目次

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 使用した製剤 3
2.7.1.1.2 分析法 3
2.7.1.1.2.1 薬物濃度分析法 4
2.7.1.1.2.1.1 抗体結合型モノメチルアウリスタチン E (acMMAE) 分析法 4
2.7.1.1.2.1.2 総抗 CD79b 抗体分析法 4
2.7.1.1.2.1.3 遊離型モノメチルアウリスタチン E 分析法 4
2.7.1.1.2.1.4 リツキシマブ分析法 5
2.7.1.1.2.1.5 ベンダムスチン分析法 5
2.7.1.1.2.2 抗薬物抗体分析法 9
2.7.1.1.2.2.1 抗薬物抗体スクリーニング分析法 9
2.7.1.1.2.2.2 抗薬物抗体確認分析法 9
2.7.1.1.2.2.3 抗体価分析法 9
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.1.4 付録 14

表一覧

表 2.7.1.1.1-1 試験と使用した製剤の一覧 3
表 2.7.1.1.1-2 使用した製剤と組成 3
表 2.7.1.1.2.1-1 薬物濃度分析法のバリデーションパラメーター 6
表 2.7.1.1.2.1-2 分析対象物質のヒトマトリックス中安定性 8
表 2.7.1.1.2.2-1 抗薬物抗体検出法のバリデーションパラメーター 10
表 2.7.1.1.2.2-2 臨床試料の分析試験におけるスクリーニング及び確認分析用カットポイント 11

図一覧

図 2.7.1.3-1 製剤切り替えが行われた被験者の血清中総抗 CD79b 抗体濃度推移 12
図 2.7.1.3-2 製剤切り替えが行われた被験者の血漿中 acMMAE 濃度推移 13
図 2.7.1.3-3 製剤切り替えが行われた被験者の血漿中遊離型 MMAE 濃度推移 13

略語一覧

略語	英名	和名
acMMAE	antibody-conjugated monomethyl auristatin E	抗体結合型モノメチルアウリスタチン E
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E

2.7　臨床概要
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

ポラツズマブ　ベドチン（以下，本剤）は CD79b をターゲットとした抗体薬物複合体で有糸分裂阻害剤のモノメチルアウリスタチン E （MMAE） を B 細胞へ送達し，B 細胞リンパ腫への抗腫瘍効果をもたらす薬剤である。本剤はペイロードの MMAE を リンカーである maleimidocaproyl-valine-citrulline-p-aminobenzyloxycarbonyl （mc-vc-PAB） を用いてヒト化抗 CD79b 抗体の IgG1 と共有結合させており，1分子当たり平均 3.5 分子の MMAE が結合している。本項では使用した製剤，分析法，及び製剤変更時の薬物動態について記載した。

2.7.1.1.1　使用した製剤

使用した生物学的製剤と試験の一覧を表 2.7.1.1.1-1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投与が行われた。これら製剤の組成を表 2.7.1.1.1-2（表 2.3.P.2.2.1-1参照）に示す。

表 2.7.1.1.1-1　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 2.7.1.1.1-2　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しない。したがって，これらの試験間の製剤の違いは本剤の薬物動態に理論上影響しない。製剤の詳細については2.3項に記載した。なお，JO29138 試験において複数製剤が用いられたため，製剤間の曝露の比較について2.7.1.3に記載した。

2.7.1.1.2　分析法

2.7.1.1.2.1　薬物濃度分析法

2.7.1.1.2.1.1　抗体結合型モノメチルアウリスタチン E (acMMAE) 分析法

リチウムヘパリンを含むヒト血漿中の抗 CD79b 抗体に結合したモノメチルアウリスタチン E (acMMAE)は，immunoaffinity LC-MS/MS 法を用いて [redacted] ([redacted]，米国）で分析された。ポラツズマブ　ベドチン及びその内標準物質（trastuzumab-maleimidocaproyl-valine-citrulline-p-aminobenzyloxycarbonyl-monomethyl-auristatin F; Tmab-vc-MMAF）は96ウェルのフィルタープレートに添加した MabSelect ビーズ（GE ヘルスケア，ピスカタウェイ，ニュージャージー州，米国）を用いてヒト血漿中から抽出され濃縮された。次にパパインで消化され，放出された MMAE と MMAF は500 µL のエタノール/水 (70:30, v/v)溶液で溶出された。溶出液は窒素気流下約50℃で乾固され，残渣は50 µL の水に再溶解された。次に，試料はアセトニトリル/メタノール (70:30, v/v)溶液で除蛋白された。上清は窒素気流下約50℃で乾固され，残渣は250 µL のメタノール/水/ギ酸 (50:50:1, v/v/v)溶液に溶解された。その溶液は陽イオンエレクトロスプレーLC-MS/MS を用いて分析された。

本分析法は Genentech（サウスサンフランシスコ，カリフォルニア州，米国）で開発され，[redacted]でバリデートされた。本分析法は GO29365, DCS4968g, GO27834, JO29138及び JO40762試験に用いられた。ヒト血漿中の acMMAE の定量下限は MMAE として0.500 nmol/L (0.359 ng/mL)であった。ヒト血漿中 acMMAE 分析法のバリデーションパラメーターを表 2.7.1.1.2.1-1に示した。

2.7.1.1.2.1.2　総抗 CD79b 抗体分析法

血清中総抗 CD79b 抗体（MMAE が結合している抗 CD79b 抗体及び MMAE が結合していない抗 CD79b 抗体の総和）は ELISA 法を用いて [redacted]で分析された。ポラツズマブ　ベドチンを捕捉するために[redacted]に対する抗体をマイクロプレートに固相化した。そのマイクロプレートに希釈された試料，標準試料及び精度管理試料を加え，インキュベートした。次に，[redacted]標識した抗[redacted]抗体([redacted])を添加し，インキュベートした。[redacted]の基質である[redacted]を加え発色させた。

本分析法は Genentech で開発され，[redacted] でバリデートされた。本分析法は，GO29365, JO29138及び JO40762試験に用いられた。ヒト血清中総抗 CD79b 抗体の定量下限は50 ng/mL であった。ヒト血清中総抗 CD79b 抗体分析法のバリデーションパラメーターを表 2.7.1.1.2.1-1に示した。

類似の分析法は Genentech でバリデートされ，DCS4968g 及び GO27834試験で用いられた。ヒト血清中総抗 CD79b 抗体の定量下限は50 ng/mL であった。ヒト血清中総抗 CD79b 抗体分析法のバリデーションパラメーターを表 2.7.1.1.2.1-1に示した。

2.7.1.1.2.1.3　遊離型モノメチルアウリスタチン E 分析法

リチウムヘパリンを含むヒト血漿中の遊離型 MMAE(unconjugated MMAE)濃度は LC-MS/MS 法を用いて [redacted] ([redacted]，[redacted]，米国）あるいは [redacted] で測定された。試料に内標準物質（8個の重水素を含むモノメチルアウリスタチン E [MMAE-d8]）を添加し，除蛋白した。その上清は窒素気流下約40℃で乾固され，残渣は水/ギ酸 (100:0.1, v/v)に再溶解された。その溶液は陽イオンエレクトロスプレーLC-MS/MS を用いて分析された。

本分析法は Genentech で開発され，初めに [redacted] でバリデートされ，DCS4968g, GO27834及び JO29138試験に用いられた。次いで [redacted] でバリデートされ，GO29365及び JO40762試験に用いられた。定量下限はいずれの測定施設においても0.0500 nmol/L (0.0359 ng/mL)であった。

ヒト血漿中遊離型 MMAE 分析法のバリデーションパラメーターを表 2.7.1.1.2.1-1に示した。

2.7.1.1.2.1.4　リツキシマブ分析法

ヒト血清中リツキシマブ濃度はサンドイッチ ELISA 法を用いて [redacted]（[redacted]，米国）及び [redacted]（[redacted]，オランダ）で測定された。リツキシマブを捕捉するために[redacted]抗体をマイクロプレートに固相化した。そのマイクロプレートに希釈された試料，標準試料及び精度管理試料を加え，インキュベートした。次に，[redacted]標識した[redacted] [redacted]抗体を添加し，インキュベートした。[redacted]の基質である[redacted]を加え発色させた。

本分析法は Genentech で開発され，初めに [redacted] でバリデートされ，GO27834試験に用いられた。次いで [redacted] でバリデートされ，GO29365及び JO40762試験に用いられた。ヒト血清中リツキシマブの定量下限は，いずれの測定施設においても500 ng/mL であった。ヒト血清中リツキシマブ分析法のバリデーションパラメーターを表 2.7.1.1.2.1-1に示した。

2.7.1.1.2.1.5　ベンダムスチン分析法

エチレンジアミン四酢酸カリウムを含むヒト血漿中ベンダムスチン濃度は LC-MS/MS 法を用いて [redacted]（[redacted]，米国）で測定された。試料に内標準物質（11個の重水素を含むベンダムスチン[bendamustine-d11]）を添加し，液-液抽出法により分析対象物質を抽出し，LC-MS/MS 法により分析した。

本分析法には定量範囲の異なる2つの方法があるが，いずれの分析法も [redacted] でバリデートされた。定量範囲0.250 – 250 ng/mL（分析法番号 [redacted]）の分析法は GO29365試験に用いられ，定量範囲10 – 10000 ng/mL（分析法番号 [redacted]）の分析法は JO40762試験に用いられた。ヒト血漿中ベンダムスチン分析法のバリデーションパラメーターを表 2.7.1.1.2.1-1に示した。

各分析対象物質のヒトマトリックス中における安定性を表 2.7.1.1.2.1-2に示した。

表 2.7.1.1.2.1-1　薬物濃度分析法のバリデーションパラメーター

分析対象物質	分析施設/分析法番号	バリデーション報告書のCTD番号	定量範囲	相対誤差(%Relative Error)	測定単位内精度(% CV)	測定単位間精度(% CV)	臨床試験番号
抗体結合型MMAE	[redacted]	5.3.1.4-2	0.500～50.0 nmol/L（検量線濃度範囲）	-17.8 ～10.4	2.12～12.1	3.40～15.6	GO29365, DCS4968g, GO27834, JO29138, JO40762
総抗CD79b抗体	[redacted]	5.3.1.4-1	50～1500 ng/mL	-6.62～4.17	1.49～3.31	3.41～6.96	GO29365, JO29138, JO40762
	Genentech/ CD79.011	5.3.1.4-1	50～1500 ng/mL	-1～9	3～8	4～15	DCS4968g, GO27834
遊離型MMAE	[redacted]	5.3.1.4-3	0.0359～17.9 ng/mL (0.0500～25.0 nmol/L)（検量線濃度範囲）	-7.4～10.9	1.0～10.7	0.0～5.4	DCS4968g, GO27834, JO29138
	[redacted]	5.3.1.4-3	0.0500～25.0 nmol/L（検量線濃度範囲）	-12.4～7.44	1.79～12.5	2.56～12.8	GO29365, JO40762

表 2.7.1.1.2.1-1　薬物濃度分析法のバリデーションパラメーター（続）

分析対象物質	分析施設/分析法番号	バリデーション報告書の CTD 番号	定量範囲	相対誤差 (%Relative Error)	測定単位内精度 (% CV)	測定単位間精度 (% CV)	臨床試験番号
リツキシマブ	[redacted]	5.3.1.4-5	500～12800 ng/mL	-12.6～8.7	3.7～5.4	5.1～9.3	GO27834
	[redacted]	5.3.1.4-5	500～15000 ng/mL	-0.6～6.7	3.2～5.9	5.5～11.8	GO29365, JO40762
ベンダムスチン	[redacted]	5.3.1.4-6	0.25～250 ng/mL（検量線濃度範囲）	0.0～14.4	1.6～11.6	1.9～9.6	GO29365
	[redacted]	5.3.1.4-8	10.0～10000 ng/mL（検量線濃度範囲）	-4.0～6.0	0.8～5.6	3.3～4.8	JO40762

CV; 変動係数, MMAE; モノメチルアウリスタチン E

表 2.7.1.1.2.1-2　分析対象物質のヒトマトリックス中安定性

分析対象物質	バリデーション報告書の CTD 番号	-60°C 以下	-10°C から-30°C	凍結融解回数	2-8°C	室温
抗体結合型 MMAE	5.3.1.4-2	1038日(-80°C)	454日(-25°C)	5	-	24時間
総抗 CD79b 抗体	5.3.1.4-1	48カ月(-60°C 以下)	3週間(-20°C)	7	96時間	27時間
遊離型 MMAE	5.3.1.4-3	741日(-80°C)	117日(-20°C)	5	-	27時間
リツキシマブ	5.3.1.4-5	15カ月(-60°C 以下)	4カ月(-20°C)	4	3日間	30時間
ベンダムスチン（分析法番号[redacted]）	5.3.1.4-6	247日(-60°C 以下)	-10°C から-30°C では不安定	5	7時間（氷水中）	1時間
ベンダムスチン（分析法番号[redacted]）	5.3.1.4-8	377日(-60°C 以下)	30日(-10°C から-30°C)	4	8時間（氷水中）	-

2.7.1.1.2.2　抗薬物抗体分析法

ポラツズマブ　ベドチンに対する全ての抗薬物抗体を検出し，詳細な分析を行うよう段階的な分析法が採用された。血清中の抗薬物抗体を検出するためにブリッジング ELISA 法が用いられた。最初に抗薬物抗体スクリーニング分析を行い，スクリーニング分析において陽性を示した試料については，ポラツズマブ　ベドチンとの競合的な結合を用いた分析により特異性を確認した。抗薬物抗体陽性であることが確認された試料については，試料を段階希釈し抗体価を求めた。更に，抗薬物抗体陽性であることが確認された試料については，結合部位（モノクローナル抗体部分あるいは薬物とリンカー部分）を検討した。

抗薬物抗体分析法は Genentech 及び [redacted] でバリデートされた。Genentech では DCS4968g 及び GO27834試験の試料が分析され，[redacted] では GO29365，JO29138及び JO40762試験の試料が分析された。

バリデーション及び試料分析におけるパラメーターを表 2.7.1.1.2.2-1に要約した。各臨床試験に用いられたカットポイントを表 2.7.1.1.2.2-2に示した。

2.7.1.1.2.2.1　抗薬物抗体スクリーニング分析法

患者から採取された血清試料を[redacted]標識したポラツズマブ　ベドチン及び[redacted]標識したポラツズマブ　ベドチンとインキュベートした。次に，形成された免疫複合体をマイクロプレートに固相化された[redacted]と反応させた。洗浄後，[redacted]標識した抗[redacted]抗体を添加し，検出した。

Genentech で実施されたバリデーション試験では，ポラツズマブ　ベドチン未投与の非ホジキンリンパ腫患者50名及び慢性リンパ性白血病患者50名から採取された個体別血清を分析し，スクリーニングカットポイントを設定した。偽陰性を最小にするため，約5%の陽性率を示すようカットポイントを設定した。スクリーニング分析のカットポイントファクターは1.05倍に設定された。

[redacted] で実施されたバリデーション試験では，ポラツズマブ　ベドチン未投与の非ホジキンリンパ腫患者94名から採取された個体別血清を分析し，スクリーニングカットポイントを設定した。偽陰性を最小にするため，約5%の陽性率を示すようカットポイントを設定した。スクリーニング分析のカットポイントファクターは1.16倍に設定された。

2.7.1.1.2.2.2　抗薬物抗体確認分析法

抗薬物抗体スクリーニング分析において陽性を示した試料については，ポラツズマブ　ベドチンとの競合的な結合を用いた分析により特異性を確認した。確認分析用カットポイントは，個体別血清にポラツズマブ　ベドチン30 µg/mL を添加した試料を分析して設定された。抗薬物抗体スクリーニング分析法用カットポイントを設定する時に用いた個体別血清を確認分析用カットポイントの設定にも使用した。確認分析用カットポイントは，ポラツズマブ　ベドチンが存在する時と存在しない時のレスポンスの差から設定された。偽陰性を最小にするため，約1%の陽性率を示すよう確認分析用カットポイントを設定した。確認分析用カットポイントは Genentech においては31%，[redacted] においては38%であった。

2.7.1.1.2.2.3　抗体価分析法

抗薬物抗体確認分析において抗薬物抗体陽性であることが確認された試料については，試料を段階希釈し抗体価を求めた。

表 2.7.1.1.2.2-1　抗薬物抗体検出法のバリデーションパラメーター

分析施設/分析法番号	バリデーション報告書の CTD 番号	相対感度 (ng/mL)	ポラツズマブ　ベドチントレランス [a, b]	測定単位内精度 (% CV)	測定単位間精度 (% CV)	臨床試験番号
[redacted]	5.3.1.4-4	60.1 ng/mL（抗 CD79b 抗体のスクリーニング分析）及び 1141 ng/mL（抗アウリスタチン抗体のスクリーニング分析）	該当せず	PSC: 0.0～12.7	PSC: 11.7 PTC: 3.73	GO29365, JO29138 JO40762
Genentech CD79.012	5.3.1.4-4	28 ng/mL（抗 CD79b 抗体のスクリーニング分析）及び 239 ng/mL（抗アウリスタチン抗体のスクリーニング分析）	20 µg/mL	PSC: 7	PSC: 12 PTC: 5	DCS4968g, GO27834

CV; 変動係数，PSC; positive screening control スクリーニング用陽性標準抗体，PTC; positive titer control 抗体価用陽性標準抗体

a; ポラツズマブ　ベドチントレランスは，陽性標準抗体およびポラツズマブ　ベドチンが共存する試料中において，90 ng/mL 及び 500 ng/mL の陽性標準抗体を検出可能なポラツズマブ　ベドチン濃度を表している。

b: ポラツズマブ　ベドチントレランスは，Genentech でバリデートされ，[redacted] は検討されていない。

[[redacted] 及び Genentech いずれも5.3.1.4-4より抜粋]

表 2.7.1.1.2.2-2　臨床試料の分析試験におけるスクリーニング及び確認分析用カットポイント

分析施設/分析法番号	リデーション報告書の CTD 番号	臨床試験番号	患者	スクリーニングカットポイントファクター	確認分析用カットポイント
[redacted]	5.3.1.4-4	GO29365	再発又は難治性濾胞性リンパ腫あるいは びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	1.16	38%
		JO29138	再発又は難治性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫		
		JO40762	再発又は難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫		
Genentech CD79.012	5.3.1.4-4	DCS4968g	再発又は難治性 B 細胞非ホジキンリンパ腫及び 慢性リンパ性白血病	1.05	31%
		GO27834	再発又は難治性濾胞性リンパ腫あるいは びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫		

[[redacted] 及び Genentech いずれも5.3.1.4-4より抜粋]

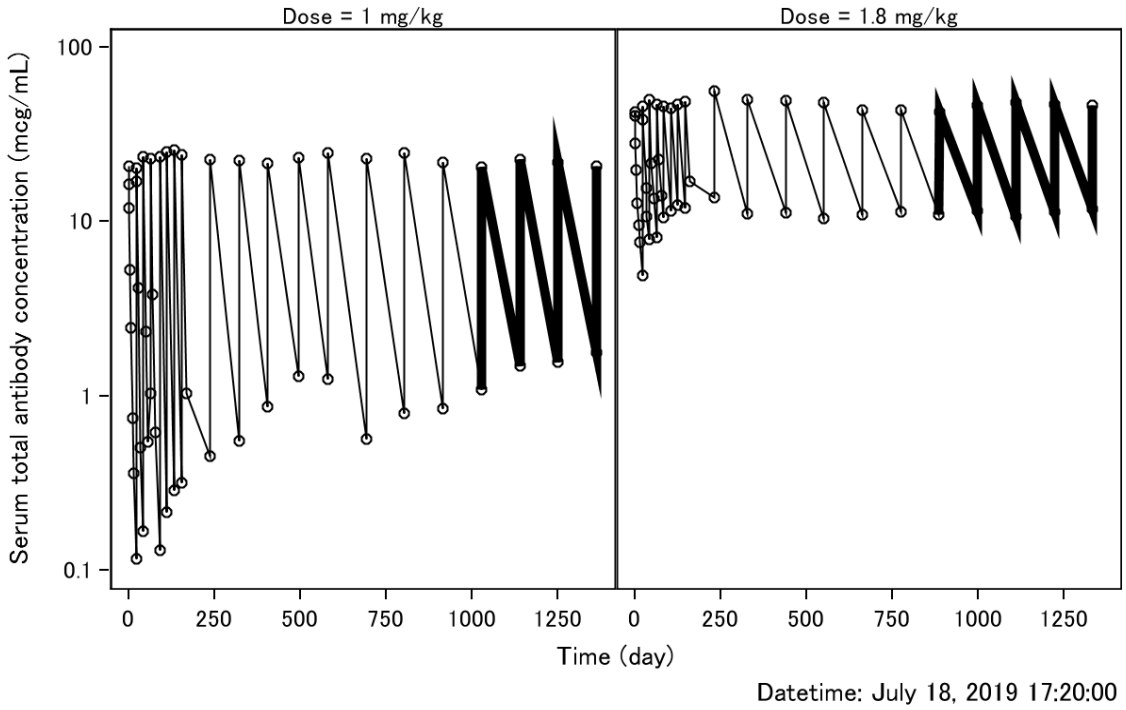
2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

本剤の投与経路は静脈内持続点滴投与のため，生物学的同等性試験等は実施していない。使用した製剤の個々の試験の薬物動態は 2.7.2 に記載した。

2.7.1.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

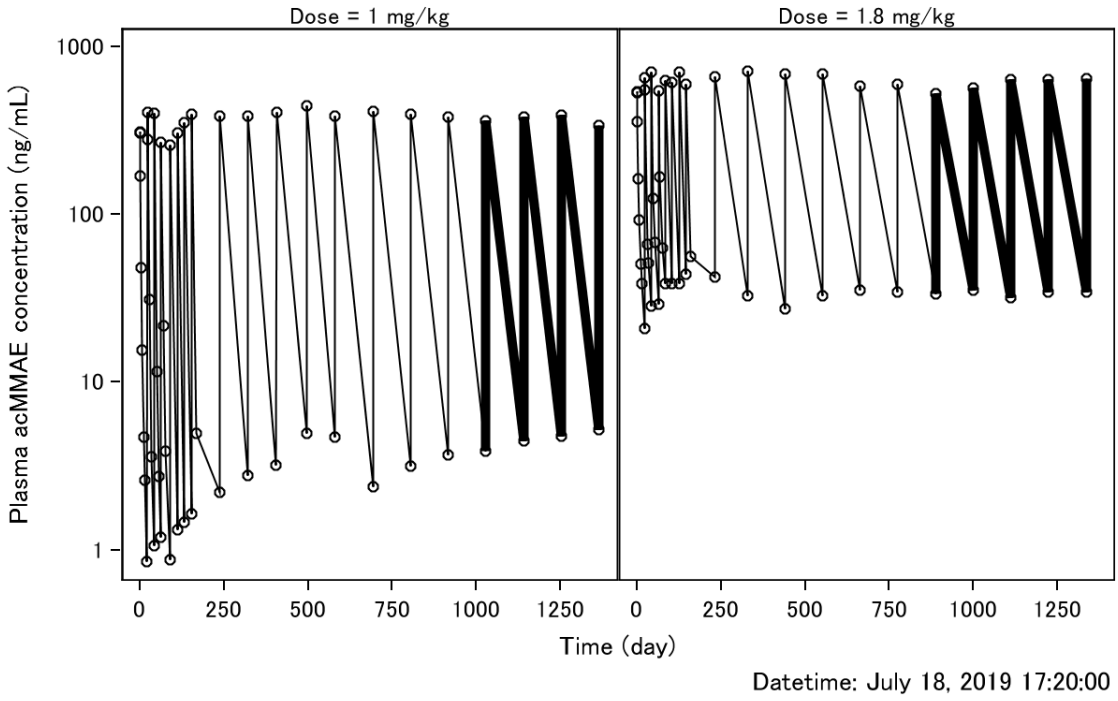
本剤は v0.1 と v1.0 の2種類の製剤が使用された。JO29138 試験では v0.1 から v1.0 への切り替え投与が行われた被験者が2例存在したため， v0.1 と v1.0 を投与した際の血清中総抗 CD79b 抗体濃度，血漿中 acMMAE 濃度及び血漿中遊離型 MMAE 濃度を比較した。製剤を切り替えた被験者の血清中総抗 CD79b 抗体，血漿中 acMMAE 及び血漿中遊離型 MMAE 濃度推移をそれぞれ図 2.7.1.3-1，図 2.7.1.3-2及び図 2.7.1.3-3に示す。

図 2.7.1.3-1　製剤切り替えが行われた被験者の血清中総抗 CD79b 抗体濃度推移



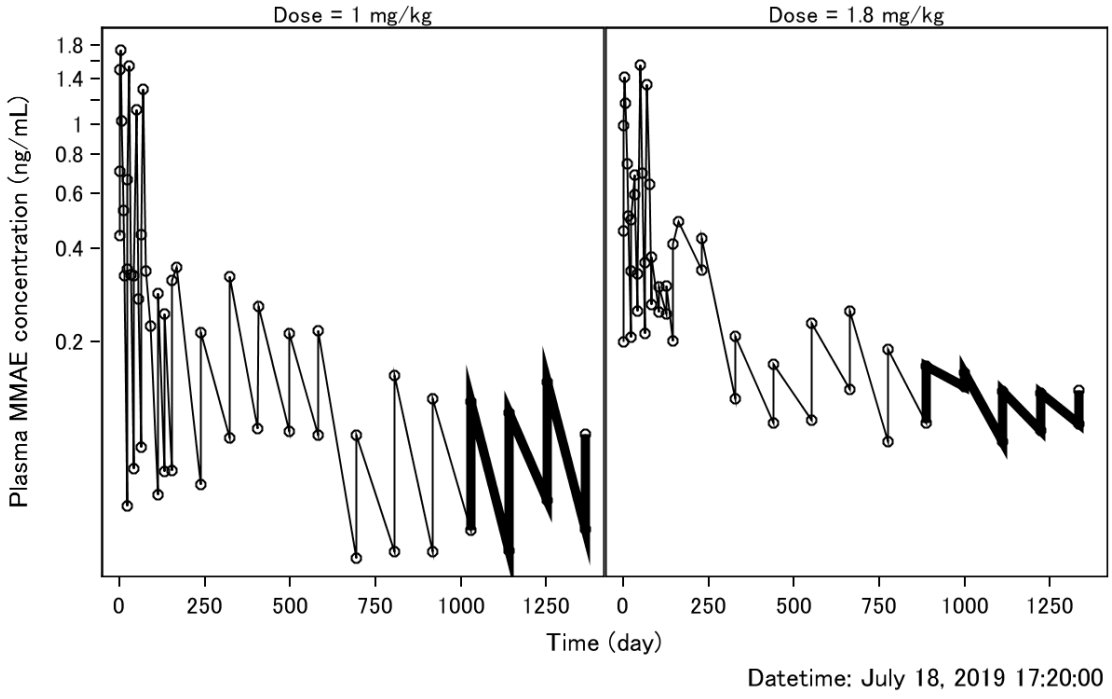
［5.3.3.2-1 16.4 figure 5 を再掲］細線:切り替え前 太線:切り替え後

図 2.7.1.3-2　製剤切り替えが行われた被験者の血漿中 acMMAE 濃度推移



［5.3.3.2-1 16.4 figure 12 を再掲］細線:切り替え前 太線:切り替え後

図 2.7.1.3-3　製剤切り替えが行われた被験者の血漿中遊離型 MMAE 濃度推移



［5.3.3.2-1 16.4 figure 19 を再掲］細線:切り替え前 太線:切り替え後

上記で示した通り，製剤切り替え前と切り替え後において，血清中総抗 CD79b 抗体，血漿中 acMMAE 及び血漿中遊離型 MMAE 濃度推移は同様であった。従って，これら製剤には薬物動態に違いが無いものと考えた。

2.7.1.4　付録

該当せず

目次

2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 5
2.7.2.2.2 健康成人を対象とする臨床試験 6
2.7.2.2.3 患者を対象とする臨床試験 6
2.7.2.2.3.1 国内第 I 相試験 （JO29138, 評価資料） 6
2.7.2.2.3.2 国内第 II 相試験 （JO40762, 評価資料） 9
2.7.2.2.3.3 海外第 I 相試験 （DCS4968g, 評価資料） 11
2.7.2.2.3.4 海外第 Ib/II 相試験 （GO29365, 評価資料） 12
2.7.2.2.3.5 海外第 Ib/II 相試験 （GO27834, 参考資料） 13
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.2.3.1 本剤投与後の acMMAE 及び遊離型 MMAE の母集団薬物動態解析 13
2.7.2.3.2 線形性 16
2.7.2.3.3 定常状態及び累積性 16
2.7.2.3.4 薬物動態特性に対する内因性要因の影響 16
2.7.2.3.4.1 肝機能の影響 17
2.7.2.3.4.2 腎機能の影響 17
2.7.2.3.4.3 日本人と外国人の薬物動態の比較 18
2.7.2.3.5 薬物動態特性に対する外因性要因の影響 28
2.7.2.3.5.1 薬物相互作用 28
2.7.2.3.5.1.1 リツキシマブとの併用 28
2.7.2.3.5.1.2 ベンダムスチンとの併用 28
2.7.2.3.5.1.3 CYP3A の基質/阻害剤/誘導剤との併用 29
2.7.2.3.6 薬物動態と有効性の関係性 30
2.7.2.3.7 薬物動態と安全性の関係性 31
2.7.2.3.8 QT 延長 35
2.7.2.4 特別な試験 36
2.7.2.4.1 抗薬物抗体（ADA）の評価 36
2.7.2.5 参考文献 37
2.7.2.6 付録 37

表一覧

表 2.7.2.1-1 臨床薬理評価に用いた試験一覧 5
表 2.7.2.2.3.1-1 JO29138試験: 総抗 CD79b 抗体の薬物動態パラメータ 8
表 2.7.2.2.3.1-2 JO29138試験: acMMAE の薬物動態パラメータ 8
表 2.7.2.2.3.1-3 JO29138試験: 遊離型 MMAE の薬物動態パラメータ 8

表 2.7.2.2.3.2-1　JO40762試験: 総抗 CD79b 抗体の薬物動態パラメータ 11
表 2.7.2.2.3.2-2　JO40762試験: acMMAE の薬物動態パラメータ 11
表 2.7.2.2.3.2-3　JO40762試験: 遊離型 MMAE の薬物動態パラメータ 11
表 2.7.2.2.3.3-1　DCS4968g 試験:総抗 CD79b 抗体の薬物動態パラメータ 11
表 2.7.2.2.3.3-2　DCS4968g 試験: acMMAE の薬物動態パラメータ 12
表 2.7.2.2.3.3-3　DCS4968g 試験: 遊離型 MMAE の薬物動態パラメータ 12
表 2.7.2.2.3.4-1　GO29365試験: acMMAE の薬物動態パラメータ 12
表 2.7.2.2.3.4-2　GO29365試験: 遊離型 MMAE の薬物動態パラメータ 13
表 2.7.2.2.3.5-1　GO27834試験: acMMAE の薬物動態パラメータ 13
表 2.7.2.2.3.5-2　GO27834試験: 遊離型 MMAE の薬物動態パラメータ 13
表 2.7.2.3.1-1　母集団薬物動態解析に用いた臨床試験一覧 14
表 2.7.2.3.4.1-1　経験ベイズ推定値を用いて算出した肝機能別の本剤曝露の要約統計量 17
表 2.7.2.3.4.2-1　経験ベイズ推定値を用いて算出した腎機能別の本剤曝露の要約統計量 17
表 2.7.2.3.5.1.1-1　経験ベイズ推定値を用いて算出したリツキシマブ併用別の本剤曝露の要約統計量 28
表 2.7.2.3.5.1.1-2　経験ベイズ推定値を用いて算出した本剤併用別のリツキシマブ曝露の要約統計量 28
表 2.7.2.3.5.1.2-1　経験ベイズ推定値を用いて算出したベンダムスチン併用別の本剤曝露の要約統計量 29
表 2.7.2.3.5.1.2-2　本剤併用別のベンダムスチンの薬物動態パラメータの要約統計量 29
表 2.7.2.3.5.1.3-1　PBPK で推定されたケトコナゾールまたはリファンピシン併用の有無による本剤曝露の変動と本剤投与の有無によるミダゾラム曝露の変動 29
表 2.7.2.3.6-1　曝露-応答解析（有効性）の要約 30
表 2.7.2.3.7-1　曝露-応答解析（安全性）の要約：広範囲の曝露データ（acMMAE） 32
表 2.7.2.3.7-2　曝露-応答解析（安全性）の要約：広範囲の曝露データ（遊離型 MMAE）. 32
表 2.7.2.3.7-3　曝露-応答解析（安全性）の要約：1.8 mg/kg 投与のみのデータ（acMMAE）33
表 2.7.2.3.7-4　曝露-応答解析（安全性）の要約：1.8 mg/kg 投与のみのデータ（遊離型 MMAE） 33
表 2.7.2.3.8-1　QT 延長の評価に用いた臨床試験 35
表 2.7.2.3.8-2　薬物濃度と ΔQTcF の線形混合効果モデルのパラメータ 35
表 2.7.2.3.8-3　モデルを用いた曝露と QTcF 延長の影響評価 35
表 2.7.2.4.1-1　試験別抗薬物抗体の発現率 36

図一覧

図 2.7.2.2.3.1-1　JO29138試験: 平均血清中総抗 CD79b 抗体濃度推移（平均値 ± 標準偏差）7
図 2.7.2.2.3.1-2　JO29138試験: 平均血漿中 acMMAE 濃度推移（平均値 ± 標準偏差） 7
図 2.7.2.2.3.1-3　JO29138試験: 平均血漿中遊離型 MMAE 濃度推移（平均値 ± 標準偏差） 8
図 2.7.2.2.3.2-1　JO40762試験: 平均血清中総抗 CD79b 抗体濃度推移（平均値 ± 標準偏差）9
図 2.7.2.2.3.2-2　JO40762試験: 平均血漿中 acMMAE 濃度推移（平均値 ± 標準偏差） 10
図 2.7.2.2.3.2-3　JO40762試験: 平均血漿中遊離型 MMAE 濃度推移（平均値 ± 標準偏差）10
図 2.7.2.3.1-1　母集団薬物動態モデルの概要 14
図 2.7.2.3.1-2　共変量の acMMAE の曝露への影響評価（左：AUC，右：C_{max}） 15
図 2.7.2.3.1-3　共変量の遊離型 MMAE の曝露への影響評価（左：AUC，右：C_{max}） 16
図 2.7.2.3.4.3-1　国内及び海外被験者の血清中総抗 CD79b 抗体濃度推移（単回投与） 18
図 2.7.2.3.4.3-2　国内及び海外被験者の血漿中 acMMAE 濃度推移（単回投与） 18

図 2.7.2.3.4.3-3　国内及び海外被験者の血漿中遊離型 MMAE 濃度推移（単回投与）..... 19
図 2.7.2.3.4.3-4　国内及び海外被験者の投与量で標準化した総抗 CD79b 抗体の曝露量..... 20
図 2.7.2.3.4.3-5　国内及び海外被験者の投与量で標準化した acMMAE の曝露量 21
図 2.7.2.3.4.3-6　国内及び海外被験者の投与量で標準化した遊離型 MMAE の曝露量..... 22
図 2.7.2.3.4.3-7　国内及び海外被験者の血清中総抗 CD79b 抗体濃度推移（反復投与）..... 23
図 2.7.2.3.4.3-8　国内及び海外被験者の血漿中 acMMAE 濃度推移（反復投与）..... 23
図 2.7.2.3.4.3-9　国内及び海外被験者の血漿中遊離型 MMAE 濃度推移（反復投与）..... 24
図 2.7.2.3.4.3-10　国内及び海外被験者の総抗 CD79b 抗体の曝露量..... 25
図 2.7.2.3.4.3-11　国内及び海外被験者の acMMAE の曝露量..... 26
図 2.7.2.3.4.3-12　国内及び海外被験者の遊離型 MMAE の曝露量..... 27
図 2.7.2.3.6-1　曝露-応答解析：広範囲の曝露データ（有効性）..... 31
図 2.7.2.3.7-1　曝露-応答解析：広範囲の曝露データ（安全性: Grade 2以上の末梢性ニューロパチー）..... 34
図 2.7.2.3.7-2　曝露-応答解析：広範囲の曝露データ（安全性: Grade 3以上の貧血）..... 34

略語一覧

略語	英名	和名
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
ALT	alanine aminotranferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotranferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
AUC_{last}	AUC from 0 to the last measureable concentration sampling time	最終観察までの AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BG	bendamustine and obinutuzumab	ベンダムスチン及びオビヌツズマブ
BOR	best objective response	最良客観的奏効
BR	bendamustine and rituximab	ベンダムスチン及びリツキシマブ
CI	confidential interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma drug concentration	最高血漿中薬物濃度
CL	clearance	クリアランス
CR	compleate response	完全奏効
CYP	cytochromes P450	シトクロム P450
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
G	obinutuzumab	オビヌツズマブ
IC_{50}	50% inhibition concentration	50%阻害濃度
K_I	concentration of an inactivator that supports half the maximal rate of enzyme inactivation	最大酵素不活性化速度の50%の速度をもたらす濃度
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連蛋白質
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OR	objective response	客観的奏効
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物動態
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
Pola	polatuzumab vedotin	ポラツズマブ　ベドチン
Q3W	every 3 weeks	3週間間隔
QT	QT interval	QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formulas	Fridericia 法補正 QT 間隔
R	rituximab	リツキシマブ
RBC	red blood cell	赤血球
SPD	sum of product of perpendicular dimensions	—
$t_{1/2}$	half-life	半減期
T_{max}	time to reach maximum drug concentration	最高薬物濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

ポラツズマブ　ベドチン（以下，本剤）は CD79b をターゲットとした抗体薬物複合体で有糸分裂阻害剤のモノメチルアウリスタチン E （以下，MMAE） を B 細胞へ送達し，B 細胞リンパ腫への抗腫瘍効果をもたらす薬剤である。本剤はペイロードの MMAE をリンカーである maleimidocaproyl-valine-citrulline-p-aminobenzyloxycarbonyl（mc-vc-PAB）を用いてヒト化抗 CD79b 抗体の IgG1 と共有結合させており，抗体1分子当たり平均 3.5 分子の MMAE が結合している。

本剤の臨床薬物動態は主に5つの臨床試験（表 2.7.2.1-1）で評価された。本剤は静脈内に 30 分から 90 分かけて点滴静注で投与された。本剤の薬物動態は総抗 CD79b 抗体，抗体結合型 MMAE （antibody-conjugated MMAE, 以下 acMMAE）及び遊離型 MMAE の血中濃度を測定して評価した。

表 2.7.2.1-1　臨床薬理評価に用いた試験一覧

地域	試験番号	相 （依頼者）	被験者数	用法・用量	CTD 番号 <資料区分>
国内	JO29138	I （中外）	7	本剤1.0及び1.8 mg/kg （Q3W）	5.3.3.2-1 <評価>
国内	JO40762	II （中外）	35	本剤1.8 mg/kg +リツキシマブ375 mg/m^2 + ベンダムスチン90 mg/m^2 （Q3W）	5.3.5.2-3 <評価>
海外	DCS4968g	I （Roche/ Genentech）	95	本剤0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 1.8 及び2.4 mg/kg	5.3.5.2-2 <評価>
海外	GO29365	Ib/II （Roche /Genentech）	80	本剤1.8 mg/kg +リツキシマブ375 mg/m^2 + ベンダムスチン90 mg/m^2 （Q3W） 本剤1.8 mg/kg +オビヌツズマブ1000 mg + ベンダムスチン90 mg/m^2 （Q3W）	5.3.5.1-1 5.3.5.1-2 <評価>
海外	GO27834	Ib/II （Roche /Genentech）	159	本剤1.8 mg/kg + リツキシマブ375 mg/m^2 本剤1.8 mg/kg + オビヌツズマブ1000 mg 本剤2.4 mg/kg + リツキシマブ375 mg/m^2	5.3.5.2-1 <参考>

Q3W: 3週間間隔

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた試験

IgG1を基本骨格とするポラツズマブ　ベドチンはシトクロム P450（CYP）が関与しないプロセスを介して異化及び排泄されると予想される[1)2)3)4)]。したがって，*in vitro* の代謝試験はペイロードの MMAE を用いて実施した。MMAE を用いて実施した *in vitro* 試験は，血漿蛋白結合，赤血球（RBC）への分配，ヒト肝ミクロソームを用いた代謝関与 CYP 分子種の同定，異なる動物種の肝細胞における代謝の程度と代謝物の同定，ヒト肝ミクロソームにおける CYP 阻害，ヒト肝細胞における CYP 誘導，並びに薬物トランスポーターと MMAE との相互作用の評価である。ポラツズマブ　ベドチンを用いて実施した *in vitro* 試験は，ヒト試料を用いた血漿中安定性試験である。

1)　分布

ポラツズマブ　ベドチンを血漿中で96時間インキュベートした後でも，MMAE の多く（約60%）は抗体に結合した状態であった（2.6.4.5.1）。

また，*in vitro* で MMAE のヒト血漿蛋白結合率は中程度であり（70.6～76.7%），蛋白結合率の高い他の薬物の影響を受ける可能性は低いと考えられた。血漿蛋白結合率は MMAE 濃度（1～1000 nmol/L）には依存しなかった（2.6.4.4.2）。

ヒト試料を用いたMMAE の全血中濃度／血漿中濃度比は1.34～1.65であった（2.6.4.4.2）。

2)　代謝

in vitro 試験より，MMAE の主要代謝酵素は CYP3A4/5であった。また，肝ミクロソーム及び肝細胞を用いて算出したヒトの肝クリアランスはそれぞれ10.1～17.2及び1.2～3.5 mL/min/kgであり，すべての動物種で低～中程度であったことから，MMAE は *in vitro* での代謝には比較的安定であることが示唆された（2.6.4.5.2.1）。ラット，カニクイザル，並びにヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた試験で検出された MMAE の15種の代謝物には，ヒト特異的代謝物は認められなかった。この15種の代謝物は MMAE の第 I 相酸化物あるいは加水分解物として生じ，複数の代謝反応により順次生成することが示唆された（2.6.4.5.2.2）。

3)　薬物相互作用

MMAE が他の薬物と相互作用を生じる可能性を評価するために *in vitro* 試験を実施した（2.6.4.7）。これらの試験の主な結果を以下に要約する。

- MMAE は CYP3A4/5 の基質である。
- MMAE は 1 µmol/L までの濃度では CYP 分子種（CYP1A2，CYP2B6，及び CYP3A4/5）を誘導しない。
- MMAE は，*in vitro* で CYP3A4/5 を直接的に阻害し，その 50%阻害濃度（IC_{50}）値は 10 µmol/L である。また，MMAE は CYP3A4/5 の弱い時間依存性 *in vitro* 阻害剤であり，最大酵素不活性化速度の 50%の速度をもたらす濃度（K_I）値は 1.12 µmol/L 及び飽和濃度で最大酵素不活性化速度値は 0.10 min^{-1} である。しかしながら，上記の IC_{50} 値及び K_I 値は，予定臨床用量 1.8 mg/kg のポラツズマブ　ベドチン投与後の MMAE の臨床最高血漿中薬物濃度（C_{max}）（約 10 nmol/L（DCS4968g 試験）あるいは約 2.3 nmol/L（JO29138 試験））よりそれぞれ 1000 倍以上及び約 100 倍以上高いため，臨床使用上，他剤との相互作用を生じる可能性は低いと考える。
- MMAE は，*in vitro* で CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，又は CYP2D6 を阻害しない（IC_{50} >100 µmol/L）。
- MMAE は，*in vitro* で P-糖蛋白質（P-gp）の基質であるが，有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，有機カチオントランスポーター（OCT）2，有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3，多剤耐性関連蛋白質（MRP）2，及び乳癌耐性蛋白質（BCRP）の基質ではない。
- MMAE は，*in vitro* において臨床使用上想定される濃度域で P-gp，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP），MRP2，又は BCRP を阻害しない。

2.7.2.2.2　健康成人を対象とする臨床試験

本項目に該当する試験は実施されていない。

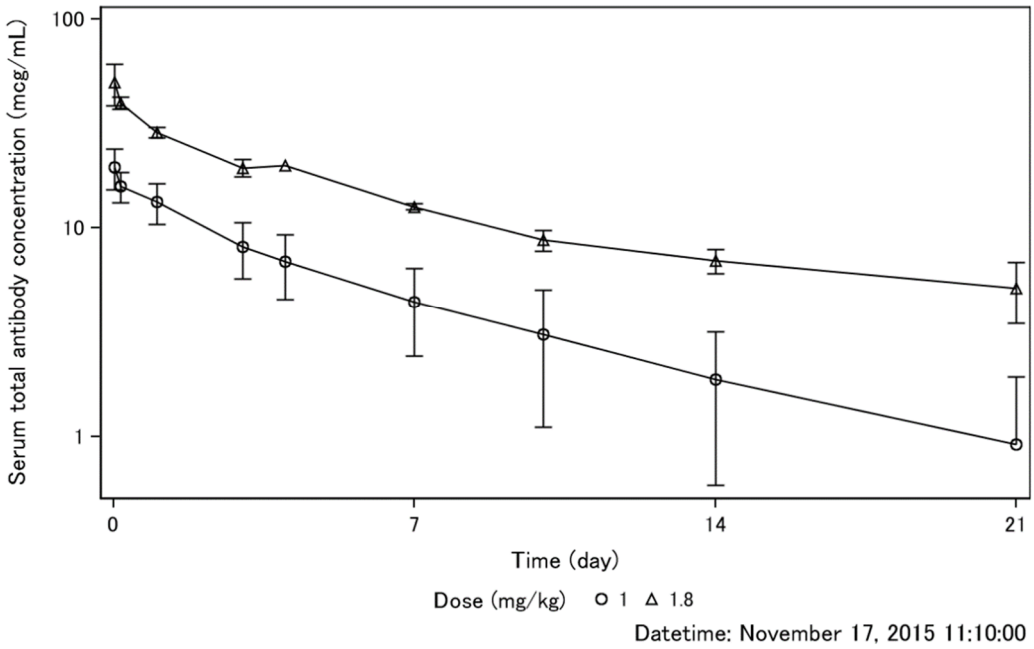
2.7.2.2.3　患者を対象とする臨床試験

2.7.2.2.3.1　国内第 I 相試験　（JO29138，評価資料）

JO29138 試験は再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に本剤 1.0 及び 1.8 mg/kg を3週に1回静脈内投与で反復投与した多施設共同，非盲検，用量漸増試験であった。本剤1.0 mg/kg (n=4) 及び 1.8 mg/kg (n=3) 初回投与時のデータを用いて，モデルによらない方法で薬物動態パラメータを算出した。投与群別の平均血清中総抗 CD79b 抗体濃度推移，血漿中 acMMAE 濃度推移及び血漿中遊離型 MMAE 濃度推移を図 2.7.2.2.3.1-1，図 2.7.2.2.3.1-2及び図 2.7.2.2.3.1-3に示す。算出された総抗 CD79b 抗体，acMMAE 及び遊離型 MMAE の薬物

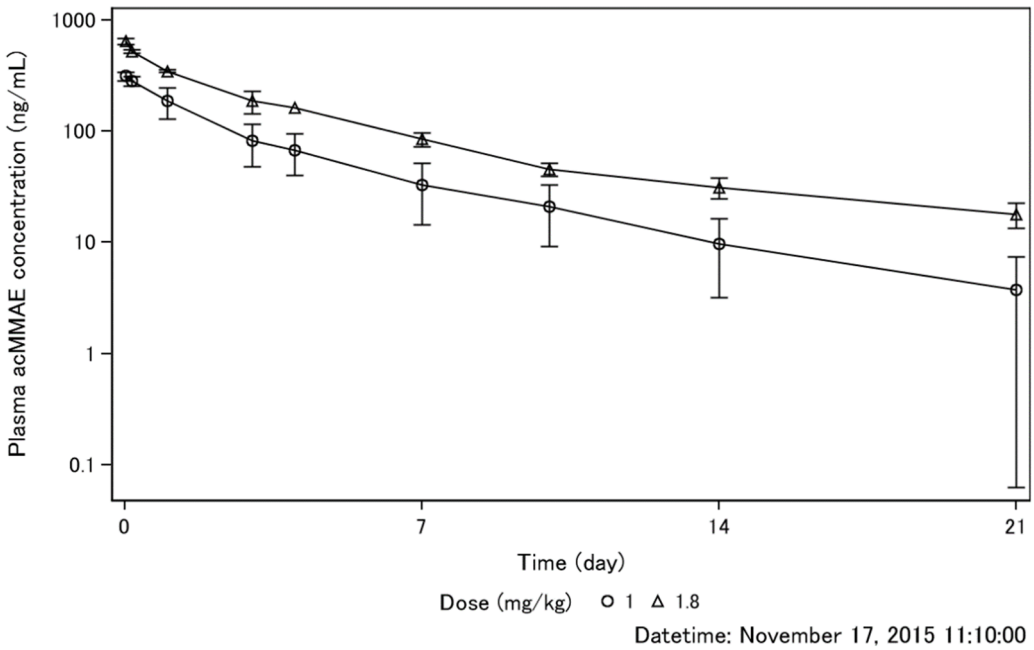
動態パラメータを表 2.7.2.2.3.1-1，表 2.7.2.2.3.1-2及び表 2.7.2.2.3.1-3に示す。

図 2.7.2.2.3.1-1　JO29138試験: 平均血清中総抗 CD79b 抗体濃度推移（平均値 ± 標準偏差）



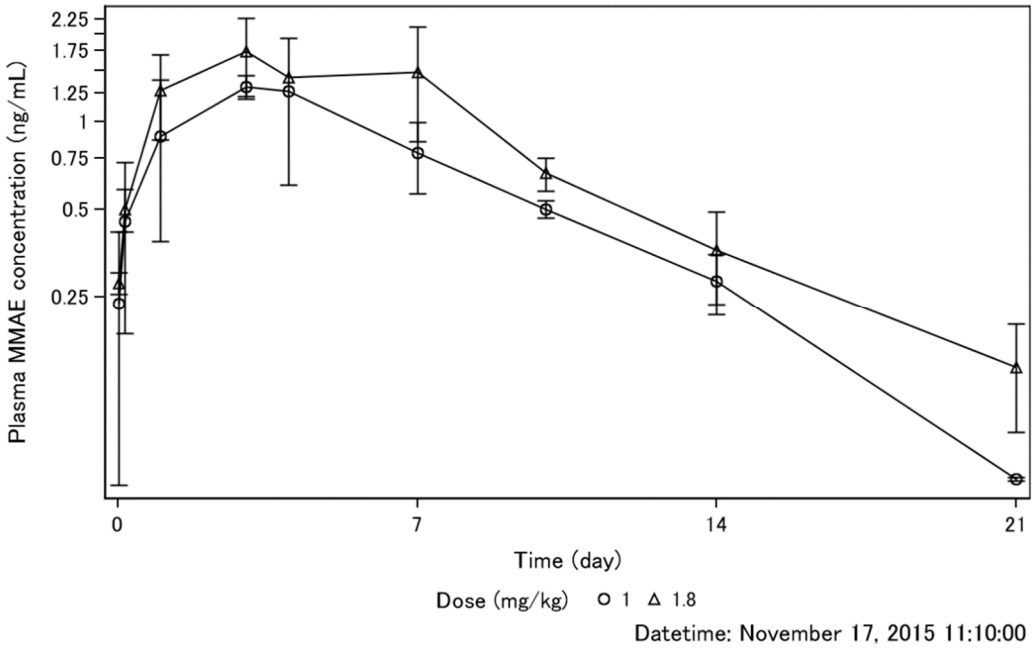
［5.3.3.2-1 図 11.4.1.3-1 を再掲］

図 2.7.2.2.3.1-2　JO29138試験: 平均血漿中 acMMAE 濃度推移（平均値 ± 標準偏差）



［5.3.3.2-1 図11.4.1.4-1を再掲］

図 2.7.2.2.3.1-3　JO29138試験: 平均血漿中遊離型 MMAE 濃度推移（平均値 ± 標準偏差）



［5.3.3.2-1 図11.4.1.5-1を再掲］

表 2.7.2.2.3.1-1　JO29138試験: 総抗 CD79b 抗体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg*day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	V_{ss} (mL/kg)	CL (mL/kg/day)
1.0	3	19.6 (4.31)	85.3 (30.5)	5.77 (2.13)[a]	61.9 (18.3)	12.7 (4.08)
1.8	3	47.4 (8.96)	336 (44.2)	10.8 (1.01)	70.5 (7.34)	5.41 (0.747)

平均値 (標準偏差) a: n=4［5.3.3.2-1 16.4 table 2 を改変］

表 2.7.2.2.3.1-2　JO29138試験: acMMAE の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng*day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	V_{ss} (mL/kg)	CL (mL/kg/day)
1.0	3	315 (28.7)	823 (177)	4.43 (0.979)[a]	64.3 (21.6)	22.2 (4.24)
1.8	3	613 (67.2)	2250 (274)	7.98 (1.21)	91.7 (9.98)	14.4 (1.84)

平均値 (標準偏差) a: n=4［5.3.3.2-1 16.4 table 4 を改変］

表 2.7.2.2.3.1-3　JO29138試験: 遊離型 MMAE の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng*day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	T_{max} (day)
1.0	3	1.46 (0.260)	12.8 (2.47)	3.68 (0.355)[a]	3.28 (0.485)
1.8	3	1.67 (0.471)	17.7 (3.18)	4.65 (0.762)	4.30 (1.45)

平均値 (標準偏差) a:n=4［5.3.3.2-1 16.4 table 6 を改変］

総抗 CD79b 抗体及び acMMAE の血中濃度推移の形状は類似しており，遊離型 MMAE は

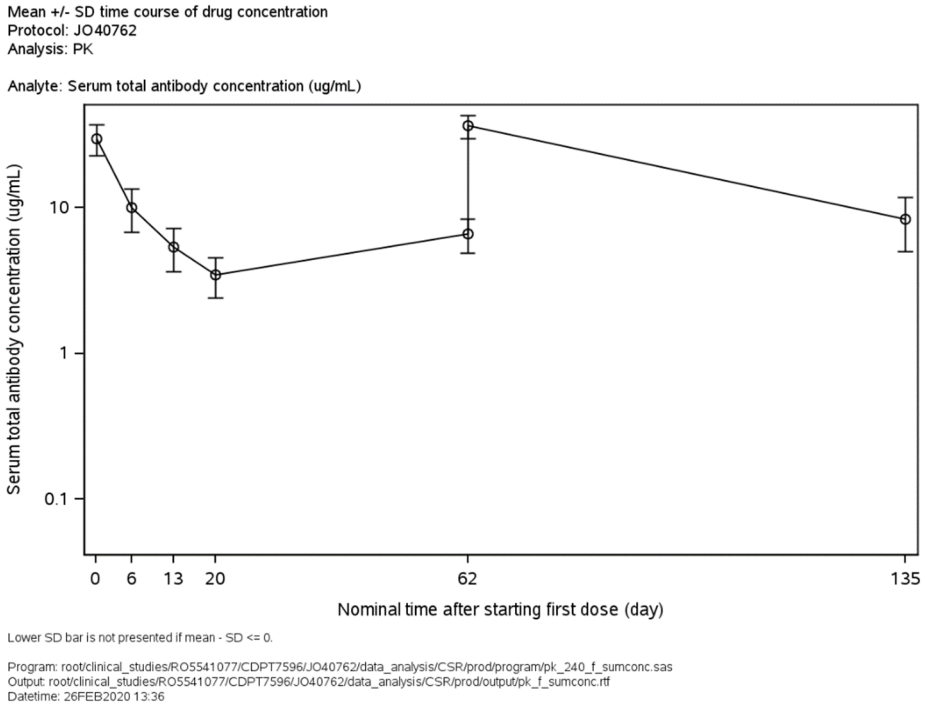
これらよりも T_{max} は遅く，消失は早い傾向を示した。また，各測定対象の薬物動態パラメータは用量の増加に伴い増加した。また遊離型 MMAE は acMMAE と比較して極めて低い濃度 （本剤 1.8 mg/kg 投与時に C_{max} 及び AUC_{inf} としていずれも1%未満） を示した。

初回投与及びサイクル3または6の反復投与時の血清中総抗 CD79b 抗体トラフ濃度，血漿中 acMMAE トラフ濃度及び血漿中遊離型 MMAE トラフ濃度を用いて累積性を評価した。サイクル3での総抗 CD79b 抗体，acMMAE 及び遊離型 MMAE の累積係数はそれぞれ1.82，1.67 及び 1.14であった。サイクル6での総抗 CD79b 抗体，acMMAE 及び遊離型 MMAE の累積係数はそれぞれ 2.68，2.01 及び 1.77 であった。血清中総抗 CD79b 抗体濃度，血漿中 acMMAE 濃度及び血漿中遊離型 MMAE 濃度には累積が認められた。

2.7.2.2.3.2　国内第 II 相試験 （JO40762，評価資料）

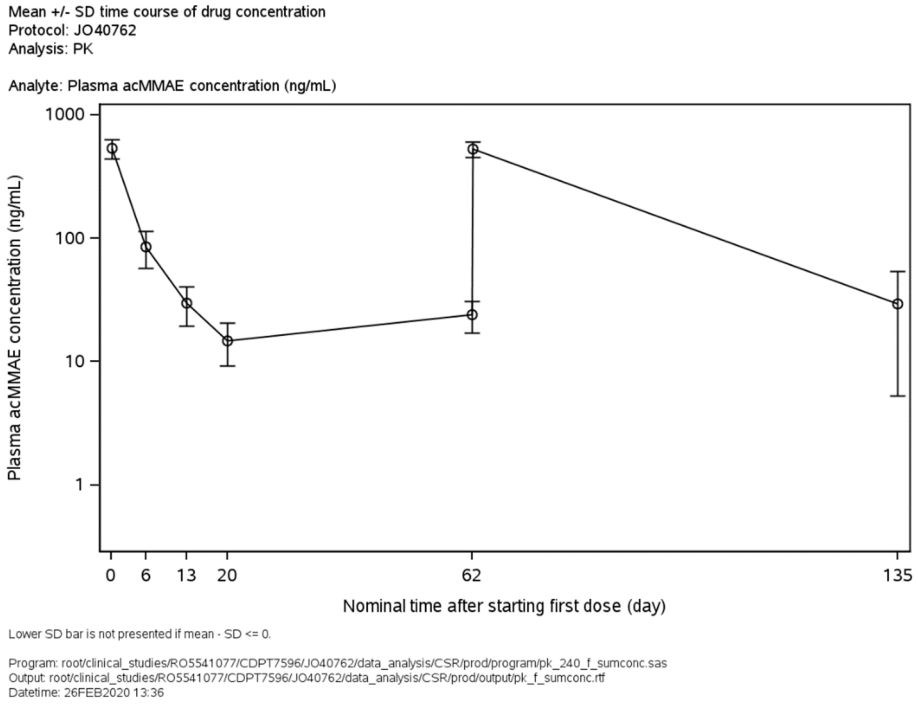
JO40762 試験は再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象に本剤 1.8 mg/kg をベンダムスチン及びリツキシマブ（BR）と併用投与した多施設共同，非盲検第 II 相試験であった。再発又は難治性の（R/R）DLBCL 患者35例の初回投与時のデータを用いて，モデルによらない方法で薬物動態パラメータを算出した。投与群別の平均血清中総抗 CD79b 抗体濃度推移，血漿中 acMMAE 濃度推移及び血漿中遊離型 MMAE 濃度推移を図 2.7.2.2.3.2-1，図 2.7.2.2.3.2-2及び図 2.7.2.2.3.2-3に示す。算出された総抗 CD79b 抗体，acMMAE 及び遊離型 MMAE の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3.2-1，表 2.7.2.2.3.2-2及び表 2.7.2.2.3.2-3に示す。

図 2.7.2.2.3.2-1　JO40762試験: 平均血清中総抗 CD79b 抗体濃度推移（平均値 ± 標準偏差）



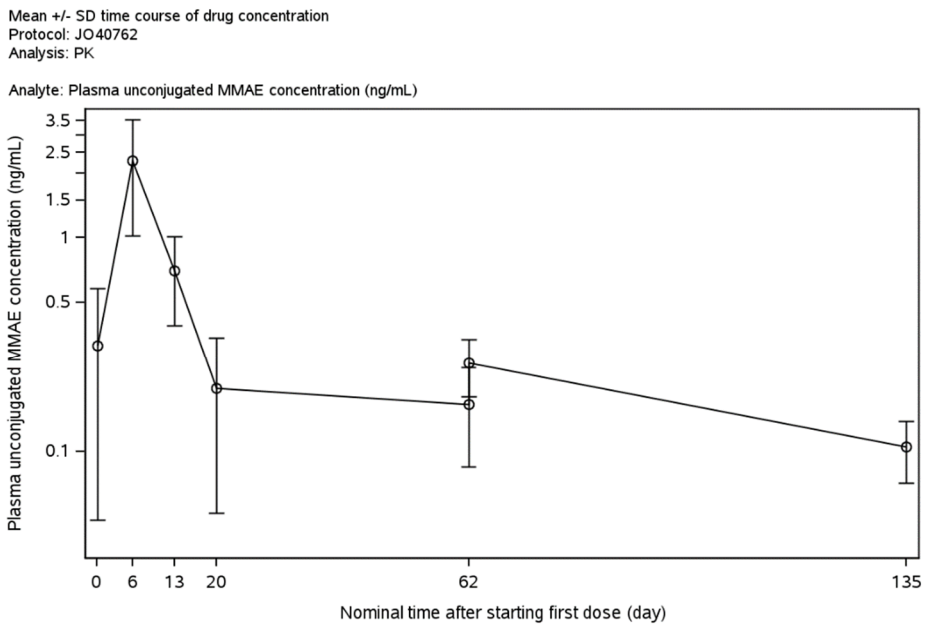
［5.3.5.2-3 図11.4.2.1-1を再掲］

図 2.7.2.2.3.2-2　JO40762試験: 平均血漿中 acMMAE 濃度推移（平均値 ± 標準偏差）



［5.3.5.2-3 図11.4.2.2-1を再掲］

図 2.7.2.2.3.2-3　JO40762試験: 平均血漿中遊離型 MMAE 濃度推移（平均値 ± 標準偏差）



［5.3.5.2-3 図11.4.2.3-1を再掲］

表 2.7.2.2.3.2-1　JO40762試験: 総抗 CD79b 抗体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg*day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	V_{ss} (mL/kg)	CL (mL/kg/day)
1.8	33	29.4 (7.34)	256 (58.3)[a]	9.58 (1.62)[a]	81.9 (19.4)[a]	7.43 (1.80)[a]

平均値 (標準偏差) a: n=28［5.3.5.2-3 15.4 Table 15.4-3を改変］

表 2.7.2.2.3.2-2　JO40762試験: acMMAE の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng*day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	V_{ss} (mL/kg)	CL (mL/kg/day)
1.8	33	533 (101)	2510 (508)[a]	6.06 (0.853) [a]	56.9 (21.0) [a]	13.5 (4.01) [a]

平均値 (標準偏差) a: n=29［5.3.5.2-3 15.4 Table 15.4-3を改変］

表 2.7.2.2.3.2-3　JO40762試験: 遊離型 MMAE の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng*day/mL)	T_{max} (day)
1.8	33	2.19 (1.48)	19.1 (11.6)	4.72 (2.28)

平均値 (標準偏差)　［5.3.5.2-3 15.4 Table 15.4-3を改変］

総抗 CD79b 抗体，acMMAE 及び遊離型 MMAE いずれにおいても，国内第 I 相試験と概ね一貫した結果が得られた。

2.7.2.2.3.3　海外第 I 相試験 （DCS4968g，評価資料）

DCS4968g 試験は，再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に本剤 0.1 ~ 2.4 mg/kg を静脈内単回投与又は21日1サイクルで反復投与した多施設共同，非盲検，用量漸増試験であった。用量漸増パートでは 32 例の非ホジキンリンパ腫患者を対象に0.1 （n=4），0.25 （n=3），0.5 （n=5），1.0 （n=3），1.8 （n=6），及び 2.4 （n=11） mg/kg 単回投与時のデータを用いて，薬物動態パラメータをモデルによらない方法で算出した。

算出された総抗 CD79b 抗体，acMMAE 及び 遊離型 MMAE の薬物動態パラメータをそれぞれ 表 2.7.2.2.3.3-1，表 2.7.2.2.3.3-2及び 表 2.7.2.2.3.3-3 に示す。

表 2.7.2.2.3.3-1　DCS4968g 試験:総抗 CD79b 抗体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg*day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	V_{ss} (mL/kg)	CL (mL/kg/day)
0.1	4	1.88 (0.532)	4.78 (2.55) [a]	2.16 (1.38) [a]	58.5 (9.56) [a]	27.7 (19.9) [a]
0.25	3	4.99 (0.645)	25.2 (10.2)	6.30 (2.58)	87.3 (23.5)	11.6 (6.20)
0.5	5	10.4 (2.89)	35.8 (23.6)	4.88 (4.56)	84.6 (25.7)	19.7 (12.3)
1.0	3	20.2 (3.02)	71.4 (19.8)	6.74 (4.78)	110 (49.9)	14.7 (3.84)
1.8	6	32.8 (9.92)	137 (70.7)	6.59 (2.08)	126 (63.8)	33.5 (53.6)
2.4	11	33.2 (14.1)	173 (123) [b]	6.17 (4.33) [b]	115 (42.3) [b]	28.0 (28.6) [b]

平均値 (標準偏差) a:n=3 b:n=10 ［5.3.5.2-2 table 81 を改変］

表 2.7.2.2.3.3-2　DCS4968g 試験: acMMAE の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng*day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	V_{ss} (mL/kg)	CL (mL/kg/day)
0.1	4	47.7 (16.4)	87.3 (38.4)[a]	1.80 (1.17)[a]	43.2 (14.3)[a]	24.3 (14.2)[a]
0.25	3	108 (17.1)	294 (80.5)	4.99 (1.08)	78.4 (17.6)	16.1 (5.15)
0.5	5	228 (45.8)	476 (195)	4.29 (1.63)	70.8 (18.5)	22.4 (11.9)
1.0	3	426 (78.3)	1050 (237)	4.59 (2.28)	71.1 (24.1)	17.6 (4.44)
1.8	6	803 (233)	1860 (966)	5.05 (1.60)	89.0 (39.2)	38.2 (55.9)
2.4	11	861 (293)	2440 (1180)[b]	5.20 (2.63)[b]	85.8 (26.0)[b]	23.8 (17.0)[b]

平均値 (標準偏差) a:n=3 b:n=10［5.3.5.2-2 table 79 を改変］

表 2.7.2.2.3.3-3　DCS4968g 試験: 遊離型 MMAE の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng*day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	T_{max} (day)
0.1	4	0.820 (0.539)	3.84 (1.50)	2.92 (0.944)	2.01 (1.14)
0.25	3	0.302 (0.0859)	3.57 (1.14)	6.44 (3.25)	2.99 (1.71)
0.5	5	2.23 (0.978)	18.5 (7.62)	3.44 (0.499)	2.36 (1.33)
1.0	3	2.60 (0.747)	25.5 (12.0)	3.28 (1.09)	2.61 (1.67)
1.8	6	6.82 (4.73)	52.3 (18.0)	3.95 (1.05)	2.49 (1.24)
2.4	11	8.87 (7.71)	60.9 (34.6)[a]	3.52 (1.12)[a]	3.41 (2.17)

平均値 (標準偏差) a:n=9 ［5.3.5.2-2 table 83 を改変］

本剤投与後の総抗 CD79b 抗体， acMMAE 及び遊離型 MMAE の曝露量は 0.1 ～ 2.4 mg/kg の範囲で用量の増加に応じほぼ比例的に増加した。

総抗 CD79b 抗体と acMMAE の薬物動態は，血漿や血清量に近い V_{ss}，低いクリアランス及び比較的長い半減期を有している点が類似しており，またサイクル1における総抗 CD79b 抗体と acMMAE の AUC_{inf} の相関係数は R^2=0.960 （n=63） と，強い相関がみられた。一方で，acMMAE と遊離型 MMAE の AUC_{inf} の相関係数は R^2=0.648（n=56）であり，総抗 CD79b 抗体と acMMAE ほどの強い相関性は見られなかった。

2.7.2.2.3.4　海外第 Ib/II 相試験 （GO29365，評価資料）

GO29365 試験は R/R DLBCL 及び濾胞性リンパ腫（FL）患者を対象に本剤 1.8 mg/kg を BR，またはベンダムスチン及びオビヌツズマブ（BG）と併用投与した多施設共同，非盲検第 Ib/II 相試験であった。R/R DLBCL 患者 12 例及び R/R FL 患者 12 例で BR 又は BG との併用時の薬物動態をモデルによらない方法で評価し，その後に R/R DLBCL 患者 60 例及び R/R FL 患者 60 例ではスパースサンプリングにて薬物動態の評価を行った。モデルによらない方法で算出した R/R DLBCL 患者の acMMAE 及び遊離型 MMAE の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2.3.4-1及び表 2.7.2.2.3.4-2に示す。

表 2.7.2.2.3.4-1　GO29365試験: acMMAE の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng*day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	V_{ss} (mL/kg)	CL (mL/kg/day)
1.8 (BR 併用)	6	634 (158)	2180 (532)	5.85 (1.06)	86.3 (27.4)	15.8 (4.87)
1.8 (BG 併用)	6	725 (104)	2680 (439)	5.36 (0.901)	66.0 (13.5)	12.2 (2.06)

平均値（標準偏差） ［5.3.5.1-1 Table 39 を改変］

表 2.7.2.2.3.4-2　GO29365試験: 遊離型 MMAE の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng*day/mL)	T_{max} (day)
1.8 (BR 併用)	6	2.21 (1.34)	19.2 (10.8)	5.92 (4.86-7.16)
1.8 (BG 併用)	6	2.39 (0.492)	20.0 (3.62)	5.86 (4.96-7.02)

平均値（標準偏差，但し T_{max} のみ中央値（最小値-最大値））［5.3.5.1-1 Table 41 を改変］

本剤の薬物動態は，併用薬がリツキシマブかオビヌツズマブかによらず，同様であった。

2.7.2.2.3.5　海外第 Ib/II 相試験 （GO27834，参考資料）

GO27834 試験は R/R DLBCL 及び FL 患者を対象に本剤 1.8 又は 2.4 mg/kg をリツキシマブ又はオビヌツズマブと併用投与した多施設共同，非盲検第 Ib/II 相試験であった。本剤 1.8mg/kg とリツキシマブ（R）併用の FL 患者20例，本剤 1.8 mg/kg とオビヌツズマブ併用の FL 患者 40 例，本剤 1.8 mg/kg とオビヌツズマブ併用の DLBCL 患者 40 例，本剤 2.4 mg/kg とリツキシマブ併用の FL 患者 20 例，本剤 2.4 mg/kg とリツキシマブ併用の DLBCL 患者 39 例を対象に，モデルによらない方法で物動態パラメータを算出した。本剤とリツキシマブ併用投与時の DLBCL 患者の acMMAE 及び遊離型 MMAE の薬物動態パラメータをそれぞれ及び表 2.7.2.2.3.5-1表 2.7.2.2.3.5-2に示す。

表 2.7.2.2.3.5-1　GO27834試験: acMMAE の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng*day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	V_{ss} (mL/kg)	CL (mL/kg/day)
2.4 (R 併用)	38	948 (204)	3660 (843)[a]	6.25 (0.805)[a]	74.2 (17.8)[a]	12.3 (2.59)[a]

平均値（標準偏差）a:n=30［5.3.5.2-1 t_pkpt_polaMMAE.out (page 652) を改変］

表 2.7.2.2.3.5-2　GO27834試験: 遊離型 MMAE の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng*day/mL)	T_{max} (day)
2.4 (R 併用)	39	3.72 (1.98)	31.7 (17.2)	5.99 (4.89-14.0)

平均値（標準偏差，但し T_{max} のみ中央値（最小値-最大値））［5.3.5.2-1 t_pkpt_polaFreeMMAE.out (page 683) を改変］

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　本剤投与後の acMMAE 及び遊離型 MMAE の母集団薬物動態解析

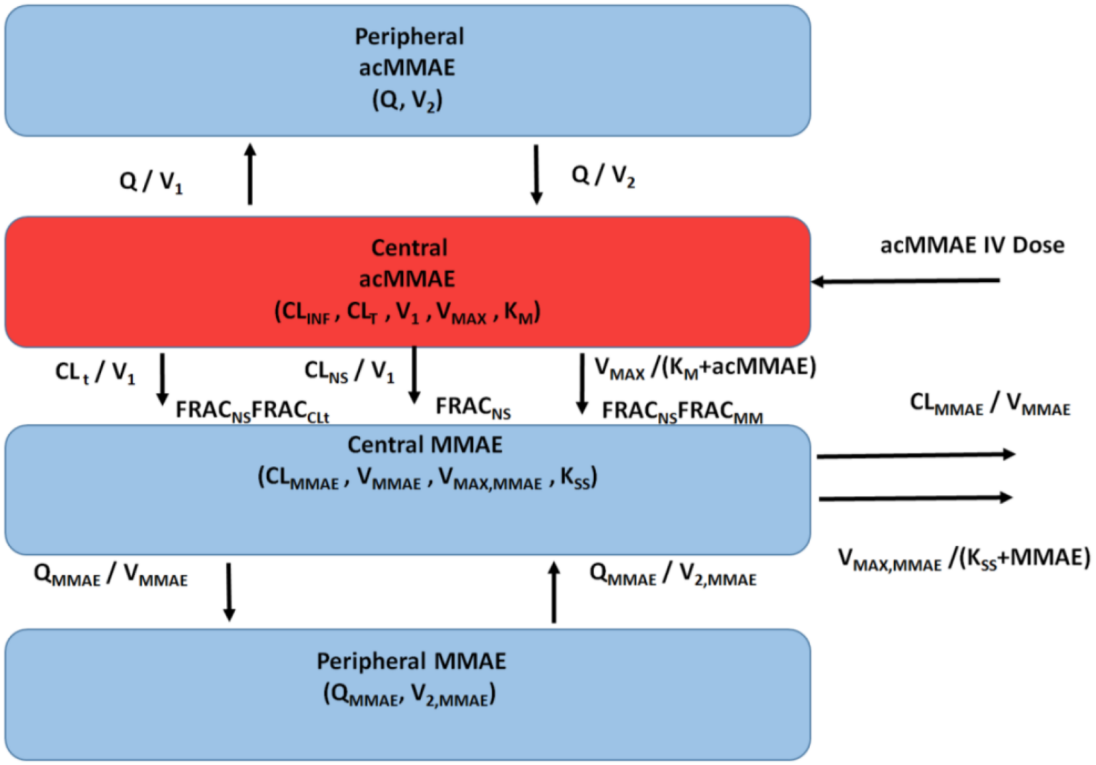
母集団薬物動態解析を活性本体の acMMAE 及びペイロードの遊離型 MMAE を対象に実施した。モデル構築には DCS4968g, GO27834, GO29365, GO29044 試験の 460 例の被験者より得られた acMMAE 4215 点，遊離型 MMAE 4194 点のデータを用いた （表 2.7.2.3.1-1）。初めに acMMAE のモデル解析を実施し，その後に遊離型 MMAE の部分を追加した。共変量探索では体重，性別，年齢，人種，アルブミン， ALT，AST，総ビリルビン，肝機能スコア，クレアチニンクリアランス，腎機能スコア，ECOG スコア，B 細胞数， SPD，治療歴（未治療又は R/R），併用薬（リツキシマブ又はオビヌツズマブ，及びベンダムスチン）の有無，抗薬物抗体を評価した。肝機能スコアは Ramalingam SS らの文献[5]を参考にビリルビンと AST でその程度を分類した。腎機能スコアは FDA の腎機能障害患者の薬物動態評価のドラフトガイダンス[6]を参考にクレアチニンクリアランスでその程度を分類した。モデルの概要を図 2.7.2.3.1-1に示す。

表 2.7.2.3.1-1　母集団薬物動態解析に用いた臨床試験一覧

試験名	対象患者	薬剤	投与量 (mg/kg)	例数
DCS4968g	R/R B-NHL	Pola only Pola + R	0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 1.8, 2.4	77
GO27834	R/R DLBCL R/R FL	Pola + R Pola + G	1.8, 2.4	162
GO29365 (第Ⅱ相新剤型コホートを除く)	R/R DLBCL R/R FL	BR Pola + BR Pola + BG	1.8	139
GO29044	未治療の DLBCL	Pola + R-CHP Pola + G-CHP	1.0, 1.4, 1.8	82

B-NHL: B 細胞性非ホジキンリンパ腫; Pola: ポラツズマブ　ベドチン; R: リツキシマブ; G: オビヌツズマブ; CHP: シクロホスファミド+ドキソルビシン+プレドニゾン［5.3.3.5-1 table1, table 18 を改変］

図 2.7.2.3.1-1　母集団薬物動態モデルの概要

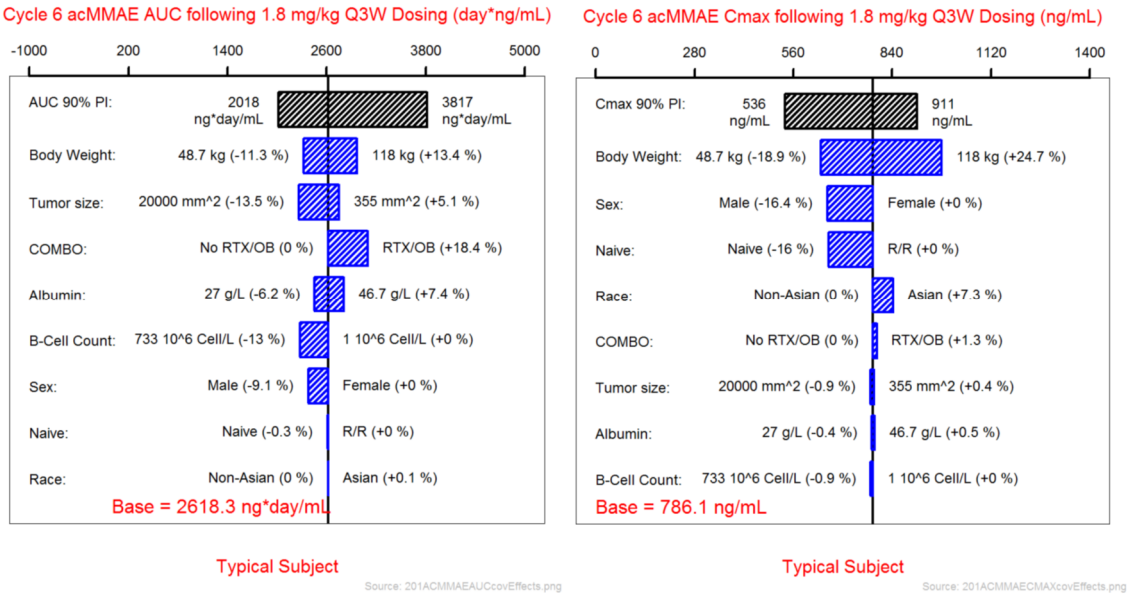


IV:静脈内投与; CL:クリアランス; CL_{NS}: 時間依存性クリアランス(non-specific); CL_{INF}: 十分に時間がたったときの CL_{NS}; CL_t: 一次消失を考慮した時間依存性クリアランス; V: 分布容積; Q: コンパートメント間クリアランス; V_{max}: 非線形消失の最大消失速度; K_M: 非線形消失のミカエリス-メンテン定数;K_{SS}: 遊離型 MMAE の非線形消失のミカエリス-メンテン定数; $FRAC_{NS}$:Non-specific な消失経路による変換比率; $FRAC_{CLt}$: $FRAC_{NS}$ に対する時間依存性の消失経路による変換比率の比; $FRAC_{MM}$: $FRAC_{NS}$ に対する非線形消失による変換比率の比;MMAE と記載のあるものは遊離型 MMAE のパラメータ，特に記載がないものは acMMAE のパラメータ

［5.3.3.5-1 figure 3 を再掲］

最終モデルには acMMAE 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，治療歴がクリアランスに，体重，性別，人種（アジア人か否か），治療歴が分布容積に，統計学的に有意な共変量として同定され，これら因子の影響評価を実施した（図 2.7.2.3.1-2及び図 2.7.2.3.1-3）。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。

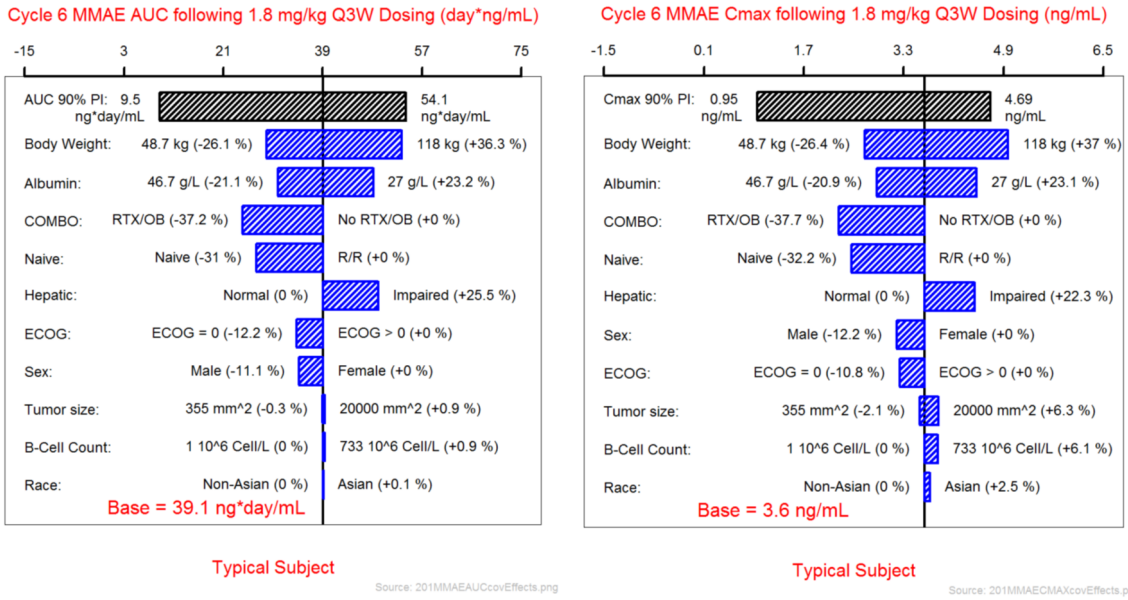
図 2.7.2.3.1-2　共変量の acMMAE の曝露への影響評価（左：AUC，右：C_{max}）



［5.3.3.5-1 figure 154, figure 155 を再掲］黒四角: 曝露量の分布（5%- 95% 点の範囲）；青四角: 共変量の2.5%点及び97.5% 点を用いて算出した曝露量の分布，但し離散量については分類ごとの曝露量を表示

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（2.7.2.3.7）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。

図 2.7.2.3.1-3　共変量の遊離型 MMAE の曝露への影響評価（左：AUC，右：C_{max}）



［5.3.3.5-1 figure157，figure158 を再掲］黒四角：曝露量の分布（5%- 95% 点の範囲）；青四角：共変量の2.5%点及び97.5% 点を用いて算出した曝露量の分布，但し離散量については分類ごとの曝露量を表示

2.7.2.3.2　線形性

海外で実施した DCS4968g 試験において，本剤 0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 1.8 及び 2.4 mg/kg 投与時の血清中総抗 CD79b 抗体，血漿中 acMMAE 及び血漿中遊離型 MMAE の薬物動態パラメータを評価した（表 2.7.2.2.3.3-1，表 2.7.2.2.3.3-2及び表 2.7.2.2.3.3-3）。本剤投与時の血清中総抗 CD79b 抗体，血漿中 acMMAE 及び血漿中遊離型 MMAE 濃度より算出した C_{max} 及び AUC_{inf} は，用量の増加に応じほぼ比例的に増加した。

なお，国内 JO29138 試験においても，本剤 1.0 及び 1.8 mg/kg 投与時の血清中総抗 CD79b 抗体，血漿中 acMMAE 及び血漿中遊離型 MMAE 濃度より算出した C_{max} 及び AUC_{inf} について，2 用量ではあるものの，用量の増加に応じた増加が認められた。

2.7.2.3.3　定常状態及び累積性

国内 JO29138 試験において，本剤 1.0 及び 1.8 mg の総抗 CD79b 抗体， acMMAE 及び遊離型 MMAE の血中トラフ濃度より算出した累積係数は，サイクル3 でそれぞれ1.82～4.35，1.67～1.81及び1.14～1.35，サイクル 6 でそれぞれ 2.68，2.01及び1.77 となり，その後も血中トラフ濃度は増加し，サイクル8付近で定常状態に達した。また，母集団薬物動態解析においても累積性を評価した。血漿中 acMMAE 濃度より算出した AUC 及び血中トラフ濃度はサイクル3でそれぞれ約1.3 倍及び約1.8 倍，サイクル6で約1.4倍及び約2.2 倍の累積が認められた。本剤は最大でサイクル6まで使用されることを想定しているが，サイクル3の時点においてもサイクル6での曝露の80% 以上に達していた。

2.7.2.3.4　薬物動態特性に対する内因性要因の影響

体重，性別，年齢，人種，アルブミン，クレアチニンクリアランス，腎機能スコア，ALT，AST，総ビリルビン，肝機能スコア，ECOG スコア，B 細胞数， SPD，治療歴，併用薬の有無，抗薬物抗体を共変量として母集団薬物動態解析を実施した （2.7.2.3.1）。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なものではなかった。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。

2.7.2.3.4.1　肝機能の影響

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。算出した薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.4.1-1に示す。なお，重度肝機能障害患者はいなかった。

表 2.7.2.3.4.1-1　経験ベイズ推定値を用いて算出した肝機能別の本剤曝露の要約統計量

	正常 (n=399)	軽度 (n=54)		中程度 (n=5)	
	幾何平均値	幾何平均値	比と90%信頼区間	幾何平均値	比と90%信頼区間
acMMAE C_{max} (ng/mL)	738 (15%)	710 (17%)	0.962 (0.924-1)	724 (6%)	0.98 (0.925-1.04)
acMMAE AUC (ng*day/mL)	2920 (20%)	2810 (24%)	0.96 (0.906-1.02)	2830 (20%)	0.969 (0.802-1.17)
遊離型 MMAE C_{max} (ng/mL)	1.9 (43%)	2.55 (49%)	1.34 (1.2-1.51)	2.21 (57%)	1.16 (0.673-2.01)
遊離型 MMAE AUC (ng*day/mL)	20.4 (47%)	28.5 (57%)	1.40 (1.22-1.6)	23.9 (61%)	1.17 (0.655-2.1)

幾何平均値の括弧内は幾何変動係数　［5.3.3.5-1 table 57, 58 を改変］

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（2.7.2.3.6及び2.7.2.3.7）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。

2.7.2.3.4.2　腎機能の影響

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。算出した薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.4.2-1に示す。なお，重度腎機能障害患者はいなかった。

表 2.7.2.3.4.2-1　経験ベイズ推定値を用いて算出した腎機能別の本剤曝露の要約統計量

	正常 (n=185)	軽度 (n=161)		中程度 (n=109)	
	幾何平均値	幾何平均値	比と90%信頼区間	幾何平均値	比と90%信頼区間
acMMAE C_{max} (ng/mL)	763 (15%)	736 (15%)	0.964 (0.939-0.99)	694 (13%)	0.909 (0.884-0.935)
acMMAE AUC (ng*day/mL)	2930 (19%)	2910 (21%)	0.991 (0.956-1.03)	2890 (22%)	0.985 (0.944-1.03)
遊離型 MMAE C_{max} (ng/mL)	1.95 (39%)	2.01 (50%)	1.03 (0.952-1.12)	1.97 (45%)	1.01 (0.926-1.1)
遊離型 MMAE AUC (ng*day/mL)	20.4 (43%)	22 (54%)	1.08 (0.989-1.18)	21.7 (52%)	1.06 (0.966-1.17)

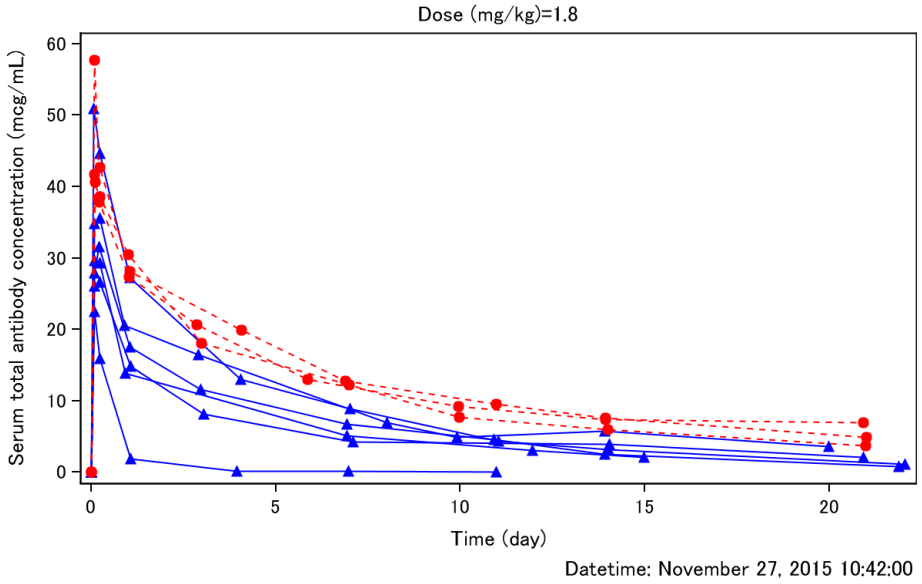
幾何平均値の括弧内は幾何変動係数　［5.3.3.5-1 table 59, 60 を改変］

軽度腎機能障害患者において acMMAE の C_{max} は3.6%，AUC は0.9%減少し，遊離型 MMAE の C_{max} は3%，AUC は8% 増加した。中程度腎機能障害患者において acMMAE の C_{max} は9.1%，AUC は1.5%減少し，遊離型 MMAE の C_{max} は1%，AUC は6% 増加した。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。

2.7.2.3.4.3　日本人と外国人の薬物動態の比較

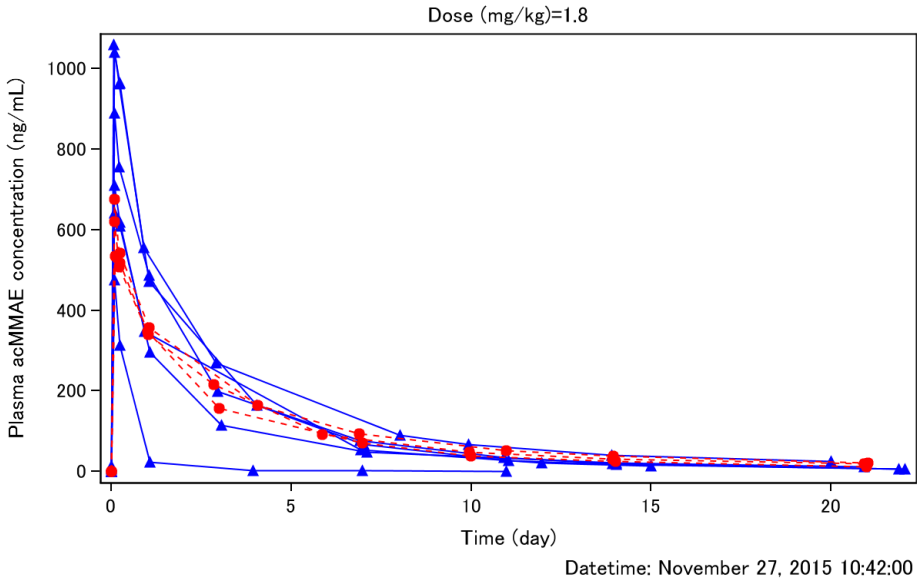
1) 第 I 相試験における比較: 国内で実施された JO29138 試験と海外第 I 相試験（DCS4968g 試験）のデータを用いて，本剤投与時の国内被験者と海外被験者の薬物動態を比較した。両試験の 1.8 mg/kg 投与時の血清中総抗 CD79b 抗体，血漿中 acMMAE 及び血漿中遊離型 MMAE 濃度推移を図 2.7.2.3.4.3-1，図 2.7.2.3.4.3-2 及び図 2.7.2.3.4.3-3 に示す。

図 2.7.2.3.4.3-1　国内及び海外被験者の血清中総抗 CD79b 抗体濃度推移（単回投与）



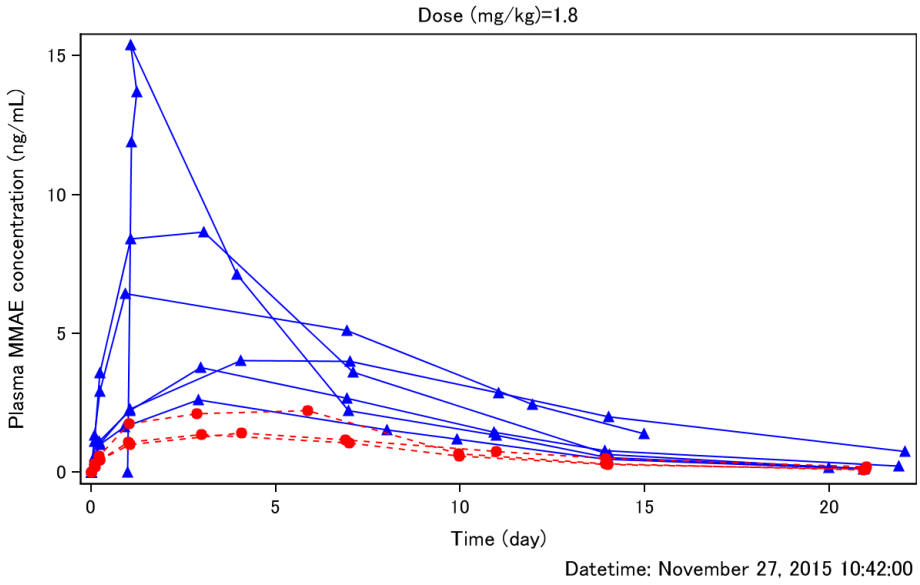
▲:海外試験（DCS4968g）　●: 国内試験（JO29138）［5.3.3.2-1 figure 22 を再掲］

図 2.7.2.3.4.3-2　国内及び海外被験者の血漿中 acMMAE 濃度推移（単回投与）



▲:海外試験（DCS4968g）　●: 国内試験（JO29138）［5.3.3.2-1 figure 23 を再掲］

図 2.7.2.3.4.3-3　国内及び海外被験者の血漿中遊離型 MMAE 濃度推移（単回投与）

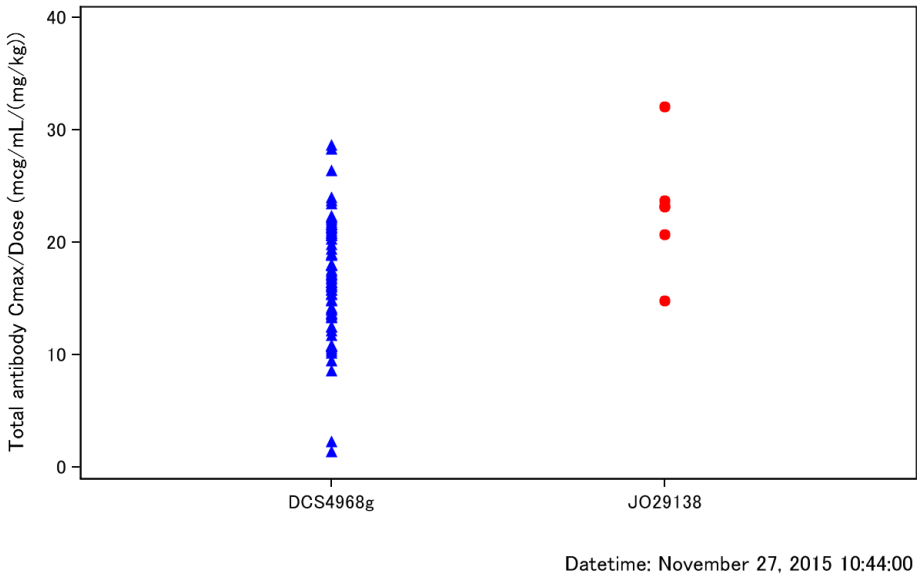


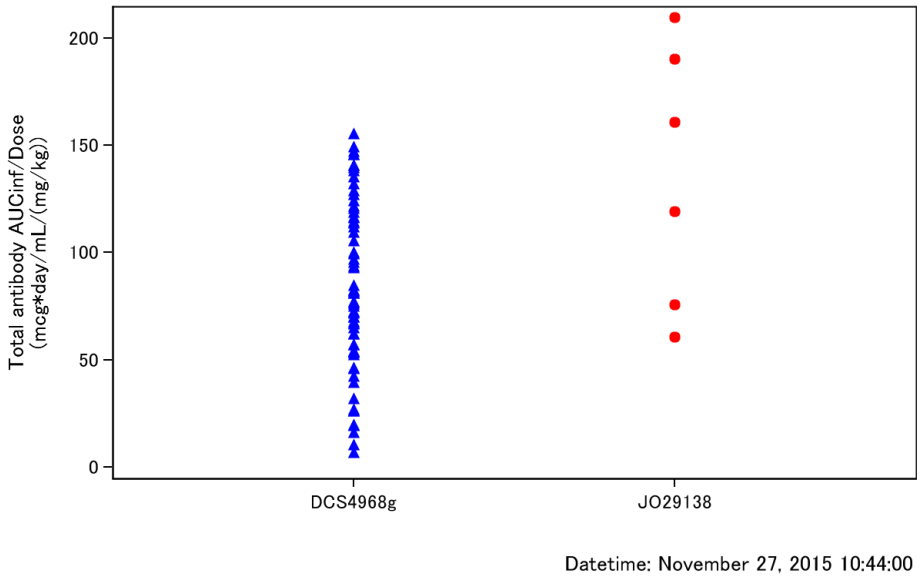
▲:海外試験（DCS4968g）　●: 国内試験（JO29138）［5.3.3.2-1 figure 24 を再掲］

国内試験の血清中総抗 CD79b 抗体濃度は海外試験の結果よりやや高いものの概ね同様の推移を示した。国内試験の血漿中 acMMAE 濃度は海外試験の結果と概ね重なった。国内試験の遊離型 MMAE 濃度は海外試験の結果よりやや低いものの，概ね同様であった。

また，投与量で標準化した総抗 CD79b 抗体，acMMAE 及び遊離型 MMAE の曝露量の散布図を図 2.7.2.3.4.3-4，図 2.7.2.3.4.3-5及び図 2.7.2.3.4.3-6に示す。

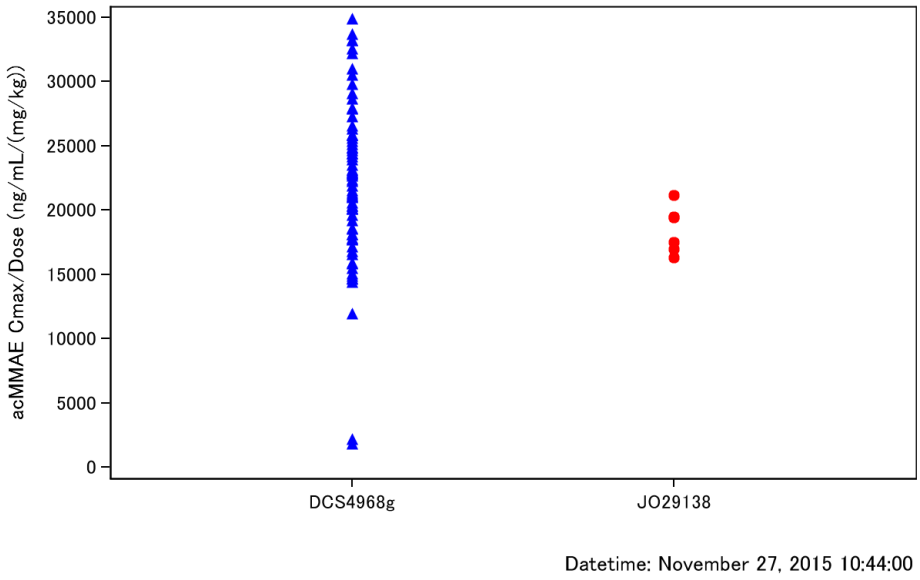
図 2.7.2.3.4.3-4　国内及び海外被験者の投与量で標準化した総抗 CD79b 抗体の曝露量

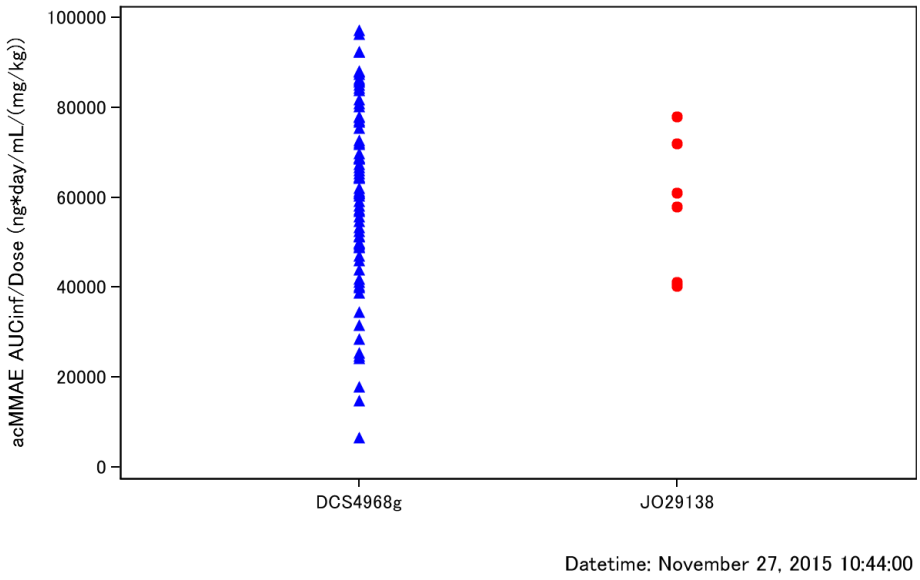




▲:海外試験（DCS4968g）　●: 国内試験（JO29138）［5.3.3.2-1 figure 25 を再掲］
上: C_{max}　下: AUC_{inf}

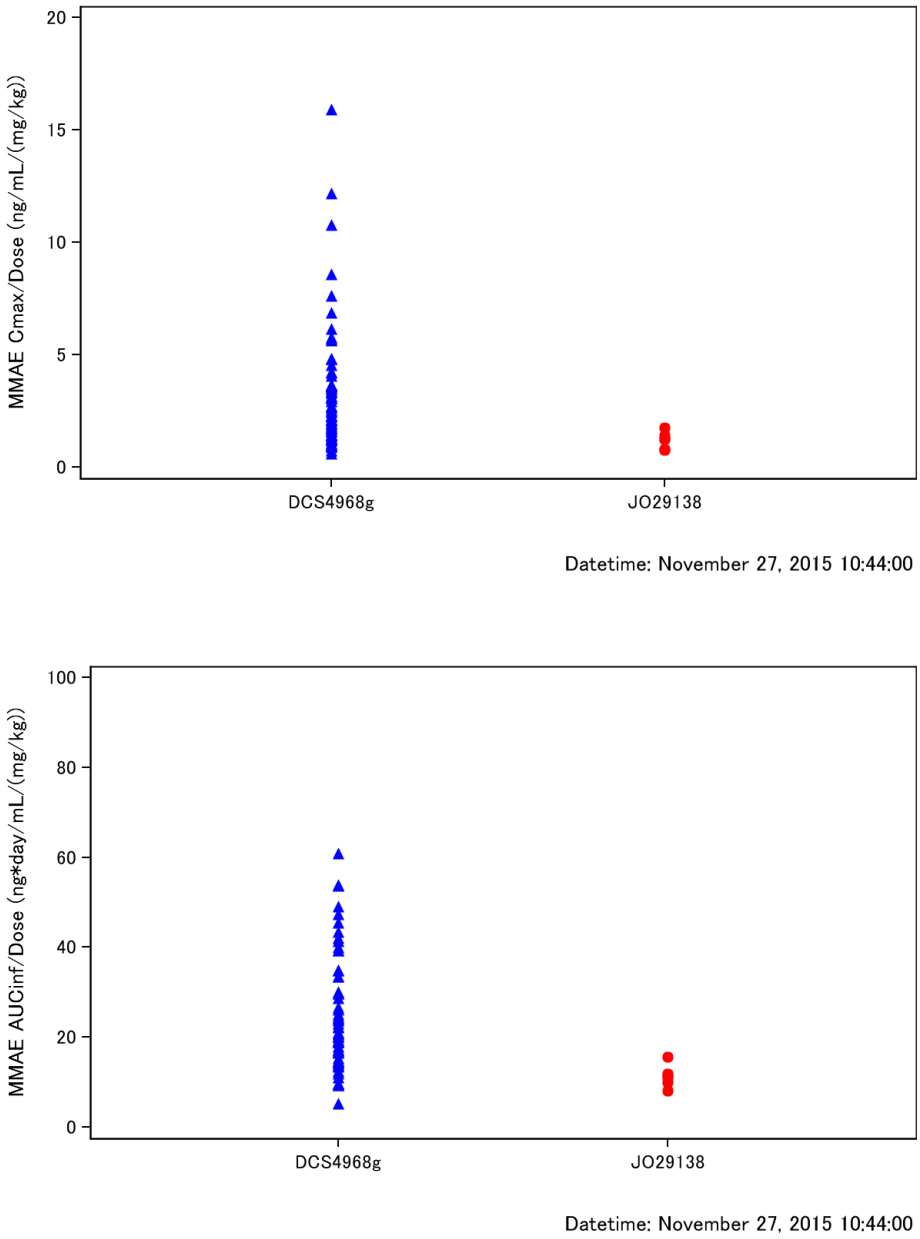
図 2.7.2.3.4.3-5　国内及び海外被験者の投与量で標準化した acMMAE の曝露量





▲:海外試験（DCS4968g）　●: 国内試験（JO29138）［5.3.3.2-1 figure 26 を再掲］
上: C_{max}　下: AUC_{inf}

図 2.7.2.3.4.3-6　国内及び海外被験者の投与量で標準化した遊離型 MMAE の曝露量



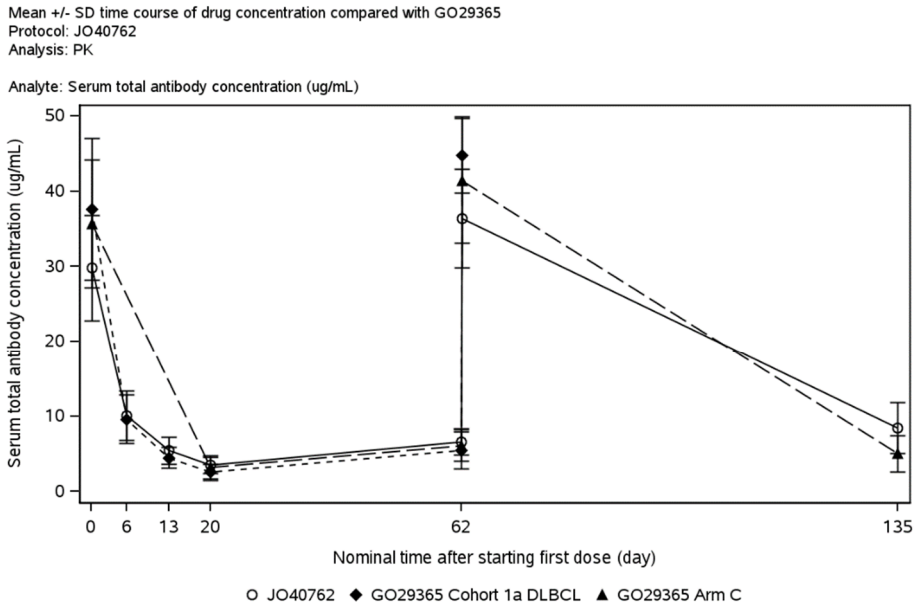
▲:海外試験（DCS4968g）　●: 国内試験（JO29138）［5.3.3.2-1 figure 27 を再掲］
上: C_{max}　下: AUC_{inf}

国内試験での投与量で標準化した総抗 CD79b 抗体の曝露量は，やや高い傾向が見られたが，概ね海外試験の幅に収まった。国内試験の投与量で標準化した acMMAE については海外試験の結果と同様であった。国内試験の投与量で標準化した遊離型 MMAE は，やや低い値ではあるものの，海外試験の幅に収まった。

2)　第 II 相試験における比較: 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。両

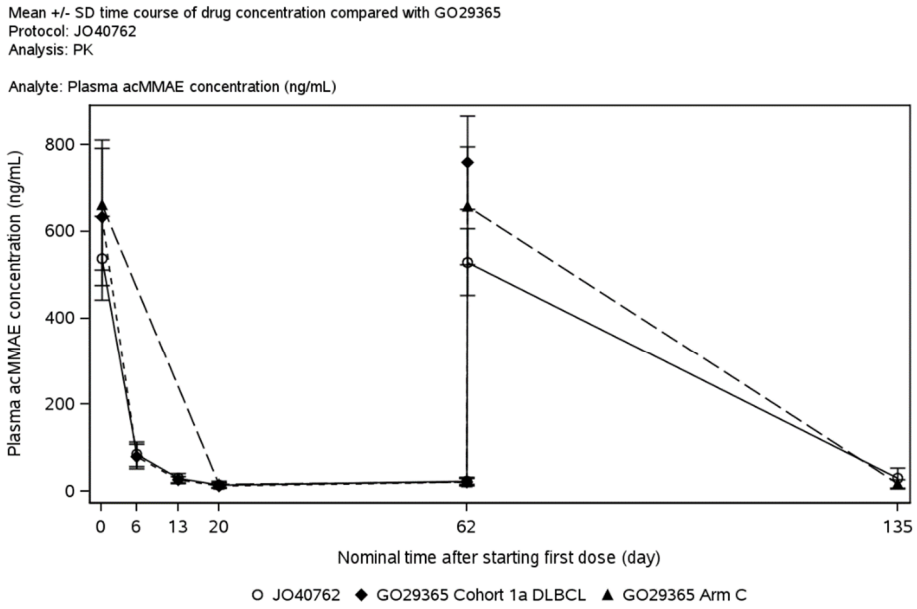
試験の 1.8 mg/kg 投与時の血清中総抗 CD79b 抗体，血漿中 acMMAE 及び血漿中遊離型 MMAE 濃度推移を図 2.7.2.3.4.3-7，図 2.7.2.3.4.3-8 及び図 2.7.2.3.4.3-9 に示す。

図 2.7.2.3.4.3-7　国内及び海外被験者の血清中総抗 CD79b 抗体濃度推移（反復投与）



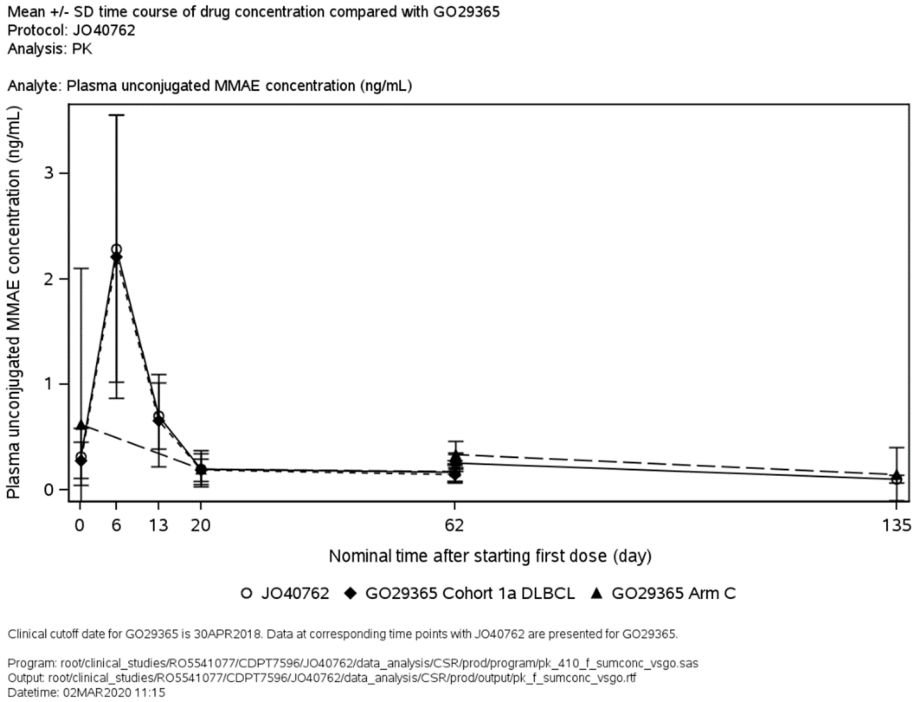
[5.3.5.2-3 15.4 figure 15.4-3 を再掲]

図 2.7.2.3.4.3-8　国内及び海外被験者の血漿中 acMMAE 濃度推移（反復投与）



[5.3.5.2-3 15.4 figure 15.4-3 を再掲]

図 2.7.2.3.4.3-9　国内及び海外被験者の血漿中遊離型 MMAE 濃度推移（反復投与）

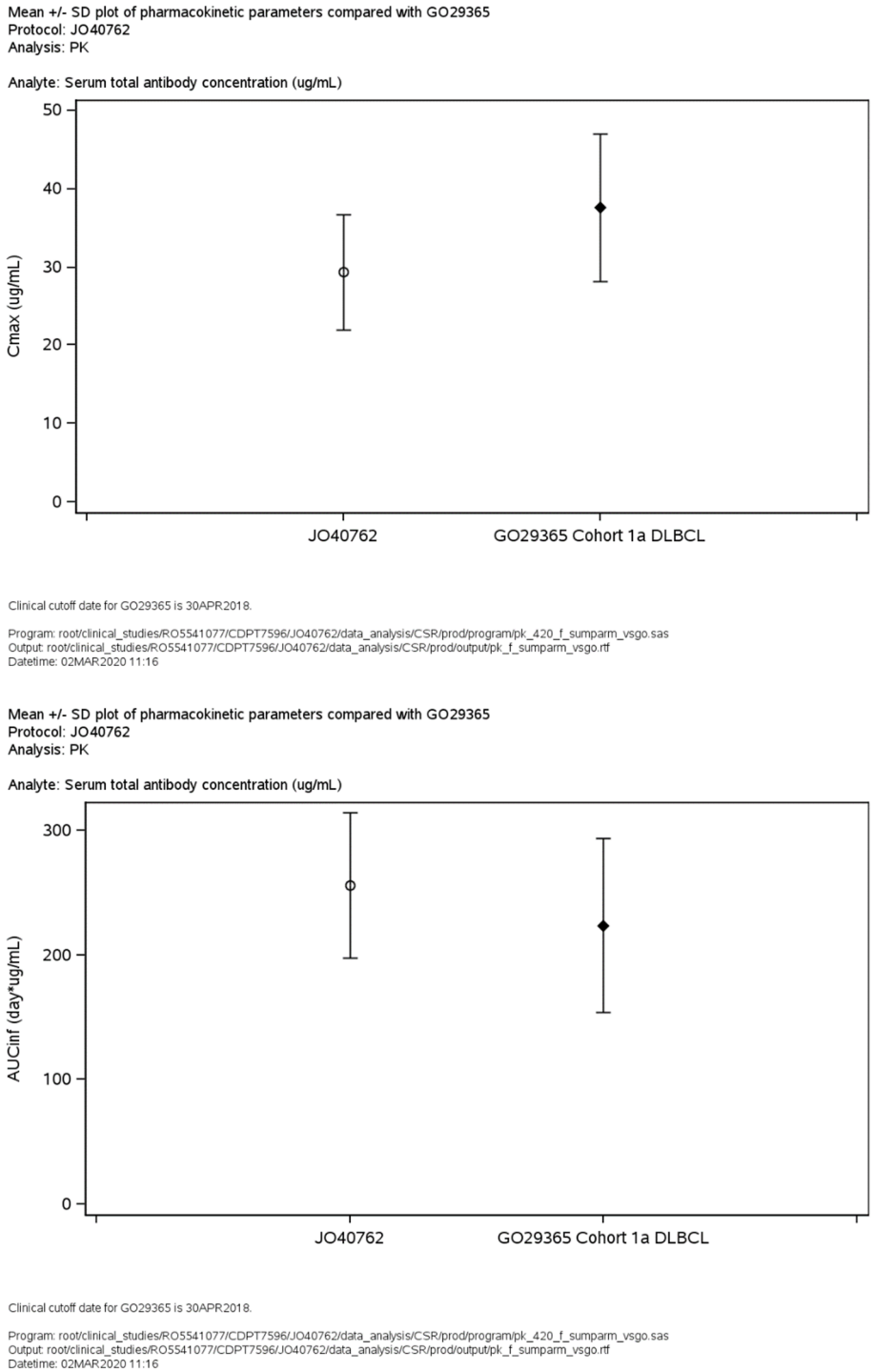


［5.3.5.2-3 15.4 figure 15.4-3 を再掲］

国内試験の血清中総抗 CD79b 抗体，血漿中 acMMAE 濃度及び遊離型 MMAE 濃度は海外試験の結果と概ね同様に推移した。

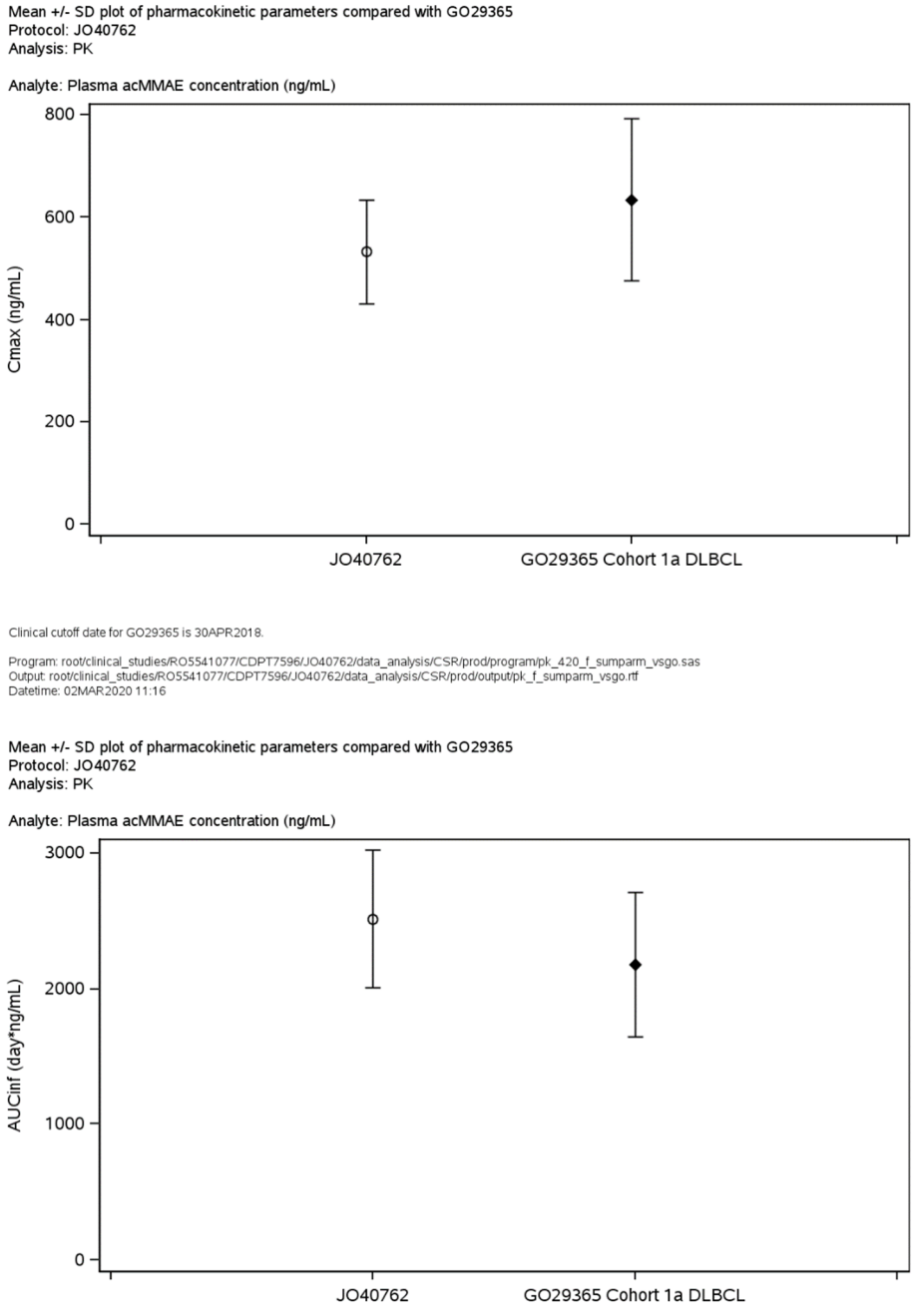
また，総抗 CD79b 抗体，acMMAE 及び遊離型 MMAE の曝露量の散布図を図 2.7.2.3.4.3-10，図 2.7.2.3.4.3-11及び図 2.7.2.3.4.3-12に示す。

図 2.7.2.3.4.3-10　国内及び海外被験者の総抗 CD79b 抗体の曝露量



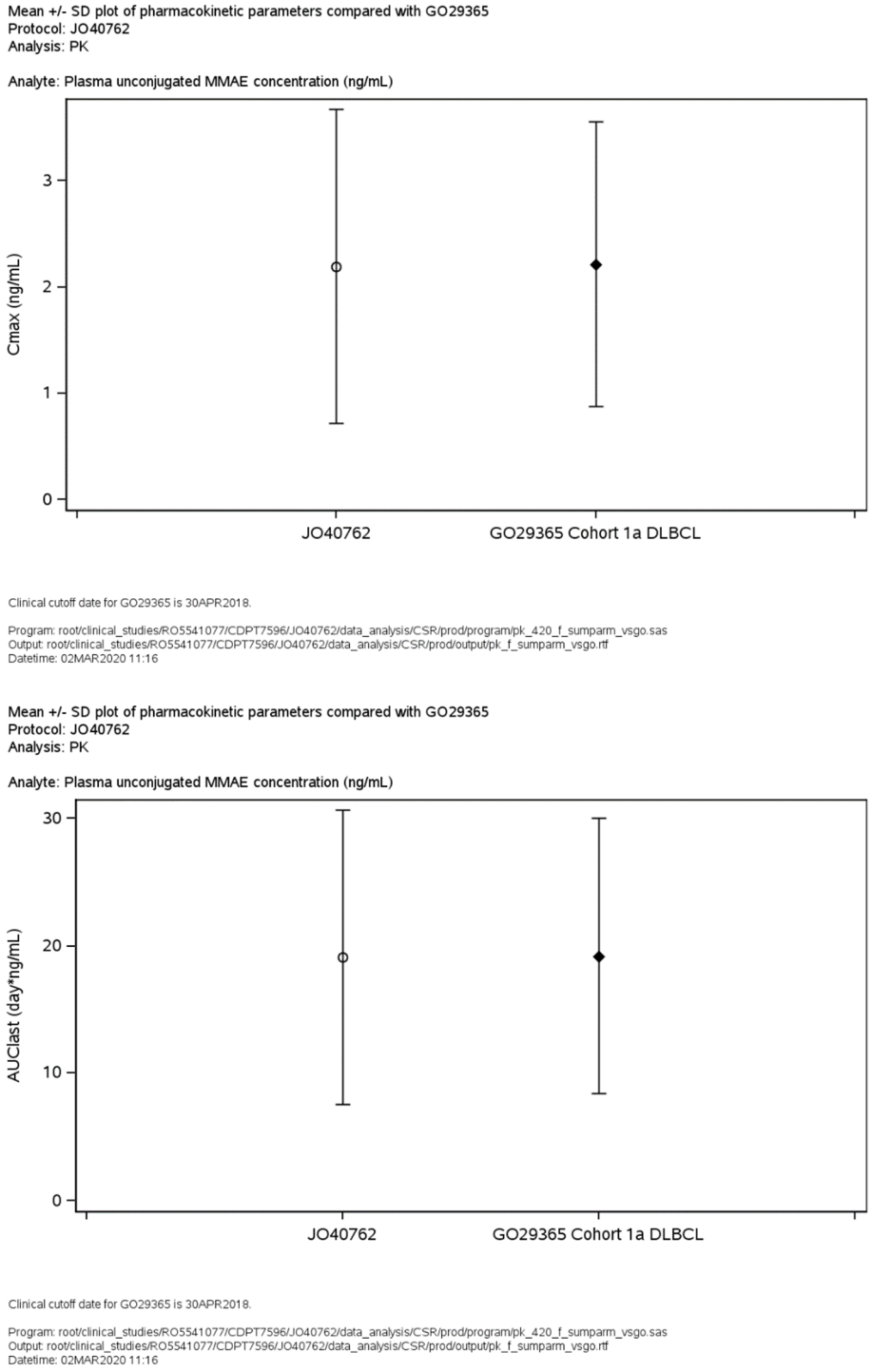
上: C_{max}　下: AUC_{inf} ［5.3.5.2-3 15.4 figure 15.4-4 を再掲］

図 2.7.2.3.4.3-11　国内及び海外被験者の acMMAE の曝露量



上: C_{max}　下: AUC_{inf} ［5.3.5.2-3 15.4 figure 15.4-4 を再掲］

図 2.7.2.3.4.3-12　国内及び海外被験者の遊離型 MMAE の曝露量



上: C_{max}　下: AUC_{last} ［5.3.5.2-3 15.4 figure 15.4-4 を再掲］

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。

2.7.2.3.5　薬物動態特性に対する外因性要因の影響

2.7.2.3.5.1　薬物相互作用

2.7.2.3.5.1.1　リツキシマブとの併用

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，リツキシマブ併用の有無で比較検討した。算出した薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.5.1.1-1に示す。

表 2.7.2.3.5.1.1-1　経験ベイズ推定値を用いて算出したリツキシマブ併用別の本剤曝露の要約統計量

	単剤 (n=68)	併用 (n=229)	
	幾何平均値	幾何平均値	比と90%信頼区間
acMMAE C_{max} (ng/mL)	696 (17%)	729 (15%)	1.05 (1.01-1.09)
acMMAE AUC (ng*day/mL)	2350 (34%)	2910 (18%)	1.24 (1.15-1.33)
遊離型 MMAE C_{max} (ng/mL)	3.22 (59%)	1.92 (43%)	0.597 (0.525-0.679)
遊離型 MMAE AUC (ng*day/mL)	33.2 (58%)	20.8 (49%)	0.627 (0.551-0.713)

幾何平均値の括弧内は幾何変動係数［5.3.3.5-1 table 62 を改変］

リツキシマブとの併用により 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（2.7.2.3.6及び2.7.2.3.7）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，本剤とリツキシマブを併用した DCS4968g, GO27834, GO29044 及び GO29365 試験のデータを用いてリツキシマブの母集団薬物動態解析を実施した。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，リツキシマブの C_{max} 及び AUC を算出し，本剤併用の有無で比較検討した。算出した薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.5.1.1-2に示す。

表 2.7.2.3.5.1.1-2　経験ベイズ推定値を用いて算出した本剤併用別のリツキシマブ曝露の要約統計量

	単剤 (n=79)	併用 (n=160)	
	幾何平均値	幾何平均値	比と90%信頼区間
C_{max} (µg/mL)	297 (18%)	290 (22%)	0.975 (0.933-1.02)
AUC (µg*day/mL)	4060 (21%)	3780 (32%)	0.932 (0.881-0.987)

幾何平均値の括弧内は幾何変動係数［5.3.3.5-2 table 16 を改変］

本剤併用時の非併用時に対するリツキシマブの C_{max} 及び AUC の幾何平均の比はそれぞれ0.975 （90%信頼区間: 0.933-1.02）及び0.932（90%信頼区間: 0.881-0.987）と1に近い値を示し，リツキシマブの曝露は本剤併用により変化しないと考えた。

2.7.2.3.5.1.2　ベンダムスチンとの併用

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，ベンダムスチン併用の有無で比較検討した。算出した薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.5.1.2-1に示す。

表 2.7.2.3.5.1.2-1　経験ベイズ推定値を用いて算出したベンダムスチン併用別の本剤曝露の要約統計量

	単剤 (n=321)	併用 (n=139)	
	幾何平均値	幾何平均値	比と90%信頼区間
acMMAE C_{max} (ng/mL)	737 (16%)	728 (14%)	0.987 (0.964-1.01)
acMMAE AUC (ng*day/mL)	2870 (22%)	3010 (16%)	1.05 (1.02-1.08)
遊離型 MMAE C_{max} (ng/mL)	2.05 (47%)	1.77 (36%)	0.864 (0.808-0.923)
遊離型 MMAE AUC (ng*day/mL)	22.2 (52%)	19.1 (42%)	0.862 (0.799-0.929)

幾何平均値の括弧内は幾何変動係数［5.3.3.5-1 table 56 を改変］

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（2.7.2.3.6及び2.7.2.3.7）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，本剤とベンダムスチンを併用した GO29365 試験の，モデルによらない方法で算出したベンダムスチンの薬物動態パラメータを，本剤の有無で比較検討した。比較に用いた薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.5.1.2-2に示す。

表 2.7.2.3.5.1.2-2　本剤併用別のベンダムスチンの薬物動態パラメータの要約統計量

	n	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg*h/mL)	V_{ss} (L)	CL (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
本剤併用有り	33	4.23 (2.26)	4.45 (2.92)[a]	39.2 (21.9)[b]	50.1 (29.1)[b]	0.538 (0.210)[a]
本剤併用無し	30	3.85 (2.91)	4.68 (3.90)[b]	38.7 (21.5)[c]	62.7 (52.3)[b]	0.554 (0.196)[b]

平均値 (標準偏差) a:n=30, b:n=29, c:n=24 ［5.3.5.1-1 table 44 を改変］

本剤の有無に依らず，ベンダムスチンの薬物動態パラメータは同様の値を示した。

2.7.2.3.5.1.3　CYP3A の基質/阻害剤/誘導剤との併用

遊離型 MMAE は，CYP3A4/5 で代謝されるため，その影響の程度を生理学的薬物動態（PBPK）モデル解析により評価した。PBPK モデルは 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。ケトコナゾールまたはリファンピシン併用の有無による本剤曝露の変動と，本剤投与の有無によるミダゾラム曝露の変動の予測結果を表 2.7.2.3.5.1.3-1に示す。

表 2.7.2.3.5.1.3-1　PBPK で推定されたケトコナゾールまたはリファンピシン併用の有無による本剤曝露の変動と本剤投与の有無によるミダゾラム曝露の変動

測定対象	併用薬剤	幾何平均値の比とその90%信頼区間
遊離型 MMAE C_{max}	ケトコナゾール	1.18 (1.17-1.19)
遊離型 MMAE AUC	ケトコナゾール	1.48 (1.44-1.51)
遊離型 MMAE C_{max}	リファンピシン	0.71 (0.69-0.72)
遊離型 MMAE AUC	リファンピシン	0.51 (0.49-0.53)
ミダゾラム C_{max}	本剤	1.00
ミダゾラム AUC	本剤	1.00

［5.3.3.2-3 table 8 を改変］

強い CYP3A4/5の阻害剤であるケトコナゾールと本剤を併用した場合，遊離型 MMAE の AUC が48% 増加すると推定された。また CYP3A4/5の誘導剤であるリファンピシンを本剤と併用した場合，遊離型 MMAE の AUC が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（2.7.2.3.6及び2.7.2.3.7）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。

本剤が CYP3A4/5 の基質に与える影響を評価するため，ミダゾラムの曝露を推定したところ，ほとんど変わらないと予測されたことから，本剤は CYP3A4/5 の基質の曝露にほとんど影響しないものと考えられた。

以上より，併用剤により本剤の投与量を調整する必要はなく，また本剤の投与により併用剤の投与量も調整する必要はないものと考えた。

2.7.2.3.6　薬物動態と有効性の関係性

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 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。曝露の指標としては活性本体の acMMAE の AUC を用いた。表 2.7.2.3.6-1に解析結果の要約を示す。

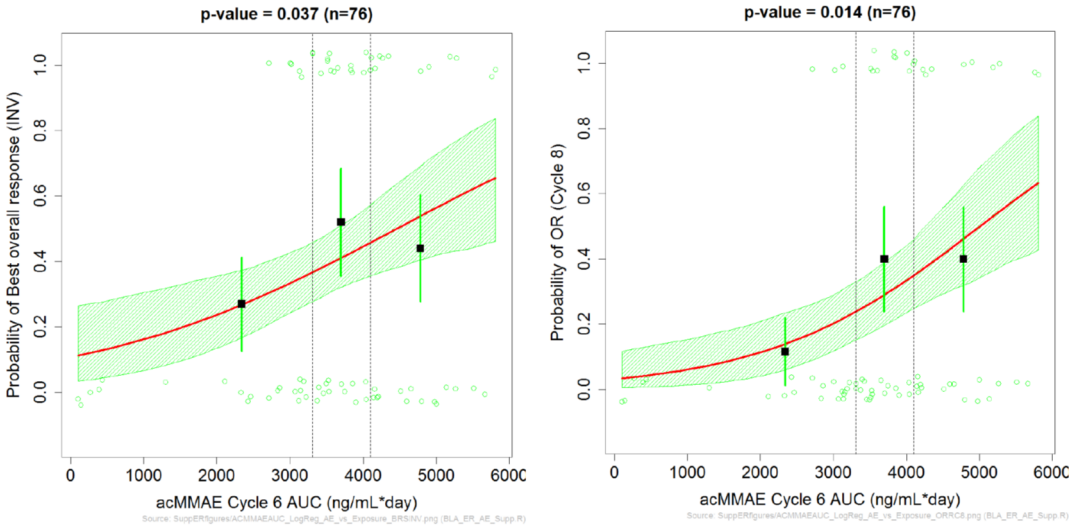
広範囲のデータを用いた解析では76例の被験者より得られたサイクル8 までのデータを用いて実施した。主治医評価による最良客観的奏効（BOR）及び主治医評価によるサイクル8の客観的奏効（OR）は acMMAE の曝露と有意な関連性を示した（図 2.7.2.3.6-1）。1.8 mg/kg 投与のみのデータを用いた解析では44 例の被験者より得られたサイクル6 までのデータを用いて実施した。全生存期間（OS）と acMMAE の曝露に有意な関係性（p 値=0.048）が見られたが，ハザード比は0.9992 と，ほぼ1に近い値であった。以上より，曝露の増加により有効性が改善される傾向が見られたものの，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。

表 2.7.2.3.6-1　曝露-応答解析（有効性）の要約

解析対象	エンドポイント	解析手法	例数	イベント発生例数	p 値
広範囲の曝露データ	BOR （主治医評価）	ロジスティック回帰	76	31	0.037
	サイクル8 の OR （主治医評価）	ロジスティック回帰	76	23	0.014
1.8 mg/kg 投与のみのデータ	BOR (IRC 評価)	ロジスティック回帰	44	26	0.852
	CR (IRC 評価)	ロジスティック回帰	44	19	0.521
	OR (IRC 評価)	ロジスティック回帰	44	21	0.956
	再発までの期間	Cox 比例ハザードモデル	26	11	0.057
	PFS	Cox 比例ハザードモデル	44	26	0.102
	OS	Cox 比例ハザードモデル	44	24	0.048

BOR: best objective response, CR: complete response, IRC: independent review committee, OR: objective response, OS: overall survival, PFS: progression free survival ［5.3.3.2-4 table 57 を改変］

図 2.7.2.3.6-1　曝露-応答解析：広範囲の曝露データ（有効性）



左：BOR 右：OR［5.3.3.2-4 figure 67, 68 を再掲］赤線: ロジスティック回帰の予測線; 網掛け部分: 予測線の90%信頼区間; ○: 実測値; 点線: データを曝露量で3分割した際のそれぞれの境界; ■及び縦線: 曝露量でデータを3分割した際の事象の発生割合及び90%信頼区間

2.7.2.3.7　薬物動態と安全性の関係性

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 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。有害事象のうち，5件以上かつ5%以上の頻度で発生したものについて本解析を実施し，曝露の指標としては活性本体の acMMAE の C_{max} 及び AUC，及びペイロードの遊離型 MMAE の C_{max} 及び AUC を用いた。表 2.7.2.3.7-1，表 2.7.2.3.7-2，表 2.7.2.3.7-3及び表 2.7.2.3.7-4に解析結果の要約を示す。

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る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。ロジスティック回帰で有意となったものの散布図を図 2.7.2.3.7-1及び図 2.7.2.3.7-2に示す。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。有害事象による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（p 値=0.009）となったが，ハザード比は1.005と，ほぼ1に近い値であった。以上より，曝露の増加により安全性に関連する事象が増加す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安全性に影響しなかった。

表 2.7.2.3.7-1　曝露-応答解析（安全性）の要約：広範囲の曝露データ（acMMAE）

エンドポイント	解析手法	例数	イベント発生例数	p 値	
				AUC	C_{max}
Grade 3以上の好中球減少	ロジスティック回帰	119	39	0.091	0.157
Grade 2以上の末梢性ニューロパチー	ロジスティック回帰	119	30	0.003	0.011
Grade 3以上の感染症	ロジスティック回帰	119	12	0.615	0.631
Grade 3以上の貧血	ロジスティック回帰	119	9	0.866	0.964
Grade 3以上の血小板減少症	ロジスティック回帰	119	6	0.638	0.928
投与量変更が必要となった有害事象	ロジスティック回帰	119	32	0.340	0.256
有害事象により投与量変更となるまでの期間	Cox 比例ハザードモデル	119	32	0.359	0.601

［5.3.3.2-4 table 56 を改変］

表 2.7.2.3.7-2　曝露-応答解析（安全性）の要約：広範囲の曝露データ（遊離型 MMAE）

エンドポイント	解析手法	例数	イベント発生例数	p 値	
				AUC	C_{max}
Grade 3以上の好中球減少	ロジスティック回帰	119	39	0.338	0.339
Grade 2以上の末梢性ニューロパチー	ロジスティック回帰	119	30	0.571	0.755
Grade 3以上の感染症	ロジスティック回帰	119	12	0.066	0.101
Grade 3以上の貧血	ロジスティック回帰	119	9	0.010	0.015
Grade 3以上の血小板減少症	ロジスティック回帰	119	6	0.327	0.221
投与量変更が必要となった有害事象	ロジスティック回帰	119	32	0.455	0.325
有害事象により投与量変更となるまでの期間	Cox 比例ハザードモデル	119	32	0.004	0.002

［5.3.3.2-4 table 56 を改変］

表 2.7.2.3.7-3　曝露-応答解析（安全性）の要約：1.8 mg/kg 投与のみのデータ（acMMAE）

エンドポイント	解析手法	例数	イベント発生例数	p 値	
				AUC	C_{max}
Grade 3以上の好中球減少	ロジスティック回帰	69	35	0.649	0.269
Grade 2以上の末梢性ニューロパチー	ロジスティック回帰	69	10	0.586	0.965
Grade 3以上の感染症	ロジスティック回帰	69	20	0.376	0.879
Grade 3以上の貧血	ロジスティック回帰	69	13	0.888	0.390
Grade 3以上の血小板減少症	ロジスティック回帰	69	24	0.781	0.780
投与量変更が必要となった有害事象	ロジスティック回帰	69	40	0.100	0.062
有害事象により投与量変更となるまでの期間	Cox 比例ハザードモデル	69	40	0.145	0.009

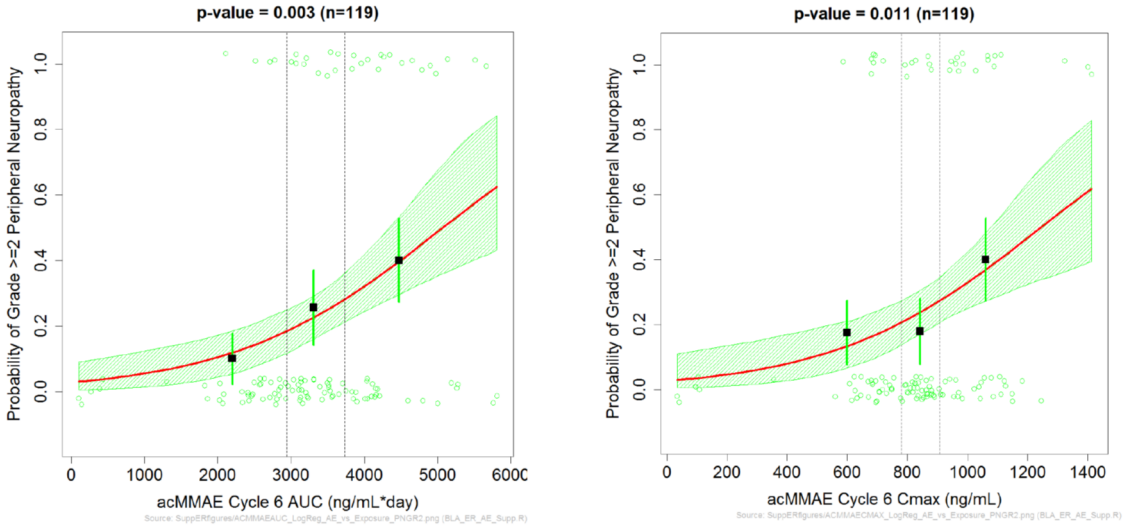
［5.3.3.2-4 table 56 を改変］

表 2.7.2.3.7-4　曝露-応答解析（安全性）の要約：1.8 mg/kg 投与のみのデータ（遊離型 MMAE）

エンドポイント	解析手法	例数	イベント発生例数	p 値	
				AUC	C_{max}
Grade 3以上の好中球減少	ロジスティック回帰	69	35	0.810	0.993
Grade 2以上の末梢性ニューロパチー	ロジスティック回帰	69	10	0.309	0.226
Grade 3以上の感染症	ロジスティック回帰	69	20	0.765	0.930
Grade 3以上の貧血	ロジスティック回帰	69	13	0.117	0.119
Grade 3以上の血小板減少症	ロジスティック回帰	69	24	0.253	0.253
投与量変更が必要となった有害事象	ロジスティック回帰	69	40	0.448	0.465
有害事象により投与量変更となるまでの期間	Cox 比例ハザードモデル	69	40	0.639	0.541

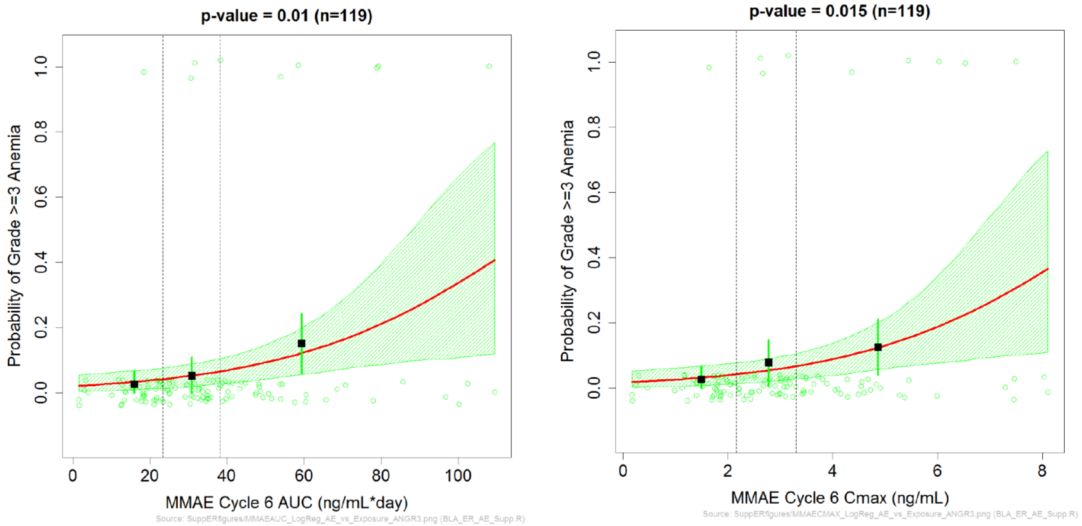
［5.3.3.2-4 table 56 を改変］

図 2.7.2.3.7-1　曝露-応答解析：広範囲の曝露データ（安全性: Grade 2以上の末梢性ニューロパチー）



左：acMMAE の AUC 右：acMMAE の C_{max}［5.3.3.2-4 figure11, 12 を再掲］赤線: ロジスティック回帰の予測線; 網掛け部分: 予測線の90%信頼区間; ○: 実測値; 点線: データを曝露量で3分割した際のそれぞれの境界; ■及び縦線: 曝露量でデータを3分割した際の事象の発生割合及び90%信頼区間

図 2.7.2.3.7-2　曝露-応答解析：広範囲の曝露データ（安全性: Grade 3以上の貧血）



左：遊離型 MMAE の AUC 右：遊離型 MMAE の C_{max}［5.3.3.2-4 figure 29, 30 を再掲］赤線: ロジスティック回帰の予測線; 網掛け部分: 予測線の90%信頼区間; ○: 実測値; 点線: データを曝露量で3分割した際のそれぞれの境界; ■及び縦線: 曝露量でデータを3分割した際の事象の発生割合及び90%信頼区間

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。

2.7.2.3.8　QT 延長

以下に，QT 延長の評価に用いた本剤の臨床試験の概要を表 2.7.2.3.8-1に示す。

表 2.7.2.3.8-1　QT 延長の評価に用いた臨床試験

試験名	症例数	評価に用いた QTcF の数	投与量	心電図評価を実施した時点
DCS4968g	51	188 (中央測定，triplicate)	0.25, 0.5, 1, 1.8, 2.4 mg/kg	サイクル1 Day 1（投与後），2（投与前/後），サイクル3 Day 1（投与後），2（投与後），8，最終観察時
GO27834	158	808 (中央測定，triplicate)	1.8, 2.4 mg/kg	サイクル1 Day 2（投与前/後），サイクル3 Day 2，8（投与後），最終観察時

［5.3.3.2-2 table 3, 4, 6, 7 を改変］

海外で実施された DCS4968g 試験及び GO27834 試験の患者計209例から得られた996件のデータを用いて，QT 延長の評価を行った。カテゴリカル解析では，QTcF が 500 ms を超えたものは2件，480 ms を超え，500ms 以下のものは12件，450 ms を超え，480ms 以下のものは77件，残りの905件は 450 ms 以下であった。また，ΔQTcF が算出可能であった968件のうち，60 ms を超えたものは存在せず，30 ms を超え，60ms 以下のものは39件，残りの929件は 30 ms 以下であった（5.3.3.2-2 Table 15）。

総抗 CD79b 抗体，acMMAE 及び遊離型 MMAE 濃度と ΔQTcF の関連性に対し，線形混合効果モデルをあてはめ QT 延長の評価を行った。モデルパラメータを表 2.7.2.3.8-2に示す。

表 2.7.2.3.8-2　薬物濃度と ΔQTcF の線形混合効果モデルのパラメータ

Analyte	Intercept（ms）	Slope（ms/ng/mL）
総抗 CD79b 抗体	-0.822（1.32）	0.105（0.0293）
acMMAE	-0.492（1.25）	0.00481（0.00142）
遊離型 MMAE	2.06（1.07）	-0.0169（0.393）

推定値（標準誤差）［5.3.3.2-2 table 16，17，18 を改変］

推定された傾きは低値もしくは負の値であった。本剤1.8 mg/kg 投与時のサイクル1及び3で観察された総抗 CD79b 抗体，acMMAE 及び遊離型 MMAE 濃度の C_{max} の最大値を用いて QTcF 延長の影響を評価した（表 2.7.2.3.8-3）。いずれの曝露においても90%信頼区間の上限が 10 ms を超えるものは無かった。

表 2.7.2.3.8-3　モデルを用いた曝露と QTcF 延長の影響評価

Analyte/Cycle	C_{max}	Estimate (ms)	90%信頼区間 (ms)
総抗 CD79b 抗体/サイクル1	42.2 µg/mL	3.62	(1.87, 5.37)
総抗 CD79b 抗体/サイクル3	46.3 µg/mL	4.05	(2.22, 5.88)
acMMAE/サイクル1	803 ng/mL	3.37	(1.62, 5.13)
acMMAE/サイクル3	859 ng/mL	3.64	(1.83, 5.45)
遊離型 MMAE/サイクル1	6.82 ng/mL	1.95	(-2.21, 6.1)

［5.3.3.2-2 table 19 を改変］

国内では，JO29138 試験において12誘導心電図をサイクル1及び4の投与前及び投与30分後（T_{max} 付近）ならびに最終観察時に実施した。カテゴリカル解析では，QTcF が 480 ms を超えたものは存在せず，450 ms を超えたものは1例，残りの6例は 450 ms 未満であった。また，ΔQTcF が30 ms を超えるものは存在しなかった（5.3.3.2-1 table 15.3-21, 15.3-22）。JO40762 試験において，12誘導心電図をサイクル1及び4の投与前及び投与30分後（T_{max} 付近）ならびに最終観察時に実施した。カテゴリカル解析では，QTcF が 500 ms を超えたものは1例，450 ms を超えたものは5例，残りの29例は 450 ms 未満であった。また，ΔQTcF が60 ms を超えたものは2例，30 ms を超えたものは 4例，残りの29例については 30 ms 未満であった（5.3.5.2-3 table 15.3-29, 15.3-31）。

また非臨床試験において，MMAE の hERG チャネルを阻害作用の IC_{50}は100 μmol/L 以上であり，患者において予想される遊離型 MMAE の最高濃度に対する安全域は少なくとも10,000倍以上であった（2.6.2.4.1）。

参考として，本剤と同じ MMAE を結合させた薬物複合体のブレンツキシマブ　ベドチンでは，血漿中遊離型 MMAE 濃度が 7.0 ng/mL における QTcF 間隔の変化は -6.5 ms と予測された[7)]。本剤1.8 mg/kg 投与時の 遊離型 MMAE 濃度の C_{max} （国内及び海外） は1.67~6.82 ng/mL と，7.0 ng/mL を下回っていた。従って，本剤投与時の MMAE による QTcF 間隔の変化は，安全性リスクを増加させるものではないと考えた。

以上より，本剤の臨床推奨用量である 1.8 mg/kg を投与した際，臨床的に意味のある QTc 延長を引き起こさないと考えた。

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　抗薬物抗体（ADA）の評価

本申請の評価及び参考資料の ADA 評価を表 2.7.2.4.1-1に示す。投与後の ADA 陽性の割合は， 3.1% （419例中13例） と小さく，また曝露への影響も限定的であった。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。

表 2.7.2.4.1-1　試験別抗薬物抗体の発現率

試験名	JO29138	JO40762	DCS4968g	GO29365	GO27834	総計
ベースラインの ADA 発現状況						
例数	7	35	91	134	160	427
陽性の数	0	0	5	5	1	11
投与後の ADA 発現状況						
例数	7	34	91	134	153	419
陽性の数	0	0	5	8	0	13
Treatment-induced	0	0	4	8	0	12
Treatment-enhanced	0	0	1	0	0	1

［5.3.3.2-1(JO29138) listing 16.2-35, 5.3.5.1-1(GO29365) table 50, 5.3.5.2-1(GO27834) table 49, 5.3.5.2-2(DCS4968g) table 90, 5.3.5.2-3(JO40762) table 15.3-32 を改変］

2.7.2.5　参考文献

1) Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49:633-59.
2) Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49:493-507.
3) Shen BQ, Xu K, Liu L, Raab H, Bhakta S, Kenrick M, et al. Conjugation site modulates the in vivo stability and therapeutic activity of antibody-drug conjugates. Nat Biotechnol 2012;30:184-9.
4) Sukumaran S, Zhang C, Leipold DD, Saad OM, Xu K, Gadkar K, et al. Development and translational application of an integrated, mechanistic model of antibody-drug conjugate pharmacokinetics. AAPS J 2017;19:130-40.
5) Ramalingam SS, Kummar S, Sarantopoulos J, Shibata S, LoRusso P, Yerk M, et al. Phase I study of vorinostat in patients with advanced solid tumors and hepatic dysfunction: a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group study. J Clin Oncol. 2010;28(29):4507-12.
6) Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling, draft March 2010.
7) 武田薬品工業株式会社，アドセトリス点滴静注用 50mg　申請資料概要 2.7.4 臨床的安全性

2.7.2.6　付録

該当せず

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 4
2.7.3.1.1.1 GO29365 試験 4
2.7.3.1.1.2 JO40762 試験 7
2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験実施計画の比較 8
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.3.2.1 GO29365 試験 9
2.7.3.2.2 JO40762 試験 12
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.3.1 試験対象集団 13
2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン時特性 13
2.7.3.3.1.2 患者の内訳・投与状況 16
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 17
2.7.3.3.2.1 CRR 17
2.7.3.3.2.2 OS 18
2.7.3.3.2.3 PFS 20
2.7.3.3.2.4 ORR 22
2.7.3.3.2.5 BORR 23
2.7.3.3.2.6 DOR 24
2.7.3.3.2.7 EFS 24
2.7.3.3.2.8 患者報告アウトカム 25
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 25
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 43
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 43
2.7.3.6 付録 44

表一覧

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた試験の概略 4
表 2.7.3.1.2-1 有効性評価に用いた臨床試験の試験デザインの要約 8
表 2.7.3.2.1-1 有効性成績の要約（GO29365試験，第 II 相ランダム化パート） 10
表 2.7.3.2.1-2 有効性成績の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート） 11
表 2.7.3.2.2-1 有効性成績の要約（JO40762試験） 13
表 2.7.3.3.1.1-1 人口統計学的特性（GO29365試験，JO40762試験） 14
表 2.7.3.3.1.1-2 ベースライン時の疾患特性（GO29365試験，JO40762試験） 16
表 2.7.3.3.1.2-1 治験中止理由の内訳（GO29365試験） 17
表 2.7.3.3.2.1-1 PRA 時点の CRR の要約（GO29365試験，IRC 評価） 17
表 2.7.3.3.2.1-2 PRA 時点の CRR の要約（GO29365試験，主治医評価） 18
表 2.7.3.3.2.1-3 PRA 時点の CRR の要約（JO40762試験，主治医評価） 18
表 2.7.3.3.2.1-4 最良総合効果に基づく CRR の要約（JO40762試験，主治医評価） 18

表 2.7.3.3.2.2-1　OS の要約（GO29365試験） 19
表 2.7.3.3.2.2-2　OS の要約（JO40762試験） 19
表 2.7.3.3.2.3-1　PET-CT を用いた PFS の要約（GO29365試験） 20
表 2.7.3.3.2.3-2　PFS の要約（JO40762試験，主治医評価） 21
表 2.7.3.3.2.4-1　PRA 時点の ORR の要約（GO29365試験，IRC 評価） 22
表 2.7.3.3.2.4-2　PRA 時点の ORR の要約（GO29365試験，主治医評価） 23
表 2.7.3.3.2.4-3　PRA 時点の ORR の要約（JO40762試験，主治医評価） 23
表 2.7.3.3.2.5-1　PET-CT を用いた BORR の要約（GO29365試験） 23
表 2.7.3.3.2.5-2　BORR の要約（JO40762試験，主治医評価） 24
表 2.7.3.3.2.6-1　PET-CT を用いた DOR の要約（GO29365試験） 24
表 2.7.3.3.2.6-2　DOR の要約（JO40762試験，主治医評価） 24
表 2.7.3.3.2.7-1　PET-CT を用いた EFS の要約（GO29365試験，主治医評価） 25
表 2.7.3.3.2.7-2　EFS の要約（JO40762試験，主治医評価） 25
表 2.7.3.3.3-1　PRA 時点の PET-CT を用いた CRR 及び ORR の部分集団解析結果（GO29365試験，第 II 相ランダム化パート，IRC 評価） 27
表 2.7.3.3.3-2　PRA 時点の PET-CT を用いた CRR 及び ORR の部分集団解析結果（JO40762試験） 35
表 2.7.3.6-1　有効性評価に用いた試験の選択基準及び除外基準 44

図一覧

図 2.7.3.1.1.1-1　試験デザインの概要（GO29365試験） 5
図 2.7.3.1.1.2-1　試験デザインの概要（JO40762試験） 7
図 2.7.3.3.2.2-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（GO29365試験） 19
図 2.7.3.3.2.2-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（JO40762試験） 20
図 2.7.3.3.2.3-1　PET-CT を用いた PFS の Kaplan-Meier 曲線（GO29365試験，IRC 評価） 21
図 2.7.3.3.2.3-2　PET-CT を用いた PFS の Kaplan-Meier 曲線（JO40762試験，主治医評価） 22
図 2.7.3.3.3-1　PET-CT を用いた PFS の部分集団解析結果（GO29365試験，IRC 評価） 31
図 2.7.3.3.3-2　PET-CT を用いた PFS の部分集団解析結果（GO29365試験，主治医評価） . 32
図 2.7.3.3.3-3　OS の部分集団解析結果（GO29365試験） 33

略語一覧

略語	英名	和名
ABC	activated B-cell	活性化 B 細胞
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
CI	confidential interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
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
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	—
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
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
ITT	Intent To Treat	—
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
Pola + BG	polatuzumab vedotin, bendamustine and obinutuzumab	ポラツズマブ　ベドチン，ベンダムスチン及びオビヌツズマブ併用
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	—

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

ポライビー点滴静注用（以下，本剤）は，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。

再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）に対する本剤，ベンダムスチン及びリツキシマブ併用（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濾胞性リンパ腫（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た。また，GO29365試験の第 II 相新剤型コホートの結果を有効性評価の参考とした。これらの試験の概略を表 2.7.3.1-1に示す。

GO29365試験の第 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を，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を，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。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた試験の概略

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>
海外	GO29365 a)	Ib/II (Roche /Genentech)	再発又は難治性の DLBCL 患者	第 II 相ランダム化パート：非盲検，2 群	80	Arm C 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) b) Arm D リツキシマブ375 mg/m² + ベンダムスチン90 mg/m² (Q3W) b)	有効性(PRA時点における PET-CT を用いた CRR)	5.3.5.1-1 5.3.5.1-2 <評価>
				第 II 相新剤型コホート：非盲検，単群	42	Arm G 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) b)	PK，安全性	
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) b)	有効性(PRA時点における PET-CT を用いた CRR)	5.3.5.2-3 <評価>

CRR：完全奏効割合，Q3W：3 週間ごと，PK：薬物動態，PRA：Primary Response Assessment

a) 有効性評価に用いたパート及びコホートのみを記載

b) 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

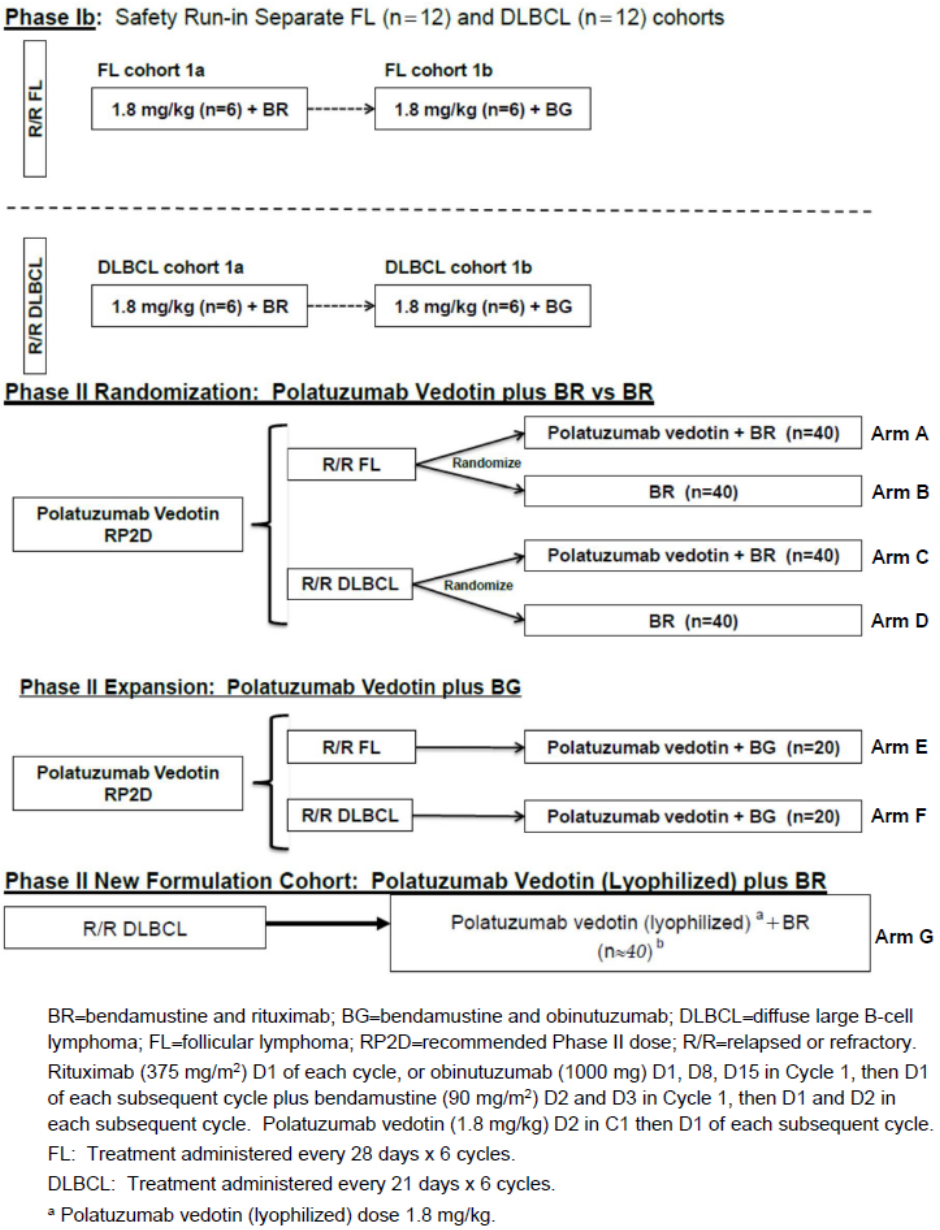
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

2.7.3.1.1.1　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，ベンダムスチン及びオビヌツズマブ併用（Pola + BG）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，再発又は難治性の DLBCL 患者に関する説明を中心に記載する。

図 2.7.3.1.1.1-1　試験デザインの概要（GO29365試験）



BR=bendamustine and rituximab; BG=bendamustine and obinutuzumab; DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma; FL=follicular lymphoma; RP2D=recommended Phase II dose; R/R=relapsed or refractory.
Rituximab (375 mg/m^2) D1 of each cycle, or obinutuzumab (1000 mg) D1, D8, D15 in Cycle 1, then D1 of each subsequent cycle plus bendamustine (90 mg/m^2) D2 and D3 in Cycle 1, then D1 and D2 in each subsequent cycle. Polatuzumab vedotin (1.8 mg/kg) D2 in C1 then D1 of each subsequent cycle.
FL: Treatment administered every 28 days x 6 cycles.
DLBCL: Treatment administered every 21 days x 6 cycles.
[a] Polatuzumab vedotin (lyophilized) dose 1.8 mg/kg.

［5.3.5.1-1 p.4325 の Figure 2 を改変］

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。ベンダムスチン及びリツキシマブ併用（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）及び全生存期間（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 IRC 評価による PET-CT を用いた CRR を治療群ごとに推定し，その正確な95%信頼区間（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。

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 相パートは米国食品医薬品局（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 PK 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）

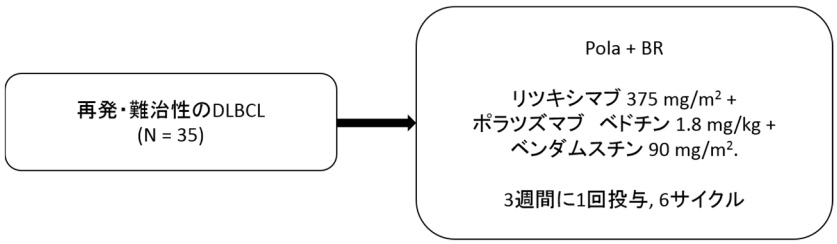
– 本剤の凍結乾燥製剤と BR 療法との併用療法の有効性を評価することを目的として，前治療数 1（すなわち，二次治療）の再発又は難治性の DLBCL 患者 10 例を第 II 相新剤型コホートに追加した。
– DLBCL 患者のコホートで IRC 評価による BORR の解析を追加した。

なお，第6版の改訂はデータカットオフ日（2018年4月30日）以降に実施されたが，DLBCL 患者の BORR（IRC 評価）の解析も総括報告書の中で報告された。

2.7.3.1.1.2　　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。

図 2.7.3.1.1.2-1　試験デザインの概要（JO40762試験）



［5.3.5.2-3 図 9.1.1-1 を再掲］

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。

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）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。

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。このことに伴い，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。

2.7.3.1.2　有効性評価に用いた臨床試験実施計画の比較

有効性評価に用いた臨床試験の試験デザインの要約を表 2.7.3.1.2-1に示す。なお，GO29365試験は有効性の評価に用いた第 II 相ランダム化パートの再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした Pola + BR 群及び BR 群について記載した。

表 2.7.3.1.2-1　有効性評価に用いた臨床試験の試験デザインの要約

	GO29365試験	JO40762試験
相	第 II 相	第 II 相
対象患者	再発又は難治性の DLBCL 患者	再発又は難治性の DLBCL 患者
デザイン	ランダム化，非盲検 実薬対照2群（Pola + BR 群：Pola + BR 療法，BR 群：BR 療法）	非ランダム化，非盲検 単群（Pola + BR 療法）
層別因子	前治療の DOR（12カ月以下，12カ月を超える）	—
用法・用量	Pola + BR 群： 3週間を1サイクルとして， ・本剤：1.8 mg /kg を各サイクル Day 1に点滴静脈内投与（サイクル1のみ Day 2に投与） ・リツキシマブ：375 mg/m^{2}を各サイクル Day 1に点滴静脈内投与 ・ベンダムスチン：90 mg/m^{2}を各サイクル Day 1及び Day 2に点滴静脈内投与（サイクル1のみ Day 2及び Day 3に投与） BR 群： 3週間を1サイクルとして， ・リツキシマブ：375 mg/m^{2}を各サイクル Day 1に点滴静脈内投与 ・ベンダムスチン：90 mg/m^{2}を各サイクル Day 1及び Day 2に点滴静脈内投与（サイクル1のみ Day 2及び Day 3に投与）	3週間を1サイクルとして， ・本剤：1.8 mg /kg を各サイクル Day 1に点滴静脈内投与（サイクル1のみ Day 2に投与） ・リツキシマブ：375 mg/m^{2}を各サイクル Day 1 に点滴静脈内投与 ・ベンダムスチン：90 mg/m^{2}を各サイクル Day 1 及び Day 2に点滴静脈内投与（サイクル1のみ Day 2及び Day 3に投与）
投与期間	最大6サイクル，病勢進行，許容できない毒性発現又は妊娠のいずれかに該当するまで。	最大6サイクル，妊娠，病勢進行，許容できない毒性発現，被験者による中止希望又は主治医が治験継続不適当と判断するまでのいずれかに該当するまで。
予定登録患者数	80例（各群40例）	35例
有効性の主要評価項目及びその定義	PRA 時点の IRC 評価による PET-CT を用いた CRR： IRC 評価による，PRA 時点の評価に基づき CR が得られた被験者の割合	PRA 時点の主治医評価による PET-CT を用いた CRR： 主治医評価による，PRA 時点の評価に基づき CR が得られた被験者の割合
主要評価項目の統計解析方法	Clopper-Pearson 法 CMH カイ二乗検定	Clopper-Pearson 法
有効性の副次評価項目	・PRA 時点の PET-CT を用いて主治医が評価した CRR ・PRA 時点の PET-CT を用いて主治医及び IRC が評価した ORR ・PRA 時点の CT を用いて主治医及び IRC が評価した CRR ・PRA 時点の CT を用いて主治医及び IRC が評価した ORR ・PET-CT を用いて主治医が評価した BORR[a)] ・PET-CT を用いて IRC が評価した BORR，DOR 及び PFS[a)]	・PRA 時点の PET-CT を用いて主治医が評価した ORR ・PRA 時点の CT を用いて主治医が評価した CRR 及び ORR ・PET-CT を用いて主治医が評価した最良総合効果に基づく CRR 及び ORR ・CT を用いて主治医が評価した最良総合効果に基づく CRR 及び ORR ・PET-CT を用いて主治医が評価した DOR ・CT を用いて主治医が評価した DOR ・PET-CT を用いて主治医が評価した PFS 及び EFS[a)] ・CT を用いて主治医が評価した PFS 及び EFS ・OS
有効性の探索的評価項目	・PET-CT を用いて主治医が評価した DOR，PFS 及び EFS[a)] ・OS	—
有効性の評価基準	改変版 Lugano 治療効果判定規準	改変版 Lugano 治療効果判定規準

a) PET-CT を用いて評価するが，PET-CT の結果がない場合は CT の結果で補完した。

1)　対象患者

GO29365試験の第 II 相ランダム化パートの Pola + BR 群及び BR 群では再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とし，JO40762試験でも再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした。なお，両試験の選択基準及び除外基準は表 2.7.3.6-1に示した。

2)　試験デザイン

GO29365試験の第 II 相ランダム化パートではランダム化非盲検2群で実施し，JO40762試験では非ランダム化非盲検単群で実施した。

3)　有効性の主要評価項目

GO29365試験の第 II 相ランダム化パートでは PRA 時点の IRC 評価による PET-CT を用いた CRR とし，JO40762試験では PRA 時点の主治医評価による PET-CT を用いた CRR とした。

4)　有効性の副次評価項目及び探索的評価項目

GO29365試験の第 II 相ランダム化パートでは有効性の主要評価項目，副次評価項目及び探索的評価項目は IRC 及び主治医の評価としたが，JO40762試験は主治医のみの評価とした。また，GO29365試験の第 II 相ランダム化パートでは PRA 時点の ORR 及び CRR を副次評価項目に設定したが，JO40762試験ではこれらに加えて最良総合効果に基づく CRR も副次評価項目に設定した。GO29365試験の第 II 相ランダム化パートでは主治医評価の DOR，PFS 及び EFS と OS は有効性の探索的評価項目として評価したが，JO40762試験ではいずれも副次評価項目として評価した。BORR，DOR，PFS 及び EFS は，GO29365試験では PET-CT を用いて評価したが，JO40762試験では PET-CT を用いた評価に加えて CT を用いた評価も実施した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　GO29365試験

本項では第 II 相ランダム化パートの再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした Pola + BR 群及び BR 群の結果及び第 II 相新剤型コホートの結果を示す。

1)　第 II 相ランダム化パート

GO29365試験の第 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，1:1の割付比で Pola + BR 群又は 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。

データカットオフ時点の有効性成績の要約を表 2.7.3.2.1-1に示す。以下に主な有効性成績の結果を記載する。

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）。

副次評価項目として設定した PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（主治医評価），PET-CT を用いた又は CT を用いた ORR（IRC 評価，主治医評価），CT を用いた CRR（IRC 評価，主治医評価）及び PET-CT を用いた BORR（IRC 評価，主治医評価）はいずれも Pola + BR 群で高く，主要評価項目である PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（IRC 評価）と同様の傾向が認められた。イベントまでの期間も同様に，PET-CT を用いた DOR（IRC 評価）の BR 群に対する Pola + BR 群の層別ハザード比（HR）は0.47（95%CI：0.19～1.14），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）といずれも 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），

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。

探索的評価項目として設定したイベントまでの期間では，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。その他の主治医評価による PET-CT を用いた DOR，PFS 及び EFS も BR 群に対する Pola + BR 群の層別 HR はそれぞれ0.44（95%CI：0.20～0.95），0.34（95%CI：0.20～0.57），0.30（95%CI：0.18～0.50）と Pola + BR 群で延長が認められた。

表 2.7.3.2.1-1　有効性成績の要約（GO29365試験，第 II 相ランダム化パート）

	Pola + BR 群 N = 40	BR 群 N = 40
主要評価項目		
PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（IRC 評価） n (%) (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)
副次評価項目		
PRA 時点の PET-CT を用いた ORR（IRC 評価） n (%) (ORR の95% CI) Δ (95% CI)	 18 (45.0%) (29.3, 61.5) 27.5 (7.2, 45.0)	 7 (17.5%) (7.3, 32.8)
PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（主治医評価） n (%) (CRR の95% CI) Δ (95% CI)	 17 (42.5%) (27.0, 59.1) 27.5 (7.7, 44.7)	 6 (15.0%) (5.7, 29.8)
PRA 時点の PET-CT を用いた ORR（主治医評価） n (%) (ORR の95% CI) Δ (95% CI)	 19 (47.5%) (31.5, 63.9) 30.0 (9.5, 47.4)	 7 (17.5%) (7.3, 32.8)
PRA 時点の CT を用いた CRR（IRC 評価） n (%) (CRR の95% CI) Δ (95% CI)	 9 (22.5%) (10.8, 38.5) 20.0 (5.5, 35.1)	 1 (2.5%) (0.1, 13.2)
PRA 時点の CT を用いた ORR（IRC 評価） n (%) (ORR の95% CI) Δ (95% CI)	 17 (42.5%) (27.0, 59.1) 27.5 (7.7, 44.7)	 6 (15.0%) (5.7, 29.8)
PRA 時点の CT を用いた CRR（主治医評価） n (%) (CRR の95% CI) Δ (95% CI)	 8 (20.0%) (9.1, 35.7) 15.0 (0.1, 30.2)	 2 (5.0%) (0.6, 16.9)
PRA 時点の CT を用いた ORR（主治医評価） n (%) (ORR の95% CI) Δ (95% CI)	 18 (45.0%) (29.3, 61.5) 30.0 (9.9, 47.1)	 6 (15.0%) (5.7, 29.8)
PET-CT を用いた BORR（IRC 評価）[a)] n (%) (BORR の95% CI) Δ (95% CI)	 25 (62.5%) (45.8, 77.3) 37.5 (15.8, 54.6)	 10 (25.0%) (12.7, 41.2)
PET-CT を用いた BORR（主治医評価）[a)] n (%) (BORR の95% CI) Δ (95% CI)	 28 (70.0%) (53.5, 83.4) 37.5 (15.6, 54.7)	 13 (32.5%) (18.6, 49.1)
PET-CT を用いた DOR（IRC 評価）[a)] イベント数/奏効例，n (%) DOR 中央値 (95% CI) 層別 HR (95% CI)	 13/25 (52.0%) 12.6 (7.2, NE) 0.47 (0.19, 1.14)	 8/10 (80.0%) 7.7 (4.0, 18.9)
PET-CT を用いた PFS（IRC 評価）[a)] イベント数，n (%) PFS 中央値 (95% CI) 層別 HR (95% CI)	 25 (62.5%) 9.5 (6.2, 13.9) 0.36 (0.21, 0.63)	 32 (80.0%) 3.7 (2.1, 4.5)

	Pola + BR 群 N = 40	BR 群 N = 40
探索的評価項目		
PET-CT を用いた DOR（主治医評価）[a)] イベント数/奏効例，n (%) DOR 中央値 (95% CI) 層別 HR (95% CI)	 17/28 (60.7%) 10.3 (5.6, NE) 0.44 (0.20, 0.95)	 11/13 (84.6%) 4.1 (2.6, 12.7)
PET-CT を用いた PFS（主治医評価）[a)] イベント数，n (%) PFS 中央値 (95% CI) 層別 HR (95% CI)	 27 (67.5%) 7.6 (6.0, 17.0) 0.34 (0.20, 0.57)	 35 (87.5%) 2.0 (1.5, 3.7)
PET-CT を用いた EFS（主治医評価）[a)] イベント数，n (%) EFS 中央値 (95% CI) 層別 HR (95% CI)	 29 (72.5%) 6.4 (4.0, 11.1) 0.30 (0.18, 0.50)	 38 (95.0%) 2.0 (1.5, 3.1)
OS イベント数，n (%) OS 中央値 (95% CI) 層別 HR (95% CI)	 23 (57.5%) 12.4 (9.0, NE) 0.42 (0.24, 0.75)	 28 (70.0%) 4.7 (3.7, 8.3)

NE：推定不能

a) PET-CT を用いて評価するが，PET-CT の結果がない場合は CT の結果で補完した。

［5.3.5.1-1 Table 17, Table 18, t_ef_rs_CRPET_rBRDL_IT, Table 19, t_ef_rs_CRIRC_rBRDL_IT, Table 20, Table 21, t_ef_rs_PRA_rBRDL_IT, Table 22, Table 23, Table 24, Table 25, Table 26, Table 27, Table 28, Table 29 を改変］

2)　第 II 相新剤型コホート

GO29365試験の第 II 相新剤型コホートでは再発又は難治性の DLBCL 患者42例が登録され，全例が有効性の解析対象として取り扱われた。2019年3月15日のデータカットオフ時点のフォローアップ期間の中央値は8.4カ月であった。

データカットオフ時点の有効性成績の要約を表 2.7.3.2.1-2に示す。以下に主な有効性成績の結果を記載する。

PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（IRC 評価）は33.3%（95%CI：19.6～49.6%），PRA 時点の PET-CT を用いた ORR（IRC 評価）は35.7%（95%CI：21.6～52.0%）であった。PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（主治医評価）は31.0%（95%CI：17.6～47.1%），PRA 時点の PET-CT を用いた ORR（主治医評価）は40.5%（95%CI：25.6～56.7%）であった。PFS 中央値（IRC 評価）は5.5カ月（95%CI：3.5～7.0カ月），PFS 中央値（主治医評価）は5.1カ月（95%CI：2.1～6.7カ月），OS 中央値は9.1カ月（95%CI：6.0カ月～推定不能）であった。

表 2.7.3.2.1-2　有効性成績の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

副次評価項目	
PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（IRC 評価） n (%) (CRR の95% CI)	 14 (33.3%) (19.6, 49.6)
PRA 時点の PET-CT を用いた ORR（IRC 評価） n (%) (ORR の95% CI)	 15 (35.7%) (21.6, 52.0)
PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（主治医評価） n (%) (CRR の95% CI)	 13 (31.0%) (17.6, 47.1)
PRA 時点の PET-CT を用いた ORR（主治医評価） n (%) (ORR の95% CI)	 17 (40.5%) (25.6, 56.7)
PRA 時点の CT を用いた CRR（IRC 評価） n (%) (CRR の95% CI)	 4 (9.5%) (2.7, 22.6)
PRA 時点の CT を用いた ORR（IRC 評価） n (%) (ORR の95% CI)	 13 (31.0%) (17.6, 47.1)

PRA 時点の CT を用いた CRR（主治医評価） n (%) (CRR の95% CI)	 4 (9.5%) (2.7, 22.6)
PRA 時点の CT を用いた ORR（主治医評価） n (%) (ORR の95% CI)	 16 (38.1%) (23.6, 54.4)
PET-CT を用いた BORR（IRC 評価）a) n (%) (BORR の95% CI)	 20 (47.6%) (32.0, 63.6)
PET-CT を用いた BORR（主治医評価）a) n (%) (BORR の95% CI)	 21 (50.0%) (34.2, 65.8)
PET-CT を用いた DOR（IRC 評価）a) イベント数/奏効例，n (%) DOR 中央値 (95% CI)	 8/20 (40.0%) 5.5 (3.7, NE)
PET-CT を用いた PFS（IRC 評価）a) イベント数，n (%) PFS 中央値 (95% CI)	 28 (66.7%) 5.5 (3.5, 7.0)
探索的評価項目	
PET-CT を用いた DOR（主治医評価）a) イベント数/奏効例，n (%) DOR 中央値 (95% CI)	 9/21 (42.9%) 5.1 (4.6, NE)
PET-CT を用いた PFS（主治医評価）a) イベント数，n (%) PFS 中央値 (95% CI)	 29 (69.0%) 5.1 (2.1, 6.7)
PET-CT を用いた EFS（主治医評価）a) イベント数，n (%) EFS 中央値 (95% CI)	 30 (71.4%) 5.1 (2.1, 6.7)
OS イベント数，n (%) OS 中央値 (95% CI)	 20 (47.6%) 9.1 (6.0, NE)

NE：推定不能

a) PET-CT を用いて評価するが，PET-CT の結果がない場合は CT の結果で補完した。

［5.3.5.1-2 Table 33, Table 34, Table 35, Table 36, Table 37, Table 38, Table 39, Table 40, Table 41, Table 42, Table 43, Table 44 を改変］

2.7.3.2.2　JO40762試験

JO40762試験では再発又は難治性の DLBCL 患者35例が登録され，全例が有効性の解析対象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。

データカットオフ時点の有効性成績の要約を表 2.7.3.2.2-1に示す。以下に主な有効性成績の結果を記載する。

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

PRA 時点の CT を用いた CRR（主治医評価）は31.4%（95%CI：16.9～49.3%），ORR は42.9%（95%CI：26.3～60.7%）であった。

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

PET-CT で評価した 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 で評価した 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。

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 2.7.3.2.2-1　有効性成績の要約（JO40762試験）

主要評価項目	
PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（主治医評価） n (%) (CRR の95% CI)	 12 (34.3%) (19.1, 52.2)
副次評価項目	
PRA 時点の PET-CT を用いた ORR（主治医評価） n (%) (ORR の95% CI)	 15 (42.9%) (26.3, 60.7)
PRA 時点の CT を用いた CRR（主治医評価） n (%) (CRR の95% CI)	 11 (31.4%) (16.9, 49.3)
PRA 時点の CT を用いた ORR（主治医評価） n (%) (ORR の95% CI)	 15 (42.9%) (26.3, 60.7)
最良総合効果に基づく PET-CT を用いた CRR（主治医評価） n (%) (CRR の95% CI)	 15 (42.9%) (26.3, 60.7)
PET-CT を用いた BORR（主治医評価） n (%) (BORR の95% CI)	 25 (71.4%) (53.7, 85.4)
最良総合効果に基づく CT を用いた CRR（主治医評価） n (%) (CRR の95% CI)	 14 (40.0%) (23.9, 57.9)
CT を用いた BORR（主治医評価） n (%) (BORR の95% CI)	 26 (74.3%) (56.7, 87.5)
PET-CT を用いた DOR（主治医評価） イベント数/奏効例，n (%) DOR 中央値 (95% CI)	 10/25 (40.0%) 6.6 (3.9, NE)
CT を用いた DOR（主治医評価） イベント数/奏効例，n (%) DOR 中央値 (95% CI)	 11/26 (42.3%) NE (3.3, NE)
PET-CT を用いた PFS（主治医評価）[a)] イベント数，n (%) PFS 中央値 (95% CI)	 20 (57.1%) 5.2 (3.6, NE)
CT を用いた PFS（主治医評価） イベント数，n (%) PFS 中央値 (95% CI)	 20 (57.1%) 5.2 (4.2, NE)
PET-CT を用いた EFS（主治医評価）[a)] イベント数，n (%) EFS 中央値 (95% CI)	 23 (65.7%) 5.1 (3.6, 6.3)
CT を用いた EFS（主治医評価） イベント数，n (%) EFS 中央値 (95% CI)	 23 (65.7%) 5.1 (3.8, 6.3)
OS イベント数，n (%) OS 中央値 (95% CI)	 12 (34.3%) NE (8.4, NE)

NE：推定不能

a) PET-CT を用いて評価するが，PET-CT の結果がない場合は CT の結果で補完した。

［5.3.5.2-3 表 11.4.1.1-1, Table 15.2-5, 表 11.4.1.1-2, Table 15.2-7, 表 11.4.1.2-1, Table 15.2-13, 表 11.4.1.3-1, Table 15.2-11, 表 11.4.1.4-1, Table 15.2-15, 表 11.4.1.5-1を改変］

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では 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 患者を対象とした Pola + BR 群及び BR 群の結果及び JO40726試験の結果を示す。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　人口統計学的特性及びベースライン時特性

1)　人口統計学的特性

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を表 2.7.3.3.1.1-1に示す。

a.　GO29365 試験

GO29365試験の第 II 相ランダム化パートの年齢中央値は 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。

b.　JO40762 試験

JO40762試験の35例では，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。

表 2.7.3.3.1.1-1　人口統計学的特性（GO29365試験，JO40762試験）

	GO29365試験（第 II 相ランダム化パート）		JO40762試験
	Pola＋BR 群 N = 40	BR 群 N = 40	Pola＋BR 群 N = 35
年齢（歳）			
中央値	67.0	71.0	71.0
範囲	33～86	30～84	46～86
65歳以上	23 (57.5%)	26 (65.0%)	25 (71.4%)
性別			
男性	28 (70.0%)	25 (62.5%)	22 (62.9%)
女性	12 (30.0%)	15 (37.5%)	13 (37.1%)
人種			
白人	26 (65.0%)	31 (77.5%)	—
アジア人	6 (15.0%)	4 (10.0%)	35 (100.0%)
米国インディアン又はアラスカ原住民	0	1 (2.5%)	—
黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (7.5%)	0	—
不明	5 (12.5%)	4 (10.0%)	—
民族			
非ヒスパニック系又は非ラテン系	35 (87.5%)	36 (90.0%)	35 (100.0%)
ヒスパニック系又はラテン系	1 (2.5%)	1 (2.5%)	—
不明，報告なし	4 (10.0%)	3 (7.5%)	—
体重（kg）			
平均値	76.1	70.1	58.6
標準偏差	19.0	13.9	13.6

［5.3.5.1-1 t_dm_bsch_BRDL_IT, 5.3.5.2-3 表 11.2-1 を改変］

2)　ベースライン時の疾患特性

GO29365試験の第 II 相ランダム化パート及び JO40762試験のベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3.1.1-2に示す。

a.　GO29365 試験

GO29365試験の第 II 相ランダム化パートの Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（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）: 活性化 B 細胞（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%］）。登録時の国際予後指標（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。

b.　JO40762 試験

JO40762試験の35例では 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: 胚中心 B 細胞（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。

表 2.7.3.3.1.1-2　ベースライン時の疾患特性（GO29365試験，JO40762試験）

	GO29365試験（第 II 相ランダム化パート）		JO40762試験
	Pola + BR 群 N = 40	BR 群 N = 40	Pola + BR 群 N = 35
ECOG PS			
0	12 (30.0%)	17 (42.5%)	23 (65.7%)
1	21 (52.5%)	14 (35.0%)	9 (25.7%)
2	6 (15.0%)	8 (20.0%)	3 (8.6%)
不明	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0
造血幹細胞移植不適合の主な理由 a)			
年齢	13 (32.5%)	19 (47.5%)	23 (65.7%)
併存症	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0
過去の造血幹細胞移植失敗	10 (25.0%)	6 (15.0%)	3 (8.6%)
サルベージ療法の有効性不十分	12 (30.0%)	9 (22.5%)	6 (17.1%)
その他	2 (5.0%)	1 (2.5%)	0
患者が移植を拒否	2 (5.0%)	2 (5.0%)	3 (8.6%)
PS	0	2 (5.0%)	0
初回 DLBCL 診断からの登録までの期間（月）b)			
中央値	20.4	14.0	20.4
範囲	4～392	6～207	1.5～240.1
組織型			N = 32
DLBCL, NOS: ABC 型	19 (47.5%)	19 (47.5%)	13 (40.6%)
DLBCL, NOS: GCB 型	15 (37.5%)	17 (42.5%)	14 (43.8%)
DLBCL, NOS	4 (10.0%)	4 (10.0%)	5 (15.6%)
FL	1 (2.5%)	0	0
バーキットリンパ腫	1 (2.5%)	0	0
登録時の Ann Arbor 分類			
Stage I	2 (5.0%)	0	4 (11.4%)
Stage II	4 (10.0%)	4 (10.0%)	7 (20.0%)
Stage III	10 (25.0%)	8 (20.0%)	7 (20.0%)
Stage IV	24 (60.0%)	28 (70.0%)	17 (48.6%)
抗リンパ腫化学療法の実施数			
1	11 (27.5%)	12 (30.0%)	12 (34.3%)
2	11 (27.5%)	9 (22.5%)	8 (22.9%)
3以上	18 (45.0%)	19 (47.5%)	15 (42.9%)
骨髄移植の実施歴			
あり	10 (25.0%)	6 (15.0%)	4 (11.4%)
なし	30 (75.0%)	34 (85.0%)	31 (88.6%)
手術療法の実施歴			
あり	16 (40.0%)	16 (40.0%)	3 (8.6%)
なし	24 (60.0%)	24 (60.0%)	32 (91.4%)
放射線療法の実施歴			
あり	11 (27.5%)	10 (25.0%)	10 (28.6%)
なし	29 (72.5%)	30 (75.0%)	25 (71.4%)
登録時の IPI スコア			
0～1 (low)	9 (22.5%)	3 (7.5%)	3 (8.6%)
2 (low-intermediate)	9 (22.5%)	8 (20.0%)	14 (40.0%)
3 (high-intermediate)	13 (32.5%)	12 (30.0%)	10 (28.6%)
4～5 (high)	9 (22.5%)	17 (42.5%)	8 (22.9%)

a) JO40762 試験は複数の理由がある場合，主な理由のみを集計した。

b) JO40762 試験は診断から Day 1 までの期間。

［5.3.5.1-1 Table 12, t_dm_bsch_BRDL_IT, t_mh_nhl_BRDL_IT, t_mh_prog_BRDL_IT, 5.3.5.2-3 表 11.2-2 及び Listing 16.2-12 を改変］

2.7.3.3.1.2　患者の内訳・投与状況

1)　GO29365 試験

GO29365試験の第 II 相ランダム化パートでは再発又は難治性の DLBCL 患者80例がランダム化され Pola + BR 群及び BR 群に40例ずつ割付けられた。これらのうち，Pola + BR 群の1例が

治験薬投与開始時に適格基準不適合のため，BR 群の1例が病勢進行に伴う試験中止のため治験薬が投与されなかったことから，治験薬投与例（安全性解析対象例）は両群とも39例であった。データカットオフ時点で全例が治験薬投与を完了しており，Pola + BR 群の11例（27.5%）及び BR 群の4例（10.0%）が生存しており，追跡調査中であった。治験中止理由の内訳を表 2.7.3.3.1.2-1に示す。両群とも主な中止理由は死亡であった。

表 2.7.3.3.1.2-1　治験中止理由の内訳（GO29365試験）

	Pola + BR 群 N = 40	BR 群 N = 40
中止例	29 (72.5%)	36 (90.0%)
死亡	23 (57.5%)	28 (70.0%)
その他	1 (2.5%)	0
治験責任医師判断	0	1 (2.5%)
病勢進行	0	2 (5.0%)
同意撤回	5 (12.5%)	5 (12.5%)

［5.3.5.1-1 t_ds_BRDL_IT を改変］

2)　JO40762 試験

JO40762試験では再発又は難治性の DLBCL 患者35例が登録され，全例に治験薬が投与され，35例全例を安全性解析対象集団，Intent To Treat（ITT）と取り扱った。

データカットオフ時点で全例が治験薬投与を完了しており，治験薬投与中止理由は，本剤，リツキシマブ及びベンダムスチンのいずれも病勢進行が最も多かった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-1参照）。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　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 2.7.3.3.2.1-1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。

表 2.7.3.3.2.1-1　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（%）	16 (40.0%)	7 (17.5%)	9 (22.5%)	1 (2.5%)
（CRR の95% CI）	(24.9, 56.7)	(7.3, 32.8)	(10.8, 38.5)	(0.1, 13.2)
Δ (95% CI)	22.5 (2.6, 40.2)		20.0 (5.5, 35.1)	
P 値（CMH カイ二乗検定）	0.0261		–	

［5.3.5.1-1 Table 17，t_ef_rs_CRIRC_rBRDL_IT を改変］

表 2.7.3.3.2.1-2　PRA 時点の CRR の要約（GO29365試験，主治医評価）

	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)	17 (42.5%) (27.0, 59.1) 27.5 (7.7, 44.7)	6 (15.0%) (5.7, 29.8)	8 (20.0%) (9.1, 35.7) 15.0 (0.1, 30.2)	2 (5.0%) (0.6, 16.9)

［5.3.5.1-1 t_ef_rs_CRPET_rBRDL_IT，Table 21 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。

a.　PRA 時点の CRR

PRA 時点の CRR（主治医評価）の要約を表 2.7.3.3.2.1-3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。PRA 時点の CT を用いた CRR（主治医評価）は31.4%（95%CI：16.9～49.3%）であった。

表 2.7.3.3.2.1-3　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］

b.　最良総合効果に基づく CRR

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。

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 2.7.3.3.2.1-4　最良総合効果に基づく 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)	15 (42.9%) (26.3, 60.7)	14 (40.0%) (23.9, 57.9)

［5.3.5.2-3 表 11.4.1.1-2, Table 15.2-7 を改変］

2.7.3.3.2.2　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 2.7.3.3.2.2-1に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.2-1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。

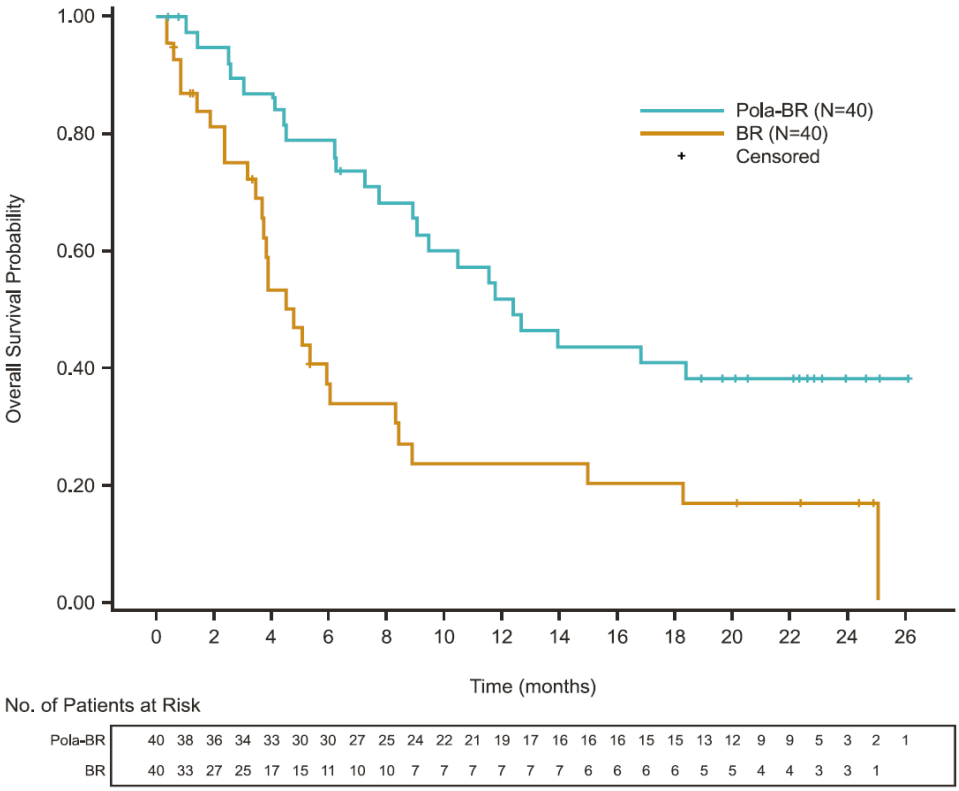
表 2.7.3.3.2.2-1　OS の要約（GO29365試験）

	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 2.7.3.3.2.2-1　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 2.7.3.3.2.2-2に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.2-2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。

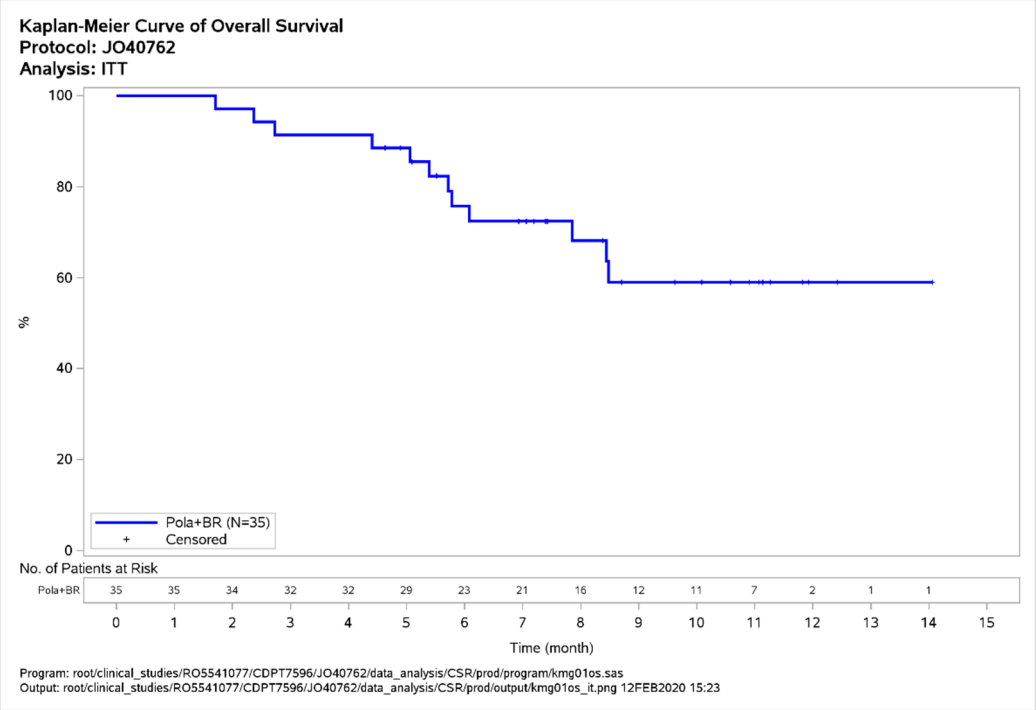
表 2.7.3.3.2.2-2　OS の要約（JO40762試験）

	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 2.7.3.3.2.2-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（JO40762試験）



［5.3.5.2-3 図 11.4.1.5-1 を再掲］

2.7.3.3.2.3　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 2.7.3.3.2.3-1に示す。また，PET-CT を用いた PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.3-1に示す。

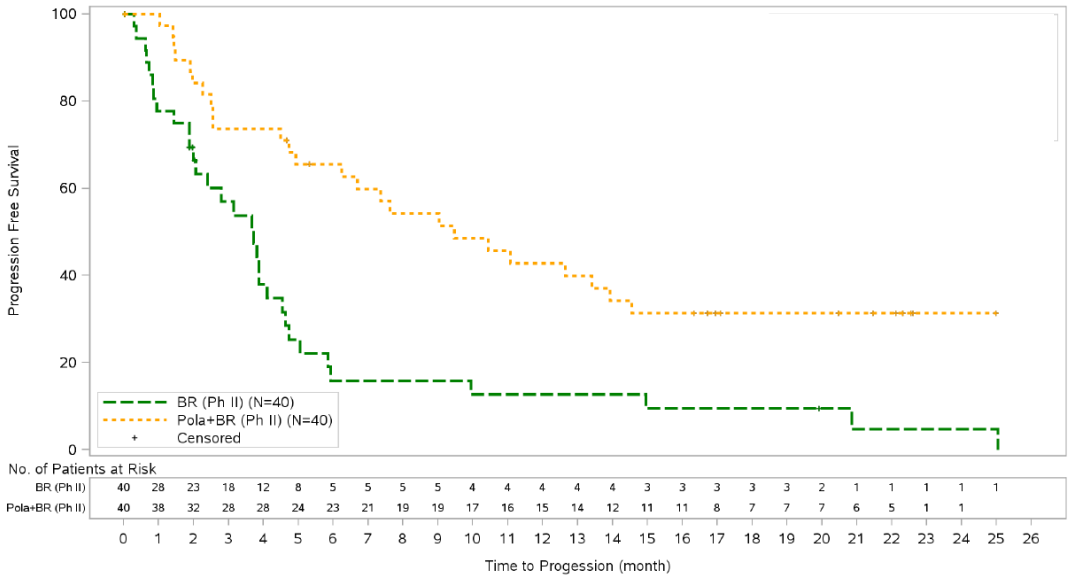
PET-CT を用いた PFS（IRC 評価）の BR 群に対する Pola + BR 群の層別 HR は0.36（95%CI：0.21～0.63）であり，Pola + BR 群で延長が認められた。PET-CT を用いた PFS（IRC 評価）中央値は Pola + BR 群が9.5カ月（95%CI：6.2～13.9カ月），BR 群が3.7カ月（95%CI：2.1～4.5カ月）であった。PET-CT を用いた PFS（主治医評価）の BR 群に対する Pola + BR 群の層別 HR は0.34（95%CI：0.20～0.57）であり，IRC 評価と同様の傾向が認められた。

表 2.7.3.3.2.3-1　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 2.7.3.3.2.3-1　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 2.7.3.3.2.3-2に示す。また，PET-CT を用いた PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.3-2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。

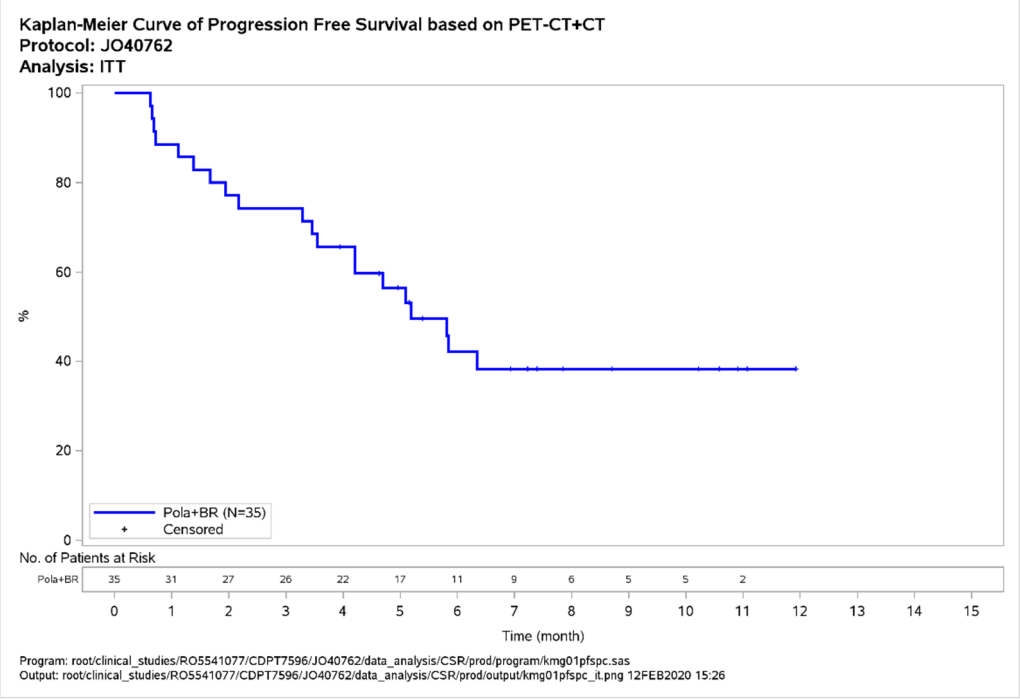
表 2.7.3.3.2.3-2　PFS の要約（JO40762試験，主治医評価）

	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 (%) PFS 中央値 (95% CI)	20 (57.1%) 5.2 (3.6, NE)	20 (57.1%) 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 2.7.3.3.2.3-2　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］

2.7.3.3.2.4　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。IRC 評価による結果の要約を表 2.7.3.3.2.4-1に，主治医評価による結果の要約を表 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。

表 2.7.3.3.2.4-1　PRA 時点の ORR 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
奏効例 (%) (ORR の95% CI)	18 (45.0%) (29.3, 61.5)	7 (17.5%) (7.3, 32.8)	17 (42.5%) (27.0, 59.1)	6 (15.0%) (5.7, 29.8)
Δ (95% CI)	27.5 (7.2, 45.0)		27.5 (7.7, 44.7)	

［5.3.5.1-1 Table 18，Table 20 を改変］

表 2.7.3.3.2.4-2　PRA 時点の ORR の要約（GO29365試験，主治医評価）

	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
奏効例 (%) (ORR の95% CI) Δ (95% CI)	19 (47.5%) (31.5, 63.9) 30.0 (9.5, 47.4)	7 (17.5%) (7.3, 32.8)	18 (45.0%) (29.3, 61.5) 30.0 (9.9, 47.1)	6 (15.0%) (5.7, 29.8)

［5.3.5.1-1 Table 19，t_ef_rs_PRA_rBRDL_IT を改変］

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。

表 2.7.3.3.2.4-3　PRA 時点の ORR 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
奏効例 (%) (ORR の95% CI)	15 (42.9%) (26.3, 60.7)	15 (42.9%) (26.3, 60.7)

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

2.7.3.3.2.5　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。これらの結果の要約を表 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。

表 2.7.3.3.2.5-1　PET-CT を用いた BORR 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
奏効例 (%) (BORR の95% CI) Δ (95% CI)	25 (62.5%) (45.8, 77.3) 37.5 (15.8, 54.6)	10 (25.0%) (12.7, 41.2)	28 (70.0%) (53.5, 83.4) 37.5 (15.6, 54.7)	13 (32.5%) (18.6, 49.1)

［5.3.5.1-1 Table 22，Table 23 を改変］

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。

表 2.7.3.3.2.5-2　BORR 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
奏効例 (%) (BORR の95% CI)	25 (71.4%) (53.7, 85.4)	26 (74.3%) (56.7, 87.5)

［5.3.5.2-3 表 11.4.1.1-2, Table 15.2-7 を改変］

2.7.3.3.2.6　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。

表 2.7.3.3.2.6-1　PET-CT を用いた DOR 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/奏効例，n (%)	13/25 (52.0%)	8/10 (80.0%)	17/28 (60.7%)	11/13 (84.6%)
DOR 中央値 (95% CI)	12.6 (7.2, NE)	7.7 (4.0, 18.9)	10.3 (5.6, NE)	4.1 (2.6, 12.7)
層別 HR (95% CI)	0.47 (0.19, 1.14)		0.44 (0.20, 0.95)	

NE：推定不能

［5.3.5.1-1 Table 24，Table 26 を改変］

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。

表 2.7.3.3.2.6-2　DOR 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/奏効例，n (%)	10/25 (40.0%)	11/26 (42.3%)
DOR 中央値 (95% CI)	6.6 (3.9, NE)	NE (3.3, NE)

NE：推定不能

［5.3.5.2-3 表 11.4.1.2-1, Table 15.2-13 を改変］

2.7.3.3.2.7　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。

表 2.7.3.3.2.7-1　PET-CT を用いた EFS の要約（GO29365試験，主治医評価）

	Pola + BR 群 N = 40	BR 群 N = 40
イベント数，n (%)	29 (72.5%)	38 (95.0%)
EFS 中央値 (95% CI)	6.4 (4.0, 11.1)	2.0 (1.5, 3.1)
層別 HR (95% CI)	0.30 (0.18, 0.50)	

［5.3.5.1-1 Table 28 を改変］

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。

表 2.7.3.3.2.7-2　EFS 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 (%)	23 (65.7%)	23 (65.7%)
EFS 中央値 (95% CI)	5.1 (3.6, 6.3)	5.1 (3.8, 6.3)

［5.3.5.2-3 表 11.4.1.4-1, Table 15.2-15 を改変］

2.7.3.3.2.8　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）への被験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）。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

1)　GO29365 試験

GO29365試験の第 II 相ランダム化パートでは，前治療数及び前治療の反応性に基づく PRA 時点の PET-CT を用いた CRR 及び ORR（IRC 評価），PET-CT を用いた BORR（IRC 評価）の

部分集団解析及び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 PET-CT を用いた PFS（IRC 評価及び主治医評価）及び OS の部分集団解析を実施した。

PRA 時点の PET-CT を用いた CRR 及び ORR（IRC 評価）の部分集団解析結果を表 2.7.3.3.3-1に，PET-CT を用いた PFS（IRC 評価）の部分集団解析結果を図 2.7.3.3.3-1に，PET-CT を用いた PFS（主治医評価）の部分集団解析結果を図 2.7.3.3.3-2に，OS の部分集団解析結果を図 2.7.3.3.3-3に示す。なお，PET-CT を用いた BORR（IRC 評価）及び CT を用いた BORR（IRC 評価）の部分集団解析結果はそれぞれ5.3.5.3-1 onct05p_IT_GO29365及び onct05c_IT_GO29365に示した。

PRA 時点の PET-CT を用いた CRR 及び ORR（IRC 評価）では，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。

また，PET-CT を用いた PFS（IRC 評価及び主治医評価）及び OS のいずれも，各部分集団の BR 群に対する Pola + BR 群の HR の点推定値は1を下回り，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。

表 2.7.3.3.3-1　PRA 時点の PET-CT を用いた CRR 及び ORR の部分集団解析結果（GO29365試験，第 II 相ランダム化パート，IRC 評価）

Response at PRA based on PET-CT by Subgroup
Protocol: GO29365
Analysis: Intent-to-Treat Subjects

			Pola+BR (Ph II) (N=40)			BR (Ph II) (N=40)		
			Patients	Response		Patients	Response	
Name	Level	Response	n (%)	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)	n (%)	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
All	n/a	Responders	40 (100.0%)	18 (45.0%)	(29.26, 61.51)	40 (100.0%)	7 (17.5%)	(7.34, 32.78)
		CR	40 (100.0%)	16 (40.0%)	(24.86, 56.67)	40 (100.0%)	7 (17.5%)	(7.34, 32.78)
		PR	40 (100.0%)	2 (5.0%)	(0.61, 16.92)	40 (100.0%)	0 (0.0%)	(0.00, 8.81)
		SD	40 (100.0%)	6 (15.0%)	(5.71, 29.84)	40 (100.0%)	1 (2.5%)	(0.06, 13.16)
		PD	40 (100.0%)	7 (17.5%)	(7.34, 32.78)	40 (100.0%)	6 (15.0%)	(5.71, 29.84)
		NE	40 (100.0%)	9 (22.5%)	(10.84, 38.45)	40 (100.0%)	26 (65.0%)	(48.32, 79.37)
		Missing	40 (100.0%)	0 (0.0%)	(0.00, 8.81)	40 (100.0%)	0 (0.0%)	(0.00, 8.81)
Line of prior therapy	1	Responders	11 (27.5%)	8 (72.7%)	(39.03, 93.98)	12 (30.0%)	2 (16.7%)	(2.09, 48.41)
		CR	11 (27.5%)	7 (63.6%)	(30.79, 89.07)	12 (30.0%)	2 (16.7%)	(2.09, 48.41)
		PR	11 (27.5%)	1 (9.1%)	(0.23, 41.28)	12 (30.0%)	0 (0.0%)	(0.00, 26.46)
		SD	11 (27.5%)	0 (0.0%)	(0.00, 28.49)	12 (30.0%)	0 (0.0%)	(0.00, 26.46)
		PD	11 (27.5%)	0 (0.0%)	(0.00, 28.49)	12 (30.0%)	2 (16.7%)	(2.09, 48.41)
		NE	11 (27.5%)	3 (27.3%)	(6.02, 60.97)	12 (30.0%)	8 (66.7%)	(34.89, 90.08)
		Missing	11 (27.5%)	0 (0.0%)	(0.00, 28.49)	12 (30.0%)	0 (0.0%)	(0.00, 26.46)
	2	Responders	11 (27.5%)	5 (45.5%)	(16.75, 76.62)	9 (22.5%)	2 (22.2%)	(2.81, 60.01)
		CR	11 (27.5%)	4 (36.4%)	(10.93, 69.21)	9 (22.5%)	2 (22.2%)	(2.81, 60.01)

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/onct05prap.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/onct05prap_IT_GO29365.out
04FEB2020 18:46

Response at PRA based on PET-CT by Subgroup
Protocol: GO29365
Analysis: Intent-to-Treat Subjects

			Pola+BR (Ph II) (N=40)			BR (Ph II) (N=40)		
			Patients	Response		Patients	Response	
Name	Level	Response	n (%)	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)	n (%)	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Line of prior therapy	2	PR	11 (27.5%)	1 (9.1%)	(0.23, 41.28)	9 (22.5%)	0 (0.0%)	(0.00, 33.63)
		SD	11 (27.5%)	1 (9.1%)	(0.23, 41.28)	9 (22.5%)	1 (11.1%)	(0.28, 48.25)
		PD	11 (27.5%)	3 (27.3%)	(6.02, 60.97)	9 (22.5%)	1 (11.1%)	(0.28, 48.25)
		NE	11 (27.5%)	2 (18.2%)	(2.28, 51.78)	9 (22.5%)	5 (55.6%)	(21.20, 86.30)
		Missing	11 (27.5%)	0 (0.0%)	(0.00, 28.49)	9 (22.5%)	0 (0.0%)	(0.00, 33.63)
	3 -	Responders	18 (45.0%)	5 (27.8%)	(9.69, 53.48)	19 (47.5%)	3 (15.8%)	(3.38, 39.58)
		CR	18 (45.0%)	5 (27.8%)	(9.69, 53.48)	19 (47.5%)	3 (15.8%)	(3.38, 39.58)
		PR	18 (45.0%)	0 (0.0%)	(0.00, 18.53)	19 (47.5%)	0 (0.0%)	(0.00, 17.65)
		SD	18 (45.0%)	5 (27.8%)	(9.69, 53.48)	19 (47.5%)	0 (0.0%)	(0.00, 17.65)
		PD	18 (45.0%)	4 (22.2%)	(6.41, 47.64)	19 (47.5%)	3 (15.8%)	(3.38, 39.58)
		NE	18 (45.0%)	4 (22.2%)	(6.41, 47.64)	19 (47.5%)	13 (68.4%)	(43.45, 87.42)
		Missing	18 (45.0%)	0 (0.0%)	(0.00, 18.53)	19 (47.5%)	0 (0.0%)	(0.00, 17.65)

Response at PRA based on PET-CT by Subgroup
Protocol: GO29365
Analysis: Intent-to-Treat Subjects

			Pola+BR (Ph II) (N=40)			BR (Ph II) (N=40)		
			Patients	Response		Patients	Response	
Name	Level	Response	n (%)	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)	n (%)	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Refractory to prior anti-lymphoma therapy	Non-refractory	Responders	10 (25.0%)	9 (90.0%)	(55.50, 99.75)	6 (15.0%)	2 (33.3%)	(4.33, 77.72)
		CR	10 (25.0%)	8 (80.0%)	(44.39, 97.48)	6 (15.0%)	2 (33.3%)	(4.33, 77.72)
		PR	10 (25.0%)	1 (10.0%)	(0.25, 44.50)	6 (15.0%)	0 (0.0%)	(0.00, 45.93)
		SD	10 (25.0%)	0 (0.0%)	(0.00, 30.85)	6 (15.0%)	1 (16.7%)	(0.42, 64.12)
		PD	10 (25.0%)	0 (0.0%)	(0.00, 30.85)	6 (15.0%)	0 (0.0%)	(0.00, 45.93)
		NE	10 (25.0%)	1 (10.0%)	(0.25, 44.50)	6 (15.0%)	3 (50.0%)	(11.81, 88.19)
		Missing	10 (25.0%)	0 (0.0%)	(0.00, 30.85)	6 (15.0%)	0 (0.0%)	(0.00, 45.93)
	Refractory	Responders	30 (75.0%)	9 (30.0%)	(14.73, 49.40)	34 (85.0%)	5 (14.7%)	(4.95, 31.06)
		CR	30 (75.0%)	8 (26.7%)	(12.28, 45.89)	34 (85.0%)	5 (14.7%)	(4.95, 31.06)

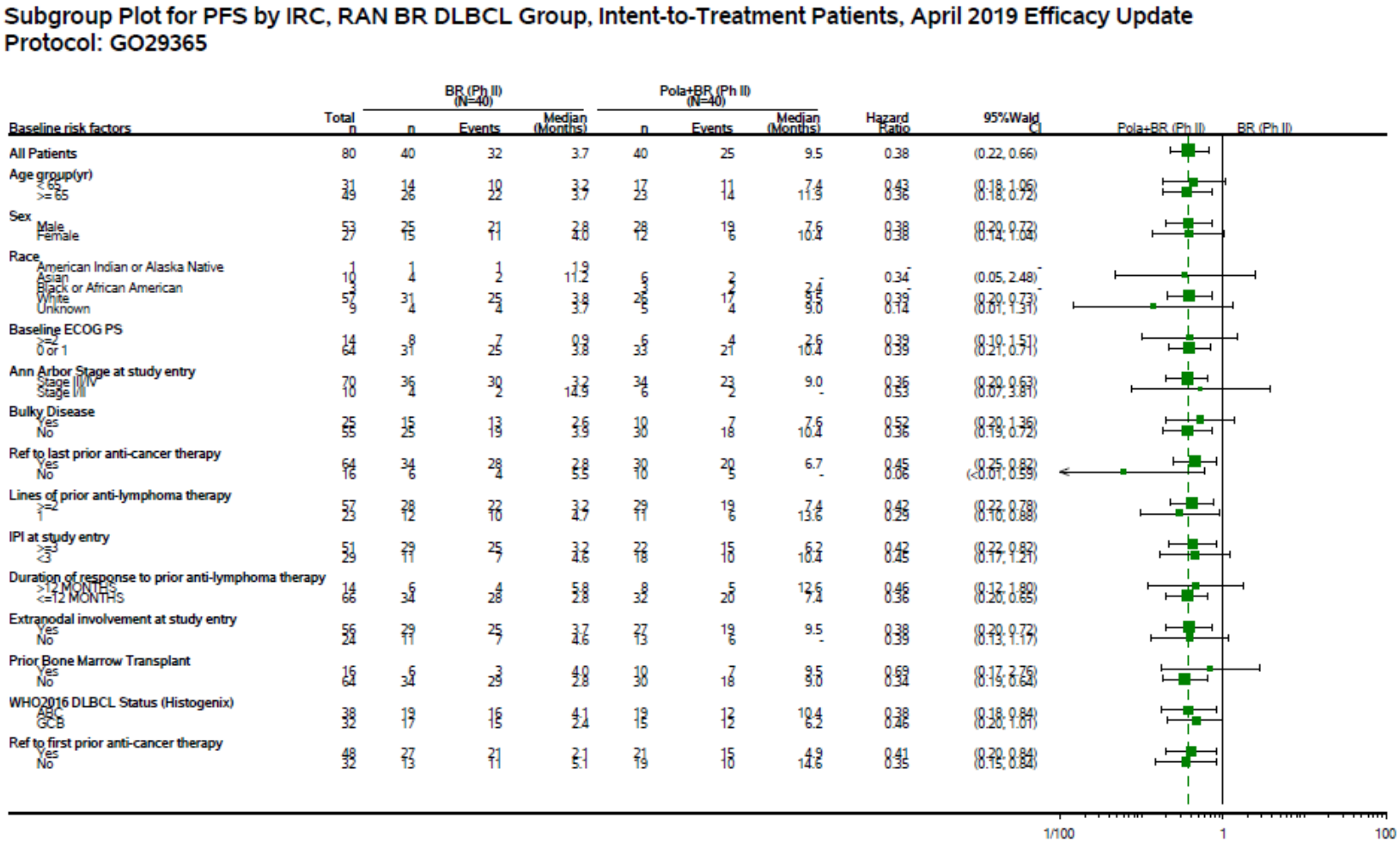
Response at PRA based on PET-CT by Subgroup
Protocol: GO29365
Analysis: Intent-to-Treat Subjects

			Pola+BR (Ph II) (N=40)			BR (Ph II) (N=40)		
			Patients	Response		Patients	Response	
Name	Level	Response	n (%)	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)	n (%)	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Refractory to prior anti-lymphoma therapy	Refractory	PR	30 (75.0%)	1 (3.3%)	(0.08, 17.22)	34 (85.0%)	0 (0.0%)	(0.00, 10.28)
		SD	30 (75.0%)	6 (20.0%)	(7.71, 38.57)	34 (85.0%)	0 (0.0%)	(0.00, 10.28)
		PD	30 (75.0%)	7 (23.3%)	(9.93, 42.28)	34 (85.0%)	6 (17.6%)	(6.76, 34.53)
		NE	30 (75.0%)	8 (26.7%)	(12.28, 45.89)	34 (85.0%)	23 (67.6%)	(49.47, 82.61)
		Missing	30 (75.0%)	0 (0.0%)	(0.00, 11.57)	34 (85.0%)	0 (0.0%)	(0.00, 10.28)

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/onct05prap.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/onct05prap_IT_GO29365.out
04FEB2020 18:46

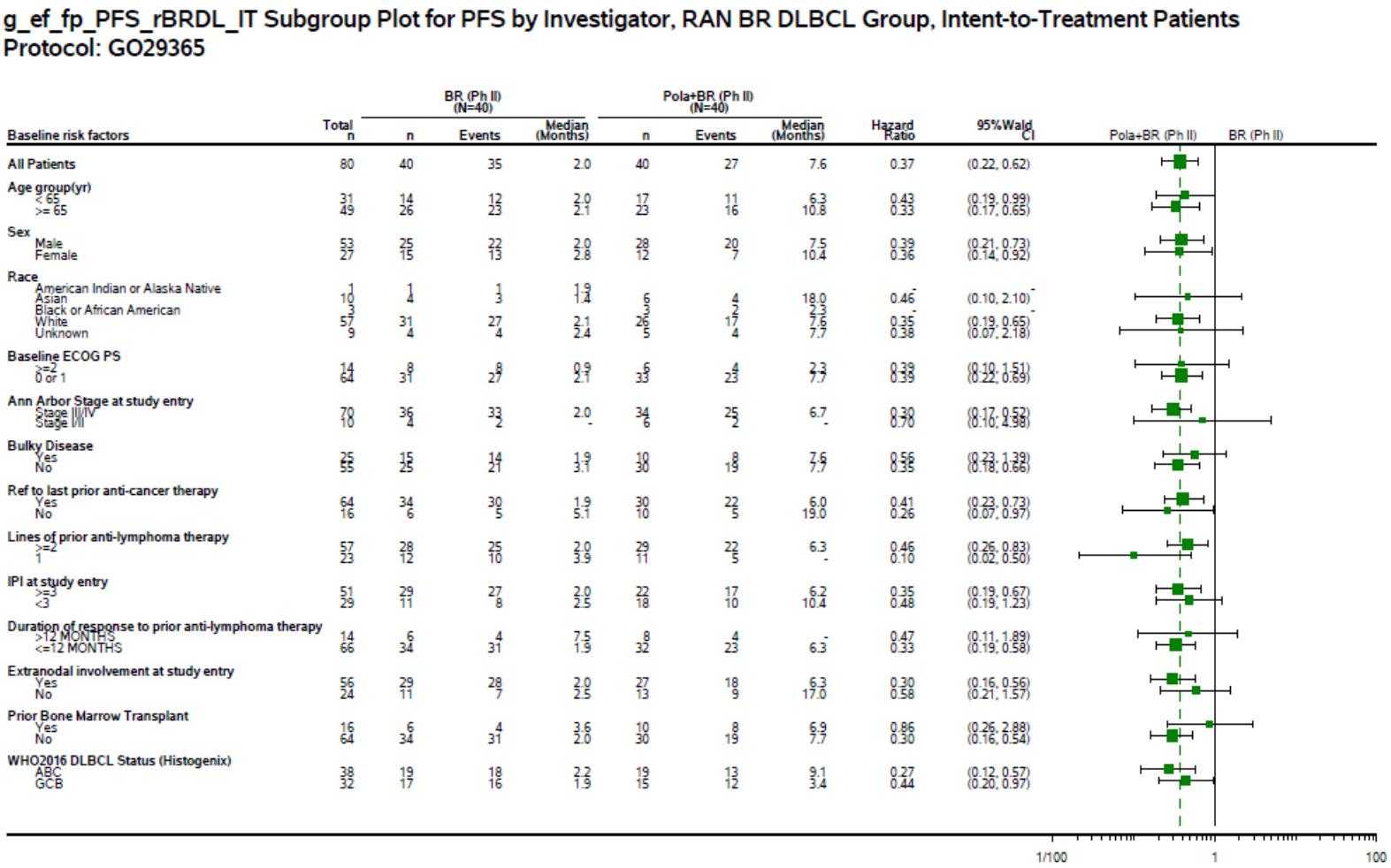
［5.3.5.3-1 onct05prap_IT_GO29365 を再掲］

図 2.7.3.3.3-1　PET-CT を用いた PFS の部分集団解析結果（GO29365試験，IRC 評価）



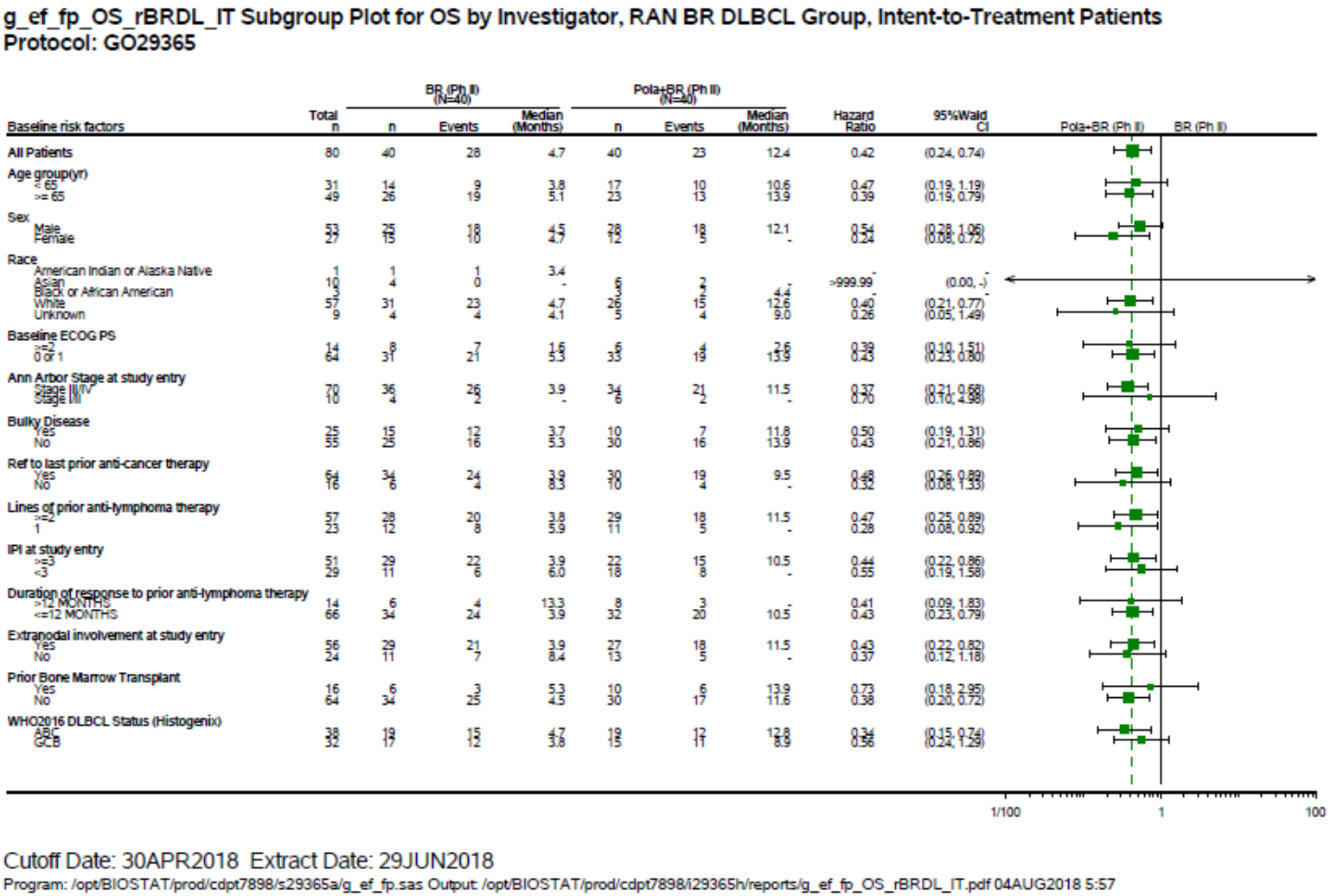
［5.3.5.1-1 g_ef_fp_PFSIRC_rBRDL_IT を再掲］

図 2.7.3.3.3-2　PET-CT を用いた PFS の部分集団解析結果（GO29365試験，主治医評価）



［5.3.5.1-1 Figure 4 を再掲］

図 2.7.3.3.3-3　OS の部分集団解析結果（GO29365試験）



［5.3.5.1-1 Figure 6 を再掲］

2)　JO40762 試験

JO40762試験では，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 及び ORR，PRA 時点の CT を用いた CRR 及び ORR，最良総合効果に基づく PET-CT を用いた CRR 及び ORR，最良総合効果に基づく CT を用いた CRR 及び ORR，PET-CT を用いた PFS，CT を用いた PFS 並びに OS の部分集団解析を実施した。

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 及び ORR の部分集団解析結果を表 2.7.3.3.3-2に示す。また，その他の部分集団解析結果は5.3.5.2-3 Table 15.2-17～Table 15.2-22に示した。

PRA 時点の PET-CT を用いた CRR 及び ORR 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，Cell of origin が GCB の部分集団及び分類不能の部分集団以外のすべての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。同様に ORR も多くの5例以上の部分集団の ORR は全体集団の ORR の95%CI の範囲に含まれていたが，直近の前治療の DOR が12カ月超の部分集団，直近の治療に対して非難治性の部分集団及び難治性の部分集団，Cell of origin が GCB の部分集団及び分類不能の部分集団の ORR は全体集団の ORR の95%CI の範囲外であった。また，PRA 時点の CT を用いた CRR 及び ORR，最良総合効果に基づく PET-CT を用いた CRR 及び ORR，最良総合効果に基づく CT を用いた CRR 及び ORR の各部分集団解析でも概ね同様の結果が得られた。

PET-CT を用いた PFS 中央値及び CT を用いた PFS 中央値は，5例以上の部分集団では，Cell of origin が GCB の部分集団以外は全体集団での中央値の95%CI の範囲に含まれていた。一方，OS は全体集団でもイベント数が過半数に満たず，部分集団解析結果の解釈は困難であった。

表 2.7.3.3.3-2　PRA 時点の PET-CT を用いた CRR 及び ORR の部分集団解析結果（JO40762試験）

Response at PRA based on PET-CT by Subgroup
Protocol: JO40762
Analysis: ITT

			Pola+BR (N=35)		
			Patients	Response	
Name	Level	Response	n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
All	n/a	Responders	35	15 (42.9%)	(26.32, 60.65)
		Complete Response (CR)	35	12 (34.3%)	(19.13, 52.21)
		Partial Response (PR)	35	3 (8.6%)	(1.80, 23.06)
		Stable Disease (SD)	35	1 (2.9%)	(0.07, 14.92)
		Progressive Disease (PD)	35	8 (22.9%)	(10.42, 40.14)
		Missing or unevaluable	35	11 (31.4%)	(16.85, 49.29)
Sex	Male	Responders	22	9 (40.9%)	(20.71, 63.65)
		Complete Response (CR)	22	8 (36.4%)	(17.20, 59.34)
		Partial Response (PR)	22	1 (4.5%)	(0.12, 22.84)
		Stable Disease (SD)	22	1 (4.5%)	(0.12, 22.84)
		Progressive Disease (PD)	22	4 (18.2%)	(5.19, 40.28)
		Missing or unevaluable	22	8 (36.4%)	(17.20, 59.34)
	Female	Responders	13	6 (46.2%)	(19.22, 74.87)
		Complete Response (CR)	13	4 (30.8%)	(9.09, 61.43)
		Partial Response (PR)	13	2 (15.4%)	(1.92, 45.45)
		Stable Disease (SD)	13	0 (0.0%)	(0.00, 24.71)
		Progressive Disease (PD)	13	4 (30.8%)	(9.09, 61.43)
		Missing or unevaluable	13	3 (23.1%)	(5.04, 53.81)

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/onct05prap.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/onct05prap_it.out
13FEB2020 13:56

Response at PRA based on PET-CT by Subgroup
Protocol: JO40762
Analysis: ITT

			Pola+BR (N=35)		
			Patients	Response	
Name	Level	Response	n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Age	< 65	Responders	10	4 (40.0%)	(12.16, 73.76)
		Complete Response (CR)	10	4 (40.0%)	(12.16, 73.76)
		Partial Response (PR)	10	0 (0.0%)	(0.00, 30.85)
		Stable Disease (SD)	10	0 (0.0%)	(0.00, 30.85)
		Progressive Disease (PD)	10	2 (20.0%)	(2.52, 55.61)
		Missing or unevaluable	10	4 (40.0%)	(12.16, 73.76)
	65 -	Responders	25	11 (44.0%)	(24.40, 65.07)
		Complete Response (CR)	25	8 (32.0%)	(14.95, 53.50)
		Partial Response (PR)	25	3 (12.0%)	(2.55, 31.22)
		Stable Disease (SD)	25	1 (4.0%)	(0.10, 20.35)
		Progressive Disease (PD)	25	6 (24.0%)	(9.36, 45.13)
		Missing or unevaluable	25	7 (28.0%)	(12.07, 49.39)
ECOG PS	0 or 1	Responders	32	15 (46.9%)	(29.09, 65.26)
		Complete Response (CR)	32	12 (37.5%)	(21.10, 56.31)
		Partial Response (PR)	32	3 (9.4%)	(1.98, 25.02)
		Stable Disease (SD)	32	1 (3.1%)	(0.08, 16.22)
		Progressive Disease (PD)	32	8 (25.0%)	(11.46, 43.40)
		Missing or unevaluable	32	8 (25.0%)	(11.46, 43.40)
	2 -	Responders	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
		Complete Response (CR)	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
		Partial Response (PR)	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
		Stable Disease (SD)	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
		Progressive Disease (PD)	3	0 (0.0%)	(0.00, 70.76)
		Missing or unevaluable	3	3 (100.0%)	(29.24, 100.00)

Response at PRA based on PET-CT by Subgroup
Protocol: JO40762
Analysis: ITT

			Pola+BR (N=35)		
			Patients	Response	
Name	Level	Response	n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
IPI at most recent relapse/ progression	< 3	Responders	17	8 (47.1%)	(22.98, 72.19)
		Complete Response (CR)	17	7 (41.2%)	(18.44, 67.08)
		Partial Response (PR)	17	1 (5.9%)	(0.15, 28.69)
		Stable Disease (SD)	17	1 (5.9%)	(0.15, 28.69)
		Progressive Disease (PD)	17	4 (23.5%)	(6.81, 49.90)
		Missing or unevaluable	17	4 (23.5%)	(6.81, 49.90)
	3 -	Responders	18	7 (38.9%)	(17.30, 64.25)
		Complete Response (CR)	18	5 (27.8%)	(9.69, 53.48)
		Partial Response (PR)	18	2 (11.1%)	(1.38, 34.71)
		Stable Disease (SD)	18	0 (0.0%)	(0.00, 18.53)
		Progressive Disease (PD)	18	4 (22.2%)	(6.41, 47.64)
		Missing or unevaluable	18	7 (38.9%)	(17.30, 64.25)
Ann Arbor stage at most recent relapse/ progression	Stage1/2	Responders	11	4 (36.4%)	(10.93, 69.21)
		Complete Response (CR)	11	4 (36.4%)	(10.93, 69.21)
		Partial Response (PR)	11	0 (0.0%)	(0.00, 28.49)
		Stable Disease (SD)	11	0 (0.0%)	(0.00, 28.49)
		Progressive Disease (PD)	11	3 (27.3%)	(6.02, 60.97)
		Missing or unevaluable	11	4 (36.4%)	(10.93, 69.21)
	Stage3/4	Responders	24	11 (45.8%)	(25.55, 67.18)
		Complete Response (CR)	24	8 (33.3%)	(15.63, 55.32)
		Partial Response (PR)	24	3 (12.5%)	(2.66, 32.36)
		Stable Disease (SD)	24	1 (4.2%)	(0.11, 21.12)
		Progressive Disease (PD)	24	5 (20.8%)	(7.13, 42.15)
		Missing or unevaluable	24	7 (29.2%)	(12.62, 51.09)

Response at PRA based on PET-CT by Subgroup
Protocol: JO40762
Analysis: ITT

			Pola+BR (N=35)		
			Patients	Response	
Name	Level	Response	n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
DOR to prior therapies	- 12 months	Responders	26	9 (34.6%)	(17.21, 55.67)
		Complete Response (CR)	26	9 (34.6%)	(17.21, 55.67)
		Partial Response (PR)	26	0 (0.0%)	(0.00, 13.23)
		Stable Disease (SD)	26	0 (0.0%)	(0.00, 13.23)
		Progressive Disease (PD)	26	7 (26.9%)	(11.57, 47.79)
		Missing or unevaluable	26	10 (38.5%)	(20.23, 59.43)
	12 < months	Responders	9	6 (66.7%)	(29.93, 92.51)
		Complete Response (CR)	9	3 (33.3%)	(7.49, 70.07)
		Partial Response (PR)	9	3 (33.3%)	(7.49, 70.07)
		Stable Disease (SD)	9	1 (11.1%)	(0.28, 48.25)
		Progressive Disease (PD)	9	1 (11.1%)	(0.28, 48.25)
		Missing or unevaluable	9	1 (11.1%)	(0.28, 48.25)
Extranodal involvement >=2	Yes	Responders	10	3 (30.0%)	(6.67, 65.25)
		Complete Response (CR)	10	2 (20.0%)	(2.52, 55.61)
		Partial Response (PR)	10	1 (10.0%)	(0.25, 44.50)
		Stable Disease (SD)	10	0 (0.0%)	(0.00, 30.85)
		Progressive Disease (PD)	10	3 (30.0%)	(6.67, 65.25)
		Missing or unevaluable	10	4 (40.0%)	(12.16, 73.76)
	No	Responders	25	12 (48.0%)	(27.80, 68.69)
		Complete Response (CR)	25	10 (40.0%)	(21.13, 61.33)
		Partial Response (PR)	25	2 (8.0%)	(0.98, 26.03)
		Stable Disease (SD)	25	1 (4.0%)	(0.10, 20.35)
		Progressive Disease (PD)	25	5 (20.0%)	(6.83, 40.70)
		Missing or unevaluable	25	7 (28.0%)	(12.07, 49.39)

Response at PRA based on PET-CT by Subgroup
Protocol: JO40762
Analysis: ITT

			Pola+BR (N=35)		
			Patients	Response	
Name	Level	Response	n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Line of therapy	1	Responders	12	6 (50.0%)	(21.09, 78.91)
		Complete Response (CR)	12	4 (33.3%)	(9.92, 65.11)
		Partial Response (PR)	12	2 (16.7%)	(2.09, 48.41)
		Stable Disease (SD)	12	1 (8.3%)	(0.21, 38.48)
		Progressive Disease (PD)	12	2 (16.7%)	(2.09, 48.41)
		Missing or unevaluable	12	3 (25.0%)	(5.49, 57.19)
	2 -	Responders	23	9 (39.1%)	(19.71, 61.46)
		Complete Response (CR)	23	8 (34.8%)	(16.38, 57.27)
		Partial Response (PR)	23	1 (4.3%)	(0.11, 21.95)
		Stable Disease (SD)	23	0 (0.0%)	(0.00, 14.82)
		Progressive Disease (PD)	23	6 (26.1%)	(10.23, 48.41)
		Missing or unevaluable	23	8 (34.8%)	(16.38, 57.27)
Refractory to last prior anti-lymphoma therapy	Non-refractory	Responders	12	9 (75.0%)	(42.81, 94.51)
		Complete Response (CR)	12	6 (50.0%)	(21.09, 78.91)
		Partial Response (PR)	12	3 (25.0%)	(5.49, 57.19)
		Stable Disease (SD)	12	1 (8.3%)	(0.21, 38.48)
		Progressive Disease (PD)	12	1 (8.3%)	(0.21, 38.48)
		Missing or unevaluable	12	1 (8.3%)	(0.21, 38.48)
	Refractory	Responders	23	6 (26.1%)	(10.23, 48.41)
		Complete Response (CR)	23	6 (26.1%)	(10.23, 48.41)
		Partial Response (PR)	23	0 (0.0%)	(0.00, 14.82)
		Stable Disease (SD)	23	0 (0.0%)	(0.00, 14.82)
		Progressive Disease (PD)	23	7 (30.4%)	(13.21, 52.92)
		Missing or unevaluable	23	10 (43.5%)	(23.19, 65.51)

Response at PRA based on PET-CT by Subgroup
Protocol: JO40762
Analysis: ITT

			Pola+BR (N=35)		
			Patients	Response	
Name	Level	Response	n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Cell of origin	ABC	Responders	13	6 (46.2%)	(19.22, 74.87)
		Complete Response (CR)	13	6 (46.2%)	(19.22, 74.87)
		Partial Response (PR)	13	0 (0.0%)	(0.00, 24.71)
		Stable Disease (SD)	13	0 (0.0%)	(0.00, 24.71)
		Progressive Disease (PD)	13	3 (23.1%)	(5.04, 53.81)
		Missing or unevaluable	13	4 (30.8%)	(9.09, 61.43)
	GCB	Responders	14	3 (21.4%)	(4.66, 50.80)
		Complete Response (CR)	14	1 (7.1%)	(0.18, 33.87)
		Partial Response (PR)	14	2 (14.3%)	(1.78, 42.81)
		Stable Disease (SD)	14	1 (7.1%)	(0.18, 33.87)
		Progressive Disease (PD)	14	3 (21.4%)	(4.66, 50.80)
		Missing or unevaluable	14	7 (50.0%)	(23.04, 76.96)
	UNCLASSIFIED	Responders	5	5 (100.0%)	(47.82, 100.00)
		Complete Response (CR)	5	5 (100.0%)	(47.82, 100.00)
		Partial Response (PR)	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		Stable Disease (SD)	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		Progressive Disease (PD)	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)
		Missing or unevaluable	5	0 (0.0%)	(0.00, 52.18)

Response at PRA based on PET-CT by Subgroup
Protocol: JO40762
Analysis: ITT

			Pola+BR (N=35)		
			Patients	Response	
Name	Level	Response	n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
BCL-2	NEGATIVE	Responders	11	6 (54.5%)	(23.38, 83.25)
		Complete Response (CR)	11	4 (36.4%)	(10.93, 69.21)
		Partial Response (PR)	11	2 (18.2%)	(2.28, 51.78)
		Stable Disease (SD)	11	0 (0.0%)	(0.00, 28.49)
		Progressive Disease (PD)	11	1 (9.1%)	(0.23, 41.28)
		Missing or unevaluable	11	4 (36.4%)	(10.93, 69.21)
	POSITIVE	Responders	23	8 (34.8%)	(16.38, 57.27)
		Complete Response (CR)	23	8 (34.8%)	(16.38, 57.27)
		Partial Response (PR)	23	0 (0.0%)	(0.00, 14.82)
		Stable Disease (SD)	23	1 (4.3%)	(0.11, 21.95)
		Progressive Disease (PD)	23	7 (30.4%)	(13.21, 52.92)
		Missing or unevaluable	23	7 (30.4%)	(13.21, 52.92)
c-MYC	NEGATIVE	Responders	6	2 (33.3%)	(4.33, 77.72)
		Complete Response (CR)	6	2 (33.3%)	(4.33, 77.72)
		Partial Response (PR)	6	0 (0.0%)	(0.00, 45.93)
		Stable Disease (SD)	6	0 (0.0%)	(0.00, 45.93)
		Progressive Disease (PD)	6	3 (50.0%)	(11.81, 88.19)
		Missing or unevaluable	6	1 (16.7%)	(0.42, 64.12)
	POSITIVE	Responders	27	12 (44.4%)	(25.48, 64.67)
		Complete Response (CR)	27	10 (37.0%)	(19.40, 57.63)
		Partial Response (PR)	27	2 (7.4%)	(0.91, 24.29)
		Stable Disease (SD)	27	1 (3.7%)	(0.09, 18.97)
		Progressive Disease (PD)	27	4 (14.8%)	(4.19, 33.73)
		Missing or unevaluable	27	10 (37.0%)	(19.40, 57.63)

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/onct05prap.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/onct05prap_it.out
13FEB2020 13:56

Response at PRA based on PET-CT by Subgroup
Protocol: JO40762
Analysis: ITT

			Pola+BR (N=35)		
			Patients	Response	
Name	Level	Response	n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
Prior bone marrow transplant	Yes	Responders	4	3 (75.0%)	(19.41, 99.37)
		Complete Response (CR)	4	2 (50.0%)	(6.76, 93.24)
		Partial Response (PR)	4	1 (25.0%)	(0.63, 80.59)
		Stable Disease (SD)	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
		Progressive Disease (PD)	4	1 (25.0%)	(0.63, 80.59)
		Missing or unevaluable	4	0 (0.0%)	(0.00, 60.24)
	No	Responders	31	12 (38.7%)	(21.85, 57.81)
		Complete Response (CR)	31	10 (32.3%)	(16.68, 51.37)
		Partial Response (PR)	31	2 (6.5%)	(0.79, 21.42)
		Stable Disease (SD)	31	1 (3.2%)	(0.08, 16.70)
		Progressive Disease (PD)	31	7 (22.6%)	(9.59, 41.10)
		Missing or unevaluable	31	11 (35.5%)	(19.23, 54.63)

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/onct05prap.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/onct05prap_it.out
13FEB2020 13:56

［5.3.5.2-3 Table 15.2-16 を再掲］

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

海外第 I 相臨床試験である DCS4968g 試験では B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に本剤0.1～2.4 mg/kg を3週間ごとに投与した際の忍容性及び本剤2.4 mg/kg をリツキシマブと併用投与した際の忍容性等の検討が行われ，本剤2.4 mg/kg を3週間ごとに投与した際の忍容性及び本剤2.4 mg/kg をリツキシマブと併用投与した際の忍容性が確認された。

海外第 Ib/II 相臨床試験である GO27834試験では，再発又は難治性の DLBCL 患者を対象に本剤2.4 mg/kg を3週間ごとにリツキシマブと併用投与した際の忍容性等及び再発又は難治性の FL 患者を対象に本剤1.8 mg/kg 又は2.4 mg/kg を3週間ごとにリツキシマブと併用投与した際の忍容性等の検討が行われた。GO27834試験で本剤2.4 mg/kg 投与で死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象に関する安全性上の懸念が認められたため，FDA から本剤2.4 mg/kg 投与の partial clinical hold が通達された。そのため，以降の臨床試験は本剤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。

国内第 I 相臨床試験である JO29138試験では，本剤1.8 mg/kg を3週間ごとに投与した際の忍容性等の検討が行われ，本剤1.8 mg/kg を3週間ごとに投与した際の日本人における忍容性が確認された。

海外第 Ib/II 相臨床試験である GO29365試験の第 Ib 相パートにて，再発又は難治性の DLBCL 患者を対象に本剤1.8 mg/kg を3週間ごとに BR 療法と併用投与した際の忍容性が確認された。第 II 相ランダム化パートでは再発又は難治性の DLBCL 患者を対象に本剤1.8 mg/kg を3週間ごとに BR 療法と併用投与することにより，主要評価項目である PRA 時点の PET-CT を用いた CRR（IRC 評価）が BR 療法と比較して統計学的に有意に改善することが示された。

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）2.7.2.3.4.3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，GO29365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。

GO29365試験結果の外挿性を評価するため，日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者を対象に本剤1.8 mg/kg を3週間ごとに BR 療法と併用投与する国内第 II 相臨床試験である JO40762試験を実施したところ，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）の95%CI 下限値が GO29365試験の BR 療法の CRR に基づいて予め設定した閾値を上回ったことから，日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者における Pola ＋ BR 療法の有用性が確認された。安全性プロファイルも GO29365試験と概ね同様であり，日本人における忍容性が確認された。

本剤の薬物相互作用の検討では，2.7.2.3.5.1項に記載したように本剤，リツキシマブ及びベンダムスチンの薬物動態に臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。

以上のことから，本剤の推奨用法・用量を，「ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において，通常，成人には，ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として1回1.8 mg/kg（体重）を3週間隔で6回点滴静注する。なお，患者の状態に応じて適宜減量する。」とすることは妥当と判断した。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

効果の持続及び耐薬性を検討する試験は実施していない。

本剤投与に伴う抗薬物抗体の発現状況の検討結果は2.7.2.4.1項に記載した。

2.7.3.6　付録

表 2.7.3.6-1　有効性評価に用いた試験の選択基準及び除外基準

	GO29365試験	JO40762試験
【選択基準】		
	同意説明文書へ署名している。	本治験内容について，十分な説明を受け，本人の文書による同意が得られている。
	18歳以上である。	同意取得時の年齢が20歳以上である。
	治験責任医師の判断のもと，治験実施計画書を遵守できる。	
	組織学的に確認された FL（Grade 1, 2, 3a）又は DLBCL である。	組織学的に CD20陽性の DLBCL であることが確認されている。
	FL 又は DLBCL に対し，少なくとも1回は治療を受けたことのある患者であり，以下に定義する再発又は前治療に抵抗性を認めた患者である。 再発又は難治性の FL 患者 ・前治療から6カ月以上の奏効歴（CR，未確認の CR［CRu］又は PR）が記録された後に再発した患者。 ・以前のいずれかの治療が奏効しなかった，又は前治療の最終投与から6カ月以内に病勢進行を認めた患者。 再発又は難治性の DLBCL 患者 ・2次治療の幹細胞移植（SCT）に不適格であり，初回治療の開始から6カ月未満に病勢進行又は非奏効（病勢安定［SD］）を認めた患者（2L 難治性）。 ・2次治療の SCT に不適格であり，初回治療の開始から6カ月以上の最初の奏効の後，再発した患者（2L 再発）。 ・3次治療（又はそれ以降の治療）の SCT に不適格であり，過去の治療の開始から6カ月未満に病勢進行又は非奏効（SD）を認めた患者（3L＋難治性）。 ・3次治療（又はそれ以降の治療）の SCT に不適格であり，過去の治療の開始から6カ月以上の最初の奏効の後，再発した患者（3L＋再発）。	少なくとも1回は治療を受けたことのある再発又は難治性 DLBCL である。
	以前ベンダムスチンの投与を受けている場合，DOR が1年を超える（前治療後に再発した患者）。	ベンダムスチンを過去に使用したことがある場合，奏効期間が1年を超えた後，再発を認めた被験者である。
	画像上で最大径> 1.5 cm の直交する2方向で計測可能な病変を1つ以上有している。	測定可能病変（CT にて直交する2方向で計測可能で腫瘍の最大径が1.5 cm を超える）を有する。
	試験登録前に保存腫瘍組織又は新鮮採取腫瘍組織が得られていることが確認されている。	以下の条件をすべて満たす，登録前の保存腫瘍組織又は新たに入手した腫瘍組織を提供可能である。 ・ホルマリン固定パラフィンブロック処理された腫瘍組織試料又は未染色スライド13枚 ・前治療の最終投与後に採取された試料（ただし新たな組織採取が困難な場合は，治験依頼者との事前協議により，最終投与以前の検体を許容する場合がある） ・腫瘍組織試料の採取時から，組織型の変化を疑う所見がないこと

	GO29365試験	JO40762試験
	少なくとも24週以上の生存が見込める。	登録から24週以上の生存が見込める。
	ECOG PS が0，1，又は2である。	ECOG PS が0，1，又は2である。
	主治医により，広範囲の骨髄浸潤又はリンパ腫の脾臓浸潤に続発する脾機能亢進症のように原疾患に起因する所見は除き，十分な血液学的機能を有する患者。十分な血液学的機能の定義は以下の通り。 ・ヘモグロビン9 g/dL 以上 ・好中球絶対数1.5 × 10^9/L 以上 ・血小板数75 × 10^9/L 以上	主要臓器機能が以下の基準をすべて満たしている（ただし，治験責任/分担医師により，原疾患であるリンパ腫に起因するもの，高度の骨髄浸潤と推察されるもの，又はリンパ腫の脾臓浸潤に続発する脾機能亢進症に起因すると判断される所見は除く）。なお，当該期間内に検査結果が複数存在する場合は，本登録前直近の検査結果を採用することとする。 ・好中球数 1,500 /μL 以上 ・血小板数 75,000 /μL 以上 ・ヘモグロビン 9.0 g/dL 以上 ・AST，ALT 施設基準値上限の2.5倍以下 ・総ビリルビン 施設基準値上限の1.5倍以下 ジルベール症候群を有する患者は施設基準値上限の3倍以下の場合に登録可能とする。 ・血清クレアチニン 施設基準値上限の1.5倍以下 又はクレアチニンクリアランス 40 mL/分以上 実測値又は Cockcroft-Gault 式より算出したクレアチニンクリアランスにより判断する。 Cockcroft-Gault 式 男性：[(140 － 年齢) × 体重 (kg)] / [72 × 血清クレアチニン値 (mg/dL)] 女性：[(140 － 年齢) × 体重 (kg) × 0.85] / [72 × 血清クレアチニン値 (mg/dL)] ・PT-INR 又は PT 施設基準値上限の1.5倍以下 （抗凝固剤によるものを除く） ・APTT 施設基準値上限の1.5倍以下 （ループス抗凝固因子によるものを除く）
	閉経後（治療によるものではない無月経期間が12カ月以上かつ45歳超）ではない又は外科的避妊処置（卵巣及び／又は子宮の摘出）を受けていない女性については，治験治療期間中及びリツキシマブの最終投与から12カ月以上，又はオビヌツズマブの最終投与から18カ月以上にわたり，禁欲の継続又は年間失敗率が1%未満となる極めて有効な避妊法を単一使用又は併用することに同意する患者。 禁欲は，患者の好みや通常のライフスタイルに沿う場合にのみ認められる。周期的な禁欲（例，カレンダー法，排卵法，症候体温法，排卵後法）及び膣外射精法は，避妊法として認められない。 年間失敗率が1%未満の極めて有効な避妊方法の例としては，卵管結紮術，男性不妊手術，ホルモン剤インプラント，経口又は注射のホルモン避妊薬を確立された適切な使用により併用，及び信頼できる子宮内避妊具などがある。あるいは1%未満を達成するために2つの方法（例，コンドームと	（避妊に関わる基準は除外基準に規定）

	GO29365試験	JO40762試験
	子宮頸部キャップなどの2つのバリア法）を併用してもよい。バリア法は常に殺精子剤の使用で補完しなければならない。	
	妊娠可能な女性では，投与開始前7日間以内に実施した血清妊娠検査で陰性の結果が得られている患者。妊娠する可能性がないとみなされる女性に対する妊娠検査は必要ない。	（避妊に関わる基準は除外基準に規定）
	男性については，治療期間中及び治験薬の最終投与日から少なくとも6カ月間にわたって，禁欲の継続又はコンドームと他の避妊方法（コンドームとの併用により年間失敗率が1%未満となる方法）を同時に使用することに同意するとともに，上記の期間に精子の提供を行わないことにも同意する患者。 女性パートナーが妊娠している場合は，妊娠期間中，禁欲を継続又はコンドームを使用することに同意する男性患者。 禁欲は，患者の好みや通常のライフスタイルに沿う場合にのみ認められる。周期的な禁欲（例，カレンダー法，排卵法，症候体温法，排卵後法）及び膣外射精法は，避妊法として認められない。 妊孕性温存を検討している男性患者は，ポラツズマブ　ベドチン治療前に精子バンクに保存する。	（避妊に関わる基準は除外基準に規定）
		サイクル1 Day 1までに，前治療又は処置の終了日から少なくとも以下の期間が経過している。複数の項目が該当する場合は，一番長い期間が経過していること。 ・自家造血幹細胞移植 100日 ・手術療法 6週間 開胸・開腹を要する，又は腹腔鏡下で臓器切除を伴うなどの大手術。ただし，期間内に治験実施計画書 で規定される生検（腫瘍生検，骨髄生検）を実施した場合，登録時点で出血のリスクが無いと治験責任/ 分担医師が判断できるまで回復していれば登録可とする。 ・生ワクチン，弱毒化ワクチン 4週間 ・抗体療法 薬剤の半減期の5倍又は4週間のいずれか長い方 （モノクローナル抗体製剤，放射性免疫複合体又は抗体薬物複合体を含む。） ・癌治療を目的とした以下の治療 2週間 - 化学療法（分子標的薬を含む） - 放射線療法 - 免疫療法 - 免疫抑制療法 - リツキシマブ ・他の治験薬 2週間
【除外基準】		
	ヒト化モノクローナル抗体又はマウスモノクローナル抗体（又は組換え抗体関連融合蛋白質）に対する重度のアレルギー反応又はアナフィラキシーの既往歴，又はマウス由来製剤に対する過敏症を有する。	ヒト化モノクローナル抗体又はマウスモノクローナル抗体（又は組換え抗体関連融合蛋白質）に対する重度のアレルギー反応又はアナフィラキシーの既往，又はマウス由来製剤に対して過敏症の既往を有する。

	GO29365試験	JO40762試験
	ベンダムスチン，リツキシマブ又はオビヌツズマブのいずれかが禁忌である。	ベンダムスチン又はリツキシマブのいずれかが禁忌である。
	（ベンダムスチンの賦形剤である）マンニトールに対する過敏症の既往歴を有する。	ベンダムスチンの添加物であるマンニトールに対して過敏症の既往を有する。
	サイクル1 Day 1から5半減期又は4週間前のいずれか長い方の期間内に，種類を問わずモノクローナル抗体製剤，放射性免疫複合体又は抗体薬物複合体（ADC）の使用歴を有する。	ポラツズマブ ベドチンを過去に使用したことがある。
	サイクル1 Day 1の2週間前以内に癌治療を目的とした放射線療法，化学療法，免疫療法，免疫抑制療法，又はなんらかの治験薬による治療歴を有する。 過去の治療に関連する急性の臨床的に重要なすべての毒性は，脱毛症を除き，サイクル1 Day 1前にGrade 2以下まで回復していなければならない。	前治療で発現した副作用が，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03 (v4.03) に規定するGrade 2以上で継続している。ただし，脱毛は許容する。
	リンパ腫の症状コントロール以外の目的で，30 mg/日を超えるプレドニゾン又は同等量の副腎皮質ステロイド剤を使用している。 30 mg/日以下のプレドニゾン又は同等量の副腎皮質ステロイド剤治療を受けている患者では，治験登録及び治療（サイクル1 Day 1）開始前に安定用量であることを記録しなければならない。 リンパ腫の症状コントロールの目的で継続中の副腎皮質ステロイド剤の使用は許容する。	リンパ腫の症状コントロール以外の目的で，30 mg/日を超えるプレドニゾロン又は同等量の副腎皮質ステロイド剤を使用している。それ以下の量を使用している被験者は登録可能であるが，治験登録及び治療（サイクル1 Day 1）開始前に安定用量であることを記録しなければならない。 リンパ腫の症状コントロールの目的で副腎皮質ステロイドを継続使用中の被験者は登録可能とする。
	サイクル1 Day 1の100日前以内に自家造血幹細胞移植を受けている。	（前治療等からの期間の基準は選択基準で規定）
	以前に同種幹細胞移植を実施している。	同種幹細胞移植の施行歴がある。
	自家造血幹細胞移植の適応を有する。	自家造血幹細胞移植の適応を有する。
	Grade 3b の FL である。	
	低悪性度疾患から DLBCL への形質転換した既往を有する。	低悪性度リンパ腫から DLBCL に形質転換した既往歴を有する。
	原発性又は続発性の中枢神経系（CNS）リンパ腫を有する。	原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫の既往，合併又は続発性 CNS リンパ腫の合併を有する。
	現時点で Grade 1を超える末梢性ニューロパチーを有する。	Grade 2以上の末梢性ニューロパチーを有する。
	治験実施計画書の遵守又は結果の解釈に影響を及ぼし得るその他の悪性腫瘍の病歴を有する患者。ただし以下を除く。 治験開始前のいずれの時期であっても，皮膚基底細胞癌，皮膚扁平上皮癌，子宮頸部上皮内癌，又は乳管上皮内癌に対する根治的治療歴を有する患者は適格とする。 他の悪性腫瘍を有する患者のうち，根治目的で外科的処置のみが施行され，かつ登録前3年以上にわたって無治療で寛解状態を維持している患者については適格とする。 Grade が低い早期の前立腺癌を有し治験開始前のいずれの時期であっても治療を必要	無病期間が3年未満の重複癌の既往，又は重複癌の合併を有する。ただし，治療的処置を行った皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌，子宮頚部上皮癌等，若しくは治療を必要としない低悪性度の早期前立腺癌等の既往がある被験者は登録可とする。

GO29365試験	JO40762試験
としない患者は適格である。	
重大な心血管系疾患（New York Heart Association Class III 若しくは IV 度の心臓系疾患，登録前6カ月以内に発症した心筋梗塞，不安定不整脈，不安定狭心症など）や重大な肺疾患（閉塞性肺疾患，気管支痙攣の既往など）を含め，治験実施計画書の遵守又は結果の解釈に影響を及ぼし得る重大かつコントロール困難な合併症を有する。	重大な心血管系疾患（New York Heart Association Class III 若しくは IV 度の心臓系疾患，登録前6カ月以内に発症した心筋梗塞，不安定不整脈，不安定狭心症など）や重大な肺疾患（閉塞性肺疾患，気管支痙攣の既往など）を含め，治験実施計画書の遵守又は結果の解釈に影響を及ぼし得る重大かつコントロール困難な合併症を有する。
治験登録時に細菌，ウイルス，真菌，抗酸菌，寄生虫，又はその他の病原体による活動性の感染症（爪床の真菌感染を除く），又はサイクル1 Day 1の4週間前以内に抗生物質の静脈内投与又は（抗生物質投与の終了に関連する）入院を要する重大な感染症のエピソードが確認されている。	登録時に活動性の感染症を有する（細菌，ウイルス，真菌，マイコバクテリア，寄生虫，その他の感染を含む。爪床の真菌感染を除く）。又はサイクル1 Day 1前の4週間以内に抗生物質の静脈内投与又は入院を要する感染症を有する（既往含む）。
結核が疑われる又は潜在性結核。 潜在性結核はインターフェロン γ 遊離検査陽性が確定されなければならない。	結核が疑われる，インターフェロン γ 遊離検査陽性の潜在性結核を有する。
慢性 B 型肝炎ウイルス（HBV）感染の検査が陽性である（B 型肝炎表面抗原［HBsAg］の血清学的検査陽性で定義）。 B 型肝炎ウイルスの潜在性感染患者又は既往感染患者（HBsAg 陰性かつ HBcAb 陽性）は，HBV-DNA が検出されなければ登録可能とするが，各サイクルの Day 1及び治験治療の最終サイクルから最短でも12カ月間は毎月 DNA 検査を受ける意思がなければならない。ワクチン接種後に B 型肝炎表面抗体（HBsAb）の抗体価を有する患者，又はワクチン接種前であるが B 型肝炎の既往があり治癒した患者は適格である。	HBs 抗原，HBc 抗体，HBs 抗体陽性である。ただし，以下のすべてを満たす患者は適格である。 ・HBs 抗体陽性がワクチン接種によるものであることが明らかである場合，若しくは HBs 抗体及び/又は HBc 抗体のみ陽性で HBV-DNA が検出されず，治療中及び治療終了後少なくとも12カ月の間，HBV-DNA 検査を月に1回実施する。
C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査にて陽性である。 HCV 抗体陽性患者については，ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査にて HCV RNA が検出されない場合のみ適格とする。	HCV 抗体陽性である。ただし，HCV-RNA 陰性の場合は登録可とする。
HIV 血清反応陽性が既知である。 HIV 血清反応が不明の患者について，現地の規制当局に要求される場合，スクリーニング時に HIV 検査を実施する。	ヒト免疫不全ウイルス抗体陽性が既知である。
ヒト T 細胞白血病ウイルス1型（HTLV-1）感染が既知である。	ヒト T 細胞白血病ウイルス1型感染が既知である。
治療開始前28日以内に生ワクチン製剤を接種している。	（前治療等からの期間の基準は選択基準で規定）
診断目的以外に最近（サイクル1 Day 1の6週間前以内に）大手術を受けている。	（前治療等からの期間の基準は選択基準で規定）
妊婦若しくは授乳中，又はリツキシマブコホートの治験治療の最終投与から1年以内又はオビヌツズマブコホートの治験治療の最終投与から18カ月以内に妊娠を希望している。	妊婦，授乳中，又は治験薬の最終投与から1年以内に妊娠を希望している。

	GO29365試験	JO40762試験
	以下の臨床検査値異常のいずれかを呈する（ただし，これらの異常のうち基礎疾患のリンパ腫に起因すると治験責任/分担医師が判断するものは除く）。 ・施設基準値上限（ULN）の1.5倍を超えるクレアチニン又は40 mL/分未満のクレアチニンクリアランス測定値 ・ULN の2.5倍を超える AST 又は ALT 値 ・ULN の1.5倍以上の総ビリルビン値 ジルベール病患者については，総ビリルビン値が ULN の3.0倍以下の場合に限り登録可能とする。 ・ULN の1.5倍を超える INR 又は PT（抗凝固剤によるものを除く） ・ULN の1.5倍を超える PTT 又は aPTT（ループス抗凝固因子によるものを除く） 治験薬の使用が禁忌である又は結果の解釈に影響を与える若しくは治療による合併症に罹患するリスクが高い可能性のある疾患又は病態を疑うことが合理的である，何らかのその他の疾患，代謝異常，理学的検査所見又は臨床検査所見を有する。	（主要臓器機能の基準は選択基準で規定） 妊娠可能な女性で，投与開始前7日以内に実施した妊娠検査で陽性である。 閉経後（治療によるものではない無月経期間が12カ月以上かつ45歳超）ではない又は外科的避妊処置（卵巣及び/又は子宮の摘出）を受けていない女性で，治験期間中及びリツキシマブの最終投与から12カ月以上にわたり適切な避妊法を用いる意志がない。 男性で，治験期間中及び治験薬の最終投与後6カ月にわたって適切な避妊法を用いる意思がない。 その他，治験責任/分担医師が本治験への参加を不適切と判断した場合。