目次

2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 背景 6
2.5.1.1.1 DLBCL の疫学 6
2.5.1.1.2 DLBCL の治療の現状と課題 7
2.5.1.2 臨床開発計画 8
2.5.1.2.1 海外での臨床開発の経緯及び計画 8
2.5.1.2.2 国内での臨床開発の経緯及び計画 9
2.5.1.3 臨床データパッケージ 9
2.5.1.4 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守 10
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.4 有効性の概括評価 14
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略 14
2.5.4.1.1 GO29365 試験 14
2.5.4.1.2 JO40762 試験 16
2.5.4.2 試験対象集団 16
2.5.4.3 CRR 17
2.5.4.4 OS 19
2.5.4.5 PFS 20
2.5.4.6 ORR 22
2.5.4.7 BORR 22
2.5.4.8 DOR 23
2.5.4.9 EFS 23
2.5.4.10 患者報告アウトカム 24
2.5.4.11 有効性成績のまとめ 24
2.5.5 安全性の概括評価 25
2.5.5.1 全般的な曝露状況 25
2.5.5.2 比較的よく見られる有害事象 26
2.5.5.3 死亡 32
2.5.5.4 その他の重篤な有害事象 36
2.5.5.5 その他の重要な有害事象 42
2.5.5.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 42
2.5.5.5.2 治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象 46
2.5.5.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 51
2.5.5.7 日本人と外国人の安全性プロファイルの比較 55

2.5.5.8　市販後経験 56
2.5.5.9　安全性成績のまとめ 56
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 57
2.5.6.1　治療の背景 57
2.5.6.1.1　疾患又は症状 57
2.5.6.1.2　現行の治療 57
2.5.6.2　ベネフィット 58
2.5.6.3　リスク 59
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 60
2.5.7　参考文献 60

表一覧

表 2.5.1.3-1　本申請に用いたデータパッケージ 10
表 2.5.2-1　試験と使用した製剤の一覧 11
表 2.5.2-2　使用した製剤と組成 11
表 2.5.4.3-1　PRA 時点の CRR の要約（GO29365試験，IRC 評価） 18
表 2.5.4.3-2　PRA 時点の CRR の要約（JO40762試験，主治医評価） 18
表 2.5.4.4-1　OS の要約（GO29365試験） 19
表 2.5.4.4-2　OS の要約（JO40762試験） 20
表 2.5.4.5-1　PET-CT を用いた PFS の要約（GO29365試験） 21
表 2.5.4.5-2　PFS の要約（JO40762試験，主治医評価） 21
表 2.5.5.1-1　曝露状況の要約（GO29365試験，JO40762試験） 26
表 2.5.5.2-1　発現率10%以上の重症度別の有害事象（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート） 28
表 2.5.5.2-2　発現率10%以上の重症度別の有害事象（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート） 31
表 2.5.5.2-3　発現率10%以上の重症度別の有害事象（JO40762試験） 32
表 2.5.5.3-1　死亡理由の内訳（GO29365試験） 33
表 2.5.5.3-2　死亡に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート） 34
表 2.5.5.3-3　死亡に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート） 35
表 2.5.5.4-1　重篤な有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート） 37
表 2.5.5.4-2　重篤な有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート） 40
表 2.5.5.4-3　重篤な有害事象の要約（JO40762試験） 42
表 2.5.5.5.1-1　いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート） 44
表 2.5.5.5.1-2　いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート） 45
表 2.5.5.5.1-3　いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（JO40762試験） 46
表 2.5.5.5.2-1　いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート） 48
表 2.5.5.5.2-2　いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約（GO29365

試験，第 II 相新剤型コホート） 50
表 2.5.5.5.2-3　いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約（JO40762試験） 51

図一覧

図 2.5.1.1.2-1　本邦における再発又は難治性の DLBCL の治療アルゴリズム 8
図 2.5.4.4-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（GO29365試験） 19
図 2.5.4.4-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（JO40762試験） 20
図 2.5.4.5-1　PET-CT を用いた PFS の Kaplan-Meier 曲線（GO29365試験，IRC 評価） 21
図 2.5.4.5-2　PET-CT を用いた PFS の Kaplan-Meier 曲線（JO40762試験，主治医評価） 22

略語一覧

略語	英名	和名
ABC	activated B-cell	活性化 B 細胞
acMMAE	antibody-conjugated monomethyl auristatin E	抗体結合型モノメチルアウリスタチン E
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	area under the concentration-time curve	薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC from 0 to infinity	無限大時間まで外挿した AUC
BG	bendamustine and obinutuzumab	ベンダムスチン及びオビヌツズマブ併用
BORR	best overall response rate	最良奏効割合
BR	bendamustine and rituximab	ベンダムスチン及びリツキシマブ併用
BSC	best supportive care	—
CAR-T	chimeric antigen receptor – T cell	キメラ抗原受容体遺伝子改変 T 細胞
CI	confidential interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C_{max}	maximum plasma drug concentration	最高血漿中薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
CR	complete response	完全奏効
CRR	complete response rate	完全奏効割合
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DOR	duration of response	奏効期間
ECG	electrocardiogram	心電図
EFS	event free survival	無イベント生存期間
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GCB	germinal center B-cell	胚中心 B 細胞
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験実施に関する基準
HDC/AHSCT	high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植併用大量化学療法
HDC/SCT	high-dose chemotherapy and stem cell transplantation	造血幹細胞移植併用大量化学療法
HR	hazard ratio	ハザード比
IPI	international prognostic index	国際予後指標
IRC	independent review comittiee	独立評価委員会
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
NHL	non-hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NOS	not otherwise specified	非特異型
ORR	objective response rate	客観的奏効割合
OS	overall survival	全生存期間
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
Pola + BR	polatuzumab vedotin, bendamustine and rituximab	ポラツズマブ　ベドチン，ベンダムスチン及びリツキシマブ併用
PRA	Primary Response Assessment	—
R-CHOP	rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone	リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及びプレドニゾロン併用
SD	stable disease	安定

略語	英名	和名
SMQ	standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

ポライビー点滴静注用（以下，本剤）はヒト化抗ヒト CD79b モノクローナル抗体（免疫グロブリン G1（IgG1））である MCDS4409A と，強力な有糸分裂阻害剤である monomethyl auristatin E（MMAE）を，プロテアーゼ切断性リンカーである maleimidocaproyl-valine-citrulline-p-aminobenzyloxycarbonyl（mc-vc-PAB）を介して結合させた抗体薬物複合体であるポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）を有効成分として含有する点滴静脈内注射剤である。

CD79b は，形質細胞を除くすべての成熟 B 細胞上に限定して発現する細胞表面抗原であり，ほぼすべての B 細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病（CLL）を含む大多数の B 細胞性悪性腫瘍で発現が認められる[1)]。CD79b に結合した抗体は速やかに細胞内移行することから，CD79b は細胞傷害性薬物を標的に送達するために理想的な抗原である[2),3)]。ポラツズマブ ベドチンは細胞内移行した後，リソソーム酵素によりリンカーが切断されて MMAE を遊離する。MMAE はチューブリンに結合して微小管ネットワークを分断することにより，細胞の分裂と増殖を阻害し，アポトーシスを誘導する[4)-6)]。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）又はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象として本剤，リツキシマブ及びベンダムスチン併用（Pola + BR）療法とリツキシマブ及びベンダムスチン併用（BR）療法の安全性及び有効性を比較検討する海外第 Ib/II 相臨床試験（GO29365試験）が実施された。GO29365試験で再発又は難治性の DLBCL 患者に対して Pola + BR 療法が BR 療法と比較して高い有効性を示すことが示され，Pola + BR 療法の忍容性が確認された。

また，日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者を対象として Pola + BR 療法の有効性及び安全性を検討する国内第 II 相臨床試験（JO40762試験）が実施された。その結果，GO29365試験と同様に Pola + BR 療法の有効性と安全性が確認された。

以上のことから，「再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」の効能・効果について承認申請を行うこととした。

2.5.1.1　背景

2.5.1.1.1　DLBCL の疫学

DLBCL は非ホジキンリンパ腫（NHL）の中で最も一般的な組織型であり，先進国では成人 NHL の25～35%を占めており，発展途上国ではさらに高い割合を占めると報告されている[7)]。

世界では2018年の NHL の年間罹患数は約51.0万人（男性：約28.5万人，女性：約22.5万人），年間死亡数は約24.9万人（男性：約14.6万人，女性：約10.3万人）と報告されている[8)]。したがって，世界の DLBCL の年間罹患者数は少なくとも約12.8万人～17.9万人，年間死亡者数は少なくとも約6.2万人～8.7万人と推計される。一方，本邦では2018年の悪性リンパ腫の年間罹患数は約3.2万人（男性：約1.8万人，女性：約1.5万人），年間死亡数は約1.3万人（男性：約0.7万人，女性：約0.6万人）と予測されている[9)]。本邦では DLBCL が悪性リンパ腫の約33.1～45.3%を占めていると報告されていることから[10),11)]，本邦の DLBCL の年間罹患者数は約1.1万人～1.4万人，年間死亡者数は約0.4万人～0.6万人と推計される。

DLBCL は全身の様々な臓器から発生し，典型的な全身症状は発熱，寝汗，体重減少である。

DLBCL は CD10，BCL6，MUM1/IRF-4などの免疫組織化学染色結果により，細胞起源に基づいて胚中心 B 細胞（GCB）型と活性化 B 細胞（ABC）型等の亜型に分類されるが[12)]，臨床試験を除き亜型による治療の層別化は行われていない[13)]。

DLBCL の病期分類には主に Ann Arbor 分類が用いられており，腫瘍の広がり，各臓器への転移などの進行度により，Stage I～IV に分類される[14)]。また，DLBCL の全生存期間（OS）に影響を及ぼす予後因子として年齢，血清 LDH，Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS），Ann Arbor 分類に基づく病期，節外病変数の5つが国際予後指

標（IPI）として特定されており，該当する予後因子の数によって「0又は1：Low」，「2：Low Intermediate」，「3：High Intermediate」，「4又は5：High」のリスクグループに分類している[15]。

2.5.1.1.2　DLBCL の治療の現状と課題

造血器腫瘍診療ガイドライン及び National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインで推奨される DLBCL に対する一次治療は，臨床病期によって分かれており，本邦及び海外のガイドライン間で大きな違いはない[13),16)]。限局期（Stage I/II）ではリツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及びプレドニゾロン併用（R-CHOP）療法と放射線療法の併用療法が推奨される。進行期（Stage III/IV）では放射線療法の有無やサイクル数等がガイドライン間で違いがあるものの，R-CHOP 療法がカテゴリー1で推奨されている点は同様である[13),16)]。DLBCL に対する一次治療としての R-CHOP 療法の成績は完全奏効割合（CRR）が約60～75%と報告されており[17),18)]，R-CHOP 療法は多くの患者で完全奏効（CR）及び治癒が期待できる治療法である。しかしながら，一次治療を受けた DLBCL の約1/3は治療抵抗性であるか，4年以内に再発することが報告されている[19)]。

造血器腫瘍診療ガイドライン及び NCCN ガイドラインで推奨される DLBCL に対する二次治療は，造血器腫瘍診療ガイドラインでは造血幹細胞移植併用大量化学療法（HDC/SCT）の適応の有無，NCCN ガイドラインでは移植適応の有無で分かれている[13),16)]。造血器腫瘍診療ガイドラインに示された DLBCL に対する二次治療のアルゴリズムを図 2.5.1.1.2-1に示す。

HDC/SCT の適応がある場合，救援化学療法で CR 又は部分奏効（PR）が得られれば，HDC/SCT を実施する。本邦及び海外のガイドラインのいずれでも HDC/SCT として自家造血幹細胞移植併用大量化学療法（HDC/AHSCT）がカテゴリー1で推奨されている点は同様である[13),16)]。HDC/SCT に移行した患者の内，約45～70%の患者で CR が得られると報告されている[20),21)]。一方，HDC/SCT で CR が得られない場合や HDC/SCT 後に再発をきたした場合の治療法は，NCCN ガイドラインではキメラ抗原受容体遺伝子改変 T 細胞（CAR-T）療法が記載されている点等が異なるが，いずれのガイドラインでも救援化学療法及び best supportive care（BSC）が選択肢として記載されている[13),16)]。HDC/SCT 後の再発患者の再発からの OS 中央値は9.9カ月と報告されており[21)]，これら患者の予後は不良である。救援化学療法による効果が安定（SD）以下の場合は，国内外ともにその他の救援化学療法，緩和的放射線療法又は BSC のいずれかが選択されるが，NCCN ガイドラインではこれらに加えて CAR-T 療法等も選択肢として記載されている[13),16)]。なお，CAR-T 療法は造血器腫瘍診療ガイドラインに記載はないものの，本邦でも再発又は難治性の DLBCL に対する適応で承認されている[22)]。

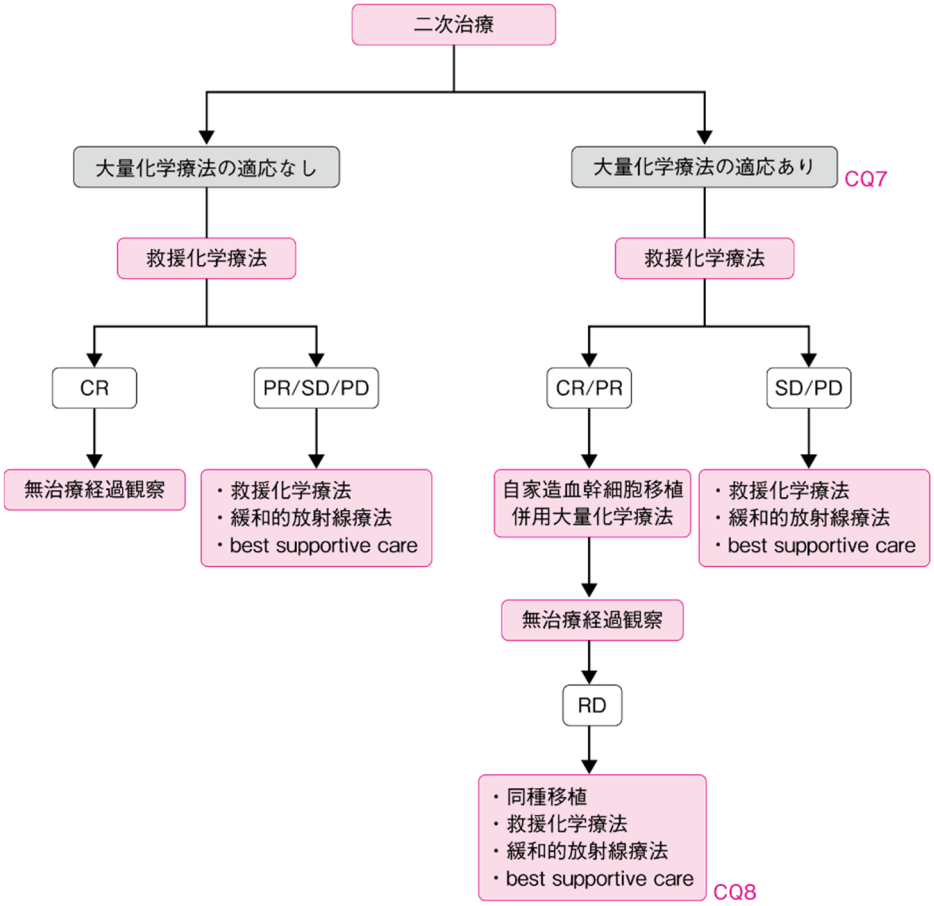
年齢や合併症等の理由で HDC/SCT の適応とならない場合，救援化学療法で CR が得られれば，無治療経過観察となる[13),16)]。救援化学療法による奏効が PR 以下の場合は，前述の HDC/SCT の適応があるが救援化学療法での効果が SD 以下の場合と同様の治療が選択される[13),16)]。HDC/SCT の適応とならない患者の OS 中央値は約4～11カ月と報告されており[23)-26)]，予後は不良である。

DLBCL の二次治療以降に実施される救援化学療法の治療レジメンは，NCCN ガイドラインでは HDC/SCT の適応の有無で分かれて記載されており，HDC/SCT の適応とならない場合は，BR 療法や Pola + BR 療法等の複数の治療レジメンが記載されているが，これらの治療レジメン間の有効性の優劣は示されておらず，並列して記載されている[16)]。造血器腫瘍診療ガイドラインでも複数の治療レジメンが記載されているが，HDC/SCT の適応の有無によって分けて記載されておらず，各救援化学療法間の優劣は明らかではないと記載されている[13)]。本邦ではベンダムスチンが DLBCL の適応を有していないため[27)]，造血器腫瘍診療ガイドラインでは BR 療法は救援化学療法の選択肢として記載されていない[13)]が，海外での報告[28)]と同様に本邦でも再発又は難治性の DLBCL 患者に対する BR 療法の有効性を示唆する報告がある[29)]。また，本邦では再発又は難治性の DLBCL を対象とした BR 療法の第 III 相臨床試験が実施中

である[30]。なお，海外では再発又は難治性の DLBCL に対して推奨されるベンダムスチンの用法・用量がコンセンサスパネルの報告で示されており，リツキシマブと組み合わせて90～120 mg/m^{2}で3週間ごと4～6サイクル投与することが推奨されている[31]。

以上のように，DLBCL の二次治療として HDC/SCT の適応とならない患者，HDC/SCT 後に CR が得られない患者及び HDC/SCT 後の再発患者に対する標準治療は確立されておらず治療選択肢は限られており，これらの患者の予後は不良である。したがって，再発又は難治性の DLBCL に対するより効果の高い新たな治療選択肢に対する医療上の必要性は高い。

図 2.5.1.1.2-1　本邦における再発又は難治性の DLBCL の治療アルゴリズム



RD：relapse disease（再発）
［参考文献 [13] p.234 を再掲］

2.5.1.2　臨床開発計画

2.5.1.2.1　海外での臨床開発の経緯及び計画

本剤の悪性リンパ腫を対象とした海外での臨床開発は，2011年3月から本剤の単剤投与及びリツキシマブとの併用投与の安全性，忍容性，薬物動態（PK）等を検討することを目的として海外第 I 相非盲検用量漸増試験（DCS4968g 試験）が実施され，再発又は難治性の B 細胞性 NHL 又は CLL 患者に対して本剤0.1～2.4 mg/kg を3週間ごとに投与した際の忍容性及び再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者に対して本剤2.4 mg/kg とリツキシマブを併用した際の忍容性が確認された。

2012年9月から再発又は難治性の FL 患者及び DLBCL 患者を対象に本剤1.8 mg/kg 又は2.4

mg/kg とリツキシマブ又はオビヌツズマブを併用した際の安全性と有効性を検討することを目的として海外第 Ib/II 相非盲検試験（GO27834試験）が実施された。GO27834試験の安全性データに基づき，2014年9月に米国食品医薬品局（FDA）から本剤2.4 mg/kg 投与の partial clinical hold が通達されたことから，以降の本剤の臨床開発を1.8 mg/kg を最大6～8サイクル投与する用法・用量で実施することとした。

2014年10月から再発又は難治性の FL 患者及び DLBCL 患者を対象に本剤と BR 療法を併用した際の有効性及び安全性を BR 療法と比較検討することを主たる目的として海外第 Ib/II 相臨床試験（GO29365試験）が実施された。GO29365試験で BR 療法との比較において再発又は難治性の DLBCL 患者に対する Pola + BR 療法の高い有効性が認められたことから，欧州では2017年6月に Priority medicine 指定を受け，米国では2017年9月に Breakthrough therapy の指定を受けた。その後，米国では Priority review として審査され，2019年6月に「少なくとも2回の治療を受けた再発又は難治性の DLBCL の成人患者」の治療薬として迅速承認を取得した。欧州でも2020年1月に「造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性の DLBCL の成人患者」の治療薬として承認された。

2.5.1.2.2　国内での臨床開発の経緯及び計画

本剤の悪性リンパ腫を対象とした本邦での臨床開発は，2014年6月から日本人の再発又は難治性 B 細胞性 NHL 患者を対象に本剤の安全性，忍容性，PK を検討することを目的として第 I 相非盲検用量漸増試験（JO29138試験）を実施した。

JO29138試験の結果，本剤1.8 mg/kg を3週間ごとに投与した際の忍容性等が確認され，GO29365試験で再発又は難治性の DLBCL 患者に対する Pola + BR 療法の良好な有効性が認められたことから，国内で日本人の再発又は難治性の DLBCL を対象とした第 II 相臨床試験（JO40762試験）を実施し，日本人における Pola + BR 療法の有効性と安全性を検討し，GO29365試験の結果と併せて承認申請することを計画した。20[redacted]年[redacted]月に実施した独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]相談[redacted]）を踏まえて JO40762試験を実施した結果，Pola + BR 療法が日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者に対しても海外と同様の有効性と安全性が期待できると判断したため，これらの臨床試験結果に基づき承認申請を行うこととした。

なお、本剤は2019年11月19日に「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」を予定される効能又は効果として厚生労働省より希少疾病用医薬品に指定されている。

2.5.1.3　臨床データパッケージ

本申請に用いた臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1に示す。GO29365試験，DCS4968g 試験及び GO27834試験は複数の組織型のリンパ腫患者を対象に様々なパート，コホートが設定されているが，本項では本申請の効能・効果である再発又は難治性の DLBCL を対象に本剤単剤療法，本剤及びリツキシマブ併用療法，Pola + BR 療法又は BR 療法を検討したパート及びコホートを中心に記載した。

本申請では，有効性及び安全性の評価資料として海外第 Ib/II 相臨床試験（GO29365試験）及び国内第 II 相臨床試験（JO40762試験）の2試験を用いた。また，国内第 I 相臨床試験（JO29138試験）を安全性評価の参考に用いた。臨床薬理の評価資料として海外第 Ib/II 相臨床試験（GO29365試験），国内第 II 相臨床試験（JO40762試験），海外第 I 相臨床試験（DCS4968g 試験）及び国内第 I 相臨床試験（JO29138試験）の4試験を用いた。また，海外第 Ib/II 相臨床試験（GO27834試験）を臨床薬理評価の参考に用いた。

表 2.5.1.3-1　本申請に用いたデータパッケージ

地域	試験番号	相 (依頼者)	対象	試験デザイン	被験者数	用法・用量	主要評価項目	CTD 番号 <資料区分>
国内	JO29138	I (中外)	再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者	非盲検，用量漸増	7	本剤 1.0 及び 1.8 mg/kg (Q3W)	安全性，忍容性，PK	5.3.3.2-1 <評価>
国内	JO40762	II (中外)	再発又は難治性の DLBCL 患者	非盲検単群	35	本剤1.8 mg/kg +リツキシマブ375 mg/m² + ベンダムスチン90 mg/m² (Q3W) [a)]	有効性（PRA 時点における PET-CT を用いた CRR）	5.3.5.2-3 <評価>
海外	GO29365[b)]	Ib/II (Roche /Genentech)	再発又は難治性の DLBCL 患者	第 Ib 相パート：非盲検，単群	6	本剤1.8 mg/kg +リツキシマブ375 mg/m² + ベンダムスチン 90 mg/m² (Q3W)[a)]	安全性，忍容性，第 II 相試験推奨用量	5.3.5.1-1 5.3.5.1-2 <評価>
				第 II 相ランダム化パート：非盲検，2 群	80	Arm C [a)] 本剤1.8 mg/kg +リツキシマブ375 mg/m² + ベンダムスチン90 mg/m² (Q3W) Arm D [a)] リツキシマブ375 mg/m² + ベンダムスチン 90 mg/m² (Q3W)	有効性（PRA 時点における PET-CT を用いた CRR）	
				第 II 相新剤型コホート：非盲検，単群	42	Arm G [a)] 本剤1.8 mg/kg +リツキシマブ375 mg/m² + ベンダムスチン 90 mg/m² (Q3W)	PK，安全性	
	GO27834[b)]	Ib/II (Roche /Genentech)	再発又は難治性の DLBCL 患者	第 II 相パート：非盲検	39	Arm B 本剤2.4 mg/kg +リツキシマブ375 mg/m² (Q3W)	安全性，忍容性，抗腫瘍効果	5.3.5.2-1 <参考>
	DCS4968g [b)]	I (Roche /Genentech)	再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者	用量漸増パート：非盲検，用量漸増	34	本剤 0.1，0.25，0.5，1.0，1.8 及び 2.4 mg/kg (Q3W)	安全性，忍容性，MTD，第 II 相試験推奨用量	5.3.5.2-2 <評価>
				拡大パート：非盲検，単群	34	本剤2.4 mg/kg (Q3W)		
				第 Ib 相パート：非盲検，単群	9	本剤2.4 mg/kg + リツキシマブ375mg/m² (Q3W)		

Q3W：3 週間ごと

a)本剤はサイクル 1 Day 2，サイクル 2 以降は Day 1 に投与，リツキシマブは各サイクル Day 1 に投与，ベンダムスチンはサイクル 1 Day 2 及び Day 3，サイクル 2 以降は Day 1 及び Day 2 に投与し 6 サイクル実施。

b) 本剤の臨床薬理評価には GO29365 試験の FL 患者を対象としたコホート及び本剤，ベンダムスチン及びオビヌツズマブ併用療法を実施したコホート，DCS4968g 試験の CLL 患者を対象としたコホート並びに GO27834 試験の FL 患者を対象としたコホート及び本剤，オビヌツズマブ併用療法を実施したコホートの結果も用いた（M2.7.2 参照）。

2.5.1.4　医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守

本申請に用いた臨床試験は，すべてヘルシンキ宣言及び ICH-GCP 基準，並びに試験が実施される当該国の法律及び規制に従って実施された。本邦では，ヘルシンキ宣言，「医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律」14条第3項及び第80条の2に規定する基準，並びに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP 省令）を遵守して実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

国内及び海外で実施した JO29138，JO40762，DCS4968g，GO29365及び GO27834試験で用

いた製剤について述べる。各試験で使用した製剤及び組成をそれぞれ表 2.5.2-1及び表 2.5.2-2（表 2.3.P.2.2.1-1参照）に示す。製剤は v0.1 液剤と v1.0 凍結乾燥製剤があり，いずれも静脈持続点滴で投与された。

表 2.5.2-1　試験と使用した製剤の一覧

相	試験番号	使用した製剤
I	JO29138	v0.1 - [redacted] (Liquid) v1.0 - [redacted] mg/vial (Lyophilized)
I	DCS4968g	v0.1 - [redacted] (Liquid)
Ib/II	GO27834	v0.1 - [redacted] (Liquid)
Ib/II	GO29365	v0.1 - [redacted] (Liquid) v1.0 - 140 mg/vial (Lyophilized) (第 II 相新剤型コホートのみ)
II	JO40762	v1.0 - 140 mg/vial (Lyophilized)

表 2.5.2-2　使用した製剤と組成

組成	v0.1 - [redacted] (Liquid)	v1.0 – 140/[redacted] mg/vial (Lyophilized)*
Polatuzumab-vedotin	[redacted] mg/mL	20 mg/mL
[redacted]	[redacted] mmol/L	NA
[redacted]	[redacted] mmol/L	NA
Succinic acid	NA	10 mmol/L
Sodium hydroxide	NA	13.6 mmol/L
Sucrose	[redacted] mmol/L	120 mmol/L
Polysorbate 20	[redacted] mg/mL	1.2 mg/mL

* 注射用水に溶解したときの濃度を示す。

本剤は点滴静注製剤であり，薬物動態に吸収過程は存在せず，これらの製剤の違いは本剤の薬物動態に影響しないことが確認されている。これら製剤の詳細については2.3項に記載した。

本申請に含まれる臨床データの内，抗体結合型 MMAE（acMMAE）の分析は [redacted] で行われた。総抗 CD79b 抗体及び抗薬物抗体の分析は Genentech 及び [redacted] で行われ，遊離型 MMAE の分析は [redacted] 及び [redacted] で行われた。リツキシマブの分析は [redacted] 及び [redacted] で行われ，ベンダムスチンの分析は [redacted] で行われた。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理試験からの主要な知見は以下のとおりである。

- 本剤投与後の総抗 CD79b 抗体及び acMMAE は概して同様の血中濃度推移を示し，定常状態到達時の分布容積は血漿あるいは血清量に近かった。クリアランスは低値を示し，1 週間程度の半減期が観察された。
- JO40762 試験の本剤 1.8 mg/kg（臨床推奨用量）を投与した際の acMMAE の最高血漿中薬物濃度（C_{max}）及び無限大時間まで外挿した血漿中薬物濃度時間曲線下面積（AUC_{inf}）（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 533 ± 101 ng/mL，2510 ± 508 ng*day/mL であった。
- 本剤を単回投与した場合，　0.1 ～ 2.4 mg/kg の範囲で総抗 CD79b 抗体，acMMAE 及び遊離型 MMAE の曝露に概ね用量比例性が認められた。
- JO29138 試験で初回投与及びサイクル 3 または 6 の反復投与時の血漿中 acMMAE トラフ濃度を用いて累積性を評価した。サイクル 3 及び 6 での acMMAE の累積係数はそれぞれ 1.67 及び 2.01 であった。

- JO29138 試験の本剤 1.8 mg/kg 投与時の遊離型 MMAE の最高血漿中薬物濃度到達時間は 4.30 日であった。また遊離型 MMAE は acMMAE と比較して極めて低い濃度 （C_{max} 及び AUC_{inf} としていずれも 1%未満） を示した。
- JO29138 試験で初回投与及びサイクル 3 または 6 の反復投与時の血漿中遊離型 MMAE トラフ濃度を用いて累積性を評価した。サイクル 3 及び 6 での遊離型 MMAE の累積係数はそれぞれ 1.14 及び 1.77 であった。

- 母集団薬物動態解析が，DCS4968g, GO27834, GO29044 及び GO29365 試験の 460 例の NHL 患者の acMMAE 及び 遊離型 MMAE データを用いて実施された。
- 最終モデルには acMMAE のクリアランスの共変量として体重，性別，B 細胞数，SPD，アルブミン，併用薬の有無，治療歴が，分布容積の共変量として体重，性別，人種（アジア人か否か），治療歴が，統計学的に有意な共変量として同定された。しかしながら，6 回目投与時の C_{max} 及び AUC を指標に共変量の影響評価を実施したところ，体重でも母集団平均の 25% 以下の影響で，その他の因子では 20% 以上 acMMAE の曝露を変動させるものは存在しなかった。従って，体重換算用量で投与すること以外に，共変量に基づく本剤の用量調整は不要と考えた。
- 遊離型 MMAE の共変量としては，acMMAE の共変量とは独立して，体重，性別，アルブミン，併用薬の有無，治療歴，肝機能スコア （National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Classification） 及び ECOG スコアが acMMAE からの変換比率の共変量として同定された。しかしながら，acMMAE の共変量も考慮して曝露の影響評価をしたところ，体重以外の共変量は母集団平均をほとんど変化させないか，せいぜい 40%変化させる程度のものであり，曝露-応答解析の結果を踏まえると，臨床的に意味のある変動ではなかった。従って，体重換算用量で投与すること以外に，共変量に基づく本剤の用量調整は不要と考えた。

- 薬物相互作用の評価について，リツキシマブとの併用で， acMMAE の C_{max} は 5%，AUC は 24%増加し，遊離型 MMAE の C_{max} は 40.3%，AUC は 37.3% 減少した。この曝露の変動は曝露-応答解析の結果を踏まえると，臨床的に意味のある変動ではないと考えた。
- ベンダムスチンとの併用により acMMAE の C_{max} は 1.3%減少，AUC は 5%増加し，遊離型 MMAE の C_{max} は 13.6%，AUC は 13.8% 減少した。この曝露の変動は曝露-応答解析の結果を踏まえると，臨床的に意味のある変動ではないと考えた。
- 本剤との併用で，リツキシマブ並びにベンダムスチンの曝露は変動しなかった。
- 遊離型 MMAE の CYP3A4/5 の基質/阻害剤/誘導剤との併用について: MMAE を結合させた本剤を含む抗体薬物複合体の臨床試験結果をもとに構築した生理学的薬物動態（PBPK）モデルを用いて解析を実施したところ，遊離型 MMAE の曝露は CYP3A4/5 の強い阻害剤及び誘導剤と併用した際にそれぞれ 48% 増加及び 49%減少すると推定された。この曝露の変動は，曝露-応答解析の結果を踏まえると，臨床的に意味のある変動ではないと考えた。また，本剤は CYP3A4/5 の基質の曝露を変動させないと推定された。

- 曝露-応答解析を DCS4968g 及び GO27834 試験のデータ （広範囲の曝露データ） と GO29365 試験のデータ （主要解析結果となる臨床推奨用量の 1.8 mg/kg 投与のみのデータ）の 2 種類のデータを用いて実施した。
- 有効性解析について以下に述べる。広範囲のデータを用いた解析では 76 例の被験者より得られたサイクル 8 までのデータを用いて実施した。主治医評価による BOR 及び 主治医評価によるサイクル 8 の OR は acMMAE の曝露と有意な関連性を示した。1.8 mg/kg 投与のみのデータを用いた解析では 44 例の被験者より得られたサイクル 6 までのデータを用いて実施した。OS と acMMAE の曝露に有意な関係性が見られたが，ハザード比（HR）はほぼ 1

に近い値であった。以上より，曝露の増加により有効性が改善される傾向が見られたものの，臨床推奨用量の 1.8 mg/kg 近辺では曝露の変動がほとんど有効性に影響しなかった。

- 安全性解析について以下に述べる。広範囲のデータを用いた解析では 119 例の被験者より得られたサイクル 8 までのデータを用いて実施した。統計学的に有意となったのは Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーと acMMAE の曝露との関係性，Grade 3 以上の貧血と遊離型 MMAE の曝露との関係性及び有害事象により投与量変更となるまでの期間と遊離型 MMAE の曝露との関係性であった。1.8 mg/kg 投与のみのデータを用いた解析では 69 例の被験者より得られたサイクル 6 までのデータを用いて実施した。有害事象により投与量変更となるまでの期間と acMMAE の曝露との関係性のみが統計学的に有意となったが，HR はほぼ 1 に近い値であった。
- 以上より，acMMAE の曝露増加により高い有効性と高い有害事象発生が見られると推定された。しかしながら 1.8 mg/kg 投与のみのデータでの解析結果より，安全性への曝露の影響は限定的であり，臨床推奨用量で良好なベネフィット-リスクのバランスが保たれていると考えた。

- 心電図と曝露の関係性: MMAE のヒト ether-a-go-go 関連遺伝子チャネルの 50%阻害濃度は 100 μmol/L 以上となり，本剤 1.8 mg/kg 投与時の C_{max} が約 10 nmol/L （DCS4968g 試験，2.7.2.2.3.3）あるいは約 2.3 nmol/L（JO29138 試験，2.7.2.2.3.1） であることを勘案すると，10000 倍以上の安全性マージンがあることが示された。また DCS4968g 試験及び GO27834 試験の心電図データを用いて QT 延長の評価を行った。線形混合効果モデル解析を総抗 CD79b 抗体，acMMAE 及び遊離型 MMAE 濃度と QTcF の変化量に対して実施したところ，90%信頼区間（CI）の上限は 1.8 mg/kg 投与時の C_{max} においても 10ms を超えなかった。以上より，本剤は臨床的に意味のある QTc 延長を引き起こさないと考えた。

- 特殊集団における薬物動態: 母集団薬物動態解析において，年齢，人種，肝機能，腎機能を共変量として評価した。統計学的に有意となった因子はあったもののその程度は大きいものではなく，これらの共変量に基づく本剤の用量調整は不要と考えた。
- 母集団薬物動態解析で得られたモデルの個々の被験者の経験ベイズ推定値を用いて，acMMAE 及び遊離型 MMAE の C_{max} 及び AUC を算出し，肝機能スコアで分類した。軽度肝機能障害患者において acMMAE の C_{max} は 3.8%，AUC は 4%減少し，遊離型 MMAE の C_{max} は 34%，AUC は 40% 増加した。中程度肝機能障害患者において acMMAE の C_{max} は 2%，AUC は 3.1%減少し，遊離型 MMAE の C_{max} は 16%，AUC は 17% 増加した。この曝露の変動は曝露-応答解析の結果を踏まえると，臨床的に意味のある変動ではないと考えた。
- 母集団薬物動態解析で得られたモデルの個々の被験者の経験ベイズ推定値を用いて，acMMAE 及び遊離型 MMAE の C_{max} 及び AUC を算出し，腎機能スコアで分類した。軽度及び中程度腎機能低下患者の曝露は正常腎機能患者と同様であった。

- 民族差の評価: 国内で実施された JO29138 試験と海外第 I 相試験（DCS4968g 試験）のデータを用いて，本剤投与時の国内被験者と海外被験者の薬物動態を比較した。国内試験の総抗 CD79b 抗体， acMMAE 及び遊離型 MMAE の曝露は，海外試験のものと大きく異ならなかった。国内で実施された JO40762 試験と海外第 Ib/II 相試験（GO29365 試験）のデータを用いて，本剤投与時の国内被験者と海外被験者の薬物動態を比較した。国内試験の総抗 CD79b 抗体， acMMAE 及び遊離型 MMAE の曝露は，海外試験のものと同様であった。以上より，本剤の日本人の薬物動態は，外国人の薬物動態と大きく異ならないと考えた。

- 抗薬物抗体（ADA）の評価: JO29138, JO40762, GO29365, DCS4968g 及び GO27834 試験における投与後の ADA 陽性の割合は，3.1%（419 例中 13 例）と小さく，曝露への影響も限定的であった。また，国内試験では ADA 陽性となった症例は存在しなかった。以上より，本剤の免疫原性リスクは高くないものと考えた。

2.5.4　有効性の概括評価

再発又は難治性の DLBCL に対する Pola + BR 療法の有効性は，GO29365試験及び JO40762試験の成績に基づき評価した。なお，GO29365試験は再発又は難治性の FL 患者及び再発又は難治性の DLBCL 患者を対象として第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート及び Arm G（以下，第 II 相新剤型コホート）等から構成されているが，この内第 II 相ランダム化パートの再発又は難治性の DLBCL 患者のみを対象とした Arm C（以下，Pola + BR 群）及び Arm D（以下，BR 群）の有効性の成績を本申請の有効性評価に用い，第 II 相新剤型コホートの有効性の成績を有効性評価の参考に用いた。本項は有効性評価に用いた GO29365試験の第 II 相ランダム化パート（再発又は難治性の DLBCL 患者対象）及び JO40762試験の結果を中心に記載した。なお，GO29365試験の第 II 相新剤型コホートの有効性の結果は2.7.3.2.1項に示した。

GO29365試験は2018年4月30日にデータカットオフした結果，JO40762試験は2019年12月24日にデータカットオフした結果を記載した。

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略

2.5.4.1.1　GO29365試験

GO29365試験は，再発又は難治性の FL 患者又は DLBCL 患者を対象として Pola + BR 療法又は本剤とベンダムスチン及びオビヌツズマブ併用（BG）療法との併用療法の有効性及び安全性を検討する第 Ib/II 相多施設共同非盲検試験である。GO29365試験の試験デザインの概要を図 2.7.3.1.1.1-1に示す。以降では，本剤の有効性評価，安全性評価及び有効性評価の参考に用いた再発又は難治性の DLBCL 患者に対して Pola + BR 療法又は BR 療法を実施した第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パートの Pola + BR 群，BR 群及び第 II 相新剤型コホートについて記載する。

GO29365試験では，第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートは再発又は難治性の FL 患者又は DLBCL 患者を対象として実施し，第 II 相新剤型コホートは再発又は難治性の DLBCL 患者のみを対象に実施した。また，第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは本剤の液体製剤を用い，第 II 相新剤型コホートでは本剤の凍結乾燥製剤を用いた。

GO29365試験では，海外11カ国から再発又は難治性の DLBCL 患者を第 Ib 相パートに12例（この内，Pola + BR 療法を受けたのは6例），第 II 相ランダム化パートの Pola + BR 群及び BR 群に計80例，第 II 相新剤型コホートに40例の患者を登録することとした。なお，第 Ib 相パートで Pola + BR 療法を受けた DLBCL 患者6例が安全性観察期間（サイクル1 Day 1～サイクル2 Day 1，DLBCL 患者では最低21日間）を完了したのち，第 II 相ランダム化パートに患者を登録することとした。

第 II 相ランダム化パートでは，登録された再発又は難治性の DLBCL 患者は Pola + BR 群又は BR 群に1:1の割付比でランダム化された。ランダム化の層別因子として，前治療の奏効期間（DOR）（12カ月以下，12カ月を超える）を用いた。

用法・用量は，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート及び第 II 相新剤型コホートともに DLBCL 患者では3週間を1サイクルとし，Pola + BR 療法は，本剤1.8 mg/kg を各サイクル Day 1（サイクル1のみ Day 2）に投与し，リツキシマブ375 mg/m^{2}を各サイクルの Day 1に投与し，ベンダムスチン90 mg/m^{2}を各サイクルの Day 1及び Day 2（サイクル1のみ Day 2及び Day 3）に投与した。BR 療法は，リツキシマブ375 mg/m^{2}を各サイクルの Day 1に投与し，ベンダムスチン90 mg/m^{2}を各サイクルの Day 1及び Day 2（サイクル1のみ Day 2及び Day 3）に投与した。

投与サイクル数は最大6サイクルまでとした。

主要評価項目は，第 II 相ランダム化パートでは，サイクル6 Day 1又は最終投与日から6～8週間時点（以下，Primary Response Assessment［PRA］時点）の PET-CT を用いた CRR（独立評価委員会［IRC］評価）とした。副次評価項目は，第 II 相ランダム化パート及び第 II 相新剤型コホートともに，PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（主治医評価），PRA 時点の PET-CT を用いた客観的奏効割合（ORR），PRA 時点の CT を用いた CRR 及び ORR（いずれも IRC 評価及び主治医評価），PET-CT を用いた最良奏効割合（BORR）（主治医評価）とし，DLBCL 患者のコホートのみ，PET-CT を用いた BORR，DOR 及び無増悪生存期間（PFS）（いずれも IRC 評価）も副次評価項目とした。なお，第 II 相新剤型コホートでは，有効性の主要評価項目は設定せず，PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（IRC 評価）は副次評価項目とした。PET-CT を用いた DOR，PFS 及び無イベント生存期間（EFS）（いずれも主治医評価）及び OS は探索的評価項目とした。いずれの評価項目も改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いて評価した。なお，第 Ib 相パートでは有効性の評価項目は設定しなかった。

主要評価項目である第 II 相ランダム化パートにおける PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（IRC 評価）を治療群ごとに推定し，その正確な95%CI を Clopper-Pearson 法により算出した。また，両群の CRR の差を推定し，その95%CI を二項分布への正規近似を用いて算出した。CRR の探索的な比較をランダム化層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）カイ二乗検定を用いて実施した。

第 II 相ランダム化パートでは，再発又は難治性の DLBCL 患者80例が登録され，BR 群及び Pola + BR 群に各40例ずつランダム化され，全例が有効性の解析対象例として取り扱われた。また，治験薬の投与を受けた各群39例が安全性の解析対象例として取り扱われた。2018年4月30日のデータカットオフ時点のフォローアップ期間中央値は Pola + BR 群，BR 群とも22.3カ月であった。

本申請に関わる主な治験実施計画書の改訂内容を以下に示す。

- 第 2 版（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日改訂）
  - 2.4 mg/kg までの用量漸増試験としてデザインしていた第 Ib 相パートは FDA からの 2.4 mg/kg 投与の partial clinical hold の通達に伴い，1.8 mg/kg の安全性導入試験に変更した。
  - PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（IRC 評価）の評価に Lugano 治療効果判定規準（2014 年）を採用した。
- 第 3 版（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日改訂）
  - スクリーニング時の病期診断を目的としてすべての被験者（再発又は難治性の DLBCL 及び FL）に対して実施される骨髄検査を骨髄浸潤の有無の判定要件に含めるように Lugano 治療効果判定規準を改変した。効果判定は身体検査，CT，PET 及び骨髄検査の結果に基づき改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いて IRC 及び主治医が評価することとした。
  - 原発性と同様に続発性の中枢神経系リンパ腫患者及び自家造血幹細胞移植に適格なすべての患者（再発又は難治性の DLBCL 及び FL における）を除外することとした。
- 第 5 版（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日改訂）
  - 再発又は難治性の DLBCL 患者を対象に本剤の新しい凍結乾燥製剤（140 mg/vial）を BR 療法と併用した際の薬物動態及び安全性を確認することを目的としてこの併用療法の臨床経験を得るために新しいコホート（第 II 相新剤型コホート，20～30 例）を追加した。
  - FDA からの要求に伴い，DLBCL 患者のコホートで IRC 評価による PFS 及び DOR の解析を追加した。
- 第 6 版（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日改訂）

– 本剤の凍結乾燥製剤と BR 療法との併用療法の有効性を評価することを目的として，前治療数 1（すなわち，二次治療）の再発又は難治性の DLBCL 患者 10 例を第 II 相新剤型コホートに追加した。
– DLBCL 患者のコホートで IRC 評価による BORR の解析を追加した。

2.5.4.1.2　JO40762試験

JO40762試験は再発又は難治性の DLBCL 患者を対象として Pola + BR 療法の有効性と安全性を評価する第 II 相多施設共同単群非盲検試験である。JO40762試験の試験デザインの概要を図2.7.3.1.1.2-1に示す。

JO40762試験では国内から35例を登録することとした。

用法・用量は，3週間を1サイクルとし本剤1.8 mg/kg を各サイクル Day 1（サイクル1のみ Day 2）に投与し，リツキシマブ375 mg/m^{2}を各サイクルの Day 1に投与し，ベンダムスチン90 mg/m^{2}を各サイクルの Day 1及び Day 2（サイクル1のみ Day 2及び Day 3）に投与した。投与サイクル数は最大6サイクルまでとした。なお，本試験では本剤の凍結乾燥製剤を用いた。

主要評価項目は PRA 時点の PET-CT を用いた CRR とした。副次評価項目は PRA 時点の PET-CT を用いた ORR，PRA 時点の CT を用いた CRR 及び ORR，PET-CT を用いて最良総合効果に基づき判定する CRR 及び ORR，CT を用いて最良総合効果に基づき判定する CRR 及び ORR，PET-CT を用いた DOR，CT を用いた DOR，PET-CT を用いた PFS 及び EFS，CT を用いた PFS 及び EFS 並びに OS とした。いずれの評価項目も改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いて主治医が評価した。

主要評価項目である PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（主治医評価）について，Clopper-Pearson 法により正確な95%CI を算出した。GO29365試験の第 II 相ランダム化パートの再発又は難治性の DLBCL 患者に対する Pola + BR 群及び BR 群の PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（IRC 評価）がそれぞれ40.0%及び17.5%であったことから，期待 CRR を40.0%，閾値 CRR を17.5%と仮定し，95%CI の下限値が17.5%を超えた場合に臨床的に意義のある効果が示されたと判断することとした。なお，検出力80%，有意水準（両側）5%とした場合に必要な症例数を登録することとした。

再発又は難治性の DLBCL 患者35例が登録され，Pola + BR 療法を受けた。これらの患者は有効性の解析対象集団としての ITT 集団として取り扱われた。2019年12月24日のデータカットオフ時点のフォローアップ期間中央値は5.4カ月であった。

本申請に関わる主な治験実施計画書の改訂内容を以下に示す。

- 第 2 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）

GO29365試験の第 II 相ランダム化パートの再発又は難治性の DLBCL 患者に対する BR 群の PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（IRC 評価）が15.0%から17.5%に修正された。これに伴い，JO40762試験の検出力を80%以上に保つため，予定被験者数を27例から35例に変更した。

2.5.4.2　試験対象集団

GO29365試験の第 II 相ランダム化パート及び JO40762試験の有効性解析対象例の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3.1.1-1及び表 2.7.3.3.1.1-2に示す。

1)　GO29365 試験

GO29365試験の第 II 相ランダム化パートの人口統計学的特性は，年齢中央値は Pola + BR 群67.0歳（範囲：33～86歳），BR 群71.0歳（範囲：30～84歳），性別は Pola + BR 群が男性28例（70.0%），女性12例（30.0%），BR 群が男性25例（62.5%），女性15例（37.5%）であった。人種は Pola + BR 群が白人26例（65.0%），アジア人6例（15.0%），黒人又はアフリカ系アメ

リカ人3例（7.5%），不明5例（12.5%），BR 群が白人31例（77.5%），アジア人4例（10.0%），米国インディアン又はアラスカ原住民1例（2.5%），不明4例（10.0%）であった。平均体重は Pola + BR 群が76.1 kg，BR 群が70.1 kg であった。年齢中央値，性別や人種の割合に若干の差はあるものの，両群で人口統計学的特性は大きく変わらないと考えられた。

GO29365試験の第 II 相ランダム化パートのベースライン時の疾患特性は，ECOG PS では Pola + BR 群は1が21例（52.5%）と最も多かったが，BR 群は0が17例（42.5%）と最も多かった。造血幹細胞移植不適合の主な理由は両群とも年齢が最も多かった（Pola + BR 群13例［32.5%］，BR 群19例［47.5%］，以下同順）。初回 DLBCL 診断から登録までの期間中央値は Pola + BR 群が約6カ月長かった（20.4カ月，14.0カ月）。組織型別では両群とも DLBCL, 非特異型（NOS）: ABC 型が最も多かった（各19例［47.5%］）。Pola + BR 群では DLBCL 以外に FL とバーキットリンパ腫が各1例（2.5%）含まれていた。登録時の Ann Arbor 分類は両群とも Stage IV が最も多かった（24例［60.0%］，28例［70.0%］）。抗リンパ腫化学療法の実施数は両群とも3以上が最も多かった（18例［45.0%］，19例［47.5%］）。登録時の IPI スコアでは Pola + BR 群は3 (high-intermediate)が13例（32.5%）と最も多かったが，BR 群は4～5（high）が17例（42.5%）と最も多かった。

ECOG PS，初回 DLBCL 診断から登録までの期間中央値及び登録時の IPI スコアの分布に両群で差は認めるものの，GO29365試験の第 II 相ランダム化パートでは両群のベースライン時の疾患特性に大きな違いはないと考えられた。

2)　JO40762 試験

JO40762試験の人口統計学的特性は，年齢中央値は71.0歳（範囲：46～86歳），男性が22例（62.9%），女性が13例（37.1%）であった。人種は全例アジア人であった。平均体重は58.6 kg であった。

GO29365試験の Pola + BR 群と比較して JO40762試験では人種が全例アジア人であったこと及び平均体重が約18 kg 軽いことを除くと GO29365試験の Pola + BR 群と JO40762試験で人口統計学的特性に明確な差は無いと考えられた。

JO40762試験のベースライン時の疾患特性は，ECOG PS は0が23例（65.7%）と最も多かった。造血幹細胞移植不適合の主な理由は年齢が23例（65.7%）と最も多く，サルベージ療法の有効性不十分が6例（17.1%）と2番目に多かった。初回 DLBCL 診断から登録までの期間中央値は20.4カ月であった。組織型は DLBCL, NOS: GCB 型が14例（43.8%）と最も多く，次いで DLBCL, NOS: ABC 型が13例（40.6%）であった。登録時の Ann Arbor 分類は Stage IV が17例（48.6%）と最も多かった。登録時の IPI スコアでは2 (low-intermediate)が14例（40.0%）と最も多かった。

GO29365試験の Pola + BR 群と比較して JO40762試験では ECOG PS が0の患者の割合が最も多い点，組織型では DLBCL, NOS: GCB 型の割合が一番多い点及び登録時の IPI スコアでは2 (low-intermediate)が最も多い点が異なるものの，GO29365試験の Pola + BR 群と JO40762試験でベースライン時の疾患特性に明確な差は無いと考えられた。

2.5.4.3　CRR

1)　GO29365 試験

GO29365試験では PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（IRC 評価）を主要評価項目として，PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（主治医評価）及び PRA 時点の CT を用いた CRR（IRC 評価及び主治医評価）を副次評価項目としてそれぞれ評価した。IRC 評価による結果の要約を表 2.5.4.3-1に，主治医評価による結果の要約を表 2.7.3.3.2.1-2に示す。

主要評価項目である PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（IRC 評価）は Pola + BR 群が40.0%

（95%CI：24.9～56.7%），BR 群が17.5%（95%CI：7.3～32.8%）と Pola ＋ BR 群が高く，Pola ＋ BR 群で統計学的に有意な CRR の改善が認められた（CMH カイ二乗検定，P＝0.0261）。

副次評価項目である PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（主治医評価）は Pola ＋ BR 群が42.5%（95%CI：27.0～59.1%），BR 群が15.0%（95%CI：5.7～29.8%），PRA 時点の CT を用いた CRR（IRC 評価）は Pola ＋ BR 群が22.5%（95%CI：10.8～38.5%），BR 群が2.5%（95%CI：0.1～13.2%），PRA 時点の CT を用いた CRR（主治医評価）は Pola ＋ BR 群が20.0%（95%CI：9.1～35.7%），BR 群が5.0%（95%CI：0.6～16.9%）といずれも Pola ＋ BR 群が高く，主要評価項目である PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（IRC 評価）と同様の傾向が示された。

また，PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（IRC 評価）について，前治療数及び前治療の反応性に基づく部分集団解析を実施したところ，前治療数や前治療の反応性によらず，一貫して Pola＋BR 群が BR 群と比較して良好であり，各部分集団における Pola＋BR 療法の治療効果の一貫性が示された（2.7.3.3.3項参照）。

表 2.5.4.3-1　PRA 時点の CRR の要約（GO29365試験，IRC 評価）

	PET-CT を用いた評価		CT を用いた評価	
	Pola＋BR 群 N＝40	BR 群 N＝40	Pola＋BR 群 N＝40	BR 群 N＝40
CR 例（%） （CRR の95% CI） Δ (95% CI) P 値（CMH カイ二乗検定）	16 (40.0%) (24.9, 56.7) 22.5 (2.6, 40.2) 0.0261	7 (17.5%) (7.3, 32.8)	9 (22.5%) (10.8, 38.5) 20.0 (5.5, 35.1) –	1 (2.5%) (0.1, 13.2)

［5.3.5.1-1 Table 17，t_ef_rs_CRIRC_rBRDL_IT を改変］

2)　JO40762 試験

JO40762試験では PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（主治医評価）を主要評価項目として，PRA 時点の CT を用いた CRR（主治医評価），PET-CT を用いた最良総合効果に基づく CRR（主治医評価）及び CT を用いた最良総合効果に基づく CRR（主治医評価）を副次評価項目として評価した。

PRA 時点の CRR（主治医評価）の要約を表 2.5.4.3-2に，最良総合効果に基づく CRR（主治医評価）の要約を表 2.7.3.3.2.1-4に示す。

主要評価項目である PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（主治医評価）は34.3%（95%CI：19.1～52.2%）であり，CRR の95%CI の下限値は事前に設定した閾値 CRR（17.5%）を上回った。

また，人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性に基づく PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（主治医評価）の部分集団解析では，部分集団によっては全体集団と比較して10%以上の差を認めたが，ほぼすべての5例以上の部分集団の CRR は全体集団の CRR の95%CI の範囲に含まれていた（2.7.3.3.3項参照）。

また，PRA 時点の CT を用いた CRR（主治医評価）は31.4%（95%CI：16.9～49.3%），PET-CT を用いた最良総合効果に基づく CRR（主治医評価）は42.9%（95%CI：26.3～60.7%），CT を用いた最良総合効果に基づく CRR（主治医評価）は40.0%（95%CI：23.9～57.9%）であった。

表 2.5.4.3-2　PRA 時点の CRR の要約（JO40762試験，主治医評価）

	PET-CT を用いた評価 N＝35	CT を用いた評価 N＝35
CR 例（%） （CRR の95% CI）	12 (34.3%) (19.1, 52.2)	11 (31.4%) (16.9, 49.3)

［5.3.5.2-3 表 11.4.1.1-1, Table 15.2-5 を改変］

2.5.4.4　　OS

GO29365試験の第 II 相ランダム化パートではランダム化の日からあらゆる原因による死亡までの期間，JO40762試験では治験薬投与開始日からあらゆる原因による死亡までの期間と定義した。

1)　GO29365 試験

GO29365試験では OS を探索的評価項目として評価した。OS の要約を表 2.5.4.4-1に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.4-1に示す。

OS の BR 群に対する Pola + BR 群の層別 HR は0.42（95%CI：0.24～0.75）と Pola + BR 群で死亡のリスクを58%減少させた。OS 中央値は Pola + BR 群が12.4カ月（95%CI：9.0カ月～推定不能），BR 群が4.7カ月（95%CI：3.7～8.3カ月）であった。

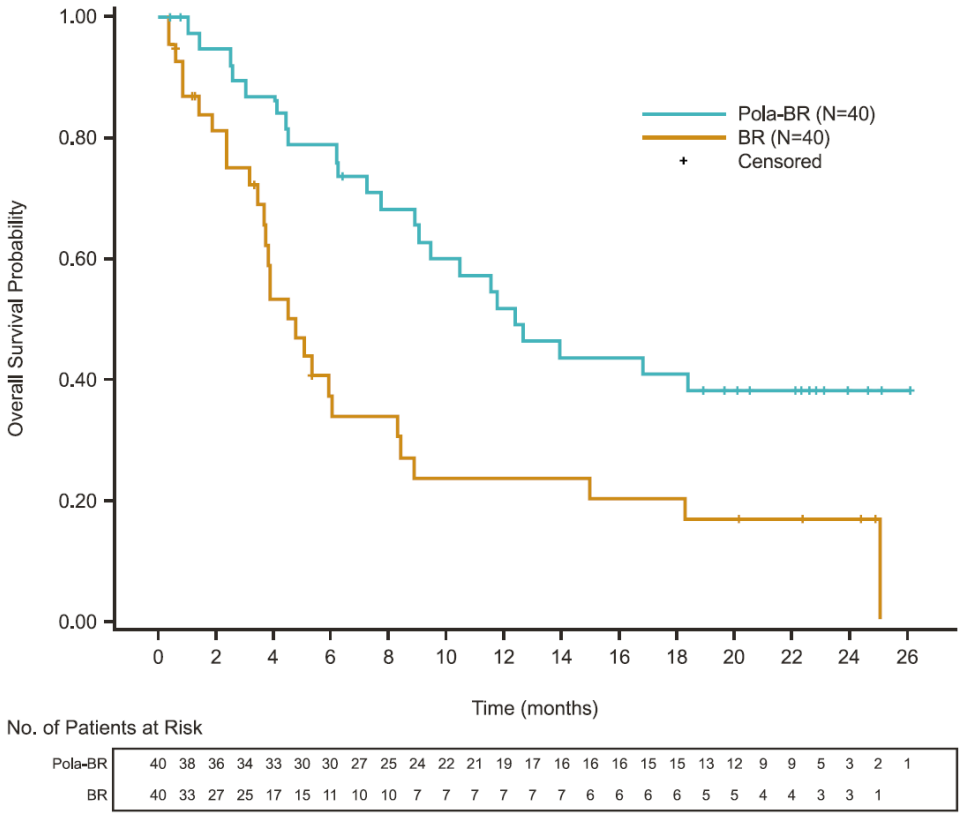
表 2.5.4.4-1　OS の要約（GO29365試験）

	Pola + BR 群 N = 40	BR 群 N = 40
イベント数，n (%)	23 (57.5%)	28 (70.0%)
OS 中央値 (95% CI)	12.4 (9.0, NE)	4.7 (3.7, 8.3)
層別 HR (95% CI)	0.42 (0.24, 0.75)	

NE：推定不能

［5.3.5.1-1 Table 29 を改変］

図 2.5.4.4-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（GO29365試験）



［5.3.5.1-1 Figure 5 を改変］

2)　JO40762 試験

JO40762試験では OS を副次評価項目として評価した。OS の要約を表 2.5.4.4-2に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.4-2に示す。

データカットオフ時点で OS イベントが観察されたのは12例（34.3%）であり，OS 中央値は未達（95%CI：8.4カ月～推定不能）であった。

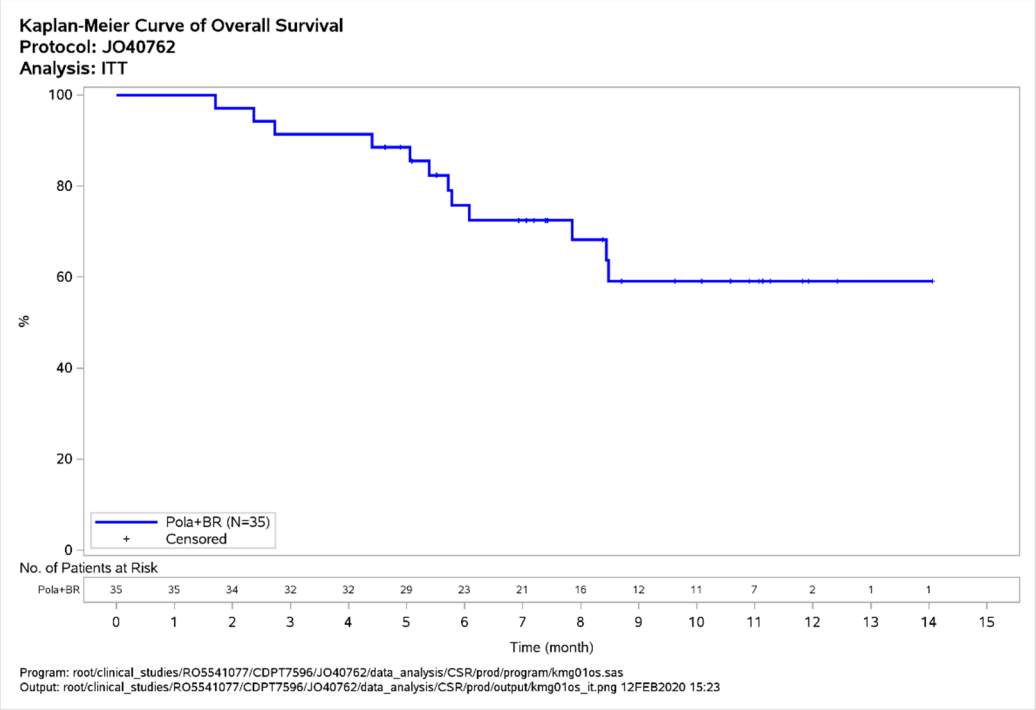
表 2.5.4.4-2　OS の要約（JO40762試験）

	N = 35
イベント数，n (%)	12 (34.3%)
OS 中央値 (95% CI)	NE (8.4, NE)

NE：推定不能

［5.3.5.2-3 表 11.4.1.5-1 を改変］

図 2.5.4.4-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（JO40762試験）



［5.3.5.2-3 図 11.4.1.5-1 を再掲］

2.5.4.5　PFS

GO29365試験の第 II 相ランダム化パートではランダム化の日から病勢進行，再発若しくはあらゆる原因による死亡のいずれか早い方までの期間，JO40762試験では治験薬投与開始日から，病勢進行，再発若しくはあらゆる原因による死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。

1)　GO29365 試験

GO29365試験では PET-CT を用いた PFS（IRC 評価）を副次評価項目として，PET-CT を用いた PFS（主治医評価）を探索的評価項目として評価した。なお，PET-CT の結果がない場合は CT の結果で補完した。これらの結果の要約を表 2.5.4.5-1に示す。また，PET-CT を用いた PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.5-1に示す。

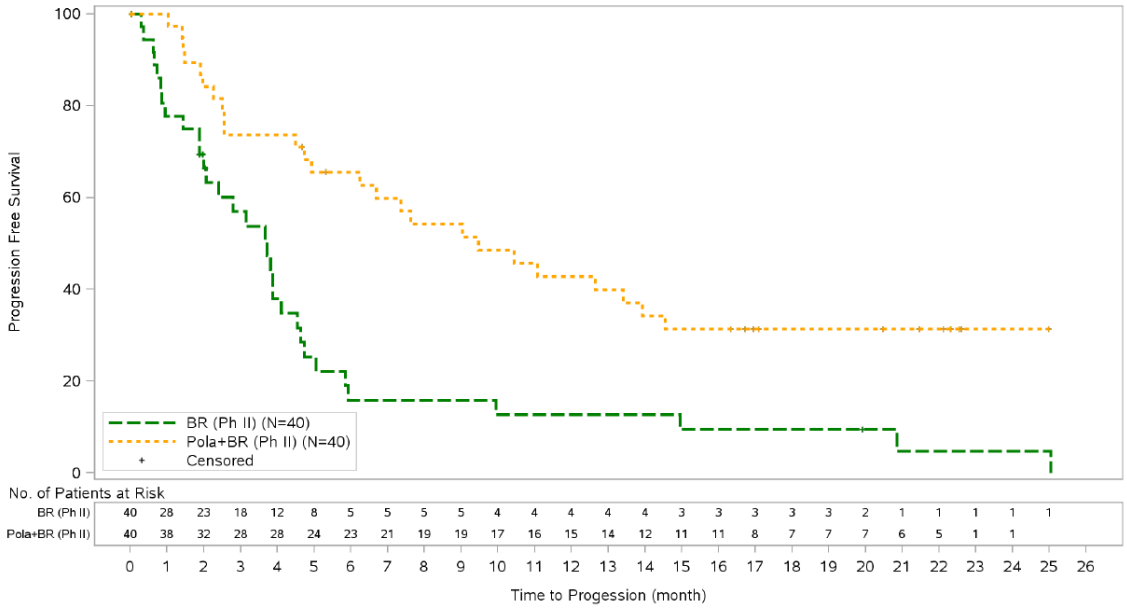
PET-CT を用いた PFS（IRC 評価）の BR 群に対する Pola + BR 群の層別 HR は0.36（95%CI：0.21～0.63）であり，Pola + BR 群で延長が認められた。PET-CT を用いた PFS（IRC 評価）中央値は Pola + BR 群が9.5カ月（95%CI：6.2～13.9カ月），BR 群が3.7カ月（95%CI：2.1～4.5カ月）であった。PET-CT を用いた PFS（主治医評価）の BR 群に対する Pola + BR 群の層別 HR は0.34（95%CI：0.20～0.57）であり，IRC 評価と同様の傾向が認められた。

表 2.5.4.5-1　PET-CT を用いた PFS の要約（GO29365試験）

	IRC 評価		主治医評価	
	Pola + BR 群 N = 40	BR 群 N = 40	Pola + BR 群 N = 40	BR 群 N = 40
イベント数，n (%)	25 (62.5%)	32 (80.0%)	27 (67.5%)	35 (87.5%)
PFS 中央値 (95% CI)	9.5 (6.2, 13.9)	3.7 (2.1, 4.5)	7.6 (6.0, 17.0)	2.0 (1.5, 3.7)
層別 HR (95% CI)	0.36 (0.21, 0.63)		0.34 (0.20, 0.57)	

［5.3.5.1-1 Table 25，Table 27 を改変］

図 2.5.4.5-1　PET-CT を用いた PFS の Kaplan-Meier 曲線（GO29365試験，IRC 評価）



［5.3.5.1-1 g_ef_km_PFSIRC_rBRDL_IT を改変］

2)　JO40762 試験

JO40762試験では PET-CT を用いた PFS（主治医評価）及び CT を用いた PFS（主治医評価）を副次評価項目として評価した。なお，PET-CT を用いた PFS（主治医評価）は PET-CT の結果がない場合は CT の結果で補完した。PFS（主治医評価）の要約を表 2.5.4.5-2に示す。また，PET-CT を用いた PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.5-2に，CT を用いた PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線を5.3.5.2-3 Figure 15.2-3に示す。

PET-CT を用いた PFS（主治医評価）中央値は5.2カ月（95%CI：3.6カ月～推定不能），CT を用いた PFS（主治医評価）中央値は5.2カ月（95%CI：4.2カ月～推定不能）であった。

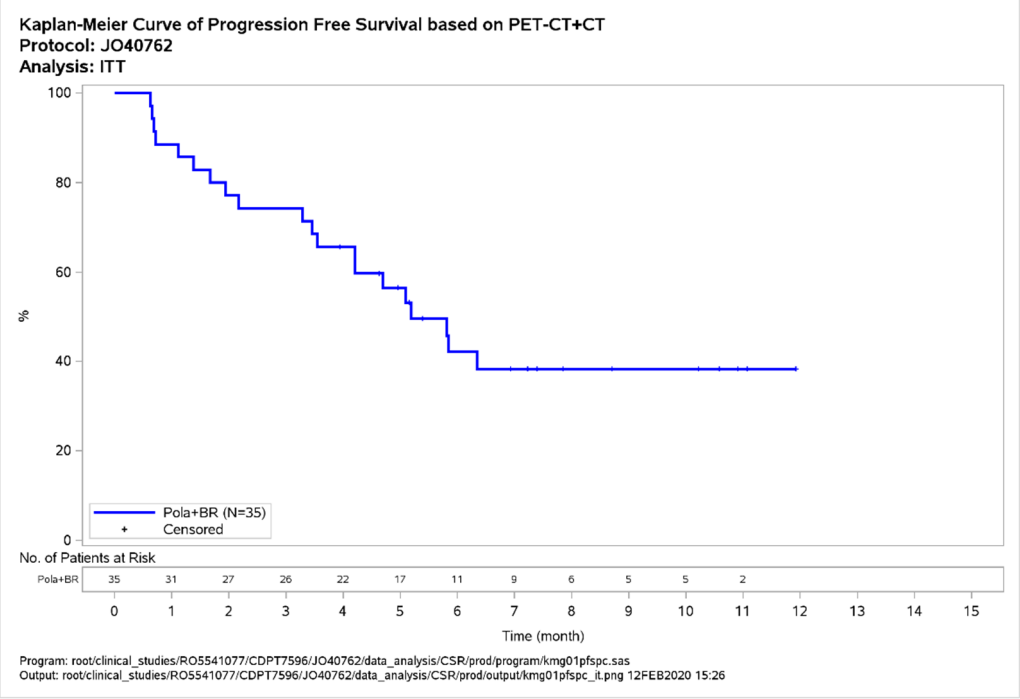
表 2.5.4.5-2　PFS の要約（JO40762試験，主治医評価）

	PET-CT を用いた評価 N = 35	CT を用いた評価 N = 35
イベント数，n (%)	20 (57.1%)	20 (57.1%)
PFS 中央値 (95% CI)	5.2 (3.6, NE)	5.2 (4.2, NE)

NE：推定不能

［5.3.5.2-3 表 11.4.1.3-1, Table 15.2-11 を改変］

図 2.5.4.5-2　PET-CT を用いた PFS の Kaplan-Meier 曲線（JO40762試験，主治医評価）



［5.3.5.2-3 図 11.4.1.3-1 を再掲］

2.5.4.6　ORR

1)　GO29365 試験

GO29365試験では，PRA 時点の PET-CT を用いた ORR（IRC 評価及び主治医評価），PRA 時点の CT を用いた ORR（IRC 評価及び主治医評価）を副次評価項目として評価した。これらの結果の要約をそれぞれ表 2.7.3.3.2.4-1及び表 2.7.3.3.2.4-2に示す。

PRA 時点の PET-CT を用いた ORR（IRC 評価）は Pola + BR 群が45.0%（95%CI：29.3～61.5%），BR 群が17.5%（95%CI：7.3～32.8%），PRA 時点の CT を用いた ORR（IRC 評価）は Pola + BR 群が42.5%（95%CI：27.0～59.1%），BR 群が15.0%（95%CI：5.7～29.8%），PRA 時点の PET-CT を用いた ORR（主治医評価）は Pola + BR 群が47.5%（95%CI：31.5～63.9%），BR 群が17.5%（95%CI：7.3～32.8%），PRA 時点の CT を用いた ORR（主治医評価）は Pola + BR 群が45.0%（95%CI：29.3～61.5%），BR 群が15.0%（95%CI：5.7～29.8%）といずれも Pola + BR 群が高かった。

2)　JO40762 試験

JO40762試験では，PRA 時点の PET-CT を用いた ORR（主治医評価）及び PRA 時点の CT を用いた ORR（主治医評価）を副次評価項目として評価した。PRA 時点の ORR（主治医評価）の要約を表 2.7.3.3.2.4-3に示す。

PRA 時点の PET-CT を用いた ORR（主治医評価）及び CT を用いた ORR（主治医評価）はいずれも42.9%（95%CI：26.3～60.7%）であった。

2.5.4.7　BORR

1)　GO29365 試験

GO29365試験では PET-CT を用いた BORR（IRC 評価及び主治医評価）を副次評価項目として評価した。なお，PET-CT の結果がない場合は CT の結果で補完した。結果の要約を表 2.7.3.3.2.5-1に示す。

PET-CT を用いた BORR（IRC 評価）は，Pola + BR 群が62.5%（95%CI：45.8～77.3%），BR 群が25.0%（95%CI：12.7～41.2%），PET-CT を用いた BORR（主治医評価）は Pola + BR 群が70.0%（95%CI：53.5～83.4%），BR 群が32.5%（95%CI：18.6～49.1%）であり，いずれも Pola + BR 群が高かった。

2)　JO40762 試験

JO40762試験では PET-CT を用いた BORR（主治医評価）及び CT を用いた BORR（主治医評価）を副次評価項目として評価した。BORR（主治医評価）の要約を表 2.7.3.3.2.5-2に示す。

PET-CT を用いた BORR（主治医評価）及び CT を用いた BORR（主治医評価）はそれぞれ71.4%（95%CI：53.7～85.4%）及び74.3%（95%CI：56.7～87.5%）であった。

2.5.4.8　DOR

両試験とも最良総合効果で CR 若しくは PR に至った症例における，最初の CR 若しくは PR が得られてから病勢進行，再発若しくはあらゆる原因による死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。

1)　GO29365 試験

GO29365試験では PET-CT を用いた DOR（IRC 評価）を副次評価項目として，PET-CT を用いた DOR（主治医評価）を探索的評価項目として評価した。なお，PET-CT の結果がない場合は CT の結果で補完した。これらの結果の要約を表 2.7.3.3.2.6-1に示す。

PET-CT を用いた DOR（IRC 評価）の BR 群に対する Pola + BR 群の層別 HR は0.47（95%CI：0.19～1.14）であり，Pola + BR 群で延長が認められた。PET-CT を用いた DOR（IRC 評価）中央値は Pola + BR 群が12.6カ月（95%CI：7.2カ月～推定不能），BR 群が7.7カ月（95%CI：4.0～18.9カ月）であった。PET-CT を用いた DOR（主治医評価）の BR 群に対する Pola + BR 群の層別 HR は0.44（95%CI：0.20～0.95）であり，IRC 評価と同様の傾向が認められた。

2)　JO40762 試験

JO40762試験では PET-CT を用いた DOR（主治医評価）及び CT を用いた DOR（主治医評価）を副次評価項目として評価した。DOR（主治医評価）の要約を表 2.7.3.3.2.6-2に示す。

PET-CT を用いて評価した奏効例25例の DOR 中央値は6.6カ月（95%CI：3.9カ月～推定不能），CT を用いて評価した奏効例26例の DOR は中央値未達（95%CI：3.3カ月～推定不能）であった。

2.5.4.9　EFS

GO29365試験の第 II 相ランダム化パートではランダム化の日から病勢進行，再発，新たなリンパ腫治療の開始，若しくはあらゆる原因による死亡のいずれか早い方までの期間，JO40762試験では治験薬投与開始日から病勢進行，再発，新たなリンパ腫治療の開始，若しくはあらゆる原因による死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。

1)　GO29365 試験

GO29365試験では PET-CT を用いた EFS（主治医評価）を探索的評価項目として評価した。なお，PET-CT の結果がない場合は CT の結果で補完した。結果の要約を表 2.7.3.3.2.7-1に示す。

PET-CT を用いた EFS（主治医評価）の BR 群に対する Pola + BR 群の層別 HR は0.30（95%CI：0.18～0.50）であり，Pola + BR 群で延長が認められた。PET-CT を用いた EFS（主治医評価）中央値は Pola + BR 群が6.4カ月（95%CI：4.0～11.1カ月），BR 群が2.0カ月

（95%CI：1.5～3.1カ月）であった。

2)　JO40762 試験

JO40762試験では PET-CT を用いた EFS（主治医評価）及び CT を用いた EFS（主治医評価）を副次評価項目として評価した。なお，PET-CT を用いた EFS（主治医評価）は PET-CT の結果がない場合は CT の結果で補完した。EFS（主治医評価）の要約を表 2.7.3.3.2.7-2に示す。

PET-CT を用いた EFS（主治医評価）中央値は5.1カ月（95%CI：3.6～6.3カ月），CT を用いた EFS（主治医評価）中央値は5.1カ月（95%CI：3.8～6.3カ月）であった。

2.5.4.10　患者報告アウトカム

GO29365試験では，患者報告アウトカムを TINAS（第1版）の11項目のニューロパチー関連症状評価の質問票（0～10の尺度）への患者の回答を用いて評価した。

結果の要約を5.3.5.1-1 t_qs_chg_IT に示した。Pola + BR 群及び BR 群で評価可能なサンプル数は限られているが，治療の経過に伴って平均スコアは減少した。Pola + BR 群及び BR 群で治療開始時の個別の TINAS 項目の平均スコアは低く（≤ 1.5），被験者の末梢性ニューロパチーによる負荷が比較的小さかったことを示していた。治療期間中の平均スコアは概して低値のままであり，3を超えることはまれであり，被験者は全体的に末梢性ニューロパチーの症状が軽度であると認識していたことが示された。治療終了までに末梢性ニューロパチーの症状の重症度は低いと評価され，最も高い平均スコアは「手足のしびれ/刺痛」で観察された（≤2）。

2.5.4.11　有効性成績のまとめ

GO29365試験の第 II 相ランダム化パートの結果から，再発又は難治性の DLBCL 患者に対し，Pola + BR 療法が有効性を示すことが明らかになった。

主要評価項目である PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（IRC 評価）は，Pola + BR 群が40.0%（95%CI：24.9～56.7%），BR 群が17.5%（95%CI：7.3～32.8%）と Pola + BR 群が高く，Pola + BR 群で統計学的に有意な CRR の改善が認められた（CMH カイ二乗検定，P = 0.0261）。また，いずれの副次評価項目及び探索的評価項目も BR 群と比較し，Pola + BR 群で高い又は延長する傾向が示されており，主要評価項目と同様の傾向が認められた。

2.5.1.1.2項に記載したように，1）国内外で再発又は難治性の DLBCL 患者に対する治療体系に大きな違いはないと考えられること，2）過去の文献報告から日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者に対しても BR 療法の有効性が期待できると考えられること，3）再発又は難治性の DLBCL 患者が少なく，国内で検証的な臨床試験を実施することが困難であること，4）2.5.3項に記載したように本剤の薬物動態に民族差が認められないことの4点から，海外臨床試験の結果を用いて日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者に対する Pola + BR 療法の有用性を検討することを考えた。

JO40762試験は，GO29365試験と同様の患者集団を対象に実施することとし，2.5.4.2項に記載したように実際に登録された被験者の背景は両試験で明確な差はないと考えられた。このことから JO40762試験及び GO29365試験の有効性を比較することは可能と考えた。

JO40762試験の主要評価項目である PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（主治医評価）は34.3%（95%CI：19.1～52.2%）であり，95%CI の下限値は事前に設定した閾値 CRR（17.5%）を上回ったことから，日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者に対する Pola + BR 療法の臨床的有効性が示された。

その他の比較可能な副次評価項目も，PRA 時点の CT を用いた CRR （主治医評価）は，JO40762 試験で31.4%（95%CI：16.9～49.3%），GO29365 試験の Pola + BR 群で20.0%（95%CI：9.1～35.7%），PRA 時点の PET-CT を用いた ORR （主治医評価）は，JO40762試験で42.9%（95%CI：26.3～60.7%），GO29365試験の Pola + BR 群で47.5%（95%CI：31.5～63.9%），PRA 時点の CT を用いた ORR （主治医評価）は，JO40762試験で42.9%（95%CI：

26.3～60.7%），GO29365試験の Pola ＋ BR 群で45.0%（95%CI：29.3～61.5%）といずれも両試験間で大きな違いはなかった。両試験のフォローアップ期間中央値は JO40762試験が5.4カ月，GO29365試験が22.3カ月と大きな違いがあるため，OS 及び PFS の比較は困難であるが，副次評価項目の結果からも日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者に対する Pola ＋ BR 療法の有効性が期待できると考えられた。

2.5.5　安全性の概括評価

再発又は難治性の DLBCL に対する Pola ＋ BR 療法の安全性は，GO29365試験及び JO40762試験の2試験の成績に基づき評価した。なお，GO29365試験では，Pola ＋ BR 療法又は BR 療法を実施した再発又は難治性の DLBCL 患者のみを安全性評価対象例とし，それ以外の患者は安全性評価対象例には含めなかった。また，安全性の比較では，第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートで Pola ＋ BR 療法を受けた群（以下，Pola ＋ BR［PIb/II］群）45例及び第 II 相ランダム化パートの BR 群39例を比較した。

なお，国内第 I 相臨床試験（JO29138試験）の結果を安全性評価の参考としたが，本項では安全性の評価に用いた GO29365試験及び JO40762試験の結果のみを記載した。

GO29365試験の第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートは2018年4月30日にデータカットオフした結果，GO29365試験の第 II 相新剤型コホートは2019年3月15日にデータカットオフした結果，JO40762試験は2019年12月24日にデータカットオフした結果を記載した。

2.5.5.1　全般的な曝露状況

安全性解析対象例は，GO29365試験では，Pola＋BR 療法を受けた87例（第 Ib 相パート：6例，第 II 相ランダム化パート：39例，第 II 相新剤型コホート：42例），第 II 相ランダム化パートで BR 療法を受けた39例の合計126例，JO40762試験は Pola＋BR 療法を受けた35例であった。

GO29365試験及び JO40762試験の安全性解析対象例の曝露状況の要約を表 2.5.5.1-1に示す。

GO29365試験で Pola ＋ BR 療法又は BR 療法を受けた被験者の治療期間中央値及び投与サイクル数中央値は Pola ＋ BR（PIb/II）群がそれぞれ3.2カ月及び5.0サイクル，BR 群がそれぞれ1.4カ月及び3.0サイクルといずれも Pola ＋ BR（PIb/II）群が長かった。このことを反映し，ベンダムスチン及びリツキシマブの累積投与量平均値は Pola ＋ BR（PIb/II）群が高かった。GO29365試験の第 II 相新剤型コホートの治療期間中央値及び投与サイクル数中央値はそれぞれ2.1カ月及び4.0サイクルであった。

JO40762試験の治療期間中央値及び投与サイクル数中央値は3剤ともそれぞれ約3.0カ月及び5.0サイクルであった。

GO29365試験の Pola ＋ BR（PIb/II）群と JO40762試験の曝露状況を比較すると，治療期間中央値及び投与サイクル数中央値は同等であったが，累積投与量平均値は3剤とも JO40762試験で低かった。表 2.7.4.1.3-1に示すように，GO29365試験の Pola ＋ BR（PIb/II）群の被験者の平均体重は76.6 kg，JO40762試験の被験者の平均体重は58.6 kg であり，累積投与量平均値の差は両試験の被験者の平均体重の差を反映したものと考えられた。

表 2.5.5.1-1　曝露状況の要約（GO29365試験，JO40762試験）

試験名	GO29365試験					JO40762試験
試験相	第 Ib 相パート	第 II 相ランダム化パート		第 Ib 相パート ＋ 第 II 相ランダム化パート	第 II 相新剤型コホート	第 II 相
レジメン	Pola + BR 療法	Pola + BR 療法	BR 療法	Pola + BR 療法	Pola + BR 療法	Pola + BR 療法
例数	N = 6	N = 39	N = 39	N = 45	N = 42	N = 35
ポラツズマブ　ベドチン						
治療期間（月） 中央値 範囲	2.4 0.7～3.9	3.2 0.0～5.9	NE	3.2 0.0～5.9	2.1 0～5	3.0 0.0～4.8
投与サイクル数 中央値 範囲	4.5 2～6	5.0 1～6	NE	5.0 1～6	4.0 1～6	5.0 1～6
累積投与量 (mg) 平均値 標準偏差	628.3 305.7	599.8 276.8	NE	603.6 277.3	553.1 279.0	463.8 212.4
ベンダムスチン						
治療期間（月） 中央値 範囲	2.4 0.7～3.9	3.2 0.03～5.1	1.4 0.03～4.4	3.2 0.03～5.1	2.1 0～5	3.0 0.1～4.9
投与サイクル数 中央値 範囲	4.5 2～6	5.0 1～6	3.0 1～6	5.0 1～6	4.0 1～6	5.0 1～6
累積投与量 (mg) 平均値 標準偏差	1426.1 606.9	1439.5 603.6	989.4 584.1	1437.7 597.1	1316.0 637.7	1209.3 551.0
リツキシマブ						
治療期間（月） 中央値 範囲	2.4 0.7～4.0	3.2 0.0～6.0	1.4 0.0～4.4	3.2 0.0～6.0	2.1 0～5	3.1 0.0～4.9
投与サイクル数 中央値 範囲	4.5 2～6	5.0 1～6	3.0 1～6	5.0 1～6	4.0 1～6	5.0 1～6
累積投与量 (mg) 平均値 標準偏差	3127.1 1382.4	3098.8 1290.4	2097.4 1280.2	3102.6 1286.6	2846.7 1345.4	2659.1 1144.3

［5.3.5.1-1 t_ex_BRDL_SE, 5.3.5.1-2 Table 15, Table 16, Table 17, 5.3.5.2-3 表 12.1-1，表 12-1-2，表 12-1-3 を改変］

2.5.5.2　　比較的よく見られる有害事象

1)　GO29365 試験

GO29365試験の第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートのいずれかの群で発現率が10%以上の有害事象を全 Grade 及び Grade 3以上で集計した結果を表 2.5.5.2-1に，第 II 相新剤型コホートで発現率が10%以上の有害事象を全 Grade 及び Grade 3以上で集計した結果を表 2.5.5.2-2に示す。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，有害事象の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群100.0%（45/45例），BR 群97.4%（38/39例）であった。

発現率が20%以上の有害事象は，Pola + BR（PIb/II）群では好中球減少症，血小板減少症，貧血が各46.7%，疲労40.0%，下痢37.8%，悪心及び発熱が各33.3%，食欲減退26.7%及び末梢性ニューロパチー20.0%，BR 群では悪心41.0%，好中球減少症38.5%，疲労35.9%，血小板減少症及び下痢が各28.2%，貧血25.6%，発熱23.1%，食欲減退，便秘及び咳嗽が各20.5%であった。

Pola + BR（PIb/II）群で BR 群より発現率が10%以上高かった有害事象は，差が大きい順に，貧血［Pola + BR（PIb/II）群46.7%，BR 群25.6%，以下同順］，血小板減少症（46.7%，28.2%），末梢性ニューロパチー（20.0%，2.6%），末梢性感覚ニューロパチー（13.3%，

0%），リンパ球減少症（11.1%，0%）及び発熱（33.3%，23.1%）であった。

BR 群で Pola + BR（PIb/II）群より発現率が10%以上高かった有害事象は認められなかった。

Grade 3以上の有害事象の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群84.4%（38/45例），BR 群74.4%（29/39例）であった。

発現率が10%以上の Grade 3以上の有害事象は，Pola + BR（PIb/II）群では好中球減少症40.0%，血小板減少症37.8%，貧血24.4%，発熱性好中球減少症及びリンパ球減少症が各11.1%，BR 群では好中球減少症33.3%，血小板減少症23.1%，貧血17.9%，発熱性好中球減少症12.8%，白血球数減少10.3%であった。

第 II 相新剤型コホートでは，有害事象の発現率は100.0%（42/42例）であった。発現率20%以上の有害事象は悪心42.9%，下痢及び好中球減少症が各33.3%，発熱31.0%，食欲減退28.6%，便秘及び嘔吐が23.8%，貧血が21.4%であった。

第 II 相新剤型コホートでは Grade 3以上の有害事象の発現率は，78.6%（33/42例）であった。

発現率が10%以上の Grade 3以上の有害事象は，好中球減少症26.2%，好中球数減少及び発熱性好中球減少症が各16.7%，血小板減少症14.3%であった。

表 2.5.5.2-1　発現率10%以上の重症度別の有害事象（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Pola+BR (Ph I) (N=6)		Pola+BR (Ph II) (N=39)		BR (Ph II) (N=39)		Pola+BR (Total) (N=45)	
	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5
Total	6 (100.0%)	5 (83.3%)	39 (100.0%)	33 (84.6%)	38 (97.4%)	29 (74.4%)	45 (100.0%)	38 (84.4%)
疲労	4 (66.7%)	1 (16.7%)	14 (35.9%)	1 (2.6%)	14 (35.9%)	1 (2.6%)	18 (40.0%)	2 (4.4%)
悪心	3 (50.0%)	0	12 (30.8%)	0	16 (41.0%)	0	15 (33.3%)	0
低カリウム血症	3 (50.0%)	0	4 (10.3%)	3 (7.7%)	3 (7.7%)	1 (2.6%)	7 (15.6%)	3 (6.7%)
血小板減少症	2 (33.3%)	1 (16.7%)	19 (48.7%)	16 (41.0%)	11 (28.2%)	9 (23.1%)	21 (46.7%)	17 (37.8%)
下痢	2 (33.3%)	1 (16.7%)	15 (38.5%)	1 (2.6%)	11 (28.2%)	2 (5.1%)	17 (37.8%)	2 (4.4%)
発熱	2 (33.3%)	0	13 (33.3%)	1 (2.6%)	9 (23.1%)	0	15 (33.3%)	1 (2.2%)
食欲減退	2 (33.3%)	0	10 (25.6%)	1 (2.6%)	8 (20.5%)	0	12 (26.7%)	1 (2.2%)
肺炎	2 (33.3%)	1 (16.7%)	5 (12.8%)	3 (7.7%)	4 (10.3%)	1 (2.6%)	7 (15.6%)	4 (8.9%)
体重減少	2 (33.3%)	0	5 (12.8%)	1 (2.6%)	3 (7.7%)	1 (2.6%)	7 (15.6%)	1 (2.2%)
低カルシウム血症	2 (33.3%)	0	3 (7.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	0	5 (11.1%)	1 (2.2%)
湿性咳嗽	2 (33.3%)	0	2 (5.1%)	0	2 (5.1%)	0	4 (8.9%)	0
上気道感染	2 (33.3%)	0	2 (5.1%)	0	1 (2.6%)	0	4 (8.9%)	0
脱水	2 (33.3%)	0	2 (5.1%)	0	0	0	4 (8.9%)	0
低マグネシウム血症	2 (33.3%)	0	1 (2.6%)	0	4 (10.3%)	0	3 (6.7%)	0
味覚異常	2 (33.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	3 (6.7%)	0
便秘	1 (16.7%)	0	7 (17.9%)	0	8 (20.5%)	1 (2.6%)	8 (17.8%)	0
嘔吐	1 (16.7%)	0	7 (17.9%)	1 (2.6%)	5 (12.8%)	0	8 (17.8%)	1 (2.2%)
咳嗽	1 (16.7%)	0	6 (15.4%)	0	8 (20.5%)	0	7 (15.6%)	0
そう痒症	1 (16.7%)	0	5 (12.8%)	0	4 (10.3%)	1 (2.6%)	6 (13.3%)	0
浮動性めまい	1 (16.7%)	0	5 (12.8%)	0	3 (7.7%)	0	6 (13.3%)	0
低アルブミン血症	1 (16.7%)	0	5 (12.8%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	0	6 (13.3%)	1 (2.2%)
無力症	1 (16.7%)	0	4 (10.3%)	0	6 (15.4%)	0	5 (11.1%)	0
発熱性好中球減少症	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (10.3%)	4 (10.3%)	5 (12.8%)	5 (12.8%)	5 (11.1%)	5 (11.1%)
腹痛	1 (16.7%)	0	4 (10.3%)	2 (5.1%)	4 (10.3%)	1 (2.6%)	5 (11.1%)	2 (4.4%)
悪寒	1 (16.7%)	0	4 (10.3%)	0	3 (7.7%)	0	5 (11.1%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aegrdp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aegrdp10_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:11

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Pola+BR (Ph I) (N=6)		Pola+BR (Ph II) (N=39)		BR (Ph II) (N=39)		Pola+BR (Total) (N=45)	
	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5
低血圧	1 (16.7%)	0	3 (7.7%)	2 (5.1%)	5 (12.8%)	0	4 (8.9%)	2 (4.4%)
血中クレアチニン増加	1 (16.7%)	0	3 (7.7%)	0	4 (10.3%)	0	4 (8.9%)	0
頭痛	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (7.7%)	0	2 (5.1%)	0	4 (8.9%)	1 (2.2%)
頻脈	1 (16.7%)	0	3 (7.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	0	4 (8.9%)	1 (2.2%)
不眠症	1 (16.7%)	0	3 (7.7%)	0	0	0	4 (8.9%)	0
発疹	1 (16.7%)	0	2 (5.1%)	0	5 (12.8%)	3 (7.7%)	3 (6.7%)	0
胸水	1 (16.7%)	0	2 (5.1%)	0	4 (10.3%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)	0
低リン酸血症	1 (16.7%)	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)	1 (2.2%)
胃食道逆流性疾患	1 (16.7%)	0	2 (5.1%)	0	0	0	3 (6.7%)	0
感覚鈍麻	1 (16.7%)	0	2 (5.1%)	0	0	0	3 (6.7%)	0
汎血球減少症	1 (16.7%)	0	2 (5.1%)	2 (5.1%)	0	0	3 (6.7%)	2 (4.4%)
白血球数減少	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	4 (10.3%)	4 (10.3%)	2 (4.4%)	1 (2.2%)
リンパ球数減少	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	3 (7.7%)	3 (7.7%)	2 (4.4%)	2 (4.4%)
帯状疱疹	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)	0
尿路感染	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)	0
低酸素症	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)	1 (2.2%)
頻尿	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	2 (4.4%)	0
腹部膨満	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	2 (4.4%)	0
歩行障害	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	2 (4.4%)	0
心房細動	1 (16.7%)	0	0	0	4 (10.3%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0
寝汗	1 (16.7%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0
潮紅	1 (16.7%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0
頻呼吸	1 (16.7%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0
クロストリジウム性敗血症	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)
栄養障害	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aegrdp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aegrdp10_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:11

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Pola+BR (Ph I) (N=6)		Pola+BR (Ph II) (N=39)		BR (Ph II) (N=39)		Pola+BR (Total) (N=45)	
	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5
血中ビリルビン増加	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0
呼吸不全	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)
高リン酸塩血症	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0
精巣腫脹	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0
前立腺癌	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)
全身性皮疹	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0
早期満腹	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0
低ナトリウム血症	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0
乳酸アシドーシス	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0
鼻閉	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0
好中球減少症	0	0	21 (53.8%)	18 (46.2%)	15 (38.5%)	13 (33.3%)	21 (46.7%)	18 (40.0%)
貧血	0	0	21 (53.8%)	11 (28.2%)	10 (25.6%)	7 (17.9%)	21 (46.7%)	11 (24.4%)
末梢性ニューロパチー	0	0	9 (23.1%)	0	1 (2.6%)	0	9 (20.0%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	6 (15.4%)	0	0	0	6 (13.3%)	0
白血球減少症	0	0	5 (12.8%)	3 (7.7%)	5 (12.8%)	3 (7.7%)	5 (11.1%)	3 (6.7%)
上腹部痛	0	0	5 (12.8%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	0	5 (11.1%)	1 (2.2%)
リンパ球減少症	0	0	5 (12.8%)	5 (12.8%)	0	0	5 (11.1%)	5 (11.1%)
口内炎	0	0	3 (7.7%)	0	4 (10.3%)	0	3 (6.7%)	0
背部痛	0	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	4 (10.3%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)	1 (2.2%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aegrdp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aegrdp10_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:11

［5.3.5.3-1 aegrdp10_SP_GO29365 を再掲］

表 2.5.5.2-2　発現率10%以上の重症度別の有害事象（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Pola+BR (N=42)	
	All Grade	Grade 3-5
Total	42 (100.0%)	33 (78.6%)
悪心	18 (42.9%)	1 (2.4%)
下痢	14 (33.3%)	3 (7.1%)
好中球減少症	14 (33.3%)	11 (26.2%)
発熱	13 (31.0%)	1 (2.4%)
食欲減退	12 (28.6%)	1 (2.4%)
便秘	10 (23.8%)	0
嘔吐	10 (23.8%)	3 (7.1%)
貧血	9 (21.4%)	3 (7.1%)
好中球数減少	8 (19.0%)	7 (16.7%)
体重減少	8 (19.0%)	0
咳嗽	7 (16.7%)	0
血小板減少症	7 (16.7%)	6 (14.3%)
低マグネシウム血症	7 (16.7%)	0
発熱性好中球減少症	7 (16.7%)	7 (16.7%)
疲労	7 (16.7%)	0
末梢性ニューロパチー	7 (16.7%)	1 (2.4%)
低カリウム血症	6 (14.3%)	2 (4.8%)
尿路感染	6 (14.3%)	1 (2.4%)
無力症	6 (14.3%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (11.9%)	0
低血圧	5 (11.9%)	2 (4.8%)
頭痛	5 (11.9%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aegrdp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aegrdp10_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:08

［5.3.5.3-1 aegrdp10_SP_GO29365_G を再掲］

2)　JO40762 試験

JO40762試験の発現率が10%以上の有害事象を全 Grade 及び Grade 3以上で集計した結果を表 2.5.5.2-3に示す。

JO40762試験では，有害事象の発現率は100.0%（35/35例）であった。

発現率20%以上の有害事象は貧血45.7%，便秘37.1%，悪心，好中球減少症及び発熱が各34.3%，下痢，血小板減少症及び血小板数減少が各25.7%，倦怠感，好中球数減少，食欲減退及び白血球数減少が各22.9%であった。

Grade 3以上の有害事象の発現率は，88.6%（31/35例）であった。

発現率が10%以上の Grade 3以上の有害事象は貧血37.1%，好中球減少症31.4%，白血球数減少22.9%，血小板減少症，血小板数減少及び好中球数減少が各20.0%，発熱性好中球減少症11.4%であった。

表 2.5.5.2-3　発現率10%以上の重症度別の有害事象（JO40762試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

	Pola+BR (N=35)	
	All Grade	Grade 3-5
Total	35 (100.0%)	31 (88.6%)
貧血	16 (45.7%)	13 (37.1%)
便秘	13 (37.1%)	0
悪心	12 (34.3%)	0
好中球減少症	12 (34.3%)	11 (31.4%)
発熱	12 (34.3%)	0
下痢	9 (25.7%)	0
血小板減少症	9 (25.7%)	7 (20.0%)
血小板数減少	9 (25.7%)	7 (20.0%)
倦怠感	8 (22.9%)	0
好中球数減少	8 (22.9%)	7 (20.0%)
食欲減退	8 (22.9%)	1 (2.9%)
白血球数減少	8 (22.9%)	8 (22.9%)
低カリウム血症	6 (17.1%)	2 (5.7%)
発疹	5 (14.3%)	1 (2.9%)
斑状丘疹状皮疹	5 (14.3%)	1 (2.9%)
不眠症	5 (14.3%)	0
嘔吐	5 (14.3%)	0
低γグロブリン血症	4 (11.4%)	0
背部痛	4 (11.4%)	0
発熱性好中球減少症	4 (11.4%)	4 (11.4%)
皮膚乾燥	4 (11.4%)	0
浮腫	4 (11.4%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (11.4%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aegrd.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aegrd_p10_se.out
12FEB2020 16:10　　Page 1 of 1

［5.3.5.2-3 Table 15.3-20 を再掲］

2.5.5.3　死亡

1)　GO29365 試験

a.　すべての死亡

試験期間中に死亡した被験者の死亡理由の内訳を表 2.5.5.3-1に示す。また，第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートのすべての死亡例の一覧は5.3.5.1-1 l_dd_BRDL_IT に，第 II 相新剤型コホートのすべての死亡例の一覧は5.3.5.3-1 ael04_SP_GO29365_G に示した。

死亡した被験者数は第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの Pola + BR（PIb/II）群

25/46例，BR 群28/40例，第 II 相新剤型コホート20/42例であり，死亡理由は病勢進行が多かった。

表 2.5.5.3-1　死亡理由の内訳（GO29365試験）

	第 Ib 相パート	第 II 相ランダム化パート		第 Ib 相パート＋第 II 相ランダム化パート	第 II 相新剤型コホート
	Pola + BR 療法	BR 療法	Pola + BR 療法	Pola + BR 療法	Pola + BR 療法
例数	N = 6	N = 40	N = 40	N = 46	N = 42
すべての死亡	2	28	23	25	20
有害事象	0	11 (39.3%)	9 (39.1%)	9 (36.0%)	2 (10.0%)
病勢進行	2 (100.0%)	17 (60.7%)	14 (60.9%)	16 (64.0%)	18 (90.0%)

［5.3.5.1-1 t_dd_BRDL_IT, 5.3.5.1-2 t_dd_RPT4_SE を改変］

b.　有害事象による死亡

第 Ib 相安全性パート及び第 II 相ランダム化パートの死亡に至った有害事象の要約を表 2.5.5.3-2に，第 II 相新剤型コホートの死亡に至った有害事象の要約を表 2.5.5.3-3に示す。

有害事象により死亡した被験者数は，第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの Pola + BR（PIb/II）群で9/45例，BR 群で11/39例，第 II 相新剤型コホートで2/42例であった。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートで死亡に至った有害事象の内訳は，Pola + BR（PIb/II）群では肺炎2例，敗血症，ヘルペス性髄膜脳炎，血液分布異常性ショック，腎不全，頭蓋内出血，肺水腫及び喀血が各1例であった。この内の肺炎，ヘルペス性髄膜脳炎及び肺水腫各1例は副作用と判断された。BR 群では敗血症及び多臓器機能不全症候群が各2例，肺炎，死亡，心不全，脳血管発作，脳出血，敗血症性ショック及び白質脳症が各1例であった。この内の敗血症性ショック及び白質脳症各1例は副作用と判断された。

第 II 相新剤型コホートで死亡に至った有害事象の内訳は，敗血症2例であり，いずれも副作用と判断された。

表 2.5.5.3-2　死亡に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Adverse Events leading to Death by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total	0	9 (23.1%)	11 (28.2%)	9 (20.0%)	0	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)
肺炎	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
敗血症	0	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)	0	0	0	0
ヘルペス性髄膜脳炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
血液分布異常性ショック	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
腎不全	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
肺水腫	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
喀血	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	2 (5.1%)	0	0	0	0	0
死亡	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
心不全	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
脳血管発作	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
脳出血	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
白質脳症	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aereldea.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aereldea_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:12

［5.3.5.3-1 aereldea_SP_GO29365 を再掲］

表 2.5.5.3-3　死亡に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Adverse Events leading to Death by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=42)	Pola+BR (N=42)
Total	2 (4.8%)	2 (4.8%)
敗血症	2 (4.8%)	2 (4.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aereldea.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aereldea_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:10　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aereldea_SP_GO29365_G を再掲］

2)　JO40762 試験

a.　すべての死亡

データカットオフ時点での死亡は12例認められた。12例全例が病勢進行に伴う死亡であった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-35参照）。

b.　有害事象による死亡

有害事象により死亡した被験者は認められなかった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-35参照）。

2.5.5.4　その他の重篤な有害事象

1)　GO29365 試験

第 Ib 相安全性パート及び第 II 相ランダム化パートの重篤な有害事象の要約を表 2.5.5.4-1に，第 II 相新剤型コホートの重篤な有害事象の要約を表 2.5.5.4-2に示す。また，第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの重篤な有害事象発現例の一覧を5.3.5.1-1 l_ae_SER_BRDL_SE に，第 II 相新剤型コホートの重篤な有害事象発現例の一覧を 5.3.5.1-2 l_ae_SER_RPT4_SE_GO29365_15MAR2019に示した。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，重篤な有害事象は，Pola + BR（PIb/II）群64.4%（29/45例），BR 群61.5%（24/39例）に認められ，重篤な副作用は Pola + BR（PIb/II）群26.7%（12/45例），BR 群23.1%（9/39例）に認められた。

発現率5%以上の重篤な有害事象は，Pola + BR（PIb/II）群では発熱性好中球減少症11.1%，肺炎及び発熱が各8.9%，BR 群では発熱性好中球減少症10.3%，肺炎7.7%，敗血症，好中球減少症及び多臓器機能不全症候群が各5.1%であった。また，発現率5%以上の重篤な副作用は，Pola + BR（PIb/II）群では発熱性好中球減少症6.7%，BR 群では認められなかった。

第 II 相新剤型コホートでは，重篤な有害事象は61.9%（26/42例）に認められ，重篤な副作用は33.3%（14/42例）に認められた。

発現率5%以上の重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症16.7%，敗血症9.5%，発熱7.1%であった。また，発現率5%以上の重篤な副作用は，敗血症9.5%，発熱性好中球減少症及び発熱が各7.1%であった。

表 2.5.5.4-1　重篤な有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Serious Adverse Events by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total	4 (66.7%)	25 (64.1%)	24 (61.5%)	29 (64.4%)	1 (16.7%)	11 (28.2%)	9 (23.1%)	12 (26.7%)
発熱性好中球減少症	1 (16.7%)	4 (10.3%)	4 (10.3%)	5 (11.1%)	0	3 (7.7%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
肺炎	1 (16.7%)	3 (7.7%)	3 (7.7%)	4 (8.9%)	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)
クロストリジウム性敗血症	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
呼吸不全	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
前立腺癌	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
発熱	0	4 (10.3%)	0	4 (8.9%)	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)
敗血症	0	2 (5.1%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)	0	0	0	0
血小板減少症	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
貧血	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)	0	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)	0	0	0	0
好中球減少症	0	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)	0	0	1 (2.6%)	0
下痢	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
胸水	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
腹痛	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0	0	0	0
サイトメガロウイルス性肺炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
ヒトアナプラズマ症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
ヘルペス性髄膜脳炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
モラクセラ検査陽性	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
ライノウイルス感染	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
胃閉塞	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
血液分布異常性ショック	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aerelsae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aerelsae_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:17

Serious Adverse Events by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
細菌性消化管感染	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
食欲減退	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
深部静脈血栓症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
腎不全	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
水腎症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
声帯麻痺	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
脳トキソプラズマ症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
背部痛	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
肺水腫	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
汎血球減少症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
頻脈	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
喀血	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
嘔吐	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
扁平上皮癌	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	2 (5.1%)	0	0	0	0	0
ウイルス性腸炎	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
医療機器関連感染	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
急性腎障害	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
喉頭蓋癌	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
好中球減少性敗血症	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
死亡	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
処置後感染	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aerelsae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aerelsae_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:17

Serious Adverse Events by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
小腸閉塞	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
心不全	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
心房粗動	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
体重減少	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
低酸素症	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
転倒	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
頭部損傷	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
脳血管発作	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
脳出血	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
肺感染	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
白質脳症	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
腹水	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
便秘	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
膵炎	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aerelsae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aerelsae_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:17

［5.3.5.3-1 aerelsae_SP_GO29365 を再掲］

表 2.5.5.4-2　重篤な有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Serious Adverse Events by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=42)	Pola+BR (N=42)
Total	26 (61.9%)	14 (33.3%)
発熱性好中球減少症	7 (16.7%)	3 (7.1%)
敗血症	4 (9.5%)	4 (9.5%)
発熱	3 (7.1%)	3 (7.1%)
下痢	2 (4.8%)	1 (2.4%)
気道感染	2 (4.8%)	0
腫瘍崩壊症候群	2 (4.8%)	2 (4.8%)
脱水	2 (4.8%)	1 (2.4%)
低血圧	2 (4.8%)	0
尿路感染	2 (4.8%)	1 (2.4%)
背部痛	2 (4.8%)	0
肺炎	2 (4.8%)	2 (4.8%)
嘔吐	2 (4.8%)	2 (4.8%)
サイトメガロウイルス性小腸炎	1 (2.4%)	0
ジアルジア症	1 (2.4%)	0
ライノウイルス感染	1 (2.4%)	1 (2.4%)
悪心	1 (2.4%)	1 (2.4%)
気管支炎	1 (2.4%)	0
気管支肺症	1 (2.4%)	0
筋力低下	1 (2.4%)	0
菌血症	1 (2.4%)	1 (2.4%)
頚動脈閉塞	1 (2.4%)	0
血中クレアチニン増加	1 (2.4%)	1 (2.4%)
血尿	1 (2.4%)	0
好中球減少症	1 (2.4%)	0
細菌感染	1 (2.4%)	1 (2.4%)
細菌性関節炎	1 (2.4%)	1 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aerelsae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aerelsae_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:15

Serious Adverse Events by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=42)	Pola+BR (N=42)
小腸炎	1 (2.4%)	0
小腸閉塞	1 (2.4%)	0
心房細動	1 (2.4%)	0
全身健康状態悪化	1 (2.4%)	1 (2.4%)
大腸菌性菌血症	1 (2.4%)	0
脳血管発作	1 (2.4%)	0
肺感染	1 (2.4%)	0
腹水	1 (2.4%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aerelsae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aerelsae_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:15

［5.3.5.3-1 aerelsae_SP_GO29365_G を再掲］

2)　JO40762 試験

JO40762試験の重篤な有害事象の要約を表 2.5.5.4-3に示す。また，重篤な有害事象発現例の一覧を5.3.5.2-3 Listing 16.2-36に示した。

重篤な有害事象は34.3%（12/35例）に認められ，重篤な副作用は25.7%（9/35例）に認められた。

発現率5%以上の重篤な有害事象は，急性腎障害及び発熱性好中球減少症が各5.7%であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。発現率5%以上の重篤な副作用は認められなかった。

また，T 細胞性リンパ増殖性疾患（主治医報告事象名）が1例で報告されたが，有害事象報告期間後に因果関係の否定できない重篤な有害事象として報告されたため，本事象は EDC に入力されておらず，有害事象の要約及び一覧には掲載されていない（5.3.5.2-3 12.3.1.2項参照）。

表 2.5.5.4-3　重篤な有害事象の要約（JO40762試験）

Serious Adverse Events by Relation
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=35)	Pola+BR (N=35)
Total	12 (34.3%)	9 (25.7%)
急性腎障害	2 (5.7%)	0
発熱性好中球減少症	2 (5.7%)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)
クレブシエラ菌性肺炎	1 (2.9%)	1 (2.9%)
クレブシエラ性敗血症	1 (2.9%)	1 (2.9%)
サルモネラ性菌血症	1 (2.9%)	1 (2.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)
食欲減退	1 (2.9%)	1 (2.9%)
虫垂炎	1 (2.9%)	1 (2.9%)
敗血症性ショック	1 (2.9%)	1 (2.9%)
白血球数減少	1 (2.9%)	0
疲労	1 (2.9%)	1 (2.9%)
薬物過敏症	1 (2.9%)	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aerel_ser_se.out
11FEB2020 17:00　　Page 1 of 1

［5.3.5.2-3 表 12.3.1.2-1 を再掲］

2.5.5.5　その他の重要な有害事象

2.5.5.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

1)　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートのいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.5.5.5.1-1に，第 II 相新剤型コホートのいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.5.5.5.1-2に示す。なお，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート及び第 II 相新剤型コホートの本剤の投与中止に至った有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.4.7-1及び表 2.7.4.7-2に，ベンダムスチンの投与中止に至った有害事象の要約をそれぞれ5.3.5.3-1 aereldisb_SP_GO29365及び aereldisb_SP_GO29365_G に示した。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，Pola + BR（PIb/II）群で31.1%（14/45例），BR 群で15.4%（6/39例）に認められ，

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は，Pola + BR（PIb/II）群で24.4%（11/45例），BR 群で5.1%（2/39例）に認められた。

発現率5%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，Pola + BR（PIb/II）群では血小板減少症及び好中球減少症が各8.9%，BR 群では血小板減少症5.1%であった。また，発現率5%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は，Pola + BR（PIb/II）群では血小板減少症及び好中球減少症が各8.9%，BR 群では認められなかった。

第 II 相新剤型コホートでは，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は16.7%（7/42例）に認められ，いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は，14.3%（6/42例）に認められた。

発現率5%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，血小板減少症7.1%であった。また，発現率5%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は，認められなかった。

表 2.5.5.5.1-1　いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Drug by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total	1 (16.7%)	13 (33.3%)	6 (15.4%)	14 (31.1%)	0	11 (28.2%)	2 (5.1%)	11 (24.4%)
帯状疱疹	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
血小板減少症	0	4 (10.3%)	2 (5.1%)	4 (8.9%)	0	4 (10.3%)	1 (2.6%)	4 (8.9%)
好中球減少症	0	4 (10.3%)	0	4 (8.9%)	0	4 (10.3%)	0	4 (8.9%)
肺炎	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
筋萎縮	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
血小板数減少	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
好中球数減少	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
肺水腫	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
肺臓炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
汎血球減少症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
喀血	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
低酸素症	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
敗血症	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aereldis.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aereldis_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:12

Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aereldis_SP_GO29365 を再掲］

表 2.5.5.5.1-2　いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Drug by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=42)	Pola+BR (N=42)
Total	7 (16.7%)	6 (14.3%)
血小板減少症	3 (7.1%)	2 (4.8%)
敗血症	2 (4.8%)	2 (4.8%)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (4.8%)	2 (4.8%)
好中球減少症	1 (2.4%)	1 (2.4%)
無力症	1 (2.4%)	1 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aereldis.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aereldis_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:11

［5.3.5.3-1 aereldis_SP_GO29365_G を再掲］

2)　JO40762 試験

JO40762試験のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.5.5.5.1-3に示す。なお，本剤の投与中止に至った有害事象の要約は表 2.7.4.7-3に，ベンダムスチンの投与中止に至った有害事象を5.3.5.3-1 aereldisb_SP_JO40762に示した。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用はそれぞれ20.0%（7/35例）に認められた。

発現率5%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，好中球減少症5.7%であり，治験薬との因果関係が否定されなかった。この他に発現率5%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

表 2.5.5.5.1-3　いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（JO40762試験）

Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Drug by Relation
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=35)	Pola+BR (N=35)
Total	7 (20.0%)	7 (20.0%)
好中球減少症	2 (5.7%)	2 (5.7%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)
血小板減少症	1 (2.9%)	1 (2.9%)
血小板数減少	1 (2.9%)	1 (2.9%)
疲労	1 (2.9%)	1 (2.9%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (2.9%)	1 (2.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.9%)	1 (2.9%)
薬物過敏症	1 (2.9%)	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aerel_withdraw_se.out
11FEB2020 17:01　　Page 1 of 1

［5.3.5.2-3 表 12.3.1.3-1 を再掲］

2.5.5.5.2　　治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象

1)　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートのいずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約を表 2.5.5.5.2-1に，第 II 相新剤型パートのいずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約を表 2.5.5.5.2-2に示す。なお，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート及び第 II 相新剤型コホートの本剤の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.4.7-4及び表 2.7.4.7-5に，ベンダムスチンの休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約をそれぞれ5.3.5.3-1 aerelmodb_SP_GO29365及び aerelmodb_SP_GO29365_G に示した。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象は，Pola + BR（PIb/II）群で53.3%（24/45例），BR 群で41.0%（16/39例）に認められ，いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った副作用は，Pola + BR（PIb/II）群で48.9%（22/45例），BR 群で30.8%（12/39例）に認められた。

発現率5%以上のいずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象は，Pola + BR（PIb/II）群では好中球減少症22.2%，血小板減少症15.6%及び発疹6.7%，BR 群では好中球減少症17.9%，発疹5.1%であった。また，発現率5%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は，Pola + BR（PIb/II）群では好中球減少症22.2%，血小板減少症13.3%及び発疹6.7%，

BR 群では好中球減少症17.9%，発疹5.1%であった。

第 II 相新剤型コホートでは，いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象は50.0%（21/42例）に認められ，いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った副作用は42.9%（18/42例）に認められた。

発現率5%以上のいずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象は，好中球減少症11.9%，好中球数減少7.1%であった。また，発現率5%以上のいずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った副作用は，好中球減少症11.9%，好中球数減少7.1%であった。

表 2.5.5.5.2-1　いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Study Drug by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total	2 (33.3%)	22 (56.4%)	16 (41.0%)	24 (53.3%)	2 (33.3%)	20 (51.3%)	12 (30.8%)	22 (48.9%)
発疹	1 (16.7%)	2 (5.1%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)	1 (16.7%)	2 (5.1%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)
下痢	1 (16.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)	1 (16.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
体重減少	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
心房細動	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
早期満腹	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
脱水	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
低カリウム血症	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
頭痛	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
疲労	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
好中球減少症	0	10 (25.6%)	7 (17.9%)	10 (22.2%)	0	10 (25.6%)	7 (17.9%)	10 (22.2%)
血小板減少症	0	7 (17.9%)	1 (2.6%)	7 (15.6%)	0	6 (15.4%)	1 (2.6%)	6 (13.3%)
発熱	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
発熱性好中球減少症	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)
末梢性ニューロパチー	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
白血球減少症	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
ヒトアナプラズマ症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
気管支炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
上気道感染	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
食欲減退	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
深部静脈血栓症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
肺塞栓症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
肺臓炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aerelmod.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aerelmod_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:14

Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Study Drug by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
白血球数減少	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
貧血	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
頻脈	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
悪寒	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
下気道感染	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
急性腎障害	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
胸水	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
失神	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
心電図異常	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
窒息	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
肺炎	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
肺真菌症	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aerelmod.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aerelmod_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:14

［5.3.5.3-1 aerelmod_SP_GO29365 を再掲］

表 2.5.5.5.2-2　いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Study Drug by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=42)	Pola+BR (N=42)
Total	21 (50.0%)	18 (42.9%)
好中球減少症	5 (11.9%)	5 (11.9%)
好中球数減少	3 (7.1%)	3 (7.1%)
血小板減少症	2 (4.8%)	2 (4.8%)
敗血症	2 (4.8%)	2 (4.8%)
肺炎	2 (4.8%)	2 (4.8%)
悪心	1 (2.4%)	1 (2.4%)
咳嗽	1 (2.4%)	1 (2.4%)
気管支肺症	1 (2.4%)	0
頚動脈閉塞	1 (2.4%)	0
血小板数減少	1 (2.4%)	1 (2.4%)
倦怠感	1 (2.4%)	1 (2.4%)
細菌感染	1 (2.4%)	1 (2.4%)
細菌性関節炎	1 (2.4%)	1 (2.4%)
腫瘍崩壊症候群	1 (2.4%)	1 (2.4%)
食欲減退	1 (2.4%)	1 (2.4%)
注入に伴う反応	1 (2.4%)	1 (2.4%)
低血圧	1 (2.4%)	0
頭痛	1 (2.4%)	1 (2.4%)
脳血管発作	1 (2.4%)	0
肺感染	1 (2.4%)	0
白血球減少症	1 (2.4%)	1 (2.4%)
発熱性好中球減少症	1 (2.4%)	1 (2.4%)
浮動性めまい	1 (2.4%)	1 (2.4%)
便秘	1 (2.4%)	1 (2.4%)
無力症	1 (2.4%)	1 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aerelmod.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aerelmod_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:12

［5.3.5.3-1 aerelmod_SP_GO29365_G を再掲］

2)　JO40762 試験

JO40762試験のいずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約を表2.5.5.5.2-3に示す。なお，本剤の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約を表 2.7.4.7-6に，ベンダムスチンの休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約を5.3.5.3-1 aerelmodb_SP_JO40762に示した。

いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象は，57.1%（20/35例）に認められ，いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った副作用は，54.3%（19/35例）に認められた。

発現率5%以上のいずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象は血小板数減少11.4%，好中球数減少8.6%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，好中球減少症，食欲減退及び発疹が各5.7%であり，いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。この他に発現率5%以上の治験薬の休薬又は用量の変更に至った副作用は認められなかった。

表 2.5.5.5.2-3　いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約（JO40762試験）

Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Study Drug by Relation
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=35)	Pola+BR (N=35)
Total	20 (57.1%)	19 (54.3%)
血小板数減少	4 (11.4%)	4 (11.4%)
好中球数減少	3 (8.6%)	3 (8.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7%)	2 (5.7%)
好中球減少症	2 (5.7%)	2 (5.7%)
食欲減退	2 (5.7%)	2 (5.7%)
発疹	2 (5.7%)	2 (5.7%)
アミラーゼ増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)
ウイルス感染	1 (2.9%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)
肝機能異常	1 (2.9%)	1 (2.9%)
血小板減少症	1 (2.9%)	1 (2.9%)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (2.9%)	1 (2.9%)
帯状疱疹	1 (2.9%)	1 (2.9%)
虫垂炎	1 (2.9%)	1 (2.9%)
敗血症性ショック	1 (2.9%)	1 (2.9%)
発熱	1 (2.9%)	1 (2.9%)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.9%)	1 (2.9%)
薬物性肝障害	1 (2.9%)	1 (2.9%)
蕁麻疹	1 (2.9%)	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aerel_dosmod_se.out
11FEB2020 17:00　　Page 1 of 1

［5.3.5.2-3 表 12.3.1.3-2 を再掲］

2.5.5.6　　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，安全性の評価に用いた GO29365試験及び JO40762試験において，本剤の特に注目すべき有害事象を以下の定義で集計した結果を示す。

1)　好中球減少

両試験とも MedDRA 標準検索式（SMQ）「haematopoietic leukopenia（狭域）」に該当する事象を好中球減少として集計した。

a.　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの好中球減少の要約を表 2.7.4.7-7に，第 II 相新剤型コホートの好中球減少の要約を表 2.7.4.7-8に示す。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，好中球減少の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群60.0%（27/45例），BR 群53.8%（21/39例）であった。Grade 3以上の好中球減少の発現率は Pola + BR（PIb/II）群55.6%（25/45例），BR 群46.2%（18/39例），重篤な好中球減少の発現率は Pola + BR（PIb/II）群13.3%（6/45例），BR 群15.4%（6/39例），いずれかの治験薬の投与中止に至った好中球減少の発現率は Pola + BR（PIb/II）群11.1%（5/45例），BR 群2.6%（1/39例）であった（5.3.5.1-1 Table 62参照）。

第 II 相新剤型コホートでは，好中球減少の発現率は，59.5%（25/42例）であった。Grade 3以上の好中球減少の発現率は50.0%（21/42例），重篤な好中球減少の発現率は16.7%（7/42例），いずれかの治験薬の投与中止に至った好中球減少の発現率は2.4%（1/42例）であった（5.3.5.1-2 Table 26参照）。

b.　JO40762 試験

好中球減少の要約を表 2.7.4.7-9に示す。

好中球減少の発現率は，65.7%（23/35例）であった。Grade 3以上の好中球減少の発現率は65.7%（23/35例），重篤な好中球減少の発現率は8.6%（3/35例），いずれかの治験薬の投与中止に至った好中球減少の発現率は5.7%（2/35例）であった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-40参照）。

2)　血小板減少

両試験とも SMQ「Haematopoetic thrombocytopenia（狭域）」に該当する事象を血小板減少として集計した。

a.　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの血小板減少の要約を表 2.7.4.7-10に，第 II 相新剤型コホートの血小板減少の要約を表 2.7.4.7-11に示す。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，血小板減少の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群48.9%（22/45例），BR 群33.3%（13/39例）であった。Grade 3以上の血小板減少の発現率は Pola + BR（PIb/II）群40.0%（18/45例），BR 群25.6%（10/39例），重篤な血小板減少の発現率は Pola + BR（PIb/II）群4.4%（2/45例），BR 群2.6%（1/39例），いずれかの治験薬の投与中止に至った血小板減少の発現率は Pola + BR（PIb/II）群11.1%（5/45例），BR 群5.1%（2/39例）であった（5.3.5.1-1 Table 80A 参照）。

第 II 相新剤型コホートでは，血小板減少の発現率は，23.8%（10/42例）であった。Grade 3以上の血小板減少の発現率は19.0%（8/42例）であった。重篤な血小板減少は認められず，いずれかの治験薬の投与中止に至った血小板減少の発現率は7.1%（3/42例）であった（5.3.5.1-2 Table 30参照）。

b.　JO40762 試験

血小板減少の要約を表 2.7.4.7-12に示す。

血小板減少の発現率は，51.4%（18/35例）であった。Grade 3以上の血小板減少の発現率は40.0%（14/35例），重篤な血小板減少は認められず，いずれかの治験薬の投与中止に至った血小板減少の発現率は5.7%（2/35例）であった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-45参照）。

3)　貧血

両試験とも SMQ「Haematopoietic erythropenia（広域）」に該当する事象を貧血として集計した。

a.　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの貧血の要約を表 2.7.4.7-13に，第 II 相新剤型コホートの貧血の要約を表 2.7.4.7-14に示す。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，貧血の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群46.7%（21/45例），BR 群25.6%（10/39例）であった。Grade 3以上の貧血の発現率は Pola + BR（PIb/II）群24.4%（11/45例），BR 群17.9%（7/39例），重篤な貧血の発現率は Pola + BR（PIb/II）群4.4%（2/45例），BR 群2.6%（1/39例）であり，いずれかの治験薬の投与中止に至った貧血は両群とも認められなかった（5.3.5.1-1 Table 79A 参照）。

第 II 相新剤型コホートでは，貧血の発現率は，21.4%（9/42例）であった。Grade 3以上の貧血の発現率は7.1%（3/42例）であった。重篤な貧血及びいずれかの治験薬の投与中止に至った貧血は認められなかった（5.3.5.1-2 Table 29参照）。

b.　JO40762 試験

貧血の要約を表 2.7.4.7-15に示す。

貧血の発現率は，45.7%（16/35例）であった。Grade 3以上の貧血の発現率は37.1%（13/35例），重篤な貧血及びいずれかの治験薬の投与中止に至った貧血は認められなかった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-44参照）。

4)　末梢性ニューロパチー

両試験とも SMQ「Peripheral neuropathy（広域）」に該当する事象を末梢性ニューロパチーとして集計した。

a.　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの末梢性ニューロパチーの要約を表 2.7.4.7-16に，第 II 相新剤型コホートの末梢性ニューロパチーの要約を表 2.7.4.7-17に示す。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，末梢性ニューロパチーの発現率は，Pola + BR（PIb/II）群40.0%（18/45例），BR 群7.7%（3/39例）であった。Grade 2以上の末梢性ニューロパチーの発現率は，Pola + BR（PIb/II）群13.3%（6/45例），BR 群5.1%（2/39例），いずれかの治験薬の投与中止に至った末梢性ニューロパチーの発現率は Pola + BR（PIb/II）群2.2%（1/45例），BR 群0%（0/39例）であり，重篤な末梢性ニューロパチーは両群ともに認められなかった（5.3.5.1-1 t_ae_profile_PN_BRDL_SE, t_ae_pn_BRDL_SE 参照）。

第 II 相新剤型コホートでは，末梢性ニューロパチーの発現率は，26.2%（11/42例）であった。Grade 3以上の末梢性ニューロパチーの発現率は，4.8%（2/42例）であった。重篤な末梢性ニューロパチーの発現率は2.4%（1/42例），いずれかの治験薬の投与中止に至った末梢性ニューロパチーの発現率は4.8%（2/42例）であった（5.3.5.1-2 Table 25参照）。

b.　JO40762 試験

末梢性ニューロパチーの要約を表 2.7.4.7-18に示す。

末梢性ニューロパチーの発現率は，14.3%（5/35例）であった。Grade 3以上の末梢性ニューロパチー及び重篤な末梢性ニューロパチーは認められず，いずれかの治験薬の投与中止に至った末梢性ニューロパチーの発現率は2.9%（1/35例）であった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-41参照）。

5)　感染症

両試験とも MedDRA 器官別大分類（SOC）「感染症または寄生虫症」に該当する事象を感染症として集計した。

a.　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの感染症の要約を表 2.7.4.7-19に，第 II 相新剤型コホートの感染症の要約を表 2.7.4.7-20に示す。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，感染症の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群53.3%（24/45例），BR 群51.3%（20/39例）であった。Grade 3又は4の感染症の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群24.4%（11/45例），BR 群20.5%（8/39例），Grade 5の感染症の発現率は Pola + BR（PIb/II）群8.9%（4/45例），BR 群10.3%（4/39例），重篤な感染症の発現率は Pola + BR（PIb/II）群28.9%（13/45例），BR 群30.8%（12/39例），いずれかの治験薬の投与中止に至った感染症の発現率は Pola + BR（PIb/II）群4.4%（2/45例），BR 群5.1%（2/39例）であった（5.3.5.1-1 Table 63参照）。

第 II 相新剤型コホートでは，感染症の発現率は，59.5%（25/42例）であった。Grade 3以上の感染症の発現率は33.3%（14/42例）であった。重篤な感染症の発現率は38.1%（16/42例），いずれかの治験薬の投与中止に至った感染症の発現率は4.8%（2/42例）であった（5.3.5.1-2 Table 27参照）。

なお，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート及び第 II 相新剤型コホートのいずれにおいても進行性多巣性白質脳症（PML）は認められなかった。

b.　JO40762 試験

感染症の要約を表 2.7.4.7-21に示す。

感染症の発現率は，40.0%（14/35例）であった。Grade 3以上の感染症の発現率は17.1%（6/35例），重篤な感染症の発現率は14.3%（5/35例），いずれかの治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-42参照）。

なお，PML は認められなかった。

6)　腫瘍崩壊症候群

両試験とも SMQ「Tumor lysis syndrome（広域）」に該当する事象を腫瘍崩壊症候群と集計した。

a.　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの腫瘍崩壊症候群の要約を表 2.7.4.7-22に，第 II 相新剤型コホートの腫瘍崩壊症候群の要約を表 2.7.4.7-23に示す。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは腫瘍崩壊症候群の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群20.0%（9/45例），BR 群15.4%（6/39例）であった。

第 II 相新剤型コホートでは腫瘍崩壊症候群の発現率は21.4%（9/42例）であった。

b.　JO40762 試験

腫瘍崩壊症候群の要約を表 2.7.4.7-24に示す。

腫瘍崩壊症候群の発現率は14.3%（5/35例）であった。Grade 3以上の腫瘍崩壊症候群の発現率は5.7%（2/35例），重篤な腫瘍崩壊症候群の発現率は5.7%（2/35例），いずれかの治験薬の投与中止に至った腫瘍崩壊症候群は認められなかった（5.3.5.2-3 Listing16.2-43参照）。

7)　生殖毒性

両試験とも MedDRA SOC「妊娠、産褥および周産期の状態」に該当する事象を生殖毒性として集計した。

a.　GO29365 試験

生殖毒性は認められなかった（5.3.5.1-1 t_ae_soc_pt_SI_BRDL_SE 及び5.3.5.1-2 t_ae_soc_pt_grd_AEPI_RPT4_SE_GO29365_15MAR2019参照）。

b.　JO40762 試験

生殖毒性は認められなかった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-46参照）。

8)　肝毒性

両試験とも SMQ「Drug-related hepatic disorders-severe events only（広域）」，SMQ「Liver related investigations, signs and symptoms（広域）」，SMQ「Cholestasis and jaundice of hepatic origin（広域）」及び SMQ「Liver-related coagulation and bleeding disturbances（広域）」に該当する事象を肝毒性として集計した。

a.　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの肝毒性の要約を表 2.7.4.7-25に，第 II 相新剤型コホートの肝毒性の要約を表 2.7.4.7-26に示す。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，肝毒性の発現率は，Pola + BR 群20.0%（9/45例），BR 群12.8%（5/39例）であった。Grade 3以上の肝毒性の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群4.4%（2/45例），BR 群2.6%（1/39例），重篤な肝毒性の発現率は Pola + BR（PIb/II）群2.2%（1/45例），BR 群2.6%（1/39例），いずれかの治験薬の投与中止に至った肝毒性は両群とも認められなかった（5.3.5.1-1 Table 78A 参照）。

第 II 相新剤型コホートでは，肝毒性の発現率は，28.6%（12/42例）であった。Grade 3以上の肝毒性の発現率は4.8%（2/42例）であった。重篤な肝毒性の発現率は2.4%（1/42例），いずれかの治験薬の投与中止に至った肝毒性は認められなかった（5.3.5.1-2 Table 28参照）。

b.　JO40762 試験

肝毒性の要約を表 2.7.4.7-27に示す。

肝毒性の発現率は20.0%（7/35例）であった。Grade 3以上の肝毒性の発現率は8.6%（3/35例），重篤な肝毒性は認められず，いずれかの治験薬の投与中止に至った肝毒性の発現率は2.9%（1/35例）であった（5.3.5.2-3 Listing16.2-49参照）。

9)　発がん性

両試験とも SMQ「Malignancies（狭域）」及び SMQ「Myelodysplastic syndrome（広域）」に該当する事象を発がん性に関連する事象として集計した。

a.　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの発がん性に関連する事象の要約を表 2.7.4.7-28に，第 II 相新剤型コホートの発がん性に関連する事象の要約を表 2.7.4.7-29に示す。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，発がん性に関連する事象の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群4.4%（2/45例），BR 群5.1%（2/39例）であった。内訳は，Pola + BR（PIb/II）群では骨髄異形成症候群，前立腺癌及び扁平上皮癌各1例，BR 群では骨髄異形成症候群，喉頭蓋癌及び乳頭様甲状腺癌各1例であった。

第 II 相新剤型コホートでは，発がん性に関連する事象の発現率は，7.1%（3/42例）であった。内訳は，腫瘍崩壊症候群3例であった。

b.　JO40762 試験

発がん性に関連する事象の要約を表 2.7.4.7-30に示す。

発がん性に関連する事象は認められなかった。

2.5.5.7　日本人と外国人の安全性プロファイルの比較

GO29365試験の Pola + BR（PIb/II）群と JO40762試験で認められた有害事象の種類及び発現

率は概ね同様であった。GO29365試験の Pola ＋ BR（PIb/II）群と比較して JO40762試験で発現率が10%以上高かった有害事象は，倦怠感，好中球数減少，便秘，血小板数減少，白血球数減少，斑状丘疹状皮疹であった。この内，倦怠感は GO29365試験の Pola + BR（PIb/II）群で発現率が10%以上高かった有害事象に疲労及び無力症が含まれていることから，報告事象名の差異が原因だと考えられた。血小板数減少は，2.5.5.6項に記載したように SMQ で集計した血小板減少（血小板数減少及び血小板減少症の集計）の発現率が両試験で同様であったことから報告事象名の差異が原因と考えられた。また，好中球数減少及び白血球数減少は，2.5.5.6項に記載したように SMQ で集計した好中球減少（好中球数減少及び白血球数減少等を含む集計）の発現率が両試験で同様であったことから，これら2事象の発現率の差は臨床的に意義のある差ではないと考えられた。便秘及び斑状丘疹状皮疹は，いずれの事象もいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象が認められなかったことから，安全性上特に問題になるものではないと考えられた。

以上から，日本人に特有の安全性上の懸念はないと考えられた。

2.5.5.8　市販後経験

本申請時点において本剤は米国及び欧州で承認されているが，定期的ベネフィット・リスク評価報告は規制当局に提出されておらず，本項に記載すべきデータはない。

2.5.5.9　安全性成績のまとめ

GO29365試験の第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，有害事象及び重篤な有害事象の発現率は Pola + BR（PIb/II）群と BR 群で同程度であった。Grade 3以上の有害事象，いずれかの治験薬の中止に至った有害事象，いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の発現率は BR 群と比較して Pola + BR（PIb/II）群で高かった。一方，全死亡例，Grade 5の有害事象の発現率は Pola + BR（PIb/II）群と比較して BR 群で高かった。

GO29365試験の第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの両群とも発現率が20%以上の有害事象は，好中球減少症［Pola ＋ BR（PIb/II）群46.7%，BR 群38.5%，以下同順］，血小板減少症（46.7%，28.2%），貧血（46.7%，25.6%），疲労（40.0%，35.9%），下痢（37.8%，28.2%），悪心（33.3%，41.0%），発熱（33.3%，23.1%），食欲減退（26.7%，20.5%）であった。これらに加えて，Pola ＋ BR（PIb/II）群では末梢性ニューロパチー20.0%，BR 群では便秘及び咳嗽 各20.5%の発現率が20%以上であった。

Pola + BR（PIb/II）群で BR 群より発現率が10%以上高かった有害事象は，差が大きい順に，貧血（46.7%，25.6%），血小板減少症（46.7%，28.2%），末梢性ニューロパチー（20.0%，2.6%），末梢性感覚ニューロパチー（13.3%，0%），リンパ球減少症（11.1%，0%）及び発熱（33.3%，23.1%）であった。

BR 群で Pola + BR（PIb/II）群より発現率が10%以上高かった有害事象は認められなかった。

Pola ＋ BR（PIb/II）群の安全性成績は，本剤及び BR 療法でこれまでに認められている安全性プロファイルと概ね同様であり，本剤と BR 療法を併用することによる新たな安全性シグナルは認められなかった。

また，Pola ＋ BR（PIb/II）群で認められた有害事象の多くは軽度であり，減量，休薬及び適切な治療によって管理可能であった。したがって，再発又は難治性の DLBCL 患者に対する Pola + BR 療法は十分に忍容であると考えられた。

日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者に対する Pola ＋ BR 療法の安全性は JO40762試験で評価した。GO29365試験の Pola ＋ BR（PIb/II）群と JO40762試験で認められた有害事象の種類及び発現率は概ね同様であり，日本人に特有の安全性の懸念は認められなかった。

以上のことから，日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者に対しても Pola ＋ BR 療法は忍容性があると考えられた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

DLBCL は NHL の中で最も一般的な組織型であり，先進国では成人 NHL の25～35%を占めており，発展途上国ではさらに高い割合を占めると報告されている[7)]。DLBCL は全身の様々な臓器から発生し，典型的な全身症状は発熱，寝汗，体重減少である。DLBCL は CD10，BCL6，MUM1/IRF-4などの免疫組織化学染色結果により，細胞起源に基づいて GCB 型と ABC 型等の亜型に分類されるが[12)]，臨床試験を除き亜型による治療の層別化は行われていない[13)]。DLBCL の病期分類には Ann Arbor 分類[14)]が，予後予測モデルとしては IPI[15)]が広く用いられている。

2.5.6.1.2　現行の治療

造血器腫瘍診療ガイドライン及び NCCN ガイドラインで推奨される DLBCL に対する二次治療は，造血器腫瘍診療ガイドラインでは HDC/SCT の適応の有無，NCCN ガイドラインでは移植適応の有無で分かれている[13),16)]。造血器腫瘍診療ガイドラインに示された DLBCL に対する二次治療のアルゴリズムを図 2.5.1.1.2-1に示す。

HDC/SCT の適応がある場合，救援化学療法で CR 又は PR が得られれば，HDC/SCT を実施する。本邦及び海外のガイドラインのいずれでも HDC/SCT として HDC/AHSCT がカテゴリー1で推奨されている点は同様である[13),16)]。HDC/SCT に移行した患者の内，約40～75%の患者で CR が得られると報告されている[20),21)]。一方，HDC/SCT で CR が得られない場合や HDC/SCT 後に再発をきたした場合の治療法は，NCCN ガイドラインでは CAR-T 療法が記載されている点等が異なるが，いずれのガイドラインでも救援化学療法及び BSC が選択肢として記載されている[13),16)]。HDC/SCT 後の再発患者の再発からの OS 中央値は9.9カ月と報告されており[21)]，これら患者の予後は不良である。救援化学療法による効果が SD 以下の場合は，国内外ともにその他の救援化学療法，緩和的放射線療法又は BSC のいずれかが選択されるが，NCCN ガイドラインではこれらに加えて CAR-T 療法等も選択肢として記載されている[13),16)]。なお，CAR-T 療法は造血器腫瘍診療ガイドラインに記載はないものの，本邦でも再発又は難治性の DLBCL に対する適応で承認されている[22)]。

年齢や合併症等の理由で HDC/SCT の適応とならない場合，救援化学療法で CR が得られれば，無治療経過観察となる[13),16)]。救援化学療法による奏効が PR 以下の場合は，前述の HDC/SCT の適応があるが救援化学療法での効果が SD 以下の場合と同様の治療が選択される[13),16)]。HDC/SCT の適応とならない患者の OS 中央値は約4～11カ月と報告されており[23)-26)]，予後は不良である。

DLBCL の二次治療以降に実施される救援化学療法の治療レジメンは，NCCN ガイドラインでは HDC/SCT の適応の有無で分かれて記載されており，HDC/SCT の適応とならない場合は，BR 療法や Pola + BR 療法等の複数の治療レジメンが記載されている[16)]。これらの治療レジメン間の有効性の優劣は示されておらず，並列して記載されている[16)]。造血器腫瘍診療ガイドラインでも複数の治療レジメンが記載されているが，HDC/SCT の適応の有無によって分けて記載されておらず，各救援化学療法間の優劣は明らかではないと記載されている[13)]。本邦ではベンダムスチンが DLBCL の適応を有していないため[27)]，造血器腫瘍診療ガイドラインでは BR 療法は救援化学療法の選択肢として記載されていない[13)]が，海外での報告[28)]と同様に本邦でも再発又は難治性の DLBCL 患者に対する BR 療法の有効性を示唆する報告がある[29)]。また，本邦では再発又は難治性の DLBCL を対象とした BR 療法の第 III 相臨床試験が実施中である[30)]。なお，海外では再発又は難治性の DLBCL に対して推奨されるベンダムスチンの用法・用量がコンセンサスパネルの報告で示されており，リツキシマブと組み合わせて90～120 mg/m^{2}で3週間ごと4～6サイクル投与することが推奨されている[31)]。

以上のように，DLBCL の二次治療として HDC/SCT の適応とならない患者，HDC/SCT 後に CR が得られない患者及び HDC/SCT 後の再発患者に対する標準治療は確立されておらず治療選択肢は限られており，これらの患者の予後は不良である。したがって，再発又は難治性の DLBCL に対するより効果の高い新たな治療選択肢に対する医療上の必要性は高い。

2.5.6.2　ベネフィット

再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした海外第 Ib/II 相臨床試験（GO29365試験）及び国内第 II 相臨床試験（JO40762試験）では，改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた PRA 時点の CRR を主要評価項目として評価した。Lugano 治療効果判定規準における CR 確定には CT 評価で CR が確認されることに加え，PET 評価で PET 陰性が確認されることが必要である[32)]。PET 評価と DLBCL 患者の予後との関連について，PET 陰性に至ることや FDG の集積低下が予後予測因子になりうることが報告されている[33),34)]。また，初回治療の DLBCL 患者に対する R-CHOP 療法における評価，DLBCL のサブタイプの1つである縦隔原発大細胞型 B 細胞性リンパ腫の患者を対象とした研究，再発又は難治性の DLBCL 患者に対する ASCT 実施前後の評価，組織型は異なるが FL を対象とした研究など，複数の報告において PET 陰性 に至ることが患者の PFS 及び／又は OS の延長に関連していることが報告されている[35)-38)]。これらの報告から，再発又は難治性の DLBCL 患者において Lugano 治療効果判定規準に基づく CR が得られることは，病勢進行の遅延，長期生存等につながることが期待できると考えたため，臨床的に意義があると判断し，CRR を主要評価項目として設定した。また，悪性リンパ腫の代謝活性以外の炎症による偽陽性のリスクを避けるため，化学療法終了後6～8週間後に PET 検査をすることが望ましいとの報告[39)]に基づき，PRA 時点の CRR とした。

2.5.6.1.2項に示すように，海外のガイドラインでは，HDC/SCT の適応とならない DLBCL に対して2次治療以降に推奨される救援化学療法として BR 療法を含めた複数の治療レジメンの記載があり，それらの有効性の優劣は記載されていない。GO29365試験では，DLBCL に対して2次治療以降に推奨される救援化学療法の治療レジメンのうち，本剤に特徴的な有害事象（末梢性ニューロパチー及び血液毒性）と重複する安全性プロファイルが比較的少ないことから，本剤と併用及び対照群として設定する治療レジメンとして BR 療法を選択した。また，ベンダムスチンの用法・用量は海外のコンセンサスパネルの報告に基づき設定した。

再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした海外第 Ib/II 相臨床試験（GO29365試験）の第 II 相ランダム化パートの主要評価項目である PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（IRC 評価）は，Pola + BR 群が40.0%（95%CI：24.9～56.7%），BR 群が17.5%（95%CI：7.3～32.8%）と Pola + BR 群が22.5%高く，Pola + BR 群で統計学的に有意な CRR の改善が認められた（CMH カイ二乗検定，P = 0.0261）。また，PET-CT を用いた PFS（IRC 評価）の BR 群に対する Pola + BR 群の層別 HR は0.36（95%CI：0.21～0.63）であり，Pola + BR 群で延長が認められた。PET-CT を用いた PFS（IRC 評価）中央値は Pola + BR 群が9.5カ月（95%CI：6.2～13.9カ月），BR 群が3.7カ月（95%CI：2.1～4.5カ月）であった。OS の BR 群に対する Pola + BR 群の層別 HR は0.42（95%CI：0.24～0.75）と Pola + BR 群で死亡のリスクを58%減少させた。OS 中央値は Pola + BR 群が12.4カ月（95%CI：9.0カ月～推定不能），BR 群が4.7カ月（95%CI：3.7～8.3カ月）であった。その他の有効性の評価項目についても，いずれも Pola + BR 群で良好な結果が得られており，BR 療法に対する Pola＋BR 療法の臨床的有効性が示された。

また，日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした国内第 II 相臨床試験（JO40762試験）では，主要評価項目である PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（主治医評価）は34.3%（95%CI：19.1～52.2%）であり，95%CI の下限値が事前に設定した閾値 CRR である17.5%を上回ったことから，日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者に対する Pola + BR 療法の臨床的有効性が示された。

本邦ではベンダムスチンが DLBCL の適応を有しておらず，本邦のガイドラインで DLBCL の2次治療以降に推奨される救援化学療法には BR 療法が記載されていないことから，本邦で

一般的に使用されている救援化学療法と Pola + BR 療法の有効性を間接的に比較することとした。GO29365試験及び JO40762試験と前治療歴等の患者背景が比較的近い，自家造血幹細胞移植から12カ月以内の再発を含む難治性 DLBCL 対象の4試験のメタ解析（計636例）を実施した SCHOLAR-1 試験では，ORR が26%，CRR が7%，OS 中央値が6.3カ月であった[26)]。SCHOLAR-1試験で使用されたレジメンには，確認できる限り，リツキシマブ，イフォスファミド，カルボプラチン，エトポシド併用療法，リツキシマブ，ゲムシタビン，デキサメタゾン，シスプラチン併用療法及びリツキシマブ，デキサメタゾン，シタラビン，シスプラチン併用療法があり[25)，26)]，これらの治療レジメンは本邦のガイドラインで DLBCL の2次治療以降に推奨される救援化学療法として記載されており，本邦で広く使用されている。

GO29365試験において，前治療から6カ月以内の再発を含む難治性の被験者の Pola + BR 療法の投与例（30例）と BR 療法の投与例（34例）の有効性の結果は，PET-CT を用いた ORR がそれぞれ30.0%及び14.7%，PET-CT を用いた CRR がそれぞれ26.7%及び14.7%，OS 中央値がそれぞれ9.5カ月及び3.9カ月であった（表 2.7.3.3.3-1及び図 2.7.3.3.3-3参照）。また，JO40762試験の前治療から6カ月以内の再発を含む難治性の被験者（23例）の有効性の結果は，PET-CT を用いた ORR が26.1%，PET-CT を用いた CRR が26.1%，OS 中央値が8.5カ月であった（表 2.7.3.3.3-2及び5.3.5.2-3 Table 15.2-22参照）。

ヒストリカルデータとの比較であること，SCHOLAR-1 試験では有効性の評価基準に International Working Group response criteria（1999年）[40)] を用いており，PET-CT を考慮した評価が行われていないこと及び難治性の定義が異なることから比較することに限界はあるものの，数値上はどの評価項目でも Pola + BR 療法の投与例の有効性は SCHOLAR-1試験の結果と同等又は上回っており，特に CRR は両試験とも大きく上回っていた。このことから，Pola + BR 療法は，本邦で救援化学療法として一般的に使用される治療レジメンと比較して高い有効性を示すことが推察され，日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者に対しても Pola + BR 療法が有用であると考えられた。

2.5.6.3　リスク

GO29365試験における，Pola + BR（PIb/II）群の安全性成績から，本剤と BR 療法を併用することによる新たな安全性シグナルは認められなかった。また，JO40762試験で認められた有害事象の種類及び発現率は GO29365試験の Pola + BR（PIb/II）群と概ね同様であり，日本人に特有の安全性上の懸念はないと考えられた。

本剤の臨床試験の結果から，以下の事項を本剤投与時に懸念される重要な特定されたリスクとして設定した。

- 好中球減少
- 血小板減少
- 貧血
- 末梢性ニューロパチー
- 感染症

2.5.5.6項に記載した通り，上記の事象群について GO29365試験及び JO40762試験では Grade 3以上の事象，重篤な事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った事象も含まれていたが，発現した事象の大部分は治験薬の減量，休薬及び適切な処置により治験薬の投与再開が可能であった。

したがって，これらのリスクは，製造販売後に適切に注意喚起することで，十分に管理できると考える。これらのリスクを最小化するための方策の詳細は，M1.11に記載した。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

Pola + BR 療法は BR 療法と比較して PRA 時点の CRR（IRC 評価）を改善することが GO29365試験の結果から検証された。また，JO40762試験の結果から日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者に対しても同様に有効性が期待できると考えられた。

BR 療法は本邦のガイドラインで DLBCL の2次治療以降に推奨される救援化学療法に含まれないものの，SCHOLAR-1試験で報告された有効性成績から，Pola + BR 療法は BR 療法以外の本邦のガイドラインで推奨される救援化学療法と比較しても高い有効性を示すことが期待できると考えた。

安全性では，GO29365試験及び JO40762試験の結果から，再発又は難治性の DLBCL 患者に対する Pola + BR 療法は十分に忍容であると考えられ，日本人に特有の安全性上の懸念はないと考えられた。好中球減少，血小板減少，貧血，末梢性ニューロパチー及び感染症を本剤投与時の重要な特定されたリスクとして設定したが，休薬，投与中止などの適切な処置により管理可能と考えられた。

以上のことから，Pola + BR 療法によるベネフィットはリスクを上回ると判断した。前述したように，再発又は難治性の DLBCL 患者に対する標準治療は確立しておらず治療選択肢は限られており，これらの患者の予後が不良であることを考えると，Pola + BR 療法が再発又は難治性の DLBCL 患者に対する新たな治療選択肢となると考えられた。

2.5.7　参考文献

1） Dornan D, Bennett F, Chen Y, Dennis M, Eaton D, Elkins K, et al. Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. Blood 2009; 114: 2721-9.

2） Polson AG, Calemine-Fenaux J, Chan P, Chang W, Christensen E, Clark S, et al. Antibody-drug conjugates for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: target and linker-drug selection. Cancer Res 2009; 69: 2358-64.

3） Polson AG, Yu SF, Elkins K, Zheng B, Clark S, Ingle GS, et al. Antibody-drug conjugates targeted to CD79 for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. Blood 2007; 110: 616-23.

4） Bai R, Pettit GR, Hamel E. Binding of dolastatin 10 to tubulin at a distinct site for peptide antimitotic agents near the exchangeable nucleotide and vinca alkaloid sites. J Biol Chem 1990;265: 17141-9.

5） Doronina SO, Toki BE, Torgov MY, Mendelsohn BA, Cerveny CG, Chace GF, et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. Nat Biotechnol 2003; 21: 778-84.

6） Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, Mixan BJ, Klussman K, Chace DF, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. Blood 2003; 102: 1458-65.

7） Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition. Lyon, International Agency for Research on Cancer; 2017.

8） International Agency for Research on Cancer. CANCER FACT SHEETS. Available from : https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/34-Non-hodgkin-lymphoma-fact-sheet.pdf

9） 公益財団法人 がん研究振興財団. がんの統計 '18. Available from : https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2018/cancer_statistics_2018_date_J.pdf

10） Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases, 2001-2006. Pathol Int 2008;58:174-82.

11） Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. Br J Haematol 2014 Feb;164:536-45.

12） Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the

molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 2004;103:275-82.
13）一般社団法人日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版. 金原出版株式会社.
14）Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res 1971;31:1860-1.
15）The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 1993;329:987-94.
16）National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas. Version 4. 2019. Available from : https://www.nccn.org/
17）Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002;346:235-42.
18）Vitolo U, Trněný M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N, et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2017;35:3529-37.
19）Friedberg JW. Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011;2011:498-505.
20）Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. J Clin Oncol 2010;28:4184-90.
21）Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ, Nasta SD, Stadtmauer E, Mick R, et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. Am J Hematol 2013;88:890-4.
22）ノバルティスファーマ株式会社. キムリア®点滴静注添付文書2019年4月作成（第1版）. Available from : https://drs-net.novartis.co.jp/siteassets/common/pdf/kym/pi/pi_kym_201904.pdf
23）Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas RO, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. Haematologica 2013;98:1726-31.
24）Czuczman MS, Trněný M, Davies A, Rule S, Linton KM, Wagner-Johnston N, et al. A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Clin Cancer Res 2017;23:4127-37.
25）Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant 2016;51:51-7.
26）Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017;130:1800-8.
27）エーザイ株式会社. トレアキシン®点滴静注用25 mg，同100 mg 添付文書. 2019年3月改訂（第9版）. Available from : https://medical.eisai.jp/content/000000407.pdf
28）Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, Rosen PJ, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Ann Hematol 2014 Mar;93:403-9.
29）Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim SJ, Ando K, Takahashi N, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2013 Jun 10;31:2103-9.

30）U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov: Phase III Study of SyB L-0501 in Combination With Rituximab to Treat Recurrent/Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Available from : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03372837
31）Cheson BD, Brugger W, Damaj G, Dreyling M, Kahl B, Kimby E, et al. Optimal use of bendamustine in hematologic disorders: Treatment recommendations from an international consensus panel - an update. Leuk Lymphoma 2016;57:766-82.
32）Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol 2014 Sep 20;32:3059-68.
33）Zhu Y, Lu J, Wei X, Song S, Huang G. The predictive value of interim and final [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography after rituximab-chemotherapy in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. BioMed Res Int. 2013;2013:275805.
34）Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Bardet S, Julian A, Thieblemont C, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2011 Jul 7;118:37-43.
35）Jiang M, Chen P, Ruan X, Xu W, Li T, Wu L, et al. Interim 18F-FDG PET/CT and BCL2 for predicting the prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. Nucl Med Commun 2018 Feb;39:147-53.
36）Nagle SJ, Chong EA, Chekol S, Shah NN, Nasta SD, Glatstein E, et al. The role of FDG-PET imaging as a prognostic marker of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. Cancer Med 2015 Jan;4:7-15.
37）Dickinson M, Hoyt R, Roberts AW, Grigg A, Seymour JF, Prince HM, et al. Improved survival for relapsed diffuse large B cell lymphoma is predicted by a negative pre-transplant FDG-PET scan following salvage chemotherapy. Br J Haematol 2010 Jul;150:39-45.
38）Trotman J, Fournier M, Lamy T, Seymour JF, Sonet A, Janikova A, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. J Clin Oncol 2011 Aug 10;29:3194-200.
39）Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. J Clin Oncol 2007 Feb 10;25:571-8.
40）Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr;17:1244-53.