

審査報告書の修正表

[販 売 名] エブキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg
[一 般 名] エブコリタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ジェンマブ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 3 月 11 日

令和 7 年 1 月 9 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
25	34	また、入院管理について、01 試験の FL 最適化コホート（3 ステップ漸増）において第 1 サイクルの初回フルドーズ投与後の CRS の発現割合が高かったこと <u>から</u> 、第 1 サイクルの初回フルドーズは入院管理下で投与する必要があると考える。入院期間については、第 1 サイクルの初回フルドーズ投与後 120 時間後程度まで CRS を発現した患者が一定程度認められたものの、 <u>2 ステップ漸増時（01 試験の aNHL コホート及び 04 試験の DLBCL コホート²⁶⁾、並びに 01 試験の iNHL コホート（FL 患者集団）及び 04 試験の FL コホート）と比較して初回フルドーズ投与後の CRS の発現割合は低く、Grade 3 以上の CRS の発現も認められなかったこと等から、初回フルドーズ投与後の CRS の発現状況について資材等を用いて医療現場に適切に情報提供することを前提として、現行の初回フルドーズ</u>	また、入院管理について、01 試験の FL 最適化コホート（3 ステップ漸増）において、 <u>①第 1 サイクルの初回フルドーズ投与後の CRS の発現割合が高かったこと、②第 1 サイクルの初回フルドーズ投与後 120 時間後程度まで CRS を発現した患者が一定程度認められたものの、重篤な有害事象はすべて投与後 48 時間以内に認められたこと等から、入院規定については現行と同様に、少なくとも第 1 サイクルの初回フルドーズ投与後 48 時間は入院管理とし、それ以外の第 1 サイクル期間中の各投与後は入院下での管理を検討する旨を注意喚起する。</u>

		ズ投与後 48 時間から延長する必要はないと考える。なお、初回フルドーズ投与以外の第1サイクル期間中の各投与後は入院下での管理を検討する旨を注意喚起する。	
25	脚注 26)	<u>01 試験の aNHL コホート及び 04 試験の DLBCL コホートの初回フルドーズ投与後の CRS の発現割合は、それぞれ 82.1% (64/78 例) 及び 86.2% (25/29 例) であった (初回審査報告書参照)。</u>	—

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和7年1月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] エプキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg
[一 般 名] エプコリタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ジェンマブ株式会社
[申請年月日] 令和6年3月11日
[剤形・含量] 1 バイアル（0.8 mL）中にエプコリタマブ（遺伝子組換え）を 4.0 又は 48.0 mg 含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する本品目の3ステップ漸増投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] 以下の再発又は難治性の**大細胞型 B 細胞リンパ腫**
びまん性**大細胞型 B 細胞リンパ腫**
高悪性度 **B 細胞リンパ腫**
原発性縦隔**大細胞型 B 細胞リンパ腫**
再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫**

(変更なし)

[用法及び用量] 〈再発又は難治性の**大細胞型 B 細胞リンパ腫**（びまん性**大細胞型 B 細胞リンパ腫**／高悪性度 **B 細胞リンパ腫**／原発性縦隔**大細胞型 B 細胞リンパ腫**）、再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫**（Grade 3B）〉
• 2 ステップ漸増

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

8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) 〉

• 3 ステップ漸増

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

(下線部追加)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和 6 年 11 月 29 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名]	エブキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg
[一 般 名]	エブコリタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	ジェンマブ株式会社
[申請年月日]	令和 6 年 3 月 11 日
[剤形・含量]	1 バイアル（0.8 mL）中にエブコリタマブ（遺伝子組換え）を 4.0 又は 48.0 mg 含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 高悪性度 B 細胞リンパ腫 原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

(変更なし)

[申請時の用法・用量]	<u>＜再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫/高悪性度 B 細胞リンパ腫/原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）＞</u> • <u>ステップアップ用量（2 段階）</u> 通常、成人にはエブコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。 <u>＜再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）＞</u> • <u>ステップアップ用量（3 段階）</u> <u>通常、成人にはエブコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16mg、8 日目に 1 回 0.8mg、15 日目に 1 回 3mg、22 日目に 1 回 48mg を皮下投与する。</u> <u>その後は 1 回 48mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。</u>
-------------	--

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	41
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	41

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、デンマーク Genmab A/S により創製されたヒト CD3 及び CD20 に対する抗原結合部位を有する遺伝子組換えタンパク（二重特異性抗体）である。

本薬は、T 細胞の細胞膜に発現する CD3 及び B 細胞性腫瘍の細胞膜に発現する CD20 の両者に結合することにより、CD20 を発現する腫瘍細胞に対して T 細胞依存性の細胞傷害活性を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本邦において、本薬は 2023 年 9 月に「以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫」、「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を効能・効果として承認され 3 段階（プライミングドーズ、中間ドーズ、フルドーズ）2 ステップで漸増する用法・用量が設定されている。

1.2 開発の経緯等

R/R FL に対する臨床開発として、海外において、デンマーク Genmab A/S 及び米国 Genmab US, Inc により、R/R iNHL 患者を対象とした第 I / II 相試験（01 試験）の iNHL コホートが 2020 年 8 月から実施され、R/R FL 患者を対象に、本薬を 4 段階（プライミングドーズ、中間ドーズ、第 2 中間ドーズ、フルドーズ）3 ステップで漸増する用法・用量で投与する FL 最適化コホートが 2022 年 10 月から実施された。

米国及び EU では、01 試験の iNHL コホート及び FL 最適化コホートを主要な試験成績として、それぞれ 2023 年 12 月及び 2023 年 11 月に R/R FL に係る承認申請が行われ、米国では 2024 年 6 月に「EPKINLY is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) after two or more lines of systemic therapy. This indication is approved under accelerated approval based on response rate and durability of response. Continued approval for this indication maybe contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).」を効能・効果として迅速承認され、EU では 2024 年 8 月に「Tepkinly as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) after two or more lines of systemic therapy.」を効能・効果として条件付き承認された。

なお、2024 年 10 月時点において、本薬は、R/R FL に係る効能・効果にて、20 以上の国及び地域で承認されている。

本邦においては、米国 Genmab US, Inc により、R/R FL 患者を対象とした第 I / II 相試験（04 試験）の FL コホートが 2021 年 1 月から実施された。

今般、01 試験の iNHL コホート及び FL 最適化コホート、並びに 04 試験の FL コホートを主要な試験成績として、R/R FL 患者に対する本薬の 3 ステップ漸増投与に係る用法・用量を追加する一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請において、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」として、本薬の測定法に関する資料が提出されたが、機構は、初回承認時に評価済みの内容と相違ないと判断した。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2 : 01 試験<2018 年 6 月 26 日～実施中 [データカットオフ日 : [iNHL コホート] 20■年■月■日¹⁾、[FL 最適化コホート] 20■年■月■日¹⁾>)

R/R FL 患者に本薬を 3 ステップ漸増 (Arm A : 48 例、Arm B : 6 例) 又は 2 ステップ漸増 (127 例) (用法・用量の詳細は 7.1.2.1 参照) で投与したときの本薬の C_{trough} が評価され、その結果は図 1 のとおりであった。

申請者は、3 ステップ漸増投与時の本薬の C_{trough} について、第 1 サイクルの第 15 日目 (3 回目投与) では 2 ステップ漸増投与時と比べて低いものの、一過性の違いであり、全体的には 3 ステップ漸増と 2 ステップ漸増で類似していると考え、と説明している。

¹⁾ PK に係るデータカットオフ日であり、有効性及び安全性のデータカットオフ日は、iNHL コホートは 2023 年 4 月 21 日、FL 最適化コホートは 2024 年 1 月 8 日である (7.1.2.1 参照)。

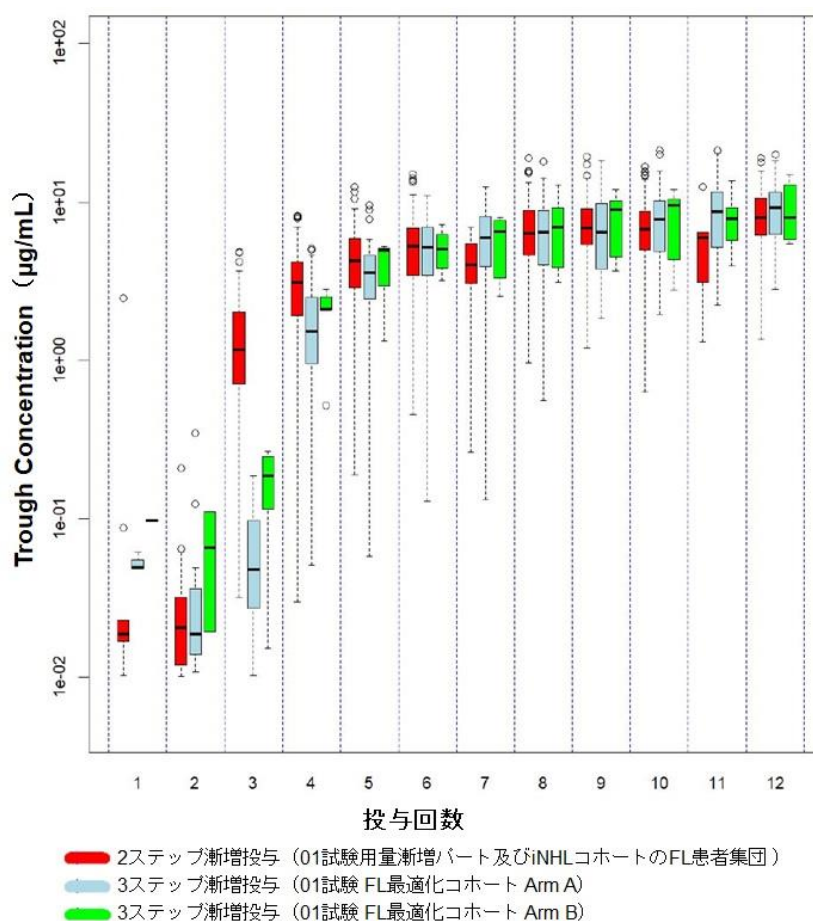


図1 R/R FL 患者に2ステップ漸増及び3ステップ漸増で
本薬を投与したときの本薬の C_{trough} の実測値

また、R/R FL 患者に本薬を3ステップ漸増（十分な水分補給及び DEX 等の予防投与を含む）又は2ステップ漸増で投与したときの血中 B 細胞のベースラインからの変化²⁾ 及び血中 IL-6 濃度プロファイル³⁾ は図2のとおりであった。

²⁾ 3ステップ漸増（Arm A：50例、Arm B：6例）又は2ステップ漸増（127例）

³⁾ 3ステップ漸増（Arm A：50例、Arm B：6例）又は2ステップ漸増（128例）

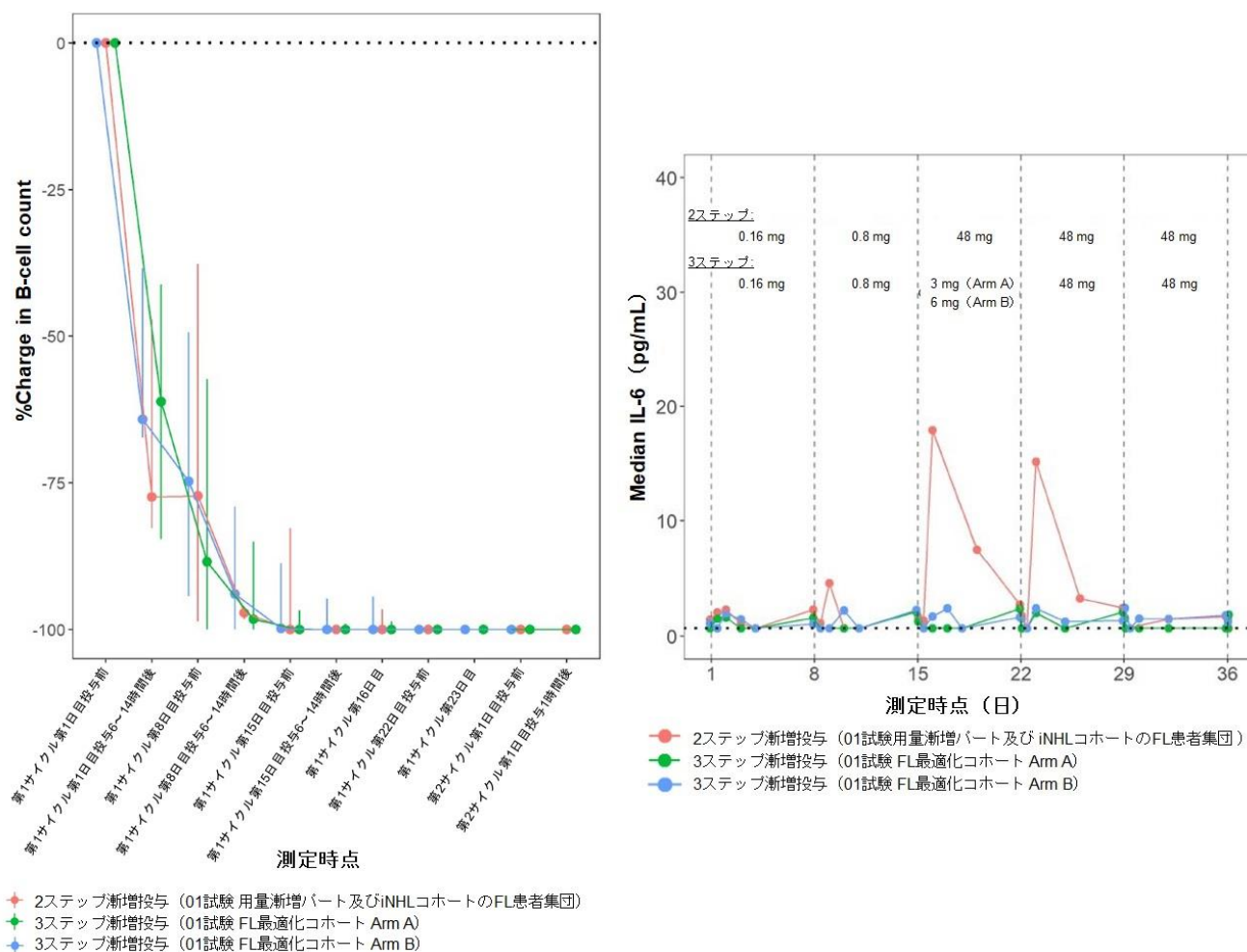


図 2 R/R FL 患者に 2 ステップ漸増及び 3 ステップ漸増で本薬を投与したときの
血中 B 細胞のベースラインからの変化 (左図) 及び血中 IL-6 濃度プロファイル (右図)

申請者は、3 ステップ漸増投与の有用性について、臨床薬理の観点から以下のように説明している。

2 ステップ漸増投与と 3 ステップ漸増投与との間で、薬力学バイオマーカーである血中 B 細胞の減少の傾向は同様のプロファイルが示された。また、3 ステップ漸増で投与したときの血中 IL-6 濃度は、投与期間を通じて顕著な増加は認められなかった。以上の結果は、第 2 中間ドーズを追加する有用性を支持するものであった。

6.2.2 PPK 解析

初回承認時に提出された PPK モデル (初回審査報告書参照) が、01 試験及び 04 試験から新たに得られた PK データを加えたデータセット (466 例、15,683 測定時点)⁴⁾ を用いて更新された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.5.1)。

⁴⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。
体重: 72.2 (39, 172) kg、年齢: 66.5 (20, 89) 歳、BMI: 24.9 (15.7, 59.3) kg/m²、腫瘍サイズ: 31.8 (1.56, 326) cm²、
人種 (白人 242 例、アジア人 112 例、その他 112 例)、性別 (男性 284 例、女性 182 例)、組織型 (LBCL 223 例、
iNHL 186 例、MCL 57 例、R/R FL 158 例)、ADA (陰性 444 例、陽性 力価 1 未満 16 例、陽性 力価 1 以上 6 例)、
腎機能障害 (正常 173 例、軽度 202 例、中等度 91 例)、肝機能障害 (正常 387 例、軽度 76 例、中等度 2 例、不明 1 例)

モデルの更新に際して、本薬の①CL/F、②Vc/F、③Vp/F 及び Q/F、④ k_a 、⑤ k_{int} 、並びに⑥ベースラインの総標的分子濃度 (BASE) に対する共変量として、それぞれ①体重、年齢、性別、組織型、人種、腎機能障害、肝機能障害、ADA 及び腫瘍サイズ、②体重、人種及び腎機能障害、③体重、④年齢及び BMI、⑤組織型及び腫瘍サイズ、並びに⑥腫瘍サイズが検討された。その結果、(i) CL/F、Vc/F、Vp/F 及び Q/F、(ii) k_a 並びに (iii) k_{int} に対する有意な共変量として、それぞれ (i) 体重、(ii) 年齢及び BMI、並びに (iii) 腫瘍サイズ及び組織型が選択された。

申請者は、当該検討結果について、以下のように説明している。

- 体重、BMI、年齢の影響は、初回承認時に提出された PPK モデル解析や他の典型的なモノクローナル抗体 (Clin Pharmacokinetic 2010; 49: 633-59) と同様の結果であり、これらの共変量は臨床的に意味のある影響を与えないと考えられた。
- 腫瘍サイズ及び組織型について、当該モデルを用いた事後推定により第 1～3 サイクルの平均濃度への影響を検討したところ、その幾何平均値 (変動係数%) は腫瘍サイズについて 31.8 cm² 未満及び 31.8 cm² 以上で 6.08 µg/mL (49.7%) 及び 5.01 µg/mL (56.4%)、組織型について LBCL 及び FL で 6.25 µg/mL (45.0%) 及び 5.43 µg/mL (45.3%) であり、これらの共変量は臨床的に意味のある影響を与えないと考えられた。

また、上記の PPK モデルを用いて、R/R FL 患者に 2 ステップ漸増と 3 ステップ漸増で本薬を投与したときの本薬の PK プロファイルを予測した。その結果は図 3 のとおりであり、両投与方法では、C_{trough} のみではなく、本薬の PK プロファイルが投与期間を通して類似することが示された。

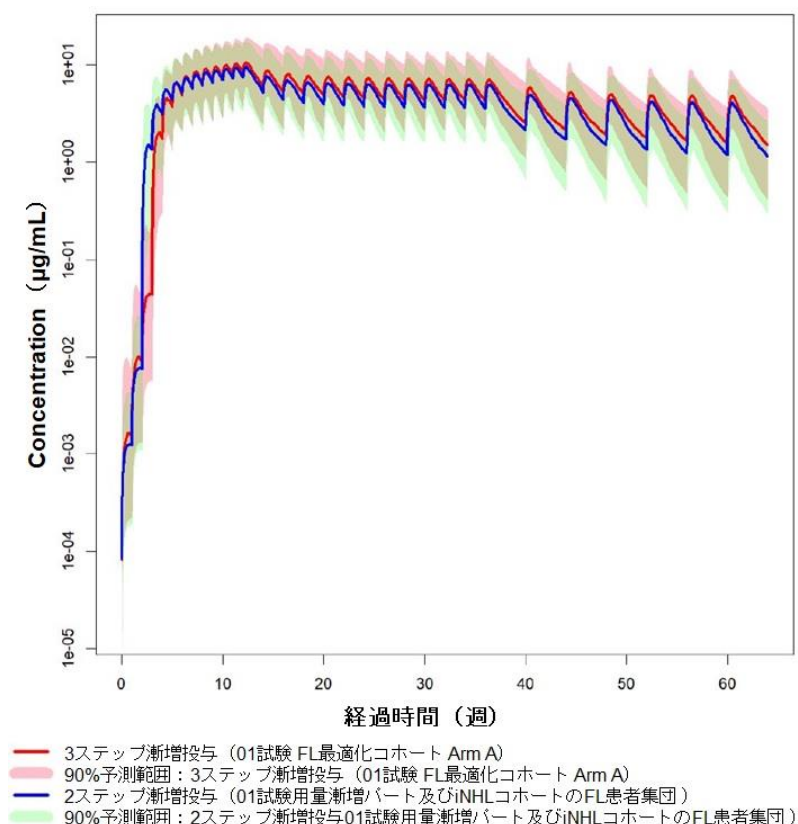


図 3 R/R FL 患者に 2 ステップ漸増及び 3 ステップ漸増で本薬を投与したときの予測血中濃度推移

6.2.3 R/R FL 患者における PK の国内外差について

申請者は、R/R FL 患者における PK の国内外差について、以下のように説明している。

本薬の初回承認時の検討において、日本人患者と外国人患者で本薬の曝露量に臨床的に意味のある差は認められていない（初回審査報告書参照）。また、R/R FL 患者の PK データを含めて PPK モデルを更新して解析したところ、体重の影響を調整した場合、人種は本薬の PK に統計学的に有意な影響を及ぼす共変量と特定されなかった（6.2.2 参照）。

日本人の R/R FL 患者に申請用法・用量（3 ステップ漸増）で本薬を投与したときの PK データは得られていないものの、以上の点等を踏まえると、R/R FL 患者に申請用法・用量で本薬を投与した場合も本薬の PK に臨床的に意味のある国内外差はないと考えられる。

6.2.4 薬物動態学的相互作用

申請者は、本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

R/R FL 患者に 2 ステップ漸増で本薬を投与したとき、初回の 48 mg（フルドーズ）投与後に血中 IL-6 濃度の上昇が認められた（6.2.1 参照）。また、本薬を 3 ステップ漸増で投与したとき、プライミングドーズ投与後から 48 mg（フルドーズ）投与後まで一貫して血中 IL-6 濃度の顕著な増加は認められなかった（6.2.1 参照）ものの、初回のフルドーズ投与までは CRS の発現割合が高い傾向が認められた（7.R.3.2 参照）。炎症性サイトカインの上昇により CYP の発現が抑制される可能性があり（Biochem Biophys Res Commun 2000; 274: 707-13 等）、本薬のプライミングドーズ投与から初回の 48 mg（フルドーズ）投与の 14 日後まで、並びに CRS の発現中及び発現後については、炎症性サイトカインレベルが上昇することから、CYP の発現が抑制され、CYP で代謝される薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

以上より、治療域が狭く CYP で代謝される薬剤には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 審査方針について

機構は、R/R FL 患者に対して 2 ステップ漸増と 3 ステップ漸増で本薬を投与した時の PK の差異を検討するにあたっては、それぞれの漸増方法で投与した際の本薬の C_{trough} の実測値に加えて、PPK 解析から予測された PK プロファイルも用いて検討する申請者の方針は受入れ可能と判断した。

また、日本人の R/R FL 患者に申請用法・用量（3 ステップ漸増）で本薬を投与したときの PK データは得られていないものの、日本人の R/R FL 患者の PK データを含めて PPK モデルを更新し、人種が本薬の PK に与える影響について検討し、本薬の PK の国内外差について評価する申請者の方針についても受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価*1	国内	04試験	I / II	用量漸増パート： R/R B-NHL 患者 用量拡大パート： ①DLBCL コホート： R/R DLBCL 患者 ②FL コホート： R/R FL 患者	用量漸増パート：10 用量拡大パート：75 ①DLBCL コホート： 36*2 ②FL コホート： 21*2	用量漸増パート： プライミングドーズ 0.16 mg、中間ド ーズ 0.8 mg、フルドーズ 24 又は 48 mg を皮下投与 用量拡大パート（①及び②共通）：プ ライミングドーズ 0.16 mg、中間ド ーズ 0.8 mg、フルドーズ 48 mg を皮下投 与	有効性 安全性 PK
	海外	01試験	I / II	用量漸増パート： R/R B-NHL 患者 用量拡大パート： ①aNHL コホート： R/R aNHL患者 ②iNHL コホート： R/R iNHL患者 ③MCL コホート： R/R MCL患者 最適化パート： FL最適化コホート： R/R FL患者	用量漸増パート：73 用量拡大パート：529 ① aNHL コホート： 219 ②iNHL コホート： 224 ③MCL コホート： 86 最適化パート*3： FL最適化コホート： Arm A：86*2、Arm B： 6*2	用量漸増パート： プライミングドーズ 0.004～0.16 mg、 中間ドーズ 0.25～1.6 mg、フルドーズ 0.0128～60 mg を皮下投与 用量拡大パート（①～③共通）： プライミングドーズ0.16 mg、中間ド ーズ0.8 mg、フルドーズ48 mgを皮下 投与 最適化パート： プライミングドーズ0.16 mg、中間ド ーズ0.8 mg、第2中間ドーズ3 mg（Arm A）又は6 mg（Arm B）、フルドーズ 48 mgを皮下投与	有効性 安全性 PK

*1：01 試験の用量漸増パート、aNHL コホート及び MCL コホート並びに 04 試験の用量漸増パート及び DLBCL コホートは、参考資料として提出された、*2：本薬が 1 回以上投与された例数、*3：FL 最適化コホートに加え、R/R DLBCL 患者を対象とした DLBCL 最適化コホート及び R/R MCL 患者を対象とした MCL 最適化コホートを含む 3 つのコホートから構成される

各臨床試験の評価資料とされたパート・コホートにおける組入れ対象とされた患者の組織型は表 2 のとおりであった。

表 2 各臨床試験における組入れ対象とされた組織型

試験名	パート	コホート	組織型		
			LBCL	FL	その他
04 試験	用量漸増	—	DLBCL HGBCL PMBCL	Grade 1～3B	MZL SLL
	用量拡大	DLBCL FL	DLBCL —	— Grade 1～3A	— —
01 試験	用量漸増	—	DLBCL HGBCL PMBCL	Grade 1～3B	MZL SLL MCL
	用量拡大	aNHL	DLBCL HGBCL PMBCL	Grade 3B	—
		iNHL	—	Grade 1～3A	MZL SLL
		MCL	—	—	MCL
	最適化	FL	—	Grade 1～3A	—

—：該当なし

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、本一変申請において参考資料として提出された、01 試験の用量漸増パート（CTD5.3.5.4-1）、aNHL コホート（CTD5.3.5.4-2）及び MCL コホート（CTD5.3.5.4-3）、並びに 04 試験の用量漸増パート及び DLBCL コホート（CTD5.3.5.4-4）は、初回承認時に評価済み

であることから、記載は省略する（初回審査報告書参照）。また、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、PKに関する試験成績は「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2-3 : 04 試験＜2020 年 8 月 20 日～実施中〔データカットオフ日：2023 年 4 月 21 日〕＞）

R/R B-NHL 患者⁵⁾（目標症例数：用量漸増パート最大 18 例、用量拡大パート最小 55 例（DLBCL コホート：35 例、FL コホート：20 例⁶⁾））を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、用量漸増パートは 6 施設、用量拡大パートは 15 施設（DLBCL コホート）及び 12 施設（FL コホート）で実施された。本報告書では、新たに提出された FL コホートの成績のみ記載する。

用法・用量は、1 サイクルを 4 週間（28 日間）として、以下のとおり本薬を皮下投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、投与を継続することとされた⁷⁾。

第 1 サイクル：第 1 日目に 0.16 mg（プライミングドーズ）、第 8 日目に 0.8 mg（中間ドーズ）、第 15 及び 22 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与（QW 投与）

第 2～3 サイクル：各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与（QW 投与）

第 4～9 サイクル：各サイクルの第 1 及び 15 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与（Q2W 投与）

第 10 サイクル以降：各サイクルの第 1 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与（Q4W 投与）

本試験に登録された 21 例⁸⁾ 全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく中央判定による奏効率は表 3 のとおりであった。

⁵⁾ 1 つ以上の抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの全身化学療法による治療歴を有する患者。なお、直近の病理検査の報告書に基づき CD20 陽性が確認されたことが試験への組入れ要件とされた（前回の検査で CD20 陽性が確認されている場合、試験への組入れ直前の CD20 陽性の確認は必須ではなかった）。

⁶⁾ 主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく中央判定による奏効率について、01 試験を参考に期待値及び閾値をそれぞれ 65%及び 50%と仮定した場合、目標症例数を 20 例とすると点推定値が閾値を上回る確率が 88%と算出されることを踏まえ、20 例と設定された。

⁷⁾ 以下の基準に合致した場合、第 1 サイクルの投与方法に戻して再び投与を開始することとされた。

- ・ 0.16 mg と 0.8 mg の投与間隔が 8 日を超えた場合
- ・ 0.8 mg と 48 mg の投与間隔が 14 日を超えた場合
- ・ 48 mg の投与間隔が 6 週間を超えた場合

⁸⁾ R/R FL 患者 21 例の病理組織学的な組織型分類（Grade）別の患者数は、Grade 1 が 3 例、Grade 2 が 10 例、Grade 3A が 8 例であった。

表 3 最良総合効果及び奏効率
(中央判定、有効性解析対象集団、2023 年 4 月 21 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	FL 患者 (FL コホート) 21 例
CR	16 (76.2)
PR	4 (19.0)
SD	1 (4.8)
PD	0
NE	0
奏効 (CR+PR)	20
(奏効率 [95%CI*] (%))	(95.2 [76.2, 99.9])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中から投与終了60日後までの死亡は認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2-2 : 01 試験<2018 年 6 月 26 日～実施中 [データ カットオフ日 : [iNHL コホート] 2023 年 4 月 21 日、[FL 最適化コホート] 2024 年 1 月 8 日 >)

R/R⁹⁾ B-NHL 患者¹⁰⁾ (目標症例数 : ①用量漸増パート最大 70 例、用量拡大パート最大 416 例 (②aNHL コホート¹¹⁾ : 128～158 例、③iNHL コホート : 128～158 例 (FL¹²⁾ 患者 128 例¹³⁾、MZL 及び SLL 患者最大 30 例)、④MCL コホート : 100 例)、⑤最適化パート約 240 例 (FL 最適化コホート約 80 例、DLBCL 最適化コホート約 80 例、MCL 最適化コホート約 80 例) を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、それぞれ①4 カ国、10 施設、②13 カ国、54 施設、③14 カ国、62 施設、④15 カ国、87 施設、⑤13 カ国、41 施設で実施された。最適化パートは、本薬投与後の CRS 発現割合及び重症度の低減を目的として、治験実施計画書改訂第 9 版 (20 年 月 日付け) において追加された。本報告書では、本一変申請において評価資料として提出された iNHL コホート及び FL 最適化コホートの成績のみ記載する。

⁹⁾ 用量漸増パートは、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む治療を受けた後に再発又は難治性となった患者、及び/又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者、用量拡大パート及び最適化パートは、1 つ以上の抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの全身化学療法による治療歴を有する患者が対象とされた。

¹⁰⁾ 直近の病理検査の報告書に基づき CD20 陽性が確認されたことが試験への組入れ要件であった (前回の検査で CD20 陽性が確認されている場合、試験への組入れ直前の CD20 陽性の確認は必須ではなかった)。

¹¹⁾ R/R LBCL (DLBCL、HGBCL 及び PMBCL) 及び R/R FL3B の患者が組入れ対象とされた。

¹²⁾ 病理検査の報告書に基づき、組織学的に CD20 陽性及び Grade 1、2 又は 3A の FL であることが確認されたことが試験への組入れ要件であった。

¹³⁾ 主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく中央判定による奏効率について、iNHL コホートの FL 患者において期待値及び閾値をそれぞれ 65%及び 50%と仮定した場合、目標症例数を 128 例とすると有意水準両側 0.05 の正確二項検定による検出力が約 90%と算出された。

用法・用量は、1 サイクルを 4 週間（28 日間）として、iNHL コホート（2 ステップ漸増）及び FL 最適化コホート（3 ステップ漸増）において、以下のとおり本薬を皮下投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り投与を継続することとされた¹⁴⁾。

<iNHL コホート>

2 ステップ漸増：

第 1 サイクル：第 1 日目に 0.16 mg（プライミングドーズ）、第 8 日目に 0.8 mg（中間ドーズ）、第 15 及び 22 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与（QW 投与）

第 2～3 サイクル：各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与（QW 投与）

第 4～9 サイクル：各サイクルの第 1 及び 15 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与（Q2W 投与）

第 10 サイクル以降：各サイクルの第 1 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与（Q4W 投与）

<FL 最適化コホート>

3 ステップ漸増：

第 1 サイクル：第 1 日目に 0.16 mg（プライミングドーズ）、第 8 日目に 0.8 mg（中間ドーズ）、第 15 日目に 3 mg（Arm A）又は 6 mg（Arm B）（第 2 中間ドーズ）及び 22 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与（QW 投与）

第 2～3 サイクル：各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与（QW 投与）

第 4～9 サイクル：各サイクルの第 1 及び 15 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与（Q2W 投与）

第 10 サイクル以降：各サイクルの第 1 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与（Q4W 投与）

FL 最適化コホートは推奨用法・用量を検討するため、以下のステージに分けて実施された。

- ステージ 1：Arm A 及び B に最大約 10 例を組み入れ、安全性、PK 等を評価する。
- ステージ 2：ステージ 1 での評価に基づき、Arm A 若しくは B、又は両 Arm に最大約 10 例の患者を追加することができる。
- ステージ 3：ステージ 2 において、用量拡大パートの各コホートと比較して、Grade 2 以上の CRS の発現割合の低減が認められた場合は、Arm A 若しくは B、又は両 Arm に最大約 60 例の患者を追加する。

本試験の iNHL コホートに登録された 224 例のうち、本薬を 1 回以上投与された 155 例（FL：128 例¹⁵⁾、MZL：23 例、SLL：4 例）が有効性及び安全性の解析対象とされた。

¹⁴⁾ 以下の基準に合致した場合、1 サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始することとされた。

2 ステップ漸増

- 0.16 mg と 0.8 mg の投与間隔が 8 日を超えた場合
- 0.8 mg と 48 mg の投与間隔が 14 日を超えた場合
- 48 mg の投与間隔が 6 週間を超えた場合

3 ステップ漸増

- 0.16 mg と 0.8 mg、若しくは、0.8 mg と 3 又は 6 mg の投与間隔が 8 日を超えた場合
- 3 又は 6 mg と 48 mg の投与間隔が 14 日を超えた場合
- 48 mg の投与間隔が 6 週間を超えた場合

¹⁵⁾ R/R FL 患者 128 例の病理組織学的な組織型分類（Grade）別の患者数は、それぞれ Grade 1 が 16 例、Grade 2 が 70 例、Grade 3A が 41 例であった。なお、1 例は、本薬 0.16 mg の初回投与後に、スクリーニング検査時の病理検査結果において DLBCL への形質転換と診断されたが、統計解析計画書の規定（本薬を一回以上投与された患者集団を FAS と定義）に従い、当該患者も含め、有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験の FL 最適化コホートに登録された 112 例のうち、92 例 (Arm A : 86 例、Arm B : 6 例) に本薬が投与され、うち、Arm A に登録された 86 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。また、CRS の評価期間とされた、本薬の初回投与から 2 回目のフルドーズ投与後 7 日間において、CRS の評価が完了した 86 例全例が主要評価項目の解析対象とされた。

有効性について、iNHL コホート (FL 患者集団) において、主要評価項目とされた Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく中央判定による奏効率は、表 4 のとおりであった。

表 4 最良総合効果及び奏効率
(中央判定、有効性解析対象集団、2023 年 4 月 21 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	FL 患者 (iNHL コホート) 128 例
CR	80 (62.5)
PR	25 (19.5)
SD	5 (3.9)
PD	13 (10.2)
NE	5 (3.9)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	105 (82.0 [74.3, 88.3])

* : Clopper-Pearson 法

また、FL最適化コホートにおいて、主要評価項目とされたGrade 2以上及び全GradeのCRSの発現割合は、それぞれ9.3% (8/86例) 及び48.8% (42/86例) であった (2024年1月8日データカットオフ)。

安全性について、本薬投与期間中から投与終了60日後までの死亡は、以下のとおりであった。

iNHL コホートにおいて、FL 患者の死亡は 14/128 例 (10.9%) に認められた。疾患進行 (3 例) 以外の死因は、COVID-19 肺炎 4 例、心肺不全、肺炎、リンパ腫の転化、敗血症、シェードモナス性敗血症、ILD 及び MDS 各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。また、MZL 又は SLL 患者の死亡は 2/27 例 (7.4%) に認められた。死因は、壊死性筋膜炎及び CRS 各 1 例であり、うち、CRS は、本薬との因果関係が否定されなかった。

FL 最適化コホートにおいて、死亡は、Arm A (第 2 中間ドーズ 3 mg 群) の 1/86 例 (1.2%) に認められ、死因は疾患進行であった。なお、Arm B (第 2 中間ドーズ 6 mg 群) では認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、今般の一変申請で提出された評価資料 (01 試験及び 04 試験の成績) に基づき、R/R FL 患者に対する本薬の 3 ステップ漸増投与の臨床的有用性を評価することの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

01 試験 (iNHL コホート) 及び 04 試験 (FL コホート) において、R/R FL に対する本薬の 2 ステップ漸増投与の有効性を検討した (7.1.1.1 及び 7.1.2.1 参照)。また、01 試験 (iNHL コホート及び FL 最適化コホート) の結果、2 ステップ漸増と 3 ステップ漸増の本薬の PK は、漸増期間の一過性の差異を除き、全体的には類似していたこと (6.2.1 参照) 等を考慮すると、両投与方法間で本薬の有効性及び漸増期間以外の安全性に明確な差異が認められる可能性は低いと考える。加えて、本薬の段階的増量投与は、本薬投与時に特に注意を要し、かつ主に投与初期で認められる CRS の低減を目的に設定していることも

踏まえると、本薬の3ステップ漸増投与の臨床的有用性を評価するに際しては、主に投与初期におけるCRS発現状況に着目して検討したことは適切と考える。以上より、本薬の2ステップ漸増投与の有効性の検討を主要な目的として実施された01試験のiNHLコホート及び04試験のFLコホート、並びに3ステップ漸増投与の投与初期におけるCRS発現状況を検討することを主要な目的として実施された01試験のFL最適化コホートの結果に基づき、R/R FL患者に対する本薬の3ステップ漸増投与の臨床的有用性を評価することは可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は理解可能である。ただし、本薬の3ステップ漸増投与の臨床的有用性の評価にあたっては、01試験のFL最適化コホートにおける安全性の結果に加えて、当該コホートにおける有効性の結果も含めて総合的に評価することが適切と考える。

以上より、R/R FL患者に対する本薬の3ステップ漸増投与の臨床的有用性を評価する上で重要な試験は、R/R B-NHL患者を対象とした海外第I/II相試験（01試験）のiNHLコホート（FL患者集団）及びFL最適化コホート、並びにR/R B-NHL患者を対象とした国内第I/II相試験（04試験）のFLコホートであると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つの治療歴を有するR/R FL患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、01試験及び04試験における有効性の①評価項目である奏効率及び②評価結果について、以下のように説明している。

① 評価項目について

01試験及び04試験において対象とされた、抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つの治療歴を有するR/R FLは再発を繰り返す疾患であり、当該患者において奏効が得られることは、腫瘍縮小による臨床症状及び臓器障害の改善につながり、臨床的に意義があると考えことから、01試験のiNHLコホート及び04試験のFLコホートの主要評価項目として奏効率を設定した。

② 評価結果について

本薬が2ステップ漸増投与された01試験のiNHLコホート（FL患者集団）において、主要評価項目とされたLugano基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく中央判定による奏効率[95%CI]（%）

は 82.0 [74.3, 88.3] (105/128 例)¹⁶⁾ であり、95%CI の下限値は事前に設定された閾値 (50%)¹⁷⁾ を上回った。

また、本薬が 2 ステップ漸増投与された 04 試験の FL コホートにおいて、主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 95.2 [76.2, 99.9] (20/21 例)¹⁶⁾ であった。

なお、01 試験 (iNHL コホート (FL 患者集団)) 及び 04 試験 (FL コホート) における標的病変の総腫瘍サイズの二方向積和 (SPD) の最大変化率は、それぞれ図 4 及び図 5 のとおりであった。また、中央判定による奏効期間の中央値 [95%CI] (カ月) は、01 試験では未達 [13.7, 未達]、04 試験では 23.1 [4.4, 未達] であった¹⁸⁾。

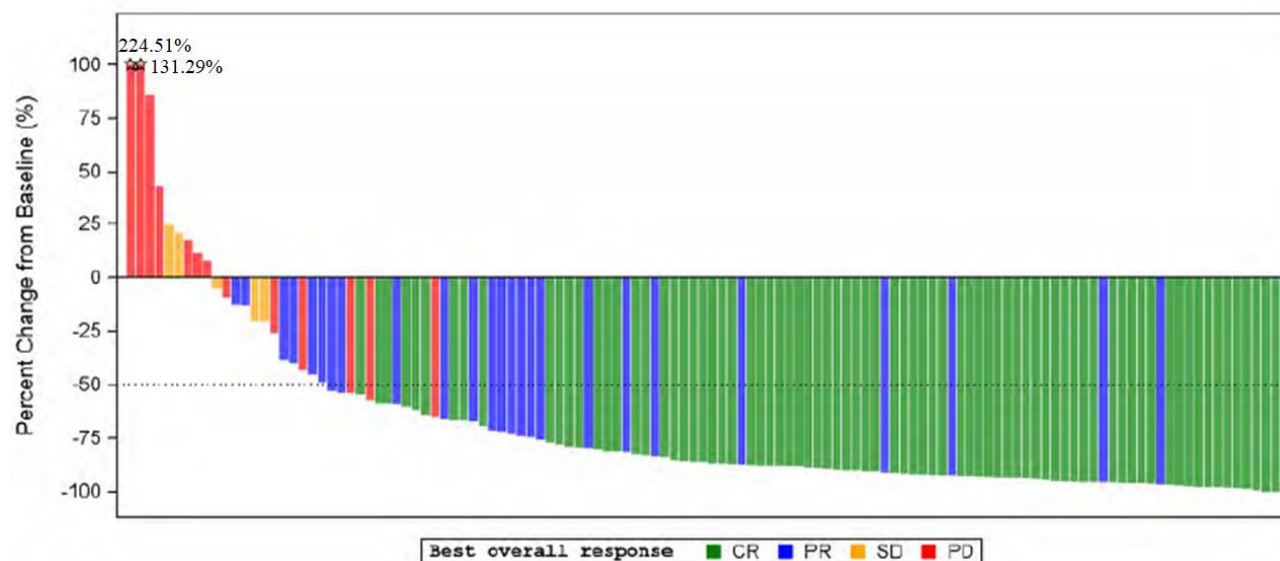


図 4 標的病変の総腫瘍サイズ (二方向積和) のベースラインからの最大変化率
(01 試験、iNHL コホート (FL 患者集団)、Lugano 基準、中央判定、有効性解析対象集団*)

*: ベースライン又はベースライン後に中央判定による適切な評価結果が得られなかった 7 例を除外した 121 例の結果

¹⁶⁾ 01 試験及び 04 試験では、本薬投与後に pseudo progression が観察される可能性を考慮し、副次評価項目として LYRIC 基準 (Blood 2016; 128: 2489-96) に基づく中央判定による奏効率が設定された (初回審査報告書参照)。Lugano 基準で PD 及び LYRIC 基準で IR の判定結果が得られた後に、その後の効果判定で Lugano 基準に基づく中央判定による最良総合効果が奏効 (PR 又は CR) と判定された患者は、01 試験の iNHL コホート (FL 患者集団) で 6 例に認められた (04 試験では該当症例なし)。

¹⁷⁾ 閾値奏効率は、少なくとも 2 つ又は 3 つの全身化学療法による治療歴を有する R/R FL 患者に対する Copanlisib (本邦未承認) 等が投与された臨床試験における奏効率は 42~59%であったことを参考に設定された (J Clin Oncol 2017; 35: 3898-905 等)。

¹⁸⁾ 01 試験及び 04 試験における奏効期間の範囲は、それぞれ 0~27.2 カ月 (奏効継続による打ち切り) 及び 0~23.1 カ月であった。

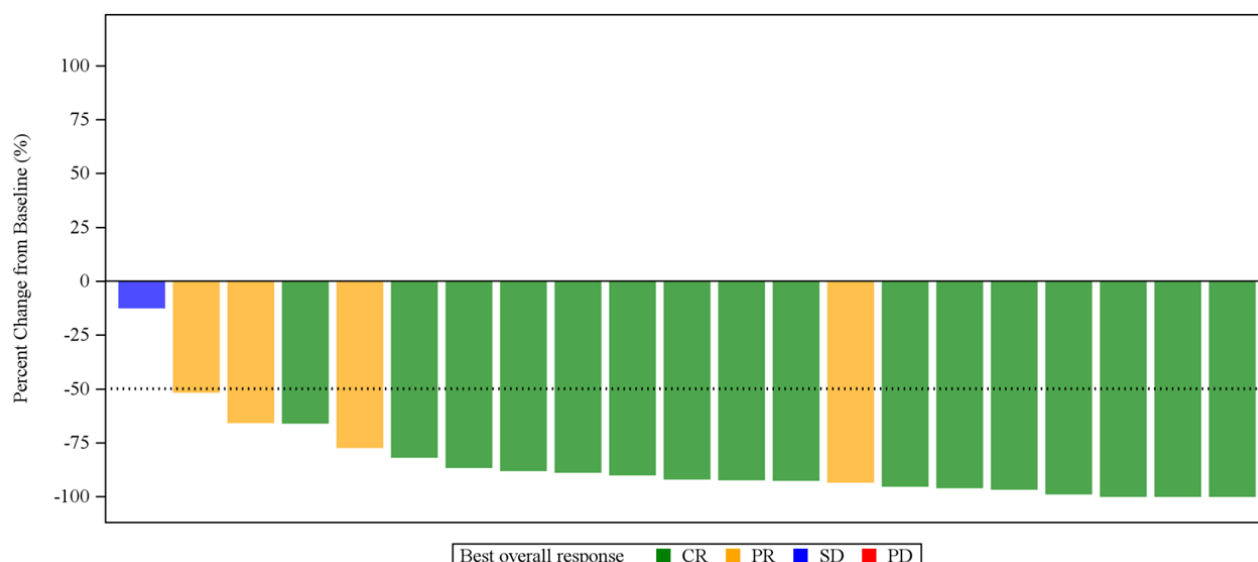


図5 標的病変の総腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率
（04 試験、FL コホート、Lugano 基準、中央判定、有効性解析対象集団）

さらに、01 試験の iNHL コホート（FL 患者集団）において、患者報告型アウトカムが探索的に評価された。FACT-LymS スコア¹⁹⁾ の平均変化量を最良総合効果別に解析した結果、PR 以上の奏効が認められた患者の FACT-LymS スコア平均値はベースライン時から第9 サイクル第1 日目にかけて上昇している一方、奏効が認められなかった患者ではスコア平均値が低下する傾向が認められた（図6）。

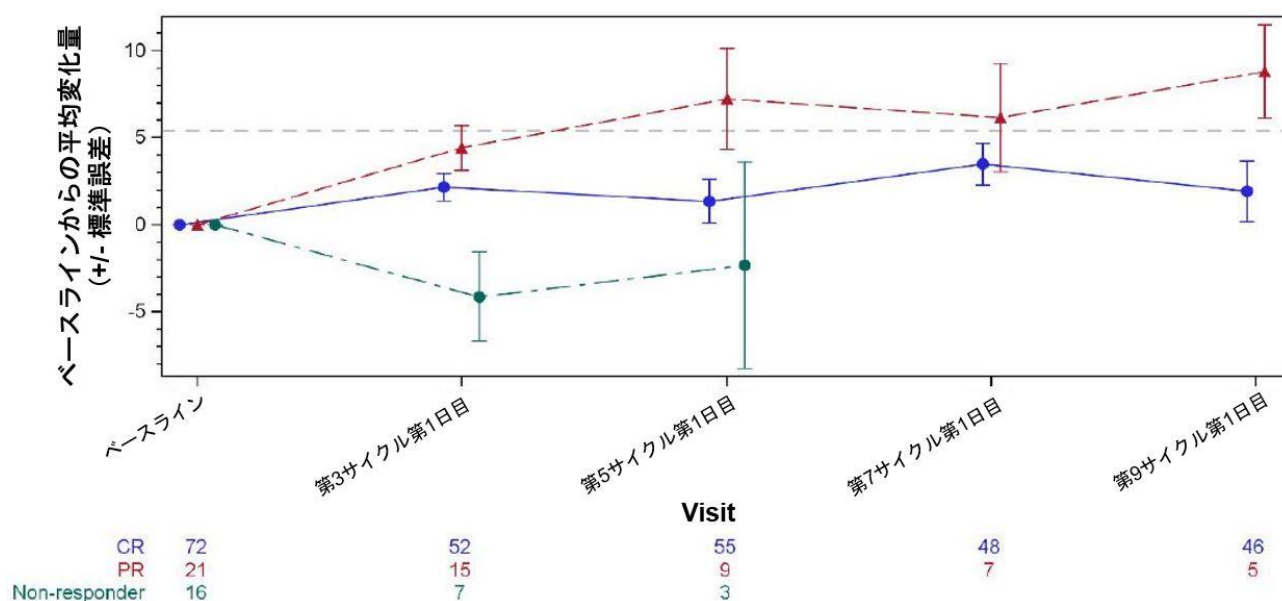


図6 最良総合効果別の FACT-LymS スコアの平均変化量
（01 試験、iNHL コホート（FL 患者集団）、患者報告アウトカム解析対象集団）

¹⁹⁾ リンパ腫に関連する症状に関する 15 項目（P2 [体痛]、LEU1 [腫脹]、BRM3 [発熱]、ES3 [寝汗]、LYM1 [そう痒]、LYM2 [不眠]、BMT6 [易疲労]、C2 [体重減少]、GA1 [食欲不振]、HI8 [集中力低下]、N3 [感染症への不安]、LEU6 [新たな症状が出ることへの不安]、LEU7 [病気又は治療を原因とする孤立感]、BRM9 [気持ちの浮き沈み]、LEU4 [病気のため将来の計画を立てるのが難しいと感じる]）を含む指標が 5 段階スコア（0（全くない）～4（非常に多い・非常に良好））で評価された。

また、本薬が申請用法・用量（3ステップ漸増）で投与された 01 試験の FL 最適化コホートの Arm A において、副次評価項目とされた Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく治験責任医師判定による奏効率²⁰⁾は、表 5 のとおりであった。

表 5 最良総合効果及び奏効率の結果
(01 試験、FL 最適化コホート、治験責任医師判定、有効性解析対象集団、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	Arm A (第 2 中間ドーズ 3 mg 群) 86 例
CR	55 (64.0)
PR	19 (22.1)
SD	1 (1.2)
PD	6 (7.0)
NE	5 (5.8)
奏効 (CR+PR)	74
(奏効率 [95%CI*] (%))	(86.0 [76.9, 92.6])

* : Clopper-Pearson 法

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

有効性の評価項目に関する申請者の説明は理解可能であり、下記の結果等から、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの治療歴を有する R/R FL 患者に対する本薬の 2 ステップ漸増投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- 01 試験の iNHL コホート (FL 患者集団) において主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく中央判定による奏効率について、事前に設定された有効性の達成基準を満たし、かつ、認められた奏効率の結果には臨床的意義があると考えること
- 04 試験の FL コホートにおいて検討された日本人患者数は限られているものの、Lugano 基準に基づく中央判定による奏効率は、01 試験の結果と明確な差異は認められなかったこと

また、01 試験の FL 最適化コホートの Arm A における有効性の評価は探索的な位置付けであることから、R/R FL 患者に対する本薬の 3 ステップ漸増投与の有効性を評価することには限界があると考えられる。しかしながら、2 ステップ漸増投与 (01 試験の iNHL コホート (FL 患者集団)) と 3 ステップ漸増投与 (01 試験の FL 最適化コホート) の奏効率は同程度であったこと、及び両投与方法間で治療用量であるフルドーズ (48 mg) を投与した際の本薬の曝露量に明確な差異は認められなかったこと (6.2.1 参照) を考慮すると、本薬の 3 ステップ漸増投与についても 2 ステップ漸増投与と同程度の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、R/R FL 患者に対する本薬の 3 ステップ漸増投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要とされた事象 (CRS、ICANS、感染症、骨髄抑制、TLS 及び PML) であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

²⁰⁾ Arm B (第 2 中間ドーズ 6 mg 群) 6 例について、全例で CR を達成し、奏効率 [95%CI] (%) は 100 [54.1, 100.0] であった。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、01 試験及び 04 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

01 試験 (iNHL コホート (FL 患者集団) 及び FL 最適化コホート (Arm A 及び Arm B)) 及び 04 試験 (FL コホート) における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要 (01 試験及び 04 試験^{*1})

	例数 (%)			
	01 試験			04 試験
	iNHL コホート (FL 患者集団)	FL 最適化コホート		FL コホート
		Arm A (第 2 中間ドーズ 3 mg 群)	Arm B (第 2 中間ドーズ 6 mg 群)	
	128 例	86 例	6 例	21 例
全有害事象	126 (98.4)	85 (98.8)	6 (100)	21 (100)
Grade 3 以上の有害事象	88 (68.8)	46 (53.5)	3 (50.0)	15 (71.4)
死亡に至った有害事象	13 (10.1)	0	0	0
重篤な有害事象	88 (68.8)	38 (44.2)	4 (66.7)	12 (57.1)
本薬の投与中止に至った有害事象	24 (18.8)	3 (3.5)	0	4 (19.0)
本薬の休薬に至った有害事象 ^{*2}	76 (59.4)	50 (58.1)	4 (66.7)	10 (47.6)

*1: 01試験 (iNHLコホート) 及び04試験 (FLコホート) は2023年4月21日データカットオフ、01試験 (FL最適化コホート) は2024年1月8日データカットオフ、*2: 減量は許容されていなかった

01 試験 (iNHL コホート (FL 患者集団) 及び FL 最適化コホート (Arm A 及び Arm B)) 、並びに 04 試験 (FL コホート) において、有害事象の発現状況は、表 7 のとおりであった。

表 7 有害事象の発現状況 (01 試験及び 04 試験)

PT ^{*1}	例数 (%)			
	01 試験			04 試験
	iNHL コホート (FL 患者集団)	FL 最適化コホート		FL コホート
		Arm A (第 2 中間ドーズ 3 mg 群)	Arm B (第 2 中間ドーズ 6 mg 群)	
	128 例	86 例	6 例	21 例
全有害事象 ^{*2}	126 (98.4)	85 (98.8)	6 (100)	21 (100)
CRS	85 (66.4)	42 (48.8)	3 (50.0)	19 (90.5)
注射部位反応	47 (36.7)	23 (26.7)	0	15 (71.4)
COVID-19	40 (31.3)	16 (18.6)	2 (33.3)	3 (14.3)
疲労	39 (30.5)	17 (19.8)	1 (16.7)	0
下痢	34 (26.6)	10 (11.6)	2 (33.3)	2 (9.5)
発熱	32 (25.0)	12 (14.0)	0	5 (23.8)
好中球減少症	26 (20.3)	15 (17.4)	1 (16.7)	1 (4.8)
便秘	20 (15.6)	18 (20.9)	1 (16.7)	4 (19.0)
呼吸困難	18 (14.1)	5 (5.8)	2 (33.3)	0
不眠症	16 (12.5)	9 (10.5)	0	5 (23.8)
背部痛	15 (11.7)	8 (9.3)	2 (33.3)	3 (14.3)
好中球数減少	13 (10.2)	3 (3.5)	0	7 (33.3)
無力症	12 (9.4)	8 (9.3)	2 (33.3)	0
発疹	11 (8.6)	8 (9.3)	3 (50.0)	8 (38.1)
ALT 増加	6 (4.7)	8 (9.3)	0	6 (28.6)
AST 増加	4 (3.1)	7 (8.1)	0	6 (28.6)

PT*1	例数 (%)			
	iNHL コホート (FL 患者集団)	01 試験		04 試験
		FL 最適化コホート		FL コホート
		Arm A (第2中間ド ーズ 3 mg 群)	Arm B (第2中間ド ーズ 6 mg 群)	
	128 例	86 例	6 例	21 例
Grade 3 以上の有害事象*3	88 (68.8)	46 (53.5)	3 (50.0)	15 (71.4)
好中球減少症	22 (17.2)	14 (16.3)	1 (16.7)	1 (4.8)
COVID-19	15 (11.7)	4 (4.7)	0	1 (4.8)
好中球数減少	12 (9.4)	3 (3.5)	0	5 (23.8)
COVID-19 肺炎	9 (7.0)	1 (1.2)	0	1 (4.8)
貧血	8 (6.3)	2 (2.3)	0	0
リンパ球減少症	8 (6.3)	4 (4.7)	0	0
肺炎	7 (5.5)	1 (1.2)	0	1 (4.8)
リンパ球数減少	6 (4.7)	6 (7.0)	0	3 (14.3)
ALT 増加	3 (2.3)	2 (2.3)	0	4 (19.0)
带状疱疹	1 (1.8)	1 (1.2)	0	2 (9.5)
死亡に至った有害事象*4,5	13 (10.2)	0	0	0
COVID-19 肺炎	5 (3.9)	0	0	0
重篤な有害事象*3	88 (68.8)	38 (44.2)	4 (66.7)	12 (57.1)
CRS	54 (42.2)	24 (27.9)	1 (16.7)	5 (23.8)
COVID-19	15 (11.7)	4 (4.7)	0	1 (4.8)
COVID-19 肺炎	10 (7.8)	2 (2.3)	0	1 (4.8)
肺炎	7 (5.5)	1 (1.2)	0	1 (4.8)
PML	0	0	0	2 (9.5)
带状疱疹	1 (0.8)	1 (1.2)	0	2 (9.5)
本薬との因果関係が否定できない重 篤な有害事象*3	60 (46.9)	31 (36.0)	3 (50.0)	11 (52.4)
CRS	54 (42.2)	24 (27.9)	1 (16.7)	5 (23.8)
带状疱疹	0	1 (1.2)	0	2 (9.5)
PML	0	0	0	2 (9.5)
投与中止に至った有害事象*3	24 (18.8)	3 (3.5)	0	4 (19.0)
COVID-19 肺炎	7 (5.5)	0	0	0
PML	0	0	0	2 (9.5)
休薬に至った有害事象*3	76 (59.4)	50 (58.1)	4 (66.7)	10 (47.6)
COVID-19	28 (21.9)	15 (17.4)	1 (16.7)	2 (9.5)
CRS	15 (11.7)	16 (18.6)	0	3 (14.3)
COVID-19 肺炎	3 (2.3)	1 (1.2)	0	2 (9.5)
好中球数減少	2 (1.6)	1 (1.2)	0	2 (9.5)

*1: 01 試験の iNHL コホート及び 04 試験の FL コホートは MedDRA ver.26.0、01 試験の FL 最適化コホートは MedDRA ver.26.1、*2: いずれかの試験において 20%以上に認められた事象、*3: いずれかの試験 (01 試験の FL 最適化コホートの Arm B を除く) において 5%以上に認められた事象、*4: いずれも本薬との因果関係が否定された、*5: いずれかの試験において複数例に認められた事象

また、申請者は、①R/R FL における本薬の安全性の国内外差、②R/R FL 患者と既承認の効能・効果である R/R LBCL 及び R/R FL3B 患者との間における本薬の安全性プロファイルの差異について、それぞれ以下のように説明している。

① R/R FL における本薬の安全性の国内外差について

外国人患者 (01 試験の iNHL コホート (FL 患者集団)) と比較して、日本人患者 (04 試験の FL コホート) で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、表 8 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 8 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高かった有害事象 (01 試験及び 04 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	日本人集団	外国人集団
	04 試験 FL コホート	01 試験 iNHL コホート (FL 患者集団)
	21 例	128 例
全 Grade の有害事象		
CRS	19 (90.5)	85 (66.4)
注射部位反応	15 (71.4)	47 (36.7)
発疹	8 (38.1)	11 (8.6)
好中球数減少	7 (33.3)	13 (10.2)
ALT 増加	6 (28.6)	6 (4.7)
AST 増加	6 (28.6)	4 (3.1)
不眠症	5 (23.8)	16 (12.5)
倦怠感	4 (19.0)	4 (3.1)
筋肉痛	3 (14.3)	3 (2.3)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球数減少	5 (23.8)	12 (9.4)
ALT 増加	4 (19.0)	3 (2.3)

② R/R FL 患者と R/R LBCL 又は R/R FL3B 患者との間における本薬の安全性プロファイルの差異について

R/R FL 患者を対象とした 01 試験の FL 最適化コホート (Arm A) と R/R LBCL (DLBCL、HGBCL 及び PMBCL) 及び R/R FL3B 患者を対象とした 01 試験の aNHL コホートにおける安全性の概要は、表 9 のとおりであった。

表 9 安全性の概要 (01 試験)

	例数 (%)	
	FL 最適化コホート (Arm A)	aNHL コホート
	86 例	157 例
全有害事象	85 (98.8)	156 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	46 (53.5)	108 (68.8)
死亡に至った有害事象	0	17 (10.8)
重篤な有害事象	38 (44.2)	105 (66.9)
本薬の投与中止に至った有害事象	3 (3.5)	23 (14.6)
本薬の休薬に至った有害事象 ^{*1}	50 (58.1)	66 (42.0)

*1：減量は許容されていなかった

01 試験において、aNHL コホートと比較して、FL 最適化コホート (Arm A) で発現割合が 10%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、CRS (FL 最適化コホート (Arm A) : 18.6% (16 例)、aNHL コホート : 7.0% (11 例)) であった²¹⁾。発現割合が 10%以上高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

²¹⁾ 申請者は、本薬の休薬に至った CRS が aNHL コホートと比較して FL 最適化コホートで多かった理由について、aNHL コホートでは Grade 3 以上の CRS が発現した場合でも 72 時間以内に Grade 2 以下になった場合には次回の投与を延期せずに投与再開できると規定されていたのに対し、治験実施計画書改訂第 9 版 (20 年 月 日付け) において、FL 最適化コホートが追加された際に、Grade 3 以下の CRS が発現した場合には CRS 症状が完全に消失していることを確認してから投与再開できるように変更されたこと等が寄与した可能性がある旨を説明している。

01 試験の iNHL コホート (FL 患者集団) 及び FL 最適化コホート (Arm A) 並びに 04 試験の FL コホートにおいて認められた重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は、本薬投与時には特に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場へ情報提供する必要があると判断した。

本薬の安全性の国内外差について、04 試験の FL コホートにおいて検討された日本人症例数は限られていることから明確に結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象には注意が必要である。

しかしながら、認められた事象は概ね本薬で既知の有害事象であること、3 ステップ漸増投与による安全性プロファイルは CRS を除いて 2 ステップ漸増投与と比較して明確な差異は認められなかったこと (表 7 参照)²²⁾ 等を考慮すると、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされることに加え、通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象 (CRS、ICANS、感染症、TLS、血球減少及び PML) に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策が確実に実施されることを前提として、R/R FL 患者において本薬の 3 ステップ漸増投与は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、本薬の 3 ステップ漸増投与は、2 ステップ漸増投与と比較して本薬投与後の CRS の発現割合及び重症度の低減を期待して設定されたこと等を踏まえ、既承認時に特に注意が必要と判断された事象のうち、CRS に着目して検討を行った。

7.R.3.2 CRS

申請者は、本薬投与による CRS について、以下のように説明している。

① 臨床試験における CRS の発現状況

CRS に関連する有害事象として、MedDRA PT 9 事象²³⁾ を集計した。

また、01 試験及び 04 試験では、ASTCT の定義 (Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38) を用いて CRS の Grade を決定することとされた (初回審査報告書参照)。

3 ステップ漸増投与で実施された 01 試験の FL 最適化コホート (Arm A) 並びに 2 ステップ漸増投与で実施された 01 試験の iNHL コホート (FL 患者集団) 及び 04 試験の FL コホートにおける CRS の発現状況は、表 10 及び表 11 のとおりであった。なお、CRS は上記の MedDRA PT を集計したが、両試験で報告されたのは MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」のみであった。また、01 試験及び 04 試験において、死亡に至った CRS 及び本薬の投与中止に至った CRS は認められなかった。

²²⁾ 01 試験の iNHL コホート (FL 患者集団) と比較して、01 試験の FL 最適化コホートで発現割合が高かった死亡に至った有害事象、並びに発現割合が 5%以上高かった重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

²³⁾ 「サイトカイン放出症候群」、「サイトカインストーム」、「ショック」、「マクロファージ活性化」、「血球貪食性リンパ組織球症」、「毛細血管漏出症候群」、「毛細血管透過性増加」、「サイトカイン異常」及び「サイトカイン検査」

表 10 CRS の発現状況 (01 試験及び 04 試験)

PT*1	例数 (%)					
	3 ステップ漸増投与			2 ステップ漸増投与		
	01 試験 FL 最適化コホート Arm A (第 2 中間ドーズ 3 mg 群)		01 試験 iNHL コホート (FL 患者集団)		04 試験 FL コホート	
	86 例		128 例		21 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上*3	全 Grade	Grade 3 以上
CRS	42 (48.8)	0	85 (66.4)	2 (1.6)	19 (90.5)	1 (4.8)

*1 : 01 試験の iNHL コホート及び 04 試験の FL コホートは MedDRA ver.26.0、01 試験の FL 最適化コホートは MedDRA ver.26.1

表 11 重篤な CRS*1 等の発現状況 (01 試験及び 04 試験)

PT*2	例数 (%)		
	3 ステップ漸増投与		2 ステップ漸増投与
	01 試験 FL 最適化コホート Arm A (第 2 中間ドーズ 3 mg 群)		01 試験 iNHL コホート (FL 患者集団)
	86 例		128 例
重篤な CRS	24 (27.9)	54 (42.2)	5 (23.8)
CRS	24 (27.9)	54 (42.2)	5 (23.8)
本薬との因果関係が否定 できない重篤な CRS	24 (27.9)	54 (42.2)	5 (23.8)
CRS	24 (27.9)	54 (42.2)	5 (23.8)
休薬に至った CRS	16 (18.6)	15 (11.7)	3 (14.3)
CRS	16 (18.6)	15 (11.7)	3 (14.3)

*1 : 集計対象とされた事象の合計、*2 : 01 試験の iNHL コホート及び 04 試験の FL コホートは MedDRA ver.26.0、01 試験の FL 最適化コホートは MedDRA ver.26.1

01 試験の FL 最適化コホート (Arm A) 並びに 01 試験の iNHL コホート (FL 患者集団) 及び 04 試験の FL コホートにおいて CRS 発現時に認められた臨床症状及び Grade 2 以上の重篤な CRS が認められた患者の詳細は、表 12 及び表 13 のとおりであった。

表 12 CRS 発現時に認められた臨床症状の発現状況 (01 試験及び 04 試験)

PT*1	例数 (%)		
	3 ステップ漸増投与		2 ステップ漸増投与
	01 試験 FL 最適化コホート Arm A (第 2 中間ドーズ 3 mg 群)		01 試験 iNHL コホート (FL 患者集団)
	86 例		128 例
CRS	42	85	19
発熱	42 (100)	85 (100)	19 (100)
低血圧	6 (14.3)	29 (34.1)	4 (21.1)
低酸素症	2 (4.8)	12 (14.1)	2 (10.5)
その他*2	10 (23.8)	37 (43.5)	2 (10.5)

各臨床症状の発現割合は、CRS 発現例数を分母として算出、*1 : 01 試験の iNHL コホート及び 04 試験の FL コホートは MedDRA ver.26.0、01 試験の FL 最適化コホートは MedDRA ver.26.1、*2 : Other として集計された。

表 13 Grade 2 以上かつ重篤な CRS を発現した患者一覧

	試験名 コホート	年齢	性別	最高 Grade	因果 関係	発現 時期*1	持続期間 (日)	本薬の 投与変更	行った薬物治療	転帰
3ステップ漸増投与	01 試験 FL 最適化 コホート Arm A (第2 中間ドーズ 3mg 群)	6	女	2	あり	1/2	1	なし	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復
		7	男	2	あり	1/22*2	1	延期	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復
		6	男	2	あり	1/24	6	延期	副腎皮質ホルモン剤	回復
		5	男	2	あり	1/26	4	なし	対症療法	回復
		5	女	2	あり	1/26*3	3	なし	対症療法	回復
		7	女	2	あり	1/2	1	なし	TCZ	回復
		3	男	2	あり	1/27	1	延期	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復
		7	女	2	あり	1/16*4	2	なし	TCZ	回復
		8	女	2	あり	1/9	2	なし	対症療法	回復
				2	あり	1/15*5	2	なし	対症療法	回復
		5	男	2	あり	1/8	14	なし	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復
		7	男	2	あり	1/15	3	なし	対症療法	回復
		6	男	2	あり	1/15	2	なし	対症療法	回復
2ステップ漸増投与	01 試験 iNHL コホート (FL 患者集団)	6	男	2	あり	1/1	2	なし	TCZ	回復
				2	あり	1/26	4	なし	対症療法	回復
		7	男	2	あり	1/8*6	2	なし	TCZ	回復
		6	男	2	あり	1/15	2	なし	対症療法	回復
				2	あり	1/2	2	なし	TCZ	回復
		8	男	2	あり	1/16	2	なし	TCZ	回復
				2	あり	1/20	3	延期	TCZ	回復
		6	女	2	あり	1/15	2	なし	TCZ	回復
		4	男	2	あり	1/2	2	なし	TCZ	回復
				3	あり	1/15	4	なし	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復
		7	男	2	あり	1/16	3	なし	TCZ	回復
		7	男	2	あり	1/9*7	2	なし	対症療法	回復
		6	男	2	あり	1/15*8	3	なし	TCZ	回復
		7	男	2	あり	1/17	2	延期	TCZ	回復
		8	男	2	あり	1/15*9	7	なし	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復
		5	男	2	あり	1/16	4	なし	対症療法	回復
		7	男	2	あり	2/33*10	7	延期	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復
		6	男	2	あり	1/16	3	なし	対症療法	回復
		7	男	2	あり	1/16*11	5	なし	TCZ	回復
		7	女	2	あり	1/2	2	なし	対症療法	回復
				2	あり	1/16	2	なし	対症療法	回復
		6	男	2	あり	1/15	2	なし	TCZ	回復
				2	あり	1/20	3	なし	TCZ	回復
		4	男	2	あり	1/15	2	なし	TCZ	回復
		7	男	2	あり	1/25*12	5	延期	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復
		5	男	2	あり	1/16	2	なし	TCZ	回復
6	女	3	あり	1/1	3	なし	TCZ	回復		
5	男	2	あり	1/16	3	なし	TCZ	回復		
7	男	2	あり	1/18*13	9	延期	対症療法	回復		
7	男	2	あり	1/16	2	なし	副腎皮質ホルモン剤	回復		
04 試験 FL コホート	7	女	2	あり	1/2	3	なし	副腎皮質ホルモン剤	回復	
	6	男	3	あり	1/15	8	なし	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復	
	6	男	2	あり	1/16	7	なし	TCZ	回復	

*1: サイクル数/そのサイクル数での発現時期 (日目)、*2: 第 1 サイクル/15 日目 (3 mg) の本薬投与後 7 日目に発現、*3: 本薬初回投与から 55 日目に発現、2 回目の再プライミングの初回フルドーズ (48 mg) が 51 日目に投与されたため、第 1 サイクル/26 日目に相当、*4: 本薬初回投与から 17 日目に発現、初回フルドーズ (48 mg) が 16 日目に投与されたため、第 1 サイクル/16 日目に相当、*5: 本薬初回投与から 29 日目に発現、初回フルドーズ (48 mg) が 29 日目に投与されたため、第 1 サイクル/15 日目に相当、*6: 本薬初回投与から 15 日目に発現、中間ドーズ (0.8 mg) が 15 日目に投与されたため、第 1 サイクル/8 日目に相当、*7: 本薬初回投与から 8 日目に発現、中間ドーズ (0.8 mg) が 7 日目に投与されたため、第 1 サイクル/9 日目に相当、*8: 本薬初回投与から 29 日目に発現、再プライミングの初回フルドーズ (48 mg) が 29 日目に投与されたため、第 1 サイクル/15 日目に相当、*9: 本薬初回投与から 18 日目に発現、初回フルドーズ (48 mg)

が 18 日目に投与されたため、第 1 サイクル/15 日目に相当、*10：第 2 サイクル/22 日目（48 mg）の本薬投与後 11 日目に発現、*11：本薬初回投与から 17 日目に発現、初回フルドーズ（48 mg）が 16 日目に投与されたため、第 1 サイクル/16 日目に相当、*12：本薬初回投与から 26 日目に発現、2 回目のフルドーズ（48 mg）が 23 日目に投与されたため、第 1 サイクル/25 日目に相当、*13：本薬初回投与から 26 日目に発現、初回フルドーズ（48 mg）が 23 日目に投与されたため、第 1 サイクル/18 日目に相当

01 試験の FL 最適化コホート（Arm A）並びに 01 試験の iNHL コホート（FL 患者集団）及び 04 試験の FL コホートにおける本薬の各投与時期別の CRS 発現状況の詳細は、表 14 のとおりであった。

表 14 本薬投与時期別の CRS 発現状況（01 試験及び 04 試験）

				CRS 発現例/本薬投与例（％）					
				第 1 サイクル					第 2 サイクル*
				プライミング ドーズ	中間 ドーズ	第 2 中間 ドーズ	初回フル ドーズ	2 回目フル ドーズ*	以降
3SED	01 試験	FL 最適化コホート	Arm A (第 2 中間ドーズ 3 mg 群)	10/86 (11.6)	5/85 (5.9)	12/82 (14.6)	30/82 (36.6)	5/81 (6.2)	3/75 (4.0)
2SED	01 試験	iNHL コホート	FL 患者集団	17/128 (13.3)	16/127 (12.6)	—	76/126 (60.3)	11/124 (8.9)	6/124 (4.8)
	04 試験	FL コホート		8/21 (38.1)	3/21 (14.3)	—	19/21 (90.5)	0	0

—：該当なし、3SED：3 ステップ漸増投与、2SED：2 ステップ漸増投与、*：FL 最適化コホートでは 2 回目フルドーズは第 2 サイクル第 1 日目、第 2 サイクル以降は第 2 サイクル第 8 日目以降を示す

本薬初回投与から初回の CRS に関連する有害事象の発現までの期間（中央値〔範囲〕）は、01 試験の①FL 最適化コホートの Arm A、②iNHL コホート（FL 患者集団）及び③04 試験の FL コホートで、それぞれ①524.8〔10～1,210〕時間、②347.4〔4～1,311〕時間及び③323.3〔12～452〕時間であり、概ね初回フルドーズ投与（01 試験の iNHL コホート及び 04 試験の FL コホートでは第 1 サイクルの第 15 日目、01 試験の FL 最適化コホートでは第 1 サイクルの第 22 日目）後に発現した。

また、初回のフルドーズ投与後に CRS を発現した患者における CRS 発現までの期間は、表 15 のとおりであった。

表 15 初回のフルドーズ投与後に CRS を発現した患者における CRS 発現までの期間

				初回のフルドーズ投与から CRS 発現までの期間（例数（％））						
				例数*	24 時間以内	24～48 時間	48～72 時間	72～96 時間	96～120 時間	120 時間以上
3SED	01 試験	FL 最適化コホート	Arm A (第 2 中間ドーズ 3 mg 群)	30/86	7 (23.3)	4 (13.3)	7 (23.3)	5 (16.7)	5 (16.7)	2 (6.7)
2SED	01 試験	iNHL コホート	FL 患者集団	76/128	60 (78.9)	5 (6.6)	1 (1.3)	5 (6.6)	4 (5.3)	1 (1.3)
	04 試験	FL コホート		19/21	12 (63.2)	1 (5.3)	3 (15.8)	1 (5.3)	2 (10.5)	0

3SED：3 ステップ漸増投与、2SED：2 ステップ漸増投与、*：初回のフルドーズ投与後に CRS を発現した患者の例数

② CRS に対する予防的措置について

01 試験の iNHL コホート及び 04 試験の FL コホートでは、CRS に関する予防的措置として、治験実施計画書において以下の内容を設定した。

- 本薬投与の最初の4回（第1サイクルの第1、8、15及び22日目の投与）は、本薬投与30～120分前に、副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン又は同等薬）、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を前投与すること。また、副腎皮質ホルモン剤は前投与に加えて、本薬投与後1～3日目まで投与すること
- 本薬の4回目の投与以降について、本薬投与時にGrade 2又は3のCRSが発現した場合には、次回以降の本薬48 mg投与時に、Gradeを問わずCRSが発現しなくなるまで、副腎皮質ホルモン剤の4日間の投与を継続すること

また、01試験のFL最適化コホートでは、上記の規定に加え、下記のCRSに対する予防的措置が追加又は変更された。

- 01試験の用量拡大パートにおいてCRS発現時に低血圧が多く認められたことから、本薬投与の最初の4回（第1サイクルの第1、8、15及び22日目の投与）は、十分な水分補給²⁴⁾及び降圧薬の中断を厳守するよう推奨した。
- 本薬投与の最初の4回（第1サイクルの第1、8、15及び22日目の投与）の副腎皮質ホルモン剤による予防投与について、数日以上CRSに対する予防効果が期待できること等を考慮し、長時間作用型の副腎皮質ホルモン剤であるDEX又は同等薬を推奨した。

③ 入院管理について

01試験のiNHLコホート及び04試験のFLコホートでは、本薬の初回のフルドーズ投与（第1サイクルの第15日目）後24時間以上の入院が必須とされていたものの、01試験のFL最適化コホートでは、本薬の初回のフルドーズ投与（第1サイクルの第22日目）後24時間は近隣施設²⁵⁾に滞在することとされ、入院は必須とされていなかった。なお、01試験のFL最適化コホートのArm A（第2中間ドーズ3 mg群）においてCRSを発現した42例について、入院下でCRSが発現した患者は5例、CRSが発現し新たに入院管理が必要となった患者は18例であった。

申請者は上記①～③の内容等を踏まえ、01試験のFL最適化コホートにおける予防的措置及び入院規定に基づき、R/R FL患者に対する本薬の3ステップ漸増投与時のCRSの管理について、以下のように説明している。

01試験のFL最適化コホートは、本薬の漸増方法として3ステップ漸増投与を設定し、CRSの管理方法として01試験のiNHLコホートにおける規定に加えて、水分補給並びに副腎皮質ホルモン剤等の前投与による予防的措置を追加して実施した。その結果、01試験のiNHLコホートよりもCRSの発現割合及び重症度が低減したことから、01試験のFL最適化コホートにおけるCRSに対する前投与（DEXの投与を含む）や水分補給等の具体的な管理方法については、既に資料を用いて医療現場に適切に情報提供を行っている。

また、入院管理について、01試験のFL最適化コホート（3ステップ漸増）において第1サイクルの初回フルドーズ投与後のCRSの発現割合が高かったことから、第1サイクルの初回フルドーズは入院管理下で投与する必要があると考える。入院期間については、第1サイクルの初回フルドーズ投与後120時間後程度までCRSを発現した患者が一定程度認められたものの、2ステップ漸増時（01試験のaNHL

²⁴⁾ 本薬投与24時間前及び投与後24時間は2～3Lの水分を摂取し、投与当日の本薬投与前に500 mLの輸液を行うこと

²⁵⁾ 投与施設に30分以内に受診が可能な施設とされた。

コホート及び 04 試験の DLBCL コホート²⁶⁾、並びに 01 試験の iNHL コホート (FL 患者集団) 及び 04 試験の FL コホート) と比較して初回フルドーズ投与後の CRS の発現割合は低く、Grade 3 以上の CRS の発現も認められなかったこと等から、初回フルドーズ投与後の CRS の発現状況について資材等を用いて医療現場に適切に情報提供することを前提として、現行の初回フルドーズ投与後 48 時間から延長する必要はないと考える。なお、初回フルドーズ投与以外の第 1 サイクル期間中の各投与後は入院下での管理を検討する旨を注意喚起する。また、入院管理に加えて、すべての患者において CRS のモニタリング及び CRS 発現時の早期治療介入が重要であることから、資材等を用いて当該内容を医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

また、機構は、既承認の R/R LBCL 及び R/R FL3B における製造販売後の CRS の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

20 年 月 日時点における製造販売後の CRS に関連する有害事象について、本邦では 235 例 318 件 (Grade 1 : 189 件 (59.4%)、Grade 2 : 69 件 (21.7%)、Grade 3 : 15 件 (4.7%)、Grade 4 : 0 件、Grade 5 : 2 件 (0.6%)、不明 : 43 件 (13.5%))、海外では 57 例 60 件 (Grade は不明) の報告があった。また、本邦の製造販売後の安全性情報²⁷⁾において、Grade 3 以上かつ重篤な CRS を発現した患者²⁸⁾は、表 16 のとおりであった。なお、本邦の製造販売後に認められた死亡例については、患者の全身状態や既往歴を含む患者背景等が、CRS に関連する死亡に至る要因となった可能性があると考ええる。

²⁶⁾ 01 試験の aNHL コホート及び 04 試験の DLBCL コホートの初回フルドーズ投与後の CRS の発現割合は、それぞれ 82.1% (64/78 例) 及び 86.2% (25/29 例) であった (初回審査報告書参照)。

²⁷⁾ 本薬の発売開始から 20 年 月 日までに本邦では約 例、海外では約 例に投与されたと推定されている。

²⁸⁾ Grade が不明な患者 (国内 41 例、海外 59 例) を除く。

表 16 国内の製造販売後の安全性情報において Grade 3 以上かつ重篤な CRS を発現した患者一覧

年齢	性別	疾患	PT	最高 Grade	因果関係	投与量*1 (mg)	発現時期*2 (日目)	持続期間 (日)	投与変更 (前投与/輸液)	予防策*3	行った薬物治療	転帰
80 代	女	DLBCL	CRS	3	あり	0.8	10	5	なし	あり*4/不明	TCZ	回復
71	女	DLBCL	CRS	3	あり	0.8	8	不明	中止	あり/あり	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復中
70 代	女	DLBCL	CRS	3	あり	0.16	5	13	延期	不明	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復
51	女	DLBCL	CRS	3	あり	48	不明	不明	中止	あり/あり	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復
51	女	DLBCL	CRS	3	あり	48	14	不明	なし	あり*5/あり	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復
51	男	DLBCL	CRS	3	あり	0.8	13	不明	中止	あり*6/あり	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復中
71	男	DLBCL	CRS	3	あり	48	14	不明	なし	あり*6/あり	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復
41	男	DLBCL	CRS	3	あり	0.16	1	不明	延期	不明	TCZ	回復中
71	男	DLBCL	CRS	3	あり	0.8	11	2	なし	あり/なし	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復
80 代	男	DLBCL	CRS	3	あり	0.8	8	1	なし	あり/あり	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復
		DLBCL	CRS	3	あり	48	15	1	なし	あり/あり	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復
61	女	DLBCL	CRS	3	あり	0.8	9	不明	中止	あり*7/あり	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復
61	女	DLBCL	CRS	3	あり	48	不明	不明	なし	不明	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復中
不明	不明	不明	CRS	3	あり	不明	不明	不明	延期	不明	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	回復中
61	男	DLBCL	HLH	4*8	あり	48	19	不明	中止	不明	対症療法	未回復
71	男	DLBCL	CRS	5	あり	0.8	8	不明	-	あり*4/なし	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	死亡*9
71	女	DLBCL	CRS	5	あり	4	16	不明	-	あり*10/なし	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	死亡*11
71	男	DLBCL	CRS	5	あり	0.16	2	1	-	あり*7/あり	TCZ、副腎皮質ホルモン剤	死亡*12

ー：該当せず、*1：CRS 発現時の本薬の投与量、*2：本薬の初回投与日からの日数、*3：本薬投与 1 日目から 4 日目までのプレドニゾロン投与、補液等の有無、*4：副腎皮質ホルモン剤の種類は不明、*5：本薬投与 1 日目から 3 日目まで、*6：本薬投与 1 日目のみ、*7：本薬投与 1 日目及び 2 日目、*8：CTCAE に基づく分類、*9：PS3、本薬投与開始前に TLS が認められ ICU で透析が実施され、同様の管理下で本薬が投与された。本薬 2 回目 0.8 mg 投与（コルチコステロイドは 1～4 日目まで投与）から 2 日目に CRS が認められた。TCZ、副腎皮質ホルモン剤、昇圧剤等による治療が行われたが、4 日目に死亡した。*10：本薬投与 1 日目に DEX が投与された、*11：PS3、本薬初回 0.16 mg 投与後及び 2 回目 0.8 mg 投与後にいずれも Grade 1 の CRS が認められた。本薬 3 回目の投与量は担当医師判断により 4 mg に減量され、DEX は規定通り 1～4 日目まで投与された。当該治療後 1 日目に CRS が認められ TCZ 投与等による治療が行われたが、3 日目に全身性の臓器障害及び血球食食症候群（疑い）が認められ死亡した。*12：PS0、本薬投与開始前に病勢悪化が認められ、化学療法 8 日目に本薬初回 0.16 mg が投与された。初回投与 2 日目に Grade 3 の CRS が認められた。TCZ、副腎皮質ホルモン剤、昇圧剤等による治療が行われたが、同日（初回投与後第 1 日目）に死亡した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CRS は本薬の作用機序との関連が考えられる特徴的な事象であること、01 試験の FL 最適化コホート（3 ステップ漸増）においても、本薬投与による CRS の発現割合が高く、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な CRS の発現も認められていることを踏まえると、FL 患者に対する本薬の投与に際しても CRS の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における CRS の発現状況に加え、既承認（R/R LBCL 及び R/R FL3B、2 ステップ漸増）時と同様に、臨床試験で実施された CRS に対する前投与や水分補給等の予防的措置を、添付文書や資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起し、さらに、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び CRS 等の緊急性の高い有害事象に対する全身管理に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで本薬の投与が行われるよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要がある。

また、入院管理について、現行の 2 ステップ漸増投与と同様に少なくとも初回フルドーズ投与後 48 時間は必ず入院管理下とする旨の申請者の説明を了承した。さらに、01 試験の FL 最適化コホートにおいて、第 1 サイクルの初回フルドーズ投与時以外でも一定程度 CRS の発現が認められていることから、第 1 サイクル期間中の各投与後も入院下での管理を検討することが望ましいと考える。したがって、既

承認（R/R LBCL 及び R/R FL3B、2 ステップ漸増）時と同様に、入院管理に係る当該内容を添付文書等で注意喚起することが適切と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬は、「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を効能・効果として既に承認されており、本一変申請において、効能・効果は変更されていない。また、効能・効果に関連する注意の項については、下表のように設定されていた（現行の内容から取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 高悪性度 B 細胞リンパ腫 原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	（効能共通） - 本薬による治療は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。 （再発又は難治性の濾胞性リンパ腫） 十分な経験を有する病理医により、Grade 3B と診断された患者に投与すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン²⁹⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書³⁰⁾において、R/R FL に対する本薬に関する記載は、以下のとおりであった。なお、他のガイドライン及び教科書では R/R FL に対する本薬に関する記載は認められなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（v2.2024）：2 レジメン以上の治療歴を有する R/R FL 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬の投与が推奨される（Category 2A³¹⁾）。

申請者は、R/R FL に対する本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

FL（FL3B を含む）は病理組織学的に Grade 1、2、3A 及び 3B の 4 つに分けられ、Grade 1、2 及び 3A は低悪性度の病態として Grade 3B と区別される。FL（FL3B を除く）は、疾患進行が緩徐とされるが、再発及び再燃を繰り返すことで、複数の治療レジメンに抵抗性を示すようになることから、2 つ以上の前治療歴を有する患者の予後は不良である（Br J Haematol 2019; 184: 753-9 等）。R/R FL に対しては、救済化学療法³²⁾が推奨されているものの、標準的な治療は確立していない。

²⁹⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年補訂版（日本血液学会編）、NCCN ガイドライン（v2.2024）、ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2017; 28 Suppl 4: iv62–71）及び米国 NCI-PDQ（B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Treatment）（2024 年 7 月 11 日版）

³⁰⁾ 血液専門医テキスト改訂第 4 版（日本血液学会編、2023）、新臨床腫瘍学改訂第 7 版（日本臨床腫瘍学会編）、Williams Hematology, 10th Edition（McGraw Hill Medical, 2021, USA）、Wintrobe's Clinical Hematology, 15th Edition（Wolters Kluwer, 2018, USA）及び Principles & Practice of Oncology, 12th Edition（Wolters Kluwer, 2023, USA）

³¹⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

³²⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年補訂版（日本血液学会編）では、RIT 単独投与、RIT とレナリドミドとの併用投与、ベンダムスチン単独又は抗 CD20 モノクローナル抗体製剤との併用投与、タゼメトスタット（EZH2 遺伝子変異陽

以上の状況において、2 つ以上の前治療歴を有する R/R FL 患者を対象とした 01 試験の iNHL コホート (FL 患者集団) 及び 04 試験の FL コホートにおいて、本薬の臨床的有用性が示されたことを考慮すると、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、本薬と他の治療との使い分けについて、2 つ以上の前治療歴を有する R/R FL 患者に対して、使用可能な CAR-T 細胞療法 (チサゲンレクルユーセル) は奏効率が 86% であるものの (造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年補訂版 (日本血液学会編))、CAR-T 細胞製造に関連する待機期間が必要であり、製造不良になる可能性もあることや、実施可能な医療機関が限定されることから、患者の治療アクセスは限定的である。以上を踏まえると、CAR-T 療法の実施が困難な患者又は CAR-T 療法に適さない患者に対して、本薬の投与が想定される。ただし、チサゲンレクルユーセルを含め、本薬と既承認の抗悪性腫瘍剤又は再生医療等製品との臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、本薬とこれらの治療との使い分けについて明確に結論付けることは困難であり、それぞれの有効性、安全性、個々の患者の状態等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む 2 つ以上の前治療歴を有する R/R FL 患者を対象とした、01 試験の iNHL コホート (FL 患者集団) 及び 04 試験の FL コホートにおいて、本薬の臨床的有用性が示されたことから、当該患者に対する本薬の投与が推奨される。一方、前治療歴が 1 つの R/R FL 患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で当該患者に対する本薬投与は推奨されないと考える。

また、初回承認時に効能・効果に関連する注意の項に設定された、本薬の投与対象は FL3B 患者である旨の注意喚起について、01 試験 (iNHL コホート (FL 患者集団) 及び FL 最適化コホート) 及び 04 試験 (FL コホート) はいずれも FL (FL3B を除く) の患者が対象とされ、当該患者において本薬の臨床的有用性が示されたことを考慮すると、当該注意喚起は不要と考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を既承認の「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」から変更する必要はないと判断した。

<効能又は効果に関連する注意>

- 本薬による治療は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。

また、申請者は、CAR-T 細胞療法の治療歴を有する患者での本薬の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

性の FL 患者)、CAR-T 細胞療法 (チサゲンレクルユーセル)、フルダラビン単独又は RIT との併用投与、R-CHOP (RIT、シクロフォスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用投与)、放射線療法、RI 標識抗体療法 (イブリツモマブ、チウキセタン) 等が治療選択肢として記載されている。

01 試験に組み入れられた CAR-T 細胞療法の治療歴を有する患者は極めて限られており、評価には限界があるものの、下記の点等を考慮すると、当該患者に対する投与に関して注意喚起を設定する必要はなく、当該患者に対する本薬の投与は可能と考える。

- 01 試験の iNHL コホート (FL 患者集団) において、CAR-T 細胞療法の治療歴の有無別の奏効率 [95%CI] (%) は、CAR-T 細胞療法の治療歴ありの患者集団で 66.7 [22.3, 95.7] (4/6 例)、治療歴なしの患者集団で 82.8 [74.9, 89.0] (101/122 例) であり、CAR-T 細胞療法による治療歴のある集団においても一定の奏効が認められたこと
- 01 試験の iNHL コホート (FL 患者集団) において、CAR-T 細胞療法の治療歴の有無で CRS 発現状況に明確な差異は認められなかったこと³³⁾

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量は以下のとおり設定されていた（現行の内容から下線部追記）。また、用法・用量に関連する注意の項は以下の旨が設定され、現行の内容に加え 3 ステップ漸増に係る投与遅延があった場合の再開基準が設定されていた。

<用法・用量>

<再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／高悪性度 B 細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) >

• ステップアップ用量 (2 段階)

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

<再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) >

• ステップアップ用量 (3 段階)

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

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について
- CRS 及び TLS を予防するための水分補給について
- CRS を軽減させるための予防投与について
- 副作用発現時の本薬の用量調節基準について

³³⁾ 01 試験の iNHL コホート (FL 患者集団) において、CAR-T 細胞療法の治療歴ありの患者集団 (6 例) では CRS は認められなかった。なお、CAR-T 細胞療法の治療歴なしの患者集団では、54/122 例 (44.3%) に重篤な CRS の発現が認められた。

- ・ 投与遅延があった場合の再開について

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに下記に示す検討の結果、R/R FLに係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した（現行の内容から下線部追加）。

<用法・用量>

〈再発又は難治性の**大細胞型 B 細胞リンパ腫**（びまん性大細胞型 **B 細胞リンパ腫**／高悪性度 **B 細胞リンパ腫**／原発性縦隔大細胞型 **B 細胞リンパ腫**）、再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫（Grade 3B）**〉

・ 2 ステップ漸増

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

〈再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）**〉

・ 3 ステップ漸増

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

<用法・用量に関連する注意>

- ・ 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 本薬投与による CRS 及び TLS を予防するため、本薬投与時は水分補給を十分に行うこと。
- ・ 本薬投与による CRS を軽減させるため、本薬投与前後に下表のとおり薬剤投与を行うこと。

サイクル	対象患者	薬剤	投与スケジュール
1 サイクル目 (1、8、15 及び 22 日目)	全ての患者	・ 副腎皮質ホルモン剤	本薬の週 1 回投与毎： ・ 本薬投与 30～120 分前 ・ 本薬投与後 1、2 及び 3 日目
		・ 抗ヒスタミン剤 ・ 解熱鎮痛剤	本薬の週 1 回投与毎： ・ 本薬投与 30～120 分前
2 サイクル目以降	本薬の前回投与後に Grade 2 又は 3 ^{注)} の CRS があらわれた患者	・ 副腎皮質ホルモン剤	CRS 発現後、次回の本薬投与時： ・ 本薬投与 30～120 分前 ・ 本薬投与後 1、2 及び 3 日目 本薬の投与後に Grade 2 以上の CRS があらわれなくなるまで投与を行う。

注) Grade は米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスに基づく。

- ・ 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬又は中止すること。

副作用	程度 ^{注)}	処置
CRS	Grade 3 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 4	投与を中止する。
	Grade 2 以下	回復するまで休薬する。

ICANS	Grade 3	回復するまで休薬する。 再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
血小板減少	50,000 /mm ³ 未満	50,000 /mm ³ 以上になるまで休薬する。
好中球減少	500 /mm ³ 未満	500 /mm ³ 以上になるまで休薬する。
腫瘍崩壊症候群	—	回復するまで休薬する。

注) Gradeは米国移植細胞治療学会 (ASTCT) コンセンサスに基づく。

- 以下のいずれかに該当する投与遅延があった場合は、CRSを軽減するために、1サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始すること。

〈再発又は難治性の**大細胞型 B 細胞リンパ腫**（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／高悪性度 B 細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）、再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)**〉

- 0.16 mgと0.8 mgの投与間隔が8日を超えた場合
- 0.8 mgと48 mgの投与間隔が14日を超えた場合
- 48 mgの投与間隔が6週間を超えた場合

その後は、予定されていた次の投与サイクル（投与を延期したサイクルの次の投与サイクル）の 1 日目から投与を再開すること。

〈再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A)**〉

- 0.16 mgと0.8 mg又は0.8 mgと3 mgの投与間隔が8日を超えた場合
- 3 mgと48 mgの投与間隔が14日を超えた場合
- 48 mgの投与間隔が6週間を超えた場合

その後は、予定されていた次の投与サイクル（投与を延期したサイクルの次の投与サイクル）の 1 日目から投与を再開すること。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、R/R FL 患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

01 試験の iNHL コホートでは、既承認の用法・用量と同一の 3 段階（プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、フルドーズ 48 mg）2 ステップ漸増投与が設定され、当該コホートにおいて 2 つ以上の前治療歴を有する R/R FL 患者に対する本薬の臨床的有用性が示された。

また、R/R FL は、R/R LBCL 及び R/R FL3B と比較して疾患進行が緩徐であること（Lancet 2024; 403: 1791-807）、及び 01 試験の aNHL コホート及び iNHL コホートの成績³⁴⁾ から、R/R FL の患者（FL3B 患者を除く）では増量段階を増やし、フルドーズ投与までの期間が遅れることによる本薬の有効性に悪影響を及ぼす可能性が低いと考えた。以上の点を踏まえ、R/R FL 患者（FL3B 患者を除く）に対しては、本薬を段階的に増量することにより CRS の発現を低減しつつ、2 ステップ漸増投与時と同様のベネフィットが得られるよう、増量段階を増やすことが検討され、4 段階（プライミングドーズ、中間ドーズ、第 2 中間ドーズ、フルドーズ）3 ステップ漸増投与の安全性等を検討することを目的として、01 試験に FL 最適化コホートが追加された（治験実施計画書改訂第 9 版（20 年 月 日付け））。

³⁴⁾ 01 試験の用量拡大パート（2 ステップ漸増投与）において、本薬の初回投与から 1 回目のフルドーズ（48 mg）投与前までの間に病勢進行により本薬の投与を中止した患者は、R/R LBCL 及び R/R FL3B 患者（aNHL コホート）では 7/157 例（4.5%）、R/R FL 患者（iNHL コホート）では 1/128 例（0.8%）に認められた。

FL 最適化コホートでは、十分な水分補給や DEX 等による前投与等の CRS に対する予防的措置 (7.R.3.2 参照) に加えて、下記の検討結果に基づき、3 ステップ漸増 (プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、第 2 中間ドーズ 3 mg 又は 6 mg、フルドーズ 48 mg) 投与が設定された。

- 3 ステップ漸増投与と既承認の 2 ステップ漸増投与におけるフルドーズの用量 (48 mg) は同一であり、フルドーズを投与した際の本薬の曝露量に明確な差異は認められなかったこと (6.2.2 参照) 等を踏まえると、3 ステップ漸増投与において 2 ステップ漸増投与の場合と同様に、本薬の有効性は期待できると考えたこと
- 01 試験及び 04 試験の用量漸増パート及び用量拡大パートで得られたデータに基づき構築された、本薬の PK と CRS 発現との関連性を検討するモデル解析 (repeated time-to-event (rTTE) モデリング³⁵⁾) を用いて、本薬投与時の Grade 2 以上の CRS 発現割合を予測した結果等から、既承認の 2 ステップ漸増における中間ドーズとフルドーズの間に、第 2 中間ドーズ 3 mg 又は 6 mg を設定することで、CRS の発現割合及び重症度の低減が期待できると考えたこと

上記の設定に基づき、01 試験の FL 最適化コホートのステージ 1 及び 2 が実施された結果、本薬の初回投与から 2 回目のフルドーズ投与後 7 日間までに認められた Grade 2 以上の CRS の発現割合は、表 17 のとおりであった。

表 17 本薬の初回投与から 2 回目のフルドーズ投与後 7 日間までに認められた Grade 2 以上の CRS の発現割合 (FL 最適化コホート、安全性解析対象、2024 年 1 月 8 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	第 2 中間ドーズ 3mg 群		第 2 中間ドーズ 6mg 群	
	ステージ 1 12 例	ステージ 2 12 例	ステージ 1 6 例	ステージ 2*1 0 例
CRS	4 (33.3) *2	8 (66.7) *3	3 (50.0) *2	0

*1: ステージ 1 では、第 2 中間ドーズ 3 mg 群と 6 mg 群をそれぞれ 10 例組み入れる計画とされたが、各群 6 例の患者が組み入れられた時点での予備的な解析の結果、6 mg 群と比較して 3 mg 群で CRS の発現割合が低い傾向であったことを踏まえ、ステージ 2 における 6 mg 群への患者の組入れは行われなかった、*2: いずれも Grade 1、*3: Grade 1 が 6 例、Grade 2 が 2 例

以上のステージ 1 及び 2 の結果を踏まえ、01 試験の FL 最適化コホートの Arm A (第 2 中間ドーズ 3 mg 群) のステージ 3 が実施された。Arm A (第 2 中間ドーズ 3 mg 群) における CRS の発現状況 (7.R.3.2 参照) や FL 最適化コホートの奏効率が iNHL コホート (FL 患者集団) の奏効率と同程度であったこと (7.R.2.1 参照) から、R/R FL 患者に対する本薬の 3 ステップ漸増 (プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、第 2 中間ドーズ 3 mg、フルドーズ 48 mg) 投与に係る用法・用量の臨床的有用性が示された。以上より、当該試験の設定に基づき、R/R FL 患者において本薬の 3 ステップ漸増投与に係る用法・用量を設定した。

なお、用法・用量に関連する注意の項において設定されている CRS の予防的措置 (副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の前投与) については、01 試験の用量拡大パート及び 04 試験の用量拡大パートにおいても現行の注意喚起と同じ方策が設定されていたことから、本一変申請において当該設定を変更する必要はないと考える。また、01 試験の最適化パートで追加された予防的措置の具体的

³⁵⁾ Grade 2 以上の CRS の発現リスクと本薬の曝露量との関連性を検討する解析モデル。Grade 2 以上の CRS の発現リスクに本薬投与によるサイトカイン産生及び抗腫瘍効果を関連付けた基本モデルに、本薬の曝露量と関連した有害事象及び忍容性の変動の影響を考慮して構築された。

な内容（本薬投与の最初の4回（第1サイクルの第1、8、15及び22日目の投与）の十分な水分補給²⁴⁾、DEXによる前投与等（7.R.3.2 参照））については、資材等を用いて医療現場に情報提供する。

機構は、既承認の R/R LBCL 及び R/R FL3B に係る用法・用量（2 ステップ漸増投与）を 3 ステップ漸増投与に変更する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、現時点では、既承認の R/R LBCL 及び R/R FL3B に係る用法・用量を 3 ステップ漸増投与に変更する必要はないと考える。

- R/R LBCL 及び R/R FL3B は、R/R FL と比較し急速に疾患が進行すると考えること、01 試験の aNHL コホート及び iNHL コホートの成績³⁴⁾を踏まえると、R/R LBCL 及び R/R FL3B に対しては、既承認の用法・用量のとおり本薬を 2 ステップ漸増投与することが適切と考えること
- CRS に対する前投薬（DEX の投与を含む）や水分補給に関する予防的措置を適切に実施することにより、既承認の R/R LBCL 及び R/R FL3B における 2 ステップ漸増投与による CRS は管理可能であると考えること

なお、2 ステップ漸増投与ではあるものの、R/R LBCL に対する本薬の CRS の更なるリスク低減を目的として、01 試験に DLBCL 最適化コホートを追加し（治験実施計画書改訂第 9 版（20 年 月 日付け））、前投与（DEX の投与を含む）や水分補給等の CRS に対する予防的措置も含めた、3 つの投与群の用法・用量³⁶⁾の安全性等を検討中³⁷⁾である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

R/R FL に係る本薬の用法・用量について、申請者の説明を概ね了承し、用法・用量を下記のように整備して設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

- 3 ステップ漸増

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

また、現時点で既承認の R/R LBCL 及び R/R FL3B に係る用法・用量を 3 ステップ漸増投与に変更する必要はないと考える旨の申請者の説明については一定の理解が可能である。なお、現在実施中の 01 試験の DLBCL 最適化コホート³⁶⁾において、CRS の発現及び重症化リスクの低減が示された場合には、当該内容を医療現場に情報提供する等の適切な対応を行う必要があると考える。さらに、R/R LBCL 及び

³⁶⁾ 以下の3つのArmから構成される。

Arm A（既承認の用法・用量）：プライミングドーズ0.16 mg、中間ドーズ0.8 mg、フルドーズ48 mg

Arm B：プライミングドーズ0.32 mg、中間ドーズ1.6 mg、フルドーズ48 mg

Arm C：プライミングドーズ0.64 mg、中間ドーズ3 mg、フルドーズ48 mg

³⁷⁾ 当該コホートにおける予備的な検討の結果、既承認用法・用量が検討された Arm A で Grade 2 以上の CRS が認められず、当該コホートで実施された CRS に対する予防的措置により CRS の発現及び重症度の低減が示唆されたことから、当該予防的措置の内容について、本邦において情報提供が実施されている。

R/R FL3B と R/R FL で漸増方法が異なることについて、医療現場で混乱を避けるため、資材を用いて医療現場に情報提供することが適切であると考える。

7.R.5.2 本薬の休薬・中止基準及び休薬後の再開時の用法・用量について

申請者は、R/R FL 患者に対する本薬の 3 ステップ漸増投与時の休薬・中止基準及び休薬後の段階的増量投与での再開方法について、以下のように説明している。

① 休薬・中止基準について

01 試験の FL 最適化コホートにおける休薬・中止基準は、既承認の効能・効果に対する 2 ステップ漸増投与に係る臨床試験 (01 試験の aNHL コホート及び 04 試験の DLBCL コホート) と概ね同様の設定であり、R/R FL に対する 3 ステップ漸増投与も当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったことから、用法・用量の関連する注意の項において、下記の変更を加えた上で、既承認の効能・効果に対する 2 ステップ漸増投与時と同じ内容を設定した。

- 01 試験の FL 最適化コホートにおいて、下記の有害事象発現時の基準が規定されていたものの、本薬は造血器悪性腫瘍の診療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であり、休薬及び投与中止の判断は患者の状態等を考慮し適切に判断され则认为ることから、添付文書においては臨床試験と同様の基準は設定しなかった。
 - Grade 3 の ICANS 発現時には本薬の投与を永続的に中止すること
 - 血小板減少及び好中球減少が認められた際は、最大 4 週間まで休薬できること
- CRS が MAS 又は HLH と併発した場合は、本薬の投与を永続的に中止することについて、上記の臨床試験において当該基準が規定されていたものの、上記の臨床試験において MAS 又は HLH は認められなかったことから、既承認と同様に、添付文書においては臨床試験と同様の基準は設定せず、資材を用いて医療現場に情報提供することとした。

② 休薬後の再開方法について

01 試験の FL 最適化コホートでは、既承認と同一のプライミングドーズ 0.16 mg 及びフルドーズ 48 mg 投与後の休薬における再開方法に加えて、(i) 中間ドーズ 0.8 mg と第 2 中間ドーズ 3 mg の間及び (ii) 第 2 中間ドーズ 3 mg とフルドーズ 48 mg の間の休薬後の投与延期期間についても同様に、2 ステップ漸増投与時における休薬後の再開方法を検討する際に用いた PPK 解析 (初回審査報告書参照) 等に基づき、休薬後の再開方法 (以下の基準に合致した場合、1 サイクル目の投与方法に戻して段階的投与から再開する) を設定し、当該基準を用いて実施した。

- 0.16 mg と 0.8 mg の投与間隔が 8 日を超えた場合
- 0.8 mg と 3 mg の投与間隔が 8 日を超えた場合
- 3 mg と 48 mg の投与間隔が 14 日を超えた場合
- 48 mg の投与間隔が 6 週間を超えた場合

01 試験の FL 最適化コホートにおいて、上記の基準による投与遅延後に本薬投与が再開された 10 例では、いずれも再開時の初回投与で CRS が認められなかった。したがって、上記の本薬の 3 ステップ漸増投与での休薬後の再開方法を、用法・用量に関する注意の項に設定することが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定されることとなる。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項から変更する必要はないと判断した（表 18）。

表 18 RMP（案）における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• CRS • ICANS • 感染症 • TLS • 血球減少 • PML	該当なし	該当なし

有効性に関する検討事項：該当なし

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、R/R FL 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- R/R FL 患者を対象とした 01 試験の iNHL コホート（FL 患者集団）と既承認の R/R LBCL 及び R/R FL3B 患者を対象とした 01 試験の aNHL コホートとの間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.R.3.1 参照）
- 3 ステップ漸増投与で実施した 01 試験の FL 最適化コホートと 2 ステップ漸増投与で実施した臨床試験（01 試験の iNHL コホート（FL 患者集団））との間で、CRS を除いて本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.R.3.1 参照）
- 日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかったこと（7.R.3.1 参照）
- 既承認の効能・効果に係る患者を対象とした製造販売後調査³⁸⁾において、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されており、当該調査において収集された安全性情報からは新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

³⁸⁾ 使用成績調査（全例調査：目標症例数 250 例）が実施されており、2024 年 2 月時点で 294 例に本薬が投与され、うち 105 例が登録され、32 例の調査票が回収されている。

7.2.1 国内第 I / II 相試験 (04 試験)

7.2.1.1 用量拡大パート

有害事象は、①FL コホート 21/21 例 (100%)、②DLBCL コホート 36/36 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 21/21 例 (100%)、②で 36/36 例 (100%) に認められた。

いずれかのコホートで発現割合が 10%以上の有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかのコホートで発現割合が 10%以上の有害事象 (04 試験 用量拡大パート)

SOC PT (MedDRA ver26.0)	例数 (%)			
	FL コホート 21 例		DLBCL コホート 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	21 (100)	15 (71.4)	36 (100)	30 (83.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
注射部位反応	15 (71.4)	0	21 (58.3)	0
倦怠感	4 (19.0)	0	7 (19.4)	0
注射部位紅斑	1 (4.8)	0	4 (11.1)	0
発熱	5 (23.8)	0	3 (8.3)	0
免疫系障害				
CRS	19 (90.5)	1 (4.8)	30 (83.3)	3 (8.3)
臨床検査				
好中球数減少	7 (33.3)	5 (23.8)	13 (36.1)	13 (36.1)
リンパ球数減少	3 (14.3)	3 (14.3)	9 (25.0)	9 (25.0)
血小板数減少	0	0	8 (22.2)	5 (13.9)
白血球数減少	1 (4.8)	0	7 (19.4)	5 (13.9)
ALT 増加	6 (28.6)	4 (19.0)	5 (13.9)	1 (2.8)
AST 増加	6 (28.6)	1 (4.8)	5 (13.9)	0
胃腸障害				
悪心	2 (9.5)	0	7 (19.4)	0
便秘	4 (19.0)	1 (4.8)	6 (16.7)	0
下痢	2 (9.5)	0	6 (16.7)	0
嘔吐	1 (4.8)	0	4 (11.1)	0
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	2 (9.5)	1 (4.8)	10 (27.8)	6 (16.7)
食欲減退	2 (9.5)	0	9 (25.0)	0
低アルブミン血症	1 (4.8)	0	4 (11.1)	0
高血糖	3 (14.3)	1 (4.8)	0	0
感染症および寄生虫症				
尿路感染	0	0	5 (13.9)	3 (8.3)
COVID-19	3 (14.3)	1 (4.8)	3 (8.3)	2 (5.6)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	8 (38.1)	0	8 (22.2)	1 (2.8)
紅斑	3 (14.3)	0	1 (2.8)	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	3 (14.3)	0	4 (11.1)	1 (2.8)
筋肉痛	3 (14.3)	0	1 (2.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	3 (14.3)	0	3 (8.3)	0
精神障害				
不眠症	5 (23.8)	0	3 (8.3)	0

重篤な有害事象は、①で 12/21 例 (57.1%)、②で 17/36 例 (47.2%) に認められた。各コホートで複数例に認められた重篤な有害事象は、①で CRS 5 例 (23.8%)、帯状疱疹及び進行性多巣性白質脳症各 2 例 (9.5%)、②で CRS 7 例 (19.4%)、COVID-19、COVID-19 肺炎、肺炎及び尿路感染各 2 例 (5.6%) で

あった。このうち、①の CRS 5 例、带状疱疹及び進行性多巣性白質脳症各 2 例、②の CRS 7 例、肺炎及び尿路感染各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 4/21 例 (19.0%)、②で 5/36 例 (13.9%) に認められた。複数例に認められた投与中止に至った有害事象は、①で進行性多巣性白質脳症 2 例であり (②は該当なし)、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2 海外第 I / II 相試験 (01 試験)

7.2.2.1 iNHL コホート

有害事象は、①FL 患者集団で 126/128 例 (98.4%)、②MCL 又は SLL 患者集団で 27/27 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 119/128 例 (93.0%)、②で 27/27 例 (100%) に認められた。

いずれかのコホートで発現割合が 10%以上の有害事象は表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの集団で発現割合が 10%以上の有害事象 (01 試験 iNHL コホート)

SOC PT (MedDRA ver26.0)	例数 (%)			
	FL 患者集団 128 例		MCL 又は SLL 患者集団 27 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	126 (98.4)	88 (68.8)	27 (100)	24 (88.9)
一般・全身障害および投与部位の状態				
注射部位反応	47 (36.7)	0	11 (40.7)	0
疲労	39 (30.5)	3 (2.3)	5 (18.5)	0
発熱	32 (25.0)	3 (2.3)	7 (25.9)	0
注射部位紅斑	23 (18.0)	0	1 (3.7)	0
末梢性浮腫	18 (14.1)	0	4 (14.8)	0
無力症	12 (9.4)	3 (2.3)	3 (11.1)	0
注射部位発疹	10 (7.8)	0	4 (14.8)	0
感染症および寄生虫症				
COVID-19	40 (31.3)	15 (11.7)	7 (25.9)	3 (11.1)
上気道感染	17 (13.3)	0	3 (11.1)	0
COVID-19 肺炎	11 (8.6)	9 (7.0)	5 (18.5)	5 (18.5)
尿路感染	13 (10.2)	5 (3.9)	2 (7.4)	1 (3.7)
副鼻腔炎	7 (5.5)	2 (1.6)	3 (11.1)	0
免疫系障害				
CRS	85 (66.4)	2 (1.6)	24 (88.9)	4 (14.8)
胃腸障害				
下痢	34 (26.6)	2 (1.6)	6 (22.2)	0
悪心	22 (17.2)	0	3 (11.1)	0
便秘	20 (15.6)	0	1 (3.7)	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	11 (8.6)	0	4 (14.8)	0
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	26 (20.3)	22 (17.2)	11 (40.7)	9 (33.3)
貧血	19 (14.8)	8 (6.3)	5 (18.5)	3 (11.1)
血小板減少症	11 (8.6)	5 (3.9)	4 (14.8)	3 (11.1)
リンパ球減少症	9 (7.0)	8 (6.3)	3 (11.1)	3 (11.1)
神経系障害				
頭痛	25 (19.5)	0	2 (7.4)	0
浮動性めまい	14 (10.9)	0	0	0
臨床検査				
好中球数減少	13 (10.2)	12 (9.4)	4 (14.8)	4 (14.8)
血小板数減少	5 (3.9)	2 (1.6)	5 (18.5)	2 (7.4)
ALT 増加	6 (4.7)	3 (2.3)	3 (11.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	22 (17.2)	0	2 (7.4)	0
呼吸困難	18 (14.1)	0	4 (14.8)	1 (3.7)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	18 (14.1)	1 (0.8)	2 (7.4)	0
背部痛	15 (11.7)	1 (0.8)	2 (7.4)	0
四肢痛	9 (7.0)	0	3 (11.1)	0
筋肉痛	3 (2.3)	0	3 (11.1)	0
精神障害				
不眠症	16 (12.5)	0	3 (11.1)	0
傷害、中毒および処置合併症				
転倒	4 (3.1)	1 (0.8)	3 (11.1)	1 (3.7)

重篤な有害事象は、①で 88/128 例 (68.8%)、②で 22/27 例 (81.5%) に認められた。各コホートで複数例に認められた重篤な有害事象は、①で CRS 54 例 (42.2%)、COVID-19 15 例 (11.7%)、COVID-19 肺炎 10 例 (7.8%)、肺炎 7 例 (5.5%)、発熱 5 例 (3.9%)、2 型糖尿病 4 例 (3.1%)、ニューモシチス・イロベチイ肺炎、ICANS 及び発熱性好中球減少症各 3 例 (2.3%)、尿路感染、シェードモナス性肺

炎、ボーエン病、高血糖、急性心筋梗塞及び急性腎障害各 2 例 (1.6%)、②で CRS 15 例 (55.6%)、COVID-19 肺炎 5 例 (18.5%)、COVID-19 及び発熱各 3 例 (11.1%)、蜂巣炎及び呼吸困難各 2 例であった。このうち、①の CRS 54 例、COVID-19、肺炎、ICANS 各 3 例、発熱 2 例、COVID-19 肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、シュードモナス性肺炎、発熱性好中球減少症各 1 例、②の CRS 15 例、発熱 2 例、COVID-19 及び COVID-19 肺炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 24/128 例 (18.8%)、②で 5/27 例 (18.5%) に認められた。複数例に認められた投与中止に至った有害事象は、①で COVID-19 肺炎 7 例 (5.5%)、COVID-19 5 例 (3.9%)、E 型肝炎 2 例 (1.6%)、②で COVID-19 肺炎 3 例 (11.1%) であった。このうち、①の COVID-19 1 例、②の COVID-19 肺炎 1 例は、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2.2 FL 最適化コホート

有害事象は、①Arm A 85/86 例 (98.8%)、②Arm B 6/6 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 78/86 例 (90.7%)、②で 5/6 例 (83.3%) に認められた。

コホート全体で発現割合が 10%以上の有害事象は表 21 のとおりであった。

表 21 コホート全体で発現割合が 10%以上の有害事象 (01 試験 FL 最適化コホート)

SOC PT (MedDRA ver26.1)	例数 (%)			
	Arm A 86 例		Arm B 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	85 (98.8)	46 (53.5)	6 (100)	3 (50.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
注射部位反応	23 (26.7)	0	0	0
疲労	17 (19.8)	0	1 (16.7)	0
末梢性浮腫	12 (14.0)	0	0	0
発熱	12 (14.0)	0	0	0
無力症	8 (9.3)	0	2 (33.3)	0
感染症および寄生虫症				
COVID-19	16 (18.6)	4 (4.7)	2 (33.3)	0
胃腸障害				
便秘	18 (20.9)	0	1 (16.7)	0
下痢	10 (11.6)	0	2 (33.3)	0
悪心	11 (12.8)	1 (1.2)	1 (16.7)	0
腹痛	9 (10.5)	0	1 (16.7)	0
免疫系障害				
CRS	42 (48.8)	0	3 (50.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	14 (16.3)	0	0	0
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	15 (17.4)	14 (16.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
貧血	10 (11.6)	2 (2.3)	1 (16.7)	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	8 (9.3)	0	3 (50.0)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	11 (12.8)	0	1 (16.7)	0
背部痛	8 (9.3)	1 (1.2)	2 (33.3)	0
神経系障害				
頭痛	12 (14.0)	1 (1.2)	1 (16.7)	0

重篤な有害事象は、①で 38/86 例 (44.2%)、②で 4/6 例 (66.7%) に認められた。各 Arm で複数例に認められた重篤な有害事象は、①で CRS 24 例、COVID-19 4 例、COVID-19 肺炎及び尿路感染各 2 例で

あった(②は該当なし)。このうち、①の CRS 24 例、COVID-19 2 例、COVID-19 肺炎及び尿路感染各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 3/86 例 (3.5%) に認められ、②では認められなかった。複数例に認められた投与中止に至った有害事象は、①で肺臓炎 2 例 (2.3%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2-3) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の R/R FL 患者に対する 3 ステップ漸増投与の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、R/R FL 患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 1 月 7 日

申請品目

[販 売 名] エプキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg
[一 般 名] エプコリタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ジェンマブ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 3 月 11 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、以下の点等から、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの治療歴を有する R/R FL 患者に対する本薬の 2 ステップ漸増投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- 01 試験の iNHL コホート (FL 患者集団) において主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 82.0 [74.3, 88.3] (105/128 例) であり、事前に設定された 95%CI の下限値は事前に設定された閾値 (50%) を上回ったこと
- 04 試験の FL コホートにおいて、主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 95.2 [76.2, 99.9] (20/21 例) であったこと

また、本薬が 3 ステップ漸増投与された 01 試験の FL 最適化コホートの Arm A において、副次評価項目とされた Lugano 基準に基づく治験医師判定による奏効率は 01 試験の iNHL コホート (FL 患者集団) における奏効率と同程度であったこと、及び 2 ステップ漸増投与と 3 ステップ漸増投与との間で、治療用量であるフルドーズ (48 mg) を投与した際の本薬の曝露量に明確な差異は認められなかったことを考慮し、本薬の 3 ステップ漸増投与についても 2 ステップ漸増投与と同程度の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、R/R FL 患者に対する本薬の 3 ステップ漸増投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要とされた事象 (CRS、ICANS、感染症、骨髄抑制、TLS 及び PML) であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

さらに、3 ステップ漸増投与時の CRS については、審査報告 (1) の「7.R.3.2 CRS」の項における検討を踏まえ、以下のとおり対応することが適切と判断した。

- 01試験のFL最適化コホートにおけるCRSに対する前投与 (DEXの投与を含む) や水分補給等の具体的な管理方法を、引き続き資材を用いて医療現場に適切に情報提供する。
- 入院規定については、既承認時と同様、少なくとも初回フルドーズ (第1サイクルの22日目) 投与後 48時間は必ず入院管理とし、それ以外の第1サイクル期間中の各投与後は入院下での管理することを検討する。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの治療歴を有する R/R FL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。また、本薬の効能・効果を既承認の「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」から変更する必要はなく、現行の添付文書の効能・効果に関連する注意の項において設定されている Grade 3B と診断された患者に投与する旨の注意喚起を削除し、以下のように設定することが適切であると判断した。

<効能又は効果に関連する注意>

- 本薬による治療は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量> (現行の内容から下線部追記)

<再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫/高悪性度 B 細胞リンパ腫/原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫)、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)>

- 2 ステップ漸増

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

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

• 3 ステップ漸増

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

＜用法・用量に関連する注意＞（現行の内容から下線部追記）

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与によるCRS及びTLSを予防するため、本薬投与時は水分補給を十分に行うこと。
- 本薬投与によるCRSを軽減させるため、本薬投与前後に下表のとおり薬剤投与を行うこと。

サイクル	対象患者	薬剤	投与スケジュール
1サイクル目 (1、8、15及び22日目)	全ての患者	・副腎皮質ホルモン剤	本薬の週1回投与毎： ・本薬投与30～120分前 ・本薬投与後1、2及び3日目
		・抗ヒスタミン剤 ・解熱鎮痛剤	本薬の週1回投与毎： ・本薬投与 30～120 分前
2サイクル目以降	本薬の前回投与後に Grade 2又は3*のCRS があらわれた患者	・副腎皮質ホルモン剤	CRS発現後、次回の本薬投与時： ・本薬投与30～120分前 ・本薬投与後1、2及び3日目 本薬の投与後にGrade 2以上のCRSがあら われなくなるまで投与を行う。

*：Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスに基づく。

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬又は中止すること。

副作用	程度*	処置
CRS	Grade 3 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 4	投与を中止する。
ICANS	Grade 2 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 3	回復するまで休薬する。 再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
血小板減少	50,000/mm ³ 未満	50,000/mm ³ 以上になるまで休薬する。
好中球減少	500/mm ³ 未満	500/mm ³ 以上になるまで休薬する。
TLS	—	回復するまで休薬する。

*：Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスに基づく。

- 以下のいずれかに該当する投与遅延があった場合は、CRSを軽減するために、1サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始すること。

〈再発又は難治性の**大細胞型 B 細胞リンパ腫**（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／高悪性度 B 細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉

- 0.16 mgと0.8 mgの投与間隔が8日を超えた場合
- 0.8 mgと48 mgの投与間隔が14日を超えた場合
- 48 mgの投与間隔が6週間を超えた場合

その後は、予定されていた次の投与サイクル（投与を延期したサイクルの次の投与サイクル）の 1 日目から投与を再開すること。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

- 0.16 mgと0.8 mg又は0.8 mgと3 mgの投与間隔が8日を超えた場合
- 3 mgと48 mgの投与間隔が14日を超えた場合
- 48 mgの投与間隔が6週間を超えた場合

その後は、予定されていた次の投与サイクル（投与を延期したサイクルの次の投与サイクル）の 1 日目から投与を再開すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、現時点における本薬の RMP（案）について、表 22 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 22 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• CRS • ICANS • 感染症 • TLS • 血球減少 • PML	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、R/R FL 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 23 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 23 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験
及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 使用成績調査（全例調査）	該当なし	- 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供 - 使用条件の設定

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 13 年 9 月 24 日まで）と設定する。

[効能・効果]（変更なし）

以下の再発又は難治性の**大細胞型 B 細胞リンパ腫**

びまん性**大細胞型 B 細胞リンパ腫**

高悪性度**B 細胞リンパ腫**

原発性縦隔**大細胞型 B 細胞リンパ腫**

再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫**

[用法・用量]（下線部追加）

〈再発又は難治性の**大細胞型 B 細胞リンパ腫**（びまん性**大細胞型 B 細胞リンパ腫**／高悪性度**B 細胞リンパ腫**／原発性縦隔**大細胞型 B 細胞リンパ腫**）、再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫（Grade 3B）**〉

・ 2 ステップ漸増

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

〈再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）**〉

・ 3 ステップ漸増

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

[警 告] (変更なし)

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。
また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。また、サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイドンス等に従い、適切な処置を行うこと。
3. 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイドンス等に従い、適切な処置を行うこと。

[禁 忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (取消線部削除)

＜効能共通＞

- 本剤による治療は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。

＜再発又は難治性の濾胞性リンパ腫＞

- ~~十分な経験を有する病理医により、Grade 3B と診断された患者に投与すること。~~

[用法・用量に関連する注意] (下線部追記)

1. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与によるサイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群を予防するため、本剤投与時は水分補給を十分に行うこと。
3. 本剤投与によるサイトカイン放出症候群を軽減させるため、本剤投与前後に下表のとおり薬剤投与を行うこと。

サイクル	対象患者	薬剤	投与スケジュール
1サイクル目 (1、8、15及び22日目)	全ての患者	副腎皮質ホルモン剤	本剤の週1回投与毎： - 本剤投与30～120分前 - 本剤投与後1、2及び3日目
		- 抗ヒスタミン剤 - 解熱鎮痛剤	本剤の週1回投与毎： 本剤投与 30～120 分前
2サイクル目以降	本剤の前回投与後にGrade 2又は3 ^{注)} のサイトカイン放出症候群があらわれた患者	副腎皮質ホルモン剤	サイトカイン放出症候群発現後、次回の本剤投与時： - 本剤投与30～120分前 - 本剤投与後1、2及び3日目 本剤の投与後にGrade 2以上のサイトカイン放出症候群があらわれなくなるまで投与を行う。

注) Gradeは米国移植細胞治療学会 (ASTCT) コンセンサスに基づく。

4. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度 ^{注)}	処置
サイトカイン放出症候群	Grade 3 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 4	投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連 神経毒性症候群	Grade 2 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 3	回復するまで休薬する。 再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
血小板減少	50,000 /mm ³ 未満	50,000 /mm ³ 以上になるまで休薬する。
好中球減少	500 /mm ³ 未満	500 /mm ³ 以上になるまで休薬する。
腫瘍崩壊症候群	—	回復するまで休薬する。

注) Gradeは米国移植細胞治療学会 (ASTCT) コンセンサスに基づく。

5. 以下のいずれかに該当する投与遅延があった場合は、サイトカイン放出症候群を軽減するために、1サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始すること。

〈再発又は難治性の¹⁾大細胞型 B 細胞リンパ腫(びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／高悪性度 B 細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫)、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 3B) 〉

- 0.16 mgと0.8 mgの投与間隔が8日を超えた場合
- 0.8 mgと48 mgの投与間隔が14日を超えた場合
- 48 mgの投与間隔が6週間を超えた場合

その後は、予定されていた次の投与サイクル (投与を延期したサイクルの次の投与サイクル) の 1 日目から投与を再開すること。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) 〉

- 0.16 mgと0.8 mg又は0.8 mgと3 mgの投与間隔が8日を超えた場合
- 3 mgと48 mgの投与間隔が14日を超えた場合
- 48 mgの投与間隔が6週間を超えた場合

その後は、予定されていた次の投与サイクル (投与を延期したサイクルの次の投与サイクル) の 1 日目から投与を再開すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aNHL	aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma	アグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫
aNHL コホート		用量拡大パート aNHL コホート
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	米国移植細胞治療学会
BMI	body mass index	体格指数
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CD	cluster of differentiation	白血球分化抗原
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
COVID-19	corona virus infectious disease emerged in 2019	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
C _{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLBCL コホート		用量拡大パート DLBCL コホート
DLBCL 最適化コホート		最適化パート DLBCL 最適化コホート
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FL3B	follicular lymphoma Grade 3B	濾胞性リンパ腫 Grade 3B
FL コホート		用量拡大パート FL コホート
FL 最適化コホート		最適化パート FL 最適化コホート
HGBCL	high grade B-cell lymphoma	高悪性度 B 細胞リンパ腫
HLH	hemophagocytic lymphohistiocytosis	血球貪食性リンパ組織球症
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
ICU	intensive care unit	集中治療室
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
iNHL	indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma	インドレント B 細胞性非ホジキンリンパ腫
iNHL コホート		用量拡大パート iNHL コホート
IR	indeterminate response	判定不能な反応
k _a	absorption rate constant	吸収速度定数
k _{int}	elimination rate constant of the drug-target complex	薬物－標的分子複合体の消失速度定数

LBCL	large B cell lymphoma	大細胞型 B 細胞リンパ腫
LYRIC	Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria	
MAS	macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MCL コホート		用量拡大パート MCL コホート
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH	国際医薬用語集
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-cell Lymphomas	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluable	評価不能
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
PD	progressive disease	病勢進行
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMBCL	primary mediastinal B-cell lymphoma	原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	Performance Status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
Q/F	apparent inter-compartment clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
R-CHOP		RIT、シクロフォスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用
RIT		リツキシマブ（遺伝子組換え）
rTTE	repeated time-to-event	
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
R/R	relapsed or refractory	再発又は難治性
SD	stable disease	安定
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SPD	sum of the products of the greatest diameters	二方向積和
SOC	system organ class	器官別大分類
TCZ	tocilizumab	トシリズマブ（遺伝子組換え）
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
Vc/F	apparent volume of distribution of central compartment	見かけの中央コンパートメント分布容積

Vp/F	apparent volume of distribution of peripheral compartment	見かけの末梢コンパートメント分布容積
01 試験		GCT3013-01 試験
04 試験		GCT3013-04 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
初回審査報告書		令和 5 年 8 月 7 日付け審査報告書「エプキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg」
申請		製造販売承認申請
タゼメトスタット		タゼメトスタット臭化水素酸塩
フルダラビン		フルダラビンリン酸エステル
ベンダムスチン		ベンダムスチン塩酸塩水和物
本薬		エプコリタマブ（遺伝子組換え）