目次

2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 背景 7
2.5.1.1.1 濾胞性リンパ腫（FL）の疫学 7
2.5.1.1.2 FL の治療の現状と課題 7
2.5.1.1.2.1 未治療患者に対する初回治療 7
2.5.1.1.2.2 再発又は難治性患者に対する治療 8
2.5.1.2 臨床開発計画 9
2.5.1.2.1 海外での臨床開発の経緯及び計画 9
2.5.1.2.2 国内での臨床開発の経緯及び計画 10
2.5.1.3 臨床データパッケージ 10
2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）遵守 12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.2.1 使用した製剤 12
2.5.2.2 薬物濃度分析法 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1 本剤（SC）及び本剤（IV）の PK 比較及び PK 非劣性評価 13
2.5.3.2 本剤（SC）の薬物動態 14
2.5.3.3 本剤（SC）投与の曝露－反応関係 15
2.5.3.3.1 有効性に対する曝露－反応解析 15
2.5.3.3.2 安全性に対する曝露－反応解析 15
2.5.3.3.3 バイオマーカーに対する曝露－反応解析 15
2.5.3.4 免疫原性 16
2.5.3.5 臨床薬理に関する結論 16
2.5.4 有効性の概括評価 17
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験 17
2.5.4.1.1 JO40295 試験 17
2.5.4.1.2 GO29781 試験 18
2.5.4.2 試験対象集団 21
2.5.4.2.1 患者の内訳・投与状況 21
2.5.4.2.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 21
2.5.4.2.3 前治療歴 23
2.5.4.3 CRR 25
2.5.4.4 ORR 25
2.5.4.5 DOCR 28
2.5.4.6 DOR 28

2.5.4.7 PFS 30
2.5.4.8 OS 31
2.5.4.9 PRO 32
2.5.4.10 本剤（SC）と本剤（IV）の有効性の比較 34
2.5.4.10.1 JO40295 試験 34
2.5.4.10.2 GO29781 試験 34
2.5.4.11 有効性成績のまとめ 36
2.5.5 安全性の概括評価 36
2.5.5.1 安全性の結果の概要 36
2.5.5.2 全体的な曝露状況 38
2.5.5.3 比較的よくみられる有害事象 40
2.5.5.4 死亡 41
2.5.5.5 その他の重篤な有害事象 42
2.5.5.6 その他の重要な有害事象 43
2.5.5.6.1 治験使用薬の投与中止に至った有害事象 43
2.5.5.6.2 治験使用薬の用量変更又は休薬に至った有害事象 43
2.5.5.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 44
2.5.5.8 臨床検査値の評価 47
2.5.5.9 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 47
2.5.5.10 日本人と外国人の安全性プロファイルの比較 48
2.5.5.11 本剤（SC）と本剤（IV）の安全性プロファイルの比較 48
2.5.5.11.1 比較的よくみられる有害事象 48
2.5.5.11.2 死亡 48
2.5.5.11.3 その他の重篤な有害事象 49
2.5.5.11.4 その他の重要な有害事象 49
2.5.5.11.4.1 治験使用薬の投与中止に至った有害事象 49
2.5.5.11.4.2 治験使用薬の用量変更又は休薬に至った有害事象 49
2.5.5.11.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 49
2.5.5.11.6 臨床検査値の評価 50
2.5.5.11.7 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 50
2.5.5.12 市販後経験 51
2.5.5.12.1 世界における市販後の使用経験 51
2.5.5.12.2 推定使用患者数 51
2.5.5.12.3 有害事象 51
2.5.5.13 安全性成績のまとめ 51
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 52
2.5.6.1 治療の背景 52
2.5.6.1.1 疾患又は症状 52

2.5.6.1.2 現行の治療 52
2.5.6.2 ベネフィット 53
2.5.6.3 リスク 53
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 54
2.5.7 参考文献 54

表一覧

表 2.5.1.3-1 本申請に用いた臨床データパッケージ 11
表 2.5.2.1-1 使用した製剤と組成 13
表 2.5.4.1.1-1 有効性の評価項目（JO40295試験，3L+ FL SC コホート） 17
表 2.5.4.1.2-1 有効性の評価項目（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート及び F2 FL RP2D コホート） 20
表 2.5.4.2.2-1 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（JO40295試験 3L+ FL SC コホート，拡大コホート，GO29781試験 F2 FL RP2D コホート，B11 FL RP2D コホート，ITT 集団） 22
表 2.5.4.2.3-1 前治療歴の概要（JO40295試験 3L+ FL SC コホート，拡大コホート，GO29781試験 F2 FL RP2D コホート，B11 FL RP2D コホート，ITT 集団） 24
表 2.5.5.1-1 安全性の概要（JO40295試験，3L+ FL SC コホート，拡大コホート，2L+ FL SC コホート） 36
表 2.5.5.1-2 安全性の概要（GO29781試験） 38
表 2.5.5.2-1 本剤（SC），本剤（IV）の曝露状況の要約（JO40295試験，GO29781試験） 39
表 2.5.5.4-1 死亡の概要（GO29781試験，Group F） 42
表 2.5.5.7-1 特に注目すべき有害事象の要約（JO40295試験，GO29781試験） 45
表 2.5.5.11.5-1 特に注目すべき有害事象（GO29781試験，F2 FL RP2D コホート，B11 FL RP2D コホート） 50

図一覧

図 2.5.4.1.2-1 GO29781試験の Group D 及び Group F の概要 19
図 2.5.4.4-1 腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率に係るウォーターフォールプロット（JO40295試験 3L+ FL SC コホート） 25
図 2.5.4.4-2 腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの変化率の推移に関するスパイダープロット（JO40295試験 3L+ FL SC コホート） 26
図 2.5.4.4-3 腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率に係るウォーターフォールプロット（GO29781試験 F2 FL RP2D コホート） 27
図 2.5.4.4-4 腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの変化率の推移に関するスパイダープロット（GO29781試験 F2 FL RP2D コホート） 27
図 2.5.4.5-1 DOCR の Kaplan-Meier 曲線（JO40295試験，3L+ FL SC コホート，IRF 評価） 28
図 2.5.4.6-1 DOR の Kaplan-Meier 曲線（JO40295試験，3L+ FL SC コホート，IRF 評価） 29
図 2.5.4.6-2 本剤の投与継続期間，有効性の効果判定結果，奏効持続期間等が分かるスイマープロット（JO40295試験 3L+ FL SC コホート） 29
図 2.5.4.6-3 本剤の投与継続期間，有効性の効果判定結果，奏効持続期間等が分かるスイマープロット（GO29781試験 F2 FL RP2D コホート） 30

図 2.5.4.7-1 PFS の Kaplan-Meier 曲線（JO40295試験，3L+ FL SC コホート，IRF 評価）..31
図 2.5.4.8-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（JO40295試験，3L+ FL SC コホート，IRF 評価）...32
図 2.5.4.10-1 DOCR の Kaplan-Meier 曲線（GO29781試験，F2 FL RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホート，IRF 評価）.....34
図 2.5.4.10-2 DOR の Kaplan-Meier 曲線（GO29781試験，F2 FL RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホート，IRF 評価）.....35
図 2.5.4.10-3 PFS の Kaplan-Meier 曲線（GO29781試験，F2 FL RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホート，IRF 評価）.....35
図 2.5.4.10-4 OS の Kaplan-Meier 曲線（GO29781試験，F2 FL RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホート）.....35

略語一覧

略語	英名	和名
2L+ r/r FL	－	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
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
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
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
auto-SCT	autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BMI	Body mass index	－
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
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
CR	complete response	完全奏効
CRR	complete response rate	完全奏効割合
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
C_{trough}	trough concentration	血清中トラフ濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
DLP	data lock point	データロックポイント
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOCR	duration of complete response	完全奏効期間
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	－
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着法
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	－
ER	exposure-response	曝露－反応
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma	－
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index	濾胞性リンパ腫国際予後指標
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
HRQoL	health-related quality of life	健康関連の生活の質
IBD	international birth date	国際誕生日
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
IFN-γ	interferon-γ	インターフェロンγ
IL	interleukin	インターロイキン
IMID	immunomodulatory drug	免疫調整薬
IRF	Independent Review Facility	独立評価機関
ITT	intent-to-treat	－
IV	intravenous	静脈内

略語	英名	和名
Len	Lenalidomide	レナリドミド
Mosun	Mosunetuzumab	モスネツズマブ
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCA	non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NE	not estimable	推定不能
NHL	non-Hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫
ORR	overall response rate	奏効割合
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
POD24	progression of disease within 24 months	初回治療から24カ月以内に PD が認められた
PPK	population PK	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
RO_{max}	maximum receptor occupancy	最大受容体占有率
RP2D	recommended Phase II dose	第 II 相試験推奨用量
r/r	relapsed or refractory	再発又は難治性
SC	subcutaneous	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
SPD	sum of product diameters	－
tr	transformed	形質転換

Confidential - 秘

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

ルンスミオ®皮下注5mg，同45mg（以下，本剤［SC］）は，米国 Genentech, Inc.（以下，Genentech 社）が創製した抗 CD20/CD3ヒト化二重特異性モノクローナル抗体であるモスネツズマブ（遺伝子組換え）を有効成分として含有する皮下（SC）注射剤である。

静脈内（IV）注射剤であるルンスミオ®点滴静注1mg，同30mg（以下，本剤［IV］）の臨床試験が先行して実施され，B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）及び慢性リンパ性白血病（CLL）を含む，CD20の発現が予想される再発又は難治性（r/r）の造血器悪性腫瘍患者を対象に，本剤を単剤投与及びアテゾリズマブと併用投与する第 I/II 相，多施設共同，非盲検，用量漸増及び用量拡大試験である GO29781試験の本剤（IV）コホートの結果に基づき，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（以下，3L+ r/r FL）に対して，欧州で2022年6月，米国で2022年12月に承認を得ている。また，本邦では GO29781試験に加えて日本人の r/r B 細胞性 NHL 患者を対象に本剤を単剤投与又はレナリドミド（Len）と併用投与した際の安全性，忍容性，薬物動態（PK），抗腫瘍効果，免疫原性の評価を行う JO40295試験の本剤（IV）コホートの成績に基づき，2024年12月に承認を得ている。

本剤（IV）の投与に際しては初回投与では約4時間，2サイクル目以降は約2時間を要し，患者や医療従事者の拘束時間が長時間に及ぶことが課題である一方で，本剤（SC）の投与時間は30秒～2分間と大きく短縮可能である。また，本剤（IV）と比較して本剤（SC）は血中濃度が緩やかに上昇するため，急性サイトカイン放出を軽減し，サイトカイン放出症候群などの副作用を低減することが期待できる。

GO29781試験の PK データから構築される母集団薬物動態（PPK）モデルに基づき，本剤（IV）に対する本剤（SC）の PK の非劣性が示され，有効性及び安全性も大きく変わらないことが示された。また，JO40295試験の3L+ r/r FL に対して本剤（SC）を単剤で投与する3L+ FL SC コホートで良好な有効性及び安全性が示され，新たな安全性シグナルは認められなかった。

以上のことから，「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」の効能・効果について，新投与経路医薬品として本剤（SC）の承認申請を行うこととした。

2.5.1.1 背景

2.5.1.1.1 濾胞性リンパ腫（FL）の疫学

本邦では2019年の悪性リンパ腫の年間罹患数は約3.7万人（男性：約1.9万人，女性：約1.7万人）と報告されており[1)]，FL は悪性リンパ腫の約13.5%～20.0%を占めていると報告されていることから[2),3)]，本邦の FL の年間罹患者数は約4,900～7,400人と推定される。

FL 患者の大半がリンパ節腫大をきたして診断に至るが，診断時には70%～85%の患者が臨床病期 III，IV の進行期であり，骨髄浸潤を高率に認める[4)]。FL は緩徐に進行し，進行期であっても全生存期間（OS）中央値は10年以上と長いが，r/r FL 患者においては，治療が後期になり，治療ライン数が増加するにつれて再発までの期間が短く予後が不良になることが報告されている[5)]。

2.5.1.1.2 FL の治療の現状と課題

2.5.1.1.2.1 未治療患者に対する初回治療

未治療の FL 患者に対する初回治療として，NCCN のガイドライン2025年度1版[6)]では，抗CD20抗体（リツキシマブ［R］又はオビヌツズマブ［G］）とベンダムスチン，CHOP（シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾン），又は CVP（シクロホスファミド，ビンクリスチン，プレドニゾン）の併用療法，Len + R 併用療法が Preferred regimens とされている。

Confidential - 秘

日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン2024年版[4]においても，初発進行期高腫瘍量 FL に対して抗 CD20抗体併用化学療法が推奨されている。しかし，現状，初回治療における抗 CD20抗体と併用する化学療法の選択による OS の差は認められず，無増悪生存期間（PFS）の差や有害事象プロファイルの違いを考慮して化学療法が決定されている。初発進行期低腫瘍量 FL の患者では，診断後直ちに治療を開始せず，病勢の進行や，全身症状，臓器圧迫症状，血球減少などが出現した時点で治療を開始する無治療経過観察や，R 単剤療法も選択肢となる。限局期 FL（I 期ないし連続性 II 期）では，放射線治療により少なくとも一部の患者で治癒が期待できるとされる[4),7)]。近年は R の導入により治療成績が改善され[8)]，R 維持療法，放射性同位元素標識抗 CD20抗体，ベンダムスチンなどの臨床導入により長期間の病勢コントロールが可能になってきたが，FL 患者は再発を繰り返すのが一般的で，生涯にわたり数多くの治療を必要とする。初回治療で R-CHOP 療法が施行された患者のうち，診断時から2年以内に再発する患者は約19%であり，予後不良であるとの報告がある[9)]。

2.5.1.1.2.2 再発又は難治性患者に対する治療

日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン2024年版において，初回再発時の治療は，初回治療の内容及び再発までの期間，病変の広がり，組織学的形質転換の有無，患者の状態，患者の希望等を考慮して選択される[4)]。

また，二次治療以降については治療ラインごとの記載はなく複数の選択肢として以下のものが挙げられている。なお，いずれの治療法も推奨度はカテゴリー2であり，いくつかの治療選択肢があるもののその優劣は明らかでない旨が言及されている。

- 無治療経過観察
- R 単剤療法
- R + Len 併用療法
- ベンダムスチン単剤あるいは R 又は G + ベンダムスチン併用療法
- タゼメトスタット（EZH2 変異陽性 FL に対する三次治療以降）
- キメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）療法（Tisa-Cel）
- フルダラビン（FLU）単剤又は R + FLU
- R-CHOP 療法（先行治療がアントラサイクリンを含まないレジメンの場合）
- 再発・難治びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対するのと同様の多剤併用救援化学療法
- 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）

NCCN のガイドラインでは初回再発以降の治療としてカテゴリー1として強く推奨されるものはなく，カテゴリー2A 以下の推奨度として以下の二次治療及び三次治療が記載されている[6)]。

- Second-line therapy
  <Preferred regimens>
  – ベンダムスチン ＋G 又は R 併用療法（ベンダムスチンを前治療で使用した場合は非推奨）
  – CHOP 療法 ＋G 又は R 併用療法
  – CVP 療法 ＋G 又は R 併用療法
  – Len + R 併用療法
  <Other recommended regimens>
  – Len 単剤（抗 CD20 抗体療法抵抗性の場合）
  – Len + G 併用療法
  – G 単剤療法
  – R 単剤療法
- Third-line and subsequent therapy

<Preferred regimens>
– T cell engager therapy
  • バイスペシフィック抗体（モスネツズマブ，エプコリタマブ）療法
  • CAR-T 療法（Axi-Cel，Liso-Cel，Tisa-Cel）
<Other recommended regimens>
– EZH2 阻害剤（タゼメトスタット［EZH2 変異によらず］）
– BTK 阻害剤（Zanubrutinib + G）

r/r FL 患者においては，治療が後期になり，治療ライン数が増加するにつれて再発までの期間が短く予後が不良になることが報告されており，PFS の中央値は治療を重ねるにつれて短くなる傾向がある[5)]。これらの患者では，前治療に対する治療抵抗性が増加し，治療選択肢が更に制限されることから，有効性の高い新たな治療に対するメディカルニーズは高く，本剤（IV）が有効性の高い新たな治療法の選択肢として国内外で承認されている。一方，本剤（IV）は投与に際しては初回投与では約4時間，2サイクル目以降は約2時間を要し，患者や医療従事者の拘束時間が長時間に及ぶことが課題であり，より短時間で投与可能な本剤（SC）に対するニーズは高い。

2.5.1.2 臨床開発計画

2.5.1.2.1 海外での臨床開発の経緯及び計画

本剤（SC）の悪性リンパ腫を対象とした海外での臨床開発では，2015年9月から B 細胞性 NHL 及び CLL を含む，CD20の発現が予想される r/r 造血器悪性腫瘍患者を対象に，本剤を単剤投与及びアテゾリズマブと併用投与する第 I/II 相，多施設共同，非盲検，用量漸増及び用量拡大試験である GO29781試験が実施された。本剤（SC）の用量漸増パートとして Group D で本剤（SC）20.0 mg までの固定用量を3週間ごとに SC 投与した際の忍容性，Group F で3週間を1サイクルとして，Cycle 1 Day 1, Day 8，Day 15にそれぞれ本剤（SC）5.0，45.0，45.0 mg を SC 投与し，Cycle 2 Day 1以降は Day 1に45.0 mg を SC 投与した際の忍容性が確認された。Group F の拡大コホートの F2コホートでは3L+ r/r FL 患者を対象に，3週間を1サイクルとして，Cycle 1 Day 1, Day 8，Day 15にそれぞれ本剤（SC）5.0，45.0，45.0 mg を SC 投与し，Cycle 2 Day 1以降は Day 1に45.0 mg を SC 投与した際の PK，有効性及び安全性が検討された。その結果，PK の複合主要評価項目である Cycle 3の C_{trough} 及び0～84日までの濃度－時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0\text{-}84}$）について，3L+ r/r FL 患者を対象として本剤（IV）投与が行われた B11 第 II 相試験推奨用量（RP2D）コホートの結果との後方視的な比較において，いずれも非劣性が示された。また，有効性及び安全性も B11 RP2D コホートの結果と大きく変わらず，新たな安全性シグナルも確認されなかった。

また，FL 患者を対象に本剤（IV） + Len 併用療法の安全性，PK 及び有効性を評価するステージ，並びに本剤（IV） +Len 及び本剤（SC） +Len の安全性，忍容性及び PK を比較するランダム化ステージからなる非盲検多施設共同試験である CO41942試験が実施された。ランダム化ステージにて，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）患者を対象として本剤（SC）を Cycle 1 Day 1, Day 8，Day 15にそれぞれ本剤5.0，45.0，45.0 mg を3週間1サイクルとして SC 投与した後，Cycle 2 Day 1以降は Cycle 12まで Day 1に本剤（SC）45.0 mg を4週間ごとに SC 投与し，Cycle 2 Day 1以降の各サイクルの Day 1～Day 21に Len 20 mg/day を併用投与する群（以下，SC MOSUN + LEN 群）と2L+ r/r FL 患者を対象として本剤（IV）を Cycle 1 Day 1, Day 8，Day 15にそれぞれ本剤（IV）1.0，2.0，30.0 mg を IV 投与した後，Cycle 2 Day 1以降は Cycle 12まで Day 1に本剤（IV）30.0 mg を4週間ごとに IV 投与し，Cycle 2 Day 1以降は Cycle 12まで Day 1～Day 21に Len 20 mg/day を併用投与する群（以下，IV MOSUN + LEN 群）の PK が比較された。その結果，PK の複合主要評価項目である Cycle 1～3の累積 AUC 及び Cycle 4の C_{trough} の双方について，SC MOSUN + LEN 群

の IV MOSUN + LEN 群に対する非劣性が示された。これらの結果に基づき，3L+ r/r FL に対する本剤（SC）の承認申請が米国及び欧州では2024年11月22日に行われ，現在審査中である。

2.5.1.2.2 国内での臨床開発の経緯及び計画

本邦における本剤（SC）の開発戦略については，20[redacted]年[redacted]月から20[redacted]年[redacted]月に実施した[redacted]相談（受付番号：[redacted]）にて相談したとおり，[redacted]

[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談（受付番号：[redacted]）の結果を踏まえて，本邦でも本剤（SC）の承認申請を行うこととした。

2.5.1.3 臨床データパッケージ

本承認申請は本剤（SC）の単剤投与の申請であるが，本剤（IV）と本剤（SC）の比較を目的として，GO29781試験の Group D 及び Group F，JO40295試験の2L+ FL SC コホート及び3L+ FL SC コホート並びに GO29781試験の B11 RP2D コホート及び JO40295試験の拡大コホートを臨床データパッケージに含めた。

JO40295試験の3L+ FL SC コホート，拡大コホート及び GO29781試験の Group F のうち，3L+ r/r FL を対象としたコホート（以下，F2 FL RP2D コホート），B11 RP2D コホートのうち本剤（IV）を3L+ r/r FL を対象に投与したコホート（以下，B11 FL RP2D コホート）を本剤の有効性評価に用いた。また，JO40295試験の3L+ FL SC コホート，2L+ FL SC コホート及び拡大コホート，GO29781試験の B11 RP2D コホート，Group D 及び Group F の結果を本剤の安全性評価に用い，JO40295試験の3L+ FL SC コホート，GO29781試験の Group D，Group F 及び B11 FL RP2D コホートの結果を PK 評価に用いた。また， CO41942試験のランダム化ステージの結果を安全性評価及び PK 評価の参考に用いた。

表 2.5.1.3-1　本申請に用いた臨床データパッケージ

地域	試験番号	相 (依頼者)	試験デザイン	対象	被験者数	用法・用量	主要評価項目	CTD 番号 <資料区分>
日本	JO40295	I (中外)	非盲検 用量漸増及び用量拡大	B 細胞性 NHL	拡大コホート 19例 3L+ FL SC コホート 5例 2L+ FL SC コホート 17例	拡大コホート[a] モスネツズマブを Cycle 1 Day 1/8/15に1/2/60 mg 投与し，Cycle 2 Day 1に 60 mg を投与する。Cycle 3以降は各サイクル Day 1に30 mg を3週間隔で IV 投与 3L+ FL SC コホート[a] モスネツズマブを Cycle 1 Day 1/8/15 に 5/45/45 mg を SC 投与し，Cycle 2 以降は各サイクル Day 1に45.mg を3週間隔で SC 投与 2L+ FL SC コホート モスネツズマブを Cycle 1 Day 1/8/15 に 5/45/45 mg を SC 投与し，Cycle 2以降は各サイクルの Day 1に45 mg を4週間隔で SC 投与 +Len1 日 1 回 20 mg を Cycle 2以降の各サイクルの Day 1から Day 21まで経口投与	拡大コホート CRR 3L+ FL SC コホート CRR 2L+ FL SC 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 RP2D コホート 218例 Group D 48例 Group F 181例	B11 RP2D コホート モスネツズマブを Cycle 1 Day1/8/15に1/2/60 mg 投与し，Cycle 2Day 1に 60 mg を投与する。Cycle 3以降は各サイクルの Day 1に30 mg を3週間隔で IV 投与[a] Group D[a] モスネツズマブ1.6～20 mg を3週間隔で SC 投与 Group F[a] F1～F2：モスネツズマブを Cycle 1 Day 1/8/15 に 5/15/45 mg ～ 5/45/45 mg 投与した後，Cycle 2 Day 1以降は Cycle 1 Day 15と同じ用量を3週間隔で SC 投与 F3：モスネツズマブを Cycle1 Day 1/8/15 に 5/45/90 mg を SC 投与し，Cycle 2 Day 1に90 mg を SC 投与する。Cycle 3 Day 1以降は45 mg を3週間隔で SC 投与 Group F 拡大コホート[a] F1：モスネツズマブを Cycle 1 Day 1/8/15 に 5/15/45 mg 投与した後，Cycle 2 Day 1以降は Cycle 1 Day 15と同じ用量を3週間隔で SC 投与	安全性，忍容性（MTD, DLT），PK，CRR	5.3.5.2-2 <評価>

						F2：モスネツズマブを Cycle 1 Day 1/8/15 に 5/45/45 mg 投与した後，Cycle 2 Day 1以降は Cycle 1 Day 15と同じ用量を3週間隔で SC 投与		
海外	CO41942	Ib/II (Roche)	非盲検 多施設共同	FL	IV Mosun + Len 群 40例 SC Mosun + Len 群 80例	IV MOSUN + LEN 群 モスネツズマブを Cycle 1 Day 1/8/15に1/2/30 mg 投与した後，Cycle 2から Cycle 12の各サイクル Day 1に30 mg を4週間隔で IV 投与 +Len1 日 1 回 20 mg を Cycle 2から Cycle 12の各サイクルの Day 1から Day 21まで経口投与 SC MOSUN + LEN 群 モスネツズマブを Cycle 1 Day 1/8/15 に 5/45/45 mg 投与した後，Cycle 2 から Cycle 12の各サイクル Day 1に45 mg を4週間隔で SC 投与 +Len1 日 1 回 20 mg を Cycle 2から Cycle 12の各サイクルの Day 1から Day 21まで経口投与	PK	5.3.5.4-1 <参考>

CRR：完全奏効割合，MTD：最大耐用量，DLT：用量制限毒性，MOSUN：モスネツズマブ
[a] Cycle 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，Cycle 17 まで投与を継続することとした。

2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）遵守

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

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 使用した製剤

JO40295試験及び GO29781試験では，本剤（SC）の投与には v0.1原薬（F01製剤）及び v0.4原薬（F03及び F05製剤）が使用された。使用した製剤の組成を表 2.5.2.1-1に記載した。

なお，市販予定製剤には F03及び F05製剤が使用される。

表 2.5.2.1-1 使用した製剤と組成

Component	Function	F01	F03	F05
Dosage Form	NA	Liquid	Liquid	Liquid
Mosunetuzumab	Active ingredient	[redacted] mg/mL	45 mg/mL	10 mg/mL
L-Histidine	[redacted]	[redacted] mM	10 mM	10 mM
Glacial Acetic Acid	[redacted]	—[a]	—[a]	—[a]
Sucrose	[redacted]	[redacted] mM	240 mM	240 mM
L-Methionine	[redacted]	—	10 mM	10 mM
Polysorbate 20	[redacted]	[redacted] mg/mL	0.6 mg/mL	0.6 mg/mL
pH	NA	5.8	5.8	5.8

a Amount required to reach pH 5.8.

GO29781試験の F2 FL RP2D コホートに登録された患者のうち，v0.1原薬を用いた治験薬の投与を受けた被験者群と v0.4原薬を用いた治験薬の投与を受けた被験者群の平均モスネツズマブ濃度推移は類似しており，v0.1原薬及び v0.4原薬の PK は同様であった。

また，PPK モデルを用いた解析において，SC 投与特異的な PPK パラメータに対する共変量として原薬製造工程（v0.1原薬，v0.4原薬）を検討したが，有意な共変量ではなかった。

以上から，v0.1原薬及び v0.4原薬の PK に明らかな差はないと考えられた。

モスネツズマブは IV 及び SC 投与されるため，バイオアベイラビリティ（BA）や食事の影響等を評価する個別の臨床試験は実施していない。

PPK 解析を用いて評価した IV 投与に対する SC 投与の相対的 BA は0.898（95%信頼区間［CI］：0.828～0.975）であった。

2.5.2.2 薬物濃度分析法

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

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

3L+ r/r FL 患者において，モスネツズマブを5/45/45 mg で SC 投与した際の曝露量は，1/2/60/30 mg で IV 投与した際の曝露量に対して薬物動態学的に非劣性（PK 非劣性）であることが示された。更に，本剤（SC）を5/45/45 mg で投与した際の曝露量（$AUC_{0\text{-}84}$）は，本剤（IV）投与時の有効性に対する曝露-反応（ER）曲線がプラトーになる曝露量を達成していた。一方で，SC 投与では IV 投与と比較して良好な安全性プロファイルを示した。また，IV 投与時と同様，step-up dosing は CRS の軽減に有効であった。

よって，GO29781試験及び CO41942試験における PK 非劣性評価の結果，バイオマーカーに対する ER 解析結果，安全性及び有効性に対する ER 解析結果，及び臨床データ全体から，3L+ r/r FL 患者に対する単剤療法として，本剤（SC）5/45/45 mg の投与レジメンの良好な臨床的ベネフィット・リスク評価が裏付けられた。

2.5.3.1 本剤（SC）及び本剤（IV）の PK 比較及び PK 非劣性評価

GO29781試験（3L + r/r FL 患者を対象としたモスネツズマブ単剤療法）及び CO41942試験（2L+ r/r FL 患者を対象としたモスネツズマブとレナリドミドの併用療法）において，SC 投与 vs IV 投与の PK 非劣性に関する主要評価項目が達成された。

GO29781試験では，本申請の対象となる本剤（SC）投与レジメン（5/45/45 mg）は，既承認の本剤（IV）投与レジメン（1/2/60/30 mg）に対して PK 非劣性であることが示された。3L+ r/r FL 患者において，主要 PK 評価項目である $C_{troughCYC3_OBS}$（Cycle 4の投与前の血清中モスネツズ

マブ濃度の実測値）及び $AUC_{0\text{-}84}$（モデル予測値）の幾何平均比（GMR）の90%CI 下限は，事前に規定した閾値である0.8を上回った。SC 投与の IV 投与に対する GMR（90%CI）は，$C_{troughCYC3_OBS}$ で1.39（1.20−1.61），$AUC_{0\text{-}84}$で1.06（0.92−1.21）であった（表 2.7.2.2.3.2.2.1-1，表 2.7.2.2.3.2.2.1-2）。

また，参考として，CO41942試験ではレナリドミドと併用した本剤（SC） 5/45/45 mg 投与レジメンは，レナリドミドと併用した本剤（IV） 1/2/30 mg 投与レジメンに対して PK 非劣性であることが示された。主要 PK 評価項目である Cycle 4の血清中トラフ濃度（$C_{trough,\ C4}$）（Cycle 5の投与前の血清中モスネツズマブ濃度の実測値）及び $AUC_{C1\text{-}3}$（Cycle 1から Cycle 4投与前までの累積 AUC）の GMR の90%CI 下限は，2L+ r/r FL 患者で事前に規定した閾値である0.8を上回った。SC 投与の IV 投与に対する GMR（90%CI）は，$C_{trough,\ C4}$で1.91（1.54−2.36），$AUC_{C1\text{-}3}$で1.76（1.55−2.00）であった（表 2.7.2.2.3.3.3.1-1）。

2.5.3.2 本剤（SC）の薬物動態

2023年4月5日の PK CCOD 時点での NHL 患者における本剤（SC）の PK の特性を以下に要約し，詳細は CTD 2.7.2項に示す。

- ノンコンパートメント解析（NCA）により，本剤（SC）の血清中濃度は約4〜7日以内で最高血清中濃度（C_{max}）に達することが示された。PPK モデルシミュレーションに基づくと，定常状態における終末相半減期の幾何平均値は16.8日と推定された（2.7.2.2.3.2.1.1，2.7.2.3.1）。
- GO29781試験 Group D では，本剤（SC）を1.6〜20 mg Q3W の用量範囲で non-fractionated “fix” dosing で投与したとき，C_{max} 及び AUC はいずれも検討した用量範囲で用量比例性を示した。
- JO40295 試験と GO29781 試験の NCA による曝露量（$AUC_{0\text{-}42}$，$C_{max0\text{-}42}$）の比較及び PPK モデル解析より，本剤（SC）の PK は体重の影響を受けるものの，明確な民族差（日本人 vs. 非日本人）はないと考えられた（2.7.2.4.6）。
- SC 投与の吸収過程を記述するために，本剤（IV）製剤申請時に構築した IV PPK モデルを拡張して IV/SC PPK モデルを構築した。このモデルでは，r/r NHL 患者439例を対象に行った最初の IV 投与解析結果に基づいて，PK パラメータ，共変量関係及び個体間変動を固定し，本剤（SC）投与に特異的なパラメータのみを推定した（2.7.2.3.2）。
  - IV/SC PPK モデルを用いて SC 投与に特異的な PK パラメータに対する共変量探索を行った結果，ベースライン時の年齢，ベースライン時の体重，性別，人種，ベースライン時の抗 CD20抗体濃度，原薬又は投与部位は共変量として認められなかった。
- モスネツズマブは抗体製剤であり腎機能障害又は肝機能障害は PK に影響を及ぼさないと予想される。PPK 解析では以下のことが確認された（2.7.2.4.3，2.7.2.4.4）。
  - 本剤（IV）の PPK 評価から，腎機能障害群及び肝機能障害群の患者間でモスネツズマブ曝露量にモスネツズマブの用量調節を要するような差は認められなかった。
  - GO29781試験の SC 投与患者（F2 RP2D コホート）のデータに基づき，腎機能正常患者43~54例，軽度腎機能障害患者46~58例，中等度腎機能障害患者13~23例，不明3例を対象に IV/SC PPK モデルを用いて推定した曝露量を比較したところ，モスネツズマブの用量調節を要するような差は認められなかった。
  - GO29781試験の SC 投与患者（F2 RP2D コホート）のデータに基づき，正常肝機能患者92~116例，軽度肝機能障害患者12~21例を対象に IV/SC PPK モデルを用いて推定した曝露量を比較したところ，モスネツズマブの用量調節を要するような差は認められなかった。
- GO29781試験で本剤（SC）投与患者に使用したモスネツズマブ原薬の製造工程 v0.1と v0.4の間に PK の差は認められなかった（2.7.2.2.3.2.1.2.2）。
- モスネツズマブ IV/SC の PPK モデルを用いて，NHL の組織型が本剤（SC）投与の曝露

量に及ぼす影響を評価した。NHL の組織型であるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL），FL 及び形質転換（tr）FL は，本剤（SC）投与の曝露量に影響を及ぼさなかった（2.7.2.4.7）。

- 生理学的薬物速度論モデルに基づいたインターロイキン（IL）-6 及びチトクローム P450（CYP）3A 相互作用のシミュレーションから，本剤（IV）投与時におけるサイトカインを介した薬物間相互作用リスクは低いことが示されている。また，SC 投与後の IL-6のピークは IV 投与後のピークと比較して低い値を示した。以上のことから，本剤（SC）投与が IL-6の上昇を介して CYP3A 基質に対する薬物相互作用を引き起こすリスクは極めて低いと考えられた。なお，本剤（SC）投与では，IL-6の濃度は，特に Cycle 1 Day 1及び Cycle 1 Day 8にそれぞれ5 mg 及び45 mg SC 投与したときに軽微かつ一過性に上昇した（2.7.2.4.10）。

2.5.3.3 本剤（SC）投与の曝露－反応関係

2.5.3.3.1 有効性に対する曝露－反応解析

3L+ r/r FL 患者集団に対する本剤（SC）投与時の PK データ（曝露量が得られた F2 FL RP2D コホート; 93例）を用いて，有効性の ER 解析（主治医評価による CRR，奏効割合［ORR］，PFS， 完全奏効期間［DOCR］，奏効期間［DOR］及び腫瘍径の経時的変化）を行った。その結果を GO29781試験における3L+ r/r FL 患者集団に対する IV 投与時の PK データ（B11 FL RP2D コホート; 90例）に基づく ER 解析結果と比較した。

GO29781試験の F2 FL RP2D コホートにおける5/45/45 mg の step-up dosing では，有効性 ER 解析の曲線がプラトーになる曝露量（$AUC_{0\text{-}84}$）を達成していた。

- SC 投与の有効性 ER 解析対象集団（F2 FL RP2D コホート93例）で得られた CRR は61.3%，ORR は74.2%であった。これらのデータは IV 投与時のデータを用いて過去に構築した完全奏効（CR）及び全奏効の ER 曲線の予測区間内に収まっており，SC 投与を受けた 3L+ r/r FL 患者の反応が，同程度の曝露量の IV 投与を受けた3L+ r/r FL 患者と一致していることが示された（2.7.2.3.3.1）。
- PFS，DOCR 及び DOR は，有効性 ER 解析対象集団の SC 投与と IV 投与で同程度であったことから，5/45/45 mg SC 投与レジメンはこれらの評価項目に関して1/2/60/30 mg IV 投与レジメンと同等であると考えられた（2.7.2.3.3.2，2.7.2.3.6）。また，5/45/45 mg SC 投与レジメンと1/2/60/30 mg IV 投与レジメンにおける腫瘍量の経時的変化は同程度であった（2.7.2.3.3.3）。

2.5.3.3.2 安全性に対する曝露－反応解析

安全性に関する ER 解析は，GO29781試験で本剤（SC）投与を受けた Group D 及び Group F の全被験者228例を対象に評価した。

IV 投与と同様に，本剤（SC）投与と Grade 2以上の CRS との ER 関係は，step-up dosing のたびに右にシフトし，step-up dosing によって CRS リスクが軽減されることが示された（図 2.7.2.3.4.1-2）。

SC 投与の安全性解析対象集団において，本剤（SC）投与は，好中球減少症（Grade 3以上），感染症および寄生虫症（Grade 3以上）又はあらゆる種類の有害事象（Grade 1以上及び Grade 3以上）の発現割合上昇との ER 関係を示さなかった（2.7.2.3.4.2）。

2.5.3.3.3 バイオマーカーに対する曝露－反応解析

GO29781試験で IL-6の血漿検体が得られた NHL 患者228例及びインターフェロン γ（IFN-γ）血漿検体が得られた NHL 患者229例のデータに基づいて，バイオマーカー（IL-6及び IFN-γ）の ER 解析を行った。内訳は，Group D（用量範囲1.6–20 mg）が48例，Group F で5/15/45 mg,

5/45/45 mg，5/45/90/45 mg の用量で投与を受けた180例（IL-6）又は181例（IFN-γ）であった。

ER 解析及び末梢血におけるサイトカインデータ（IL-6及び IFN-γ）から，5/45/45 mg の step-up dosing が本剤（SC）投与による CRS を軽減するために有用であることが裏付けられた。また申請予定の5/45/45 mg SC 投与レジメンは薬力学的活性を有し，忍容性は良好であり，1/2/60/30 mg IV 投与レジメンと比較して全 Grade の CRS が減少することが示された。

本剤（SC）は，本剤（IV）と同様に step-up dosing によって CRS 発現との ER 関係が右にシフトしており，CRS 発現が軽減されることが示された。

- SC 投与では，申請用法・用量である5/45/45 mg を含め，Cycle 1の各投与後に血漿中の IL-6及び IFN-γ の濃度の軽微かつ一過性の変化がみられ，モスネツズマブの薬力学的活性が示された。
- バイオマーカーの ER 解析では，曝露量の指標として最大受容体占有率（RO_{max}）を用いた。IFN-γ のベースラインからの最大変化割合の対数値（Log 2-IFN-γ，$_{CFBLmax}$）及び IL-6のベースラインからの最大変化割合の対数値（Log2-IL-6，$_{CFBLmax}$）は，検討した用量範囲において，Cycle 1 Day 1では RO_{max} の増加に伴い増加し，Cycle 1 Day 8では増加の程度が小さかった。しかし，Cycle 1 Day 15の投与後の ER 関係は平坦であった（図 2.7.2.3.5.1-1，図 2.7.2.3.5.2-1）。この ER 関係の変化（すなわち減少）は， step-up dosing により CRS の発現割合が低下した事実と合致する。
- 本剤（SC）の申請用法・用量である5/45/45 mg におけるサイトカインの推移及び ER 関係は，CRS が主に最初の2回の投与（Day 1及び Day 8）後に観察されたことと整合する結果であった（図 2.7.2.3.4.1-3）。
- 本剤（SC）の step-up 投与レジメン（5/45/45 mg）では，承認されている本剤（IV）の step-up 投与レジメン（1/2/60/30 mg）と比較してサイトカインのピークは遅く，また減少した（2.7.2.3.5.3）。Cycle 1 Day 8（2回目投与）の SC 投与後の IL-6濃度は，IV 投与後と比較して増加したが，これは IV 及び SC の step up 投与レジメンの Day 1から Day 8の用量変化の違い（Cycle 1の Day 1に4 mg から Day 8に2 mg IV 投与 vs. 5 mg から45 mg を SC 投与）によるものと考えられる。

2.5.3.4 免疫原性

モスネツズマブの T 細胞を介した CD20発現 B 細胞に対する殺細胞効果により，モスネツズマブに対する抗薬物抗体（ADA）の発現割合は低いと予想される。

JO40295試験では，2024年3月4日のデータカットオフ日時点で，3L+ FL SC コホートの5例で本剤（SC）投与を受けた ADA 評価可能例5例に ADA は検出されなかった（2.7.2.4.9.1）。

GO29781試験では，2020年12月4日時点で，IV 投与を受けた ADA 評価可能例418例で投与後の ADA は検出されなかった。また2023年4月5日時点で，GO29781試験の本剤（SC）投与を受けた Group D 及び Group F において，投与後に ADA 評価可能であった216例中1例（0.5%）で ADA が検出された。この ADA 陽性患者は Group D の患者であり，初回の本剤（SC）投与期間は ADA 陰性であったが，再投与期間中にモスネツズマブとアテゾリズマブの併用投与を受けた後に ADA 陽性となった。アテゾリズマブ併用療法の結果であることから，本申請では考察の対象外とした（2.7.2.4.9.2）。

また CO41942試験では，2023年10月23日の ADA データカットオフ時点で，IV Mosun + Len 群の ADA 評価可能例39例中1例（2.6%）でモスネツズマブに対する ADA が検出されたが，SC Mosun + Len 群の ADA 評価可能例76例では ADA は検出されなかった。IV Mosun + Len 群の ADA が認められた1例では，PK，安全性又は有効性に明らかな影響は認められなかった（2.7.2.4.9.3）。

2.5.3.5 臨床薬理に関する結論

臨床データ，PK 非劣性評価，並びにバイオマーカー，安全性及び有効性に関する ER 解析を

Confidential - 秘

含むデータ全体に基づき，申請用法・用量である本剤（SC）の単剤投与レジメン（5/45/45 mg）は，3L+ r/r FL 患者において良好な臨床的ベネフィット・リスクプロファイルを示し，承認されている本剤（IV）の単剤投与レジメンと同程度であると考えられた。また，投与時間は IV 投与で2～4時間必要であるのに対し，SC 投与では30秒～2分と短いこと，更に SC 投与は CRS 発現割合が低いことから，利便性や安全性の観点で，患者や医療従事者にとってベネフィットをもたらすことになる選択肢であると考えられる。

2.5.4 有効性の概括評価

3L+ r/r FL 患者に対する本剤（SC）の有効性は，JO40295試験の拡大コホートの結果（2023年10月13日データカットオフ），3L+ FL SC コホートの結果（2024年3月4日データカットオフ）及び GO29781試験の B11 FL RP2D コホートの結果（2021年8月27日データカットオフ），F2 FL RP2D コホートの結果（2024年2月1日データカットオフ）に基づき評価した。

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

2.5.4.1.1 JO40295試験

JO40295試験は，多施設共同非盲検用量漸増試験であり，r/r B 細胞性 NHL 患者を対象に本剤を単剤 SC 投与，単剤 IV 投与並びに Len との併用で SC 投与又は IV 投与した際の安全性，忍容性，PK，抗腫瘍効果，免疫原性の評価を行った。JO40295試験の概要を図 2.7.6.1.1-1に示す。

3L+FL SC コホートには，国内から5例を登録することとした。

3L+FL SC コホートの用法・用量は，21日間を1サイクルとして Cycle 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，Cycle 1 Day 1，Day 8，Day 15にそれぞれ本剤（SC）5.0，45.0，45.0 mg を SC 投与し，Cycle 2 Day 1以降は Cycle 8まで Day 1に45.0 mg を SC 投与した。Cycle 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，病勢安定又は部分奏効（PR）が得られた被験者は，Cycle 17まで投与を継続することとした。

3L+FL SC 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（ITT）集団とした。

3L+FL SC コホートの主要評価項目及び副次評価項目は表 2.5.4.1.1-1に示す項目とした。有効性以外の評価項目として，安全性，PK 及び免疫原性を副次評価項目として評価した。

表 2.5.4.1.1-1 有効性の評価項目（JO40295試験，3L+ FL SC 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	悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準
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	悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準
	ORR	最良総合効果として奏効（CR 又は PR）が得られた被験者の割合	IRF 主治医	悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準
	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	悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準
	DOCR	CR が最初に確認されてから， PD 又は	IRF	悪性リンパ腫

Confidential - 秘

主要／副次	項目名	定義	評価者	評価基準
		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	主治医	に対する Lugano 治療効果判定基準
	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	悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準
	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，PD：病勢進行

ITT 集団において，「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準」を用いた，IRF 評価による最良総合効果として CR が得られた被験者の3L+ FL SC コホートに登録された全被験者に対する割合を CRR の点推定値とし，併せて Clopper-Pearson 法による正確な95%CI を推定し有効性を評価することとした。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，3L+ FL SC コホートでは統計学的な検討に基づいて目標被験者数を設定しなかった。

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。

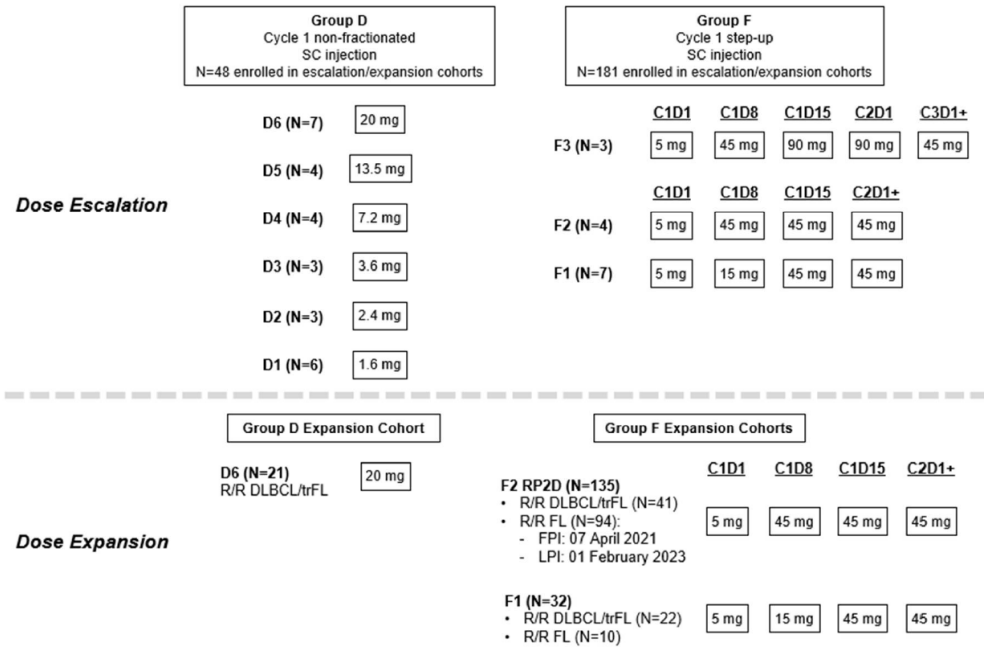
JO40295試験の3L+ FL SC コホートには3L+ r/r FL 患者5例が登録された。全被験者に治験使用薬が投与され，有効性解析対象集団として取り扱われた。3L+ FL SC コホートの2024年3月4日カットオフ時点の試験参加期間中央値は，6.44カ月（範囲：5.7～8.5カ月）であった。

拡大コホートの概要は，本剤（IV）の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料2.5.4.1.1項参照。

2.5.4.1.2 GO29781試験

GO29781試験は，B 細胞性 NHL 及び CLL を含む，CD20の発現が予想される r/r の造血器悪性腫瘍患者を対象に，本剤を単剤投与及びアテゾリズマブと併用投与する第 I/II 相，多施設共同，非盲検，用量漸増及び用量拡大試験である。GO29781試験の Group D 及び Group F の概要を図 2.5.4.1.2-1に示す。なお，B11 RP2D コホートの概要は本剤（IV）の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料図 2.7.3.1.1.2-1を参照。

図 2.5.4.1.2-1 GO29781試験の Group D 及び Group F の概要



［5.3.5.2-2 Figure 1 を再掲］

F2 RP2D コホート（F2 FL RP2D コホートと DLBCL/trFL に対するコホートを含む）には7カ国37施設から約135例を登録した。

F2 FL RP2D コホートの用法・用量は，21日間を1サイクルとして Cycle 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，Cycle 1 Day 1, Day 8，Day 15にそれぞれ本剤（SC）5.0，45.0，45.0 mg を SC 投与し，Cycle 2 Day 1以降は Cycle 8まで Day 1に45.0 mg を SC 投与した。Cycle 8終了時に CR が得られた被験者は，投与を終了した。一方，病勢安定又は PR が得られた被験者は，Cycle 17まで投与を継続することとした。

また，後方視的に比較した3L + r/r FL に対して本剤（IV）を投与した B11 FL RP2D コホートの用法・用量は，21日間を1サイクルとして Cycle 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，Cycle 1 Day 1，Day 8，Day 15にそれぞれ本剤（IV）1.0，2.0，60.0 mg を IV 投与し，Cycle 2 Day 1に本剤（IV）60.0 mg を IV 投与し，サイクル3 Day 1以降は Cycle 8まで Day 1に30.0 mg を IV 投与した。Cycle 8終了時に CR が得られた被験者は，投与を終了した。一方，病勢安定又は PR が得られた被験者は，Cycle 17まで投与を継続することとした。

F2 FL RP2D コホート及び 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（ITT 集団）と定義した。

F2 FL RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホートの有効性の評価項目は表 2.5.4.1.2-1に示す項目とした。有効性以外の評価項目として，安全性，PK 及び患者報告アウトカム（PRO）を主要評価項目／副次評価項目として評価した。

表 2.5.4.1.2-1 有効性の評価項目（GO29781試験，B11 FL RP2D コホート及び F2 FL RP2D コホート）

主要／副次	項目名	定義	評価者	評価基準
副次評価項目	CRR[a]	最良総合効果として CR 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
	ORR	最良総合効果として奏効（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	－	－

[a] B11 FL RP2D コホートでは IRF 評価の CRR を主要評価項目として取り扱った。

ベースライン時特性を F2 FL RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホートで比較した。有効性の評価項目である CRR，ORR，DOR，DOCR，PFS 及び OS を，F2 FL RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホートの有効性評価可能例の間で比較した。B11 FL RP2D コホートへの組入れは既に完了しており，本剤（IV）の r/r FL 患者に対する有効性データが得られていたため，比較は後方視的に実施した。これらの解析では正式な仮説検定は実施しなかった。なお，2つのコホート間でベースライン時特性の不均衡が認められる可能性があり，これらに対応するため多変量回帰分析及び傾向スコア解析の2つの方法を用いて比較することとした。

多変量回帰分析及び傾向スコアの推定には，年齢［ ≥ 65 vs. < 65］，性別［女性 vs.男性］，人種［白人 vs. アジア人 vs. その他］，試験登録時の Ann Arbor Stage［I/II vs. IV/III］，試験登録時の濾胞性リンパ腫国際予後指標（FLIPI） 1リスク［ ≥ 3 vs. < 3］，前治療ライン数［3+ vs. 2］，抗 CD20抗体に対する r/r［非難治性 vs. 難治性］及び 初回治療から24カ月以内に PD が認められた（POD24）［いいえ vs. はい］を用いた。傾向スコアの逆数を重み付き回帰モデルに組み込み，両群間でベースライン共変量のバランスを取った。ITT の原則を遵守するため，また症例数が限られているため，傾向スコアの重みのトリミングは実施しないこととした。

推定した傾向スコアを利用した重み付きの単変量ロジスティック回帰モデルを用いて，CRR 及び ORR の調整オッズ比を推定することとした。また，DOR 及び DOCR については，同様に重み付きの単変量 Cox 回帰モデルを用いて調整ハザード比を推定することとした。

治験実施計画書改訂の詳細は5.3.5.2-2 Table 2に示した。

F2 FL RP2D コホートには3L+ r/r FL 患者94例が登録された。全例に治験使用薬が投与され，有効性解析対象集団として取り扱われた。F2 FL RP2D コホートの2024年2月1日カットオフ時点の観察期間中央値は，20.7カ月（範囲：1.0～34.0）であった。

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，有効性解析対象集団として取り扱われた。B11 FL RP2D コホートの2021年8月27日カットオフ時点の観察期間中央値は，18.3カ月（範囲：2.0～27.5）であった。

2.5.4.2 試験対象集団

2.5.4.2.1 患者の内訳・投与状況

1) JO40295 試験

3L+ FL SC コホートにはデータカットオフ時点で5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で5例全例が治験使用薬の投与を終了していた（5.3.5.2-1 sumdsp_se_3sc）。また，データカットオフ時点で5例全例が治験を継続していた（5.3.5.2-1 表 10.1-2）。

2) GO29781 試験

F2 FL RP2D コホートにはデータカットオフ時点で94例が登録され，全例に治験使用薬が投与され，データカットオフ時点で1例（1.1%）が投与を継続しており，59例（62.8%）が治験治療を完了し，34例（36.2%）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（PD） 22例（23.4%），有害事象及び死亡が各4例（4.3%），被験者希望2例（2.1%），追跡不能及び主治医判断が各1例（1.1%）であった（5.3.5.2-2 Table 6）。また，データカットオフ時点で79例（84.0%）が治験を継続（初回治療後の生存追跡調査中55例［58.5%］，初回治療後の追跡調査中18例［19.1%］，再治療中5例［5.3%］，初回治療中1例［1.1%］）しており，15例（16.0%）が治験を中止／完了していた。治験中止理由の内訳は，PD に伴う死亡5例（5.3%），有害事象による死亡4例（4.3%），死亡及び被験者希望が各2例（2.1%），追跡不能及び主治医判断が各1例（1.1%）であった（5.3.5.2-2 Table 6）。

2.5.4.2.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

JO40295試験の3L+ FL SC コホートと拡大コホートを比較すると，3L+ FL SC コホートで女性の割合が高く，Eastern Cooperative Oncology Group performance status（EOCG PS）が0の割合が高く，初回診断から治療開始までの期間が長く，巨大腫瘤病変を有する割合が高かった（表 2.5.4.2.2-1）。

GO29781試験の F2 FL RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホートは同じ適格基準に基づき登録された。そのため，両コホートで人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性はおおむね同様であった。F2 FL RP2D コホートでは，B11 FL RP2D コホートと比較して患者の年齢がわずかに高く，女性が多かった（表 2.5.4.2.2-1）。

また，F2 FL RP2D コホートでは，B11 FL RP2D コホートと比較して，Ann Arbor Stage III/IV 及び FLIPI risk group の中で high risk の割合が高かった（表 2.5.4.2.2-1）。

表 2.5.4.2.2-1 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（JO40295試験 3L+ FL SC コホート，拡大コホート，GO29781試験 F2 FL RP2D コホート，B11 FL RP2D コホート，ITT 集団）

		JO40295試験 3L+ FL SC コホート 本剤（SC）単剤投与 N=5	JO40295試験 拡大コホート 本剤（IV）単剤投与 N=19	GO29781試験 F2 FL RP2D Cohort 本剤（SC）単剤投与 N=94	GO29781試験 B11 FL RP2D Cohort 本剤（IV）単剤投与 N=90
年齢	中央値（範囲）	72.0 (43-83)	72.0 (58-80)	65.0 (35-84)	60.0 (29-90)
n (%)	18–65歳	-	-	48 (51.1)	62 (68.9)
	> 65歳	-	-	46 (48.9)	28 (31.1)
性別, n (%)	男性	1 (20.0)	9 (47.4)	53 (56.4)	55 (61.1)
	女性	4 (80.0)	10 (52.6)	41 (43.6)	35 (38.9)
人種, n (%)	白人	0	0	80 (85.1)	74 (82.2)
	アジア人	5 (100.0)	19 (100.0)	10 (10.6)	8 (8.9)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	0	0	2 (2.1)	4 (4.4)
	アメリカインディアン/アラスカ先住民	0	0	0	1 (1.1)
	ハワイ先住民/太平洋諸島先住民	0	0	1 (1.1)	0
	複数	0	0	0	0
	不明	0	0	1 (1.1)	3 (3.3)
ECOG PS, n (%)	0	5 (100.0)	17 (89.5)	63 (67.0)	53 (58.9)
	1	0	2 (10.5)	31 (33.0)	37 (41.1)
	2	0	0	0	0
BMI (kg/m^2), 中央値（範囲）		24.4 (19.8-27.7)	22.2 (18.1-32.8)	26.5 (16.2-45.3)	27.5 (17.0-45.2)
初回診断から治療開始までの期間 中央値（範囲）,月		141.0 (17.8-227.7)	86.3 (36.1-154.7)	95.1 (15-424)	82.2 (11-292)
組織型, n (%)	FL	5 (100.0)	19 (100.0)	94 (100)	90 (100)
Ann Arbor Stage, n (%)	I	0	1 (5.3)	3 (3.2)	5 (5.6)
	II	1 (20.0)	2 (10.5)	9 (9.6)	16 (17.8)
	III	2 (40.0)	5 (26.3)	32 (34.0)	25 (27.8)
	IV	2 (40.0)	11 (57.9)	50 (53.2)	44 (48.9)
ベースライン時の SPD	中央値（範囲）	1207.8 (559.2-3797.8)	1628.7 (280.9-9205.0)	2560.3 (176-19676)	3014 (234-15799)
Bulky Disease (> 6 cm) , n (%)		3 (60.0)	6 (31.6)	23 (24.5)	31 (34.4)
FLIPI Risk Group, n (%)	low (0,1)	1 (20.0)	3 (15.8)	14 (14.9)	26 (28.9)
	intermediate (2)	1 (20.0)	4 (21.1)	27 (28.7)	24 (26.7)
	high (3-5)	3 (60.0)	12 (63.2)	53 (56.4)	40 (44.4)

ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status，BMI：body mass index，SPD：sum of product diameters

［5.3.5.2-1 表 11.2-3，表 11.2-4，5.3.5.2-2 Table 8, Table 9，Table 10，本剤（IV）の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料表 2.7.3.3.1.1-1 及び表 2.7.3.3.1.1-2 を改変］

Confidential - 秘

2.5.4.2.3 前治療歴

JO40295試験の前治療のレジメン数の中央値は3L+ FL SC コホートと比較して拡大コホートで多く，直近の治療から治療開始までの期間の中央値は3L+ FL SC コホートが長かった（表2.5.4.2.3-1）。

GO29781試験の比較では，3レジメン以上の前治療歴を有する患者の割合は，F2 FL RP2D コホートの方が B11 FL RP2D コホートよりも低く（F2 FL RP2D コホート53.2%，B11 FL RP2D コホート62.2%，以下同順），自家造血幹細胞移植（auto-SCT）歴を有する被験者の割合は低かったが（20.2%，31.1%），免疫調整薬（IMID）による治療歴を有する被験者の割合は高かった（26.6%，14.4%）。前治療の抗 CD20療法に治療抵抗性であった被験者の割合は低く（67.0%，78.9%），直近の前治療からの治療開始までの期間の中央値は長かった（8.4カ月，6.7カ月）。POD24の割合は F2 FL RP2D コホートのほうが低かった（43.6%，52.2%）。

Confidential - 秘

表 2.5.4.2.3-1 前治療歴の概要（JO40295試験 3L+ FL SC コホート，拡大コホート，GO29781試験 F2 FL RP2D コホート，B11 FL RP2D コホート，ITT 集団）

	JO40295試験 3L+ FL SC コホート 本剤（SC）単剤投与 N=5	JO40295試験 拡大コホート 本剤（IV）単剤投与 N=19	GO29781試験 F2 FL RP2D Cohort 本剤（SC）単剤投与 N=94	GO29781試験 B11 FL RP2D Cohort 本剤（IV）単剤投与 N=90
リンパ腫に対する前治療レジメン数 n (%) 中央値 （範囲）	2.0 (2-4)	3.0 (2-5)	3 (2-9)	3.0 (2-10)
1	0	0	0	0
2	3 (60.0)	7 (36.8)	44 (46.8)	34 (37.8)
3	1 (20.0)	6 (31.6)	18 (19.1)	28 (31.1)
>3	1 (20.0)	6 (31.6)	32 (34.0)	28 (31.1)
前治療の種類, n (%) 抗 CD20抗体	5 (100)	19 (100)	94 (100)	90 (100)
アルキル化剤	5 (100)	19 (100)	94 (100)	90 (100)
auto-SCT	0	0	19 (20.2)	28 (31.1)
CAR-T	0	1 (5.3)	4 (4.3)	3 (3.3)
PI3K 阻害剤	0	-[a]	11 (11.7)	17 (18.9)
IMID	2 (40.0)	-[a]	25 (26.6)	13 (14.4)
治療抵抗性: 直近の治療に対して	2 (40.0)	9 (47.4)	59 (62.8)	62 (68.9)
いずれかの前治療に対して	-[a]	-[a]	73 (77.7)	78 (86.7)
いずれかの抗 CD20抗体に対して	-[a]	-[a]	63 (67.0)	71 (78.9)
抗 CD20抗体とアルキル化剤の双方に対して	-[a]	-[a]	43 (45.7)	48 (53.3)
POD24, n (%)	1 (20.0)	5 (26.3)	41 (43.6)	47 (52.2)
直近の前治療から治療開始までの期間 中央値（範囲）,月	17.5 (2.4-71.3)	13.4 (-5.2-109.8)	N=92 8.4 (0-100)	N=90 6.7 (0-89)

[a] 収集しなかった。

［5.3.5.2-1 表 11.2-4，lstcmche2_ap_3sc，5.3.5.2-2 Table 12，本剤（IV）の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料表 2.7.3.3.1.1-3，5.3.5.2-1 dmt01xc_se_all_iv を改変］

2.5.4.3 CRR

1) JO40295 試験

3L+ FL SC コホートの主要評価項目である CRR（IRF 評価）は100.0%（95%CI：47.8, 100.0）であり，CRR（主治医評価）も100.0%（95%CI：47.8, 100.0）であった（表 2.7.6.1.1-1）。

2) GO29781 試験

F2 FL RP2D コホートの CRR（IRF 評価）は58.5%（95%CI：47.9, 68.6）であり，CRR（主治医評価）は60.6%（95%CI：50.0, 70.6）であった（表 2.7.6.1.2-2）。

部分集団解析では，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（過去に受けた全身療法のレジメン数及びそれらの前治療に対する治療抵抗性の状態）及び予後因子（FLIPI リスク因子）によって定義される部分集団間で治療効果の一貫性が示された（5.3.5.2-2 Figure 12）。

2.5.4.4 ORR

1) JO40295 試験

3L+ FL SC コホートの ORR（IRF 評価）及び ORR（主治医評価）はいずれも100.0%（95%CI：47.8, 100.0）であった（表 2.7.6.1.1-1）。

なお，腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率に係るウォーターフォールプロット及び腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの変化率の推移に関するスパイダープロットをそれぞれ図 2.5.4.4-1及び図 2.5.4.4-2に示す。

図 2.5.4.4-1 腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率に係るウォーターフォールプロット（JO40295試験 3L+ FL SC コホート）

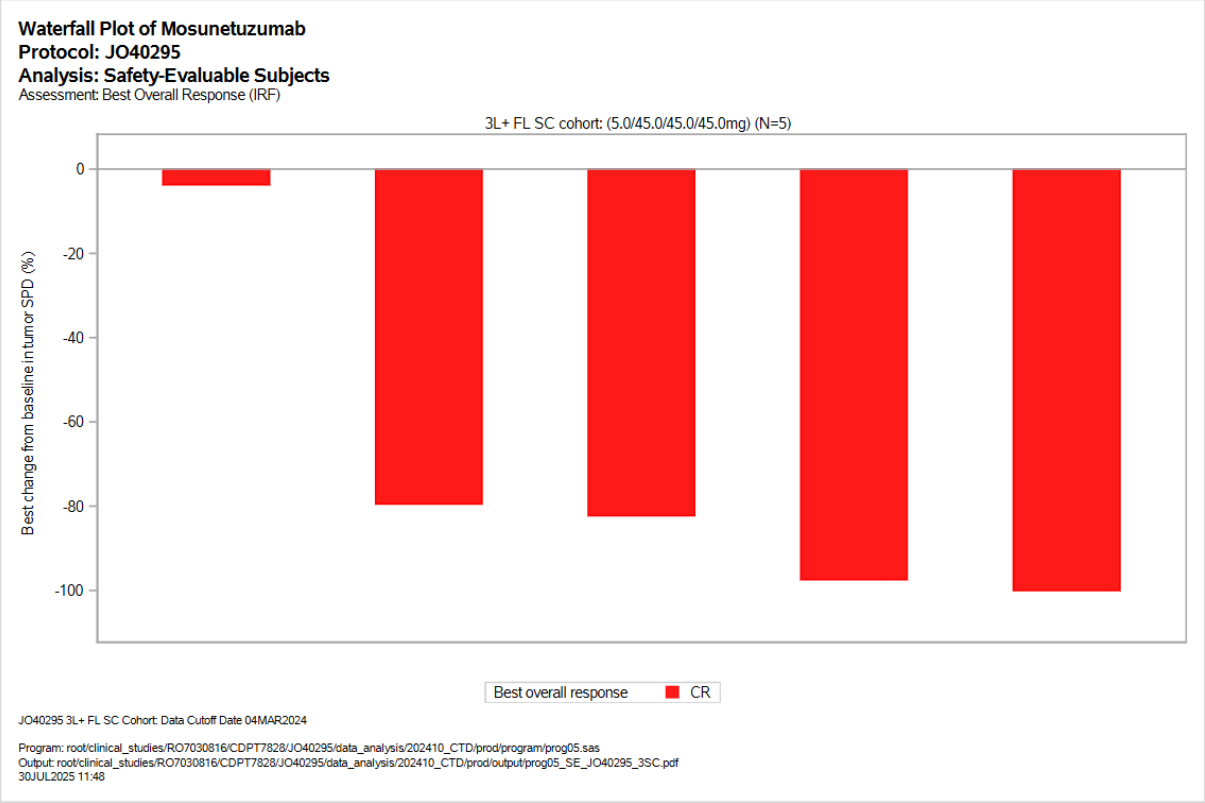
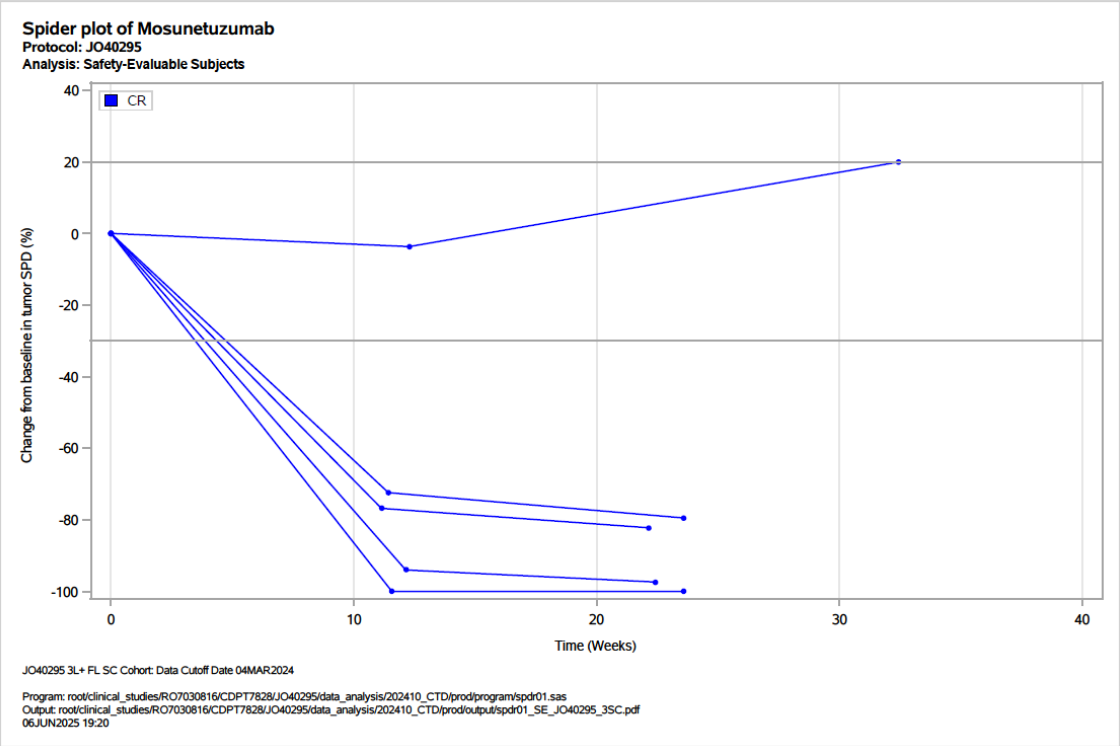


図 2.5.4.4-2　腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの変化率の推移に関するスパイダープロット（JO40295試験 3L+ FL SC コホート）



2)　GO29781 試験

F2 FL RP2D コホートの ORR（IRF 評価）は74.5%（95%CI：64.4, 82.9）であり，ORR（主治医評価）は73.4%（95%CI：63.3, 82.0）であった（表 2.7.6.1.2-2）。

なお，腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率に係るウォーターフォールプロット及び腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの変化率の推移に関するスパイダープロットをそれぞれ図 2.5.4.4-3及び図 2.5.4.4-4に示す。

また，GO29781試験 F2 FL RP2D コホートの有効性解析対象集団は登録された全被験者と定義されており，計94例の被験者が含まれたが，治験実施計画書で規定された初回の有効性評価である初回本剤投与から3カ月後［±1週間］より前に中止となり本解析対象に含まれなかった被験者が4例いた。これら4例は図 2.5.4.4-3及び図 2.5.4.4-4には含まれていない。

図 2.5.4.4-3 腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率に係るウォーターフォールプロット（GO29781試験 F2 FL RP2D コホート）

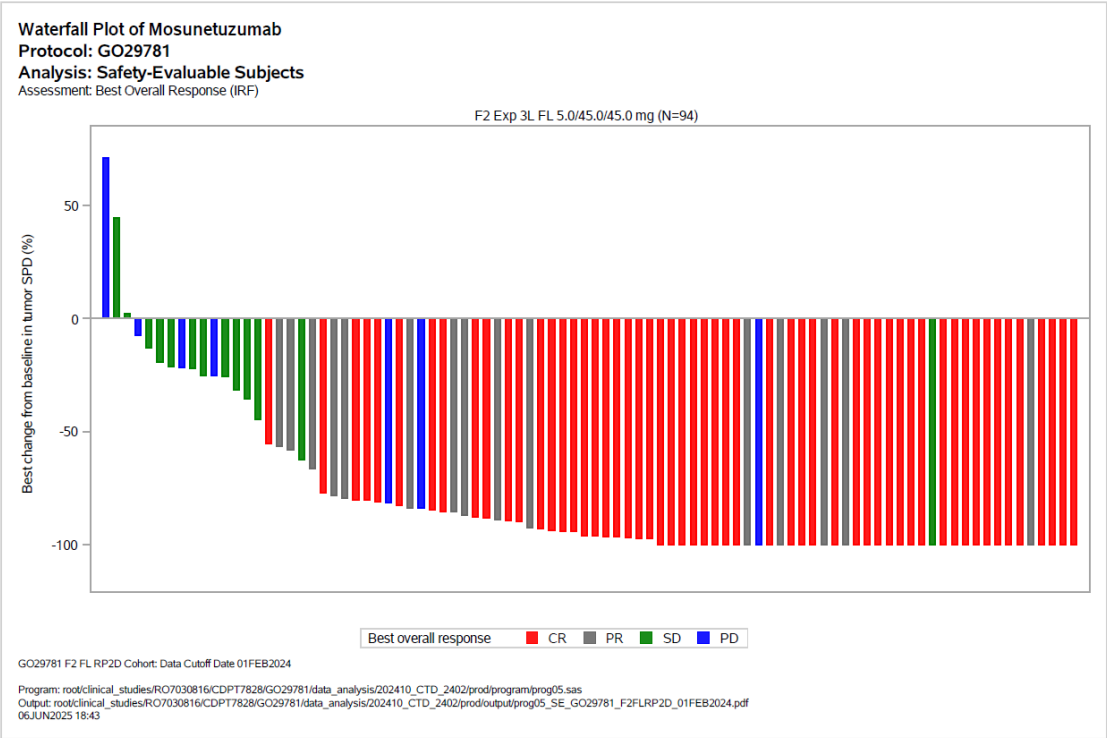
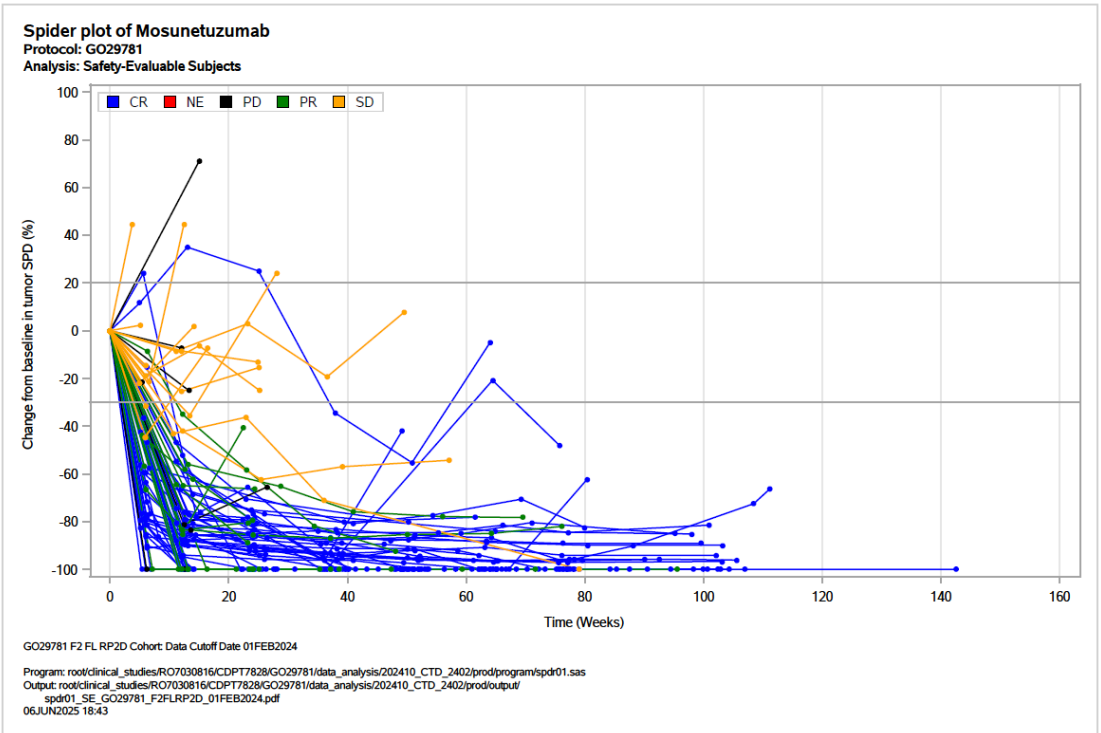


図 2.5.4.4-4 腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの変化率の推移に関するスパイダープロット（GO29781試験 F2 FL RP2D コホート）

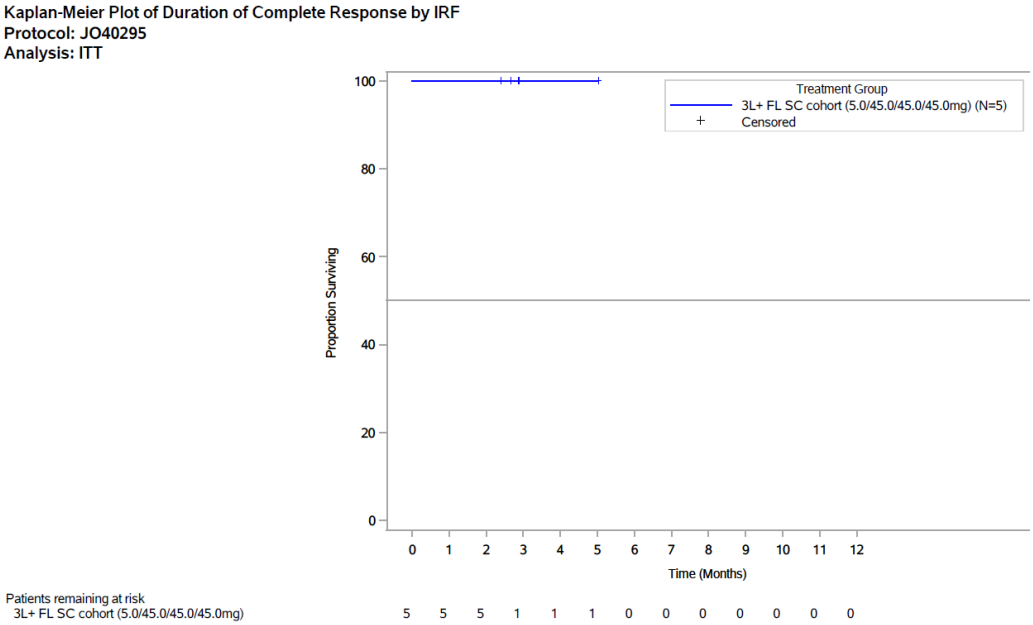


2.5.4.5 DOCR

1) JO40295 試験

3L+ FL SC コホートの DOCR（IRF 評価）及び DOCR（主治医評価）の中央値はいずれも推定不能（NE）（95%CI：NE）であり，3カ月時点の無イベント割合は IRF 評価及び主治医評価のいずれも100.0%（95%CI：100.0, 100.0）であった（表 2.7.6.1.1-1）。

図 2.5.4.5-1 DOCR の Kaplan-Meier 曲線（JO40295試験，3L+ FL SC コホート，IRF 評価）



［5.3.5.2-1 図 11.4.1.4-2 を再掲］

2) GO29781 試験

F2 FL RP2D コホートの DOCR（IRF 評価）中央値は20.8カ月（95%CI：18.8，NE）であり，6，9，12カ月時点の無イベント割合はそれぞれ83.4%，79.2%，72.4%であった。また，DOCR（主治医評価）中央値は21.8カ月（95%CI：18.2，NE）であり，6，9，12カ月時点の無イベント割合はそれぞれ87.4%，83.2%，78.9%であった（表 2.7.6.1.2-2，5.3.5.2-2 t_ef_tte_INIT_IRF_DOCR_GRPF1F2_IT_01FEB2024_29781，t_ef_tte_b11f2_INIT_INV_DOCR_3LFL_IT_01FEB2024_29781）。

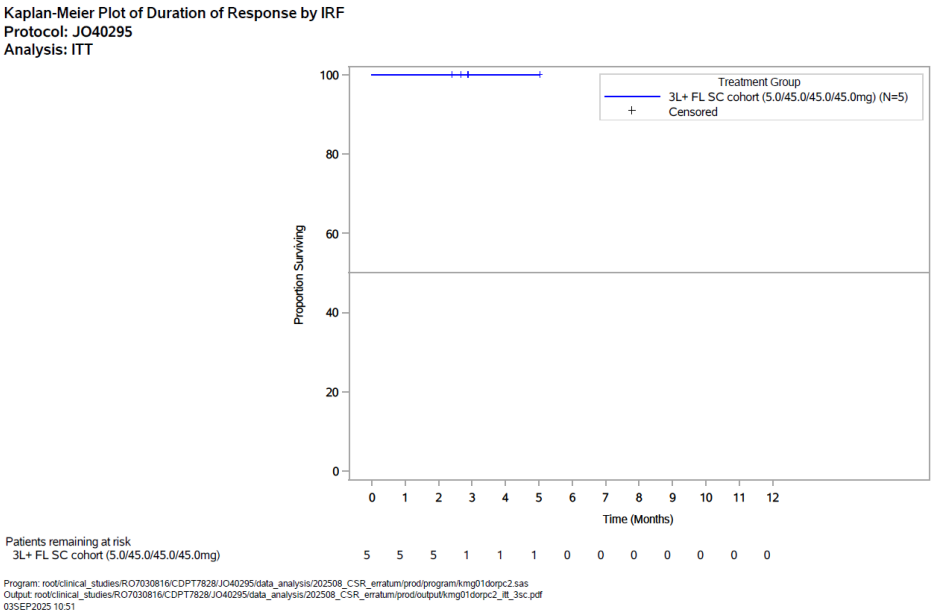
2.5.4.6 DOR

1) JO40295 試験

3L+ FL SC コホートの DOR（IRF 評価）及び DOR（主治医評価）の中央値はいずれも NE（95%CI：NE，NE）であり，3カ月時点の無イベント割合は IRF 評価及び主治医評価のいずれも100.0%（95%CI：100.0, 100.0）であった（表 2.7.6.1.1-1）。

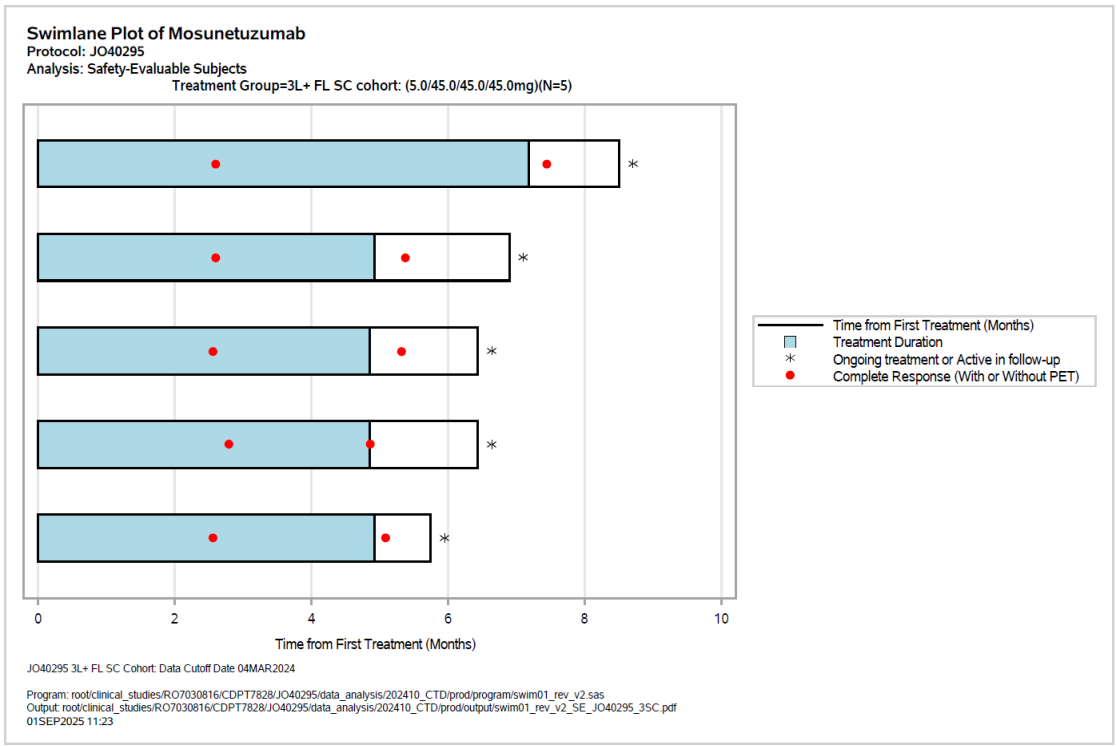
本剤の投与継続期間，有効性の効果判定結果，奏効持続期間等が分かるスイマープロットを図 2.5.4.6-2に示す。

図 2.5.4.6-1　DOR の Kaplan-Meier 曲線（JO40295試験，3L+ FL SC コホート，IRF 評価）



［5.3.5.2-1 図 11.4.1.3-2 を再掲］

図 2.5.4.6-2　本剤の投与継続期間，有効性の効果判定結果，奏効持続期間等が分かるスイマープロット（JO40295試験 3L+ FL SC コホート）



2)　GO29781 試験

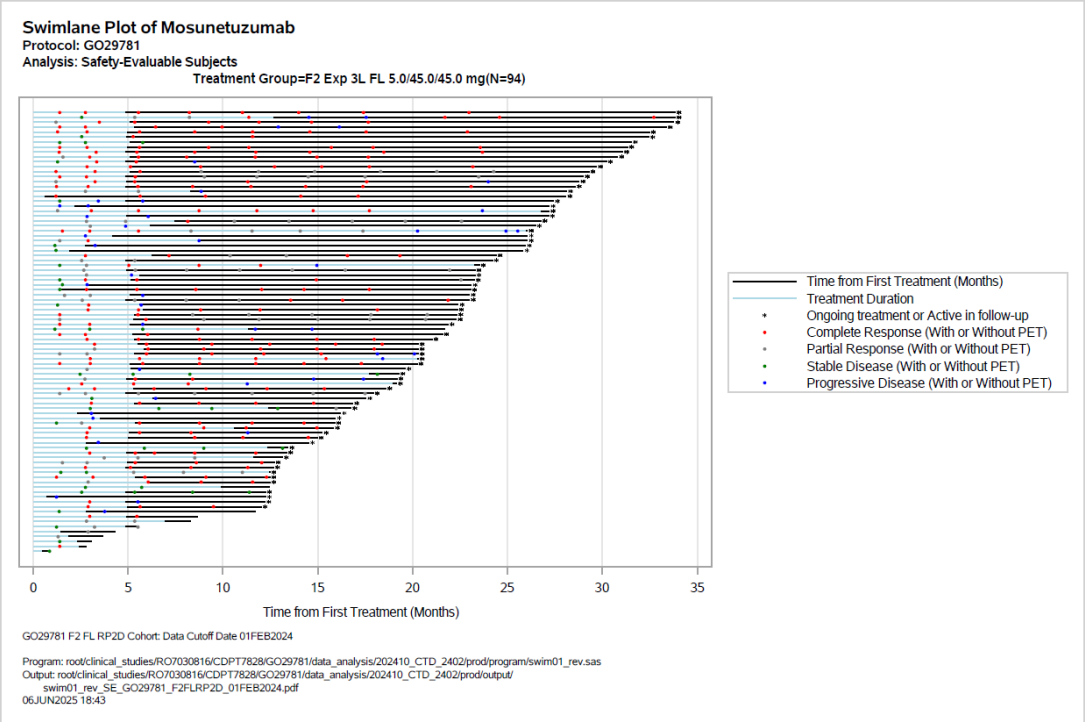
F2 FL RP2D コホートの DOR（IRF 評価）中央値は22.4カ月（95%CI：16.8，22.8）であり，6，9，12カ月時点の無イベント割合はそれぞれ80.3%，73.6%，69.9%であった。また，DOR

（主治医評価）中央値は22.4カ月（95%CI：18.7，NE）であり，6，9，12カ月時点の無イベント割合はそれぞれ81.1%，73.5%，71.7%であった（表 2.7.6.1.2-2，5.3.5.2-2 t_ef_tte_INIT_IRF_DOR_GRPF1F2_IT_01FEB2024_29781，t_ef_tte_b11f2_INIT_INV_DOR_3LFL_IT_01FEB2024_29781）。

本剤の投与継続期間，有効性の効果判定結果，奏効持続期間等が分かるスイマープロットを図 2.5.4.6-3に示す。

なお，GO29781試験 F2 FL RP2D コホートの有効性解析対象集団は登録された全被験者と定義されており，計94例の被験者が含まれたが，治験実施計画書で規定された初回の有効性評価である初回本剤投与から3カ月後［±1週間］より前に中止となり本解析対象に含まれなかった被験者が4例いた。これら4例は図 2.5.4.6-3には含まれていない。

図 2.5.4.6-3 本剤の投与継続期間，有効性の効果判定結果，奏効持続期間等が分かるスイマープロット（GO29781試験 F2 FL RP2D コホート）

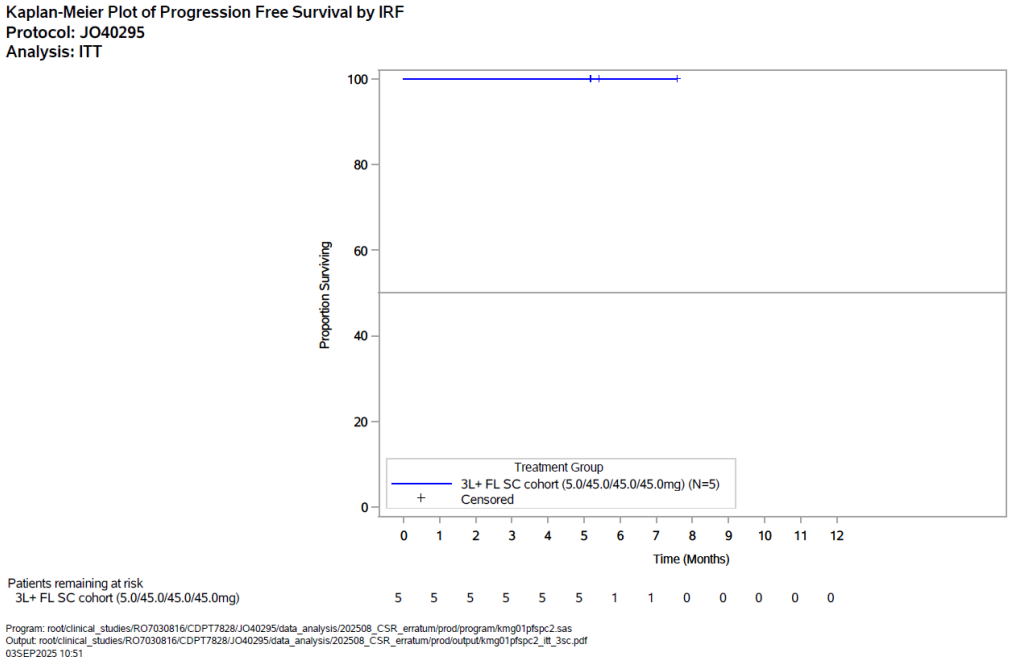


2.5.4.7 PFS

1) JO40295 試験

3L+ FL SC コホートの PFS（IRF 評価）及び PFS（主治医評価）の中央値はいずれも NE（95%CI：NE，NE）であり，3カ月時点の無イベント割合は IRF 評価及び主治医評価のいずれも100.0%（95%CI：100.0, 100.0）であった（表 2.7.6.1.1-1）。

図 2.5.4.7-1 PFS の Kaplan-Meier 曲線（JO40295試験，3L+ FL SC コホート，IRF 評価）



［5.3.5.2-1 図 11.4.1.5-2 を再掲］

2) GO29781 試験

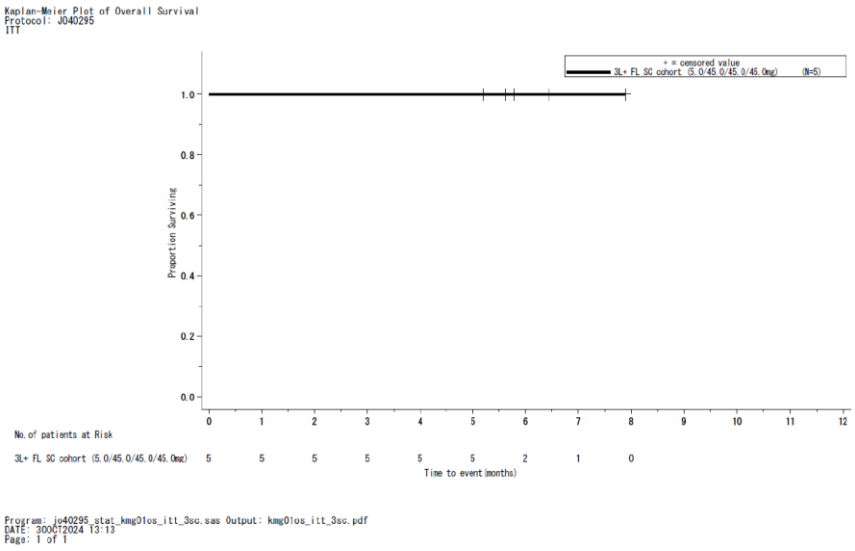
F2 FL RP2D コホートの PFS（IRF 評価）中央値は18.5カ月（95%CI：12.9，24.0）であり，12カ月時点の無イベント割合は62.3%（95%CI：52.1，72.5）であった。また，PFS（主治医評価）中央値は18.5カ月（95%CI：11.3，24.0）であり，12カ月時点の無イベント割合は59.4%（95%CI：49.2，69.5）であった（表 2.7.6.1.2-2）。

2.5.4.8 OS

1) JO40295 試験

3L+ FL SC コホートの OS 中央値は NE（95%CI：NE，NE），3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 2.7.6.1.1-1）。

図 2.5.4.8-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（JO40295試験，3L+ FL SC コホート，IRF 評価）



［5.3.5.2-1 図 11.4.1.6-2 を再掲］

2) GO29781 試験

F2 FL RP2D コホートの OS 中央値は NE（95%CI：NE，NE）であり，12カ月時点の無イベント割合は90.2%（95%CI：84.1，96.3）であった（表 2.7.6.1.2-2）。

2.5.4.9 PRO

1) JO40295 試験

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 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，F2 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（70%以上）が一貫して認められた（Cycle 16の FACT-Lym を除く）。

a. ベースライン時からの変化

F2 FL RP2D コホートの評価可能例における EORTC QLQ-C30質問票の身体機能及び疲労スコアのベースライン平均値（標準偏差［SD］）はそれぞれ85.4（20.3）及び25.8（24.0）であり，身体機能は正常であったが，ベースライン時の疲労レベルがわずかに高かったことが示された（5.3.5.2-2 t_qs_cb_EORTC_PHY_INIT_GRPF4_POPPHY_01FEB2024_29781，t_qs_cb_EORTC_FAT_INIT_GRPF4_POPFAT_01FEB2024_29781）。本剤（SC）単剤療法による治療を継続した被験者では，ベースライン後のすべての評価でベースラインスコアがおおむ

ね維持された。

F2 FL RP2D コホートのベースラインの FACT-Lym サブスケールスコアの平均値（SD）は48.1（9.6）であり，ベースライン時にリンパ腫に特異的な症状又は懸念がある程度存在していたことが示された（5.3.5.2-2 t_qs_cb_FACT_INIT_GRPF4_POPFAC_01FEB2024_29781）。すべての来院時に改善傾向が認められ，一部の時点（Cycle 10，Cycle 12，Cycle 14及び Cycle 16）で臨床的に意味のある改善（ベースラインと比較して3ポイント以上増加）が認められた。しかし，被験者数が少ないため解釈には注意を要する。追跡調査3カ月時点で，臨床的に意味のある3.4（6.7）の改善が認められた。

F2 FL RP2D コホートのベースライン時の視覚的アナログスコアの平均値（SD）（73.2［20.9］）は，ベースライン時の健康状態の障害レベルが低いことを反映していた（5.3.5.2-2 t_qs_cb_EQVAS_INIT_GRPF4_POPVS_01FEB2024_29781）。本剤（SC）単剤療法による治療を継続した被験者では，ベースライン後のすべての評価時にベースラインの視覚的アナログスコアが維持された。

b. 臨床的に意味のある改善が認められた被験者の割合

EORTC QLQ-C30質問票によると，投与期間中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 F2 FL RP2D コホートの被験者の割合は Cycle 8で16.9%と最も高かった。（5.3.5.2-2 t_qs_cb_freq_EORTC_PHY_PT10IN_INIT_GRPF4_POPPHY_01FEB2024_29781）。

F2 FL RP2D コホートでは，投与期間中に疲労スコアに臨床的に意味のある改善（ベースラインと比較して10ポイント以上減少）が認められた被験者の割合が Cycle 8で最も高かった（31%）。なお，その他にも臨床的に意味のある改善が認められた被験者の割合が高い時点があったが，被験者数が少ないため，解釈には注意が必要である（5.3.5.2-2 t_qs_cb_freq_EORTC_FAT_PT10IN_INIT_GRPF4_POPFAT_01FEB2024_29781）。

FACT-Lym サブスケールスコアに基づき，投与期間中にリンパ腫症状に臨床的に意味のある改善（ベースラインと比較して3ポイント以上増加）が認められた F2 FL RP2D コホートの被験者の割合は，Cycle 4で43.0%と最も高かった。なお，その他にも臨床的に意味のある改善が認められた被験者の割合が高い時点があったが，被験者数が少ないため，解釈には注意が必要である（5.3.5.2-2 t_qs_cb_freq_FACT_PT3IOTHN_INIT_GRPF4_POPFAC_01FEB2024_29781）。

c. 臨床的に意味のある悪化までの期間

データカットオフ日の時点で，F2 FL RP2D コホートの34例（36.6%）に EORTC QLQ-C30身体機能スコアのベースラインからの臨床的に意味のある悪化（ベースラインと比較して10ポイント以上減少）が認められた（5.3.5.2-2 t_qs_tte_EORTC_PHY_PT10D_INIT_GRPF4_IT_01FEB2024_29781）。悪化までの期間の中央値は NE（95%CI：14.8，NE）であった。9カ月無イベント割合は66.6%（95%CI：56.4，76.8）であった。

データカットオフ日の時点で，F2 FL RP2D コホートの55例（59.1%）に EORTC QLQ-C30疲労スコアのベースラインからの臨床的に意味のある悪化（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（5.3.5.2-2 t_qs_tte_EORTC_FAT_PT10D_INIT_GRPF4_IT_01FEB2024_29781）。悪化までの期間の中央値は3.5カ月（95%CI：2.0，6.0）であった。9カ月無イベント割合は38.4%（95%CI：27.9，48.9）であった。

データカットオフ日の時点で，F2 FL RP2D コホートの37例（39.8%）に FACT-Lym サブスケールスコアのベースラインからの臨床的に意味のある悪化（ベースラインと比較して3ポイント以上減少）が認められた（5.3.5.2-2 t_qs_tte_FACT_PT3D_INIT_GRPF4_IT_01FEB2024_29781）。悪化までの期間の中央値は NE

（95%CI：8.3，NE）であった。9カ月無イベント割合は60.2%（95%CI：49.6，70.7）であった。

2.5.4.10 本剤（SC）と本剤（IV）の有効性の比較

2.5.4.10.1 JO40295試験

3L+ FL SC コホートの主要評価項目である CRR（IRF 評価）は100.0%（95%CI：47.8, 100.0），拡大コホート（3L+ r/r FL に対して本剤［IV］を投与）の CRR（IRF 評価）は68.4%（90%CI：47.0, 85.3，95%CI：43.4，87.4）であった（2.5.4.3項，モスネツズマブ（本剤［IV］の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料表 2.5.4.3-1）。

2.5.4.10.2 GO29781試験

GO29781試験では，過去の IV 投与の結果と比較して SC 投与の有効性の結果を解釈するため，事前に規定したコホート間比較を実施した。正式な仮説検定は実施しておらず，探索的に実施した。全体として，F2 FL RP2D コホートにおける本剤（SC）の有効性は，B11 FL RP2D コホートにおける本剤（IV）の有効性と同程度であった。IRF 及び主治医評価による有効性の概要を表 2.7.6.1.2-3に示す。

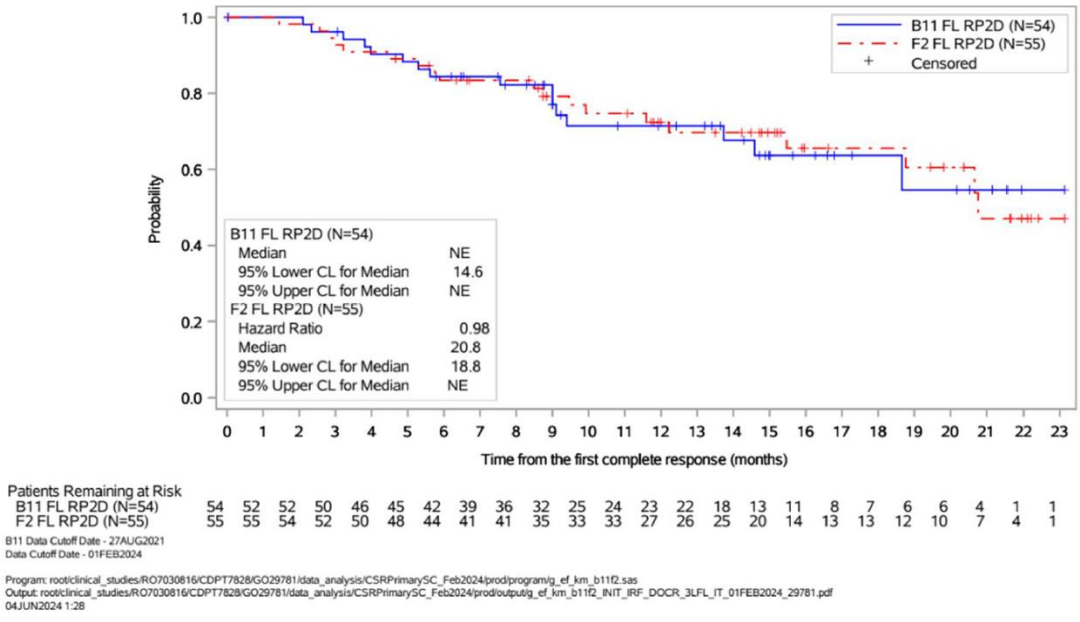
B11 FL RP2D コホートの主要評価項目であった，CRR（IRF 評価）は F2 FL RP2D コホートで58.5%（95%CI：47.9，68.6），B11 FL RP2D コホートで60.0%（95%CI：49.1，70.2）であり，未調整オッズ比は0.94（95%CI：0.52，1.69）であった。事前に規定した傾向スコア解析，多変量解析の結果，調整後のオッズ比はそれぞれ0.79（95%CI：0.44, 1.44）及び0.81（95%CI：0.42, 1.55）であり，いずれも95%CI の範囲に未調整オッズ比の点推定値を含んでおり，両試験の結果に差がないことが示された。

比較的広い CI は，限られた被験者数及び患者の不均一性の両方を反映している可能性があるが，少なくとも両コホート間で CRR に明らかな差を示唆する根拠は得られていない。

その他の評価項目についても両コホート間で明らかな差を示唆する結果は得られなかった。

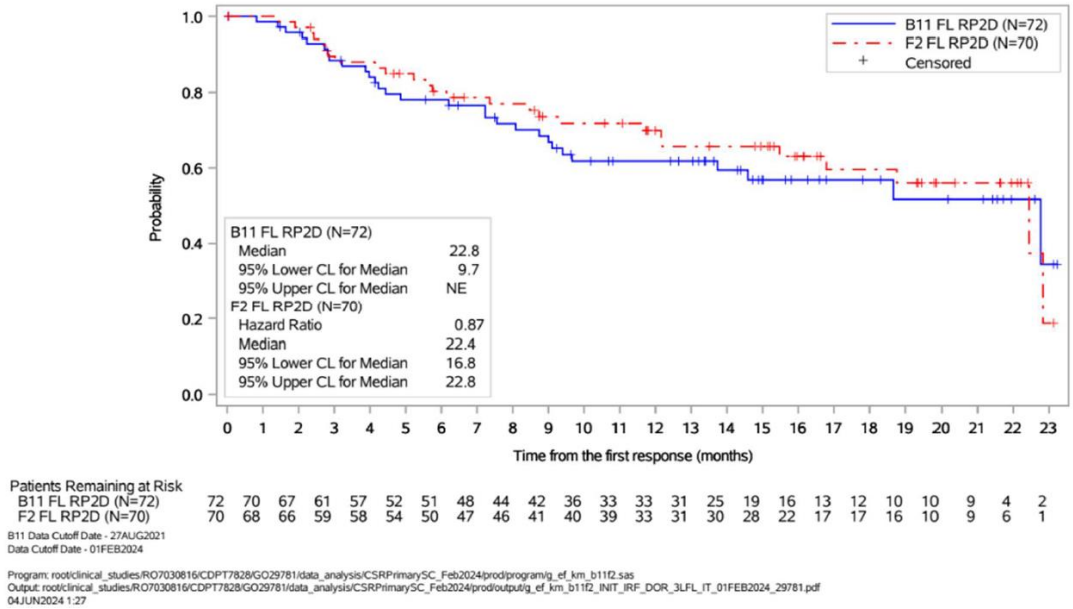
F2 FL RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホートの DOCR，DOR，PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.10-1～図 2.5.4.10-4に示す。

図 2.5.4.10-1 DOCR の Kaplan-Meier 曲線（GO29781試験，F2 FL RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホート，IRF 評価）



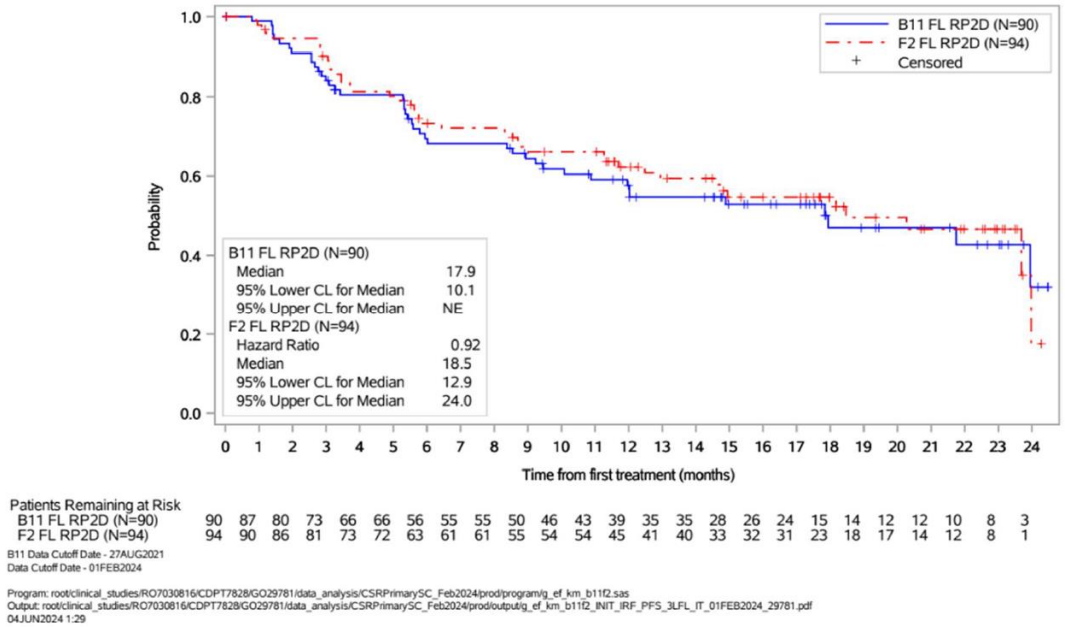
［5.3.5.2-2 Figure 13 を再掲］

図 2.5.4.10-2 DOR の Kaplan-Meier 曲線（GO29781試験，F2 FL RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホート，IRF 評価）



［5.3.5.2-2 Figure 14 を再掲］

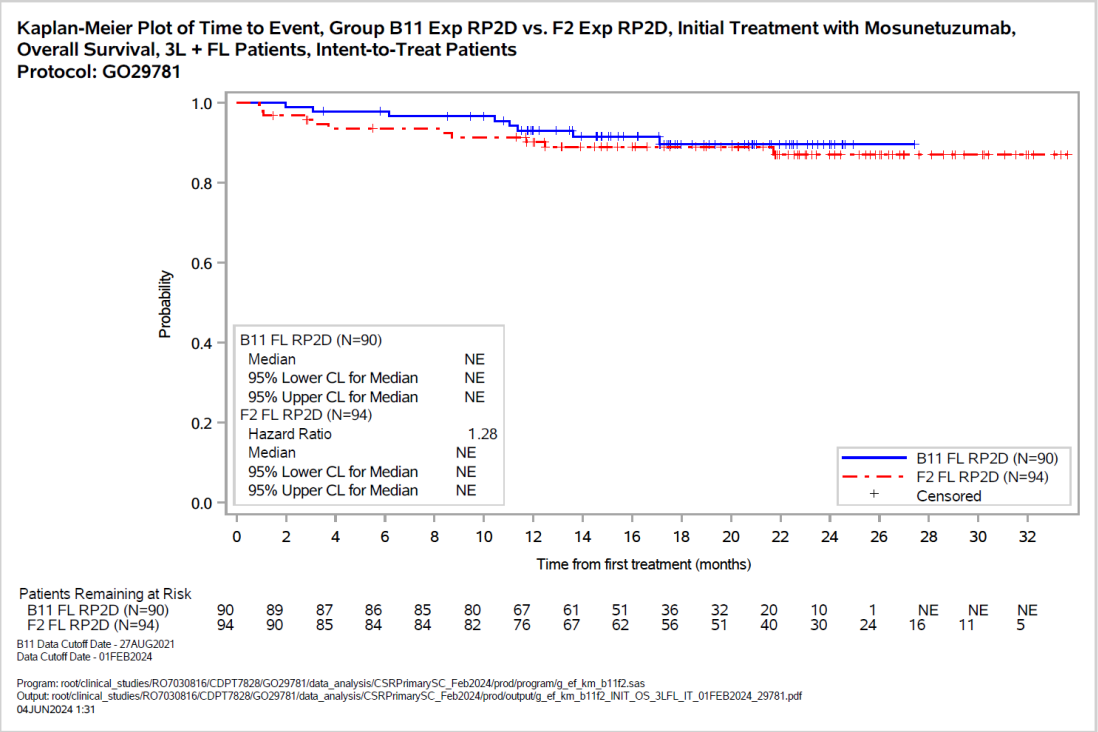
図 2.5.4.10-3 PFS の Kaplan-Meier 曲線（GO29781試験，F2 FL RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホート，IRF 評価）



［5.3.5.2-2 Figure 15 を再掲］

図 2.5.4.10-4 OS の Kaplan-Meier 曲線（GO29781試験，F2 FL RP2D コホート及び B11 FL

RP2D コホート）



［5.3.5.2-2 g_ef_km_b11f2_INIT_OS_3LFL_IT_01FEB2024_29781 を再掲］

2.5.4.11　有効性成績のまとめ

GO29781試験の F2 FL RP2D コホートと B11 FL RP2D コホートの有効性を比較した結果から，3L+ r/r FL 患者に対する本剤（SC）の単剤投与の有効性は本剤（IV）の単剤投与の有効性と明らかに異なるものではないことが示された。

JO40295試験の3L+ FL SC コホートの結果から，本剤（SC）の単剤投与が日本人の3L+ r/r FL 患者に対しても本剤（IV）単剤投与と同様に有効性が期待できることが示された。

2.5.5　安全性の概括評価

3L+ r/r FL 患者に対する本剤（SC）の安全性は，JO40295試験の3L+ FL SC コホート（2024年3月4日データカットオフ），2L+ FL SC コホート（2024年4月4日データカットオフ）及び GO29781試験の Group D 及び Group F の結果（2024年2月1日データカットオフ）に基づき評価した。なお，本剤（IV）と本剤（SC）との安全性の比較のため，JO40295試験の拡大コホート（2023年10月13日データカットオフ）及び GO29781試験の B11 RP2D コホート（B11 FL RP2D コホートを含む）の結果（2021年8月27日データカットオフ）も併せて提示する。

2.5.5.1　安全性の結果の概要

1)　JO40295 試験

3L+ FL SC コホートと拡大コホートの比較では有害事象の発現割合は大きく変わらず，死亡及び投与中止に至った有害事象は3L+ FL SC コホートでは認められなかった。その他の重篤な有害事象，Grade 3～4の有害事象，用量変更又は休薬に至った有害事象は3L+ FL SC コホートで発現割合が低い又は大きく変わらなかった（表 2.5.5.1-1）。

表 2.5.5.1-1　安全性の概要（JO40295試験，3L+ FL SC コホート，拡大コホート，2L+ FL SC

コホート）

	3L+ FL SC コホート 本剤（SC）単剤投与 N=5	拡大コホート 本剤（IV）単剤投与 N=19	2L+ FL SC コホート 本剤（SC） + Len 併用投与 N=17
少なくとも 1 件の有害事象	5 (100.0%)	18 (94.7%)	17 (100.0%)
有害事象の件数	73	197	205
全死亡例 [a]	0	2 (10.5%)	0
有害事象による投与中止	0	1 (5.3%)	0
死亡に至った有害事象	0	1 (5.3%)	0
重篤な有害事象	1 (20.0%)	7 (36.8%)	5 (29.4%)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	1 (20.0%)	5 (26.3%)	4 (23.5%)
因果関係が否定できない有害事象	5 (100.0%)	18 (94.7%)	17 (100.0%)
Grade 3～4の有害事象 [b]	1 (20.0%)	17 (89.5%)	11 (64.7%)
投与中止に至った有害事象	0	2 (10.5%)	0
因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象	0	1 (5.3%)	0
用量変更又は休薬に至った有害事象	1 (20.0%)	5 (26.3%)	15 (88.2%)

[a] 投与開始からデータカットオフ日までのすべての死亡が含まれる。

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

［5.3.5.2-1 表 12.2.1-1，表 12.2.1-2，本剤（IV）の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料 表 2.5.5.1-1 を改変］

2) GO29781 試験

有害事象の発現割合は，F2 RP2D コホート（98.6%）と B11 RP2D コホート（98.2%）で同程度であった。Grade 3～4の有害事象（F2 RP2D コホート：50.4%，B11 RP2D コホート：66.5%，以下同順），重篤な有害事象（Grade 5の PD を除く）（36.7%，45.9%）の発現割合は F2 RP2D コホートで低い傾向が認められた。一方，死亡に至った有害事象（PD を除く）（6.5%，1.8%）と投与中止に至った有害事象（8.6%，4.1%）の発現割合は F2 RP2D コホートでやや高い傾向が認められた（表 2.5.5.1-2）。

表 2.5.5.1-2 安全性の概要（GO29781試験）

	Group D 本剤（SC） 単剤投与 N=48	Group F 本剤（SC） 単剤投与 N=181	F2 RP2D コホート 本剤（SC）単剤投与 N=139	F2 FL RP2D コホート 本剤（SC）単剤投与 N=94	B11 RP2D コホート 本剤（IV） 単剤投与 N=218	B11 FL RP2D コホート 本剤（IV） 単剤投与 N=90
少なくとも 1 件の有害事象 [a]	46 (95.8%)	179 (98.9%)	137 (98.6%)	93 (98.9%)	214 (98.2%)	90 (100%)
有害事象の件数	421	1836	1443	1026	2467	1191
全死亡例 [a]	31 (64.6%)	65 (35.9%)	42 (30.2%)	12 (12.8%)	82 (37.6%)	8 (8.9%)
有害事象又は死亡による投与中止	2 (4.2%)	16 (8.8%)	13 (9.4%)	8 (8.5%)	9 (4.1%)	4 (4.4%)
死亡に至った有害事象 [a]	6 (12.5%)	23 (12.7%)	16 (11.5%)	8 (8.5%)	32 (14.7%)	2 (2.2%)
死亡に至った有害事象（PD を除く）[a]	1 (2.1%)	12 (6.6%)	9 (6.5%)	5 (5.3%)	4 (1.8%)	1 (1.1%)
重篤な有害事象 [a]	16 (33.3%)	75 (41.4%)	53 (38.1%)	37 (39.4%)	114 (52.3%)	42 (46.7%)
重篤な有害事象（Grade 5の PD を除く）[a]	15 (31.3%)	72 (39.8%)	51 (36.7%)	37 (39.4%)	100 (45.9%)	42 (46.7%)
因果関係が否定できない重篤な有害事象 [a]	7 (14.6%)	40 (22.1%)	26 (18.7%)	21 (22.3%)	75 (34.4%)	30 (33.3%)
因果関係が否定できない有害事象 [a]	39 (81.3%)	162 (89.5%)	124 (89.2%)	86 (91.5%)	188 (86.2%)	83 (92.2%)
Grade 3～4の有害事象 [a, b]	29 (60.4%)	92 (50.8%)	70 (50.4%)	46 (48.9%)	145 (66.5%)	63 (70.0%)
投与中止に至った有害事象 [a]	2 (4.2%)	15 (8.3%)	12 (8.6%)	7 (7.4%)	9 (4.1%)	4 (4.4%)
因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象 [a]	0	5 (2.8%)	5 (3.6%)	3 (3.2%)	4 (1.8%)	2 (2.2%)
用量の変更に至った有害事象 [a]	0	2 (1.1%)	1 (0.7%)	0	7 (3.2%)	5 (5.6%)
休薬に至った有害事象 [a]	14 (29.2%)	60 (33.1%)	51 (36.7%)	38 (40.4%)	72 (33.0%)	33 (36.7%)

[a] 投与開始からデータカットオフ日までのすべての有害事象，死亡が含まれる（Group F は再投与例を含む）。

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

［5.3.5.2-2 Table 21，Table 22，本剤（IV）の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料 表 2.5.5.1-2 を改変］

2.5.5.2 全体的な曝露状況

いずれの試験とも，治験使用薬を1回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団は，JO40295試験の3L+ FL SC コホートの5例，拡大コホートの19例，2L+ FL SC コホートの17例，GO29781試験の本剤（SC）単剤療法を受けた Group D の48例及び Group F の181例（Group F1：39例，F2 RP2D コホート：139例［F2用量漸増コホート4例，F2 DLBCL/trFL RP2D コホートは41例，F2 FL RP2D コホートは94例］，Group F3：3例），B11 RP2D コホート：218例（うち，B11 FL RP2D コホートは90例）であった。

JO40295試験の3L+ FL SC コホートと拡大コホートの比較では，投与サイクル中央値，投与期間の中央値及び用量強度の中央値は大きく変わらなかったが，90%超の用量強度が確保されていた被験者の割合は3L+ FL SC コホートのほうがやや高く，試験参加期間の中央値は3L+ FL SC コホートのほうがやや短かった（表 2.5.5.2-1）。

GO29781試験の F2 RP2D コホートと B11 RP2D コホートの比較では，投与サイクル中央値，投与期間の中央値，用量強度の中央値及び90%超の用量強度が確保されていた被験者の割合はいずれも大きく変わらなかったが，試験参加期間の中央値は F2 RP2D コホートがやや長かった（表 2.5.5.2-1）。

Confidential - 秘

表 2.5.5.2-1 本剤（SC），本剤（IV）の曝露状況の要約（JO40295試験，GO29781試験）

Study	JO40295試験			GO29781試験					
Group/cohort No. of patients	3L+ FL SC コホート 本剤（SC）単剤投与 N=5	拡大 コホート 本剤（IV）単剤投与 N=19	2L+ FL SC コホート 本剤（SC）+ Len 併用投与 N=17	Group D 本剤（SC）単剤投与 N=48	Group F 本剤（SC）単剤投与 N=181	F2 RP2D コホート 本剤（SC）単剤投与 N=139	F2 FL RP2D コホート 本剤（SC）単剤投与 N=94	B11 RP2D コホート 本剤（IV）単剤投与 N=218	B11 FL RP2D コホート 本剤（IV）単剤投与 N=90
投与サイクル数 中央値（範囲）	8 (8-8)	8 (1-11)	7 (4-9)	4.0 (1-17)	8 (1-17)	8 (1-17)	8 (1-17)	8 (1-17)	8 (1-17)
< 8	0	7 (36.8%)	13 (76.4%)	34 (70.8%)	73 (40.3%)	50 (36.0%)	21 (22.3%)	105 (48.2%)	21 (23.3%)
8	5 (100.0%)	11 (57.9%)	2 (11.8%)	7 (14.6%)	81 (44.8%)	66 (47.5%)	59 (62.8%)	80 (36.7%)	53 (58.9%)
> 8 and < 17	0	1 (5.3%)	2 (11.8%)	6 (12.5%)	18 (9.9%)	15 (10.8%)	8 (8.5%)	16 (7.3%)	5 (5.6%)
17	0	0	0	1 (2.1%)	9 (5.0%)	8 (5.8%)	6 (6.4%)	17 (7.8%)	11 (12.2%)
投与回数，中央値（範囲）	-	-	-	4.0 (1-17)	10 (1-21)	10 (1-21)	10 (3-21)	10 (1–21)	10 (1-19)
累積投与量（mg），中央値（範囲）	410.0 (410.0-460.0)	303 (1-394)	365.0 (230.0-455.0)	48.4 (3-260)	410 (5-865)	410 (5-865)	410 (95-865)	298 (1-576)	303 (1-573)
用量強度 (%)[a] 中央値（範囲）	98.7 (67.6-100.0)	100.0 (64-101)	99.3 (84.8-100.6)	99.6 (65-110)	98.0 (29-105)	96.8 (29-102)	95.6 (46-102)	99.4 (10–114)	98.7 (10-101)
90%を超える被験者数, n (%)	4 (80.0)	14 (73.7)	15 (88.2)	39 (81.3)	154 (85.1)	116 (83.5)	79 (84.0)	178 (81.7)	73 (81.1)
投与期間（月）[b]，中央値（範囲）	4.9 (4.9-7.2)	4.9 (0.0-8.0)	5.3 (2.8-7.4)	2.4 (0.03-13.6)	4.9 (0.03-17.7)	5.0 (0.03-17.7)	5.0 (0.5-17.7)	4.9 (0.03-13.8)	4.9 (0.03-13.2)
試験参加期間（月）[c]，中央値（範囲）	6.4 (5.7-8.5)	8.0 (0.1-17.1)	5.9 (4.4-8.1)	9.4 (1-70)	18.6 (1-39)	19.3 (1-37)	20.7 (1-34)	14.4 (0.1-27.9)	18.3 (2.0-27.5)

[a] 用量強度は（実際に投与された用量/最終投与日に基づく実際の投与期間）/（予定投与量/実際に投与されたサイクルに基づく予定投与期間）として算出。

[b] 投与期間は，初回投与日から最終投与日までの期間とする。

[c] 試験参加期間（月）は，初回投与開始日から治験中止日，死亡日又はデータカットオフ日のいずれか早い方までとする。

［5.3.5.2-1 表 12.1-1，表 12.1-3，5.3.5.2-2 t_ex_MOS_INIT_GRPD3_SE_01FEB2024_29781，Table 13，本剤（IV）の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料 表 2.7.4.1.2-1 を改変］

Confidential - 秘

2.5.5.3 比較的よくみられる有害事象

1) JO40295 試験

3L+ FL SC コホートでは，有害事象は5/5例（100.0%）に73件認められた。3L+ FL SC コホートで2例以上に認められた有害事象は，注射部位反応5例（100.0%），血中乳酸脱水素酵素増加3例（60.0%），発熱，皮膚乾燥，発疹，腹痛，便秘，注入に伴う反応及び不眠症が各2例（40.0%）であった（表 2.7.6.2.1.1-2）。

2例以上に認められた副作用は，注射部位反応5例（100.0%），発熱，発疹及び注入に伴う反応が各2例（40.0%）であった（表 2.7.6.2.1.1-4）。

Grade 3以上の有害事象は1/5例（20.0%）に認められ，副作用であった（ウイルス性肺炎1例）（表 2.7.6.2.1.1-2及び表 2.7.6.2.1.1-4）。

2L+ FL SC コホートでは，有害事象は17/17例（100.0%）に205件認められた。2L+ FL SC コホートで2例以上に認められた有害事象は，注射部位反応15例（88.2%），発疹10例（58.8%），サイトカイン放出症候群8例（47.1%），好中球減少症7例（41.2%），好中球数減少6例（35.3%），白血球数減少及び白血球減少症が各5例（29.4%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加4例（23.5%），発熱，リンパ球数減少及び上咽頭炎が各3例（17.6%），末梢性浮腫，斑状丘疹状皮疹，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加，体重減少，肺炎及び関節痛が各2例（11.8%）であった（表 2.7.6.2.1.1-1）。

2例以上に認められた副作用は，注射部位反応15例（88.2%），発疹10例（58.8%），サイトカイン放出症候群8例（47.1%），好中球減少症7例（41.2%），好中球数減少6例（35.3%），白血球数減少及び白血球減少症が各5例（29.4%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加4例（23.5%），発熱及びリンパ球数減少が各3例（17.6%），末梢性浮腫，斑状丘疹状皮疹，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肺炎が各2例（11.8%）であった（表 2.7.6.2.1.1-3）。

Grade 3以上の有害事象は11/17例（64.7%）に認められた。2例以上に認められた Grade 3以上の有害事象は，好中球数減少5例（29.4%），好中球減少症4例（23.5%），リンパ球数減少及び白血球数減少が各3例（17.6%），白血球減少症2例（11.8%）であった（表 2.7.6.2.1.1-1）。

2例以上に認められた Grade 3以上の副作用は，好中球数減少5例（29.4%），好中球減少症4例（23.5%），リンパ球数減少及び白血球数減少が各3例（17.6%），白血球減少症2例（11.8%）であった（表 2.7.6.2.1.1-3）。

2) GO29781 試験

Group D では，有害事象は46/48例（95.8%）に421件認められた。10%以上に認められた有害事象は，注射部位反応27例（56.3%），サイトカイン放出症候群16例（33.3%），疲労14例（29.2%），好中球減少症10例（20.8%），便秘及び頭痛が各9例（18.8%），低カリウム血症8例（16.7%），咳嗽7例（14.6%），下痢，発熱，低リン血症及びそう痒症が各6例（12.5%），悪性新生物進行，低血圧，貧血，悪心，好中球数減少及び腹痛が各5例（10.4%）であった（表 2.7.6.2.1.2-1）。

10%以上に認められた副作用は注射部位反応27例（56.3%），サイトカイン放出症候群16例（33.3%），疲労11例（22.9%），頭痛及び好中球減少症が各7例（14.6%），好中球数減少が5例（10.4%）であった（表 2.7.6.2.1.2-2）。

Grade 3以上の有害事象は29/48例（60.4%）に認められた。5%以上に認められた Grade 3以上の有害事象は好中球減少症10例（20.8%），悪性新生物進行及び好中球数減少が各5例（10.4%），低リン血症3例（6.3%）であった（表 2.7.6.2.1.2-1）。

Group F では，有害事象は179/181例（98.9%）に1836件認められた。10%以上に認められた有害事象は，注射部位反応113例（62.4%），サイトカイン放出症候群55例（30.4%），疲労53例（29.3%），頭痛32例（17.7%），発熱28例（15.5%），下痢及び発疹が各27例（14.9%），便秘及び COVID-19が各26例（14.4%），不眠症25例（13.8%），好中球減少症24例（13.3%），

貧血22例（12.2%），咳嗽及び悪心が各21例（11.6%），好中球数減少19例（10.5%）であった（5.3.5.2-2 Table 23）。

副作用は162/181例（89.5%）に認められた。10%以上に認められた副作用は注射部位反応113例（62.4%），サイトカイン放出症候群55例（30.4%），疲労32例（17.7%）であった（5.3.5.2-2 t_ae_RELMOS_INIT_GRPFH_SE_01FEB2024_29781）。

Grade 3以上の有害事象は98/181例（54.1%）に認められた。5%以上に認められた Grade 3以上の有害事象は好中球減少症20例（11.0%），好中球数減少18例（9.9%），貧血12例（6.6%），悪性新生物進行11例（6.1%）であった（5.3.5.2-2 Table 24）。

F2 RP2D コホートでは，有害事象は137/139例（98.6%）に1443件認められ，10%以上に認められた有害事象は，注射部位反応86例（61.9%），疲労42例（30.2%），サイトカイン放出症候群39例（28.1%），頭痛，下痢及び COVID-19が各24例（17.3%），不眠症22例（15.8%），便秘及び好中球減少症が各21例（15.1%），貧血20例（14.4%），発疹19例（13.7%），発熱，咳嗽及び悪心が各18例（12.9%），背部痛17例（12.2%），斑状丘疹状皮疹14例（10.1%）であった（5.3.5.2-2 Table 23）。

副作用は124/139例（89.2%）に認められた。10%以上に認められた副作用は注射部位反応86例（61.9%），サイトカイン放出症候群39例（28.1%），疲労24例（17.3%）であった（5.3.5.2-2 t_ae_RELMOS_INIT_GRPFH_SE_01FEB2024_29781）。

Grade 3以上の有害事象は76/139例（54.7%）に認められた。5%以上に認められた Grade 3以上の有害事象は好中球減少症17例（12.2%），好中球数減少12例（8.6%），貧血10例（7.2%），COVID-19肺炎8例（5.8%），悪性新生物進行及び低リン血症が各7例（5.0%）であった（5.3.5.2-2 Table 24）。

F2 FL RP2D コホートでは，有害事象は93/94例（98.9%）に1026件認められた。10%以上に認められた有害事象は，注射部位反応57例（60.6%），疲労33例（35.1%），サイトカイン放出症候群29例（30.9%），下痢19例（20.2%），COVID-19 18例（19.1%），頭痛16例（17.0%），不眠症14例（14.9%），便秘，好中球減少症及び悪心が各13例（13.8%），貧血及び関節痛12例（12.8%），咳嗽及び背部痛が各11例（11.7%），発熱，発疹，悪寒，皮膚乾燥，斑状丘疹状皮疹及び末梢性浮腫が各10例（10.6%）であった（表 2.7.6.2.1.2-1）。

副作用は86/94例（91.5%）に認められた。10%以上に認められた副作用は注射部位反応57例（60.6%），サイトカイン放出症候群29例（30.9%），疲労17例（18.1%）であった（表 2.7.6.2.1.2-2）。

Grade 3以上の有害事象は49/94例（52.1%）に認められた。5%以上に認められた Grade 3以上の有害事象は好中球減少症10例（10.6%），好中球数減少8例（8.5%），貧血6例（6.4%），低リン血症 5例（5.3%）であった（表 2.7.6.2.1.2-1）。

2.5.5.4 死亡

1) JO40295 試験

3L+ FL SC コホート及び2L+ FL SC コホートでは治験期間中の死亡例は認められなかった（5.3.5.2-1 ddl01_ap_3sc，ddl01_ap_2sc）。

2) GO29781 試験

a. すべての死亡

死亡例の一覧は5.3.5.2-2 l_dd_GRPDF_SE_01FEB2024_29781に示した。

死亡した被験者数は，Group D で31/48例（64.6%），Group F で65/181例（35.9%），F2 RP2D コホートで42/139例（30.2%），F2 FL RP2D コホートで12/94例（12.8%）であり，いずれのグループ，コホートともに主な死因は PD であった（5.3.5.2-2 t_dd_GRPD3_SE_01FEB2024_29781，表 2.5.5.4-1）。

表 2.5.5.4-1 死亡の概要（GO29781試験，Group F）

	Group F 5.0/15.0/45.0, 5.0/45.0/45.0, or 5.0/45.0/90.0/45.0 mg	F2 Esc. and Exp. 5.0/45.0/45.0 mg (RP2D)	F2 Expansion 5.0/45.0/45.0 mg (RP2D)	
	NHL (N=181)	NHL (N=139)	DLBCL/trFL (N=41)	3L FL (N=94)
Total no. of deaths [a], n (%)	65 (35.9%)	42 (30.2%)	28 (68.3%)	12 (12.8%)
Cause of death, n (%)				
Total deaths due to PD	40 (22.1%)	27 (19.4%)	21 (51.2%)	5 (5.3%)
Death due to progression of disease [a]	29 (16.0%)	20 (14.4%)	17 (41.5%)	2 (2.1%)
Fatal AE maligant neoplasm progression [b]	11 (6.1%)	7 (5.0%)	4 (9.8%)	3 (3.2%)
Fatal AE (not PD)	12 (6.6%)	9 (6.5%)	4 (9.8%)	5 (5.3%)
Other [a]	13 (7.2%)	6 (4.3%)	3 (7.3%)	2 (2.1%)

AE=adverse event; DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma; PD=progressive disease; NHL=non Hodgkin's lymphoma; RP2D=recommended Phase II dose; trFL=transformed follicular lymphoma; 3L=third line.

[a] Captured as primary cause of death on Study Completion/Early Discontinuation page of electronic Case Report Form if death was the reason for discontinuing the study.

[b] Per protocol, death attributed to progression of disease was a reportable AE if the event occurred within 90 days of the last dose of study drug or before the initiation of another anti-cancer treatment, whichever occurred first.

All deaths from the start of treatment up to the clinical cutoff date are included in this table.

［5.3.5.2-2 Table 25を再掲］

b. 有害事象による死亡

死亡に至った有害事象は，Group D で6/48例（12.5%），Group F で23/181例（12.7%），F2 RP2D コホートで16/139例（11.5%），F2 FL RP2D コホートで8/94例（8.5%）に認められた（5.3.5.2-2 t_ae_FATAL_INIT_GRPD3_SE_01FEB2024_29781, t_ae_FATAL_INIT_GRPFH_SE_01FEB2024_29781）。

死亡に至った有害事象の内訳は，Group D では悪性新生物進行5例（10.4%），呼吸不全1例（2.1%）であった。いずれも治験使用薬との因果関係が否定された。Group F では悪性新生物進行11例（6.1%），COVID-19及び COVID-19肺炎が各4例（2.2%），大腸穿孔，敗血症性ショック，全身健康状態悪化，血球貪食性リンパ組織球症が各1例（0.6%）であった。この内の COVID-19肺炎2例，血球貪食性リンパ組織球症1例は治験使用薬との因果関係が否定されなかった。F2 RP2D コホートでは悪性新生物進行7例（5.0%），COVID-19肺炎4例（2.9%），COVID-19 2例（1.4%），全身健康状態悪化，血球貪食性リンパ組織球症及び敗血症性ショックが各1例（0.7%）であった。この内の COVID-19肺炎2例，血球貪食性リンパ組織球症1例は治験使用薬との因果関係が否定されなかった。F2 FL RP2D コホートでは悪性新生物進行3例（3.2%），COVID-19肺炎2例（2.1%），COVID-19，全身健康状態悪化，血球貪食性リンパ組織球症が各1例（1.1%）であった。この内の COVID-19肺炎及び血球貪食性リンパ組織球症各1例は治験使用薬との因果関係が否定されなかった（5.3.5.2-2 l_ae_INIT_GRPDF_SE_01FEB2024_29781）。

2.5.5.5 その他の重篤な有害事象

1) JO40295 試験

3L+ FL SC コホートでは，重篤な有害事象は1/5例（20.0%）に認められ，ウイルス性肺炎1例（20.0%）であり，治験使用薬との因果関係ありと判断された（5.3.5.2-1 ael02ser_ap_3sc）。

2L+ FL SC コホートでは，重篤な有害事象は5/17例（29.4%）に認められ，その内訳は発疹2例（11.8%），ウイルス性肺炎，発熱，サイトカイン放出症候群，発熱性好中球減少症及び薬物性肝障害が各1例（5.9%）であり，ウイルス性肺炎以外はいずれも治験使用薬との因果関係ありと判断された（5.3.5.2-1 ael02ser_ap_2sc）。

2) GO29781 試験

重篤な有害事象の一覧は5.3.5.2-2 l_ae_SER_INIT_GRPDF_SE_01FEB2024_29781に示した。

重篤な有害事象（Grade 5の PD を除く）は Group D で16/48例（33.3%），Group F で75/181例（41.4%），F2 RP2D コホートで53/139例（38.1%），F2 FL RP2D コホートで37/94例（39.4%）に認められた（5.3.5.2-2 t_ae_SER_INIT_GRPD3_SE_01FEB2024_29781，Table 27）。

いずれかの Group 又はコホートで5%以上に認められた重篤な有害事象は，Group D で悪性新生物進行5例（10.4%），サイトカイン放出症候群3例（6.3%），Group F でサイトカイン放出症候群（ASTCT Grade）23例（12.7%），悪性新生物進行11例（6.1%），F2 RP2D コホートでサイトカイン放出症候群（ASTCT Grade）16例（11.5%），COVID-19肺炎8例（5.8%），悪性新生物進行7例（5.0%），F2 FL RP2D コホートでサイトカイン放出症候群（ASTCT Grade）14例（14.9%）であった。

2.5.5.6 その他の重要な有害事象

2.5.5.6.1 治験使用薬の投与中止に至った有害事象

1) JO40295 試験

3L+ FL SC コホート及び2L+ FL SC コホートでは，いずれかの治験使用薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.2-1 ael02disc_ap_3sc，ael02disc_ap_2sc）。

2) GO29781 試験

治験使用薬の投与中止に至った有害事象は Group D で2/48例（4.2%），Group F で15/181例（8.3%），F2 RP2D コホートで12/139例（8.6%），F2 FL RP2D コホートで7/94例（7.4%）に認められた（5.3.5.2-2 t_ae_DSC_INIT_GRPD3_SE_01FEB2024_29781，t_ae_DSC_INIT_GRPFH_SE_01FEB2024_29781）。

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

2.5.5.6.2 治験使用薬の用量変更又は休薬に至った有害事象

1) JO40295 試験

3L+ FL SC コホートでは，いずれかの治験使用薬の用量変更又は休薬に至った有害事象は1/5例（20.0%）に認められ，その内訳は，コロナウイルス感染及びウイルス性肺炎が各1例（20.0%）であった（5.3.5.2-1 ael02mod_ap_3sc）。

2L+ FL SC コホートでは，いずれかの治験使用薬の用量変更又は休薬に至った有害事象は15/17例（88.2%）に認められ，その内訳は，好中球数減少6例（35.3%），発疹5例（29.4%），好中球減少症3例（17.6%），上咽頭炎2例（11.8%），血中クレアチニン増加，失神寸前の状態，白血球減少症，心室性期外収縮，ウイルス性肺炎，サイトカイン放出症候群，下痢，肺炎，発熱性好中球減少症，過敏症及び薬物性肝障害が各1例（5.9%）であった（5.3.5.2-1 ael02mod_ap_2sc）。

2) GO29781 試験

本剤（SC）の用量変更又は休薬に至った有害事象は Group D で14/48例（29.2%），Group F で62/181例（34.3%），F2 RP2D コホートで52/139例（37.4%），F2 FL RP2D コホートで38/94

例（40.4%）に認められた（5.3.5.2-2 t_ae_DSM_INIT_GRPD3_SE_01FEB2024_29781，t_ae_DSM_INIT_GRPFH_SE_01FEB2024_29781）。

いずれかの Group 又はコホートで5%以上に認められた本剤（SC）の用量変更又は休薬に至った有害事象は，Group D で好中球減少症7例（14.6%），Group F で COVID-19 16例（8.8%），好中球減少症9例（5.0%），F2 RP2D コホートで COVID-19 16例（11.5%），好中球減少症8例（5.8%），F2 FL RP2D コホートで COVID-19 12例（12.8%），好中球減少症及び好中球数減少が各5例（5.3%）であった。

2.5.5.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，安全性の評価に用いた JO40295試験の3L+ FL SC コホート，2L+ FL SC コホート及び GO29781試験の Group D，Group F，F2 RP2D コホート及び F2 FL RP2D コホートにおいて，本剤の特に注目すべき有害事象を集計した結果を示す（表 2.5.5.7-1）。

なお，特に注目すべき有害事象の集計の定義は以下通りとした。

- サイトカイン放出症候群（ASTCT Grade）：MedDRA PT「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」，「貪食細胞性組織球症」（JO40295 試験のみ），「血球貪食性リンパ組織球症」（GO29781 試験のみ），「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」，「サイトカイン検査」
- 神経学的事象：MedDRA 器官別大分類（SOC）「精神障害」，「神経系障害」
- 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）関連事象：Roche 社が定義した ICANS bispecifics AEGT の定義に基づき集計
- 感染症：MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」
- 腫瘍フレア：MedDRA PT「腫瘍フレア」
- 腫瘍崩壊症候群：MedDRA PT「腫瘍崩壊症候群」
- 好中球減少症：MedDRA PT「好中球減少症」，「好中球数減少」
- 発熱性好中球減少症：MedDRA PT「発熱性好中球減少症」
- 血小板減少症：MedDRA PT「血小板減少症」，「血小板数減少」
- 貧血：MedDRA PT「貧血」，「ヘモグロビン減少」
- 血球貪食性リンパ組織球症：MedDRA PT「貪食細胞性組織球症」（JO40295 試験のみ），MedDRA PT「血球貪食性リンパ組織球症」（GO29781 試験のみ），MedDRA PT「免疫エフェクター細胞関連 HLH 様症候群」（GO29781 試験のみ）

表 2.5.5.7-1 特に注目すべき有害事象の要約（JO40295試験，GO29781試験）

	JO40295試験 3L+ FL SC コホート 本剤（SC）単剤 投与 N = 5	JO40295試験 2L+ FL SC コホート 本剤（SC）＋ Len 併用投与 N = 17	GO29781試験 Group D 本剤（SC）単 剤投与 N = 48	GO29781試験 Group F 本剤（SC）単 剤投与 N = 181	GO29781試験 F2 RP2D コホート 本剤（SC）単 剤投与 N = 139	GO29781試験 F2 FL RP2D コホート 本剤（SC）単 剤投与 N = 94
特に注目すべき有害事象						
サイトカイン放出症候群（ASTCT Grade）	1 (20.0%)	8 (47.1%)	16 (33.3%)	56 (30.9%)	40 (28.8%)	30 (31.9%)
血球貪食性リンパ組織球症	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (1.1%)
神経学的事象	2 (40.0%)	3 (17.6%)	20 (41.7%)	78 (43.1%)	59 (42.4%)	43 (45.7%)
ICANS 関連事象	0	0	5 (10.4%)	15 (8.3%)	10 (7.2%)	8 (8.5%)
ICANS	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
感染症	1 (20.0%)	6 (35.3%)	14 (29.2%)	78 (43.1%)	67 (48.2%)	51 (54.3%)
腫瘍フレア	0	0	3 (6.3%)	2 (1.1%)	1 (0.7%)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (2.1%)	0	0	0
血球減少	1 (20.0%)	12 (70.6%)	18 (37.5%)	62 (34.3%)	50 (36.0%)	31 (33.0%)
好中球減少症	0	12 (70.6%)	15 (31.3%)	41 (22.7%)	33 (23.7%)	20 (21.3%)
発熱性好中球減少症	0	1 (5.9%)	0	3 (1.7%)	2 (1.4%)	2 (2.1%)
血小板減少症	1 (20.0%)	1 (5.9%)	2 (4.2%)	21 (11.6%)	16 (11.5%)	11 (11.7%)
貧血	0	1 (5.9%)	5 (10.4%)	22 (12.2%)	20 (14.4%)	12 (12.8%)
Grade 3以上の特に注目すべき有害事象						
サイトカイン放出症候群（ASTCT Grade）	0	0	0	2 (1.1%)	2 (1.4%)	2 (2.1%)
血球貪食性リンパ組織球症	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (1.1%)
神経学的事象	0	0	1 (2.1%)	4 (2.2%)	1 (0.7%)	0
ICANS 関連事象	0	0	1 (2.1%)	2 (1.1%)	0	0
ICANS	0	0	0	0	0	0
感染症	1 (20.0%)	1 (5.9%)	4 (8.3%)	32 (17.7%)	27 (19.4%)	18 (19.1%)
腫瘍フレア	0	0	2 (4.2%)	1 (0.6%)	0	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (2.1%)	0	0	0
血球減少	0	9 (52.9%)	17 (35.4%)	46 (25.4%)	35 (25.2%)	22 (23.4%)
好中球減少症	0	8 (47.1%)	15 (31.3%)	36 (19.9%)	28 (20.1%)	17 (18.1%)
発熱性好中球減少症	0	1 (5.9%)	0	3 (1.7%)	2 (1.4%)	2 (2.1%)
血小板減少症	0	0	1 (2.1%)	7 (3.9%)	5 (3.6%)	4 (4.3%)
貧血	0	0	2 (4.2%)	12 (6.6%)	10 (7.2%)	6 (6.4%)
重篤な特に注目すべき有害事象						
サイトカイン放出症候群（ASTCT Grade）	0	1 (5.9%)	3 (6.3%)	25 (13.8%)	18 (12.9%)	15 (16.0%)
血球貪食性リンパ組織球症	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (1.1%)
神経学的事象	0	0	0	2 (1.1%)	0	0
ICANS 関連事象	0	0	0	2 (1.1%)	0	0
ICANS	0	0	0	0	0	0
感染症	1 (20.0%)	1 (5.9%)	4 (8.3%)	29 (16.0%)	24 (17.3%)	17 (18.1%)
腫瘍フレア	0	0	2 (4.2%)	2 (1.1%)	1 (0.7%)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (2.1%)	0	0	0

	JO40295試験 3L+ FL SC コホート 本剤（SC）単剤 投与 N = 5	JO40295試験 2L+ FL SC コホート 本剤（SC）＋ Len 併用投与 N = 17	GO29781試験 Group D 本剤（SC）単 剤投与 N = 48	GO29781試験 Group F 本剤（SC）単 剤投与 N = 181	GO29781試験 F2 RP2D コホート 本剤（SC）単 剤投与 N = 139	GO29781試験 F2 FL RP2D コホート 本剤（SC）単 剤投与 N = 94
血球減少	0	1 (5.9%)	0	3 (1.7%)	2 (1.4%)	2 (2.1%)
発熱性好中球減少症	0	1 (5.9%)	0	3 (1.7%)	2 (1.4%)	2 (2.1%)
本剤（SC）の投与中止に至った特に注目すべき有害事象 [a]						
サイトカイン放出症候群	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (1.1%)
血球貪食性リンパ組織球症	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (1.1%)
感染症	0	0	0	11 (6.1%)	8 (6.5%)	4 (5.3%)
本剤（SC）の用量変更又は休薬に至った特に注目すべき有害事象 [a]						
サイトカイン放出症候群（ASTCT Grade）	0	1 (5.9%)	0	3 (1.7%)	3 (2.2%)	2 (2.1%)
神経学的事象	0	1 (5.9%)	0	5 (2.8%)	4 (2.9%)	2 (2.1%)
ICANS 関連事象	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (1.1%)
ICANS	0	0	0	0	0	0
感染症	1 (20.0%)	4 (23.5%)	4 (8.3%)	29 (16.0%)	27 (19.4%)	19 (20.2%)
腫瘍フレア	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
血球減少	0	9 (52.9%)	9 (18.8%)	20 (11.0%)	14 (10.1%)	11 (11.7%)
好中球減少症	0	8 (47.1%)	9 (18.8%)	16 (8.8%)	12 (8.6%)	9 (9.6%)
発熱性好中球減少症	0	1 (5.9%)	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	5 (2.8%)	3 (2.2%)	3 (3.2%)

[a] JO40295 試験の 2L+ FL SC コホートでは本剤（SC）又はレナリドミドの投与中止並びに用量変更又は休薬に至った特に注目すべき有害事象を示した。Grade 3 以上の特に注目すべき有害事象，重篤な特に注目すべき有害事象，本剤（SC）の投与中止に至った特に注目すべき有害事象，本剤（SC）の用量変更又は休薬に至った特に注目すべき有害事象では，各試験のすべての Group 及びコホートで該当する事象がない場合は記載を省略した。

［5.3.5.2-1 ael02_ap_2sc，ael02ser_ap_2sc，ael02ser_ap_3sc，ael02disc_ap_2sc，ael02disc_ap_3sc，ael02mod_ap_2sc，ael02mod_ap_3sc，5.3.5.2-2 l_ae_SER_INIT_GRPDF_SE_01FEB2024_29781，l_ae_DSC_INIT_GRPDF_SE_01FEB2024_29781，l_ae_DSM_INIT_GRPDF_SE_01FEB2024_29781，5.3.5.3-2 aegrd2_SE_JO40295，aegrd2_SE_GO29781_01FEB2024 を改変］

Confidential - 秘

2.5.5.8 臨床検査値の評価

1) JO40295 試験

3L+ FL SC コホートの SOC「臨床検査」に分類される有害事象では，Grade 3以上の有害事象は認められなかった（表 2.7.6.2.1.1-2）。

2L+ FL SC コホートの SOC「臨床検査」に分類される有害事象では，Grade 3の有害事象が4例（23.5%），Grade 4の有害事象が3例（17.6%）に認められた（表 2.7.6.2.1.1-1）。

2) GO29781 試験

Group D，Group F のいずれの被験者においても，試験治療下で発現した Grade 3以上の血液学的検査パラメータの悪化（ベースライン時に Grade 3未満であったものが試験治療下で Grade 3以上に悪化したもの，又はベースライン時に Grade 3であったものが試験治療下で Grade 4に悪化したものを含む）で最も高頻度に認められたのは，リンパ球（B 細胞を枯渇させる本剤［SC］の薬力学的作用），ヘモグロビン，白血球，血小板，及び好中球の減少であり，この結果を反映して，貧血／ヘモグロビン減少，好中球減少症／好中球数減少，及び血小板減少症／血小板数減少が発現割合の高い有害事象として報告されていた（5.3.5.2-2 Table 52，Table 53）。

Group D の被験者で最も高頻度に認められた治験使用薬投与後に発現した Grade 3以上の血液生化学的検査パラメータの悪化は，リン減少及びグルコース増加であり，この結果を反映して，低リン血症及び高血糖が発現割合の高い Grade 3～4の有害事象として報告されていた（表 2.7.6.2.1.2-1）。

Group F の被験者で最も高頻度に認められた治験使用薬投与後に発現した Grade 3以上の血液生化学的検査パラメータの悪化は，尿酸増加（ベースラインから Grade 3以上への悪化：20.4%，ベースラインから Grade 4への悪化：3.9%），グルコース増加（ベースラインから Grade 3以上への悪化：13.3%，ベースラインから Grade 4への悪化：1.1%），リン酸塩減少（ベースラインから Grade 3以上への悪化：10.5%，ベースラインから Grade 4への悪化：1.1%），ナトリウム減少（ベースラインから Grade 3以上への悪化：5.5%，ベースラインから Grade 4への悪化：0%）であり，これは高血糖（2.2%），低リン血症（4.4%）及び低ナトリウム血症（1.1%）が発現割合の高い Grade 3～4の有害事象として報告されていたことと一致していた（表 2.7.6.2.1.2-1，5.3.5.2-2 6.3.2.2項）。

2.5.5.9 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1) JO40295 試験

3L+ FL SC コホート及び2L+ FL SC コホートのバイタルサイン（脈拍数，収縮期及び拡張期血圧，体温，体重）では，ベースラインと比較して大きな変化は認められなかった。

また，3L+ FL SC コホート及び2L+ FL SC コホートの心電図検査では，ベースラインと比較して大きな変化は認められなかった（5.3.5.2-1 12.5項）。

2) GO29781 試験

安全性解析対象集団全体で，バイタルサインパラメータの絶対値又はベースラインからの変化量に対するモスネツズマブの臨床的に重要な影響は認められなかった（5.3.5.2-2 6.4.2項）。

心電図異常の大部分は主治医により臨床的に重要ではないと判断された。全体として，3例（Group D の1例及び Group F の2例）でベースライン後に臨床的に重要な心電図異常が認められ，このうち2例（Group D の1例及び Group F の1例）でベースライン時に心電図異常が認められた。（5.3.5.2-2 6.4.1項）。

Confidential - 秘

2.5.5.10 日本人と外国人の安全性プロファイルの比較

日本人と外国人の安全性プロファイルの比較のため，国内で実施した JO40295試験の3L+ FL SC コホートと海外で実施した GO29781試験の F2 FL RP2D コホートの安全性を比較することとした。異なる試験間の比較であるため，被験者背景の差を考慮して解釈する必要があるが，実際に登録された被験者の背景は，年齢，性別や ECOG PS で差が認められたものの，両試験で概ね同様であった（2.5.4.2.2項）。

JO40295試験の3L+ FL SC コホートと GO29781試験の F2 FL RP2D コホートでは，認められた有害事象の種類及び発現割合は概ね同様であった（2.5.5.3項）。また，Grade 3～4の有害事象の発現割合（JO40295試験の3L+ FL SC コホート：20.0%，GO29781試験の F2 FL RP2D コホート：48.9%，以下同順），死亡に至った有害事象（GO29781試験は PD を除く）（0%，5.3%），重篤な有害事象（GO29781試験は Grade 5の PD を除く）（20.0%，39.4%），いずれかの治験使用薬／本剤の投与中止に至った有害事象（0%，7.4%）及びいずれかの治験使用薬／本剤の用量変更又は休薬に至った有害事象（20.0%，40.4%）の発現割合は両試験で大きな差は認められず，全体的に JO40295試験の3L+ FL SC コホートで発現割合は低い傾向が認められた。重症度を問わない有害事象の事象ごとの比較では，JO40295試験の3L+ FL SC コホートで2例以上に認められた有害事象の多くが GO29781試験の F2 FL RP2D コホートで10%以上に認められた有害事象と一致していた。血中乳酸脱水素酵素増加（3例［60.0%］，1例［1.1%］），腹痛（2例［40.0%］，7例［7.4%］）及び注入に伴う反応（2例［40.0%］，0%）が上記に該当しなかった。JO40295試験の3L+ FL SC コホートで認められた血中乳酸脱水素酵素増加及び腹痛はいずれも Grade 1であり投与中止に至った事象は認められなかった。また，注入に伴う反応は2例とも Grade 2であり，投与中止に至った事象は認められなかった。したがってこれらの有害事象の発現割合の差は安全性上特に問題にはならないと考えられた。

2.5.5.11 本剤（SC）と本剤（IV）の安全性プロファイルの比較

本項では，本剤（SC）と本剤（IV）の比較のため， GO29781試験の F2 RP2D コホートと B11 RP2D コホートの安全性を比較した結果を記載した。

2.5.5.11.1 比較的よくみられる有害事象

F2 RP2D コホートで20%以上の被験者に発現した有害事象について B11 RP2D コホートと発現割合を比較した結果は，以下のとおりであった。

- 注射部位反応：F2 RP2D コホート 86 例（61.9%），B11 RP2D コホート 0 例（0.0%），以下同順
- 疲労：42 例（30.2%），70 例（32.1%）
- サイトカイン放出症候群（ASTCT Grade）：39 例（28.1%），93 例（42.7%）

なお，B11 RP2D コホートでは，発熱53例（24.3%），低リン血症49例（22.5%）及び頭痛44例（20.2%）が20%以上に認められたが，F2 RP2D コホートでは発現割合は20%未満であった（それぞれ12.9%，6.5%，17.3%）（表 2.7.6.2.1.2-1及び本剤［IV］の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料 表 2.7.4.2.1.1-3，表 2.7.6.2.1.2-1）。

2.5.5.11.2 死亡

すべての死亡の主な原因は F2 RP2D コホート及び B11 RP2D コホートの双方ともに PD であった（F2 RP2D コホート：27例［19.4%］，B11 RP2D コホート：68例［31.2%］）（表 2.5.5.4-1及び本剤［IV］の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料 表 2.7.4.2.1.2-2）。

死亡に至った有害事象（PD を除く）の発現割合は F2 RP2D コホート（9例［6.5%］）が B11 RP2D コホート（4例［1.8%］）と比較して高かった。その内訳は，F2 RP2D コホートが COVID-19肺炎4例（2.9%），COVID-19 2例（1.4%），全身健康状態低下，血球貪食性リンパ

組織球症及び敗血症性ショックが各1例（0.7%），B11 RP2D コホートが敗血症，胆管炎，肺炎及び死亡が各1例（0.5%）であった（5.3.5.2-2 t_ae_FATAL_INIT_GRPFH_SE_01FEB2024_29781及び本剤［IV］の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料 表 2.7.4.2.1.2-3）。

2.5.5.11.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象（Grade 5の PD を除く）の発現割合は F2 RP2D コホートで低い傾向が認められた（F2 RP2D コホート：51例［36.7%］，B11 RP2D コホート：100例［45.9%］，以下同順）（表 2.5.5.1-2）。

F2 RP2D コホートで2%以上に発現した重篤な有害事象はサイトカイン放出症候群（ASTCT Grade）（16例［11.5%］，47例［21.6%］），COVID-19肺炎（8例［5.8%］，0%），悪性新生物進行（7例［5.0%］，28例［12.8%］）及び COVID-19（4例［2.9%］，2例［0.9%］）であった（5.3.5.2-2 Table 27及び本剤［IV］の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料 表 2.7.4.2.1.3-2）。B11 RP2D コホートの2%以上に発現したその他の重篤な有害事象は，発熱（2例［1.4%］，10例［4.6%］）及び肺炎（2例［1.4%］，7例［3.2%］）であった。

2.5.5.11.4 その他の重要な有害事象

2.5.5.11.4.1 治験使用薬の投与中止に至った有害事象

治験使用薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は F2 RP2D コホートで高い傾向が認められた（F2 RP2D コホート：12例［8.6%］，B11 RP2D コホート：9例［4.1%］，以下同順）。

F2 RP2D コホートで2例以上に認められた治験使用薬の投与中止に至った有害事象は COVID-19肺炎（5例［3.6%］， 0%）及び COVID-19（2例［1.4%］，0%）であった。B11 RP2D コホートで2例以上に認められた治験使用薬の投与中止に至った有害事象はサイトカイン放出症候群（0%，2例［0.9%］）であった（5.3.5.2-2 t_ae_DSC_INIT_GRPFH_SE_01FEB2024_29781及び本剤［IV］の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料 表 2.7.4.2.1.4.1-2）。

2.5.5.11.4.2 治験使用薬の用量変更又は休薬に至った有害事象

治験使用薬の用量変更又は休薬に至った有害事象の発現割合は，両コホートで差はなかった（F2 RP2D コホート：52例［37.4%］，B11 RP2D コホートの73例［33.5%］，以下同順）（5.3.5.2-2 t_ae_DSM_INIT_GRPFH_SE_01FEB2024_29781，［本剤［IV］の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料 5.3.5.2-3 t_ae_DSM_INIT_GRPBH_SE_27AUG2021_29781）。

F2 RP2D コホートで2%以上に発現した治験使用薬の用量変更又は休薬に至った有害事象は COVID-19（16例［11.5%］，2例［0.9%］），好中球減少症（8例［5.8%］，15例［6.9%］），好中球数減少（5例［3.6%］，10例［4.6%］），肺炎（3例［2.2%］，4例［1.8%］），発熱（3例［2.2%］，5例［2.3%］），COVID-19肺炎（3例［2.2%］，0%），サイトカイン放出症候群（3例［2.2%］，19例［8.7%］），注射部位反応（3例［2.2%］，0%）であった（5.3.5.2-2 t_ae_DSM_INIT_GRPFH_SE_01FEB2024_29781及び本剤［IV］の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料 5.3.5.2-3 t_ae_DSM_INIT_GRPBH_SE_27AUG2021_29781）。

2.5.5.11.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，GO29781試験の F2 FL RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホートにおいて，本剤の特に注目すべき有害事象を集計した結果を表 2.5.5.11.5-1に示す。

サイトカイン放出症候群及び神経学的事象は F2 FL RP2D コホートで発現割合が10%以上低かった。その他の特に注目すべき有害事象の発現割合は両コホートで大きな差は認められなかった。

表 2.5.5.11.5-1 特に注目すべき有害事象（GO29781試験，F2 FL RP2D コホート，B11 FL RP2D コホート）

	GO29781試験 F2 FL RP2D コホート 本剤（SC）単剤投与 N = 94	GO29781試験 B11 FL RP2D コホート 本剤（IV）単剤投与 N = 90
特に注目すべき有害事象		
サイトカイン放出症候群（ASTCT Grade）	30 (31.9%)	41 (45.6%)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (1.1%)	0[a]
神経学的事象	43 (45.7%)	58 (64.4%)
ICANS 関連事象	8 (8.5%)	6 (6.7%)
ICANS	0	0
感染症	51 (54.3%)	46 (51.1%)
腫瘍フレア	0	2 (2.2%)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (1.1%)
血球減少	31 (33.0%)	34 (37.8%)
好中球減少症	20 (21.3%)	26 (28.9%)
発熱性好中球減少症	2 (2.1%)	0
血小板減少症	11 (11.7%)	9 (10.0%)
貧血	12 (12.8%)	12 (13.3%)

[a] B11 FL RP2D コホートでは MedDRA PT「血球貪食性リンパ組織球症」のみを集計
［5.3.5.3-2 aegrd2_SE_GO29781_01FEB2024，aegrd2_SE_GO29781_27AUG2021 を改変］

2.5.5.11.6 臨床検査値の評価

F2 RP2D コホート及び B11 RP2D コホートのいずれの被験者においても，試験治療下で発現した Grade 3以上の血液学的検査パラメータの悪化（ベースライン時に Grade 3未満であったものが試験治療下で Grade 3以上に悪化したもの，又はベースライン時に Grade 3であったものが試験治療下で Grade 4に悪化したものを含む）で最も高頻度に認められたのは，リンパ球（B 細胞を枯渇させる本剤［SC］／［IV］の薬力学的作用），ヘモグロビン，白血球，血小板，及び好中球の減少であった（5.3.5.2-2 Table 53及び本剤［IV］の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料 5.3.5.2-3 Table 71）。

F2 RP2D コホート及び B11 RP2D コホートのいずれにおいても最も高頻度に報告された，治験使用薬投与後に発現した Grade 3以上の生化学検査パラメータの悪化は，尿酸上昇，グルコース増加及びリン酸塩減少であった（5.3.5.2-2 Table 56及び本剤［IV］の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料 5.3.5.2-3 6.14.2項）。

2.5.5.11.7 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

F2 RP2D コホート及び B11 RP2D コホートのいずれも，安全性解析対象集団全体で，バイタルサインパラメータの実測値又はベースラインからの変化量に対するモスネツズマブの臨床的に重要な影響は認められなかった（5.3.5.2-2 6.4.2項及び本剤［IV］の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料2.7.4.4項）。

F2 RP2D コホート及び B11 RP2D コホートのいずれも，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（5.3.5.2-2 6.4.1項及び本剤［IV］の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料2.7.4.4.1項）。

2.5.5.12 市販後経験

本項では，最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（調査期間：2023年12月3日～2024年6月2日）（5.3.6-1参照）に記載されている安全性情報に基づき，国際誕生日（IBD）である2022年6月3日からデータロックポイント（DLP）である2024年6月2日までの本剤（IV）の市販後データを要約した。

2.5.5.12.1 世界における市販後の使用経験

本剤（IV）は，欧州連合で「少なくとも過去に2レジメン以上の全身療法を受けたことがある再発又は難治性の濾胞性リンパ腫の成人患者」の適応で2022年6月3日に初めて承認され，米国では2022年12月22日に同適応に対して承認された。2024年6月2日時点で，世界の約48カ国で承認されている。

2.5.5.12.2 推定使用患者数

IBD である2022年6月3日から DLP である2024年6月2日までの本剤（IV）の市販後の累積使用患者数は 1278例と推定された。内訳を表 2.7.4.6.2-1に示す。

2.5.5.12.3 有害事象

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

2.5.5.13 安全性成績のまとめ

RP2D で3L+ r/r FL 患者に対して本剤（SC）を投与した JO40295試験の3L+ FL SC コホートと GO29781試験の F2 FL RP2D コホートでは，認められた有害事象の発現割合は概ね同様であった（JO40295試験の3L+ FL SC コホート：100.0%，GO29781試験の F2 FL RP2D コホート：98.9%，以下同順）。また，Grade 3～4の有害事象の発現割合（20.0%，48.9%），死亡に至った有害事象（GO29781試験は PD を除く）（0%，5.3%），重篤な有害事象（GO29781試験は Grade 5の PD を除く）（20.0%，39.4%），いずれかの治験使用薬／本剤の投与中止に至った有害事象（0%，7.4%）及びいずれかの治験使用薬／本剤の休薬に至った有害事象（20.0%，40.4%）の発現割合は両試験で大きな差は認められず，全体的に JO40295試験の3L+ FL SC コホートで発現割合は低い傾向が認められた。

本剤（SC）と本剤（IV）の安全性の比較のため，GO29781試験の F2 RP2D コホートと B11 RP2D コホートの安全性を比較したところ，有害事象の発現割合は，F2 RP2D コホート（98.6%）と B11 RP2D コホート（98.2%）で同程度であった。一方，Grade 3～4の有害事象（F2 RP2D コホート：50.4%，B11 RP2D コホート：66.5%，以下同順），重篤な有害事象（Grade 5の PD を除く）（36.7%，45.9%）の発現割合は F2 RP2D コホートで低い傾向が認められた。一方，死亡に至った有害事象（PD を除く）（6.5%，1.8%）と投与中止に至った有害事象（8.6%，4.1%）の発現割合は F2 FL RP2D コホートで高い傾向が認められた。これらの差は主に COVID-19肺炎及び COVID-19による死亡及び投与中止が F2 RP2D コホートで多かったことが原因と考えられた。

Group F の最初の被験者の登録から最後の被験者の登録までの期間は2020年9月[redacted]日～2023年2月[redacted]日であり，治験依頼者が COVID-19のパンデミックが発生したと考える2019年12月1日以降であった（5.3.5.2-2 Appendix to CSR: Summary Impact of COVID-19 on Data Collection, Reporting and Analysis）。一方，B11 RP2D コホートでは，2019年12月1日までに[redacted]%の被験者の登録が

完了しており（本剤［IV］の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する承認申請資料5.3.5.2-3 ANNEX TO CSR: SUMMARY IMPACT OF COVID-19 ON DATA COLLECTION, REPORTING AND ANALYSIS 1.1 Introduction），F2 RP2D コホートと比較すると，COVID-19パンデミックの影響は小さかったと考えられ，被験者登録期間の違いが COVID-19関連の有害事象の発現割合の差につながったと考えられた。

また，JO40295試験の3L+ FL SC コホートと拡大コホートの安全性を比較したところ有害事象の発現割合は大きく変わらず，死亡及び投与中止に至った有害事象は3L+ FL SC コホートでは認められなかった。その他の重篤な有害事象，Grade 3～4の有害事象，用量変更又は休薬に至った有害事象は3L+ FL SC コホートで発現割合が低い又は大きく変わらなかった。

GO29781試験及び JO40295試験における本剤（SC）と本剤（IV）の安全性の比較から本剤（SC）と本剤（IV）の安全性に大きな差はないと考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

FL の疫学は2.5.1.1.1項に示した。

FL 患者の大半がリンパ節腫大をきたして診断に至るが，診断時には70%～85%の患者が臨床病期 III，IV の進行期であり，骨髄浸潤を高率に認める[4]。FL は緩徐に進行し，進行期であっても OS 中央値は10年以上と長いが，r/r FL 患者においては，治療が後期になり，治療ライン数が増加するにつれて再発までの期間が短く予後が不良になることが報告されている[5]。

2.5.6.1.2 現行の治療

本項では再発又は治療抵抗性の患者に対する現行の三次治療を記載する。未治療患者に対する治療法及び再発又は治療抵抗性の患者に対する二次治療は2.5.1.1.2.1項及び2.5.1.1.2.2項に示した。

日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン2024年版において，初回再発時の治療は，初回治療の内容及び再発までの期間，病変の広がり，組織学的形質転換の有無，患者の状態，患者の希望等を考慮して選択される[4]。

また，二次治療以降については治療ラインごとの記載はなく複数の選択肢として以下のものが挙げられている。なお，いずれの治療法も推奨度はカテゴリー2であり，いくつかの治療選択肢があるもののその優劣は明らかでない旨が言及されている。

- 無治療経過観察
- R 単剤療法
- R + Len 併用療法
- ベンダムスチン単剤あるいは R 又は G + ベンダムスチン併用療法
- タゼメトスタット（EZH2 変異陽性 FL に対する三次治療以降）
- CAR-T 療法（Tisa-Cel）
- フルダラビン（FLU）単剤又は R + FLU
- R-CHOP 療法（先行治療がアントラサイクリンを含まないレジメンの場合）
- 再発・難治びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対するのと同様の多剤併用救援化学療法
- 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）

一方，NCCN のガイドラインでは三次治療としてカテゴリー1として強く推奨されるものはなく，カテゴリー2A 以下の推奨度として以下の治療法が記載されている[6]。

<Preferred regimens>

– T cell engager therapy
  • バイスペシフィック抗体（モスネツズマブ，エプコリタマブ）療法
  • CAR-T 療法（Axi-Cel，Liso-Cel，Tisa-Cel）
  <Other recommended regimens>
– EZH2 阻害剤（タゼメトスタット［EZH2 変異によらず］）
– BTK 阻害剤（Zanubrutinib + G）

r/r FL 患者においては，治療が後期になり，治療ライン数が増加するにつれて再発までの期間が短く予後が不良になることが報告されており，PFS の中央値は治療を重ねるにつれて短くなる傾向がある[5)]。これらの患者では，前治療に対する治療抵抗性が増加し，治療選択肢が更に制限されることから，有効性の高い新たな治療に対するメディカルニーズは高く，本剤（IV）が有効性の高い新たな治療法の選択肢として国内外で承認されている。一方，本剤（IV）は投与に際しては初回投与では約4時間，2サイクル目以降は約2時間を要し，患者や医療従事者の拘束時間が長時間に及ぶことが課題であり，より短時間で投与可能な本剤（SC）に対するニーズは高い。

2.5.6.2 ベネフィット

GO29781試験の主要 PK 評価項目である Cycle 3（Cycle 4の投与前）の $C_{troughCYC3_OBS}$（実測値）及び $AUC_{0\text{-}84}$の本剤（IV）に対する本剤（SC）の GMR（90%CI）は，$C_{troughCYC3_OBS}$ で1.39（1.20−1.61），$AUC_{0\text{-}84}$で1.06（0.92−1.21）であった。GMR の90%CI 下限は，事前に規定した閾値である0.8を上回り，本剤（IV）に対する本剤（SC）の PK 非劣性が示された。

また，本剤（SC）と本剤（IV）の有効性を比較するため，GO29781試験の F2 FL RP2D コホートと B11 FL RP2D コホートの有効性を後方視的に比較した。その結果，CRR（IRF 評価）は58.5%（95%CI：47.9，68.6）及び60.0%（95%CI：49.1，70.2）であり，未調整オッズ比は0.94（95%CI：0.52，1.69）であった。事前に予定した傾向スコア解析，多変量解析の結果，調整後のオッズ比の点推定値はそれぞれ0.79（95%CI：0.44, 1.44）及び0.81（95%CI：0.42, 1.55）であり，いずれも95%CI の範囲に未調整オッズ比の点推定値を含んでおり，両試験の結果に差がないことが示された。その他の評価項目についても同様の傾向が認められ，本剤（SC）の有効性と本剤（IV）の有効性に差がないことが示された。

JO40295試験の3L+ FL SC コホートの CRR（IRF 評価）は100.0%（95%CI：47.8, 100.0）であった。3L+ r/r FL 患者に対して本剤（IV）を投与した JO40295試験の拡大コホートの CRR（IRF 評価）は68.4%（95%CI：43.4，87.4）であり，数値上の比較では本剤（SC）と本剤（IV）に差はないと考えられた。

以上から，日本人の3L+ r/r FL 患者に対しても本剤（SC）は本剤（IV）と同様の有効性が期待できると考えられた。

2.5.6.3 リスク

本剤（IV）と比較して本剤（SC）は血中濃度が緩やかに上昇するため，急性サイトカイン放出を軽減し，サイトカイン放出症候群などの副作用を低減することが期待されている。GO29781試験の F2 RP2D コホートと B11 RP2D コホートにおける発現割合の比較から，本剤（SC）でサイトカイン放出症候群（ASTCT Grade）の発現割合が約16%低下することが示された。また，B11 RP2D コホートでは Grade 4のサイトカイン放出症候群が認められていたが，F2 RP2D コホートでは認められなかった。注射部位反応が JO40295試験，GO29781試験ともに本剤（SC）のみで認められていたが，Garde 3以上の事象は認められず，投与中止に至った事象もなかったことから忍容可能であり，本剤（SC）がより良好なリスクプロファイルを有すると考えられた。

Confidential - 秘

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

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

- サイトカイン放出症候群
- 血球貪食性リンパ組織球症
- 神経学的事象
- ICANS
- 感染症
- 腫瘍フレア
- 腫瘍崩壊症候群
- 血球減少

2.5.5.7項に記載したとおり，上記の事象群について JO40295試験及び GO29781試験では Grade 3以上の事象，重篤な事象及び本剤（SC）の投与中止に至った事象も含まれていたが，発現した事象の大部分は治験使用薬の減量，休薬及び適切な処置により本剤（SC）の投与継続が可能であった。

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

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

現在，3L+ r/r FL 患者に対する標準的治療は定まっておらず，海外のガイドラインでは複数の治療選択肢が示されているものの，より高い有効性と安全性を示す新たな治療選択肢に対する医療上の必要性は高い。また，その治療選択肢になりうる本剤（IV）は投与に際して初回投与では約4時間，2サイクル目以降は約2時間を要し，患者や医療従事者の拘束時間が長時間に及ぶことやサイトカイン放出症候群などの副作用が課題である。一方で，本剤（SC）の投与時間は30秒～2分間と大きく短縮可能であり，また血中濃度が緩やかに上昇するため，急性サイトカイン放出を軽減し，サイトカイン放出症候群などの副作用を低減することでこの課題を解決可能である。

GO29781試験の F2 FL RP2D コホートと B11 FL RP2D コホートの PK を比較した結果，本剤（SC）の本剤（IV）に対する PK 非劣性が示された。また，両コホートで有効性を後方視的に比較した結果，3L+ r/r FL 患者に対する本剤（SC）の有効性は本剤（IV）の有効性と明らかに異なるものではなかった。また，JO40295試験の3L+ FL SC コホート及び拡大コホートの有効性を比較した結果から，本剤（SC）は日本人の3L+ r/r FL 患者に対しても本剤（IV）と同様の有効性が期待できると考えられる。

GO29781試験の F2 FL RP2D コホートと B11 FL RP2D コホートの安全性を比較した結果，本剤（SC）では本剤（IV）と比較してサイトカイン放出症候群の発現割合が低減することが示された。また，JO40295試験及び GO29781試験の結果から，3L+ r/r FL 患者に対する本剤（SC）単剤療法は十分に忍容性があると考えられ，日本人に特有の安全性上の懸念はないと考えられる。

以上のことから，日本人の3L+ r/r FL 患者に対し，本剤（SC）単剤療法は本剤（IV）単剤療法と比較してより良好なベネフィット・リスクバランスを有し，本剤（IV）に代わる新たな治療選択肢になると考えられる。

2.5.7 参考文献

1) 公益財団法人 がん研究振興財団. がんの統計 2024.
Available from :
https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2024_fig_J.pdf

Confidential - 秘

Confidential - 秘

2) Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases, 2001-2006. Pathol Int 2008;58(3):174-82.
3) Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. Br J Haematol 2014;164(4):536-45.
4) 一般社団法人日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2024 年版.
Available from : http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html
5) Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer J 2020;10(7):74-85.
6) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-cell Lymphomas, Version 1, 2025. Available from : https://www.nccn.org
7) Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage Ⅰ and Ⅱ low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. J Clin Oncol 1996;14(4):1282-90.
8) Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002;346(4):235-42.
9) Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. J Clin Oncol 2015;33(23):2516-22.

Confidential - 秘