目次

2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 背景 6
2.5.1.1.1 FL の疫学 6
2.5.1.1.2 FL の治療の現状と課題 7
2.5.1.2 臨床開発計画 8
2.5.1.2.1 海外での臨床開発の経緯及び計画 8
2.5.1.2.2 国内での臨床開発の経緯及び計画 8
2.5.1.3 臨床データパッケージ 9
2.5.1.4 ICH-GCP 基準の遵守 10
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.2.1 使用した製剤 10
2.5.2.2 薬物濃度分析法 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.3.1 モスネツズマブの薬物動態 11
2.5.3.2 曝露－反応関係 12
2.5.3.2.1 有効性に対する曝露－反応関係 12
2.5.3.2.2 安全性に対する曝露－反応関係 12
2.5.3.2.3 バイオマーカーに対する曝露－反応関係 13
2.5.3.3 免疫原性 13
2.5.4 有効性の概括評価 13
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験 13
2.5.4.1.1 JO40295 試験 13
2.5.4.1.2 GO29781 試験 15
2.5.4.2 試験対象集団 16
2.5.4.2.1 人口統計学的特性 16
2.5.4.2.2 ベースライン時の疾患特性 16
2.5.4.2.3 前治療歴 16
2.5.4.3 CRR 17
2.5.4.4 ORR 18
2.5.4.5 DOCR 21
2.5.4.6 DOR 21
2.5.4.7 CR 例の DOR 23
2.5.4.8 PFS 23
2.5.4.9 OS 24
2.5.4.10 PRO 24

2.5.4.11 有効性成績のまとめ 25
2.5.5 安全性の概括評価 26
2.5.5.1 安全性の結果の概要 26
2.5.5.2 全体的な曝露状況 27
2.5.5.3 比較的よく見られる有害事象 28
2.5.5.4 死亡 44
2.5.5.5 その他の重篤な有害事象 45
2.5.5.6 その他の重要な有害事象 45
2.5.5.6.1 治験使用薬の投与中止に至った有害事象 45
2.5.5.6.2 治験使用薬の休薬又は減量に至った有害事象 46
2.5.5.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 47
2.5.5.8 日本人と外国人の安全性プロファイルの比較 51
2.5.5.9 市販後経験 52
2.5.5.9.1 世界における市販後の使用経験 52
2.5.5.9.2 推定使用患者数 52
2.5.5.9.3 有害事象 52
2.5.5.10 安全性成績のまとめ 52
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 53
2.5.6.1 治療の背景 53
2.5.6.1.1 疾患又は症状 53
2.5.6.1.2 現行の治療 54
2.5.6.2 ベネフィット 54
2.5.6.3 リスク 55
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 56
2.5.6.5 補遺 56
2.5.7 参考文献 57

表一覧

表 2.5.1.3-1 本申請に用いた臨床データパッケージ 9
表 2.5.2.1-1 使用した製剤と組成 10
表 2.5.4.1.1-1 有効性の評価項目（JO40295試験，拡大コホート） 14
表 2.5.4.1.2-1 有効性の評価項目（GO29781試験） 15
表 2.5.4.3-1 CRR の要約（JO40295試験，拡大コホート） 17
表 2.5.4.3-2 CRR の要約（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，2021年8月27日データカットオフ） 18
表 2.5.5.1-1 安全性の概要（JO40295試験） 26
表 2.5.5.1-2 安全性の概要（GO29781試験，2021年8月27日データカットオフ） 27
表 2.5.5.3-1 発現割合10%以上の有害事象及び副作用（JO40295試験） 29
表 2.5.5.3-2 発現割合10%以上の有害事象及び副作用（GO29781試験，2021年8月27日デー

タカットオフ） 41

図一覧

図 2.5.4.4-1 腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率に係るウォーターフォールプロット（JO40295試験，拡大コホート，IRF 評価） 18
図 2.5.4.4-2 腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの変化率の推移に関するスパイダープロット（JO40295試験，拡大コホート，IRF 評価） 19
図 2.5.4.4-3 腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率に係るウォーターフォールプロット（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，IRF 評価） 20
図 2.5.4.4-4 腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの変化率の推移に関するスパイダープロット（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，IRF 評価） 20
図 2.5.4.6-1 本剤の投与継続期間，有効性の効果判定及び奏効持続期間等が分かるスイマープロット（JO40295試験，拡大コホート，IRF 評価） 22
図 2.5.4.6-2 本剤の投与継続期間，有効性の効果判定及び奏効持続期間等が分かるスイマープロット（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，IRF 評価） 23

略語一覧

略語	英名	和名
aCD20	anti-CD20 antibody	抗 CD20抗体
auto-SCT	autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-○}$	AUC from 0 to day ○	0～○日までの AUC
CAR-T	chimeric antigen receptor modified T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL_{base}	initial baseline clearance	ベースライン時のクリアランス
CL_{ss}	clearance at steady state	定常状態のクリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C_{max}	maximum drug concentration	最高濃度
CR	complete response	完全奏効
CRR	complete response rate	完全奏効割合
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLP	data lock point	データロックポイント
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOCR	duration of complete response	完全奏効期間
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	－
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着法
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	－
EQ-5D-5 L	EuroQol 5 Dimension-5 Level	－
ER	exposure-response	曝露－反応
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma	－
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index	濾胞性リンパ腫国際予後指標
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HRQoL	health-related quality of life	健康関連の生活の質
IBD	international birth date	国際誕生日
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFN-γ	interferon-γ	インターフェロンγ
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IL	interleukin	インターロイキン
IRF	Independent Review Facility	独立評価機関
IV	intravenous	静脈内
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCA	non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NE	not estimable	推定不能
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma	非ホジキンリンパ腫
ORR	overall response rate	奏効割合

略語	英名	和名
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	病勢進行
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
POD24	progression of disease within 24 months	初回治療から24カ月以内に PD が認められた
PPK	population PK	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	preferred term	基本語
Q3W	every 3 weeks	3週1回
RO_{max}	maximum receptor occupancy	最大受容体占有率
RP2D	recommended Phase II dose	第 II 相試験推奨用量
R/R	relapsed or refractory	再発又は難治性
SC	subcutaneous	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half time	消失半減期
V1	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V2	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
3L+ R/R FL	－	過去に2レジメン以上の全身療法を受けたことがある再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

ルンスミオ®点滴静注 1mg，同30mg（以下，本剤）は，米国 Genentech, Inc.（以下，Genentech 社）が創製した抗 CD20/CD3ヒト化二重特異性モノクローナル抗体であるモスネツズマブ（遺伝子組換え）を有効成分として含有する点滴静脈内注射剤である。モスネツズマブ（遺伝子組換え）の抗原結合部位（Fab）領域が，T 細胞受容体複合体の CD3の細胞外ドメインと B 細胞上の表面抗原である CD20の細胞外ドメインへ同時に結合することで，細胞傷害性 T 細胞を介した免疫が活性化され，CD20を有する腫瘍細胞に対して抗腫瘍効果をもたらすことが期待される。

B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）及び慢性リンパ性白血病（CLL）を含む，CD20の発現が予想される再発又は難治性（R/R）の造血器悪性腫瘍患者を対象に，本剤を単剤投与及びアテゾリズマブと併用投与する第 I/II 相，多施設共同，非盲検，用量漸増及び用量拡大試験である GO29781試験が実施された。GO29781試験において過去に2レジメン以上の全身療法を受けたことがある再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（3L+ R/R FL）患者を対象としたコホートで本剤がヒストリカルコントロールと比較して高い有効性を示し，忍容性も確認された。

また，日本人の R/R B 細胞性 NHL 患者を対象に本剤を単剤投与又はレナリドミドと併用投与した際の安全性，忍容性，薬物動態（PK），抗腫瘍効果，免疫原性の評価を行う JO40295試験が実施された。JO40295試験の3L+ R/R FL 患者を対象とした拡大コホートにおいて，本剤を単剤静脈内（IV）投与した際の有効性，安全性，PK，免疫原性を評価した結果，本剤がヒストリカルコントロールと比較して高い有効性を示すことが示され，忍容性も確認された。

以上のことから，「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」の効能・効果について承認申請を行うこととした。

2.5.1.1　背景

2.5.1.1.1　FL の疫学

FL は NHL の中で二番目に多い組織型であり，欧米では NHL の13%～15.9%程度，本邦では NHL の13.5%程度を占めていると報告されている[1)-3)]。

世界では2020年の NHL の年間罹患数は約54.4万人（男性：約30.4万人，女性：約24.0万人），年間死亡数は約26.0万人（男性：約14.7万人，女性：約11.3万人）と報告されている[4)]。したがって，世界の FL の年間罹患者数は少なくとも約7.1万人～8.6万人，年間死亡者数は少なくとも約3.4万人～4.1万人と推計される。一方，本邦では2019年の悪性リンパ腫の年間罹患数は約3.7万人（男性：約1.9万人，女性：約1.7万人），年間死亡数は約1.3万人（男性：約0.7万人，女性：約0.6万人）と推計されている[5),6)]。前述の通り，本邦では FL が悪性リンパ腫の13.5%を占めていると報告されていることから，本邦の FL の年間罹患者数は約0.5万人，年間死亡者数は約0.2万人と推計される。

FL の病期分類として，Ann Arbor 分類が一般的に用いられており，腫瘍の広がり，各臓器への転移などの進行度により，Stage I～IV に分類される[7)]。

また，FL 患者の全生存期間（OS）に影響を及ぼす予後因子として，年齢，血清乳酸脱水素酵素，ヘモグロビン値，節性病変領域数，Ann Arbor 分類に基づく病期の5つが，濾胞性リンパ腫国際予後指標（FLIPI）で特定されており，該当する予後因子の数によって FL を「0又は1：Low」，「2：Intermediate」，「3～5：High」のリスクグループに分類している[8)]。なお，リツキシマブが臨床現場で使用されるようになった後に，新たに FLIPI2が提唱され，FL 患者の無増悪生存期間（PFS）に影響を及ぼす予後因子として，年齢，血清 β2ミクログロブリン値，ヘモグロビン値，最大のリンパ節病変の長径及び骨髄浸潤の5つが特定されており，該当する予後因子の数によって FL を「0：Low」，「1又は2：Intermediate」，「3～5：High」のリスクグループに分類している[9)]。

一方，患者が治療を開始した後の予後リスク層別化については，あまり明らかにされていない。初期治療に対する反応の質は良好な転帰と関連していると考えられる。リツキシマブ導入前に新たに FL と診断されて治療を受け，初回治療で完全奏効（CR）を達成した患者を長期間追跡した結果，OS 及び初回再発後の生存期間が改善したことが報告されている[10]。その他，治療終了時の血液又は骨髄におけるポリメラーゼ連鎖反応（PCR）陰性の微小残存病変の検出，又は［^{18}F］フルオロデオキシグルコース（FDG）ポジトロン断層撮影（PET）陰性により測定した奏効の深さは，PFS 及び OS の改善と関連することが報告されている[11]。

治療開始後，疾患が早期に進行した患者では死亡リスクが有意に高いことが認められている[12,13]。具体的には，初回治療から24カ月以内に病勢進行（PD）が認められた（POD24）患者では，非 POD24患者と比較して，OS の年齢調整ハザード比は12.2（95%信頼区間［CI］：5.6～26.5）と推定されている[14]。

初回治療後の予後は，前治療レジメン数，運動機能不全，骨髄予備能の進行性低下など，複数の因子に影響されることが報告されている[15]。初回治療後に病勢進行した患者では，PFS 及び奏効期間（DOR）は次第に短くなり，その後の進行/再発のたびに難治性が増加すると報告されている[16,17]。一方で，初回再発時に二次治療としてリツキシマブを含む化学療法を受けた患者では，CR を達成するか，自家造血幹細胞移植（auto-SCT）を受けた患者では，PFS が改善することが示されている[18]。

2種類以上の前治療を受けた患者は特に予後不良であり，PFS 中央値は3次治療を受けた患者では1～1.1年，6次治療を受けた患者では0.5年に低下し，OS 中央値はそれぞれ4.8～8.8年及び1.9年と報告されている[17,19,20]。さらに，Lymphoma Epidemiology of Outcomes cohort study に参加した米国の8つの施設で2レジメン以上の前治療（抗 CD20抗体［aCD20］及びアルキル化剤が含まれ，94%が2回の前治療を受けていた）を受けた後に全身療法を受けた R/R FL 患者の多施設観察コホートのリアルワールド解析では，PFS の中央値は約1.4年であった[21]。

2.5.1.1.2　FL の治療の現状と課題

国内外のガイドラインでは，FL の一次治療の方針は，病期によって分類されており，進行期（Stage III/IV）では aCD20（リツキシマブまたはオビヌツズマブ）併用化学療法やリツキシマブ単剤療法が推奨されており，aCD20を中心とした治療が標準療法である点は国内外のガイドラインで大きな違いはない[22,23]。また，奏効が得られた患者に対しては aCD20の維持療法が推奨されている。

R/R となった FL 患者に対しては国内外のガイドラインにおいて，カテゴリー1として強く推奨される治療法はないのが現状である[22,23]。また，国内のガイドラインでは再発 FL に対する治療選択肢が記載されているが，海外のガイドラインのように二次治療，三次治療といった形では分けられていない[22]。二次治療として海外のガイドラインに記載されている治療法と国内のガイドラインで示されている再発 FL に対する推奨療法に大きな違いはないが，海外のガイドラインではレナリドミド単剤療法が記載されている点が異なる。

海外のガイドラインでは，三次治療の選択肢として，タゼメトスタット，チサゲンレクルユーセル，アキシカブタゲン シロルユーセル，ザヌブルチニブ及びオビヌツズマブ併用療法及び本剤が記載されている[23]。この内，タゼメトスタット及びチサゲンレクルユーセルは，国内のガイドラインでも三次治療以降の治療選択肢として記載されている（タゼメトスタットは EZH2変異陽性 FL のみ）[22]。

タゼメトスタットは EZH2阻害剤であり，過去に2レジメン以上の前治療歴を有する患者99例を対象とした臨床試験で EZH2変異陽性 FL 患者45例の奏効割合（ORR）は69%，完全奏効割合（CRR）は13%であり，EZH2野生型 FL 患者54例の ORR は35%，CRR は4%であったと報告されている[24]。また，本邦においても，R/R EZH2陽性の NHL 患者を対象とした第 II 相臨床試験が実施されており，FL 患者17例の ORR は76.5%，CRR は35.3%と報告されている[25]。チサゲンレクルユーセル，アキシカブタゲン シロルユーセルはキメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）

療法であり，2レジメン以上の前治療歴を有する R/R FL の成人患者を対象としたチサゲンレクルユーセルの第 II 相臨床試験において有効性の主要解析対象となった94例の ORR は86.2%，CRR は69.1%であった[26)]。また，抗 CD20モノクローナル抗体とアルキル化剤の併用を含む2レジメン以上の前治療歴を有する R/R FL の成人患者を対象としたアキシカブタゲン シロルユーセルの第 II 相臨床試験において有効性の主要解析の対象となった86例の ORR は94%，CRR は79%であった[27)]。このように CAR-T 療法は R/R FL 患者に対する三次治療として有効性を示しているが，使用にあたっては，*ex vivo* での T 細胞操作及び CAR-T 製造（白血球アフェレーシスから製品輸注までの期間の中央値27日［範囲:19～250日］[28)]）に関連する待機期間により対象患者が制限される可能性がある。さらに，特殊な製造工程を必要とするため CAR-T 療法を実施できる医療機関が限られることから，アクセス可能な患者数も限定される。また，CAR-T 療法前にリンパ球枯渇化学療法が必要であることから，好中球減少症や発熱性好中球減少症などの過去に受けた化学療法に関連する毒性が増強する可能性がある[28)]。

2.5.1.1.1項に示したように，初回治療後に病勢進行した FL 患者では，PFS 及び DOR は次第に短くなり，その後の進行/再発のたびに難治性が増加すると報告されている。実際，海外のガイドラインでは三次治療としていくつかの治療選択肢が示されているものの，タゼメトスタットの CRR は満足できるものではない。CAR-T 療法であるチサゲンレクルユーセル，アキシカブタゲン シロルユーセルは良好な CRR が得られるものの，製品輸注までの期間や治療へのアクセス，安全性に懸念がある。

以上のことから，3L+ R/R FL 患者に対してより高い有効性と安全性を示す新たな治療選択肢に対する医療上の必要性は高い。

2.5.1.2　臨床開発計画

2.5.1.2.1　海外での臨床開発の経緯及び計画

本剤の悪性リンパ腫を対象とした海外での臨床開発は，2015年9月から B 細胞性 NHL 及び CLL を含む，CD20の発現が予想される R/R 造血器悪性腫瘍患者を対象に，本剤を単剤投与及びアテゾリズマブと併用投与する第 I/II 相，多施設共同，非盲検，用量漸増及び用量拡大試験である GO29781試験が実施された。用量漸増パートでは，Group A にて本剤2.8 mg までの固定用量を3週間ごとに IV 投与した際の忍容性，Group B にてサイクル1 Day 1, Day 8，Day 15及びそれ以降にそれぞれ本剤1.0，2.0，60.0 mg を3週間ごとに IV 投与した際の忍容性が確認された。用量拡大パートでは，3L+ R/R FL 患者を対象として本剤をサイクル1 Day 1, Day 8，Day 15，サイクル2 Day 1，サイクル3 Day 1以降にそれぞれ本剤1.0，2.0，60.0，60.0，30.0 mg を IV 投与した際の有効性と安全性が検討された。その結果，主要評価項目である CRR（独立評価機関［IRF］評価）はヒストリカルコントロールとして設定したコパンリシブの第 II 相臨床試験における3L+ R/R FL 患者の成績である CRR 14%[29)] を統計学的に有意に上回ることが検証された。本試験の結果に基づき，欧州では2021年9月10日に，米国では2022年4月29日に承認申請された。欧州では2022年6月3日に条件付き承認され，米国では2022年12月22日に迅速承認された。

2.5.1.2.2　国内での臨床開発の経緯及び計画

本剤の悪性リンパ腫を対象とした本邦での臨床開発は，2018年3月から日本人の R/R B 細胞性 NHL 患者を対象に本剤単剤投与及びレナリドミドとの併用投与の安全性，忍容性，PK，抗腫瘍効果，免疫原性を検討することを目的として第 I 相非盲検用量漸増試験（JO40295試験）を実施した。JO40295試験の用量漸増コホートであるコホート8でサイクル1 Day 1, Day 8，Day 15，サイクル2 Day 1，サイクル3 Day 1以降にそれぞれ本剤1.0，2.0，60.0，60.0，30.0 mg を IV 投与した際の忍容性が確認された。また，GO29781試験で3L+ R/R FL 患者に対する良好な有効性が認められたことから，JO40295試験に3L+ R/R FL 患者を対象としてサイクル1 Day 1, Day 8，Day 15，サイクル2 Day 1，サイクル3 Day 1以降にそれぞれ本剤1.0，2.0，60.0，60.0，30.0 mg

を IV 投与する拡大コホートを追加し，GO29781試験の結果と併せて承認申請することを計画した。20■年■月に実施した独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言（令和■年■月■日，医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外））を踏まえて JO40295試験の拡大コホートを実施した結果，本剤が日本人の3L+ R/R FL 患者に対しても海外と同様の有効性と安全性が期待できると判断したため，これらの臨床試験結果に基づき承認申請を行うこととした。

2.5.1.3　臨床データパッケージ

今回の承認申請に用いた臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1に示す。本承認申請は本剤単剤の IV 投与の申請であり，GO29781試験の Group A 及び B，JO40295試験のコホート1～8及び拡大コホートの結果に基づいた申請であることから，これらの Group 及びコホートのみを臨床データパッケージに含めた。なお，JO40295試験ではコホート9として本剤とレナリドミドとの併用コホート，本剤皮下（SC）投与を検討する2L+ FL SC コホート及び3L+ FL SC コホートが設定されており，GO29781試験には Group D（固定用量の本剤 SC 投与），Group E（step-up dosing による本剤 IV 投与とアテゾリズマブの併用），Group F（step-up dosing の本剤 SC 投与）が設定されているが，これらのコホート及び Group は臨床データパッケージには含めなかった。

JO40295試験の拡大コホート及び GO29781試験の B11 FL 第 II 相試験推奨用量（RP2D）コホートを本剤の有効性評価に用い，JO40295試験のコホート1～8及び拡大コホート，GO29781試験の Group A 及び B の結果を本剤の安全性評価及び PK 評価に用いた。

表 2.5.1.3-1　本申請に用いた臨床データパッケージ

地域	試験番号	相 (依頼者)	試験デザイン	対象	被験者数	用法・用量	主要評価項目	CTD 番号 <資料区分>
日本	JO40295	I (中外)	非盲検 用量漸増及び用量拡大	B 細胞性 NHL	コホート1～8[a] 23例 拡大コホート 19例	コホート1, 5, 6及び7[a] 本剤をサイクル1 Day 1/8/15 に 0.4/1.0/2.8 mg（コホート1），0.8/2.0/6.0 mg（コホート5），1.0/2.0/13.5 mg（コホート6），1.0/2.0/27.0 mg（コホート7）投与し，サイクル2以降は各サイクル Day 1にサイクル1 Day 15と同じ用量を3週間隔で IV 投与 コホート8及び拡大コホート[b] 本剤をサイクル1 Day 1/8/15に1.0/2.0/60.0 mg 投与し，サイクル2 Day 1に60.0 mg を投与する。サイクル3以降は各サイクル Day 1に30.0 mg を3週間隔で IV 投与	コホート1～8[a] 安全性，忍容性（MTD, DLT），PK 拡大コホート CRR	5.3.5.2-1 <評価>
海外	GO29781	I/II (Roche)	非盲検 用量漸増及び用量拡大	CD20陽性の R/R の造血器悪性腫瘍	Group A 33例 Group B 414例	Group A 本剤0.05～2.8 mg を3週間隔で IV 投与 Group B B1～B10：本剤をサイクル 1 Day 1/8/15 に 0.4/1.0/2.8 mg ～1.0/2.0/40.5 mg 投与した後，サイクル2以降はサイクル1 Day 15と同じ用量を3週間隔で IV 投与 B11：本剤をサイクル	安全性，忍容性（MTD, DLT），PK，CRR	5.3.5.2-2 5.3.5.2-3 <評価>

						1 Day 1/8/15 に 1.0/2.0/60.0 mg 投与し，サイクル2 Day 1に 60.0 mg を投与する。サイクル3以降は各サイクル Day 1に30.0 mg を3週間隔で IV 投与[c]		

MTD：最大耐用量，DLT：用量制限毒性

[a] コホート 2～4 は削除し，実施しなかった。最大でサイクル 17 まで投与した。

[b] コホート 8 では最大でサイクル 17 まで投与した。拡大コホートではサイクル 8 投与後に CR が得られた被験者は，投与を終了した。一方，病勢安定又は部分奏効が得られた被験者は，最大でサイクル 17 まで投与を継続することとした。

[c] サイクル 8 終了時に CR が得られた被験者は，投与を終了した。一方，病勢安定又は部分奏効が得られた被験者は，最大でサイクル 17 まで投与を継続することとした。

2.5.1.4　ICH-GCP 基準の遵守

本申請に用いた臨床試験は，すべてヘルシンキ宣言及び医薬品規制調和国際会議-医薬品の臨床試験の実施の基準（ICH-GCP 基準），並びに試験が実施される当該国の法律及び規制に従って実施された。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　使用した製剤

国内第 I 相試験である JO40295試験及び海外第 I/II 相試験である GO29781試験では，モスネツズマブの投与には F01製剤と F02製剤の2種類の製剤が使用され，いずれも IV 点滴投与した。F01製剤及び F02製剤は，それぞれ v0.1原薬及び v0.2原薬が使用された。使用した製剤の組成を表 2.5.2.1-1に記載した（3.2.P.2.2 Table P2.2-2及び Table P2.2-3を参照）。

なお，市販予定製剤は F02製剤である。

表 2.5.2.1-1　使用した製剤と組成

Component	Function	F01	F02
Dosage Form	NA	Liquid	Liquid
Mosunetuzumab	Active ingredient	[redacted]mg/mL	1 mg/mL
L-Histidine	[redacted]	[redacted]mM	[redacted] mM
Glacial Acetic Acid	[redacted]	___[a]	___[a]
Sucrose	[redacted]	[redacted]mM	[redacted] mM
Polysorbate 20	[redacted]	[redacted]mg/mL	[redacted] mg/mL
L-Methionine	[redacted]	—	[redacted]mM
pH	NA	5.8	5.8

[a] Amount required to reach pH 5.8.　NA：Not Applicable

モスネツズマブの投与経路は IV 点滴投与であるため，バイオアベイラビリティや食事の影響等を評価する試験は実施していない。

臨床試験では，モスネツズマブの投与には F01製剤と F02製剤の2種類の製剤が使用された。F01製剤及び F02製剤は，それぞれ v0.1原薬及び v0.2原薬が使用された。これらの原薬は *in vitro* 試験で comparability が示されており（3.2.S.2.6），非臨床試験では製剤間でカニクイザルの PK に統計的に有意な差はないことが示唆された（2.6.4.8.1）。以上のとおり，*in vitro* 試験及び非臨床試験で comparability が示されたため，臨床試験での評価は不要と考えた。さらに母集団薬物動態（PPK）モデルから，v0.1原薬と v0.2原薬のモスネツズマブの PK は類似していることが示された。

2.5.2.2 薬物濃度分析法

ヒト血清中のモスネツズマブ濃度の測定には，比色 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay（ELISA）法を用いた。また，ヒト血清中の抗モスネツズマブ抗体は，比色 ELISA によって検出した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

モスネツズマブの投与には，同投与量を等間隔で投与する non-fractionated dosing，及び Cycle 1（21日間）は7日に1回合計3回投与し Cycle 2以降は等間隔で投与する step-up dosing が用いられた。

本申請におけるモスネツズマブの PK の検討は，JO40295試験のコホート1～8及び拡大コホート（0.4/1.0/2.8～1.0/2.0/60/30 mg の step-up dosing 後に3週1回（Q3W）投与）並びに GO29781試験の Group A（1回0.05～2.8 mg を Q3W 投与）及び Group B（0.4/1.0/2.8～1.0/2.0/60/30 mg の step-up dosing 後に Q3W 投与）で得られた，モスネツズマブを IV 点滴投与した際の血清中モスネツズマブ濃度に基づいて行った。

モスネツズマブの PPK モデルの構築には，GO29781試験の439例（Group A の0.05～2.8 mg Q3W の投与を受けた32例並びに Group B の0.4/1.0/2.8～1.0/2.0/60 mg 及び1.0/2.0/60/30 mg の用法・用量で投与を受けた407例）の合計7,250点の血清中モスネツズマブ濃度データを用いた。

2.5.3.1 モスネツズマブの薬物動態

- GO29781 試験の Group A における non-compartmental analysis（NCA）により，モスネツズマブの血清中濃度は点滴静注終了時に最高濃度（C_{max}）に達した後，二相性の消失過程を示し，消失半減期（$t_{1/2}$）は約 3～10 日と推定された。PPK モデルシミュレーションにより，終末相半減期は，定常状態で 16.1 day と推定された。
- GO29781 試験においてモスネツズマブの PK は，検討した用量範囲（0.2～60 mg）で，用量比例性を示した。
- JO40295 試験と GO29781 試験の NCA による曝露量（AUC_{0-42}）の比較及び PPK モデル解析より，モスネツズマブの PK は体重の影響を受けるものの，明確な民族差（日本人 vs. 非日本人）はないと考えられた。
- PPK モデル解析の結果，モスネツズマブの PK は時間依存型のクリアランス（CL）を持つ 2-コンパートメントモデルで示された。CL は，initial baseline clearance（CL_{base}：1.08 L/day）から steady state clearance（CL_{ss}：0.584 L/day）に時間依存的に移行し，transition half-life（HL_{trans}）は 16.3 day であった。CL 値は典型的な免疫グロブリン G1（IgG1）の CL 範囲よりも高いことから，標的介在性薬物分布の影響の可能性が示唆された。中心コンパートメントの分布容積（V1）は 5.49 L，末梢コンパートメントの分布容積（V2）は 6.17 L であった。V1 は血漿の容量よりも大きいことから，モスネツズマブを IV 投与したとき，直ちに到達可能なターゲットへ結合している可能性が示唆された。
- PPK モデル解析の結果，モスネツズマブの PK について，用量調節が必要となるような臨床的に意義のある共変量は認められなかった。
  - 有意な共変量として，CL_{ss}，V1及び V2に対する体重，CL_{base} 及び V1に対するアルブミン，CL_{ss} 及び V1に対する性別，CL_{ss} に対する腫瘍径，並びに CL_{base} に対する aCD20濃度が特定された（いずれもベースライン時の値で検討した）。しかし，これらの共変量はいずれも，極端な値（共変量の分布の5及び95パーセンタイル値）と典型的な患者で比較して，モスネツズマブの曝露量（0～42日までの濃度-時間曲線下面積［AUC_{0-42}］）の変動は20%以下であった。

- GO29781 試験のデータに基づく PPK モデルを用いた曝露量比較により，体重（37.1～163 kg），年齢（19～96 歳），性別（男性 64.7%，女性 35.3%），人種（アジア人 vs.非アジア人）及び NHL 組織型（FL，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫等）はいずれも，臨床的に意義のある影響を及ぼさず，これらに基づくモスネツズマブの用量調節は不要であると考えられた。
- モスネツズマブは抗体製剤であるため，PK は腎機能障害又は肝機能障害による影響を受けないと予想される。PPK モデルを用いた曝露量比較によりこれは裏付けられた。
  – GO29781試験のデータに基づき，腎機能が正常な患者200例（45.6%），軽度の腎機能障害を有する患者178例（40.5%），中等度の腎機能障害を有する患者53例（12.1%）及び重度の腎機能障害を有する患者1例（0.23%）を対象に PPK モデルを用いて推定した曝露量を比較したところ，モスネツズマブの用量調節を要するような差はみられなかった。
  – GO29781試験のデータに基づき，正常な肝機能を有する患者384例（87.5%），軽度の肝機能障害を有する患者53例（12.1%）及び中等度の肝機能障害を有する患者2例（0.5%）を対象に PPK モデルを用いて推定した曝露量を比較したところ，モスネツズマブの用量調節を要するような差はみられなかった。
- 生理学的薬物速度論（PBPK）モデルに基づいたインターロイキン（IL）-6 及びチトクローム P450（CYP）3A 相互作用のシミュレーションから，モスネツズマブにおけるサイトカインを介した薬物間相互作用リスクは低いことが示された。したがって，CYP3A の基質である低分子薬とモスネツズマブを併用投与する場合，モスネツズマブの用量調節は不要であると考えられた。

2.5.3.2 曝露－反応関係

GO29781試験において，モスネツズマブの IV 投与を受けた3L+ R/R FL 患者159例の主治医評価による総合効果に基づき，有効性に関する曝露－反応（ER）関係を評価した。このうち7例は Group A で0.2～2.8 mg の用量範囲で投与を受け，152 例は Group B で0.4/1.0/2.8～1.0/2.0/60/30 mg の用量範囲で step-up dosing による投与を受けた。

また，GO29781試験で IV 投与を受けた439例の患者のデータに基づき，安全性に関する ER 関係を評価した。439例のうち，Group A の32例が0.05～2.8 mg の用量範囲で投与を受け，Group B の407例が0.4/1.0/2.8～1.0/2.0/60 mg 及び 1.0/2.0/60/30 mg の用量範囲で投与を受けた。

2.5.3.2.1 有効性に対する曝露－反応関係

- ER 解析の結果，臨床効果（CRR 及び ORR）はモスネツズマブの曝露量（$AUC_{0\text{-}42}$）の増加に伴って上昇し，プラトーに達することが示された。モデルにより推定された CRR 及び ORR の最大値はそれぞれ 68.6%及び 81.4%であった。
- ER 解析の結果，モスネツズマブの曝露量（$AUC_{0\text{-}42}$）が高いほど PFS 中央値が長い傾向がみられた。
- 完全奏効期間（DOCR）は 1.0/2.0/60/30 mg と 1.0/2.0/13.5 mg で同程度であった。ER 解析により，曝露量（$AUC_{0\text{-}42}$）の増加に伴い DOCR が延長する傾向が示された。DOR も DOCR と同様の傾向であった。

2.5.3.2.2 安全性に対する曝露－反応関係

- モスネツズマブを step-up dosing で投与した後のサイトカイン放出症候群（CRS）は主には低 Grade（Grade 2 以下）であり，発現時期は主に Cycle 1 であった。CRS の発現割合は Cycle 2 以降では低かった。
- Grade 2 以上の CRS 発現割合が最大受容体占有率（RO_{max}）の増加に伴いわずかに上昇しており，ER 解析は正の ER 関係を示した。用量群（non-fractionated dosing の Group A 及び step-up

dosing の Group B）ごとの ER 解析により，Group A の低用量コホート（0.05～2.8 mg）で観察された Grade 2 以上の CRS が，Group B では step-up dosing により緩和されたことが示された。

- CRS の ER 解析（Cycle 1 Day 1 の投与量，Day 8 の投与量及び Day 15 の投与量でサブグループ化）では，Cycle 1 の初回投与（Day 1）後，RO_{max} 値が高いほど Grade 2 以上の CRS の発現割合がわずかに上昇することが示された。しかし，その後の 2 回目投与（Day 8），3 回目投与（Day 15）では，比較的高い曝露量であるにも関わらず CRS リスクが初回投与（Day 1）と同程度又は低下する傾向が示唆された。このことから，step-up dosing によるアプローチが有効な CRS 緩和戦略であることが支持された。
- Step-up dosing による投与で申請予定用法・用量（1/2/60/30 mg）においては，急性の CRS リスクが緩和され，Grade 2 以上の CRS の発現割合が低くなる（12%未満）と予測される良好な安全性プロファイルが得られた。
- Step-up dosing による投与では，Grade 3 以上の好中球減少症，Grade 3 以上の感染症および寄生虫症，すべての Grade 3 以上の有害事象（AE）又はすべての Grade 1 以上の AE に対して，曝露量依存的な発現割合の上昇はみられなかった。さらに，曝露量依存的にこれらの AE 発現時期が早まるという傾向もみられなかった。

2.5.3.2.3 バイオマーカーに対する曝露－反応関係

- ER 解析の結果，インターフェロン γ（IFN-γ）の対数値のベースラインからの変化率（Log2-$IFN\text{-}\gamma_{,CFBL}$）は Cycle 1 Day 1 の投与（"1st Dose"）後に RO_{max} の増加に伴い上昇することが示された。しかし，Cycle 1 Day 15 の投与（"3rd Dose"）後の ER 関係は比較的フラットであった。この解析結果は，Step-up dosing により細胞からの急性サイトカイン放出が緩和された事実と合致する。Step-up dosing での 1 mg と 2 mg の投与が薬力学的に有効であり，CRS を緩和すると考えられた。

2.5.3.3 免疫原性

2020年12月4日の抗薬物抗体（ADA）データカットオフ日の時点で，GO29781試験においてモスネツズマブ単剤の IV 投与を受けた ADA 評価可能例418例に ADA は検出されなかった。また，2023年10月13日のデータカットオフ日の時点で，JO40295試験においてモスネツズマブ単剤の IV 投与を受けた ADA 評価可能例42例のうち1例に ADA が検出された。

モスネツズマブの作用機序には，CD3を介した T 細胞と CD20発現 B 細胞の結合が含まれており，これにより T 細胞が活性化され，T 細胞を介した CD20発現 B 細胞の殺細胞効果が得られる。したがって，モスネツズマブ投与により抗モスネツズマブ抗体の産生が抑制されると予想される。

2.5.4 有効性の概括評価

3L+ R/R FL 患者に対する本剤の有効性は，JO40295試験の拡大コホートの結果（2023年10月13日データカットオフ）及び GO29781試験の B11 FL RP2D コホートの結果（2021年8月27日データカットオフ）に基づき評価した。

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

2.5.4.1.1 JO40295試験

JO40295試験は，多施設共同非盲検用量漸増試験であり，R/R B 細胞性 NHL 患者を対象に本剤を単剤 IV 投与又はレナリドミドと併用 IV 投与した際の安全性，忍容性，PK，抗腫瘍効果，免疫原性の評価を行う。また，拡大コホートでは，3L+ R/R FL 患者を対象に本剤を単剤 IV 投与した際の有効性，安全性，PK，免疫原性の評価を行う。JO40295試験の概要を図 2.7.3.1.1.1-

1に示す。

拡大コホートには，国内から19例を登録することとした。

拡大コホートの用法・用量は，サイクル1では同一被験者内において徐々に用量を漸増していく step-up dosing を採用し，サイクル1 Day 1，Day 8，Day 15にそれぞれ本剤1.0，2.0，60.0 mg を IV 投与し，サイクル2 Day 1に本剤60.0 mg を IV 投与し，サイクル3 Day 1以降は21日間を1サイクルとして8サイクルまで本剤30.0 mg を IV 投与した。サイクル8投与後に CR が得られた被験者は，投与を終了した。一方，病勢安定又は部分奏効（PR）が得られた被験者は，最大でサイクル17まで投与を継続することとした。

拡大コホートの有効性解析対象集団は，試験に登録されたすべての被験者と定義した intent-to-treat 集団とした。

拡大コホートの主要評価項目及び副次評価項目は表 2.5.4.1.1-1に示す項目とした。有効性以外の評価項目として，免疫原性，安全性及び PK を副次評価項目として評価した。

表 2.5.4.1.1-1　有効性の評価項目（JO40295試験，拡大コホート）

主要／副次	項目名	定義	評価者	評価基準
主要評価項目	CRR	最良総合効果として CR が得られた被験者の割合	IRF	改訂版　悪性リンパ腫効果判定基準
副次評価項目	CRR	最良総合効果として CR が得られた被験者の割合	主治医	改訂版　悪性リンパ腫効果判定基準
	ORR	最良総合効果として奏効が得られた被験者の割合	IRF 主治医	改訂版　悪性リンパ腫効果判定基準
	DOR	CR 又は PR が最初に確認されてから，PD 又は死亡（原因を問わない）のうちいずれか早い方までのイベントまでの期間	IRF 主治医	改訂版　悪性リンパ腫効果判定基準
	DOCR	CR が最初に確認されてから，PD 又は死亡（原因を問わない）のうちいずれか早い方までのイベントまでの期間	IRF 主治医	改訂版　悪性リンパ腫効果判定基準
	PFS	治験使用薬投与開始から PD 又は死亡（原因を問わない）のうちいずれか早い方までのイベントまでの期間	IRF 主治医	改訂版　悪性リンパ腫効果判定基準
	OS	治験使用薬投与開始から死亡（原因を問わない）までの期間	－	－

主要評価項目である CRR（IRF 評価）について，Clopper-Pearson 法による正確な90%CI を推定した。データの欠測や評価がされていない患者は非 CR 例として取り扱った。GO29781試験と同様にコパンリシブ単剤の第 II 相臨床試験における3L+ R/R FL 患者の CRR 14%[29] を閾値 CRR として設定し，90%CI の下限値があらかじめ規定した閾値 CRR を上回った場合に，本試験で設定した「CRR が14%未満である」とする帰無仮説を棄却することとした。投与が継続している被験者全例で初回投与から6カ月後の腫瘍評価が確認できた時点で有効性に関する主要解析を実施することとした。なお，目標被験者数は片側有意水準5%のもとでの検出力が94.4%担保される被験者数とした。

JO40295試験の拡大コホートには3L+ R/R FL 患者19例が登録された。全例に治験使用薬が投与され，有効性解析対象集団として取り扱われた。拡大コホートの2023年10月13日カットオフ時点の観察期間中央値は，7.95カ月（範囲：0.1～17.1カ月）であった。

2.5.4.1.2　GO29781試験

GO29781試験は，B 細胞性 NHL 及び CLL を含む，CD20の発現が予想される R/R の造血器悪性腫瘍患者を対象に，本剤を単剤投与及びアテゾリズマブと併用投与する第 I/II 相，多施設共同，非盲検，用量漸増及び用量拡大試験である。GO29781試験の概要を図 2.7.3.1.1.2-1に示す。

B11 FL RP2D コホートには7カ国40施設から約80例を登録することとした。

B11 FL RP2D コホートの用法・用量は，サイクル1では同一被験者内において徐々に用量を漸増していく step-up dosing を採用し，サイクル1 Day 1, Day 8，Day 15にそれぞれ本剤1.0，2.0, 60.0 mg を IV 投与し，サイクル2 Day 1に本剤60.0 mg を IV 投与し，サイクル3 Day 1以降は21日間を1サイクルとして8サイクルまで本剤30.0 mg を IV 投与した。サイクル8終了時に CR が得られた被験者は，投与を終了した。一方，病勢安定又は PR が得られた被験者は，最大でサイクル17まで投与を継続することとした。

B11 FL RP2D コホートの有効性解析対象集団は，試験に登録されたすべての被験者と定義した。

B11 FL RP2D コホートの主要評価項目及び副次評価項目は表 2.5.4.1.2-1に示す項目とした。有効性以外の評価項目として，安全性，PK 及び患者報告アウトカム（PRO）を副次評価項目として評価した。

表 2.5.4.1.2-1　有効性の評価項目（GO29781試験）

主要／副次	項目名	定義	評価者	評価基準
主要評価項目	CRR	最良総合効果として CR が得られた被験者の割合	IRF	改訂版　悪性リンパ腫効果判定基準
副次評価項目	CRR	最良総合効果として CR が得られた被験者の割合	主治医	改訂版　悪性リンパ腫効果判定基準
	ORR	最良総合効果として CR 又は PR が得られた被験者の割合	IRF 主治医	改訂版　悪性リンパ腫効果判定基準
	DOR	CR 又は PR が最初に確認されてから，PD 又は死亡（原因を問わない）のうちいずれか早い方までの期間	IRF 主治医	改訂版　悪性リンパ腫効果判定基準
	DOCR	CR が最初に確認されてから，PD 又は死亡（原因を問わない）のうちいずれか早い方までの期間	IRF 主治医	改訂版　悪性リンパ腫効果判定基準
	PFS	治験使用薬投与開始から PD 又は死亡（原因を問わない）のうちいずれか早い方までの期間	IRF 主治医	改訂版　悪性リンパ腫効果判定基準
	OS	治験使用薬投与開始から死亡（原因を問わない）までの期間	―	―

本試験の主要 Estimand フレームワークは2.7.3.1.1.2項に示した。

コパンリシブ単剤の第 II 相臨床試験における3L+ R/R FL 患者の CRR 14%[29] をヒストリカルコントロールの成績として取り扱い，閾値 CRR を14%と設定した。閾値 CRR を14%，期待 CRR を28%と設定すると，被験者数80例の場合，両側有意水準5%のもとで検出力は83%となる。

GO29781試験の B11 FL RP2D コホートには3L+ R/R FL 患者90例が登録された。全例に治験薬が投与され，有効性解析対象集団として取り扱われた。B11 FL RP2D コホートの2021年8月27

日カットオフ時点の観察期間中央値は，18.3カ月（範囲：2.0～27.5）であった。

2.5.4.2　試験対象集団

2.5.4.2.1　人口統計学的特性

JO40295試験の拡大コホート及びGO29781試験のB11 FL RP2Dコホートの人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.1-1に示す。

JO40295試験の拡大コホートでは，男性と女性の割合は大きく変わらず（男性47.4%，女性52.6%），年齢の中央値は72.0歳（範囲：58～80歳），Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が0の被験者の割合が多かった（89.5%）。

GO29781試験のB11 FL RP2Dコホートの被験者の年齢の中央値は60.0歳であり，65歳を超える被験者の割合は低かった（31.1%）。性別では男性が多く（61.1%），人種は白人が多く（82.2%），ECOG PSは0が多かった（58.9%）。

両試験の人口統計学的特性を比較すると，JO40295試験の拡大コホートでは全例がアジア人である一方，B11 FL RP2Dコホートのアジア人の割合は8.9%と低く，大部分が白人（82.2%）であった。また，JO40295試験の拡大コホートでは男性の割合が47.4%とGO29781試験のB11 FL RP2Dコホート（61.1%）と比較して割合がやや低く，ECOG PSが0の割合が89.5%とGO29781試験のB11 FL RP2Dコホート（58.9%）と比較して高かった。また，JO40295試験の拡大コホートの年齢中央値は72.0歳とGO29781試験のB11 FL RP2Dコホート（60.0歳）と比較して高い傾向が認められた。

2.5.4.2.2　ベースライン時の疾患特性

JO40295試験の拡大コホート及びGO29781試験のB11 FL RP2Dコホートのベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3.1.1-2に示す。

JO40295試験の拡大コホートでは，初回診断から治療開始までの期間の中央値は86.3カ月（範囲：36.1～154.7カ月）であった。Ann Arbor StageはIV（57.9%）が最も多かった。ベースライン時にFLIPIのリスク因子を有していた被験者の割合は，3～5個（high）が63.2%，2個（intermediate）が21.1%，0又は1個（low）が15.8%であった。

GO29781試験のB11 FL RP2Dコホートの初回診断から治療開始までの期間の中央値は82.2カ月（範囲：11～292カ月），Ann Arbor StageはStage IVが最も多く（48.9%），FLIPIはhighが最も多かった（44.4%）。

両試験のベースライン時の疾患特性を比較すると，JO40295試験の拡大コホートとGO29781試験のB11 FL RP2Dコホートでは初回診断から治療開始までの期間の中央値は概ね同様であったが，Ann Arbor Stage IVの割合が57.9%及び48.9%，FLIPIがhighの割合が63.2%及び44.4%とJO40295試験の拡大コホートで病期が進行した被験者及び予後不良因子を有する被験者の割合がやや多い傾向が認められた。

2.5.4.2.3　前治療歴

JO40295試験の拡大コホート及びGO29781試験のB11 FL RP2Dコホートの前治療歴の概要を表 2.7.3.3.1.1-3に示す。

JO40295試験の拡大コホートのリンパ腫に対する前治療レジメン数の中央値は3.0（範囲：2～5）であり，全例（100%）が2レジメン以上の前治療を受けていた。すべての被験者にaCD20及びアルキル化剤の前治療歴があった。CAR-T療法を受けた被験者は1例（5.3%）のみであった。直近のリンパ腫治療に対して治療抵抗性であった被験者は約半数であった（47.4%）。POD24被験者は5例（26.3%）であった。

GO29781試験のB11 FL RP2Dコホートのリンパ腫に対する前治療レジメン数の中央値は3.0（範囲：2～10）であり，全例（100%）が2レジメン以上の前治療を受けていた。すべての被

験者に aCD20及びアルキル化剤の前治療歴があった。auto-SCT を受けた被験者は19例（21.1%），CAR-T 療法を受けた被験者は3例（3.3%），PI3K 阻害剤による治療法を受けた被験者は17例（18.9%）であった。B11 FL RP2D コホートの大部分（86.7%）はいずれかの前治療に対して治療抵抗性であり，ほとんど（68.9%）は直近のリンパ腫治療に対しても治療抵抗性であった。53.3%の被験者は aCD20及びアルキル化剤に対して二重に治療抵抗性であった。POD24被験者は47例（52.2%）であった。

2.5.4.3　CRR

1)　JO40295 試験

拡大コホートの CRR の要約を表 2.5.4.3-1に示す。

拡大コホートの主要評価項目である CRR（IRF 評価）は68.4%（90%CI：47.0, 85.3）であった。CRR の90%CI の下限値は，コパンリシブの第 II 相臨床試験における3L+ R/R FL 患者の成績をもとに設定された閾値 CRR（14%）を上回り，少なくとも14%以上の CRR であることが検証された。なお，拡大コホートの CRR（主治医評価）は63.2%（90%CI：41.8, 81.2）であった。IRF 評価と主治医評価は概ね同様の結果であった。また，ベースライン時の PS が1の集団では CR を達成した被験者はいなかったが，ベースライン時の PS が1の被験者は2例のみであり，部分集団を構成する被験者数が少なかったため明確な差を検討することは困難であった（2.7.3.3.3項）。

表 2.5.4.3-1　CRR の要約（JO40295試験，拡大コホート）

Group/cohort No. of patients	拡大コホート N=19	
用量	1.0/2.0/60.0/30.0 mg	
評価者	主治医	IRF
CR, n (%), (90%CI)[a] (95%CI)[a]	12 (63.2) (41.8, 81.2) (38.4, 83.7)	13 (68.4) (47.0, 85.3) (43.4, 87.4)

[a] Clopper-Pearson 法により算出

［5.3.5.2-1 rspt01orr1_itt_all_iv，rspt01orr2_itt_exp を改変］

2)　GO29781 試験

B11 FL RP2D コホートの CRR の要約を表 2.5.4.3-2に示す。

B11 FL RP2D コホートにおける主要評価項目である CRR（IRF 評価）は60.0%（95%CI：49.1, 70.2），CRR（主治医評価）は60.0%（95%CI：49.1，70.2）であった。

なお，2021年3月15日にデータカットオフした B11 FL RP2D コホートの CRR（IRF 評価）（57.8%［95%CI：46.9，68.1］［5.3.5.2-2 Table 17］）と3L+ R/R FL 患者集団におけるヒストリカルコントロールの CRR 14%との比較を統計学的に検定したところ，正確な二項検定に基づく両側 P 値は< 0.0001と事前に規定した有意水準0.05を下回り，ヒストリカルコントロールと比較して統計学的に有意に CRR が高かった。

また，人口統計学的特性（性別，年齢区分，人種/民族，ECOG PS），ベースライン時の疾患特性（巨大病変），前治療（全身療法による前治療回数及び前治療に対する難治性の有無）及び予後因子（FLIPI の危険因子）で定義した部分集団間で一貫した治療効果が示された（2.7.3.3.3項）。

表 2.5.4.3-2　CRR の要約（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，2021年8月27日データカットオフ）

Group/cohort No. of patients	B11 FL RP2D N=90	
用量	1.0/2.0/60.0/30.0 mg	
評価者	主治医	IRF
CR (± PET), n (%), (95%CI)[a]	54 (60.0) (49.1, 70.2)	54 (60.0) (49.1, 70.2)
CRR が14%と同値ではない両側 P 値 [b]	―	< 0.0001

[a] Clopper-Pearson 法により 95%CI を算出

[b] 2021 年 3 月 15 日にデータカットオフした CRR（IRF 評価）に基づく結果

［5.3.5.2-2 t_ef_hyp_INIT_IRF_3LFL_B11EXP_IT_15MAR2021_29781，5.3.5.2-3 t_ef_rsp_INV_INIT_3LFL_GRPBC_IT_27AUG2021_29781，t_ef_rsp_IRF_INIT_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781 を改変］

2.5.4.4　ORR

1)　JO40295 試験

拡大コホートの ORR の要約を表 2.7.3.3.2.2-1に示す。

拡大コホートの ORR（IRF 評価）は78.9%（95%CI：54.4, 93.9），ORR（主治医評価）は84.2%（95%CI：60.4, 96.6）であった。

また，拡大コホートの腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率に係るウォーターフォールプロットを図 2.5.4.4-1に，腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの変化率の推移に関するスパイダープロットを図 2.5.4.4-2に示す。なお，ウォーターフォールプロット及びスパイダープロットについて，ベースライン評価後に効果判定が行われておらず，有効性の解析において「欠測又は未実施」とした2例は集計から除外した。

図 2.5.4.4-1　腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率に係るウォーターフォールプロット（JO40295試験，拡大コホート，IRF 評価）

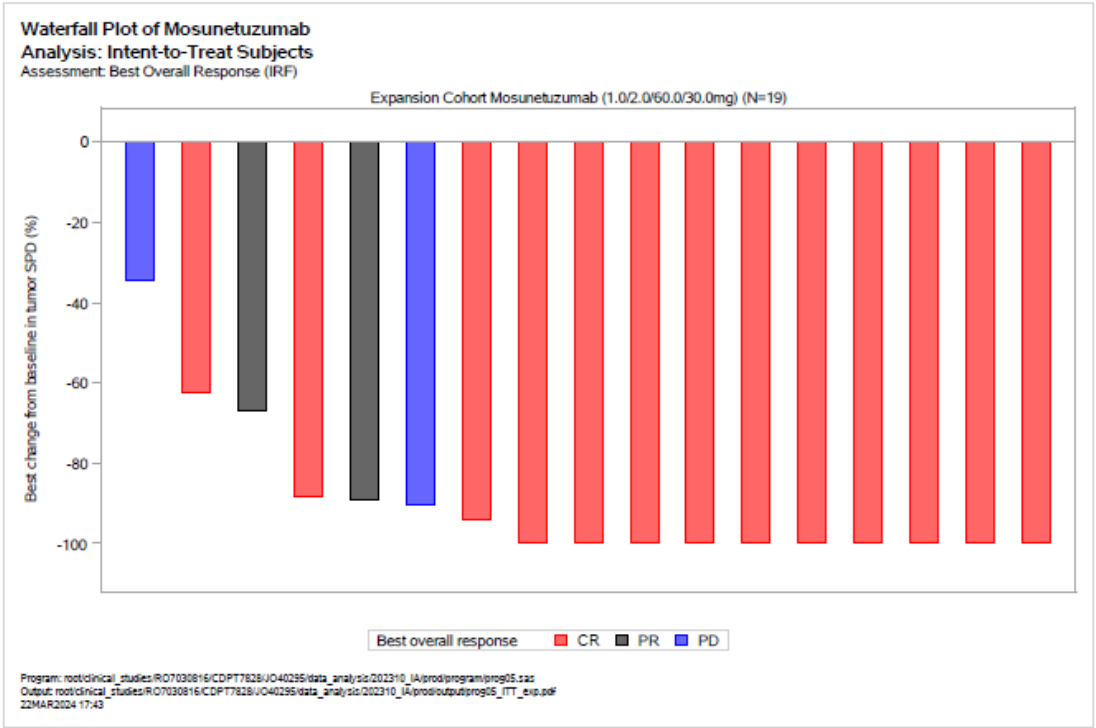
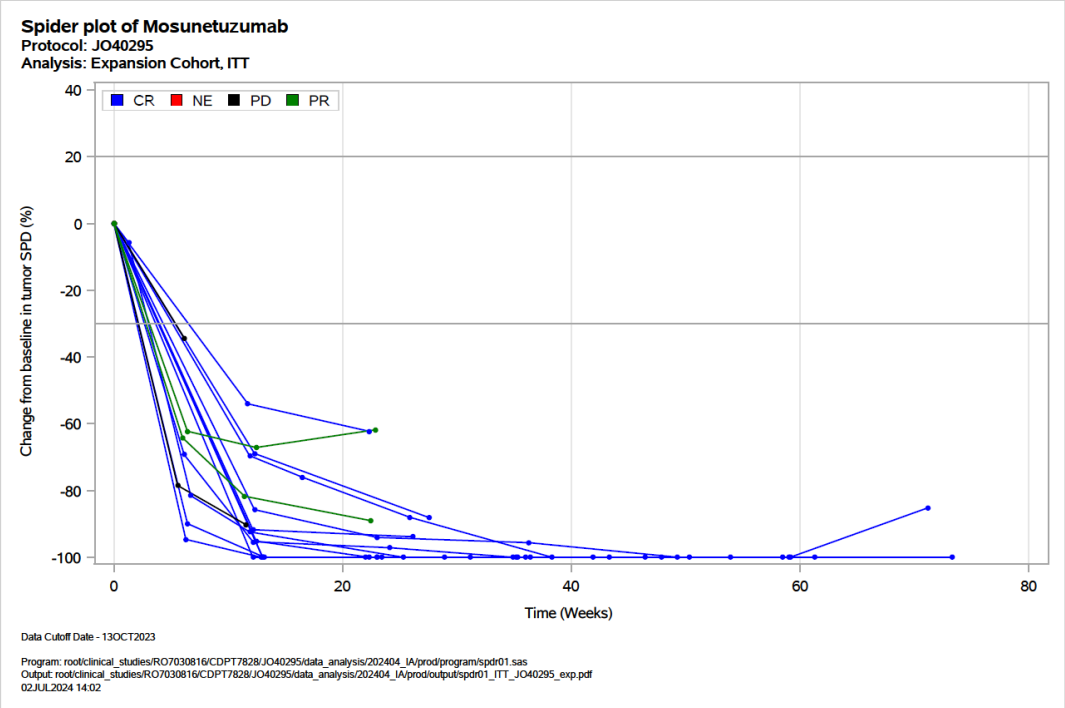


図 2.5.4.4-2　腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの変化率の推移に関するスパイダープロット（JO40295試験，拡大コホート，IRF 評価）



2)　GO29781 試験

B11 FL RP2D コホートの ORR の要約を表 2.7.3.3.2.2-2に示す。

B11 FL RP2D コホートにおける ORR（IRF 評価）は80.0%（95%CI：70.3，87.7），ORR（主治医評価）は77.8%（95%CI：67.8，85.9）であった。

また，B11 FL RP2D コホートの腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率に係るウォーターフォールプロットを図 2.5.4.4-3に，腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの変化率の推移に関するスパイダープロットを図 2.5.4.4-4に示す。なお，ウォーターフォールプロット及びスパイダープロットについて，ベースライン評価後に効果判定が行われておらず，有効性の解析において「欠測又は未実施」とした2例は集計から除外した。

図 2.5.4.4-3　腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率に係るウォーターフォールプロット（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，IRF 評価）

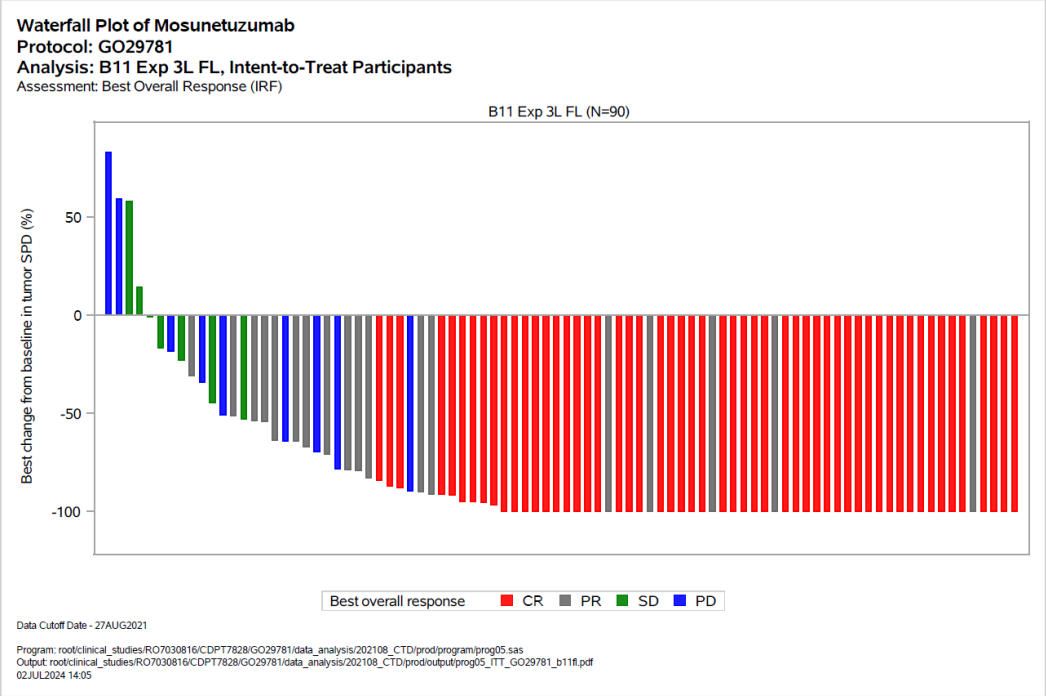
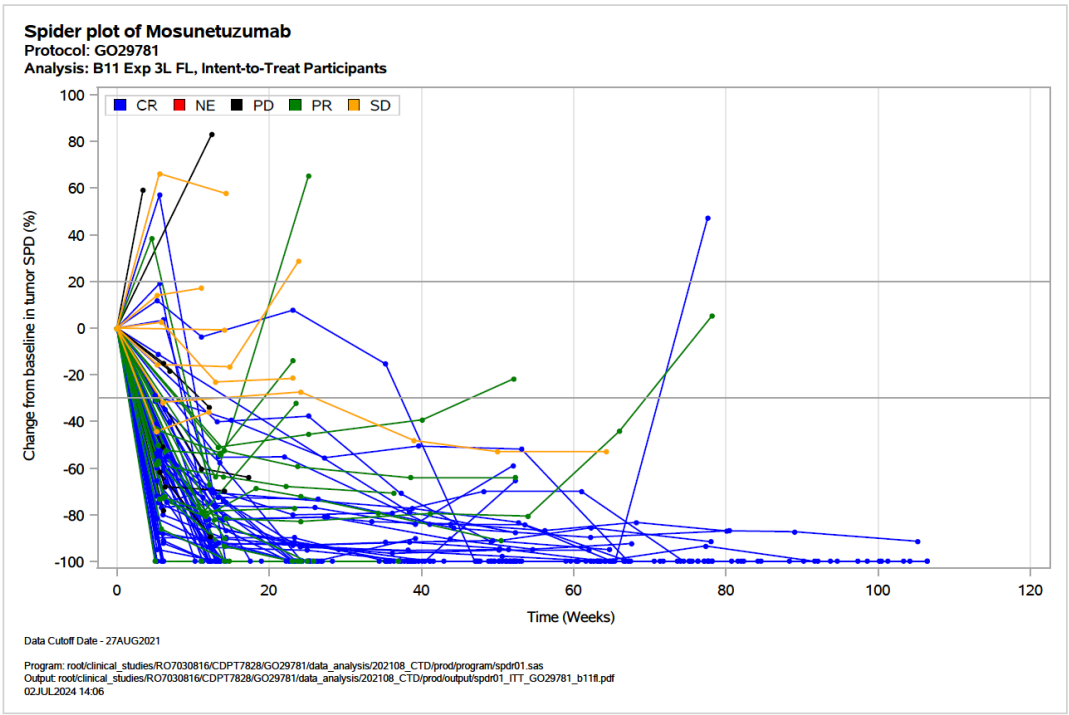


図 2.5.4.4-4　腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの変化率の推移に関するスパイダープロット（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，IRF 評価）



2.5.4.5 DOCR

1) JO40295 試験

拡大コホートの DOCR の要約を表 2.7.3.3.2.3-1に，DOCR（IRF 評価）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.3-1に示す。

拡大コホートの DOCR（IRF 評価）中央値は13.6カ月（95%CI：推定不能［NE］, NE），DOCR（主治医評価）中央値は13.6カ月（95%CI：13.6, NE）であった。6カ月時点の無イベント割合は IRF 評価及び主治医評価でそれぞれ90.9%（95%CI：50.8, 98.7）及び90.9%（95%CI：50.8, 98.7）であった。

2) GO29781 試験

B11 FL RP2D コホートの DOCR の要約を表 2.7.3.3.2.3-2に，DOCR（IRF 評価）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.3-2に示す。

B11 FL RP2D コホートにおける DOCR（IRF 評価）中央値は NE，DOCR（主治医評価）中央値は NE であった。12カ月時点及び18カ月時点の無イベント割合は IRF 評価でそれぞれ71.4%（95%CI：57.9，84.9）及び63.7%（95%CI：48.0，79.4），主治医評価でそれぞれ80.4%（95%CI：68.8，92.0）及び66.6%（95%CI：45.5，87.8）であった。

2.5.4.6 DOR

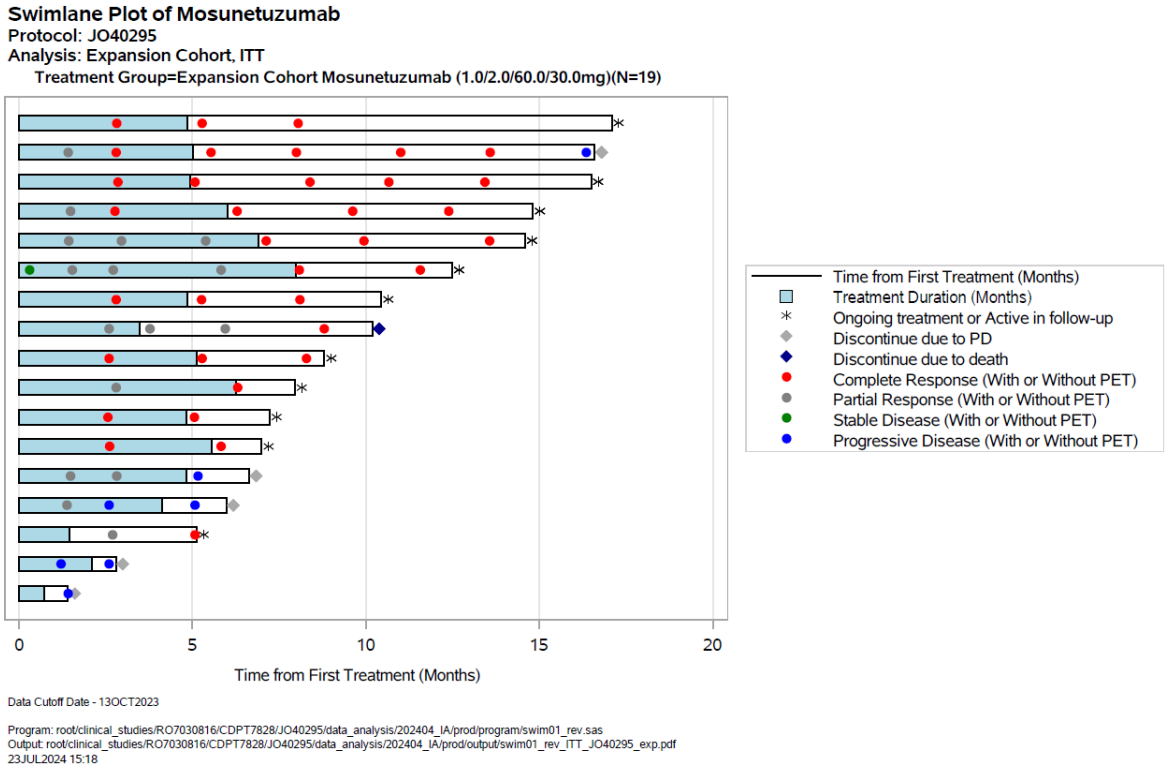
1) JO40295 試験

拡大コホートの DOR の要約を表 2.7.3.3.2.4-1に，DOR（IRF 評価）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.4-1に示す。

拡大コホートの DOR（IRF 評価）中央値は15.0カ月（95%CI：3.7, 15.0），DOR（主治医評価）中央値は15.0カ月（95%CI：3.4, NE）であった。6カ月時点の無イベント割合は IRF 評価及び主治医評価でそれぞれ84.0%（95%CI：48.7, 95.9）及び78.7%（95%CI：47.0, 92.7）であった。

また，拡大コホートの本剤投与継続期間，有効性の効果判定及び奏効持続期間等の関係がわかるスイマープロットを図 2.5.4.6-1に示す。なお，スイマープロットについて，ベースライン評価後に効果判定が行われておらず，有効性の解析において「欠測又は未実施」とした2例は集計から除外した。

図 2.5.4.6-1　本剤の投与継続期間，有効性の効果判定及び奏効持続期間等が分かるスイマープロット（JO40295試験，拡大コホート，IRF 評価）



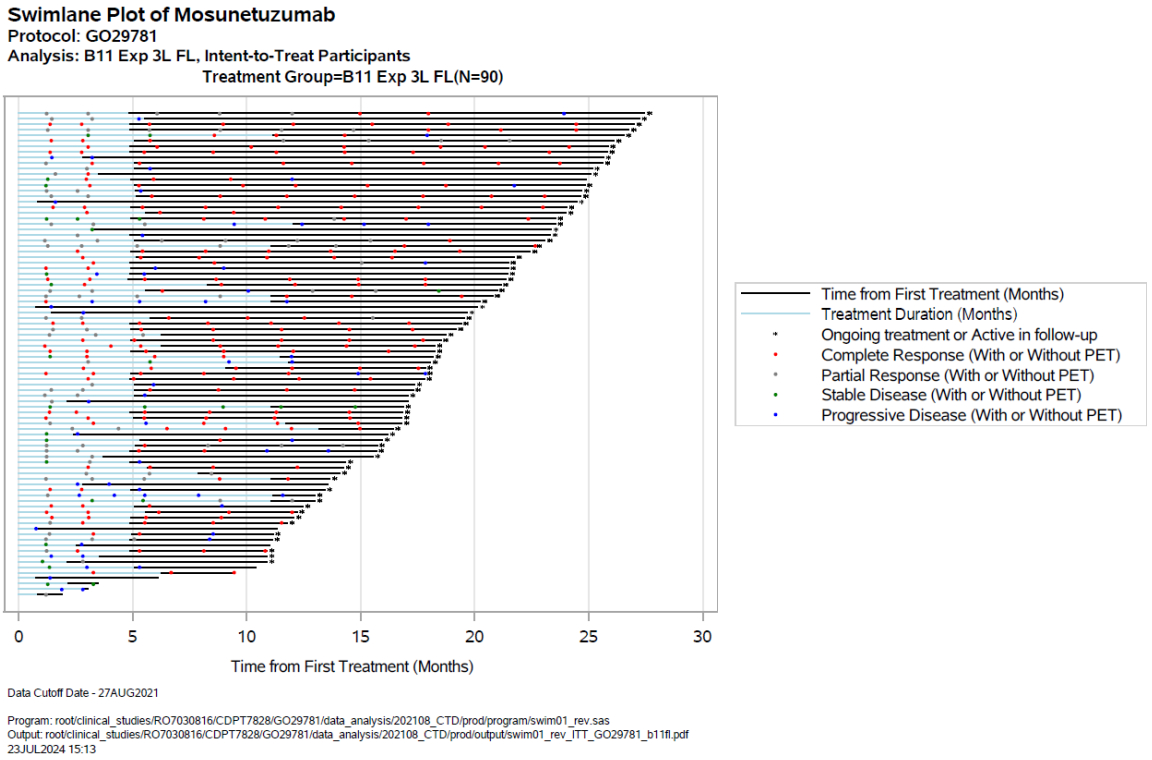
2)　GO29781 試験

B11 FL RP2D コホートの DOR の要約を表 2.7.3.3.2.4-2に，DOR（IRF 評価）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.4-2に示す。

B11 FL RP2D コホートにおける DOR（IRF 評価）中央値は22.8カ月（95%CI：9.7，NE），DOR（主治医評価）中央値は22.8カ月（95%CI：18.7，NE）であった。12カ月時点及び18カ月時点の無イベント割合は IRF 評価でそれぞれ61.8%（95%CI：50.0，73.7）及び56.9%（95%CI：44.1，69.6），主治医評価でそれぞれ64.8%（95%CI：53.1，76.5）及び62.5%（95%CI：50.4，74.7）であった。

また，B11 FL RP2D コホートの本剤投与継続期間，有効性の効果判定及び奏効持続期間等の関係がわかるスイマープロットを図 2.5.4.6-2に示す。なお，スイマープロットについて，ベースライン評価後に効果判定が行われておらず，有効性の解析において「欠測又は未実施」とした2例は集計から除外した。

図 2.5.4.6-2　本剤の投与継続期間，有効性の効果判定及び奏効持続期間等が分かるスイマープロット（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，IRF 評価）



2.5.4.7　CR 例の DOR

1)　JO40295 試験

解析は実施していない。

2)　GO29781 試験

B11 FL RP2D コホートの CR 例の DOR の要約を表 2.7.3.3.2.5-1に，CR 例の DOR（IRF 評価）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.5-1に示す。

B11 FL RP2D コホートにおける CR 例の DOR（IRF 評価）中央値は22.8カ月（95%CI：18.7，NE），DOR（主治医評価）中央値は22.8カ月（95%CI：19.9，NE）であった。12カ月時点及び18カ月時点の無イベント割合は IRF 評価でそれぞれ76.4%（95%CI：64.6，88.1）及び70.2%（95%CI：56.7，83.8），主治医評価でそれぞれ84.3%（95%CI：74.3，94.3）及び81.3%（95%CI：70.0，92.5）であった。

2.5.4.8　PFS

1)　JO40295 試験

拡大コホートの PFS の要約を表 2.7.3.3.2.6-1に，PFS（IRF 評価）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.6-1に示す。

拡大コホートの PFS（IRF 評価）中央値は16.4カ月（95%CI：5.2, 16.4），PFS（主治医評価）中央値は16.4カ月（95%CI：4.8, NE）であった。6カ月時点の無イベント割合は IRF 評価及び主治医評価でそれぞれ76.0%（95%CI：48.0, 90.3）及び76.5%（95%CI：48.8, 90.5）であった。

2)　GO29781 試験

B11 FL RP2D コホートの PFS の要約を表 2.7.3.3.2.6-2に，PFS（IRF 評価）の Kaplan-Meier 曲

線を図 2.7.3.3.2.6-2に示す。

B11 FL RP2D コホートにおける PFS（IRF 評価）中央値は17.9カ月（95%CI：10.1, NE），PFS（主治医評価）中央値は21.1カ月（95%CI：11.8, NE）であった。12カ月時点の無イベント割合は IRF 評価，主治医評価でそれぞれ57.7%（95%CI：46.9，68.4）及び57.6%（95%CI：46.8，68.4）であった。

2.5.4.9 OS

1) JO40295 試験

拡大コホートの OS の要約を表 2.7.3.3.2.7-1に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.7-1に示す。

データカットオフ時点で拡大コホートの OS 中央値は未達であった（95%CI：10.2, NE）。6カ月時点の無イベント割合は100.0%（95%CI：100.0, 100.0）であった。

2) GO29781 試験

B11 FL RP2D コホートの OS の要約を表 2.7.3.3.2.7-2に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.7-2に示す。

B11 FL RP2D コホートにおける OS 中央値は未達であった。12カ月時点の無イベント割合は93.0%（95%CI：87.6，98.4）であった。

2.5.4.10 PRO

1) JO40295 試験

PRO は評価しなかった。

2) GO29781 試験

GO29781試験では，健康関連の生活の質（HRQoL）を，European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC QLQ-C30） v3.0質問票及び Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma （FACT-Lym）の15項目サブスケールを用いて評価した。健康状態は EuroQol 5 Dimension-5 Level（EQ-5D-5L）質問票を用いて評価した。

EORTC QLQ-C30質問票の PRO 解析は，R/R NHL 患者の HRQoL の状態を理解する上で最も重要であると考えられた身体機能ドメイン（質問1～5から構成される）及び疲労症状ドメイン（質問10，12及び18から構成される）を用いて実施した。

転帰を解析した関連する質問票の1つ以上の質問に回答した被験者を遵守例とみなした。

規定来院日別の PRO 解析では，全被験者が本剤の投与を受けるサイクル8までを中心に解析することとした。

全体として，B11 FL RP2D コホートでは，規定評価来院時において収集された3つの質問票について高い遵守率（75%以上）が一貫して認められた。

a. ベースラインからの変化

B11 FL RP2D コホートの評価可能例を対象とした EORTC QLQ-C30質問票による身体機能及び疲労スコアのベースライン時の平均値（標準偏差［SD］）はそれぞれ83.5（20.7）及び30.4（24.9）であり，身体機能は正常であるが，疲労レベルがわずかに上昇していることが示された （ 5.3.5.2-3 t_qs_cb_EORTC_PHY_INIT_GRPBPRO_POPPHY_27AUG2021_29781 ， t_qs_cb_EORTC_FAT_INIT_GRPBPRO_POPFAT_27AUG2021_29781）。ベースライン後のほとんどの評価において，本剤の投与を継続した被験者はベースライン時のスコアを維持していた。

B11 FL RP2D コホートにおける FACT-Lym サブスケールスコアのベースライン平均値（SD）は47.6（8.5）であり，ベースライン時のリンパ腫に特異的な症状又は懸念の負荷が示唆された（5.3.5.2-3 t_qs_cb_FACT_INIT_GRPBPRO_POPFAC_27AUG2021_29781）。ほぼすべての評価時点において，本剤の投与を継続した被験者のベースライン時のスコアを維持していた。

EQ-5D-5L の効用値において各項目に対するベースライン時の平均値（SD）（1.2 ［0.7］ ～ 1.9［0.9］の範囲）及び視覚アナログスコアのベースライン時の平均値（73.7［20.2］）は，ベースライン時の健康状態における障害の程度が低かったことを反映していた（5.3.5.2-3 t_qs_cb_EQUTI_INIT_GRPBPRO_POPEQ_27AUG2021_29781 ，t_qs_cb_EQVAS_INIT_GRPBPRO_POPVS_27AUG2021_29781）。ベースライン後のほとんどの評価時点において，本剤の投与を継続した被験者は，index utility スコア及び視覚アナログスコアのベースラインスコアが維持された。

b.　奏効例の解析

EORTC QLQ-C30質問票で投与期間中に身体機能スコアに臨床的に意味のある改善（ベースラインと比較して10ポイント以上増加）が認められた被験者の割合は，B11 FL RP2D コホートではサイクル4で最も高く，15.8%であった（5.3.5.2-3 t_qs_cb_freq_EORTC_PHY_PT10IN_INIT_GRPBPRO_POPPHY_27AUG2021_29781）。

また，投与期間中に疲労スコアに臨床的に意味のある改善（ベースラインから10ポイント以上の減少）が認められた被験者の割合は，サイクル6で最も高く，37.9%であった（5.3.5.2-3 t_qs_cb_freq_EORTC_FAT_PT10IN_INIT_GRPBPRO_POPFAT_27AUG2021_29781）。サイクル2，4及び8における改善が認められた被験者の割合は，それぞれ23.2%，32.9%及び32.8%であった。

FACT-Lym サブスケールで投与期間中にリンパ腫症状に臨床的に意味のある改善（ベースラインから3ポイント以上増加）が認められた B11 FL RP2D コホートの被験者の割合が最も高かったのはサイクル4であり，44.0%であった（5.3.5.2-3 t_qs_cb_freq_FACT_PT3IOTHN_INIT_GRPBPRO_POPFAC_27AUG2021_29781）。サイクル2，6及び8における改善が認められた被験者の割合は，それぞれ28.4%，40.9%及び40.6%であった。

c.　悪化までの期間

データカットオフ日時点で，B11 FL RP2D コホートの36/90例（40.4%）に EORTC QLQ-C30 身体機能スコアに臨床的に意味のあるベースラインからの悪化（ベースラインから10ポイント以上の減少）が認められた（5.3.5.2-3 t_qs_tte_EORTC_PHY_PT10D_INIT_GRPBPRO_IT_27AUG2021_29781）。悪化までの期間の中央値は7.7カ月（95%CI：5.6，NE）であった。

データカットオフ日時点で，B11 FL RP2D コホートの57/90例（64.0%）に EORTC QLQ-C30 疲労スコアに臨床的に意味のあるベースラインからの悪化（ベースラインから10ポイント以上の増加）が認められた（5.3.5.2-3 t_qs_tte_EORTC_FAT_PT10D_INIT_GRPBPRO_IT_27AUG2021_29781）。悪化までの期間の中央値は1.0カ月（95%CI：0.8，4.9）であった。

データカットオフ日時点で，B11 FL RP2D コホートの38/90例（42.7%）に FACT-Lym サブスケールスコアに臨床的に意味のあるベースラインからの悪化（ベースラインから3ポイント以上減少）が認められた（5.3.5.2-3 t_qs_tte_FACT_PT3D_INIT_GRPBPRO_IT_27AUG2021_29781）。悪化までの期間の中央値は6.7カ月（95%CI：4.2，NE）であった。

2.5.4.11　有効性成績のまとめ

GO29781試験の B11 FL RP2D コホートの結果から，3L+ R/R FL 患者に対し，本剤が有効性を示すことが明らかになった。

主要評価項目である CRR（IRF 評価）は，60.0%（95%CI：49.1，70.2）であり，コパンリシブの第 II 相臨床試験成績をもとに設定したヒストリカルコントロールである14%と比較し，統

計学的に有意に CRR を改善することが示された（正確な二項検定に基づく両側 P 値：＜0.0001）。

JO40295試験の拡大コホートは，GO29781試験の B11 FL RP2D コホートと同様の3L+ R/R FL 患者集団を対象に実施することとし，2.5.4.2項に記載したように実際に登録された被験者の背景は両試験で明確な差はないと考えられた。

JO40295試験の主要評価項目である CRR（IRF 評価）は，68.4%（90%CI：47.0, 85.3）であり，90%CI の下限値は事前に設定した閾値 CRR（14%）を上回ったことから，日本人の3L+ R/R FL 患者に対する本剤の臨床的有効性が示された。

2.5.5　安全性の概括評価

3L+ R/R FL 患者に対する本剤の安全性は，JO40295試験のコホート1～8及び拡大コホートの結果（2023年10月13日データカットオフ）及び GO29781試験の Group A 及び B の結果（2021年8月27日データカットオフ）に基づき評価した。

2.5.5.1　安全性の結果の概要

1)　JO40295 試験

JO40295試験の安全性の概要を表 2.5.5.1-1に示す。

有害事象は，39/42例（92.9%）に405件認められた。Grade 3～4の有害事象は32/42例（76.2%）に認められた。治験期間中に死亡した被験者は2/42例（4.8%）であり，いずれも拡大コホートの被験者であった。死亡に至った有害事象は1/42例（2.4%）に認められた。重篤な有害事象は12/42例（28.6%）に認められた。治験使用薬の投与中止に至った有害事象は6/42例（14.3%）に認められた。治験使用薬の用量変更又は休薬に至った有害事象は14/42例（33.3%）に認められた。

表 2.5.5.1-1　安全性の概要（JO40295試験）

	コホート1～8及び拡大コホート N=42	拡大コホート N=19
少なくとも 1 件の有害事象	39 (92.9%)	18 (94.7%)
有害事象の件数	405	197
全死亡例 [a]	2 (4.8%)	2 (10.5%)
有害事象による投与中止	1 (2.4%)	1 (5.3%)
死亡に至った有害事象	1 (2.4%)	1 (5.3%)
重篤な有害事象	12 (28.6%)	7 (36.8%)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	9 (21.4%)	5 (26.3%)
因果関係が否定できない有害事象	38 (90.5%)	18 (94.7%)
Grade 3～4の有害事象 [b]	32 (76.2%)	17 (89.5%)
投与中止に至った有害事象	6 (14.3%)	2 (10.5%)
因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象	4 (9.5%)	1 (5.3%)
用量変更又は休薬に至った有害事象	14 (33.3%)	5 (26.3%)

[a] 投与開始からデータカットオフ日までのすべての死亡が含まれる。

[b] Grade 3～4 の有害事象が発現したすべての被験者を含む。なお，これらの中には，Grade 5 の有害事象を発現していた被験者も含む。

［5.3.5.2-1 表 12.2.1-1 を改変］

2)　GO29781 試験

GO29781試験の安全性の概要を表 2.5.5.1-2に示す。

有害事象は，Group A では32/33例（97.0%）に274件，Group B では408/414例（98.6%）に

4321件認められた。Grade 3～4の有害事象は Group A では15/33例（45.5%）に，Group B では273/414例（65.9%）に認められた。治験期間中に死亡した被験者は Group A では17/33例（51.5%）に，Group B では174/414例（42.0%）に認められた。死亡に至った有害事象（PD を除く）は Group A では1/33例（3.0%）に，Group B では6/414例（1.4%）に認められた。重篤な有害事象（Grade 5の PD を除く）は Group A では6/33例（18.2%）に，Group B では166/414例（40.1%）に認められた。治験使用薬の投与中止に至った有害事象は Group A では1/33例（3.0%）に，Group B では19/414例（4.6%）に認められた。治験使用薬の用法・用量の変更に至った有害事象は Group A では6/33例（18.2%）に，Group B では11/414例（2.7%）に認められた。治験使用薬の休薬に至った有害事象は Group A では3/33例（9.1%）に，Group B では135/414例（32.6%）に認められた。

表 2.5.5.1-2　安全性の概要（GO29781試験，2021年8月27日データカットオフ）

	Group A N=33	Group B N=414	B11 RP2D Cohort N=218	B11 FL RP2D Cohort N=90
少なくとも 1 件の有害事象	32 (97.0%)	408 (98.6%)	214 (98.2%)	90 (100%)
有害事象の件数	274	4321	2467	1191
全死亡例 [a]	17 (51.5%)	174 (42.0%)	82 (37.6%)	8 (8.9%)
有害事象又は死亡による投与中止	1 (3.0%)	19 (4.6%)	9 (4.1%)	4 (4.4%)
死亡に至った有害事象	5 (15.2%)	59 (14.3%)	32 (14.7%)	2 (2.2%)
死亡に至った有害事象（PD を除く）	1 (3.0%)	6 (1.4%)	4 (1.8%)	1 (1.1%)
重篤な有害事象	8 (24.2%)	197 (47.6%)	114 (52.3%)	42 (46.7%)
重篤な有害事象（Grade 5の PD を除く）	6 (18.2%)	166 (40.1%)	100 (45.9%)	42 (46.7%)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	3 (9.1%)	110 (26.6%)	75 (34.4%)	30 (33.3%)
因果関係が否定できない有害事象	24 (72.7%)	335 (80.9%)	188 (86.2%)	83 (92.2%)
Grade 3～4の有害事象 [b]	15 (45.5%)	273 (65.9%)	145 (66.5%)	63 (70.0%)
投与中止に至った有害事象	1 (3.0%)	19 (4.6%)	9 (4.1%)	4 (4.4%)
因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象	1 (3.0%)	10 (2.4%)	4 (1.8%)	2 (2.2%)
用法・用量の変更に至った有害事象	6 (18.2%)	11 (2.7%)	7 (3.2%)	5 (5.6%)
休薬に至った有害事象	3 (9.1%)	135 (32.6%)	72 (33.0%)	33 (36.7%)

[a] 投与開始からデータカットオフ日までのすべての死亡が含まれる。

[b] 再投与前の投与期間中に Grade 3～4 の有害事象が発現したすべての被験者を含む。なお，これらの被験者の中には，最も高い Grade の有害事象として Grade 5 の有害事象も発現していた可能性がある。

［5.3.5.2-3 t_ae_summary_INIT_GRPA_SE_27AUG2021_29781,
t_ae_summary_INIT_GRPBH_SE_27AUG2021_29781,
t_ae_summary_INIT_3LFL_GRPBC_SE_27AUG2021_29781 を改変］

2.5.5.2　全体的な曝露状況

いずれの試験とも，治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団は，JO40295試験では，コホート1～8の23例及び拡大コホートの19例の合計42例，GO29781試験は本剤単剤療法を受けた Group A 及び B の全447例（Group A：33例，Group B：414例［うち，B11 RP2D コホートは218例，B11 FL RP2D コホートは90例］）であった。

安全性の評価に用いた JO40295試験及び GO29781試験の安全性解析対象集団の曝露状況の要約を表 2.7.4.1.2-1に示す。

JO40295試験の RP2D が投与された拡大コホートの投与サイクル数の中央値は8サイクル（範囲1～11）であり，8サイクル以上投与された被験者の割合は63.2%であった。一方，GO29781

試験の投与サイクル数の中央値は Group B の RP2D が投与された B11 RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホートでいずれも8サイクル（範囲1～17）であった。8サイクル以上投与された被験者の割合は B11 RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホートのそれぞれで51.8%及び76.7%であった。また，累積投与量の中央値は JO40295試験の拡大コホートで303 mg，GO29781試験の B11 RP2D コホートで298 mg，B11 FL RP2D コホートで303 mg であり，試験間で大きな差は認められなかった。また，用量強度中央値は JO40295試験の拡大コホートで100.0%，GO29781試験の B11 RP2D コホートで99.4%，B11 FL RP2D コホートで98.7%であり，両試験とも十分な用量強度が保たれていた。

2.5.5.3　比較的よく見られる有害事象

1)　JO40295 試験

a.　全 Grade の有害事象

JO40295試験の各コホートのいずれかで発現割合が10%以上の有害事象の要約を表 2.5.5.3-1 に示す。

有害事象の発現割合はコホート1で100%（4/4例），コホート5で75.0%（3/4例），コホート6で80.0%（4/5例），コホート7で100%（7/7例），コホート8で100%（3/3例），拡大コホートで94.7%（18/19例）であった。

拡大コホートで20%以上に認められた有害事象は，リンパ球数減少［コホート1：1例（25.0%），コホート5：0例（0%），コホート6：1例（20.0%），コホート7：2例（28.6%），コホート8：0例（0%），拡大コホート：13例（68.4%）（以下同順）］，サイトカイン放出症候群［0例（0%），1例（25.0%），1例（20.0%），4例（57.1%），2例（66.7%），9例（47.4%）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［1例（25.0%），0例（0%），1例（20.0%），0例（0%），1例（33.3%），6例（31.6%）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［0例（0%），1例（25.0%），1例（20.0%），0例（0%），1例（33.3%），6例（31.6%）］，発疹［0例（0%），2例（50.0%），2例（40.0%），2例（28.6%），1例（33.3%），5例（26.3%）］，好中球数減少［0例（0%），1例（25.0%），1例（20.0%），3例（42.9%），1例（33.3%），5例（26.3%）］，便秘［0例（0%），1例（25.0%），1例（20.0%），1例（14.3%） 0例（0%），4例（21.1%）］，そう痒症［0例（0%），0例（0%），1例（20.0%），0例（0%），0例（0%），4例（21.1%）］，注入に伴う反応［0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（14.3%），0例（0%），4例（21.1%）］，高血糖［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），4例（21.1%）］であった。

副作用の発現割合はコホート1で75.0%（3/4例），コホート5で75.0%（3/4例），コホート6で80.0%（4/5例），コホート7で100%（7/7例），コホート8で100%（3/3例），拡大コホートで94.7%（18/19例）であった。

拡大コホートで20%以上に認められた副作用は，リンパ球数減少［1例（25.0%），0例（0%），1例（20.0%），2例（28.6%），0例（0%），13例（68.4%）］，サイトカイン放出症候群［0例（0%），1例（25.0%），1例（20.0%），4例（57.1%），2例（66.7%），9例（47.4%）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［0例（0%），1例（25.0%），1例（20.0%），0例（0%），0例（0%），6例（31.6%）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［1例（25.0%），0例（0%），1例（20.0%），0例（0%），0例（0%），5例（26.3%）］，好中球数減少［0例（0%），1例（25.0%），1例（20.0%），3例（42.9%），1例（33.3%），5例（26.3%）］，注入に伴う反応［0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（14.3%），0例（0%），4例（21.1%）］であった。

表 2.5.5.3-1 発現割合10%以上の有害事象及び副作用（JO40295試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: JO40295
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events						
MedDRA Preferred Term	Cohort 1 (0.4/1.0/2.8mg) (N=4)	Cohort 5 (0.8/2.0/6.0mg) (N=4)	Cohort 6 (1.0/2.0/13.5mg) (N=5)	Cohort 7 (1.0/2.0/27.0mg) (N=7)	Cohort 8 (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=3)	Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=19)	Cohort 8 + Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=22)
Total number of subjects with at least one adverse event	4 (100%)	3 (75.0%)	4 (80.0%)	7 (100%)	3 (100%)	18 (94.7%)	21 (95.5%)
リンパ球数減少	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)	2 (28.6%)	0	13 (68.4%)	13 (59.1%)
サイトカイン放出症候群	0	1 (25.0%)	1 (20.0%)	4 (57.1%)	2 (66.7%)	9 (47.4%)	11 (50.0%)
発疹	0	2 (50.0%)	2 (40.0%)	2 (28.6%)	1 (33.3%)	5 (26.3%)	6 (27.3%)
好中球数減少	0	1 (25.0%)	1 (20.0%)	3 (42.9%)	1 (33.3%)	5 (26.3%)	6 (27.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)	0	1 (33.3%)	6 (31.6%)	7 (31.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (25.0%)	1 (20.0%)	0	1 (33.3%)	6 (31.6%)	7 (31.8%)
悪心	0	0	0	2 (28.6%)	2 (66.7%)	3 (15.8%)	5 (22.7%)
帯状疱疹	0	0	1 (20.0%)	0	2 (66.7%)	3 (15.8%)	5 (22.7%)
不眠症	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	3 (42.9%)	1 (33.3%)	2 (10.5%)	3 (13.6%)
便秘	0	1 (25.0%)	1 (20.0%)	1 (14.3%)	0	4 (21.1%)	4 (18.2%)
皮膚乾燥	0	0	2 (40.0%)	2 (28.6%)	1 (33.3%)	2 (10.5%)	3 (13.6%)
そう痒症	0	0	1 (20.0%)	0	0	4 (21.1%)	4 (18.2%)
注入に伴う反応	0	0	0	1 (14.3%)	0	4 (21.1%)	4 (18.2%)
白血球数減少	0	0	1 (20.0%)	2 (28.6%)	0	3 (15.8%)	3 (13.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
Causal relationships were evaluated on two point scale: "YES" and "NO". When it was not evaluated as "NO" the events were summarized as related adverse events.
Data Cutoff Date - 13OCT2023

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/program/aerelp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/output/aerelp10_SE_JO40295.out
19DEC2023 14:24

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: JO40295
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Related Adverse Events						
MedDRA Preferred Term	Cohort 1 (0.4/1.0/2.8mg) (N=4)	Cohort 5 (0.8/2.0/6.0mg) (N=4)	Cohort 6 (1.0/2.0/13.5mg) (N=5)	Cohort 7 (1.0/2.0/27.0mg) (N=7)	Cohort 8 (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=3)	Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=19)	Cohort 8 + Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=22)
Total number of subjects with at least one adverse event	3 (75.0%)	3 (75.0%)	4 (80.0%)	7 (100%)	3 (100%)	18 (94.7%)	21 (95.5%)
リンパ球数減少	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)	2 (28.6%)	0	13 (68.4%)	13 (59.1%)
サイトカイン放出症候群	0	1 (25.0%)	1 (20.0%)	4 (57.1%)	2 (66.7%)	9 (47.4%)	11 (50.0%)
発疹	0	1 (25.0%)	1 (20.0%)	2 (28.6%)	1 (33.3%)	2 (10.5%)	3 (13.6%)
好中球数減少	0	1 (25.0%)	1 (20.0%)	3 (42.9%)	1 (33.3%)	5 (26.3%)	6 (27.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	5 (26.3%)	5 (22.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (25.0%)	1 (20.0%)	0	0	6 (31.6%)	6 (27.3%)
悪心	0	0	0	2 (28.6%)	0	2 (10.5%)	2 (9.1%)
帯状疱疹	0	0	1 (20.0%)	0	2 (66.7%)	3 (15.8%)	5 (22.7%)
不眠症	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
便秘	0	0	1 (20.0%)	1 (14.3%)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	2 (40.0%)	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)	1 (4.5%)
そう痒症	0	0	1 (20.0%)	0	0	2 (10.5%)	2 (9.1%)
注入に伴う反応	0	0	0	1 (14.3%)	0	4 (21.1%)	4 (18.2%)
白血球数減少	0	0	1 (20.0%)	2 (28.6%)	0	3 (15.8%)	3 (13.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
Causal relationships were evaluated on two point scale: "YES" and "NO". When it was not evaluated as "NO" the events were summarized as related adverse events.
Data Cutoff Date - 13OCT2023

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/program/aerelp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/output/aerelp10_SE_JO40295.out
19DEC2023 14:24

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: JO40295
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events						
MedDRA Preferred Term	Cohort 1 (0.4/1.0/2.8mg) (N=4)	Cohort 5 (0.8/2.0/6.0mg) (N=4)	Cohort 6 (1.0/2.0/13.5mg) (N=5)	Cohort 7 (1.0/2.0/27.0mg) (N=7)	Cohort 8 (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=3)	Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=19)	Cohort 8 + Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=22)
下痢	0	1 (25.0%)	1 (20.0%)	0	2 (66.7%)	1 (5.3%)	3 (13.6%)
高血糖	0	0	0	0	0	4 (21.1%)	4 (18.2%)
発熱	0	0	1 (20.0%)	2 (28.6%)	0	2 (10.5%)	2 (9.1%)
貧血	0	0	0	1 (14.3%)	2 (66.7%)	1 (5.3%)	3 (13.6%)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	3 (15.8%)	3 (13.6%)
好中球減少症	2 (50.0%)	0	2 (40.0%)	0	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
多形紅斑	0	0	0	0	0	3 (15.8%)	3 (13.6%)
低カリウム血症	0	0	0	0	2 (66.7%)	1 (5.3%)	3 (13.6%)
リンパ球減少症	2 (50.0%)	0	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)	1 (4.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (40.0%)	1 (14.3%)	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
血小板数減少	0	0	1 (20.0%)	0	0	2 (10.5%)	2 (9.1%)
頭痛	0	0	0	1 (14.3%)	0	2 (10.5%)	2 (9.1%)
白血球減少症	2 (50.0%)	0	0	1 (14.3%)	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
膀胱炎	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	1 (14.3%)	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
Causal relationships were evaluated on two point scale: "YES" and "NO". When it was not evaluated as "NO" the events were summarized as related adverse events.
Data Cutoff Date - 13OCT2023

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/program/aerelp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/output/aerelp10_SE_JO40295.out
19DEC2023 14:24

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: JO40295
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Related Adverse Events						
MedDRA Preferred Term	Cohort 1 (0.4/1.0/2.8mg) (N=4)	Cohort 5 (0.8/2.0/6.0mg) (N=4)	Cohort 6 (1.0/2.0/13.5mg) (N=5)	Cohort 7 (1.0/2.0/27.0mg) (N=7)	Cohort 8 (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=3)	Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=19)	Cohort 8 + Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=22)
下痢	0	1 (25.0%)	0	0	1 (33.3%)	1 (5.3%)	2 (9.1%)
高血糖	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (9.1%)
発熱	0	0	1 (20.0%)	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)	1 (4.5%)
貧血	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)	1 (4.5%)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (9.1%)
好中球減少症	2 (50.0%)	0	2 (40.0%)	0	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
多形紅斑	0	0	0	0	0	3 (15.8%)	3 (13.6%)
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	2 (50.0%)	0	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)	1 (4.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (20.0%)	1 (14.3%)	0	0	0
血小板数減少	0	0	1 (20.0%)	0	0	2 (10.5%)	2 (9.1%)
頭痛	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
白血球減少症	2 (50.0%)	0	0	1 (14.3%)	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
膀胱炎	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
Causal relationships were evaluated on two point scale: "YES" and "NO". When it was not evaluated as "NO" the events were summarized as related adverse events.
Data Cutoff Date - 13OCT2023

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/program/aerelp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/output/aerelp10_SE_JO40295.out
19DEC2023 14:24

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: JO40295
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events						
MedDRA Preferred Term	Cohort 1 (0.4/1.0/2.8mg) (N=4)	Cohort 5 (0.8/2.0/6.0mg) (N=4)	Cohort 6 (1.0/2.0/13.5mg) (N=5)	Cohort 7 (1.0/2.0/27.0mg) (N=7)	Cohort 8 (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=3)	Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=19)	Cohort 8 + Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=22)
しゃっくり	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (9.1%)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (9.1%)
肝機能異常	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (9.1%)
口内炎	0	0	0	2 (28.6%)	0	1 (5.3%)	1 (4.5%)
紅斑	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (9.1%)
歯肉炎	0	1 (25.0%)	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)	1 (4.5%)
上咽頭炎	0	1 (25.0%)	3 (60.0%)	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	2 (28.6%)	0	1 (5.3%)	1 (4.5%)
背部痛	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (5.3%)	2 (9.1%)
白血球数増加	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (9.1%)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (9.1%)
味覚異常	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (5.3%)	2 (9.1%)
筋痙縮	1 (25.0%)	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
高尿酸血症	0	0	0	1 (14.3%)	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
体重増加	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (5.3%)	1 (4.5%)
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (14.3%)	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
斑状丘疹状皮疹	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (4.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
Causal relationships were evaluated on two point scale: "YES" and "NO". When it was not evaluated as "NO" the events were summarized as related adverse events.
Data Cutoff Date - 13OCT2023

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/program/aerelp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/output/aerelp10_SE_JO40295.out
19DEC2023 14:24

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: JO40295
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Related Adverse Events						
MedDRA Preferred Term	Cohort 1 (0.4/1.0/2.8mg) (N=4)	Cohort 5 (0.8/2.0/6.0mg) (N=4)	Cohort 6 (1.0/2.0/13.5mg) (N=5)	Cohort 7 (1.0/2.0/27.0mg) (N=7)	Cohort 8 (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=3)	Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=19)	Cohort 8 + Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=22)
しゃっくり	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (4.5%)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (9.1%)
口内炎	0	0	0	2 (28.6%)	0	1 (5.3%)	1 (4.5%)
紅斑	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (4.5%)
歯肉炎	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
上咽頭炎	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	2 (28.6%)	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (9.1%)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	2 (9.1%)
味覚異常	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (5.3%)	2 (9.1%)
筋痙縮	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
高尿酸血症	0	0	0	1 (14.3%)	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
体重増加	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
Causal relationships were evaluated on two point scale: "YES" and "NO". When it was not evaluated as "NO" the events were summarized as related adverse events.
Data Cutoff Date - 13OCT2023

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/program/aerelp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/output/aerelp10_SE_JO40295.out
19DEC2023 14:24

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: JO40295
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events						
MedDRA Preferred Term	Cohort 1 (0.4/1.0/2.8mg) (N=4)	Cohort 5 (0.8/2.0/6.0mg) (N=4)	Cohort 6 (1.0/2.0/13.5mg) (N=5)	Cohort 7 (1.0/2.0/27.0mg) (N=7)	Cohort 8 (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=3)	Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=19)	Cohort 8 + Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=22)
サイトメガロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
胃炎	0	0	0	2 (28.6%)	0	0	0
癌疼痛	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
倦怠感	0	0	0	2 (28.6%)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (20.0%)	1 (14.3%)	0	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
耳痛	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
食欲減退	0	1 (25.0%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
免疫グロブリン減少	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
ウイルス性出血性膀胱炎	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
ウイルス性腎盂腎炎	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
ヒトヘルペスウイルス６感染	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0
咳嗽	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
Causal relationships were evaluated on two point scale: "YES" and "NO". When it was not evaluated as "NO" the events were summarized as related adverse events.
Data Cutoff Date - 13OCT2023

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/program/aerelp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/output/aerelp10_SE_JO40295.out
19DEC2023 14:24

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: JO40295
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Related Adverse Events						
MedDRA Preferred Term	Cohort 1 (0.4/1.0/2.8mg) (N=4)	Cohort 5 (0.8/2.0/6.0mg) (N=4)	Cohort 6 (1.0/2.0/13.5mg) (N=5)	Cohort 7 (1.0/2.0/27.0mg) (N=7)	Cohort 8 (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=3)	Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=19)	Cohort 8 + Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=22)
サイトメガロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
胃炎	0	0	0	2 (28.6%)	0	0	0
癌疼痛	0	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	2 (28.6%)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (20.0%)	1 (14.3%)	0	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	0	1 (25.0%)	0	1 (14.3%)	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
免疫グロブリン減少	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
ウイルス性出血性膀胱炎	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
ウイルス性腎盂腎炎	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
ヒトヘルペスウイルス６感染	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
Causal relationships were evaluated on two point scale: "YES" and "NO". When it was not evaluated as "NO" the events were summarized as related adverse events.
Data Cutoff Date - 13OCT2023

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/program/aerelp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/output/aerelp10_SE_JO40295.out
19DEC2023 14:24

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: JO40295
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events						
MedDRA Preferred Term	Cohort 1 (0.4/1.0/2.8mg) (N=4)	Cohort 5 (0.8/2.0/6.0mg) (N=4)	Cohort 6 (1.0/2.0/13.5mg) (N=5)	Cohort 7 (1.0/2.0/27.0mg) (N=7)	Cohort 8 (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=3)	Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=19)	Cohort 8 + Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=22)
間質性肺疾患	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0
口腔内不快感	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
喉頭痛	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
上気道感染	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
脱毛症	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
胆嚢コレステリン沈着症	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0
肺炎	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
疲労	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
Causal relationships were evaluated on two point scale: "YES" and "NO". When it was not evaluated as "NO" the events were summarized as related adverse events.
Data Cutoff Date - 13OCT2023

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/program/aerelp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/output/aerelp10_SE_JO40295.out
19DEC2023 14:24

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: JO40295
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Related Adverse Events						
MedDRA Preferred Term	Cohort 1 (0.4/1.0/2.8mg) (N=4)	Cohort 5 (0.8/2.0/6.0mg) (N=4)	Cohort 6 (1.0/2.0/13.5mg) (N=5)	Cohort 7 (1.0/2.0/27.0mg) (N=7)	Cohort 8 (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=3)	Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=19)	Cohort 8 + Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=22)
間質性肺疾患	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0
口腔内不快感	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
喉頭痛	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
脱毛症	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
胆嚢コレステリン沈着症	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
疲労	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
Causal relationships were evaluated on two point scale: "YES" and "NO". When it was not evaluated as "NO" the events were summarized as related adverse events.
Data Cutoff Date - 13OCT2023

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/program/aerelp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202305_CTD/prod/output/aerelp10_SE_JO40295.out
19DEC2023 14:24 Page 10 of 10

［5.3.5.3-1 aerelp10_SE_JO40295 を再掲］

b.　Grade 3 以上の有害事象

JO40295試験の各コホートのいずれかで発現割合が10%以上の有害事象を全 Grade 及び Grade 3以上で集計した結果を表 2.7.4.2.1.1-2に示す。

各コホートのいずれかで10%以上に認められた Grade 3以上の有害事象の発現割合は，コホート1で75.0%（3/4例），コホート5で50.0%（2/4例），コホート6で60.0%（3/5例），コホート7で57.1%（4/7例），コホート8で100%（3/3例），拡大コホートで89.5%（17/19例）であった。

各コホートのいずれかで20%以上に認められた Grade 3以上の有害事象は，リンパ球数減少［コホート1：1例（25.0%），コホート5：0例（0%），コホート6：1例（20.0%），コホート7：2例（28.6%），コホート8：0例（0%），拡大コホート：13例（68.4%）（以下同順）］，好中球数減少［0例（0%），1例（25.0%），1例（20.0%），2例（28.6%），0例（0%），5例（26.3%）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），2例（10.5%）］，好中球減少症［2例（50.0%），0例（0%），2例（40.0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，リンパ球減少症［2例（50.0%），0例（0%），0例（0%），1例（14.3%），0例（0%），1例（5.3%）］，白血球減少症［2例（50.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，貧血［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），2例（66.7%），0例（0%）］，帯状疱疹［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，血小板数減少［0例（0%），0例（0%），1例（20.0%），0例（0%），0例（0%），1例（5.3%）］，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，低カリウム血症［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，低ナトリウム血症［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，ウイルス性出血性膀胱炎［0例（0%），1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］，ウイルス性腎盂腎炎［0例（0%），1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］，サイトメガロウイルス性胃腸炎［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，血中アルカリホスファターゼ増加［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，発熱性好中球減少症［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，副鼻腔炎［1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］であった。

2)　GO29781 試験

a.　全 Grade の有害事象

GO29781試験の Group A，Group B，B11 RP2D コホート又は B11 FL RP2D コホートのいずれかで発現割合が10%以上の有害事象の要約を表 2.5.5.3-2に示す。

有害事象の発現割合は Group A で97.0%（32/33例），Group B で98.6%（408/414例），B11 RP2D コホートで98.2%（214/218例），B11 FL RP2D コホートで100%（90/90例）であった。

いずれかの Group 又はコホートで20%以上に認められた有害事象は，疲労［Group A：11例（33.3%），Group B：113例（27.3%），B11 RP2D コホート：70例（32.1%），B11 FL RP2D コホート：33例（36.7%）（以下同順）］，下痢［10例（30.3%），78例（18.8%），38例（17.4%），15例（16.7%）］，サイトカイン放出症候群［7例（21.2%），148例（35.7%），93例（42.7%），41例（45.6%）］，低リン血症［5例（15.2%），92例（22.2%），49例（22.5%），24例（26.7%）］，好中球減少症［4例（12.1%），84例（20.3%），40例（18.3%），18例（20.0%）］，発熱［6例（18.2%），83例（20.0%），53例（24.3%），26例（28.9%）］，頭痛［6例（18.2%），78例（18.8%），44例（20.2%），28例（31.1%）］，そう痒症［1例（3.0%），46例（11.1%），31例（14.2%），19例（21.1%）］であった。

副作用の発現割合は Group A で72.7%（24/33例），Group B で80.9%（335/414例），B11 RP2D

コホートで86.2%（188/218例），B11 FL RP2D コホートで92.2%（83/90例）であった。
いずれかの Group 又はコホートで20%以上に認められた副作用は，サイトカイン放出症候群［7例（21.2%），148例（35.7%），93例（42.7%），41例（45.6%）］であった。

表 2.5.5.3-2 発現割合10%以上の有害事象及び副作用（GO29781試験，2021年8月27日データカットオフ）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Mosunetuzumab
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Patients

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Group A Mosunetuzumab Cycle 1 Non-Fractionated (N=33)	Group B Mosunetuzumab Cycle 1 Step-Up Dosing (N=414)			Group A Mosunetuzumab Cycle 1 Non-Fractionated (N=33)	Group B Mosunetuzumab Cycle 1 Step-Up Dosing (N=414)		
MedDRA Preferred Term	Group A (N=33)	Group B (N=414)	B11 Exp 1.0/2.0/60.0 mg w/30.0 mg on C3+ (N=218)	B11 Exp 3L FL (N=90)	Group A (N=33)	Group B (N=414)	B11 Exp 1.0/2.0/60.0 mg w/30.0 mg on C3+ (N=218)	B11 Exp 3L FL (N=90)
Total number of patients with at least one adverse event	32 (97.0%)	408 (98.6%)	214 (98.2%)	90 (100%)	24 (72.7%)	335 (80.9%)	188 (86.2%)	83 (92.2%)
サイトカイン放出症候群	7 (21.2%)	148 (35.7%)	93 (42.7%)	41 (45.6%)	7 (21.2%)	148 (35.7%)	93 (42.7%)	41 (45.6%)
疲労	11 (33.3%)	113 (27.3%)	70 (32.1%)	33 (36.7%)	5 (15.2%)	54 (13.0%)	35 (16.1%)	16 (17.8%)
低リン血症	5 (15.2%)	92 (22.2%)	49 (22.5%)	24 (26.7%)	3 (9.1%)	59 (14.3%)	30 (13.8%)	14 (15.6%)
発熱	6 (18.2%)	83 (20.0%)	53 (24.3%)	26 (28.9%)	4 (12.1%)	42 (10.1%)	31 (14.2%)	17 (18.9%)
頭痛	6 (18.2%)	78 (18.8%)	44 (20.2%)	28 (31.1%)	4 (12.1%)	32 (7.7%)	19 (8.7%)	11 (12.2%)
好中球減少症	4 (12.1%)	84 (20.3%)	40 (18.3%)	18 (20.0%)	3 (9.1%)	65 (15.7%)	32 (14.7%)	14 (15.6%)
下痢	10 (30.3%)	78 (18.8%)	38 (17.4%)	15 (16.7%)	1 (3.0%)	25 (6.0%)	11 (5.0%)	3 (3.3%)
悪心	5 (15.2%)	69 (16.7%)	38 (17.4%)	15 (16.7%)	4 (12.1%)	35 (8.5%)	23 (10.6%)	9 (10.0%)
便秘	4 (12.1%)	69 (16.7%)	36 (16.5%)	16 (17.8%)	1 (3.0%)	6 (1.4%)	5 (2.3%)	2 (2.2%)
発疹	0	64 (15.5%)	42 (19.3%)	14 (15.6%)	0	46 (11.1%)	31 (14.2%)	12 (13.3%)
貧血	6 (18.2%)	68 (16.4%)	33 (15.1%)	12 (13.3%)	4 (12.1%)	24 (5.8%)	13 (6.0%)	4 (4.4%)
低カリウム血症	4 (12.1%)	62 (15.0%)	34 (15.6%)	17 (18.9%)	3 (9.1%)	20 (4.8%)	12 (5.5%)	5 (5.6%)
咳嗽	4 (12.1%)	61 (14.7%)	33 (15.1%)	16 (17.8%)	0	5 (1.2%)	4 (1.8%)	3 (3.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.
Causal relationships were evaluated on two point scale: "YES" and "NO". When it was evaluated as "YES" the events were summarized as related adverse events.
Data Cutoff Date - 27AUG2021

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/share/data_analysis/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202108_CTD/prod/output/aerel_SE_p10_GO29781_27AUG2021.out
13JUN2023 14:14

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Mosunetuzumab
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Patients

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Group A Mosunetuzumab Cycle 1 Non-Fractionated (N=33)	Group B Mosunetuzumab Cycle 1 Step-Up Dosing (N=414)			Group A Mosunetuzumab Cycle 1 Non-Fractionated (N=33)	Group B Mosunetuzumab Cycle 1 Step-Up Dosing (N=414)		
MedDRA Preferred Term	Group A (N=33)	Group B (N=414)	B11 Exp 1.0/2.0/60.0 mg w/30.0 mg on C3+ (N=218)	B11 Exp 3L FL (N=90)	Group A (N=33)	Group B (N=414)	B11 Exp 1.0/2.0/60.0 mg w/30.0 mg on C3+ (N=218)	B11 Exp 3L FL (N=90)
そう痒症	1 (3.0%)	46 (11.1%)	31 (14.2%)	19 (21.1%)	0	27 (6.5%)	22 (10.1%)	15 (16.7%)
末梢性浮腫	5 (15.2%)	52 (12.6%)	30 (13.8%)	10 (11.1%)	1 (3.0%)	12 (2.9%)	9 (4.1%)	4 (4.4%)
低マグネシウム血症	4 (12.1%)	51 (12.3%)	29 (13.3%)	11 (12.2%)	3 (9.1%)	17 (4.1%)	11 (5.0%)	5 (5.6%)
悪性新生物進行	4 (12.1%)	53 (12.8%)	28 (12.8%)	1 (1.1%)	0	0	0	0
不眠症	5 (15.2%)	44 (10.6%)	23 (10.6%)	11 (12.2%)	1 (3.0%)	8 (1.9%)	4 (1.8%)	3 (3.3%)
上気道感染	2 (6.1%)	49 (11.8%)	21 (9.6%)	8 (8.9%)	0	8 (1.9%)	5 (2.3%)	3 (3.3%)
背部痛	5 (15.2%)	49 (11.8%)	17 (7.8%)	9 (10.0%)	1 (3.0%)	5 (1.2%)	4 (1.8%)	2 (2.2%)
腹痛	4 (12.1%)	42 (10.1%)	25 (11.5%)	9 (10.0%)	0	7 (1.7%)	7 (3.2%)	2 (2.2%)
悪寒	1 (3.0%)	41 (9.9%)	23 (10.6%)	12 (13.3%)	1 (3.0%)	22 (5.3%)	14 (6.4%)	8 (8.9%)
浮動性めまい	5 (15.2%)	41 (9.9%)	21 (9.6%)	9 (10.0%)	4 (12.1%)	14 (3.4%)	6 (2.8%)	4 (4.4%)
皮膚乾燥	0	32 (7.7%)	27 (12.4%)	14 (15.6%)	0	17 (4.1%)	14 (6.4%)	7 (7.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.0%)	36 (8.7%)	23 (10.6%)	11 (12.2%)	0	25 (6.0%)	15 (6.9%)	5 (5.6%)
好中球数減少	1 (3.0%)	33 (8.0%)	22 (10.1%)	8 (8.9%)	1 (3.0%)	23 (5.6%)	16 (7.3%)	7 (7.8%)
食欲減退	6 (18.2%)	35 (8.5%)	16 (7.3%)	6 (6.7%)	2 (6.1%)	8 (1.9%)	5 (2.3%)	3 (3.3%)
嘔吐	5 (15.2%)	33 (8.0%)	15 (6.9%)	8 (8.9%)	1 (3.0%)	6 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (1.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.
Causal relationships were evaluated on two point scale: "YES" and "NO". When it was evaluated as "YES" the events were summarized as related adverse events.
Data Cutoff Date - 27AUG2021

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/share/data_analysis/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202108_CTD/prod/output/aerel_SE_p10_GO29781_27AUG2021.out
13JUN2023 14:14

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Mosunetuzumab
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Patients

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Group A Mosunetuzumab Cycle 1 Non-Fractionated (N=33)	Group B Mosunetuzumab Cycle 1 Step-Up Dosing (N=414)			Group A Mosunetuzumab Cycle 1 Non-Fractionated (N=33)	Group B Mosunetuzumab Cycle 1 Step-Up Dosing (N=414)		
MedDRA Preferred Term	Group A (N=33)	Group B (N=414)	B11 Exp 1.0/2.0/60.0 mg w/30.0 mg on C3+ (N=218)	B11 Exp 3L FL (N=90)	Group A (N=33)	Group B (N=414)	B11 Exp 1.0/2.0/60.0 mg w/30.0 mg on C3+ (N=218)	B11 Exp 3L FL (N=90)
尿路感染	2 (6.1%)	30 (7.2%)	15 (6.9%)	9 (10.0%)	1 (3.0%)	5 (1.2%)	4 (1.8%)	3 (3.3%)
関節痛	2 (6.1%)	28 (6.8%)	15 (6.9%)	10 (11.1%)	1 (3.0%)	14 (3.4%)	8 (3.7%)	7 (7.8%)
皮膚剥脱	0	16 (3.9%)	13 (6.0%)	9 (10.0%)	0	7 (1.7%)	7 (3.2%)	6 (6.7%)
無力症	5 (15.2%)	21 (5.1%)	8 (3.7%)	4 (4.4%)	0	6 (1.4%)	3 (1.4%)	1 (1.1%)
低アルブミン血症	4 (12.1%)	6 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (1.1%)	1 (3.0%)	2 (0.5%)	0	0
口内炎	4 (12.1%)	3 (0.7%)	2 (0.9%)	2 (2.2%)	1 (3.0%)	3 (0.7%)	2 (0.9%)	2 (2.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.
Causal relationships were evaluated on two point scale: "YES" and "NO". When it was evaluated as "YES" the events were summarized as related adverse events.
Data Cutoff Date - 27AUG2021

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/share/data_analysis/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202108_CTD/prod/output/aerel_SE_p10_GO29781_27AUG2021.out
13JUN2023 14:14

［5.3.5.3-1 aerel_SE_p10_GO29781_27AUG2021 を再掲］

b.　Grade 3 以上の有害事象

GO29781試験の Group A，Group B，B11 RP2D コホート又は B11 FL RP2D コホートのいずれかで発現割合が10%以上の有害事象を全 Grade 及び Grade 3以上で集計した結果を表 2.7.4.2.1.1-4に示す。

いずれかの Group 又はコホートで10%以上に認められた Grade 3以上の有害事象の発現割合は，Group A で51.5%（17/33例），Group B で71.5%（296/414例），B11 RP2D コホートで72.0%（157/218例），B11 FL RP2D コホートで70.0%（63/90例）であった。

いずれかの Group 又はコホートで10%以上に認められた Grade 3以上の有害事象は，悪性新生物進行［Group A：4例（12.1%），Group B：53例（12.8%），B11 RP2D コホート：28例（12.8%），B11 FL RP2D コホート：1例（1.1%）（以下同順）］，好中球減少症［2例（6.1%），75例（18.1%），35例（16.1%），17例（18.9%）］，低リン血症［2例（6.1%），60例（14.5%），32例（14.7%），15例（16.7%）］であった。

2.5.5.4　死亡

1)　JO40295 試験

a.　すべての死亡

データカットオフ時点で死亡は拡大コホートで2例認められ，死因は PD 及び小細胞肺癌が各1例であった。なお，すべての死亡例の一覧は5.3.5.2-1 ddl01_ap_all_iv に示した。

b.　有害事象による死亡

死亡に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.2-1に示す。

死亡に至った有害事象は，コホート1で0/4例（0%），コホート5で0/4例（0%），コホート6で0/5例（0%），コホート7で0/7例（0%），コホート8で0/3例（0%），拡大コホートで1/19例（5.3%）に認められた。

死亡に至った有害事象の内訳は，拡大コホートの小細胞肺癌1例（5.3%）であった。小細胞肺癌1例は治験使用薬との因果関係は否定された。

2)　GO29781 試験

a.　すべての死亡

試験期間中に死亡した被験者の死亡理由の内訳を表 2.7.4.2.1.2-2に示す。また，すべての死亡例の一覧は5.3.5.2-3 l_dd_GRPAB_SE_27AUG2021_29781に示した。

死亡した被験者数は Group A が17/33例（51.5%），Group B が174/414例（42.0%），B11 RP2D コホートが82/218例（37.6%），B11 FL RP2D コホートが8/90例（8.9%）であり，いずれの Group，コホートとも主な死因は PD であった。

b.　有害事象による死亡

死亡に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.2-3に示す。

死亡に至った有害事象は，Group A で5/33例（15.2%），Group B で59/414例（14.3%），B11 RP2D コホートで32/218例（14.7%），B11 FL RP2D コホートで2/90例（2.2%）に認められた。

死亡に至った有害事象の内訳は，Group A では悪性新生物進行4例（12.1%），血球貪食性リンパ組織球症1例（3.0%）であった。この内の血球貪食性リンパ組織球症1例は治験使用薬との因果関係が否定されなかった。Group B では悪性新生物進行53例（12.8%），敗血症及び肺炎が各2例（0.5%），死亡及び胆管炎が各1例（0.2%）であった。この内の敗血症及び肺炎各1例は治験使用薬との因果関係が否定されなかった。B11 RP2D コホートでは悪性新生物進行28例（12.8%），死亡，敗血症，肺炎及び胆管炎が各1例（0.5%）であった。この内の敗血症1例は治験使用薬との因果関係が否定されなかった。B11 FL RP2D コホートでは悪性新生物進行及び死亡が各1例（1.1%）であり，いずれも治験使用薬との因果関係が否定された。

2.5.5.5　その他の重篤な有害事象

1)　JO40295 試験

重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.3-1に示す。また，重篤な有害事象発現例の一覧を5.3.5.2-1 ael02ser_ap_all_iv に示した。

重篤な有害事象は，コホート1で1/4例（25.0%），コホート5で1/4例（25.0%），コホート6で0/5例（0%），コホート7で1/7例（14.3%），コホート8で2/3例（66.7%），拡大コホートで7/19例（36.8%）に認められた。

いずれかのコホートで10%以上に認められた重篤な有害事象は，サイトカイン放出症候群［コホート1：0例（0%），コホート5：0例（0%），コホート6：0例（0%），コホート7：1例（14.3%），コホート8：0例（0%），拡大コホート：2例（10.5%），（以下同順）］，サイトメガロウイルス性胃腸炎［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，帯状疱疹［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，ウイルス性出血性膀胱炎［0例（0%），1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］，ウイルス性腎盂腎炎［0例（0%），1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］，副鼻腔炎［1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］であった。

いずれかのコホートで10%以上に認められた重篤な副作用は，サイトカイン放出症候群［0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（14.3%），0例（0%），2例（10.5%）］，サイトメガロウイルス性胃腸炎［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，帯状疱疹［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，ウイルス性出血性膀胱炎［0例（0%），1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］，ウイルス性腎盂腎炎［0例（0%），1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］であった。

2)　GO29781 試験

重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.3-2に示す。また，重篤な有害事象発現例の一覧を5.3.5.2-3 l_ae_SER_INIT_GRPAB_SE_27AUG2021_29781に示した。

重篤な有害事象は，Group A で8/33例（24.2%），Group B で197/414例（47.6%），B11 RP2D コホートで114/218例（52.3%），B11 FL RP2D コホートで42/90例（46.7%）に認められた。

いずれかの Group 又はコホートで5%以上に認められた重篤な有害事象は，悪性新生物進行［Group A：4例（12.1%），Group B：53例（12.8%），B11 RP2D コホート：28例（12.8%），B11 FL RP2D コホート：1例（1.1%）（以下同順）］，サイトカイン放出症候群［1例（3.0%），62例（15.0%），47例（21.6%）21例（23.3%）］であった。また，いずれかの Group 又はコホートで5%以上に認められた重篤な副作用は，サイトカイン放出症候群［1例（3.0%），62例（15.0%），47例（21.6%），21例（23.3%）］であった。

2.5.5.6　その他の重要な有害事象

2.5.5.6.1　治験使用薬の投与中止に至った有害事象

1)　JO40295 試験

JO40295試験の治験使用薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.4.1-1に示す。また，本剤の投与中止に至った有害事象の要約を5.3.5.3-1 aereldism_SE_JO40295に，トシリズマブの投与中止に至った有害事象の要約を5.3.5.3-1 aereldist_SE_JO40295に示した。トシリズマブの投与中止に至った有害事象は認められなかった。

いずれかのコホートで10%以上に認められた，いずれかの治験使用薬の投与中止に至った有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［コホート1：0例（0%），コホート5：0例（0%），コホート6：0例（0%），コホート7：0例（0%），コホート8：1例

（33.3%），拡大コホート：0例（0%），（以下同順）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，血中アルカリホスファターゼ増加［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，ウイルス性出血性膀胱炎［0例（0%），1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］，ウイルス性腎盂腎炎［0例（0%），1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］，サイトカイン放出症候群［0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（14.3%），0例（0%），0例（0%）］，好中球数減少［0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（14.3%），0例（0%），0例（0%）］であった。

また，いずれかのコホートで10%以上に認められた，いずれかの治験使用薬の投与中止に至った副作用は，ウイルス性出血性膀胱炎［0例（0%），1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］，ウイルス性腎盂腎炎［0例（0%），1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］，サイトカイン放出症候群［0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（14.3%），0例（0%），0例（0%）］，好中球数減少［0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（14.3%），0例（0%），0例（0%）］であった。

2)　GO29781 試験

GO29781試験の本剤の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.4.1-2に示す。

本剤の投与中止に至った有害事象はGroup Aで1/33例（3.0%），Group Bで19/414例（4.6%），B11 RP2D コホートで9/218例（4.1%），B11 FL RP2D コホートで4/90例（4.4%）に認められた。また，本剤の投与中止に至った副作用は Group A で1/33例（3.0%），Group B で10/414例（2.4%），B11 RP2D コホートで4/218例（1.8%），B11 FL RP2D コホートで2/90例（2.2%）に認められた。

いずれかのGroup又はコホートで5%以上に認められた本剤の投与中止に至った有害事象はみられなかった。また，いずれかの Group 又はコホートで5%以上に認められた本剤の投与中止に至った副作用はみられなかった。

2.5.5.6.2　治験使用薬の休薬又は減量に至った有害事象

1)　JO40295 試験

JO40295試験の治験使用薬の休薬に至った有害事象及び治験使用薬の減量に至った有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.4.2.1.4.2-1及び表 2.7.4.2.1.4.2-2に示す。また，本剤の休薬に至った有害事象の要約を5.3.5.3-1 aerelintm_SE_JO40295に，トシリズマブの休薬に至った有害事象の要約を5.3.5.3-1 aerelintt_SE_JO40295に示した。トシリズマブの休薬に至った有害事象は認められなかった。

いずれかの治験使用薬の休薬に至った有害事象は，コホート1で1/4例（25.0%），コホート5で2/4例（50.0%），コホート6で2/5例（40.0%），コホート7で1/7例（14.3%），コホート8で2/3例（66.7%），拡大コホートで5/19例（26.3%）に認められた。

いずれかのコホートで10%以上に認められた，いずれかの治験使用薬の休薬に至った有害事象は，帯状疱疹［コホート1：0例（0%），コホート5：0例（0%），コホート6：1例（20.0%），コホート7：0例（0%），コホート8：1例（33.3%），拡大コホート：1例（5.3%），（以下同順）］，好中球数減少［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），2例（10.5%）］，下痢［0例（0%），1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，低ナトリウム血症［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，リンパ球減少症［1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］，間質性肺疾患［1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］，好中球減少症［0例（0%），

0例（0%），1例（20.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］，上咽頭炎［0例（0%），0例（0%），1例（20.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］，肺炎［0例（0%），1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］，発熱［0例（0%），0例（0%），0例（0%），1例（14.3%），0例（0%），0例（0%）］，副鼻腔炎［1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］であった。

いずれかのコホートで10%以上に認められた，いずれかの治験使用薬の休薬に至った副作用は，帯状疱疹［0例（0%），0例（0%），1例（20.0%），0例（0%），1例（33.3%），1例（5.3%）］，好中球数減少［0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），2例（10.5%）］，下痢［0例（0%），1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），1例（33.3%），0例（0%）］，リンパ球減少症［1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］，間質性肺疾患［1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］，好中球減少症［0例（0%），0例（0%），1例（20.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］，肺炎［0例（0%），1例（25.0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%），0例（0%）］であった。

本剤の休薬又は減量に至った有害事象は，コホート1で1/4例（25.0%），コホート5で2/4例（50.0%），コホート6で2/5例（40.0%），コホート7で1/7例（14.3%），コホート8で3/3例（100%），拡大コホートで5/19例（26.3%）に認められた。

なお，本剤の減量に至った有害事象は，コホート8で認められた好中球減少症1例（33.3%）であった（5.3.5.2-1 ael02mod_ap_all_iv）。

2)　GO29781 試験

GO29781試験の本剤の休薬に至った有害事象及び本剤の減量に至った有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.4.2.1.4.2-3及び表 2.7.4.2.1.4.2-4に示す。

本剤の休薬に至った有害事象はGroup Aで3/33例（9.1%），Group Bで135/414例（32.6%），B11 RP2Dコホートで72/218例（33.0%），B11 FL RP2Dコホートで33/90例（36.7%）に認められた。また，本剤の休薬に至った副作用はGroup Aでは認められず，Group Bで93/414例（22.5%），B11 RP2Dコホートで53/218例（24.3%），B11 FL RP2Dコホートで24/90例（26.7%）に認められた。

いずれかのGroup又はコホートで5%以上に認められた本剤の休薬に至った有害事象は，好中球減少症［Group A：1例（3.0%），Group B：36例（8.7%），B11 RP2Dコホート：15例（6.9%），B11 FL RP2Dコホート：11例（12.2%）（以下同順）］，サイトカイン放出症候群［0例（0.0%），26例（6.3%），19例（8.7%），8例（8.9%）］であった。

本剤の減量に至った有害事象はGroup Aで6/33例（18.2%），Group Bで11/414例（2.7%），B11 RP2Dコホートで7/218例（3.2%），B11 FL RP2Dコホートで5/90例（5.6%）に認められた。また，本剤の減量に至った副作用はGroup Aで6/33例（18.2%），Group Bで11/414例（2.7%），B11 RP2Dコホートで7/218例（3.2%），B11 FL RP2Dコホートで5/90例（5.6%）に認められた。

いずれかのGroup又はコホートで5%以上に認められた本剤の減量に至った有害事象はサイトカイン放出症候群［3例（9.1%），2例（0.5%），2例（0.9%），1例（1.1%）］であった。

いずれかの群で5%以上に認められたいずれかの本剤の減量に至った副作用はサイトカイン放出症候群［3例（9.1%），2例（0.5%），2例（0.9%），1例（1.1%）］であった。

2.5.5.7　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，安全性の評価に用いたJO40295試験及びGO29781試験において，本剤の特に注目すべき有害事象を以下の定義で集計した結果を示す。

1)　サイトカイン放出症候群

ICH 国際医薬用語集（MedDRA） 基本語（PT）「サイトカイン放出症候群」に該当する事

象をサイトカイン放出症候群として集計した。

a. JO40295 試験

サイトカイン放出症候群はコホート1で0/4例（0%），コホート5で1/4例（25.0%），コホート6で1/5例（20.0%），コホート7で4/7例（57.1%），コホート8で2/3例（66.7%），拡大コホートで9/19例（47.4%）に認められた（表 2.7.6.2.1.1-1）。また，Grade 3以上のサイトカイン放出症候群はコホート1で0/4例（0%），コホート5で0/4例（0%），コホート6で0/5例（0%），コホート7で1/7例（14.3%），コホート8で0/3例（0%），拡大コホートで1/19例（5.3%）に認められた（表 2.7.6.2.1.1-1）。重篤なサイトカイン放出症候群はコホート1で0/4例（0%），コホート5で0/4例（0%），コホート6で0/5例（0%），コホート7で1/7例（14.3%），コホート8で0/3例（0%），拡大コホートで2/19例（10.5%）に認められた（表 2.7.4.2.1.3-1）。いずれかの治験使用薬の投与中止に至ったサイトカイン放出症候群はコホート1で0/4例（0%），コホート5で0/4例（0%），コホート6で0/5例（0%），コホート7で1/7例（14.3%），コホート8で0/3例（0%），拡大コホートで0/19例（0%）に認められた（表 2.7.4.2.1.4.1-1）。いずれかの治験使用薬の休薬に至ったサイトカイン放出症候群はコホート1で0/4例（0%），コホート5で0/4例（0%），コホート6で0/5例（0%），コホート7で0/7例（0%），コホート8で0/3例（0%），拡大コホートで1/19例（5.3%）に認められた（表 2.7.4.2.1.4.2-1）。

b. GO29781 試験

サイトカイン放出症候群は Group A で7/33例（21.2%），Group B で148/414例（35.7%），B11 RP2D コホートで93/218例（42.7%），B11 FL RP2D コホートで41/90例（45.6%）に認められた（5.3.5.3-1 aet04_SE_GO29781_27AUG2021）。また，Grade 3以上のサイトカイン放出症候群は Group A で0/33例（0%），Group B で7/414例（1.7%），B11 RP2D コホートで4/218例（1.8%），B11 FL RP2D コホートで3/90例（3.3%）に認められた（5.3.5.2-3 t_ae_ctc_INIT_GRPA_SE_27AUG2021_29781，t_ae_ctc_INIT_GRPBH_SE_27AUG2021_29781）。重篤なサイトカイン放出症候群は Group A で1/33例（3.0%），Group B で62/414例（15.0%），B11 RP2D コホートで47/218例（21.6%），B11 FL RP2D コホートで21/90例（23.3%）に認められた（表 2.7.4.2.1.3-2）。本剤の投与中止に至ったサイトカイン放出症候群は Group A で0/33例（0%），Group B で2/414例（0.5%），B11 RP2D コホートで2/218例（0.9%），B11 FL RP2D コホートで2/90例（2.2%）に認められた（表 2.7.4.2.1.4.1-2）。本剤の休薬に至ったサイトカイン放出症候群は Group A で0/33例（0%），Group B で26/414例（6.3%），B11 RP2D コホートで19/218例（8.7%），B11 FL RP2D コホートで8/90例（8.9%）に認められた（表 2.7.4.2.1.4.2-3）。本剤の減量に至ったサイトカイン放出症候群は Group A で3/33例（9.1%），Group B で2/414例（0.5%），B11 RP2D コホートで2/218例（0.9%），B11 FL RP2D コホートで1/90例（1.1%）に認められた（表 2.7.4.2.1.4.2-4）。

2) 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

MedDRA PT「免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群」に該当する事象を免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群として集計した。

a. JO40295 試験

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群はコホート1で0/4例（0%），コホート5で0/4例（0%），コホート6で0/5例（0%），コホート7で0/7例（0%），コホート8で0/3例（0%），拡大コホートで1/19例（5.3%）に認められた（5.3.5.3-1 aerel_nae_SE_JO40295）。なお，拡大コホートの1例は MedDRA Ver.20.1に基づき MedDRA PT 神経毒性として集計されているが，主治医報告事象名が ICANS であることから免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群として取り扱った（5.3.5.2-1 ael02_ap_all_iv）。

b. GO29781 試験

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は Group A で0/33例（0%），Group B で1/414例（0.2%），B11 RP2D コホートで1/218例（0.5%），B11 FL RP2D コホートで0/90例（0%）に認められた（5.3.5.3-1 aerel_nae_SE_GO29781_27AUG2021）。

3) 感染症

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

a. JO40295 試験

感染症はコホート1で1/4例（25.0%），コホート5で3/4例（75.0%），コホート6で4/5（80.0%），コホート7で1/7例（14.3%），コホート8で2/3例（66.7%），拡大コホートで9/19例（47.4%）に認められた（表 2.7.6.2.1.1-1）。Grade 3以上の感染症はコホート1で1/4例（25.0%），コホート5で1/4例（25.0%），コホート6で0/5例（0%），コホート7で0/7例（0%），コホート8で2/3例（66.7%），拡大コホートで0/19例（0%）に認められた（表 2.7.6.2.1.1-1）。重篤な感染症はコホート1で1/4例（25.0%），コホート5で1/4例（25.0%），コホート6で0/5例（0%），コホート7で0/7例（0%），コホート8で2/3例（66.7%），拡大コホートで1/19例（5.3%）に認められた（表 2.7.4.2.1.3-1，表 2.7.6.2.1.1-1，5.3.5.2-1 ael02ser_ap_all_iv）。いずれかの治験使用薬の投与中止に至った感染症はコホート1で0/4例（0%），コホート5で1/4例（25.0%），コホート6で0/5例（0%），コホート7で0/7例（0%），コホート8で0/3例（0%），拡大コホートで0/19例（0%）に認められた（表 2.7.4.2.1.4.1-1，表 2.7.6.2.1.1-1，5.3.5.2-1 ael02disc_ap_all_iv）。

b. GO29781 試験

感染症は Group A で10/33例（30.3%），Group B で195/414例（47.1%），B11 RP2D コホートで102/218例（46.8%），B11 FL RP2D コホートで46/90例（51.1%）に認められた（5.3.5.3-1 aet04_SE_GO29781_27AUG2021）。Grade 3以上の感染症は Group A で1/33例（3.0%），Group B で65/414例（15.7%），B11 RP2D コホートで33/218例（15.1%），B11 FL RP2D コホートで15/90例（16.7%）に認められた（5.3.5.2-3 t_ae_ctc_INIT_GRPA_SE_27AUG2021_29781，t_ae_ctc_INIT_GRPBH_SE_27AUG2021_29781）。重篤な感染症は Group A で1/33例（3.0%），Group B で64/414例（15.5%），B11 RP2D コホートで37/218例（17.0%），B11 FL RP2D コホートで18/90例（20.0%）に認められた（5.3.5.2-3 t_aesi_bysmq_INIT_GRPA_SE_27AUG2021_29781，t_aesi_bysmq_INIT_GRPBH_SE_27AUG2021_29781）。本剤の投与中止に至った感染症は Group A で0/33例（0%），Group B で7/414例（1.7%），B11 RP2D コホートで2/218例（0.9%），B11 FL RP2D コホートで1/90例（1.1%）に認められた（5.3.5.2-3 t_aesi_bysmq_INIT_GRPA_SE_27AUG2021_29781，t_aesi_bysmq_INIT_GRPBH_SE_27AUG2021_29781）。

4) 腫瘍フレア

MedDRA PT「腫瘍フレア」に該当する事象を腫瘍フレアとして集計した。

a. JO40295 試験

腫瘍フレアは認められなかった（表 2.7.6.2.1.1-1）。

b. GO29781 試験

腫瘍フレアは Group A で1/33例（3.0%），Group B で10/414例（2.4%），B11 RP2D コホート

で4/218例（1.8%），B11 FL RP2D コホートで2/90例（2.2%）に認められた（5.3.5.3-1 aet04_SE_GO29781_27AUG2021）。また，Grade 3以上の腫瘍フレアはGroup Aで0/33例（0%），Group Bで5/414例（1.2%），B11 RP2Dコホートで3/218例（1.4%），B11 FL RP2Dコホートで2/90例（2.2%）に認められた（5.3.5.3-1 aet04_SE_GO29781_27AUG2021）。重篤な腫瘍フレアは Group A で1/33例（3.0%），Group B で3/414例（0.7%），B11 RP2D コホートで2/218例（0.9%），B11 FL RP2D コホートで2/90例（2.2%）に認められた（表 2.7.4.2.1.3-2）。本剤の投与中止に至った腫瘍フレアは認められなかった（表 2.7.4.2.1.4.1-2）。

5)　腫瘍崩壊症候群

MedDRA PT「腫瘍崩壊症候群」に該当する事象を腫瘍崩壊症候群として集計した。

a.　JO40295 試験

腫瘍崩壊症候群は認められなかった（表 2.7.6.2.1.1-1）。

b.　GO29781 試験

腫瘍崩壊症候群はGroup A で0/33例（0%），Group B で2/414例（0.5%），B11 RP2D コホートで2/218例（0.9%），B11 FL RP2D コホートで1/90例（1.1%）に認められた（5.3.5.3-1 aet04_SE_GO29781_27AUG2021）。また，Grade 3以上の腫瘍崩壊症候群は Group A で0/33例（0%），Group Bで2/414例（0.5%），B11 RP2Dコホートで2/218例（0.9%），B11 FL RP2Dコホートで1/90例（1.1%）に認められた（5.3.5.3-1 aet04_SE_GO29781_27AUG2021）。重篤な腫瘍崩壊症候群はGroup A で0/33例（0%），Group B で2/414例（0.5%），B11 RP2D コホートで2/218例（0.9%），B11 FL RP2D コホートで1/90例（1.1%）に認められた（表 2.7.4.2.1.3-2）。本剤の投与中止に至った腫瘍崩壊症候群は認められなかった（表 2.7.4.2.1.4.1-2）。

6)　血球減少

好中球減少症は MedDRA PT「好中球減少症」及び「好中球数減少」，発熱性好中球減少症は MedDRA PT「発熱性好中球減少症」，血小板減少症は MedDRA PT「血小板減少症」及び「血小板数減少」，貧血は MedDRA PT「貧血」及び「ヘモグロビン減少」に該当する事象を集計した。

a.　JO40295 試験

好中球減少症はコホート1で2/4例（50.0%），コホート5で1/4例（25.0%），コホート6で3/5例（60.0%），コホート7で3/7例（42.9%），コホート8で2/3例（66.7%），拡大コホートで5/19例（26.3%）に認められ，発熱性好中球減少症はコホート1で0/4例（0%），コホート5で0/4例（0%），コホート6で0/5例（0%），コホート7で0/7例（0%），コホート8で1/3例（33.3%），拡大コホートで0/19例（0%）に認められ，血小板減少症はコホート1で1/4例（25.0%），コホート5で0/4例（0%），コホート6で1/5例（20.0%），コホート7で0/7例（0%），コホート8で0/3例（0%），拡大コホートで2/19例（10.5%）に認められ，貧血はコホート1で0/4例（0%），コホート5で0/4例（0%），コホート6で0/5例（0%），コホート7で1/7例（14.3%），コホート8で2/3例（66.7%），拡大コホートで1/19例（5.3%）に認められた（5.3.5.3-1 aerel_cyt_SE_JO40295）。

b.　GO29781 試験

好中球減少症はGroup Aで5/33例（15.2%），Group Bで114/414例（27.5%），B11 RP2Dコホートで60/218例（27.5%），B11 FL RP2Dコホートで26/90例（28.9%）に認められ，発熱性好中球減少症はGroup Aで0/33例（0%），Group Bで12/414例（2.9%），B11 RP2Dコホートで5/218例（2.3%），B11 FL RP2D コホートで0/90例（0%）に認められ，血小板減少症は Group A で

4/33例（12.1%），Group B で34/414例（8.2%），B11 RP2D コホートで25/218例（11.5%），B11 FL RP2D コホートで9/90例（10.0%）に認められ，貧血は Group A で6/33例（18.2%），Group B で68/414例（16.4%），B11 RP2D コホートで33/218例（15.1%），B11 FL RP2D コホートで12/90例（13.3%）に認められた（5.3.5.3-1 aerel_cyt_SE_GO29781_27AUG2021）。

Grade 3以上の好中球減少症は Group A で3/33例（9.1%），Group B で102/414例（24.6%），B11 RP2D コホートで53/218例（24.3%），B11 FL RP2D コホートで24/90例（26.7%）に認められ，Grade 3以上の発熱性好中球減少症は Group A で0/33例（0%），Group B で12/414例（2.9%），B11 RP2D コホートで5/218例（2.3%），B11 FL RP2D コホートで0/90例（0%）に認められ，Grade 3以上の血小板減少症は Group A で1/33例（3.0%），Group B で20/414例（4.8%），B11 RP2D コホートで15/218例（6.9%），B11 FL RP2D コホートで4/90例（4.4%）に認められ，Grade 3以上の貧血は Group A で3/33例（9.1%），Group B で35/414例（8.5%），B11 RP2D コホートで18/218例（8.3%），B11 FL RP2D コホートで7/90例（7.8%）に認められた（5.3.5.2-3 t_aesi_bysmq_INIT_GRPA_SE_27AUG2021_29781，t_aesi_bysmq_INIT_GRPBH_SE_27AUG2021_29781）。

重篤な好中球減少症は Group A で0/33例（0%），Group B で6/414例（1.4%），B11 RP2D コホートで2/218例（0.9%），B11 FL RP2D コホートで1/90例（1.1%）に認められ，重篤な発熱性好中球減少症は Group A で0/33例（0%），Group B で8/414例（1.9%），B11 RP2D コホートで3/218例（1.4%），B11 FL RP2D コホートで0/90例（0%）に認められ，重篤な血小板減少症は Group A で0/33例（0%），Group B で0/414例（0%），B11 RP2D コホートで0/218例（0%），B11 FL RP2D コホートで0/90例（0%）に認められ，重篤な貧血は Group A で1/33例（3.0%），Group B で2/414例（0.5%），B11 RP2D コホートで1/218例（0.5%），B11 FL RP2D コホートで0/90例（0%）に認められた（5.3.5.2-3 t_aesi_bysmq_INIT_GRPA_SE_27AUG2021_29781，t_aesi_bysmq_INIT_GRPBH_SE_27AUG2021_29781）。

本剤の投与中止に至った好中球減少症は Group A で0/33例（0%），Group B で1/414例（0.2%），B11 RP2D コホートで0/218例（0%），B11 FL RP2D コホートで0/90例（0%）に認められた。本剤の投与中止に至った発熱性好中球減少症，本剤の投与中止に至った血小板減少症及び本剤の投与中止に至った貧血はいずれのグループ及びコホートでも認められなかった（5.3.5.2-3 t_aesi_bysmq_INIT_GRPA_SE_27AUG2021_29781，t_aesi_bysmq_INIT_GRPBH_SE_27AUG2021_29781）。

2.5.5.8　日本人と外国人の安全性プロファイルの比較

日本人と外国人の安全性プロファイルの比較のため，国内で実施した JO40295試験の拡大コホートと海外で実施した GO29781試験の B11 FL RP2D コホートの安全性を比較することとした。異なる試験間の比較であるため，被験者背景の差を考慮して解釈する必要があるが，実際に登録された被験者の背景は，年齢や ECOG PS で差が認められたものの，両試験で概ね同様であった（2.7.4.1.3項）。

RP2D で投与された JO40295試験の拡大コホートと GO29781試験の B11 FL RP2D コホートでは，認められた有害事象の種類及び発現割合は概ね同様であった（2.5.5.3項）。また，死亡に至った有害事象（GO29781試験は PD を除く）（JO40295試験の拡大コホート：5.3%，GO29781試験の B11 FL RP2D コホート：1.1%，以下同順），重篤な有害事象（GO29781試験は Grade 5の PD を除く）（36.8%，46.7%），いずれかの治験使用薬／本剤の投与中止に至った有害事象（10.5%，4.4%）及びいずれかの治験使用薬／本剤の休薬に至った有害事象（26.3%，36.7%）の発現割合は両試験で大きな差は認められなかった。Grade 3～4の有害事象の発現割合（89.5%，70.0%）のみ，JO40295試験の拡大コホートで10%以上発現割合が高かったが，臨床的な意義のある差ではないと考えられた。JO40295試験の Grade 3以上の有害事象の主体であるリンパ球数減少は本剤の薬理作用に伴う事象と考えられた。

重症度を問わない有害事象（MedDRA PT）の比較では，GO29781試験の B11 FL RP2D コホー

トと比較して JO40295試験の拡大コホートで発現割合が10%以上高かった有害事象がいくつか認められたが，これらの中にいずれかの治験使用薬／本剤の投与中止に至った有害事象は含まれていなかったことから，これらの有害事象の発現割合の差は安全性上特に問題にはならないと考えられた（2.7.4.2.1.6項）。

2.5.5.9 市販後経験

本項では，最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（調査期間：2022年12月3日～2023年6月2日）（5.3.6-1参照）に記載されている安全性情報に基づき，国際誕生日（IBD）である2022年6月3日からデータロックポイント（DLP）である2023年6月2日までの本剤の市販後データを要約した。

2.5.5.9.1 世界における市販後の使用経験

本剤は，欧州連合で「少なくとも過去に2レジメン以上の全身療法を受けたことがある再発又は難治性の濾胞性リンパ腫の成人患者」の適応で2022年6月3日に初めて承認され，米国では2022年12月22日に同適応に対して承認された。2023年6月2日時点で，世界の約40カ国で承認されている。

2.5.5.9.2 推定使用患者数

IBD である2022年6月3日から DLP である2023年6月2日までの本剤の市販後の累積使用患者数は 404例と推定された。内訳を表 2.7.4.6.2-1に示す。

2.5.5.9.3 有害事象

IBD から DLP までの市販後情報源からの累積の有害事象報告より，報告数の多かった SOC は，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「免疫系障害」，「皮膚および皮下組織障害」，「臨床検査」であった。これらのデータから，新たな安全性上の懸念は示唆されなかった。累積の有害事象の入手状況を表 2.7.4.6.3-1に示す。

2.5.5.10 安全性成績のまとめ

RP2D で3L+ R/R FL 患者に対して本剤を IV 投与した GO29781試験の B11 FL RP2D コホートの有害事象の発現割合は100.0%（90/90例）であった。Grade 3～4の有害事象は63/90例（70.0%）に，死亡に至った有害事象（PD を除く）は1/90例（1.1%）に，重篤な有害事象（Grade 5の PD を除く）は42/90例（46.7%）に，治験使用薬の投与中止に至った有害事象は4/90例（4.4%）に，治験使用薬の休薬に至った有害事象は33/90例（36.7%）に認められた。

一方，RP2D で日本人の3L+ R/R FL 患者に対して本剤を IV 投与した JO40295試験の拡大コホートの有害事象の発現割合は，94.7%（18/19例）であった。Grade 3又は4の有害事象は17/19例（89.5%）に，死亡に至った有害事象は1/19例（5.3%）に，重篤な有害事象は7/19例（36.8%）に，いずれかの治験使用薬の投与中止に至った有害事象は2/19例（10.5%）に，いずれかの治験使用薬の休薬に至った有害事象は5/19例（26.3%）に認められた。

GO29781試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295試験の拡大コホートでの比較では，Grade 3～4の有害事象の発現割合が JO40295試験の拡大コホートで10%以上発現割合が高かったが，臨床的な意義のある差ではないと考えられた。また，重症度を問わない有害事象（MedDRA PT）の比較では，GO29781試験の B11 FL RP2D コホートと比較して JO40295試験の拡大コホートで発現割合が10%以上高かった有害事象がいくつか認められたが，これらの中にいずれかの治験使用薬／本剤の投与中止に至った有害事象は含まれていなかったことから，これらの有害事象の発現割合の差は安全性上特に問題にはならないと考えられ，日本人に特有の安全性の懸念は低いと考えられた。

以上のことから，日本人の3L+ R/R FL 患者に対しても本剤は忍容性があると考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

FL は NHL の中で二番目に多い組織型であり，欧米では NHL の13%～15.9%程度，本邦では NHL の13.5%程度を占めていると報告されている[1)-3)]。

世界では2020年の NHL の年間罹患数は約54.4万人（男性：約30.4万人，女性：約24.0万人），年間死亡数は約26.0万人（男性：約14.7万人，女性：約11.3万人）と報告されている[4)]。したがって，世界の FL の年間罹患者数は少なくとも約7.1万人～8.6万人，年間死亡者数は少なくとも約3.4万人～4.1万人と推計される。一方，本邦では2019年の悪性リンパ腫の年間罹患数は約3.7万人（男性：約1.9万人，女性：約1.7万人），年間死亡数は約1.3万人（男性：約0.7万人，女性：約0.6万人）と推計されている[5)，6)]。前述の通り，本邦では FL が悪性リンパ腫の13.5%を占めていると報告されていることから，本邦の FL の年間罹患者数は約0.5万人，年間死亡者数は約0.2万人と推計される。

FL の病期分類として，Ann Arbor 分類が一般的に用いられており，腫瘍の広がり，各臓器への転移などの進行度により，Stage I～IV に分類される[7)]。

また，FL 患者の OS に影響を及ぼす予後因子として，年齢，血清乳酸脱水素酵素，ヘモグロビン値，節性病変領域数，Ann Arbor 分類に基づく病期の5つが，FLIPI で特定されており，該当する予後因子の数によって FL を「0又は1：Low」，「2：Intermediate」，「3～5：High」のリスクグループに分類している[8)]。なお，リツキシマブが臨床現場で使用されるようになった後に，新たに FLIPI2が提唱され，FL 患者の PFS に影響を及ぼす予後因子として，年齢，β2ミクログロブリン値，ヘモグロビン値，最大のリンパ節病変の長径及び骨髄浸潤の5つが特定されており，該当する予後因子の数によって FL を「0：Low」，「1又は2：Intermediate」，「3～5：High」のリスクグループに分類している[9)]。

一方，患者が治療を開始した後の予後リスク層別化については，あまり明らかにされていない。初期治療に対する反応の質は良好な転帰と関連していると考えられる。リツキシマブ導入前に新たに FL と診断されて治療を受け，初回治療で CR を達成した患者を長期間追跡した結果，OS 及び初回再発後の生存期間が改善したことが報告されている[10)]。その他，治療終了時の血液又は骨髄における PCR 陰性の微小残存病変の検出，又は［^{18}F］FDG PET 陰性により測定した奏効の深さは，PFS 及び OS の改善と関連することが報告されている[11)]。

治療開始後，疾患が早期に進行した患者では死亡リスクが有意に高いことが認められている[12)，13)]。具体的には，POD24では，非 POD24患者と比較して，OS の年齢調整ハザード比は12.2（95%CI：5.6～26.5）と推定されている[14)]。

初回治療後の予後は，前治療レジメン数，運動機能不全，骨髄予備能の進行性低下など，複数の因子に影響されることが報告されている[15)]。初回治療後に病勢進行した患者では，PFS 及び DOR は次第に短くなり，その後の進行/再発のたびに難治性が増加すると報告されている[16)，17)]。一方で，初回再発時に二次治療としてリツキシマブを含む化学療法を受けた患者では，CR を達成するか，auto-SCT を受けた患者では，PFS が改善することが示されている[18)]。

2種類以上の前治療を受けた患者は特に予後不良であり，PFS 中央値は3次治療を受けた患者では1～1.1年，6次治療を受けた患者では0.5年に低下し，OS 中央値はそれぞれ4.8～8.8年及び1.9年と報告されている[17)，19)，20)]。さらに，Lymphoma Epidemiology of Outcomes cohort study に参加した米国の8つの施設で2レジメン以上の前治療（aCD20及びアルキル化剤が含まれ，94%が2回の前治療を受けていた）を受けた後に全身療法を受けた R/R FL 患者の多施設観察コホートのリアルワールド解析では，PFS の中央値は約1.4年であった[21)]。

2.5.6.1.2　現行の治療

R/R となった FL 患者に対しては国内外のガイドラインにおいて，カテゴリー1として強く推奨される治療法はないのが現状である[22),23)]。また，国内のガイドラインでは再発 FL に対する治療選択肢が記載されているが，海外のガイドラインのように二次治療，三次治療といった形では分けられていない[22)]。二次治療として海外のガイドラインに記載されている治療法と国内のガイドラインで示されている再発 FL に対する推奨療法に大きな違いはないが，海外のガイドラインではレナリドミド単剤療法が記載されている点が異なる。

海外のガイドラインでは，三次治療の選択肢として，タゼメトスタット，チサゲンレクルユーセル，アキシカブタゲン シロルユーセル，ザヌブルチニブ及びオビヌツズマブ併用療法及び本剤が記載されている[23)]。この内，タゼメトスタット及びチサゲンレクルユーセルは，国内のガイドラインでも三次治療以降の治療選択肢として記載されている（タゼメトスタットはEZH2変異陽性 FL のみ）[22)]。

タゼメトスタットは EZH2阻害剤であり，過去に2レジメン以上の前治療歴を有する患者99例を対象とした臨床試験で EZH2変異陽性 FL 患者45例の ORR は69%，CRR は13%であり，EZH2野生型 FL 患者54例の ORR は35%，CRR は4%であったと報告されている[24)]。また，本邦においても，R/R EZH2陽性の NHL 患者を対象とした第 II 相臨床試験が実施されており，FL 患者17例の ORR は76.5%，CRR は35.3%と報告されている[25)]。チサゲンレクルユーセル，アキシカブタゲン シロルユーセルは CAR-T 療法であり，2レジメン以上の前治療歴を有する R/R FL の成人患者を対象としたチサゲンレクルユーセルの第 II 相臨床試験において有効性の主要解析対象となった94例の ORR は86.2%，CRR は69.1%であった[26)]。また，抗 CD20モノクローナル抗体とアルキル化剤の併用を含む2レジメン以上の前治療歴を有する R/R FL の成人患者を対象としたアキシカブタゲン シロルユーセルの第 II 相臨床試験において有効性の主要解析の対象となった86例の ORR は94%，CRR は79%であった[27)]。このように CAR-T 療法は R/R FL 患者に対する三次治療として有効性を示しているが，使用にあたっては，*ex vivo* での T 細胞操作及び CAR-T 製造（白血球アフェレーシスから製品輸注までの期間の中央値27日［範囲:19～250日］[28)]）に関連する待機期間により対象患者が制限される可能性がある。さらに，特殊な製造工程を必要とするため CAR-T 療法を実施できる医療機関が限られることから，アクセス可能な患者数も限定される。また，CAR-T 療法前にリンパ球枯渇化学療法が必要であることから，好中球減少症や発熱性好中球減少症などの過去に受けた化学療法に関連する毒性が増強する可能性がある[28)]。

2.5.1.1.1項に示したように，初回治療後に病勢進行した FL 患者では，無病期間及び DOR は次第に短くなり，その後の進行/再発のたびに難治性が増加すると報告されている。実際，海外のガイドラインでは三次治療としていくつかの治療選択肢が示されているものの，タゼメトスタットの CRR は満足できるものではない。CRA-T 療法であるチサゲンレクルユーセル，アキシカブタゲン シロルユーセルは良好な CRR が得られるものの，製品輸注までの期間や治療へのアクセス，安全性に懸念がある。

以上のことから，3L+ R/R FL 患者に対して，治療の制約が少なく，より高い有効性と安全性を示す新たな治療選択肢に対する医療上の必要性は高い。

2.5.6.2　ベネフィット

JO40295試験及び GO29781試験では CRR（IRF 評価）を主要評価項目として評価した。

複数のエビデンスから，CRR は，PFS の代替評価項目として R/R FL 患者における臨床的ベネフィットを予測する可能性が合理的に高いことが示されている。FL の一次治療としての導入療法及び維持療法を検討した無作為化多施設共同試験13試験の個々の患者データを併合解析した結果，30カ月時点の CRR が一次治療における PFS のサロゲートエンドポイントであることが示された[30)]。カナダの6カ所の医療機関でリツキシマブを含む化学療法による再治療を受けた再発性 FL 患者の二次治療のレトロスペクティブな併合解析によると，二次治療による CR

の達成は PFS の改善と有意に関連していた[18)]。公表された試験データの大規模データベースを用いた2件のメタアナリシス（それぞれ73試験及び108試験から）で，FL 患者における CRR と PFS 中央値との相関が報告され[31),32)]，CRR が FL 患者における PFS のサロゲートエンドポイントとなる可能性が示唆された。また，米国国立がん研究所の濾胞性リンパ腫小委員会は，高リスクの R/R FL 患者を対象とした試験では，主要評価項目を治療終了時の PET 陰性 CR 及び/又は30カ月時点の持続的 CR とすることを推奨しており[33)]，これは GO29781試験における主要評価項目である CRR（IRF 評価）の選択を裏付けるものであると考えられた。

GO29781試験の B11 FL RP2D コホートの2021年3月15日にデータカットオフした主要評価項目である CRR（IRF 評価）は，57.8%（95%CI：46.9，68.1）であり，コパンリシブの第 II 相臨床試験成績をもとに設定したヒストリカルコントロールである14%と比較し，統計学的に有意に CRR を改善することが示された（正確な二項検定に基づく両側 P 値：< 0.0001）。2021年8月27日にデータカットオフした CRR（IRF 評価）は60.0%（95%CI：49.1，70.2）であった。また，CRR（IRF 評価）の部分集団解析では，人口統計学的特性，ベースライン時の疾患，前治療及び予後因子で定義した部分集団間で治療効果の一貫性が示された。B11 FL RP2D コホートの副次評価項目では， DOCR（IRF 評価）中央値は NE であったが，初回 CR 後18カ月時点の無イベント割合は63.7%（95%CI：48.0，79.4）であった。また，DOR（IRF 評価）中央値は22.8カ月（95%CI：9.7，NE）であり，初回 CR 後18カ月時点の無イベント割合は全奏効例で56.9%（95%CI：44.1，69.6），CR 例で70.2%（95%CI：56.7，83.8）と，CR 例は奏効が1年以上持続する確率がより高い可能性があることが示された。なお，CRR のヒストリカルコントロールとして用いたコパンリシブの第 II 相臨床試験における3L + R/R FL の DOR 中央値は12.2カ月（95%CI：6.9, 22.6）と報告されており[29)]，数値の比較ではあるが DOR 中央値の比較でも本剤の高い有効性が示唆された。

また，JO40295試験の拡大コホートの主要評価項目である CRR（IRF 評価）は，68.4%（90%CI：47.0, 85.3）であり，90%CI の下限値は事前に設定した閾値 CRR（14%）を上回った。GO29781試験の B11 FL RP2D コホート及び JO40295試験の拡大コホートはいずれも単群試験であるが，いずれの試験でもヒストリカルコントロールに対して良好な有効性が示された。

JO40295試験の結果から，日本人の3L+ R/R FL 患者に対する本剤の臨床的有効性が示された。

2.5.6.3　リスク

JO40295試験及び GO29781試験における，本剤の安全性成績から，日本人に特有の安全性上の懸念はないと考えられた。

本剤の市販後の安全性情報及び臨床試験の結果から，以下の事項を本剤投与時に懸念される重要な特定されたリスクとして設定した。

- サイトカイン放出症候群
- 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
- 感染症
- 腫瘍フレア
- 腫瘍崩壊症候群
- 血球減少

2.5.5.7項に記載した通り，上記の事象群について JO40295試験及び GO29781試験では Grade 3 以上の事象，重篤な事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った事象も含まれていたが，発現した事象の大部分は治験薬の減量，休薬及び適切な処置により治験薬の投与継続が可能であった。

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

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

現在，3L+ R/R FL 患者に対する標準的治療は定まっておらず，海外のガイドラインでは複数の治療選択肢が示されているものの，より高い有効性と安全性を示す新たな治療選択肢に対する医療上の必要性は高い。

GO29781試験の B11 FL RP2D コホートにおいて，主要評価項目である CRR（IRF 評価）はコパンリシブの第 II 相臨床試験成績をもとに設定したヒストリカルコントロールと比較して統計学的に有意に改善することが示された。また，JO40295試験の拡大コホートの結果から，日本人の3L+ R/R FL 患者に対しても同様の有効性が期待できると考えられる。

本結果から，本剤は日本人の3L+ R/R FL 患者に対する新たな治療選択肢になりうると考えられる。

安全性では，JO40295試験及び GO29781試験の結果から，3L+ R/R FL 患者に対する本剤単剤療法は十分に忍容性があると考えられ，日本人に特有の安全性上の懸念はないと考えられる。

以上のことから，日本人の3L+ R/R FL 患者に対し，本剤単剤療法はベネフィットがリスクを上回り，新たな治療選択肢になると考えられる。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.7 参考文献

1) Mounier M, Bossard N, Remontet L, et al. Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCARE- 5). Lancet Haematol 2015;2(11):e481-91.
2) Smith A, Crouch S, Lax S, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer 2015;112:1575-84.
3) Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. Br J Haematol 2014;164(4):536-45.
4) International Agency for Research on Cancer. CANCER FACT SHEETS.
Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/34-Non-hodgkin-lymphoma-fact-sheet.pdf
5) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録），全国がん罹患データ（2016年～2019年）.
Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/excel/cancer_incidenceNCR(2016-2019).xls
6) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計），全国がん死亡データ（1958年～2021年）.
Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/excel/cancer_mortality(1958-2021).xls
7) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res 1971;31(11):1860-1.
8) Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004;1;104(5):1258-65.
9) Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol 2009;27(27):4555-62.
10) Bachy E, Brice P, Delarue R, et al. Long-term follow-up of patients with newly diagnosed follicular lymphoma in the prerituximab era: effect of response quality on survival-A study from the groupe d'etude des lymphomes de l'adulte. J Clin Oncol 2010;28:822-9.
11) Trotman J, Barrington SF, Belada D, et al. Prognostic value of end-of-induction PET response after first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma (GALLIUM): secondary analysis of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(11):1530-42.
12) Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. J Clin Oncol 2015;33:2516–22.
13) Casulo C, Le-Rademacher J, Dixon J, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical endpoint of poor survival in follicular lymphoma: results from the Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis (FLASH) Investigation using individual data from 5,453 patients on 13 clinical trials. Blood [abstract on the Internet] 2017.
Available at: https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement%201/412/72819/Validation-of-POD24-As-a-Robust-Early-Clinical.
14) Seymour JF, Marcus R, Davis A, et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. Haematologica 2019;104(6):1202-8.
15) Smith SM. Dissecting follicular lymphoma: high versus low risk. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013;2013:561-7.
16) Link BK, Day BM, Zhou X, et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular

lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. Br J Haematol 2019;184:660-3.
17) Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velazquez M, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. Br J Haematol 2019;184:753-9.
18) Liu J, Stewart D, Fontaine A, et al. Characteristics and outcomes of patients with relapsed follicular lymphoma following retreatment with second-line rituximab-containing chemotherapy. Leuk Lymphoma 2020;61(10):2492-6.
19) Alperovich A, Batlevi C, Smith, K, et al. Benchmark of progression-free survival for multiple lines of therapy in follicular lymphoma treated in the rituximab era. Blood [abstract on the Internet] 2016. Available at: https://ashpublications.org/blood/article/128/22/2955/113885/Benchmark-of-Progression-Free-Survival-for.
20) Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer J 2020;10(7):74.
21) Casulo C, Larson MC, Lunde JJ, et al. Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CReWE): a multicentre cohort study. Lancet Haematol 2022;9(4):e289-e300.
22) 一般社団法人日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン2023年版. 金原出版株式会社.
23) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas. Version 2. 2024. Available from : https://www.nccn.org/
24) Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020;21(11):1433-42.
25) Izutsu K, Ando K, Nishikori M, et al. Phase II study of tazemetostat for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma with EZH2 mutation in Japan. Cancer Sci 2021;112(9):3627-35.
26) Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med 2022;28(2):325-32.
27) Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2022;23(1):91-103.
28) Gilead Sciences, Inc. YESCARTA® 米国添付文書. 2022/11改訂版.
29) Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma. J Clin Oncol 2017;10;35(35):3898-905.
30) Shi Q, Flowers CR, Hiddemann W, et al. Thirty-month complete response as a surrogate end point in first-line follicular lymphoma therapy: An individual patient-level analysis of multiple randomized trials. J Clin Oncol 2017;35(5):552-60.
31) Zhu R, Lu D, Chu YW, et al. Assessment of correlation between early and late efficacy endpoints to identify potential surrogacy relationships in non-Hodgkin lymphoma: a literature-based meta-analysis of 108 Phase II and Phase III studies. AAPS J 2017;19(3):669-81.
32) Mangal N, Salem AH, Li M, et al. Relationship between response rates and median progression-free survival in non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of published clinical trials. Hematol Oncol 2018;36(1):37-43.
33) Maddocks K, Barr PM, Cheson BD, et al. Recommendations for clinical trial development in follicular lymphoma. J Natl Cancer Inst 2017;109(3):1-8.