目次

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 使用した製剤 3
2.7.1.1.2 分析法 3
2.7.1.1.2.1 ヒト血清中モスネツズマブ濃度分析法 3
2.7.1.1.2.2 ヒト血清中抗モスネツズマブ抗体分析法 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 付録 5

略語一覧

略語	英名	和名
DIG	digoxigenin	ジゴキシゲニン
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着法
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
HRP	Horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
PK	pharmacokinetics	薬物動態
rhCD20-ECD	Recombinant human (rh) CD20 extracellular domain	組み換えヒト CD20の細胞外ドメイン
RP2D	recommended phase II dose	第 II 相試験推奨用量
TMB	tetramethylbenzidine	テトラメチルベンジジン

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

モスネツズマブ（遺伝子組換え）は CD3発現 T 細胞及び CD20発現 B 細胞の両方を標的とするヒト化完全長二重特異性 T 細胞誘導抗体である。抗体の一方の抗原結合（fragment antigen-binding：Fab）領域は，T 細胞受容体（TCR）複合体の CD3ε サブユニットの細胞外ドメインに結合，もう一方の Fab 領域は CD20の細胞外ドメインに結合するように作製されている。Fc 領域の CH3ドメインに「knob」及び「hole」修飾を施すことにより，2つの半抗体をヘテロ二量化させる。

本項では使用した製剤及び分析法について記載した。

2.7.1.1.1 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製剤及び F02製剤の2種類の製剤が使用され，いずれも静脈内（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 2.7.1.1.1-1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 2.7.1.1.1-1　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.

2.7.1.1.2 分析法

本項では，ヒト血清中モスネツズマブ濃度及びヒト血清中抗モスネツズマブ抗体測定に使用された分析法を示す。各分析法は各測定施設で評価を行い臨床試験試料の測定に供した。

2.7.1.1.2.1 ヒト血清中モスネツズマブ濃度分析法

GO29781試験及び JO40295試験のヒト血清中のモスネツズマブ濃度は，Genentech 社で開発し，Genentech 社及び [redacted]社でバリデートされた ELISA 法を用いて測定した。

本分析法は，捕捉[redacted]を結合させたマイクロプレートに，血清試料を添加し反応させた後，ビオチン標識検出[redacted]，Horseradish peroxidase (HRP)を標識したストレプトアビジン及びペルオキシダーゼ基質 TMB と反応させることにより，モスネツズマブを測定する ELISA 法である。

本分析法のバリデーション結果を表 2.7.1.4-1に示す。本法における血清中モスネツズマブの定量下限は10.0 ng/mL，定量上限は500 ng/mL であった。慢性リンパ性白血病，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，非ホジキンリンパ腫，濾胞性リンパ腫及び非小細胞肺癌患者血清の本分析法への影響は認められなかった。干渉試験を行った結果，アテゾリズマブでは1000 µg/mL まで，オビヌツズマブでは500 µg/mL まで，リツキシマブでは600 µg/mL まで，ポラツズマブで

は30.0 µg/mL まで，トシリズマブでは200 µg/mL まで本分析法に影響を与えなかった。また溶血及び脂質の本分析法への影響も認められなかった。なお，両測定施設の間でクロスバリデーション試験を行い，両分析法が同等の測定値を示すことを確認している。

臨床試験における本分析法のパフォーマンス結果を表 2.7.1.4-3に示した。

2.7.1.1.2.2　ヒト血清中抗モスネツズマブ抗体分析法

本分析法は，血清試料中の抗モスネツズマブ抗体をビオチン標識モスネツズマブ及びジゴキシゲニン（DIG）標識モスネツズマブと混合して複合体を形成させ，ストレプトアビジン固相化プレートに結合した免疫複合体を HRP を標識した抗 DIG 抗体及びペルオキシダーゼ基質 TMB と反応させることにより抗モスネツズマブ抗体を検出するブリッジング ELISA 法である。

測定試料はスクリーニング測定が行われ，陽性と判定された試料に対してモスネツズマブ添加による確認測定が行われた。その結果，抗モスネツズマブ抗体陽性と判定された試料については，測定結果として抗体価（titer unit）が報告された。なお，スクリーニング測定もしくは確認測定で陰性と判定された試料については「陰性」と報告された。偽陰性判定を最小限に抑えるため，スクリーニング測定により5%，確認測定により1%の偽陽性が出現するように，モスネツズマブを投与していない慢性リンパ性白血病，非ホジキンリンパ腫，濾胞性リンパ腫及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者の血清を用いてカットポイントを設定した。

モスネツズマブは CD3結合領域と CD20結合領域を持つ二重特異性抗体であるため，本分析法では抗 CD3結合領域抗体及び抗 CD20結合領域抗体を陽性コントロールとして使用した。

本分析法のバリデーション結果を表 2.7.1.4-2に示した。

GO29781試験のヒト血清中の抗モスネツズマブ抗体は，Genentech 社で開発し，Genentech 社及び[redacted]社でバリデートされた ELISA 法を用いて測定した。

スクリーニング測定の検出感度を表 2.7.1.4-2に示した。抗モスネツズマブ抗体の検出に影響を与えない血清中モスネツズマブ濃度は，Genentech 社では抗 CD3結合領域抗体及び抗 CD20結合領域抗体40 ng/mL に対してそれぞれ6.25 µg/mL 及び1.56 µg/mL であり，[redacted]社では抗CD20結合領域抗体で9.22 ng/mL であった。干渉試験を行った結果，Genentech 社においてリツキシマブでは0.94 mg/mL まで，オビヌツズマブでは1.00 mg/mL まで，リツキシマブに対する抗体では1.00 µg/mL まで，rhCD20-ECD では65.0 µg/mL まで，PDL1に対する抗体では1605 µg/mL まで本分析法に影響を与えず，[redacted]社ではアテゾリズマブ1000 µg/mL まで本分析法に影響を与えなかった。

JO40295試験のヒト血清中の抗モスネツズマブ抗体は，[redacted] 社で確認測定の評価を含むパーシャルバリデーションが行われた ELISA 法を用いて測定した。

確認測定の検出感度を表 2.7.1.4-2に示した。抗モスネツズマブ抗体の検出に影響を与えない血清中モスネツズマブ濃度は，抗 CD3結合領域抗体及び抗 CD20結合領域抗体100 ng/mL に対してそれぞれ5.00 µg/mL 及び1.00 µg/mL であった。干渉試験を行った結果，ポラツズマブベドチンでは30.0 µg/mL まで，アテゾリズマブでは1000 µg/mL まで，リツキシマブでは600 µg/mL まで，オビヌツズマブでは800 µg/mL まで，トシリズマブでは200 µg/mL まで本分析法に影響を与えなかった。

臨床試験における本分析法のパフォーマンス結果を表 2.7.1.4-4に示した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

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薬物動態（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。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

前述のとおりモスネツズマブの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。

母集団薬物動態（PPK）モデルを用いた解析では，v0.1原薬（GO29781試験用量漸増コホートで使用）と v0.2原薬（GO29781試験用量漸増コホート及び B11 FL RP2D コホートを含む拡大コホートで使用）の間でモスネツズマブの PK は類似していることが示された。申請用量用量の1/2/60/30 mg では，最初の2サイクルにおけるモスネツズマブの曝露量（0～42日までの血漿中濃度-時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}42}$］）の中央値［95%信頼区間］は，v0.1原薬（N=73）及び v0.2原薬（N=366）でそれぞれ127［69.9–224］day•μg/mL 及び134［36.4–220］day•μg/mL であった。

2.7.1.4 付録

各分析法のバリデーション結果と臨床試験における各分析法のパフォーマンス結果を以下に添付した。

表 2.7.1.4-1　ヒト血清中モスネツズマブ濃度分析法のバリデーション結果

分析対象物質	測定試料	測定施設	測定法番号	定量下限 (ng/mL)	定量範囲 (ng/mL)	真度	精度
モスネツズマブ	血清	Genentech	[redacted]	10	10.0～500	-7%～16% （分析間）	4%～11% （分析間） 3%～7% （分析内）
		[redacted]	[redacted]	10	10.0～500	-7.20%～2.36% （分析間）	2.31%～7.32% （分析間） 2.14%～3.42% （分析内）

表 2.7.1.4-2　ヒト血清中抗モスネツズマブ抗体分析法のバリデーション結果

分析対象物質	測定試料	測定施設	測定法番号	検出感度 (ng/mL)		分析内精度	分析間精度
				スクリーニング測定	確認測定		
抗モスネツズマブ抗体	血清	Genentech	[redacted]	12.2[a] 6.40[b]	–	≦4%[a,b]	≦10%[a,b]
		[redacted]	[redacted]	9.22[b]	–	≦6.52%[a] ≦3.61%[b]	≦13.2%[a] ≦13.1%[b]
		[redacted]	[redacted]	–	8.57[a] 8.75[b]	≦1.36%[a] ≦1.33%[b]	≦3.55%[a] ≦3.52%[b]

a: 陽性コントロールとして抗 CD3結合領域抗体を用いた。

b: 陽性コントロールとして抗 CD20結合領域抗体を用いた。

表 2.7.1.4-3　臨床試験におけるヒト血清中モスネツズマブ濃度分析法のパフォーマンス結果

臨床試験番号	分析対象物質	測定試料	測定施設	測定法番号	真度	精度
GO29781	モスネツズマブ	血清	Genentech	[redacted]	-1%～11%	19%～22%
			[redacted]	[redacted]	-1.35%～1.39%	7.12%～9.13%
JO40295			[redacted]	[redacted]	-2.84%～2.81%	7.64%～11.6%

表 2.7.1.4-4　臨床試験におけるヒト血清中抗モスネツズマブ抗体分析法のパフォーマンス結果

臨床試験番号	分析対象物質	測定試料	測定施設	測定法番号	精度
GO29781	抗モスネツズマブ抗体	血清	Genentech	[redacted]	≦24%[a,b]
			[redacted]	[redacted]	≦7.22%[a] ≦4.09%[b]
JO40295			[redacted]	[redacted]	≦12.3%[a,b]

a: 陽性コントロールとして抗 CD3結合領域抗体を用いた。

b: 陽性コントロールとして抗 CD20結合領域抗体を用いた。

目次

2.7.2 臨床薬理試験 7
2.7.2.1 背景及び概観 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 7
2.7.2.2.2 健康成人を対象とする臨床試験 7
2.7.2.2.3 患者を対象とする臨床試験 7
2.7.2.2.3.1 国内第 I 相試験（JO40295） 7
2.7.2.2.3.1.1 モスネツズマブの薬物動態 8
2.7.2.2.3.2 海外第 I/II 相試験（GO29781） 10
2.7.2.2.3.2.1 モスネツズマブの薬物動態 10
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.2.3.1 モスネツズマブの母集団薬物動態解析 15
2.7.2.3.2 有効性に対する曝露－反応関係 21
2.7.2.3.2.1 有効性に対する曝露－反応関係における探索的な共変量解析 24
2.7.2.3.2.2 3L+ R/R FL 患者における無増悪生存期間（PFS） 26
2.7.2.3.2.3 3L+ R/R FL 患者における完全奏効期間（DOCR） 28
2.7.2.3.3 安全性に対する曝露－反応関係 30
2.7.2.3.3.1 サイトカイン放出症候群（CRS） 31
2.7.2.3.3.2 CRS に対する曝露－反応関係における探索的な共変量解析 34
2.7.2.3.3.3 Selected AE に対する曝露－反応解析 36
2.7.2.3.4 バイオマーカーに対する曝露－反応関係 41
2.7.2.3.5 用法・用量の妥当性 44
2.7.2.4 特別な試験 49
2.7.2.4.1 腎機能の影響 49
2.7.2.4.2 肝機能の影響 51
2.7.2.4.3 体重の影響 52
2.7.2.4.4 年齢の影響 53
2.7.2.4.5 民族的要因の影響 54
2.7.2.4.6 性別の影響 56
2.7.2.4.7 NHL 組織型の影響 56
2.7.2.4.8 原薬の影響 57
2.7.2.4.9 免疫原性 58
2.7.2.4.10 薬物間相互作用（DDI） 58
2.7.2.4.10.1 薬物間相互作用による薬物動態への影響 58
2.7.2.4.10.2 薬物間相互作用による薬力学への影響 61
2.7.2.4.11 QT 延長リスクの評価 62
2.7.2.5 付録 62
2.7.2.6 参考文献 62

表一覧

表 2.7.2.1-1 臨床薬理評価に用いた試験一覧 7
表 2.7.2.2.3.1.1.1-1 Step-up dosing で IV 投与したときの Cycle 1のモスネツズマブの薬物動態パラメータの要約統計量（JO40295試験，用量漸増コホート） 8
表 2.7.2.2.3.1.1.2-1 Step-up dosing で IV 投与したときの Cycle 2までのモスネツズマブの薬物動態パラメータの要約統計量（JO40295試験，拡大コホート） 10
表 2.7.2.2.3.2.1.1-1 Non-fractionated dosing で IV 投与したときの Cycle 1のモスネツズマブの薬物動態パラメータの要約統計量（GO29781試験，Group A） 11
表 2.7.2.2.3.2.1.2-1 Step-up dosing で IV 投与したときの Cycle 1のモスネツズマブの薬物動態パラメータの要約統計量（GO29781試験，B11 RP2D コホートを除く Group B） 13
表 2.7.2.2.3.2.1.3-1 Step-up dosing で IV 投与したときの Cycle 2までのモスネツズマブの薬物動態パラメータの要約統計量（GO29781試験，B11 RP2D コホート） 14
表 2.7.2.3.1-1 PPK モデルのパラメータ推定値 18
表 2.7.2.3.1-2 PPK モデルパラメータに基づく終末相半減期 19
表 2.7.2.3.2-1 主治医評価による臨床効果に対する E_{max} ロジスティック回帰曝露－反応モデルのパラメータ推定値 22
表 2.7.2.3.3.3-1 Step-up dosing によるモスネツズマブの IV 投与後の R/R NHL 患者におけるモスネツズマブの AUC_{0-42}のモデル予測値の三分位ごとの AE 発現割合（GO29781試験，Group B） 37
表 2.7.2.3.5-1 モデルにより推定した各投与量における CRR，ORR 及び Grade 2以上の CRS の発現割合 48
表 2.7.2.4.10.1-1 モスネツズマブ投与中の一過的な IL-6上昇による典型的 CYP3A 基質ミダゾラムの DDI の PBPK モデルによる予測値 60

図一覧

図 2.7.2.2.3.1.1.1-1 Step-up dosing で IV 投与したときの Cycle 1のモスネツズマブの平均濃度推移（平均値±標準偏差（SD））（JO40295試験） 9
図 2.7.2.2.3.1.1.1-2 Step-up dosing で IV 投与したときの全期間のモスネツズマブの平均濃度推移（平均値±SD）（JO40295試験） 9
図 2.7.2.2.3.2.1.1-1 Non-fractionated dosing で IV 投与したときの Cycle 1のモスネツズマブの平均濃度推移（平均値+SD）（GO29781試験，Group A） 12
図 2.7.2.2.3.2.1.2-1 Step-up dosing で IV 投与したときの Cycle 1のモスネツズマブの平均濃度推移（GO29781試験，B11 RP2D コホートを除く Group B） 14
図 2.7.2.2.3.2.1.3-1 Step-up dosing で IV 投与したときの Cycle 2までのモスネツズマブの平均濃度推移（平均値+SD）（GO29781試験，B11 RP2D コホート） 15
図 2.7.2.3.1-1 PPK モデルのモデル構造 17
図 2.7.2.3.1-2 モスネツズマブの曝露量（AUC_{0-42}）への共変量の影響範囲を示すフォレストプロット 20
図 2.7.2.3.2-1 AUC_{0-42}を指標とした主治医評価による臨床効果に対するモスネツズマブ IV 投与後の曝露－反応解析（GO29781試験） 23
図 2.7.2.3.2.1-1 モスネツズマブ IV 投与時の腫瘍径（SPDS）のベースライン値及び aCD20 濃度のベースライン値が AUC_{0-42}を指標とする主治医評価の臨床効果に対する曝露－反応解析に及ぼす影響（GO29781試験） 26

図 2.7.2.3.2.2-1 B11 FL RP2D コホート（1/2/60/30 mg）及び B7 FL コホート（1/2/13.5 mg）でサブグループ化した R/R FL 集団における主治医評価による無増悪生存期間（PFS）（GO29781試験）.....27
図 2.7.2.3.2.2-2 モスネツズマブの AUC_{0-42}の三分位でサブグループ化した R/R FL 集団における主治医評価による無増悪生存期間（PFS）（GO29781試験）.....28
図 2.7.2.3.2.3-1 B11 FL RP2D コホート（1/2/60/30 mg）及び B7 FL コホート（1/2/13.5 mg）でサブグループ化した R/R FL 集団における主治医評価による完全奏効期間（DOCR）（GO29781試験）.....29
図 2.7.2.3.2.3-2 モスネツズマブの AUC_{0-42}の三分位でサブグループ化した R/R FL 集団における主治医評価による完全奏効期間（DOCR）（GO29781試験）.....30
図 2.7.2.3.3.1-1 投与レジメン及び grading クライテリア別の CRS（Grade ≥2）発現割合に対する曝露－反応解析（GO29781試験）.....32
図 2.7.2.3.3.1-2 Cycle 1の投与ウィンドウ別の step-up dosing 後の CRS（Grade ≥2）発現割合に対する曝露－反応解析（ASTCT grading）（GO29781試験）.....33
図 2.7.2.3.3.1-3 Cycle 1の投与ウィンドウごとの step-up dosing 後の CRS（Grade ≥2）発現割合に対する曝露－反応曲線の重ね合わせ（ASTCT grading）（GO29781試験）.....34
図 2.7.2.3.3.2-1 変数減少ロジスティック回帰モデルで検出された CRS（Grade ≥2）発現に対する共変量の影響を示すフォレストプロット（GO29781試験，Group B）.....35
図 2.7.2.3.3.2-2 年齢区分ごと及び組織型区分ごとの変数減少ロジスティック回帰モデルによる CRS（Grade ≥2）発現割合の予測（GO29781試験，Group B）.....36
図 2.7.2.3.3.3-1 Step-up dosing によるモスネツズマブの IV 投与後の R/R NHL 患者におけるモスネツズマブの AUC_{0-42}のモデル予測値の三分位ごとの Grade ≥3 Selected AE の Time to Event 解析（GO29781試験，Group B）.....38
図 2.7.2.3.3.3-2 Step-up dosing によるモスネツズマブの IV 投与後の R/R NHL 患者におけるモスネツズマブの AUC_{0-42}のモデル予測値の三分位ごとの Grade ≥1 AE の Time to Event 解析（GO29781試験，Group B）.....41
図 2.7.2.3.4-1 モスネツズマブを step-up dosing したときの R/R NHL 患者における Cycle 1の投与（3回）別のモスネツズマブ RO_{max} と血漿中 IFN-γ 濃度変化率の ER 関係（GO29781試験 Group B）.....43
図 2.7.2.3.4-2 モスネツズマブを step-up dosing したときの R/R NHL 患者における Cycle 1の投与（3回）ごとのモスネツズマブ RO_{max} と血漿中 IFN-γ 濃度変化率の ER 関係（GO29781試験 Group B）.....44
図 2.7.2.3.5-1 モスネツズマブの R/R FL に対する申請用法・用量の概念図.....45
図 2.7.2.3.5-2 CRR 又は ORR 並びに Grade ≥2 CRS に対するモスネツズマブの ER モデルを用いた用量－反応関係のシミュレーション結果.....47
図 2.7.2.3.5-3 モスネツズマブ1/2/60/30 mg を投与され奏効がみられた3L+ R/R FL 患者における個別の腫瘍径（SPD）のベースラインからの変化率（%）の時間推移（GO29781試験，n=70）.....49
図 2.7.2.4.1-1 腎機能障害のカテゴリーごとの PPK モデルで推定したモスネツズマブの AUC_{0-42}（GO29781試験，1/2/60/30 mg）.....51
図 2.7.2.4.2-1 肝機能障害のカテゴリーごとの PPK モデルで推定したモスネツズマブの AUC_{0-42}（GO29781試験，1/2/60/30 mg）.....52
図 2.7.2.4.3-1 体重の四分位ごとの PPK モデルで推定したモスネツズマブの AUC_{0-42}（GO29781試験，1/2/60/30 mg）.....53
図 2.7.2.4.4-1 年齢区分ごとの PPK モデルで推定したモスネツズマブの AUC_{0-42}（GO29781試験，1/2/60/30 mg）.....54
図 2.7.2.4.5-1 人種（アジア人 vs. 非アジア人）ごとの PPK モデルで推定したモスネツズ

マブの AUC_{0-42}（GO29781試験，1/2/60/30 mg） 55
図 2.7.2.4.5-2 日本人（JO40295試験）及び非日本人（GO29781試験）の AUC_{0-42}及び $C_{max0-42}$（1/2/60/30 mg） 56
図 2.7.2.4.7-1 NHL 組織型（DLBCL，FL，MCL，tr FL 及びその他）ごとの PPK モデルで推定したモスネツズマブの AUC_{0-42}（GO29781試験，1/2/60/30 mg） 57
図 2.7.2.4.8-1 原薬（v0.1及び v0.2）ごとの PPK モデルで推定したモスネツズマブの AUC_{0-42}（GO29781試験，1/2/60/30 mg） 58
図 2.7.2.4.10.1-1 血漿中 IL-6濃度推移の個別値，中央値及び5～95パーセンタイル値（GO29781試験，1/2/60/30 mg） 60
図 2.7.2.4.10.1-2 血漿中 IL-6濃度推移の個別値，中央値及び5～95パーセンタイル値（JO40295試験 拡大コホート，1/2/60/30 mg） 61

略語一覧

略語	英名	和名
aCD20	anti-CD20 antibody	抗 CD20抗体
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy	－
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
BMI	body mass index	体格指数
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
C_{max}	maximum drug concentration	最高濃度
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
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
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DOCR	duration of complete response	完全奏効期間
DOR	duration of response	奏効期間
E_{50}	exposure at 50% of maximal response	50%効果曝露量
E_{90}	exposure at 90% of maximal response	90%効果曝露量
EBE	empirical Bayes estimate	経験ベイズ推定値
E_{max}	maximum effect	最大効果
ER	exposure-response	曝露－反応
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
G	obinutuzumab	オビヌツズマブ
HL_{trans}	transition half-life	－
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
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限値
LOESS	locally estimated scatterplot smoothing	－
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MEL	melanoma	悪性黒色腫
MOA	mechanism of action	作用機序
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NAE	neurological AE	神経学的 AE
NCA	non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma	非ホジキンリンパ腫
OR	objective response	客観的奏効
ORR	objective response rate	客観的奏効割合

略語	英名	和名
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population PK	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
Q	intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
Q3W	every 3 weeks	3週1回
R	rituximab	リツキシマブ
RO%	receptor occupancy	受容体占有率
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
RS	Richter's syndrome	リヒター症候群
RSE	relative standard error	相対標準誤差
R/R	relapsed or refractory	再発又は難治性
SD	standard deviation	標準偏差
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SOC	system organ class	器官別大分類
SPD	sum of product diameters	－
TB	total bilirubin	総ビリルビン
T_{max}	time from dosing to maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF-α	Tumor necrosis factor-α	腫瘍壊死因子 α
tr	transformed	形質転換
ULN	upper limit of normal	正常値上限
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

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

モスネツズマブ（遺伝子組換え）は CD3発現 T 細胞及び CD20発現 B 細胞の両方を標的とするヒト化完全長二重特異性 T 細胞誘導抗体である。モスネツズマブは CD3を介してエフェクターT 細胞を誘導し，CD20を介して B 細胞と結合することで，ターゲット依存的及び用量依存的な T 細胞活性化及び T 細胞による B 細胞の細胞溶解を引き起こす。

本申請におけるモスネツズマブの薬物動態（PK）の検討は，表 2.7.2.1-1の2つの臨床試験で得られた，モスネツズマブを静脈内（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。モスネツズマブの投与には，同投与量を等間隔で投与する non-fractionated “fix” dosing，及び Cycle 1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。1サイクルは3週間とした。

表 2.7.2.1-1　臨床薬理評価に用いた試験一覧

地域	試験番号	相 （依頼者）	被験者数	用法・用量	CTD 番号 ＜資料区分＞
国内	JO40295	I （中外）	42	用量漸増コホート（コホート1～8） 0.4/1/2.8～1/2/60/30 mg step-up dosing Q3W IV 投与 拡大コホート 1/2/60/30 mg step-up dosing Q3W IV 投与	5.3.5.2-1 ＜評価＞
海外	GO29781	I/II （Roche）	439	Group A 0.2～2.8 mg (non-fractionated “fix” dosing) Q3W IV 投与 Group B 0.4/1/2.8～1/2/60/30 mg step-up dosing Q3W IV 投与	5.3.5.2-2 5.3.5.2-3 ＜評価＞

Q3W：3 週 1 回，CTD：Common Technical Document

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた試験

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.7.2.2.2　健康成人を対象とする臨床試験

健康成人を対象として実施された臨床試験はない。

2.7.2.2.3　患者を対象とする臨床試験

2.7.2.2.3.1　国内第 I 相試験（JO40295）

JO40295試験では，コホート1，5～8からなる用量漸増コホートに23例，及び拡大コホートに19例の合計42例の再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫（R/R NHL）患者が登録され，step-up dosing でモスネツズマブの IV 投与が行われた。拡大コホートでは，第 II 相試験推奨用量（RP2D）である1/2/60/30 mg（Cycle 1は Day 1に1 mg，Day 8に2 mg 及び Day 15に60 mg，Cycle 2は Day 1に60 mg 並びに Cycle 3以降は Day 1に30 mg）の IV 投与が行われた。

JO40295試験の薬物動態解析対象集団には，コホート1～8及び拡大コホートの患者のうち，モスネツズマブが1回でも投与され，かつ血清中モスネツズマブ濃度が1回でも測定されている患者を含めた。データカットオフ日を2023年10月13日として，コホート1～8の23例及び拡大コホートの19例が薬物動態解析対象集団に含まれた。

2.7.2.2.3.1.1　モスネツズマブの薬物動態

モスネツズマブの PK パラメータは non-compartmental analysis（NCA）により算出された。

2.7.2.2.3.1.1.1　用量漸増コホートの結果

用量漸増コホートの23例が PK を評価された。

用量群ごとの PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2.3.1.1.1-1に，平均薬物濃度推移を図 2.7.2.2.3.1.1.1-1及び図 2.7.2.2.3.1.1.1-2に示す。

Cycle 1で用量を漸増しながら3回投与する step-up dosing で IV 投与したときのモスネツズマブの血清中濃度は，3回目の IV 投与終了時（Cycle 1 Day 15）に最高濃度（C_{max}）に達し，C_{max} の平均値は0.898～23.9 μg/mL であった。Cycle 1の総曝露量である0～21日までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-21}）の平均値は，各用量群における Cycle 1の3回のモスネツズマブ総投与量の増量に伴い増加し，4.37～72.8 day•μg/mL であった。モスネツズマブの日本人に対する PK は，検討したコホート1（0.4/1.0/2.8 mg）～コホート8（1.0/2.0/60.0/30.0 mg）の用量範囲において，用量比例性を示した。

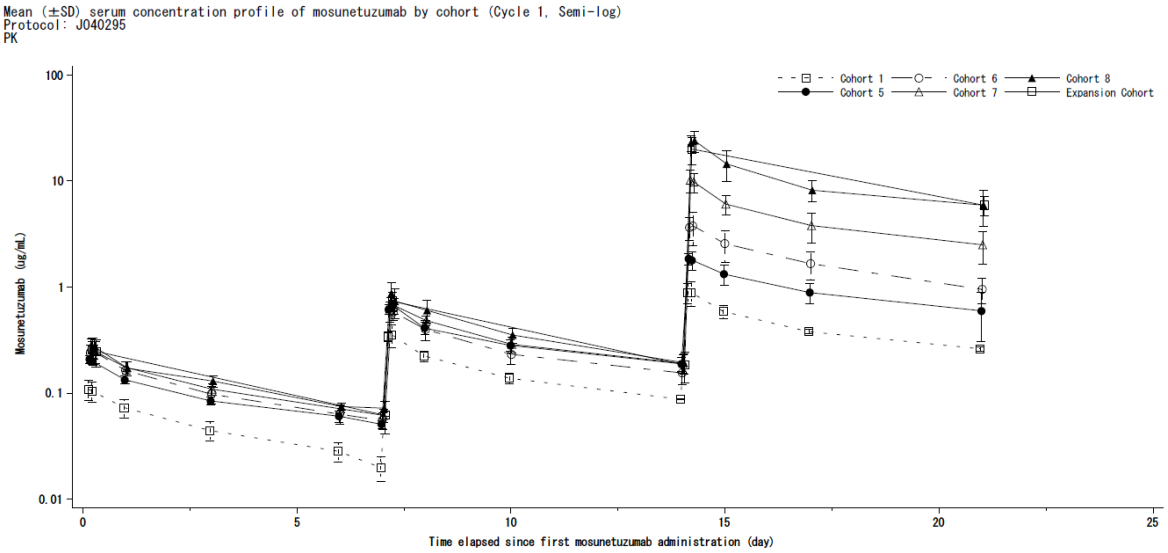
表 2.7.2.2.3.1.1.1-1　Step-up dosing で IV 投与したときの Cycle 1のモスネツズマブの薬物動態パラメータの要約統計量（JO40295試験，用量漸増コホート）

Patient Cohort and Dose		Half-life (day)	T_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-21} (day•μg/mL)
コホート1 (0.4/1.0/2.8 mg)	N	4	3	3	3
	Mean	4.11	14.9	0.898	4.37
	SD (CV%)	0.328 (8.0)	1.15 (7.7)	0.203 (22.6)	0.399 (9.1)
	Median	4.09	14.3	0.999	4.49
	Min-Max	3.74 - 4.53	14.3 - 16.2	0.664 - 1.03	3.93 - 4.70
コホート5 (0.8/2.0/6.0 mg)	N	3	3	3	1
	Mean	5.00	14.2	1.87	7.78
	SD (CV%)	1.01 (20.3)	0.03 (0.2)	0.287 (15.3)	N.C.
	Median	5.24	14.2	1.76	7.78
	Min-Max	3.89 - 5.87	14.2 - 14.2	1.66 - 2.20	N.C.
コホート6 (1.0/2.0/13.5 mg)	N	4	3	3	3
	Mean	4.45	14.2	3.88	15.0
	SD (CV%)	0.451 (10.1)	0.03 (0.2)	1.16 (29.7)	3.97 (26.4)
	Median	4.52	14.2	3.90	15.7
	Min-Max	3.84 - 4.93	14.2 - 14.3	2.72 - 5.03	10.7 - 18.6
コホート7 (1.0/2.0/27.0 mg)	N	6	5	5	5
	Mean	4.46	14.2	10.3	33.4
	SD (CV%)	0.547 (12.3)	0.03 (0.2)	2.41 (23.4)	8.42 (25.2)
	Median	4.29	14.2	9.67	29.2
	Min-Max	4.01 - 5.54	14.2 - 14.2	7.91 - 14.0	25.3 - 44.5
コホート8 (1.0/2.0/60.0/30.0 mg)	N	3	3	3	3
	Mean	4.58	14.6	23.9	72.8
	SD (CV%)	1.07 (23.4)	0.58 (4.0)	5.33 (22.3)	18.0 (24.7)
	Median	4.58	14.3	22.6	80.8
	Min-Max	3.51 - 5.65	14.2 - 15.2	19.4 - 29.8	52.2 - 85.4

SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; T_{max} = time from dosing to maximum concentration; C_{max} = maximum serum concentration from 0 to 21 days; AUC_{0-21} = area under Cycle 1 (21 days) serum concentration curve; N.C. = not calculated.

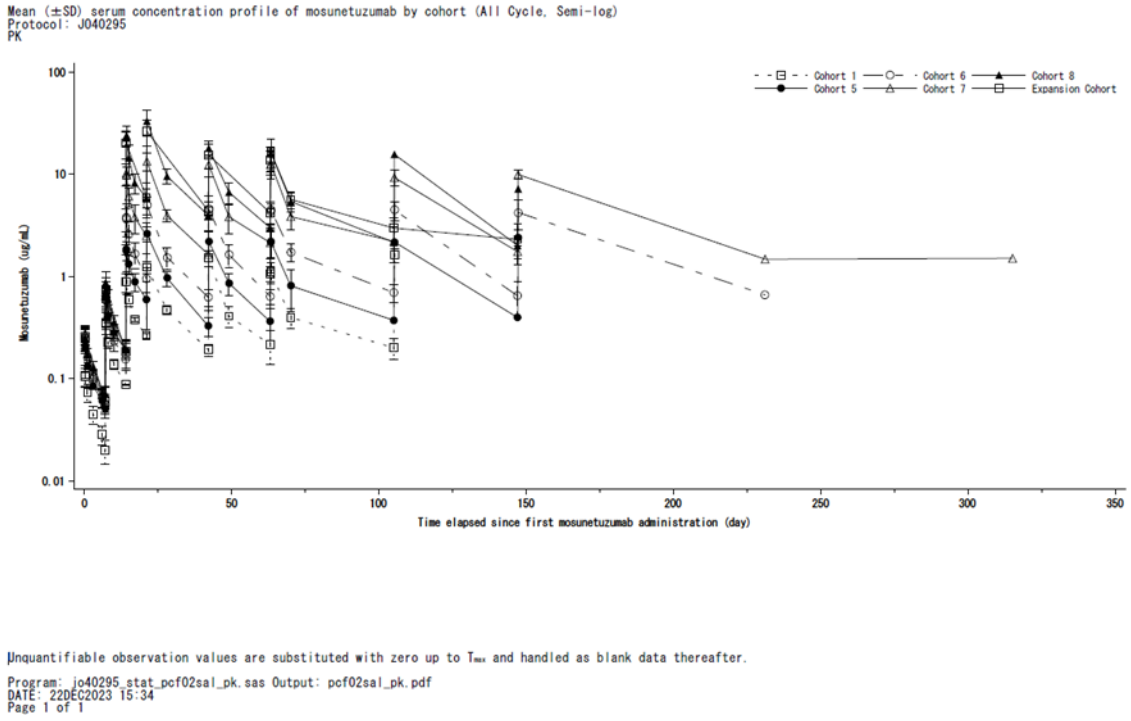
［5.3.5.2-1 pkt01_pk を改変］

図 2.7.2.2.3.1.1.1-1　Step-up dosing で IV 投与したときの Cycle 1のモスネツズマブの平均濃度推移（平均値±標準偏差（SD））（JO40295試験）



［5.3.5.2-1 図11.4.2.3.1-1を再掲］

図 2.7.2.2.3.1.1.1-2　Step-up dosing で IV 投与したときの全期間のモスネツズマブの平均濃度推移（平均値±SD）（JO40295試験）



［5.3.5.2-1 図11.4.2.3.1-2を再掲］

2.7.2.2.3.1.1.2 拡大コホートの結果

拡大コホートの19例が PK を評価された。

拡大コホートの PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2.3.1.1.2-1に，平均薬物濃度推移を図 2.7.2.2.3.1.1.1-1及び図 2.7.2.2.3.1.1.1-2に示す。

表 2.7.2.2.3.1.1.2-1 Step-up dosing で IV 投与したときの Cycle 2までのモスネツズマブの薬物動態パラメータの要約統計量（JO40295試験，拡大コホート）

Patient Cohort and Dose[a]		T_{max} (day)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-42} (day•µg/mL)
拡大コホート (N=19)	N	13	13	12
	Mean	21.0	26.2	345
	SD (CV%)	0.34 (1.6)	7.28 (27.8)	91.3 (26.5)
	Median	21.1	26.2	345
	Min – Max	20.2 - 21.2	11.3 - 38.3	147 - 474

SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; T_{max} = time from dosing to maximum concentration; C_{max} = maximum serum concentration from 0 to 42 days; AUC_{0-42} = area under Cycle 1 and Cycle 2 (42 days) serum concentration curve.

[a] The recommended Phase II dose (RP2D) of mosunetuzumab IV monotherapy was 1/2/60/30 mg.

［5.3.5.2-1 pkt01_pk 及び5.3.5.3-2 Table 2.5-2を改変］

2.7.2.2.3.2 海外第 I/II 相試験（GO29781）

GO29781試験では，Group A に33例及び Group B に414例の合計447例の R/R NHL 患者が登録された。Group A は，non-fractionated “fix” dosing でモスネツズマブを IV 投与する用量漸増コホートとして実施された。Group B は，step-up dosing でモスネツズマブを IV 投与する用量漸増コホート及び拡大コホートとして実施された。拡大コホートには，1/2/13.5 mg（Cycle 1は Day 1に1 mg，Day 8に2 mg 及び Day 15に13.5 mg 並びに Cycle 2以降は Day 1に13.5 mg）を IV 投与するコホート（B7）及び RP2D である1/2/60/30 mg（Cycle 1は Day 1に1 mg，Day 8に2 mg 及び Day 15に60 mg，Cycle 2は Day 1に60 mg 並びに Cycle 3以降は Day 1に30 mg）を IV 投与する B11 RP2D コホートが含まれる（図2.7.3.1.1.2-1）。

GO29781試験の薬物動態解析対象集団には，Group A 及び Group B の患者のうち，少なくとも1度モスネツズマブの投与を受け，かつ少なくとも1点で PK を評価可能な検体が採取された患者を含めた。データカットオフ日を2020年12月4日として，Group A の32例及び Group B の407例が薬物動態解析対象集団に含まれた。

2.7.2.2.3.2.1 モスネツズマブの薬物動態

モスネツズマブの PK パラメータは NCA により算出された。

2.7.2.2.3.2.1.1 Group A の結果

Group A では1回0.05～2.8 mg を Q3W の用量範囲で用量漸増が行われた。33例の患者が登録され，そのうち32例が PK を評価された。0.05 mg を投与された患者（A1）ではすべての PK 検体で血清中モスネツズマブ濃度が定量下限値（LLOQ，10 ng/mL）未満となった。

以下に，用量群ごとの PK パラメータの要約統計量（表 2.7.2.2.3.2.1.1-1）と，平均薬物濃度推移（図 2.7.2.2.3.2.1.1-1）を示す。

モスネツズマブの血清中濃度は IV 投与終了時に 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。モスネツズマブの曝露量の指標となる各種 PK パラメータは検討した用量範囲（0.2～2.8 mg）で用量に比例して増加した。曝露量（AUC_{0-21}

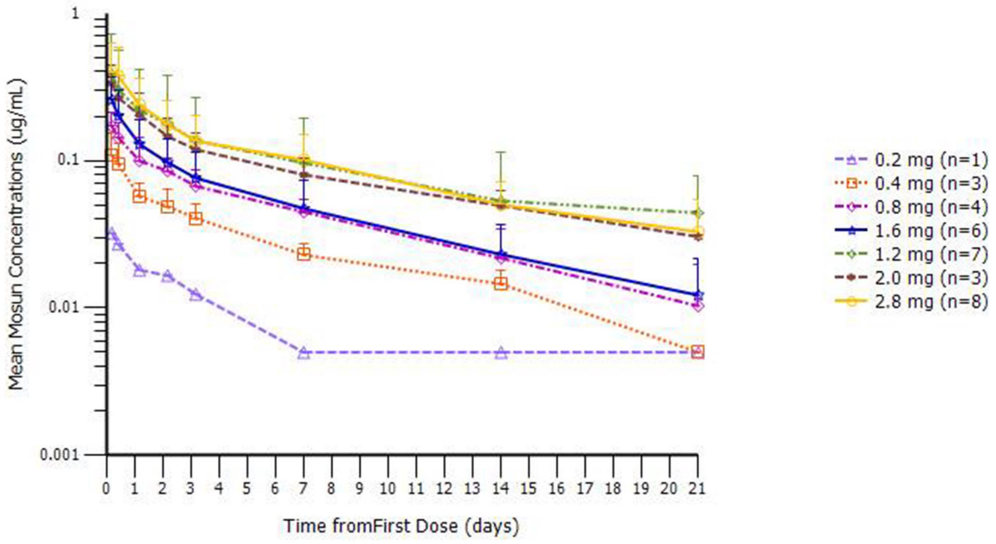
及び C_{max}）の変動係数（CV）は約20～120%であり，ばらつきが中程度又は大きいことが示唆された。

表 2.7.2.2.3.2.1.1-1 Non-fractionated dosing で IV 投与したときの Cycle 1のモスネツズマブの薬物動態パラメータの要約統計量（GO29781試験，Group A）

Patient Cohort and Dose		Half-life (day)	T_{max} (day)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-21} (day•µg/mL)	AUC_{inf} (day•µg/mL)	CL (L/day)	V_{ss} (L)
A2: 0.2 mg	N	1	1	1	1	1	1	1
	Mean	2.66	0.319	0.0323	0.0604	0.108	1.85	7.02
	SD (CV%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Median	2.66	0.319	0.0323	0.0604	0.108	1.85	7.02
	Min - Max	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
A3: 0.4 mg	N	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	6.94	0.191	0.109	0.447	0.591	0.694	6.69
	SD (CV%)	0.681 (9.8)	0.00980 (5.1)	0.0440 (40.5)	0.0964 (21.6)	0.116 (19.6)	0.128 (18.5)	1.75 (26.1)
	Median	6.80	0.192	0.0884	0.411	0.559	0.715	6.95
	Min - Max	6.34 - 7.68	0.181 - 0.200	0.0782 - 0.159	0.374 - 0.556	0.494 - 0.719	0.556 - 0.810	4.83 - 8.30
A4: 0.8 mg	N	4	4	4	4	4	4	4
	Mean	6.82	0.176	0.171	0.818	0.995	0.875	7.54
	SD (CV%)	1.27 (18.6)	0.00521 (3.0)	0.0396 (23.2)	0.329 (40.2)	0.367 (36.9)	0.262 (29.9)	1.88 (25.0)
	Median	6.53	0.177	0.159	0.718	0.872	0.924	7.44
	Min - Max	5.78 - 8.46	0.169 - 0.181	0.140 - 0.224	0.568 - 1.27	0.709 - 1.52	0.525 - 1.13	5.88 - 9.39
A5: 1.6 mg	N	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	7.46	0.191	0.258	1.04	1.23	1.75	15.5
	SD (CV%)	2.45 (32.8)	0.0289 (15.1)	0.114 (44.0)	0.586 (56.4)	0.684 (55.6)	1.06 (60.3)	8.60 (55.4)
	Median	7.23	0.180	0.290	0.955	1.09	1.59	12.7
	Min - Max	4.88 - 11.0	0.170 - 0.246	0.113 - 0.374	0.365 - 1.83	0.458 - 2.06	0.776 - 3.49	6.74 - 28.6
A6: 1.2 mg	N	7	7	7	7	7	7	7
	Mean	7.77	0.174	0.385	1.85	2.32	1.01	8.13
	SD (CV%)	3.44 (44.2)	0.00314 (1.8)	0.343 (89.0)	2.18 (118)	2.70 (117)	0.706 (69.6)	4.05 (49.8)
	Median	7.44	0.174	0.272	1.10	1.38	0.870	8.07
	Min - Max	2.77 - 12.1	0.169 - 0.178	0.138 - 1.13	0.290 - 6.65	0.540 - 8.28	0.145 - 2.22	2.21 - 14.4
A7: 2.0 mg	N	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	9.17	0.789	0.282	1.56	2.04	1.04	12.7
	SD (CV%)	1.66 (18.1)	0.535 (67.7)	0.141 (50.0)	0.602 (38.6)	0.652 (32.0)	0.281 (27.0)	4.52 (35.6)
	Median	9.89	1.08	0.297	1.45	1.67	1.20	11.2
	Min - Max	7.27 - 10.4	0.172 - 1.11	0.134 - 0.415	1.02 - 2.21	1.66 - 2.79	0.716 - 1.20	9.12 - 17.8
A8: 2.8 mg	N	8	8	8	8	8	8	8
	Mean	9.69	0.258	0.402	1.99	2.53	1.16	14.4
	SD (CV%)	2.65 (27.3)	0.104 (40.4)	0.210 (52.4)	0.913 (45.9)	1.15 (45.7)	0.325 (28.0)	5.72 (39.7)
	Median	8.75	0.217	0.370	1.98	2.33	1.21	13.9
	Min - Max	6.92 - 14.2	0.168 - 0.441	0.202 - 0.868	0.842 - 3.90	0.994 - 4.88	0.574 - 1.55	6.84 - 26.1

AUC_{inf} = area under serum concentration curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{0-21} = area under Cycle 1 (21 days) serum concentration curve; SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; C_{max} = maximum serum concentration from 0 to 21 days; CL = total body clearance; PK = pharmacokinetic; T_{max} = time from dosing to maximum concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state; NA = not applicable.
Note: All data at the 0.05 mg dose group (Cohort A1, N=1) were below the assay lower limit of quantification (LLOQ) of 10 ng/mL.
［5.3.5.2-2 t_pkp1_a を改変］

図 2.7.2.2.3.2.1.1-1　Non-fractionated dosing で IV 投与したときの Cycle 1のモスネツズマブの平均濃度推移（平均値+SD）（GO29781試験，Group A）



Note: All data at the 0.05 mg dose group were below the assay lower limit of quantification (LLOQ) of 10 ng/mL. For all data below the LLOQ, half LLOQ (5 ng/mL) were used for plotting.
［5.3.5.2-2 Figure 9 を再掲］

2.7.2.2.3.2.1.2　Group B の結果（B11 RP2D コホートは除く）

Group B の用量漸増コホート及び拡大コホート（B11 RP2D コホートは除く）の196例が PK を評価された。

以下に，用量群ごとの PK パラメータの要約統計量（表 2.7.2.2.3.2.1.2-1）と，平均薬物濃度推移（図 2.7.2.2.3.2.1.2-1）を示す。

Cycle 1で用量を漸増しながら3回投与する step-up dosing で IV 投与したときのモスネツズマブの血清中濃度は，3回目の IV 投与終了時（Cycle 1 Day 15）に C_{max} に達し，C_{max} の平均値は 0.565～14.1 µg/mL であった。Cycle 1の総曝露量である $AUC_{0\text{-}21}$の平均値は，各用量群における Cycle 1の3回のモスネツズマブ総投与量の増量に伴い増加し，2.8～50.2 day•µg/mL であった。Group A の結果もふまえると，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。

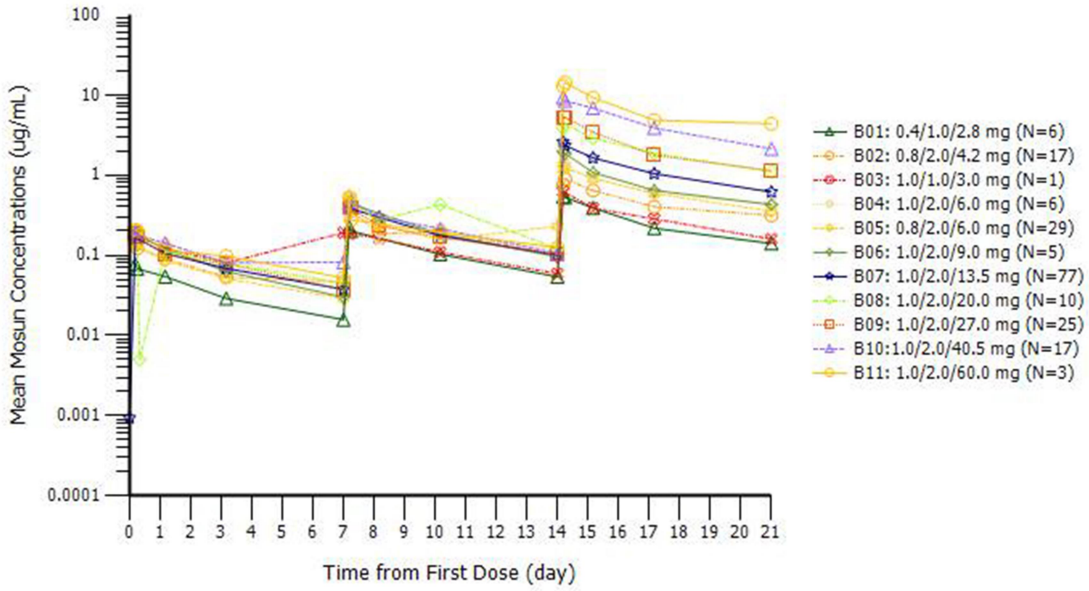
表 2.7.2.2.3.2.1.2-1 Step-up dosing で IV 投与したときの Cycle 1のモスネツズマブの薬物動態パラメータの要約統計量（GO29781試験，B11 RP2D コホートを除く Group B）

Patient Cohort and Dose		Half-life (day)	T_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-21} (day•μg/mL)
B1 (0.4/1.0/2.8 mg)	N	6	6	6	6
	Mean	4.37	14.2	0.565	2.80
	SD (CV%)	0.703 (16.1)	0.0357 (0.3)	0.135 (23.9)	0.812 (29.0)
	Median	4.26	14.2	0.529	2.68
	Min - Max	3.43 - 5.41	14.1 - 14.2	0.383 - 0.759	1.88 - 4.18
B2 (0.8/2.0/4.2 mg)	N	14	15	15	14
	Mean	7.23	14.8	0.871	5.27
	SD (CV%)	9.95 (138)	3.21 (21.7)	0.409 (47.0)	2.10 (39.8)
	Median	4.99	14.2	0.804	5.14
	Min - Max	1.18 - 41.3	7.14 - 21.4	0.397 - 2.12	1.41 - 10.4
B3 (1.0/1.0/3.0 mg)	N	1	1	1	1
	Mean	4.74	14.1	0.622	3.74
	SD (CV%)	NA	NA	NA	NA
	Median	4.74	14.1	0.622	3.74
	Min - Max	NA	NA	NA	NA
B4 (1.0/2.0/6.0 mg)	N	5	6	6	5
	Mean	4.99	16.6	1.43	8.57
	SD (CV%)	0.377 (7.6)	3.81 (22.9)	0.766 (53.4)	2.41 (28.1)
	Median	4.85	15.2	1.48	8.55
	Min - Max	4.55 - 5.53	14.1 - 24.0	0.289 - 2.35	5.85 - 11.5
B5 (0.8/2.0/6.0 mg)	N	25	27	27	25
	Mean	4.81	14.3	1.43	8.04
	SD (CV%)	1.39 (28.8)	2.01 (14.0)	0.922 (64.6)	6.11 (76.0)
	Median	5.02	14.2	1.25	6.76
	Min - Max	1.68 - 7.94	7.19 - 21.1	0.481 - 5.65	4.12 - 36.1
B6 (1.0/2.0/9.0 mg)	N	5	5	5	5
	Mean	3.56	14.5	2.03	8.11
	SD (CV%)	0.977 (27.5)	0.289 (2.0)	0.369 (18.1)	1.96 (24.2)
	Median	3.26	14.3	1.92	7.97
	Min - Max	2.49 - 5.08	14.2 - 14.9	1.65 - 2.64	6.37 - 11.3
B7 DE and expansion (1.0/2.0/13.5 mg)	N	66	73	73	68
	Mean	3.78	15.1	2.54	12.4
	SD (CV%)	1.23 (32.4)	2.61 (17.3)	0.916 (36.1)	5.28 (42.5)
	Median	3.61	14.2	2.34	11.1
	Min - Max	2.08 - 9.44	13.2 - 28.1	0.458 - 5.27	2.72 - 27.3
B8 (1.0/2.0/20.0 mg)	N	9	10	10	9
	Mean	4.09	14.2	4.09	17.6
	SD (CV%)	1.15 (28.2)	0.783 (5.5)	1.20 (29.4)	4.80 (27.3)
	Median	3.69	14.2	3.98	17.2
	Min - Max	2.62 - 6.44	12.2 - 15.1	2.32 - 6.85	9.97 - 23.1
B9 (1.0/2.0/27.0 mg)	N	23	24	24	23
	Mean	3.98	14.7	5.35	24.4
	SD (CV%)	1.84 (46.1)	1.71 (11.6)	1.36 (25.5)	10.5 (43.1)
	Median	3.69	14.2	5.46	22.8
	Min - Max	2.25 - 11.4	13.2 - 22.1	2.83 - 8.26	5.85 - 51.4
B10 (1.0/2.0/40.5 mg)	N	15	15	15	15
	Mean	3.73	14.2	9.32	32.0
	SD (CV%)	0.754 (20.2)	0.377 (2.7)	2.75 (29.5)	7.93 (24.8)
	Median	3.62	14.2	9.31	30.5
	Min - Max	2.57 - 5.39	13.2 - 15.1	5.28 - 15.5	20.5 - 51.9
B11 DE (1.0/2.0/60.0 mg)	N	2	3	3	2
	Mean	5.12	14.2	14.1	50.2
	SD (CV%)	0.171 (3.3)	0.0765 (0.5)	2.93 (20.7)	4.67 (9.3)
	Median	5.12	14.2	12.7	50.2
	Min - Max	5.00 - 5.25	14.2 - 14.3	12.2 - 17.5	46.9 - 53.5

SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; C_{max} = maximum serum concentration from 0 to 21 days; DE = dose escalation; T_{max} = time from dosing to maximum concentration; AUC_{0-21} = area under Cycle 1 (21 days) serum concentration curve; NA = not applicable.

［5.3.5.2-2 t_pkp1_escl_b を改変］

図 2.7.2.2.3.2.1.2-1　Step-up dosing で IV 投与したときの Cycle 1のモスネツズマブの平均濃度推移（GO29781試験，B11 RP2D コホートを除く Group B）



Note: Assay LLOQ is 10 ng/mL. For all data below the LLOQ, half LLOQ (ng/mL) were used for plotting.
［5.3.5.2-2 Figure 10 を再掲］

2.7.2.2.3.2.1.3　組織型別の B11 RP2D コホートの結果

Group B の B11 RP2D コホートの211例が PK を評価された。このうち90例が再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（R/R FL）患者であった。

以下に，B11 RP2D コホート全例及び R/R FL 患者の PK パラメータの要約統計量（表 2.7.2.2.3.2.1.3-1）と，平均薬物濃度推移（図 2.7.2.2.3.2.1.3-1）を示す。

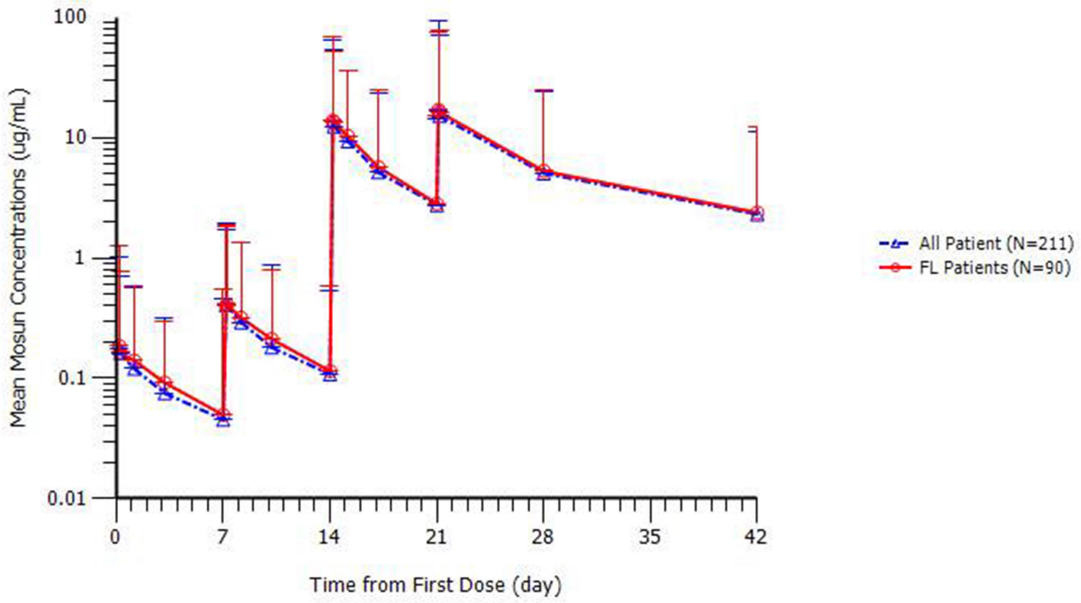
図 2.7.2.2.3.2.1.3-1に示すように，B11 RP2D コホートの R/R FL 患者90例のモスネツズマブの Cycle 2までの血清中濃度推移は，B11 RP2D コホートの患者全例の推移とほぼ重なっており，R/R FL 患者のモスネツズマブの PK は，B11 RP2D コホートの他の R/R NHL 患者と同様であることが示唆された。

表 2.7.2.2.3.2.1.3-1　Step-up dosing で IV 投与したときの Cycle 2までのモスネツズマブの薬物動態パラメータの要約統計量（GO29781試験，B11 RP2D コホート）

Patient Cohort and Dose[a]		Half-life (day)	T_{max} (day)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-42} (day•µg/mL)
All Patients (N=211)	N	153	191	191	155
	Mean	8.58	22.3	17.9	246
	CV%	43.8	41.0	49.6	46.9
	Min – Max	3.68 – 40.5	14.1 – 105	0.358 – 79.9	7.82 – 922
R/R FL Patients (N=90)	N	81	86	86	81
	Mean	8.38	22.1	17.9	256
	CV%	32.3	38.9	39.3	43.1
	Min – Max	3.68 – 20.9	14.1 – 86.3	0.358 – 42.4	7.82 – 617

CV = coefficient of variation; C_{max}= maximum serum concentration from 0 to 42 days; T_{max} = time from dosing to maximum concentration; AUC_{0-42} = area under Cycle 1 and Cycle 2 (42 days) serum concentration curve.
[a] The recommended Phase II dose (RP2D) of mosunetuzumab IV monotherapy was 1/2/60/30 mg.
［5.3.5.2-2 t_pkp1_ext_b を改変］

図 2.7.2.2.3.2.1.3-1　Step-up dosing で IV 投与したときの Cycle 2までのモスネツズマブの平均濃度推移（平均値+SD）（GO29781試験，B11 RP2D コホート）



Note: Assay LLOQ is 10 ng/mL. For all data below the LLOQ, half LLOQ (ng/mL) were used for plotting.
［5.3.5.2-2 Figure 11 を再掲］

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　モスネツズマブの母集団薬物動態解析

モスネツズマブの母集団薬物動態（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0.4/1.0/2.8～1/2/60 mg 及び1/2/60/30 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。

PPK モデルは2–コンパートメントモデルで構築され，クリアランス（CL）は initial baseline clearance（CL_{base}），transition half-life（HL_{trans}），clearance at steady state（CL_{ss}）からなる時間依存型の式で表された（図 2.7.2.3.1-1）。各 PPK パラメータの推定値は表 2.7.2.3.1-1のとおりであった。

推定された CL_{base} 及び CL_{ss} の母集団平均値はそれぞれ1.08 L/day 及び0.584 L/day であり，HL_{trans} は16.3 day であった。コンパートメント間クリアランス（Q）は1.46 L/day であった。CL の値は典型的な免疫グロブリン G1（IgG1）抗体の CL よりも高いことから，標的介在性薬物分布の影響が示唆される。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の値5.49 L 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。経験ベイズ推定値（EBEs）から得られた PPK モデルパラメータに基づくと，終末相半減期は定常状態で16.1 day と推定された（表 2.7.2.3.1-2）。各パラメータの個体間変動について，CL_{base}（CV=63%）及び HL_{trans}（CV=86%）は CL_{ss}（CV=18%），V1（CV=31%）及び V2（CV=25%）と比較して相対的に大きな個体間変動が認められた。

また，以下のベースライン値が PPK パラメータの共変量として特定された。

- V1：体重，性別，アルブミン
- V2：体重

- CL_{base}：アルブミン，抗 CD20抗体（aCD20）濃度
- CL_{ss}：体重，性別，腫瘍径

体重37.1～163 kg（中央値77.9 kg）の患者を含むデータセットに基づき，体重が CL_{ss}，V1及び V2に対する統計学的に有意な共変量として特定された。ただし，体重の5パーセンタイル値（50 kg）及び95パーセンタイル値（112 kg）における AUC_{0-42}の変化率は18%以下であり，体重によるモスネツズマブの PK への影響は臨床的に意義のある差異ではないと考えられる。

男性284名（64.7%）及び女性155名（35.3%）を含むデータセットに基づき，性別が CL_{ss}及び V1の両方に対する統計学的に有意な共変量として特定された。女性では曝露量が高くなることが示唆されるが，体重を含む共変量を全体集団の中央値とした場合の男性患者と女性患者における AUC_{0-42}の差はわずか約6%と推定され，性別によるモスネツズマブの PK への影響は臨床的に意義のある差異ではないと考えられる。

アルブミンのベースライン値が19～53 g/L の患者を含むデータセットに基づき，アルブミンは V1及び CL_{base} の両方に対して統計学的に有意な共変量であった。アルブミンの5パーセンタイル値（28 g/L）及び95パーセンタイル値（46 g/L）における AUC_{0-42}の変化率は20%以下であり，アルブミンによるモスネツズマブの PK への影響は臨床的に意義のある差異ではないと考えられる。

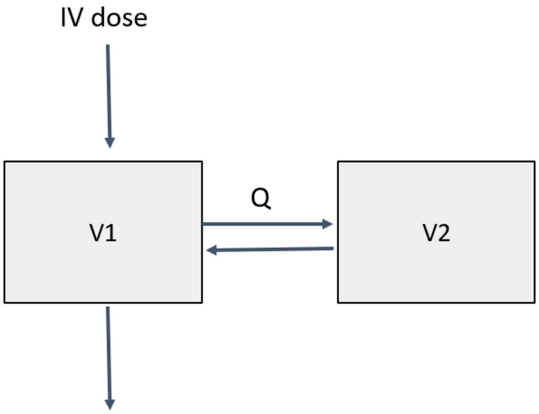
aCD20値（リツキシマブ（R）又はオビヌツズマブ（G）の血清中濃度）のベースライン値が CL_{base} に対する統計学的に有意な共変量として特定されたが，AUC_{0-42}に対する影響は小さかった（5パーセンタイル値及び95パーセンタイル値における変化率が10%以下）。

腫瘍径のベースライン値が CL_{ss} に対する統計学的に有意な共変量として特定されたが，AUC_{0-42}に対する影響は小さかった（5パーセンタイル値及び95パーセンタイル値における変化率が3%以下）。

以上より，モスネツズマブの曝露量に対して，いずれの共変量も臨床的に意義のある差異は生じないと推定された（表 2.7.2.3.1-1，図 2.7.2.3.1-2）。したがって，これらの共変量に応じた用量調節は不要であると考えられる。

その他，年齢，人種（アジア人及び非アジア人），病型分類（FL，びまん性大細胞性 B 細胞型リンパ腫（DLBCL）等），前治療数（3未満及び3以上），腎障害，肝障害及び原薬（v0.1原薬及び v0.2原薬）は，共変量として選択されなかった。

図 2.7.2.3.1-1 PPK モデルのモデル構造



$$CL(t)=CL_{base} + (CL_{ss} - CL_{base})*(1-EXP^{((-0.693/HLtrans)*time)})$$

CL = clearance; CL_{ss} = clearance at steady state; CL_{base} = initial baseline clearance; HL_{trans} = half-life for transition time from CL_{base} to CL_{ss}; IV = intravenous; Q = intercompartmental clearance; t = time; V1 = central volume of distribution; V2 = peripheral volume of distribution.

［5.3.5.3-2 Figure 6.2-1 を再掲］

表 2.7.2.3.1-1 PPK モデルのパラメータ推定値

Parameter	**Estimate**	**% RSE**	**95% CI***
CL_{base} (L/day)	1.08	5.6	[0.962 ; 1.20]
V1 (L)	5.49	2.5	[5.221 ; 5.76]
CL_{ss} (L/day)	0.584	2.0	[0.561 ; 0.607]
HL_{trans} (day)	16.3	7.1	[14.026 ; 18.6]
V2 (L)	6.17	3.6	[5.729 ; 6.61]
Q (L/day)	1.46	3.7	[1.354 ; 1.57]
Covariate Effects			
Body weight on CL_{ss}	0.549	10.5	[0.436 ; 0.662]
Body weight on V1	0.433	13.4	[0.319 ; 0.547]
Body weight on V2	0.737	15.9	[0.508 ; 0.966]
Albumin on CL_{base}	−1.51	19.1	[−2.074 ; −0.946]
aCD20 drug[1] on CL_{base}	−0.573	20.2	[−0.8 ; −0.346]
Sex (female) on CL_{ss}	−0.128	18.8	[−0.175 ; −0.081]
Albumin on V1	−0.481	23.3	[−0.701 ; −0.261]
Sex on V1	−0.126	18.9	[−0.173 ; −0.079]
Tumor burden on CL_{ss}	0.0935	26.6	[0.045 ; 0.142]
Random Effects			
IIV on CL_{base} (ω^2_{CLbase}, variance)	0.426	8.4	[0.356 ; 0.496]
CL_{base}-V1 covariance ($\omega_{CLbase,CLss}$)	0.180¥	7.3	[0.169 ; 0.191]
IIV on V1 (ω^2_{V1}, variance)	0.0981	5.8	[0.0722 ; 0.124]
IIV on CL_{ss} (ω^2_{CLss}, variance)	0.0343	11.5	[0.0266 ; 0.0420]
CL_{ss}-HL_{trans} covariance ($\omega_{CLss,HLtrans}$)	−0.0892γ	24.8	[−0.133 ; −0.0459]
IIV on HL_{trans} ($\omega^2_{HLtrans}$, variance)	0.739	15.8	[0.510 ; 0.968]
IIV on V2 (ω^2_{V2}, variance)	0.0621	16.7	[0.0417 ; 0.0825]
Residual variability (additive on log scale)**	0.259	0.257	[0.258 ; 0.260]

CL_{base} = clearance at baseline; CL_{ss} = clearance at steady state; CI = confidence interval; HL_{trans} = transition half-life; RSE = relative standard error; Q = intercompartmental clearance; V1 = central volume of distribution; V2 = peripheral volume of distribution; IIV = inter-individual variability.

[1]aCD20 drug is a composite concentration of baseline rituximab and obinutuzumab concentrations.

* Calculated asymptotically from NONMEM-provided standard errors.

** Corresponds to proportional on normal scale.

¥ correlation is 0.882.

γ correlation is −0.560.

［5.3.3.5-1 Table 7 を改変］

表 2.7.2.3.1-2 PPK モデルパラメータに基づく終末相半減期

Statistics	**HL_{base}[1]**	**HL_{SS}[2]**
N	439	439
Geometric mean (Geo. CV %) (day)	9.64 (43.1)	16.1 (17.3)
Mean (CV%) (day)	10.5 (46.6)	16.4 (19.0)
Median [min-max] (day)	9.86 [3.38 – 54.4]	16.0 [6.48 – 35.8]

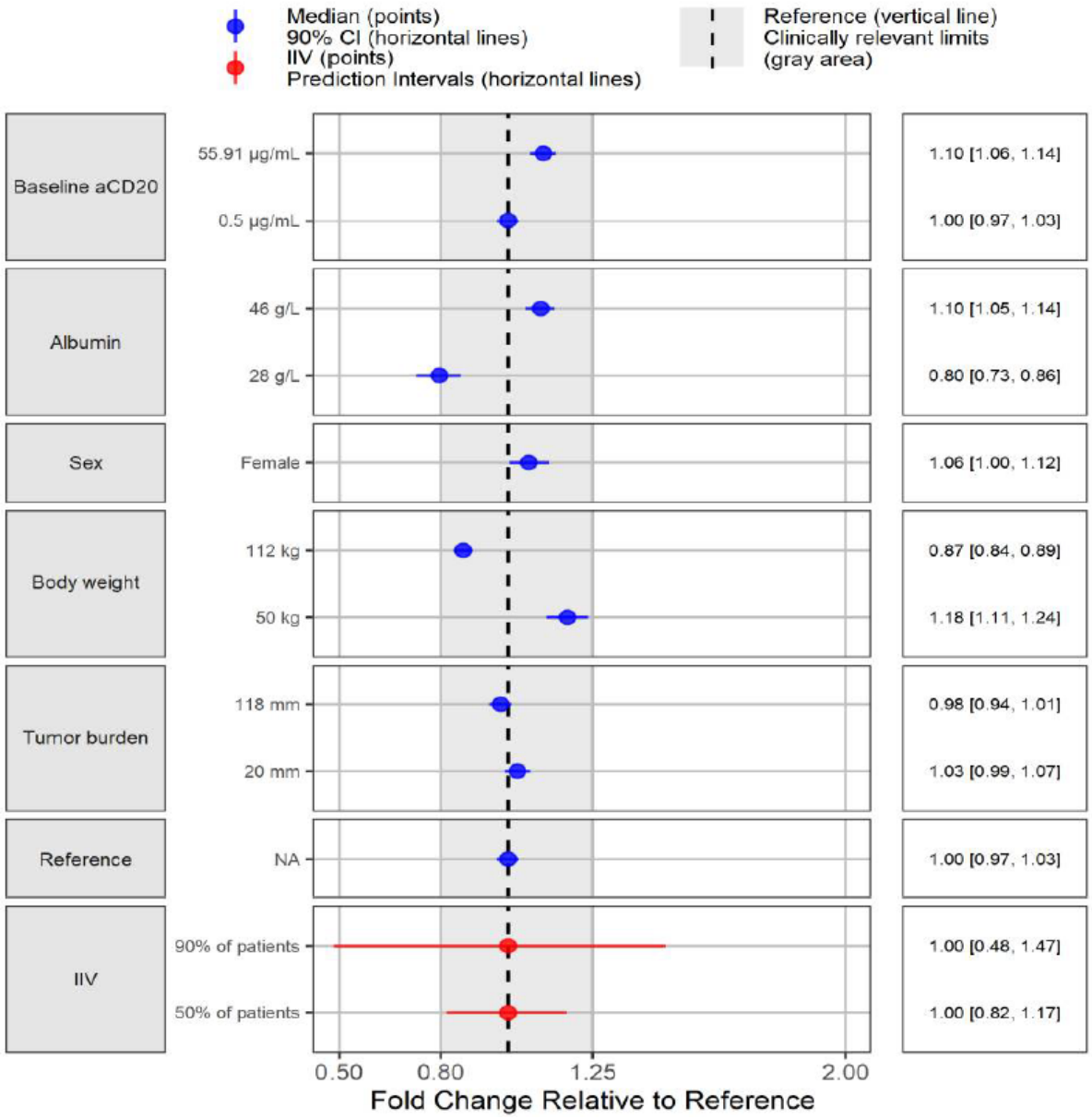
CV = coefficient of variation; HLbase = baseline, or “initial”, terminal half-life; HLSS = terminal half-life at steady state.

[1] Derived from individual patient PK parameters of CLbase, Q, V1, and V2 (N=439).

[2] Derived from individual patient PK parameters of CLss, Q, V1, and V2 (N=439).

［5.3.3.5-1 Table 10 を再掲］

図 2.7.2.3.1-2 モスネツズマブの曝露量（AUC_{0-42}）への共変量の影響範囲を示すフォレストプロット



aCD20 = anti-CD20 drug, specifically Rituximab (R) and Obinutuzumab (G); AUC_{0-42} = cumulative area under the curve from Day 0 to Day 42; CI = confidence interval; IIV = inter-individual variability.

Final model estimate, as represented by the black vertical line and value, refers to the predicted steady-state exposure of mosunetuzumab at 1/2/60/30 mg in a typical patient with covariates equal to medians. The typical patient is a male, weighing 78 kg, with an albumin level of 39 g/L, aCD20 drug concentration log(0.5) µg/mL and a tumor burden of 54.5 mm (note the unit for tumor burden was redefined as the square root of the tumor sum of product diameter (SPD) for covariate modeling). Grey areas, light and dark represent a change from the base. Each horizontal bar represents the influence of a single covariate on the AUC_{0-42}. The label at left end of the bar represents the covariate being evaluated with values of the 5th and 95th percentiles of the covariate distribution. The length of each bar describes the potential impact of that particular covariate on mosunetuzumab exposure, with the percent change of exposure from the base.

［5.3.3.5-1 Figure 17 を再掲］

2.7.2.3.2 有効性に対する曝露－反応関係

有効性に関する曝露－反応（ER）解析は，GO29781試験における，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）患者のうちモスネツズマブの IV 投与を受けた159例から得られた主治医評価による総合効果に基づいており，このうち7例は Group A で0.2～2.8 mg Q3W 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。ER 関係を適切に特徴づけるために，利用可能なデータセットには600倍（0.400～251 day•μg/mL）に及ぶ広範囲の $AUC_{0\text{-}42}$値が含まれている。主要な曝露量エンドポイントとして $AUC_{0\text{-}42}$を使用し，副次的な曝露量エンドポイントとして $AUC_{0\text{-}63}$，$AUC_{0\text{-}84}$，定常状態の AUC（AUC_{ss}）及び0～42日までの平均受容体占有率（$ROavg_{0\text{-}42}$）（2.7.2.3.3.1参照）を使用した。いずれの曝露量エンドポイントを使用した場合でも，有効性に関する ER 関係は一貫していた（5.3.3.5-2 Appendix 12）。

なお，主治医評価による臨床効果と独立評価機関（IRF）評価による臨床効果の間には高い一致がみられ（B11 FL RP2D コホートにおける完全奏効（CR）及び客観的奏効（OR）のコンコーダンスはそれぞれ93%及び96%，B7 FL コホートにおける CR 及び OR のコンコーダンスはそれぞれ89%及び91%）（5.3.5.2-3 Table 17），ER 関係の推定値はいずれの評価でも同様であった（5.3.3.5-2 Appendix 11）。ER 解析の時点で，IRF 評価による奏効は2つの拡大コホート（B7 FL コホート及び B11 FL RP2D コホート）の患者でのみ得られ，低用量コホートでは得られなかった。IRF 評価 ER データセットと比較して，主治医評価 ER データセットの方が，症例数が多く（n=159 vs. n=136），用量範囲が広い（0.2～60 mg vs.13.5～60 mg）という点を考慮して，主治医評価による臨床効果と IRF 評価による臨床効果の一致率が高いことから，主に主治医評価に焦点を当てて ER 解析の結果を記載する。主治医評価による ER と IRF 評価による ER の比較に関する詳細は，ER Report（5.3.3.5-2）に記載されている。

主治医評価の臨床効果（完全奏効割合（CRR）及び客観的奏効割合（ORR））と PPK モデルにより推定した42日間のモスネツズマブの累積曝露量（$AUC_{0\text{-}42}$）との関係を最大効果（E_{max}）ロジスティック回帰モデルにより検討した。最終 ER モデリングの結果を表 2.7.2.3.2-1及び図 2.7.2.3.2-1に示す。ER 解析の詳細は ER Report に記載されている。

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（$AUC_{0\text{-}42}$）依存的に上昇し，プラトーに達することが示された（図 2.7.2.3.2-1）。ER 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（表 2.7.2.3.2-1）。

申請用法・用量である1/2/60/30 mg の妥当性を評価するために，特定の用量（1/2/13.5 mg，1/2/30 mg，1/2/60/30 mg）で ER 曲線とシミュレーションした $AUC_{0\text{-}42}$の分布（中央値及び95%信頼区間（CI））を比較した。その結果，1/2/60/30 mg の曝露量は，有効性の ER 曲線のプラトー（E_{max} の90%）に達する曝露量（90%効果曝露量（E_{90}））に相当し，3L+ R/R FL 患者におけるモスネツズマブの治療効果を最大限に高めることができると示唆された（図 2.7.2.3.2-1）。

1/2/60/30 mg では，より低い用量である1/2/13.5 mg（B7）と比較して，より多くの患者で有効性がプラトーに達する曝露量が得られると予測され，これにより大部分の患者で臨床効果が最大となる。実際に観察された臨床効果も，1/2/60/30 mg で認められた臨床効果は，1/2/13.5 mg で認められた臨床効果よりも高く（主治医評価の CRR／ORR は1/2/60/30 mg（B11）＝60.0%／77.8%，1/2/13.5 mg（B7）＝47.8%／63.0%であり，IRF 評価の CRR／ORR は1/2/60/30 mg（B11）＝60.0%／80.0%，1/2/13.5 mg（B7）＝45.7%／67.4%であった）（2.7.3.2.2，2.7.3.3.2.1，2.7.3.3.2.2），ER モデルによる予測と一致した。

特に，申請用法・用量である1/2/60/30 mg と比較するため，1/2/30 mg（負荷用量60 mg を30 mg に減量した用量）をシミュレーションすると，60 mg の負荷投与によって，最大の有効性を達成する確率が増加する結果となり，臨床ベネフィットが増すことが示唆された。

表 2.7.2.3.2-1 主治医評価による臨床効果に対する E_{max} ロジスティック回帰曝露－反応モデルのパラメータ推定値

Clinical Objective Response	E_{max}[a] (%RSE)	E_{50}[a] (day•μg/mL) (%RSE)	β0[a] (%RSE)	Maximal Response[b] (90% CI)
CR	3.36 (60.2)	9.18 (131)	−2.58 (83.2)	68.6% (60.3–87.1%)
OR	6.23 (92.3)	3.12 (156)	−4.76 (124)	81.4% (75.6–91.5%)

CI = confidence interval; CR = complete response; E_{50} = AUC at 50% E_{max}; E_{max} = model estimated maximal effect; OR = objective response; RSE = relative standard error.

[a] E_{max}, E_{50}, and β0 parameter estimates on logit scale.

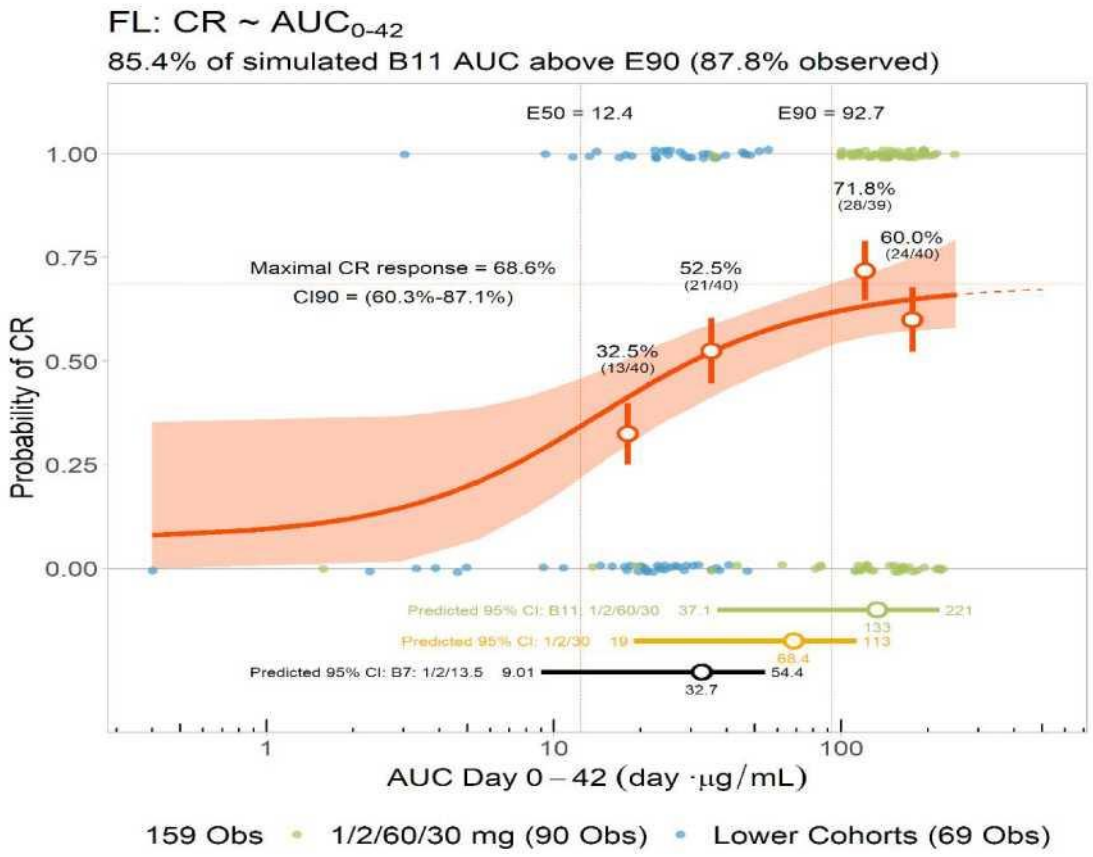
[b] Maximal Response (i.e., therapeutic potential) was derived as follows:

Maximal Response = $\exp(\beta0+E_{max})/[1+\exp(\beta0+E_{max})]$; 90% CI from bootstrap analysis

［5.3.3.5-2 Table 8 を改変］

図 2.7.2.3.2-1 AUC_{0-42}を指標とした主治医評価による臨床効果に対するモスネツズマブ IV 投与後の曝露－反応解析（GO29781試験）

a) Complete Response Rate (CRR)

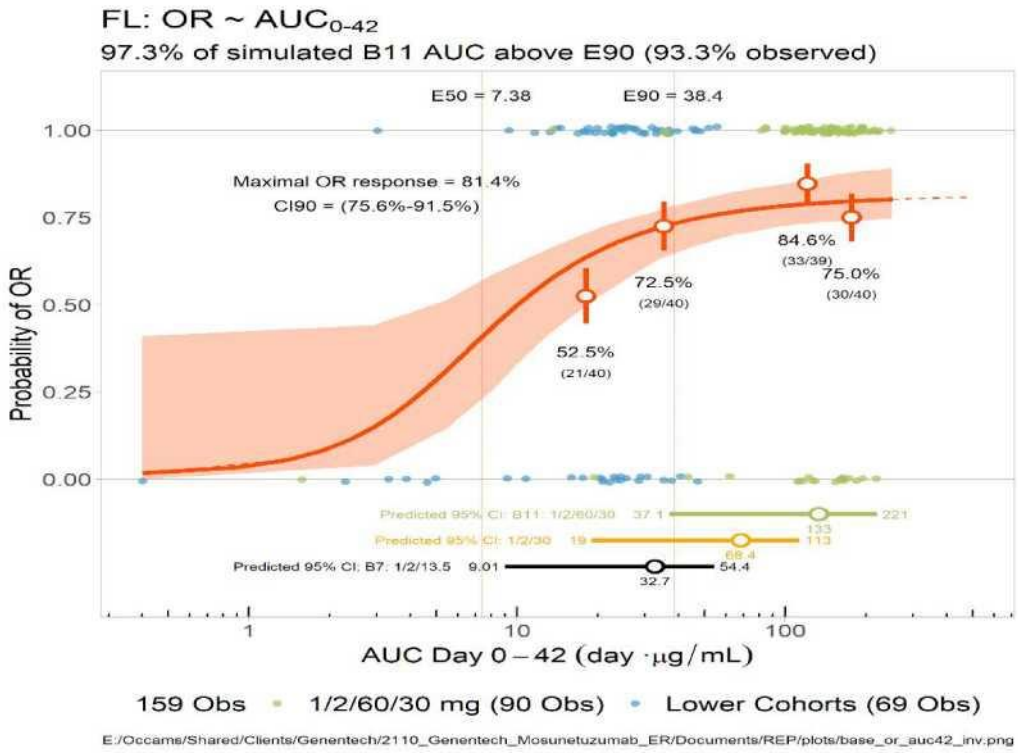


AUC_{0-42} = AUC from time equal to 0 to 42 days post-dose; CI = confidence interval; CI90 = 90% confidence interval; CR = complete response; E_{50} = AUC_{0-42} at 50% of maximal response; E_{90} = AUC_{0-42} at 90% of maximal response; FL = Follicular Lymphoma.

Filled circles represent the individual patient AUC_{0-42} (green = 1/2/60/30 mg; blue = lower dose cohorts) and response assessment (0 = no event, 1 = event); orange solid line represents the ER curve based on the final parameter estimates; orange shaded area represents the ER model-estimated 90% CI. Percentages indicate the observed response rate (%; (x/y = x responders out of y patients) within each exposure quartile. Open circles are the observed median probability of patients having a clinical response; error bars are the SE [sqrt(P*(1-P)/N)] at each exposure quartile. Horizontal lines at the bottom represent simulated AUC distributions (median with 95% CI) at selected dose levels (green = 1/2/60/30 mg; yellow = 1/2/30 mg; black = 1/2/13.5 mg); simulations are based on the popPK model EBEs.

［5.3.3.5-2 Figure 7 を再掲］

b) Objective Response Rate (ORR)



$AUC_{0\text{-}42}$ = AUC from time equal to 0 to 42 days post-dose; CI = confidence interval; CI90 = 90% confidence interval; E_{50} = $AUC_{0\text{-}42}$ at 50% of maximal response; E_{90} = $AUC_{0\text{-}42}$ at 90% of maximal response; FL = Follicular Lymphoma; OR = objective response.

Filled circles represent the individual patient $AUC_{0\text{-}42}$ (green = 1/2/60/30 mg; blue = lower dose cohorts) and response assessment (0 = no event, 1 = event); orange solid line represents the ER curve based on the final parameter estimates; orange shaded area represents the ER model-estimated 90% CI. Percentages indicate the observed response rate (%; (x/y = x responders out of y patients) within each exposure quartile. Open circles are the observed median probability of patients having a clinical response; error bars are the SE [sqrt(P*(1-P)/N)] at each exposure quartile. Horizontal lines at the bottom represent simulated AUC distributions (median with 95% CI) at selected dose levels (green = 1/2/60/30 mg; yellow = 1/2/30 mg; black = 1/2/13.5 mg); simulations are based on the popPK model EBEs.

［5.3.3.5-2 Figure 8 を再掲］

2.7.2.3.2.1 有効性に対する曝露－反応関係における探索的な共変量解析

臨床効果に対する ER 関係における患者のベースライン因子の潜在的影響を検討するために共変量解析を実施した。共変量解析の詳細は ER Report に記載されている。

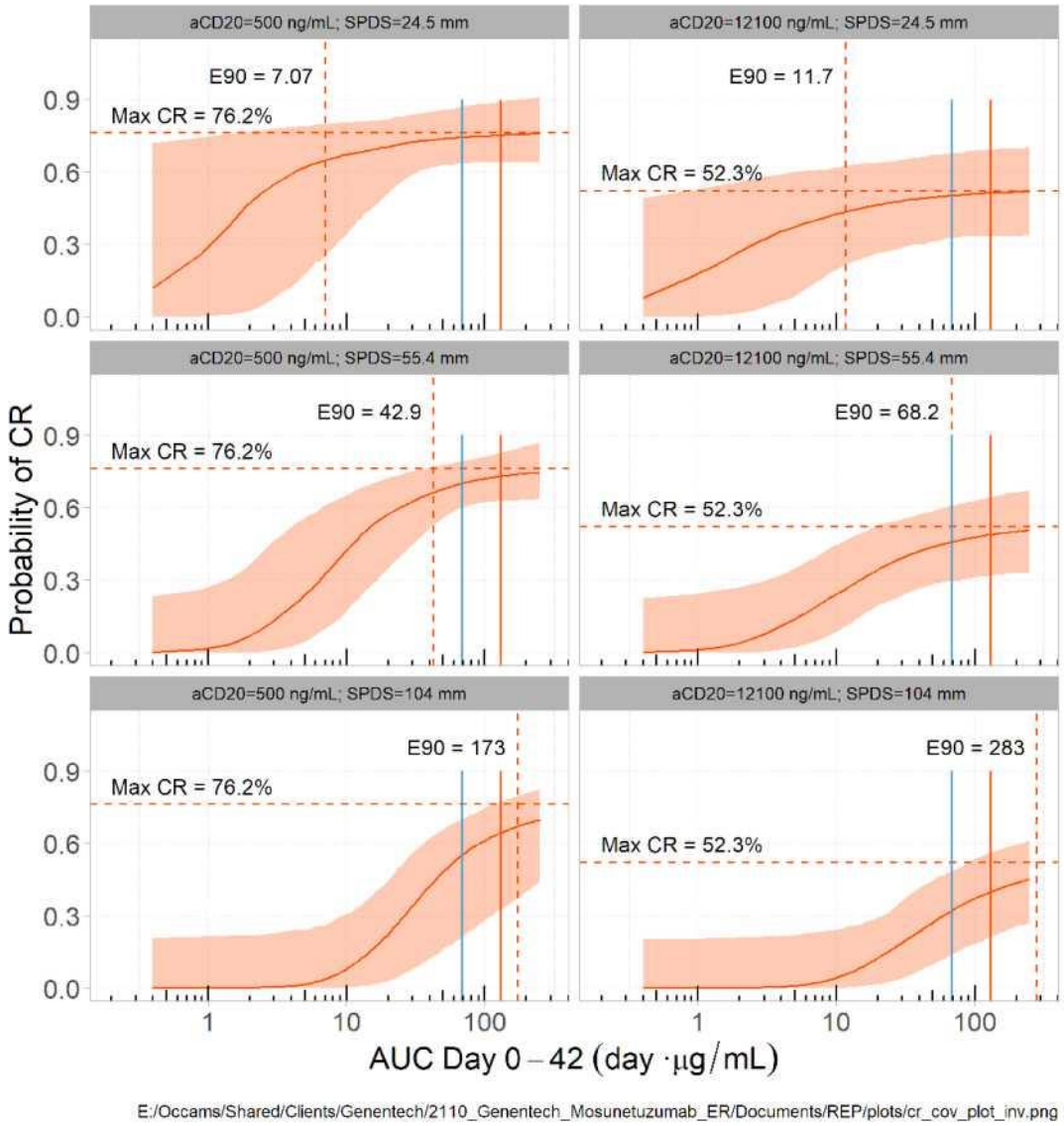
検討した共変量のうち，E_{50}に対するベースライン時の腫瘍径及びE_{max}に対する過去の aCD20 療法（リツキシマブ（R）又はオビヌツズマブ（G））のベースライン時の濃度の2つが統計学的に有意であった。これら2つの共変量が ER 関係に及ぼす影響を図 2.7.2.3.2.1-1に示す。

図 2.7.2.3.2.1-1の左図は，ベースライン時に R 又は G 濃度が LLOQ 未満であった R/R FL 患者を表しており，これは解析対象の大部分（約65%）であった。図 2.7.2.3.2.1-1の右図は，ベースライン時の aCD20濃度の中央値が12.1 µg/mL の患者サブセット（約35%）の ER を表している（12.1 µg/mL は R/R FL 患者集団全体の82パーセンタイルに該当する）。ベースライン時に aCD20濃度が残存していた患者の部分集団では，臨床効果が低かった。

また，図 2.7.2.3.2.1-1のとおり，ベースライン時の患者の腫瘍径が大きくなると，ER 曲線が右方にシフトする（E_{90}が大きくなる）ことが示された。そのなかでも，ベースライン時の腫

瘍の sum of product diameters（SPD）が95パーセンタイル（104 mm）以上であった患者（図2.7.2.3.2.1-1下図）を除き，1/2/60/30 mg の臨床用量では ER 曲線がプラトー又はその付近になる曝露量（AUC_{0-42}）の中央値を達成していた。このことからも，1/2/60/30 mg の臨床用量は，大部分の患者集団において臨床的ベネフィットを最大化するための臨床用量選択として妥当であると考えられた。

図 2.7.2.3.2.1-1 モスネツズマブ IV 投与時の腫瘍径（SPDS）のベースライン値及び aCD20濃度のベースライン値が AUC_{0-42}を指標とする主治医評価の臨床効果に対する曝露－反応解析に及ぼす影響（GO29781試験）



CR = complete response; E_{90} = AUC_{0-42} at 90% of maximal response; SPDS= square root of tumor sum of product diameter

Left panel represents the majority (~65%) of R/R FL patients, who do not have measurable R or G concentrations at baseline (assay limit of quantification = 0.5 µg/mL for R and 0.004 µg/mL for G PK assays, respectively). Right panel represents the ER in the subset (~35%) of patients who have a median level of ~12.1 µg/mL of R or G at baseline (or at the 82nd percentile of the overall R/R FL patient population); Panels from top to bottom represents the 5th, 50th, and 95th percentile splits used for square root of SPD (mm); shaded region reflects ER model uncertainty; Vertical solid lines represent the median AUC_{0-42} at simulated dose levels of 1/2/30 mg (blue) and 1/2/60/30 mg (red); Vertical dashed lines represent E_{90}.

［5.3.3.5-2 Figure 9 を再掲］

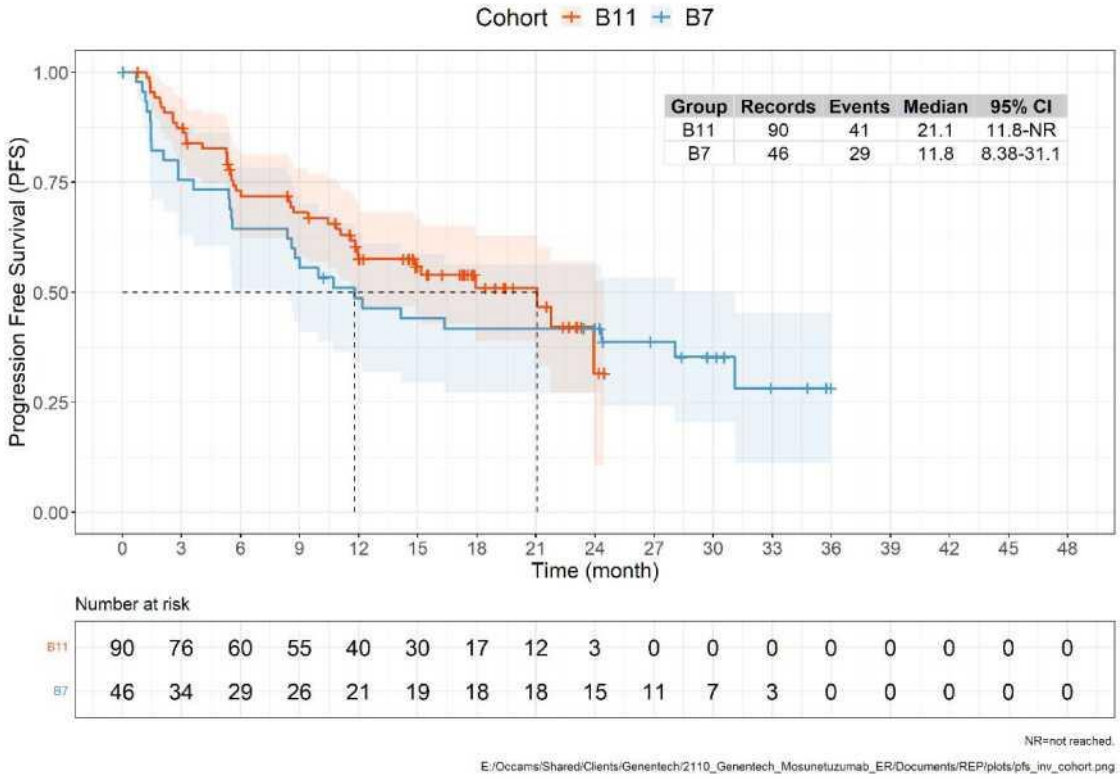
2.7.2.3.2.2 3L+ R/R FL 患者における無増悪生存期間（PFS）

用量群でサブグループ化した主治医評価による無増悪生存期間（PFS）を図 2.7.2.3.2.2-1に

示す。B7 FL コホートと比較して B11 FL RP2D コホートでは PFS 中央値が長い傾向がみられた。

モスネツズマブの $AUC_{0\text{-}42}$の三分位でサブグループ化した主治医評価による PFS を図 2.7.2.3.2.2-2に示す。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。

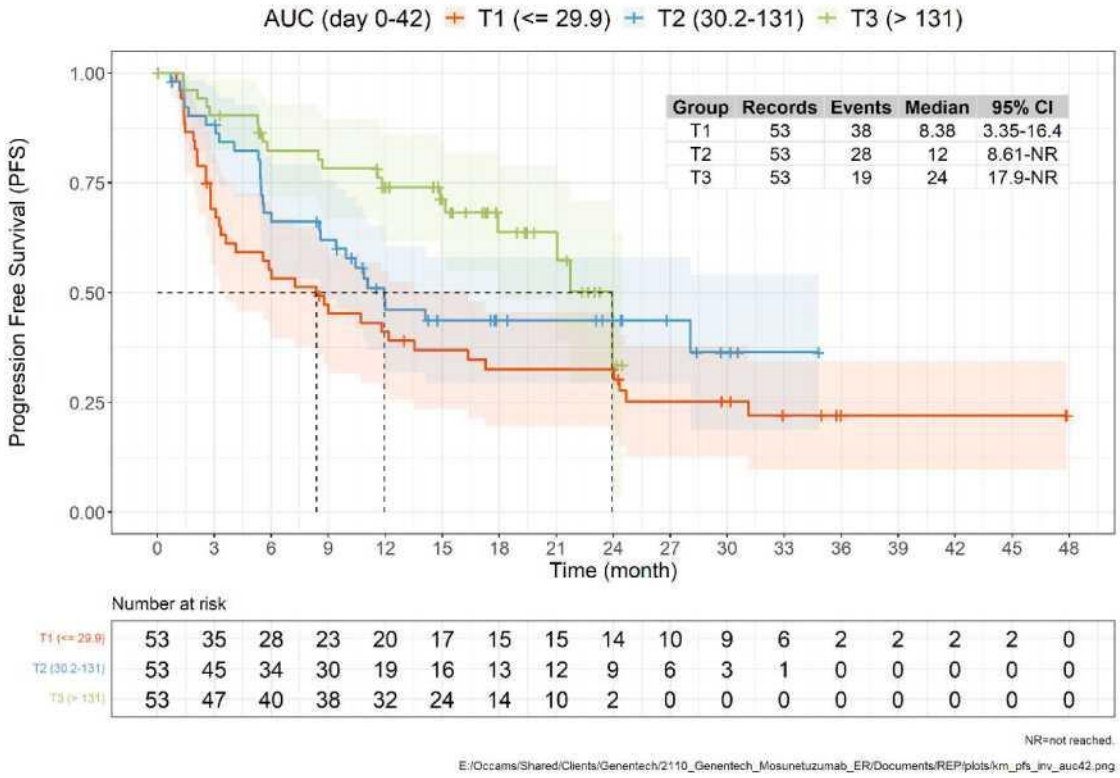
図 2.7.2.3.2.2-1　B11 FL RP2D コホート（1/2/60/30 mg）及び B7 FL コホート（1/2/13.5 mg）でサブグループ化した R/R FL 集団における主治医評価による無増悪生存期間（PFS）（GO29781試験）



CI = confidence interval; NR = not reached.

［5.3.3.5-2 Figure 11 を再掲］

図 2.7.2.3.2.2-2　モスネツズマブの AUC_{0-42}の三分位でサブグループ化した R/R FL 集団における主治医評価による無増悪生存期間（PFS）（GO29781試験）



AUC_{0-42} = AUC from time 0 to 42 days; CI = confidence interval; NR = not reached. Dose range included 0.2 to 2.8 mg (fixed q3w) in Group A and 0.4/1.0/2.8 mg to 1.0/2.0/60/30 mg (Cycle 1 step-up dosing) in Group B.
T1 = tertile 1 of mosunetuzumab AUC_{0-42} exposure (≤ 29.9 day•μg/mL).
T2 = tertile 2 of mosunetuzumab AUC_{0-42} exposure (> 30.2 day•μg/mL and ≤ 131 day•μg/mL).
T3 = tertile 3 of mosunetuzumab AUC_{0-42} exposure (> 131 day•μg/mL).
［5.3.3.5-2 Figure 12 を再掲］

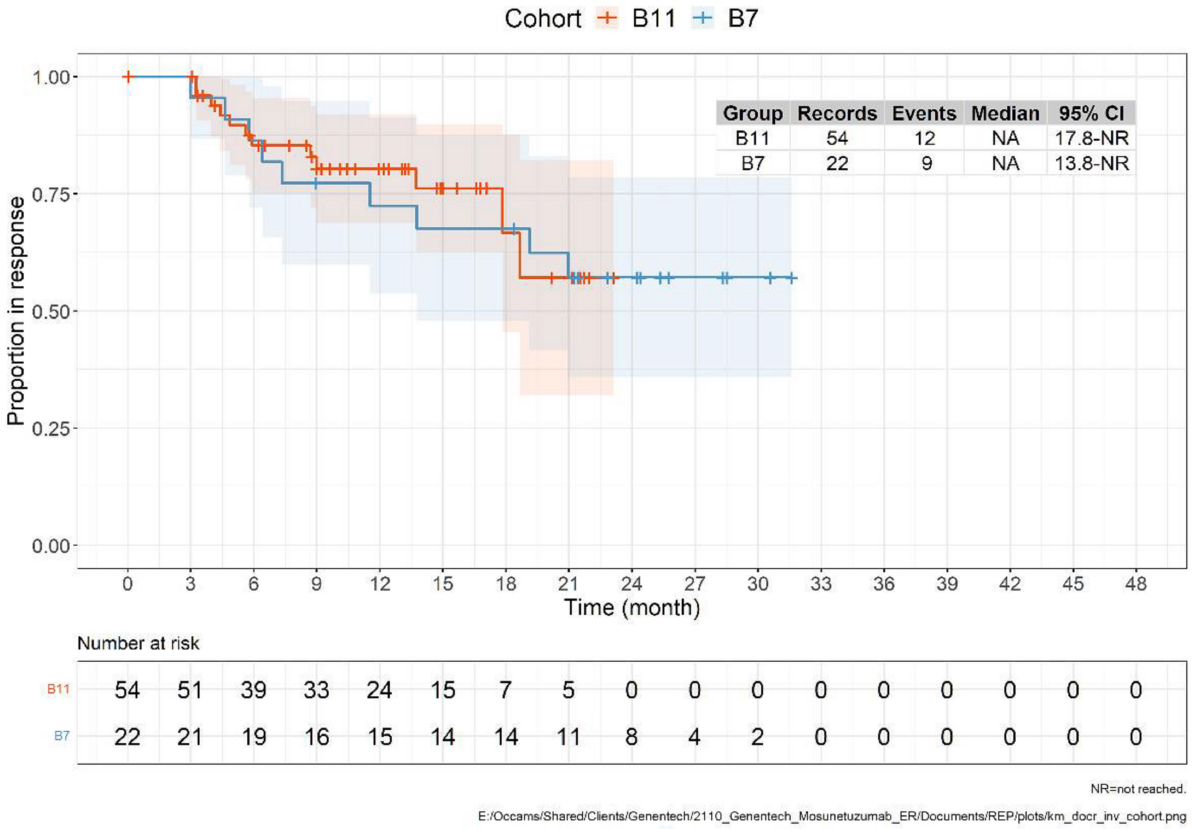
2.7.2.3.2.3　3L+ R/R FL 患者における完全奏効期間（DOCR）

用量群でサブグループ化した主治医評価による完全奏効期間（DOCR）を図 2.7.2.3.2.3-1に示す。DOCR はいずれの用量群でも同様であった。

モスネツズマブの AUC_{0-42}の三分位でサブグループ化した主治医評価による DOCR を図 2.7.2.3.2.3-2に示す。モスネツズマブの曝露量（AUC_{0-42}）が高いほど DOCR が長い傾向がみられた。

なお，奏効期間（DOR）についても，DOCR と同様の結果であった（5.3.3.5-2 Appendix 20）。

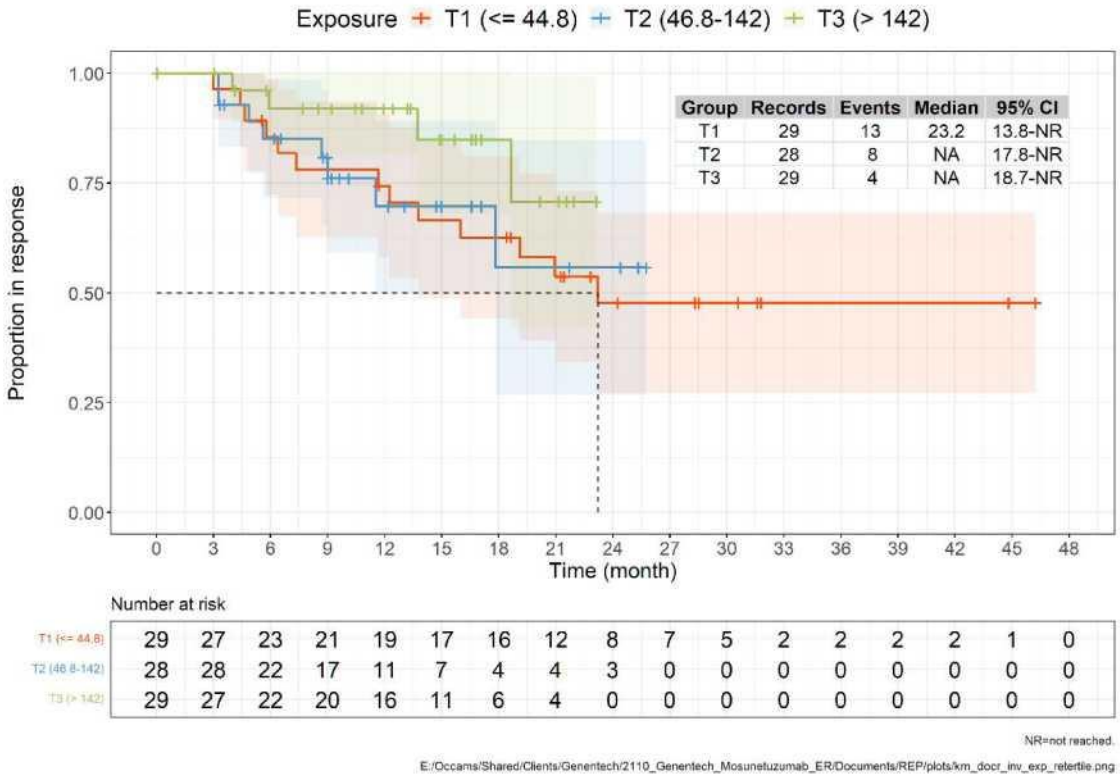
図 2.7.2.3.2.3-1 B11 FL RP2D コホート（1/2/60/30 mg）及び B7 FL コホート（1/2/13.5 mg）でサブグループ化した R/R FL 集団における主治医評価による完全奏効期間（DOCR）（GO29781試験）



CI = confidence interval; NR = not reached.

［5.3.3.5-2 Figure 14 を再掲］

図 2.7.2.3.2.3-2　モスネツズマブの AUC_{0-42}の三分位でサブグループ化した R/R FL 集団における主治医評価による完全奏効期間（DOCR）（GO29781試験）



AUC_{0-42} = AUC from time 0 to 42 days; CI = confidence interval; NR = not reached.
T1 = tertile 1 of mosunetuzumab AUC_{0-42} exposure (≤ 44.8 day•μg/mL).
T2 = tertile 2 of mosunetuzumab AUC_{0-42} exposure (> 46.8 day•μg/mL and ≤ 142 day•μg/mL).
T3 = tertile 3 of mosunetuzumab AUC_{0-42} exposure (> 142 day•μg/mL).
［5.3.3.5-2 Figure 15 を再掲］

2.7.2.3.3　安全性に対する曝露－反応関係

安全性に関する ER 関係は，GO29781試験で IV 投与を受けた439例に基づき評価した。439例のうち，Group A の32例が0.05～2.8 mg Q3W 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。

主な所見：

- 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（ER モデルによるシミュレーションの中央値は 12%未満，図 2.7.2.3.5-2）と予想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。

2.7.2.3.3.1 サイトカイン放出症候群（CRS）

CRS は，モスネツズマブ投与後に最も高い発現割合で認められた AE であり，モスネツズマブが CD20に結合し，T 細胞を活性化させるという作用機序（MOA）による免疫活性化カスケードの結果として生じる on target の安全性イベントである。モスネツズマブでは，CRS の発現は主に低グレードであり，主に Cycle 1で発現した。臨床データから，申請用法・用量（1/2/60/30 mg）で認められた Grade 3以上の CRS の発現割合が低く（3%未満），良好な安全性プロファイルが得られたことは step-up dosing を用いたことによると示唆されている。

安全性に関する ER 解析では，まずは R/R NHL 患者（複数の組織型を含む）における最初の2サイクル中（0～42日）の RO_{max}（モデルによる予測）と Grade 2以上の CRS 発現との関係に注目した。Grade 3以上の CRS 又は2サイクル以降の CRS については，イベントが少ないことから ER 解析を実施しなかった。

CRS は，on target の安全性イベントであるため，残存するリツキシマブ（R）又はオビヌツズマブ（G）がモスネツズマブの CD20結合に競合し，モスネツズマブの target engagement レベルを一時的に低下させることが考えられ，したがって R 及び G の残存量が CRS の ER 関係をわかりにくくすると考えられる。前治療の R 又は G の残存量は患者によって異なるため，PK の代わりに受容体占有率（RO%）を用いて，その最大値 RO_{max} を曝露量の指標として用いた。

RO%は，R，G 及びモスネツズマブの血清中薬物動態及び結合親和性（KD）に基づいて，経時的な target engagement レベルを評価するために，以下の式のとおり定義した。

$$RO\%(Mosun) = \frac{100 \cdot Mosun(t)}{Mosun(t) + KD_{Mosun} + \frac{KD_{Mosun}}{KD_{Ritux}} \cdot Ritux(t) + \frac{KD_{Mosun}}{KD_{Gazyva}} \cdot Gazyva(t)}$$

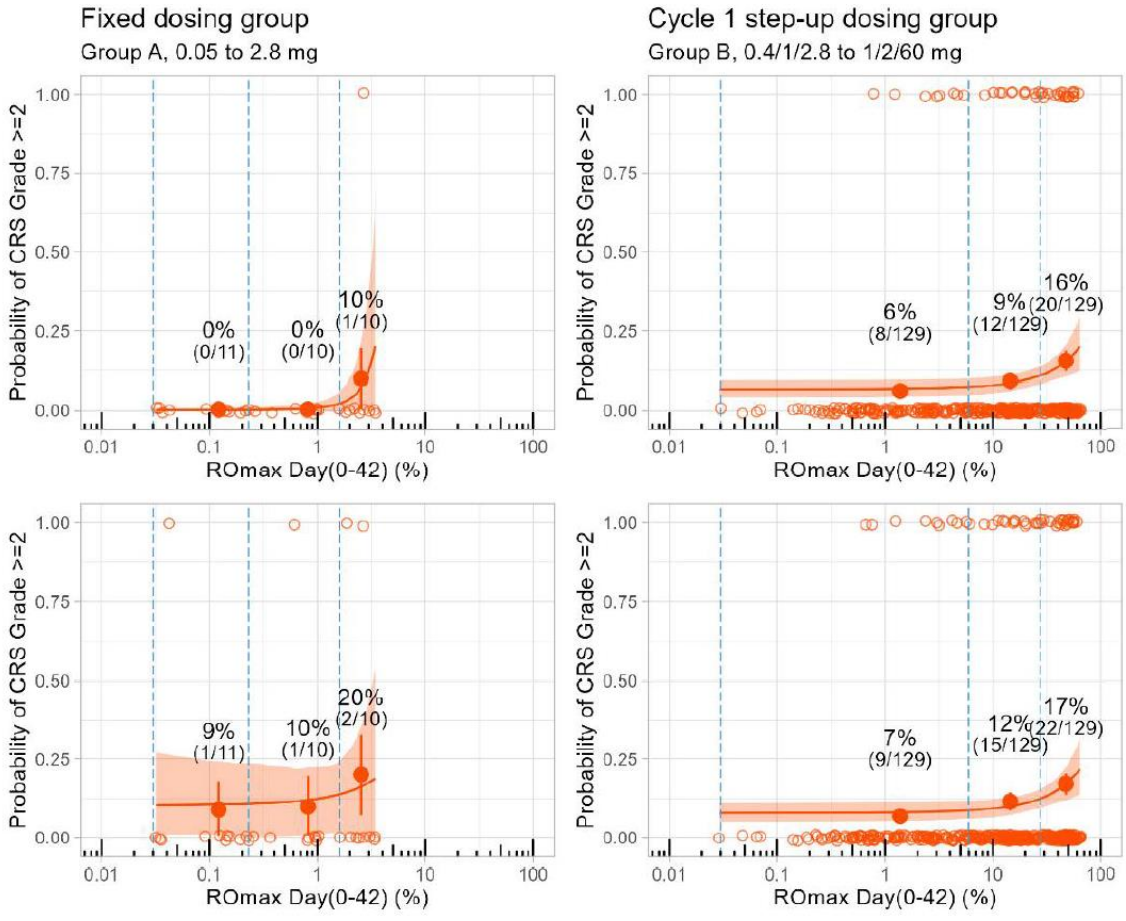
ER 解析により，Grade 2以上の CRS の発現は，最初の2サイクル（0～42日）のモデルから推定された RO_{max} に依存するという正の ER 関係が示されている（図 2.7.2.3.3.1-1）。用量群ごと（non-fractionated dosing の Group A 及び step-up dosing の Group B）の ER 解析から，Group A の低用量コホート（0.05～2.8 mg）で観察された Grade 2以上の CRS が，Group B では step-up dosing により緩和されたことが示された。Step-up dosing により，Group B では20倍以上の用量である1/2/60/30 mg まで用量漸増することができ，忍容な安全性プロファイルが得られ，Grade 2以上の CRS のリスクも低かった（17%以下）。GO29781試験の用量漸増では最大耐用量（MTD）には到達しなかった。臨床的安全性に関するより詳細な情報については2.7.4.2に記載する。

臨床的には，モスネツズマブ投与後の CRS の発現は時間とともに発現割合が低下し，ER 関係は時間及び反復投与時の用量依存的であった[1)]。反復投与により変化する ER 関係を明らかにするため，Cycle 1の CRS に関する追加の ER 解析を投与間隔ごとに実施した。その結果，検討した用量範囲では，Cycle 1 Day 1の投与（”1st Dose”）後に，曝露量依存的に Grade 2以上の

CRS の発現割合がわずかに上昇する傾向が認められたが，Cycle 1 Day 8の投与（”2nd Dose”）後には傾向は認められなかった。Cycle 1 Day 15の投与（”3rd Dose”）後の ER 関係は，比較的フラットではあるが，申請用法・用量である1/2/60/30 mg の”3rd Dose”（60 mg）で達成される RO_{max} の範囲で Grade 2以上の CRS の発現割合が上昇する傾向が認められ始める（図 2.7.2.3.3.1-2）。臨床用量の妥当性の詳細は2.7.2.3.5に記載する。

図 2.7.2.3.3.1-3に示した Cycle 1の投与ウィンドウごとの ER 曲線の重ね合わせから明らかなように，観察された安全性の結果は，投与を反復することにより ER が右側にシフトし，治療域が step-up dosing により拡大することを示している。

図 2.7.2.3.3.1-1　投与レジメン及び grading クライテリア別の CRS（Grade ≥2）発現割合に対する曝露－反応解析（GO29781試験）



C:/Occams/Shared/Clients/Genentech/2110_Genentech_Mosunetuzumab_ER/Documents/REP/plots/crs_romax_bycohort.png

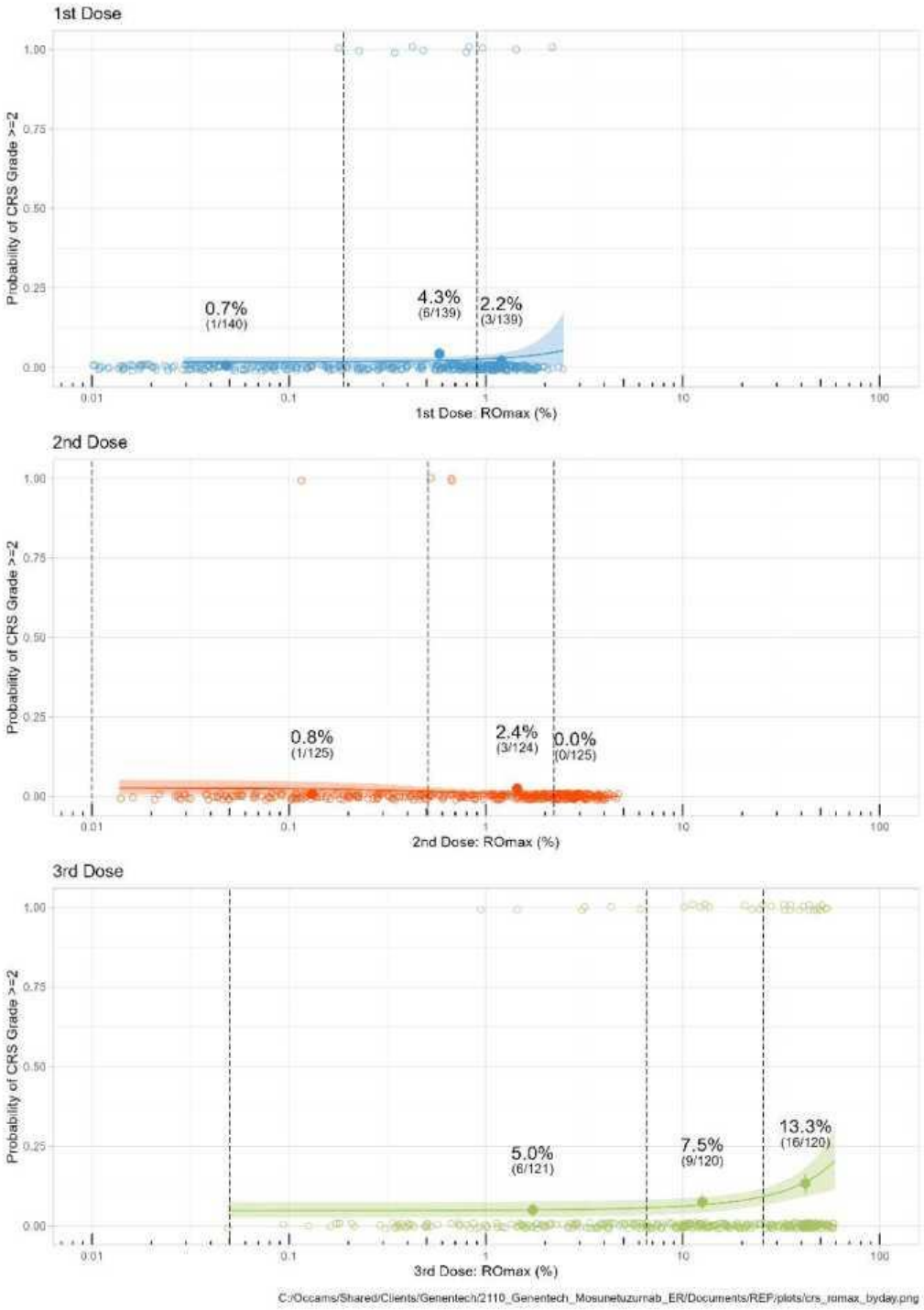
ER by both CRS grading criteria were assessed for completeness. Top row: American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) grading criteria; bottom row: Lee grading criteria.

For historical context, the protocol initially used Lee 2014 CRS Grading during the conduct of Group A and the initial cohorts of Group B, and included assessment by ASTCT grading in recent years given the evolution of CRS grading in the scientific field.

RO_{max} Day(0-42) (%) = model–predicted maximum CD20 receptor occupancy (RO%) over 0–42 days post-dose; Grade ≥2 CRS event (0= no event; 1= event) are represented by red circles; stippled blue vertical lines represent tertiles of RO_{max} Day(0-42); solid red line represents the model fit; shaded regions represent the 90% prediction intervals; red filled circles at each tertile indicate the observed median RO_{max} Day(0-42) and observed probability of an event; red vertical lines represent the standard error.

［5.3.3.5-2 Figure 16 を再掲］

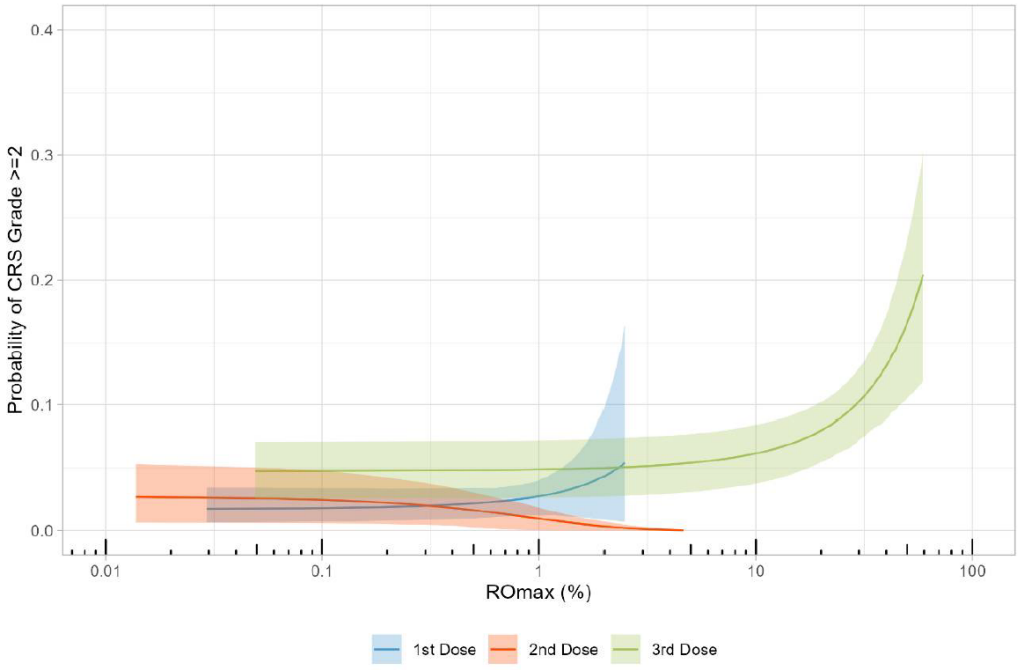
図 2.7.2.3.3.1-2 Cycle 1の投与ウィンドウ別の step-up dosing 後の CRS（Grade ≥2）発現割合に対する曝露－反応解析（ASTCT grading）（GO29781試験）



ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; RO_{max} (%) = model-predicted maximum CD20 receptor occupancy (RO%) for each Dose number and corresponding time interval. Grade ≥2 CRS event (0 = no event; 1 = event) are represented by open blue circles (ASTCT grading); stippled black vertical lines represent tertiles of RO_{max} (%); solid line represents the model fit; shaded regions represent the 90% prediction intervals; filled circles at each tertile indicate the observed median RO_{max} (%) and observed probability of an event; vertical lines represent the standard error.

［5.3.3.5-2 Figure 20 を再掲］

図 2.7.2.3.3.1-3　Cycle 1の投与ウィンドウごとの step-up dosing 後の CRS（Grade ≥2）発現割合に対する曝露－反応曲線の重ね合わせ（ASTCT grading）（GO29781試験）



C:/Occams/Shared/Clients/Genentech/2110_Genentech_Mosunetuzumab_ER/Documents/REP/plots/crs_romax_alldoses.png

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; RO_{max}(%) = model-predicted maximum CD20 receptor occupancy (RO%) for each dose interval. Solid lines represent the model fit; shaded regions represent the 90% prediction intervals. Note that the x-range of each curve represents the available data range as a result of the dose ranging tested (i.e., Day 1 dose from 0.4 to 1 mg; Day 8 dose from 1 to 2 mg; Day 15 dose from 2.8 to 60 mg).

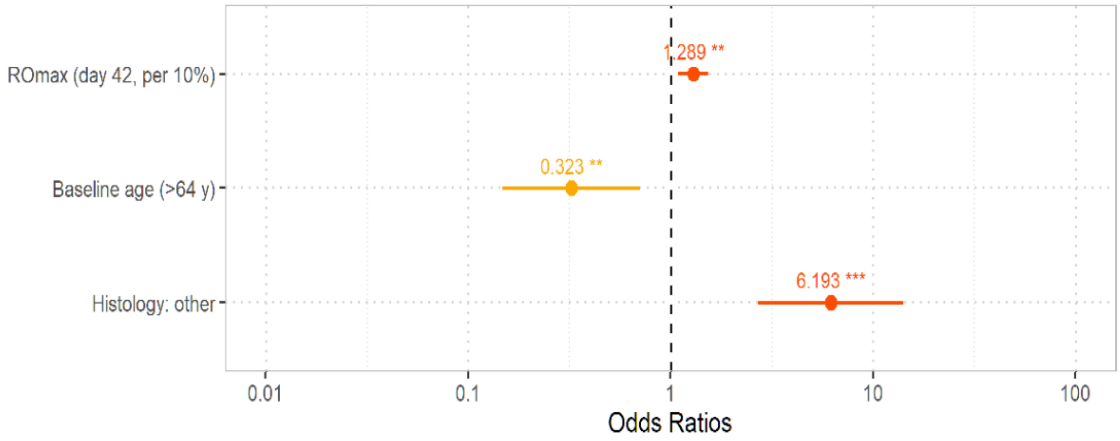
［5.3.3.5-2 Figure 21 を再掲］

2.7.2.3.3.2　CRS に対する曝露－反応関係における探索的な共変量解析

Grade 2以上の CRS の ER 関係に対する患者のベースライン因子の潜在的影響を検討するため，探索的な共変量解析を実施した。共変量解析の詳細は ER Report に記載されている。図 2.7.2.3.3.2-1に示すように，Grade 2以上の CRS 事象が少なくとも1件発現するリスクは，0～42日までの RO_{max}（$RO_{max0-42}$）の増加に伴い上昇し，その他の組織型（DLBCL，transformed FL（tr FL）及び FL（N=336）のいずれでもない組織型，すなわち mantle cell lymphoma（MCL; N=34），Richter's syndrome（RS; N=10），DLBCL/MCL（N=1），FL Grade 3B（FL3B; N=1），marginal zone lymphoma（MZL; N=2），small lymphocytic lymphoma（SLL; N=1），transformed MZL（tr MZL; N=1）及び melanoma（MEL; N=1））で上昇し，64歳超の年齢で低下することが，検討した共変量から示された。なお，DLBCL/tr FL と FL の組織型を比較したとき，統計学的に有意な（$p < 0.05$）リスクの差はみられなかった。

図 2.7.2.3.3.2-2に，Grade 2以上の CRS の ER 関係に対する年齢区分及び組織型区分が与える影響を示した。ER 曲線は64歳超の患者と比較して64歳以下の患者でわずかに上方にシフトした。ただし，本申請の適応となる R/R FL 患者における全年齢での Grade 2以上の CRS 発現割合は全体的に低い。全体として，これらのサブグループにおける ER 関係は，申請用法・用量（1/2/60/30 mg）で達成された RO_{max} の範囲で軽度の ER 関係が認められ始めたことを示しており，安全性リスクを最小限に抑えるために ER 曲線の下部で目標用量を選択することが適切であることを裏付けている

図 2.7.2.3.3.2-1　変数減少ロジスティック回帰モデルで検出された CRS（Grade ≥2）発現に対する共変量の影響を示すフォレストプロット（GO29781試験，Group B）



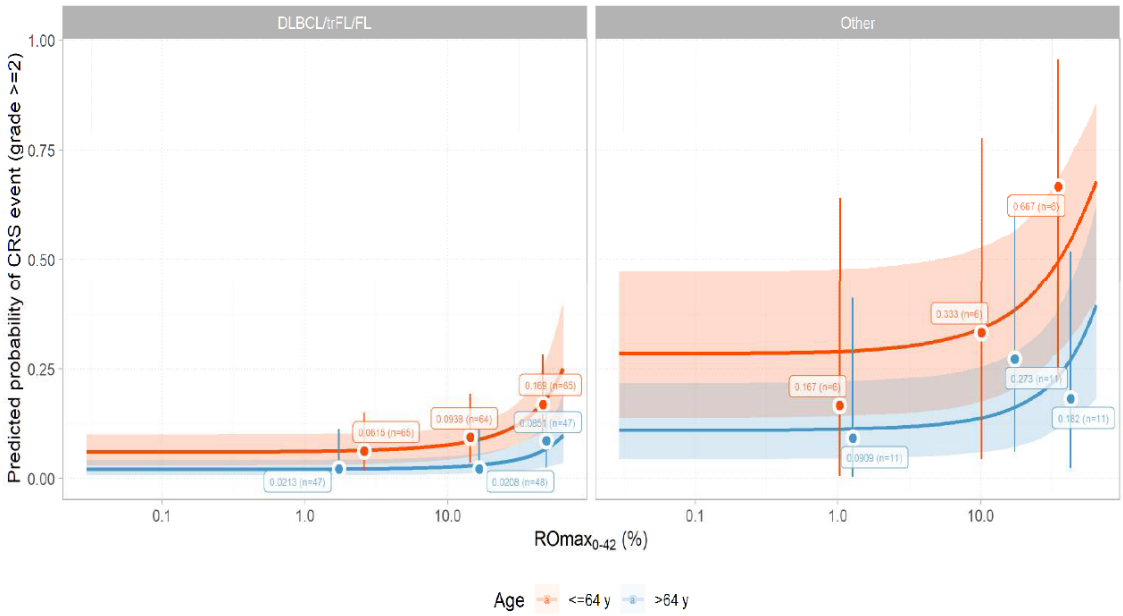
'***' p < 0.001, '**' p < 0.01, '*' p < 0.05
Horizontal lines are 95% confidence intervals; yellow denotes point estimate <1, orange denotes point estimate>=1

E:/Occams/Shared/Clients/Genentech/2110_Genentech_Mosunetuzumab_ER/Documents/REP/plots/crs2_reduced_forestplot.png

CRS = cytokine release syndrome; $RO_{max0–42}$ = maximum receptor occupancy from time equal to 0 to 42 days post-dose.

［5.3.3.5-2 Figure 18 を再掲］

図 2.7.2.3.3.2-2　年齢区分ごと及び組織型区分ごとの変数減少ロジスティック回帰モデルによる CRS（Grade ≥2）発現割合の予測（GO29781試験，Group B）



Lines and shaded areas represent predicted probability of CRS (>=2) by covariates.
Annotated points and error bars are observed CRS (>=2) incidence and 95% confidence intervals by histology, age and tertiles of ROmax.

E:/Occams/Shared/Clients/Genentech/2110_Genentech_Mosunetuzumab_ER/Documents/REP/plots/crs_romax_byAge_byHist.png

CRS = cytokine release syndrome; $RO_{max0–42}$ = maximum receptor occupancy from time equal to 0 to 42 days post-dose.
Note: DLBCL/tr FL/FL group is categorized from FL (N = 148), DLBCL (N = 142), and tr FL (N = 46).
Note: “Other” histologies: not DLBCL, tr FL, nor FL [n = 336], including DLBCL/MCL (N = 1), FL3B (N = 1), MCL (N = 34), MEL (N = 1), MZL (N = 2), RS (N = 10), SLL (N = 1), and tr MZL (N = 1).
［5.3.3.5-2 Figure 19 を再掲］

2.7.2.3.3.3　Selected AE に対する曝露－反応解析

Grade 3以上の Selected AE（好中球減少症/好中球数減少，器官別大分類（SOC）内の感染症および寄生虫症の基本語（PT）など），Grade 3以上の AE 及び Grade 1以上の AE の発現時期とモスネツズマブの曝露量（AUC_{0-42}）との関係を，Group B の0.4/1.0/2.8～1.0/2.0/60 mg 及び1.0/2.0/60/30 mg の用量範囲で step-up dosing でモスネツズマブ投与を受けた R/R NHL 患者407例において評価した。さらに，Grade 3以上の Selected AE，Grade 3以上の AE 及び Grade 1以上の AE の発現割合とモスネツズマブの曝露量（AUC_{0-42}）との関係を評価した。Grade 3以上の AE 及び Grade 1以上の AE の大部分が最初の2サイクル（0～42日）以内に発現することから，この ER 解析の曝露量指標には AUC_{0-42}を用いた。結果として，曝露量の増加に伴って Grade 3以上の Selected AE，Grade 3以上の AE 及び Grade 1以上の AE 発現割合が高くなるような関連性はみられなかった（表 2.7.2.3.3.3-1，図 2.7.2.3.3.3-1，図 2.7.2.3.3.3-2）。

モスネツズマブの曝露量が高くなるとこれらの AE（Grade 3以上の Selected AE，Grade 3以上の AE 及び Grade 1以上の AE）の発現時期が早くなるというような関連性もみられなかった。なお，患者の大部分が最大8サイクルまでモスネツズマブの投与を受けており，8サイクルを超えて最大17サイクルまで投与を受けた患者の割合は小さかった（Group B の59／414例（14.3%）及び B11 RP2D コホートの33／218例（15.1%），5.3.5.2-3 Table 33）。

表 2.7.2.3.3.3-1　Step-up dosing によるモスネツズマブの IV 投与後の R/R NHL 患者におけるモスネツズマブの AUC_{0-42}のモデル予測値の三分位ごとの AE 発現割合（GO29781試験，Group B）

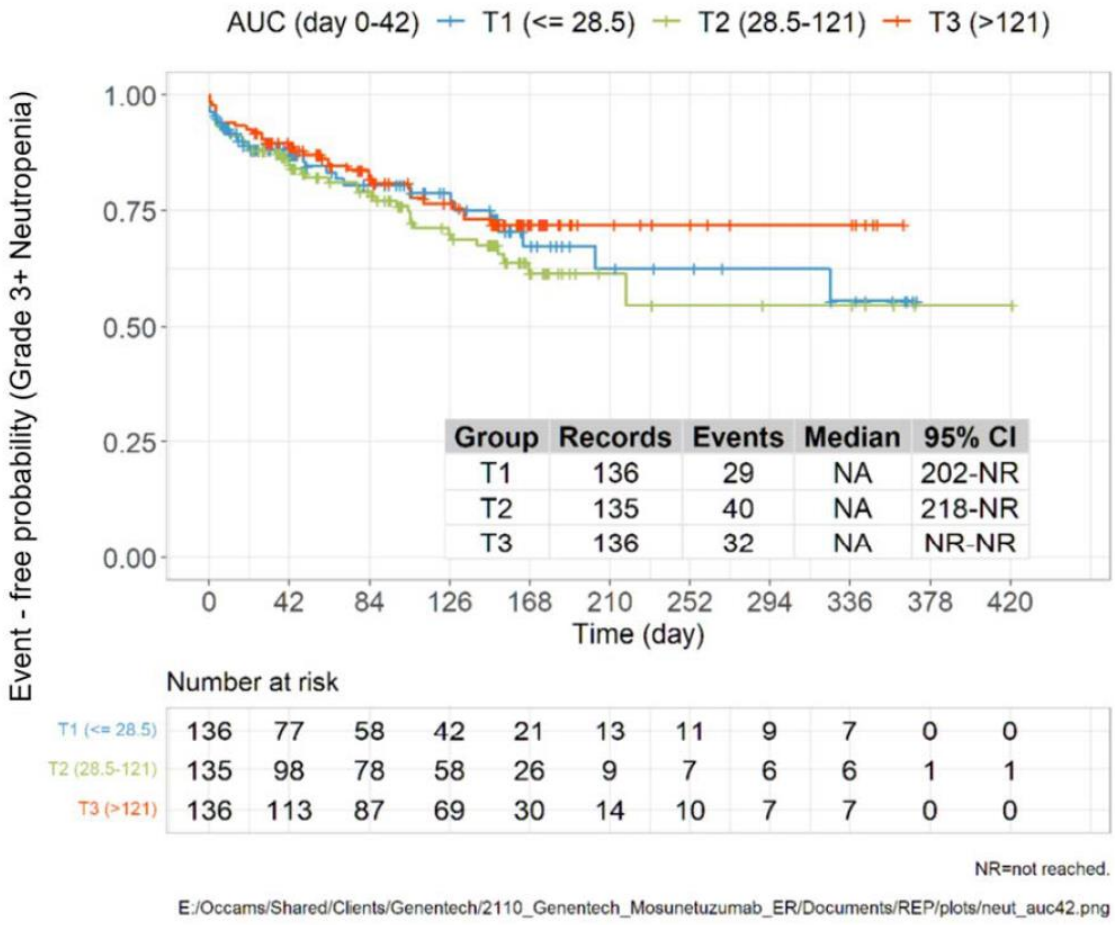
AUC_{0-42}（day•µg/mL）	**Grade ≥3 Neutropenia**	**Grade ≥3 Infections and infestations (SOC)**	**Any Grade ≥3 AEs**	**Any Grade ≥1 AEs**
Tertile 1 [0.177, 28.5]	21.3% (N=29/136)	20.6% (N=28/136)	75.7% (N=103/136)	97.8% (N=133/136)
Tertile 2 [28.5, 121]	29.6% (N=40/135)	16.3% (N=22/135)	74.8% (N=101/135)	99.3% (N=134/135)
Tertile 3 [121,254]	23.5% (N=32/136)	9.56% (N=13/136)	61.8% (N=84/136)	98.5% (N=134/136)

AE = adverse event; AUC_{0-42} = AUC from time 0 to 42 days; N = number of patients; SOC = System Organ Class.

［5.3.3.5-2 Table 15 を再掲］

図 2.7.2.3.3.3-1 Step-up dosing によるモスネツズマブの IV 投与後の R/R NHL 患者におけるモスネツズマブの AUC_{0-42}のモデル予測値の三分位ごとの Grade ≥3 Selected AE の Time to Event 解析（GO29781試験，Group B）

a. Grade ≥3 Neutropenia/Neutrophil Count Decreased



AE = adverse event; AUC_{0-42} = AUC from time 0 to 42 days; CI = confidence interval.

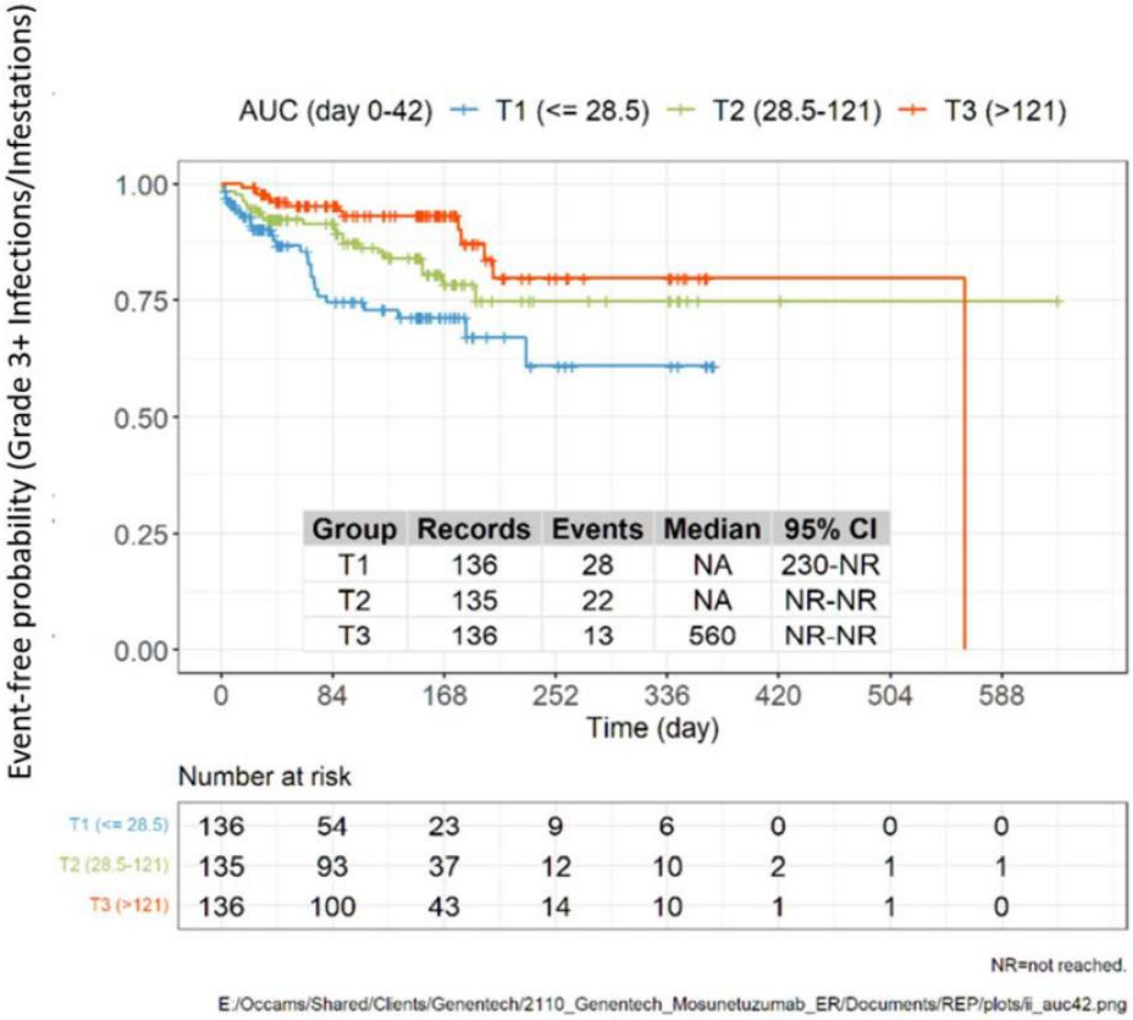
T1 = tertile 1 of mosunetuzumab AUC_{0-42} exposure (≤ 28.5 day•μg/mL).

T2 = tertile 2 of mosunetuzumab AUC_{0-42} exposure (> 28.5 day•μg/mL and ≤ 121 day•μg/mL).

T3 = tertile 3 of mosunetuzumab AUC_{0-42} exposure (> 121 day•μg/mL).

［5.3.3.5-2 Figure 22 を再掲］

b. Grade ≥3 Infections and Infestations (SOC)



AE = adverse event; $AUC_{0\text{-}42}$ = AUC from time 0 to 42 days; CI = confidence interval.

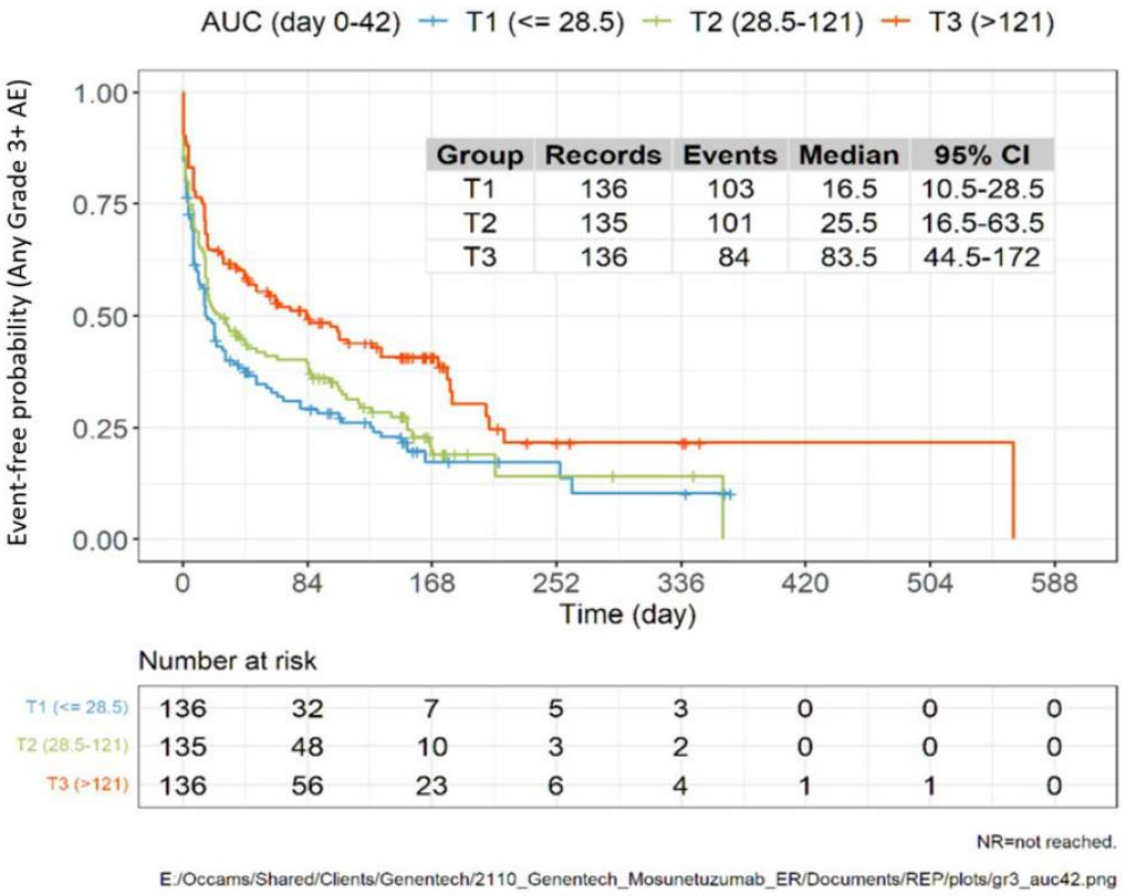
T1 = tertile 1 of mosunetuzumab $AUC_{0\text{-}42}$ exposure (≤ 28.5 day•μg/mL).

T2 = tertile 2 of mosunetuzumab $AUC_{0\text{-}42}$ exposure (> 28.5 day•μg/mL and ≤ 121 day•μg/mL).

T3 = tertile 3 of mosunetuzumab $AUC_{0\text{-}42}$ exposure (> 121 day•μg/mL).

［5.3.3.5-2 Figure 23 を再掲］

c. Any Grade ≥3 Adverse Event



AE = adverse event; $AUC_{0\text{-}42}$ = AUC from time 0 to 42 days; CI = confidence interval.

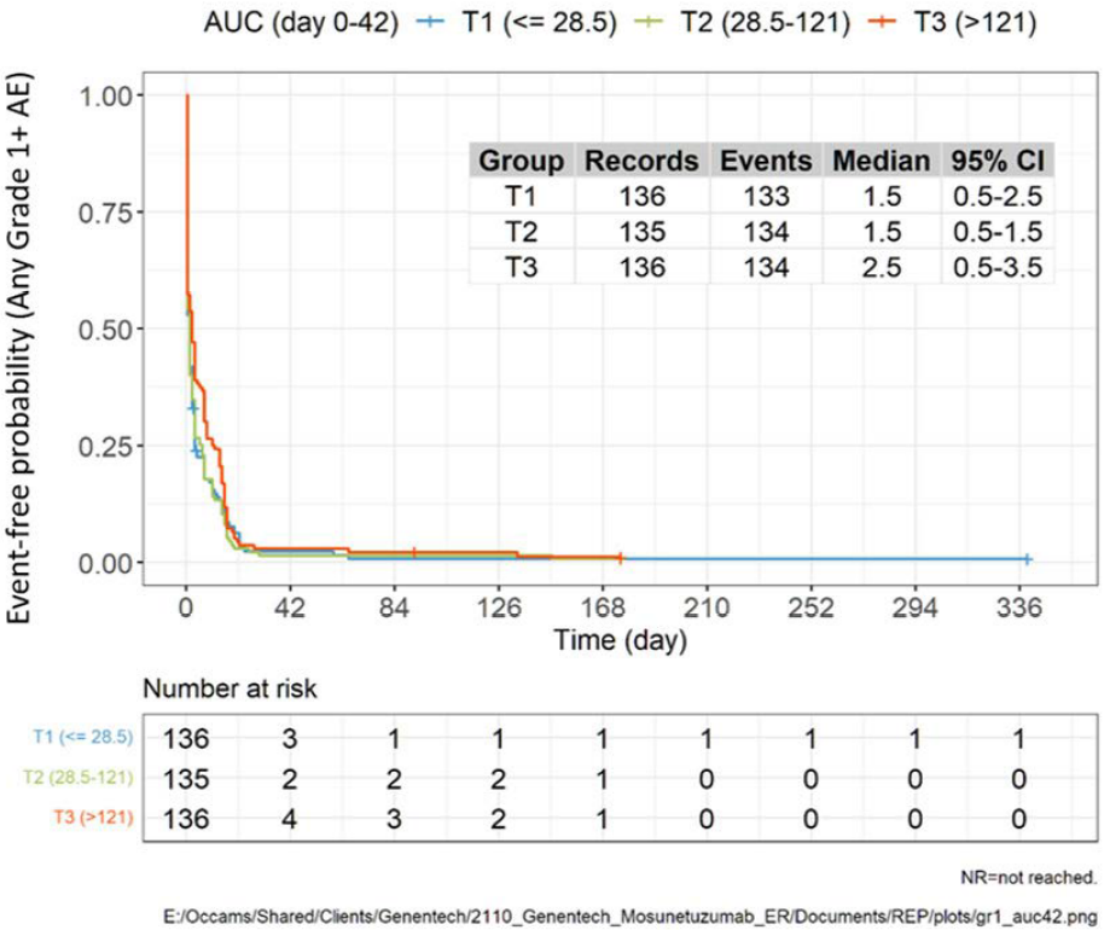
T1 = tertile 1 of mosunetuzumab $AUC_{0\text{-}42}$ exposure (≤ 28.5 day•μg/mL).

T2 = tertile 2 of mosunetuzumab $AUC_{0\text{-}42}$ exposure (> 28.5 day•μg/mL and ≤ 121 day•μg/mL).

T3 = tertile 3 of mosunetuzumab $AUC_{0\text{-}42}$ exposure (> 121 day•μg/mL).

［5.3.3.5-2 Figure 24 を再掲］

図 2.7.2.3.3.3-2　Step-up dosing によるモスネツズマブの IV 投与後の R/R NHL 患者におけるモスネツズマブの AUC_{0-42}のモデル予測値の三分位ごとの Grade ≥1 AE の Time to Event 解析（GO29781試験，Group B）



AE = adverse event; AUC_{0-42} = AUC from time 0 to 42 days; CI = confidence interval.

T1 = tertile 1 of mosunetuzumab AUC_{0-42} exposure (≤ 28.5 day•μg/mL).

T2 = tertile 2 of mosunetuzumab AUC_{0-42} exposure (> 28.5 day•μg/mL and ≤ 121 day•μg/mL).

T3 = tertile 3 of mosunetuzumab AUC_{0-42} exposure (> 121 day•μg/mL).

［5.3.3.5-2 Figure 25 を再掲］

2.7.2.3.4　バイオマーカーに対する曝露－反応関係

インターフェロンγ（IFN-γ）との ER 関係の詳細は ER for Biomarker Report（5.3.3.5-3）に記載されている。モスネツズマブの主要な MOA である標的結合後の T 細胞活性化は免疫活性化と炎症性サイトカインの放出というカスケードを引き起こす。腫瘍組織を経時的に採取することは難しいため，末梢におけるサイトカインの測定を target engagement の代替マーカーとして使用した。サイトカインのうち，ER 解析を目的として，IFN-γ を主要な薬力学（PD）バイオマーカーとして選択した。IFN-γ は target engagement の近位マーカーであり，T 細胞活性化により産生される。なお，他のサイトカイン（Tumor necrosis factor-α（TNF-α），インターロイキン-6（IL-6），IL-2及び IL-10）のモスネツズマブ投与後の血漿中濃度推移のパターンは概ね類似していた。

Step-up dosing の後のサイトカイン調節は急性かつ一過性であり，主に Cycle 1で発現した。IFN-γ は，Cycle 1 Day 1の投与（0.4 mg 以上）後に最初のピークが認められ，一部の症例で Cycle 1 Day 15の投与後に第2の小さなピークが認められた。検討した用量範囲（Group B の

0.4/1.0/2.8～1/2/60 mg）で step-up dosing したときの，IFN-γ の対数値（Log2）のベースラインからの最大変化率の中央値は0.4～2.5倍であった。IFN-γ のベースラインからの変化はその後のサイクルでは概ね認められなかった。

明確な用量－反応関係はみられなかったものの，ER 関係は，モデルから導出した RO_{max} を用いることでよく特徴づけられた。前治療から残存する R 及び G がモスネツズマブの CD20結合に競合し，モスネツズマブの target engagement レベルを一時的に低下させ，ER 関係に影響することを考慮して RO_{max} を曝露量指標として用いた。RO_{max} と IFN-γ の対数値のベースラインからの変化率の関係性を評価するために，NHL の組織型では区分せずに，ロジスティック回帰を実施した。

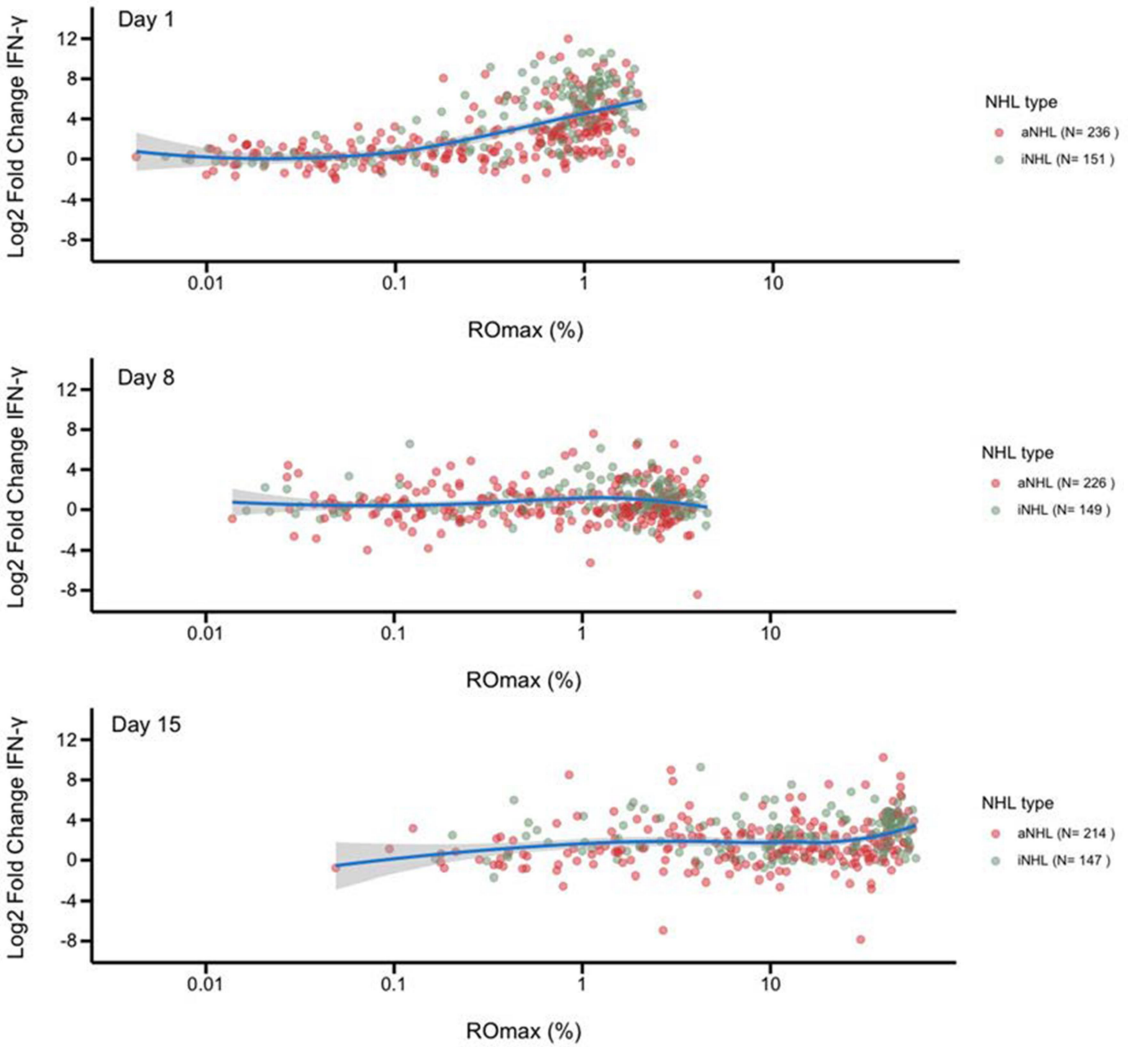
ER 解析の結果，IFN-γ の対数値の変化率は Cycle 1 Day 1の投与（"1st Dose"）後に RO_{max} の増加に伴い上昇することが示された。しかし，Cycle 1 Day 15の投与（"3rd Dose"）後の ER 関係は比較的フラットであった。Cycle 1の各投与における ER 関係を図 2.7.2.3.4-1及び図 2.7.2.3.4-2に示した。この解析結果は，step-up dosing により細胞からの急性サイトカイン放出が緩和された事実と合致する。Cycle 2以降では曝露量依存的な増加は認められなかった。

ER 解析結果及び末梢の IFN-γ データは，step-up dosing がサイトカイン由来の急性毒性を緩和するという考えを支持する結果であった。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，これは Cycle 1で IFN-γ の変動がわずかであったことと合致する。申請用法・用量である1/2/60/30 mg は忍容であったことも重要である。

一過性の末梢でのサイトカイン調節は，末梢での初期の target engagement を反映するものであり，急性の臨床的安全性プロファイル（CRS 等）の潜在的な相関因子である。ただし，step-up dosing によりそれを抑えたにも関わらず臨床的有効性が持続することが観察された（2.7.3.3.2.4）ことからも明らかなように，一過性の末梢でのサイトカイン調節が，反復投与後の腫瘍部位での継続的な細胞傷害性 T 細胞活性化に寄与するとは推察されない。

データ全体を考慮すると，step-up dosing が安全性（RO_{max} と関連する急性サイトカイン調節）と有効性（維持投与量での総曝露量）を両立させるために有効であったことが裏付けられた。

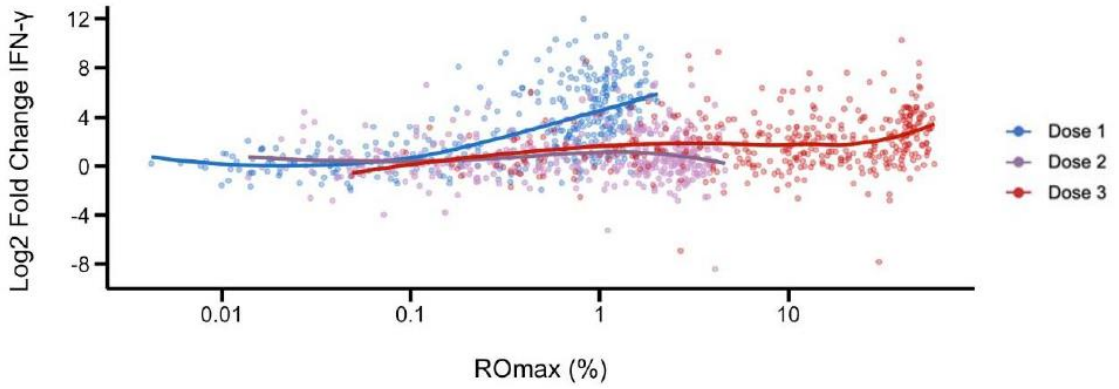
図 2.7.2.3.4-1 モスネツズマブを step-up dosing したときの R/R NHL 患者における Cycle 1の投与（3回）別のモスネツズマブ RO_{max} と血漿中 IFN-γ 濃度変化率の ER 関係（GO29781試験 Group B）



aNHL = aggressive Non-Hodgkin Lymphoma histologies (e.g., Diffuse Large B-Cell Lymphoma [DLBCL], transformed follicular lymphoma [tr FL], Mantle Cell Lymphoma [MCL], Richter's Transformation, transformed Marginal Zone Lymphoma [tr MZL]); iNHL = indolent Non-Hodgkin Lymphoma histologies (e.g., Follicular Lymphoma, Marginal Zone Lymphoma [MZL], Small Lymphocytic Lymphoma [SLL]); RO_{max} (%) = model-predicted maximum CD20 receptor occupancy (RO%) for the dose interval; Solid blue lines represent the locally estimated scatterplot smoothing (LOESS) regression; Gray shaded area represent 90% confidence interval; Red circles represent the Log2 maximal fold change IFN-γ at corresponding RO_{max} level for aNHL patients; Green circles represent the Log2 maximal fold change IFN-γ at corresponding RO_{max} level for iNHL patients; Note that the x-range of each curve represents the available data range as a result of 1) the underlying R and/or G level and 2) the dose range tested (i.e., Day 1 dose from 0.4 to 1 mg; Day 8 dose from 1 to 2 mg; Day 15 dose from 2.8 to 60 mg).

［5.3.3.5-3 Figure 4 を再掲］

図 2.7.2.3.4-2 モスネツズマブを step-up dosing したときの R/R NHL 患者における Cycle 1の投与（3回）ごとのモスネツズマブ RO_{max} と血漿中 IFN-γ 濃度変化率の ER 関係（GO29781試験 Group B）



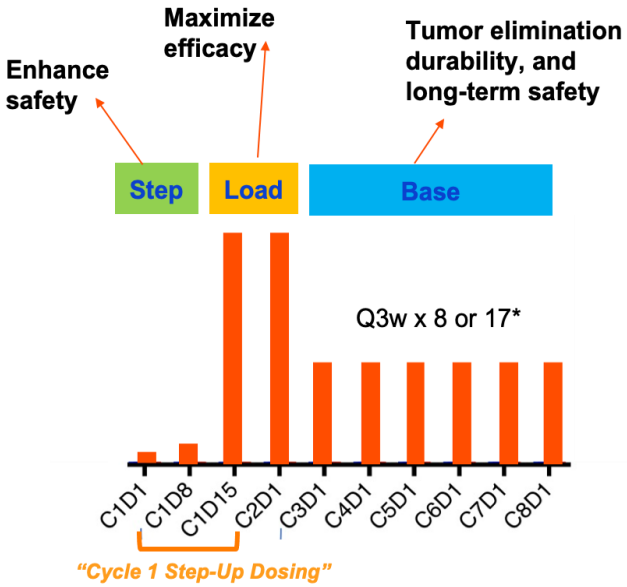
RO_{max} (%)= model–predicted maximum CD20 receptor occupancy for each Dose number and corresponding time interval; Blue solid line and blue circles represent the LOESS regression and the Log2 maximal fold change IFN-γ at corresponding RO_{max} level for NHL patients at the 1st dose; Purple solid line and purple circles represent the LOESS regression and the Log2 maximal fold change IFN-γ at corresponding RO_{max} level for NHL patients at the 2nd dose; Red solid line and red circles represent the LOESS regression and the Log2 maximal fold change IFN-γ at corresponding RO_{max} level for NHL patients at the 3rd dose; Note that the x-range of each curve represents the available data range as a result of 1) the underlying R and/or G level and 2) the dose range tested (i.e., Day 1 dose from 0.4 to 1 mg; Day 8 dose from 1 to 2 mg; Day 15 dose from 2.8 to 60 mg).

［5.3.3.5-3 Figure 5 を再掲］

2.7.2.3.5 用法・用量の妥当性

モスネツズマブの申請用法・用量は，図 2.7.2.3.5-1に示すように，step-up dosing を用いて，Cycle 1 Day 1及び Day 8にそれぞれ1 mg 及び2 mg を“Step Dose”として投与し，Cycle 1 Day 15及び Cycle 2 Day 1に60 mg を2回の”Loading Dose”として投与し，その後の Cycle 3～8では30 mg を”Base Dose”として維持投与する。これを1/2/60/30 mg と表記する。Cycle 8までに CR が達成されない場合は，17サイクル（約1年間）まで投与を継続する。

図 2.7.2.3.5-1　モスネツズマブの R/R FL に対する申請用法・用量の概念図



3 週間を 1 サイクルとする。

Cycle 8 までに CR が達成されない場合は，17 サイクルまで投与を継続する。

C = Cycle; D = Day; Q3w = Once every 3weeks

［5.3.5.3-2 Figure 6.2-3 を再掲］

申請用法・用量である1/2/60/30 mg の根拠を以下に要約する。

- “Step Dose”として行う Cycle 1の Day 1及び Day 8における1 mg 及び2 mg の投与は，急性 CRS の RO_{max} 依存性を軽減するために薬力学的及び臨床的に有効であり，忍容性が良好な用量であることが示されている。
- “Loading Dose”として行う Cycle 1 Day 15及び Cycle 2 Day 1における60 mg の投与は，R/R FL 患者を対象とした ER 解析によると，最大の臨床効果（CRR 及び ORR）が達成されると予測される用量である。
- “Base Dose”として行う Cycle 3以降の各サイクルの Day 1における30 mg の投与は，データ全体から，最初の2サイクルでの腫瘍縮小の後に最大かつ持続的な臨床効果が達成されると予想される用量である。

最初にモスネツズマブを8サイクル投与する。Cycle 8終了時に部分奏効（PR）又は病勢安定（SD）と評価された患者では，奏効が深まる可能性を考慮して17サイクルまで投与を継続する。

申請用法・用量である1/2/60/30 mg のモスネツズマブ IV 投与は，IRF 評価による CRR が 60.0%（95%CI: 49.1–70.2）及び ORR が80.0%（95%CI: 70.3–87.7）であり，これに伴う持続性（2.7.3.3.2）及び管理可能な安全性プロファイル（2.7.4.2）が認められたことから，患者にとって説得力のある臨床的ベネフィットを示した。有効性及び安全性データは，3L+ R/R FL 患者に対するモスネツズマブの申請用法・用量の良好なベネフィット・リスクプロファイルを裏付けている。

Step-up dosing を用いた1/2/60/30 mg の申請用法・用量は，有効性及び安全性に対する薬力学的な ER 関係を詳細に検討し決定した。ER 解析では，1/2/60/30 mg を投与したとき，高い奏効割合（モデルで推定した CRR 及び ORR はそれぞれ63.1%及び79.1%）及び主に Cycle 1に発現し管理可能な Grade 2以上の CRS の低い発現割合（モデルで推定した CRS 発現割合の中央値は

12%未満，図 2.7.2.3.5-2）が示されており，これは実際に観察された臨床データによく当てはまったことから，1/2/60/30 mg の用法・用量が R/R FL 患者において良好なベネフィット・リスクプロファイルを達成していることを強く裏付けている。また，申請用法・用量を投与された B11 RP2D コホートで観察された Grade 3以上の CRS 発現は218例中4例と少なかった。

有効性（CRR 及び ORR）に関する ER 解析は，3L+ R/R FL 患者159例から得られたデータに基づいており，このデータには300倍（0.2～60 mg）の用量範囲かつ600倍（0.400～251 day•μg/mL）の範囲の $AUC_{0\text{-}42}$値が含まれており，適切な ER 関係を検討可能であった。臨床効果は曝露量依存的に上昇してプラトーに達し，CRR 及び ORR の E_{90}に該当する $AUC_{0\text{-}42}$はそれぞれおよそ92.7及び38.4 day•μg/mL と推定された。申請用法・用量の1/2/60/30 mg は CRR 及び ORR の ER 曲線のプラトーに達する曝露量を達成できると推定され，3L+R/R FL 患者において治療効果を最大限に高めることができると示唆された。

安全性に関する ER 解析は，R/R NHL 患者439例から得られたデータに基づいている。Grade 2以上の CRS は，Cycle 1 Day 15の60 mg の投与後に，低い発現割合ではあるが RO_{max} 依存的な発現がみられており，曝露量依存的かつ投与レジメン依存的な AE であると考えられた。特に，申請用法・用量で認められた Grade 3以上の CRS の発現割合は，他の T 細胞療法（キメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）[2)]，bispecific T-cell engager[3)]等）と比較して非常に低かった（3%未満）。長期的な安全性の観点では，step-up dosing による投与で，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 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 の発現時期が早まるという傾向もみられなかった。

さらに，step-up dosing を用いた1/2/60/30 mg の投与量では，neurologic AE（NAE）が軽減した。GO29781試験の Group B（B11 RP2D コホートを含む）のデータによると（2.7.4.2.1.5），モスネツズマブによる NAE のリスクは低いと考えられた。曝露量と NAE の発現割合又は発現時期の ER 関係は，全評価期間において明確でなかった。また，driving-impacting cognition or consciousness NAE（DI-CCNAE）にも ER 関係は観察されなかった。

臨床的有効性及び安全性に関するモスネツズマブの用量－反応関係を統合すると図 2.7.2.3.5-2及び表 2.7.2.3.5-1のように要約される。これは PPK モデル及び ER モデルから推定した臨床効果（CRR 及び ORR）と Grade 2以上の CRS の発現割合の用量－反応関係を図示したものである。モデルでは，1/2/60/30 mg での臨床効果は，1/2/13.5 mg よりも高く予測された。これは実際に観察された臨床結果とよく一致した（主治医評価の CRR／ORR は1/2/60/30 mg（B11）＝60.0%／77.8%，1/2/13.5 mg（B7）＝47.8%／63.0%であり，IRF 評価の CRR／ORR は1/2/60/30 mg（B11）＝60.0%／80.0%，1/2/13.5 mg（B7）＝45.7%／67.4%であった）（2.7.3.2.2，2.7.3.3.2.1，2.7.3.3.2.2）。PFS や DOCR に対する ER 解析結果も，申請用法・用量が良好な臨床的ベネフィットをもたらすことをさらに支持する結果であった。

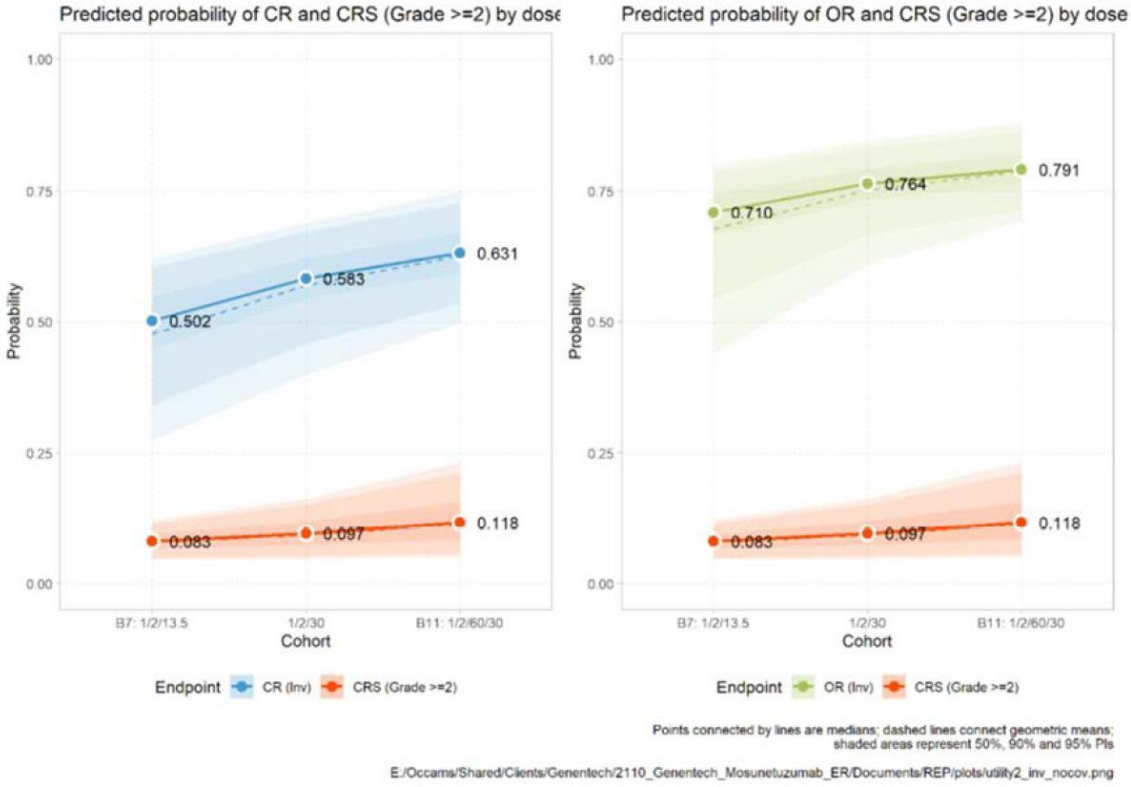
最初の2サイクル（Cycle 1 Day 15及び Cycle 2 Day 1）における負荷用量60 mg の根拠を，シミュレーションした投与レジメンである1/2/30 mg（負荷用量60 mg を30 mg に減量した用量）と比較することで検討した。比較の結果，負荷用量を60 mg にすることで，CRR 及び ORR のさらなる増加が予測され，Grade 2以上の CRS の増加はわずかであると予測された。さらに，負荷用量を60 mg にしたときには，より大部分の患者で，有効性に対する ER 曲線のプラトーに相当する曝露量（E_{90}及びその90%CI）を達成できると予測された（図 2.7.2.3.5-2，表 2.7.2.3.5-1）。これにより，R/R FL 患者におけるモスネツズマブの治療可能性を最大化できると考えられる。

図 2.7.2.3.5-3に示すように，1/2/60/30 mg で投与され奏効が認められた患者において，初期の2サイクル以内の速やかなかつ持続的な腫瘍縮小がみられており，負荷用量の60 mg を2回投与することでこれが達成されたと考えられる。そのため，特にベースラインの腫瘍径が大きい患者に対しては，初期のサイクルで負荷用量を用いることで臨床的ベネフィットを最大化できると考えられた。負荷用量で速やかに腫瘍が縮小した後に，”Base Dose”として30 mg で維持投

与することで，持続的な臨床効果がみられた（2.7.3.3.2.4）。負荷用量の60 mg から30 mg に下げて維持投与することで，投与期間中の不要な曝露量超過を抑え，急性的又は慢性的／累積的な毒性の可能性を最小限に抑えることができる。

以上のように，申請用法・用量である1/2/60/30 mg は，R/R FL 患者において良好なベネフィット・リスクプロファイルを達成することが示されている。R/R FL 患者における有効性及び安全性を統合した ER 解析から，step-up dosing を用いた場合，全体的な安全性リスクの曝露量依存性は低く，モスネツズマブの治療域は広いことが示された。薬力学的に想定されること，有効性及び安全性を統合した ER 解析並びに実際に観察された有効性及び安全性から，R/R FL 患者におけるモスネツズマブの申請用法・用量として1/2/60/30 mg を選択することは妥当であると考えた。

図 2.7.2.3.5-2　CRR 又は ORR 並びに Grade ≥2 CRS に対するモスネツズマブの ER モデルを用いた用量－反応関係のシミュレーション結果



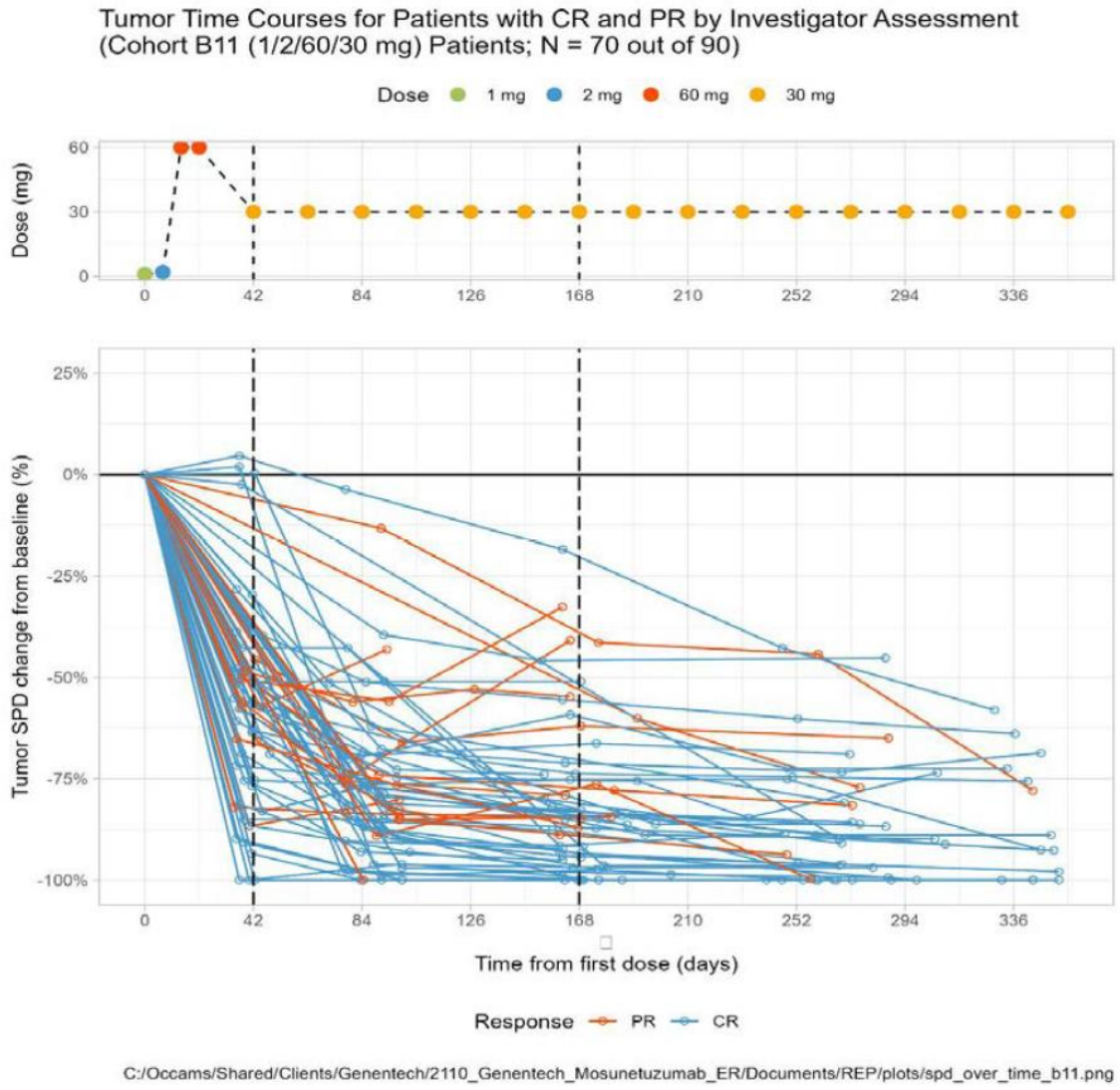
CR = complete response; CRS = cytokine release syndrome; Inv = investigator; OR = objective response.
Note: base models (i.e., without covariates) used for predication.
［5.3.3.5-2 Figure 29 を再掲］

表 2.7.2.3.5-1　モデルにより推定した各投与量における CRR，ORR 及び Grade 2以上の CRS の発現割合

Cohort	CR	OR	CRS (Grade ≥2)
B7: 1/2/13.5 mg	0.502 [0.477]	0.710 [0.676]	0.0827 (0.0805)
	(0.277-0.620)	(0.439-0.798)	[0.0460-0.123]
1/2/30 mg	0.583 [0.569]	0.764 [0.752]	0.0975 (0.0950)
	(0.399-0.688)	(0.609-0.844)	[0.0490-0.163]
B11: 1/2/60/30 mg	0.631 [0.626]	0.791 [0.787]	0.118 (0.115)
	(0.497-0.750)	(0.691-0.877)	[0.0527-0.232]

CR = complete response; CRS = cytokine release syndrome; OR = objective response.
Numbers indicate median [geometric mean] (95% prediction interval).
［5.3.3.5-2 Table 16 を再掲］

図 2.7.2.3.5-3　モスネツズマブ1/2/60/30 mg を投与され奏効がみられた3L+ R/R FL 患者における個別の腫瘍径（SPD）のベースラインからの変化率（%）の時間推移（GO29781試験, n=70）



CR = complete response; Inv = investigator; PR = partial response.
This figure illustrates the nominal mosunetuzumab dose regimen of 1/2/60/30 mg (top panel) overlaid with the observed tumor responses for the 70 out of 90 patients who had an objective response (i.e., CR or PR) in this dose group. The stippled line at time equals 42 days illustrates the time point that was used for the primary efficacy ER endpoint of $AUC_{0\text{-}42}$. The stippled line at time equals 168 days is the end of Cycle 8 time point, illustrating that the tumor response from the 1/2/60/30 mg mosunetuzumab treatment appears durable over this interval.
［5.3.3.5-2 Appendix 13 を再掲］

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　腎機能の影響

モスネツズマブは完全長 IgG1二重特異性モノクローナル抗体である。二重特異性抗体の体内からの消失は，非特異的な細胞内異化作用及び特異的な標的介在性消失であり，従来のモノクローナル抗体治療薬と同様で[4)]，糸球体濾過により消失する分子量50 kDa 未満の比較的小さい

タンパク質とは異なる[5)6)]。したがって，腎機能障害はモスネツズマブの PK に影響を及ぼさないと予想される。

モスネツズマブの PK に対する腎機能障害の影響を，GO29781試験の患者のクレアチニンクリアランス（CrCL）値に基づいて，PPK モデルを用いて検討した。腎機能のカテゴリーは米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス（2020）[7)]に則って以下のように分類した。

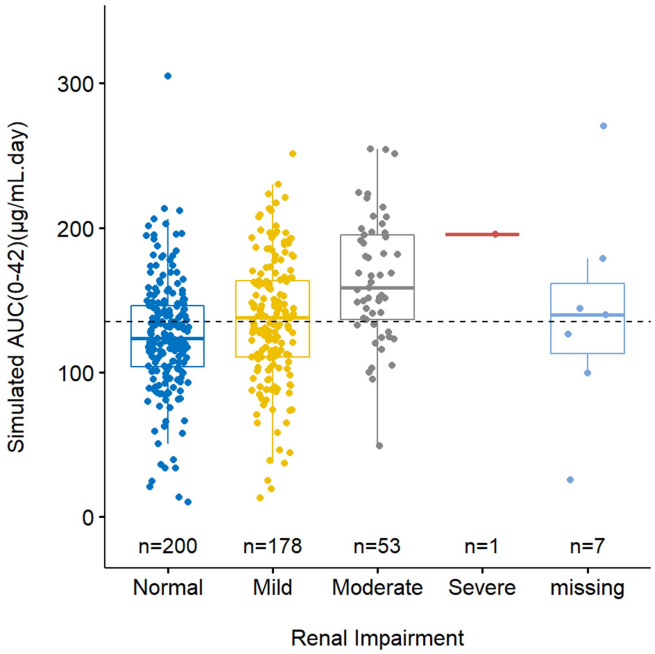
- 正常：CrCL ≥ 90 mL/min
- 軽度の腎機能障害：60 ≤ CrCL < 90 mL/min
- 中等度の腎機能障害：30 ≤ CrCL < 60 mL/min
- 重度の腎機能障害： CrCL < 30 mL/min

439例中，腎機能が正常な患者は200例（45.6%），軽度の腎機能障害を有する患者は178例（40.5%），中等度の腎機能障害を有する患者は53例（12.1%），重度の腎機能障害を有する患者は1例（0.23%）であり，腎機能の情報が欠測していた患者が7例であった。検討の結果，CrCL はモスネツズマブの CL（CL_{base} 及び CL_{ss}）及び V1に対する統計学的に有意な共変量ではないことが示された。

申請用法・用量である1/2/60/30 mg を投与したときの，最初の2サイクルにおける PPK モデルで推定したモスネツズマブの曝露量（$AUC_{0\text{-}42}$）の中央値［95%CI］は，腎機能障害のカテゴリーが正常（N=200），軽度（N=178），中等度（N=53）の患者でそれぞれ124［33.9–201］，138［41.3–215］，158［96.7–253］day•μg/mL であった（図 2.7.2.4.1-1）。重度の腎機能障害の患者数は1例であったため，要約できなかった。軽度及び中等度の腎機能障害患者における曝露量の中央値は，腎機能が正常な患者よりもそれぞれ約11.3%及び約27.4%高いとモデルから予測されたが，図 2.7.2.4.1-1のとおり曝露量の箱ひげ図は，腎機能障害のカテゴリー間で大部分が重なっていた。

したがって，軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者では，モスネツズマブの用量調節は不要であると考える。ただし，重度の腎機能障害を有する患者数は限られており（N=1），透析患者を対象とした試験は実施されていない。

図 2.7.2.4.1-1　腎機能障害のカテゴリーごとの PPK モデルで推定したモスネツズマブの AUC_{0-42}（GO29781試験，1/2/60/30 mg）



AUC_{0-42} = AUC from time 0 to 42 days; n = number of patients.
Dotted line: mean of simulated AUC_{0-42} across all the patients.
Boxplots represent medians (central horizontal lines), 50% ranges (box hinges), and whiskers extend from the hinge to the largest or smallest values no further than 1.5 × the interquartile range from the hinges.
［5.3.3.5-1 Figure 24 を再掲］

2.7.2.4.2　肝機能の影響

モノクローナル抗体は循環食細胞又は標的抗原含有細胞により，複数の組織でペプチド及びアミノ酸に代謝される[8]。肝臓での代謝は IgG の主要なクリアランス経路とは考えられない。したがって，肝機能障害はモスネツズマブの曝露量に影響を及ぼさないと考えられる。

モスネツズマブの PK に対する肝機能障害の影響を，GO29781試験の患者のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び総ビリルビン（TB）のベースライン値に基づいて，PPK モデルを用いて検討した。肝機能障害のカテゴリーは NCI organ dysfunction working group（NCI-ODWG）[9]の基準に則って以下のように分類した。

- 正常：TB 及び AST ≤ 正常値上限（ULN）
- 軽度の肝機能障害：ULN < TB ≤ 1.5 × ULN 又は AST>ULN
- 中等度の肝機能障害：1.5 × ULN < TB ≤ 3 × ULN（AST は問わない）
- 重度の肝機能障害：3 × ULN < TB ≤ 10 × ULN（AST を問わない）

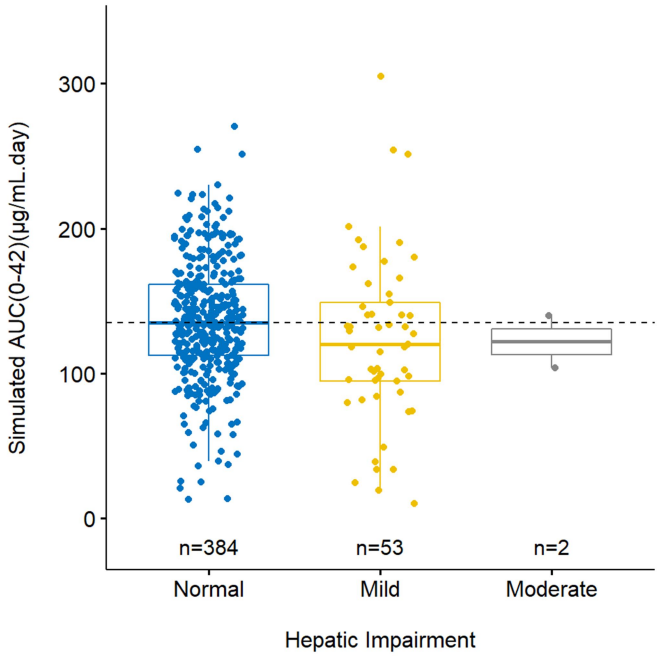
439例中384例（87.5%）は正常な肝機能を有し，53例（12.1%）は軽度の肝機能障害，2例（0.5%）は中等度の肝機能障害を有していた。重度の肝機能障害患者はいなかった。検討の結果，検討した臨床検査値（AST，ALT，TB）はいずれも，モスネツズマブの CL（CL_{base} 及び CL_{ss}）及び V1に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。

申請用法・用量である1/2/60/30 mg を投与したときの，最初の2サイクルにおけるモスネツズマブの PPK モデルで推定した曝露量（AUC_{0-42}）の中央値［95%CI］は，肝機能障害の分類が正常（N=384），軽度（N=53）で，それぞれ135［49.0–215］，120［21.1–253］day•µg/mL で

あった（図 2.7.2.4.2-1）。中等度の肝機能障害の患者数は2例であったため，要約できなかった。図 2.7.2.4.2-1のとおり曝露量の箱ひげ図は，肝機能障害のカテゴリー間で大部分が重なっていた。限られたデータではあるが，軽度の肝機能障害を有する患者におけるモスネツズマブの曝露量は，肝機能が正常な患者と比較して意義のある差はないことが示された。

したがって，軽度の肝機能障害を有する患者に対するモスネツズマブの用量調節は不要であると考える。中等度の肝機能障害を有する患者数は少なく（N=2），重度の肝機能障害を有する患者については検討されていない。

図 2.7.2.4.2-1　肝機能障害のカテゴリーごとの PPK モデルで推定したモスネツズマブの $AUC_{0\text{-}42}$（GO29781試験，1/2/60/30 mg）



$AUC_{0\text{-}42}$ = AUC from time 0 to 42 days; n = number of patients.
Dotted line: mean of simulated $AUC_{0\text{-}42}$ across all the patients.
Boxplots represent medians (central horizontal lines), 50% ranges (box hinges), and whiskers extend from the hinge to the largest or smallest values no further than 1.5 × the interquartile range from the hinges.
［5.3.3.5-1 Figure 26 を再掲］

2.7.2.4.3　体重の影響

モスネツズマブの PK に対する体重の影響を，GO29781試験の患者の体重に基づいて，PPK モデルを用いて検討した。解析対象症例439例の体重の中央値は77.9 kg，範囲は37.1～163 kg であった。体重のカテゴリーはすべての患者の体重の四分位に基づいて分類した。モスネツズマブの曝露量に対する体重の影響の感度分析（図 2.7.2.3.1-2）では，典型的な患者と比較して，すべての曝露比が0.8から1.25の範囲内であった。

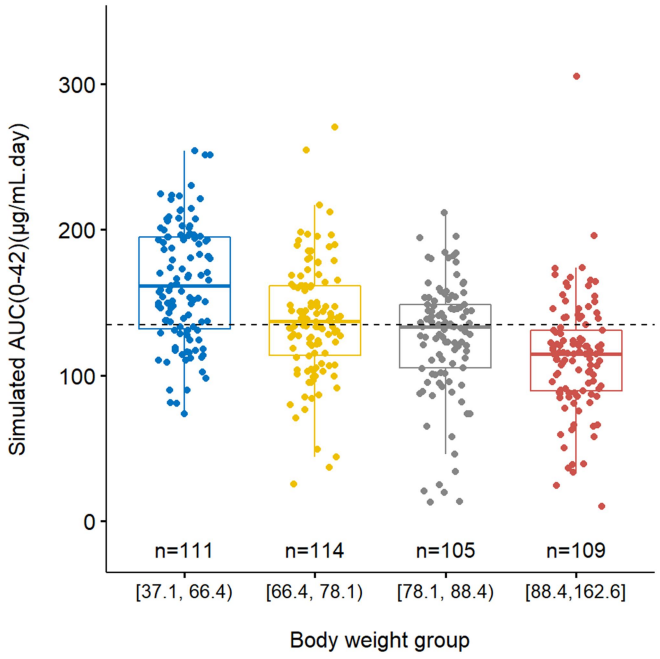
申請用法・用量である1/2/60/30 mg を投与したときの，最初の2サイクルにおけるモスネツズマブの PPK モデルで推定した曝露量（$AUC_{0\text{-}42}$）の中央値［95%CI］は，体重範囲が37.1～66.4 kg（N=111），66.4～78.1 kg（N=114），78.1～88.4 kg（N=105）及び88.4～162.6 kg（N=109）の群で，それぞれ162［87.8–235］，137［48.4–213］，133［20.3–189］及び115［35.5–173］day•µg/mL であった（図 2.7.2.4.3-1）。固定用量での投与であるため体重が重い患者では曝露量が低かったが，図 2.7.2.4.3-1のとおり曝露量の箱ひげ図は，体重の四分位間で

大部分が重なっていた。

B11 RP2D コホートの患者を体格指数（BMI）の中央値で二分して，IRF 評価による CRR 及びORR のサブグループ解析を実施した。CRR 及びORR は，BMI 中央値以上の患者（CRR:59%，95%CI:42–74%；ORR:78%，95%CI:62–89%）と BMI 中央値未満の患者（CRR:63%，95%CI:47–78%；ORR:83%，95%CI:68–93%）で同程度であった。モスネツズマブの有効性に対しては，体格は影響を及ぼさないと考えられる（2.7.3.3.3）。

したがって，データ全体を考慮すると，体重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る。

図 2.7.2.4.3-1　体重の四分位ごとの PPK モデルで推定したモスネツズマブの AUC_{0-42}（GO29781試験，1/2/60/30 mg）



AUC_{0-42} = AUC from time 0 to 42 days; n = number of patients.
Dotted line: mean of simulated AUC_{0-42} across all the patients.
Boxplots represent medians (central horizontal lines), 50% ranges (box hinges), and whiskers extend from the hinge to the largest or smallest values no further than 1.5 × the interquartile range from the hinges.
［5.3.3.5-1 Figure 20 を再掲］

2.7.2.4.4　年齢の影響

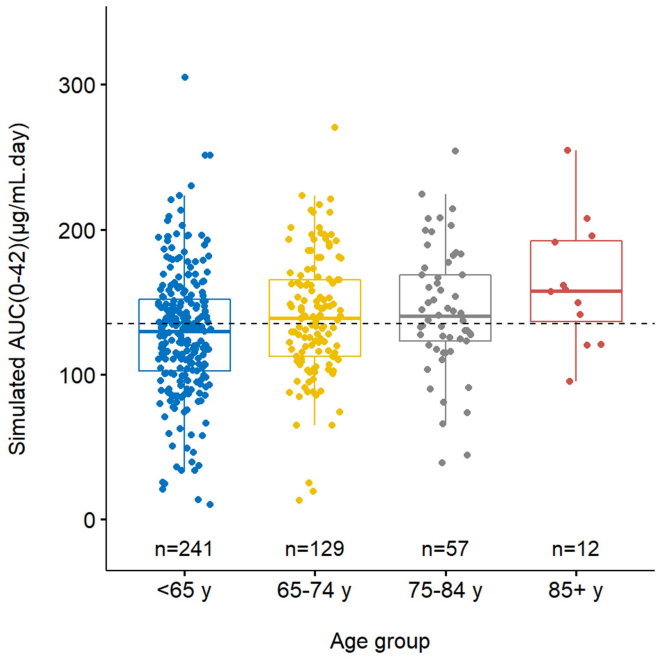
モスネツズマブの PK に対する年齢の影響を，GO29781試験の患者の年齢に基づいて，PPK モデルを用いて検討した。年齢を連続値の共変量として検討したとき，年齢はモスネツズマブの PK パラメータに対する統計学的に有意な共変量ではなかった。次に，4つの年齢区分（<65歳，65～74歳，75～84歳及び>85歳）に分類して評価した。

申請用法・用量である1/2/60/30 mg を投与したときの，最初の2サイクルにおけるモスネツズマブの PPK モデルで推定した曝露量（AUC_{0-42}）の中央値［95%CI］は，年齢区分が<65歳（N=241），65～74歳（N=129），75～84歳（N=57）及び>85歳（N=12）の群で，それぞれ130［33.9–213］，139［65.0–216］，140［52.9–220］及び158［102–241］day•μg/mL であった（図 2.7.2.4.4-1）。図 2.7.2.4.4-1のとおり曝露量の箱ひげ図は，すべての年齢区分で大部分が重なっていた。

GO29781試験の Group B におけるモスネツズマブ IV 投与の安全性プロファイルは，18～65歳の患者（N=246）と65歳を超える患者（N=168）の間で概ね同程度であった（2.7.4.5.1）。IRF 評価による B11 FL RP2D コホートの CRR 及び ORR のサブグループ解析では，年齢範囲別（65歳未満及び65歳以上）に治療効果の一貫性が示された（2.7.3.3.3）。

データ全体を考慮すると，年齢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る。

図 2.7.2.4.4-1　年齢区分ごとの PPK モデルで推定したモスネツズマブの AUC_{0-42}（GO29781試験，1/2/60/30 mg）



AUC_{0-42} = AUC from time 0 to 42 days; n = number of patients.
Dotted line: mean of simulated AUC_{0-42} across all the patients.
Boxplots represent medians (central horizontal lines), 50% ranges (box hinges), and whiskers extend from the hinge to the largest or smallest values no further than 1.5 × the interquartile range from the hinges.
［5.3.3.5-1 Figure 18 を再掲］

2.7.2.4.5　民族的要因の影響

モスネツズマブの PK に対する人種の影響を，GO29781試験の患者の人種（アジア人 vs. 非アジア人）に基づいて，PPK モデルを用いて検討した。検討の結果，人種（アジア人 vs. 非アジア人）は，PK パラメータに対する統計学的に有意な共変量ではなかった。

申請用法・用量である1/2/60/30 mg を投与したときの，最初の2サイクルにおけるモスネツズマブの PPK モデルで推定した曝露量（AUC_{0-42}）の中央値［95%CI］は，アジア人（N=77）で148［88.3–221］，非アジア人（N=362）で131［34.0–217］day•µg/mL であった（図 2.7.2.4.5-1）。図 2.7.2.4.5-1のとおり曝露量の箱ひげ図は，アジア人患者と非アジア人患者の間で大部分が重なっていた。

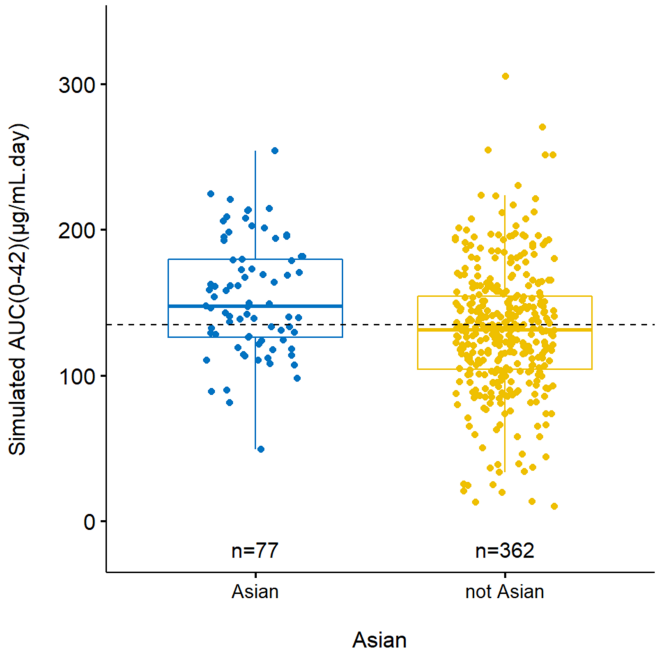
IRF 評価による B11 RP2D コホートの CRR 及び ORR のサブグループ解析により，人種別の治療効果の一貫性が示された（2.7.3.3.3）。

データ全体を考慮すると，民族的要因（アジア人 vs. 非アジア人）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る。

モスネツズマブの PK を日本人（JO40295試験 拡大コホート）と非日本人（GO29781試験 B11

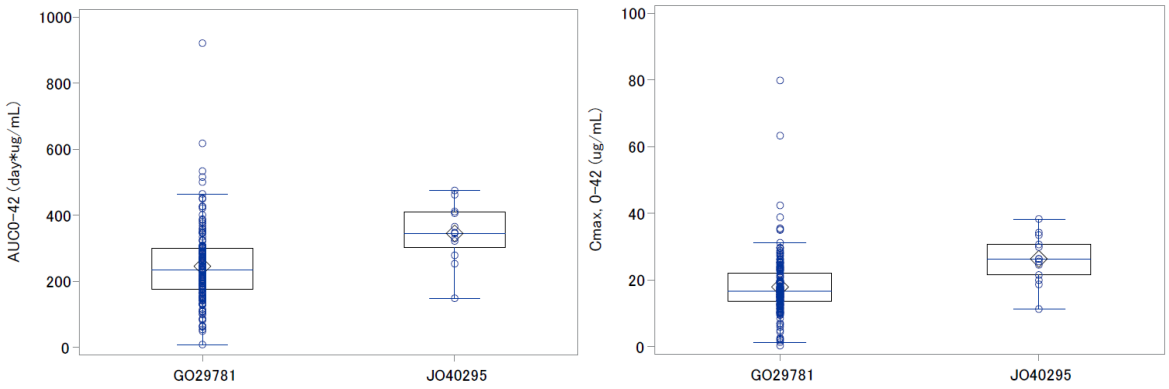
RP2D コホート）で比較したところ，申請用法・用量である1/2/60/30 mg を投与したときの，NCA で算出した曝露量（AUC_{0-42}及び $C_{max0-42}$）の平均値［最小値–最大値］はそれぞれ，日本人で345［147–474］day•μg/mL（N=12）及び26.2［11.3–38.3］μg/mL（N=13），非日本人で256［7.82–617］day•μg/mL（N=81）及び17.9［0.358–42.4］μg/mL（N=86）であった（表 2.7.2.2.3.1.1.2-1及び表 2.7.2.2.3.2.1.3-1）。また，NCA で算出した AUC_{0-42}と $C_{max0-42}$の箱ひげ図は，日本人患者が非日本人患者の範囲内であった（図 2.7.2.4.5-2）。したがって，2.7.2.4.3で記述のとおり体重の影響はあるものの，日本人と非日本人のモスネツズマブの PK には民族の影響はないと考えられる。

図 2.7.2.4.5-1 人種（アジア人 vs. 非アジア人）ごとの PPK モデルで推定したモスネツズマブの AUC_{0-42}（GO29781試験，1/2/60/30 mg）



AUC_{0-42} = AUC from time 0 to 42 days; n = number of patients.
Dotted line: mean of simulated AUC_{0-42} across all the patients.
Boxplots represent medians (central horizontal lines), 50% ranges (box hinges), and whiskers extend from the hinge to the largest or smallest values no further than 1.5 × the interquartile range from the hinges.
［5.3.3.5-1 Figure 22 を再掲］

図 2.7.2.4.5-2　日本人（JO40295試験）及び非日本人（GO29781試験）の AUC_{0-42}及び $C_{max0-42}$（1/2/60/30 mg）



AUC_{0-42} = AUC from time 0 to 42 days; $C_{max,0-42}$= Maximum concentration from time 0 to 42 days.
Boxplots represent medians (central horizontal lines), 50% ranges (box hinges), mean (diamond marker) and whiskers extend from the hinge to the largest or smallest values no further than 1.5 × the interquartile range from the hinges.
［5.3.5.3-2 Figure 3.5-1を再掲］

2.7.2.4.6　性別の影響

モスネツズマブの PK に対する性別の影響を，GO29781試験の患者の性別に基づいて，PPK モデルを用いて検討した。男性284名（64.7%）及び女性155名（35.3%）を含むデータセットに基づく検討の結果，性別は CL_{ss} 及び V1の両方に対する統計学的に有意な共変量として同定された。モスネツズマブの曝露量に対する性別の影響の感度分析（図 2.7.2.3.1-2）では，典型的な患者と比較して，すべての曝露比が0.8から1.25の範囲内であった。典型的な女性患者（体重78 kg）におけるモスネツズマブの AUC_{0-42}は，典型的な男性患者より約6%高かったが，臨床的に意義のある差ではないと考えられる。

GO29781試験の Group B では男性患者（269例，65.0%）の割合が女性患者（145例，35.0%）よりも高かったが，Group B における初回治療後の AE カテゴリー別の AE 発現割合は，男性患者と女性患者の間で概ね同程度であった（2.7.4.5.1）。IRF 評価による B11 RP2D コホートの CRR 及び ORR のサブグループ解析では，男性患者と女性患者の間で治療効果の一貫性が示された（2.7.3.3.3）。

データ全体を考慮すると，性別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る。

2.7.2.4.7　NHL 組織型の影響

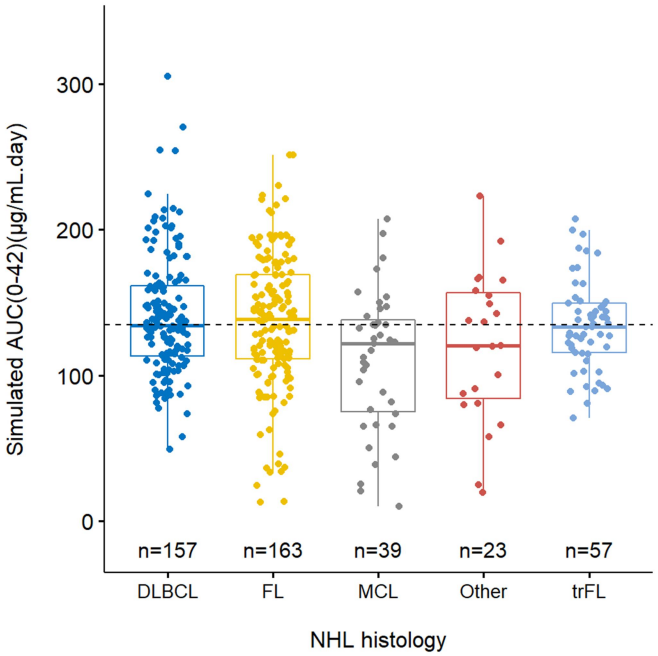
モスネツズマブの PK に対する NHL 組織型の影響を，GO29781試験の患者の NHL 組織型に基づいて，PPK モデルを用いて検討した。NHL 組織型はカテゴリカル共変量（DLBCL，FL，その他）として検討した。検討の結果，NHL 組織型は，PK パラメータに対する統計学的に有意な共変量ではなかった。

また，NHL 組織型を DLBCL，FL，MCL，tr FL 及びその他に分類して，それぞれの分類でのモスネツズマブの曝露量を比較した。解析対象となった439例のうち，DLBCL 患者は157例（35.8%），FL 患者は163例（37.1%），MCL 患者は39例（8.9%），tr FL 患者は57例（13.0%），その他の患者は23例（5.24%）であった。申請用法・用量である1/2/60/30 mg を投与したときの，最初の2サイクルにおけるモスネツズマブの PPK モデルで推定した曝露量（AUC_{0-42}）の中央値［95%CI］は，DLBCL，FL，MCL，tr FL 及びその他の組織型でそれぞれ，134［81.2–227］，138［34.1–221］，122［20.2–198］，133［84.1–198］及び120［22.6–206］day•μg/mL であった

（図 2.7.2.4.7-1）。図 2.7.2.4.7-1のとおり曝露量の箱ひげ図は，NHL 組織型（DLBCL，FL，MCL，tr FL 及びその他）の間で大部分が重なっていた。

したがって，データ全体を考慮すると，NHL 組織型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る。

図 2.7.2.4.7-1　NHL 組織型（DLBCL，FL，MCL，tr FL 及びその他）ごとの PPK モデルで推定したモスネツズマブの $AUC_{0\text{-}42}$（GO29781試験，1/2/60/30 mg）



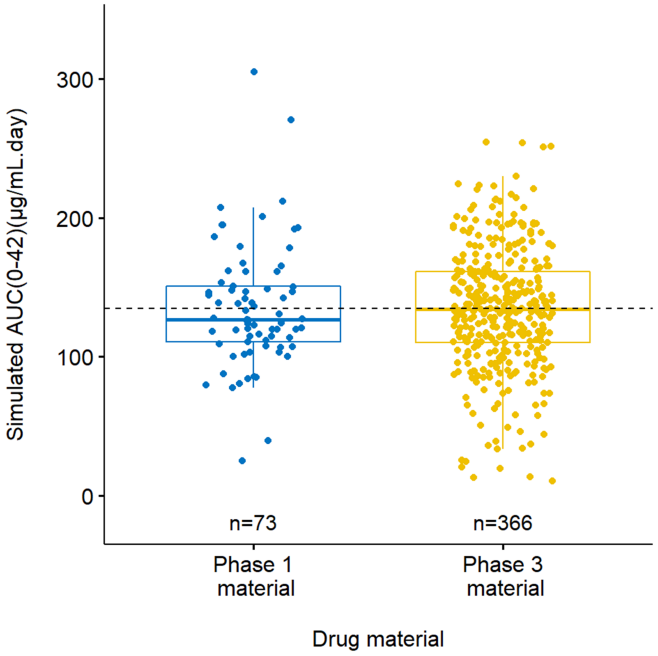
$AUC_{0\text{-}42}$ = AUC from time 0 to 42 days; n = number of patients.
Dotted line: mean of simulated $AUC_{0\text{-}42}$ across all the patients.
Boxplots represent medians (central horizontal lines), 50% ranges (box hinges), and whiskers extend from the hinge to the largest or smallest values no further than 1.5 × the interquartile range from the hinges.
［5.3.3.5-1 Figure 29 を再掲］

2.7.2.4.8　原薬の影響

モスネツズマブの PK に対する原薬（v0.1原薬及び v0.2原薬）の影響を，GO29781試験の患者に投与された原薬に基づいて，PPK モデルを用いて検討した。検討の結果，v0.1原薬（用量漸増コホートで使用）と v0.2原薬（用量漸増コホート及び B11 RP2D コホートを含む拡大コホートで使用）の間でモスネツズマブの PK は類似していることが示された。詳細は2.7.1に要約する。

申請用法・用量である1/2/60/30 mg を投与したときの，最初の2サイクルにおけるモスネツズマブの PPK モデルで推定した曝露量（$AUC_{0\text{-}42}$）の中央値［95%CI］は，v.0.1原薬（N=73）で127［69.9–224］day•µg/mL，v.0.2原薬（N=366）で134［36.4–220］day•µg/mL であった（図 2.7.2.4.8-1）。図 2.7.2.4.8-1のとおり曝露量の箱ひげ図は，原薬（v0.1原薬及び v0.2原薬）の間で大部分が重なっていた。

図 2.7.2.4.8-1　原薬（v0.1及び v0.2）ごとの PPK モデルで推定したモスネツズマブの AUC_{0-42}（GO29781試験，1/2/60/30 mg）



AUC_{0-42} = AUC from time 0 to 42 days; n = number of patients.
Dotted line: mean of simulated AUC_{0-42} across all the patients.
Boxplots represent medians (central horizontal lines), 50% ranges (box hinges), and whiskers extend from the hinge to the largest or smallest values no further than 1.5 × the interquartile range from the hinges.
Phase 1 material is the v0.1 material (used in dose escalation cohort) and Phase 3 material is the v0.2 material (used in the dose escalation and expansion cohorts including pivotal B11 FL RP2D cohort).
［5.3.3.5-1 Figure 28 を再掲］

2.7.2.4.9　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。当該症例は観察期間が短いため（5.3.5.2-1 12.5.3）詳細は不明であるが，PK に明確な影響はみられなかった（5.3.5.2-1 pcf01sal_pk）。

モスネツズマブの MOA 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。

2.7.2.4.10　薬物間相互作用（DDI）

2.7.2.4.10.1　薬物間相互作用による薬物動態への影響

チトクローム P450（CYP）系などの薬物代謝酵素への作用を介して生じる一般的な DDI は，モノクローナル抗体では想定されない[8)]。また，免疫グロブリンの大部分は異化作用によって消失する[6)]ことから，モノクローナル抗体は CYP 酵素や P 糖蛋白などの薬物トランスポーターの基質ではないと考えられる。多くの場合，IgG の消失は主に新生児型 Fc 受容体（FcRn）へ

の親和性，並びに抗体の特異的標的の性質及び親和性に起因する。したがって，CYP 又は P 糖蛋白などのトランスポーターの阻害剤又は誘導剤は，モスネツズマブの PK に影響を及ぼさないと想定される。したがって，モノクローナル抗体の吸収，分布，代謝，排泄の観点から，victim 又は perpetrator としての直接的な DDI は想定されない。

GO29781試験では，モスネツズマブの投与により，ヒトの CYP 酵素の抑制に関与する[10)-13)]主要なサイトカインである IL-6を含むサイトカインが一過性に増加することが示された。モスネツズマブ投与に伴う全身性の IL-6の上昇は，主に初回サイクルにみられ，IL-6濃度は Cycle 1 Day 1及び Day 15の投与後にピークに達し，その後のサイクルではベースラインから変化は認められなかった（図 2.7.2.4.10.1-1）。Cycle 1 Day 1，Day 8及び Day 15にそれぞれ1，2及び60 mg を投与した Group B11の212例の患者のデータに基づくと，Cycle 1 Day 1，Day 8及び Day 15に観察された IL-6の最高濃度の平均値はそれぞれ152，52.7及び160 pg/mL であった。

IL-6以外では，モスネツズマブは，IFN-γ，IL-2，TNF-α など，CYP 酵素の発現や活性を変化させることが報告されている他の炎症性サイトカイン[14)]の全身レベルの意義のある上昇は引き起こさなかった。

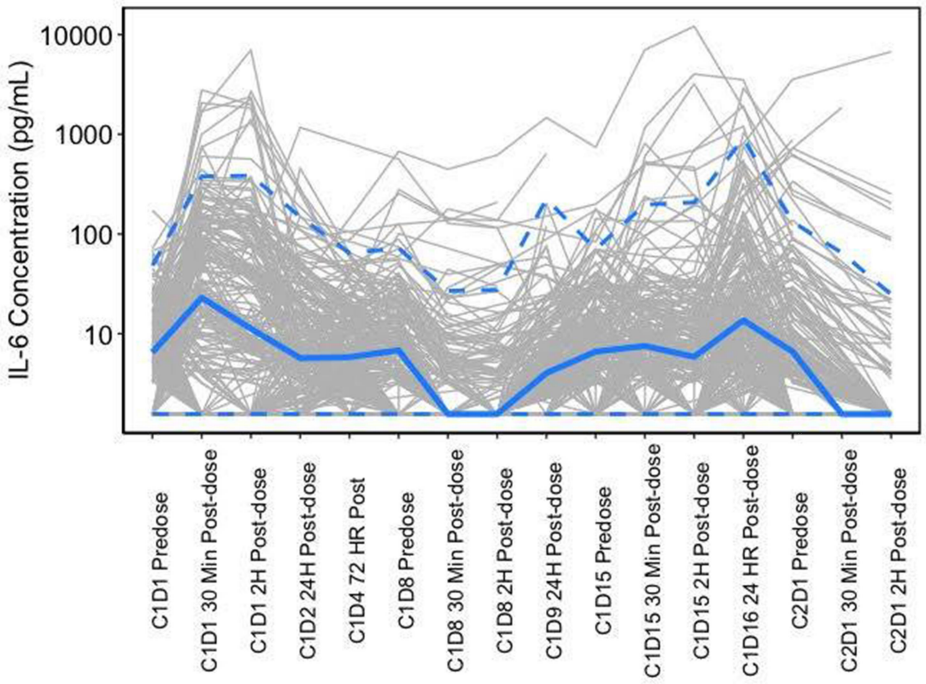
JO40295試験でも，モスネツズマブの投与後の IL-6の推移は GO29781試験と同様であった（図 2.7.2.4.10.1-2）。Cycle 1 Day 1，Day 8及び Day 15にそれぞれ1，2及び60 mg を投与した拡大コホート19例の患者のデータに基づくと，Cycle 1 Day 1，Day 8及び Day 15に観察された IL-6の最高濃度の平均値はそれぞれ332，109及び45.4 pg/mL であった。

一過性の IL-6上昇によるモスネツズマブの DDI リスクを評価するため，生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを構築した。

PBPK モデルに基づく評価から，CYP3A の典型的基質であるミダゾラムの Cycle 1 Day 15における AUC 及び C_{max} の比の予測値（モスネツズマブ併用時／非併用時）は，それぞれ1.37及び1.17であった（表 2.7.2.4.10.1-1）。このことから申請用法・用量（1/2/60/30 mg）のモスネツズマブは，感受性の高い CYP3A 基質との DDI の可能性が低いことが示された。PBPK モデリングの結果の詳細については，PBPK report（5.3.3.4-1）に記載されている。

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る。

図 2.7.2.4.10.1-1 血漿中 IL-6濃度推移の個別値，中央値及び5～95パーセンタイル値（GO29781試験，1/2/60/30 mg）



C=Cycle; D=Day; IL-6=interleukin-6; grey lines are individuals; solid line is median; dashed lines are 5% and 95%. Post-dose = post the end of the infusion (4-hour infusion duration for the first dose and 2-hour infusion duration beyond the first dose). N=212 patients from B11 with 1, 2, and 60 mg on Cycle 1 Days 1, 8, and 15 and 60 mg on Cycle 2 Day 1 dosing regimen.

［5.3.3.4-1 Appendix 4 を再掲］

表 2.7.2.4.10.1-1 モスネツズマブ投与中の一過的な IL-6上昇による典型的 CYP3A 基質ミダゾラムの DDI の PBPK モデルによる予測値

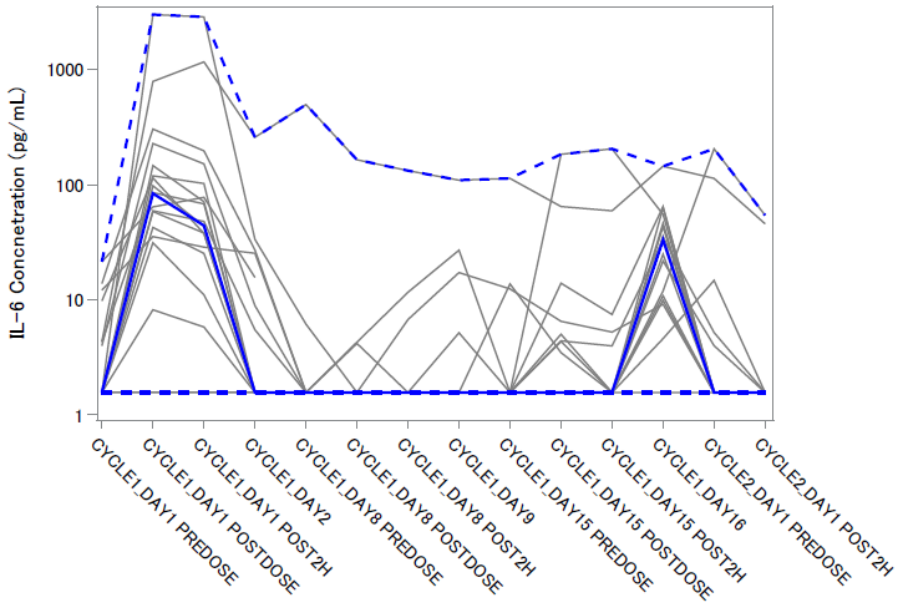
Mosunetuzumab Administration	**C1D1**	**C1D8**	**C1D15**
MDZ AUC ratio	1.18 (1.15-1.22)	1.19 (1.15-1.22)	1.37 (1.31-1.44)
MDZ C_{max} ratio	1.09 (1.07-1.11)	1.09 (1.07-1.11)	1.17 (1.14-1.19)

AUC = area under the plasma drug concentration-time curve; C1D1 = Cycle 1 Day 1; D8 = Day 8; D15 = Day 15; MDZ = Midazolam.

C_{max} ratio and AUC ratio = C_{max} or AUC in the presence of IL-6 /C_{max} or AUC in the absence of IL-6; expressed as geometric mean ratio and 90% confidence interval.

［5.3.3.4-1 Table 3 を再掲］

図 2.7.2.4.10.1-2 血漿中 IL-6濃度推移の個別値，中央値及び5～95パーセンタイル値
（JO40295試験 拡大コホート，1/2/60/30 mg）



IL-6=interleukin-6; grey lines are individuals; solid line is median; dashed lines are 5% and 95%. Post-dose = post the end of the infusion (4-hour infusion duration for the first dose and 2-hour infusion duration beyond the first dose). N=19 patients from Expansion cohort with 1, 2, and 60 mg on Cycle 1 Days 1, 8, and 15 and 60 mg on Cycle 2 Day 1 dosing regimen.
［5.3.5.3-2 Figure 4.5-1 を再掲］

2.7.2.4.10.2 薬物間相互作用による薬力学への影響

3L+ R/R FL 患者集団の多くは，オビヌツズマブ（G）又はリツキシマブ（R）を含む前治療を受けていた可能性が高い。G 及び R はいずれも CD20の結合エピトープがモスネツズマブのそれとオーバーラップしている。したがって，R/R FL 患者における前治療の G 又は R の残存量は，理論上，CD20の target engagement に関してモスネツズマブと競合し，target engagement レベルを一時的に低下させる可能性がある。抗体の典型的な消失過程を通じて G 又は R は体内から消失するため，結合競合の影響は一過性であり，時間の経過とともに減少すると予想される。

GO29781試験から得られたこれまでの臨床データから，R/R FL 患者では，CD20と G 又は R との target engagement の競合を介して臨床的に意義のある DDI が生じるリスクは低いことが示唆される。ベースライン時の G 又は R の残存濃度は低く（中央値が LLOQ（R:0.5 µg/mL，G: 0.00405 µg/mL）未満; 5.3.3.5-1），患者の大半（約62%）ではベースライン時の濃度が LLOQ 未満である。これは，R/R FL 患者の疾患管理のために治療ライン間のウォッシュアウト時間が典型的には長いためである。

ベースラインの G 又は R 濃度がモスネツズマブの PK 及び臨床効果に与える潜在的影響を PPK モデル及び ER モデルで評価した。ベースラインの G 又は R 濃度は，モスネツズマブの PK 及び臨床効果に対して，臨床的に意義のある共変量ではないと判断された（5.3.3.5-1，5.3.3.5-2）。

R 又は G が残存する状況でもモスネツズマブの臨床効果に臨床的に意義のある変化が認められなかったことは，本疾患が緩慢な性質であり奏効までの時間の許容範囲が広いことも関連していると考えられる。直近の抗 CD20療法からの経過時間のカテゴリー（3ヵ月以下及び3ヵ月

超）でサブグループ解析を実施した結果，IRF 評価による B11 FL RP2D コホートの CRR 及び ORR は，コホート全体の奏効率との一貫性を示した（2.7.3.3.3）。

したがって，データ全体を考慮すると，過去の抗 CD20療法に基づくモスネツズマブの用量調節は不要と考えられる。

2.7.2.4.11 QT 延長リスクの評価

モスネツズマブはモノクローナル抗体であるため，human Ether-a-go-go Related Gene（hERG）チャネルと直接相互作用するとは考えられない。Group A，Group B，B11 RP2D コホートのいずれにおいても，評価したパラメータである心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcB（Bazett 補正式による補正 QT 間隔），QTcF（Fridericia 補正式による補正 QT 間隔）及び RR 間隔について，心機能に対する本剤の臨床的に重要な影響は認められなかった（5.3.5.2-3 6.15.1）。モスネツズマブ濃度と補正 QT 間隔（QTc）との間に関連性は低いと予想される。

2.7.2.5 付録

該当なし。

2.7.2.6 参考文献

1) Morcos PN, Li J, Hosseini I, Li CC. Quantitative clinical pharmacology of T-cell engaging bispecifics: current perspectives and opportunities. Clin Transl Sci 2021;14:75-85.
2) YESCARTA® USPI (axicabtagene ciloleucel) suspension for intravenous infusion. Initial U.S. Approval: October 2017. https://www.fda.gov/media/108377/download. Accessed July 7, 2023.
3) Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med 2014;371:1507-17.
4) Chen Y, Xu Y. Pharmacokinetics of bispecific antibody. Curr Pharmacol Rep 2017;3:126-37.
5) Czock D, Keller F, Seidling HM. Pharmacokinetic predictions for patients with renal impairment: focus on peptides and protein drugs. Br J Clin Pharmacol 2012;74:66-74.
6) Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther 2008;84:548-58.
7) Guidance for Industry. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function –study design, data analysis, and impact on dosing. DRAFT GUIDANCE. https://www.fda.gov/media/78573/download. Accessed July 7, 2023.
8) Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49:493-507.
9) Mansfield AS, Rudek MA, Vulih D, et al. The effect of hepatic impairment on outcomes in Phase I clinical trials in cancer subjects. Clin Cancer Res 2016;22:5472-9.
10) Xu Y, Hijazi Y, Wolf A, et al. Physiologically based pharmacokinetic model to assess the influence of blinatumomab-mediated cytokine elevations on cytochrome P450 enzyme activity. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2015;4:507-15.
11) Haas CE, Kaufman DC, Jones CE, et al. Cytochrome P450 3A4 activity after surgical stress. Crit Care Med 2003;31:1338-46.
12) Lee JI, Zhang L, Men AY, et al. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications. Clin Pharmacokinet 2010;49:295-310.
13) Nakai K, Tanaka H, Hanada K, et al. Decreased expression of cytochromes P450 1A2, 2E1, and 3A4 and drug transporters Na+-taurocholate-cotransporting polypeptide, organic cation transporter 1, and organic anion-transporting peptide-C correlates with the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. Drug Metab Dispos 2008;36:1786-93.

14) Huang SM, Zhao H, Lee JI, et al. Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development. Clin Pharmacol Ther 2010;87:497-503.

目次

2.7.3 臨床的有効性 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験の概要 5
2.7.3.1.1.1 JO40295 試験 5
2.7.3.1.1.2 GO29781 試験 8
2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験実施計画の比較 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1 JO40295 試験 12
2.7.3.2.2 GO29781 試験 15
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.3.3.1 試験対象集団 18
2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン時特性 18
2.7.3.3.1.2 患者の内訳・投与状況 20
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 21
2.7.3.3.2.1 CRR 21
2.7.3.3.2.2 ORR 22
2.7.3.3.2.3 DOCR 23
2.7.3.3.2.4 DOR 25
2.7.3.3.2.5 CR 例の DOR 27
2.7.3.3.2.6 PFS 28
2.7.3.3.2.7 OS 30
2.7.3.3.2.8 PRO 32
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 34
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 47
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 47
2.7.3.6 付録 47
2.7.3.7 参考文献 47

表一覧

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧 5
表 2.7.3.1.1.1-1 有効性の評価項目（JO40295試験，拡大コホート） 7
表 2.7.3.1.1.2-1 有効性の評価項目（GO29781試験） 10
表 2.7.3.1.2-1 有効性評価に用いた臨床試験の試験デザインの要約 12
表 2.7.3.2.1-1 有効性成績の要約（JO40295試験，2023年10月13日データカットオフ） 14
表 2.7.3.2.2-1 有効性成績の要約（GO29781試験，2021年8月27日データカットオフ） 16
表 2.7.3.3.1.1-1 人口統計学的特性（JO40295試験［拡大コホート］，GO29781試験［B11 FL RP2D コホート］，安全性解析対象例） 18
表 2.7.3.3.1.1-2 ベースライン時の疾患特性（JO40295試験［拡大コホート］，GO29781試験［B11 FL RP2D コホート］，安全性解析対象例） 19

表 2.7.3.3.1.1-3 前治療歴の概要（JO40295試験［拡大コホート］，GO29781試験［B11 FL RP2D コホート］，安全性解析対象例）....20
表 2.7.3.3.2.1-1 CRR の要約（JO40295試験，拡大コホート）....21
表 2.7.3.3.2.1-2 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）....22
表 2.7.3.3.2.2-1 ORR の要約（JO40295試験，拡大コホート）....22
表 2.7.3.3.2.2-2 ORR 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）....23
表 2.7.3.3.2.3-1 DOCR の要約（JO40295試験，拡大コホート）....23
表 2.7.3.3.2.3-2 DOCR 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）....24
表 2.7.3.3.2.4-1 DOR の要約（JO40295試験，拡大コホート）....25
表 2.7.3.3.2.4-2 DOR 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）....26
表 2.7.3.3.2.5-1 CR 例の DOR 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）....27
表 2.7.3.3.2.6-1 PFS の要約（JO40295試験，拡大コホート）....28
表 2.7.3.3.2.6-2 PFS 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）....29
表 2.7.3.3.2.7-1 OS の要約（JO40295試験，拡大コホート）....30
表 2.7.3.3.2.7-2 OS 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）....31
表 2.7.3.3.3-1 最良総合効果の部分集団解析結果（JO40295試験，拡大コホート，IRF 評価）....35
表 2.7.3.3.3-2 PFS の部分集団解析結果（JO40295試験，拡大コホート，IRF 評価）....39
表 2.7.3.3.3-3 OS の部分集団解析結果（JO40295試験，拡大コホート）....40

図一覧

図 2.7.3.1.1.1-1 JO40295試験の概要....6
図 2.7.3.1.1.2-1 GO29781試験の概要....9
図 2.7.3.3.2.3-1 DOCR の Kaplan-Meier 曲線（JO40295試験，拡大コホート，IRF 評価）..24
図 2.7.3.3.2.3-2 DOCR の Kaplan-Meier 曲線（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，IRF 評価，2021年8月27日データカットオフ）....25
図 2.7.3.3.2.4-1 DOR の Kaplan-Meier 曲線（JO40295試験，拡大コホート，IRF 評価）....26
図 2.7.3.3.2.4-2 DOR の Kaplan-Meier 曲線（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，IRF 評価，2021年8月27日データカットオフ）....27
図 2.7.3.3.2.5-1 CR 例の DOR の Kaplan-Meier 曲線（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，IRF 評価，2021年8月27日データカットオフ）....28
図 2.7.3.3.2.6-1 PFS の Kaplan-Meier 曲線（JO40295試験，拡大コホート，IRF 評価）....29
図 2.7.3.3.2.6-2 PFS の Kaplan-Meier 曲線（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，IRF 評価，2021年8月27日データカットオフ）....30
図 2.7.3.3.2.7-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（JO40295試験，拡大コホート）....31
図 2.7.3.3.2.7-2 OS の Kaplan-Meier 曲線（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，2021年8月27日データカットオフ）....32
図 2.7.3.3.3-1 CRR 及び ORR の部分集団解析結果（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，

IRF 評価，2021年8月27日データカットオフ） 43

略語一覧

略語	英名	和名
auto-SCT	autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
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
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
COVID	Coronavirus Disease	新型コロナウイルス
CR	complete response	完全奏効
CRR	complete response rate	完全奏効割合
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
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	－
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	－
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
HRQoL	health-related quality of life	健康関連の生活の質
IRF	Independent Review Facility	独立評価機関
IV	intravenous	静脈内
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
ND	not done	未実施
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
OS	overall survival	全生存期間
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
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
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
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	stable disease	病勢安定
tr	transformed	形質転換
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

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

ルンスミオ®点滴静注 1mg，同30mg（以下，本剤）は，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。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）に対する本剤の有効性は，JO40295試験及び GO29781試験の成績に基づき評価した。なお，JO40295試験は，3L+ R/R FL 患者を対象に本剤単剤を静脈内（IV）投与した拡大コホートの結果を有効性の評価資料に用いた。また，GO29781試験は，3L+ R/R FL 患者を対象に本剤単剤を第 II 相試験推奨用量（RP2D）で IV 投与した用量拡大コホート（B11 FL RP2D コホート）の結果を有効性の評価資料に用いた。JO40295試験の R/R の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象としたコホート1，5，6，7及び8の本剤単剤コホートの結果及び GO29781試験の CD20陽性の R/R 造血器悪性腫瘍患者を対象に本剤単剤を IV 投与した Group A 及び Group B のうち B11 FL RP2D コホート以外の結果を有効性評価の参考とした。本剤の有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1に示す。

JO40295試験は2023年10月13日にデータカットオフした結果，GO29781試験は2021年8月27日にデータカットオフした結果を記載した。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧

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 細胞性非ホジキンリンパ腫	拡大コホート 19例	拡大コホート[a] 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	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	B11 FL RP2D コホート 90例	B11 FL RP2D 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	B11 FL RP2D コホート CRR	5.3.5.2-2 5.3.5.2-3 <評価>

CRR：完全奏効割合

[a] サイクル 8 投与後に完全奏効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。

[b] サイクル 8 終了時に完全奏効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。

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験の概要

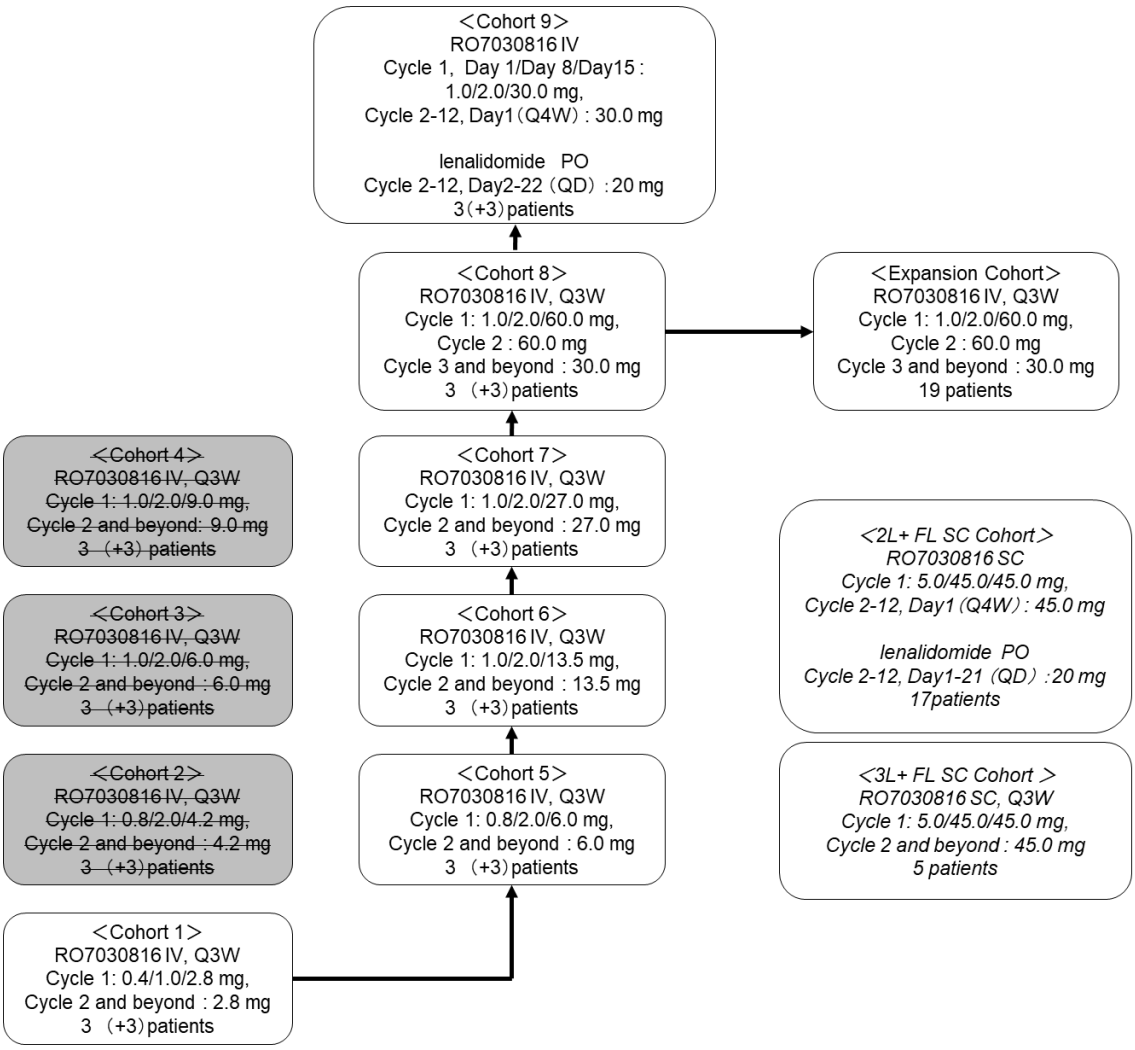
2.7.3.1.1.1 JO40295試験

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，薬物動態，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，薬物動態，免疫原性の評価を行う。2L+ FL SC コホート及び 3L+ FL SC コホートではそれぞれ，過去に1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（2L+ R/R FL）患者を対象に本剤皮下（SC）投与とレナリドミド

併用投与，3L+ R/R FL 患者を対象に本剤を単剤 SC 投与した際の有効性，安全性，薬物動態，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。

なお，以降では本剤の有効性評価に用いた拡大コホートの概要について記載する。

図 2.7.3.1.1.1-1　JO40295試験の概要



IV=静脈内投与，PO=経口投与，Q3W = 3 週間間隔投与，Q4W=4 週間間隔投与，QD=1 日 1 回
［5.3.5.2-1 図 9.1.1.1-1 を再掲］

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サイクルとしてサイクル8まで本剤30.0 mg を IV 投与した。サイクル8投与後に完全奏効（CR）が得られた被験者は，投与を終了した。一方，病勢安定（SD）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 2.7.3.1.1.1-1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，安全性及び薬物動態を副次評価項目として評価した。

表 2.7.3.1.1.1-1　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	―	―

IRF：独立評価機関，ORR：奏効割合，DOR：奏効期間，PD：病勢進行，DOCR：完全奏効期間，PFS：無増悪生存期間，OS：全生存期間

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%信頼区間（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%[1)] 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。

本申請に関わる主な治験実施計画書の改訂を以下に示す。有効性評価に用いた拡大コホートは第9版改訂で追加されたことから，第9版改訂以降を記載する。治験実施計画書改訂の詳細は5.3.5.2-1 9.8項に示した。

- 第 9 版
  （3.2項，4.1.1項，4.1.2項，6.1項）本邦においても，GO29781試験で得られたデータに加え，日本人の3L+ R/R FL における有効性，安全性を評価することを目的として，本試験に拡大コホートを追加することとし，治験期間，選択基準，除外基準，予定被験者数等を変更した。
- 第 10 版
  拡大コホートにおけるスクリーニング時の頭部磁気共鳴画像法（MRI）実施の必要性及び被験者負担を考慮し，頭部 MRI の実施を不要とした。
- 第 11 版

– （4.1.1 項）成年年齢引下げの民法改正に伴い，選択基準のうち，同意取得時の年齢を 18 歳以上であることに変更した。

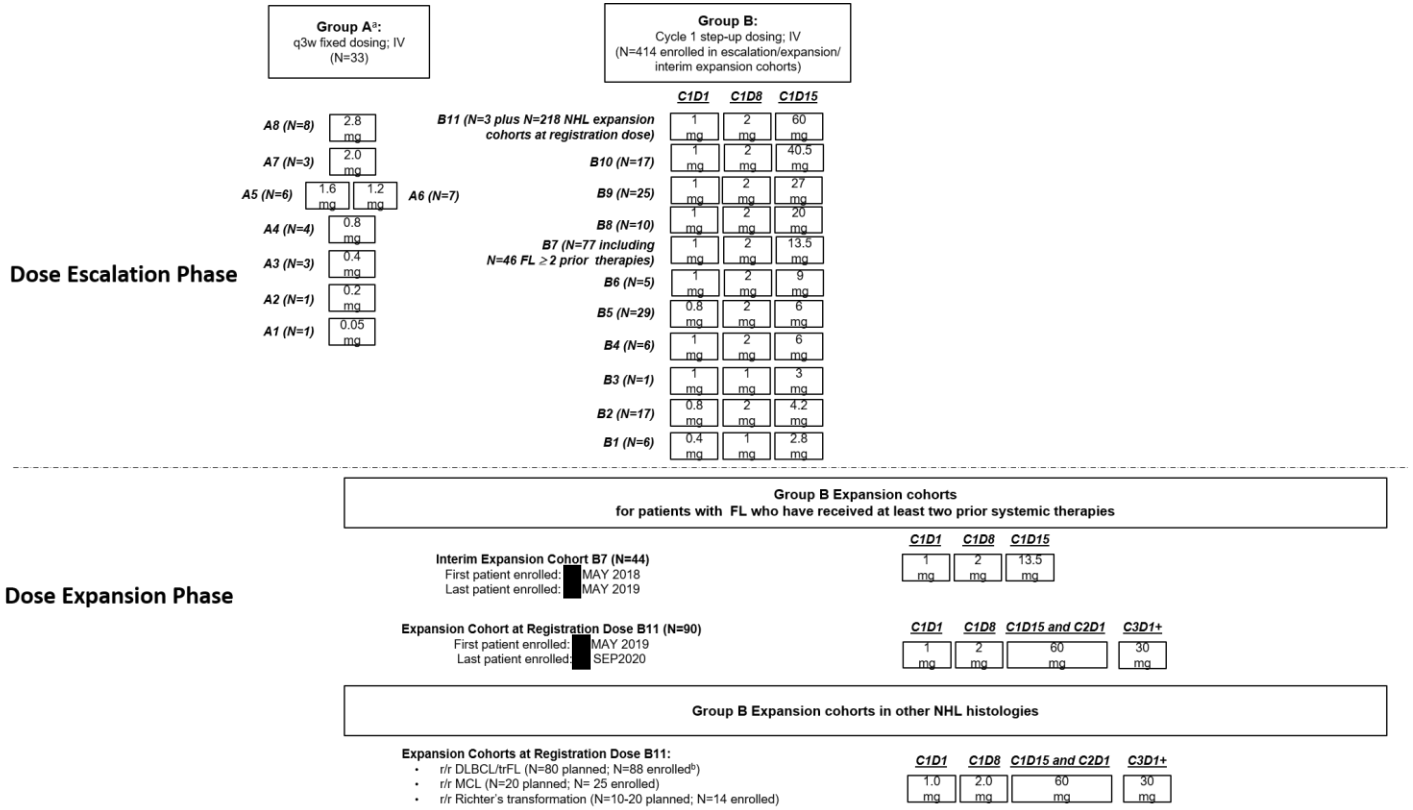
– （付録 1）拡大コホートにてスクリーニング時の画像検査は登録前 28 日以内のものを使用することを追記した。
• 第 12 版
– （6.4.3 項）拡大コホートの主要評価項目 CRR の部分集団解析の解析項目を追加した。最良総合効果に関して明確化のため記載整備を行った。
– （付録 4）拡大コホートの腫瘍評価における PD 要件を明確化した。
• 第 13 版
– （6.4.3 項）拡大コホートの主要解析の解析時点を明確化した。
• 第 14 版
– （6.4.3 項）拡大コホートの CRR の部分集団解析の事前定義について，解析計画書を参照する旨を記載した。
• 第 15 版
– （治験実施計画書要約，4.3.1.4 項，4.3.3 項）トシリズマブの悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群に対する効能追加に伴い，トシリズマブを被験薬からレスキュー薬へと変更し，各実施医療機関で納入した薬剤を使用可能とした。
– （4.3.1.4 項，5.1 項，5.1.1.3 項，5.1.2.1 項，5.7 項）トシリズマブの悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群に対する効能追加に伴い，トシリズマブの安全性情報及び製剤情報の参照先を添付文書に変更した。
– （6.4.3 項，6.4.4 項）拡大コホート及び 2L+ FL SC コホートで海外試験との統一のため，最良総合効果の算出方法を一部削除した。

2.7.3.1.1.2 GO29781試験

GO29781試験は，B 細胞性 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 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。

なお，以降では本剤の有効性評価に用いた B11 FL RP2D コホートの概要について記載する。

図 2.7.3.1.1.2-1　GO29781試験の概要



C1D1 等：Cycle 1 Day 1 等，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，MCL：マントル細胞リンパ腫

[a] 他の投与スケジュール及び投与経路の評価を優先するため，Group A の 2.8 mg（Group A 群で評価された最高用量）を超える用量漸増コホートへの被験者の組入れは中止した。

NHL 患者の用量漸増コホート及び拡大コホートのうち，組入れが完了していない Group D 及び F（サイクル 1 non-fractionated 及び step-up dosing 単剤皮下投与），並びに Group E（サイクル 1 step-up dosing 本剤単剤 IV 投与とサイクル 2 から開始するアテゾリズマブの併用）は図に示されていない。

また，現時点で組み入れ予定のない CLL 患者の用量漸増コホート及び用量拡大コホートについても記載していない。

2021 年 8 月 27 日現在の登録被験者数（N）を記載。

［5.3.5.2-3 Figure 1 を改変］

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，SD 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 2.7.3.1.1.2-1に示す項目とした。有効性以外の評価項目として，安全性，薬物動態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 2.7.3.1.1.2-1　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 フレームワークを以下に示す。

変数：IRF 評価による CR を達成した被験者数

対象集団：主要評価項目は，R/R DLBCL/形質転換（tr）FL 及び R/R FL の有効性評価可能集団を対象に別々に実施した。

治療：被験者は本剤単剤投与を受けた。重度のサイトカイン放出症候群を発現した被験者における安全性リスクの管理にトシリズマブを使用した。

中間事象に対するストラテジー：

- CR 達成前の治験中止（新型コロナウイルス［COVID］関連の理由を含む）
  – 複合ストラテジー：被験者を非 CR 例として解析に含めた。
- CR 達成前の新たなリンパ腫治療（NALT）の開始
  – 複合ストラテジー：被験者を非 CR 例として解析に含めた。
- CR 達成前の治験使用薬投与中止（COVID 関連の理由を含む）
  – 治療方針ストラテジー：治験使用薬投与中止後の利用可能な評価を含めて CR 例かどうか

を判定した。
• CR を達成する前に予定された効果判定（COVID 関連の理由を含む）を実施しなかった
– 治療方針ストラテジー：利用可能な評価を含めて CR 例かどうかを判定した。
集団レベルの要約：R/R DLBCL/tr FL 及び R/R FL の各有効性評価可能集団において，最良総合効果が IRF 評価で CR であった被験者の割合。有効性評価可能集団とヒストリカルコントロールとの CR の比較は，両側有意水準5%の正確な二項検定を用いて実施した。

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%[1)] 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。

本申請に関わる主な治験実施計画書の改訂を以下に示す。治験実施計画書改訂の詳細は 5.3.5.2-3 Table 4に示した。

- 第 2 版
Group B 及び/又は C における RP2D の決定後，適応症別の拡大コホートにおいて本剤の臨床活性を評価する旨を追加した。

- 第 3 版
RP2D が決定される前に，既に安全で臨床効果が確認されている用量で拡大コホートを開始することを可能とした。

- 第 4 版
放射線学的評価の独立審査のため，IRF を設置した。本試験の主要目的を修正し，Group B の R/R DLBCL/tr FL における有効性を，標準的な NHL 治療効果判定基準（Cheson et al 2007）に従って IRF が評価した CRR により評価することとした。

- 第 6 版
主要目的を修正し，Group B R/R FL における有効性を，標準的な NHL 治療効果判定基準（Cheson et al 2007）に従って IRF が評価した CRR により評価することとした。また，NHL 拡大コホートに PRO の評価が追加された。

- 第 7 版
フルオロデオキシグルコース（FDG）の集積を示すタイプのリンパ腫におけるベースライン時の腫瘍量評価のための FDG ポジトロン断層撮影（PET）/コンピューター断層撮影（CT）画像検査を要件に変更した一方で，スクリーニング時に FDG の集積を示さない又は FDG 取り込みにばらつきがあることが示されたリンパ腫については，その後の画像検査時点で従来の CT スキャンが望ましいモダリティであることを明確にした。

- 第 9 版
FL 拡大コホートの患者集団の定義を修正した（高いアンメットメディカルニーズを有する患者のデータを取得するため）。さらに，スクリーニング時及び治験治療中の被験者の治療効果判定には，FDG PET 及び診断品質の CT スキャンが必要であることを明確にした（FDG 集積あり/なしの区別を削除した）。また，治療後の追跡調査期間中，これらの被験者に対して PET スキャンの有無にかかわらず CT スキャンを利用できることを追加した。

- 第 11 版

COVID-19のパンデミックにより，被験者が予定された評価のために来院できない場合，電話スクリプトを使用して PRO データを収集することができることを明確化した。

- 第 12 版

NHL の組織型が定義された拡大コホートにおいて RP2D の安全性，有効性及び薬物動態/薬力学を検討することを目的とするため，本試験を第 I/Ib 相試験から第 I/II 相試験に再分類した。

2.7.3.1.2　有効性評価に用いた臨床試験実施計画の比較

有効性評価に用いた臨床試験の試験デザインの要約を表 2.7.3.1.2-1に示す。なお，JO40295試験は有効性の評価に用いた拡大コホートを GO29781試験は B11 FL RP2D コホートについて記載した。予定登録患者数を除き，両試験の試験デザインに大きな差はなかった。

表 2.7.3.1.2-1　有効性評価に用いた臨床試験の試験デザインの要約

	JO40295試験	GO29781試験
相	第 I 相	第 I/II 相
対象患者	3L+ R/R FL	3L+ R/R FL
デザイン	非ランダム化，非盲検 単群（本剤単剤）	非ランダム化，非盲検 単群（本剤単剤）
層別因子	—	—
用法・用量	3週間を1サイクルとして， ・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サイクルとして本剤30.0 mg を IV 投与。	3週間を1サイクルとして， ・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サイクルとして本剤30.0 mg を IV 投与。
投与期間	最大8サイクル又は17サイクル。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，SD 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。	最大8サイクル又は17サイクル。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，SD 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。
予定登録患者数	19例	80例
有効性の主要評価項目	CRR（IRF 評価）	CRR（IRF 評価）
主要評価項目の統計解析方法	Clopper-Pearson 法	Clopper-Pearson 法
有効性の副次評価項目	・CRR（主治医評価） ・ORR（IRF 評価，主治医評価） ・DOCR（IRF 評価，主治医評価） ・DOR（IRF 評価，主治医評価） ・PFS（IRF 評価，主治医評価） ・OS	・CRR（主治医評価） ・ORR（IRF 評価，主治医評価） ・DOCR（IRF 評価，主治医評価） ・DOR（IRF 評価，主治医評価） ・PFS（IRF 評価，主治医評価） ・OS
有効性の評価基準	改訂版　悪性リンパ腫効果判定基準	改訂版　悪性リンパ腫効果判定基準

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　JO40295試験

2023年10月13日のデータカットオフ時点の有効性成績の要約を表 2.7.3.2.1-1に示す。

2023年10月13日カットオフ時点の拡大コホート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（5.3.5.2-1 ext01mos_se_all_iv）。

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。また，CRR（主治医評価）は63.2%（90%CI：41.8, 81.2）であった。

拡大コホートの「改訂版　悪性リンパ腫効果判定基準」を用いた，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。

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。

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。

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。

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。

表 2.7.3.2.1-1　有効性成績の要約（JO40295試験，2023年10月13日データカットオフ）

Group/cohort No. of patients	コホート1 N=4		コホート5 N=4		コホート6 N=5		コホート7 N=7		コホート8 N=3		拡大コホート N=19	
用量	0.4/1.0/2.8 mg		0.8/2.0/6.0 mg		1.0/2.0/13.5 mg		1.0/2.0/27.0 mg		1.0/2.0/60.0/30.0 mg		1.0/2.0/60.0/30.0 mg	
評価者:	主治医	IRF	主治医	IRF	主治医	IRF	主治医	IRF	主治医	IRF	主治医	IRF
最良奏効 (± PET)												
奏効例 (CR or PR), n (%),	2 (50.0)	－	2 (50.0)	－	4 (80.0)	－	4 (57.1)	－	1 (33.3)	－	16 (84.2)	15 (78.9)
(95%CI)[a]	(6.8, 93.2)		(6.8, 93.2)		(28.4, 99.5)		(18.4, 90.1)		(0.8, 90.6)		(60.4, 96.6)	(54.4, 93.9)
CR, n (%),	0	－	2 (50.0)	－	0	－	0	－	0	－	12 (63.2)	13 (68.4)
(90%CI)[a]	(0.0, 52.7)		(9.8, 90.2)		(0.0, 45.1)		(0.0, 34.8)		(0.0, 63.2)		(41.8, 81.2)	(47.0, 85.3)
(95%CI)[a]	(0.0, 60.2)		(6.8, 93.2)		(0.0, 52.2)		(0.0, 41.0)		(0.0, 70.8)		(38.4, 83.7)	(43.4, 87.4)
PR, n (%)	2 (50.0%)	－	0	－	4 (80.0)	－	4 (57.1)	－	1 (33.3)	－	4 (21.1)	2 (10.5)
SD, n (%)	1 (25.0)	－	1 (25.0)	－	0	－	1 (14.3)	－	1 (33.3)	－	0	0
PD, n (%)	1 (25.0)	－	1 (25.0)	－	1 (20.0)	－	2 (28.6)	－	1 (33.3)	－	1 (5.3)	2 (10.5)
測定不能, n (%)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	0
欠測又は未実施, n (%)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	2 (10.5)	2 (10.5)
DOCR	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－		
イベント数, n (%)	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	2/12 (16.7)	2/13 (15.4)
中央値, 月 (95%CI)[b]	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	13.6 (13.6, NE)	13.6 (NE, NE)
6カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	90.9 (50.8, 98.7)	90.9 (50.8, 98.7)
DOR	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－		
イベント数, n (%)	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	5/16 (31.3)	4/15 (26.7)
中央値, 月 (95%CI)[b]	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	15.0 (3.4, NE)	15.0 (3.7, 15.0)
6カ月時点無イベント割合, % (95%CI):	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	78.7 (47.0, 92.7)	84.0 (48.7, 95.9)
PFS	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－		
イベント数, n (%)	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	6 (31.6)	6 (31.6)
中央値, 月 (95%CI)[b]	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	16.4 (4.8, NE)	16.4 (5.2, 16.4)
6カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	76.5 (48.8, 90.5)	76.0 (48.0, 90.3)
OS												
イベント数, n (%)	－		－		－		－		－		2 (10.5)	
中央値, 月 (95%CI)[b]	－		－		－		－		－		NE (10.2, NE)	
6カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	－		－		－		－		－		100.0 (100.0, 100.0)	

[a] Clopper-Pearson 法により算出

[b] イベント発生までの期間（中央値）の要約は Kaplan-Meier 推定値である。中央値の 95%CI は Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した。

［5.3.5.2-1 rspt01orr1_itt_all_iv，rspt01orr2_itt_exp，ttet01dorpc1_itt_exp（15.6 項），ttet01dorpc2_itt_exp，ttet01docrpc1_itt_exp（15.6 項），ttet01docrpc2_itt_exp，ttet01pfspc1_itt_exp（15.6 項），ttet01pfspc2_itt_exp，ttet01os_itt_exp（15.6 項）を改変］

2.7.3.2.2 GO29781試験

本項では，有効性の評価に用いたB11 FL RP2Dコホート以外のGroup A，B，B7 FLコホート（用量漸増／用量拡大），B11 RP2Dコホートの結果も記載する。IRF評価は，事前の規定に従い，Group B拡大コホートのFL集団及びDLBCL/tr FL集団のみを対象に実施した（5.3.5.2-3 3.3項）。

2021年8月27日カットオフ時点の観察期間中央値は，Group Aが12.5カ月（範囲：0.7～70.5），Group Bが14.3カ月（範囲：0.1～58.1），B11 RP2Dコホートが14.3カ月（範囲：0.1～27.9），B7 FLコホートが31.1カ月（範囲：0.7～42.1），B11 FL RP2Dコホートが18.3カ月（範囲：2.0～27.5）であった（5.3.5.2-3 Table 7）。

データカットオフ時点の有効性成績の要約を表 2.7.3.2.2-1に示す。

Group AのORR（主治医評価）は18.2%（6/33例），CRR（主治医評価）は12.1%（4/33例）であった。

Group BのORR（主治医評価）は52.3%（216/413例），CRR（主治医評価）は35.1%（145/413例），B11 RP2DコホートのORR（主治医評価）は57.6%（125/217例），CRR（主治医評価）は39.2%（85/217例）であった。

B7 FLコホートでのCRR（IRF評価）は45.7%（21/46例），ORR（IRF評価）は67.4%（31/46例）であった。

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），ORR（IRF評価）は80.0%（95%CI：70.3，87.7）であった。また，CRR（主治医評価）は60.0%（95%CI：49.1，70.2），ORR（主治医評価）は77.8%（95%CI：67.8，85.9）であり，IRF評価と主治医評価で結果は大きく変わらなかった（IRF評価と主治医評価の一致率は，CRで93.3%，CR及びPRで95.5%であった［5.3.5.2-3 Table 17］）。

DOCR（IRF評価）中央値は，B11 FL RP2Dコホート及びB7 FLコホートのいずれでもNEであった。CR例における最初にCRが確認されてから12カ月及び18カ月時点の無イベント割合は，B11 FL RP2Dコホートでそれぞれ71.4%（95%CI：57.9，84.9）及び63.7%（95%CI：48.0，79.4），B7 FLコホートでいずれも73.7%（95%CI：53.9，93.5）であった。DOCR（主治医評価）についても一貫した結果が認められた。

DOR（IRF評価）中央値は，B11 FL RP2Dコホートで22.8カ月（95%CI：9.7，NE），B7 FLコホートでNEであった。奏効例では，最初に奏効が確認されてから12カ月及び18カ月時点の無イベント割合は，B11 FL RP2Dコホートで61.8%（95%CI：50.0，73.7）及び56.9%（95%CI：44.1，69.6），B7 FLコホートで57.6%（95%CI：39.3，75.8）及び54.0%（95%CI：35.5，72.4）であった。DOR（主治医評価）についても一貫した結果が認められた。

IRF評価によりCRを達成した奏効例（それぞれ54例及び21例）のDOR中央値はB11 FL RP2Dコホートで22.8カ月（95%CI：18.7, NE），B7 FLコホートでNEであり，初回CR後12カ月時点及び18カ月時点の無イベント割合は，B11 FL RP2Dコホートで76.4%（95%CI：64.6，88.1）及び70.2%（95%CI：56.7，83.8），B7 FLコホートでいずれも73.7%（95%CI：53.9，93.5）であった。主治医評価についても一貫した結果が認められた。

PFS（IRF評価）中央値は，B11 FL RP2Dコホートで17.9カ月（95%CI：10.1，NE），B7 FLコホートで11.2カ月（95%CI：5.9，NE）であった。PFS（主治医評価）についても一貫した結果が認められた。

OS中央値は，B11 FL RP2Dコホート及びB7 FLコホートのいずれもNEであった。12カ月時点の無イベント割合は，それぞれ93.0%（95%CI：87.6，98.4）及び85.6%（95%CI：74.9，96.3）であった。

表 2.7.3.2.2-1　有効性成績の要約（GO29781試験，2021年8月27日データカットオフ）

Group/cohort No. of patients	Group A N=33	Group B N=413[a]	B11 RP2D N=217[a]	B7 FL interim dose N=46		B11 FL RP2D N=90	
用量	0.05～2.8 mg	0.4/1.0/2.8 mg ～1/2/60.0 mg	1.0/2.0/60.0/30 mg	1.0/2.0/13.5 mg		1.0/2.0/60.0/30 mg	
評価者:	主治医	主治医	主治医	主治医	IRF	主治医	IRF
最良奏効 (± PET) 奏効例 (CR or PR), n (%), (95%CI)[b] CR, n (%), (95%CI)[b] PR, n (%) SD, n (%) PD[c], n (%) 測定不能, n (%) 欠測又は未実施, n (%)	 6 (18.2) (7.00, 35.5) 4 (12.1) (3.4, 28.2) 2 (6.1) 6 (18.2) 20 (60.6) 0 1 (3.0)	 216 (52.3) (47.4, 57.2) 145 (35.1) (30.5, 39.9) 71 (17.2) 37 (9.0) 148 (35.8) 1 (0.2) 11 (2.7)	 125 (57.6) (50.7, 64.3) 85 (39.2) (32.6, 46.0) 40 (18.4) 21 (9.7) 63 (29.0) 1 (0.5) 7 (3.2)	 29 (63.0) (47.6, 76.8) 22 (47.8) (32.9, 63.1) 7 (15.2) 5 (10.9) 11 (23.9) 0 1 (2.2)	 31 (67.4) (52.0, 80.5) 21 (45.7) (30.9, 61.0) 10 (21.7) 6 (13.0) 6 (13.0) 0 3 (6.5)	 70 (77.8) (67.8, 85.9) 54 (60.0) (49.1, 70.2) 16 (17.8) 8 (8.9) 10 (11.1) 1 (1.1) 1 (1.1)	 72 (80.0) (70.3, 87.7) 54 (60.0) (49.1, 70.2) 18 (20.0) 7 (7.8) 9 (10.0) 0 2 (2.2)
DOCR (± PET) イベント数, n (%) 中央値, 月 (95%CI)[d] 無イベント割合, % (95%CI) 12カ月時点 18カ月時点	 — — —	 — — —	 — — —	 9/22 (40.9) NE (13.8, NE) 72.4 (53.6, 91.3) 67.6 (47.8, 87.4)	 5/21 (23.8) NE (NE, NE) 73.7 (53.9, 93.5) 73.7 (53.9, 93.5)	 12/54 (22.2) NE (17.8, NE) 80.4 (68.8, 92.0) 66.6 (45.5, 87.8)	 16/54 (29.6) NE (14.6, NE) 71.4 (57.9, 84.9) 63.7 (48.0, 79.4)
DOR (± PET) イベント数, n (%) 中央値, 月 (95%CI)[d] 無イベント割合, % (95%CI): 12カ月時点 18カ月時点	 — — —	 — — —	 — — —	 14/29 (48.3) 28.6 (11.5, NE) 65.5 (48.2, 82.8) 62.1 (44.4, 79.7)	 13/31 (41.9) NE (9.7, NE) 57.6 (39.3, 75.8) 54.0 (35.5, 72.4)	 27/70 (38.6) 22.8 (18.7, NE) 64.8 (53.1, 76.5) 62.5 (50.4, 74.7)	 29/72 (40.3) 22.8 (9.7, NE) 61.8 (50.0, 73.7) 56.9 (44.1, 69.6)
CR 例の DOR (± PET) イベント数, n (%) 中央値, 月 (95%CI)[d] 無イベント割合, % (95%CI) 12カ月時点 18カ月時点	 — — —	 — — —	 — — —	 9/22 (40.9) NE (13.8, NE) 72.7 (54.1, 91.3) 68.2 (48.7, 87.6)	 5/21 (23.8) NE (NE, NE) 73.7 (53.9, 93.5) 73.7 (53.9, 93.5)	 12/54 (22.2) 22.8 (19.9, NE) 84.3 (74.3, 94.3) 81.3 (70.0, 92.5)	 16/54 (29.6) 22.8 (18.7, NE) 76.4 (64.6, 88.1) 70.2 (56.7, 83.8)
PFS (± PET) イベント数, n (%) 中央値, 月 (95%CI)[d] 12カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	 — — —	 — — —	 — — —	 29 (63.0) 11.8 (8.4, 31.1) 48.7 (34.0, 63.4)	 23 (50.0) 11.2 (5.9, NE) 49.8 (34.0, 65.5)	 41 (45.6) 21.1 (11.8, NE) 57.6 (46.8. 68.4)	 42 (46.7) 17.9 (10.1, NE) 57.7 (46.9, 68.4)
OS イベント数, n (%) 中央値, 月 (95%CI)[d] 12カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	 — — —	 — — —	 — — —	 8 (17.4) NE (NE, NE) 85.6% (74.9, 96.3)		 8 (8.9) NE (NE, NE) 93.0% (87.6, 98.4)	

[a] B11 DLBCL/tr FL コホートに登録された非血液腫瘍の被験者 1 例が有効性解析対象例から除外された（5.3.5.2-3 4.4 項）。

[b] Clopper-Pearson 法により 95%CI を算出

[c] PD には，IRF データに PD が記録されている欠測，評価不能及び未実施（ND）の評価が含まれる。

[d] イベント発生までの期間（中央値）の要約は Kaplan-Meier 推定値である。中央値の 95%CI は Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した。
［5.3.5.2-3 t_ef_rsp_INV_INIT_GRPA_IT_27AUG2021_29781，t_ef_rsp_INV_INIT_3LFL_GRPBC_IT_27AUG2021_29781,
t_ef_rsp_IRF_INIT_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781, t_ef_tte_INIT_INV_DOCR_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781,
t_ef_tte_INIT_IRF_DOCR_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781, t_ef_tte_INIT_INV_DOR_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781,
t_ef_tte_INIT_IRF_DOR_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781, t_ef_tte_INIT_INV_DORC_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781,
t_ef_tte_INIT_IRF_DORC_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781, t_ef_tte_INIT_INV_PFS_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781,
t_ef_tte_INIT_IRF_PFS_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781, t_ef_tte_INIT_OS_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781 を改変］

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，JO40295試験の拡大コホート及びGO29781試験のB11 FL RP2Dコホートの結果を記載する。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　人口統計学的特性及びベースライン時特性

1)　人口統計学的特性

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。

表 2.7.3.3.1.1-1　人口統計学的特性（JO40295試験［拡大コホート］，GO29781試験［B11 FL RP2Dコホート］，安全性解析対象例）

		JO40295試験 拡大コホート N=19	GO29781試験 B11 FL RP2D Cohort N=90
年齢	中央値（範囲）	72.0 (58-80)	60.0 (29-90)
n (%)	18–65歳	-	62 (68.9)
	> 65歳	-	28 (31.1)
性別, n (%)	男性	9 (47.4)	55 (61.1)
	女性	10 (52.6)	35 (38.9)
人種, n (%)	白人	0	74 (82.2)
	アジア人	19 (100.0)	8 (8.9)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	0	4 (4.4)
	アメリカインディアン/アラスカ先住民	0	1 (1.1)
	ハワイ先住民/太平洋諸島先住民	0	―
	複数	0	0
	不明	0	3 (3.3)
ECOG PS, n (%)	0	17 (89.5)	53 (58.9)
	1	2 (10.5)	37 (41.1)
	2	0	0
BMI (kg/m^2)，中央値（範囲）		22.2 (18.1-32.8)	27.5 (17-45)

BMI：体格指数

［5.3.5.2-1 表 11.2-1，表 11.2-2，5.3.5.2-3 t_dm_INIT_3LFL_GRPBC_SE_27AUG2021_29781 を改変］

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。ベースライン時に濾胞性リンパ腫国際予後指標（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。

表 2.7.3.3.1.1-2　ベースライン時の疾患特性（JO40295試験［拡大コホート］，GO29781試験［B11 FL RP2D コホート］，安全性解析対象例）

		JO40295試験 拡大コホート N=19	GO29781試験 B11 FL RP2D Cohort N=90
初回診断から治療開始までの期間	中央値（範囲）,月	86.3 (36.1-154.7)	82.2 (11–292)
診断, n (%)	FL	19 (100.0)	90 (100)
	DLBCL/tr FL	-	0
	DLBCL	0	0
	MCL	0	0
	MZL	0	-
	Richter’s	-	0
	Other	0	0
Ann Arbor Stage, n (%)	I	1 (5.3)	5 (5.6)
	II	2 (10.5)	16 (17.8)
	III	5 (26.3)	25 (27.8)
	IV	11 (57.9)	44 (48.9)
Bulky Disease (>6 cm)		6 (31.6)	31 (34.4)
ベースライン時の SPD	中央値（範囲）	1628.7 (280.9-9205.0)	3014 (234–15799)
FLIPI Risk Group, n(%)	low (0,1)	3 (15.8)	26 (28.9)
	intermediate (2)	4 (21.1)	24 (26.7)
	high (3-5)	12 (63.2)	40 (44.4)

SPD：sum of product diameters

［5.3.5.2-1 表 11.2-2，5.3.5.2-3 t_dm_canhis_INIT_3LFL_GRPBC_SE_27AUG2021_29781 を改変］

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。すべての被験者に抗CD20抗体及びアルキル化剤の前治療歴があった。キメラ抗原受容体 T 細胞（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%）。初回治療から24カ月以内に PD が認められた（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。すべての被験者に抗 CD20抗体及びアルキル化剤の前治療歴があった。自家造血幹細胞移植（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%の被験者は抗 CD20抗体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。

表 2.7.3.3.1.1-3　前治療歴の概要（JO40295試験［拡大コホート］，GO29781試験［B11 FL RP2D コホート］，安全性解析対象例）

		JO40295試験 拡大コホート N=19	GO29781試験 B11 FL RP2D Cohort N=90
リンパ腫に対する前治療レジメン数 n (%)	中央値 （範囲）	3.0 (2-5)	3.0 (2–10)
	1	0	0
	2	7	34 (37.8)
	3	6	28 (31.1)
	>3	6	28 (31.1)
前治療の種類, n (%)	抗 CD20抗体	19 (100)	90 (100)
	アルキル化剤	19 (100)	90 (100)
	auto-SCT	0	19 (21.1)
	CAR-T	1 (5.3)	3 (3.3)
	PI3K 阻害剤	-	17 (18.9)
治療抵抗性:	直近の治療に対して	9 (47.4)	62 (68.9)
	いずれかの前治療に対して	-	78 (86.7)
	いずれかの抗 CD20抗体に対して	-	71 (78.9)
	抗 CD20抗体とアルキル化剤に対して二重の治療抵抗性	-	48 (53.3)
POD24		5 (26.3)	47 (52.2)

［5.3.5.2-1 表 11.2-2，表 11.4.3.8-1，cmtche2_se_exp，lstcmche2_ap_exp，5.3.5.2-3 t_cm_prior_cantrt_INIT_3LFL_GRPBC_SE_27AUG2021_29781 を改変］

2.7.3.3.1.2　患者の内訳・投与状況

1)　JO40295 試験

拡大コホート（1.0/2.0/60.0/30.0 mg）には3L+ R/R FL 患者19例が登録され，全例に治験使用薬が投与された。データカットオフ時点（2023年10月13日）で，拡大コホートでは12例（63.2%）が治験使用薬の投与を完了し，7例（36.8%）が治験使用薬の投与を中止していた（5.3.5.2-1 sumdsp_se_all_iv）。治験使用薬投与の中止理由の内訳は，PD4例（21.1%），有害事象2例（10.5%），有効性の欠如が1例（5.3%）であった（5.3.5.2-1 dsl02_ap_all_iv）。

また，データカットオフ時点（2023年10月13日）で，拡大コホートでは11例（57.9%）が治験を継続し，8例（42.1%）が治験を中止していた。拡大コホートの治験の中止理由の内訳は，病勢進行が5例（26.3%）と最も多く，有害事象，死亡及び主治医判断が各1例（5.3%）であった（5.3.5.2-1 表 10.1-1）。

2) GO29781 試験

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。全例に治験使用薬が投与され，2021年8月27日のデータカットオフ時点で54例（60.0%）が治験治療を完了し，36例（40.0%）が治験治療を中止していた。治験治療中止理由の内訳は，病勢進行25例（27.8%），有害事象及び主治医判断が各4例（4.4%），新たな抗リンパ腫治療の開始2例（2.2%），被験者希望1例（1.1%）であった（5.3.5.2-3 t_ds_INIT_3LFL_GRPBC_SE_27AUG2021_29781）。また，2021年8月27日のデータカットオフ時点で41例（45.6%）が治験使用薬投与終了後の追跡調査中，34例（37.8%）が生存追跡調査中であった。合計12例（13.3%）が試験を中止/完了した。試験中止理由の内訳は PD に伴う死亡6例（6.7%），被験者希望4例（4.4%），死亡及び有害事象による死亡各1例（1.1%）であった（5.3.5.2-3 t_ds_INIT_3LFL_GRPBC_SE_27AUG 2021_29781）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 CRR

1) JO40295 試験

拡大コホートの CRR の要約を表 2.7.3.3.2.1-1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。

表 2.7.3.3.2.1-1 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 2.7.3.3.2.1-2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。

表 2.7.3.3.2.1-2　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］

2.7.3.3.2.2　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。

表 2.7.3.3.2.2-1　ORR 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
最良奏効 (+ PET) 奏効例 (CR or PR), n (%), (95%CI)[a] CR, n (%), (90%CI)[a] (95%CI)[a] PR, n (%) SD, n (%) PD, n (%) 測定不能, n (%) 欠測又は未実施, n (%)	 16 (84.2) (60.4, 96.6) 12 (63.2) (41.8, 81.2) (38.4, 83.7) 4 (21.1) 0 1 (5.3) 0 2 (10.5)	 15 (78.9) (54.4, 93.9) 13 (68.4) (47.0, 85.3) (43.4, 87.4) 2 (10.5) 0 2 (10.5) 0 2 (10.5)

[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 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。

表 2.7.3.3.2.2-2　ORR 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
最良奏効（＋PET） 奏効例（CR or PR), n (%), (95%CI)[a] CR, n (%), (95%CI)[a] PR, n (%) SD, n (%) PD[b], n (%) 測定不能, n (%) 欠測又は未実施, n (%)	 70 (77.8) (67.8, 85.9) 54 (60.0) (49.1, 70.2) 16 (17.8) 8 (8.9) 10 (11.1) 1 (1.1) 1 (1.1)	 72 (80.0) (70.3, 87.7) 54 (60.0) (49.1, 70.2) 18 (20.0) 7 (7.8) 9 (10.0) 0 2 (2.2)

[a] Clopper-Pearson 法により 95%CI を算出

[b] PD には，IRF データに PD が記録されている欠測，評価不能及び ND の評価が含まれる。

［5.3.5.2-3 t_ef_rsp_INV_INIT_3LFL_GRPBC_IT_27AUG2021_29781 及び t_ef_rsp_IRF_INIT_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781 を改変］

2.7.3.3.2.3　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：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。

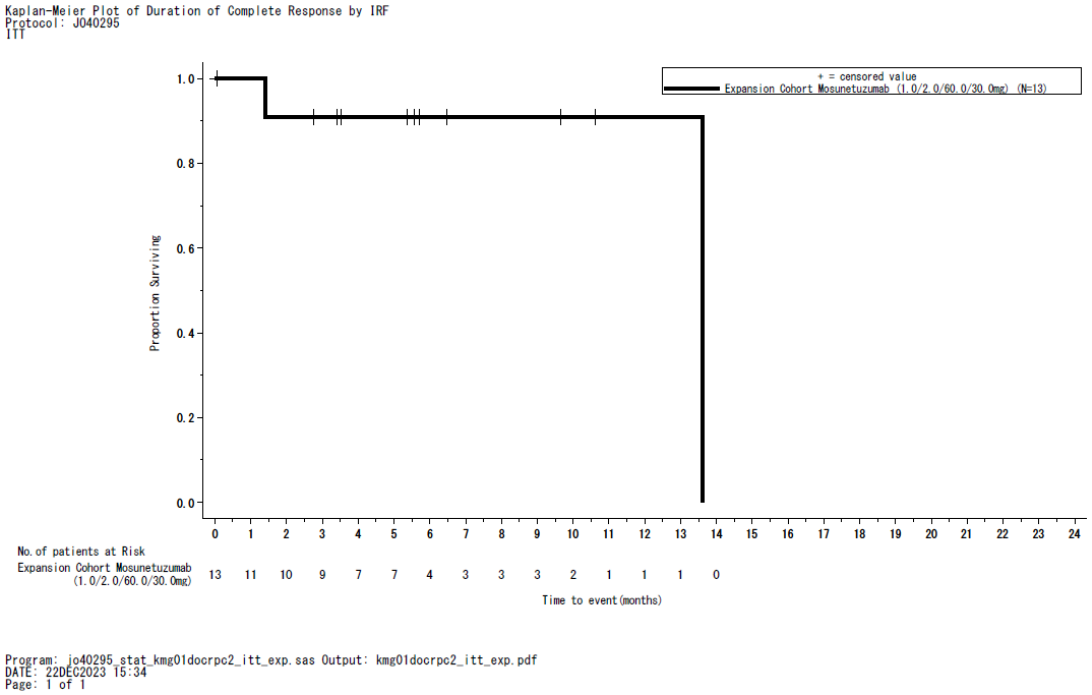
表 2.7.3.3.2.3-1　DOCR の要約（JO40295試験，拡大コホート）

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
イベント数, n (%) 中央値，月（95%CI)[a] 6カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	2/12 (16.7) 13.6 (13.6, NE) 90.9 (50.8, 98.7)	2/13 (15.4) 13.6 (NE, NE) 90.9 (50.8, 98.7)

[a] イベント発生までの期間（中央値）の要約は Kaplan-Meier 推定値である。中央値の 95%CI は Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した。

［5.3.5.2-1 ttet01docrpc1_itt_exp（15.6 項），ttet01docrpc2_itt_exp を改変］

図 2.7.3.3.2.3-1　DOCR の Kaplan-Meier 曲線（JO40295試験，拡大コホート，IRF 評価）



［5.3.5.2-1 図 11.4.1.4-1 を再掲］

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。

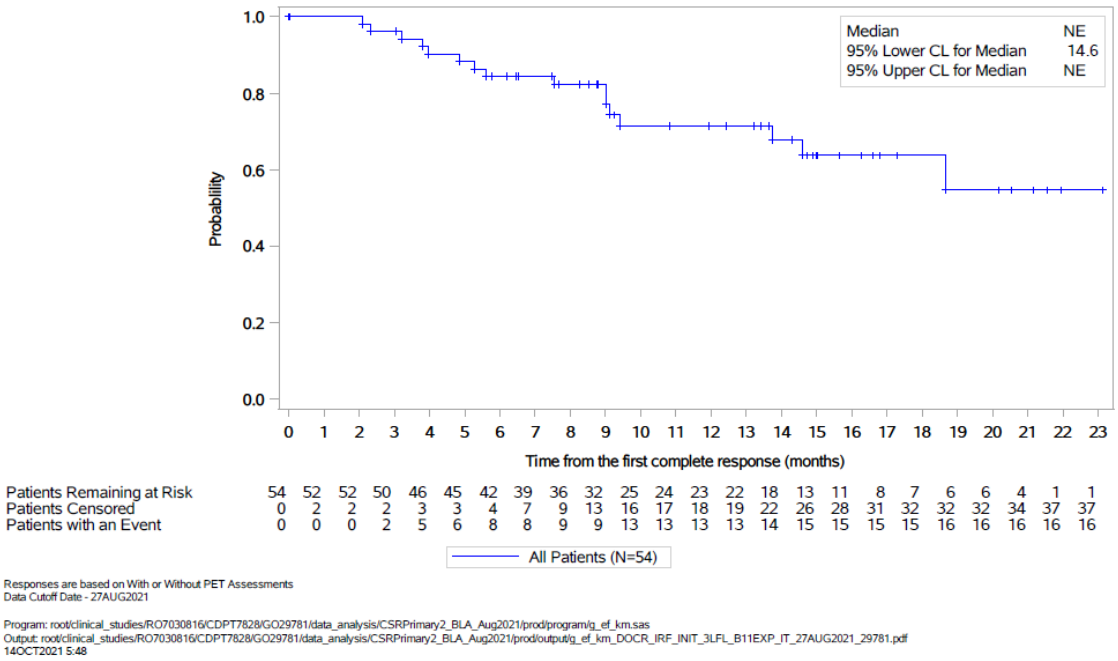
表 2.7.3.3.2.3-2　DOCR の要約（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，2021年8月27日データカットオフ）

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
イベント数, n (%)	12/54 (22.2)	16/54 (29.6)
中央値，月 (95%CI)[a]	NE (17.8, NE)	NE (14.6, NE)
12カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	80.4 (68.8, 92.0)	71.4 (57.9, 84.9)
18カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	66.6 (45.5, 87.8)	63.7 (48.0, 79.4)

[a] イベント発生までの期間（中央値）の要約は Kaplan-Meier 推定値である。中央値の 95%CI は Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した。

［5.3.5.2-3 t_ef_tte_INIT_INV_DOCR_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781 及び t_ef_tte_INIT_IRF_DOCR_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781 を改変］

図 2.7.3.3.2.3-2　DOCR の Kaplan-Meier 曲線（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，IRF 評価，2021年8月27日データカットオフ）



［5.3.5.2-3 Figure 4 を再掲］

2.7.3.3.2.4　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。

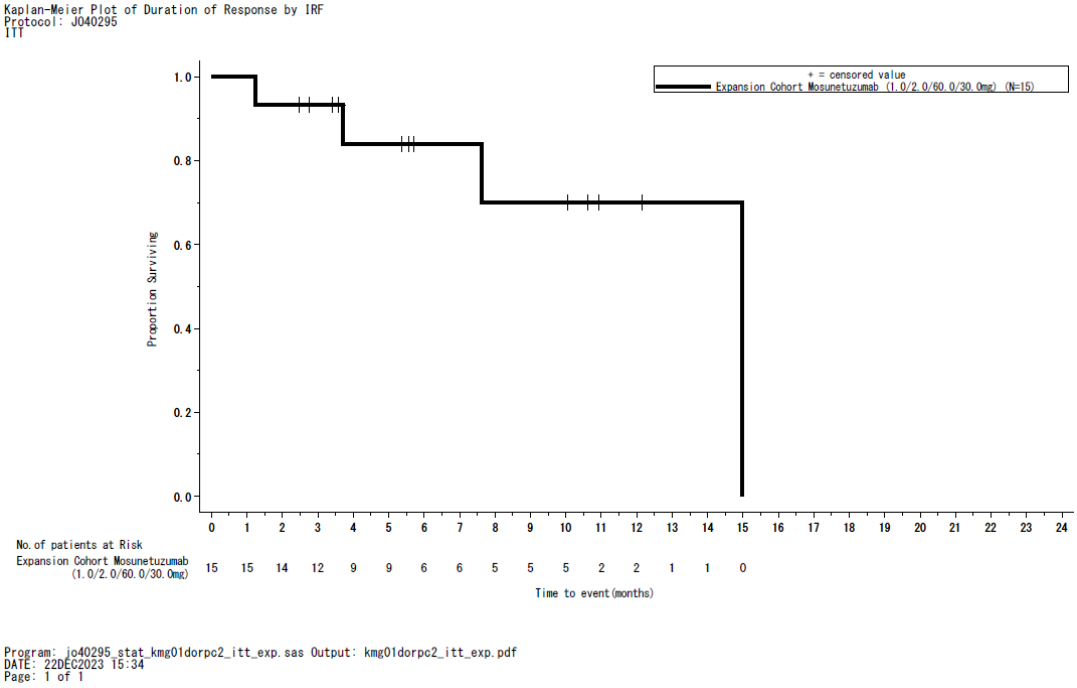
表 2.7.3.3.2.4-1　DOR の要約（JO40295試験，拡大コホート）

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
イベント数, n (%) 中央値，月 (95%CI) [a] 6カ月時点無イベント割合, % (95%CI):	5/16 (31.3) 15.0 (3.4, NE) 78.7 (47.0, 92.7)	4/15 (26.7) 15.0 (3.7, 15.0) 84.0 (48.7, 95.9)

[a] イベント発生までの期間（中央値）の要約は Kaplan-Meier 推定値である。中央値の 95%CI は Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した。

［5.3.5.2-1 ttet01dorpc1_itt_exp（15.6 項），ttet01dorpc2_itt_exp を改変］

図 2.7.3.3.2.4-1　DOR の Kaplan-Meier 曲線（JO40295試験，拡大コホート，IRF 評価）



［5.3.5.2-1 図 11.4.1.3-1 を再掲］

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。

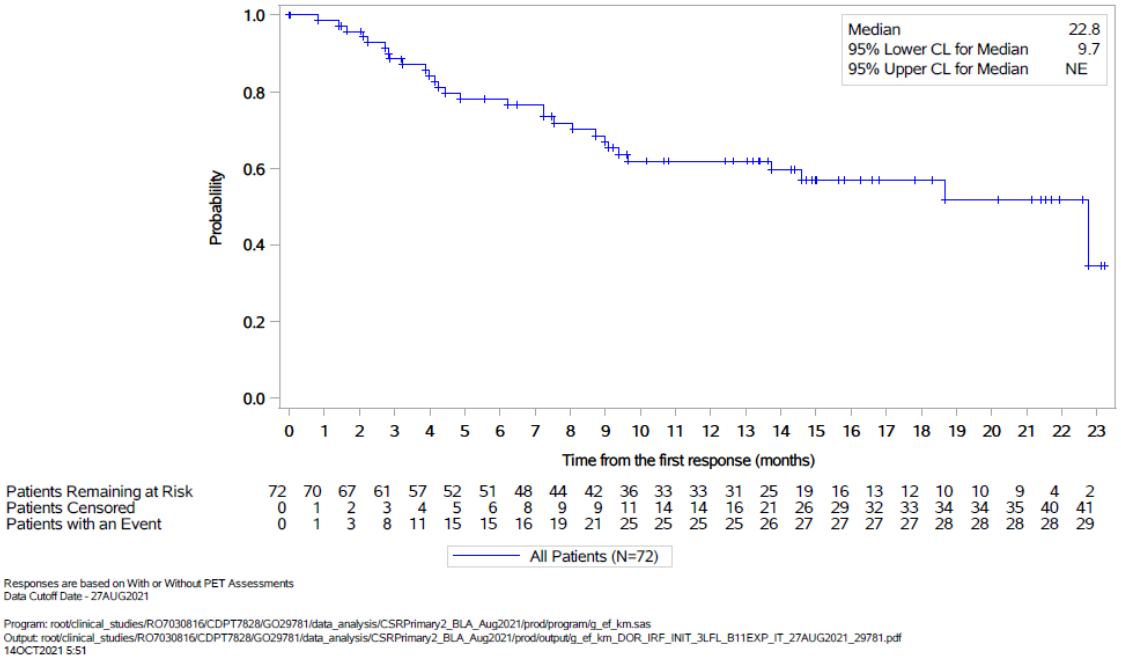
表 2.7.3.3.2.4-2　DOR の要約（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，2021年8月27日データカットオフ）

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
イベント数, n (%)	27/70 (38.6)	29/72 (40.3)
中央値，月 (95%CI)[a]	22.8 (18.7, NE)	22.8 (9.7, NE)
12カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	64.8 (53.1, 76.5)	61.8 (50.0, 73.7)
18カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	62.5 (50.4, 74.7)	56.9 (44.1, 69.6)

[a] イベント発生までの期間（中央値）の要約は Kaplan-Meier 推定値である。中央値の 95%CI は Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した。

［5.3.5.2-3 t_ef_tte_INIT_INV_DOR_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781，t_ef_tte_INIT_IRF_DOR_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781 を改変］

図 2.7.3.3.2.4-2　DOR の Kaplan-Meier 曲線（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，IRF 評価，2021年8月27日データカットオフ）



［5.3.5.2-3 Figure 5 を再掲］

2.7.3.3.2.5　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。

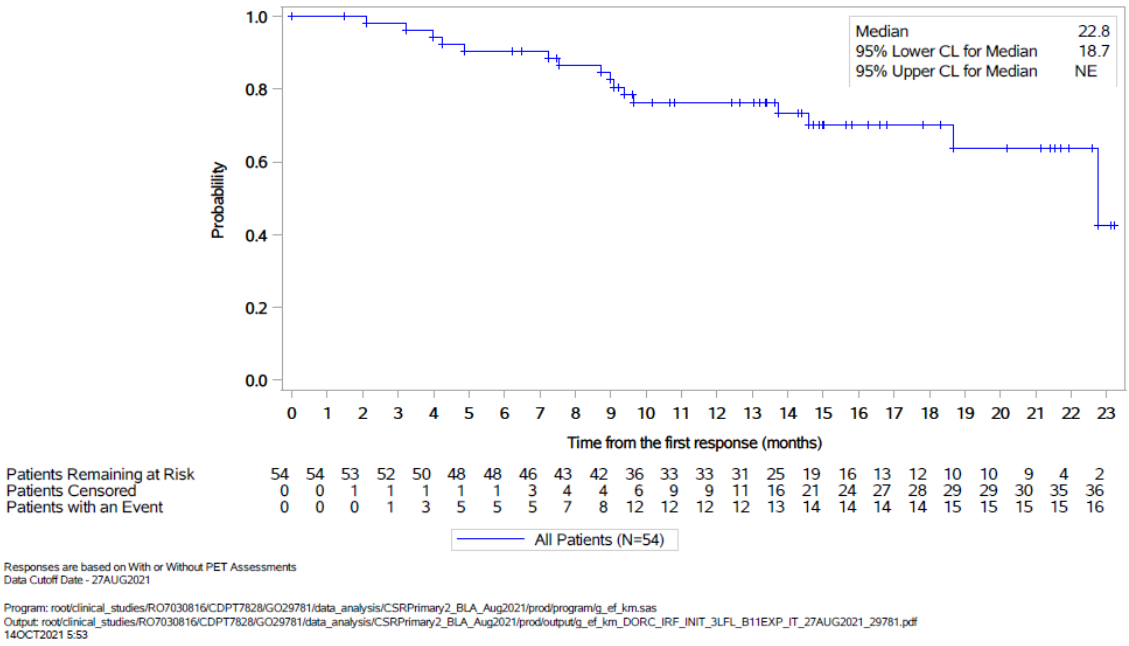
表 2.7.3.3.2.5-1　CR 例の DOR の要約（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，2021年8月27日データカットオフ）

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
イベント数, n (%)	12/54 (22.2)	16/54 (29.6)
中央値，月 (95%CI)[a]	22.8 (19.9, NE)	22.8 (18.7, NE)
12カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	84.3 (74.3, 94.3)	76.4 (64.6, 88.1)
18カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	81.3 (70.0, 92.5)	70.2 (56.7, 83.8)

[a] イベント発生までの期間（中央値）の要約は Kaplan-Meier 推定値である。中央値の 95% CI は Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した。

［5.3.5.2-3 t_ef_tte_INIT_INV_DORC_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781，t_ef_tte_INIT_IRF_DORC_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781 を改変］

図 2.7.3.3.2.5-1　CR 例の DOR の Kaplan-Meier 曲線（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，IRF 評価，2021年8月27日データカットオフ）



［5.3.5.2-3 Figure 6 を再掲］

2.7.3.3.2.6　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。

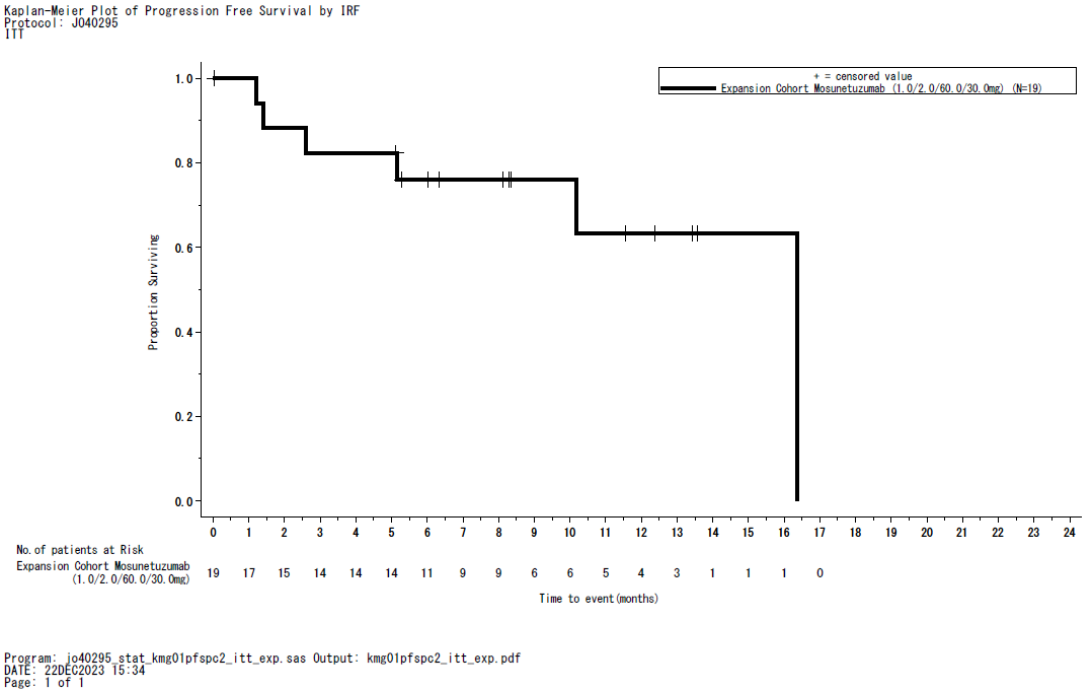
表 2.7.3.3.2.6-1　PFS の要約（JO40295試験，拡大コホート）

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
イベント数, n (%) 中央値，月 (95%CI)[a] 6カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	6 (31.6) 16.4 (4.8, NE) 76.5 (48.8, 90.5)	6 (31.6) 16.4 (5.2, 16.4) 76.0 (48.0, 90.3)

[a] イベント発生までの期間（中央値）の要約は Kaplan-Meier 推定値である。中央値の 95%CI は Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した。

［5.3.5.2-1 ttet01pfspc1_itt_exp（15.6 項），ttet01pfspc2_itt_exp を改変］

図 2.7.3.3.2.6-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（JO40295試験，拡大コホート，IRF 評価）



［5.3.5.2-1 図 11.4.1.5-1 を再掲］

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 評価及び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。

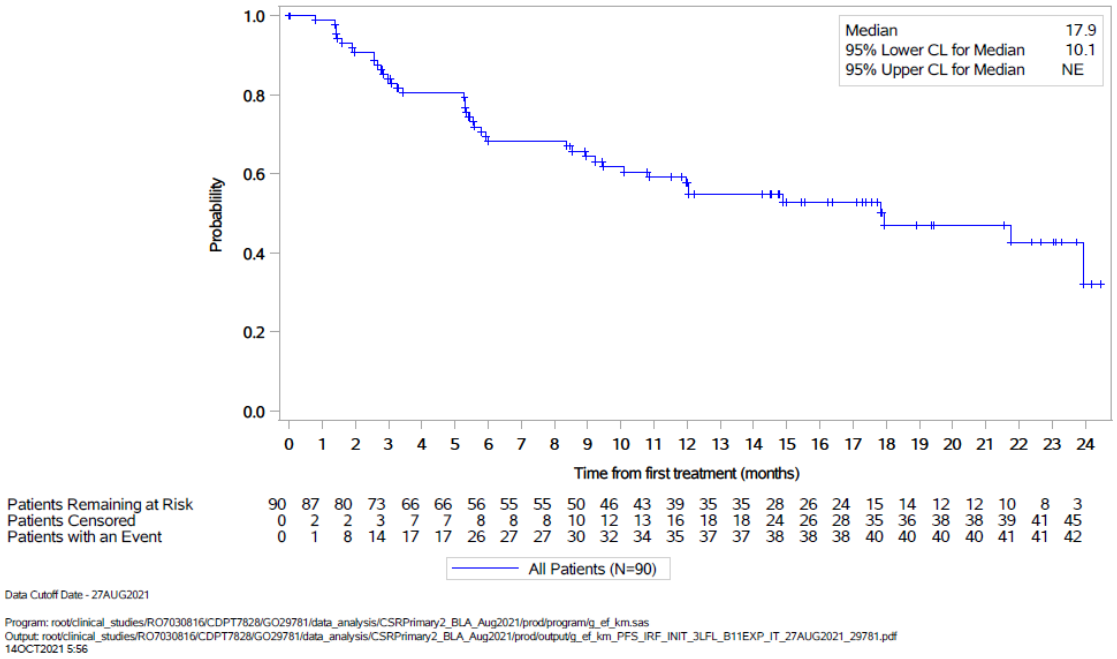
表 2.7.3.3.2.6-2　PFS の要約（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，2021年8月27日データカットオフ）

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
イベント数, n (%) 中央値，月 (95%CI)[a] 12カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	41 (45.6) 21.1 (11.8, NE) 57.6 (46.8. 68.4)	42 (46.7) 17.9 (10.1, NE) 57.7 (46.9, 68.4)

[a] イベント発生までの期間（中央値）の要約は Kaplan-Meier 推定値である。中央値の 95% CI は Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した。

［5.3.5.2-3 t_ef_tte_INIT_INV_PFS_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781, t_ef_tte_INIT_IRF_PFS_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781 を改変］

図 2.7.3.3.2.6-2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，IRF 評価，2021年8月27日データカットオフ）



［5.3.5.2-3 Figure 7 を再掲］

2.7.3.3.2.7　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。

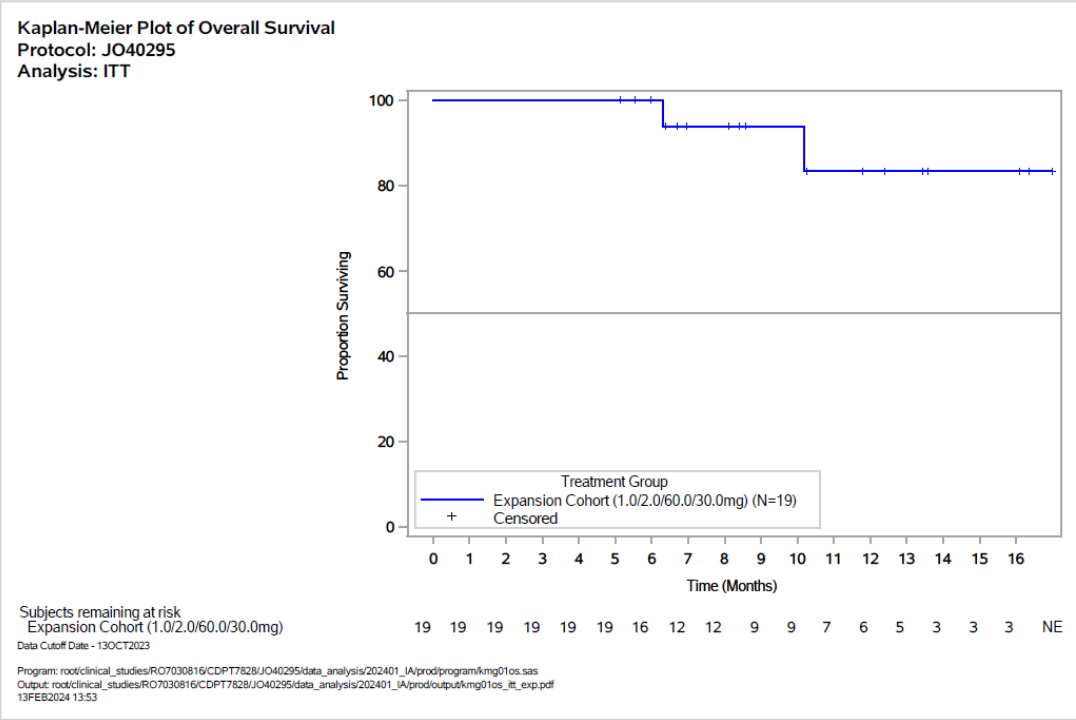
表 2.7.3.3.2.7-1　OS の要約（JO40295試験，拡大コホート）

Group/cohort No. of patients	拡大コホート N=19
用量	1.0/2.0/60.0/30.0 mg
イベント数, n (%) 中央値，月 (95%CI)[a] 6カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	2 (10.5) NE (10.2, NE) 100.0 (100.0, 100.0)

[a] イベント発生までの期間（中央値）の要約は Kaplan-Meier 推定値である。中央値の 95%CI は Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した。

［5.3.5.2-1 ttet01os_itt_exp（15.6 項）を改変］

図 2.7.3.3.2.7-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（JO40295試験，拡大コホート）



［5.3.5.2-1 kmg01os_itt_exp（15.6 項）を再掲］

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。

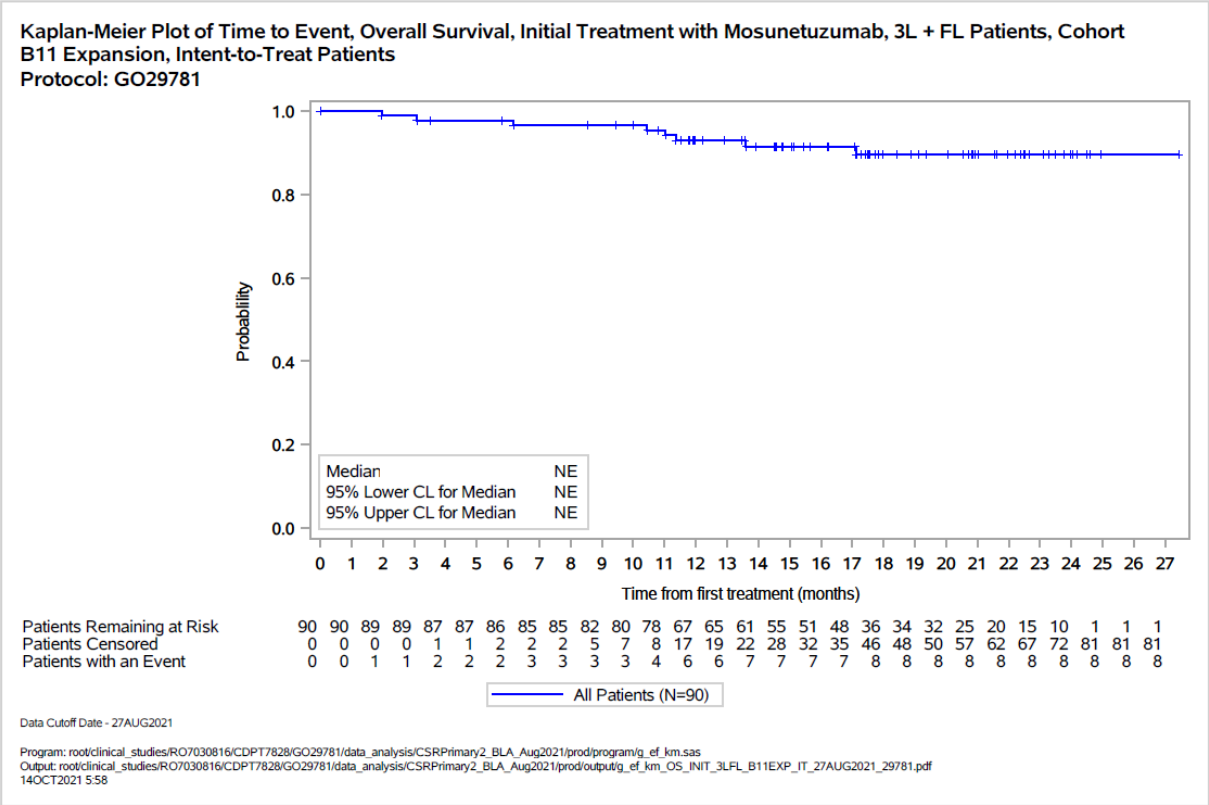
表 2.7.3.3.2.7-2　OS の要約（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，2021年8月27日データカットオフ）

Group/cohort No. of patients	B11 FL RP2D N=90
用量	1.0/2.0/60.0/30.0 mg
イベント数, n (%) 中央値，月 (95%CI)[a] 12カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	8 (8.9) NE (NE, NE) 93.0 (87.6, 98.4)

[a] イベント発生までの期間（中央値）の要約は Kaplan-Meier 推定値である。中央値の 95% CI は Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した。

［5.3.5.2-3 t_ef_tte_INIT_OS_GRPBX2_IT_27AUG2021_29781 を改変］

図 2.7.3.3.2.7-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，2021年8月27日データカットオフ）



［5.3.5.2-3 g_ef_km_OS_INIT_3LFL_B11EXP_IT_27AUG2021_29781 を再掲］

2.7.3.3.2.8　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）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（標準偏差）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（標準偏差）（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。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

1) JO40295 試験

拡大コホートの IRF 評価による最良総合効果，PFS 及び OS の部分集団解析結果をそれぞれ表 2.7.3.3.3-1，表 2.7.3.3.3-2及び表 2.7.3.3.3-3に示す。

最良総合効果の部分集団解析における CRR の比較ではほとんどの部分集団において一貫して高い CRR が認められた。PFS の部分集団解析でも，ほとんどの部分集団において中央値に未達であるか又は全体集団と一貫した PFS 中央値が観察された。OS の部分集団解析については全体集団でのイベント数も2件であり，現時点での比較は困難であった。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おらず，PFS 中央値も短い傾向が認められたものの，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。

拡大コホートの被験者数が19例と限られた中での部分集団解析結果であり，各部分集団の被験者数が少ないことから，明確な結論を導くことは困難であった。

表 2.7.3.3.3-1 最良総合効果の部分集団解析結果（JO40295試験，拡大コホート，IRF 評価）

Subgroup analysis of Response Rate by IRF
Protocol: JO40295
ITT

			Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg): (N=19)		
			Patients	Response	
Name	Level	Response	n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
All		Responders	19	15 (78.9%)	(54.4, 93.9)
		Complete Response (CR)	19	13 (68.4%)	(43.4, 87.4)
		Partial Response (PR)	19	2 (10.5%)	(1.3, 33.1)
		Stable Disease (SD)	19	0	(0.0, 17.6)
		Progressive Disease (PD)	19	2 (10.5%)	(1.3, 33.1)
		Missing or unevaluable	19	2 (10.5%)	(1.3, 33.1)
Sex	Male	Responders	9	7 (77.8%)	(40.0, 97.2)
		Complete Response (CR)	9	5 (55.6%)	(21.2, 86.3)
		Partial Response (PR)	9	2 (22.2%)	(2.8, 60.0)
		Stable Disease (SD)	9	0	(0.0, 33.6)
		Progressive Disease (PD)	9	0	(0.0, 33.6)
		Missing or unevaluable	9	2 (22.2%)	(2.8, 60.0)
	Female	Responders	10	8 (80.0%)	(44.4, 97.5)
		Complete Response (CR)	10	8 (80.0%)	(44.4, 97.5)
		Partial Response (PR)	10	0	(0.0, 30.8)
		Stable Disease (SD)	10	0	(0.0, 30.8)
		Progressive Disease (PD)	10	2 (20.0%)	(2.5, 55.6)
		Missing or unevaluable	10	0	(0.0, 30.8)
Age	<65	Responders	5	4 (80.0%)	(28.4, 99.5)
		Complete Response (CR)	5	4 (80.0%)	(28.4, 99.5)
		Partial Response (PR)	5	0	(0.0, 52.2)
		Stable Disease (SD)	5	0	(0.0, 52.2)
		Progressive Disease (PD)	5	1 (20.0%)	(0.5, 71.6)
		Missing or unevaluable	5	0	(0.0, 52.2)
	65-	Responders	14	11 (78.6%)	(49.2, 95.3)
		Complete Response (CR)	14	9 (64.3%)	(35.1, 87.2)
		Partial Response (PR)	14	2 (14.3%)	(1.8, 42.8)

Program: jo40295_stat_onct01sbirf_itt_exp.sas Output: onct01sbirf_itt_exp.out
DATE: 22DEC2023 16:05
Page: 1 of 4

Subgroup analysis of Response Rate by IRF
Protocol: JO40295
ITT

			Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg): (N=19)		
			Patients	Response	
Name	Level	Response	n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
		Stable Disease (SD)	14	0	(0.0, 23.2)
		Progressive Disease (PD)	14	1 (7.1%)	(0.2, 33.9)
		Missing or unevaluable	14	2 (14.3%)	(1.8, 42.8)
PS at Baseline	0	Responders	17	14 (82.4%)	(56.6, 96.2)
		Complete Response (CR)	17	13 (76.5%)	(50.1, 93.2)
		Partial Response (PR)	17	1 (5.9%)	(0.1, 28.7)
		Stable Disease (SD)	17	0	(0.0, 19.5)
		Progressive Disease (PD)	17	2 (11.8%)	(1.5, 36.4)
		Missing or unevaluable	17	1 (5.9%)	(0.1, 28.7)
	1	Responders	2	1 (50.0%)	(1.3, 98.7)
		Complete Response (CR)	2	0	(0.0, 84.2)
		Partial Response (PR)	2	1 (50.0%)	(1.3, 98.7)
		Stable Disease (SD)	2	0	(0.0, 84.2)
		Progressive Disease (PD)	2	0	(0.0, 84.2)
		Missing or unevaluable	2	1 (50.0%)	(1.3, 98.7)
No. of Prior Lines of Therapy	>=3	Responders	12	10 (83.3%)	(51.6, 97.9)
		Complete Response (CR)	12	8 (66.7%)	(34.9, 90.1)
		Partial Response (PR)	12	2 (16.7%)	(2.1, 48.4)
		Stable Disease (SD)	12	0	(0.0, 26.5)
		Progressive Disease (PD)	12	1 (8.3%)	(0.2, 38.5)
		Missing or unevaluable	12	1 (8.3%)	(0.2, 38.5)
	2	Responders	7	5 (71.4%)	(29.0, 96.3)
		Complete Response (CR)	7	5 (71.4%)	(29.0, 96.3)
		Partial Response (PR)	7	0	(0.0, 41.0)
		Stable Disease (SD)	7	0	(0.0, 41.0)
		Progressive Disease (PD)	7	1 (14.3%)	(0.4, 57.9)
		Missing or unevaluable	7	1 (14.3%)	(0.4, 57.9)

Program: jo40295_stat_onct01sbirf_itt_exp.sas Output: onct01sbirf_itt_exp.out
DATE: 22DEC2023 16:05
Page: 2 of 4

Subgroup analysis of Response Rate by IRF
Protocol: JO40295
ITT

			Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg): (N=19)		
			Patients	Response	
Name	Level	Response	n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
R/R to last line of therapy	Refractory	Responders	9	6 (66.7%)	(29.9, 92.5)
		Complete Response (CR)	9	5 (55.6%)	(21.2, 86.3)
		Partial Response (PR)	9	1 (11.1%)	(0.3, 48.2)
		Stable Disease (SD)	9	0	(0.0, 33.6)
		Progressive Disease (PD)	9	1 (11.1%)	(0.3, 48.2)
		Missing or unevaluable	9	2 (22.2%)	(2.8, 60.0)
	non-refractory	Responders	10	9 (90.0%)	(55.5, 99.7)
		Complete Response (CR)	10	8 (80.0%)	(44.4, 97.5)
		Partial Response (PR)	10	1 (10.0%)	(0.3, 44.5)
		Stable Disease (SD)	10	0	(0.0, 30.8)
		Progressive Disease (PD)	10	1 (10.0%)	(0.3, 44.5)
		Missing or unevaluable	10	0	(0.0, 30.8)
POD24	Yes	Responders	5	4 (80.0%)	(28.4, 99.5)
		Complete Response (CR)	5	4 (80.0%)	(28.4, 99.5)
		Partial Response (PR)	5	0	(0.0, 52.2)
		Stable Disease (SD)	5	0	(0.0, 52.2)
		Progressive Disease (PD)	5	1 (20.0%)	(0.5, 71.6)
		Missing or unevaluable	5	0	(0.0, 52.2)
	No	Responders	11	8 (72.7%)	(39.0, 94.0)
		Complete Response (CR)	11	7 (63.6%)	(30.8, 89.1)
		Partial Response (PR)	11	1 (9.1%)	(0.2, 41.3)
		Stable Disease (SD)	11	0	(0.0, 28.5)
		Progressive Disease (PD)	11	1 (9.1%)	(0.2, 41.3)
		Missing or unevaluable	11	2 (18.2%)	(2.3, 51.8)
FLIPI	Low (0-1)	Responders	3	3 (100.0%)	(29.2, 100.0)
		Complete Response (CR)	3	3 (100.0%)	(29.2, 100.0)

Program: jo40295_stat_onct01sbirf_itt_exp.sas Output: onct01sbirf_itt_exp.out
DATE: 22DEC2023 16:05
Page: 3 of 4

Subgroup analysis of Response Rate by IRF
Protocol: JO40295
ITT

			Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg): (N=19)		
			Patients	Response	
Name	Level	Response	n	n (%)	95% CI for Rate (Clopper-Pearson)
		Partial Response (PR)	3	0	(0.0, 70.8)
		Stable Disease (SD)	3	0	(0.0, 70.8)
		Progressive Disease (PD)	3	0	(0.0, 70.8)
		Missing or unevaluable	3	0	(0.0, 70.8)
	Intermediate (2)	Responders	4	4 (100.0%)	(39.8, 100.0)
		Complete Response (CR)	4	4 (100.0%)	(39.8, 100.0)
		Partial Response (PR)	4	0	(0.0, 60.2)
		Stable Disease (SD)	4	0	(0.0, 60.2)
		Progressive Disease (PD)	4	0	(0.0, 60.2)
		Missing or unevaluable	4	0	(0.0, 60.2)
	High (3-5)	Responders	12	8 (66.7%)	(34.9, 90.1)
		Complete Response (CR)	12	6 (50.0%)	(21.1, 78.9)
		Partial Response (PR)	12	2 (16.7%)	(2.1, 48.4)
		Stable Disease (SD)	12	0	(0.0, 26.5)
		Progressive Disease (PD)	12	2 (16.7%)	(2.1, 48.4)
		Missing or unevaluable	12	2 (16.7%)	(2.1, 48.4)
Bulky Lesion (>6cm)	Yes	Responders	6	4 (66.7%)	(22.3, 95.7)
		Complete Response (CR)	6	4 (66.7%)	(22.3, 95.7)
		Partial Response (PR)	6	0	(0.0, 45.9)
		Stable Disease (SD)	6	0	(0.0, 45.9)
		Progressive Disease (PD)	6	2 (33.3%)	(4.3, 77.7)
		Missing or unevaluable	6	0	(0.0, 45.9)
	No	Responders	13	11 (84.6%)	(54.6, 98.1)
		Complete Response (CR)	13	9 (69.2%)	(38.6, 90.9)
		Partial Response (PR)	13	2 (15.4%)	(1.9, 45.4)
		Stable Disease (SD)	13	0	(0.0, 24.7)
		Progressive Disease (PD)	13	0	(0.0, 24.7)
		Missing or unevaluable	13	2 (15.4%)	(1.9, 45.4)

Program: jo40295_stat_onct01sbirf_itt_exp.sas Output: onct01sbirf_itt_exp.out
DATE: 22DEC2023 16:05
Page: 4 of 4

［5.3.5.2-1 表 11.4.3.8-1 を再掲］

表 2.7.3.3.3-2 PFS の部分集団解析結果（JO40295試験，拡大コホート，IRF 評価）

Subgroup analysis of Progression Free Survival by IRF
Protocol: JO40295
ITT

Expansion Cohort Mosunetuzumab (1.0/2.0/60.0/30.0mg) N=19

		Subjects	Events	Censored	Time to event	
	Level	n(%)	n(%)	n(%)	Median	95% CI for Median
All		19 (100.0%)	6 (31.6%)	13 (68.4%)	16.36	(5.16, 16.36)
Sex	Male	9 (47.4%)	4 (44.4%)	5 (55.6%)	16.36	(2.60, 16.36)
	Female	10 (52.6%)	2 (20.0%)	8 (80.0%)	-	(1.22, -)
Age	<65	5 (26.3%)	2 (40.0%)	3 (60.0%)	10.18	(1.22, -)
	65-	14 (73.7%)	4 (28.6%)	10 (71.4%)	16.36	(2.60, 16.36)
PS at Baseline	0	17 (89.5%)	5 (29.4%)	12 (70.6%)	16.36	(10.18, 16.36)
	1	2 (10.5%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2.60	(-, -)
No. of Prior Lines of Therapy	>=3	12 (63.2%)	4 (33.3%)	8 (66.7%)	-	(2.60, -)
	2	7 (36.8%)	2 (28.6%)	5 (71.4%)	16.36	(1.41, 16.36)
R/R to last line of therapy	Refractory	9 (47.4%)	3 (33.3%)	6 (66.7%)	16.36	(1.22, 16.36)
	non-refractory	10 (52.6%)	3 (30.0%)	7 (70.0%)	-	(1.41, -)
POD24	Yes	5 (26.3%)	2 (40.0%)	3 (60.0%)	16.36	(1.22, 16.36)
	No	11 (57.9%)	2 (18.2%)	9 (81.8%)	-	(1.41, -)
FLIPI	Low (0-1)	3 (15.8%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	10.18	(-, -)
	Intermediate (2)	4 (21.1%)	0	4 (100.0%)	-	(-, -)
	High (3-5)	12 (63.2%)	5 (41.7%)	7 (58.3%)	16.36	(1.22, 16.36)
Bulky Lesion (>6cm)	Yes	6 (31.6%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	16.36	(1.22, 16.36)
	No	13 (68.4%)	3 (23.1%)	10 (76.9%)	-	(5.16, -)

Program: jo40295_stat_kmsbpfspc2_itt_exp.sas Output: kmsbpfspc2_itt_exp.out
DATE: 22DEC2023 16:00
Page: 1 of 1

［5.3.5.2-1 表 11.4.3.8-2 を再掲］

表 2.7.3.3.3-3 OS の部分集団解析結果（JO40295試験，拡大コホート）

Subgroup analysis of Overall Survival
Protocol: JO40295
Analysis: ITT

		Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=19)				
		Subjects	Events	Censored	Time to event (months)	
	Level	n (%)	n (%)	n (%)	Median	95% CI for Median
All Subjects	n/a	19 (100%)	2 (10.5%)	17 (89.5%)	NE	(10.18, NE)
Sex	Male	9 (47.4%)	1 (11.1%)	8 (88.9%)	NE	(10.18, NE)
	Female	10 (52.6%)	1 (10.0%)	9 (90.0%)	NE	(6.31, NE)
Age	<65	5 (26.3%)	1 (20.0%)	4 (80.0%)	NE	(10.18, NE)
	65-	14 (73.7%)	1 (7.1%)	13 (92.9%)	NE	NE
PS at Baseline	0	17 (89.5%)	2 (11.8%)	15 (88.2%)	NE	(10.18, NE)
	1	2 (10.5%)	0	2 (100%)	NE	NE
No. of Prior Lines of Therapy	>=3	12 (63.2%)	1 (8.3%)	11 (91.7%)	NE	(10.18, NE)
	2	7 (36.8%)	1 (14.3%)	6 (85.7%)	NE	(6.31, NE)
R/R to last line of therapy	Refractory	9 (47.4%)	0	9 (100%)	NE	NE
	non-refractory	10 (52.6%)	2 (20.0%)	8 (80.0%)	NE	(6.31, NE)
POD24	Yes	5 (26.3%)	0	5 (100%)	NE	NE
	No	11 (57.9%)	1 (9.1%)	10 (90.9%)	NE	(6.31, NE)
FLIPI	Low (0-1)	3 (15.8%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	10.18	NE
	Intermediate (2)	4 (21.1%)	0	4 (100%)	NE	NE
	High (3-5)	12 (63.2%)	1 (8.3%)	11 (91.7%)	NE	NE

Data Cutoff Date - 13OCT2023

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202401_IA/prod/program/kmsbos.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202401_IA/prod/output/kmsbos_itt_exp.out
13FEB2024 11:02

Subgroup analysis of Overall Survival
Protocol: JO40295
Analysis: ITT

		Expansion Cohort (1.0/2.0/60.0/30.0mg) (N=19)				
		Subjects	Events	Censored	Time to event (months)	
	Level	n (%)	n (%)	n (%)	Median	95% CI for Median
Bulky Lesion (>6cm)	Yes	6 (31.6%)	1 (16.7%)	5 (83.3%)	NE	(6.31, NE)
	No	13 (68.4%)	1 (7.7%)	12 (92.3%)	NE	(10.18, NE)

Data Cutoff Date - 13OCT2023

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202401_IA/prod/program/kmsbos.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/JO40295/data_analysis/202401_IA/prod/output/kmsbos_itt_exp.out
13FEB2024 11:02

［5.3.5.2-1 kmsbos_itt_exp（15.6 項）を再掲］

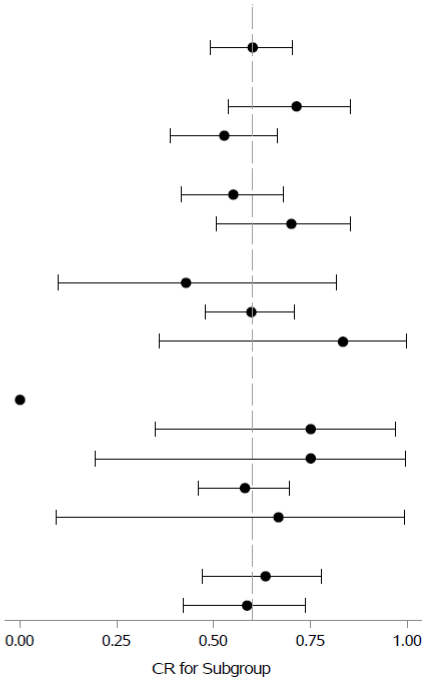
2) GO29781 試験

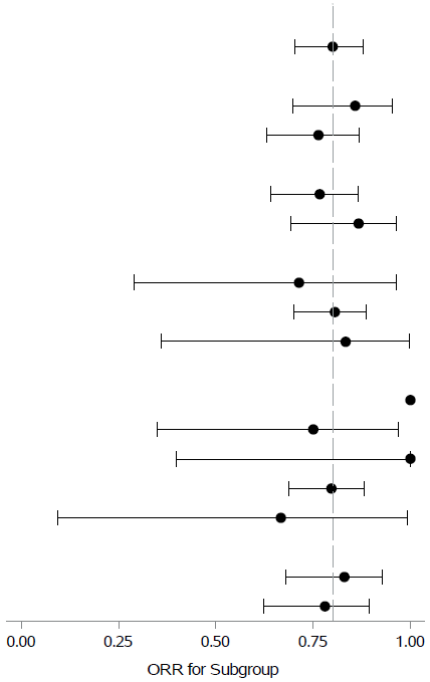
B11 FL RP2D コホートの CRR（IRF 評価）及び ORR（IRF 評価）の部分集団解析結果を図2.7.3.3.3-1に示す。人口統計学的特性（性別，年齢区分，人種/民族，ECOG PS），ベースライン時の疾患特性（巨大病変），前治療（全身療法による前治療回数及び前治療に対する難治性の有無）及び予後因子（FLIPI の危険因子）で定義した部分集団間で一貫した治療効果が示された。

CRR（IRF 評価）及び ORR（IRF 評価）については，部分集団間で大きな違いは認められず，コホート全体の CRR（IRF 評価）及び ORR（IRF 評価）とそれぞれ一貫した傾向が認められた。

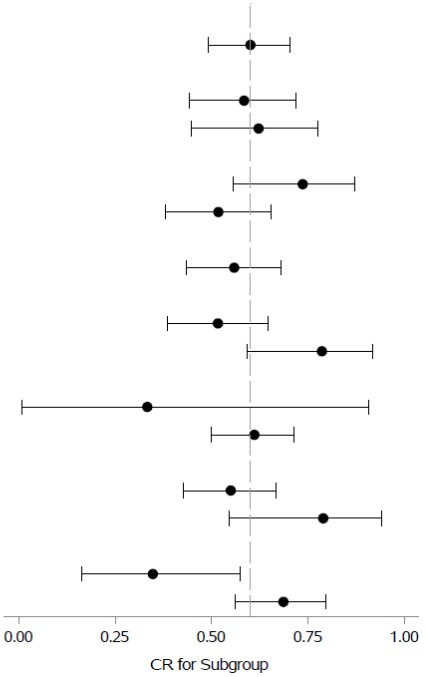
図 2.7.3.3.3-1　CRR 及び ORR の部分集団解析結果（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート，IRF 評価，2021年8月27日データカットオフ）

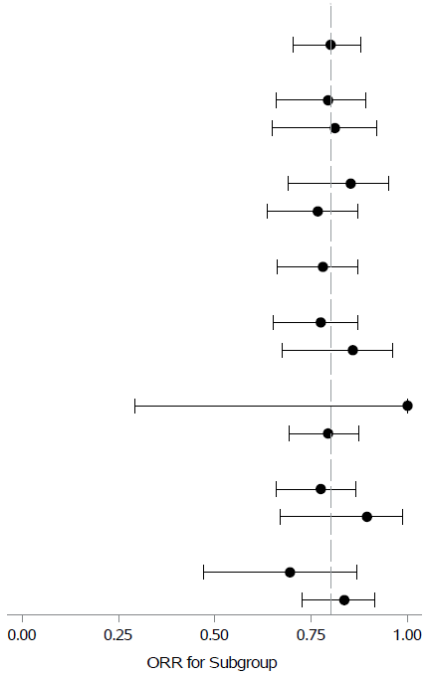
Subgroups	No Patients	CR (95% CI)	ORR (95% CI)
Overall	90 (100%)	60% (49%, 70%)	80% (70%, 88%)
Sex	n=90		
Female	35 (39%)	71% (54%, 85%)	86% (70%, 95%)
Male	55 (61%)	53% (39%, 66%)	76% (63%, 87%)
Age Group	n=90		
< 65	60 (67%)	55% (42%, 68%)	77% (64%, 87%)
>= 65	30 (33%)	70% (51%, 85%)	87% (69%, 96%)
Ethnicity	n=90		
HISPANIC OR LATINO	7 (8%)	43% (10%, 82%)	71% (29%, 96%)
NOT HISPANIC OR LATINO	77 (86%)	60% (48%, 71%)	81% (70%, 89%)
Not Stated or Unknown	6 (7%)	83% (36%, 100%)	83% (36%, 100%)
Race	n=90		
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	1 (1%)	0%	100%
ASIAN	8 (9%)	75% (35%, 97%)	75% (35%, 97%)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	4 (4%)	75% (19%, 99%)	100% (40%, 100%)
WHITE	74 (82%)	58% (46%, 69%)	80% (69%, 88%)
UNKNOWN	3 (3%)	67% (9%, 99%)	67% (9%, 99%)
Baseline BMI (kg/m2)	n=82		
< Median	41 (50%)	63% (47%, 78%)	83% (68%, 93%)
>= Median	41 (50%)	59% (42%, 74%)	78% (62%, 89%)



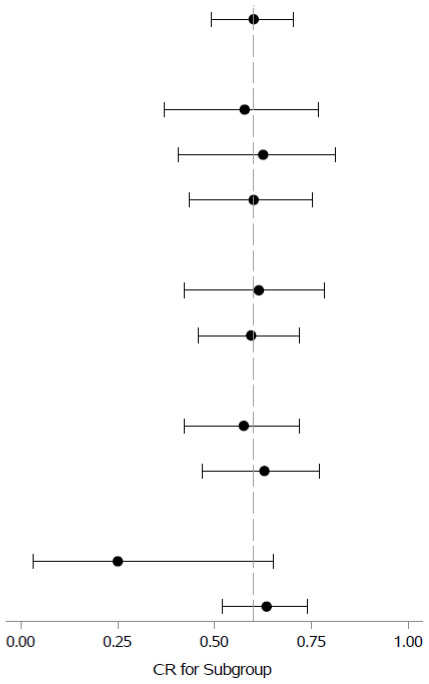


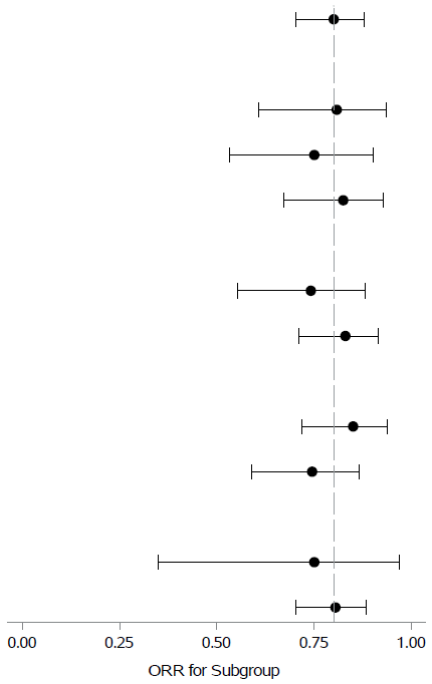
Subgroups	No Patients	CR (95% CI)	ORR (95% CI)
Overall	90 (100%)	60% (49%, 70%)	80% (70%, 88%)
Baseline ECOG	n=90		
0	53 (59%)	58% (44%, 72%)	79% (66%, 89%)
>=1	37 (41%)	62% (45%, 78%)	81% (65%, 92%)
No.of Prior Systemic Therapies	n=90		
2	34 (38%)	74% (56%, 87%)	85% (69%, 95%)
3+	56 (62%)	52% (38%, 65%)	77% (64%, 87%)
Baseline CD20	n=68		
Positive	68 (100%)	56% (43%, 68%)	78% (66%, 87%)
Relapse or Refractory to Last Prior Therapy	n=90		
Refractory	62 (69%)	52% (39%, 65%)	77% (65%, 87%)
Non-Refractory	28 (31%)	79% (59%, 92%)	86% (67%, 96%)
Received prior CAR-T therapy	n=90		
Yes	3 (3%)	33% (1%, 91%)	100% (29%, 100%)
No	87 (97%)	61% (50%, 71%)	79% (69%, 87%)
Relapse or Refr. to Any Prior Anti-CD20 Therapy	n=90		
Refractory	71 (79%)	55% (43%, 67%)	77% (66%, 87%)
Non-Refractory	19 (21%)	79% (54%, 94%)	89% (67%, 99%)
Time Since Last CD20 (Days)	n=90		
3 months or less	23 (26%)	35% (16%, 57%)	70% (47%, 87%)
More than 3 months	67 (74%)	69% (56%, 79%)	84% (73%, 92%)



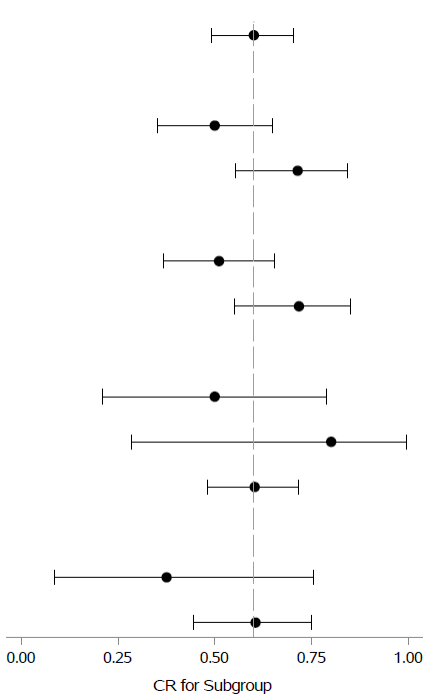


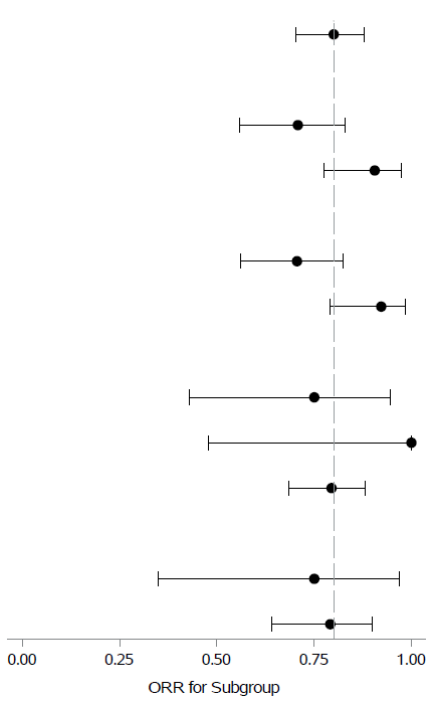
Subgroups	No Patients	CR (95% CI)	ORR (95% CI)
Overall	90 (100%)	60% (49%, 70%)	80% (70%, 88%)
FL IPI 1 Risk Factors	n=90		
Low (0-1)	26 (29%)	58% (37%, 77%)	81% (61%, 93%)
Intermediate (2)	24 (27%)	63% (41%, 81%)	75% (53%, 90%)
High (3-5)	40 (44%)	60% (43%, 75%)	83% (67%, 93%)
Bulky Disease (>6cm)	n=90		
Yes	31 (34%)	61% (42%, 78%)	74% (55%, 88%)
No	59 (66%)	59% (46%, 72%)	83% (71%, 92%)
Start Systemic Therapy < 24 months to PD	n=90		
Yes	47 (52%)	57% (42%, 72%)	85% (72%, 94%)
No	43 (48%)	63% (47%, 77%)	74% (59%, 86%)
Received Prior Rituximab & Lenalidomide Therapy	n=90		
Yes	8 (9%)	25% (3%, 65%)	75% (35%, 97%)
No	82 (91%)	63% (52%, 74%)	80% (70%, 88%)





Subgroups	No Patients	CR (95% CI)	ORR (95% CI)
Overall	90 (100%)	60% (49%, 70%)	80% (70%, 88%)
Double Refractory	n=90		
Yes	48 (53%)	50% (35%, 65%)	71% (56%, 83%)
No	42 (47%)	71% (55%, 84%)	90% (77%, 97%)
Relapse or Refractory to Any Prior ALKY Therapy	n=90		
Refractory	51 (57%)	51% (37%, 65%)	71% (56%, 83%)
Non-Refractory	39 (43%)	72% (55%, 85%)	92% (79%, 98%)
Relapse or Refractory to Any Prior PI3K Therapy	n=90		
Refractory	12 (13%)	50% (21%, 79%)	75% (43%, 95%)
Non-Refractory	5 (6%)	80% (28%, 99%)	100% (48%, 100%)
No Prior Pi3K Therapy	73 (81%)	60% (48%, 72%)	79% (68%, 88%)
EZH2 mutation	n=51		
Mutant	8 (16%)	38% (9%, 76%)	75% (35%, 97%)
Wild-type	43 (84%)	60% (44%, 75%)	79% (64%, 90%)





［5.3.5.2-3 Figure 8 を再掲］

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

予定している本剤の推奨用量及びスケジュールは，サイクル1は step-up dosing（すなわち，サイクル1の Day 1及び Day 8にそれぞれ1.0 mg 及び2.0 mg を「Step Dose」として投与する）を用いて投与し，続いてサイクル1 Day 15及びサイクル2 Day 1に60.0 mg の2回の「Loading Dose」を投与し，その後のサイクル（サイクル3～8，サイクル8終了時に CR が達成されない場合，17サイクル［約1年間］投与を継続する）は30.0 mg の「Base Dose」を維持するものである（以下，1.0/2.0/60.0/30.0 mg）。

予定している本剤の推奨用量及びスケジュールである1.0/2.0/60.0/30.0 mg の本剤 IV 単剤投与により，JO40295試験及び GO29781試験で良好な CRR 及び ORR（2.7.3.3.2.1項及び2.7.3.3.2.2項），並びに管理可能な安全性プロファイル（2.7.4.2項）が認められ，日本人と外国人間で安全性プロファイルに大きな差がないこと（2.7.4.2.1.6項）から，本剤 IV 単剤投与は日本人を含む3L+ R/R FL 患者にとって臨床的意義のあるベネフィットを示したと考えられた。したがって，本剤の1.0/2.0/60.0/30.0 mg 投与の全体的なベネフィット・リスク評価は良好であると考えられた。

薬物動態の観点では，曝露-反応解析にて，予定している本剤の推奨用量及びスケジュールである1.0/2.0/60.0/30.0 mg における CRR 及び ORR はそれぞれ63.1%及び79.1%，Grade 2以上のサイトカイン放出症候群が発現する確率は12%未満と推定され，1.0/2.0/60.0/30.0 mg の投与により大部分の患者集団で臨床的有効性を最大化し，管理可能な安全性プロファイルを有する曝露量が達成されると予想された（2.7.2.3.5項）。

以上のことから，本剤の推奨用法・用量を，「通常，成人にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）として，21日間を1サイクルとし，1サイクル目は1日目に1 mg，8日目に2 mg，15日目に60 mg，2サイクル目は1日目に60 mg，3サイクル目以降は1日目に30 mg を8サイクルまで点滴静注する。8サイクル終了時に完全奏効が得られた患者は治療を終了する。病勢安定又は部分奏効が得られた患者は，計17サイクルまで治療を継続する。」とすることは妥当と判断した。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本剤の投与に伴う抗薬物抗体の発現状況の検討結果は2.7.2.4.9項に記載した。

2.7.3.6 付録

なし。

2.7.3.7 参考文献

1) 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.