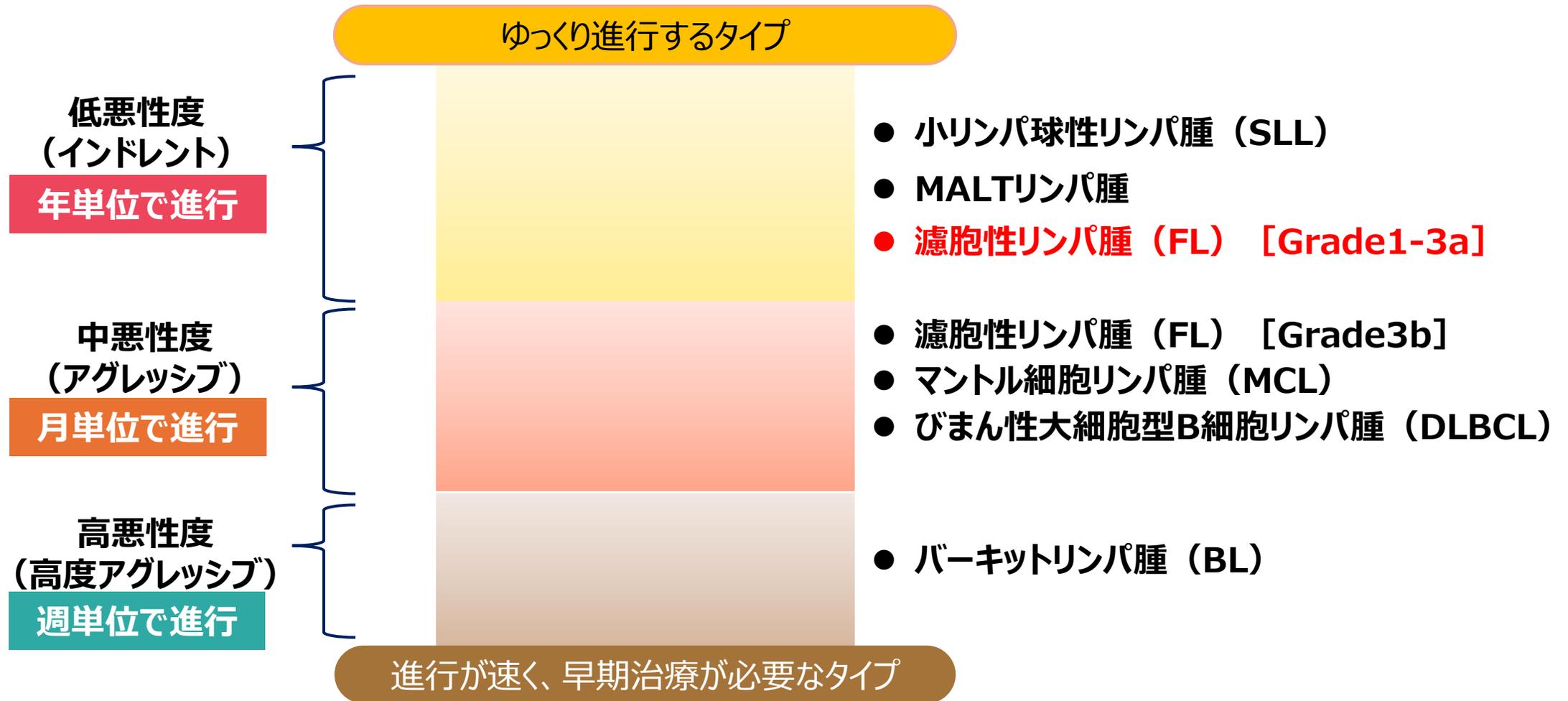
リンパ腫の種類と濾胞性リンパ腫の割合



【調査概要】日本 (N=125,148) および米国 (N=172,925) の人口に基づくがんレジストリーデータを利用し、血液悪性腫瘍の発生率と年次変化率の傾向を評価した (解析対象期間は1993~2008年)。

Chihara D, et al. *Br J Haematol* 164: 536-545, 2014

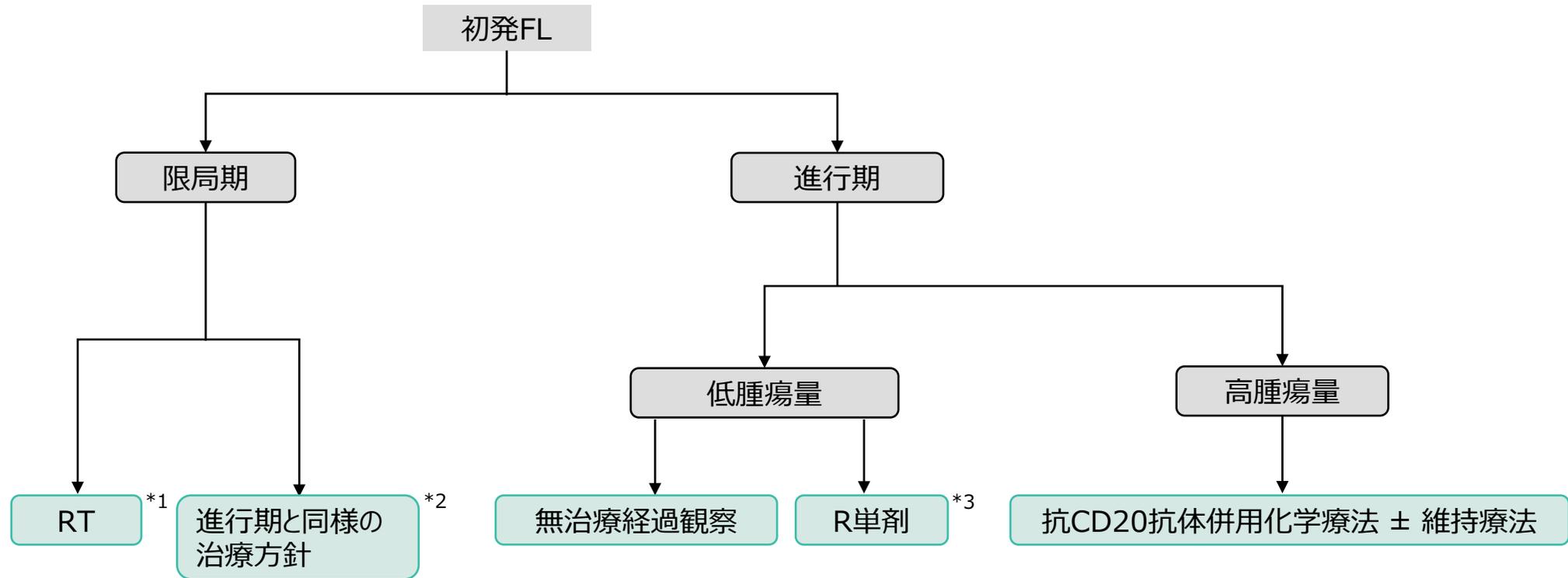
症状の進行速度による分類



濾胞性リンパ腫の臨床的特徴

- 成人リンパ腫の約**20%**を占め、**60**歳代に多い。
- 低悪性度リンパ腫の代表的病型で緩徐な進行を示す。
- 診断時に腹部巨大病変を有する場合も多いが、多くは無症状である。
- 約**80%**の患者が診断時にⅢ期以上の進行期。
- さらに、**50-60%**の患者は骨髄浸潤を有するⅣ期。
- リンパ節病変が主体だが、消化管 (特に十二指腸) のみに病変を有する場合もある。
- **B**症状*や**LDH**の上昇を伴うことは少ない (**20%**以下)。
- 生存期間中央値は**15**年以上だが、**進行期では治癒が困難**。

初発濾胞性リンパ腫における治療アルゴリズム



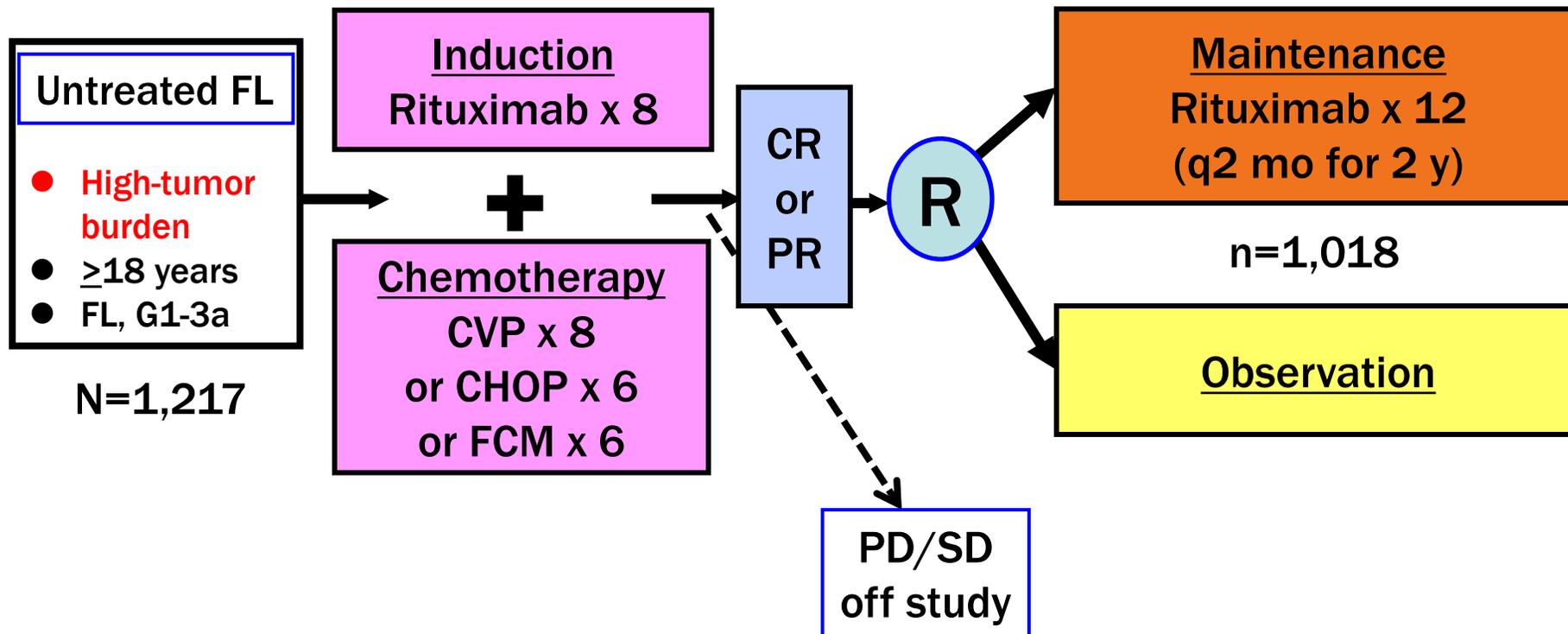
*1 RT：放射線療法

*2 限局期FLのうち、巨大病変や腹部腸間膜病変のstage I や、遠隔病変のstage II の場合など放射線治療によるリスクがベネフィットを上回ると考えられる場合

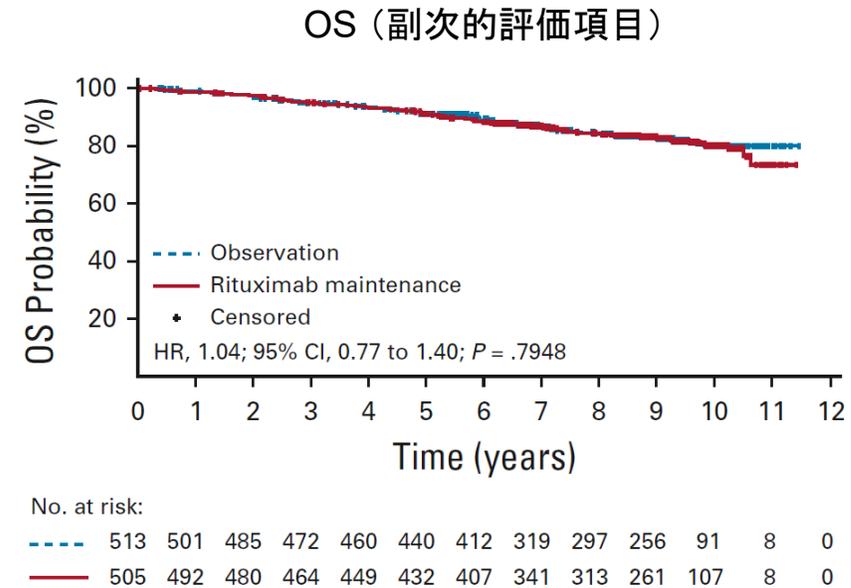
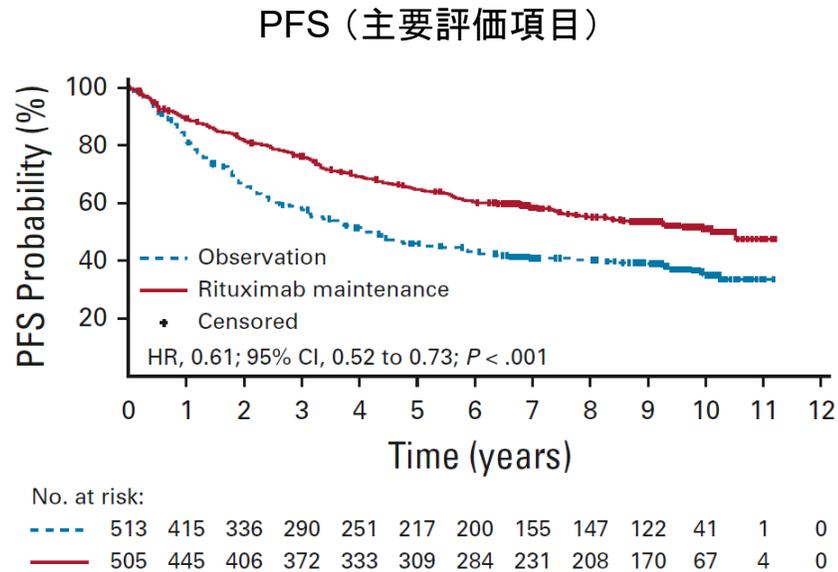
*3 R単剤：リツキシマブ単剤療法

高腫瘍量濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ維持療法

PRIMA: **P**rimary **R**ituximab and **M**aintenance



PRIMA試験における9年フォローアップデータ



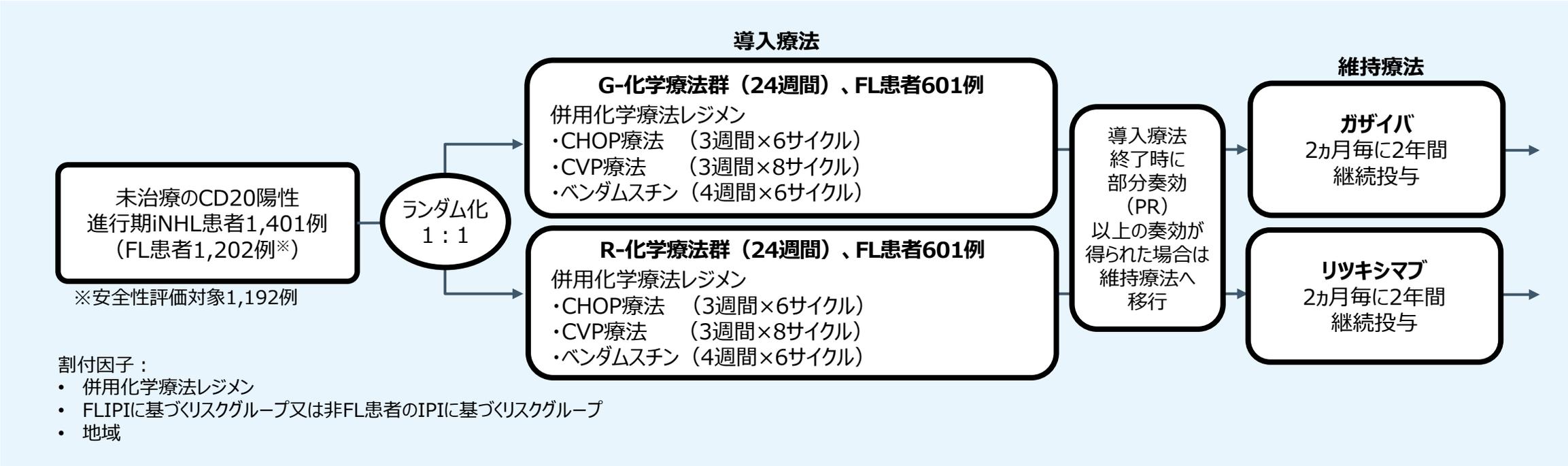
- **Median PFS: 維持療法群 10.5年 vs 経過観察群 4.1年 (HR 0.61; 95%CI 0.52-0.73; $P < 0.001$)**
- **Median OS: 両群とも未到達。有意差なし。10年OS: 両群とも80%**
- **Serious AE (維持療法群: 21.2%、経過観察群: 13.4%)**

Obinutuzumab vs Rituximab: GALLIUM試験

Rituximab	Obinutuzumab
■ タイプ I 抗体	■ タイプ II 抗体
■ 作用機序	■ 作用機序
➤ 補体依存性細胞傷害を誘導	➤ 補体活性誘導作用は弱い
➤ 抗体依存性細胞傷害を誘導	➤ 抗体依存性細胞傷害を強力に誘導
➤ アポトーシスを引き起こす直接的な細胞への作用	➤ 非アポトーシス性の直接細胞死の誘導

Obinutuzumab vs Rituximab: GALLIUM試験

国際共同、オープンラベル、ランダム化第3相試験



主要評価項目

- PFS (INV-assessed in FL)

副次的評価項目及びその他の評価項目

- PFS (IRC-assessed)
- OS, EFS, DFS, DoR, TTNT
- CR/ORR at EOI (+/- FDG-PET)
- Safety

ガザイバの承認された効能又は効果は以下の通りです。
 ・ CD20陽性の濾胞性リンパ腫
 ・ CD20陽性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)

Obinutuzumab vs Rituximab: GALLIUM試験

【解析計画】

<主要評価項目>

- PFS（主治医評価）に関して、併用化学療法レジメン（CHOP療法、CVP療法、ベンダムスチン）及びFLIPIに基づくリスクグループ（lowリスク、intermediateリスク、highリスク）を層別因子とした層別Log-rank検定により、G-化学療法群のR-化学療法群に対する優越性の検証を行うこととした。（3回目の中間解析時の有意水準=0.012）。
- Kaplan-Meier法を用いて両群のPFS分布を推定し、層別Cox比例ハザード解析（95%信頼区間 [CI] を含む）により算出された層別ハザード比を用いて治療効果を推定した（層別因子は主要評価項目と同様）。

<副次的評価項目>

- 全体の第一種の過誤確率を両側5%以下に制御するため、主な副次的評価項目について多重性の調整を行った。
①iNHL患者のPFS、②FL患者の導入療法終了時のCR割合、③iNHL患者の導入療法終了時のCR割合、④FL患者のOS、⑤iNHL患者のOS、⑥FL患者の導入療法終了時のORR、⑦iNHL患者の導入療法終了時のORRの順序で階層的な仮説検定を実施し、上位のすべての検定結果が統計的に有意である限り、続く仮説検定により評価した。
（②、③、⑥、⑦はいずれもPET所見を含まない評価）。その他の副次的評価項目は多重性の調整を行わなかった。
- 各投与群におけるCRの比較には、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた（層別因子は主要評価項目と同様）。

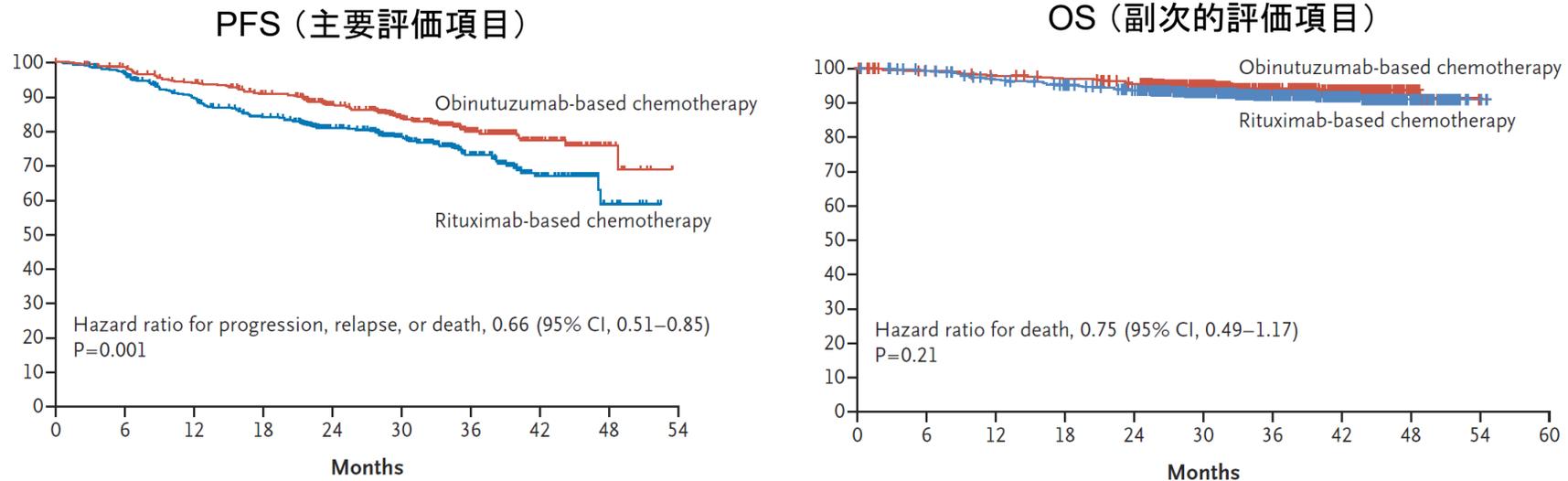
<サブグループ解析>

- 以下のサブグループ解析を事前に計画した。
 - ・日本人FL患者の主要評価項目、副次的評価項目
 - ・性別、人種、巨大腫瘍病変（ $\geq 7\text{cm}$ ）、B症状、病期（Ann Arbor分類）、ECOG-PS、ADL、IADL、FLIPI、併用化学療法レジメン、地域の主要評価項目

<探索的評価項目>

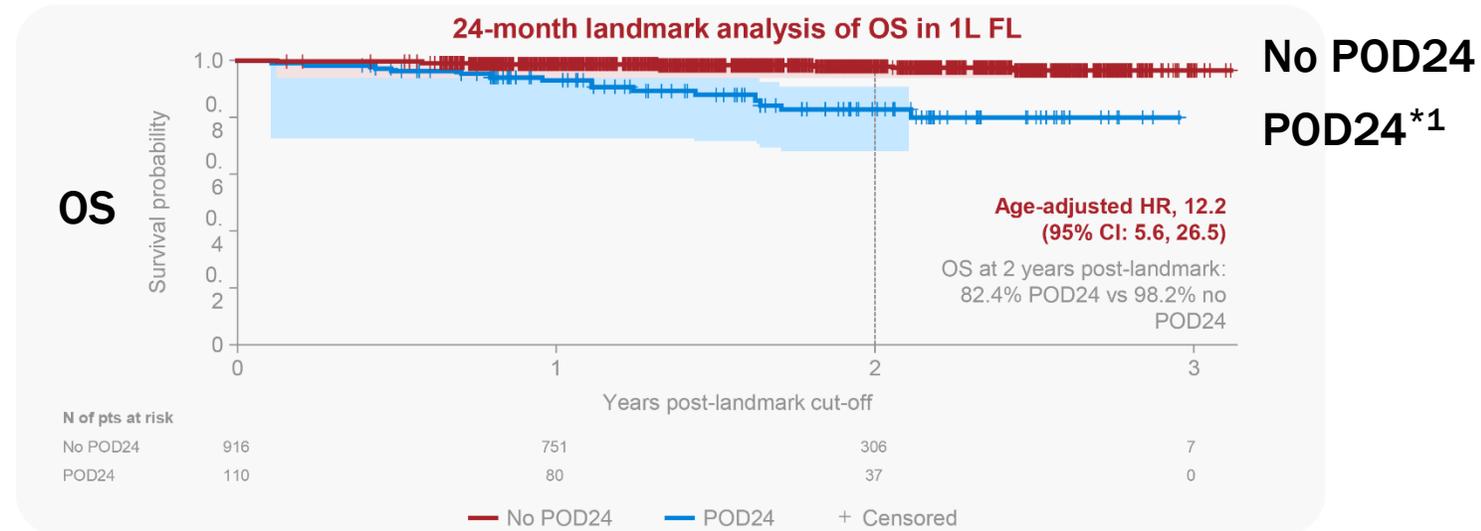
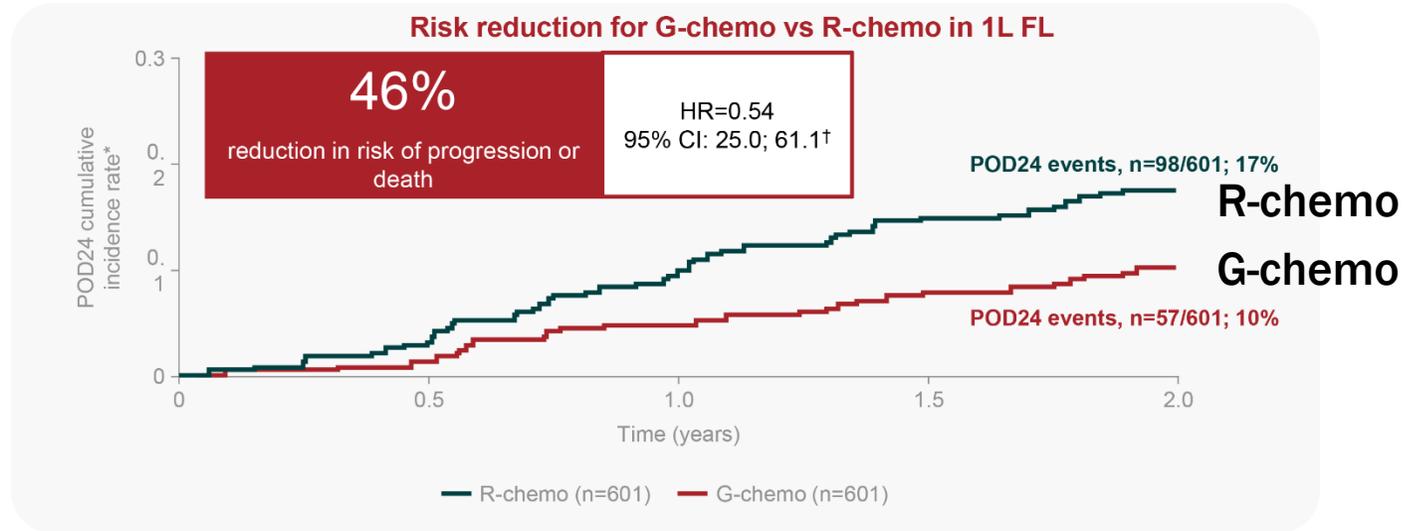
- 導入療法終了時のCMR達成群のPFS、FLIPIスコア別のPFSの解析を事前に計画し、Kaplan-Meier法を用いて推定した。FL患者のCD3陽性、CD4陽性T細胞数のレジメン別の解析を事前に計画した。

Obinutuzumab vs Rituximab: GALLIUM試験



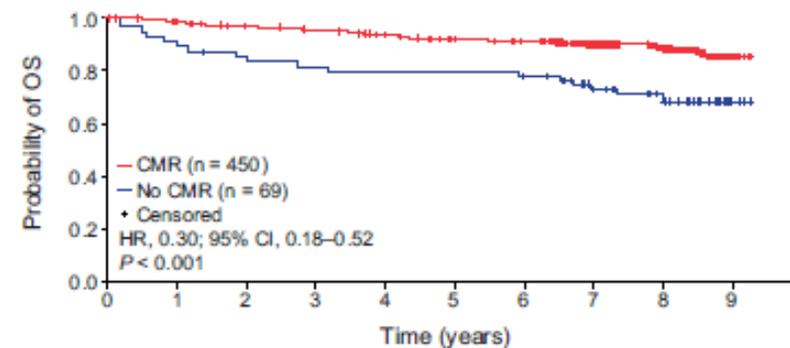
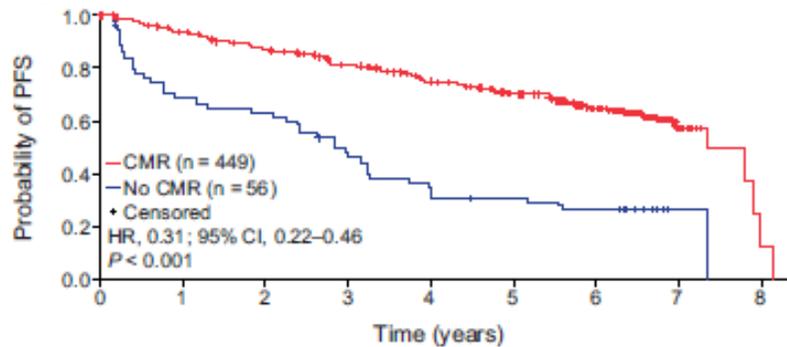
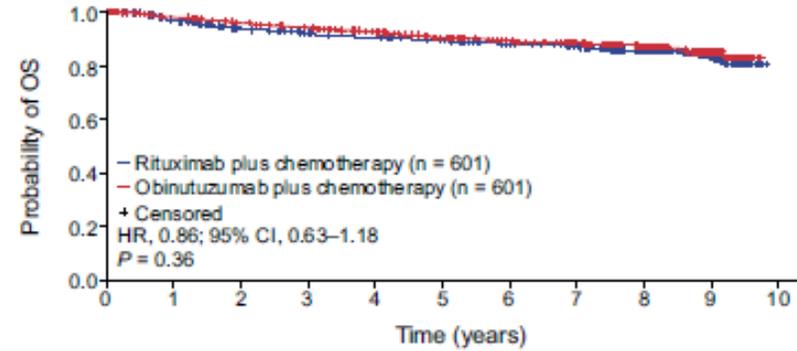
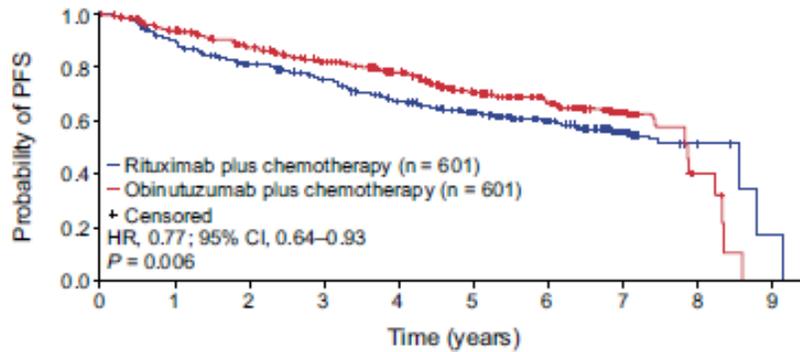
- 観察期間中央値: **34.5**か月
- 全奏効割合 (オビヌツズマブ: **88.5%** vs リツキシマブ: **86.9%**)
- 3年PFS (計画された中間解析): オビヌツズマブ **80%** vs リツキシマブ **73.3%** (HR 0.66; 95%CI 0.51-0.85; P=0.001).
- 3年OS (オビヌツズマブ: **94%** vs リツキシマブ: **92.4%**): 有意差なし.
- Grade3-5 AE (オビヌツズマブ: **74.6%**、リツキシマブ: **67.8%**)

24ヶ月時点での病勢進行（GALLIUM試験）



*1 POD24: Progression of disease within 24 months
ランダム化から24ヶ月以内の病勢進行、または病勢進行による死亡

GALLIUM試験：最終結果



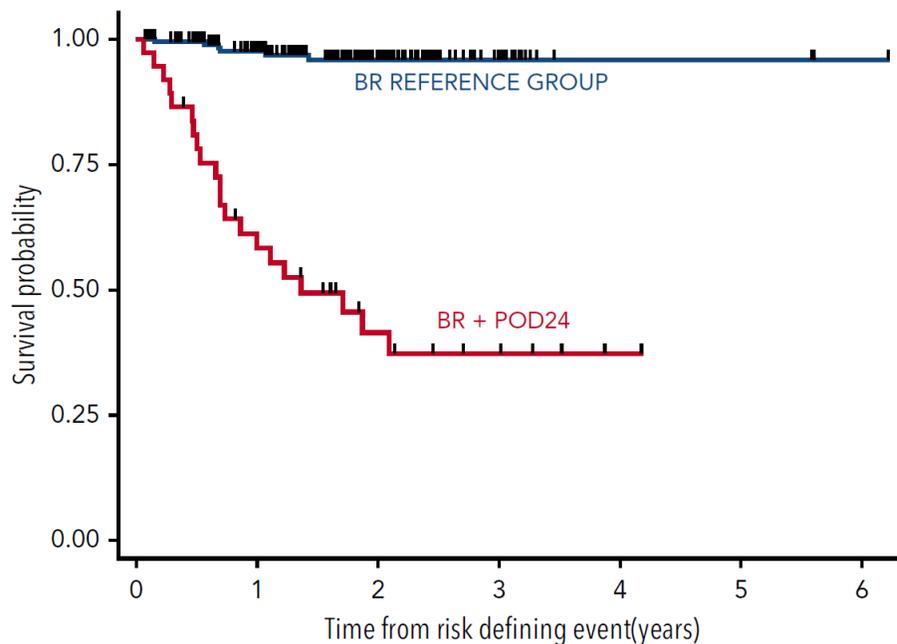
- Median follow-up: 7.9y
- **Obinutuzumab群のPFSの優位性は維持された。**
- **OSでは有意差を認めなかった。**
- **CMR*¹ (EOI*²) はNo CMRと比して、PFSおよびOSで優れた。**

*1 CMR: complete metabolic response 代謝的完全奏効

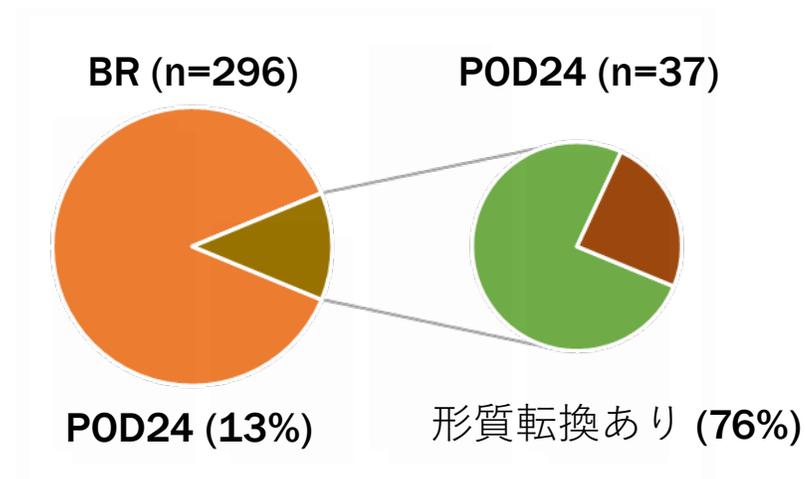
*2 EOI: end of induction 導入療法終了時点

24ヶ月時点での病勢進行（BR±R維持療法*1）

Retrospective study at BCCA*2



Number at risk		0	1	2	3	4	5	6
BR ref	198	135	52	11	3	3	1	
POD24	37	20	10	6	2	1	1	



- BR療法*1で24か月以内の早期増悪は予後不良だった。
- 多く (76%) は組織学的形質転換だった。
- POD24の唯一のリスク因子はベースラインの血清LDH上昇だった。

*1 BR : Bendamustine and Rituximab
*2 BCCA : British Columbia Cancer Agency

POD24 : 初回化学療法後24ヵ月以内の再発・増悪

Key Summary Points

Multiple studies have shown increased mortality risk in patients with follicular lymphoma (FL) who have progression of disease within 24 months of initial treatment (POD24) versus those who do not have POD24.

In clinical practice, it is not currently possible to identify individuals who are at increased risk for POD24. Improved tools for risk assessment are needed.

G-chemotherapy appears to reduce the risk of POD24 relative to R-chemotherapy in patients with previously untreated FL, but the impact on overall survival remains unclear.

Treatment strategies for the management of patients with POD24 are not well established. Well-designed studies are needed to determine the role of standard and emerging therapies.

In the absence of treatment standards, reducing the risk of POD24 with effective first-line therapies remains a priority.

Rodgers TD, et al. Oncol Ther 2021; 9: 329.

	High risk FLIPI, %	High risk m7-FLIPI, %	High risk POD24-PI, %
Sensitivity	70-78	43-61	61-78
Specificity	56-58	79-86	67-73

Casulo C, et al. Blood 2019; 133: 1540.

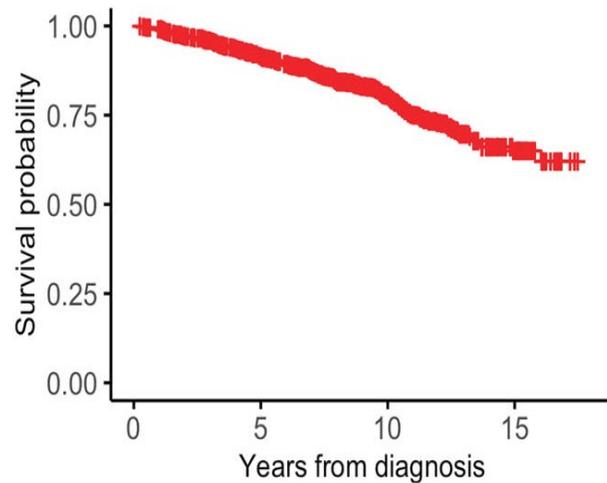
まとめ：初発濾胞性リンパ腫

- 未治療高腫瘍量**FL**に対する標準治療は抗**CD20**モノクローナル抗体併用化学療法であり、多くの患者では長期間の病勢コントロールが可能であるが、未だに治癒困難な疾患である。
- 一部の患者では**POD24**を生じ、予後 (特に**OS**) に影響するイベントと認識されているが、**POD24**リスクを減じ予後を改善することが確立された初回治療は現時点で未確立である。

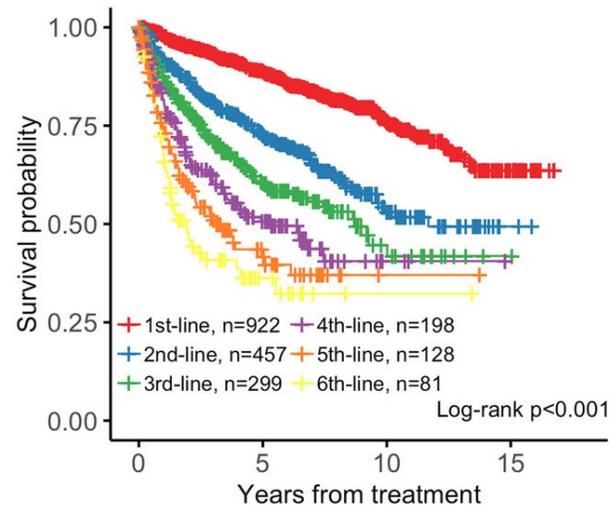
濾胞性リンパ腫の予後

FL, G1-3a in MSKCC (1998-2009, N=1088)

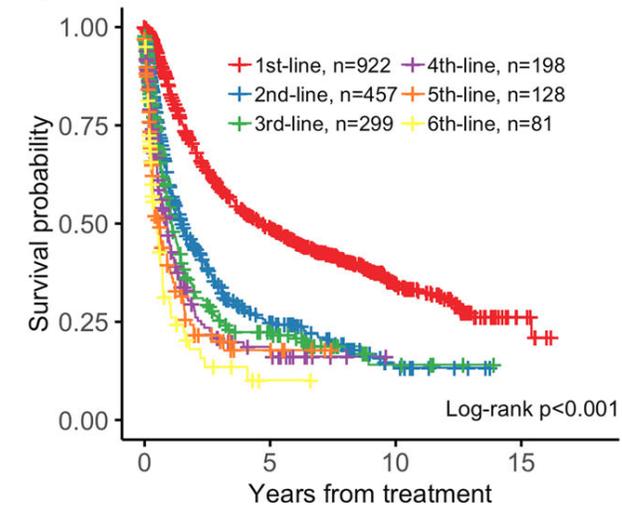
OS for all pts



OS by line of therapy



PFS by line of therapy

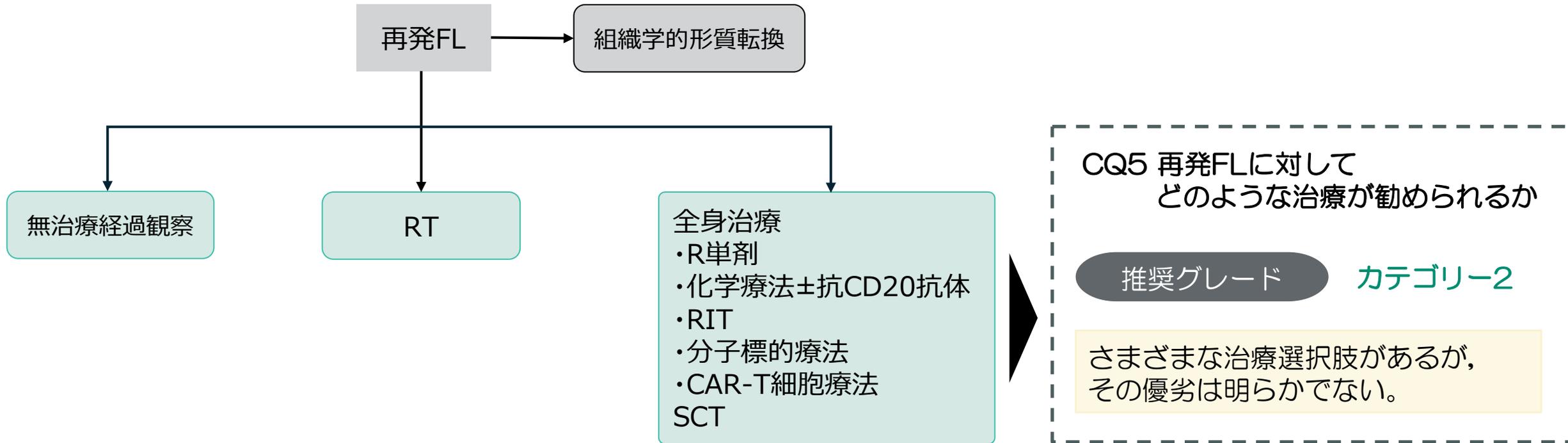


- OS: 92% at 5y, 80% at 10y, 65% at 15y.
- FL治療選択肢は増えているものの、患者の予後は相変わらず治療ラインごとに低下している（R/R FL治療*における課題）。

国内における再発濾胞性リンパ腫の治療選択肢

- Watch and wait
- Rituximab alone
- Fludarabine ± Rituximab
- Bendamustine ± Rituximab or Obinutuzumab
- Rituximab+Lenalidomide
- Tazemetostat (*EZH2* mutation+)
- Radiation therapy (localized disease)
- Radioimmunotherapy (⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan)
- CAR T-cell therapy (Tisa-cel, Liso-cel)
- **Bispecific antibody (Mosunetuzumab, Epcoritamab)**
- Stem cell transplantation

再発濾胞性リンパ腫における治療アルゴリズム



RT：放射線治療
R：リツキシマブ
RIT：RI標識抗体療法
SCT：造血幹細胞移植
抗CD20抗体：Rまたはオビヌツズマブ

再発又は難治性濾胞性リンパ腫におけるCAR-T細胞療法

nature
medicine

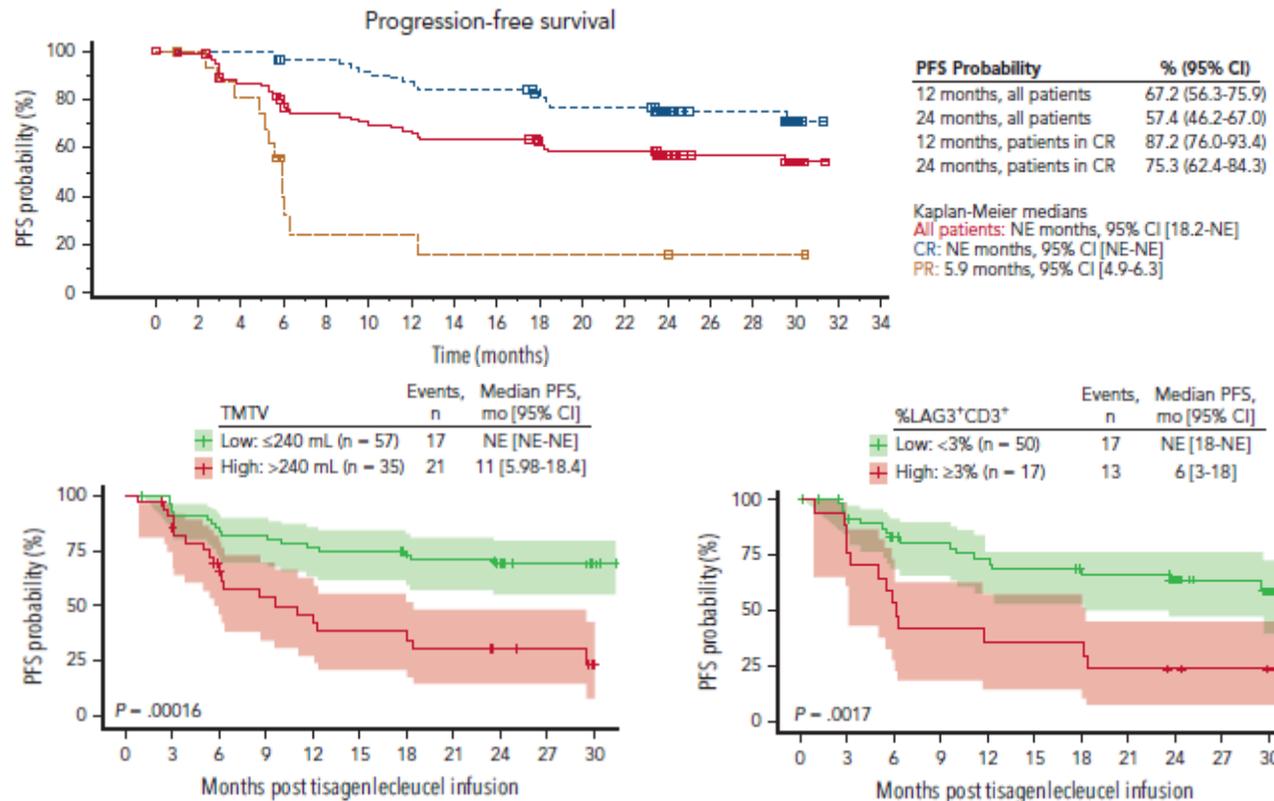
ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01622-0>

Check for updates

Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial

Fowler NH, et al. *Nat Med.* 2022; 28: 325.



- 3L+ FLに対するTisa-celのフォローアップデータ (median 29m)
- CR, low TMTV, low LAG3⁺CD3⁺ exhausted T-cell, high naïve CD8⁺T-cellは予後良好

Dreyling M, et al. *Blood.* 2024; 143: 1713.

再発又は難治性濾胞性リンパ腫におけるCAR-T細胞療法

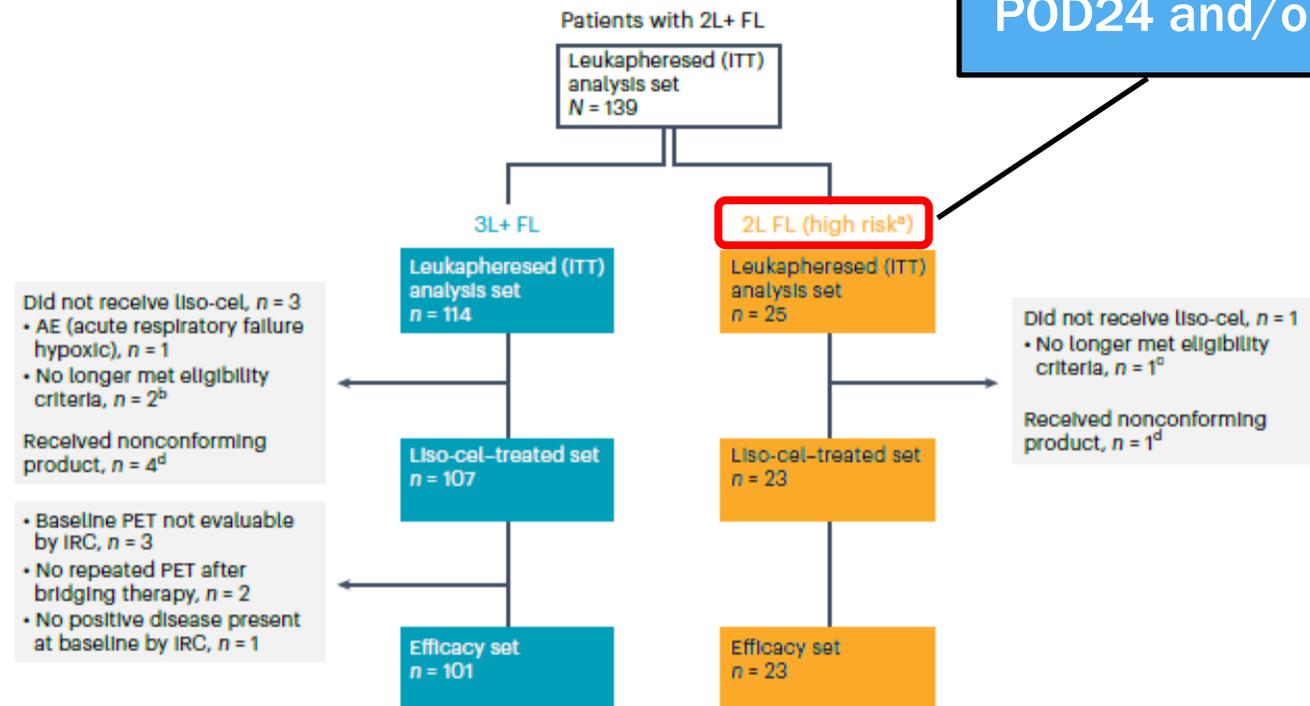
nature medicine



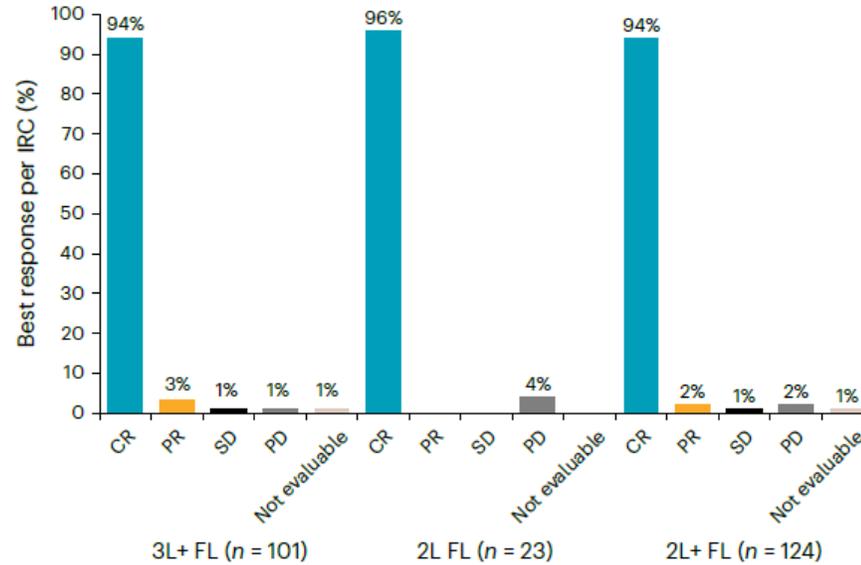
Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-024-02986-9>

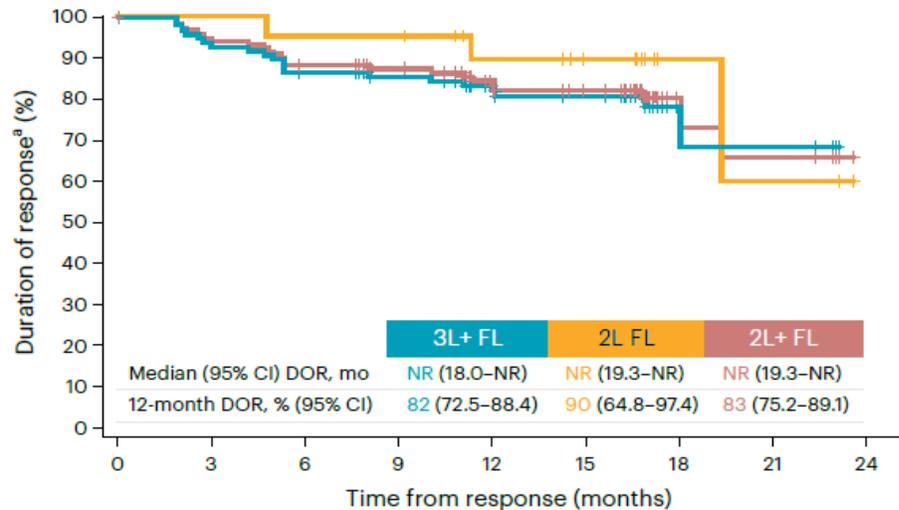
Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study



再発又は難治性濾胞性リンパ腫におけるCAR-T細胞療法



	ORR	CR rate
3L+ FL (n = 101)	97% (95% CI: 91.6–99.4) <i>P</i> < 0.0001 ^a	94% (95% CI: 87.5–97.8) <i>P</i> < 0.0001 ^a
2L FL (n = 23)	96% (95% CI: 78.1–99.9) <i>P</i> < 0.0001 ^b	96% (95% CI: 78.1–99.9) <i>P</i> < 0.0001 ^b
2L+ FL (n = 124)	97% (95% CI: 91.9–99.1) ^c	94% (95% CI: 88.7–97.7) ^c

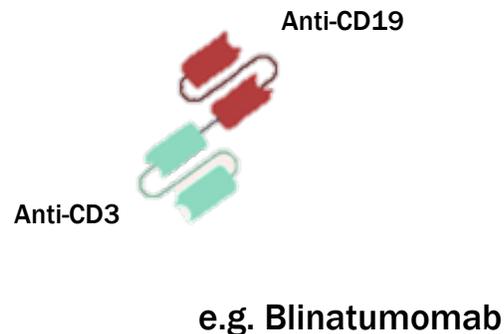


- Liso-celはPOD24を含む2L+ FLに対する高い奏効性と奏効持続期間を示した

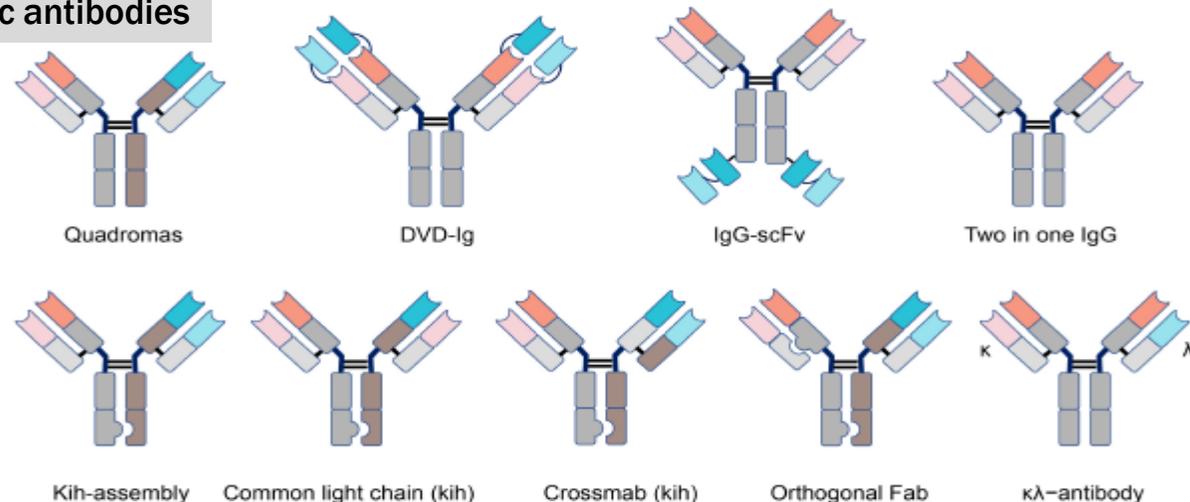
二重特異性抗体 (Bispecific Antibody)

- 二重特異性製剤 (**blinatumomab** 含む) のうち、免疫グロブリン類似の構造をもつもの。
- 内在性T細胞の活性化と特定の抗原への指向性誘導によって抗腫瘍効果を発揮する。
- **MHC非依存性のプロセス (TCRのエピトープ特異性に依存しない)**。
- 二重特異性抗体の利点：半減期が長く、持続投与を必要としない。
- 二重特異性抗体の治療開発のハードル：異なる抗原への結合能をもつ **heavy chain** (および **light chain**) 間での重合を要する (製造過程での **mismatched assembly/coupling** を避ける必要あり)。

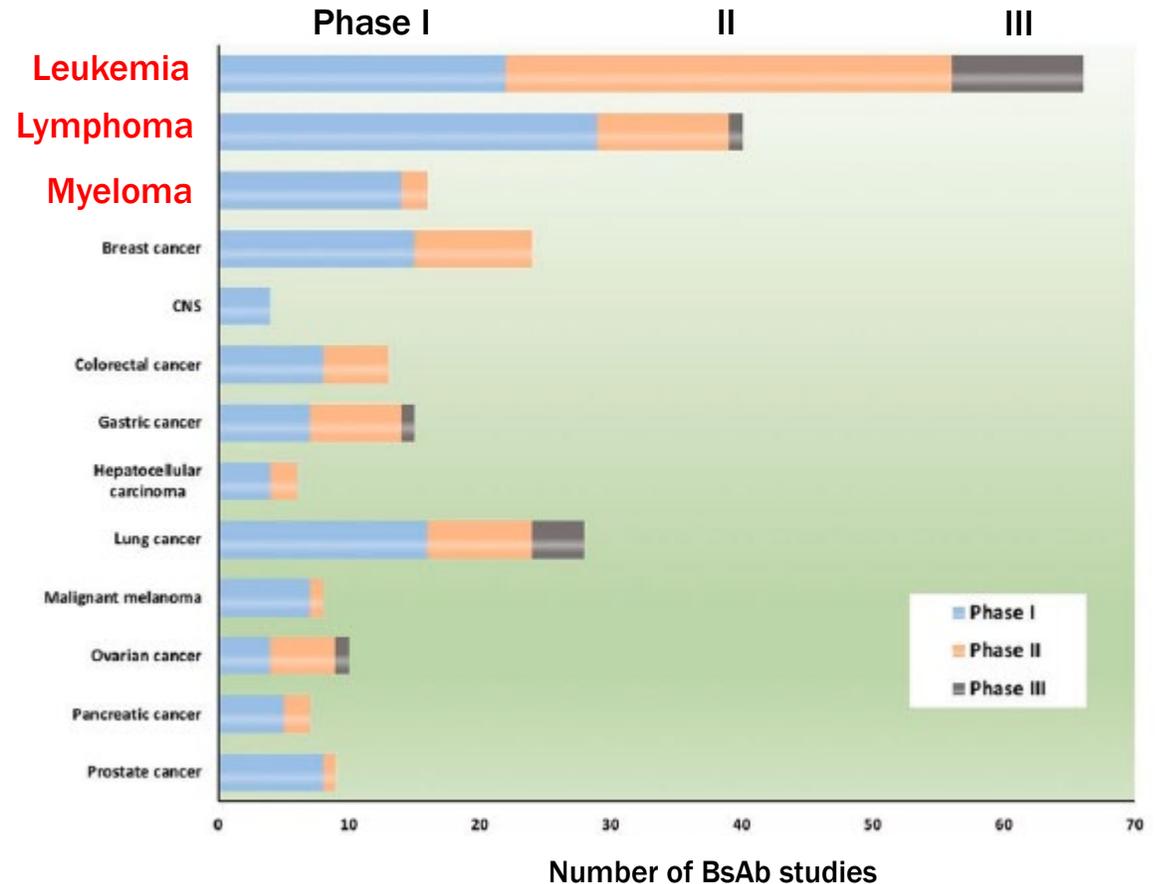
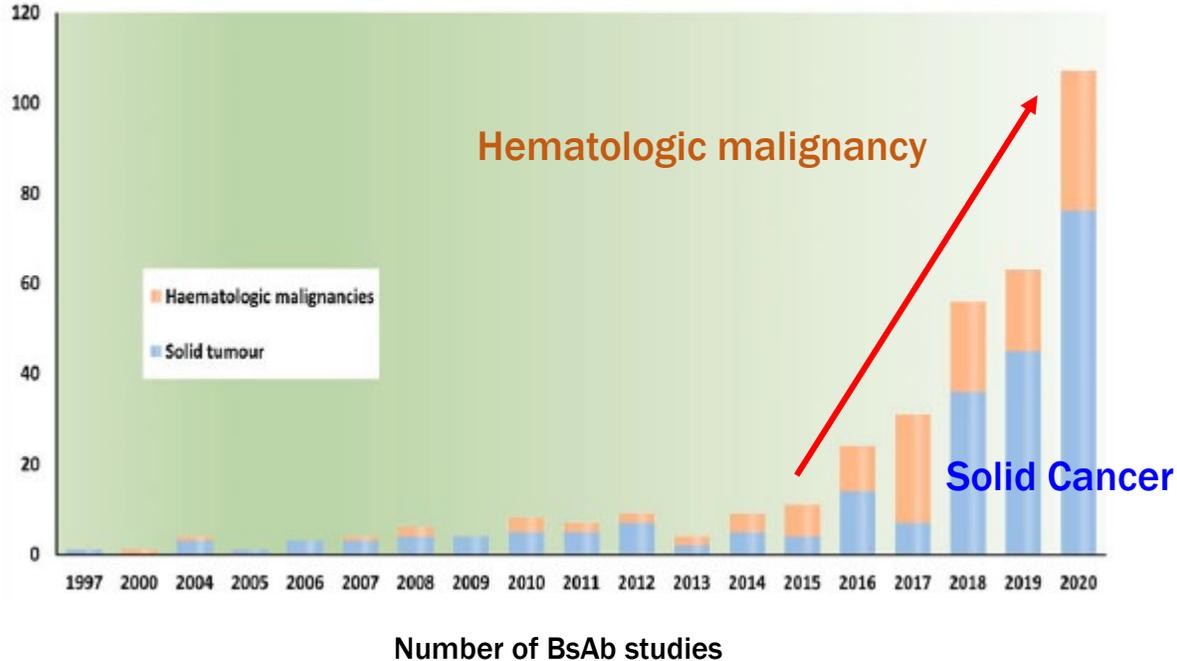
Bispecific T-cell engager (BiTE®)



IgG-like bispecific antibodies



二重特異性抗体の開発

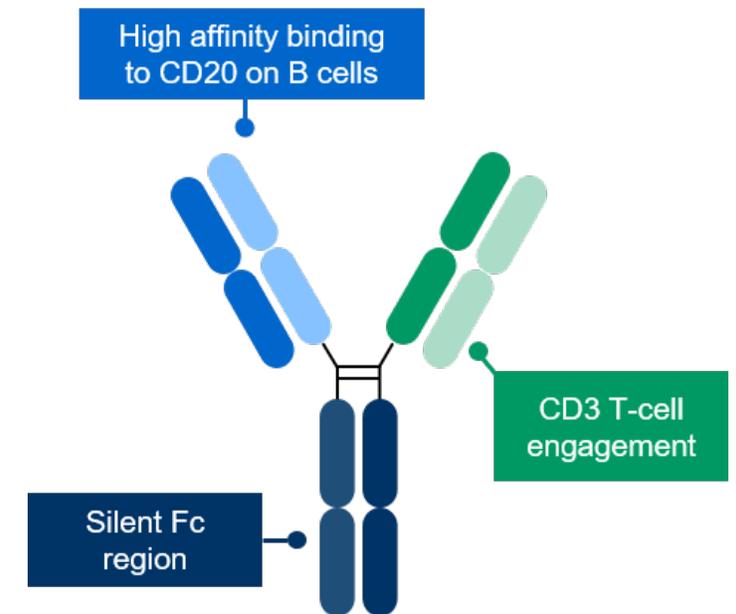


- 二重特異性抗体 of 臨床試験が急増している。
- 血液がんのみならず、固形がんでの開発が顕著。
- 2020年時点では Phase I/II の早期試験が大半。

ルンスミオ (Mosunetuzumab)

- ルンスミオは**CD20**及び**CD3**に対する二重特異性モノクローナル抗体である
- T細胞上の**CD3**及びB細胞性腫瘍上の**CD20**に結合することで、T細胞を活性化し**CD20**陽性腫瘍細胞を傷害すると考えられる⁴
- **off-the-shelf**製剤であり、固定投与期間(**fixed-duration**)である^{4,5}
- 第 I 相における結果 (**NCT02500407**)^{5,6}
 - 2回以上の前治療歴有する再発/難治性濾胞性リンパ腫患者 (**POD24**や**double refractory**を含む) に対して、有効性と管理可能な安全性プロファイルを示した⁶
 - サイクル**1**の**step-up dosing**により、**CRS**の軽減がみられた⁶

Mosunetuzumab: CD20xCD3 bispecific antibody⁴



1. Rivas-Delgado et al. Br J Haematol 2019;184:753–9. 2. Bachy et al. Blood Adv 2021;5:1729–32
3. Seymour et al. Haematologica 2019;104:1202–8. 4. Sun et al. Sci Transl Med 2015;7:287ra70
5. NCT02500407. 6. Budde LE, et al. Lancet Oncol. 2021; 40 (5) : 481-4915

G029781試験：試験デザイン

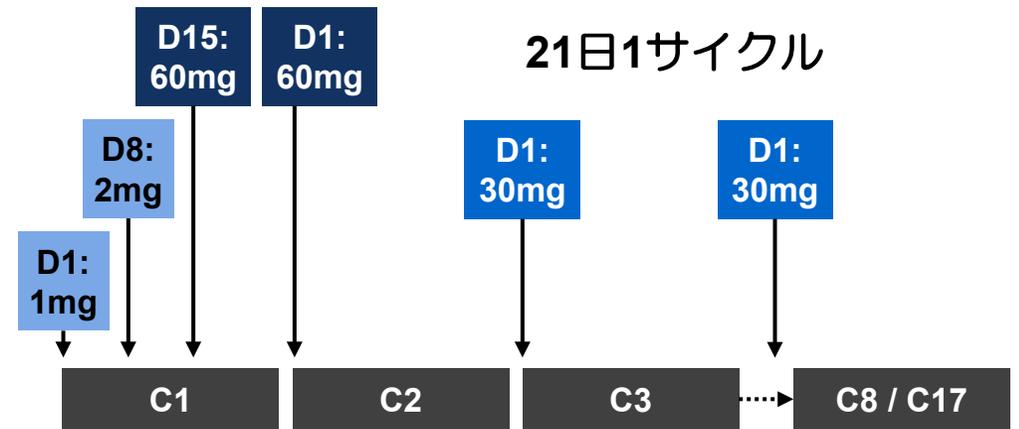
前治療レジメン数 2以上の再発難治性濾胞性リンパ腫 対象、シングルアーム、海外第 I / II 相臨床試験

主な選択基準

- FL (Grade 1–3a)
- ECOG PS 0–1
- 以下を含む、前治療レジメン数 ≥ 2
 - ≥ 1 抗CD20抗体
 - ≥ 1 アルキル化剤

投与方法

- 点滴静脈注射投与
- Step-up dosing (CRS軽減のため)
- Fixed-duration (固定投与期間)
 - 8サイクル時点(約半年)で
CR：治療終了
PR/SD：17サイクルまで継続
- 必須入院期間なし



評価項目

- 主要評価項目：CRR [独立評価機関 (IRF) 評価] * – ヒストリカルコントロールとして、閾値CRRを14%に設定
- 副次的評価項目：ORR, DoR, PFS, 安全性, 忍容性

* Cheson 2007 criteria² を判定基準とし、CT・PET-CTを用いて評価を実施した

Dreyling et al. J Clin Oncol 2017;35:3898–905

Cheson et al. J Clin Oncol 2007;25:579–86

Budde LE, et al. Lancet Oncol. 2022; 23 (8):1055-1065.

本試験はF. Hoffmann-La Roche社、Genentech社の支援のもと実施された。

本文献はF. Hoffmann-La Roche社、Genentech社の社員及び資金提供を受けた著者が含まれる。

ルンズミオの承認された効能又は効果、用法及び用量は以下の通りです。
• 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、成人にはモスネツスマブ（遺伝子組換え）として、21日間を1サイクルとし、1サイクル目は1日目に1mg、8日目に2mg、15日目に60mg、2サイクル目は1日目に60mg、3サイクル目以降は1日目に30mgを8サイクルまで点滴静注する。8サイクル終了時に、完全奏効が得られた患者は投与を終了し、また、病勢安定又は部分奏効が得られた患者は、計17サイクルまで投与を継続する。

G029781試験：試験デザイン

【評価項目】 主要評価項目；完全奏効割合（CRR）〔独立評価機関（IRF）評価〕

副次評価項目；CRR〔主治医評価〕、奏効割合（ORR）〔IRF評価、主治医評価〕、
奏効期間（DOR）〔IRF評価、主治医評価〕、完全奏効期間（DOCR）〔IRF評価、主治医評価〕、
無増悪生存期間（PFS）〔IRF評価、主治医評価〕、全生存期間（OS）等

【解析計画】 各評価項目に用いる治療効果は、改訂版悪性リンパ腫効果判定基準を用いて評価した。
主要評価項目であるCRR（IRF評価）について、ITT集団とヒストリカルコントロールの結果を正確な二項検定を用いて比較した。再発又は難治性のFL患者を対象としたコパンリシブ単剤（国内未承認）の海外第Ⅱ相臨床試験におけるCRR 14%¹⁾をヒストリカルコントロールとし、閾値CRRを14%に設定した。閾値CRRを14%、ルンスミオの期待CRRを28%と設定し、両側有意水準5%で検出力83%を担保するためには80例が必要であった。また、本試験では少なくとも1回以上の中間解析と追加解析を行うことが事前に規定されていた。2021年3月15日をデータカットオフ日として中間解析を実施したところ、主要評価項目を達成したため、本時点の主たる解析時点とし、予定していた2021年8月27日の解析は追加解析として実施した。
CRRの95%CIはClopper-Pearson法を用いて算出した。
副次評価項目であるCRR（主治医評価）の95%CIも同様にClopper-Pearson法を用いて算出した。
DOR、DOCR、PFS、OSはKaplan-Meier法で推定し、中央値の95%CIはBrookmeyer-Crowley法を用いて算出した。また、6ヵ月、12ヵ月時点のDOR、DOCR、PFS、OS割合を推定し、その95%CIはGreenwoodの式で算出した。
CRR（IRF評価）のサブグループ解析（年齢、性別、BMI、民族、人種、ECOG PS、Bulky病変、FLIPI、前治療レジメン数、R2療法の治療歴、CAR-T細胞療法の治療歴、直近の治療に対する抵抗性、抗CD20抗体に対する抵抗性、アルキル化剤に対する抵抗性、PI3K阻害剤に対する抵抗性、最後の抗CD20抗体投与からの期間、Double refractory、POD24、CD20、EZH2遺伝子変異）は事前に規定されていた。

1) Dreyling M, et al. J Clin Oncol. 2017; 35 (35) : 3898-3905.
〔利益相反：本文献はF. Hoffmann-La Roche社から資金提供を受けた著者が含まれる。〕

ベースラインの患者背景

		N=90
年齢中央値、歳（範囲）		60 (29–90)
男性		55 (61.1%)
ECOG PS	0	53 (58.9%)
	1	37 (41.1%)
Ann Arbor分類	I-II	21 (23.3%)
	III-IV	69 (76.7%)

		N=90
前治療レジメン数（範囲）		3 (2–10)
前治療の種類	抗CD20抗体	90 (100%)
	アルキル化剤	90 (100%)
	PI3K阻害剤	17 (18.9%)
	IMiD	13 (14.4%)
	CAR-T	3 (3.3%)
自家造血幹細胞移植の前治療歴		19 (21.1%)
直近の治療に対する抵抗性		62 (68.9%)
いずれかの抗CD抗体に対する抵抗性		71 (78.9%)
抗CD20抗体とアルキル化剤に対する抵抗性 (double refractory)		48 (53.3%)
POD24		47 (52.2%)

曝露状況と患者転帰

	N=90
観察期間中央値、月（範囲）	18.3 (2.0–27.5)
患者転帰	
治療完遂	54 (60.0%)
治療中止	36 (40.0%)
再投与中	2 (2.2%)
フォローアップ中	76 (84.4%)
試験中止	12 (13.3%)

	N=90
投与サイクル数	
8 サイクル未満	21 (23.3%)
8 サイクル	53 (58.9%)
9 サイクル以上、17サイクル未満	5 (5.6%)
17 サイクル	11 (12.2%)

完全奏効割合（CRR）及び全奏効割合（ORR）

有効性に関する 評価項目 ¹	IRF評価 N (%) [95% CI]	主治医評価 N (%) [95% CI]	IRF評価と主治医評価の 一致率
CR	54 (60%) [49%, 70%]	54 (60%) [49%, 70%]	93%
ORR	72 (80%) [70%, 88%]	70 (78%) [68%, 86%]	96%

**CRR(60%)は、ヒストリカルコントロール(14%)²と比較して有意に高い結果であった
($p < 0.0001$)***

*exact binomial test with two-sided alpha level of 5%; CI, confidence interval

1. Cheson et al. J Clin Oncol 2007;25:579–86
2. Dreyling et al. J Clin Oncol 2017;35:3898–905

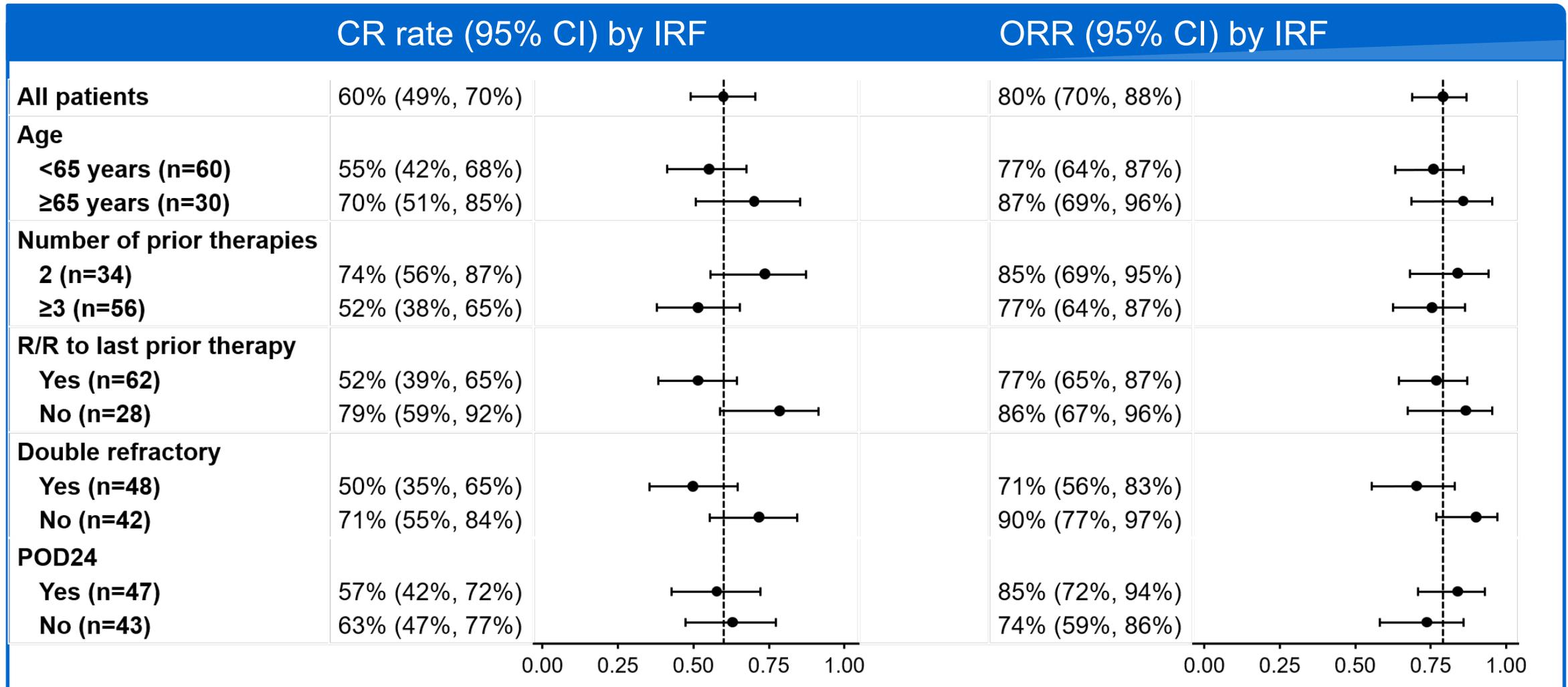
腫瘍縮小効果（Waterfall plot）

ベースラインからのSPD最大変化率*



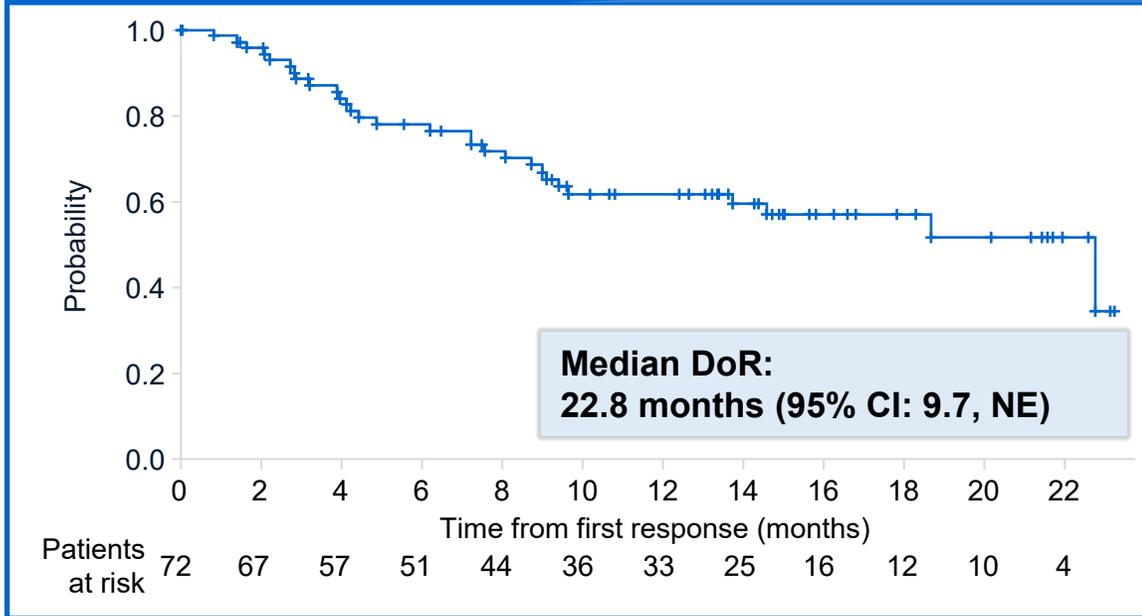
* SPD: 二方向積和、88例で治療後の画像評価が可能であった

高リスク集団におけるCRR及びORRのサブグループ解析

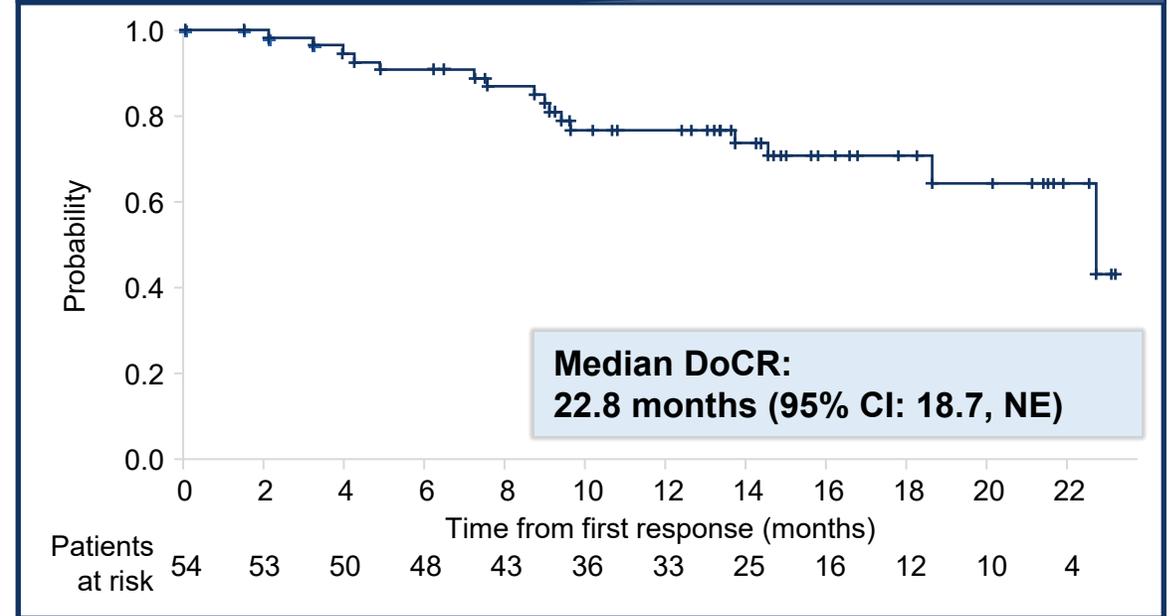


奏効期間 (Duration of response)

CR/PR症例における奏効期間



CR症例における奏効期間

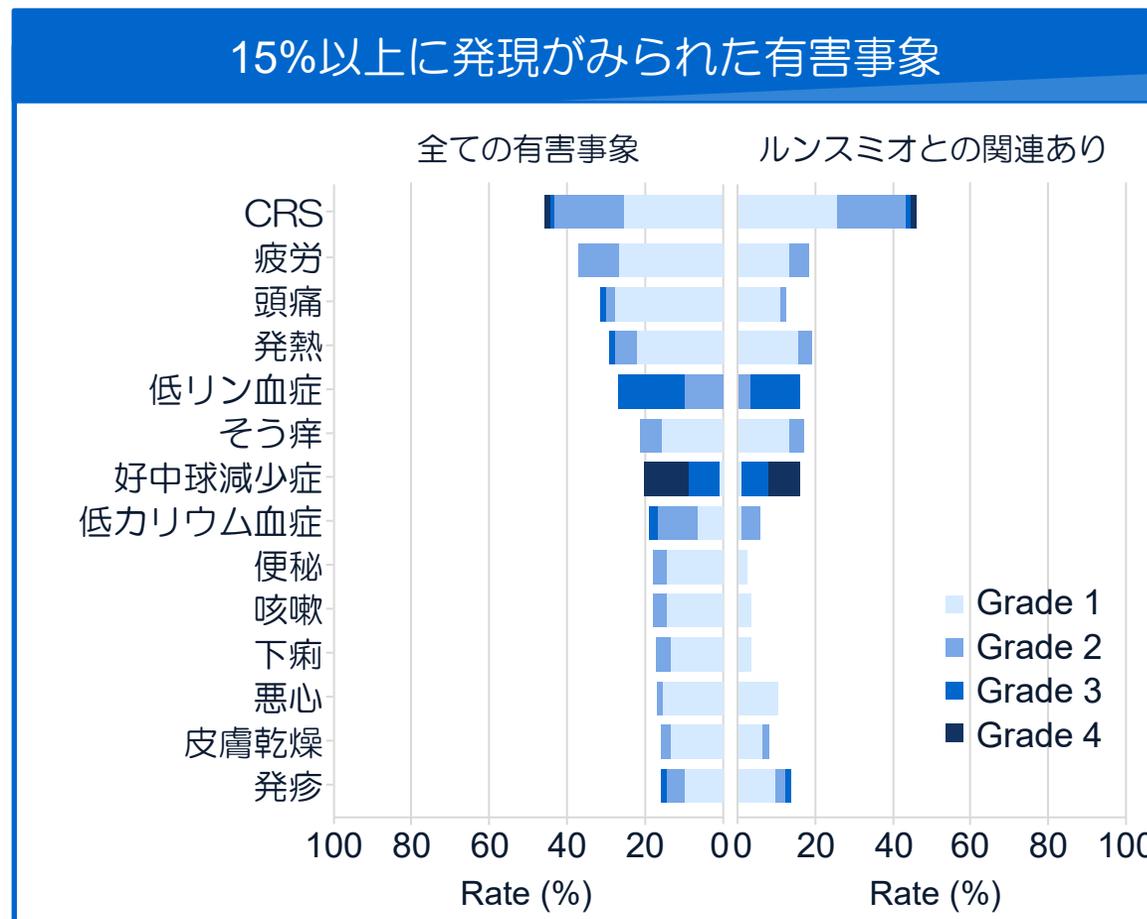


CRもしくはPRが得られるまでの期間、月 (範囲)	1.4 (1.1, 8.9)
12カ月 無イベント割合、% (95% CI)	62% (50%, 74%)
18カ月 無イベント割合、% (95% CI)	57% (44%, 70%)

CRが得られるまでの期間、月 (範囲)	3.0 (1.1, 18.9)
12カ月 無イベント割合、% (95% CI)	76% (65%, 88%)
18カ月 無イベント割合、% (95% CI)	70% (57%, 84%)

安全性の概要

N (%)	N=90
全ての有害事象 ルンスミオとの関連あり*	90 (100%) 83 (92.2%)
Grade 3-4の有害事象 ルンスミオとの関連あり*	63 (70.0%) 46 (51.1%)
重篤な有害事象 ルンスミオとの関連あり*	42 (46.7%) 30 (33.3%)
死亡に至った有害事象 ルンスミオとの関連あり*	2 (2.2%) [†] 0
投与中止に至った有害事象 ルンスミオとの関連あり*	4 (4.4%) [‡] 2 (2.2%) [‡]



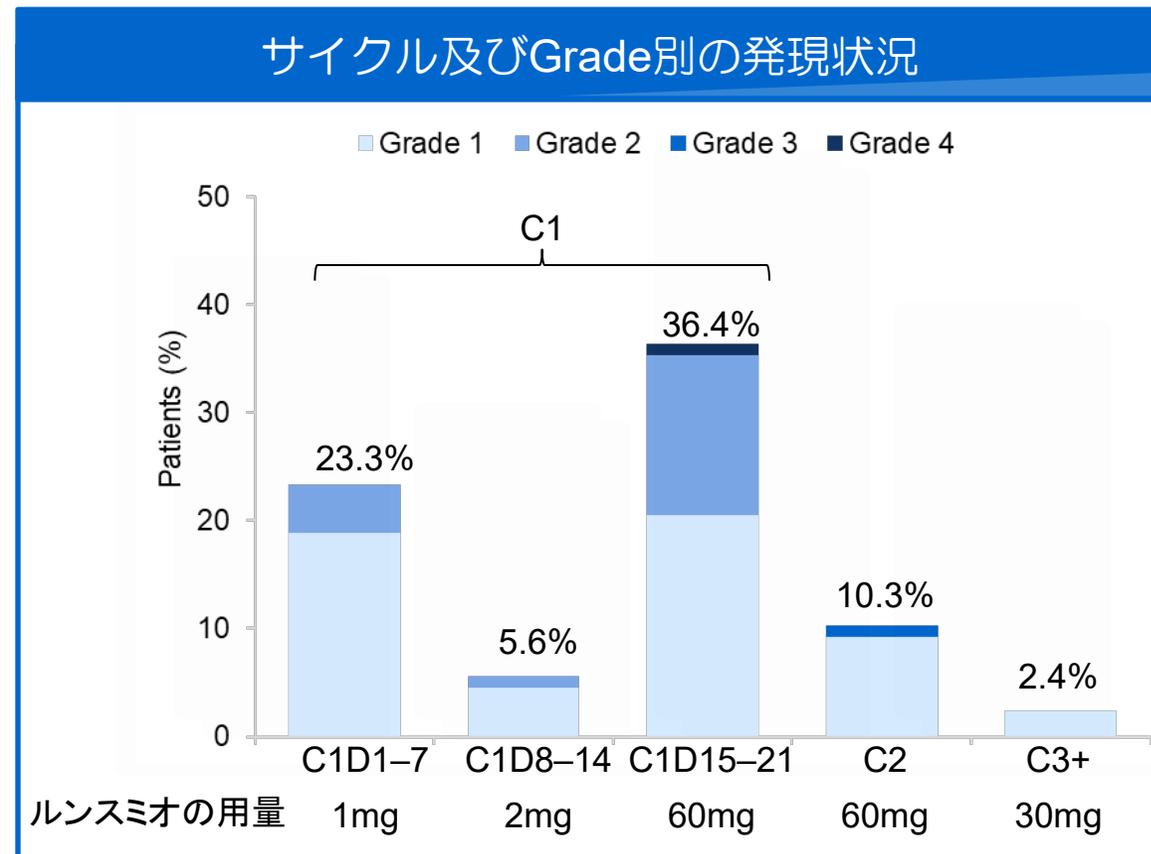
* 主治医によりルンスミオに関連すると判断された有害事象

[†] ルンスミオとの関連なし：悪性腫瘍の進行および原因不明の死亡(各1例);

[‡] ルンスミオとの関連あり：サイトカイン放出症候群 CRS (2例); ルンスミオとの関連なし：エプスタイン・バーウイルス血症およびホジキンリンパ腫(各1例)

CRS（サイトカイン放出症候群）の発現状況

N (%)	N=90
CRS (全Grade)*	40 (44.4%)
Grade 1	23 (25.6%)
Grade 2	15 (16.7%)
Grade 3	1 (1.1%)
Grade 4	1 (1.1%) [†]
発現までの中央値, 時間 (範囲)	
C1D1	5.2 (1.2–23.7)
C1D15	26.6 (0.1–390.9)
回復までの期間, 日 (範囲)	3 (1–29)
発現時の処置 (Corticosteroids)	10 (11.1%)
発現時の処置 (Tocilizumab)	7 (7.8%)



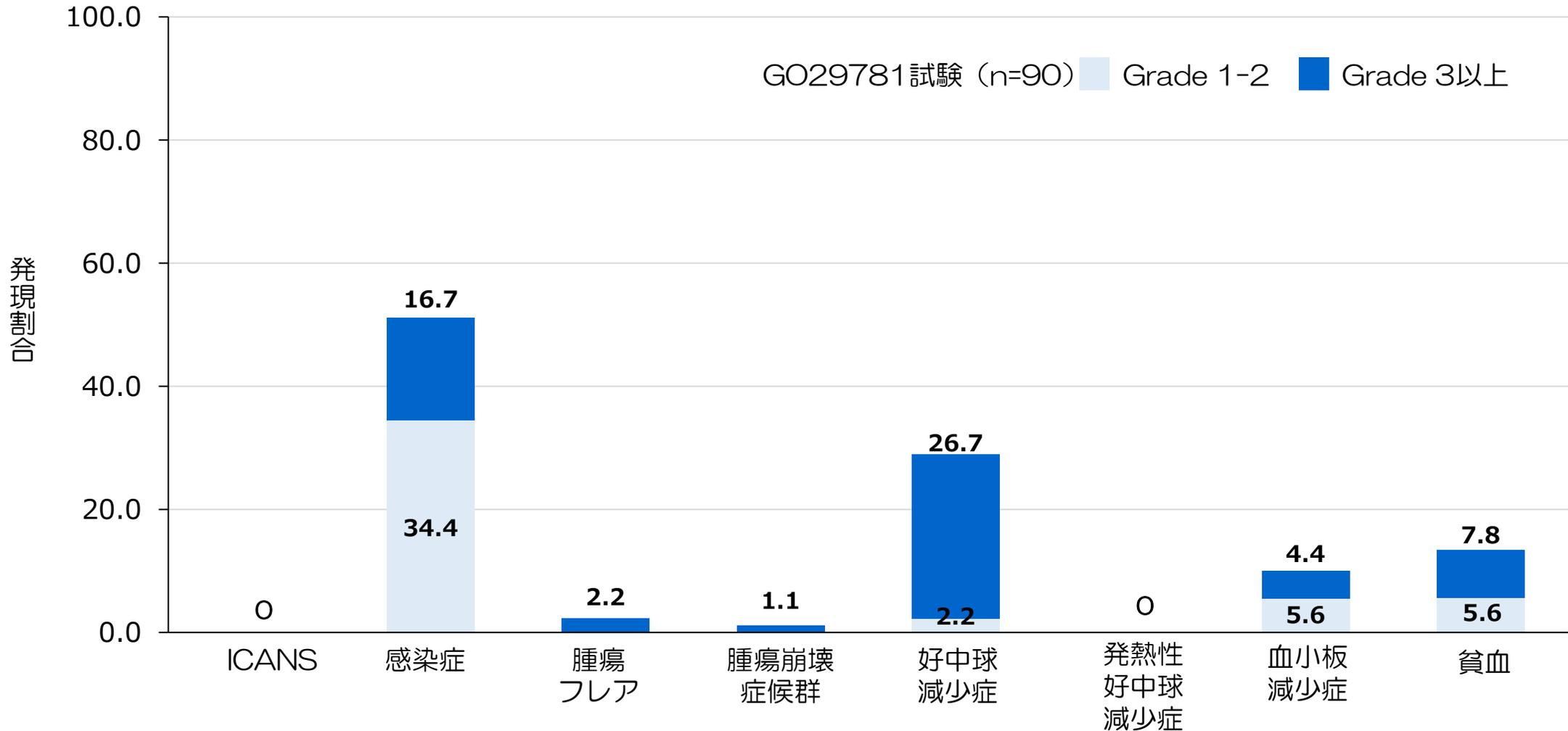
- **CRSは主にGrade1-2であり、サイクル1で発現がみられた（全例で回復）**

* ASTCT criteriaを用いて評価¹; [†] 白血化したFL症例

Budde E, et al. *Blood* 2021; 138: 127-130

1. Lee et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625–38

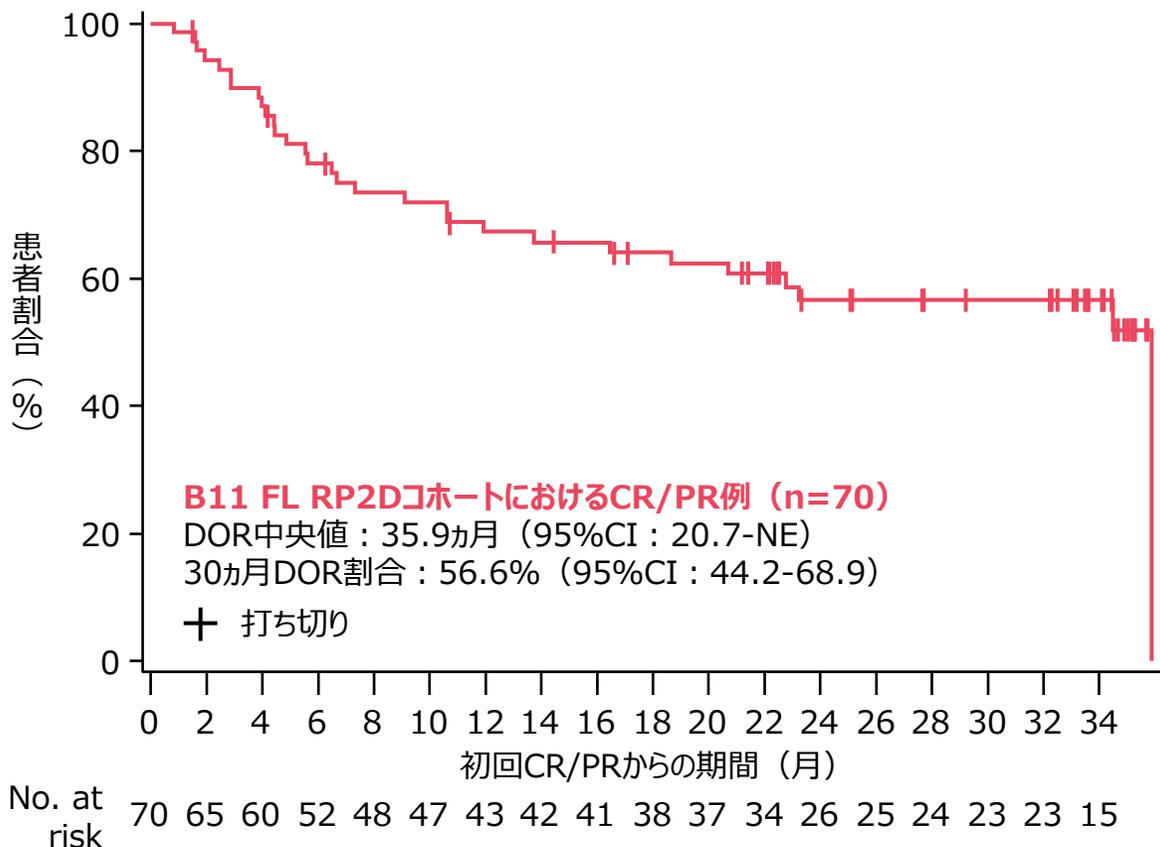
その他 注意が必要な副作用



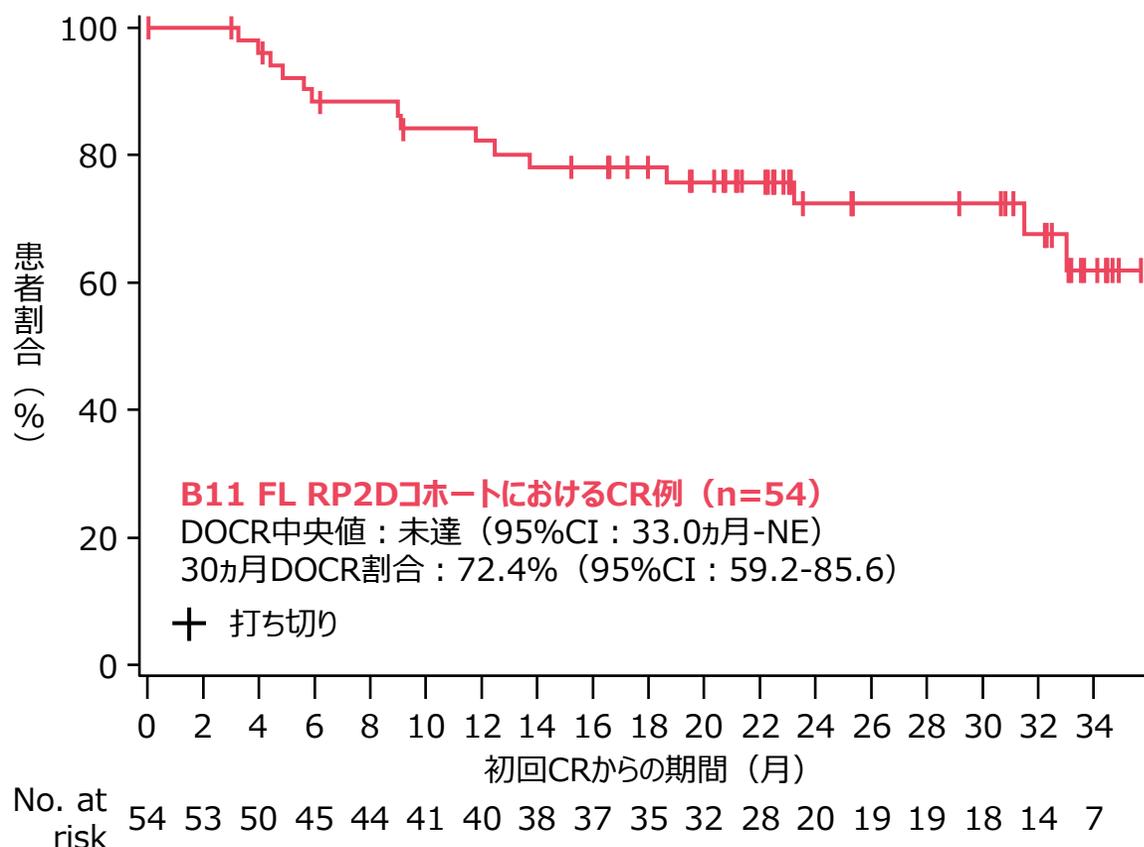
ICANS : 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

Mosunetuzumab in R/R FL; 3年間のフォローアップデータ

DOR



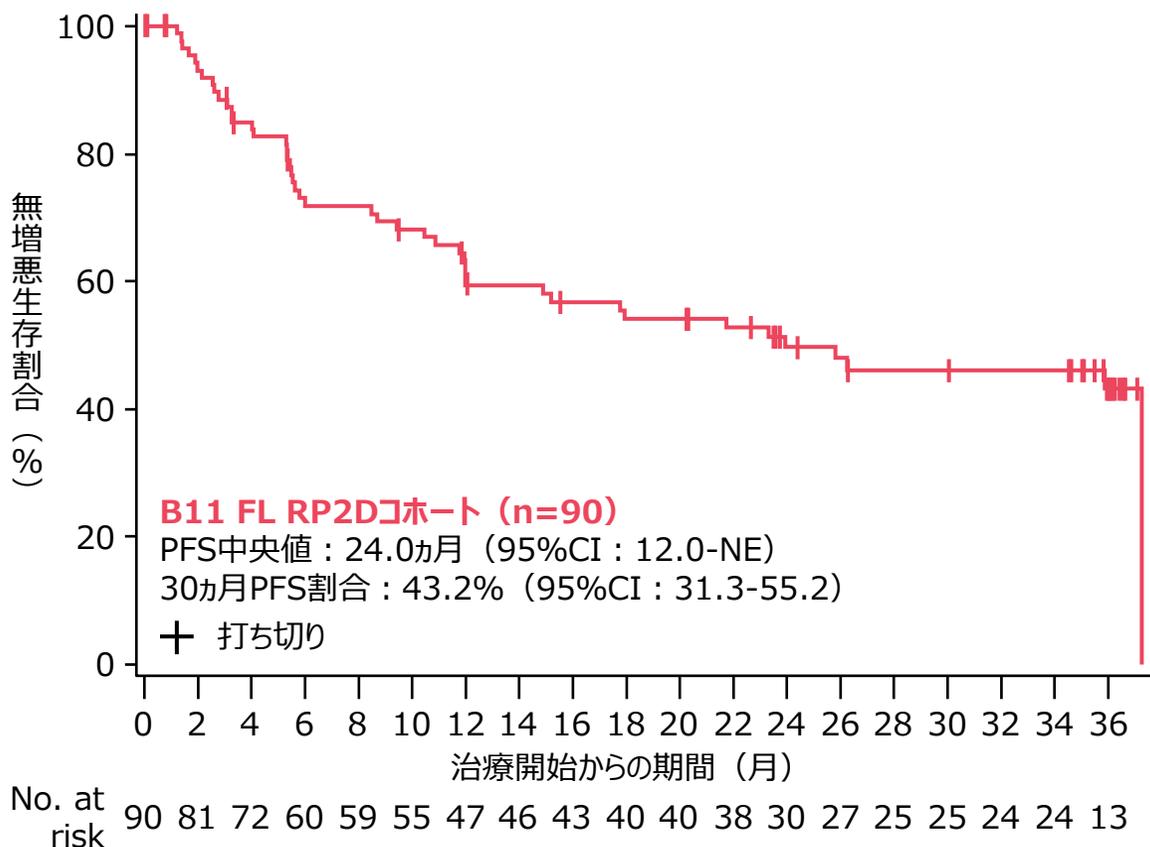
DOCR



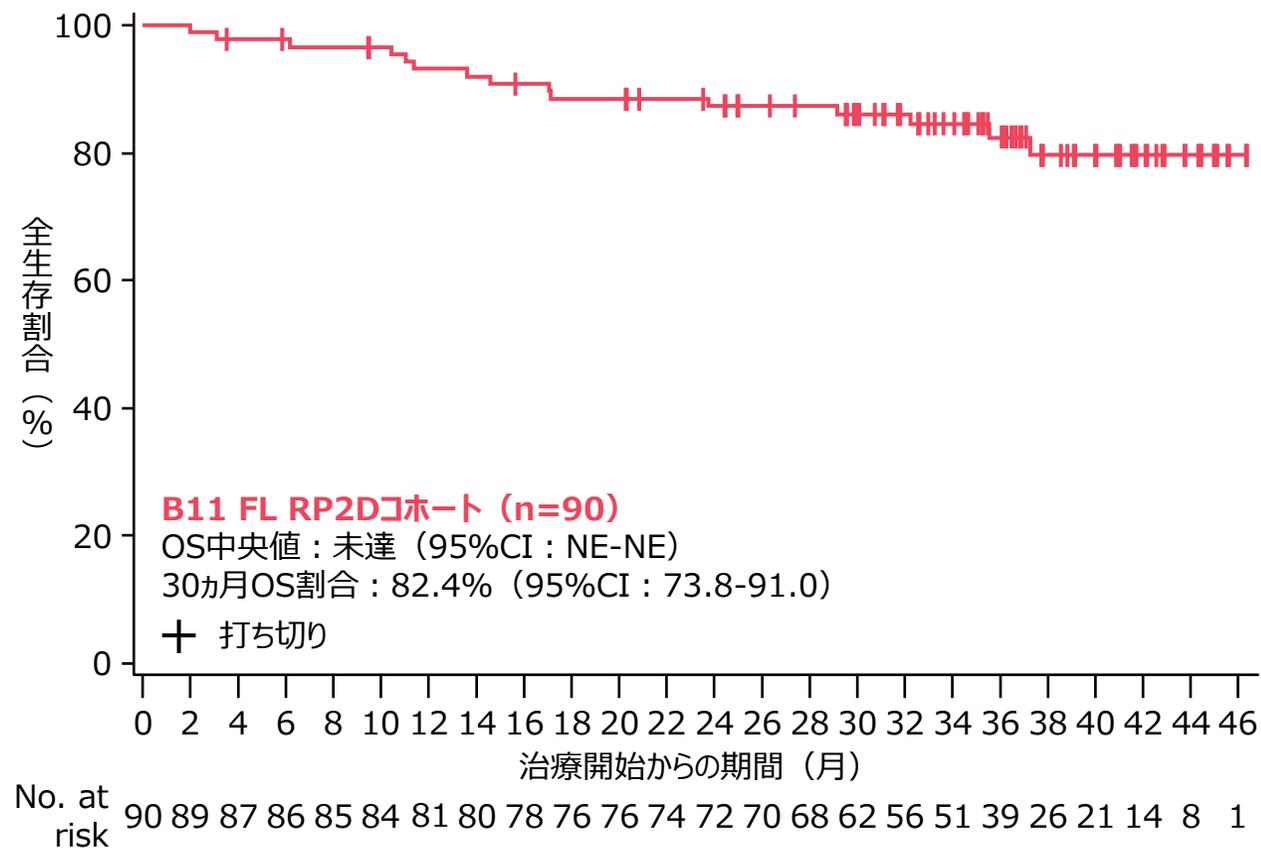
追加解析時 (データカットオフ日 : 2023年5月2日) 、
 観察期間中央値 : 37.4ヵ月 (範囲 : 2-48)

Mosunetuzumab in R/R FL; 3年間のフォローアップデータ

PFS



OS



追加解析時 (データカットオフ日: 2023年5月2日)、
観察期間中央値: 37.4ヵ月 (範囲: 2-48)

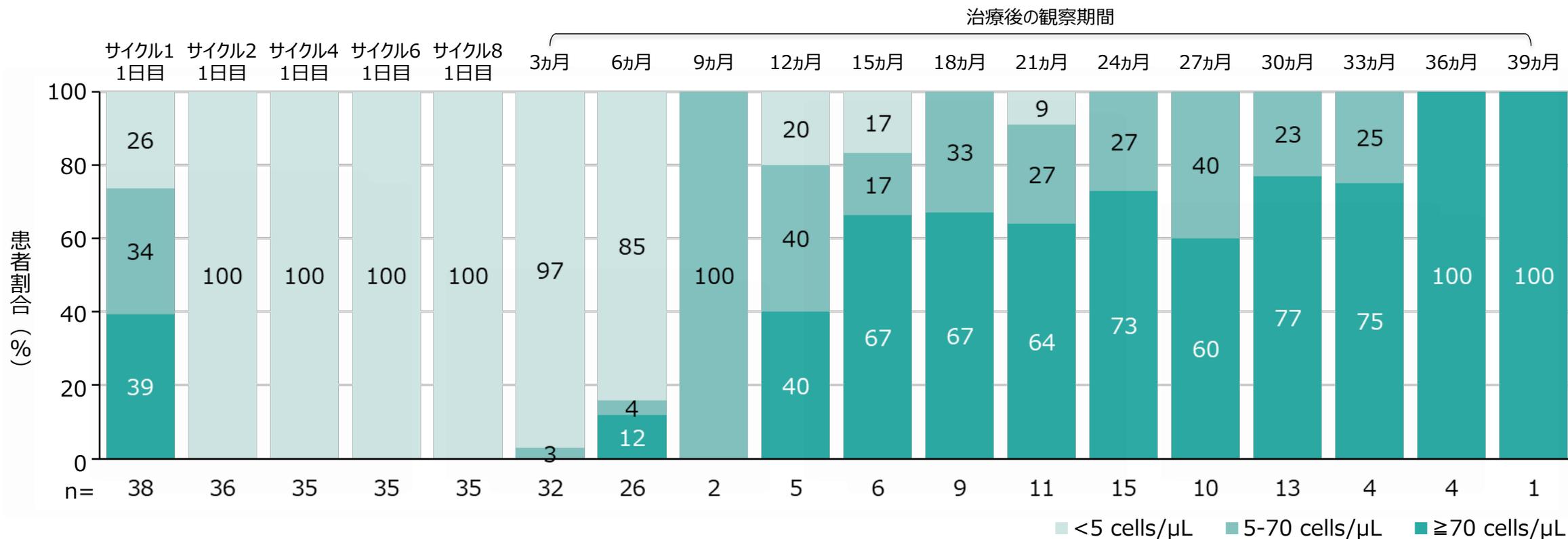
B細胞の枯渇と回復状況（G029781試験3y Follow-Up Data）

CR例における末梢血中のB細胞枯渇（ $<5 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ）は、サイクル2の投与開始までに全例で認められた。

B細胞が回復（ $\geq 5 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ）するまでの期間中央値は、サイクル8の投与完了後18.4ヵ月（95%CI：12.8-25.0）、

正常下限レベルに回復（ $\geq 70 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ）するまでの期間中央値は、サイクル8の投与終了後25.1ヵ月（95%CI：19.0-NE）であった。

CR例におけるCD19陽性B細胞の推移



追加解析時（データカットオフ日：2023年5月2日）、
観察期間中央値：37.4ヵ月（範囲：2-48）

Sehn LH, et al. Blood. 2024; blood. 2024025454. [利益相反：本試験はF. Hoffmann-La Roche社、Genentech社の支援のもと実施された。
本文献はF. Hoffmann-La Roche社、Genentech社の社員及び資金提供を受けた著者が含まれる。]

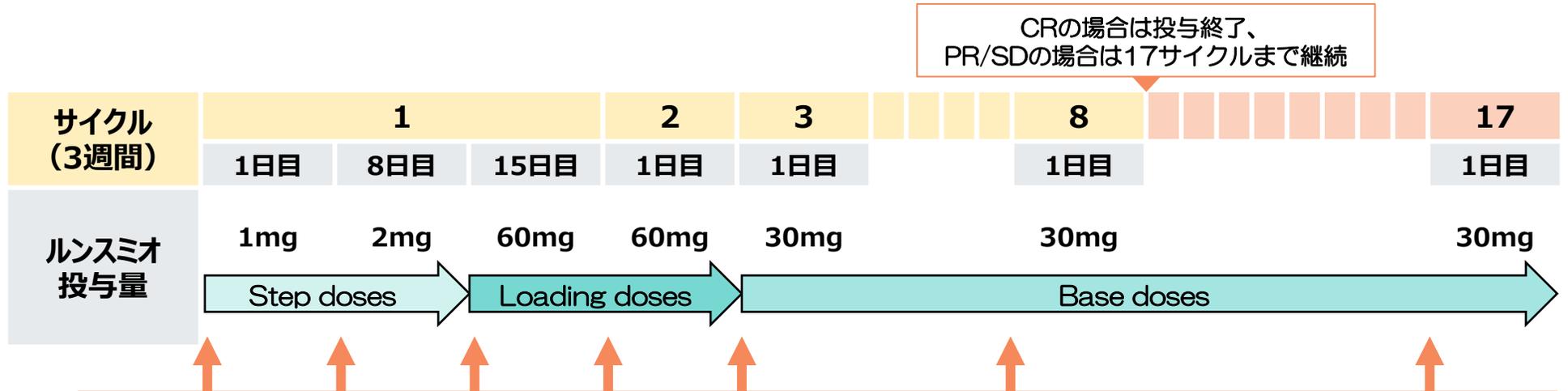
国内第 I 相臨床試験（FLMOON-1試験 [JO40295試験 拡大コホート]）

- 【 目的 】 再発又は難治性のFL患者を対象として、ルスミオ単剤療法の有効性及び安全性を検討する。
- 【 対象 】 過去に2レジメン以上の全身療法を受けたことがある再発又は難治性のFL患者19例
（ITT集団、有効性及び安全性解析集団：19例）
- 【 方法 】 ルスミオを1サイクル目の1日目に1mg、8日目に2mg、15日目に60mg、2サイクル目の1日目に60mg投与した。
3サイクル目以降は1日目に30mg投与した。
3週間1サイクルとし、8サイクルまで継続した。
8サイクル終了時にCRが得られた患者は投与を終了し、PR/SDが得られた患者は計17サイクルまで投与を継続することとした。

再発又は難治性のFL患者
(n=19)

主な選択基準

- 組織学的にCD20陽性、Grade1-3A
- 18歳以上
- ECOG PS 0-1
- 抗CD20標的療法及びアルキル化剤を含む2レジメン以上の全身性リンパ腫治療による治療歴



- 前投与：各投与前に実施
- 十分な水分補給（1～2日前から）（1サイクル目は必須、腫瘍崩壊症候群のリスクが高い場合は2サイクル目以降も実施）
 - 副腎皮質ホルモン剤（1時間前）：デキサメタゾン 20mg（IV）又はメチルプレドニゾン80mg（IV）
（1,2サイクル目は必須、3サイクル目以降は必要に応じて実施）
 - 解熱鎮痛剤（0.5～1時間前）：アセトアミノフェン 500～1,000mg（PO）（必要に応じて実施）
 - 抗ヒスタミン剤（0.5～1時間前）：ジフェンヒドラミン塩酸塩 50～100mg（PO）（必要に応じて実施）

国内第 I 相臨床試験（FLMOON-1試験 [J040295試験 拡大コホート]）

【評価項目】 主要評価項目；完全奏効割合（CRR） [独立評価機関（IRF）評価]

副次評価項目；CRR [主治医評価]、奏効割合（ORR） [IRF評価、主治医評価]、
奏効期間（DOR） [IRF評価、主治医評価]、完全奏効期間（DOCR） [IRF評価、主治医評価]、
無増悪生存期間（PFS） [IRF評価、主治医評価]、全生存期間（OS） 等

【解析計画】 各評価項目に用いる治療効果は、改訂版悪性リンパ腫効果判定基準を用いて評価した。
主要評価項目であるCRR（IRF評価）について、再発又は難治性のFL患者を対象としたコパンリシブ単剤（国内未承認）の海外第 II 相臨床試験におけるCRR 14%¹⁾ をヒストリカルコントロールとし、閾値CRRを14%に設定した。CRR（IRF評価）の90%CIの下限值が閾値CRR 14%を上回った場合に、CRRが14%未満であるという帰無仮説を棄却することとした。なお、症例数は期待CRRを46.9%とし、片側有意水準5%で検出力が94.4%担保される数とした。
CRRの90%CIはClopper-Pearson法を用いて算出した。
副次評価項目であるCRR（主治医評価）の95%CIも同様にClopper-Pearson法を用いて算出した。
DOR、DOCR、PFS、OSはKaplan-Meier法で推定し、中央値の95%CIはBrookmeyer-Crowley法を用いて算出した。また、6ヵ月時点のDOR、DOCR、PFS、OS割合を推定し、その95%CIはGreenwoodの式で算出した。
CRR（IRF評価）及びORR（IRF評価）のサブグループ解析（年齢、性別、ECOG PS、Bulky病変、FLIPI、前治療レジメン数、R2療法の治療歴、CAR-T細胞療法の治療歴、直近の治療に対する抵抗性、抗CD20抗体に対する抵抗性、アルキル化剤に対する抵抗性、Double refractory、POD24）は事前に規定されていた。

1) Dreyling M, et al. J Clin Oncol. 2017; 35 (35) : 3898-3905.
[利益相反：本文献はF. Hoffmann-La Roche社から資金提供を受けた著者が含まれる。]

ベースラインの患者背景

		N=19
年齢中央値、歳（範囲）		72 (58–80)
男性		9 (47.4%)
ECOG PS	0 1	17 (89.5%) 2 (10.5%)
Ann Arbor分類	I-II III-IV	3 (15.8%) 16 (84.2%)

		N=19
前治療レジメン数（範囲）		3 (2–5)
前治療の種類	抗CD20抗体 アルキル化剤 PI3K阻害剤 IMiD CAR-T	19 (100%) 19 (100%) 17 (18.9%) 1 (5.3%) 1 (5.3%)
自家造血幹細胞移植の前治療歴		0 (0.0%)
直近の治療に対する抵抗性		9 (47.4%)
いずれかの抗CD抗体に対する抵抗性		8 (42.1%)
抗CD20抗体とアルキル化剤に対する抵抗性 (double refractory)		8 (42.1%)
POD24		5 (26.3%)

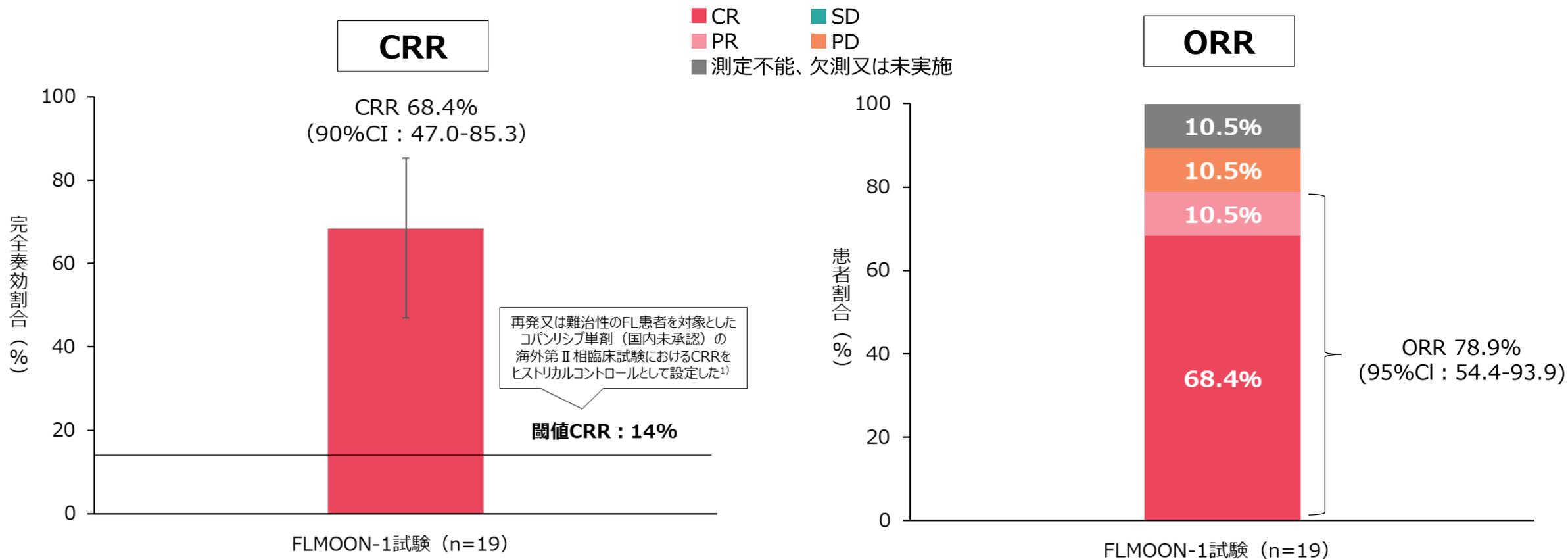
SPD : 二方向積和

主要解析時（データカットオフ日：2023年10月13日）、
観察期間中央値：7.95ヵ月（範囲：0.1-17.1）

承認時評価資料：国内第 I 相臨床試験（JO40295試験）、Goto H, et al. Int J Clin Oncol. 2024.

CRR (IRF評価、主要評価項目) ・ ORR (IRF評価、副次評価項目)

FLMOON-1試験におけるCRR (IRF評価) は68.4% (90%CI : 47.0-85.3) であり、90%CIの下限值は閾値CRR (14%) を上回った。ORR (IRF評価) は78.9% (95%CI : 54.4-93.9) であった。



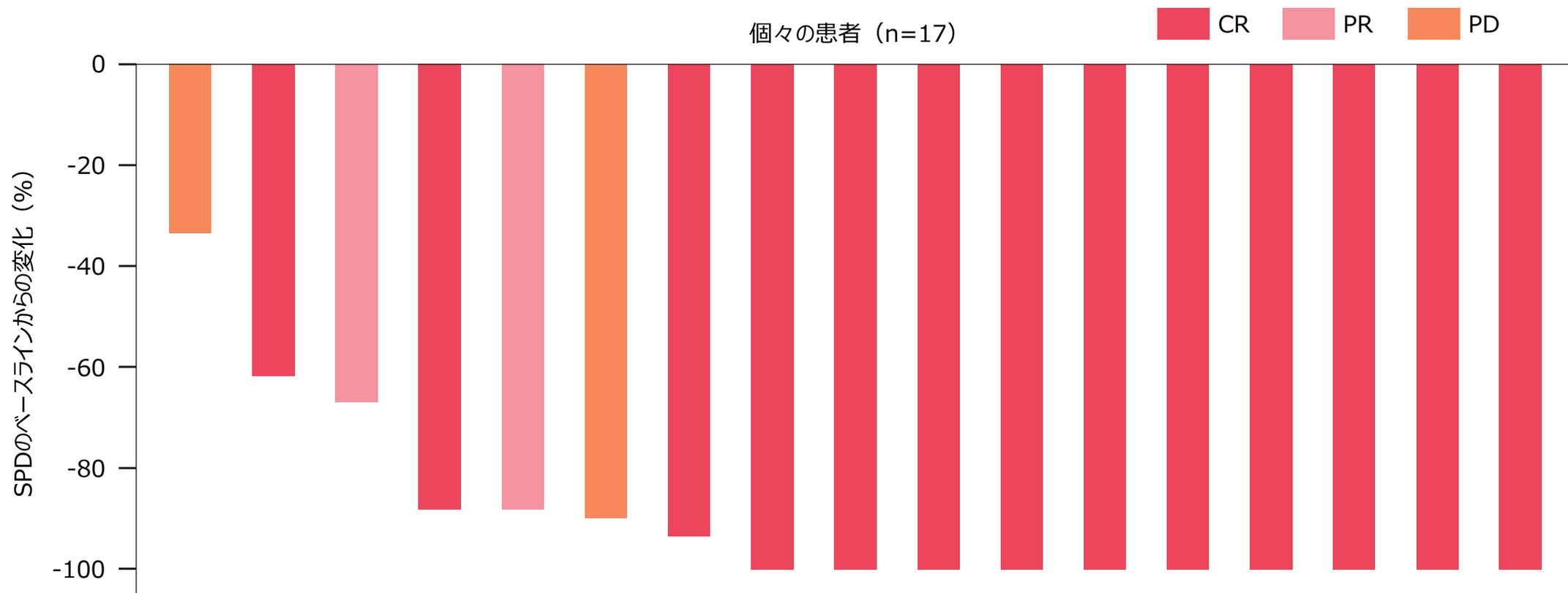
主要解析時 (データカットオフ日 : 2023年10月13日) 、
 観察期間中央値 : 7.95ヵ月 (範囲 : 0.1-17.1)

1) Dreyling M, et al. J Clin Oncol. 2017; 35 (35) : 3898-3905. [利益相反 : 本文献はF. Hoffmann-La Roche社から資金提供を受けた著者が含まれる。]
 承認時評価資料 : 国内第I相臨床試験 (JO40295試験) 、Goto H, et al. Int J Clin Oncol. 2024.

腫瘍縮小効果（Waterfall plot）

腫瘍の縮小は、治療後の画像評価が可能な17例※のうち17例（100%）で観察された。

※：ベースライン後に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

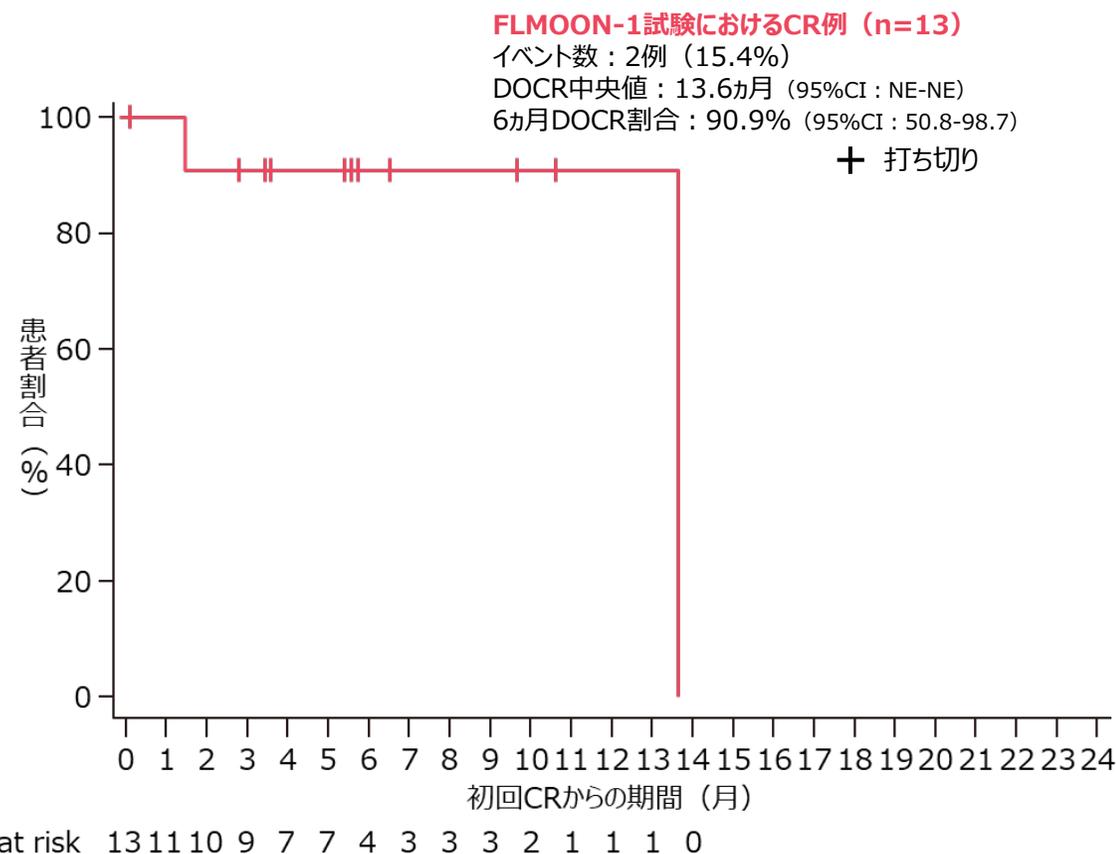
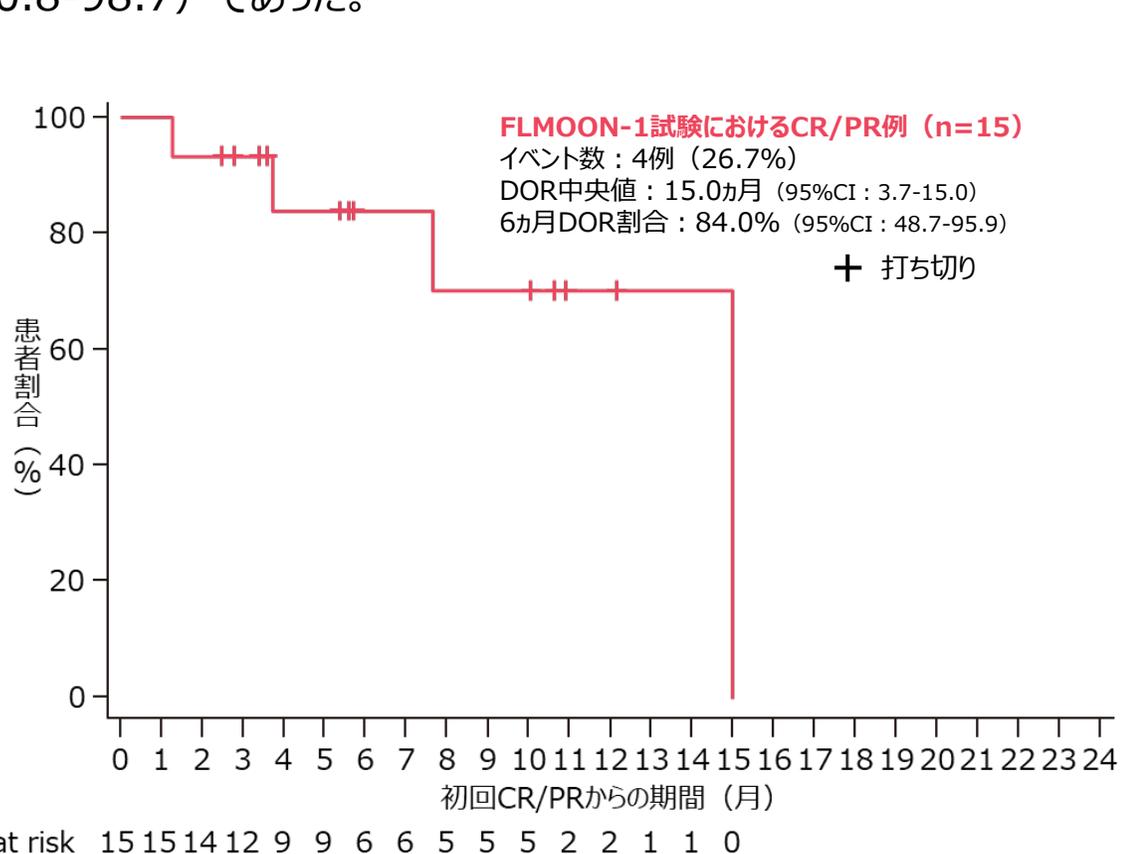


主要解析時（データカットオフ日：2023年10月13日）、
観察期間中央値：7.95ヵ月（範囲：0.1-17.1）

承認時評価資料：国内第 I 相臨床試験（JO40295試験）、Goto H, et al. Int J Clin Oncol. 2024.

DOR (IRF評価、副次的評価項目) ・ DOCR (IRF評価、副次評価項目)

FLMOON-1試験におけるDOR (IRF評価) 中央値は15.0ヵ月 (95%CI : 3.7-15.0) であり、6ヵ月DOR割合は84.0% (95%CI : 48.7-95.9) であった。DOCR (IRF評価) 中央値は13.6ヵ月 (95%CI : NE-NE) であり、6ヵ月DOCR割合は90.9% (95%CI : 50.8-98.7) であった。



主要解析時 (データカットオフ日 : 2023年10月13日) 、
 観察期間中央値 : 7.95ヵ月 (範囲 : 0.1-17.1)

主な有害事象（15%以上）

	FLMOON-1試験（n=19）	
	全Grade	Grade 3以上
発現例数	18（94.7%）	17（89.5%）
リンパ球数減少	13（68.4%）	13（68.4%）
サイトカイン放出症候群（CRS）	9（47.4%）	1（5.3%）
AST増加	6（31.6%）	2（10.5%）
ALT増加	6（31.6%）	2（10.5%）
好中球数減少	5（26.3%）	5（26.3%）
発疹	5（26.3%）	0
注入に伴う反応	4（21.1%）	2（10.5%）
高血糖	4（21.1%）	2（10.5%）
便秘	4（21.1%）	0
そう痒症	4（21.1%）	0
白血球数減少	3（15.8%）	3（15.8%）
血中ビリルビン増加	3（15.8%）	1（5.3%）
多形紅斑	3（15.8%）	1（5.3%）
悪心	3（15.8%）	0
帯状疱疹	3（15.8%）	0

主要解析時（データカットオフ日：2023年10月13日）、
観察期間中央値：7.95ヵ月（範囲：0.1-17.1）

MedDRA ver. 20.1、CTCAE ver.4.03

承認時評価資料：国内第 I 相臨床試験（JO40295試験）、Goto H, et al. Int J Clin Oncol. 2024.

重篤な有害事象

	FLMOON-1試験 (n=19)
重篤な有害事象	7 (36.8%)
サイトカイン放出症候群 (CRS)	2 (10.5%)
ウイルス性肺炎	1 (5.3%)
肝機能異常	1 (5.3%)
急性膵炎	1 (5.3%)
小細胞肺癌	1 (5.3%)
神経毒性 (ICANS) ※	1 (5.3%)
多形紅斑	1 (5.3%)

MedDRA ver. 20.1

※：報告時点でのMedDRA ver. 20.1に基づき、神経毒性として報告されているものの、医師報告事象名はICANSであり、ICANSとして集計

主要解析時（データカットオフ日：2023年10月13日）、
観察期間中央値：7.95ヵ月（範囲：0.1-17.1）

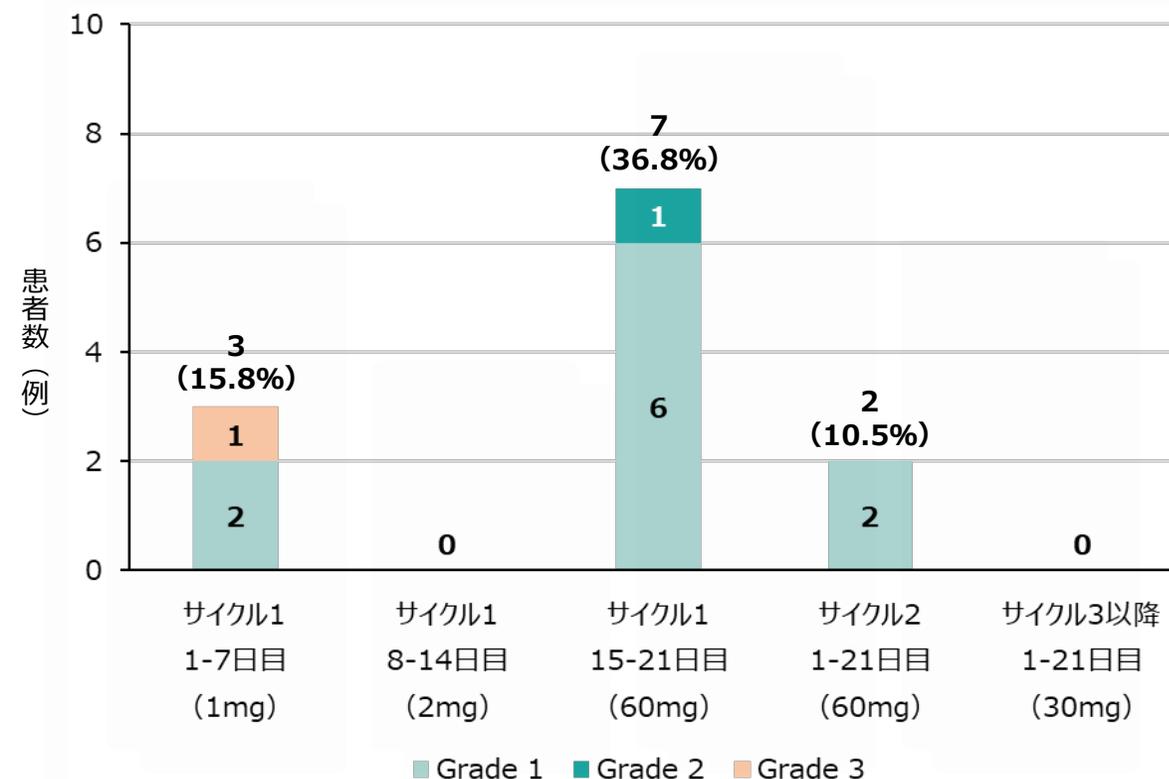
CRS（サイトカイン放出症候群）の発現状況

FLMOON-1試験において、CRS※は9/19例（47.4%）に認められ、そのうちGrade 3以上は1例（5.3%）、重篤例は2例（10.5%）であった。CRSの初回発現までの期間中央値は、16日【範囲：1-17】であった。CRSの回復までの期間中央値は4日【範囲：2-9】であった。

	FLMOON-1試験 (n=19)
CRS	9 (47.4%)
Grade 3以上のCRS	1 (5.3%)
重篤なCRS	2 (10.5%)
投与中止に至ったCRS	0
休薬に至ったCRS	1 (5.3%)
初回発現までの期間 中央値【範囲】、日	16 [1-17]
回復までの期間 中央値【範囲】、日	4 [2-9]

※：MedDRA PT「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」「貪食細胞性組織球症」「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」「サイトカイン検査」に該当する事象を集計

有害事象のGradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスに準拠



主要解析時（データカットオフ日：2023年10月13日）、
観察期間中央値：7.95ヵ月（範囲：0.1-17.1）

まとめ：再発濾胞性リンパ腫とルンスミオへの期待

- 再発・抵抗性FLに対して複数の新規治療が開発されているが、治療ラインが進むごとにその治療成績は不良であった。
- ルンスミオは抗CD20/CD3二重特異性抗体として、3L以降の再発・難治性FL (grade 1-3A) に対して日本で初めて承認された (2024/12/27)。
- 固定治療期間であるが、POD24イベント既往の有無に依らず長期の奏効持続効果が示され、かつ毒性は管理可能であったことが示唆された。
- ルンスミオは3L以降の再発・難治性FLに対する有望な治療選択肢の一つである。



ご清聴ありがとうございました



がん種キャラクター かにごちゃん



お問い合わせ先

広報IR部

報道関係者の皆様：メディアリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0881
E-mail : pr@chugai-pharm.co.jp
担当 : 佐藤、横山、香西、宮澤、大塚

投資家の皆様：インベスターリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0554
E-mail : ir@chugai-pharm.co.jp
担当 : 櫻井、島村、横山、吉村、山田、池ヶ谷、大塚

創造で、想像を超える。

