目次

要旨 10

1.　背景及び概観 18
1.1　生物薬剤学的特性と製剤組成 18
1.1.1　製剤情報 18
1.1.2　申請用法・用量及び投与経路 19
1.2　臨床薬理試験 19
1.2.1　概要 19
1.2.2　薬物相互作用 23
1.2.3　薬物動態／薬力学 23
1.3　分析法の要点 23
1.3.1　生体試料分析法 24
1.3.2　試験デザイン 27
1.3.3　用量選択 27
1.3.4　試験対象集団 29
1.3.5　薬物動態の解析方法 29
1.3.6　有効性評価項目及びバイオマーカーの評価方法及び解析方法 29
1.3.7　補正 QT 間隔（QTc）評価 30
1.3.8　統計解析手法 30
1.4　母集団薬物動態解析方法 31
1.4.1　内因性要因 31
1.4.2　外因性要因 31
1.5　曝露－反応解析方法 31
1.5.1　曝露－有効性解析 32
1.5.2　曝露－安全性解析 32
1.5.3　曝露量、サイトカイン、及びサイトカイン放出症候群の関係 32
1.6　免疫原性の解析 32
1.6.1　概要 32
1.6.2　免疫原性の解析方法 33

2.　個々の試験結果の要約 33
2.1　ヒト薬物動態試験 33
2.1.1　01 試験の用量漸増パート 33
2.1.2　01 試験の用量拡大パート 34
2.1.3　04 試験 37
2.2　ヒト薬力学試験 40
2.2.1　01 試験の用量漸増パート 40
2.2.2　01 試験の用量拡大パート 40

2.2.3 04 試験 44
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 46
3.1 薬物動態特性 46
3.1.1 反復投与時の薬物動態特性 46
3.1.2 吸収、分布、代謝及び排泄の特性 47
3.1.3 用量比例性及び時間依存性 49
3.2 母集団薬物動態解析 53
3.2.1 PK パラメーターの推定 55
3.2.2 共変量の影響 57
3.3 曝露－反応解析 63
3.3.1 有効性 63
3.3.2 安全性 75
3.4 心電図（QTc 間隔）に関する薬物動態／薬力学解析 85
3.4.1 01 試験 85
3.4.2 04 試験 87
4. 特別な試験 88
4.1 免疫原性 88
4.1.1 抗エプコリタマブ抗体の発現状況 88
4.1.2 ADA の影響 91
4.1.3 エプコリタマブに対する中和抗体 91
4.1.4 免疫原性の要約 91
4.2 薬物相互作用 92
5. 用量及び投与レジメンの設定根拠 92
5.1 プライミングドーズ及び中間ドーズ 93
5.2 フルドーズ 94
5.3 フルドーズ（48 mg の固定用量） 95
5.4 日本人被験者集団 95
5.5 特別な集団での用量調節 98
5.5.1 ベースラインの腎機能 98
5.5.2 ベースラインの肝機能 98
5.5.3 ベースラインの年齢 98
5.5.4 性別 99
5.5.5 人種 99
5.5.6 特別な集団での用量調節の要約 99
5.6 用量設定根拠の結論 100
6. 参考文献 100
7. 付録 101

表目次

Table 1　薬物動態の評価に使用した臨床試験（単剤療法）の一覧 21
Table 2　血漿中エプコリタマブ濃度分析法別の検体数 25
Table 3　ECLIA-139 法で分析した検体数及び被験者数 26
Table 4　Cycle 1 Day 22 のエプコリタマブの PK パラメーター （01 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団） 34
Table 5　Cycle 1 の Day 22 のエプコリタマブの PK パラメーター （04 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団） 38
Table 6　母集団薬物動態モデルに基づく PK パラメーターの幾何平均値（CV%） 49
Table 7　母集団薬物動態最終モデルによる用量比例性の評価 50
Table 8　母集団薬物動態最終モデルに基づく PK パラメーター 56
Table 9　母集団薬物動態最終モデルに基づくエプコリタマブの Cycle 1 AUC の要約-共変量別 58
Table 10　ORR のロジスティック回帰分析 （01 試験及び 04 試験） 66
Table 11　有害事象の概要－曝露量の三分位数別（01 試験及び 04 試験、用量漸増パート + 用量拡大パート、用量漸増パートの PK 評価可能被験者、全用量） 76
Table 12　有害事象の概要－曝露量の三分位数別 （01 試験、用量漸増パート + 用量拡大パート、用量漸増パートの PK 評価可能被験者、全用量） 77
Table 13　サイトカイン放出症候群の発現割合－曝露量の三分位数別 （01 試験及び 04 試験、LBCL 患者） 79
Table 14　サイトカイン放出症候群の発現割合－曝露量の三分位数別 （01 試験及び 04 試験、DLBCL 患者） 80
Table 15　QTcF のベースラインからの変化量と血漿中エプコリタマブ濃度との関係（推定）－線形混合効果モデル（01 試験及び 04 試験） 86
Table 16　ADA 評価結果（01 試験、48 mg 免疫原性解析対象集団） 89
Table 17　ADA 評価結果（04 試験、48 mg 免疫原性解析対象集団） 90
Table 18　日本人及び外国人被験者の Cycle 1 Day 22 でのエプコリタマブの PK パラメーター（01 試験及び 04 試験、用量漸増パート） 96
Table 19　日本人及び外国人被験者の Cycle 1 Day 22 でのエプコリタマブの PK パラメーター（幾何平均比及び 95% CI）（01 試験及び 04 試験、用量漸増パート） 96
Table 20　臨床薬理評価に使用した臨床試験の一覧 102
Table 21　臨床薬理評価に使用した臨床試験の薬物動態の結果 104

図目次

Figure 1　投与レジメン－エプコリタマブ 48 mg を投与された被験者（01 試験及び 04 試験） 28
Figure 2　平均血漿中エプコリタマブ濃度の推移（対数スケール）（01 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団） 34

Figure 3　平均血漿中エプコリタマブ濃度の推移（対数スケール）（01 試験、用量拡大パート aNHL コホート、PK 解析対象集団）.....35
Figure 4　平均血漿中エプコリタマブ濃度の推移（対数スケール）　（04 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団）.....38
Figure 5　DLBCL コホートの平均血漿中エプコリタマブ濃度の推移　（04 試験、用量拡大パート、PK 解析対象集団）.....39
Figure 6　B 細胞数のベースラインからの変化率（中央値）（01 試験、用量拡大パート、aNHL コホート、FAS）.....41
Figure 7　T 細胞数の推移（中央値）（01 試験、用量拡大パート、aNHL コホート、FAS）.....42
Figure 8　血漿中 IL-6 濃度の推移（中央値）　（01 試験、用量拡大パート、aNHL コホート、FAS）.....43
Figure 9　Cycle 1 の血漿中 IL-6 濃度の推移（04 試験、用量漸増パート、FAS）.....44
Figure 10　Cycle 1 の血漿中 IL-6 濃度（中央値）の推移（04 試験、用量拡大パート、DLBCL コホート、FAS）.....45
Figure 11　申請投与レジメン（0.16/0.8/48 mg）でのエプコリタマブ投与後の血漿中エプコリタマブ濃度の時間推移予測.....47
Figure 12　Week 4 での曝露量予測値とフルドーズの関連.....51
Figure 13　フルドーズ 1.5～60 mg のエプコリタマブを週 1 回投与時の Day 21 及び Day 84 の TMDD 飽和度及び Total clearance.....52
Figure 14　TMDD の薬物動態モデル.....55
Figure 15　エプコリタマブの Cycle 1 AUC を共変量別に比較した結果.....58
Figure 16　ORR に対する曝露－有効性解析　（01 試験及び 04 試験、フルドーズ全用量）.....64
Figure 17　ORR に対する曝露－有効性解析　（01 試験及び 04 試験、フルドーズ 48 mg）.....65
Figure 18　CR 率に対する曝露－有効性解析　（01 試験及び 04 試験、フルドーズ全用量）.....67
Figure 19　CR 率に対する曝露－有効性解析　（01 試験及び 04 試験、フルドーズ 48 mg）.....68
Figure 20　DOR の Kaplan-Meier プロット－曝露量別　（01 試験及び 04 試験、フルドーズ全用量）.....69
Figure 21　PFS の Kaplan-Meier プロット－曝露量別　（01 試験及び 04 試験、フルドーズ全用量）.....71
Figure 22　PFS の Kaplan-Meier プロット－曝露量別（01 試験及び 04 試験、フルドーズ 48 mg）.....72
Figure 23　OS の Kaplan-Meier プロット－曝露量別　（01 試験及び 04 試験、フルドーズ全用量）.....74
Figure 24　経時的なサイトカイン放出症候群（Grade 2 以上）の累積発現割合　（01 試験及び 04 試験、全被験者）.....78
Figure 25　エプコリタマブ投与後の IL-6 のピーク濃度－用量別　（01 試験、用量漸増パート）.....81
Figure 26　エプコリタマブ初回フルドーズ 48 mg 投与後 24 時間の血漿中 IL-6 濃度　－試験／パート別（01 試験及び 04 試験、全病型）.....82

Figure 27　エプコリタマブ初回フルドーズ 48 mg 投与後 24 時間の血漿中 IL-6 濃度 －試験／パート別（01 試験及び 04 試験、LBCL 患者）.....82
Figure 28　エプコリタマブ投与後の IL-6 のピーク濃度及びサイトカイン放出症候群（Grade 2 以上）の発現割合－投与別（01 試験、用量漸増パート）.....84
Figure 29　LBCL 患者での ΔQTcF と血漿中エプコリタマブ濃度との関連（01 試験、用量漸増パート及び用量拡大パート）.....86
Figure 30　DLBCL 患者での ΔQTcF と血漿中エプコリタマブ濃度との関連（01 試験、用量漸増パート及び用量拡大パート）.....87
Figure 31　日本人及び外国人被験者の Cycle 1 Day 22 での用量で補正した PK パラメーター（01 試験及び 04 試験、用量漸増パート）.....97

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
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
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
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from zero to infinity	0 時間から無限大時間までの薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the concentration-time curve from zero to the last measurable concentration	0 時間から最終定量可能時点までの薬物濃度－時間曲線下面積
BASE	baseline total target concentration	ベースラインの総標的分子濃度
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
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
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSR	clinical study report	総括報告書
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
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
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
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	-
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	fragment crystallizable	-
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
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
IFNγ	Interferon gamma	インターフェロンγ
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1

略語・略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
IL-2	Interleukin-2	インターロイキン-2
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
IRC	independent review committee	独立審査委員会
k_{int}	elimination rate constant of the drug-target complex	薬物－標的分子複合体の消失速度定数
K_{ss}	quasi-steady-state constant	QSS 定数
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
MABEL	minimal anticipated biological effect level	推定最小薬理作用量
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
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
PD	progressive disease	病勢進行
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
PR	partial response	部分奏効
QSS	quasi-steady-state	–
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	corrected QT interval by Fridericia's formula	Fridericia 法による補正 QT 間隔
RP2D	recommended phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
SD	standard deviation	標準偏差
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
SSC	Sponsor Safety Committee	治験依頼者安全性委員会
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高血中濃度到達時間
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
TTNT	time to next anti-lymphoma therapy	次の抗腫瘍療法までの期間

略語・略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
TTR	time to response	奏効までの期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限

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。

要旨

本概要では、再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（large B cell lymphoma、LBCL）［2 つ以上の全身抗腫瘍療法の前治療歴のあるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL）を含む］を有する成人患者に対するエプコリタマブ（GEN3013、DuoBody-CD3×CD20）単剤療法の使用を裏付ける薬物動態（pharmacokinetics、PK）、薬力学、免疫原性［抗薬物抗体（anti-drug antibody、ADA）］、母集団薬物動態解析、及び曝露－反応解析の結果を示す。エプコリタマブは、T 細胞抗原である CD3 及び B 細胞抗原である CD20 を標的とする二重特異性抗体であり、T 細胞を介して CD20 陽性細胞の細胞死を誘導する。

申請投与レジメンでは、1 Cycle を 28 日間とし、Cycle 1 の Day 1 にプライミングドーズ（0.16 mg）、Cycle 1 の Day 8 に中間ドーズ（0.8 mg）、Cycle 1 の Day 15 及び Day 22 にフルドーズ（48 mg）を投与し、その後は以下のスケジュールで 48 mg を投与する。

- Cycle 2～3：Day 1、Day 8、Day 15、及び Day 22（週 1 回）
- Cycle 4～9：Day 1 及び Day 15（2 週ごと）
- Cycle 10 以降［許容できない毒性又は病勢進行（progressive disease、PD）が認められるまで］：Day 1（4 週ごと）

GCT3013-01 試験（01 試験）の用量漸増パートで得られた安全性、有効性、PK、及び薬力学データ、並びに母集団薬物動態解析、PK/薬力学解析、曝露－有効性解析、及び曝露－安全性解析の結果に基づき、エプコリタマブの申請投与レジメンを決定した。

本概要では、エプコリタマブの申請投与レジメンの妥当性を裏付けるため、PK 及び薬力学の特性、母集団薬物動態モデルで解析した PK 及び薬力学に影響する要因、免疫原性、並びにエプコリタマブの曝露－反応関係の評価結果を示す。

試験デザインが類似する以下の 2 つの臨床試験から、DLBCL を含む再発又は難治性の LBCL に対するエプコリタマブ単剤療法の使用を裏付ける主なデータが得られている。いずれの試験も継続中であり、データカットオフ日［20■ 年 ■ 月 ■ 日（PK 及び免疫原性）、2022 年 1 月 31 日（PK 及び免疫原性以外）］時点のデータを示す。

- GCT3013-01 試験（01 試験）：国際共同（海外）、第 I/II 相試験［用量漸増パート及び用量拡大パート、用量拡大パートはアグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫（aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma、aNHL）（以下、aNHL コホートに該当する全患者を「LBCL 患者」と表記する）、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）、及びマントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma、MCL）コホートから構成される］
- GCT3013-04 試験（04 試験）：国内、第 I/II 相試験［用量漸増パート及び用量拡大パート、用量拡大パートは DLBCL 及び濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma、FL）コホートから構成される］

薬物動態

- 母集団薬物動態解析のデータセットに含まれた PK 解析対象 327 名（日本人被験者 60 名）のうち、212 名（日本人被験者 42 名）が LBCL 患者（このうち 178 名が DLBCL 患者）、97

名（日本人被験者 18 名）が iNHL 患者、18 名（日本人被験者 0 名）が MCL 患者であった。LBCL 患者と DLBCL 患者で PK の結果は同様であったため、本概要では LBCL 患者の結果を中心に示す。

- 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。
- 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（2.1 項）。
- 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。
- 代謝及び排泄：エプコリタマブ 48 mg（申請用量のフルドーズ）を皮下投与したとき、クリアランスの幾何平均値（CV%）は 0.441 L/日（27.8%）であった。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。
- 母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションから、各投与間隔（週 1 回、2 週ごと、又は 4 週ごと）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。
- TMDD 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。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よる CD20 受容体の減少に起因すると考えられる。

曝露－反応関係

Cycle 1 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 試験の LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）及び 04 試験の DLBCL 患者を対象とした解析結果を要約した。曝露－安全性解析では、01 試験及び 04 試験の全ての病型（LBCL、iNHL、MCL）及び病型別に要約した。曝露－反応解析方法の詳細を 1.4 項に示す。

- 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全奏効率（overall response rate、ORR）及び完全奏効（complete response、CR）率の上昇並びに無増悪生存期間（progression-free survival、PFS）及び全生存期間（overall survival、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）。奏効期間（duration of response、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。

- 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［Grade 3 以上の有害事象、Grade 3 以上の好中球減少症、Grade 3 以上の感染症、注射部位反応、重篤な有害事象、投与遅延／投与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）を含む］の発現割合の増加は認められなかった。また、相対用量強度は、エプコリタマブの曝露量及び投与期間（Cycle 1～3、Cycle 4～9、及び Cycle 10 以降）に関わらず、約 95%以上であった。

免疫原性

- 全体として、エプコリタマブの免疫原性のリスクは低かった。01 試験（用量漸増パート + 用量拡大パート）では、LBCL 群（158 名）のうちエプコリタマブ投与開始後に ADA 陽性が認められた被験者は 4 名（2.5%）のみであり、4 名ともに低力価であった［3（全ての希釈倍率を考慮して 1:640）以下］。これら 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 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。
- 04 試験（用量漸増パート + 用量拡大パート）では、LBCL 群（40 名）のうちエプコリタマブ投与開始後に ADA 陽性であった被験者は 1 名（2.5%）であり、力価は 1 未満であった。本被験者は、Cycle 6 の Day 15 に ADA 陽性（一過性）であり他の評価時点ではいずれも ADA 陰性であった。
- ADA の発現割合は日本人被験者と外国人被験者で同程度であり、いずれも低かった。
- 共変量解析の結果、エプコリタマブの曝露量は ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で同程度であり、免疫原性はエプコリタマブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- ADA 陽性となった被験者数は限られていたが、エプコリタマブの安全性、及び有効性に対する ADA の影響は示唆されなかった。

薬力学

- ベースラインで B 細胞が検出可能であった被験者では、エプコリタマブの初回フルドーズ（48 mg）投与後に B 細胞が減少し、この効果は投与を継続している間持続した。
- エプコリタマブのプライミングドーズ投与後 6～14 時間以内に T 細胞が一時的に減少したが、速やかにベースライン値に戻った。この一過性の減少は、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）。その後の投与により T 細胞の活性化と増殖が誘導され、エプコリタマブの作用機序が確認された。

- エプコリタマブの皮下投与後、特定のサイトカイン［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）、インターロイキン-6（Interleukin-6、IL-6）、及びインターロイキン-10（Interleukin-10、IL-10）、］の循環血中濃度が一時的に僅かに上昇した。大部分がフルドーズ（48 mg）での初回投与後に認められ、投与後 1～4 日で最高血中濃度を示したが、次のフルドーズ投与までにベースライン値に戻った。

薬物相互作用

- エプコリタマブの薬物相互作用試験は実施されていない。
- 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）。
- エプコリタマブ投与は一過性かつ僅かに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）酵素活性を抑制する可能性が潜在的にある。01 試験の用量拡大パートの aNHL コホートの LBCL 患者では、Cycle 1 の Day 16（Cycle 1 の Day 15 の初回のフルドーズ 48 mg 投与後）の IL-6 のピーク濃度の中央値は 21.5 pg/mL であった。
- 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回復後 2 週間以内に狭い治療指数（narrow therapeutic index、NTI）の CYP 酵素の基質薬を併用投与された被験者 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。エプコリタマブによる治療を開始するにあたり、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。
- エプコリタマブの薬物相互作用のリスクは低いと考えられた。

補正 QT 間隔（QTc）の評価

- 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。
- Fridericia 法による補正 QT 間隔（corrected QT interval by Fridericia's formula、QTcF）データ及び PK／薬力学解析結果から、QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）に対するエプコリタマブの影響は認められなかった。申請投与レジメンの週 1 回投与時の予測 C_{max}（算術平均値 11.7 μg/mL）での QTcF 延長は 0.76 msec であり、95% 信頼区間（confidence interval、CI）の上限は 3.40 msec と予測された。
- 利用可能なデータから、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 に直接影響を及ぼす生物学的機序を有していないこと、並びに臨床的な

安全性の所見でエプコリタマブが心臓の再分極に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったこと及び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（5.3.5.2-1 Section 12.4.3、5.3.5.2-3 Section 12.1.4.2）。

用量及び投与レジメンの設定根拠

再発又は難治性B細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin lymphoma、B-NHL）患者を対象として、プライミングドーズ（0.004～0.16 mg）、中間ドーズ（0.25～1.6 mg）、及びフルドーズ（0.0128～60 mg）の幅広い用量（0.004～60 mg）を検討した。

2つ以上の全身抗腫瘍療法の前治療歴を有する成人の再発又は難治性LBCL患者に申請投与レジメン（プライミングドーズ0.16 mg、中間ドーズ0.8 mg、フルドーズ48 mg）でエプコリタマブを単剤投与したときの安全性プロファイルは、適切な観察及びリスク軽減措置を講じることで管理可能であると考えられた（「2.7.4 臨床的安全性の概要」）。

01試験及び04試験の臨床的有効性データから、再発又は難治性のLBCL患者に申請投与レジメンでエプコリタマブを投与することで、臨床的に意味のある持続的で深い効果が得られることが示唆された（「2.7.3 臨床的有効性の概要」）。

プライミングドーズ及び中間ドーズの設定根拠

サイトカイン放出症候群のリスクを軽減するためにプライミングドーズ（0.16 mg）及び中間ドーズ（0.8 mg）を設定した。

- プライミングドーズ0.16 mg及び中間ドーズ0.8 mgを投与したときの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）の発現割合は、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同程度又は低く、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。
- 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。
- 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}）の影響は認められなかった。
- プライミングドーズ0.16 mg及び中間ドーズ0.8 mgを投与したときのIL-6のピーク濃度は、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を投与したときと比較して同程度又は低かった。
- 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同程度又は低かった。
- 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発現割合が低減することが示された。

フルドーズの設定根拠

- 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（5.3.5.2-1 Table 11-1）。
- エプコリタマブ単剤でフルドーズ 48 mg 投与したときの忍容性は良好であり、01 試験及び 04 試験の LBCL 患者で、投与中止に至った有害事象が発現した被験者は 15 名（7.2%）のみであった（[2.7.4-Table 19]）。
- 検討した曝露量の範囲で、曝露量の増加に伴い有害事象［重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、CTLS、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、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、Grade 3 以上の好中球減少症、Grade 3 以上の感染症、注射部位反応、投与遅延／投与休止に至った有害事象、及び投与中止に至った有害事象］の発現割合及び相対用量強度が増加する傾向は認められなかった。
- 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同程度又は低かった。
- 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）で統計学的に有意な曝露－有効性関係が認められた（$P<0.05$）。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。
- 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有効性が顕著に高くなることはないと考えられた。

フルドーズを 48 mg の固定用量とした設定根拠

他の抗体薬と同様に、体重は LBCL 患者でのエプコリタマブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼし、体重が重い患者で見かけのクリアランス及び分布容積が大きくなる。

- Cycle 1 の AUC は、体重 65 kg 以上 85 kg 未満の被験者と比較して体重 85 kg 以上の被験者で 10.6%低く、体重 65 kg 未満の被験者で 47.6%高かった。
- Lugano 基準に基づき独立審査委員会（independent review committee、IRC）が判定した ORR は、ベースラインの体重カテゴリー（65 kg 未満、65 kg 以上 85 kg 未満、85 kg 以上）間で

おおむね一貫しており、CI は試験対象集団全体の ORR の CI と重なりがあった（[2.7.3-3.3.1 項]）。

- 全体として、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与遅延／投与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 3 以上の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 の発現割合に体重の影響は認められなかった（[2.7.4-5.1.4 項]）。

日本人被験者集団

- 日本人被験者の曝露量は、外国人被験者の値の範囲内であった。
- 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た。体重による調整後、人種及び地域はエプコリタマブの曝露量に有意な影響を及ぼさなかった。
- 日本人被験者と外国人被験者との間で曝露量に僅かな差が認められたが、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。
- 日本人患者で用量調節は不要であると考えられる。

特別な集団での投与

- エプコリタマブの PK に、年齢（20～89 歳）、性別、人種（白人、アジア人、及びその他）、軽度又は中等度腎機能障害［クレアチニンクリアランス（creatinine clearance、CrCL）：30 mL/min 以上 90 mL/min 未満］、及び軽度肝機能障害［総ビリルビンが基準値上限（upper limit of normal、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］による臨床的に重要な影響は認められなかった。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）1 名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。重度腎機能障害又は末期腎疾患（CrCL：30 mL/min 未満）、並びに中等度又は重度肝機能障害（AST に関わらず総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超）がエプコリタマブの PK に及ぼす影響は検討していない。これらの要因に対して用量調節は不要と考えられる。
- エプコリタマブの曝露量は、ベースラインの疾患特性［Ann Arbor 分類、前治療レジメン数、直近の抗 CD20 療法からエプコリタマブ初回投与までの期間、キメラ抗原受容体 T 細胞（chimeric antigen receptor T-cell、CAR-T）療法による前治療歴、直近の抗 CD20 抗体含有療法歴、リンパ腫の病型、及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status］による部分集団間でおおむね同程度であった。同様に、ベースラインの疾患の重症度はエプコリタマブの PK に影響を及ぼさなかった。

用量設定根拠の結論

以上の解析結果から、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、再発又は難治性の LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）で 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、LBCL 患者に対してフルドーズ 48 mg が適切であり 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ことによって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著しい改善はないと考えられた。さらに、フルドーズを 48 mg 超に増量しても、有効性が顕著に高くなることはないと考えられた。再発又は難治性の LBCL 患者で 48 mg の用量はベネフィット・リスクバランスが適切である。特別な患者集団での用量調節は不要であると考えられた。

1.　背景及び概観

本概要では、2 つ以上の全身抗腫瘍療法の前治療歴のある再発又は難治性の LBCL（DLBCL を含む）を有する成人患者に対するエプコリタマブ単剤療法の使用を裏付ける現時点で利用可能な PK、薬力学、及び免疫原性のデータの包括的な解析結果を示す。

国際共同（海外）、第 I/II 相、01 試験［用量漸増パート、並びに aNHL（LBCL 患者）、iNHL、及び MCL コホートを含む用量拡大パート］及び国内、第 I/II 相、04 試験（用量漸増パート、並びに DLBCL 及び FL コホートを含む用量拡大パート）の試験デザインが類似する 2 つの臨床試験から、DLBCL を含む LBCL に対するエプコリタマブ単剤療法の使用を裏付ける主なデータが得られている。いずれの試験も継続中であり、データカットオフ日［20■年■月■日（PK 及び免疫原性）、2022 年 1 月 31 日（PK 及び免疫原性以外）］時点のデータを示す。

悪性リンパ腫は、リンパ組織由来細胞の悪性転化を特徴とする疾患である。リンパ腫はホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma、NHL）に分類される。悪性リンパ腫の大部分（90%超）は B 細胞由来であり、T 細胞由来は 10%未満、ナチュラルキラー細胞由来は稀である。悪性リンパ腫の予後は種類と病期に依存する。治療選択肢は増えているものの、多くのリンパ腫患者で現在選択可能な治療法に対して難治性を示す疾患が発症し、死亡に至る場合がある。

B 細胞リンパ腫の治療法は主に化学療法であり、多くは併用療法である。しかし、標準治療に対して難治性の B 細胞リンパ腫を有する患者では有効な新規治療法へのニーズが存在する。免疫療法のうち特に T 細胞リダイレクト療法は、B 細胞リンパ腫の治療薬として有効性が示されている。

エプコリタマブは、エフェクター細胞である T 細胞を介して CD20 陽性の B 細胞及び腫瘍細胞の細胞死を誘導する。この作用機序は、化学療法の作用機序や fragment crystallizable（Fc）領域のエフェクター機能による細胞傷害（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、プログラム細胞死など）を誘導する従来の抗 CD20 モノクローナル抗体（monoclonal antibody、mAb）の作用機序とは異なる。エプコリタマブなどの二重特異性抗体は、主にタンパク質分解によって低分子ペプチド又はアミノ酸に分解され、腎臓から排泄されるか、タンパク質合成に再利用される（Mascelli et al, 2007、Tabrizi et al, 2006）。

1.1　生物薬剤学的特性と製剤組成

エプコリタマブは Genmab 社独自の DuoBody 技術を用いて生成された二重特異性抗体であり、T 細胞抗原 CD3 及び B 細胞抗原 CD20 を標的とする。エプコリタマブは、T 細胞を介して CD20 陽性細胞の細胞死を強力に誘導する。

PK 及び免疫原性の解析を裏付ける生物薬剤学的特性、製剤組成、及び分析法を「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」に要約する。

1.1.1　製剤情報

製品コード／名称：GEN3013、DuoBody-CD3×CD20
INN：エプコリタマブ

薬理学的分類：免疫グロブリン G1（immunoglobulin G1、IgG1）サブクラスの構造を有する治療用 mAb
物理的特性：エプコリタマブは、IgG1 構造とヒト IgG1 に特徴的な生化学的特性を有する二重特異性抗体である。エプコリタマブの質量は約 149 kDa であり、等電点は約 8.9 である。抗体であるエプコリタマブのグリコシル化プロファイルには、様々な程度の末端ガラクトース残基を有するコアフコシル N-結合型二分岐糖鎖が主に含まれる。
製剤組成：エプコリタマブ製剤は無色澄明～淡黄色の無菌溶液であり、皮下注射用製剤として 4 mg 製剤（5 mg/mL）及び 48 mg 製剤（60 mg/mL）が市販される予定である。エプコリタマブ製剤には緩衝剤と等張化剤が含まれる。添加剤はいずれも皮下投与用製剤に適していることが知られている医薬品添加剤である。また、各添加剤の含有量は、FDA の不活性成分データベース及び日本医薬品添加物協会の医薬品添加物事典に登録されている濃度を大幅に下回っている。全ての用量の製剤組成を「3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product」に示す。
　エプコリタマブ製剤の希釈には市販の生理食塩液（0.9% NaCl）が使用可能である。
抗体の由来：エプコリタマブは、コントロール下で antigen-binding fragment（Fab）アームを交換することで、3005a（抗 CD3 抗体）及び 3001d（抗 CD20 抗体）の 2 種類の抗体（中間体）から生成される。いずれの抗体も、標準的な浮遊細胞培養法と精製技術を用いて、チャイニーズハムスター卵巣細胞株より産生される。

1.1.2　申請用法・用量及び投与経路

　エプコリタマブは 28 日間の投与サイクルで皮下投与される。Cycle 1 の Day 1 にプライミングドーズ（0.16 mg）、Cycle 1 の Day 8 に中間ドーズ（0.8 mg）、Cycle 1 の Day 15 及び Day 22 にフルドーズ（48 mg）を投与し、その後は以下のスケジュールで 48 mg を投与する。

- Cycle 2～3：Day 1、Day 8、Day 15、及び Day 22（週 1 回）
- Cycle 4～9：Day 1 及び Day 15（2 週ごと）
- Cycle 10 以降（許容できない毒性又は PD が認められるまで）：Day 1（4 週ごと）

1.2　臨床薬理試験

1.2.1　概要

　本概要では、類似したデザインの 2 つの臨床試験（01 試験及び 04 試験）のデータを示す。いずれの試験も継続中であり、データカットオフ日［20■年■月■日（PK 及び免疫原性）、2022 年 1 月 31 日（PK 及び免疫原性以外）］時点のデータを示す。
　01 試験は、再発性、進行性、又は難治性の B 細胞性リンパ腫を有する成人患者を対象とした初回ヒト投与、非盲検、第 I/II 相海外試験であり、本申請時点で継続中である。なお、規制当局の助言に基づき、治験実施計画書を改訂して、プライミングドーズ及び中間ドーズの投与レジメンを追加で検討するための用量最適化パートを設定する予定である。01 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。用量拡大パートでは、3 つの疾患コホート［aNHL（LBCL 患者）、iNHL、及び MCL］でエプコリタマブ単剤投与を検討している。用量漸増パートでは最大耐量（maximum tolerated dose、MTD）及び第 II 相試験推奨用量（recommended phase

2 dose、RP2D）を決定すること、用量拡大パートでは RP2D でのエプコリタマブの有効性及び安全性を評価することを目的とした。いずれのパートでも、エプコリタマブの PK 及び免疫原性の評価は副次目的である。

01 試験のいずれのパートでも、28 日間の投与サイクルでエプコリタマブを皮下投与した。用量漸増パートでは、Cycle 1 及び 2 では週 1 回、Cycle 3～6 では 2 週ごと、Cycle 7 以降は 4 週ごとにエプコリタマブを投与し、許容できない毒性又は PD が認められるまで、若しくは同意撤回まで投与を継続した。用量拡大パートでは、1.1.2 項に詳述する RP2D でエプコリタマブを投与し、PD が認められるまで、又は投与中止まで、エプコリタマブの投与を継続した。本申請時点で、用量拡大パートの aNHL コホートへの被験者の組入れは完了しており、iNHL 及び MCL コホートへの組入れは継続中である。

04 試験は、再発又は難治性 B-NHL を有する日本人患者を対象とした非盲検、第 I/II 相国内試験であり、本申請時点で継続中である。04 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。用量拡大パートは更に単剤療法パート及び併用療法パートから構成される。用量漸増パートでは、エプコリタマブのフルドーズ 24 mg 及び 48 mg を評価した。用量拡大パートでは、1.1.2 項に詳述した RP2D でエプコリタマブを投与し、PD 又は投与中止が認められるまで投与を継続した。本申請では用量漸増パート及び用量拡大パート（単剤療法パート）の DLBCL コホートでの主要解析結果、並びに FL コホートでの安全性及び PK 解析結果を示す。04 試験の用量漸増パート及び用量拡大パート（単剤療法パート）への組入れは完了しており、最後の被験者の最初の投与から 6 ヵ月以上追跡調査した。

試験の概要を Table 1 に示す。

01 試験及び 04 試験のデータを併合して母集団薬物動態解析を実施した（3.2 項）。エプコリタマブが投与された 01 試験の被験者 367 名及び 04 試験の日本人被験者 66 名のうち、申請用量のフルドーズ（48 mg）を投与された 300 名を含む 327 名（日本人被験者：60 名）を母集団薬物動態解析のデータセットに含まれた PK 解析対象とした（5.3.3.5-2 Section 5.1）。

試験の概要（臨床薬理評価項目を含む）を Table 20 に示す。各試験の詳細を 2 項、総括報告書（clinical study report、CSR）（5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.4-1、5.3.5.4-3、5.3.5.2-3、5.3.5.4-2）、「5.2 臨床試験一覧表」、及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

Table 1　薬物動態の評価に使用した臨床試験（単剤療法）の一覧

試験番号 開発相	対象集団	用法・用量	PK 評価用検体採取スケジュール	エプコリタマブ投与被験者 PK 解析対象集団
GCT3013-01 （海外） I/II	抗 CD20 mAb による治療（化学療法との併用を含む）を受けた後に再発性、進行性、若しくは難治性が認められた、又は自家幹細胞レスキューを受けた後に再発が認められた B 細胞性リンパ腫成人患者	用量漸増パート： • プライミングドーズ：0.004、0.0128、0.04、0.08、0.12、0.16 mg • 中間ドーズ：0.25、0.5、0.8、1.6 mg • フルドーズ：0.0128、0.04、0.12、0.38、0.76、1.5、3、6、12、24、48、60 mg	Cycle 1（投与 1 回目、2 回目）： 投与前、投与後 1 時間、6 時間、1 日、2 日、及び 3 日 Cycle 1（投与 3 回目、4 回目）： 投与前、投与後 1 時間、6 時間、1 日、及び 2 日 Cycle 2（投与 1 回目～4 回目）： 投与前 Cycle 2（投与 1 回目、2 回目）： 投与後 4 日 Cycle 3～6（投与 1 回目、3 回目）： 投与前 Cycle 7 以降（投与 1 回目）： 投与前	エプコリタマブ投与被験者：68 名 PK 解析対象集団：35 名
		用量拡大パート： • 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	Cycle 1（投与 1 回目、2 回目、4 回目）： 投与前 Cycle 1（投与 3 回目）： 投与前、投与後 1 時間、及び 1 日 Cycle 2～3（投与 1 回目～3 回目）： 投与前及び投与後 1 時間 Cycle 4～9（投与 1 回目、3 回目）： 投与前及び投与後 1 時間 Cycle 10 以降（投与 1 回目）： 投与前及び投与後 1 時間	エプコリタマブ投与被験者：299 名（aNHL コホート：157 名、iNHL コホート：105 名、MCL コホート：37 名） PK 解析対象集団： aNHL（DLBCL 患者含む）コホート：145 名、iNHL コホート：71 名、MCL コホート：16 名
GCT3013-04 （日本） I/II	2 つ以上の全身抗腫瘍療法の前治療歴を有する再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫日本人成人患者	用量漸増パート： • 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、48 mg	Cycle 1（投与 1 回目）： 投与前 Cycle 1（投与 2 回目、3 回目）： 投与前、投与後 1 時間、2 日、3 日、及び 4 日	エプコリタマブ投与被験者：9 名 PK 解析対象集団：9 名

試験番号 開発相	対象集団	用法・用量	PK 評価用検体採取スケジュール	エプコリタマブ投与被験者 PK 解析対象集団
			Cycle 1（投与 4 回目）： 投与前、投与後 1 時間、6 時間、2 日、及び 5 日 Cycle 2～3（投与 1～4 回目）： 投与前 Cycle 4～9（投与 1 回目、3 回目）： 投与前 Cycle 10 以降（投与 1 回目）： 投与前	
		用量拡大パート： • 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	Cycle 1（投与 1 回目）： 投与前 Cycle 1（投与 2～4 回目）： 投与前、投与後 1 時間 Cycle 2～3（投与 1～4 回目）： 投与前 Cycle 4～9（投与 1 回目、3 回目）： 投与前 Cycle 10 以降（投与 1 回目）： 投与前	エプコリタマブ投与被験者：57 名（DLBCL コホート：36 名、FL コホート：21 名） PK 解析対象集団： DLBCL コホート：33 名、 FL コホート：15 名

a. PK evaluable as defined in trial statistical analysis plan and CSR

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted] for pharmacokinetics and immunogenicity data and 31 Jan 2022 for other data

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1.1, 5.3.5.2-2 Table 14.1.1.1.1, 5.3.5.4-1 Table 14.1.1.1.1, 5.3.5.4-3 Table 14.1.1.1.1, 5.3.5.2-3 Table 14.1.1.1.a, Table 14.1.1.1.b, 5.3.5.4-2 Table 14.1.1.1.1.b, Table 14.1.1.1.1.c, 5.3.3.5-2 Table 1

1.2.2　薬物相互作用

薬物間相互作用を検討する臨床試験は実施されていない。エプコリタマブは IgG1 の構造及び生化学的特性を有する二重特異性抗体であり、他の内因性免疫グロブリン G（immunoglobulin G、IgG）と同様に異化作用によって生体内で代謝され（低分子ペプチド又はアミノ酸に分解される）、消失すると考えられる（Tabrizi et al, 2006、Mascelli et al, 2007）。したがって、腎排泄及び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。そのため、腎機能、肝機能、及び薬物代謝酵素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。

エプコリタマブ投与によって CYP 酵素を抑制するサイトカインが一時的かつ僅かに放出される可能性があるが、利用可能なデータに基づく探索的な評価から、薬物相互作用のリスクは低いと考えられた（詳細については 4.2 項参照）。

1.2.3　薬物動態／薬力学

エプコリタマブは、標的細胞表面の CD20 と T 細胞表面の CD3 に同時に結合し、T 細胞を活性化及び増殖させ、T 細胞を介した CD20 陽性細胞の細胞死を誘導する。治療への反応を予測するためのバイオマーカー候補、並びにエプコリタマブの生物活性及び作用機序を確認するための薬力学バイオマーカーを評価した。バイオマーカーの評価では、安全性又は薬力学のバイオマーカー候補として、循環血中のサイトカイン濃度、B 細胞及び T 細胞数の絶対数、並びに T 細胞の活性化状態を評価した。

1.3　分析法の要点

臨床薬理試験は実施されなかった。B-NHL 患者［aNHL（LBCL）患者、iNHL 患者、及び MCL 患者を含む］を対象とした臨床試験で臨床薬理（PK、免疫原性、及び薬力学）を評価するための検体を採取した。そのため、検体採取時点は、臨床的な実施可能性によって制限された。

ノンコンパートメント解析による PK パラメーターの推定に使用した 01 試験のデータには以下の制限があった。

- エプコリタマブの 2 回目の 48 mg フルドーズ投与後［4 回目（Cycle 1 の Day 22）のエプコリタマブ投与後から 5 回目の投与までの 1 週間］の濃度－時間プロファイルを解析した（検体採取スケジュール：Table 1 参照）。01 試験の用量漸増パートで、3 mg 未満のプライミングドーズ、中間ドーズ、及びフルドーズ投与時の PK 評価用検体は異なる方法で分析されたため、本概要には含めていない（1.3.1.1 項参照）。
- 定常状態（又はそれ以降の投与 Cycle）では、累積係数を算出するための頻回な採血を実施しなかった。
- 用量漸増パートの各用量コホートの被験者数は少なかった（3～12 名）（Table 4）。
- 用量拡大パートでは、3 つのコホート［aNHL（LBCL）コホート、iNHL コホート、及び MCL コホート］全てで、エプコリタマブ投与期間中にスパースな採血を実施した（Table 1）。したがって、ノンコンパートメント解析でこれらのコホートの PK パラメーターを算出しなかった。

04 試験は 01 試験で RP2D が一度決定された後に開始され、2 用量のフルドーズ（24 及び 48 mg）のみを評価した。本概要では、ノンコンパートメント解析を用いて算出した 24 及び 48 mg の PK パラメーターを示す。これらの PK パラメーターは 01 試験で得られた PK パラメーターと同様であった。他の PK データは、04 試験の CSR（5.3.5.2-3、5.3.5.4-2）に示す。

01 試験及び 04 試験の併合データに基づく母集団薬物動態解析で、エプコリタマブを皮下投与したときの PK の記述、並びに内因性要因（体重、年齢、性別、人種、腎機能障害、肝機能障害など）及び外因性要因［地域、Ann Arbor 分類、リンパ腫の病型、前治療レジメン数、CAR-T 療法による前治療歴、自家造血幹細胞移植（autologous stem cell transplantation、ASCT）療法歴、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、ADA（陽性／陰性及び力価）］がエプコリタマブの PK に及ぼす影響を評価し、申請投与レジメンでの特徴的なパラメーターを推定した（5.3.3.5-2）。モデルベースのアプローチは、多くの被験者からスパースサンプリングのみで実施したときに選択される。したがって、限定的な頻回採血の検体による各試験内の評価と比較して、母集団薬物動態解析は試験を通して得られた全ての PK データを用いて評価するより頑健な解析方法であると考えられた。

01 試験（5.3.5.2-1 Section 11.4、5.3.5.2-2 Section 11.2.6）及び 04 試験で、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した後に抗エプコリタマブ抗体が発現した被験者数は極めて少なかった。ADA 分析には、100 ng/mL の ADA を検出できる感度が必要であり（Food and Drug Administration, 2019）、01 試験及び 04 試験で使用したバリデーションされた 2 種類の ADA 分析法はいずれも必要な感度を満たした（[2.7.1-1.3 項]）。01 試験で使用したエプコリタマブに対する ADA 分析法では検体中のエプコリタマブ濃度が約 50.0 µg/mL を超えた場合に（[2.7.1-1.4.1.1 項]、5.3.1.4-3）、04 試験で使用したエプコリタマブに対する ADA 分析法では検体中のエプコリタマブ濃度が約 62.5 µg/mL を超えた場合に（5.3.1.4-14）、100 ng/mL 以下の ADA を検出できない可能性があった。しかし、エプコリタマブ濃度が 50.0 µg/mL を超えた免疫原性評価用検体はなかったため、これらの ADA 分析法による測定結果は正確であった。01 試験及び 04 試験で異なる分析法で抗エプコリタマブ抗体を測定したが、エプコリタマブの免疫原性の評価結果は一貫していた。

1.3.1　生体試料分析法

1.3.1.1　薬物動態

エプコリタマブの PK 評価用検体を分析するため、電気化学発光免疫測定法（electrochemiluminescence immunoassay、ECLIA）-139 法を開発してバリデーションした。01 試験及び 04 試験の PK 評価用検体の大部分（88.7%）を ECLIA-139 法で分析した。これらの検体には、01 試験の用量拡大パート［aNHL（LBCL）（ピボタルコホート）、iNHL、及び MCL コホート］、及び 04 試験から得られた全ての検体、並びに 01 試験の用量漸増パートでフルドーズ 3 mg 以上の用量コホートから得られたほとんどの検体が含まれた（[2.7.1-1.3 項]、[2.7.1-Table 3]）。ECLIA-139 法の定量下限は 10 µg/L（0.010 µg/mL）であった。

また、01 試験の用量漸増パートから得られたエプコリタマブ濃度が低いと予想される検体を分析するため（3 mg 未満のプライミングドーズ、中間ドーズ、及びフルドーズ投与後の検体）、1 分子カウント免疫アッセイ（single molecule counting immunoassay、SMCIA）-139 法を開発してバリデーションした。SMCIA-139 法と ECLIA-139 法のクロスバリデーションの結果、両分析法の重複した分析濃度範囲（約 30.0～100 ng/mL）で一貫した結果が得られなかった（[2.7.1-1.3.3 項]）。

したがって、ECLIA-139 法を主な PK の分析法とし、ECLIA-139 法で分析した PK データに基づく結果のみを本概要及び 01 試験の用量漸増パートの CSR に含めた。曝露－反応解析で低用量のエプコリタマブを投与したときの血漿中エプコリタマブ濃度を母集団薬物動態モデルで推定した。ECLIA-139 法と SMCIA-139 法で測定した両方の PK データを含めた母集団薬物動態最終モデルの感度分析を実施した結果、母集団予測値はほぼ一致しており、SMCIA-139 法で測定した PK データ（全 PK データの 11.3%）を除外しても、ほとんど影響がないことが確認された（5.3.3.5-2 Section 5.2.4）。

各分析法を用いて測定した検体数を Table 2 に示す。

本概要には、安定性基準範囲内に分析した検体の結果のみを含めた。ECLIA-139 法で分析した検体のうち、安定性基準内の被験者数及び基準外の被験者数を Table 3 に示す。ECLIA-139 法で分析された 8551 検体のうち 8159 検体（95.4%）が安定性基準範囲内に分析された。

Table 2　血漿中エプコリタマブ濃度分析法別の検体数

Full Dose Cohort	Number of Samples		Percent of Samples	
	SMCIA-139	ECLIA-139	SMCIA-139	ECLIA-139
GCT3013-01 Escalation				
0.0128 mg	15		100.0	0.0
0.04 mg	38		100.0	0.0
0.12 mg	160		100.0	0.0
0.38 mg	33		100.0	0.0
0.76 mg	203	17	92.3	7.7
1.5 mg	121	6	95.3	4.7
3 mg	122	176	40.9	59.1
6 mg	126	175	41.9	58.1
12 mg	112	238	32.0	68.0
24 mg	97	327	22.9	77.1
48 mg	60	365	14.1	85.9
60 mg		157	0.0	100.0
GCT3013-01 Expansion				
48 mg		5806	0.0	100.0
GCT3013-04				
24 mg		106	0.0	100.0
48 mg		1178	0.0	100.0
Total	1087	8551	11.3	88.7

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Source: 5.3.3.5-2 Table 16

Table 3　ECLIA-139 法で分析した検体数及び被験者数

Full Dose Cohort	Number of Samples Analyzed by ECLIA-139			Number of Patients				
	Total	Outside Stability Window		Total dosed	Evaluable for Population PK		Evaluable for NCA	
		Number	Percent		Number	Percent	Number	Percent
GCT3013-01 Escalation								
0.0128 mg	0	0	0	1	0	0	0	0
0.04 mg	0	0	0	2	0	0	0	0
0.12 mg	0	0	0	5	0	0	0	0
0.38 mg	0	0	0	1	0	0	0	0
0.76 mg	17	17	100	7	0	0	0	0
1.5 mg	6	6	100	5	0	0	0	0
3 mg	176	132	75	6	2	33.3	0	0
6 mg	175	103	58.9	9	4	44.4	0	0
12 mg	238	60	25.2	7	5	71.4	0	0
24 mg	327	42	12.8	10	10	100	3	30
48 mg	365	29	7.9	12	11	91.7	7	58.3
60 mg	157	3	1.9	3	3	100	3	100
GCT3013-01 Expansion								
48 mg	5806	0	0	250	232	92.8	0 [a]	0 [a]
GCT3013-04								
24 mg	106	0	0	3	3	100	3	100
48 mg	1178	0	0	59	57	96.6	6/6 [b] (6/59)[c]	100 [b] (10.2[c])
Total	8551	392	4.6	380	327	86.1	40	5.8

Abbreviations: NCA = noncompartmental analysis.

Note: All samples, including those outside stability windows, are included in this summary table. Duplicate samples with the same date, time, and concentration values were not included in the data set and the summary table.

a. Subjects enrolled in GCT3013-01 Expansion Part are not NCA-evaluable due to sparse PK sampling.

b. All subjects 6/6 (100%) enrolled in GCT3013-04 Escalation Part 48 mg cohort are NCA evaluable.

c. Subjects enrolled in GCT3013-04 Expansion Part are not NCA evaluable due to sparse PK sampling. Overall, 6/59 (10.2%) subjects enrolled in GCT3013-04 Expansion + Escalation at 48 mg are NCA evaluable.

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Source: 5.3.3.5-2 Table 17, 5.3.5.2-1 Table 14.2.8; 5.3.5.2-3 Table 14.2.2.2.a.

1.3.1.2　免疫原性

01 試験では、採取したヒト血漿検体中の抗エプコリタマブ抗体を評価するため、スクリーニング検査、確認検査、及び力価測定からなるバリデーションされた段階的検査法を用いた。現行の規制要件に従って感度及び low positive control（LPC）濃度を検証するため、パーシャルバリデーションを実施した。

力価の最大値は 3（全ての希釈倍率を考慮して 1:640、すなわち、最小希釈倍率 1:80 から開始する 2 倍希釈系列の 3 段階目）であった。

04 試験では、採取したヒト血清検体中の抗エプコリタマブ抗体を評価するため、スクリーニング検査、確認検査、及びエプコリタマブの抗原結合部位別の力価測定からなるバリデーションされた段階的検査法を用いた。

現時点では中和抗体を評価していない。

1.3.1.3　薬力学

エプコリタマブ初回投与後の T 細胞活性化がサイトカイン放出症候群の原因となるサイトカイン放出を誘導する可能性があるため、サイトカイン濃度を注意深くモニタリングした。配列ベースのリガンド結合アッセイにより血漿検体中のインターロイキン-2（Interleukin-2、IL-2）、IL-6、IL-10、IFNγ、及び TNF-α などのサイトカイン濃度を測定した。新鮮全血中の B 細胞及び T 細胞の絶対数をフローサイトメトリーで測定し、エプコリタマブ投与に関連する変化をモニタリングした。これらの評価を中央検査機関で実施した。

1.3.2　試験デザイン

健康被験者を対象とした、臨床薬理試験は実施されなかった。再発性、進行性、又は難治性の B 細胞性リンパ腫患者を対象とした臨床試験で臨床薬理（PK、免疫原性、及び薬力学）を評価するための検体を採取し、臨床薬理評価及び解析を実施した。評価結果を 2 項で考察する。

1.3.3　用量選択

1.3.3.1　01 試験

01 試験の用量漸増パートは、外部のデータモニタリング委員会（Data Monitoring Committee、DMC）による利用可能な全てのデータ（臨床、安全性、PK、及びサイトカインの測定データなど）の慎重なモニタリング及び用量制限毒性（dose limiting toxicity、DLT）を含む新たな安全性データの評価、並びに治験依頼者安全性委員会（Sponsor Safety Committee、SSC）からの提言に基づいて、増量を検討するデザインであった。非臨床試験データ「2.6.4 薬物動態試験の概要文」から特定された推定最小薬理作用量（minimal anticipated biological effect level、MABEL）に基づいて 01 試験のエプコリタマブ初回ヒト投与量（0.004 mg）を決定した。

用量漸増パートでは、1 Cycle を 28 日間として、最初の 2 Cycle ではエプコリタマブを週 1 回（Day 1、8、15、及び 22）投与し、次の 4 Cycle では、投与間隔を 2 週間に 1 回（Day 1 及び 15）に延長した。その後は許容できない毒性又は PD が認められるまで、若しくは同意撤回まで 4 週間に 1 回投与した。1 つの投与レジメン（プライミングドーズ／中間ドーズ／フルドーズ）で安全性が確認された後、この投与レジメンをコホートでさらに並行評価するとともにプライミングドーズを漸増した。これをプライミングドーズ漸増の中止基準に基づき、新たなプライミングドーズが安全であるとみなされるまで継続した。中止基準では、並行評価したコホートで Grade 2 のサイトカイン放出症候群が 6 名中 2 名以上に認められた場合、又は Grade 3 若しくは Grade 4 のサイトカイン放出症候群が認められた場合（Lee et al, 2019）、プライミングドーズの漸増を中止することとした。DMC 及び SSC の提言に従って、この基準に基づき安全であるとみな

されたプライミングドーズを増量し（最大 2 倍まで）、次に検討するフルドーズレベルのコホートで投与可能とした。この手順によって、より妥当な、副腎皮質ステロイドの前投薬を伴う最初のプライミングドーズを確立し、継続的に漸増するフルドーズとの用量の差を補った。

中間ドーズ及びフルドーズも同様の方法で評価した（5.3.5.2-1 Section 9.1）。

再発又は難治性の B-NHL 患者で 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）］の用量を評価した。用量決定解析対象集団の 29 名で、検討したいずれの用量（0.0128～60 mg）でも DLT が認められず、MTD は特定されなかった（5.3.5.2-1 Section 9.1, Section 12.1）。

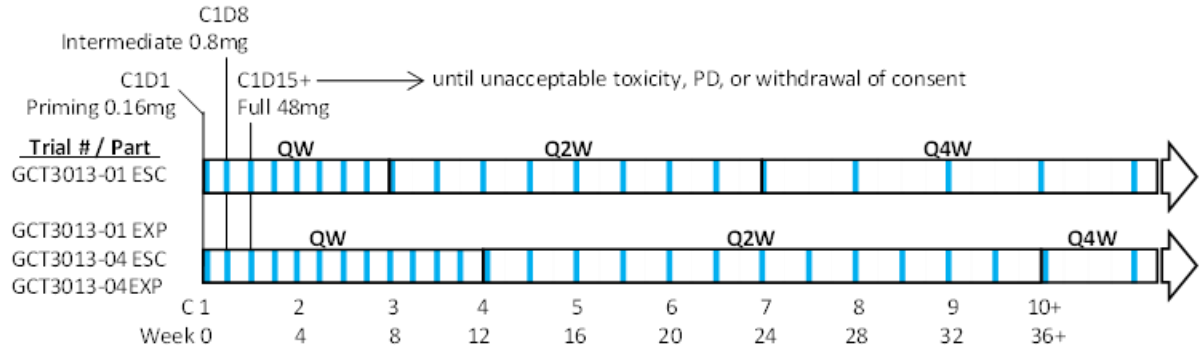
RP2D を裏付けるため、用量漸増パートから得た安全性、有効性、PK、及び薬力学のデータに基づく予備的な母集団薬物動態解析、PK/薬力学解析、曝露－反応解析、及び曝露－有害事象解析を実施した（5.3.5.2-1 Section 12.1）。

コホート 1～11 の投与間でデータを評価した結果、フルドーズ 6 mg 以上では、申請投与レジメンである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）で、他の投与レジメン（フルドーズ 24 mg 及び 60 mg など）と比較して、サイトカイン放出症候群（全 Grade）の発現割合（44.4%）及び Grade 2 のサイトカイン放出症候群の発現割合（40.0%）が同程度又は低く、申請投与レジメンがサイトカイン放出症候群の低減に有効であることが示唆された。

サイトカイン（IL-6）の予備的な PK/薬力学評価及びモデリング解析の結果、プライミングドーズ及び中間ドーズを 0.16 mg 及び 0.8 mg から更に増量するとサイトカイン放出症候群のリスクが増加する可能性が示唆された。

これらの結果から、RP2D のプライミングドーズを 0.16 mg、中間ドーズを 0.8 mg、フルドーズを 48 mg に決定した。01 試験の用量漸増パートに続く用量拡大パートでは、aNHL コホート、iNHL コホート、及び MCL コホートの 3 つのコホートに並行して被験者を組み入れ、RP2D でエプコリタマブを投与した。

Figure 1　投与レジメン－エプコリタマブ 48 mg を投与された被験者（01 試験及び 04 試験）



Abbreviations: C = Cycle (28 days); D = Day; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; QW = every week (Days 1, 8, 15, and 22); Q2W = every 2 weeks (Days 1 and 15); Q4W = every 4 weeks (Day 1); SC = subcutaneous.

Note: Vertical black lines indicate days of SC epcoritamab administration.

1.3.3.2　04 試験

04 試験は 2 つ以上の全身抗腫瘍療法の前治療歴のある再発又は難治性 B-NHL 日本人患者を対象とした非盲検、第 I/II 相試験であり、用量漸増パート（9 名）及び用量拡大パート（36 名）から構成される。28 日間を 1 Cycle とし、Cycle 1、2、及び 3 では週 1 回、Cycle 4～9 では 2 週ごと、Cycle 10 以降は投与中止まで 4 週ごとにエプコリタマブを皮下投与した。

初回フルドーズを 24 mg とし、プライミングドーズを 0.16 mg、中間ドーズを 0.8 mg とした。プライミングドーズ及び中間ドーズの用量は変更せず、フルドーズを 48 mg まで漸増した。

用量漸増パートの結果から、エプコリタマブの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（固定用量）が RP2D であることが確認された。したがって、用量拡大パートでは、エプコリタマブの RP2D のフルドーズ 48 mg を選択し、単剤療法として DLBCL 患者及び FL 患者を対象に評価した。

1.3.4　試験対象集団

01 試験では、全身抗腫瘍療法の前治療歴のある 18 歳以上の再発性、進行性、又は難治性 B 細胞性リンパ腫患者を対象とした。04 試験では、2 つ以上の全身抗腫瘍療法の前治療歴のある 20 歳以上の再発又は難治性 B-NHL 日本人患者を対象とした。

本申請時点で、健康被験者又は小児患者を対象としたエプコリタマブの試験は実施されていない。

1.3.5　薬物動態の解析方法

CSR に特段の記載がない限り、実際の採血時間を用いてノンコンパートメント解析で PK パラメーターを算出した。また、非線形混合効果法を用いた母集団薬物動態解析でも PK パラメーターを算出した（5.3.3.5-2 Section 4.4）。

1.3.6　有効性評価項目及びバイオマーカーの評価方法及び解析方法

1.3.6.1　01 試験

用量漸増パートの有効性評価項目には ORR、CR、部分奏効（partial response、PR）、DOR、PFS、次の抗腫瘍療法までの期間（time to next anti-lymphoma therapy、TTNT）、及び OS が含まれた。ORR、PR、及び CR は Lugano 基準に基づき判定された。

用量拡大パートの有効性評価項目には ORR、DOR、CR 率、完全奏効期間（duration of complete response、DOCR）、PFS、及び奏効までの期間（time to response、TTR）［Lugano 基準及び Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria（LYRIC）の両方に基づき判定］、OS、TTNT、及び微小残存病変（minimal residual disease、MRD）陰性率が含まれた。

用量漸増パート及び用量拡大パートで、エプコリタマブの作用機序に関連する薬力学マーカー（IL-6、IL-10、IFNγ、TNF-α、B 細胞及び T 細胞の絶対数など）を探索的に評価した。なお、再発性、進行性、又は難治性の B 細胞性リンパ腫患者を対象とした、エプコリタマブの第 I/II 相、非盲検、用量漸増試験での探索的な薬力学マーカーの解析結果は当該申請書には含めない。

1.3.6.2　04 試験

用量漸増パートの有効性評価項目には Lugano 基準に基づき治験責任医師が判定した ORR、CR 率、DOR、及び PFS、LYRIC に基づき判定した ORR、CR 率、DOR、及び PFS、並びに TTNT 及び OS が含まれた。

用量拡大パートの有効性評価項目には Lugano 基準及び LYRIC のそれぞれに基づき IRC が判定した ORR、CR 率、DOR、PFS、DOCR、CR までの期間、及び TTR、並びに TTNT、OS、及び MRD の陰性率及び期間が含まれた。

用量漸増パート及び用量拡大パートで、エプコリタマブの作用機序に関連する薬力学マーカー（IL-6、IL-10、IFNγ、及び TNF-α など）を探索的に評価した。

曝露－有効性解析法の詳細を 1.5.1 項に示す。

1.3.7　補正 QT 間隔（QTc）評価

01 試験の用量漸増パートでは、スクリーニング時、Cycle 1 の Day 1、2、4、8、9、11、15、及び 22、Cycle 2 の Day 1、4、8、11、15、及び 22、Cycle 3～6 の Day 1 及び 15、並びに Cycle 7 以降の Day 1 に、12 誘導心電図（PR、QRS、QT、心拍数、及び RR 間隔を含む）を測定した（3 回測定）。用量漸増パートのみ、心電図データを中央検査施設の心臓専門医が読解し、各間隔の測定及び波形の評価を行った。各用量及び時点で、QTcF と血漿中エプコリタマブ濃度との関係を評価した。

04 試験では、試験期間中に 12 誘導心電図（PR、QRS、QT、心拍数、及び RR 間隔を含む）を測定した（1 回測定）。用量拡大パートでは、心電図データを中央検査施設の心臓専門医が読解し、各間隔の測定及び波形の評価を行った。

濃度－補正 QT 間隔（corrected QT interval、QTc）解析対象集団を、ベースラインの QTc 測定値を有し、少なくとも 1 点の投与後のタイムマッチした QTc 測定値と血漿中エプコリタマブ濃度を有する全ての被験者と定義した。血漿中エプコリタマブ濃度と ΔQTcF との関係を、ΔQTcF を従属変数とした線形混合効果モデルで解析した。詳細を 5.3.3.5-2 Section 4.9.5 に示す。このモデルを用いて、48 mg 投与後のエプコリタマブ濃度が平均 C_{max} 時の ΔQTcF の平均値及び 95% CI の上限値を予測した。予測した ΔQTcF の平均値及び 95% CI の上限値を閾値である 10 msec と比較した。

1.3.8　統計解析手法

本概要の表では、薬物動態解析の推定値を幾何平均値及び CV%で示す。図では平均値±標準偏差（standard deviation、SD）及び平均値±95% CI で示す。

薬力学バイオマーカーを評価するための統計学的検定は実施されておらず、図で血中のサイトカイン濃度の中央値、並びに B 細胞及び T 細胞の絶対数の中央値の推移をコホート別に示す。

1.4　母集団薬物動態解析方法

母集団薬物動態解析には 01 試験及び 04 試験の併合データを用いた。血漿中濃度－時間データは、交互作用を考慮した一次近似（FOCEI）法を用いた非線形混合効果モデルによって解析した（5.3.3.5-2）。異なる構造モデル間の比較に基づき、基本モデルを選択した。科学的な興味、メカニスティックな妥当性、及び事前の図示による評価に基づき共変量－パラメーター間の影響を検討した。01 試験及び 04 試験の被験者でのエプコリタマブの曝露量に対する共変量の影響を比較するため、用量拡大パートの全被験者が 0.16/0.8/48 mg の投与レジメン（Figure 1）を完了したと仮定して、曝露指標［Cycle 1 AUC 及び Week 12（週 1 回での最終投与）での C_{avg}］の予測値に対する部分集団解析を実施した。

エプコリタマブの母集団薬物動態解析で得られた統計学的に有意な共変量の臨床的意義を、曝露－反応解析を用いて更に評価した結果を 3.3 項に示す。

1.4.1　内因性要因

内因性要因の評価項目として、体格指標（体重）、年齢、性別、人種、ECOG performance status、腎機能障害、及び肝機能障害を母集団薬物動態解析で検討した。米国の施設で試験に組み入れられた被験者は全て非ヒスパニック系であり、また米国以外の施設では民族のデータを収集していなかったため、内因性要因として民族を評価しなかった。

エプコリタマブの曝露量を性別、人種、腎機能障害の状態、肝機能障害の状態、ECOG performance status、年齢、体重、及びアルブミン濃度に基づく部分集団間で比較した（Table 9）。

1.4.2　外因性要因

エプコリタマブの曝露量を、地域、Ann Arbor 分類、リンパ腫の病型、前治療レジメン数、CAR-T 療法による前治療歴、ASCT 療法歴、抗 CD19 療法歴、前治療の抗リンパ腫療法に対する難治性、前治療の抗 CD20 療法に対する難治性、前治療の抗 CD20 療法に対する再発性、直近の抗 CD20 療法からの期間、及び ADA（陽性／陰性及び力価）に基づく部分集団間で比較した（Table 9）。

1.5　曝露－反応解析方法

曝露－反応解析の目的は、曝露－反応関係を探索的に評価し、LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）で認められたエプコリタマブの有効性及び安全性を裏付けること、並びに 01 試験及び 04 試験の用量拡大パートで使用された投与レジメンの妥当性を確認することであった（1.1.2 項参照）。

01 試験及び 04 試験の併合データ並びに各試験のデータに基づき、曝露－反応解析を行った。

適切な曝露の指標［C_{max} 及びエプコリタマブ投与開始後 4 週間の AUC（Cycle 1 AUC）］を用いて、エプコリタマブの曝露量と有効性又は安全性との関係を探索的に評価した（5.3.3.5-2）。

1.5.1 曝露－有効性解析

ORR、CR 率、DOR、PFS、及び OS に対して曝露－有効性解析を実施した（5.3.3.5-2 Section 4.9.3）。

本解析では、01 試験及び 04 試験の LBCL 患者及び DLBCL 患者から得られたデータを用いて、Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR、CR 率、DOR、PFS、及び OS の有効性評価項目を検討した。曝露量と ORR 及び CR 率との関係をロジスティック回帰分析によって解析した。主な有効性評価項目である ORR の解析では多変量解析も実施した。単変量解析によるスクリーニングで、多変量モデルに含める共変量を選択した。モデルによる予測確率と 95% CI をプロットし、適切なパーセンタイルでの曝露量によるグループ別の奏効率と比較した。

Cycle 1 AUC（中央値）に基づき低曝露量及び高曝露量に層別し、Kaplan-Meier 解析によって DOR、PFS、及び OS を比較した。

1.5.2 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 以上の感染症、注射部位反応、投与遅延／投与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 CTLS に対して曝露－安全性解析を実施した（5.3.3.5-2 Section 5.4）。線形回帰分析を用いて、エプコリタマブの Cycle 1 AUC と特定の有害事象の発現割合との関連を探索的に評価した。モデルによる予測確率と 95% CI をプロットし、曝露量の三分位数で分けたグループ別の発現割合を比較した。

相対用量強度として計画投与量に対する実際の投与量の比を算出した。01 試験の用量漸増パートでは投与期間全体の相対用量強度を算出した。01 試験の用量拡大パート及び 04 試験では投与時期（Cycle 1～3、Cycle 4～9、Cycle 10 以降）別に相対用量強度を算出した。

1.5.3 曝露量、サイトカイン、及びサイトカイン放出症候群の関係

プライミングドーズ、中間ドーズ、初回及び 2 回目のフルドーズでの曝露量が IL-6 などのサイトカイン放出及びサイトカイン放出症候群の発現割合に及ぼす影響を検証するために十分なデータを有する被験者を対象として、曝露量とサイトカイン濃度、サイトカイン濃度とサイトカイン放出症候群の発現割合、及び曝露量とサイトカイン放出症候群の発現割合との関係を評価した。

1.6 免疫原性の解析

1.6.1 概要

全ての生物学的製剤と同様に、エプコリタマブ投与によって ADA が産生される（免疫原性）可能性がある。01 試験及び 04 試験で抗エプコリタマブ抗体の産生を評価した。

1.6.2　免疫原性の解析方法

ADA がエプコリタマブの PK に及ぼす影響を母集団薬物動態解析に基づき評価した。ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者との間、及び力価によるカテゴリー間（ADA 陽性被験者）で、血漿中エプコリタマブ濃度－時間推移及び個々のランダム効果の分布を比較した。有効性及び安全性への影響を理解するために、ADA 陽性被験者の一覧を 01 試験及び 04 試験の CSR（5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.4-1、5.3.5.4-3、5.3.5.2-3、5.3.5.4-2）に示す。

2.　個々の試験結果の要約

申請する効能及び効果を裏付けるための臨床薬理評価項目を設定した試験を本項に要約し、7 項に一覧で示す。また、これらの試験に関する補足情報を、「5.2 臨床試験一覧表」、「2.7.6 個々の試験のまとめ」、及び CSR（5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.4-1、5.3.5.4-3、5.3.5.2-3、5.3.5.4-2）に示す。

本項では、ノンコンパートメント解析で推定した PK 変数及び薬力学的変数に基づいた結果を示す。

2.1　ヒト薬物動態試験

本項では、各試験の PK 解析対象集団で、ノンコンパートメント解析を用いて ECLIA-139 法（1.3.1.1 項）で安定性基準範囲内に分析した検体の薬物濃度を用いて、ノンコンパートメント解析で算出したエプコリタマブの PK の結果を示す。

2.1.1　01 試験の用量漸増パート

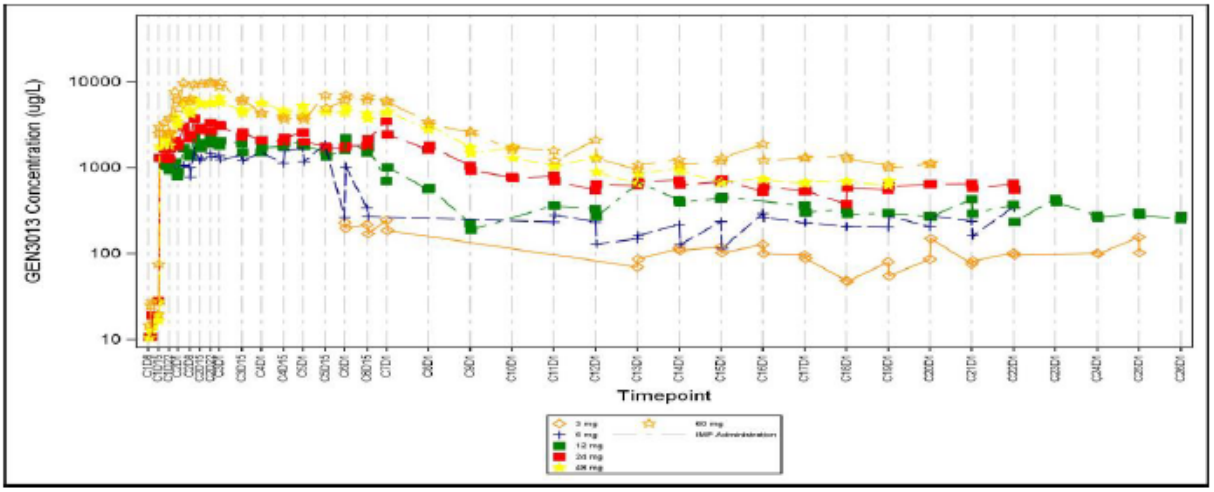
2 回目のフルドーズを投与したとき（Cycle 1 の Day 22）の PK 解析対象集団での主な PK パラメーターを Table 4 に示す。用量ごとの平均血漿中エプコリタマブ濃度の推移を Figure 2 に示す。Cycle 1 の Day 22 に採取した全ての検体で安定性基準を満たした被験者の PK パラメーターのみを要約に含めた。

いずれの用量でもエプコリタマブを皮下投与したときの吸収は遅く、t_{max} の幾何平均値の範囲は約 3～4 日（82.10～88.88 h）であり、変動が大きかった（CV%が約 33%～87%）。ノンコンパートメント解析で推定した PK パラメーターを用いて用量比例性を検証するには PK データが限定的であった。24～60 mg の用量範囲では、投与量の増加に伴い C_{max} 及び AUC が増加した。

母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションで、48 mg 未満のフルドーズでは曝露量が用量比を上回って増加し、48 mg 以上のフルドーズではおおむね用量比例性が示された（3.1.3.1 項）。なお、エプコリタマブ投与が頻回であり、終末消失相の PK データが十分ではなかったため、ノンコンパートメント解析で算出した見かけの $t_{1/2}$ は終末消失相の半減期を反映していないと考えられた。

申請用量 48 mg 投与時（Cycle 1 の Day 22）の C_{max} の幾何平均値（CV%）は 3993.25 μg/L（3.99 μg/mL）（69.22%）、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 1432730 μg·h/L（59.7 μg·day/mL）（61.03%）、$AUC_{0\text{-}last}$ は 506467.3 μg·h/L（21.1 μg·day/mL）（50.66%）であった（Table 4）。

Figure 2　平均血漿中エプコリタマブ濃度の推移（対数スケール）（01 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団）



Abbreviations: C = Cycle; D = Day; IMP = investigational medicinal product.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.7.1

Table 4　Cycle 1 Day 22 のエプコリタマブの PK パラメーター（01 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団）

PK Parameter	24 mg (N=10)	48 mg (N=11)	60 mg (N=3)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/L)			
n	1	4	2
Median	1020454	1617036	2564917
Geometric Mean (CV%)	1020454	1432730 (61.03)	2548758 (16.02)
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·h/L)			
n	2	7	3
Median	419163.1	644841.8	965889.7
Geometric Mean (CV%)	382553.2 (67.65)	506467.3 (50.66)	652908.1 (85.92)
t_{max} (h)			
n	3	7	3
Median	70.33	92.92	68.28
Geometric Mean (CV%)	88.88 (42.40)	86.51 (87.49)	82.10 (33.02)
C_{max} (µg/L)			
n	3	7	3
Median	1910.00	4040.00	7690.00
Geometric Mean (CV%)	2096.52 (90.16)	3993.25 (69.22)	7654.02 (8.72)

Abbreviations: n = subjects from PK Analysis Set with sufficient data to calculate the PK parameter for epcoritamab.
Note: PK Analysis Set = Subjects who received epcoritamab and who had at least 1 postdose PK measurement.
Data cutoff date: 31 Jan 2022
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.8

2.1.2　01 試験の用量拡大パート

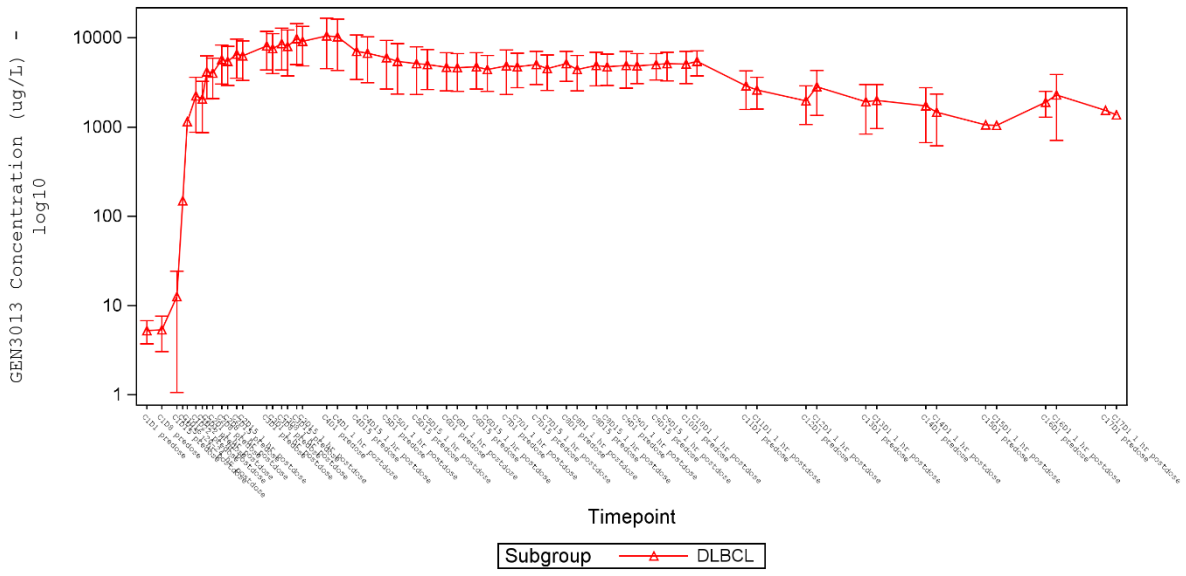
01 試験の用量拡大パートの結果をコホート［aNHL（LBCL）、iNHL、及び MCL］別に示す。

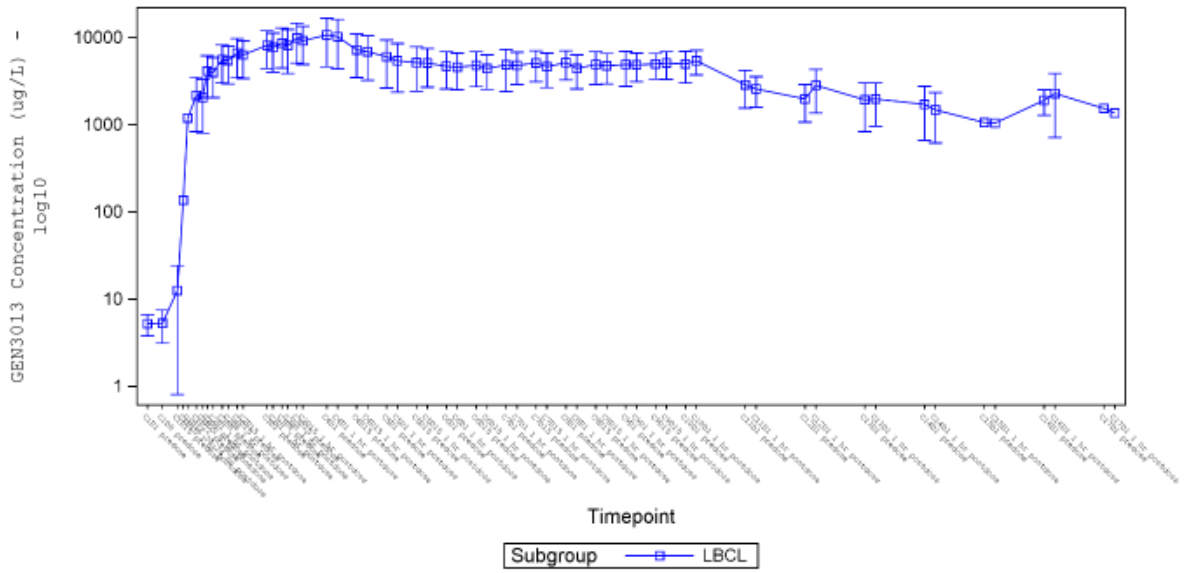
2.1.2.1　aNHL コホート（ピボタルコホート）

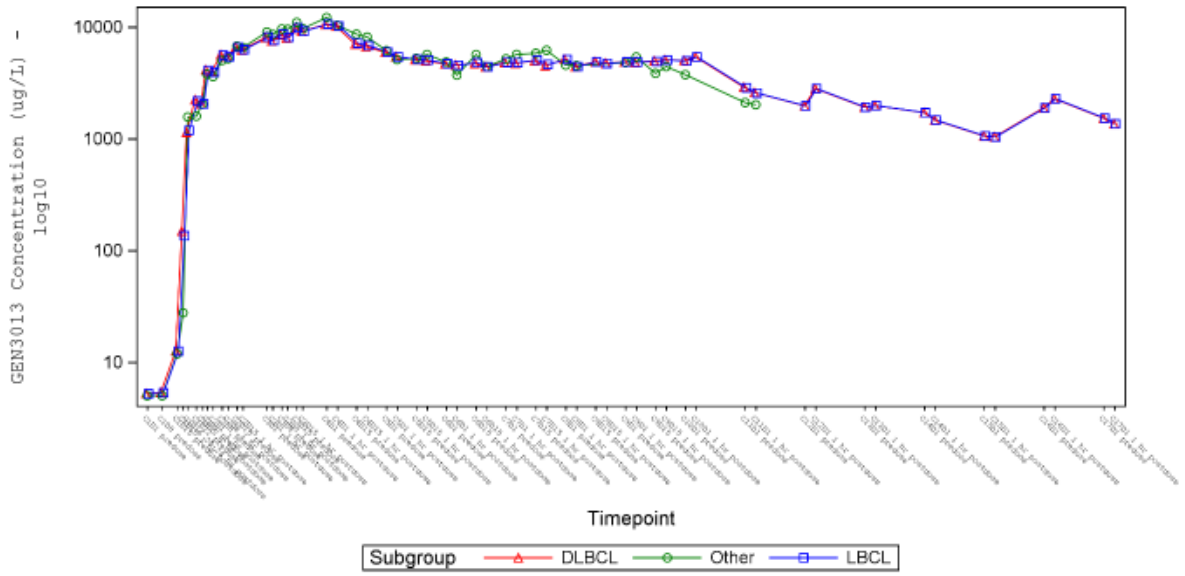
aNHL コホートでスクリーニングされた 219 名のうち、157 名がエプコリタマブを 1 回以上投与された。このうち、PK 評価用検体が 1 つ以上得られ、かつ 1 つ以上の血漿中 PK パラメーターを算出するために十分なデータを有する 145 名を PK 解析対象集団に含めた。

aNHL コホートの Cycle 1 の平均血漿中エプコリタマブ濃度の推移を 5.3.5.2-2 Figure 14.2.2 に示し、全ての Cycle の推移を Figure 3 に示す。aNHL コホートの LBCL 患者では、Cycle 1 の Day 15 に初回フルドーズ 48 mg を投与した後、Cycle 1 の Day 22 の投与前の血漿中濃度の幾何平均値は 1739.4 µg/L（1.73 µg/mL）（CV%：92.98%）であり、変動が大きかった。2 週ごとの投与（Cycle 4 の Day 1 から開始）では、Cycle 4 の Day 15 の投与前の血漿中濃度の幾何平均値は 6236.7 µg/L（6.24 µg/mL）（CV%：51.82%）であり、4 週ごとの投与（Cycle 10 の Day 1 から開始）では、Cycle 11 の Day 1 の投与前の血漿中濃度の幾何平均値は 2624.0 µg/L（2.62 µg/mL）（CV%：47.7%）であった。

Figure 3　平均血漿中エプコリタマブ濃度の推移（対数スケール）（01 試験、用量拡大パート aNHL コホート、PK 解析対象集団）







Abbreviations: C = cycle; D = day.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.3

2.1.2.2　iNHL 及び MCL コホート

iNHL 及び MCL コホートでの平均血漿中エプコリタマブ濃度の推移を、それぞれ 5.3.5.4-1 Figure 14.2.2 及び 5.3.5.4-3 Figure 14.2.2 に示す。

iNHL コホートでは、初回フルドーズ 48 mg を投与した後、Cycle 1 の Day 22 の投与前の血漿中エプコリタマブ濃度の幾何平均値は 837.7 µg/L（0.837 µg/mL）（CV%：159%）であり、変動が大きかった。2 週ごとの投与（Cycle 4 の Day 1 から開始）では、Cycle 4 の Day 15 の投与前の血漿中エプコリタマブ濃度の幾何平均値は 5152.7 µg/L（5.15 µg/mL）（CV%：50.0%）であり、4 週ごとの投与（Cycle 10 の Day 1 から開始）では、Cycle 11 の Day 1 の投与前の血漿中エプコリタ

マブ濃度の幾何平均値は 2070.2 μg/L（2.07 μg/mL）（CV%：84.5%）であった（5.3.5.4-1 Table 14.2.1）。

MCL コホートでは、Cycle 1 の Day 15 に初回フルドーズ 48 mg を投与した後、Cycle 1 の Day 22 の投与前の血漿中エプコリタマブ濃度の幾何平均値は 564.9 μg/L（0.565 μg/mL）であり、変動が大きかった（CV%：245.7%）。2 週ごとの投与（Cycle 4 の Day 1 から開始）では、Cycle 4 の Day 15 の投与前の血漿中エプコリタマブ濃度の幾何平均値は 8255.9 μg/L（8.26 μg/mL）（CV%：56.81%）であった（5.3.5.4-3 Table 14.2.1）。

概して、血漿中エプコリタマブ濃度は iNHL 及び MCL コホートで同程度であり、いずれも aNHL コホートより僅かに低かった。aNHL コホート（145 名）と比較して iNHL コホート（71 名）及び MCL コホート（16 名）の被験者数が少なかったため（Table 1）、現時点の結果の解釈には注意が必要である。これらの患者集団での追加データが入手可能となった際は、さらなる評価が必要である。

2.1.3　04 試験

04 試験の用量漸増パート並びに用量拡大パート（単剤療法パート）の DLBCL コホート及び FL コホートの結果を示す。

2.1.3.1　用量漸増パート

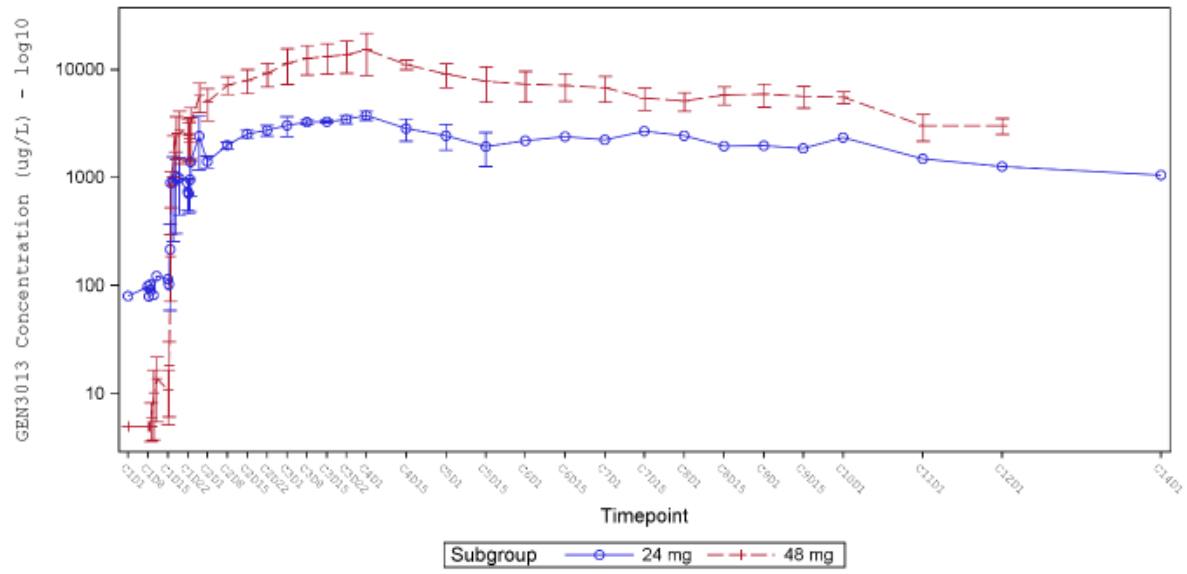
用量漸増パートでは、9 名がエプコリタマブを投与された。PK 評価用検体が 1 つ以上得られ、かつ 1 つ以上の血漿中 PK パラメーターを算出するために十分なデータが得られた 9 名全てを PK 解析対象集団に含めた。

エプコリタマブを皮下投与したときの吸収は遅く（生物学的製剤の典型的な特徴）、t_{max} の幾何平均値が約 4 日（95 時間）であった（Table 5）。C_{max} の幾何平均値は、エプコリタマブの投与量を 24 mg から 48 mg に増量したとき約 2.5 倍に上昇した。$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ も、24 mg から 48 mg への増量に伴って上昇した（それぞれ約 2.6 倍及び約 2.2 倍）。

Cycle 1 の Day 22 に申請用量 48 mg を投与したときの C_{max} の幾何平均値は 5464.69 μg/L（5.46 μg/mL）、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 1777797.77 μg·h/L（74.1 μg･day/mL）、及び $AUC_{0\text{-}last}$ は 610805.60 μg·h/L（25.45 μg･day/mL）であった。

Cycle 1 の平均血漿中エプコリタマブ濃度の推移を 5.3.5.2-3 Figure 14.2.2.1.a に示し、全ての Cycle での推移を Figure 4 に示す。また、血漿中エプコリタマブ濃度を来院別に 5.3.5.2-3 Table 14.2.2.1.a に示す。

Figure 4　平均血漿中エプコリタマブ濃度の推移（対数スケール）
（04 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団）



Abbreviations: C = cycle; D = day.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.2.2.4.a

エプコリタマブの主な PK パラメーター（t_{max}、C_{max}、及び $AUC_{0\text{-last}}$）を Cycle 1 の Day 22 の用量別に Table 5 に示す。

Table 5　Cycle 1 の Day 22 のエプコリタマブの PK パラメーター
（04 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団）

	Cycle 1 Day 22 Full Dose	
PK Parameter Statistic	24 mg (N=3)	48 mg (N=6)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (µg·h/L)		
n	3	3
Median	571691.32	1532497.97
Geometric mean (CV%)	662743.15 (35.02)	1777797.77 (104.15)
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·h/L)		
n	3	6
Median	251910.07	770150.98
Geometric mean (CV%)	276164.34 (41.14)	610805.60 (66.74)
t_{max} (h)		
n	3	6
Median	95.83	94.68
Geometric mean (CV%)	95.60 (0.58)	94.33 (2.04)
C_{max} (µg/L)		
n	3	6
Median	1840.00	6180.00
Geometric mean (CV%)	2227.41 (51.03)	5464.69 (35.59)

Abbreviations: n = subjects from PK Analysis Set with sufficient data to calculate the PK parameter for epcoritamab.
Note: CV% = (sqrt (exp (variance for log transformed data) -1))*100

Data cutoff date: ■■■ 20■
Source: 5.3.5.2-3 Table 14.2.2.2.a

2.1.3.2　用量拡大パート：DLBCL コホート

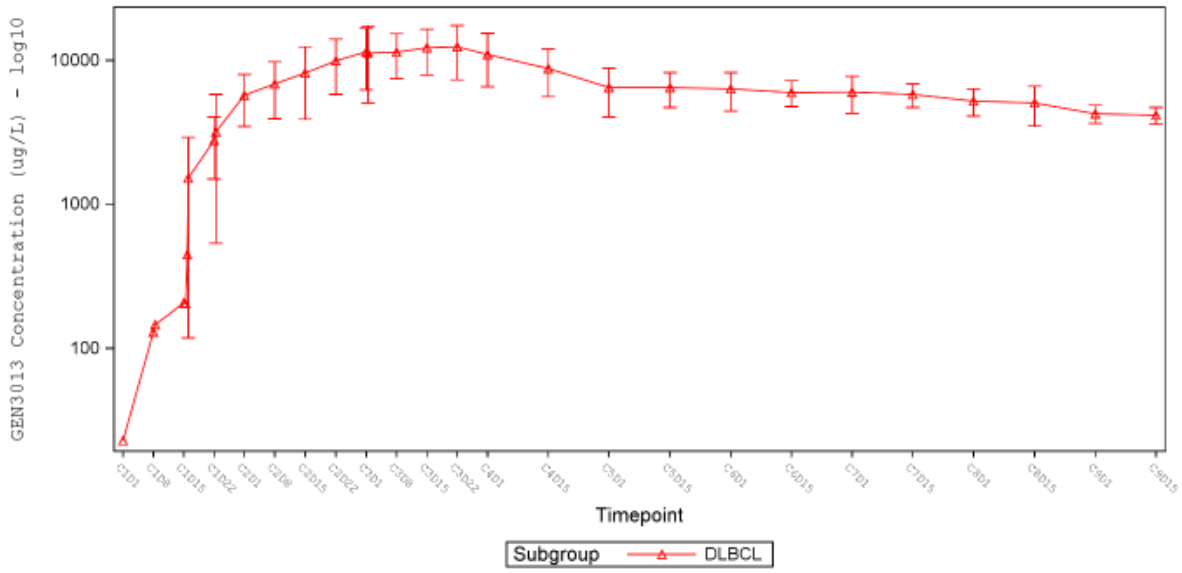
用量拡大パートで DLBCL 患者 36 名がエプコリタマブを投与された。このうち PK 評価用検体が 1 つ以上得られ、かつ 1 つ以上の血漿中 PK パラメーターを算出するために十分なデータを有する 33 名を PK 解析対象集団に含めた。

プライミングドーズ投与後、Cycle 1 Day 8 の投与前の血漿中エプコリタマブ濃度の幾何平均値は定量下限未満であり、中間ドーズ投与後、Cycle 1 Day 15 の投与前の血漿中エプコリタマブ濃度の幾何平均値は 8.8 µg/L（0.0088 µg/mL）（CV%：73.90%）であった。

DLBCL コホートでは、Cycle 1 の Day 15 に初回フルドーズ 48 mg を投与後、Cycle 1 Day 22 の投与前の血漿中エプコリタマブ濃度の幾何平均値は 1867.3 µg/L（1.87 µg/mL）（CV%：52.18%）であった。2 週ごとの投与（Cycle 4 の Day 1 から開始）では、Cycle 4 Day 15 の投与前の血漿中エプコリタマブ濃度の幾何平均値は 9288.6 µg/L（9.29 µg/mL）（CV%：28.49%）であった。

規定の検体採取時点別の血漿中濃度を 5.3.5.2-3 Table 14.2.2.1.b に、Cycle 1 Day 22 の PK パラメーターを 5.3.5.2-3 Table 14.2.2.2.b に示す。DLBCL コホートの Cycle 1 の平均血漿中エプコリタマブ濃度の推移を Figure 5 に示す。

Figure 5　DLBCL コホートの平均血漿中エプコリタマブ濃度の推移
（04 試験、用量拡大パート、PK 解析対象集団）



Abbreviations: C = cycle; D = day.
Data cutoff date: ■■■ 20■
Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.2.2.4.b

2.1.3.3　用量拡大パート：FL コホート

用量拡大パートで FL 患者 21 名がエプコリタマブを投与された。このうち PK 評価用検体が 1 つ以上得られ、かつ 1 つ以上の血漿中 PK パラメーターを算出するために十分なデータを有する 15 名を PK 解析対象集団に含めた。

FL コホートの Cycle 1 の平均血漿中エプコリタマブ濃度の推移を 5.3.5.4-2 Figure 14.2.2.1.c に示し、全ての Cycle の推移を 5.3.5.4-2 Figure 14.2.2.2.c に示す。濃度推移の詳細を 5.3.5.4-2 Table 14.2.2.1.c に示す。

Cycle 1 の Day 15 に初回フルドーズ 48 mg を投与後、Cycle 1 Day 22 の投与前の血漿中エプコリタマブ濃度の幾何平均値は、1867.3 µg/L（1.87 µg/mL）（CV%：57.87%）であった。2 週ごとの投与（Cycle 4 の Day 1 から開始）では、Cycle 4 Day 15 の投与前の血漿中エプコリタマブ濃度の幾何平均値は 9288.6 µg/L（9.29 µg/mL）（CV%：27.96%）であった。

2.2　ヒト薬力学試験

2.2.1　01 試験の用量漸増パート

0.76 mg 以上のフルドーズ投与期間中に B 細胞が検出可能であった被験者で、エプコリタマブ投与による急速、顕著、かつ持続的な B 細胞の減少が認められた（5.3.5.2-1 Figure 14.3.2.3.3.10、Figure 14.3.2.3.3.9、Figure 14.3.2.3.3.15）。この減少は、大部分の被験者で前治療の抗 CD20 療法では認められなかった。エプコリタマブの初回投与後 6 時間以内に、T 細胞が一時的に減少した（5.3.5.2-1 Figure 14.3.2.3.3.9）。これは他の二重特異性抗体でみられる T 細胞の辺縁趨向と一貫していた（Ferl et al, 2018、Nagele et al, 2017）。概して、0.76 mg 以上の用量で明らかな用量依存性は認められなかった（コホート 5～12 で、T 細胞の増殖を含む一貫した薬力学的活性が認められた）。申請投与レジメン（0.16/0.8/48 mg）によってエプコリタマブを段階的に増量した後、IFNγ、IL-6、及び TNF-α の循環血中濃度が一時的に上昇した。この上昇は主に初回フルドーズ投与の 1～4 日後に認められ、速やかにベースライン値に戻った。追加の探索的解析の結果は当該申請書には含めない。

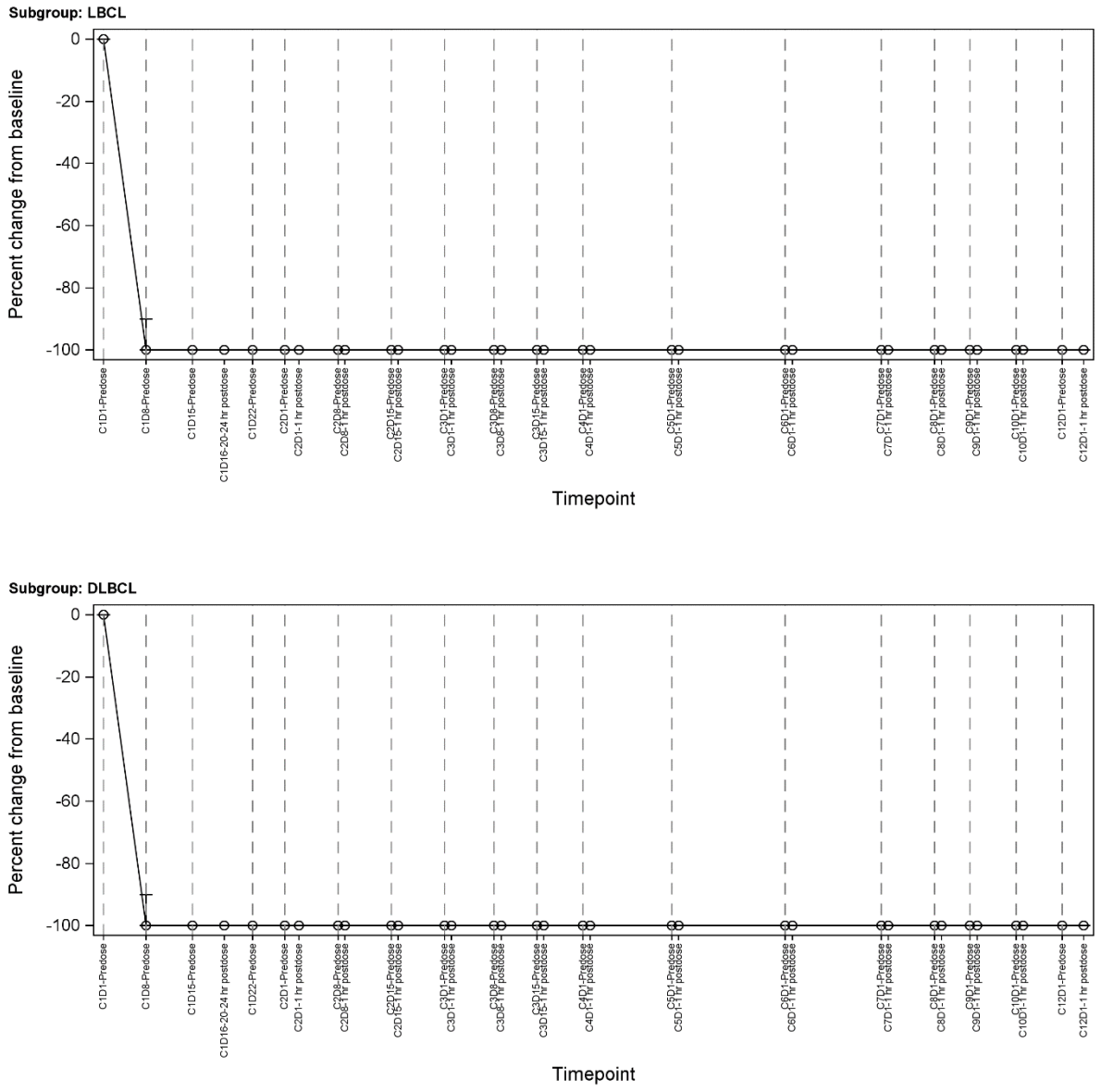
2.2.2　01 試験の用量拡大パート

2.2.2.1　aNHL コホート

2.2.2.1.1　B 細胞

B 細胞が検出可能であった被験者（33 名）で、エプコリタマブ投与による急速、顕著、かつ持続的な 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、Cycle 1 の Day 15 には検出下限未満となった（LBCL 及び DLBCL 患者：Figure 6、その他の病型の患者：5.3.5.2-2 Figure 14.2.3.4.21）。この減少は、大部分の被験者で前治療の抗 CD20 療法では認められなかった。

Figure 6　B 細胞数のベースラインからの変化率（中央値）（01 試験、用量拡大パート、aNHL コホート、FAS）



Abbreviations: C = cycle; D = day; IQR = interquartile range.

Note: The error bars represent the IQR. Only subjects with ≥10 cells/ μL at baseline are included. The vertical dashed line indicates epcoritamab administration. All samples were collected predose.

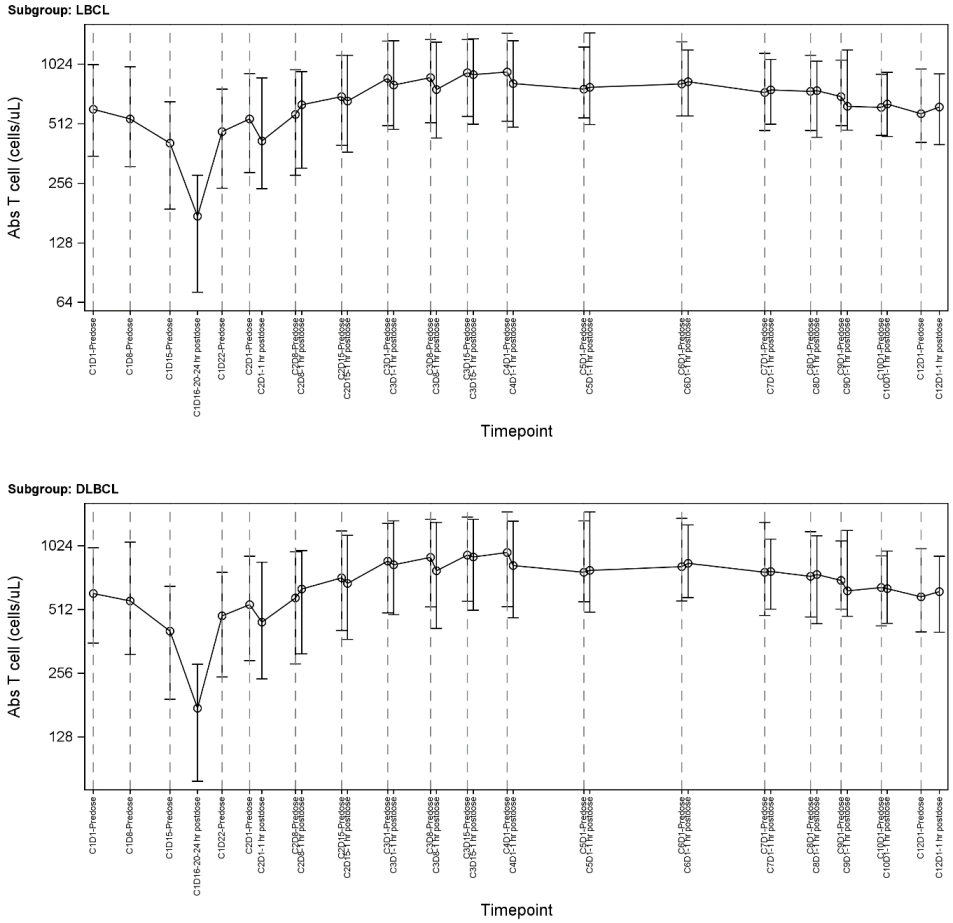
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.3.4.21

2.2.2.1.2　T 細胞

LBCL 及び DLBCL 患者の T 細胞数の中央値の推移を Figure 7 に、その他の病型の患者の推移を 5.3.5.2-2 Figure 14.2.3.4.21 に示す。Cycle 1 の Day 16 に T 細胞が一時的に減少した。これは他の二重特異性抗体で見られる T 細胞の辺縁趨向と一貫していた（Ferl et al, 2018、Nagele et al, 2017）。また、用量漸増パートの Cycle 1 の各投与後にも同様の減少がみられた。なお、用量漸

増パートでは Cycle 1 の各投与後に T 細胞数を測定したが、用量拡大パートでは Cycle 1 の Day 15 のみ投与後に測定した。

Figure 7　T 細胞数の推移（中央値）（01 試験、用量拡大パート、aNHL コホート、FAS）



Abbreviations: C = cycle; D = day.

Note: The error bars represent the interquartile range. The vertical dashed line indicates epcoritamab administration. All samples were collected predose.

Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.3.4.11

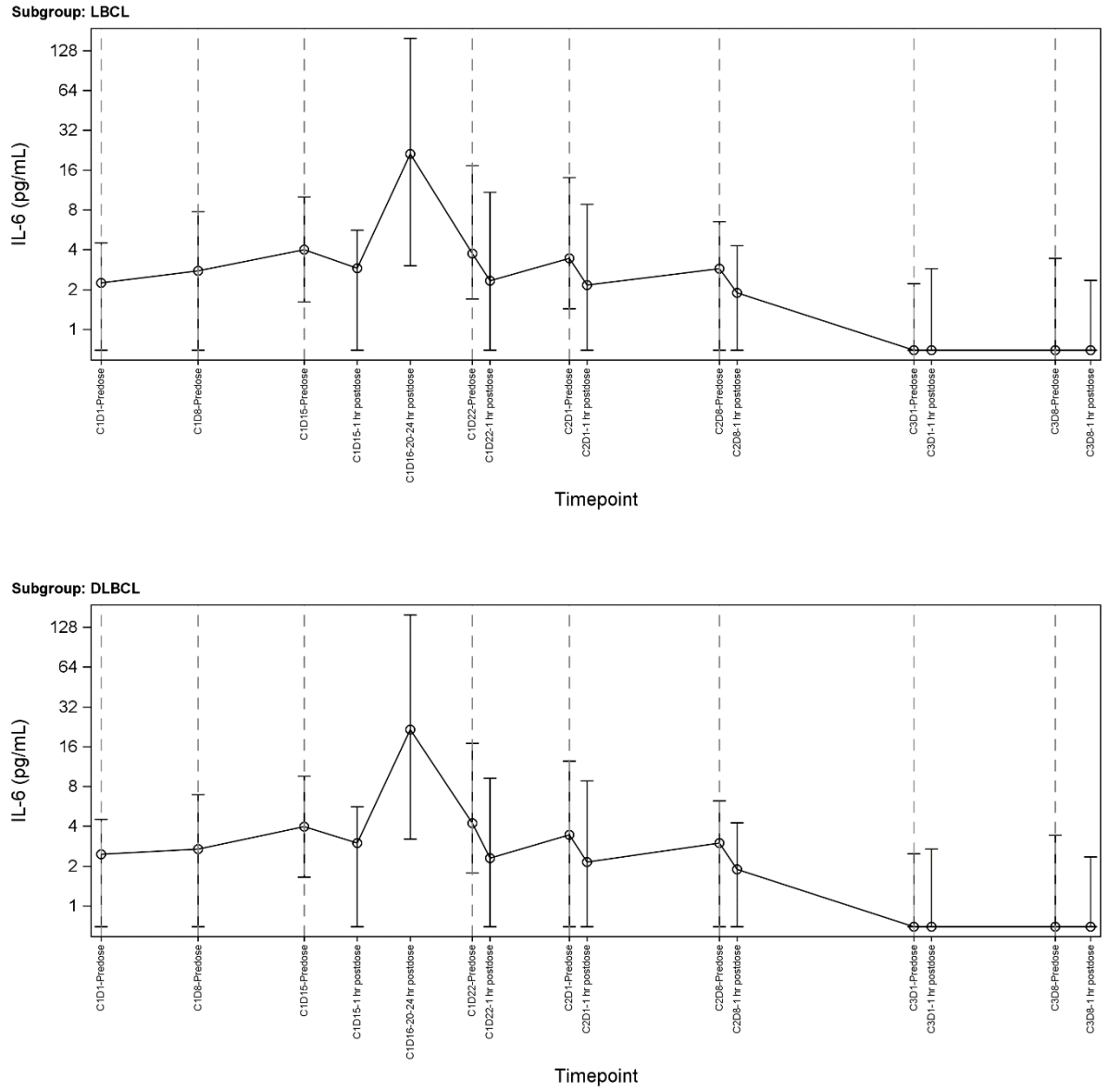
2.2.2.1.3　サイトカイン

サイトカインは、免疫及び T 細胞の活性化のバイオマーカーとして一般的に使用されており、治験実施計画書で規定したスケジュールで評価した。エプコリタマブ投与後にサイトカイン濃度は一時的に上昇し、大部分が初回フルドーズ投与後 24 時間でピークに達し、その後ベースライン値に戻った。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。

aNHL コホートの LBCL 及び DLBCL 患者での血漿中 IL-6 濃度の中央値の推移を Figure 8 に示し、その他の病型の患者での推移を 5.3.5.2-2 Figure 14.2.3.4.18 に示す。

IFNγ 濃度の中央値の推移を 5.3.5.2-2 Figure 14.2.3.4.17 に、IL-10 濃度の中央値の推移を 5.3.5.2-2 Figure 14.2.3.4.19 に示す。また、IL-6、IL-10、IFNγ、及び TNF-α の最良総合効果カテゴリー別のベースラインからの最大倍率変化を 5.3.5.2-2 Figure 14.2.3.4.1～14.2.3.4.4 に示す。

Figure 8　血漿中 IL-6 濃度の推移（中央値）
（01 試験、用量拡大パート、aNHL コホート、FAS）



Abbreviations: C = cycle; D = day.

Note: For interleukin-6. the lower limit of reporting (LLOR) and upper limit of reporting (ULOR) values were 1.39 and 2848 pg/mL. Values less than 1.39 or greater than 2848 pg/mL are displayed at 0.695 pg/mL and 2848 pg/mL.

Note: The vertical dashed line indicates epcoritamab administration. All samples were collected predose.

Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.3.4.18

2.2.2.2　iNHL コホート

サイトカイン濃度の推移を 5.3.5.4-1 Figure 14.2.3.4.17～Figure 14.2.3.4.20 に示す。

2.2.2.3　MCL コホート

サイトカイン濃度の推移を 5.3.5.4-3 Figure 14.2.3.4.17～Figure 14.2.3.4.20 に示す。

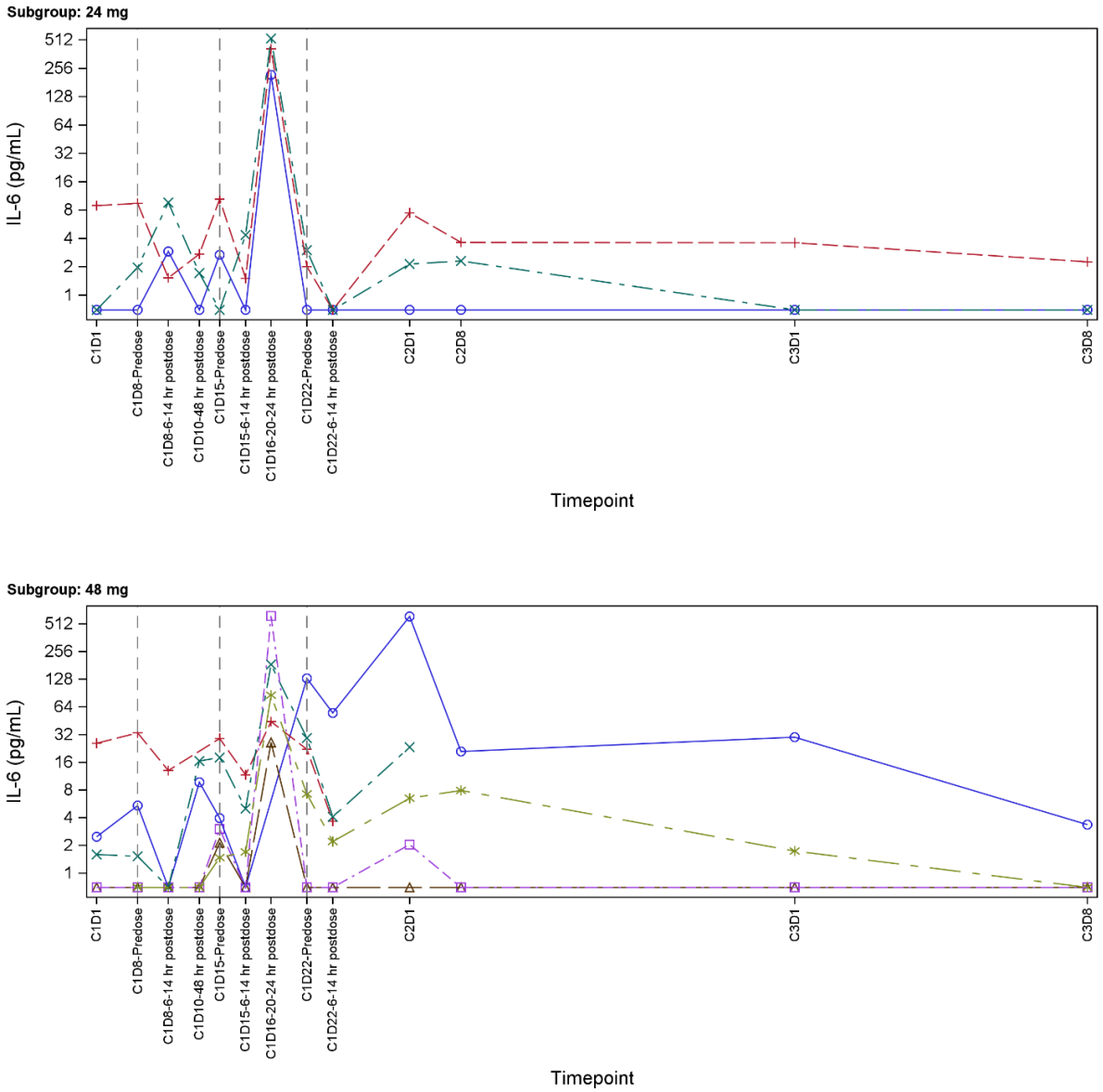
2.2.3　04 試験

2.2.3.1　用量漸増パート

エプコリタマブの皮下投与後、IL-6 の循環血中濃度が上昇した（Figure 9）。

IFNγ、IL-10、及び TNF-α の循環血中濃度（血清免疫測定による）の推移を、それぞれ 5.3.5.2-3 Figure 14.2.3.4.17.a、Figure 14.2.3.4.19.a、及び Figure 14.2.3.4.20.a に示す。

Figure 9　Cycle 1 の血漿中 IL-6 濃度の推移（04 試験、用量漸増パート、FAS）



Abbreviations: C = Cycle; D = Day.

Note: This cytokine has lower limit of reporting (LLOR) and upper limit of reporting (ULOR) values of 1.39 and 2848 pg/mL, respectively. Values <1.39 or >2848 pg/mL are displayed at 0.695 pg/mL and 2848 pg/mL, respectively.

Note: The Full Analysis Set and Safety Analysis Set are the same.

Note: Epcoritamab was administered at 0.16 mg on C1D1, 0.8 mg on C1D8, and at the indicated dose (24 mg or 48 mg) on C1D15, C1D22, and thereafter (ie, C2D1, C2D8, C2D15, C2D22, C3D1, and C3D8). The vertical dashed lines indicate epcoritamab administration. All samples were collected predose.

Data cutoff date: 31 Jan 2022

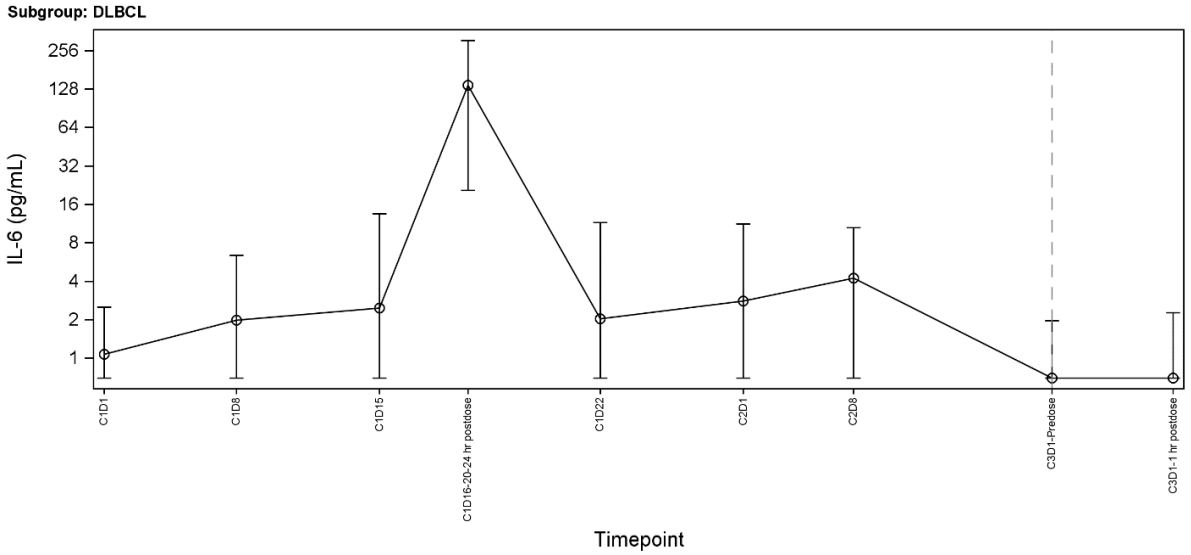
Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.2.3.4.18.a

2.2.3.2　用量拡大パート：DLBCL コホート

DLBCL 患者で、エプコリタマブの皮下投与による IL-6 の循環血中濃度の上昇が認められた（Figure 10）。

IFNγ、IL-10、及び TNF-α の循環血中濃度（血清免疫測定による）の推移を、それぞれ 5.3.5.2-3 Figure 14.2.3.4.17 b、Figure 14.2.3.4.19 b、及び Figure 14.2.3.4.20.b に示す。

Figure 10　Cycle 1 の血漿中 IL-6 濃度（中央値）の推移（04 試験、用量拡大パート、DLBCL コホート、FAS）



Abbreviations: C = Cycle; D = Day.

Note: This cytokine has lower limit of reporting (LLOR) and upper limit of reporting (ULOR) values of 1.39 and 2848 pg/mL, respectively. Values <1.39 or >2848 pg/mL are displayed at 0.695 pg/mL and 2848 pg/mL, respectively.

Note: Error bars represent the interquartile range.

Note: The Full Analysis Set and Safety Analysis Set are the same.

Note: Epcoritamab was administered at 0.16 mg on C1D1, 0.8 mg on C1D8, and 48 mg on C1D15, C1D22, and thereafter (ie, C2D1, C2D8, C2D15, C2D22, and C3D1). The vertical dashed line indicates epcoritamab administration. All samples were collected predose.

Data cutoff date: 31 Jan 2022

Source: 5.3.5.2-3 Figure 14.2.3.4.18.b

2.2.3.3　用量拡大パート：FL コホート

FL コホートで、エプコリタマブの皮下投与による IL-6 の循環血中濃度の上昇が認められた（5.3.5.4-2 Figure 14.2.3.4.18.c）。

IFNγ、IL-10、及び TNF-α の循環血中濃度（血清免疫測定による）の推移を、それぞれ 5.3.5.4-2 Figure 14.2.3.4.17.c、Figure 14.2.3.4.19.c、及び Figure 14.2.3.4.20.c に示す。

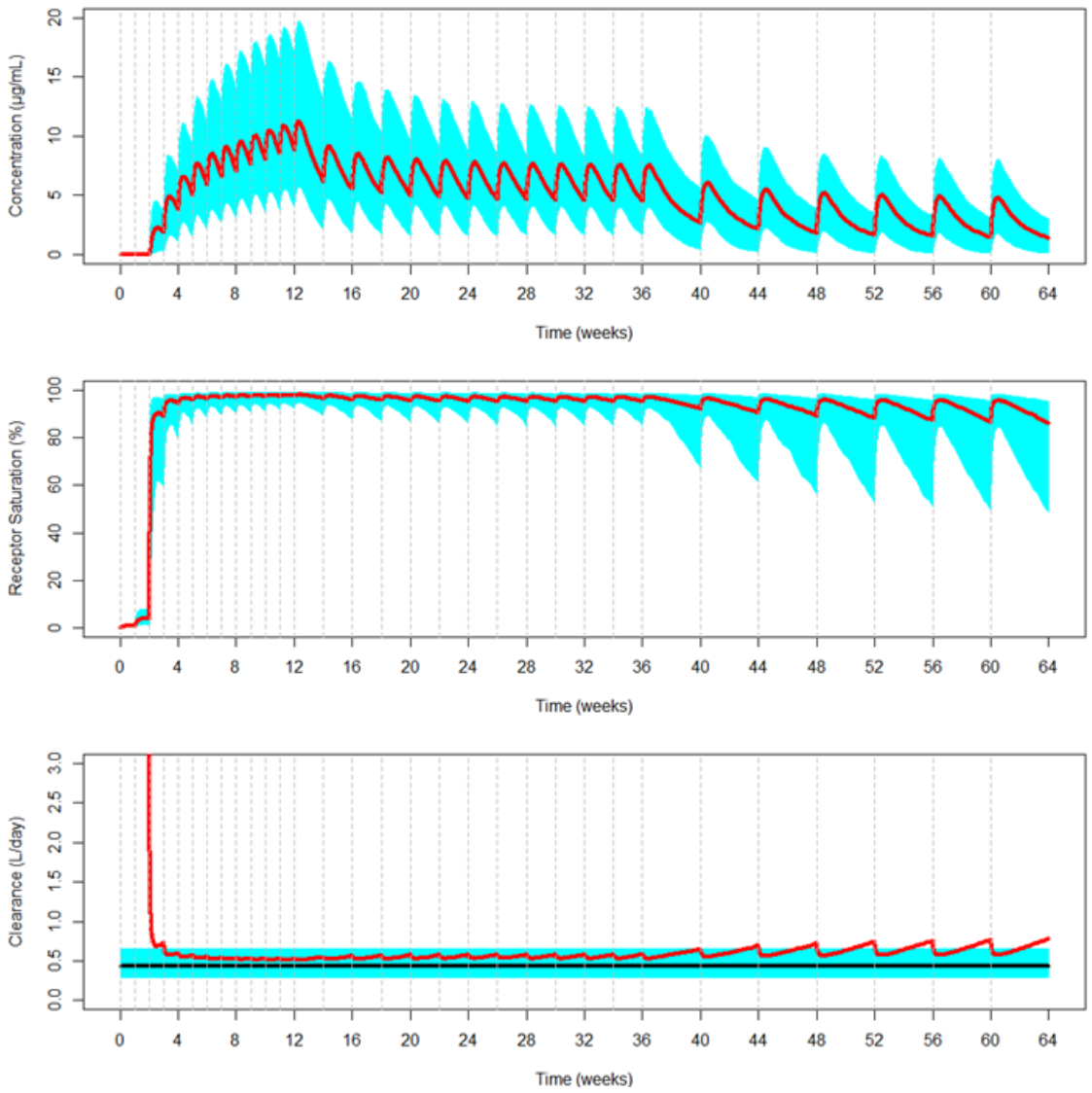
3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　薬物動態特性

3.1.1　反復投与時の薬物動態特性

母集団薬物動態モデルで予測した、申請投与レジメン（0.16/0.8/48 mg）でのエプコリタマブ投与後の血漿中エプコリタマブ濃度、TMDD 飽和度、及び見かけのクリアランスを Figure 11 に示す。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と考えられた。蓄積比及びウォッシュアウトされるまでの期間を 5.3.3.5-2 Table 30 に示した。AUC を用いた蓄積比の幾何平均値は週 1 回投与、2 週ごとの投与、及び 4 週ごとの投与でそれぞれ 9.54、4.53、及び 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（5.3.3.5-2 Table 31）。

Figure 11　申請投与レジメン（0.16/0.8/48 mg）でのエプコリタマブ投与後の血漿中エプコリタマブ濃度の時間推移予測



Abbreviations: EBE = empirical Bayes estimate.

Note: Individual EBE parameters of all subjects from the model development data set were used to compute epcoritamab concentrations, total clearance, and TMDD saturation following nominal dosing. Median values (red) and 5th and 95th percentiles (blue shaded area) were computed at each time point and plotted over time.

Note: Top plot: concentrations; Middle plot: overall target saturation (computed as $C/(K_{ss}+C)$).

Note: Bottom plot: clearance (red line: total clearance; black line: median of linear clearance; blue region 90% prediction interval of linear clearance).

Source: 5.3.3.5-2 Figure 7

3.1.2　吸収、分布、代謝及び排泄の特性

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

3.1.2.1　吸収

01 試験（用量漸増パート）の PK 解析対象集団では、ノンコンパートメント解析に基づくエプコリタマブ皮下投与後の t_{max} の幾何平均値は、24～60 mg の用量範囲で約 3～4 日であった（Table 4）。エプコリタマブ 48 mg を皮下投与したときの t_{max} は約 3～4 日であった。01 試験（用量漸増パート + 用量拡大パート）の LBCL 患者では、フルドーズ 48 mg を投与したときの母集団薬物動態モデルで推定した吸収速度定数の幾何平均値は 0.615 1/day であり（Table 6）、他の抗体薬と同程度であった（Dirks et al, 2010）。

3.1.2.2　分布

01 試験（用量漸増パート + 用量拡大パート）の LBCL 患者では、母集団薬物動態モデルに基づく見かけの中心コンパートメントの分布容積の幾何平均値は 8.27 L であり、見かけの末梢コンパートメントの分布容積の幾何平均値は 14.4 L であった（Table 6）。エプコリタマブの中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積は、他の抗体薬で推定された分布容積範囲の上限に近かった（Dirks et al, 2010）。

3.1.2.3　代謝及び排泄（消失）

エプコリタマブは IgG1 mAb であるため、他の内因性 IgG と同様に異化作用によって低分子ペプチド又はアミノ酸に分解され、消失すると考えられる（Tabrizi et al, 2006、Mascelli et al, 2007）。したがって、腎排泄及び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。そのため、腎機能及び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。

血漿中エプコリタマブ濃度の上昇に伴い、Total clearance は低下した（Figure 11）。申請投与レジメン（0.16/0.8/48 mg）では、Cycle 1 の Day 15 のエプコリタマブ初回フルドーズ（48 mg）投与後、Total clearance が速やかに低下し、線形クリアランスに近づいた。これは標的分子を介したクリアランスが飽和したことを示唆している。週 1 回でのエプコリタマブ投与の間、クリアランスが線形クリアランスに近い状態で維持された。2 週ごと及び 4 週ごとに投与頻度を減らすと曝露量は低下するものの、標的分子との結合の飽和状態は維持されると考えられ、Total clearance が線形クリアランスに近い状態で維持された。

01 試験（用量漸増パート + 用量拡大パート）の LBCL 患者では、見かけのクリアランスの母集団幾何平均値は 0.441 L/日と推定された（Table 6）。

Table 6　母集団薬物動態モデルに基づく PK パラメーターの幾何平均値（CV%）

	GCT3013-01 (ESC +EXP)			GCT3013-04 (ESC +EXP)	
PK parameters	**R/R LBCL (N=170)**	**R/R iNHL (N=79)**	**R/R MCL (N=18)**	**R/R LBCL (N=42)**	**R/R iNHL (N=18)**
CL/F (L/day)	0.441 (0.278)	0.491 (0.229)	0.424 (0.248)	0.365 (0.232)	0.363 (0.208)
Q/F (L/day)	0.501 (0.725)	0.62 (0.797)	0.512 (0.702)	0.434 (0.506)	0.412 (0.302)
V_C/F (L)	8.27 (0.275)	9.18 (0.255)	9.23 (0.245)	7.17 (0.263)	7.24 (0.213)
V_P/F (L)	14.4 (1.55)	18 (1.35)	10.2 (0.827)	8.34 (1.85)	4.91 (1.04)
V_{SS}/F=(V_C+V_P)/F (L)	25.6 (0.818)	30.4 (0.775)	21 (0.373)	18.1 (0.829)	13.2 (0.423)
k_a (1/day)	0.615 (0.473)	0.564 (0.382)	0.662 (0.444)	0.621 (0.55)	0.575 (0.298)
BASE (µg/mL)	2.04 (0.393)	2.65 (0.568)	3.05 (0.849)	2.01 (0.41)	2.51 (0.471)
K_{SS} (µg/mL)	0.21 (0.575)	0.167 (0.648)	0.21 (0.831)	0.22 (0.809)	0.19 (0.908)
k_{int} (1/day)	0.0319 (0.45)	0.0273 (0.487)	0.0299 (0.437)	0.0308 (0.428)	0.0258 (0.197)
$t_{1/2,ka}$ (day)	1.13 (0.473)	1.23 (0.382)	1.05 (0.444)	1.12 (0.55)	1.21 (0.298)

Abbreviations: CL/F = apparent clearance; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; k_a = absorption rate constant; Q/F = apparent inter-compartmental clearance; R/R = relapsed or refractory; $t_{1/2,ka}$ = half-life of absorption rate; V_c/F = apparent volume of epcoritamab central compartment; V_p/F = apparent volume of distribution in the peripheral compartment; V_{ss}/F = apparent volume of steady-state.

Note: Individual PK parameters of 338 subjects across all dose levels from the model development data set were used to compute statistics stratified by trial and lymphoma subtypes.

Source: 5.3.3.5-2 Table 29

3.1.3　用量比例性及び時間依存性

3.1.3.1　用量比例性

ノンコンパートメント解析で推定した PK パラメーターを用いて用量比例性を評価するには、01 試験の用量漸増パートで頻回採血で採取された PK データが限定的であった（Table 7、Figure 12）。母集団薬物動態モデルによる評価では、エプコリタマブの消失は非線形性を示した。母集団薬物動態モデルを用いて 2 回目のフルドーズ投与時（Week 4）の C_{max}、AUC、用量で補正した C_{max} 及び AUC を予測した。その結果、フルドーズが 48 mg 未満の投与レジメンでは曝露量が用量比を上回って増加し、48 mg 以上の投与レジメンではおおむね用量比例性を示した。母集団薬物動態解析結果の詳細を 3.2 項に示す。

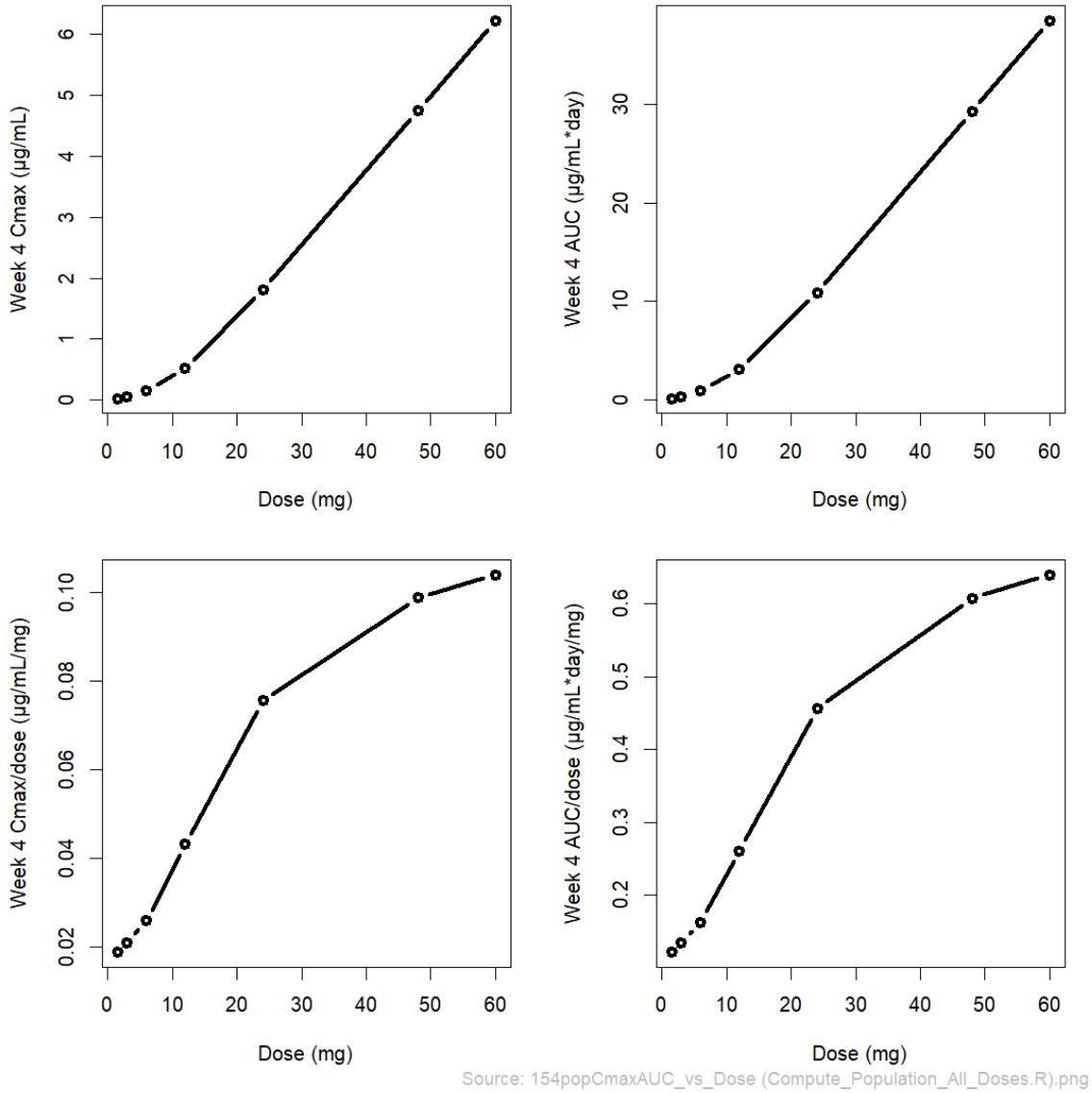
Table 7　母集団薬物動態最終モデルによる用量比例性の評価

Cohort	Full dose (mg)	C_{max} (μg/mL)	C_{max}/dose (μg/mL/mg)	AUC (μg/mL·day)	AUC/dose (μg/mL·day/mg)
Week 4					
6	1.5	0.0283	0.0189	0.182	0.122
7	3	0.0633	0.0211	0.405	0.135
8	6	0.156	0.0260	0.976	0.163
9	12	0.519	0.0432	3.13	0.261
10	24	1.81	0.0756	10.9	0.456
11	48	4.75	0.0989	29.2	0.608
12	60	6.21	0.104	38.4	0.640
Week 12					
6	1.5	0.0819	0.0546	0.548	0.365
7	3	0.217	0.0724	1.43	0.477
8	6	0.691	0.115	4.43	0.739
9	12	2.00	0.167	12.8	1.07
10	24	4.82	0.201	31.2	1.30
11	48	10.5	0.220	68.6	1.43
12	60	13.4	0.223	87.3	1.46

Abbreviations: AUC/dose = dose-normalized AUC; C_{max}/dose = dose-normalized C_{max}.

Source: 5.3.3.5-2 Table 27

Figure 12　Week 4 での曝露量予測値とフルドーズの関連

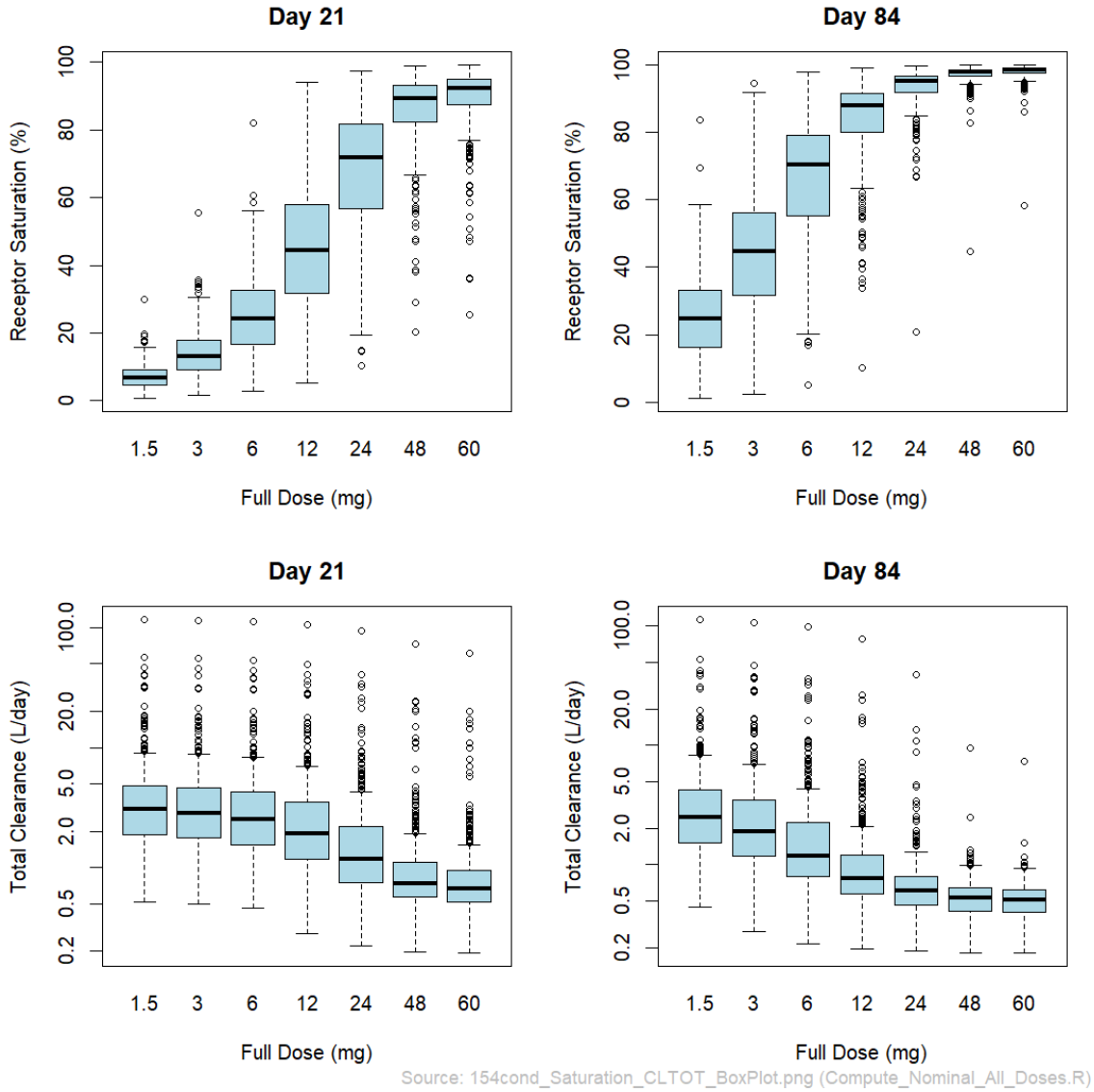


Source: 5.3.3.5-2 Figure 5

3.1.3.2　TMDD 飽和度と用量比例性

フルドーズ 1.5～60 mg の用量範囲でエプコリタマブを投与したときの TMDD 飽和度及び Total clearance を Figure 13 に示す。高用量及び投与期間が長いほど、TMDD 飽和度が高く、Total clearance が低下した。フルドーズ 48 mg を投与された被験者では、Day 21 までに TMDD の平均値がほぼ飽和状態に達したのに対し、フルドーズ 24 mg を投与された被験者では、Day 21 時点で、TMDD 飽和度の平均値が約 70%であった。Total clearance は、フルドーズ 48 mg を投与された被験者とフルドーズ 60 mg を投与された被験者で同程度であり、フルドーズ 48 mg 以上のエプコリタマブを投与することで、Total clearance が線形に近くなることが確認された。

Figure 13　フルドーズ 1.5～60 mg のエプコリタマブを週 1 回投与時の Day 21 及び Day 84 の TMDD 飽和度及び Total clearance



Abbreviations: CL/F = apparent clearance; CL_{tot}/F = concentration-dependent total apparent clearance; EBE = empirical Bayes estimate; V_c/F = apparent volume of central compartment.

Note: Individual EBE parameters of all subjects from the model development data set were used to compute epcoritamab concentrations, overall saturation computed as $C/(K_{ss} + C)$, and total clearance computed as $CL_{tot}/F = CL/F + k_{int} \cdot BASE \cdot (V_C/F)/(K_{SS} + C)$ following nominal dosing. Full Dose dosing regimen: 1.5 = 0.04/0.25/1.5 mg; 3 = 0.04/0.5/3.0 mg; 6 = 0.04/0.5/6.0 mg; 12 = 0.04/0.8/12 mg; 24 = 0.08/0.8/24 mg; 48 = 0.16/0.8/48 mg; 60 = 0.16/0.8/60 mg.

Source: 5.3.3.5-2 Figure 8

3.1.3.3　時間依存性

エプコリタマブの反復投与により Total clearance は経時的に低下した（Figure 11）。申請投与レジメン（0.16/0.8/48 mg）では、Cycle 1 の Day 15 の初回フルドーズ（48 mg）投与後、Total clearance が速やかに低下し、線形クリアランスに近づいたことから、標的分子を介したクリア

ランスの飽和が示唆された。週 1 回でのエプコリタマブ投与の間で、クリアランスが線形クリアランスに近い状態で維持された。2 週ごと及び 4 週ごとに投与頻度を減らすと、曝露量は低下するものの、標的分子を介したクリアランスの飽和状態は維持されると考えられ、Total clearance も線形クリアランスに近い状態で維持された。

エプコリタマブの PK の時間依存性は主に TMDD によるものと考えられた。

母集団薬物動態解析結果の詳細を 3.2 項に示す。

3.2　母集団薬物動態解析

フルドーズ 48 mg のエプコリタマブ投与をされた 300 名を含む計 327 名から得られた 6819 点の PK データを対象に母集団薬物動態解析を実施した（5.3.3.5-2 Section 5.1）。合計で 53 名の被験者を母集団薬物動態解析の対象から除外した。除外理由として、エプコリタマブ初回投与後に定量可能な PK データを有さなかった被験者が 20 名、SMCIA-139 法で測定されたデータのみを有した被験者が 15 名、ECLIA 法で測定された全ての検体が安定性基準範囲外に分析された被験者が 16 名、エプコリタマブの濃度－時間プロファイルと投与歴が合わなかった被験者が 2 名であった。

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 QSS 近似を仮定した 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（Figure 14）。このモデルは、非特異的な見かけの線形クリアランス（CL/F）、中心コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）、コンパートメント間の見かけのクリアランス（Q/F）、末梢コンパートメントの見かけの分布容積（Vp/F）、吸収速度定数（k_a）、ベースラインの総標的分子濃度（baseline total target concentration、BASE）、薬物－標的分子複合体の消失速度定数（elimination rate constant of the drug-target complex、k_{int}）、QSS 定数（quasi-steady-state constant、K_{ss}）でパラメーター化された。エプコリタマブの PK パラメーターの個体間変動は中程度から大きく、CV%は 25.7%～137.5%であった。

他の抗体薬で推定されたように、推定されたエプコリタマブの線形クリアランスは、文献で報告されている非特異的な内因性 IgG のクリアランスに非常に近く、また、中心コンパートメントの分布容積は推定された分布容積範囲の上限に近く、いずれも体重の影響を受けた（Dirks et al, 2010）。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した（Figure 11、5.3.3.5-2 Section 5.3.3）。

01 試験の LBCL 患者で、エプコリタマブ 48 mg を皮下投与された後の C_{max} 及び AUC の幾何平均値（CV%）は、週 1 回での最終投与時で C_{max} が 10.8 μg/mL（41.7%）及び $AUC_{0\text{-}7d}$ が 68.9 μg·day/mL（45.1%）、2 週ごとの最終投与時で C_{max} が 7.52 μg/mL（41.1%）、$AUC_{0\text{-}14d}$ が 82.6 μg·day/mL（49.3%）、4 週ごとの投与期間（定常状態時）で C_{max} が 4.76 μg/mL（51.6%）、$AUC_{0\text{-}28d}$ が 74.3 μg·day/mL（69.5%）であった（5.3.3.5-2 Table 31）。

C_{max} の幾何平均値の蓄積比（Week 3 との比）は、週 1 回での最終投与（Week 12）で 4.93、2 週ごとの最終投与（Week 36）で 3.42、及び 4 週ごとの投与期間（定常状態時、Week 60）で 2.16 であった。

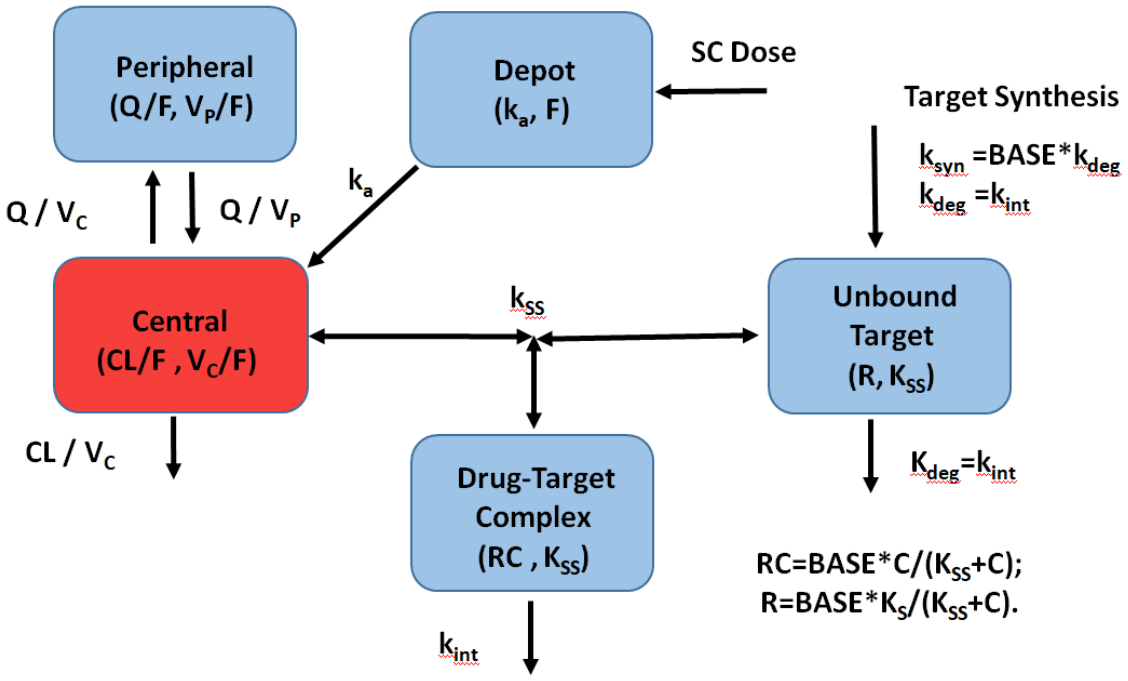
エプコリタマブの母集団薬物動態モデルは非線形であり、線形消失を表す $t_{1/2}$ は循環血中からのエプコリタマブの消失の特徴を正確に表すものではない。したがって、血漿中エプコリタマブ濃度が C_{max} から C_{max} の 32 分の 1 に低下するまでの時間（$t_{washout}$）を算出した。01 試験及び 04 試験に組み入れられた全被験者で、$t_{washout}$ の幾何平均値が週 1 回の投与後で 110 日、2 週ごとの投与後で 122 日、4 週ごとの投与後で 111 日であり、おおよその半減期（$t_{washout}$ の 5 分の 1）の幾何平均値が週 1 回の投与後で 22.0 日、2 週ごとの投与後で 24.4 日、4 週ごとの投与後で 22.2 日であった（5.3.3.5-2 Table 30）。01 試験の LBCL 患者では、$t_{washout}$ の幾何平均値が週 1 回の投与後で 109 日、2 週ごとの投与後で 125 日、4 週ごとの投与後で 114 日であり、おおよその半減期（$t_{washout}$ の 5 分の 1）の幾何平均値が週 1 回の投与後で 21.8 日、2 週ごとの投与後で 25.1 日、4 週ごとの投与後で 22.9 日であった（5.3.3.5-2 Table 31）。

エプコリタマブ濃度依存的なクリアランスを記述するために母集団薬物動態モデルに非線形の消失コンポーネントを組み込む必要があることから、TMDD の存在が示唆された。母集団薬物動態最終モデルに基づく BASE は 2.03 μg/mL、k_{int} は 0.0278 1/day、K_{ss} は 0.214 μg/mL であった（Table 8）。

母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションでは、大部分の被験者（95%）が週 1 回の投与終了までにエプコリタマブのトラフ濃度でクリアランス飽和度が 90%に達することが示された。また、申請投与レジメン（0.16/0.8/48 mg）で投与した場合、4 週ごとの投与期間（定常状態）に C_{max} で 95%の被験者、トラフ濃度で 50%の被験者が 90%のクリアランス飽和度を維持していると考えられた。

母集団薬物動態モデルの開発過程でエプコリタマブの PK パラメーターの時間依存性を評価した。母集団薬物動態最終モデルには PK パラメーターの時間依存性は組み込まれていない。エプコリタマブの PK パラメーターの時間依存性は、TMDD によって時間依存的に変化する血漿中エプコリタマブ濃度に主に起因すると考えられた。

Figure 14　TMDD の薬物動態モデル



Abbreviations: CL/F = apparent clearance; k_a = absorption rate constant; Q/F = apparent inter-compartmental clearance; SC = subcutaneous; V_c/F = apparent volume of epcoritamab central compartment; V_p/F = apparent volume of distribution in the peripheral compartment.

Source: 5.3.3.5-2 Figure 2

3.2.1　PK パラメーターの推定

母集団薬物動態最終モデルに基づく PK パラメーターの推定値を Table 8 に示す。最終共変量モデルは皮下投与後の 1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントの QSS 近似を仮定した TMDD モデルが選択された。

Table 8　母集団薬物動態最終モデルに基づく PK パラメーター

Parameter		Description	Value	RSE%	95% CI
CL/F (L/day)	θ_1	apparent nonspecific clearance	0.481	2.66	0.456; 0.506
Q/F (L/day)	θ_2	apparent inter-compartment clearance	0.488	7.88	0.413; 0.563
V_C/F (L)	θ_3	apparent central volume	9.33	3.18	8.75; 9.91
V_P/F (L)	θ_4	apparent peripheral volume	14.1	10.9	11; 17.1
k_a (1/day)	θ_5	Absorption rate constant	0.584	4.94	0.527; 0.64
BASE (µg/mL)	θ_6	Total target concentration	2.03	5.84	1.8; 2.26
K_{SS} (µg/mL)	θ_7	Quasi-steady-state constant	0.214	7.27	0.183; 0.244
k_{int} (1/day)	θ_8	Drug-target complex elimination rate	0.0278	9.31	0.0227; 0.0328
σ_{prop}	θ_9	Residual error: proportional part (CV)	0.189	1.64	0.183; 0.195
σ_{add} (µg/mL)	θ_{10}	Residual error: additive part (SD)	0.0133	3.01	0.0125; 0.0141
CL_{WT}	θ_{13}	Weight effect on CL/F	0.875	10.7	0.692; 1.06
Q_{WT}	θ_{14}	Weight effect on Q/F	0.75	Fixed	
$V_{C,WT}$	θ_{15}	Weight effect on V_C/F	0.603	16.6	0.407; 0.8
$V_{P,WT}$	θ_{16}	Weight effect on V_P/F	1	Fixed	
$k_{a,age}$	θ_{17}	Age effect on k_a	-0.503	33	-0.827; -0.178

Parameter		Value	RSE%	95% CI	CV	Shrinkage
ω^2_{CL}	Ω_{11}	0.0659	12.2	0.0501; 0.0817	CV=25.7%	34.2%
ω^2_{Q}	Ω_{22}	0.756	14.2	0.546; 0.967	CV=87%	30.0%
ω^2_{VC}	Ω_{33}	0.097	14.1	0.0703; 0.124	CV=31.2%	26.3%
ω^2_{VP}	Ω_{44}	1.89	14.3	1.36; 2.42	CV=137.5%	21.6%
ω^2_{ka}	Ω_{55}	0.299	9.25	0.245; 0.353	CV=54.7%	23.6%
ω^2_{BASE}	Ω_{66}	0.39	12.7	0.293; 0.487	CV=62.4%	25.2%
ω^2_{KSS}	Ω_{77}	0.718	13.3	0.531; 0.904	CV=84.7%	28.7%
ω^2_{kint}	Ω_{88}	0.57	20.3	0.344; 0.797	CV=75.5%	43.1%
$\omega^2_{\sigma 1}$	Ω_{99}	0.0448	10.7	0.0353; 0.0542	CV=21.2%	7.8%
σ^2	Σ_{11}	1	fixed			4.1%

Abbreviations: θ = theta, NONMEM fixed effect parameter; ω^2 = omega^2, inter-individual variance; σ^2 = sigma^2, residual variance; Σ = SIGMA, residual covariance matrix; Ω = OMEGA, inter-individual covariance matrix; CL/F = apparent clearance; k_a = absorption rate constant; NONMEM = Nonlinear Mixed-Effect Modeling software; PE = parameter estimate; Q/F = apparent inter-compartmental clearance; RSE%: relative standard error = 100·abs(SE/PE); SE = standard error; V_c/F = apparent volume of epcoritamab central compartment; V_p/F = apparent volume of distribution in the peripheral compartment; WT = body weight at baseline.

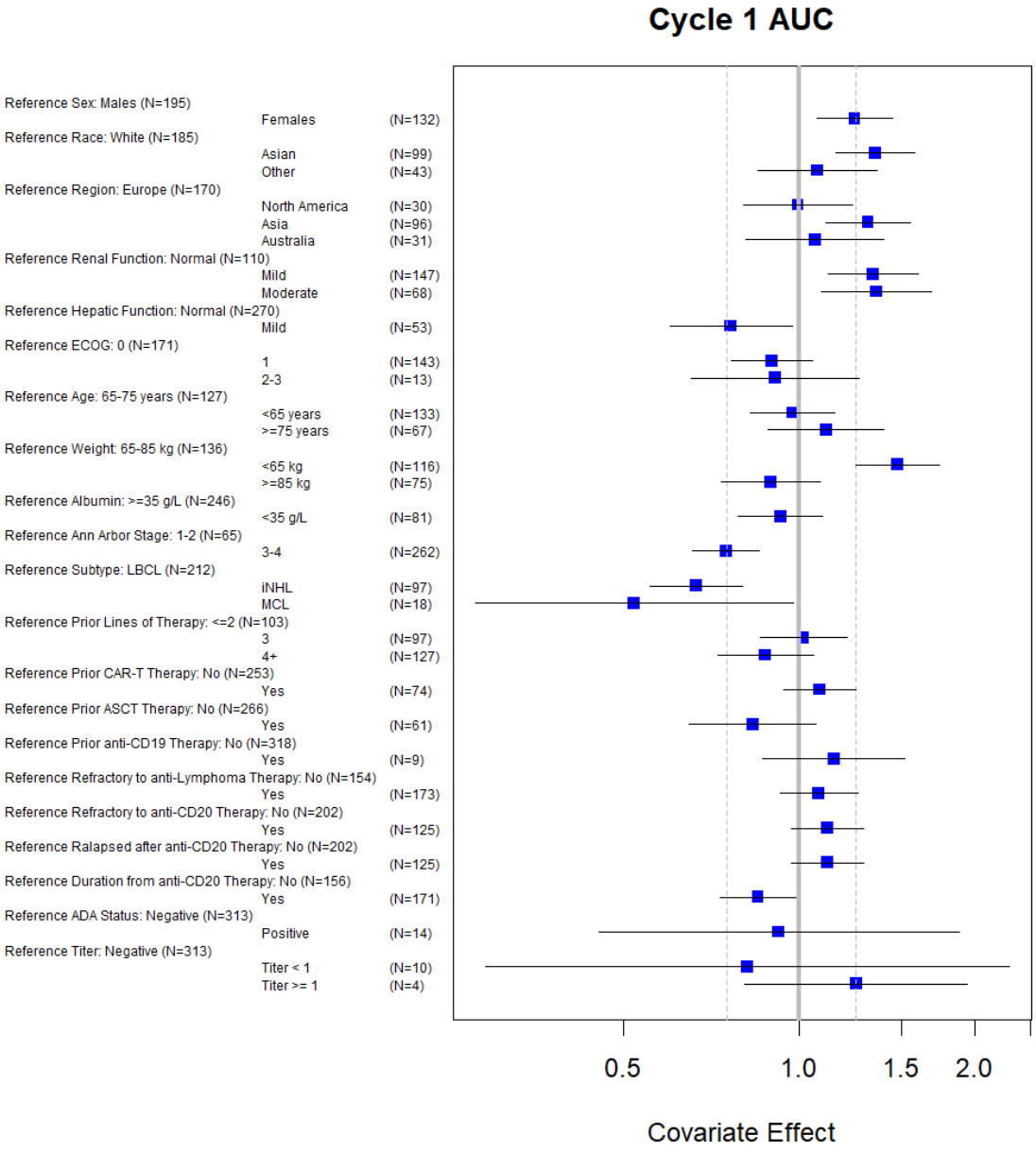
Note: The NONMEM combined control and output file of final model can be found in 5.3.3.5-2 Appendix 11.2.2. The observed concentrations overlaid with the individual and population predictions for each subject can be found in 5.3.3.5-2 Appendix 11.3.

Source: 5.3.3.5-2 Table 6

3.2.2　共変量の影響

エプコリタマブの曝露量（Cycle 1 AUC）を共変量別に比較した結果を Figure 15 に示す。共変量解析結果は母集団予測値と一貫していた。エプコリタマブの曝露量は主に体重の影響を受け、体重が重いほど曝露量が減少した。エプコリタマブの曝露量は、年齢の影響を受けず、性別、人種、地域、ベースラインの腎機能、ベースラインの肝機能、ベースラインのアルブミン濃度、及び ADA（陽性／陰性及び力価）による部分集団間でも一貫した結果が得られた。エプコリタマブの曝露量は、外国人被験者（01 試験）に比べて日本人被験者（04 試験）で高かったが（5.3.3.5-2 Table 7）、これは、主に日本人被験者の体重が外国人被験者に比べて軽かったためと考えられた（Table 9）。ECOG performance status、Ann Arbor 分類、リンパ腫の病型、前治療レジメン数、CAR-T 療法による前治療歴、ASCT 療法歴、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疾患特性が曝露量に及ぼす影響は軽微であり、ベースラインの疾患の重症度はエプコリタマブの PK に影響を及ぼさなかった。

Figure 15　エプコリタマブの Cycle 1 AUC を共変量別に比較した結果



Abbreviations: CD = cluster of differentiation.

Source: 5.3.3.5-2 Figure 9

Table 9　母集団薬物動態最終モデルに基づくエプコリタマブの Cycle 1 AUC の要約 - 共変量別

Covariate	Level	N	Mean (SD)	Geometric Mean (CV)	Percent Difference of Geometric Mean Values[a]	
					Exposure	Weight[b]
Sex	Male	195	40.3 (19.1)	33.8 (0.836)	0	0
	Female	132	48.4 (20.7)	42.2 (0.72)	24.6	-16.6
Race	White	185	40.1 (19.6)	33.4 (0.866)	0	0
	Asian	99	50.7 (19.6)	45.2 (0.629)	35.2	-21.8

Covariate	Level	N	Mean (SD)	Geometric Mean (CV)	Percent Difference of Geometric Mean Values[a]	
					Exposure	Weight[b]
	Other	43	42 (19.8)	35.9 (0.778)	7.5	-1.7
Geographic region	Europe	170	41.2 (20.8)	33.9 (0.92)	0	0
	N. America	30	37.3 (15.1)	33.8 (0.518)	-0.4	-5.5
	Asia	96	50.1 (19.4)	44.6 (0.633)	31.4	-21.9
	Australia	31	42.1 (18.6)	36.1 (0.767)	6.4	-3.3
Renal impairment (BRENF)	Normal	110	36.9 (18.6)	30.4 (0.905)	0	0
	Mild	147	46.5 (19.7)	40.7 (0.708)	33.9	-16.8
	Moderate	68	48 (21.3)	41.2 (0.755)	35.7	-26.2
Hepatic impairment (BHEPF)	Normal	270	44.9 (20.3)	38.6 (0.759)	0	0
	Mild	53	36.4 (18.8)	29.5 (0.992)	-23.6	3.5
	Moderate	1	37 (-)	37 (-)	-4	8.9
ECOG performance status	0	171	44.8 (20)	38.9 (0.702)	0	0
	1	143	42.4 (20.5)	34.9 (0.933)	-10.2	-0.9
	2-3	13	39.6 (17.8)	35.3 (0.573)	-9.2	19.7
Age group	<65 years	133	41.7 (20)	35.6 (0.714)	-2.6	4.2
	≥65, <75 years	127	42.6 (18)	36.6 (0.822)	0	0
	≥75 years	67	49 (23.5)	40.7 (0.929)	11.4	-4.6
Weight group	<65 kg	116	54.2 (21)	48.8 (0.576)	47.6	-25.1
	≥65 kg, <85 kg	136	39.7 (17.9)	33 (0.933)	0	0
	≥85 kg	75	34 (14.9)	29.5 (0.7)	-10.6	31.8
Albumin group	<35 g/L	81	41.4 (22)	35 (0.717)	-7.1	-1.7
	≥35 g/L	246	44.3 (19.5)	37.7 (0.828)	0	0
Ann Arbor stage	1-2	65	50 (17.8)	46.6 (0.411)	0	0
	3-4	262	42 (20.4)	34.9 (0.87)	-25.1	3.4
Lymphoma subtypes	LBCL	212	47.7 (19.4)	43.2 (0.506)	0	0
	iNHL	97	36.3 (19.1)	28.8 (1.04)	-33.5	8.5
	MCL	18	34.1 (21.2)	22.5 (1.97)	-47.9	3.4
Prior lines of therapy	≤2	103	44.9 (21)	38.7 (0.713)	0	0
	3	97	44.8 (19.9)	39.4 (0.636)	1.7	4.5
	≥4	127	41.5 (19.6)	33.9 (0.983)	-12.4	5
Prior CAR-T therapy	No	253	43.6 (20.9)	36.3 (0.88)	0	0
	Yes	74	43.3 (17.4)	39.3 (0.502)	8.4	7.4

Covariate	Level	N	Mean (SD)	Geometric Mean (CV)	Percent Difference of Geometric Mean Values[a]	
					Exposure	Weight[b]
Prior ASCT therapy	No	266	44.1 (19.8)	38.3 (0.704)	0	0
	Yes	61	41.1 (21.5)	31.8 (1.19)	-16.8	-2
Prior CD19 therapy	No	318	43.5 (20.3)	36.8 (0.811)	0	0
	Yes	9	44.6 (15)	42.2 (0.373)	14.7	11.1
Refractory to prior anti-lymphoma therapy	No	154	42.9 (19.9)	35.5 (0.936)	0	0
	Yes	173	44.2 (20.4)	38.4 (0.675)	8.2	3.5
Refractory to prior anti-CD20 therapy	No	202	43.2 (21.1)	35.4 (0.942)	0	0
	Yes	125	44.1 (18.7)	39.6 (0.55)	11.8	1
Relapsed after prior anti-CD20 therapy	No	202	43.2 (21.1)	35.4 (0.942)	0	0
	Yes	125	44.1 (18.7)	39.6 (0.55)	11.8	1
Time from last anti-CD20 therapy	< median	156	45.2 (19)	40.3 (0.619)	0	0
	≥ median	171	42.1 (21.1)	34.2 (0.948)	-15	1.1
ADA status	Negative	313	43.4 (19.9)	37.1 (0.758)	0	0
	Positive	14	47.9 (26.4)	34.2 (1.88)	-7.7	3.9
ADA titer	Negative	313	43.4 (19.9)	37.1 (0.758)	0	0
	Positive, <1[c]	10	47.9 (30.8)	30.3 (2.67)	-18.4	4.8
	Positive, ≥1[c]	4	47.9 (13.7)	46.5 (0.292)	25.3	1.8

Abbreviations: BHEPF = baseline hepatic function; BRENF = baseline renal function; CD = cluster of differentiation.

a. Compared to reference category (reference category is the one with zero differences in each covariate group).

b. Body weight compared to body weight of the reference category.

c. Titer based on maximum of 3 (1:640 taking into account all sample dilutions; ie, titer 3 corresponds with the third step in the 2-fold serial dilution series, which is 8, multiplied by the minimal required dilution of the method of 1:80, resulting in a total dilution of 1:640).

Source: 5.3.3.5-2 Table 8

3.2.2.1　体重の影響

体重はエプコリタマブの PK の個体間変動に最も寄与した。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（Figure 15、Table 9）。ベースラインの体重に基づき 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。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）。有効性及び安全性の結果は検討した体重カテゴリー間でおおむね同様であったことから、体重カテゴリー間の曝露量の差は臨床的に意味のある差ではないと考えられた（5.3 項）。

3.2.2.2　性別の影響

体重による調整後にエプコリタマブの PK に対する性別（男性 195 名、女性 132 名）の影響を検討した。その結果、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。

男性被験者よりも女性被験者で Cycle 1 AUC が 24.6%高く、曝露量が僅かに高かった（Figure 15、Table 9）。女性被験者の平均体重が 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ものであり、性別によって曝露量に意味のある差はないと考えられた。

性別による有効性及び安全性への影響の詳細を 5.5.4 項に示す。

3.2.2.3　年齢の影響

年齢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。年齢の平均値（範囲）は 64.5 歳（20～89 歳）であり、65 歳未満が 133 名（40.7%）、65 歳以上 75 歳未満が 127 名（38.8%）、75 歳以上が 67 名（20.5%）であった（5.3.3.5-2 Table 4、Table 5）。エプコリタマブの曝露量を年齢カテゴリー間で比較した結果、曝露量に年齢による意味のある差又は傾向は認められず（Figure 15、Table 9）、高齢被験者の曝露量は若年被験者と同程度であった。

年齢による有効性及び安全性への影響の詳細を 5.5.3 項に示す。

3.2.2.4　人種の影響

母集団薬物動態モデルを用いて、体重による調整後にエプコリタマブの PK に対する人種［白人 185 名、アジア人（日本人 60 名を含む）99 名、その他 43 名］の影響を検討した。その結果、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。

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（Figure 15、Table 9）。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。

人種による有効性及び安全性への影響の詳細を 5.5.5 項に示す。

3.2.2.5　地域の影響

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。体重の幾何平均値が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 21.9%軽かったことを考慮すると（Figure 15、Table 9）、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主に体重の差に起因すると考えられた。

3.2.2.6　腎機能の影響

母集団薬物動態モデルを用いて、体重による調整後にエプコリタマブの PK に対する腎機能（CrCL に基づく）の影響を検討した。その結果、腎機能はエプコリタマブの PK に対して有意な影響を及ぼさなかった。

腎機能をベースラインの CrCL 推定値に基づき Cockcroft-Gault 式を用いて分類した。正常腎機能被験者（CrCL が 90 mL/min 以上、110 名）と比較して軽度（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 がそれぞれ 33.9%及び 35.7%高かった（Figure 15、Table 9）。この差は体重の幾何平均値が正常腎機能被験者よりも軽度腎機能障害被験者で 16.8%、中等度腎機能障害被験者で 26.2%軽かったことと一貫していた。

重度腎機能障害又は末期腎疾患（CrCL が 30 mL/min 未満）の患者にエプコリタマブを投与する試験の実施は検討されていない。

腎機能による有効性及び安全性への影響の詳細を 5.5.1 項に示す。

3.2.2.7　肝機能の影響

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。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、評価対象被験者数が不十分であった。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ず、3 名（0.9%）の肝機能検査値が欠測であった。正常肝機能被験者と比較して軽度肝機能障害被験者で Cycle 1 AUC が 23.6%低かった。中等度肝機能障害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）にエプコリタマブを投与する試験の実施は検討されていない。

肝機能による有効性及び安全性への影響の詳細を 5.5.2 項に示す。

3.2.2.8　免疫原性の影響

免疫原性がエプコリタマブの PK に及ぼす影響については 4.1.2.1 項を参照のこと。

3.2.2.9　その他のベースラインの共変量の影響

Ann Arbor 分類、前治療レジメン数、直近の抗 CD20 療法からエプコリタマブ初回投与までの期間、CAR-T 療法による前治療歴、直近の抗 CD20 抗体含有療法歴、リンパ腫の病型、及び ECOG performance status などの疾患特性が曝露量に及ぼす影響を評価した。各共変量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、エプコリタマブの曝露量は各部分集団間で一貫していた。

3.3　曝露－反応解析

3.3.1　有効性

LBCL 患者及び DLBCL 患者を対象に ORR、CR 率、DOR、PFS、及び OS に対して曝露－有効性解析を実施した。

3.3.1.1　全奏効率（ORR）

フルドーズ全用量

01 試験及び 04 試験のフルドーズ全用量データを併合して解析した。検討した用量及び血漿中エプコリタマブ濃度範囲で、エプコリタマブの曝露量の増加に伴う ORR の統計学的に有意な上昇（P<0.0005）が認められた（Figure 16）。

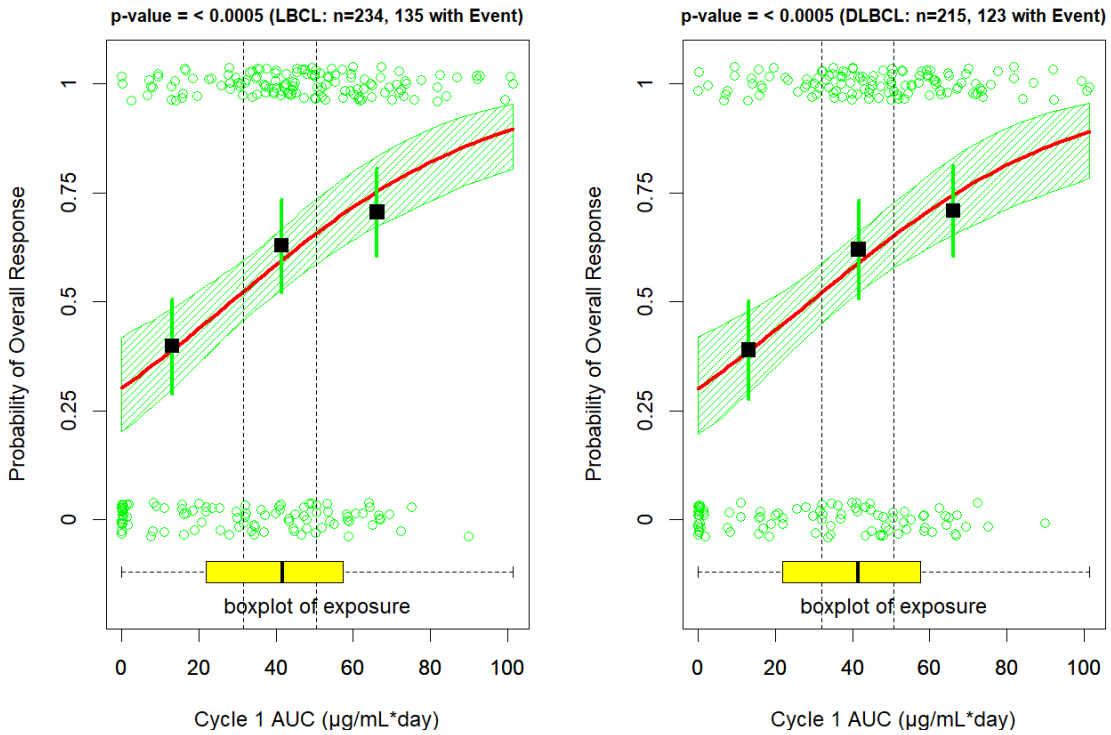
01 試験のみのデータを用いた解析でも同様の傾向が認められ、LBCL 患者と DLBCL 患者の両方で同様の傾向が認められた（5.3.3.5-2 Figure 101）。

フルドーズ 48 mg のみ

01 試験及び 04 試験のフルドーズ 48 mg 投与時のデータのみを用いた解析の結果、エプコリタマブの曝露量と ORR との間に正の傾向（LBCL 患者で P=0.051、DLBCL 患者で P=0.085）が認められた（Figure 17）。

01 試験のみのフルドーズ 48 mg 投与時のデータを用いた解析でも同様の傾向が認められた（LBCL 患者で P=0.025、DLBCL 患者で P=0.036）（5.3.3.5-2 Figure 102）。

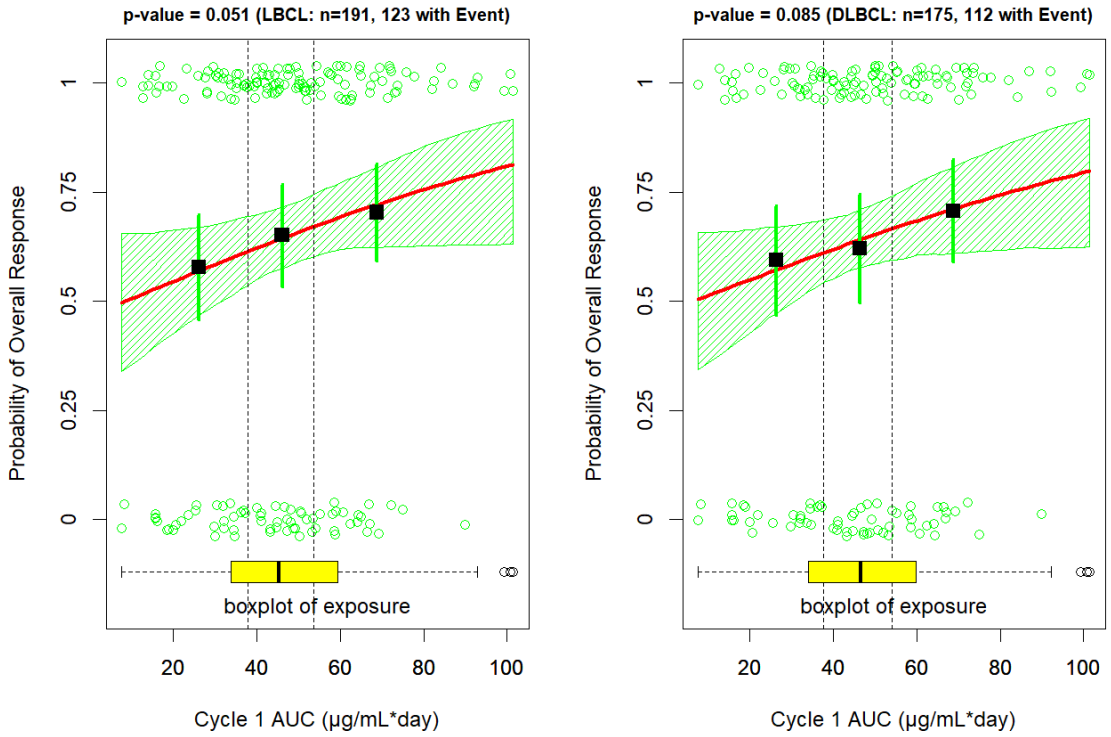
Figure 16　ORR に対する曝露－有効性解析
（01 試験及び 04 試験、フルドーズ全用量）



Note: Left: LBCL; right: DLBCL. The red solid line and green shaded area represent the logistic regression model prediction and 95% confidence interval of predictions. Points show exposure of individual subjects with events (p=1) and without events (p=0). Black squares and vertical green lines show observed fraction of subjects with events in each exposure group and 95% confidence interval for these fractions. Dashed vertical lines show bounds of exposure groups. Box plot of exposure is shown by the yellow box with whiskers.

Source: 5.3.3.5-2 Figure 10

Figure 17　ORR に対する曝露－有効性解析
（01 試験及び 04 試験、フルドーズ 48 mg）



Note: Left: LBCL; right: DLBCL. The red solid line and green shaded area represent the logistic regression model prediction and 95% confidence interval of predictions. Points show exposure of individual subjects with events (p=1) and without events (p=0). Black squares and vertical green lines show observed fraction of subjects with events in each exposure group and 95% confidence interval for these fractions. Dashed vertical lines show bounds of exposure groups. Box plot of exposure is shown by the yellow box with whiskers.

Source: 5.3.3.5-2 Figure 11

多変量解析

曝露－有効性解析結果を裏付けるため、主な有効性評価項目（Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR）に対して多変量解析を実施した。01 試験及び 04 試験の LBCL 患者を対象としてロジスティック回帰最終モデルを用いて解析した結果を Table 10 に示す。また、01 試験の LBCL 患者を対象として解析した結果を 5.3.3.5-2 Table 38 に示す。直近の抗 CD20 療法からエプコリタマブ初回投与までの期間による調整後、及び CAR-T 療法による前治療歴による調整後の解析結果でも、エプコリタマブの曝露量と ORR との間に統計学的に有意な正の関連が認められた。曝露量は、潜在的な交絡因子とは独立した有効性の予測因子であることが示された。

Table 10　ORR のロジスティック回帰分析
（01 試験及び 04 試験）

Parameter	Coefficient	SE	RSE (%)	95% CI	P value
Intercept	-1.466	0.3368	22.98	-2.126; -0.8054	<0.0005
Exposure	0.03142	0.00701	22.31	0.01768;0.04516	<0.0005
Prior CAR-T therapy (yes vs no)	-0.8579	0.3587	41.82	-1.561; -0.1548	0.017
DURCDmed (above vs below median)	1.698	0.3244	19.11	1.062;2.334	<0.0005

Abbreviations: DURCDmed = elapsed time from prior CD20 therapy at baseline above median; RSE = relative standard error; SE = standard error.

Source: 5.3.3.5-2 Table 11

3.3.1.2　完全奏効率（CR 率）

フルドーズ全用量

01 試験及び 04 試験のフルドーズ全用量データを用いた併合解析の結果、検討した用量及び血漿中エプコリタマブ濃度範囲で、エプコリタマブの曝露量の増加に伴う CR 率の有意な上昇（LBCL 患者で P<0.0005、DLBCL 患者で P=0.001）が認められた（Figure 18）。

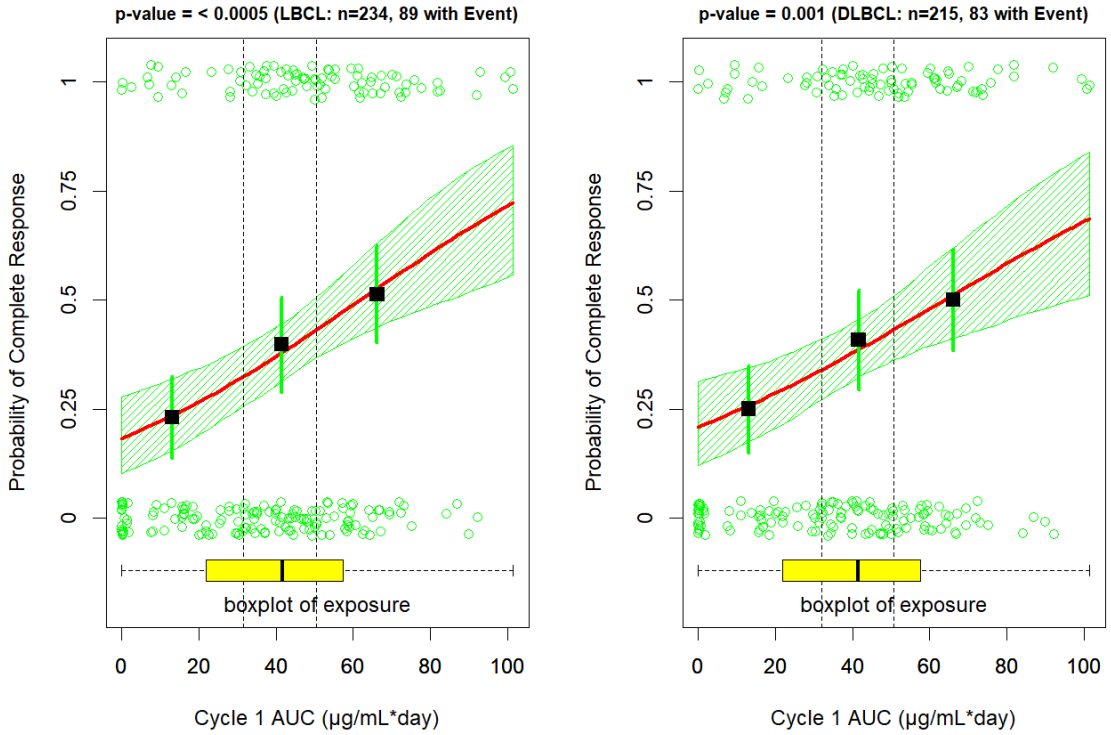
01 試験のみのデータを用いた解析でも同様の傾向が認められた（LBCL 患者で P<0.0005、DLBCL 患者で P=0.002）（5.3.3.5-2 Figure 103）。

フルドーズ 48 mg のみ

01 試験及び 04 試験のフルドーズ 48 mg 投与時のデータのみを用いた解析の結果、エプコリタマブの曝露量の増加に伴う CR 率の有意な上昇（LBCL 患者で P=0.007、DLBCL 患者で P=0.038）が認められた（Figure 19）。

01 試験のみのフルドーズ 48 mg 投与時のデータを用いた解析でも同様の傾向が認められた（LBCL 患者で P=0.01、DLBCL 患者で P=0.05）（5.3.3.5-2 Figure 104）。

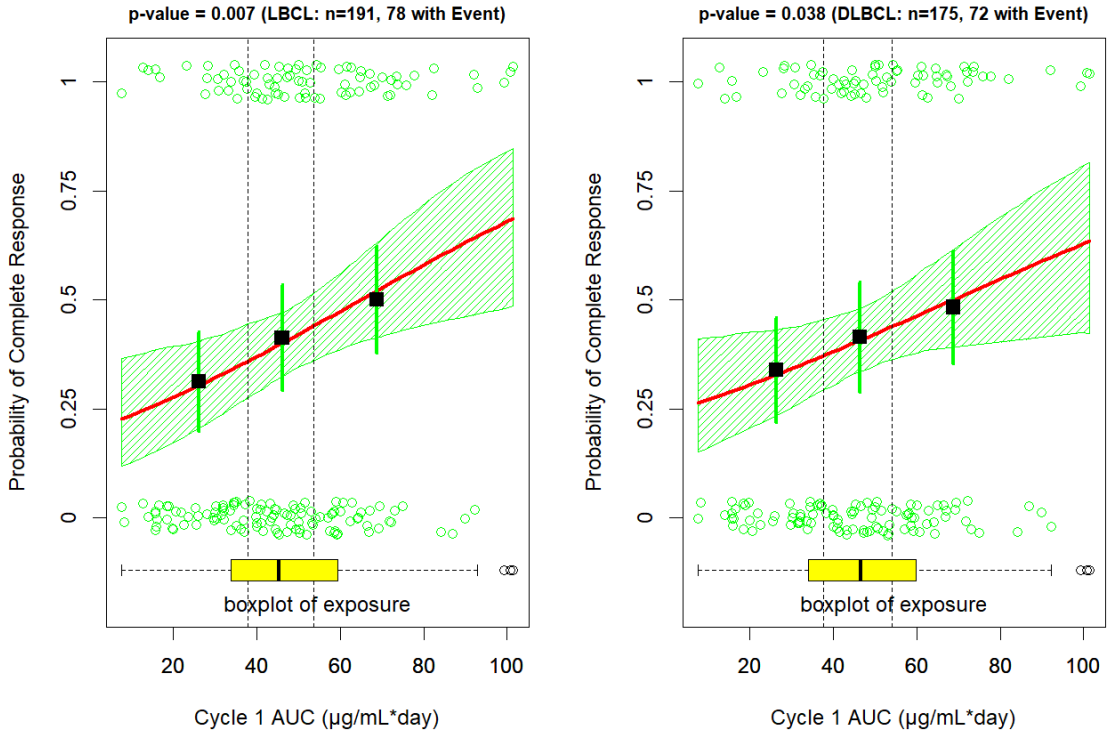
Figure 18　CR 率に対する曝露－有効性解析
（01 試験及び 04 試験、フルドーズ全用量）



Note: Left: LBCL; right: DLBCL. The red solid line and green shaded area represent the logistic regression model prediction and 95% confidence interval of predictions. Points show exposure of individual subjects with events (p=1) and without events (p=0). Black squares and vertical green lines show observed fraction of subjects with events in each exposure group and 95% confidence interval for these fractions. Dashed vertical lines show bounds of exposure groups. Box plot of exposure is shown by the yellow box with whiskers.

Source: 5.3.3.5-2 Figure 12

Figure 19　CR 率に対する曝露－有効性解析
（01 試験及び 04 試験、フルドーズ 48 mg）



Note: Left: LBCL; right: DLBCL. The red solid line and green shaded area represent the logistic regression model prediction and 95% confidence interval of predictions. Points show exposure of individual subjects with events (p=1) and without events (p=0). Black squares and vertical green lines show observed fraction of subjects with events in each exposure group and 95% confidence interval for these fractions. Dashed vertical lines show bounds of exposure groups. Box plot of exposure is shown by the yellow box with whiskers.

Source: 5.3.3.5-2 Figure 13

3.3.1.3　奏効期間（DOR）

フルドーズ全用量

Cycle 1 AUC に基づき、奏効例をエプコリタマブの曝露量が高いグループ（中央値超、High Exposure）と低いグループ（中央値以下、Low Exposure）に分類した。01 試験及び 04 試験を併合した DOR の Kaplan-Meier プロット（LBCL 患者及び DLBCL 患者）を Figure 20 に示す。LBCL 患者では、Low Exposure グループと比較して High Exposure グループで、DOR の数値的な延長が認められた（P=0.267）。

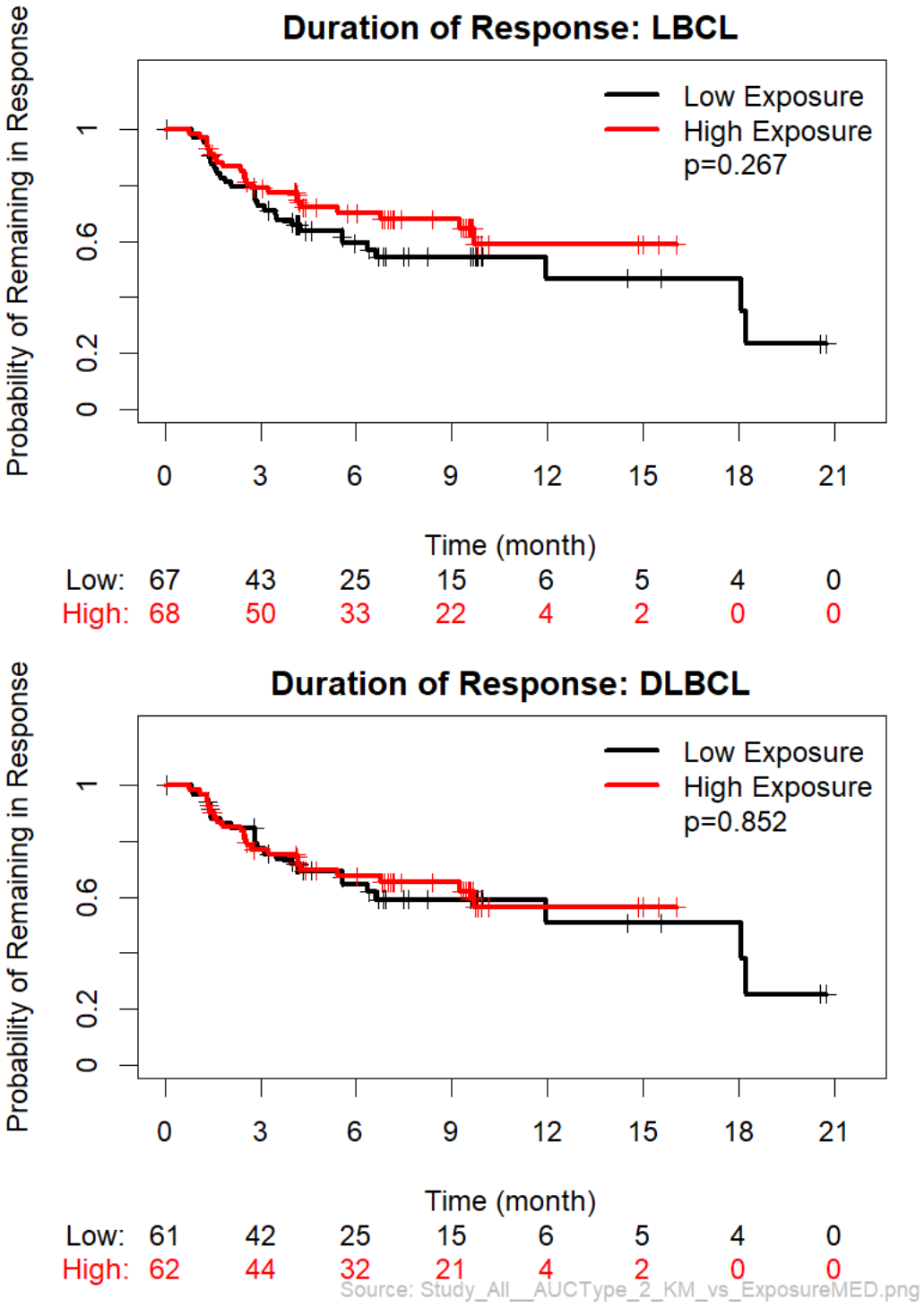
01 試験のみのデータを用いた解析でも同様の傾向が認められ、LBCL 患者では、Low Exposure グループと比較して High Exposure グループで、DOR の数値的な延長が認められた（5.3.3.5-2 Figure 105）。

フルドーズ 48 mg のみ

フルドーズ 48 mg 投与時のみのデータを用いた解析でも、01 試験及び 04 試験の併合解析（5.3.3.5-2 Figure 15）並びに 01 試験のみのデータを用いた解析（5.3.3.5-2 Figure 106）の両方

で、Low Exposure グループと比較して High Exposure グループで、DOR の数値的な延長が認められた。

Figure 20　DOR の Kaplan-Meier プロット－曝露量別
（01 試験及び 04 試験、フルドーズ全用量）



Note: Low exposure: ≤ median, High exposure: > median. P value: P value of the log-rank test comparing subjects with low and high exposure.

Source: 5.3.3.5-2 Figure 14

3.3.1.4　無増悪生存期間（PFS）

フルドーズ全用量

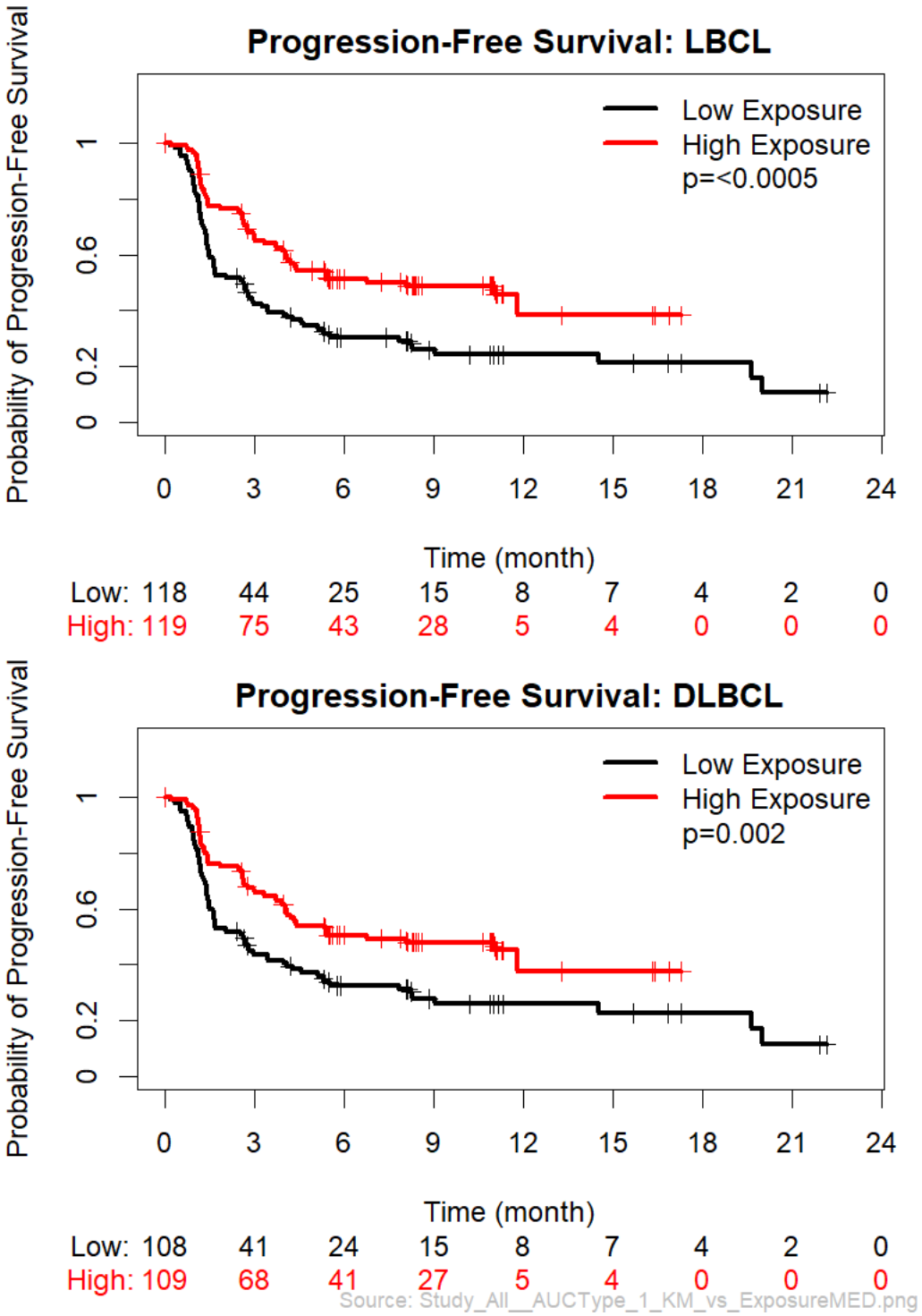
Cycle 1 AUC に基づき、被験者をエプコリタマブの曝露量が高いグループ（中央値超、High Exposure）と低いグループ（中央値以下、Low Exposure）に分類した。01 試験及び 04 試験を併合した PFS の Kaplan-Meier プロット（LBCL 患者及び DLBCL 患者）を Figure 21 に示す。Low Exposure グループと比較して High Exposure グループで、PFS が統計学的に有意な延長が認められた（LBCL 患者で P<0.0005、DLBCL 患者で P=0.002）。

01 試験のみのデータを用いた解析でも同様に、Low Exposure グループと比較して High Exposure グループで、PFS が有意に延長した（LBCL 患者で P<0.0005、DLBCL 患者で P=0.007）（5.3.3.5-2 Figure 107）。

フルドーズ 48 mg のみ

フルドーズ 48 mg 投与時のみのデータを用いた解析でも、01 試験及び 04 試験の併合解析（Figure 22）並びに 01 試験のみのデータを用いた解析（5.3.3.5-2 Figure 108）の両方で、Low Exposure グループと比較して High Exposure グループで、PFS の延長が認められた。

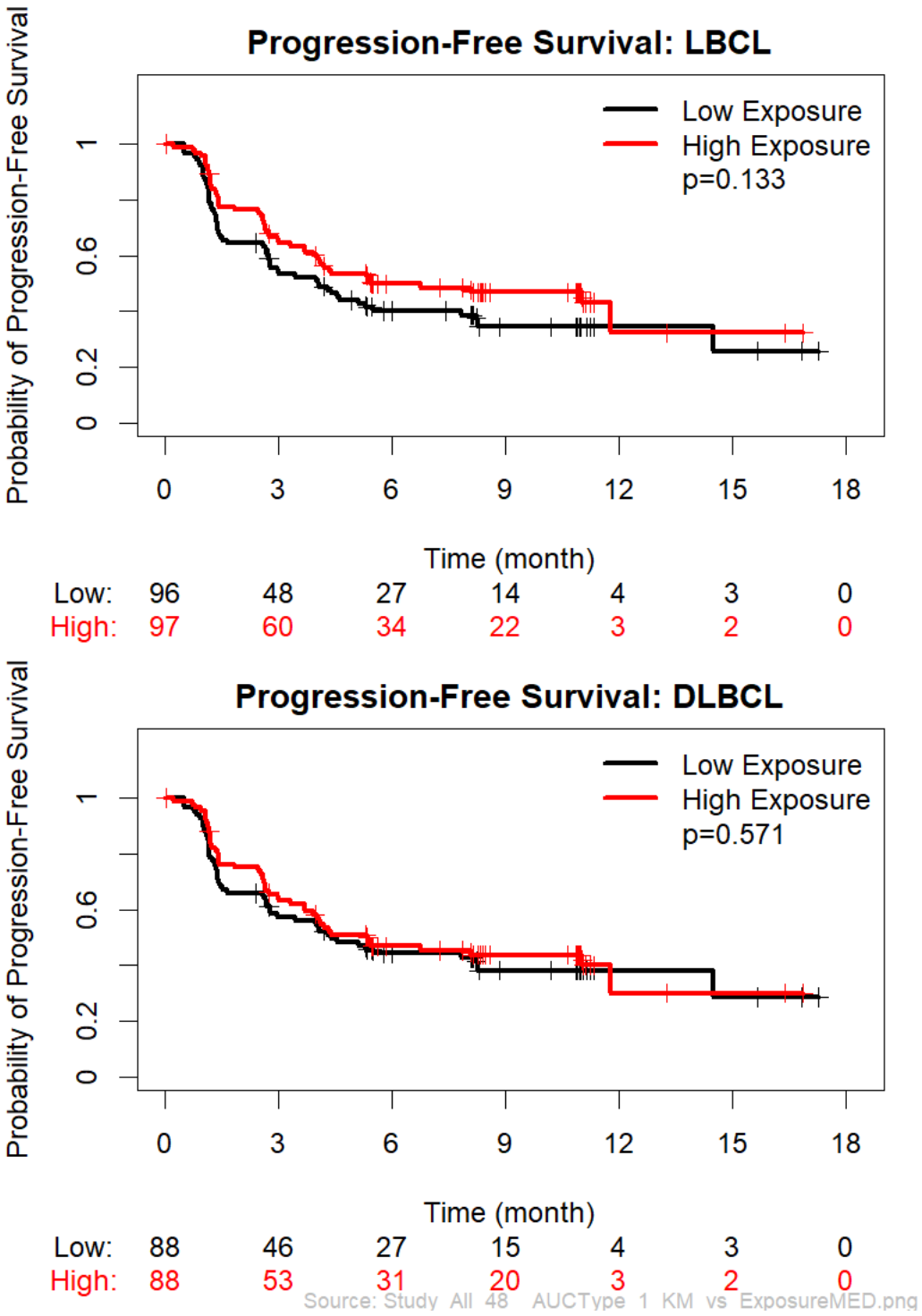
Figure 21　PFS の Kaplan-Meier プロットー曝露量別
（01 試験及び 04 試験、フルドーズ全用量）



Note: Low exposure: ≤ median, High exposure: > median. P value: P value of the log-rank test comparing subjects with low and high exposure.

Source: 5.3.3.5-2 Figure 16

Figure 22　PFS の Kaplan-Meier プロットー曝露量別
（01 試験及び 04 試験、フルドーズ 48 mg）



Note: Low exposure: ≤ median, High exposure: > median. P value: P value of the log-rank test comparing subjects with low and high exposure.

Source: 5.3.3.5-2 Figure 17

3.3.1.5　全生存期間（OS）

フルドーズ全用量

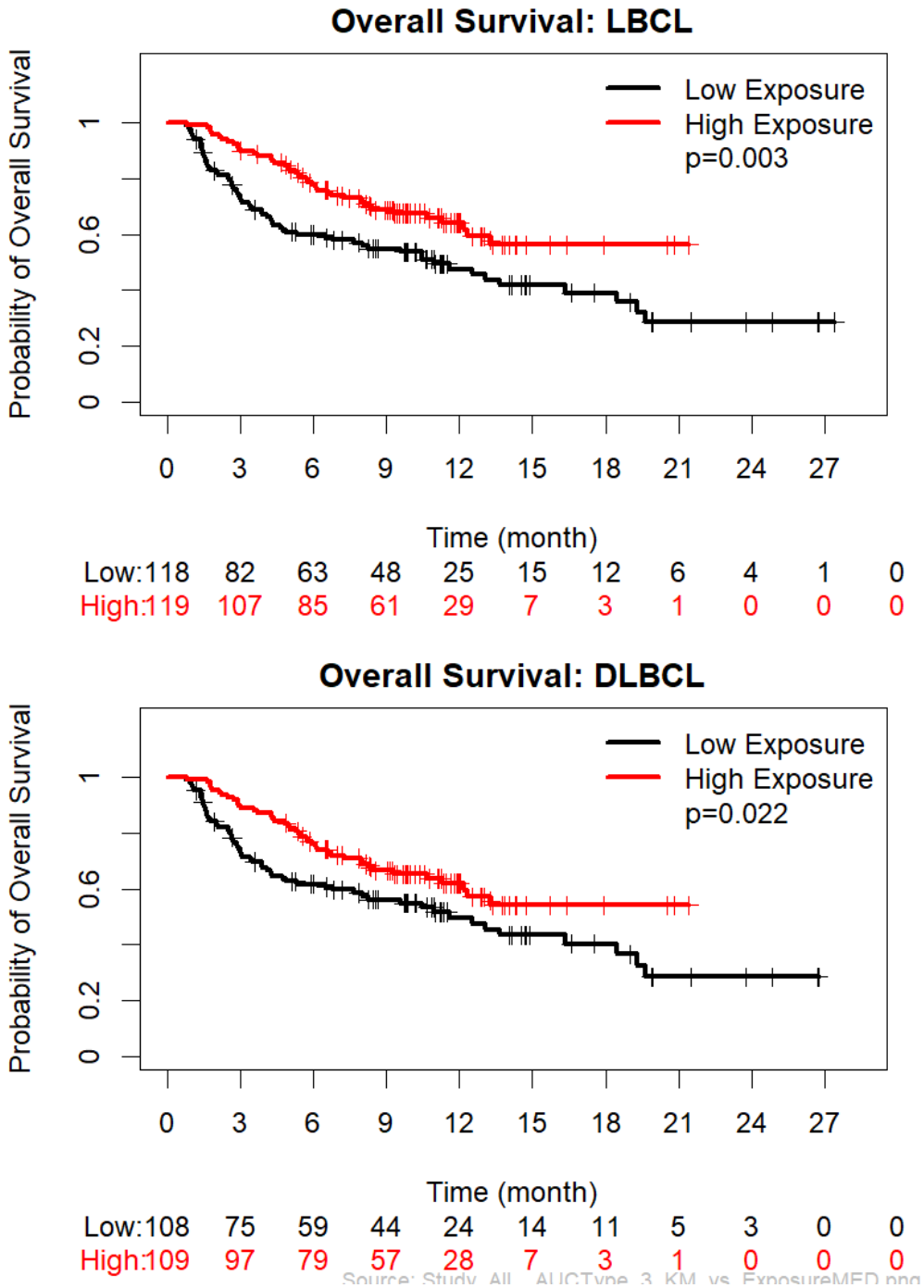
Cycle 1 AUC に基づき、被験者をエプコリタマブの曝露量が高いグループ（中央値超、High Exposure）と低いグループ（中央値以下、Low Exposure）に分類した。01 試験及び 04 試験を併合した OS の Kaplan-Meier プロット（LBCL 患者及び DLBCL 患者）を Figure 23 に示す。Low Exposure グループと比較して High Exposure グループで、OS の統計学的に有意な延長が認められた（LBCL 患者で P=0.003、DLBCL 患者で P=0.022）。

01 試験のみのデータを用いた解析でも同様に、Low Exposure グループと比較して High Exposure グループで、OS が延長した（LBCL 患者で P=0.003、DLBCL 患者で P=0.037）（5.3.3.5-2 Figure 109）。

フルドーズ 48 mg のみ

フルドーズ 48 mg 投与時のみのデータを用いた解析でも、01 試験及び 04 試験の併合解析（5.3.3.5-2 Figure 110）並びに 01 試験のみのデータを用いた解析（5.3.3.5-2 Figure 111）の両方で、Low Exposure グループと比較して High Exposure グループで、OS の僅かな延長が認められた。

Figure 23　OS の Kaplan-Meier プロットー曝露量別
（01 試験及び 04 試験、フルドーズ全用量）



Note: Low exposure: ≤ median, High exposure: > median. P value: P value of the log-rank test comparing subjects with low and high exposure.

Source: 5.3.3.5-2 Figure 18

3.3.1.6　曝露ー有効性解析の結論

曝露ー有効性解析の結果、エプコリタマブの曝露量の増加に伴う ORR 及び CR 率の上昇が認められ、ORR 及び CR 率とエプコリタマブの曝露量との間に有意な関連が認められた（P<0.005）。また、他の有効性評価項目（PFS 及び OS）でも同様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、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（P<0.05）が認められた。

3.3.2　安全性

3.3.2.1　有害事象

曝露－安全性解析では、01 試験（用量漸増パート + 用量拡大パート、全用量）及び 04 試験（用量漸増パート + 用量拡大パート、全用量）のデータを用いてエプコリタマブの曝露量と有害事象との関連を検討した。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 以上の感染症、注射部位反応、投与遅延／投与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 CTLS に対して曝露－安全性解析を実施した。

曝露量の三分位数別に集計した有害事象の概要を Table 11（01 試験及び 04 試験の併合データ）及び Table 12（01 試験のみ）に示す。

検討した用量及び曝露量の範囲で、いずれの有害事象もエプコリタマブの曝露量の増加に伴う発現割合の増加は認められなかった。

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。投与中止に至った有害事象の発現割合が低かったことも考慮すると、エプコリタマブの忍容性が良好であることが示された。

また、曝露－安全性解析の結果から、エプコリタマブの曝露量とトシリズマブ投与との間に明確な関連は認められなかった。

ロジスティック回帰分析の結果を 5.3.3.5-2 Figure 69～Figure 92 に示す。サイトカイン放出症候群（全 Grade）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（全 Grade）、Grade 3 以上の有害事象、Grade 3 以上の好中球減少症、Grade 3 以上の感染症、注射部位反応、及び投与遅延／投与休止に至った有害事象の発現割合はエプコリタマブの曝露量と関連せず、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、CTLS（全 Grade）、重篤な有害事象（全 Grade）、及び投与中止に至った有害事象の発現割合は曝露量の増加に伴い減少した。

Table 11　有害事象の概要－曝露量の三分位数別
（01 試験及び 04 試験、用量漸増パート + 用量拡大パート、用量漸増パートの PK 評価可能被験者、全用量）

	R/R LBCL (N=237) n (%)			R/R DLBCL (N=217) n (%)			All B-NHL (N=359) n (%)		
Exposure (Cycle 1 AUC) Tertile (N)	Tertile 1 N=79	Tertile 2 N=79	Tertile 3 N=79	Tertile 1 N=72	Tertile 2 N=72	Tertile 3 N=73	Tertile 1 N=120	Tertile 2 N=119	Tertile 3 N=120
Exposure range (μg/mL·day)	0.0021; 30.7	30.9; 50.3	50.4; 101	0.0021; 31.4	31.6; 50.4	50.6; 101	0.0021; 27.8	27.9; 47.3	47.5; 101
AE type									
≥ grade 3 TEAE	58 (73.4)	50 (63.3)	54 (68.4)	51 (70.8)	46 (63.9)	51 (69.9)	93 (77.5)	71 (59.7)	84 (70)
Serious TEAE	52 (65.8)	35 (44.3)	41 (51.9)	48 (66.7)	31 (43.1)	38 (52.1)	86 (71.7)	58 (48.7)	63 (52.5)
≥ grade 3 neutropenia (TEAE)	19 (24.1)	22 (27.8)	23 (29.1)	16 (22.2)	20 (27.8)	22 (30.1)	32 (26.7)	28 (23.5)	32 (26.7)
≥ grade 3 infections (TEAE)	19 (24.1)	8 (10.1)	15 (19)	16 (22.2)	8 (11.1)	13 (17.8)	33 (27.5)	14 (11.8)	23 (19.2)
Injection site reactions	29 (36.7)	28 (35.4)	39 (49.4)	26 (36.1)	27 (37.5)	38 (52.1)	50 (41.7)	45 (37.8)	63 (52.5)
TEAE leading to treatment discontinuation	14 (17.7)	3 (3.8)	3 (3.8)	13 (18.1)	3 (4.2)	3 (4.1)	14 (11.7)	6 (5)	4 (3.3)
TEAE leading to dose delay/interruption	27 (34.2)	32 (40.5)	25 (31.6)	24 (33.3)	28 (38.9)	24 (32.9)	56 (46.7)	48 (40.3)	44 (36.7)
CRS any grade	50 (63.3)	36 (45.6)	55 (69.6)	45 (62.5)	33 (45.8)	51 (69.9)	84 (70)	64 (53.8)	77 (64.2)
CRS ≥ Grade 2	23 (29.1)	17 (21.5)	17 (21.5)	19 (26.4)	15 (20.8)	17 (23.3)	48 (40)	18 (15.1)	25 (20.8)
CRS treated with tocilizumab	21 (26.6)	10 (12.7)	13 (16.5)	18 (25)	9 (12.5)	13 (17.8)	38 (31.7)	17 (14.3)	18 (15)
ICANS (all grade)	2 (5.3)	2 (2.7)	4 (5.3)	2 (5.7)	1 (1.5)	4 (5.8)	4 (6.2)	4 (3.5)	5 (4.4)
CTLS (all grade)	3 (3.8)	0	0	1 (1.4)	0	0	4 (3.3)	0	0
Relative Dose Intensity									
Overall (Dose Escalation Part)	99.9 (0.5)	100 (0)	100 (0.1)	99.9 (0.6)	100 (0)	100 (0.1)	98.8 (7.2)	100 (0)	100 (0.1)
Cycles 1-3 (Expansion Part)	94.2 (11.6)	97.4 (5.8)	96.1 (8.2)	95.4 (10.8)	97.6 (5.8)	96.1 (8.1)	92.7 (12.6)	96 (7.5)	95.6 (8.4)
Cycles 4-9 (Expansion Part)	98.8 (2.7)	98.2 (4.2)	99 (2.9)	98.6 (2.7)	98.1 (4.4)	98.9 (3.1)	96.2 (11.4)	98 (5.1)	98.3 (4.3)
Cycles 10+ (Expansion Part)	99.5 (1.4)	98.7 (4.2)	99.2 (3.4)	99.6 (1.3)	98.7 (4.3)	99.1 (3.5)	98.5 (3.9)	98.8 (3.9)	99.5 (3)

Abbreviations: AE = adverse event; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; R/R = relapsed or refractory; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Missing values were removed from summaries.

Source: 5.3.3.5-2 Table 10

Table 12　有害事象の概要－曝露量の三分位数別
（01 試験、用量漸増パート + 用量拡大パート、用量漸増パートの PK 評価可能被験者、全用量）

	R/R LBCL (N=195) n (%)			R/R DLBCL (N=176) n (%)		
Exposure (Cycle 1 AUC) Tertile (N)	Tertile 1 N=65	Tertile 2 N=65	Tertile 3 N=65	Tertile 1 N=59	Tertile 2 N=58	Tertile 3 N=59
Exposure range (μg/mL·day)	0.0021; 28	28; 47.5	48; 101	0.0021; 28	28.2; 47.2	48; 101
AE type						
≥ grade 3 TEAE	52 (80%)	34 (52.3%)	41 (63.1%)	46 (78%)	30 (51.7%)	38 (64.4%)
Serious TEAE	46 (70.8%)	29 (44.6%)	39 (60%)	42 (71.2%)	26 (44.8%)	36 (61%)
≥ grade 3 neutropenia (TEAE)	16 (24.6%)	14 (21.5%)	16 (24.6%)	13 (22%)	12 (20.7%)	15 (25.4%)
≥ grade 3 infections (TEAE)	17 (26.2%)	5 (7.7%)	14 (21.5%)	15 (25.4%)	4 (6.9%)	12 (20.3%)
Injection site reactions	24 (36.9%)	18 (27.7%)	25 (38.5%)	20 (33.9%)	17 (29.3%)	25 (42.4%)
TEAE leading to treatment discontinuation	12 (18.5%)	5 (7.7%)	2 (3.1%)	12 (20.3%)	4 (6.9%)	2 (3.4%)
TEAE leading to dose delay/interruption	24 (36.9%)	26 (40%)	20 (30.8%)	21 (35.6%)	22 (37.9%)	19 (32.2%)
CRS any grade	39 (60%)	25 (38.5%)	40 (61.5%)	36 (61%)	20 (34.5%)	37 (62.7%)
CRS ≥ Grade 2	22 (33.8%)	8 (12.3%)	13 (20%)	18 (30.5%)	7 (12.1%)	13 (22%)
CRS treated with tocilizumab	20 (30.8%)	4 (6.2%)	9 (13.8%)	16 (27.1%)	4 (6.9%)	9 (15.3%)
ICANS (All grade)	1 (4.2%)	3 (4.9%)	4 (6.7%)	1 (4.5%)	2 (3.7%)	4 (7.4%)
CTLS (All grade)	2 (3.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Relative dose intensity						
Overall (Dose Escalation Part)	99.9 (0.5)	100 (0)	100 (0.1)	99.9 (0.6)	100 (0)	100 (0.1)
Cycles 1-3 (Expansion Part)	92.5 (12.8)	97.6 (6)	95.8 (8.5)	94.6 (11.9)	97.9 (5.9)	95.8 (8.6)
Cycles 4-9 (Expansion Part)	99.2 (2)	97.8 (4.5)	99.5 (2.2)	98.4 (3.1)	97.8 (4.7)	99.4 (2.3)
Cycles 10+ (Expansion Part)	99.4 (1.9)	98.8 (4.5)	99.4 (3.3)	99.4 (1.9)	98.8 (4.5)	99.3 (3.5)

Abbreviations: AE = adverse event; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; R/R = relapsed or refractory; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Missing values were removed from summaries.

Source: 5.3.3.5-2 Table 9

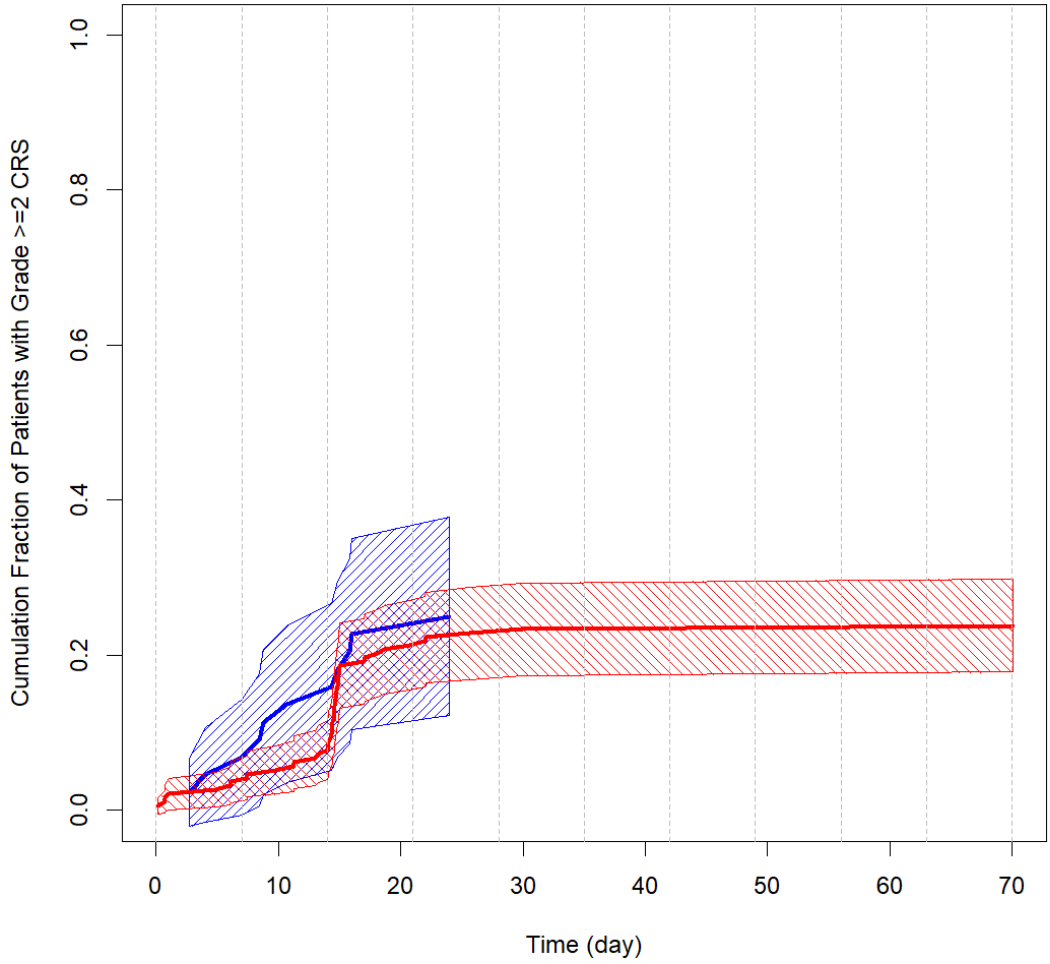
3.3.2.2　サイトカイン放出症候群の評価

3.3.2.2.1　サイトカイン放出症候群の平均累積発現割合

エプコリタマブを申請投与レジメン（0.16/0.8/48 mg）で投与された被験者とその他の投与レジメンで投与された被験者のサイトカイン放出症候群（Grade 2 以上）の累積発現割合を Figure 24 に示す。プライミングドーズ及び中間ドーズの投与期間（投与開始後 2 週間）では、その他の投与レジメンで投与された被験者に比べて申請投与レジメンで投与された被験者で累積発現割合が数値的に低かった。また、初回フルドーズ（48 mg）投与［3 回目の投与（初回投与後 14 日頃）］後、申請投与レジメンで投与された被験者のサイトカイン放出症候群（Grade 2 以

上）の累積発現割合が上がるものの、依然としてその他の投与レジメンで投与された被験者に比べて数値的に低かった。初回投与後 21 日頃までに、サイトカイン放出症候群（Grade 2 以上）の累積発現割合がプラトーとなりその後増加しなかったことから、2 回目のフルドーズ（48 mg）投与（4 回目の投与）以降、サイトカイン放出症候群の発現が非常に少なくなることが示唆された。

Figure 24　経時的なサイトカイン放出症候群（Grade 2 以上）の累積発現割合
（01 試験及び 04 試験、全被験者）



Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome.

Note: Red line (median) and shaded region (95% confidence interval): cumulative fraction of CRS events in subjects administered RP2D dose. Blue line (median) and shaded region (95% confidence interval): cumulative fraction of CRS events in subjects administered other (not RP2D) doses. The lines and shaded regions end at time when the cumulative fraction of subjects with CRS stops increasing.

Source: 5.3.3.5-2 Figure 19

3.3.2.2.2　投与期間別のサイトカイン放出症候群の発現割合及び曝露－安全性関係

01 試験及び 04 試験の 4 回目までの各エプコリタマブ投与期間で、各投与による C_{max} 及び各投与の前の投与による C_{max} の三分位数で層別化したサイトカイン放出症候群の発現割合を Table 13

に示す。サイトカイン放出症候群の発現割合は、各投与による C_{max}（サイトカイン放出症候群が発現した時点の直前の投与による C_{max}）及び各投与の前の投与による C_{max}（サイトカイン放出症候群が発現した時点から 2 回前の投与による C_{max}）と関連していなかった。4 回目までのエプコリタマブ投与後の期間のうち、サイトカイン放出症候群の発現割合はおおむね初回フルドーズ投与後（Cycle 1 の Day 15）に最も高く、プライミングドーズ投与後（Cycle 1 の Day 1）及び 2 回目のフルドーズ投与後（Cycle 1 の Day 22）に最も低かった。

各投与による C_{max} 及び各投与の前の投与による C_{max} とサイトカイン放出症候群の発現割合との関連の評価結果を 5.3.3.5-2 Figure 117～Figure 144 に示す。各投与期間で C_{max} の上昇に伴うサイトカイン放出症候群の発現割合の上昇は認められなかった。

Table 13　サイトカイン放出症候群の発現割合ー曝露量の三分位数別
（01 試験及び 04 試験、LBCL 患者）

CRS Type	Exposure Group	Priming Dose (n/N/%)	Intermediate Dose (n/N/%)	First Full Dose (n/N/%)	Second Full Dose (n/N/%)
CRS any grade	C_{max} Tertile 1	6/75 (8%)	14/75 (18.7%)	33/75 (44%)	12/75 (16%)
	C_{max} Tertile 2	4/74 (5.4%)	8/74 (10.8%)	27/74 (36.5%)	4/74 (5.4%)
	C_{max} Tertile 3	8/75 (10.7%)	16/75 (21.3%)	43/75 (57.3%)	7/75 (9.3%)
CRS ≥ grade 2	C_{max} Tertile 1	0/75 (0%)	2/75 (2.7%)	14/75 (18.7%)	3/75 (4%)
	C_{max} Tertile 2	4/74 (5.4%)	4/74 (5.4%)	10/74 (13.5%)	0/74 (0%)
	C_{max} Tertile 3	2/75 (2.7%)	4/75 (5.3%)	11/75 (14.7%)	1/75 (1.3%)
CRS treated with tocilizumab	C_{max} Tertile 1	0/75 (0%)	0/75 (0%)	13/75 (17.3%)	2/75 (2.7%)
	C_{max} Tertile 2	2/74 (2.7%)	4/74 (5.4%)	4/74 (5.4%)	0/74 (0%)
	C_{max} Tertile 3	1/75 (1.3%)	5/75 (6.7%)	10/75 (13.3%)	0/75 (0%)
CRS any grade	Previous[a] C_{max} Tertile 1	-	15/75 (20%)	39/75 (52%)	11/75 (14.7%)
	Previous[a] C_{max} Tertile 2	-	7/74 (9.5%)	28/74 (37.8%)	4/74 (5.4%)
	Previous[a] C_{max} Tertile 3	-	16/75 (21.3%)	36/75 (48%)	8/75 (10.7%)
CRS ≥ grade 2	Previous[a] C_{max} Tertile 1	-	4/75 (5.3%)	18/75 (24%)	3/75 (4%)
	Previous[a] C_{max} Tertile 2	-	2/74 (2.7%)	8/74 (10.8%)	0/74 (0%)
	Previous[a] C_{max} Tertile 3	-	4/75 (5.3%)	9/75 (12%)	1/75 (1.3%)
CRS treated with tocilizumab	Previous[a] C_{max} Tertile 1	-	2/75 (2.7%)	16/75 (21.3%)	2/75 (2.7%)
	Previous[a] C_{max} Tertile 2	-	2/74 (2.7%)	4/74 (5.4%)	0/74 (0%)
	Previous[a] C_{max} Tertile 3	-	5/75 (6.7%)	7/75 (9.3%)	0/75 (0%)

Abbreviations: % = percent of subjects with events; CRS = cytokine release syndrome.

Note: Individual PK parameters were used to predict C_{max} in each dosing interval; tertiles of C_{max} were computed, and number and fraction of CRS events observed in each dosing interval were summaries for subjects in each exposure tertile

a. In the preceding dosing interval

Source: 5.3.3.5-2 Table 12

Table 14　サイトカイン放出症候群の発現割合－曝露量の三分位数別
（01 試験及び 04 試験、DLBCL 患者）

CRS Type	Exposure Group	Priming Dose (n/N/%)	Intermediate Dose (n/N/%)	First Full Dose (n/N/%)	Second Full Dose (n/N/%)
CRS any grade	C_{max} Tertile 1	6/68 (8.8%)	13/68 (19.1%)	31/68 (45.6%)	12/68 (17.6%)
	C_{max} Tertile 2	3/68 (4.4%)	8/68 (11.8%)	25/68 (36.8%)	4/68 (5.9%)
	C_{max} Tertile 3	8/69 (11.6%)	15/69 (21.7%)	39/69 (56.5%)	7/69 (10.1%)
CRS ≥ grade 2	C_{max} Tertile 1	0/68 (0%)	2/68 (2.9%)	12/68 (17.6%)	3/68 (4.4%)
	C_{max} Tertile 2	3/68 (4.4%)	4/68 (5.9%)	11/68 (16.2%)	0/68 (0%)
	C_{max} Tertile 3	2/69 (2.9%)	3/69 (4.3%)	9/69 (13%)	1/69 (1.4%)
CRS treated with tocilizumab	C_{max} Tertile 1	0/68 (0%)	0/68 (0%)	12/68 (17.6%)	2/68 (2.9%)
	C_{max} Tertile 2	2/68 (2.9%)	4/68 (5.9%)	6/68 (8.8%)	0/68 (0%)
	C_{max} Tertile 3	1/69 (1.4%)	4/69 (5.8%)	8/69 (11.6%)	0/69 (0%)
CRS any grade	Previous[a] C_{max} Tertile 1	-	14/68 (20.6%)	36/68 (52.9%)	11/68 (16.2%)
	Previous[a] C_{max} Tertile 2	-	7/68 (10.3%)	25/68 (36.8%)	4/68 (5.9%)
	Previous[a] C_{max} Tertile 3	-	15/69 (21.7%)	34/69 (49.3%)	8/69 (11.6%)
CRS ≥ grade 2	Previous[a] C_{max} Tertile 1	-	4/68 (5.9%)	16/68 (23.5%)	3/68 (4.4%)
	Previous[a] C_{max} Tertile 2	-	2/68 (2.9%)	7/68 (10.3%)	0/68 (0%)
	Previous[a] C_{max} Tertile 3	-	3/69 (4.3%)	9/69 (13%)	1/69 (1.4%)
CRS treated with tocilizumab	Previous[a] C_{max} Tertile 1	-	2/68 (2.9%)	15/68 (22.1%)	2/68 (2.9%)
	Previous[a] C_{max} Tertile 2	-	2/68 (2.9%)	4/68 (5.9%)	0/68 (0%)
	Previous[a] C_{max} Tertile 3	-	4/69 (5.8%)	7/69 (10.1%)	0/69 (0%)

Abbreviations: % = percent of subjects with events; CRS = cytokine release syndrome.

Note: Individual PK parameters were used to predict C_{max} in each dosing interval; tertiles of C_{max} were computed, and number and fraction of CRS events observed in each dosing interval were summaries for subjects in each exposure tertile.

a. In the preceding dosing interval

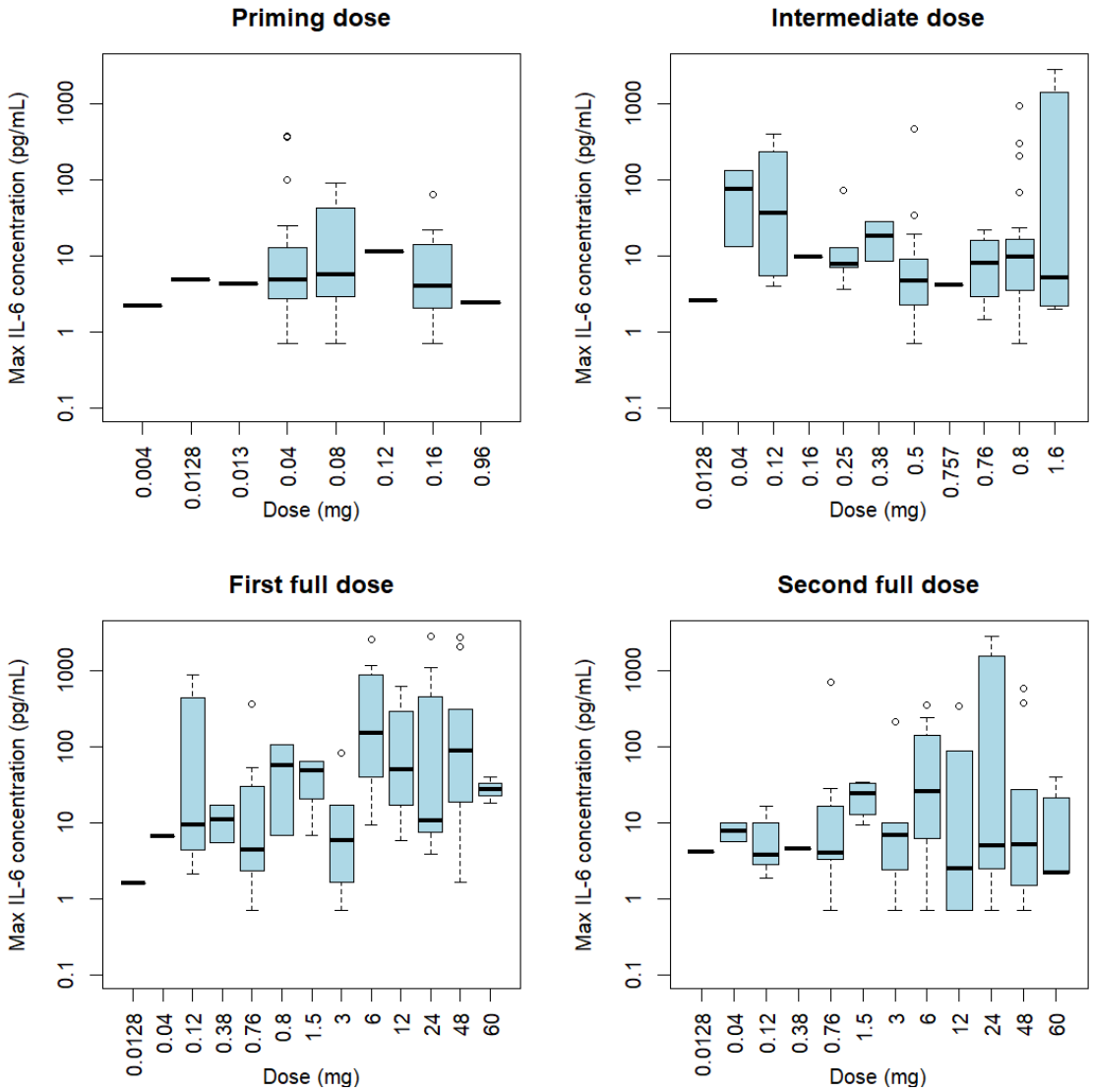
Source: 5.3.3.5-2 Table 13

3.3.2.2.3　エプコリタマブ用量とサイトカイン放出の関連

01 試験の用量漸増パートで検討した用量範囲で、IL-6 のピーク濃度とプライミングドーズ及び中間ドーズの用量との間に関連は認められなかった（Figure 25）。また、申請用量のプライミングドーズ 0.16 mg（1 回目の投与）及び中間ドーズ 0.8 mg（2 回目の投与）を投与した場合の IL-6 のピーク濃度は、申請用量より低用量及び高用量のプライミングドーズ及び中間ドーズを投与した場合よりも数値的に低かった。初回のフルドーズ（3 回目の投与）投与後に IL-6 のピーク濃度が上昇する傾向がみられた。しかし、申請用量であるフルドーズ 48 mg 投与後の IL-6 のピーク濃度は、検討した他の用量のフルドーズ（6～60 mg）投与後の IL-6 のピーク濃度と同様であり、2 回目のフルドーズ投与後には、用量と IL-6 のピーク濃度との間に明確な関連は認められなかった。

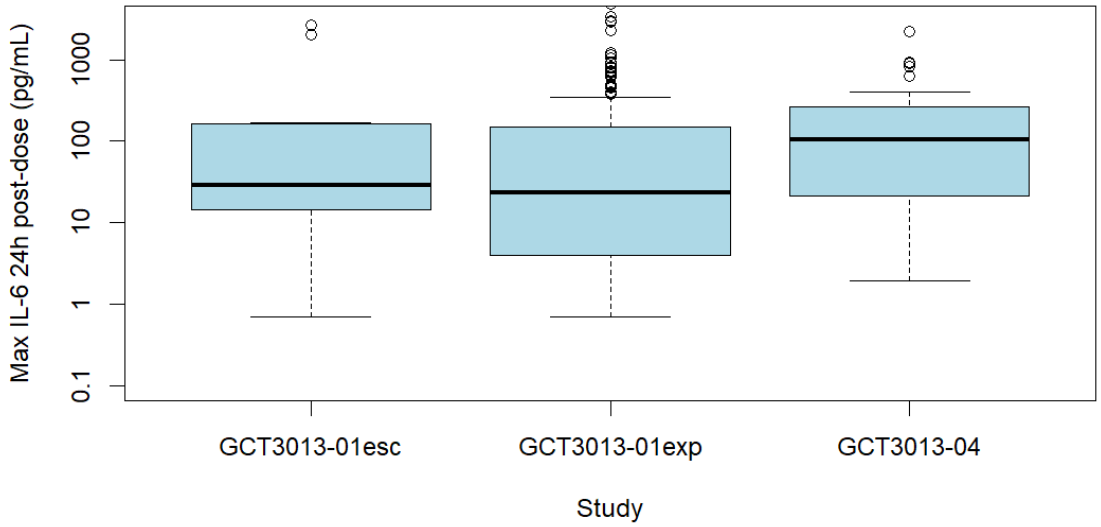
01 試験及び 04 試験の用量拡大パートでは、スパース検体で血漿中 IL-6 濃度を測定した。01 試験の用量拡大パート及び 04 試験で、初回のフルドーズ（48 mg）投与後 24 時間の血漿中 IL-6 濃度は、01 試験の用量漸増パートで測定された血漿中 IL-6 濃度と同程度であった（全病型：Figure 26、LBCL 患者：Figure 27）。

Figure 25　エプコリタマブ投与後の IL-6 のピーク濃度－用量別
（01 試験、用量漸増パート）



Source: 5.3.3.5-2 Figure 20

Figure 26　エプコリタマブ初回フルドーズ 48 mg 投与後 24 時間の血漿中 IL-6 濃度
ー試験／パート別（01 試験及び 04 試験、全病型）



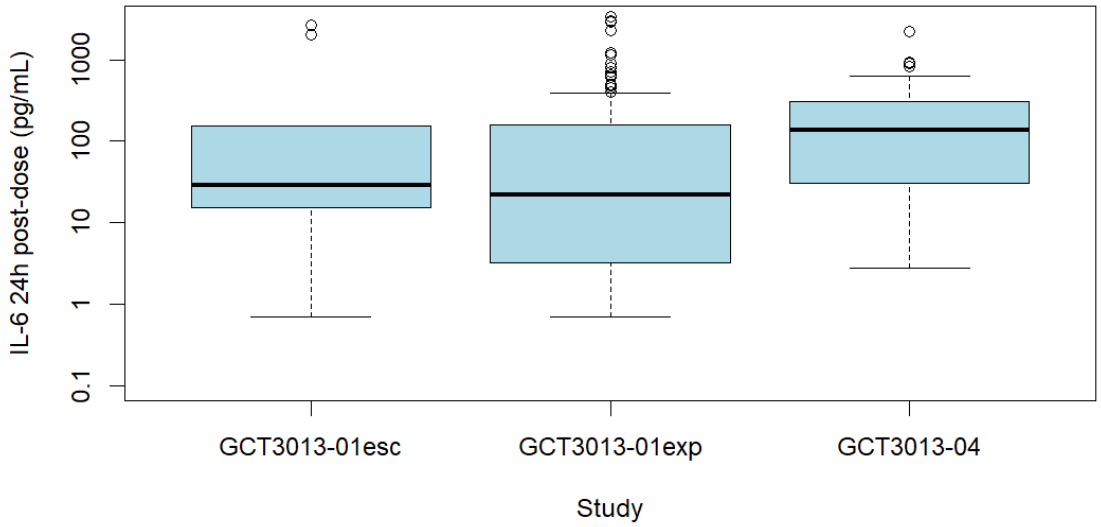
Source: CRSfigures_Final/IL6max_verus_Study_48mg.png (PreparePlots_CRS_IL6_Final.R)

Abbreviations: esc = dose escalation part; exp = dose expansion part.

Note: Trial: 10 = Dose Escalation Part of GCT3013-01, 11 = Expansion Part of GCT3013-01, 40 = GCT3013-04

Source: 5.3.3.5-2 Figure 145

Figure 27　エプコリタマブ初回フルドーズ 48 mg 投与後 24 時間の血漿中 IL-6 濃度
ー試験／パート別（01 試験及び 04 試験、LBCL 患者）



Source: CRSfigures_Final/IL6max_verus_Study_48mg_LBCL.png (PreparePlots_CRS_IL6_Final.R)

Abbreviations: esc = dose escalation part; exp = dose expansion part.

Note: Trial: 10 = Dose Escalation Part of GCT3013-01, 11 = Expansion Part of GCT3013-01, 40 = GCT3013-04

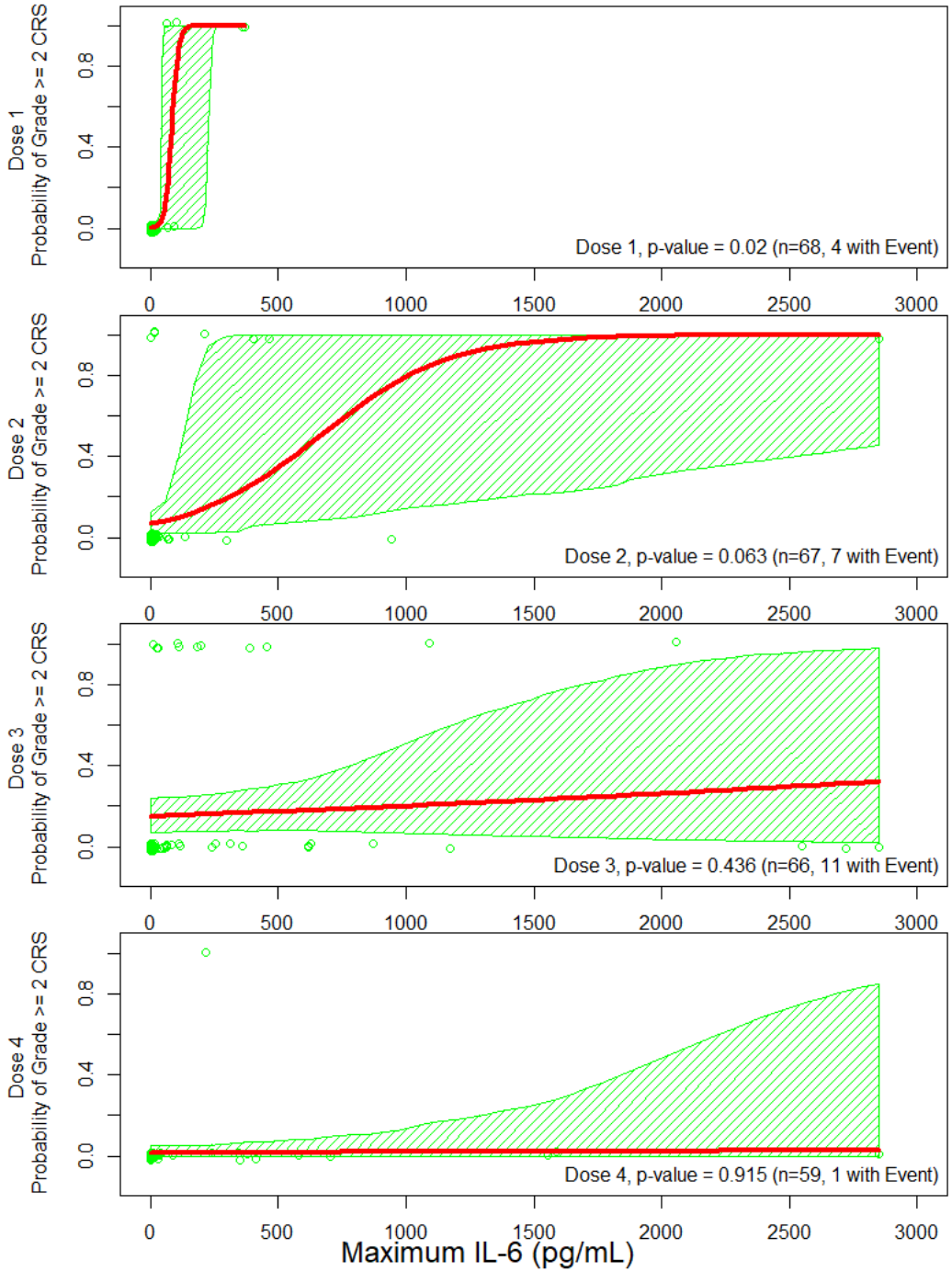
Source: 5.3.3.5-2 Figure 146

3.3.2.2.4　サイトカイン放出症候群の発現割合とサイトカイン放出の関連

サイトカイン放出症候群（Grade 2 以上）の発現割合と IL-6 のピーク濃度との相関をロジスティック回帰モデルで探索的に評価した。01 試験の用量漸増パートでプライミングドーズ投与後には、サイトカイン放出症候群（Grade 2 以上）の発現割合は IL-6 のピーク濃度上昇に伴って増加し、両者の間に統計学的に有意（P=0.02）かつ強い正の相関が認められた（Figure 28）。しかし、中間ドーズ投与後には相関が弱くなった。初回のフルドーズ投与後には相関が更に弱くなり、2 回目のフルドーズ投与後には完全に相関が認められなくなった。すなわち、プライミングドーズ及び中間ドーズ投与後のフルドーズ投与期間には、血漿中 IL-6 濃度とサイトカイン放出症候群（Grade 2 以上）の発現割合との相関が認められなかった。血漿中 IL-6 濃度とサイトカイン放出症候群の発現割合との相関が減弱したことから、段階的な投与レジメンによってサイトカイン放出症候群の発現が低減されることが強く裏付けられた。申請用量のプライミングドーズ（0.16 mg）及び中間ドーズ（0.8 mg）を投与することで初期のサイトカインの放出が最小限に抑えられ、プライミングドーズ及び中間ドーズの投与期間だけでなく、その後のフルドーズ投与期間でもサイトカイン放出症候群の発現が抑制されることが示唆された。全 Grade のサイトカイン放出症候群でも同様の傾向が認められた（5.3.3.5-2 Figure 147）。

フルドーズ 48 mg を投与された被験者の大部分が含まれる 01 試験及び 04 試験の用量拡大パートでは、エプコリタマブ初回フルドーズ投与後 24 時間で IL-6 を測定した。01 試験の用量漸増パートでの結果と同様に、01 試験及び 04 試験の用量拡大パートでも、初回フルドーズ投与後の血漿中 IL-6 濃度上昇に伴いサイトカイン放出症候群（全 Grade 及び Grade 2 以上）の発現割合が僅かに上昇した（5.3.3.5-2 Figure 148、Figure 149）。

Figure 28　エプコリタマブ投与後の IL-6 のピーク濃度及びサイトカイン放出症候群（Grade 2 以上）の発現割合－投与別（01 試験、用量漸増パート）



Source: CRSfigures_Final/IL6_DoseAll_CRS_2_vs_IL6.png (PreparePlots_CRS_IL6_Final.R)

Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome.

Note: The red solid line and green shaded area represent the logistic regression model prediction and 95% confidence interval of predictions. Points show exposure of individual subjects with events (p=1) and without events (p=0).

Source: 5.3.3.5-2 Figure 21

3.4　心電図（QTc 間隔）に関する薬物動態／薬力学解析

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。抗体薬であるエプコリタマブは、分子サイズが大きく hERG チャネルを直接阻害しないと考えられること、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高い特異性を有することから、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。

3.4.1　01 試験

01 試験では、各時点で 1 回又は 3 回測定した 12 誘導心電図を中央検査施設で読解し、線形混合効果モデルを用いて QTcF に関する PK／薬力学解析を実施した。

用量漸増パートでは、安全性解析対象集団 68 名のうち、治験薬の投与開始以降に QTcF が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は 10 名（14.7%）、480 msec 超 500 msec 以下であった被験者は 1 名（1.5%）であった。QTcF が 500 msec 超であった被験者はいなかった。

用量拡大パートでは、治験薬の投与開始以降に QTcF の評価結果が得られた 94 名のうち、治験薬の投与開始以降に 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%）であり、全て DLBCL 患者であった。

1.3.7 項に記載したとおり、01 試験の用量漸増パート及び用量拡大パートに組み入れられた LBCL 患者及び DLBCL 患者を対象に、線形混合効果モデルを用いて PK／薬力学解析を実施し、ベースライン値で調整又は補正した QTcF の変化量とタイムマッチした血漿中エプコリタマブ濃度との関連を評価した。LBCL 患者 82 名から 489 点、DLBCL 患者 75 名から 465 点のデータが得られた。解析結果を Table 15、Figure 29（LBCL 患者）、及び Figure 30（DLBCL 患者）に示す。

LBCL 患者で血漿中エプコリタマブ濃度と ΔQTcF との間に有意な関連は認められなかった（P=0.712）。予測 C_{max} の算術平均値 11.7 µg/mL での QTcF 延長は−0.06 msec であり、片側 95% CI の上限値は 4.23 msec と予測された。

01 試験の用量漸増パートのデータ（各時点で 3 回測定）のみを用いて同様の PK／薬力学解析を実施した結果（5.3.3.5-2 Figure 150）、同様に血漿中エプコリタマブ濃度と ΔQTcF との間に有意な関連は認められなかった（P=0.478）（5.3.3.5-2 Figure 22）。

これらの結果から、血漿中エプコリタマブ濃度と ΔQTcF との間に有意な関連は認められず（P=0.712）、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、臨床的に重要な心臓障害に関連する有害事象を引き起こさないことが示され、01 試験の心電図の臨床的な解析結果が裏付けられた（5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2）。

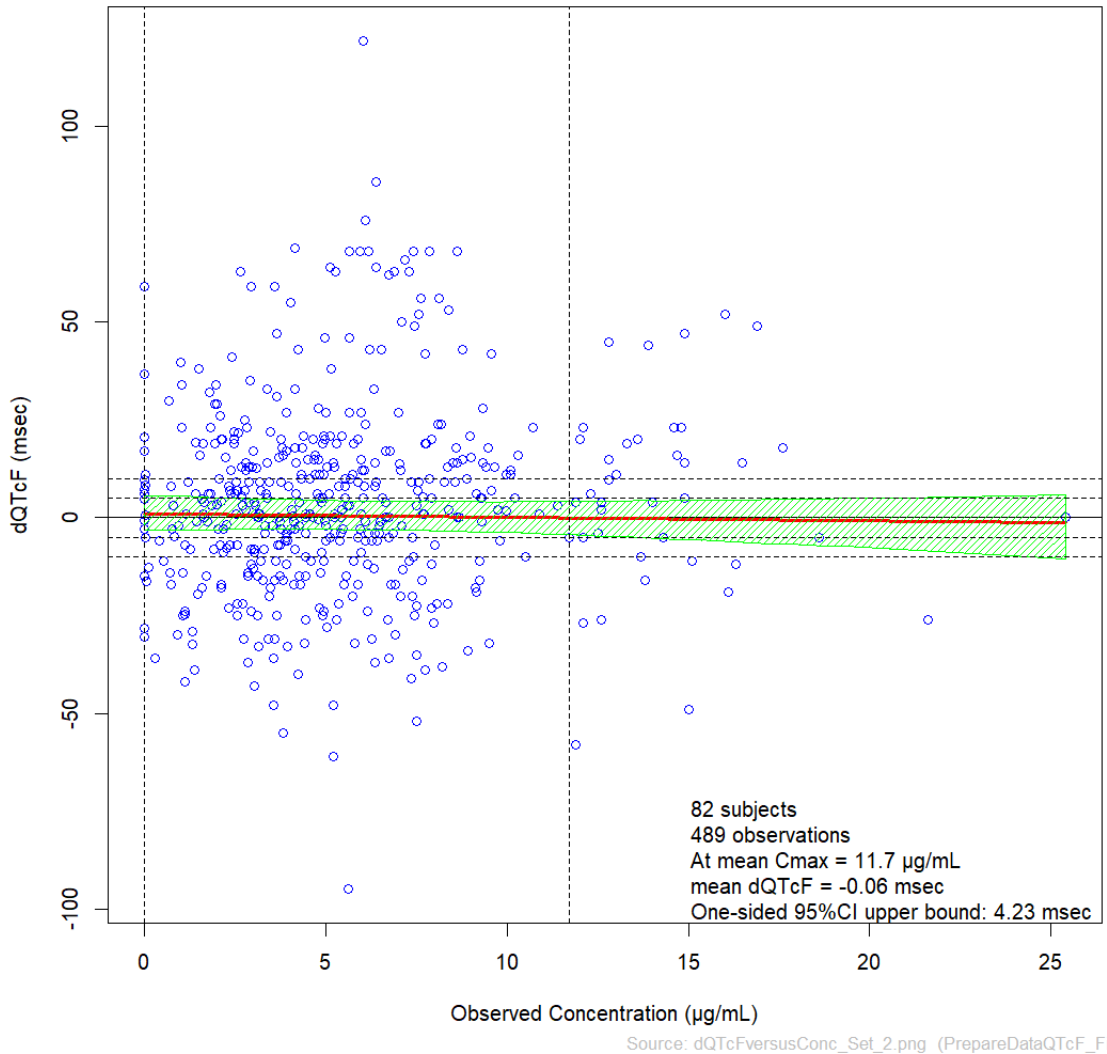
Table 15　QTcF のベースラインからの変化量と血漿中エプコリタマブ濃度との関係（推定）－線形混合効果モデル（01 試験及び 04 試験）

Data set	Concentration-ΔQTcF relation			ΔQTcF for C_{max}=11.7 µg/mL	
	Slope	SE	p-value	Estimate (msec)	One-sided upper 95% confidence bound (msec)
GCT3013-01 and GCT3013-04 (all histologies)	0.275	0.168	0.103	0.76	3.40
GCT3013-01 dose escalation (all histologies)	-0.349	0.487	0.478	-4.67	1.88
GCT3013-01 Patients with LBCL	-0.0894	0.242	0.712	-0.06	4.23
GCT3013-01 Patients with DLBCL	-0.0921	0.251	0.713	-0.21	3.84

Abbreviations: SE = standard error.

Source: 5.3.3.5-2 Table 14

Figure 29　LBCL 患者での ΔQTcF と血漿中エプコリタマブ濃度との関連（01 試験、用量漸増パート及び用量拡大パート）

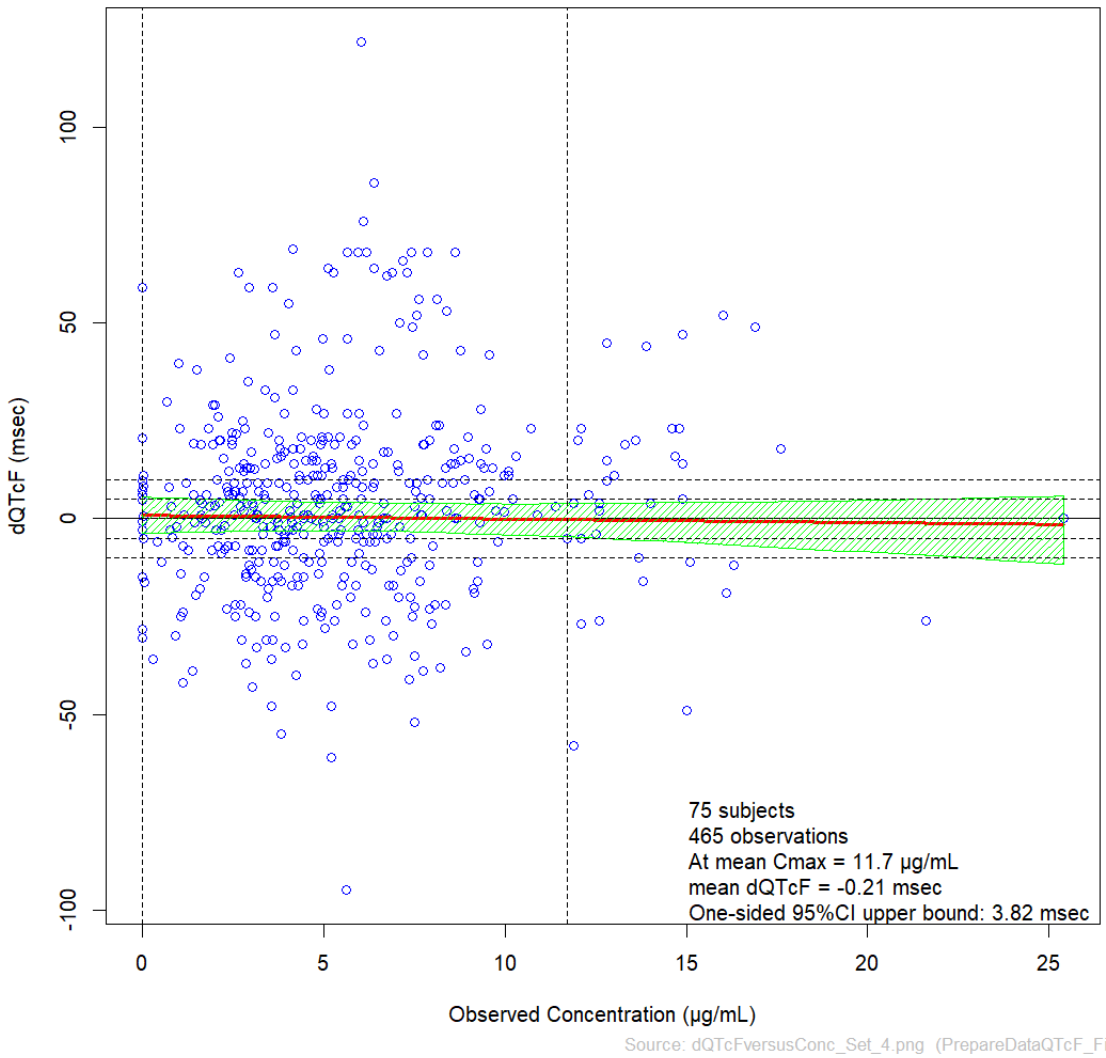


Source: dQTcFversusConc_Set_2.png (PrepareDataQTcF_Final.R)

Note: Bold red line: model prediction; green shaded area: 5% and 95% bounds of the confidence interval for model predictions computed using bootstrap procedure; dashed horizontal lines (at y = -10, 5, 5, 10) are provided for reference; the dashed vertical line illustrates mean predicted C_{max} of 11.7 µg/mL.

Source: 5.3.3.5-2 Figure 151

Figure 30　DLBCL 患者での ΔQTcF と血漿中エプコリタマブ濃度との関連（01 試験、用量漸増パート及び用量拡大パート）



Note: Bold red line: model prediction; green shaded area: 5% and 95% bounds of the confidence interval for model predictions computed using bootstrap procedure; dashed horizontal lines (at y = -10, 5, 5, 10) are provided for reference; the dashed vertical line illustrates mean predicted C_{max} of 11.7 µg/mL

Source: 5.3.3.5-2 Figure 152

3.4.2　04 試験

04 試験の用量漸増パートでは、治験薬の投与開始以降に QTcF が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は 1 名であった（5.3.5.2-3 Listing 16.2.8.4.a）。他にベースライン後の心電図異常は認められなかった。04 試験では心電図を 1 回のみ測定した。

01 試験及び 04 試験の併合データを用いて PK／薬力学解析を実施した。ベースライン値で調整又は補正した QTcF の変化量とタイムマッチした血漿中エプコリタマブ濃度（176 名から 927 点のデータが得られた）との関係を検討した（5.3.3.5-2 Figure 22）。解析結果から血漿中エプコリタマブ濃度と QTcF との間に統計学的に有意な関連は認められず（P=0.103）、01 試験の結果が裏付けられた（Table 15）。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、片側 95% CI の上限値は 3.40 msec と予測された。

以上より、血漿中エプコリタマブ濃度と ΔQTcF との間に有意な関連は認められず、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、臨床的に重要な心臓障害に関連する有害事象を引き起こさないことが示された。

4. 特別な試験

4.1　免疫原性

エプコリタマブなどの治療用タンパク質では薬剤に対する抗体が産生（免疫原性）される可能性があるため、01 試験及び 04 試験の用量漸増パート及び用量拡大パートで、バリデーションされた生体試料分析法を用いて免疫原性を評価した。

4.1.1　抗エプコリタマブ抗体の発現状況

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）を試験ごとに併合し、エプコリタマブに対する免疫原性を評価した。

各試験の併合解析を以下に示す。

- 01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）
  - LBCL 群：DLBCL（de novo 又は組織学的形質転換）、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）、Grade 3B の FL（FL3B）の被験者
  - 全 B-NHL 群：LBCL、iNHL［Grade 1～3A の FL、小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma、SLL）、辺縁帯リンパ腫（marginal zone lymphoma、MZL）を含む］、MCL の被験者
- 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
  - 全 B-NHL 群：LBCL 及び FL の被験者

併合解析別の評価には以下の解析対象集団を用いた。

- 48 mg 免疫原性解析対象集団：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 回以上投与された被験者のうち、ベースライン時に評価可能な ADA 検体が得られ、かつ投与期間中に評価可能な ADA 検体が 1 つ以上得られた全ての被験者。

パート及びコホート別の評価には以下の解析対象集団を用いた。

- 免疫原性解析対象集団：エプコリタマブを 1 回以上投与され被験者のうち、ベースライン時に評価可能な ADA 検体が得られ、かつ投与期間中に評価可能な ADA 検体が 1 つ以上得られた全ての被験者。

4.1.1.1　01 試験

LBCL 群（158 名）のうち、4 名（2.5%）がベースライン時に ADA 陽性であった（Table 16）。エプコリタマブ投与開始後に 4 名（2.5%）に ADA 陽性が認められた。これら 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（5.3.5.2-2 Listing 16.2.5.10）。

投与開始後に ADA 陽性となった 4 名のうち、力価が 1 以上であった被験者は 1 名（0.6%）のみであり、力価は 2（1:320、すなわち、最小希釈倍率 1:80 から開始する 2 倍希釈系列の 2 段階目）であった（5.3.5.2-2 Section 11.2.5）。

Table 16　ADA 評価結果（01 試験、48 mg 免疫原性解析対象集団）

	GCT3013-01 ESC+EXP	
	LBCL (N=158) n (%)	All B-NHL (N=258) n (%)
Baseline ADA positive	4 (2.5%)	9 (3.5%)
On-treatment ADA status		
Positive	4 (2.5%)	8 (3.1%)
Negative	150 (94.9%)	241 (93.4%)
Indeterminate	4 (2.5%)	9 (3.5%)
Titer out of on-treatment ADA positive sample[a]		
<1	3 (1.9%)	7 (2.7%)
≥1	1 (0.6%)	1 (0.4%)

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

Note: Percentages calculated based on number of subjects in Immunogenicity analysis set.

Note: For on-treatment results, a subject is considered ADA positive if either 1) ADA is negative at baseline and at least 1 on-treatment result is positive or 2) positive at baseline and at least 1 positive on-treatment result with a titer higher than baseline.

Note: Only subjects who have been assigned and received at least one dose of epcoritamab at the 48 mg dose are included.

a　The highest titer value is summarized for subjects with on-treatment positive ADA sample(s).

Data cutoff date:31 Jan 2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 7.1.jctd

用量漸増パートでは、免疫原性解析対象集団（66 名）のうち、エプコリタマブ投与開始後に ADA 陽性となった被験者は認められなかった（5.3.5.2-1 Table 14.2.6）。より低用量のエプコリタマブを投与された被験者では、ADA 陽性の割合が若干高かった（51 名中 12 名）ものの、力価が 1 以上の被験者は 2 名（3%）（3 mg 及び 12 mg の用量コホートで各 1 名）のみであった。

用量拡大パートの iNHL コホートでは、免疫原性解析対象集団（80 名）のうち、4 名（5.0%）がベースライン時に ADA 陽性（5.3.5.4-1 Table 14.2.3.4.1）であった。エプコリタマブ投与開始後に ADA 陽性が認められた被験者は 3 名（3.8%）であり、3 名ともに力価は 1 未満であった。

用量拡大パートの MCL コホートでは、免疫原性解析対象集団（18 名）のうち、1 名（5.6%）がベースライン時に ADA 陽性（5.3.5.4-3 Table 14.2.3.4.1）であった。エプコリタマブ投与開始後に ADA 陽性が認められた被験者は 1 名（5.6%）であり、力価は 1 未満であった。

4.1.1.2　04 試験

LBCL 群（40 名）のうち、1 名（2.5%）がベースライン時に ADA 陽性であった（Table 17）。エプコリタマブ投与開始後に 1 名（2.5%）に ADA 陽性（力価 1 未満）が認められた。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（5.3.5.2-3 Listing 16.2.5.10.b）。

Table 17　ADA 評価結果（04 試験、48 mg 免疫原性解析対象集団）

	GCT3013-04 ESC+EXP	
	LBCL N=40 n (%)	All B-NHL N=60 n (%)
Baseline ADA positive	1 (2.5%)	1 (1.7%)
On-treatment ADA status		
Positive	1 (2.5%)	2 (3.3%)
Negative	38 (95.0%)	57 (95.0%)
Indeterminate	1 (2.5%)	1 (1.7%)
Titer out of on-treatment ADA positive sample[a]		
<1	1 (2.5%)	1 (1.7%)
≥1	0	1 (1.7%)

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

Note: Percentages calculated based on number of subjects in Immunogenicity analysis set.

Note: For on-treatment results, a subject is considered ADA positive if either 1) ADA is negative at baseline and at least 1 on-treatment result is positive or 2) positive at baseline and at least 1 positive on-treatment result with a titer higher than baseline.

Note: Only subjects who have been assigned and received at least one dose of epcoritamab at the 48 mg are included.

a　The highest titer value is summarized for subjects with on-treatment positive ADA sample(s).

Data cutoff date: 31 JAN 2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 7.1.jctd

用量漸増パートでは、免疫原性解析対象集団（9 名）のうち、ベースライン時に ADA 陽性であった被験者は認められなかった（5.3.5.2-3 Table 14.5.4.a）。エプコリタマブ投与開始後に ADA 陽性が認められた被験者はフルドーズ 24 mg を投与された 1 名（11.1%）であり、力価は 1 以上であった（5.3.5.2-3 Section 11.1.2.4）。本被験者は Cycle 1 の Day 22 から Cycle 2 の Day 22 まで ADA 陽性であり（一過性）、その後の評価時点では ADA 陰性であった。

用量拡大パートの FL コホートでは、免疫原性解析対象集団（19 名）のうち、ベースライン時に ADA 陽性であった被験者は認められなかった（5.3.5.4-2 Table 14.3.4.13.c）。エプコリタマブ投与開始後に ADA 陽性が認められた被験者は 1 名（5.3%）であり、力価は 1 未満であった。

4.1.2　ADA の影響

4.1.2.1　ADA が薬物動態に及ぼす影響

母集団薬物動態解析の結果、ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で他の共変量で調整した PK の結果に意味のある差は認められなかった。母集団薬物動態解析のデータセットに含まれた PK 解析対象 327 名（全用量）のうち、ADA 陽性被験者は 14 名（4.3%）のみであり、そのうち力価が 1 以上（全ての希釈倍率を考慮して 1:160 以上）であった被験者は 4 名（1.2%）のみであった。母集団薬物動態解析の PK 解析対象 300 名（フルドーズ 48 mg）のうち ADA 陽性被験者は 10 名（3.3%）のみであった。ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者のランダム効果の分布を比較した結果、見かけのクリアランス（η_1）の分布に両被験者間で意味のある差は認められなかった（5.3.3.5-2 Figure 60）。

力価別（1 未満、1 以上）に解析した結果、Cycle 1 AUC は ADA 陰性被験者 313 名と比較して ADA 陽性被験者 10 名（力価 1 未満）では 18.4%低かったが、ADA 陽性被験者 4 名（力価 1 以上）では 25.3%高かった。また、Week 12 の AUC 及び平均血漿中エプコリタマブ濃度（C_{avg}）は、ADA 陽性被験者 10 名（力価 1 未満）では 10.1%低かったが、ADA 陽性被験者 4 名（力価 1 以上）では 32.0%高かった。ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者でエプコリタマブ曝露量の差が小さく、ADA 陽性被験者の間でも力価によって曝露量の傾向が異なり一貫性が認められなかったことから、ADA はエプコリタマブの曝露量に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。ADA 陽性被験者の体重は力価 1 未満及び 1 以上のいずれも ADA 陰性被験者と同程度であった。ADA 陽性被験者全体（力価によらない）の解析結果では、Cycle 1 AUC は ADA 陰性被験者と比較して 7.7%低かったが、Week 12 の AUC 及び C_{avg} は ADA 陰性被験者と同程度であった。なお、ADA は多くの場合 Cycle 1 の Day 22 以降に発現した。

4.1.2.2　ADA が有効性及び安全性に及ぼす影響

エプコリタマブに対する ADA の発現割合は低く、全ての ADA 陽性被験者で力価は低かった（4.1.1 項）。このことから、ADA が安全性及び有効性に及ぼす影響の解析は限定的であったものの（[2.7.4-4.3.1 項]、[2.7.3-5 項]）、ADA 陽性被験者数が少なかったことから、エプコリタマブ投与による免疫原性のリスクが低いことが示唆される。

4.1.3　エプコリタマブに対する中和抗体

現時点ではエプコリタマブの中和抗体を評価していない。

4.1.4　免疫原性の要約

日本人被験者及び外国人被験者のいずれでもエプコリタマブに対する ADA の発現割合は低く、全ての ADA 陽性被験者で力価は低かった。ADA がエプコリタマブの曝露量、安全性、及び有効性に影響を及ぼす知見はなかった。各力価の被験者数が少なく、ADA がエプコリタマブの安全性及び及び有効性に及ぼす影響に関する明確な結論は得られなかった。

4.2　薬物相互作用

エプコリタマブ投与によって CYP 酵素を抑制するサイトカインが一時的に僅かに放出される。探索的な安全性解析として、01 試験及び 04 試験でフルドーズ 48 mg を投与され、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 の薬剤を併用投与された被験者に発現した Grade 3 又は Grade 4 の有害事象を評価した。NTI の薬剤には、カルバマゼピン、シクロスポリン、ジゴキシン、divalproex sodium、エベロリムス、レボチロキシン、リオチロニン、フェニトイン、シロリムス、テオフィリン、ワルファリン、バルプロ酸ナトリウム、タクロリムス、valproic acid、及び rapamycin が含まれた。

以下に基づき、薬物相互作用のリスクは低いと考えられた。

- エプコリタマブ投与後に炎症性サイトカイン濃度が一時的に上昇したが、反復投与時には上昇は軽微となった（2.2.2.1.3 項）。01 試験用量拡大パートの aNHL コホートの LBCL 患者では、初回のフルドーズ 48 mg 投与（Cycle 1 の Day 15）後、Cycle 1 の Day 16 に IL-6 のピーク濃度の中央値が 21.5 pg/mL に達した。
- サイトカイン濃度及びサイトカイン放出症候群の発現割合は初回のフルドーズ 48 mg 投与（Cycle 1 の Day 15）後に最も高く、以降の投与では比較的低かった。理論的には、初回フルドーズ投与時に CYP 酵素の抑制及び CYP 酵素の基質薬との薬物相互作用のリスクが最も高くなるが、初回フルドーズ投与後でも血漿中 IL-6 濃度の上昇は僅かであり、薬物相互作用のリスクは低いと考えられた。
- 01 試験及び 04 試験で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回復後 2 週間以内に NTI の薬剤を併用投与された被験者は 4 名であった。4 名中 2 名が DLBCL 患者（いずれの被験者も 01 試験）であり、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象［リンパ球減少症（Grade 3）及び血小板減少症（Grade 4）が 1 名、低血圧（Grade 3）及びサイトカイン放出症候群（Grade 3）が 1 名］が認められた（5.3.5.2-2 Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.5.2、5.3.5.4-1 Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.5.2、5.3.5.4-3 Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.5.2）。
- 限られたデータではあるものの、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 の薬剤を併用投与された被験者と全体集団（48 mg 安全性解析対象集団）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。エプコリタマブによる治療を開始するにあたり、NTI の感度の高い 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が、エプコリタマブの薬物相互作用のリスクは低いと考えられる。

サイトカイン放出のピークに対応した薬物間相互作用試験の実施は困難であること、各被験者のサイトカイン上昇の程度にばらつきがみられることから、エプコリタマブ投与後のサイトカイン放出に起因する薬物相互作用を評価する臨床試験は実施が困難と判断した。

5.　用量及び投与レジメンの設定根拠

再発又は難治性 B-NHL 患者を対象として、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）の幅広い用量を検討

した。01 試験の用量漸増パートの臨床データから、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（5.3.5.2-1 Table 11-1）。また、サイトカイン放出症候群の発現割合を含めた安全性プロファイルは、低用量と高用量でおおむね一貫していた（5.3.5.2-1 Table 12-1）。

申請投与レジメンでは、エプコリタマブは 28 日間の投与サイクルで皮下投与される。初回プライミングドーズ 0.16 mg（Cycle 1 Day 1）、中間ドーズ 0.8 mg（Cycle 1 Day 8）、フルドーズ 48 mg（Cycle 1 Day 15 及び Cycle 1 Day 22）を投与し、その後は以下のスケジュールに従って 48 mg を投与する。

- Cycle 2～3：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（許容できない毒性又は PD が認められるまで）：Day 1（4 週ごと）

2 つ以上の全身抗腫瘍療法の前治療歴を有する成人の再発又は難治性 LBCL 患者に申請投与レジメン（プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、フルドーズ 48 mg）でエプコリタマブを単剤投与したときの安全性プロファイルは、適切な観察及びリスク軽減措置を講じることで管理可能であると考えられた（「2.7.4 臨床的安全性の概要」）。

01 試験及び 04 試験の臨床的有効性データから、再発又は難治性の LBCL 患者に申請投与レジメンでエプコリタマブを投与することで、臨床的に意味のある持続的で深い効果が得られることが示唆された（「2.7.3 臨床的有効性の概要」）。

5.1　プライミングドーズ及び中間ドーズ

サイトカイン放出症候群のリスクを軽減するためにプライミングドーズ（0.16 mg）及び中間ドーズ（0.8 mg）を設定した。

- 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）の発現割合は同程度又は低く、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（5.3.5.2-1 Table 12-10）。
- 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（3.3.2.2 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}）の影響は認められなかった（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（3.3.2.2.3 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同程度又は低かった。

- 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発現割合が低減することが示された（3.3.2.2.4 項）。

以上より、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、特にアンメットニーズが存在する 2 つ以上の全身抗腫瘍療法の前治療歴を有する再発又は難治性 LBCL 患者で重度のサイトカイン放出症候群の発現割合を管理することができると考えられた。

5.2　フルドーズ

- 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（5.3.5.2-1 Table 11-1）。
- エプコリタマブを単剤でフルドーズ 48 mg 投与したときの忍容性は良好であり、01 試験及び 04 試験の LBCL 患者で、投与中止に至った有害事象を発現した被験者数は 15 名（7.2%）のみであった（[2.7.4-Table 19]）。
- 検討した用量範囲で曝露量の増加に伴い有害事象［重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、CTLS、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、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、Grade 3 以上の好中球減少症、Grade 3 以上の感染症、注射部位反応、投与遅延／投与休止に至った有害事象、及び投与中止に至った有害事象］の発現割合及び相対用量強度が増加する傾向は認められなかった（3.3.2.1 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同程度又は低かった（3.3.2.2.1 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）。DOR でも同様の正の傾向が認められた（3.3.1 項）。
- 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）（3.3.1 項）。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。
- 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有効性が顕著に高くなることはないと考えられた（3.1.3.2 項）。

以上より、フルドーズ 48 mg は再発又は難治性 LBCL 患者に対して適切な投与量であり、有効量の範囲内でより低用量のフルドーズと比較して高い有効性が得られた、安全性プロファイル

は同様であった。フルドーズを減量すると有効性が低下し、ベネフィット・リスクプロファイルは改善しないと考えられた。一方で、48 mg より増量しても有効性が顕著に高くなることはないと考えられた。

5.3　フルドーズ（48 mg の固定用量）

他の抗体薬と同様に、体重は LBCL 患者でのエプコリタマブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼし、体重が重い患者で見かけのクリアランス及び分布容積が大きくなる。

- Cycle 1 の平均 AUC は、体重 65 kg 以上 85 kg 未満の被験者と比較して体重 85 kg 以上の被験者で 10.6%低く、体重 65 kg 未満の被験者で 47.6%高かった（3.2.2.1 項）。
- Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR は、ベースラインの体重カテゴリー（65 kg 未満、65 kg 以上 85 kg 未満、85 kg 以上）間でおおむね一貫しており、CI は試験対象集団全体の ORR の CI と重なりがあった（[2.7.3-3.3.1 項]）。
- 全体として、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与遅延／投与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 3 以上の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 の発現割合に体重の影響は認められなかった（[2.7.4-5.1.4 項]）。

以上より、エプコリタマブを固定用量（48 mg）で投与したときの PK、有効性、及び安全性は検討した体重の範囲でおおむね一貫しており、48 mg の固定用量の妥当性が裏付けられた。

5.4　日本人被験者集団

01 試験及び 04 試験の結果から、日本人被験者及び外国人被験者で一貫してエプコリタマブの皮下投与後の吸収は緩徐であり、t_{max} の範囲はいずれの用量でもおおむね 3～4 日であった（Table 18）。2 回目のフルドーズ投与時（Cycle 1 の Day 22）に日本人被験者の C_{max} 及び AUC 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、日本人被験者の PK パラメーターは外国人被験者の値の範囲内であった（Table 19、Figure 31）。

Table 18　日本人及び外国人被験者の Cycle 1 Day 22 でのエプコリタマブの PK パラメーター（01 試験及び 04 試験、用量漸増パート）

			2nd full dose	
Full dose	Parameter (Unit)	Summary Statistics	Japanese	Non-Japanese
			GCT3013-04	GCT3013-01
24 mg	$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/L)	N	3	2
		Median	251910	419163
		Geometric Mean (CV%)	276164 (41.14%)	382553 (67.65%)
	C_{max} (μg/L)	N	3	3
		Median	1840	1910
		Geometric Mean (CV%)	2227 (51.03%)	2097 (90.16%)
	t_{max} (h)	N	3	3
		Median	95.83	70.33
48 mg	$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/L)	N	6	7
		Median	770151	644842
		Geometric Mean (CV%)	610806 (66.74%)	506467 (50.66%)
	C_{max} (μg/L)	N	6	7
		Median	6180	4940
		Geometric Mean (CV%)	5465 (35.59%)	3993 (69.22%)
	t_{max} (h)	N	6	7
		Median	94.68	92.92

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.8, 5.3.5.2-3 Table 14.2.2.2.a

Table 19　日本人及び外国人被験者の Cycle 1 Day 22 でのエプコリタマブの PK パラメーター（幾何平均比及び 95% CI）（01 試験及び 04 試験、用量漸増パート）

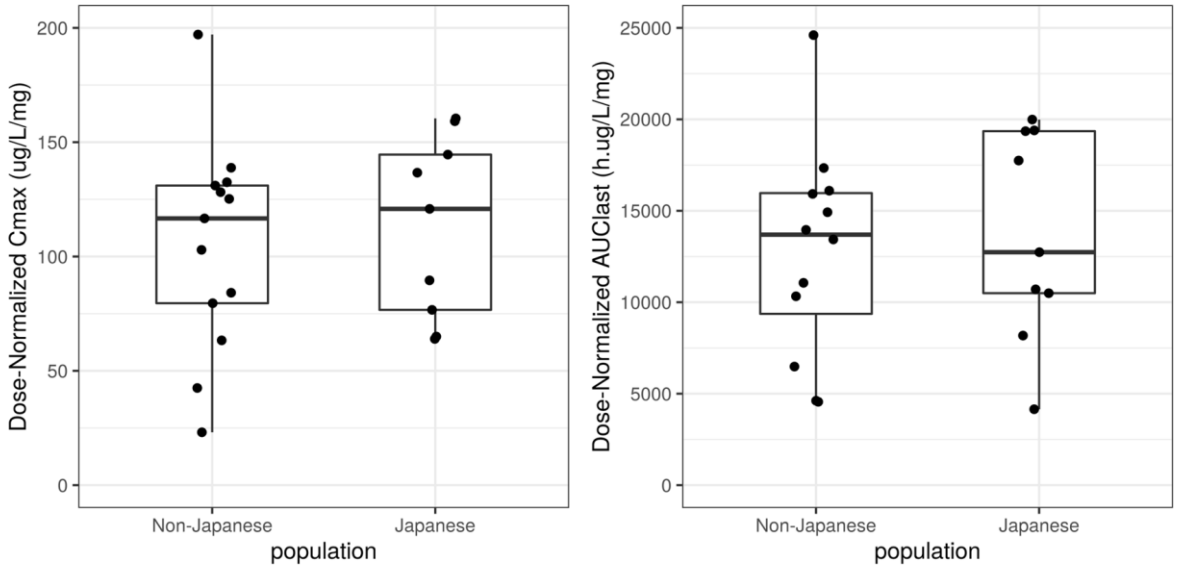
	Comparison	Japanese	Non-Japanese		
Visit	Parameter	N	N	GMR	95%CI
2nd full dose	C_{max}	9	13	1.18	(0.739 – 1.89)
	$AUC_{0\text{-last}}$	9	12	1.05	(0.624 - 1.76)

Abbreviations: GMR = Geometric mean ratio.

Note: Japanese data consists of subjects in the PK analysis set in dose escalation part of GCT3013-04 study following the administration of second full dose (Cycle 1 Day 22) of 24 mg or 48 mg. Non-Japanese data consists of subjects in the PK analysis set in dose escalation part of GCT3013-01 study following the administration of second full dose (Cycle 1 Day 22) of 24 mg, 48 mg, or 60 mg only if all samples collected in Cycle 1 Day 22 dosing interval met the stability criteria.

Source: 5.3.3.5-3 Table 1

Figure 31　日本人及び外国人被験者の Cycle 1 Day 22 での用量で補正した PK パラメーター（01 試験及び 04 試験、用量漸増パート）



Note: Japanese data consists of subjects in the PK analysis set in dose escalation part of GCT3013-04 study following the administration of second full dose (Cycle 1 Day 22) of 24 mg or 48 mg. Non-Japanese data consists of subjects in the PK analysis set in dose escalation part of GCT3013-01 study following the administration of second full dose (Cycle 1 Day 22) of 24 mg, 48 mg, or 60 mg only if all samples collected in Cycle 1 Day 22 dosing interval met the stability criteria.

Source: 5.3.3.5-3 Figure 1

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た。体重による調整後、人種及び地域はエプコリタマブの曝露量に有意な影響を及ぼさなかった。01 試験の用量拡大パートでの外国人被験者の体重の中央値（範囲）は 74 kg（39～129 kg）であり、04 試験の日本人被験者の体重［55 kg（39.1～96.1 kg）］の約 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。

01 試験の結果から、申請用量であるエプコリタマブ 48 mg 投与時の有効性及び安全性は、検討した体重の範囲でおおむね一貫しており、体重の差に起因する曝露量の僅かな差は臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

さらに、曝露－有効性解析でエプコリタマブの用量及び曝露量の増加に伴う ORR 及び CR 率の上昇が示され、曝露－安全性解析で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（3.3 項）。

これらの結果から、日本人被験者と外国人被験者との間で曝露量に軽微な差が認められたが、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。したがって、日本人患者での用量調節は不要であると考えられる。

5.5　特別な集団での用量調節

5.5.1　ベースラインの腎機能

体重による調整後に腎機能を検討した結果、ベースラインの腎機能は、エプコリタマブの PK に対する有意な共変量ではなかった（Figure 15、Table 9）。

正常腎機能被験者（CrCL が 90 mL/min 以上）よりも軽度（CrCL が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）又は中等度（CrCL が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）腎機能障害被験者で曝露量がそれぞれ 33.9%及び 35.7%高かった。この曝露量の差は平均体重の差と一貫しており、軽度又は中等度腎機能障害被験者の体重は、正常腎機能被験者と比較してそれぞれ 16.8%及び 26.2%軽かった。

重度腎機能障害又は末期腎疾患（CrCL が 30 mL/min 未満）の患者を対象としたエプコリタマブの試験は実施されておらず、01 試験及び 04 試験に重度腎機能障害又は末期腎疾患の患者は組み入れられていない。

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]）。

5.5.2　ベースラインの肝機能

軽度肝機能障害被験者でのエプコリタマブの曝露量（Cycle 1 AUC）は、正常肝機能被験者での曝露量と比較して 23.6%低かった（3.2.2.7 項）。

01 試験及び 04 試験でエプコリタマブを投与された中等度肝機能障害被験者数（AST に関わらず総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍）が 1 名であったため、中等度肝機能障害被験者の曝露量を適切に評価することはできなかった。なお、この中等度肝機能障害被験者での曝露量は、正常肝機能被験者と同程度であった。

重度肝機能障害被験者（AST に関わらず総ビリルビンが ULN の 3 倍超）を対象としたエプコリタマブの試験は実施されていない。

なお、安全性で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]）。

5.5.3　ベースラインの年齢

年齢は、エプコリタマブの PK に対する統計学的に有意な共変量ではなかった（Figure 15、Table 9）。異なる年齢の被験者間での曝露量の比較では、意味のある差や年齢に関連した傾向は認められなかった。高齢被験者でのエプコリタマブの予測曝露量は、若年被験者での予測曝露量と同様であった。

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（[2.7.3-3.3 項]、[2.7.4-5.1.1 項]）。

5.5.4　性別

体重による調整後にエプコリタマブの PK に対する性別の影響を検討した。その結果、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ず（Figure 15、Table 9）、男性被験者と女性被験者で曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。

なお、女性被験者での曝露量が僅かに高かったことは、女性被験者の体重が軽かったことによって説明できる。

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（[2.7.3-3.3 項]、[2.7.4-5.1.2 項]）。

5.5.5　人種

体重による調整後にエプコリタマブの PK に対する人種（白人、アジア人、その他）の影響を検討した。その結果、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。

曝露量（Cycle 1 AUC）は白人被験者と比較してアジア人被験者で 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（Figure 15、Table 9）。アジア人被験者の体重が白人被験者の体重よりも軽かったことを考慮すると、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（[2.7.3-3.3 項]、[2.7.4-5.1.3 項]）。

5.5.6　特別な集団での用量調節の要約

エプコリタマブの PK に、年齢（20～89 歳）、性別、軽度又は中等度腎機能障害（CrCL：30 mL/min 以上 90 mL/min 未満）、並びに軽度肝機能障害（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）による臨床的に重要な影響は認められなかった。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）1 名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。したがって、これらの要因に対して用量調節は不要と考えられた。

重度腎機能障害又は末期腎疾患（CrCL：30 mL/min 未満）、中等度又は重度肝機能障害（AST に関わらず総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超）がエプコリタマブの PK に及ぼす影響は検討していない。

日本人被験者の曝露量は外国人被験者の曝露量と比較して僅かに高い傾向があったが、この差は、主に日本人被験者の体重が軽かったことによって説明可能であり、日本人での用量調節は不要であると考えられる。

エプコリタマブの曝露量は、ベースラインの疾患特性（Ann Arbor 分類、前治療レジメン数、直近の抗 CD20 療法からエプコリタマブ初回投与までの期間、CAR-T 療法による前治療歴、直近の抗 CD20 抗体含有療法歴、リンパ腫の病型、及び ECOG performance status など）による部分集団間でおおむね同程度であった。同様に、ベースラインの疾患の重症度はエプコリタマブの PK に影響を及ぼさなかった。

5.6　用量設定根拠の結論

以上の解析結果から、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、再発又は難治性の LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）で 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、LBCL 患者に対してフルドーズ 48 mg が適切であり、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ことによって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著しい改善はないと考えられた。さらに、フルドーズを 48 mg 超に増量しても、有効性が顕著に高くなることはないと考えられた。再発又は難治性の LBCL 患者で 48 mg の用量はベネフィット・リスクバランスが適切である。特別な患者集団での用量調節は不要であると考えられた。

6.　参考文献

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

Ferl GZ, Reyes A, Sun LL, et al. A Preclinical Population Pharmacokinetic Model for Anti-CD20/CD3 T-Cell Dependent Bispecific Antibodies. Clin Transl Sci. 2018;11: 296-304.

Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (2019). Guidance for Industry – Assay Development and Validation for Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products.

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.

Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, et al. Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. J Clin Pharmacol. 2007;47(5):553-565.

Nagele V, Kratzer A, Zugmaier G, et al. Changes in clinical laboratory parameters and pharmacodynamic markers in response to blinatumomab treatment of patients with relapsed/refractory ALL. Exp Hematol Oncol 2017;6:14.

Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. Drug Discov Today. 2006;11(1-2):81-88.

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

7. 付録

Table 20　臨床薬理評価に使用した臨床試験の一覧

Trial ID Phase First Subject First Visit Trial Status	Trial Title	Trial Design Trial Population Primary Objective(s)	Study Drug(s): Formulation (Route of Administration) Dose Regimen Duration of Treatment	Total Subject Exposure Subjects Populations of Interest	Number of Subjects Treated (by Treatment Group)
GCT3013-01 I/II FSFV: Escalation: 26-Jun-2018 Expansion: aNHL cohort: [redacted]-20[redacted] iNHL cohort: [redacted]-20[redacted] MCL cohort: [redacted]-20[redacted] Ongoing Data cutoff date: 31 Jan 2022 (clinical) [redacted] 20[redacted] (PK and ADA)	A Phase 1/2, Open Label, Dose-Escalation Trial of GEN3013 in Patients with Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma	First-in-human, open-label, multicenter, multinational, dose escalation (phase I) and expansion (phase II) trial Subjects with relapsed, progressive, or refractory B cell lymphoma Dose escalation (phase I): Determine MTD and RP2D Expansion (phase II): Evaluate clinical efficacy as determined by Lugano criteria	Epcoritamab SC Priming dose (0.16 mg)/intermediate dose (0.80 mg)/full dose administered SC. Treatment cycles of 4 weeks, ie, 28 days. Dose escalation (phase I): Cycles 1-2: Days 1, 8, 15, and 22 (QW) Cycles 3-6: Days 1 and 15 (Q2W) Cycle 7 to PD: Day 1 (Q4W) Expansion (phase II) (RP2D): Cycles 1-3: Days 1, 8, 15, and 22 (QW) Cycles 4-9: Days 1 and 15 (Q2W) Cycle 10 to PD, unacceptable toxicity, or end of trial: Day 1 (Q4W)	Dose escalation (phase I), n=68 All subjects at 48 mg, n=12 LBCL subjects at 48 mg, n=10 DLBCL subjects at 48 mg, n=9 FL [a] subjects at 48 mg, n = 1 MCL subjects at 48 mg, n = 1	Dose escalation 0.0128 mg, n=1 0.04 mg, n=2 0.12 mg, n=4 0.38 mg, n=2 0.76 mg, n=7 1.5 mg, n=5 3 mg, n=6 6 mg, n=9 12 mg, n=7 24 mg, n=10 48 mg, n=12 60 mg, n=3
				Expansion (phase II) aNHL (LBCL) cohort, n=157 DLBCL, n=139 Other, n=18 iNHL cohort, n=105 FL [a], n=92 Other (SLL, MZL), n=13 MCL cohort, n=37 (enrollment ongoing)	Expansion 48 mg, n=157 48 mg, n=105 48 mg, n = 32
GCT3013-04 I/II FSFV: Escalation	Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-	Open-label, single-country, interventional trial in Japanese subjects Subjects with R/R B-NHL	Epcoritamab SC Priming dose (0.16 mg)/intermediate dose (0.80 mg)/full dose administered SC.	Dose escalation (Part I), n=9 All subjects at 48 mg, n=6 LBCL subjects at 48 mg, n=5 DLBCL subjects at 48 mg, n=4 FL [a] subjects at 48 mg, n=1	Dose escalation 24 mg, n=3 48 mg, n=6

Trial ID Phase First Subject First Visit Trial Status	Trial Title	Trial Design Trial Population Primary Objective(s)	Study Drug(s): Formulation (Route of Administration) Dose Regimen Duration of Treatment	Total Subject Exposure Subjects Populations of Interest	Number of Subjects Treated (by Treatment Group)
20-Aug-2020 Expansion DLBCL cohort [redacted]-20[redacted] FL cohort [redacted]-20[redacted] Ongoing Data cutoff date: 31 Jan 2022 (clinical) [redacted] 20[redacted] (PK and ADA)	CD3xCD20) in Japanese Subjects with Relapsed or Refractory (R/R) B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL) – A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial with Expansion Cohorts	Dose escalation (Part I): Determine the MTD and/or the R2PD Monotherapy expansion (Part II): Evaluate anti-lymphoma efficacy as determined by Lugano criteria	Cycles 1-3: Days 1, 8, 15, 22 (QW) Cycles 4-9: Days 1 and 15 (Q2W) Cycle 10 and beyond to unacceptable toxicity, PD, or end of trial: Day 1 (Q4W)		
				Expansion (Part II) DLBCL cohort, n=36 FL 1-3a (iNHL) cohort, n=21	Expansion 48 mg, n=36 48 mg, n=21

Abbreviations: FSFV = first subject first visit; QW = once every week; Q2W = once every 2 weeks; Q4W = once every 4 weeks; R/R = relapsed or refractory; SC = subcutaneous.

a Includes all FL subjects from GCT3013-01 Escalation Part since histologic grade was not collected for this portion of the trial, includes only FL grade 1-3A from GCT3013-01 Expansion Part and GCT3013-04 trial, as FL grade 3b is included within LBCL.

Table 21　臨床薬理評価に使用した臨床試験の薬物動態の結果

Trial Cohort	Epcoritamab Dose (mg)	N	Geometric Mean Parameters (CV%)		Study Report Location
			C_{max} (mg/L)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (mg/L.hr)	
GCT3013-01 Escalation	24	10	1878.05 (54.98) [n=9]	428908.4 (88.67) [n=4]	5.3.5.2-1
	48	12	3713.53 (60.98) [n=9]	1432730 (61.03) [n=4]	
	60	3	7654.02 (8.72) [n=3]	2548758 (16.02) [n=2]	
GCT3013-01 Expansion					
aNHL (LBCL)	48	145	NR[a]	NR[a]	5.3.5.2-2
iNHL	48	71	NR[a]	NR[a]	5.3.5.4-1
MCL:	48	16	NR[a]	NR[a]	5.3.5.4-3
GCT3013-04 Escalation	24	3	2227.41 (51.03%) [n=3]	662743.15 (35.02%) [n=3]	5.3.5.2-3
	48	6	5464.69 (35.59%) [n=6]	1777797.77 (104.15%) [n=3]	
GCT3013-04 Expansion					
DLBCL	48		NR[a]	NR[a]	
FL (iNHL)	48		NR[a]	NR[a]	5.3.5.4-2

Abbreviations: NR = not reported.

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]

a　Descriptive statistics of PK concentrations by time point provided in the CSR

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.8, 5.3.5.2-2 Table 14.2.2, 5.3.5.4-1 Table 14.2.1, 5.3.5.4-3 Table 14.2.1, 5.3.5.2-3 Table 14.2.2.2.a