目次

1.　製品開発の根拠 10
1.1　効能・効果（案） 10
1.2　対象疾患の概要 10
1.3　対象疾患に対する治療の現状及び課題 11
1.3.1　現在の治療 11
1.3.2　医療上の必要性 14
1.4　エプコリタマブの作用機序 15
1.5　臨床開発計画 16
1.5.1　海外での開発経緯 17
1.5.2　国内での開発経緯 17
1.5.3　規制当局との主な協議 17
1.5.4　臨床データパッケージ 18
1.6　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 24
2.　生物薬剤学に関する概括評価 25
2.1　エプコリタマブの製剤開発過程 25
2.2　生体試料分析法 25
3.　臨床薬理に関する概括評価 26
3.1　臨床薬理評価及び母集団薬物動態解析モデルに用いた臨床試験の概略 26
3.2　薬物動態 27
3.2.1　吸収 27
3.2.2　分布 27
3.2.3　代謝 27
3.2.4　排泄 28
3.2.5　反復投与時の薬物動態特性 28
3.2.6　内因性要因 28
3.2.7　外因性要因 31
3.3　免疫原性 32
3.4　薬力学 33
3.5　曝露－反応解析 33
3.5.1　曝露－有効性解析 33
3.5.2　曝露－安全性解析 34
3.6　Fridericia 法による補正 QT 間隔－濃度モデリング解析 34
3.7　用法・用量の設定根拠 35
3.8　臨床薬理の結論 36
4.　有効性の概括評価 36
4.1　有効性評価の計画 36

4.1.1　有効性評価対象となった臨床試験の概略 36
4.1.2　有効性の評価項目 37
4.1.3　統計方法 37
4.2　目標適応症に対する有効性 40
4.2.1　被験者の内訳 40
4.2.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 40
4.2.3　主要評価項目：Lugano 基準による全奏効率（ORR） 42
4.2.4　Lugano 基準による主な副次評価項目 43
4.3　特別な患者集団での有効性 48
4.3.1　部分集団での検討 48
4.3.2　その他の組織型を有する患者での検討 51
4.3.3　FISH 解析に基づく部分集団での結果 52
4.3.4　患者報告アウトカム（PRO） 53
4.3.5　有効性に関するその他の情報：real-world エビデンス 53
4.4　有効性の結論 54

5.　安全性の概括評価 55
5.1　安全性評価の計画 55
5.1.1　安全性評価対象となった臨床試験の概略 55
5.1.2　安全性解析対象集団 55
5.1.3　曝露状況 56
5.2　有害事象 57
5.2.1　比較的よく見られる有害事象 58
5.2.2　死亡、その他の重篤あるいは重要な有害事象 64
5.2.3　器官別又は症候群別有害事象の解析 70
5.2.4　安全性に関するその他の事項 78
5.2.5　臨床検査値の評価 83
5.2.6　バイタルサイン 85
5.2.7　心電図 85
5.3　特別な患者集団での安全性 86
5.4　市販後データ 87
5.5　安全性の結論 87

6.　ベネフィットとリスクに関する結論 89
6.1　治療の背景 89
6.1.1　対象疾患又は症状 89
6.1.2　対象疾患に対する現在の治療及び医療上の必要性 90
6.2　ベネフィット 90
6.3　リスク 92
6.4　ベネフィット・リスク評価 96

6.5　結論 101

7.　参考文献 102

表目次

Table 1　国内で三次治療として利用可能な治療法 14
Table 2　現在進行中のエプコリタマブの臨床試験 16
Table 3　臨床データパッケージ 19
Table 4　DLT 患者数に基づく漸増ルール 24
Table 5　Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR （01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS） 42
Table 6　Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR 及び CR 率（組織型別） （01 試験、用量拡大パート、FAS） 52
Table 7　有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団） 58
Table 8　有害事象（いずれかの群で発現割合が 10%以上）（01 試験及び 04 試験、 48 mg 安全性解析対象集団） 59
Table 9　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの群で発現割合が 10%以上）（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団） 62
Table 10　Grade 3 又は Grade 4 の有害事象（いずれかの群で発現割合が 10%以上） （01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団） 63
Table 11　死亡に至った有害事象（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団） 65
Table 12　全ての死亡の要約（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団） 66
Table 13　重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）（01 試験及び 04 試験、 48 mg 安全性解析対象集団） 67
Table 14　投与遅延／投与休止に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上） （01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団） 68
Table 15　投与中止に至った有害事象（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団） 69
Table 16　被験者ごとのサイトカイン放出症候群の発現状況（01 試験及び 04 試験、 48 mg 安全性解析対象集団のうちサイトカイン放出症候群を発現した被験者） 72
Table 17　被験者ごとのサイトカイン放出症候群の発現状況－投与時期別（01 試験及び 04 試験、LBCL 群、48 mg 安全性解析対象集団のうち サイトカイン放出症候群を発現した被験者） 73
Table 18　免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現状況（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団） 77
Table 19　エプコリタマブと国内で三次治療として利用可能な治療法の試験成績（有効性） 98
Table 20　エプコリタマブと国内で三次治療として利用可能な治療法の試験成績（安全性） 99

図目次

Figure 1　再発又は難治性の DLBCL に対する治療アルゴリズム 13
Figure 2　試験デザイン（01 試験） 22
Figure 3　試験デザイン（04 試験）試験 24
Figure 4　Lugano 基準に基づき IRC が判定した DOR の Kaplan-Meier プロット （01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS） 44
Figure 5　BOR 別の OS の Kaplan-Meier プロット （01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS） 47
Figure 6　Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR のフォレストプロット-事前に規定した部分集団別（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS） 49

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aNHL	aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma	アグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
AST	aspartate aminotransferase	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
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BOR	best overall response	最良総合効果
BR	bendamustine and rituximab	ベンダムスチンとリツキシマブとの併用
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ctDNA	circulating tumor DNA	血中循環腫瘍 DNA
CTLS	clinical tumor lysis syndrome	臨床的腫瘍崩壊症候群
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DH	double-hit	ダブルヒット
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOCR	duration of complete response	完全奏効期間
DOR	duration of response	奏効期間
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
Fab	antigen-binding fragment	-
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma	-
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	fragment crystallizable	-

略語・略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
FISH	fluorescence in situ hybridization	-
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GCSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HDT	high dose therapy	大量化学療法
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HGBCL	high grade B-cell lymphoma	高悪性度 B 細胞リンパ腫
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
HLGT	high level group term	高位グループ用語
HLT	high level term	高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICU	intensive care unit	集中治療室
IFNγ	interferon gamma	インターフェロン γ
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン-6
IL-10	Interleukin-10	インターロイキン-10
iNHL	indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma	インドレント B 細胞性非ホジキンリンパ腫
INR	international normalized ratio	国際標準比
IRC	independent review committee	独立審査委員会
IPI	International Prognostic Index	国際予後指標
LBCL	large B cell lymphoma	大細胞型 B 細胞リンパ腫
LPC	low positive control	-
LYRIC	Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria	-
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
mBOIN	modified Bayesian Optimal Interval	-
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
mRES	modified response evaluable set	-
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	-
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所

略語・略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NOS	not otherwise specified	-
NR	not reached	到達せず
NTI	narrow therapeutic index	狭い治療指数
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	病勢進行
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMBCL	primary mediastinal B-cell lymphoma	原発性縦隔 B 細胞リンパ腫
Pola-BR	polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab	ポラツズマブ ベドチンとベンダムスチン及びリツキシマブとの併用
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
QSS	quasi-steady-state	-
QTcF	corrected QT interval by Fridericia's formula	Fridericia 法による補正 QT 間隔
RES	response evaluable set	-
R-CHOP	rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone	リツキシマブとシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾン（又は同等物）との併用
R-GemOx	rituximab, gemcitabine, and oxaliplatin	リツキシマブとゲムシタビン及びオキサリプラチンとの併用
RP2D	recommended phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
rwCR	real-world complete response	real-world 完全奏効
rwDOR	real-world duration of response	real-world 奏効期間
rwORR	real-world overall response rate	real-world 全奏効率
rwOS	real-world overall survival	real-world 全生存期間
rwPFS	real-world progression-free survival	real-world 無増悪生存期間
SD	stable disease	安定
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SMCIA	single molecule counting immunoassay	1 分子カウント免疫アッセイ
SMQ	standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TH	triple-hit	トリプルヒット
t_{max}	time to reach maximum	最高血中濃度到達時間

略語・略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
	concentration	
TMDD	target-mediated drug disposition	標的介在性薬物動態
TNF-α	tumor necrosis factor-alpha	腫瘍壊死因子 α
TTCR	time to complete response	完全奏効までの期間
TTNT	time to next anti-lymphoma therapy	次の抗腫瘍療法までの期間
TTR	time to response	奏効までの期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関

用語の定義一覧

用語	定義
試験の表記	本書では治験実施計画書番号を以下の略称記載とした。 01 試験：GCT3013-01 試験 04 試験：GCT3013-04 試験
薬剤名の表記	本書では薬剤名は一般名（JAN）をカタカナで記載した。なお、エプコリタマブ（遺伝子組換え）は、本書ではエプコリタマブと略称記載とした。

1.　製品開発の根拠

本書では、再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（large B cell lymphoma、LBCL）及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma、FL）に対する適応取得を目的としたエプコリタマブの臨床試験の結果を概括する。

1.1　効能・効果（案）

本申請でのエプコリタマブの効能・効果（案）は以下のとおりである。なお、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫は、Grade 3B に限定される。

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫
　びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
　高悪性度 B 細胞リンパ腫
　原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

1.2　対象疾患の概要

悪性リンパ腫は、リンパ組織由来細胞が悪性化した疾患である。悪性リンパ腫は、組織学的にホジキンリンパ腫（Hodgkin lymphoma、HL）と非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma、NHL）に分類され、90%以上が NHL である（Saito et al, 2020）。厚生労働省の患者調査によると、国内での NHL の総患者数は 124000 人と推定される（厚生労働省, 2020）。

NHL は、B 細胞性、T 細胞性、及びナチュラルキラー（natural killer、NK）細胞性に大別され、NHL の約 90%を B 細胞性リンパ腫が占める（Cancer.Net®., 2022）。CD20 は B 細胞に特異的に発現し、B 細胞性リンパ腫の 90%以上で発現が認められている（Tokunaga et al, 2014）。

LBCL は、悪性リンパ腫 WHO 分類に基づく分類であり（Swerdlow et al, 2017）、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL）、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫（primary mediastinal B-cell lymphoma、PMBCL）、高悪性度 B 細胞リンパ腫（high grade B-cell lymphoma、HGBCL）等が含まれる。なお、FL は LBCL に含まれない。

これらの代表的な症状として発熱、盗汗（寝汗）、体重減少、掻痒症、疲労などがあるが、ほとんどの患者は複数のリンパ節及び節外性部位に浸潤した急速に増大する腫瘍を呈し、発生する臓器によって様々な症状が出現する（Armitage et al, 2017; Li et al, 2018）。また、よりアグレッシブなリンパ腫では、迅速な臨床評価及び治療を要する劇症の症状及び徴候を引き起こすこともある（Shankland et al, 2012）。

DLBCL は悪性度や活動性、侵攻性を考慮した臨床分類では、月単位で進行するアグレッシブ（中悪性度）リンパ腫に分類される（日本血液学会, 2020）。DLBCL の発症様式は、de novo 又は低悪性度 NHL の亜型から形質転換を伴った DLBCL（二次性 DLBCL）である（Said, 2013）。なお、本書では特に断りのない限り、DLBCL は「DLBCL, not otherwise specified（NOS）又は形質転換を伴った低悪性度 NHL」を指す。DLBCL の亜型は、遺伝子発現プロファイリング又は CD10、BCL6、IRF4/MUM1 などの免疫組織化学染色による細胞起源に基づき、胚中心 B 細胞型

B 細胞リンパ腫と活性化 B 細胞型／非胚中心 B 細胞型 B 細胞リンパ腫に分類される（Hans et al, 2004）。DLBCL に対する病期分類は Ann Arbor 分類（ステージ I～IV）、予後予測モデルとしては国際予後指標（International Prognostic Index、IPI）が広く用いられている（日本血液学会, 2020）。DLBCL は、B 細胞性リンパ腫で最も発生頻度が高く、NHL の 30～40%を占めると報告されているが（Ghielmini et al, 2013; Dubois et al, 2016; Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists, 2000）、厚生労働省の患者調査によると国内での DLBCL の患者数は 28000 人と推定される（厚生労働省, 2020）。

PMBCL 及び HGBCL は LBCL に含まれる病型であり、臨床分類では、PMBCL はアグレッシブリンパ腫、HGBCL は病勢が週単位で急速に進行する高度アグレッシブリンパ腫にそれぞれ分類される（日本血液学会, 2020）。PMBCL は、原発部位を縦郭とし、DLBCL の組織像を呈する臨床的に独立した疾患である（Zelenetz et al, 2022）。HGBCL の大部分は、がん関連遺伝子である MYC 及び BCL2 と BCL6 のいずれか又は両方の遺伝子再構成を有するダブルヒット（double-hit、DH）又はトリプルヒット（triple-hit、TH）リンパ腫が占める（Swerdlow et al, 2017）。PMBCL 及び HGBCL はいずれも発生頻度が DLBCL と比べはるかに低く、PMBCL は NHL の 2～4%（Dabrowska-Iwanicka et al, 2014; Mottok et al, 2019）、HGBCL は DLBCL の 7～10%（Rosenthal et al, 2017）とされる。したがって、国内での患者数は、PMBCL が 2500～5000 人、HGBCL が 2000～2800 人と推定される。

FL は、DLBCL に次いで発生頻度の高い B 細胞性リンパ腫であり、NHL の 10～20%を占める（日本血液学会, 2020）。臨床分類では、FL は年単位で進行するインドレント（低悪性度）リンパ腫に分類されるものの、病理組織学的に Grade 1、2、3A、又は 3B に細分類され、本適応に含まれる FL Grade 3B（FL3B）はアグレッシブリンパ腫に準じて治療される（日本血液学会, 2020）。組織学的特徴として、FL 患者の年間 3%が DLBCL などアグレッシブリンパ腫へ組織学的形質転換することが報告されている（Relander et al, 2010）。FL3B の患者は、70～85%が診断時に臨床病期 III・IV の進行期であり、骨髄浸潤が高率に認められる（日本血液学会, 2020）。FL3B は、FL の 5～10%を占めることから（Barraclough et al, 2021）、国内での FL3B の患者数は 600～2500 人と推定される。

1.3　対象疾患に対する治療の現状及び課題

1.3.1　現在の治療

造血器腫瘍診療ガイドライン（以下、国内ガイドライン）及び海外の National Comprehensive Cancer Network（NCCN）治療ガイドライン（Zelenetz et al, 2022）、欧州臨床腫瘍学会診療ガイドライン（Tilly et al, 2015）等に、対象疾患の LBCL に対する統一された標準治療の記載はないが、DLBCL に対する標準治療の指針が記載されている。治療薬の利用可能性に国内外で若干の違いが見られるものの、治療アルゴリズムに国内外のガイドライン間で大きな違いはない。

HGBCL、PMBCL、及び FL3B は DLBCL と同様の治療がなされているため（日本血液学会, 2020）、本項では DLBCL での治療アルゴリズムを中心に述べる。

1.3.1.1　治療アルゴリズム：一次治療

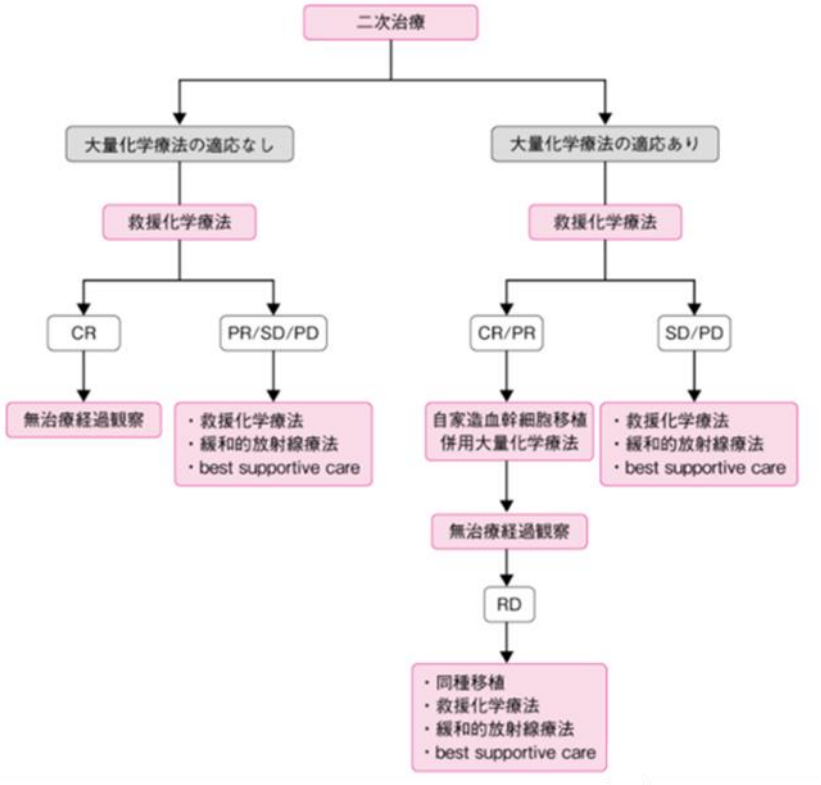
国内ガイドライン及びNCCN治療ガイドラインで推奨される一次治療に、大きな違いはない。DLBCLの一次治療は、リツキシマブと化学療法を併用するR-CHOP療法（リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン）が標準治療である。R-CHOP療法により患者の50～70%が治癒可能であるものの、残りは一次治療で奏効が得られない又は一次治療後に再発すると報告されている（Coiffier et al, 2010; Coiffier et al, 2016; 日本血液学会, 2020）。

1.3.1.2　治療アルゴリズム：二次治療以降

国内ガイドライン及びNCCN治療ガイドラインで二次治療は、救援化学療法後の自家造血幹細胞移植併用大量化学療法（high dose therapy with autologous stem cell transplantation、HDT/ASCT）をカテゴリー1で推奨している。いずれのガイドラインでも、HDT/ASCT適応の有無で治療アルゴリズムが異なる（日本血液学会, 2020; Zelenetz et al, 2022）（Figure 1）。HDT/ASCTの適応がある場合、救援化学療法で完全奏効（complete response、CR）又は部分奏効（partial response、PR）が得られれば、HDT/ASCTを実施する。しかし、HDT/ASCTの適応となる患者は約半数であり、HDT/ASCTを実施した患者の治癒率は25～35%にすぎない（Sehn et al, 2021）。HDT/ASCTの適応とならない場合は、救援化学療法が選択される。また、抗CD79bヒト化免疫グロブリンG1（immunoglobulin G1、IgG1）モノクローナル抗体（monoclonal antibody、mAb）と微小管重合阻害作用を有するモノメチルアウリスタチンE（monomethyl auristatin E、MMAE）をリンカーで共有結合させた抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate、ADC）であるポラツズマブ ベドチンが承認され（Li et al, 2019）、ベンダムスチン＋リツキシマブ（BR療法）との併用療法（Pola-BR療法）として二次治療以降に使用される。Pola-BR療法はNCCNガイドラインでは二次治療の推奨レジメンとされているが、国内ではこれらの患者に対する標準治療とは位置付けられていない。

三次治療又はそれ以降の治療は、HDT/ASCTの適応となる場合は救援化学療法による効果が安定（stable disease、SD）以下又はHDT/ASCT後の再発時、HDT/ASCTの適応とならない場合は救援化学療法による効果がPR以下の場合に行われる。しかし、いずれのガイドラインでも推奨されている治療法はない。

Figure 1　再発又は難治性の DLBCL に対する治療アルゴリズム



Abbreviations: RD = relapsed disease
Source: (日本血液学会, 2020)

1.3.1.3　三次治療以降に利用可能な薬剤

既存の救援化学療法等に加え、ポラツズマブ ベドチン、ベンダムスチン及び自家細胞由来抗 CD19 キメラ抗原受容体 T 細胞（chimeric antigen receptor T-cell、CAR-T）療法が国内でも承認されているが、ポラツズマブ ベドチンや CAR-T 療法は国内ガイドラインには記載されていない。悪性リンパ腫に対して承認されている CAR-T 療法は、B 細胞表面の CD19 を標的とするよう遺伝子改変されたキメラ抗原受容体を患者自身の T 細胞に導入した免疫療法である。

三次治療以降に利用可能な治療法を Table 1 に示す。救援化学療法は、悪性リンパ腫又は NHL で承認されている。CAR-T 療法のアキシカブタゲン シロルユーセル及びリソカブタゲン マラルユーセルも、複数の病型を含む LBCL で幅広く承認されている。一方、BR、Pola-BR 及びチサゲンレクルユーセルは DLBCL で承認されている。

Table 1　国内で三次治療として利用可能な治療法

治療法	再発・難治性悪性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫					
	DLBCL (de novo)	PMBCL	HGBCL	形質転換 iNHL	FL3B	その他
救援化学療法 [a]	○					
BR	○	—	—	○	—	—
Pola-BR	○	—	—	○	—	—
チサゲンレクルユーセル	○	—	—	○	—	—
アキシカブタゲン シロルユーセル	○	○	○	○	—	—
リソカブタゲン マラルユーセル	○	○	○	○	○	—

a.　DHAP 療法（デキサメタゾン、シタラビン、及びシスプラチン）（+リツキシマブ；R）、（R-）ESHAP 療法（メチルプレドニゾロン、エトポシド、シタラビン、シスプラチン）、（R-）ICE 療法（イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド）、CHASE（R）療法（シクロホスファミド、シタラビン、デキサメタゾン、エトポシド）、Dose adjusted-EPOCH（-R）療法（エトポシド、プレドニゾロン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン）、MINE 療法（ミトキサントロン、イホスファミド、メスナ、エトポシド）、GDP 療法（ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン）（日本血液学会, 2020）

NCCN 治療ガイドラインでは、DLBCL 患者に対する利用可能な三次治療として、国内のガイドラインに示されている救援化学療法等に加え、BR、R-GemOx（リツキシマブ、ゲムシタビン、オキサリプラチン）が記載されている（Zelenetz et al, 2022）。さらに、CAR-T 療法、selinexor、loncastuximab tesirine などが近年、第 II 相試験成績に基づき米国で承認されており、新たな治療選択肢として記載されている。

1.3.2　医療上の必要性

三次治療以降の再発又は難治性の LBCL（FL3B 含む）患者の多くでは、現在の治療法での治療成績は依然として不良であり、新たな治療が必要とされている。

国内ガイドラインに記載されている救援化学療法では、十分な治療効果は得られていない。特に、難治性又は ASCT から 12 ヵ月以内の再発 DLBCL 患者を対象に実施したメタ解析（SCHOLAR-1 試験）では、全奏効率（overall response rate、ORR）が 26%、CR 率が 7%、全生存期間（overall survival、OS）（中央値）が 6.3 ヵ月であった（Crump et al, 2017）。

近年、三次治療以降も利用可能なポラツズマブ ベドチン及びベンダムスチンや CAR-T 療法が第 II 相試験又は第 III 相試験の成績に基づき国内でも承認されたが、依然として生存期間の延長を検証した臨床試験はない。また、BR 療法及び Pola-BR 療法の適応は DLBCL に限定されている。

ポラツズマブ ベドチンは、CR 率を指標として BR 療法に対する上乗せ効果が二次治療以降で認められた。Pola-BR 療法による三次治療の ORR は 34.5%、CR が 31.0%であった（ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）申請資料概要 改変）。しかし、Pola-BR 療法又は BR 療法の他の救援化学療法に対する位置づけは、現時点で確立されていない。

CAR-T 療法による三次治療の ORR は、チサゲンレクルユーセルが 53%（JULIET）、アキシカブタゲン シロルユーセルが 83%（ZUMA-1）、リソカブタゲン マラルユーセルが 73%（TRANSCEND）と報告されている。しかし、4 ヵ月以内の早期再発が DLBCL 患者の 47%に認められている（Vercellino et al, 2020）。また、製造には、アフェレーシスされた患者自身の白血

球を用いるため、治療が選択された時点で速やかに治療を開始できない。白血球のアフェレーシス（又は患者登録）から治療開始（輸注）まで 23～54 日間（中央値）を要する（Schuster et al, 2019; Locke et al, 2019; Abramson et al, 2020）。その間の病勢をコントロールする目的でブリッジング化学療法が行われるが、化学療法の毒性や病勢進行（progressive disease、PD）のため CAR-T 療法を受けられずに脱落する患者も見られる。さらに、製造工程上、一定の割合で規格外の製品も認められている。その結果、CAR-T 療法が選択された患者の 10～30%は何らかの理由で CAR-T 療法を受けられない（Schuster et al, 2019; Locke et al, 2019; Abramson et al, 2020）。加えて、最適使用推進ガイドラインには、投与後の緊急時に対応するため ICU 等が確保されていることや、移植等の高度な専門性を有することが求められている。CAR-T 療法を実施できる医療施設は、2022 年 10 月時点でチサゲンレクルユーセルが 37 施設、リソカブタゲン マラルユーセルが 19 施設、アキシカブタゲン シロルユーセルが 6 施設と限られている（チサゲンレクルユーセル、リソカブタゲン マラルユーセル、及びアキシカブタゲン シロルユーセルの製品情報概要）。

以上より、新たな治療薬が承認された現在でも、三次治療以降の主要な治療法は治療効果の限られた救援化学療法が選択されているため、再発又は難治性の LBCL に対する新たな作用機序を有する治療選択肢のニーズは依然として高い。

1.4　エプコリタマブの作用機序

エプコリタマブ（GEN3013、DuoBody®-CD3xCD20）は、T 細胞表面抗原 CD3 及び B 細胞表面抗原 CD20 を認識する新規作用機序の IgG1 二重特異性抗体であり、DuoBody 分子の作製に必要な相補的変異（それぞれ F405L 及び K409R）の 1 つを含むヒト化 IgG1λ 抗 CD3εmAb 及びヒト型 IgG1κ 抗 CD20 mAb IgG1-7D8 の制御された antigen-binding fragment（Fab）アーム交換により得られる。エプコリタマブの作用機序は、T 細胞表面の CD3 及び標的細胞表面の CD20 に同時に結合することによる CD20 発現（腫瘍）細胞に対する T 細胞媒介性細胞傷害の誘導であり、直接的なエフェクター機能は有さない。活性型 fragment crystallizable（Fc）ドメインを有する抗 CD3 抗体は、Fcγ 受容体（Fc gamma receptor、FcγR）発現白血球と相互作用し、抗体による CD3 の架橋により、T 細胞の活性化、増殖及び細胞傷害作用を誘導する可能性があるが、エプコリタマブでは不活性化変異（L234F、L235E 及び D265A）を Fc ドメインに導入し、抗体依存性細胞傷害や補体依存性細胞傷害、抗体依存性細胞貪食といったエフェクター機能を抑制した。この不活性化変異により、CD20 発現細胞の非存在下でのエプコリタマブの T 細胞への結合による抗体媒介性の FcγR を介した CD3 の架橋形成が抑制され、エプコリタマブによる T 細胞媒介性細胞傷害及び関連する T 細胞の活性化には CD20 が不可欠であることが確実となる。

抗 CD20 mAb による CD20 発現細胞を標的とする治療法は、B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin lymphoma、B-NHL）及び B 細胞性慢性リンパ性白血病患者に対する標準治療の一つとして実施されている。抗 CD20 mAb の作用機序は、抗体依存性細胞傷害や補体依存性細胞傷害、抗体依存性細胞貪食による Fc を介したエフェクター機能の誘導である。一方、エプコリタマブは、既存の抗 CD20 mAb とは異なり、CD20 発現（腫瘍）細胞に対する T 細胞媒介性細胞傷害の誘導により、適応免疫系のエフェクター細胞に作用する。抗 CD20 mAb は、B 細胞性

悪性腫瘍に対する標準治療の一つであり、多くの患者はこれらの mAb による前治療を受けている。抗 CD20 mAb を含むレジメンによる治療歴のある患者の大多数で B 細胞表面に CD20 が存在することから、抗 CD20 mAb に対する耐性は、ほとんどの場合、CD20 発現の消失によるものではないと考えられる（Engelberts et al, 2020）。したがって、抗 CD20 mAb と異なる作用機序を有する CD20 を標的とする抗体は、CD20 発現 B 細胞性悪性腫瘍に対して有用な新規治療法となる可能性がある。

1.5　臨床開発計画

2022 年 10 月時点で進行中のエプコリタマブの臨床試験の概要を Table 2 に示す。

Table 2　現在進行中のエプコリタマブの臨床試験

試験番号	地域	試験の概略	対象患者	被験者数（計画時）	用量（フルドーズ）
GCT3013-01	海外	エプコリタマブの安全性を評価する、海外第 I/II 相、FIH、非盲検試験	外国人 再発性、進行性、又は難治性 B-NHL 患者	486 名	用量漸増パート： 0.0128～60 mg（RP2D 48 mg） 用量拡大パート： 48 mg
GCT3013-04	国内	エプコリタマブの安全性及び予備的有効性を評価する、国内第 I/II 相、非盲検試験	日本人 再発又は難治性 B-NHL 患者	73 名（単剤） 36 名（標準治療併用）	用量漸増パート（単剤）：24～48 mg（RP2D 48 mg） 用量拡大パート： 48 mg（単剤及び標準治療併用）
GCT3013-02	海外	他の抗腫瘍薬との併用下でのエプコリタマブの安全性及び予備的有効性を評価する、海外第 Ib/II 相、非盲検試験	外国人 B-NHL 患者	570 名	24 及び 48 mg 標準治療との併用
GCT3013-03	海外	エプコリタマブの安全性及び予備的有効性を評価する、海外第 Ib/II 相、非盲検試験	外国人 再発又は難治性の CLL 患者及び RS 患者	96 名	24 及び 48 mg
GCT3013-05	国際共同	エプコリタマブ単剤療法と治験担当医師が選択した化学療法を比較する、国際共同、第 III 相、無作為化、非盲検試験	外国人及び日本人 再発又は難治性の DLBCL 患者	480 名	48 mg
M22-132	国際共同	新規抗腫瘍レジメンとエプコリタマブの併用療法の忍容性、安全性及び予備的有効性を評価する国際共同第 Ib/II 相試験	外国人及び日本人 NHL 患者	132 名	24 及び 48 mg
M20-429	国際共同	再発又は難治性のアグレッシブ成熟 B 細胞性腫瘍の小児患者を対象としたエプコリタマブの単群、非盲検、第 Ib 相試験	外国人及び日本人 成熟 B 細胞性腫瘍患者（小児）	15 名	体重に応じた下記投与量 40 kg 以上：48 mg 30 kg 以上 40 kg 未満：24 mg 20 kg 以上 30 kg 未満：18 mg 12 kg 以上 20 kg 未満：12 mg 7 kg 以上 12 kg 未満：9.6 mg
M20-638	国際共同	エプコリタマブと R2 療法の併用療法と R2 療法を比較する、国際共同、第 III 相、無作為化、非盲検臨床試験	外国人及び日本人 FL 患者	642 名	24 及び 48 mg

Abbreviations: FIH = first-in-human; CLL = chronic lymphocytic leukemia; R2 = rituximab plus lenalidomide; RS = Richter's syndrome.

1.5.1　海外での開発経緯

エプコリタマブの臨床開発では、外国人の再発性、進行性、又は難治性 B-NHL を有する患者を対象に海外第 I/II 相試験（GCT3013-01 試験、以下、01 試験）を 2018 年 6 月に開始した。本試験は用量漸増パート及び用量拡大パートから構成される。なお、用量拡大パートは対象患者別の複数のコホートを含む。用量漸増パートの目的は、エプコリタマブの最大耐量（maximum tolerated dose、MTD）及び第 II 相試験推奨用量（recommended phase 2 dose、RP2D）を確立すること、用量拡大パートの目的は、治療選択肢が限られた再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫（aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma、aNHL）（DLBCL、HGBCL、PMBCL、及び FL3B）、インドレント B 細胞性非ホジキンリンパ腫（indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma、iNHL）［Grade 1～3A の FL、辺縁帯リンパ腫（marginal zone lymphoma、MZL）、小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma、SLL）］及び再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma、MCL）の患者を対象に、エプコリタマブを RP2D で投与したときの有効性及び安全性を評価することである。その結果、用量漸増パートではエプコリタマブの単剤療法の忍容性が確認され、安全性、有効性及び曝露―応答関係のデータに基づき、固定用量のプライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg 及びフルドーズ 48 mg を RP2D と決定した。用量拡大パートでは三次治療以降の再発又は難治性の aNHL 患者に対して、エプコリタマブの RP2D 投与による有効性及び安全性が確認された。

1.5.2　国内での開発経緯

国内では、再発又は難治性 B-NHL を有する日本人患者を対象に国内第 I/II 相試験（GCT3013-04 試験、以下、04 試験）を 2020 年 8 月から開始した。本試験は用量漸増パート及び用量拡大パートから構成される。用量漸増パートの目的は、エプコリタマブの MTD 及び RP2D を日本人患者で確立すること、用量拡大パートの目的は、2 つ以上の前治療（抗 CD20 mAb と化学療法の併用レジメンを含む）を受けた再発又は難治性の DLBCL 及び FL の日本人患者を対象に、エプコリタマブを RP2D で投与したときの有効性及び安全性を評価することである。その結果、用量漸増パートではエプコリタマブの単剤療法の忍容性が確認され、日本人も外国人と同様の RP2D を選択した。用量拡大パートでは、三次治療以降の再発又は難治性の DLBCL に対する有効性及び安全性が確認された。

1.5.3　規制当局との主な協議

国内では、04 試験の実施に先立ち、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日付[redacted]、#[redacted]）を実施し、[redacted]に関する相談を行った。[redacted]

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日付[redacted]、#[redacted]）を実施し、[redacted]

[redacted]に関する相談を行った。その結果、[redacted]との見解を得た。

海外では、米国で「EPKINLY is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified, including DLBCL arising from indolent lymphoma, and high-grade B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy.」を効能・効果として 2023 年 5 月 19 日に迅速承認を取得し、欧州では「Epcoritamab is indicated for the treatment of patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after 2 or more lines of systemic therapy.」を効能・効果（案）として 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に承認申請を行い、審査中である。なお、エプコリタマブは DLBCL に対し欧州で 2022 年 2 月に希少疾病用医薬品指定を受けている。

1.5.4　臨床データパッケージ

本製造販売承認申請の臨床データパッケージを Table 3 に示す。なお、01 試験又は 04 試験の投与対象となった DLBCL（de novo 及び形質転換 iNHL）、HGBCL、PMBCL、FL3B が投与対象として推奨され、その他の LBCL のサブタイプ及び FL Grade 1～3A は推奨されないと考えている。

本データパッケージは、01 試験及び 04 試験から成る。さらに両試験は、用量漸増パート及び用量拡大パートから構成され、用量拡大パートは対象患者別の複数のコホートを含む。有効性は 01 試験の aNHL コホート及び 04 試験の DLBCL コホートを用いて評価する。安全性は、01 試験の aNHL コホート及び 04 試験の DLBCL コホートの評価に加え、01 試験及び 04 試験でエプコリタマブのフルドーズとして 48 mg を投与した被験者をそれぞれ併合し評価する。薬物動態（pharmacokinetics、PK）は、01 試験の用量漸増パート及び aNHL コホート並びに 04 試験の用量漸増パート及び DLBCL コホートを用い評価する。

Table 3　**臨床データパッケージ**

地域	試験番号（相）	資料区分	試験パート／コホート（被験者数）対象患者	用法・用量	主な評価項目
海外	GCT3013-01（第 I/II 相）	評価	用量漸増パート（68 名）再発又は難治性の B-NHL	プライミングドーズ：0.004～0.16 mg 中間ドーズ：0.0128～0.8 mg フルドーズ：0.0128～60 mg	安全性、PK、及び予備的有効性
			用量拡大パート（157 名）（aNHL コホート）再発又は難治性の aNHL	プライミングドーズ：0.16 mg 中間ドーズ：　0.8 mg フルドーズ：48 mg	有効性、安全性、及び PK
		参考	用量拡大パート（105 名）（iNHL コホート）再発又は難治性の iNHL	プライミングドーズ：0.16 mg 中間ドーズ：0.8 mg フルドーズ：48 mg	安全性及び PK
			用量拡大パート（37 名）（MCL コホート）再発又は難治性の MCL	プライミングドーズ：0.16 mg 中間ドーズ：0.8 mg フルドーズ：48 mg	安全性及び PK
国内	GCT3013-04（第 I/II 相）	評価	用量漸増パート（単剤）（9 名）再発又は難治性の B-NHL	プライミングドーズ：0.16 mg 中間ドーズ：0.8 mg フルドーズ：24 又は 48 mg	安全性、PK、及び予備的有効性
			用量拡大パート（単剤）（36 名）（DLBCL コホート）再発又は難治性の DLBCL	プライミングドーズ：0.16 mg 中間ドーズ：0.8 mg フルドーズ：48 mg	有効性、安全性、及び PK
		参考	用量拡大パート（単剤）（21 名）（iNHL コホート）再発又は難治性の FL	プライミングドーズ：0.16 mg 中間ドーズ：0.8 mg フルドーズ：48 mg	安全性及び PK

用量拡大パートの用法・用量：28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目はプライミングドーズを 1 日目に、中間ドーズを 8 日目に、フルドーズを 15 日目及び 22 日目に、2 及び 3 サイクル目には 1、8、15、22 日目に、4 から 9 サイクル目には、1 日目、15 日目に、10 サイクル以降は 1 日目にフルドーズを皮下投与する。エプコリタマブの投与が一定期間を超えて遅延した場合、再プライミングを必須とした。再プライミング Cycle では、プライミングドーズ（1 回）、中間ドーズ（1 回）、フルドーズ（2 回）を 1 週ごとに投与した。

データカットオフ日（01 試験及び 04 試験）：有効性及び安全性は 2022 年 1 月 31 日、PK は 20■ 年 ■ 月 ■ 日

1.5.4.1　海外第 I/II 相試験（GCT3013-01）の試験デザインの概要

01 試験は、1 つ以上の抗 CD20 mAb を含む治療歴を有する再発性、進行性、又は難治性の B 細胞性リンパ腫を有する 18 歳以上の患者を対象にエプコリタマブを皮下投与する第 I/II 相非盲検試験であり、用量漸増パート及び用量拡大パートの 2 つのパートで構成される（Figure 2）。用量漸増パートでは、抗 CD20 mAb を含む治療歴を有する患者のほか、自家幹細胞レスキューを受けた後に再発が認められた患者の登録も許容した。なお、再発性とは、治療終了から再発までの期間が 6 ヵ月以上、難治性とは治療中又は治療終了後 6 ヵ月未満に進行が認められたものと定義し、臨床的にも広く使用されている定義に基づき患者を選択した。

本試験の目的は、各パートで以下のとおりであった。

<u>用量漸増パート</u>

主要目的

- エプコリタマブの MTD 及び RP2D を決定すること。

副次目的

- エプコリタマブの忍容性を確立すること。
- エプコリタマブ単回投与時及び反復投与時の PK プロファイルを確立すること。

- エプコリタマブの免疫原性を評価すること。
- エプコリタマブの抗腫瘍活性を評価すること。

用量拡大パート

主要目的

- Lugano 基準に基づくエプコリタマブの有効性を評価すること。

副次目的

- Lugano 基準に基づくエプコリタマブの有効性を更に評価すること。
- Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria（LYRIC）に基づくエプコリタマブの有効性を評価すること。
- エプコリタマブの有効性を更に評価すること。
- 微小残存病変（minimal residual disease、MRD）を指標とし、エプコリタマブの有効性を評価すること。
- エプコリタマブの安全性及び忍容性を評価すること。
- エプコリタマブの PK 及び免疫原性を評価すること。
- リンパ腫症状に関連する患者報告アウトカム（patient-reported outcome、PRO）を評価すること。

用法・用量は、4 週間（28 日間）を 1 Cycle とし、各パートでそれぞれ以下のとおりエプコリタマブを皮下投与した。

- 用量漸増パート
  - Cycle 1 及び 2：Day 1、8、15、及び 22（週 1 回）
  - Cycle 3～6：Day 1 及び 15（2 週ごと）
  - Cycle 7 以降：Day 1（4 週ごと）
- 用量拡大パート（RP2D を投与）
  - Cycle 1～3：Day 1、8、15、及び 22（週 1 回）
  - Cycle 4～9：Day 1 及び 15（2 週ごと）
  - Cycle 10 以降：Day 1（4 週ごと）

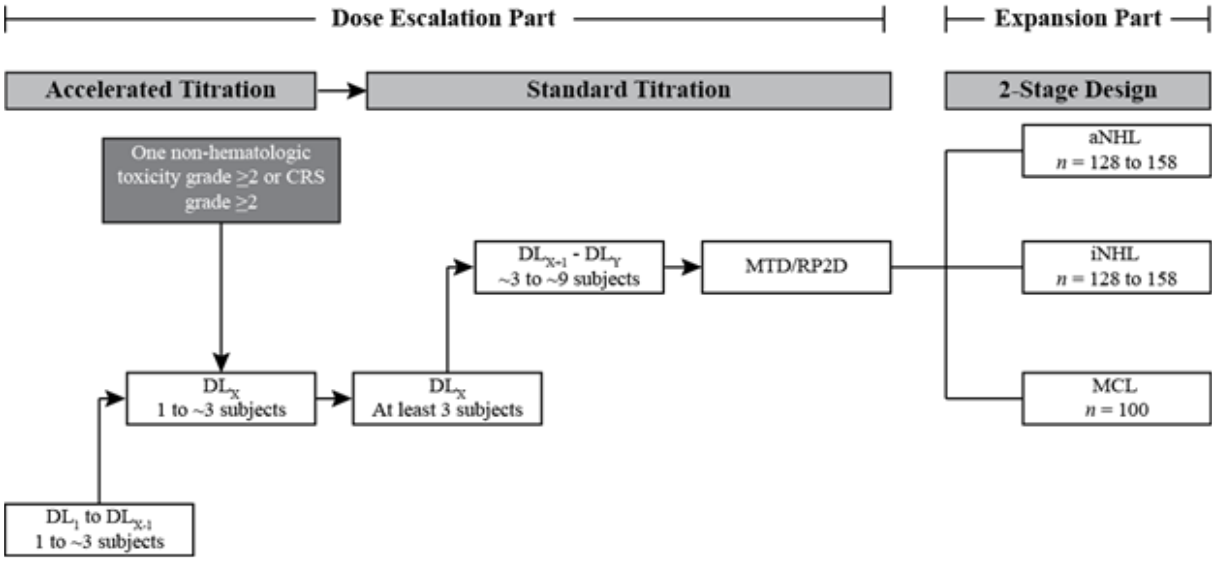
用量漸増パートには、迅速用量漸増パート及び標準用量漸増パートが含まれた。用量漸増は、modified Bayesian Optimal Interval（mBOIN）デザインに従い実施し、利用可能なデータ（例、臨床データ、安全性、PK、及びサイトカイン測定値等）に基づきデータモニタリング委員会及び治験依頼者安全性委員会で決定された。増量の程度は、迅速用量漸増で 1/2 log10（3.2 倍）以下、標準用量漸増で 100%（2 倍）以下とした。迅速用量漸増パートでは、各用量段階の初期のコホートサイズを被験者 1 名とし、更なる PK／薬力学及びバイオマーカーのデータを得るために、最大 2 名を追加してコホートを拡大できることとした。標準用量漸増パートでは、最初のコホートサイズを 3 名とした。用量制限毒性（dose limiting toxicity、DLT）評価期間（最初の Cycle の 28 日間）中に Grade 2 以上の毒性が 2 名に発現しなかった場合は、DLT 評価可能被験者数を 2 名のみとすることを許容した。また、追加で 1 名を組み入れることも許容し、各コホートの DLT 評価可能被験者数を 2～4 名とした。

用量拡大パートでは、少なくとも 2 つの全身抗腫瘍療法の治療歴を有する aNHL、iNHL、及び MCL の被験者を 3 つのコホートに並行して組み入れ、RP2D を投与した。用量拡大パートを、各コホートで 2 つのステージに分けて実施した。ステージ 1 では、DLBCL 患者（de novo、Richter 形質変換を含むインドレントリンパ腫からの組織学的形質転換）、Grade 1～3A の FL 患者、再発又は難治性 MCL 患者を組み入れた。ステージ 1 で得られた ORR に基づく無益性の中間解析を実施した後に、ステージ 2 で DLBCL、MCL、及び Grade 1～3A の FL の患者を追加で組み入れた。さらに、aNHL コホートは HGBCL、PMBCL 及び FL3B、iNHL コホートは MZL 及び SLL をそれぞれ最大 30 名組み入れることとした。なお、aNHL コホートの目標被験者数は 158 名とした。DLBCL 患者の被験者数は、評価不能例の割合を 10%と仮定し、ORR の帰無仮説を最大 35%、対立仮説を 50%以上と仮定し、両側有意水準 0.05 の正確二項検定による検出力がおよそ 90%となる被験者数として 128 名とした。閾値 ORR 35%は、SCHOLAR-1 試験［ORR：26%、95%信頼区間（confidence interval、CI）：21～31%］及びポラツズマブ ベドチンの臨床試験の BR 群（ORR：25%、95%CI：13～41%）での ORR の 95%CI 上限を参考に仮定した（Sehn et al, 2020; Crump et al, 2017）。臨床的に意味のある改善及び用量漸増パートでの DLBCL 患者の ORR（77.8%、95%CI：40.0～97.2%）を考慮し、期待奏効率を 50%と仮定した。ステージ 1 終了時の無益性の確率は、帰無仮説の下で約 30%、対立仮説の下で 2.1%であった。

有効性は、画像所見、全身症状を含む身体所見、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status、及び MRD などに基づき評価した。なお、有効性の全ての評価は、PD 又は試験参加の同意撤回まで試験期間を通して実施した。試験期間中、画像所見の評価ではスクリーニング時の病勢評価に使用したものと同じ画像診断方法［フルオロデオキシグルコース（fluorodeoxyglucose、FDG）ポジトロン断層撮影（positron emission tomography、PET）-CT スキャン、FDG PET-CT スキャンが利用不可能な場合は CT／磁気共鳴映像法（magnetic resonance imaging、MRI）及び FDG PET］を用いて効果を判定した。

安全性及び忍容性は、有害事象、DLT、臨床検査値、入院、サイトカイン測定値に基づき評価した。有害事象を、治験薬との因果関係を問わず、治験薬の投与と時間的に関連して発現したあらゆる医学的に好ましくない事象と定義した。用量漸増パートでは、同意取得日から治験薬最終投与 4 週間後（安全性フォローアップ来院）までに発現した有害事象を報告することとした。用量拡大パートでは、治験薬初回投与から最終投与 60 日後（安全性フォローアップ来院）までの全ての有害事象を報告することとした。

Figure 2　試験デザイン（01 試験）



Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome; DL = dose level; X = the dose level where the trigger (grade 2 non-hematological toxicity etc.) is observed: switch from single subject cohort to 3 subject cohort; Y = the highest investigated dose level.

Source: 5.3.5.2-2 Figure 9-1

1.5.4.2　国内第 I/II 相試験（GCT3013-04）の試験デザインの概要

04 試験は、1 つ以上の抗 CD20 mAb を含む、2 つ以上の全身抗腫瘍療法の治療歴を有する日本人の再発又は難治性 B-NHL 患者を対象にエプコリタマブを皮下投与する第 I/II 相、非盲検、国内試験であり、用量漸増パートと用量拡大パートの 2 つのパートで構成される（Figure 3）。再発又は難治性の患者は、01 試験と同じ定義を用いて選択した。なお、本試験には他剤との併用コホートも含まれるが、本申請では結果を利用しないため記載しない。

本試験の目的は、各パートで以下のとおりであった。

<u>用量漸増パート</u>

主要目的

- エプコリタマブの MTD 及び RP2D を決定すること。

副次目的

- エプコリタマブの忍容性を確立すること。
- エプコリタマブ単回投与時及び反復投与時の PK プロファイルを確立すること。
- エプコリタマブの免疫原性を評価すること。
- Lugano 基準に基づき判定したリンパ腫に対するエプコリタマブの予備的有効性を評価すること。
- LYRIC に基づき判定したリンパ腫に対するエプコリタマブの予備的有効性を評価すること。
- リンパ腫に対するエプコリタマブの予備的有効性を評価すること。

用量拡大パート

主要目的

- Lugano 基準に基づき判定したリンパ腫に対するエプコリタマブの有効性を評価すること。

副次目的

- Lugano 基準に基づき判定したリンパ腫に対するエプコリタマブの有効性を更に評価すること。
- LYRIC に基づき判定したリンパ腫に対するエプコリタマブの有効性を更に評価すること。
- リンパ腫に対するエプコリタマブの有効性を更に評価すること。
- エプコリタマブの安全性及び忍容性を評価すること。
- エプコリタマブの PK 及び免疫原性を評価すること。
- エプコリタマブの予備的な抗腫瘍活性を更に評価すること。

用法・用量は、4 週間（28 日間）を 1 Cycle とし、以下のとおりエプコリタマブを皮下投与した。

- Cycle 1～3：　Day 1、8、15、及び 22（週 1 回）
- Cycle 4～9：　Day 1 及び 15（2 週ごと）
- Cycle 10 以降：　Day 1（4 週ごと）

なお、サイトカイン放出症候群のリスクを軽減するため、Cycle 1 の Day 1 にプライミングドーズ（0.16 mg）、Day 8 に中間ドーズ（0.80 mg）、Day 15、Day 22、及び後続の Cycle にフルドーズを投与した。

用量漸増パート及び用量拡大パートはそれぞれ、スクリーニング期間（Cycle 1 の Day 1 前最長 21 日間）、投与期間（Cycle 1 の Day 1～治験薬の投与中止まで）、及び安全性追跡調査期間（治験薬最終投与後 60 日間）で構成された。また、生存状況の追跡調査を実施した。

用量漸増パートでは、3+3 デザインを変更した漸増ルールに従い、エプコリタマブの用量を漸増し、MTD 及び RP2D を決定した（Table 4）。被験者 3 名で構成されるコホートに被験者を順次組み入れた。用量漸増パートの初回フルドーズを 24 mg とし、少なくとも 2 段階のフルドーズを評価した。Cycle 1（Day 1 のエプコリタマブ投与後 28 日間）を DLT 評価期間とし、被験者を入院下で DLT の観察を行った。

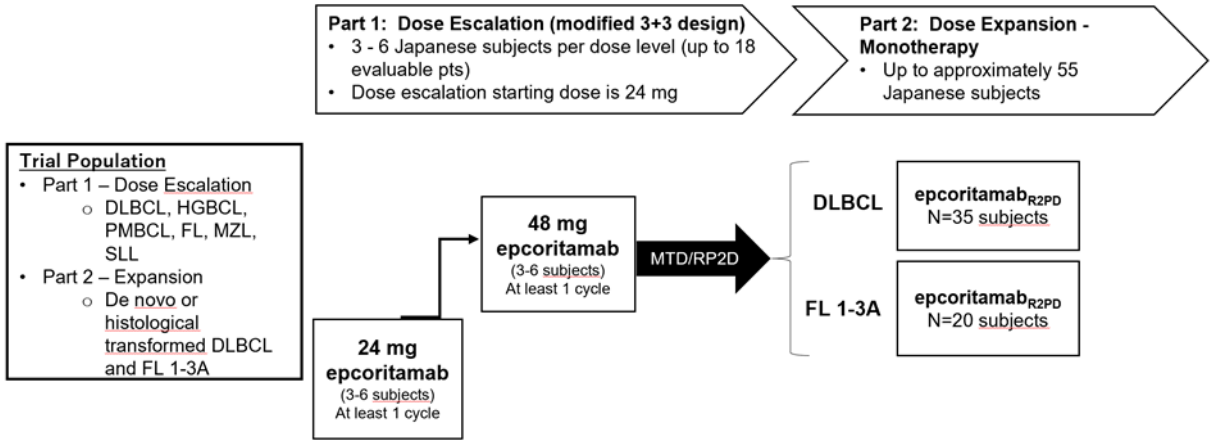
用量拡大パートでは、DLBCL（慢性リンパ性白血病及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症を除く、インドレントリンパ腫からの組織学的形質転換を含む DLBCL）及び FL（Grade 1～3A）の被験者をそれぞれのコホートに組み入れ、エプコリタマブを RP2D で投与したときの予備的な有効性、安全性、及び忍容性を評価した。なお、DLBCL 患者の目標被験者数は 35 名とした。DLBCL 患者での ORR は、01 試験の用量漸増パートでの外国人 DLBCL 患者の ORR（77.8%、95%CI：40.0～97.2%）の 95%CI の下限値を参考に約 45%と保守的に見積もり、01 試験の用量拡大パートの DLBCL 群と同様に先行する臨床試験成績（Sehn et al, 2020; Crump et al, 2017）を参考に ORR 35%を閾値とした。この閾値を超えるには、35 名中 13 名以上が奏効す

る必要があった。真の ORR を 45%と仮定した場合、少なくとも 13 名が奏効する確率は 87%であった。

有効性は、画像所見、全身症状を含む身体所見、ECOG performance status、及び MRD などに基づき評価した。試験期間中、画像所見の評価では、スクリーニング時の病勢評価に使用したものと同じ画像診断方法（FDG PET-CT スキャン、PET-CT スキャンが利用不可能な場合は CT/MRI 及び FDG PET）を用いて効果を判定した。

安全性及び忍容性は、有害事象、DLT、臨床検査値、サイトカイン測定値に基づき評価した。有害事象を、治験薬との因果関係を問わず、治験薬の投与と時間的に関連して発現したあらゆる医学的に好ましくない事象と定義した。いずれのパートも、治験薬初回投与から最終投与 60 日後、被験者による同意撤回、新たな抗癌療法の開始、又は被験者の死亡のいずれか早い時点までの全ての有害事象を報告することとした。

Figure 3　試験デザイン（04 試験）試験



Note: The Expansion Part of the trial includes the monotherapy and combination therapy parts. The combination part is not shown in the figure.

Source: 5.3.5.2-3 Figure 9-1

Table 4　DLT 患者数に基づく漸増ルール

DLT 患者数（N_{DLT}）に基づく決定	現在の用量段階で DLT を評価可能な被験者の数	
	3	6
N_{DLT}が右記の場合、漸増：$N_{DLT}\leq$	0	1
N_{DLT}が右記の場合、用量維持：$N_{DLT}=$	1	2
N_{DLT}が右記の場合、漸減：$N_{DLT}\geq$	2	3
N_{DLT}が右記の場合、当該用量段階不可：$N_{DLT}\geq$	3	4

Source: 5.3.5.2-3 Table 9-1

1.6　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本申請に用いた臨床試験は、全てヘルシンキ宣言及び ICH-GCP 基準、並びに試験が実施される当該国の法律及び規制に従って実施された。国内では、ヘルシンキ宣言、「医薬品、医療機器

等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準、並びに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP 省令）を遵守して実施した。

2.　生物薬剤学に関する概括評価

2.1　エプコリタマブの製剤開発過程

エプコリタマブは CD3 及び CD20 を標的とする二重特異性抗体であり、IgG1 構造及びヒト IgG1 に特徴的な生化学的特性を有するが、そのエフェクター機能は Fc 領域への変異導入によって抑制されている。エプコリタマブ原薬は、コントロール下 Fab アームを交換する DuoBody®技術によって、3001d（IgG1-anti-CD20-FEAR）及び 3005a（IgG1-anti-CD3-FEAL）の 2 種類の抗体（中間体）から生成される。エプコリタマブの製剤開発過程の詳細を[2.7.1-1.2 項]に示す。

エプコリタマブ製剤は皮下注射用製剤であり、4 mg 製剤（5 mg/mL）及び 48 mg 製剤（60 mg/mL）が提供される。まず 4 mg 製剤を開発し、01 試験の高用量コホート用に 48 mg 製剤を開発した。04 試験開始時にはいずれの製剤も使用可能であった。プライミングドーズ 0.16 mg 及び中間ドーズ 0.8 mg の投与には 4 mg 製剤を希釈して用い、フルドーズ 48 mg の投与には 48 mg 製剤を用いる。

エプコリタマブ製剤は、30 mM 酢酸緩衝液、150 mM ソルビトール、及び 0.04%ポリソルベート 80 を含む pH 5.5 の製剤である。ポリソルベート 80 は、不溶性微粒子の形成抑制を目的として臨床試験実施中に追加された。

臨床開発中に、中間体である 3001d 及び 3005a、並びにエプコリタマブの原薬及び製剤の製造を新たな製造拠点に移管し、市販予定製剤の製造のために製造工程を最適化してスケールアップした。01 試験の用量拡大パート実施中に製造移管後の市販予定製剤を導入したため、一部の被験者には製造工程が異なる 2 種類のエプコリタマブ製剤が投与された。異なる製造拠点で製造した中間体間、エプコリタマブ原薬間、及びエプコリタマブ製剤間で品質の同等性／同質性が確認されている。

2.2　生体試料分析法

（1）　血漿中エプコリタマブ濃度

01 試験の用量漸増パートで最低用量レベルのエプコリタマブを投与したときの検体でエプコリタマブ濃度を測定するために、1 分子カウント免疫アッセイ（single molecule counting immunoassay、SMCIA）-139 法を開発し、バリデートした。その後、01 試験の用量拡大パート及び 04 試験の全検体、並びに 01 試験の用量漸増パートで高用量（3 mg 以上のフルドーズ）のエプコリタマブを投与したときの検体でエプコリタマブ濃度を測定するために電気化学発光免疫測定法（electrochemiluminescence immunoassay、ECLIA）-139 法を開発し、バリデートした。

01 試験及び 04 試験で採取した PK 評価用検体の大部分（約 89%）に対して ECLIA-139 法を用いた（[2.7.1-Table 3]）。なお、01 試験の用量拡大パート及び 04 試験で採取した全ての PK 評価用検体に対して ECLIA-139 法を用いた。

一部重複した濃度範囲で SMCIA-139 法と ECLIA-139 法のクロスバリデーションを実施した結果、両分析法で一貫した結果は得られなかった。エプコリタマブの母集団薬物動態最終モデルの

感度分析を実施した結果、SMCIA-139 法で測定した PK データを除外しても、ほとんど影響がないことが確認された。したがって、ECLIA-139 法で測定した PK データのみを本申請に含めた。

(2)　抗エプコリタマブ抗体

01 試験（用量漸増パート及び用量拡大パート）で採取したヒト血漿検体中の抗エプコリタマブ抗体を検出して評価するために免疫原性分析法を開発し、バリデートした。この分析法では、スクリーニング検査、確認検査、及び力価測定を段階的に実施した。その後、パーシャルバリデーションを実施し、感度及び low positive control（LPC）濃度を決定した。

細胞を用いた中和抗体分析法のマトリックスとして血漿では限界があったため、04 試験以降の臨床試験では免疫原性分析用のマトリックスを血清に変更した。したがって、ヒト血清検体中の抗エプコリタマブ抗体を検出して評価するために新たな免疫原性分析法を開発し、バリデートした。この新たな分析法でもスクリーニング検査、確認検査、及び力価測定を段階的に実施した。なお、力価はエプコリタマブの抗原結合部位別に測定した。

抗エプコリタマブ抗体陽性であった被験者数が少なかったため、01 試験及び 04 試験でエプコリタマブに対する中和抗体は評価しなかった。

エプコリタマブの定量及び抗エプコリタマブ抗体の検出に用いた分析法の詳細を[2.7.1-1.3 項]及び[2.7.1-1.4 項]に示す。

3.　臨床薬理に関する概括評価

3.1　臨床薬理評価及び母集団薬物動態解析モデルに用いた臨床試験の概略

再発又は難治性の B-NHL 患者にエプコリタマブを反復皮下投与した 01 試験及び 04 試験で、エプコリタマブの PK 及び免疫原性を評価した（[2.7.2-Table 1]）。健康被験者を対象とした臨床試験及び臨床薬理試験は実施していない。

01 試験及び 04 試験のデザインは類似しており、PK データを併合し検討することは妥当と考えられた（1.5.4 項）。本項では、選択されたエプコリタマブの投与レジメンの妥当性を裏付けるため、エプコリタマブの PK 及び薬力学の特性、母集団薬物動態モデルを用いた PK 及び薬力学に影響を与える因子、免疫原性、並びにエプコリタマブの曝露－反応関係の臨床薬理学的な評価結果を中心に示す。PK 及び免疫原性の評価には 20■ 年 ■ 月 ■ 日、その他の評価（薬力学、有効性、及び安全性）には 2022 年 1 月 31 日のデータカットオフ日時点のデータを用いた。

01 試験で 367 名、04 試験で 66 名がエプコリタマブを 1 回以上投与され、最大の解析対象集団（full analysis set、FAS）に含まれた。このうち、評価可能な PK 評価用検体が得られ、エプコリタマブの PK パラメーターが 1 つ以上算出可能であった被験者を PK 評価可能とした。01 試験の 267 名及び 04 試験の 57 名（日本人被験者）が PK 評価可能被験者に含まれた（[2.7.2-Table 1]）。

母集団薬物動態モデルは 01 試験及び 04 試験を併合した合計 327 名から得られた 6819 点のエプコリタマブ濃度データを用いて構築された（[2.7.2-3.2 項]）。327 名のうち 300 名が申請投与レジメン（0.16/0.8/48 mg）でエプコリタマブを投与された（[2.7.2-1.2.1 項]）。また、327 名には日本人被験者 60 名が含まれ、病型別の内訳は、LBCL 患者が 212 名（日本人被験者 42 名）（この

うち DLBCL 患者が 178 名）、iNHL 患者が 97 名（日本人被験者 18 名）、MCL 患者が 18 名（日本人被験者なし）であった（[2.7.2-Table 9]）。母集団薬物動態解析の結果、皮下投与後の 1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントの quasi-steady state（QSS）近似した標的介在性薬物動態（target-mediated drug disposition、TMDD）モデルで、皮下投与後の血漿中エプコリタマブ濃度－時間データが適切に記述された。01 試験と 04 試験の被験者にて、エプコリタマブの曝露量に対する共変量（内因性要因及び外因性要因）の影響を検討するため、全被験者が 0.16/0.8/48 mg の投与レジメンを完了したと仮定して、曝露指標の予測値［エプコリタマブ投与開始後 4 週間の AUC（Cycle 1 AUC）及び Week 12（週 1 回の間隔での最終投与）での平均血漿中濃度］に対する部分集団解析を実施した。

3.2　薬物動態

LBCL 患者と DLBCL 患者で PK の結果は同様であったため、本項では LBCL 患者での結果を中心に示す。

3.2.1　吸収

エプコリタマブ皮下投与後の吸収速度は遅く、フルドーズ 48 mg を投与したときの t_{max} は 3～4 日であった（[2.7.2-3.1.2.1 項]）。

3.2.2　分布

母集団薬物動態モデルに基づく中心コンパートメントの分布容積の幾何平均値［変動係数（coefficient of variation、CV）%］は 8.27 L（27.5%）であった（[2.7.2-Table 6]）。ヒト血清アルブミンを用いたタンパク質結合試験は生物学的製剤に適用されず実施しなかった（European Medicines Agency, 2011）。

3.2.3　代謝

抗体薬は異化作用によって低分子ペプチドやアミノ酸に分解され、腎臓から排泄されるか、別のタンパク質の生成に再利用される（Mascelli et al, 2007; Tabrizi et al, 2006）（[2.7.2-3.1.2.3 項]）。そのため、ヒトでのエプコリタマブの代謝試験を実施していない。

肝酵素による代謝がエプコリタマブの主要な消失経路である可能性は低い。また、一般的に抗体薬と併用薬との直接的な相互作用はないと考えられる（Zhou et al, 2011）。したがって、エプコリタマブの薬物相互作用試験を実施していない。

エプコリタマブは一過性かつ僅かな炎症性サイトカイン放出を引き起こすため、チトクローム P450（cytochrome P450、CYP）酵素を潜在的に抑制する可能性がある。エプコリタマブによる治療を開始するにあたり、狭い治療指数（narrow therapeutic index、NTI）の CYP 酵素の基質薬を併用投与されている患者にはこれらの薬剤の効果や血中濃度に関するモニタリングを行う。01 試験の用量拡大パート aNHL コホートの LBCL 患者で、Cycle 1 の Day 16（Cycle 1 の Day 15 の初回フルドーズ 48 mg 投与後）のインターロイキン-6（Interleukin-6、IL-6）のピーク濃度の中央

値は 21.5 pg/mL であった。また、探索的な安全性評価結果から、サイトカイン放出症候群の発現からサイトカイン放出症候群の回復後 2 週間以内に NTI の CYP 酵素の選択的基質薬を併用投与された 4 名と全体集団との間で Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合に差があることは示されなかった（[2.7.2-4.2 項]）。以上より、薬物相互作用のリスクは低いと考えられる。

3.2.4　排泄

01 試験で LBCL 患者にフルドーズ 48 mg を投与したとき、クリアランスの幾何平均値（CV%）は 0.441 L/日（27.8%）であった（[2.7.2-Table 6]）。

エプコリタマブの半減期は濃度依存的であった。フルドーズ 48 mg を各投与間隔（週 1 回、2 週ごと、4 週ごと）で投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく半減期の幾何平均値は 22～25 日であった（[2.7.2-3.2 項]）。

母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションから、週 1 回、2 週ごと、又は 4 週ごとの各投与間隔での投与開始後、約 3 ヵ月で血漿中エプコリタマブ濃度が定常状態に達することが示唆された（[2.7.2-3.1.1 項]）。

TMDD の飽和度は用量依存的であり、48 及び 60 mg の用量で飽和した（[2.7.2-3.1.3.2 項]）。エプコリタマブの作用機序は、エフェクター細胞である T 細胞を介した CD20 陽性の B 細胞及び腫瘍細胞の細胞死の誘導である。したがって、TMDD の飽和は腫瘍細胞死及びそれに伴う CD20 受容体の減少に起因すると考えられる。

3.2.5　反復投与時の薬物動態特性

AUC を用いた蓄積比の幾何平均値は週 1 回投与で 9.54、2 週ごとの投与で 4.53、4 週ごとの投与で 2.49 であった。定常状態での C_{max} の幾何平均値は週 1 回投与で 10.8 μg/mL、2 週ごとの投与で 7.52 μg/mL、4 週ごとの投与で 4.76 μg/mL であった（[2.7.2-3.1.1 項]）。

3.2.6　内因性要因

母集団薬物動態モデル（解析対象には 327 名が含まれる）で内因性要因がエプコリタマブの曝露量（Cycle 1 AUC）に及ぼす影響を評価した（[2.7.2-3.2.2 項]）。内因性要因の評価項目として、体重、年齢、性別、人種、抗薬物抗体（anti-drug antibody、ADA）、ベースラインの腎機能、ベースラインの肝機能、ECOG performance status、ベースラインの疾患特性、及びベースラインのアルブミン濃度を検討した。日本人被験者と外国人被験者の PK の差を 01 試験及び 04 試験の結果を基に評価した。主な内因性要因及び免疫原性（ADA）の評価結果を本項及び 3.3 項に示す。

内因性要因を評価した結果、エプコリタマブの用量調節は不要であると考えられた。

（1）　体重

体重はエプコリタマブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼす主な共変量として特定された（[2.7.2-3.2.2.1 項]）。他の抗体薬でも同様の PK に対する体重の影響が認められている（Dirks et al, 2010）。共変量解析の結果から、エプコリタマブの線形クリアランス及び中心コンパートメン

トの分布容積に体重が統計学的に有意な影響を及ぼすことが示された。ベースライン時の体重に基づき 65 kg 未満（116 名）、65 kg 以上 85 kg 未満（136 名）、85 kg 以上（75 名）のカテゴリーに分類して解析した結果、体重が重いほど曝露量が減少した。Cycle 1 AUC の平均値は、65 kg 以上 85 kg 未満の被験者よりも 85 kg 以上の被験者で 10.6%低く、65 kg 未満の被験者で 47.6%高かったが、検討した用量範囲で、エプコリタマブの曝露量の増加に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった（3.5.2 項）。

なお、有効性及び安全性での体重別の部分集団解析の結果、いくつかの部分集団で被験者数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、いずれの試験でも体重の違いがエプコリタマブの有効性及び安全性の評価に及ぼす明らかな影響は認められなかった（Figure 6、5.3 項）。

(2)　性別

体重による調整後に性別（男性 195 名、女性 132 名）を検討した結果、性別はエプコリタマブの PK に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（[2.7.2-3.2.2.2 項]）。

男性よりも女性で Cycle 1 AUC が 24.6%高く、曝露量が僅かに高かった。女性の平均体重が 16.6%軽かったことを考慮すると、性別による曝露量の差は体重の差に起因すると考えられた。

なお、有効性及び安全性での性別の部分集団解析の結果、いくつかの部分集団で被験者数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、いずれの試験でも性別の違いがエプコリタマブの有効性及び安全性の評価に及ぼす明らかな影響は認められなかった（Figure 6、[2.7.4-5.1.2 項]）。

(3)　年齢

年齢（20～89 歳）は吸収速度定数に対する統計学的に有意な共変量であったが、その他の PK パラメーターには影響を及ぼさなかった（[2.7.2-3.2.2.3 項]）。65 歳未満（133 名）、65 歳以上 75 歳未満（127 名）、75 歳以上（67 名）のカテゴリーに分類して解析した結果、エプコリタマブの曝露量に年齢による意味のある差又は傾向は認められなかった。

なお、有効性及び安全性での年齢別の部分集団解析の結果、いくつかの部分集団で被験者数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、いずれの試験でも年齢の違いがエプコリタマブの有効性及び安全性の評価に及ぼす明らかな影響は認められなかった（Figure 6、[2.7.4-5.1.1 項]）。

(4)　人種

体重による調整後に人種［白人 185 名、アジア人（日本人 60 名を含む）99 名、その他 43 名］を検討した結果、人種はエプコリタマブの PK に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（[2.7.2-3.2.2.4 項]）。

白人被験者よりもアジア人被験者で Cycle 1 AUC が 35.2%高かったが、その他の人種の被験者では白人被験者と同程度であった。体重の幾何平均値がアジア人被験者（61.1 kg）で白人被験者（78.2 kg）よりも 21.8%軽かったことを考慮すると、アジア人被験者と白人被験者の曝露量の差は主に体重の差に起因すると考えられた。

なお、01 試験の有効性及び安全性データを用いた人種別の部分集団解析の結果、いくつかの部分集団で被験者数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、人種の違いがエプコリタマブ

の有効性及び安全性の評価に及ぼす明らかな影響は認められなかった（Figure 6、[2.7.4-5.1.3 項]）。

(5)　ベースラインの腎機能

腎機能がエプコリタマブの PK に及ぼす影響を評価する臨床試験は実施されていない。エプコリタマブの質量は約 149 kDa と大きく、標的介在性の薬物消失が主であるため、腎排泄は主な排泄経路となる可能性は低い。したがって、腎機能はエプコリタマブの消失に影響を及ぼさないと考えられる。なお、重度腎機能障害又は末期の腎疾患［クレアチニンクリアランス（creatinine clearance、CrCL）が 30 mL/min 未満］の患者でのエプコリタマブ投与は検討されていない。

正常腎機能被験者（CrCL が 90 mL/min 以上、110 名）よりも軽度（CrCL が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満、147 名）及び中等度（CrCL が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満、68 名）腎機能障害被験者で Cycle 1 AUC が 33.9%及び 35.7%高かった。この差は正常腎機能被験者と軽度及び中等度腎機能障害被験者の体重の差と一貫していた。

なお、安全性でのベースラインの腎機能別の部分集団解析の結果、いくつかの部分集団で被験者数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、腎機能の違いがエプコリタマブの安全性の評価に及ぼす明らかな影響は認められなかった（[2.7.4-5.1.5 項]）。

(6)　ベースラインの肝機能

肝機能がエプコリタマブの PK に及ぼす影響を評価する臨床試験は実施されていない。エプコリタマブは標的介在性消失を主な消失経路とするため、肝酵素による代謝がエプコリタマブの主な消失経路となる可能性は低い。したがって、肝機能はエプコリタマブの消失に影響を及ぼさないと考えられる（3.2.3 項）。なお、重度肝機能障害患者［AST に関わらず総ビリルビンが基準値上限（upper limit of normal、ULN）の 3 倍超］でのエプコリタマブの曝露量及び作用は検討されていない。

肝機能がエプコリタマブの曝露量に及ぼす影響を評価するため、母集団薬物動態モデルを用いて、米国国立がん研究所（National Cancer Institute、NCI）基準による正常肝機能被験者（総ビリルビン及び AST がいずれも ULN 以下、270 名）と軽度肝機能障害被験者（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 超、又は AST に関わらず総ビリルビンが ULN の 1 倍超～1.5 倍、53 名）の曝露量を比較した（[2.7.2-3.2.2.7 項]）。正常肝機能被験者よりも軽度肝機能障害被験者で Cycle 1 AUC が 23.6%低かった。一方で、軽度肝機能障害被験者で有害事象の発現割合が高い傾向が示された。したがって、有害事象の発現傾向が曝露量の差に起因する可能性は低いものと考えられた。中等度肝機能障害被験者（AST に関わらず総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍）は 1 名（0.3%）であり、被験者数が不十分であったが、本被験者の曝露量は正常肝機能被験者の曝露量と同程度であった。重度肝機能障害患者（AST に関わらず総ビリルビンが ULN の 3 倍超）は試験に組み入れられておらず、3 名（0.9%）の肝機能検査値が欠測であった。

なお、安全性でのベースラインの肝機能別の部分集団解析の結果、軽度の肝機能障害を有する被験者でいくつかの有害事象のカテゴリーでの発現割合がやや高い傾向が認められたが、これら被験者での原疾患の重症度が高かったことが起因している可能性もあり、結果の解釈は困難で

あった。いずれの試験でもベースラインの肝機能の違いがエプコリタマブの安全性の評価に及ぼす明らかな影響は認められなかった（[2.7.4-5.1.6 項]）。

（7） 日本人被験者集団

日本人被験者と外国人被験者の PK の差を 01 試験及び 04 試験の曝露量（C_{max} 及び AUC）を比較し評価した。Cycle 1 での 2 回目のフルドーズ投与後に日本人被験者の C_{max} 及び AUC の幾何平均値は外国人被験者と比較してそれぞれ 18%及び 5%高かったが、個々の日本人被験者のエプコリタマブの曝露量は外国人被験者で観察された曝露量の範囲内であった（[2.7.2-5.4 項]）。また、母集団薬物動態モデルによる共変量解析の結果、体重が有意な共変量と特定されており、外国人被験者（01 試験）の体重の中央値が日本人被験者（04 試験）の体重の中央値の 1.35 倍であったことを考慮すると、日本人被験者と外国人被験者の曝露量の僅かな差は主に体重の差に起因すると考えられた。したがって、エプコリタマブの曝露量に、日本人被験者と外国人被験者との間で臨床的に意味のある差はなく、日本人での用量調整は不要であると考えられる。

3.2.7　外因性要因

母集団薬物動態モデルで外因性要因がエプコリタマブの曝露量（Cycle 1 AUC）に及ぼす影響を評価した（[2.7.2-3.2.2 項]）。外因性要因の評価項目として、地域、前治療レジメン数を検討した。

外因性要因を評価した結果、エプコリタマブの用量調節は不要であると考えられた。

（1） 地域

欧州で組み入れられた被験者よりもアジアで組み入れられた被験者でエプコリタマブの曝露量が 31.4%高かった。欧州、北米、及びオーストラリアで組み入れられた被験者の曝露量は同程度であった（[2.7.2-3.2.2.5 項]）。体重の幾何平均値が欧州で組み入れられた被験者（78.2 kg）よりもアジアで組み入れられた被験者（61.1 kg）で 21.9%軽かったことを考慮すると、アジアとアジア以外で組み入れられた被験者間の曝露量の差は体重の差に起因すると考えられた。

なお、01 試験の有効性及び安全性データを用いた地域別の部分集団解析の結果、いくつかの部分集団で被験者数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、地域の違いがエプコリタマブの有効性及び安全性の評価に及ぼす明らかな影響は認められなかった（Figure 6、[2.7.4-5.2.1 項]）。

（2） 前治療

前治療レジメン数、CAR-T 療法による前治療歴、抗 CD19 療法歴、抗リンパ腫療法に対する難治性、抗 CD20 療法に対する難治性、抗 CD20 療法に対する再発性、及び直近の抗 CD20 療法からの期間などの前治療がエプコリタマブの曝露量に及ぼす影響は 25%以下であり、軽微であった（[2.7.2-Figure 15]）。

なお、有効性及び安全性での抗腫瘍療法による前治療レジメン数及び CAR-T 療法による前治療歴の有無別に部分集団解析を実施した。その結果、有効性ではカテゴリーを問わず一貫した傾

向が認められ、試験間でも大きな違いは認められなかった。安全性では、01 試験及び 04 試験の LBCL 群で一部の有害事象発現割合に抗腫瘍療法による前治療レジメン数別で違いが認められたものの、一貫した傾向は認められなかった。CAR-T 療法による前治療歴の有無別の部分集団解析結果では、01 試験の LBCL 群で一部の有害事象発現割合に CAR-T 療法による前治療歴の有無別で違いが認められたものの、04 試験では CAR-T 療法による前治療歴ありの被験者が限られていたことから、CAR-T 療法による前治療歴の有無別の有害事象の発現傾向の解釈は困難であった。したがって、いくつかの部分集団で被験者数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、前治療の違いがエプコリタマブの有効性及び安全性の評価に及ぼす明らかな影響は認められなかった（Figure 6、[2.7.4-5.2.2 項]、[2.7.4-5.2.3 項]）。

3.3　免疫原性

01 試験（用量漸増パート及び用量拡大パート）の LBCL 群で、エプコリタマブ 48 mg（フルドーズ）に割り付けられ、エプコリタマブを 1 回以上投与されて ADA が評価可能であった 158 名のうち 4 名（2.5%）が投与開始後に ADA 陽性となり（ベースライン時は陰性）、いずれの被験者でも低力価であった。これらの 4 名のうち、2 名で ADA が一過性に陽性となり、他の 2 名で最終投与日まで ADA 陽性であった。一過性に ADA 陽性となった 2 名のうち、1 名は Cycle 1 の Day 22、Cycle 3 の Day 1、Cycle 3 の Day 22、及び Cycle 4 の Day 1 に、1 名は Cycle 2 の Day 22 から Cycle 4 の Day 1 に ADA 陽性となり他の評価時点ではいずれも ADA 陰性であった。残りの 2 名のうち、1 名は Cycle 1 の Day 22 から最終投与日の Cycle 2 の Day 16 まで、1 名は Cycle 2 の Day 1 から最終投与日の Cycle 2 の Day 8 まで ADA 陽性であった（[2.7.2-4.1.1.1 項]）。

04 試験（用量漸増パート及び用量拡大パート）の LBCL 群で、エプコリタマブ 48 mg（フルドーズ）に割り付けられ、エプコリタマブを 1 回以上投与されて ADA が評価可能であった 40 名のうち 1 名（2.5%）が投与開始後に ADA 陽性となり（ベースライン時は陰性）、力価は 1 未満であった（[2.7.2-4.1.1.2 項]）。本被験者は、Cycle 6 の Day 15 に一過性に ADA 陽性となり他の評価時点ではいずれも ADA 陰性であった。

01 試験及び 04 試験の併合データを用いた母集団薬物動態解析では、他の共変量で調整した PK の結果に ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者との間で意味のある差は認められなかった（[2.7.2-4.1.2.1 項]）。

01 試験で ADA 陽性となった 4 名のうち、2 名は最初の 2 Cycle で PD のためエプコリタマブ投与を中止しており、残りの 2 名は独立審査委員会（independent review committee、IRC）の判定に基づく最良総合効果（best overall response、BOR）が CR であり、奏効期間（duration of response、DOR）は 9.69 ヵ月及び 15 ヵ月であった（[2.7.3-5 項]）。4 名の ADA 陽性被験者で注目すべき安全性上の問題は認められていない（[2.7.4-4.3.1 項]）。4 名の限定的なデータではあるが、ADA が安全性及び忍容性に及ぼす影響は認められていない。

以上より、ADA の発現割合は低く、ADA が有効性及び安全性に及ぼす影響の解析は限定的であったものの、ADA 陽性被験者数が少なかったことから、申請投与レジメンでのエプコリタマブ投与による免疫原性のリスクは低いことが示唆された。

3.4　薬力学

エプコリタマブは、標的となる T 細胞上の CD3 と B 細胞又は腫瘍細胞上の CD20 に同時に結合し、T 細胞の活性化及び細胞傷害活性を誘導することで、標的細胞を死滅させる。エフェクター細胞として T 細胞が関与し、CD20 陽性 B 細胞及び腫瘍細胞を死滅させる。01 試験及び 04 試験で、薬力学バイオマーカーとして B 細胞数、T 細胞数、T 細胞活性化、及びサイトカイン濃度を評価した。01 試験の用量拡大パート aNHL コホートの結果を本項に示す（[2.7.2-2.2.2.1 項]）。

投与開始時に B 細胞が検出可能であった被験者で、エプコリタマブの初回フルドーズ（48 mg）投与後に B 細胞の減少（エプコリタマブ投与開始時に B 細胞が検出可能であり、CD19 陽性 B 細胞数が 10 cells/μL 未満になった場合を減少とみなした）が認められた。投与期間中この減少は持続した。

初回プライミングドーズ（Cycle 1 の Day 1、0.16 mg）投与後 6～14 時間以内に循環血中 T 細胞の一過性の減少が認められたが、その後速やかにベースラインレベルに戻った。これは CD3 を標的とした他の T 細胞リダイレクト抗体で報告されている T 細胞の辺縁趨向と一貫していた（Nagele et al, 2017）。その後のエプコリタマブ投与で、作用機序と一貫してベースラインからの T 細胞の増殖及び活性化が認められた。

エプコリタマブ投与後、サイトカイン［インターフェロン γ（interferon gamma、IFNγ）、腫瘍壊死因子 α（tumor necrosis factor-alpha、TNF-α）、IL-6、及びインターロイキン-10（Interleukin-10、IL-10）］濃度の一過性の僅かな上昇が認められた。大部分の上昇が初回フルドーズ（Cycle 1 の Day 15、48 mg）投与後 24 時間でピークに達し、その後ベースライン値に戻った（[2.7.2-2.2.2.1.3 項]）。その後の投与では、ベースラインからの上昇は軽微であった。

3.5　曝露－反応解析

曝露－反応解析を実施し、申請投与レジメンを裏付けるため LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）でのエプコリタマブの曝露量と有効性及び安全性の関係を評価した。

本項では、Cycle 1 AUC（エプコリタマブを週 1 回、4 回投与後の AUC）を用いた曝露－反応解析結果を示す。曝露－有効性解析では 01 試験及び 04 試験の LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）を対象とした解析結果を示す。曝露－安全性解析では 01 試験及び 04 試験の全病型（LBCL、iNHL、及び MCL）及び病型ごとの解析結果を示す。曝露－反応解析方法の詳細を[2.7.2-1.5 項]に示す。

3.5.1　曝露－有効性解析

臨床反応（ORR、CR 率、IRC の判定に基づく DOR など）、Lugano 基準に基づき IRC が判定した無増悪生存期間（progression-free survival、PFS）、及び OS に対して曝露－有効性解析を実施した（[2.7.2-1.5.1 項]）。検討したフルドーズ全用量範囲（0.0128～60 mg）で、エプコリタマブの曝露量の増加に伴う ORR 及び CR 率の上昇並びに PFS 及び OS の延長が認められ、主な有効性評価項目（ORR、CR 率、PFS、及び OS）とエプコリタマブの曝露量との間に統計学的に有意な関連が認められた（P<0.05）（[2.7.2-3.3.1 項]）。DOR でも同様の正の傾向が認められた。

フルドーズ 48 mg 投与時のデータのみを用いた解析の結果でも、全ての主な有効性評価項目で正の曝露－有効性関係が認められ、CR 率では統計学的有意性が認められた（P<0.05）。したがって、48 mg 未満のフルドーズでは有効性が不十分となる可能性が高いと考えられた。

3.5.2　曝露－安全性解析

Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 以上の好中球減少症、Grade 3 以上の感染、注射部位反応、投与遅延／休止に至った有害事象、投与中止に至った有害事象、サイトカイン放出症候群（全 Grade）、Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群、トシリズマブ投与を要したサイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、及び臨床的腫瘍崩壊症候群（clinical tumor lysis syndrome、CTLS）に対して曝露－安全性解析を実施した（[2.7.2-1.5.2 項]）。

検討した用量範囲（0.004～60 mg）で、エプコリタマブの曝露量の増加に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった（[2.7.2-3.3.2 項]）。Grade 3 以上の有害事象（好中球減少症及び感染を含む）及び重篤な有害事象の発現割合の増加も認められず、サイトカイン放出症候群（全 Grade）、Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群、トシリズマブ投与を要したサイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、及び CTLS の発現割合の増加も認められなかった。また、エプコリタマブの曝露量及び投与時期（Cycle 1～3、Cycle 4～9、Cycle 10 以降）に関わらず相対用量強度は 95%以上であった。

3.6　Fridericia 法による補正 QT 間隔－濃度モデリング解析

健康被験者へのエプコリタマブ投与や被験者への治療用量を超える用量のエプコリタマブ投与が不可能であるため、Thorough QT 試験は実施されなかった。また、エプコリタマブは約 149 kDa の二重特異性抗体であり分子サイズが大きく、ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（human ether-à-go-go related gene、hERG）チャネルを直接阻害しないこと、膜貫通型タンパク質である CD20 及び CD3 の細胞外エピトープに対する特異性が高いことから、心臓の再分極に直接影響を及ぼす可能性は低いと考えられる（[2.7.2-3.4 項]）。

01 試験では心電図（1 回測定又は 3 回測定）を測定し、中央検査施設で評価した。線形混合効果モデルを用いて Fridericia 法による補正 QT 間隔（corrected QT interval by Fridericia's formula、QTcF）の PK／薬力学解析を実施した。QTcF データ及び PK／薬力学解析結果から、血漿中エプコリタマブ濃度と QTcF との間に有意な関連は認められなかった（[2.7.2-3.4.1 項]）。01 試験及び 04 試験の併合データで、週 1 回の投与後の予測 C_{max} の算術平均値 11.7 µg/mL での QTcF 延長は 0.76 msec であり、95%CI の上限値は 3.40 msec と予測された。

以上より、エプコリタマブの PK と QTcF のベースラインからの変化量との間に関連は認められなかったこと、エプコリタマブが QTcF に影響を及ぼす生物学的機序を有していないこと、安全性評価結果でエプコリタマブは心臓の再分極に臨床的に重要な影響を及ぼさず、臨床的に意味のある心臓障害に関連する有害事象を引き起こさなかったことから、エプコリタマブは QT 延長を引き起こさないと考える（[2.7.2-3.4 項]）。

3.7　用法・用量の設定根拠

再発又は難治性の B-NHL 患者を対象に、エプコリタマブ 0.004～60 mg（プライミングドーズ 0.004～0.16 mg、中間ドーズ 0.25～1.6 mg、フルドーズ 0.0128～60 mg）の用量を検討した（[2.7.2-5 項]）。申請投与レジメンは、プライミングドーズ 0.16 mg（Cycle 1 の Day 1）、中間ドーズ 0.8 mg（Cycle 1 の Day 8）、フルドーズ 48 mg（Cycle 1 の Day 15 及び 22、並びに Cycle 2 以降）である。なお、エプコリタマブに関連して多く見られるサイトカイン放出症候群の発現割合及び重症度を低減するため、エプコリタマブを段階的に増量した。

再発又は難治性の LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）に対するエプコリタマブの用法・用量の設定根拠を以下に示す（[2.7.2-5 項]）。

（1）プライミングドーズ（0.16 mg）及び中間ドーズ（0.8 mg）

- プライミングドーズ 0.16 mg 及び中間ドーズ 0.8 mg を投与したときに、01 試験の用量漸増パートで検討した他の投与レジメンと比較して、Cycle 1（プライミングドーズ、中間ドーズ、並びに初回及び 2 回目のフルドーズ投与）でのサイトカイン放出症候群（Grade 2 以上）の発現割合が同程度又は低く、このプライミングドーズ及び中間ドーズが LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）でのサイトカイン放出症候群の低減に有効であることが示された（[2.7.2-3.3.2.2.1 項]）。
- Cycle 1 の各投与後に、最高血漿中エプコリタマブ濃度とサイトカイン放出症候群（全 Grade 及び Grade 2 以上）の発現割合との間に明らかな関連は認められなかった（[2.7.2-3.3.2.2.2 項]）。
- Cycle 1 のエプコリタマブの各投与から次の投与までの期間ごとの曝露－安全性解析結果から、サイトカイン放出症候群の発現割合に対する曝露量（C_{max} など）の影響は認められなかった（[2.7.2-3.3.2.2.2 項]）。
- プライミングドーズ 0.16 mg 及び中間ドーズ 0.8 mg を投与したときに、01 試験の用量漸増パートで検討した他のプライミングドーズ及び中間ドーズと比較して IL-6 のピーク濃度が同程度又は低かった（[2.7.2-3.3.2.2.3 項]）。
- IL-6 のピーク濃度とサイトカイン放出症候群の発現割合との関連は経時的に減弱し、段階的な申請投与レジメン（プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg）によってサイトカイン放出症候群のリスクが低下したことが示された（[2.7.2-3.3.2.2.4 項]）。

（2）フルドーズ（48 mg）

- 01 試験の用量漸増パートのデータから、高用量でより高い ORR 及び CR 率が得られる傾向が認められた（[2.7.2-5.2 項]）。
- 曝露－有効性解析結果から、フルドーズ全用量のデータを用いた解析の結果、エプコリタマブの曝露量の増加に伴い、ORR 及び CR 率が上昇し、PFS 及び OS が延長することが示された（3.5.1 項）。また、フルドーズ 48 mg 投与時のデータのみを用いた解析の結果でも、全ての主な有効性評価項目で正の曝露－有効性関係が認められ、CR 率では統計学的有

意性が認められた（P<0.05）。これらの結果から、48 mg 未満のフルドーズでは有効性が不十分となる可能性が高いと考えられた。

- フルドーズ 48 mg 以上の用量で、腫瘍細胞の細胞死がプラトーになったことによる TMDD の飽和が認められた。また、フルドーズ 48 mg 投与時のデータのみを用いて解析したときに有意な曝露－有効性関係が認められた有効性評価項目が少なく、ORR、PFS、及び OS では統計学的有意性が認められなかった。したがって、48 mg よりも高用量のフルドーズでは有効性が顕著に高くなることはないと考えられた。
- 曝露－安全性解析結果から、エプコリタマブの曝露量の増加に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった（3.5.2 項）。
- プライミングドーズ 0.16 mg 及び中間ドーズ 0.8 mg 投与後にフルドーズ 48 mg を投与したときの IL-6 のピーク濃度は、6～60 mg のフルドーズ投与後と比較して同程度又は低かった（[2.7.2-3.3.2.2.3 項]）。
- フルドーズ 48 mg 投与後（Cycle 1 の Day 15 以降）のサイトカイン放出症候群（全 Grade）の発現割合は、01 試験の用量漸増パートで検討した他のフルドーズ投与後と比較して同程度又は低かった（[2.7.2-3.3.2.1 項]）。
- 体重が重いほど曝露量が減少したものの、有効性及び安全性の結果は検討した体重の範囲でおおむね同様であったことから、曝露量に対する体重の影響は臨床的に意味のある影響ではなく、固定用量（48 mg）が妥当であると考えられた（[2.7.2-5.3 項]）。

3.8　臨床薬理の結論

再発又は難治性の LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）を対象とした 01 試験及び 04 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析の結果から、プライミングドーズ 0.16 mg 及び中間ドーズ 0.8 mg の段階的投与レジメンによって Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群の発現割合が低減することが示された。また、フルドーズ 48 mg 投与によって、48 mg 未満のフルドーズと比較して有意に高い有効性が得られ、安全性プロファイルも管理可能であった。フルドーズを減量すると有効性が低下する可能性が高く、ベネフィット・リスクプロファイルの改善は見込めなかった。さらに、フルドーズを増量（60 mg など）しても、再発又は難治性の LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）での有効性が顕著に高くなることはないと考えられた。以上より、再発又は難治性の LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）に対し、プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、フルドーズ 48 mg を投与することが妥当であると示された。また、内因性及び外因性要因の評価結果から、特別な患者集団での用量調節は不要であると考える。

4.　有効性の概括評価

4.1　有効性評価の計画

4.1.1　有効性評価対象となった臨床試験の概略

エプコリタマブの有効性を、外国人の再発性、進行性、又は難治性 B-NHL を有する患者を対象に実施した海外第 I/II 相試験（01 試験）及び日本人の再発又は難治性の B-NHL 患者を対象に

実施した国内第 I/II 相試験（04 試験）に基づき評価した。01 試験及び 04 試験の試験デザインをそれぞれ 1.5.4.1 項及び 1.5.4.2 項に示す。

有効性評価には、主に 01 試験の用量拡大パートの aNHL コホート及び 04 試験の用量拡大パートの DLBCL コホートから得られた結果（データカットオフ日：2022 年 1 月 31 日）を用いた。01 試験の用量拡大パートの aNHL コホートでは、DLBCL 患者、その他の病型（HGBCL、PMBCL、FL3B）の患者、及び LBCL 患者（DLBCL 患者及びその他の病型の患者の合計）ごとの結果を示す。04 試験の用量拡大パートの DLBCL コホートでは、DLBCL 患者（コホート全体）の結果を示す。

4.1.2　有効性の評価項目

01 試験及び 04 試験の用量拡大パートの主要評価項目及び副次評価項目を[2.7.3-Table 3]に示す。

01 試験及び 04 試験のいずれでも、用量拡大パートの主要評価項目は、Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR とした。Lugano 基準は、NHL の効果判定として確立している（Cheson et al, 2014）。再発又は難治性の DLBCL で二次治療又は三次治療で得られた奏効と生存期間の延長には相関があり、特に CR が得られた場合の予後は良好であることから、ORR は再発又は難治性の DLBCL を評価する予後指標と考えられている（Gisselbrecht et al, 2010; Van et al, 2016）。

01 試験及び 04 試験のいずれでも、用量拡大パートの副次評価項目として以下を評価した。なお、両試験で LYRIC に基づく有効性も評価したが、本申請資料では NHL の治療効果判定で広く受け入れられている Lugano 基準に基づく有効性の評価結果のみを記載した。LYRIC に基づく有効性評価の結果は、第 5 部に添付した総括報告書に示した。

- Lugano 基準に基づき IRC が判定した DOR、CR 率、完全奏効期間（duration of complete response、DOCR）、PFS、奏効までの期間（time to response、TTR）、及び完全奏効までの期間（time to complete response、TTCR）
- LYRIC に基づき IRC が判定した ORR、DOR、CR 率、DOCR、PFS、TTR、及び TTCR
- OS
- 次の抗腫瘍療法までの期間（time to next anti-lymphoma therapy、TTNT）

また、01 試験では MRD 陰性率、04 試験では MRD 陰性率及び MRD 陰性期間を副次評価項目として評価した。

4.1.3　統計方法

4.1.3.1　解析対象

01 試験及び 04 試験で有効性評価に用いた主な解析対象集団は、FAS であった。治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を FAS とした。

4.1.3.2　解析方法

01 試験及び 04 試験の用量拡大パートの主要評価項目及び副次評価項目の解析方法を以下に示す。

（1） ORR

ORR を、BOR が CR 又は PR であった被験者の割合と定義した。

FAS を対象として、Lugano 基準（主要評価項目）及び LYRIC（副次評価項目）のそれぞれに基づき IRC が判定した ORR とその正確な 95%CI を算出した。また、Lugano 基準及び LYRIC に基づく ORR に対する感度分析を実施した。

（2） DOR 及び TTR

DOR を、奏効例で最初の奏効（CR 又は PR）が確認された日から PD 判定日（その後に PR 又は CR と判定されなかった進行が最初に確認された日）又は死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。また、CR 例での DOR を、CR 例で最初の奏効（CR 又は PR）が確認された日から PD 判定日又は死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。FAS を対象として、Lugano 基準及び LYRIC のそれぞれに基づき IRC が判定した DOR を解析した。Kaplan-Meier 法を用いて DOR を推定し、グラフに示した。イベント及び打ち切りが報告された被験者数、DOR の最小値、最大値、中央値、第 1 及び第 3 四分位点、並びにランドマーク時点（3、6、9、及び 12 ヵ月時点と、可能な限りそれ以降の時点）で奏効が持続していた被験者の割合を表に示した。DOR の中央値、第 1 及び第 3 四分位点については両対数変換を用いて 95%CI を算出した。また、DOR に対する感度分析を実施した。

TTR を、Cycle 1 の Day 1 から最初に奏効（CR 又は PR）が確認された時点までの期間と定義した。FAS を対象として、Lugano 基準及び LYRIC のそれぞれに基づき IRC が判定した TTR を解析し、TTR の記述統計量を示した。

（3） CR 率、DOCR、及び TTCR

CR 率を、BOR が CR であった被験者の割合と定義した。FAS を対象として、ORR と同様の方法で CR 率を解析した。

DOCR を、CR 例で最初の CR が確認された日から PD 判定日又は死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。FAS を対象として、DOCR を DOR と同様の方法で解析した。

TTCR を、Cycle 1 の Day 1 から最初に CR が確認された時点までの期間と定義した。TTCR の記述統計量を示した。

（4） PFS

PFS を、Cycle 1 の Day 1 から PD 判定日又は死亡日（原因を問わない）のいずれか早い時点までの期間と定義した。

PFS の解析には以下の打ち切りに関する定義を用いた。

- ベースラインの腫瘍評価が不完全であった又は実施されなかった場合、Cycle 1 の Day 1 で打ち切りとした。
- 進行、死亡及び新たな抗腫瘍療法の実施のいずれも報告されなかった場合、最終評価時点で打ち切りとした。
- 次の抗腫瘍療法（全身抗腫瘍療法及び 1 つのみの標的病変に対する治癒目的の放射線療法）の開始を打ち切りの対象に含め、開始日より前の最終評価時点で打ち切りとした。

臨床的進行が認められるが、放射線画像検査で Lugano 基準又は LYRIC に基づく進行が認められない場合は、PFS の評価で進行と判定しなかった。

FAS を対象として、Lugano 基準及び LYRIC のそれぞれに基づき IRC が判定した PFS、並びに治験責任医師が判定した PFS を DOR と同様の方法で解析した。

疾患追跡期間を、Cycle 1 の Day 1 から PD 判定日又は死亡日（原因を問わない）のいずれか早い時点までの期間と定義し、逆 Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

Cycle 1 の Day 1 後のある時点で進行が認められず生存していた被験者の割合を、その時点での PFS 率と定義した。6、9、及び 12 ヵ月時点、並びに可能な限りそれ以降の時点での PFS 率とその 95%CI を算出した。

（5） OS

OS を、Cycle 1 の Day 1 から死亡日（原因を問わない）までの期間と定義した。被験者の生存状況が不明の場合は、最後に被験者の生存が確認された日で打ち切りとした。エプコリタマブの最終投与から被験者の死亡又は試験中止まで、少なくとも 3 ヵ月に 1 回生存状況を評価した。

FAS を対象として、OS を DOR と同様の方法で解析した。

追跡期間を、Cycle 1 の Day 1 から死亡日（原因を問わない）までの期間と定義した。逆 Kaplan-Meier 法を用いて算出した追跡期間を、DOR と同様の方法で解析した。

（6） TTNT

TTNT を、Cycle 1 の Day 1 から次の抗腫瘍療法開始日又は進行による死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。進行以外の理由による死亡については、死亡日で打ち切りとした。次の抗腫瘍療法には、全身抗腫瘍療法及び 1 つのみの標的病変に対する治癒目的の放射線療法を含めた。ただし、臨床的ベネフィットが得られる期間を TTNT によって評価することを目的としたため、エプコリタマブに対して効果が認められた後に幹細胞移植を受け、進行が認められない被験者を打ち切りとして扱った。次の抗腫瘍療法を開始せず生存している被験者は、最後に生存が確認された日で打ち切りとした。

FAS を対象として、TTNT を DOR と同様の方法で解析した。

（7） MRD

MRD 陰性率を、投与期間中に MRD 陰性（閾値：10^{-5}）の全血検体が 1 つ以上得られた被験者の割合と定義した。MRD 評価対象集団を対象として、MRD 陰性率を ORR と同様の方法で解析した。

MRD 陰性期間を、最初に MRD 陰性を確認した日から MRD 陰性でなくなった日までの期間と定義した。MRD 評価対象集団を対象として、MRD 陰性期間を DOR と同様の方法で解析した。

探索的目的で、血漿検体［血中循環腫瘍 DNA（circulating tumor DNA、ctDNA）］に基づく MRD 陰性率も評価した。MRD の状態（陰性又は陽性）を、血漿検体中の腫瘍 DNA の探索的解析で判定した。MRD の状態別に PFS 及び OS を解析し、MRD の状態と PFS 及び OS との関係を探索的に評価した。

4.2　目標適応症に対する有効性

FAS を対象として有効性の主要解析を実施した。01 試験の aNHL コホートで 157 名、04 試験の DLBCL コホートで 36 名が FAS に含まれた。Week 24 までは 6 週ごと、Week 24～Week 48 までは 12 週ごと、Week 48 以降は 6 ヵ月ごとに画像評価を実施した。

データカットオフ日時点での追跡期間の中央値（範囲）は、01 試験の LBCL 患者で 10.7 ヵ月（0.3～17.9 ヵ月）、DLBCL 患者で 11.0 ヵ月（0.3～17.9 ヵ月）、その他の病型の患者で 8.9 ヵ月（0.7～12.6 ヵ月）、04 試験の DLBCL 患者で 8.4 ヵ月（1.5～12.0 ヵ月）であった。

4.2.1　被験者の内訳

（1） 01 試験

01 試験の aNHL コホートでは、LBCL 患者 157 名がエプコリタマブを投与された。データカットオフ日時点で、157 名のうち 51 名（32.5%）がエプコリタマブの投与を継続中であり、106 名（67.5%）が投与を中止していた。投与中止理由は PD［83 名（52.9%）］が最も多かった（[2.7.3-Table 4]）。

（2） 04 試験

04 試験の DLBCL コホートでは、DLBCL 患者 36 名がエプコリタマブを投与された。データカットオフ日時点で、36 名のうち 14 名（38.9%）がエプコリタマブの投与を継続中であり、22 名（61.1%）が投与を中止していた。投与中止理由は PD［20 名（55.6%）］が最も多かった（[2.7.3-Table 4]）。

試験間で、被験者の内訳に大きな違いは認められなかった。

4.2.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

01 試験及び 04 試験の FAS での人口統計学的特性を[2.7.3-Table 5]に、ベースラインの疾患特性を[2.7.3-Table 6]に、抗腫瘍療法の前治療を[2.7.3-Table 7]に示す。

（1） 01 試験

01 試験の LBCL 患者（157 名）では、男性の割合が 59.9%であった。年齢の中央値（範囲）は 64.0 歳（20～83 歳）であり、65 歳以上 75 歳未満の被験者の割合が 30.6%、75 歳以上の被験者

の割合が 18.5%であった。白人の割合が 61.1%、アジア人の割合が 19.1%であった。ベースラインの体重（範囲）は 71.5 kg（39.0～128.6 kg）であった。ベースラインの ECOG performance status は、大部分の被験者で 0（47.1%）又は 1（49.7%）であった。ベースライン時に軽度腎機能障害（CrCL：60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）及び中等度腎機能障害（CrCL：30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）を有していた被験者の割合はそれぞれ 40.1%及び 15.3%、軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害（NCI 基準）を有していた被験者の割合はそれぞれ 19.1%及び 0.6%であった。

被験者の病型別の内訳は、DLBCL 患者が 139 名（de novo が 69.8%、組織学的形質転換が 28.8%、不明が 1.4%）、その他の病型の患者が 18 名（HGBCL 患者が 9 名、FL3B 患者が 5 名、PMBCL 患者が 4 名）であった。リンパ腫の診断からエプコリタマブの初回投与までの期間の中央値（範囲）は 1.6 年（0.0～28.4 年）であった。組入れ時に 97 名（61.8%）で Ann Arbor 分類がステージ IV であり、82 名（52.2%）で IPI が 3 以上であった。

LBCL 患者でのリンパ腫に対する前治療レジメン数の中央値（範囲）は 3.0（2～11）であり、前治療レジメン数が 4 以上であった被験者は 61 名（38.9%）であった。前治療として、64 名（40.8%）が放射線療法、31 名（19.7%）が ASCT、61 名（38.9%）が CAR-T 療法を受けていた。96 名（61.1%）が一次治療に難治性を示し、119 名（75.8%）がリンパ腫に対する連続 2 レジメン以上の前治療に難治性を示した。130 名（82.8%）が直近の前治療に難治性を示した。

（2） 04 試験

04 試験の DLBCL 患者（36 名）では、男性の割合が 47.2%であった。年齢の中央値（範囲）は 68.5 歳（44～89 歳）であり、65 歳以上 75 歳未満の被験者の割合が 50.0%、75 歳以上の被験者の割合が 22.2%であった。全ての被験者が日本人であった。ベースラインの体重（範囲）は 53.10 kg（39.1～87.2 kg）であった。ベースラインの ECOG performance status は、大部分の被験者で 0（58.3%）又は 1（36.1%）であった。ベースライン時に軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害を有していた被験者の割合はそれぞれ 55.6%及び 27.8%、軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害を有していた被験者の割合はそれぞれ 11.1%及び 0%であった。

04 試験の被験者は全て DLBCL 患者であり、de novo が 83.3%、組織学的形質転換が 16.7%であった。リンパ腫の診断からエプコリタマブの初回投与までの期間の中央値（範囲）は 2.177 年（0.33～16.12 年）であった。組入れ時に 18 名（50.0%）で Ann Arbor 分類がステージ IV であり、23 名（63.9%）で IPI が 3 以上であった。

DLBCL 患者でのリンパ腫に対する前治療レジメン数の中央値（範囲）は 3.0（2～8）であり、前治療レジメン数が 4 以上であった被験者は 11 名（30.6%）であった。前治療として、14 名（38.9%）が放射線療法、7 名（19.4%）が ASCT を受けており、CAR-T 療法を受けていた被験者はいなかった。20 名（55.6%）が一次治療に難治性を示し、21 名（58.3%）がリンパ腫に対する連続 2 レジメン以上の前治療に難治性を示した。29 名（80.6%）が直近の前治療に難治性を示した。

01 試験では被験者の過半数が白人であったのに対し、04 試験では組入れ基準に基づき全ての被験者が日本人であった。また、04 試験では 01 試験と比べて女性、65 歳以上の被験者、ベース

ライン時に腎機能障害を有していた被験者の割合が高く、ベースラインの体重が低かったものの、その他の人口学的特性及びベースラインの疾患特性に試験間で大きな違いは認められなかった。01 試験では CAR-T 療法を受けていた被験者の割合が高かったのに対し、04 試験では国内での CAR-T 療法の使用が限定的であり、CAR-T 療法を受けていた被験者はいなかった。その他の抗腫瘍療法の前治療及びその効果に試験間で大きな違いは認められなかった。01 試験の LBCL 患者及び 04 試験の DLBCL 患者はいずれも複数の前治療歴を有し、かつ前治療に再発又は難治性を示した患者集団であった。

4.2.3　主要評価項目：Lugano 基準による全奏効率（ORR）

FAS での Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR を Table 5 に示す。

ORR（95%CI）は、01 試験の LBCL 患者で 63.1%（55.0～70.6%）、DLBCL 患者で 61.9%（53.3～70.0%）、その他の病型の患者で 72.2%（46.5～90.3%）、04 試験の DLBCL 患者で 55.6%（38.1～72.1%）であった。いずれの試験でも、DLBCL に対する ORR の 95%CI の下限は、事前に規定した閾値奏効率 35%を上回った。01 試験及び 04 試験で臨床的に意味のある ORR が得られ、両試験の結果は一貫していた。

Per-protocol 解析対象集団、response evaluable set（RES）、及び modified response evaluable set（mRES）を対象として、Lugano 基準に基づき治験責任医師が判定した ORR の感度分析を実施した結果、いずれの試験でも FAS の結果と一貫していた。

Table 5　Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR
（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

	GCT3013-01 Expansion Part aNHL Cohort			GCT3013-04 Expansion Part
	DLBCL (N=139)	Other[a] (N=18)	LBCL (N=157)	DLBCL (N=36)
Overall response rate (ORR)[b]	86 (61.9%)	13 (72.2%)	99 (63.1%)	20 (55.6%)
(95% CI)[c]	(53.3, 70.0)	(46.5, 90.3)	(55.0, 70.6)	(38.1, 72.1)
Complete response (CR) rate	54 (38.8%)	7 (38.9%)	61 (38.9%)	16 (44.4%)
(95% CI)[c]	(30.7, 47.5)	(17.3, 64.3)	(31.2, 46.9)	(27.9, 61.9)
Best overall response				
Complete response (CR)	54 (38.8%)	7 (38.9%)	61 (38.9%)	16 (44.4%)
Partial response (PR)	32 (23.0%)	6 (33.3%)	38 (24.2%)	4 (11.1%)
Stable disease (SD)	4 (2.9%)	1 (5.6%)	5 (3.2%)	3 (8.3%)
Progressive disease (PD)	33 (23.7%)	4 (22.2%)	37 (23.6%)	13 (36.1%)
Not evaluable	16 (11.5%)	0	16 (10.2%)	0

a. Other includes 9 subjects with HGBCL, 5 subjects with FL grade 3B and 4 subjects with PMBCL.

b. CR+PR. Includes 10 subjects who had a PR or CR after initial assessment of PD or indeterminate response.

c. Based on the Clopper and Pearson method.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1.1.1, 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.1.1.b

4.2.4　Lugano 基準による主な副次評価項目

4.2.4.1　完全奏効率（CR 率）

FAS での Lugano 基準に基づき IRC が判定した CR 率（95%CI）は、01 試験の LBCL 患者で 38.9%（31.2～46.9%）、DLBCL 患者で 38.8%（30.7～47.5%）、その他の病型の患者で 38.9%（17.3～64.3%）、04 試験の DLBCL 患者で 44.4%（27.9～61.9%）であり、01 試験及び 04 試験で臨床的に意味のある CR 率が得られ、両試験の結果は一貫していた（Table 5）。

4.2.4.2　奏効期間（DOR）

FAS での Lugano 基準に基づき IRC が判定した DOR の Kaplan-Meier プロットを Figure 4 に示す。

DOR の中央値（95%CI）は、01 試験の LBCL 患者で 12.0 ヵ月（6.6～NR ヵ月）、DLBCL 患者で 12.0 ヵ月（6.6～NR ヵ月）、その他の病型の患者で NR ヵ月（1.5～NR ヵ月）、04 試験の DLBCL 患者で NR ヵ月（4.2～NR ヵ月）であった。6 ヵ月時点及び 9 ヵ月時点で奏効が持続していた被験者の割合は、01 試験の LBCL 患者で 62.2%及び 60.6%、DLBCL 患者で 63.3%及び 61.6%、その他の病型の患者で 55.6%及び 55.6%、04 試験の DLBCL 患者で 69.3%及び 59.4%と推定され、追跡期間の延長によって DOR は延長すると考えられる（[2.7.3-Table 9]）。

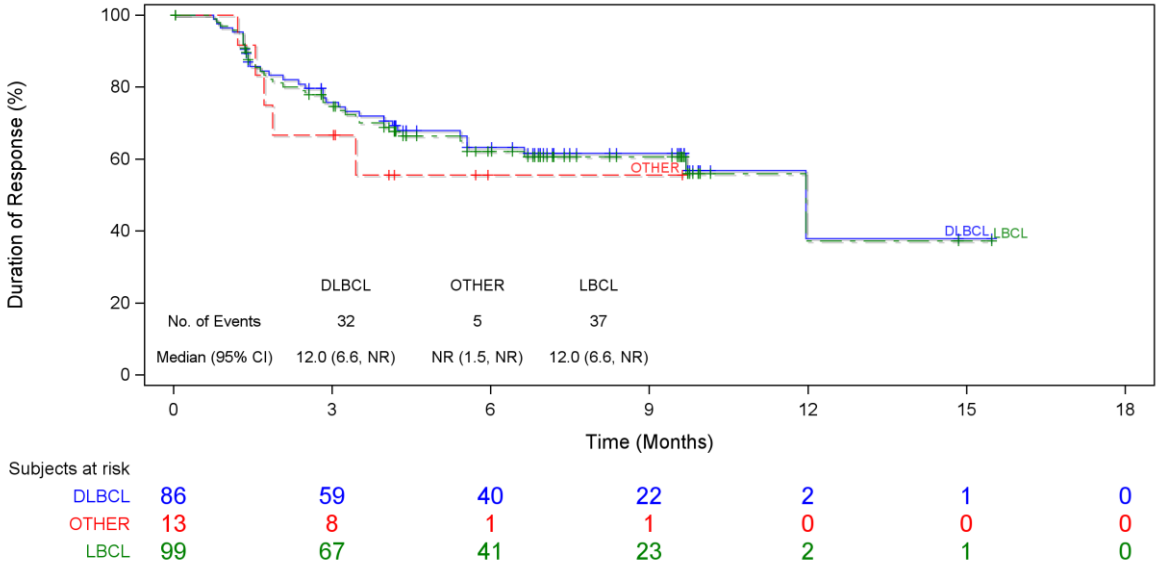
01 試験のその他の病型の患者及び 04 試験の DLBCL 患者で DOR の中央値を算出できなかったものの、01 試験及び 04 試験で一貫した結果が認められた。

CR が得られた被験者のみを対象とした DOR の中央値は、01 試験及び 04 試験のいずれの患者集団でも算出できなかった。CR が得られた被験者のうち、6 ヵ月時点及び 9 ヵ月時点で奏効が持続していた被験者の割合は、01 試験の LBCL 患者でいずれも 88.7%、DLBCL 患者でいずれも 87.8%、その他の病型の患者でいずれも 100.0%、04 試験の DLBCL 患者でいずれも 61.9%と推定された（[2.7.3-Table 9]）。

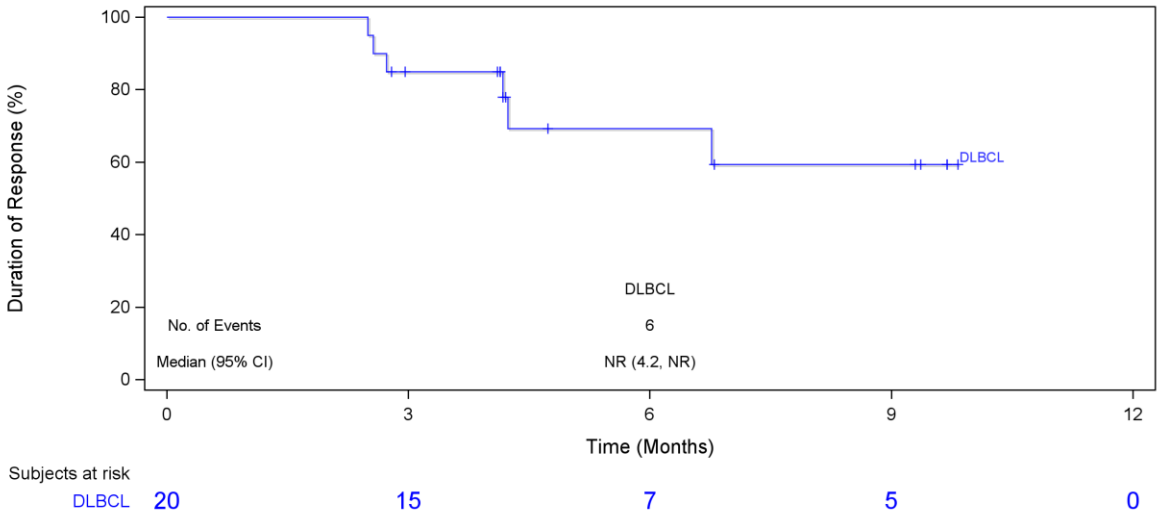
いずれの試験でも、RES を対象とした感度分析の結果は、FAS の結果と一貫していた。

Figure 4　Lugano 基準に基づき IRC が判定した DOR の Kaplan-Meier プロット
（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

Study 01



Study 04



Data Cutoff: 31JAN2022
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1.9.1, 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1.9.1.b

4.2.4.3　完全奏効期間（DOCR）

DOCR の中央値（95%CI）は、01 試験の LBCL 患者で 12.0 ヵ月（9.7～NR ヵ月）、DLBCL 患者で 12.0 ヵ月（9.7～NR ヵ月）、その他の病型の患者で NR ヵ月（NR～NR ヵ月）、04 試験の DLBCL 患者で NR ヵ月（2.6～NR ヵ月）であった。6 ヵ月時点及び 9 ヵ月時点で CR が持続していた被験者の割合は、01 試験の LBCL 患者で 86.3%及び 86.3%、DLBCL 患者で 85.3%及び 85.3%、その他の病型の患者で 100.0%及び NR、04 試験の DLBCL 患者で 59.6%及び 59.6%と推

定された。データカットオフ日時点で試験継続中であった被験者の割合が高かったことから、追跡期間の延長によって DOCR は延長すると考えられる（[2.7.3-3.2.2.3 項]）。

04 試験の DLBCL 患者では、01 試験の LBCL 患者及び DLBCL 患者と比べて奏効が持続していた被験者の割合が低く推定されたものの、9 ヵ月時点で約 60%であり、持続的な効果が認められた。

4.2.4.4　無増悪生存期間（PFS）

PFS の中央値（95%CI）は、01 試験の LBCL 患者で 4.4 ヵ月（3.0～7.9 ヵ月）、DLBCL 患者で 4.4 ヵ月（3.0～8.2 ヵ月）、その他の病型の患者で 3.8 ヵ月（2.8～NR ヵ月）、04 試験の DLBCL 患者で 4.1 ヵ月（1.2～NR ヵ月）であった。6 ヵ月時点及び 9 ヵ月時点で無増悪が持続していた被験者の割合は、01 試験の LBCL 患者で 43.9%及び 39.9%、DLBCL 患者で 44.1%及び 39.9%、その他の病型の患者で 42.9%及び 42.9%、04 試験の DLBCL 患者で 40.6%及び 33.8%と推定され、01 試験及び 04 試験で一貫した結果が認められた（[2.7.3-3.2.2.4 項]）。

01 試験の LBCL 患者では、事後解析による BOR 別の PFS の中央値（95%CI）は、CR が得られた被験者で NR ヵ月（14.5～NR ヵ月）、PR が得られた被験者で 4.0 ヵ月（3.0～4.6 ヵ月）、非奏効例で 1.2 ヵ月（1.1～1.4 ヵ月）であった。04 試験の DLBCL 患者では、BOR 別の PFS の中央値（95%CI）は、CR が得られた被験者で NR ヵ月（5.3～NR ヵ月）、PR が得られた被験者で NR ヵ月（8.1～NR ヵ月）、非奏効例で 1.2 ヵ月（0.8～1.2 ヵ月）であった。これらの結果から、複数の前治療歴を有し、それらの前治療に対して難治性を示した LBCL 患者に対するエプコリタマブの有効性が認められ、PFS の改善のために CR の達成が重要であることが示された（[2.7.3-3.2.2.4 項]）。

4.2.4.5　奏効までの期間（TTR）及び完全奏効までの期間（TTCR）

TTR の中央値（範囲）は、01 試験の LBCL 患者で 1.4 ヵ月（1.0～8.4 ヵ月）、DLBCL 患者で 1.4 ヵ月（1.0～8.4 ヵ月）、その他の病型の患者で 1.3 ヵ月（1.2～4.9 ヵ月）、04 試験の DLBCL 患者で 1.4 ヵ月（1.1～2.6 ヵ月）であった。TTCR の中央値（範囲）は、01 試験の LBCL 患者で 2.7 ヵ月（1.2～11.1 ヵ月）、DLBCL 患者で 2.7 ヵ月（1.2～11.1 ヵ月）、その他の病型の患者で 2.7 ヵ月（1.4～7.4 ヵ月）、04 試験の DLBCL 患者で 2.6 ヵ月（1.3～5.5 ヵ月）であった。01 試験及び 04 試験で得られた TTR 及び TTCR から、エプコリタマブ投与開始後早期に効果が発現することが示され、両試験の結果は一貫していた（[2.7.3-3.2.2.5 項]）。

4.2.4.6　全生存期間（OS）

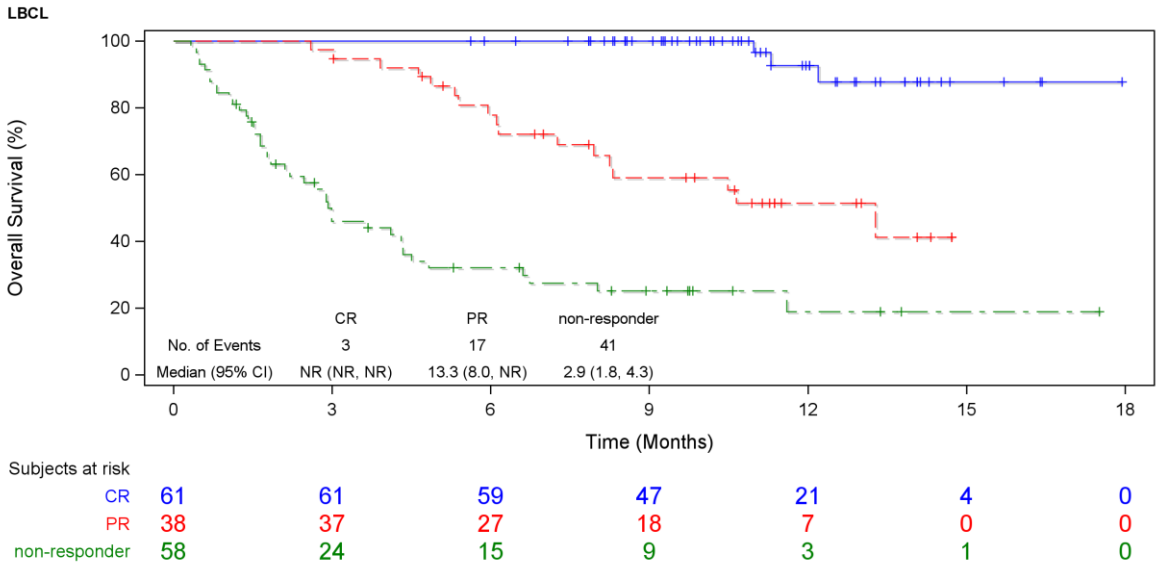
FAS での BOR 別の OS の Kaplan-Meier プロットを Figure 5 に示す。

01 試験の LBCL 患者、DLBCL 患者、その他の病型の患者、及び 04 試験の DLBCL 患者のいずれでも OS の中央値を算出できなかった。6 ヵ月時点及び 12 ヵ月時点での生存率は、01 試験の LBCL 患者で 70.6%及び 56.9%、DLBCL 患者で 70.6%及び 56.1%、その他の病型の患者で 70.5%及び 70.5%、04 試験の DLBCL 患者で 70.7%及び NR と推定され、01 試験及び 04 試験で一貫した結果が認められた（[2.7.3-3.2.2.6 項]）。

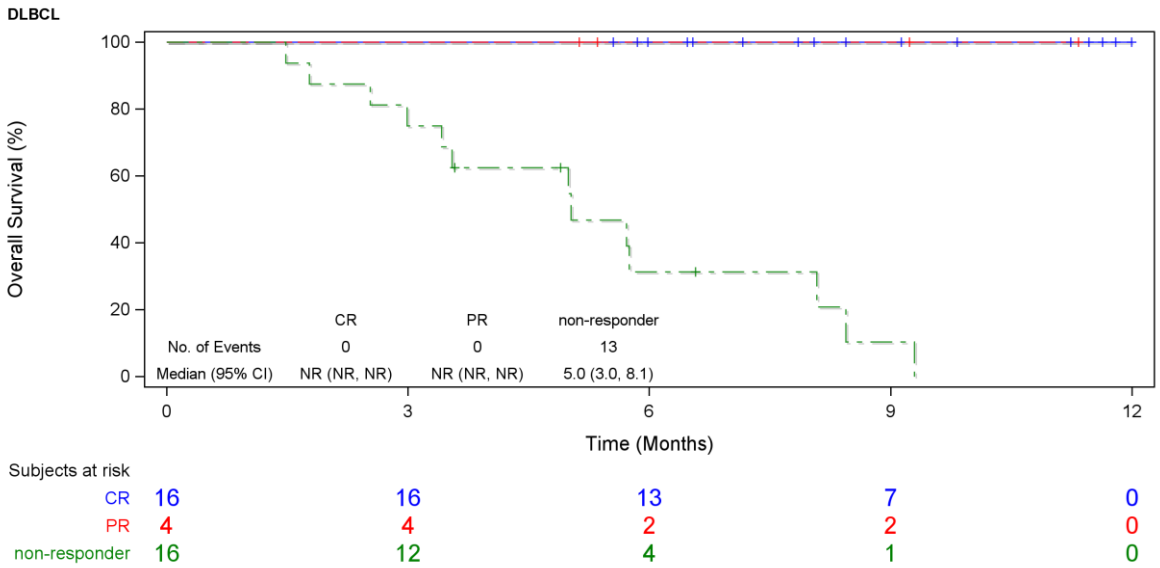
01 試験の LBCL 患者で CR が得られた 61 名のうち、データカットオフ日時点までに死亡が報告された被験者は 3 名であった。事後解析による BOR 別の OS の中央値（95%CI）は、CR が得られた被験者で NR ヵ月（NR～NR ヵ月）、PR が得られた被験者で 13.3 ヵ月（8.0～NR ヵ月）、非奏効例で 2.9 ヵ月（1.8～4.3 ヵ月）であり、CR が得られた被験者の生存率は、9 ヵ月時点で 100.0%、12 ヵ月時点で 92.7%であった。04 試験の DLBCL 患者では、BOR 別の OS の中央値（95%CI）は、CR が得られた被験者で NR ヵ月（NR～NR ヵ月）、PR が得られた被験者で NR ヵ月（NR～NR ヵ月）、非奏効例で 5.0 ヵ月（3.0～8.1 ヵ月）であった。これらの結果から、複数の前治療歴を有し、それらの前治療に対して難治性を示した LBCL 患者に対するエプコリタマブの有効性が認められ、生存率の改善のために CR の達成が重要であることが示された（[2.7.3-3.2.2.6 項]）。

Figure 5　BOR 別の OS の Kaplan-Meier プロット
（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

Study 01



Study 04



Data Cutoff: 31JAN2022
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1.13.5, 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1.13.5.b

4.2.4.7　微小残存病変（MRD）

MRD 評価対象となった被験者での、ctDNA 測定に基づく MRD 陰性率（95%CI）は、01 試験の LBCL 患者（107 名）で 45.8%（36.1～55.7%）、DLBCL 患者（94 名）で 46.8%（36.4～

57.4%）、その他の病型の患者（13 名）で 38.5%（13.9～68.4%）、04 試験の DLBCL 患者（29 名）で 58.6%（38.9～76.5%）であった（[2.7.3-3.2.2.8 項]）。

01 試験の LBCL 患者、DLBCL 患者、その他の病型の患者、及び 04 試験の DLBCL 患者のいずれでも、MRD 陰性期間の中央値を算出できなかった。6 ヵ月時点で MRD 陰性が持続していた被験者の割合は、01 試験の LBCL 患者で 78.7%、DLBCL 患者で 78.7%、その他の病型の患者で 80.0%、04 試験の DLBCL 患者で 100%と推定された（[2.7.3-3.2.2.8 項]）。

01 試験及び 04 試験のいずれでもエプコリタマブ投与によって MRD 陰性を達成した被験者の割合が高かった。また、MRD 陰性被験者で PFS 及び OS の改善が認められ、MRD 陰性とエプコリタマブの効果の持続との関連が示唆された。

4.3　特別な患者集団での有効性

4.3.1　部分集団での検討

FAS を対象に、年齢や性別などあらかじめ規定した部分集団別に有効性を検討した。Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR の部分集団解析結果を Figure 6 に、CR 率の部分集団解析結果を[2.7.3-Figure 11]に示す。

01 試験で、大部分の部分集団で ORR 及び CR 率は LBCL 患者の全体集団の ORR（63.1%、95%CI：55.0～70.6%）及び CR 率（38.9%、95%CI：31.2～46.9%）と同程度であった。エプコリタマブの投与が想定される集団のうち、より難治性の集団でも臨床的に意味のある有効性が認められた。

65 歳以上 75 歳未満の被験者（48 名）での ORR（95%CI）及び CR 率（95%CI）は 69%（54～81%）及び 40%（26～55%）、抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 4 以上の被験者（61 名）ではそれぞれ 61%（47～73%）及び 41%（29～54%）、一次治療に難治性を示した被験者（96 名）ではそれぞれ 55%（45～65%）及び 30%（21～40%）、CAR-T 療法による前治療歴がある被験者（61 名）ではそれぞれ 54%（41～67%）及び 34%（23～48%）であった。

01 試験の DLBCL 患者を対象とした ORR 及び CR 率の部分集団解析結果では、LBCL 患者の結果と同様の傾向が認められた。

04 試験でも、大部分の部分集団で ORR 及び CR 率は DLBCL 患者の全体集団の ORR（55.6%、95%CI：38.1～72.1%）及び CR 率（44.4%、95%CI：27.9～61.9%）と同程度であった。エプコリタマブの投与が想定される集団のうち、より難治性の集団でも臨床的に意味のある有効性が認められた。

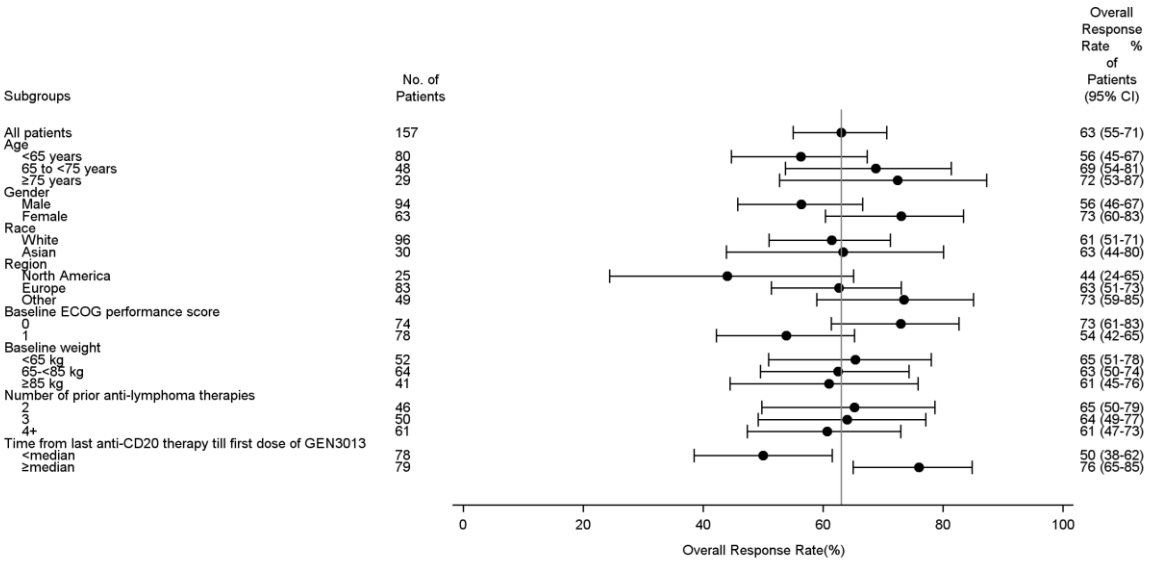
65 歳以上 75 歳未満の被験者（18 名）での ORR（95%CI）及び CR 率（95%CI）は 44%（21.5～69.2%）及び 33%（13.3～59.0%）、抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 4 以上の被験者（11 名）ではそれぞれ 45%（16.7～76.6%）及び 36%（10.9～69.2%）、一次治療に難治性を示した被験者（20 名）ではそれぞれ 35%（15.4～59.2%）及び 15%（3.2～37.9%）であった。

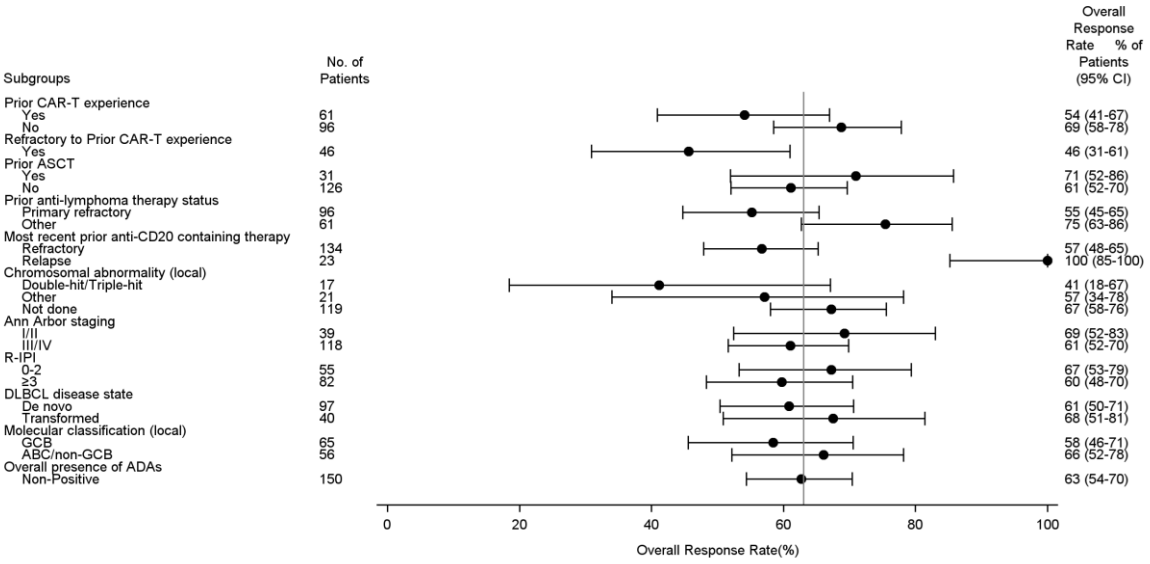
01 試験及び 04 試験で、いくつかの部分集団で被験者数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、エプコリタマブの有効性は事前に規定した部分集団で一貫した傾向が認められた。また、認められた有効性は試験間でも同様であった。

Figure 6　Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR のフォレストプロット - 事前に規定した部分集団別（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

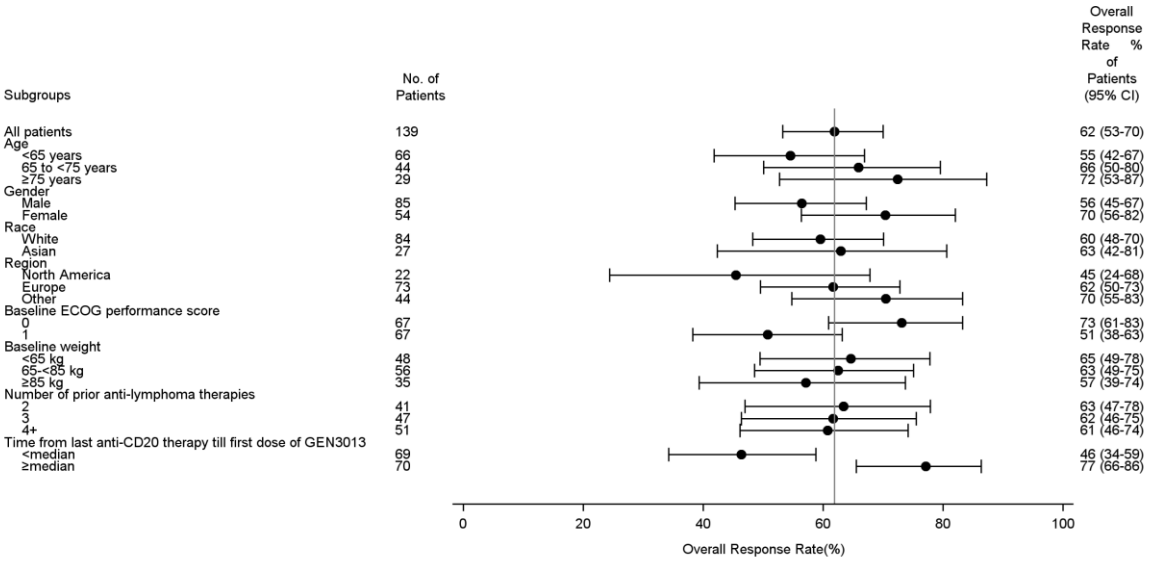
Study 01

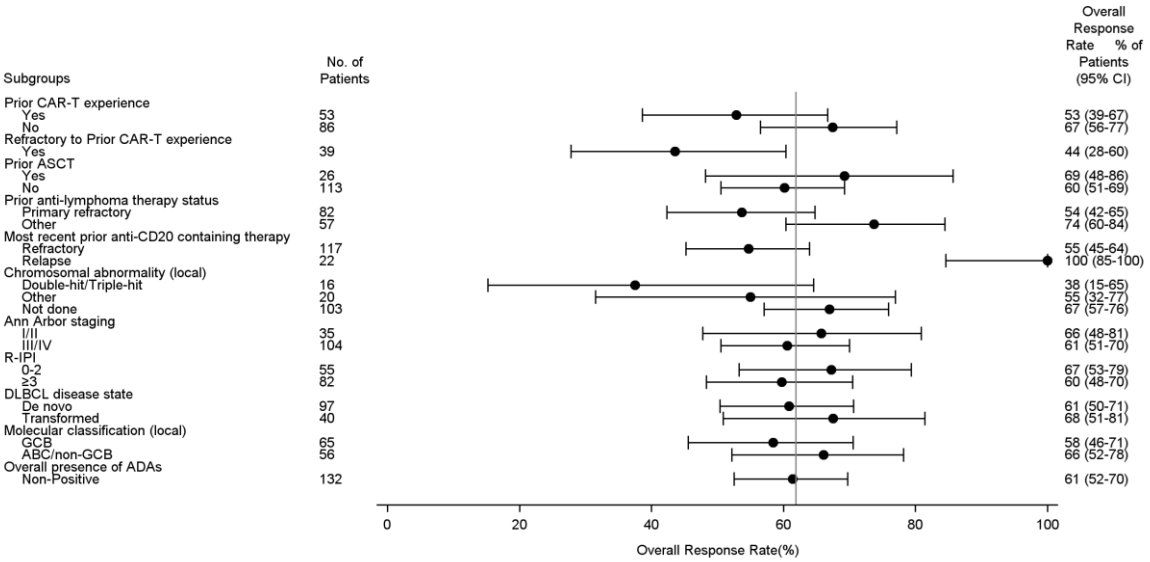
LBCL Subjects



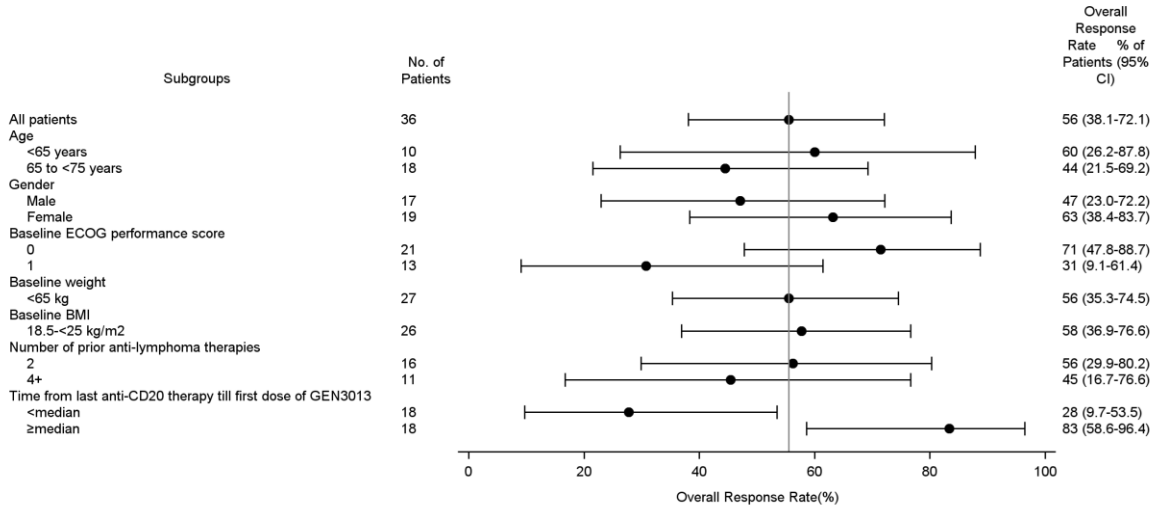


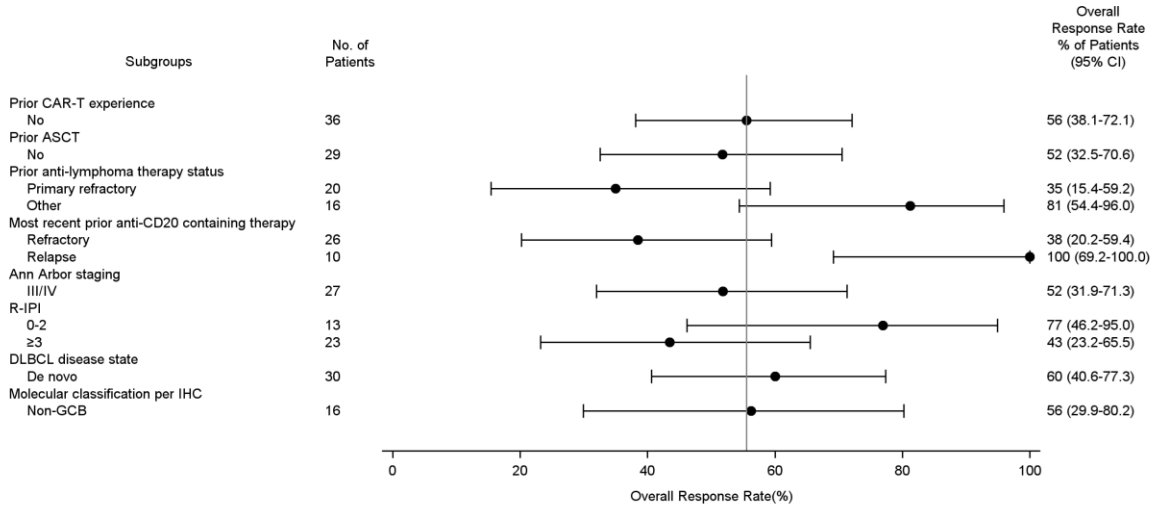
DLBCL Subjects





Study 04





Abbreviations: GEN3013 = epcoritamab; IHC = immunohistochemistry.
Note: Subjects with cell of origin classification of non-GCB per IHC and ABC per GEP are included in the non-GCB group.
Note: Subgroups of size less than 10 are omitted.
Data Cutoff: 31JAN2022
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1.1.1, Figure 14.2.1.1.2, 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1.1.1.b

4.3.2　その他の組織型を有する患者での検討

01 試験の FAS での Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR 及び CR 率を、組織型（DLBCL、HGBCL、PMBCL、FL3B）別に Table 6 に示す。

DLBCL 以外の組織型別の ORR（95%CI）及び CR 率（95%CI）は、HGBCL 患者で 44.4%（13.7～78.8%）及び 22.2%（2.8～60.0%）、PMBCL 患者で 100%（39.8～100.0%）及び 50.0%（6.8～93.2%）、FL3B 患者で 100%（47.8～100.0%）及び 60.0%（14.7～94.7%）であった。なお、HGBCL 患者 9 名のうち、CR が 2 名、PR が 2 名、SD が 1 名、PD が 4 名、PMBCL 患者 4

名のうち、CR が 2 名、PR が 2 名、FL3B 患者 5 名のうち、CR が 3 名、PR が 2 名であった（[2.7.3-Table 17]）。

01 試験でエプコリタマブを投与された HGBCL 患者、PMBCL 患者、及び FL3B 患者は少なかったものの、これらの患者は、LBCL に含まれる代表的な組織型を有していた。18 名中 13 名が PR 又は CR であり、ORR の結果は DLBCL 患者での結果と同様であった。

Table 6　Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR 及び CR 率（組織型別）
（01 試験、用量拡大パート、FAS）

	aNHL Cohort				
	DLBCL (N=139)	HGBCL (N=9)	PMBCL (N=4)	FL3B (N=5)	LBCL (N=157)
Overall response rate (ORR)[a]	86 (61.9%)	4 (44.4%)	4 (100%)	5 (100%)	99 (63.1%)
(95% CI)[b]	(53.3, 70.0)	(13.7, 78.8)	(39.8, 100.0)	(47.8, 100.0)	(55.0, 70.6)
Complete response (CR) rate	54 (38.8%)	2 (22.2%)	2 (50.0%)	3 (60.0%)	61 (38.9%)
(95% CI)[b]	(30.7, 47.5)	(2.8, 60.0)	(6.8, 93.2)	(14.7, 94.7)	(31.2, 46.9)
Best overall response					
Complete response (CR)	54 (38.8%)	2 (22.2%)	2 (50.0%)	3 (60.0%)	61 (38.9%)
Partial response (PR)	32 (23.0%)	2 (22.2%)	2 (50.0%)	2 (40.0%)	38 (24.2%)
Stable disease (SD)	4 (2.9%)	1 (11.1%)	0	0	5 (3.2%)
Progressive disease (PD)	33 (23.7%)	4 (44.4%)	0	0	37 (23.6%)
Not evaluable	16 (11.5%)	0	0	0	16 (10.2%)

a. CR+PR

b. Based on the Clopper and Pearson method.

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1.1.1.q2

4.3.3　FISH 解析に基づく部分集団での結果

01 試験でスクリーニング時に腫瘍組織が得られた DLBCL 患者 88 名に対し、中央検査機関で fluorescence in situ hybridization（FISH）解析を実施した。

DLBCL 患者 88 名のうち、DH/TH（BCL2 と BCL6 のいずれか又は両方と MYC の遺伝子再構成）が認められた 12 名（以下、DH/TH DLBCL 患者）、DH/TH が認められなかった 76 名（以下、非 DH/TH DLBCL 患者）、及び DH/TH DLBCL 患者とその他の aNHL 病型（HGBCL、PMBCL、FL3B）を有する患者を併合した 30 名（以下、DH/TH DLBCL＋その他の病型の患者）のそれぞれを対象として有効性の事後解析を実施した。

DH/TH DLBCL 患者で、Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR（95%CI）は 50.0%（21.1～78.9%）、CR 率（95%CI）は 33.3%（9.9～65.1%）であった。DOR の中央値（95%CI）は 12.0 ヵ月（1.1～NR ヵ月）であり、6 ヵ月時点及び 9 ヵ月時点で奏効が持続していた被験者の割合はいずれも 83.3%と推定された。CR が得られた被験者のみを対象とした DOR の中央値（95%CI）は 12.0 ヵ月（NR～NR ヵ月）であり、6 ヵ月時点及び 9 ヵ月時点で奏効が持続していた被験者の割合はいずれも 100.0%と推定された（[2.7.3-3.3.6 項]）。

DH/TH DLBCL＋その他の病型の患者で、Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR（95%CI）は 63.3%（43.9～80.1%）、CR 率（95%CI）は 36.7%（19.9～56.1%）であった。DOR の中央値（95%CI）は 12.0 ヵ月（1.9～NR ヵ月）であり、6 ヵ月時点及び 9 ヵ月時点で奏効が持

続していた被験者の割合はいずれも 65.7%と推定された。CR が得られた被験者のみを対象とした DOR の中央値（95%CI）は 12.0 ヵ月（NR～NR ヵ月）であり、6 ヵ月時点及び 9 ヵ月時点で奏効が持続していた被験者の割合はいずれも 100.0%と推定された（[2.7.3-3.3.6 項]）。

なお、中央検査機関による FISH 解析結果が得られなかった DLBCL 患者のうち、4 名は各実施医療機関での解析結果に基づき DH/TH DLBCL と判断された。これら 4 名のうち 2 名で CR が得られた（[2.7.3-3.3.6 項]）。

以上の結果から、DH/TH DLBCL 患者でエプコリタマブの有効性が認められ、その他の病型（HGBCL、PMBCL、FL3B）の患者と比べて同様であった。

4.3.4　患者報告アウトカム（PRO）

01 試験の aNHL コホートでは、PRO を評価した。Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma（FACT-Lym）のうち、悪性リンパ腫の主な症状に関連する 6 つの質問（体痛、発熱、寝汗、活力喪失、易疲労、体重減少）に対するアウトカムを副次評価項目として評価した。その結果、Cycle 2 の Day 1 から Cycle 13 の Day 1 の投与期間中で 6 つの質問全てに対し、被験者が報告した症状に顕著な改善が認められ、エプコリタマブの投与によって悪性リンパ腫に関連する諸症状の改善が認められた。また、その他の PRO 評価でも一貫した改善が認められた。

4.3.5　有効性に関するその他の情報：real-world エビデンス

再発又は難治性の DLBCL 患者に対する一般的な治療法（化学療法、リツキシマブ／オビヌツズマブ単剤療法、レナリドミド単剤療法、又はこれらの併用療法）の効果を、米国の COTA 電子医療記録データベースに基づく後ろ向きコホート観察研究で評価した。詳細を、第 5 部に添付した Real-World Evidence Study Report に示す。

本研究の結果から、再発又は難治性の DLBCL 患者は、前治療レジメン数の増加、一次治療に対する難治性、直近の前治療に対する難治性、直近の抗 CD20 mAb 含有療法に対する難治性、CAR-T 療法による前治療、CAR-T 療法に対する難治性を示す傾向が認められた。これらの傾向は、治療が困難な患者に多く認められ、このような患者が 01 試験及び 04 試験には多く組み入れられていた（4.2.2 項）。

本研究での real-world 全奏効率（real-world overall response rate、rwORR）（95%CI）及び real-world 完全奏効（real-world complete response、rwCR）率（95%CI）は、前治療レジメン数が 1 の患者で 57%（52～62%）及び 27%（23～32%）、前治療レジメン数が 3 の患者で 36%（22～52%）及び 7%（1～19%）であった。real-world 無増悪生存期間（real-world progression-free survival、rwPFS）及び real-world 全生存期間（real-world overall survival、rwOS）の中央値（95%CI）は、前治療レジメン数が 1 の患者で 3.6 ヵ月（3.0～4.2 ヵ月）及び 17.4 ヵ月（13.0～26.7 ヵ月）、前治療レジメン数が 3 の患者で 1.9 ヵ月（1.5～2.5 ヵ月）及び 6.1 ヵ月（3.1～12.6 ヵ月）であった。前治療レジメン数が 1 の患者と比べて、前治療レジメン数が 3 の患者では奏効率が 59%低下し、PD のリスクが 89%上昇し、死亡のリスクが 78%上昇した。治療レジメン数の増加に伴い、rwORR と比べて rwCR 率が大きく低下し、rwPFS と比べて rwOS が大きく短縮した。

また、一次治療に難治性を示した患者、直近の前治療に難治性を示した患者、及び直近の抗CD20 mAb 含有療法に難治性を示した患者では、rwORR、real-world 奏効期間（real-world duration of response、rwDOR）、rwPFS、及び rwOS の結果は一貫して不良であった。

一次治療に難治性を示さなかった患者と比べて、一次治療に難治性を示した患者では奏効率が48%低下し、PD のリスクが 45%上昇し、死亡のリスクが 39%上昇した。直近の前治療後に再発した患者と比べて、直近の前治療に難治性を示した患者では奏効率が 64%低下し、PD のリスクが 67%上昇し、死亡のリスクが 74%上昇した。直近の抗 CD20 mAb 含有療法後に再発した患者と比べて、直近の抗 CD20 mAb 含有療法に難治性を示した患者では奏効率が 61%低下し、PD のリスクが 66%上昇し、死亡のリスクが 63%上昇した。その他の因子（IPI が 3～5、ECOG performance status が 1 又は 2、Ann Arbor 分類がステージ III 又は IV、CAR-T 療法による前治療歴の有無など）を有する患者では、COTA データベースで該当する患者数が少なかったものの、死亡のリスクの上昇が見られた。

以上のような治療が困難な患者が 01 試験及び 04 試験に多く組み入れられたが、エプコリタマブの有効性が認められ、臨床的ベネフィットが示された。

4.4　有効性の結論

01 試験の LBCL 患者及び 04 試験の DLBCL 患者はいずれも複数の前治療歴を有し、前治療に難治性を示す予後不良の LBCL/DLBCL 患者集団であった。01 試験及び 04 試験では、直近の前治療に難治性を示した被験者はそれぞれ 82.8%及び 80.6%、一次治療に難治性を示した被験者はそれぞれ 61.1%及び 55.6%、CAR-T 療法による前治療歴がある被験者はそれぞれ 38.9%及び 0%、前治療レジメン数が 4 以上であった被験者はそれぞれ 38.9%及び 30.6%であり、治療困難な難治性患者が多く組み入れられていた。このような予後が不良とされる集団も含め、LBCL 患者でのエプコリタマブの有効性が一貫して認められた。

Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR（95%CI）及び CR 率（95%CI）は、01 試験の LBCL 患者で 63.1%（55.0～70.6%）及び 38.9%（31.2～46.9%）、04 試験の DLBCL 患者で 55.6%（38.1～72.1%）及び 44.4%（27.9～61.9%）であり、いずれの試験でも同様に臨床的に意味のある有効性が認められた。DOR の中央値（95%CI）は、01 試験の LBCL 患者で 12.0 ヵ月（6.6～NR ヵ月）、04 試験の DLBCL 患者で NR ヵ月（4.2～NR ヵ月）であり、奏効の持続が認められた。TTR 及び TTCR の中央値（範囲）は、01 試験の LBCL 患者で 1.4 ヵ月（1.0～8.4 ヵ月）及び 2.7 ヵ月（1.2～11.1 ヵ月）、04 試験の DLBCL 患者で 1.4 ヵ月（1.1～2.6 ヵ月）及び 2.6 ヵ月（1.3～5.5 ヵ月）であり、エプコリタマブ投与開始後早期に効果が発現することが示された。PFS の中央値（95%CI）は、01 試験の LBCL 患者で 4.4 ヵ月（3.0～7.9 ヵ月）、04 試験の DLBCL 患者で 4.1 ヵ月（1.2～NR ヵ月）であった。

追跡期間の中央値（範囲）が 01 試験の LBCL 患者で 10.7 ヵ月（0.3～17.9 ヵ月）、04 試験の DLBCL 患者で 8.4 ヵ月（1.5～12.0 ヵ月）であったのに対し、OS の中央値はいずれの患者集団でも算出できなかった。6 ヵ月時点及び 12 ヵ月時点での生存率は、01 試験の LBCL 患者で 70.6%及び 56.9%、04 試験の DLBCL 患者で 70.7%及び NR と推定された。01 試験の LBCL 患者で CR が得られた 61 名のうち、データカットオフ日時点までに死亡が報告された被験者は 3 名

であった。CR が得られた被験者での生存率は、9 ヵ月時点で 100.0%、12 ヵ月時点で 92.7%であった。

01 試験及び 04 試験の部分集団解析結果では、いくつかの部分集団で被験者数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、事前に規定した部分集団で一貫した有効性が認められた。

抗腫瘍療法による前治療レジメン数別では、01 試験で抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 4 以上の被験者での ORR（95%CI）及び CR 率（95%CI）は 61%（47～73%）及び 41%（29～54%）、04 試験で抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 4 以上の被験者ではそれぞれ 45%（16.7～76.6%）及び 36%（10.9～69.2%）であった。CAR-T 療法による前治療歴の有無別では、01 試験で CAR-T 療法による前治療歴がある被験者での ORR（95%CI）及び CR 率（95%CI）は 54%（41～67%）及び 34%（23～48%）であった。抗腫瘍療法や CAR-T 療法による前治療歴を問わず、エプコリタマブの有効性が認められた。また、01 試験でのその他の組織型（HGBCL、PMBCL、FL3B）の患者での Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR（95%CI）及び CR 率（95%CI）は、HGBCL 患者で 44.4%（13.7～78.8%）及び 22.2%（2.8～60.0%）、PMBCL 患者で 100%（39.8～100.0%）及び 50.0%（6.8～93.2%）、FL3B 患者で 100%（47.8～100.0%）及び 60.0%（14.7～94.7%）であり、DLBCL 患者と同様であった。

01 試験でリンパ腫症状に関連する PRO を評価した結果、一貫した改善傾向が認められた。

以上より、再発及び難治性の LBCL 患者集団に対してエプコリタマブの臨床的に意味のあるベネフィットが認められた。

5.　安全性の概括評価

5.1　安全性評価の計画

5.1.1　安全性評価対象となった臨床試験の概略

エプコリタマブ単剤療法の安全性を 01 試験及び 04 試験の結果に基づき評価した。01 試験及び 04 試験の試験デザインをそれぞれ 1.5.4.1 項及び 1.5.4.2 項に示す。

5.1.2　安全性解析対象集団

安全性解析対象集団には、用量漸増パート又は用量拡大パートでエプコリタマブ 48 mg（フルドーズ）の投与に割り付けられ、エプコリタマブを 1 回以上投与された全ての被験者を含めた（以下、48 mg 安全性解析対象集団）。

01 試験の用量漸増パート及び用量拡大パート（aNHL コホート、iNHL コホート、及び MCL コホート）、04 試験の用量漸増パート及び用量拡大パート（DLBCL コホート及び FL コホート）をそれぞれ試験ごとに併合し、安全性を評価した。

- 01 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）
  - LBCL 群：DLBCL（de novo 又は組織学的形質転換）、PMBCL、HGBCL、FL3B の被験者 167 名（用量漸増パート 10 名、用量拡大パート 157 名）
  - 全 B-NHL 群：LBCL、iNHL（Grade 1～3A の FL、SLL、MZL を含む）、MCL の被験者 311 名（用量漸増パート 10 名、用量拡大パート 301 名）

- 04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）
  - LBCL 群：DLBCL（de novo 又は組織学的形質転換）及び HGBCL の被験者 41 名（用量漸増パート 5 名、用量拡大パート 36 名）
  - 全 B-NHL 群：LBCL 及び FL の被験者 63 名（用量漸増パート 5 名、用量拡大パート 58 名）

48 mg 安全性解析対象集団の人口統計学的特性を[2.7.4-Table 5]に、ベースラインの疾患特性を[2.7.4-Table 6]に示す。

5.1.3　曝露状況

01 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、エプコリタマブの曝露期間の中央値（範囲）は 3.7 ヵ月（0～20 ヵ月）、投与サイクル数の中央値（範囲）は 5.0 回（1～22 回）であった。被験者の大部分（69.5%）が 3 サイクル以上の投与を受けた。各 Cycle の投与を開始した被験者は、Cycle 4（3 ヵ月間以上投与）が 99 名（59.3%）、Cycle 7（約 6 ヵ月間投与）が 69 名（41.3%）、Cycle 10（約 9 ヵ月間投与）が 53 名（31.7%）、Cycle 13（約 12 ヵ月間投与）が 30 名（18.0%）であり、投与継続中の被験者は 53 名（31.7%）であった。週 1 回、2 週ごと、及び 4 週ごとの投与スケジュールで相対用量強度の中央値はいずれも 100.0%であった。167 名中 62 名（37.1%）の投与が遅延し、遅延理由の内訳は有害事象が 46 名（27.5%）、その他（COVID-19 管理措置など）が 20 名（12.0%）であった。投与遅延によるエプコリタマブの再プライミングを要した被験者はいなかった（[2.7.4-1.2.1 項]）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、エプコリタマブの曝露期間の中央値（範囲）は 4.9 ヵ月（0～15 ヵ月）、投与サイクル数の中央値（範囲）は 5.0 回（1～17 回）であった。被験者の大部分（70.7%）が 3 サイクル以上の投与を受けた。各 Cycle の投与を開始した被験者は、Cycle 4（3 ヵ月間以上投与）が 25 名（61.0%）、Cycle 7（約 6 ヵ月間投与）が 17 名（41.5%）、Cycle 10（約 9 ヵ月間投与）が 8 名（19.5%）、Cycle 13（約 12 ヵ月間投与）が 7 名（17.1%）であり、データカットオフ日時点で投与継続中の被験者は 16 名（39.0%）であった。週 1 回、2 週ごと、及び 4 週ごとの投与スケジュールで相対用量強度の中央値はいずれも 100.0%であった。41 名中 15 名（36.6%）の投与が遅延し、遅延理由の内訳は有害事象が 14 名（34.1%）、その他が 1 名（2.4%）であった。1 名（2.4%）が投与遅延によるエプコリタマブの再プライミングを要した（[2.7.4-1.2.1 項]）。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で、エプコリタマブへの曝露状況に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群のエプコリタマブへの曝露状況に試験間で大きな違いは認められなかった。エプコリタマブの相対用量強度は高く、いずれの試験でも規定どおりに投与されており、エプコリタマブの忍容性が認められた。

5.2　有害事象

有害事象の概要を Table 7 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、有害事象は 166 名（99.4%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 140 名（83.8%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は 105 名（62.9%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は 47 名（28.1%）に発現した。重篤な有害事象は 97 名（58.1%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 61 名（36.5%）に発現した。死亡に至った有害事象は 12 名（7.2%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（1 名）のみであった（5.2.2.1 項）。投与中止に至った有害事象は 13 名（7.8%）、投与遅延／投与休止に至った有害事象は 60 名（35.9%）に発現した。特に注目すべき有害事象であるサイトカイン放出症候群は 84 名（50.3%）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は 10 名（6.0%）、CTLS は 2 名（1.2%）に発現した。Grade 3 以上のサイトカイン放出症候群は 4 名（2.4%）、Grade 3 以上の免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は 1 名（0.6%）、Grade 3 以上の CTLS は 2 名（1.2%）に発現した。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、有害事象は 41 名（100.0%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も 41 名（100.0%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は 36 名（87.8%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は 32 名（78.0%）に発現した。重篤な有害事象は 16 名（39.0%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 13 名（31.7%）に発現した。死亡に至った有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 2 名（4.9%）、投与遅延／投与休止に至った有害事象は 16 名（39.0%）に発現した。サイトカイン放出症候群は 35 名（85.4%）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は 1 名（2.4%）、CTLS は 1 名（2.4%）に発現した。Grade 3 以上のサイトカイン放出症候群は 4 名（9.8%）、Grade 3 以上の CTLS は 1 名（2.4%）に発現した。

01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群で発現割合が 10%以上高かった有害事象のカテゴリーは、治験薬との因果関係が否定できない事象（01 試験で 83.8%、04 試験で 100.0%、以後同順）、Grade 3 以上の事象（62.9%、87.8%）、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の事象（28.1%、78.0%）、Grade 4 の事象（18.6%、46.3%）、及びサイトカイン放出症候群（50.3%、85.4%）であった。01 試験と 04 試験の LBCL 群間で、その他のカテゴリーの発現割合に大きな違いは認められなかった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

Table 7　有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

Number of Subjects, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Number of Subjects with ≥ 1:				
TEAE	166 (99.4%)	305 (98.1%)	41 (100.0%)	63 (100.0%)
Related TEAE	140 (83.8%)	269 (86.5%)	41 (100.0%)	63 (100.0%)
≥ Grade 3 TEAE	105 (62.9%)	198 (63.7%)	36 (87.8%)	50 (79.4%)
≥ Grade 3 related TEAE	47 (28.1%)	102 (32.8%)	32 (78.0%)	43 (68.3%)
TEAE by worst toxicity grade				
1	20 (12.0%)	31 (10.0%)	1 (2.4%)	3 (4.8%)
2	41 (24.6%)	76 (24.4%)	4 (9.8%)	10 (15.9%)
3	62 (37.1%)	118 (37.9%)	17 (41.5%)	26 (41.3%)
4	31 (18.6%)	61 (19.6%)	19 (46.3%)	24 (38.1%)
5	12 (7.2%)	19 (6.1%)	0	0
Serious TEAE	97 (58.1%)	193 (62.1%)	16 (39.0%)	25 (39.7%)
Serious Related TEAE	61 (36.5%)	131 (42.1%)	13 (31.7%)	20 (31.7%)
TEAE leading to treatment discontinuation	13 (7.8%)	22 (7.1%)	2 (4.9%)	2 (3.2%)
TEAE leading to dose delay/interruption	60 (35.9%)	128 (41.2%)	16 (39.0%)	23 (36.5%)
Fatal TEAE[a]	12 (7.2%)	19 (6.1%)	0	0
Fatal related TEAE	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
AESI				
CRS				
All grade	84 (50.3%)	176 (56.6%)	35 (85.4%)	54 (85.7%)
≥ Grade 3	4 (2.4%)	11 (3.5%)	4 (9.8%)	5 (7.9%)
ICANS				
All grade	10 (6.0%)	22 (7.1%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
≥ Grade 3	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
CTLS				
All grade	2 (1.2%)	4 (1.3%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
≥ Grade 3	2 (1.2%)	2 (0.6%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and CTCAE v5.0, and are counted only once per category. ICANS is graded according to Lee et al, 2019, CRS as per Lee et al, 2019, and CTLS according to Cairo-Bishop (Coiffier et al, 2008).

a. 4 of the subjects in R/R LBCL of GCT3013-01 study reported are also reported by investigator with primary cause of death as disease progression.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 3.1.jctd

5.2.1　比較的よく見られる有害事象

5.2.1.1　有害事象

比較的よく見られる有害事象（いずれかの群で発現割合が 10%以上）を Table 8 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で発現割合が 10%以上であった有害事象は、サイトカイン放出症候群［84 名（50.3%）］、疲労［41 名（24.6%）］、発熱［38 名（22.8%）］、注射部位反応及び好中球減少症［各 37 名（22.2%）］、悪心［34 名（20.4%）］、下痢［33 名（19.8%）］、貧血［30 名（18.0%）］、腹痛［23 名（13.8%）］、血小板減少症［22 名（13.2%）］、頭痛［21 名（12.6%）］、便秘及び嘔吐［各 20 名（12.0%）］、食欲減退及び末梢性浮腫［各 19 名（11.4%）］、並びに不眠症及び背部痛［各 18 名（10.8%）］であった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で発現割合が 10%以上であった有害事象は、サイトカイン放出症候群［35 名（85.4%）］、注射部位反応［22 名（53.7%）］、好中球数減少［15 名（36.6%）］、低カリウム血症［12 名（29.3%）］、リンパ球数減少［11 名（26.8%）］、血小板数減少及び白血球数減少［各 10 名（24.4%）］、悪心及び食欲減退［各 9 名（22.0%）］、発疹及び倦怠感［各 8 名（19.5%）］、貧血［7 名（17.1%）］、便秘、注射部位紅斑、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［各 6 名（14.6%）］、並びに下痢、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び低アルブミン血症［各 5 名（12.2%）］であった。

01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、サイトカイン放出症候群［01 試験で 50.3%、04 試験で 85.4%（以後同順）］、注射部位反応（22.2%、53.7%）、好中球数減少（6.0%、36.6%）、リンパ球数減少（2.4%、26.8%）、白血球数減少（1.2%、24.4%）、血小板数減少（1.8%、24.4%）、低カリウム血症（8.4%、29.3%）、倦怠感（3.0%、19.5%）、発疹（6.0%、19.5%）、及び食欲減退（11.4%、22.0%）であった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

Table 8　有害事象（いずれかの群で発現割合が 10%以上）（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with ≥ 1 TEAE	166 (99.4%)	305 (98.1%)	41 (100.0%)	63 (100.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	109 (65.3%)	212 (68.2%)	34 (82.9%)	50 (79.4%)
疲労	41 (24.6%)	85 (27.3%)	0	0
発熱	38 (22.8%)	74 (23.8%)	4 (　9.8%)	8 (12.7%)
注射部位反応	37 (22.2%)	79 (25.4%)	22 (53.7%)	37 (58.7%)
末梢性浮腫	19 (11.4%)	32 (10.3%)	0	1 (　1.6%)
注射部位紅斑	14 (　8.4%)	27 (　8.7%)	6 (14.6%)	7 (11.1%)
倦怠感	5 (　3.0%)	9 (　2.9%)	8 (19.5%)	12 (19.0%)
胃腸障害	105 (62.9%)	178 (57.2%)	25 (61.0%)	37 (58.7%)
悪心	34 (20.4%)	55 (17.7%)	9 (22.0%)	11 (17.5%)
下痢	33 (19.8%)	62 (19.9%)	5 (12.2%)	7 (11.1%)

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
腹痛	23 (13.8%)	33 (10.6%)	2 (　4.9%)	2 (　3.2%)
嘔吐	20 (12.0%)	29 (　9.3%)	4 (　9.8%)	5 (　7.9%)
便秘	20 (12.0%)	38 (12.2%)	6 (14.6%)	11 (17.5%)
免疫系障害	87 (52.1%)	180 (57.9%)	35 (85.4%)	54 (85.7%)
サイトカイン放出症候群	84 (50.3%)	176 (56.6%)	35 (85.4%)	54 (85.7%)
血液およびリンパ系障害	68 (40.7%)	123 (39.5%)	12 (29.3%)	13 (20.6%)
好中球減少症	37 (22.2%)	67 (21.5%)	1 (　2.4%)	1 (　1.6%)
貧血	30 (18.0%)	49 (15.8%)	7 (17.1%)	7 (11.1%)
血小板減少症	22 (13.2%)	34 (10.9%)	1 (　2.4%)	1 (　1.6%)
代謝および栄養障害	63 (37.7%)	113 (36.3%)	23 (56.1%)	32 (50.8%)
食欲減退	19 (11.4%)	30 (　9.6%)	9 (22.0%)	11 (17.5%)
低カリウム血症	14 (　8.4%)	23 (　7.4%)	12 (29.3%)	14 (22.2%)
低アルブミン血症	4 (　2.4%)	5 (　1.6%)	5 (12.2%)	6 (　9.5%)
筋骨格系および結合組織障害	62 (37.1%)	104 (33.4%)	8 (19.5%)	13 (20.6%)
背部痛	18 (10.8%)	27 (　8.7%)	3 (　7.3%)	5 (　7.9%)
神経系障害	57 (34.1%)	114 (36.7%)	10 (24.4%)	14 (22.2%)
頭痛	21 (12.6%)	43 (13.8%)	3 (　7.3%)	4 (　6.3%)
臨床検査	54 (32.3%)	105 (33.8%)	30 (73.2%)	41 (65.1%)
好中球数減少	10 (　6.0%)	20 (　6.4%)	15 (36.6%)	20 (31.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (　5.4%)	18 (　5.8%)	6 (14.6%)	12 (19.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (　3.6%)	11 (　3.5%)	5 (12.2%)	11 (17.5%)
リンパ球数減少	4 (　2.4%)	10 (　3.2%)	11 (26.8%)	14 (22.2%)
血小板数減少	3 (　1.8%)	15 (　4.8%)	10 (24.4%)	10 (15.9%)
白血球数減少	2 (　1.2%)	3 (　1.0%)	10 (24.4%)	11 (17.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	47 (28.1%)	91 (29.3%)	8 (19.5%)	13 (20.6%)
呼吸困難	13 (　7.8%)	31 (10.0%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	44 (26.3%)	93 (29.9%)	22 (53.7%)	38 (60.3%)
発疹	10 (　6.0%)	20 (　6.4%)	8 (19.5%)	16 (25.4%)
精神障害	28 (16.8%)	55 (17.7%)	7 (17.1%)	14 (22.2%)
不眠症	18 (10.8%)	30 (　9.6%)	4 (　9.8%)	9 (14.3%)

Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on number of subjects in Safety Analysis Set.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term, at the highest recorded severity. ICANS is graded according to Lee et al, 2019, CRS as per Lee et al, 2019, and CTLS according to Cairo-Bishop (Coiffier et al, 2008). All other events are graded according to CTCAE v5.0.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 14.3.1.5.4.jctd_ja

有害事象を発現時期別（Week 8 まで、Week 8～Week 12、Week 12～Week 36、Week 36 以降）に解析した結果、01 試験の LBCL 群（167 名）及び 04 試験の LBCL 群（41 名）のいずれでも、大部分の有害事象が Week 8 までの期間に発現した。両試験の全 B-NHL 群でも同様の傾向が認められた（[2.7.4-2.1 項]）。

5.2.1.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの群で発現割合が 10%以上）を Table 9 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 140 名（83.8%）に発現した。発現割合が 10%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［84 名（50.3%）］、注射部位反応［37 名（22.2%）］、好中球減少症［30 名（18.0%）］、疲労［25 名（15.0%）］、及び発熱［19 名（11.4%）］であった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 41 名（100.0%）に発現した。発現割合が 10%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［35 名（85.4%）］、注射部位反応［22 名（53.7%）］、好中球数減少［13 名（31.7%）］、リンパ球数減少［9 名（22.0%）］、発疹、食欲減退、血小板数減少、及び白血球数減少［各 8 名（19.5%）］、注射部位紅斑、倦怠感、及び低カリウム血症［各 6 名（14.6%）］、貧血及び低アルブミン血症［各 5 名（12.2%）］であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群で発現割合が 10%以上高かった事象は、サイトカイン放出症候群［01 試験で 50.3%、04 試験で 85.4%（以後同順）］、注射部位反応（22.2%、53.7%）、好中球数減少（3.6%、31.7%）、リンパ球数減少（0.6%、22.0%）、白血球数減少（0%、19.5%）、血小板数減少（1.2%、19.5%）、食欲減退（1.8%、19.5%）、発疹（4.2%、19.5%）、倦怠感（0.6%、14.6%）、低カリウム血症（0.6%、14.6%）、及び低アルブミン血症（0.6%、12.2%）であった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

Table 9　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの群で発現割合が 10%以上）
（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with ≥ 1 TEAE	140 (83.8%)	269 (86.5%)	41 (100.0%)	63 (100.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	77 (46.1%)	155 (49.8%)	30 (73.2%)	46 (73.0%)
疲労	25 (15.0%)	50 (16.1%)	0	0
発熱	19 (11.4%)	36 (11.6%)	3 (7.3%)	4 (6.3%)
注射部位反応	37 (22.2%)	78 (25.1%)	22 (53.7%)	37 (58.7%)
注射部位紅斑	14 (8.4%)	26 (8.4%)	6 (14.6%)	7 (11.1%)
倦怠感	1 (0.6%)	4 (1.3%)	6 (14.6%)	8 (12.7%)
免疫系障害	84 (50.3%)	177 (56.9%)	35 (85.4%)	54 (85.7%)
サイトカイン放出症候群	84 (50.3%)	176 (56.6%)	35 (85.4%)	54 (85.7%)
血液およびリンパ系障害	45 (26.9%)	83 (26.7%)	10 (24.4%)	10 (15.9%)
好中球減少症	30 (18.0%)	53 (17.0%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
貧血	10 (6.0%)	18 (5.8%)	5 (12.2%)	5 (7.9%)
代謝および栄養障害	15 (9.0%)	30 (9.6%)	16 (39.0%)	20 (31.7%)
食欲減退	3 (1.8%)	10 (3.2%)	8 (19.5%)	9 (14.3%)
低カリウム血症	1 (0.6%)	2 (0.6%)	6 (14.6%)	6 (9.5%)
低アルブミン血症	1 (0.6%)	1 (0.3%)	5 (12.2%)	6 (9.5%)
臨床検査	22 (13.2%)	56 (18.0%)	26 (63.4%)	35 (55.6%)
好中球数減少	6 (3.6%)	15 (4.8%)	13 (31.7%)	17 (27.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.0%)	12 (3.9%)	2 (4.9%)	7 (11.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.4%)	8 (2.6%)	2 (4.9%)	7 (11.1%)
リンパ球数減少	1 (0.6%)	5 (1.6%)	9 (22.0%)	12 (19.0%)
血小板数減少	2 (1.2%)	11 (3.5%)	8 (19.5%)	8 (12.7%)
白血球数減少	0	1 (0.3%)	8 (19.5%)	9 (14.3%)
皮膚および皮下組織障害	21 (12.6%)	46 (14.8%)	14 (34.1%)	26 (41.3%)
発疹	7 (4.2%)	9 (2.9%)	8 (19.5%)	14 (22.2%)

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 3.3.jctd_ja

5.2.1.3　Grade 3 又は Grade 4 の有害事象

Grade 3 又は Grade 4 の有害事象（いずれかの群で発現割合が 10%以上）を Table 10 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は 100 名（59.9%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は 47 名（28.1%）に発現した

（[2.7.4-Table 12]）。発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は Grade 4 の事象は好中球減少症［26 名（15.6%）］及び貧血［17 名（10.2%）］であった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は 36 名（87.8%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は 32 名（78.0%）に発現した（[2.7.4-Table 12]）。発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は Grade 4 の事象は好中球数減少［15 名（36.6%）］、リンパ球数減少［11 名（26.8%）］、白血球数減少［8 名（19.5%）］、血小板数減少［7 名（17.1%）］、低カリウム血症［6 名（14.6%）］、及び貧血［5 名（12.2%）］であった。

Grade 3 又は Grade 4 の有害事象のうち、01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群で発現割合が 10%以上高かった事象は、好中球数減少［01 試験で 6.0%、04 試験で 36.6%（以後同順）］、リンパ球数減少（2.4%、26.8%）、白血球数減少（1.2%、19.5%）、血小板数減少（1.2%、17.1%）、及び低カリウム血症（0.6%、14.6%）であった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

Table 10　Grade 3 又は Grade 4 の有害事象（いずれかの群で発現割合が 10%以上）
（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with ≥ 1 TEAE	100 (59.9%)	189 (60.8%)	36 (87.8%)	50 (79.4%)
血液およびリンパ系障害	46 (27.5%)	89 (28.6%)	7 (17.1%)	8 (12.7%)
好中球減少症	26 (15.6%)	51 (16.4%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
貧血	17 (10.2%)	27 (8.7%)	5 (12.2%)	5 (7.9%)
代謝および栄養障害	14 (8.4%)	31 (10.0%)	7 (17.1%)	9 (14.3%)
低カリウム血症	1 (0.6%)	2 (0.6%)	6 (14.6%)	7 (11.1%)
臨床検査	22 (13.2%)	50 (16.1%)	25 (61.0%)	33 (52.4%)
好中球数減少	10 (6.0%)	18 (5.8%)	15 (36.6%)	19 (30.2%)
リンパ球数減少	4 (2.4%)	10 (3.2%)	11 (26.8%)	14 (22.2%)
血小板数減少	2 (1.2%)	9 (2.9%)	7 (17.1%)	7 (11.1%)
白血球数減少	2 (1.2%)	3 (1.0%)	8 (19.5%)	8 (12.7%)

Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on number of subjects in Safety Analysis Set.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term, at the highest recorded severity. ICANS events are graded according to Lee et al, 2019, CRS as per Lee et al, 2019, and CTLS according to Cairo-Bishop (Coiffier et al, 2008). All other events are graded according to CTCAE v5.0.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 14.3.1.5.4.jctd_ja

5.2.2　死亡、その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.2.2.1　死亡に至った有害事象及び死亡

死亡に至った有害事象を Table 11 に、全ての死亡の要約を Table 12 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、死亡に至った有害事象は 12 名（用量漸増パートで 3 名、用量拡大パートで 9 名）に発現した。2 名以上に発現した事象は COVID-19 及び全身健康状態悪化［各 2 名（1.2%）］であり、その他の事象はそれぞれ 1 名に発現した。治験薬との因果関係が否定できない事象は免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（1 名）のみであった。治験薬初回投与から最終投与 60 日後までに有害事象によって死亡した 5 名の叙述の要約を[2.7.4-2.1.2.2 項]に示す。

また、LBCL 群（167 名）のうち 68 名（40.7%）が死亡した。治験薬初回投与から最終投与 60 日後までに 37 名（22.2%）、追跡調査期間中に 31 名（18.6%）が死亡した。最も多い死因は PD［54 名（32.3%）］であった。7 名（4.2%）が有害事象によって死亡し、このうち 5 名（COVID-19 肺炎、COVID-19、肝毒性、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、心筋梗塞）が治験薬初回投与から最終投与 60 日後までに、2 名（進行性多巣性白質脳症、COVID-19）が追跡調査期間中に死亡した（[2.7.4-2.1.2.1 項]）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）では死亡に至った有害事象は認められなかった。15 名（36.6%）が死亡し、治験薬初回投与から最終投与 60 日後までに 5 名（12.2%）、追跡調査期間中に 10 名（24.4%）が死亡した。死亡した全被験者の死因は PD であった。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で死亡の割合に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群の死亡の割合に試験間で大きな違いは認められなかった。

Table 11　死亡に至った有害事象（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with ≥ 1 fatal TEAE	12 (　7.2%)	19 (　6.1%)	0	0
感染症および寄生虫症	4 (　2.4%)	9 (　2.9%)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (　1.2%)	2 (　0.6%)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (　0.6%)	2 (　0.6%)	0	0
進行性多巣性白質脳症	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
壊死性筋膜炎	0	1 (　0.3%)	0	0
肺炎	0	1 (　0.3%)	0	0
誤嚥性肺炎	0	1 (　0.3%)	0	0
敗血症性ショック	0	1 (　0.3%)	0	0
神経系障害	2 (　1.2%)	2 (　0.6%)	0	0
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
意識消失	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (　1.2%)	2 (　0.6%)	0	0
全身健康状態悪化	2 (　1.2%)	2 (　0.6%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (　0.6%)	2 (　0.6%)	0	0
悪性新生物進行	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
リンパ腫の転化	0	1 (　0.3%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (　0.6%)	2 (　0.6%)	0	0
肺塞栓症	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
肺陰影	0	1 (　0.3%)	0	0
心臓障害	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
心筋梗塞	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
肝胆道系障害	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
肝毒性	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 3.12.jctd_ja

Table 12　全ての死亡の要約（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

Number of subjects, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Deaths	68 (40.7%)	87 (28.0%)	15 (36.6%)	15 (23.8%)
Primary Cause of Death				
Disease Progression	54 (32.3%)	63 (20.3%)	15 (36.6%)	15 (23.8%)
Adverse Event[a]	7 (4.2%)	15 (4.8%)	0	0
Other	6 (3.6%)	8 (2.6%)	0	0
Unknown	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Deaths within 60 days of first dose	24 (14.4%)	31 (10.0%)	3 (7.3%)	3 (4.8%)
Primary Cause of Death				
Disease Progression	19 (11.4%)	22 (7.1%)	3 (7.3%)	3 (4.8%)
Adverse Event	5 (3.0%)	8 (2.6%)	0	0
Other	0	1 (0.3%)	0	0
Unknown	0	0	0	0
Deaths within 60 days of last dose	37 (22.2%)	51 (16.4%)	5 (12.2%)	5 (7.9%)
Primary Cause of Death				
Disease Progression	30 (18.0%)	35 (11.3%)	5 (12.2%)	5 (7.9%)
Adverse Event	5 (3.0%)	13 (4.2%)	0	0
Other	2 (1.2%)	3 (1.0%)	0	0
Unknown	0	0	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part.

Note: Percentages calculated based on N.

a. Primary cause of death due to adverse event; not all subjects with fatal TEAEs had adverse event listed as a primary cause of death.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 3.17.jctd

5.2.2.2　重篤な有害事象

重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）を Table 13 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、重篤な有害事象は 97 名（58.1%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 61 名（36.5%）に発現した（Table 7）。発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象はサイトカイン放出症候群［52 名（31.1%）］であった。発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象もサイトカイン放出症候群［52 名（31.1%）］であった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、重篤な有害事象は 16 名（39.0%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 13 名（31.7%）に発現した（Table 7）。発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象はサイトカイン放出症候群［8 名（19.5%）］であった。発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象もサイトカイン放出症候群［8 名（19.5%）］であった。

重篤な有害事象の発現割合は 04 試験の LBCL 群と比べて 01 試験の LBCL 群で高かったが、認められた重篤な有害事象の種類に大きな違いは認められなかった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

Table 13　重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with at ≥ 1 Serious TEAE	97 (58.1%)	193 (62.1%)	16 (39.0%)	25 (39.7%)
免疫系障害	52 (31.1%)	118 (37.9%)	8 (19.5%)	13 (20.6%)
サイトカイン放出症候群	52 (31.1%)	118 (37.9%)	8 (19.5%)	13 (20.6%)

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 3.13.jctd_ja

5.2.2.3　投与の遅延又は休止に至った有害事象

投与遅延／投与休止に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）を Table 14 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、投与遅延／投与休止に至った有害事象は 60 名（35.9%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない投与遅延／投与休止に至った有害事象は 29 名（17.4%）に発現した（[2.7.4-Table 18]）。発現割合が 5%以上であった投与遅延／投与休止に至った有害事象はサイトカイン放出症候群［12 名（7.2%）］であった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、投与遅延／投与休止に至った有害事象は 16 名（39.0%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない投与遅延／投与休止に至った有害事象は 15 名（36.6%）に発現した（[2.7.4-Table 18]）。発現割合が 5%以上であった投与遅延／投与休止に至った有害事象は好中球数減少［4 名（9.8%）］、サイトカイン放出症候群［3 名（7.3%）］であった。

01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群では投与遅延／投与休止に至った有害事象として好中球数減少の発現割合が高かったことを除き、事象の種類及び発現割合は試験間で同様であった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

Table 14　投与遅延／投与休止に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）
（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with ≥ 1 TEAE leading to dose delay/interruption	60 (35.9%)	128 (41.2%)	16 (39.0%)	23 (36.5%)
免疫系障害	12 (　7.2%)	23 (　7.4%)	3 (　7.3%)	6 (　9.5%)
サイトカイン放出症候群	12 (　7.2%)	23 (　7.4%)	3 (　7.3%)	6 (　9.5%)
臨床検査	5 (　3.0%)	14 (　4.5%)	7 (17.1%)	8 (12.7%)
好中球数減少	0	1 (　0.3%)	4 (　9.8%)	4 (　6.3%)

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

TEAEs with action taken of dose interruption or dose delay are included in the analysis.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 3.9.jctd_ja

5.2.2.4　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を Table 15 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、投与中止に至った有害事象は 13 名（7.8%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象は 3 名（1.8%）に発現した（[2.7.4-Table 20]）。2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は COVID-19、COVID-19 肺炎、及び骨髄異形成症候群［各 2 名（1.2%）］であった。治験薬との因果関係が否定できない事象はサイトカイン放出症候群（Grade 1）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（Grade 5）、ステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症（Grade 3）［各 1 名（0.6%）］であった。このうち免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は死亡に至った有害事象であった（[2.7.4-2.1.2.2 項]）。治験薬との因果関係が否定できない事象が発現した残りの 2 名の叙述の要約を[2.7.4-2.1.4.2 項]に示す。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、投与中止に至った有害事象は 2 名（4.9%）［慢性骨髄単球性白血病及び膵癌が各 1 名（2.4%）］に発現し、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された（[2.7.4-2.1.4.2 項]）。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で投与中止に至った有害事象の種類及び発現割合に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群の投与中止に至った有害事象の種類及び発現割合に試験間で大きな違いは認められなかった。

Table 15　投与中止に至った有害事象（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with at ≥1 TEAE leading to dose discontinuation	13 (　7.8%)	22 (　7.1%)	2 (　4.9%)	2 (　3.2%)
感染症および寄生虫症	5 (　3.0%)	9 (　2.9%)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	2 (　1.2%)	3 (　1.0%)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (　1.2%)	2 (　0.6%)	0	0
進行性多巣性白質脳症	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
敗血症	0	1 (　0.3%)	0	0
肺炎	0	1 (　0.3%)	0	0
敗血症性ショック	0	1 (　0.3%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (　1.8%)	4 (　1.3%)	2 (　4.9%)	2 (　3.2%)
骨髄異形成症候群	2 (　1.2%)	2 (　0.6%)	0	0
肺新生物	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
慢性骨髄単球性白血病	0	0	1 (　2.4%)	1 (　1.6%)
膵癌	0	0	1 (　2.4%)	1 (　1.6%)
血管免疫芽球性Ｔ細胞性リンパ腫	0	1 (　0.3%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (　1.2%)	3 (　1.0%)	0	0
疲労	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
全身健康状態悪化	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
多臓器機能不全症候群	0	1 (　0.3%)	0	0
神経系障害	2 (　1.2%)	2 (　0.6%)	0	0
ステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
免疫系障害	1 (　0.6%)	2 (　0.6%)	0	0
サイトカイン放出症候群	1 (　0.6%)	2 (　0.6%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (　0.6%)	2 (　0.6%)	0	0
胸水	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
呼吸困難	0	1 (　0.3%)	0	0
胃腸障害	0	2 (　0.6%)	0	0
小腸炎	0	1 (　0.3%)	0	0
下痢	0	1 (　0.3%)	0	0
耳および迷路障害	0	1 (　0.3%)	0	0
難聴	0	1 (　0.3%)	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 3.10.jctd_ja

5.2.3　器官別又は症候群別有害事象の解析

二重特異性抗体として T 細胞の活性化に関与するエプコリタマブの作用機序に基づき、サイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、及び CTLS を特に注目すべき有害事象と定義した。

5.2.3.1　サイトカイン放出症候群

サイトカイン放出症候群は、T 細胞の活性化などの免疫療法でよく見られる毒性である。免疫系活性化後にサイトカインが放出されることで症状が引き起こされ、発熱、悪心、疲労、頭痛、低酸素症、頻脈、及び低血圧などが見られる（Lee et al, 2019）。

サイトカイン放出症候群［基本語（preferred term、PT）］に該当する事象をサイトカイン放出症候群と定義した。

サイトカイン放出症候群のリスクを軽減するため、Cycle 1 の Day 1 にプライミングドーズ（0.16 mg）、Day 8 に中間ドーズ（0.8 mg）を投与し、Day 15 以降にフルドーズ（48 mg）を投与した（3.7 項）。さらに、Cycle 1（28 日間）でエプコリタマブの最初の 4 回の投与では、抗ヒスタミン剤及び解熱剤をエプコリタマブ投与前に、副腎皮質ステロイドをエプコリタマブの投与前及び投与後 3 日間にそれぞれ投与した。

5.2.3.1.1　発現被験者数による集計

発現被験者数による集計では、サイトカイン放出症候群を複数回発現した被験者は 1 回（最悪 Grade）のみ集計した。全期間及び投与時期（プライミングドーズ投与後、中間ドーズ投与後、初回のフルドーズ投与後、2 回目のフルドーズ投与後、及び 3 回目のフルドーズ投与以降）別のサイトカイン放出症候群の発現状況を Table 16 及び Table 17 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、サイトカイン放出症候群は 84 名（50.3%）に発現した（Table 7）。重症度別では、サイトカイン放出症候群を発現した被験者 84 名中 52 名（61.9%）が Grade 1、28 名（33.3%）が Grade 2、4 名（4.8%）が Grade 3 であり、Grade 4 以上の事象は報告されなかった。症状として、発熱が 83 名（98.8%）、低血圧が 26 名（31.0%）、低酸素症が 16 名（19.0%）に認められた（Table 16）。

投与時期別では、初回のフルドーズ（48 mg）投与（Cycle 1 の Day 15）後にサイトカイン放出症候群が最も多く認められ［83 名中 68 名（81.9%）］、次いで中間ドーズ（0.8 mg）投与（Cycle 1 の Day 8）後［84 名中 21 名（25.0%）］、プライミングドーズ（0.16 mg）投与（Cycle 1 の Day 1）後［84 名中 11 名（13.1%）］に多く認められた。2 回目のフルドーズ投与（Cycle 1 の Day 22）後は 79 名中 7 名（8.9%）、3 回目のフルドーズ投与（Cycle 2 の Day 1）以降は 75 名中 4 名（5.3%）のみに認められた。

サイトカイン放出症候群によって投与遅延／投与休止に至った被験者は 84 名中 12 名（14.3%）、投与中止に至った被験者は 1 名（1.2%）であった。投与を中止した 1 名は以前にも

サイトカイン放出症候群を複数回発現しており、PD の過程で Grade 1 のサイトカイン放出症候群（Day 116）と Grade 3 の疲労を発現し、治験薬の投与を中止した（[2.7.4-2.1.4.2 項]）。

サイトカイン放出症候群を発現した被験者 84 名中 77 名（91.7%）がサイトカイン放出症候群に対して併用薬を投与され、トシリズマブを投与した被験者が 25 名（29.8%）、副腎皮質ステロイド（予防投与を除く）を投与した被験者が 18 名（21.4%）であった。サイトカイン放出症候群の治療に使用した併用薬を[2.7.4-2.1.5.1.3 項]に詳述する。

初回のサイトカイン放出症候群発現までの期間の中央値（範囲）は 16.0 日（1～55 日）であり、おおむね初回のフルドーズ投与後に発現した。プライミングドーズ、中間ドーズ、並びに初回、2 回目、及び 3 回目以降のフルドーズの各投与から発現までの期間の中央値（範囲）はそれぞれ 17.2 時間（4～105 時間）、70.7 時間（2～213 時間）、19.9 時間（4～126 時間）、81.0 時間（19～86 時間）、及び 73.9 時間（33～118 時間）であった。

データカットオフ日時点で、84 名中 83 名（98.8%）がサイトカイン放出症候群から回復しており、回復までの期間の中央値（範囲）は 3.0 日（1～27 日）であった。残りの 1 名は死亡し、死亡時点でサイトカイン放出症候群は未消失であった（[2.7.4-2.1.5.1.1 項]）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、サイトカイン放出症候群は 35 名（85.4%）に発現した（Table 7）。重症度別では、サイトカイン放出症候群を 1 回以上発現した被験者 35 名中、20 名（57.1%）が Grade 1、11 名（31.4%）が Grade 2、4 名（11.4%）が Grade 3 であり、Grade 4 以上の事象は報告されなかった。症状として、発熱が全被験者（35 名）に認められ、低血圧が 12 名（34.3%）、低酸素症が 8 名（22.9%）に認められた（Table 16）。

投与時期別では、初回のフルドーズ（48 mg）投与（Cycle 1 の Day 15）後にサイトカイン放出症候群が最も多く認められ［34 名中 28 名（82.4%）］、次いで中間ドーズ（0.8 mg）投与（Cycle 1 の Day 8）後［34 名中 11 名（32.4%）］、プライミングドーズ（0.16 mg）投与（Cycle 1 の Day 1）後［35 名中 9 名（25.7%）］に多く認められた。2 回目のフルドーズ投与（Cycle 1 の Day 22）後は 32 名中 8 名（25.0%）、3 回目フルドーズ投与（Cycle 2 の Day 1）以降は 31 名中 5 名（16.1%）に認められた。

サイトカイン放出症候群によって投与遅延／投与休止に至った被験者は 35 名中 3 名（8.6%）であり、投与中止に至った被験者はいなかった。

サイトカイン放出症候群を発現した被験者 35 名中 32 名（91.4%）がサイトカイン放出症候群に対して併用薬を投与され、トシリズマブを投与した被験者が 12 名（34.3%）、副腎皮質ステロイド（予防投与を除く）を投与した被験者が 15 名（42.9%）であった。サイトカイン放出症候群の治療に用いた併用薬を[2.7.4-2.1.5.1.3 項]に詳述する。

初回のサイトカイン放出症候群発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0 日（2～28 日）であり、おおむね初回のフルドーズ投与後に発現した。プライミングドーズ、中間ドーズ、並びに初回、2 回目、及び 3 回目以降のフルドーズの各投与から発現までの期間の中央値（範囲）はそれぞれ 21.6 時間（13～133 時間）、37.5 時間（9～133 時間）、20.4 時間（9～115 時間）、111.2 時間（83～133 時間）、及び 12.3 時間（1～85 時間）であった。

データカットオフ日時点で、全 35 名がサイトカイン放出症候群から回復しており、回復までの期間の中央値（範囲）は 6.0 日（1～21 日）であった。

Table 16　被験者ごとのサイトカイン放出症候群の発現状況（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団のうちサイトカイン放出症候群を発現した被験者）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=84)	ALL B-NHL (N=176)	LBCL (N=35)	ALL B-NHL (N=54)
Subjects with ≥ 1 CRS event, n (%)	84 (100.0%)	176 (100.0%)	35 (100.0%)	54 (100.0%)
Grade 1	52 (61.9%)	101 (57.4%)	20 (57.1%)	34 (63.0%)
Grade 2	28 (33.3%)	64 (36.4%)	11 (31.4%)	15 (27.8%)
Grade 3	4 (4.8%)	10 (5.7%)	4 (11.4%)	5 (9.3%)
Grade 4	0	1 (0.6%)	0	0
Occurrence of any CRS Signs and Symptoms, n (%)	84 (100.0%)	176 (100.0%)	35 (100.0%)	54 (100.0%)
Fever	83 (98.8%)	175 (99.4%)	35 (100.0%)	54 (100.0%)
Hypotension	26 (31.0%)	60 (34.1%)	12 (34.3%)	16 (29.6%)
Hypoxia	16 (19.0%)	32 (18.2%)	8 (22.9%)	11 (20.4%)
Other	19 (22.6%)	56 (31.8%)	5 (14.3%)	7 (13.0%)
Subject with CRS, n (%)				
Treated with anti-cytokine therapy	25 (29.8%)	63 (35.8%)	12 (34.3%)	18 (33.3%)
Tocilizumab	25 (29.8%)	62 (35.2%)	12 (34.3%)	18 (33.3%)
Other anti-cytokine	0	1 (0.6%)	0	0
Treated with corticosteroid for CRS	18 (21.4%)	37 (21.0%)	15 (42.9%)	23 (42.6%)
Leading to dose delay/interruption	12 (14.3%)	23 (13.1%)	3 (8.6%)	6 (11.1%)
Leading to treatment discontinuation	1 (1.2%)	2 (1.1%)	0	0
Time to first CRS onset (days)				
n	84	176	35	54
Mean (SD)	14.5 (7.37)	14.4 (8.51)	12.3 (6.33)	11.6 (6.80)
Median	16.0	16.0	15.0	15.0
Min, Max	1, 55	1, 59	2, 28	1, 28
Time to CRS resolution (days)				
Subjects with resolved CRS[a]	83 (98.8%)	174 (98.9%)	35 (100.0%)	54 (100.0%)
Mean (SD)[b]	3.5 (3.47)	3.7 (3.95)	5.8 (4.36)	5.7 (5.66)
Median	3.0	3.0	6.0	5.0
Min, Max	1, 27	1, 31	1, 21	1, 36

Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

Note: CRS events are graded according to Lee et al, 2019.

a. Percentage calculated based on subjects with at least 1 CRS event.

b. Based on longest recorded CRS duration in subjects with > 1 CRS event.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 5.1.1.jctd

Table 17　被験者ごとのサイトカイン放出症候群の発現状況－投与時期別（01 試験及び 04 試験、LBCL 群、48 mg 安全性解析対象集団のうち サイトカイン放出症候群を発現した被験者）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)					GCT3013-04 (ESC+EXP)				
	Priming (N=84)	Intermediate (N=84)	First Full (N=83)	Second Full (N=79)	Third Full and after (N=75)	Priming (N=35)	Intermediate (N=34)	First Full (N=34)	Second Full (N=32)	Third Full and after (N=31)
Subjects with ≥ 1 CRS event, n (%)	11 (13.1%)	21 (25.0%)	68 (81.9%)	7 (8.9%)	4 (5.3%)	9 (25.7%)	11 (32.4%)	28 (82.4%)	8 (25.0%)	5 (16.1%)
Grade 1	8 (9.5%)	17 (20.2%)	42 (50.6%)	5 (6.3%)	2 (2.7%)	4 (11.4%)	7 (20.6%)	20 (58.8%)	7 (21.9%)	3 (9.7%)
Grade 2	3 (3.6%)	4 (4.8%)	22 (26.5%)	2 (2.5%)	2 (2.7%)	4 (11.4%)	3 (8.8%)	6 (17.6%)	1 (3.1%)	2 (6.5%)
Grade 3	0	0	4 (4.8%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	2 (5.9%)	0	0
Occurrence of any CRS Signs and Symptoms, n (%)	11 (13.1%)	21 (25.0%)	68 (81.9%)	7 (8.9%)	4 (5.3%)	9 (25.7%)	11 (32.4%)	28 (82.4%)	8 (25.0%)	5 (16.1%)
Fever	10 (11.9%)	20 (23.8%)	68 (81.9%)	7 (8.9%)	4 (5.3%)	8 (22.9%)	10 (29.4%)	28 (82.4%)	8 (25.0%)	4 (12.9%)
Hypotension	2 (2.4%)	4 (4.8%)	19 (22.9%)	2 (2.5%)	2 (2.7%)	2 (5.7%)	4 (11.8%)	6 (17.6%)	1 (3.1%)	2 (6.5%)
Hypoxia	2 (2.4%)	4 (4.8%)	11 (13.3%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)	3 (8.6%)	2 (5.9%)	5 (14.7%)	0	0
Other	2 (2.4%)	7 (8.3%)	13 (15.7%)	1 (1.3%)	0	2 (5.7%)	1 (2.9%)	3 (8.8%)	0	0
Subject with CRS, n (%)										
Treated with anti-cytokine therapy	1 (1.2%)	5 (6.0%)	19 (22.9%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)	3 (8.6%)	5 (14.7%)	6 (17.6%)	0	0
Tocilizumab	1 (1.2%)	5 (6.0%)	19 (22.9%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)	3 (8.6%)	5 (14.7%)	6 (17.6%)	0	0
Other anti-cytokine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Treated with corticosteroid for CRS	1 (1.2%)	3 (3.6%)	14 (16.9%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (5.7%)	2 (5.9%)	10 (29.4%)	3 (9.4%)	2 (6.5%)
Leading to dose delay/interruption	0	1 (1.2%)	8 (9.6%)	2 (2.5%)	3 (4.0%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (3.1%)	0
Leading to treatment discontinuation	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
Time from most recent dosing (hours)										
n	11	21	68	7	4	9	11	28	8	5
Mean (SD)[a]	25.5 (27.58)	65.9 (48.47)	30.1 (28. 64)	57.9 (31.84)	74.8 (46.27)	49.4 (48.70)	60.1 (44.56)	29.2 (28.31)	110.5 (15.31)	23.0 (34.83)
Median	17.2	70.7	19.9	81.0	73.9	21.6	37.5	20.4	111.2	12.3
Min, Max	4, 105	2, 213	4, 126	19, 86	33, 118	13, 133	9, 133	9, 115	83, 133	1, 85

	GCT3013-01 (ESC+EXP)					GCT3013-04 (ESC+EXP)				
	Priming (N=84)	Intermediate (N=84)	First Full (N=83)	Second Full (N=79)	Third Full and after (N=75)	Priming (N=35)	Intermediate (N=34)	First Full (N=34)	Second Full (N=32)	Third Full and after (N=31)
Time to CRS resolution (hours)										
Subjects with resolved CRS[b]	11 (100.0%)	21 (100.0%)	68 (100.0%)	5 (71.4%)	4 (100.0%)	9 (100.0%)	11 (100.0%)	28 (100.0%)	8 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean (SD)[c]	30.6 (20.91)	62.2 (79.91)	63.0 (84.90)	66.3 (57.64)	135.0 (117.41)	130.7 (171.32)	94.4 (103.70)	94.4 (72.58)	47.5 (45.45)	57.9 (52.35)
Median	28.0	48.0	48.0	72.0	121.9	72.0	48.0	76.1	28.6	25.5
Min, Max	1, 72	2, 360	3, 648	2, 150	24, 272	3, 501	3, 278	1, 302	12, 148	24, 144

Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

Note: CRS events are graded according to Lee et al, 2019. Percentages are based on number of treated subjects in the analysis period. For partial CRS onset time, time to CRS onset will be imputed as minimum of 12 hours and time to T23:59 if CRS onset date fall on the same date as the most recent dosing date, or CRS onset time would be imputed as T00:00 if later than the most recent dosing date. For CRS resolution time, CRS onset and resolution time would be imputed as T00:00 and T23:59, respectively, if time component is missing.

a. Based on the first CRS in subjects with >1 CRS event within the dosing period.

b. Percentage calculated based on subjects with at least 1 CRS event within the dosing period.

c. Based on longest recorded CRS duration in subjects with >1 CRS event within the dosing period.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 5.2.1.jctd

5.2.3.1.2　発現件数による集計

発現件数による解析では、被験者に発現した全てのサイトカイン放出症候群を集計した。

01 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、サイトカイン放出症候群は 84 名に計 123 件発現した。被験者あたりの発現件数は 84 名中 56 名（66.7%）が 1 件、20 名（23.8%）が 2 件、6 名（7.1%）が 3 件、1 名（1.2%）が 4 件、1 名（1.2%）が 5 件であった。重症度別では、123 件中 84 件（68.3%）が Grade 1、35 件（28.5%）が Grade 2、4 件（3.3%）が Grade 3 であった。症状として、121 件（98.4%）に発熱、30 件（24.4%）に低血圧、21 件（17.1%）に低酸素症が認められた。データカットオフ日時点で、123 件中 121 件（98.4%）のサイトカイン放出症候群が消失しており、回復までの期間の中央値（範囲）は 2.0 日（1～27 日）であった（[2.7.4-2.1.5.1.2 項]）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、サイトカイン放出症候群は 35 名に計 69 件発現した。被験者あたりの発現件数は 35 名中 18 名（51.4%）が 1 件、5 名（14.3%）が 2 件、9 名（25.7%）が 3 件、1 名（2.9%）が 4 件、2 名（5.7%）が 5 件であった。重症度別では、69 件中 47 件（68.1%）が Grade 1、18 件（26.1%）が Grade 2、4 件（5.8%）が Grade 3 であった。症状として、66 件（95.7%）に発熱、15 件（21.7%）に低血圧、12 件（17.4%）に低酸素症が認められた。データカットオフ日時点で、全 69 件のサイトカイン放出症候群が消失しており、回復までの期間の中央値（範囲）は 3.0 日（1～21 日）であった（[2.7.4-2.1.5.1.2 項]）。

01 試験と 04 試験のいずれでも、LBCL 群のうちサイトカイン放出症候群を発現した被験者の大部分のサイトカイン放出症候群は Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の事象は両試験で各 4 名に認められ、発現割合に大きな違いは認められなかった。投与時期別の発現割合は試験間で同程度であった。発現したサイトカイン放出症候群に対して副腎皮質ステロイドを投与された被験者の割合は 01 試験と比べて 04 試験で高かったが、トシリズマブを投与された被験者の割合は試験間で同程度であった。サイトカイン放出症候群によって治験薬の投与遅延／投与休止を要した被験者の割合は試験間で同程度であり、投与中止に至った被験者は 01 試験で 1 名認められ、04 試験では認められなかった。サイトカイン放出症候群の初回発現までの期間及び回復までの期間に試験間で大きな違いはなかった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

発現件数による解析結果では、発現被験者数による解析結果と同様の傾向が認められた。

5.2.3.2　免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は、内在性又は注入された免疫エフェクター細胞（T 細胞を含む）の活性化又は関与を誘導する免疫療法後に見られ、中枢神経系（central nervous system、CNS）に関連する病理学的過程を特徴とする疾患である。症状が進行すると、

失語症、意識レベルの変化、認知能力の低下、運動低下、痙攣発作及び脳浮腫が発現する可能性がある（Lee et al, 2019）。

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（PT）に該当する事象を免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群と定義した。

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現状況を Table 18 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は 10 名（6.0%）に発現し、全ての事象が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。重症度別では、Grade 1 が 7 名（4.2%）、Grade 2 が 2 名（1.2%）、Grade 5 が 1 名（0.6%）であり、Grade 3 又は Grade 4 は認められなかった。投与遅延／投与休止に至った被験者は 3 名（1.8%）、投与中止に至った被験者は 1 名（0.6%）であった。投与中止に至った 1 名は死亡した。初回の免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群発現までの期間の中央値（範囲）は 16.5 日（8～141 日）であった。10 名のうち Grade 5 の事象が発現した 1 名を除く 9 名（90%）が、支持療法、投与遅延／投与休止、又はデキサメタゾン若しくは他の治療によって回復した。回復までの期間の中央値（範囲）は 5.0 日（1～9 日）であった（[2.7.4-2.1.5.3 項]）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は 1 名（2.4%）に発現した。本事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断され、重症度は Grade 1 であった。初回の免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群発現までの期間は 5 日であった。本被験者は治療によって回復し、回復までの期間は 3 日であった（[2.7.4-2.1.5.3 項]）。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現割合に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群の免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現割合に試験間で大きな違いは認められなかった。

Table 18　免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現状況（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with ≥ 1 ICANS event, n (%)	10 (　6.0%)	22 (　7.1%)	1 (　2.4%)	1 (　1.6%)
Grade 1	7 (　4.2%)	15 (　4.8%)	1 (　2.4%)	1 (　1.6%)
Grade 2	2 (　1.2%)	6 (　1.9%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
Worst On-treatment ICE score, n (%)				
10	3 (　1.8%)	4 (　1.3%)	0	0
7-9	5 (　3.0%)	13 (　4.2%)	1 (　2.4%)	1 (　1.6%)
3-6	1 (　0.6%)	4 (　1.3%)	0	0
0-2	0	0	0	0
Missing	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
Subjects with ICANS event, n (%)				
Leading to dose delay/interruption	3 (　1.8%)	5 (　1.6%)	0	0
Leading to treatment discontinuation	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
Time to first ICANS onset (days)				
n	10	22	1	1
Mean (SD)	29.0 (39.60)	26.6 (28.85)	5.0 (NE)	5.0 (NE)
Median	16.5	16.5	5.0	5.0
Min, Max	8, 141	8, 141	5, 5	5, 5
Time to ICANS Resolution (days)				
Subjects with resolved ICANS[a]	9 (90.0%)	21 (95.5%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)
Mean (SD)[b]	5.0 (3.77)	3.7 (3.13)	3.0 (NE)	3.0 (NE)
Median	5.0	2.0	3.0	3.0
Min, Max	1, 9	1, 9	3, 3	3, 3

Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ICE = immune effector cell-associated encephalopathy; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

Note: ICANS events are graded according to Lee et al, 2019.

a.　Percentage calculated based on subjects with at least 1 ICANS event.

b.　Based on longest recorded CRS duration in subjects with > 1 ICANS event.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 5.5.jctd

5.2.3.3　CTLS

腫瘍崩壊症候群（PT）に該当する事象のうち、クレアチニン濃度上昇、発作、若しくは不整脈を伴った場合、又は死に至った場合、CTLS と判断した。

01 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）のうち、3 名（1.8%）に腫瘍崩壊症候群（PT）が発現し、全ての事象が治験薬との因果関係は否定できないと判断された。2 名（1.2%）に発現した腫瘍崩壊症候群が

CTLS と判断され、いずれも Grade 3 以上であった。CTLS を発現した 2 名はいずれも PD のため死亡した。いずれの被験者でも CTLS は PD の過程で発現し、被験者の死亡時点で未消失であった（[2.7.4-2.1.5.2 項]）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）のうち、1 名（2.4%）に腫瘍崩壊症候群（PT）が発現し、本事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本事象は CTLS と判断され、Grade 3 であった。本事象の転帰は消失であった（[2.7.4-2.1.5.2 項]）。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で、CTLS の発現割合に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群の CTLS の発現割合に試験間で大きな違いは認められなかった。

5.2.4　安全性に関するその他の事項

5.2.4.1　神経学的事象

神経学的事象を Topp et al, 2015 に基づく定義（以下、Topp）及び広域定義を用いて集計し、評価した。広域定義には器官別大分類（system organ class、SOC）「神経系障害」又は SOC「精神障害」に該当する事象［ただし、高位グループ用語（high level group term、HLGT）「睡眠障害」及び HLGT「末梢性ニューロパチー」を除く］を含めた。

01 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、神経学的事象（Topp）は 43 名（25.7%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない神経学的事象（Topp）は 17 名（10.2%）に発現した。2%以上の被験者に発現した事象（PT）は免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群［10 名（6.0%）］、浮動性めまい［9 名（5.4%）］、並びに錯感覚及び振戦［各 6 名（3.6%）］であった。大部分の事象の重症度が Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 以上の事象は、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（Grade 5）、意識消失（Grade 5）、顔面麻痺（Grade 3）、及び譫妄（Grade 3）が各 1 名に認められた。免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（Grade 5）を除き、Grade 3 以上の事象は治験薬との因果関係が否定された。神経学的事象（Topp）の大部分が Week 8 までに発現した（[2.7.4-2.1.6.1 項]）。

LBCL 群（167 名）で、神経学的事象（広域）は 59 名（35.3%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない神経学的事象（広域）は 24 名（14.4%）に発現した。2%以上の被験者に発現した事象（PT）は頭痛［21 名（12.6%）］、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群［10 名（6.0%）］、浮動性めまい［9 名（5.4%）］、錯感覚及び振戦［各 6 名（3.6%）］、並びに不安［4 名（2.4%）］であった。神経学的事象（広域）の大部分が Week 8 までに発現した（[2.7.4-2.1.6.1 項]）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、神経学的事象（Topp）は 8 名（19.5%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない神経学的事象（Topp）は 3 名（7.3%）に発現した。2 名以上に発現した事象（PT）はなかった。大部分の事象の重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 以上の事象は意識レベルの低下（Grade 3）が 1 名に認められ、本事象は治験薬との因果関係が否定された。神経学的事象（Topp）の大部分が Week 8 までに発現した（[2.7.4-2.1.6.1 項]）。

LBCL 群（41 名）で、神経学的事象（広域）は 12 名（29.3%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない神経学的事象（広域）は 3 名（7.3%）に発現した。2 名以上の被験者に発現した事象（PT）は頭痛［3 名（7.3%）］であった。大部分の事象の重症度が Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 以上の事象は、意識レベルの低下（Grade 3）及び不安（Grade 3）が各 1 名に認められた。Grade 3 以上の事象は治験薬との因果関係が否定された。神経学的事象（広域）の大部分が Week 8 までに発現した（[2.7.4-2.1.6.1 項]）。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で、神経学的事象（Topp 及び広域）の発現割合、種類、及び発現時期に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群の神経学的事象（Topp 及び広域）の発現割合、種類、及び発現時期に試験間で大きな違いは認められなかった。

5.2.4.2　血球減少

血球減少として、好中球減少症（group term）［好中球減少症（PT）及び好中球数減少（PT）］、発熱性好中球減少症［発熱性好中球減少症（PT）］、血小板減少症［MedDRA 標準検索式（standardised MedDRA queries、SMQ）（狭域検索）「造血障害による血小板減少症」］、及び貧血（group term）［貧血（PT）、赤血球数減少（PT）、ヘモグロビン減少（PT）、血清フェリチン減少（PT）、ヘマトクリット減少（PT）］を集計し、評価した。なお、血球減少のうち、本項では好中球減少症（group term）及び発熱性好中球減少症の結果を中心に述べる。

01 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、好中球減少症（group term）は 47 名（28.1%）に発現し、Grade 3 又は Grade 4 の好中球減少症（group term）は 36 名に発現した。25 名（15.0%）に顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony stimulating factor、GCSF）が投与された。7 名（4.2%）で好中球減少症（group term）によってエプコリタマブの投与が遅延した。発熱性好中球減少症（PT）は 167 名中 4 名（2.4%）に発現し、重症度別では Grade 3 が 3 名（1.8%）、Grade 4 が 1 名（0.6%）であった。いずれの事象も GCSF の投与後に消失した（[2.7.4-2.1.6.4 項]）。

発現時期別では、好中球減少症（PT）、好中球数減少（PT）、及び発熱性好中球減少症（PT）の合計発現割合を示した。その結果、Week 8 までが 15.6%、Week 8～Week 12 が 12.5%、Week 12～Week 36 が 18.3%、Week 36 以降が 7.5%であり、Week 12 以降も 10%を超えていた（[2.7.4-Table 42]）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、好中球減少症（group term）は 16 名（39.0%）に発現し、いずれも Grade 3［9 名（22.0%）］又は Grade 4［7 名（17.1%）］であった。12 名（29.3%）に GCSF が投与された。5 名（12.2%）で好中球減少症（group term）によってエプコリタマブの投与が遅延した。発熱性好中球減少症（PT）は 1 名（2.4%）に発現し、重症度は Grade 3 であった。本事象は GCSF の投与後に消失した（[2.7.4-2.1.6.4 項]）。

発現時期別では、好中球減少症（PT）、好中球数減少（PT）、及び発熱性好中球減少症（PT）の合計発現割合を示した。その結果、Week 8 までが 22.0%、Week 8～Week 12 が 13.8%、Week 12～Week 36 が 33.3%、Week 36 以降が 44.4%であり、いずれの期間でも 10%を超えていた（[2.7.4-Table 42]）。

01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群で好中球減少症（group term）の発現割合が高かったが、発熱性好中球減少症（PT）の発現割合は試験間で同程度であった。投与遅延／投与休止に至った好中球減少症（group term）の発現割合に試験間で大きな違いは認められなかった。01 試験と 04 試験のいずれの LBCL 群でも投与中止に至った好中球減少症（group term）は認められなかった。好中球数、リンパ球数、及び白血球数の減少に起因して発現する可能性のある感染症関連の有害事象（5.2.4.3 項）及び発熱性好中球減少症の発現割合に試験間で大きな違いは認められなかった。また、04 試験では血小板数の減少と関連する有害事象である紫斑、点状出血、粘膜出血なども認められなかった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

5.2.4.3　感染症

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計し、評価した。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、感染症は 77 名（46.1%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない感染症は 14 名（8.4%）に発現した。2%以上の被験者に発現した事象（PT）は尿路感染及び肺炎［各 9 名（5.4%）］、COVID-19［8 名（4.8%）］、口腔カンジダ症及び上気道感染［各 6 名（3.6%）］、並びに敗血症及び蜂巣炎［各 4 名（2.4%）］であった。1%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない事象は口腔カンジダ症［3 名（1.8%）］並びに上気道感染及び口腔ヘルペス［各 2 名（1.2%）］であった（[2.7.4-2.1.6.2 項]）。

Grade 3 又は Grade 4 の感染症は 167 名中 24 名（14.4%）に発現した。2 名以上に発現した Grade 3 又は Grade 4 の事象（PT）は COVID-19 及び敗血症［各 4 名（2.4%）］、肺炎及び蜂巣炎［各 3 名（1.8%）］、並びに COVID-19 肺炎、敗血症性ショック、及び上気道感染［各 2 名（1.2%）］であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の事象は敗血症及び上気道感染［各 1 名（0.6%）］であった（[2.7.4-Table 35]）。

重篤な感染症は 167 名中 27 名（16.2%）に発現した。2 名以上に発現した重篤な事象（PT）は肺炎及び敗血症［各 4 名（2.4%）］、COVID-19、COVID-19 肺炎、及び蜂巣炎［各 3 名

（1.8%）］、並びに敗血症性ショック、上気道感染、及び菌血症［各 2 名（1.2%）］であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な事象は敗血症、上気道感染、及び口腔ヘルペス［各 1 名（0.6%）］であった（[2.7.4-Table 36]）。

投与中止に至った感染症は 167 名中 5 名（3.0%）に、投与遅延／投与休止に至った感染症は 22 名（13.2%）に発現した。死亡に至った感染症は 4 名（2.4%）に発現したが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った感染症の PT 別の内訳は COVID-19 が 2 名（1.2%）、COVID-19 肺炎及び進行性多巣性白質脳症が各 1 名（0.6%）であった（[2.7.4-2.1.6.2 項]）。

発現時期別の感染症の発現割合は、Week 8 までが 26.9%、Week 8～Week 12 が 6.7%、Week 12～Week 36 が 28.8%、Week 36 以降が 28.3%であった（[2.7.4-Table 34]）。Week 8 まで、Week 12～Week 36、Week 36 以降の各期間の発現割合は同程度であった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、感染症は 17 名（41.5%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない感染症は 10 名（24.4%）に発現した。2 名以上の被験者に発現した事象（PT）は尿路感染［4 名（9.8%）］、肺炎、単純ヘルペス、及び気管支炎［各 2 名（4.9%）］であった。2 名以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない事象は尿路感染、肺炎、単純ヘルペス、及び気管支炎［各 2 名（4.9%）］であった（[2.7.4-2.1.6.2 項]）。

Grade 3 又は Grade 4 の感染症は 41 名中 7 名（17.1%）に発現した。2 名以上に発現した Grade 3 又は Grade 4 の事象（PT）は尿路感染［2 名（4.9%）］であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の事象は肺炎、尿路感染、帯状疱疹、気管支炎、及び肛門直腸感染［各 1 名（2.4%）］であった（[2.7.4-Table 35]）。

重篤な感染症は 41 名中 6 名（14.6%）に発現した。重篤な事象（PT）は肺炎、帯状疱疹、尿路感染、気管支炎、肛門直腸感染、及びサイトメガロウイルス性腸炎［各 1 名（2.4%）］であり、サイトメガロウイルス性腸炎を除く全ての事象が治験薬との因果関係が否定できないと判断された（[2.7.4-Table 36]）。

投与遅延／投与休止に至った感染症は 41 名中 6 名（14.6%）に発現した。死亡に至った感染症及び投与中止に至った感染症は認められなかった（[2.7.4-Table 33]）。

発現時期別の感染症の発現割合は、Week 8 までが 22.0%、Week 8～Week 12 が 13.8%、Week 12～Week 36 が 37.0%、Week 36 以降が 22.2%であった（[2.7.4-Table 34]）。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で、感染症の発現割合、種類、及び発現時期に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群の感染症の発現割合、種類、及び発現時期に試験間で大きな違いは認められなかった。

5.2.4.4　注射部位反応

注射部位反応として、高位語（high level term、HLT）「注射部位反応」に該当する事象（ただし、injection site joint という用語を含む PT を除く）を集計し、解析した。

01 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、注射部位反応は 50 名（29.9%）に発現した。重症度は全て Grade 1［47 名（28.1%）］又は Grade 2［3 名（1.8%）］であった。1%以上の被験者に発現した事象（PT）は注射部位反応［37 名（22.2%）］、注射部位紅斑［14 名（8.4%）］、注射部位そう痒感及び注射部位疼痛［各 4 名（2.4%）］、並びに注射部位発疹、注射部位炎症、及び注射部位肥厚［各 2 名（1.2%）］であった。初回の注射部位反応発現までの期間の中央値（範囲）は 22.5 日（1～255 日）、回復までの期間の中央値（範囲）は 11.5 日（1～252 日）であった。発現時期別の発現割合は Week 8 までが 26.9%、Week 8～Week 12 が 19.2%、Week 12～Week 36 が 15.4%、Week 36 以降が 5.7%であった（[2.7.4-2.1.6.3 項]）。

167 名中 11 名（6.6%）が注射部位反応に対する治療を要し、ほとんどの被験者が副腎皮質ステロイド又は抗ヒスタミン剤を投与された。注射部位反応による投与遅延はなかった。11 名のうち 1 名を除く被験者で注射部位反応は消失し、注射部位反応が未消失であった 1 名は Cycle 1 の Day 16 に Grade 1 の注射部位反応（PT）（右下腹部）、Cycle 1 の Day 23 に Grade 1 の注射部位反応（PT）（左下腹部）を発現し、ロラタジン 10 mg の投与を開始した。本被験者はエプコリタマブの投与を継続し、データカットオフ日時点で Cycle 11 の投与期間中であった（[2.7.4-2.1.6.3 項]）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、注射部位反応は 28 名（68.3%）に発現した。重症度は全て Grade 1［26 名（63.4%）］又は Grade 2［2 名（4.9%）］であり、Grade 3 以上の事象は認められなかった。1%以上の被験者に発現した事象（PT）は注射部位反応［22 名（53.7%）］及び注射部位紅斑［6 名（14.6%）］であった。初回の注射部位反応発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0 日（1～100 日）、回復までの期間の中央値（範囲）は 16.0 日（3～345 日）であった。発現時期別の発現割合は Week 8 までが 65.9%、Week 8～Week 12 が 37.9%、Week 12～Week 36 が 37.0%、Week 36 以降が 44.4%であった（[2.7.4-2.1.6.3 項]）。

41 名中 5 名（12.2%）が注射部位反応に対する治療を要し、副腎皮質ステロイド又は抗ヒスタミン剤を投与された。注射部位反応による投与遅延はなかった。全 5 名で注射部位反応は消失した（[2.7.4-2.1.6.3 項]）。

01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群で注射部位反応（PT）の発現割合が高かったが、全ての事象の重症度が Grade 1 又は Grade 2 であり、ほとんどの被験者で注射部位反応（PT）は無処置で消失した。注射部位反応に該当するその他の事象の発現割合に試験間で大きな違いは認められなかった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

5.2.5　臨床検査値の評価

5.2.5.1　血液学的検査及び凝固検査

（1） 血液学的検査

有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events、CTCAE）Grade がベースラインから悪化した血液学的検査項目を以下に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群でヘモグロビン（低値）は 163 名中 101 名（62.0%）に悪化が認められ、21 名（12.9%）が Grade 3 であった。Grade 4 のヘモグロビン（低値）は認められなかった。好中球絶対数（低値）は 158 名中 77 名（48.7%）に悪化が認められ、28 名（17.7%）が Grade 3、21 名（13.3%）が Grade 4 であった。リンパ球絶対数（低値）は 156 名中 136 名（87.2%）に悪化が認められ、59 名（37.8%）が Grade 3、63 名（40.4%）が Grade 4 であった。血小板数（低値）は 163 名中 80 名（49.1%）に悪化が認められ、10 名（6.1%）が Grade 3、11 名（6.7%）が Grade 4 であった（[2.7.4-Table 45]）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群でヘモグロビン（低値）は 41 名中 23 名（56.1%）に悪化が認められ、9 名（22.0%）が Grade 3 であった。Grade 4 のヘモグロビン（低値）は認められなかった。好中球絶対数（低値）は 41 名中 28 名（68.3%）に悪化が認められ、12 名（29.3%）が Grade 3、8 名（19.5%）が Grade 4 であった。リンパ球絶対数（低値）は 41 名中 36 名（87.8%）に悪化が認められ、8 名（19.5%）が Grade 3、26 名（63.4%）が Grade 4 であった。血小板数（低値）は 41 名中 31 名（75.6%）に悪化が認められ、8 名（19.5%）が Grade 3、1 名（2.4%）が Grade 4 であった（[2.7.4-Table 45]）。

01 試験と 04 試験のいずれの LBCL 群でもリンパ球絶対数（低値）が最も多く認められた。これは抗腫瘍療法歴の影響によるものと考えられる。

血液学的検査値異常に関する有害事象（SOC「臨床検査」）のうち、01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群で発現割合が 10%以上高かった事象は好中球数減少（01 試験で 6.0%、04 試験で 36.6%、以後同順）、リンパ球数減少（2.4%、26.8%）、白血球数減少（1.2%、24.4%）、及び血小板数減少（1.8%、24.4%）であった（[2.7.4-3.2 項]）。

両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

（2） 凝固検査

CTCAE Grade がベースラインから悪化した凝固検査項目を以下に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群で国際標準比（international normalized ratio、INR）（増加）は 155 名中 27 名（17.4%）に認められ、1 名（0.6%）が Grade 3 であった。Grade 4 の INR（増加）は認められなかった。活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time、APTT）（延長）は 116 名中 28 名（24.1%）に認められ、2 名（1.7%）が Grade 3 であった。Grade 4 の APTT（延長）は認められなかった（[2.7.4-Table 45]）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群で INR（増加）は 41 名中 4 名（9.8%）に認められた。Grade 3 及び Grade 4 の INR（増加）は認められなかった。APTT（延長）は 41 名中 8 名（19.5%）に認められた。Grade 3 及び Grade 4 の APTT（延長）は認められなかった（[2.7.4-Table 45]）。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で、凝固検査値異常の発現割合に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群の凝固検査値異常の発現割合に試験間で大きな違いは認められなかった。

5.2.5.2　血液生化学的検査

01 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群で CTCAE Grade がベースラインから悪化した肝機能検査項目（高値）は AST（高値）が最も多く［161 名中 74 名（46.0%）］、6 名（3.7%）が Grade 3、1 名（0.6%）が Grade 4 であった。Grade 3 又は Grade 4 の電解質異常はカリウム（低値）が最も多く、162 名中 7 名（4.3%）が Grade 3、1 名（0.6%）が Grade 4 であった（[2.7.4-Table 43]）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群で CTCAE Grade がベースラインから悪化した肝機能検査項目（高値）は AST（高値）が最も多く［41 名中 21 名（51.2%）］、1 名（2.4%）が Grade 3 であった。Grade 4 の AST（高値）は認められなかった。Grade 3 又は Grade 4 の電解質異常はカリウム（低値）が最も多く、41 名中 6 名（14.6%）が Grade 3 であった。Grade 4 のカリウム（低値）は認められなかった（[2.7.4-Table 43]）。

01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群でカリウム（低値）の発現割合が高かったことに関連して、低カリウム血症の有害事象の発現割合が高かったものの（01 試験で 8.4%、04 試験で 29.3%）（5.2.1.1 項）、いずれの試験でも低カリウム血症による投与中止は認められなかった（Table 15）。低カリウム血症による投与遅延／投与休止は 01 試験の LBCL 群で 1 名に認められたが、04 試験では認められなかった。また、低カリウム血症に起因して発現する可能性がある心臓障害又は心電図異常の発現割合に試験間で大きな違いは認められなかった（[2.7.4-3.1 項]）。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

5.2.5.2.1　薬剤性肝機能検査値異常

01 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）では、エプコリタマブの投与後 30 日以内に AST 又は ALT が ULN の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超が認められた被験者は 5 名（3.0%）であり、このうち 4 名（2.4%）でエプコリタマブの投与後 1 日以内に認められた。5 名のうち 3 名は PD の過程で肝機能検査値上昇が認められ、PD（2 名）又は PD による肝毒性（1 名）のため死亡した。その他の 2 名の肝機能検査値上昇は一過性であり、併発していた胆管炎（1 名）又は肝障害（1 名）とともに消失した。肝毒性、胆管炎、及び肝障害は治験薬との因果関係が否定された（[2.7.4-3.1.1 項]）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、AST 又は ALT が ULN の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超を示した被験者はいなかった（[2.7.4-3.1.1 項]）。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で肝機能検査値異常の発現割合に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群の肝機能検査値異常の発現割合にも大きな違いは認められなかった。

薬剤性肝障害を示唆するエビデンスは認められなかった。

5.2.6　バイタルサイン

バイタルサインの併合解析は実施しなかった。各試験のバイタルサインの評価結果を第 5 部に添付した総括報告書に示した（[2.7.4-4.1 項]）。

01 試験及び 04 試験で、臨床的に意味のあるバイタルサイン異常は認められなかった。

5.2.7　心電図

心電図評価の併合解析は実施しなかった。01 試験の用量拡大パート（aNHL コホート）及び 04 試験の用量拡大パート（DLBCL コホート）の心電図評価結果を以下に示す。その他の心電図評価結果を第 5 部に添付した総括報告書に示した（[2.7.4-4.2.1 項]）。

01 試験の用量拡大パート（aNHL コホート）

- 治験薬の投与開始以降に心電図の評価結果が得られた LBCL 患者 155 名のうち 8 名（5.2%）に臨床的に重要な心電図異常が認められたが、注目すべき異常はほとんどなかった。
- 治験薬の投与開始以降に QTcF の評価結果が得られた LBCL 患者 94 名のうち、QTcF が 480 msec 超 500 msec 以下であった被験者は 4 名（4.3%）、500 msec 超であった被験者は 3 名（3.2%）であった。500 msec 超であった被験者のうち 1 名では QT 延長症候群が有害事象として報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

- aNHL コホート 157 名中 24 名（15.3%）に SOC「心臓障害」に該当する有害事象が発現した。頻脈［8 名（5.1%）］が最も多く、次いで洞性頻脈［5 名（3.2%）］であった。その他の事象の発現割合は 2%未満であった。
- 治験薬との因果関係が否定できない SOC「心臓障害」に該当する有害事象は 5 名（3.2%）に発現し、内訳は頻脈及び洞性頻脈が各 2 名（1.3%）、洞性徐脈が 1 名（0.6%）であった（[2.7.4-4.2.1 項]）。

04 試験の用量拡大パート（DLBCL コホート）

- 治験薬の投与開始以降に心電図の評価結果が得られた DLBCL 患者 36 名のうち 18 名（50.0%）に心電図異常が認められたが、注目すべき異常はなかった。
- 治験薬の投与開始以降に QTcF の評価結果が得られた 36 名のうち、QTcF が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は 2 名（5.6%）、480 msec 超 500 msec 以下であった被験者は 2 名（5.6%）であった。QTcF が 500 msec 超であった被験者はいなかった。
- DLBCL コホート 36 名中 1 名（2.8%）に SOC「心臓障害」に該当する有害事象（洞性頻脈）が発現した。本事象と治験薬との因果関係は否定された（[2.7.4-4.2.1 項]）。

01 試験及び 04 試験でエプコリタマブに関連する特記すべき心電図異常は認められず、エプコリタマブが心臓の再分極に及ぼす臨床的に重要な作用はないことが示された。

また、QTcF データ及び PK／薬力学解析結果から、エプコリタマブが QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）に影響を及ぼさないことが示された。申請投与レジメン（週 1 回投与）投与時の推定 C_{max} の算術平均値 11.7 µg/mL での QTcF 延長は 0.76 msec であり、片側 95% CI の上限値は 3.40 msec と予測された（3.6 項）。

エプコリタマブの PK とΔQTcF との間に関連がないこと、エプコリタマブが QTcF に影響を及ぼす生物学的機序を有していないこと、エプコリタマブが心臓の再分極に臨床的に重要な影響を及ぼさず、臨床的に意味のある心臓障害に関連する有害事象を引き起こさなかったことから、エプコリタマブは QT 延長を引き起こさないと考える。

5.3　特別な患者集団での安全性

内因性要因として年齢、性別、人種、ベースラインの体重、ベースラインの腎機能、ベースラインの肝機能、及び Ann Arbor 分類（[2.7.4-5.1 項]）、外因性要因として地域、抗腫瘍療法の前治療レジメン数、及び CAR-T 療法による前治療歴（[2.7.4-5.2 項]）別に安全性を評価した。01 試験及び 04 試験の LBCL 群の一部の部分集団では被験者数が少なかったことから、臨床的に意味のある比較や解釈は困難であった。

年齢別の部分集団解析結果では、両試験の LBCL 群で有害事象の発現割合に年齢別で大きな違いは認められなかった。性別の部分集団解析結果では、両試験の LBCL 群でサイトカイン放出症候群の発現割合は男性に比べて女性で高い傾向が認められたものの、その他の有害事象の発現割合に性別で大きな違いは認められなかった。ベースラインの体重別及びベースラインの腎機能別の部分集団解析結果では、両試験の LBCL 群でサイトカイン放出症候群の発現割合に一定

の傾向は認められず、その他の有害事象の発現割合に体重別及び腎機能別で大きな違いは認められなかった。ベースラインの肝機能別及び Ann Arbor 分類別の部分集団解析結果では、軽度の肝機能障害を有する被験者及びステージ III/IV の被験者でいくつかの有害事象のカテゴリーでの発現割合がやや高い傾向が認められたが、これら被験者での原疾患の重症度が高かったことが起因している可能性もあり、結果の解釈は困難であった。CAR-T 療法による前治療歴の有無別の部分集団解析結果では、01 試験の LBCL 群で、一部の有害事象のカテゴリー及び特に注目すべき有害事象の発現割合に CAR-T 療法による前治療歴の有無別で違いが認められたものの、その他の有害事象の発現割合に CAR-T 療法による前治療歴の有無別で大きな違いは認められなかった。なお、04 試験では、CAR-T 療法による前治療歴ありの被験者が 2 名（いずれも用量漸増パート）のみであり、CAR-T 療法による前治療歴の有無別の有害事象の発現傾向の解釈は困難であった。

5.4　市販後データ

エプコリタマブは、米国で「EPKINLY is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified, including DLBCL arising from indolent lymphoma, and high-grade B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy.」を効能・効果として 2023 年 5 月 19 日に迅速承認を取得し、今後販売される予定である。

5.5　安全性の結論

01 試験及び 04 試験で 28 日間を 1 Cycle としてエプコリタマブを皮下投与し、01 試験の LBCL 群 167 名及び全 B-NHL 群 311 名、04 試験の LBCL 群 41 名及び全 B-NHL 群 63 名を対象に安全性を解析した。

01 試験及び 04 試験で認められた有害事象は、CD3 及び CD20 を介した T 細胞活性化に関与する二重特異性抗体で予測される有害事象と類似していた。有害事象の発現割合は、01 試験の LBCL 群で 99.4%、04 試験の LBCL 群で 100%であった。発現割合が 10%以上であった有害事象は、01 試験の LBCL 群ではサイトカイン放出症候群（50.3%）、疲労（24.6%）、発熱（22.8%）、注射部位反応及び好中球減少症（各 22.2%）、悪心（20.4%）、下痢（19.8%）、貧血（18.0%）、腹痛（13.8%）、血小板減少症（13.2%）、頭痛（12.6%）、便秘及び嘔吐（各 12.0%）、食欲減退及び末梢性浮腫（各 11.4%）、並びに不眠症及び背部痛（各 10.8%）であり、04 試験の LBCL 群ではサイトカイン放出症候群（85.4%）、注射部位反応（53.7%）、好中球数減少（36.6%）、低カリウム血症（29.3%）、リンパ球数減少（26.8%）、血小板数減少及び白血球数減少（各 24.4%）、悪心及び食欲減退（各 22.0%）、発疹及び倦怠感（各 19.5%）、貧血（17.1%）、便秘、注射部位紅斑、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 14.6%）、並びに下痢、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び低アルブミン血症（各 12.2%）であった。01 試験と 04 試験のいずれの LBCL 群でも、血球減少を除き大部分の事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、Week 8 までに発現した。

Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は 01 試験の LBCL 群で 59.9%、04 試験の LBCL 群で 87.8%であった。発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は、01 試験の

LBCL 群では好中球減少症（15.6%）及び貧血（10.2%）であり、04 試験の LBCL 群では好中球数減少（36.6%）、リンパ球数減少（26.8%）、白血球数減少（19.5%）、血小板数減少（17.1%）、低カリウム血症（14.6%）、及び貧血（12.2%）であった。

重篤な有害事象の発現割合は 01 試験の LBCL 群で 58.1%、04 試験の LBCL 群で 39.0%であった。発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象はいずれの試験の LBCL 群でもサイトカイン放出症候群（01 試験で 31.1%、04 試験で 19.5%）であった。

死亡に至った有害事象は 01 試験の LBCL 群で 12 名（7.2%）に発現し、04 試験の LBCL 群では認められなかった。死亡に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない事象は免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（1 名）のみであった。また、01 試験の LBCL 群で 68 名（40.7%）［37 名（22.2%）が治験薬初回投与から最終投与 60 日後まで、31 名（18.6%）が追跡調査期間中に死亡］、04 試験の LBCL 群で 15 名（36.6%）［5 名（12.2%）が治験薬初回投与から最終投与 60 日後まで、10 名（24.4%）が追跡調査期間中に死亡］が死亡した。01 試験と 04 試験のいずれの LBCL 群でも、最も多い死因は PD（01 試験で 32.3%、04 試験で 100%）であった。

投与中止に至った有害事象は 01 試験の LBCL 群で 13 名（7.8%）、04 試験の LBCL 群で 2 名（4.9%）に発現した。01 試験の LBCL 群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は、COVID-19、COVID-19 肺炎、及び骨髄異形成症候群［各 2 名（1.2%）］であった。治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象はサイトカイン放出症候群（Grade 1）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（Grade 5）、ステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症（Grade 3）［各 1 名（0.6%）］であった。04 試験の LBCL 群で発現した投与中止に至った有害事象は慢性骨髄単球性白血病及び膵癌［各 1 名（2.4%）］であり、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

サイトカイン放出症候群は 01 試験の LBCL 群で 84 名（50.3%）、04 試験の LBCL 群で 35 名（85.4%）に発現した。01 試験と 04 試験のいずれの LBCL 群でも、大部分の被験者で重症度は Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 4 以上の事象は認められなかった。サイトカイン放出症候群は大部分の被験者で初回のフルドーズ（48 mg）投与（Cycle 1 の Day 15）後に発現し、初回フルドーズ投与から発現までの期間の中央値は 01 試験の LBCL 群で 19.9 時間、04 試験の LBCL 群で 20.4 時間であった。回復までの期間の中央値（範囲）は 01 試験の LBCL 群で 3.0 日（1～27 日）、04 試験の LBCL 群で 6.0 日（1～21 日）であった。PD の過程でサイトカイン放出症候群を発現し、その後死亡した 2 名（いずれも 01 試験の LBCL 群、死亡時点で未消失）を除き、LBCL 群で認められた全ての事象は消失した。投与中止に至ったサイトカイン放出症候群は 01 試験の LBCL 群で 1 名に認められ、04 試験の LBCL 群では認められなかった。

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は 01 試験の LBCL 群で 10 名（6.0%）、04 試験の LBCL 群で 1 名（2.4%）に発現した。大部分の被験者で重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。01 試験の LBCL 群で死亡に至った事象が 1 名に発現し、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。01 試験と 04 試験のいずれの LBCL 群でも、死亡に至った事象を除く全ての事象の転帰が消失であった。回復までの期間の中央値（範囲）は 01 試験の LBCL 群で 5.0 日（1～9 日）、04 試験の LBCL 群で 3.0 日（3～3 日）であった。

好中球減少症（group term）［好中球減少症（PT）及び好中球数減少（PT）］は 01 試験の LBCL 群で 47 名（28.1%）、04 試験の LBCL 群で 16 名（39.0%）に発現した。01 試験と 04 試験のいずれの LBCL 群でも、大部分の被験者で重症度は Grade 3 又は Grade 4 であった。01 試験の LBCL 群で 25 名（15.0%）、04 試験の LBCL 群で 12 名（29.3%）に GCSF が投与された。好中球減少症（group term）によって 01 試験の LBCL 群で 7 名（4.2%）及び 04 試験の LBCL 群で 5 名（12.2%）が投与遅延に至ったが、全て転帰は消失であった。発熱性好中球減少症（PT）は 01 試験の LBCL 群で 4 名（2.4%）（Grade 3 が 3 名、Grade 4 が 1 名）、04 試験の LBCL 群で 1 名（2.4%）（Grade 3）に発現した。全ての被験者で GCSF 投与後に消失した。01 試験と 04 試験のいずれの LBCL 群でも、発現時期別の好中球減少症（PT）、好中球数減少（PT）、及び発熱性好中球減少症（PT）の合計発現割合は、Week 8 まで、Week 8～Week 12、Week 12～Week 36 のいずれの期間でも 10%以上であった。

重篤な感染症は 01 試験の LBCL 群で 27 名（16.2%）、04 試験の LBCL 群で 6 名（14.6%）に発現した。01 試験の LBCL 群で 3 名以上に発現した重篤な事象（PT）は肺炎及び敗血症［各 4 名（2.4%）］、COVID-19、COVID-19 肺炎、及び蜂巣炎［各 3 名（1.8%）］であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な事象は敗血症、上気道感染、及び口腔ヘルペス［各 1 名（0.6%）］であった。04 試験の LBCL 群で発現した重篤な事象は肺炎、帯状疱疹、尿路感染、気管支炎、肛門直腸感染、及びサイトメガロウイルス性腸炎［各 1 名（2.4%）］であり、サイトメガロウイルス性腸炎を除く全ての事象が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

両試験の全 B-NHL 群間で有害事象の発現割合、種類、及び発現時期を比較した結果でも、LBCL 群間での比較結果と同様の傾向が認められた。

部分集団解析の結果、サイトカイン放出症候群やいくつかの有害事象カテゴリーの発現割合が性別、ベースラインの肝機能、及び Ann Arbor 分類別の部分集団間で異なる傾向が認められたものの、01 試験及び 04 試験の LBCL 群の一部の部分集団では被験者数が少なかったことから、臨床的に意味のある比較や解釈は困難であった。

以上より、2 つ以上の全身抗腫瘍療法による前治療歴のある再発又は難治性の LBCL を有する成人患者にエプコリタマブを投与したときの安全性プロファイルは、適切な観察及び予防措置、エプコリタマブに対する追加処置、並びに支持療法により管理可能と考える。

6.　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　対象疾患又は症状

本申請の対象疾患である再発又は難治性の LBCL（FL3B 含む）は、週又は月単位で進行する aNHL に分類されており予後は不良である。その代表的な症状として発熱、盗汗（寝汗）、体重減少、掻痒症、及び疲労などがあるが、ほとんどの患者は複数のリンパ節及び節外性部位に浸潤した急速に増大する腫瘍を呈し、発生する臓器によって様々な症状が出現する（Armitage et al, 2017; Li et al, 2018）。また、よりアグレッシブなリンパ腫では、迅速な臨床評価及び治療を要する劇症の症状及び徴候を引き起こすこともある（Shankland et al, 2012）。国内ガイドラインに記載されている救援化学療法の治療効果は限定的であり、特に難治性又は ASCT から 12 ヵ月以内

の再発 DLBCL 患者を対象に実施したメタ解析（SCHOLAR-1 試験）では、ORR が 26%、CR 率が 7%、OS（中央値）が 6.3 ヵ月であった（Crump et al, 2017）。

6.1.2　対象疾患に対する現在の治療及び医療上の必要性

aNHL の治療は、全般的に DLBCL の治療に準じている。DLBCL での一次治療による治癒率は 50～70%である（Coiffier et al, 2016; 日本血液学会, 2020）。二次治療では救援化学療法が行われ、約半数が HDT/ASCT の適応となるが、HDT/ASCT を実施できた場合であっても治癒率は 25～35%にすぎない（Sehn et al, 2021）。さらに、三次治療以降では標準治療はなく、救援化学療法、緩和的放射線療法、又は best supportive care が検討される。近年、ベンダムスチン、ポラツズマブ ベドチン、及び CAR-T 療法が第 II 相試験又は第 III 相試験の成績に基づき国内でも承認されたが、依然として生存期間の延長が検証された治療法はない。そのため、BR 療法、Pola-BR 療法、及び CAR-T 療法と他の救援化学療法との位置づけは確立されていない。CAR-T 療法では 53～83%の ORR が報告されているが、4 ヵ月以内の早期再発が DLBCL 患者の 47%に認められている（Vercellino et al, 2020）。さらに CAR-T 療法は、アフェレーシスされた患者自身の白血球で製造されるため、その間の病勢をコントロールするブリッジング化学療法の毒性、PD による脱落、及び規格外の製品の理由で、CAR-T 療法が選択された患者の 10～30%は治療を受けられない（Schuster et al, 2019; Locke et al, 2019; Abramson et al, 2020）。加えて、CAR-T 療法を実施できる医療機関及び医師要件が最適使用推進ガイドラインで厳格に定められており、利用できる施設が極めて限られているため、幅広く利用できる治療法ではない。

また、近年行われている治療法により、生命を脅かす本疾患の予後は改善されつつあるものの、奏効率の向上や毒性の軽減といった臨床的に意味のあるベネフィットが得られる治療法への医療上の必要性は依然として存在する。特に、一次治療に難治性であった患者や CAR-T 療法を含む複数のレジメンに対し難治性を示した患者、インドレントリンパ腫からの転化や DH/TH である患者に対する新規治療の必要性は高い。

以上のことから、治療効果の限られた救援化学療法が依然として三次治療以降での主要な治療法となっており、新たな治療の選択肢に対する医療ニーズは非常に高い。

6.2　ベネフィット

エプコリタマブは、T 細胞表面抗原 CD3 と B 細胞表面抗原 CD20 を標的とする二重特異性抗体であり、LBCL 及び FL3B に対する新規作用機序を有する薬剤である。エプコリタマブは、標的となる T 細胞上の CD3 と B 細胞又は腫瘍細胞上の CD20 に同時に結合し、T 細胞の活性化及び細胞傷害活性を誘導することで、標的細胞を死滅させる。エフェクター細胞として T 細胞が関与し、CD20 陽性 B 細胞及び腫瘍細胞を死滅させる。これは、抗体依存性細胞傷害、抗体依存性細胞貪食、補体依存性細胞傷害、及びプログラム細胞死などの Fc 介在性エフェクター機能を介して細胞傷害を誘導する従来の抗 CD20 mAb とは異なる、新しい作用機序である。

以下に示すとおり、01 試験及び 04 試験の結果から三次治療以降の再発又は難治性の LBCL 患者に対するベネフィットが認められた。

早期に得られる臨床的に意味のある深い奏効とその効果の持続

01 試験の aNHL コホート（157 名）及び 04 試験の DLBCL コホート（36 名）に組み入れられた被験者はいずれも複数の前治療歴を有し、大部分は前治療に難治性を示す予後不良の患者集団であった。このような両試験の患者集団に対し、エプコリタマブの投与により臨床的に意味のある深い奏効が早期に認められ、かつ効果の持続を示した。01 試験及び 04 試験では、ORR（95%CI）がそれぞれ 63.1%（55.0～70.6%）及び 55.6%（38.1~72.1%）であり 95%CI の下限は事前に規定した閾値 35%を上回った。CR 率（95%CI）が 38.9%（31.2～46.9%）及び 44.4%（27.9～61.9%）であった。

再発又は難治性の LBCL は、週又は月単位で進行するアグレッシブなリンパ腫であることから、治療により速やかに反応が得られ、それが持続することが重要となる。01 試験及び 04 試験では、TTR の中央値がそれぞれ 1.4 ヵ月及び 1.4 ヵ月、CR までの期間の中央値がそれぞれ 2.7 ヵ月及び 2.6 ヵ月であった。DOR の中央値は 12.0 ヵ月及び NR、CR 例での DOR の中央値はいずれの試験でも NR であった（01 試験及び 04 試験での追跡期間中央値：10.7 ヵ月及び 8.4 ヵ月）。

再発又は難治性の DLBCL 患者に対する二次治療又は三次治療で得られた奏効と生存期間の延長には相関があり、特に CR が得られた場合の予後は良好であるとの報告もある（Van et al, 2016; Gisselbrecht et al, 2010）。01 試験及び 04 試験の両試験で、BOR と PFS 及び OS との関連性を検討した結果、深い奏効が得られた被験者でより長期にわたる PFS 及び OS の延長が認められた。これらのことから、エプコリタマブの投与により深い奏効が得られ、その治療の効果が持続することで PFS が延長し、その結果、生存期間の延長につながることが示唆された。

再発又は難治性の DLBCL 患者に対する一般的な治療法（化学療法、リツキシマブ／オビヌツズマブ単剤療法、レナリドミド単剤療法、又はこれらの併用療法）の効果を、米国の COTA 電子医療記録データベースに基づく後ろ向きコホート観察研究で評価した結果、再発又は難治性の DLBCL 患者は、前治療レジメン数の増加、一次治療に対する難治性、直近の前治療に対する難治性、直近の抗 CD20 mAb 含有療法に対する難治性、CAR-T 療法による前治療歴、CAR-T 療法に対する難治性を示す傾向が認められた（4.3.5 項）。前治療レジメン数が 1 であった患者での rwORR 及び rwCR 率は、それぞれ 57%及び 27%であったのに対し、前治療レジメン数 3 の患者では、それぞれ 36%及び 7%であり、前治療レジメン数の増加に伴い奏効率は低下する傾向が認められた。01 試験及び 04 試験には、複数の前治療レジメンを有するなどの予後不良な患者が多く組み入れられたが、エプコリタマブの投与によりこれらの患者で有効性が認められ、臨床的ベネフィットを示した。

各部分集団での一貫した有効性

01 試験及び 04 試験で、エプコリタマブの有効性は事前に規定した部分集団（年齢、性別、人種、地域、ベースラインの体重、ASCT 療法による前治療歴、Ann Arbor 分類、IPI、DLBCL の病型分類など）で一貫した有効性が認められた。また、より難治性であると考えられる集団や CAR-T 療法に抵抗性又は再発した被験者に対しても臨床的に意味のある有効性が認められた。組織型別でも、HGBCL、PMBCL、及び FL3B での有効性は DLBCL と同様であった（4.3 項）。

PRO の改善

01 試験の aNHL コホートでは、PRO を評価した。FACT-Lym のうち、悪性リンパ腫の主な症状に関連する 6 つの質問（体痛、発熱、寝汗、活力喪失、易疲労、及び体重減少）に対するアウトカムを副次評価項目として評価した。その結果、Cycle 2 の Day 1 から Cycle 13 の Day 1 の投与期間中で 6 つの症状全てに対し、被験者が報告した症状に顕著な改善が認められ、エプコリタマブの投与による悪性リンパ腫に関連する諸症状の改善が認められた。また、その他の PRO 評価でも一貫した改善が認められた（4.3.4 項）。

利便性の向上

エプコリタマブ単剤療法による再発又は難治性の LBCL の治療では、医療機関や患者の利便性の向上が期待される。エプコリタマブは皮下投与であり、既存治療法に比べ医療従事者が投与に要する時間の減少、患者の投与に要する拘束時間、及びそれに伴う身体的又は精神的負担の軽減が期待される。また、特別に安全管理を要する場合を除き、外来で投与が可能である。加えて、CAR-T 療法とは異なりアフェレーシスなどを必要とせず、エプコリタマブは製品として医療機関に提供及び保管されるため、治療が選択された時点から速やかかつ幅広い患者への治療が可能となる。

6.3　リスク

エプコリタマブ単剤療法の安全性プロファイルは、適切な観察やエプコリタマブの段階的増量、前投薬、エプコリタマブに対する追加の処置、及び支持療法によりおおむね管理可能であった。01 試験及び 04 試験では同様の安全性プロファイルを示した。

両試験での有害事象の大半は、Week 8 までの期間で発現した。有害事象による投与中止は 01 試験の LBCL 群で 7.8%、04 試験の LBCL 群で 4.9%と少なく、主な投与中止理由は PD であった。

エプコリタマブの臨床開発プログラムでは、T 細胞誘導二重特異性抗体で予測される安全性プロファイルに基づき、サイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、及び CTLS を特に注目すべき有害事象として評価した。また、神経学的事象、血球減少、感染症、及び注射部位反応をその他の安全性項目として評価した。本申請にあたり、申請者はサイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、感染症、腫瘍崩壊症候群、血球減少、及び進行性多巣性白質脳症を重要な特定されたリスクとした。これらのリスクを以下に要約する。

サイトカイン放出症候群

サイトカイン放出症候群は、エプコリタマブを含む T 細胞誘導二重特異性抗体による免疫療法の投与後によく認められる毒性である。エプコリタマブの臨床開発プログラムでは、予測されるリスクを考慮して、エプコリタマブの段階的増量、副腎皮質ステロイドによる予防、被験者の観察（01 試験及び 04 試験の用量拡大パートでのエプコリタマブの初回フルドーズ投与後 24 時

間以上の入院下での観察を含む)、エプコリタマブに対する追加の処置及び支持療法を含む、サイトカイン放出症候群の発現割合及び重症度を最小化するための予防措置を講じた。

01 試験の LBCL 群（167 名）のうち、84 名（50.3%）にサイトカイン放出症候群が発現した。サイトカイン放出症候群を発現した 84 名中、Grade 1 が 52 名（61.9%)、Grade 2 が 28 名（33.3%)、Grade 3 が 4 名（4.8%）であり、そのほとんどは Grade 1 又は Grade 2 の事象であった。Grade 4 以上の事象は報告されなかった。

サイトカイン放出症候群を発現した 84 名のうち、サイトカイン放出症候群によってエプコリタマブの投与遅延／投与休止に至った被験者は 12 名（14.3%)、投与中止に至った被験者は 1 名（1.2%）であり、サイトカイン放出症候群を発現したほとんどの被験者ではエプコリタマブの投与遅延／投与休止を行うことなく投与が継続された。

サイトカイン放出症候群は、そのほとんどが Cycle 1 での発現であり、初回のフルドーズ投与（Cycle 1 の Day 15）後に 68 名（81.9%）と最も多く認められた。初回のサイトカイン放出症候群発現までの期間の中央値（範囲）は 16.0 日（1～55 日）であり、おおむね初回のフルドーズ投与後に発現した。データカットオフ日時点で、84 名中 83 名（98.8%）がサイトカイン放出症候群から回復しており、回復までの期間の中央値（範囲）は 3.0 日（1～27 日）であった。

サイトカイン放出症候群に対して処置薬が 77 名（91.7%）に投与され、その内訳はトシリズマブが 25 名（29.8%)、副腎皮質ステロイド（予防投与を除く）が 18 名（21.4%）であった。

04 試験の LBCL 群（41 名）のうち、35 名（85.4%）にサイトカイン放出症候群が発現した。サイトカイン放出症候群を発現した 35 名中、Grade 1 が 20 名（57.1%)、Grade 2 が 11 名（31.4%)、Grade 3 が 4 名（11.4%）であり、そのほとんどは Grade 1 又は Grade 2 の事象であった。Grade 4 以上の事象は報告されなかった。

サイトカイン放出症候群を発現した 35 名のうち、サイトカイン放出症候群によって投与遅延／投与休止に至った被験者は 3 名（8.6%）であり、投与中止に至った被験者はいなかった。サイトカイン放出症候群を発現したほとんどの被験者ではエプコリタマブの用法・用量を変更することなく投与が継続された。

サイトカイン放出症候群は、そのほとんどが Cycle 1 での発現であり、初回のフルドーズ（Cycle 1 の Day 15）後に 28 名（82.4%）と最も多く認められた。初回のサイトカイン放出症候群発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0 日（2～28 日）であり、おおむね初回のフルドーズ投与後に発現した。データカットオフ日時点で、全 35 名がサイトカイン放出症候群から回復しており、回復までの期間の中央値（範囲）は 6.0 日（1～21 日）であった。

サイトカイン放出症候群に対して 32 名（91.4%）が処置薬を投与され、その内訳はトシリズマブが 12 名（34.3%)、副腎皮質ステロイド（予防投与を除く）が 15 名（42.9%）であった。

01 試験及び 04 試験で Grade 3 以上のサイトカイン放出症候群の発現も認められたことから、サイトカイン放出症候群を重要な特定されたリスクとした。しかしながら、両試験の結果を踏まえ、エプコリタマブの投与に伴い発現するサイトカイン放出症候群は、治験実施計画書に準じた管理アルゴリズムに基づき、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識及び経験を持つ医療従事者が症状に応じてサイトカイン放出症候群を治療することで、管理可能であると考える。

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は、内在性又は注入された免疫エフェクター細胞（T 細胞を含む）の活性化又は関与を誘導する免疫療法後に見られる、CNS に関連する病理学的過程を特徴とする疾患である。エプコリタマブの臨床開発プログラムでは、予測されるリスクを考慮して、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の重症度を最小化するため、被験者の観察や副腎皮質ステロイドによる支持療法の推奨を含む予防措置を講じた。

01 試験の LBCL 群（167 名）では、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は 10 名（6.0%）に発現した。このうち 7 名は同時期にサイトカイン放出症候群も発現していた。重症度別では、Grade 1 が 7 名（4.2%）、Grade 2 が 2 名（1.2%）、Grade 5 が 1 名（0.6%）であり、Grade 3 又は Grade 4 の事象は認められなかった。投与遅延／投与休止に至った被験者は 3 名（1.8%）、投与中止に至った被験者は、死亡（Grade 5）の 1 名であった。

10 名のうち Grade 5 の事象が発現した 1 名を除く 9 名（90%）が、支持療法、投与遅延／投与休止、又はデキサメタゾン若しくは他の治療によって回復した。回復までの期間の中央値（範囲）は 5.0 日（1～9 日）であった。

04 試験の LBCL 群（41 名）では、1 名（2.4%）に免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が発現し、重症度は Grade 1 であった。本被験者は治療によって回復し、回復までの期間は 3 日であった。

01 試験及び 04 試験で免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現例が認められ、01 試験では死亡例も認められたことから、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を重要な特定されたリスクとした。しかしながら、01 試験及び 04 試験の臨床試験結果を踏まえ、エプコリタマブの投与に伴い発現する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は、治験実施計画書に準じた管理アルゴリズムに基づき、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識及び経験を持つ医療従事者が症状に応じ免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を治療することで、管理可能であると考える。

感染症

二重特異性抗体は血球減少症の発現に関与しており、好中球減少症及びリンパ球減少症は感染症のリスク因子として確立されている。二重特異性抗体は免疫グロブリンの減少にも関与しており、低γグロブリン血症は感染症のリスクの上昇に関与している（Longhitano et al, 2021）。

01 試験の LBCL 群（167 名）では、感染症は 77 名（46.1%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない感染症は 14 名（8.4%）に発現した。Grade 3 又は Grade 4 の感染症は 167 名中 24 名（14.4%）に、重篤な感染症は 27 名（16.2%）に発現した。投与中止に至った感染症は 167 名中 5 名（3.0%）に、投与遅延／投与休止に至った感染症は 22 名（13.2%）に発現した。死亡に至った感染症は 4 名（2.4%）に発現した［COVID-19（1.2%）、COVID-19 肺炎（0.6%）、進行性多巣性白質脳症（0.6%）］が、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

04 試験の LBCL 群（41 名）では、感染症は 17 名（41.5%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない感染症は 10 名（24.4%）に発現した。Grade 3 又は Grade 4 の感染症は 41 名中 7 名（17.1%）に、重篤な感染症は 6 名（14.6%）に発現した。投与遅延／投与休止に至った感染症

は 41 名中 6 名（14.6%）に発現した。死亡に至った感染症及び投与中止に至った感染症は認められなかった。

エプコリタマブは、B 細胞－T 細胞相互作用、B リンパ球の枯渇、及び低γグロブリン血症による免疫調節を引き起こす可能性がある。01 試験及び 04 試験では、B 型肝炎ウイルス及びサイトメガロウイルスに対してスクリーニング・モニタリングとして、抗体検査、ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction、PCR）検査が行われた。また予防投与については、医学的に適切な場合に抗菌薬、抗ウイルス薬及び抗真菌薬の予防投与が推奨され、実際に B 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス・イロベチイ、水痘帯状疱疹ウイルスに対する予防投与等が行われた。エプコリタマブの臨床試験で Grade 3 以上の感染症が発現し死亡に至った被験者が認められていることから、日和見感染症の発現を抑制するために適切な予防措置を行う必要性があること等も考慮し、重要な特定されたリスクとして設定した。しかしながら、01 試験及び 04 試験の臨床試験結果を踏まえ、エプコリタマブの投与に伴い発現する感染症は、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識及び経験を持つ医療従事者が症状に応じ治療することで、管理可能であると考える。

腫瘍崩壊症候群

01 試験の LBCL 群（167 名）では、3 名（1.8%）に腫瘍崩壊症候群（PT）が発現し、全ての事象が治験薬との因果関係は否定できないと判断された。2 名（1.2%）に発現した腫瘍崩壊症候群が CTLS と判断され、いずれも Grade 3 以上であった。CTLS を発現した 2 名はいずれも PD のため死亡した。いずれの被験者でも CTLS は PD の過程で発現し、被験者の死亡時点で未消失であった。

04 試験の LBCL 群（41 名）では、1 名（2.4%）に腫瘍崩壊症候群（PT）が発現し、本事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本事象は CTLS と判断され、Grade 3 であった。本事象の転帰は消失であった。

腫瘍崩壊症候群は、NHL を含む造血器悪性腫瘍等の患者で、化学療法などの原因による腫瘍の急速な細胞崩壊のために発現することが知られている。臨床試験でエプコリタマブ投与との因果関係が否定されない Grade 3 以上の発現例が認められていることから、適切な予防措置を行う必要性があること等を考慮し、重要な特定されたリスクとして設定した。しかしながら、01 試験及び 04 試験の臨床試験結果を踏まえ、エプコリタマブの投与に伴い発現する腫瘍崩壊症候群は、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識及び経験を持つ医療従事者が症状に応じ治療することで、管理可能であると考える。

血球減少

01 試験の LBCL 群（167 名）では、好中球減少症［好中球減少症（PT）及び好中球数減少（PT）を含む group term］は 47 名（28.1%）に発現し、Grade 3 又は Grade 4 の好中球減少症（group term）は 36 名に発現した。7 名（4.2%）で好中球減少症（group term）によってエプコリタマブの投与が遅延した。発熱性好中球減少症（PT）は 167 名中 4 名（2.4%）に発現し、重症度別では Grade 3 が 3 名（1.8%）、Grade 4 が 1 名（0.6%）であった。

04 試験の LBCL 群（41 名）では、好中球減少症［好中球減少症（PT）及び好中球数減少（PT）を含む group term］は 16 名（39.0%）に発現し、いずれも Grade 3［9 名（22.0%）］又は Grade 4［7 名（17.1%）］であった。5 名（12.2%）で好中球減少症（group term）によってエプコリタマブの投与が遅延した。発熱性好中球減少症（PT）は 1 名（2.4%）に発現し、重症度は Grade 3 であった。

エプコリタマブの臨床試験で Grade 3 以上の血球減少関連事象が発現していることから、重要な特定されたリスクとして設定した。しかしながら、01 試験及び 04 試験の臨床試験結果を踏まえ、エプコリタマブの投与に伴い発現する血球減少は、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識及び経験を持つ医療従事者が症状に応じ治療することで、管理可能であると考える。

進行性多巣性白質脳症

01 試験の LBCL 群（167 名）では、1 名（0.6%）に進行性多巣性白質脳症が発現し、本被験者は追跡調査期間中に死亡した。本事象は死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象であり、治験薬との因果関係は否定された。04 試験［LBCL 群（41 名）］では、進行性多巣性白質脳症は認められなかった。

進行性多巣性白質脳症は中枢神経系の日和見ウイルス感染症であり、ほとんどは免疫抑制患者に発生する。エプコリタマブの臨床試験で進行性多巣性白質脳症が報告され、致死的疾患であることを考慮し、重要な特定されたリスクとして設定した。しかしながら、01 試験及び 04 試験の臨床試験結果を踏まえ、エプコリタマブの投与に伴い発現する進行性多巣性白質脳症は、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識及び経験を持つ医療従事者が症状に応じ治療することで、管理可能であると考える。

6.4　ベネフィット・リスク評価

三次治療以降の再発又は難治性の LBCL 患者の予後は不良であり、いくつかの治療法が国内でも承認されているものの依然として標準治療として確立された治療法はない。そのため、その医療ニーズは高く、新たな治療の選択肢が強く望まれている。これらの難治性の予後不良患者集団で、01 試験での主要目的であるエプコリタマブの DLBCL に対する ORR の 95%CI の下限は、現行の救援化学療法の三次治療成績に基づき設定された閾値を上回り、臨床的に意味のある結果を示した。また、患者の状態や前治療歴（CAR-T 療法歴を含む）によらず、エプコリタマブの単剤療法により早期に深い奏効が得られ、また奏効が持続することで生存期間の延長が期待できること、患者の症状や生活の質（quality of life、QOL）の改善にもつながること、及び医療機関や患者の利便性の向上が期待できることから、その臨床的意義は高くベネフィットが認められた。04 試験でも 01 試験と同様の結果が得られており、日本人患者でも同様の有効性が認められた。

一方、エプコリタマブをはじめとした T 細胞誘導二重特異性抗体では、サイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、感染症、腫瘍崩壊症候群、血球減少、及び進行性多巣性白質脳症が発現する懸念が認められている。しかしながら、緊急時対応が可能な医療

機関で造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで投与することにより、有効性を損なうことなく重篤化を避けることは可能であり、管理可能であると考える。

01 試験及び 04 試験で得られたエプコリタマブのベネフィット・リスクプロファイルを、再発又は難治性の LBCL に対する三次治療として国内で利用可能な治療法と試験横断的に比較した。試験間の比較には注意が必要ではあるが、エプコリタマブの LBCL に対する抗腫瘍効果は、近年承認された BR 療法及び Pola-BR 療法の ORR 及び CR 率を上回り、CAR-T 療法の ORR 及び CR 率に対しても、同程度若しくは著しく劣らなかった（Table 19）。また、エプコリタマブの投与に伴い発現する主な有害事象の発現割合は、現行の救援化学療法及び CAR-T 療法と同程度若しくは低く、かつ管理可能な安全性プロファイルであった（Table 20）。

以上より、01 試験及び 04 試験で得られたエプコリタマブのベネフィット・リスクプロファイルは、現在国内で利用可能な治療法と比較しても良好であることが示された。

Table 19　エプコリタマブと国内で三次治療として利用可能な治療法の試験成績（有効性）

Drug/Product	Epcoritamab			Salvage chemotherapy	BR	Polatuzumab + BR	Tisagenlecleucel [a]	Axicabtagene ciloleucel [b]	Lisocabtagene maraleucel [c]
Study (Phase)	Study 01 aNHL [d] (Phase II)		Study 04 [e] (Phase II)	SCHOLAR-1 [f] (Phase III)	GO29365 (Phase II)	GO29365 (Phase II)	JULIET (Phase II)	ZUMA-1 (Phase II)	TRANSCEND (Phase I)
Population	3L + DLBCL	3L + LBCL [g]	3L + DLBCL	2L + LBCL [h]	3L + DLBCL	3L + DLBCL	3L + DLBCL	3L + LBCL [i]	3L + LBCL [g]
Number of patients (N)	139	157	36	636	28 [j]	29 [j]	115	101	256
ORR,% (95%CI)	61.9 (53.3, 70.0)	63.1 (55.0, 70.6)	55.6 (38.1, 72.1)	26 (21, 31)	17.9 (ND, ND) [j]	34.5 (ND, ND) [j]	53.0 (43.5, 62.4)	83 (ND, ND)	73 (66.8, 78.0)
CR,% (95%CI)	38.8 (30.7, 47.5)	38.9 (31.2, 46.9)	44.4 (27.9, 61.9)	7 (3, 15)	17.9 (ND, ND) [j]	31.0 (ND, ND) [j]	39 (ND, ND)	58 (ND, ND)	53 (46.8, 59.4)
PR,% (95%CI)	23.0 (ND, ND)	24.2 (ND, ND)	11.1 (ND, ND)	18 (13, 23)	0 (ND, ND) [j]	3.4 (ND, ND) [j]	14 (ND, ND)	25 (ND, ND)	20 (14.9, 24.9)
Median duration of follow-up (months) (95%CI)	11.0 (10.2, 11.9)	10.7 (9.9, 11.3)	8.4 (6.5, 11.2)	ND	ND [j]	ND [j]	40.3 (IQR 37.8, 43.8)	27.1 (IQR 25.7, 28.8)	18.8 (15.0, 19.3)
Median DOR (months) (95%CI)	12.0 (6.6, NR)	12.0 (6.6, NR)	NR (4.2, NR)	ND	ND [j]	ND [j]	NE (10.0, NE)	11.1 (4.2, NE)	NR (8.6, NR)
Median PFS (months) (95%CI)	4.4 (3.0, 8.2)	4.4 (3.0, 7.9)	4.1 (1.2, NR)	ND	3.2 (ND, ND) [k]	7.4 (ND, ND) [k]	2.9 (2.3, 5.2)	5.9 (3.3, 15.0)	6.8 (3.3, 14.1)
Median OS (months) (95%CI)	NR (11.3, NR)	NR (11.3, NR)	NR (8.1, NR)	6.3 (5.9, 7.0)	3.8 (ND, ND) [k]	11.5 (ND, ND) [k]	11.1 (6.6, 23.9)	NR (12.8, NE)	21.1 (13.3, NR)

Abbreviations: IQR = Interquartile range; ND = no data; NE = not estimable; R/R = relapsed or refractory; tFL = transformed follicular lymphoma; tiNHL = transformed indolent non-Hodgkins lymphoma.

Epcoritamab data is based on the data cutoff date of 31-Jan-2022.

Lugano criteria were used to determine response rates except SCHOLAR-1 and ZUMA-1.

a. Source: (Schuster et al, 2021)

b. Source: (Locke et al, 2019)

c. Source: (Abramson et al, 2020)

d. Source: 5.3.5.2-2 Section 11

e. Source: 5.3.5.2-3 Section 11

f. Source: (Crump et al, 2017)

g. 3L + DLBCL, HGBCL, PMBCL, tiNHL, and FL3B

h. R/R DLBCL, PMBCL, tFL within 12 months of ASCT

i. 3L + DLBCL, HGBCL, PMBCL, and tFL

j. Source: (ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）申請資料概要 改変)

k. Source: (Sehn et al, 2020)

Table 20　エプコリタマブと国内で三次治療として利用可能な治療法の試験成績（安全性）

Drug/Product	Epcoritamab			BR [a]	Polatuzumab + BR [a]	Tisagenlecleucel [b]	Axicabtagene ciloleucel [c]	Lisocabtagene maraleucel [d]
Study (Phase)	Study 01 aNHL [e] (Phase II)		Study 04 [f] (Phase II)	GO29365 (Phase II)	GO29365 (Phase II)	JULIET (Phase II)	ZUMA-1 (Phase II)	TRANSCEND (Phase I)
Population	3L + DLBCL	3L + LBCL	3L + DLBCL	3L + DLBCL	3L + DLBCL	3L + DLBCL	3L + LBCL	3L + LBCL
Number of patients (N)	139	157	36	39	39	115	108	269
CRS｛全 Grade（%）及び［Grade 3 以上 [g]（%）］｝	48.9 [2.9]	49.7 [2.5]	83.3 [8.3]	NA	NA	57 [23]	93 [11]	42 [2]
TLS｛全 Grade（%）及び［Grade 3 以上（%）］｝	1.4 [1.4]	1.3 [1.3]	0 [0]	NA	NA	2 [2]	1 [1]	1 [<1]
ICANS｛全 Grade（%）及び［Grade 3 以上（%）］｝	6.5 [0.7]	6.4 [0.6]	2.8 [0]	NA	NA	NA	NA	NA
神経学的事象｛全 Grade（%）及び［Grade 3 以上（%）］｝	36.7 [NA]	36.3 [NA]	27.8 [2.8]	NA	NA	20 [11]	67 [32]	30 [10]
疲労｛全 Grade（%）及び［Grade 3 以上（%）］｝	23.7 [2.2]	22.9 [1.9]	0 [0]	36 [3]	36 [3]	26 [6]	53 [3]	44 [1]
発熱｛全 Grade（%）及び［Grade 3 以上（%）］｝	23.0 [0]	23.6 [0]	8.3 [0]	23 [0]	33 [3]	36 [5]	87 [14]	17 [0]
血球減少症［Grade 3 以上のみ（%）］	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	37 [h]
発熱性好中球減少症［Grade 3 以上のみ（%）］	2.9	2.5	2.8	13	10	17	32	9
好中球減少症［Grade 3 以上のみ（%）］	15.8	14.6	2.8	33	46	20	39	60
貧血［Grade 3 以上のみ（%）］	11.5	10.2	8.3	18	28	39	45	37
血小板減少症［Grade 3 以上のみ（%）］	5.8	5.7	2.8	23	41	12	24	27
悪心｛全 Grade（%）及び［Grade 3 以上（%）］｝	20.9 [1.4]	19.7 [1.3]	19.4 [0]	41 [0]	31 [0]	29 [1]	58 [0]	33 [1]
下痢｛全 Grade（%）及び［Grade 3 以上（%）］｝	20.9 [0]	20.4 [0]	11.1 [0]	28 [3]	39 [3]	31 [1]	44 [5]	26 [<1]
嘔吐｛全 Grade（%）及び［Grade 3 以上（%）］｝	12.9 [0.7]	12.1 [0.6]	11.1 [0]	NA	NA	9 [1]	34 [1]	21 [<1]
肺炎｛全 Grade（%）及び［Grade 3 以上（%）］｝	5.8 [1.4]	5.1 [1.3]	5.6 [2.8]	NA	NA	11 [8]	9 [6]	<10 [3]
発疹｛全 Grade（%）及び［Grade 3 以上（%）］｝	5.0 [0]	5.7 [0]	19.4 [2.8]	NA	NA	NA	5 [0]	NA
末梢性ニューロパチー｛全 Grade（%）及び［Grade 3 以上（%）］｝	2.2 [0]	2.5 [0]	0 [0]	8 [0]	44 [0]	NA	2 [0]	NA
駆出率低下｛全 Grade（%）及び［Grade 3 以上（%）］｝	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4 [2]	NA

Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; NA = not applicable; TEAE = treatment emergent adverse event; TLS = tumour lysis syndrome.

Epcoritamab data is based on the data cutoff date of 31-Jan-2022. TEAE neutropenia also includes neutrophil count decreased. Neurologic events using broad definition for potential neurologic toxicity events include all TEAEs classified as SOC of nervous system disorders or psychiatric disorders excluding high-level group terms of sleep disorders and disturbances, and peripheral neuropathies.

a. Source: (Sehn et al, 2020)

b. Source: (Schuster et al, 2021)

c. Source: (Locke et al, 2019)

d. Source: (Abramson et al, 2020)

e. Source: 5.3.5.2-2 Section 12

f. Source: 5.3.5.2-3 Section 12

g. Grade 3-4 AEs for epcoritamab data, GO29365, JULIET, and TRANSCEND; Grade 3-5 AEs for ZUMA-1.

h. Prolonged cytopenia included grade ≥3 neutropenia, thrombocytopenia, or anaemia not resolved at the day 29 study visit based on laboratory assessments.

6.5　結論

様々な前治療歴を有する予後不良な患者集団である三次治療以降の再発又は難治性の LBCL 及び FL3B 患者に対して、新規作用機序を有するエプコリタマブ単剤療法により、患者の状態や前治療歴（CAR-T 療法治療歴を含む）によらず臨床的に意味のある深い奏効が速やかに得られ、また奏効が持続することが確認された。エプコリタマブの投与により深い奏効が得られることで生存期間の延長が期待できること、患者の症状や QOL の改善にもつながること、及び医療従事者や患者の利便性の向上が期待できることから、臨床的意義が極めて高い治療と位置づけられる。

エプコリタマブの安全性プロファイルは、CD3 及び CD20 を標的とする T 細胞誘導二重特異性抗体で予想されるものと同様であり、患者に対して適切な観察及びリスク最小化策を講じることにより管理可能であると考える。エプコリタマブに対する重要な特定されたリスクは、サイトカイン放出症候群（大半は Grade 1 又は Grade 2）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（大半は Grade 1 又は Grade 2）、感染症、腫瘍崩壊症候群、血球減少、及び進行性多巣性白質脳症である。サイトカイン放出症候群及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群はエプコリタマブの段階的増量、副腎皮質ステロイドによる予防、患者の観察、エプコリタマブの投与延期、及び支持療法を含む、サイトカイン放出症候群及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現割合及び重症度を最小化するための予防措置や治験実施計画書に準じた管理アルゴリズムにより管理可能である。感染症は抗菌薬療法及び支持療法、腫瘍崩壊症候群、血球減少、及び進行性多巣性白質脳症も適切な予防措置及び管理方法により管理可能であると考える。

以上より、エプコリタマブは、三次治療以降の再発又は難治性の LBCL 患者及び FL3B 患者を対象とした現在国内で利用可能な治療法と比較して良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することが示され、現行の医療ニーズを満たす有望な治療の選択肢の 1 つとなり得ると考える。

7. 参考文献

Abramson, J. S., Palomba, M. L., Gordon, L. I., Lunning, M. A., Wang, M., Arnason, J., Mehta, A., Purev, E., Maloney, D. G., Andreadis, C., et al. (2020). Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet 396, 839-852.

Armitage, J. O., Gascoyne, R. D., Lunning, M. A., and Cavalli, F. (2017). Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 390, 298-310.

Barraclough, A., Bishton, M., Cheah, C. Y., Villa, D., and Hawkes, E. A. (2021). The diagnostic and therapeutic challenges of Grade 3B follicular lymphoma. Br J Haematol 195(1), 15-24.

Cancer.Net®. Available from https://www.cancer.net/cancer-types/lymphoma-non-hodgkin/subtypes. Accessed 01-Jun-2022.

Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E., and Lister, T. A. (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 32, 3059-3068.

Coiffier, B., Altman, A., Pui, C. H., Younes, A., and Cairo, M. S. (2008). Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol 26, 2767-2778.

Coiffier, B., Thieblemont, C., Van Den Neste, E., Lepeu, G., Plantier, I., Castaigne, S., Lefort, S., Marit, G., Macro, M., Sebban, C., Belhadj, K., Bordessoule, D., Fermé, C., and Tilly, H. (2010). Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood 116(12), 2040-2045.

Coiffier, B., and Sarkozy, C. (2016). Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016(1), 366-378.

Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J., Westin, J., Link, B. K., Hay, A., Cerhan, J. R., Zhu, L., et al. (2017). Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 130, 1800-1808.

Dabrowska-Iwanicka, A., and Walewski, J. A. (2014). Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Curr Hematol Malig Rep 9(3), 273-283.

Dirks, N. L., and Meibohm, B. (2010). Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 49, 633-659.

Dubois, S., Viailly, P. J., Mareschal, S., Bohers, E., Bertrand, P., Ruminy, P., Maingonnat, C., Jais, J. P., Peyrouze, P., Figeac, M., Molina, T. J., Desmots, F., Fest, T., Haioun, C., Lamy, T., Copie-Bergman, C., Brière, J., Petrella, T., Canioni, D., Fabiani, B., Coiffier, B., Delarue, R., Peyrade, F., Bosly, A., André, M., Ketterer, N., Salles, G., Tilly, H., Leroy, K., and Jardin, F. (2016). Next-Generation Sequencing in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Highlights Molecular Divergence and Therapeutic Opportunities: a LYSA Study. Clin Cancer Res 22(12), 2919-2928.

Engelberts, P. J., Hiemstra, I. H., de Jong, B., Schuurhuis, D. H., Meesters, J., Beltran Hernandez, I., Oostindie, S. C., Neijssen, J., van den Brink, E. N., Horbach, G. J., et al. (2020). DuoBody-CD3xCD20 induces potent T-cell-mediated killing of malignant B cells in preclinical models and provides opportunities for subcutaneous dosing. EBioMedicine 52, 102625.

European Medicines Agency. (2011). ICH S6 (R1) – Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/731268/1998.

Ghielmini, M., Vitolo, U., Kimby, E., Montoto, S., Walewski, J., Pfreundschuh, M., Federico, M., Hoskin, P., McNamara, C., Caligaris-Cappio, F., Stilgenbauer, S., Marcus, R., Trneny, M., Dreger, P., Montserrat, E., and Dreyling, M.; Panel Members of the 1st ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma. (2013). ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Ann Oncol 24(3), 561-576.

Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D. C., Trneny, M., Bosly, A., Ketterer, N., Shpilberg, O., Hagberg, H., Ma, D., Brière, J., Moskowitz, C. H., and Schmitz, N. (2010). Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 28(27), 4184-4190.

Hans, C. P., Weisenburger, D. D., Greiner, T. C., Gascoyne, R. D., Delabie, J., Ott, G., Müller-Hermelink, H. K., Campo, E., Braziel, R. M., Jaffe, E. S., Pan, Z., Farinha, P., Smith, L. M., Falini, B., Banham, A.H., Rosenwald, A., Staudt, L. M., Connors, J. M., Armitage, J. O., and Chan, W. C. (2004). Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 103(1), 275-282.

Lee, D. W., Santomasso, B. D., Locke, F. L., Ghobadi, A., Turtle, C. J., Brudno, J. N., Maus, M. V., Park, J. H., Mead, E., Pavletic, S., et al. (2019). ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant 25, 625-638.

Li, S., Young, K. H., and Medeiros, L. J. (2018). Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology 50(1), 74-87.

Li, D., Lee, D., Dere, R. C., Zheng, B., Yu, S. F., Fuh, F. K., Kozak, K. R., Chung, S., Bumbaca Yadav, D., Nazzal, D., Danilenko, D., Go, M. A. T., Williams, M., Polson, A. G., Poon, K. A., and Prabhu, S. (2019). Evaluation and use of an anti-cynomolgus monkey CD79b surrogate antibody-drug conjugate to enable clinical development of polatuzumab vedotin. Br J Pharmacol 176(19), 3805-3818.

Locke, F. L., Ghobadi, A., Jacobson, C. A., Miklos, D. B., Lekakis, L. J., Oluwole, O. O., Lin, Y., Braunschweig, I., Hill, B. T., Timmerman, J. M., Deol, A., Reagan, P. M., Stiff, P., Flinn, I. W., Farooq, U., Goy, A., McSweeney, P. A., Munoz, J., Siddiqi, T., Chavez, J. C., Herrera, A. F., Bartlett, N. L., Wiezorek, J. S., Navale, L., Xue, A., Jiang, Y., Bot, A., Rossi, J. M., Kim, J. J., Go, W. Y., and Neelapu, S. S. (2019). Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 20(1), 31-42.

Longhitano, A. P., Slavin, M. A., Harrison, S. J., and Teh, B. W. (2021). Bispecific antibody therapy, its use and risks for infection: Bridging the knowledge gap. Blood Rev 49, 100810.

Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. (2000).The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: Incidence of recently recognized entities. Pathol Int 50(9), 696-702.

Mascelli, M. A., Zhou, H., Sweet, R., Getsy, J., Davis, H. M., Graham, M., and Abernethy, D. (2007). Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. J Clin Pharmacol 47, 553-565.

Mottok, A., Hung, S. S., Chavez, E. A., Woolcock, B., Telenius, A., Chong, L. C., Meissner, B., Nakamura, H., Rushton, C., Viganò, E., et al. (2019). Integrative genomic analysis identifies key pathogenic mechanisms in primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood 134(10), 802-813.

Nagele, V., Kratzer, A., Zugmaier, G., Holland, C., Hijazi, Y., Topp, M. S., Gokbuget, N., Baeuerle, P. A., Kufer, P., Wolf, A., and Klinger, M. (2017). Changes in clinical laboratory parameters and pharmacodynamic markers in response to blinatumomab treatment of patients with relapsed/refractory ALL. Exp Hematol Oncol 6, 14.

Relander, T., Johnson, N. A., Farinha, P., Connors, J. M., Sehn, L. H., and Gascoyne, R. D. (2010). Prognostic Factors in Follicular Lymphoma. J Clin Oncol 28(17), 2902-2913.

Rosenthal, A., and Younes, A. (2017). High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: Double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma. Blood Rev 31(2), 37-42.

Said, J. W. (2013). Aggressive B-cell lymphomas: how many categories do we need? Mod Pathol Suppl 1(0 1), S42-56.

Saito, E., and Matsuoka, J. (2020). International comparison of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma incidence. Jpn J Clin Oncol 50(1), 96-97.

Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C. S., Waller, E. K., Borchmann P., McGuirk, J. P., Jäger, U., Jaglowski, S., Andreadis, C., Westin, J. R., Fleury, I., Bachanova, V., Foley, S. R., Ho, P. J., Mielke, S., Magenau, J. M., Holte, H., Pantano, S., Pacaud, L. B., Awasthi, R., Chu, J., Anak, Ö., Salles, G., and Maziarz, R. T.; JULIET Investigators. (2019). Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 380(1), 45-56.

Schuster, S. J., Tam, C. S., Borchmann, P., Worel, N., McGuirk, J. P., Holte, H., Waller, E. K., Jaglowski, S., Bishop, M. R., Damon, L. E., Foley, S. R., Westin, J. R., Fleury, I., Ho, P. J., Mielke, S., Teshima, T., Janakiram, M., Hsu, J. M., Izutsu, K., Kersten, M. J., Ghosh, M., Wagner-Johnston, N., Kato, K., Corradini, P., Martinez-Prieto, M., Han, X., Tiwari, R., Salles, G., and Maziarz, R. T. (2021). Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 22(10), 1403-1415.

Sehn, L. H., Herrera, A. F., Flowers, C. R., Kamdar, M. K., McMillan, A., Hertzberg, M., Assouline, S., Kim, T. M., Kim, W. S., Ozcan, M., Hirata, J., Penuel, E., Paulson, J. N., Cheng, J., Ku, G., and Matasar, M. J. (2020). Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 38(2), 155-165.

Sehn, L. H., and Salles, G. (2021). Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 384, 842-858.

Shankland, K. R., Armitage, J. O., and Hancock, B. W. (2012). Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 380, 848-857.

Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., et al. (2017). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th ed., Revised ed. WORLD HEALTH ORGANIZATION.

Tabrizi, M. A., Tseng, C. M., and Roskos, L. K. (2006). Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. Drug Discov Today 11, 81-88.

Tilly, H., Gomes da Silva, M., Vitolo, U., Jack, A., Meignan, M., Lopez-Guillermo, A., Walewski, J., André, M., Johnson, P. W., Pfreundschuh, M., and Ladetto, M. (2015). Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 26 Suppl 5, v116-125.

Tokunaga, T., Tomita, A., Sugimoto, K., Shimada, K., Iriyama, C., Hirose, T., Shirahata-Adachi M., Suzuki, Y., Mizuno, H., Kiyoi, H., Asano, N., Nakamura, S., Kinoshita, T., and Naoe, T. (2014). De novo diffuse large B-cell lymphoma with a CD20 immunohistochemistry-positive and flow

cytometry-negative phenotype: molecular mechanisms and correlation with rituximab sensitivity. Cancer Sci 105(1), 35-43.

Topp, M. S., Gokbuget, N., Stein, A. S., Zugmaier, G., O'Brien, S., Bargou, R. C., Dombret, H., Fielding, A. K., Heffner, L., Larson, R. A., et al. (2015). Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 16, 57-66.

Van Den Neste, E., Schmitz, N., Mounier, N., Gill, D., Linch, D., Trneny, M., Milpied, N., Radford, J., Ketterer, N., Shpilberg, O., Dührsen, U., Ma, D., Brière, J., Thieblemont, C., Salles, G., Moskowitz, C. H., Glass, B., and Gisselbrecht, C.. (2016). Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant 51(1), 51-57.

Vercellino, L., Di Blasi, R., Kanoun, S., Tessoulin, B., Rossi, C., D'Aveni-Piney, M., Obéric, L., Bodet-Milin, C., Bories, P., Olivier, P., et al. (2020). Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv 4, 5607-5615.

Zelenetz, A. D., Gordon, L. I., Abramson, J. S., Advani, R. H., Andreadis, B., Bartlett, N. L., Budde, L. E., Caimi, P. F., Chang, J. E., Christian, B., De Vos, S., Dholaria, B., Fakhri, B., Fayad, L. E., Habermann, T. M., Hamid, M. S., Hernandez-Ilizaliturri, F., Hu, B., Kaminski, M. S., Kelsey, C. R., Khan, N., King, R., Krivacic, S., LaCasce, A. S., Lim, M., Narkhede, M., Rabinovitch, R., Ramakrishnan., P., Reid, E., Roberts, K. B., Saeed, H., Smith, S. D., Svoboda, J., Swinnen, L. J., Tuscano, J., Vose, J. M., Dwyer, M., and Sundar, H. (2022). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas, Version 4.

Zhou, H., and Mascelli, M. A. (2011). Mechanisms of monoclonal antibody-drug interactions. Annu Rev Pharmacol Toxicol 51, 359-372.

アキシカブタゲン シロルユーセル製品情報概要. Available from https://www.medicalcommunity.jp/products/brand/yescarta. Accessed 17-Oct-2022

政府統計の総合窓口（e-Stat）.令和 2 年患者調査（厚生労働省）. Available from https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001166809&tclass2=000001166811&tclass3=000001166812&tclass4=000001166813&stat_infid=000032212009&tclass5val=0

政府統計の総合窓口（e-Stat）.令和 2 年患者調査（厚生労働省）. Available from https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001166809&tclass2=000001166811&tclass3=000001166812&tclass4=000001166814&stat_infid=000032212145&cycle_facet=tclass1&tclass5val=0

チサゲンレクルユーセル製品情報概要. Available from https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/kymriah/. Accessed 17-Oct-2022

中外製薬株式会社. ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）申請資料概要. Available from https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210322002/index.html

日本血液学会　造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版（2020）. Available from http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html.

リソカブタゲン マラルユーセル製品情報概要. Available from https://www.car-t.jp/breyanzi/products. Accessed 17-Oct-2022.