

すべての革新は患者さんのために



中外製薬



ロシュ グループ

中外製薬株式会社

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

イベント概要

[企業名]	中外製薬株式会社
[企業 ID]	4519
[イベント言語]	JPN
[イベント種類]	その他の発表
[イベント名]	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
[決算期]	
[日程]	2025 年 3 月 24 日
[ページ数]	63
[時間]	13:00 – 14:26 (合計：86 分、登壇：54 分、質疑応答：32 分)
[開催場所]	インターネット配信
[会場面積]	
[出席人数]	
[登壇者]	3 名 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 (以下、丸山)

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



NHL ライフサイクルリーダー

青木 謙一（以下、青木）

広報 IR 部長

宮田 香絵（以下、宮田）

[アナリスト名]*

JP モルガン証券

若尾 正示

大和証券

橋口 和明

UBS 証券

酒井 文義

モルガン・スタンレーMUFG 証券

村岡 真一郎

サンフォード・C・バーンスタイン

曾木 美希

*質疑応答の中で発言をしたアナリスト、または質問が代読されたアナリストの中で、SCRIPTS Asia が特定出来たものに限る

サポート

日本

050-5212-7790

フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス support@scriptsasia.com



登壇

宮田：本日はご多用の中、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、ルンスミオ説明会へご出席いただき、誠にありがとうございます。私は本日の進行を担当します、広報 IR 部の宮田です。よろしくお願いいたします。

本日は会場講演、および Zoom ウェビナーの併用にて実施いたします。本日の会次第は、会場スクリーン、ウェブ画面、およびプレゼン資料 3 ページ目にお示ししております。こちらの内容に沿って、ご説明申し上げます。

本日は特別講師として、公益財団法人がん研究会有明病院、血液腫瘍科部長、丸山大先生をお招きしております。皆様には本日のプレゼンテーション資料とともに、丸山先生のご略歴をお送りしておりますので、お時間の都合上、この場での先生のご略歴の紹介は省略させていただきます。なお、各講演前に画面キャプチャーの時間を設けますので、ご希望の方はご対応ください。

ご質問は、プレゼンテーションが全て終了した後、まとめてお受けいたします。Q&A は 30 分を想定しておりますので、ぜひ積極的にご質問を頂戴できればと存じます。なお、プレゼンテーション中は皆様の音声はミュートとなっておりますので、ご了承ください。

それでは中外製薬 NHL ライフサイクルリーダー、青木より、ルンスミオの概要についてご説明申し上げます。冒頭少し静止いたしますので、画面キャプチャーをご希望の方はこの機会をご利用ください。

それでは、よろしくお願いいたします。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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

6

青木：皆様、本日はお越しいただきましてありがとうございます。リンパ腫領域全体の責任をしております、青木でございます。3月19日に再発または難治性の濾胞性リンパ腫に対する治療薬として発売させていただきました、ルンスミオの製品概要についてご紹介させていただきます。

まず説明に先立ちまして、私ども、このルンスミオのキービジュアル動画を作成しておりますので、そちらをご覧いただきたいと思います。

今、キービジュアル動画のほうを流させていただきました。いかがだったでしょうか。実はこの動画には、われわれ中外製薬がこのルンスミオにかける思い、そして期待を込めまして、いくつかのエッセンスを入れながら動画を作成させていただいております。

そのエッセンスをまとめて申しますと、この新しく出てきたルンスミオがリンパ腫で、特に今回適応となりました再発、難治性の濾胞性リンパ腫で苦しむ患者さんを灯す、天から降る光のような存在であってほしいという願いを込めまして、今回この動画を作成させていただいております。

ルンスミオには、それに応えるだけの利点、そして患者さんへの貢献できるポイントがいくつか存在しています。その内容につきまして、私の製品概要と、この後、丸山先生からご説明いただきます内容を含めまして、エッセンスを散りばめておりますので、皆様とこの説明会を通じながら、そのエッセンスを感じていただきたいなという思いで、流させていただいております。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

ルンスミオ®基本情報

Lunsumic
mosunetuzumab

【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：**Lunsumic**



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。

7

私のほうからは基本情報、製品概要についてご説明していきます。

まずルンスミオでございますが、モスネツズマブと一般名を有しまして、今回2剤形、発売させていただきます。1ミリと30ミリです。

このルンスミオの名前の由来について、私から簡単にご紹介させていただきますと、ルンスミオを三つに分割して、LUN、SUM、IOの三つで構成されています。まずLUNでございますが、先ほども申しましたように濾胞性リンパ腫で苦しむ患者様に常に寄り添える光となれるように、ローマ神話でいわれています月の女神のLUNAから取らせていただいております。

そしてSUMでございますが、こちらは今まで中外製薬、そしてロシュグループが30年にわたり、このリンパ腫を開発している中で、リツキサン、そしてガザイバ、そしてポライビーといった、抗体を用いた革新的な医療を提供してまいりました。今回のルンスミオは、今までわれわれがターゲットにしていた抗CD20のみならず、CD3も味方にし、そして免疫療法を行えるという、CD20とCD3を足し合わせた意味のSUMになります。

そして何よりも、このルンスミオはご自身の免疫で腫瘍を破壊していく、免疫療法であるIOを取りまして、ルンスミオと名付けております。

サポート

日本

050-5212-7790

フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス support@scriptsasia.com

SCRIPTS
Asia's Meetings, Globally

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



8

このルンスミオでございますが、ロシュの子会社であります Genentech で創薬されまして、実はさかのぼること 10 年前、2015 年に海外の第 1 相、第 2 相の臨床試験がスタートしております。日本におきましてはこちらにございますように、2018 年の 3 月から国内の第 1 相試験としましてスタートしております。

その後、日本人の安全性と有効性を確認するためのコホート試験ということで、当初は第 2 相試験ということも想定しておりましたが、当局と交渉しまして、フェーズ 1 の拡大コホートというかたちで、FLMOON-1 をスタートしております。

ご存じのとおり、この 2022 年はコロナの真ただ中でございまして、なかなか臨床試験を進めていくのが難しい状況ではございましたが、目標症例数を 15 カ月で達成し、データがリードアウトした後は 4 カ月で承認申請を行ったというような、チーム一丸となって開発してきたものになります。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

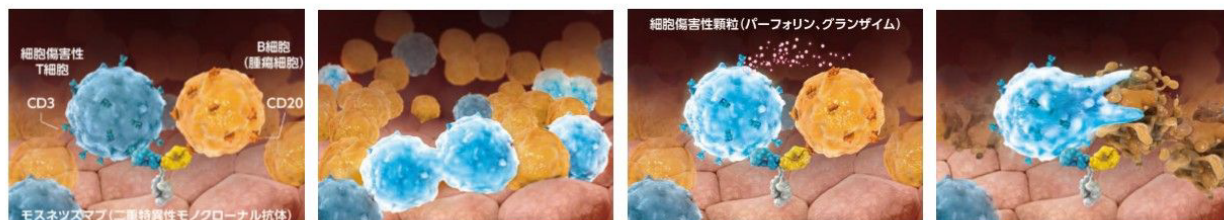


ルンスミオ（モスネツズマブ）の作用機序

- 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。本文の著者にはGenentech社の社員が含まれる。]
4) Thierry J, et al. Nat Immunol. 2011; 12(8): 770-777.

9

このルンスミオの作用機序につきまして、簡単ではございますがご紹介させていただきます。

ルンスミオは CD20 と CD3 の二つのターゲットを有している抗体医薬になります。まず体内に入りましたルンスミオは、CD20 を発現している B 細胞性の腫瘍に対しまして結合し、そして細胞傷害性の T 細胞との結合を行いながら、T 細胞のほうは他の T 細胞を導引してくる状況です。

さらにこの傷害性の T 細胞がパーフォリン、グランザイムといったものを放出しながら、B 細胞を破壊していくものになります。このような革新的な薬剤というものを、今回発売させていただいたわけでございます。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

効能又は効果、用法及び用量



【効能又は効果】

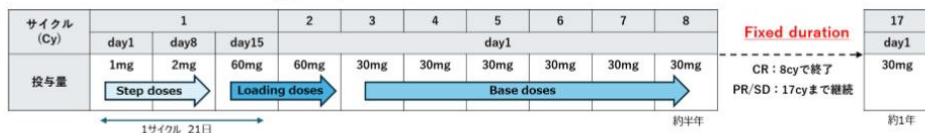
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

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。



※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。

CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease

ルンスミオ点滴静注1mg、30mg電子添文 2024年12月作成（第1版）

10

次に効能効果、または用法用量についてご紹介させていただきます。

今回取得いたしました効能又は効果でございますが、二つ以上の標準的な治療が無効、または治療後に再発した濾胞性リンパ腫になります。言い換えますと、サードライン以降の濾胞性リンパ腫の患者様が対象となります。

用法用量に関しましては、この T-cell を介するような T-cell エンゲージャー、ほかのバイスペシフィックですとか、CAR-T 療法でもいわれていますように、これら T-cell エンゲージャーに特異的な有害事象、代表的なものはサイトカイン放出症候群というものがございまして、そちらを軽減する目的で、三つの段階のステップアップドージングの投与スケジュールを有しております。

もう一つ、このルンスミオの最大の特徴であるのが、ここの赤字で書いてあります Fixed duration というものになります。こちらは CR、完全奏効が治療中に得られた患者様は、8 サイクルで治療を終了。そして病勢が安定、または部分奏効が得られている、つまり SD または PR が得られている患者様は 17 サイクル、約 1 年で治療を終了できるのが、このルンスミオの最大の特徴になります。

なぜこんなにがんが増悪するまで、治療を継続しないで開発してきたのかという疑問があると思います。ただ、これはわれわれ中外製薬、そしてロシュグループが 30 年にわたり、横にいらっしゃる丸山先生も含め、先生方と、そしてがんの患者様とともに、このリンパ腫と戦ってきたからこそ、この Fixed duration は譲れない思い、こだわりとして開発してきたことになります。

サポート

日本

050-5212-7790

フリーダイヤル

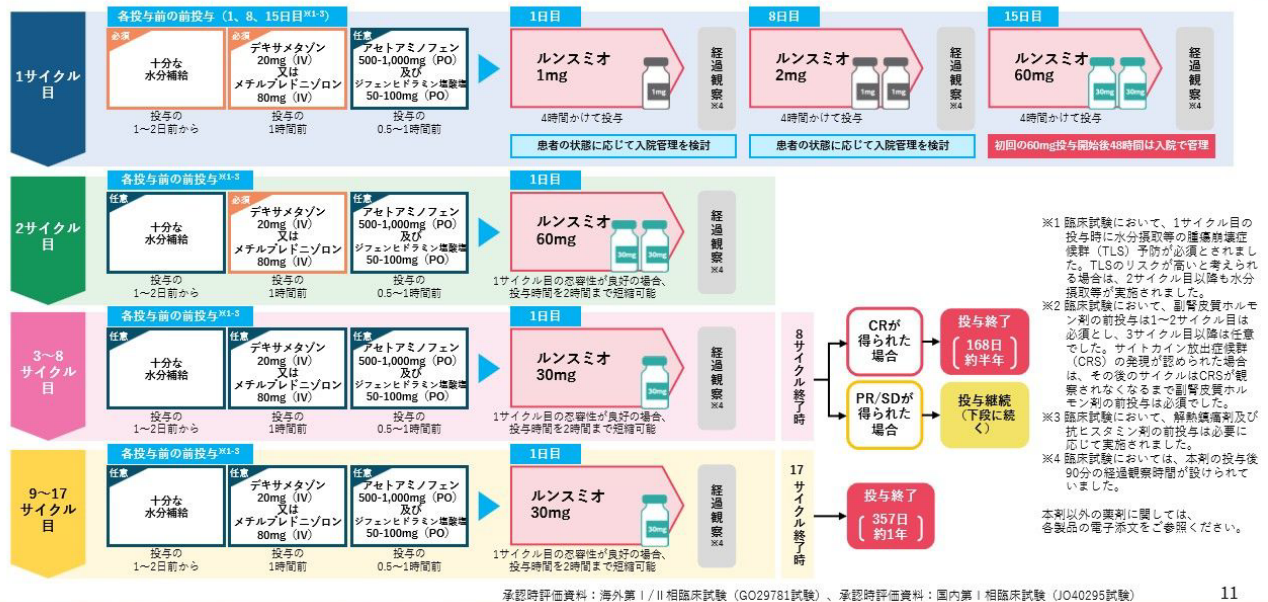
0120-966-744

メールアドレス support@scriptsasia.com



ルンスミオの投与スケジュール/前投薬

Lunsumio
mosunetuzumab



11

詳細なスケジュールでございます。

まずサイクル1に関しましては先ほどの免疫学的な有害事象を抑える目的で、副腎皮質ホルモン、または抗ヒスタミン剤、そして解熱鎮痛剤を前投与していただきながら、低用量ではあるものの、忍容性と効果を発揮できる1ミリ、2ミリをDay1、Day8に投与していただき、Day15では効果が最大発揮できる60ミリを投与していただきます。加えて2サイクル目も、同じように60ミリで投与していただきます。

このタイミングでCRSが起こる可能性が高くなりますので、Day15においては当局の指示により、入院を規定させていただいております。

また3サイクル目以降に関しましては、ルンスミオのベースドーズというフェーズに入りまして、30ミリの投与になります。ここで、8サイクルまででCRが確認された方は、ここで投与終了。約半年で治療が終了します。またはPR、SDの患者様は、追加で17サイクルまで投与していただき、ここで投与が終了というかたちになります。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

SCRIPTS
Asia's Meetings, Globally

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、シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾン

12

今回取得いたしましたのは、この最下段にありますルンスミオ単剤の、濾胞性リンパ腫のサードライン以降での承認になります。

ただ、ルンスミオはこれで終わりません。ここにありますように、濾胞性のセカンドライン、ファーストラインは現在、国際共同の第3相試験を進行中でございますし、またアグレッシブの非ホジキンリンフォーマにおきましては、ルンスミオとポライビーの併用で現在、国際共同臨床試験を実施中でございます。

また中外、ならびにロシュグループに関しましては、このルンスミオのほかに glofitamab という同様のバイスペシフィック抗体を有しております。こちらに関しましては、ファーストラインで glofitamab、ポライビー、R-CHP、非常に多くの薬剤を併用した、現在試験が進行中であるということでございます。

このように中外製薬は、そしてロシュグループは、このリンパ腫領域に新しい価値を提供しながら、患者さん、そして先生方の武器となる治療薬を提供していきたいと考えております。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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

13

最後になりますが、私のほうからこのルンスミオの特徴について、再度ご紹介させていただきます。

CD20、CD3 に対する二重特異性モノクローナル抗体でありますルンスミオは、先ほど言いました Fixed duration に基づき、今までエビデンスを創出してきました。ですので、この Fixed duration で治療効果が維持できるかどうか、この臨床試験の最大の注目の的であったということでございます。

一方で、この薬は既に 61 カ国で承認されておりまして、海外のガイドラインで推奨されている薬剤の一つでございます。その背景にありますのは、Fixed duration でありながらも高い奏効率、ならびに 3 年、4 年といった長期フォローアップデータを有しながら、各国の先生方に認められた薬剤であるのが裏づけだと思います。

この後、丸山先生のほうからこれらのデータ、特にフォローアップデータの部分も含めましてご紹介があると思いますが、それも次のルンスミオの最大の特徴であると、われわれは期待しております。

サポート

日本

050-5212-7790

フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス support@scriptsasia.com





ルンスミオは先ほどの動画もありましたとおり、患者さんとパートナー、そして家族の皆さんと一緒にいつまでもともに過ごせるように照らす、希望の光のような薬であるというのが、中外製薬の願いでございます。

私のほうからは、製品概要を終わらせていただきます。ありがとうございます。

宮田：ご清聴、ありがとうございました。続きまして、丸山大先生より、ルンスミオの臨床的位置づけについてご説明いただきます。冒頭、少し静止いたしますので、画面キャプチャーをご希望の方はこの機会をご利用ください。

よろしくお願いいたします。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



中外製薬 ルンスミオ説明会
2025年 3月 24日

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



15

丸山：皆さん、こんにちは。よろしくお願いいたします。がん研究会有明病院の丸山といいます。

私のほうからは、このモスネツズマブ、ルンスミオの今回適応とされた根拠となった臨床試験のこと、そして再発、難治性濾胞性リンパ腫治療の現在の状況などを含めて、初回治療にも少し触れますけれども、濾胞性リンパ腫治療の問題点とか現状、そしてこの新薬がこういった位置づけで期待されているかについて、お話をいたします。よろしくお願いいたします。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



COI Disclosure

丸山 大

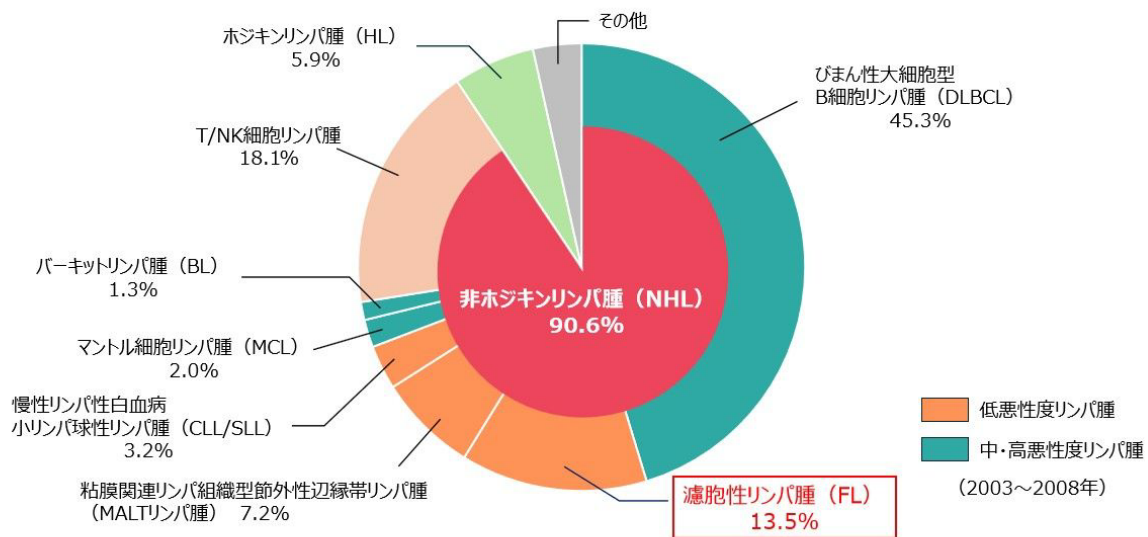
講演料 中外、ムンディファーマ、ヤンセンファーマ、武田、エーザイ、セルジーン、協和キリン、小野薬品、日本新薬、全薬工業、BMS、MSD、アストラゼネカ、サノフィ、アッヴィ、ジェンマブ

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

16

こちら COI です。

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

17

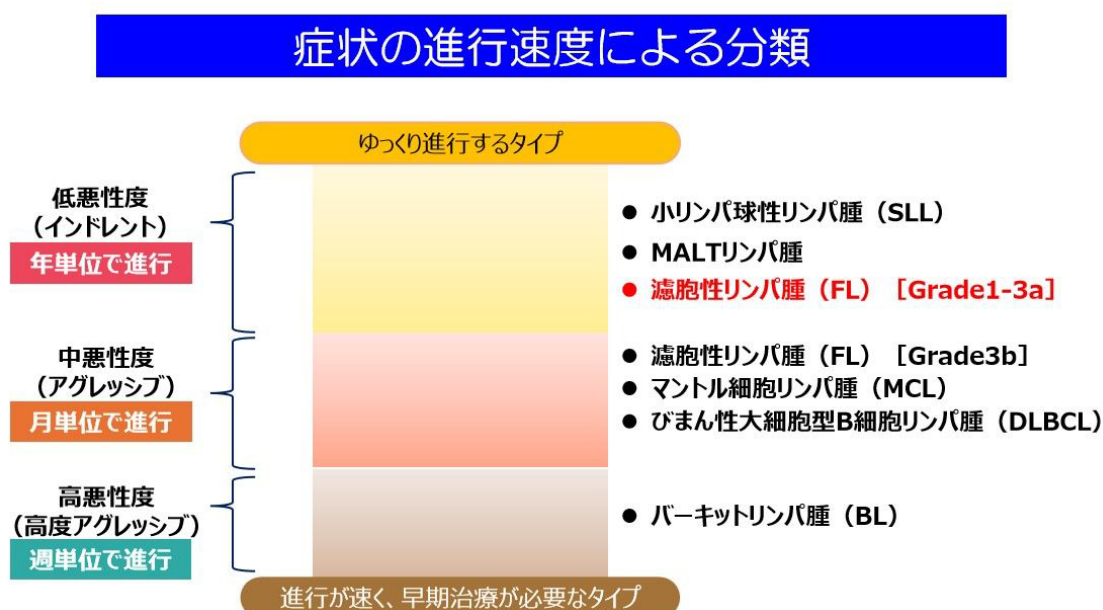
これはリンパ腫の種類と濾胞性リンパ腫の割合です。

リンパ腫という病気は大変複数の病型に分かれております。その中で B 細胞リンパ腫が 3 分の 2 程度を占めて、大半なんですけれども、その B 細胞リンパ腫にも複数の病型がありまして、最も高頻度に発現するものがびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、次いで濾胞性リンパ腫です。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

濾胞性リンパ腫は2番目に多いリンパ腫病型ですけれども、それでも全体で見ると10数パーセントの発症頻度であるということです。



日本血液学会編, 造血器腫瘍診療ガイドライン2024年版. 2024, 金原出版より作成
<http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html> (2025年3月アクセス)

18

リンパ腫は悪性度という分類があります。低悪性度、中悪性度、高悪性度と大きく三つに分類されます。これはリンパ腫の自然死において、どれぐらいの速度で病気が進展するか、進行するかということで分けた、かなり大雑把なざっくりとした分け方です。それは年単位で進行する低悪性度と、それから週単位、本当に速い人だと日単位でどんどん大きくなるような、高度アグレッシブ、高悪性度と、その中間、月単位のアグレッシブに分かれます。

先ほど申し上げた、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、最も高頻度に発症するリンパ腫病型に関しては、この中悪性度のアグレッシブリンフォーマであって、今回お話しする濾胞性リンパ腫もグレード1からグレード3bに細かく病型が分かれていますが、このうちグレード1から3aを低悪性度として扱います。

グレード3bに関しては濾胞性リンパ腫ではありますが、中悪性度として扱って、治療開発としても中悪性度に含まれて開発をされておりますので、今回、濾胞性リンパ腫と申し上げるものはグレード1から3aを指します。年単位で進行する低悪性度のインドレントリンフォーマであるにご認識ください。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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**。

演者作成

* B症状：リンパ腫の全身症状としてあらわれる発熱、体重減少、盗汗（大量の寝汗）のこと

19

濾胞性リンパ腫の臨床的な特徴を、ざっとこのスライド 1 枚でお示ししています。

成人リンパ腫の 20%、先ほど 13 パーセントでしたけれども、報告によって 10 数パーセントから 20%程度と幅がありますが、大体 2 割弱ぐらいの頻度であります。60 歳代に多い特徴があります。

先ほど申し上げたとおり、低悪性度リンパ腫の代表的な病型で、緩徐な進行を示します。緩徐な進行を示すので、表在のリンパ節が腫れない限り、自覚症状が最初のうちはほとんど出にくいことがありますから、例えば人間ドック、健康診断などの CT、あるいは腹部エコーなどで、お腹の中のリンパ節が腫れていますよってということで、ご紹介いただく場合も少なくありません。そういったときにそれなりの大きさになっていても、無症状であることは比較的典型的です。

よって、われわれがご紹介いただいた患者様を診るときに、リンパ節の大きさの割に症状がない、あるいは血液検査で特に大きな異常がない。そういったときはリンパ腫であっても低悪性度であろうなど。低悪性度であれば、一番頻度が高いのは濾胞性リンパ腫だろうなということをおある程度、臨床診断で当たりをつけることをやっております。

臨床的な特徴としては、多くの方がⅢ期以上の進行期でありますし、骨髄浸潤も全くまれではないということですので、進行期であることが普通。しかも骨髄浸潤があることはまれではない、そういう臨床的な特徴を持ちます。

サポート

日本

050-5212-7790

フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス support@scriptsasia.com

濾胞性リンパ腫、リンパ腫なので典型的にはリンパ節が腫れる病気なのですが、濾胞性リンパ腫の一亜型として消化管にのみ病変を有する、特に十二指腸に病変を有する消化管の濾胞性リンパ腫もあって。これらはリンパ節にメインの病変を有する典型的な濾胞性リンパ腫よりも、さらに緩徐な進行をとる、経過をとることが知られています。それらの患者様も、また通常のリンパ節を有する典型的な濾胞性リンパ腫とは、少し異なった治療方針がとられることもあります。今日お話しするのは基本的にリンパ節をメインとして、治療を要する患者さんであることであります。

これまで申し上げてきたとおり、ゆっくり進行するので多くは無症状ですから、これは教科書的にはリンパ腫の症状として B 症状というのが出ます。具体的には全身の寝汗とか、それから体重減少、それから原因不明の発熱を B 症状といいます。こういったものはリンパ腫の炎症所見を反映していますので、あるいは消耗症状として発現しますので、濾胞性リンパ腫、低悪性度リンパ腫の場合に B 症状を伴うものは少ないです。

逆にこういった症状が初発時にある場合、あるいは再発時にある場合は、低悪性度から中悪性度、あるいは高悪性度への組織学的な形質転換を来していないかを疑って、さらに別途、再生検をしたりなどの対応が必要になります。

ゆっくりと進行した病気で、症状も多くの場合は乏しいことなどもあって、あるいは治療開発がさかんに行われていることもありまして、生存期間は確実に延びています。特にリツキシマブなどの抗体医薬が出てきてから、その生存期間は延びておりまして、現在おそらく 20 年を超えるだろうと、生存期間の中央値はわれていますが、ただ現実的にはまだ残念ながら、治癒が困難な疾患である点は、濾胞性リンパ腫の治療方針を考える上では大変重要なキーワードになります。

つまり、全体として症状は緩徐であると。病気が出てきたからといって、ただちに速やかに治療が必要になるとも限らない。ただ治療介入を行ったとしても、多くの場合では治癒が難しいことになります。濾胞性リンパ腫の患者様に対する治療方針として、やはり過度な毒性による患者さんへの不利益をわれわれは避けなきゃいけないことは、常に考えるわけです。あるいは不要な介入をできるだけ避ける。そういったことは治療方針として、大変重要な考え方になります。

サポート

日本

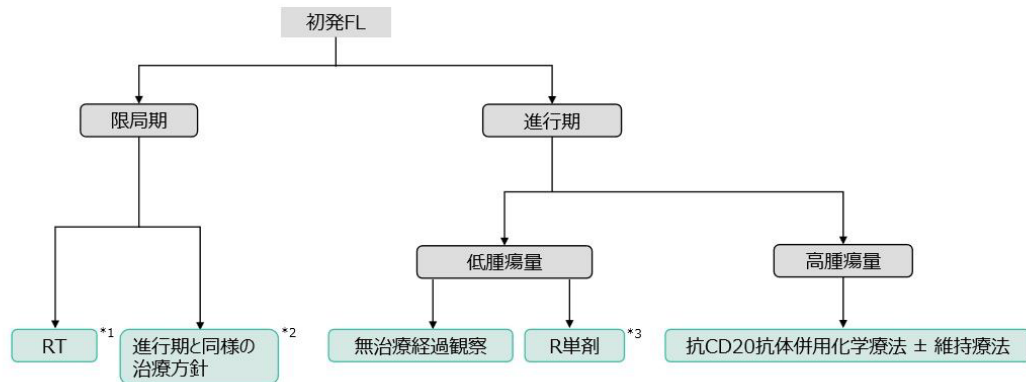
050-5212-7790

フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス support@scriptsasia.com

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

一般社団法人 日本血液学会（編）造血器腫瘍診療ガイドライン 第 3.1 版（2024年版）
<http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html>（2025年3月アクセス）

20

そういった考え方に基づいて、初発の濾胞性リンパ腫に対する治療アルゴリズムが、これは日本血液学会の造血器腫瘍ガイドラインの最新版、2024 年版ですけれども、例えばほとんどを占める進行期で、腫瘍量が少ない低腫瘍量の場合は、無治療経過観察、あるいはリツキシマブ単剤という、できるだけ毒性を出さないような治療介入を行うのは、先ほど申し上げた考えに基づくものであります。

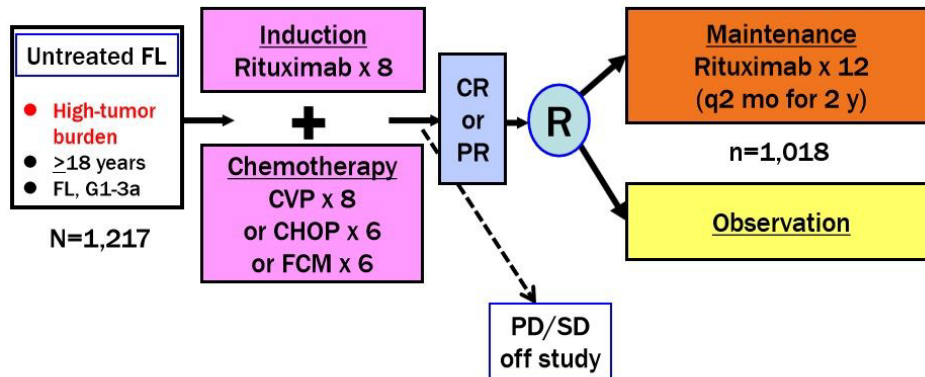
高腫瘍量、腫瘍量が多い方の場合は、やはりなんらかの治療が必要になるわけですが、そういった方の場合には単剤療法、抗体医薬単独ではやはり弱いわけです。そういった方には化学療法を併用して維持療法なども行うのが、標準治療としてガイドラインにも記載されています。

サポート

日本 050-5212-7790
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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



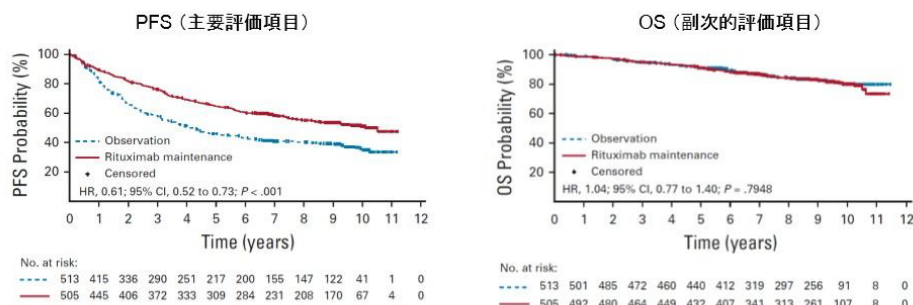
Salles G, et al. *Lancet* 2011; 377: 42.

21

高腫瘍量の濾胞性リンパ腫に対する治療開発を、簡単にご紹介します。

まず、このリツキシマブという抗 CD20 抗体、モノクローナル抗体が登場したことによって、濾胞性リンパ腫をはじめとする B 細胞リンパ腫の治療体系、治療成績が大きく改善したわけですが、そのリツキシマブを初回化学療法に組み込んだ後、維持療法を行うかどうかを比較試験で検討した PRIMA 試験が行われました。

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%)

Bachy E, et al. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 2815.

22

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

この結果、リツキシマブの維持療法、これも2年間の期間限定の維持療法ですが、2年間の維持療法を行うことによって、行わない経過観察群に比べて、主要評価項目である無増悪生存期間、これが明らかに改善したということです。ただ、やはり15年、20年の長い生存期間がありますので、ここのOS、全生存期間で差を出すのは相当至難の業でありまして、維持療法でも差が出ていなかったということでもあります。

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

Sehn LH, et al. J Clin Oncol. 2015; 33: 3467.

23

このリツキシマブが登場して治療成績が改善したことは何度も申し上げましたが、それに対する新規の抗CD20モノクローナル抗体として開発をされたものが、オビヌツズマブです。リツキシマブに次ぐポストリツキシマブともいうべき抗CD20抗体は、複数開発されてきました。複数開発されてきましたが、現状、実臨床で使用可能になっている薬剤はオビヌツズマブだけです。

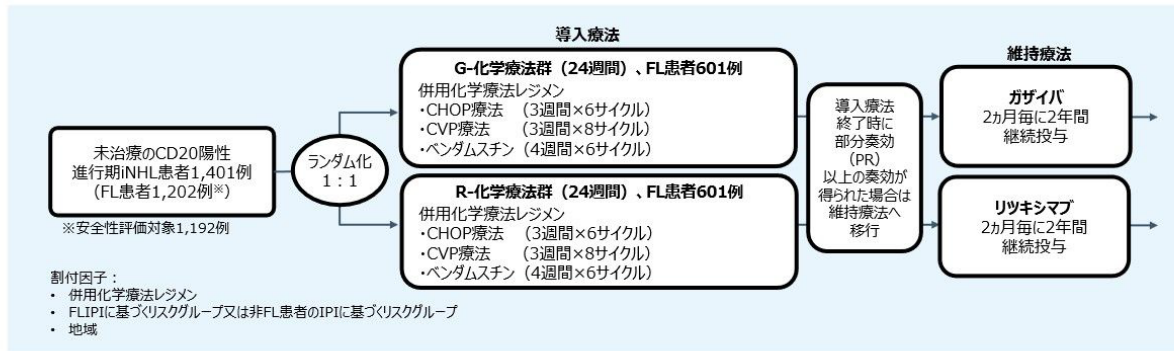
このオビヌツズマブはタイプ2抗体といって、作用機序もリツキシマブより多少異なっているということです。抗体依存性の細胞傷害がより強力になっているとか、それから非アポトーシス、抗体による直接細胞死の誘導が強くなっているとか、こういった差があるといわれていて、リツキシマブよりも治療効果が高いことが期待されて、開発されてきた薬剤です。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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 EO1 (+/- 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陽性の増殖性リンパ腫
・ CD20陽性の増殖性リンパ腫 (小リンパ球性リンパ腫を含む)

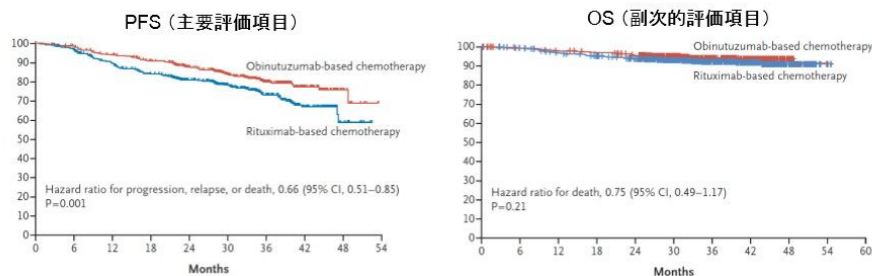
Marcus R, et al. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1331.

24

それを検証するための第3相臨床試験が、このGALLIUM試験であります。

リツキシマブ併用化学療法、プラスリツキシマブ維持療法。これは先ほど申し上げたPRIMA試験によって標準治療となったものですが、それを標準アームとして、ここにオビヌツズマブを併用して、オビヌツズマブ維持療法を組み込んだ、Head to Head、1対1の比較試験になります。

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%)

Marcus R, et al. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1331.

26

サポート

日本

050-5212-7790

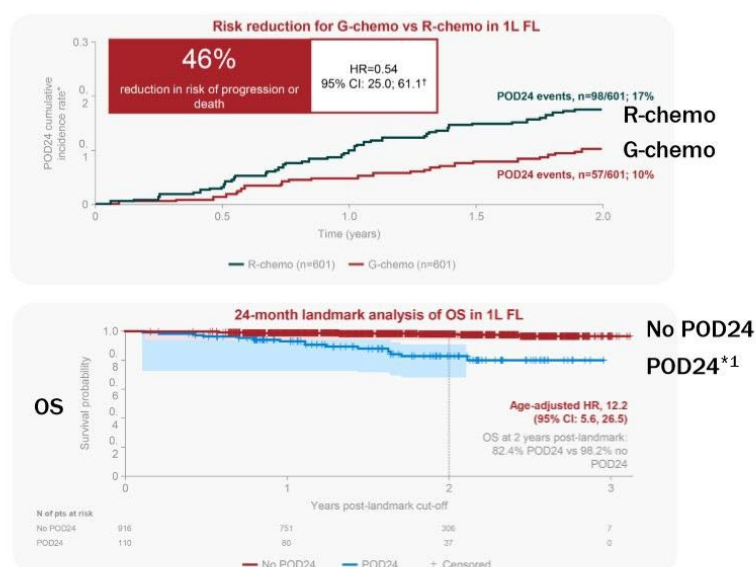
フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス support@scriptsasia.com

この結果、主要評価項目の Progression-Free Survival で、オビヌツズマブ群がリツキシマブ群よりも有意に優れたと。ただ、OS ではやはり差がついていないということでありました。こういったことから、オビヌツズマブは高腫瘍量濾胞性リンパ腫に対する併用化学療法としての、標準治療の一つになったということでもあります。

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

Seymour JF, et al. *Haematologica*. 2019; 104: 1202.

27

この GALLIUM 試験では、複数のいろんなサブグループ解析、副次的解析が行われていて、そのうち注目すべきものとしては、24 カ月時点での病勢進行を群間別に見ている。あるいは 24 カ月時点での病勢進行の有無による、生存に対するインパクトの解析がされています。

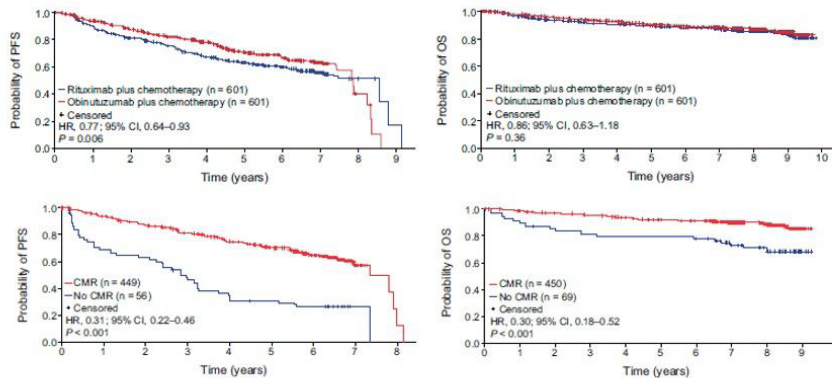
これで見るとリツキシマブ併用化学療法、この標準アームに対して、オビヌツズマブ併用化学療法は、この 24 カ月時点の病勢進行、これは POD24 といいます、そのリスクを 46%減じたことが報じられました。

しかも POD24 のイベントを起こした患者さんは、これは群間によらずですけれども、起こさなかった患者さんよりも OS においても予後不良であったことが示されて、であればこの長期フォローアップデータによって、もしかしてオビヌツズマブ群がリツキシマブ群に対する OS、生存に対するメリットが示されるのではないかと期待されたわけです。この 2019 年に報告された時点では。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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

Townsend W, et al. *HemaSphere*. 2023; 7: 7(e919).

28

ただ 2024 年に GALLIUM 試験の最終結果が報告されましたが、PFS の優位性は引き続きオビヌツズマブが上をいっていますけれども、OS は残念ながら完全に重なっています。この POD24 の差は、GALLIUM 試験のフォローアップデータにおいては、OS の改善には直接はつながらなかったという結果であります。

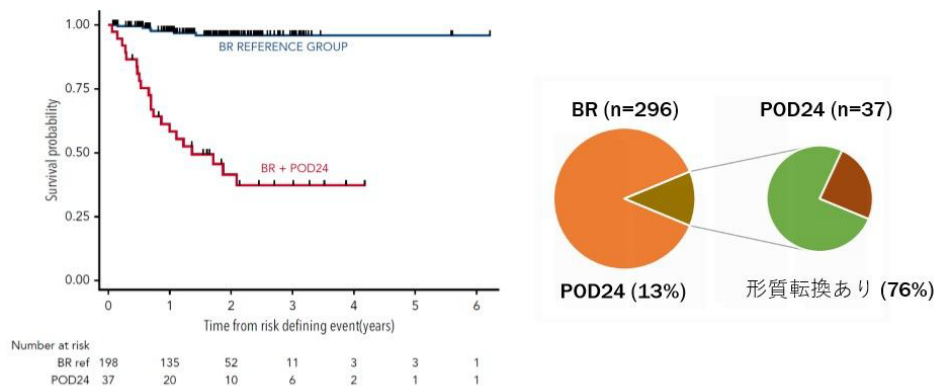
そういったことから、オビヌツズマブは標準治療の一つとしてありますが、リツキシマブ併用化学療法も OS に差がなかったことで、まだ標準治療の一つとして記載されていると。要するにオビヌツズマブとリツキシマブが両方併記されているのは、こういった背景によります。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

24ヶ月時点での病勢進行（BR±R維持療法*1）

Retrospective study at BCCA*2



- 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

Freeman CL, et al. *Blood*. 2019, 134: 761.

29

この濾胞性リンパ腫治療において 24 カ月時点での病勢進行、POD24 は、先ほど申し上げたように OS にも影響を与える重要な臨床的なイベントと認識されていて、それはただ治療内容とかに依存します。それまでは R-CHOP でのデータで最初に言われたんですけれども、今、濾胞性リンパ腫の初回治療として多く使われているベンダムスチンはどうかということを、前向きに検証したデータはあまりないので。

これはカナダのブリティッシュコロンビアがんセンターの、これは後方視的な検討ですけれども、BR 療法、ベンダムスチン/リツキシマブ療法が行われた患者さんで POD24 を起こすと、起こさなかった人よりも明らかに、どうも予後が悪そうだと。しかもそのうちの理由の大半は組織学的な形質転換、低悪性度からより高悪性度のリンパ腫病型に形質転換していたのが、その理由であったことが報告されました。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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.

30

ということで、POD24 のリスクをどのように予想するか、あるいは POD24 を起こした患者さんにどういった有効な治療方法があるか。そういったことはこの濾胞性リンパ腫治療における、重要なクリニカルクエスチョンとして現在も挙げられています。

この POD24 に対するレビュー論文がいくつか報告されていますけれども、そのうちの二つを持ってきましたが、実臨床において現時点で残念ながら、その患者さん個人が POD24 を起こすかどうかを予測するツールは、基本的にまだありません。その予測するような試みはされています。

濾胞性リンパ腫の予後予測スコアである FLIPI とか、遺伝子 7 個を組み合わせた m7-FLIPI とかが提唱されていて、それらが POD24 を起こしたかどうかの感度と特異度を検討した報告があります。いずれも、これはものによって違いますけれども、これは 7 割。これは 4 割から 6 割ですね、そもそも感度が。これは 6 割、7 割。特異度も 5 割とか高くても 7 割、6 割なので、とてもこれは臨床で使えないことになります。

どうして臨床で使えないかの一番の大きな理由は、最初に申し上げた不要な介入は避けるべき対象であるからというのが、理由として大きいです。予後が悪い患者を同定して、予後が悪いことを予想して治療を変えようとするとう当然、既存治療よりも強くなるわけですね。強い治療になると当然、患者さんへの治療毒性の暴露が多くなる。

そうするとそれを暴露する根拠がないままに、そういう強い治療で介入するのは、患者さんにとってデメリットにしかない可能性があることから、こういった感度、特異度が低いものしかない

サポート

日本

050-5212-7790

フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス support@scriptsasia.com

ような状況では、最初の時点で、POD24 を起こすかもしれないということで治療介入を強める介入は、できないことになります。

オビヌツズマブのほうは先ほど申し上げたように、POD24 のリスクを減らすんですが、ただ OS へトランスレートされていないということです。POD24 を起こした患者さんに対するマネジメントを確立していないことなどが、現在の濾胞性リンパ腫治療の問題点としては挙げられています。

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。

31

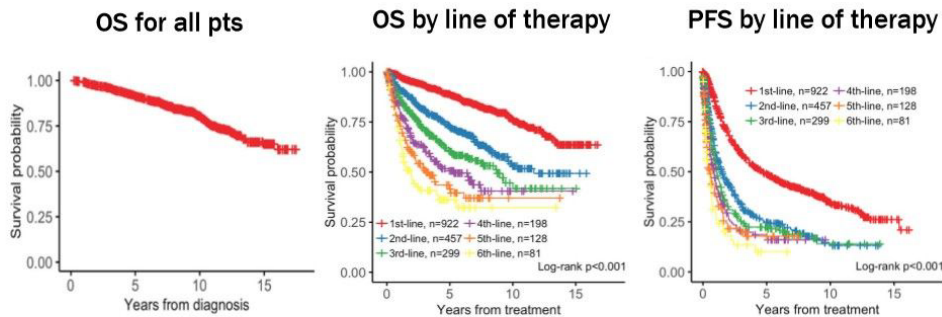
初回、初発の濾胞性リンパ腫に関するまとめは、このスライドにお示ししているとおりです。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

濾胞性リンパ腫の予後

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



- 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）。

* R/R FL : relapsed/refractory follicular lymphoma 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

Batlevi C, et al. *Blood Cancer J.* 2020; 10: 74.

32

続きまして本日のメイン、再発濾胞性リンパ腫のほうに移っていきます。

こちらは濾胞性リンパ腫治療の予後、濾胞性リンパ腫のグレード1から3Aの患者さんを対象とした、アメリカのメモリアルスローンケタリングがんセンターの、1,000人を超える患者さんのデータになります。

1998年から2009年ですので、リツキシマブが導入される直前、あるいはされてからになりますが、この全体のOSは、ここが50%でここが15年ですから、Medianは15年を超えていることになります。

OSもPFSもリツキシマブなどの抗体医薬が出てから改善はしていますが、セカンドライン、サードラインとラインが進んでくると、再発が繰り返されてくると、どうしてもこのカーブが落ちてくることになります。

全体的な予後は改善していますし、治療選択肢は増えていますが、ただ治療ラインごとに低下していることで、より早いラインでこのカーブを落とさないような治療を開発することはもちろん大事ですが、先ほどから申し上げているように治療が難しい疾患ですので、再発した後の、しかも治療ラインが進んだとしてもこのカーブを持ち上げるような、そういった新たな治療開発が必要であることが、こういったデータからは強く示唆されるわけです。それらが再発、難治性濾胞性リンパ腫における大きな臨床課題の一つであります。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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

演者作成

33

現在、国内において再発、難治性濾胞性リンパ腫に対する治療選択肢が複数あります。

その代表的なものを挙げていますが、再発したからといってすぐ治療が必要になるとは限りませんので、経過観察もありますし、あるいはリツキシマブ単剤、それからベンダムスチンとオビヌツズマブ、そしてレナリドミドとの併用も使いますし。

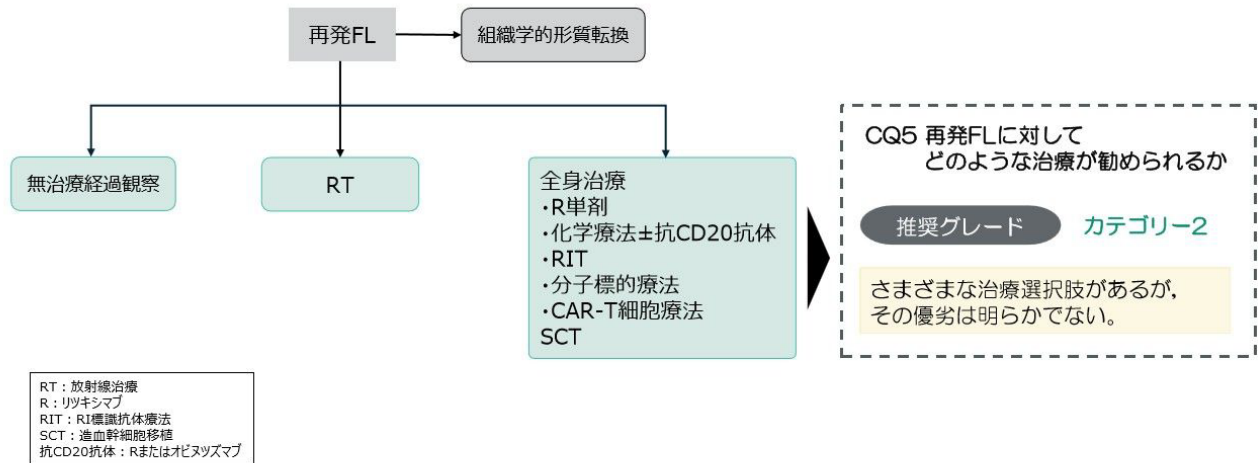
サードライン以降の EZH2 の変異が陽性のものに限られますけれども、EZH2 阻害剤のタジェメトスタット。あるいは局在していれば放射線治療とか、CAR-T 細胞療法も最近承認されていますし、あとは人によっては移植という選択肢もありえます。

その中でこのモスネツズマブ、また最近では Epcoritamab が承認されましたが、バイスペシフィックアンタイボディ、二重特異性抗体がこの選択肢の中に入ってきたことになります。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

再発濾胞性リンパ腫における治療アルゴリズム



一般社団法人 日本血液学会（編）造血器腫瘍診療ガイドライン 第3.1版（2024年版）
<http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html>（2025年3月アクセス）

34

こちらは先ほどお示した造血器腫瘍診療ガイドラインの再発の部分の抜粋です。

再発濾胞性リンパ腫に対して、やはり形質転換していないかどうかを最初に除外する必要があるのはここに書いてあるとおりで、濾胞性リンパ腫として治療する場合には、全身化学療法とか、それから移植。その中には複数のものがあるが、ここにはまだ二重特異性抗体が書かれていませんけれども、次の改訂のときには、ここに加わると考えられます。

ポイントはここです。さまざまな治療選択肢があるが、その優劣は明らかではない。再発治療同士の比較試験が、ほとんど行われていないからということになります。

サポート

日本 050-5212-7790
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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

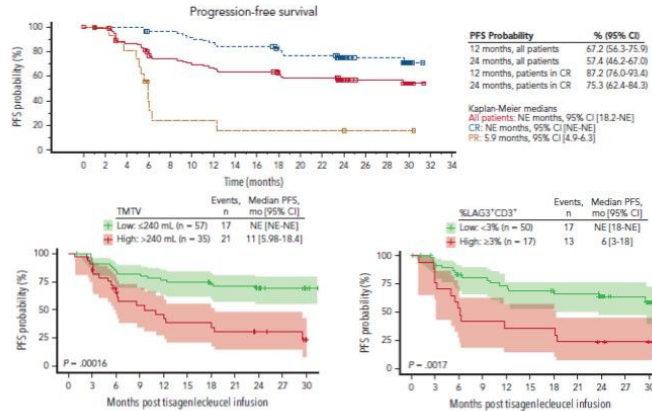
ARTICLES

<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.

35

最近、最も注力されているものの一つが、この CAR-T 細胞療法、および二重特異性抗体などの、細胞免疫療法といわれているものであります。

CAR-T 細胞療法は先駆けて、びまん性大細胞型リンパ腫の再発に対して承認されていますし、現在は一部の患者さんでは 2 次治療からびまん性大細胞型リンパ腫に対しては使用可能な状況になっています。複数の製剤が使用可能になっています。

CAR-T 細胞療法の最初の先駆けである、Tisa-cel の第 2 相試験の ELARA 試験というのがありますが、この報告とかフォローアップデータなどがされていますけれども、CAR-T 細胞療法で速やかに完全奏効が得られた患者さんの予後は大変良好であるということや、あるいは疲弊 T 細胞が少ないとか。

それから CAR-T 細胞療法を輸注する前の腫瘍量、メタボリックチューマーボリュームという PETCT、FDG-PET で判定しますけれども、腫瘍量が少ないとか。そういったものが予後良好、予後不良因子であることの解析などもされてきています。

サポート

日本

050-5212-7790

フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス support@scriptsasia.com

SCRIPTS
Asia's Meetings, Globally

再発又は難治性濾胞性リンパ腫におけるCAR-T細胞療法

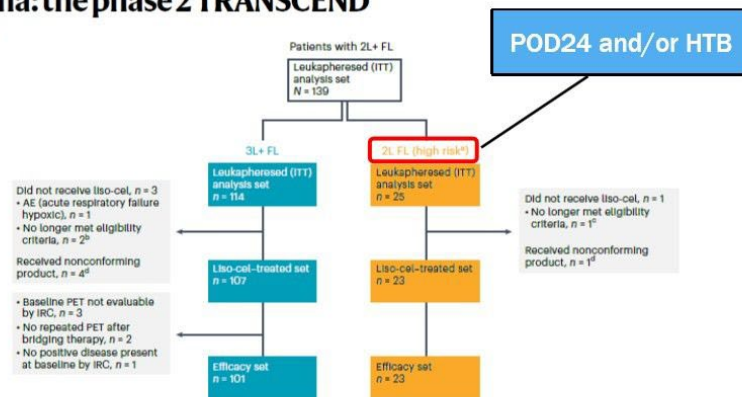
nature medicine



Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-024-02985-9>

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

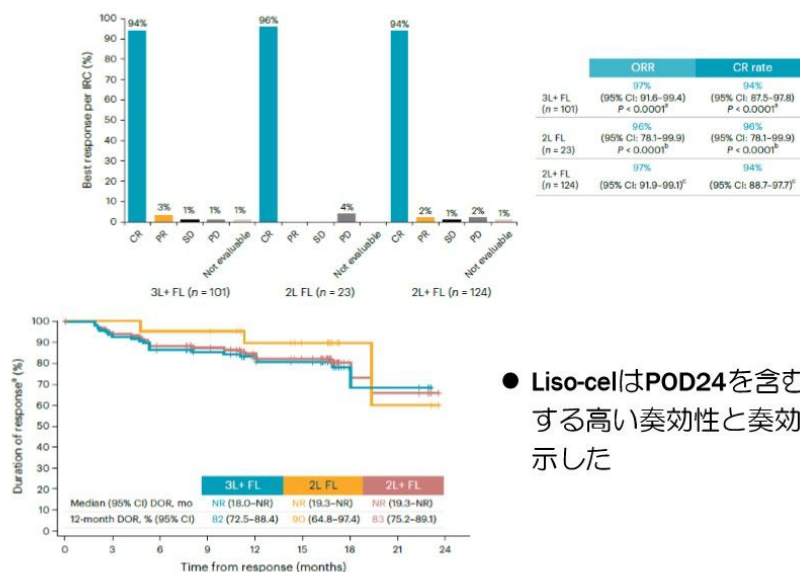


Morschhauser F, et al. Nat Med. 2024; 30: 2199.

36

この Tisa-cel 以外にも、Liso-cel という CAR-T 細胞療法の再発濾胞性リンパ腫に対する臨床試験も行われています。これはサードラインの濾胞性リンパ腫だけではなくて、セカンドライン、例えば先ほどから申し上げている POD24 といったイベントを起こした患者さんは、セカンドラインでも対象にしたような試験も行われています。

再発又は難治性濾胞性リンパ腫におけるCAR-T細胞療法



- 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

Morschhauser F, et al. Nat Med. 2024; 30: 2199.

37

サポート

日本

050-5212-7790

フリーダイヤル

0120-966-744

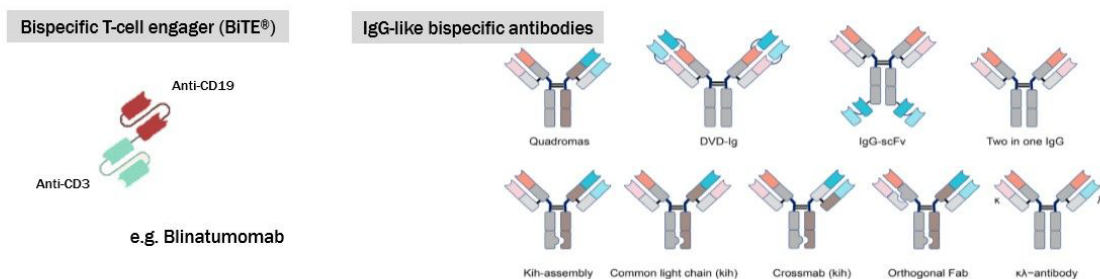
メールアドレス support@scriptsasia.com



大体、CAR-T 細胞療法の承認の根拠となるようなピボタル試験の結果を見ると、濾胞性リンパ腫に対する治療成績、大変良いです。この Liso-cel もサードライン、それからセカンドライン、それからセカンドラインとサードラインを全部合わせたところでも、それぞれピピピッと高くバーが立っていますけれども、これは CR、完全奏効ですね。だから患者さんの状態とかライン数によらず、90%を超える CR レートが得られていること。さらに CR が得られた患者さんの予後、Duration Of Response は、奏効持続期間は大変良いことが報告されています。

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)。



Wang M, et al. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024; 29: 216.

38

そういった中で、また二重特異性抗体が新たに登場してきたということです。

二重特異性抗体としては、これも日本では再発、難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対して、先行して承認されている薬剤があります。

今回はこのモスネツズマブが、再発濾胞性リンパ腫に対しては初めて国内では承認された薬剤となりますが、ただ二重特異性抗体ってリンパ腫が出てくる前にも、日本で既に 1 剤承認されていて。それがこの再発の B 細胞の急性リンパ性白血病に対して承認された、この blinatumomab という薬です。これは 1 本鎖でつながっています。

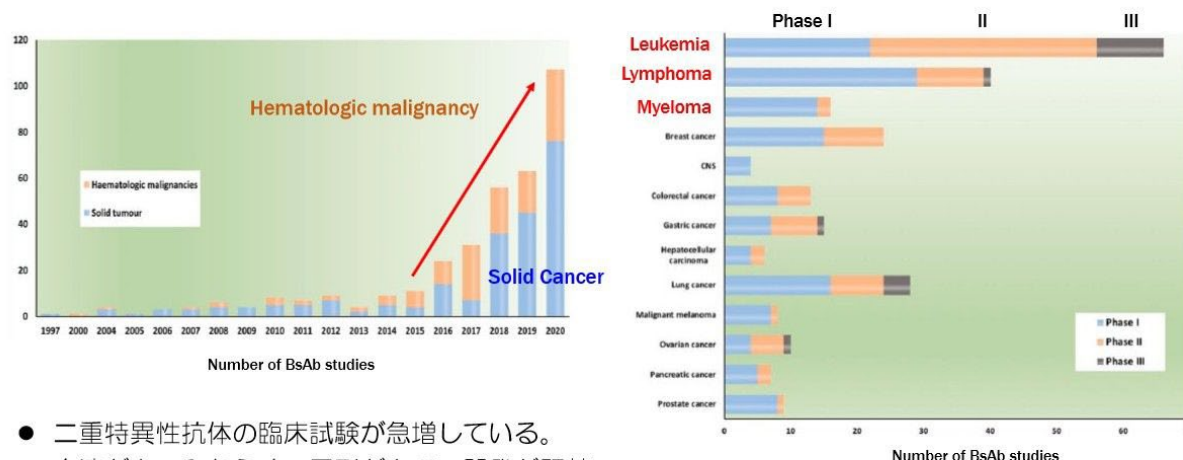
これと違って抗体構造を持っているのが、二重特異性抗体の大きな構造上の違いでありまして、こういった抗体構造を持たせたことによって半減期が長くなって、持続投与を必要としなくなったとか、こういった臨床的な大きなメリットがあります。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

ただ二重特異性抗体の開発のハードルは、異なる抗原への結合能を持つ heavy chain と light chain を重合しないといけないので、変な組合せができたり、狙った組合せにならないなんていうことが開発段階では多くあったと聞いていますが、そういったものをきちんと狙ったとおりに重合できる、しかも狙った抗原、狙った抗体部分が重合できる技術が開発されたことによって、大幅に、急激にこの二重特異性抗体の開発が進んだと認識しています。

二重特異性抗体の開発



- 二重特異性抗体の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。

Lim SM et al. Cancer Treat Rev. 2021; 99: 102240.

39

実際にこれは 2021 年のレビュー論文なので、2020 年までのデータですから、もう 4 年、5 年前になります。一昔前に既になっていますけれども、これで見るとこの 2016 年とか 2017 年、2018 年ぐらい、2010 年後半ぐらいから急速に、急激にこの二重特異性抗体の臨床試験が増えていることが分かります。

オレンジ色のところが、これは血液腫瘍で、青い空色のところが固形腫瘍ですけれども、特に近年は固形腫瘍に対する試験が一気に増えている。それと並行して、血液がんに対する開発も増えていることが分かります。全体的に大幅に急増しているということです。

これはそれぞれやられている、その当時こういった臨床相の臨床試験が行われているかということですが、これは Leukemia、Lymphoma、Myeloma ですが、やはりフェーズ 1、フェーズ 2 の早いラインのものが 4~5 年前は多かったことになります。

ただこのうちの多く、一部は既に第 3 相試験に進んでいて、しかも B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫に対しても、この二重特異性抗体を併用療法として、初回治療の第 3 相試験が既に始まってい

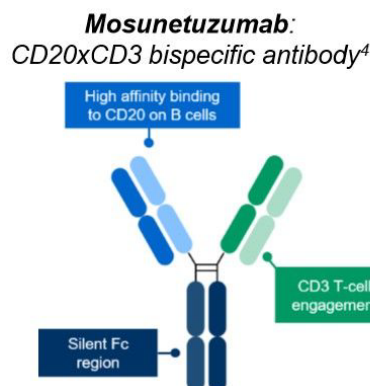
サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

る状況ですので、まさに二重特異性抗体の群雄割拠の状況になっているのが、現在のこの治療開発状況であると思います。

ルスミオ (Mosunetuzumab)

- ルスミオは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



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

40

こういった中で、モスネツズマブが、繰り返しになりますけれども、国内では初めて再発、難治性の濾胞性リンパ腫に対して承認されたわけです。先ほど青木さんがこの薬剤に関しての説明をされましたので、ここでは詳しくは申し上げませんが、このスライドをご確認ください。

本剤は承認された効能又は効果、用法及び用量以外で実施されたコホートを含むG029781試験及びJ040295試験の成績をもとに承認されていますが、本講演では、承認承認された効能又は効果、用法及び用量で実施されたコホートを示します。

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	投与方法
● 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	● 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

ルス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: 成人にはモスネツズマブ (適応子種換え) として、21日間を1サイクルとし、1サイクル目は1日目1mg、8日目に2mg、15日目に60mg、2サイクル目は1日目に30mg、3サイクル目は1日目に30mgを8サイクルまで連続投与する。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。

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。

41

サポート

日本

050-5212-7790

フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス support@scriptsasia.com

この試験デザイン、これは海外のピボタル試験ですけれども、これはサードライン、つまり前治療レジメン数2以上の再発、難治性濾胞性リンパ腫に対して、シングルアームで行われた海外の第1/2相試験であります。

対象は1から3Aのグレードの濾胞性リンパ腫。前治療レジメンとしては、繰り返しますけれども、2レジメン以上、かつ標準治療と考えられている抗CD20抗体、これはリツキシマブ、あるいはblinatumomabとなります。あとはアルキル化剤、これはベンダムスチン、あるいはCyclophosphamideということに主になります。

こういった治療歴がある患者さんを対象として、サイクル部分はDay1、8、15、1週間ごとにダブルステップアップドーズの投与方法をして、2サイクル目からは3週サイクルで薬が入っていくことになります。8サイクル時点で完全奏効が得られていれば、そこで治療が終わり、そうでなくても最大17サイクル、1年間の固定期間の治療であるということになります。

先ほど青木さんもおっしゃっていましたが、このモスネツズマブの治療スケジュールとしての特徴は、やはり固定期間であることは、大変大きな特徴だと思います。

GO29781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バンリシブ単剤（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か月、12か月時点の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。】

承認時評価資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（GO29781試験）、Budde LE, et al. Lancet Oncol. 2022; 23(8): 1055-1065.

42

この辺の詳細は、お手元の資料でご確認ください。

サポート

日本

050-5212-7790

フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス support@scriptsasia.com

ベースラインの患者背景

N=90		N=90	
年齢中央値、歳（範囲）	60 (29–90)	前治療レジメン数（範囲）	3 (2–10)
男性	55 (61.1%)	前治療の種類	抗CD20抗体 90 (100%)
ECOG PS	0 53 (58.9%) 1 37 (41.1%)	アルキル化剤	90 (100%)
Ann Arbor分類	I-II 21 (23.3%) III-IV 69 (76.7%)	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%)

Cut-off date: August 27, 2021

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

43

この試験に登録された患者さんのベースラインの患者背景です。

90 人の患者さんが登録されて、年齢中央値は 60 歳です。前治療のレジメン数は Median で 3 です。そしてこの抗 CD20 抗体とアルキル化剤、両方入っていることがそもそも適格基準ですが、これに対して抵抗性を示した抵抗歴がある患者さんが約半分強。

これまでも申し上げている POD24、こういった歴がある人も半分強ということなので、一般論としては、通常であれば、これまでのデータであれば予後不良な濾胞性リンパ腫の患者さんが登録されていったことになります。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

曝露状況と患者転帰

N=90		N=90	
観察期間中央値、月（範囲）	18.3 (2.0–27.5)	投与サイクル数	
患者転帰		8 サイクル未満	21 (23.3%)
治療完遂	54 (60.0%)	8 サイクル	53 (58.9%)
治療中止	36 (40.0%)	9 サイクル以上、17サイクル未満	5 (5.6%)
再投与中	2 (2.2%)	17 サイクル	11 (12.2%)
フォローアップ中	76 (84.4%)		
試験中止	12 (13.3%)		

Cut-off date: August 27, 2021

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

44

観察期間の中央値は 18.3 カ月で、8 サイクル未満が 23%、4 分の 1 ぐらいの患者さんは 8 サイクル未満、半数以上が 8 サイクルですから、これは大半、8 割以上の患者さんが、大体 8 サイクル以内に治療が終わっているということになります。

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

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

45

プライマリーエンドポイント、完全奏効割合、それから全奏効割合です。

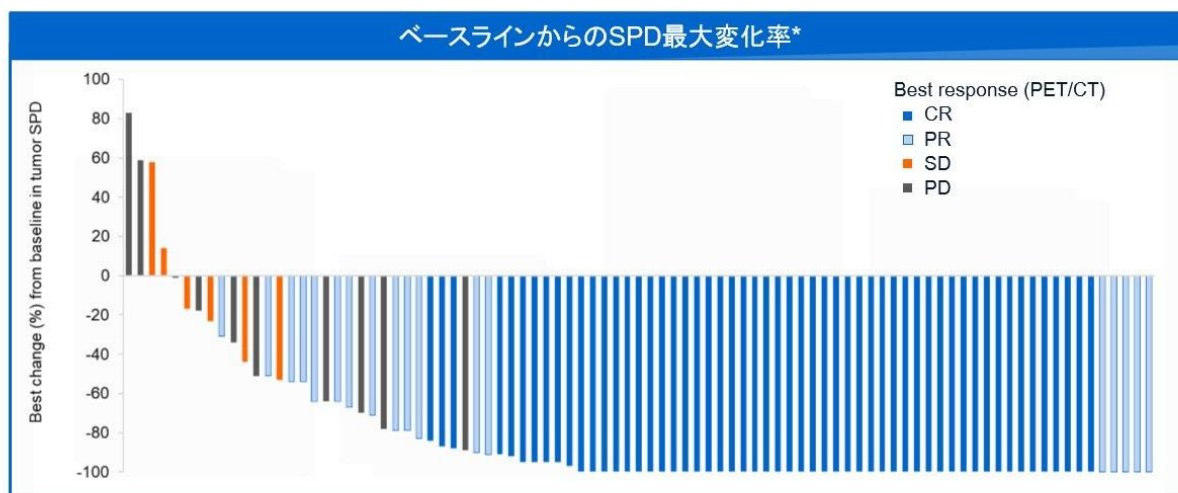
サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



それが60%、そして全奏効割合は80%であったということです。これは単剤でこの対象であれば、やはりこれは客観的に大変有望なデータであると思われます。

腫瘍縮小効果（Waterfall plot）



* SPD: 二方向積和、88例で治療後の画像評価が可能であった

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

46

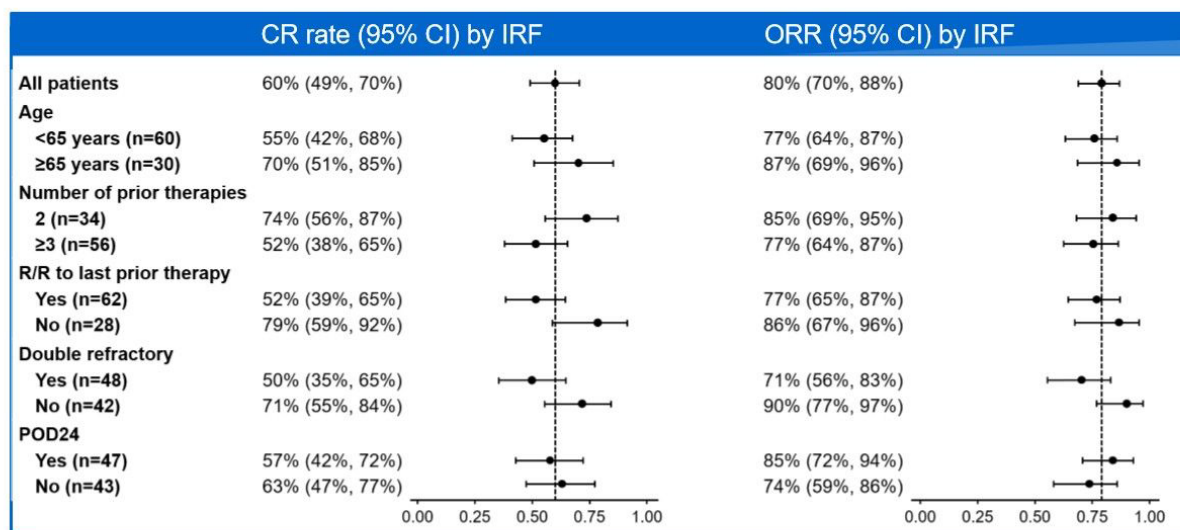
これが腫瘍縮小を見たウォーターフォールプロットです。

本当にごく一部の患者さんを除いて、ほぼ全ての患者さんでなんらかの腫瘍縮小が得られているということでもあります。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

高リスク集団におけるCRR及びORRのサブグループ解析



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

47

これはプライマリーエンドポイントでもあるレスポンスレートにおける、サブグループ解析です。

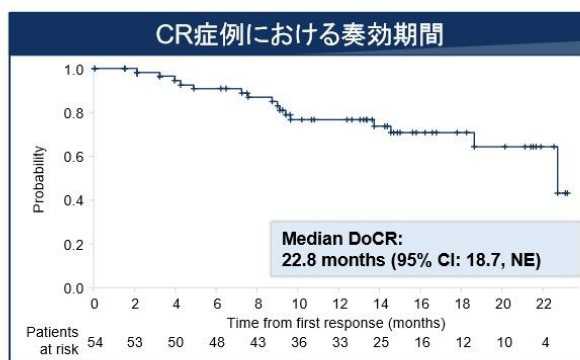
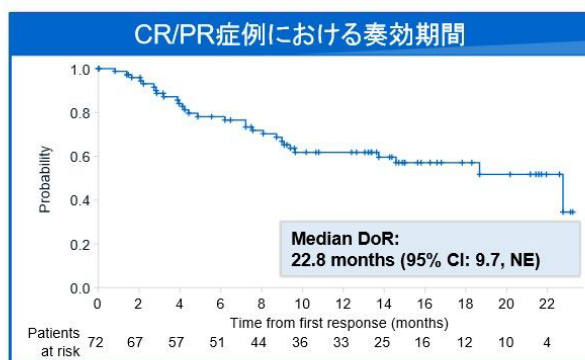
サブグループ解析は、それによってその試験の結果が左右されることは基本的にはありませんが、例えば患者さんの特徴によって何かプライマリーエンドポイント、奏効に対して何かメリット、デメリットがないかを見るための参考データとしては重要であります。

特にこの中で注目するとしたら Double refractory、CD20 とアルキル化剤、そして POD24 といった予後不良と思われる患者さんに対しても、この半分を超えていなければどっちかに良い、悪いというのがはっきりいえないということですけれども、Double refractory がない人に比べると、ある人のほうが奏効割合はやや落ちていますが、全体としては大きな差はない。特にこの POD24 に関しては、ほとんど両方真ん中にいますので、POD24 があってもなくても、この薬剤単剤によって、奏効に対しては遜色がないことが分かります。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

奏効期間 (Duration of response)



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ヵ月 無イベント割合、% (95% CI)	62% (50%, 74%)
18ヵ月 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ヵ月 無イベント割合、% (95% CI)	76% (65%, 88%)
18ヵ月 無イベント割合、% (95% CI)	70% (57%, 84%)

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

48

もう一つ注目すべきは奏効期間で、特に Duration of CR です。完全奏効に到達した患者さんが、その後 CR をどれくらい持続しているかのデータです。これは先ほど申し上げたように、観察期間の中央値は 18.3 カ月ですけれども、その時点で中央値が 22.8 カ月ですので、治療が終わってからも CR の患者さんの持続期間が 2 年近いということは、大変重要なデータだろうと思います。

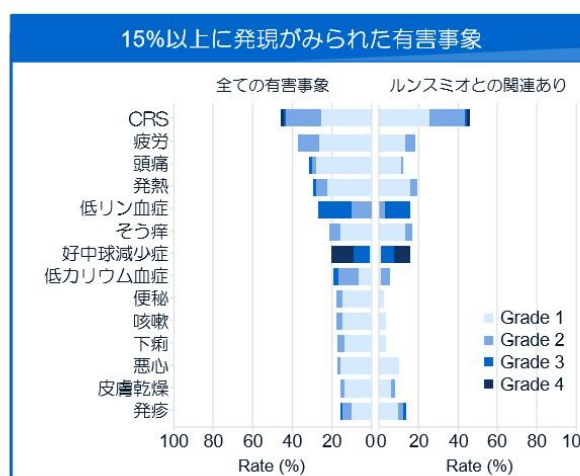
安全性の概要

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)



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

49

サポート

日本

050-5212-7790

フリーダイヤル

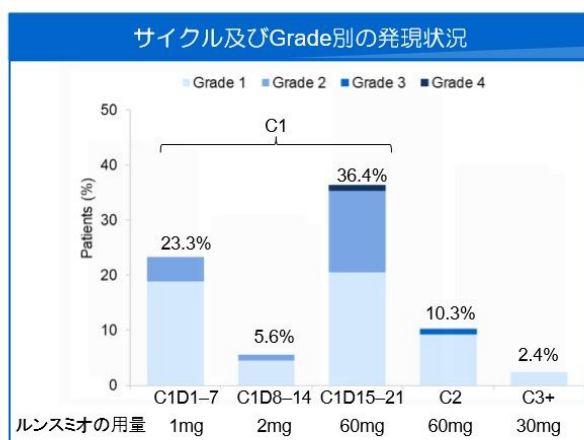
0120-966-744

メールアドレス support@scriptsasia.com

問題なのは、過剰治療になっちゃいけないとか、それから毒性に対しては十分留意をしないといけないことをこれまで申し上げてきました。この安全性のデータとしては予想どおりですが、この二重特異性抗体、細胞免疫療法の中でも最も高頻度にかかるものは、サイトカイン放出症候群、CRS になります。なので、このモスネツズマブ、ルンスミオも予想どおり、CRS は 4 割強の患者さんで全体として発現していることが分かります。

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† 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

50

その CRS に特化して発現状況をお示ししているのがこのスライドです。

全てのグレードの CRS は 44.4%に発現しています。ただほとんどがグレード 1、あるいはグレード 2 でありまして、グレード 3 以上のいわゆる重症なサイトカイン放出症候群の発症頻度は、非常に少ないことになります。

この発現までの時期も、初回投与をするときの、基本的には入院で行いますけれども、われわれがより注意して患者さんのバイタルとか体調を見なきゃいけないことですので、どの時期により発現するかは大変重要なデータになるわけですが。

このサイクル 1、Day1 の最初の投与のところ、およびサイクル 1、Day15、最初のフルドーズが目標用量が投与されるとき、この 2 点が最も CRS の発現頻度が高い。最も高頻度なのはサイクル 1、Day15。その目標用量、ファーストフルドーズといいます、そこが投与されるときであったということでもあります。

サポート

日本

050-5212-7790

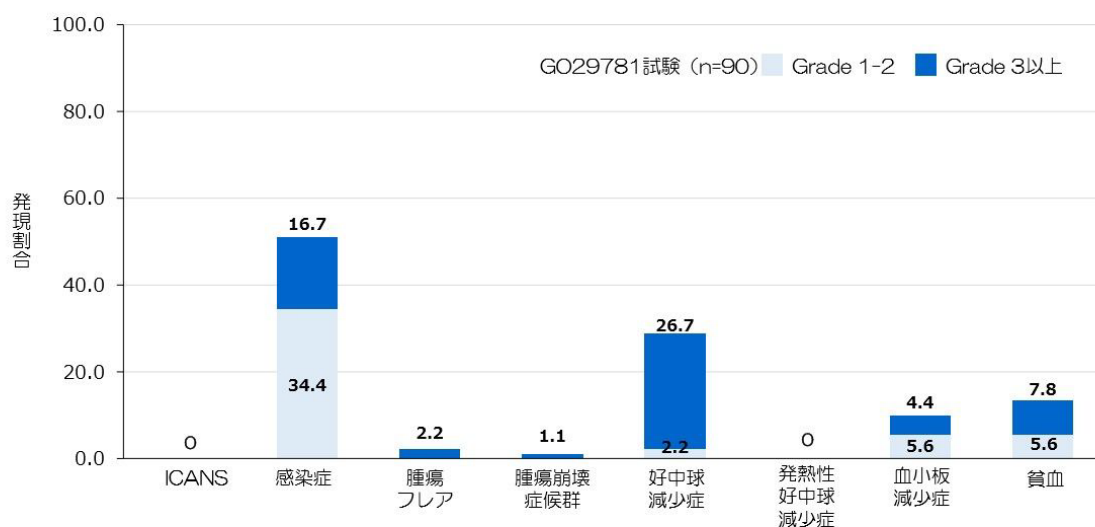
フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス support@scriptsasia.com

それ以降の発現はどんどん減ってくるようになりますので、基本的にはサイクル 1、Day15 のファーストフルドーズの安全性が確認できれば、あとは退院して、2 サイクル目からは外来で投与することになります。

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

承認時評価資料 : 海外第 I / II 相臨床試験 (GO29781試験)

51

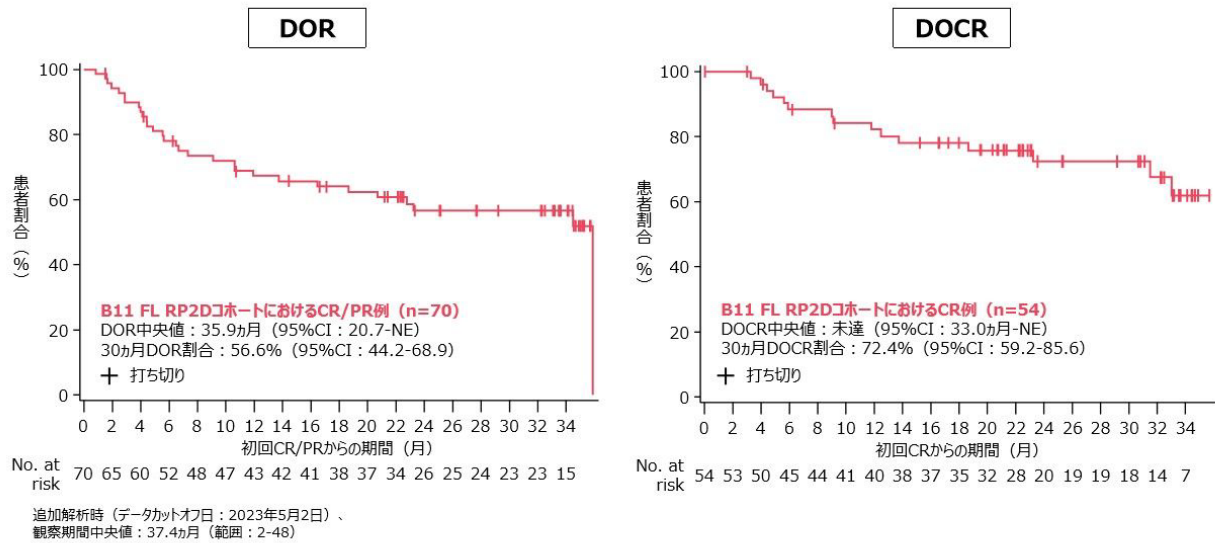
それ以外に注意すべき有害事象としてざっと挙げているのが、これは感染症も当然サードライン以降の濾胞性リンパ腫ですので、もともと免疫力が落ちているような患者さんが対象になっていますから、感染症も十分注意しなきゃいけない有害事象であることは、これはリンパ腫治療全般として同様に注意する必要があります。

また、この薬剤は特に好中球減少症が一定の頻度で起こりますので、こういったことも注意が必要だし、場合によっては G-CSF のサポートなんかも行う。こういったことによる、発熱が起こらないかという管理も必要になります。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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



Sehn LH, et al. Blood. 2025; 145(7):708-719
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。

52

この3年のフォローアップデータが報告されています。

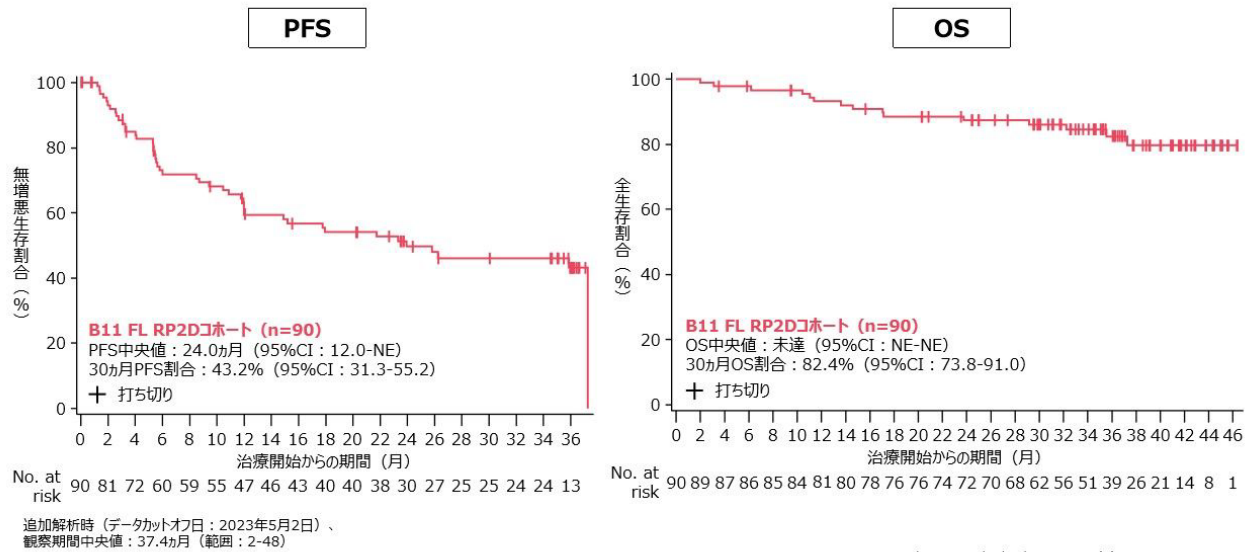
先ほど申し上げた Duration of CR、先ほどの18.3カ月の最初の報告のときには、中央値が22.8カ月ですから2年弱でしたけれども、このときはさらに観察期間を延ばすと Median には未到達で、30カ月の Duration of CR が72%です。

最大1年間の固定期間の治療によって、30カ月の時点で72.4%の人でCRが持続しているのは、これは大変重要なデータであると思います。治療が終わった途端に、どっと再発が出てくるようなものではないということでもあります。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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



53

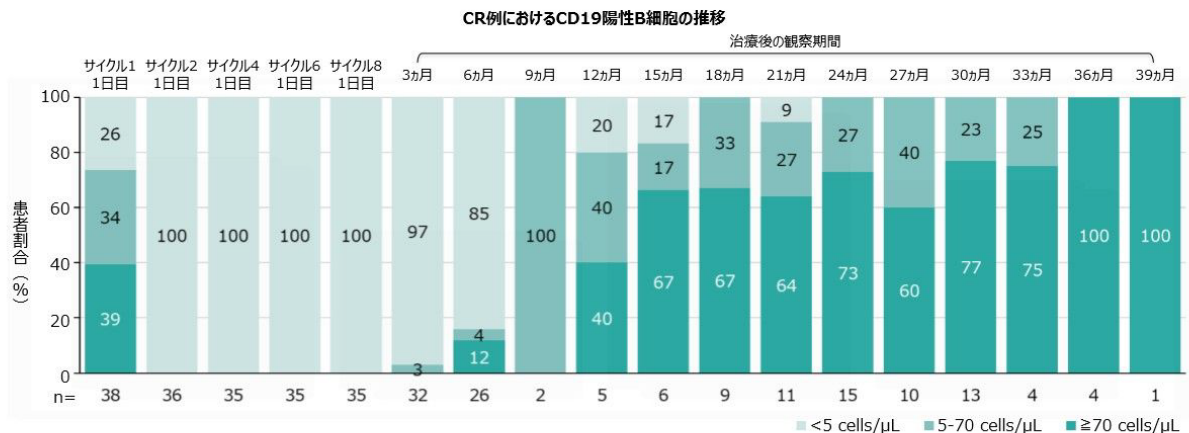
PFS と OS に関しては、ご覧のとおりです。

B細胞の枯渇と回復状況 (GO29781試験3y Follow-Up Data)

CR例における末梢血中のB細胞枯渇 (<5 cells/ μ 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 cells/ μ 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 cells/ μ 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。



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。]

54

こういった系統の薬剤でまた注意しなきゃいけないものとしては、これはB細胞を強力に減らします。いわゆるB細胞枯渇療法ですので、正常なものと一緒に減っちゃうわけですね。CD20が発現していれば。CD20は成熟B細胞の大半に発現していますので、当然B細胞はリンパ腫細胞だけではなくて、正常なものも減らしてしまいます。

サポート

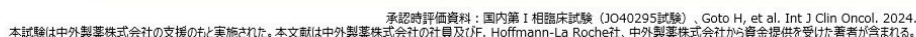
日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

これは完全に個人的なまた意見ですけれども、こういったこともあるので、やはり固定治療期間は大変毒性マネジメントの点でも重要でありまして、これを続けている限り B 細胞がなかなか回復してこないんですね。なので治療をやめられる点は、回復した後の B 細胞の回復も期待できますから、そういった点でも固定治療期間は、臨床的には大変重要なメッセージをはらんでいると思います。

【 目 的 】 再発又は難治性のFL患者を対象として、ルン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 】 ルンスミオを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。



国内試験は、先ほど申し上げた海外試験と全く同様なやり方で行われております。

ベースラインの患者背景

N=19		N=19	
年齢中央値、歳（範囲）		前治療レジメン数（範囲）	
		3 (2-5)	
男性		前治療の種類	抗CD20抗体
			19 (100%)
ECOG PS			アルキル化剤
O			19 (100%)
1			PI3K阻害剤
			17 (89.5%)
Ann Arbor分類			IMiD
I-II			1 (5.3%)
III-IV			CAR-T
			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1相臨床試験（JO40295試験）、Goto H, et al. Int J Clin Oncol. 2024.

57

ただ日本でのデータですので、これはやはり大変重要なわけですが、19人が登録されて、患者年齢中央値は72歳ですから、先ほどの海外試験のMedianが60歳でしたので、より高齢の患者さんが入っていることになります。

これはほかの臨床試験とかでもやって、同じような傾向がありますけれども、国内でやると比較的、海外よりも高い年齢の方が入ってくることはよくあることです。そういった中でも安全性とか有効性に関しては遜色がないこと、ものによっては海外よりもデータ良いなんていうこともよくありますけれども、そういったことで、それは日本の医者、もしかしたらマネジメントが良いのかもしれませんが、そういったデータも示されています。

とにかく日本人患者において、毒性が極端に違わないとか、有効性なんかで懸念がないか、予想されないような事象が起きないかといったことを見るためのデータとしては、大変重要であると思います。

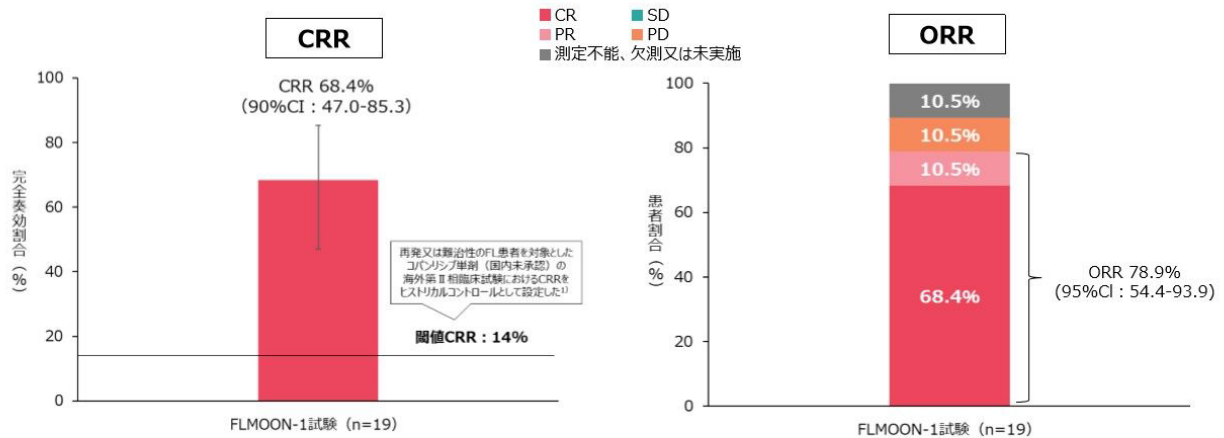
前治療のレジメン数は、同様に3レジメンであります。Double refractory、それからPOD24は海外よりもやや少ないことになっております。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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の下限値は閾値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)

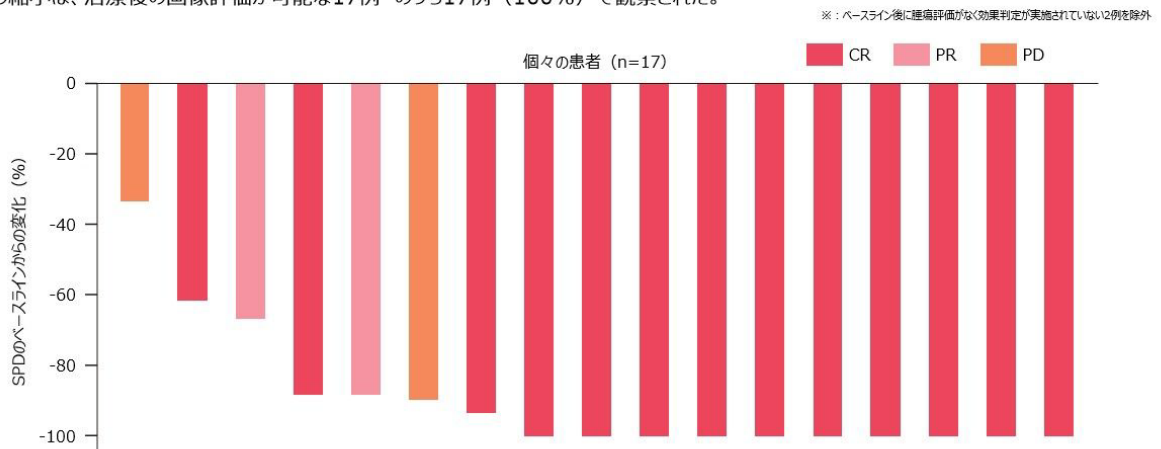
1) Dreyling M, et al. J Clin Oncol. 2017; 35 (35) : 3898-3905. [利益相反: 本文献はF. Hoffmann-La Roche社から資金提供を受けた著者が含まれる。]
承認時評価資料: 国内第 I 相臨床試験 (JO40295試験) 、Goto H, et al. Int J Clin Oncol. 2024.

58

CRR は 68.4%、ORR は 78.9%で、大変に良好なやはりデータが示されています。

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。



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.

59

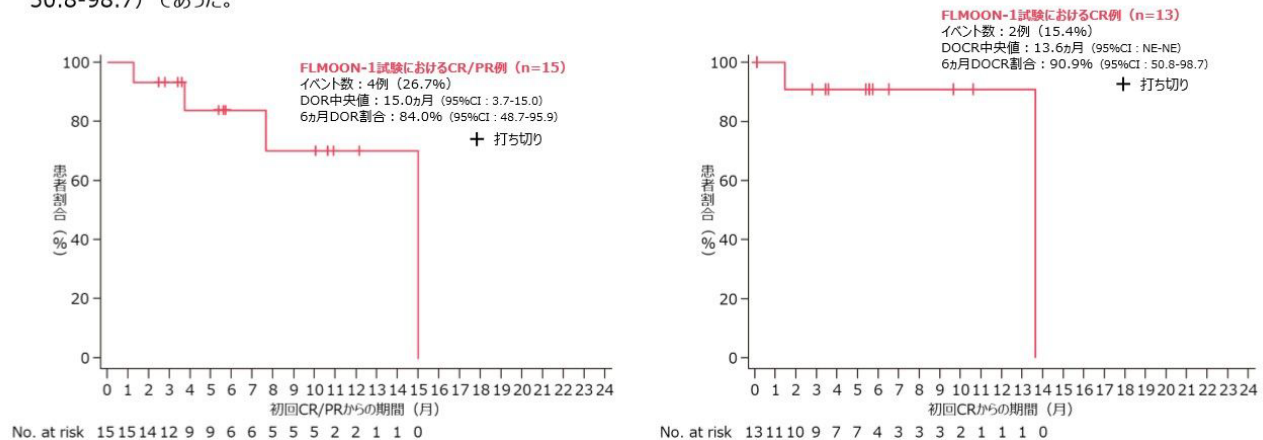
それからこのウォーターフォールプロット、腫瘍縮小効果も全例で、全ての患者さんで何かしらの腫瘍縮小が得られていることが分かります。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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)

承認時評価資料 : 国内第1相臨床試験 (JO40295試験) 、Goto H, et al. Int J Clin Oncol. 2024.

60

奏効持続期間、それから完全奏効持続期間も大変良好であることは、お示ししているとおりです。ただ、やはり少数例でのデータですので、もちろんこれは確定的なデータというよりは、あくまでも探索的なデータではありますが、ただご覧のとおりの大変良好な成績であるということです。

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
带状疱疹	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1相臨床試験 (JO40295試験) 、Goto H, et al. Int J Clin Oncol. 2024.

61

毒性に関してもあまり大きな違いは、海外のものとは比べてはありません。

サポート

日本

050-5212-7790

フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス support@scriptsasia.com



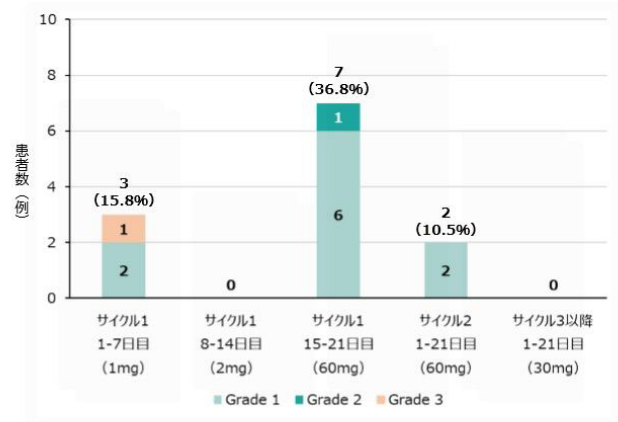
CRS（サイトカイン放出症候群）の発現状況

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」「食食細胞性組織壊死症」「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）



承認時評価資料：国内第1相臨床試験（JO40295試験）

63

ちょっと飛ばしますが、サイトカイン放出症候群に関しましても、海外のほうでも44%ぐらいでしたが、国内のほうでも47%。グレード3以上の重症なCRSも1人のみですので、ここに関しての発現状況も大きな違いはありません。この発現するタイミングもサイクル1、Day1。あるいはサイクル1、Day15。ここで二峰性を認めておりますので、このサイトカイン放出症候群の発現状況も、特に変わりはないことになります。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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。

64

これはまとめのスライドになります。

再発濾胞性リンパ腫とルンスミオ、モスネツズマブへの期待ということですが、再発抵抗性濾胞性リンパ腫に対して、複数の新規治療が開発されていますが、治療ラインが進むごとにその治療成績は不良でした。ルンスミオは抗 CD20/CD3 二重特異性抗体として、サードライン以降の再発濾胞性リンパ腫、グレード 1 から 3A に対して、日本で初めて承認されました。

固定治療期間でありますけれども、POD24 イベントの既往の有無によらず、長期の奏効持続期間が示され、かつ毒性は管理可能な範囲で収まっている点であります。

こういった点から、このルンスミオ、モスネツズマブはサードライン以降の再発濾胞性リンパ腫に対する、有望な治療選択肢の一つになっていることは間違いないと思います。

雑多な話になったかもしれませんが、私のほうからは以上です。ご清聴ありがとうございました。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

質疑応答

宮田 [M]：ありがとうございます。これより、質疑応答に移らせていただきます。大変恐れ入りますが、より多くの方にご質問いただくため、ご質問はお1人2問までとさせていただきます。ご協力をお願いいたします。なお、ご質問内容の音声はプレゼンテーションとともに後日、当社ウェブサイトに掲載させていただきますので、あらかじめご了承ください。

若尾 [Q]：JP モルガンの若尾と申します。大変貴重なプレゼンテーション、ありがとうございます。大変よく分かりました。丸山先生に一つと青木さんに一つ、お伺いしたいです。

まず丸山先生にお伺いしたいのが、今のサードライン以降の治療選択肢として挙げていただいているのですが、今時点でCD20であったりとか、CAR-T だったりとかが使われていると思うんですけれども、今の現状をもう少し教えていただきたい。

あと今回お示しいただいたデータを拝見すると非常に有望なのでサードライン以降にはルンスミオを使うべきなのかなと素人ながらに思ったのですが、その理解でよいのか。もし何かハードルになるようなところもあれば知りたいです。

併せて最近、もう一つ承認されているものもあると思うので、エプキンリというんですかね。こちらと比べてどうなのかという点も、教えていただけますと助かります。これが一つ目です。

丸山 [A]：まず私のほうからお話しさせていただきますが、現在の濾胞性リンパ腫治療体系としては、今日お話しした中にも一部含まれていました、ファーストラインとしては抗CD20抗体併用の化学療法、主に最近ではベンダムスチンが併用されることが多くなっていると思いますが、プラス維持療法が標準治療として、多く行われていると思います。

その後のセカンドラインとしては、これは結構施設によって違うのですが、少なくとも当院ではリツキシマブ、プラスレナリドミドのセカンドラインが、プラクティスとして行う場合は大半を占めています。

そうすると次はサードラインとなります。サードラインの場合は、今までは例えばベンダムスチンの再治療という方法などもありますし、それ以外の化学療法との併用もありますし。

あるいは比較的最近承認されたものとしては、タゼメトスタットという経口薬があります。タゼメトスタットはEZH2変異陽性の、再発のサードライン以降の濾胞性リンパ腫に対して適応を取得していて、これは大変よく効きます。EZH2変異陽性の濾胞性リンパ腫に対して。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

ただこの問題は、EZH2 変異陽性を確認する必要があって。濾胞性リンパ腫のうち、この変異の陽性が確認される患者は 20%弱です。なので 5 人調べて 1 人陽性になるかどうかということですので、当然多くはタゼメトスタットの対象になりません。

モスネツズマブは再発濾胞性リンパ腫のサードライン以降のものに対して、基本的には全て適応になりますので、そういった点からもこのサードライン以降のアンメットメディカルニーズは非常に高い領域でしたから、この薬剤が出てきたことによって、比較的高い確率でモスネツズマブが選択される可能性が高いのではないかと考えています。

もう一つ、最後にご質問いただいた同型薬のエプコリタマブ、これが DLBCL に対しては先行して承認されていて、このたび再発濾胞性リンパ腫の、しかも同じ対象に対して適応拡大された点においては、これは今まさにいろいろと議論があるところでありまして。どういう状況でどちらを使うか、どうだったらどちらを使うかは、まだはっきりとした定まった見解はありません。

今日はあまりエプコリタマブのことは詳細はお話ししませんが、それぞれ例えば CRS の発現する頻度、あるいは CRS を発現するための予防方法、併用薬であったり、投与方法が同じではないです。

またモスネツズマブ単独による濾胞性リンパ腫全体、あるいは悪性度が上がったような、形質転換したようなものに対する有効性も、両剤は全く同じではない。あるいは投与期間が違う。そういった異なる点がありますので、その異なる点を認識した上で、患者さんの状況によって使い分けるしかないのが、今のところのわれわれのざっくりとした、統一されていないんですけれども、統一見解となるかなと思います。

若尾 [Q]：大変よく分かりました。二つ目がこの薬の市場性について、可能であればコメントいただきたいです。

厚労省の資料を拝見しますと、ピーク時の売上が 286 億円ということで、対象の患者数が 1,200 人ということなんですけれども、こちらの算出の前提となっているシェア、もし可能であればどういう前提で置いた数字になっているのか、教えていただけませんかでしょうか。

青木 [A]：ありがとうございます。青木のほうからご回答させていただきます。大変申し訳ないのですが、シェアの部分に関しては今は非公開とさせていただいておりますので、ただわれわれはなるべく先ほど申しましたルンスミオの特徴、丸山先生からもご紹介があった有効性の部分、ないしは Fixed duration であるがゆえに B-cell がまた復活している、回復してくる点も含めまして、われわれは多くのメリットをルンスミオは持っている。

サポート

日本

050-5212-7790

フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス support@scriptsasias.com



先生にご紹介いただいた CAR-T 療法と比べましても、われわれは期待できる、ポテンシャルを持つ薬剤ではないかなと考えておりますので、その点もご考慮いただきながら、われわれは算出したとお考えいただければと思っております。すみません。

若尾 [Q]：そうしますと対象患者数、潜在的な患者数も教えていただけないですね。

青木 [A]：潜在的な患者数というところも、非開示とさせていただいています。というのも各会社さん、取ってきているソースも違っていると思いますので、その点に関しましても非開示とさせていただきます。すみません。

若尾 [M]：よく分かりました、ありがとうございます。以上です。

宮田 [M]：前のこちらの方をお願いいたします。

橋口 [Q]：大和証券の橋口と申します。二つあります。一つ目が将来的なファーストラインなどに適応が拡大した場合に、どの程度積極的に使える薬剤になりそうかということについてです。

CRS のリスクもある中で、そのコントロールがどの程度できるか。医療機関によっても体制がどの程度そろっているかだとか、先生方によってもご経験が、現状ではまだだいぶ差があるのかなと理解しているんですけれども。

そういった状況の中で、もちろん有効性がどの程度今後の臨床試験で示されるかにもよるんでしょうが、ファーストライン、より早期の段階、ほかにももちろん選択肢がさまざまある患者さんに、現時点でどの程度積極的に使えそうな薬剤かというところのご期待を、丸山先生のご意見をお聞かせいただけないでしょうか。

丸山 [A]：分かりました。現在私の、端的にお答えすると、ファーストラインから、モスネツズマブかどうかは分かりませんが、二重特異性抗体の初回からの第 3 相試験が複数、今もう動いているので、二重特異性抗体が初発の濾胞性リンパ腫治療の中に、標準治療として組み込まれてくる可能性は高いと思います。

全体的な治療開発動向としては、殺細胞性の抗がん剤治療を含まないような、いわゆるケモフリーレジメンの開発がさかんに行われています。それは細胞免疫療法を最初に使うとしても、その後、例えば CAR-T 細胞療法などを使うにしても、例えば T 細胞の機能をできるだけ落とさないとか、そういった長期的な、再発を繰り返す治療が困難な疾患ですので、最初ワンポイントじゃなくて、全体的な治療のシークエンスを考えていかなきゃいけない対象ですので。そういったケモフリーレジメンの開発が現在、やはり主流として行われています。

サポート

日本 050-5212-7790

フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

その中で、この二重特異性抗体の占める位置づけは大きいと思っていますので、将来的にはファーストラインに組み込まれる可能性は高いと思います。ただ、それが全ての濾胞性リンパ腫の患者さんに対して、現在ある治療と全て置き換わるかは、これはまさに臨床試験の結果次第だろうと思います。

橋口 [Q]：ありがとうございます。2 点目が、皮下注製剤はどういう用法用量で開発されているのかということです。

ステップドーズですとか、あるいは投与期間の設定の仕方など、単なる投与経路の違い以外で使い方に違いがあるようでしたら、教えていただけますでしょうか。

青木 [A]：ありがとうございます。私、青木のほうからご説明させていただきます。皮下注製剤は現在、開発中というところでございまして、もちろん用法も用量も異なってくることもございますので、この場で具体的にご紹介することは差し控えさせていただきますが、現行の 1 ミリ、30 ミリの用量でもない、具体的にいいますと 5 ミリ、45 ミリが今現在、開発中となります。

ルンスミオに関しましては現在、レイトフェーズでの開発に移行しておりますので、近い将来、日本でもご使用いただけることになるのではないかなと考えている次第でございます。

橋口 [Q]：Fixed duration の考え方はどう違いますか。

青木 [A]：Fixed duration に関しましては、これは中外、ロシュグループのこだわりがございますので、皮下注製剤であっても、そこは継続して開発している状況です。

橋口 [M]：ありがとうございました。

宮田 [M]：ありがとうございました。では隣の方、お願いいたします。

横山 [Q]：日経メディカルの横山と申します。先ほどの方の質問と類似するのがまず第 1 点、お伺いしたいのですが、エプコリタマブとの使い分けについてです。先生、違う試験について得た結果でちょっと差があるといういい方をされていますけれども、それは本当にその認識で使っているのかどうか。まず、それをお伺いしたいのですが。

丸山 [A]：大変鋭いご質問で、ありがとうございます。もちろん違う試験同士の有効性とか安全性とかを同等に、同じ土俵で比べることはできません。

できませんが、私が申し上げているのは、やや自分の使用経験などに基づいている点もありますけれど、モスネツズマブは、濾胞性リンパ腫に対する有効性は、単剤の場合ですね、非常に高いのは今日、お示ししたとおりです。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

一方でおそらくモスネツズマブは適応ありませんけれども、びまん性大細胞型リンパ腫に対する単剤での治療成績は、例えばエプコリタマブ、あるいはそのほか開発されているほかの二重特異性抗体よりは、おそらくやや低い可能性があると思っています。

そうすると、これはあまりサイエンティフィックな話を今からしないんですけれども、濾胞性リンパ腫として治療されているけれども、ややこれまでよりも進行が速くなっている。つまり濾胞性リンパ腫からアグレッシブな成分が出てきているかもしれない、あるいは臨床的にはよりアグレッシブになっていると見なさざるを得ないような方を、例えば診断として濾胞性リンパ腫しか付いていないので濾胞性リンパ腫として治療せざるを得ないような場合に、例えばモスネツズマブとエプコリタマブの両剤があった場合は、エプコリタマブは再発したびまん性大細胞型リンパ腫に対して、単剤の十分なデータがありますから、そういったときにはおそらくエプコリタマブを選択することがあるのかなとは。これは完全に私の意見ですが、そういったかなり漠然とした使い分けですけれども、そういった意味で申し上げました。

横山 [Q]：そうすると、まだ明確にどう使い分けたいかは、はっきりはしていないという。

丸山 [A]：全くないです。どう使い分けるかというのは。

横山 [Q]：あと最初のほうで先生、OS が差がないから、リツキシマブもオビヌツズマブもどちらも並列だとおっしゃいましたが、ここがサードライン以降になった場合に CRR が当然、プライマリーエンドポイントで、しかもフェーズ 1/2 のデータしかないのでは仕方ないのかもしれませんが、最終的にはやっぱり OS がポイントになるかと思うのですが。それがまた出てくれば、最終的にはこの辺の順番が変わるという理解でよろしいのでしょうか。

丸山 [M]：順番というのは。

横山 [Q]：順番というか、どういう治療シーケンスに。

丸山 [A]：優先順位ということですね。OS に差が出れば、もちろんその優先順位は最上位にくるのは間違いないと思います。ただ OS に差がついたことの、何のデータと比較したかによると思います。

ただ一般論としては現状、まだ PFS での差が濾胞性リンパ腫で OS の差にちゃんとつながるものはむしろ少ないので、まだなんともいえないと思います。例えば既報と比べると、おそらくこういった新規薬剤、二重特異性抗体のデータは OS も良くなる可能性がありますけれども、ただそれは比較試験で検討されたものではないので、優先順位は上がるかもしれませんが、それが確立したものには、なかなかないということだと思います。

サポート

日本

050-5212-7790

フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス support@scriptsasia.com

横山 [Q]：分かりました。あと一つ、シークエンスについてお伺いしたいです。CAR-T cell という選択肢もあるわけですが、CAR-T と二重特異性抗体、どの順番で使ったらいいのか。さらにはどちらかを先に使ったことによって、その残った側の薬剤の効果への影響をどう考えればいいのか。もしくは、あとはこれは固定期間投与ですから、増悪した場合に再導入も可能なのかどうか。この点を教えてください。

丸山 [A]：ありがとうございます。いずれも大変重要なご質問だと思います。まず CAR-T 細胞療法との使い分けに関しても、あまり明確な治療順を決める根拠は残念ながらありません。

まず CAR-T 細胞療法が先に臨床導入されているので、主に海外からのリアルワールドデータなどに基づくと、例えば CAR-T 細胞療法後の再発濾胞性リンパ腫に対して、モスネツズマブを含む二重特異性抗体は十分に有効性が、発現が確認される報告はあります。

また、最近では、モスネツズマブに限らず二重特異性抗体を先にやって、その後 CAR-T 細胞療法をやっても、あまり CAR-T 細胞療法の効果に影響がないという報告も出始めています。

そういった点から、どちらを先にやるか、しかも現在使える CAR-T 細胞療法と現在使える二重特異性抗体はターゲットが違うので、CD20 と CD19。なので、そこではあまりコンフリクトはないだろうと思います。

これも完全に個人的な意見ですが、CAR-T 細胞療法によって治療が期待できるのかという点は、やはり大変順番を考える上で重要で、再発のびまん性大細胞型リンパ腫に対しては一定の割合で治療が期待できます、CAR-T 細胞療法で。

ただ今のところ、濾胞性リンパ腫を対象とした長期フォローアップデータも少しずつ出ていますが、CAR-T 細胞療法で。まだ PFS、あるいは Duration of Response のカーブが平坦にならないんですね。ですので、濾胞性リンパ腫に対する CAR-T 細胞療法は、まだ今のところ治療をもたらし得る治療手段とは、残念ながらコンセンサスはないです。

そうなってくると、より毒性が管理しやすいものや、あるいは例えば CAR-T 細胞療法が終わった後に一部の患者さんはすごい血球減少が起きて、それが遷延したり、あるいは重症な免疫不全によって合併症を起こしたりということが、一定の割合で生じ得ます。それは頻度としては二重特異性抗体よりも高いです。

そういったことからすると濾胞性リンパ腫の再発に対しては、私の個人的な意見ですね、は二重特異性抗体をおそらく先にするほうが、よりリーズナブルであろうと考えています。

横山 [M]：どうもありがとうございました。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

宮田 [M]：ありがとうございました。会場でご質問のある方、では一番前の方、お願いいたします。

酒井 [Q]：UBS 証券の酒井と申します。今のお話の続きを確認を含めてお聞きしたいのですが、33 ページの表だと思うんですけども、治療選択肢というものです。

今の先生のお話ですと、これはサードラインということもありますが、ファーストライン、セカンドラインに関しては、基本的には大きな治療法の考え方、変化はないという理解でよろしいでしょうか。

それからベンダムスチンという製品の名前が出てきましたけれども、これは結構古い製品だと思います。この製品の今後の使われ方、これはまだ十分市場で耐えうるのかどうか。この辺を含めてお聞きしたいです。

丸山 [A]：ありがとうございます。ファーストライン、セカンドラインの治療方法が現時点で大きく変わるかというと、おそらく変わらないです。

今、例えばファーストラインでの臨床試験がやられていますし、最近セカンドラインを含む濾胞性リンパ腫の再発に対して、全く全然別のクラスの薬剤でのフェーズ 3 の結果が最近、公表されたので、そういったものがセカンドラインに加わってくることは、近い将来に見込まれますが、ただ治療体系として大きくはまだ変わらないと思います。

つまり初回治療は CD20 抗体併用の化学療法、プラスマイナス維持療法。セカンドラインでリツキシマブ、プラスレナリドミド、プラスマイナス α というかたちにおそらくなってくると思います。

ベンダムスチンの位置づけに関しても、現状はまだ変わらないと思います。ただベンダムスチンは、特に CAR-T 細胞療法を行う前に早い段階、しかもベンダムスチンからの治療期間があまり空いていない状況での CAR-T 細胞療法は、完全にネガティブに働く。つまりベンダムスチンは強力に T 細胞、しかも CD4、CD8 両方とも減らしちゃうので、CAR-T 細胞療法の治療成績にも、あるいは作製に対して影響を与えることは分かっています。

ベンダムスチンを使うという主に初回治療ですけども、その位置づけは、おそらくまだ変わらない。ただ今後、再発してきたときに CAR-T 細胞療法などを考える患者、あるいは二重特異性抗体もそうですけれども、そういった患者さんに対するベンダムスチンの使用は、現在でもそうですが、今後も控えられると思います。

特に今日お話しした中で、POD24 ということを申し上げましたが、多くの患者では CD20 抗体併用のベンダムスチン療法、BR とか BG とかで維持療法をやっても、長期、数年の治療の間がとれ

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

ますので、そういった患者さんは、おそらく初回のベンダムスチンの使用は、その後の細胞免疫療法への与える影響は、あまり気にしなくていい。

ただ、その中で問題になる、しかもより予後を改善、注意しなきゃいけない POD24 のイベントが初回治療をやってすぐ起きてしまうと、それはまさに CAR-T 細胞療法、二重特異性抗体に対してもネガティブに働く可能性が高いので、そういったことから初回治療からの二重特異性抗体併用療法により、POD24 のイベントを減らすとかいったことはまた別の、ご質問からは少しずれるかもしれませんが、そういった点からも期待はされているということです。

お答えとしては、繰り返しになりますけれども、現状はまだ状況は変わらないということです。

酒井 [Q]：分かりました、ありがとうございます。それからもう一つ、確か T cell の復活、回復というお言葉があったんじゃないかと思えますけれども。これについてはどのかたちで立証されているのか。なんらかのかたちでの論文のようなものが出ているのかどうか、それを確認したいのですが、よろしいですか。

丸山 [A]：今日お話しした中では、T ではなくて B ですね。B の回復の話をスライドの中でお話ししました。あのデータは B 細胞の数で見えています。それは数は末梢血に出ている B 細胞、リンパ球のサブセットを見れば B かどうかは分かるので、それで見えているということです。

酒井 [M]：分かりました。ありがとうございます。

佐賀 [Q]：フリーライターの佐賀です。青木さんに 2 点、確認です。

この Fixed duration のこだわりということですが、ルンスミオに対して開発しているほかの濾胞性リンパ腫の治療ライン、あるいは NHL に対する適応拡大に関しても、Fixed duration が適用されているという理解でよろしいでしょうか。

青木 [A]：ありがとうございます。その理解でよろしいかと思えます。

佐賀 [Q]：例えば、これでいえばルンスミオは Fix して、レナリドミドだけを続けるとか、そういうデザインになるんですか。

青木 [A]：具体的な投与スケジュールについてはお伝えできませんが、レナリドミドに関しましてもある一程度で終了するというかたちになっています。

この背景は先ほども申しましたように、やはり今まで中外製薬、ロシュグループが、先生からご紹介がありましたスタディもそうですけれども、やはり一定期間で終了する。維持療法も入っていましたが、今回はわれわれ、その維持療法を単剤、サードラインに関しては、それすらもなく Fix で

サポート

日本

050-5212-7790

フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス support@scriptsasias.com

したいという、先生方から、患者さん方から、やっぱり思いを聞くと、なかなか増悪まで続けましょうという治療開発はできないところになると。

佐賀 [Q] : 分かりました。それから、あと丸山先生、先ほどのシークエンスのことで確認なんですけれども、このルンスミオを使って Fixed duration で終えた後に再燃した場合、CAR-T のお話ができましたけれども、ルンスミオを再投与することを考慮すべき患者さんの像というのは、どういうことでしょうか。

丸山 [A] :

モスネツズマブの再投与については、すごく限られたデータですけれども、一応再投与のデータはありまして。それは先ほどお示した 3 年フォローアップデータより、さらに長いフォローアップデータの結果が、昨年の ASH で報告されていますけれども、その中の一部に含まれています。

固定治療期間で、しかも長くフォローアップしているから、結果として再投与した人が観察されたということなんですけれども、まだそれは数人、5 人ぐらいのデータですけれども、再投与した人の奏効は非常に良いです。

なのでモスネツズマブを投与して治療が終わって、十分な奏効が得られて、奏効期間がどれぐらいが適切かはまだ、これも詳細なデータはありませんが、一般論としてはおそらく 1 年とか、それぐらいは少なくとも奏効持続期間が得られている患者さんにおいては、再投与によって再び効果が得られる可能性は高いと思います。

そういった方に再投与がいいのか CAR-T がいいのかというのも、データがない状況です。

佐賀 [M] : 分かりました。ありがとうございました。

村岡 [Q] : ありがとうございます。モルガン・スタンレーの村岡と申します。

先生にお聞きしたいのですが、先ほどの質問の確認みたいな質問なのですが、CAR-T とバイスペシフィックという、非常にシンプルに捉えた構図で私は聞いていたのですが、FL と DLBCL で、さっきのお話からすると DLBCL では CAR-T をまず先に使って、その後バイスペ。FL だとその逆で、バイスペを先に使ってから CAR-T というほうがリーズナブルと、そんな理解で、すごい雑な質問なんですけれども、よろしいのでしょうか。

丸山 [A] : ご質問ありがとうございます。おおむねそういうご理解でいいと思います。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

おおむねというのは、これはだから完全に相当に私見が含まれた回答になりますけれども、DLBCL に対しては治癒が期待できるので、CAR-T 細胞療法の優先順位が高いと申し上げたのはそのとおりで、そのご理解のとおりです。

特に初回治療抵抗性、あるいは1年以内の再発といったびまん性大細胞型リンパ腫の患者さんの2次治療としては、CAR-T 細胞療法を行うことが標準治療です。なので、これまでは自家移植でしたけれども、セカンドラインに関しては。そういった初回治療抵抗性、あるいは早期再発の患者さんは、第3相比較試験で、CAR-T 細胞療法は自家移植よりも優れていることが示されているので、特に自家移植の対象になるのは若年患者ですから、そういった患者さんに対してはむしろ CAR-T 細胞療法を標準治療として、最優先で検討する必要があります。

サードライン以降に関しては、そういった確固たるフェーズ3のデータがまだないので、そういった患者さんにおいては CAR-T 細胞療法と、それから二重特異性抗体は、基本的にはエビデンス上は並列になりますが、ただご指摘のとおり、DLBCL であればサードライン以降でも CAR-T 細胞療法によって治癒が期待できる一群がいるので。そういった患者さんで CAR-T 細胞療法にアクセスができるような患者であって、しかも若年者であれば、むしろ CAR-T 細胞療法の優先順位は高いと思います。

ということで、CAR-T とバイスペの順番が疾患によって異なるとお答えいたしました。答えになっていますでしょうか。

村岡 [Q]：ありがとうございます。サイエンスとか医学の視点ではないのかもしれないんですけれども、やっぱり CAR-T って治療としてはとてもとても面倒というか、大変というか、イメージがあるのですが。そこが先生方の、どっちを先に使う、使わない、バイスペと CAR-T をという、そういう判断にはあまりならないものなんですか。それともやはり大変な治療は、どうしても後ろに回しちゃうよね、ということになるのでしょうか。

丸山 [A]：その点も大変重要なご指摘でありまして、現実的にはそういった点は CAR-T 細胞療法の実施に大きな影響を与えています、現状としても。

それは実施施設がなかなか大きく増えていかない、それはいろいろな施設要件などの影響もありますけれども、しかもおっしゃるように CAR-T 細胞療法はいろいろ煩雑ですので、そういった点から実際に待てないとか、あるいはアクセスの点で CAR-T 細胞療法を紹介するタイミングがないとか、そういったことが実際に起きていますから。そういった患者さんは、現実的には二重特異性抗体が行われていると思います。

サポート

日本

050-5212-7790

フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス support@scriptsasia.com

村岡 [M]：分かりました、ありがとうございます。以上です。

宮田 [M]：ありがとうございました。続きまして、サンフォード・C・バーンスタイン証券、曾木様。よろしくお願いします。

曾木 [Q]：質問を取っていただいて、ありがとうございます。先ほどから、Fixed duration に関しては御社とロシュ社とのコミットメントというお話だったんですけれども。そもそも MOA から考えて、B cell 枯渇治療であるので、1 回枯渇してしまったら malignant な B cell はなくなるということで、そもそも継続治療が必要ないという話なんでしょうか。

青木 [A]：ありがとうございます。今言われたところに関しましては、頭の中のストーリーとしてはそういう形になるんですけれども。もともと血液がん、特に follicular、DLBCL、われわれが持っているリツキシマブ、オビヌツズマブも含めてそうですが、基本的に disease progression まで継続していないレジメンが多うございましたので。今回に関しても基本的にそのコンセプトを採用して、Fixed duration とさせていただいた形です。

基本的な原理はそういうお考えに近いとは思いますが、基本的な治療の歴史から考えて、そういうこだわりを持っていることになります。

曾木 [M]：分かりました。ありがとうございます。

宮田 [M]：ありがとうございました。ほかにご質問のある方、いらっしゃいますでしょうか。会場でも Zoom ウェビナーでも結構でございます。それではご質問がないようでございますので、こちらで質疑応答セッションを終了とさせていただきます。

以上をもちまして、中外製薬、ルンスミオ説明会を終了いたします。追加のご質問がございます方は別途、広報 IR 部までお問合せください。電話番号、およびメールアドレスは、プレゼンテーション資料の最後のページに記載されております。

なお会場の皆様には机の上に、Zoom からご参加の皆様には Zoom 上にアンケートをご準備しております。次回以降の参考とさせていただきたく、ご協力をお願い申し上げます。

本日はお忙しいところご参加くださいまして、誠にありがとうございました。これにて失礼いたします。

[了]

脚注

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

1. 音声不明瞭な箇所に付いては[音声不明瞭]と記載
2. 会話は[Q]は質問、[A]は回答、[M]はそのどちらでもない場合を示す

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



免責事項

本資料で提供されるコンテンツの信憑性、正確性、完全性、最新性、網羅性、適時性等について、SCRIPTS Asia 株式会社（以下、「当社」という）は一切の瑕疵担保責任及び保証責任を負いません。

本資料または当社及びデータソース先の商標、商号は、当社との個別の書面契約なしでは、いかなる投資商品（価格、リターン、パフォーマンスが、本サービスに基づいている、または連動している投資商品、例えば金融派生商品、仕組商品、投資信託、投資資産等）の情報配信・取引・販売促進・広告宣伝に関連して使用をしてはなりません。

本資料を通じて利用者に提供された情報は、投資に関するアドバイスまたは証券売買の勧誘を目的としておりません。本資料を利用した利用者による一切の行為は、すべて利用者の責任で行っていただきます。かかる利用及び行為の結果についても、利用者が責任を負うものとします。

本資料に関連して利用者が被った損害、損失、費用、並びに、本資料の提供の中断、停止、利用不能、変更及び当社による利用者の情報の削除、利用者の登録の取消し等に関連して利用者が被った損害、損失、費用につき、当社及びデータソース先は賠償又は補償する責任を一切負わないものとします。なお、本項における「損害、損失、費用」には、直接的損害及び通常損害のみならず、逸失利益、事業機会の喪失、データの喪失、事業の中断、その他間接的、特別的、派生的若しくは付随的損害の全てを意味します。

本資料に含まれる全ての著作権等の知的財産権は、特に明示された場合を除いて、当社に帰属します。また、本資料において特に明示された場合を除いて、事前の同意なく、これら著作物等の全部又は一部について、複製、送信、表示、実施、配布（有料・無料を問いません）、ライセンスの付与、変更、事後の使用を目的としての保存、その他の使用をすることはできません。

本資料のコンテンツは、当社によって編集されている可能性があります。

サポート

日本 050-5212-7790
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com