目次

1.　背景及び概観 7
1.1　有効性評価対象となった臨床試験の概略 7
1.2　有効性の評価方法 9
1.2.1　試験対象集団 9
1.2.2　評価項目 11
1.2.3　解析対象 12
1.2.4　統計方法 13
1.2.5　部分集団の検討 16
1.2.6　被験者数の設定根拠 17
2.　個々の試験結果の要約 18
2.1　01 試験 18
2.2　04 試験 19
2.3　その他の情報源 21
2.3.1　目的及び方法 21
2.3.2　結果 22
3.　全試験を通しての結果の比較と解析 23
3.1　試験対象集団 23
3.1.1　被験者の内訳 23
3.1.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 24
3.1.3　前治療 28
3.2　全有効性試験の結果の比較検討 29
3.2.1　主要評価項目 29
3.2.2　副次評価項目 30
3.3　部分集団での結果の比較 48
3.3.1　Lugano 基準による全奏効率（ORR） 48
3.3.2　Lugano 基準による完全奏効率（CR 率） 52
3.3.3　Lugano 基準による無増悪生存期間（PFS） 56
3.3.4　生存期間（OS） 56
3.3.5　その他の組織型に対する有効性 57
3.3.6　FISH 解析に基づく部分集団での結果 58
4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 60
4.1　プライミングドーズ及び中間ドーズ 60
4.2　フルドーズ 61
4.3　固定用量（48 mg） 62
4.4　特別な患者集団での用量調節 62
4.5　用量設定根拠の結論 63

5.　効果の持続、耐薬性 63

6.　参考文献 64

表目次

Table 1　有効性評価に使用した臨床試験の一覧（評価資料） 8
Table 2　主な選択／除外基準（01 試験及び 04 試験：用量拡大パート） 10
Table 3　主要評価項目及び副次評価項目（01 試験及び 04 試験：用量拡大パート） 11
Table 4　被験者の内訳（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS） 24
Table 5　人口統計学的特性（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS） 26
Table 6　ベースラインの疾患特性（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS） 27
Table 7　抗腫瘍療法の前治療（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS） 28
Table 8　Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR （01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS） 30
Table 9　Lugano 基準に基づき IRC が判定した DOR （01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS） 31
Table 10　Lugano 基準に基づき IRC が判定した DOCR （01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS） 33
Table 11　Lugano 基準に基づき IRC が判定した PFS （01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS） 35
Table 12　Lugano 基準に基づき IRC が判定した TTR 及び TTCR （01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS） 38
Table 13　OS（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS） 42
Table 14　次の抗腫瘍療法までの期間（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS） 45
Table 15　ctDNA 測定に基づく MRD 陰性率（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS） 46
Table 16　ctDNA 測定に基づく MRD 陰性期間（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、 MRD 評価対象集団） 46
Table 17　Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR 及び CR 率（組織型別） （01 試験、用量拡大パート、FAS） 57
Table 18　HGBCL、PMBCL、及び FL3B 患者ごとの Lugano 基準に基づき IRC が判定した有効性の結果（01 試験、用量拡大パート、FAS） 57
Table 19　Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR （01 試験、用量拡大パート、FISH 解析対象集団） 59

図目次

Figure 1　試験デザイン（01 試験）.....18
Figure 2　試験デザイン（04 試験）.....20
Figure 3　Lugano 基準に基づき IRC が判定した DOR の Kaplan-Meier プロット　（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）.....32
Figure 4　Lugano 基準に基づき IRC が判定した DOCR の Kaplan-Meier プロット　（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）.....34
Figure 5　Lugano 基準に基づき IRC が判定した PFS の Kaplan-Meier プロット　（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）.....36
Figure 6　Lugano 基準に基づき IRC が判定した BOR 別の PFS の Kaplan-Meier プロット　（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）.....37
Figure 7　Lugano 基準に基づき IRC が判定した効果の swimlane プロット　（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）.....38
Figure 8　OS の Kaplan-Meier プロット（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）.....43
Figure 9　BOR 別の OS の Kaplan-Meier プロット　（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）.....44
Figure 10　Lugano 基準に基づき IRC が判定した PFS の Kaplan-Meier プロット　（MRD 状態別）（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、MRD 評価対象集団）.....47
Figure 11　OS の Kaplan-Meier プロット（MRD 状態別）　（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、MRD 評価対象集団）.....48
Figure 12　Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR のフォレストプロット-事前に規定した部分集団別（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）.....50
Figure 13　Lugano 基準に基づき IRC が判定した CR 率のフォレストプロット-事前に規定した部分集団別（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）.....54

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）
ABC	activated B-cell	活性化 B 細胞
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
BMI	body mass index	-
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BOR	best overall response	最良総合効果
BR	bendamustine and rituximab	ベンダムスチンとリツキシマブとの併用
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTLS	clinical tumor lysis syndrome	臨床的腫瘍崩壊症候群
ctDNA	circulating tumor DNA	血中循環腫瘍 DNA
DH	double-hit	ダブルヒット
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DOCR	duration of complete response	完全奏効期間
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	fragment crystallizable	-
FISH	fluorescence in situ hybridization	-
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GCB	germinal center B-cell	胚中心 B 細胞
HGBCL	high grade B-cell lymphoma	高悪性度 B 細胞リンパ腫
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
IPI	International Prognostic Index	国際予後指標
IR	indeterminate response	判定不能な反応
IRC	independent review committee	独立審査委員会
LBCL	large B cell lymphoma	大細胞型 B 細胞リンパ腫
LYRIC	Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria	-
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
mRES	modified response evaluable set	-
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所

略語・略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
NE	not evaluable	評価不能
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NR	not reached	到達せず
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
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
RES	response evaluable set	-
RP2D	recommended phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
rwCR	real-world complete response	real-world 完全奏効
rwDOCR	real-world duration of complete response	real-world 完全奏効期間
rwDOR	real-world duration of response	real-world 奏効期間
rwORR	real-world overall response rate	real-world 全奏効率
rwOS	real-world overall survival	real-world 全生存期間
rwPFS	real-world progression-free survival	real-world 無増悪生存期間
rwPR	real-world partial response	real-world 部分奏効
SD	stable disease	安定
TH	triple-hit	トリプルヒット
TTCR	time to complete response	完全奏効までの期間
TTNT	time to next anti-lymphoma therapy	次の抗腫瘍療法までの期間
TTR	time to response	奏効までの期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関

用語の定義一覧

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

1. 背景及び概観

エプコリタマブは、T 細胞抗原 CD3 及び B 細胞抗原 CD20 を標的とする二重特異性抗体である。エプコリタマブは、エフェクター細胞である T 細胞を介した CD20 陽性の B 細胞及び腫瘍細胞の細胞死を誘導する。エプコリタマブの作用機序は、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。

本申請でのエプコリタマブの効能・効果（案）及び用法・用量（案）は以下のとおりである。

効能・効果（案）

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

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

用法・用量（案）

通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。

1.1　有効性評価対象となった臨床試験の概略

本申請で有効性評価に使用した臨床試験（評価資料）の概略を Table 1 に示す。

GCT3013-01 試験（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患者を対象とした国際共同、初回ヒト投与、第 I/II 相非盲検試験であり、用量漸増パート及び用量拡大パートから構成された。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）コホート、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）コホート、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た。本申請時点で 01 試験は継続中であり、用量漸増パート及び用量拡大パートの aNHL コホートへの被験者の組入れが完了している。

GCT3013-04 試験（04 試験）は、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）を有する日本人患者を対象とした第 I/II 相非盲検試験であり、用量漸増パート及び用量拡大パートから構成された。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、単剤療法パートはびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL）コホート及び濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma、FL）コホートから構成された。本申請時点で 04 試験は継続中であり、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 コホートへの被験者の組入れが完了している。

本概要では、エプコリタマブの主な有効性評価結果として、01 試験の用量拡大パートの aNHL コホート及び 04 試験の用量拡大パートの DLBCL コホートの結果（データカットオフ日：2022 年 1 月 31 日）を示す。

Table 1　有効性評価に使用した臨床試験の一覧（評価資料）

試験番号	GCT3013-01	GCT3013-04
試験デザイン	外国人を対象とした第 I/II 相、初回ヒト投与、非盲検、海外試験（用量漸増パート及び用量拡大パートを含む）	日本人を対象とした第 I/II 相、非盲検、国内試験（用量漸増及び用量拡大パートを含む）
試験の進行状況	継続中	継続中
地域	欧州、北米、アジア太平洋地域	日本
対象集団	用量漸増パート： 再発性、進行性、又は難治性の B 細胞性リンパ腫患者 用量拡大パート（aNHL コホート）： 再発又は難治性の aNHL（DLBCL、HGBCL、PMBCL、FL3B）患者	用量漸増パート： 再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 用量拡大パート（単剤療法パート、DLBCL コホート）： 再発又は難治性の DLBCL 患者
用法・用量	用量漸増パート： - プライミングドーズ（Cycle 1 の Day 1）：0.004、0.0128、0.04、0.08、0.12、0.16 mg - 中間ドーズ（Cycle 1 の Day 8）：0.25、0.5、0.8、1.6 mg - フルドーズ（Cycle 1 の Day 15 以降）：0.0128、0.04、0.12、0.38、0.76、1.5、3、6、12、24、48、60 mg 28 日間を 1 Cycle として、Cycle 1 及び 2 は週 1 回、Cycle 3～6 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 用量拡大パート： - プライミングドーズ（Cycle 1 の Day 1）：0.16 mg - 中間ドーズ（Cycle 1 の Day 8）：0.8 mg - フルドーズ（Cycle 1 の Day 15 以降）：48 mg 28 日間を 1 Cycle として、Cycle 1～3 は週 1 回、Cycle 4～9 は 2 週ごと、Cycle 10 以降は 4 週ごとにエプコリタマブを投与	用量漸増パート： - プライミングドーズ（Cycle 1 の Day 1）：0.16 mg - 中間ドーズ（Cycle 1 の Day 8）：0.8 mg - フルドーズ（Cycle 1 の Day 15 以降）：24、48 mg 28 日間を 1 Cycle として、Cycle 1～3 は週 1 回、Cycle 4～9 は 2 週ごと、Cycle 10 以降は 4 週ごとにエプコリタマブを投与 用量拡大パート（単剤療法パート）： - プライミングドーズ（Cycle 1 の Day 1）：0.16 mg - 中間ドーズ（Cycle 1 の Day 8）：0.8 mg - フルドーズ（Cycle 1 の Day 15 以降）：48 mg 28 日間を 1 Cycle として、Cycle 1～3 は週 1 回、Cycle 4～9 は 2 週ごと、Cycle 10 以降は 4 週ごとにエプコリタマブを投与
被験者数	用量漸増パート（48 mg 投与）：12 名 用量拡大パート（aNHL コホート）：157 名（DLBCL 患者 139 名、その他の病型の患者 18 名）	用量漸増パート（48 mg 投与）：6 名 用量拡大パート（単剤療法パート、DLBCL コホート）：36 名
有効性評価項目	用量漸増パート： - Lugano 基準に基づき判定した ORR - DOR - PFS	用量漸増パート： - Lugano 基準及び LYRIC に基づき判定した ORR、CR 率、DOR、及び PFS

試験番号	GCT3013-01	GCT3013-04
	- TTNT - OS 用量拡大パート： - Lugano 基準及び LYRIC に基づき判定した ORR、DOR、CR 率、DOCR、PFS、TTR、及び TTCR - TTNT - OS - MRD 陰性率	- TTNT - OS 用量拡大パート： - Lugano 基準及び LYRIC に基づき判定した ORR、CR 率、DOR、PFS、DOCR、TTR、及び TTCR - TTNT - OS - MRD 陰性率及び MRD 陰性期間

1.2　有効性の評価方法

1.2.1　試験対象集団

01 試験の用量拡大パートの aNHL コホート及び 04 試験の用量拡大パートの DLBCL コホートについて、主な選択／除外基準を Table 2 に示す。

01 試験の用量拡大パートの aNHL コホートには、再発又は難治性の DLBCL、高悪性度 B 細胞リンパ腫（high grade B-cell lymphoma、HGBCL）、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫（primary mediastinal B-cell lymphoma、PMBCL）、又は Grade 3B の FL（FL3B）を有する 18 歳以上の外国人患者を組み入れた。04 試験の用量拡大パートの DLBCL コホートには、再発又は難治性の DLBCL を有する 20 歳以上の日本人患者を組み入れた。なお、これらの病型のうち、FL3B 以外は悪性リンパ腫の WHO 分類（Swerdlow et al, 2017）に基づく大細胞型 B 細胞リンパ腫（large B cell lymphoma、LBCL）に分類される。

01 試験の aNHL コホート及び 04 試験の DLBCL コホートのいずれでも、2 つ以上の全身抗腫瘍療法（1 つ以上の抗 CD20 mAb 含有療法を含む）の前治療歴を有する再発又は難治性の患者を対象とした。なお、直近の治療完了から再発までの期間が 6 ヵ月以上であった場合を再発性疾患、治療中又は直近の治療完了後 6 ヵ月未満に進行が認められた場合を難治性疾患と定義した。

01 試験及び 04 試験で、主な除外基準は同様であった。ただし、04 試験では、進行性多巣性白質脳症の確定診断を受けたことのある患者及びベースライン時に急性感染（細菌、ウイルス、真菌）が確認された患者も組入れから除外した。

01 試験の aNHL コホート及び 04 試験の DLBCL コホートの対象集団はいずれも、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 LBCL 患者を代表する集団であった。

Table 2　主な選択／除外基準（01 試験及び 04 試験：用量拡大パート）

	01 試験　aNHL コホート	04 試験　DLBCL コホート
主な選択基準	- 18 歳以上の患者 - WHO 分類第 4 版（2008 年）又は WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）の CD20 陽性成熟 B 細胞リンパ腫であることが文書で確認された患者 - CT 又は MRI で測定可能な病変を有する患者 - ECOG performance status が 0、1、又は 2 の患者 aNHL コホート： - DLBCL［de novo 又は全てのインドレントリンパ腫からの組織学的形質転換（Richter 形質変換を含む)］患者。DH 又は TH DLBCL（BCL2 と BCL6 のいずれか又は両方と MYC の遺伝子再構成を有する HGBCL)、その他の aNHL（PMBCL、HGBCL、FL3B）患者を含む。 - 再発又は難治性疾患を有し、かつ前治療として 2 つ以上の全身抗腫瘍療法（1 つ以上の抗 CD20 mAb 含有療法を含む）が実施された患者 - ASCT に不応の患者、又は年齢、ECOG performance status、合併症、若しくは前治療による効果不十分のため ASCT に不適格な患者	- 20 歳以上の患者 - アジア人種かつ日本人の患者 - WHO 分類第 4 版（2008 年）又は WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）の CD20 陽性成熟 B 細胞リンパ腫であることが文書で確認された患者 - 再発又は難治性疾患を有し、かつ前治療として、2 つ以上の全身抗腫瘍療法（1 つ以上の抗 CD20 mAb 含有療法を含む）が実施された患者 - CT 又は MRI で測定可能な病変を有する患者 - ECOG performance status が 0、1、又は 2 の患者 DLBCL コホート： - DLBCL NOS（CLL 及び WM を除く、インドレントリンパ腫からの組織学的形質転換を含む DLBCL)、DH 又は TH DLBCL（BCL2 と BCL6 のいずれか又は両方と MYC の遺伝子再構成を有する HGBCL） - 年齢、ECOG performance status、合併症、又は前治療による効果不十分のため HDT/ASCT に不適格な患者
主な除外基準	- 原発性の CNS リンパ腫又はリンパ腫による既知の CNS 病変が確認された患者 - 悪性腫瘍の既往歴又は現病歴を有する患者（治験実施計画書に記載した除外例を除く） - AST 又は ALT が ULN の 3 倍超である患者 - 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超である患者 - eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 未満である患者 - 臨床的に重要な心臓疾患を有する患者 - 慢性的な感染性疾患を合併する患者 - 免疫抑制に至る疾患を有する患者又は免疫抑制に至る治療を受けている患者 - 治療を要する発作性疾患を有する患者	- 原発性の CNS リンパ腫又はリンパ腫による既知の CNS 病変が確認された患者 - 個人の選択又は社会的な問題などにより、HDT/ASCT に不適格な患者 - 悪性腫瘍の既往歴又は現病歴を有する患者（治験実施計画書に記載した除外例を除く） - 進行性多巣性白質脳症の確定診断を受けたことのある患者 - AST 又は ALT が ULN の 3 倍超である患者 - 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超である患者 - eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 未満である患者 - 臨床的に重要な心臓疾患を有する患者 - ベースライン時に細菌、ウイルス、又は真菌の急性感染が確認された患者 - 慢性的な感染性疾患を合併する患者 - 免疫抑制に至る疾患を有する患者又は免疫抑制に至る治療を受けている患者 - 治療を要する発作性疾患を有する患者

略語：ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ; CLL = 慢性リンパ性白血病; CNS = 中枢神経系; eGFR = 推定糸球体濾過率; HDT = 大量化学療法; NOS = not otherwise specified; WM = ワルデンシュトレームマクログロブリン血症.

1.2.2　評価項目

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

Table 3　主要評価項目及び副次評価項目（01 試験及び 04 試験：用量拡大パート）

	GCT3013-01	GCT3013-04
主要評価項目	Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR	
副次評価項目	Lugano 基準に基づき IRC が判定した以下の項目 - DOR - CR 率 - DOCR - PFS - TTR - TTCR	Lugano 基準に基づき IRC が判定した以下の項目 - DOR - CR 率 - DOCR - PFS - TTR - TTCR
	- OS - TTNT	- OS - TTNT
	- MRD 陰性率	- MRD 陰性率及び MRD 陰性期間
	LYRIC に基づき IRC が判定した以下の項目 - ORR - DOR - CR 率 - DOCR - PFS - TTR - TTCR	LYRIC に基づき IRC が判定した以下の項目 - ORR - DOR - CR 率 - DOCR - PFS - TTR - TTCR

1.2.2.1　主要評価項目

01 試験及び 04 試験のいずれでも、用量拡大パートの主要評価項目は、Lugano 基準に基づき独立審査委員会（independent review committee、IRC）が判定した全奏効率（overall response rate、ORR）であった。ORR を、最良総合効果（best overall response、BOR）が完全奏効（complete response、CR）又は部分奏効（partial response、PR）であった被験者の割合と定義した。

Lugano 基準は、非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma、NHL）の効果判定として確立している（Cheson et al, 2014）。再発又は難治性の DLBCL で二次治療又は三次治療で得られた奏効と生存期間の延長には相関があり、特に CR が得られた場合の予後は良好であることから、ORR は再発又は難治性の DLBCL を評価する予後指標と考えられている（Gisselbrecht et al, 2010; Van et al, 2016）。

1.2.2.2　副次評価項目

01 試験及び 04 試験のいずれでも、用量拡大パートの副次評価項目として以下を評価した。Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria（LYRIC）は、01 試験の用量拡大パートの開始時の 01 試験治験実施計画書改訂 5（第 7.0 版、20■年■月■日付）（5.3.5.2-1 Appendix 16.1.1）より評価項目として設定した。免疫系を利用する分子標的薬では、免疫細胞の浸潤や炎症性サイトカイン及びケモカインの放出により、細胞毒性浮腫又は血管原性浮腫及び炎症（腫瘍フレア）が惹起され、早期に病変サイズが増大するなど病勢進行（progressive disease、PD）に似た症状（pseudo progression）を引き起こすことが知られている（Wolchok et al, 2009; Gerwing et al, 2019）。T 細胞活性を誘導する二重特異性抗体のエプコリタマブの作用機序を踏まえると、エプコリタマブの投与後も pseudo progression が認められる可能性がある。そのため、真の PD と pseudo progression を判別するため LYRIC を有効性評価項目に追加した。pseudo progression を考慮した LYRIC を、真の PD の判定及びエプコリタマブ投与継続決定に用いた。なお、両試験での主要評価項目は、NHL の治療効果判定に広く用いられている Lugano 基準に基づく ORR であるため、本申請資料では Lugano 基準に基づく有効性評価結果を記載した。LYRIC に基づく有効性評価の結果は、第 5 部に添付した総括報告書に示した。

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

また、01 試験では微小残存病変（minimal residual disease、MRD）陰性率、04 試験では MRD 陰性率及び MRD 陰性期間を副次評価項目として評価した。

1.2.3　解析対象

01 試験及び 04 試験のいずれでも、以下の解析対象集団を有効性の評価に用いた。

- 最大の解析対象集団（full analysis set、FAS）：治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者。
- Response evaluable set（RES）：FAS のうち、ベースライン時に測定可能病変を有し、かつベースライン後に病勢評価を 1 回以上受けた又はベースライン後に病勢評価を受けることなく初回投与後 60 日以内に死亡した被験者。なお、測定可能病変とは、ベースライン時の CT 又は磁気共鳴映像法（magnetic resonance imaging、MRI）で、長径が 1.5 cm 超かつ短径が 1.0 cm 超の病変や結節が 2 つ以上認められた場合、又は長径が 2.0 cm 超かつ短径が 1.0 cm 以上の病変や結節が 1 つ認められた場合と定義した。
- Modified response evaluable set（mRES）：RES のうち、フルドーズを 1 回以上投与された被験者。
- Per-protocol 解析対象集団：FAS のうち、ベースライン時に測定可能病変を有し、かつ治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者。

- MRD 評価対象集団：
  - 01 試験：FAS のうち、ベースライン時又は投与期間中に MRD 検体が 1 つ以上得られ、かつベースライン時に MRD 陰性でなかった（MRD 陽性又は MRD 状態が判定されなかった）被験者。
  - 04 試験：FAS のうち、投与期間中に MRD 検体が 1 つ以上得られた被験者。
- Fluorescence in situ hybridization（FISH）解析対象集団：FAS のうち、スクリーニング時に MYC の評価が可能な腫瘍組織が得られた被験者。

有効性の主要解析では FAS を対象とし、per-protocol 解析対象集団、RES、及び mRES を対象とした感度分析も実施した。

1.2.4　統計方法

1.2.4.1　主要評価項目

1.2.4.1.1　中間解析

01 試験では、治験責任医師が判定した ORR に基づく無益性の中間解析を実施した。aNHL コホートでは、約 25 名の DLBCL 患者で奏効評価に十分なデータ（12 週間までの追跡期間のデータ）が得られた時点で中間解析を実施した。無益性の基準（奏効例が 25 名中 7 名以下）に該当した場合は追加の組入れをせず、該当しなかった場合はステージ 2 に追加で 100 名の DLBCL 患者及び最大 30 名の aNHL のその他の病型を有する患者（HGBCL 患者、PMBCL 患者、FL3B 患者）を組み入れることとした。

04 試験では中間解析を実施しなかった。

1.2.4.1.2　主要解析

主要解析では、FAS を対象として、Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR を解析した。01 試験の aNHL コホートでは最終被験者の初回投与から約 9 ヵ月後、04 試験の DLBCL コホートでは最終被験者の初回投与から約 6 ヵ月後に主要解析を実施した。なお、統計学的な仮説検定は実施しなかった。

Lugano 基準に基づき、次の抗腫瘍療法開始前の BOR を要約した。CR、PR、安定（stable disease、SD）、PD、及び評価不能（not evaluable、NE）の奏効カテゴリー別に被験者数及び割合を示した。また、ORR、病勢コントロール率（BOR が CR、PR、又は SD であった被験者の割合）、及びそれぞれの正確な 95%信頼区間（confidence interval、CI）を算出した。01 試験の aNHL コホートでは、患者集団別（DLBCL 患者及びその他の病型の患者）の解析結果も示した。

ORR について、主要解析と同様の方法で以下の感度分析を実施した。

- Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR（per-protocol 解析対象集団、RES、mRES）
- Lugano 基準に基づき IRC が判定した CT による ORR（FAS、RES）

- Lugano 基準に基づき治験責任医師が判定した ORR（FAS、per-protocol 解析対象集団、RES、mRES）

1.2.4.2 副次評価項目

FAS を対象として、LYRIC に基づき IRC が判定した ORR とその正確な 95%CI を算出した。LYRIC の奏効カテゴリーは、CR、PR、SD、PD、NE、及び判定不能な反応（indeterminate response、IR）であった。

LYRIC に基づき IRC が判定した ORR について、以下の感度分析を実施した。

- IRC が判定した ORR（RES）
- 治験責任医師が判定した ORR（FAS）

その他の主な副次評価項目の解析方法を以下に示す。

（1） DOR 及び TTR

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

DOR について、以下の感度分析を実施した。

- IRC が判定した DOR（RES）
- 治験責任医師が判定した DOR（FAS、RES）

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

（2） CR 率、DOCR、及び TTCR

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

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

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

（3） PFS

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

PFS の解析には以下の打ち切りに関する定義を用いた。

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

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

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

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

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

（4） OS

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

FAS を対象として、OS を DOR と同様の方法で解析した。

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

（5） TTNT

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

FAS を対象として、TTNT を DOR と同様の方法で解析した。

（6） MRD 陰性率及び MRD 陰性期間

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

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

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

1.2.5 部分集団の検討

FAS を対象として、Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR、CR 率及び PFS について、以下の部分集団別に解析し、フォレストプロットに示した。被験者数が少ない部分集団（01 試験では 20 名未満、04 試験では 10 名未満）を、解析から除外するか他の部分集団と統合した。

（1） 01 試験及び 04 試験で評価した部分集団

- 年齢（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- ベースラインの Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（0、1）
- ベースラインの体重（65 kg 未満、65 kg 以上 85 kg 未満、85 kg 以上）
- 抗腫瘍療法による前治療レジメン数（2、3、4 以上）
- 抗 CD20 mAb 含有療法の最終治療からエプコリタマブの初回投与までの期間（中央値未満、中央値以上）
- 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（あり、なし）
- 自家造血幹細胞移植（autologous stem cell transplantation、ASCT）療法による前治療歴（あり、なし）
- 抗腫瘍療法による前治療の効果（一次治療に難治性、二次治療以降に難治性）
- 直近の抗 CD20 mAb 含有療法の効果（難治性、再発性）
- Ann Arbor 分類（ステージ I/II、III/IV）
- 修正国際予後指標（2 以下、3 以上）
- DLBCL（de novo、組織学的形質転換）
- 分子生物学的分類［胚中心 B 細胞（germinal center B-cell、GCB）、活性化 B 細胞（activated B-cell、ABC）、非 GCB］

（2） 01 試験でのみ評価した部分集団

- 人種（白人、アジア人）
- 地域（北米、欧州、その他の地域）
- CAR-T 療法による前治療に対する難治性（あり）
- 染色体異常［ダブルヒット（double-hit、DH）／トリプルヒット（triple-hit、TH）、その他、評価なし］
- 抗薬物抗体（anti-drug antibody、ADA）発現（陰性）

（3） 04 試験でのみ評価した部分集団

- ベースラインの body mass index（BMI）（18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満）

1.2.6　被験者数の設定根拠

（1） 01 試験

用量拡大パートの aNHL コホートでは、ステージ 1 に 28 名の DLBCL 患者を組み入れる計画とした。無益性の中間解析の結果、基準（12 週間までの追跡期間の奏効例が 25 名中 7 名以下）に該当した場合は追加の組入れをせず、該当しなかった場合はステージ 2 に追加で 100 名の DLBCL 患者及び最大 30 名の aNHL のその他の病型を有する患者（HGBCL 患者、PMBCL 患者、FL3B 患者）を組み入れる計画とした。すなわち、合計で最大 158 名の aNHL 患者を組み入れる計画であった。

DLBCL 患者の被験者数を、NE 例の割合を 10%と仮定し、ORR について帰無仮説を最大 35%、対立仮説を 50%以上と仮定し、両側有意水準 0.05 の正確二項検定による検出力がおよそ 90%となる被験者数として 128 名とした。閾値 ORR 35%は、SCHOLAR-1 試験（ORR：26%、95%CI：21～31%）及びポラツズマブ ベドチンの臨床試験のベンダムスチンとリツキシマブとの併用（bendamustine and rituximab、BR）群（ORR：25%、95%CI：13～41%）での ORR の 95%CI 上限を参考に仮定した（Sehn et al, 2020; Crump et al, 2017）。臨床的に意味のある改善及び用量漸増パートでの DLBCL 患者の ORR（77.8%、95%CI：40.0～97.2%）を考慮し、期待奏効率を 50%と仮定した。ステージ 1 終了時に無益と判断される確率は、帰無仮説の下で約 30%、対立仮説の下で 2.1%であった。

（2） 04 試験

用量拡大パートの DLBCL コホートでは、外国人患者を対象とした過去の試験結果との一貫性を示すために必要な被験者数として 35 名を組み入れる計画とした。

DLBCL 患者での ORR を、01 試験の用量漸増パートでの外国人 DLBCL 患者の ORR（77.8%、95%CI：40.0～97.2%）の 95%CI の下限値を参考に約 45%と保守的に見積もり、01 試験の用量拡大パートの DLBCL 患者と同様に、先行する臨床試験成績（Sehn et al, 2020; Crump et al, 2017）を参考に ORR 35%を閾値とした。DLBCL コホートに 35 名を組み入れた場合、ORR が 35%超となるためには奏効例が 13 名以上である必要があり、真の ORR を 45%と仮定したとき、奏効例が 13 名以上となる確率は 87%であった。

2. 個々の試験結果の要約

2.1　01 試験

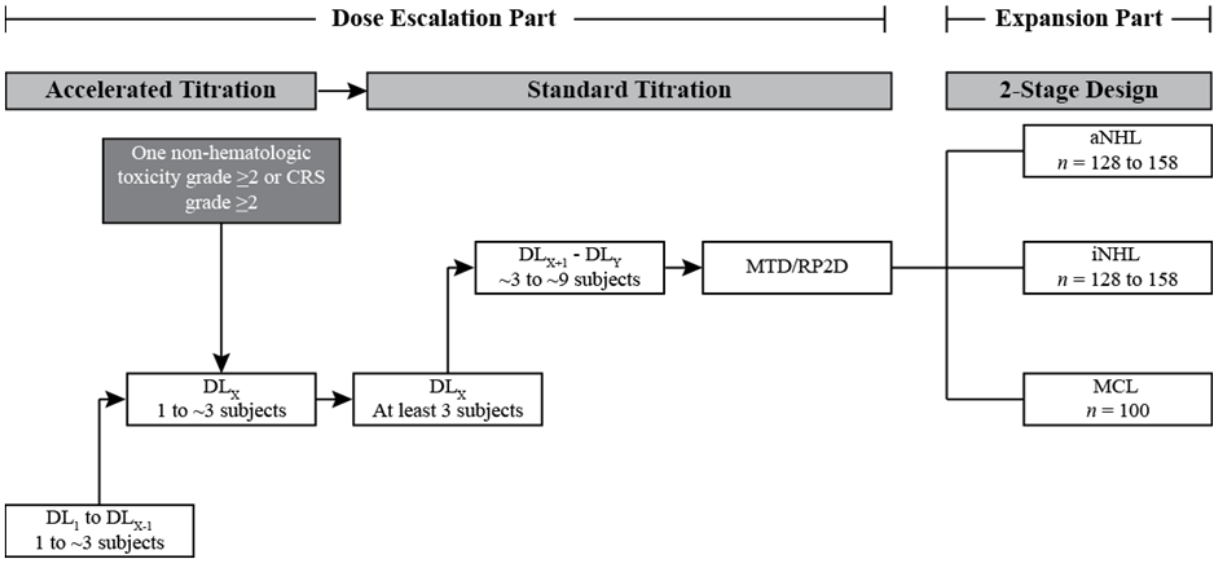
01 試験は、再発性、進行性、又は難治性の B 細胞性リンパ腫を有する 18 歳以上の患者を対象とした第 I/II 相非盲検試験であり、用量漸増パート及び用量拡大パートから構成された（Figure 1）。01 試験は本申請時点で継続中である。

用量漸増パートでは、各用量レベルで 28 日間を 1 Cycle として Cycle 1 及び 2 は週 1 回、Cycle 3～6 は 2 週ごと、Cycle 7 以降は 4 週ごとにエプコリタマブを皮下投与し、評価結果に基づき最大耐量（maximum tolerated dose、MTD）及び第 II 相試験推奨用量（recommended phase 2 dose、RP2D）を決定した。

用量拡大パートは 2 つのステージから構成された。まずステージ 1 に DLBCL 患者（aNHL コホート）、Grade 1～3A の FL 患者（iNHL コホート）、再発又は難治性 MCL 患者（MCL コホート）を組み入れた。ステージ 1 で無益性の中間解析を実施した後に、統計解析に十分な被験者数とするために追加で患者を組み入れ、ステージ 2 を実施した。ステージ 2 では、aNHL 及び iNHL コホートに他の病型を有する患者も組み入れた。用量拡大パートでは 28 日間を 1 Cycle として Cycle 1～3 は週 1 回、Cycle 4～9 は 2 週ごと、Cycle 10 以降は 4 週ごとにエプコリタマブを皮下投与した。用量漸増パートで得られた RP2D に基づき、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 以降にフルドーズ（48 mg）を投与した。

最初の 4 回の投与では、エプコリタマブ投与 30～120 分前に副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤、及び解熱剤を投与し、エプコリタマブ投与 3 日後まで副腎皮質ステロイドを投与した。

Figure 1　試験デザイン（01 試験）



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

Source: 5.3.5.2-2 Figure 9-1

データカットオフ日時点で、用量拡大パートの aNHL コホートの全患者（以下、「LBCL 患者」）157 名がエプコリタマブを投与されており、病型別の内訳は、DLBCL 患者が 139 名、その他の病型の患者が 18 名（HGBCL 患者が 9 名、FL3B 患者が 5 名、PMBCL 患者が 4 名）であった。追跡期間の中央値（範囲）は 10.7 ヵ月（0.3～17.9 ヵ月）であった。FAS（157 名）での主要な有効性の結果を以下に示す。

- Lugano 基準に基づく ORR（95%CI）は 63.1%（55.0～70.6%）、CR 率（95%CI）は 38.9%（31.2～46.9%）であった。主要目的の DLBCL に対する ORR（95%CI）は 61.9%（53.3～70.0%）であり、95%CI の下限は事前に規定した帰無仮説の 35%を上回った。したがって、本試験は主要目的を達成し、臨床的意義のある結果を示した。
- DOR の中央値（95%CI）は 12.0 ヵ月（6.6～NR ヵ月）であった。奏効が持続していた被験者の割合は、6 ヵ月時点で 62.2%、9 ヵ月時点で 60.6%と推定された。CR が得られた被験者では、DOR の中央値（95%CI）は NR（12.0～NR ヵ月）であり、奏効が持続していた被験者の割合は、6 ヵ月時点で 88.7%、9 ヵ月時点で 88.7%と推定された。
- DOCR の中央値（95%CI）は 12.0 ヵ月（9.7～NR ヵ月）であった。CR が持続していた被験者の割合は、6 ヵ月時点で 86.3%、9 ヵ月時点で 86.3%と推定された。
- PFS の中央値（95%CI）は 4.4 ヵ月（3.0～7.9 ヵ月）であった。無増悪が持続していた被験者の割合は、6 ヵ月時点で 43.9%、9 ヵ月時点で 39.9%と推定された。
- TTR 及び TTCR の中央値はそれぞれ 1.4 ヵ月及び 2.7 ヵ月であった。
- OS の中央値（95%CI）は NR ヵ月（11.3～NR ヵ月）であった。生存率は、6 ヵ月時点で 70.6%、9 ヵ月時点で 63.9%、12 ヵ月時点で 56.9%と推定された。
- TTNT の中央値（95%CI）は 7.4 ヵ月（5.9～10.8 ヵ月）であった。
- Lugano 基準に基づき治験責任医師が判定した有効性の結果は、IRC が判定した有効性の結果と同様であり、主要評価項目での各判定結果間の一致率は 93.0%であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1.5.1）。
- リンパ腫症状に関連する患者報告アウトカム（patient-reported outcome、PRO）を評価した結果、一貫した改善傾向が認められた（[2.7.6-1.12.3.9.2.1 項]）。
- DLBCL 患者及びその他の病型の患者の有効性の結果は、全体集団の結果と同様であった。

用量漸増パートの有効性の結果を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

2.2　04 試験

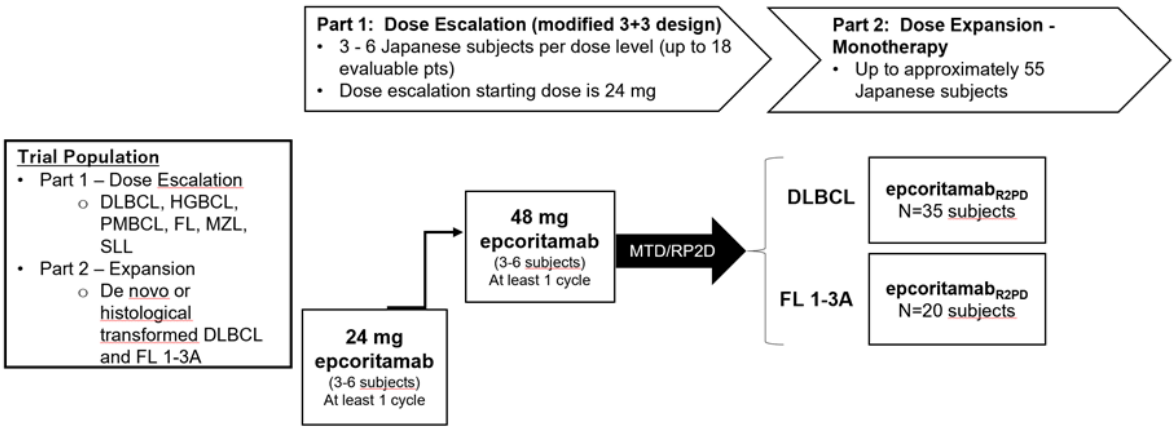
04 試験は、再発又は難治性 B-NHL を有する日本人患者を対象とした第 I/II 相非盲検試験であり、用量漸増パート及び用量拡大パートから構成された（Figure 2）。用量拡大パートは更に単剤療法パート及び併用療法パートから構成された。04 試験は本申請時点で継続中である。用量漸増パート及び用量拡大パートの単剤療法パートで、28 日間を 1 Cycle として Cycle 1～3 は週 1 回、Cycle 4～9 は 2 週ごと、Cycle 10 以降は 4 週ごとにエプコリタマブを皮下投与した。サイトカイン放出症候群のリスクを軽減するため、Cycle 1 の Day 1 にプライミングドーズ、Cycle 1 の Day 8 に中間ドーズ、Cycle 1 の Day 15 以降にフルドーズを投与した。

用量漸増パートには成熟 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を組み入れた。開始フルドーズを 24 mg として 2 段階以上の用量レベルを評価し、MTD 及び RP2D を決定した。

用量拡大パートの単剤療法パートには DLBCL 患者（DLBCL コホート）及び FL 患者（FL コホート）を組み入れた。用量漸増パートで得られた RP2D に基づき、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 以降にフルドーズ（48 mg）を投与した。

最初の 4 回の投与では、エプコリタマブ投与 30～120 分前に副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤、及び解熱剤を投与し、エプコリタマブ投与 3 日後まで副腎皮質ステロイドを投与した。

Figure 2　試験デザイン（04 試験）



Abbreviations: MZL = marginal zone lymphoma; SLL = small lymphocytic lymphoma.

Note: The Expansion Part of the trial includes the monotherapy and combination therapy parts. The combination part is not shown in the figure. In the GCT3013-04 trial protocol, the Monotherapy Expansion Part is referred to as Treatment Arm 1, while combination therapies are being tested in Treatment Arms 2 to 5. Results from the combination therapy part will be reported separately.

Source: 5.3.5.2-3 Figure 9-1

データカットオフ日時点で、用量拡大パートの DLBCL コホートで 36 名がエプコリタマブを投与されていた。追跡期間の中央値（範囲）は 8.4 ヵ月（1.5～12.0 ヵ月）であった。FAS（36 名）での主要な有効性の結果を以下に示す。

- Lugano 基準に基づく ORR（95%CI）は 55.6%（38.1～72.1%）、CR 率（95%CI）は 44.4%（27.9～61.9%）であった。本試験の有効性の達成基準として ORR の 95%CI 下限が設定した閾値奏効率 35%を超えたことから、本試験は主要目的を達成し、臨床的意義のある結果を示した。
- DOR の中央値（95%CI）は NR ヵ月（4.2～NR ヵ月）であった。奏効が持続していた被験者の割合は、6 ヵ月時点で 69.3%、9 ヵ月時点で 59.4%と推定された。CR が得られた被験者では、DOR の中央値（95%CI）は NR（4.2～NR ヵ月）であり、奏効が持続していた被験者の割合は、6 ヵ月時点で 61.9%、9 ヵ月時点で 61.9%と推定された。
- DOCR の中央値（95%CI）は NR ヵ月（2.6～NR ヵ月）であった。CR が持続していた被験者の割合は、6 ヵ月時点で 59.6%、9 ヵ月時点で 59.6%と推定された。

- PFS の中央値（95%CI）は 4.1 ヵ月（1.2～NR ヵ月）であった。無増悪が持続していた被験者の割合は、6 ヵ月時点で 40.6%、9 ヵ月時点で 33.8%と推定された。
- TTR 及び TTCR の中央値はそれぞれ 1.4 ヵ月及び 2.6 ヵ月であった。
- OS の中央値（95%CI）は NR ヵ月（8.1～NR ヵ月）であった。生存率は、6 ヵ月時点で 70.7%、9 ヵ月時点で 59.8%と推定された。
- TTNT の中央値（95%CI）は 5.8 ヵ月（3.0～NR ヵ月）であった。
- Lugano 基準に基づき治験責任医師が判定した有効性の結果は、IRC が判定した有効性の結果と同様であり、主要評価項目での各判定結果間の一致率は 97.2%であった（5.3.5.2-3 Table 14.2.1.5.1.b）。

用量漸増パートの有効性の結果を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

2.3　その他の情報源

再発又は難治性 DLBCL 患者を対象として、米国の COTA 電子医療記録データベースから得られた real-world データに基づく後ろ向きコホート観察研究を実施した。

以下に本研究の概要を示す。

2.3.1　目的及び方法

本研究の目的は以下のとおりであった。

主要目的：二次治療以降で化学療法、リツキシマブ／オビヌツズマブ単剤療法、レナリドミド単剤療法、又はこれらの併用療法を受けた再発又は難治性 DLBCL 患者を対象として、real-world 全奏効率（real-world overall response rate、rwORR）を評価する。

副次目的：

- 上述の再発又は難治性 DLBCL 患者を対象として、real-world 完全奏効（real-world complete response、rwCR）、real-world 奏効期間（real-world duration of response、rwDOR）、real-world 完全奏効期間（real-world duration of complete response、rwDOCR）、real-world 無増悪生存期間（real-world progression-free survival、rwPFS）、及び real-world 全生存期間（real-world overall survival、rwOS）を評価する。
- 上述の再発又は難治性 DLBCL 患者を対象として、臨床評価結果と人口統計学的特性、臨床的特性、及び治療特性との関連を評価する。

本研究では、米国の学術センター、営利地域施設、及び病院システムで治療を受けた患者の電子医療記録データを含む COTA データベースを用いた。

DLBCL の治療及び診断の記録に基づき、以下の適格基準を満たす患者を本研究の対象とした。

- 18 歳以上の患者。
- 2010 年 1 月 1 日から 2021 年 3 月 31 日で DLBCL と初回診断された患者。
- ECOG performance status が 0～2 の患者。

- WHO 分類第 4 版（2008 年）又は改訂第 4 版（2016 年）に基づき、CD20 陽性成熟 B 細胞性リンパ腫の DLBCL（DH 又は TH DLBCL を含む）であることが病理報告で確認された患者。
- 再発又は難治性疾患を有し、抗 CD20 mAb 含有療法を 1 つ以上含む全身抗腫瘍療法の前治療歴を有する患者。なお、治療完了から再発までの期間が 6 ヵ月以上の場合を再発性疾患、治療中又は治療完了後 6 ヵ月未満で PD が認められた場合を難治性疾患と定義した。
- 二次治療以降で化学療法、リツキシマブ／オビヌツズマブ単剤療法、レナリドミド単剤療法、又はこれらの併用療法を受けた患者。
- 評価基準日以降に 1 回以上の効果判定記録を有する患者。効果判定前に死亡した場合は、死亡日が記録されている患者。

主要目的及び副次目的の臨床評価項目（rwORR、rwCR、rwDOR、rwPFS、及び rwOS）の記述統計量を示した。二値変数データの割合及びその 95%CI、イベントまでの時間データの Kaplan-Meier プロット、並びに中央値及びその 95%CI を示した。

本研究では、全ての評価項目を、全患者集団及び前治療レジメン数別に評価した。また、三次治療以降で上述の治療レジメンを受けた患者を対象として、部分集団解析を実施した。

2.3.2　結果

二次治療以降に評価対象治療レジメン（二次治療以降の化学療法、リツキシマブ／オビヌツズマブ単剤療法、レナリドミド単剤療法、又はこれらの併用療法）が実施された 573 名が本研究の対象となった。このうち、三次治療以降に評価対象治療レジメンが実施された 179 名が部分集団解析の対象となった。追跡期間の中央値は 7.7 ヵ月であった。

本研究で評価された臨床評価項目の結果を以下に示す。

- rwORR（95%CI）は 52%（48～56%）、rwCR 率（95%CI）は 23%（19～27%）、real-world 部分奏効（real-world partial response、rwPR）率（95%CI）は 29%（25～33%）であった。
- 前治療レジメン数別の rwORR（95%CI）及び rwCR 率（95%CI）は、1 の患者で 57%（52～62%）及び 27%（23～32%）、2 の患者で 45%（35～55%）及び 17%（10～25%）、3 の患者で 36%（22～52%）及び 7%（1～19%）、4 以上の患者で 31%（17～49%）及び 9%（2～23%）であった。
- 三次治療以降に評価対象治療レジメンが実施された患者での rwORR（95%CI）は 40%（33～48%）、rwCR 率（95%CI）は 13%（8～19%）、rwPR 率（95%CI）は 27%（21～35%）であった。
- rwDOR（95%CI）は 3.5 ヵ月（3.0～4.7 ヵ月）であった。前治療レジメン数別の rwDOR（95%CI）は、1 の患者で 4.5 ヵ月（3.2～5.7 ヵ月）、2 の患者で 2.9 ヵ月（1.7～5.2 ヵ月）、3 の患者で 2.1 ヵ月（1.1～4.1 ヵ月）、4 以上の患者で 2.5 ヵ月（1.3～3.2 ヵ月）であった。
- rwDOCR（95%CI）は 18.4 ヵ月（11.8～32.7 ヵ月）であった。前治療レジメン数別の rwDOCR（95%CI）は、1 の患者で 23.5 ヵ月（13～44 ヵ月）、2 の患者で 9.6 ヵ月（4.9～NR ヵ月）、3 の患者で 18.2 ヵ月（2.2～NR ヵ月）、4 以上の患者で 4.6 ヵ月（2.1～NR ヵ月）であった。

- rwPFS の中央値（95%CI）は 3.0 ヵ月（2.8～3.3 ヵ月）、rwOS の中央値（95%CI）は 12.9 ヵ月（10.1～16.9 ヵ月）であった。
- 前治療レジメン数別の rwPFS 及び rwOS の中央値（95%CI）は、1 の患者で 3.6 ヵ月（3.0～4.2 ヵ月）及び 17.4 ヵ月（13.0～26.7 ヵ月）、2 の患者で 2.6 ヵ月（2.1～3.2 ヵ月）及び 10.6 ヵ月（5.9～16.4 ヵ月）、3 の患者で 1.9 ヵ月（1.5～2.5 ヵ月）及び 6.1 ヵ月（3.1～12.6 ヵ月）、4 以上の患者で 1.7 ヵ月（1.2～2.9 ヵ月）及び 4.1 ヵ月（2.9～11.2 ヵ月）であった。
- 三次治療以降に評価対象治療レジメンが実施された患者での rwPFS の中央値（95%CI）は 2.4 ヵ月（2.0～2.7 ヵ月）、rwOS の中央値（95%CI）は 6.2 ヵ月（5.2～10.9 ヵ月）であった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、01 試験の用量拡大パートの aNHL コホート及び 04 試験の用量拡大パートの DLBCL コホートから得られた有効性の結果を比較する。01 試験の用量拡大パートの aNHL コホートの結果を、LBCL 患者、DLBCL 患者、及びその他の病型の患者（HGBCL 患者、PMBCL 患者、FL3B 患者）ごとに示す。

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4 に示す。

データカットオフ日時点で、01 試験の LBCL 患者 157 名のうち 51 名（32.5%）がエプコリタマブの投与を継続中であり、106 名（67.5%）が投与を中止していた。投与中止理由は PD［83 名（52.9%）］が最も多かった。有害事象による投与中止が 11 名（7.0%）に報告され、このうち 3 名に認められた有害事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、ステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症、サイトカイン放出症候群）で治験薬との因果関係が否定できないと判断された（5.3.5.2-2 Section 12.4）。また、69 名（43.9%）が試験を中止しており、試験中止理由は死亡［58 名（36.9%）］が最も多かった。

データカットオフ日時点で、04 試験の DLBCL 患者 36 名のうち 14 名（38.9%）がエプコリタマブの投与を継続中であり、22 名（61.1%）が投与を中止していた。投与中止理由は PD［20 名（55.6%）］が最も多かった。有害事象による投与中止が 2 名（5.6%）に報告され、いずれの有害事象も治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.2-3 Section 12.2.1.7）。また、13 名（36.1%）が試験を中止しており、試験中止理由は全て死亡であった。

試験間で、被験者の内訳に大きな違いは認められなかった。

Table 4　被験者の内訳（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

Number of treated subjects, n (%)	GCT3013-01 Expansion Part aNHL Cohort			GCT3013-04 Expansion Part
	DLBCL (N=139)	Other[a] (N=18)	LBCL (N=157)	DLBCL (N=36)
Ongoing trial treatment	47 (33.8%)	4 (22.2%)	51 (32.5%)	14 (38.9%)
Discontinued study treatment	92 (66.2%)	14 (77.8%)	106 (67.5%)	22 (61.1%)
Primary reason for study treatment discontinuation				
Progressive disease[b]	72 (51.8%)	11 (61.1%)	83 (52.9%)	20 (55.6%)
Clinical progression	12 (8.6%)	2 (11.1%)	14 (8.9%)	6 (16.7%)
Disease progression according to response criteria	60 (43.2%)	9 (50.0%)	69 (43.9%)	14 (38.9%)
Adverse event	11 (7.9%)	0	11 (7.0%)	2 (5.6%)
Death	0	0	0	0
Withdrawal by subject	3 (2.2%)	1 (5.6%)	4 (2.5%)	0
Decision to proceed with transplant	5 (3.6%)	2 (11.1%)	7 (4.5%)	-
Other	1 (0.7%)[c]	0	1 (0.6%)	0
Subjects remaining on trial	76 (54.7%)	12 (66.7%)	88 (56.1%)	23 (63.9%)
Permanently discontinued trial	63 (45.3%)	6 (33.3%)	69 (43.9%)	13 (36.1%)
Primary reason for trial discontinuation				
Death	53 (38.1%)	5 (27.8%)	58 (36.9%)	13 (36.1%)
Lost to follow-up	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)	0
Subject withdrew consent from the trial	9 (6.5%)	1 (5.6%)	10 (6.4%)	0

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

b. Progressive disease includes both clinical progression and documented radiographic disease progression.

c. One subject discontinued treatment following a partial response on epcoritamab to proceed to chimeric antigen receptor T cell therapy.

Data cutoff date: 31JAN2022

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.1.1.1.1, 5.3.5.2-3 Table 14.1.1.1.1.b

3.1.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

FAS での人口統計学的特性を Table 5 に示す。

01 試験の LBCL 患者では、男性の割合が 59.9%であった。年齢の中央値（範囲）は 64.0 歳（20～83 歳）であり、65 歳以上 75 歳未満の被験者の割合が 30.6%、75 歳以上の被験者の割合が 18.5%であった。白人の割合が 61.1%、アジア人の割合が 19.1%であった。ベースラインの体重（範囲）は 71.5 kg（39.0～128.6 kg）であった。ベースラインの ECOG performance status は、大部分の被験者で 0（47.1%）又は 1（49.7%）であった。ベースライン時に軽度腎機能障害［クレアチニンクリアランス（creatinine clearance、CrCL）：60 mL/min 以上 90 mL/min 未満］及び中等度腎機能障害（CrCL：30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）を有していた被験者の割合はそれぞれ 40.1%及び 15.3%、軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害［米国国立がん研究所（National Cancer Institute、NCI）基準］を有していた被験者の割合はそれぞれ 19.1%及び 0.6%であった。

04 試験の DLBCL 患者では、男性の割合が 47.2%であった。年齢の中央値（範囲）は 68.5 歳（44～89 歳）であり、65 歳以上 75 歳未満の被験者の割合が 50.0%、75 歳以上の被験者の割合が 22.2%であった。全ての被験者が日本人であった。ベースラインの体重（範囲）は 53.10 kg（39.1～87.2 kg）であった。ベースラインの ECOG performance status は、大部分の被験者で 0

（58.3%）又は 1（36.1%）であった。ベースライン時に軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害を有していた被験者の割合はそれぞれ 55.6%及び 27.8%、軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害を有していた被験者の割合はそれぞれ 11.1%及び 0%であった。

01 試験では被験者の過半数が白人であったのに対し、04 試験では組入れ基準に基づき全ての被験者が日本人であった。その他の人口統計学的特性について、04 試験では 01 試験と比べて女性、65 歳以上の被験者、ベースライン時に腎機能障害を有していた被験者の割合が高く、ベースラインの体重が低かったものの、試験間で大きな違いは認められなかった。

Table 5　人口統計学的特性（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

	GCT3013-01 Expansion Part aNHL Cohort			GCT3013-04 Expansion Part
	DLBCL (N=139)	Other[a] (N=18)	LBCL (N=157)	DLBCL (N=36)
Age (years)				
Median (range: min, max)	66.0 (22, 83)	55.5 (20, 74)	64.0 (20, 83)	68.5 (44, 89)
Age category (years), n (%)				
<65 years	66 (47.5%)	14 (77.8%)	80 (51.0%)	10 (27.8%)
65 to <75 years	44 (31.7%)	4 (22.2%)	48 (30.6%)	18 (50.0%)
≥75 years	29 (20.9%)	0	29 (18.5%)	8 (22.2%)
Sex, n (%)				
Male	85 (61.2%)	9 (50.0%)	94 (59.9%)	17 (47.2%)
Female	54 (38.8%)	9 (50.0%)	63 (40.1%)	19 (52.8%)
Race, n (%)				
White	84 (60.4%)	12 (66.7%)	96 (61.1%)	-
Black or African American	0	0	0	-
Asian	27 (19.4%)	3 (16.7%)	30 (19.1%)	36 (100.0%)
Other	5 (3.6%)	2 (11.1%)	7 (4.5%)	-
Not reported[b]	23 (16.5%)	1 (5.6%)	24 (15.3%)	-
Ethnic origins, n (%)				
Hispanic or Latino	0	0	0	-
Not Hispanic or Latino	21 (15.1%)	3 (16.7%)	24 (15.3%)	-
Weight (kg) at baseline				
Median (min, max)	71.0 (39.0, 112.0)	74.8 (50.8, 128.6)	71.5 (39.0, 128.6)	53.10 (39.1, 87.2)
<55 kg	13 (9.4%)	3 (16.7%)	16 (10.2%)	21 (58.3%)
55 - <65 kg	35 (25.2%)	1 (5.6%)	36 (22.9%)	6 (16.7%)
65 - <85 kg	56 (40.3%)	8 (44.4%)	64 (40.8%)	8 (22.2%)
≥85 kg	35 (25.2%)	6 (33.3%)	41 (26.1%)	1 (2.8%)
ECOG performance status, n (%)				
0	67 (48.2%)	7 (38.9%)	74 (47.1%)	21 (58.3%)
1	67 (48.2%)	11 (61.1%)	78 (49.7%)	13 (36.1%)
2	5 (3.6%)	0	5 (3.2%)	2 (5.6%)
Baseline renal function (CrCL)				
Normal (≥90)	57 (41.0%)	10 (55.6%)	67 (42.7%)	6 (16.7%)
Mildly impaired (60 - <90)	59 (42.4%)	4 (22.2%)	63 (40.1%)	20 (55.6%)
Moderately impaired (30 - <60)	21 (15.1%)	3 (16.7%)	24 (15.3%)	10 (27.8%)
Severe impaired (15 - <30)	0	0	0	0
Missing	2 (1.4%)	1 (5.6%)	3 (1.9%)	0
Baseline hepatic function per NCI criteria				
Normal	109 (78.4%)	13 (72.2%)	122 (77.7%)	32 (88.9%)
Mild dysfunction	26 (18.7%)	4 (22.2%)	30 (19.1%)	4 (11.1%)
Moderate dysfunction	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)	0
Severe dysfunction	0	0	0	0
Missing	3 (2.2%)	1 (5.6%)	4 (2.5%)	0

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; US = United States.

Note: Baseline renal function calculated based on estimate creatine clearance using the Cockcroft Gault method.

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

b. Not reported in non-US countries

Data cutoff date: 31JAN2022

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.1.1.2, 5.3.5.2-3 Table 14.1.1.2.b, Listing 16.2.4.1.b

FAS でのベースラインの疾患特性を Table 6 に示す。

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

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

試験間で、ベースラインの疾患特性に大きな違いは認められなかった。

Table 6　ベースラインの疾患特性（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

Number of treated subjects, n (%)	GCT3013-01 Expansion Part aNHL Cohort			GCT3013-04 Expansion Part
	DLBCL (N=139)	Other[a] (N=18)	LBCL (N=157)	DLBCL (N=36)
Disease type at trial entry				
DLBCL	139 (100%)	0	139 (88.5%)	36 (100.0%)
HGBCL NOS	0	9 (50.0%)	9 (5.7%)	0
PMBCL	0	4 (22.2%)	4 (2.5%)	0
FL grade 3B	0	5 (27.8%)	5 (3.2%)	0
DLBCL type				
De novo	97 (69.8%)	-	97 (61.8%)	30 (83.3%)
Transformed	40 (28.8%)	-	40 (25.5%)	6 (16.7%)
Disease type at initial diagnosis				
FL	32 (23.0%)	-	32 (20.4%)	6 (16.7%)
MZL	4 (2.9%)	-	4 (2.5%)	0
SLL	1 (0.7%)	-	1 (0.6%)	0
Other	3 (2.2%)	-	3 (1.9%)	0
Unknown	2 (1.4%)	-	2 (1.3%)	0
Not applicable	0	18 (100%)	18 (11.5%)	0
Median time (min, max) from initial diagnosis to first dose[b], years	1.6 (0.0, 28.4)	1.9 (0.4, 8.2)	1.6 (0.0, 28.4)	2.177 (0.33, 16.12)
Ann Arbor stage at screening				
I	4 (2.9%)	1 (5.6%)	5 (3.2%)	2 (5.6%)
IE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)	0
II	24 (17.3%)	3 (16.7%)	27 (17.2%)	6 (16.7%)
IIE	6 (4.3%)	0	6 (3.8%)	0
III	16 (11.5%)	3 (16.7%)	19 (12.1%)	9 (25.0%)
IIIE	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)	1 (2.8%)
IIIS	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)	0
IV	86 (61.9%)	11 (61.1%)	97 (61.8%)	18 (50.0%)
IPI (at trial entry)				
0-2	55 (39.6%)	0	55 (35.0%)	13 (36.1%)
≥3	82 (59.0%)	0	82 (52.2%)	23 (63.9%)
Unknown	2 (1.4%)	0	2 (1.3%)	0

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; mo = month; MZL = marginal zone lymphoma; SLL = small lymphocytic lymphoma.

a. Other includes 9 subjects with HGBCL, 5 subjects with FL grade 3B and 4 subjects with PMBCL.
b. Time from diagnosis of disease recorded at time of trial entry
Data cutoff date: 31JAN2022
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.1.1.3, 5.3.5.2-3 Table 14.1.1.3.b

3.1.3　前治療

FAS での抗腫瘍療法の前治療を Table 7 に示す。

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

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

04 試験では国内での CAR-T 療法の使用が限定的であり、CAR-T 療法を受けていた被験者がいなかった。その他の抗腫瘍療法の前治療及びその効果に試験間で大きな違いはなく、01 試験の LBCL 患者及び 04 試験の DLBCL 患者はいずれも複数の前治療歴を有し、かつ前治療に再発又は難治性を示した患者集団であった。

Table 7　抗腫瘍療法の前治療（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

Number of treated subjects, n (%)	GCT3013-01 Expansion Part aNHL Cohort			GCT3013-04 Expansion Part
	DLBCL (N=139)	Other[a] (N=18)	LBCL (N=157)	DLBCL (N=36)
Prior radiotherapy	58 (41.7%)	6 (33.3%)	64 (40.8%)	14 (38.9%)
Prior stem cell transplant				
ASCT	26 (18.7%)	5 (27.8%)	31 (19.7%)	7 (19.4%)
Subject relapsed ≤12 mo after ASCT	15 (10.8%)	3 (16.7%)	18 (11.5%)	3 (8.3%)
Allogeneic SCT	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)	0
Prior systemic therapy received				
Anti-CD20	139 (100%)	18 (100%)	157 (100%)	36 (100.0%)
Anti-CD19	7 (5.0%)	0	7 (4.5%)	0
Alkylating agents	139 (100%)	18 (100%)	157 (100%)	36 (100.0%)
Anthracyclines	137 (98.6%)	17 (94.4%)	154 (98.1%)	35 (97.2%)
Nucleotide	115 (82.7%)	17 (94.4%)	132 (84.1%)	26 (72.2%)
Topoisomerase inhibitor	93 (66.9%)	17 (94.4%)	110 (70.1%)	27 (75.0%)
PI3K inhibitor	6 (4.3%)	0	6 (3.8%)	0
BCL2 inhibitor	3 (2.2%)	0	3 (1.9%)	0
Polivy (polatuzumab)	13 (9.4%)	4 (22.2%)	17 (10.8%)	1 (2.8%)

Number of treated subjects, n (%)	GCT3013-01 Expansion Part aNHL Cohort			GCT3013-04 Expansion Part
	DLBCL (N=139)	Other[a] (N=18)	LBCL (N=157)	DLBCL (N=36)
CAR-T	53 (38.1%)	8 (44.4%)	61 (38.9%)	0
Median number (min, max) of prior lines of anti-lymphoma therapy	3.0 (2, 11)	4.0 (2, 5)	3.0 (2, 11)	3.0 (2, 8)
Number of prior lines of therapy				
1	0	0	0	0
2	41 (29.5%)	5 (27.8%)	46 (29.3%)	16 (44.4%)
3	47 (33.8%)	3 (16.7%)	50 (31.8%)	9 (25.0%)
≥4	51 (36.7%)	10 (55.6%)	61 (38.9%)	11 (30.6%)
Subjects with primary refractory disease[b]	82 (59.0%)	14 (77.8%)	96 (61.1%)	20 (55.6%)
Subjects refractory to ≥2 consecutive lines of prior anti-lymphoma therapy[c]	104 (74.8%)	15 (83.3%)	119 (75.8%)	21 (58.3%)
Response to last systemic antineoplastic therapy				
Refractory[c]	114 (82.0%)	16 (88.9%)	130 (82.8%)	29 (80.6%)
No response	63 (45.3%)	11 (61.1%)	74 (47.1%)	21 (58.3%)
Relapsed within 6 mo after therapy completion	51 (36.7%)	5 (27.8%)	56 (35.7%)	8 (22.2%)
Relapsed[d]	25 (18.0%)	2 (11.1%)	27 (17.2%)	7 (19.4%)

Abbreviations: mo = month.

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

b. Subject was considered primary refractory if the subject was refractory to frontline anti-lymphoma therapy.

c. Subjects were considered refractory if they experienced disease progression or stable disease as best response or disease progression within 6 months after therapy completion.

d. Subjects were considered relapsed if they experienced disease progression >6 months after last treatment.

Data cutoff date: 31JAN2022

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.1.1.6.1, 5.3.5.2-3 Table 14.1.1.6.1.b

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

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

3.2.1　主要評価項目

3.2.1.1　Lugano 基準による全奏効率（ORR）

FAS での Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR を Table 8 に示す。

ORR（95%CI）は、01 試験の LBCL 患者で 63.1%（55.0～70.6%）、DLBCL 患者で 61.9%（53.3～70.0%）、その他の病型の患者で 72.2%（46.5～90.3%）、04 試験の DLBCL 患者で 55.6%（38.1～72.1%）であり、01 試験及び 04 試験で臨床的に意味のある ORR が得られ、両試験の結果は一貫していた。

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

Table 8　Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR
（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

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

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

b. CR+PR. Includes 10 subjects who had a PR or CR after initial assessment of PD or indeterminate response in GCT3013-01 Expansion Part aNHL Cohort (no applicable subject in GCT3013-04 Expansion Part DLBCL Cohort).

c. Based on the Clopper and Pearson method.

Data cutoff date: 31JAN2022

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

3.2.2　副次評価項目

3.2.2.1　Lugano 基準による奏効期間（DOR）

FAS での Lugano 基準に基づき IRC が判定した DOR を Table 9 に、DOR の Kaplan-Meier プロットを Figure 3 に示す。

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

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

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

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

Table 9　Lugano 基準に基づき IRC が判定した DOR
（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

	GCT3013-01 Expansion Part aNHL Cohort			GCT3013-04 Expansion Part
	DLBCL (N=139)	Other[a] (N=18)	LBCL (N=157)	DLBCL (N=36)
All responders (PR or CR)				
Number of responders	86	13	99	20
Number of events	32 (37.2%)	5 (38.5%)	37 (37.4%)	6 (30.0%)
Number of censored	54 (62.8%)	8 (61.5%)	62 (62.6%)	14 (70.0%)
Median DOR (95% CI)[b], months	12.0 (6.6, NR)	NR (1.5, NR)	12.0 (6.6, NR)	NR (4.2, NR)
Estimate percentage of patients remaining in response (95% CI)[b]				
6-month	63.3% (51.5, 73.0)	55.6% (23.1, 79.0)	62.2% (51.1, 71.4)	69.3% (39.5, 86.5)
9-month	61.6% (49.7, 71.5)	55.6% (23.1, 79.0)	60.6% (49.3, 70.0)	59.4% (28.7, 80.4)
Complete responders (CR)				
Number of subjects with CR	54	7	61	16
Number of events	8 (14.8%)	0	8 (13.1%)	5 (31.3%)
Number of censored	46 (85.2%)	7 (100%)	53 (86.9%)	11 (68.8%)
Median DOR (95% CI)[b], months	NR (12.0, NR)	NR (NR, NR)	NR (12.0, NR)	NR (4.2, NR)
Estimate percentage of patients remaining in response (95% CI)[b]				
6-month	87.8% (74.6, 94.3)	100.0% (100.0, 100.0)	88.7% (76.5, 94.8)	61.9% (29.5, 82.8)
9-month	87.8% (74.6, 94.3)	100.0% (100.0, 100.0)	88.7% (76.5, 94.8)	61.9% (29.5, 82.8)

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

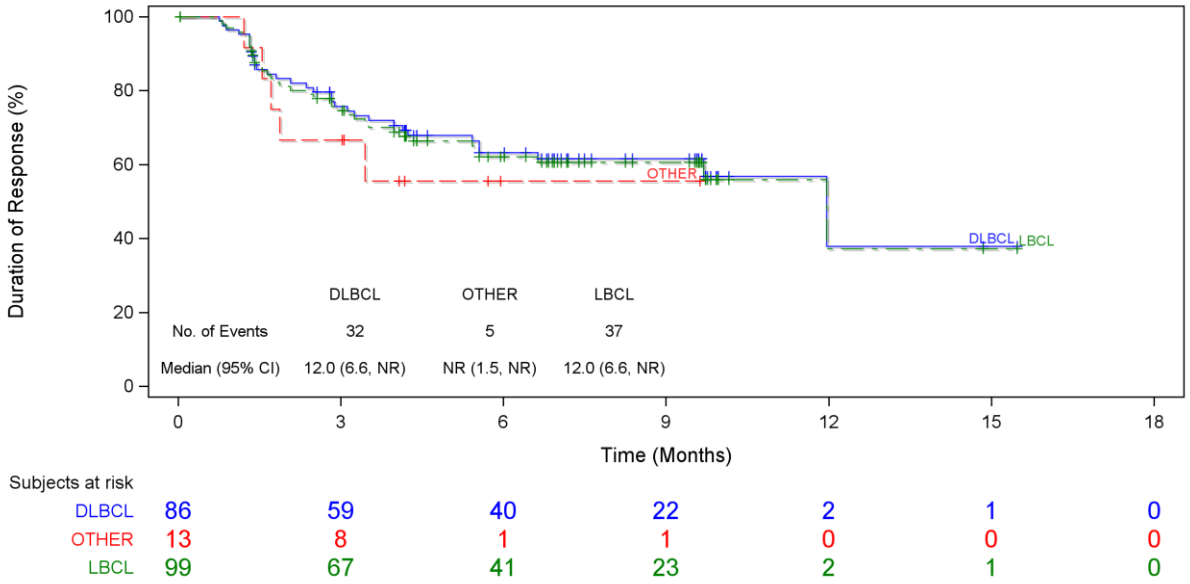
b. Based on Kaplan-Meier estimate.

Data cutoff date: 31JAN2022

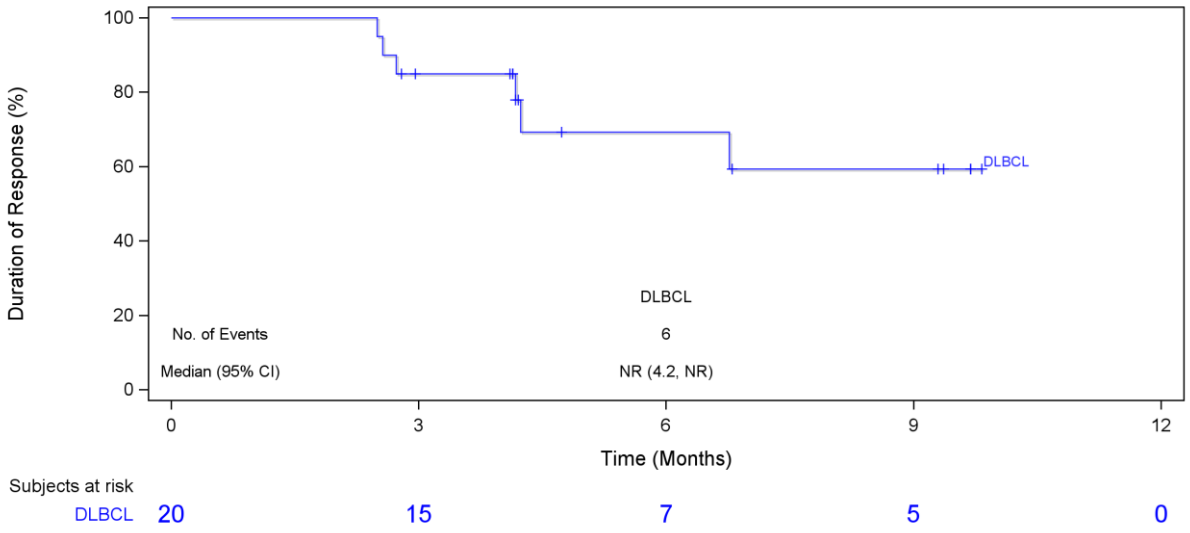
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1.7.1, 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.7.1.b

Figure 3　Lugano 基準に基づき IRC が判定した DOR の Kaplan-Meier プロット
（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

Study 01



Study 04



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

3.2.2.2　Lugano 基準による完全奏効率（CR 率）

FAS での Lugano 基準に基づき IRC が判定した CR 率（95%CI）は、01 試験の LBCL 患者で 38.9%（31.2～46.9%）、DLBCL 患者で 38.8%（30.7～47.5%）、その他の病型の患者で 38.9%（17.3～64.3%）、04 試験の DLBCL 患者で 44.4%（27.9～61.9%）であり、01 試験及び 04 試験で臨床的に意味のある CR 率が得られ、両試験の結果は一貫していた（Table 8）。

3.2.2.3　Lugano 基準による完全奏効期間（DOCR）

FAS を対象として Lugano 基準に基づき IRC が判定した DOCR を Table 10 に、DOCR の Kaplan-Meier プロットを Figure 4 に示す。

DOCR の中央値（95%CI）は、01 試験の LBCL 患者で 12.0 ヵ月（9.7～NR ヵ月）、DLBCL 患者で 12.0 ヵ月（9.7～NR ヵ月）、その他の病型の患者で NR（NR～NR ヵ月）、04 試験の DLBCL 患者で NR ヵ月（2.6～NR ヵ月）であった。6 ヵ月時点及び 9 ヵ月時点で CR が持続していた被験者の割合は、01 試験の LBCL 患者で 86.3%及び 86.3%、DLBCL 患者で 85.3%及び 85.3%、その他の病型の患者で 100.0%及び NR、04 試験の DLBCL 患者で 59.6%及び 59.6%と推定された。データカットオフ日時点で試験継続中であった被験者の割合が高かったことから、追跡期間の延長によって DOCR は延長すると考えられる。

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

Table 10　Lugano 基準に基づき IRC が判定した DOCR
（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

	GCT3013-01 Expansion Part aNHL Cohort			GCT3013-04 Expansion Part
	DLBCL (N=139)	Other[a] (N=18)	LBCL (N=157)	DLBCL (N=36)
Number of responders	54	7	61	16
Number of events	8 (14.8%)	0	8 (13.1%)	5 (31.3%)
Number of censored	46 (85.2%)	7 (100%)	53 (86.9%)	11 (68.8%)
DOCR (months)				
Median (95% CI)[b]	12.0 (9.7, NR)	NR (NR, NR)	12.0 (9.7, NR)	NR (2.6, NR)
Estimate percentage of patients remaining in complete response (95% CI)[b]				
6-month	85.3% (70.0, 93.2)	100.0% (100.0, 100.0)	86.3 (71.8, 93.6)	59.6% (26.4, 81.8)
9-month	85.3% (70.0, 93.2)	NR (NR, NR)	86.3% (71.8, 93.6)	59.6% (26.4, 81.8)

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

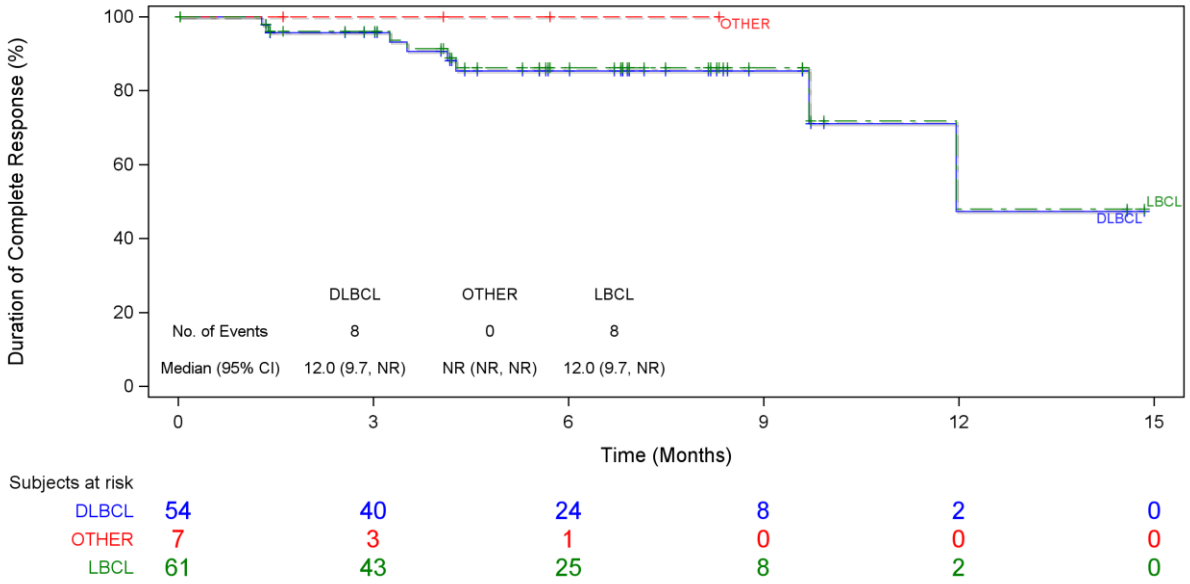
b. Based on Kaplan-Meier estimate.

Data cutoff date: 31JAN2022

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1.11.1, 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.11.1.b

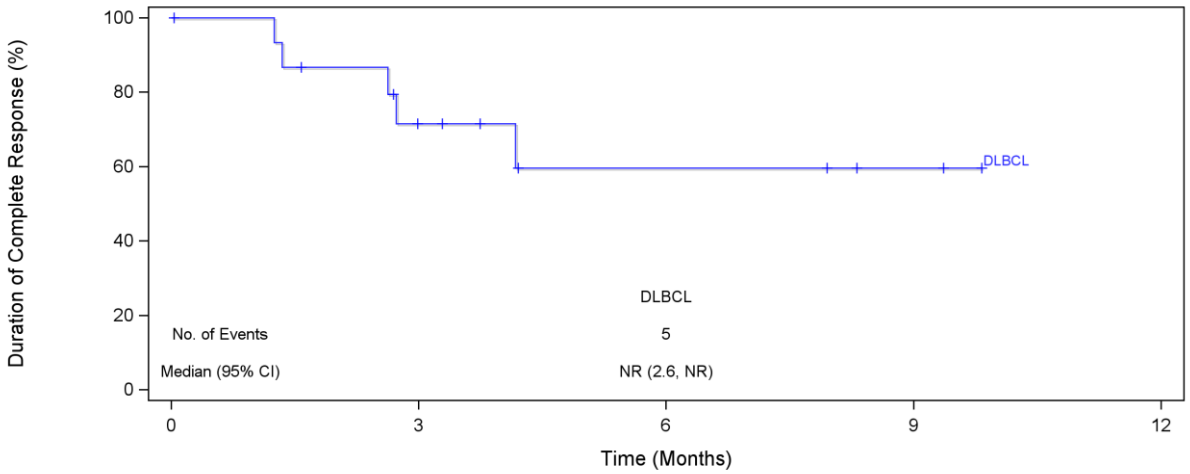
Figure 4　Lugano 基準に基づき IRC が判定した DOCR の Kaplan-Meier プロット
（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

Study 01



Subjects at risk						
DLBCL	54	40	24	8	2	0
OTHER	7	3	1	0	0	0
LBCL	61	43	25	8	2	0

Study 04



Subjects at risk					
DLBCL	16	8	4	2	0

Data cutoff date: 31JAN2022
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1.11.1, 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1.11.1.b

3.2.2.4　Lugano 基準による無増悪生存期間（PFS）

FAS での Lugano 基準に基づき IRC が判定した PFS を Table 11 に、PFS の Kaplan-Meier プロットを Figure 5 に、BOR 別の PFS の Kaplan-Meier プロットを Figure 6 に示す。

PFS の中央値（95%CI）は、01 試験の LBCL 患者で 4.4 ヵ月（3.0～7.9 ヵ月）、DLBCL 患者で 4.4 ヵ月（3.0～8.2 ヵ月）、その他の病型の患者で 3.8 ヵ月（2.8～NR ヵ月）、04 試験の DLBCL 患者で 4.1 ヵ月（1.2～NR ヵ月）であった。6 ヵ月時点及び 9 ヵ月時点で無増悪が持続していた被

験者の割合は、01 試験の LBCL 患者で 43.9%及び 39.9%、DLBCL 患者で 44.1%及び 39.9%、その他の病型の患者で 42.9%及び 42.9%、04 試験の DLBCL 患者で 40.6%及び 33.8%と推定され、01 試験及び 04 試験で一貫した結果が認められた。

01 試験の LBCL 患者では、事後解析による BOR 別の PFS の中央値（95%CI）は、CR が得られた被験者で NR ヵ月（14.5～NR ヵ月）、PR が得られた被験者で 4.0 ヵ月（3.0～4.6 ヵ月）、非奏効例で 1.2 ヵ月（1.1～1.4 ヵ月）であった（Figure 6）。04 試験の DLBCL 患者では、BOR 別の PFS の中央値（95%CI）は、CR が得られた被験者で NR ヵ月（5.3～NR ヵ月）、PR が得られた被験者で NR ヵ月（8.1～NR ヵ月）、非奏効例で 1.2 ヵ月（0.8～1.2 ヵ月）であった。これらの結果から、複数の前治療歴を有し、それらの前治療に対して難治性を示した LBCL 患者に対するエプコリタマブの有効性が認められ、PFS の改善のために CR の達成が重要であることが示された。

Table 11　Lugano 基準に基づき IRC が判定した PFS
（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

	GCT3013-01 Expansion Part aNHL Cohort			GCT3013-04 Expansion Part
	DLBCL (N=139)	Other[a] (N=18)	LBCL (N=157)	DLBCL (N=36)
Number of events	80 (57.6%)	10 (55.6%)	90 (57.3%)	22 (61.1%)
Number of censored	59 (42.4%)	8 (44.4%)	67 (42.7%)	14 (38.9%)
PFS (months)				
Median (95% CI)[b]	4.4 (3.0, 8.2)	3.8 (2.8, NR)	4.4 (3.0, 7.9)	4.1 (1.2, NR)
Estimate percentage of patients remaining progression free (95% CI)[b]				
6-month	44.1% (35.4, 52.4)	42.9% (19.7, 64.3)	43.9% (35.7, 51.7)	40.6% (24.3, 56.3)
9-month	39.9% (31.2, 48.4)	42.9% (19.7, 64.3)	39.9% (31.7, 48.0)	33.8% (16.8, 51.8)

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

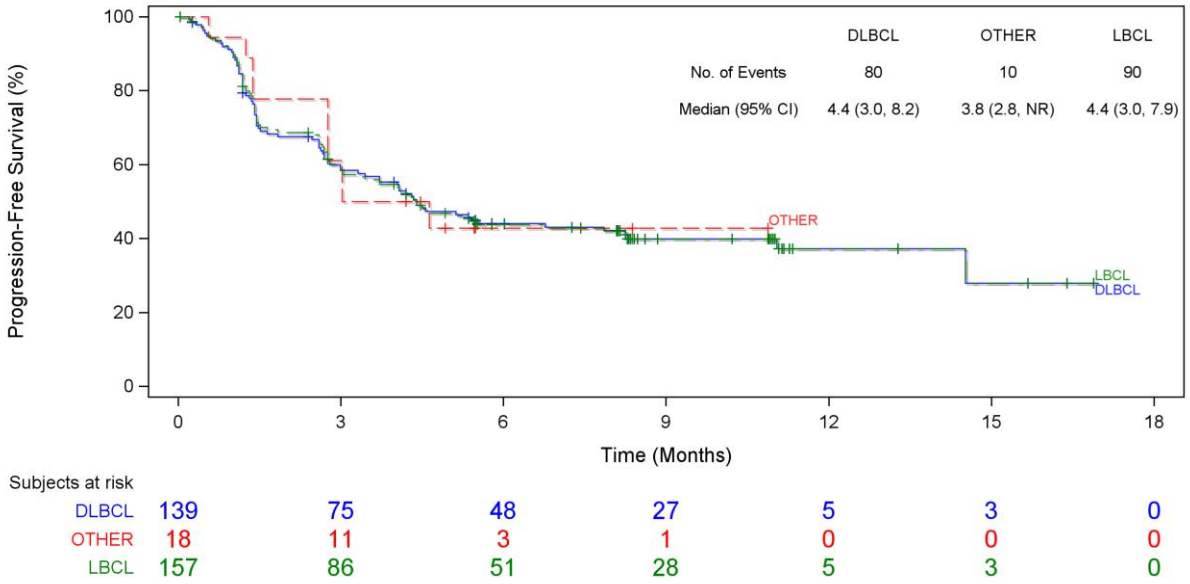
b. Based on Kaplan-Meier estimate.

Data cutoff date: 31JAN2022

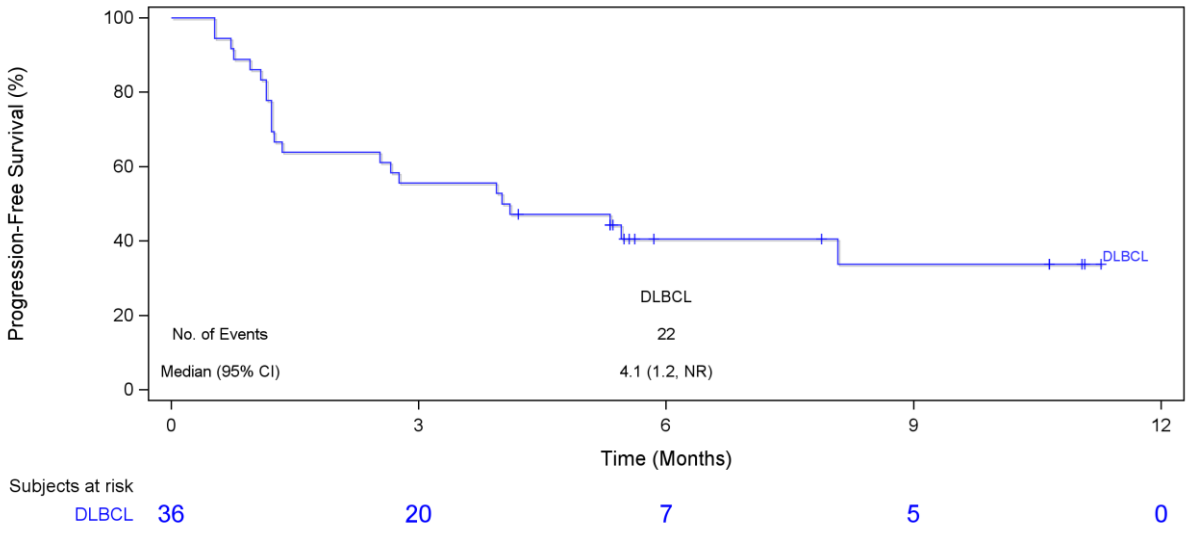
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1.12.1, 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.12.1.b

Figure 5　Lugano 基準に基づき IRC が判定した PFS の Kaplan-Meier プロット
（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

Study 01



Study 04

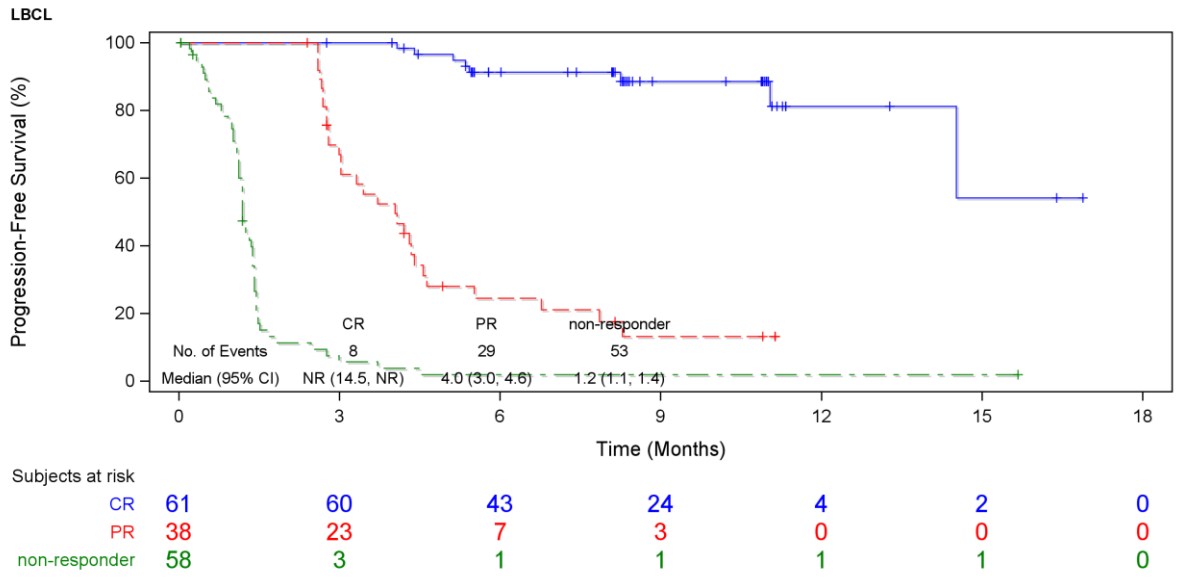


Data cutoff date: 31JAN2022

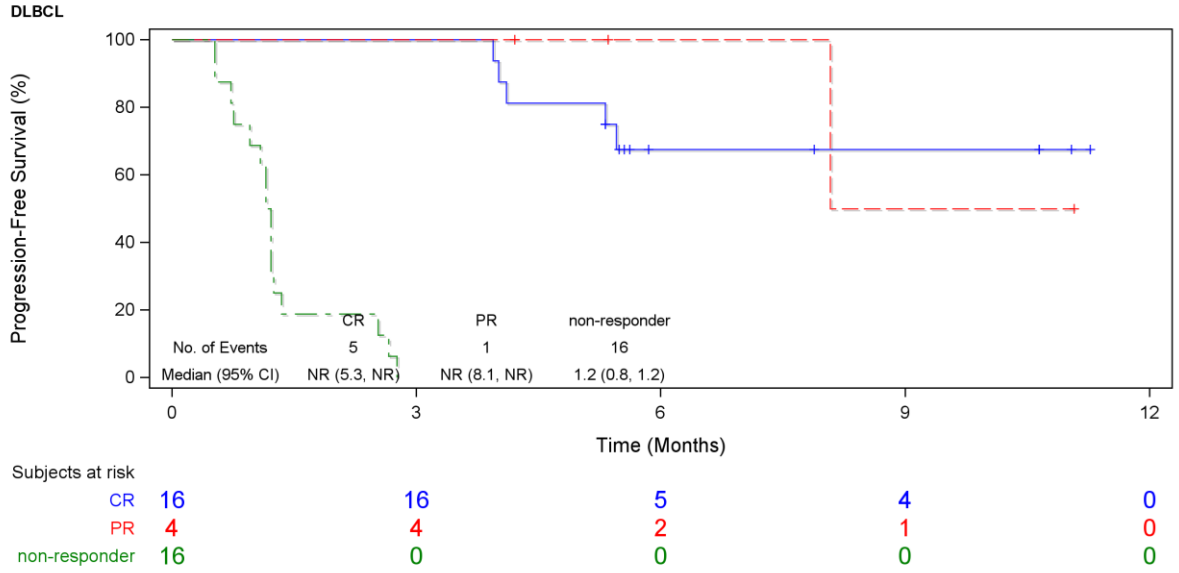
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1.12.1, 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1.12.1.b

Figure 6　Lugano 基準に基づき IRC が判定した BOR 別の PFS の Kaplan-Meier プロット
（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

Study 01



Study 04



Data cutoff date: 31JAN2022
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1.12.11, 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1.12.11.b

3.2.2.5　奏効までの期間（TTR）及び完全奏効までの期間（TTCR）

FAS での Lugano 基準に基づき IRC が判定した TTR 及び TTCR を Table 12 に示す。また、被験者ごとの Lugano 基準に基づき IRC が判定した効果を swimlane プロットで Figure 7 に示す。

TTR の中央値（範囲）は、01 試験の LBCL 患者で 1.4 ヵ月（1.0～8.4 ヵ月）、DLBCL 患者で 1.4 ヵ月（1.0～8.4 ヵ月）、その他の病型の患者で 1.3 ヵ月（1.2～4.9 ヵ月）、04 試験の DLBCL 患

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

Table 12　Lugano 基準に基づき IRC が判定した TTR 及び TTCR
（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

	GCT3013-01 Expansion Part aNHL Cohort			GCT3013-04 Expansion Part
	DLBCL (N=139)	Other[a] (N=18)	LBCL (N=157)	DLBCL (N=36)
Time to response (months)[b]				
N	86	13	99	20
Median (min, max)	1.4 (1.0, 8.4)	1.3 (1.2, 4.9)	1.4 (1.0, 8.4)	1.4 (1.1, 2.6)
Time to complete response (months)[c]				
N	54	7	61	16
Median (min, max)	2.7 (1.2, 11.1)	2.7 (1.4, 7.4)	2.7 (1.2, 11.1)	2.6 (1.3, 5.5)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum.

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

b. Only subjects with best overall response of partial or complete response are included in the analysis.

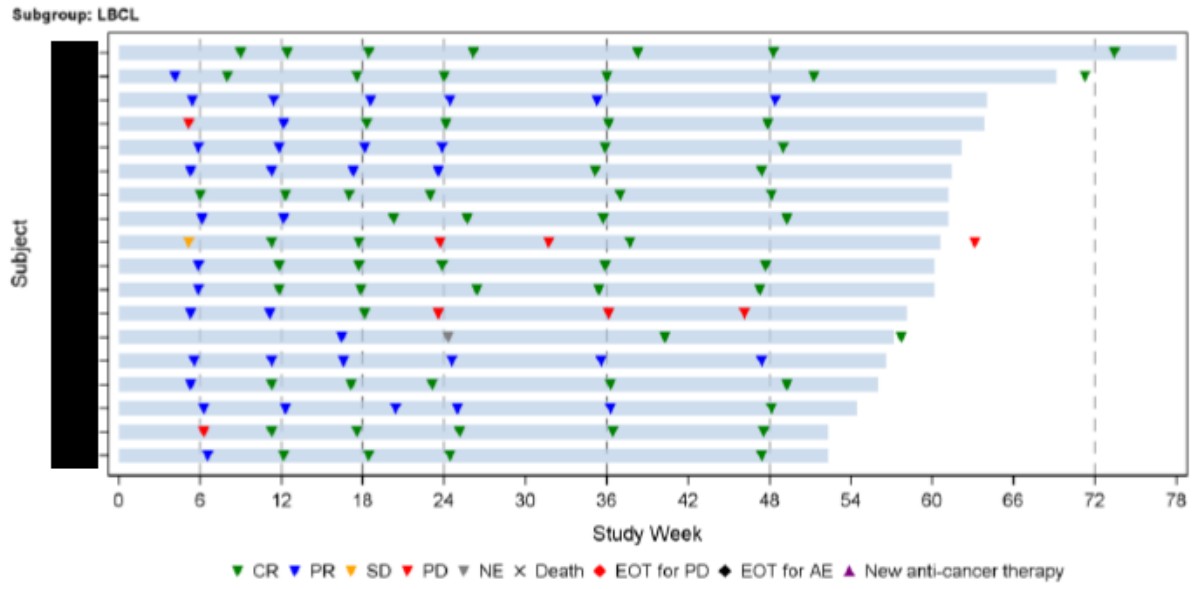
c. Only subjects with best overall response of complete response are included in the analysis.

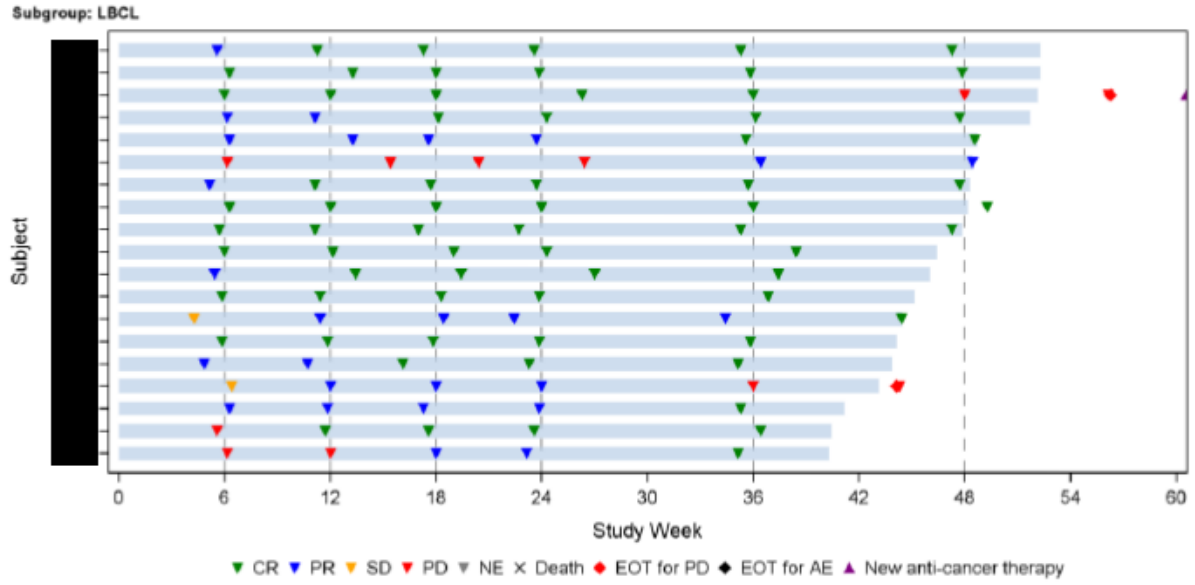
Data cutoff date: 31JAN2022

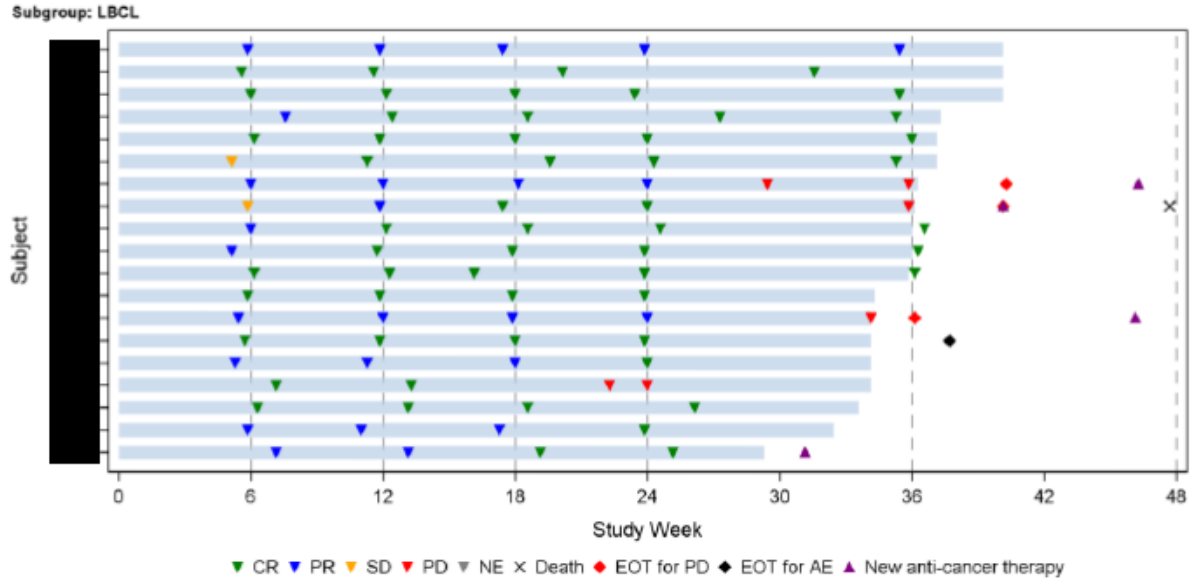
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1.21.1, 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.21.1.b

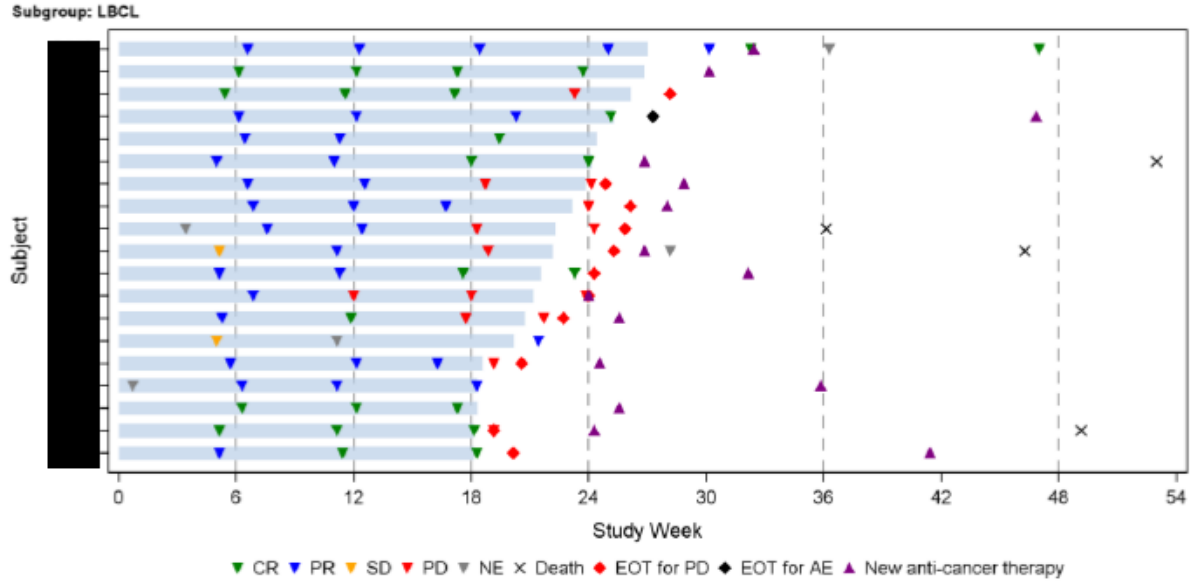
Figure 7　Lugano 基準に基づき IRC が判定した効果の swimlane プロット
（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

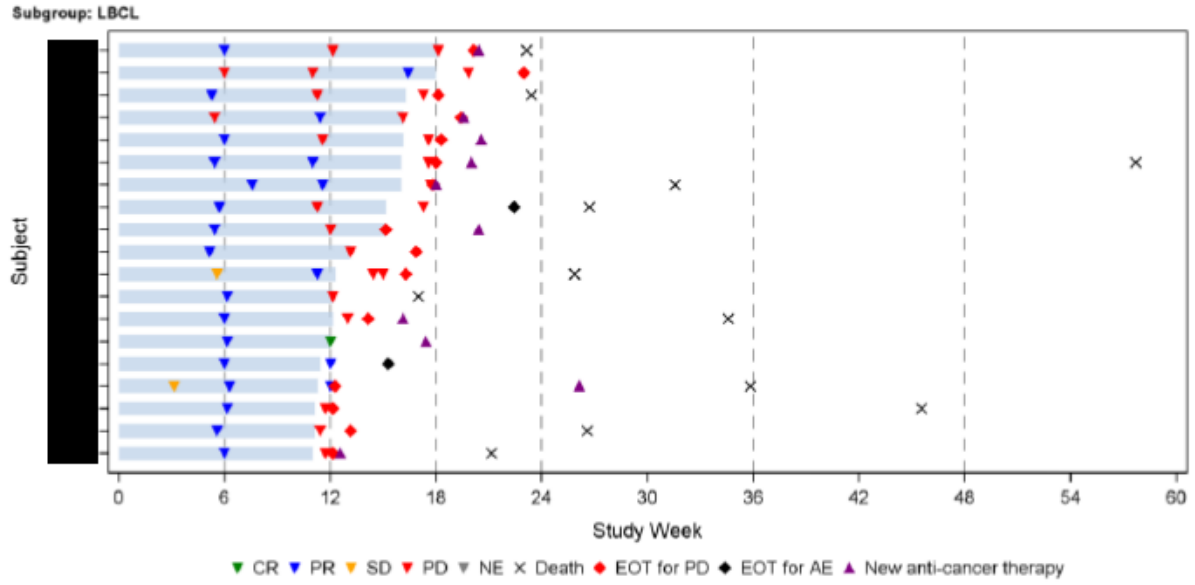
Study 01

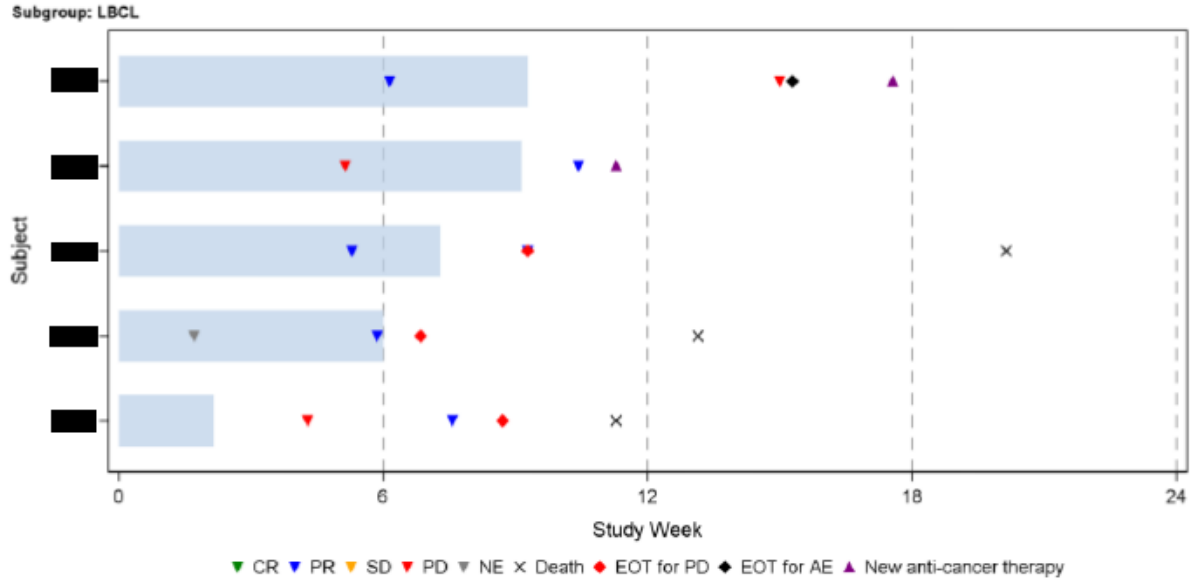



Subgroup: LBCL
Subject
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
60
Study Week
CR PR SD PD NE Death EOT for PD EOT for AE New anti-cancer therapy

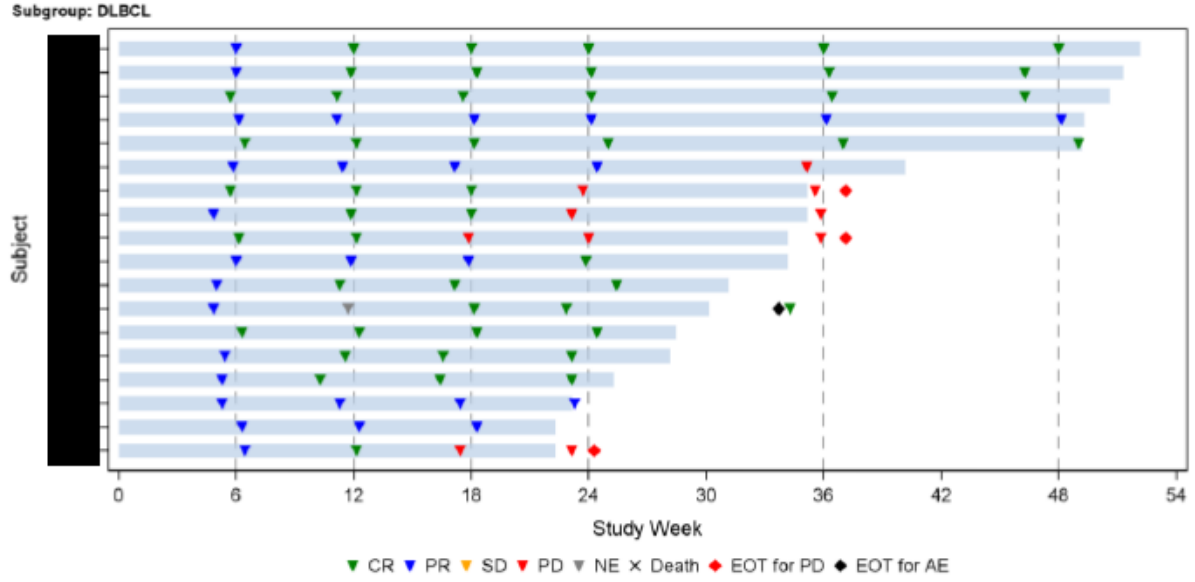

Subgroup: LBCL
Subject
0
6
12
18
24
30
36
42
48
Study Week
CR PR SD PD NE Death EOT for PD EOT for AE New anti-cancer therapy

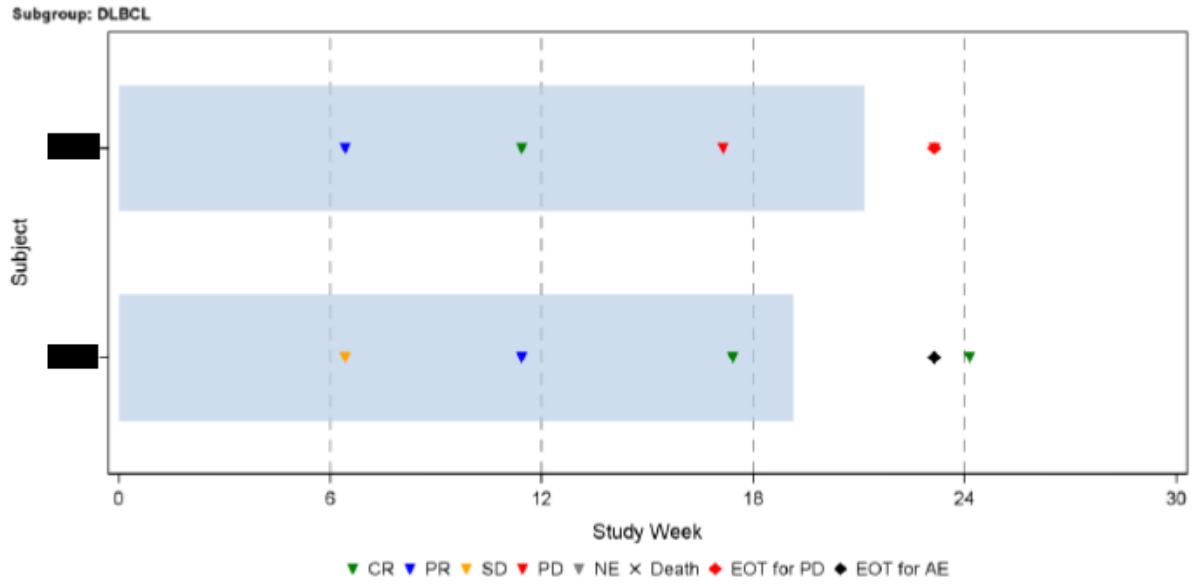

Subgroup: LBCL
Subject
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
Study Week
CR PR SD PD NE Death EOT for PD EOT for AE New anti-cancer therapy


Subgroup: LBCL
Subject
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
60
Study Week
CR PR SD PD NE Death EOT for PD EOT for AE New anti-cancer therapy


Subgroup: LBCL
Subject
0
6
12
18
24
Study Week
CR PR SD PD NE Death EOT for PD EOT for AE New anti-cancer therapy

Study 04





Abbreviations: AE = adverse event; EOT = end of treatment.
Data cutoff date: 31JAN2022
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1.6.1, 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1.6.1.b

3.2.2.6　全生存期間（OS）

FAS での OS を Table 13 に、OS の Kaplan-Meier プロットを Figure 8 に、BOR 別の OS の Kaplan-Meier プロットを Figure 9 に示す。

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

01 試験の LBCL 患者で CR が得られた 61 名のうち、データカットオフ日時点までに死亡が報告された被験者は 3 名であった。事後解析による BOR 別の OS の中央値（95%CI）は、CR が得られた被験者で NR ヵ月（NR～NR ヵ月）、PR が得られた被験者で 13.3 ヵ月（8.0～NR ヵ月）、非奏効例で 2.9 ヵ月（1.8～4.3 ヵ月）であり、CR が得られた被験者の生存率は、9 ヵ月時点で 100.0%、12 ヵ月時点で 92.7%であった（Figure 9、5.3.5.2-2 Table 14.2.1.17.1）。04 試験の DLBCL 患者では、BOR 別の OS の中央値（95%CI）は、CR が得られた被験者で NR ヵ月（NR～NR ヵ月）、PR が得られた被験者で NR ヵ月（NR～NR ヵ月）、非奏効例で 5.0 ヵ月（3.0～8.1 ヵ月）であった。これらの結果から、複数の前治療歴を有し、それらの前治療に対して難治性を示した LBCL 患者に対するエプコリタマブの有効性が認められ、生存率の改善のために CR の達成が重要であることが示された。

Table 13　OS（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

	GCT3013-01 Expansion Part aNHL Cohort			GCT3013-04 Expansion Part
	DLBCL (N=139)	Other[a] (N=18)	LBCL (N=157)	DLBCL (N=36)
Median duration (95% CI)[b], min, max, of trial follow-up (months)	11.0 (10.2, 11.9) 0.3+, 17.9	8.9 (4.7, 9.5) 0.7+, 12.6	10.7 (9.9, 11.3) 0.3+, 17.9	8.4 (6.5, 11.2) 1.5+, 12.0
Overall survival (months)				
Number of events	56 (40.3%)	5 (27.8%)	61 (38.9%)	13 (36.1%)
Number of censored	83 (59.7%)	13 (72.2%)	96 (61.1%)	23 (63.9%)
Min, max	0.3, 17.9+	0.7, 12.6+	0.3, 17.9+	1.5, 12.0+
Median (95% CI)[c]	NR (11.3, NR)	NR (4.3, NR)	NR (11.3, NR)	NR (8.1, NR)
Estimated percentage of patients remaining alive (95% CI)[b]				
6-month	70.6% (62.2, 77.5)	70.5% (42.8, 86.6)	70.6% (62.7, 77.2)	70.7% (52.1, 83.1)
9-month	63.4% (54.6, 71.0)	70.5% (42.8, 86.6)	63.9% (55.6, 71.1)	59.8% (38.5, 75.8)
12-month	56.1% (46.1, 64.9)	70.5% (42.8, 86.6)	56.9% (47.3, 65.4)	NR (NR, NR)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum.

Note: Symbol '+' indicates a censored value.

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

b. Based on reverse Kaplan-Meier estimate.

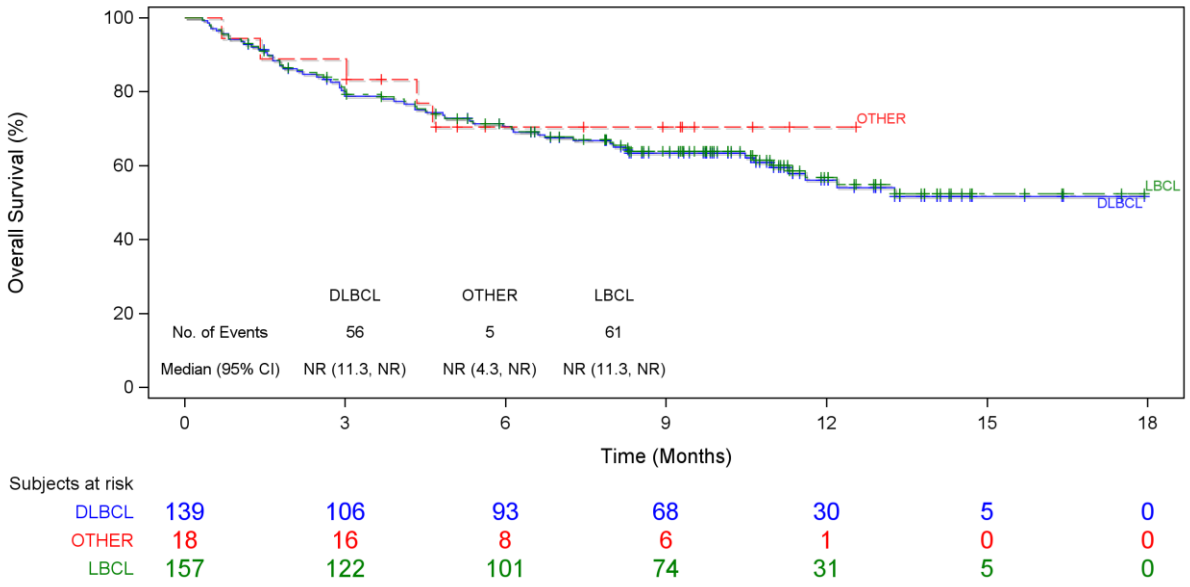
c. Based on Kaplan-Meier estimate.

Data cutoff date: 31JAN2022

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1.17, Table 14.2.1.19, 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.17.b, Table 14.2.1.19.b

Figure 8　OS の Kaplan-Meier プロット（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

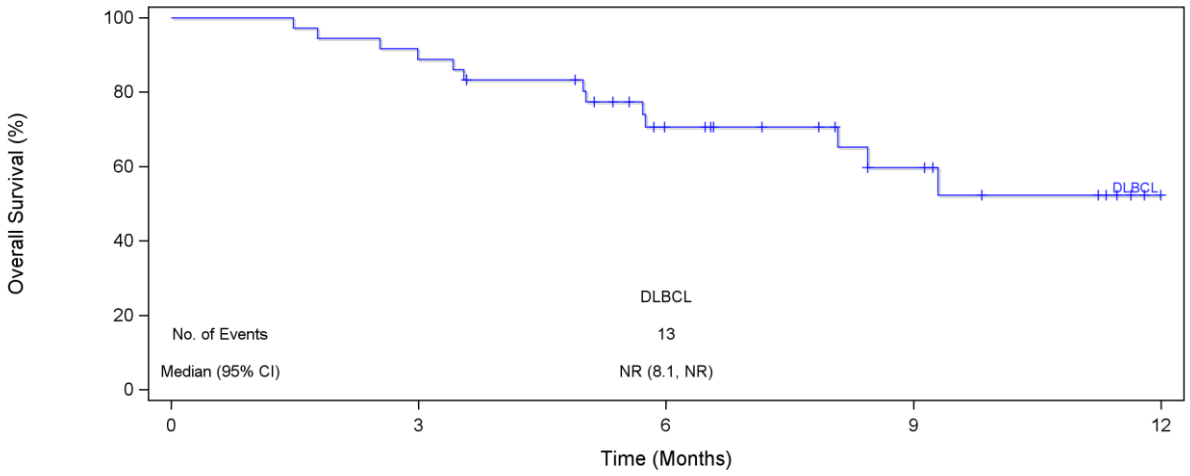
Study 01



Subjects at risk

DLBCL	139	106	93	68	30	5	0
OTHER	18	16	8	6	1	0	0
LBCL	157	122	101	74	31	5	0

Study 04



Subjects at risk

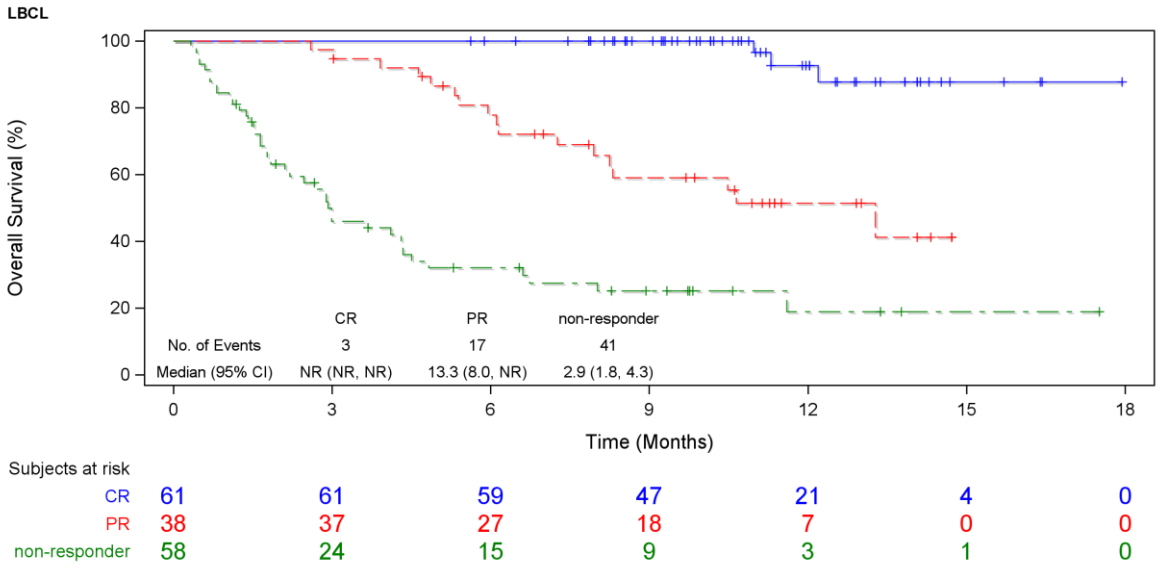
DLBCL	36	32	19	10	0

Data cutoff date: 31JAN2022

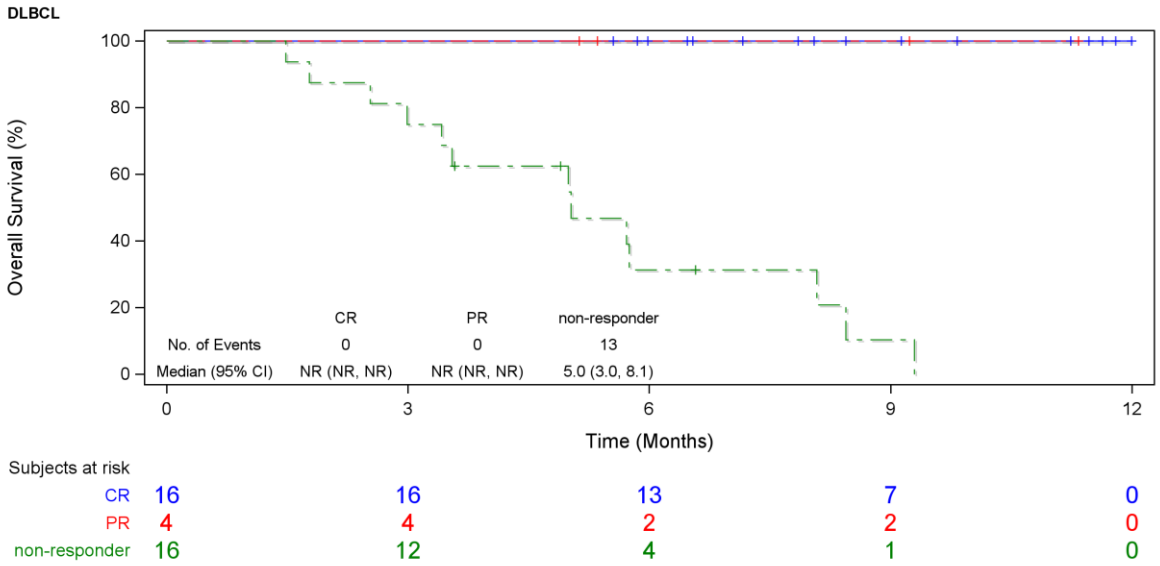
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1.13.1, 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1.13.1.b

Figure 9　BOR 別の OS の Kaplan-Meier プロット
（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

Study 01



Study 04



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

3.2.2.7　次の抗腫瘍療法までの期間（TTNT）

FAS での TTNT を Table 14 に示す。

TTNT の中央値（95%CI）は、01 試験の LBCL 患者で 7.4 ヵ月（5.9～10.8 ヵ月）、DLBCL 患者で 8.2 ヵ月（6.0～13.9 ヵ月）、その他の病型の患者で 5.5 ヵ月（3.0～NR ヵ月）、04 試験の DLBCL 患者で 5.8 ヵ月（3.0～NR ヵ月）であった。3 ヵ月時点、6 ヵ月時点、及び 9 ヵ月時点で

次の抗腫瘍療法を開始していなかった被験者の割合は、01 試験の LBCL 患者で 73.5%、58.0%、及び 48.1%、DLBCL 患者で 72.9%、59.4%、及び 48.5%、その他の病型の患者で 77.8%、47.4%、及び 47.4%、04 試験の DLBCL 患者で 66.7%、49.4%、及び 49.4%と推定された。TTNT 及び次の抗腫瘍療法を開始していなかった被験者の割合について、01 試験及び 04 試験で一貫した結果が認められた。

Table 14　次の抗腫瘍療法までの期間（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

	GCT3013-01 Expansion Part aNHL Cohort			GCT3013-04 Expansion Part
	DLBCL (N=139)	Other[a] (N=18)	LBCL (N=157)	DLBCL (N=36)
Number of events	72 (51.8%)	10 (55.6%)	82 (52.2%)	20 (55.6%)
Number of censored	67 (48.2%)	8 (44.4%)	75 (47.8%)	16 (44.4%)
Time to next anti-lymphoma therapy (months)				
Median (95% CI)[b]	8.2 (6.0, 13.9)	5.5 (3.0, NR)	7.4 (5.9, 10.8)	5.8 (3.0, NR)
Estimate percentage of patients not initiating next line of therapy (95% CI)[b]				
3-month	72.9% (64.4%, 79.6%)	77.8% (51.1%, 91.0%)	73.5% (65.6%, 79.8%)	66.7% (48.8%, 79.5%)
6-month	59.4% (50.4%, 67.3%)	47.4% (22.9%, 68.5%)	58.0% (49.5%, 65.5%)	49.4% (32.2%, 64.5%)
9-month	48.5% (39.6%, 56.9%)	47.4% (22.9%, 68.5%)	48.1% (39.7%, 56.1%)	49.4% (32.2%, 64.5%)

Note: An event was defined as administration of subsequent anti-lymphoma therapy with curative intent or death due to disease progression.

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

b. Based on Kaplan-Meier estimate.

Data cutoff date: 31JAN2022

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1.18, 5.3.5.2-3 Table 14.2.1.18.b

3.2.2.8　微小残存病変（MRD）陰性率

01 試験及び 04 試験の FAS での MRD 陰性率を Table 15 に示す。

FAS のうち MRD 評価対象となった被験者での MRD 陰性率（95%CI）は、01 試験の LBCL 患者（107 名）で 45.8%（36.1～55.7%）、DLBCL 患者（94 名）で 46.8%（36.4～57.4%）、その他の病型の患者（13 名）で 38.5%（13.9～68.4%）、04 試験の DLBCL 患者（29 名）で 58.6%（38.9～76.5%）であった。

Table 15　ctDNA 測定に基づく MRD 陰性率（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

	GCT3013-01 Expansion Part aNHL Cohort			GCT3013-04 Expansion Part
	DLBCL (N=139)	Other Subtypes[a] (N=18)	LBCL (N=157)	DLBCL (N=36)
MRD results per ctDNA assay				
n	94	13	107	29
MRD negativity rate, n (%)	44 (46.8%)	5 (38.5%)	49 (45.8%)	17 (58.6%)
95% CI[b]	36.4, 57.4	13.9, 68.4	36.1, 55.7	38.9, 76.5

Note: Percentages calculated based on number of subjects in MRD-evaluable set (n). A subject was considered MRD negative if MRD was not negative at baseline and at least one on-treatment result was negative.

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

b. Based on the Clopper and Pearson method.

Data cutoff date: 31JAN2022

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.3.1, 5.3.5.2-3 Table 14.2.3.1.b

01 試験及び 04 試験の MRD 評価対象集団での MRD 陰性期間を Table 16 に示す。

01 試験の LBCL 患者、DLBCL 患者、その他の病型の患者、及び 04 試験の DLBCL 患者のいずれでも、MRD 陰性期間の中央値は NR であった。6 ヵ月時点で MRD 陰性が持続していた被験者の割合は、01 試験の LBCL 患者で 78.7%、DLBCL 患者で 78.7%、その他の病型の患者で 80.0%、04 試験の DLBCL 患者で 100%と推定された。

Table 16　ctDNA 測定に基づく MRD 陰性期間（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、MRD 評価対象集団）

	GCT3013-01 Expansion Part aNHL Cohort			GCT3013-04 Expansion Part
	DLBCL (N=94)	Other Subtypes[a] (N=13)	LBCL (N=107)	DLBCL (N=29)
Number of subjects with MRD negativity	44	5	49	17
Number of events	9 (20.5%)	1 (20.0%)	10 (20.4%)	0
Number censored	35 (79.5%)	4 (80.0%)	39 (79.6%)	17 (100%)
Duration of MRD negativity (months)				
Min, max	0.0+, 10.4+	1.9, 7.7+	0.0+, 10.4+	0.0+, 6.0+
25% quartile (95% CI)[b]	7.4 (1.9, NR)	NR (1.9, NR)	7.4 (1.9, NR)	NR (NR, NR)
Median (95% CI)[b]	NR (NR, NR)	NR (1.9, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
75% quartile (95% CI)[b]	NR (NR, NR)	NR (1.9, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Estimate percentage of subjects remaining MRD negative (95% CI)[b]				
6-month	78.7% (61.3, 88.9)	80.0% (20.4, 96.9)	78.7% (62.4, 88.5)	100% (100, 100)
12-month	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
18-month	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum.

Note: Symbol '+' indicates a censored value.

a. Other includes 6 subjects with HGBCL, 5 subjects with FL grade 3B, and 2 subjects with PMBCL.

b. Based on Kaplan-Meier estimate.

Data cutoff date: 31JAN2022

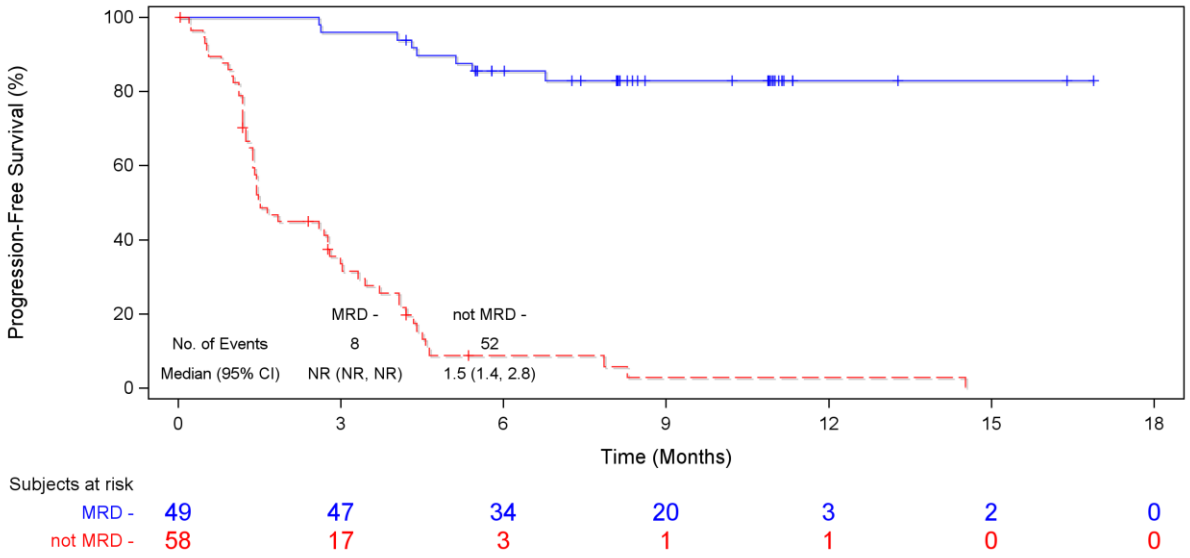
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.3.2.4, 5.3.5.2-3 Table 14.2.3.2.4.b

01 試験及び 04 試験の MRD 評価対象集団での PFS 及び OS について、MRD 状態別の Kaplan-Meier プロットをそれぞれ Figure 10 及び Figure 11 に示す。

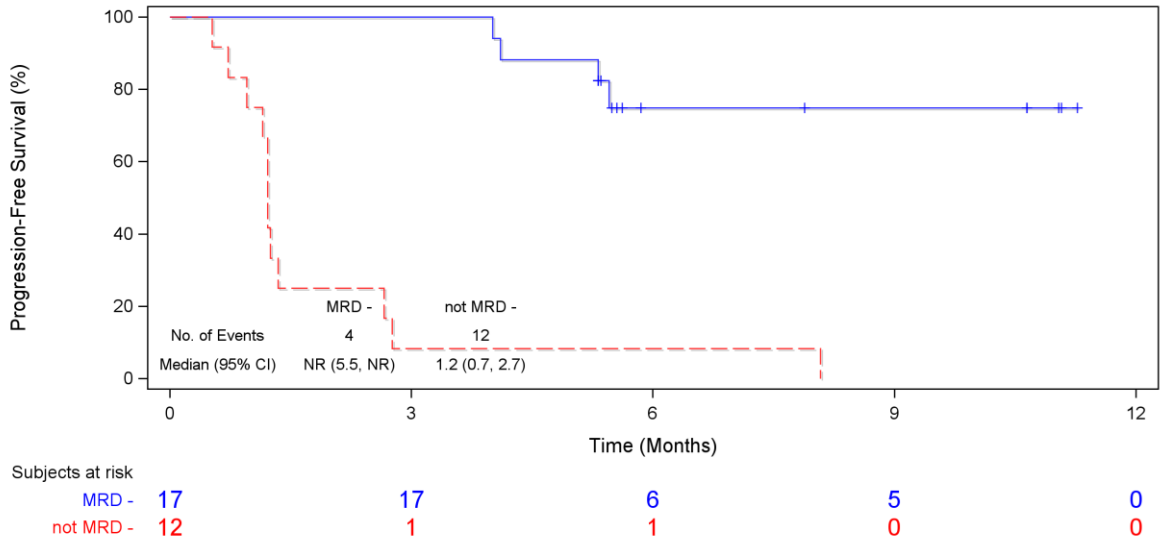
MRD 陰性被験者では、MRD 陽性被験者と比べて PFS 及び OS の改善が認められた。

Figure 10　Lugano 基準に基づき IRC が判定した PFS の Kaplan-Meier プロット（MRD 状態別）（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、MRD 評価対象集団）

Study 01



Study 04

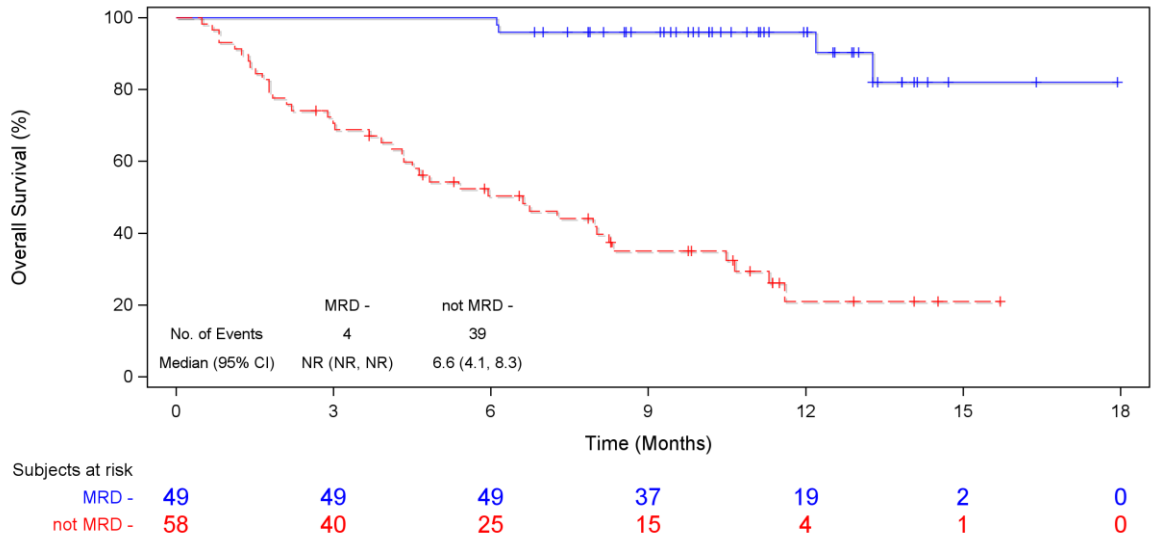


Data cutoff date: 31JAN2022

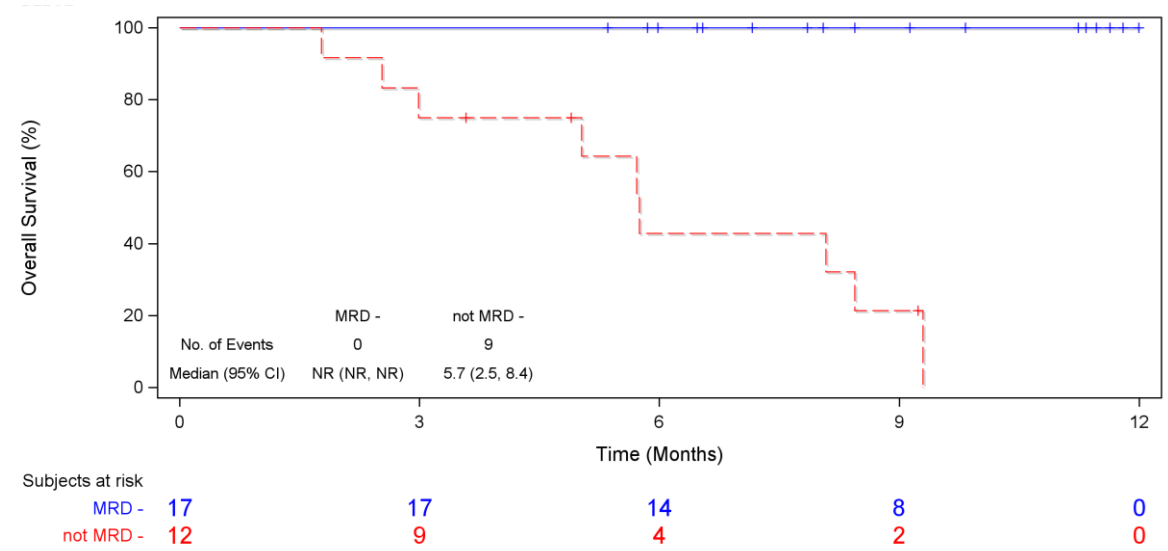
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1.12.9, 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1.12.9.b

Figure 11　OS の Kaplan-Meier プロット（MRD 状態別）
（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、MRD 評価対象集団）

Study 01



Study 04



Data cutoff date: 31JAN2022
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1.13.3, 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1.13.3.b

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

3.3　部分集団での結果の比較

3.3.1　Lugano 基準による全奏効率（ORR）

FAS での Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR の部分集団解析結果を Figure 12 に示す。

01 試験で、ORR の部分集団解析結果は、LBCL 患者の全体集団の結果と同様であった。エプコリタマブの投与が想定される集団のうち、より難治性の集団を含む以下の部分集団の ORR（95%CI）を示す。

- 65 歳以上 75 歳未満の被験者（48 名）：69%（54～81%）
- 75 歳以上の被験者（29 名）：72%（53～87%）
- 抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 4 以上の被験者（61 名）：61%（47～73%）
- 一次治療に難治性を示した被験者（96 名）：55%（45～65%）
- CAR-T 療法による前治療歴がある被験者（61 名）：54%（41～67%）
- CAR-T 療法による前治療に難治性を示した被験者（46 名）：46%（31～61%）
- 各実施医療機関の解析結果で DH/TH が認められた被験者（17 名）：41%（18～67%）

なお、上述の部分集団に含まれるその他のカテゴリーの ORR（95%CI）を以下に示す。

- 65 歳未満の被験者（80 名）：56%（45～67%）
- 抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 2 の被験者（46 名）：65%（50～79%）
- 抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 3 の被験者（50 名）：64%（49～77%）
- 二次治療以降に難治性を示した被験者（61 名）：75%（63～86%）
- CAR-T 療法による前治療歴がない被験者（96 名）：69%（58～78%）
- 各実施医療機関の解析結果で DH/TH が認められなかった被験者（21 名）：57%（34～78%）［各実施医療機関の解析結果が得られなかった被験者（119 名）：67%（58～76%）］

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

04 試験で、ORR の部分集団解析結果は、全体集団の結果と同様であった。エプコリタマブの投与が想定される集団のうち、より難治性の集団を含む以下の部分集団の ORR（95%CI）を示す。

- 65 歳以上 75 歳未満の被験者（18 名）：44%（21.5～69.2%）
- 抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 4 以上の被験者（11 名）：45%（16.7～76.6%）
- 一次治療に難治性を示した被験者（20 名）：35%（15.4～59.2%）

なお、上述の部分集団に含まれるその他のカテゴリーの ORR（95%CI）を以下に示す。

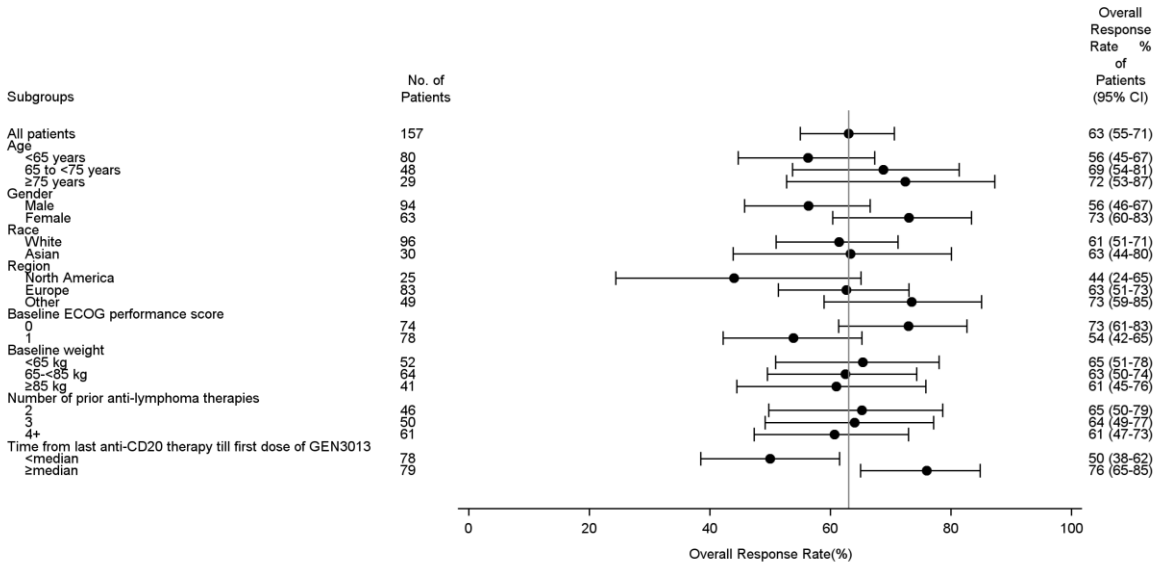
- 65 歳未満の被験者（10 名）：60%（26.2～87.8%）
- 抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 2 の被験者（16 名）：56%（29.9～80.2%）
- 二次治療以降に難治性を示した被験者（16 名）：81%（54.4～96.6%）

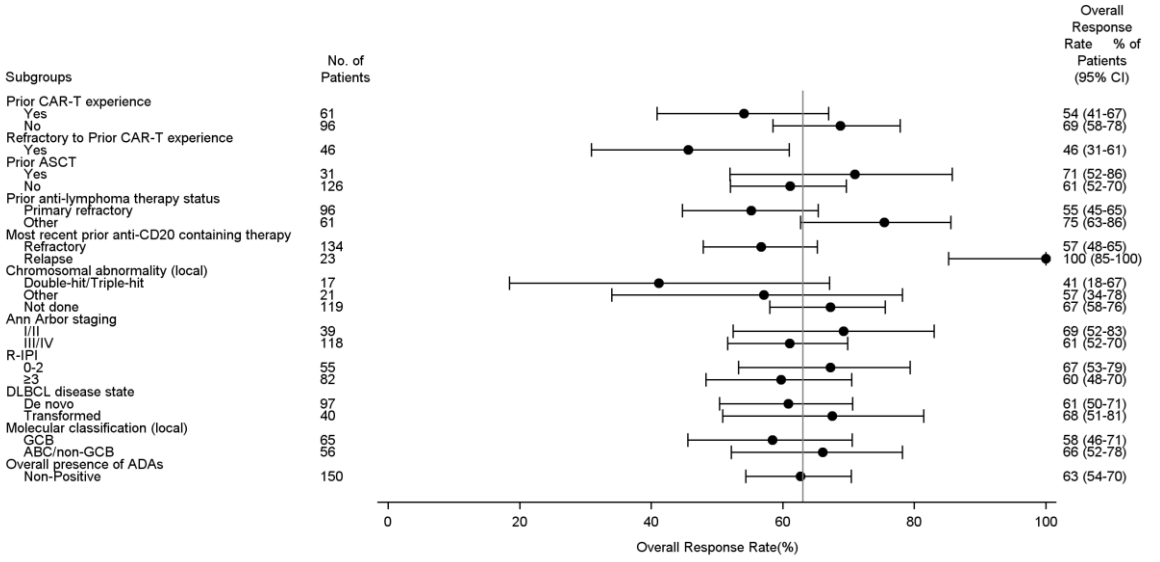
01 試験及び 04 試験で、いくつかの部分集団で被験者数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、エプコリタマブの有効性は事前に規定した部分集団（年齢、性別、人種、地域、ベースラインの体重、ASCT 療法による前治療歴、Ann Arbor 分類、IPI、DLBCL の病型分類など）で一貫した傾向が認められた。また、認められた有効性は試験間でも同様であった。

Figure 12　Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR のフォレストプロット - 事前に規定した部分集団別（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

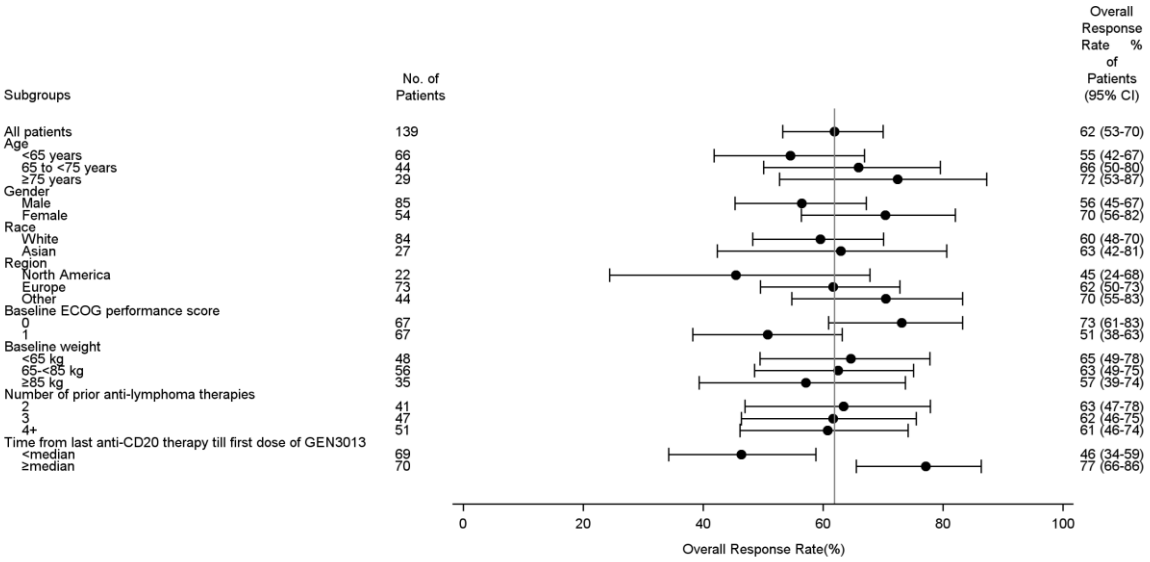
Study 01

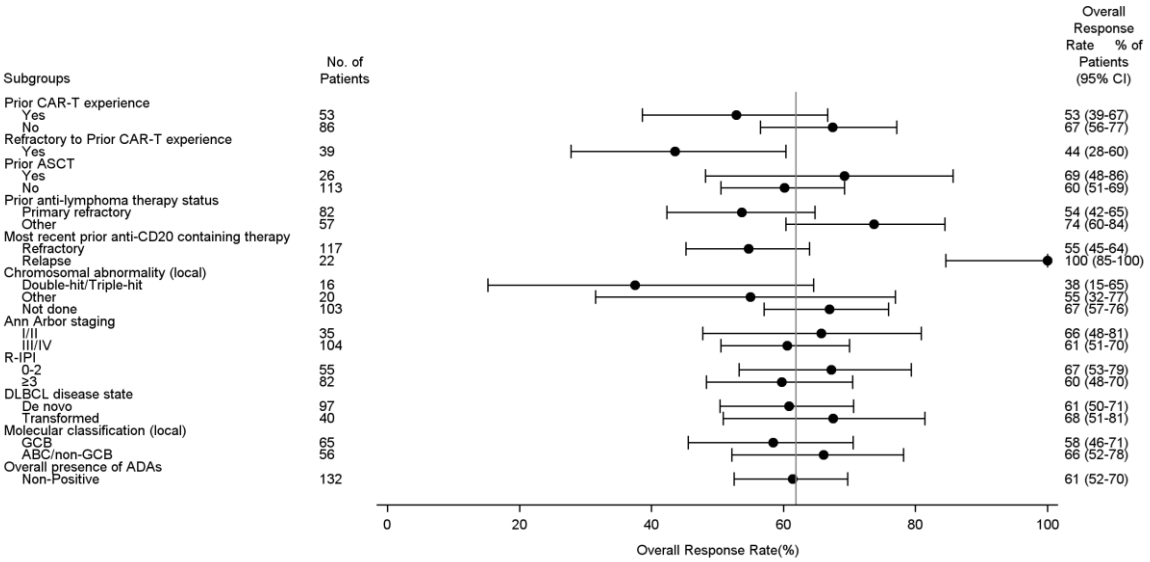
LBCL Subjects



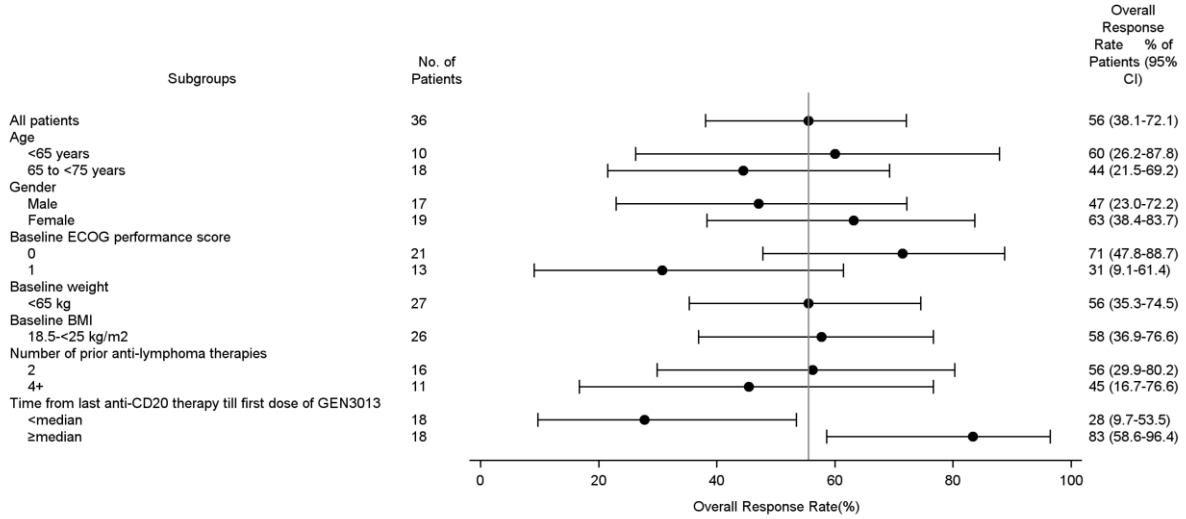


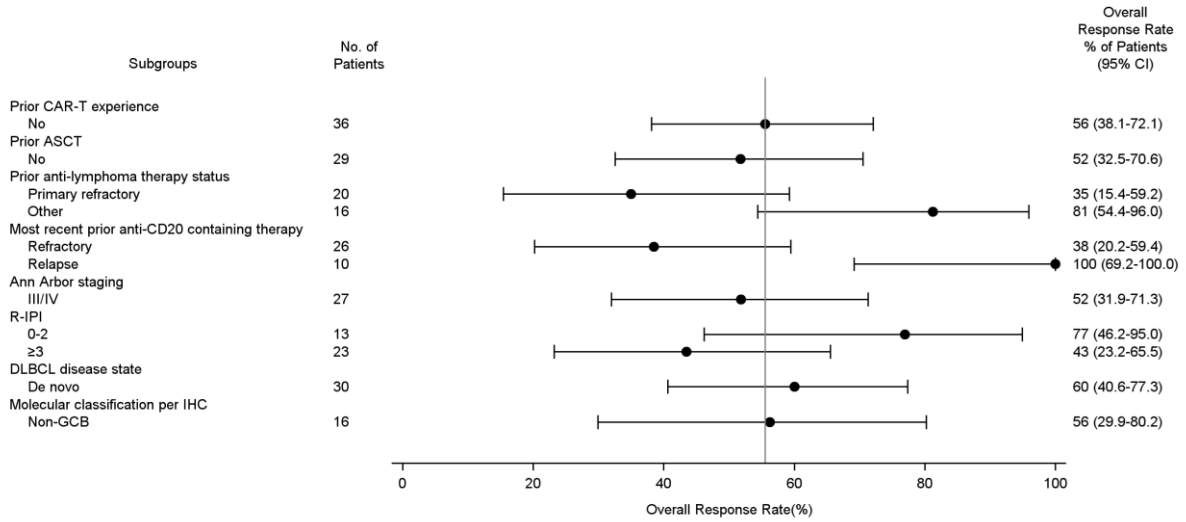
DLBCL Subjects





Study 04





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

3.3.2　Lugano 基準による完全奏効率（CR 率）

FAS での Lugano 基準に基づき IRC が判定した CR 率の部分集団解析結果を Figure 13 に示す。

01 試験で、CR 率の部分集団解析結果は、LBCL 患者の全体集団の結果と同様であった。エプコリタマブの投与が想定される集団のうち、より難治性の集団を含む以下の部分集団の CR 率（95%CI）を示す。

- 65 歳以上 75 歳未満の被験者（48 名）：40%（26～55%）
- 75 歳以上の被験者（29 名）：48%（29～67%）
- 抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 4 以上の被験者（61 名）：41%（29～54%）

- 一次治療に難治性を示した被験者（96 名）：30%（21～40%）
- CAR-T 療法による前治療歴がある被験者（61 名）：34%（23～48%）
- CAR-T 療法による前治療に難治性を示した被験者（46 名）：28%（16～43%）
- 各実施医療機関の解析結果で DH/TH が認められた被験者（17 名）：24%（7～50%）

なお、上述の部分集団に含まれるその他のカテゴリーの CR 率（95%CI）を以下に示す。

- 65 歳未満の被験者（80 名）：35%（25～46%）
- 抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 2 の被験者（46 名）：35%（21～50%）
- 抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 3 の被験者（50 名）：40%（26～55%）
- 二次治療以降に難治性を示した被験者（61 名）：52%（39～65%）
- CAR-T 療法による前治療歴がない被験者（96 名）：42%（32～52%）
- 各実施医療機関の解析結果で DH/TH が認められなかった被験者（21 名）：19%（5～42%）
  ［各実施医療機関の解析結果が得られなかった被験者（119 名）：45%（35～54%）］

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

04 試験で、CR 率の部分集団解析結果は、全体集団の結果と同様であった。エプコリタマブの投与が想定される集団のうち、より難治性の集団を含む以下の部分集団の CR 率（95%CI）を示す。

- 65 歳以上 75 歳未満の被験者（18 名）：33%（13.3～59.0%）
- 抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 4 以上の被験者（11 名）：36%（10.9～69.2%）
- 一次治療に難治性を示した被験者（20 名）：15%（3.2～37.9%）

なお、上述の部分集団に含まれるその他のカテゴリーの CR 率（95%CI）を以下に示す。

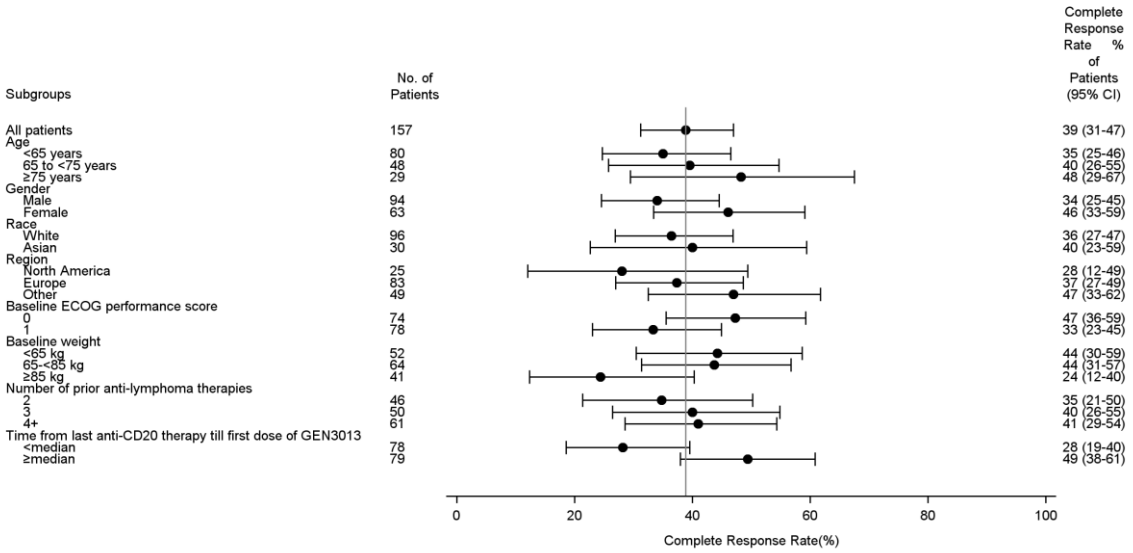
- 65 歳未満の被験者（10 名）：50%（18.7～81.3%）
- 抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 2 の被験者（16 名）：44%（19.8～70.1%）
- 二次治療以降に難治性を示した被験者（16 名）：81%（54.4～96.0%）

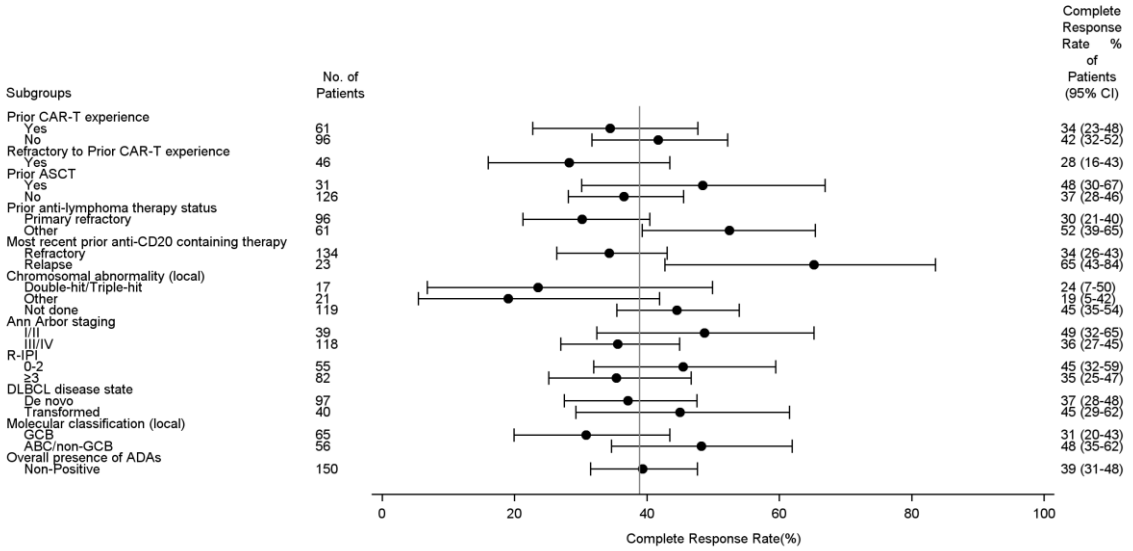
01 試験及び 04 試験で、いくつかの部分集団で被験者数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、エプコリタマブの有効性は事前に規定した部分集団で一貫した傾向が認められた。また、認められた有効性は試験間でも同様であった。

Figure 13　Lugano 基準に基づき IRC が判定した CR 率のフォレストプロット - 事前に規定した部分集団別（01 試験及び 04 試験、用量拡大パート、FAS）

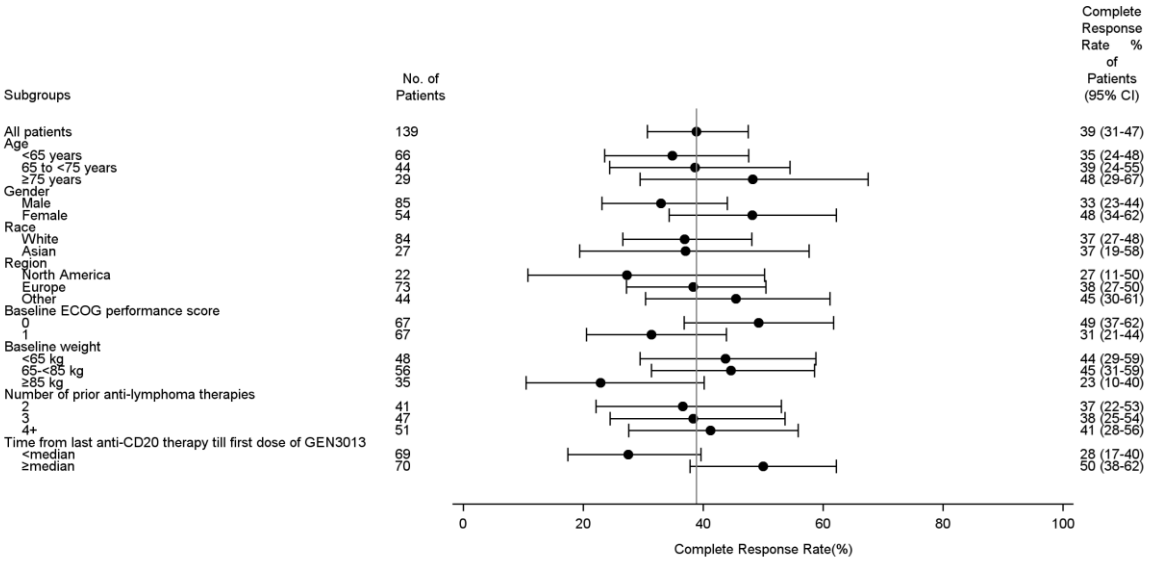
Study 01

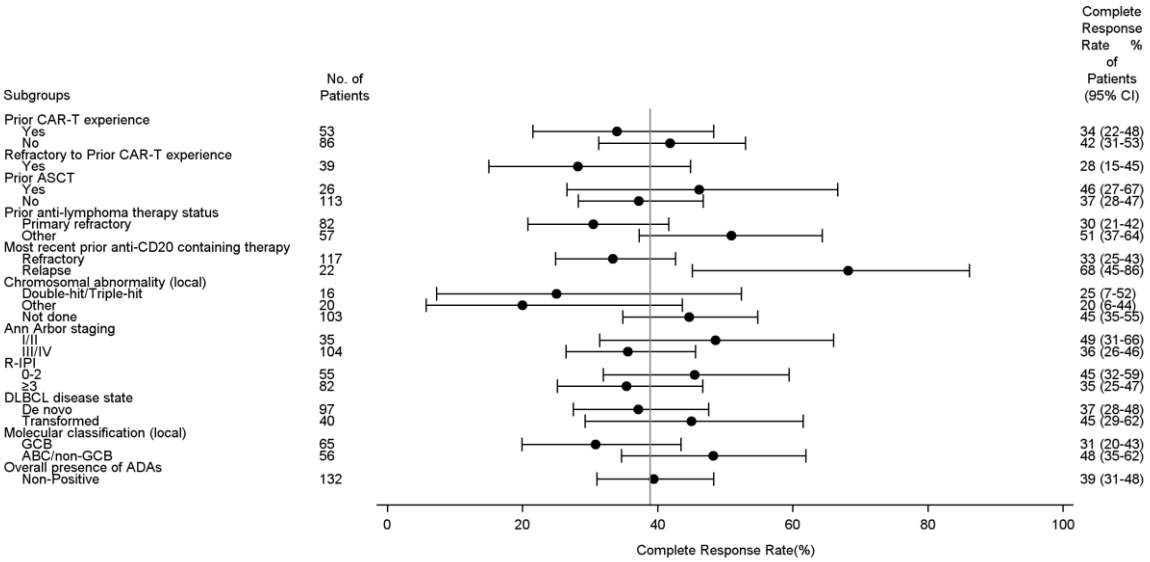
LBCL Subjects



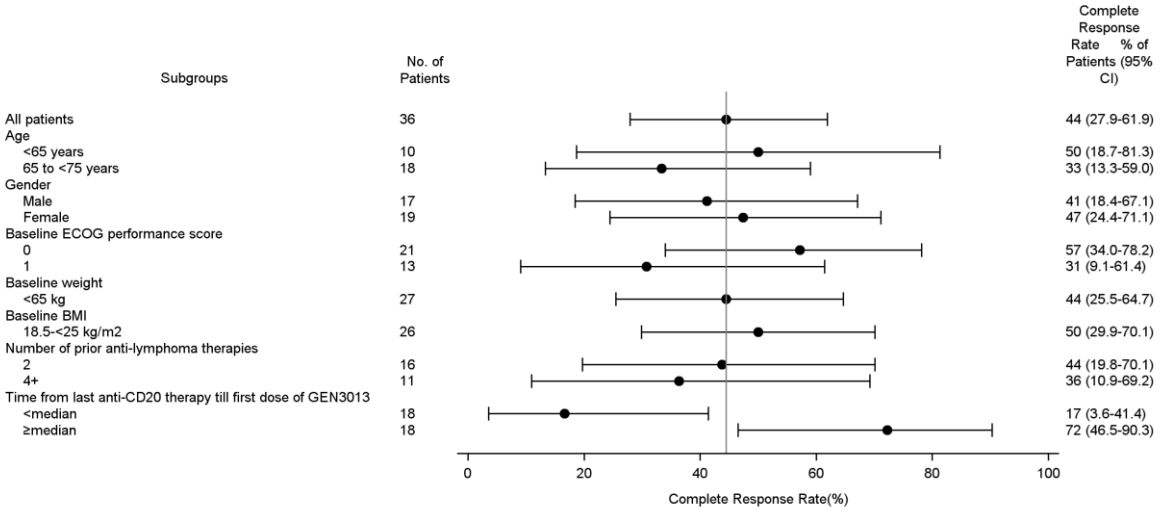


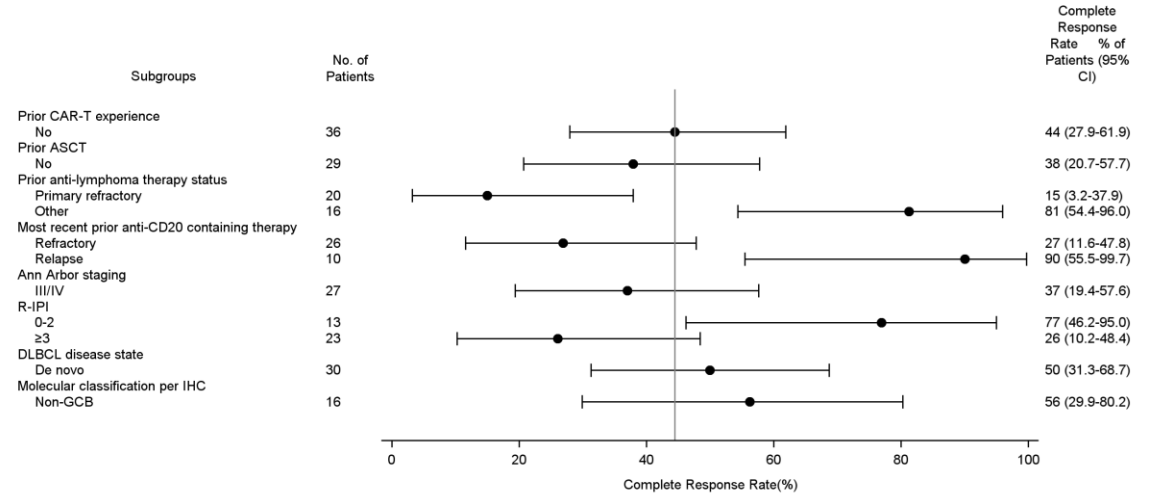
DLBCL Subjects





Study 04





Abbreviations: GEN3013 = epcoritamab; IHC = immunohistochemistry.
Note: Subjects with cell of origin classification of non-GCB per IHC and ABC per GEP are included in the non-GCB group.
Note: Subgroups of size less than 10 are omitted.
Data cutoff date: 31JAN2022
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1.2.1, Figure 14.2.1.2.2, 5.3.5.2-3 Figure 14.2.1.2.1.b

3.3.3　Lugano 基準による無増悪生存期間（PFS）

01 試験及び 04 試験で、PFS の部分集団解析結果は、全体集団の結果と同様であった（5.3.5.2-2 Figure 14.2.1.3.1, Figure 14.2.1.3.2、5.3.5.2-3 Figure 14.2.1.3.1.b）。いくつかの部分集団で被験者数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、エプコリタマブの有効性は事前に規定した部分集団で一貫した傾向が認められた。また、認められた有効性は試験間でも同様であった。

3.3.4　生存期間（OS）

01 試験及び 04 試験で、OS の部分集団解析結果は、全体集団の結果と同様であった（5.3.5.2-2 Figure 14.2.1.5.1, Figure 14.2.1.5.2、5.3.5.2-3 Figure 14.2.1.5.1.b）。いくつかの部分集団で被験者数

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

3.3.5　その他の組織型に対する有効性

01 試験の FAS での Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR 及び CR 率を、組織型（DLBCL、HGBCL、PMBCL、FL3B）別に Table 17 に、HGBCL、PMBCL、FL3B の患者ごとの有効性の結果を Table 18 に示す。

DLBCL 以外の組織型別の ORR（95%CI）及び CR 率（95%CI）は、HGBCL 患者で 44.4%（13.7～78.8%）及び 22.2%（2.8～60.0%）、PMBCL 患者で 100%（39.8～100.0%）及び 50.0%（6.8～93.2%）、FL3B 患者で 100%（47.8～100.0%）及び 60.0%（14.7～94.7%）であった。なお、HGBCL 患者 9 名のうち、CR が 2 名、PR が 2 名、SD が 1 名、PD が 4 名、PMBCL 患者 4 名のうち、CR が 2 名、PR が 2 名、FL3B 患者 5 名のうち、CR が 3 名、PR が 2 名であった。

Table 17　Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR 及び CR 率（組織型別）（01 試験、用量拡大パート、FAS）

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

a. CR+PR

b. Based on the Clopper and Pearson method.

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1.1.1.q2

Table 18　HGBCL、PMBCL、及び FL3B 患者ごとの Lugano 基準に基づき IRC が判定した有効性の結果（01 試験、用量拡大パート、FAS）

Subject Number	aNHL Subtype	BOR (Trial Day)	First Response (Trial Day)	Trial Day of PD	DOR (months)	PFS (months)
[redacted]	FL3B	CR (167)	CR (167)	NA	4.17+	5.49+
[redacted]	FL3B	PR (48)	PR (48)	84	1.22	2.76
[redacted]	FL3B	CR (80)	CR (80)	NA	3.06+	4.21+
[redacted]	FL3B	CR (226)	CR (226)	NA	5.95+	7.43+
[redacted]	FL3B	PR (41)	PR (41)	NA	1.71	3.02
[redacted]	HGBCL	PD (17)	NA	17	NA	0.56
[redacted]	HGBCL	PR (36)	PR (36)	92	1.87	3.02

Subject Number	aNHL Subtype	BOR (Trial Day)	First Response (Trial Day)	Trial Day of PD	DOR (months)	PFS (months)
[redacted]	HGBCL	PD (42)	NA	42	NA	1.38
[redacted]	HGBCL	CR (79)	CR (79)	NA	9.63+	10.87+
[redacted]	HGBCL	PD (38)	NA	38	NA	1.25
[redacted]	HGBCL	PR (37)	PR (37)	NA	3.45	4.63
[redacted]	HGBCL	CR (136)	CR (136)	NA	3.02+	4.47+
[redacted]	HGBCL	SD (45)	NA	84	NA	2.76
[redacted]	HGBCL	PD (42)	NA	42	NA	1.38
[redacted]	PMBCL	PR (38)	PR (38)	84	1.54	2.76
[redacted]	PMBCL	CR (43)	CR (43)	NA	4.07+	5.45+
[redacted]	PMBCL	CR (82)	CR (82)	NA	5.72+	8.38+
[redacted]	PMBCL	PR (150)	PR (150)	NA	0.03+	4.93+

Abbreviations: NA = not applicable.
Note: Symbol '+' indicates a censored value.
Note: BOR was also the first documented response at this data cutoff.
Data cutoff date: 31JAN2022
Source: 5.3.5.2-2 Listing 16.2.6.1

3.3.6　FISH 解析に基づく部分集団での結果

01 試験の DLBCL 患者 88 名からスクリーニング時に得られた腫瘍組織を用いて、中央検査機関で FISH 解析を実施した。DLBCL 患者 88 名のうち、DH/TH（BCL2 と BCL6 のいずれか又は両方と MYC の遺伝子再構成）が 12 名に認められた。DH/TH が認められた 12 名（以下、DH/TH DLBCL 患者）、DH/TH が認められなかった患者（以下、非 DH/TH DLBCL 患者）76 名、及び DH/TH DLBCL 患者とその他の aNHL 病型（HGBCL、PMBCL、FL3B）を有する患者を併合した 30 名（以下、DH/TH DLBCL＋その他の病型の患者）のそれぞれを対象として有効性の事後解析を実施した。

DH/TH DLBCL 患者、非 DH/TH DLBCL 患者、及び DH/TH DLBCL＋その他の病型の患者で、人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、抗腫瘍療法の前治療、及びエプコリタマブの曝露はおおむね同様であった（5.3.5.2-2 Section 11.2.2.11）。各 DH/TH DLBCL 患者の有効性の結果を 5.3.5.2-2 Listing 16.2.6.1a に示す。

（1） ORR

FISH 解析対象集団での Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR を Table 19 に示す。

ORR（95%CI）は、DH/TH DLBCL 患者で 50.0%（21.1～78.9%）、DH/TH DLBCL＋その他の病型の患者で 63.3%（43.9～80.1%）であった。CR 率（95%CI）は、DH/TH DLBCL 患者で 33.3%（9.9～65.1%）、DH/TH DLBCL＋その他の病型の患者（30 名）で 36.7%（19.9～56.1%）であった。

中央検査機関による FISH 解析結果が得られなかった DLBCL 患者 4 名は、各実施医療機関での解析結果に基づき DH/TH DLBCL（BCL2 と BCL6 のいずれか又は両方と MYC の遺伝子再構

成を有する HGBCL）と判断された。これら 4 名のうち 2 名で CR であった（5.3.5.2-2 Listing 16.2.6.1）。

Table 19　Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR
（01 試験、用量拡大パート、FISH 解析対象集団）

	aNHL Cohort		
	DLBCL DH/TH[a] (N=12)	DLBCL Non- DH/TH (N=76)	DLBCL DH/TH + Other Subtypes[b] (N=30)
Overall response rate (ORR)[c]	6 (50.0%)	48 (63.2%)	19 (63.3%)
(95% CI)[d]	(21.1, 78.9)	(51.3, 73.9)	(43.9, 80.1)
Complete response rate (CR rate)	4 (33.3%)	31 (40.8%)	11 (36.7%)
(95% CI)[d]	(9.9, 65.1)	(29.6, 52.7)	(19.9, 56.1)
Best overall response			
Complete response (CR)	4 (33.3%)	31 (40.8%)	11 (36.7%)
Partial response (PR)	2 (16.7%)	17 (22.4%)	8 (26.7%)
Stable disease (SD)	1 (8.3%)	2 (2.6%)	2 (6.7%)
Progressive disease (PD)	3 (25.0%)	18 (23.7%)	7 (23.3%)
Not evaluable	2 (16.7%)	8 (10.5%)	2 (6.7%)

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

a. Includes subjects with HGBCL with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements (according to WHO 2016 classification) using central FISH analysis.

b. Includes subjects with HGBCL by FISH + other aNHL subtypes including HGBCL NOS, PMBCL, and FL3B.

c. CR+PR

d. Based on the Clopper and Pearson method.

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1.1.1.a

（2） DOR

DOR の中央値（95%CI）は、DH/TH DLBCL 患者で 12.0 ヵ月（1.1～NR ヵ月）、DH/TH DLBCL＋その他の病型の患者で 12.0 ヵ月（1.9～NR ヵ月）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1.7.1.a）。6 ヵ月時点及び 9 ヵ月時点で奏効が持続していた被験者の割合は、DH/TH DLBCL 患者でいずれも 83.3%、DH/TH DLBCL＋その他の病型の患者でいずれも 65.7%と推定された。

CR が得られた被験者のみを対象とした DOR の中央値は、DH/TH DLBCL 患者で 12.0 ヵ月（NR～NR ヵ月）、DH/TH DLBCL＋その他の病型の患者で 12.0 ヵ月（NR～NR ヵ月）であった。6 ヵ月時点及び 9 ヵ月時点で奏効が持続していた被験者の割合は、DH/TH DLBCL 患者でいずれも 100.0%、DH/TH DLBCL＋その他の病型の患者でいずれも 100.0%と推定された。

（3） PFS

PFS の中央値（95%CI）は、DH/TH DLBCL 患者で 3.7 ヵ月（0.5～NR ヵ月）、DH/TH DLBCL＋その他の病型の患者で 3.7 ヵ月（1.8～NR ヵ月）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1.12.1.a）。6 ヵ月時点及び 9 ヵ月時点で無増悪が持続していた被験者の割合は、DH/TH DLBCL 患者でいずれも 45.8%、DH/TH DLBCL＋その他の病型の患者でいずれも 44.3%と推定された。

（4） OS

OS の中央値（95%CI）は、DH/TH DLBCL 患者で 9.5 ヵ月（0.5～NR ヵ月）、DH/TH DLBCL＋その他の病型の患者で 12.2 ヵ月（4.3～NR ヵ月）であった（5.3.5.2-2 Table 14.2.1.17.a）。6 ヵ月時点及び 9 ヵ月時点での生存率は、DH/TH DLBCL 患者で 58.3%及び 50.0%、DH/TH DLBCL＋その他の病型の患者で 65.7%及び 61.3%と推定された。

4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

エプコリタマブの用法・用量の設定根拠を[2.7.2-5 項]に示す。

再発又は難治性 B-NHL 患者に、エプコリタマブ 0.004～60 mg（プライミングドーズ 0.004～0.16 mg、中間ドーズ 0.25～1.6 mg、フルドーズ 0.0128～60 mg）の用量を検討した。検討した全てのフルドーズで、エプコリタマブの曝露量の増加と ORR 及び CR 率の上昇並びに PFS 及び OS の延長との間に統計学的に有意な関連が認められた（P<0.05）。これは、01 試験の用量漸増パートで、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ことと一貫していた（5.3.5.2-1 Table 11-1）。曝露－有効性関係の解析結果から、フルドーズ 48 mg 投与によって全ての主な有効性評価項目で高い有効性が認められ、CR 率では統計学的有意性が認められた（P<0.05）。この結果から、48 mg よりも低用量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。安全性プロファイルは、サイトカイン放出症候群の発現割合を含め、低用量及び高用量でおおむね一貫していた（5.3.5.2-1 Table 12-1）。

申請投与レジメンは 01 試験の用量漸増パートで評価された投与レジメンであり、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 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）

4.1　プライミングドーズ及び中間ドーズ

プライミングドーズ（0.16 mg）及び中間ドーズ（0.8 mg）はサイトカイン放出症候群の発現を軽減するために設定された。

- 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（Day 1～8 及び Day 8～15）のサイトカイン放出症候群の発現割合は、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投与後と比較して同程度又は低く、申請するプライミングドーズ及び中間ドーズが LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）でのサイトカイン放出症候群の軽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。

- 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 を投与したときの最高血漿中 IL-6 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。
- 最高血漿中 IL-6 濃度とサイトカイン放出症候群の発現割合との関連は経時的に減弱し、申請する段階的な投与レジメン（プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg）によってサイトカイン放出症候群のリスクが低下したことが示された。

以上より、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（DLBCL 患者を含む）で、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サイトカイン放出症候群のリスクが軽減されることが示された。

4.2　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）。
- 検討した用量で、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）。エプコリタマブの曝露量の増加に伴い、ORR 及び CR 率が上昇し、DOR、PFS 及び OS が延長した。
- 曝露－有効性関係（フルドーズ 48 mg 投与時のデータのみを用いた解析）の解析結果から、フルドーズ 48 mg 投与によって全ての主な有効性評価項目で高い有効性が認められ、CR 率では統計学的有意性が認められた（P<0.05）。この結果から、48 mg よりも低用量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 以上で、腫瘍細胞の細胞死による標的介在性薬物動態の飽和が認められたことから、48 mg よりも高用量のフルドーズでは有効性が顕著に高くなることはないと考えられた。
- フルドーズ 48 mg 投与後の最高血漿中 IL-6 濃度は、6～60 mg のフルドーズ投与後と比較して同程度又は低かった。
- エプコリタマブ単剤療法でフルドーズ 48 mg の忍容性は良好であり、投与中止に至った有害事象は、01 試験の LBCL 患者 167 名のうち 13 名（7.8%）、04 試験の LBCL 患者 41 名のうち 2 名（4.9%）のみに認められた（[2.7.4-Table 19]）。
- 検討したエプコリタマブの曝露量の範囲で薬物動態（pharmacokinetics、PK）と有害事象［重篤な有害事象、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象、特に注目すべき有害事象である臨床的腫瘍崩壊症候群（clinical tumor lysis syndrome、CTLS）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、及びサイトカイン放出症候群、投与遅延／投与休止に至った有害事象、並びに投与中止に至った有害事象］との間に明らかな関連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の発現割合は、01 試験の用量漸増パートで検討した他のフルドーズ投与後と比較して同程度又は低かった。

以上より、フルドーズ 48 mg 投与は、有効用量範囲内の低用量と比較して高い有効性を示すが、安全性プロファイルは同様であったことから、LBCL 患者集団で適切な用量であると考える。したがって、フルドーズを減量するとベネフィット・リスクプロファイルの著しい改善は認められず、有効性が低下する可能性が高いと考える。さらに、フルドーズ 48 mg を超えて増量しても、有効性が顕著に高くなることはないと考える。

4.3　固定用量（48 mg）

他の抗体薬と同様に、体重はエプコリタマブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼし、体重が重い被験者ほど見かけのクリアランス及び分布容積が大きいと予想される（01 試験の LBCL 患者の体重は 39.0～128.6 kg）（Table 5）。

- エプコリタマブ投与開始後 4 週間の AUC（Cycle 1 AUC）は、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 IRC が判定した ORR は、ベースラインの体重カテゴリー間（65 kg 未満、65 kg 以上 85 kg 未満、85 kg 以上）でおおむね一貫しており、各カテゴリーでの ORR の CI と全体集団での ORR の CI には重なりがあった（3.3.1 項）。
- 全体として、Grade 3 又は Grade 4 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、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 の発現に、体重に関連した傾向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、固定用量（48 mg）は妥当であると考える。

4.4　特別な患者集団での用量調節

年齢（20～89 歳）、性別、人種又は民族（白人、アジア人、及びその他）、軽度又は中等度の腎機能障害（CrCL が 30 mL/min 以上 90 mL/min 未満）、軽度の肝機能障害［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 にかかわらず総ビリルビンが ULN の 1～1.5 倍］の各カテゴリー間で、エプコリタマブの PK に臨床的に重要な差は認められなかった。中等度の肝機能障害（AST にかかわらず総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍）を有する被験者 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。重度の腎機能障害又は末期腎疾患（CrCL が 30 mL/min 未満）と、中等度又は重度の肝機能障害（AST にかか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されていない。これらの因子に対して用量調節は不要と考えられる。

4.5　用量設定根拠の結論

臨床試験のデータから、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サイトカイン放出症候群のリスクが軽減されることが示された。エプコリタマブ 48 mg の投与によって、48 mg より低用量での投与と比較して高い有効性が得られる一方で安全性プロファイルは同様であり、LBCL 患者（DLBCL 患者を含む）に対して適切な用量であると考えられた。また、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、固定用量（48 mg）の妥当性が裏付けられた。

5.　効果の持続、耐薬性

再発又は難治性 LBCL 患者でエプコリタマブ投与による効果の持続が認められ、エプコリタマブの有効性が持続することが示された。01 試験で LBCL 患者全体の DOR の中央値（95%CI）は 12.0 ヵ月（6.6～NR ヵ月）であり、奏効が持続していた被験者の割合は 6 ヵ月時点で 62.2%、9 ヵ月時点で 60.6%と推定された。01 試験の DLBCL 患者及び 04 試験の DLBCL 患者で奏効が持続していた被験者の割合は同程度であった（Table 9）。CR が得られた被験者を対象とした DOR の中央値は、01 試験及び 04 試験のいずれでも NR であった。PFS 及び OS の結果（特に CR が得られた被験者の結果）からもエプコリタマブ投与による効果の持続が裏付けられた（Table 11、Table 13、5.3.5.2-2 Figure 14.2.1.12.11, Figure 14.2.1.13.5）。

MRD は、急性リンパ性白血病や多発性骨髄腫のような特定の血液疾患で、効果の持続性の予測因子として検証されており（Berry et al, 2017; Munshi et al, 2020）、DLBCL 患者及び他の病型の NHL 患者（FL 患者及び MCL 患者を含む）の治療後の経過を予測できるとされている（Kurtz et al, 2018; Pott et al, 2010; Pott et al, 2020）。

01 試験で LBCL 患者の MRD 陰性率は 45.8%であり、MRD 陰性が 6 ヵ月間持続した被験者の割合（95%CI）は 78.7%（62.4～88.5%）と推定された（3.2.2.8 項）。MRD 陰性被験者で PFS 及び OS が延長し、LBCL 患者でエプコリタマブ投与による効果の持続と MRD 陰性との関連が認められた。

ADA の発現割合が低かったことから、耐薬性に臨床的な懸念は認められなかった。01 試験で申請用量を投与され、ADA を評価可能であった LBCL 患者 148 名のうち 4 名（2.7%）がベースライン以降のいずれかの評価時点で ADA 陽性であり、このうち 1 名（0.7%）のみが力価 1 以上であった（5.3.5.2-2 Section 11.2.6）。ADA 陽性であった 4 名のうち、2 名は最初の 2 Cycle 以内に PD のため投与を中止し、別の 2 名は CR であり、DOR が 9.69 ヵ月及び 15 ヵ月であった（5.3.5.2-2 Listing 16.2.6.1）。

ADA はエプコリタマブの安全性及び有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼさず、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伴う免疫原性のリスクは低いことが示唆された。

6. 参考文献

Berry, D.A., Zhou, S., Higley, H., Mukundan, L., Fu, S., Reaman, G.H., et al. (2017). Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. JAMA Oncol 3(7), e170580.

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

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

Gerwing, M., Herrmann, K., Helfen, A., et al. (2019). The beginning of the end for conventional RECIST – novel therapies require novel imaging approaches. Nat Rev Clin Oncol 16, 442-458.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Brière J, Moskowitz CH, Schmitz N. (2010). Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 28(27), 4184-90.

Kurtz, D.M., Scherer, F., Jin, M.C., Soo, J., Craig, A.F.M., Esfahani, M.S., et al. (2018). Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 36, 2845-2853.

Munshi, N.C., Avet-Loiseau, H., Anderson, K.C., Neri, P., Paiva, B., Samur, M., et al. (2020). A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. Blood Adv 4, 5988-5999.

Pott, C., Hoster, E., Delfau-Larue, M.H., Beldjord, K., Böttcher, S., Asnafi, V., et al. (2010). Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study. Blood 115, 3215-3223.

Pott, C., Sehn, L.H., Belada, D., Gribben, J., Hoster, E., Kahl, B., et al. (2020). MRD response in relapsed/refractory FL after obinutuzumab plus bendamustine or bendamustine alone in the GADOLIN trial. Leukemia 34, 522-532.

Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, Assouline S, Kim TM, Kim WS, Ozcan M, Hirata J, Penuel E, Paulson JN, Cheng J, Ku G, Matasar MJ. (2020). Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol, 38(2):155-165.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. (2017). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th ed., Revised ed. WORLD HEALTH ORGANIZATION.

Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, Milpied N, Radford J, Ketterer N, Shpilberg O, Dührsen U, Ma D, Brière J, Thieblemont C, Salles G, Moskowitz CH, Glass B, Gisselbrecht C. (2016). Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant 51(1):51-7.

Wolchok, J. D., Hoos, A., O'Day, S., Weber, J. S., Hamid, O., Lebbé, C., Maio, M., Binder, M., Bohnsack, O., Nichol, G., et al. (2009). Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res 15, 7412-7420.