目次

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

表一覧

表 2.7.1.1.1-1 使用した製剤と組成 3
表 2.7.1.4-1 臨床試験におけるヒト血清中モスネツズマブ濃度分析のパフォーマンス結果 6
表 2.7.1.4-2 臨床試験におけるヒト血清中抗モスネツズマブ抗体分析のパフォーマンス結果 6

図一覧

図 2.7.1.2-1 v0.1原薬及び v0.4原薬を SC 投与した時の Cycle 2までの平均モスネツズマブ濃度推移（5/45/45 mg） 4

略語一覧

略語	英名	和名
AUC	area under the concentration-time curve	濃度–時間曲線下面積
AUC_{ss}	AUC at steady state	定常状態の AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着法
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
IV	intravenous	静脈内
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma	非ホジキンリンパ腫
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population PK	母集団薬物動態
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
3L+ r/r FL	—	過去に2レジメン以上の全身療法を受けたことがある再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

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。

本剤の静脈内（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（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。

本項では使用した本剤（SC）の製剤及び分析法について記載した。

2.7.1.1.1　製剤開発過程

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。使用した製剤と組成を表 2.7.1.1.1-1に記載した（2.3.P.2 表2.3.P.2.2.1-1参照）。

なお，市販予定製剤には F03及び F05製剤が使用される。

表 2.7.1.1.1-1　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]	[redacted][a]	[redacted][a]	[redacted][a]
Sucrose	[redacted]	[redacted] mM	240 mM	240 mM
L-Methionine	[redacted]	[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.

2.7.1.1.2　分析法

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

2.7.1.1.2.1　ヒト血清中モスネツズマブ濃度分析法

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。本項目については，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2.7.1.1.2.1項にて提出済みのため，省略する。該当の eCTD を参照すること。

臨床試験における本分析のパフォーマンス結果を表 2.7.1.4-1に示した。

2.7.1.1.2.2　ヒト血清中抗モスネツズマブ抗体分析法

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。本項目については，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2.7.1.1.2.2項にて提出済みのため，省略する。該当の eCTD を参照すること。

臨床試験における本分析のパフォーマンス結果を表 2.7.1.4-2に示した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

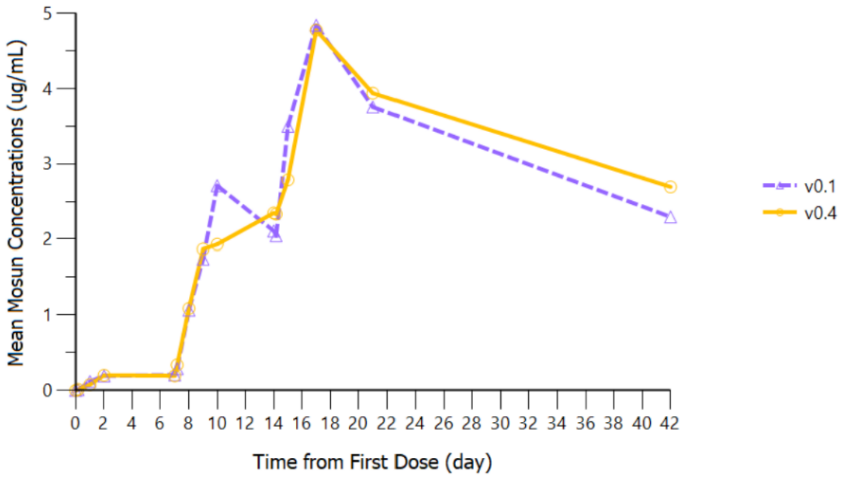
モスネツズマブの投与経路は IV 点滴投与又は SC 投与であるため，食事の影響等を評価する試験は実施していない。また，SC 投与時のバイオアベイラビリティ（BA）を評価する試験は実施していない。

GO29781試験の F2 FL RP2D コホートの93例のうち，25例が v.0.1原薬を用いた治験薬の投与を受け，68例が v.0.4原薬を用いた治験薬の投与を受けた。F2 FL RP2D コホートでは，3L+ r/r FL 患者に，第 II 相試験推奨用量（RP2D）である5/45/45 mg（Cycle 1は Day 1に5 mg，Day 8に45 mg 及び Day 15に45 mg，Cycle 2以降は Day 1に45 mg）の SC 投与が行われた。図 2.7.1.2-1 に示すように，RP2D で投与された v0.1原薬及び v0.4原薬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 は同様であることが示された。

また，母集団薬物動態（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。

図 2.7.1.2-1　v0.1原薬及び v0.4原薬を SC 投与した時の Cycle 2までの平均モスネツズマブ濃度推移（5/45/45 mg）



FL = follicular lymphoma; LLOQ = lower limit of quantification; RP2D = recommended Phase II dose; R/R = relapsed or refractory; SC = subcutaneous.

Note: For all data below the LLOQ, half LLOQ (5 ng/mL) were used for plotting.

Source:　Adapted from Report 1131060, t_pkc_RP2DFL_DS_01FEB2024_29781

［5.3.5.2-2 Figure 7 を再掲］

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

前述のとおりモスネツズマブの BA や食事の影響等を評価する試験は実施していない。

PPK 解析において，IV 投与の患者（214例）及び SC 投与の患者（138例）で得られた定常状

態の濃度–時間曲線下面積（AUC_{ss}）を投与量（それぞれ30 mg 及び45 mg）で標準化して比較することにより，IV 投与に対する SC 投与の BA を評価した。その結果，IV 投与に対する SC 投与の相対的 BA は0.898（95%CI：0.828～0.975）であった。

GO29781試験及び CO41942試験において検討した IV 投与に対する SC 投与の PK 非劣性についてはそれぞれ2.7.2.2.3.2.2及び2.7.2.2.3.3.3に記載する。

2.7.1.4 付録

臨床試験における分析のパフォーマンス結果の要約を以下に添付した。

表 2.7.1.4-1　臨床試験におけるヒト血清中モスネツズマブ濃度分析のパフォーマンス結果

臨床試験番号	分析対象物質	測定試料	測定施設	測定法番号	真度	精度
GO29781	モスネツズマブ	血清	[redacted]	[redacted]	-1.70%～-0.183%	≦9.66%
JO40295			[redacted]	[redacted]	-8.22%～-5.44%	≦10.2%

表 2.7.1.4-2　臨床試験におけるヒト血清中抗モスネツズマブ抗体分析のパフォーマンス結果

臨床試験番号	分析対象物質	測定試料	測定施設	測定法番号	精度
GO29781	抗モスネツズマブ抗体	血清	[redacted]	[redacted]	≦20.1%[a] ≦17.0%[b]
JO40295			[redacted]	[redacted]	8.41%[a] 10.1%[b]

a: 陽性コントロールとして抗 CD3結合領域抗体を用いた。

b: 陽性コントロールとして抗 CD20結合領域抗体を用いた。

目次

2.7.2 臨床薬理試験 7
2.7.2.1 背景及び概観 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 7
2.7.2.2.2 健康成人を対象とする臨床試験 7
2.7.2.2.3 患者を対象とする臨床試験 8
2.7.2.2.3.1 国内第 I 相試験（JO40295） 8
2.7.2.2.3.1.1 モスネツズマブの薬物動態 8
2.7.2.2.3.2 海外第 I/II 相試験（GO29781） 9
2.7.2.2.3.2.1 モスネツズマブの薬物動態 10
2.7.2.2.3.2.2 本剤（SC）及び本剤（IV）の PK 比較及び非劣性評価 17
2.7.2.2.3.3 海外第 Ib/II 相試験（CO41942） 21
2.7.2.2.3.3.1 モスネツズマブの薬物動態 22
2.7.2.2.3.3.2 レナリドミドの薬物動態 23
2.7.2.2.3.3.3 本剤（SC）及び本剤（IV）の PK 比較及び PK 非劣性評価 23
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.7.2.3.1 ADME 26
2.7.2.3.2 モスネツズマブの母集団薬物動態解析 27
2.7.2.3.2.1 目的 27
2.7.2.3.2.2 方法 28
2.7.2.3.2.3 結果 29
2.7.2.3.2.4 結論 30
2.7.2.3.3 有効性に対する曝露－反応関係 31
2.7.2.3.3.1 CR 31
2.7.2.3.3.2 PFS 32
2.7.2.3.3.3 腫瘍量 33
2.7.2.3.4 安全性に対する曝露－反応関係 34
2.7.2.3.4.1 サイトカイン放出症候群（CRS） 35
2.7.2.3.4.2 Selected AE に対する曝露－反応解析 39
2.7.2.3.4.3 結論 42
2.7.2.3.5 バイオマーカーに対する曝露－反応関係 42
2.7.2.3.5.1 IL-6 に対する ER 解析 43
2.7.2.3.5.2 IFN-γ に対する ER 解析 44
2.7.2.3.5.3 SC 投与時と IV 投与時のバイオマーカーの比較 45
2.7.2.3.5.4 結論 47
2.7.2.3.6 用法・用量の妥当性 48
2.7.2.4 特別な試験 49
2.7.2.4.1 体重の影響 49
2.7.2.4.2 年齢の影響 49

2.7.2.4.3 腎機能の影響 51
2.7.2.4.4 肝機能の影響 53
2.7.2.4.5 性別の影響 55
2.7.2.4.6 民族的要因の影響 57
2.7.2.4.7 NHL 組織型の影響 60
2.7.2.4.8 原薬の影響 61
2.7.2.4.9 免疫原性 62
2.7.2.4.9.1 JO40295 試験 62
2.7.2.4.9.2 GO29781 試験 62
2.7.2.4.9.3 CO41942 試験 62
2.7.2.4.10 薬物間相互作用（DDI） 62
2.7.2.5 付録 63
2.7.2.6 参考文献 63

表一覧

表 2.7.2.1-1 臨床薬理評価に用いた試験一覧 7
表 2.7.2.2.3.1.1.1-1 Step-up dosing で SC 投与したときのモスネツズマブの薬物動態パラメータの要約統計量（JO40295試験，3L+ FL SC コホート） 8
表 2.7.2.2.3.2.1.1-1 non-fractionated “fix” dosing で SC 投与したときのモスネツズマブの薬物動態パラメータの要約統計量（GO29781試験，Group D） 11
表 2.7.2.2.3.2.1.2-1 Step-up dosing で SC 投与したときの Cycle 1，Cycle 2のモスネツズマブの薬物動態パラメータの要約統計量（GO29781試験，Group F） 13
表 2.7.2.2.3.2.1.2.1-1 Step-up dosing で SC 投与したときの組織型別のモスネツズマブの薬物動態パラメータの要約統計量（GO29781試験，Group F 拡大コホート） 15
表 2.7.2.2.3.2.2.1-1 3L+ r/r FL 患者を対象としたモスネツズマブの $C_{troughCYC3_OBS}$（μg/mL）の要約統計量（GO29781試験） 19
表 2.7.2.2.3.2.2.1-2 3L+ r/r FL 患者を対象としたモスネツズマブの $AUC_{0\text{-}84}$（day・μg/mL）の要約統計量（GO29781試験） 20
表 2.7.2.2.3.2.2.2-1 3L+ r/r FL 患者を対象とした血清中モスネツズマブ曝露量の副次 PK 評価項目の要約統計量（GO29781試験） 21
表 2.7.2.2.3.3.1-1 2L+ r/r FL 患者に IV 投与又は SC 投与を3サイクル実施したときの血清中モスネツズマブの C_{trough} 濃度（実測値）の要約統計量（CO41942試験） 22
表 2.7.2.2.3.3.3.1-1 2L+ r/r FL 患者を対象とした PK 非劣性に関する主要 PK 評価項目の要約統計量（CO41942試験） 24
表 2.7.2.2.3.3.3.2-1 2L+ r/r FL 患者を対象とした PK 非劣性に関する副次 PK 評価項目の要約統計量（CO41942試験） 25
表 2.7.2.2.3.3.3.3-1 3L+ r/r FL 患者を対象としたサブグループ解析で算出したモスネツズマブ曝露量の要約統計量（CO41942試験） 26
表 2.7.2.3.2.3-1 IV/SC PPK モデルのパラメータ推定値 30

図一覧

図 2.7.2.2.3.1.1.1-1 Step-up dosing で SC 投与したときの Cycle 1のモスネツズマブの平均濃度推移（平均値±SD）（JO40295試験，3L+ FL SC コホート） 8
図 2.7.2.2.3.1.1.1-2 Step-up dosing で SC 投与したときの全期間のモスネツズマブの平均濃度推移（平均値±SD）（JO40295試験，3L+ FL SC コホート） 9
図 2.7.2.2.3.2.1.1-1 non-fractionated “fix” dosing で SC 投与したときの Cycle 1のモスネツズマブの平均濃度推移（平均値+ SD）（GO29781試験，Group D） 12
図 2.7.2.2.3.2.1.2-1 Step-up dosing で SC 投与したときの Cycle 1，Cycle 2のモスネツズマブの平均濃度推移（GO29781試験，Group F） 14
図 2.7.2.2.3.2.1.2.1-1 Step-up dosing で SC 投与したときの組織型別の Cycle 1，Cycle 2のモスネツズマブの平均濃度推移（GO29781試験，Group F 拡大コホート） 16
図 2.7.2.2.3.2.1.2.2-1 r/r FL 患者に RP2D で SC 投与したときの原薬別の Cycle 1，Cycle 2のモスネツズマブの平均濃度推移（GO29781試験） 17
図 2.7.2.2.3.3.1-1 2L+ r/r FL 患者に IV 投与又は SC 投与を3サイクル実施したときの血清中モスネツズマブ平均濃度推移（平均値 + SD）（CO41942試験） 23
図 2.7.2.3.1-1 GO29781試験の SC 投与患者（F2 RP2D コホート，N=138）及び IV 投与患者（B11 RP2D コホート，N=214）の血清中モスネツズマブ濃度予測値推移（GO29781試験） 27
図 2.7.2.3.2.3-1 IV/SC PPK モデルのモデル構造 29
図 2.7.2.3.3.1-1 IV 投与及び SC 投与時の有効性 ER 解析対象集団における $AUC_{0\text{-}84}$ と CR（主治医評価）の ER 解析（GO29781試験） 32
図 2.7.2.3.3.2-1 SC 投与時の有効性 ER 解析集団における $AUC_{0\text{-}84}$ の中央値でサブグループ化した PFS（主治医評価）の ER 解析（GO29781試験） 33
図 2.7.2.3.3.3-1 IV 投与及び SC 投与時の主治医評価による腫瘍量（SPD）のベースラインからの経時的変化（GO29781試験） 33
図 2.7.2.3.4.1-1 SC 投与時の安全性 ER 解析対象集団における $RO_{max0\text{-}42}$ と CRS（ASTCT Grade，Grade ≥ 2）発現割合に対する ER 解析（GO29781試験） 35
図 2.7.2.3.4.1-2 IV 投与及び SC 投与時の Cycle 1の投与タイミングごとの step-up dosing 後の CRS（ASTCT Grade，Grade ≥2）発現割合に対する ER 曲線の重ね合わせ（GO29781試験） 36
図 2.7.2.3.4.1-3 B11 RP2D コホート及び F2 RP2D コホートの各投与日における ASTCT Grade 別の CRS 発現（GO29781試験） 38
図 2.7.2.3.4.2-1 SC 投与時の安全性 ER 解析対象集団における $AUC_{0\text{-}42}$ の三分位ごとの好中球減少症（Grade ≥ 3）の初回発現までの期間（GO29781試験） 39
図 2.7.2.3.4.2-2 SC 投与時の安全性 ER 解析対象集団における $AUC_{0\text{-}42}$ の三分位ごとの感染症および寄生虫症（Grade ≥ 3）の初回発現までの期間（GO29781試験） 39
図 2.7.2.3.4.2-3 SC 投与時の安全性 ER 解析対象集団における $AUC_{0\text{-}42}$ の三分位ごとのすべての AE（Grade ≥ 1）の初回発現までの期間（GO29781試験） 40
図 2.7.2.3.4.2-4 SC 投与時の安全性 ER 解析対象集団における $AUC_{0\text{-}42}$ の三分位ごとのすべての AE（Grade ≥ 3）の初回発現までの期間（GO29781試験） 41
図 2.7.2.3.5.1-1 モスネツズマブを step-up dosing したときの r/r NHL 患者における Cycle 1の投与（3回）ごとのモスネツズマブ RO_{max} と血漿中 IL-6（$Log2\text{-}IL\text{-}6_{CFBLmax}$）の変化の ER 関係の重ね合わせ（GO29781試験） 43
図 2.7.2.3.5.2-1 モスネツズマブを step-up dosing したときの r/r NHL 患者における Cycle 1の投与（3回）ごとのモスネツズマブ RO_{max} と血漿中 IFN-γ（$Log2\text{-}IFN\text{-}\gamma_{CFBLmax}$）の変化

の ER 関係の重ね合わせ（GO29781試験）.....45
図 2.7.2.3.5.3-1 IV 投与時（B11 RP2D コホート）と SC 投与時（F2 RP2D コホート）における IL-6のベースラインからの変化割合の算術平均値（+ SD）の時間推移（Cycle 1）（GO29781試験）.....46
図 2.7.2.3.5.3-2 IV 投与時（B11 RP2D コホート）と SC 投与時（F2 RP2D コホート）における IFN-γ のベースラインからの変化割合の算術平均値（+ SD）の時間推移（Cycle 1）（GO29781試験）.....47
図 2.7.2.4.2-1 ベースライン時の年齢に対する PPK モデルで推定した SC 投与時のモスネツズマブの曝露量（GO29781試験，F2 RP2D コホート）.....49
図 2.7.2.4.3-1 ベースライン時の腎機能障害のカテゴリーごとに PPK モデルで推定した SC 投与時のモスネツズマブの曝露量（GO29781試験，F2 RP2D コホート）.....52
図 2.7.2.4.4-1 ベースライン時の肝機能障害のカテゴリーごとに PPK モデルで推定した SC 投与時のモスネツズマブの曝露量（GO29781試験，F2 RP2D コホート）.....53
図 2.7.2.4.5-1 性別（女性，男性）ごとの PPK モデルで推定したモスネツズマブの曝露量（GO29781試験，F2 RP2D コホート）.....56
図 2.7.2.4.6-1 人種ごとに PPK モデルで推定したモスネツズマブ SC 投与時の曝露量（GO29781試験，F2 RP2D コホート）.....57
図 2.7.2.4.6-2 日本人（JO40295試験）及び非日本人（GO29781試験）の AUC_{0-42}及び $C_{max0-42}$（5/45/45 mg）.....59
図 2.7.2.4.7-1 ベースライン時の NHL 組織型ごとに PPK モデルで推定したモスネツズマブの曝露量（GO29781試験，F2 RP2D コホート）.....60

略語一覧

略語	英名	和名
aCD20	anti-CD20 antibody	抗 CD20抗体
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	AUC at steady state	定常状態の AUC
AUC_{0-x}	AUC from 0 to day x	0～x 日までの AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL_{base}	initial baseline clearance	ベースライン時のクリアランス
CL_{ss}	clearance at steady state	定常状態のクリアランス
C_{max}	maximum drug concentration	最高血清最高血清中濃度
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRR	complete response rate	完全奏効割合
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
C_{trough}	trough concentration	血清中トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
DOCR	duration of complete response	完全奏効期間
DOR	duration of response	奏効期間
EBE	empirical Bayes estimates	経験ベイズ推定値
ER	exposure-response	曝露－反応
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GMR	geometric mean ratio	幾何平均の比
HL_{trans}	transition half-life	—
IFN-γ	interferon-γ	インターフェロンγ
IgG	immnoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	interleukin	インターロイキン
IV	intravenous	静脈内
Len	lenalidomide	レナリドミド
Mosun	mosunetuzumab	モスネツズマブ
NCA	non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NE	not evaluable	評価不能
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma	非ホジキンリンパ腫
OR	overall response	全奏効
ORR	overall response rate	全奏効割合
PD	pharmacodynamics	薬力学
PD	progressive disease	病勢進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PK-NI	pharmacokinetic non-inferiority	PK 非劣性
PO	oral administration	経口投与
PPK	population PK	母集団薬物動態
QD	once a day	1日1回
Q3W	every 3 weeks	3週1回
Q4W	every 4 weeks	4週1回
RO_{max}	maximum receptor occupancy	最大受容体占有率

略語	英名	和名
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
TB	total bilirubin	総ビリルビン
T_{max}	time from dosing to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
tr	transformed	形質転換
ULN	upper limit of normal	正常値上限
VPC	visual predictive check	視覚的事後予測性能評価
V1	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V2	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
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

Confidential - 秘

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

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

モスネツズマブの静脈内（IV）注射剤であるルンスミオ®点滴静注1 mg，同30 mg（以下，本剤（IV））は，過去に２レジメン以上の全身療法を受けたことがある再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（3L+ r/r FL）に対して，欧州，米国及び本邦で承認を得ている。

本申請におけるモスネツズマブの薬物動態（PK）の検討は，表 2.7.2.1-1の3つの臨床試験で得られた，モスネツズマブを IV 投与又は皮下（SC）投与した際の血清中モスネツズマブ濃度に基づいて行った。

表 2.7.2.1-1 臨床薬理評価に用いた試験一覧

地域	試験番号	相（依頼者）	例数	用法・用量	CTD 番号 ＜資料区分＞
海外	GO29781	I/II（Roche）	B11 FL RP2D コホート（単剤 IV 投与）：90例 Group D（単剤 SC 投与）：48例 Group F（単剤 SC 投与）：181例	B11 FL RP2D コホート 1/2/60/30 mg step-up dosing Q3W IV 投与 Group D 1.6～20 mg (non-fractionated “fix” dosing) Q3W SC 投与 Group F（拡大コホートを含む） F1：5/15/45 mg step-up dosing Q3W SC 投与 F2： 5/45/45 mg step-up dosing Q3W SC 投与 F3: 5/45/90 mg （Cycle 3 Day 1以降45 mg）step-up dosing Q3W SC 投与 Group F 拡大コホート F1拡大コホート：5/15/45 mg step-up dosing Q3W SC 投与 F2 RP2D コホート（F2 FL RP2D コホートを含む）：5/45/45 mg step-up dosing Q3W SC 投与	5.3.5.2-2 ＜評価＞
海外	CO41942	Ib/II（Roche）	IV Mosun + Len コホート：40例 SC Mousn + Len コホート：80例	IV Mosun + Len コホート 1/2/30 mg step-up dosing Q4W IV 投与 ＋ レナリドミド20 mg QD PO 投与 SC Mosun + Len コホート 5/45/45 mg step-up dosing Q4W SC 投与 ＋ レナリドミド20 mg QD PO 投与	5.3.5.4-1 ＜参考＞
日本	JO40295	I（中外）	3L+ FL SC コホート：5例	3L+ FL SC コホート 5/45/45 mg step-up dosing Q3W SC 投与	5.3.5.2-1 <評価>

Len = Lenalidomide; Mosun = mosunetuzumab; PO= oral administration; QD = once a day; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks; RP2D = recommended Phase II dose.

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.7.2.2.2 健康成人を対象とする臨床試験

本項目に該当する試験は実施されていない。

Confidential - 秘

2.7.2.2.3 患者を対象とする臨床試験

2.7.2.2.3.1 国内第 I 相試験（JO40295）

JO40295試験では，3L+ FL SC コホートに5例の過去に2レジメン以上の全身療法を受けたことがある再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（3L+ r/r FL）患者が登録され，step-up dosing で本剤（SC）の投与が行われた。3L+ FL SC コホートでは，第 II 相試験推奨用量（RP2D）である5/45/45 mg（Cycle 1は Day 1に5.0 mg，Day 8に45.0 mg 及び Day 15に45.0 mg，Cycle 2 Day 1以降は21日間を1サイクルとして Cycle 8まで45.0 mg）の SC 投与が行われた。

JO40295試験の PK 解析対象集団には，3L+ FL SC コホートの患者のうち，本剤（SC）が1回でも投与され，かつ血清中モスネツズマブ濃度が1回でも測定されている患者を含めた。データカットオフ日を2024年3月4日として，3L+ FL SC コホートの5例すべてが PK 解析対象集団に含まれた。

2.7.2.2.3.1.1 モスネツズマブの薬物動態

モスネツズマブの PK パラメータはノンコンパートメント解析（NCA）により算出された。

2.7.2.2.3.1.1.1 3L+ FL SC コホートの結果

3L+ FL SC コホートの5例の PK が評価された。

3L+ FL SC コホートの PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2.3.1.1.1-1に，平均濃度推移図を図 2.7.2.2.3.1.1.1-1，図 2.7.2.2.3.1.1.1-2に示す。

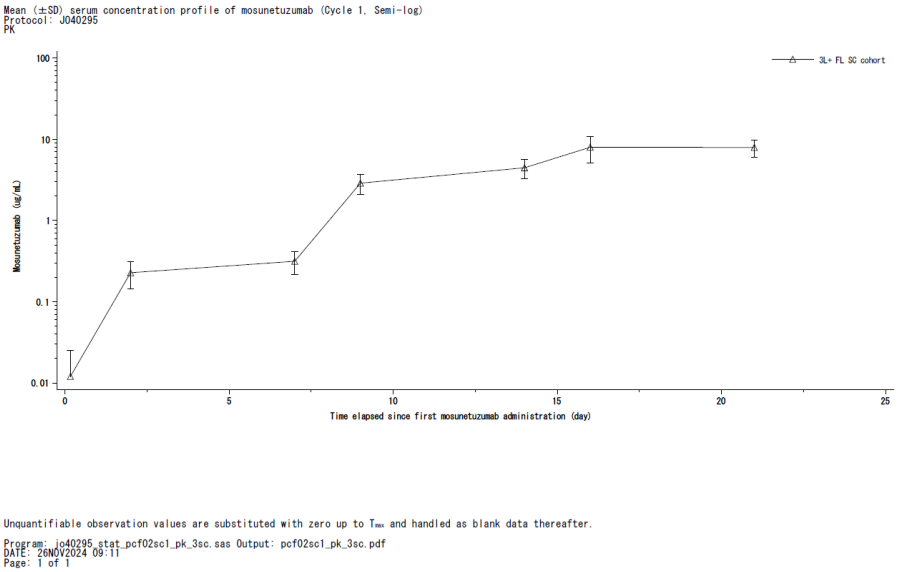
表 2.7.2.2.3.1.1.1-1 Step-up dosing で SC 投与したときのモスネツズマブの薬物動態パラメータの要約統計量（JO40295試験，3L+ FL SC コホート）

Patient Cohort and Dose		T_{max} (day)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-21} (day•µg/mL)	AUC_{0-42} (day•µg/mL)
3L+ FL SC コホート 5/45/45 mg	N	4	4	4	4
	Mean	18.94	8.64	78.5	224
	SD (CV%)	3.54 (18.7)	2.30 (26.6)	22.7 (29.0)	43.7 (19.5)
	Median	18.46	8.11	79.7	223
	Min – Max	15.89 – 22.95	6.63 – 11.7	53.4 - 101	184 - 264

SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; T_{max} = time from dosing to maximum concentration; C_{max} = maximum serum concentration from 0 to 42 days; AUC_{0-21} = area under Cycle 1 (21 days) serum concentration curve; AUC_{0-42} = area under Cycle 1 and Cycle 2 (42 days) serum concentration curve.
[5.3.5.2-1 pkt01_pk_3sc，5.3.5.3-1 Table 2.5-2 を改変]

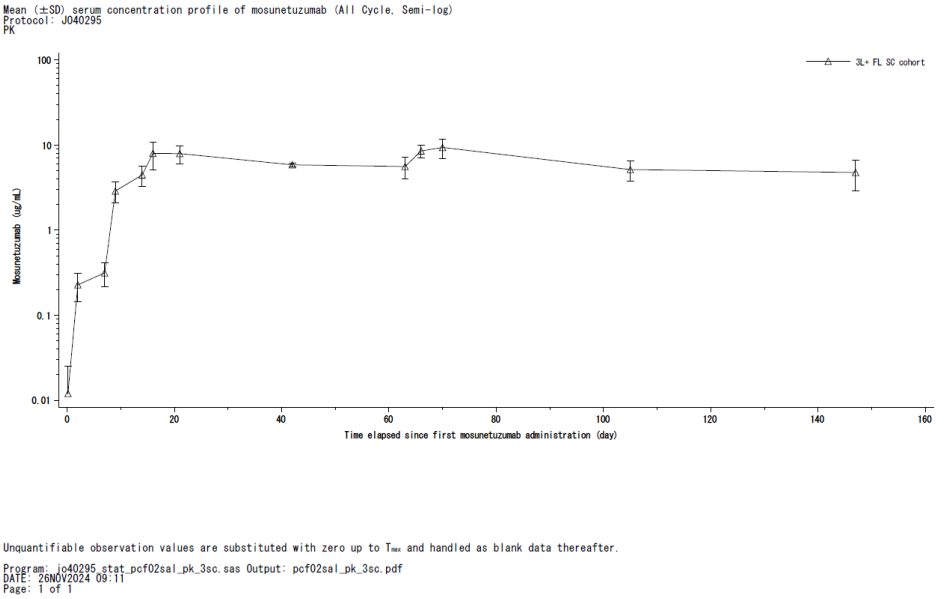
図 2.7.2.2.3.1.1.1-1 Step-up dosing で SC 投与したときの Cycle 1のモスネツズマブの平均濃

度推移（平均値±SD）（JO40295試験，3L+ FL SC コホート）



[5.3.5.2-1 pcf02sc1_pk_3sc.pdf を再掲]

図 2.7.2.2.3.1.1.1-2 Step-up dosing で SC 投与したときの全期間のモスネツズマブの平均濃度推移（平均値±SD）（JO40295試験，3L+ FL SC コホート）



[5.3.5.2-1 pcf02sal_pk_3sc.pdf を再掲]

2.7.2.2.3.2 海外第 I/II 相試験（GO29781）

GO29781試験では，Group B に414例，Group D に48例及び Group F に181例の再発又は難治性（r/r） 非ホジキンリンパ腫（NHL）患者が登録された。Group B は，step-up dosing でモスネツズマブを IV 投与する用量漸増コホート及び拡大コホートとして実施された。拡大コホートには，承認用量である1/2/60/30 mg（Cycle 1は Day 1に1 mg，Day 8に2 mg 及び Day 15に60 mg，Cycle 2は Day 1に60 mg 並びに Cycle 3以降は Day 1に30 mg）を IV 投与する B11 RP2D コホートが含まれる。Group D は，non-fractionated “fix” dosing でモスネツズマブを SC 投与する用量

漸増コホート及び拡大コホートとして実施された。Group F は，step-up dosing でモスネツズマブを SC 投与する用量漸増コホート及び拡大コホートとして実施された。Group F の拡大コホートには，5/15/45mg（Cycle 1は Day 1に5 mg，Day 8に15 mg 及び Day 15に45 mg 並びに Cycle 2以降は Day 1に45 mg）を SC 投与する F1 拡大コホート及び RP2D である5/45/45 mg（Cycle 1 は Day 1に5 mg，Day 8に45 mg 及び Day 15に45 mg，Cycle 2以降は Day 1に45 mg）を SC 投与する F2 RP2D コホートが含まれる。

GO29781試験の PK 解析対象集団には，Group B，Group D 及び Group F の患者のうち，少なくとも1度モスネツズマブの投与を受け，かつ少なくとも 1 時点で PK を評価可能な検体が採取された患者を含めた。IV 投与については，データカットオフ日を2021年8月27日として，B11 FL RP2D コホートの90例が PK 解析対象集団に含まれ，PK の非劣性評価に用いられた。SC 投与については，データカットオフ日を2024年2月1日として，Group D の48例及び Group F の180例が PK 解析対象集団に含まれた。

2.7.2.2.3.2.1 モスネツズマブの薬物動態

モスネツズマブの PK パラメータは NCA により算出された。

2.7.2.2.3.2.1.1 Group D の結果

Group D の用量漸増コホートでは1回1.6～20 mg を Q3W SC 投与の用量範囲で用量漸増が行われた。用量漸増コホート及び拡大コホートに48例が登録され，48例全例を PK 解析対象とした。

以下に，用量群ごとの PK パラメータの要約統計量（表 2.7.2.2.3.2.1.1-1）と，平均薬物濃度推移（図 2.7.2.2.3.2.1.1-1）を示す。モスネツズマブの血清中濃度は約4~7日以内に最高血清中濃度（C_{max}）に達し，用量に比例して増加することが示された。曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-21}）はいずれも検討した用量範囲（1.6~20 mg）で用量に比例して増加した。Cycle 1の AUC_{0-21}及び C_{max} の変動係数（CV）は約28~71%の範囲であり，ばらつきが中程度であることが示唆された。

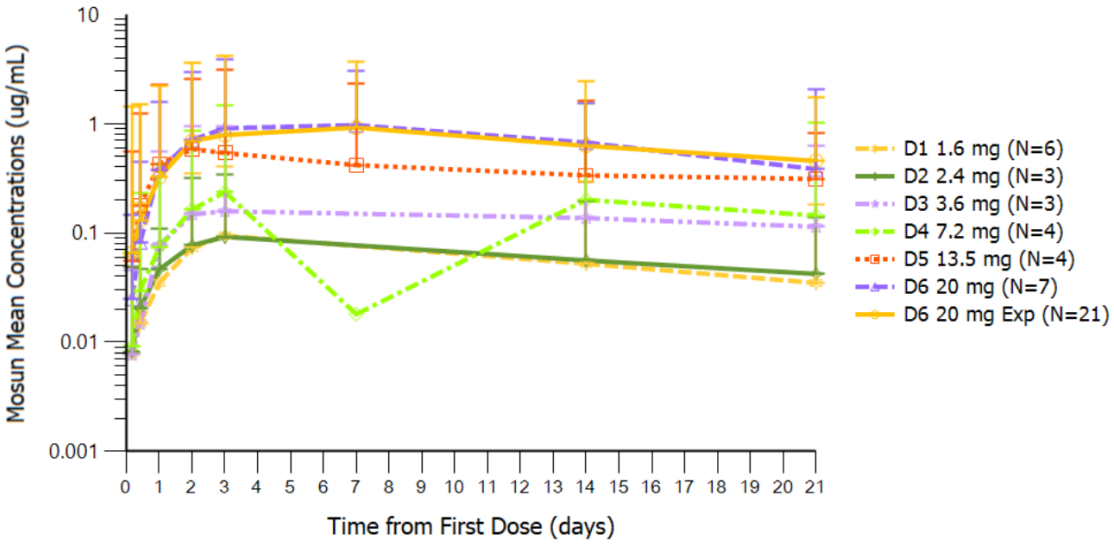
表 2.7.2.2.3.2.1.1-1 non-fractionated “fix” dosing で SC 投与したときのモスネツズマブの薬物動態パラメータの要約統計量（GO29781試験，Group D）

Cohort (dose received)		T_{max} (day)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-21} (day•µg/mL)
D1 (1.6 mg)	N	6	6	6
	Mean	4.79	0.0846	1.17
	SD (CV%)	4.50 (93.9)	0.0438 (51.8)	0.530 (45.4)
	Median	2.97	0.0803	1.10
	Min-Max	2.85-13.97	0.0340-0.163	0.500-2.12
D2 (2.4 mg)	N	3	3	3
	Mean	6.65	0.0951	1.47
	SD (CV%)	6.33 (95.3)	0.0324 (34.0)	0.409 (27.8)
	Median	3.00	0.0862	1.30
	Min-Max	2.98-13.96	0.0681-0.131	1.18-1.94
D3 (3.6 mg)	N	3	3	3
	Mean	6.58	0.166	2.80
	SD (CV%)	6.37 (96.8)	0.0838 (50.5)	1.38 (49.3)
	Median	2.94	0.175	2.90
	Min-Max	2.87-13.94	0.0781-0.245	1.37-4.13
D4 (7.2 mg)	N	4	4	4
	Mean	5.18	0.221	3.40
	SD (CV%)	5.80 (111.8)	0.148 (67.2)	2.42 (71.2)
	Median	2.45	0.251	3.74
	Min-Max	1.97-13.85	0.0263-0.355	0.217-5.92
D5 (13.5 mg)	N	4	4	4
	Mean	3.94	0.565	8.92
	SD (CV%)	1.95 (49.4)	0.258 (45.7)	2.84 (31.8)
	Median	2.98	0.599	9.48
	Min-Max	2.94-6.87	0.271-0.791	5.41-11.3
D6 Escalation (20 mg)	N	7	7	7
	Mean	4.42	0.963	14.4
	SD (CV%)	2.16 (48.9)	0.295 (30.7)	4.52 (31.3)
	Median	3.01	1.05	16.6
	Min-Max	2.08-7.15	0.500-1.34	5.49-17.8
D6 Expansion (20 mg)	N	21	21	21
	Mean	6.82	0.967	12.8
	SD (CV%)	5.41 (79.3)	0.371 (38.4)	5.56 (43.3)
	Median	6.01	0.910	11.4
	Min-Max	1.99-21.77	0.281-1.72	3.92-23.0

AUC_{0-21} = area under Cycle 1 (21 days) serum concentration curve; C_{max} = maximum serum concentration from 0 to 42 days; CV = coefficient of variation; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; T_{max} = time from dosing to maximum concentration.

[5.3.5.2-2 t_pkp_d_01FEB2024_29781を改変]

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



LLOQ = lower limit of quantification; Mosun = mosunetuzumab; N = number of patients in each respective cohort.

Note: For all data below the LLOQ, half LLOQ (5 ng/mL) were used for plotting.

[5.3.5.2-2 Figure 4を再掲]

2.7.2.2.3.2.1.2 Group F の結果

Group F では用量漸増コホート及び拡大コホートに181例が登録され，180例が PK 解析対象に含まれた。以下に，用量群ごとの PK パラメータの要約統計量（表 2.7.2.2.3.2.1.2-1）と，平均薬物濃度推移（図 2.7.2.2.3.2.1.2-1）を示す。

表 2.7.2.2.3.2.1.2-1 Step-up dosing で SC 投与したときの Cycle 1，Cycle 2のモスネツズマブの薬物動態パラメータの要約統計量（GO29781試験，Group F）

Cohort (doses received)		T_{max} (day)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-42} (day•µg/mL)
F1 Escalation (5/15/45 mg) [a]	N	6	6	5
	Mean	23.6	3.52	154
	SD (CV%)	9.37 (39.7)	1.67 (47.4)	168 (109.1)
	Median	20.9	2.92	77.2
	Min-Max	16.9-41.9	2.10-6.52	57.4-452
F2 Escalation (5/45/45 mg) [b]	N	3	3	1
	Mean	16.5	5.45	106
	SD (CV%)	0.84 (5.1)	3.03 (55.6)	NE (NE)
	Median	16.9	4.25	106
	Min-Max	15.5-17.0	3.21-8.90	106-106
F3 Escalation (5/45/90 mg) [c]	N	3	3	3
	Mean	19.9	8.82	195
	SD (CV%)	1.78 (8.9)	2.46 (27.8)	48.4 (24.8)
	Median	20.9	9.30	181
	Min-Max	17.9-21.0	6.16-11.0	155-249
F1 Expansion (5/15/45 mg) [a]	N	30	30	22
	Mean	19.9	3.16	75.2
	SD (CV%)	7.11 (35.7)	1.26 (39.8)	32.1 (42.7)
	Median	17.9	3.02	73.5
	Min-Max	8.95-46.0	0.64-5.84	18.8-148
F2 Expansion (5/45/45 mg) [b]	N	130	130	114
	Mean	20.6	4.64	113
	SD (CV%)	6.74 (32.7)	2.12 (45.6)	46.4 (41.1)
	Median	20.7	4.34	109
	Min-Max	1.99-49.9	0.721-11.9	13.2-258

AUC_{0-42} = area under Cycle 1 and 2 (42 days) serum concentration curve; C_{max} = maximum serum concentration from 0 to 42 days; CV = coefficient of variation; NE = not evaluable; SD = standard deviation; T_{max} = time from dosing to maximum concentration. Q3W = every 3 weeks.

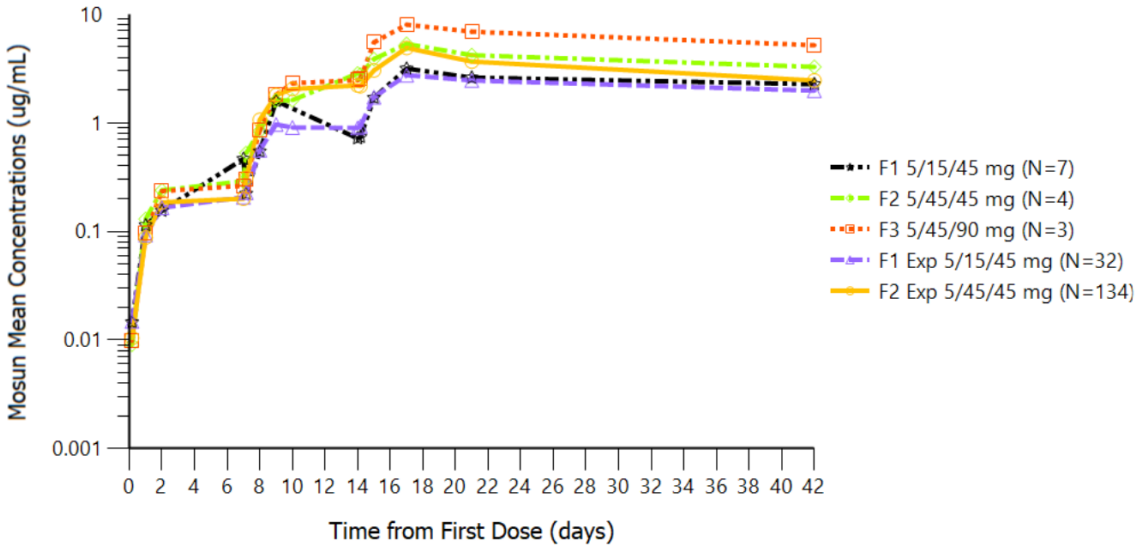
[a] 5 mg on Cycle 1 Day 1, 15 mg on Cycle 1 Day 8, 45 mg on Cycle 1 Day 15; then from Cycle 2 onwards, 45 mg on Day 1 of Q3W cycles.

[b] 5 mg on Cycle 1 Day 1, 45 mg on Cycle 1 Day 8, 45 mg on Cycle 1 Day 15; then from Cycle 2 onwards, 45 mg on Day 1 of Q3W cycles.

[c] 5 mg on Cycle 1 Day 1, 45 mg on Cycle 1 Day 8, 90 mg on Cycle 1 Day 15 and on Cycle 2 Day 1; then from Cycle 3 onwards, 45 mg on Day 1 of Q3W cycles.

[5.3.5.2-2 t_pkp_f_01FEB2024_29781，t_pkp_fexp_01FEB2024_29781を改変]

図 2.7.2.2.3.2.1.2-1 Step-up dosing で SC 投与したときの Cycle 1，Cycle 2のモスネツズマブの平均濃度推移（GO29781試験，Group F）



Exp = expansion; Mosun = mosunetuzumab; N = number of patients in each respective cohort; LLOQ = lower limit of quantification.
Note: For all data below the LLOQ, half LLOQ (5 ng/mL) were used for plotting.
[5.3.5.2-2 Figure 5を再掲]

2.7.2.2.3.2.1.2.1 組織型別の PK の結果

F1拡大コホートに登録された32例のうち，10例が r/r 濾胞性リンパ腫（FL）患者，22例がびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）/形質転換濾胞性リンパ腫（trFL）患者であった。F2 RP2D コホートで本剤（SC）の投与を受け，PK の評価が可能であった134例のうち，93例が r/r FL 患者，41例が DLBCL/trFL 患者であった。これら2つの患者群の PK パラメータを表2.7.2.2.3.2.1.2.1-1に要約する。r/r FL 患者及び DLBCL/trFL 患者の平均薬物濃度推移を図2.7.2.2.3.2.1.2.1-1に示す。これらの結果から，2つの組織型間で本剤（SC）の PK は同程度であることが示された。

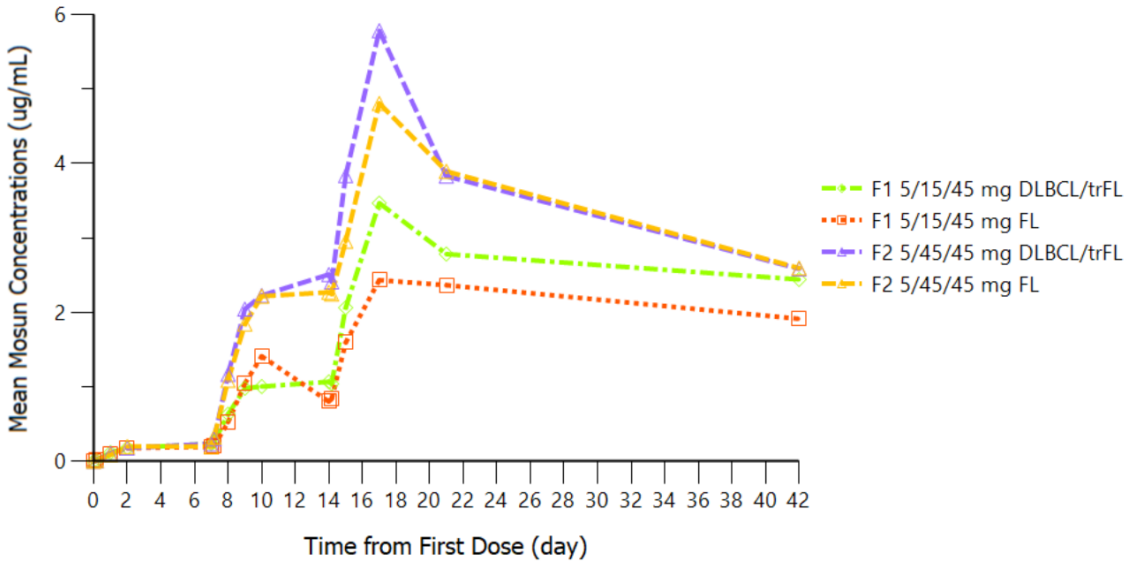
表 2.7.2.2.3.2.1.2.1-1 Step-up dosing で SC 投与したときの組織型別のモスネツズマブの薬物動態パラメータの要約統計量（GO29781試験，Group F 拡大コホート）

Cohort (doses received)	Histology		T_{max} (day)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-42} (day•µg/mL)
F1 Expansion (5/15/45 mg)	DLBCL/trFL	N	20	20	12
		Mean	19.6	3.28	82.7
		SD (CV%)	6.51 (33.2)	1.37 (41.8)	34.2 (41.3)
		Median	17.5	3.16	74.5
		Min-Max	14.8-46.0	0.64-5.84	29.8-148
F1 Expansion (5/15/45 mg)	r/r FL	N	10	10	10
		Mean	20.6	2.94	66.3
		SD (CV%)	8.52 (41.4)	1.03 (35.0)	28.6 (43.1)
		Median	20.8	2.61	69.7
		Min-Max	8.95-42.1	1.94-5.38	18.8-111
F2 Expansion (5/45/45 mg)	DLBCL/trFL	N	39	39	27
		Mean	18.6	5.06	115
		SD (CV%)	2.90 (15.6)	2.41 (47.7)	42.2 (36.7)
		Median	17.0	4.72	109
		Min-Max	15.0-28.0	2.08-11.9	50.8-222
F2 Expansion (5/45/45/mg)	r/r FL	N	91	91	87
		Mean	21.4	4.46	112
		SD (CV%)	7.69 (35.9)	1.96 (44.0)	47.8 (42.6)
		Median	20.93	4.28	109
		Min-Max	1.99-49.9	0.72-9.48	13.2-258

AUC_{0-42} = area under Cycle 1 and Cycle 2 (42 days) serum concentration curve; C_{max} = maximum serum concentration from 0 to 42 days; CV = coefficient of variation; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; FL = follicular lymphoma; SD = standard deviation; T_{max} = time from dosing to maximum concentration; trFL = transformed FL.

[5.3.5.2-2 t_pkp_fexp_histo_01FEB2024_29781を改変]

図 2.7.2.2.3.2.1.2.1-1 Step-up dosing で SC 投与したときの組織型別の Cycle 1，Cycle 2のモスネツズマブの平均濃度推移（GO29781試験，Group F 拡大コホート）

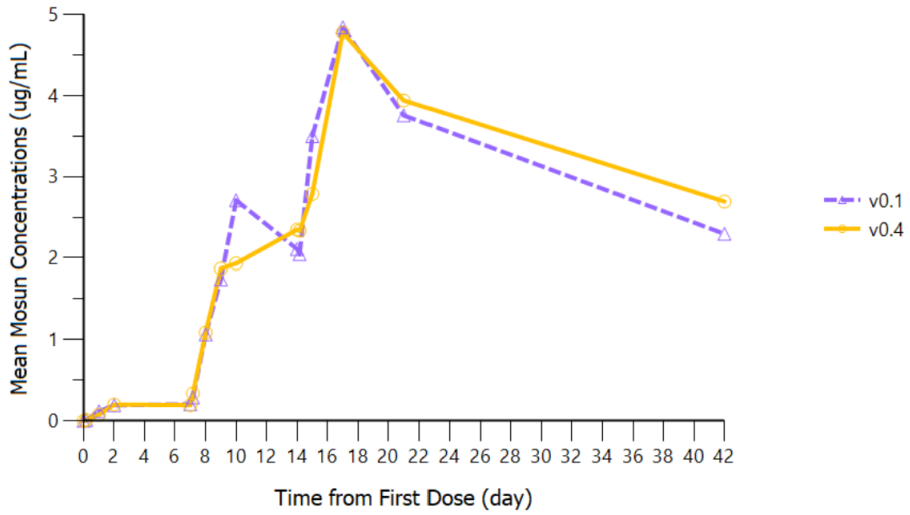


DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; FL = follicular lymphoma; LLOQ = lower limit of quantification; Mosun = mosunetuzumab; trFL = transformed FL.
Note: For all data below the LLOQ, half LLOQ (5 ng/mL) were used for plotting.
[5.3.5.2-2 Figure 6を再掲]

2.7.2.2.3.2.1.2.2 原薬の影響

F2 FL RP2D コホートに登録され，PK の評価が可能であった r/r FL 患者93例のうち，25例がv0.1原薬を用いた治験薬の投与を受け，68例が v0.4原薬を用いた治験薬の投与を受けた。図2.7.2.2.3.2.1.2.2-1に示す2つの患者群のモスネツズマブの平均濃度推移は非常に類似しており，v0.1原薬及び v0.4原薬の PK は同様であることが示された。

図 2.7.2.2.3.2.1.2.2-1 r/r FL 患者に RP2D で SC 投与したときの原薬別の Cycle 1，Cycle 2のモスネツズマブの平均濃度推移（GO29781試験）



Mosun = mosunetuzumab; LLOQ = lower limit of quantification.
Note: For all data below the LLOQ, half LLOQ (5 ng/mL) were used for plotting.
[5.3.5.2-2 Figure 7を再掲]

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

2.7.2.2.3.2.2.1 主要 PK 評価項目

3L+ r/r FL 患者を対象に本剤（SC）又は本剤（IV）を投与した際の PK の非劣性について評価を行った。SC 投与についてはモスネツズマブ 5/45/45 mg を Q3W で投与した F2 FL RP2D コホートの68例の PK 結果を用いた。IV 投与については承認用法・用量である1/2/60/30 mg を投与した B11 FL RP2D コホートの90例の PK 結果を用いた。

F2 FL RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホートにおいて主要 PK 評価項目として設定された $C_{troughCYC3_OBS}$（Cycle 4の投与前の血清中モスネツズマブ濃度の実測値）及び母集団薬物動態（PPK）モデルから予測した経験的推定値（EBE）を用いて算出した $AUC_{0\text{-}84}$について比較及び非劣性評価を行った。

$C_{troughCYC3_OBS}$ の評価では，治験実施計画に適合した PK 解析対象集団の患者のうち，以下に該当する患者を評価の対象外とした。

・Cycle 4の投与前の PK 検体が採取されなかった，又は検体採取の許容期間（Cycle 4 Day 1投与の0~4時間前）外に PK 検体が採取された患者
・Cycle 2又は3のいずれかの期間中に予定された用量から20%を超えて逸脱する用量変更を行った患者
・Cycle 2又は3のいずれかで7日を超える投与延期があった患者，又は Cycle 2と3の両方で合計7日を超える投与延期があった患者

$C_{troughCYC3_OBS}$ による PK 非劣性（PK-NI）評価の解析には SC 投与の F2 FL RP2D コホートの計48例及び IV 投与の B11 FL RP2D コホートの計61例を含めた。$C_{troughCYC3_OBS}$ の幾何平均値は，F2 FL RP2D コホート（2.4 µg/mL，幾何 CV:52.3%）の方が B11 FL RP2D コホート（1.7 µg/mL，幾何 CV:45.6%）より高かった。SC 投与の IV 投与に対する幾何平均の比（GMR）（90% 信頼区間（CI））は1.39（1.20−1.61）であった（表 2.7.2.2.3.2.2.1-1）。

$AUC_{0\text{-}84}$の評価では，モデル予測に対して個々の EBE の信頼性を維持するため，治験実施計画に適合した PK 解析対象集団の患者のうち，以下に該当する患者を評価の対象外とした。

・Cycle 1の予定された PK 採取時点で得られた検体が3検体未満であり，異なる2サイクルから得られた検体が各1検体未満（合計5検体未満）であった患者

$AUC_{0\text{-}84}$による PK-NI 評価の解析には SC 投与の F2 FL RP2D コホートの68例及び IV 投与の B11 FL RP2D コホートの90例を解析対象とした。F2 FL RP2D コホートにおける $AUC_{0\text{-}84}$（モデル予測値）の幾何平均値（262.2 day•μg/mL，幾何 CV:50.1%）は， B11 FL RP2D コホート（248.3 day•μg/mL，幾何 CV:57.8%）と同程度であった。SC 投与の IV 投与に対する GMR（90% CI）は1.06（0.92−1.21）であった（表 2.7.2.2.3.2.2.1-2）。

以上の結果より，$C_{troughCYC3_OBS}$（実測値）及び $AUC_{0\text{-}84}$（モデル予測値）のいずれにおいても，GMR の90% CI の下限値が事前に規定した閾値である0.8を上回ったことから，申請予定の本剤（SC）投与レジメン（5/45/45 mg）は，承認済みの本剤（IV）投与レジメン（1/2/60/30 mg）と比較して非劣性であることが示された。

表 2.7.2.2.3.2.2.1-1 3L+ r/r FL 患者を対象としたモスネツズマブの $C_{troughCYC3_OBS}$（μg/mL）の要約統計量（GO29781試験）

	B11 FL RP2D 1/2/60/30 mg (N = 90)		F2 FL RP2D 5/45/45 mg (N = 68)
N	61		48
Mean (SD)	1.8 (0.6)		2.6 (1.1)
CV % Mean	34.3		41.8
Geometric Mean	1.7		2.4
CV % Geometric Mean	45.6		52.3
Median	1.8		2.5
Range (Min-Max)	0.2-3.8		0.3-6.2
GMR [1]		1.39	
90% CI of the GMR		1.20-1.61	

CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; Exp = expansion; FL = follicular lymphoma; GMR = geometric mean ratio; IV = intravenous; PAP = Per Protocol PK Evaluable Population as defined in the GO28781 SAP; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

[1] ratio of test treatment group (F2 FL RP2D SC Patients) to reference treatment group (B11 FL RP2D IV Patients).

Population Characteristics are defined in the SAP and described in the Summary of Populations output (see SC Primary Pharmacokinetics Non-Inferiority CSR, Report 1131060, t_pop output).

'N' is the total number of patients in PAP. 'n' is the number of PAP2 patients which is a subset of N, with exclusions defined in the GO29781 SAP.

B11 Data Cutoff Date – 27 August 2021

Data Cutoff Date – 1 February 2024

Program:

root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/CSRPrimarySC_Feb2024_PKUpdate/prod/program/t_pk.sas

Note that for F2 FL RP2D, only 68 patients received the v0.4 drug substance.

[5.3.5.2-2 Table 18を改変]

表 2.7.2.2.3.2.2.1-2 3L+ r/r FL 患者を対象としたモスネツズマブの AUC_{0-84}（day・μg/mL）の要約統計量（GO29781試験）

	B11 FL RP2D 1/2/60/30 mg (N = 90)		F2 FL RP2D 5/45/45 mg (N = 68)
N	90		68
Mean (SD)	274.2 (95.3)		286.9 (111.1)
CV % Mean	34.8		38.7
Geometric Mean	248.3		262.2
CV % Geometric Mean	57.8		50.1
Median	279.5		281.6
Range (Min-Max)	23.9-484.1		44.8-698.6
GMR [1]		1.06	
90% CI of the GMR		0.92-1.21	

CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; Exp = expansion; FL = follicular lymphoma; GMR = geometric mean ratio; IV = intravenous; PAP = Per Protocol PK Evaluable Population as defined in the GO28781 SAP; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

[1] ratio of test treatment group (F2 FL RP2D SC Patients) to reference treatment group (B11 FL RP2D IV Patients).

Population Characteristics are defined in the SAP and described in the Summary of Populations output (see SC Primary Pharmacokinetics Non-Inferiority CSR, Report 1131060, t_pop output).

'N' is the total number of patients in PAP. 'n' is the number of PAP1 patients which is a subset of N, with exclusions defined in the GO29781 SAP.

B11 Data Cutoff Date – 27 August 2021

Data Cutoff Date – 1 February 2024

Program:

root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/CSRPrimarySC_Feb2024/prod/program/t_pk.sas

Note that for F2 FL RP2D, only 68 patients received the v0.4 drug substance.

[5.3.5.2-2 Table 19を改変]

2.7.2.2.3.2.2.2 副次 PK 評価項目

F2 FL RP2D コホート及び B11 FL RP2D コホートの副次 PK 評価項目の要約統計量を表 2.7.2.2.3.2.2.2-1に示す。解析対象集団は主要 PK 評価項目と同じであった。

副次 PK 評価項目は，Cycle 2の血清中トラフ濃度（C2 C_{trough}）の実測値，モデルから予測された C2 C_{trough}，Cycle 3の血清中トラフ濃度（C3 C_{trough}）及び定常状態の AUC（Steady state AUC）であった。

全体として，SC 投与である F2 FL RP2D コホートの曝露量の指標は IV 投与である B11 FL RP2D コホートよりも数値が高かった。

表 2.7.2.2.3.2.2.2-1 3L+ r/r FL 患者を対象とした血清中モスネツズマブ曝露量の副次 PK 評価項目の要約統計量（GO29781試験）

Treatment Arm (dose)		Model Predicted C2 C_{trough} (µg/mL)	Model Predicted C3 C_{trough} (µg/mL)	Model Predicted Steady state AUC (day•µg/mL)	Observed C2 C_{trough} (µg/mL)
B11 FL RP2D	N	90	90	90	55
(1/2/60/30 mg IV;	Mean	2.58	1.84	60.9	2.54
N = 90)	CV%	42.3	40.7	33.1	39.0
	Geometric Mean	2.07	1.53	56.0	2.30
F2 FL RP2D	N	68	68	68	41
(5/45/45 mg SC;	Mean	2.85	2.60	77.6	2.89
N = 68)	CV%	44.9	40.1	33.9	42.4
	Geometric Mean	2.50	2.37	73.0	2.55

AUC = area under the curve; C2 = Cycle 2 (pre-dose Cycle 3); C3 = Cycle 3 (pre-dose Cycle 4); C_{trough} = trough concentration; CV = coefficient of variation; exp = expansion; FL = follicular lymphoma; IV = intravenous; N = the total number of patients in PAP; n = the number of PAP1 or PAP2 patients which is a subset of N, with exclusions defined in the GO29781 SAP; PK = pharmacokinetics; PPP = per protocol PK (analysis population); r/r = relapsed or refractory; SC = subcutaneous.
Note that for F2 FL RP2D, only 68 patients received the v0.4 drug substance.
[5.3.5.2-2 Table 20を改変]

2.7.2.2.3.3 海外第 Ib/II 相試験（CO41942）

CO41942試験は，FL 患者を対象に本剤（IV）+ Len 及び本剤（SC） + Len 併用療法の安全性，PK 及び有効性を評価する非ランダム化ステージ，並びに本剤（IV） + Len 及び本剤（SC） + Len 併用療法 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。本項目ではランダム化ステージについて記載する。ランダム化ステージでは，過去に1レジメン以上の全身療法を受けたことがある再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（2L+ r/r FL）患者を対象に IV 投与レジメンに対する SC 投与レジメンの PK-NI の検討を主目的とし，PK，安全性，忍容性及び有効性を評価した。

CO41942試験では，120例の2L+ r/r FL 患者を1:2の比率でランダム化し，IV Mosun + Len コホートに40例，SC Mosun + Len コホートに80例が登録された。

IV Mosun + Len コホートは，レナリドミドと併用でモスネツズマブを IV 投与するコホートとして実施された。モスネツズマブは1/2/30 mg（Cycle 1は Day 1に1 mg，Day 8に2 mg 及び Day 15に30 mg，Cycle 2以降は Q4W で Day 1に30 mg）で IV 投与された。

SC Mosun + Len コホートは，レナリドミドと併用でモスネツズマブを SC 投与するコホートとして実施された。モスネツズマブは5/45/45 mg（Cycle 1は Day 1に5 mg，Day 8に45 mg 及び Day 15に45 mg，Cycle 2以降は Q4W で Day 1に45 mg）で SC 投与された。

なお IV Mosun + Len コホート，SC Mosun + Len コホート共に Cycle 1は21日間，Cycle 2以降は28日間を1サイクルとした。レナリドミドは Cycle 1では投与されず，Cycle 2以降に QD で 20mg が PO 投与された。

CO41942試験の PK 解析対象集団には，IV Mosun + Len コホート及び SC Mosun + Len コホートの患者のうち，少なくとも1度モスネツズマブの投与を受け，かつ少なくとも1時点で PK を評価可能な検体が採取された患者を含めた。IV Mosun + Len コホートの39例及び SC Mosun + Len コホートの78例が PK 解析対象集団に含まれた。

今回の3L+ r/r FL に対する本剤（SC）の申請において，2L+ r/r FL 患者を対象とした本試験の結果は参考情報として記載する。

2.7.2.2.3.3.1 モスネツズマブの薬物動態

以下に，コホートごとの PK パラメータの要約統計量（表 2.7.2.2.3.3.1-1）と，平均薬物濃度推移（図 2.7.2.2.3.3.1-1）を示す。Cycle 2及び3のモスネツズマブの C_{trough} の平均値は，SC Mosun + Len コホートの方が IV Mosun + Len コホートよりも高かった。

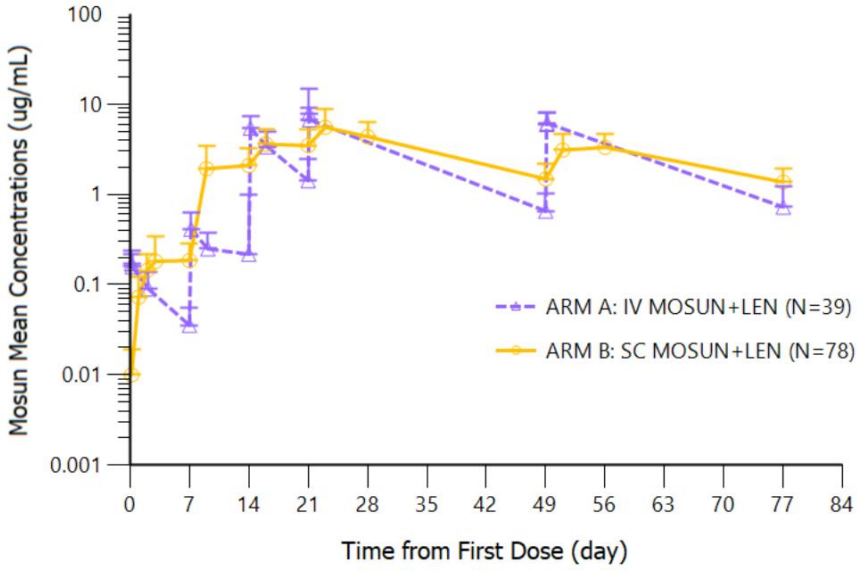
表 2.7.2.2.3.3.1-1 2L+ r/r FL 患者に IV 投与又は SC 投与を3サイクル実施したときの血清中モスネツズマブの C_{trough} 濃度（実測値）の要約統計量（CO41942試験）

Treatment Arm (dose)		C1 C_{trough} (µg/mL)	C2 C_{trough} (µg/mL)	C3 C_{trough} (µg/mL)
IV Mosun + Len	N	38	34	34
(1/2/30 mg IV, N = 39)	Mean	1.42	0.666	0.721
	CV%	72.4	53.3	72.6
	Geometric Mean	0.994	0.492	0.622
SC Mosun + Len	N	74	75	70
(5/45/45 mg SC, N = 78)	Mean	3.47	1.48	1.37
	CV%	51.3	45.4	41.8
	Geometric Mean	2.78	1.32	1.21

C1 = Cycle 1; C2 = Cycle 2 (predose Cycle 3); C3 = Cycle 3 (predose Cycle 4); C_{trough} = trough concentration; CV = coefficient of variation; IV = intravenous; Mosun + Len = mosunetuzumab in combination with lenalidomide; N = the total number of patients in PAP; N = the number of patients which are a subset of N, with exclusions defined in the CO41492 SAP; PAP = Per Protocol PK Evaluable Population as defined in the CO41942 SAP; PK = pharmacokinetics; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous.

[5.3.5.4-1 t_pkc_mosun_01FEB2024_41942を改変]

図 2.7.2.2.3.3.1-1 2L+ r/r FL 患者に IV 投与又は SC 投与を3サイクル実施したときの血清中モスネツズマブ平均濃度推移（平均値 + SD）（CO41942試験）



IV = intravenous; Mosun = mosunetuzumab; Mosun + Len = mosunetuzumab in combination with lenalidomide; SC = subcutaneous.
[5.3.5.4-1 Figure 3を再掲]

2.7.2.2.3.3.2 レナリドミドの薬物動態

SC Mosun + Len コホート及び IV Mosun + Len コホートで，Cycle 2 Day 1のレナリドミド初回投与前及び30分後に PK 検体を採取した。Cycle 2 Day 1のレナリドミド初回投与30分後の血漿中レナリドミド濃度の平均値 ± SD は，SC Mosun + Len コホート（234 ± 131 ng/mL）と IV Mosun + Len コホート（236 ± 99.5 ng/mL）で同程度であり，レナリドミド曝露量はモスネツズマブの IV 投与と SC 投与の投与経路の違いで影響を受けないことが示された。

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

2.7.2.2.3.3.3.1 主要 PK 評価項目

各評価項目について，治験実施計画に適合した PK 解析対象集団を対象に，本剤（SC）及び本剤（IV）の PK 比較及び PK-NI 評価を行った。本試験の治験実施計画に適合した PK 解析対象集団の詳細は5.3.5.4-1 Appendix 16.1.9を参照。

GO29781試験の本剤（IV）投与時及び本剤（SC）投与時の両方の PK データを用いて構築した PPK モデルを用いて，CO41942試験のモスネツズマブの AUC を予測した。

2L+ r/r FL 患者において，2つの主要 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）及びモデルから予測した AUC_{C1-3}（Cycle 1から Cycle 4 投与前までの累積 AUC）90% CI の下限が，事前に規定した非劣性マージンである0.8を上回った。このことから，レナリドミド併用下での本剤（SC）5/45/45 mg の Q4W 投与レジメンは，レナリドミド併用下での本剤（IV）1/2/30 mg の Q4W 投与レジメンに対して薬物動態学的に非劣性であることが示された。SC Mosun + Len コホートの IV Mosun + Len コホートに対する GMR（90% CI）は，実測 $C_{trough, C4}$で1.91（1.54−2.36），モデル予測 AUC_{C1-3}で1.76（1.55−2.00）であった。

表 2.7.2.2.3.3.3.1-1 2L+ r/r FL 患者を対象とした PK 非劣性に関する主要 PK 評価項目の要約統計量（CO41942試験）

	IV Mosun + Len (1/2/30 mg SC，N=39)	SC Mosun + Len (5/45/45 mg SC，N=78)
AUC_{C1-3} (day•μg/mL)		
N	39	78
Mean (SD)	117.7 (38.8)	205.8 (69.0)
CV % Mean	32.9	33.5
Geometric Mean	109.7	192.9
CV % Geometric Mean	43.8	39.4
Median	122.9	199.2
Range (Min-Max)	28.3-213.8	62.9-341.2
GMR	1.76	
90% CI of the GMR	1.55-2.00	
$C_{trough, C4}$ (μg/mL)		
N	23	52
Mean (SD)	1.0 (0.5)	2.0 (1.3)
CV % Mean	51.1	65.0
Geometric Mean	0.9	1.8
CV % Geometric Mean	53.8	54.9
Median	0.9	1.6
Range (Min-Max)	0.4-2.6	0.8-7.9
GMR	1.91	
90% CI of the GMR	1.54-2.36	

AUC_{C1-3} = area under the concentration-time curve over Cycles 1 through 3; $C_{trough, C4}$ = trough concentration at Cycle 4; CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; IV = intravenous; Mosun + Len = mosunetuzumab in combination with lenalidomide; PK = pharmacokinetics; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
AUC_{C1-3}: N is the number of patients in the per protocol PK population excluding patients with less than three PK samples of the planned PK timepoints in Cycle 1, and less than one PK timepoint from two separate cycles of observed PK data (this is the Per Protocol PK Population 1).
$C_{trough, C4}$: N is the number of patients in the per protocol PK population excluding patients with 1) missing Cycle 4 C_{trough} PK sample, 2) a dose modification that deviates from the planned dose by > 20% during either Cycles 3 or 4, or 3) any dose delay > 7 days during either Cycles 3 or 4, with a total delay of > 7 days across both Cycles 3 and 4 (this is the Per Protocol PK Population 2).
Data Cutoff Date - "1 February 2024"; Data Extraction Date - "19 March 2024"
[5.3.5.4-1 t_pk_pri_PAP1AFL_RC_PKFL_01FEB2024_41942, t_pk_pri_PAP2AFL_RC_PKFL_01FEB2024_41942を改変]

2.7.2.2.3.3.3.2 副次 PK 評価項目

副次 PK 評価項目として，Cycle 3の投与前の血清中モスネツズマブ濃度（C2 C_{trough}），モデルから予測した Cycle 1及び2の AUC（AUC_{C1-2}），並びにモデルから予測した定常状態の AUC（Steady state AUC）を評価した。

SC Mosun + Len コホート及び IV Mosun + Len コホートのこれらの評価項目の記述統計量を表 2.7.2.2.3.3.3.2-1に示す。解析対象集団は主要 PK 評価項目と同じである。全体として，SC

Mosun + Len コホートの曝露量は IV Mosun + Len コホートの曝露量より高い傾向にあった。

表 2.7.2.2.3.3.3.2-1 2L+ r/r FL 患者を対象とした PK 非劣性に関する副次 PK 評価項目の要約統計量（CO41942試験）

Treatment Arm (dose)		Model Predicted AUC_{C1-2} (day•μg/mL)	Model Predicted Steady state AUC (day•μg/mL)	Observed C2 C_{trough} (μg/mL)
IV Mosun + Len (1/2/30 mg IV, N = 39)	N	39	39	26
	Mean	69.1	51.4	0.691
	CV%	36.8	20.9	43.3
	Geometric Mean	62.8	50.2	0.585
SC Mosun + Len (5/45/45 mg SC, N = 78)	N	78	78	54
	Mean	133	71.3	1.62
	CV%	35.9	27.0	40.2
	Geometric Mean	123	68.7	1.51

AUC = area under the curve; C2 = Cycle2; C_{trough} = trough concentration; CV = coefficient of variation; IV = intravenous; Mosun + Len = mosunetuzumab in combination with lenalidomide; N = the total number of patients in PAP; n = the number of PAP1 or PAP2 patients which is a subset of N, with exclusions defined in the CO41942 SAP; PAP = Per Protocol PK Evaluable Population as defined in the CO41942 SAP; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous.
[5.3.5.4-1 t_pkc_b_modpred_01FEB2024_41942, t_pkc_b_obs_c2trough_01FEB2024_41942 を改変]

2.7.2.2.3.3.3.3 サブグループ解析による PK 比較

サブグループ解析では，対象を3L + r/r FL 患者に限定し，モデル予測による AUC_{C1-3}及び実測値の $C_{trough, C4}$の解析を行った。モデルから予測した AUC_{C1-3}及び実測値の $C_{trough, C4}$の幾何平均値は，SC Mosun + Len コホートの方が IV Mosun + Len コホートよりも高かった。この結果は前述の主要 PK 評価項目に対する PK-NI 解析結果と一致していた。3L + r/r FL 患者のサブグループ解析の結果は，症例数が比較的少なかったため，慎重に解釈する必要がある。

表 2.7.2.2.3.3.3.3-1 3L+ r/r FL 患者を対象としたサブグループ解析で算出したモスネツズマブ曝露量の要約統計量（CO41942試験）

	IV Mosun + Len (1/2/30 mg IV, N=15)	SC Mosun + Len (5/45/45 mg SC, N=30)
AUC_{C1-3}		
N	15	30
Mean (SD)	117.2 (49.5)	225.1 (70.4)
CV % Mean	42.3	31.3
Geometric Mean	104.7	213.0
CV % Geometric Mean	58.6	36.8
Median	116.0	234.5
Range (Min-Max)	28.3-213.8	92.3-341.2
$C_{trough, C4}$		
N	8	21
Mean (SD)	0.9 (0.5)	2.2 (1.7)
CV % Mean	51.6	75.0
Geometric Mean	0.8	1.8
CV % Geometric Mean	55.4	64.2
Median	0.9	1.7
Range (Min-Max)	0.4-1.8	0.8-7.9

3L = third-line; AUC_{C1-3} = area under the concentration-time curve over Cycles 1 through 3; $C_{trough, C4}$ = trough concentration at Cycle 4; CV = coefficient of variation; IV =intravenous; Mosun + Len = mosunetuzumab in combination with lenalidomide; PK = pharmacokinetics; SC =subcutaneous; SD = standard deviation.
AUC_{C1-3}: N is the number of 3L + patients in the per protocol PK population excluding patients with less than three PK samples of the planned PK timepoints in Cycle 1, and less than one PK timepoint from two separate cycles of observed PK data (this is the Per Protocol PK Population 1).
$C_{trough, C4}$: N is the number of 3L + patients in the per protocol PK population excluding patients with 1) missing Cycle 4 C_{trough} PK sample, 2) a dose modification that deviates from the planned dose by > 20% during either Cycles 3 or 4, or 3) any dose delay > 7 days during either Cycles 3 or 4, with a total delay of > 7 days across both Cycles 3 and 4 (this is the Per Protocol PK Population 2).
Data Cutoff Date - "1 February 2024"; Data Extraction Date - "19 March 2024"
[5.3.5.4-1 t_pk_pri_PAP1AFL_3LFL_RC_PKFL_01FEB2024_41942,
t_pk_pri_PAP2AFL_3LFL_RC_PKFL_01FEB2024_41942を改変]

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 ADME

本剤（SC）の吸収は NCA 及び PPK 解析により評価した。

NCA により，本剤（SC）投与後のモスネツズマブの血清中濃度は約4～7日以内に C_{max} に達することが示された（2.7.2.2.3.2.1.1）。

PPK 解析により，SC 投与による吸収は時間に対して非線形であり，SC 投与時の PPK モデルの吸収過程は，SC 投与量を2つの並行する一次吸収過程に分割し，中央コンパートメントに入る投与量の割合を経時的に増加させることで記述された。なお吸収過程におけるパラメータ推定値は，ラグタイム（$Tlag_1$）=0.559日，ka_1=0.181 day^{-1}，ka_2=0.436 day^{-1}であった。

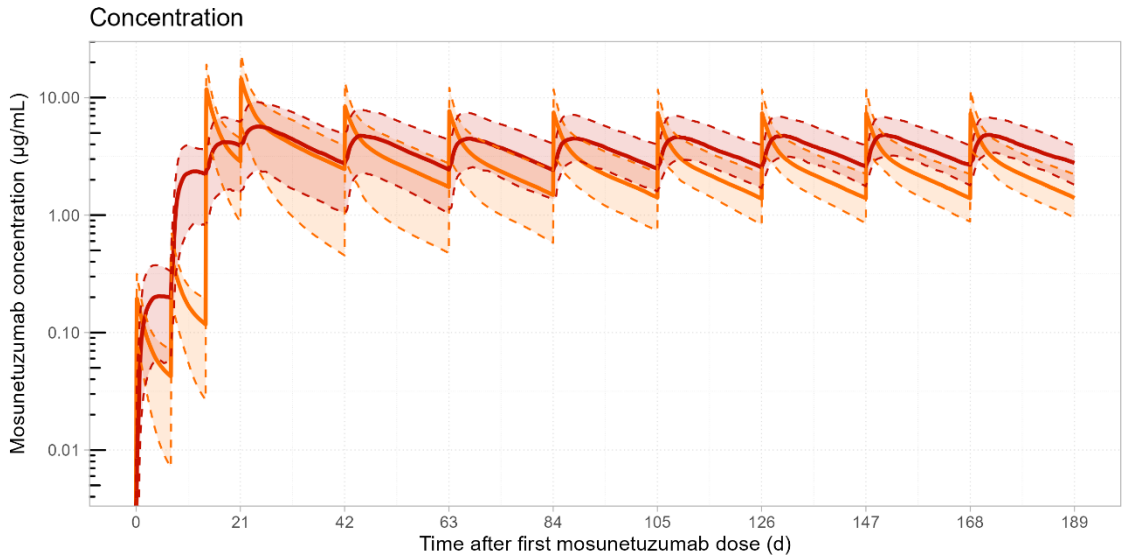
PPK 解析において，IV 投与患者（B11 RP2D コホート，214例）及び SC 投与患者（F2 RP2D コホート，138例）で得られた定常状態における AUC（AUC_{SS}）を定常状態の投与量（それぞ

れ30 mg 及び45 mg）で標準化して比較することにより，IV 投与に対する SC 投与のバイオアベイラビリティ（BA）を評価した。その結果，定常状態における IV 投与に対する SC 投与の相対的 BA は0.898（95% CI：0.828−0.975）であった。

図 2.7.2.3.1-1に，F2 RP2D コホートの SC 投与患者（N=138）及び B11 RP2D コホートの IV 投与患者（N=214）において，規定投与量（SC 投与では5/45/45 mg，IV 投与では1/2/60/30 mg）で投与したときの推定モスネツズマブ濃度推移（EBE）を示す。SC 投与では IV 投与と比較して，吸収が緩やかであり，Cycle 3 Day 1（図中の Day 42）以降では C_{max} が低く，T_{max} が遅かった。

SC 投与患者の PPK モデルシミュレーションに基づく定常状態における終末相半減期の幾何平均値は16.8日であった。モスネツズマブの分布及び排泄については，IV 投与時のデータから既に明らかにされており，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2.7.2.3項に記載のとおりである。

図 2.7.2.3.1-1 GO29781試験の SC 投与患者（F2 RP2D コホート，N=138）及び IV 投与患者（B11 RP2D コホート，N=214）の血清中モスネツズマブ濃度予測値推移（GO29781試験）



IV = intravenous; PK = pharmacokinetics; pop = population; RP2D = recommended Phase II dose; SC = subcutaneous.

Predicted mosunetuzumab concentration-time profile using the final mosunetuzumab IV/SC popPK model and the EBEs from the patients from the F2 RP2D cohort and B11 RP2D cohort. The nominal dosing regimens used was 1/2/60/30 mg for mosunetuzumab IV and 5/45/45 mg for mosunetuzumab SC. The orange line and shaded region represent the median and 90% prediction interval of the mosunetuzumab IV simulated concentrations, respectively. The red line and shaded region represent the median and 90% prediction interval of the mosunetuzumab SC simulated concentrations, respectively.

［5.3.3.5-1 Figure 27 を改変］

2.7.2.3.2 モスネツズマブの母集団薬物動態解析

2.7.2.3.2.1 目的

本解析の目的は以下のとおりであった。

- GO29781 試験の SC 投与データを追加してモスネツズマブの PPK モデルを更新する。
  - GO29781試験の IV 投与データを用いて構築した PPK モデルを拡張し，SC 投与データを記述及び予測する。

- SC 投与に関連するパラメータに対して共変量関係を探索する。
- 更新した PPK モデルの CO41942 試験のデータへの適合性を評価する。
  - Goodness-of-fit プロット及び visual predictive check（VPC）等の外部評価を実施することにより，CO41942試験の IV 及び SC データに対する PPK モデルの適合性を評価する。更新されたモデルがこれらのデータを適切に記述できる場合，バリデーションが達成されたと考える。
- モスネツズマブの曝露量指標を算出する。
  GO29781試験及び CO41942試験で得られた実測値並びに PPK モデルを用いて，PK-NI 及び曝露－反応（ER）解析に用いる曝露量の指標を個別に算出する。

2.7.2.3.2.2 方法

本解析には GO29781試験及び CO41942試験で得られたデータを用いた。

GO29781試験は，B 細胞性 NHL 及び慢性リンパ性白血病を含む，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。IV/SC PPK モデルの構築には，GO29781試験で1.6～90 mg の用量範囲で本剤（SC）の投与を受けた228例の3732点の血清中モスネツズマブ濃度データが含まれた。

CO41942試験は，FL 患者を対象に本剤（IV）+ Len 及び本剤（SC）+ Len 併用療法の安全性，有効性及び PK を評価する非ランダムステージ，並びに本剤（IV）+ Len 及び本剤（SC）+ Len の PK-NI を評価し安全性，忍容性及び有効性を比較するランダム化ステージからなる第 Ib/II 相，非盲検，多施設共同試験である。本試験の以下の2群の117例から得られた3731点の血清中モスネツズマブ濃度データが PPK 解析に用いられた。

IV Mosun + Len コホート 39例: 本剤（IV）を Cycle 1 Day 1, Day 8，Day 15にそれぞれ1.0, 2.0，30.0 mg を3週間1サイクルとして IV 投与した後，Cycle 2 Day 1以降の各サイクルの Day 1 に本剤（IV）30.0 mg を4週間ごとに IV 投与した。

SC Mosun + Len コホート 78例: 本剤（SC）を Cycle 1 Day 1, Day 8，Day 15にそれぞれ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以降の各サイクルの Day 1に本剤（SC）45.0 mg を4週間ごとに SC 投与した。

両群ともに，レナリドミド 20 mg を Cycle 2以降の各サイクルの Day 1～Day 21に Q4W で経口投与により併用した。

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2.7.2.3項に記載のとおり，モスネツズマブの IV 投与時の PPK モデル（IV PPK モデル）の構築には，GO29781試験の439例（Group A の0.05～2.8 mg Q3W の投与を受けた32例並びに Group B の0.4/1.0/2.8～1/2/60 mg 及び1/2/60/30 mg の用法・用量で投与を受けた407例）の合計7250点の血清中モスネツズマブ濃度データを用いた。PPK モデルは2-コンパートメントモデルで構築され，クリアランス（CL）は initial baseline clearance（CL_{base}），transition half-life（HL_{trans}），clearance at steady state（CL_{ss}）からなる時間依存型の式で表された。

モスネツズマブの SC 投与時及び IV 投与時の PPK モデル（IV/SC PPK モデル）は，この IV PPK モデルを拡張して構築した。モスネツズマブの SC 吸収を記述するため，first-order absorption，transit model 及び parallel absorption process などの吸収過程のモデルを検討した。吸収過程の base model が特定された後，SC 特異的パラメータに対して stepwise method で共変量探索を実施した。

CO41942試験のデータを用いて，新たなデータ（SC 投与及び IV 投与）の予測値へのモデルの適合性を評価した。この目的のため，goodness-of-fit プロット及び VPC を用いた。

こうして構築したモスネツズマブの IV/SC PPK モデルを用いて，GO29781試験の PK-NI 及び ER 解析に用いる曝露量の指標を算出した。

PPK 解析の詳細については5.3.3.5-1を参照のこと。

2.7.2.3.2.3 結果

構築した IV/SC PPK モデルの吸収過程は，SC 投与量を2つの並行する一次吸収過程に分割し，中央コンパートメントに入る投与量の割合を経時的に増加させることにより表された（図 2.7.2.3.2.3-1）。SC 特異的な PPK パラメータの推定値は表 2.7.2.3.2.3-1（グレー部分）のとおりであった。

Goodness-of-fit プロット及びパラメータの推定精度から IV/SC PPK モデルはデータを良好に記述していると考えられ，VPC により IV/SC PPK モデルの許容可能な予測性が確認された。

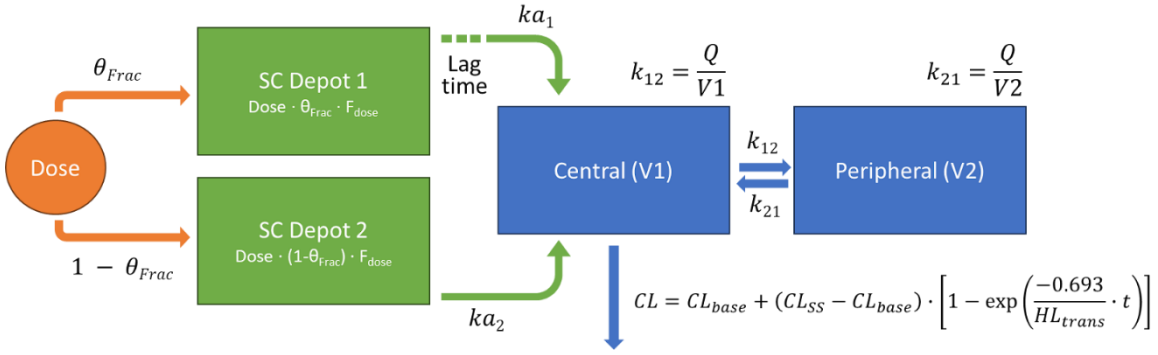
IV PPK モデルで既に特定していた共変量以外には，IV/SC PPK モデルに新たな共変量は特定されなかった。

SC 製剤の相対的 BA は0.896（95% CI:0.825−0.972）と算出された。SC 投与患者の PPK モデルシミュレーションに基づく定常状態における終末相半減期の幾何平均値は16.8日であった。

IV/SC PPK モデルは，CO41942試験の SC 及び IV 投与データを用いて評価された。また，PK-NI 及び ER 解析のモスネツズマブ曝露量指標に，IV/SC PPK モデルから算出される EBE を用いた。

図 2.7.2.3.2.3-1 IV/SC PPK モデルのモデル構造

$$F_{dose} = F_{base} + (F_{final} - F_{base}) \cdot \left[1 - \exp\left(\frac{-0.693}{HL_{trans,F}} \cdot t\right)\right]$$



CL_{base} = baseline clearance; CL_{ss} = steady-state clearance; F = bioavailability; $HL_{trans,F}$ = half-life for bioavailability transition; IV = intravenous; ka = absorption rate constant; Q = intercompartmental clearance; SC = subcutaneous; θ_{Frac} = fraction of dose.

［5.3.3.5-1 Figure 16 を再掲］

表 2.7.2.3.2.3-1 IV/SC PPK モデルのパラメータ推定値

Parameter	Estimate	% RSE	95% CI[a]	Shrinkage[b]
Baseline clearance (CL_{base}, L/d)	1.08	*Fixed*	*Fixed*	-
Central volume of distribution (V1, L)	5.49	*Fixed*	*Fixed*	-
Absorption rate constant 1 (ka_1, /d)	0.181	5.73	0.161-0.202	-
Absorption rate constant 2 (ka_2, /d)	0.436	11.3	0.340-0.533	-
Steady-state clearance (CL_{SS}, L/d)	0.584	*Fixed*	*Fixed*	-
Half-life for clearance transition (HL_{trans}, d)	16.3	*Fixed*	*Fixed*	-
Peripheral volume of distribution (V2, L)	6.17	*Fixed*	*Fixed*	-
Intercompartmental clearance (Q, L/d)	1.46	*Fixed*	*Fixed*	-
Lag time ($Tlag_1$, d)	0.559	3.85	0.517-0.601	-
Baseline bioavailability (logit scale, F_{base})[c]	1.42*	12.6	1.07-1.77	-
Final bioavailability (logit scale, F_{final})[d]	4.10**	7.29	3.52-4.69	-
Half-life for bioavailability transition (HL_{transF}, d)	5.37	14.5	3.84-6.89	-
Fraction of dose allocated to depot 1 (θ_{Frac})	0.814	1.68	0.788-0.841	-
Baseline weight on CL	0.549	*Fixed*	*Fixed*	-
Baseline weight on V1	0.433	*Fixed*	*Fixed*	-
Baseline weight on V2	0.737	*Fixed*	*Fixed*	-
Baseline albumin on CL_{base}	-1.51	*Fixed*	*Fixed*	-
Baseline aCD20[e] on CL_{base}	-0.573	*Fixed*	*Fixed*	-
Baseline SPD on CL_{SS}	0.0935	*Fixed*	*Fixed*	-
Sex on CL_{SS}	-0.128	*Fixed*	*Fixed*	-
Baseline albumin on V1	-0.481	*Fixed*	*Fixed*	-
Sex on V1	-0.126	*Fixed*	*Fixed*	-
IIV on CL_{base} (ω^2_{CLbase}, variance)	0.426	*Fixed*	*Fixed*	9.90
CL_{base}-V1 covariance ($\omega_{CLbase,V1}$)	0.18	*Fixed*	*Fixed*	-
IIV on V1 (ω^2_{V1}, variance)	0.0981	*Fixed*	*Fixed*	16.8
IIV on ka_1 (ω^2_{ka1}, variance)	0.275	13.1	0.204-0.346	22.2
IIV on ka_2 (ω^2_{ka2}, variance)	1.04	12.8	0.775-1.30	20.8
IIV on CL_{ss} (ω^2_{CLss}, variance)	0.0343	*Fixed*	*Fixed*	40.5
CL_{ss}-HL_{trans} covariance ($\omega_{CLss, HLtrans}$)	-0.0892	*Fixed*	*Fixed*	-
IIV on HL_{trans} ($\omega^2_{HLtrans}$, variance)	0.739	*Fixed*	*Fixed*	47.2
IIV on V2 (ω^2_{V2}, variance)	0.0621	*Fixed*	*Fixed*	59.6
IIV on F (ω^2_{F}, variance, additive on the logit scale)	2.61	25.4	1.31-3.90	32.3
Residual error (additive on the natural log scale)	0.262	0.820	0.258-0.266	12.5

"Fixed" parameters were not re-estimated. Highlighted rows indicate estimated parameters.

aCD20 = anti-CD20 drug concentration; CI = confidence interval; IIV = interindividual variability;

IV = intravenous; RSE = relative standard error; SC = subcutaneous; SPD = sum of products of diameters.

a. CI were calculated asymptotically from NONMEM-provided standard errors.

b. NONMEM-provided SD-shrinkage.

c. Normal scale: 80.5%.

d. Normal scale: 98.4%.

e. aCD20 drug is a composite concentration of baseline rituximab and obinutuzumab concentrations.

［5.3.3.5-1 Table 6 を改変］

2.7.2.3.2.4 結論

既に構築されているモスネツズマブの IV PPK モデルを拡張して，モスネツズマブを SC 投与したときの PK を記述及び予測できる IV/SC PPK モデルを構築した。SC 投与後のモスネツズ

マブの吸収過程は，SC 投与量を2つの並行する一次吸収過程に分割し，中央コンパートメントに入る投与量の割合を経時的に増加させることにより記述された。

IV/SC PPK モデルの SC 特異的なパラメータに対して，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 aCD20濃度，原薬及び投与部位の影響を検討したが，いずれも共変量として見出されなかった。

このモデルは，CO41942試験の SC 及び IV 投与データによって適切にバリデートされた。

このモデルを用いて，PK-NI 及び ER 解析で用いる曝露量指標を算出した。

2.7.2.3.3 有効性に対する曝露－反応関係

F2 FL RP2D コホートに登録され，PK の評価が可能であった93例を対象として有効性に対する ER 解析を行った。

ER 解析では，以下のモスネツズマブ曝露量の指標を用いた。

- モデルから予測した AUC（AUC_{0-42}，AUC_{0-63}，AUC_{0-84}）
- モデルから予測した定常状態における血清中モスネツズマブ濃度-時間曲線下面積（AUC_{SS}）

また以下の有効性の臨床評価項目を解析に用いた。

- 3L+ r/r FL 患者における完全奏効（CR），全奏効（OR），無増悪生存期間（PFS），完全奏効期間（DOCR），奏効期間（DOR）及び腫瘍量の経時的変化

ER 解析に含めた患者の詳細は，5.3.3.5-2 Figure 4に示す。また，GO29781試験の有効性評価項目の定義は，表 2.5.4.1.2-1に示した。

CR 及び OR については， AUC_{0-84}の中央値及び連続的な曝露量をパラメータ別に解析し，GO29781試験の3L+ r/r FL 患者（B11 FL RP2D コホート90例）に対する IV 投与時の ER 解析結果と比較した。

PFS，DOCR 及び DOR に対する ER 解析では，すべてのデータについてモスネツズマブ AUC_{0-84}の中央値でサブグループ化し，Kaplan-Meier プロットを作成した。また，GO29781試験の3L+ r/r FL 患者（B11 FL RP2D コホート90例）に対する IV 投与時の ER 解析結果と比較した。

腫瘍量の経時的変化については，3L+ r/r FL 患者の IV 投与時（B11 FL RP2D コホート）と SC 投与時（F2 FL RP2D コホート）の経時的な腫瘍量データをベースラインで調整し，比較した。

本項目では CR，PFS，腫瘍量についての結果を記載する。その他の有効性評価項目との比較については，5.3.3.5-2を参照のこと。

2.7.2.3.3.1 CR

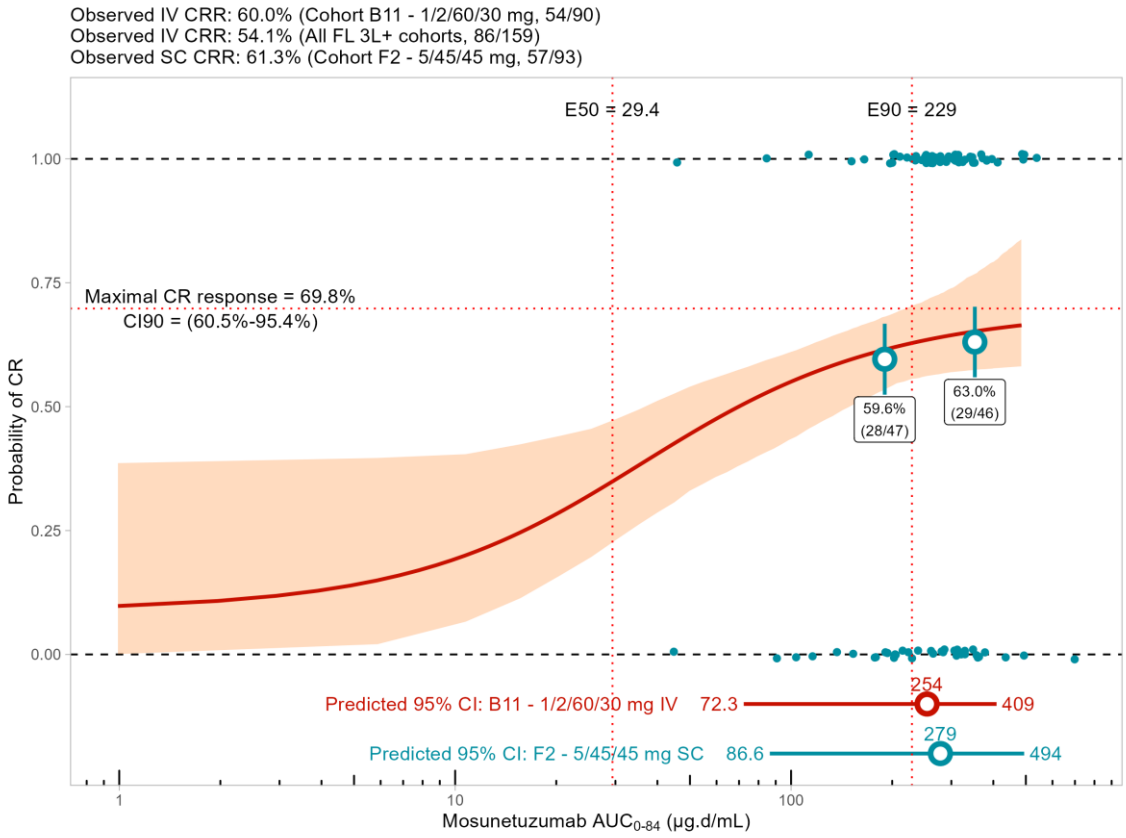
GO29781試験の IV 投与時のデータを基に作成した有効性の ER 曲線に基づき，GO29781試験の SC 投与の有効性 ER 解析対象集団における CR と AUC_{0-84}の ER 関係を図 2.7.2.3.3.1-1に示す。

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 CR のデータは，IV 投与時のデータを用いて過去に構築した CR 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。

SC 投与の有効性 ER 解析対象集団で認められた主治医評価による完全奏効割合（CRR）は61.3%（93例中57例）であった。

なお OR については，CR と同様に SC 投与の有効性 ER 解析対象集団で得られた OR のデータが，IV 投与時のデータを用いて過去に構築した OR の ER 曲線の予測区間内に収まっており，主治医評価による全奏効割合（ORR）は74.2%（93例中69例）であった。

図 2.7.2.3.3.1-1 IV 投与及び SC 投与時の有効性 ER 解析対象集団における $AUC_{0\text{-}84}$と CR（主治医評価）の ER 解析（GO29781試験）



CI=confidence interval; CI90=90% confidence interval; CR=complete response; E50=exposure at 50% of maximal response; E90=exposure at 90% of maximal response; IV=intravenous; SC=subcutaneous. Filled points are individual exposures and response assessments (0=no event, 1=event); solid line represents the IV ER curve; shaded area represents the model-estimated 90% CI. Percentages indicate observed SC response rate (%; (x/y=x responders out of y patients) within each exposure bin. Open blue circles are the observed probability of SC patients having a clinical response by bin; error bars are the SE [sqrt(P*(1-P)/N)] at each exposure bin. Bins are median-separated groups. Horizontal lines at the bottom represent predicted AUC distributions (median with 95% CI) for IV and SC cohorts of interest; predictions are based on the population PK model EBEs.

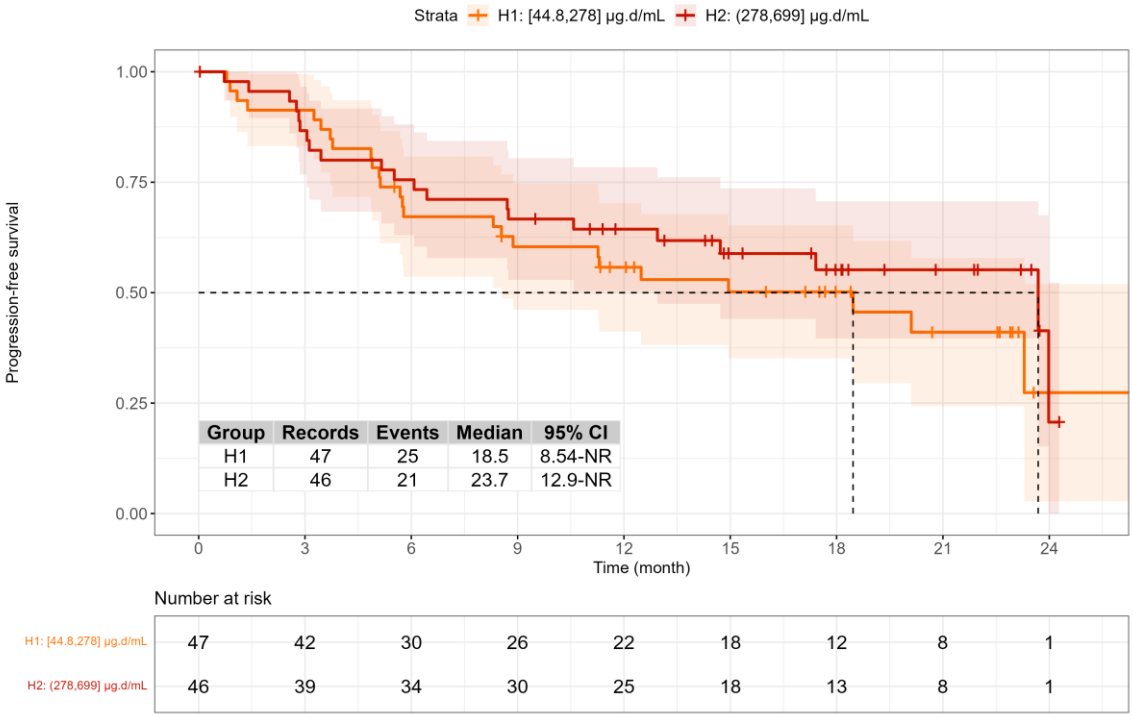
AUC = area under the concentration-time curve; CR = complete response; CRR = complete response rate; FL = follicular lymphoma; IV = intravenous; SC = subcutaneous.
[5.3.3.5-2 Figure 7を再掲]

2.7.2.3.3.2 PFS

SC 投与の有効性 ER 解析対象集団全体の主治医評価による PFS を，$AUC_{0\text{-}84}$の中央値でサブグループ化し比較した結果を図 2.7.2.3.3.2-1に示す。サブグループ間で PFS の中央値にほとんど差がないことが示された。

独立評価機関の評価による PFS は，F2 FL RP2D コホートと B11 FL RP2D コホートで同程度であった（5.3.5.2-2）。

図 2.7.2.3.3.2-1 SC 投与時の有効性 ER 解析集団における AUC_{0-84}の中央値でサブグループ化した PFS（主治医評価）の ER 解析（GO29781試験）



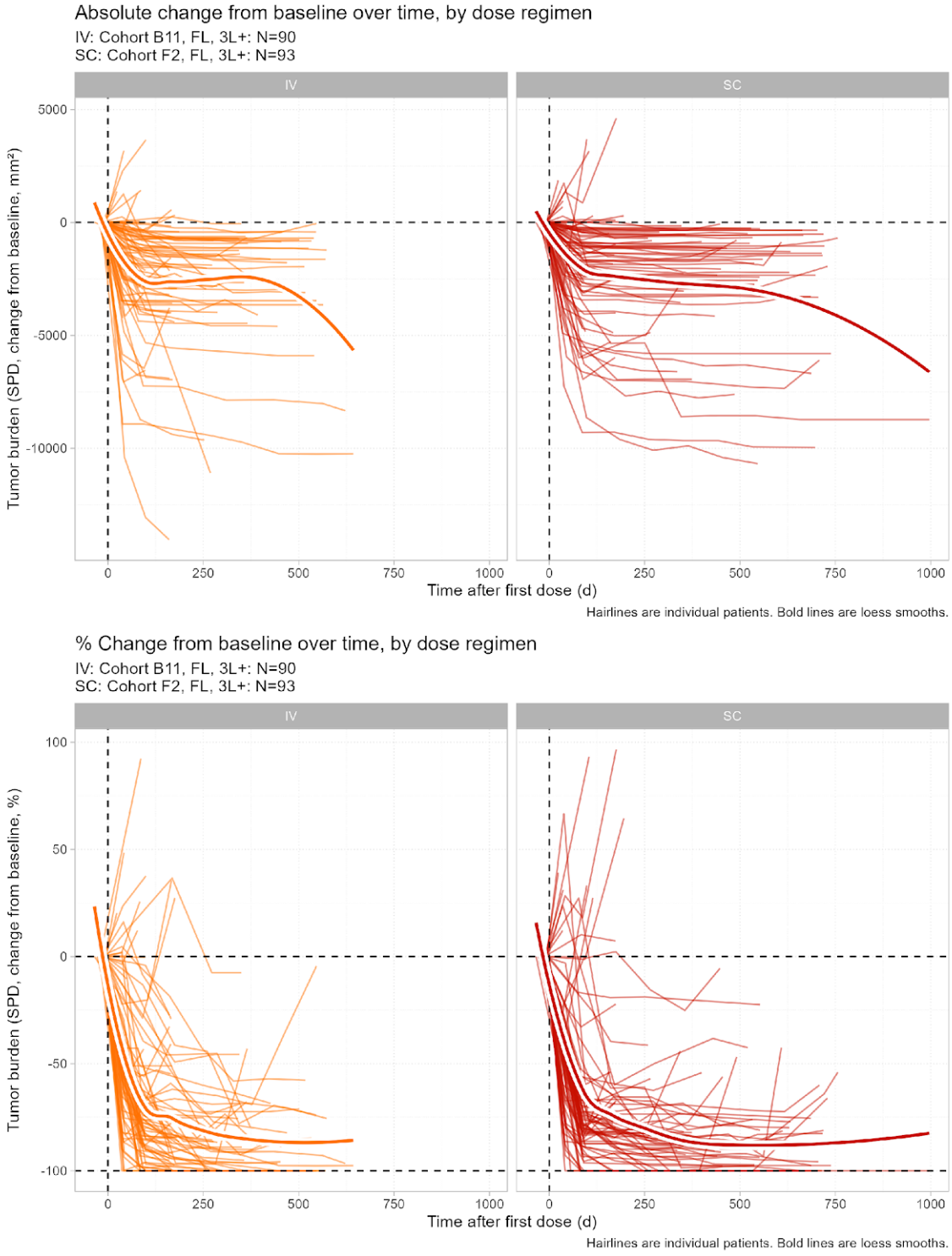
CI = confidence interval; NR = not reached.
Shaded areas are 90% CI. Dashed lines indicate median survival.
[5.3.3.5-2 Figure 11を再掲]

2.7.2.3.3.3 腫瘍量

B11 FL RP2D コホート（N=90）及び F2 FL RP2D コホート（N=93）の患者を対象に，主治医評価による腫瘍量（SPD）を IV 投与及び SC 投与時の間で比較した。図 2.7.2.3.3.3-1では，IV 投与及び SC 投与時のベースラインからの絶対変化量及び変化割合を経時的に比較した。図中の細線は患者の個別の推移を，太線は LOESS（local regression）曲線を示す。両レジメンにおいて明らかな経時的な腫瘍縮小が観察され，そのパターンは2つの集団で非常に類似していた。

図 2.7.2.3.3.3-1 IV 投与及び SC 投与時の主治医評価による腫瘍量（SPD）のベースラインか

らの経時的変化（GO29781試験）



FL = follicular lymphoma; IV = intravenous; SC = subcutaneous; SPD = sum of product diameters.
[5.3.3.5-2 Figure 17を再掲]

2.7.2.3.4 安全性に対する曝露－反応関係

Group D 及び Group F に登録され，PK の評価が可能であった48例及び180例の計228例を対象として安全性に対する ER 解析を行った。

安全性に対する ER 解析では，以下のモスネツズマブ曝露量の指標を用いた。
なお，受容体占有率（RO%）の定義については，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2.7.2.3.3.1項にて提出済みのため，省略する。

- 0～42 日の平均受容体占有率（$RO_{avg0-42}$，%）
- 0～42 日の最大受容体占有率（$RO_{max0-42}$，%）
- Cycle 1 の 1，2 及び 3 回投与後の最大受容体占有率（RO_{max}）
- モデルから予測した AUC_{0-42}

また，以下の安全性の臨床評価項目を解析に用いた。

- SC 投与を受けたすべての r/r NHL 患者における Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群（CRS）（American Society for Transplantation and Cellular Therapy （ASTCT）Grade），Grade 3 以上の好中球減少症，Grade 3 以上の感染症及び寄生虫症，すべての Grade 3 以上の有害事象（AE）及びすべての Grade 1 以上の AE

安全性に対する ER 解析に含めた患者の詳細は，5.3.3.5-2 Figure 4に示す。

2.7.2.3.4.1 サイトカイン放出症候群（CRS）

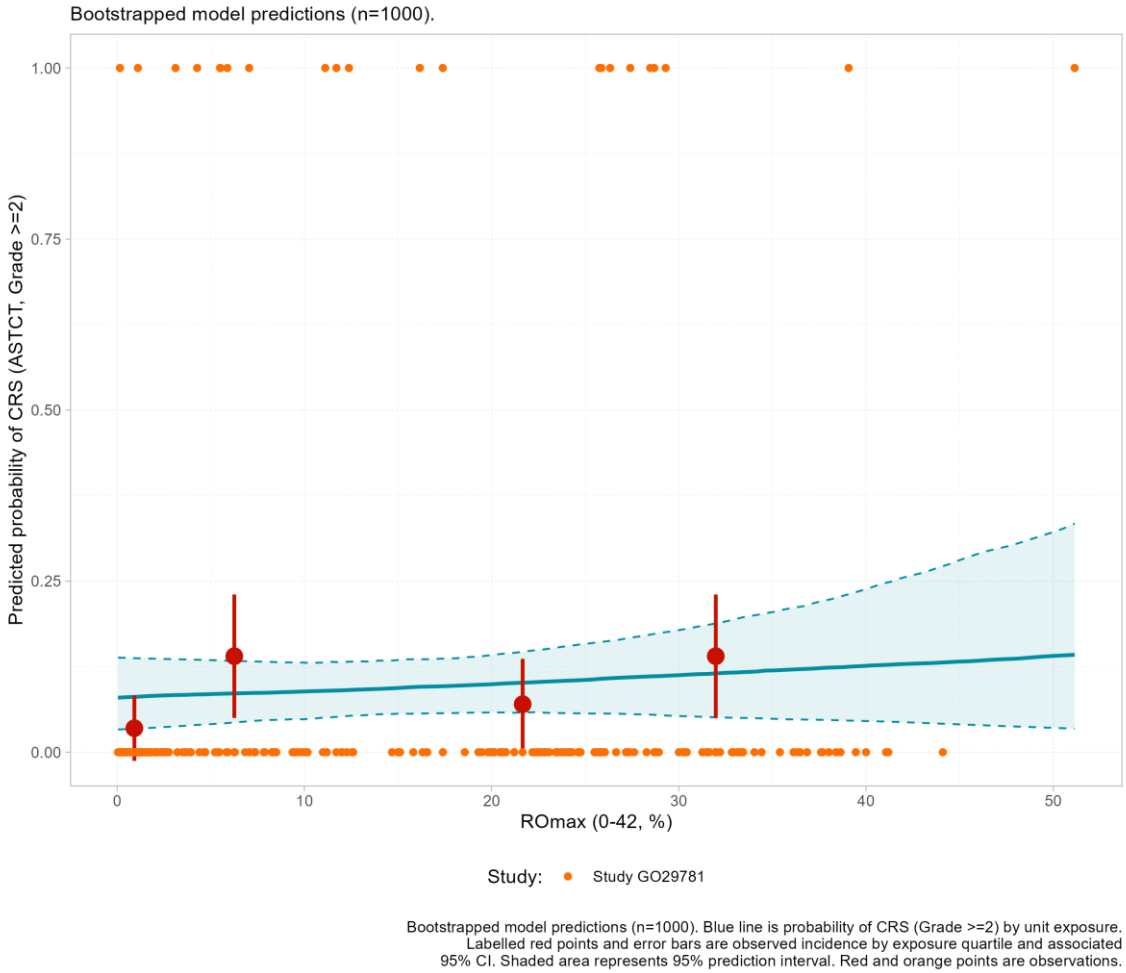
Group D 及び Group F の患者（N=228）における $RO_{max0-42}$を本剤（SC）の曝露量指標とし，線形ロジスティック回帰モデルを用いて Grade 2以上の CRS に対する ER 関係を記述した。安全性 ER 解析対象集団では，22件の Grade 2以上の CRS が発現した（全体で9.65%，Group D で8.33%，Group F で10.0%）。図 2.7.2.3.4.1-1に，$RO_{max0-42}$と Grade 2以上の CRS 発現割合の ER 解析結果を示す。SC 投与の安全性 ER 解析対象集団では，$RO_{max0-42}$と Grade 2以上の CRS 発現割合の関係は統計学的に有意ではなかった。

また，Step-up dosing の Cycle 1の投与タイミングごとの CRS 発現割合に対する ER 関係を図 2.7.2.3.4.1-2に示す。

- IV 投与レジメンで報告されたとおり，投与を反復することにより ER 曲線が右にシフトし，CRS の発現が緩和する傾向が認められた。
- 3 回目の SC 投与での ER 関係では CRS 発現割合が大幅に低下しており，CRS を増加させることなく高用量に増量することができた。
- Grade 2 以上の CRS の全体的な発現頻度は SC 投与群の方が低かったことは，5/45/45 mg SC 投与レジメンの維持投与での ER 関係が平坦であることと一致する。
- ER 解析から予測される Grade 2 以上の CRS の予測割合の中央値が最も高くなるのは，IV 投与では Cycle 1 Day 15 の投与後（図 2.7.2.3.4.1-2 の青線）であり，SC 投与では Cycle 1 Day 1 の投与後（図 2.7.2.3.4.1-2 の赤線）である。これは，臨床で観察された CRS 発現の傾向と一致しており，Grade を問わない CRS の発現頻度が最も高かったのは，IV 投与では Cycle 1Day 15 の投与後，SC 投与では Cycle 1Day 1 の投与後であった（図 2.7.2.3.4.1-3）。

図 2.7.2.3.4.1-1 SC 投与時の安全性 ER 解析対象集団における $RO_{max0-42}$と CRS（ASTCT

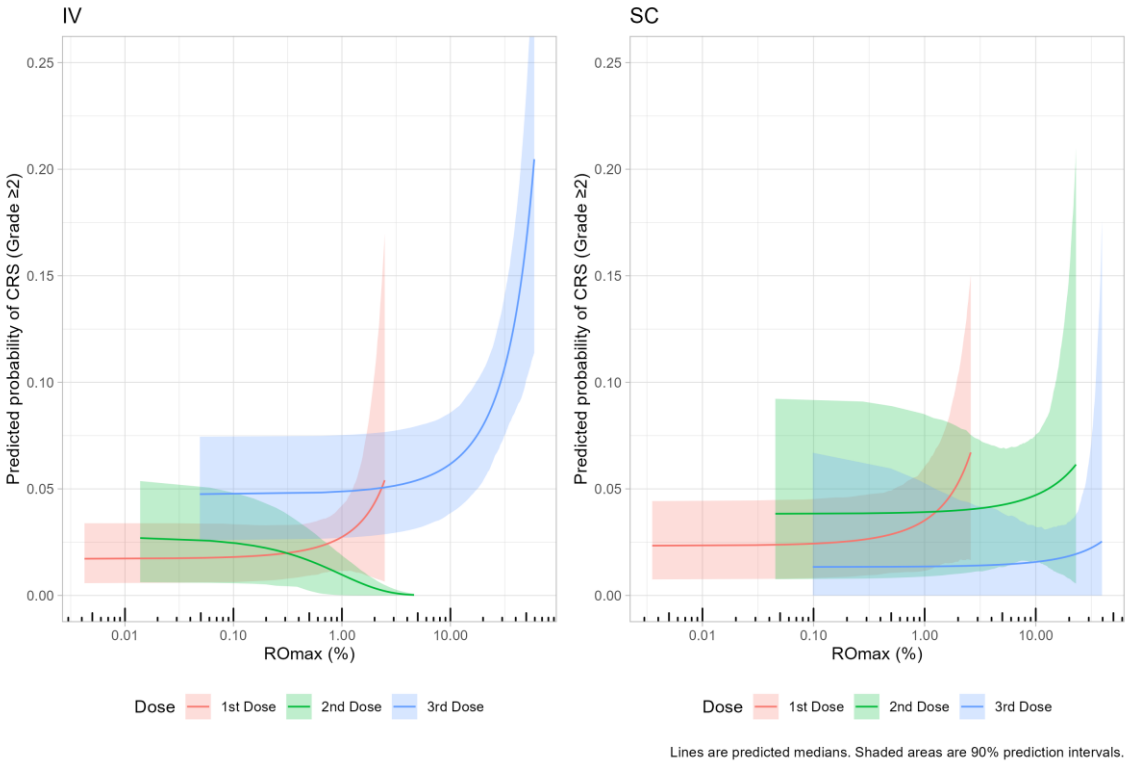
Grade，Grade ≥ 2）発現割合に対する ER 解析（GO29781試験）



ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS = cytokine release syndrome; RO_{max} = Maximum Receptor Occupancy from 0 to 42 days post-dose.
[5.3.3.5-2 Figure 24 を再掲]

図 2.7.2.3.4.1-2 IV 投与及び SC 投与時の Cycle 1の投与タイミングごとの step-up dosing 後の CRS（ASTCT Grade，Grade ≥2）発現割合に対する ER 曲線の重ね合わせ（GO29781試

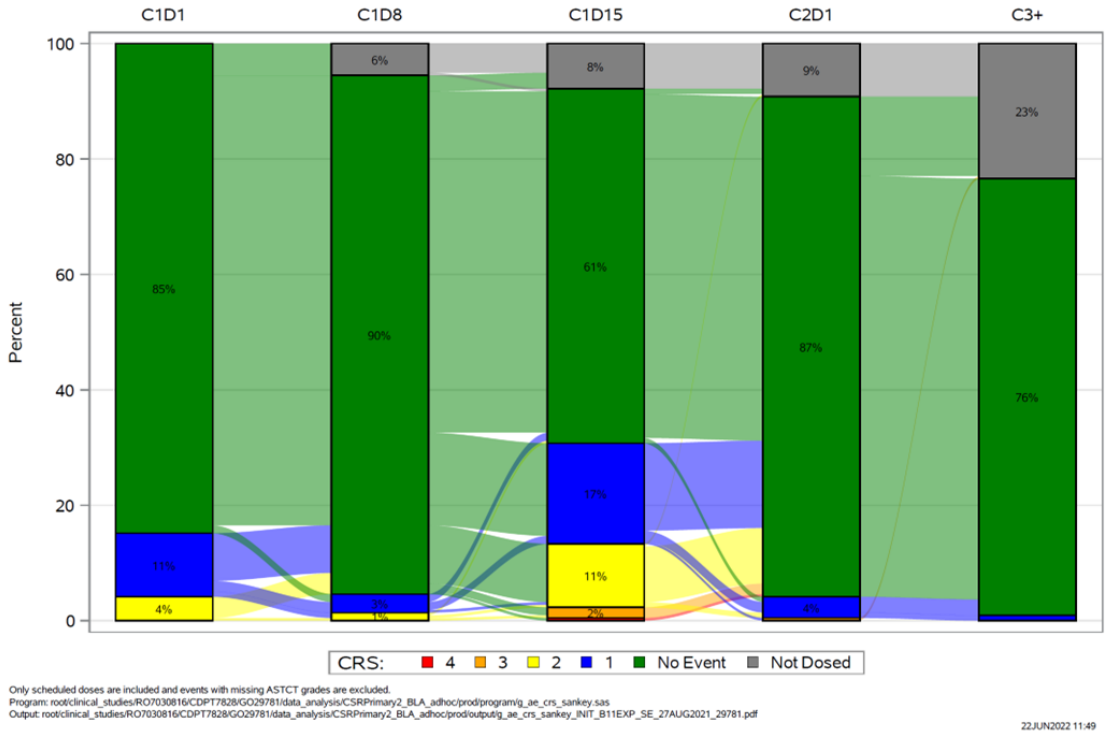
験）



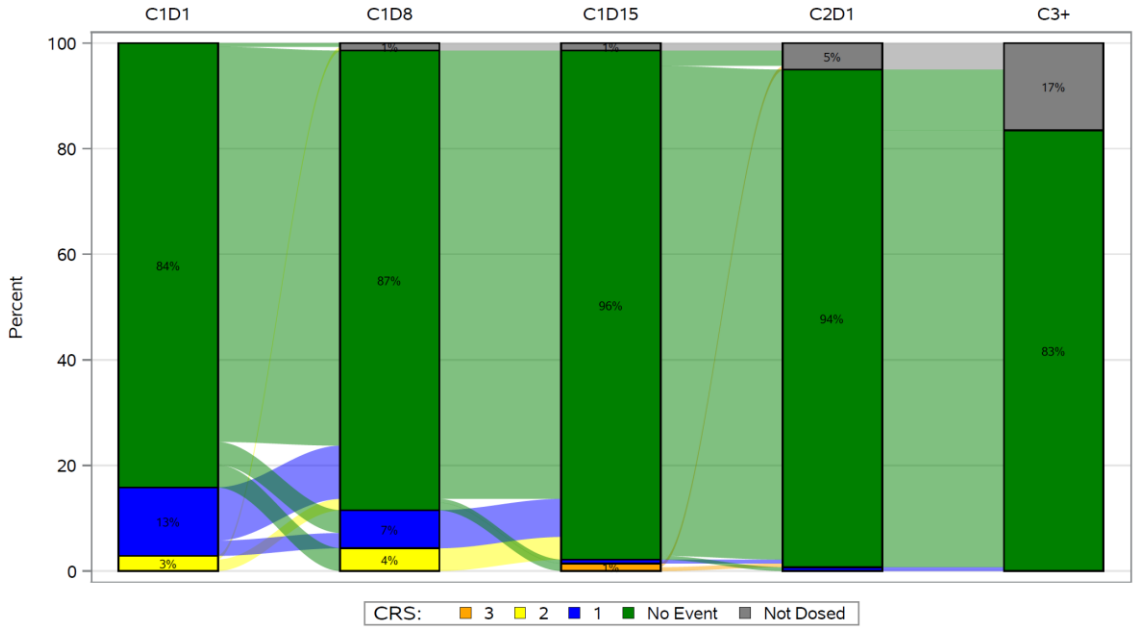
CRS = cytokine release syndrome; RO_{max} = Maximum Receptor Occupancy from 0 to 42 days post-dose.
[5.3.3.5-2 Figure 26 を再掲]

図 2.7.2.3.4.1-3 B11 RP2D コホート及び F2 RP2D コホートの各投与日における ASTCT Grade 別の CRS 発現（GO29781試験）

B11 RP2D コホート



F2 RP2D コホート



Only treatment-emergent AEs are included. Only scheduled doses are included and events with missing ASTCT grades are excluded.
All N=139 patients are reported in each stack of nodes.
Data Cutoff Date - 01FEB2024
Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/CSRPrimarySC_Feb2024/prod/program/g_ae_crs_sankey.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/CSRPrimarySC_Feb2024/prod/output/g_ae_crs_sankey_ASTCT_INIT_F2_SE_01FEB2024_29781.pdf 04JUN2024 4:55

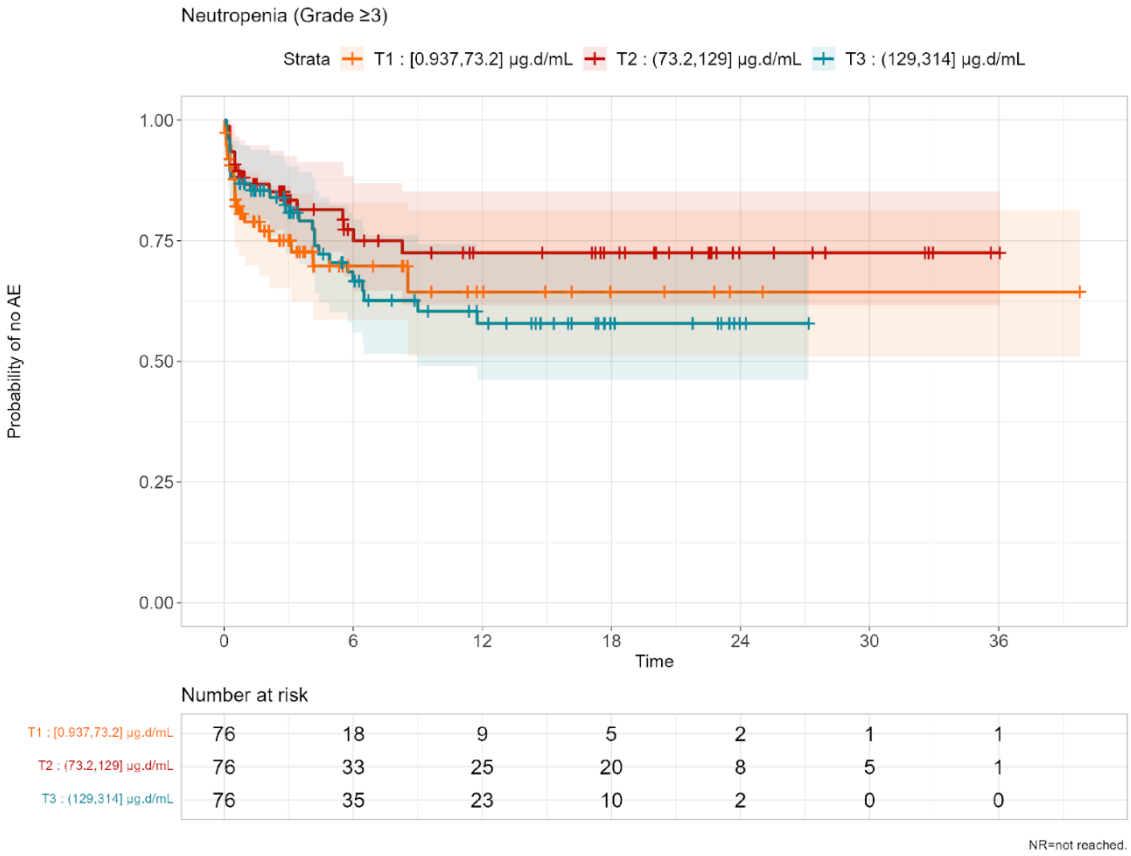
[5.3.5.3-1 Figure 7-1を再掲]

2.7.2.3.4.2 Selected AE に対する曝露－反応解析

Selected AE に対する ER 解析では，Group D 及び Group F の患者（N=228）に本剤（SC）を投与した際の $AUC_{0\text{-}42}$を三分位でサブグループ化し，Kaplan-Meier 曲線を作成した。

本剤（SC）投与時の曝露量（$AUC_{0\text{-}42}$）の増加と，好中球減少症（Grade 3以上）（図 2.7.2.3.4.2-1），感染症および寄生虫症（Grade 3以上）（図 2.7.2.3.4.2-2）又は AE（Grade 1以上及び Grade 3以上）の全発現割合（図 2.7.2.3.4.2-3，図 2.7.2.3.4.2-4）の増加との間に関連性は認められなかった。

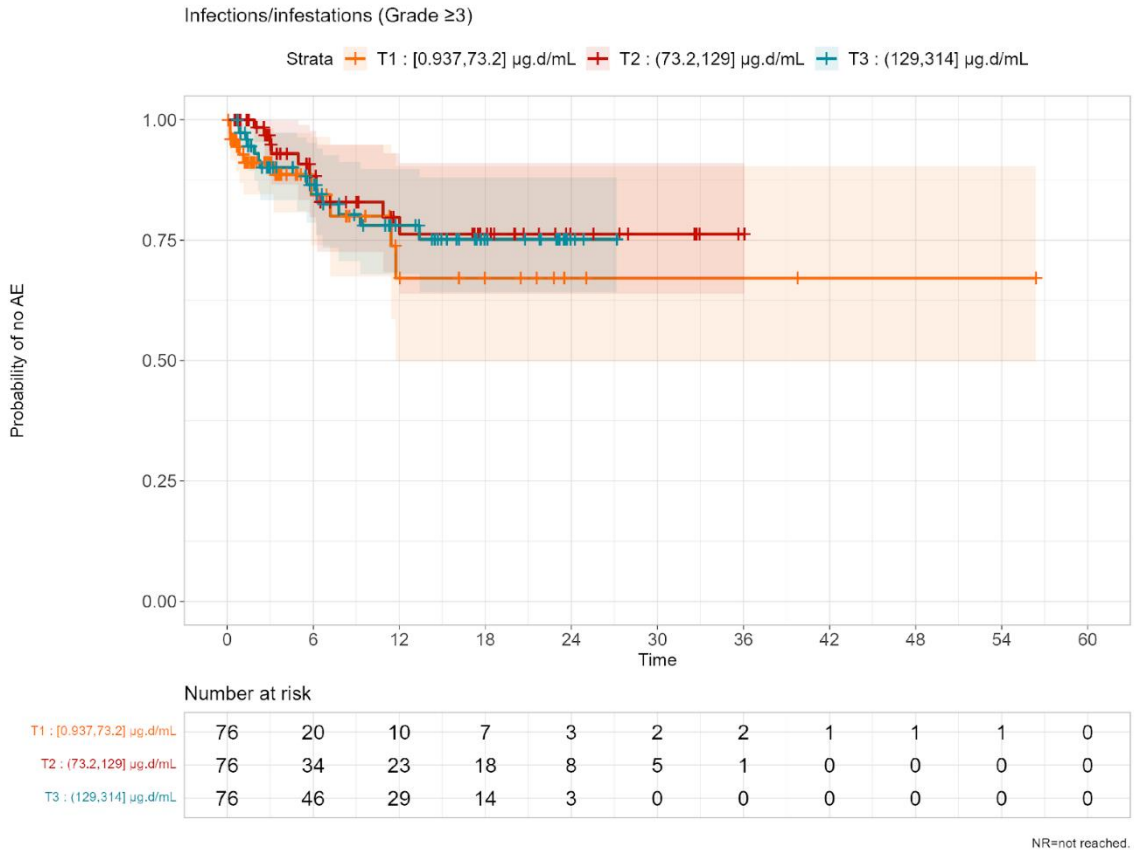
図 2.7.2.3.4.2-1 SC 投与時の安全性 ER 解析対象集団における $AUC_{0\text{-}42}$の三分位ごとの好中球減少症（Grade ≥ 3）の初回発現までの期間（GO29781試験）



AE = adverse event; AUC = area under curve Day 0 to 42.
Shaded areas are 90% CI. X-axis is time in months.
[5.3.3.5-2 Figure 29 を再掲]

図 2.7.2.3.4.2-2 SC 投与時の安全性 ER 解析対象集団における $AUC_{0\text{-}42}$の三分位ごとの感染症

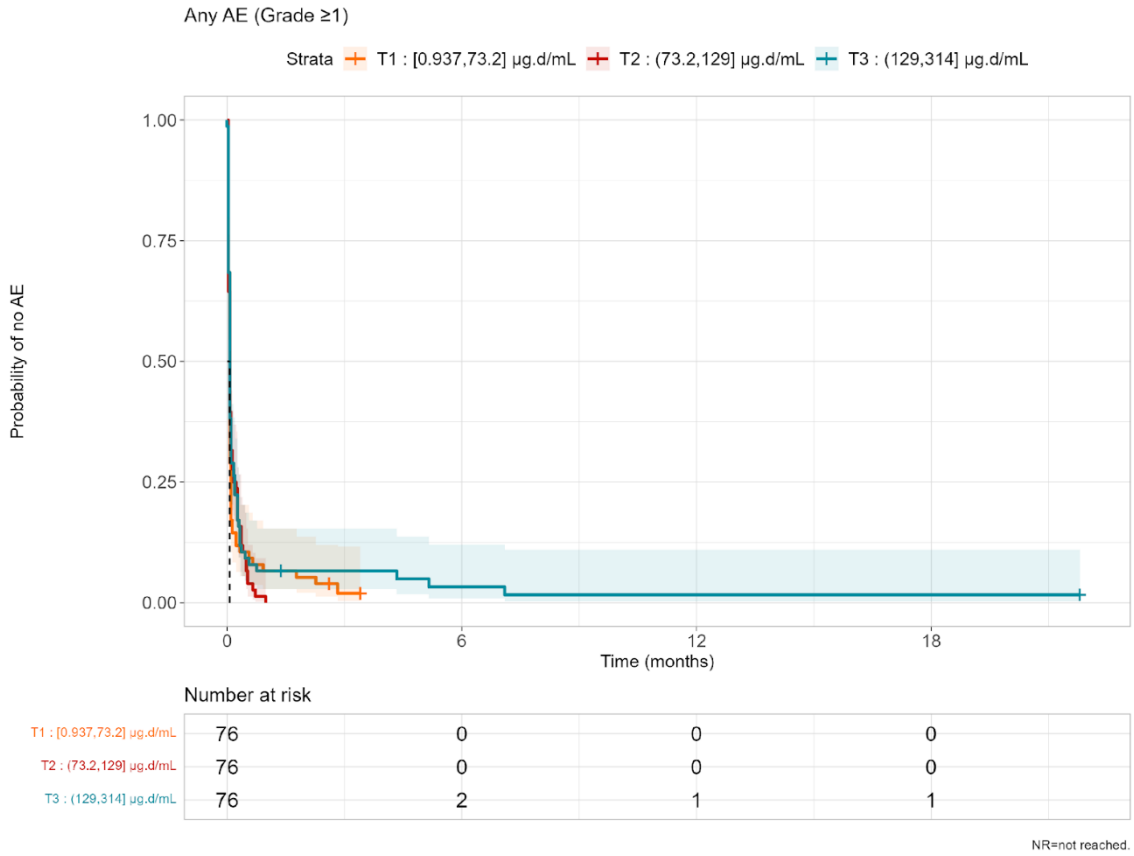
および寄生虫症（Grade ≥ 3）の初回発現までの期間（GO29781試験）



AE = adverse event; CI = confidential interval.
Shaded areas are 95% CI. X-axis is time in months.
[5.3.3.5-2 Figure 31 を再掲]

図 2.7.2.3.4.2-3 SC 投与時の安全性 ER 解析対象集団における AUC_{0-42}の三分位ごとのすべて

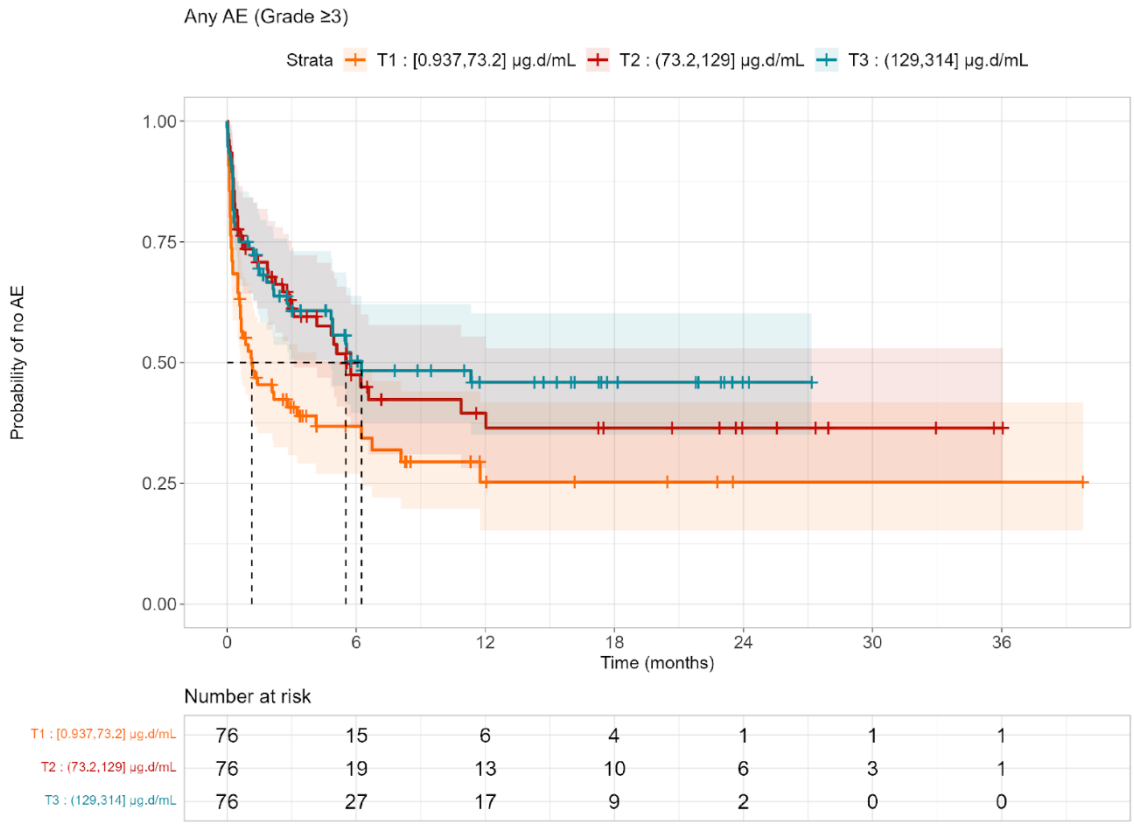
の AE（Grade ≥ 1）の初回発現までの期間（GO29781試験）



AE = adverse event; CI = confidential interval.
Shaded areas are 95% CI. Dashed lines indicate median survival.
[5.3.3.5-2 Figure 34 を再掲]

図 2.7.2.3.4.2-4 SC 投与時の安全性 ER 解析対象集団における AUC_{0-42}の三分位ごとのすべて

の AE（Grade ≥ 3）の初回発現までの期間（GO29781試験）



AE = adverse event; CI = confidential interval.
Shaded areas are 95% CI. Dashed lines indicate median survival.
[5.3.3.5-2 Figure 33 を再掲]

2.7.2.3.4.3 結論

ER 解析により，CRS の発現は RO_{max} の上昇に伴って増加し，step-up dosing によって投与を反復することにより ER 関係は右にシフトすることが示された。このことから，step-up dosing を用いた本剤（SC）の CRS に対する作用は経時的及び投与回数の増加に伴って減弱し，Cycle 2終了時までに消失することが示唆された。全体として，CRS の発現頻度及び重症度は F2 RP2D コホートの方が B11 RP2D コホートよりも低く，申請予定の SC 投与レジメンの安全性上のベネフィットが裏付けられた。

有効性及び安全性の ER 解析に基づくと，5/45/45 mg の用量で SC 投与したときのモスネツズマブの曝露量は，IV 投与時の有効性の ER 曲線がプラトーに相当する曝露量を維持している一方で，IV 投与と比較して良好な安全性プロファイルを達成するものであった。したがって，3L+ r/r FL 患者において，5/45/45 mg の SC 投与レジメンは，承認された IV 投与レジメンと同様に，良好な臨床的ベネフィット・リスクプロファイルを示すと考えられた。

2.7.2.3.5 バイオマーカーに対する曝露－反応関係

GO29781試験でインターロイキン（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（INF-γ）血漿検体が得られた NHL 患者229例に基づいてバイオマーカーに対する ER 解析を実施した。これらには，Group D（用量範囲1.6～20 mg）の48例及び 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）が含まれた。Target engagement 及び下流のサイトカイン放出の ER 特性を検討する目的で，そ

れぞれ INF-γ 及び IL-6を関連する薬力学（PD）バイオマーカーとして選択した。

本剤（IV）投与時と本剤（SC）投与時のサイトカイン濃度の時間推移を視覚的に評価した。本剤（SC）の申請用量である step-up 投与レジメン（5/45/45 mg）投与後の PD 変動を，本剤（IV）の承認用量である step-up 投与レジメン（1/2/60/30 mg）と比較して評価した。この評価には，GO29781試験で本剤（SC）投与を行った NHL 患者228例からの IL-6測定値及び NHL 患者229例からの IFN-γ測定値に加え，本剤（IV）投与を行った NHL 患者215例からの IL-6測定値及び NHL 患者221例からの IFN-γ測定値を含めた。サイトカインの経時的変化及びベースラインからの最大変化割合の対数値を，SC 投与と IV 投与で Cycle 1の投与タイミングごとに比較した。

バイオマーカーに対する ER 解析では，Cycle 1の3回の投与タイミング（Day 1，Day 8及び Day 15）のそれぞれにおける最大 CD20受容体占有率（RO_{max}）のモデル予測値を曝露量指標として用い，各投与期間内で IL-6及び IFN-γ のベースラインからの最大変化割合（$CFBL_{max}$）との相関を評価した。NHL 患者228例（Group D の48例，Group F の180例）から RO_{max} のデータが得られた。ベースラインからの最大変化割合の対数値（$Log2\text{-}[Biomarker]_{CFBLmax}$）を以下の式で定義し，それぞれの投与期間内の ER 評価の PD バイオマーカー評価項目として用いた。

$$Log2([Biomarker]_{max} / [Biomarker]_{baseline})$$

2.7.2.3.5.1 IL-6に対する ER 解析

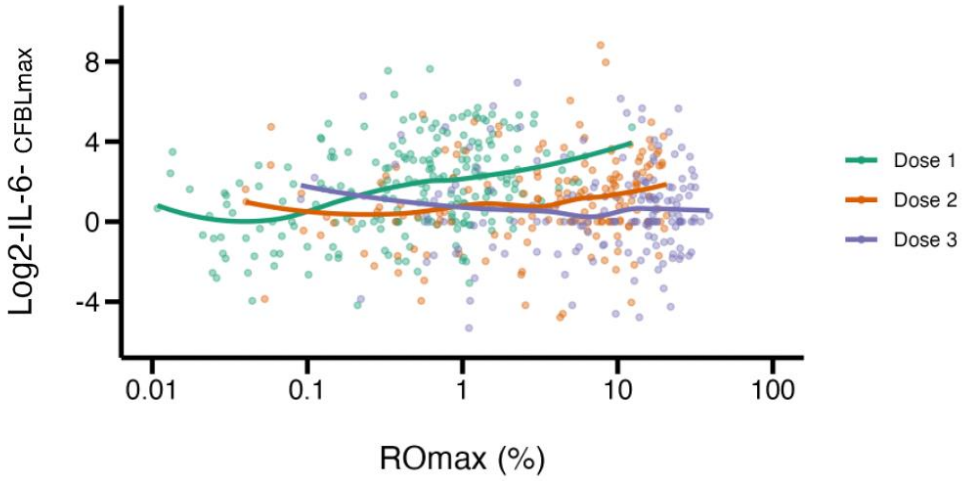
GO29781試験で本剤（SC）投与を受けた NHL 患者225例の Cycle 1の投与後の RO_{max} 及び IL-6の値に基づいて，IL-6の ER 解析を行った。データには，1.6-20 mg Q3W の用量範囲で投与を受けた Group D の48例，及び5/15/45，5/45/45及び5/45/90/45 mg の用量で投与を受けた Group F の181例が含まれた。初回投与時の RO_{max} 値は4627倍の範囲であった（0.0027%~12.36%，Group D + Group F）。2回目投与で531倍の範囲（0.039%~20.71%，Group F），3回目の投与では428倍の範囲（0.091%~38.99%，Group F）であった。

Cycle 1の投与後の RO_{max} と $Log2\text{-}IL\text{-}6_{CFBLmax}$ との関係を評価するために，NHL の組織型では区分せずに，局所回帰（LOESS）解析を実施した（図 2.7.2.3.5.1-1）。

ER の結果から， Cycle 1 Day 1（1回目投与）後の RO_{max} の増加に伴って $Log2\text{-}IL\text{-}6_{CFBLmax}$ が増加したことが示された。Cycle 1Day 8（2回目投与）後にも，軽微ではあるが有意な $Log2\text{-}IL\text{-}6_{CFBLmax}$ の増加が認められた（傾き=0.07 per RO_{max}，p=0.02）。Cycle 1 Day 15（3回目投与）後の ER 関係は平坦であった。これらの結果から，step-up dosing によって同じ RO_{max} でのサイトカインの増加量が低くなる変化が示唆され，これは本剤（SC）の step-up dosing によって CRS が軽減することと一致した。更に，これらの傾向は，本剤（IV）で認められた Grade 2以上の CRS の発現に対する ER 関係と一致している（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2.7.2.3.3.1項参照）。この結果は，SC 投与時の step-up dosing の投与回数ごとに Grade 2以上の CRS の発現割合が低下することを示した ER 解析結果とも一致している（図 2.7.2.3.4.1-2）。

図 2.7.2.3.5.1-1 モスネツズマブを step-up dosing したときの r/r NHL 患者における Cycle 1の投与（3回）ごとのモスネツズマブ RO_{max} と血漿中 IL-6（$Log2\text{-}IL\text{-}6_{CFBLmax}$）の変化の ER 関係の

重ね合わせ（GO29781試験）



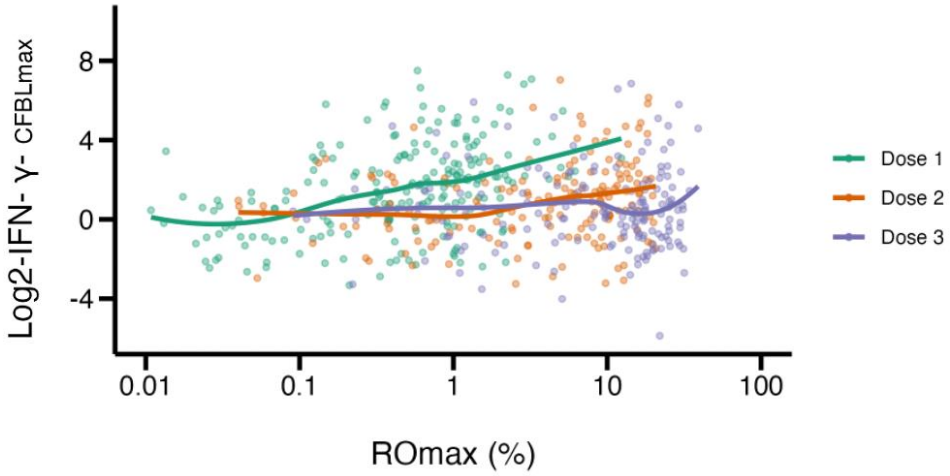
$CFBL_{max}$ = maximal fold-change from baseline; IL-6 = interleukin 6; NHL = non-Hodgkin lymphoma; RO_{max}(%) = model–predicted maximum CD20 receptor occupancy for each dose number and corresponding time interval.
Solid lines represent the LOESS regression.
Points represent the Log2 maximal fold change at corresponding RO_{maxx} level for NHL patients at the 1st dose (green), 2nd dose (orange), or 3rd dose (purple).
[5.3.3.5-3 Figure 5 を再掲]

2.7.2.3.5.2 IFN-γに対する ER 解析

GO29781試験で本剤（SC）を投与し，Cycle 1の投与後の RO_{max} 及びIFN-γ値を測定したNHL患者225例を対象にIFN-γのER解析を実施した。データには，Group Dで1.6-20 mgの用量範囲でQ3W投与を受けた48例，Group Fで5/15/45 mg，5/45/45 mg及び5/45/90/45 mgの用量でstep-up投与を受けた181例が含まれた。初回投与時の RO_{max} 値は4627倍の範囲に及んだ（0.0027%~12.36%，Group D + Group F）。2回目の投与で531倍の範囲（0.039%~20.71%，Group F），3回目の投与では428倍の範囲（0.091%~38.99%，Group F）に及んだ。

IFN-γに対するER解析はIL-6と同じアプローチで行った。Cycle 1の投与後の RO_{max} によるIFN-γ $_{CFBLmax}$ の対数値の局所回帰（LOESS）を図 2.7.2.3.5.2-1に示す。ER解析の結果から，Log2-IFN-γ $_{CFBLmax}$ は，Cycle 1 Day 1（1回目投与）後の RO_{max} の増加に伴って増加した。Cycle 1 Day 8（2回目投与）後にも，軽微ではあるが有意な増加が認められた（傾き=0.08 per RO_{max}，$p<0.01$）。Cycle 1 Day 15（3回目投与）後のER関係は平坦であった。これらの結果から，step-up dosingに伴うER関係の変化が示され，これは，step-up dosingによるCRSの軽減と一致する。このER関係のシフトは，図 2.7.2.3.4.1-2のCycle 1の各投与期間におけるER関係の重ね合わせで視覚的に確認することができる。さらに，これらの傾向は，本剤（IV）で認められたGrade 2以上のCRSの発現に対するER関係と一致している（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2.7.2.3.3.1項参照）。この結果は，SC投与時のStep-up dosingの投与回数ごとにGrade 2以上のCRSの発現割合が低下することを示したCRSに対するER解析結果とも一致している（図 2.7.2.3.4.1-2）。

図 2.7.2.3.5.2-1 モスネツズマブを step-up dosing したときの r/r NHL 患者における Cycle 1の投与（3回）ごとのモスネツズマブ RO_{max} と血漿中 IFN-γ（Log2-IFN-$\gamma_{CFBLmax}$）の変化の ER 関係の重ね合わせ（GO29781試験）

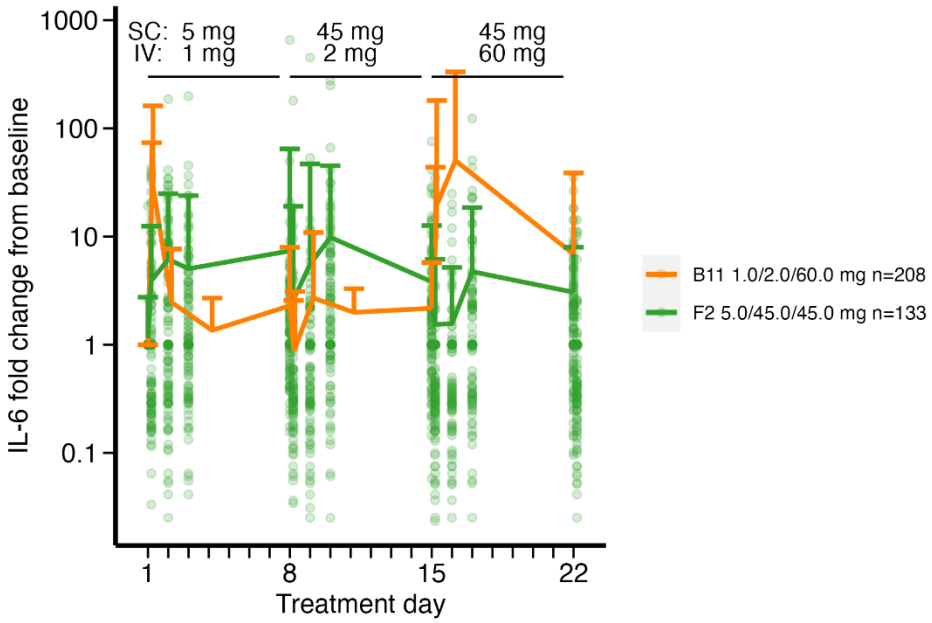


$CFBL_{max}$ = maximal fold-change from baseline; IFN-γ = interferon γ; NHL = non-Hodgkin lymphoma; RO_{max}(%) = model–predicted maximum CD20 receptor occupancy for each dose number and corresponding time interval.
Solid lines represent the LOESS regression.
Points represent the Log2 maximal fold change at corresponding RO_{max} level for NHL patients at the 1st dose (green), 2nd dose (orange), or 3rd dose (purple).
[5.3.3.5-3 Figure 10 を再掲]

2.7.2.3.5.3 SC 投与時と IV 投与時のバイオマーカーの比較

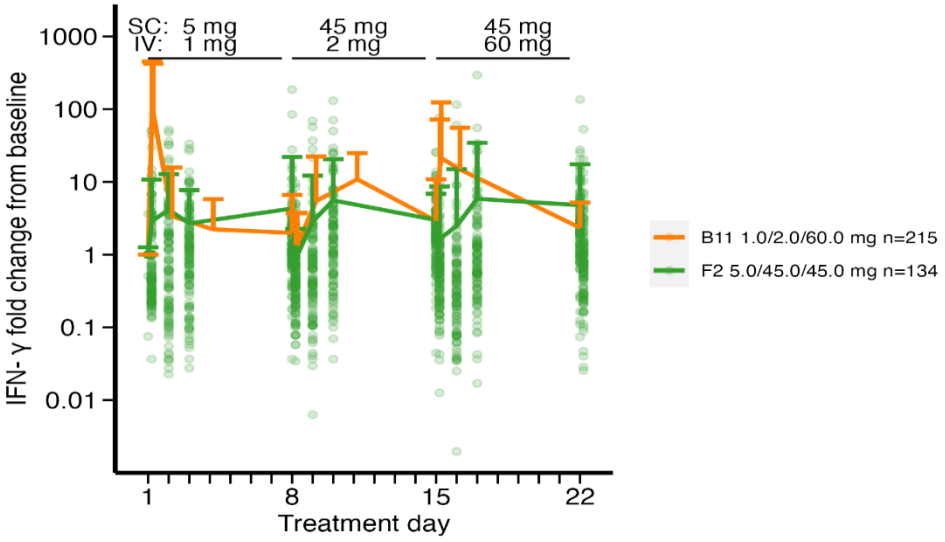
GO29781試験の IV 投与の B11 RP2D コホート（1/2/60/30 mg）及び SC 投与の F2 RP2D コホート（5/45/45 mg）における本剤投与時のサイトカイン濃度の推移を比較した。コホート間のベースラインにおけるサイトカイン濃度の差を調整するため，F2 RP2D コホートの血漿中 IL-6 及び IFN-γ 濃度を，ベースラインからの変化割合の平均値として，B11 RP2D コホートと比較した。（図 2.7.2.3.5.3-1，図 2.7.2.3.5.3-2）。SC 投与後と IV 投与後のサイトカイン放出パターンは異なっており，IV 投与後のバイオマーカーの変化は4時間でピークに達するのに対し，SC 投与後のバイオマーカー変化のピークは48時間と遅かった。このことは，SC 投与時の吸収プロファイルが IV 投与時の吸収と比較して遅いことと一致していた（5.3.3.5-1）。さらに， SC 投与ではバイオマーカーの変化割合は各投与で同程度であったのに対し，IV 投与では初回投与時及び3回目投与時に高いピークが認められた。概して， IL-6及び IFN-γ の変化割合は SC 投与後と比較して IV 投与後の方が高かった。また，IV 投与では主に Cycle 1の1回目及び3回目の投与時に変化が認められたのに対し，SC 投与では各用量で一貫して変化割合が低いものの，Cycle 1の Day 8の IL-6の上昇については IV 投与後よりも高い変化割合が認められた（図 2.7.2.3.5.3-1）。これは，Day 1から Day 8までの用量変化が，SC 投与レジメン（5 mg から45 mg）では IV 投与レジメン（1 mg から2 mg）と比較して大きいことに起因すると考えられる。

図 2.7.2.3.5.3-1 IV 投与時（B11 RP2D コホート）と SC 投与時（F2 RP2D コホート）における IL-6のベースラインからの変化割合の算術平均値（+ SD）の時間推移（Cycle 1）（GO29781 試験）



IL-6 = interleukin 6; IV = intravenous; RP2D = recommended Phase II dose; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
Arithmetic mean is shown in solid lines for both RP2D cohorts. The SD is shown in the upper error bar. Individual observations for F2 are shown in points. Time points at which sample collections were made in less than 5% of the patient population in Group F (for F2) and B11 (for B11) were removed. Text annotates the corresponding dose amount for each dosing window (Day 1, 8, 15) by administration method, where F2 received SC delivery and B11 received IV delivery.
[5.3.3.5-3 Figure 11 を改変]

図 2.7.2.3.5.3-2 IV 投与時（B11 RP2D コホート）と SC 投与時（F2 RP2D コホート）における IFN-γ のベースラインからの変化割合の算術平均値（+ SD）の時間推移（Cycle 1）（GO29781試験）



IFN-γ =interferon γ; IV = intravenous; RP2D = recommended Phase II dose; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
Arithmetic mean is shown in solid lines for both RP2D cohorts. The SD is shown in the upper error bar. Individual observations for F2 are shown in points. Time points at which sample collections were made in less than 5% of the patient population in Group F (for F2) and B11 (for B11) were removed. Text annotates the corresponding dose amount for each dosing window (Day 1, 8, 15) by administration method, where F2 received SC delivery and B11 received IV delivery.
[5.3.3.5-3 Figure 11 を改変]

2.7.2.3.5.4 結論

- SC 投与レジメンでは IV 投与レジメンと比較して，SC 投与後のサイトカイン濃度のピークの遅延及び減少，並びに Cycle 1 Day 15（3回目の投与）後のサイトカイン濃度の変化割合の減少が認められた。これは，SC 投与による本剤の吸収の遅延及び C_{max} の低下，並びに投与期間中に観察された CRS 発現割合の低下と一致している。
- Cycle 1の各用量で SC 投与後の IL-6及び IFN-γ の変化割合は IV 投与後と比較して低かったが，例外として Cycle 1の Day 8の IL-6では IV 投与後と比較して SC 投与後の変化割合のピークが高く，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 8に2 mg IV 投与，45 mg SC 投与）によるものと考えられる。
- CRS の軽減：ER 関係及び末梢血サイトカインデータは，本剤（SC）の CRS を軽減するための5/45/45 mg step-up 投与レジメンの使用を裏付けている。申請予定の5/45/45 mg SC 投与の臨床用量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 が減少した。step-up 投与時に観察されたこの ER 関係の変化は，本剤（IV）の step-up 投与時の CRS の軽減と一致する。

結論として，本剤（SC）は，本剤（IV）と比較して同様又は良好な PD プロファイルを示し，サイトカイン濃度のピークの遅延及び減少が認められた。このことは，3L+ r/r FL 患者において，5/45/45 mg SC 投与レジメンでは1/2/60/30 mg IV 投与レジメンと比較して CRS 発現割合が

低いことを裏付けている。詳細は5.3.3.5-3を参照のこと。

2.7.2.3.6 用法・用量の妥当性

3L+ r/r FL 患者を対象とした本剤（SC）投与の申請用法・用量は，Cycle 1で step-up dosing を用いて，Cycle 1の Day 1（C1D1）に5 mg，C1D8に45 mg，C1D15に45 mg を投与した後，21日間のその後のサイクルの Day 1に45 mg を投与する（5/45/45 mg）。患者には計8サイクル投与し，8サイクル後に CR を達成した場合は投与を中止する。8サイクル後に部分奏効（PR）又は安定（SD）を達成した患者は，病状進行（PD）又は許容できない毒性が認められない限り，計17サイクルにわたりモスネツズマブ単剤投与を継続することとした。

モスネツズマブ IV/SC 投与の PPK モデルを用いた評価において，モスネツズマブの用量調節を必要とするような臨床的に意義のある PK 共変量は特定されなかった。今回の検討では，内因性要因（ベースライン時の年齢，性別，ベースライン時の体重，人種）及び外因性要因（ベースライン時の抗 CD20抗体濃度，原薬又は投与部位）が評価された（2.7.2.3.2）。

GO29781試験において，申請予定のモスネツズマブ 5/45/45 mg SC 単剤投与レジメンは，承認済みのモスネツズマブ 1/2/60/30 mg IV 単剤投与レジメンに対して薬物動態学的に非劣性であることが示された。3L+ r/r FL 患者において，PK の主要評価項目である $C_{troughCYC3_OBS}$（実測値）及び $AUC_{0\text{-}84}$（モデル予測値）の GMR の90% CI の下限は，事前に規定した閾値である0.8を上回った。また SC 投与の IV 投与に対する GMR（90% CI）は，$C_{troughCYC3_OBS}$（実測値）で1.39（1.20-1.61），$AUC_{0\text{-}84}$（モデル予測値）で1.06（0.92-1.21）であった（2.7.2.2.3.2.2.1）。

申請用法・用量とは異なる投与レジメンであるが，5/45/45 mg の Q4W SC 投与と1/2/30 mg の Q4W IV 投与を比較した CO41942試験のデータから，維持用量である45 mg の SC 投与と30 mg の IV 投与では SC 投与の PK が IV 投与に対して非劣性であることが示され，$C_{trough,\ C4}$の GMR は1.91であった（90% CI:1.54−2.36）（2.7.2.2.3.3.3.1）。このことからも，単剤療法の維持用量である45 mg SC は30 mg IV での単剤療法レジメンに対して非劣性であることが考えられた。これらの非劣性所見は PPK モデルからの予測と一致している。

本剤（IV）製剤については，申請時に広範な用量範囲で ER 解析を実施している（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2.7.2.3項参照）。既承認のモスネツズマブ 1/2/60/30 mg IV 単剤療法レジメンは，3L+ r/r FL 患者において，有効性が ER 曲線のプラトーに相当する曝露量範囲又はその付近に位置し，全体的に良好なベネフィット・リスクバランスを示すと考えられる。本申請では，本剤（SC）投与時の曝露量及び有効性の結果を本剤（IV）投与時の ER 曲線と重ね合わせて比較したところ，本剤（SC）投与と本剤（IV）投与では一貫した有効性に対する ER の結果が示された。PK に対する非劣性の結果と一致して，データ全体から，3L+ r/r FL 患者において，モスネツズマブ 5/45/45 mg SC 単剤療法レジメンは有効性に対する ER 曲線のプラトーに相当する曝露量範囲にあることが確認された（2.7.2.3.3）。

GO29781試験では，F2 FL RP2D コホートの主治医評価による CRR（60.6%）及び ORR（73.4%）は，B11 FL RP2D コホートの主治医評価による CRR（60.0%）及び ORR（77.8%）と同程度であった（表 2.7.6.1.2-3）。また，5/45/45 mg SC 投与レジメンと1/2/60/30 mg IV 投与レジメンを比較したときの腫瘍量の経時的変化は同程度であった（図 2.7.2.3.3.3-1）。PFS，DOCR 及び DOR も両コホートで同程度であったことから，これらの評価項目に関して，本剤（SC） 5/45/45 mg step-up 投与レジメンは，本剤（IV） 1/2/60/30 mg step-up 投与レジメンと同程度の臨床活性を示すことが示された（表 2.7.6.1.2-3）。

安全性の観点では，CRS はモスネツズマブ単剤投与後に最もよく見られる AE の1つである。ER 解析により，CRS の発現は RO_{max} の上昇に伴って増加し， step-up dosing を用いて投与を反復することにより ER 関係は右にシフトすることが示された。このことから，CRS に対する本剤（SC）の作用は step-up dosing を用いることで経時的及び投与回数の増加に伴って減弱し，Cycle 2終了時までに消失することが示された。CRS の ER 曲線から，上記の IV 投与及び SC 投

与の用法・用量はいずれも，その曝露量（RO_{max}）範囲では CRS 発現割合が低いことが示され（図 2.7.2.3.4.1-2），また，全体として，CRS の発現頻度及び重症度は F2 RP2D コホートの方が B11 RP2D コホートよりも低かったことから（図 2.7.2.3.4.1-3），SC 投与の申請用法・用量は CRS を軽減するための適切な用法・用量であることが示された。CRS の ER 解析からは，Grade 2以上の CRS の発現割合は，IV 投与の承認用法・用量では Cycle 1 Day 15，SC 投与の申請用法・用量では Cycle 1 Day 1に最も高いと予測され，これは臨床所見と一致していた。また，本剤（SC）の安全性 ER 解析対象集団において，本剤（SC）の曝露量は好中球減少症（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 AE（Grade 1以上及び Grade 3以上）の発現割合の上昇と関連しなかった（2.7.2.3.4）。

以上のように，本剤（SC）投与の申請用法・用量である5/45/45 mg は，3L+ r/r FL 患者において良好なベネフィット・リスクプロファイルを達成することが示されている。臨床データ，PK-NI 解析，並びにバイオマーカー，安全性及び有効性に関する ER 解析を含むデータ全体に基づき，3L+ r/r FL 患者における本剤（SC）の申請用法・用量として5/45/45 mg を選択することは妥当であると考えた。また SC 投与は CRS 発現割合が低く，投与時間は IV 投与で2～4時間必要であるのに対し，30秒～2分と短いことから，患者や医療従事者にとって，より利便性や安全性の高い選択肢であると考えられる。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 体重の影響

本剤（IV）の PK に対する体重の影響は，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2.7.2.4.3項で示したとおりであり，体重は IV PPK モデルにおいてモスネツズマブの PK に対する有意な共変量として特定されたものの，モスネツズマブの有効性に対しては，体重は影響を及ぼさないと考えられた。

IV/SC PPK モデルの SC 特異的なパラメータに対して体重は有意な共変量として見出されなかった。

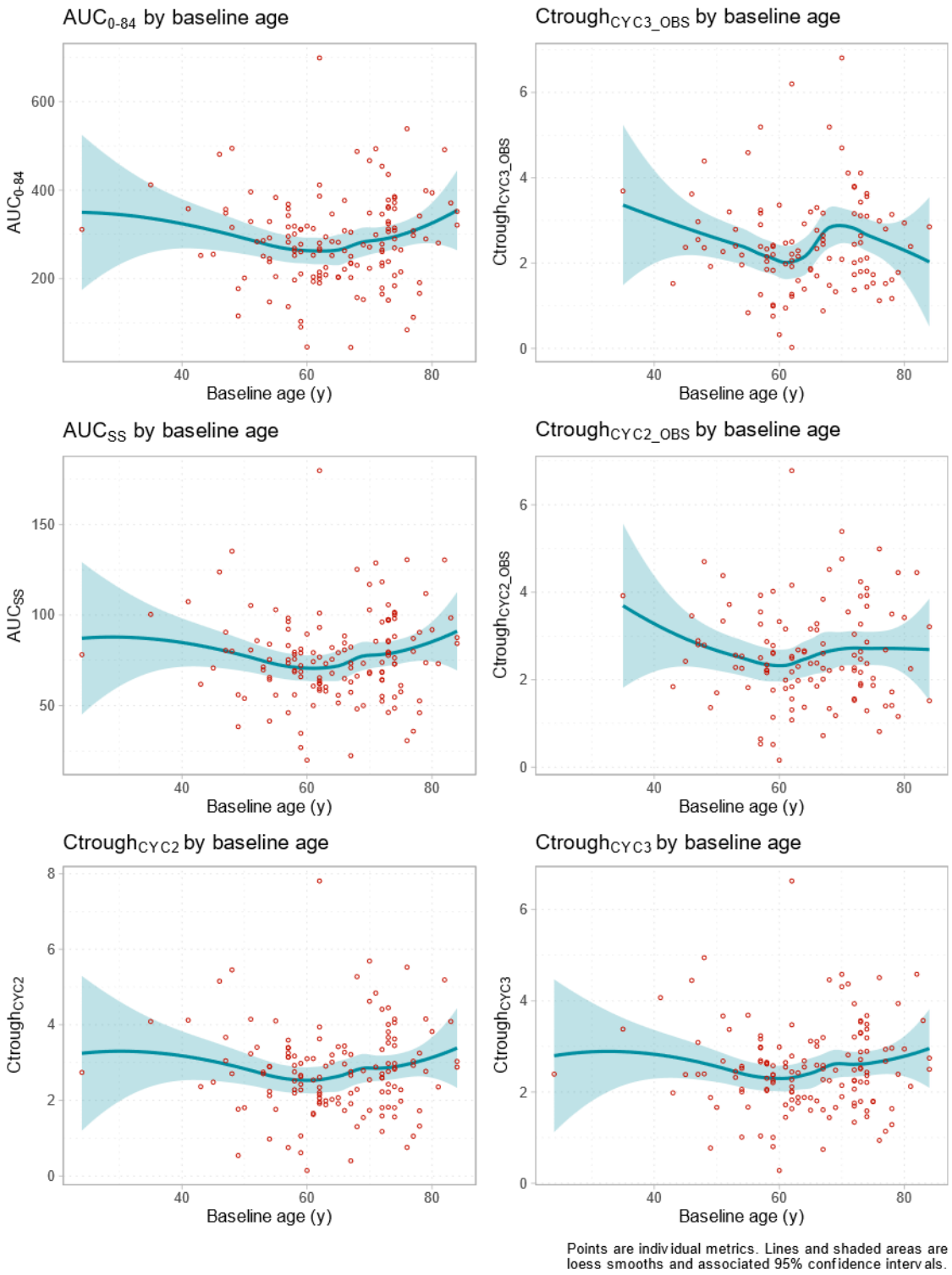
2.7.2.4.2 年齢の影響

モスネツズマブ IV PPK モデルでは，年齢を共変量として評価したが，PK パラメータに対する統計学的に有意な共変量ではなかった（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2.7.2.4.4項参照）。さらにモスネツズマブ IV/SC PPK モデルでは，年齢を SC 特異的パラメータに対する共変量として評価したが，有意ではなかった（5.3.3.5-1）。

ベースライン時の年齢が本剤（SC）投与の曝露量に及ぼす影響を評価するため，GO29781試験 F2 RP2D コホートの被験者を対象に，ベースライン時の年齢を本剤（SC）の曝露量に対する連続値の共変量として検討した。F2 RP2D コホートの患者のベースライン時の年齢範囲は24～84歳であった。図 2.7.2.4.2-1に示すように，評価したすべての曝露量指標において，年齢に伴う明らかな傾向は見られなかった。

図 2.7.2.4.2-1 ベースライン時の年齢に対する PPK モデルで推定した SC 投与時のモスネツズ

マブの曝露量（GO29781試験，F2 RP2D コホート）



AUC = area under the concentration-time curve, C_{trough} = trough concentration; CYC = cycle; OBS = observed; RP2D = recommended Phase II dose; SC = subcutaneous.

[5.3.3.5-1 Figure 30 を再掲]

Confidential - 秘

2.7.2.4.3 腎機能の影響

モスネツズマブは完全長 IgG1二重特異性モノクローナル抗体である。二重特異性抗体の体内からの消失は，非特異的な細胞内異化作用及び特異的な標的介在性消失であり，従来のモノクローナル抗体治療薬と同様で[1)]，糸球体濾過により消失する分子量50 kDa 未満の比較的小さいタンパク質とは異なる[2)-3)]。したがって，腎機能障害はモスネツズマブの PK に影響を及ぼさないと予想される。

本剤（IV）の PK に対するベースライン時の腎機能障害の影響は，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2.7.2.4.1項で示したとおりであり，軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者では，本剤（IV）の用量調節は不要であると考えられた。ただし，重度の腎機能障害を有する患者数は限られており（N=1），透析患者を対象とした試験は実施されていない。

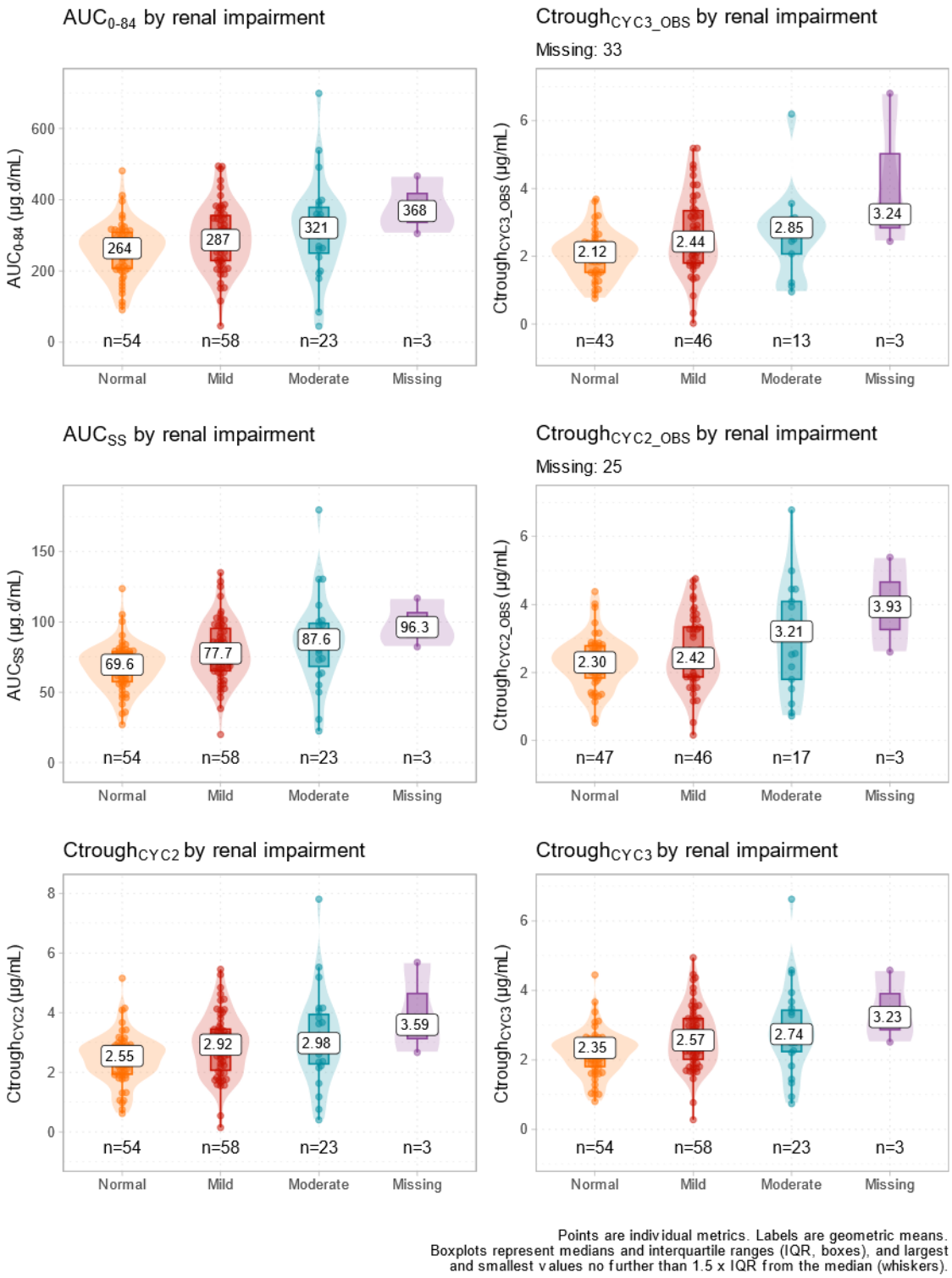
同様に，モスネツズマブ IV/SC PPK モデルでは，F2 RP2D コホートの患者を対象にベースライン時の腎機能障害の影響を評価した（5.3.3.5-1）。腎機能のカテゴリーは米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス（2020）[4)]に則って以下のように分類した。

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

F2 RP2D コホートで曝露量が得られた138例を前述の CrCL 基準に基づいて腎機能カテゴリーに分類し，個々の本剤（SC）投与時の曝露量をこれらの腎機能のカテゴリー間で比較した（図 2.7.2.4.3-1）。本剤（IV）投与時と同様に，今回の比較では，軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者と腎機能が正常な患者との間で，本剤（SC）投与時の曝露量に臨床的に意義のある差は見られなかった。

Confidential - 秘

図 2.7.2.4.3-1 ベースライン時の腎機能障害のカテゴリーごとに PPK モデルで推定した SC 投与時のモスネツズマブの曝露量（GO29781試験，F2 RP2D コホート）



AUC = area under the concentration-time curve, C_{trough} = trough concentration; CYC = cycle; OBS = observed; RP2D = recommended Phase II dose.

[5.3.3.5-1 Figure 35 を再掲]

Confidential - 秘

2.7.2.4.4 肝機能の影響

モノクローナル抗体は循環食細胞又は標的抗原含有細胞により，複数の組織でペプチド及びアミノ酸に代謝される[5)]。肝臓での代謝は IgG の主要なクリアランス経路とは考えられない。したがって，肝機能障害はモスネツズマブの曝露量に影響を及ぼさないと考えられる。

本剤（IV）の PK に対するベースライン時の肝機能障害の影響は，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2.7.2.4.2項で示したとおりであり，軽度の肝機能障害を有する患者に対する本剤（IV）の用量調節は不要であると考えられた。中等度の肝機能障害を有する患者数は少なく（N=2），重度の肝機能障害を有する患者については検討されていない。

同様に，モスネツズマブ IV/SC PPK モデルについて，ベースライン時の肝機能障害の影響を評価した（5.3.3.5-1）。肝機能障害のカテゴリーは NCI organ dysfunction working group（NCI-ODWG）の基準[6)]に則って以下のように分類した。

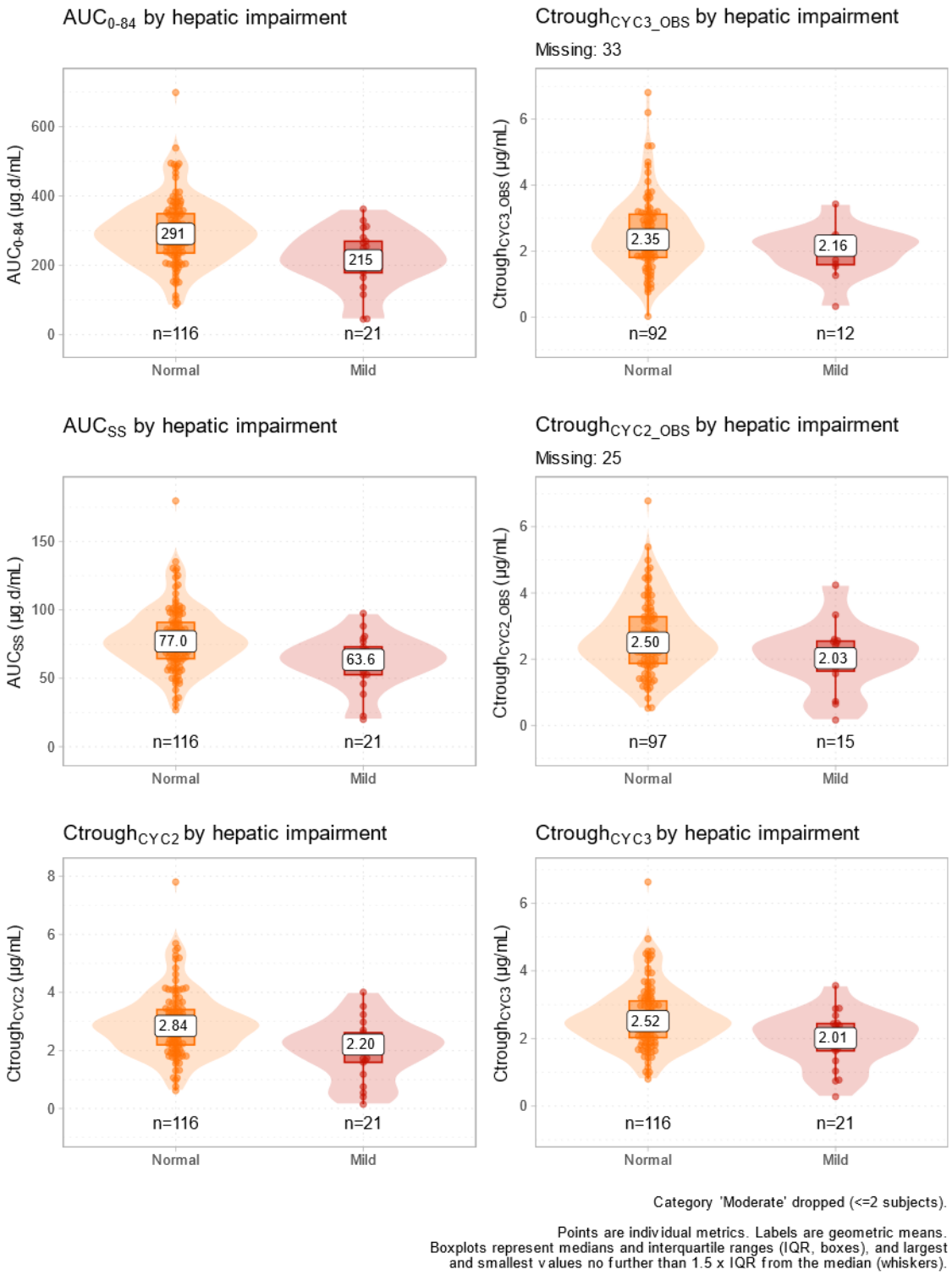
- 正常：TB 及び AST ≤ 正常値上限（ULN）
- 軽度の肝機能障害：ULN < TB ≤ 1.5 × ULN 又は AST>ULN
- 中等度の肝機能障害：1.5 × ULN < TB ≤ 3 × ULN（AST は問わない）
- 重度の肝機能障害：3 × ULN < TB ≤ 10 × ULN（AST を問わない）

F2 RP2D コホートの患者を前述の基準に基づいて肝機能カテゴリーに分類し，個々の本剤（SC）投与時の曝露量をこれらの肝機能のカテゴリー間で比較した（図 2.7.2.4.4-1）。本剤（IV）投与時と同様に，今回の比較では，軽度の肝機能障害を有する患者と肝機能が正常な患者との間で本剤（SC）投与時の曝露量に臨床的に意義のある差は見られなかった。

図 2.7.2.4.4-1 ベースライン時の肝機能障害のカテゴリーごとに PPK モデルで推定した SC 投

Confidential - 秘

与時のモスネツズマブの曝露量（GO29781試験，F2 RP2D コホート）



AUC = area under the concentration-time curve, C_{trough} = trough concentration; CYC = cycle; OBS = observed.
[5.3.3.5-1 Figure 36 を再掲]

Confidential - 秘

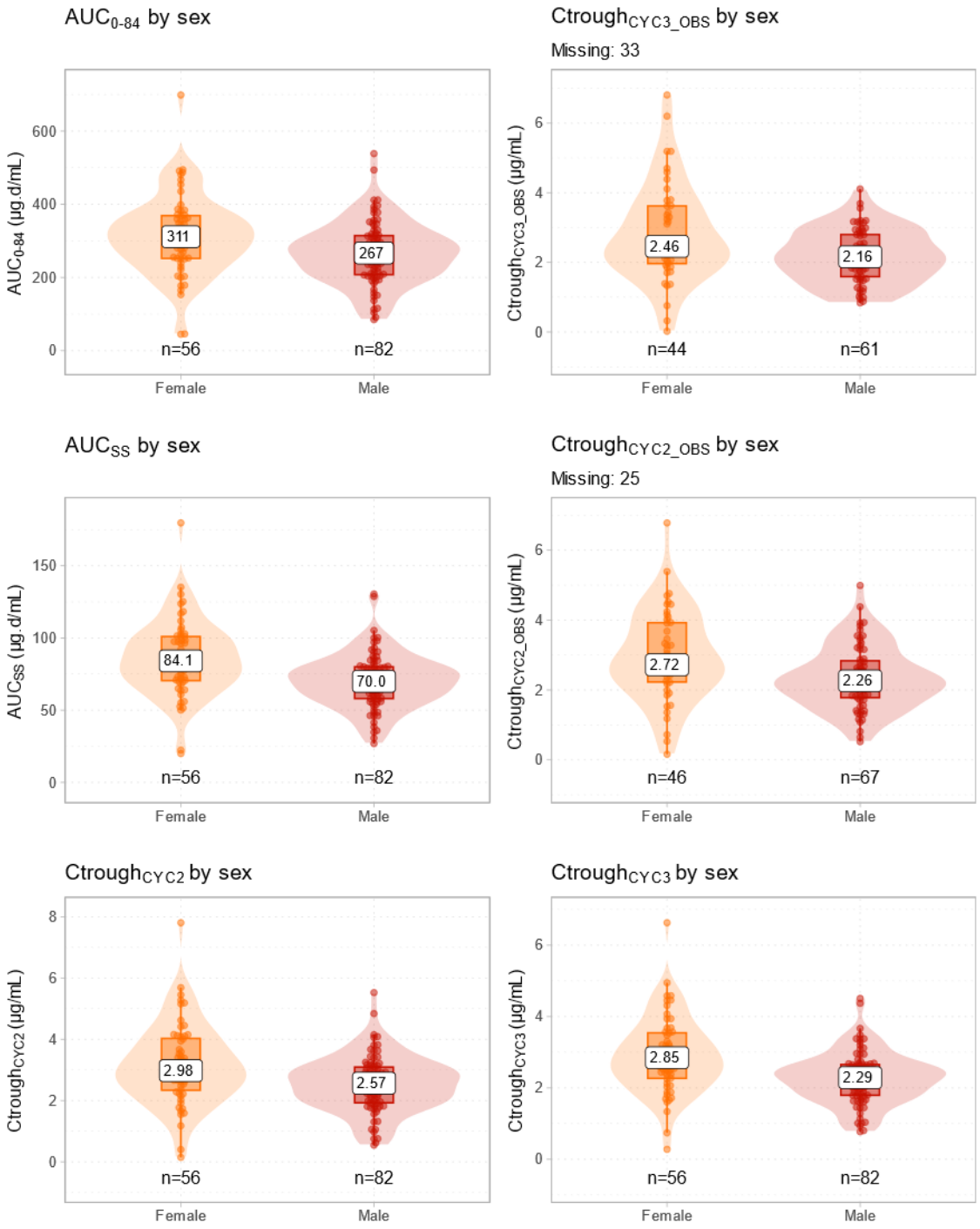
2.7.2.4.5 性別の影響

モスネツズマブ IV PPK モデルでは，性別は CL_{ss} 及び V1の両方に対する統計学的に有意な共変量として同定された（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2.7.2.3.1項参照）。また，モスネツズマブ IV/SC PPK モデルでは，SC 特異的パラメータに対する共変量として性別の影響が評価されたが，有意ではなかった（5.3.3.5-1）。

本剤（SC）投与時の曝露量に対する性別の影響を評価するため，GO29781試験 F2 RP2D コホートの男性患者と女性患者で本剤（SC）投与時の曝露量を比較した。図 2.7.2.4.5-1に示すように，評価したすべての本剤（SC）投与時の曝露量指標において，性別での明確な傾向は見られなかった。

Confidential - 秘

図 2.7.2.4.5-1 性別（女性，男性）ごとの PPK モデルで推定したモスネツズマブの曝露量（GO29781試験，F2 RP2D コホート）



AUC = area under the concentration-time curve, C_{trough} = trough concentration; CYC = cycle; OBS = observed.
[5.3.3.5-1 Figure 31 を再掲]

2.7.2.4.6 民族的要因の影響

本剤（IV）の PK に対する人種の影響については，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2.7.2.4.5項において，GO29781試験の患者の人種（アジア人 vs. 非アジア人）に基づいて，PPK モデルを用いて検討した。検討の結果，人種（アジア人 vs. 非アジア人）は，PK パラメータに対する統計学的に有意な共変量ではなかった。また PPK モデルで推定した1/2/60/30 mg を投与したときの最初の2サイクルにおけるモスネツズマブの曝露量（AUC_{0-42}）の中央値［95% CI］も，アジア人患者と非アジア人患者の間で大部分が重なっていた。

モスネツズマブ IV/SC PPK モデルにおいて，SC 特異的パラメータに対する共変量として人種の影響を評価したが，有意ではなかった（5.3.3.5-1）。さらに人種の影響を評価するために，F2 RP2D コホートの患者を白人，黒人/アフリカ系アメリカ人及びアジア人に分け，個々の本剤（SC）投与時の曝露量をこれらの人種群間で比較した（図 2.7.2.4.6-1）。なお，黒人/アフリカ系アメリカ人の患者数は少数であった（3例）。今回の比較では，本剤（IV）の評価と同様に，人種間及びアジア人と非アジア人（白人及び黒人/アフリカ人）の患者間で本剤（SC）の曝露量が同程度であることが示された。

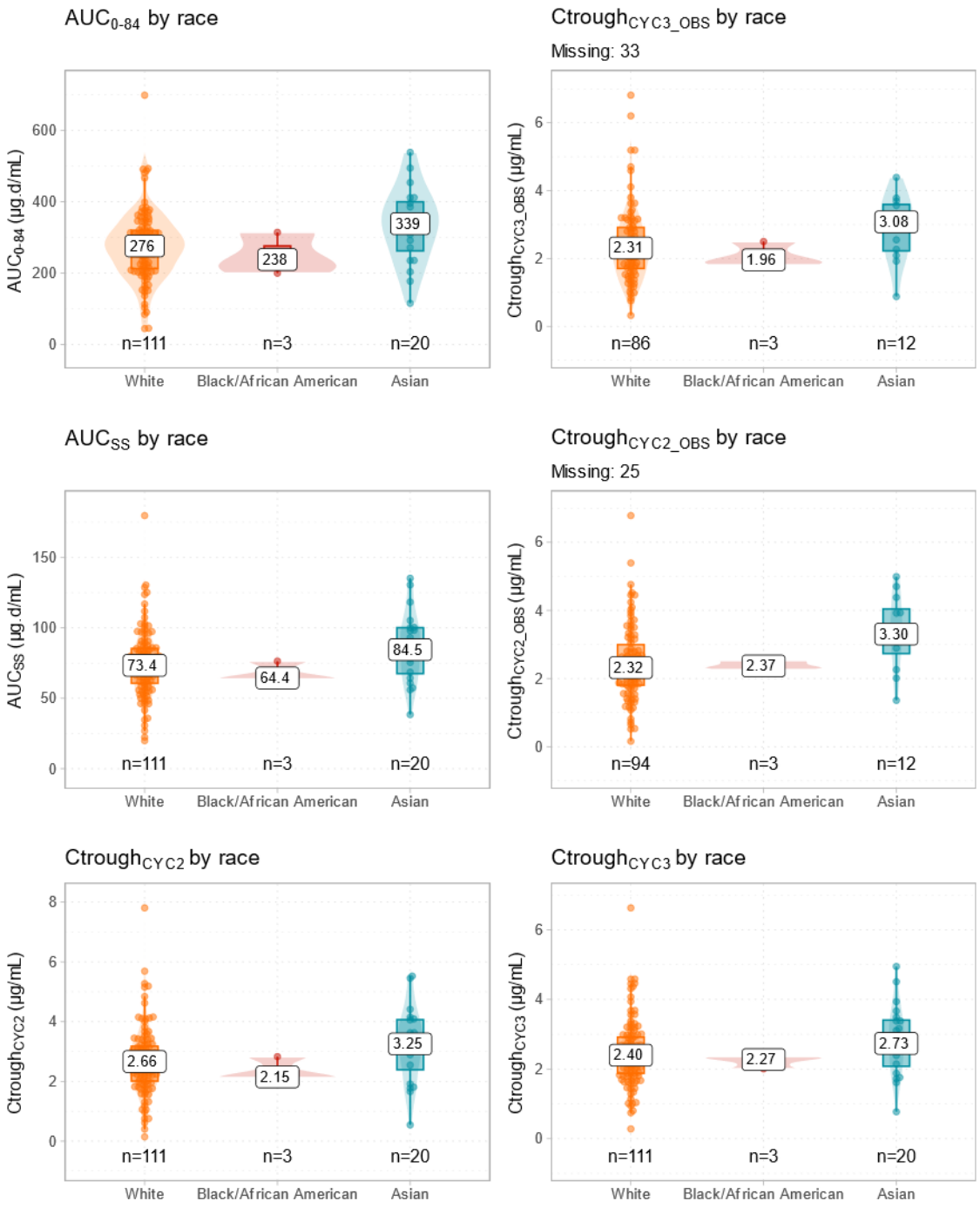
さらに本剤（SC）の PK を日本人（JO40295試験 3L+ FL SC コホート）と非日本人（GO29781試験 F2 FL RP2D コホート）で比較したところ，申請用法・用量である5/45/45 mg を投与したときの，NCA で算出した曝露量（AUC_{0-42}及び $C_{max0-42}$）の平均値［最小値–最大値］はそれぞれ，日本人で224［184–264］day•μg/mL（N=4）及び8.64［6.63–11.7］μg/mL（N=4），非日本人で112［13.2–258］day•μg/mL（N=87）及び4.46［0.721–9.48］μg/mL（N=91）であった。

また，NCA で算出した AUC_{0-42}と $C_{max0-42}$の箱ひげ図は，日本人患者が非日本人患者と比較して曝露量が高い傾向があったが，概ね非日本人患者の曝露量の範囲内であった（図 2.7.2.4.6-2）。この比較においては，体重と性別の分布が曝露量の差に影響したと考えられる。

JO40295試験3L+ FL SC コホート（N=4）と GO29781試験 F2 RP2D コホート（$C_{max0-42}$：N=91，AUC_{0-42}：N=87）における対象患者の体重の範囲を比較すると，それぞれ42.2~63.2 kg，49.3~150.2 kg であった。また対象患者の性別の割合を比較すると，女性の割合は JO40295試験では100%，GO29781試験の $C_{max0-42}$では45.1%，AUC_{0-42}では44.8%であり，JO40295試験では女性が多かった。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2.7.2.3項で記述のとおり，IV 投与時の PPK 解析における共変量探索では体重及び性別は統計学的に有意な共変量として特定されており，体重の低い患者では曝露量が高いことが示唆され，女性では曝露量がわずかに高いことが示唆された。したがって今回の曝露量の差には体重及び性別の影響がある可能性が考えられた。これらを考慮して，体重の影響はあるものの，日本人と非日本人の本剤（SC）の PK には民族の影響はないと考えられる。

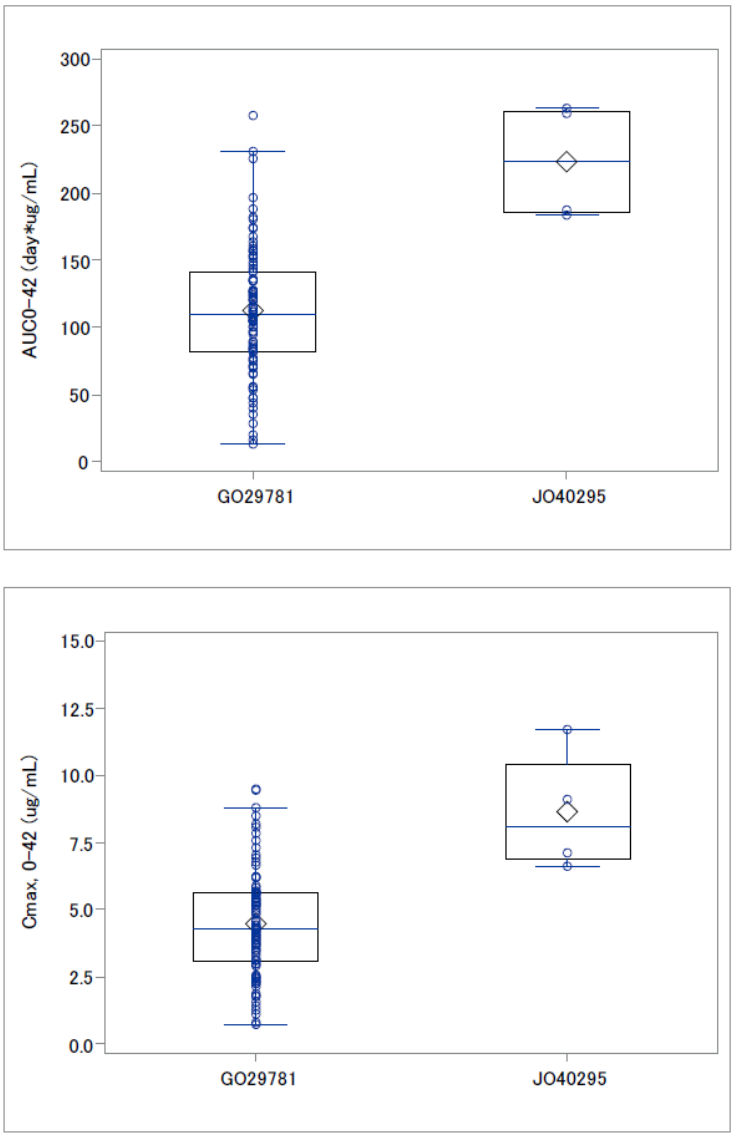
図 2.7.2.4.6-1 人種ごとに PPK モデルで推定したモスネツズマブ SC 投与時の曝露量

（GO29781試験，F2 RP2D コホート）



AUC = area under the concentration-time curve, C_{trough} = trough concentration; CYC = cycle; OBS = observed.
[5.3.3.5-1 Figure 32 を再掲]

図 2.7.2.4.6-2 日本人（JO40295試験）及び非日本人（GO29781試験）の AUC_{0-42}及び $C_{max0-42}$（5/45/45 mg）



AUC_{0-42} = AUC from time 0 to 42 days; $C_{max0-42}$= Maximum concentration from time 0 to 42 days.
Boxplots represent medians (central horizontal lines), 50% ranges (box hinges), mean (diamond markers) and whiskers extend from the hinges to the largest or smallest values no further than 1.5 × the interquartile range from the hinges.
[5.3.5.3-1 Figure 3.5-2を改変]

2.7.2.4.7 NHL 組織型の影響

モスネツズマブ IV PPK モデルでは，モスネツズマブの PK に対する NHL 組織型の影響を，GO29781試験の患者の NHL 組織型に基づいて検討した結果，NHL 組織型は，PK パラメータに対する統計学的に有意な共変量ではなかった。

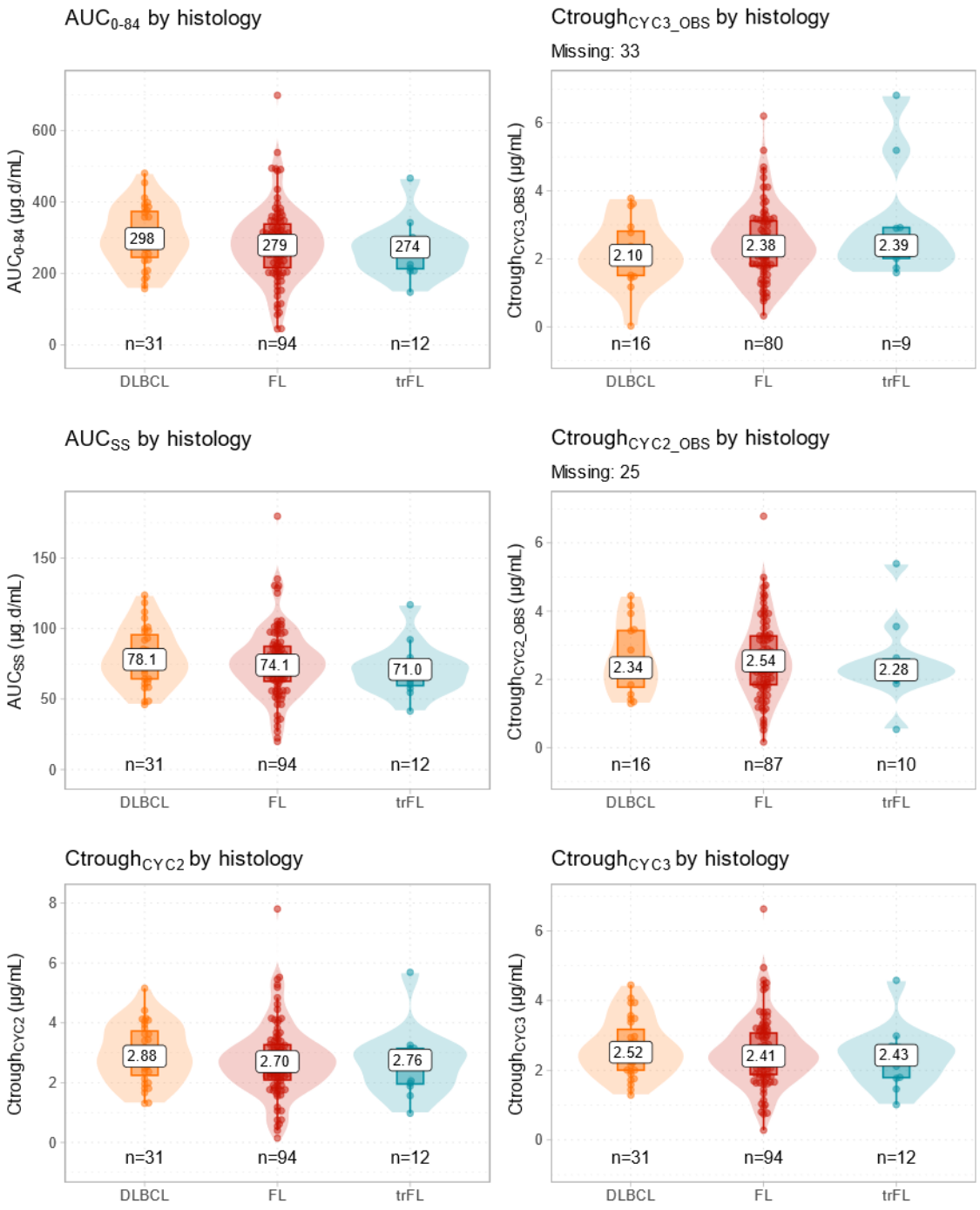
GO29781試験の F1拡大コホート及び F2 RP2D コホートには，r/r FL 患者及び DLBCL/trFL 患者が含まれている。これらのコホート内で観察された本剤（SC）の PK は，これら2つの NHL 組織型間で同程度であると考えられた（2.7.2.2.3.2.1.2.1）。

モスネツズマブ IV/SC PPK モデルの共変量解析では， SC 投与に特異的な PK パラメータに対する NHL の組織型の影響について評価を行っていない。

GO29781試験 F2 RP2D コホートの患者における個々の本剤（SC）投与時の曝露量を， NHL の組織型群（DLBCL，FL 及び trFL）間で比較したところ，図 2.7.2.4.7-1に示すように，本剤（SC）投与時の曝露量はこれらの NHL 組織型群間で同程度であった。

図 2.7.2.4.7-1 ベースライン時の NHL 組織型ごとに PPK モデルで推定したモスネツズマブの

曝露量（GO29781試験，F2 RP2D コホート）



AUC = area under the concentration-time curve, C_{trough} = trough concentration; CYC = cycle; OBS = observed.
[5.3.3.5-1 Figure 34 を再掲]

2.7.2.4.8 原薬の影響

2.7.2.2.3.2.1.2.2項参照。

2.7.2.4.9 免疫原性

2.7.2.4.9.1 JO40295試験

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例に抗薬物抗体（ADA）は検出されなかった。

2.7.2.4.9.2 GO29781試験

2023年4月5日の ADA データカットオフ日時点で，Group D 及び Group F で本剤（SC）投与を受けた ADA 評価可能例216例中1例（0.5%）でモスネツズマブに対する 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）単剤投与期間中は ADA 陰性であったが，再投与期間中に本剤（SC）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。併用療法を受けているため，この患者の結果に対する ADA の影響は本申請では考察の対象外とした。

2.7.2.4.9.3 CO41942試験

2023年10月23日の ADA データカットオフ時点で，CO41942試験で本剤（SC）とレナリドミドの併用投与を受けた ADA 評価可能例115例中1例（0.9%）でモスネツズマブに対する ADA が検出された。SC Mosun + Len コホートの ADA 評価可能例76例では，投与後に ADA は検出されなかった（0%）。IV Mosun + Len コホートでは，ADA 評価可能例39例中1例（2.6%）で ADA が検出された。この患者における ADA の発現は，PK，安全性又は有効性に明らかな影響を及ぼさなかった。

2.7.2.4.10 薬物間相互作用（DDI）

チトクローム P450（CYP）系などの薬物代謝酵素への作用を介して生じる一般的な DDI は，モノクローナル抗体では想定されない[5)]。免疫グロブリンの大部分は異化作用によって消失し[3)]，多くの場合，IgG の消失は主に新生児型 Fc 受容体（FcRn）への親和性，並びに抗体の特異的標的の性質及び親和性に起因する。したがって，モノクローナル抗体は CYP 酵素や P 糖蛋白などの薬物トランスポーターの基質ではないと考えられ，CYP 又は P 糖蛋白などのトランスポーターの阻害剤又は誘導剤は，モスネツズマブの PK に影響を及ぼさないと想定される。つまり，モノクローナル抗体の吸収，分布，代謝，排泄の観点から，被相互作用薬又は相互作用薬としての直接的な DDI は想定されない。

GO29781試験，JO40295試験では，本剤（IV）の投与により，ヒトの CYP 酵素の抑制に関与する[7)-10)]主要なサイトカインである IL-6を含むサイトカインが一過性に増加することが示された。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2.7.2.4.10項では，一過性の IL-6上昇によるモスネツズマブの DDI リスクを評価するため，生理学的薬物速度論モデルを構築し，IL-6の CYP3A 抑制による DDI の可能性を評価した。承認されている IV 投与のレジメンでは，Cycle 1 Day 15のミダゾラムの C_{max} 及び AUC の比の予測値（モスネツズマブ併用時／非併用時）はそれぞれ1.17及び1.37になると予測された。

SC 投与レジメンでは，IV 投与レジメンと比較して，SC 投与後のサイトカイン（IL-6を含む）のピークは遅延及び減少した。また，概して，SC 投与後の IL-6及び IFN-γ の変化割合は，IV 投与後と比較して各用量で一貫して低く，Cycle 1の初回投与時（Day 1，5 mg）及び3回目の投与時（Day 15，45 mg）の SC 投与後の変化割合は IV 投与後よりも低かった。ただし，例外として Cycle 1の Day 8の IL-6の変化割合は，SC 投与時の方が高かった。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 8に2 mg IV 投与，45 mg SC 投与）によるものと考えられた。

GO29781試験 F2 RP2D コホートでは，CRS 発現はすべて Cycle 1で確認されており，主に Day

1及び Day 8の投与と関連していた。また，グレードを問わない CRS の発現頻度は Day 1の投与後に最も高かった。これは本剤（SC）投与による IL-6の変化割合の推移パターンと一致している。一方で B11 RP2D コホートでは，本剤（IV）の Day 15の60 mg 投与後に Grade 2の CRS 発現頻度が最も高かった（図 2.7.2.3.4.1-3 ）。

したがって，本剤（SC）の Cycle 1 Day 1及び Cycle 1 Day 8投与後に軽微かつ一過性のサイトカイン上昇が認められたものの，SC 投与で認められた IL-6のピークは IV 投与時と比較して減少していたこと，及び本剤（IV）の CYP3A 基質に対する DDI リスクは低いと予測されたことから，本剤（SC）が IL-6の上昇を介した CYP3A 基質に対する DDI を引き起こすリスクは極めて低いと考えられた。

以上より，本剤（SC）投与時には，一般的な代謝酵素又はトランスポーターを介した相互作用は想定されず，また，投与後の一過性のサイトカイン上昇に起因する CYP3A 基質に対する DDI を引き起こすリスクは極めて低いと考えられる。

2.7.2.5 付録

該当なし。

2.7.2.6 参考文献

1) Chen Y, Xu Y. Pharmacokinetics of bispecific antibody. Curr Pharmacol Rep 2017;3:126-37.
2) Czock D, Keller F, Seidling HM. Pharmacokinetic predictions for patients with renal impairment: focus on peptides and protein drugs. Br J Clin Pharmacol 2012;74:66-74.
3) Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther 2008;84:548-58.
4) Guidance for Industry. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function –study design, data analysis, and impact on dosing. DRAFT GUIDANCE. https://www.fda.gov/media/78573/download. Accessed July 7, 2023.
5) Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49:493-507.
6) Mansfield AS, Rudek MA, Vulih D, et al. The effect of hepatic impairment on outcomes in Phase I clinical trials in cancer subjects. Clin Cancer Res 2016;22:5472-9.
7) Xu Y, Hijazi Y, Wolf A, et al. Physiologically based pharmacokinetic model to assess the influence of blinatumomab-mediated cytokine elevations on cytochrome P450 enzyme activity. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2015;4:507-15.
8) Haas CE, Kaufman DC, Jones CE, et al. Cytochrome P450 3A4 activity after surgical stress. Crit Care Med 2003;31:1338-46.
9) Lee JI, Zhang L, Men AY, et al. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications. Clin Pharmacokinet 2010;49:295-310.
10) Nakai K, Tanaka H, Hanada K, et al. Decreased expression of cytochromes P450 1A2, 2E1, and 3A4 and drug transporters Na+-taurocholate-cotransporting polypeptide, organic cation transporter 1, and organic anion-transporting peptide-C correlates with the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. Drug Metab Dispos 2008;36:1786-93.

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 3
2.7.3.3.1 試験対象集団 3
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 3
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 3
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 3
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 4
2.7.3.6 付録 4

略語一覧

略語	英名	和名
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
CRR	complete response rate	完全奏効割合
IV	intravenous	静脈内
RP2D	recommended Phase II dose	第 II 相試験推奨用量
SC	subcutaneous	皮下

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

ルンスミオ®皮下注5mg，同45mg（以下，本剤［SC］）は，抗 CD20/CD3ヒト化二重特異性モノクローナル抗体であるモスネツズマブ（遺伝子組換え）を有効成分として含有する皮下注射剤である。過去に2レジメン以上の全身療法を受けたことがある再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（3L+ r/r FL）患者に対する本剤（SC）の有効性は，JO40295試験及び GO29781試験の成績に基づき評価した。なお，JO40295試験は，3L+ r/r FL 患者を対象にモスネツズマブの静脈注射剤（以下，本剤［IV］）を投与した拡大コホートの結果（2023年10月13日データカットオフ），3L+ r/r FL 患者を対象に本剤（SC）単剤を投与した3L+FL SC コホートの結果（2024年3月4日データカットオフ）を有効性の評価資料に用いた。また，GO29781試験は，3L+ r/r FL 患者を対象に本剤（IV）単剤を第 II 相試験推奨用量（RP2D）で投与した B11 FL RP2D コホートの結果（2021年8月27日データカットオフ），3L+ r/r FL 患者を対象に本剤（SC）単剤を RP2D で投与した F2 FL RP2D コホートの結果（2024年2月1日データカットオフ）を有効性の評価資料に用いた。

各試験の概要は2.5.4.1項参照。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

JO40295試験の3L+ FL SC コホートの有効性の概要は表 2.7.6.1.1-1に，GO29781試験の F2 FL RP2D コホートの有効性の概要は表 2.7.6.1.2-2に示した。

なお，JO40295試験の拡大コホート及び GO29781試験の B11 FL RP2D コホートの有効性結果の概要は本剤（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2.7.3.2項参照。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.5.4.2項参照。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.5.4.3項～2.5.4.10項参照。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

GO29781試験の F2 FL RP2D コホートの完全奏効割合（CRR）の部分集団解析結果は2.5.4.3項参照。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

予定している本剤の推奨用量及びスケジュールは，21日間を1サイクルとして，Cycle 1は step-up dosing（すなわち，Cycle 1の Day 1及び Day 8にそれぞれ5 mg 及び45 mg を「Step Dose」として投与する）を用いて投与し，続いて Cycle 1 Day 15及びサイクル2 Day 1に45 mg を投与し，その後の Cycle（Cycle 2～8，Cycle 8終了時に完全奏効が達成されない場合，17サイクル［約1年間］投与を継続する）の Day 1は45 mg を投与するものである（以下，5/45/45 mg）。

GO29781試験において本剤（SC）の5/45/45 mg 投与時の薬物動態の本剤（IV）の1/2/60/30 mg 投与時の薬物動態に対する非劣性が示された（2.7.2.2.3.2.2.1項）。また，有効性の比較でも本剤（SC）と本剤（IV）で大きな差は認められず（表 2.7.6.1.2-3），新たな安全性シグナルも認められなかった（2.5.5.13項）。JO40295試験の3L+ FL SC コホートでも良好な CRR 並びに管理可能な安全性プロファイルが認められ，日本人と外国人間で安全性に大きな差がないことから，本剤（SC）単剤投与は日本人を含む3L+ r/r FL 患者にとって臨床的意義のあるベネフィットを示したと考えられた。

以上のことから，本剤の推奨用法・用量を，「通常，成人にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）として，21日間を1サイクルとし，1サイクル目は1日目に1回5mg，8日目及び15日目に1回45mg，2サイクル目以降は1日目に1回45mg を8サイクルまで皮下投与する。8サイクル終了時に，完全奏効が得られた患者は投与を終了し，また，病勢安定又は部分奏効が得られた患者は，計17サイクルまで投与を継続する。」とすることは妥当と判断した。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本剤の投与に伴う抗薬物抗体の発現状況の検討結果は2.7.2.4.8項に記載した。

2.7.3.6 付録

なし。

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 安全性の評価方法 4
2.7.4.1.2.1 治験使用薬の用法・用量の変更及び投与中止基準 6
2.7.4.1.3 全般的な曝露状況 6
2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 7
2.7.4.2 有害事象 9
2.7.4.2.1 有害事象の解析 9
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 9
2.7.4.2.1.2 死亡 10
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 11
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 12
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 12
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 12
2.7.4.3 臨床検査値の評価 13
2.7.4.4 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 13
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 13
2.7.4.5.1 内因性要因 13
2.7.4.5.2 外因性要因 15
2.7.4.5.3 薬物相互作用 15
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 15
2.7.4.5.5 過量投与 15
2.7.4.5.6 薬物乱用 15
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 15
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 15
2.7.4.6 市販後データ 16
2.7.4.6.1 世界における市販後の使用経験 16
2.7.4.6.2 推定使用患者数 16
2.7.4.6.3 有害事象 16
2.7.4.7 付録 17

表一覧

表 2.7.4.1.2-1 有害事象の評価基準 5
表 2.7.4.1.2-2 有害事象の収集範囲 6
表 2.7.4.1.4-1 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 2L+ FL SC コホート，CO41942試験，ITT 集団） 8

表 2.7.4.2.1-1 安全性の概要（CO41942試験） 9
表 2.7.4.2.1.2-1 死亡の概要（CO41942試験） 11
表 2.7.4.2.1.5-1 特に注目すべき有害事象（CO41942試験） 12
表 2.7.4.6.2-1 推定使用患者数の内訳 16
表 2.7.4.6.3-1 市販後情報源からの累積有害事象報告* 17

略語一覧

略語	英名	和名
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
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy	－
CAR-T	chimeric antigen receptor modified T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DI-CCNAE	driving-impacting cognition or consciousness neurologic adverse event	運転に影響を及ぼす認知又は意識の有害事象
DLP	data lock point	データロックポイント
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	－
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
IBD	international birth date	国際誕生日
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IV	intravenous	静脈内
LEN	lenalidomide	レナリドミド
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MOSUN	mosunetuzumab	モスネツズマブ
RP2D	recommended Phase II dose	第 II 相試験推奨用量
SC	subcutaneous	皮下
SOC	system organ class	器官別大分類

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

ルンスミオ®皮下注5mg，同45mg（以下，本剤［SC］）は，抗 CD20/CD3ヒト化二重特異性モノクローナル抗体であるモスネツズマブ（遺伝子組換え）を有効成分として含有する皮下（SC）注射剤である。過去に2レジメン以上の全身療法を受けたことがある再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（3L+ r/r FL）患者に対する本剤（SC）の安全性は，JO40295試験及びGO29781試験の成績に基づき評価した。なお，JO40295試験は，3L+ r/r FL 患者を対象に本剤（SC）単剤を投与した3L+ FL SC コホートの結果（2024年3月4日データカットオフ），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患者を対象に本剤（SC）及びレナリドミドを併用投与した2L+ FL SC コホートの結果（2024年4月4日データカットオフ）並びに3L+ r/r FL 患者を対象にモスネツズマブの静脈内（IV）注射剤（以下，本剤［IV］）を投与した拡大コホートの結果（2023年10月13日データカットオフ）を安全性の評価資料に用いた。また，GO29781試験は，本剤（SC）単剤を投与した Group D 及び3L+ r/r FL 患者を対象に本剤（SC）単剤を投与した Group F の結果（2024年2月1日データカットオフ）並びに3L+ r/r FL 患者を対象に本剤（IV）を第 II 相試験推奨用量（RP2D）で投与した B11 RP2D コホートの結果（2021年8月27日データカットオフ）を安全性の評価資料に用いた。

なお，CO41942試験のランダム化ステージの結果（2024年2月1日データカットオフ）を安全性評価の参考とした。

2.7.4.1.2 安全性の評価方法

1) 有害事象の定義

a. 有害事象

医薬品規制調和国際会議-医薬品の臨床試験の実施の基準（ICH-GCP ガイドライン）によれば，有害事象は治験使用薬を投与された臨床試験の被験者に発現したあらゆる好ましくない医学的事象と定義され，当該治験使用薬との因果関係の有無は問わない。JO40295試験，GO29781試験，CO41942試験のいずれも以下のいずれかに該当するものを有害事象とみなした。

- 治験使用薬の使用と時間的関連性のある，あらゆる好ましくない，あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状又は疾患を指し，当該治験使用薬との因果関係の有無は問わない。
- 既存の疾患又は症状の増悪（既存の疾患又は症状の性質，頻度又は重症度の悪化）（5.3.5.2-1 16.1.1 Protocol Version 17 5.3.5.10，5.3.5.2-2 16.1.1 Protocol Version 17 5.3.5.11 及び 5.3.5.4-1 16.1.1 Protocol Version 7 5.3.5.9, 5.3.5.10 の記載事項を除く）
- ベースライン時に認められなかった間欠性の医学的症状（頭痛等）の再発
- 臨床検査値又は他の臨床所見（心電図，X 線等）の悪化のうち，臨床症状と関連するもの，若しくは治験使用薬又は併用薬の用法・用量の変更や，治験使用薬の投与中止につながるもの
- 治験実施計画書に規定された処置に関連する有害事象。同意取得後，治験使用薬投与開始前に発現したものを含む（例：スクリーニング時の生検等の侵襲的な処置に関連する重篤な有害事象等）。

b. 副作用

JO40295試験，GO29781試験，CO41942試験のいずれも主治医が有害事象と治験使用薬との因果関係の有無を「あり」又は「なし」で評価し，JO40295試験では因果関係が「なし」以外の有害事象を，GO29781試験及び CO41942試験では因果関係が「あり」の有害事象を副作用として取り扱った。

c. 重篤な有害事象

重篤な有害事象とは，以下の基準のいずれかに該当するすべての有害事象を指す。

- 死亡（実際に死因となった有害事象，又は致死的な有害事象）
- 生命を脅かすもの（主治医により，その事象の発現時点において被験者が死の危険にさらされていたと判断された有害事象）
  – より重症であった場合，又は持続した場合，死に至っていたかもしれないと考えられる有害事象は含まれない。
- 入院又は入院期間の延長を要するもの（5.3.5.2-1 16.1.1 Protocol Version 17 5.3.5.11，5.3.5.2-2 16.1.1 Protocol Version 17 5.3.5.12 及び 5.3.5.4-1 16.1.1 Protocol Version 7 5.3.5.11 参照）
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（通常の生活機能を営む能力を著しく損なう有害事象）
- ［JO40295 試験］
– 女性被験者の妊娠に関わるすべての重篤な有害事象（例：胎児における事象，妊娠中／妊娠後の母体における事象，出産した児における先天異常／先天性欠損）
  ［GO29781 試験，CO41942 試験］
– 治験薬に曝露した母親から生まれた新生児/乳児の先天異常/先天性欠損
- 主治医により重要な医学的事象であると判断されるもの（被験者を危機にさらす又は上記のような結末に至らぬよう内科的又は外科的な処置を必要とする事象）
  ［以下，JO40295試験のみ］
- 治験使用薬に曝露された男性被験者の女性パートナーから生まれた新生児・乳児における先天異常・先天性欠損（5.3.5.2-1 16.1.1 Protocol Version 17 5.4.3.2 参照）

2) 有害事象の評価基準

各試験の有害事象の評価基準を表 2.7.4.1.2-1に示す。

表 2.7.4.1.2-1 有害事象の評価基準

試験名	有害事象の重症度判定	有害事象の読替え用語集
JO40295試験	CTCAE v4.03	MedDRA Version 20.1
GO29781試験	CTCAE v4.0	MedDRA Version 26.1
CO41942試験	CTCAE v5.0	MedDRA Version 26.1

CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集

3) 有害事象の収集

各試験の有害事象の収集範囲を表 2.7.4.1.2-2に示す。

表 2.7.4.1.2-2 有害事象の収集範囲

試験名	期間	対象
JO40295試験	同意取得後かつ治験使用薬投与開始前	治験実施計画書に規定された処置に関連する重篤な有害事象（生検等の侵襲的処置に関連する重篤な有害事象等）
	治験使用薬投与開始から治験使用薬最終投与終了後90日目又は次治療開始のいずれか早い時点まで	治験使用薬との関連の有無を問わず，治験使用薬最終投与から90日後又は次治療開始のいずれか早い時点までに発生したすべての有害事象
	以降	主治医が治験使用薬投与に関連すると考えられる重篤な有害事象
GO29781試験	同意取得後かつ治験使用薬投与開始前	治験実施計画書に規定された処置（生検等の侵襲的処置，併用薬の中止等）に関連する重篤な有害事象
	治験使用薬投与開始から治験使用薬投与終了後90日目又は他の抗癌治療を開始するまでのいずれか早い時点まで	すべての有害事象
	以降	主治医が先行する治験使用薬投与に関連すると判断した重篤な有害事象
CO41942試験	同意取得後かつ治験使用薬投与開始前	治験実施計画書に規定された処置（生検等の侵襲的処置，併用薬の中止等）に関連する重篤な有害事象
	治験使用薬投与開始から治験使用薬投与終了後90日目又は他の抗リンパ腫治療を開始するまでのいずれか早い時点まで	すべての有害事象
	以降	原因を問わないすべての死亡及び主治医が先行する治験使用薬投与に関連すると判断した重篤な有害事象

2.7.4.1.2.1 治験使用薬の用法・用量の変更及び投与中止基準

JO40295試験の3L+ FL SC コホート及び2L+ FL SC コホートの治験使用薬の用法・用量の変更及び投与中止基準を5.3.5.2-1 表 9.5.3.2.1.2.1-1に，GO29781試験の治験使用薬の用法・用量の変更及び投与中止基準を5.3.5.2-2 16.1.1 Protocol Version 17 5.1.2に示す。JO40295試験のレナリドミドに関する規定を除き，両試験で治験使用薬の用法・用量の変更及び投与中止基準に大きな違いはなかった。また，CO41942試験の治験使用薬の用法・用量の変更及び中止基準を5.3.5.4-1 16.1.1 Protocol Version 7 Appendix 9及び Appendix 12に示した。

2.7.4.1.3 全般的な曝露状況

安全性評価に用いた JO40295試験の3L+ FL SC コホート，2L+ FL SC コホート，拡大コホート及び GO29781試験の結果は2.5.5.2項参照。安全性評価の参考に用いた CO41942試験の結果を以下に示す。

CO41942試験は治験薬を1回以上投与されたランダム化コホートのすべての被験者を安全性解析対象集団とした。CO41942試験の安全性解析対象集団は，117例（本剤［SC］とレナリドミドを併用した群［以下，SC MOSUN + LEN 群］78例，本剤（IV）とレナリドミドを併用した群［以下，IV MOSUN + LEN 群］39例）であった（5.3.5.4-1 Table 6）。

CO41942試験の SC MOSUN + LEN 群及び IV MOSUN + LEN 群では，本剤（SC）及び本剤（IV）の投与サイクル数の中央値はそれぞれ10（範囲：1～12）及び11（範囲：2～12），総投

与回数の中央値はそれぞれ12（範囲：2～16）及び13（範囲：4～22），用量強度の中央値はそれぞれ96.5%及び97.1%であった。投与期間の中央値は両群で同程度であった（SC MOSUN + LEN 群：9.1カ月［範囲：0～13ヵ月］，IV MOSUN + LEN 群：9.2カ月［範囲：1～16カ月］）（5.3.5.4-1 Table 10）。

2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性評価に用いた JO40295試験の3L+ FL SC コホート，拡大コホート及び GO29781試験の結果は2.5.4.2.2項参照。安全性評価に用いた JO40295試験の2L+ FL SC コホート及び安全性評価の参考に用いた CO41942試験の結果を以下に示す。

JO40295試験の2L+ FL SC コホートに登録された17例では，男性と女性の割合は大きく変わらず（男性9例［52.9%］，女性8例［47.1%］），年齢の中央値は70.0歳（範囲：48～78歳）であった。初回診断から治療開始までの期間中央値は50.4カ月（範囲：9.6～166.6カ月），Ann Arbor Stage は IV（12例［70.6%］）が最も多かった。濾胞性リンパ腫国際予後指標（FLIPI）の risk group は high が最も多く（10例［58.8%］），low が次に多かった（4例［23.5%］）。巨大腫瘤病変（> 6 cm）ありが多かった（11例［64.7%］）。初回治療から24カ月以内に PD が認められた（POD24）被験者は6例（35.3%）であった。ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）は0が多かった（15例［88.2%］）（表 2.7.4.1.4-1）。

CO41942試験の SC MOSUN + LEN 群と IV MOSUN + LEN 群を比較すると，いずれの群でも男性（SC MOSUN + LEN 群：45例［56.3%］，IV MOSUN + LEN 群：24例［60.0%］，以下同順）の被験者が多く，年齢の中央値は61.5歳（範囲：34～88歳）及び56.5歳（範囲：32～81歳）であった。フランスでは人種及び民族情報の収集が制限されているため，報告された人種不明は，SC MOSUN + LEN 群で27例（33.8%），IV MOSUN + LEN 群で16例（40.0%）であった。人種に関するデータを収集した被験者の大部分は白人であった（40例［50.0%］，14例［35.0%］）。ECOG PS が0であった被験者の割合は，SC MOSUN + LEN 群で74.0%，IV MOSUN + LEN 群で68.4%であった。SC MOSUN + LEN 群には，IV MOSUN + LEN 群よりも高齢の被験者が多く登録された（65歳以上：29例［36.3%］ vs. 9例［22.5%］）。ベースライン時の FLIPI Risk Group は，SC MOSUN + LEN 群の方が IV MOSUN + LEN 群よりも High の割合が高かった（43例［53.9%］vs. 14例［35.0%］）。Ann Arbor Stage III～IV の被験者の割合は，SC MOSUN + LEN 群（71例［88.8%］）の方が IV MOSUN + LEN 群（33例［82.5%］）よりも高かった。

全体として，FLIPI Risk Group，試験登録時の Ann Arbor Stage に基づくと，ベースライン時の高リスクの被験者の割合は，SC MOSUN + LEN 群の方が IV MOSUN + LEN 群よりも高かったと考えられた（表 2.7.4.1.4-1）。

表 2.7.4.1.4-1 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 2L+ FL SC コホート，CO41942試験，ITT 集団）

		JO40295試験 2L+ FL SC コホート N=17	CO41942試験 SC MOSUN + LEN 群 N=80	CO41942試験 IV MOSUN + LEN 群 N=40
年齢	中央値（範囲）	70.0 (48-78)	61.5 (34-88)	56.5 (32-81)
n (%)	65歳未満	-	51 (63.8)	31 (77.5)
	65歳以上	-	29 (36.3)	9 (22.5)
性別，n (%)	男性	9 (52.9)	45 (56.3)	24 (60.0)
	女性	8 (47.1)	35 (43.8)	16 (40.0)
人種，n (%)	白人	0	40 (50.0)	14 (35.0)
	アジア人	17 (100.0)	13 (16.3)	10 (25.0)
	不明	0	27 (33.8)	16 (40.0)
ECOG PS，n (%)			N=77	N=38
	0	15 (88.2)	57 (74.0)	26 (68.4)
	1	2 (11.8)	18 (23.4)	12 (31.6)
	2	0	2 (2.6)	0
Body Mass Index (kg/m^2)			N=77	N=38
	中央値（範囲）	24.1 (18.9-31.5)	25.5 (18.4-38.7)	25.6 (16.8-38.1)
初回診断から治療開始までの期間（月）			N=78	N=39
	中央値（範囲）	50.4 (9.6-166.6)	51.7 (4.4-239.5)	56.5 (6.6-256.4)
組織型，n (%)	FL	17 (100.0)	80 (100)	40 (100)
Ann Arbor Stage，n (%)			N=80	N=39
	I	0	0	1 (2.5)
	II	2 (11.8)	9 (11.3)	5 (12.5)
	III	3 (17.6)	22 (27.5)	13 (32.5)
	IV	12 (70.6)	49 (61.3)	20 (50.0)
ベースライン時の SPD	中央値（範囲）	2138.6 (368.8-13417.6)	-	-
Bulky Disease[a]，n (%)		11 (64.7%)	7 (8.8)	3 (7.5)
FLIPI Risk Group，n (%)			N=80	N=39
	low (0，1)	4 (23.5)	12 (15.0)	12 (30.0)
	intermediate (2)	3 (17.6)	25 (31.3)	13 (32.5)
	high (3-5)	10 (58.8)	43 (53.9)	14 (35.0)
POD24，n (%)		6 (35.3)	33 (41.3)	15 37.5)

[a] JO40295 試験では 6 cm 超，CO41942 試験では 7 cm 以上

FL：濾胞性リンパ腫

［5.3.5.2-1 表 11.2-1，表 11.2-2，5.3.5.4-1 Table 7，Table 8 を改変］

2.7.4.2 有害事象

安全性評価に用いた JO40295試験及び GO29781試験の結果は2.5.5.1項～2.5.5.7項参照。本項では，安全性評価の参考とした CO41942試験の結果のみを記載する。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

SC MOSUN + LEN 群の安全性評価可能例78例全例（100%）及び IV MOSUN + LEN 群の安全性評価可能例39例全例（100%）に有害事象が発現した。Grade 3～5の有害事象の発現割合は，SC MOSUN + LEN 群と IV MOSUN + LEN 群で同程度であった（SC MOSUN + LEN 群54例［69.2%］，IV MOSUN + LEN 群25例［64.1%］，以下同順）。死亡に至った有害事象の発現割合は，SC MOSUN + LEN 群の方が IV MOSUN + LEN 群よりも高かった（8例［10.3%］，2例［5.1%］）。重篤な有害事象の発現割合は，SC MOSUN + LEN 群と IV MOSUN + LEN 群で同程度であった（37例［47.4%］，18例［46.2%］）。本剤（SC）又は本剤（IV）の投与中止に至った有害事象の発現割合は，SC MOSUN + LEN 群と IV MOSUN + LEN 群で同程度であった（11例［14.1%］，7例［17.9%］）（表 2.7.4.2.1-1）。

表 2.7.4.2.1-1 安全性の概要（CO41942試験）

	SC MOSUN + LEN 群 N=78	IV MOSUN + LEN 群 N=39
少なくとも1件の有害事象	78 (100%)	39 (100%)
有害事象の件数	1276	689
全死亡例 [a]	10 (12.8%)	2 (5.1%)
有害事象による試験中止	0	0
死亡に至った有害事象	8 (10.3%)	2 (5.1%)
重篤な有害事象	37 (47.4%)	18 (46.2%)
本剤（SC）又は本剤（IV）と因果関係が否定できない重篤な有害事象	26 (33.3%)	15 (38.5%)
本剤（SC）又は本剤（IV）と因果関係が否定できない有害事象	76 (97.4%)	39 (100%)
Grade 3～5の有害事象	54 (69.2%)	25 (64.1%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	17 (21.8%)	9 (23.1%)
本剤（SC）又は本剤（IV）の投与中止に至った有害事象	11 (14.1%)	7 (17.9%)
レナリドミドの投与中止に至った有害事象	16 (20.5%)	8 (20.5%)
レナリドミドの用量の変更に至った有害事象	15 (19.2%)	10 (25.6%)
本剤（SC）又は本剤（IV）の休薬に至った有害事象	37 (47.4%)	24 (61.5%)
レナリドミドの休薬に至った有害事象	46 (59.0%)	22 (56.4%)

[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。

［5.3.5.4-1 Table 24 を改変］

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

SC MOSUN + LEN 群で20%以上に発現した有害事象を IV MOSUN + LEN 群と比較した結果は以下のとおりであった（表 2.7.6.2.1.3-1）。

- 注射部位反応（SC MOSUN + LEN 群 50 例［64.1%］，IV MOSUN + LEN 群 0 例［0%］，以下同順）
- 好中球減少症（38 例［48.7%］，14 例［35.9%］）
- COVID-19（28 例［35.9%］，19 例［48.7%］）
- サイトカイン放出症候群（American Society for Transplantation and Cellular Therapy［ASTCT］Grade）（25 例［32.1%］，17 例［43.6%］）
- 貧血（23 例［29.5%］，13 例［33.3%］）

- 無力症（23 例［29.5%］，12 例［30.8%］）
- 発疹（22 例［28.2%］，7 例［17.9%］）
- 下痢（19 例［24.4%］，10 例［25.6%］）
- 頭痛（19 例［24.4%］，9 例［23.1%］）
- 肺炎（16 例［20.5%］，6 例［15.4%］）

IV MOSUN + LEN 群では注入に伴う反応（8例［20.5%］）が20%以上に認められたが，SC MOSUN + LEN 群では認められなかった。

いずれかの群で15%以上に認められた本剤（SC）又は本剤（IV）と因果関係が否定できない有害事象は，注射部位反応（49例［62.8%］，0例［0%］），好中球減少症（37例［47.4%］，14例［35.9%］），サイトカイン放出症候群（ASTCT Grade）（25例［32.1%］，17例［43.6%］），発疹（20例［25.6%］，6例［15.4%］），無力症（17例［21.8%］，6例［15.4%］），貧血（16例［20.5%］，9例［23.1%］），好中球数減少（14例［17.9%］，8例［20.5%］），頭痛（14例［17.9%］，3例［7.7%］），下痢（12例［15.4%］，8例［20.5%］），COVID-19（5例［6.4%］，7例［17.9%］）及び注入に伴う反応（0例［0%］，8例［20.5%］）であった（表 2.7.6.2.1.3-2）。

いずれかの群で5%以上に認められた Grade 3～4の有害事象は，好中球減少症（31例［39.7%］，11例［28.2%］），好中球数減少（9例［11.5%］，4例［10.3%］），肺炎（7例［9.0%］，3例［7.7%］），COVID-19（6例［7.7%］，2例［5.1%］），COVID-19肺炎（5例［6.4%］，2例［5.1%］），貧血（2例［2.6%］，2例［5.1%］），無力症（1例［1.3%］，2例［5.1%］），高血糖（0例［0%］，2例［5.1%］）及び肝細胞融解（0例［0%］，2例［5.1%］）であった（表 2.7.6.2.1.3-1）。

2.7.4.2.1.2 死亡

1) すべての死亡

死亡例の一覧は5.3.5.4-1 l_dd_RC_SE_01FEB2024_41942に示した。

死亡した被験者数は，SC MOSUN + LEN 群で10/78例（12.8%），IV MOSUN + LEN 群で2/39例（5.1%）であり，いずれの群でも主な死因は有害事象であった（表 2.7.4.2.1.2-1）。

表 2.7.4.2.1.2-1　死亡の概要（CO41942試験）

Deaths and Causes of Death, Randomized Cohort, Safety Evaluable Patients
Protocol: CO41942

	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
Total number of deaths	2 (5.1%)	10 (12.8%)
Primary cause of death		
n	2	10
Adverse event	2 (100%)	8 (80.0%)
Progressive disease	0	1 (10.0%)
Other	0	1 (10.0%)
BILATERAL PNEUMONIA	0	1 (10.0%)
Days from last study drug administration		
n	2	10
<=30 days	1 (50.0%)	4 (40.0%)
>30 days	1 (50.0%)	6 (60.0%)
Primary cause by days from last study drug administration		
<=30 days		
n	1	4
Adverse event	1 (100%)	4 (100%)
>30 days		
n	1	6
Adverse event	1 (100%)	4 (66.7%)
Progressive disease	0	1 (16.7%)
Other	0	1 (16.7%)

Percentages for Total Number of Deaths are relative to total N. All other percentages are relative to n within each category. Patients with partial death date are not included in "Days from last study drug administration".
Data Cutoff Date - "01FEB2024"; Data Extraction Date - "19MAR2024"

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/CSRPrimary/prod/program/t_dd.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/CSRPrimary/prod/output/t_dd_RC_SE_01FEB2024_41942.out
07MAY2024 3:45　　Page 1 of 1

［5.3.5.4-1 Table 29 を再掲］

2)　有害事象による死亡

死亡に至った有害事象は，SC MOSUN + LEN 群で8/78例（10.3%），IV MOSUN + LEN 群で2/39例（5.1%）に認められた（5.3.5.4-1 Table 30）。

死亡に至った有害事象の内訳は，SC MOSUN + LEN 群では COVID-19肺炎3例（3.8%），COVID-19，肺炎，インフルエンザ性肺炎，全身健康状態悪化，呼吸不全が各1例（1.3%）であった。このうちの COVID-19肺炎2例，肺炎及び呼吸不全各1例は治験使用薬との因果関係が否定されなかった。IV MOSUN + LEN 群では COVID-19肺炎2例（5.1%）であった。COVID-19肺炎2例はいずれも治験使用薬との因果関係が否定されなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧は5.3.5.4-1 l_ae_ser_RC_SE_01FEB2024_41942に示す。

重篤な有害事象は SC MOSUN + LEN 群で37例（47.4%），IV MOSUN + LEN 群で18例（46.2%）に認められた（表 2.7.4.2.1-1）。

いずれかの群で10%以上に認められた重篤な有害事象は，サイトカイン放出症候群（SC MOSUN + LEN 群9例［11.5%］，IV MOSUN + LEN 群4例［10.3%］，以下同順），COVID-19肺炎（8例［10.3%］，4例［10.3%］），肺炎（7例［9.0%］，5例［12.8%］）及び COVID-19（9例［11.5%］，0例［0%］）であった（5.3.5.4-1 Table 32）。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

1)　本剤（SC）又は本剤（IV）の投与中止に至った有害事象

本剤（SC）又は本剤（IV）の投与中止に至った有害事象の発現割合は，SC MOSUN + LEN 群で11例（14.1%），IV MOSUN + LEN 群で7例（17.9%）であった（表 2.7.4.2.1-1）。

いずれかの群で2例以上に発現した本剤（SC）又は本剤（IV）の投与中止に至った有害事象は，COVID-19肺炎（SC MOSUN + LEN 群4例［5.1%］，IV MOSUN + LEN 群2例［5.1%］，以下同順）及び COVID-19（2例［2.6%］，2例［5.1%］）であった（5.3.5.4-1 t_ae_WDMOS_RC_SE_01FEB2024_41942）。

2)　本剤（SC）又は本剤（IV）の用量変更又は休薬に至った有害事象

本剤（SC）又は本剤（IV）の用量変更に至った有害事象は認められなかった。本剤（SC）又は本剤（IV）の休薬に至った有害事象は，SC MOSUN + LEN 群で37例（47.4%），IV MOSUN + LEN 群で24例（61.5%）に認められた（表 2.7.4.2.1-1）。

いずれかの群で5%以上に認められた本剤（SC）又は本剤（IV）の休薬に至った有害事象は，COVID-19（SC MOSUN + LEN 群12例［15.4%］，IV MOSUN + LEN 群10例［25.6%］，以下同順），好中球減少症（7例［9.0%］，3例［7.7%］），肺炎（6例［7.7%］，5例［12.8%］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4例［5.1%］，0例［0%］）及び貧血（1例［1.3%］，2例［5.1%］）であった（5.3.5.4-1 t_ae_INTMOS_RC_SE_01FEB2024_41942）。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

安全性評価の参考に用いた CO41942試験において，本剤の特に注目すべき有害事象を集計した結果を表 2.7.4.2.1.5-1に示す。

表 2.7.4.2.1.5-1　特に注目すべき有害事象（CO41942試験）

	CO41942試験 SC MOSUN + LEN 群 N = 78	CO41942試験 IV MOSUN + LEN 群 N = 39
サイトカイン放出症候群（ASTCT Grade）	25 (32.1%)	17 (43.6%)
血球貪食性リンパ組織球症	0	0
神経学的事象	41 (52.6%)	17 (43.6%)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	4 (5.1%)	4 (10.3%)
感染症	52 (66.7%)	29 (74.4%)
腫瘍フレア	2 (2.6%)	2 (5.1%)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (2.6%)
血球減少	54 (69.2%)	27 (69.2%)
好中球減少症	50 (64.1%)	22 (56.4%)
発熱性好中球減少症	3 (3.8%)	1 (2.6%)
血小板減少症	12 (15.4%)	8 (20.5%)
貧血	23 (29.5%)	13 (33.3%)

［5.3.5.3-2 aegrd2_SE_CO41942 を改変］

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡例及び重篤な有害事象の叙述は2.7.6.2.2項に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

安全性評価に用いたJO40295試験の3L+ FL SC コホート，2L+ FL SC コホート及びGO29781試験の結果は2.5.5.8項参照。本項では，安全性評価の参考としたCO41942試験の結果のみを記載する。

1) CO41942 試験

いずれかの群で10%以上に認められたGrade 3～4への血液学的検査値の変動は，リンパ球数減少（SC MOSUN + LEN 群50/70例［71.4%］，IV MOSUN + LEN 群30/37例［81.1%］，以下同順），好中球数減少（38/76例［50.0%］，19/38例［50.0%］）及び総白血球数減少（8/76例［10.5%］，9/38例［23.7%］）であった（5.3.5.4-1 Table 45）。これらの所見は，両群で高頻度に認められたGrade 3～4の有害事象に好中球減少症及び好中球数減少があったこと（2.7.4.2.1.1項），並びにモスネツズマブ及びレナリドミドの既知の作用機序と一致している。

いずれかの群で10%以上に認められた血液生化学検査値のGrade 3～4の変動は，SC MOSUN + LEN 群及び IV MOSUN + LEN 群のいずれでも尿酸増加（7/66例［10.6%］，5/29例［17.2%］）であった（5.3.5.4-1 Table 45）。

2.7.4.4 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

安全性評価に用いたJO40295試験の3L+ FL SC コホート，2L+ FL SC コホート及びGO29781試験の結果は2.5.5.9項参照。本項では，安全性評価の参考としたCO41942試験の結果のみを記載する。

1) CO41942 試験

SC MOSUN + LEN 群又はIV MOSUN + LEN 群では，バイタルサインのベースラインからの変化量に MOSUN + LEN 併用投与による臨床的に意義のある影響は認められなかった（5.3.5.4-1 5.3.4.1項）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

1) JO40295 試験

JO40295試験では被験者数が少ないため，内因性要因に関する部分集団解析は実施しなかった。

2) GO29781 試験

a. 年齢

Group F では，65歳未満が84例（46.4%），65歳以上が97例（53.6%）であった。Group F における本剤（SC）単剤療法の初回投与後の有害事象カテゴリー別の有害事象発現割合は，65歳未満の被験者と65歳以上の被験者でおおむね同程度であったが，理由を問わない死亡（38.1% vs. 33.3%）及び重篤な有害事象（46.4% vs. 35.7%）の発現割合は，65歳以上の被験者の方が65歳未満の被験者よりも高かった（5.3.5.2-2 6.6.1.2.1項）。

b. 性別

Group F では，男性（106例［58.6%］）の割合が女性（75例［41.4%］）よりも高かった。男性は，女性と比較して，死因を問わない死亡（40.6% vs. 29.3%）又は死亡に至った有害事象（15.1% vs. 9.3%）の発現割合が高かった。しかし，重篤な有害事象（48.0% vs. 36.8%），Grade 3以上の有害事象（61.3% vs. 47.2%）又は本剤（SC）の休薬に至った有害事象（40.0% vs. 28.3%）の発現割合は，女性の方が男性よりも高かった。男性と女性の間で認められたこれら

の差は，被験者数が少ないため，明確な結論を導くことは困難であった（5.3.5.2-2 6.6.1.2.1項）。

c. 人種

Group F では，被験者の大半が白人であった（147例［81.2%］）。人種別の部分集団ではアジア人が2番目に多かった（26例［14.4%］）。

重篤な有害事象（42.9% vs. 30.8%），Grade 3以上の有害事象（54.4% vs. 42.3%）又は本剤（SC）の休薬に至った有害事象（34.0% vs. 23.1%）の発現割合は，白人の部分集団の方がアジア人の部分集団よりも高かった。また，ASTCT Grade 分類基準によるサイトカイン放出症候群を発現した被験者の割合は，白人の部分集団の方がアジア人の部分集団よりも高かった（31.3% vs. 15.4%）。しかし，これらの部分集団の被験者数の差が，観察された不均衡の理由である可能性がある。

黒人/アフリカ系アメリカ人（3例［1.7%］）及びハワイ先住民又はその他の太平洋諸島の住民（1例［0.6%］），並びに複数の人種（1例［0.6%］）及び人種不明（3例［1.7%］）の部分集団は被験者数が少なく，これらの部分集団の安全性について意味のある結論を導くことはできなかった（5.3.5.2-2 6.6.1.2.1項）。

3) CO41942 試験

a. 年齢

安全性評価可能集団では，SC MOSUN + LEN 群の49/78例（62.8%）が65歳未満，29/78例（37.2%）が65歳以上であった。これに対し，IV MOSUN + LEN 群では，65歳未満が30/39例（76.9%），65歳以上が9/39例（23.1%）であった。全体として，有害事象の発現頻度は両投与群の高齢の被験者で高かった。死亡に至った有害事象（SC MOSUN + LEN 群：65歳以上13.8% vs. 65歳未満8.2%，IV MOSUN + LEN 群：65歳以上22.2% vs. 65歳未満0.0%，以下同順）及び重篤な有害事象（SC MOSUN + LEN 群：55.2% vs. 42.9%，IV MOSUN + LEN 群：55.6% vs. 43.3%）の発現割合は，65歳以上の被験者の方が65歳未満の被験者よりも高かった。SC MOSUN + LEN 群では，Grade 3～5の有害事象の発現割合は上記の両年齢群で同程度であったが（69.0% vs. 69.4%），IV MOSUN + LEN 群では，65歳以上の被験者の方が65歳未満の被験者よりも高かった（88.9% vs. 56.7%）（5.3.5.4-1 t_ae_summary_age_RC_SE_01FEB2024_41942）。

b. 性別

安全性評価可能集団では，SC MOSUN + LEN 群では男性が45/78例（57.7%），女性が33/78例（42.3%）であったのに対し，IV MOSUN + LEN 群では男性が23/39例（59.0%），女性が16/39例（41.0%）であった。全体として，本剤の安全性プロファイルは，死亡に至った有害事象を除き，両群ともに男性と女性で同様であった。死亡に至った有害事象の発現割合は，SC MOSUN + LEN 群（男性15.6% vs. 女性3.0%，以下同順）及び IV MOSUN + LEN 群（8.7% vs. 0.0%）で男性の方が女性よりも高かった（5.3.5.4-1 t_ae_summary_sex_RC_SE_01FEB2024_41942）。

c. 人種

安全性評価可能集団では，SC MOSUN + LEN 群の大部分が白人（39/78例［50.0%］）又は不明（27/78例［34.6%］）であった。IV MOSUN + LEN 群では，大部分の被験者の人種は不明（15/39例［38.5%］）であったが，これはフランスで人種に関する情報収集が制限されていたためであり，次に多いのは白人（14/39例［35.9%］）であった。SC MOSUN + LEN 群の12/78例（15.4%）及び IV MOSUN + LEN 群の10/39例（25.6%）がアジア人であった。被験者数が限られているため，人種別の安全性について意味のある結論を導くことはできなかった（5.3.5.4-1 t_ae_summary_race_RC_SE_01FEB2024_41942）。

2.7.4.5.2 外因性要因

1) JO40295 試験

JO40295試験では被験者数が少ないため，外因性要因に関する部分集団解析は実施しなかった。

2) GO29781 試験

a. キメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）の前治療歴

Group F の被験者の大半（142例［78.5%］）は CAR-T による前治療を受けていなかった。39例（21.5%）が CAR-T による前治療を受けていた。

死亡，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，Grade 3以上の有害事象，本剤（SC）の投与中止に至った有害事象及び本剤（SC）の休薬に至った有害事象はすべて，CAR-T の前治療歴のある被験者で CAR-T の前治療歴のない被験者と比較して高い割合で報告された。しかし，これらの部分集団の被験者数の差が，観察された不均衡の理由である可能性がある。サイトカイン放出症候群（ASTCT Grade）の発現割合も，CAR-T の前治療歴を有する部分集団（16/39例［41.0%］）で CAR-T の前治療歴を有さない部分集団（36/142例［25.4%］）と比較して高かった（5.3.5.2-2 t_ae_summary_subgrp_PCART_INIT_GRPFH_SE_01FEB2024_29781）。

3) CO41942 試験

CO41942試験では CAR-T の前治療歴を含めた外因性要因に関する部分集団解析は実施しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤（SC）の薬物相互作用の検討結果は2.7.2.4.9項に記載した。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

これまでに妊婦を対象とした本剤の臨床試験は実施されていない。JO40295試験，GO29781及び CO41942試験の試験中に妊娠の報告はなかった。妊婦への本剤（SC）投与に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.5 過量投与

現時点で利用可能な情報はない。JO40295試験，GO29781試験及び CO41942試験では，本剤（SC）の過量投与例は報告されなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤（SC）が薬物乱用及び依存の可能性を有するというエビデンスはない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

現時点で利用可能な情報はない。しかし，作用機序に基づくと，本剤（SC）は離脱症状又は反跳現象に関連する経路に影響を及ぼさないと考えられる。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤（SC）は自動車の運転及び機械の操作能力にわずかな影響を及ぼす可能性がある。

GO29781試験で運転に影響を及ぼす認知又は意識の有害事象（DI-CCNAE）が報告されている。DI-CCNAE には，認知，意識及び運転能力に影響を及ぼす可能性があると治験依頼者が判断した神経学的有害事象の MedDRA Preferred Terms が含まれている（詳細は5.3.5.2-2 Table 5参

照）。

DI-CCNAE は GO29781試験の Group D で5例（10.4%），Group F で17例（9.4%），F2 RP2D コホートで11例（7.9%），F2 FL RP2D コホートで9例（9.6%）に認められた（5.3.5.2-2 t_aesi_bysmq_INIT_GRPD3_SE_01FEB2024_29781，Table 40）。

2.7.4.6 市販後データ

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。

2.7.4.6.1 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。

2.7.4.6.2 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。

表 2.7.4.6.2-1 推定使用患者数の内訳

	Sex			Age (years)				Region			
Indication	M	F	Unknown	0 to ≤ 16	> 16 to ≤ 65	> 65	Unknown	EEA	U.S.	Japan	RoW
3L+ R/R FL	0	0	1278	0	0	0	1278	428	790	0	60

3L = third line; EEA = European Economic Area; F = Female; M = Male; RoW = Rest of World.

Note: Since mosunetuzumab has launched very recently, data are limited, especially for gender/age granularity.

［5.3.6-1 Table 7 を再掲］

2.7.4.6.3 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，報告数の多かった器官別大分類（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。

表 2.7.4.6.3-1 市販後情報源からの累積有害事象報告*

	Spontaneous, including health authority (worldwide) and literature			Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources**
	serious	non-serious	Total	serious
SOC	cum.	cum.	cum.	cum.
感染症および寄生虫症	24	15	39	21
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	19	3	22	2
血液およびリンパ系障害	24	1	25	11
免疫系障害	36	12	48	24
代謝および栄養障害	2	0	2	2
精神障害	3	6	9	0
神経系障害	11	18	29	5
眼障害	0	2	2	0
耳および迷路障害	0	1	1	1
心臓障害	5	2	7	3
血管障害	6	1	7	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	4	16	5
胃腸障害	3	5	8	2
肝胆道系障害	1	1	2	0
皮膚および皮下組織障害	5	25	30	0
筋骨格系および結合組織障害	0	5	5	0
一般・全身障害および投与部位の状態	25	69	94	16
臨床検査	2	33	35	7
傷害、中毒および処置合併症	2	23	25	2
外科および内科処置	0	0	0	1
Total	180	226	406	104

*Non-interventional studies (including post-authorisation safety studies), reports from other solicited sources, and spontaneous ICSRs (i.e., reports from healthcare professionals, consumers, health authorities [worldwide], and scientific literature)

**This does not include interventional clinical trials.

［5.3.6-1 Appendix 2B を改変］

2.7.4.7 付録

なし。

目次

2.7.5 参考文献 2

2.7.5 参考文献

1) 2.7.1 で引用した文献
該当なし。

2) 2.7.2 で引用した文献
2.7.2.6項参照。

3) 2.7.3 で引用した文献
該当なし。

4) 2.7.4 で引用した文献
該当なし。

5) 2.7.6 で引用した文献
該当なし。

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 概要 6
2.7.6.1.1 JO40295 試験 6
2.7.6.1.2 GO29781 試験 23
2.7.6.1.3 CO41942 試験 41
2.7.6.2 付録 54
2.7.6.2.1 有害事象の集計表 54
2.7.6.2.1.1 JO40295 試験 54
2.7.6.2.1.2 GO29781 試験 74
2.7.6.2.1.3 CO41942 試験 148
2.7.6.2.2 個別症例の詳細 181

表一覧

表2.7.6-1 臨床試験一覧表 4
表 2.7.6.1.1-1 有効性の概要（JO40295試験） 21
表 2.7.6.1.2-1 Step-up dosing のモスネツズマブ SC 投与の安全性の概要（GO29781試験，安全性評価対象集団） 34
表 2.7.6.1.2-2 RP2D におけるモスネツズマブ単剤 SC 投与の有効性の概要（ITT 集団） 36
表 2.7.6.1.2-3 有効性の概要（F2 exp r/r FL，B11 exp r/r FL） 38
表 2.7.6.1.3-1 有効性の副次評価項目の概要（主治医評価） 50
表 2.7.6.1.3-2 安全性の概要（安全性評価対象集団） 52
表 2.7.6.2.1.1-1 有害事象の要約（JO40295試験，2L+FL SC コホート，2024年4月4日データカットオフ） 55
表 2.7.6.2.1.1-2 有害事象の要約（JO40295試験，3L+FL SC コホート，2024年3月4日データカットオフ） 62
表 2.7.6.2.1.1-3 副作用の要約（JO40295試験，2L+FL SC コホート，2024年4月4日データカットオフ） 66
表 2.7.6.2.1.1-4 副作用の要約（JO40295試験，3L+ FL SC コホート，2024年3月4日データカットオフ） 72
表 2.7.6.2.1.2-1 有害事象の要約（GO29781試験，2024年2月1日データカットオフ） 75
表 2.7.6.2.1.2-2 副作用の要約（GO29781試験，2024年2月1日データカットオフ） 124
表 2.7.6.2.1.3-1 有害事象の要約（CO41942試験，2024年2月1日データカットオフ） 148
表 2.7.6.2.1.3-2 副作用の要約（CO41942試験，2024年2月1日データカットオフ） 168

図一覧

図 2.7.6.1.1-1 治験概要（JO40295試験） 9
図 2.7.6.1.1-2 治験薬の投与（拡大コホート，3L+ FL SC コホート） 14
図 2.7.6.1.1-3 治験薬の投与（2L+ FL SC コホート） 15

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
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy	－
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-○}$	AUC from 0 to day ○	0～○日までの AUC
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
CAR-T	chimeric antigen receptor modified T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CCOD	clinical cut-off date	クリニカルカットオフ日
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C_{max}	maximum drug concentration	最高濃度
C_{min}	Minimum drug concentration	最低濃度
CR	complete response	完全奏効
CRR	complete response rate	完全奏効割合
CSR	clinical study report	総括報告書
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
C_{trough}		
$C_{trough, C4}$		
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
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
EBE	empirical bayes estimates	経験的ベイズ推定値
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	－
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	－
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
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎ウイルスコア
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HRQoL	health-related quality of life	健康関連の生活の質
IFN	interferon	インターフェロン
IRF	Independent Review Facility	独立評価機関

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
IRR	infusion related reaction	注入に伴う反応
IV	intravenous	静脈内
LPLV	Last patient last visit	最終症例の最終来院日
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所有害事象共通用語規準
NE	not estimable	推定不能
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NI	non-inferiority	非劣性
ORR	overall response rate	奏効割合
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PET		陽電子放出断層撮影
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPP	Pregnancy Prevention Plan	－
PR	partial response	部分奏効
Q3W		3週間隔
RP2D	recommended Phase II dose	第 II 相試験推奨用量
RS	richter’s syndrome	リヒター症候群
r/r	relapsed or refractory	再発又は難治性
SC	subcutaneous	皮下
SD	stable disease	病勢安定
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
T_{max}	time from dosing to maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
tr	transformed	形質転換

2.7.6 個々の試験のまとめ

表2.7.6-1 臨床試験一覧表

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 +レナリドミド1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	安全性，忍容性（MTD，DLT），PK，CRR	5.3.5.2-2 <評価>

						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 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	濾胞性リンパ腫	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 +レナリドミド1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 +レナリドミド1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>

LEN：レナリドミド，NHL：非ホジキンリンパ腫，MOSUN：モスネツズマブ，MTD：最大耐用量，DLT：用量制限毒性，CRR：完全奏効割合，IV：静脈内，PK：薬物動態，r/r：再発又は難治性，SC：皮下

[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，最大で Cycle 17 まで投与を継続することとした。

2.7.6.1 概要

2.7.6.1.1 JO40295試験

1) 治験の標題

RO7030816の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第 I 相臨床試験

2) 治験責任医師

伊豆津 宏二 他 計 18名

3) 実施医療機関

国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 他 計 18施設

4) 公表文献（引用文献）

- Munakata W, Izutsu K, Mishima Y, et al. Dose-escalation part of Phase I study of single-agent mosunetuzumab in Japanese patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. Jpn J Clin Oncol 2023 Oct;53(10):912-21.
- Goto H, Kumode T, Mishima Y, et al. Efficacy and safety of mosunetuzumab monotherapy for Japanese patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: FLMOON-1. Int J Clin Oncol 2025 Feb;30(2):389-96.

5) 治験期間

第1症例の同意日：2018年3月■日

データカットオフ日：2L+ FL SC コホート：2024年4月4日，3L+ FL SC コホート：2024年3月4日

6) 開発のフェーズ

第 I 相

7) 目的

JO40295試験の目的は以下に示すとおりである。本総括報告書（CSR）は，RO7030816の過去に2レジメン以上の全身療法を受けたことがある r/r の濾胞性リンパ腫（3L+ r/r FL）患者における皮下（SC）単剤投与に係る承認申請にあたって作成するものであるため，以下に示す目的の内，過去に1レジメン以上の全身療法を受けたことがある r/r の濾胞性リンパ腫（2L+ r/r FL）コホートの RO7030816 SC 及びレナリドミド併用投与並びに3L+ FL SC コホートの RO7030816 SC 単剤投与の結果のみを集計している。コホート1～8及び拡大コホートの結果は Primary CSR（2024年2月14日作成）で報告済である。なお，コホート9の結果は別途報告する。

a. 主要目的

【コホート1～9】

- B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）における RO7030816 の単剤投与又はレナリドミドとの併用投与の安全性，忍容性及び PK を検討する。
- B 細胞性 NHL における RO7030816 の単剤投与又はレナリドミドとの併用投与の用量規定毒性／DLT を評価し，MTD 又は推奨用量を決定する。

【拡大コホート】

- 3L+ r/r FL における RO7030816 単剤投与の抗腫瘍効果（CRR）を独立評価機関（IRF）において評価する。

【2L+ FL SC コホート】
- 2L+ r/r FL における RO7030816 SC 投与とレナリドミド併用投与の抗腫瘍効果（CRR）を IRF において評価する。

【3L+ FL SC コホート】
- 3L+ r/r FL における RO7030816 単剤 SC 投与の抗腫瘍効果（CRR）を IRF において評価する。

b. 副次的目的

本治験の副次的目的は以下のとおりである。

【コホート1～9】
- B 細胞性 NHL における RO7030816 の単剤投与又はレナリドミドとの併用投与の抗腫瘍効果を評価する。
- B 細胞性 NHL における RO7030816 の単剤投与又はレナリドミドとの併用投与の免疫原性を評価する。
- B 細胞性 NHL におけるレナリドミドの PK を評価する。

【拡大コホート】
- 3L+ r/r FL における RO7030816 単剤投与の抗腫瘍効果（CRR，奏効割合［ORR］，無増悪生存期間［PFS］，奏効期間［DOR］，完全奏効期間［DOCR］及び全生存期間［OS］）を評価する。
- 3L+ r/r FL における RO7030816 単剤投与の安全性を評価する。
- 3L+ r/r FL における RO7030816 単剤投与の PK を評価する。
- 3L+ r/r FL における RO7030816 単剤投与の免疫原性を評価する。

【2L+ FL SC コホート】
- 2L+ r/r FL における RO7030816 SC 投与とレナリドミド併用投与の抗腫瘍効果（CRR［主治医評価］，ORR，PFS，DOR，DOCR 及び OS）を評価する。
- 2L+ r/r FL における RO7030816 SC 投与とレナリドミド併用投与の安全性を評価する。
- 2L+ r/r FL における RO7030816 SC 投与とレナリドミド併用投与の PK を評価する。
- 2L+ r/r FL における RO7030816 SC 投与とレナリドミド併用投与の免疫原性を評価する。

【3L+ FL SC コホート】
- 3L+ r/r FL における RO7030816 単剤 SC 投与の抗腫瘍効果（CRR［主治医評価］，ORR，PFS，DOR，DOCR 及び OS）を評価する。
- 3L+ r/r FL における RO7030816 単剤 SC 投与の安全性を評価する。
- 3L+ r/r FL における RO7030816 単剤 SC 投与の PK を評価する。
- 3L+ r/r FL における RO7030816 単剤 SC 投与の免疫原性を評価する。

c. 探索的目的

本治験の探索的目的は以下のとおりである。

【コホート1～9】
- B 細胞性 NHL における RO7030816 のバイオマーカーを評価する。
- B 細胞性 NHL における RO7030816 の単剤投与又はレナリドミドとの併用投与後に発現したサイトカイン放出症候群に対するトシリズマブの治療効果及び安全性を評価する。

【拡大コホート】
- 3L+ r/r FL における RO7030816 のバイオマーカーを評価する。

- 3L+ r/r FL における RO7030816 の単剤投与後に発現したサイトカイン放出症候群に対するトシリズマブの治療効果及び安全性を評価する。
- 3L+ r/r FL における RO7030816 の単剤投与後に発現したサイトカイン放出症候群に対して投与したときのトシリズマブの PK，免疫原性及びバイオマーカーを評価する。

【2L+ FL SC コホート】
- 2L+ r/r FL における RO7030816 のバイオマーカーを評価する。
- 2L+ r/r FL における RO7030816 SC 投与後に発現したサイトカイン放出症候群に対するトシリズマブの治療効果及び安全性を評価する。
- 2L+ r/r FL における RO7030816 SC 投与後に発現したサイトカイン放出症候群に対して投与したときのトシリズマブのバイオマーカーを評価する。

【3L+ FL SC コホート】
- 3L+ r/r FL における RO7030816 のバイオマーカーを評価する。
- 3L+ r/r FL における RO7030816 SC 投与後に発現したサイトカイン放出症候群に対するトシリズマブの治療効果及び安全性を評価する。
- 3L+ r/r FL における RO7030816 SC 投与後に発現したサイトカイン放出症候群に対して投与したときのトシリズマブのバイオマーカーを評価する。

8) 試験の方法

前述のとおり，コホート1～8及び拡大コホートの治験の計画及び結果の詳細は Primary CSR（2024年2月14日作成）で報告済であり，コホート9の治験の計画及び結果の詳細は別途報告予定である。本項以降では主に2L+ FL SC コホート及び3L+ FL SC コホートに焦点を当てて説明する。

本治験は，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RO7030816を単剤投与又はレナリドミドと併用投与した際の安全性，忍容性，PK，抗腫瘍効果，免疫原性の評価を行った。また，拡大コホートでは，3L+ r/r FL 患者を対象に RO7030816を単剤で静脈内（IV）投与した際の有効性，安全性，PK，免疫原性の評価を行った。2L+ FL SC コホート及び3L+ FL SC コホートでは，それぞれ2L+ r/r FL 患者に RO7030816の SC 投与をレナリドミドと併用，3L+ r/r FL 患者を対象に RO7030816を単剤で SC 投与した際の有効性，安全性，PK，免疫原性の評価を行うため，試験が実施中である。

図 2.7.6.1.1-1に示すとおり，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段階的用量漸増投与を採用し，それぞれの投与日の投与量は「Day 1/Day 8/Day 15」と表示した。コホート1～8，拡大コホート及び3L+ FL SC コホートにおいては，投与方法は21日間を1サイクルとし，Cycle 1の Day 1，Day 8，Day 15に RO7030816を投与した。コホート1～7では Cycle 2以降は Cycle 1 Day 15の用量で Day 1のみに投与した。なお，コホート8及び拡大コホートについては，Cycle 3以降より Cycle 1 Day 15の投与量の半量である30 mg で投与を継続することとした。

コホート1～8において RO7030816は，許容できない毒性又は病勢進行（PD）が認められない場合，最大で Cycle 17まで投与した。

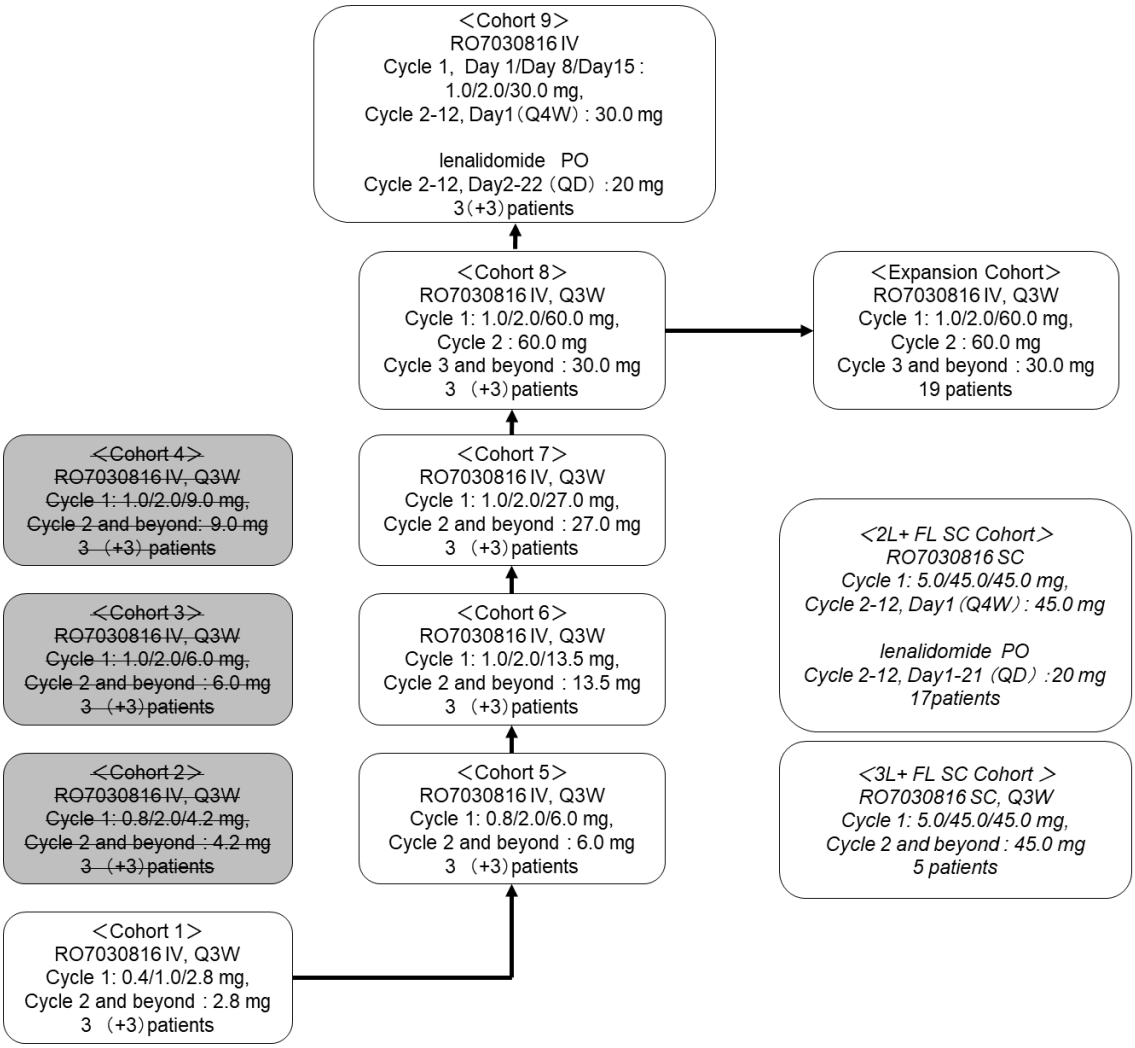
拡大コホート及び3L+ FL SC コホートにおいて RO7030816は，許容できない毒性又は病勢進行が認められない場合，Cycle 8まで投与した。Cycle 8時点で完全奏効（CR）が得られた被験者は，投与を終了し治験薬投与終了後来院に移行した。Cycle 8時点で病勢安定（SD）又は部分奏効（PR）が得られた被験者は，許容できない毒性又は PD が認められない場合，最大で Cycle 17まで RO7030816の投与を継続することとした。

コホート9及び2L+ FL SC コホートにおいては，Cycle 1は21日間を1サイクル，Cycle 2以降は28日間を1サイクルとし，Cycle 1の Day 1，Day 8，Day 15，Cycle 2以降は各サイクルの Day 1

に RO7030816を投与した。RO7030816及びレナリドミドは許容できない毒性又は PD が認められない場合，最大で Cycle 12まで投与した。レナリドミドは Cycle 2以降，コホート9では各サイクルの Day 2-22に，2L+ FL SC コホートでは各サイクルの Day 1-21に投与した。

海外第 I/II 相臨床試験の実施状況，用量設定の検討状況を考慮し，コホート2，3，4は削除，コホート5，6，7，8，9を追加した。海外試験において，IV 投与の用量漸増コホートではMTDには到達せず，第 II 相試験推奨用量（RP2D） はこれまでの臨床試験で得られている安全性及び有効性データ，PK プロファイルに基づいて1/2/60/30 mg に決定した。JO40295試験においてもコホート8において RP2D の国内の DLT 評価が完了したことから，RP2D の有効性評価を目的として拡大コホートを追加することとした。また，海外において，RO7030816は r/r FL 及びアグレッシブ非ホジキンリンパ腫に対して，SC 投与の臨床試験が実施中である。本邦においても，2L+ r/r FL における RO7030816 SC 投与とレナリドミド併用投与，3L+ r/r FL における RO7030816 SC 単剤投与の有用性を評価することを目的に，本試験に2L+ FL SC コホートと3L+ FL SC コホートを追加することとし，RO7030816の用法用量は海外で実施中の SC 投与の臨床試験と同じ用法用量である5/45/45 mg を採用した。

図 2.7.6.1.1-1　治験概要（JO40295試験）



PO=経口投与，QD=1 日 1 回，Q3W = 3 週間間隔投与，Q4W=4 週間間隔投与
［5.3.5.2-1 図 9.1.1.1-1 を改変］

9) 被験者数

【2L+ FL SC コホート】

予定被験者数は17例である。

【3L+ FL SC コホート】

予定被験者数は5例である。

10) 診断及び組入基準

以下の選択基準及び除外基準に従った。

a. 選択基準（拡大コホート，2L+ FL SC コホート，3L+ FL SC コホート）

下記の項目のすべてに該当する被験者を本治験の対象とする。

i. 本治験内容について十分な説明を受け，本人の文書による同意が得られている。
ii. 同意取得時の年齢が 18 歳以上である。
iii. （拡大コホート）Eastern Cooperative Oncology Group performance status （ECOG PS）が 0 又は 1 である。
iv. （2L+ FL SC コホート，3L+ FL SC コホート）ECOG PS が 0，1 又は 2 である。
v. 登録日から 12 週以上の生存が可能と判断されている。
vi. 組織学的に CD20 陽性で Grade 1-3a の r/r FL であることが確認されている。
vii. （拡大コホート，3L+ FL SC コホート）過去に抗 CD20 標的療法及びアルキル化剤を含む 2 レジメン以上の全身性リンパ腫治療を受けている。
viii. （2L+ FL SC コホート）過去に 1 レジメン以上の全身性リンパ腫治療（免疫療法又は化学免疫療法を含む）を受けている。全身性リンパ腫治療とは，リツキシマブ単剤療法，リツキシマブ併用又は非併用の化学療法，あるいは放射免疫療法（^{90}Y-イブリツモマブ　チウキセタン等）等を示す。全身性リンパ腫治療には，限られた病期の病変に対する局所放射線療法又は病原体根絶のための抗生物質等の治療は含まれない。
ix. （2L+ FL SC コホート）腫瘍の大きさ及び／又は Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 基準等に基づいて主治医の評価により全身療法が必要と判断されている患者。
x. 以下の条件をすべて満たす腫瘍組織試料を提供可能である。

- ホルマリン固定パラフィンブロック処理された腫瘍組織試料又は未染色スライド 3 枚
- 前治療の最終投与以降に採取された試料（ただし，本手順を実施できない場合においても，前治療の最終投与以前の検体での代替を許容する場合もある）
- 腫瘍組織試料の採取時から，形質転換（tr）や組織型の変化を疑う所見が無いこと

xi. 少なくとも 1 つの測定可能病変（コンピューター断層撮影［CT］又は核磁気共鳴画像法［MRI］にて直交する 2 方向で計測可能でリンパ節病変では腫瘍の最大径が 1.5 cm を超える，節外病変では 1.0 cm を超える）を有する患者。
xii. 主要臓器機能が以下の基準をすべて満たしている（ただし，主治医により，原疾患又はその他の疾患に起因するもの［免疫性血小板減少症等］及び／又は骨髄浸潤に起因するものと判断される所見は除く）。なお，当該期間内に検査結果が複数存在する場合は，登録前直近のものを採用することとする。

- 好中球数　1,000 /μL 以上
- 血小板数　75,000 /μL 以上
- ヘモグロビン　9.0 g/dL 以上
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）　施設基準値上限の 3 倍以下

- 総ビリルビン 施設基準値上限の 1.5 倍以下
  ジルベール症候群の既往歴があり，総ビリルビン値の上昇が間接ビリルビン上昇を伴う場合は登録可とする。
- 血清クレアチニン 施設基準値上限以下
  又はクレアチニンクリアランス （拡大コホート）60 mL/分以上
  （2L+ FL SC コホート，3L+ FL SC コホート）40 mL/分以上
  実測値又は Cockcroft-Gault 式より算出したクレアチニンクリアランスより判断する。
  Cockcroft-Gault 式
  男性：[(140–年齢) × 体重 (kg)] / [72 × 血清クレアチニン値 (mg/dL)]
  女性：[(140–年齢) × 体重 (kg) × 0.85] / [72 × 血清クレアチニン値 (mg/dL)]

xiii. Cycle 1 Day 1 予定日までに，前治療又は処置の終了日から少なくとも以下の期間が経過している。

- 手術療法 4 週間
  開胸・開腹を要する，又は腹腔鏡下で臓器切除を伴うなどの大手術。ただし，期間内に治験実施計画書で規定される生検（腫瘍生検，骨髄生検）を実施した場合，登録時点で出血のリスクが無いと主治医が判断できるまで回復していれば登録可とする。
- 化学療法や他の抗がん剤療法 薬剤の半減期の 5 倍又は 4 週間のいずれか短い方（分子標的薬を含む。）
- 悪性腫瘍の治療を目的とした抗体療法 4 週間
  （モノクローナル抗体，放射性免疫複合体，抗体薬物複合体を含む。以下に規定するがん免疫療法は除く）
- がん免疫療法 薬剤の半減期の 5 倍又は 12 週間のいずれか短い方
  （免疫チェックポイント阻害薬［抗 Programmed death receptor-1／抗 Programmed death ligand-1 抗体薬，抗 cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 抗体薬等］や共刺激アゴニスト薬［抗 CD137 抗体薬，抗 CD27 抗体薬，抗 Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor（TNF） receptor 抗体薬，抗 CD40 抗体薬等］及びその他のすべてのがん免疫療法［インターフェロン［IFN］-α，IFN-γ，Interleukin-2，Biological Response Modifier 療法等の免疫賦活剤・癌ワクチン療法等も含む］）
- 放射線療法 2 週間
- 測定可能病変が 1 か所のみであり，その照射された病変に明らかな進行が認められない場合 4 週間
- 自家造血幹細胞移植 12 週間
- 血小板輸血 2 週間
- 赤血球輸血 3 週間
- 免疫抑制療法 2 週間
  プレドニゾロン，シクロホスファミド，アザチオプリン，メトトレキサート，サリドマイド，抗 TNF-α 製剤を含む。ただし，下記の免疫抑制療法の継続使用は許容する。
  - 吸入ステロイド
  - 10 mg/日以下のプレドニゾロン又は同等量の副腎皮質ステロイド
  - 急性疾患（悪心，B 症状等）に対する全身性免疫抑制薬
  - 起立性低血圧に対する管理を目的とした鉱質コルチコイド
  - 副腎機能不全に対する管理を目的とした副腎皮質ステロイド
- 生ワクチン，弱毒化ワクチン，不活化ワクチン，トキソイド 4 週間
- アレムツズマブ，フルダラビン，クラドリビン，ペントスタチン 24 週間

- （キメラ抗原受容体 T 細胞［CAR-T］療法の前にリンパ球枯渇療法としてフルダラビンが使用された場合を除く）
- 他の治験薬 薬剤の半減期の 5 倍又は 4 週間のいずれか短い方
- CAR-T 療法 30日
- レナリドミド （2L+ FL SC コホート） 12カ月

b. 除外基準（拡大コホート，2L+ FL SC コホート，3L+ FL SC コホート）

下記項目のいずれかに該当する被験者は，本治験から除外する。

i. RO7030816 の添加物であるヒスチジン酢酸塩，スクロース，ポリソルベート，L-メチオニンに対して過敏症の既往を有する。
ii. モノクローナル抗体療法（キメラ抗体，ヒト化抗体，ヒト抗体）又は融合タンパク質に対する重度のアレルギー反応やアナフィラキシー反応の既往を有する。
iii. （2L+ FL SC コホート）レナリドミド及びレナリドミドの添加物に対して過敏症のリスクがある。
iv. （2L+ FL SC コホート）レナリドミドに対する抵抗性が確認されていること（非奏効［PR 又は CR を認めない］又は治療後 6 カ月以内の再発と定義）。
v. 中枢神経系リンパ腫の既往又は合併を有する。
vi. 治験実施計画書の遵守や結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある悪性腫瘍の既往を有する。ただし，過去に根治的治療を受けた以下の悪性腫瘍を除く。
   - 予後良好な治療的措置を行った皮膚の基底細胞癌又は皮膚扁平上皮癌，子宮頚部上皮内癌，予後良好な非浸潤性乳管癌の既往。
   - Stage I の悪性黒色腫，低 Grade の初期ステージ限局性前立腺癌
   - RO7030816 の初回投与前 2 年以上にわたって無治療で寛解状態を維持しているその他の既に治療された悪性腫瘍。
vii. 前治療で発現した副作用が，米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE） v4.03 に規定する Grade 2 以上で継続している。ただし，脱毛，リンパ球数減少については許容する。
viii. 過去の免疫療法治療による，以下の免疫介在性の有害事象を有する。
   - NCI CTCAE v4.03 に規定する Grade 3 以上となる事象（ホルモン補充療法で管理可能な内分泌障害を除く）
   - 免疫療法の中止後に回復がみられなかった NCI CTCAE v4.03 に規定する Grade 1-2 の事象
ix. 抗菌薬，抗真菌薬又は抗ウイルス薬等の全身投与を要する活動性の感染症の合併又は登録前 4 週間以内の既往を有する。ただし，表在性の真菌感染は許容する。Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 ポリメラーゼ連鎖反応検査又は抗原検査での感染確認を推奨する。
x. 自己免疫疾患の合併又は既往を有する。ただし，以下の場合は許容する。
   - 自己免疫疾患の既往又は十分にコントロールされた自己免疫疾患があり，最後の免疫抑制療法から 12 カ月以上経過している患者は，主治医が安全と判断した場合に適格と認められることがある
   - 一定用量の甲状腺ホルモン補充療法でコントロール可能な甲状腺機能低下症の既往
   - 疾患関連の免疫性血小板減少性紫斑病又は自己免疫性溶血性貧血の既往
   - 低力価の外用ステロイド薬でコントロール可能な体表面積の 10%以下の皮疹（湿疹，乾癬，慢性単純性苔癬，白斑等の皮膚の病変に留まるもの）で，登録前 12 カ月以内の急性増悪がなく，ソラレン，紫外線 A 照射，メトトレキサート，レチノイド，生物学的製剤，経口カルシニューリン阻害薬，高力価のステロイド剤を要したことがないもの

xi. 活動性の結核を有する。
xii. 過去に同種造血幹細胞移植又は臓器移植を実施した。
xiii. ヒト免疫不全ウイルス抗体陽性である。
xiv. B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原，HBs 抗体，B 型肝炎ウイルスコア（HBc）抗体陽性である。ただし，HBs 抗体陽性がワクチン接種によるものであることが明らかな場合又は HBs 抗体及び／又は HBc 抗体のみ陽性で B 型肝炎ウイルス-デオキシリボ核酸が検出されない場合は登録可とする。
xv. C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体陽性である。ただし，HCV 抗体が陽性で HCV-リボ核酸陰性の場合は登録可とする。
xvi. 慢性活動性 Epstein-Barr virus 感染の所見がある，又はその疑いがある。
xvii. 進行性多巣性白質脳症の確定診断歴を有する。
xviii. 血球貪食性リンパ組織球症又はマクロファージ活性化症候群の既往又は合併を有する。
xix. 閉塞性肺疾患又は症候性気管支痙攣等の治療を要する肺疾患の合併及び既往等，治験結果の解釈に影響を及ぼし得る重大かつコントロール不良な肺疾患を有する。
xx. New York Heart Association 分類クラス III 以上の心臓系疾患，不整脈又は不安定狭心症の合併，登録前 6 カ月以内の心筋梗塞の既往又は合併を有する。
xxi. 中枢神経系疾患（脳卒中，てんかん，中枢神経系血管炎，神経変性疾患等）の合併又は既往を有する。
- 脳卒中の既往があるが，過去 2 年間に脳卒中又は一過性虚血発作がなく，神経学的欠損が残存していないと主治医が判断する場合は登録可とする。
- てんかんの既往歴があり，抗てんかん薬を投与されていない状態で過去 2 年間発作が発生していない場合は登録可とする。

xxii. （拡大コホート，3L+ FL SC コホート）妊婦，授乳中の女性（授乳中の女性は，治験使用薬投与開始から RO7030816 又はトシリズマブの最終投与後 90 日間のいずれか長い方まで，授乳を中止することに同意した場合を除く）。
xxiii. （2L+ FL SC コホート）妊婦，授乳中の女性。
xxiv. （拡大コホート，3L+ FL SC コホート）妊娠検査陽性の女性（閉経後状態［閉経以外の原因が特定されていない 12 カ月以上の無月経］には達しておらず，卵巣摘出術及び／又は子宮摘出術を受けたことがない女性は，妊娠する可能性のある女性とみなし，妊娠検査を実施する。ただし，12 カ月以内に月経がない場合でも化学閉経等の理由により妊娠の可能性が否定できない女性は妊娠検査を実施する）。又は妊娠検査が陰性であっても主治医の問診等により妊娠している可能性があると判断された患者。
xxv. （2L+ FL SC コホート）妊娠検査陽性の女性（閉経後状態［閉経以外の原因が特定されていない 24 カ月以上の無月経］には達しておらず，卵巣摘出術及び／又は子宮摘出術を受けたことがない女性は，妊娠する可能性のある女性とみなし，妊娠検査を実施する。ただし，24 カ月以内に月経がない場合でも化学閉経等の理由により妊娠の可能性が否定できない女性は妊娠検査を実施する）。又は妊娠検査が陰性であっても主治医の問診等により妊娠している可能性があると判断された患者。
xxvi. （拡大コホート，3L+ FL SC コホート）妊娠する可能性のある女性で治験期間中及び RO7030816 又はトシリズマブの最終投与後 90 日間のいずれか長い方まで，禁欲（異性間性交を避ける）又は失敗率が年間 1%未満の適切な避妊法を用いる意思，卵子の提供を行わない意思がない。
xxvii. （2L+ FL SC コホート）妊娠する可能性のある女性で，Cycle 1 Day 1 前の 28 日前から治験期間中及び RO7030816 又はトシリズマブの最終投与後 90 日間又はレナリドミドの最終投与後 28 日間のいずれか長い方まで，禁欲（異性間性交を避ける）又は

効果的な 2 種類の避妊法（内 1 つは失敗率が年間 1%未満であること）を用いる意思，卵子の提供を行わない意思がない。

xxviii. （拡大コホート，3L+ FL SC コホート）男性で，治験期間中及び RO7030816 の最終投与後 60 日間又はトシリズマブの最終投与後 90 日間のいずれか長い方まで，禁欲（異性間性交を避ける）又は失敗率が年間 1%未満の適切な避妊法を用いる意思，精子の提供を行わない意思がない。

xxix. （2L+ FL SC コホート）男性で，治験期間中及び RO7030816 の最終投与後 60 日間又はトシリズマブの最終投与後 90 日間又はレナリドミドの最終投与後 28 日間のいずれか長い方まで，禁欲又はコンドームを使用する意思，精子の提供を行わない意思がない。

xxx. 過去に CD20 及び CD3 の両方を標的とする二重特異性抗 CD20 抗体を投与したことがある。

xxxi. その他，主治医が本治験への参加を不適切と判断した場合。

11) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

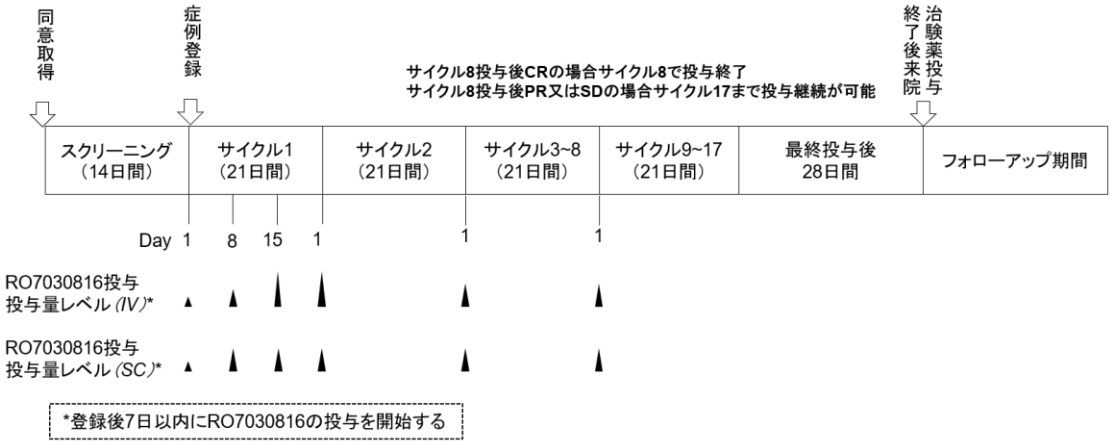
被験薬，用量及び投与方法並びにロット番号は以下のとおりであった。

［被験薬］

- RO7030816
- レナリドミド

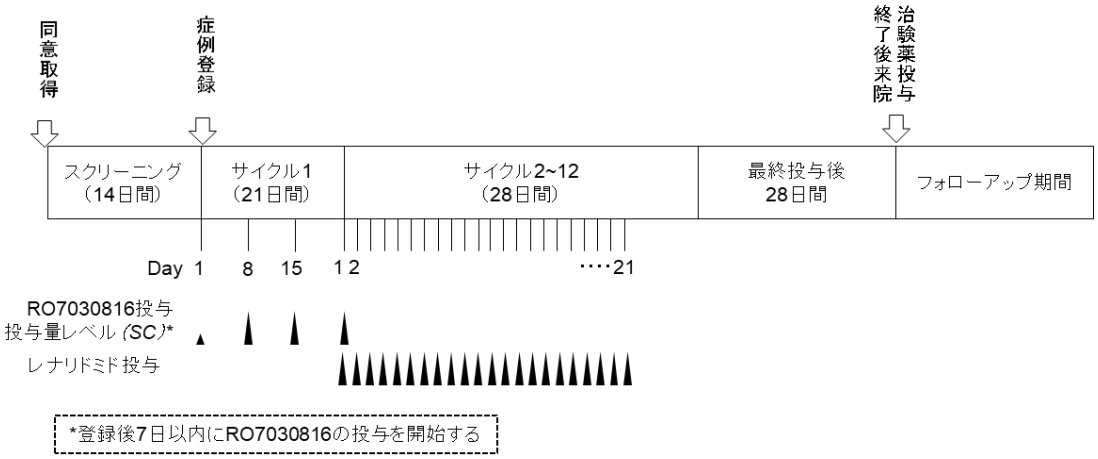
治験薬の投与スケジュールの概要を図 2.7.6.1.1-2及び図 2.7.6.1.1-3に示す。

図 2.7.6.1.1-2 治験薬の投与（拡大コホート，3L+ FL SC コホート）



［5.3.5.2-1 図 9.4.1.1-1 を再掲］

図 2.7.6.1.1-3 治験薬の投与（2L+ FL SC コホート）



［5.3.5.2-1 図 9.4.1.1-2 を再掲］

RO7030816の投与は緊急時の対応が可能な環境で，主治医の管理下にて行う。

拡大コホート，2L+ FL SC コホート及び3L+ FL SC コホートにおいては，入院管理下での被験者の状態を観察することは必須ではない。前回の投与時に Grade 2以上のサイトカイン放出症候群が認められた場合や，腫瘍崩壊症候群（TLS）のリスクが高い被験者において TLS の予防や管理が必要な場合等，主治医の判断に応じて，入院管理下にて RO7030816を投与する。

なお，入院した際の退院可否については，治験開始前，治験使用薬投与後の臨床経過及び「治験実施計画書付録1 観察・検査スケジュール」に規定された直近のバイタルサイン，臨床検査並びに，退院当日の有害事象評価の結果に基づき，主治医が退院可能と判断した被験者のみ退院を許容すること。

［被験薬の用法・用量］

a. RO7030816

各被験者の RO7030816 の 1 回投与量は，登録されたコホートごとに決定する。

i. RO7030816 SC 投与

いずれのコホートのすべてのサイクルにおいても，主治医又は主治医が適格と判断したスタッフが30秒～2分かけて SC 投与すること。シリンジの大きさや望ましい注射部位等の詳細については，治験使用薬管理手順書を参照のこと。投与終了後少なくとも30分間は，注入に伴う反応（IRR），サイトカイン放出症候群の症状を注意深く観察すること。Cycle 2以降では，前サイクルで IRR 及びサイトカイン放出症候群の兆候がみられない場合，主治医の判断によって，観察時間を15分間まで短縮可能である。

＜Cycle 1＞

Cycle 1では Day 1，Day 8，Day 15に RO7030816をそれぞれ5/45/45 mg/body で増量して SC 投与する。

＜Cycle 2以降＞

Cycle 2以降の Day 1では45 mg/body（Cycle 1 Day 15の投与量）で SC 投与する。

なお RO7030816の投与は Cycle 1 Day 1より開始し，Cycle 1 Day 8，Day 15の投与は前回の投与から7（± 1）日後に，Cycle 2は Cycle 1 Day 15から7（± 1）日後に投与する。

【2L+ FL SC コホート】

Cycle 3以降は Cycle 2 Day 1を起点として，各28（± 2）日サイクルで SC 投与し，最大で Cycle

12まで RO7030816の投与を継続することができる。

【3L+ FL SC コホート】
Cycle 3以降は Cycle 2 Day 1を起点として，各21（± 2）日サイクルで SC 投与する。最大で Cycle 17まで RO7030816の投与を継続することができる。Cycle 8投与終了時に CR が得られた被験者は，投与を終了し治験薬投与終了後来院に移行する。Cycle 8終了時に SD 又は PR が得られた被験者は，Cycle 17まで RO7030816の投与を継続する。

b. レナリドミド（コホート 9 及び 2L+ FL SC コホート）
コホート9及び2L+ FL SC コホートでは，レナリドミドとして1日1回 20 mg を Cycle 2から最大で Cycle 12まで，コホート9では各サイクル Day 2から Day 22まで，2L+ FL SC コホートでは各サイクル Day 1から Day 21まで経口投与する。2L+ FL SC コホートの RO7030816及びレナリドミドの投与日には，まずレナリドミドを投与し，その後 RO7030816を投与する。レナリドミドは，コホート9では Cycle 2 Day 2，2L+ FL SC コホートでは Cycle 2 Day 1及び各コホートのその後のサイクルの各来院日には実施医療機関で投与し，来院日以外は自宅で服用させる。レナリドミドは毎日ほぼ同じ時刻に服用させること。レナリドミドは食事の有無に関わらず服用可能だが，高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。被験者が吐き出した場合や服用が予定された時間から12時間経過した場合，追加で服用させず，次に予定された時間に服用すること。レナリドミドは水とともにそのまま飲みこませること（飲み込む前に噛んだり，砕いたり，カプセルを開けたり／分割したりしないこと）。被験者には服薬日誌を用いて日付と時刻を含む服用量を毎日記録させる。治験期間中及び治験薬投与28日後までは献血しないこと。
被験者の介助者で妊娠の可能性のある女性は，手袋を着用しレナリドミドを扱うこと。レナリドミドは直射日光を避け室温で保管し，過度の熱や寒さを避けること。詳細は添付文書，LENALIDOMIDE-CHUGAI 適正管理手順書及び Global Pregnancy Prevention Plan （PPP） Lenalidomide Adult（治験実施計画書別紙4）を参照のこと。また，LENALIDOMIDE-CHUGAI 適正管理手順書に加えてセルジーン社作成の PPP にも準拠して治験を運営する。

［レスキュー薬］
a. トシリズマブ
RO7030816投与後に IRR／サイトカイン放出症候群が発現した場合，有害事象発現時管理ガイドラインを参照し，必要に応じてトシリズマブを IV 投与する（1回 8 mg/kg［最大800 mg まで］）。
トシリズマブの投与方法については添付文書を参照する。トシリズマブの投与は1回のサイトカイン放出症候群の発現につき2回まで，6週間の期間内に最大3回の投与を推奨する。サイトカイン放出症候群の症状に応じて他剤での対応も考慮すること。トシリズマブの複数回の投与にあたっては，前回のトシリズマブ投与終了から8時間以上の間隔をあけるものとする。
なお，トシリズマブは治験実施計画書第8版～第17版では被験薬として扱われていた。詳細は「5.3.5.2-1 16.1.1 治験実施計画書及びその改訂」に添付した治験実施計画書を参照のこと。

［ロット番号］
本治験の2L+FL SC コホート及び3L+FL SC コホートでデータカットオフ時点までに用いられた被験薬のロット番号は5.3.5.2-1 2項参照。

12) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号
本治験では対照薬は用いなかった。

13) 治療期間

治験終了日は最終症例の最終来院日（LPLV），又は最終症例が最後の追跡調査を受けた日のうち，いずれか遅い方とする。LPLV は，最終症例の登録から24カ月後に起こると予想される。

最初の被験者に対するスクリーニング検査の開始から治験終了日までの全治験期間は，約8年2カ月（2018年2月～2026年4月）と想定される。

拡大コホート，2L+ FL SC コホート及び3L+ FL SC コホートにおいて各被験者の治験期間は，同意取得日からフォローアップ期間完了日又は治験終了日のいずれか早い方までとする。

14) 評価基準

以下の評価基準を用いた。

a. 主要評価項目

本治験の主要評価項目は以下のとおりである。

【2L+ FL SC コホート，3L+ FL SC コホート】

- IRF 評価による CR：「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準（Cheson et al. 2014）（治験実施計画書付録 13）」に基づき，IRF により評価され，最良総合効果として CR が得られた被験者

b. 副次的評価項目

本治験の副次的評価項目は以下のとおりである。

【全コホート共通】

- RO7030816 の抗薬物抗体（ADA）

【拡大コホート，2L+ FL SC コホート，3L+ FL SC コホート】

- OS：各被験者の治験薬投与開始から死亡（原因を問わない）までの期間
- 有害事象（有害事象名，発現割合，NCI CTCAE （v4.03），あるいは「サイトカイン放出症候群 Grading System（治験実施計画書付録 8）」及び「American Society for Transplantation and Cellular Therapy（ASTCT）Consensus Grading（治験実施計画書付録 9）」を用いて評価される重症度，発現時期）
- RO7030816 の単剤投与又はレナリドミドとの併用投与における血清中濃度及び PK パラメータ（濃度－時間曲線下面積［AUC］，最高濃度［C_{max}］，クリアランス［CL］，最高濃度到達時間［T_{max}］，消失半減期等）

【2L+ FL SC コホート，3L+ FL SC コホート】

- 主治医評価による CR：「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準（Cheson et al. 2014）（治験実施計画書付録 13）」に基づき，主治医により評価され，最良総合効果として CR が得られた被験者
- IRF/主治医評価による奏効：「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準（Cheson et al. 2014）（治験実施計画書付録 13）」に基づき，最良総合効果として奏効が得られた被験者
- IRF/主治医評価による DOR：「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準（Cheson et al. 2014）（治験実施計画書付録 13）」に基づき判定される各被験者の CR 又は PR が最初に確認されてから病勢進行（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/主治医評価の DOCR：「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準（Cheson et al. 2014）（治験実施計画書付録 13）」に基づき判定される各被験者の CR が最初に確認されてから，「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準（Cheson et al. 2014）（治験実施計画書付録 13）」に基づいて判定する 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/主治医評価の PFS：各被験者の治験薬投与開始から「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準（Cheson et al. 2014）（治験実施計画書付録 13）」に基づいて判定する 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

c. 探索的評価項目

本治験の探索的評価項目は以下のとおりである。

【全コホート共通】

- RO7030816 の単剤投与又はレナリドミドとの併用投与後に発現したサイトカイン放出症候群に対するトシリズマブの治療効果（サイトカイン放出症候群の回復までの期間等）
- RO7030816 の単剤投与又はレナリドミドとの併用投与後に発現したサイトカイン放出症候群に対して投与した場合のトシリズマブ投与と因果関係が認められる有害事象（有害事象名，発現割合，NCI CTCAE （v4.03）を用いて評価される重症度，発現時期）
- RO7030816 のバイオマーカー（血中サイトカインの変化等）

【2L+ FL SC コホート，3L+ FL SC コホート】

- RO7030816 の投与後に発現したサイトカイン放出症候群に対するトシリズマブのバイオマーカー（血中サイトカインの変化等）

15) 統計手法

以下の統計手法を用いた。

a. 主要解析

【2L+ FL SC コホート】

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（Cheson et al. 2014）（治験実施計画書付録13）」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2L+ FL SC コホートに登録された全被験者に対する割合を CRR として推定し，併せて Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間（CI）を推定する。解析対象集団となった被験者のうちデータの欠測や評価がされていない被験者は非 CR 例として取り扱う。CI の下限値があらかじめ規定した閾値 CRR である30%を上回った場合に，本試験で設定する帰無仮説である「CRR が30%未満である」とする帰無仮説を棄却する。

【3L+ FL SC コホート】

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（Cheson et al. 2014）（治験実施計画書付録13）」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症例に対する割合を CRR として推定し，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。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。

b. 中間解析

【2L+ FL SC コホート】

情報分数が約76%となる13例が Cycle 6の終了時の腫瘍評価を完了するか投与中止に至った時点で最良総合効果に基づいた CRR に関する仮説の早期検証を目的として中間解析を実施する。CRR の中間解析及び最終解析に対して O’Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて2L+ FL SC コホート全体での第一種の過誤確率を片側有意水準5%に制御する。なお，中間解析時点及び最終解析時点の解析対象例数はその時点での登録例数ではなく，解析対象集団に含まれる被験者数である。

【3L+ FL SC コホート】
主要解析より早期に治験依頼者の任意の時点で中間解析を実施する可能性がある。

16) 要約－結論

本治験は，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RO7030816を単剤投与又はレナリドミドと併用投与した際の安全性，忍容性，PK，抗腫瘍効果，免疫原性の評価を行った。また，拡大コホートでは，3L+ r/r FL 患者を対象に RO7030816 を単剤で IV 投与した際の有効性，安全性，PK，免疫原性の評価を行った。2L+ FL SC コホート及び3L+ FL SC コホートでは，それぞれ 2L+ r/r FL 患者に RO7030816の SC 投与をレナリドミドと併用，3L+ r/r FL 患者を対象に RO7030816を単剤で SC 投与した際の有効性，安全性，PK，免疫原性の評価を行うために試験が実施中である 。

本 CSR は，2L+ FL SC コホートの RO7030816 SC 及びレナリドミド併用投与並びに3L+ FL SC コホートの RO7030816 SC 単剤投与の結果（データカットオフ日：2L+ FL SC コホート：2024年4月4日，3L+ FL SC コホート：2024年3月4日）に基づき作成された。コホート1～8及び拡大コホートの結果は Primary CSR（2024年2月14日作成）で報告済である。コホート9の結果は別途報告する。

a. 有効性

- 2L+ FL SC コホートでは登録された 17 例の内，6 カ月時点の腫瘍評価が完了していた 13 例が有効性解析対象集団として取り扱われ，3L+ FL SC コホートでは 5 例全例が有効性解析対象集団として取り扱われた。
- 2L+ FL SC コホートに登録された 17 例では，男性と女性の割合は大きく変わらず（男性 52.9%，女性 47.1%），年齢の中央値は 70.0 歳（範囲：48～78 歳）であった。初回の組織学的診断日から初回投与日までの期間中央値は 50.4 カ月（範囲：9.6～166.6 カ月），Ann Arbor Stage は IV（70.6%）が最も多かった。節外病変を有する被験者が半数以上を占め（76.5%），節外病変の数は 1 が最も多かった（41.2%）。前治療のレジメン数は 1 レジメンが最も多く（88.2%），他は 2 レジメンであった（11.8%）。濾胞性リンパ腫国際予後指標（FLIPI）の risk factor の数は 3 が最も多く（52.9%），1 が次に多かった（23.5%）。巨大腫瘤病変（> 6 cm）を有する被験者の割合が多かった（64.7%）。初回治療から 24 カ月以内に PD が認められた被験者は 6 例（35.3%）であった。ベースライン時の PS は 0 が多かった（88.2%）。
- 3L+ FL SC コホートに登録された 5 例では，女性が多く（80.0%），年齢の中央値は 72.0 歳（範囲：43～83 歳）であった。初回の組織学的診断日から初回投与日までの期間中央値は 141.0 カ月（範囲：17.8～227.7 カ月），Ann Arbor Stage は III と IV が最も多かった（各 40.0%）。節外病変を有する被験者は半数以下であり（40.0%），節外病変の数は全例が 2 であった（40.0%）。前治療のレジメン数は 2 レジメンが最も多く（60.0%），他は 3 レジメン及び 4 レジメンであった（各 20.0%）。FLIPI の risk factor の数は 3 が最も多く（40.0%），他は 1，2 及び 4 であった（各 20.0%）。巨大腫瘤病変（> 6 cm）を有する被験者の割合が多かった（60.0%）。初回治療から 24 カ月以内に PD が認められた被験者は 1 例（20.0%）であった。ベースライン時の PS は全例が 0 であった（100.0%）。
- 2L+ FL SC コホートの有効性の主要評価項目である「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準」を用いた IRF 評価の CRR は 92.3%（95%CI：64.0, 99.8）であった。CRR の 95%CI の下限値は，事前に設定された閾値 CRR（30.0%）を上回り，本治験の 2L+FL SC コホートの主要評価項目を達成した。また，Wald 検定に基づく正規近似した 95%CI を算出すると，92.3%（95%CI 77.8, 100.0）であった。解析手法を有意水準の構成方法と一致させた場合も，95%CI の下限値は閾値 CRR（30%）を上回っており，有効性の結論は変わらなかった。
- 3L+ FL SC コホートの主要評価項目である「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準」を用いた IRF 評価及び主治医評価の CRR はいずれも 100.0%（95%CI：47.8, 100.0）であった。

- 2L+ FL SC コホートの「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準」を用いた IRF 評価の ORR は 92.3%（95%CI：64.0，99.8），主治医評価の ORR は 100.0%（95%CI：75.3，100.0）であった。
- 3L+ FL SC コホートの「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準」を用いた IRF 評価の ORR 及び主治医評価の ORR はいずれも 100.0%（95%CI：47.8, 100.0）であった。
- 2L+ FL SC コホートの「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準」を用いた，IRF 評価及び主治医評価の DOR 中央値はいずれも推定不能（95%CI：推定不能）であった。3 カ月時点の無イベント割合は IRF 評価で 100.0%（95%CI：100.0, 100.0），主治医評価で 92.3%（95%CI：56.6，98.9）であった。
- 3L+ FL SC コホートの「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準」を用いた，IRF 評価及び主治医評価の DOR 中央値はいずれも推定不能（95%CI：推定不能）であった。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。
- 2L+ FL SC コホートの「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準」を用いた，IRF 評価及び主治医評価の DOCR 中央値はいずれも推定不能（95%CI：推定不能）であった。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。
- 3L+ FL SC コホートの「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準」を用いた，IRF 評価及び主治医評価の DOCR 中央値はいずれも推定不能（95%CI：推定不能）であった。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。
- 2L+ FL SC コホートの「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準」を用いた，IRF 評価及び主治医評価の PFS 中央値はいずれも推定不能（IRF 評価の 95%CI：5.29，推定不能，主治医評価の 95%CI：推定不能）であった。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。
- 3L+ FL SC コホートの「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準」を用いた，IRF 評価及び主治医評価の PFS 中央値はいずれも推定不能（95%CI：推定不能）であった。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。
- 2L+ FL SC コホートの OS 中央値は推定不能（95%CI：推定不能）であった。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。
- 3L+ FL SC コホートの OS 中央値は推定不能（95%CI：推定不能）であった。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 有効性の概要（JO40295試験）

Group/cohort No. of patients	2L+ FL SC コホート 5.0/45.0/45.0 mg		3L+ FL SC コホート 5.0/45.0/45.0 mg	
Tumor assessed by:	IRF	主治医	IRF	主治医
最良奏効 (±PET) CR, n (%), (95%CI) (95%CI [Normal approximation]) PR, n (%) ORR 奏効例(CR or PR), n (%), (95% CI) (95%CI [Normal approximation]) 病勢安定, n (%) PD, n (%) 測定不能, n (%) 欠測又は未実施, n (%)	N=13 12 (92.3%) (64.0, 99.8) (77.8, 100.0) 0 12 (92.3%) (64.0, 99.8) (77.8, 100.0) 1 (7.7%) 0 0 0	N=13 12 (92.3%) (64.0, 99.8) (77.8, 100.0) 1 (7.7%) 13 (100.0%) (75.3, 100.0) (100.0, 100.0) 0 0 0 0	N=5 5 (100.0%) (47.8, 100.0) - 0 5 (100.0%) (47.8, 100.0) - 0 0 0 0	N=5 5 (100.0%) (47.8, 100.0) - 0 5 (100.0%) (47.8, 100.0) - 0 0 0 0
DOCR (±PET) イベント数, n (%) 中央値, 月 (95%CI) 3カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	N=12 0 NE (NE) 100.0 (100.0, 100.0)	N=12 0 NE (NE) 100.0 (100.0, 100.0)	N=5 0 NE (NE) 100.0 (100.0, 100.0)	N=5 0 NE (NE) 100.0 (100.0, 100.0)
DOR (±PET) イベント数, n (%) 中央値, 月 (95%CI) 3カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	N=12 0 NE (NE) 100.0 (100.0, 100.0)	N=13 1 (7.7%) NE (NE) 92.3 (56.6, 98.9)	N=5 0 NE (NE) 100.0 (100.0, 100.0)	N=5 0 NE (NE) 100.0 (100.0, 100.0)
PFS (±PET) イベント数, n (%) 中央値, 月 (95%CI) 3カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	N=13 1 (7.7%) NE (5.29, NE) 100.0 (100.0, 100.0)	N=13 1 (7.7%) NE (NE) 100.0 (100.0, 100.0)	N=5 0 NE (NE) 100.0 (100.0, 100.0)	N=5 0 NE (NE) 100.0 (100.0, 100.0)
OS イベント数, n (%) 中央値, 月 (95%CI) 3カ月時点無イベント割合, % (95%CI)	N=13 28 (68.3%) NE (NE) 100.0 (100.0, 100.0)		N=5 11 (11.7%) NE (NE) 100.0 (100.0, 100.0)	

NE：推定不能，PET：陽電子放出断層撮影

［5.3.5.2-1 表 11.4.1.1-1，rspt01orr1_itt_2sc，表 11.4.1.1-2，rspt01orr1_itt_3sc，表 11.4.1.3-1，ttet01dorpc1_itt_2sc，表 11.4.1.3-2，ttet01dorpc1_itt_3sc，表 11.4.1.4-1，ttet01docrpc1_itt_2sc，表 11.4.1.4-2，ttet01docrpc1_itt_3sc，表 11.4.1.5-1，ttet01 pfspc1_itt_2sc，表 11.4.1.5-1，ttet01 pfspc1_itt_3sc，表 11.4.1.6-1，表 11.4.1.6-2 を改変］

b. 薬物動態

- 2L+ FL SC コホートでは，登録された 17 例全例に治験使用薬が投与され，血清中 RO7030816 濃度が 1 回以上測定されたことから，17 例全例が PK 解析対象集団として取り扱われた。また，3L+ FL SC コホートでは，登録された 5 例全例に治験使用薬が投与され，血清中 RO7030816 濃度が 1 回以上測定されたことから， 5 例全例が PK 解析対象集団として取り扱われた。
- RO7030816 の PK について，2L+ FL SC コホート及び 3L+ FL SC コホートのいずれにおいても，Cycle 1 の血清中 RO7030816 濃度は，3 回目の投与において最大となった。また，反復投与により定常状態に到達した。
- 2L+ FL SC コホートについて，Cycle 1 における C_{max} は 5.90 ± 2.03 μg/mL であり，T_{max} の中央値は初回投与後 21.02 日であった。Cycle 3 における C_{max} は 8.08 ± 4.59 μg/mL であり，T_{max} の中央値は投与後 1.90 日であった。Cycle 4 及び Cycle 5 の 1 日目における血清中濃度トラフ値は，それぞれ 2.18 ± 0.937 μg/mL 及び 2.06 ± 0.992 μg/mL であった。

- 3L+ FL SC コホートについて，Cycle 1 における C_{max} は 8.64 ± 2.30 μg/mL であり，T_{max} の中央値は初回投与後 18.46 日であった。Cycle 4 までの C_{max} は 7.74 ± 4.61 μg/mL であり，T_{max} の中央値は初回投与後 69.89 日であった。Cycle 3 及び Cycle 4 の 1 日目における血清中濃度トラフ値は，それぞれ 5.86 ± 0.334 μg/mL 及び 5.60 ± 1.62 μg/mL であった。

c. 安全性

- 2L+ FL SC コホートの RO7030816 の投与期間の中央値は，5.32 カ月（範囲：2.8～7.4 カ月），用量強度の中央値は 99.26%（範囲：84.82～100.62），90%超の用量強度が確保されていた被験者の割合は 88.2%であった。サイクル数の中央値は 7.0（範囲：4～9）であり，既定の 12 サイクル投与を完了した被験者はいなかった。 また，レナリドミドの投与期間の中央値は，5.29 カ月（範囲：2.8～7.2 カ月），用量強度の中央値は 93.66%（範囲 56.85～100.63），90%超の用量強度 が確保されていた被験者の割合は 58.8%であった。サイクル数の中央値は 6.0（範囲：3～8）であり，既定の 12 サイクル投与を完了した被験者はいなかった。
- 3L+ FL SC コホートの RO7030816 の投与期間の中央値は 4.93 カ月（範囲：4.9～7.2 カ月），用量強度の中央値は 98.67%（範囲：67.58～100.00），90%超の用量強度が確保されていた被験者の割合は 80.0%であった。
- 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。Grade 3 又は 4 の有害事象は 11/17 例（64.7%）に認められた。治験期間中に死亡した被験者は認められず，重篤な有害事象は 5/17 例（29.4%）に認められた。いずれかの治験使用薬の投与中止に至った有害事象は認められず，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%）に認められた。
- 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。Grade 3 又は 4 の有害事象は 1/5 例（20.0%）に認められた。治験期間中に死亡した被験者は認められず，重篤な有害事象は 1/5 例（20.0%）に認められた。いずれかの治験使用薬の投与中止に至った有害事象は認められず，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%）に認められた。
- 2L+ FL SC コホートでは，5.3.5.2-1 9.5.3.2.2.3 項で定義した特に注目すべき有害事象は 10 例に認められ，その内訳は「Grade 3 以上の好中球減少症」9 例，「Grade 2 以上の AST，ALT 若しくは総ビリルビンの上昇」2 例，「Grade 2 以上の CRS」，「肺臓炎又は間質性肺疾患（感染性の肺炎を除く）」及び「静脈及び動脈の血栓塞栓症」が各 1 例であった。
- 3L+ FL SC コホートでは，5.3.5.2-1 9.5.3.2.2.3 項で定義した特に注目すべき有害事象は 2 例に認められ，「Grade 2 以上の過敏症，IRR，インフルエンザ様症状，全身性炎症反応症候群及び全身性免疫活性化」が 2 例であった。
- 2L+ FL SC コホートでは，サイトカイン放出症候群は 8/17 例（47.1%）に認められた。この内の 1 例は重篤なサイトカイン放出症候群であり，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にも該当した。サイトカイン放出症候群の重症度は Grade 2 が 1 例，Grade 1 が 7 例であった。サイトカイン放出症候群の徴候及び症状の内訳は，発熱 7/8 例（87.5%），発疹 2/8 例（25.0%），悪寒及び低血圧各 1/8 例（12.5%）であった。サイトカイン放出症候群に対する治療は，トシリズマブが 2/8 例（25.0%），ステロイド単剤及びステロイド＋トシリズマブが各 1/8 例（12.5%）であった。サイトカイン放出症候群の症状は概ね発現日当日か翌日に回復していることが多く，トシリズマブの投与を受けた 2 例ではそれぞれ発現日当日及び翌日には回復していた。
- 3L+ FL SC コホートでは，サイトカイン放出症候群は 1/5 例（20.0%）に認められた。重症度は Grade 1 であった。サイトカイン放出症候群の徴候及び症状の内訳は，発熱 1/1 例（100.0%）であった。サイトカイン放出症候群に対する治療は行われなかった。
- 2L+ FL SC コホートの器官別大分類（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。

- 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。
- 2L+ FL SC コホート及び 3L+ FL SC コホートのいずれにおいても ECOG PS がベースライン時から 2 以上悪化した被験者はいなかった。また，2L+ FL SC コホート及び 3L+ FL SC コホートのいずれも B 症状が認められた被験者はいなかった。2L+ FL SC コホート及び 3L+ FL SC コホートのいずれにおいても心電図検査では，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。
- 2L+ FL SC コホート及び 3L+ FL SC コホートのいずれにおいても治験使用薬投与開始後に RO7030816 に対する ADA が認められた被験者はいなかった。

17) 結論

本 CSR は，2L+ FL SC コホートの RO7030816 SC 及びレナリドミド併用投与の結果（データカットオフ日：2024年4月4日）並びに3L+ FL SC コホートの RO7030816 SC 単剤投与の結果（データカットオフ日：2024年3月4日）に基づき作成された。

2L+ FL SC コホートの有効性の主要評価項目である「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準」を用いた IRF 評価の CRR は92.3%（95%CI：64.0, 99.8）であった。CRR の 95%CI の下限値は，事前に設定された閾値 CRR（30.0%）を上回り，日本人の2L+ r/r FL 患者に対する RO7030816 SC 及びレナリドミド併用投与の臨床的有効性が示された。また，Wald 検定に基づく正規近似した95%CI を算出すると，77.8-100.0であった。解析手法を有意水準の構成方法と一致させた場合も，95%CI の下限値は閾値 CRR（30%）を上回っており，有効性の結論は変わらなかった。

また，3L+ FL SC コホートの主要評価項目である「悪性リンパ腫に対する Lugano 治療効果判定基準」を用いた IRF 評価の CRR は100.0%（95%CI：47.8, 100.0）であった。本結果から，日本人の3L+ r/r FL 患者に対する RO7030816の SC 単剤投与が RO7030816の IV 単剤投与と同様の臨床的有効性を有することが示された。

RO7030816の PK について，Cycle 1の血清中濃度は3回目の投与において最大となり，その後反復投与によって定常状態に到達した。

安全性評価では，2L+ FL SC コホート及び3L+ FL SC コホートの安全性解析対象集団17例及び5例で認められた有害事象は，これまでに RO7030816の臨床試験から得られた安全性情報と大きな差異はなく，新たに注目すべき有害事象は認められなかった。

以上の結果から，RO7030816 SC 及びレナリドミド併用投与は日本人の2L+ r/r FL 患者に対する新たな治療選択肢になると考えられ，RO7030816の SC 単剤投与は日本人の3L+ r/r FL 患者に対する新たな治療選択肢になると考えられた。

2.7.6.1.2 GO29781試験

1) 治験の標題

An open-label, multicenter, Phase I/II trial evaluating the safety, efficacy, and pharmacokinetics of escalating doses of mosunetuzumab (BTCT4465A) as a single agent and combined with atezolizumab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin’s lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Report No. 1131060.

再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病（CLL）患者を対象として単剤投与及びアテゾリズマブとの併用投与で用量漸増したモスネツズマブ（BTCT4465A）の安全性，有効性及び PK を評価する非盲検，多施設共同，第 I/II 相試験（報告書番号1131060）

2) 実施医療機関

Group D 及び Group F の被験者は7カ国の37施設で登録された。

米国12施設，オーストラリア9施設，スペイン4施設，カナダ3施設，ドイツ3施設，韓国3施設，英国3施設

3) 公表文献

PK の非劣性（NI）評価に関わる公表文献を以下に示す。

- Matasar MJ, Cheah CY, Yoon DH, et al. Subcutaneous mosunetuzumab in relapsed or refractory B-cell lymphoma: promising safety and encouraging efficacy in dose escalation cohorts. Blood 2020;136 (Suppl. 1):45.
- Bartlett NL, Giri P, Budde EL, et al. Subcutaneous (SC) administration of mosunetuzumab with cycle 1 step-up dosing is tolerable and active in patients with relapsed/refractory B-Cell non-Hodgkin lymphomas (R/R B-NHL): Initial results from a Phase I/II study. Blood 2021;138 (Suppl. 1):3573.
- Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2022;23(8):1055-65.
- Budde EL, Bartlett NL, Giri P, et al. Subcutaneous mosunetuzumab is active with a manageable safety profile in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) B-cell non-Hodgkin lymphomas (B-NHLs): updated results from a Phase I/II study. Blood 2022;140 (Suppl. 1):3753-5.

4) フェーズ

第 I/II 相

5) 試験期間

最初の被験者の登録：2015年9月■日
Group D 及び F の最初の被験者の登録：2018年3月■日
データカットオフ：2024年2月1日
最後の被験者の最終来院：実施中

6) 試験の方法

本試験は，第 I/II 相，多施設共同，非盲検，B 細胞性 NHL 及び CLL を含む CD20の発現が期待される r/r 造血器悪性腫瘍患者を対象としたモスネツズマブの単剤投与及びアテゾリズマブとの併用投与による用量漸増試験である。本試験では，用量漸増ステージに約130～226例（NHL 患者100～166例，CLL 患者30～60例），拡大ステージに約290～610例を世界の約45～50施設から組み入れる予定であった。

NHL 患者を対象とした用量漸増ステージでは，5つの用量漸増グループが，異なる投与スケジュール及び投与経路（IV 投与［Group A 及び B］又は SC 投与［Group D 及び F］）による単剤投与，又はアテゾリズマブとの併用（IV 投与［Group E］）によるモスネツズマブの安全性，忍容性及び PK を評価している。Group D では，各3週間隔（Q3W）サイクルの Day 1に固定用量のモスネツズマブを SC 投与した。Group F では，Cycle 1の step-up dosing スケジュールに従ってモスネツズマブを SC 投与し，各用量コホートで Q3W スケジュールの Cycle 1の Day 1，8及び15にのみ用量を漸増して投与した。

本試験の用量拡大ステージでは，r/r FL，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）/ trFL，マントル細胞リンパ腫（MCL）及びリヒター症候群（RS）患者からなる適応症別の拡大コホートを対象として，単剤投与及びアテゾリズマブとの併用投与時のモスネツズマブの臨床活性及び安全性を更に評価した。各適応症別の拡大コホートでは，RP2D を含む用量漸増ステージの MTD 以下の用量を検討することとした。

腫瘍評価は，身体検査，CT スキャン，フルデオキシグルコース-PET/CT スキャン及び/又は MRI スキャン，並びに骨髄検査に基づいて行った。主治医による奏効及び進行の評価では，

NHL の標準的な奏効基準を用いて試験期間中の臨床的判断を行ったが，拡大コホートの有効性評価項目の解析では IRF による独立した放射線学的評価を実施した。

7) 被験者数（計画時及び解析時）

本試験は，全世界の約45～50カ所の実施医療機関において，用量漸増ステージで約130～226例（NHL：100～166例，CLL：30～60例），拡大ステージで約290～610例を登録する予定であった。

48例が Group D に登録された。48例中27例が6つの用量漸増コホートに登録され，21例が r/r DLBCL/trFL 患者の用量拡大コホートに登録された。

181例が Group F に登録された。その内訳は，3つの用量漸増コホート（14例）及び2つの用量拡大コホート（F1拡大コホート32例及び F2拡大コホート135例）であった。

F2 RP2D コホートの135例のうち，組織型別コホートでは r/r FL 患者94例及び r/r DLBCL/trFL 患者41例が登録された。

8) 診断及び主な組入基準

ECOG PS が0又は1の18歳以上の患者で，CD20抗原の発現が予想される以下の造血器悪性腫瘍が組織学的に確認されており，1レジメン以上の全身療法による前治療後に再発したか又は治療に反応せず，生存期間の改善が期待される利用可能な治療法（例:標準化学療法，自家造血幹細胞移植，CAR-T 療法）がない患者で，以下の選択基準を満たすものを本試験に組み入れた。

– 用量漸増：

Grade 1～3b の FL；辺縁帯リンパ腫（脾臓，リンパ節，及びリンパ節外を含む），低悪性度 NHL からの tr，RS，DLBCL，原発性縦隔 B 細胞リンパ腫，小リンパ球性リンパ腫又は MCL

– 用量拡大：

FL コホート：Grade 1～3a の FL：2つ以上の全身療法後に再発したか，2つ以上の全身療法に反応しなかった，抗 CD20抗体及びアルキル化剤による治療歴がある患者。

DLBCL/trFL コホート：過去に2つ以上の全身療法レジメン（アントラサイクリン系薬剤を含む1レジメン以上の前治療及び抗 CD20抗体を含む1レジメン以上の前治療を含む）を受けた後に再発した患者，又は治療に反応しなかった患者。trFL は DLBCL コホートへの組入れに適格な診断であったが，trFL に対する標準治療に r/r である必要があった。

MCL コホート：ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤を含む前治療を1つ以上受けた後に再発した患者，又は治療に反応しなかった患者。なお，治験参加中に BTK 阻害剤の投与を受けた場合，治療用量での投与を受けていることとした。

RS コホート：過去に1つ以上の全身療法レジメンを受けた後に再発した患者，又は治療に反応しなかった患者。前治療レジメンでアントラサイクリン系薬剤及び抗 CD20抗体の投与を受けていた患者。

- NHL のみ：直行する 2 方向で計測可能な病変（CT スキャン又は MRI スキャンによりリンパ節病変では最大径が 1.5 cm 超，リンパ節外病変では最大径が 1.0 cm 超）を 1 つ以上有する。
- 治験実施計画書に規定された臨床検査値に基づき，十分な肝機能，血液学的機能及び腎機能を有する。

すべての選択基準及び除外基準の一覧は治験実施計画書に記載されている。

9) 被験薬，投与量，投与方法

モスネツズマブの用量は患者の体重に依存しなかった（固定用量）。

Group D 及び F では，様々な用量漸増コホート及び用量拡大コホートにおいて，以下のいず

れかの方法でモスネツズマブを SC 投与した。

- Cycle 1 の固定用量（Group D）:コホート D1～D6（1.6 mg～20 mg を Q3W サイクルの Day 1 に投与）。
- Cycle 1 の step-up dosing スケジュール（Group F）:コホート F1～F3（5/15/45 mg～5/45/90 mg）は，Cycle 1 の Day 1/8/15 に漸増用量（mg）を投与する。コホート F1 及び F2 では，Cycle 2 及びそれ以降の Q3W サイクルの Day 1 の用量は，Cycle 1 の Day 15 の用量と同じであった。コホート F3 では，Cycle 2 の Day 1 の用量は Cycle 1 の Day 15 の用量と同じであったが，その後の Q3W サイクルの用量は 45 mg とした。

F2 RP2D コホートで評価した RP2D 及びスケジュール（5/45/45 mg）では，5，45及び45 mg をそれぞれ Cycle 1の Day 1，Day 8及び Day 15に投与し，45 mg を Cycle 2及びそれ以降の Q3W サイクルの Day 1に投与した。

最初に治験治療に反応したがその後再発した患者，又は PD が確認された患者は，単剤療法又はアテゾリズマブとの併用療法としてのモスネツズマブ再投与に適格とした。

詳細は治験実施計画書に記載した。

モスネツズマブは，訓練を受けた救命救急担当者及び医学的緊急事態への対応及び管理が可能な設備を直ちに利用できる状況で，十分な水分補給を受けた患者に投与することとした。

コルチコステロイドの前投薬，並びにモスネツズマブ投与前の解熱薬及び抗ヒスタミン薬の使用に関する要件の詳細は，治験実施計画書の4.3.2項に記載した。

10) 治験薬の投与期間

PD 又は許容できない毒性が認められない限り，モスネツズマブを Cycle 8（Cycle 8後に CR を達成した被験者）又は Cycle 17（Cycle 8後に PR を達成した患者又は SD を維持した被験者）まで投与した。

11) 目的及び評価項目

目的	評価項目	統計解析
主要目的 • r/r NHL 及び CLL の患者を対象として，モスネツズマブの安全性，忍容性及び PK を評価する。 • r/r NHL 及び CLL 患者を対象として，モスネツズマブの MTD 及び DLT を決定する。 • r/r NHL 及び CLL 患者を対象に，安全性，PK 及び薬力学データに基づき，単剤投与及びアテゾリズマブとの併用投与におけるモスネツズマブの RP2D 及び投与スケジュールを特定する。 • 3L+ r/r FL 患者を対象に，モスネツズマブ SC 製剤の RP2D（F2 拡大コホート）の PK NI を，対照薬であるモスネツズマブ静注製剤の RP2D（B11 拡大コホート）と比較して評価する。	<u>安全性及び忍容性評価項目</u> • モスネツズマブを単剤で IV 又は SC 投与したときの DLT の発現割合及び性質。 • モスネツズマブをアテゾリズマブと併用投与したときの DLT の発現割合及び性質。 <u>PK 評価項目</u> • 規定された時点でのモスネツズマブの血清中濃度 • 蓄積比，半減期，用量比例性等のその他のパラメータも算出する場合がある。 • 以下の PK パラメータ（データから可能な場合）:総曝露量（AUC），C_{max}，C_{min}，CL，定常状態における分布容積 <u>PK NI 評価項目（Group F の RP2D での r/r FL 拡大コホート）</u> • Cycle 3 の C_{trough}（すなわち，Cycle 4 の投与前の濃度）の実測値（$C_{troughCYC3_OBS}$） • 0～84 日までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-84}） 上記のパラメータ $C_{troughCYC3_OBS}$ 及び AUC_{0-84} について，r/r FL（F2 拡大コホート）におけるモスネツズマブ SC 製剤の RP2D の PK NI を，r/r FL（B11 拡大コホート）における対照薬のモスネツズマブ IV 製剤の RP2D とレトロスペクティブに比較することにより評価する。	• 安全性は，有害事象，臨床検査値の変化，心電図の変化，ADA の有無及びバイタルサインの変化の要約に基づいて記述的に評価及び報告した。詳細は SAP 及び治験実施計画書に記載する。 • ノンコンパートメント法を用いてモスネツズマブ SC 製剤の AUC，C_{max} 及び T_{max} 等の PK パラメータを推定した。 • PK の複合主要評価項目については，第一種の過誤確率を片側 0.05 とする統計学的検定手順を用いて，両方の複合主要評価項目を別々に検定した（下記参照）。 PK の NI を示すには，両評価項目の検定が有意である必要があった。 – $C_{troughCYC3_OBS}$ の GMR（SC/IV）。90%CI の下限が 0.8 以上の場合，帰無仮説は棄却され，$C_{troughCYC3_OBS}$ に関して SC 投与は IV 投与に対して NI であると結論付けられた。 – AUC_{0-84} の GMR（SC/IV）。90%CI の下限が 0.8 以上の場合，帰無仮説は棄却され，AUC_{0-84} に関して SC 投与は IV 投与に対して NI であると結論付けられた。

目的	評価項目	統計解析
• r/r DLBCL 患者及び trFL 患者並びに r/r FL 患者を対象に，Cycle 1 の step-up dosing を用いて単剤投与（Group B）及びアテゾリズマブとの併用投与（Group E）でのモスネツズマブの有効性を，標準的な NHL の治療効果判定基準に基づく IRF 評価による CRR を指標として評価する。	有効性の主要評価項目（r/r FL 拡大コホート，r/r DLBCL 及び trFL 拡大コホート：Group B の RP2D） • IRF 評価による CRR（NHL の標準的な基準を用いた IRF 判定に基づき，最良総合効果が CR であった患者の割合と定義）	• 本 CSR では，この評価項目を正式に評価しなかった。
副次目的 • モスネツズマブ及びアテゾリズマブ（モスネツズマブと併用投与したとき）に対する ADA の発現割合，並びにそれらと関連する臨床転帰との関連性を評価する。	安全性の副次評価項目 有害事象の発現割合，性質及び重症度（注:安全性及び忍容性は，以下の安全性の副次評価項目を用いて追加的に評価した） • モスネツズマブに対する ADA の発現割合及び臨床転帰との関連性 • バイタルサイン及び臨床検査値の変動	• すべての時点で ADA 陰性であった被験者を ADA 陰性とみなした。 ベースライン時に ADA 陽性であったが，抗体価がベースライン時の抗体価の 4 倍以上であったベースライン後の検体がない被験者は，治療による影響を受けていないと判断した。 ベースライン時に ADA 陰性又は欠測データであり，治験薬投与後に ADA 反応が発現した被験者を，治療誘発性 ADA 反応ありとみなした。 ベースライン時に ADA 陽性であり，1 つ以上のベースライン後検体の抗体価がベースライン検体の抗体価の 4 倍以上（すなわち，0.60 力価単位以上）であった場合，治療誘発性 ADA 反応ありとみなした。

目的	評価項目	統計解析
• 上記のように，単剤投与及びアテゾリズマブとの併用投与におけるモスネツズマブの有効性の評価が主要目的ではない場合，r/r NHL 及び CLL 患者を対象として，単剤投与及びアテゾリズマブとの併用投与におけるモスネツズマブの抗腫瘍活性を予備的に評価する。	<u>有効性の副次評価項目（Group F の RP2D での r/r FL 拡大コホート）</u> • CRR:：NHL の標準的な基準を用いて最良総合効果が CR であった患者の割合と定義する。CRR は IRF 及び主治医が評価する。 • ORR：NHL の標準的な基準を用いて最良総合効果が PR 又は CR であった患者の割合と定義する。ORR は IRF 及び主治医が評価する。 • DOCR：CR が最初に確認されてから PD が確認されるか，死因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義する。DOCR は，NHL の標準的な基準を用いて IRF 及び主治医が評価する。 • DOR：PR 又は CR が最初に確認された時点から PD 又は死因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義する。DOR は，NHL の標準的な基準を用いて IRF 及び主治医が評価する。 • PFS：治験薬の初回投与日から PD 又は死因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義する。PFS は，NHL の標準的な基準を用いて IRF 及び主治医が評価する。 • OS：治験薬の初回投与日から死因を問わない死亡日までの期間と定義する。	• 主な副次評価項目については統計学的検定を実施しなかった。 • CRR 及び ORR については，Clopper-Pearson 法を用いた正確な 95%CI を示した。 • DOCR，DOR，PFS 及び OS については，Brookmeyer-Crowley 法を用いて中央値の 95% CI を算出した。Kaplan-Meier 法を用いて，12 カ月間及び 18 カ月間の無イベント割合と Greenwood の式を用いた対応する 95% CI を推定した。イベント発生までの期間に関する評価項目の打切り規則は SAP に記載した。 • 有効性の副次評価項目は，F2 exp r/r FL コホートと B11 exp r/r FL コホートの有効性評価可能例間で比較した。B11 exp r/r FL コホートへの組入れは既に完了しており，r/r FL 患者の関連データが得られているため，比較はレトロスペクティブに実施した。これらの解析では正式な仮説検定は実施しなかった。多変量回帰分析及び傾向スコア解析を用いて比較を行った。モデル推定値を対応する Wald CI とともに示す。

目的	評価項目	統計解析
• 3L+ r/r FL 患者を対象に，追加の PK パラメータに基づき，モスネツズマブ SC 製剤の RP2D（F2 拡大コホート）の PK NI を対照薬であるモスネツズマブ SC 製剤の RP2D（B11 拡大コホート）と比較して更に評価する。	<u>PK の副次評価項目（Group F の RP2D での r/r FL 拡大コホート）</u> • Cycle 2 で観察された血清中 C_{trough}（すなわち，Cycle 3 の投与前）（$C_{troughCYC2_OBS}$） • データが許す限り，EBE を用いて算出した Cycle 2（すなわち，Cycle 3 の投与前）のモデル予測血清中 C_{trough}（$C_{troughCYC2}$） • データが許す限り，EBE を用いて算出した Cycle 3（すなわち，Cycle 4 の投与前）のモデル予測血清中 C_{trough}（$C_{troughCYC3}$） • モデルから予測した定常状態の AUC（AUC_{SS}）（データが許す限り，EBE を用いて Cycle 4 の AUC で近似）	• 主な PK の副次評価項目については統計学的検定を実施しなかった。r/r FL（F2 拡大コホート）におけるモスネツズマブ SC 投与の RP2D の主な PK の副次評価項目の記述的解析を実施し，モスネツズマブ SC 投与と IV 投与の PK NI を裏付けるエビデンス全体に寄与した。
• NHL 拡大コホートにおいて，EORTC QLQ-C30，FACT-Lym サブスケール及び EQ-5D-5L 質問票に基づき，HRQoL 及び健康状態に対する治療及び疾患関連症状の影響を評価する。	<u>患者報告の副次評価項目</u> • NHL 拡大コホートで PRO を評価するために使用した HRQoL 及び健康状態の指標は以下のとおりである。 – EORTC QLQ-C30 に基づく HRQoL の要約統計量及びベースラインからの変化量 – FACT-Lym サブスケールに基づく疾患関連症状の要約統計量及びベースラインからの変化量 • 患者が試験に参加している間の EQ-5D-5L データの記述的結果	• PRO 評価項目については，EORTC QLQ-C30 身体機能及び疲労スケール，並びに FACT-Lym サブスケールについて，来院日の要約及びベースラインからの変化量，臨床的に意味のある改善（EORTC QLQ-C30 がベースラインと比較して 10 ポイント以上増加［身体機能］若しくは減少［疲労］，又は FACT-Lym サブスケールがベースラインと比較して 3 ポイント以上増加）が認められた被験者の数及び割合，並びに悪化までの期間を解析した。

C_{min}：最低濃度，EBE：経験的ベイズ推定値，EORTC QLQ-C30：European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30，EQ-5D-5L：EuroQol 5 Dimension-5 Level，FACT-Lym ：Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma ，HRQoL：健康関連の生活の質，GMR：幾何平均比，SAP：統計解析計画書

Confidential - 秘

12) 結果の要約及び結論

a. 人口統計学的及び他の基準値の特性

全コホートで試験登録に適格であった727例のうち，48例が Group D に，181例が Group F に登録された。

Group D

- クリニカルカットオフ日（CCOD）時点で，Group D の 48 例全例が初回のモスネツズマブ SC 投与を完了（8 例）又は中止（40 例）していた。初回投与の中止理由で最も多かったのは PD（36 例）であった。
- Group D は主に白人（77.1%）又はアジア人（20.8%）で構成され，男性（60.4%）の割合が高かった。年齢の中央値は 66 歳（範囲：18～85）であった。初回診断から初回治験薬投与までの期間の中央値は 25.7 カ月（範囲：5～245 カ月）であった。Group D の r/r NHL 患者 48 例のうち，30 例（62.5%）はベースライン時に DLBCL，各 4 例（8.3%）は FL 及び辺縁帯リンパ腫，3 例（6.3%）は trFL，7 例（14.5%）はその他の r/r NHL と診断されていた。被験者の半数超（56.3%）が Ann Arbor Stage IV であり，6 cm 超の腫瘍病変を有する被験者は 35.4%，7 cm 超の腫瘍病変を有する被験者は 22.9%であった。

Group F

- CCOD では，Group F の 1 例（具体的には，F2 exp r/r FL コホート）が初回投与を継続し，残りの被験者は初回投与を完了（78 例）又は中止（102 例）した。初回投与の中止理由で最も多かったのは PD（74 例）であった。
- Group F の被験者は主に白人（81.2%）及び男性（58.6%）であった。年齢の中央値は 66 歳（範囲：24～88）であった。被験者の約半数（53.0%）は Ann Arbor Stage IV であり，6 cm 超の腫瘍病変を有する被験者は 25.4%，7 cm 超の腫瘍病変を有する被験者は 20.4%であった。

– 組織型別では，初回診断からモスネツズマブの初回投与までの期間の中央値は，F2 exp r/r DLBCL/trFL コホート（23.2 カ月［範囲：4～250 カ月］）と比較して F2 exp r/r FL コホート（95.1 カ月［範囲：15～424 カ月］）で長かった。

– F2 exp r/r FL コホートでは，43.6%が一次治療の開始から 24 カ月以内に病勢進行（PD）し，45.7%が抗 CD20 療法とアルキル化剤の両方に難治性であった。

b. 曝露

Group D では，サイクル数の中央値は4.0（範囲：1～17），投与期間の中央値は2.4カ月（範囲:0.03～13.6カ月）であった。

Group F では，サイクル数の中央値は8（範囲：1～17），投与期間の中央値は4.9カ月（範囲:0.03～17.7カ月）であった。

F2 exp r/r DLBCL/trFL コホートでは，サイクル数の中央値は5（範囲：1～17），投与期間の中央値は2.8カ月（範囲：0.03～11.4カ月）であった。DOR 追跡調査期間（IRF 評価）及び生存追跡調査期間の中央値は，それぞれ19.2カ月（範囲：2～31カ月，範囲の最小値は観察打ち切り）及び32.9カ月（範囲：1～34カ月，範囲の最小値は打ち切り観察）であった。

F2 exp r/r FL コホートでは，サイクル数の中央値は8（範囲：1～17），投与期間の中央値は5.0カ月（範囲：0.5～17.7カ月）であった。DOR（IRF 評価）追跡調査期間の中央値は16.0カ月（範囲：0～23），生存追跡調査期間の中央値は21.9カ月（範囲：1～34カ月，範囲の最小値は観察打ち切り）であった。

Group A では，モスネツズマブを0.05～2.8 mg の固定用量で投与したところ，相対用量強度の中央値は100.0%であり，75.8%の被験者が90%を超える用量強度で投与を受けた。投与期間の中央値は2.1カ月（範囲：0.03～5.3）であった。

Group A の観察期間又は試験参加期間（すなわち，初回投与開始から治験中止日，死亡日又

Confidential - 秘

は CCOD のいずれか早い方までの期間）の中央値は12.5カ月（範囲：1.1～65.1）であった。

Group B では，（Cycle 1の step-up dosing を用いて）モスネツズマブを0.4/1.0/2.8 mg～1.0/2.0/60 mg の用量範囲で投与した。Group B の相対用量強度の中央値は99.3%であり，83.7%の被験者が90%を超える用量強度で投与を受けた。投与期間の中央値は4.1カ月（範囲：0.03～13.8）であった。Group B 全体の観察期間又は試験参加期間の中央値は11.5カ月（範囲：0.1～52.7カ月）であった。

c. 薬物動態の結果

- SC 投与の IV 投与に対する GMR（90%CI）は，$C_{troughCYC3_0BS}$ で 1.39（1.20～1.61），モデルから予測した $AUC_{0\text{-}84}$ で 1.06（0.92～1.21）であった。
- モスネツズマブ SC 投与を受けた被験者におけるすべての PK の副次曝露評価項目は，モスネツズマブ IV 投与を受けた被験者よりも数値的に高かった。
- 固定用量を投与した Group D の被験者にモスネツズマブを SC 投与したとき，モスネツズマブの血清中曝露量は用量の増加に伴って増加し（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}21}$ の両方），投与後約 3～7 日で C_{max} に達した。
- Step-up dosing を受けた Group F の被験者にモスネツズマブを SC 投与したところ，Cycle 1 及び Cycle 2 のモスネツズマブの総血清中曝露量 $AUC_{0\text{-}42}$ は，各用量群の Cycle 1 における 3 回のモスネツズマブ投与量の合計の増加に伴って増加した。
- モスネツズマブを RP2D の漸増用量（5/45/45 mg）で SC 投与したとき，初回投与から約 21 日後に最高血清中濃度に達した。
- モスネツズマブ SC 製剤の RP2D 投与時のモスネツズマブの PK は，r/r FL 患者と DLBCL/trFL 患者で類似していた。
- モスネツズマブ SC 製剤の RP2D では，モスネツズマブ原薬 v0.1 及び v0.4 の PK 特性は同様であった。

d. 安全性の結果

全体的な安全性の結果から，固定用量（Group D）及び Cycle 1の Step-up dosing（Group F）レジメンによるモスネツズマブ SC 単剤療法の許容可能な忍容性及び管理可能な安全性プロファイルが示され，また安全性プロファイルはモスネツズマブの作用機序と一致することが示された。

- Group D 及び Group F のいずれかで投与を受けたほぼすべての被験者で，モスネツズマブの初回投与後に有害事象が 1 件以上発現した。
- Group D で最も多く報告された有害事象（被験者の 20%以上）は，注射部位反応，サイトカイン放出症候群，好中球減少症/好中球数減少及び疲労であり，これらの事象の大部分は Grade 1～2 であった。サイトカイン放出症候群は Group D の 31.3%で報告された。
- Group D で最も高頻度に認められた Grade 3～4 の事象（発現割合 5%以上）は，好中球減少症/好中球数減少及び低リン血症であった。
- Group D で報告された死亡に至った有害事象 6 件のうち，5 件は PD であり，他の 1 件は主治医によりモスネツズマブと関連なしと判断された呼吸不全であった。
- 有害事象による中止は Group D の 2 例で報告され，いずれも骨髄異形成症候群を発現した。

以下の記述では，SC 投与によるモスネツズマブ単剤療法の選択された RP2D 及びレジメンの根拠となった Cycle 1の Step-up dosing レジメン（Group F）別のモスネツズマブの安全性プロファイルに焦点を当てる。

- Group F の被験者の 20%以上で報告されたモスネツズマブの主な有害事象（PT）は，注射部位反応（すべて Grade 1～2 の事象），サイトカイン放出症候群（事象の大部分は Grade 1～

2），疲労（事象の大部分は Grade 1～2）及び好中球減少症/好中球数減少（事象の大部分は Grade 3～4）であった。

- Group F で最も高頻度に認められた Grade 3～4 の事象（発現割合 5%以上）は，血球減少症（好中球減少症/好中球数減少及び貧血/ヘモグロビン減少）であった。
- Group F で報告された死亡に至った有害事象 23 件のうち，11 件は PD，12 件は死亡に至った有害事象であった。死亡に至った有害事象 12 件のうち，8 件は COVID-19 及び COVID-19 肺炎（各 4 例）であった。その他の死亡に至った有害事象は各 1 件報告された。
- Group F で最も高頻度に報告された重篤な有害事象はサイトカイン放出症候群であり，主に入院を要する Grade 1～2 の事象であった。
- 有害事象による投与中止はまれであり，その内の大多数の被験者がモスネツズマブと関連なしの COVID-19 又は COVID-19 肺炎により投与を中止した。
- 好中球減少症/好中球数減少の事象（Grade 3～4 が最も高頻度に報告された），発熱性好中球減少症及び貧血/ヘモグロビン減少の事象（Grade 3 が最も高頻度に報告された）を除き，モスネツズマブの特に注目すべき有害事象の大部分は重症度の最悪値が Grade 1～2 であった。Grade 3～4 の好中球減少症/好中球数減少が重篤な感染症を伴うことはまれであった。特に注目すべき有害事象は概して，モスネツズマブ投与の中断及び/又は適切な治療により管理可能であった。
- 全体として，観察された血液学的検査値及び血液生化学検査値の異常は，対応する有害事象と一致していた。
- モスネツズマブ投与後に B 細胞枯渇及び免疫グロブリン G 低値が認められた。
- Group F では，Group D の固定用量と比較して，Cycle 1 での step-up dosing によりサイトカイン放出症候群が軽減され，さらなる増量が可能となることが示された。Group F のサイトカイン放出症候群事象（被験者全体の 28.7%）は主に Grade 1 又は 2 であり，発現時期は主に Cycle 1 に限定され，その後の投与サイクルで発現割合が低下した。Cycle 1 では，サイトカイン放出症候群事象は Day 1 及び Day 8 の投与時に最も高頻度に認められ，Day 1 の投与後に最も高頻度に認められた。Grade 3 のサイトカイン放出症候群が 2 件認められ，いずれも Cycle 1 Day 15 の投与時に発現した。
- サイトカイン放出症候群事象は，コルチコステロイド，トシリズマブ，酸素投与，及び場合によっては昇圧薬により管理可能であった。すべてのサイトカイン放出症候群事象が回復したことから，すべてのサイトカイン放出症候群事象は可逆的であった。全体として，モスネツズマブ SC 製剤のサイトカイン放出症候群プロファイルは管理可能であり，Grade 3 のサイトカイン放出症候群の発現割合は低く，Grade 4 及び死亡に至ったサイトカイン放出症候群は認められなかった。
- F2 RP2D コホートで RP2D のモスネツズマブの投与を受けた被験者で報告された有害事象の性質，重症度及び発現割合は，Group F 全体と同様であり，FL 及び DLBCL/trFL の組織型別コホート間で有害事象カテゴリー全体の発現割合は概ね一貫していた。DLBCL/trFL 患者では PD による死亡の割合が高く，これはこれらの NHL サブタイプの臨床経過が低悪性度 NHL である FL よりも悪性度が高いことに起因する可能性が高い。
- 拡大コホートで RP2D の用量及びスケジュールで 3L+ r/r FL 患者における安全性の解析でも，すべての NHL 組織型で構成される Group F 全体と概ね一貫したパターンが示された。
- Group F では，内因性要因（年齢，性別，人種）と外因性要因（前治療 CAR-T）による安全性の部分集団間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.1.2-1 Step-up dosing のモスネツズマブ SC 投与の安全性の概要（GO29781試験，安全性評価対象集団）

	Group F	F2 Esc. and Exp.	F2 Expansion	
	5.0/15.0/45.0, 5.0/45.0/45.0, or 5.0/45.0/90.0/45.0 mg	5.0/45.0/45.0 mg (RP2D)	5.0/45.0/45.0 mg (RP2D)	
	NHL (N=181)	NHL (N=139)	DLBCL/trFL (N=41)	3L FL (N=94)
Total number of patients with at least one adverse event	179 (98.9%)	137 (98.6%)	40 (97.6%)	93 (98.9%)
Total number of events	1836	1443	371	1026
Total number of deaths	65 (35.9%)	42 (30.2%)	28 (68.3%)	12 (12.8%)
Total number of patients withdrawn from initial treatment due to AE or death	16 (8.8%)	13 (9.4%)	5 (12.2%)	8 (8.5%)
Fatal AE	23 (12.7%)	16 (11.5%)	8 (19.5%)	8 (8.5%)
Fatal AE (not including PD)	12 (6.6%)	9 (6.5%)	4 (9.8%)	5 (5.3%)
Fatal AE, mosun related (not including PD)	3 (1.7%)	3 (2.2%)	1 (2.4%)	2 (2.1%)
Serious AE	75 (41.4%)	53 (38.1%)	15 (36.6%)	37 (39.4%)
Serious AE of Grade 3-5 (excluding grade 5 PD)	49 (27.1%)	36 (25.9%)	10 (24.4%)	25 (26.6%)
Serious AE (excluding grade 5 PD)	72 (39.8%)	51 (36.7%)	13 (31.7%)	37 (39.4%)
Serious AE (excluding Grade 5) related to mosun	37 (20.4%)	23 (16.5%)	4 (9.8%)	19 (20.2%)
Serious AE of Grade 3-5 (excluding grade 5 PD) related to mosun	20 (11.0%)	13 (9.4%)	2 (4.9%)	11 (11.7%)
Serious AE (excluding Grade 5 PD) related to mosun	40 (22.1%)	26 (18.7%)	5 (12.2%)	21 (22.3%)
Serious AE leading to withdrawal from mosun treatment	14 (7.7%)	11 (7.9%)	4 (9.8%)	7 (7.4%)
Serious AE leading to mosun dose modification	0	0	0	0
Serious AE leading to mosun dose interruption	23 (12.7%)	19 (13.7%)	4 (9.8%)	14 (14.9%)
Mosun related Serious AE	40 (22.1%)	26 (18.7%)	5 (12.2%)	21 (22.3%)
AE of Grade 3-4	92 (50.8%)	70 (50.4%)	20 (48.8%)	46 (48.9%)
AE of Grade 3-5 (excluding grade 5 PD)	96 (53.0%)	74 (53.2%)	21 (51.2%)	49 (52.1%)
AE of Grade 3-5 (excluding grade 5 PD) related to mosun	54 (29.8%)	42 (30.2%)	12 (29.3%)	29 (30.9%)
AE leading to withdrawal from mosun treatment	15 (8.3%)	12 (8.6%)	5 (12.2%)	7 (7.4%)
AE leading to mosun dose modification	2 (1.1%)	1 (0.7%)	0	0
AE leading to mosun dose interruption	60 (33.1%)	51 (36.7%)	11 (26.8%)	38 (40.4%)
Mosun related SAE leading to withdrawal from mosun treatment	4 (2.2%)	4 (2.9%)	1 (2.4%)	3 (3.2%)
Mosun related AE	162 (89.5%)	124 (89.2%)	37 (90.2%)	86 (91.5%)
Mosun related AE of Grade 3-4	51 (28.2%)	39 (28.1%)	11 (26.8%)	27 (28.7%)
Mosun related AE leading to withdrawal from mosun treatment	5 (2.8%)	5 (3.6%)	2 (4.9%)	3 (3.2%)
Mosun related AE leading to mosun dose modification/interruption	36 (19.9%)	27 (19.4%)	5 (12.2%)	21 (22.3%)
Mosun related SAE leading to mosun dose modification/interruption	10 (5.5%)	7 (5.0%)	1 (2.4%)	6 (6.4%)

Only treatment emergent AEs are displayed. Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
Percentages are based on N in the column headings.
Total number of deaths includes events reported during both initial and re-treatment periods.
Data Cutoff Date - 01FEB2024
Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/CSRPrimarySC_Feb2024/prod/program/t_ae_summary.sas
Adapted from Output: t_ae_summary INIT GRPFH SE 01FEB2024 29781

［5.3.5.2-2 Table 22 を再掲］

e. 有効性の結果

Group D

Group D では，22例（45.8%［95%CI：31.4, 60.8］）で主治医により客観的奏効（PET スキャンの有無を問わない）が認められ，10例（20.8%［95%CI：10.5, 35.0］）が CR を達成した。

Group F 全体

Group F では，主治医により客観的奏効が106例（58.6%［95%CI：51.0, 65.8］）に認められ，計80例（44.2%［95%CI：36.8, 51.8］）が CR を達成した。

F2 exp r/r DLBCL/trFL コホート

Cycle 1の step-up dosing によりモスネツズマブ 5/45/45 mg の単剤 SC 投与を受けた F2 exp r/r DLBCL/trFL コホート（Group F）の被験者における CCOD 時の IRF 及び主治医の評価による有効性の概要を表 2.7.6.1.2-2に示す。CI が比較的広いのは，被験者数が限られていることを反映している可能性がある。

表 2.7.6.1.2-2に示していない有効性に関する所見を以下に要約する。

- IRF と主治医の評価は高い一致性を示し，CR を達成した被験者の一致率は 97.5%，客観的奏効（CR 又は PR）を達成した被験者の一致率は 87.5%であった。
- EORTC QLQ-C30（身体機能及び疲労）及び FACT-Lym サブスケールで測定した健康関連 QOL は，全体として投与期間を通じて維持された。
- F2 exp r/r DLBCL/trFL コホートにおける IRF 評価による CRR 及び ORR の部分集団解析では，人口統計学的特性，ベースライン時の疾患，前治療及び予後因子によって定義される部分集団間で一貫した治療効果が示された。

F2 exp r/r FL コホート

Cycle 1の step-up dosing によりモスネツズマブ 5/45/45 mg の単剤 SC 投与を受けた3L+ r/r FL コホート（Group F）における CCOD 時の IRF 及び主治医の評価による有効性の概要を表 2.7.6.1.2-2に示す。単群の結果を示す。

表 2.7.6.1.2-2に示していない有効性に関する所見を以下に要約する。

- IRF と主治医の評価の一致率は高く，CR を達成した被験者の一致率は 93.5%，客観的奏効（CR 又は PR）を達成した被験者の一致率は 92.4%であった。
- EORTC QLQ-C30（身体機能及び疲労）及び FACT-Lym サブスケールで測定した健康関連 QOL は，全体として投与期間を通じて維持された。
- F2 exp r/r FL コホートにおける IRF 評価による CRR の部分集団解析では，人口統計学的特性，ベースライン時の疾患特性，前治療及び予後因子によって定義される関連する部分集団間で一貫した治療効果が示された。直近の前治療及び抗 CD20 療法に難治性であった被験者では，IRF 評価による ORR が数値的に低かった。
- パンデミックによる混乱は有効性の結果にある程度影響を及ぼしたが，全体的な結論に変化はなかった。

表 2.7.6.1.2-2 RP2D におけるモスネツズマブ単剤 SC 投与の有効性の概要（ITT 集団）

Group/cohort No. of patients	F2 Expansion Cohort r/r DLBCL/trFL 5.0/45.0/45.0 mg [a]		F2 Expansion Cohort r/r FL 5.0/45.0/45.0 mg [a]	
Tumor assessed by:	IRF	INV	IRF	INV
Best Overall Response (±PET) Complete Response, n (%), (95%CI) [b] Partial Response, n (%) Objective Response Rate (CR or PR), n (%), (95% CI) [b] Stable Disease, n (%) Progressive Diseased[c], n (%) Not Evaluable, n (%) Missing or not done, n (%)	N=41 11 (26.8%) (14.2, 42.9) 3 (7.3%) 14 (34.1%) (20.1, 50.6) 9 (22.0%) 16 (39.0%) 0 2 (4.9%)	N=41 10 (24.4%) (12.4, 40.3) 5 (12.2%) 15 (36.6%) (22.1, 53.1) 9 (22.0%) 16 (39.0%) 0 1 (2.4%)	N=94 55 (58.5%) (47.9, 68.6) 15 (16.0%) 70 (74.5%) (64.4, 82.9) 13 (13.8%) 7 (7.4%) 0 4 (4.3%)	N=94 57 (60.6%) (50.0, 70.6) 12 (12.8%) 69 (73.4%) (63.3, 82.0) 12 (12.8%) 11 (11.7%) 0 2 (2.1%)
Duration of Complete Response (±PET)[d] Patients with event, n (%) Median, months (95%CI) [e] K-M 12-month event-free proportion, % (95%CI)	N=11 4 (36.4%) NE (4.3, NE) 60.6 (30.4, 90.8)	N=10 6 (60.0%) 11.6 (4.3, NE) 50.0 (19.0, 81.0)	N=55 19 (34.5%) 20.8 (18.8, NE) 72.4 (59.9, 84.9)	N=57 17 (29.8%) 21.8 (18.2, NE) 78.9 (67.8, 90.1)
Duration of Response (±PET)[f] Patients with event, n (%) Median, months (95%CI) [e] K-M 12-month event-free proportion, % (95%CI)	N=14 7 (50.0%) 10.3 (4.8, NE) 45.8 (18.1, 73.6)	N=15 10 (66.7%) 6.7 (4.6, NE) 36.4 (11.1, 61.6)	N=70 26 (37.1%) 22.4 (16.8, 22.8) 69.9 (58.5, 81.4)	N=69 26 (37.7%) 22.4 (18.7, NE) 71.7 (60.9, 82.5)
Progression-Free Survival (±PET) Patients with event, n (%) Median, months (95%CI) [e] K-M 12-month event-free proportion, % (95%CI)	N=41 31 (75.6%) 5.2 (1.4, 6.2) 22.2 (8.3, 36.0)	N=41 34 (82.9%) 3.2 (1.5, 6.0) 16.7 (4.7, 28.7)	N=94 43 (45.7%) 18.5 (12.9, 24.0) 62.3 (52.1, 72.5)	N=94 47 (50.0%) 18.5 (11.3, 24.0) 59.4 (49.2, 69.5)
Overall Survival Patients with event, n (%) Median, months (95%CI) [e] K-M 12-month event-free proportion, % (95%CI)	N=41 28 (68.3%) 12.7 (10.6, 19.6) 57.5 (42.2, 72.9)		N=94 11 (11.7%) NE (NE) 90.2 (84.1, 96.3)	

INV: investigator; K-M; Kaplan-Meier.
Note: One death in the F2 exp r/r FL cohort was discovered after the CCOD but prior to the data snapshot date. The death was reported with unknown time and cause after the patient had already withdrawn consent on Study Day 45. As a result, this event is not included in the time-to-event or overall survival analysis.
[a] 5.0 mg on C1D1, 45.0 mg on C1D8, 45.0 mg on C1D15, and 45.0 mg on C2D1 and subsequent Q3W cycles
[b] 95% CIs are calculated using the Clopper-Pearson method.
[c] PD includes missing, not evaluable, and not done (ND) assessments where the patient has otherwise had a PD recorded in the IRF data or observed by the investigator.
[d] Limited to patients with complete response
[e] Summaries of time-to-event (median, percentiles) are Kaplan-Meier estimates. 95% CI for median was computed using the method of Brookmeyer and Crowley
[f] Limited to patients with OR
［5.3.5.2-2 Table 62，Table 63 を改変］

モスネツズマブ SC vs. IV

全体として，F2 exp r/r FL コホートにおけるモスネツズマブ SC の有効性は，B11 exp r/r FL コホートにおけるモスネツズマブ IV の有効性と同程度であった。IRF 及び主治医の評価による有効性の概要を表 2.7.6.1.2-3に示す。

- 観察された IRF 評価による CRR は，F2 exp r/r FL コホートと B11 exp r/r FL コホートで同程度であった（それぞれ 58.5%，60.0%）。
- IRF 評価による客観的奏効（CR 又は PR）率は，F2 exp r/r FL コホートで 74.5%，B11 exp r/r FL コホートで 80.0%であった。

Confidential - 秘

- IRF 評価により CR を達成した被験者のうち，F2 exp r/r FL コホートの 34.5%及び B11 exp r/r FL コホートの 29.6%では，主要な事象としてその後の PD（それぞれ 30.9%，29.6%）又は死亡（それぞれ 3.6%，0%）が認められた。
- IRF 評価で客観的奏効が認められた被験者のうち，F2 exp r/r FL コホートの 37.1%及び B11 exp r/r FL コホートの 40.3%では，主要な事象としてその後の PD（31.4%，38.9%）又は死亡（5.7%，1.4%）が認められた。
- IRF 評価による PFS は，F2 exp r/r FL コホートと B11 exp r/r FL コホートで同程度であった（中央値：それぞれ 18.5 カ月［95%CI：12.9, 24.0］及び 17.9 カ月［95%CI：10.1，NE］）。
- OS は F2 exp r/r FL コホートと B11 exp r/r FL コホートで同程度であり，12 カ月生存割合の Kaplan-Meier 推定値は F2 exp r/r FL コホートで 90.2%（95% CI：84.06, 96.27），B11 exp r/r FL コホートで 93.0%（95%CI：87.6, 98.4）であった。死因を問わない死亡は，各 CCOD の時点で F2 exp r/r FL コホートでは 11 例（11.7%），B11 exp r/r FL コホートでは 8 例（8.9%）に認められた。

Confidential - 秘

表 2.7.6.1.2-3 有効性の概要（F2 exp r/r FL，B11 exp r/r FL）

	主治医		IRF	
	B 11 exp r/r FL [a]	**F 2 exp r/r FL [b]**	**B 11 exp r/r FL [a]**	**F 2 exp r/r FL [b]**
CR (±PET)				
単変量解析				
N	90	94	90	94
奏効例	54 (60.0%)	57 (60.6%)	54 (60.0%)	55 (58.5%)
95%CI	(49.13, 70.19)	(50.02, 70.56)	(49.13, 70.19)	(47.88, 68.59)
オッズ比 (95%CI)	1.03 (0.57, 1.85)		0.94 (0.52, 1.69)	
調整解析 [a]				
傾向スコア解析 (IPTW)				
奏効例	64.24%	59.57%	64.00%	58.55%
オッズ比 (95%CI)	0.82 (0.45, 1.49)		0.79 (0.44, 1.44)	
多変量回帰分析				
オッズ比 (95%CI)	0.81 (0.42, 1.59)		0.81 (0.42, 1.55)	
客観的奏効 (±PET)				
単変量解析				
N	90	94	90	94
奏効例	70 (77.8%)	69 (73.4%)	72 (80.0%)	70 (74.5%)
95%CI	(67.79, 85.87)	(63.29, 81.99)	(70.25, 87.69)	(64.43, 82.91)
オッズ比 (95%CI)	0.79 (0.40, 1.55)		0.73 (0.36, 1.46)	
調整解析				
傾向スコア解析 (IPTW)				
奏効例	81.22%	71.41%	82.56%	73.64%
オッズ比 (95%CI)	0.58 (0.29, 1.15)		0.59 (0.29, 1.20)	
多変量回帰分析				
オッズ比 (95%CI)	0.51 (0.23, 1.10)		0.55 (0.25, 1.19)	
DOCR (±PET)				
単変量解析				
N	54	57	54	55
イベントが認められた被験者 (%) PD, n 死亡, n	12 (22.2%) 12 0	17 (29.8%) 15 2	16 (29.6%) 16 0	19 (34.5%) 17 2
中央値, 月 (95%CI)	NE (17.8, NE)	21.8 (18.2, NE)	NE (14.6, NE)	20.8 (18.8, NE)
ハザード比 (95%CI)	1.09 (0.52, 2.28)		0.98 (0.50, 1.91)	
12カ月時点無イベント率, % (95%CI)	80.37 (68.79, 91.96)	78.92 (67.76, 90.08)	71.42 (57.94, 84.90)	72.35 (59.87, 84.84)
調整解析				
傾向スコア解析 (IPTW)				
中央値 (月)	NE	20.76	NE	20.76
ハザード比 (95%CI)	1.29 (0.62, 2.68)		1.21 (0.61, 2.38)	
多変量回帰分析				
オッズ比 (95%CI)	1.12 (0.51, 2.48)		1.08 (0.53, 2.19)	
DOR (±PET)				
単変量解析				
N	70	69	72	70
イベントが認められた被験者 (%) PD, n 死亡, n	27 (38.6%) 26 1	26 (37.7%) 23 3	29 (40.3%) 28 1	26 (37.1%) 22 4
中央値, 月 (95%CI)	22.8 (18.7, NE)	22.4 (18.7, NE)	22.8 (9.7, NE)	22.4 (16.8, 22.8)
ハザード比 (95%CI)	0.87 (0.51, 1.49)		0.87 (0.51, 1.48)	

	INV 評価		IRF 評価	
	B 11 Exp r/r FL [a]	**F 2 Exp r/r FL [b]**	**B 11 Exp r/r FL [a]**	**F 2 Exp r/r FL [b]**
12カ月無イベント率, % (95%CI)	64.84 (53.13, 76.54)	71.7 (60.86, 82.53)	61.83 (49.95, 73.71)	69.94 (58.52, 81.36)
調整解析				
傾向スコア解析 (IPTW)				
中央値 (月)	22.77	22.44	22.77	22.44
ハザード比 (95%CI)	1.03 (0.60, 1.77)		1.02 (0.60, 1.75)	
多変量回帰分析				
オッズ比 (95%CI)	0.94 (0.53, 1.67)		0.97 (0.55, 1.71)	
PFS (±PET)				
単変量解析				
N	90	94	90	94
イベントが認められた被験者 (%) PD, n 死亡, n	41 (45.6%) 39 2	47 (50.0%) 41 6	42 (46.7%) 41 1	43 (45.7%) 34 9
中央値, 月 (95%CI)	21.1 (11.8, NE)	18.5 (11.3, 24.0)	17.9 (10.1, NE)	18.5 (12.9, 24.0)
ハザード比 (95%CI)	1.05 (0.69, 1.60)		0.92 (0.60, 1.41)	
12カ月無イベント率, % (95%CI)	57.57 (46.78, 68.35)	59.36 (49.24, 69.47)	57.65 (46.87, 68.43)	62.28 (52.05, 72.52)
調整解析				
傾向スコア解析 (IPTW)				
中央値 (月)	21.06	18.46	21.75	18.46
ハザード比 (95%CI)	1.19 (0.79, 1.81)		1.05 (0.68, 1.61)	
多変量回帰分析				
オッズ比 (95%CI)	1.23 (0.79, 1.92)		1.03 (0.66, 1.62)	
OS	**B11 exp. r/r FL**		**F2 exp. r/r FL**	
単変量解析				
N	90		94	
イベントが認められた被験者 (%)	8 (8.9%)		11 (11.7%)	
中央値, 月 (95%CI)	NE (NE)		NE (NE)	
ハザード比 (95%CI)	1.28 (0.51, 3.19)			
12カ月無イベント率, % (95%CI)	92.99 (87.56, 98.41)		90.16 (84.06, 96.27)	
調整解析				
傾向スコア解析 (IPTW)				
中央値 (月)	NE		NE	
ハザード比 (95%CI)	1.53 (0.61, 3.81)			
多変量回帰分析				
オッズ比 (95%CI)	1.76 (0.64, 4.83)			

IPTW：重み付けの逆確率

Note：調整解析で調整したベースラインの共変量は，年齢（ ≥ 65 vs. < 65），性別（女性 vs.男性），人種（アジア人，その他 vs.白人），Ann Arbor Stage（l/ll vs. IV/III），FLIPI 1 リスク（ ≥ 3vs. < 3），前治療レジメン（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 が認められたかどうか（いいえ vs. はい）であった。

[a] クリニカルカットオフ日：2021 年 8 月 27 日

[b] クリニカルカットオフ日：2024 年 2 月 1 日

［5.3.5.2-2 Table 64 を改変］

f. 薬力学の結果

- RP2D でのモスネツズマブへの曝露により，末梢血 B 細胞の薬力学的減少が認められた。
- 登録された被験者の大多数は，正常 B 細胞数（ ≥ 70 cells/μl）の下限未満であり，これは過去の B 細胞枯渇療法によるものと考えられた。

- ベースライン時に十分な B 細胞があり，投与期間中に追加検体を 1 検体以上採取した被験者では，Cycle 2 までに B 細胞の枯渇が認められ，投与期間を通じて持続した。
- CCOD の時点では，回復を評価するために追跡調査期間中に利用可能な検体を有する被験者数が不十分であった。

g. その他の結果

- モスネツズマブ SC 投与後，モスネツズマブ単剤投与中に ADA は認められなかった。投与後に ADA 評価が可能であった 216 例中 1 例（0.5%）で ADA が検出され，この被験者はモスネツズマブ+アテゾリズマブの再投与中にのみ ADA 陽性であった。

13) 結論

- モスネツズマブ SC 製剤とモスネツズマブ IV 製剤の PK NI を比較するという主要目的は達成され，予定しているモスネツズマブ SC 製剤の単剤療法レジメンである 5/45/45 mg は，既承認の IV 製剤の単剤療法レジメンである 1/2/60/30 mg に対して PK NI であることが明らかになった。
- F2 exp r/r FL コホートにおけるモスネツズマブ SC 単剤療法の有効性は，主治医及び IRF の評価により，B11 exp r/r FL コホートの IV 単剤療法と同程度であることが明らかになった。
- 本試験の有効性の副次評価項目全体で，r/r FL 患者においてモスネツズマブ SC 単剤療法の臨床的ベネフィットを示す一貫したエビデンスが引き続き認められている。
- RP2D でのモスネツズマブ SC 投与の安全性の結果は，モスネツズマブの既知の安全性プロファイル（IV step-up レジメンに基づいて確立された）と一致しており，予期せぬ安全性所見は認められなかった。
- 安全性の結果から，複数レジメンの前治療を受けた又はこれらの治療に難治性を示した NHL 患者集団において，Cycle 1 の step-up dosing により RP2D で投与したモスネツズマブ SC 単剤療法の安全性プロファイルは管理可能であることが示された。
- モスネツズマブ SC 投与によるサイトカイン放出症候群の発現割合及び重症度は，すべての用量コホートで低かった。Group F では step-up dosing を実施したため，5 mg の step-up dosing を 1 回行うだけで，サイトカイン放出症候群の発現割合及び重症度を増加させることなく，より高い目標用量である 45 mg に到達することができた。
- RP2D のモスネツズマブを投与した被験者では，B 細胞の薬力学的枯渇が認められた。
- モスネツズマブ単剤 SC 投与中に ADA は認められなかった。この結果は，B 細胞枯渇薬として予想されるモスネツズマブの作用機序と一致している。
- COVID-19 パンデミックは，本 CSR に関連する試験の実施，データ収集及びデータ解析に全般的に中程度の影響を及ぼした。Group D の大部分の被験者（54.2%）及び Group F の全被験者はパンデミック開始後に登録された。その結果，17 例に COVID-19 に関連する重篤な有害事象が発現し，9 例の死亡が主治医により COVID-19 に関連すると判断されたことを考慮すると，モスネツズマブ SC 製剤の安全性プロファイルに対する中等度の影響が認められた。パンデミックによる混乱にもかかわらず，PK NI の複合主要評価項目は達成され，信頼性の高い安全性及び有効性データに基づき，モスネツズマブ SC 製剤のベネフィット・リスクプロファイルが結論付けられた。

2.7.6.1.3 CO41942試験

1) 治験の標題

A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter Study with a Non-Randomized Stage Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab plus Lenalidomide (+Len), and a Randomized Stage Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SC versus IV Mosunetuzumab+Len in Patients with Follicular Lymphoma. Report No. 1131167.

FL 患者を対象にモスネツズマブ + レナリドミド（+Len）併用療法の安全性，PK 及び有効性を評価する非ランダム化ステージ，並びにモスネツズマブ + Len の SC 投与と IV 投与の安全性，忍容性及び PK を評価するランダム化ステージからなる非盲検多施設共同第 Ib/II 相試験（報告書番号1131167）

2) 実施医療機関

本試験は5カ国の22施設で実施した。
フランス（6），英国（5），中国（5），スペイン（4），米国（2）。

3) 公表文献

本試験に関わる公表文献を以下に示す。

- Morschhauser F, Bishton M, Eyre TA, et al. Mosunetuzumab in combination with lenalidomide has a manageable safety profile and encouraging activity in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: initial results from a Phase Ib Study [abstract]. Blood 2021;138:129-30.
- Bishton M, Woestmann C, Morschhauser F, et al. Analysis of immune pharmacodynamic and baseline biomarkers in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma treated with mosunetuzumab in combination with lenalidomide [abstract]. Blood 2022;140(Supplement 1):3555-6.

4) フェーズ

第 Ib/II 相

5) 試験期間

非ランダム化コホートの最初の被験者の登録日：2020年8月[redacted]日
最初の被験者のランダム化の日：2021年9月[redacted]日
データカットオフ日：2024年2月1日
LPLV：試験実施中

6) 試験の方法

本治験は，第 Ib/II 相，非盲検，多施設共同試験であり，以下の2つのステージで構成される。

a. 非ランダム化: r/r FL 患者を対象とした非盲検用量漸増期，並びに r/r FL 及び一次治療（1L）FL 患者を対象とした非盲検用量拡大期であり，r/r FL 及び 1L FL 患者を対象に以下の治療の安全性，有効性，PK 及び免疫原性を評価した。
IV 投与モスネツズマブとレナリドミドの併用（Mosun + Len）：r/r FL
SC 投与 Mosun + Len 投与：1L FL

b. ランダム化: PK の NI を評価し，安全性，忍容性及び有効性を比較する非盲検期
r/r FL 患者を対象に，以下の 2 つの治療レジメン間で比較する。
A 群：IV Mosun + Len 投与
B 群：SC Mosun + Len 投与

ランダム化ステージでは，計約 120 例（IV Mosun + Len 群：約 40 例，SC Mosun + Len 群：約 80 例）を 1:2 の比率でランダム化する予定であった。ランダム化は前治療数（す

なわち，「1 レジメンの前治療歴」及び「2 レジメン以上の前治療歴」）により層別化した。
ランダム化ステージの用量及びスケジュールは以下のとおりであった。
モスネツズマブ IV 投与（IV Mosun + Len 群）：
- Cycle 1（Step-up dosing）：Day 1に1 mg，Day 8に2 mg，Day 15に30 mg（21日間サイクル）
- Cycle 2～12：Day 1に30 mg（28日間サイクル）
- モスネツズマブ SC 投与（SC Mosun + Len 群）：
- Cycle 1（Step-up dosing）：Day 1に5 mg，Day 8，Day 15に45 mg（21日間サイクル）
- Cycle 2～12：Day 1に45 mg（28日間サイクル）

レナリドミド経口投与（IV Mosun + Len 群及び SC Mosun + Len 群）
- Cycle 1は投与なし，20 mg を Cycle 2～12の Day 1から Day 21まで（28日間サイクル）

7) 被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数：120例を1:2の比率でランダム化（IV Mosun + Len 群：40例，SC Mosun + Len 群：80例）。

実際の被験者数：ランダム化ステージに登録され，ランダム化された120例（IV Mosun + Len 群：40例，SC Mosun + Len 群：80例）。

- Intent-to-treat（ITT）集団（ランダム化された全被験者）：SC Mosun + Len 群：80 例，IV Mosun + Len 群：40 例
- 安全性評価対象集団（投与例）：SC Mosun + Len 群：78 例，IV Mosun + Len 群：39 例
- PK 評価可能集団：SC Mosun + Len 群：78 例，IV Mosun + Len 群：39 例
- Cycle 1～3 の濃度-時間曲線下面積（$AUC_{C1\text{-}3}$）に関する治験実施計画書に適合した PK（PPP）解析対象集団：SC Mosun + Len 群：78 例，IV Mosun + Len 群：39 例
- Cycle 4 で近似した定常状態の血清中トラフ濃度（$C_{troughCYC4_OBS}$）の PPP 解析対象集団：SC Mosun + Len 群：39 例，IV Mosun + Len 群：17 例

8) 診断及び主な組入基準

本試験のランダム化ステージには，少なくとも1回の全身性リンパ腫治療歴を有する，組織学的に確認された Grade 1，2又は3a の r/r FL 成人患者を登録した。すべての選択基準及び除外基準の一覧は治験実施計画書に記載されている。

9) 被験薬，投与量，投与方法

モスネツズマブは以下のように IV 投与した。
- Cycle 1（21 日間サイクル）の Day 1 に 1 mg，Day 8 に 2 mg，Day 15 に 30 mg を投与した。
- Cycle 2～12（28 日間サイクル）の Day 1 に 30 mg を投与した。

モスネツズマブは以下のように SC 投与した。
- Cycle 1（21 日間サイクル）の Day 1 に 5 mg，Day 8 に 45 mg，Day 15 に 45 mg を SC 投与した。
- Cycle 2～12（28 日間サイクル）では，Day 1 に 45 mg を SC 投与した。

IV Mosun + Len 及び SC Mosun + Len のいずれの併用療法でも，レナリドミド 20 mg を Cycle 2～12（28日間サイクル）の Day 1～21に1日1回経口投与した。クレアチニンクリアランスが60 mL/min 未満の場合，レナリドミドを10 mg/日の用量で開始した。レナリドミドをモスネツズマブと併用投与する日は，最初にレナリドミドを投与し，その後にモスネツズマブを投与した。

サイトカイン放出症候群が発現した被験者には，必要に応じてレスキュー薬としてトシリズマブを投与することとした。トシリズマブは8 mg/kg の用量で IV 投与することとした（800 mg/回を超えない）。一部の被験者ではモスネツズマブ投与後にサイトカイン放出症候群が発現す

る可能性があるため，前投薬（ステロイド，アセトアミノフェン/パラセタモール及び抗ヒスタミン薬）を行ってもよいこととした。抗凝固薬の予防投与は，被験者の基礎的な危険因子を慎重に評価した後に行うこととした。

10) 治験薬の投与期間

投与は12サイクル又は許容できない毒性若しくは治験実施計画書に記載されたその他の基準のいずれかに該当するまで継続することとした。各被験者の総治験参加期間は1日から5年超と予想された。

11) 目的

CSR に記載した目的は太字で示す。本治験の非ランダム化ステージのデータは本 CSR では考察しない。

主要目的	対応する評価項目	統計解析
非ランダム化ステージ • Mosun + Len の MTD を評価し，RP2D を選択する。	• DLT • 身体所見及び有害事象の発現割合，種類及び重症度（重症度は NCI CTCAE 第 5.0 版に従って判定）;サイトカイン放出症候群については，ASTCT サイトカイン放出症候群 Grade 分類基準に従って重症度を判定する。 • 標的バイタルサインのベースラインからの変化量 • 標的臨床検査値のベースラインからの変化量 • 投与中断，用量減量及び用量強度，並びに有効性事象以外による投与中止の発生率により評価した忍容性	• CSR では，この評価項目を正式に評価しなかった。
ランダム化ステージ • **レナリドミドと併用したときのモスネツズマブ SC 投与レジメンの PK について，対照レジメンであるモスネツズマブ IV 投与レジメンに対する NI を評価する。**	**複合主要評価項目** • **Cycle 1～3 の累積 AUC（すなわち，Day 1 から Day 78 までの AUC として算出）** • **Cycle 4 で近似した定常状態の血清中トラフ濃度（Day 106 の投与前値）**	複合主要評価項目について以下の仮説を検定した。 1) $C_{troughCYC4_OBS}$ の SC/IV 投与の GMR: – H0：SC 投与は IV 投与と比較して劣っている（すなわち，$C_{troughCYC4_OBS}$ SC/$C_{troughCYC4_OBS}$ IV の GMR は 0.8 未満である） – H1：SC 投与は IV 投与に対して NI である（すなわち，$C_{troughCYC4_OBS}$ SC/$C_{troughCYC4_OBS}$ IV の GMR は 0.8 以上である） 2) 累積 AUC_{C1-3} の GMR（SC/IV）。 – H0：SC 投与は IV 投与よりも劣っている（すなわち，AUC_{C1-3} SC/AUC_{C1-3} IV の GMR が 0.8 未満である）

		– H1：SC 投与は IV 投与に対して NI である（すなわち，AUC_{C1-3} SC/AUC_{C1-3} IV の GMR は 0.8 以上である） • 各複合主要評価項目の GMR の両側 90%CI の下限が 0.8 以上の場合，レナリドミド併用下でのモスネツズマブ SC 投与のモスネツズマブ IV 投与に対する PK の NI が証明されることとした。ランダム化 NI ステージの PK の主要目的を達成するためには，両方の PK 複合主要評価項目が肯定的である必要があった。
有効性の副次目的	**対応する評価項目**	**統計解析**
非ランダム化及び**ランダム化ステージ** • **治療効果及び長期有効性アウトカムを測定することにより，治療の有効性を評価する。**	**治療効果は，Lugano 2014基準を用いて，非ランダム化ステージでは主治医が，ランダム化ステージでは主治医及び IRC が PET-CT 及び/又は CT スキャンを用いて評価する。** • **CRR：治験期間中に最良総合効果が CR であった被験者の割合と定義する。** • **ORR：治験期間中に最良総合効果が PR 又は CR であった被験者の割合と定義する。** • **DOR：客観的奏効（CR 又は PR）が最初に確認された時点から疾患進行若しくは再発，又は死因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義する。** • **DOCR は，CR が最初に確認された時点から疾患進行，再発又は死因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義する。**	• すべての有効性の副次評価項目は，層別変数である全身療法の前治療歴（1 レジメンの全身療法歴及び 2 レジメン以上の全身療法歴）により調整した。有効性評価項目について，正式な仮説検定は実施しなかった。CRR 及び ORR 率の 95%CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。Brookmeyer-Crowley 法を用いて，DOCR 及び DOR の中央値の 95%CI を算出した。Kaplan-Meier 法を用いて 6 カ月，9 カ月及び 1 年時点の DOR 及び DOCR を推定し，Greenwood の式を用いて 95%CI を算出した。

安全性の副次目的	対応する評価項目	統計解析
ランダム化ステージ • **A 群（IV Mosun + Len）と B 群（SC Mosun + Len）の安全性及び忍容性を比較する。**	• **NCI CTCAE 第 5.0 版に従って判定した身体所見及び有害事象の発現割合，性質及び重症度；サイトカイン放出症候群については，ASTCT サイトカイン放出症候群 Grade 分類基準に従って重症度を判定する。** • **標的バイタルサインのベースラインからの変化量** • **標的臨床検査値のベースラインからの変化量** • **投与中断，用量減量及び用量強度，並びに有効性事象以外による投与中止の発生率により評価した忍容性**	• 試験期間中の特定の臨床検査値及びベースラインからの変化量の記述的要約を投与群別に表にまとめた。特定のパラメータについて，ベースラインと比較して臨床的に重要な変化が認められた被験者の割合の変化を投与群別に要約した。各バイタルサインパラメータの値及びベースラインからの変化量を記述統計量を用いて要約した。詳細は SAP 及び治験実施計画書に記載する。
PK の副次目的	**対応する評価項目**	**統計解析**
非ランダム化ステージ • レナリドミドと併用投与したときのモスネツズマブの PK を検討する。	• モスネツズマブの C_{min} 実測値 • モスネツズマブの C_{max} 実測値	• CSR では，この評価項目を正式に評価しなかった。
ランダム化ステージ • **A 群（IV Mosun + Len）と B 群（SC Mosun + Len）で観察された PK を比較することにより，PK の NI を評価する。**	• Cycle 1～2 の累積 AUC（すなわち，Day 1 から Day 50 までの AUC として算出） • Cycle 2 の血清中トラフ濃度（Day 50 の投与前値） • 定常状態における AUC（すなわち，Cycle 4 の AUC から推定する）	• 副次評価項目については正式な統計学的検定を実施しなかった。モスネツズマブ SC 投与の IV 投与に対する PK の NI を裏付けるエビデンス全体に寄与するため，主な副次 PK 評価項目の記述的解析を実施した。

免疫原性副次目的	対応する評価項目	統計解析
非ランダム化及び**ランダム化ステージ** • **モスネツズマブに対する免疫応答を評価する。**	• **ベースライン時の ADA の保有率及び試験中の ADA の発現割合**	• ベースライン時（ベースライン保有割合）及び治験薬投与後（ベースライン後の発現割合）の ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者の数及び割合を投与群別に要約する。 • ベースライン後の発現割合を判定する際，ベースライン時に ADA 陰性であったか欠測データがあったが，治験薬投与後に ADA 反応が発現した場合，又はベースライン時に ADA 陽性であり，ベースライン後の一つ以上の検体の力価がベースライン検体の力価より 0.60 力価単位以上高かった場合，ADA 陽性とみなした。ベースライン時に ADA 陰性であったか欠測データがあり，ベースライン後のすべての検体が陰性であった場合，又はベースライン時に ADA 陽性であったが，力価がベースライン検体の力価より 0.60 力価単位以上高かったベースライン後の検体がない場合，ADA 陰性とみなした。

ASTCT：American Society for Transplantation and Cellular Therapy，C：サイクル，$C_{troughCYC4_OBS}$：Cycle 4 で近似した定常状態の血清中トラフ濃度，H0：帰無仮説，H1：対立仮説，IRC：独立審査委員会，IV：静脈内，Mosun + Len：モスネツズマブとレナリドミドの併用，SAP：統計解析計画書

12) 結果の要約及び結論

a. 人口統計学的及び他の基準値の特性

CCOD までに，予定していた全投与群で計149例をスクリーニングし，ランダム化ステージへの組入れを決定した。SC Mosun + Len 群に80例，IV Mosun + Len 群に40例を登録した。

CCOD の時点で，SC Mosun + Len 群の31例（39.7%）及び IV Mosun + Len 群の15例（38.5%）がモスネツズマブの投与を完了しており，SC Mosun + Len 群の41例（52.6%）及び IV Mosun +

Len 群の17例（43.6%）がモスネツズマブの投与を中止していた。SC Mosun + Len 群の26例（33.3%）及び IV Mosun + Len 群の15例（38.5%）がレナリドミドの投与を完了し，SC Mosun + Len 群の43例（55.1%）及び IV Mosun + Len 群の18例（46.2%）がレナリドミドの投与を中止した。SC Mosun + Len 群の1例（1.3%）及び IV Mosun + Len 群の2例（5.0%）が試験を完了し，SC Mosun + Len 群の15例（18.8%）及び IV Mosun + Len 群の5例（12.5%）が試験を中止した。

人口統計学的特性は，SC Mosun + Len 群と IV Mosun + Len 群で概ね同様であったが，例外として，年齢は SC Mosun + Len 群の方が IV Mosun + Len 群よりも高かった。SC Mosun + Len 群と IV Mosun + Len 群を比較すると，男性（45例［56.3%］，24例［60.0%］）及び非ヒスパニック/ラテン系（50例［62.5%］，28例［70.0%］）の被験者が多く，年齢の中央値は61.5歳（範囲：34～88歳）及び56.5歳（範囲：32～81歳）であった。人種に関するデータを収集した被験者の大部分は白人であった（40例［50.0%］，14例［35.0%］）。

ベースライン時に存在していた FLIPI リスク因子の数は，SC Mosun + Len 群の方が IV Mosun + Len 群よりも多かった（29例（36.3%），11例（27.5%）で3，14例（17.5%），3例（7.5%）で4～5）。Ann Arbor Stage III～IV の被験者の割合は，SC Mosun + Len 群（88.8%［71例］）の方が IV Mosun + Len 群（82.5%［33例］）よりも高かった。SC Mosun + Len 群では，IV Mosun + Len 群と比較して，抗 CD20療法による前治療に不応であった被験者の割合（51.3%［41例］，37.5%［15例］）及び二重不応であった被験者の割合（31.3%［25例］，15.0%［6例］）が高かった。

b. 曝露

SC Mosun + Len 群及び IV Mosun + Len 群におけるモスネツズマブ投与サイクル数の中央値は，それぞれ10サイクル（範囲：1～12）及び11サイクル（範囲：2～12）であり，投与期間の中央値は両コホートで同程度であった（SC Mosun + Len 群で9.1カ月［範囲：0～13カ月］，IV Mosun + Len 群で9.2カ月［範囲：1～16カ月］）。

レナリドミドの投与サイクル数の中央値は，SC Mosun + Len 群で9サイクル（範囲：2～11），IV Mosun + Len 群で9サイクル（範囲：1～11）であり，投与期間の中央値は IV Mosun + Len 群に比べて SC Mosun + Len 群でわずかに短かった（SC Mosun + Len 群で8.5カ月［範囲：2～27カ月］，IV Mosun + Len 群で9.0カ月［範囲：0～23カ月］）。SC Mosun + Len 群の3例はレナリドミドが一度も投与されなかった。

SC Mosun + Len 群の9例がトシリズマブの投与を受け，8例がサイトカイン放出症候群の管理のためトシリズマブの投与を受けた。IV Mosun + Len 群の1例がサイトカイン放出症候群の管理のためにトシリズマブの投与を受けた。

c. 薬物動態の結果

- 3L+ r/r FL 患者において，複合主要 PK 評価項目である Cycle 4 で近似した定常状態の血清中トラフ濃度（$C_{trough,\ C4}$）及びモデルから予測した累積 $AUC_{C1\text{-}3}$ の幾何平均値の比（GMR）の90%CI の下限が事前に規定した閾値である 0.8 を上回ったことから，レナリドミドと併用したモスネツズマブ 5/45/45/45 mg の 4 週間隔 SC 投与レジメンは，レナリドミドと併用した 1/2/30/30 mg の 4 週間隔 IV 投与レジメンに対して薬物動態学的に NI であることが示された。SC Mosun + Len 群の IV Mosun + Len 群に対する GMR（90%CI）は，実測 $C_{trough,\ C4}$ で 1.91（1.54～2.36），モデルから予測した累積 $AUC_{C1\text{-}3}$ で 1.76（1.55～2.00）であった。
- 概して，SC Mosun + Len 群の PK 曝露量は IV Mosun + Len 群より数値的に高かった。
  - Cycle 2 のトラフ濃度（C_{trough}）の平均値は，SC Mosun + Len 群で 1.62 µg/mL，IV Mosun + Len 群で 0.691 µg/mL であった。
  - モデルから予測した Cycle 1 及び 2 の AUC の平均値は，SC Mosun + Len 群で 133 day*µg/mL，IV Mosun + Len 群で 69.1 day*µg/mL であった。

Confidential - 秘

– モデルから予測した定常状態の AUC の平均値は，SC Mosun + Len 群（71.3 day*μg/mL）の方が IV Mosun + Len 群（51.4 day*μg/mL）よりも 39%高かった。

- Cycle 2 及び 3 のモスネツズマブの $C_{troughS}$ の平均値は，SC Mosun + Len 群の方が IV Mosun + Len 群よりも高かった。
- Cycle 2 Day 1 のレナリドミド初回投与 30 分後の平均（標準偏差）血漿中レナリドミド濃度は，IV Mosun + Len 群（234［131］ng/mL）と SC Mosun + Len 群（236［99.5］ng/mL）で同程度であり，レナリドミド曝露量はモスネツズマブ SC 投与と IV 投与の影響を受けないことが示された。
- 2 レジメン以上の前治療歴を有する被験者では，モデルから予測した $AUC_{C1\text{-}3}$ 及び観察された $C_{trough,\ C4}$ の GMR は，SC Mosun + Len 群の方が IV Mosun + Len 群よりも高く，複合主要 PK NI 解析と一致した。

d. 有効性の結果

- 主治医評価による CRR は，SC Mosun + Len 群及び IV Mosun + Len 群のいずれでも高かった。CR が認められた被験者の割合は，SC Mosun + Len 群（56 例［70.0%，95%CI：59.3, 80.7］）の方が IV Mosun + Len 群（32 例［80%，95%CI：66.4, 93.7］）よりも低かった。
- 主治医評価による ORR は，SC Mosun + Len 群及び IV Mosun + Len 群のいずれでも高かった。ORR の解析では，客観的奏効が認められた被験者の割合は，SC Mosun + Len 群（67 例［83.8%，95%CI：73.8, 91.1］）の方が IV Mosun + Len 群（37 例［92.5%，95%CI：79.6, 98.4］）よりも低かった。
- CR は SC Mosun + Len 群及び IV Mosun + Len 群のいずれでも持続的であった。CCOD の時点で，CR 期間（DOCR）の中央値はいずれの群でも未到達であった。
- SC Mosun + Len 群及び IV Mosun + Len 群のいずれにおいても，客観的奏効は持続的であった。CCOD の時点で，DOR の中央値はいずれの群でも未到達であった。
- 新型コロナウイルス感染症パンデミックの影響を評価するため，有効性評価項目（CRR，ORR，DOCR，DOR，PFS 及び OS）について感度分析を実施した。感度分析の結果によって主解析の結論が変わることはなかった。
- 2 レジメン以上の前治療歴を有する被験者のサブグループにおける有効性評価項目の結果は，1 レジメンの前治療歴を有する被験者と全体的に一致していた。

Confidential - 秘

表 2.7.6.1.3-1 有効性の副次評価項目の概要（主治医評価）

	IV Mosun + Len 群 (N=40)	SC Mosun + Len 群 (N=80)
主治医評価による CRR-ITT 集団		
	N=40	N=80
奏効例，n（%）	32 (80.0%)	56 (70.0%)
95%CI	(66.35, 93.65)	(59.33，80.67)
差，%（95% CI）	-10.00 (-27.37, 7.37)	
主治医評価による ORR-ITT 集団		
	N=40	N=80
奏効例，n（%）	37 (92.5%)	67 (83.8%)
95%CI	(79.61, 98.43)	(73.82, 91.05)
差，%（95% CI）	-8.75 (-21.60, 4.10)	
主治医評価による DOCR		
	N=32	N=56
イベントが認められた被験者，n（%）	4 (12.5%)	12 (21.4%)
死亡	1	6
疾患進行	3	6
中央値，月（95%CI）	NE (NE)	NE (NE)
主治医評価による DOR		
	N=37	N=67
イベントが認められた被験者，n（%）	8 (21.6%)	22 (32.8%)
死亡	1	7
疾患進行	7	15
中央値，月（95%CI）	NE（NE）	NE (11.8, NE)

［5.3.5.4-1 Table 17 を改変］

e. 安全性の結果

- SC Mosun + Len 群の安全性評価可能例 78 例全例（100%），IV Mosun + Len 群の安全性評価可能例 39 例全例（100%）に有害事象が発現した。
- SC Mosun + Len 群の 76 例（97.4%）及び IV Mosun + Len 群の 39 例全例（100%）に，主治医によりモスネツズマブと関連ありと判断された有害事象が発現した。
- Grade 3～4 の有害事象の発現割合は，SC Mosun + Len 群と IV Mosun + Len 群で同程度であった（46 例，23 例［両群で 59.0%］）。
- CCOD の時点で死亡していた被験者の割合は，SC Mosun + Len 群の方が IV Mosun + Len 群よりも高かった（10 例［12.8%］，2 例［5.1%］）。これは主に COVID-19 のパンデミックによるものであった。
- 重篤な有害事象の発現割合は，SC Mosun + Len 群と IV Mosun + Len 群で同程度であった（37 例［47.4%］，18 例［46.2%］）。
- モスネツズマブの投与中止に至った有害事象の発現割合は，SC Mosun + Len 群と IV Mosun + Len 群で同程度であった（11 例［14.1%］，7 例［17.9%］）。
- モスネツズマブの休薬に至った有害事象の発現割合は，SC Mosun + Len 群の方が IV Mosun + Len 群よりも低かった（37 例［47.4%］，24 例［61.5%］）。
- サイトカイン放出症候群が発現した被験者の割合は，SC Mosun + Len 群の方が IV Mosun + Len 群よりも低かった（25 例［32.1%］，17 例［43.6%］）。Grade 2 のサイトカイン放出症候群の発現割合は，SC Mosun + Len 群の方が IV Mosun + Len 群よりもわずかに低かった（2 例［2.6%］，2 例［5.1%］）。

Confidential - 秘

- 感染症の全体的な発現割合は，SC Mosun + Len 群の方が IV Mosun + Len 群よりも低かった（52 例［66.7%］，29 例［74.4%］）。SC Mosun + Len 群では IV Mosun + Len 群よりも重篤で重度の感染症が多く認められ，その多くが COVID-19 のパンデミックによるものであった。
- SC Mosun + Len 群では 50 例（64.1%）に注射部位反応が発現し，いずれも Grade 1（40 例［51.3%］）又は Grade 2（10 例［12.8%］）であった。
- SC Mosun + Len 群及び IV Mosun + Len 群のいずれにおいても，Grade 3～4 の血液生化学的検査値の変動が認められた被験者は少数であり，Grade 3～4 の血液学的検査値の変動は群間でほぼ同程度であった。
- SC Mosun + Len 群又は IV Mosun + Len 群では，バイタルサインパラメータのベースラインからの変化量に，モスネツズマブの臨床的に問題となる影響は認められなかった。
- 本試験のランダム化ステージでは，妊娠は報告されなかった。
- サブグループ解析では，2 レジメン以上の前治療歴を有する被験者におけるモスネツズマブの安全性プロファイルは投与群間で同様であることが示された。

Confidential - 秘

表 2.7.6.1.3-2 安全性の概要（安全性評価対象集団）

Safety Summary, Randomized Cohort, Safety Evaluable Patients
Protocol: CO41942

	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
Total number of patients with at least one AE	39 (100%)	78 (100%)
Total number of AEs	689	1276
Total number of deaths	2 (5.1%)	10 (12.8%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	2 (5.1%)	8 (10.3%)
Serious AE	18 (46.2%)	37 (47.4%)
Grade 3-5 AE	25 (64.1%)	54 (69.2%)
Serious AE leading to withdrawal from Mosunetuzumab	4 (10.3%)	10 (12.8%)
Serious AE leading to withdrawal from Lenalidomide	4 (10.3%)	9 (11.5%)
Serious AE leading to dose interruption for Mosunetuzumab	7 (17.9%)	20 (25.6%)
Serious AE leading to dose modification for Lenalidomide	0	0
Serious AE leading to dose interruption for Lenalidomide	7 (17.9%)	19 (24.4%)
Serious AE related to Mosunetuzumab	15 (38.5%)	26 (33.3%)
Serious AE related to Lenalidomide	8 (20.5%)	15 (19.2%)
AE leading to withdrawal from Mosunetuzumab	7 (17.9%)	11 (14.1%)
AE leading to withdrawal from Lenalidomide	8 (20.5%)	16 (20.5%)
AE leading to withdrawal from any study treatment	9 (23.1%)	17 (21.8%)
AE leading to dose interruption for Mosunetuzumab	24 (61.5%)	37 (47.4%)
AE leading to dose modification for Lenalidomide	10 (25.6%)	15 (19.2%)
AE leading to dose interruption for Lenalidomide	22 (56.4%)	46 (59.0%)
COVID AE leading to dose interruption for Mosunetuzumab	11 (28.2%)	15 (19.2%)
COVID AE leading to dose interruption for Lenalidomide	8 (20.5%)	16 (20.5%)
COVID AE leading to withdrawal from Mosunetuzumab	4 (10.3%)	6 (7.7%)
COVID AE leading to withdrawal from Lenalidomide	1 (2.6%)	5 (6.4%)
AE related to Mosunetuzumab	39 (100%)	76 (97.4%)
AE related to Lenalidomide	36 (92.3%)	69 (88.5%)
Mosunetuzumab withdrawn due to AE related to Mosunetuzumab	6 (15.4%)	6 (7.7%)
Lenalidomide withdrawn due to AE related to Lenalidomide	6 (15.4%)	12 (15.4%)
Mosunetuzumab interrupted due to AE related to Mosunetuzumab	12 (30.8%)	22 (28.2%)
Lenalidomide modified/interrupted due to AE related to Lenalidomide	22 (56.4%)	36 (46.2%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
Only treatment emergent AEs are displayed.
Percentages are based on N in the column headings.
Data Cutoff Date - "01FEB2024"; Data Extraction Date - "19MAR2024"

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/CSRPrimary/prod/program/t_ae_summary.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/CSRPrimary/prod/output/t_ae_summary_RC_SE_01FEB2024_41942.out
31MAY2024 6:34 Page 1 of 1

［5.3.5.4-1 Table 24 を再掲］

f. その他の結果

- 2023 年 10 月 23 日の ADA データカットオフ時点で，CO41942 試験でモスネツズマブとレナリドミドの併用投与を受けた被験者のうち，投与後に ADA が評価可能であった 115 例中 1 例（0.9%）に ADA が検出された。このうち，SC Mosun + Len 群では投与後に ADA が評価可能であった 76 例中 0 例，IV Mosun + Len 群では投与後に ADA が評価可能であった 39 例中 1 例（2.6%）に ADA が検出された。この被験者における ADA の存在は臨床的に明らかな影響を及ぼさなかった。
- サイトカイン放出は主に初回投与サイクル中に認められ，Cycle 2 でレナリドミドを追加したが，更なるサイトカイン放出は認められなかった。初回サイクルでは，モスネツズマブを SC 投与したとき，IV 投与したときと比較してサイトカイン放出が減少し，遅延した。これらのデータは，SC 投与ではサイトカイン動態が遅延して低下するため，より早期に高用量を安全に投与でき，全体的なサイトカイン放出症候群発現割合が低下することを示している。

13) 結論

CO41942は現在実施中の第 Ib/ll 相非盲検試験であり，2L+ r/r FL 患者を対象にモスネツズマブの SC 投与と IV 投与をレナリドミド併用下で比較するランダム化試験の結果を以下に示す。本試験は，2つの投与経路間の PK NI を検定する検出力を有していた。

- レナリドミド併用下でのモスネツズマブ SC 投与の PK NI をレナリドミド併用下でのモスネツズマブ IV 投与と比較するという主要目的は達成され，$AUC_{C1\text{-}3}$ 及び $C_{trough,\ C4}$ の GMR はそれぞれ 1.76（90% CI：1.55～2.00）及び 1.91（90% CI：1.54～2.36）であった。レナリドミド併用下でのモスネツズマブ 5/45/45/45 mg の 4 週間隔 SC 投与レジメンの PK は，レナリドミド併用下でのモスネツズマブ 1/2/30/30 mg の 4 週間隔 IV 投与レジメンに対して NI であることが示された。
- Cycle 2 の SC 投与後，モスネツズマブの曝露量は定常状態に達した。モデルから予測した SC Mosun + Len 群の定常状態における AUC の平均値は，IV Mosun + Len 群より 39%高かった。
- レナリドミドの曝露量は，モスネツズマブの SC 投与及び IV 投与による影響を受けなかった。
- 両群において，高い持続的な CRR 及び ORR が認められた。CCOD の時点で，DOCR 及び DOR の中央値はいずれの群でも未到達であった。SC Mosun + Len 群と IV Mosun + Len 群との間に数値的な差が認められたが，本試験は 2 つの製剤間の奏効率の NI を決定する検出力を有しておらず，CI が重複しているため，推測的結論を下すことはできない。
- SC Mosun + Len 群では ADA は認められなかった。IV Mosun + Len 群の 1 例で ADA が検出された。この被験者における ADA の存在は，PK，有効性又は安全性に明らかな影響を及ぼさなかった。
- 有害事象の総発現割合は SC Mosun + Len 群と IV Mosun + Len 群で同程度であり，モスネツズマブ及びレナリドミドの既知の安全性プロファイルと比較して新たな安全性上の懸念は特定されなかった。死亡に至った有害事象，重篤で重度の感染症は SC Mosun + Len 群で多く認められ，その多くは COVID-19 のパンデミックによるものであった。SC Mosun + Len 群ではサイトカイン放出症候群の発現割合が低下し，注射部位反応はすべて Grade 1～2 であった。
- COVID-19 のパンデミックは，COVID-19 の事象の確定又は疑いの発現割合が高かったため，有効性及び安全性の結果に中程度の影響を及ぼしたが，試験の実施，データ収集及びデータ解析に対する影響は限定的であり，PK NI の結果に対する影響はなく，COVID-19 の事象は全体的な有効性及び安全性の結論を変化させなかった。

Confidential - 秘

2.7.6.2 付録
2.7.6.2.1 有害事象の集計表
2.7.6.2.1.1 JO40295試験

Confidential - 秘

Confidential - 秘

表 2.7.6.2.1.1-1 有害事象の要約（JO40295試験，2L+FL SC コホート，2024年4月4日データカットオフ）

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	2L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg+Len): (N=17)
- Any adverse events -	- Any Grade -	17 (100.0%)
	1	2 (11.8%)
	2	4 (23.5%)
	3	8 (47.1%)
	4	3 (17.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
- Overall -	- Any Grade -	16 (94.1%)
	1	16 (94.1%)
注射部位反応	- Any Grade -	15 (88.2%)
	1	15 (88.2%)
発熱	- Any Grade -	3 (17.6%)
	1	3 (17.6%)
末梢性浮腫	- Any Grade -	2 (11.8%)
	1	2 (11.8%)
倦怠感	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
皮膚および皮下組織障害		
- Overall -	- Any Grade -	13 (76.5%)
	1	3 (17.6%)
	2	10 (58.8%)
発疹	- Any Grade -	10 (58.8%)
	1	2 (11.8%)
	2	8 (47.1%)
斑状丘疹状皮疹	- Any Grade -	2 (11.8%)
	2	2 (11.8%)
皮膚乾燥	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
多形紅斑	- Any Grade -	1 (5.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04_se_2sc.sas Output: aet04_se_2sc.out
DATE: 26NOV2024 9:16
Page: 1 of 7

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	2L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg+Len): (N=17)
	2	1 (5.9%)
そう痒症	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
蕁麻疹	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
乾皮症	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
臨床検査		
- Overall -	- Any Grade -	11 (64.7%)
	1	4 (23.5%)
	3	4 (23.5%)
	4	3 (17.6%)
好中球数減少	- Any Grade -	6 (35.3%)
	2	1 (5.9%)
	3	4 (23.5%)
	4	1 (5.9%)
白血球数減少	- Any Grade -	5 (29.4%)
	2	2 (11.8%)
	3	3 (17.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	4 (23.5%)
	1	3 (17.6%)
	2	1 (5.9%)
リンパ球数減少	- Any Grade -	3 (17.6%)
	3	1 (5.9%)
	4	2 (11.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	2 (11.8%)
	1	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04_se_2sc.sas Output: aet04_se_2sc.out
DATE: 26NOV2024 9:16
Page: 2 of 7

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	2L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg+Len): (N=17)
血中クレアチニン増加	- Any Grade -	2 (11.8%)
	1	2 (11.8%)
体重減少	- Any Grade -	2 (11.8%)
	1	2 (11.8%)
血中免疫グロブリンM減少	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	1 (5.9%)
	3	1 (5.9%)
免疫系障害		
- Overall -	- Any Grade -	9 (52.9%)
	1	6 (35.3%)
	2	3 (17.6%)
サイトカイン放出症候群	- Any Grade -	8 (47.1%)
	1	7 (41.2%)
	2	1 (5.9%)
過敏症	- Any Grade -	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
低γグロブリン血症	- Any Grade -	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
血液およびリンパ系障害		
- Overall -	- Any Grade -	8 (47.1%)
	2	3 (17.6%)
	3	4 (23.5%)
	4	1 (5.9%)
好中球減少症	- Any Grade -	7 (41.2%)
	2	3 (17.6%)
	3	3 (17.6%)
	4	1 (5.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04_se_2sc.sas Output: aet04_se_2sc.out
DATE: 26NOV2024 9:16
Page: 3 of 7

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	2L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg+Len): (N=17)
白血球減少症	- Any Grade -	5 (29.4%)
	2	3 (17.6%)
	3	1 (5.9%)
	4	1 (5.9%)
貧血	- Any Grade -	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
発熱性好中球減少症	- Any Grade -	1 (5.9%)
	3	1 (5.9%)
血小板減少症	- Any Grade -	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
感染症および寄生虫症		
- Overall -	- Any Grade -	6 (35.3%)
	1	3 (17.6%)
	2	2 (11.8%)
	3	1 (5.9%)
上咽頭炎	- Any Grade -	3 (17.6%)
	1	3 (17.6%)
肺炎	- Any Grade -	2 (11.8%)
	2	2 (11.8%)
口角口唇炎	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
ウイルス性肺炎	- Any Grade -	1 (5.9%)
	3	1 (5.9%)
副鼻腔炎	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
足部白癬	- Any Grade -	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
口腔ヘルペス	- Any Grade -	1 (5.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04_se_2sc.sas Output: aet04_se_2sc.out
DATE: 26NOV2024 9:16
Page: 4 of 7

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	2L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg+Len): (N=17)
	1	1 (5.9%)
胃腸障害		
- Overall -	- Any Grade -	4 (23.5%)
	1	2 (11.8%)
	2	2 (11.8%)
上腹部痛	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
齲歯	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
下痢	- Any Grade -	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
痔核	- Any Grade -	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
悪心	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
嘔吐	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
筋骨格系および結合組織障害		
- Overall -	- Any Grade -	3 (17.6%)
	1	3 (17.6%)
関節痛	- Any Grade -	2 (11.8%)
	1	2 (11.8%)
筋骨格痛	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
- Overall -	- Any Grade -	3 (17.6%)
	1	3 (17.6%)
咳嗽	- Any Grade -	1 (5.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04_se_2sc.sas Output: aet04_se_2sc.out
DATE: 26NOV2024 9:16
Page: 5 of 7

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	2L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg+Len): (N=17)
	1	1 (5.9%)
間質性肺疾患	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
上気道の炎症	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
肝胆道系障害		
- Overall -	- Any Grade -	2 (11.8%)
	1	1 (5.9%)
	3	1 (5.9%)
肝機能異常	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
薬物性肝障害	- Any Grade -	1 (5.9%)
	3	1 (5.9%)
神経系障害		
- Overall -	- Any Grade -	2 (11.8%)
	1	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
頭痛	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
失神寸前の状態	- Any Grade -	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
心臓障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
心房細動	- Any Grade -	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
心室性期外収縮	- Any Grade -	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04_se_2sc.sas Output: aet04_se_2sc.out
DATE: 26NOV2024 9:16
Page: 6 of 7

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	2L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg+Len): (N=17)
代謝および栄養障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (5.9%)
	3	1 (5.9%)
低カリウム血症	- Any Grade -	1 (5.9%)
	3	1 (5.9%)
精神障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
不眠症	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
血管障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
四肢静脈血栓症	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04_se_2sc.sas Output: aet04_se_2sc.out
DATE: 26NOV2024 9:16
Page: 7 of 7

［5.3.5.2-1 aet04_se_2sc を再掲］

Confidential - 秘

Confidential - 秘

表 2.7.6.2.1.1-2 有害事象の要約（JO40295試験，3L+FL SC コホート，2024年3月4日データカットオフ）

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	3L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg): (N=5)
- Any adverse events -	- Any Grade -	5 (100.0%)
	1	2 (40.0%)
	2	2 (40.0%)
	3	1 (20.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
- Overall -	- Any Grade -	5 (100.0%)
	1	4 (80.0%)
	2	1 (20.0%)
注射部位反応	- Any Grade -	5 (100.0%)
	1	5 (100.0%)
発熱	- Any Grade -	2 (40.0%)
	1	2 (40.0%)
疲労	- Any Grade -	1 (20.0%)
	2	1 (20.0%)
異常感	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
口渇	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
皮膚および皮下組織障害		
- Overall -	- Any Grade -	4 (80.0%)
	1	4 (80.0%)
皮膚乾燥	- Any Grade -	2 (40.0%)
	1	2 (40.0%)
発疹	- Any Grade -	2 (40.0%)
	1	2 (40.0%)
剥脱性皮膚炎	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
胃腸障害		

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04_se_3sc.sas Output: aet04_se_3sc.out
DATE: 26NOV2024 9:22
Page: 1 of 4

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	3L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg): (N=5)
- Overall -	- Any Grade -	3 (60.0%)
	1	3 (60.0%)
腹痛	- Any Grade -	2 (40.0%)
	1	2 (40.0%)
便秘	- Any Grade -	2 (40.0%)
	1	2 (40.0%)
臨床検査		
- Overall -	- Any Grade -	3 (60.0%)
	1	3 (60.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	- Any Grade -	3 (60.0%)
	1	3 (60.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
血小板数減少	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
血清フェリチン増加	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
傷害、中毒および処置合併症		
- Overall -	- Any Grade -	2 (40.0%)
	2	2 (40.0%)
注入に伴う反応	- Any Grade -	2 (40.0%)
	2	2 (40.0%)
精神障害		
- Overall -	- Any Grade -	2 (40.0%)
	1	1 (20.0%)
	2	1 (20.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04_se_3sc.sas Output: aet04_se_3sc.out
DATE: 26NOV2024 9:22
Page: 2 of 4

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	3L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg): (N=5)
不眠症	- Any Grade -	2 (40.0%)
	1	1 (20.0%)
	2	1 (20.0%)
肝胆道系障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
肝機能異常	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
免疫系障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (20.0%)
	2	1 (20.0%)
低γグロブリン血症	- Any Grade -	1 (20.0%)
	2	1 (20.0%)
サイトカイン放出症候群	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
感染症および寄生虫症		
- Overall -	- Any Grade -	1 (20.0%)
	3	1 (20.0%)
中耳炎	- Any Grade -	1 (20.0%)
	2	1 (20.0%)
ウイルス性肺炎	- Any Grade -	1 (20.0%)
	3	1 (20.0%)
副鼻腔炎	- Any Grade -	1 (20.0%)
	2	1 (20.0%)
コロナウイルス感染	- Any Grade -	1 (20.0%)
	2	1 (20.0%)
代謝および栄養障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (20.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04_se_3sc.sas Output: aet04_se_3sc.out
DATE: 26NOV2024 9:22
Page: 3 of 4

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	3L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg): (N=5)
	1	1 (20.0%)
高マグネシウム血症	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
２型糖尿病	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04_se_3sc.sas Output: aet04_se_3sc.out
DATE: 26NOV2024 9:22
Page: 4 of 4

［5.3.5.2-1 aet04_se_3sc を再掲］

Confidential - 秘

Confidential - 秘

表 2.7.6.2.1.1-3 副作用の要約（JO40295試験，2L+FL SC コホート，2024年4月4日データカットオフ）

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	2L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg+Len): (N=17)
- Any adverse events -	- Any Grade -	17 (100.0%)
	1	2 (11.8%)
	2	6 (35.3%)
	3	6 (35.3%)
	4	3 (17.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
- Overall -	- Any Grade -	16 (94.1%)
	1	16 (94.1%)
注射部位反応	- Any Grade -	15 (88.2%)
	1	15 (88.2%)
発熱	- Any Grade -	3 (17.6%)
	1	3 (17.6%)
末梢性浮腫	- Any Grade -	2 (11.8%)
	1	2 (11.8%)
倦怠感	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
皮膚および皮下組織障害		
- Overall -	- Any Grade -	13 (76.5%)
	1	3 (17.6%)
	2	10 (58.8%)
発疹	- Any Grade -	10 (58.8%)
	1	2 (11.8%)
	2	8 (47.1%)
斑状丘疹状皮疹	- Any Grade -	2 (11.8%)
	2	2 (11.8%)
皮膚乾燥	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
多形紅斑	- Any Grade -	1 (5.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04r_se_2sc.sas Output: aet04r_se_2sc.out
DATE: 26NOV2024 9:16
Page: 1 of 6

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	2L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg+Len): (N=17)
	2	1 (5.9%)
そう痒症	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
蕁麻疹	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
免疫系障害		
- Overall -	- Any Grade -	9 (52.9%)
	1	6 (35.3%)
	2	3 (17.6%)
サイトカイン放出症候群	- Any Grade -	8 (47.1%)
	1	7 (41.2%)
	2	1 (5.9%)
過敏症	- Any Grade -	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
低γグロブリン血症	- Any Grade -	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
臨床検査		
- Overall -	- Any Grade -	9 (52.9%)
	1	2 (11.8%)
	3	4 (23.5%)
	4	3 (17.6%)
好中球数減少	- Any Grade -	6 (35.3%)
	2	1 (5.9%)
	3	4 (23.5%)
	4	1 (5.9%)
白血球数減少	- Any Grade -	5 (29.4%)
	2	2 (11.8%)
	3	3 (17.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04r_se_2sc.sas Output: aet04r_se_2sc.out
DATE: 26NOV2024 9:16
Page: 2 of 6

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	2L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg+Len): (N=17)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	4 (23.5%)
	1	3 (17.6%)
	2	1 (5.9%)
リンパ球数減少	- Any Grade -	3 (17.6%)
	3	1 (5.9%)
	4	2 (11.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	2 (11.8%)
	1	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
血中クレアチニン増加	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
血中免疫グロブリンM減少	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	1 (5.9%)
	3	1 (5.9%)
血液およびリンパ系障害		
- Overall -	- Any Grade -	8 (47.1%)
	2	3 (17.6%)
	3	4 (23.5%)
	4	1 (5.9%)
好中球減少症	- Any Grade -	7 (41.2%)
	2	3 (17.6%)
	3	3 (17.6%)
	4	1 (5.9%)
白血球減少症	- Any Grade -	5 (29.4%)
	2	3 (17.6%)
	3	1 (5.9%)
	4	1 (5.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04r_se_2sc.sas Output: aet04r_se_2sc.out
DATE: 26NOV2024 9:16
Page: 3 of 6

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	2L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg+Len): (N=17)
貧血	- Any Grade -	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
発熱性好中球減少症	- Any Grade -	1 (5.9%)
	3	1 (5.9%)
血小板減少症	- Any Grade -	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
感染症および寄生虫症		
- Overall -	- Any Grade -	3 (17.6%)
	1	1 (5.9%)
	2	2 (11.8%)
肺炎	- Any Grade -	2 (11.8%)
	2	2 (11.8%)
口角口唇炎	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
上咽頭炎	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
副鼻腔炎	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
口腔ヘルペス	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
胃腸障害		
- Overall -	- Any Grade -	2 (11.8%)
	1	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
上腹部痛	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
下痢	- Any Grade -	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04r_se_2sc.sas Output: aet04r_se_2sc.out
DATE: 26NOV2024 9:16
Page: 4 of 6

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	2L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg+Len): (N=17)
悪心	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
嘔吐	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
肝胆道系障害		
- Overall -	- Any Grade -	2 (11.8%)
	1	1 (5.9%)
	3	1 (5.9%)
肝機能異常	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
薬物性肝障害	- Any Grade -	1 (5.9%)
	3	1 (5.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
- Overall -	- Any Grade -	2 (11.8%)
	1	2 (11.8%)
間質性肺疾患	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
上気道の炎症	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
心臓障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
心室性期外収縮	- Any Grade -	1 (5.9%)
	2	1 (5.9%)
血管障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (5.9%)
	1	1 (5.9%)
四肢静脈血栓症	- Any Grade -	1 (5.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04r_se_2sc.sas Output: aet04r_se_2sc.out
DATE: 26NOV2024 9:16
Page: 5 of 6

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	2L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg+Len): (N=17)
	1	1 (5.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04r_se_2sc.sas Output: aet04r_se_2sc.out
DATE: 26NOV2024 9:16
Page: 6 of 6

［5.3.5.2-1 aet04r_se_2sc を再掲］

Confidential - 秘

Confidential - 秘

表 2.7.6.2.1.1-4 副作用の要約（JO40295試験，3L+ FL SC コホート，2024年3月4日データカットオフ）

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	3L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg): (N=5)
- Any adverse events -	- Any Grade -	5 (100.0%)
	1	2 (40.0%)
	2	2 (40.0%)
	3	1 (20.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
- Overall -	- Any Grade -	5 (100.0%)
	1	4 (80.0%)
	2	1 (20.0%)
注射部位反応	- Any Grade -	5 (100.0%)
	1	5 (100.0%)
発熱	- Any Grade -	2 (40.0%)
	1	2 (40.0%)
疲労	- Any Grade -	1 (20.0%)
	2	1 (20.0%)
口渇	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
皮膚および皮下組織障害		
- Overall -	- Any Grade -	4 (80.0%)
	1	4 (80.0%)
発疹	- Any Grade -	2 (40.0%)
	1	2 (40.0%)
剥脱性皮膚炎	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
皮膚乾燥	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
傷害、中毒および処置合併症		
- Overall -	- Any Grade -	2 (40.0%)
	2	2 (40.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04r_se_3sc.sas Output: aet04r_se_3sc.out
DATE: 26NOV2024 9:22
Page: 1 of 2

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40295
Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	3L+ FL SC cohort (5.0/45.0/45.0/45.0mg): (N=5)
注入に伴う反応	- Any Grade -	2 (40.0%)
	2	2 (40.0%)
臨床検査		
- Overall -	- Any Grade -	2 (40.0%)
	1	2 (40.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
血小板数減少	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
血清フェリチン増加	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
肝胆道系障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
肝機能異常	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
免疫系障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
サイトカイン放出症候群	- Any Grade -	1 (20.0%)
	1	1 (20.0%)
感染症および寄生虫症		
- Overall -	- Any Grade -	1 (20.0%)
	3	1 (20.0%)
ウイルス性肺炎	- Any Grade -	1 (20.0%)
	3	1 (20.0%)
副鼻腔炎	- Any Grade -	1 (20.0%)
	2	1 (20.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
CRS Grading System (Lee DW, et al. Blood 2014;124:188-95.) is used for grading of cytokine release syndrome.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: jo40295_stat_aet04r_se_3sc.sas Output: aet04r_se_3sc.out
DATE: 26NOV2024 9:22
Page: 2 of 2

［5.3.5.2-1 aet04r_se_3sc を再掲］

Confidential - 秘

Confidential - 秘

2.7.6.2.1.2 GO29781試験

Confidential - 秘

Confidential - 秘

表 2.7.6.2.1.2-1 有害事象の要約（GO29781試験，2024年2月1日データカットオフ）

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
- Any adverse events -	- Any Grade -	46 (95.8%)	7 (100%)	4 (100%)	3 (100%)	10 (100%)	93 (98.9%)	22 (100%)	40 (97.6%)
	1	3 (6.3%)	2 (28.6%)	0	0	3 (30.0%)	20 (21.3%)	3 (13.6%)	7 (17.1%)
	2	14 (29.2%)	3 (42.9%)	0	2 (66.7%)	3 (30.0%)	24 (25.5%)	4 (18.2%)	10 (24.4%)
	3	17 (35.4%)	2 (28.6%)	1 (25.0%)	0	3 (30.0%)	29 (30.9%)	7 (31.8%)	13 (31.7%)
	4	6 (12.5%)	0	3 (75.0%)	1 (33.3%)	1 (10.0%)	12 (12.8%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	5	6 (12.5%)	0	0	0	0	8 (8.5%)	7 (31.8%)	8 (19.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態									
- Overall -	- Any Grade -	37 (77.1%)	6 (85.7%)	4 (100%)	3 (100%)	8 (80.0%)	83 (88.3%)	18 (81.8%)	33 (80.5%)
	1	25 (52.1%)	4 (57.1%)	2 (50.0%)	0	7 (70.0%)	59 (62.8%)	15 (68.2%)	28 (68.3%)
	2	10 (20.8%)	2 (28.6%)	2 (50.0%)	3 (100%)	1 (10.0%)	21 (22.3%)	3 (13.6%)	5 (12.2%)
	3	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	5	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
注射部位反応	- Any Grade -	27 (56.3%)	3 (42.9%)	1 (25.0%)	3 (100%)	7 (70.0%)	57 (60.6%)	14 (63.6%)	28 (68.3%)
	1	23 (47.9%)	3 (42.9%)	0	3 (100%)	7 (70.0%)	50 (53.2%)	12 (54.5%)	27 (65.9%)
	2	4 (8.3%)	0	1 (25.0%)	0	0	7 (7.4%)	2 (9.1%)	1 (2.4%)
疲労	- Any Grade -	14 (29.2%)	2 (28.6%)	0	1 (33.3%)	5 (50.0%)	33 (35.1%)	3 (13.6%)	9 (22.0%)
	1	7 (14.6%)	2 (28.6%)	0	0	4 (40.0%)	29 (30.9%)	3 (13.6%)	6 (14.6%)
	2	6 (12.5%)	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	4 (4.3%)	0	3 (7.3%)
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	0	2 (20.0%)	10 (10.6%)	2 (9.1%)	3 (7.3%)
	1	3 (6.3%)	0	0	0	2 (20.0%)	10 (10.6%)	2 (9.1%)	3 (7.3%)
発熱	- Any Grade -	6 (12.5%)	1 (14.3%)	2 (50.0%)	2 (66.7%)	0	10 (10.6%)	7 (31.8%)	6 (14.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
発熱	1	5 (10.4%)	0	2 (50.0%)	0	0	9 (9.6%)	7 (31.8%)	6 (14.6%)
	2	1 (2.1%)	1 (14.3%)	0	2 (66.7%)	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
末梢性浮腫	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	1 (33.3%)	0	10 (10.6%)	1 (4.5%)	0
	1	2 (4.2%)	0	0	1 (33.3%)	0	6 (6.4%)	1 (4.5%)	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	0
注射部位紅斑	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	9 (9.6%)	0	4 (9.8%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	9 (9.6%)	0	4 (9.8%)
注射部位発疹	- Any Grade -	0	1 (14.3%)	0	0	0	5 (5.3%)	0	0
	1	0	1 (14.3%)	0	0	0	5 (5.3%)	0	0
インフルエンザ様疾患	- Any Grade -	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
注射部位そう痒感	- Any Grade -	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
胸痛	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
全身健康状態悪化	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	5	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
粘膜の炎症	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
粘膜の炎症	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
浮腫	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
疼痛	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位小水疱	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
ヘルニア	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
胸部不快感	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
倦怠感	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
注射部位分泌	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
注射部位疼痛	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
熱感	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
無力症	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
無力症	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位出血	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
	1	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
限局性浮腫	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
全身性浮腫	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
注射部位浮腫	- Any Grade -	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
	2	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
歩行障害	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
冷感	- Any Grade -	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
	1	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
胃腸障害									
- Overall -	- Any Grade -	21 (43.8%)	3 (42.9%)	1 (25.0%)	2 (66.7%)	6 (60.0%)	54 (57.4%)	7 (31.8%)	21 (51.2%)
	1	10 (20.8%)	3 (42.9%)	0	1 (33.3%)	6 (60.0%)	33 (35.1%)	4 (18.2%)	16 (39.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
- Overall -	2	8 (16.7%)	0	1 (25.0%)	0	0	21 (22.3%)	2 (9.1%)	3 (7.3%)
	3	3 (6.3%)	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	2 (4.9%)
	5	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
下痢	- Any Grade -	6 (12.5%)	0	0	0	2 (20.0%)	19 (20.2%)	1 (4.5%)	5 (12.2%)
	1	4 (8.3%)	0	0	0	2 (20.0%)	13 (13.8%)	1 (4.5%)	4 (9.8%)
	2	0	0	0	0	0	6 (6.4%)	0	0
	3	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
悪心	- Any Grade -	5 (10.4%)	1 (14.3%)	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)	13 (13.8%)	1 (4.5%)	4 (9.8%)
	1	4 (8.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (10.0%)	9 (9.6%)	1 (4.5%)	4 (9.8%)
	2	1 (2.1%)	0	1 (25.0%)	0	0	4 (4.3%)	0	0
便秘	- Any Grade -	9 (18.8%)	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	13 (13.8%)	3 (13.6%)	8 (19.5%)
	1	5 (10.4%)	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	8 (8.5%)	2 (9.1%)	6 (14.6%)
	2	4 (8.3%)	0	0	0	0	5 (5.3%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
腹痛	- Any Grade -	5 (10.4%)	0	0	0	2 (20.0%)	7 (7.4%)	1 (4.5%)	3 (7.3%)
	1	3 (6.3%)	0	0	0	2 (20.0%)	5 (5.3%)	0	3 (7.3%)
	2	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	0
胃食道逆流性疾患	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	5 (5.3%)	0	0
	1	2 (4.2%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	0
消化不良	- Any Grade -	0	0	0	0	0	5 (5.3%)	0	3 (7.3%)
	1	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (4.9%)
口内乾燥	- Any Grade -	0	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
口内乾燥	1	0	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	0
嘔吐	- Any Grade -	3 (6.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (10.0%)	4 (4.3%)	0	3 (7.3%)
	1	3 (6.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (10.0%)	3 (3.2%)	0	3 (7.3%)
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
上腹部痛	- Any Grade -	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	1 (4.5%)	0
	1	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	1 (4.5%)	0
腹部膨満	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (4.9%)
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	1 (2.4%)
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
胃腸出血	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
下腹部痛	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
鼓腸	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
口の錯感覚	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
口蓋潰瘍	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
口唇障害	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
口唇障害	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
口内炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
痔出血	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
消化器痛	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
大腸炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
軟便	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
腹水	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
腹部不快感	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
嚥下障害	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
肛門そう痒症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
胃閉塞	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
血性下痢	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
	3	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
血便排泄	- Any Grade -	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
	1	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
歯周病	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
歯肉腫脹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
痔核	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
上部消化管出血	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
舌潰瘍	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
大腸穿孔	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	5	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
腸管穿孔	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
排便回数増加	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
膵炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	3	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
感染症および寄生虫症									
- Overall -	- Any Grade -	14 (29.2%)	1 (14.3%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	4 (40.0%)	51 (54.3%)	5 (22.7%)	15 (36.6%)
	1	3 (6.3%)	0	0	0	1 (10.0%)	13 (13.8%)	0	3 (7.3%)
	2	7 (14.6%)	1 (14.3%)	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	20 (21.3%)	2 (9.1%)	4 (9.8%)
	3	3 (6.3%)	0	1 (25.0%)	0	2 (20.0%)	11 (11.7%)	1 (4.5%)	4 (9.8%)
	4	1 (2.1%)	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	0
	5	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	2 (9.1%)	4 (9.8%)
ＣＯＶＩＤ－１９	- Any Grade -	0	0	0	0	0	18 (19.1%)	2 (9.1%)	6 (14.6%)
	1	0	0	0	0	0	6 (6.4%)	0	2 (4.9%)
	2	0	0	0	0	0	9 (9.6%)	0	2 (4.9%)
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	4	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	5	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	2 (9.1%)	1 (2.4%)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	7 (7.4%)	0	4 (9.8%)
	2	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (4.9%)
	4	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	5	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (4.9%)
上気道感染	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	2 (20.0%)	5 (5.3%)	0	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	1 (10.0%)	5 (5.3%)	0	0
肺炎	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	1 (25.0%)	0	2 (20.0%)	4 (4.3%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
肺炎	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	2 (4.2%)	0	1 (25.0%)	0	2 (20.0%)	2 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
サイトメガロウイルス感染再燃	- Any Grade -	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
ライノウイルス感染	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
口腔ヘルペス	- Any Grade -	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
帯状疱疹	- Any Grade -	0	1 (14.3%)	0	0	0	3 (3.2%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
医療機器関連感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	4	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
結膜炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
口腔カンジダ症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
口腔カンジダ症	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
上咽頭炎	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
尿路感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
敗血症	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	4	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
副鼻腔炎	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	2 (4.2%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
ウイルス感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
ウイルス性気道感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
ウイルス性上気道感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染再燃	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
エンテロウイルス感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	4	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
カンジダ感染	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	3 (7.3%)
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	2 (4.9%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
カンジダ性敗血症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	4	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
サイトメガロウイルス感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
シュードモナス感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
下気道感染	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
感染性嚢腫	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
眼部単純ヘルペス	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
眼部単純ヘルペス	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
気管支炎	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
気道感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
憩室炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
血管デバイス感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
細菌性副鼻腔炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
創傷感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
唾液腺炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
帯状疱疹再燃	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
単純ヘルペス再燃	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
直腸膿瘍	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
爪囲炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
特発性細菌性腹膜炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
粘膜感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
膿疱性皮疹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
皮膚真菌感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
鼻炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
毛包炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
ウイルス性発疹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	3	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
肝吸虫症	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
肝膿瘍	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
眼感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
口腔帯状疱疹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
細菌性肺炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
歯肉炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
中咽頭カンジダ症	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
虫垂炎	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
腸球菌性尿路感染	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
	2	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
敗血症性ショック	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	5	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
皮膚感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	3	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
皮膚および皮下組織障害									
- Overall -	- Any Grade -	14 (29.2%)	4 (57.1%)	2 (50.0%)	2 (66.7%)	8 (80.0%)	49 (52.1%)	8 (36.4%)	19 (46.3%)
	1	12 (25.0%)	4 (57.1%)	2 (50.0%)	1 (33.3%)	7 (70.0%)	36 (38.3%)	6 (27.3%)	13 (31.7%)
	2	1 (2.1%)	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	10 (10.6%)	1 (4.5%)	5 (12.2%)
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
発疹	- Any Grade -	0	2 (28.6%)	1 (25.0%)	2 (66.7%)	1 (10.0%)	10 (10.6%)	3 (13.6%)	8 (19.5%)
	1	0	2 (28.6%)	1 (25.0%)	2 (66.7%)	1 (10.0%)	8 (8.5%)	2 (9.1%)	4 (9.8%)
	2	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	3 (7.3%)
	3	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (2.4%)
斑状丘疹状皮疹	- Any Grade -	2 (4.2%)	1 (14.3%)	1 (25.0%)	0	0	10 (10.6%)	1 (4.5%)	3 (7.3%)
	1	2 (4.2%)	1 (14.3%)	1 (25.0%)	0	0	7 (7.4%)	0	2 (4.9%)
	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	3	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
皮膚乾燥	- Any Grade -	2 (4.2%)	1 (14.3%)	0	1 (33.3%)	2 (20.0%)	10 (10.6%)	2 (9.1%)	2 (4.9%)
	1	2 (4.2%)	1 (14.3%)	0	1 (33.3%)	2 (20.0%)	9 (9.6%)	2 (9.1%)	2 (4.9%)
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
そう痒症	- Any Grade -	6 (12.5%)	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (10.0%)	7 (7.4%)	1 (4.5%)	3 (7.3%)
	1	6 (12.5%)	0	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)	5 (5.3%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	2	0	0	0	1 (33.3%)	0	2 (2.1%)	0	1 (2.4%)
皮膚剥脱	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	7 (7.4%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	7 (7.4%)	0	0
寝汗	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)	4 (4.3%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	1	1 (2.1%)	0	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)	3 (3.2%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
寝汗	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
多汗症	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	4 (4.3%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	4 (4.3%)	0	1 (2.4%)
紅斑	- Any Grade -	1 (2.1%)	2 (28.6%)	0	0	1 (10.0%)	3 (3.2%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	2 (28.6%)	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	1 (4.5%)	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
紅斑性皮疹	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	3 (3.2%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	2	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (1.1%)	0	0
湿疹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
そう痒性皮疹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
過角化	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
乾癬	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
丘疹性皮疹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
小水疱性皮疹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
小水疱性皮疹	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
水疱性皮膚炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
多形紅斑	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
点状出血	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
剥脱性発疹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
斑状皮疹	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
皮膚炎	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (1.1%)	0	0
皮膚色素減少	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
皮膚病変	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	0
皮膚疼痛	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
皮膚疼痛	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
蕁麻疹	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
ざ瘡	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
丘疹	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
	1	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
湿疹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.9%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.9%)
皮膚腫瘤	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
皮膚反応	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害									
- Overall -	- Any Grade -	15 (31.3%)	0	0	1 (33.3%)	4 (40.0%)	38 (40.4%)	4 (18.2%)	11 (26.8%)
	1	12 (25.0%)	0	0	1 (33.3%)	2 (20.0%)	32 (34.0%)	3 (13.6%)	5 (12.2%)
	2	2 (4.2%)	0	0	0	1 (10.0%)	6 (6.4%)	1 (4.5%)	4 (9.8%)
	3	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	2 (4.9%)
関節痛	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	0	1 (10.0%)	12 (12.8%)	1 (4.5%)	0
	1	3 (6.3%)	0	0	0	1 (10.0%)	10 (10.6%)	1 (4.5%)	0
	2	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
背部痛	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	0	0	11 (11.7%)	1 (4.5%)	6 (14.6%)
	1	2 (4.2%)	0	0	0	0	10 (10.6%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (4.9%)
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	2 (4.9%)
筋肉痛	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	0	2 (20.0%)	6 (6.4%)	0	3 (7.3%)
	1	2 (4.2%)	0	0	0	2 (20.0%)	5 (5.3%)	0	2 (4.9%)
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
筋痙縮	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	1 (33.3%)	0	5 (5.3%)	0	2 (4.9%)
	1	3 (6.3%)	0	0	1 (33.3%)	0	4 (4.3%)	0	2 (4.9%)
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
四肢痛	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	0	0	5 (5.3%)	2 (9.1%)	1 (2.4%)
	1	3 (6.3%)	0	0	0	0	4 (4.3%)	1 (4.5%)	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
側腹部痛	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	4 (4.3%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	0
	2	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
顎痛	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	1 (2.4%)
筋骨格痛	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
関節腫脹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
筋力低下	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
筋力低下	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
頚部腫瘤	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
頚部痛	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
骨痛	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
足底筋膜炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
椎間板突出	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
関節硬直	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
膝蓋大腿関節痛症候群	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	3	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
神経系障害									
- Overall -	- Any Grade -	17 (35.4%)	4 (57.1%)	0	2 (66.7%)	6 (60.0%)	37 (39.4%)	5 (22.7%)	15 (36.6%)
	1	13 (27.1%)	3 (42.9%)	0	0	6 (60.0%)	35 (37.2%)	4 (18.2%)	13 (31.7%)
	2	4 (8.3%)	0	0	2 (66.7%)	0	2 (2.1%)	0	2 (4.9%)
	3	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
頭痛	- Any Grade -	9 (18.8%)	1 (14.3%)	0	1 (33.3%)	3 (30.0%)	16 (17.0%)	3 (13.6%)	8 (19.5%)
	1	8 (16.7%)	1 (14.3%)	0	0	3 (30.0%)	16 (17.0%)	3 (13.6%)	7 (17.1%)
	2	1 (2.1%)	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (2.4%)
浮動性めまい	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	1 (33.3%)	2 (20.0%)	7 (7.4%)	0	3 (7.3%)
	1	3 (6.3%)	0	0	0	2 (20.0%)	7 (7.4%)	0	3 (7.3%)
	2	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
錯感覚	- Any Grade -	0	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	1 (2.4%)
振戦	- Any Grade -	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	1 (2.4%)
末梢性ニューロパチー	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	1 (4.5%)	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	1 (4.5%)	0
嗜眠	- Any Grade -	1 (2.1%)	1 (14.3%)	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
	1	0	1 (14.3%)	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
神経痛	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
知覚過敏	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
味覚不全	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	1 (2.4%)
ヘルペス後神経痛	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
感覚障害	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
企図振戦	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
記憶障害	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
健忘	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
神経根障害	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
味覚消失	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
味覚障害	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
腓骨神経麻痺	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
腓骨神経麻痺	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
くも膜下出血	- Any Grade -	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
	3	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
意識レベルの低下	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
下肢静止不能症候群	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (2.4%)
感覚鈍麻	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	1 (33.3%)	2 (20.0%)	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	1 (33.3%)	2 (20.0%)	0	0	0
失語症	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
注意力障害	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
	2	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
認知障害	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	3	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	- Any Grade -	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
	1	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
臨床検査									
- Overall -	- Any Grade -	14 (29.2%)	2 (28.6%)	2 (50.0%)	0	2 (20.0%)	35 (37.2%)	10 (45.5%)	10 (24.4%)
	1	3 (6.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	14 (14.9%)	3 (13.6%)	2 (4.9%)
	2	3 (6.3%)	0	0	0	1 (10.0%)	8 (8.5%)	2 (9.1%)	4 (9.8%)
	3	6 (12.5%)	1 (14.3%)	0	0	0	9 (9.6%)	3 (13.6%)	3 (7.3%)
	4	2 (4.2%)	0	2 (50.0%)	0	1 (10.0%)	4 (4.3%)	2 (9.1%)	1 (2.4%)
好中球数減少	- Any Grade -	5 (10.4%)	0	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)	8 (8.5%)	5 (22.7%)	4 (9.8%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	3	4 (8.3%)	0	1 (25.0%)	0	0	6 (6.4%)	3 (13.6%)	2 (4.9%)
	4	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	2 (9.1%)	1 (2.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	0	0	6 (6.4%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	1	2 (4.2%)	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	- Any Grade -	4 (8.3%)	0	0	0	0	5 (5.3%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	3 (6.3%)	0	0	0	0	4 (4.3%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	- Any Grade -	0	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	0	0	4 (4.3%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	2 (4.2%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
血小板数減少	- Any Grade -	0	1 (14.3%)	1 (25.0%)	0	0	4 (4.3%)	2 (9.1%)	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
血小板数減少	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	0
	3	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	4	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
体重減少	- Any Grade -	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
白血球数減少	- Any Grade -	1 (2.1%)	1 (14.3%)	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	1	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	4	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
リンパ球数減少	- Any Grade -	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.1%)	0	0
	4	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	3	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
胸腔吸引	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
血清フェリチン減少	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
血清フェリチン増加	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
血中クレアチン増加	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
血中ブドウ糖増加	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
好中球数増加	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
国際標準比増加	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
糸球体濾過率減少	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
エプスタイン・バーウイルス検査陽性	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
エプスタイン・バーウイルス検査陽性	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
炎症マーカー上昇	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
肝機能検査異常	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
血中コレステロール増加	- Any Grade -	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
	1	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	2	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
血中マグネシウム減少	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
総蛋白減少	- Any Grade -	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
	1	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
体重増加	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	1	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
白血球数増加	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
免疫系障害									
- Overall -	- Any Grade -	16 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (25.0%)	2 (66.7%)	4 (40.0%)	30 (31.9%)	9 (40.9%)	9 (22.0%)
	1	11 (22.9%)	1 (14.3%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (30.0%)	19 (20.2%)	6 (27.3%)	4 (9.8%)
	2	5 (10.4%)	1 (14.3%)	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	9 (9.6%)	3 (13.6%)	5 (12.2%)
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	5	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
サイトカイン放出症候群	- Any Grade -	16 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	4 (40.0%)	29 (30.9%)	9 (40.9%)	9 (22.0%)
	1	11 (22.9%)	1 (14.3%)	1 (25.0%)	0	3 (30.0%)	20 (21.3%)	6 (27.3%)	4 (9.8%)
	2	5 (10.4%)	1 (14.3%)	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	8 (8.5%)	3 (13.6%)	5 (12.2%)
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
血球貪食性リンパ組織球症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	5	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
低γグロブリン血症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
過敏症	- Any Grade -	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
	1	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
造影剤アレルギー	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
	1	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害									
- Overall -	- Any Grade -	13 (27.1%)	0	3 (75.0%)	1 (33.3%)	1 (10.0%)	27 (28.7%)	5 (22.7%)	13 (31.7%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	6 (6.4%)	0	3 (7.3%)
	2	0	0	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)	4 (4.3%)	0	3 (7.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
- Overall -	3	8 (16.7%)	0	1 (25.0%)	0	0	10 (10.6%)	5 (22.7%)	4 (9.8%)
	4	4 (8.3%)	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0	7 (7.4%)	0	3 (7.3%)
好中球減少症	- Any Grade -	10 (20.8%)	0	2 (50.0%)	1 (33.3%)	0	13 (13.8%)	2 (9.1%)	6 (14.6%)
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	3	6 (12.5%)	0	1 (25.0%)	0	0	5 (5.3%)	2 (9.1%)	2 (4.9%)
	4	4 (8.3%)	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0	5 (5.3%)	0	3 (7.3%)
貧血	- Any Grade -	5 (10.4%)	0	2 (50.0%)	0	0	12 (12.8%)	2 (9.1%)	6 (14.6%)
	1	2 (4.2%)	0	0	0	0	5 (5.3%)	0	2 (4.9%)
	2	1 (2.1%)	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	3	1 (2.1%)	0	1 (25.0%)	0	0	6 (6.4%)	2 (9.1%)	3 (7.3%)
	4	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	7 (7.4%)	0	3 (7.3%)
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	3 (3.2%)	0	2 (4.9%)
	2	1 (2.1%)	0	0	1 (33.3%)	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	4	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
発熱性好中球減少症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	0
	3	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	0
メトヘモグロビン血症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
リンパ球減少症	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
リンパ球減少症	4	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
リンパ節痛	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
低フィブリノゲン血症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
鉄欠乏性貧血	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
リンパ節症	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
白血球増加症	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	4	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
- Overall -	- Any Grade -	19 (39.6%)	0	1 (25.0%)	0	5 (50.0%)	27 (28.7%)	4 (18.2%)	12 (29.3%)
	1	8 (16.7%)	0	1 (25.0%)	0	4 (40.0%)	19 (20.2%)	4 (18.2%)	9 (22.0%)
	2	7 (14.6%)	0	0	0	1 (10.0%)	7 (7.4%)	0	3 (7.3%)
	3	3 (6.3%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	5	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	- Any Grade -	7 (14.6%)	0	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)	11 (11.7%)	2 (9.1%)	6 (14.6%)
	1	5 (10.4%)	0	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)	10 (10.6%)	2 (9.1%)	5 (12.2%)
	2	2 (4.2%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
呼吸困難	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	0	2 (20.0%)	8 (8.5%)	2 (9.1%)	2 (4.9%)
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	7 (7.4%)	2 (9.1%)	2 (4.9%)
	2	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	0
	3	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
胸水	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	1 (10.0%)	3 (3.2%)	0	0
	1	2 (4.2%)	0	0	0	1 (10.0%)	3 (3.2%)	0	0
しゃっくり	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
肺臓炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
鼻出血	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	3 (7.3%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	3 (7.3%)
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
鼻閉	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	0	0
労作性呼吸困難	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	3 (7.3%)
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
労作性呼吸困難	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	2 (4.9%)
アレルギー性鼻炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
湿性咳嗽	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	0
上気道咳症候群	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
肺硬化	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
肺水腫	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
発声障害	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
喘鳴	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
くしゃみ	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
呼吸窮迫	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	5	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
口腔咽頭不快感	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
低酸素症	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	2 (20.0%)	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	2 (20.0%)	0	0	0
喘息	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害									
- Overall -	- Any Grade -	17 (35.4%)	1 (14.3%)	3 (75.0%)	2 (66.7%)	3 (30.0%)	25 (26.6%)	8 (36.4%)	12 (29.3%)
	1	3 (6.3%)	0	1 (25.0%)	0	2 (20.0%)	8 (8.5%)	1 (4.5%)	5 (12.2%)
	2	7 (14.6%)	1 (14.3%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (10.0%)	7 (7.4%)	3 (13.6%)	4 (9.8%)
	3	5 (10.4%)	0	1 (25.0%)	0	0	9 (9.6%)	4 (18.2%)	3 (7.3%)
	4	2 (4.2%)	0	0	1 (33.3%)	0	1 (1.1%)	0	0
高血糖	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)	6 (6.4%)	0	1 (2.4%)
	2	1 (2.1%)	0	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)	3 (3.2%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	1 (2.4%)
	4	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	- Any Grade -	8 (16.7%)	0	0	0	2 (20.0%)	6 (6.4%)	2 (9.1%)	4 (9.8%)
	1	5 (10.4%)	0	0	0	1 (10.0%)	3 (3.2%)	1 (4.5%)	3 (7.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
低カリウム血症	2	2 (4.2%)	0	0	0	1 (10.0%)	3 (3.2%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
低リン血症	- Any Grade -	6 (12.5%)	0	1 (25.0%)	2 (66.7%)	1 (10.0%)	6 (6.4%)	0	2 (4.9%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	3 (6.3%)	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	0	0	1 (2.4%)
	3	3 (6.3%)	0	1 (25.0%)	0	0	5 (5.3%)	0	1 (2.4%)
	4	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
食欲減退	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	4 (4.3%)	1 (4.5%)	4 (9.8%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	4 (4.3%)	0	2 (4.9%)
	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	2 (4.9%)
高カルシウム血症	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	2 (9.1%)	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	2 (9.1%)	0
	4	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
低ナトリウム血症	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
脱水	- Any Grade -	1 (2.1%)	1 (14.3%)	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	2	1 (2.1%)	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
低血糖	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
低血糖	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
高カリウム血症	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
高トリグリセリド血症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
高マグネシウム血症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
代謝性アシドーシス	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	1	3 (6.3%)	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
２型糖尿病	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
ステロイド糖尿病	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
ビタミンD欠乏	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
悪液質	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
悪液質	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
血液量増加症	- Any Grade -	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
	1	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
高リン血症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
高尿酸血症	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
耐糖能障害	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
低アルブミン血症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
鉄欠乏	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
乳酸アシドーシス	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
精神障害									
- Overall -	- Any Grade -	5 (10.4%)	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	17 (18.1%)	3 (13.6%)	9 (22.0%)
	1	3 (6.3%)	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	15 (16.0%)	2 (9.1%)	6 (14.6%)
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (4.9%)
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (2.4%)
不眠症	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	14 (14.9%)	1 (4.5%)	8 (19.5%)
	1	2 (4.2%)	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	12 (12.8%)	1 (4.5%)	6 (14.6%)
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (4.9%)
錯乱状態	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	2 (9.1%)	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
不安	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	2 (2.1%)	0	0
	1	0	0	0	1 (33.3%)	0	2 (2.1%)	0	0
うつ病	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
抑うつ気分を伴う適応障害	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
落ち着きのなさ	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害									
- Overall -	- Any Grade -	14 (29.2%)	0	1 (25.0%)	2 (66.7%)	2 (20.0%)	14 (14.9%)	2 (9.1%)	9 (22.0%)
	1	8 (16.7%)	0	0	2 (66.7%)	2 (20.0%)	8 (8.5%)	0	7 (17.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
- Overall -	2	5 (10.4%)	0	1 (25.0%)	0	0	5 (5.3%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
ほてり	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	4 (4.3%)	0	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	4 (4.3%)	0	1 (2.4%)
潮紅	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	3 (3.2%)	0	2 (4.9%)
	1	2 (4.2%)	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	3 (3.2%)	0	2 (4.9%)
高血圧	- Any Grade -	4 (8.3%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
起立性低血圧	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
塞栓症	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	2 (4.2%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
四肢静脈血栓症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
深部静脈血栓症	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	2	1 (2.1%)	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
静脈炎	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
低血圧	- Any Grade -	5 (10.4%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	1	4 (8.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (4.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
低血圧	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
毛細血管漏出症候群	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
くも状静脈	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
リンパ嚢腫	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
傷害、中毒および処置合併症									
- Overall -	- Any Grade -	4 (8.3%)	0	0	0	0	10 (10.6%)	3 (13.6%)	5 (12.2%)
	1	3 (6.3%)	0	0	0	0	6 (6.4%)	1 (4.5%)	4 (9.8%)
	2	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
	4	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
転倒	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	4 (4.3%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	1	2 (4.2%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
サンバーン	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
関節損傷	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
眼瞼損傷	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
眼瞼損傷	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
四肢損傷	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
処置による疼痛	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
節足動物咬傷	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
頭蓋骨骨折	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
肉離れ	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
熱傷	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
皮膚創傷	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
皮膚裂傷	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
挫傷	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	2 (4.9%)
歯牙破折	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
注入に伴う反応	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	4	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）									
- Overall -	- Any Grade -	10 (20.8%)	1 (14.3%)	2 (50.0%)	0	0	7 (7.4%)	6 (27.3%)	6 (14.6%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	2 (50.0%)	0	0	1 (1.1%)	0	2 (4.9%)
	3	1 (2.1%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	2 (9.1%)	0
	4	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
	5	5 (10.4%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	4 (18.2%)	4 (9.8%)
悪性新生物進行	- Any Grade -	5 (10.4%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	4 (18.2%)	4 (9.8%)
	5	5 (10.4%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	4 (18.2%)	4 (9.8%)
ボーエン病	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
メラノサイト性母斑	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
腫瘍疼痛	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
新生物	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
癌疼痛	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
	2	1 (2.1%)	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
骨髄異形成症候群	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
	4	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍フレア	- Any Grade -	3 (6.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	3	2 (4.2%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
扁平上皮癌	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	3	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
眼障害									
- Overall -	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	2 (66.7%)	3 (30.0%)	6 (6.4%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	1	3 (6.3%)	0	0	2 (66.7%)	3 (30.0%)	5 (5.3%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
霧視	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	1	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
ドライアイ	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
眼部不快感	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	0
眼瞼腫脹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
眼瞼痛	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
糖尿病網膜症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
眼脂	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
眼窩周囲腫脹	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
強膜充血	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
結膜出血	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
複視	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
羞明	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (4.5%)	0
	1	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (4.5%)	0
腎および尿路障害									
- Overall -	- Any Grade -	5 (10.4%)	0	0	0	0	6 (6.4%)	3 (13.6%)	4 (9.8%)
	1	3 (6.3%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	1 (4.5%)	3 (7.3%)
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
急性腎障害	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
急性腎障害	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
排尿困難	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
腎機能障害	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
尿失禁	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	3 (6.3%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
血尿	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
水腎症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	3	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
尿意切迫	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	2 (9.1%)	0
	1	0	0	0	0	0	0	2 (9.1%)	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
尿路閉塞	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
頻尿	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
頻尿	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (2.4%)
耳および迷路障害									
- Overall -	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	0	2 (20.0%)	5 (5.3%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	1	3 (6.3%)	0	0	0	2 (20.0%)	4 (4.3%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
回転性めまい	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	0	0
耳痛	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	1 (2.4%)
	1	2 (4.2%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
耳鳴	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	2 (4.2%)	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
耳閉	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
聴力低下	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
心臓障害									
- Overall -	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	1 (33.3%)	0	4 (4.3%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	0	0	0	1 (33.3%)	0	3 (3.2%)	1 (4.5%)	0
	2	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	4	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	1 (33.3%)	0	2 (2.1%)	0	0
	1	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (1.1%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
心房細動	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	4	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
生殖系および乳房障害									
- Overall -	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
外陰嚢胞	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
前立腺炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
良性前立腺肥大症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
陰嚢腫脹	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
外陰腟そう痒症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
乳房障害	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害									
- Overall -	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
胆嚢閉塞	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
製品の問題									
- Overall -	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
医療機器破損	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
内分泌障害									
- Overall -	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.9%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
クッシング様症状	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
甲状腺腫瘤	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:42 Page 49 of 49

［5.3.5.3-2 aet04_SE_GO29781_01FEB2024 を再掲］

Confidential - 秘

Confidential - 秘

表 2.7.6.2.1.2-2 副作用の要約（GO29781試験，2024年2月1日データカットオフ）

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
- Any adverse events -	- Any Grade -	39 (81.3%)	6 (85.7%)	1 (25.0%)	3 (100%)	9 (90.0%)	86 (91.5%)	20 (90.9%)	37 (90.2%)
	1	8 (16.7%)	3 (42.9%)	0	1 (33.3%)	4 (40.0%)	33 (35.1%)	8 (36.4%)	16 (39.0%)
	2	14 (29.2%)	2 (28.6%)	0	1 (33.3%)	3 (30.0%)	24 (25.5%)	4 (18.2%)	9 (22.0%)
	3	12 (25.0%)	1 (14.3%)	0	0	2 (20.0%)	20 (21.3%)	7 (31.8%)	9 (22.0%)
	4	5 (10.4%)	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0	7 (7.4%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	5	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	1 (2.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態									
- Overall -	- Any Grade -	31 (64.6%)	5 (71.4%)	1 (25.0%)	3 (100%)	8 (80.0%)	69 (73.4%)	16 (72.7%)	32 (78.0%)
	1	22 (45.8%)	3 (42.9%)	0	1 (33.3%)	8 (80.0%)	57 (60.6%)	13 (59.1%)	27 (65.9%)
	2	9 (18.8%)	2 (28.6%)	1 (25.0%)	2 (66.7%)	0	12 (12.8%)	3 (13.6%)	5 (12.2%)
注射部位反応	- Any Grade -	27 (56.3%)	3 (42.9%)	1 (25.0%)	3 (100%)	7 (70.0%)	57 (60.6%)	14 (63.6%)	28 (68.3%)
	1	23 (47.9%)	3 (42.9%)	0	3 (100%)	7 (70.0%)	50 (53.2%)	12 (54.5%)	27 (65.9%)
	2	4 (8.3%)	0	1 (25.0%)	0	0	7 (7.4%)	2 (9.1%)	1 (2.4%)
疲労	- Any Grade -	11 (22.9%)	1 (14.3%)	0	0	4 (40.0%)	17 (18.1%)	3 (13.6%)	7 (17.1%)
	1	5 (10.4%)	1 (14.3%)	0	0	4 (40.0%)	14 (14.9%)	3 (13.6%)	4 (9.8%)
	2	6 (12.5%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	3 (7.3%)
注射部位紅斑	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	9 (9.6%)	0	4 (9.8%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	9 (9.6%)	0	4 (9.8%)
悪寒	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	2 (20.0%)	8 (8.5%)	2 (9.1%)	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	2 (20.0%)	8 (8.5%)	2 (9.1%)	1 (2.4%)
注射部位発疹	- Any Grade -	0	1 (14.3%)	0	0	0	5 (5.3%)	0	0
	1	0	1 (14.3%)	0	0	0	5 (5.3%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
注射部位そう痒感	- Any Grade -	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
発熱	- Any Grade -	2 (4.2%)	1 (14.3%)	0	2 (66.7%)	0	3 (3.2%)	3 (13.6%)	1 (2.4%)
	1	2 (4.2%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	3 (13.6%)	1 (2.4%)
	2	0	1 (14.3%)	0	2 (66.7%)	0	0	0	0
注射部位分泌	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
注射部位疼痛	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
熱感	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
末梢性浮腫	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	2 (4.2%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
疼痛	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
倦怠感	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
全身性浮腫	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
注射部位浮腫	- Any Grade -	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
	2	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
粘膜の炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
末梢腫脹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
皮膚および皮下組織障害									
- Overall -	- Any Grade -	9 (18.8%)	3 (42.9%)	0	2 (66.7%)	4 (40.0%)	30 (31.9%)	5 (22.7%)	12 (29.3%)
	1	9 (18.8%)	3 (42.9%)	0	1 (33.3%)	3 (30.0%)	21 (22.3%)	4 (18.2%)	7 (17.1%)
	2	0	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	8 (8.5%)	0	4 (9.8%)
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
斑状丘疹状皮疹	- Any Grade -	2 (4.2%)	1 (14.3%)	0	0	0	6 (6.4%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	1	2 (4.2%)	1 (14.3%)	0	0	0	5 (5.3%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
皮膚剥脱	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	6 (6.4%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	6 (6.4%)	0	0
発疹	- Any Grade -	0	1 (14.3%)	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	5 (5.3%)	2 (9.1%)	7 (17.1%)
	1	0	1 (14.3%)	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	4 (4.3%)	1 (4.5%)	4 (9.8%)
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (4.9%)
	3	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (2.4%)
そう痒症	- Any Grade -	4 (8.3%)	0	0	1 (33.3%)	0	4 (4.3%)	0	2 (4.9%)
	1	4 (8.3%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	1 (33.3%)	0	2 (2.1%)	0	1 (2.4%)
皮膚乾燥	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	4 (4.3%)	1 (4.5%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
皮膚乾燥	1	1 (2.1%)	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	3 (3.2%)	1 (4.5%)	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
紅斑	- Any Grade -	0	2 (28.6%)	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	0	2 (28.6%)	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	1 (4.5%)	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
紅斑性皮疹	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	2	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (1.1%)	0	0
乾癬	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
丘疹性皮疹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
小水疱性皮疹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
寝汗	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
多汗症	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	0
多形紅斑	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
脱毛症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
剥脱性発疹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
皮膚炎	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (1.1%)	0	0
皮膚色素減少	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
皮膚病変	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
蕁麻疹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
酒さ	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.9%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.9%)
点状出血	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	2	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
皮膚反応	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
免疫系障害									
- Overall -	- Any Grade -	16 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	4 (40.0%)	30 (31.9%)	9 (40.9%)	9 (22.0%)
	1	11 (22.9%)	1 (14.3%)	1 (25.0%)	0	3 (30.0%)	19 (20.2%)	6 (27.3%)	4 (9.8%)
	2	5 (10.4%)	1 (14.3%)	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	9 (9.6%)	3 (13.6%)	5 (12.2%)
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	5	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
サイトカイン放出症候群	- Any Grade -	16 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	4 (40.0%)	29 (30.9%)	9 (40.9%)	9 (22.0%)
	1	11 (22.9%)	1 (14.3%)	1 (25.0%)	0	3 (30.0%)	20 (21.3%)	6 (27.3%)	4 (9.8%)
	2	5 (10.4%)	1 (14.3%)	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	8 (8.5%)	3 (13.6%)	5 (12.2%)
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
血球貪食性リンパ組織球症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	5	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
低γグロブリン血症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
臨床検査									
- Overall -	- Any Grade -	10 (20.8%)	1 (14.3%)	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)	22 (23.4%)	5 (22.7%)	9 (22.0%)
	1	2 (4.2%)	0	0	0	0	6 (6.4%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	2	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	5 (5.3%)	1 (4.5%)	4 (9.8%)
	3	5 (10.4%)	1 (14.3%)	0	0	0	8 (8.5%)	2 (9.1%)	3 (7.3%)
	4	2 (4.2%)	0	1 (25.0%)	0	0	3 (3.2%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
好中球数減少	- Any Grade -	5 (10.4%)	0	1 (25.0%)	0	0	8 (8.5%)	3 (13.6%)	4 (9.8%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
好中球数減少	3	4 (8.3%)	0	1 (25.0%)	0	0	6 (6.4%)	2 (9.1%)	2 (4.9%)
	4	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
Ｃ－反応性蛋白増加	- Any Grade -	0	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	0
血小板数減少	- Any Grade -	0	1 (14.3%)	0	0	0	4 (4.3%)	2 (9.1%)	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	0
	3	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	1	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
白血球数減少	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	4	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
血清フェリチン増加	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
血中クレアチニン増加	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	2 (4.2%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
好中球数増加	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
エプスタイン・バーウイルス検査陽性	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	- Any Grade -	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
	4	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	2	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
血中ビリルビン増加	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
白血球数増加	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
感染症および寄生虫症									
- Overall -	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	1 (33.3%)	2 (20.0%)	18 (19.1%)	2 (9.1%)	3 (7.3%)
	1	0	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	0
	2	3 (6.3%)	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	7 (7.4%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	3	0	0	0	0	1 (10.0%)	4 (4.3%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	4	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	5	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
ＣＯＶＩＤ－１９	- Any Grade -	0	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	4	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
口腔ヘルペス	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
上気道感染	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	0	0
帯状疱疹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
肺炎	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
肺炎	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
副鼻腔炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	5	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
ウイルス感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
医療機器関連感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	4	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
下気道感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
眼部単純ヘルペス	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
気管支炎	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
上咽頭炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
帯状疱疹再燃	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
単純ヘルペス再燃	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
粘膜感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
敗血症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	4	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
ウイルス性発疹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	3	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
結膜炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
口腔帯状疱疹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
細菌性肺炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
腸球菌性尿路感染	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
腸球菌性尿路感染	2	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
皮膚真菌感染	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
胃腸障害									
- Overall -	- Any Grade -	7 (14.6%)	1 (14.3%)	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	15 (16.0%)	2 (9.1%)	0
	1	5 (10.4%)	1 (14.3%)	0	0	1 (10.0%)	9 (9.6%)	0	0
	2	2 (4.2%)	0	0	0	0	6 (6.4%)	1 (4.5%)	0
	3	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (4.5%)	0
便秘	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	0	0	5 (5.3%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	0
	2	2 (4.2%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
下痢	- Any Grade -	0	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	0
悪心	- Any Grade -	3 (6.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
	1	2 (4.2%)	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
胃食道逆流性疾患	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
鼓腸	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
口の錯感覚	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
口唇障害	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
口内炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
口内乾燥	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
消化不良	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
上腹部痛	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
大腸炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
腹痛	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
腹部不快感	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
血性下痢	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
	3	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
舌潰瘍	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
膵炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	3	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
血液およびリンパ系障害									
- Overall -	- Any Grade -	8 (16.7%)	0	0	0	1 (10.0%)	15 (16.0%)	2 (9.1%)	8 (19.5%)
	1	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	3 (7.3%)
	2	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	0	1 (2.4%)
	3	4 (8.3%)	0	0	0	0	7 (7.4%)	2 (9.1%)	3 (7.3%)
	4	4 (8.3%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	1 (2.4%)
好中球減少症	- Any Grade -	7 (14.6%)	0	0	0	0	8 (8.5%)	1 (4.5%)	3 (7.3%)
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	3 (6.3%)	0	0	0	0	4 (4.3%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	4	4 (8.3%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	1 (2.4%)
貧血	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	5 (5.3%)	0	3 (7.3%)
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (4.9%)
	4	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	3 (7.3%)
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (4.9%)
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
発熱性好中球減少症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
発熱性好中球減少症	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
リンパ球減少症	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	2	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
リンパ節症	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節痛	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
白血球増加症	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	4	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害									
- Overall -	- Any Grade -	11 (22.9%)	1 (14.3%)	0	0	4 (40.0%)	12 (12.8%)	2 (9.1%)	4 (9.8%)
	1	9 (18.8%)	1 (14.3%)	0	0	4 (40.0%)	12 (12.8%)	2 (9.1%)	4 (9.8%)
	2	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	- Any Grade -	7 (14.6%)	0	0	0	3 (30.0%)	7 (7.4%)	2 (9.1%)	3 (7.3%)
	1	7 (14.6%)	0	0	0	3 (30.0%)	7 (7.4%)	2 (9.1%)	3 (7.3%)
嗜眠	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
感覚障害	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
企図振戦	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
記憶障害	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
錯感覚	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
浮動性めまい	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	2 (20.0%)	1 (1.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	2 (20.0%)	1 (1.1%)	0	0
末梢性ニューロパチー	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
味覚不全	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
失神寸前の状態	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
神経痛	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	- Any Grade -	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0
	1	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
筋骨格系および結合組織障害									
- Overall -	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	0	2 (20.0%)	11 (11.7%)	1 (4.5%)	2 (4.9%)
	1	3 (6.3%)	0	0	0	1 (10.0%)	11 (11.7%)	0	2 (4.9%)
	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	3	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
筋肉痛	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	2 (4.9%)
	1	2 (4.2%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	2 (4.9%)
四肢痛	- Any Grade -	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	1 (4.5%)	0
	1	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
背部痛	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
関節痛	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
筋痙縮	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
側腹部痛	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
骨痛	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
腱鞘炎	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0
	3	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
代謝および栄養障害									
- Overall -	- Any Grade -	5 (10.4%)	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0	9 (9.6%)	1 (4.5%)	4 (9.8%)
	1	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	2	3 (6.3%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (4.9%)
	3	2 (4.2%)	0	1 (25.0%)	0	0	5 (5.3%)	0	1 (2.4%)
	4	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
低リン血症	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0	6 (6.4%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
	3	1 (2.1%)	0	1 (25.0%)	0	0	5 (5.3%)	0	1 (2.4%)
	4	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
低カリウム血症	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	4 (4.3%)	1 (4.5%)	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	1 (4.5%)	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
高マグネシウム血症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
食欲減退	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
脱水	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
低ナトリウム血症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
低マグネシウム血症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
２型糖尿病	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
高カリウム血症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
高血糖	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
腫瘍崩壊症候群	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	3	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
血管障害									
- Overall -	- Any Grade -	4 (8.3%)	0	0	1 (33.3%)	2 (20.0%)	5 (5.3%)	0	2 (4.9%)
	1	4 (8.3%)	0	0	1 (33.3%)	2 (20.0%)	3 (3.2%)	0	2 (4.9%)
	2	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
ほてり	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	1 (33.3%)	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
静脈炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
潮紅	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
	1	2 (4.2%)	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.1%)	0	1 (2.4%)
低血圧	- Any Grade -	2 (4.2%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
毛細血管漏出症候群	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
- Overall -	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	0	2 (20.0%)	5 (5.3%)	0	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	2 (20.0%)	4 (4.3%)	0	1 (2.4%)
	2	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
咳嗽	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	0	1 (2.4%)
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	0	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
呼吸困難	- Any Grade -	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.1%)	0	0
しゃっくり	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
湿性咳嗽	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
肺臓炎	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	3	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
鼻出血	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
鼻閉	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
労作性呼吸困難	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
胸水	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸窮迫	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
低酸素症	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
眼障害									
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	1 (33.3%)	0	3 (3.2%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	1 (33.3%)	0	2 (2.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
霧視	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
眼瞼腫脹	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	2	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
羞明	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
	1	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0
耳および迷路障害									
- Overall -	- Any Grade -	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	0
回転性めまい	- Any Grade -	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
耳鳴	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
精神障害									
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	2 (2.1%)	1 (4.5%)	0
うつ病	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
不安	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
不眠症	- Any Grade -	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
錯乱状態	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症									
- Overall -	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
転倒	- Any Grade -	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
挫傷	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29781
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Group D Mosunetuzumab Subcutaneous (N=48)	F1 5.0/ 15.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=7)	F2 5.0/ 45.0/45.0mg on C2D1+ DE (N=4)	F3 5.0/ 45.0/90.0 mg w/45.0 mg on C3+ DE (N=3)	F1 Exp 3L FL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=10)	F2 Exp 3L FL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=94)	F1 Exp DLBCL/trFL 5.0/15.0/ 45.0 mg (N=22)	F2 Exp DLBCL/trFL 5.0/45.0/ 45.0 mg (N=41)
心臓障害									
- Overall -	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
	1	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (1.1%)	1 (4.5%)	0
頻脈	- Any Grade -	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (1.1%)	0	0
	1	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (1.1%)	0	0
洞性頻脈	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）									
- Overall -	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	0	0	0	2 (9.1%)	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	3	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	2 (9.1%)	0
腫瘍フレア	- Any Grade -	3 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	1	1 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)
	3	2 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	3	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
扁平上皮癌	- Any Grade -	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0
	3	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDPT7828/GO29781/data_analysis/202410_CTD_2402/prod/output/aet04r_SE_GO29781_01FEB2024.out
03DEC2024 10:43

［5.3.5.3-2 aet04r_SE_GO29781_01FEB2024 を再掲］

Confidential - 秘

Confidential - 秘

2.7.6.2.1.3 CO41942試験

表 2.7.6.2.1.3-1 有害事象の要約（CO41942試験，2024年2月1日データカットオフ）

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: CO41942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
- Any adverse events -	- Any Grade -	39 (100%)	78 (100%)
	1	1 (2.6%)	8 (10.3%)
	2	13 (33.3%)	16 (20.5%)
	3	14 (35.9%)	28 (35.9%)
	4	9 (23.1%)	18 (23.1%)
	5	2 (5.1%)	8 (10.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
- Overall -	- Any Grade -	21 (53.8%)	67 (85.9%)
	1	13 (33.3%)	42 (53.8%)
	2	6 (15.4%)	23 (29.5%)
	3	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	5	0	1 (1.3%)
注射部位反応	- Any Grade -	0	50 (64.1%)
	1	0	40 (51.3%)
	2	0	10 (12.8%)
無力症	- Any Grade -	12 (30.8%)	23 (29.5%)
	1	7 (17.9%)	13 (16.7%)
	2	3 (7.7%)	9 (11.5%)
	3	2 (5.1%)	1 (1.3%)
発熱	- Any Grade -	7 (17.9%)	11 (14.1%)
	1	6 (15.4%)	5 (6.4%)
	2	1 (2.6%)	4 (5.1%)
	3	0	2 (2.6%)
疲労	- Any Grade -	5 (12.8%)	11 (14.1%)
	1	4 (10.3%)	7 (9.0%)
	2	1 (2.6%)	4 (5.1%)
末梢性浮腫	- Any Grade -	3 (7.7%)	5 (6.4%)
	1	2 (5.1%)	5 (6.4%)
	2	1 (2.6%)	0
疼痛	- Any Grade -	0	5 (6.4%)
	1	0	5 (6.4%)
胸痛	- Any Grade -	0	4 (5.1%)
	1	0	3 (3.8%)
	2	0	1 (1.3%)
インフルエンザ様疾患	- Any Grade -	2 (5.1%)	3 (3.8%)
	1	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	2	1 (2.6%)	0
倦怠感	- Any Grade -	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
カテーテル留置部位疼痛	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
悪寒	- Any Grade -	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	1	2 (5.1%)	1 (1.3%)
乾燥症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
腫脹	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
穿刺部位紅斑	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_CO41942.out
03DEC2024 10:49 Page 1 of 20

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: CO41942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
全身健康状態悪化	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	3	1 (2.6%)	0
	5	0	1 (1.3%)
評価不能の事象	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	1 (2.6%)	0
不明確な障害	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
末梢腫脹	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
腋窩痛	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
炎症	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
歩行障害	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_CO41942.out
03DEC2024 10:49 Page 2 of 20

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
血液およびリンパ系障害			
- Overall -	- Any Grade -	26 (66.7%)	53 (67.9%)
	1	7 (17.9%)	10 (12.8%)
	2	6 (15.4%)	9 (11.5%)
	3	7 (17.9%)	16 (20.5%)
	4	6 (15.4%)	18 (23.1%)
好中球減少症	- Any Grade -	14 (35.9%)	38 (48.7%)
	1	0	2 (2.6%)
	2	3 (7.7%)	5 (6.4%)
	3	7 (17.9%)	14 (17.9%)
	4	4 (10.3%)	17 (21.8%)
貧血	- Any Grade -	13 (33.3%)	23 (29.5%)
	1	5 (12.8%)	17 (21.8%)
	2	6 (15.4%)	4 (5.1%)
	3	2 (5.1%)	2 (2.6%)
血小板減少症	- Any Grade -	3 (7.7%)	6 (7.7%)
	1	3 (7.7%)	4 (5.1%)
	3	0	1 (1.3%)
	4	0	1 (1.3%)
低グロブリン血症	- Any Grade -	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	1	1 (2.6%)	3 (3.8%)
白血球増加症	- Any Grade -	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	1	1 (2.6%)	3 (3.8%)
発熱性好中球減少症	- Any Grade -	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	3	0	3 (3.8%)
	4	1 (2.6%)	0
リンパ球減少症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
リンパ節痛	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
血小板増加症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
好酸球増加症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
白血球減少症	- Any Grade -	3 (7.7%)	1 (1.3%)
	1	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	4	1 (2.6%)	0
皮膚および皮下組織障害			
- Overall -	- Any Grade -	21 (53.8%)	53 (67.9%)
	1	16 (41.0%)	32 (41.0%)
	2	5 (12.8%)	17 (21.8%)
	3	0	4 (5.1%)
発疹	- Any Grade -	7 (17.9%)	22 (28.2%)
	1	6 (15.4%)	17 (21.8%)
	2	1 (2.6%)	4 (5.1%)
	3	0	1 (1.3%)
皮膚乾燥	- Any Grade -	5 (12.8%)	12 (15.4%)
	1	3 (7.7%)	11 (14.1%)
	2	2 (5.1%)	1 (1.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: CO41942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
斑状丘疹状皮疹	- Any Grade -	5 (12.8%)	10 (12.8%)
	1	4 (10.3%)	3 (3.8%)
	2	1 (2.6%)	6 (7.7%)
	3	0	1 (1.3%)
そう痒症	- Any Grade -	5 (12.8%)	8 (10.3%)
	1	4 (10.3%)	6 (7.7%)
	2	1 (2.6%)	2 (2.6%)
皮膚剥脱	- Any Grade -	2 (5.1%)	8 (10.3%)
	1	2 (5.1%)	8 (10.3%)
紅斑	- Any Grade -	3 (7.7%)	5 (6.4%)
	1	2 (5.1%)	3 (3.8%)
	2	1 (2.6%)	2 (2.6%)
寝汗	- Any Grade -	0	4 (5.1%)
	1	0	4 (5.1%)
アレルギー性皮膚炎	- Any Grade -	0	3 (3.8%)
	2	0	3 (3.8%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	- Any Grade -	2 (5.1%)	3 (3.8%)
	1	2 (5.1%)	2 (2.6%)
	2	0	1 (1.3%)
多汗症	- Any Grade -	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	2	0	2 (2.6%)
乾癬様皮膚炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
光線過敏性反応	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
紅斑性皮疹	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
接触皮膚炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
脱毛症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
皮膚症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
薬疹	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
蕁麻疹	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
そう痒性皮疹	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
湿疹	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
爪の障害	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
感染症および寄生虫症			
- Overall -	- Any Grade -	29 (74.4%)	52 (66.7%)
	1	8 (20.5%)	7 (9.0%)
	2	14 (35.9%)	25 (32.1%)
	3	5 (12.8%)	14 (17.9%)
	5	2 (5.1%)	6 (7.7%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_CO41942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
ＣＯＶＩＤ－１９	- Any Grade -	19 (48.7%)	28 (35.9%)
	1	7 (17.9%)	8 (10.3%)
	2	10 (25.6%)	13 (16.7%)
	3	2 (5.1%)	6 (7.7%)
	5	0	1 (1.3%)
肺炎	- Any Grade -	6 (15.4%)	16 (20.5%)
	2	3 (7.7%)	8 (10.3%)
	3	2 (5.1%)	7 (9.0%)
	4	1 (2.6%)	0
	5	0	1 (1.3%)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	- Any Grade -	4 (10.3%)	8 (10.3%)
	3	2 (5.1%)	5 (6.4%)
	5	2 (5.1%)	3 (3.8%)
気管支炎	- Any Grade -	2 (5.1%)	6 (7.7%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	2 (5.1%)	4 (5.1%)
	3	0	1 (1.3%)
鼻炎	- Any Grade -	2 (5.1%)	5 (6.4%)
	1	2 (5.1%)	3 (3.8%)
	2	0	2 (2.6%)
上気道感染	- Any Grade -	7 (17.9%)	4 (5.1%)
	1	3 (7.7%)	3 (3.8%)
	2	4 (10.3%)	1 (1.3%)
副鼻腔炎	- Any Grade -	3 (7.7%)	4 (5.1%)
	1	3 (7.7%)	3 (3.8%)
	2	0	1 (1.3%)
気道感染	- Any Grade -	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
尿路感染	- Any Grade -	2 (5.1%)	3 (3.8%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	2 (5.1%)	2 (2.6%)
ウイルス性胃腸炎	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
下気道感染	- Any Grade -	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	1 (2.6%)	0
	3	0	1 (1.3%)
結膜炎	- Any Grade -	4 (10.3%)	2 (2.6%)
	1	2 (5.1%)	0
	2	2 (5.1%)	2 (2.6%)
歯感染	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
帯状疱疹	- Any Grade -	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	1	1 (2.6%)	0
	2	0	2 (2.6%)
皮膚感染	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	1 (1.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
皮膚感染	2	0	1 (1.3%)
インフルエンザ	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	1 (2.6%)	0
	2	0	1 (1.3%)
インフルエンザ性肺炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	5	0	1 (1.3%)
ウイルス性上気道感染	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
ライノウイルス感染	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
胃腸炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
陰嚢感染	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
気管炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
口腔カンジダ症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
口腔ヘルペス	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
口唇感染	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
細菌性気道感染	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
細菌性肺炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
四肢膿瘍	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
歯膿瘍	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	2	1 (2.6%)	1 (1.3%)
耳感染	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
消化管感染	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
上咽頭炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
真菌感染	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
真菌性肺炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
軟部組織感染	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
敗血症	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	3	1 (2.6%)	1 (1.3%)
蜂巣炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
毛包炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
膀胱炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
膀胱炎	1	0	1 (1.3%)
カンジダ性肺炎	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
シュードモナス性敗血症	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	3	1 (2.6%)	0
咽頭炎	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
感染	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
結核	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	3	1 (2.6%)	0
細菌重複感染	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
耳・鼻・咽喉の感染	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
性器毛包炎	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
伝染性軟属腫	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
腟感染	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
胃腸障害			
- Overall -	- Any Grade -	17 (43.6%)	46 (59.0%)
	1	11 (28.2%)	33 (42.3%)
	2	6 (15.4%)	10 (12.8%)
	3	0	3 (3.8%)
下痢	- Any Grade -	10 (25.6%)	19 (24.4%)
	1	5 (12.8%)	12 (15.4%)
	2	5 (12.8%)	5 (6.4%)
	3	0	2 (2.6%)
便秘	- Any Grade -	5 (12.8%)	14 (17.9%)
	1	5 (12.8%)	11 (14.1%)
	2	0	3 (3.8%)
悪心	- Any Grade -	3 (7.7%)	10 (12.8%)
	1	3 (7.7%)	9 (11.5%)
	2	0	1 (1.3%)
上腹部痛	- Any Grade -	0	4 (5.1%)
	1	0	3 (3.8%)
	2	0	1 (1.3%)
腹痛	- Any Grade -	6 (15.4%)	4 (5.1%)
	1	6 (15.4%)	4 (5.1%)
胃食道逆流性疾患	- Any Grade -	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	1	1 (2.6%)	3 (3.8%)
鼓腸	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	2 (2.6%)
口内乾燥	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	2 (2.6%)
消化不良	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	2 (2.6%)
腹部不快感	- Any Grade -	0	2 (2.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/R07030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/R07030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
腹部不快感	1	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
嘔吐	- Any Grade -	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
アフタ性潰瘍	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
胃腸障害	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
口の錯感覚	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
口角口唇炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
口腔内痛	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
口内炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
歯痛	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
歯肉痛	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
歯肉不快感	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
痔核	- Any Grade -	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	2	1 (2.6%)	0
上部消化管出血	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
腹部膨満	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
消化管運動障害	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49 Page 8 of 20

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
神経系障害			
- Overall -	- Any Grade -	15 (38.5%)	35 (44.9%)
	1	7 (17.9%)	25 (32.1%)
	2	6 (15.4%)	8 (10.3%)
	3	2 (5.1%)	2 (2.6%)
頭痛	- Any Grade -	9 (23.1%)	19 (24.4%)
	1	5 (12.8%)	14 (17.9%)
	2	4 (10.3%)	5 (6.4%)
浮動性めまい	- Any Grade -	2 (5.1%)	8 (10.3%)
	1	2 (5.1%)	7 (9.0%)
	2	0	1 (1.3%)
錯感覚	- Any Grade -	0	4 (5.1%)
	1	0	4 (5.1%)
味覚不全	- Any Grade -	0	4 (5.1%)
	1	0	4 (5.1%)
末梢性ニューロパチー	- Any Grade -	0	3 (3.8%)
	1	0	3 (3.8%)
失神	- Any Grade -	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	3	1 (2.6%)	2 (2.6%)
失神寸前の状態	- Any Grade -	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	1 (2.6%)	1 (1.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	2 (2.6%)
異痛症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
企図振戦	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
傾眠	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
坐骨神経痛	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	2	1 (2.6%)	1 (1.3%)
手根管症候群	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
認知障害	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
	3	1 (2.6%)	0
味覚消失	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
無嗅覚	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
眼性片頭痛	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
振戦	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
臨床検査			
- Overall -	- Any Grade -	20 (51.3%)	32 (41.0%)
	1	8 (20.5%)	9 (11.5%)
	2	7 (17.9%)	9 (11.5%)
	3	2 (5.1%)	9 (11.5%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
- Overall -	4	3 (7.7%)	5 (6.4%)
好中球数減少	- Any Grade -	8 (20.5%)	14 (17.9%)
	1	2 (5.1%)	2 (2.6%)
	2	2 (5.1%)	3 (3.8%)
	3	1 (2.6%)	6 (7.7%)
	4	3 (7.7%)	3 (3.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	6 (15.4%)	13 (16.7%)
	1	6 (15.4%)	8 (10.3%)
	2	0	2 (2.6%)
	3	0	3 (3.8%)
Ｃ－反応性蛋白増加	- Any Grade -	6 (15.4%)	9 (11.5%)
	1	3 (7.7%)	8 (10.3%)
	2	3 (7.7%)	1 (1.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	2 (5.1%)	9 (11.5%)
	1	2 (5.1%)	4 (5.1%)
	2	0	4 (5.1%)
	3	0	1 (1.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	- Any Grade -	3 (7.7%)	9 (11.5%)
	1	3 (7.7%)	5 (6.4%)
	2	0	3 (3.8%)
	3	0	1 (1.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	5 (12.8%)	7 (9.0%)
	1	5 (12.8%)	4 (5.1%)
	2	0	1 (1.3%)
	3	0	2 (2.6%)
リンパ球数減少	- Any Grade -	4 (10.3%)	7 (9.0%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	3 (7.7%)	3 (3.8%)
	3	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	4	0	1 (1.3%)
白血球数減少	- Any Grade -	3 (7.7%)	7 (9.0%)
	1	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	2	0	5 (6.4%)
	3	1 (2.6%)	1 (1.3%)
グロブリン減少	- Any Grade -	3 (7.7%)	6 (7.7%)
	1	3 (7.7%)	6 (7.7%)
血小板数減少	- Any Grade -	5 (12.8%)	6 (7.7%)
	1	4 (10.3%)	5 (6.4%)
	2	1 (2.6%)	0
	4	0	1 (1.3%)
血清フェリチン増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	5 (6.4%)
	1	1 (2.6%)	4 (5.1%)
	3	0	1 (1.3%)
体重減少	- Any Grade -	1 (2.6%)	5 (6.4%)
	1	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	2	0	2 (2.6%)
血中ビリルビン増加	- Any Grade -	6 (15.4%)	4 (5.1%)
	1	3 (7.7%)	4 (5.1%)
	2	2 (5.1%)	0
	3	1 (2.6%)	0
血中フィブリノゲン減少	- Any Grade -	3 (7.7%)	4 (5.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: CO41942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
血中フィブリノゲン減少	1	3 (7.7%)	3 (3.8%)
	2	0	1 (1.3%)
好中球数増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	4 (5.1%)
	1	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	2	0	1 (1.3%)
総蛋白減少	- Any Grade -	3 (7.7%)	4 (5.1%)
	1	3 (7.7%)	3 (3.8%)
	2	0	1 (1.3%)
フィブリンＤダイマー増加	- Any Grade -	2 (5.1%)	3 (3.8%)
	1	2 (5.1%)	2 (2.6%)
	3	0	1 (1.3%)
血中クレアチニン増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	1	1 (2.6%)	3 (3.8%)
血中乳酸脱水素酵素増加	- Any Grade -	0	3 (3.8%)
	1	0	3 (3.8%)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	2	0	2 (2.6%)
リパーゼ増加	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	2 (2.6%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	2 (2.6%)
尿中ブドウ糖陽性	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	2 (2.6%)
ＰＯ２低下	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
	3	1 (2.6%)	0
アミラーゼ増加	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
アルブミン・グロブリン比増加	- Any Grade -	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	1	2 (5.1%)	1 (1.3%)
インターロイキン濃度増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	1 (2.6%)	0
	2	0	1 (1.3%)
トロポニンＴ増加	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
トロンビン時間延長	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
フィブリン分解産物増加	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
プロカルシトニン増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	1 (2.6%)	0
	2	0	1 (1.3%)
プロトロンビン時間延長	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
ヘモグロビン減少	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	1 (2.6%)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
血清アミロイドＡ蛋白増加	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_CO41942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: CO41942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
血中カリウム減少	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
血中クレアチニン減少	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
血中ケトン体増加	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
血中フィブリノゲン増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	1 (2.6%)	0
血中ミオグロビン増加	- Any Grade -	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	1	2 (5.1%)	0
	2	0	1 (1.3%)
血中リン減少	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
血中尿酸減少	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
血中非抱合ビリルビン増加	- Any Grade -	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	1	2 (5.1%)	1 (1.3%)
酸素飽和度低下	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
全身健康状態異常	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
体重増加	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
尿中ケトン体陽性	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
尿中蛋白陽性	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
尿中白血球陽性	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
白血球数増加	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
抱合ビリルビン増加	- Any Grade -	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	1	2 (5.1%)	1 (1.3%)
サイロキシン増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
リンパ球数増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
リンパ球百分率増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
血液ｐＨ上昇	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
血中クロール減少	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
血中コレステロール増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
血中ナトリウム減少	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_CO41942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	1 (2.6%)	0
血中免疫グロブリンM減少	- Any Grade -	2 (5.1%)	0
	1	2 (5.1%)	0
血沈亢進	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
胆汁酸増加	- Any Grade -	2 (5.1%)	0
	1	2 (5.1%)	0
尿中アルブミン陽性	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
免疫グロブリン減少	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害			
- Overall -	- Any Grade -	11 (28.2%)	29 (37.2%)
	1	7 (17.9%)	19 (24.4%)
	2	3 (7.7%)	10 (12.8%)
	3	1 (2.6%)	0
筋痙縮	- Any Grade -	3 (7.7%)	11 (14.1%)
	1	3 (7.7%)	10 (12.8%)
	2	0	1 (1.3%)
関節痛	- Any Grade -	6 (15.4%)	9 (11.5%)
	1	5 (12.8%)	5 (6.4%)
	2	1 (2.6%)	4 (5.1%)
背部痛	- Any Grade -	3 (7.7%)	6 (7.7%)
	1	2 (5.1%)	3 (3.8%)
	2	1 (2.6%)	3 (3.8%)
筋肉痛	- Any Grade -	2 (5.1%)	5 (6.4%)
	1	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	2	0	3 (3.8%)
	3	1 (2.6%)	0
四肢痛	- Any Grade -	2 (5.1%)	5 (6.4%)
	1	2 (5.1%)	4 (5.1%)
	2	0	1 (1.3%)
骨痛	- Any Grade -	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	1	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	2	0	1 (1.3%)
筋骨格痛	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
筋力低下	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
脊椎痛	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
ミオパチー	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
側腹部痛	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
免疫系障害			
- Overall -	- Any Grade -	19 (48.7%)	26 (33.3%)
	1	17 (43.6%)	24 (30.8%)
	2	2 (5.1%)	2 (2.6%)
サイトカイン放出症候群	- Any Grade -	17 (43.6%)	25 (32.1%)
	1	15 (38.5%)	23 (29.5%)
	2	2 (5.1%)	2 (2.6%)
免疫不全症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
低γグロブリン血症	- Any Grade -	2 (5.1%)	0
	1	2 (5.1%)	0
代謝および栄養障害			
- Overall -	- Any Grade -	20 (51.3%)	24 (30.8%)
	1	13 (33.3%)	19 (24.4%)
	2	5 (12.8%)	4 (5.1%)
	3	1 (2.6%)	0
	4	1 (2.6%)	1 (1.3%)
低アルブミン血症	- Any Grade -	6 (15.4%)	7 (9.0%)
	1	5 (12.8%)	5 (6.4%)
	2	1 (2.6%)	2 (2.6%)
低ナトリウム血症	- Any Grade -	2 (5.1%)	7 (9.0%)
	1	1 (2.6%)	6 (7.7%)
	2	1 (2.6%)	0
	3	0	1 (1.3%)
低マグネシウム血症	- Any Grade -	3 (7.7%)	7 (9.0%)
	1	3 (7.7%)	6 (7.7%)
	2	0	1 (1.3%)
高コレステロール血症	- Any Grade -	1 (2.6%)	6 (7.7%)
	1	1 (2.6%)	6 (7.7%)
高トリグリセリド血症	- Any Grade -	4 (10.3%)	6 (7.7%)
	1	3 (7.7%)	6 (7.7%)
	2	1 (2.6%)	0
高血糖	- Any Grade -	5 (12.8%)	6 (7.7%)
	1	3 (7.7%)	6 (7.7%)
	3	2 (5.1%)	0
低カリウム血症	- Any Grade -	7 (17.9%)	6 (7.7%)
	1	6 (15.4%)	4 (5.1%)
	2	1 (2.6%)	2 (2.6%)
低カルシウム血症	- Any Grade -	4 (10.3%)	4 (5.1%)
	1	3 (7.7%)	3 (3.8%)
	2	1 (2.6%)	0
	4	0	1 (1.3%)
食欲減退	- Any Grade -	5 (12.8%)	3 (3.8%)
	1	5 (12.8%)	2 (2.6%)
	2	0	1 (1.3%)
低リン血症	- Any Grade -	0	3 (3.8%)
	1	0	3 (3.8%)
高リン血症	- Any Grade -	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	1	1 (2.6%)	2 (2.6%)
高尿酸血症	- Any Grade -	3 (7.7%)	2 (2.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: CO41942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
高尿酸血症	1	3 (7.7%)	2 (2.6%)
低クロール血症	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
低蛋白血症	- Any Grade -	4 (10.3%)	2 (2.6%)
	1	3 (7.7%)	2 (2.6%)
	2	1 (2.6%)	0
高マグネシウム血症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
ビタミン欠乏症	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
高カリウム血症	- Any Grade -	2 (5.1%)	0
	1	2 (5.1%)	0
高カルシウム血症	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	4	1 (2.6%)	0
高脂血症	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
腫瘍崩壊症候群	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
低フェリチン血症	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
鉄欠乏	- Any Grade -	3 (7.7%)	0
	1	2 (5.1%)	0
	2	1 (2.6%)	0
電解質失調	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
葉酸欠乏	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
- Overall -	- Any Grade -	16 (41.0%)	22 (28.2%)
	1	5 (12.8%)	6 (7.7%)
	2	7 (17.9%)	8 (10.3%)
	3	2 (5.1%)	6 (7.7%)
	4	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	5	0	1 (1.3%)
咳嗽	- Any Grade -	7 (17.9%)	10 (12.8%)
	1	6 (15.4%)	5 (6.4%)
	2	1 (2.6%)	5 (6.4%)
呼吸困難	- Any Grade -	6 (15.4%)	5 (6.4%)
	1	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	2	4 (10.3%)	2 (2.6%)
	3	0	2 (2.6%)
湿性咳嗽	- Any Grade -	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	1	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	2	0	1 (1.3%)
胸水	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
呼吸不全	- Any Grade -	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	2	0	1 (1.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_CO41942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
呼吸不全	4	1 (2.6%)	0
	5	0	1 (1.3%)
肺障害	- Any Grade -	2 (5.1%)	2 (2.6%)
	2	2 (5.1%)	0
	3	0	2 (2.6%)
しゃっくり	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
アレルギー性鼻炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
器質化肺炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
急性呼吸窮迫症候群	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	4	0	1 (1.3%)
胸膜痛	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
肺塞栓症	- Any Grade -	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	2	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	3	1 (2.6%)	0
鼻出血	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
鼻漏	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
咽頭紅斑	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
急性呼吸不全	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	4	1 (2.6%)	0
口腔咽頭痛	- Any Grade -	3 (7.7%)	0
	1	2 (5.1%)	0
	2	1 (2.6%)	0
失声症	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
上気道咳症候群	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
低酸素症	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
肺臓炎	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	3	1 (2.6%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
精神障害			
- Overall -	- Any Grade -	6 (15.4%)	15 (19.2%)
	1	4 (10.3%)	9 (11.5%)
	2	2 (5.1%)	6 (7.7%)
不眠症	- Any Grade -	4 (10.3%)	12 (15.4%)
	1	3 (7.7%)	8 (10.3%)
	2	1 (2.6%)	4 (5.1%)
不安	- Any Grade -	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	2	1 (2.6%)	2 (2.6%)
ストレス	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
リビドー減退	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
錯乱状態	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
血管障害			
- Overall -	- Any Grade -	5 (12.8%)	9 (11.5%)
	1	0	2 (2.6%)
	2	3 (7.7%)	6 (7.7%)
	3	2 (5.1%)	0
	4	0	1 (1.3%)
高血圧	- Any Grade -	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	2	0	3 (3.8%)
	3	1 (2.6%)	0
低血圧	- Any Grade -	2 (5.1%)	2 (2.6%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	3	1 (2.6%)	0
血栓症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
塞栓症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
大動脈硬化症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
潮紅	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
動脈血栓症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	4	0	1 (1.3%)
深部静脈血栓症	- Any Grade -	2 (5.1%)	0
	2	2 (5.1%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49 Page 17 of 20

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
耳および迷路障害			
- Overall -	- Any Grade -	0	6 (7.7%)
	1	0	3 (3.8%)
	2	0	3 (3.8%)
耳痛	- Any Grade -	0	3 (3.8%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	0	2 (2.6%)
耳鳴	- Any Grade -	0	3 (3.8%)
	1	0	2 (2.6%)
	2	0	1 (1.3%)
難聴	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症			
- Overall -	- Any Grade -	8 (20.5%)	6 (7.7%)
	1	7 (17.9%)	6 (7.7%)
	2	1 (2.6%)	0
挫傷	- Any Grade -	0	3 (3.8%)
	1	0	3 (3.8%)
節足動物咬傷	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
転倒	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
靱帯損傷	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
注入に伴う反応	- Any Grade -	8 (20.5%)	0
	1	7 (17.9%)	0
	2	1 (2.6%)	0
眼障害			
- Overall -	- Any Grade -	3 (7.7%)	5 (6.4%)
	1	3 (7.7%)	4 (5.1%)
	2	0	1 (1.3%)
眼のアレルギー	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	2 (2.6%)
角膜炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
光視症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
霰粒腫	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
ドライアイ	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
結膜浮腫	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
白内障	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
霧視	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
心臓障害			
- Overall -	- Any Grade -	3 (7.7%)	3 (3.8%)
	1	3 (7.7%)	2 (2.6%)
	3	0	1 (1.3%)
冠動脈硬化症	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
左室機能不全	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
心嚢液貯留	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
心膜炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
頻脈	- Any Grade -	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	1	2 (5.1%)	1 (1.3%)
洞性頻脈	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
- Overall -	- Any Grade -	2 (5.1%)	3 (3.8%)
	1	2 (5.1%)	0
	2	0	2 (2.6%)
	3	0	1 (1.3%)
腫瘍フレア	- Any Grade -	2 (5.1%)	2 (2.6%)
	1	2 (5.1%)	0
	2	0	2 (2.6%)
ホジキン病	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
肝胆道系障害			
- Overall -	- Any Grade -	5 (12.8%)	2 (2.6%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	2	1 (2.6%)	0
	3	3 (7.7%)	1 (1.3%)
肝細胞融解	- Any Grade -	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
	3	2 (5.1%)	0
肝不全	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
黄疸	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
肝機能異常	- Any Grade -	2 (5.1%)	0
	2	1 (2.6%)	0
	3	1 (2.6%)	0
胆汁うっ滞	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: CO41942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
腎および尿路障害			
- Overall -	- Any Grade -	3 (7.7%)	2 (2.6%)
	1	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	2	1 (2.6%)	0
	3	1 (2.6%)	0
尿閉	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
頻尿	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
急性腎障害	- Any Grade -	2 (5.1%)	0
	2	1 (2.6%)	0
	3	1 (2.6%)	0
血尿	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
多尿	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
生殖系および乳房障害			
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	1	1 (2.6%)	2 (2.6%)
乳房痛	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
不規則月経	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
女性化乳房	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
内分泌障害			
- Overall -	- Any Grade -	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	1	2 (5.1%)	1 (1.3%)
甲状腺機能低下症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
甲状腺機能亢進症	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
尿崩症	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04_SE_CO41942.out
03DEC2024 10:49 Page 20 of 20

［5.3.5.3-2 aet04_SE_CO41942 を再掲］

Confidential - 秘

表 2.7.6.2.1.3-2 副作用の要約（CO41942試験，2024年2月1日データカットオフ）

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: CO41942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
- Any adverse events -	- Any Grade -	39 (100%)	77 (98.7%)
	1	6 (15.4%)	13 (16.7%)
	2	9 (23.1%)	15 (19.2%)
	3	13 (33.3%)	26 (33.3%)
	4	9 (23.1%)	19 (24.4%)
	5	2 (5.1%)	4 (5.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
- Overall -	- Any Grade -	12 (30.8%)	61 (78.2%)
	1	8 (20.5%)	40 (51.3%)
	2	2 (5.1%)	19 (24.4%)
	3	2 (5.1%)	2 (2.6%)
注射部位反応	- Any Grade -	0	49 (62.8%)
	1	0	39 (50.0%)
	2	0	10 (12.8%)
無力症	- Any Grade -	6 (15.4%)	17 (21.8%)
	1	3 (7.7%)	8 (10.3%)
	2	1 (2.6%)	8 (10.3%)
	3	2 (5.1%)	1 (1.3%)
発熱	- Any Grade -	3 (7.7%)	9 (11.5%)
	1	3 (7.7%)	6 (7.7%)
	2	0	2 (2.6%)
	3	0	1 (1.3%)
疲労	- Any Grade -	4 (10.3%)	9 (11.5%)
	1	4 (10.3%)	5 (6.4%)
	2	0	4 (5.1%)
インフルエンザ様疾患	- Any Grade -	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	1	1 (2.6%)	3 (3.8%)
疼痛	- Any Grade -	0	3 (3.8%)
	1	0	3 (3.8%)
末梢性浮腫	- Any Grade -	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	1	0	2 (2.6%)
	2	1 (2.6%)	0
悪寒	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
乾燥症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
胸痛	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
倦怠感	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
評価不能の事象	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
不明確な障害	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
腋窩痛	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
全身健康状態悪化	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	3	1 (2.6%)	0
歩行障害	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04r_SE_CO41942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
血液およびリンパ系障害			
- Overall -	- Any Grade -	23 (59.0%)	49 (62.8%)
	1	5 (12.8%)	10 (12.8%)
	2	5 (12.8%)	8 (10.3%)
	3	7 (17.9%)	13 (16.7%)
	4	6 (15.4%)	18 (23.1%)
好中球減少症	- Any Grade -	14 (35.9%)	37 (47.4%)
	1	0	3 (3.8%)
	2	3 (7.7%)	5 (6.4%)
	3	7 (17.9%)	12 (15.4%)
	4	4 (10.3%)	17 (21.8%)
貧血	- Any Grade -	9 (23.1%)	16 (20.5%)
	1	4 (10.3%)	14 (17.9%)
	2	4 (10.3%)	2 (2.6%)
	3	1 (2.6%)	0
血小板減少症	- Any Grade -	2 (5.1%)	4 (5.1%)
	1	2 (5.1%)	3 (3.8%)
	4	0	1 (1.3%)
低グロブリン血症	- Any Grade -	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	1	1 (2.6%)	3 (3.8%)
白血球増加症	- Any Grade -	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	1	1 (2.6%)	3 (3.8%)
発熱性好中球減少症	- Any Grade -	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	3	0	3 (3.8%)
	4	1 (2.6%)	0
リンパ球減少症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
好酸球増加症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
白血球減少症	- Any Grade -	3 (7.7%)	1 (1.3%)
	1	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	4	1 (2.6%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04r_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
皮膚および皮下組織障害			
- Overall -	- Any Grade -	20 (51.3%)	49 (62.8%)
	1	17 (43.6%)	30 (38.5%)
	2	3 (7.7%)	15 (19.2%)
	3	0	4 (5.1%)
発疹	- Any Grade -	6 (15.4%)	20 (25.6%)
	1	5 (12.8%)	15 (19.2%)
	2	1 (2.6%)	4 (5.1%)
	3	0	1 (1.3%)
皮膚乾燥	- Any Grade -	3 (7.7%)	11 (14.1%)
	1	2 (5.1%)	11 (14.1%)
	2	1 (2.6%)	0
斑状丘疹状皮疹	- Any Grade -	5 (12.8%)	10 (12.8%)
	1	4 (10.3%)	3 (3.8%)
	2	1 (2.6%)	6 (7.7%)
	3	0	1 (1.3%)
そう痒症	- Any Grade -	5 (12.8%)	7 (9.0%)
	1	4 (10.3%)	5 (6.4%)
	2	1 (2.6%)	2 (2.6%)
皮膚剥脱	- Any Grade -	1 (2.6%)	7 (9.0%)
	1	1 (2.6%)	7 (9.0%)
紅斑	- Any Grade -	3 (7.7%)	5 (6.4%)
	1	3 (7.7%)	3 (3.8%)
	2	0	2 (2.6%)
アレルギー性皮膚炎	- Any Grade -	0	3 (3.8%)
	2	0	3 (3.8%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	- Any Grade -	2 (5.1%)	3 (3.8%)
	1	2 (5.1%)	2 (2.6%)
	2	0	1 (1.3%)
寝汗	- Any Grade -	0	3 (3.8%)
	1	0	3 (3.8%)
多汗症	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
乾癬様皮膚炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
紅斑性皮疹	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
脱毛症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
皮膚症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
薬疹	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
そう痒性皮疹	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
湿疹	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
爪の障害	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04r_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
胃腸障害			
- Overall -	- Any Grade -	10 (25.6%)	30 (38.5%)
	1	7 (17.9%)	23 (29.5%)
	2	3 (7.7%)	6 (7.7%)
	3	0	1 (1.3%)
下痢	- Any Grade -	8 (20.5%)	12 (15.4%)
	1	5 (12.8%)	8 (10.3%)
	2	3 (7.7%)	3 (3.8%)
	3	0	1 (1.3%)
便秘	- Any Grade -	1 (2.6%)	11 (14.1%)
	1	1 (2.6%)	9 (11.5%)
	2	0	2 (2.6%)
悪心	- Any Grade -	1 (2.6%)	7 (9.0%)
	1	1 (2.6%)	6 (7.7%)
	2	0	1 (1.3%)
鼓腸	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	2 (2.6%)
口内乾燥	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	2 (2.6%)
腹痛	- Any Grade -	2 (5.1%)	2 (2.6%)
	1	2 (5.1%)	2 (2.6%)
アフタ性潰瘍	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
胃食道逆流性疾患	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
胃腸障害	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
口の錯感覚	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
歯肉痛	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
消化不良	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
上腹部痛	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
腹部不快感	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
腹部膨満	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
嘔吐	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
消化管運動障害	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
臨床検査			
- Overall -	- Any Grade -	15 (38.5%)	26 (33.3%)
	1	5 (12.8%)	10 (12.8%)
	2	6 (15.4%)	5 (6.4%)
	3	1 (2.6%)	8 (10.3%)
	4	3 (7.7%)	3 (3.8%)
好中球数減少	- Any Grade -	8 (20.5%)	14 (17.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04r_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
好中球数減少	1	2 (5.1%)	2 (2.6%)
	2	2 (5.1%)	3 (3.8%)
	3	1 (2.6%)	7 (9.0%)
	4	3 (7.7%)	2 (2.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	3 (7.7%)	10 (12.8%)
	1	3 (7.7%)	6 (7.7%)
	2	0	1 (1.3%)
	3	0	3 (3.8%)
Ｃ－反応性蛋白増加	- Any Grade -	4 (10.3%)	9 (11.5%)
	1	2 (5.1%)	9 (11.5%)
	2	2 (5.1%)	0
白血球数減少	- Any Grade -	3 (7.7%)	7 (9.0%)
	1	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	2	0	5 (6.4%)
	3	1 (2.6%)	1 (1.3%)
リンパ球数減少	- Any Grade -	4 (10.3%)	6 (7.7%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	3 (7.7%)	3 (3.8%)
	3	1 (2.6%)	2 (2.6%)
血小板数減少	- Any Grade -	4 (10.3%)	6 (7.7%)
	1	3 (7.7%)	5 (6.4%)
	2	1 (2.6%)	0
	4	0	1 (1.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	4 (10.3%)	5 (6.4%)
	1	4 (10.3%)	4 (5.1%)
	2	0	1 (1.3%)
グロブリン減少	- Any Grade -	3 (7.7%)	5 (6.4%)
	1	3 (7.7%)	5 (6.4%)
血清フェリチン増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	5 (6.4%)
	1	1 (2.6%)	4 (5.1%)
	3	0	1 (1.3%)
血中フィブリノゲン減少	- Any Grade -	2 (5.1%)	4 (5.1%)
	1	2 (5.1%)	3 (3.8%)
	2	0	1 (1.3%)
総蛋白減少	- Any Grade -	3 (7.7%)	4 (5.1%)
	1	3 (7.7%)	3 (3.8%)
	2	0	1 (1.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	2 (5.1%)	3 (3.8%)
	1	2 (5.1%)	2 (2.6%)
	2	0	1 (1.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	- Any Grade -	2 (5.1%)	3 (3.8%)
	1	2 (5.1%)	3 (3.8%)
好中球数増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	1	1 (2.6%)	3 (3.8%)
体重減少	- Any Grade -	0	3 (3.8%)
	1	0	3 (3.8%)
フィブリンＤダイマー増加	- Any Grade -	2 (5.1%)	2 (2.6%)
	1	2 (5.1%)	2 (2.6%)
リパーゼ増加	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	2 (2.6%)
血中クレアチニン増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	2 (2.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04r_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49 Page 5 of 14

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
血中クレアチニン増加	1	1 (2.6%)	2 (2.6%)
血中ビリルビン増加	- Any Grade -	4 (10.3%)	2 (2.6%)
	1	3 (7.7%)	2 (2.6%)
	2	1 (2.6%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	2 (2.6%)
尿中ブドウ糖陽性	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	2 (2.6%)
ＰＯ２低下	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
	3	1 (2.6%)	0
アミラーゼ増加	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
アルブミン・グロブリン比増加	- Any Grade -	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	1	2 (5.1%)	1 (1.3%)
ヘモグロビン減少	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	1 (2.6%)	0
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
血清アミロイドＡ蛋白増加	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
血中カリウム減少	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
血中非抱合ビリルビン増加	- Any Grade -	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	1	2 (5.1%)	1 (1.3%)
酸素飽和度低下	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
尿中ケトン体陽性	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
尿中蛋白陽性	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
尿中白血球陽性	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
インターロイキン濃度増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
プロカルシトニン増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
リンパ球数増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
リンパ球百分率増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
血液ｐＨ上昇	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
血中クロール減少	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
血中コレステロール増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
血中ナトリウム減少	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
血中フィブリノゲン増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04r_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49 Page 6 of 14

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
血中フィブリノゲン増加	2	1 (2.6%)	0
血中ミオグロビン増加	- Any Grade -	2 (5.1%)	0
	1	2 (5.1%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
血中免疫グロブリンM減少	- Any Grade -	2 (5.1%)	0
	1	2 (5.1%)	0
血沈亢進	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
胆汁酸増加	- Any Grade -	2 (5.1%)	0
	1	2 (5.1%)	0
尿中アルブミン陽性	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
抱合ビリルビン増加	- Any Grade -	2 (5.1%)	0
	1	2 (5.1%)	0
免疫グロブリン減少	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
免疫系障害			
- Overall -	- Any Grade -	19 (48.7%)	25 (32.1%)
	1	17 (43.6%)	23 (29.5%)
	2	2 (5.1%)	2 (2.6%)
サイトカイン放出症候群	- Any Grade -	17 (43.6%)	25 (32.1%)
	1	15 (38.5%)	23 (29.5%)
	2	2 (5.1%)	2 (2.6%)
低γグロブリン血症	- Any Grade -	2 (5.1%)	0
	1	2 (5.1%)	0
感染症および寄生虫症			
- Overall -	- Any Grade -	20 (51.3%)	24 (30.8%)
	1	8 (20.5%)	3 (3.8%)
	2	7 (17.9%)	12 (15.4%)
	3	3 (7.7%)	6 (7.7%)
	5	2 (5.1%)	3 (3.8%)
肺炎	- Any Grade -	5 (12.8%)	7 (9.0%)
	2	2 (5.1%)	5 (6.4%)
	3	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	4	1 (2.6%)	0
	5	0	1 (1.3%)
ＣＯＶＩＤ－１９	- Any Grade -	7 (17.9%)	5 (6.4%)
	1	2 (5.1%)	0
	2	3 (7.7%)	4 (5.1%)
	3	2 (5.1%)	1 (1.3%)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	- Any Grade -	3 (7.7%)	4 (5.1%)
	3	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	5	2 (5.1%)	2 (2.6%)
気管支炎	- Any Grade -	1 (2.6%)	3 (3.8%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/R07030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/R07030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04r_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
気管支炎	1	0	1 (1.3%)
	2	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
下気道感染	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
ウイルス性上気道感染	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
気管炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
気道感染	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
結膜炎	- Any Grade -	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	1	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	1 (1.3%)
四肢膿瘍	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
上気道感染	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	1 (2.6%)	0
真菌性肺炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
敗血症	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	3	1 (2.6%)	1 (1.3%)
皮膚感染	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
蜂巣炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
毛包炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
インフルエンザ	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
感染	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
結核	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	3	1 (2.6%)	0
歯膿瘍	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
帯状疱疹	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
鼻炎	- Any Grade -	2 (5.1%)	0
	1	2 (5.1%)	0
副鼻腔炎	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04r_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
筋骨格系および結合組織障害			
- Overall -	- Any Grade -	7 (17.9%)	22 (28.2%)
	1	6 (15.4%)	16 (20.5%)
	2	0	6 (7.7%)
	3	1 (2.6%)	0
筋痙縮	- Any Grade -	2 (5.1%)	10 (12.8%)
	1	2 (5.1%)	9 (11.5%)
	2	0	1 (1.3%)
関節痛	- Any Grade -	3 (7.7%)	6 (7.7%)
	1	3 (7.7%)	3 (3.8%)
	2	0	3 (3.8%)
筋肉痛	- Any Grade -	1 (2.6%)	5 (6.4%)
	1	0	2 (2.6%)
	2	0	3 (3.8%)
	3	1 (2.6%)	0
骨痛	- Any Grade -	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	1	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	2	0	1 (1.3%)
四肢痛	- Any Grade -	1 (2.6%)	3 (3.8%)
	1	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	2	0	1 (1.3%)
筋骨格痛	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
背部痛	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
側腹部痛	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04r_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49 Page 9 of 14

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: CO41942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
神経系障害			
- Overall -	- Any Grade -	5 (12.8%)	21 (26.9%)
	1	2 (5.1%)	18 (23.1%)
	2	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	3	2 (5.1%)	1 (1.3%)
頭痛	- Any Grade -	3 (7.7%)	14 (17.9%)
	1	2 (5.1%)	12 (15.4%)
	2	1 (2.6%)	2 (2.6%)
錯感覚	- Any Grade -	0	3 (3.8%)
	1	0	3 (3.8%)
浮動性めまい	- Any Grade -	0	3 (3.8%)
	1	0	3 (3.8%)
味覚不全	- Any Grade -	0	3 (3.8%)
	1	0	3 (3.8%)
末梢性ニューロパチー	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	2 (2.6%)
異痛症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
傾眠	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
失神	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	3	1 (2.6%)	1 (1.3%)
失神寸前の状態	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
認知障害	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	3	1 (2.6%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04r_SE_CO41942.out
03DEC2024 10:49 Page 10 of 14

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
代謝および栄養障害			
- Overall -	- Any Grade -	12 (30.8%)	15 (19.2%)
	1	8 (20.5%)	13 (16.7%)
	2	2 (5.1%)	2 (2.6%)
	3	1 (2.6%)	0
	4	1 (2.6%)	0
高コレステロール血症	- Any Grade -	1 (2.6%)	5 (6.4%)
	1	1 (2.6%)	5 (6.4%)
高トリグリセリド血症	- Any Grade -	4 (10.3%)	5 (6.4%)
	1	3 (7.7%)	5 (6.4%)
	2	1 (2.6%)	0
低アルブミン血症	- Any Grade -	3 (7.7%)	5 (6.4%)
	1	3 (7.7%)	4 (5.1%)
	2	0	1 (1.3%)
低ナトリウム血症	- Any Grade -	1 (2.6%)	5 (6.4%)
	1	1 (2.6%)	5 (6.4%)
高血糖	- Any Grade -	4 (10.3%)	4 (5.1%)
	1	3 (7.7%)	4 (5.1%)
	3	1 (2.6%)	0
低マグネシウム血症	- Any Grade -	2 (5.1%)	4 (5.1%)
	1	2 (5.1%)	4 (5.1%)
低カリウム血症	- Any Grade -	4 (10.3%)	3 (3.8%)
	1	3 (7.7%)	3 (3.8%)
	2	1 (2.6%)	0
高リン血症	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	2 (2.6%)
低カルシウム血症	- Any Grade -	3 (7.7%)	2 (2.6%)
	1	2 (5.1%)	2 (2.6%)
	2	1 (2.6%)	0
低リン血症	- Any Grade -	0	2 (2.6%)
	1	0	2 (2.6%)
高マグネシウム血症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
高尿酸血症	- Any Grade -	3 (7.7%)	1 (1.3%)
	1	3 (7.7%)	1 (1.3%)
食欲減退	- Any Grade -	3 (7.7%)	1 (1.3%)
	1	3 (7.7%)	0
	2	0	1 (1.3%)
低クロール血症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
高カルシウム血症	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	4	1 (2.6%)	0
腫瘍崩壊症候群	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
低蛋白血症	- Any Grade -	3 (7.7%)	0
	1	3 (7.7%)	0
電解質失調	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04r_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
- Overall -	- Any Grade -	8 (20.5%)	6 (7.7%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	2	3 (7.7%)	1 (1.3%)
	3	2 (5.1%)	3 (3.8%)
	4	2 (5.1%)	0
	5	0	1 (1.3%)
咳嗽	- Any Grade -	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
器質化肺炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
胸膜痛	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
呼吸不全	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	4	1 (2.6%)	0
	5	0	1 (1.3%)
湿性咳嗽	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
肺障害	- Any Grade -	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	2	2 (5.1%)	0
	3	0	1 (1.3%)
急性呼吸不全	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	4	1 (2.6%)	0
呼吸困難	- Any Grade -	2 (5.1%)	0
	1	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
肺塞栓症	- Any Grade -	2 (5.1%)	0
	2	1 (2.6%)	0
	3	1 (2.6%)	0
肺臓炎	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	3	1 (2.6%)	0
精神障害			
- Overall -	- Any Grade -	0	6 (7.7%)
	1	0	4 (5.1%)
	2	0	2 (2.6%)
不眠症	- Any Grade -	0	5 (6.4%)
	1	0	3 (3.8%)
	2	0	2 (2.6%)
リビド一減退	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/R07030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/R07030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04r_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49 Page 12 of 14

Confidential - 秘

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: C041942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
肝胆道系障害			
- Overall -	- Any Grade -	4 (10.3%)	2 (2.6%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	3	3 (7.7%)	1 (1.3%)
肝細胞融解	- Any Grade -	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
	3	2 (5.1%)	0
肝不全	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
肝機能異常	- Any Grade -	2 (5.1%)	0
	1	1 (2.6%)	0
	3	1 (2.6%)	0
胆汁うっ滞	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
眼障害			
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
角膜炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
光視症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
結膜浮腫	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
血管障害			
- Overall -	- Any Grade -	3 (7.7%)	2 (2.6%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	3	1 (2.6%)	0
塞栓症	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	2	0	1 (1.3%)
潮紅	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
低血圧	- Any Grade -	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
	2	1 (2.6%)	0
高血圧	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	3	1 (2.6%)	0
深部静脈血栓症	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	2	1 (2.6%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
- Overall -	- Any Grade -	2 (5.1%)	2 (2.6%)
	1	2 (5.1%)	0
	2	0	2 (2.6%)
腫瘍フレア	- Any Grade -	2 (5.1%)	2 (2.6%)
	1	2 (5.1%)	0
	2	0	2 (2.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/C041942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04r_SE_C041942.out
03DEC2024 10:49 Page 13 of 14

Confidential - 秘

Adverse Events Related to Any Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: CO41942
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	ARM A: IV MOSUN + LEN (N=39)	ARM B: SC MOSUN + LEN (N=78)
傷害、中毒および処置合併症			
- Overall -	- Any Grade -	8 (20.5%)	1 (1.3%)
	1	7 (17.9%)	1 (1.3%)
	2	1 (2.6%)	0
挫傷	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
注入に伴う反応	- Any Grade -	8 (20.5%)	0
	1	7 (17.9%)	0
	2	1 (2.6%)	0
心臓障害			
- Overall -	- Any Grade -	2 (5.1%)	1 (1.3%)
	1	2 (5.1%)	0
	3	0	1 (1.3%)
心膜炎	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	3	0	1 (1.3%)
頻脈	- Any Grade -	2 (5.1%)	0
	1	2 (5.1%)	0
腎および尿路障害			
- Overall -	- Any Grade -	3 (7.7%)	1 (1.3%)
	1	1 (2.6%)	1 (1.3%)
	2	1 (2.6%)	0
	3	1 (2.6%)	0
頻尿	- Any Grade -	0	1 (1.3%)
	1	0	1 (1.3%)
急性腎障害	- Any Grade -	2 (5.1%)	0
	2	1 (2.6%)	0
	3	1 (2.6%)	0
血尿	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
生殖系および乳房障害			
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
女性化乳房	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
内分泌障害			
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0
甲状腺機能亢進症	- Any Grade -	1 (2.6%)	0
	1	1 (2.6%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
CRS grading refers to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Consensus Grading criteria.
Data Cutoff Date - 01FEB2024

Program: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO7030816/CDT30281/CO41942/data_analysis/202410_CTD/prod/output/aet04r_SE_CO41942.out
03DEC2024 10:49 Page 14 of 14

［5.3.5.3-2 aet04r_SE_CO41942 を再掲］

2.7.6.2.2 個別症例の詳細

本剤の安全性評価に用いた JO40295試験及び GO29781試験の個別症例の詳細は各 CSR に記載した。JO40295試験の重篤な有害事象の叙述は5.3.5.2-1 15.5項に，GO29781試験の死亡例及び重篤な有害事象の叙述は5.3.5.2-2 Narratives に記載した。