目次

略号一覧 2
1. 背景及び概観 4
1.1. 原薬及び製剤 4
1.1.1. タファシタマブ原薬の製造工程 4
1.1.2. タファシタマブ製剤の製造工程 4
1.2. 生物学的分析法及び分析法バリデーションの概要 6
1.2.1. ヒト血清中タファシタマブの定量（PK アッセイ） 8
1.2.2. 抗タファシタマブ抗体の測定（ADA アッセイ） 8
2. 個々の試験結果の要約 9
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 9
4. 参考文献 9
5. 付録 10
Appendix 1. Summary method performance of a bioanalytical method to measure tafasitamab in human serum (1st-generation PK assay, method validation 171752) 10
Appendix 2. Summary method performance of a bioanalytical method to measure tafasitamab in human serum (2nd-generation PK assay, method validation MOR208L013) 12
Appendix 3. Summary method performance of a bioanalytical method to measure tafasitamab in human serum (2nd-generation PK assay, method validation MOR208L016) 15
Appendix 4. Summary of cross-validation results (2nd-generation PK assay, method validation MOR208L027) 18
Appendix 5. Validated performance of the 1st- and 2nd-generation tafasitamab ADA assays 19
Appendix 6. Validated performance of 3rd-generation tafasitamab ADA assay used for screening, confirmatory, specificity & titration steps 22
Appendix 7. Validated performance of 4th-generation tafasitamab ADA assay used for screening, confirmatory, specificity & titration steps 25

表一覧

Table 1: タファシタマブ製剤開発の概要 5
Table 2: タファシタマブ製剤の処方 6
Table 3: タファシタマブの臨床試験で使用した分析法の概要 6
Table 4: タファシタマブの生物学的分析バリデーション報告書及び実施施設の一覧 7

略号一覧

略号	定義	
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALL	acute lymphocytic leukemia	急性リンパ性白血病
BGG	bovine gamma globulin	－
BLQ	below the limit of quantification	検出限界未満
BSA	bovine serum albumin	－
CCP	confirmatory cut point	－
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CV	coefficient of variation	変動係数
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
Fab	fragment antigen-binding	－
Fc	fragment crystallizable	結晶化可能断片
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FPR	false positive rate	－
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準
HPC	high positive control	高濃度域の陽性対照
HQC	high quality control	高濃度域の品質管理
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ISR	incurred sample reanalysis	－
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LPC	low positive control	低濃度域の陽性対照
LQC	low quality control	低濃度域の品質管理
MRD	minimum required dilution	最小希釈倍数
MPC	middle positive control	中濃度域の陽性対照

略号	定義	
MSD	Meso Scale Discovery	－
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PC	positive control	陽性対照
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PNC	pooled negative control	－
QC	quality control	品質管理
R/R	relapsed/refractory	再発又は難治性
RT	room temperature	室温
SCP	screening cut point	－
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
S/N	signal to noise	シグナル対ノイズ比
SPEAD	solid-phase extraction followed by acid dissociation	固相抽出及び酸解離
TMB	tetramethylbenzidine	テトラメチルベンジジン
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限

1. 背景及び概観

タファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、タファシタマブ。INCMOR 00208、MOR00208、MOR208 又は XmAb5574 としても知られる）は、ヒト B 細胞表面抗原 CD19 を標的とする、免疫グロブリン（Ig）結晶化可能断片（Fc）が増強されたヒト化モノクローナル抗体であり、B 細胞悪性腫瘍の治療を目的としている。CD19 は、前駆 B 細胞及び成熟 B リンパ球の表面に発現し、B 細胞受容体のシグナル伝達を増幅する。CD19 は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）等を含む様々な B 細胞悪性腫瘍に広く均一に発現する。タファシタマブは、静脈内点滴投与されるヒト化モノクローナル抗体であるため、絶対的バイオアベイラビリティ、in vitro-in vivo 相関及び食事の影響の評価は該当しないと判断し検討しなかった。

1.1. 原薬及び製剤

1.1.1. タファシタマブ原薬の製造工程

タファシタマブ原薬は、現行の医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）に従ってヒト用に製造・製剤化される。本モノクローナル抗体は、動物由来成分を含まない培地を使用し、遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いて製造される。セルバンク及びその他の出発物質を試験し、外来性ウイルス、マイコプラズマ及びその他の好ましくない微生物が含まれていないことを確認する【モジュール 2.3.S、2.3.3.2 項】。[redacted]、[redacted]／[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]、[redacted]ろ過及び[redacted]ろ過の工程を用いて本抗体を精製し、高純度の原薬を製造し、[redacted]する【モジュール 2.3.S、2.2 項】。タファシタマブを最先端の分析法で試験し、規定された純度及び力価の仕様を満たすことを実証する。さらに、原薬及び製剤の安定性を監視し、GMP の要件に従って品質が維持されていることを確認する。

1.1.2. タファシタマブ製剤の製造工程

タファシタマブ製剤は当初、[redacted] mM クエン酸ナトリウム・[redacted] mM [redacted]・[redacted] mg/mL ポリソルベート 20 溶液、pH 6.0 にタファシタマブを [redacted] mg/mL となるよう加えた点滴用無菌溶液として、第 1 相臨床試験用に開発された（CMC1 工程）。

臨床開発が進み、12 mg/kg の用量が検討され、製剤単位当たりのタファシタマブの濃度及び含有量がより高くなるように処方を変更した。製剤開発の結果、再溶解後のタファシタマブ濃度 40 mg/mL の安定した凍結乾燥製剤が製造された。製剤開発の概要（工程 CMC1～CMC4）を Table 1 に示す。主要な臨床試験である INCMOR 0208-301（以下、301 試験）では CMC4 工程による製剤を使用した。CMC4 は、海外で市販の製剤／工程としても使用され、実生産工程 CMC4-YX による国内市販製剤との同等性／同質性が確認されている【モジュール 2.3.P、2.2.2 項】【モジュール 2.3.P、2.3.2 項】。[redacted] での CMC4 工程は、[redacted]［ドイツ、[redacted]（[redacted]）］（[redacted]）に移管された（CMC4-YX 工程）。最終的な実生産工程である CMC4-YX 工程は、原薬の容器施栓系、[redacted] の装置及び設備に対応するため、若干の変更が加えられた。

Table 1: タファシタマブ製剤開発の概要

Tafasitamab Concentration	Pharmaceutical Form	Formulation Composition	Primary Container Closure System	Process	Clinical Study and non-clinical studies
[redacted]				CMC1	[redacted]
				CMC1	
				CMC2	
				CMC3	
				CMC4	
				CMC4-YX	

* 非臨床試験用の CMC1 には、製造された原薬が直接使用された。

市販用製剤は 1 バイアル中に白色～わずかに黄色を帯びた無菌の凍結乾燥品である。タファシタマブ 200 mg を含有する使い捨てのガラスバイアルとして提供される。再溶解液中の各成分の濃度は Table 2 となるように調製された【モジュール 2.3.P、1 項】。

再溶解液を注射用の生理食塩液 250 mL を含むバッグに注入して希釈し、静脈内点滴投与する。

Table 2:　タファシタマブ製剤の処方

	Concentration after reconstitution	Comment
Tafasitamab (Genetical Recombination)	[redacted]	Active ingredient
Sodium citrate dihydrate		Buffer component
Citric acid monohydrate		Buffer component
Trehalose dihydrate		Stabilizer, cake former
Polysorbate 20		Stabilizer, surfactant
Water for injection		Solvent

1.2.　生物学的分析法及び分析法バリデーションの概要

タファシタマブの臨床開発プログラムでは、薬物動態（PK）解析用の血清中タファシタマブ濃度の定量及び抗薬物抗体（ADA）アッセイのための分析法を用いた。規制当局のガイドライン（EMA 2009、EMA 2017、FDA 2018、FDA 2019）に従って、全てのアッセイのバリデーションを実施した。ADA アッセイは、分析結果に及ぼす血清中タファシタマブ濃度の干渉の影響を最小限に抑えるように設計した。様々な臨床試験に適用した各分析法の概要を Table 3 に示す。また、分析法に関連する全てのバリデーション報告書及び実施施設を Table 4 に示す。

Table 3:　タファシタマブの臨床試験で使用した分析法の概要

Clinical Study	PK assay employed	ADA assay employed
5574-01	1st-generation PK assay (Validation 171752, incl. Addendum 1)	1st-generation ADA assay (Validation 171761, incl. Addendum 1 and 2)
C201	2nd-generation PK assay (Validation MOR208L013, incl. Amendment 1)	2nd-generation ADA assay (Validation MOR208L010)
C202	2nd-generation PK assay (Validation MOR208L013, incl. Amendment 1)	2nd-generation ADA assay (Validation MOR208L010)
C203	2nd-generation PK assay (Validation MOR208L016 incl. Addendum 1, and validation MOR208L027)	3rd-generation ADA assay (SPEAD) (Validation MOR208L024 incl. Addendum 1 and 2; and use of in-study cut points)
C205	2nd-generation PK assay (Validation MOR208L016 incl. Addendum I)	2nd-generation ADA assay (Validation MOR208L017)
102	2nd-generation PK assay (Validation MOR208L027 Amendment 1; Validation MOR208L040)	4th-generation ADA assay (SPEAD) (Validation MOR208L055)
C107	2nd-generation PK assay (Validation MOR208L016 incl. Addendum 1, Validation MOR208L027 Amendment 1, Validation MOR204L040, and Validation MOR204L047)	3rd-generation ADA assay (SPEAD) (Validation MOR208L024 incl. Addendum 1 and 2)
301	2nd-generation PK assay (Validation MOR208L027 Amendment 1; Validation MOR208L040)	4th-generation ADA assay (SPEAD) (Validation MOR208L055)

Table 4:　　タファシタマブの生物学的分析バリデーション報告書及び実施施設の一覧

Document No.	Document Type	Report/Appendix designation	Applicable clinical studies	Bioanalytical study site
1st-generation ADA assay				
1	Validation report	171761	5574-01	[redacted], ([redacted]), [redacted], [redacted], [redacted], USA
2	Validation report Addendum 1	171761 Addendum I	5574-01	
3	Validation report Addendum 2	171761 Addendum II	5574-01	
2nd-generation ADA assay				
4	Validation report	MOR208L010	C201, C202	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA
5	Validation report	MOR208L017	C205	
3rd-generation ADA assay (SPEAD)				
6	Validation report	MOR208L024	C107, C203	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA
7	Validation report Addendum 1	MOR208L024 Addendum I	C107, C203	
8	Validation report Addendum 2	MOR208L024 Addendum II	C107, C203	
4th-generation ADA assay				
9	Validation report	MOR208L055	102, 301	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA
1st-generation PK assay				
10	Validation report	171752	5574-01	[redacted], ([redacted]), [redacted], [redacted], [redacted], USA
11	Validation report Addendum 1	171752 Addendum I	5574-01	
2nd-generation PK assay				
12	Validation report	MOR208L013	C201,C202	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], FRANCE
13	Validation report Appendix	MOR208L013 Appendix F	C201,C202	
14	Validation report Amendment I	MOR208L013 Amendment I	C201,C202	
15	Validation report	MOR208L016	C203,C205	
16	Validation report Addendum 1	MOR208L016 Addendum I	C203,C205	
17	Validation report	MOR208L027	C203,102,301	
18	Validation report	MOR208L040	C107,102,301	
19	Validation report	MOR208L047	C107	

1.2.1. ヒト血清中タファシタマブの定量（PK アッセイ）

タファシタマブの血清中濃度測定のために、タファシタマブの臨床開発を通して 3 種類のアッセイを用いた。第 1 世代 PK アッセイ（5574-01 試験で使用）は、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）であった。本アッセイでは、マウスモノクローナルイディオタイプ抗タファシタマブ抗体を用いて捕捉し、抗ヒト IgG Fc 抗体を用いて検出した。PK アッセイの性能と頑健性をさらに向上させるために、第 2 世代 PK アッセイを開発した。本アッセイでは、ヒトモノクローナルイディオタイプ抗タファシタマブ抗体（Fab 領域）を用いて捕捉し、電気化学発光（ECL）技術に基づきマウスモノクローナルイディオタイプ抗タファシタマブ抗体を用いて検出した。したがって、第 2 世代の PK アッセイでは、捕捉と検出の両方でタファシタマブを特異的に検出する試薬を使用した。5574-01 試験を除く全ての臨床試験において、この改良された第 2 世代 PK アッセイを PK 評価に使用した。各 PK アッセイを下記に要約する。

- 第 1 世代 PK アッセイでは、タファシタマブは ELISA 法を用いて定量した。要約すると、タファシタマブは、マウスモノクローナル抗タファシタマブイディオタイプ抗体 8H12-H12 を用いて捕捉し、テトラメチルベンジジン（TMB）を発色基質として西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）標識マウス抗ヒト IgG (Fc)抗体により検出した。ヒト血清（原液）における本分析法の定量下限（LLOQ）は、80 ng/mL であった。主要なバリデーションパラメータ及び結果の要約を Appendix 1（バリデーション 171752）に示す。この方法は、5574-01 試験において使用された。
- 第 2 世代 PK アッセイでは、タファシタマブは、Meso scale discovery（MSD）技術に基づく ECL アッセイを用いて定量した。要約すると、タファシタマブを Fab フラグメント AbD18759.1（ヒトモノクローナル抗タファシタマブイディオタイプ抗体）を固定化した MSD プレート上に捕捉し、抗体 6B11-E5-ECL（ECL 標識マウスモノクローナル抗タファシタマブイディオタイプ抗体）を用いて検出した。ヒト血清（原液）における本分析法の LLOQ は、50 ng/mL であった。主要なバリデーションパラメータ及び結果の要約を Appendix 2（バリデーション MOR208L013）、Appendix 3（バリデーション MOR208L016）及び Appendix 4（バリデーション MOR208L027）に示す。第 2 世代 PK アッセイは、5574-01 試験を除く全ての臨床試験に適用された。

1.2.2. 抗タファシタマブ抗体の測定（ADA アッセイ）

ADA は、スクリーニング測定、確認測定及び力価測定の 3 種類の測定から構成され、陽性対照（PC）を使用するブリッジングリガンド結合ホモジニアスアッセイにより測定した。タファシタマブは Fc 領域が操作されているため、タファシタマブの様々な領域（相補性決定領域／フレームワークと修飾された Fc 領域）に対する ADA 反応を分離評価するために、ADA 陽性検体に対する特異性アッセイを実施した。4 つの臨床試験（5574-01、C201、C202 及び C205 試験）では、酸解離の工程（第 1 及び第 2 世代 ADA アッセイ）を加えて、残存血清中タファシタマブ濃度が ADA の検出能に及ぼす干渉を低減した。第 1 世代及び第 2 世代 ADA アッセイでは、PC の 5000 ng/mL までの濃度で、ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できないタファシタマブ血清中濃度の基準値は 100 µg/mL であった（Appendix 5）。

検体中に存在する薬物濃度による干渉をさらに低減するために、2 つの臨床試験（C203 及び C107 試験）で使用された第 3 世代 ADA アッセイでは、固相抽出及び酸解離（SPEAD）による検体前処理の工程を実施した。SPEAD を用いた第 3 世代 ADA アッセイは、2 つの異なる PC（マウスモノクローナル抗タファシタマブ PC 抗体及びカニクイザル由来ポリクローナル抗タファシタマブ抗体）（Appendix 6）において 100 ng/mL の濃度で、1,000 µg/mL 以上又は 120 µg/mL 以上のタファシタマブ血清中濃度に耐性を示した。その後さらに ADA の検出に影響を与えた可

能性が否定できないタファシタマブ血清中濃度の基準値の改良を目的として第 4 世代 ADA アッセイを開発し、バリデーションを実施した（Appendix 7）。第 4 世代 ADA アッセイは、2 つの異なる PC（マウスモノクローナル抗タファシタマブ PC 抗体及びウサギ由来ポリクローナル抗タファシタマブ抗体）（Appendix 7）において 100 ng/mL の濃度で、750 µg/mL 以上又は 250 µg/mL 以上のタファシタマブ血清中濃度に耐性を示した。102 及び 301 試験の ADA 評価に第 4 世代 ADA アッセイを使用した。

2. 個々の試験結果の要約

タファシタマブについては、生物薬剤学試験は実施していない。タファシタマブの PK 特性を含む臨床薬理の説明は【モジュール 2.7.2】を参照する。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

4. 参考文献

European Medicines Agency. Guideline on Bioanalytical Method Validation. 2009.

European Medicines Agency. Guideline on Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins. 2017.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2018.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. 2019.

5. 付録

APPENDIX 1. SUMMARY METHOD PERFORMANCE OF A BIOANALYTICAL METHOD TO MEASURE TAFASITAMAB IN HUMAN SERUM (1ST-GENERATION PK ASSAY, METHOD VALIDATION 171752)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Method validation report 171752, entitled: "Quantitative ELISA Method Validation for the Determination of XmAb5574 in Human Serum." Method validation report 171752 Addendum I, entitled: "Addendum 1 to Report Entitled, "Quantitative ELISA Validation Report for the Determination of XmAb5574 in Human Serum", Long Term Storage Stability"
Method description	ELISA, employing capture using a mouse monoclonal anti-tafasitamab idiotypic antibody (8H12-H12), and detection using a mouse anti-human IgG (Fc) HRP conjugate. Absorbance readout (450 nm for detection and 620 nm for background) using tetramethylbenzidine (TMB).
Materials used for calibration curve & concentration	Tafasitamab from CMC1 production process (XmAb5574, lot Nr. [redacted] and [redacted])
Validated assay range	80.0 ng/mL to 38,880 ng/mL in 100% serum
Material used for QCs & concentration	Tafasitamab from CMC1 production process (XmAb5574, lot Nr. [redacted] and [redacted])
Minimum required dilutions (MRDs)	1:400
Source & lot of reagents	• Mouse monoclonal anti-tafasitamab idiotypic antibody (8H12-H12): ([redacted]) • Mouse anti-human IgG (Fc) HRP conjugate ([redacted], Catalog-Nr.: [redacted])
Regression model & weighting	4-parameter logistic regression

Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy & precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	Table 2 of report 171752
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-4.75% to 15.0%	Table 2 of report 171752
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 10.0%	Table 2 of report 171752
QCs performance during accuracy & precision	**Cumulative accuracy (%bias) in 3 QCs.** QCs: 200, 2000, and 30 000 ng/mL in neat serum	-17.0% to -4.80%	Table 3 of report 171752
	Inter-batch %CV QCs: 200, 2000, and 30 000 ng/mL in neat serum	≤ 12.0%	Table 3 of report 171752
	Total Error QCs: 200, 2000, and 30 000 ng/mL in neat serum	Not calculated	Table 3 of report 171752

Validation parameters	Method validation summary	Source location
Selectivity & matrix effect	7 of the 10 lots of individual NHL human sera met the following acceptance criteria: at least two thirds of twelve QC samples must be within ± 20.0% of their nominal concentration, with at least 50% of QC samples passing at each concentration level. (Tested with 4 samples at each of the 3 QC levels). Range of observed bias: -33.5% to 23.5%.	Table 4 of report 171752
Interference & specificity	Not applicable	Not applicable
Hemolysis effect	Not applicable	Not applicable
Lipemic effect	Not applicable	Not applicable
Dilution linearity & hook effect	Absence of prozone effects confirmed (Samples at 60,000 ng/mL (highest concentration tested) in neat serum detected >ULOQ). Dilution linearity confirmed for 1:100 and 1:1000 beyond minimum required dilution (i.e. 1:40 000 and 1:400 000 total dilution). Range of observed bias: -18.7% to -14.7%.	Table 6 of report 171752
Bench-top/process stability	Stable 23 hours at RT (Specification: Four replicates of QC samples at three concentrations (200, 2000, and 30 000 ng/mL in 100% serum) were tested. The accuracy of at least two thirds of QC samples had to be within ± 20.0% of their nominal concentration, with at least one QC within acceptance criteria at each concentration level)	Table 9 of report 171752
Freeze-Thaw stability	Stable after 3 freeze (at -70°C) and thaw (RT) cycles. (Specification: See Bench-top/process stability)	Table 10 of report 171752
Long-term storage	Stable at least 1508 days at -70°C (Specification: See Bench-top/process stability)	Table 2 of report 171752 Addendum I
Parallelism	Not applicable	Not applicable
Carry over	Not applicable	Not applicable

Method performance in study 5574-01: PK Immunoassay Sample Analysis Report for the Determination of XmAb5574 in Human Serum by Quantitative ELISA.		
Assay passing rate	38/41 runs (92.7%) passed[a]	Table 1 of PK sample analysis report
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -7.50% to 5.50% • Cumulative precision (%CV): ≤ 5.88	Table 2 of PK sample analysis report
QC performance[b]	• Cumulative bias range: -10.2% to -2.40% • Cumulative precision (%CV): ≤ 11.1 • Total Error: not calculated	Table 3 of PK sample analysis report
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis (ISR) was performed in 89/900 (9.9%) of study samples and 79/89 (88.8%) of ISR samples met the pre-specified criteria.	Table 9 of PK sample analysis report
Study sample analysis/ stability	Length of storage for Standards/QCs: not applicable. Length of storage for study samples: ≤ 869 days at -70°C (validated long-term stability: 1508 days).	

[a] Calculated on runs 33-73. Runs 1-24 were repeated; runs 25-32 were qualification runs.

[b] Statistics calculated without outliers. In addition a “dilution Integrity QC sample” at the highest validated dilution (1:400,000 total dilution) was assessed in applicable sample assessment runs. See Table 4 of PK sample analysis report.

APPENDIX 2. SUMMARY METHOD PERFORMANCE OF A BIOANALYTICAL METHOD TO MEASURE TAFASITAMAB IN HUMAN SERUM (2ND-GENERATION PK ASSAY, METHOD VALIDATION MOR208L013)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Method validation report MOR208L013, entitled: “Immunoassay validation of an ECL method for the determination of MOR00208 (CMC2 production process) in human serum from Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) patients and healthy volunteers” Method validation report MOR208L013 Amendment 1, entitled: “AMENDMENT 1 TO THE FINAL METHOD VALIDATION STUDY REPORT” Method validation report MOR208L013 Appendix F, entitled: “APPENDIX F TO METHOD VALIDATION STUDY REPORT”
Method description	Ligand binding assay based on MSD technology, employing capture with Fab-fragment AbD18759.1 (human monoclonal idiotypic anti-tafasitamab antibody) and detection using the antibody 6B11-E5-ECL (an ECL-labelled mouse monoclonal idiotypic anti-tafasitamab antibody). Electrochemiluminescence (ECL) readout on MSD instrument.
Materials used for calibration curve & concentration	Tafasitamab from CMC2 production process [Development Standard 01 (MP1-01, DS01)]
Validated assay range	50 ng/mL to 10 000 ng/mL in 100% serum
Material used for QCs & concentration	Tafasitamab from CMC2 production process [Development Standard 01 (MP1-01, DS01)]
Minimum required dilutions (MRDs)	1:100
Source & lot of reagents	• Fab-fragment AbD18759.1 (human monoclonal idiotypic anti-tafasitamab antibody): MorphoSys AG, Lot. Nr.: [redacted] • 6B11-E5-ECL (an ECL-labelled mouse monoclonal idiotypic anti-tafasitamab antibody): MorphoSys AG, Lot. Nr.: [redacted]
Regression model & weighting	5-parameter logistic fit with $1/y^2$ weighting

Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy & precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 8 of report MOR208L013
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.72% to 3.17%	Table 8 of report MOR208L013
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 5.22%	Table 8 of report MOR208L013
QCs performance during accuracy & precision	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs.** QCs: 50.00 / 100.0 / 500.0 / 6000 /10 000 ng/mL in neat serum	-14.73% to 7.15% (healthy volunteers); -10.90% to 4.35% (NHL patients)	Table 12 of report MOR208L013 (healthy volunteers); Table 13 of report MOR208L013 (NHL patients)

Validation parameters	Method validation summary		Source location
	Inter-batch %CV QCs: 50.00 / 100.0 / 500.0 / 6000 /10 000 ng/mL in neat serum	≤ 16.13% (healthy volunteers); ≤ 13.74% (NHL patients)	Table 12 of report MOR208L013 (healthy volunteers); Table 13 of report MOR208L013 (NHL patients)
	Total Error QCs: 50.00 / 100.0 / 500.0 / 6000 / 10 000 ng/mL in neat serum	≤ 30.86% (healthy volunteers); ≤ 20.45% (NHL patients)	Table 12 of report MOR208L013 (healthy volunteers); Table 13 of report MOR208L013 (NHL patients)
Selectivity & matrix effect	**Healthy volunteer serum:** 8/10 individual lots were within ±20 bias at LQC and HQC, and tested BLQ when not spiked with drug. Range of observed bias: -21.80% to 26.21%. **NHL patient serum:** After initial and repeat analysis, overall 10/11 individual lots were within ±20 bias at LQC and HQC, and tested BLQ when not spiked with drug. Range of observed bias: -18.64% to 79.81%.		Table 18 of report MOR208L013 (healthy volunteers); Tables 19, 20, 21 of report MOR208L013 (NHL patients)
Interference & specificity	Not applicable		Not applicable
Hemolysis effect	Not applicable		Not applicable
Lipemic effect	Not applicable		Not applicable
Dilution linearity & hook effect	Absence of prozone effects confirmed (Samples at 500,000 ng/mL (highest concentration tested) in neat serum detected >ULOQ). Dilution linearity confirmed for 1:10 and 1:100 beyond MRD (i.e. 1:1000 and 1:10 000 total dilution). Range of observed bias: -6.72% to 26.33%.		Table 22 and Table 23 of report MOR208L013
Bench-top/process stability	Stable 4 hours at RT after a freezing period at -20°C or -80°C in pooled human serum from healthy volunteers or NHL patients (Specification: At least 2 of 3 samples at each QC level (LQC and HQC) within ± 20.00% deviation from nominal and %CV < 20%). [Stability for 4h30min in NHL serum after freezing at -80°C was slightly out of acceptance criteria]		Table 27 of report MOR208L013 (healthy volunteers); Table 28 of report MOR208L013 (NHL patients)
Freeze-Thaw stability	Stable after 5 freeze (at -20°C or -80°C) and thaw (RT) cycles in pooled human serum from NHL patients (Specification: See Bench-top/process stability). Stable after 1, 3, 4 freeze (at -20°C or -80°C) and thaw (RT) cycles in pooled human serum from healthy volunteers. [Stability for 5 Freeze (-80°C) and thaw cycles was slightly out of acceptance criteria]		Tables 29, 30, 31, 32 of report MOR208L013 (healthy volunteers); Table 33 of report MOR208L013 (NHL patients)
Long-term storage	Stable at least 704 days at -20°C and 381 days at -80°C in pooled human serum from NHL patients. (Specification: See Bench-top/process stability). [Stability at 18 and 24 months at -80°C was slightly out of acceptance criteria in pooled human serum from NHL patients] Stable at least 694 days at -20°C or -80°C in pooled human serum from healthy volunteers.		Table 34 of report MOR208L013 and Tables 34 b to f of report MOR208L013 Amendment I (healthy volunteers); Table 35 of report MOR208L013 and Tables 35 b to g of report MOR208L013 Amendment I (NHL patients)
Parallelism	Confirmed within PK sample assessment in clinical studies C201 and C202. 3 study samples diluted to three concentrations within the quantifiable range. %CV across dilutions ≤ 14.80% (C201); or ≤ 9.98% (C202).		Table 14 of PK bioanalytical report C201.Table 13 of PK bioanalytical report C202.
Carry over	Not applicable		Not applicable

Method performance in study C201 BIOANALYTICAL REPORT: Quantification of MOR00208 in Human Serum Samples of Clinical Study C201 by Using a Ligand Binding Assay with Electrochemiluminescence (ECL) Detection		
Assay passing rate	90/112 runs (80.4%) passed	Table 6 of bioanalytical report C201
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -4.60% to 6.46% • Cumulative precision (%CV): ≤ 6.02	Table 7 of bioanalytical report C201
QC performance	• Cumulative bias range: not calculated • Cumulative precision (%CV): not calculated • Total Error: not calculated	Table 11 of bioanalytical report C201
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis (ISR) was performed in 195/1648 (11.8%) of study samples and 144/195 (73.85%) of ISR samples met the pre-specified criteria.	Table 13 of bioanalytical report C201
Study sample analysis/ stability	Length of storage for Standards/QCs: Standards were prepared freshly for each run. QC samples were stored at -80°C as study samples and used within the validated long-term stability period. Length of storage for study samples: 1509 study samples were analyzed within 381 days after collection and storage at -80°C, i.e. within the validated long term stability (381 days at -80°C in NHL serum). 139 study samples were analyzed up to 635 days, the corresponding reported concentrations were flagged accordingly.	

Method performance in study C202 BIOANALYTICAL REPORT: Quantification of MOR00208 in Human Serum Samples of Clinical Study C202 by Using a Ligand Binding Assay with Electrochemiluminescence (ECL) Detection		
Assay passing rate	24/29 runs (82.8%) passed	Table 5 of bioanalytical report C202
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -5.06% to 7.26% • Cumulative precision (%CV): ≤ 5.72	Table 6 of bioanalytical report C202
QC performance[a]	• Cumulative bias range: -6.90% to 2.30% • Cumulative precision (%CV): ≤ 29.93 • Total Error: not calculated	Table 10 of bioanalytical report C202
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis (ISR) was performed in 56/307 (18.24%) of study samples and 49/56 (87.50%) of ISR samples met the pre-specified criteria.	Table 12 of bioanalytical report C202
Study sample analysis/ stability	Length of storage for Standards/QCs: Standards were prepared freshly for each run. QC samples were stored at -80°C as study samples and used within the validated long-term stability period. Length of storage for study samples: ≤ 581 days at -80°C (validated long term stability in pooled human serum from healthy volunteers: 694 days at -80°C)	

[a] In addition a “Very High QC sample” was analyzed in case study samples were diluted beyond MRD. The Very High QC sample dilution was performed in an identical manner as the study samples to ensure correct sample handling.

APPENDIX 3. SUMMARY METHOD PERFORMANCE OF A BIOANALYTICAL METHOD TO MEASURE TAFASITAMAB IN HUMAN SERUM (2ND-GENERATION PK ASSAY, METHOD VALIDATION MOR208L016)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Method validation report MOR208L016, entitled: "Immunoassay validation of an ECL method for the determination of MOR00208 (CMC2/CMC3 production process) in human serum from DLBCL patients, CLL patients and healthy volunteers." Method validation report MOR208L016 Amendment 1, entitled: "STABILITY STUDY REPORT: Stability evaluation of MOR00208 (CMC3 production process) in human serum from DLBCL patients, CLL patients and healthy volunteers"
Method description	Ligand binding assay based on MSD technology, employing capture with Fab-fragment AbD18759.1 (human monoclonal idiotypic anti-tafasitamab antibody) and detection using the antibody 6B11-E5-ECL (an ECL-labelled mouse monoclonal idiotypic anti-tafasitamab antibody). Electrochemiluminescence (ECL) readout on MSD instrument.
Materials used for calibration curve & concentration	Tafasitamab from CMC3 production process [Development Standard 02 (MP1-01, DS02)]
Validated assay range	50 ng/mL to 10 000 ng/mL in 100% serum
Material used for QCs & concentration	Tafasitamab from CMC3 production process [Development Standard 02 (MP1-01, DS02)]
Minimum required dilutions (MRDs)	1:100
Source & lot of reagents	• Fab-fragment AbD18759.1 (human monoclonal idiotypic anti-tafasitamab antibody): MorphoSys AG, Lot.Nr.: [redacted] • 6B11-E5-ECL (an ECL-labelled mouse monoclonal idiotypic anti-tafasitamab antibody): MorphoSys AG, Lot.Nr.: [redacted]
Regression model & weighting	5-parameter logistic fit with $1/y^2$ weighting

Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy & precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 10 of report MOR208L016
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-0.67% to 2.11%	Table 10 of report MOR208L016
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 7.71%	Table 10 of report MOR208L016
QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs. QCs: 50.00 / 100.0 / 500.0 / 6000 /10 000 ng/mL in neat serum	-0.39% to 15.73%	Table 13 of report MOR208L016
	Inter-batch %CV QCs: 50.00 / 100.0 / 500.0 / 6000 /10 000 ng/mL in neat serum	≤ 18.45%	Table 13 of report MOR208L016
	Total Error QCs: 50.00 / 100.0 / 500.0 / 6000 /10 000 ng/mL in neat serum	≤ 28.11%	Table 13 of report MOR208L016

Validation parameters	Method validation summary	Source location
Selectivity & matrix effect	Healthy volunteer serum: 10/10 individual lots were within ±20% bias at LQC and HQC, and tested BLQ when not spiked with drug. Range of observed bias: -9.62% to 7.39%. CLL patient serum: 10/10 individual lots were within ±20% bias at LQC and HQC, and tested BLQ when not spiked with drug. Range of observed bias: -16.23% to 6.12%. DLBCL patient serum: 9/10 individual lots were within ±20% bias at LQC and HQC, and tested BLQ when not spiked with drug. Range of observed bias: -12.93% to 515.04%.	Table 23 of report MOR208L016 (healthy volunteers); Table 24 of report MOR208L016 (CLL patients); Table 25 of report MOR208L016 (DLBCL patients)
Interference & specificity	Lenalidomide (up to 1 µg/mL), Venetoclax (up to 4 µg/mL), Bendamustine (up to 10 µg/mL), Idelalisib (up to 4 µg/mL) did not interfere with detection of tafasitamab at LLOQ and ULOQ levels (1 sample each, range of observed bias: -16.24% to 7.15%); and blank serum spiked with concomitant drug quantified <LLOQ.	Tables 26, 27, 28, 29 of report MOR208L016
Hemolysis effect	1 hemolyzed sample tested within selectivity assessment at LQC and HQC; range of observed bias: -5.42% to -1.41%; blank hemolyzed sample quantified <LLOQ	Table 23 of report MOR208L016
Lipemic effect	Not applicable	Not applicable
Dilution linearity & hook effect	Absence of prozone effects confirmed (Samples at 50,000 ng/mL (highest concentration tested) in neat serum quantify >ULOQ). Dilution linearity confirmed for 1:10 and 1:100 beyond MRD (i.e. 1:1000 and 1:10 000 total dilution). Range of observed bias: -20.92% to -11.44%.	Tables 30 and 31 of report MOR208L016
Bench-top/process stability	Stable 4 hours at RT after a freezing period at -20°C or -80°C in pooled human serum from healthy volunteers, or from CLL patients, or from DLBCL patients (Specification: At least 2 of 3 samples at each QC level (LQC and HQC) within ± 20.00% deviation from nominal and %CV < 20%).	Table 38 of report MOR208L016 (healthy volunteers); Table 39 of report MOR208L016 (CLL patients); Table 40 of report MOR208L016 (DLBCL patients)
Freeze-Thaw stability	Stable after 5 freeze (at -20°C or -80°C) and thaw (RT) cycles in pooled human serum from healthy volunteers, or from CLL patients, or from DLBCL patients (Specification: See Bench-top/process stability).	Table 41 of report MOR208L016 (healthy volunteers); Table 42 of report MOR208L016 (CLL patients); Table 43 of report MOR208L016 (DLBCL patients)
Long-term storage	Stable at least 719 days (pooled serum from CLL patients) / 725 days (pooled serum from DLBCL patients) / 728 days (pooled serum from healthy volunteers) at -20°C and -80°C.	Tables 44-49 of report MOR208L016; Tables 21-29 of MOR208L016 Amendment 1
Parallelism	Confirmed within PK sample assessment in clinical study C203. 3 study samples diluted to three concentrations within the quantifiable range. %CV across dilutions ≤ 3.47%.	Table 14 of PK bioanalytical report C203
Carry over	Not applicable	Not applicable

Method performance in study C203 INTERIM BIOANALYTICAL REPORT: Quantification of MOR00208 in Human Serum Samples of Clinical Study C203 by using a Ligand Binding Assay with Electrochemiluminescence (ECL) Detection		
Assay passing rate	82/100 runs (82.0%) passed	Table 7 of PK bioanalytical report C203
Standard curve performance	• Cumulative bias range: not calculated • Cumulative precision (%CV): not calculated	Table 8 of PK bioanalytical report C203
QC performance[a]	• Cumulative bias range: -5.26% to 2.24% • Cumulative precision (%CV): ≤ 52.82% • Total Error: not calculated	Table 10 of PK bioanalytical report C203
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis (ISR) was performed in 150/1420 (10.6%) of study samples and 120/150 (80.0%) of ISR samples met the pre-specified criteria.	Table 12 of PK bioanalytical report C203
Study sample analysis/ stability	Length of storage for Standards/QCs: Standards were prepared freshly for each run. QC samples were stored at -80°C as study samples and used within the validated long-term stability period. Length of storage for study samples: All study samples were analyzed within the validated long term stability, i.e. 725 days at -20°C and -80°C in DLBCL serum.	

[a] Statistics excluded rejected runs. In addition, a “Very High QC sample” was analyzed in case study samples were diluted beyond MRD in a run. The Very High QC sample dilution was performed in an identical manner as the study samples to ensure correct sample handling.

APPENDIX 4. SUMMARY OF CROSS-VALIDATION RESULTS (2ND-GENERATION PK ASSAY, METHOD VALIDATION MOR208L027)

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Method validation report MOR208L027, entitled: "PARTIAL METHOD VALIDATION STUDY REPORT: Partial validation of an ECL method for the determination of MOR00208 (CMC2/CMC4 production process) in human serum from healthy volunteers"
Changes in method	Additional precision and accuracy runs (3 runs per CMC material) using tafasitamab from CMC2 production process [Development Standard 01 (MP1-01; DS01)] and CMC4 production process [Working Standard 01 (MP1-01; WS01)] for preparation of QCs. Calibration standards were prepared with tafasitamab from CMC3 production process [Development Standard 02 (MP1-01; DS02)].
New validated assay range if any	Same assay range as in validations MOR208L013 and MOR208L016 (2nd-generation PK assay)

Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Not calculated	Table 4 of report MOR208L027
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	Not calculated	Table 4 of report MOR208L027
QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	-17.23% to -1.62% (CMC2); -13.64% to -3.03% (CMC4)	Tables 10 and 11 of report MOR208L027
	Inter-batch %CV	≤ 8.52% (CMC2); ≤ 5.60% (CMC4);	Tables 10 and 11 of report MOR208L027
	Percent total error	≤ 19.94% (CMC2); ≤ 19.13% (CMC4);	Tables 10 and 11 of report MOR208L027
Cross-validation	Not applicable	Not applicable	Not applicable
List other parameters	Not applicable	Not applicable	Not applicable

APPENDIX 5. VALIDATED PERFORMANCE OF THE 1ST- AND 2ND-GENERATION TAFASITAMAB ADA ASSAYS

Assay	**1st generation**	**2nd generation**	**2nd generation**
Validation Study Number	**171761 (including Addendum I and Addendum II)**	**MOR208L010**	**MOR208L017**
Applicable Clinical Studies	**5574-01**	**C201 and C202**	**C205**
Assay Format	ECL-based bridging assay	ECL-based bridging assay	ECL-based bridging assay
Assay Buffer	PBS-T / 1%BSA	PBS-T / 1% BGG	PBS-T / 1% BGG
Wash Buffer	1 x PBS with 0.05% Tween-20	1 x PBS with 0.05% Tween-20	1 x PBS with 0.05% Tween-20
Labelled tafasitamab	MOR00208-Biotin (Biotinylated tafasitamab) and MOR00208-STAG (Sulfo-tagged tafasitamab)	MOR00208-Biotin (Biotinylated tafasitamab) and MOR00208-STAG (Sulfo-tagged tafasitamab)	MOR00208-Biotin (Biotinylated tafasitamab) and MOR00208-STAG (Sulfo-tagged tafasitamab)
Sample pre-treatment	Acid Dissociation	Acid Dissociation	Acid Dissociation
Positive Control (PC)	Cynomolgus monkey anti-tafasitamab antibodies (polyclonal, purified against tafasitamab)	Primary PC: 228M-9C3-A6 (Protein G purified mouse monoclonal anti-idiotypic tafasitamab antibody). Secondary PC: Cynomolgus monkey anti-tafasitamab antibodies (polyclonal, purified against tafasitamab)	Primary PC: 228M-9C3-A6 (Protein G purified mouse monoclonal anti-idiotypic tafasitamab antibody). Secondary PC: Cynomolgus monkey anti-tafasitamab antibodies (polyclonal, purified against tafasitamab)
Pooled Negative Control (PNC)	Pooled normal human serum	Pooled normal human serum	Pooled normal human serum
Confirmatory Molecule	Tafasitamab (from CMC1 production process) (100 µg/mL)	Tafasitamab (from CMC2 production process) (100 µg/mL)	Tafasitamab (from CMC3 production process) (100 µg/mL)
Specificity Molecule 1	MOR00208hIgG1 (100 µg/mL)	MOR00208hIgG1 (100 µg/mL)	MOR00208hIgG1 (100 µg/mL)
Specificity Molecule 2	MOR00208hIgG1/2 (100 µg/mL)	MOR00208hIgG1/2 (100 µg/mL)	MOR00208hIgG1/2 (100 µg/mL)
Matrix	Pooled Human Serum	Pooled Human Serum	Pooled Human Serum
MRD	1:20 (5% serum final)	1:20 (5% serum final)	1:20 (5% serum final)
QC concentrations (High/Low)	5,000 ng/mL (HPC); 50.00 ng/mL (LPC) Cynomolgus monkey anti-tafasitamab	5,000 ng/mL (HPC); 50.00 ng/mL (LPC) for 228M-9C3-A6; 2,500 ng/mL (HPC); 40.00 ng/mL (LPC) for Cynomolgus monkey anti-tafasitamab	5,000 ng/mL (HPC); 50.00 ng/mL (LPC) for 228M-9C3-A6; 5,000 ng/mL (HPC); 50.00 ng/mL (LPC) for Cynomolgus monkey anti-tafasitamab
Screening Cut Point (5% FPR)	0.912 (NHL) (#)	1.24 (normal human serum); 1.28 (NHL)	1.24 (normal human serum); 1.20 (DLBCL); 1.21 (CLL)
Confirmatory Cut Point (0.1% FPR)	6.70% (NHL) (#)	19.7% (normal human serum), 18.6% (NHL)	21.0% (normal human serum); 21.7% (DLBCL); 20.8% (CLL)
End-Point-Titer Cut Point	Same as Screening Cut Point	Same as Screening Cut Point	Same as Screening Cut Point

Assay	**1st generation**	**2nd generation**	**2nd generation**
Validation Study Number	**171761 (including Addendum I and Addendum II)**	**MOR208L010**	**MOR208L017**
Applicable Clinical Studies	**5574-01**	**C201 and C202**	**C205**
Specificity Cut Point (MOR00208-hIgG1)	12.2% (*)	15.6% (normal human serum), 17.6% (NHL)	21.3% (normal human serum); 21.1% (DLBCL); 22.1% (CLL)
Specificity Cut Point (MOR00208-hIgG1/2)	14.6% (*)	18.6% (normal human serum), 15.7% (NHL)	20.3% (normal human serum); 20.5% (DLBCL); 22.3% (CLL)
Sensitivity (Mean) (Screening assay)	2.44 ng/mL (Cynomolgus monkey anti-tafasitamab)	11.4 ng/mL (228M-9C3-A6) 11.4 ng/mL (Cynomolgus monkey anti-tafasitamab)	7.58 ng/mL (228M-9C3-A6) 7.90 ng/mL (Cynomolgus monkey anti-tafasitamab)
Sensitivity (95% CI) (Confirmatory assay)	Not applicable	Not applicable	Not applicable
INTRA-ASSAY PRECISION (%CV)	2.62 (LPC); 3.00 (HPC); 1.67 (PNC) (#)	2.20 (LPC); 2.61 (HPC); 2.66 (PNC)	2.23 (HPC); 3.45 (LPC); 3.49 (PNC)
INTER-ASSAY PRECISION (%CV)	4.07 (LPC); 9.57 (HPC); 7.50 (PNC) (#)	10.2 (LPC); 17.5 (HPC); 15.7 (PNC)	19.3 (HPC); 14.8 (LPC); 15.9 (PNC)
Plate acceptance criteria for sample assessment	LPC (ratio to PNC) ≥ 2.14 (#) HPC (ratio to PNC) ≥ 126 (#) PNC (Raw Signal) ≤ 260 (#)	LPC (ratio to PNC) ≥ 1.86 HPC (ratio to PNC) ≥ 74.7 PNC (Raw Signal) ≤ 221	LPC (ratio to PNC) ≥ 1.48 HPC (ratio to PNC) ≥ 72.2 PNC (Raw Signal) ≤ 267
Selectivity (Recovery, assessed in screening assay using individual lots of serum)	9/10 individual lots (NHL) at LPC within +/- 25% difference from control (Cynomolgus monkey anti-tafasitamab)	10/10 individual lots (for both normal human serum and NHL) at LPC and HPC within +/- 25% difference from control (Cynomolgus monkey anti-tafasitamab)	At least 8/10 individual lots (for normal human serum, DLBCL, CLL) at LPC and HPC within +/- 25% difference from control (Cynomolgus monkey anti-tafasitamab)
FREE DRUG INTERFERENCE Conc. of tafasitamab tolerated (i.e. still resulting in a screening-positive signal):	At 5,000 ng/mL PC: 50 µg/mL tafasitamab At 50 ng/mL PC: 15.8 µg/mL tafasitamab (Cynomolgus monkey anti-tafasitamab)	At 2,500 ng/mL PC: 50 µg/mL tafasitamab At 40 ng/mL PC: 1 µg/mL tafasitamab (Cynomolgus monkey anti-tafasitamab)	At 5,000 ng/mL PC: 100 µg/mL tafasitamab At 500 ng/mL PC: 50 µg/mL tafasitamab At 50 ng/mL PC: 50 µg/mL tafasitamab (Cynomolgus monkey anti-tafasitamab)

Assay	**1st generation**	**2nd generation**	**2nd generation**
Validation Study Number	**171761 (including Addendum I and Addendum II)**	**MOR208L010**	**MOR208L017**
Applicable Clinical Studies	**5574-01**	**C201 and C202**	**C205**
STABILITY	Cynomolgus monkey anti-tafasitamab: Stable for 3 cycles freeze (-70°C)/thaw (ambient temperature) Stable for 18 hours, benchtop (ambient temperature)	Cynomolgus monkey anti-tafasitamab: Stable for 3 cycles freeze (-70°C)/thaw (ambient temperature) Stable for 23 hours 15 minutes, benchtop (ambient temperature) 228M 9C3-A6: Stable for 3 cycles freeze (-70°C)/thaw (ambient temperature) Not Stable for 23 hours 15 minutes, benchtop (ambient temperature); but stable for 4 hours benchtop	Cynomolgus monkey anti-tafasitamab: Stable for 3 cycles freeze (-70°C)/thaw (ambient temperature) Stable for 23 hours 15 minutes, benchtop (ambient temperature) 228M 9C3-A6: Stable for 3 cycles freeze (-70°C)/thaw (ambient temperature) Stable for 4 hours, benchtop (ambient temperature)
Hemolysis and Lipemia Assessment	Not applicable	Not applicable	Not applicable

* Determined in Validation 171761 Addendum I. However, the specificity tier of the ADA assay was not performed in clinical study 5574-01.

Determined in Validation 171761 Addendum II and used during ADA sample assessment in 5574-01.

APPENDIX 6. VALIDATED PERFORMANCE OF 3RD-GENERATION TAFASITAMAB ADA ASSAY USED FOR SCREENING, CONFIRMATORY, SPECIFICITY & TITRATION STEPS

Assay	**3rd-generation ADA assay**
Validation study Nr.	**MOR208L024 incl. Addendum I and Addendum II**
Applicable Clinical Studies	**C203 and C107**
Assay Format	ECL-based bridging assay, employing solid-phase extraction followed by acid dissociation (SPEAD) sample pre-treatment.
Assay Buffer	PBS-T / 1%BSA
Wash Buffer	1 x Tris Buffered Saline with 0.05% Tween-20
Labelled tafasitamab	MOR00208-Biotin (Biotinylated tafasitamab) and MOR00208-STAG (Sulfo-tagged tafasitamab)
Sample pre-treatment	Solid-phase extraction followed by acid dissociation (SPEAD)
Positive Control (PC)	Primary PC: 6B11-E5 (Protein G purified mouse monoclonal idiotypic anti-tafasitamab antibody) Secondary PC: Cynomolgus anti-tafasitamab antibodies (polyclonal, purified against tafasitamab; only used for sensitivity and drug tolerance assessments)
Pooled Negative Control (PNC)	Pooled Normal Human Serum
Confirmatory Molecule	Tafasitamab (from CMC3 production process) (100 µg/mL)
Specificity Molecule #1	MOR00208-hIgG1 (100 µg/mL)
Specificity Molecule #2	MOR00208-hIgG1/2 (100 µg/mL)
Matrix	Pooled Human Serum
MRD	Sample dilution ~1:3 during SPEAD pre-treatment
QC concentrations (High/Mid/Low positive controls)	1,000 ng/mL / 100 ng/mL / 2.00 ng/mL
Method Instrument	MSD QuickPlex SQ 120
Screening Cut Point (5% FPR), (DLBCL samples from study C203) *	1.14
Confirmatory Cut Point (1% FPR), (DLBCL samples from study C203) *	19.1%
End-Point-Titer Cut Point (0.1% FPR), (DLBCL samples from study C203) *	1.31
Specificity Cut Point (MOR00208-hIgG1) (DLBCL)	19.7%
Specificity Cut Point (MOR00208-hIgG1/2) (DLBCL)	20.9%
Sensitivity (95% CI) (Screening assay)	0.398 ng/mL 6B11-E5; 1.29 ng/mL Cynomolgus anti-tafasitamab

<table>
<tr><td>Assay</td><td colspan="4">3rd-generation ADA assay</td></tr>
<tr><td>Validation study Nr.</td><td colspan="4">MOR208L024 incl. Addendum I and Addendum II</td></tr>
<tr><td>Applicable Clinical Studies</td><td colspan="4">C203 and C107</td></tr>
<tr><td>Sensitivity (95% CI) (Confirmatory assay)</td><td colspan="4">0.606 ng/mL 6B11-E5; 1.83 ng/mL Cynomolgus anti-tafasitamab</td></tr>
<tr><td>INTRA-ASSAY PRECISION Range in biological matrix (%CV) (over n = 84 runs)</td><td>HPC
0.471-4.44</td><td>MPC
0.430-2.80</td><td>LPC
0.507-4.50</td><td>PNC
0.609-3.72</td></tr>
<tr><td>INTER-ASSAY PRECISION in biological matrix (%CV) (over n = 84 runs, screening assay)</td><td>HPC
23.8</td><td>MPC
20.6</td><td>LPC
11.8</td><td>PNC
11.3</td></tr>
<tr><td>INTER-ASSAY PRECISION in biological matrix (%CV) (over n = 24 runs, screening assay) (new conjugates, MOR208L024 Addendum I) #</td><td>HPC
14.4</td><td>MPC
13.9</td><td>LPC
9.74</td><td>PNC
12.3</td></tr>
<tr><td>Plate acceptance criteria for sample assessment</td><td colspan="4">HPC normalized signal ≥ 215
MPC normalized signal ≥ 26.2
LPC normalized signal ≥ 1.43
PNC raw signal ≤ 148</td></tr>
<tr><td>Plate acceptance criteria for sample assessment (new conjugates, MOR208L024 Addendum I) #</td><td colspan="4">HPC normalized signal ≥ 309
MPC normalized signal ≥ 33.0
LPC normalized signal ≥ 1.46
PNC raw signal ≤ 231</td></tr>
<tr><td>Selectivity (Recovery, assessed in screening and confirmatory assay using individual lots of serum)</td><td colspan="4">Normal human serum:
HPC (1000 ng/mL), 10/10 lots assessed positive
LPC (2.00 ng/mL), 10/10 lots assessed positive
DLBCL human serum:
HPC (1000 ng/mL), 10/10 lots assessed positive
LPC (2.00 ng/mL), 10/10 lots assessed positive</td></tr>
<tr><td>FREE DRUG INTERFERENCE
Concentration of tafasitamab tolerated (i.e. still resulting in a screening-positive signal):

[Note: Free drug interference with 6B11-E5 during validation MOR208L024; with Cynomolgus anti-tafasitamab antibodies during Addendum II to MOR208L024]</td><td colspan="4">At 1,000 ng/mL 6B11-E5: > 1,000 µg/mL tafasitamab
At 100 ng/mL 6B11-E5: > 1,000 µg/mL tafasitamab
At 2.00 ng/mL 6B11-E5: at 57.7 µg/mL tafasitamab

At 1,000 ng/mL Cynomolgus anti-tafasitamab:1,000 µg/mL tafasitamab
At 100 ng/mL Cynomolgus anti-tafasitamab: 120 µg/mL tafasitamab
At 5.00 ng/mL Cynomolgus anti-MOR00208: 12.5 µg/mL MOR00208-CMC3</td></tr>
</table>

Assay	**3rd-generation ADA assay**
Validation study Nr.	**MOR208L024 incl. Addendum I and Addendum II**
Applicable Clinical Studies	**C203 and C107**
STABILITY (%difference from fresh control) of 6B11-E5 in human serum	5 cycles freeze (-70°C)/thaw (ambient temperature): LPC: -8.13 HPC: -8.02 4 hours, benchtop (ambient temperature): LPC: 5.17 HPC: -13.7
Prozone	No hook effect was observed by spiking the positive control in 100% human serum at a concentration of 200,000 ng/mL followed by 3-fold serial dilutions in 100% human serum.
Confirmatory Testing with tafasitamab from CMC2 or CMC4 production process at 100 µg/mL	All (3/3) samples were above the confirmatory cut point of 12.0% at the HPC and LPC levels. All (3/3) samples were below the confirmatory cut point of 12.0% at the PNC level.
Confirmatory Testing with Human Gamma Globulin	At least 2/3 samples spiked with Human Gamma Globulin instead of tafasitamab were below the confirmatory cut point of 12.0% at the HPC, LPC, and PNC levels.
Interference Testing with Concomitant Drugs	No interference observed with 1.00 µg/mL of Lenalidomide, since 3/3 samples at HPC and LPC levels were assessed positive and 3/3 PNC samples were assessed negative in screening and confirmatory setup.
Hemolysis and Lipemia Assessment	No effect was observed with 2.5% or 5.00% hemolysate or 2% (v/v) Intralipid® 20% Emulsion when spiked at the HPC and LPC concentration.

* Note that Screening, Confirmatory and End-Point-Titer cut points were re-established and used for sample assessment in C203 as new batches of conjugates [MOR00208-Biotin (Biontinylated tafasitamab) and MOR00208-STAG (Sulfo-tagged tafasitamab)] were implemented into the method. For this purpose, baseline study samples from clinical study C203 were used. The initially determined values using DLBCL individual sera in MOR208L024 were: Screening Cut Point = 1.05; Confirmatory Cut Point = 9.98%; End-Point-Titer cut point = 1.12.

Note that acceptance criteria for positive control and pooled negative control (PNC) were re-established as new conjugates [MOR00208-Biotin (Biontinylated tafasitamab) and MOR00208-STAG (Sulfo-tagged tafasitamab)] were implemented into the method. See Addendum I to MOR208L024.

APPENDIX 7. VALIDATED PERFORMANCE OF 4TH-GENERATION TAFASITAMAB ADA ASSAY USED FOR SCREENING, CONFIRMATORY, SPECIFICITY & TITRATION STEPS

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	MOR208L055: Immunoassay Validation Report for the Detection of Anti-Tafasitamab (Anti-MOR00208) Antibodies in Human Serum by an ECL assay Employing SPEAD
Method description	Anti-tafasitamab antibodies are detected in human serum using an ECL based bridging assay utilizing MesoScale Discovery® technology. The samples are initially pretreated with acid to remove drug product potentially present and to increase the drug tolerance of the assay using a SPEAD method.
PC	Primary positive control: 6B11-E5 (Protein G purified mouse monoclonal anti-idiotypic MOR00208 antibody) Secondary positive control: Affinity purified rabbit polyclonal anti-MOR00208 antibody (tested in drug tolerance and sensitivity only) To monitor the performance of the method, the PC antibody was spiked into the negative control at the following concentrations: Part 1 experiments: 1000 (HPC) and 2.00 (LPC) ng/mL Part 2 experiments: 1000 (HPC), 3.40 (sLPC/cLPC), 2.90 (sLPC/cLPC), 2.40 (sLPC/cLPC), and 2.00 (sLPC/cLPC) ng/mL Part 3 experiments: 1000 (HPC), 100 (MPC), 4.00 (cLPC), and 2.40 (sLPC/cLPC) ng/mL
MRD	≈ 11-fold

Parameter	**Results**		
Source and reagents	**Reagent**	**Manufacturer/ Supplier**	**Lot Number**
	6B11-E5 (Protein G purified mouse monoclonal anti-idiotypic MOR00208 antibody) **(Positive Control #1)**	MorphoSys (produced at [redacted])	[redacted] IDBS ID: [redacted]
	Affinity purified rabbit polyclonal anti-MOR208 **(Positive Control #2)**	MorphoSys (produced at [redacted])	[redacted] IDBS ID: [redacted]
	Pooled human serum **(Negative Control)**	Pooled at [redacted]	Reference [redacted] IDBS ID: [redacted]
	Streptavidin coated high-binding plates with SuperBlock **(Streptavidin Plate)**	[redacted]	[redacted] IDBS ID: [redacted]
			[redacted] IDBS ID: [redacted]
			[redacted] IDBS ID: [redacted]
	MOR00208-CMC4 (Reference Material WS01/CMC4) **(Confirmatory Drug)**	[redacted]	[redacted] IDBS ID: [redacted]
	MOR00208-CMC4-Biotin **(Biotin Conjugate)**	Labeled at [redacted]	[redacted] IDBS ID: [redacted]

Parameter	Results		
	MOR00208-CMC4-STAG **(Ruthenium Conjugate)**	Labeled at [redacted]	[redacted] IDBS ID: [redacted]
	MOR00208h_IgG1 **(Specificity Reagent)**	MorphoSys	[redacted]
			[redacted] IDBS ID: [redacted]
	MOR00208h_IgG1/2 **(Specificity Reagent)**	MorphoSys	[redacted]
			[redacted] IDBS ID: [redacted]
	Rituximab **(Rituxan)** (used for interference testing)	[redacted]	[redacted] IDBS ID: [redacted]
	Individual lots of normal human serum (male)	[redacted]	[redacted] and [redacted] IDBS ID: [redacted] and [redacted]
			[redacted] IDBS ID: [redacted], [redacted], and [redacted]
	Individual lots of normal human serum (female)	[redacted]	[redacted], [redacted], and [redacted] IDBS ID: [redacted], [redacted], and [redacted]
			[redacted] IDBS ID: [redacted]
			[redacted] IDBS ID: [redacted]
	Individual lots of DLBCL human serum	[redacted]	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] IDBS ID: [redacted]
	Individual lots of FL human serum	[redacted]	[redacted] IDBS ID: [redacted]

Validation parameters	Method Validation Summary		Source Location
Screening cut point	To determine a screening cut point factor, 50 individual human serum samples were analyzed on 3 different days by 2 analysts for 6 values for each sample. The signal to noise for each sample was calculated as the response divided by the mean Negative-QC response on each plate. The dataset (after removal of all outliers) was determined to be not normally distributed by Shapiro-Wilk and skewness tests; therefore, a nonparametric cut point factor was calculated.	1.20	MOR208L055 Appendix D

Validation parameters	Method Validation Summary		Source Location
Confirmatory cut point	To determine the confirmatory cut point, 50 individual serum samples were analyzed in the presence and absence of excess tafasitamab on 6 runs by 2 analysts for 6 reportable values per sample. The percent inhibition between the tafasitamab-spiked sample and the unspiked sample was utilized to determine the confirmatory cut point. The dataset was determined to be normally distributed by Shapiro-Wilk and skewness tests.	30.7%	MOR208L055 Appendix D
End point titer cut point	The endpoint titer cut point was determined from the data generated for determination of the screening cut point factor, with the exception that a 99.9% confidence interval was utilized to calculate the end point titer cut point.	2.28	MOR208L055 Appendix D
Sensitivity	To determine the screening assay sensitivity, a 4-parameter logistic regression was performed using the S/N and concentration. The concentration of the PC antibody producing an assay response equal to the PSCP (intersection of the regression line with the plate-specific screening cut point) was calculated for each curve. These individual PC concentrations were averaged and reported as the Mean PC concentration at the SCP. The sLCP concentration was reported from all runs as follows: **sLPC = Mean PC Concentration at SCP+ (t0.01,df × SD)** Additionally, the sensitivity at a confidence level of 95% upper confidence level was calculated using the equation below: **Sensitivity at 95% Upper Confidence Level = Mean SCP Cone + (l.645*SD)** To determine the confirmatory assay sensitivity, a 4-parameter logistic regression was performed using the % Inhibition and concentration. The concentration of the PC antibody producing an assay response equal to the CCP (intersection of the regression line with the confirmatory cut point) was calculated for each curve. These individual PC concentrations were averaged and reported as the Mean PC concentration at the CCP. The cLPC concentration was reported from all runs as follows: **cLPC = Mean PC Concentration at CCP + (t0.01,df × SD)** Additionally, the sensitivity at a confidence level of 95% upper confidence level was calculated using the equation below: **Sensitivity at 95% Upper Confidence Level = Mean CCP Cone + (1.645*SD)**	1.051 ng/mL 6B11-E5; 1.57 ng/mL affinity purified rabbit polyclonal anti-tafasitamab in the screening assay 1.710 ng/mL 6B11-E5; 1.67 ng/mL affinity purified rabbit polyclonal anti-tafasitamab	MOR208L055 Appendix D

Validation parameters	Method Validation Summary		Source Location
Determination of sLPC/cLPC concentrations	The sLPC was rounded to the nearest whole number (1.40 ng/mL). The cLPC was rounded to the nearest whole number (2.40 ng/mL). The change in concentrations is not significant and the shift is not anticipated to modify the intended purpose of monitoring the lower bound of the assay. The adjusted LPC concentration of 2.40 ng/mL was selected for use as both the screening and confirmatory LPC. The sLPC at 2.40, 2.90, and 3.40 ng/mL and the cLPC at 2.40 ng/mL did not meet all the criteria on Runs 171-173. The sLPC/cLPC at 2.40, 2.90, and 3.40 ng/mL met the criteria on Runs 188-190. The sLPC to be used for future analyses was set at 2.40 ng/mL. Due to inconsistent results with the 2.40 ng/mL cLPC, the concentration was adjusted to 4.00 ng/mL.	Screening LPC 1.406 ng/mL Confirmatory LPC 2.373 ng/mL	MOR208L055 Appendix D
Drug tolerance (Positive Control 6B11-E5)	Four antibody levels (2.40, 4.00, 100, and 1000 ng/mL) were spiked with 6 different levels of tafasitamab (1000, 750, 500, 250, 100, and 0.00 µg/mL) to evaluate the drug tolerance of the assay.	sLPC (2.40 ng/mL) can be detected in the presence of up to 100 µg/mL tafasitamab (MOR00208-CMC4) in the screening assay. cLPC (4.00 ng/mL) cannot be detected in the presence of 100 µg/mL tafasitamab (MOR00208-CMC4) in the confirmatory assay. MPC (100 ng/mL) can be detected in the presence of up to 750 µg/mL tafasitamab (MOR00208-CMC4) in both the screening and confirmatory assays. HPC (1000 ng/mL) can be detected in the presence of up to 1000 µg/mL tafasitamab (MOR00208-CMC4) in both the screening and confirmatory assays.	MOR208L055 Table 31
Drug tolerance positive control affinity purified rabbit polyclonal anti-tafasitamab	Three antibody levels (10.0, 100, and 1000 ng/mL) were spiked with 6 different levels of tafasitamab (1000, 750, 500, 250, 100, and 0.00 µg/mL) to evaluate the drug tolerance of the assay.	PC (10.0 ng/mL) cannot be detected in the presence of 100 µg/mL tafasitamab in both the screening and confirmatory assays. MPC (100 ng/mL) can be detected in the presence of up to 250 µg/mL tafasitamab in both the screening and confirmatory assays. HPC (1000 ng/mL) can be detected in the presence of up to 1000 µg/mL tafasitamab in both the screening and confirmatory assays.	MOR208L055 Table 32

<table>
<tr><th>Validation parameters</th><th>Method Validation Summary</th><th>Source Location</th></tr>
<tr><td>Precision</td><td>Screening assay:
Precision of the response data was determined by the analysis of the Negative-QC, Low-QC, Medium-QC, and High-QC, which were each measured in 6 sets run on 1 run to assess within-run precision. The response of the controls from all validation runs was used to assess between-run precision.
Confirmation assay:
Precision of the percent inhibition was determined by the analysis of the Negative-QC, Low-QC, Medium-QC, and High-QC, which were each measured in 6 sets run on 1 run to assess within-run precision. The percent inhibition of the controls from all validation runs were, as follows:
<table><tr><td>INTRA-ASSAY PRECISION (%CV) (screening assay)</td><td>HPC: 8.7%, MPC: 5.9%, sLPC (2.40 ng/mL): 2.1%, PNC: 7.1%</td></tr><tr><td>INTER-ASSAY PRECISION (%CV) (screening assay)</td><td>HPC: 20.3%, MPC: 23.8%, sLPC (2.40 ng/mL): 14.5%, PNC: 19.9%</td></tr><tr><td>INTRA-ASSAY PRECISION (%CV) (confirmatory assay)</td><td>HPC: 0.1%, MPC: 0.4%, cLPC (4.00 ng/mL): 8.2%</td></tr><tr><td>INTER-ASSAY PRECISION (%CV) (confirmatory assay)</td><td>HPC: 0.2%, MPC: 1.6%, cLPC (4.00 ng/mL): 16.2%</td></tr></table></td><td>MOR208L055

Table 24

Tables 10, 23

Tables 24, 25

Table 15</td></tr>
<tr><td>Selectivity and matrix effect</td><td>Selectivity was evaluated by spiking PC at the Low-QC level into normal human serum samples, DLBCL human serum samples, and FL human serum samples, as well as analyzing the unspiked sample in the same matrix.
Normal human serum
In the screening assay, the unspiked matrix was not assessed as the preparation control tested positive. 10/10 sources (100%) spiked at the sLPC (2.40 ng/mL) screened positive.
In the confirmatory assay, 9/10 (90.0%) of the unspiked matrix tested negative and the sources spiked at the cLPC (2.40 ng/mL) were not assessed as the preparation control tested negative.
In the screening assay, 7/10 sources (70.0%) of the unspiked matrix tested as negative (Reference Deviation 2) and 10/10 sources (100%) spiked at the sLPC (2.40 ng/mL) tested positive.
In the confirmatory assay, 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 9/10 sources (90.0%) spiked at the cLPC (4.00 ng/mL) tested positive.
Diffuse large-b-cell lymphoma human serum
In the screening assay, 8/9 sources (88.9%) of the unspiked matrix tested as negative and 9/9 sources (100%) spiked at the sLPC (2.40 ng/mL) tested positive.
In the confirmatory assay, 8/9 sources (88.9%) of the unspiked matrix tested as negative and 9/9 sources (100%) spiked at the cLPC (4.00 ng/ml) tested positive.
Follicular lymphoma human serum
Runs 200-209: In the screening assay, 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 9/10 sources (90.0%) spiked at the sLPC (2.40 ng/mL) tested positive.
In the confirmatory assay, 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the cLPC (4.00 ng/mL) tested positive.
The assay was considered selective for anti-tafasitamab antibodies.</td><td>MOR208L055

Table 26

Table 27

Table 28</td></tr>
<tr><td>Interference and specificity</td><td>Evaluated in the screening and confirmatory assays by measuring the impact of 0.00 µg/mL and 500 µg/mL rituximab. Samples were assessed for positivity by comparing against the respective screening and confirmatory cut points. At least two-thirds of each PC level should be above the respective cut point and at least two-thirds of each negative control should be below the cut point to be considered an absence of interference. All PC levels met the acceptance criteria in both the screening and confirmatory assays</td><td>MOR208L055
Table 33</td></tr>
</table>

Validation parameters	Method Validation Summary	Source Location
Hemolysis effect	High hemolysis level tested (6%) In the screening assay, 5 of 5 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 4 of 5 sources (80.0%) spiked at the sLPC (2.40 ng/mL) tested positive. In the confirmatory assay, 5 of 5 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 1 of 5 sources (20.0%) spiked at the cLPC (4.00 ng/mL) tested positive; therefore, there are hemolysis effects in the confirmatory assay.	MOR208L055 Table 29
Lipemic effect	High lipemic level tested (2%) In the screening assay, 3 of 5 sources (60.0%) of the unspiked matrix tested as negative and 4 of 5 sources (80.0%) spiked at the sLPC (2.40 ng/mL) tested positive. In the confirmatory assay, 5 of 5 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 5 of 5 sources (100%) spiked at the cLPC (4.00 ng/mL) tested positive; therefore, it was concluded that lipemia does not have an impact on either the screening or the confirmatory assay.	MOR208L055 Table 30
Hook effect	An ultra-high concentration of PC stock (200,000 ng/mL) prepared in human serum was diluted 3-fold with blank matrix. Samples were analyzed and the data were graphed as the theoretical PC concentration versus the S/N ratio. For the results to be acceptable, all concentrations above the PCL need to be determined positive in the screening and confirmatory assay format. The experiment met acceptance criteria thus demonstrating that no prozone or hook effect occurred.	MOR208L055 Table 22
Benchtop stability of PC	Samples of anti-tafasitamab antibodies at Low-QC and High-QC levels in pooled normal human serum were prepared and stored at ambient temperature for 24 hours 10 minutes before analysis. The results met the acceptance criteria.	MOR208L055 Table 34
Freeze-thaw stability of PC	Samples of anti-tafasitamab antibodies at Low-QC and High-QC levels in pooled normal human plasma were prepared and stored at −70°C and then were subjected to 15 freeze-thaw cycles. The results met the acceptance criteria.	MOR208L055 Table 35
Long-term storage	Due to the surrogate nature of the PC, long-term stability of the PC may not reflect the stability observed in samples. For this reason and based on the known stability of antibodies in matrix. ADA sample stability assessments using ADA PCs including long-term, freeze/thaw, and short-term stability at various temperatures will not be performed during validation and shall not be used to interpret stability of study samples.	Not applicable

目次

略語一覧 5
1. 背景及び概観 8
1.1. 背景 8
1.2. 臨床薬理試験プログラムと解析の概括評価 8
2. 個々の試験結果の要約 15
2.1. 5574-01 試験 15
2.1.1. 試験デザイン及び方法 15
2.1.2. 結果 15
2.1.3. 結論 19
2.2. C107 試験 19
2.2.1. 試験デザイン及び方法 19
2.2.2. 結果 20
2.2.3. 結論 22
2.3. C201 試験 22
2.3.1. 試験デザイン及び方法 22
2.3.2. 結果 23
2.3.3. 結論 25
2.4. C202 試験 26
2.4.1. 試験デザイン及び方法 26
2.4.2. 結果 26
2.4.3. 結論 28
2.5. C203 試験 28
2.5.1. 試験デザイン及び方法 28
2.5.2. 結果 29
2.5.3. 結論 30
2.6. C205 試験 31
2.6.1. 試験デザイン及び方法 31
2.6.2. 結果 32
2.6.3. 結論 34
2.7. 301 試験 34
2.7.1. 試験デザイン及び方法 34
2.7.2. 結果 35
2.8. 102 試験 35
2.8.1. 試験デザイン及び方法 35

2.8.2. 結果 36
2.8.2.1. 日本人と外国人の被験者間でのタファシタマブの薬物動態の比較 38
2.8.3. 結論 39
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 39
3.1. In vitro 薬物代謝及び in vitro 薬物間相互作用並びに臨床的意義 42
3.2. 母集団薬物動態解析 42
3.2.1. 目的及び方法 42
3.2.2. 結果 44
3.2.2.1. タファシタマブの曝露量指標の推定 45
3.2.2.2. 共変量効果の大きさ 46
3.2.2.3. 薬物動態における民族差 48
3.2.3. 結論 50
3.3. FL 患者における曝露-反応関係 50
3.3.1. 目的及び方法 50
3.3.2. 結果及び考察 51
3.3.2.1. 有効性に関する曝露-反応関係 51
3.3.2.2. 安全性に関する曝露-反応関係 52
3.3.3. 結論 58
3.4. 薬力学 59
3.4.1. 5574-01 試験 60
3.4.2. C201 試験 61
3.4.3. C202 試験 62
3.4.4. C203 試験 63
3.4.5. 301 試験 64
3.5. 推奨用法用量の設定根拠 65
4. 特別な試験 66
4.1. タファシタマブの免疫原性 66
4.1.1. 薬物耐性レベルの評価 66
4.1.2. 免疫原性の結果 68
4.1.3. 抗薬物抗体が薬物動態に及ぼす影響の評価 70
5. 結論 71
6. 参考文献 72

表一覧

Table 1: 薬物動態、薬力学及び免疫原性に関連するタファシタマブの臨床試験 10

Table 2: 5574-01 試験：タファシタマブの 2 時間点滴静注後の主要な PK パラメータ（投与コホートごと）.....17
Table 3: 5574-01 試験：3、6、9 及び 12 mg/kg 投与時の曝露と関連がない PK パラメータの要約.....18
Table 4: C201 試験：初回投与時のタファシタマブ濃度から推定した薬物動態パラメータ....24
Table 5: C201 試験：薬物動態パラメータ（最終投与後の推定終末相半減期）.....25
Table 6: C202 試験：初回投与時のタファシタマブ濃度から推定した薬物動態パラメータ....27
Table 7: 日本人及び外国人被験者の血清中タファシタマブのピーク濃度及びトラフ濃度.....39
Table 8: 全試験を通して推定された薬物動態パラメータの要約.....40
Table 9: 母集団薬物動態解析の対象となった被験者数及び濃度検体.....43
Table 10: タファシタマブの最終モデルパラメータ推定値.....45
Table 11: 12 mg/kg を投与した試験における曝露量推定値の要約統計量.....46
Table 12: タファシタマブの CL 及び Vc に対する連続共変量効果の影響.....47
Table 13: 12 mg/kg を投与した試験における曝露量推定値（民族／人種別）.....49
Table 14: 解析対象とした臨床試験の末梢血 B 細胞数の要約.....59
Table 15: 免疫原性評価結果の要約.....69

図一覧

Figure 1: C107 試験のデザイン.....19
Figure 2: C107 試験：タファシタマブの血清中濃度-時間推移（片対数スケール）.....20
Figure 3: C201 試験のデザイン.....22
Figure 4: C201 試験：タファシタマブの血清中濃度-時間推移（平均 ± STD）.....25
Figure 5: C202 試験：タファシタマブの血清中濃度-時間推移（平均 ± STD）.....28
Figure 6: C203 試験のデザイン.....29
Figure 7: C203 試験：タファシタマブの血清中濃度-時間推移（平均 ± STD）.....30
Figure 8: C205 試験のデザイン.....31
Figure 9: C205 試験：タファシタマブの血清中濃度-時間推移（平均値 ± STD）.....33
Figure 10: C301 試験のデザイン.....34
Figure 11: 102 試験のデザイン.....36
Figure 12: 102 試験：日本人被験者におけるタファシタマブの血清中濃度-時間推移（平均値 ± SE）（片対数スケール）.....37
Figure 13: 102 試験：日本人被験者における血清中タファシタマブのトラフ濃度-時間推移（平均値 ± SE）（片対数スケール）.....37
Figure 14: タファシタマブの曝露量指標に対する共変量の単変量効果.....48
Figure 15: 日本人と日本人以外を色別した PET-CR 率とタファシタマブの曝露量との関係.....52

Figure 16: 日本人と日本人以外を色別したタファシタマブの用量調節に至った TEAE とタファシタマブの曝露量との関係.....54
Figure 17: 日本人と日本人以外を色別したグレード 3 以上の TEAE とタファシタマブの曝露量との関係.....55
Figure 18: 日本人と日本人以外を色別したグレード 3 以上の好中球減少症とタファシタマブの曝露量との関係.....56
Figure 19: 日本人と日本人以外を色別した SAE とタファシタマブの曝露量との関係.....57
Figure 20: 日本人と日本人以外を色別したグレード 3 以上の感染症及び寄生虫症とタファシタマブの曝露量との関係.....58
Figure 21: 5574-01 試験：コホート 1～6 の被験者における悪性 B 細胞数と非悪性 B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI） 60
Figure 22: 5574-01 試験：コホート 6 継続投与期の被験者における悪性 B 細胞数と非悪性 B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI） 61
Figure 23: C201 試験：B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI） 62
Figure 24: C202 試験：B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI） 62
Figure 25: C203 試験：B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI） 63
Figure 26: C203 試験：末梢血 NK 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI） 64
Figure 27: 301 試験：末梢血 B 細胞数の経時推移（平均 ± STD） 64
Figure 28: タファシタマブの血清中トラフ濃度（来院日別及び試験別）と薬物耐性レベルとの比較 67
Figure 29: タファシタマブの血清中平均トラフ濃度推移（試験別） 67
Figure 30: タファシタマブ 12 mg/kg を投与した被験者における ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者を色別したタファシタマブの血清中濃度-時間推移（片対数スケール） 70

略語一覧

略号	定義	
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALB	serum albumin	血清アルブミン
ALC	absolute lymphocyte count	リンパ球絶対数
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
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
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the serum concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration	0 時間から最終測定可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{28}	area under the serum concentration-time curve calculated from Day 1 to Day 28 (i.e., Cycle 1)	初回の投与サイクル（28 日間）における血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{56}	area under the serum concentration-time curve calculated from Day 1 to Day 56 (i.e., Cycle 1 and Cycle 2)	最初の 2 回の投与サイクル（56 日間）における血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{∞}	area under the serum concentration-time curve extrapolated to time of infinity	無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積
α 相 HL	model predicted combined distribution and elimination phase half-life	モデルから推定した分布相と消失相の複合半減期
B-ALL	B-cell acute lymphoblastic leukemia	B 細胞急性リンパ芽球性白血病
BLQ	below the limit of quantitation	定量下限未満
BTL	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
β 相 HL	model predicted half-life for the terminal phase in the time-concentration profile	モデルから推定した終末相の消失半減期
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{last}	last quantifiable serum concentration after the first infusion	初回投与時の最終定量可能濃度
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
C_{min}	minimum serum concentration	最低血清中濃度

略号	定義	
CR	complete response	完全奏効
CRCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CxDy	Cycle x Day y	サイクル x、y 日目
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
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EOI	end of infusion	注入終了
EOS	end of study	試験終了
EOT	end of treatment	投与終了
E-R	exposure-response	曝露-反応
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FU	follow-up	追跡調査
GGT	gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
IIV	inter-individual variability	個体間変動
iNHL	indolent non-Hodgkin lymphoma	低悪性度非ホジキンリンパ腫
IV	intravenous(ly)	静脈内点滴（投与）
K10HL	half-Life of the elimination rate constant from the central compartment	中心コンパートメントからの消失速度定数に対応する半減期
KM	Kaplan-Meier	カプランマイヤー
LD	loaded dose	負荷投与
LEN	lenalidomide	レナリドミド
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
Max	maximum	最大値
maxC_{max}	maximum C_{max} concentration	C_{max} の最高値
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
Min	minimum	最小値
MOR00208	-	タファシタマブ
MRT	mean residence time	平均滞留時間
MTD	maximum tolerable dose	最大耐量
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NK	natural killer	ナチュラルキラー
ORR	overall response rate	奏効率

略号	定義	
p5	5th percentile	5 パーセンタイル
p95	95th percentile	95 パーセンタイル
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影法
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
POD24	progression of disease within 24 months after initial diagnosis	初回診断後 24 ヵ月以内の進行
popPK	population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
Q	-	コンパートメント間のクリアランス
Q1W	every 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	every 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	every 4 weeks	4 週間に 1 回
QD	once daily	1 日 1 回
R	randomization	ランダム化
R^2	lenalidomide plus rituximab	レナリドミドとリツキシマブ併用
R-CHOP	rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone/prednisolone	リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び prednisone 又はプレドニゾロン
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 2 相臨床試験推奨用量
R/R	relapsed/refractory	再発又は難治性
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	stable disease	安定
SE	standard error	標準誤差
SPEAD	solid-phase extraction followed by acid dissociation	固相抽出及び酸解離
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
STD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
T_{last}	time to last quantifiable concentration from the first dose	初回投与から最終定量可能濃度が測定された時間
T_{max}	time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TMDD	target-mediated drug disposition	標的介在性の薬剤消失
V_c	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V_p	peripheral volume of distribution	組織（末梢）コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

1. 背景及び概観

再発又は難治性（R/R）濾胞性リンパ腫（FL）患者を対象に、リツキシマブに加えてレナリドミド（LEN）と併用するタファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、タファシタマブ）の使用を裏付けるため、タファシタマブの薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び免疫原性を、臨床試験 8 試験［INCMOR 0208-301 試験（以下、301 試験）、MOR208C201 試験（以下、C201 試験）、XmAb5574-01 試験（以下、5574-01 試験）、MOR208C202 試験（以下、C202 試験）、MOR208C203 試験（以下、C203 試験）、MOR208C205 試験（以下、C205 試験）、INCMOR 0208-102 試験（以下、102 試験）、MOR0208C107 試験（以下、C107 試験）］のデータを用いて評価した。

1.1. 背景

タファシタマブの主な薬理作用は B 細胞枯渇である。タファシタマブは、正常及び悪性 B 細胞の成熟過程並びに形質細胞の最終分化時に発現するヒト細胞表面抗原であり、B 細胞受容体の共受容体を形成するタンパク質である表面抗原分類（CD）19 に結合する。CD19 は悪性造血細胞の表面に発現することから、B 細胞性悪性腫瘍の治療における重要な治療標的となっている。タファシタマブは Fc 修飾ヒト化モノクローナル抗体（mAb）であり、マウス mAb 4G7 を用いて string content optimization 法により可変領域をヒト化したものである（Lazar et al 2007）。重鎖の定常領域にも遺伝子改変によって 2 つのアミノ酸置換を導入することで、全ての Fcγ 受容体に対する結合親和性を高めている（Lazar et al 2006）。

タファシタマブの非臨床試験は、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）及びその他の非ホジキンリンパ腫（NHL）などの CD19 陽性の血液悪性腫瘍の治療を目的としたタファシタマブの臨床試験の開始を裏付けるためにデザインされ、タファシタマブをリツキシマブ及び LEN と併用することにより、抗腫瘍活性が増強することが示された。また、タファシタマブの単剤療法を対象とした第 2 相試験の結果、持続的な奏効が得られ、R/R NHL 患者及び R/R FL 患者でも忍容性は良好であった。さらに、R/R FL 及び R/R 辺縁帯リンパ腫（MZL）に対するタファシタマブの LEN とリツキシマブ併用（R^2）療法と R^2 単独療法とを比較する第 3 相ランダム化比較試験（301 試験）を開始した。本文書は、R/R FL の治療を目的に LEN 及びリツキシマブとの併用によるタファシタマブの使用を裏付ける臨床薬理成績の概要を示す。

1.2. 臨床薬理試験プログラムと解析の概括評価

本文書では、タファシタマブと LEN 又は R^2 の併用療法に加え、タファシタマブの単剤療法又は他剤との併用療法を実施した以下 8 つの臨床試験の臨床薬理評価の結果を要約する。

- 5574-01試験では、R/R CLL/小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者を対象にタファシタマブの単剤療法を検討した。
- C201試験では、R/R FL又はDLBCLを含むR/R NHLの様々なサブタイプを対象にタファシタマブの単剤療法を検討した。
- C202試験では、R/R ALL患者を対象にタファシタマブの単剤療法を検討した。
- C203試験では、R/R DLBCL患者を対象にタファシタマブとLENの併用療法を検討した。
- C205試験では、R/R CLL/SLL患者を対象に、タファシタマブとイデラリシブ又はベネトクラクスの併用療法を検討した。
- C107試験では、新たにDLBCLと診断された患者を対象に、タファシタマブ +リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びprednisone又は

プレドニゾロン（R-CHOP）及びタファシタマブ + LEN + R-CHOPについて検討した。

- 102試験では、日本人NHL患者を対象に、タファシタマブの単剤療法又はLEN、パルサクリシブ塩酸塩（以下、パルサクリシブ）若しくはLEN + R-CHOPとの併用療法を検討している（第1b相）。また第2相では、日本人R/R DLBCL患者を対象にタファシタマブ + LENの有効性を評価中である。
- 301試験では、R/R FL及びR/R MZL患者を対象に、タファシタマブ＋R^{2}療法をプラセボ＋R^{2}療法と比較検討した。

PK 又は PD データの解釈の補助を目的とした個別のヒト生体試料試験は実施しなかった。また、薬物間相互作用を評価するための臨床薬理試験は実施しなかった。

R/R CLL/SLL、R/R NHL（DLBCL、FL、MZL を含む）、未治療 DLBCL 又は R/R ALL 患者を対象とした 8 つの臨床試験において、タファシタマブの投与を 1 回以上受けて PK 測定が行われ、評価可能であった被験者 659 例からのデータを用いて、タファシタマブの母集団薬物動態（popPK）解析を実施し、その概要を 3.2 項に示した【モジュール 5.3.3.5、CPP-24.05】。301 試験に登録された R/R FL グレード 1～3a 又は R/R MZL 患者における有効性及び安全性評価項目に関する曝露-反応（E-R）解析結果を 3.3 項に示した【モジュール 5.3.3.5、CPP-24.09.2】。また、タファシタマブの抗薬物抗体（ADA）を測定した結果の概要を 4.1 項に示す。

タファシタマブの QT/QTc 評価試験（Thorough QT 試験）は実施しなかった。タファシタマブの標的分子は B リンパ球系細胞に限定されており、心臓組織では同定されていない。タファシタマブが QT/QTc 間隔の変化を誘発する可能性を示すエビデンスはない。臨床試験では集中的な心電図測定スケジュールを導入することで、この点について検討した。QT/QTc 評価に関する詳細は、【モジュール 2.7.4】に記載する。

タファシタマブの PK、PD 及び免疫原性を評価した臨床試験の概要を Table 1 に示す。PK、PD 及び免疫原性の評価に用いた生体試料に対する薬物濃度分析法の詳細を【モジュール 2.7.1】に示す。

Table 1:　薬物動態、薬力学及び免疫原性に関連するタファシタマブの臨床試験

Study	Disease	Dose (mg/kg)	Dose regimen	No. of participants	PK/PD Endpoints	PK Sampling	PD Sampling	ADA sampling	Status
5574-01 試験	R/R CLL R/R SLL MCL	0.3 1 3 6 9 12	1 週間に 1 回（Q1W）で 2 サイクル（各サイクル 28 日）（+LD[a]）	1 1 3 3 3 16[b]	PK：C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$（α）、$t_{1/2}$（β）、AUC_{∞}、CL、V_c、V_p PD：投与中の B リンパ球枯渇と最終サイクル終了 12 週後の回復度合い	サイクル 1：1、4、8、15 及び 22 日目の投与前及び EOI。さらに、1 日目の投与後 1、4 及び 24 時間。 サイクル 2：1、8、15 及び 22 日目の投与前及び EOI。さらに、1 及び 22 日目の投与後 1 及び 4 時間。 サイクル 2（FU）：サイクル 2 の 2、4、6 及び 8 週目。 継続投与期の被験者[b]： サイクル 3：15 日目の投与前 サイクル 4 の 1 日目：投与前、EOI、投与後 1 及び 4 時間。 サイクル 5 の 1 日目：投与前及び EOI サイクル 6 の 1 日目：投与前、EOI、投与後 1 及び 4 時間。 サイクル 7：1、15 及び 28 日目の投与前。1 日目の EOI サイクル 7（FU）：2、4、6、8 及び 12 週目（EOT）	サイクル 1：1、2、4、8 及び 15 日目の投与前及び投与後 4 時間 サイクル 2：1、22 日目 サイクル 4～6：1 日目 サイクル 7：1、15、28 日目 FU：4、8、12 週目（EOT）	サイクル 1：1 及び 15 日目の治験薬投与前 サイクル 2：1、15、22、28 日目 継続投与の被験者のみ：以下の時点で追加の ADA 検体を採取した。 サイクル 3：15 日目 サイクル 4～6：1 日目の投与前 サイクル 7：1、28 日目 本試験のいずれかのパートの被験者で、4、8 及び 12 週間の FU 来院時にも ADA 検体を採取した。	完了［CSR の最終化日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、文献：Woyach et al.(2014)］

Study	Disease	Dose (mg/kg)	Dose regimen	No. of participants	PK/PD Endpoints	PK Sampling	PD Sampling	ADA sampling	Status
C107 試験	DLBCL	12	Q1W で 6 サイクル（各 21 日間）	66 （各群 33）	血清中濃度（各サイクルの 1 日目の C_{trough} 値及び C_{max} 値） ADA が発現した被験者の数及び割合、並びに半定量的抗体価	投与前及び投与後 1 時間（±15 分）：サイクル 1～6 の各サイクルの 1 日目及び EOT 又は投与中止時	–	投与前：サイクル 1、3 及び 5 の各 1 日目及び EOT 又は投与中止時	完了
C201 試験	R/R NHL (DLBCL, FL, iNHL、MCL)	12	3 サイクル（各 28 日間）まで Q1W、その後 Q2W 又は Q4W	35 (DLBCL) 34 (FL) 11 (iNHL and MCL)	PK：C_{max}、C_{last}、C_{trough}、T_{max}、AUC_{0-t}、$t_{1/2}$、λ_z PD：B 細胞、T 細胞及び NK 細胞集団のベースラインからの変化量及び変化率	サイクル 1：1 日目（投与前、EOI、投与後 1、4 及び 24 時間）、8 ± 1 日目、15 ± 1 日目、22 ± 1 日目（投与前、投与後 1 時間） サイクル 2 及び 3：8 ± 1 日目、22 ± 1 日目（投与前及び投与 1 時間後）、28 ± 4 日目 初回、2 回目、3 回目の FU 来院時	サイクル 1：1、2、8 及び 15 日目の投与前 サイクル 2：1、15 及び 28 日目の投与前 サイクル 3：1、15 及び 28 日目の投与前（サイクル 2 の 22 日目以降に SD が認められた場合のみ） EOS 時来院	ベースライン、サイクル 2 及び 3 の 1 日目、FU 来院 1 及び 3（サイクル 3 終了の約 4 週間後及び約 16 週間後）、EOS 来院時（EOS、タファシタマブ最終投与の 4 週間まで）	実施中。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ（臨床薬理データカットオフ）以降の主要結果を利用可能。

Study	Disease	Dose (mg/kg)	Dose regimen	No. of participants	PK/PD Endpoints	PK Sampling	PD Sampling	ADA sampling	Status
C202 試験	R/R ALL	12	4 サイクル（各 28 日間）まで Q1W（+ LD[a]）、その後 Q2W	22	PK：C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、C_{trough} PD：B 細胞、T 細胞及び NK 細胞集団のベースラインからの変化量及び変化率	サイクル 1：1 日目（投与前、EOI、投与後 1、4 及び 24 時間）、4 ± 1 日目、8 ± 1 日目、15 ± 1 日目及び 22 ± 1 日目（投与前、投与後 1 時間） サイクル 2、3 及び 4：8 ± 1 日目、22 ± 1 日目（投与前及び投与後 1 時間） 継続投与期：タファシタマブの 1、3 及び 5 回目の継続投与時（投与前、投与後 1 時間） EOS 時来院	サイクル 1：1、8、15 及び 22 日目の投与前 サイクル 2～4：1 及び 15 日目の投与前 継続投与期：4 週ごと（1、3 及び 5 回目の投与）の投与前	ベースライン：サイクル 2 及び 4 の 1 日目、継続投与期の 1、3 及び 5 回目の投与時（すなわち、継続投与開始後約 2、6、10 週）、EOS 来院（タファシタマブ最終投与の約 1 週間後）	治験は早期中止、治験総括報告書最終版（作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
C203 試験	R/R NHL (DLBCL)	12	最初の 3 サイクル（各 28 日）は Q1W（ + LD[a]）、その後 Q2W。タファシタマブは LEN と併用	81	PK：ベースライン時及び反復 IV 投与（最長 24 サイクル）後の血清中濃度 PD：B 細胞、T 細胞及び NK 細胞集団のベースラインからの変化量及び変化率	サイクル 1：1、4 及び 15 ± 1 日目（投与前及び投与 1 時間後） サイクル 2 及び 3：1 ± 1 及び 15 ± 1 日目（投与前及び投与後 1 時間） サイクル 4～7、9、11、13、15、17、19、21 及び 23：1 ± 2 日目（投与前） EOT 来院時（サイクル 25 以降は PK 用検体採取を実施しない）	サイクル 1：1、8 及び 22 日目の投与前 サイクル 2：1 日目の投与前 サイクル 4：22 日目の投与前 サイクル 8：15 日目の投与前	ベースライン及び投与後、1 サイクルおき（サイクル 3、5、7、...）の 1 日目（サイクル 23 まで）、EOT 来院時（EOT がサイクル 23 後にならない場合）	実施中。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ（臨床薬理データカットオフ）以降の主要結果を利用可能。

Study	Disease	Dose (mg/kg)	Dose regimen	No. of participants	PK/PD Endpoints	PK Sampling	PD Sampling	ADA sampling	Status
C205 試験	R/R CLL R/R SLL	12	最初の 3 サイクル（各 28 日）は Q1W（+ LD[a]）、その後 Q2W。タファシタマブはベネトクラクス又はイデラリシブと併用	24	PK：ベースライン時及び反復 IV 投与後の血清中濃度 PD：B 細胞、T 細胞及び NK 細胞集団のベースラインからの変化量及び変化率。	サイクル 1：1、4 及び 15 日目（投与前及び投与後 1 時間） サイクル 2 及び 3：1 及び 15 日目（投与前及び投与後 1 時間） サイクル 4 以降：奇数サイクルの 1 日目（投与前） EOT 来院時	サイクル 1：1 及び 8 日目（投与前） サイクル 2：1 及び 15 日目（投与前） サイクル 4：15 日目（投与前） EOT 来院時	ベースライン：サイクル 2 及び 3 の 1 日目。その後は 1 サイクルおきの 1 日目、EOT 来院時（治験薬の最終投与 30 日後まで）。	実施中。2018 年 11 月 [redacted] 日のデータカットオフ（臨床薬理データカットオフ）以降の主要試験の実施結果を利用可能。
102 試験	NHL	タファシタマブの初期用量: 12 mg/kg 又はグループ 1 で決定された RP2D（DLT に応じて 9 mg/kg に漸減） LEN: 25 mg QD パルサクリシブの開始用量: 20 mg QD R-CHOP: 治験実施医療機関の標準治療に従う	タファシタマブの IV 投与 初期用量：12 mg/kg（グループ 1）又は特定された RP2D（グループ 3、4a 及び 5）、DLT に応じて 9 mg/kg に漸減 28 日間サイクル（グループ 1、3 及び 4a）：サイクル 1～3 の 1、8、15 及び 22 日目に IV 投与+サイクル 1 の 4 日目に負荷用量の投与。サイクル 4 以降は、中止基準に該当するまで 1 及び 15 日目に Q2W で IV 投与する[c]	24	タファシタマブ単剤投与及びタファシタマブ併用投与の PK 解析。 各時点での C_{trough} 及び C_{max} の記述統計量	グループ 1、3 及び 4a：投与前、EOI 時並びに初回投与終了後約 1、4 及び 24 時間時に血清検体を採取、 グループ 5：投与前、投与後並びに初回投与終了後約 1、4 及び 24 時間時に血清検体を採取。 全てのグループについて、EOS／安全性 FU 時に時間を問わず PK 検体を採取した。 全てのグループについて様々な時点で追加の血清検体も採取した[c]。	−	サイクル 1：1 日目（全グループ）及び 15 日目の治験薬投与前 サイクル 2 及び 3：1 日目の治験薬投与前 サイクル 4 以降：4 サイクルごとの 1 日目治験薬投与前	実施中

Study	Disease	Dose (mg/kg)	Dose regimen	No. of participants	PK/PD Endpoints	PK Sampling	PD Sampling	ADA sampling	Status
301 試験	FL MZL	タファシタマブ： 12 mg/kg をサイクル 1〜3 の 1、8、15 及び 22 日目、サイクル 4〜12 の 1 及び 15 日目に IV 投与。 リツキシマブ： 375 mg/m^2 静脈内投与 LEN： 20 mg を QD 経口投与。	被験者には 28 日サイクルで治験薬を投与。期間は 12 サイクル（タファシタマブ + LEN）及び 5 サイクル（リツキシマブ）。 忍容できない毒性の発現、疾患進行、有効性の欠如又は同意撤回が認められた場合は投与を中止した。	654	FL 患者、MZL 患者、全体集団におけるタファシタマブの PK（C_{max} 及び C_{min}）（探索的評価項目）	PK 評価用の血液検体採取：サイクル 1 の 1、8 及び 22 日目［投与前及び投与後 1 時間（± 15 分）］、サイクル 4 以降の 1 日目 [d]、EOT 来院時	−	サイクル 1 の 1 及び 22 日目（投与前）、サイクル 4 以降の 1 日目 [d]	実施中

[a] 負荷用量を、サイクル 1 の 4 日目に投与。

[b] 8 例はコホート 6 の拡大コホート（12 mg/kg）に登録され、最初の 2 つの 28 日間サイクルの完了後、サイクル 3〜7（本試験の継続投与期）に追加でタファシタマブを 4 回（月 1 回）投与された

[c] グループ 1、3 及び 4a の血清検体：4、8、16 及び 22 日目の投与前及び投与 1 時間後。グループ 5 の血清検体：サイクル 1 の 8 及び 15 日目の投与前及び投与 1 時間後、サイクル 2〜6 の各 1 日目の血清検体は、投与前及び投与 1 時間後に採血する。

[d] サイクル 4、8 及び 12 の各 1 日目では、投与前に採血する。

2. 個々の試験結果の要約

タファシタマブの個々の試験における臨床薬理の結果の要約を以下の項に示す。

2.1. 5574-01 試験

2.1.1. 試験デザイン及び方法

5574-01 試験は、R/R CLL 又は SLL 患者を対象とした非盲検、反復投与、単群、用量漸増、第 1 相試験であり、タファシタマブの有効性、安全性、PK 及び PD を評価した【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR、Appendix 16.1.12 臨床 PK 報告書（PK 結果）】。4[redacted]～8[redacted]歳の男女被験者計 27 例を 0.3～12 mg/kg の 6 つのコホートに登録し、サイクル 1 の 1、4、8、15 及び 22 日目、サイクル 2 の 1、8、15 及び 22 日目にタファシタマブを 2 時間かけて静脈内点滴（IV）投与し、28 日間を 1 サイクルとした 2 サイクルで計 9 回投与した。12 mg/kg コホートの被験者に対する任意の継続投与期では、8 例に同じ用量レベルでさらに 20 週間、28 日間ごとに 4 回（サイクル 4、5、6 及び 7 の 1 日目）追加投与した。

5574-01 試験の主要目的は、今後の臨床試験に向けてタファシタマブの最大耐量（MTD）及び／又は推奨用量を求めること、タファシタマブ IV 投与の安全性及び忍容性プロファイルを明らかにすること、そしてタファシタマブ IV 投与時の PK、PD 及び免疫原性を評価することとした。主な PK パラメータは、最高血清中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（T_{max}）、0 時間から無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{∞}）、中心コンパートメントからのクリアランス（CL）、中心コンパートメントの分布容積（V_c）、末梢コンパートメントの分布容積（V_p）、定常状態における分布容積（V_{ss}）、モデルから推定した分布相と消失相の複合半減期（α 相 HL）、モデルから推定した終末相の半減期（β 相 HL）、平均滞留時間（MRT）及び中心コンパートメントからの消失速度定数（K10）に対応する半減期（K10 HL）とした。主な PD パラメータとして、B 細胞数をベースライン時、タファシタマブ投与中、そして最終サイクルの 12 週後まで測定した。

PK パラメータは、[redacted] version 6.3 以降を用いて、濃度-時間推移に 2-コンパートメントモデルを当てはめて求めた。0.3 及び 1 mg/kg コホートの被験者各 1 例にはモデルを当てはめることができなかったが、より高い用量レベルを投与した他の 25 例の被験者のプロファイルには当てはめることができた。全ての PK パラメータは、PK 検体採取イベント、そして投与イベントの開始及び終了までの実際の経過時間を用いて算出し、このとき、初回投与の注入開始時からの相対値とした。C_{max} 及び AUC_{∞} を用量に対してプロットし、べき関数を用いて回帰することにより、PK 用量比例性を評価した（$PK = a \times 用量^{b}$、ここで、PK は曝露量パラメータ、a は切片項、b は指数である）。CL、β 相半減期、V_c 及び V_{ss} の用量依存性を検討するため、これらのパラメータの平均値を用量に対してプロットした。PD マーカーについては B 細胞絶対数及びベースラインからの変化率を来院別及び経時的に要約した。

2.1.2. 結果

本試験で治験薬を 1 回以上投与した被験者は 27 例であった。用量漸増は、治験実施計画書の計画に従って 12 mg/kg まで実施した。計画された 9 回全てのタファシタマブ投与を受けた被験者は 22 例（81.5%）であった。疾患進行又は医師の判断（疾患進行が懸念される症状）により 3 例（3、6 及び 12 mg/kg コホートに各 1 例）で、予定された 9 回の投与を完了できなかった。
12 mg/kg コホートの被験者 1 例が治験実施計画書に規定された用量制限毒性（DLT、グレード 4 の好中球減少症）を発現し、3 回の投与後に投与を中止した。

8 例が 12 mg/kg 継続投与期に移行した。このうち 7 例は予定されていた 4 回の追加投与を受け（計 13 回投与）、1 例は 3 回の追加投与（計 12 回投与）後に「わずかな疾患進行があり、被験者は別の臨床試験への登録を選択した」として試験を中止した。

被験者の多くは男性（66.7%）及び白人（96.3%）であり、年齢の中央値は 66 歳（範囲：4[redacted]～8[redacted]歳）であった。全被験者の平均体重は 80.8 kg（範囲 5[redacted]～13[redacted]）であった。27 例中 25 例（92.6%）は CLL、2 例は SLL と診断された。初回診断からの平均期間は 9.2 年（範囲 0.9～23.9）であった。前治療レジメン数の中央値は 4 であり、全ての被験者が CLL 又は SLL の病歴内のいずれかの時点で抗 CD20 抗体を用いた B 細胞の枯渇療法を受けていた。ベースライン時の被験者では、CLL の予後不良と関連するリスク因子として IgVH の無変異（IgVH 超変異陰性）の発現割合が 89%、17p 枯渇の発現割合が 37%と高頻度であった。

PK 検体を採取した被験者 27 例のうちコホート 1、2、3、4、5 及び 6 の被験者数は、それぞれ 1、1、3、3、3 及び 16 例であった。中心コンパートメントから線形に消失する標準的な 2-コンパートメント PK モデルを用いてコンパートメント解析を実施したときの主要な PK パラメータをコホート別に Table 2 に要約する。なお、0.3 mg/kg（コホート 1、1 例）及び 1 mg/kg（コホート 2、1 例）を投与された被験者については、モデル適合が得られなかったため［おそらく低濃度で生じる標的介在性の薬剤消失（TMDD）の影響と考えられる］、コホート 3～6 についてのみ PK パラメータを算出した。

概して、予想されたように各投与群でタファシタマブの血清中濃度に蓄積が認められ、9 回目の投与時又はその前に定常状態に達すると考えられた。9 回目の投与直前の血清中濃度の中央値は、3.0 mg/kg で 51,826 ng/mL（範囲：39,467～64,175 ng/mL）、6.0 mg/kg で 87,154 ng/mL（範囲：75,124～99,184 ng/mL）、9.0 mg/kg で 143,832 ng/mL（範囲：126,072～236,804 ng/mL）、12.0 mg/kg で 205,609 ng/mL（範囲：107,567～364,293 ng/mL）であった。

β 相 HL の平均値は 9.5～15.0 日であった（コホート 3～6）。平均 CL は 6.54～7.19 mL/day/kg であった。モデルから得られた分布容積の推定値は V_c が 56.5～71.4 mL/kg、V_{ss} が 87.2～134.4 mL/kg であったことから、タファシタマブの分布は概して体循環に限定されていた。検討した用量範囲 3～12 mg/kg において、タファシタマブの C_{max} の増加は用量比をわずかに下回っており（べき乗曲線の指数：0.8731）、AUC_{∞}は用量に比例して増加した（指数：0.9808）。C_{max} の用量比例性からの逸脱は 20%未満であり、逸脱は軽微と判断した。したがって、3～12 mg/kg で用量線形性が示唆された。CL、V_{ss}及び β 相 HL に用量依存性はほとんどないか全く認められなかった。曝露と関連がないパラメータで観察された用量依存性が小さかったため、α 相 HL、β 相 HL、CL、V_c、V_{ss}などの PK パラメータをコホート 3～6（3～12 mg/kg）ごとに要約することができた（Table 3）。

総合すると、タファシタマブの PK プロファイルは、2-コンパートメント PK モデルを用いて十分に説明することができ、mAb で予想される標準的なものであり、3 mg/kg 以上の用量では TMDD の徴候は認められなかった。

バリデートされた電気化学発光分析法を用いて ADA を分析するため、被験者 27 例から血清検体を採取した。8 例が ADA 陽性と確認されたが、8 例全例がベースライン時（すなわち、タファシタマブの初回投与前）に既に陽性であり、投与開始後に ADA が陽性であったのは 5 例のみであった。全ての ADA 抗体価はベースラインから低下しているか、報告可能な限界値の 20 に近い値となった。これらの結果から、治験薬投与中に新たに発現した ADA 又は治験薬投与により増強された ADA は認められなかった。さらに詳細な情報については、4.1 項を参照。

Table 2: 5574-01 試験：タファシタマブの 2 時間点滴静注後の主要な PK パラメータ（投与コホートごと）

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (day·ng/mL)	CL (mL/day/kg)	V_c (mL/kg)	V_p (mL/kg)	Vss (mL/kg)	β 相 HL (day)	α 相 HL (day)	K10 HL (day)	MRT (day)
コホート 3（3.0 mg/kg）										
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
平均値	43,309	465,218	6.542	67.25	67.18	134.4	0.6514	15	7.266	20.19
STD	2,978	70,169	0.933	3.552	46.1	42.55	0.4147	3.637	1.498	4.028
CV%	6.9	15.1	14.3	5.3	68.6	31.7	63.7	24.2	20.6	20.0
コホート 4（6.0 mg/kg）										
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
平均値	102,363	880,104	6.99	56.45	30.74	87.19	0.7944	9.496	5.791	12.95
STD	9,668	173,357	1.323	7.714	7.721	8.557	0.6252	3.169	1.595	3.835
CV%	9.4	19.7	18.9	13.7	25.1	9.8	78.7	33.4	27.5	29.6
コホート 5（9.0 mg/kg）										
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
平均値	132,687	1,462,480	6.758	68.8	31.57	100.4	1.981	12.37	7.34	15.8
STD	23,721	541,763	2.173	13.01	6.192	8.758	1.756	2.461	1.419	4.425
CV%	17.9	37.0	32.2	18.9	19.6	8.7	88.6	19.9	19.3	28.0
コホート 6（12.0 mg/kg）										
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
平均値	169,279	1,791,460	7.192	71.43	58.56	130	0.9119	14.12	7.237	19.07
STD	35,891	480,648	2.088	16.5	20.09	33.34	0.442	4.691	2.134	6.295
CV%	21.2	26.8	29.0	23.1	34.3	25.6	48.5	33.2	29.5	33.0

注：27 例中 25 例で観察された濃度-時間プロファイルが 2-コンパートメントモデルに適合しており、PK パラメータが得られたが、2 例の被験者のプロファイルにはモデルを当てはめることができなかった。C_{max} 及び AUC_{∞} は、与えられた用量での単回投与後のモデル予測値であり、C_{max} 及び投与間隔における AUC を実測したものではない。
出典：モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR Appendix 16.1.12 Table 7

Table 3: 5574-01 試験：3、6、9 及び 12 mg/kg 投与時の曝露と関連がない PK パラメータの要約

Parameter	Units	N	Mean	Geometric Mean	STD	CV%	Min	Median	Max	95% Lower CI	95% Upper CI
CL	mL/day/kg	25	7.038	6.824	1.842	26.2	4.340	7.057	12.080	6.277	7.798
V_c	mL/kg	25	68.81	67.46	14.64	21.3	48.09	64.65	101.07	62.77	74.85
V_{ss}	mL/kg	25	121.83	117.67	33.61	27.6	79.14	112.63	193.52	107.95	135.70
α 相 HL	day	25	0.995	0.785	0.756	76.0	0.105	0.931	4.008	0.683	1.307
β 相 HL	day	25	13.458	12.824	4.346	32.3	6.721	12.926	25.279	11.664	15.252
K10 HL	day	25	7.080	6.852	1.910	27.0	4.037	6.696	12.316	6.291	7.868
MRT	day	25	18.078	17.244	5.841	32.3	9.595	15.963	34.207	15.667	20.489

出典：モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR、Appendix 16.1.12 Section 1

2.1.3. 結論

組入れのうえ、治験薬を 1 回以上投与した被験者は 27 例であった。用量漸増は、治験実施計画書の計画に従って 12 mg/kg まで実施した。計画された 9 回全てのタファシタマブ投与を受けた被験者は 22 例（81.5%）であった。

PK はコンパートメント解析を用いた 2-コンパートメントモデルによって十分適切に説明することが可能であった。3～12 mg/kg の用量範囲で、β 相 HL は平均 13.5 日（各コホートで 9.5～15.0 日）、CL は平均 7.04 mL/day/kg（各コホートで 6.54～7.19 mL/day/kg）であり、他の mAb で認められた結果と同程度であった（Keizer et al 2010）。V_c の平均値は 68.8 mL/kg（各コホートで 56.5～71.4 mL/kg）、V_{ss} の平均値は 121.8 mL/kg（各コホートで 87.2～134.4 mL/kg）であった。3～12 mg/kg の用量範囲で、AUC_{∞} は用量に比例して増加したが、C_{max} は用量比をわずかに下回って増加した。定常状態には 9 回目の投与時又は投与前に到達した。

本試験の被験者 27 例中 8 例で ADA 陽性が確認されたが、これらの被験者は全てベースライン時に既に ADA 陽性であり、治験薬投与後新たに発現した ADA 又は治験薬投与により増強された ADA は認められなかった。

2.2. C107 試験

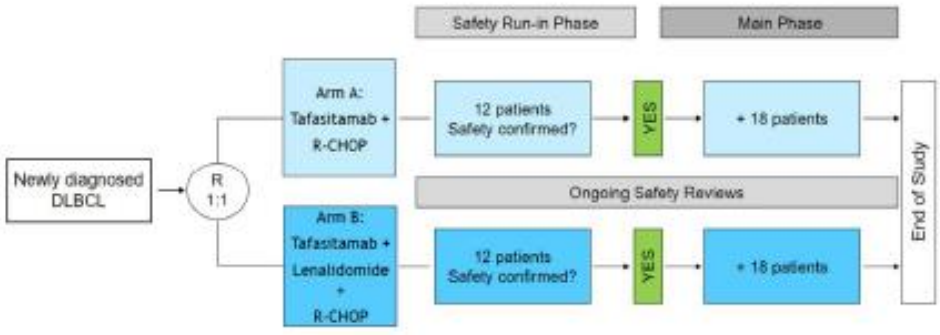
2.2.1. 試験デザイン及び方法

C107 試験は、新たに DLBCL と診断された成人患者を対象に、R-CHOP にタファシタマブを追加投与又は R-CHOP にタファシタマブ + LEN を追加投与したときの安全性及び予備的有効性を評価する非盲検、ランダム化、多施設共同、第 1b 相試験であった。

本試験では、合計 66 例（各群 33 例）の被験者をタファシタマブ + R-CHOP 群又はタファシタマブ + LEN + R-CHOP 群に 1:1 の割合でランダム化した（Figure 1）。本試験は、最長 21 日間のスクリーニング期、21 日間を 1 サイクルとする 6 サイクル投与期及びその後の 18 ヵ月間の追跡調査（FU）期から構成された。

各 21 日間サイクルの 1、8 及び 15 日目にタファシタマブ 12 mg/kg を 6 サイクル IV 投与し、タファシタマブの減量は認めなかった。LEN は様々な含量（10、15 及び 25 mg 経口投与）の市販カプセルを使用した。タファシタマブ + LEN + R-CHOP 群の患者には、開始用量として経口 LEN 25 mg を各 21 日間サイクルの 1 日目～10 日目（6 サイクル）に連日自己投与した。毒性に対する用量変更は、最小用量 10 mg まで、5 mg 刻みで許容された。全ての被験者に 6 サイクル（各サイクルは 21 日間）の治験薬投与を行い、ランダム化から 24 ヵ月間の FU を行うこととした。

Figure 1: C107 試験のデザイン



出典：モジュール 5.3.5.1、C107 試験 CSR Figure 3-2

2.2.2. 結果

いずれかの投与群にランダム化された被験者は 66 例であり、内訳は T+R-CHOP 群 33 例、T+L+R-CHOP 群 33 例であった。そのうちの 1 例は PK 検体を採取しておらず、65 例のタファシタマブの血清中濃度データを解析に使用した。得られた血清中濃度推移（平均値 ± STD）を Figure 2 に示す。

タファシタマブのトラフ濃度（C_{trough}）及び最高濃度の幾何平均値は投与群間で同程度であり、おおむねサイクル 3 までに定常状態に達した。サイクル 3 から 6 までの C_{trough} の幾何平均値は同程度であり、タファシタマブ + R-CHOP 群では 186400.3～214091.5 ng/mL、タファシタマブ + LEN + R-CHOP 群では 171202.1～202014.2 ng/mL であった（全体では 178515.1～207549.2 ng/mL）。

同様に、サイクル 3～6 の投与後 1 時間の C_{max} の幾何平均値も同程度であり、タファシタマブ + R-CHOP 群では 411433.3～457168.2 ng/mL、タファシタマブ + LEN + R-CHOP 群では 396641.0～430724.7 ng/mL であった（全体では 406550.2～440213.8 ng/mL）。

免疫原性を評価した被験者 65 例中 1 例（1.5%）で ADA が検出された。当該被験者はタファシタマブ + R-CHOP 群の被験者で、タファシタマブ投与前から ADA が認められ、この抗体価は投与期間中に低下した。当該被験者でタファシタマブ投与前及び投与後に検出された ADA の存在は、タファシタマブの PK に影響を及ぼさず、被験者の安全性及び有効性の結果に直接的な影響を及ぼさなかった。

投与により誘導又は増強された ADA を有する被験者はいなかった。

Figure 2: C107 試験：タファシタマブの血清中濃度-時間推移（片対数スケール）

治験薬投与：タファシタマブ+R-CHOP

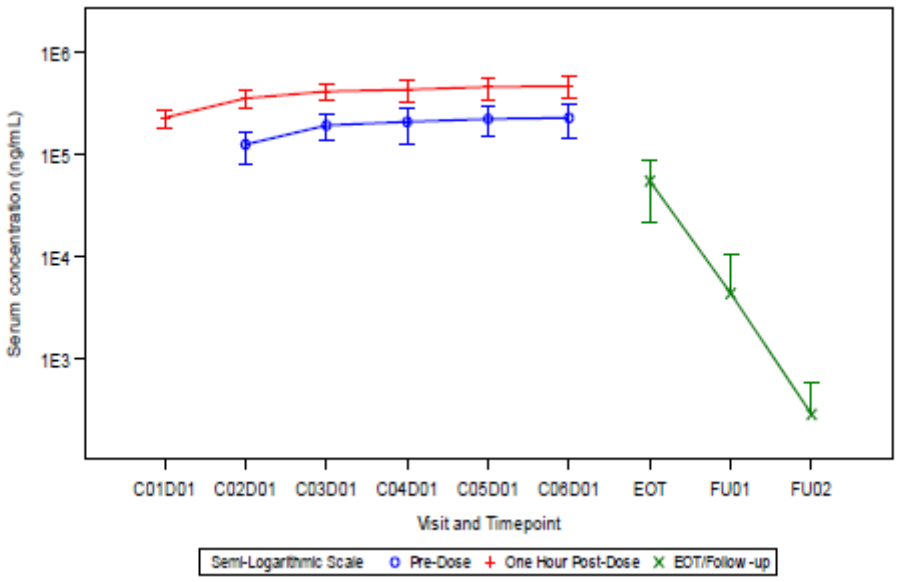
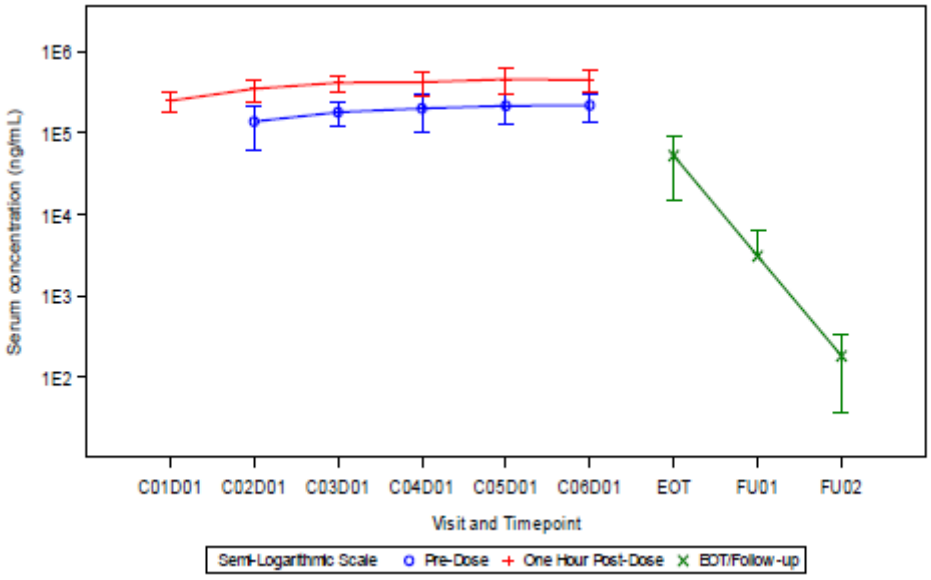
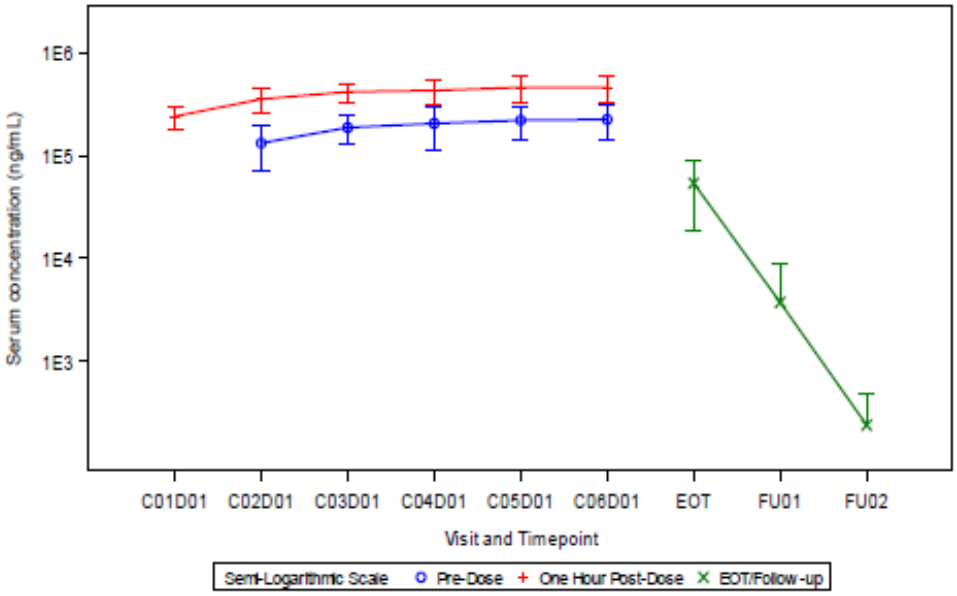


Figure 2: 107 試験：タファシタマブの血清中濃度-時間推移（片対数スケール）（続き）

治験薬投与：タファシタマブ+レナリドミド+R-CHOP



治験薬投与：全体



図はタファシタマブの血清中濃度の平均値 ± STD を示す。
「投与後 1 時間」の検体については、実際の採取時間が予定採取時間から 15 分を超えた場合、結果を要約統計量から除外した。来院許容期間外（±2 週間超）の EOT、FU1 及び FU2 に採取した検体は、要約統計量から除外した。
サイクル 1 の 1 日目の投与前評価では、濃度値 BLQ（50 ng/mL）を 0 と設定したため、表示していない。その他の全ての時点の BLQ 値は「欠測データ」と設定した。
y 軸ラベルには指数表記を用いた（例えば、1E3 は 1000 を表す）。
出典：モジュール 5.3.5.1、C107 試験 CSR Figure 14.2.6.2

2.2.3. 結論

タファシタマブの血清中濃度はサイクル 3 までに定常状態に達し、投与終了後に着実に低下した。サイクル 3～6 における血清中タファシタマブの C_{trough} 及び C_{max} の幾何平均値は、投与群間で同程度であった。また、ADA の発現割合は低く、65 例中 1 例（1.5%）で ADA が検出され、投与により誘導又は増強された ADA を有する被験者はいなかった。

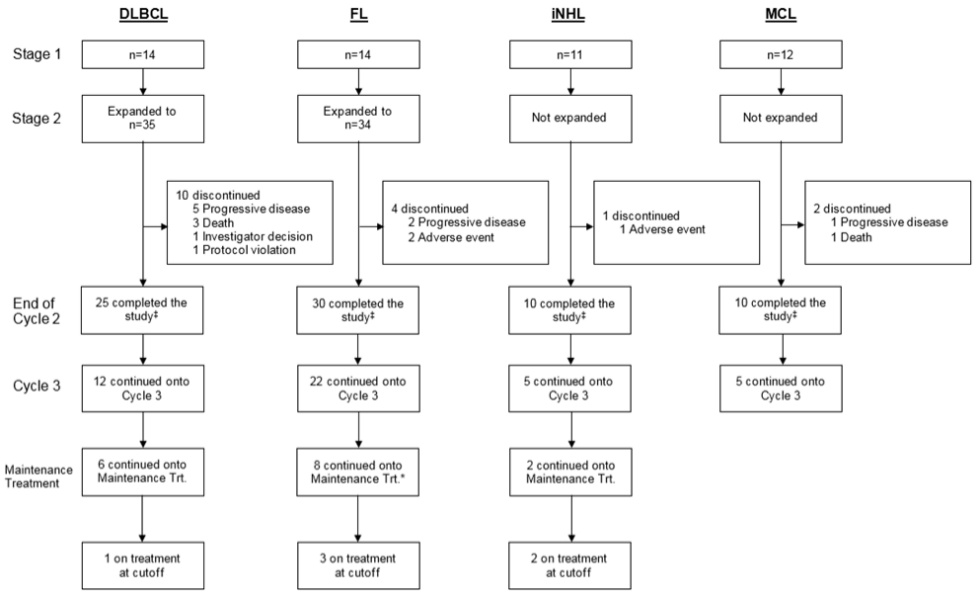
2.3. C201 試験

2.3.1. 試験デザイン及び方法

C201 試験は、リツキシマブを含む 1 種類以上の前治療歴を有する R/R NHL の成人患者を対象に、タファシタマブの有効性、安全性、PK 及び PD を評価する非盲検、多施設共同、第 2a 相試験である。

本試験では 2 段階デザインを採用し、ステージ 1 の 2 又は 3 サイクル後の最良総合効果に基づいて、いずれかの NHL サブタイプをステージ 2 にさらに登録するかどうかを決定した。ステージ 1 は、NHL サブタイプ別に各 10 例（合計 40 例）以上にタファシタマブ 12 mg/kg を週 1 回 8 週間（28 日を 1 サイクルとして 2 サイクル）投与し、サイクル 2 の 28 日目に安定（SD）以上が認められた被験者は、サイクル 3 の 1、8、15 及び 22 日目にタファシタマブの投与ができることとした。ステージ 2 は、ステージ 1 で効果が認められた各 NHL コホートに 20 例以上を追加で登録し、タファシタマブを 8 週間投与した後に各 NHL コホートの奏効率（ORR）を評価した。

Figure 3: C201 試験のデザイン



出典：モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Figure 1

本試験の主要目的は、リツキシマブを含む 1 種類以上の前治療歴を有する成人 R/R NHL 患者を対象に、タファシタマブ単剤の抗腫瘍活性を評価することであった。副次目的は、R/R NHL 患者を対象として、奏効期間、安全性及び忍容性、免疫原性の有無並びに PK 及び PD を評価することであった。

本試験では以下の PK パラメータを、[redacted] version 6.3 以降を用いてノンコンパートメント解析により推定した；初回投与時の C_{max}、初回投与時の最終定量可能濃度（C_{last}）、T_{max}、C_{trough}、最終投与時の終末消失相半減期（$t_{1/2}$）、初回投与時の 0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）。PK 用検体採取時点が限られていることから、

$AUC_{0\text{-}t}$の評価は情報提供のみを目的として実施しており、得られた血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）の結果は、実際の AUC を正確に反映しているわけではない。主な PD パラメータとして、B リンパ球数をベースライン時、タファシタマブ投与中、そして EOS 来院時に測定した。

2.3.2. 結果

35～90 歳の男女計 92 例を登録し、タファシタマブ 12 mg/kg を 1 回以上 IV 投与した。サブタイプ別には、34 例が FL、35 例が DLBCL、12 例がマントル細胞リンパ腫（MCL）、11 例がその他の低悪性度 NHL（9 例が MZL、2 例が CLL/SLL）であった。92 例全例（100.0%）に NHL に対する前治療歴があり、全例が過去にリツキシマブを含むレジメンによる治療を受けていた。前治療レジメン数の中央値は 2.5 であった。計 28 例（30.4%）には 4 種類以上の前治療ラインがあった。最初の 2 サイクルの投与とサイクル 2 終了時の評価を完了した被験者を試験完了例とみなした。PK 解析対象集団は 91 例であった。

初回投与時のタファシタマブ濃度データから PK パラメータを算出できた 85 例でのタファシタマブ初回投与時の平均 T_{max} は投与開始後 5.8 時間であった。この値は、注入に伴う反応などの理由で初回投与を中断した被験者の値に大きく影響を受けた（初回投与の予定時間は中断がなければ最長 2.5 時間）。初回投与時のタファシタマブの C_{max} の平均値は 263.1 μg/mL であった。平均 C_{last}（ほとんどがサイクル 1 の 8 日目の投与前 PK 検体）は 81.0 μg/mL であった。PK 用検体採取時点が限られていたため、初回投与時の $AUC_{0\text{-}t}$ は参考情報としてのみ評価した。$AUC_{0\text{-}t}$ の平均値は 21942.5 h·μg/mL であった。NHL のサブタイプ間で PK パラメータに顕著な差は認められなかった。初回投与から推定した全ての PK パラメータのサブタイプ別データの詳細を Table 4 に示す。

最終投与時の PK パラメータの推定値を Table 5 に示した。サイクル 3 の 28 日目及び FU 期の 1～3 回目の来院時に採取した最大 4 時点の濃度データから推定したタファシタマブの平均 $t_{1/2}$ は 14.8 日であった。このパラメータは、i）数例の被験者にサイクル 3 終了後にさらにタファシタマブが投与され、ii）数例の被験者で FU 期の PK データポイントが不十分であった（すなわち、終末消失相のデータポイントが 3 未満）ため、12 例からのみ推定した。血清中濃度の平均値の経時的推移を Figure 4 に示した。

Table 4: C201 試験：初回投与時のタファシタマブ濃度から推定した薬物動態パラメータ

Parameter	Statistic	FL Subtype (N = 33)	DLBCL Subtype (N = 35)	MCL Subtype (N = 12)	Other iNHL (N = 11)	FL + Other iNHL (N = 44)	Total (N = 91)
	n	33	32	11	9	42	85
C_{max}（μg/mL）	平均値（STD）	276.6 (73.10)	253.4 (157.79)	260.0 (69.85)	251.5 (70.31)	271.2 (72.42)	263.1 (111.35)
	CV（%）	26.43	62.26	26.86	27.95	26.70	42.33
	中央値	265.2	241.1	241.2	237.4	264.7	249.9
	最小値、最大値	133, 490	73, 986	180, 399	142, 356	133, 490	73, 986
C_{last}（μg/mL）	平均値（STD）	88.6 (39.50)	69.6 (28.96)	82.4 (34.54)	92.2 (47.23)	89.3 (40.69)	81.0 (36.66)
	CV（%）	44.60	41.61	41.94	51.22	45.54	45.26
	中央値	83.4	66.7	76.1	73.7	83.2	76.1
	最小値、最大値	23, 238	16, 154	44, 163	49, 193	23, 238	16, 238
T_{max}（h）	平均値（STD）	4.7 (5.27)	8.5 (27.99)	3.0 (1.03)	3.4 (1.38)	4.4 (4.72)	5.8 (17.46)
	CV（%）	111.73	327.91	34.18	40.19	106.45	301.31
	中央値	3.3	3.2	2.6	3.4	3.3	3.2
	最小値、最大値	2, 26	2, 162	2, 6	2, 7	2, 26	2, 162
T_{last}（h）	平均値（STD）	161.4 (61.29)	156.5 (35.67)	161.9 (13.29)	152.6 (48.12)	159.5 (58.29)	158.7 (46.39)
	CV（%）	37.97	22.79	8.21	31.53	36.53	29.23
	中央値	164.7	163.4	164.3	165.9	165.0	164.7
	最小値、最大値	25, 337	26, 192	137, 186	27, 191	25, 337	25, 337
$AUC_{0\text{-}t}$[a]（h·μg/mL）	平均値（STD）	25088.6 (16245.82)	19106.3 (8170.03)	21617.1 (4577.21)	20888.5 (7669.67)	24188.6 (14849.65)	21942.5 (11847.35)
	CV（%）	64.75	42.76	21.17	36.72	61.39	53.99
	中央値	22918.3	20198.2	21362.7	24158.9	23158.2	21324.4
	最小値、最大値	2719, 100910	2385, 38548	14657, 29988	6389, 30161	2719, 100910	2385, 100910

[a] PK 用検体採取時点が限られているため、参考値のみ。

注：T_{max}は投与開始から算出した。FL+他の iNHL サブタイプのデータは、個別のサブタイプ及び併合サブタイプとして示した。

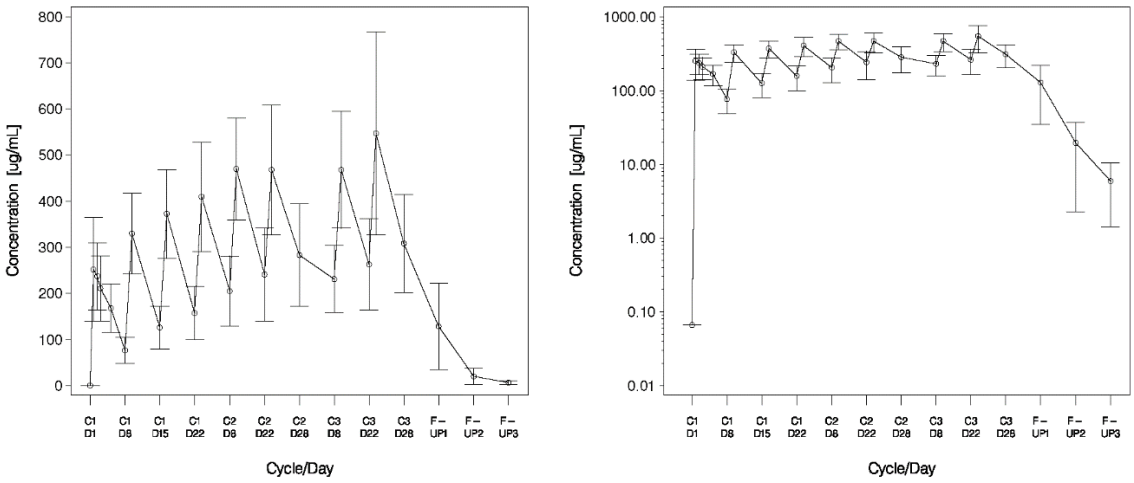
出典：モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 14.2.5.2

Table 5: C201 試験：薬物動態パラメータ（最終投与後の推定終末相半減期）

Parameter	Statistic	FL Subtype (N = 33)	MCL Subtype (N = 12)	Other iNHL (N = 11)	Total (N = 56)
$t_{1/2}$ (day)	n	9	2	1	12
	平均値（STD）	14.87185 (4.863339)	15.42457 (6.690102)	12.31761 (-)	14.75111 (4.680075)
	CV（%）	32.701648	43.373016	-	31.726928
	中央値	15.26081	15.42457	12.31761	13.78921
	最小値、最大値	8.6765, 23.0518	10.6940, 20.1552	12.3176, 12.3176	8.6765, 23.0518

注：$t_{1/2}$は、FU 期にタファシタマブの投与を受けなかった被験者についてのみ算出する。DLBCL 患者ではデータが不十分であったため、$t_{1/2}$を算出できなかった。
出典：モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 14.2.5.3

Figure 4: C201 試験：タファシタマブの血清中濃度-時間推移（平均 ± STD）



左：線形 y 軸、右：対数変換 y 軸
出典：モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 14.2.7.6

被験者 92 例から検体を採取して ADA を分析した結果、5 例で ADA が陽性であることが確認された。これらの陽性被験者は全てベースライン時に陽性であり、ADA 抗体価は低かった（中央値：20、範囲：20～320）。投与期間中 ADA 陽性を維持した被験者は 1 例のみであり、投与期間中の抗体価（40）は投与前の抗体価（320）よりも低かった。つまり、治験薬投与期間中に新たに発現した ADA 又は治験薬投与により増強された ADA は認められなかった。さらに詳細な情報については、4.1 項を参照のこと。

2.3.3. 結論

全体で 92 例が登録され、タファシタマブの投与を 1 回以上受けた。これらの被験者は全て、リツキシマブを含むレジメンをはじめとした NHL の治療歴を有していた。組入れた 92 例のうちサブタイプ別には、34 例が FL、35 例が DLBCL、12 例が MCL、11 例がその他の低悪性度非ホジキンリンパ腫（9 例が MZL、2 例が CLL/SLL）であった。

NHL のサブタイプ間でタファシタマブの血清中濃度又は PK パラメータに顕著な差は認められなかった。ノンコンパートメント解析により、タファシタマブの平均 $t_{1/2}$ は約 15 日と算出された。タファシタマブの血清中濃度は投与ごとに蓄積し、サイクル 3 終了時の平均 C_{max} は約 500 μg/mL、平均 C_{trough} は約 250 μg/mL であった。

本試験の被験者における ADA の発現割合は低く、ADA 陽性が確認された被験者は 92 例中 5 例であった。これらの被験者は全てベースライン時に既に ADA 陽性であり、治験薬投与後新たに発現した ADA 又は治験薬投与により増強された ADA は認められなかった。

2.4. C202 試験

2.4.1. 試験デザイン及び方法

C202 試験は、成人 R/R B 細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）患者を対象にタファシタマブの有効性及び安全性を評価する非盲検、単群、多施設共同、第 2a 相試験である。

1[redacted]～7[redacted] 歳の R/R B-ALL 患者 22 例にタファシタマブの計画用量（12.0 mg/kg）を少なくとも 1 回 IV 投与した。本試験は、タファシタマブ単剤療法で得られた有効性データに基づき、22 例で中止された。本試験中止時に、新たな被験者の登録は中止したが、投与期間中だった被験者は、治験実施計画書に従って投与を継続した。

サイクル 1 及びサイクル 2 の期間で、各サイクルの 1、8、15 及び 22 日目に加え、サイクル 1 の 4 日目に追加投与が予定された（投与は計 9 回）。各サイクル後に疾患の状態を評価した。疾患進行が認められず、サイクル 2 後の最大効果が PR であった被験者は、タファシタマブの追加投与を 2 サイクル（28 日間の各サイクルの 1、8、15 及び 22 日目に投与）、すなわち合計で最大 4 サイクル受けることができた。これ以上の改善が認められない場合は、サイクル 4 の後に投与を中止した。最良総合効果が CR 又は CRi（サイクル 2、3 又は 4 の後）であった被験者は、病勢進行までタファシタマブを 2 週間に 1 回、最長 3 ヵ月間（すなわち最大 6 回）投与することができた。継続投与期における腫瘍縮小効果の評価は 4 週ごとに実施した。

本試験の主要目的は、成人 R/R B-ALL 患者を対象にタファシタマブ単剤の抗腫瘍活性を評価することであった。副次目的は、R/R B-ALL 患者を対象として、奏効期間、安全性及び忍容性、免疫原性の有無並びに PK 及び PD を評価することであった。

初回投与時の血清中濃度データから推定した PK パラメータは、C_{max}、T_{max} 及び C_{trough} であった。また、$AUC_{0\text{-}t}$ を算出した。PK 用検体採取時点が限られていることから、$AUC_{0\text{-}t}$ の評価は情報提供のみを目的として実施した。得られた AUC の結果は、実際の AUC を正確に反映しているわけではない。PK パラメータは [redacted] version 6.3 以降を用いてノンコンパートメント解析により推定した。主な PD パラメータとして、B リンパ球数をベースライン時、タファシタマブ投与中に測定した。

2.4.2. 結果

タファシタマブの投与を受けた 22 例を安全性及び PK 解析対象集団とした。タファシタマブの投与を受けた 22 例中 6 例（27.3%）が 2 サイクル以上の投与を完了し、腫瘍縮小効果判定を 1 回以上受けた。そのうち 2 例で、次サイクルへの参加に適格となる腫瘍縮小効果が認められた。22 例の投与被験者の半数が病勢進行により投与を中止した。被験者の多くは男性（54.5%）及び白人（81.8%）であり、平均年齢は 46.82 歳（範囲：1[redacted]～7[redacted] 歳）であった。22 例の平均体重は 81.40 kg（範囲：4[redacted].[redacted]～16[redacted].[redacted] kg）であった。ALL の診断からの期間の平均値は 37.7 ヵ月（中央値：13.0 ヵ月）であった。

定常状態におけるタファシタマブの平均 C_{trough} は、7 回目及び 9 回目の投与前でそれぞれ約 177 μg/mL 及び約 198 μg/mL と推定された。定常状態における 7 回目及び 9 回目投与後の平均 C_{max} はそれぞれ約 457 μg/mL 及び約 443 μg/mL と推定された。

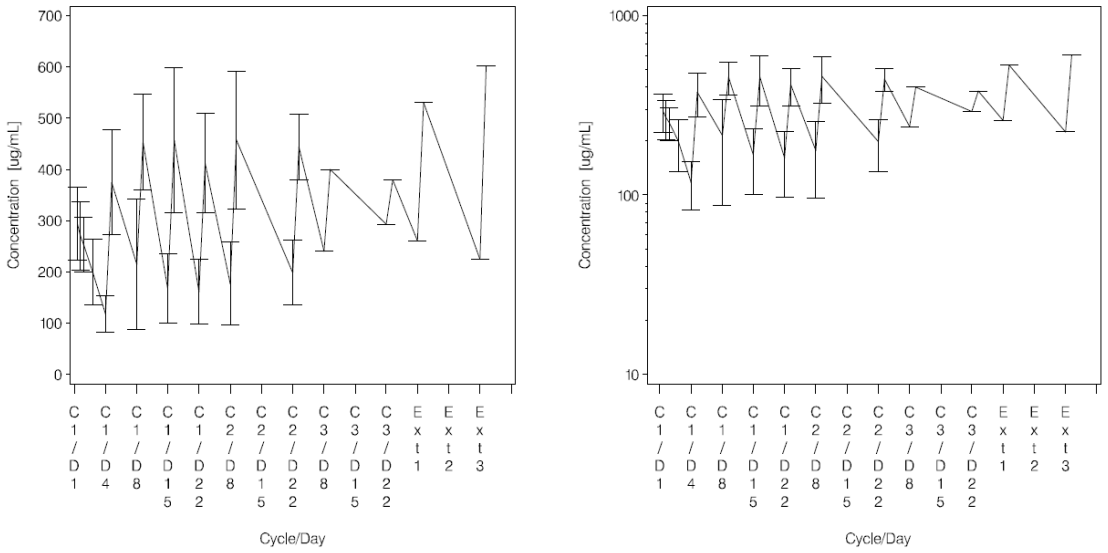
初回投与の平均 T_{max} はタファシタマブ投与開始後 4.46 時間であった。この値は、注入に伴う反応などの理由で初回投与を中断した被験者の T_{max} 値に強く影響される。初回投与時のタファシタマブの平均 C_{max} は約 306 µg/mL であった。初回投与時のタファシタマブ濃度から推定した主な PK パラメータを Table 6 に要約する。血清中濃度の平均値の経時的推移を Figure 5 に示した。

Table 6: C202 試験：初回投与時のタファシタマブ濃度から推定した薬物動態パラメータ

Parameter	**Statistic**	**Total (N = 22)**
C_{max}（ng/mL）	n	19
	平均値（STD）	305684.20 (68784.793)
	CV（%）	22.502
	中央値	327761.75
	最小値、最大値	211142.6, 418658.8
T_{max}（h）	n	19
	平均値（STD）	4.46 (2.088)
	CV（%）	46.831
	中央値	4.00
	最小値、最大値	2.1, 8.7
T_{last}（h）	n	19
	平均値（STD）	74.02 (28.733)
	CV（%）	38.820
	中央値	70.43
	最小値、最大値	24.0, 167.2
$AUC_{0\text{-}t}$[a] (hr·ng/mL)	n	19
	平均値（STD）	12956168.2 (4566007.788)
	CV（%）	35.242
	中央値	13409387.8
	最小値、最大値	4215703.6, 23165713

[a] PK 用検体採取時点が限られているため、参考値のみ
出典：モジュール 5.3.5.2、C202 試験 CSR Table 14.2.5.2

Figure 5: C202 試験：タファシタマブの血清中濃度-時間推移（平均 ± STD）



左：線形 y 軸、右：対数変換 y 軸
出典：モジュール 5.3.5.2、C202 試験 CSR Figure 7

タファシタマブを投与した被験者 22 例から検体を採取して分析した。いずれの被験者においても ADA は検出されなかった。

2.4.3. 結論

組入れのうえ、タファシタマブを 1 回以上投与した被験者は 22 例であった。タファシタマブの忍容性はおおむね良好であり、管理可能な安全性プロファイルを有していた。成人 R/R B-ALL 被験者 2 例に臨床的有効性の初期徴候が認められた。大部分の被験者が病勢進行により初回投与サイクル中にタファシタマブの投与を中止した。

定常状態におけるタファシタマブの平均 C_{trough} は、7 回目及び 9 回目の投与前でそれぞれ約 177 µg/mL 及び約 198 µg/mL と推定された。定常状態における 7 回目及び 9 回目投与後の平均 C_{max} はそれぞれ約 457 µg/mL 及び約 443 µg/mL と推定された。

ADA は投与した 22 例のいずれにおいても検出されなかった。

2.5. C203 試験

2.5.1. 試験デザイン及び方法

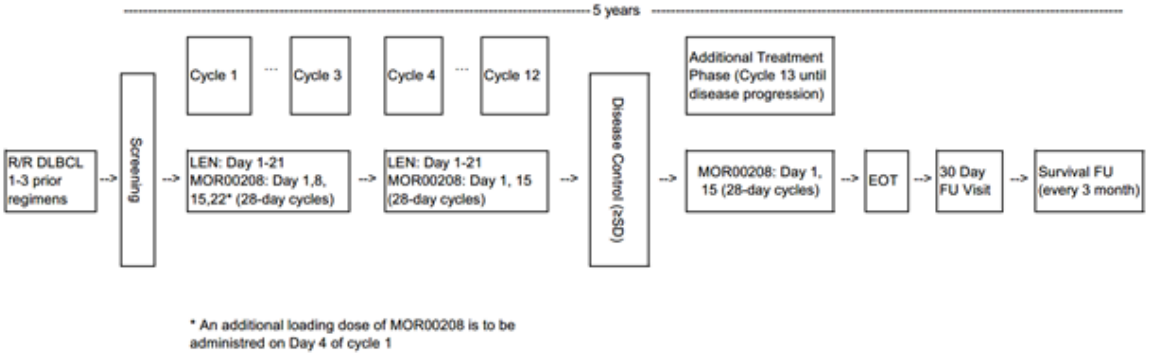
C203 試験は、R/R DLBCL 患者を対象に、LEN とタファシタマブの併用療法の有効性、安全性、PK 及び免疫原性を評価する非盲検、単群、多施設共同、第 2 相試験であった。

本試験は 2 つのパートからなり、逐次的に実施した。パート 1 では、タファシタマブと LEN の併用がこれまでに臨床試験で評価されていなかったため、6 番目の被験者がサイクル 1 の 22 日目の来院を完了した時点で安全性データの評価を行った。サイクル 1 中に発現した有害事象（AE）の件数及び種類並びに臨床検査値（生化学検査及び血液学的検査）の評価結果が良好であったため、パート 2 への登録を継続した。

いずれのパートでも、タファシタマブ 12 mg/kg を週 1 回、1 サイクル 28 日間（4 日目の負荷投与を含む）で 3 サイクル投与した。その後、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、タファシタマブ 12 mg/kg の 2 週間に 1 回（Q2W）投与を継続した。タファシタマブの用法及び

用量は、タファシタマブ単剤療法試験（C201 試験）の結果に基づいて選択した。本試験では、DLBCL 被験者におけるタファシタマブ 12 mg/kg の忍容性は良好であり、高い奏効率を得るための十分な用量であることが確認された。また LEN との併用により、臨床効果が単剤投与に比べてさらに高まる可能性があると考えられた。LEN の投与は 25 mg/day で開始し、最長 12 サイクル（28 日間サイクル）投与した。各被験者の試験期間は、スクリーニング期（同意取得から最長 28 日間）、併用療法期及び生存状況の FU 期を含めて最長で約 5 年とした。

Figure 6: C203 試験のデザイン



出典：モジュール 5.3.5.2、C203 試験 CSR Figure 9-1

本試験の主要目的は、R/R DLBCL の成人患者を対象に、奏効率［ORR = 完全奏効（CR） + 部分奏効（PR）］を指標として、タファシタマブと LEN の併用療法の効果を検討することであった。

全ての被験者から頻回に PK 検体を採取し、各時点のタファシタマブ濃度を統計学的に要約した。またこれら濃度を時間に対してプロットした。サイクル 3 の 1 日目（すなわち、10 回目の投与）の値をこれまでの来院時の値と比較することにより、平均の C_{trough} 及び C_{max} を用い、週 1 回のタファシタマブ投与（サイクル 1 の 4 日目の負荷投与を含む）中の定常状態を推定する探索的解析を実施した。検体採取が少数であったため、本試験の統計解析計画書に従い、$t_{1/2}$ や CL などのパラメータに関するノンコンパートメント PK 解析は実施しなかった。主な PD パラメータとして、B リンパ球数をベースライン時、タファシタマブ投与中に測定した。さらに、ベースライン時及びタファシタマブ投与期間中のナチュラルキラー（NK）細胞数を測定した。

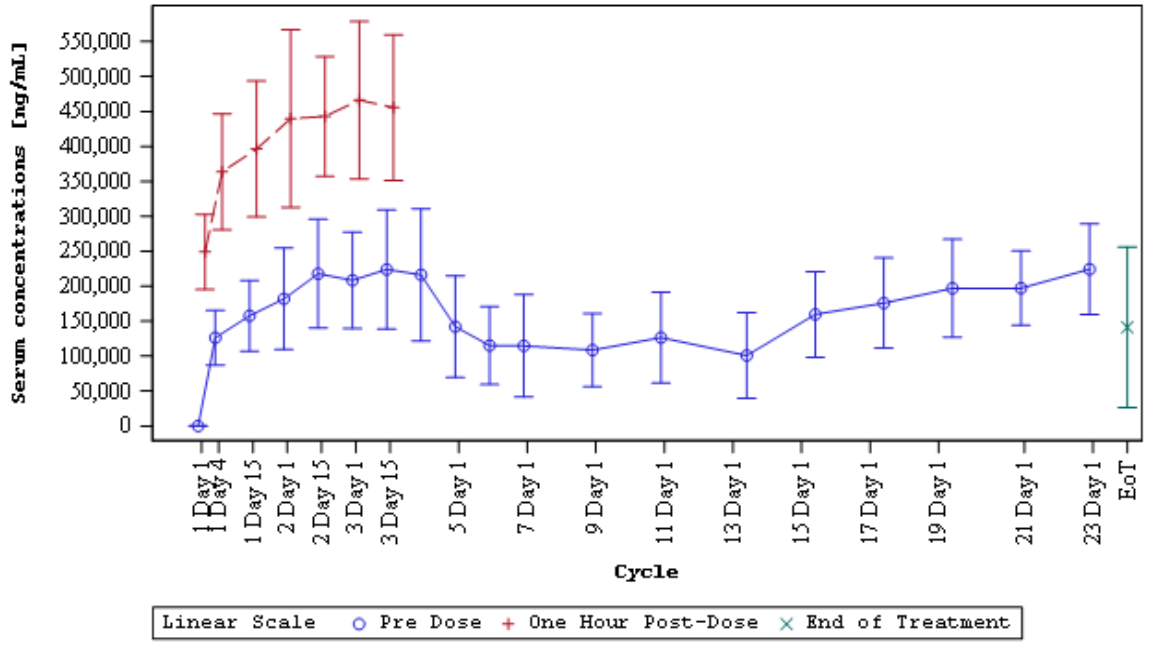
2.5.2. 結果

計 81 例が登録され、このうち 80 例（98.8%）がタファシタマブと LEN の両方の投与を受けた。1 例（1.2%）はタファシタマブのみの投与を受けた。併用療法期（サイクル 1～12）に 30 例（37.0%）が 12 サイクルのタファシタマブと LEN の併用投与を問題なく完了した。一方、計 47 例（58.0%）が併用療法期（サイクル 1～12）にタファシタマブの投与を中止した。併用療法期（サイクル 1～12）に被験者がタファシタマブの投与を中止した主な理由は疾患の再発であった［32 例（39.5%）］。6 例（7.4%）が併用投与の完了後（サイクル 13 以降）にタファシタマブの投与を中止した。サイクル 13 以降にタファシタマブの投与を中止した被験者の主な理由は疾患の再発であった［4 例（4.9%）］。

サイクル 1～3 までのタファシタマブの Q1W 投与期間中（サイクル 1 の 4 日目の負荷投与を含む）、平均 C_{max} 及び C_{trough} はそれぞれ 455,635.0 ng/mL 及び 223,909.4 ng/mL であった（サイクル 3 の 15 日目に測定）。これは、ヒトで一般的に mAb の CL が低く $t_{1/2}$ が長いことと矛盾はなかった。Q2W 投与への切り替え後（サイクル 4 以降）、予想通りタファシタマブの平均 C_{trough} は低下した（サイクル 7 の 1 日目：114661.5 ng/mL）。サイクル 13～23 まで（タファシタマブの用法・用量に変更はなかった）、C_{trough} の明らかな増加が認められ、サイクル 23 の 1 日目の平均 C_{trough} は 224253.3 ng/mL であった（Figure 7）。平均 C_{trough} 及び C_{max} からタファシタマブの Q1W

投与（サイクル 1 の 4 日目の負荷投与を含む）中の定常状態を推定する探索的解析では、サイクル 3 の 1 日目（すなわち、10 回目の投与）に既に定常状態に達していることが示された。

Figure 7: C203 試験：タファシタマブの血清中濃度-時間推移（平均 ± STD）



出典：モジュール 5.3.5.2、C203 試験 CSR Figure 14.2.11

81 例中 2 例がベースライン時に ADA 陽性であった（すなわち、既存の抗体）。いずれの ADA 陽性検体も抗体価は 4 及び 32 と低かった。タファシタマブ投与開始後に ADA 陽性となった被験者はいなかった。したがって、タファシタマブ投与中に新たに発現した又は投与により増強された ADA は認められなかった。詳細は 4.1 項を参照すること。

2.5.3. 結論

本試験の被験者 81 例がタファシタマブの投与を 1 回以上受けた。Q1W で投与期間中、タファシタマブの平均 C_{max} 及び C_{trough} はそれぞれ約 456 µg/mL 及び約 224 µg/mL まで上昇した（サイクル 3 の 15 日目に測定）。Q2W 投与中（サイクル 4 以降）は予想通りタファシタマブの平均 C_{trough} は低下した（サイクル 7 の 1 日目で約 115 µg/mL）。C_{trough} の上昇がサイクル 13～23 の間に認められた（サイクル 23 の 1 日目で約 224 µg/mL）。CD19 発現細胞を用いた in vitro 結合試験では、タファシタマブ 13.6 µg/mL で受容体占有率が 95%に達していた【モジュール 4.2.1.1-1、TR07098 Addendum 1】。本試験のサイクル 3 の 15 日目、サイクル 7 の 1 日目及びサイクル 23 の 1 日目に認められた C_{trough} は、上記の受容体占有率 95%を示した濃度値をそれぞれ 16.5 倍、8.4 倍及び 16.5 倍上回った。

ベースライン時に、2/81 例（2.5%）で低レベルの ADA 陽性（抗体価：4 及び 32）が検出された。タファシタマブ投与開始後に ADA が検出された被験者はいなかった。

2.6. C205 試験

2.6.1. 試験デザイン及び方法

C205 試験は、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬による治療歴のある R/R CLL/SLL 患者を対象に、タファシタマブをイデラリシブ又はベネトクラクスと併用投与したときの安全性、PK、免疫原性及び予備的有効性を評価する非盲検、多施設共同、第 2 相試験である。本試験は継続中であり、データカットオフ日時点で 12 例［コホート A で 4 例（36.4%）、コホート B で 8 例（61.5%）］が投与を受けていた。

5[redacted]～7[redacted]歳までの男女被験者計 24 例を以下のコホートに登録した。

コホート A：11 例にタファシタマブ 12 mg/kg 及びイデラリシブ 150 mg を投与

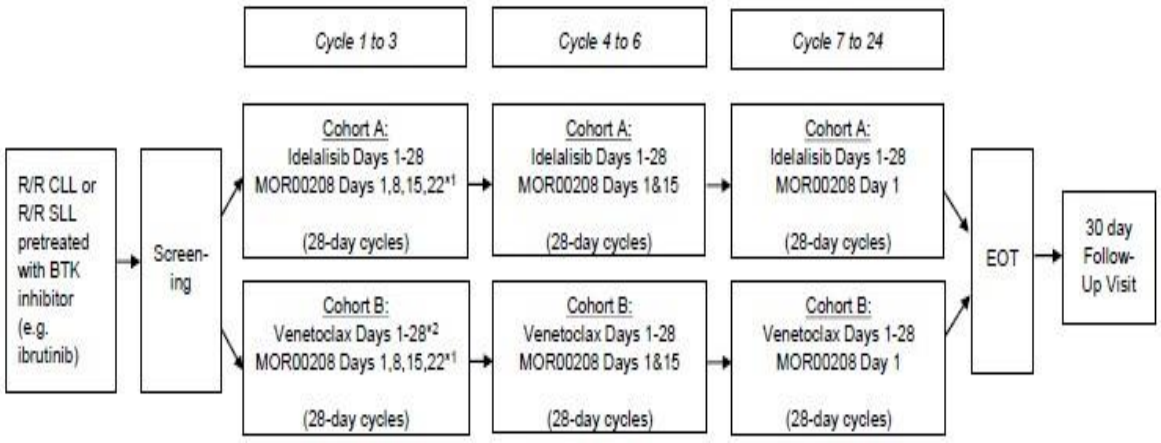
コホート B：13 例にタファシタマブ 12 mg/kg 及びベネトクラクス 400 mg を投与

タファシタマブは IV 投与し、コホート A ではイデラリシブ（150 mg 経口錠、1 日 2 回）を、コホート B ではベネトクラクス［400 mg 経口錠、1 日 1 回（QD）］を投与した。両コホートの被験者には、最大 24 サイクル（28 日間を 1 サイクルとする）又は疾患進行若しくは忍容不能な毒性が確認されるまで投与した。

腫瘍崩壊症候群のリスクを軽減するため、ベネトクラクスの投与は、サイクル 1 の 8 日目（すなわち、タファシタマブ投与開始から 1 週間後）から 20 mg QD の 7 日間投与で開始し、その後、推奨 1 日用量である 400 mg まで週 1 回一定の比率で増量した。

本試験の期間は最長で計 5 年間とする。投与期間の終了時（すなわち、24 サイクル後）又は全試験期間の終了時に病勢進行が認められなかった被験者は、治験責任（分担）医師の判断でタファシタマブ投与を継続してもよいこととした。

Figure 8: C205 試験のデザイン



[1]. MOR00208（タファシタマブ）の負荷投与（サイクル 1 の 4 日目）を含む。

[2]. サイクル 1 の 8 日目からベネトクラクスの用量を漸増する（サイクル 1 の 8 日目：20 mg、サイクル 1 の 15 日目：50 mg、サイクル 1 の 22 日目：100 mg、サイクル 2 の 1 日目：200 mg）。サイクル 2 の 8 日目からベネトクラクスを 400 mg に増量。

出典：モジュール 5.3.5.2、C205 試験 CSR Figure 9-1

本試験の主要目的は、タファシタマブをイデラリシブ又はベネトクラクスと併用投与したときの安全性を検討することであった。副次目的は、奏効の質、免疫原性及び PK プロファイルを評価することであった。

全ての被験者から頻回に PK 検体を採取し、各時点のタファシタマブの血清中濃度を統計学的に要約した。サイクル 3 の 1 日目（すなわち、10 回目の投与）の値をこれまでの来院時の値と比

較することにより、平均 C_{trough} 及び C_{max} を用い、タファシタマブ Q1W 投与（サイクル 1 の 4 日目の負荷投与を含む）中の定常状態を推定する探索的解析を実施した。検体採取が少数であったため、本試験の統計解析計画書に従い、$t_{1/2}$ や CL などのパラメータに関するノンコンパートメント PK 解析は実施しなかった。主な PD パラメータとして、B リンパ球数をベースライン時、タファシタマブ投与中及び EOT 来院時に測定した。

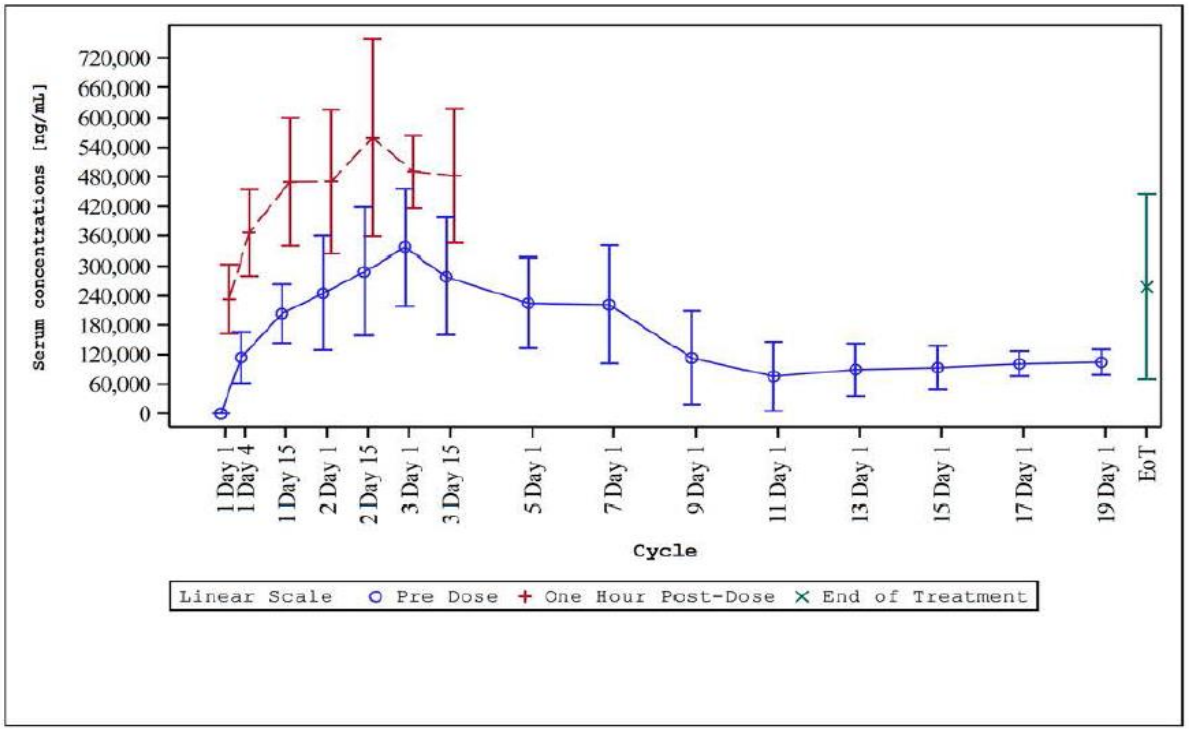
2.6.2. 結果

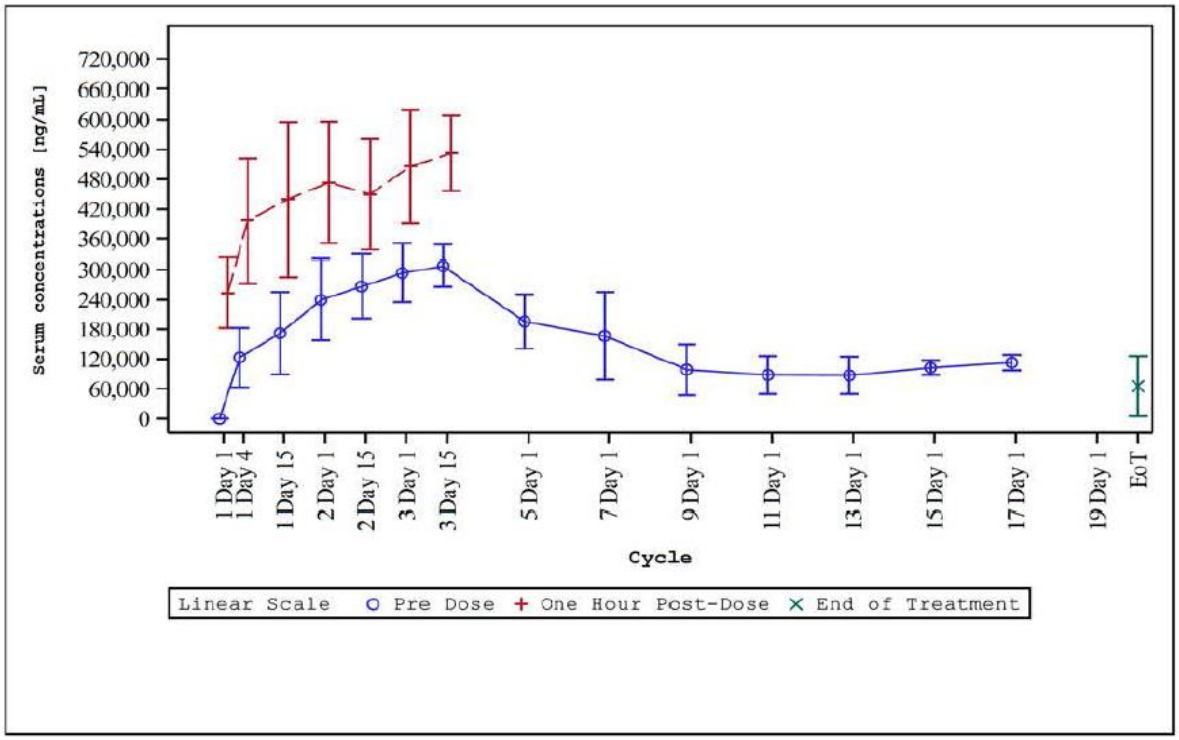
コホート A で、タファシタマブ及びイデラリシブの投与を受けた被験者は 11/11 例（100.0%）であった。コホート B に登録された被験者の 11/13 例（84.6%）がタファシタマブとベネトクラクスの投与を受けたが、2/13 例（15.4%）はタファシタマブの投与を受けたが、ベネトクラクスの投与は受けなかった。コホート A では、7 例（63.6%）が試験期間中に投与を中止した。コホート B では、5 例（38.5%）が試験期間中に投与を中止し、そのうち 3 例（23.1%）はサイクル 1 で投与を中止した。全体として、12 例（50.0%）がデータカットオフ日時点で投与を継続していた［コホート A で 4 例（36.4%）、コホート B で 8 例（61.5%）］。

Q1W 投与期間中（サイクル 1 の 4 日目の負荷投与を含む）、タファシタマブの平均 C_{max} 及び C_{trough} に蓄積が見られ、それぞれ最大約 509 µg/mL 及び約 294 µg/mL に達した。初回投与後の C_{max} 平均値（%CV）は 241.5794 µg/mL（28.6%）であった。Q2W 投与時（サイクル 4～6）及び 4 週間に 1 回（Q4W）投与時（サイクル 7 以降）のタファシタマブの C_{trough} は、それぞれ約 200 µg/mL 及び約 100 µg/mL であった。タファシタマブの平均血清中濃度-時間推移を Figure 9 に示す。2 つの投与群（タファシタマブ + ベネトクラクス又はタファシタマブ + イデラリシブ）でタファシタマブの血清中濃度に明らかな差は認められなかった。

サイクル 1 の 1 日目（すなわち、タファシタマブの初回投与前）では、23 例中 2 例（8.7%）が ADA 陽性であり、その内訳はコホート A 及びコホート B の各 1 例であった。両被験者の ADA 抗体価は 20 と低かった。タファシタマブ投与期間中では 23 例中 3 例（13.0%、いずれもコホート A）で ADA 陽性となったが、それぞれの抗体価は 20 と低かった。ADA の存在は PK に影響を及ぼさず、被験者の安全性及び有効性の結果に直接的な影響を及ぼさなかいと考えられた（4.1 項）。

Figure 9: C205 試験：タファシタマブの血清中濃度-時間推移（平均値 ± STD）





上図：コホート A（タファシタマブ + イデラリシブ）、下図：コホート B（タファシタマブ + ベネトクラクス）
出典：モジュール 5.3.5.2、C205 試験 CSR Figure 14.4.1

2.6.3. 結論

本試験に登録された 24 例のうち、11/11 例（100.0%）がタファシタマブとイデラリシブの投与（コホート A）、11/13 例（84.6%）がタファシタマブとベネトクラクスの投与（コホート B の一部）、2/13 例（15.4%）がタファシタマブのみの投与を受けた（コホート B の一部）。全体として、被験者の大半は男性［16 例（66.7%）］及び白人［24 例（100.0%）］であった。年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：5[redacted]～7[redacted] 歳）であった。

Q1W 投与期間中のタファシタマブの平均 C_{max} 及び C_{trough} は、それぞれ約 509 μg/mL 及び約 294 μg/mL であった。Q2W 投与時（サイクル 4～6）及び Q4W 投与時（サイクル 7 以降）のタファシタマブの C_{trough} は、それぞれ約 200 μg/mL 及び約 100 μg/mL であった。

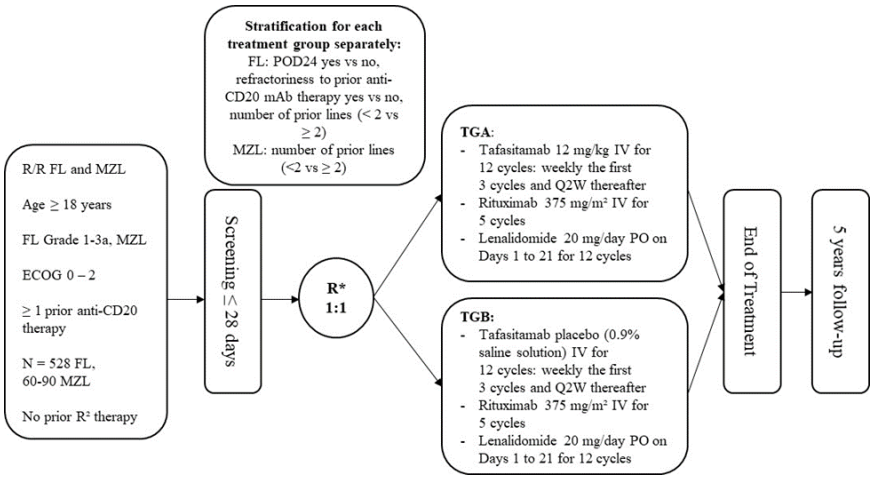
タファシタマブを投与された 23 例中 5 例が ADA 陽性であったがいずれも抗体価は低く、ADA の存在は PK に影響を及ぼさず、被験者の安全性及び有効性の結果に直接的な影響を及ぼさなかいと考えられた。

2.7. 301 試験

2.7.1. 試験デザイン及び方法

301 試験は、18 歳以上の R/R FL 又は R/R MZL が組織学的に確定している患者を対象とした、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 3 相試験である。適格とされた患者を 1:1 の割合でタファシタマブ＋R^2（タファシタマブ＋R^2 群）又はプラセボ＋R^2（プラセボ＋R^2 群）にランダム化した。ランダム化は FL 集団と MZL 集団で個別に行った。R/R FL 患者約 528 例が 2 つの投与群のいずれかにランダム化される計画で、初回診断後 24 ヵ月以内の進行、抗 CD20 抗体抵抗性、前治療ライン数により層別化された。R/R MZL 患者 60～90 例が 2 つの投与群のいずれかにランダム化される計画で、前治療ライン数により層別化された。

Figure 10: C301 試験のデザイン



注：中等度の腎機能障害［クレアチニンクリアランス（CRCL）］値が 30 mL/分以上 60 mL/分未満）を有する被験者では、レナリドミドの開始用量を 10 mg/日に減量し、レナリドミドに関連するグレード 3 又は 4 の毒性が発現していない場合は 2 サイクル以降に 15 mg/日に増量できることとした。
*ランダム化は FL 集団と MZL 集団で個別に行った。
出典：モジュール 5.3.5.1、C301 試験 CSR Figure 1

本試験では PK 評価用検体をスパース採取したため、ノンコンパートメント解析は実施しなかった。

2.7.2. 結果

PK データは他の臨床試験と統合し、popPK 報告書で別途報告した（3.2 項）。

301 試験のデータカットオフ時点で、タファシタマブ＋R²群の 327 例において 4 例が ADA 陽性であった。

2.8. 102 試験

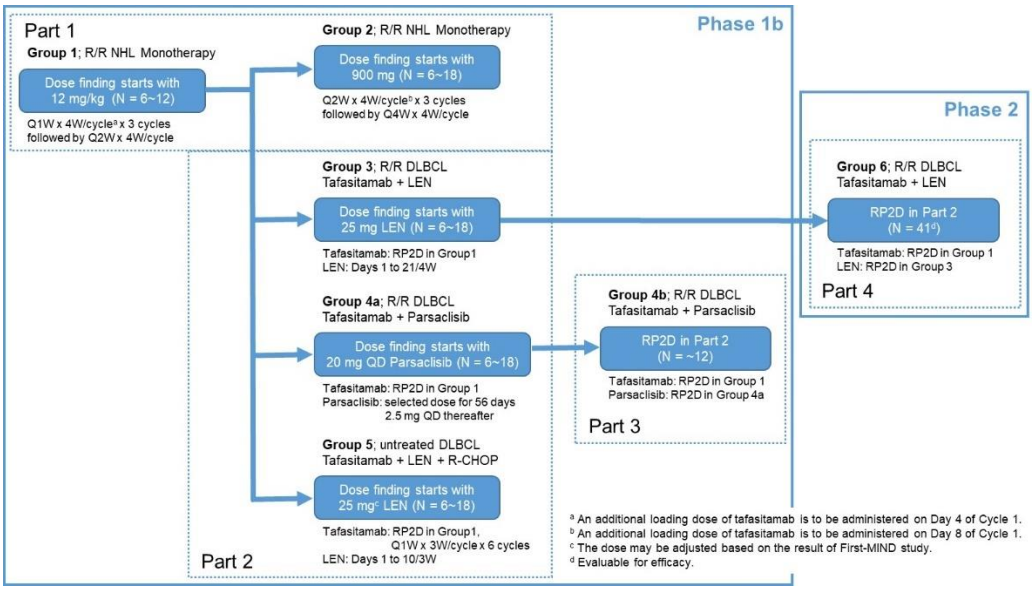
2.8.1. 試験デザイン及び方法

102 試験は、日本人 NHL 患者を対象としたタファシタマブ、タファシタマブ+LEN、タファシタマブ+パルサクリシブ、タファシタマブ+LEN と R-CHOP の併用療法の第 1b/2 相試験である。本試験は、第 1b 相パートでは日本人 NHL 患者を対象として安全性及び忍容性の評価、第 2 相臨床試験推奨用量（RP2D）の決定並びに PK の評価を、第 2 相パートでは日本人 R/R DLBCL 患者を対象として有効性、安全性、忍容性及び PK の評価を目的とした非盲検、多施設共同、臨床試験である。

本試験のパート 1 はタファシタマブ単剤療法の用量設定試験として、R/R NHL を有する日本人患者を対象にタファシタマブ単剤療法の安全性及び忍容性を評価し、RP2D を決定する。パート 1 のグループ 1 はタファシタマブを体重に基づく用量で投与して評価した。パート 2 はタファシタマブ併用療法の用量設定試験として、R/R DLBCL を有する患者を対象にタファシタマブを LEN（グループ 3）若しくはパルサクリシブ（グループ 4a）と併用投与した時又は未治療の DLBCL を有する患者を対象にタファシタマブを LEN と R-CHOP と併用投与（グループ 5）した時の安全性及び忍容性を評価し、RP2D を決定する。パート 2 のタファシタマブの用量はパート 1 で安全性及び忍容性が確認された体重に基づく RP2D に基づいて決定された。

タファシタマブの開始用量は 12 mg/kg（グループ 1）又は特定された RP2D（グループ 3、4 及び 5）とし、DLT に基づき必要に応じて 9 mg/kg に減量する計画とした。グループ 1、3 及び 4a では 28 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1～3 では投与開始 1、8、15 及び 22 日目にタファシタマブを投与した。また、サイクル 1 の投与開始 4 日目には負荷投与を実施した。サイクル 4 以降では、中止基準に該当するまで投与 1 及び 15 日目に Q2W でタファシタマブを投与した。グループ 5 では 21 日間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで投与開始 1、8 及び 15 日目にタファシタマブを投与した。LEN（グループ 3 及び 5）は経口カプセル剤である。開始用量を 25 mg QD とし、毒性管理基準に従い用量調節を行う。LEN の投与は、グループ 3 では 12 サイクルまで各 28 日間を 1 サイクルとして投与開始 1～21 日目まで服用させた。グループ 5 では 21 日間を 1 サイクルとして 6 サイクルまで投与開始 1～10 日目まで服用させた。

Figure 11:　　102 試験のデザイン



注：本申請に用いた 102 試験の CSR には、データカットオフ時（20■年▮月 ■日）の第 1b 相（グループ 1、3、4a 及び 5）の結果を記載しているため、当該カットオフ時点の治験実施計画書に基づくデザインを示した。

出典：モジュール 5.3.5.2、C102 試験 CSR Figure 1

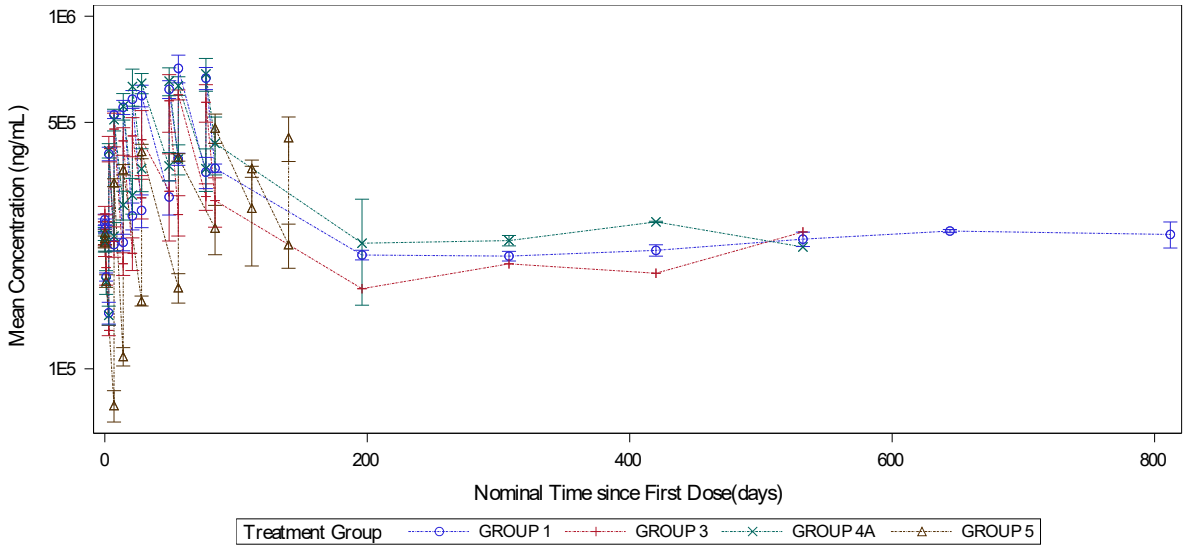
グループ 1、3、4a 及び 5 では、タファシタマブの初回投与前、投与終了時並びに投与終了から約 1、4 及び 24 時間後に PK 評価用の血清検体を採取した。初回投与後に採取したタファシタマブの血清検体から得られたデータより可能な範囲で、濃度-時間推移及び PK パラメータを評価した。追加の血清検体を複数時点の投与前及び投与終了 1 時間後に採取した。

タファシタマブ投与を受けた日本人被験者 24 例から採取した血清 PK 検体計 511 検体を用いて、タファシタマブの血清中濃度を測定した【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR、Table 6.4.1.1】。被験者 24 例から得られた 54 検体の血清中濃度を平均濃度推移の図から除外した【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR、Table 6.4.2】。除外理由は、FU 来院若しくは規定外来院、定量下限未満（BLQ）値又は投与時間が欠落している検体のいずれかによるものであった。ただし、記述統計量の算出にはこれらの被験者を含めたため、計 511 検体のタファシタマブ濃度値を統計解析に含めた。

2.8.2.　　結果

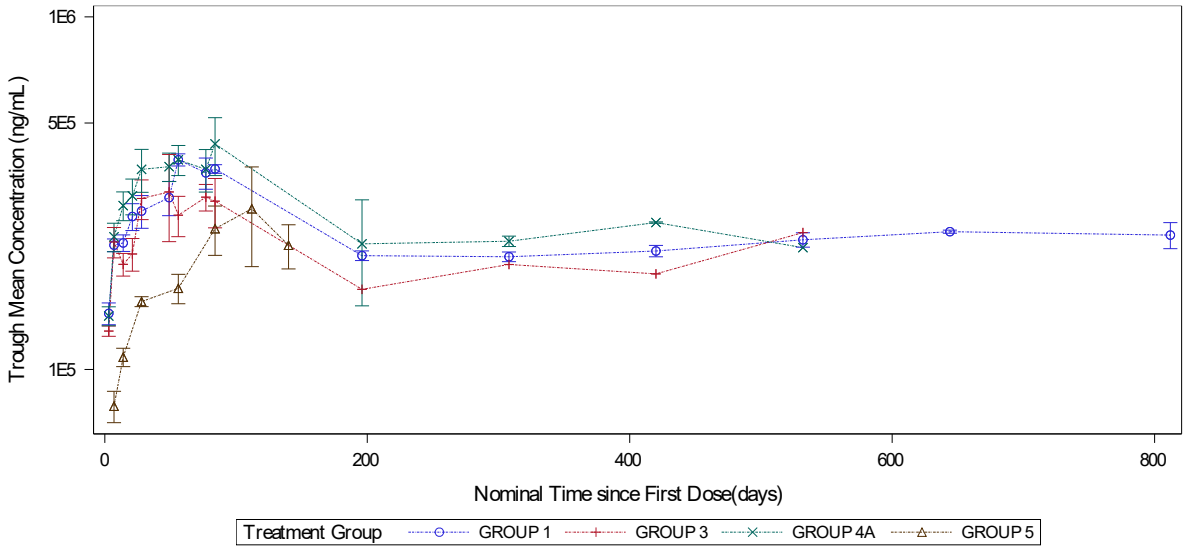
グループごとのタファシタマブの血清中濃度及び C_{trough}（平均値 ± SE）をそれぞれ Figure 12 及び Figure 13 に示す。

Figure 12: **102 試験：日本人被験者におけるタファシタマブの血清中濃度-時間推移（平均値 ± SE）（片対数スケール）**



出典:モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Figure 6.1.3.6

Figure 13: **102 試験：日本人被験者における血清中タファシタマブのトラフ濃度-時間推移（平均値 ± SE）（片対数スケール）**



出典：モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Figure 6.1.3.7

ベースライン時の体重及び血清アルブミン（ALB）値は、これまでの popPK 解析においてタファシタマブの PK に影響を及ぼす共変量として特定されているが、これらの被験者の人口統計学的特性は 4 グループ間で類似していた【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR、Table 6.1.3.1】。

初回投与時の C_{max} の平均値は、グループ 1、3、4a 及び 5 でそれぞれ 265、275、241 及び 243 µg/mL であった。サイクル 2 の 1 日目の C_{trough} の平均値は、グループ 1、3、4a 及び 5 でそれぞれ 281、305、369 及び 131 µg/mL であった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR、Table 6.1.2.1】。グループ 1、3 及び 4a のタファシタマブの平均血清中濃度-時間推移は重なっていたが、グループ 5 では初回投与後のタファシタマブの平均血清中濃度-時間推移がわずかに低かった。タファシタマブの C_{trough} 推移にも同様の傾向が認められた。グループ 1、3 及び 4a では

サイクル 1 の 4 日目に追加投与を行ったため、サイクル 1 の 4 日目以降の 3 グループの血清中濃度はグループ 5 よりも高かった。しかし、サイクル 1 の 1 日目の初回投与終了から 24 時間後までの血清中濃度は 4 グループ間で同程度であった。これらの結果から、タファシタマブと LEN、パルサクリシブ又は LEN+R-CHOP との併用投与は、タファシタマブの PK に影響を及ぼさないと考えられた。

グループ 1、3 及び 4a では平均 C_{trough} 及び C_{max} から Q1W のタファシタマブ投与（サイクル 1 の 4 日目の負荷投与を含む）中の定常状態を推定する探索的解析では、サイクル 3 の 1 日目（すなわち、10 回目の投与）に既に定常状態に達していることが示された。Q2W 投与への切り替え後（サイクル 4 以降）、予想通りタファシタマブの平均 C_{trough} は低下した【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR、Table 6.1.2.1】。同様の結果はグループ 5 でも認められ、グループ 5 ではサイクル 4 の 1 日目（すなわち、10 回目の投与）に既に定常状態に達していた。なお、本試験では治験薬投与後に ADA 陽性検体は認められなかった。

2.8.2.1. 日本人と外国人の被験者間でのタファシタマブの薬物動態の比較

102 試験の PK データを、外国人被験者を対象に実施した対応する試験の PK データと比較した。

- グループ 1 及び C201 試験（R/R NHL 患者を対象としたタファシタマブ単剤療法）の被験者の PK データ
- グループ 3 及び C203 試験（R/R DLBCL 患者を対象としたタファシタマブ及び LEN の投与）の被験者の PK データ

時点別及び試験別に要約したタファシタマブの C_{trough} 及び C_{max} を Table 7 に示す。

102 試験のグループ 1 の被験者と C201 試験の被験者の初回投与後のタファシタマブの C_{max} は同程度であった。C201 試験の被験者では、サイクル 3 の 22 日目までに定常状態の C_{trough} 及び C_{max} の平均値がそれぞれ 263.2 μg/mL 及び 547.4 μg/mL に達した。102 試験グループ 1 の被験者は、サイクル 1 の 4 日目に追加の負荷投与を受け、サイクル 3 の 22 日目までに C_{trough} 及び C_{max} の平均値がそれぞれ 361 μg/mL 及び 667 μg/mL に達した。タファシタマブの平均濃度は C201 試験の被験者よりもわずかに高かったが（C_{trough} で+37%、C_{max} で+22%）、日本人被験者で認められた個々の被験者の濃度は C201 試験で認められた濃度の範囲内に十分収まっていた。

102 試験のグループ 3 の被験者と C203 試験の被験者の初回投与後のタファシタマブの C_{max} は同程度であった。C203 試験の被験者では、サイクル 3 の 1 日目までに定常状態の C_{trough} 及び C_{max} の平均値がそれぞれ 208 μg/mL 及び 466 μg/mL に達した。102 試験グループ 3 の被験者は、サイクル 1 の 4 日目に追加の負荷投与を受け、サイクル 3 の 1 日目までに C_{trough} 及び C_{max} の平均値がそれぞれ 274 μg/mL 及び 598 μg/mL に達した。102 試験の被験者では定常状態のタファシタマブの平均濃度が若干高かったが（C_{trough} で+32%、C_{max} で+28%）、日本人被験者で認められた個々の被験者の濃度は C203 試験で認められた濃度範囲内に十分収まっていた。

Table 7: **日本人及び外国人被験者の血清中タファシタマブのピーク濃度及びトラフ濃度**

	タファシタマブ濃度（μg/mL）	
	日本人被験者	外国人被験者
	R/R NHL 患者を対象としたタファシタマブ単剤療法 12 mg/kg（28 日サイクル）	
	102 試験グループ 1（6 例）[a]	C201 試験：（NHL 患者）（91 例）
C1D1 C_{max}	265 ± 24.2 (238, 308)	263.1 ± 111.3 (73, 986)
C3D22 C_{trough}	361 ± 63.5 (312, 433)	263.2 ± 98.5 (108.1, 515.7)
C3D22 C_{max}	667 ± 83.4 (601, 761)	547.4 ± 220.4 (263.2, 1544.7)
	R/R DLBCL 患者を対象としたタファシタマブ+LEN の併用投与（28 日サイクル）	
	102 試験グループ 3（6 例）[a]	C203 試験（ALL 患者）（81 例）[a]
C1D1 C_{max}	275 ± 33.9 (221, 326)	249 ± 53.7 (123, 383)
C3D1 C_{trough}	274 ± 71.7 (174, 335)	208 ± 68.9 (81.8, 367.8)
C3D1 C_{max}	598 ± 33.6 (568, 634)	466 ± 112 (228, 868)

注：値は μg/mL 単位の平均値 ± STD（最小値、最大値）で示す。

[a] 102 試験のグループ 1 及び 3 の被験者並びに C203 試験の被験者は、サイクル 1 の 4 日目に追加のタファシタマブ負荷投与を受けた。C201 試験及び C203 試験はモジュール 2.7.2 を参照。

出典：モジュール 5.3.5.1、102 試験 CSR Table 6.1.2.1、モジュール 5.3.5.2、C203 試験 CSR Table 14.2.11 及び モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Tables 14.2.5.1 及び 14.2.5.2

2.8.3. 結論

これまでに得られている PK データに基づくと、タファシタマブと LEN の併用投与レジメンにおいて、日本人被験者と外国人被験者との間でタファシタマブの曝露量に実質的な差は認められない。なお、本試験では治験薬投与後に ADA 陽性検体は認められなかった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

各臨床試験で検体採取時点及びデータ解析方法が異なるため、C_{max} 及び $t_{1/2}$ を除き、PK 結果の直接比較は行わなかった。また、各臨床試験データを統合して popPK 解析を実施した（3.2 項）。

全試験の C_{max} 及び $t_{1/2}$ に関する PK の結果を Table 8 に示す。

Table 8:　全試験を通して推定された薬物動態パラメータの要約

Study/ Protocol (Country)	Patient Type (Age: Mean, Range)	Treatments	Mean PK Parameters (CV%)	
			C_{max} (1st dose)[a] (ng/mL)	$T_{1/2}$ (day)
5574-01 試験 米国	R/R CLL/SLL 患者（64 歳：4[redacted]～8[redacted] 歳）	0.3、1.0、3.0、6.0、9.0 及び 12.0 mg/kg を 2 時間かけて IV 投与 サイクル 1 の 1、4、8、15 及び 22 日目、並びにサイクル 2 の 1、8、15 及び 22 日目に投与することで、28 日間のサイクルを 2 サイクル（9 回投与）実施する。	3.0 mg/kg (N = 3) 43309 (6.9 %) 6.0 mg/kg (N = 3) 102363 (9.4%) 9.0 mg/kg (N = 3) 132687 (17.9%) 12.0 mg/kg (N = 16) 169279 (21.2%)	3.0 mg/kg (N = 3) 15.0 (24.2%) 6.0 mg/kg (N = 3) 9.5 (33.4%) 9.0 mg/kg (N = 3) 12.4 (19.9%) 12.0 mg/kg (N = 16) 14.1 (33.2%)
C201 試験 ベルギー、ドイツ、スペイン、ハンガリー、ポーランド、イタリア、米国	R/R FL/NHL/ DLBCL 患者（65.6 歳：35～90 歳）	12 mg/kg（IV）	263.1 µg/mL [b] (42.3%) (N = 85)	14.8 (31.7%) (N = 12)
C202 試験 米国	B-ALL 患者 (46.82 歳: 1[redacted]～7[redacted] 歳)	12 mg/kg（IV）	305684.2 (22.5%) (N = 19)	-
C203 試験 ベルギー、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド、スペイン、英国、米国	R/R DLBCL 患者 (69.3 歳： 4[redacted]～8[redacted] 歳)	タファシタマブ 12 mg/kg（IV）投与 サイクル 1：1、4、8、15、22 日目、 サイクル 2～3：1、8、15、22 日目 サイクル 4～12 以降：1、15 日目 サイクル 1～12 の 1～21 日目に LEN 25 mg を経口投与	249075.9 (21.6%) (N = 71)	-
C205 試験 オーストリア、ドイツ、イタリア、ポーランド、 英国、米国	R/R CLL/SLL 患者 （64.9 歳：5[redacted]～7[redacted] 歳）	コホート A：28 日間のサイクルで最初の 3 サイクルにタファシタマブ 12 mg/kg を Q1W で IV 投与（+ LD[a]）、その後は Q2W、イデラリシブは 150 mg1 日 2 回経口投与 コホート B：28 日間のサイクルで最初の 3 サイクルにタファシタマブ 12 mg/kg を Q1W で IV 投与（+ LD[a]）、その後 Q2W、ベネトクラクスは 400 mg を QD で経口投与（用量漸増期間あり）	241579.4 (28.6%) (N = 18)	-

Study/ Protocol (Country)	Patient Type (Age: Mean, Range)	Treatments	Mean PK Parameters (CV%)	
			C_{max} (1st dose)[a] (ng/mL)	$T_{1/2}$ (day)
102 試験 日本	グループ 1: R/R NHL (72.0 歳：6[redacted]～7[redacted] 歳) グループ 3: R/R DLBCL (73.2 歳：6[redacted]～8[redacted] 歳)	タファシタマブ：12 mg/kg IV で開始し、DLT に応じて 9 mg/kg に漸減する。グループ 1、3 及び 4a では、サイクル 1～3 の期間中にタファシタマブを Q1W 投与し、サイクル 1 の 4 日目に負荷投与する。サイクル 4 以降、タファシタマブを中止基準に該当するまで Q2W 投与 LEN（グループ 3 及び 5）：25 mg QD 経口投与 パルサクリシブ（グループ 4a）：開始用量は投与開始 1 日目から 56 日目までが 20 mg QD、その後は中止基準に該当するまで必要に応じて用量調整をして 2.5 mg QD	グループ 1 (N = 6) 265 ± 24.2 (µg/mL) [c] グループ 3 (N = 6) 275 ± 33.9 (µg/mL) [c] グループ 4a (N = 6) 241 ± 25.2 (µg/mL) [c] グループ 5 (N = 6) 243 ± 44.2 (µg/mL) [c]	-

[a] C_{max} は初回投与のものを示す［5574-01 試験では 2 コンパートメント PK モデルより算出、C201 試験及び C202 試験（投与終了時及び投与終了後 1 時間／4 時間／24 時間に採取する検体）ではノンコンパートメント解析より算出、C203 試験及び C205 試験ではノンコンパートメント解析より算出（検体は投与終了後 1 時間に採取）］。

[b] ng/mL ではなく µg/mL で算出。

[c] ng/mL ではなく µg/mL で算出、平均値 ± STD で示す。

3.1. In vitro 薬物代謝及び in vitro 薬物間相互作用並びに臨床的意義

タファシタマブは mAb であるため、in vitro 薬物代謝試験及び in vitro 薬物間相互作用試験は実施しなかった。タファシタマブは広範な肝代謝を受けないため、薬物間相互作用を検討するための臨床薬理試験は実施しなかった。

LEN は腎濾過を介して 90%超が未代謝のまま排泄されることが報告されており、第 1 相又は第 2 相代謝を受けないことから、LEN の PK に対するタファシタマブと LEN との薬物間相互作用のリスクはないと予想される（Chen et al 2012）。

LEN がタファシタマブの PK に及ぼす潜在的な影響を popPK 解析の共変量解析で評価したところ、タファシタマブの PK に対する LEN 併用の影響は認められなかった。

3.2. 母集団薬物動態解析

3.2.1. 目的及び方法

本解析の主な目的は、造血器悪性腫瘍患者に対してタファシタマブを反復 IV 投与した後の PK 特性を明らかにし、内因性要因及び外因性要因（共変量）がタファシタマブの曝露量に及ぼす影響を検討することであった【モジュール 5.3.3.5、CPP-24.05】。さらに、301 試験に登録された被験者のタファシタマブの曝露パラメータを推定し、E-R 解析に使用し、白人/非日本人被験者と日本人被験者の間に生じうる曝露量の差を明らかにすることを目的とした。構築した popPK モデルを用いて、初回の投与サイクル（28 日間）及び最初の 2 回の投与サイクルの AUC（AUC_{28} 及び AUC_{56}）並びに最低血清中濃度（C_{min}）及び C_{max} の平均値と最高値などの曝露パラメータをそれぞれ推定した。popPK 解析には 5574-01 試験、C201 試験、C202 試験、C203 試験、C205 試験、C107 試験、102 試験及び 301 試験の 8 試験から得られた被験者 664 例から得られた 8,758 点の血清中濃度データを用いた。全ての試験で、各被験者から複数の時点でスパースサンプリングにより PK 検体を採取し、5574-01 試験、C201 試験、C202 試験及び C107 試験では、最長 400 日間の PK データが得られている。C203 試験では最長 650 日間、102 試験では最長 975 日間の PK データを収集した。データ収集期間は C205 試験が最も長く、1,500 日間を超えた。データセットに含まれた評価不能な被験者（未投与又は PK 検体なし）は、5 例のみであった。8,758 点の血清中濃度データ中 707 検体が BLQ であった。評価不能な検体（又は除外コードで印を付けた明らかに不規則な検体）に加え、投与前の濃度が 0 ではなかった 4 検体［Table 9（脚注）を参照］を除く、7,971 点の血清中濃度が利用可能であった。解析中さらに 14 検体の外れ値を除外し、最終的な解析は 659 例の被験者から得られた 7,957 点の血清中濃度に基づいて実施した。各試験の被験者数及び PK 検体数を Table 9 に示す。

Table 9: 母集団薬物動態解析の対象となった被験者数及び濃度検体

Study	All Participants (Excluded Participants)	Total Observation Count (Excluded Observations)	Total BLQ Samples	Post-Treatment BLQ Samples (% of Total)
5574-01	27 (0)	900 (1)	35	9 (1.00)
C201	91 (0)	1641 (47)	88	1 (0.06)
C202	22 (0)	303 (0)	20	0 (0.00)
C203	81 (0)	1409 (11)	79	2 (0.14)
C205	24 (1)	462 (2)	40	17 (3.68)
C107	66 (2)	895 (3[a])	90	26 (2.91)
301	329 (2)	2638 (16[a])	331	15 (0.57)
102	24 (0)	510 (0)	24	0 (0.00)
Total	664 (5)	8758 (80)	707	70 (1.00)

[a] Four additional participants (not flagged in the dataset) had a nonzero concentration at baseline. These observations were excluded in the NONMEM control file.
出典：モジュール 5.3.3.5、CPP-24.05.1 Table 7

ソフトウェアパッケージ NONMEM®（Ver.7.3.0）をデータ解析に使用した。過去に 5574-01、C201、C202 及び C203 の 4 試験の成績を使用して構築した popPK 解析の最終モデル［中心コンパートメントからの時間依存的な消失を含む CL、V_c、コンパートメント間クリアランス（Q）及び V_p の個体間変動（IIV）を伴う 2-コンパートメントモデル］を今回の最新データセットに適合させ、モデルを更新した。既存の popPK モデルに含まれた共変量は、共変量効果パラメータの推定値が 10%未満であると推定された場合、又はその個体間変動が 20%を超えた場合を除き、採択した。この場合、単変量変数減少法を実施し、$\alpha = 0.001$ の有意水準で共変量が有意であるかどうかを判定した。

その他にも以下の内因性及び外因性要因を共変量候補として検討した。

- 人口統計学的特性：性別、年齢、体重、人種及び民族
- 疾患特異的/疾患関連：病型［ALL、CLL/SLL、NHL（サブタイプ：FL、DLBCL、MZL など）］、腫瘍サイズ（腫瘍病変の合計面積）、乳酸脱水素酵素、がんのステージ、米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス、B 細胞数、リンパ球絶対数（ALC）
- 免疫原性：ADA の有無
- 臨床検査：総蛋白、ALB、肝酵素［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、アルカリホスファターゼ（ALP）］、CRCL
- 併用薬：LEN との併用投与（あり/なし）

民族（ヒスパニック系又はヒスパニック系以外）及び B 細胞数の共変量は、欠測値が 20%を超えたため、正式な共変量解析には含めなかった。また、NHL サブタイプは、5574-01 試験（R/R CLL/SLL）及び C202 試験（R/R ALL）には該当しなかったため、全体として 20.8%の被験者で欠測値となった。さらに、カテゴリカル共変量である ADA の有無、人種、日本人／日本人以外、病型、ECOG パフォーマンスステータス、がん病期及び NHL サブタイプには、被験者が 10%未満のカテゴリーが含まれていた。病型は、この解析の基礎として使用した元のモデルに含まれていたため、モデルに含めるものとした。多数の NHL 患者の追加により、ALL 群及び CLL/SLL 群の割合は 10%未満となった。ADA は、グラフを用いて評価した。人種カテゴリー

は、アジア人／アジア人以外で統合した。ECOG パフォーマンスステータスの解析ではカテゴリー2 と 3 を統合したのに対し、がん病期（すなわち、ステージ 1 及び 2）の解析では単一のカテゴリーとして解析した。NHL サブタイプは、いずれの基準（すなわち、各群に 10%以上の被験者が含まれていること、及び共変量が全被験者の 80%以上で得られていること）も満たさなかったため、正式な解析は実施しなかった。また、総蛋白は既にベースラインの一部であったアルブミンと相関していたため（約 54%の相関）、正式な共変量解析から除外した。さらに、B 細胞と ALC の間、肝酵素（ALT と AST）の間、及び CRCL と年齢と体重の間で、50%を超える相関が認められた。相関が影響してくるのは、相関している共変量を 2 つ同時にモデルに組み入れた場合のみであることから、新たな共変量については、まず初めに共変量解析の単変量ステップで検定を行った。

最初に単変量解析を実施し、ステップワイズ法による共変量モデリングプロセスに組み入れる共変量を選択した。単変量の選択過程で有意水準 $\alpha = 0.01$ であることが確認された全ての共変量をフルモデルに組み入れた。このフルモデルに有意水準 $\alpha = 0.001$ で変数減少法のアルゴリズムを適用した。予測値により補正した視覚的事後予測性能評価及びブートストラップ解析を用いて最終モデルの適切性を確認した後、各被験者の実際の投与歴を考慮して、シミュレーションにより曝露パラメータ（AUC、C_{max} 及び C_{min} の最高値など）の推定値をそれぞれ算出した。

3.2.2. 結果

最終モデルは、中心コンパートメントからの時間依存的な消失を伴う 2-コンパートメントモデルであった。以下の時間依存的なクリアランス式によって、経時的に観察される C_{trough} の上昇を記述した。

$$CL = CL_{lin} \times \left(1 - \frac{T \times Imax}{(T_{50} + T)}\right)$$

ここでは、CL_{lin} は線形 CL、T は時間、T_{50} は CL の最大低下率の半分に到達するまでの時間、I_{max} は CL の最大低下率である。

CL、V_c、V_p 及び I_{max} について IIV を算出した。残差誤差構造として付加誤差モデルと比例誤差モデルの混合誤差モデルを選択した。タファシタマブの PK プロファイルは、一般的に CL が低く全身循環外の分布容積が限られている他の mAb の PK プロファイルと一致していた（Keizer et al 2010）。各 PK パラメータの母集団推定値は、それぞれ 0.441 L/day（ベースラインの CL）、5.14 L（V_c）、0.866 L/day（Q）及び 3.16 L（V_p）であった。最終的な PK パラメータの推定値及び共変量効果の要約を Table 10 に示す。消失相の半減期の推定値は 14.1 日、定常状態での総分布容積の推定値は 8.30 L であった。730 日（初回投与開始から 2 年）後の CL は 0.29 L/day と算出された。

体重が CL 及び分布容積に有意な影響を及ぼすことがわかり、以前に特定された共変量効果と一致していた。また、CL に対する ALB の共変量効果、V_c に対する性別の共変量効果及び V_c に対する病型（NHL/ALL 又は CLL/SLL）の共変量効果もモデルに組み入れた。新たに評価した共変量のうち、性別、人種（アジア人又はアジア人以外）及び CRCL は、いずれも CL に有意な影響を及ぼした。また、人種は V_c にも有意な影響を及ぼした。年齢（16～90 歳）、腫瘍サイズ、リンパ球絶対数、乳酸脱水素酵素及び LEN との併用は、タファシタマブの PK の有意な共変量ではなかった。また、AST（9～472 U/L）、ALT（5～336 U/L）、ALP（34～773 U/L）、GGT（4～936 U/L）などの腎臓及び肝臓に関連する血清パラメータは、タファシタマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

Table 10: タファシタマブの最終モデルパラメータ推定値

Parameter	Estimate	RSE(%)	IIV (CV%)[a]	Shrinkage (%)
CL [L/day]	0.441	2.27	29.2	7.80
Vc [L]	5.14	3.05	19.7	11.4
Q [L/day]	0.866	8.36	–	–
Vp [L]	3.16	3.23	44.7	20.1
Imax	0.497	3.16	295	50.7
T_{50} [day]	326	16.0	–	–
CL/Q-WT	0.501	14.7	–	–
CL-ALB	-0.750	13.1	–	–
CL-SEX	-0.124	20.1	–	–
CL-RACE	-0.198	16.1	–	–
CL-CRCL	0.147	29.7	–	–
Vc/Vp-WT	0.437	10.2	–	–
Vc-SEX	-0.15	11.1	–	–
Vc-RACE	-0.122	20.4	–	–
Vc-DIS23	-0.238	9.82	–	–
PROP	0.167	4.65	–	–
ADD [µg/mL]	2.44	38.8	–	–
EPS	1 FIX	–	–	8.86

Note: IIV (CV%) is calculated as $(100 \times \sqrt{e^{\omega^2} - 1})$, where ωis the variance of a normal distribution with mean 0.[a] covariances: CL-Vc: 0.0214, Vc-Vp:0.0552, CL-Vp: 0.0128
Abbreviations: ADD = additive error; DIS23 = NHL and ALL versus CLL/SLL; EPS = residual error: variance of a normal distribution with mean 0; FIX = fixed parameter; Imax = maximum decline in CL (expressed as a fraction); PROP = proportional error; Q = inter-compartmental clearance; SE = standard error; T50 = time to half of the maximum decline in CL; WT=body weight
出典：モジュール 5.3.3.5、CPP-24.05.1 Erratum Table 4

3.2.2.1. タファシタマブの曝露量指標の推定

タファシタマブの最終モデルを用いて、PK パラメータの事後推定値を個別に求めた。事後パラメータに基づき、測定可能なタファシタマブ濃度が得られた各被験者について、曝露量指標をシミュレーションした。実際の投与レジメンに基づく、タファシタマブ 12 mg/kg を投与した全被験者の要約統計量を Table 11 に示す。popPK 解析に基づき、タファシタマブ 12 mg/kg を Q1W で IV 投与する最初の 3 サイクル（84 日間）中のタファシタマブの平均 C_{trough}（± STD）は、178（± 66）µg/mL と推定された。サイクル 4～6（168 日目まで）の Q2W 投与期間中の平均 C_{trough} は、163（± 74）µg/mL と推定された。被験者集団におけるタファシタマブの平均 C_{max} は、488（± 127）µg/mL と推定された。

Table 11: 12 mg/kg を投与した試験における曝露量推定値の要約統計量

Metric	Mean	STD	CV%	Median	Min	Max	Geo Mean	Geo CV%
AUC_{28} (µg·day/mL)	5688.1	1698.4	29.9	5664.2	805.3	11373.1	5398.7	41.2
AUC_{56} (µg·day/mL)	13665.1	4127.8	30.2	13839.6	1453.2	27534.5	12888.7	46
maxC_{min} (µg/mL)	248.4	89	35.8	240.8	19.5	562.6	230.3	52.2
average$C_{min0-84}$ (µg/mL)	178.4	66	37	174.4	2.7	427.5	163.8	58.8
average $C_{min85-168}$ (µg/mL)	163.2	74.3	45.5	152.8	20.1	439.5	145.3	68
average $C_{min169-last}$ (µg/mL)	129.1	53.8	41.7	125.4	16.1	340.5	116.9	61.5
maxC_{max} overall (µg/mL)	488.4	126.6	25.9	487.8	19.2	916.2	469.3	35.9
maxC_{max} first dose (µg/mL)	201.3	105.5	52.4	230.1	0.9	466.1	147.2	176.2

Abbreviations: $C_{min0-84}$ = average trough concentration from 0-84 days (Cycle 1-3); $C_{min85-168}$ = average trough concentration from 85-168 days (Cycle 4-6); $C_{min169-last}$=average trough concentration from day 169 to end of treatment (from Cycle 7 onwards); maxCmax = simulated maximum Cmax concentration; maxCmin = simulated maximum trough concentration; geo = geometric.
出典：モジュール 5.3.3.5、CPP-24.05.1 Erratum Addendum Table 2

3.2.2.2. 共変量効果の大きさ

最終モデルに含まれた連続共変量が CL 及び V_c に及ぼす影響の要約を Table 12 に示す。最終モデルに含まれたほとんどの共変量効果は中程度であった（母集団の CL 及び Vc 推定値の±50%の範囲に含まれる）が、ALB の最小値（23 g/L）が観察された被験者では、体重及び ALB 値が中央値の被験者と比較して+57%の CL の変化が認められた。体重が重い被験者の方が CL 及び V_c が高かった。体重の極端な値（範囲：37.6～163 kg）では、体重の中央値の被験者と比較して、CL が-29%から+47%に、Vc が−26%から+40%に変化し、正の相関を示した。ALB の極端な値（範囲：23～55 g/L）では、ALB の中央値の被験者と比較して、CL が+57%から−18%に変化し、負の相関を示した。CRCL の極端な値（範囲：24.1～298 mL/min）では、CRCL の中央値の被験者と比較して、CL が−17%から+21%に変化し、正の相関を示した。

カテゴリカル共変量に関しては、NHL 又は ALL 患者は CLL/SLL 患者より V_c が 24%低かった。女性は、男性より CL が 12%低く、Vc が 15%低かった。アジア人は、他の人種の被験者より CL が 20%低く、V_c が 12%低かった。

Table 12: タファシタマブの CL 及び Vc に対する連続共変量効果の影響

	Min	p5	Median	p95	Max
Body weight range (kg)	38	50	75	108	163
CL variation with body weight (L/day)	0.312	0.360	0.441	0.531	0.650
CL variation with body weight (%)	-29.2	-18.4	0.00589	20.2	47.3
Vc variation with body weight (L/day)	3.80	4.31	5.14	6.04	7.21
Vc variation with body weight (%)	-26.1	-16.2	-0.00525	17.5	40.3
Albumin range (g/L)	23	33	42	48	55
CL variation with albumin (L/day)	0.693	0.531	0.441	0.399	0.361
CL variation with albumin (%)	57.0	20.4	0.00589	-9.53	-18.3
CRCL range (mL/min)	24.1	44.5	83.2	155	298
CL variation with CRCL (L/day)	0.368	0.403	0.441	0.484	0.533
CL variation with CRCL (%)	-16.7	-8.79	0.00589	9.61	20.7

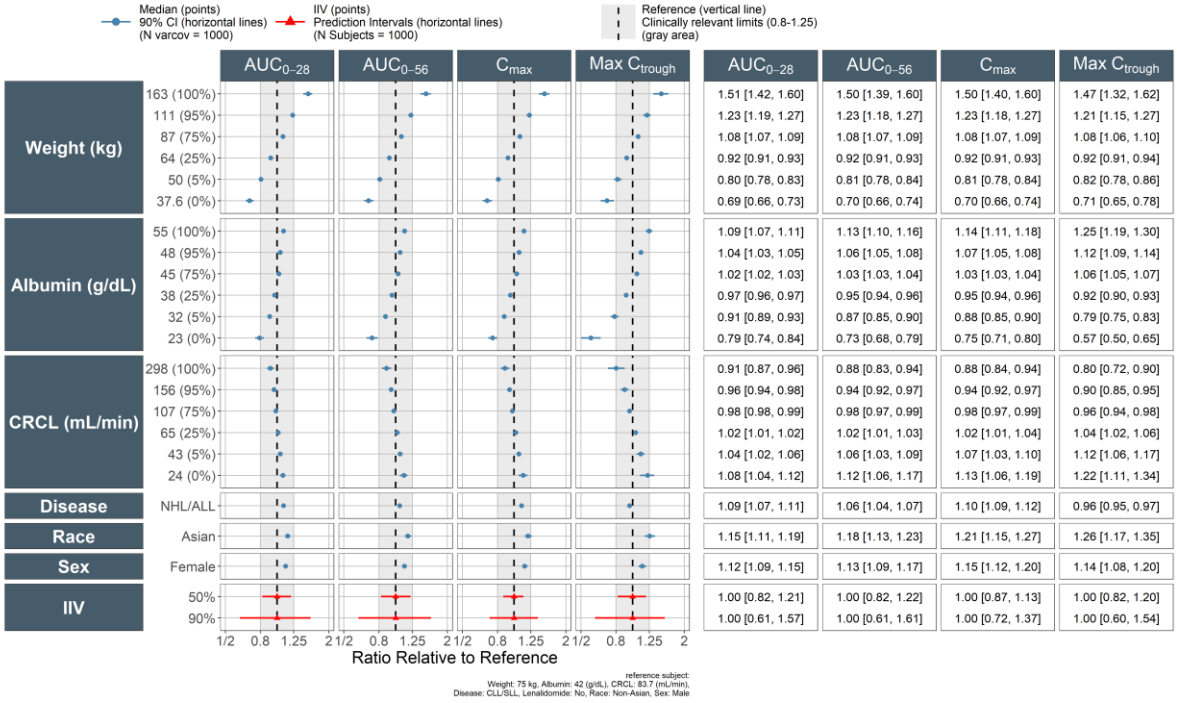
出典：モジュール 5.3.3.5、CPP-24.05.1 Erratum Addendum Table 1

また、28 日を 1 サイクルとして 12 mg/kg Q1W 投与を 3 サイクル行うシミュレーションにより共変量効果が曝露量に及ぼす影響を評価した。体重が 5 パーセンタイル（p5）及び 95 パーセンタイル（p95）の被験者では、体重が中央値の被験者と比較して、それぞれ AUC_{28} が-19%及び+23%変化し、C_{max} の最高値（maxC_{max}）はそれぞれ-19%及び+23%変化すると推定された。ALB が p5 及び p95 の被験者では、ALB 濃度が中央値の被験者と比較して、それぞれ AUC28 が-9%及び+4%変化し、maxC_{max} はそれぞれ-12%及び+7%変化すると推定された。CRCL での変化の範囲は、AUC_{28} において+4%～-4%、C_{max} の最高値において+7%～-6%であった。

カテゴリカル変数でモデルに含まれた共変量効果についても評価した。女性における曝露量推定値は、男性と比較して AUC_{28} は 12%高く、maxC_{max} は 15%高かった。NHL 患者及び ALL 患者では、CLL/SLL 患者と比較して AUC_{28} は 9%高く、maxC_{max} は 10%高かった。アジア人被験者はアジア人以外の被験者よりも AUC_{28} が 15%高く、maxC_{max} は 21%高かった。

要約すると、タファシタマブ＋R^2療法による被験者のタファシタマブ曝露量変動範囲は妥当であり、臨床的有効性及び安全性に対する E-R 解析結果（3.3 項）に基づき、popPK 解析で認められた共変量の影響による用量調整を行う必要はないと考えられた【モジュール 5.3.3.5、CPP-24.09】。

Figure 14: タファシタマブの曝露量指標に対する共変量の単変量効果



Note: Chosen body weight values (y-axis) represent the minimum (0%), fifth percentile (5%) first quartile (25%), third quartile (75%), and maximum (100%) of this covariate in the dataset. The point estimate and error bars for each covariate level are the median and 95% CI of 500 bootstrap replicates. The error bars represent uncertainty in the population estimates, not IIV.

出典：モジュール 5.3.3.5、CPP-24.05.1 Erratum Addendum Figure 3

3.2.2.3. 薬物動態における民族差

popPK 解析において、人種がタファシタマブの PK に及ぼす影響をアジア人とアジア人以外で検討した結果、アジア人ではアジア人以外と比較して低い CL 及び V_c が認められたが、その影響は臨床的に重要ではなかった。全被験者集団のうちアジア人以外が大半（589 例）を占め、日本人が 48 例、日本以外のアジア人が 26 例、白人が 554 例であった。アジア人集団の被験者は、概して体重が低かった（日本人の平均体重は 58.8 kg、白人の平均体重は 79.0 kg）。さらに、日本人被験者集団は、全被験者集団より女性の割合が高く（62.5%）、NHL 患者のみが含まれた。

最終モデルから推定した曝露量を民族／人種別に要約した結果を Table 13 に示す。日本人被験者（102 試験 24 例及び 301 試験 24 例の合計 48 例）の曝露量は、概して日本人以外／白人の被験者で観察された曝露量の範囲内であった。日本人において白人と比較して曝露量がわずかに高い傾向が認められた理由として、推定された曝露量が実際の投与レジメンに基づいて計算されており、301 試験とは別の投与レジメンを適用した 102 試験の被験者によるものである可能性が考えられた。301 試験の被験者集団（すなわち、同じ疾患サブタイプ及び併用薬）内では、日本人と日本人以外／白人の被験者で曝露量は同程度であった【モジュール 5.3.3.5、CPP-24.05.1 Erratum Addendum Table 4】。

Table 13: 12 mg/kg を投与した試験における曝露量推定値（民族／人種別）

	Asian from Japan (N = 48)	Asian not from Japan (N = 26)	Caucasian (N = 478)	Non-Japanese (N = 536)
AUC_{28} (µg·day/mL)				
Mean (CV%)	6430 (33.7%)	6680 (19.8%)	5680 (29.7%)	5730 (29.1%)
Geometric mean (Geometric CV%)	6060 (37.5%)	6550 (20.9%)	5380 (36.7%)	5440 (36.0%)
AUC_{56} (µg·day/mL)				
Mean (CV%)	15000 (32.9%)	16700 (19.3%)	13600 (30.4%)	13800 (29.8%)
Geometric mean (Geometric CV%)	14200 (36.7%)	16300 (20.4%)	12800 (41.8%)	13000 (40.6%)
Highest C_{min} (µg/mL)				
Mean (CV%)	294 (31.9%)	297 (29.8%)	244 (36.5%)	246 (36.2%)
Geometric mean (Geometric CV%)	278 (34.4%)	283 (34.9%)	225 (46.1%)	227 (45.3%)
Average $C_{min0\text{-}84}$ (µg/mL)				
Mean (CV%)	219 (33.7%)	226 (25.1%)	176 (37.4%)	178 (36.8%)
Geometric mean (Geometric CV%)	206 (37.3%)	218 (30.0%)	160 (51.9%)	163 (50.6%)
Average $C_{min85\text{-}168}$ (µg/mL)				
Mean (CV%)	193 (39.2%)	160 (41.7%)	149 (46.0%)	149 (45.6%)
Geometric mean (Geometric CV%)	178 (44.9%)	149 (38.9%)	132 (56.8%)	133 (55.5%)
Average $C_{min169\text{-}last}$ (µg/mL)				
Mean (CV%)	157 (33.8%)	139 (37.6%)	125 (42.8%)	127 (42.1%)
Geometric mean (Geometric CV%)	147 (38.1%)	129 (45.4%)	112 (52.0%)	114 (51.3%)
Maximum C_{max} (all doses) (µg/mL)				
Mean (CV%)	542 (20.5%)	588 (22.6%)	481 (26.9%)	486 (26.7%)
Geometric Mean (Geometric CV%)	531 (20.4%)	572 (24.8%)	460 (33.7%)	466 (32.9%)
Maximum C_{max} (first dose) (µg/mL)				
Mean (CV%)	254 (16.5%)	293 (23.0%)	215 (44.6%)	221 (43.1%)
Geometric mean (Geometric CV%)	251 (16.2%)	286 (22.9%)	167 (124.5%)	173 (120.0%)

$C_{min0\text{-}84}$ = average trough concentration from Days 0 to 84 (Cycles 1-3); $C_{min85\text{-}168}$ = average trough concentration from Days 85-168 (Cycles 4-6); $C_{min169\text{-}last}$=average trough concentration from Days 169 to EOT (Cycle 7 onward).

Note: Not all participants have PK parameters, and of those who have, not all have exposures. For example, actual dose administration was used in simulations (ie, if participants dropped out before the end of Cycle 1, they do not have AUC_{28} values). In addition, only exposures of participants receiving a dose of 12 mg/kg were reported.

出典：モジュール 5.3.3.5、CPP-24.05.1 Erratum Addendum Table 4

3.2.3. 結論

IV 投与後のタファシタマブの PK は、時間依存的な消失を伴う 2-コンパートメント線形消失モデルにより良好に記述できた。体重はタファシタマブの CL 及び分布容積の両方に統計学的に有意な影響を及ぼした。その他の統計学的に有意な共変量は、ALB（CL と逆相関）、CRCL（CRCL の上昇とタファシタマブの CL の上昇との相関）、性別（女性の方が CL 及び V_c が低い）、人種（アジア系の方が非アジア系よりも CL 及び Vc が低い）及び病型（NHL 患者又は ALL 患者の方が CLL/SLL 患者よりも Vc が低い）であった。日本人被験者の曝露量は、全体的に白人/非日本人被験者で認められた曝露量の範囲内であった。曝露量の増加傾向がわずかに認められたが、301 試験とは異なる投与レジメンを適用した 102 試験の被験者によるものであった。

3.3. FL 患者における曝露-反応関係

3.3.1. 目的及び方法

本解析の主要目的は以下のとおりであった。

- 301 試験に登録された被験者において、タファシタマブ 曝露と特定の有効性評価項目との関係を明らかにする
- 301 試験に登録された被験者において、タファシタマブ 曝露と特定の安全性評価項目との関係を明らかにする
- 有効性及び/又は安全性の評価項目で有意な E-R 関係が確立された場合、可能性のある共変量の影響を特定し、その程度を評価する

有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目は、301 試験の最大の解析対象集団（FAS）の FL 集団（FL-FAS）及び全集団（全体-FAS）における無増悪生存期間（PFS）、フルオロデオキシグルコース（FDG）集積が確認された FL-FAS における陽電子放出断層撮影法（PET）に基づく CR（PET-CR）率及び FL-FAS における全生存期間（OS）であった。

安全性評価項目は、以下の一覧のうち、安全性解析対象集団での発現割合が 10% 超であったものとした：

- 腫瘍崩壊症候群
- グレード 3 以上の注入に伴う反応及び治験薬に対するアレルギー反応
- サイトカイン放出症候群
- 第 2 原発性悪性疾患
- 進行性多巣性白質脳症
- B 型肝炎ウイルス再活性化
- グレード 3 以上の好中球減少症
- グレード 3 以上の血小板減少症
- グレード 3 以上の貧血
- グレード 3 以上の感染症及び寄生虫症
- グレード 3 以上の治験薬投与後に発現した治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）
- 重篤な TEAE［重篤な有害事象（SAE）］
- タファシタマブの用量調節（中断又は中止）に至った TEAE

ロジスティック回帰又はログランク検定／Cox 比例ハザード解析により、臨床評価項目はタファシタマブの曝露量と相関していた。曝露量指標は、曝露量-有効性解析では AUC_{28}、AUC_{56} 及び最高 C_{min}、曝露-安全性解析では AUC_{28}、AUC_{56} 及び C_{max} を用いた。有意な関連性（$\alpha = 0.01$）が認められた場合は、共変量解析を実施した（$\alpha = 0.001$ での変数減少法によるフルモデルアプローチ）。さらに、以下の内因性及び外因性変動因子を共変量候補としてそれらの影響を評価した。

- 有効性及び安全性評価項目の双方に含めた共変量：
  年齢、性別、体重、ECOG パフォーマンスステータス、前治療に対する抵抗性の有無及び前治療ライン数
- 有効性の評価項目のみで検討した共変量：
  濾胞性リンパ腫国際予後指標、ベースラインの NK 細胞数、ベースラインの B 細胞数、一次治療抵抗性及び初回診断後 24 ヵ月以内の進行の有無（POD24）
- 安全性評価項目のみで検討した共変量：
  投与期間及びベースラインの病期（Ann Arbor 病期分類）

3.3.2. 結果及び考察

301 試験では、タファシタマブ を 12 mg/kg の用量レベルで検討した。この用量レベルの AUC_{28}、AUC_{56} 及び最高 C_{min} 値は、それぞれ 11.9、16.9 及び 12.6 倍（最大値／最小値の比）の範囲にあった。C_{max} に対応する値は 4.6 倍であった（C_{max} が極めて低かった外れ値の 1 例を除く）【モジュール 5.3.3.5、CPP-24.09】。

3.3.2.1. 有効性に関する曝露-反応関係

PFS は、FL-FAS と全体-FAS で別々に評価した。FL-FAS のタファシタマブ＋R^2 群では被験者 273 例中 75 例（27.5%）で PFS イベントが発現し、全集団でこれに対応する数は 326 例中 87 例（26.7%）であった。C_{min} の四分位ごとのカプランマイヤー（KM）プロットで有意な関連性は示されなかったが、AUC_{28} 及び AUC_{56} ごとの KM プロットでは曝露量の最低四分位の乖離が認められたのに対し、他の 3 つの曝露量の四分位では重なっていた。KM プロットは、FL-FAS と全体-FAS で類似していた。しかし、AUC_{28} と AUC_{56} の最低四分位の乖離は、全体-FAS の方が顕著であった。AUC_{56} については、最低四分位の乖離により、両集団で曝露の影響が統計学的に有意となった（$P < 0.01$）。

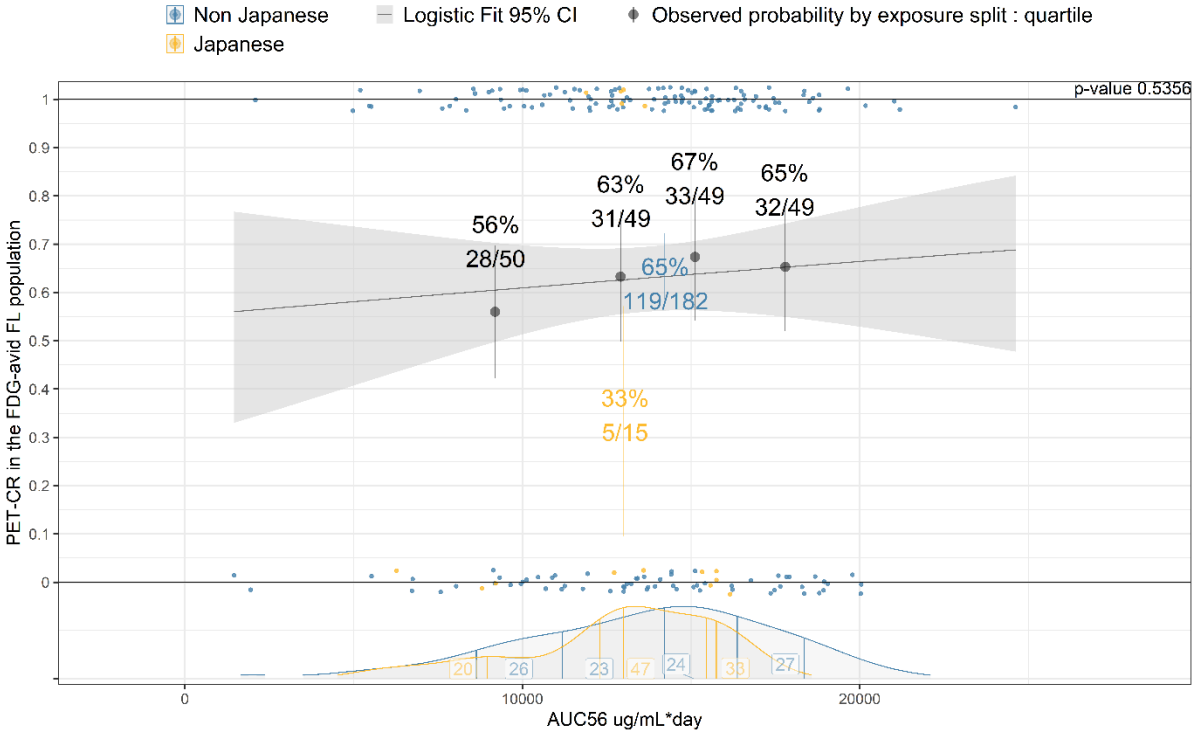
FL-FAS 及び全体-FAS における AUC_{56} と PFS の関係について、Cox モデルの構築及び共変量解析を実施した。FL-FAS では、変数減少法の過程で AUC_{56} が PFS の予測因子から削除され、「一次抵抗性」のみが PFS の有意な予測因子として残った（$P < 0.001$）。しかし、全体-FAS では引き続き AUC56 が PFS の最も有意な予測因子で（$P < 0.001$）、「一次抵抗性」は予測性が低いとして削除された（-2x 対数尤度で 11.7 と 11.1 の差）。

OS の評価にはカットオフ時期が早く、被験者 273 例で認められたイベントは 15 件（5.5%）にすぎなかった。検討した曝露指標（C_{min}、AUC_{28} 及び AUC_{56}）はいずれも OS の有意な予測因子ではなかった。

PET-CR 率は 2 値評価項目として、ロジスティック回帰により評価した。測定値が得られた被験者 201 例中 124 例（61.7%）が CR と判定された。AUC_{28} 及び AUC_{56} と PET-CR との間に明らかな関連性は認められなかった。C_{min} が高いほど PET-CR が高くなる傾向が認められたが、この傾向は統計学的有意差はなかった（$\alpha = 0.01$）。日本人サブグループ解析は、被験者数が少ないことを考慮し、探索的に日本人と日本人以外を重ね書きすることで実施した（Figure 15）。曝露量の範囲は日本人被験者と非日本人被験者で同程度であったが、PET-CR 率は日本人において低い傾向が認められた（33% vs. 65%）。なお、33%という日本人サブグループの PET-CR 率は、PET

の結果が得られた 15 例中 5 例の奏効に基づいており、例数が限定されていたことから E-R 関係の民族間差については評価できなかった。

Figure 15: 日本人と日本人以外を色別した PET-CR 率とタファシタマブの曝露量との関係



Note: color-code for categories: yellow=Japanese, blue=non-Japanese. Dots represent individual participants with event (at the top) and participants with no event (at the bottom). Observations were jittered for improved visualization. Numbers depict n/N for each exposure quartile, with n being the number of participants with an event and N being the total number of participants. Solid dots and vertical lines represent incidence and 95% CI of observations at median exposure within quartile. Color-coded triangles show the overall incidence for each of the groups, with associated counts and percentages. The solid line represents the logistic regression fit of the form logit(prob[event]) AUC × slope + intercept; dashed lines represent 95% CI. The density lines and numbers at the bottom show the distribution and count of participants in each quartile. Vertical lines under the density curve represent the width of exposure quartiles for each group.

出典：モジュール 5.3.3.5、CPP-24.09.2 Figure 8

3.3.2.2. 安全性に関する曝露-反応関係

解析対象とした安全性評価項目のうち、安全性解析対象集団（全集団）での発現割合が 10%を超えたのは以下の 5 つのみであった：

- グレード 3 以上の好中球減少症（46.8%）
- グレード 3 以上の感染症及び寄生虫症（26.3%）
- グレード 3 以上の TEAE（73.1%）
- SAE（38.2%）
- タファシタマブの用量調節（中断又は中止）に至った TEAE（76.8%）

タファシタマブの用量調節に至った TEAE については、曝露量との逆相関（曝露量上昇に伴い TEAE 発現割合が減少する）が認められ、3 つの曝露指標全てにおいて $\alpha = 0.01$ で有意であった。SAE、グレード 3 以上の TEAE 及びグレード 3 以上の好中球減少症についても、同様の逆相関の傾向が認められたが、統計学的有意水準の $\alpha = 0.01$ には達しなかった。グレード 3 以上の感

染症及び寄生虫症の発現割合については曝露量との相関が認められず、一貫した傾向は認められなかった。

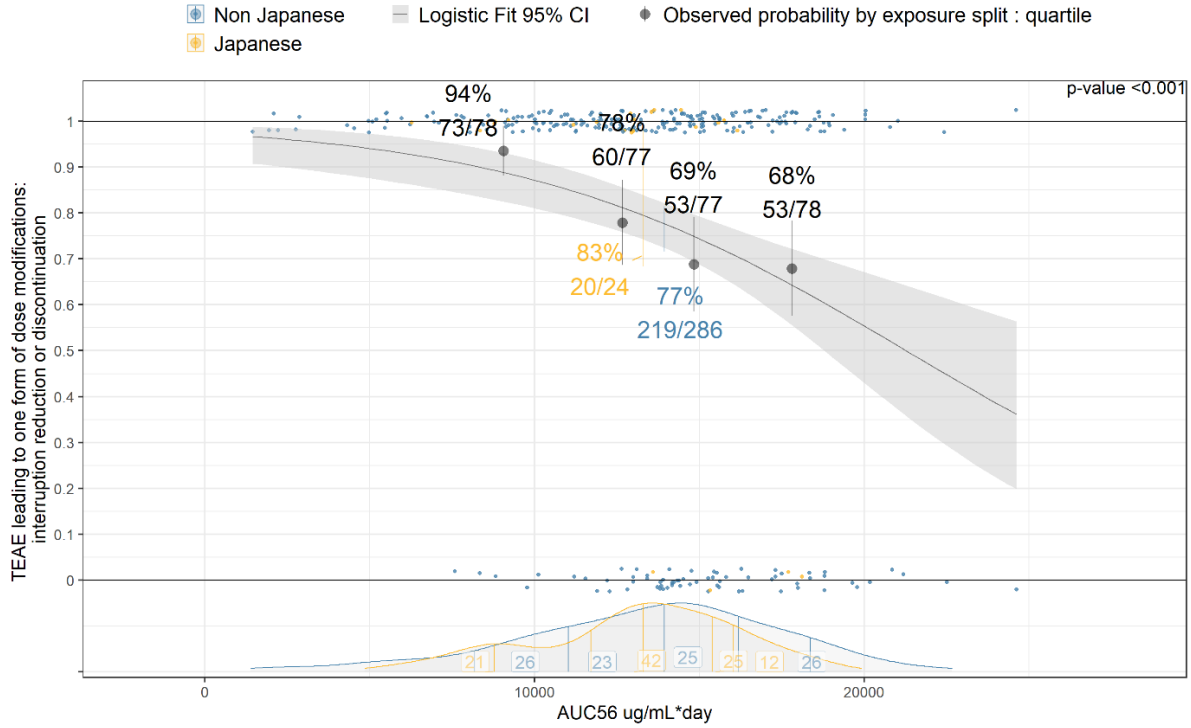
タファシタマブの用量調節に至った TEAE と曝露量、すなわち 3 つの指標のうち最も強力な予測因子である AUC_{56} との関係について、ロジスティック回帰及び共変量解析を実施した。変数減少法の実施後も AUC_{56} は引き続き用量調節に至った TEAE の有意な予測因子であったが、その他の共変量はモデルに残っていなかった。

安全性評価項目の生存時間解析の結果は、2 値解析の結果と全体的に一致していた。タファシタマブの用量調節に至った TEAE の初回発現については、有意な関連性が確認された。グレード 3 以上の TEAE の初回発現と AUC_{56} との関連性も統計学的有意に達したが、共変量解析では年齢もグレード 3 以上の TEAE の有意な予測因子であることが示された。投与期間（各被験者の初回投与から最終投与までの期間）は SAE の初回発現の有意な予測因子で、この共変量をモデルに組み入れると AUC_{56} が削除された。

曝露量とタファシタマブの用量調節に至った TEAE との間に逆相関が認められた理由は完全には明らかになっていないが、TEAE の発現割合が高かった被験者においてタファシタマブの用量を調節した結果、曝露量が低くなった可能性が考えられた。安全性評価項目の生存時間解析は、タファシタマブの用量調節に至った TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE の初回発現と AUC_{56} との間に有意な関係があることを示した。グレード 3 以上の TEAE については、曝露量の影響に加えて年齢も有意な共変量であった。被験者の低い曝露量は、原因ではなく用量調節の結果の可能性があった。タファシタマブが LEN 及びリツキシマブと併用投与されたことを考慮すると、タファシタマブ のみが TEAE の原因ではないと考えられる。上記の結果は、17 倍を超える曝露量の範囲（AUC_{56}）を生じた、12 mg/kg という 1 つの用量レベルで認められたことを認識しておくことが重要である。

安全性評価項目についても被験者数が少ないことを考慮し、日本人サブグループ解析は探索的に日本人と日本人以外を重ね書きすることで実施した。いずれも例数が限定されていたことから E-R 関係の民族間差については評価できなかったが、最も発現割合が高かった 2 つの評価項目（タファシタマブの用量調節に至った TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE）の発現割合は、日本人被験者と非日本人被験者間で同程度であった（Figure 16 及び Figure 17）。一方、発現割合が低い評価項目では日本人被験者と非日本人被験者間の差が大きかった（Figure 18、Figure 19 及び Figure 20）。

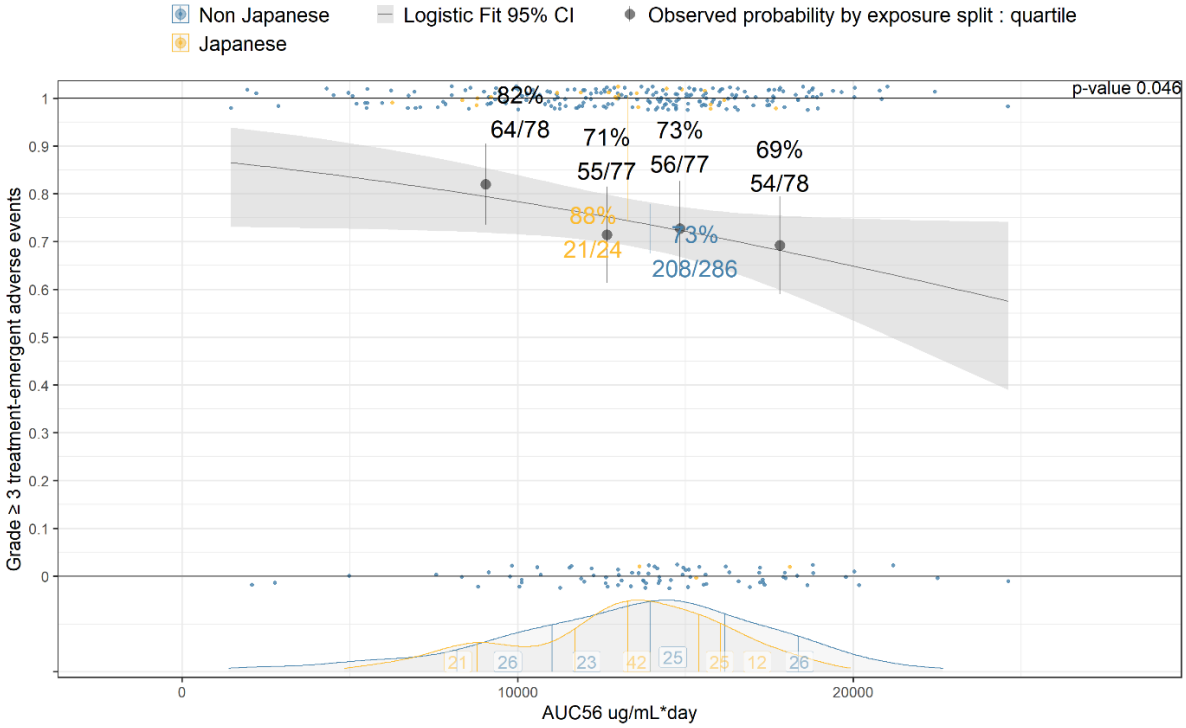
Figure 16: 日本人と日本人以外を色別したタファシタマブの用量調節に至った TEAE とタファシタマブの曝露量との関係



Note: color-code for categories: yellow=Japanese, blue=non-Japanese. Dots represent individual participants with event (at the top) and participants with no event (at the bottom). Observations were jittered for improved visualization. Numbers depict n/N and percentage for each exposure quartile, with n being the number of participants with an event and N being the total number of participants. Solid dots and vertical lines represent incidence and 95% CI of observations at median exposure within quartile. Color-coded triangles show the overall incidence for each of the groups, with associated counts and percentages. The solid line represents the logistic regression fit of the form logit(prob[event]) AUC × slope + intercept; dashed lines represent 95% CI. The density lines and numbers at the bottom show the exposure distribution and count of participants in each quartile. Vertical lines under the density curve represent the width of exposure quartiles for each group.

出典：モジュール 5.3.3.5、CPP-24.09.2 Figure 17

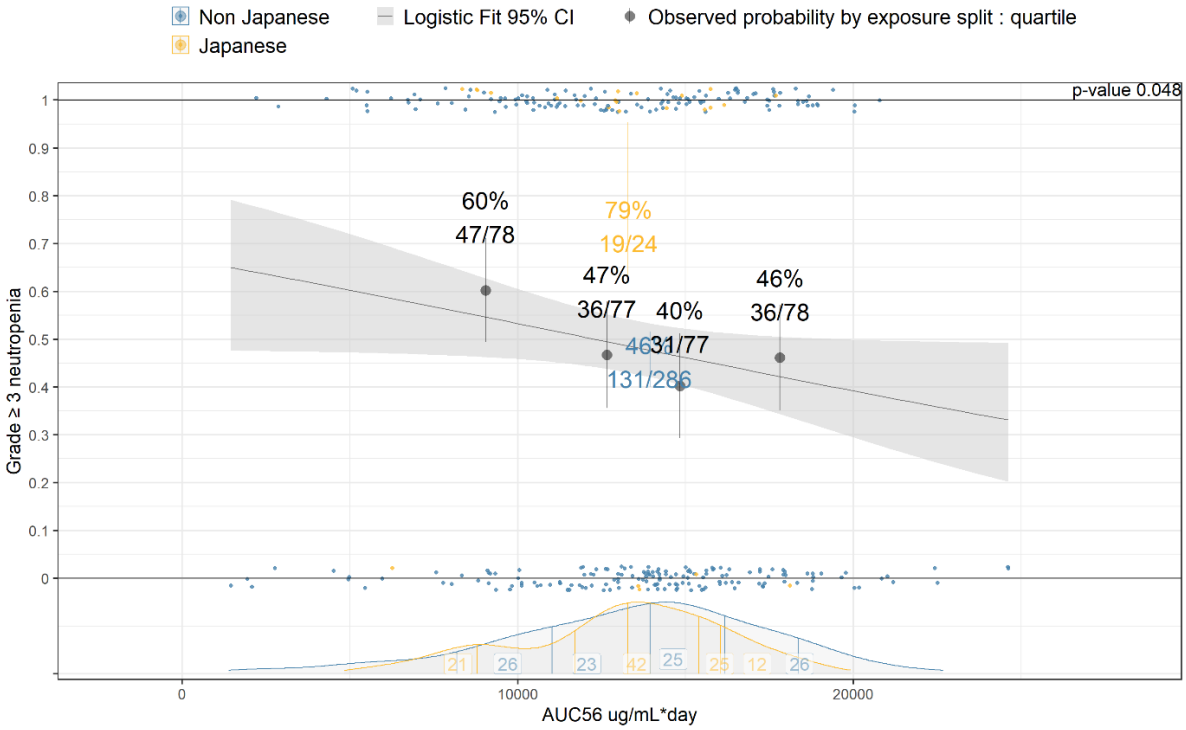
Figure 17: **日本人と日本人以外を色別したグレード 3 以上の TEAE とタファシタマブの曝露量との関係**



Note: color-code for categories: yellow=Japanese, blue=non-Japanese. Dots represent individual participants with event (at the top) and participants with no event (at the bottom). Observations were jittered for improved visualization. Numbers depict n/N and percentage for each exposure quartile, with n being the number of participants with an event and N being the total number of participants. Solid dots and vertical lines represent incidence and 95% CI of observations at median exposure within quartile. Color-coded triangles show the overall incidence for each of the groups, with associated counts and percentages. The solid line represents the logistic regression fit of the form logit(prob[event]) AUC × slope + intercept; dashed lines represent 95% CI. The density lines and numbers at the bottom show the exposure distribution and count of participants in each quartile. Vertical lines under the density curve represent the width of exposure quartiles for each group.

出典：モジュール 5.3.3.5、CPP-24.09.2 Figure 18

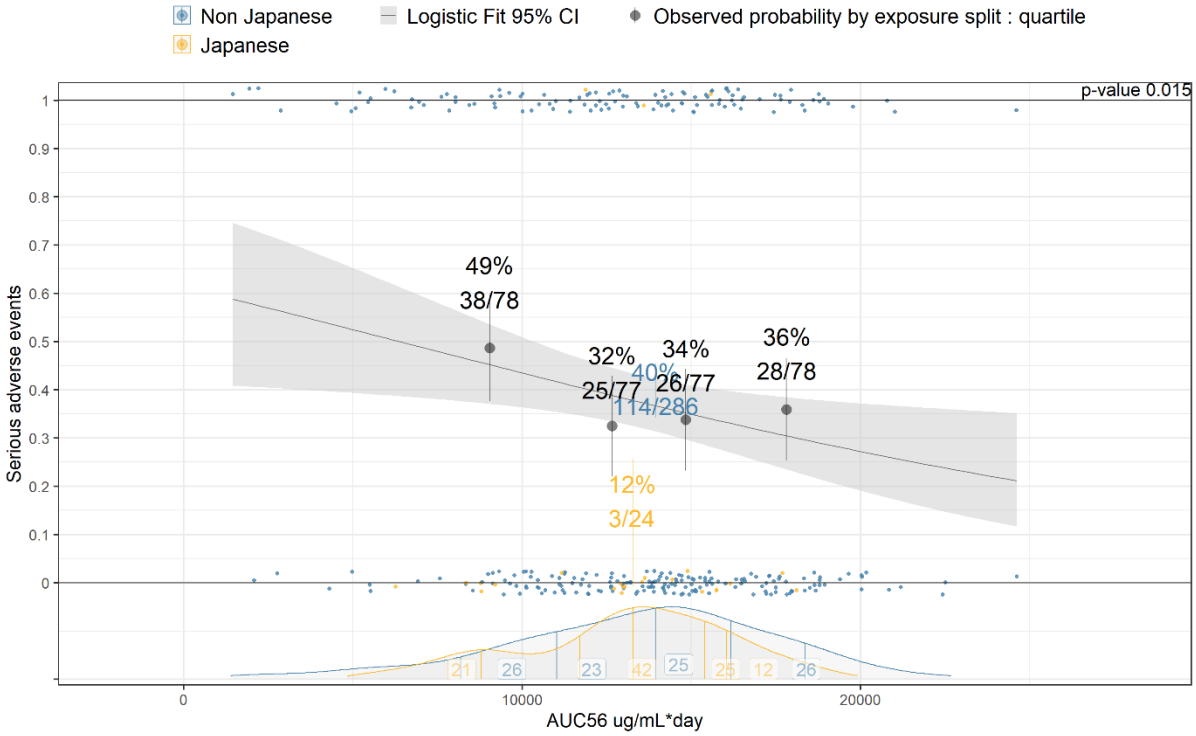
Figure 18: **日本人と日本人以外を色別したグレード 3 以上の好中球減少症とタファシタマブの曝露量との関係**



Note: color-code for categories: yellow=Japanese, blue=non-Japanese. Dots represent individual participants with event (at the top) and participants with no event (at the bottom). Observations were jittered for improved visualization. Numbers depict n/N and percentage for each exposure quartile, with n being the number of participants with an event and N being the total number of participants. Solid dots and vertical lines represent incidence and 95% CI of observations at median exposure within quartile. Color-coded triangles show the overall incidence for each of the groups, with associated counts and percentages. The solid line represents the logistic regression fit of the form logit(prob[event]) AUC × slope + intercept; dashed lines represent 95% CI. The density lines and numbers at the bottom show the exposure distribution and count of participants in each quartile. Vertical lines under the density curve represent the width of exposure quartiles for each group.

出典：モジュール 5.3.3.5、CPP-24.09.2 Figure 19

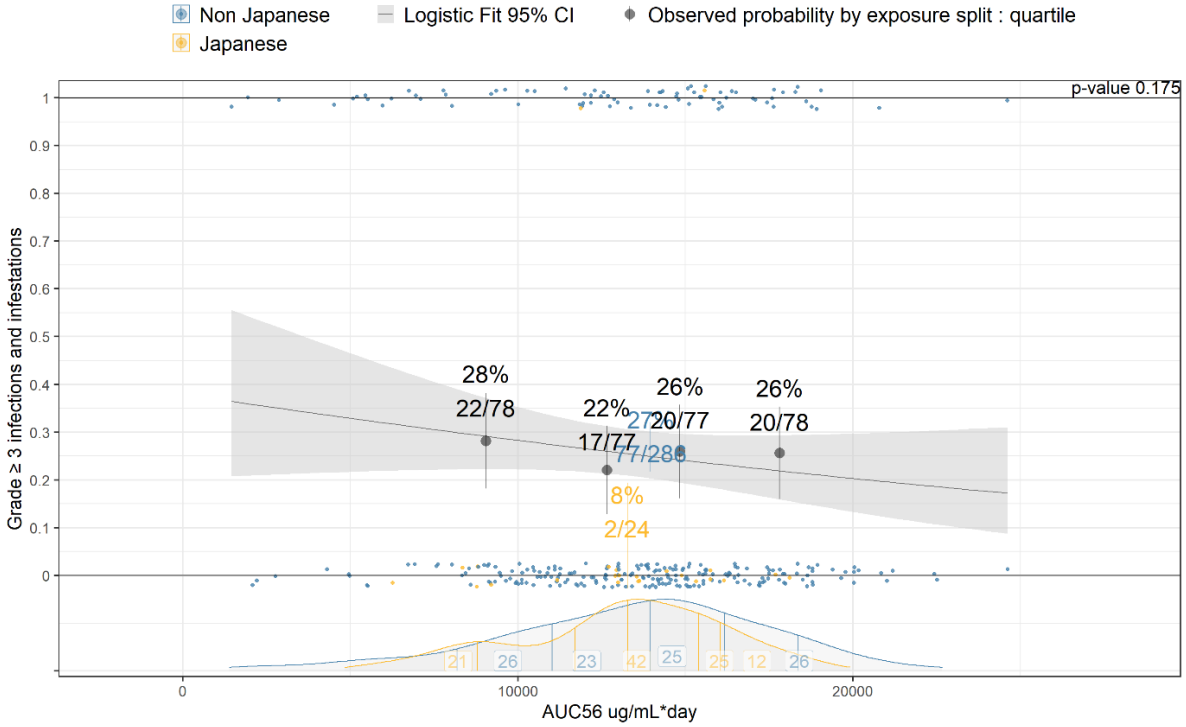
Figure 19: 日本人と日本人以外を色別した SAE とタファシタマブの曝露量との関係



Note: color-code for categories: yellow=Japanese, blue=non-Japanese. Dots represent individual participants with event (at the top) and participants with no event (at the bottom). Observations were jittered for improved visualization. Numbers depict n/N and percentage for each exposure quartile, with n being the number of participants with an event and N being the total number of participants. Solid dots and vertical lines represent incidence and 95% CI of observations at median exposure within quartile. Color-coded triangles show the overall incidence for each of the groups, with associated counts and percentages. The solid line represents the logistic regression fit of the form logit(prob[event]) AUC × slope + intercept; dashed lines represent 95% CI. The density lines and numbers at the bottom show the exposure distribution and count of participants in each quartile. Vertical lines under the density curve represent the width of exposure quartiles for each group.

出典：モジュール 5.3.3.5、CPP-24.09.2 Figure 20

Figure 20: 日本人と日本人以外を色別したグレード 3 以上の感染症及び寄生虫症とタファシタマブの曝露量との関係



Note: color-code for categories: yellow=Japanese, blue=non-Japanese. Dots represent individual participants with event (at the top) and participants with no event (at the bottom). Observations were jittered for improved visualization. Numbers depict n/N and percentage for each exposure quartile, with n being the number of participants with an event and N being the total number of participants. Solid dots and vertical lines represent incidence and 95% CI of observations at median exposure within quartile. Color-coded triangles show the overall incidence for each of the groups, with associated counts and percentages. The solid line represents the logistic regression fit of the form logit(prob[event]) AUC × slope + intercept; dashed lines represent 95% CI. The density lines and numbers at the bottom show the exposure distribution and count of participants in each quartile. Vertical lines under the density curve represent the width of exposure quartiles for each group.

出典：モジュール 5.3.3.5、CPP-24.09.2 Figure 21

3.3.3. 結論

被験者の個々の曝露量データから、12 mg/kg を Q1W 投与したときの曝露量の範囲は AUC_{28} で 11.9 倍、AUC_{56} で 16.9 倍であることが示され、これにより、FL-FAS 及び全体-FAS における広範な曝露量範囲での E-R 解析が可能であった。

曝露量が高いほど有効性が高くなる傾向が認められ、これは主に曝露量の最低四分位群で認められた低い有効性に起因した。この傾向は、全体-FAS における AUC_{56} と PFS の関連性のみで統計学的有意に達した（$\alpha = 0.001$）。FL-FAS における PFS については、一次抵抗性が AUC_{56} よりも強力な予測因子で、この共変量を組入れすることにより、曝露量指標は有意ではなくなった。また、曝露量が高いほど PET-CR 率が高くなるというような一貫した傾向は認められず、ロジスティック回帰分析では有意な関連性がないことが確認された（$\alpha = 0.01$）。

5 つの安全性評価項目（SAE、タファシタマブの用量調節に至った TEAE、グレード 3 以上の TEAE、グレード 3 以上の好中球減少症並びにグレード 3 以上の感染症及び寄生虫症）について曝露量との相関関係を評価した結果、感染症及び寄生虫症を除く全ての安全性評価項目で、曝露量との間に逆相関の傾向が認められた。この傾向は、タファシタマブの用量調節に至った TEAE で統計学的有意に達した。

安全性評価項目の生存時間解析では、タファシタマブの用量調節に至った TEAE 並びにグレード 3 以上の TEAE の初回発現と AUC_{56} との間に有意な関連性が認められた。グレード 3 以上の TEAE については、曝露の影響に加え、年齢も有意な共変量であった。投与期間は AUC_{56} よりも強力な SAE の初回発現の予測因子であったため、曝露の影響は有意ではなくなった。

301 試験の日本人被験者数が少数（24 例）であったことから、日本人サブグループ解析の結果の解釈には注意が必要である。PET-CR 率が日本人被験者で 33%、非日本人被験者で 65%という結果は、日本人サブグループにおける 5 件のみのイベントに基づくものである。タファシタマブの用量調節に至った TEAE 並びにグレード 3 以上の TEAE の発現割合は日本人被験者と非日本人被験者間で同程度であったが、グレード 3 以上の好中球減少症（79% vs. 46%）、SAE（12% vs. 40%）並びにグレード 3 以上の感染症及び寄生虫症（8% vs. 27%）については、両方向で大きな差が認められた。

有意な E-R 関係が認められた場合は、日本人と日本人以外を共変量として評価したが、いずれの評価項目についても統計学的な有意差はなかった。

3.4. 薬力学

B 細胞に発現している CD19 を標的とするタファシタマブは、細胞傷害作用を介して末梢 B 細胞の枯渇を引き起こすことが知られていることから、臨床試験においてタファシタマブ投与前、投与期間中、投与終了後の末梢 B 細胞数に関するデータを収集した。これまでに実施した 5 つの臨床試験（5574-01、C201、C202、C203 及び C205）でタファシタマブ投与中の B 細胞枯渇の程度を PD 評価項目として解析した結果を Table 14 に示し、詳細は【モジュール 5.3.3.5、MOR208L038】に示す。追加で実施した 301 試験における末梢 B 細胞数の評価結果は 3.4.5 項に示す。全体として、タファシタマブ投与により末梢 B 細胞数が大幅に減少した。

Table 14: 解析対象とした臨床試験の末梢血 B 細胞数の要約

Study	Indication	Cohort	Median number of B-cells at baseline	Median relative change to baseline [%]		Timepoint when median nadir was reached
				at cycle 1 day 8	at nadir	
C203 試験	DLBCL（リンパ腫）	全被験者	12	-96.91	-100.00	サイクル*5、1 日目
C201 試験	NHL（リンパ腫）	全被験者	59	-42.07	-80.00	サイクル*3、1 日目
5574-01 試験	CLL（白血病）	コホート 6	12607	-72.18	-95.54	4 週間後の FU 来院（3 サイクル*後）
		コホート 6 継続投与	9234	-66.61	-98.06	4 週間後の FU 来院（7 サイクル*後）
C202 試験	ALL（白血病）	全被験者	320	-91.74	-98.23	サイクル 2*、15 日目
C205 試験	CLL（白血病）	イデラリシブ併用	11453	6.57	-98.2	サイクル 4*、15 日目
		ベネトクラクス併用	4065	-36.51	-99.65	サイクル 4*、15 日目

* 1 サイクル = 28 日間

出典：モジュール 5.3.3.5、MOR208L038 Table 1

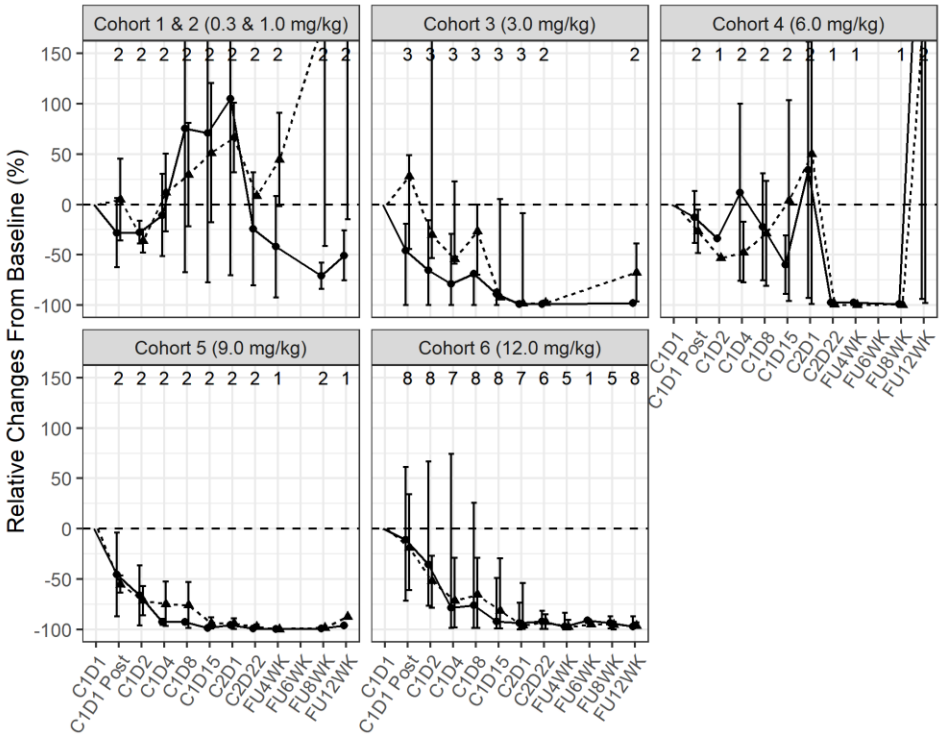
ほとんどの試験において、最も早い評価時点（サイクル 1 の 8 日目）で既に B 細胞の大幅な枯渇が認められた。B 細胞のベースラインからの変化率の中央値は-97%～+7%であった。減少後の最低値の中央値は-80%（C201 試験）～-100%（C203 試験）の範囲であり、B 細胞の同定について手技的な制限があった 1 試験（C201 試験）を除く全ての試験で-95%を上回った。最低値に達するまでの期間は、投与開始後 6 週間から 16 週間まで様々であった。

要約すると、タファシタマブは FL、MZL、CLL、ALL、NHL 及び DLBCL 患者の末梢 B 細胞を強力に枯渇させ、最大減少率は概してベースラインから-95%を超えた。

3.4.1. 5574-01 試験

ベースラインと比較した B 細胞数の相対的変化の結果を Figure 21 及び Figure 22 に示す。
12 mg/kg のタファシタマブを投与したコホート 6 及び継続投与期に移行したコホート 6 の被験者（コホート 6 継続投与）の投与開始後 1 週間以内（サイクル 1 の 8 日目）の減少率は中央値でそれぞれ-72.18%及び-66.61%であった。相対的な最低値（任意の時点で得られた複数の値を用いて定める）の中央値は-95.54%及び-98.06%であり、いずれも 4 週間の FU 来院時に到達した。最低用量のコホート 1 及び 2 を除き、他のコホートでも用量依存性を示す B 細胞の枯渇が認められた（Figure 21）。正常な B 細胞からの悪性 CLL 細胞を区別するため CD5 陽性を指標として用いたところ、異なるコホートのいずれの集団においてもタファシタマブの効果は同程度であり（Figure 21）、タファシタマブによる枯渇に対する感受性は各用量において同程度であることが示された。5574-01 試験におけるタファシタマブ最終投与後最長 12 週間の FU 期の結果は、タファシタマブ投与終了後に B 細胞が回復する可能性を裏付けるものであった。CD5-B 細胞に対する解析を行い悪性 B 細胞の可能性を除外した。FU 終了時に CD 5-B 細胞数の増加傾向が認められた（Figure 21 及び Figure 22）が、この傾向は主に個々の被験者の結果によって生じていた。

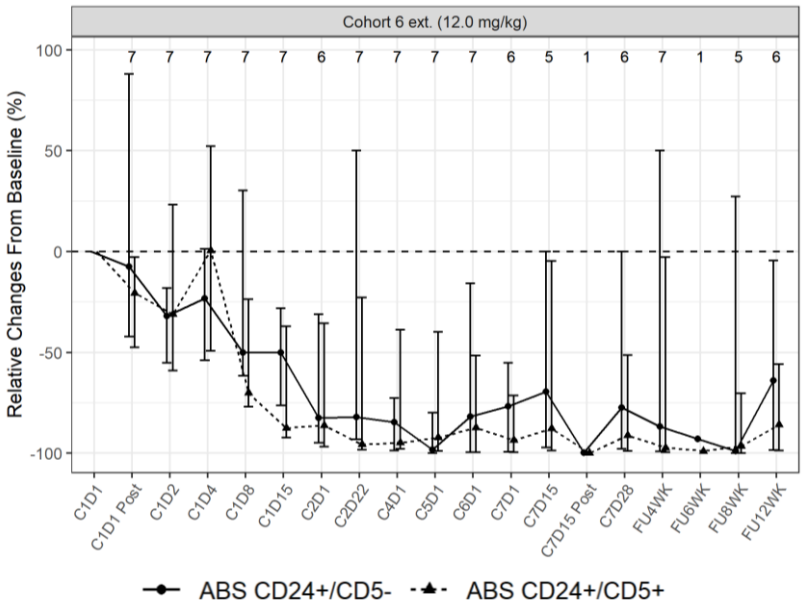
Figure 21: 5574-01 試験：コホート 1～6 の被験者における悪性 B 細胞数と非悪性 B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI）



悪性 B 細胞（CD24+CD5+、▲つき破線）と非悪性 B 細胞（CD24+CD5-、●つきの実線）は区別される。グラフ上部の数字は、評価時点ごとの評価可能症例数を示す。

出典：モジュール 5.3.3.5、MOR208L038 Figure 9

Figure 22: **5574-01 試験：コホート 6 継続投与期の被験者における悪性 B 細胞数と非悪性 B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI）**



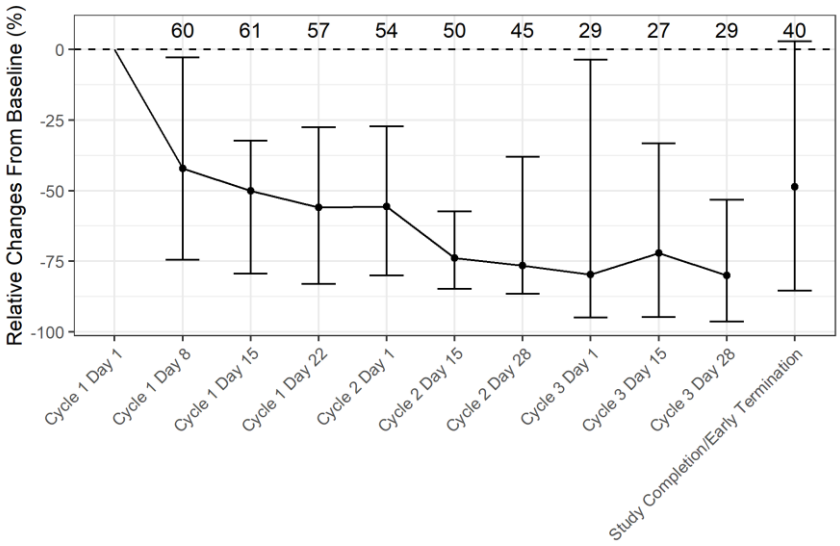
悪性 B 細胞（CD24+CD5+、▲つき破線）と非悪性 B 細胞（CD24+CD5-、●つきの実線）は区別される。グラフ上部の数字は、評価時点ごとの評価可能症例数を示す。
出典：モジュール 5.3.3.5、MOR208L038 Figure 10

以上の結果より、5574-01 試験のデータから、最高用量コホートではベースライン値と比較して各例で B 細胞数が 95%超減少していることが示された。コホート 6 及びコホート 6 継続投与では、サイクル 1 で B 細胞数が大幅に減少した後、4 週間の FU 時点で最低値に達した。B 細胞の枯渇による影響は、非悪性 B 細胞と悪性 B 細胞で同程度であった。FU 期間中に少数の被験者で末梢 B 細胞数回復の初期徴候が認められた。

3.4.2. C201 試験

ベースラインと比較した B 細胞数の相対的変化の結果を Figure 23 に示す。タファシタマブ投与後の最初の評価時点（サイクル 1 の 8 日目）で既に、大幅な B 細胞枯渇が認められ、ベースラインからの相対変化率の中央値は-42.07%であった。変化量の中央値はサイクル 3 の 1 日目に最低値をとり、-80%となった。その後の低下は残りの投与期間で-70%未満を維持した。EOT 時の変化率の中央値は-48.65%とそれほど顕著ではなく、B 細胞数の回復が始まっていることが示唆された。

Figure 23: C201 試験：B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI）

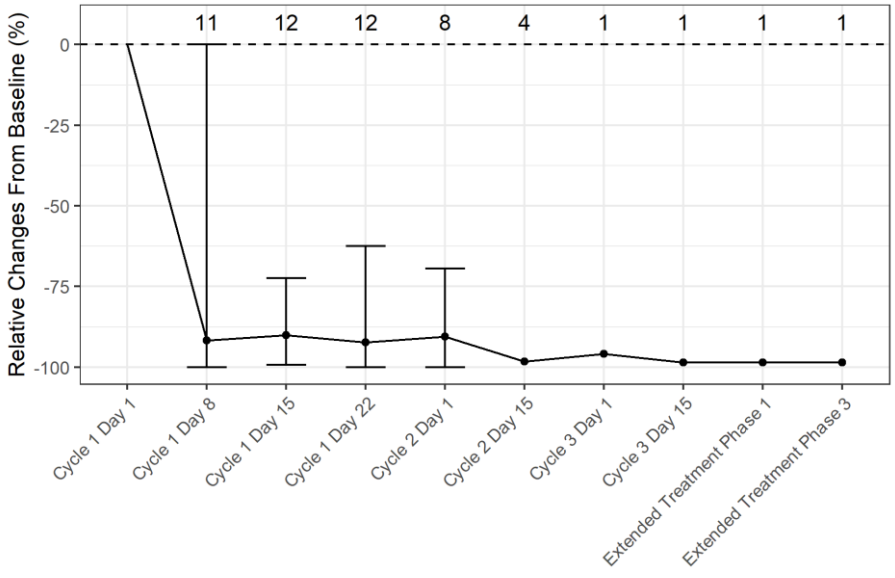


グラフ上部の数字は、評価時点ごとの評価可能症例数を示す。
出典：モジュール 5.3.3.5、MOR208L038 Figure 4

3.4.3. C202 試験

ベースラインと比較した B 細胞数の相対的変化の結果を Figure 24 に示す。タファシタマブ投与後の最初の評価時点（サイクル 1 の 8 日目）で既に、大幅な B 細胞枯渇が認められ、ベースラインからの相対変化率の中央値は-91.74%であった。サイクル 3 の 15 日目に最低値の-98.61%（中央値）に達した。

Figure 24: C202 試験：B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI）

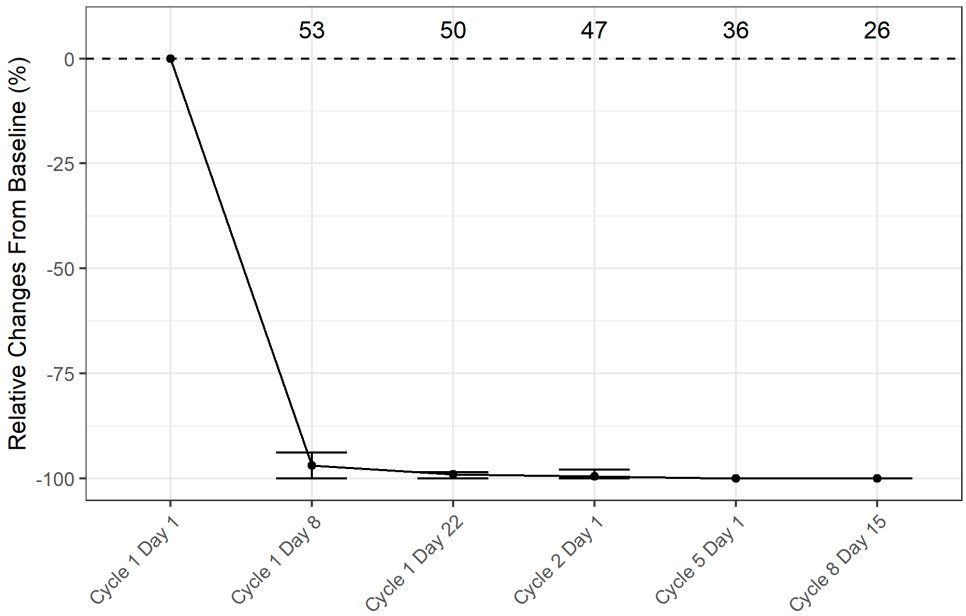


グラフ上部の数字は、評価時点ごとの評価可能症例数を示す。
出典：モジュール 5.3.3.5、MOR208L038 Figure 12

3.4.4. C203 試験

ベースラインと比較した B 細胞数の相対的変化の結果を Figure 25 に示す。タファシタマブ投与後の最初の評価時点（サイクル 1 の 8 日目）で既に、大幅な B 細胞枯渇が認められ、ベースラインからの相対変化率の中央値は-96.91%であった。最低値（中央値）である-100.00%はサイクル 5 の 1 日目に到達し、その後の時点でも維持された。

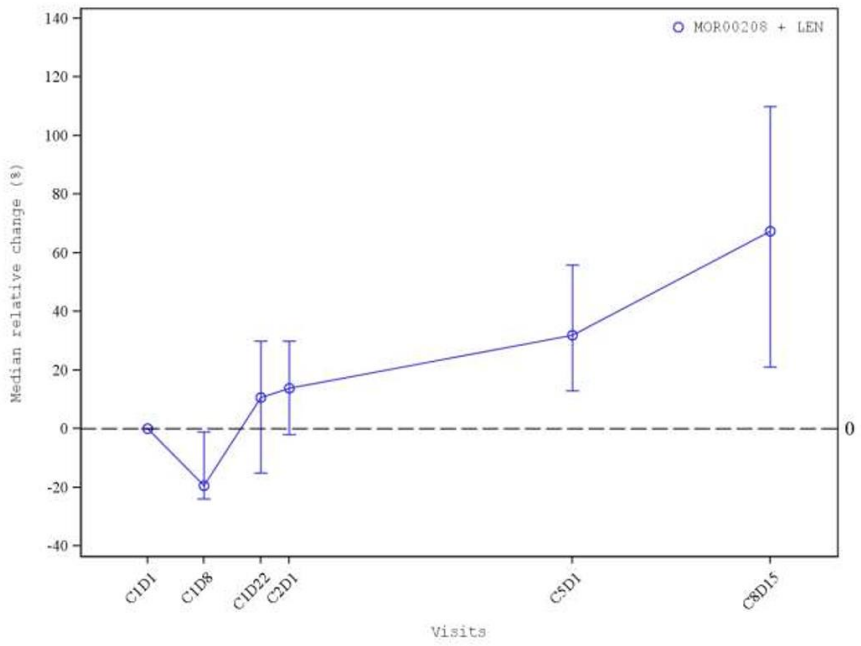
Figure 25: C203 試験：B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI）



グラフ上部の数字は、評価時点ごとの評価可能症例数を示す。
出典：モジュール 5.3.3.5、MOR208L038 Figure 2

NK 細胞数のベースラインからの相対変化量の結果を Figure 26 に示す。末梢血 NK 細胞の相対変化量の中央値はサイクル 1 の 22 日目以降、着実に増加し、サイクル 8 の 15 日目には+67.50%に達した。NK 細胞の詳細な結果は、【モジュール 5.3.5.2、C203 試験 CSR、11.4.5.2 項】に要約する。

Figure 26: **C203 試験：末梢血 NK 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI）**

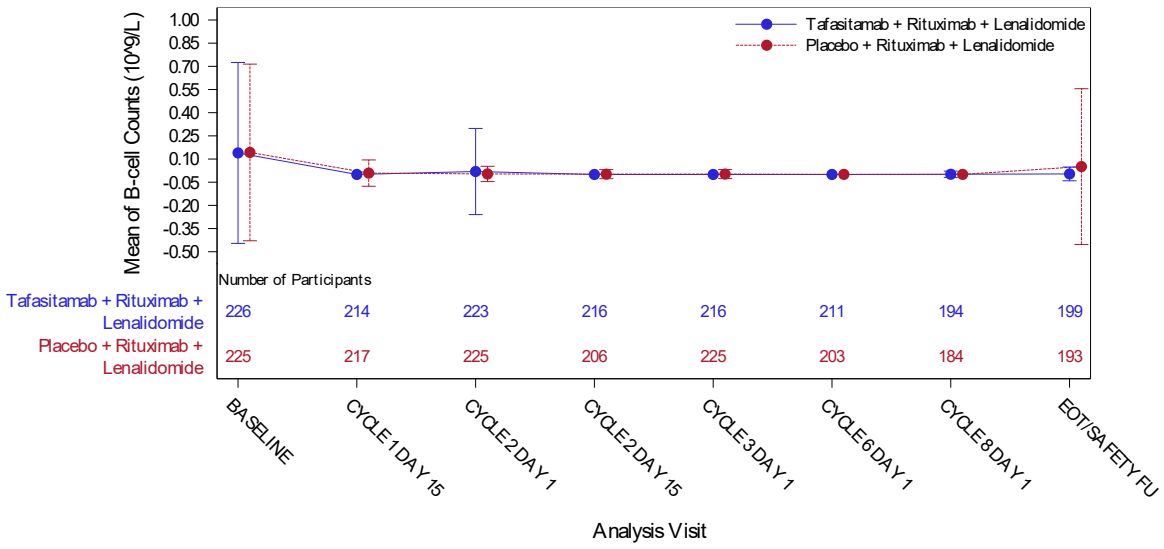


出典：モジュール 5.3.5.2、C203 試験 CSR Figure 14.2.17.4

3.4.5. 301 試験

各来院時の B 細胞数の平均値（± STD）の経時推移を Figure 27 に示す。ベースライン時の全体の平均 B 細胞数は、0.1389 × 10^9 cells/L であった。サイクル 1 の 8 日目（検査未実施：サイクル 1 の 15 日目）までに、タファシタマブ＋R^2群及びプラセボ＋R^2群とも B 細胞数がほぼ 0 cells/μL に減少し、EOT まで持続した。タファシタマブとリツキシマブは、同じ標的細胞（B 細胞又は B 細胞由来）であることから、301 試験の B 細胞数についての解析では予想通り群間差が観察されなかった。

Figure 27: **301 試験：末梢血 B 細胞数の経時推移（平均 ± STD）**



出典: モジュール 5.3.5.3、301 試験 CSR Figure 4.9.1.1.

3.5. 推奨用法用量の設定根拠

FL に対するタファシタマブ 12 mg/kg の用量を裏付ける主な要素は以下のとおりである。

1. 関連する適応症を対象とした初期の単剤療法試験［5574-01 試験（R/R CLL/SLL）及び C201 試験（R/R NHL/DLBCL）］において、タファシタマブ 12 mg/kg 投与の有効性及び良好な忍容性が示された。 なお、R/R DLBCL 患者を対象とした LEN との併用療法による C203 試験が実施され、28 日間を 1 サイクルとしてタファシタマブ 12 mg/kg をサイクル 1 の 1、4、8、15 及び 22 日目、サイクル 2 及び 3 は Q1W で、サイクル 4 以降は Q2W で IV 投与し、LEN 25 mg QD をサイクル 1～12 の 1 サイクル 1～21 日目まで経口投与した結果、安全性は管理可能で、ORR は C201 試験のタファシタマブ単独投与時に比べ約 2 倍に上昇した【モジュール 2.7.3、4 項】。これらの結果に基づき、タファシタマブ 12 mg/kg と LEN の併用は、R/R DLBCL の治療薬として FDA（FDA 2019）及び EMA（EMA 2007）により承認された。そのため、301 試験では 12 mg/kg の用量を選択した。
2. 301 試験の FL 集団における治験責任（分担）医師判定による PFS に基づき、タファシタマブ 12 mg/kg と R^2 の併用はプラセボ + R^2 に対して優越性を示し、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた【モジュール 2.7.3、3.2.1 項】。
   - KM 法で推定した PFS の中央値は、タファシタマブ + R^2 群で 22.37 ヵ月（95% CI: 19.22, 評価不能）であったのに対し、プラセボ + R^2 群では 13.93 ヵ月（95% CI: 11.53, 16.39）であり、ハザード比は 0.434（95% CI: 0.324, 0.580）、p 値は < 0.0001 であった。
   - KM 曲線に示されているように、明確な治療効果は投与開始 4 ヵ月で明らかになり、少なくとも 2 年は維持された。
   - KM 法で推定した 18 ヵ月 PFS 率は、タファシタマブ + R^2 群（61.9%、95% CI: 53.4%, 69.3%）の方がプラセボ + R^2 群（38.5%、95% CI: 30.8%, 46.1%）より高かった。
3. タファシタマブ + R^2 の安全性プロファイルは忍容可能で、中止に至った TEAE の発現割合の低さが示すように毒性は管理可能であり、構成する治験薬の安全性プロファイル及び R/R FL 患者での経験と一致している【モジュール 2.7.4】。
4. 有効性評価項目の E-R 解析から、12 mg/kg の用量で得られる曝露量範囲は、FL 患者において PFS の延長というベネフィットをもたらすのに十分であると結論付けられる。
5. 発現割合が 10%を超える安全性評価項目の E-R 解析から、感染症及び寄生虫症を除く全ての安全性評価項目について、曝露量との逆相関の傾向が認められたことから、12 mg/kg の用量で得られる曝露量範囲では曝露量上昇に伴う TEAE のリスクの上昇はみられず、安全性プロファイルは忍許容可能であると結論付けられる。
6. タファシタマブの PK に関する統計学的に有意な共変量は、体重、ALB、CRCL、性別、人種及び病型であったが、臨床的有効性及び安全性に対する E-R 解析結果（3.3 項）に基づき、popPK 解析で認められた共変量の影響による用量調整を行う必要はないと考えられた【モジュール 5.3.3.5、CPP-24.09】。また、年齢、腫瘍サイズ、リンパ球絶対数、乳酸脱水素酵素及び LEN との併用投与は、タファシタマブの PK の有意な共変量ではなかった。腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験は実施していないが、CRCL（24.1～298 mL/min）、AST（9～472 U/L）、ALT（5～336 U/L）、ALP（34～773 U/L）、GGT（4～936 U/L）などの腎臓及び肝臓に関連する血清パラメータは、タファシタマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

7. 免疫原性データから、タファシタマブを 12 mg/kg の用量で LEN 及びリツキシマブと併用投与した場合、ADA の発現リスクは極めて低かった（5%未満）。ADA は、タファシタマブの PK、有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えられる。

上記の所見に基づき、前治療歴のある FL 患者の治療において、12 mg/kg の用量は LEN 及びリツキシマブとの併用投与で良好なベネフィット-リスクプロファイルを有すると考えられる。

4. 特別な試験

4.1. タファシタマブの免疫原性

タファシタマブの免疫原性は、主要臨床試験である 301 試験のほか、C203 試験、5574-01 試験、C201 試験、C202 試験、C205 試験、102 試験及び C107 試験において評価した。各試験で ADA 及び PK 検体の分析に使用した分析法の概要を【モジュール 2.7.1】に示す。

4.1.1. 薬物耐性レベルの評価

第 3 及び第 4 世代 ADA アッセイが使用された 301 試験、102 試験及び C107 試験において各 ADA 検体採取時点（投与前）に観察されたタファシタマブの平均 C_{trough} を Figure 28 に示す。Q1W 投与（サイクル 1～3）及び Q2W 投与（サイクル 4 以降）期間中のタファシタマブの平均 C_{trough} は、ほぼ 750 µg/mL 未満であった（Figure 29）。

Q1W 投与（サイクル 1～3）及び Q2W 投与（サイクル 4 以降）期間中のタファシタマブの平均 C_{trough} は、全て 1000 µg/mL 未満であった。第 3 世代 ADA 測定法のバリデーションにおいて、ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない血清中濃度の基準値を評価した結果、スクリーニングアッセイは少なくとも 1000 µg/mL のタファシタマブに対して耐性を示した。また、第 4 世代 ADA 測定法では、低濃度の陽性対照検体を使用したバリデーションにおいて、スクリーニングアッセイは少なくとも 100 µg/mL のタファシタマブに対して耐性を示した。一方、高濃度の陽性対照検体を使用したバリデーションにおいて、スクリーニングアッセイは少なくとも 750 µg/mL のタファシタマブに対して耐性を示した。したがって、ADA 検出に対する残留薬物の干渉は軽微であると考えられることから、ADA 評価の結果は妥当であると考えられる。

Figure 28: タファシタマブの血清中トラフ濃度（来院日別及び試験別）と薬物耐性レベルとの比較

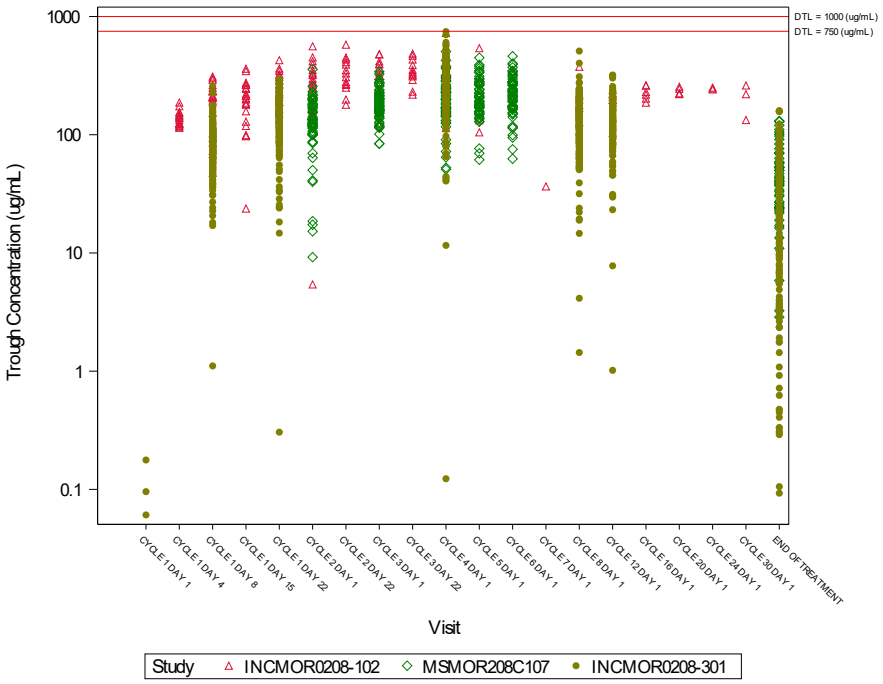
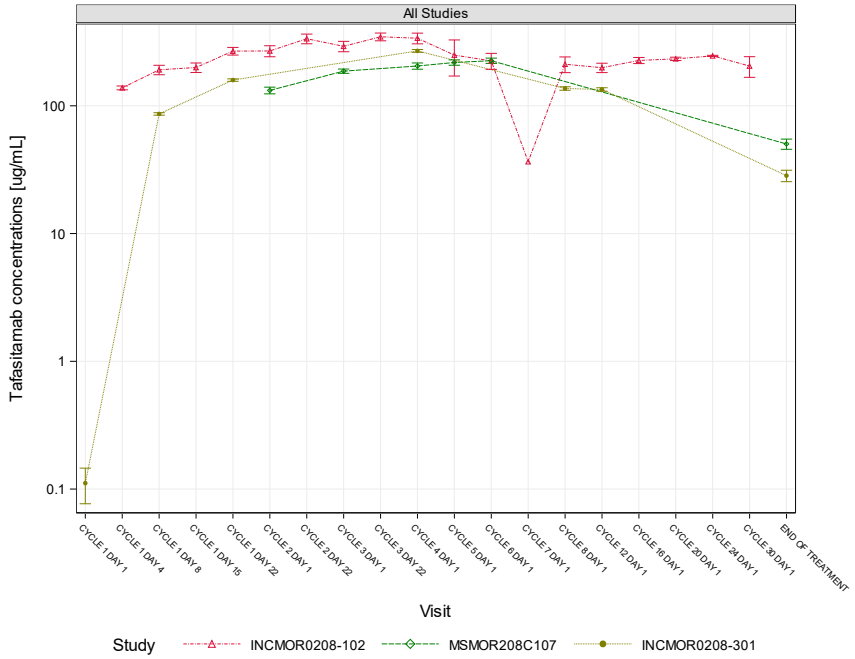


Figure 29: タファシタマブの血清中平均トラフ濃度推移（試験別）



4.1.2. 免疫原性の結果

各臨床試験の免疫原性の結果を Table 15 に要約する。これまでの臨床試験 8 試験から得られた検体においてタファシタマブの血清中濃度データ及び ADA のいずれも評価可能であった 659 例のうち、タファシタマブ投与期間中に ADA 陽性と判定されたのは 24 例（3.6%）のみであった。24 例のうち 18 例ではタファシタマブ投与開始前に ADA が既に認められていた。このように既存の抗体が抗体治療開始前に存在することは過去にも報告されている（Xue and Rupp 2013）。既存の ADA 抗体価がタファシタマブ投与開始後に上昇（抗体価の 4 倍未満と定義）した被験者はいなかった。

Table 15:　免疫原性評価結果の要約

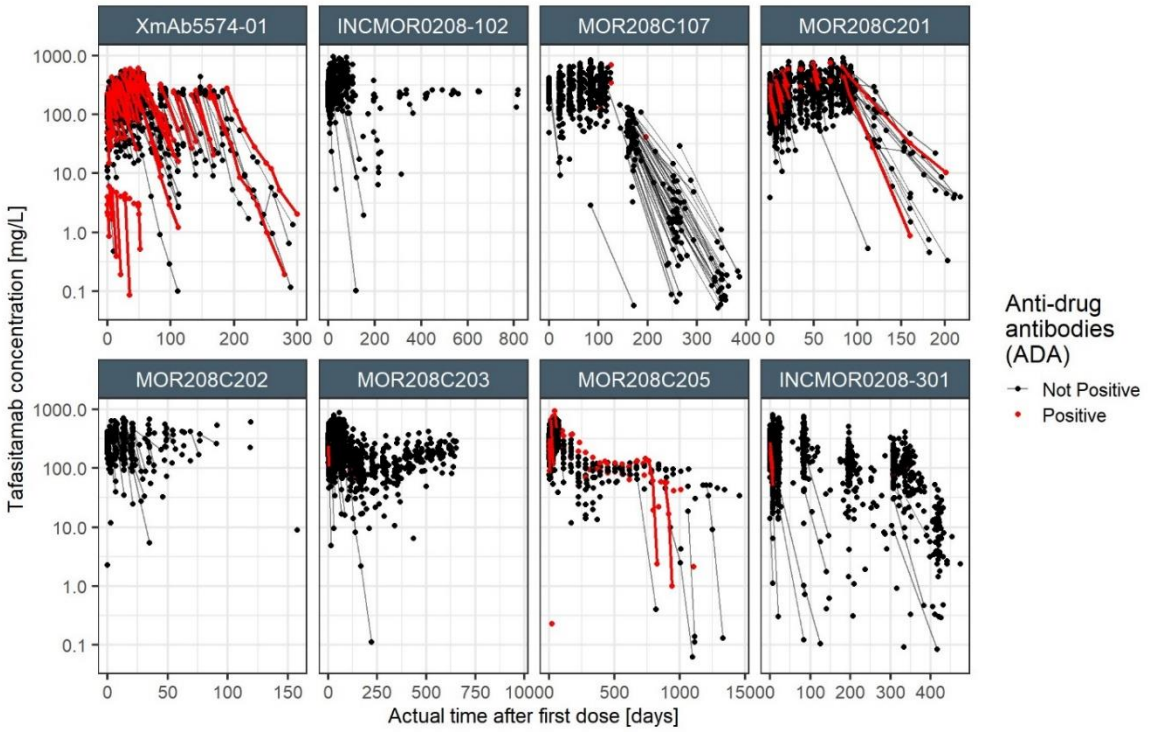
Clinical Study	**5574-01**	**102**	**C107**	**C201**	**C202**	**C203**	**C205**	**301**	**All Studies**
Dose level	0.3 / 1 / 3 / 6 / 9 / 12 mg/kg	12 mg/kg	12 mg/kg	12 mg/kg	12 mg/kg	12 mg/kg	12 mg/kg	12 mg/kg	-
ADA assay method	第 1 世代	第 4 世代（SPEAD）	第 3 世代（SPEAD）	第 2 世代	第 2 世代	第 3 世代（SPEAD）	第 2 世代	第 4 世代（SPEAD）	-
Number of subjects	27	24	65	91	22	81	24	329	663
Negative	19 (70.4%)	24 (100%)	64 (98.5%)	86 (94.5%)	22 (100%)	79 (97.5%)	18 (75.0%)	323 (98.2%)	635 (95.8%)
Positive	8 (29.6%)	0 (0%)	1 (1.5%)	4 (4.4%)	0 (0%)	2 (2.5%)	5 (20.8%)	4 (1.2%)	24 (3.6%)
Missing	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)

出典：モジュール 5.3.3.5、CPP-24.05.1 Table 11

4.1.3. 抗薬物抗体が薬物動態に及ぼす影響の評価

ADA 陽性被験者数が少なかったため、PopPK 解析において ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者との間の PK 特性の相違を共変量として統計学的に評価することはできなかった。したがって、タファシタマブの PK に対する ADA の影響の可能性を検討するため、ADA 陽性被験者の個別の濃度-時間推移を、ADA 陰性被験者の個別の濃度範囲と、試験別にグラフを用いて比較した。Figure 30 に示すように、PopPK 解析に含まれた 659 例のうち、ADA 陽性であった被験者の濃度は ADA 陰性被験者の濃度範囲に含まれ、ADA 陽性によるタファシタマブの PK への影響はないと考えられた。以上の結果から、ADA の存在は、タファシタマブの PK に明らかな影響を及ぼさないと考えられた。

Figure 30: **タファシタマブ 12 mg/kg を投与した被験者における ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者を色別したタファシタマブの血清中濃度-時間推移（片対数スケール）**



Note: Dots are individual data points, lines connect observations of the same participant. ADA-positive participants are highlighted in red.

出典：モジュール 5.3.3.5、CPP-24.05.1 Figure 9

5. 結論

血液悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験 8 試験において、タファシタマブの臨床薬理プロファイルを評価した。主な所見は以下のとおりである。

- 8 つの臨床試験を統合した PopPK 解析の結果より、IV 投与後のタファシタマブの PK は、時間依存的な消失を伴う 2-コンパートメント線形動態モデルにより、十分に明らかにすることができた。PK パラメータの母集団推定値は、それぞれ 0.441 L/day（CL）、5.14 L（V_c）、0.866 L/day（Q）及び 3.16 L（V_p）であった。消失相の半減期の推定値は 14.1 日、定常状態での総分布容積の推定値は 8.30 L であった。730 日（初回投与開始から 2 年）後の CL は 0.29 L/day と算出された。体重、ALB、CRCL、性別、人種及び病型は、タファシタマブの CL 又は Vc に対して統計的に有意な影響を及ぼしたが、E-R 解析の結果からそれらの影響は臨床的に重要ではないと考えられた。
- 年齢（16～90 歳）、腫瘍サイズ、リンパ球絶対数、乳酸脱水素酵素及び LEN との併用は、タファシタマブの PK の有意な共変量ではなかった。腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験は実施していないが、CRCL（24.1～298 mL/min）、AST（9～472 U/L）、ALT（5～336 U/L）、ALP（34～773 U/L）、GGT（4～936 U/L）などの腎臓及び肝臓に関連する血清パラメータは、タファシタマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- タファシタマブが薬物間相互作用の被相互作用薬又は相互作用薬となる可能性は低いと考えられる。
- 日本人被験者の曝露量は、概して日本人以外／白人の被験者で観察された曝露量の範囲内であった。301 試験の被験者集団では、日本人と日本人以外／白人の被験者で曝露量は同程度であった。
- タファシタマブの投与により末梢 B 細胞数が大幅に減少した。ほとんどの試験において、最も早い評価時点（サイクル 1 の 8 日目）で既に B 細胞の大幅な枯渇が認められ、EOT まで持続した。最大減少率は概してベースラインから-95%を超えた。
- 曝露量-有効性：曝露量が高いほど有効性が高い傾向が認められた。これは主に最も低い四分位値によるものであった。この傾向が統計学的に有意であったのは、全体-FAS における AUC_{56} と PFS の関係のみであった（$\alpha = 0.001$）。FL-FAS における PFS については、一次治療抵抗性であることが AUC_{56} より強力な予測因子であることから、この共変量を組み入れた後、E-R 関係は有意ではなくなった。
- 曝露量-安全性：感染症及び寄生虫症を除く全ての安全性評価項目について、曝露量との逆相関の傾向が認められた。しかし、この傾向が統計学的に有意であったのは、タファシタマブの用量調節に至った TEAE のみであり、TEAE の発現割合が高かった被験者においてタファシタマブの用量を調節した結果、曝露量が低くなった可能性が考えられた。安全性評価項目の生存時間解析は、タファシタマブの用量調節に至った TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE の初回発現と AUC_{56} との間に有意な関係があることを示した。グレード 3 以上の TEAE については、曝露量の影響に加えて年齢も有意な共変量であった。
- タファシタマブ投与前から ADA を有する被験者で投与により増強された ADA が検出された被験者はおらず、ADA が発現した被験者の割合は全体的に低かった。ADA 陽性であった被験者のタファシタマブ濃度は ADA 陰性被験者の濃度範囲に含まれ、ADA の存在は、タファシタマブの PK に明らかな影響を及ぼさないと考えられた。

要約すると、タファシタマブ 12mg/kg と R^2 の併用投与が R/R FL 患者において良好なベネフィット-リスクプロファイルを有することが支持された。

6. 参考文献

Chen N, Wen L, Lau H, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of ^{14}C-lenalidomide following oral administration in healthy male subjects.Cancer Chemother Pharmacol 2012;69:789-97.

European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use: Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses. CHMP/EWP/185990/06. 2007.

Food and Drug Administration. Guidance for industry: population pharmacokinetics. 2019.

Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49:493-507.

Lazar GA, Dang W, Karki S et al. Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function. Proc Natl Acad Sci 2006;103:4005-10.

Lazar GA, Desjarlais JR, Jacinto J et al. A molecular immunology approach to antibody humanization and functional optimization. Mol Immunol 2007;44:1996-2008.

Woyach J, Awan F, Flinn I et al. A phase 1 trial of the Fc-engineered CD19 antibody XmAb5574 (MOR00208) demonstrates safety and preliminary efficacy in relapsed CLL. Blood 2014;124(24):3553-60.

Xue L, Rupp B. Evaluation of pre-existing antibody presence as a risk factor for post-treatment anti-drug antibody induction: analysis of human clinical study data for multiple biotherapeutics. AAPS J 2013;15:893-6.

目次

略号一覧 4
1. 背景及び概観 6
1.1. 背景 6
1.2. 有効性評価に用いた臨床試験の概略 6
1.2.1. 試験対象集団 6
1.2.2. 対照群の選択と治療を含む試験デザイン 7
1.2.3. 有効性の主要及び副次評価項目等 7
1.2.3.1. 無増悪生存期間（PFS） 7
1.2.3.2. PET-CR 率 8
1.2.3.3. 全生存期間（OS） 8
1.2.3.4. 微小残存病変（MRD）陰性率 8
1.2.3.5. 奏効率（ORR） 8
1.2.3.6. 奏効期間（DoR） 8
1.2.3.7. 生活の質（QoL）の評価 8
1.2.3.8. 次治療までの期間（探索的評価項目） 9
1.3. 統計手法 9
1.3.1. 解析対象集団 9
1.3.2. 主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析 9
1.3.3. 感度分析 10
1.3.4. その他の副次評価項目の解析 10
2. 個々の試験結果の要約 11
2.1. 試験デザイン及び方法 13
2.2. 結果 14
2.3. 結論 15
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 15
3.1. 試験対象集団 15
3.1.1. 被験者の内訳 15
3.1.2. ベースラインの人口統計学的特性 17
3.1.3. ベースラインの疾患特性 21
3.1.4. 前治療薬及び併用薬 25
3.1.4.1. 前治療薬 25
3.1.4.2. 併用薬 25
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 26
3.2.1. 主要評価項目：治験責任（分担）医師判定による PFS（FL-FAS） 26

3.2.1.1. IRC 判定による PFS（FL-FAS） 27
3.2.2. 主要な副次評価項目 28
3.2.2.1. 治験責任（分担）医師判定による PFS（全体-FAS） 28
3.2.2.2. 治験責任（分担）医師判定による PET-CR 率（FDG 集積 FL-FAS） 28
3.2.2.3. OS（FL-FAS） 29
3.2.3. その他の副次評価項目 30
3.2.3.1. MRD 陰性率 30
3.2.3.2. ORR 31
3.2.3.3. DoR 32
3.2.4. QoL 33
3.2.5. 次治療までの期間（探索的評価項目） 33
3.3. 部分集団における有効性 34
3.3.1. 治験責任（分担）医師判定による PFS 34
3.3.1.1. POD24 状況別の PFS 36
3.3.1.2. 抗 CD20 抗体抵抗性別の PFS 37
3.3.1.3. 前治療ライン数別の PFS 38
3.3.2. 301 試験の日本人被験者 39
3.3.2.1. PFS 39
3.3.2.2. PET-CR 率及び ORR 42
3.3.2.3. OS 45
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 48
5. 効果の持続、耐薬性 49
6. 参考文献 49
7. 付録 51
7.1. 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS の部分集団解析結果（FL-FAS） .51
7.2. 301 試験：治験責任（分担）医師判定による ORR の部分集団解析結果（FL-FAS） 53

表一覧

Table 1: 有効性評価に用いた臨床試験 12
Table 2: 301 試験：被験者の内訳（FL-FAS） 16
Table 3: 301 試験：被験者の内訳（日本人 FL-FAS） 17
Table 4: 301 試験：ベースラインの人口統計学的特性（FL-FAS） 18
Table 5: 301 試験：ベースラインの人口統計学的特性（日本人 FL-FAS 及び日本人全体-FAS） 20
Table 6: 301 試験：ベースラインの疾患特性（FL-FAS） 22

Table 7: 301 試験：ベースラインの疾患特性（日本人 FL-FAS）.....24
Table 8: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS（FL-FAS）.....26
Table 9: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PET-CR 率（FDG 集積 FL-FAS）.....29
Table 10: 301 試験：末梢血の MRD 陰性率（FL-FAS のうち、MRD の評価が可能な被験者）31
Table 11: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による最良総合効果及び ORR（FL-FAS）....32
Table 12: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS（日本人 FL-FAS 及び日本人全体-FAS）.....40
Table 13: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PET-CR 率（FDG 集積日本人 FL-FAS 及び FDG 集積日本人全体-FAS）.....44
Table 14: 301 試験：OS（日本人 FL-FAS 及び日本人全体-FAS）.....46

図一覧

Figure 1: 301 試験：試験デザイン.....13
Figure 2: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FL-FAS）.....27
Figure 3: 301 試験：IRC 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FL-FAS）.....27
Figure 4: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（全体-FAS）.....28
Figure 5: 301 試験：OS のカプランマイヤー曲線（FL-FAS）.....30
Figure 6: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による DoR のカプランマイヤー曲線（FL-FAS）.....33
Figure 7: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS の部分集団解析結果（FL-FAS）.35
Figure 8: 301 試験：POD24 状況別の治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FL-FAS）.....36
Figure 9: 301 試験：抗 CD20 抗体抵抗性別の治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FL-FAS）.....37
Figure 10: 301 試験：前治療ライン数別の治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FL-FAS）.....38
Figure 11: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（日本人 FL-FAS）.....41
Figure 12: 301 試験：IRC 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（日本人 FL-FAS）.....41
Figure 13: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（日本人全体-FAS）.....42
Figure 14: 301 試験：OS のカプランマイヤー曲線（日本人 FL-FAS）.....47
Figure 15: 301 試験：OS のカプランマイヤー曲線（日本人全体-FAS）.....47

略号一覧

略号	定義	
CAR-T	chimeric antigen receptor T cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
CMR	complete metabolic response	代謝学的完全奏効
CR	complete response	完全奏効
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DoR	duration of response	奏効期間
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究治療機関
EOT	end of treatment	投与終了
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index	濾胞性リンパ腫国際予後指標
GELF	Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires	－
HR	hazard ratio	ハザード比
IRC	independent review committee	独立判定委員会
IRT	interactive response technology	Interactive Response Technology
IV	intravenous(ly)	静脈内点滴
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NE	not evaluable	評価不能
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
Pbo	placebo+R^2	－

略号	定義	
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影法
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PMD	progressive metabolic disease	代謝学的進行
PMR	partial metabolic response	代謝学的部分奏効
PO	po (per os) / oral(ly)	経口
POD24	progression of disease within 24 months after initial diagnosis	初回診断後 24 ヵ月以内の進行
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response	部分奏効
QoL	quality of life	生活の質
R	rituximab	リツキシマブ
R^2	lenalidomide plus rituximab	レナリドミドとリツキシマブ併用
R-CHOP	rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone/prednisolone	リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び prednisone 又はプレドニゾロン
ROW	rest of world	欧州及び北米以外の地域
R/R	relapsed/refractory	再発又は難治性
SD	stable disease	安定
Tafa	tafasitamab+R^2	－
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象

1. 背景及び概観

1.1. 背景

濾胞性リンパ腫（FL）及び辺縁帯リンパ腫（MZL）は最も一般的な低悪性度リンパ腫である。FL 及び MZL 患者は、通常、一次治療によく反応するが、時間の経過とともに再発がみられ、治癒困難な疾患と考えられている（Dreyling et al 2021、NCCN 2025、Zucca et al 2020）。治療ライン数が増えるごとに治療は困難となり、患者は最終的に進行性リンパ腫とその合併症により死亡に至る。

再発又は難治性（R/R）の FL 又は MZL の一般的な治療には、リツキシマブやオビヌツズマブなどの抗 CD20 抗体の単剤療法又は化学療法剤やレナリドミドなどの免疫調整薬との併用療法がある（Dreyling et al 2021、NCCN 2025、Zucca et al 2020）。明確な標準治療はなく、治療選択は前治療の奏効期間（DoR）、前治療の種類、患者の併存疾患及び将来の治療選択肢に基づいて行われる。

タファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は Fc 強化ヒト化抗 CD19 モノクローナル抗体（mAb）である。CD19 は B 細胞受容体の共受容体であり、正常及び悪性 B 細胞の成熟過程を通じて発現しており、悪性造血細胞の表面にも発現している。そのため、CD19 は FL や MZL を含む B 細胞性悪性腫瘍の治療で重要な治療標的として利用される。CD19 は前駆 B 細胞を含む B 細胞の成熟過程で CD20 に比べて広範に発現していることから、CD20 を標的とした治療に対する抵抗性や治療後の再発を克服する、CD20 の代替の標的となる可能性がある。

本薬とレナリドミドの併用療法は R/R びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）の治療薬として海外で承認されており（MINJUVI 2024、MONJUVI 2024）、様々な B 細胞悪性腫瘍の治療薬として開発中である。第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である INCMOR 0208-301 試験（以下、301 試験）は、R/R FL 又は R/R MZL 患者を対象に、レナリドミドとリツキシマブ併用（R^2）に本薬を追加（以下、本薬＋R^2）した治療法の有効性及び安全性を、R^2（又はプラセボ＋R^2）との比較により評価するために開始された。

1.2. 有効性評価に用いた臨床試験の概略

本薬＋R^2 の有効性の評価は、抗 CD20 全身療法を少なくとも 1 回受けたことのある R/R FL 又は R/R MZL 患者を対象とした第 3 相試験である 301 試験の主要解析に基づき行った。データカットオフ日（2024 年 2 月 23 日）は、主要解析において 80%の検出力でハザード比（HR）0.65 を検出するために必要な 174 件の無増悪生存期間（PFS）イベントが解析されるように、治験責任（分担）医師判定による PFS イベントが最大の解析対象集団（FAS）の FL 集団（以下、FL-FAS）で 190 件発生した時点で選択された。被験者の登録は完了し、試験は実施中である。

301 試験は、必須文書の保存を含む医薬品規制調和国際会議の医薬品の臨床試験の実施基準ガイドライン、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及びその他各国の倫理的及び法的要件に従って実施された。

1.2.1. 試験対象集団

グレード 1、2 若しくは 3a の R/R FL 又は R/R MZL が組織学的に確定されている 18 歳以上の男女の患者を 301 試験への参加に適格とした。被験者は 1 種類以上の抗 CD20 抗体を含む治療歴がなければならなかった。

1.2.2. 対照群の選択と治療を含む試験デザイン

301 試験は、プラセボ＋R² との比較により本薬＋R² の有効性及び安全性を評価する、第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。レナリドミド及びリツキシマブによる、化学療法剤を含まない免疫調節療法の実施根拠は、微小環境及びリンパ腫と微小環境との相互作用が FL の進行及び治療抵抗性に対して重要な役割を担っているという観察結果に基づいているが、これは本疾患の病態における宿主免疫応答の障害の重要性を示唆している（Dave et al 2004、Federico et al 2009、Gribben 2010、Ramsay et al 2009、Solal-Céligny et al 2004）。非臨床的には、レナリドミドは腫瘍浸潤リンパ球の応答を回復し（Ramsay et al 2009）、ナチュラルキラー細胞の細胞毒性を増強し、末梢血及び非ホジキンリンパ腫（NHL）細胞株での機能を亢進した（Wu et al 2008）。レナリドミド及びリツキシマブを併用することで、抗体依存性細胞傷害、単球による抗体依存性細胞貪食、免疫シナプスの形成及び FL 細胞に対する直接的な細胞毒性が増強される（Lagrue et al 2015、Leonard et al 2019、Ramsay et al 2009、Wu et al 2008）。

CD19 は B 細胞受容体の共受容体であり、B 細胞の発生及び増殖において重要な役割を果たしており、前駆 B 細胞を含む B 細胞の成熟過程のほとんどの B 細胞に偏在的に発現していることから、CD20 の代替標的となる。抗 CD20 抗体の使用増加と共に CD20 の表面発現レベルの不均一性により、抗 CD20 をベースにした治療法への抵抗性が臨床的に大きな懸念事項となっている。リツキシマブ療法後に進行が認められた NHL 患者での CD20 発現喪失に伴う CD20 の C 末端の欠失変異は、抵抗性の機序の一部とされている。さらに、CD20 発現の不均一性は、CD20 の発現レベルが低いサブクローンが CD20 陽性リンパ腫細胞に存在していること及び生存クローンがリツキシマブ療法後の抵抗性又は再発を引き起こしている可能性があることを示唆している（Smith 2003、Terui et al 2009）。したがって、CD19 に対する mAb である本薬を R² に併用することは、抗 CD20 療法後に再発した患者に対する代替療法となる可能性がある。

301 試験では、本薬＋R² とプラセボ＋R² の有効性及び安全性を直接比較するため、各投与群への層別ランダム化割付を行う標準的な試験デザインを用いた。試験デザインの詳細については 2.1 項に記載した。

1.2.3. 有効性の主要及び副次評価項目等

主要評価項目は治験責任（分担）医師判定による FL-FAS での PFS であった。主要な副次評価項目には、治験責任（分担）医師判定による FAS の全集団（FL 及び MZL 集団）（以下、全体-FAS）での PFS、フルオロデオキシグルコース（FDG）集積が確認された FL-FAS（以下、FDG 集積 FL-FAS）での陽電子放出断層撮影法（PET）に基づく完全奏効（CR）（以下、PET-CR）率及び FL-FAS での全生存期間（OS）が含まれた。これらの評価項目は FAS の MZL 集団（以下、MZL-FAS）でも評価された。

主要評価項目である PFS は、臨床医及び規制当局によって OS の代替評価項目として十分に認められているため、臨床的ベネフィットの指標として選択された（FDA 2018）。主要な副次評価項目は、R² に本薬を併用した場合の奏効率及び生存率に対する潜在的な影響を評価する目的で選択された。その他の副次評価項目及び探索的評価項目は、FL-FAS 及び全体-FAS において、本薬＋R² による治療を受けた被験者の奏効の深さ及び期間、生活の質（QoL）並びに次治療までの期間への影響を評価する目的で選択された。

1.2.3.1. 無増悪生存期間（PFS）

PFS は、ランダム化された日から Lugano 分類による効果判定基準（Cheson et al 2014）により進行（PD）が最初に記録された日又は死亡（死因を問わない）のいずれか早い方までの期間と定義した。治験責任（分担）医師が評価した PFS を主要評価項目及び主要な副次評価項目に用い、その他の副次評価項目については独立判定委員会（IRC）が評価した PFS を用いた。カットオフ日前又はリンパ腫に対する次治療の開始日までに PFS イベントが観察されなかった場合、PFS は打切りとした。PFS の打切りは米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス（FDA 2015、

FDA 2018）に基づき、統計解析計画書の Table 6 に概説したアルゴリズムに従った【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Appendix 16.1.9】。主要評価項目の感度分析については 1.3.3 項に記載した。

1.2.3.2. PET-CR 率

PET-CR 率は、ベースライン時に FDG 集積（Deauville スコア 4 又は 5 と定義）が確認された被験者のうち、治験薬の投与開始後いずれかの時点で Lugano 分類による効果判定基準（Cheson et al 2014）に基づく PET による CR［代謝学的完全奏効（CMR）］を達成した被験者の割合と定義した。

1.2.3.3. 全生存期間（OS）

OS は、ランダム化された日から何らかの原因による死亡までの期間と定義した。データカットオフ時点で死亡が報告されていない被験者は、生存が最後に確認された日で打切りとした。OS に関する非盲検下での無益性の中間解析を、FL-FAS での PFS の主要解析時に実施した。最後の被験者が 5 年間の追跡調査を完了した時点で階層構造化した推測統計学的検定による最終解析を実施する予定である。

1.2.3.4. 微小残存病変（MRD）陰性率

微小残存病変（MRD）陰性率は、閾値を 10^{-5} 細胞として、投与終了（EOT）時点の末梢血で MRD 陰性の結果が得られた被験者の割合と定義した。EOT 時点での MRD 陰性率の解析は、MRD の評価が可能な FL-FAS 及び全体-FAS を対象に実施した。MRD の評価により、奏効の深さ及び長期寛解を予測できる可能性があるが、FL の日常診療では MRD の検出はまだ標準的には用いられていない（Pott et al 2021）。

1.2.3.5. 奏効率（ORR）

奏効率（ORR）は、試験中のいずれかの時点で、Lugano 分類による効果判定基準（Cheson et al 2014）に基づく最良総合効果が CR 又は部分奏効（PR）と判定された被験者の割合と定義した。

1.2.3.6. 奏効期間（DoR）

DoR は、客観的腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者を対象として、初めて腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた時点から、初めて PD が記録された時点又は原因を問わない死亡までのいずれか早い期間と定義した。DoR の打切りは PFS の打切りと同じアルコリズムに従った。

1.2.3.7. 生活の質（QoL）の評価

QoL は EQ-5D-5L、欧州がん研究治療機関（EORTC）QLQ-C30 及び FACT-Lym を用いて評価した。

EQ-5D-5L は、被験者の現在の健康状態を評価するために開発され標準化された健康状態の尺度である。EQ-5D-5L の記述システムは、5 つの次元（移動の程度、身の回りの管理、普段の生活、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）及び 0 点（QoL が最も悪い状態）から 100 点（QoL が最も良い状態）までの視覚評価法で構成されている。

EORTC QLQ-C30 v3 は、被験者のがん特異的 QoL を評価する 30 項目の質問票である。5 つの機能スケール、3 つの症状スケール、1 つの全般的健康状態スケール及び 6 つの単一項目で構成されている（モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Appendix 16.1.9 Table 7）。スケールの範囲は 0～100 点である。機能スケール及び QoL スケールの得点が高いことは、機能の改善及び QoL の向

上を意味する。症状スケール／項目の得点が高いことは、症状や問題のレベルが高いことを意味する。

FACT-Lym は、5 つのサブスケールに分かれた 42 項目で構成されるリンパ腫に特化した質問票である。

- 身体症状のサブスケールは 7 項目あり、各項目を 0～4 点の 5 段階で評価する（合計得点：0～28 点）。
- 社会的／家族との関係のサブスケールは 7 項目あり、各項目を 0～4 点の 5 段階で評価する（合計得点：0～28 点）。
- 精神的状態のサブスケールは 6 項目あり、各項目を 0～4 点の 5 段階で評価する（合計得点：0～24 点）。
- 活動状況のサブスケールは 7 項目あり、各項目を 0～4 点の 5 段階で評価する（合計得点：0～28 点）。
- リンパ腫に特化したサブスケールは 15 項目あり、得点の範囲は 0～60 点である。

FACT-Lym の採点は、統計解析計画書の 7.4.7.3 項に記載された公式ガイドラインに従って行った（モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Appendix 16.1.9）。

1.2.3.8. 次治療までの期間（探索的評価項目）

次治療までの期間は、ランダム化された日からリンパ腫に対する次治療（進行、毒性の治療及び被験者の希望を含めその理由を問わない）を開始するまで又は死亡（死因を問わない）のいずれか早い方までの期間と定義した。データカットオフ時点でリンパ腫に対する次治療開始又は死亡が報告されていない被験者は、データカットオフ日前に最後に連絡が取れた日で打切りとした。

1.3. 統計手法

1.3.1. 解析対象集団

FAS にはランダム化された全被験者を含めた。この集団の投与群はランダム化時に割り付けられた投与群に従って決定した。FAS は人口統計学的特性、ベースライン特性、被験者の内訳及び全有効性データの解析の要約に用いた。

安全性解析対象集団にはランダム化され、本薬若しくはプラセボ、レナリドミド又はリツキシマブの投与を 1 回以上受けた全被験者を含めた。安全性解析は全て安全性解析対象集団を対象に実施した。

治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）には、FAS の被験者のうち、治験実施計画書の要件を遵守している被験者を含めた。PPS は主要評価項目の感度分析に用いた。

FDG 集積集団には、FAS の被験者のうち、ベースライン時に PET スキャンが陽性（Deauville スコア 4 又は 5 と定義）であった被験者を含めた。

1.3.2. 主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析

主要仮説は、R/R FL 患者において本薬＋R^2はプラセボ＋R^2と比較して PFS を延長するというものである。$S_1(t)$を本薬＋R^2の生存関数、$S_2(t)$をプラセボ＋R^2の生存関数とするとき、301 試験の仮説は以下のとおりである。

- H_0（帰無仮説）：$S_1(t) = S_2(t)$
- H_A（対立仮説）：$S_1(t) \neq S_2(t)$

治験責任（分担）医師の評価による PFS の分布は、両側有意水準 5%とする層別ログランク検定を用いて 2 投与群間で比較した。層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、本薬＋R^2群とプラセボ＋R^2群を比較した際の HR 及び両側 95%信頼区間（CI）を推定した。PFS の分布はカプランマイヤー法を用いて推定し、95% CI は Brookmeyer and Crowley 法（Brookmeyer and Crowley 1982）を log-log 変換して一般化したものを用いて算出した（Klein and Moeschberger 1997）。さらに、6、12、18、24、36 及び 48 ヵ月時点の PFS 率並びに対応する両側 95% CI を提示した。

帰無仮説が両側有意水準 5%で棄却された場合、主要評価項目は達成されたことになり、有意水準 5%は引き継がれ、主要な副次評価項目を以下の順序で検証した。

1. 全体-FAS（FL 及び MZL）での治験責任（分担）医師判定による PFS
2. FDG 集積 FL-FAS での治験責任（分担）医師判定による PET-CR 率
3. FL-FAS での OS

全体-FAS での治験責任（分担）医師判定による PFS は、上記した FL-FAS での PFS の解析手法と同様の手法で解析した。層別ログランク検定の層情報は、両コホートで用いられたランダム化因子である前治療ライン数（2 未満又は 2 以上）に基づいた。

PET-CR 率の解析は FDG 集積 FL-FAS を対象に実施し、層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて CR 率を 2 投与群間で比較した。層別化した CMH 検定から算出したオッズ比及びその 95% CI も提示した。PET-CR レスポンダーと分類された被験者数及びその割合に加え、Clopper-Pearson 法を用いた 95% CI を提示した。

OS は死因別（疾患進行、有害事象又はその他）に要約され、PFS の解析手法と同様の手法で解析した。データカットオフ時点で死亡が報告されていない被験者は、リンパ腫に対する次治療の開始の有無に関わらず、生存が最後に確認された日で打切りとした。

主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析に関する詳細は、統計解析計画書の 7.3 項に示す【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Appendix 16.1.9】。

1.3.3. 感度分析

感度分析を実施し、その後のリンパ腫に対する治療の影響を評価した。PFS 及び DoR の評価項目は、欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン（EMA 2012）に従い、リンパ腫に対する次治療をイベントとする感度分析又はリンパ腫に対する次治療の開始後に発生したか否かを問わず全ての PD 及び死亡をイベントとする感度分析を実施した。PD の時期は、1 回以上の受診の遅れ、試験治療の中止又はリンパ腫に対する次治療の後であっても、Lugano 分類による効果判定基準（Cheson et al 2014）により PD が最初に記録された日を用いて決定した。イベントが観察された被験者は生存が最後に確認された時点で打切りとした（モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Appendix 16.1.9）。

1.3.4. その他の副次評価項目の解析

各投与群の MRD 陰性率は PET-CR 率の解析方法（1.3.2 項）と同様の手法で解析した。各投与群について、MRD 陰性率の推定値及び Clopper-Pearson 法を用いた 95% CI を算出した。

ORR は PET-CR 率の解析方法（1.3.2 項）と同様の手法で解析した。

客観的腫瘍縮小効果［Lugano 分類による効果判定基準（Cheson et al 2014）に基づく CR 又は PR］が認められた被験者を対象として、DoR の中央値のカプランマイヤー推定値及びその 95% CI を投与群別に提示した。

PFS、ORR 及び DoR の各評価項目は、Lugano 分類による効果判定基準（Cheson et al 2014）に基づく IRC 判定により評価し、各評価項目の解析方法と同様の手法で解析した。治験責任（分

担）医師判定と IRC 判定間の一致率（一致した被験者数を評価した被験者数で割った値）は最良総合効果について評価した。

QoL は記述統計量を用いて要約し、評価した。

次治療までの期間（探索的評価項目）は、FL-FAS での PFS の解析手法と同様の手法を用いて、FL-FAS 及び全体-FAS を対象に解析した。

2. 個々の試験結果の要約

有効性の評価に用いた臨床試験の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　有効性評価に用いた臨床試験

資料区分	実施地域	試験番号 開発相	試験デザイン 対象患者	登録例数／ 有効性評価対象例数	用法・用量／ 投与期間	主な有効性評価項目	試験の進行状況 報告書の種類 （データカットオフ日）	治験総括報告書の添付場所
評価	国際共同	INCMOR 0208-301 第 3 相	二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、ランダム化 グレード 1～3a の R/R FL 又は R/R MZL を有する 18 歳以上の男性及び女性患者	654 例 うち日本人：46 例／ 全体-FAS：654 例 （本薬＋R^{2}群：326 例、プラセボ＋R^{2}群：328 例） FL-FAS：548 例 （本薬＋R^{2}群：273 例、プラセボ＋R^{2}群：275 例） うち日本人全体-FAS：46 例 （本薬＋R^{2}群：24 例、プラセボ＋R^{2}群：22 例） 日本人 FL-FAS：44 例 （本薬＋R^{2}群：22 例、プラセボ＋R^{2}群：22 例）	本薬 12 mg/kg 又はプラセボを、28 日間を 1 サイクルとして、サイクル 1～3 の投与 1、8、15 及び 22 日目並びにサイクル 4～12 の投与 1 及び 15 日目に IV 投与 + レナリドミド[a]＋リツキシマブ[b] ／ 本薬、プラセボ及びレナリドミド：最大 12 サイクル（最長 48 週間） リツキシマブ：最大 5 サイクル（最長 20 週間）	PFS、PET-CR 率及び OS	実施中 中間報告書 （2024 年 2 月 23 日）	【モジュール 5.3.5.1】

[a] レナリドミド 20 mg を、28 日間を 1 サイクルとして、サイクル 1～12 の投与 1～21 日目の毎日ほぼ同じ時刻に、1 日 1 回、PO 投与する。中等度の腎機能不全（クレアチニンクリアランス値が 30 mL/分以上 60 mL/分未満）を有する被験者は同じスケジュールで開始用量を 10 mg/日に減量する。2 サイクル以降にレナリドミドに関連するグレード 3 又は 4 の毒性が発現していない場合、各サイクルの投与 1～21 日目に 1 日 1 回 15 mg に増量できる。

[b] リツキシマブ 375 mg/m^2 を、28 日間を 1 サイクルとして、サイクル 1 の投与 1、8、15 及び 22 日目並びにサイクル 2～5 の投与 1 日目に静脈内投与する。

2.1. 試験デザイン及び方法

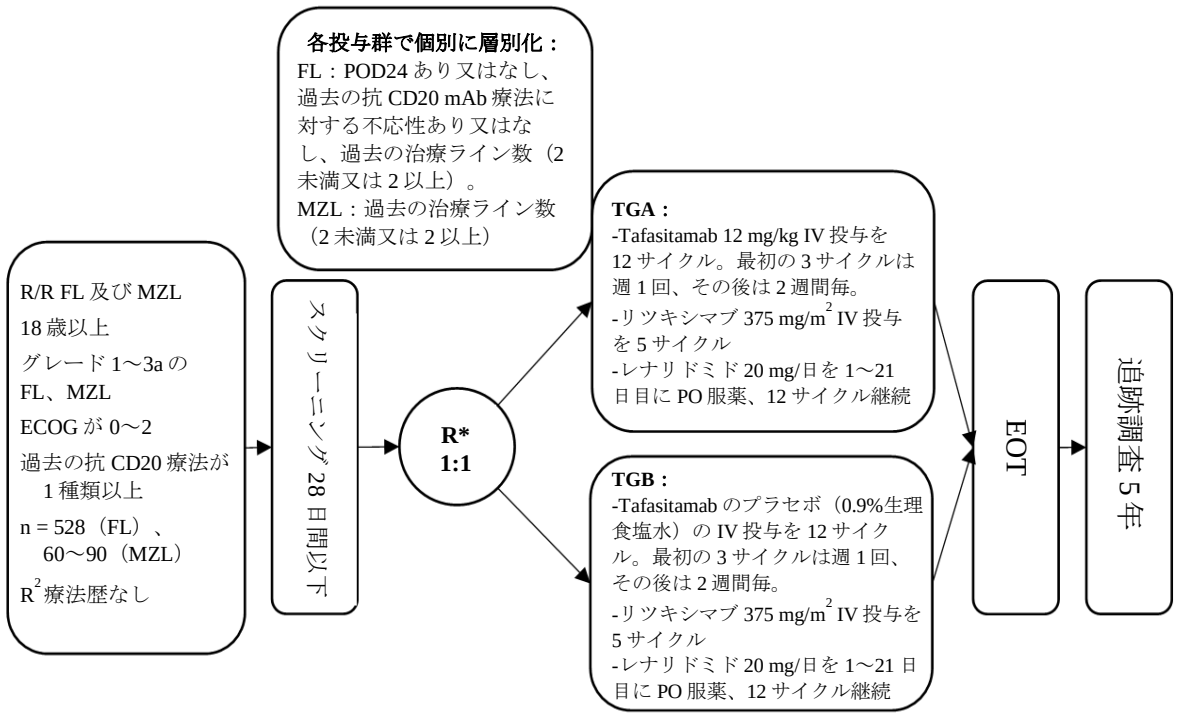
301 試験は、R/R FL 又は R/R MZL が組織学的に確定している 18 歳以上の男女の患者を対象とした、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。適格とされた患者を 1:1 の割合で本薬＋R^2（本薬＋R^{2}群）又はプラセボ＋R^2（プラセボ＋R^{2}群）にランダム化した。ランダム化は FL 集団と MZL 集団で個別に行った。R/R FL 患者約 528 例が 2 つの投与群のいずれかにランダム化される計画で、初回診断後 24 ヵ月以内の進行（POD24）（あり又はなし）、抗 CD20 抗体抵抗性（あり又はなし）、前治療ライン数（2 未満又は 2 以上）により層別化された。また、R/R MZL 患者は、60～90 例が 2 つの投与群のいずれかにランダム化される計画で、前治療ライン数（2 未満又は 2 以上）により層別化された。

安全性データは、独立データモニタリング委員会によって定期的にレビューされた。FL-FAS でのイベント割合が約 20%（PFS イベント約 35 件）となった時点で、無益性の中間解析を実施した。IRC は、コンピューター断層撮影、磁気共鳴画像法又は PET により撮影した FL-FAS 及び全体-FAS の画像を Lugano 分類による効果判定基準（Cheson et al 2014）に基づいて検討し、PFS、ORR 及び DoR を判定した。

個々の被験者の試験期間は、スクリーニング期（最長 28 日間）、投与期（28 日サイクルを最長 12 サイクル）及び追跡調査期（EOT、最後の投与サイクルの終了又は投与中止後、最長 60 ヵ月間）に分けられた。各被験者の全参加期間は最長で約 6 年になる可能性がある。

301 試験の試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1: 301 試験：試験デザイン



注：中等度の腎機能不全（クレアチニンクリアランス値が 30 mL/分以上 60 mL/分未満）を有する被験者では、レナリドミドの開始用量を 10 mg/日に減量し、レナリドミドに関連するグレード 3 又は 4 の毒性が発現していない場合は 2 サイクル目以降に 15 mg/日に増量できることとした。
*ランダム化は FL 集団と MZL 集団で個別に行った。

2.2. 結果

登録されランダム化された 654 例（FL 患者 548 例及び MZL 患者 106 例を含む）の被験者が FAS に採用された。治験薬の投与を受けた被験者は 652 例（99.7%）で、安全性解析対象集団に採用された。全体-FAS（654 例）では、被験者の年齢中央値は 66.0 歳（範囲：29～88 歳）、被験者の年齢は 65 歳以上が 53.4%、男性が 53.8%、白人が 79.8%であった。75 歳以上の被験者は 136 例（20.8%）であった。FL-FAS 又は MZL-FAS の初回診断からの平均期間は 6.9 年（標準偏差：5.59 年）であり、被験者の 88.4%では実施医療機関の診断が中央病理判定でも確認された。ベースライン時点で、被験者の 56.6%が再発病変を有し、38.8%が直近の治療に抵抗性であった。試験登録時の Ann Arbor 病期分類は被験者の 58.9%が IV 期であった。データカットオフ（2024 年 2 月 23 日）時点で、被験者の 50.8%が 12 サイクルの治療を完了していた。主な試験治療の早期中止理由は疾患進行（19.1%）であり、本薬＋R^2群の被験者 33 例（10.1%）及びプラセボ＋R^2群の被験者 92 例（28.0%）に認められた。

本薬を R^2 に追加することで、FL-FAS で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長が認められた（HR：0.434、95% CI：0.324～0.580、$p < 0.0001$、層別ログランク検定）。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋R^2群で 22.37 ヵ月［95% CI：19.22～評価不能（NE）］及びプラセボ＋R^2群で 13.93 ヵ月（95% CI：11.53～16.39）であった。主要な副次目的である FDG 集積 FL-FAS での PET-CR 率は、主要評価項目の結果を支持した（オッズ比：1.5、95% CI：1.04～2.13、$p = 0.0286$、層別 CMH 検定）。ベースライン後に PET による評価を行った被験者での PET-CR 率は、本薬＋R^2群で 49.4%（95% CI：43.06%～55.76%）及びプラセボ＋R^2群で 39.8%（95% CI：33.70%～46.07%）であった。

全体-FAS でも、本薬を R^2 に追加することで有意な PFS の延長が認められた（HR：0.500、95% CI：0.383～0.653、$p < 0.0001$、層別ログランク検定）。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋R^2群で 23.95 ヵ月（95% CI：22.34～NE）及びプラセボ＋R^2群で 16.39 ヵ月（95% CI：13.86～18.66）であった。

MZL-FAS では、カプランマイヤー法で推定した PFS は投与群間で同程度であり（HR：0.760、95% CI：0.348～1.659）、本薬を R^2 に追加することによる OS の延長は認められなかった。PET-CR 率は、本薬＋R^2群で 59.0%（95% CI：42.10%～74.43%）及びプラセボ＋R^2群で 51.3%（95% CI：34.78%～67.58%）であった。治験責任（分担）医師判定による ORR は、本薬＋R^2群で 79.2%（95% CI：65.89%～89.16%）及びプラセボ＋R^2群で 69.8%（95% CI：55.66%～81.66%）であった。PET-CR 率は MZL のサブタイプ間で同様であった。カプランマイヤー法で推定した、治験責任（分担）医師判定による DoR の中央値は、本薬＋R^2群で未達（95% CI：22.24～NE）及びプラセボ＋R^2群で 19.88 ヵ月（95% CI：17.91～NE）であった（HR：0.754、95% CI：0.296～1.923）。

本薬＋R^2はプラセボ＋R^2と同様の安全性プロファイルを示し、新たな安全性の懸念は認められなかった。安全性解析対象集団の全集団（652 例）では、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）は、各投与群の被験者の 99%超に発現した。発現割合が高かった TEAE は、好中球減少症（本薬＋R^2群 50.2% vs プラセボ＋R^2群 47.7%、以下同順）、下痢（37.6% vs 31.1%）、COVID-19（31.8% vs 24.0%）及び便秘（27.5% vs 24.9%）であった。最も発現割合が高かったグレード 3 又は 4 の TEAE は、両投与群とも好中球減少症（41.9% vs 39.7%）であった。重篤な TEAE は、本薬＋R^2群では 125/327 例（38.2%）、プラセボ＋R^2群では 110/325 例（33.8%）の被験者に発現した。発現割合が高かった重篤な TEAE は、肺炎（7.6% vs 4.6%）、COVID-19（6.4% vs 2.5%）及び COVID-19 肺炎（5.2% vs 2.2%）であった。死亡に至った TEAE は 16/652 例［2.5%、本薬＋R^2群 8/327 例（2.4%）、プラセボ＋R^2群 8/325 例（2.5%）］の被験者に発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE は、本薬＋R^2群では 38/327 例（11.6%）、プラセボ＋R^2群では 20/325 例（6.2%）の被験者に発現した。発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った TEAE は、COVID-19（1.5% vs 0.6%）及び COVID-19 肺炎（1.2% vs 0.3%）であった。

2.3. 結論

本薬＋R^{2}併用療法はプラセボ＋R^{2}と比較して R/R FL 患者に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長を示し、POD24 及び抗 CD20 抗体抵抗性の患者を含むいずれの部分集団でも一貫した治療効果が認められた。本薬を R^{2}に追加することによる臨床的ベネフィットは、奏効率（PET-CR 率及び ORR）及び DoR の改善並びに治験責任（分担）医師及び IRC による評価での一貫した治療効果によってさらに裏付けられた。OS の無益性の中間解析では、FL-FAS では OS への不利益は認められなかった。中間データではあるが、本薬を R^{2}に追加することで生存期間が改善する好ましい傾向が示唆された。

本薬＋R^{2}の忍容性は、R/R FL 及び MZL 患者において概して良好で、許容可能で管理可能な安全性プロファイルを示した。COVID-19 や肺炎などの重度の感染症の発現割合及び追跡期間が限られている中で第 2 原発性悪性疾患の発現割合がわずかに高かった以外は、プラセボ＋R^{2}と比較して、本薬を R^{2}に追加することによる安全性及び忍容性の相違は認められなかった。少人数の MZL 被験者で追跡調査期に起きた死亡数の不均衡は、併存疾患と原疾患の重症度に起因するものであった。

本薬と R^{2}を併用する治療法は、有意な臨床的有用性と管理可能な安全性プロファイルを有する良好なベネフィット・リスクプロファイルを示し、R/R FL 患者に対する新たな治療選択肢となる可能性がある。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項は、有効性評価に用いた国際共同第 3 相試験である 301 試験の主要解析の結果を記載する。301 試験のデータは、R/R FL 患者に対する本薬＋R^{2}の臨床的有用性を示している。R/R MZL 患者では明確な臨床的有用性が示されなかったため、以下の項では R/R FL 患者での結果に重点を置いて示す。

3.1. 試験対象集団

FL 患者 548 例及び MZL 患者 106 例を含む、654 例の患者が登録され、ランダム化された。試験対象集団は、治験実施計画書の適格基準に基づく予想と一致していた。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間で同様であった。全体-FAS の 83.8%は FL 患者であることから、本項では全体-FAS の結果はごく簡単に記載した。

3.1.1. 被験者の内訳

FL 患者 548 例がランダム化され、その内訳は本薬＋R^{2}群 273 例、プラセボ＋R^{2}群 275 例であった。このうち、治験薬の投与を受けた被験者は 546 例（99.6%）で、その内訳は本薬＋R^{2}群 273 例（100.0%）、プラセボ＋R^{2}群 273 例（99.3%）であった。12 サイクルの試験治療を完了した被験者は、本薬＋R^{2}群で 146/273 例（53.5%）、プラセボ＋R^{2}群で 118/275 例（42.9%）であった。疾患進行のために試験治療を中止した被験者の割合は、プラセボ＋R^{2}群と比べて本薬＋R^{2}群で低かった（本薬＋R^{2}群 11.0% vs プラセボ＋R^{2}群 30.5%、以下同順）。最も多かった試験中止の理由は、いずれの投与群でも死亡であった（5.5% vs 8.0%）。

被験者の内訳は全体-FAS と FL-FAS で同様であった。全体-FAS では、12 サイクルの試験治療を完了した被験者の割合はプラセボ＋R^{2}群と比べて本薬＋R^{2}群で高く（55.2% vs 46.3%）、疾患進行のために試験治療を中止した被験者の割合はプラセボ＋R^{2}群と比べて本薬＋R^{2}群で低かった（10.1% vs 28.0%）【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.1.3.3】。

Table 2: 301 試験：被験者の内訳（FL-FAS）

項目、n (%)	本薬＋R² (N = 273)	プラセボ＋R² (N = 275)	合計 (N = 548)
ランダム化された被験者	273 (100.0)	275 (100.0)	548 (100.0)
治験薬の投与を受けた被験者	273 (100.0)	273 (99.3)[a]	546 (99.6)
試験治療を継続している被験者	51 (18.7)	42 (15.3)	93 (17.0)
試験治療を中止した被験者	222 (81.3)	231 (84.0)	453 (82.7)
試験治療を中止した理由			
試験治療の完了	146 (53.5)	118 (42.9)	264 (48.2)
有害事象	24 (8.8)	15 (5.5)	39 (7.1)
死亡	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
追跡不能	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
有効性の欠如	7 (2.6)	5 (1.8)	12 (2.2)
医師による判断	4 (1.5)	0 (0.0)	4 (0.7)
疾患進行	30 (11.0)	84 (30.5)	114 (20.8)
被験者からの要望	7 (2.6)	5 (1.8)	12 (2.2)
その他	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
本試験を継続している被験者	244 (89.4)	229 (83.3)	473 (86.3)
本試験を中止した被験者	29 (10.6)	46 (16.7)	75 (13.7)
本試験を中止した理由			
死亡	15 (5.5)	22 (8.0)	37 (6.8)
追跡不能	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
被験者からの要望	11 (4.0)	19 (6.9)	30 (5.5)
その他	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
欠測	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

[a] プラセボ＋R²群の被験者 2 例は、リツキシマブに対する過敏症が認められたため治験薬の投与を受けず、被験者からの要望により試験を中止した（モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Listing 2.1.1.1）。
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 1.1.3.1

データカットオフ時点で、登録された日本人患者は 46 例（FL 患者 44 例及び MZL 患者 2 例）であり、全例がランダム化された（以下、日本人全体-FAS、本薬＋R²群 24 例、プラセボ＋R²群 22 例）。ランダム化された日本人 FL 患者（以下、日本人 FL-FAS）44 例の内訳は、本薬＋R²群 22 例及びプラセボ＋R²群 22 例であった。

日本人 FL-FAS のうち、全例が治験薬の投与を受け、12 サイクルの試験治療を完了した被験者は、本薬＋R²群で 8/22 例（36.4%）及びプラセボ＋R²群で 11/22 例（50.0%）であった。試験治療を継続している被験者の割合は、本薬＋R²群で 8/22 例（36.4%）及びプラセボ＋R²群で 5/22 例（22.7%）であり、本薬＋R²群の方が高かった。疾患進行のために試験治療を中止した被験者の割合は、投与群間で同程度であった（22.7% vs 18.2%）。試験中止の理由はいずれの投与群でも死亡であった（4.5% vs 9.1%）。

試験治療を継続している被験者の割合は、日本人 FL-FAS で 13/44 例（29.5%）及び FL-FAS で 93/548 例（17.0%）であり、日本人 FL-FAS の方が高かった。これは本試験への患者の登録開始が他国と比べて日本では遅かったためと考えられる。

被験者の内訳は日本人全体-FAS と日本人 FL-FAS で同様であった。日本人全体-FAS では、12 サイクルの試験治療を完了した被験者の割合はプラセボ＋R^2群と比べて本薬＋R^2群で低く（41.7% vs 50.0%）、疾患進行のために試験治療を中止した被験者の割合は投与群間で同程度であった（20.8% vs 18.2%）【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.1.3.5】。

Table 3: 301 試験：被験者の内訳（日本人 FL-FAS）

項目、n (%)	本薬＋R^2 (N = 22)	プラセボ＋R^2 (N = 22)	合計 (N = 44)
ランダム化された被験者	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)
治験薬の投与を受けた被験者	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)
試験治療を継続している被験者	8 (36.4)	5 (22.7)	13 (29.5)
試験治療を中止した被験者	14 (63.6)	17 (77.3)	31 (70.5)
試験治療を中止した理由			
試験治療の完了	8 (36.4)	11 (50.0)	19 (43.2)
有害事象	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (4.5)
有効性の欠如	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.3)
疾患進行	5 (22.7)	4 (18.2)	9 (20.5)
本試験を継続している被験者	21 (95.5)	20 (90.9)	41 (93.2)
本試験を中止した被験者	1 (4.5)	2 (9.1)	3 (6.8)
本試験を中止した理由			
死亡	1 (4.5)	2 (9.1)	3 (6.8)

Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 1.1.3.4

3.1.2. ベースラインの人口統計学的特性

FL-FAS（548 例）のベースラインの人口統計学的特性は投与群間で同様であった。年齢の中央値は、本薬＋R^2群が 64.0 歳（範囲：36～88 歳）及びプラセボ＋R^2群が 64.0 歳（範囲：31～85 歳）であった。被験者の約半数（49.8% vs 49.5%）が 65 歳以上であり、75 歳以上の被験者は約 20%（19.8% vs 19.6%）であった。男性（54.9% vs 54.2%）が女性（45.1% vs 45.8%）よりわずかに多かった。被験者の大半は白人（80.2% vs 79.6%）であり、米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス（ECOG PS）は 0（66.3% vs 69.8%）であった。登録された地域別の被験者は、欧州が 369/548 例（67.3%）で最も多く、欧州及び北米以外の地域（ROW）が 117/548 例（21.4%）及び北米が 62/548 例（11.3%）であった。米国で登録された被験者は 38/548 例（6.9%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.1.4.1】。

全体-FAS（654 例）のベースラインの人口統計学的特性は投与群間で同様であった。年齢の中央値は、本薬＋R^2群が 66.0 歳（範囲：30～88 歳）及びプラセボ＋R^2群が 66.0 歳（範囲：29～87 歳）であった。被験者の約半数（54.0% vs 52.7%）が 65 歳以上であり、75 歳以上の被験者は約 20%（20.9% vs 20.7%）であった。男性（54.0% vs 53.7%）が女性（46.0% vs 46.3%）よりわずかに多かった。被験者の大半は白人（80.4% vs 79.3%）であり、ECOG PS は 0（65.0% vs 67.7%）であった。登録された地域別の被験者は、欧州が 445/654 例（68.0%）で最も多く、ROW が 140/654 例（21.4%）及び北米が 69/654 例（10.6%）であった。米国で登録された被験者は 45/654

例（6.9%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.2.1.3】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.1.4.3】。

Table 4: 301 試験：ベースラインの人口統計学的特性（FL-FAS）

項目	本薬＋R^2 (N = 273)	プラセボ＋R^2 (N = 275)	合計 (N = 548)
地域、n (%)			
北米	38 (13.9)	24 (8.7)	62 (11.3)
欧州	176 (64.5)	193 (70.2)	369 (67.3)
ROW	59 (21.6)	58 (21.1)	117 (21.4)
年齢（歳）			
平均（標準偏差）	64.6 (10.89)	63.7 (11.69)	64.2 (11.29)
中央値（最小値、最大値）	64.0 (36, 88)	64.0 (31, 85)	64.0 (31, 88)
年齢層、n (%)			
65 歳未満	137 (50.2)	139 (50.5)	276 (50.4)
65 歳以上	136 (49.8)	136 (49.5)	272 (49.6)
75 例未満	219 (80.2)	221 (80.4)	440 (80.3)
75 歳以上	54 (19.8)	54 (19.6)	108 (19.7)
性別、n (%)			
男性	150 (54.9)	149 (54.2)	299 (54.6)
女性	123 (45.1)	126 (45.8)	249 (45.4)
妊娠可能な女性	3 (1.1)	10 (3.6)	13 (2.4)
閉経後の女性	120 (44.0)	112 (40.7)	232 (42.3)
その他	0 (0.0)	4 (1.5)	4 (0.7)
民族、n (%)			
ヒスパニック系又はラテン系	31 (11.4)	24 (8.7)	55 (10.0)
ヒスパニック系又はラテン系以外	228 (83.5)	226 (82.2)	454 (82.8)
未報告	11 (4.0)	23 (8.4)	34 (6.2)
不明	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
人種、n (%)			
白人	219 (80.2)	219 (79.6)	438 (79.9)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
アジア人	40 (14.7)	42 (15.3)	82 (15.0)
未報告	11 (4.0)	10 (3.6)	21 (3.8)
その他	2 (0.7)	4 (1.5)	6 (1.1)
ECOG PS、n (%)			
0	181 (66.3)	192 (69.8)	373 (68.1)
1	85 (31.1)	75 (27.3)	160 (29.2)
2	7 (2.6)	8 (2.9)	15 (2.7)

Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 1.2.1.1

日本人 FL-FAS（44 例）のベースラインの人口統計学的特性は投与群間で同様であった。年齢の中央値は、本薬＋R^2 群が 67.5 歳（範囲：4[redacted]～8[redacted] 歳）及びプラセボ＋R^2 群が 69.5 歳（範囲：5[redacted]～8[redacted] 歳）であった。被験者の半数以上（54.5% vs 68.2%）が 65 歳以上であり、75 歳以上の被験者は約 30%（31.8% vs 27.3%）であった。女性（59.1% vs 68.2%）が男性（40.9% vs 31.8%）より多かった。ECOG PS は大半の被験者で 0（86.4% vs 72.7%）であった。

ベースラインの人口統計学的特性は日本人全体-FAS と日本人 FL-FAS で同様であった。

ベースラインの人口統計学的特性は日本人 FL-FAS（44 例）と FL-FAS（548 例）でおおむね同様であったが、高齢な被験者の割合及び体重の中央値に顕著な差が認められた。65 歳以上及び 75 歳以上の被験者の割合は、日本人 FL-FAS でそれぞれ 27/44 例（61.4%）及び 13/44 例（29.5%）、FL-FAS でそれぞれ 272/548 例（49.6%）及び 108/548 例（19.7%）であり、日本人 FL-FAS の方が高かった。体重の中央値は、日本人 FL-FAS で 53.70 kg（範囲：3[redacted].[redacted]～12[redacted].[redacted] kg）及び FL-FAS で 76.25 kg（範囲：37.2～199.0 kg）であり、日本人 FL-FAS の方が軽かった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.2.1.1】。

Table 5: 301 試験：ベースラインの人口統計学的特性（日本人 FL-FAS 及び日本人全体-FAS）

項目	日本人 FL-FAS			日本人全体-FAS		
	本薬＋R² (N = 22)	プラセボ＋R² (N = 22)	合計 (N = 44)	本薬＋R² (N = 24)	プラセボ＋R² (N = 22)	合計 (N = 46)
年齢（歳）						
平均（標準偏差）	66.6 (9.32)	69.4 (8.32)	68.0 (8.85)	66.6 (8.92)	69.4 (8.32)	67.9 (8.66)
中央値（最小値、最大値）	67.5 (4[redacted], 8[redacted])	69.5 (5[redacted], 8[redacted])	69.0 (4[redacted], 8[redacted])	67.5 (4[redacted], 8[redacted])	69.5 (5[redacted], 8[redacted])	68.5 (4[redacted], 8[redacted])
年齢層、n (%)						
65 歳未満	10 (45.5)	7 (31.8)	17 (38.6)	10 (41.7)	7 (31.8)	17 (37.0)
65 歳以上	12 (54.5)	15 (68.2)	27 (61.4)	14 (58.3)	15 (68.2)	29 (63.0)
75 歳未満	15 (68.2)	16 (72.7)	31 (70.5)	17 (70.8)	16 (72.7)	33 (71.7)
75 歳以上	7 (31.8)	6 (27.3)	13 (29.5)	7 (29.2)	6 (27.3)	13 (28.3)
性別、n (%)						
男性	9 (40.9)	7 (31.8)	16 (36.4)	10 (41.7)	7 (31.8)	17 (37.0)
女性	13 (59.1)	15 (68.2)	28 (63.6)	14 (58.3)	15 (68.2)	29 (63.0)
体重（kg）						
平均（標準偏差）	60.77 (21.028)	60.45 (14.256)	60.61 (17.754)	61.65 (20.318)	60.45 (14.256)	61.08 (17.498)
中央値（最小値、最大値）	54.50 (3[redacted].[redacted], 12[redacted].[redacted])	52.35 (4[redacted].[redacted], 8[redacted].[redacted])	53.70 (3[redacted].[redacted], 12[redacted].[redacted])	54.95 (3[redacted].[redacted], 12[redacted].[redacted])	52.35 (4[redacted].[redacted], 8[redacted].[redacted])	54.50 (3[redacted].[redacted], 12[redacted].[redacted])
ECOG PS、n (%)						
0	19 (86.4)	16 (72.7)	35 (79.5)	21 (87.5)	16 (72.7)	37 (80.4)
1	3 (13.6)	5 (22.7)	8 (18.2)	3 (12.5)	5 (22.7)	8 (17.4)
2	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.2)

Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 1.2.1.4 and Table 1.2.1.5

3.1.3. ベースラインの疾患特性

FL-FAS（548 例）のベースラインの疾患特性は投与群間で同様であった。半数以上の被験者では FL の病期がグレード 2（52.0% vs 55.3%）、濾胞性リンパ腫国際予後指標（FLIPI）-1 スコアによるリスク分類が高リスク（50.2% vs 54.5%）及び Ann Arbor 病期分類が IV 期（54.6% vs 58.9%）であった。大部分の被験者（81.3% vs 84.4%）は少なくとも 1 つの Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires（GELF）規準に該当した。リンパ腫細胞の CD19 及び CD20 の発現状況は、全ての被験者で陽性であった。多くの被験者は再発病変を有し（54.2% vs 59.6%）、直近の治療に抵抗性（41.0% vs 35.3%）であった。実施医療機関と中央病理判定の間の FL と診断された一致率は高く、実施医療機関で FL と診断された被験者の 92.2%は中央病理判定でも FL と診断された【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.3.1.1】。

全体-FAS（654 例）のベースラインの疾患特性は投与群間で同様であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.3.1.3】。

Table 6: 301 試験：ベースラインの疾患特性（FL-FAS）

項目	本薬＋R[2] (N = 273)	プラセボ＋R[2] (N = 275)	合計 (N = 548)
FL の初回診断からの期間（年）			
平均（標準偏差）	6.7 (5.29)	7.3 (5.96)	7.0 (5.64)
中央値（最小値、最大値）	5.2 (0, 34)	5.5 (1, 33)	5.3 (0, 34)
FL の病期、n (%)			
グレード 1	61 (22.3)	51 (18.5)	112 (20.4)
グレード 2	142 (52.0)	152 (55.3)	294 (53.6)
グレード 3a	67 (24.5)	71 (25.8)	138 (25.2)
欠測	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
CD19 の発現状況、n (%)			
陽性	273 (100.0)	275 (100.0)	548 (100.0)
陰性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CD20 の発現状況、n (%)			
陽性	273 (100.0)	275 (100.0)	548 (100.0)
陰性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ann Arbor 病期分類、n (%)			
I 期	10 (3.7)	13 (4.7)	23 (4.2)
II 期	42 (15.4)	37 (13.5)	79 (14.4)
III 期	72 (26.4)	63 (22.9)	135 (24.6)
IV 期	149 (54.6)	162 (58.9)	311 (56.8)
骨髄浸潤、n (%)			
あり	66 (24.2)	65 (23.6)	131 (23.9)
なし	126 (46.2)	122 (44.4)	248 (45.3)
不明	3 (1.1)	6 (2.2)	9 (1.6)
欠測	78 (28.6)	82 (29.8)	160 (29.2)
直近の治療に対する再発又は抵抗性 [a]、n (%)			
再発	148 (54.2)	164 (59.6)	312 (56.9)
抵抗性	112 (41.0)	97 (35.3)	209 (38.1)
判定不能 b	13 (4.8)	14 (5.1)	27 (4.9)
FLIPI スコアによるリスク分類、n (%)			
低リスク（0～1）	57 (20.9)	57 (20.7)	114 (20.8)
中間リスク（2）	79 (28.9)	67 (24.4)	146 (26.6)
高リスク（3 以上）	137 (50.2)	150 (54.5)	287 (52.4)
欠測	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
GELF 規準による評価、n (%)			
少なくとも 1 つの GELF 規準に該当した被験者	222 (81.3)	232 (84.4)	454 (82.8)
GELF 規準に該当しなかった被験者	51 (18.7)	41 (14.9)	92 (16.8)
欠測	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
B 症状の有無、n (%)			
あり	63 (23.1)	67 (24.4)	130 (23.7)
なし	210 (76.9)	207 (75.3)	417 (76.1)
欠測	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

[a] 再発リンパ腫は、前治療で CR 又は PR の初期反応を示した後、6 ヵ月以上経過後の再発と定義した。抵抗性リンパ腫は、直近の治療に対して PR 未満又は CR 若しくは PR の持続期間が 6 ヵ月未満のリンパ腫と定義した。
[b] 判定不能には、直近の治療に対する最良総合効果が判定されなかった又は不明な被験者及び直近の疾患進行日が特定できなかった被験者が含まれる。
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 1.3.1.1

日本人 FL-FAS（44 例）のベースラインの疾患特性は投与群間で同様であったが、いくつかの項目で臨床的に意義のある差が認められ、本薬＋R^2 群ではプラセボ＋R^2 群と比較して予後不良の被験者の割合が高いことが示唆された。FLIPI スコアによる高リスクの被験者（63.6% vs 50.0%）、少なくとも 1 つの GELF 規準に該当した被験者（68.2% vs 45.5%）及び B 症状を有する被験者（9.1% vs 0.0%）の割合は、プラセボ＋R^2 群と比較して本薬＋R^2 群で高かった。

ベースラインの疾患特性は日本人全体-FAS と日本人 FL-FAS で同様であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.3.1.5】。

ベースラインの疾患特性は日本人 FL-FAS（44 例）と FL-FAS（548 例）でおおむね同様であったが、FL の初回診断からの期間、GELF 規準による評価及び B 症状の有無に顕著な差が認められた。FL の初回診断からの期間の中央値は、日本人 FL-FAS で 7.3 年（範囲：1～29 年）及び FL-FAS で 5.3 年（範囲：0～34 年）であり、日本人 FL-FAS の方が長かった。少なくとも 1 つの GELF 規準に該当した被験者の割合は、日本人 FL-FAS で 25/44 例（56.8%）及び FL-FAS で 454/548 例（82.8%）であり、日本人 FL-FAS の方が低かった。B 症状を有する被験者の割合は、日本人 FL-FAS で 2/44 例（4.5%）及び FL-FAS で 130/548 例（23.7%）であり、日本人 FL-FAS の方が低かった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.3.1.1】。

Table 7: 301 試験：ベースラインの疾患特性（日本人 FL-FAS）

項目	本薬＋R[2] (N = 22)	プラセボ＋R[2] (N = 22)	合計 (N = 44)
FL の初回診断からの期間（年）			
平均（標準偏差）	8.3 (6.45)	7.9 (4.31)	8.1 (5.42)
中央値（最小値、最大値）	6.9 (1, 29)	7.5 (1, 17)	7.3 (1, 29)
FL の病期、n (%)			
グレード 1	5 (22.7)	8 (36.4)	13 (29.5)
グレード 2	12 (54.5)	10 (45.5)	22 (50.0)
グレード 3a	5 (22.7)	4 (18.2)	9 (20.5)
CD19 の発現状況、n (%)			
陽性	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)
陰性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CD20 の発現状況、n (%)			
陽性	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)
陰性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ann Arbor 病期分類、n (%)			
I 期	1 (4.5)	3 (13.6)	4 (9.1)
II 期	4 (18.2)	0 (0.0)	4 (9.1)
III 期	3 (13.6)	5 (22.7)	8 (18.2)
IV 期	14 (63.6)	14 (63.6)	28 (63.6)
骨髄浸潤、n (%)			
あり	5 (22.7)	3 (13.6)	8 (18.2)
なし	8 (36.4)	9 (40.9)	17 (38.6)
不明	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.3)
欠測	9 (40.9)	9 (40.9)	18 (40.9)
直近の治療に対する再発又は抵抗性[a]、n (%)			
再発	14 (63.6)	16 (72.7)	30 (68.2)
抵抗性	8 (36.4)	5 (22.7)	13 (29.5)
判定不能[b]	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.3)
FLIPI スコアによるリスク分類、n (%)			
低リスク（0～1）	4 (18.2)	2 (9.1)	6 (13.6)
中間リスク（2）	4 (18.2)	9 (40.9)	13 (29.5)
高リスク（3 以上）	14 (63.6)	11 (50.0)	25 (56.8)
GELF 規準による評価、n (%)			
少なくとも 1 つの GELF 規準に該当した被験者	15 (68.2)	10 (45.5)	25 (56.8)
GELF 規準に該当しなかった被験者	7 (31.8)	12 (54.5)	19 (43.2)
B 症状の有無、n (%)			
あり	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (4.5)
なし	20 (90.9)	22 (100.0)	42 (95.5)

[a] 再発リンパ腫は、前治療で CR 又は PR の初期反応を示した後、6 ヵ月以上経過後の再発と定義した。抵抗性リンパ腫は、直近の治療に対して PR 未満又は CR 若しくは PR の持続期間が 6 ヵ月未満のリンパ腫と定義した。

[b] 判定不能には、直近の治療に対する最良総合効果が判定されなかった又は不明な被験者及び直近の疾患進行日が特定できなかった被験者が含まれる。

Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 1.3.1.4

3.1.4. 前治療薬及び併用薬

3.1.4.1. 前治療薬

全身抗癌療法の前治療歴は、FL-FAS 及び全体-FAS において投与群間でおおむね同様であった。

FL-FAS（548 例）の全被験者は試験開始前に抗 CD20 免疫療法を受けており、大部分の被験者は 1 ライン（61.5% vs 61.1%）又は 2 ライン（24.2% vs 25.5%）の抗 CD20 免疫療法を含む治療を受けていた。最も多く用いられた前治療レジメンはリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び prednisone 又はプレドニゾロン（R-CHOP）療法＋リツキシマブ（R）維持療法（28.6% vs 27.3%）及び R-CHOP 療法（22.0% vs 25.8%）であった。最も多く報告された前治療薬の WHO Drug Global 辞書用語はリツキシマブ（96.0% vs 94.9%）であった。ベースライン時点で、被験者 215/548 例（39.2%）はリツキシマブに抵抗性であり（41.0% vs 37.5%）、被験者 298/548 例（54.4%）はリツキシマブ治療後に再発した（52.4% vs 56.4%）。その他の多く報告された前治療薬はシクロホスファミド（69.2% vs 73.8%）及びビンクリスチン（48.7% vs 56.7%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.3.2.1】。

全体-FAS（654 例）でも同様の傾向が認められ、最も多く報告された前治療薬の WHO Drug Global 辞書用語はリツキシマブ（96.6% vs 95.7%）、シクロホスファミド（68.1% vs 71.6%）及びビンクリスチン（47.2% vs 55.5%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.3.2.3】。

日本人 FL-FAS（44 例）では、大部分の被験者は 1 ライン（54.5% vs 54.5%）、2 ライン（27.3% vs 27.3%）又は 3 ライン（9.1% vs 13.6%）の抗 CD20 免疫療法を含む治療を試験開始前に受けた。

リツキシマブに抵抗性であった被験者の割合は、プラセボ＋R^2 群と比較して本薬＋R^2 群で高かった（27.3% vs 18.2%）。全体で 20%超の被験者に用いられた前治療レジメンは、R-CHOP 療法（36.4% vs 40.9%）、リツキシマブ単剤療法（45.5% vs 22.7%）、R＋ベンダムスチン療法（27.3% vs 36.4%）及び R-CHOP＋R 維持療法（27.3% vs 27.3%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.3.2.4】。

3.1.4.2. 併用薬

併用薬の種類と併用された被験者の割合は、投与群間でおおむね同様であった。

FL-FAS（548 例）のほぼ全例（99.6%）が併用薬を投与され、最も多く報告された併用薬の WHO Drug Global 辞書分類はアニリド系薬剤（98.9%）、グルココルチコイド（98.5%）及びヘパリンを除く血小板凝集抑制剤（76.3%）であった。被験者の 40%超で報告された併用薬の WHO Drug Global 辞書用語は、パラセタモール（98.9%）、アセチルサリチル酸（71.0%）、アロプリノール（45.3%）、スルファメトキサゾール／トリメトプリム（44.0%）及びメチルプレドニゾロン（42.2%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.4.2.1】。

全体-FAS（654 例）でも同様の傾向が認められ、被験者の 40%超で報告された併用薬の WHO Drug Global 辞書用語は、パラセタモール（98.9%）、アセチルサリチル酸（68.8%）、アロプリノール（46.3%）、スルファメトキサゾール／トリメトプリム（44.2%）及びメチルプレドニゾロン（41.3%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.4.2.3】。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1. 主要評価項目：治験責任（分担）医師判定による PFS（FL-FAS）

本試験の主要目的は達成され、R/R FL 被験者に対し本薬＋R^2 はプラセボ＋R^2 と比較して優れた PFS を示した（HR：0.434、95% CI：0.324～0.580、p < 0.0001、層別ログランク検定）。明確な治療効果は投与開始 4 ヵ月で明らかになり、少なくとも 2 年間は維持された。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋R^2 群で 22.37 ヵ月（95% CI：19.22～NE）及びプラセボ＋R^2 群で 13.93 ヵ月（95% CI：11.53～16.39）であり、本薬＋R^2 群で統計学的に有意に長かった。データカットオフ時点の PFS の追跡期間の中央値は、本薬＋R^2 群で 14.32 ヵ月（95% CI：11.83～14.95）及びプラセボ＋R^2 群で 14.13 ヵ月（95% CI：11.53～15.01）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.16.1】。

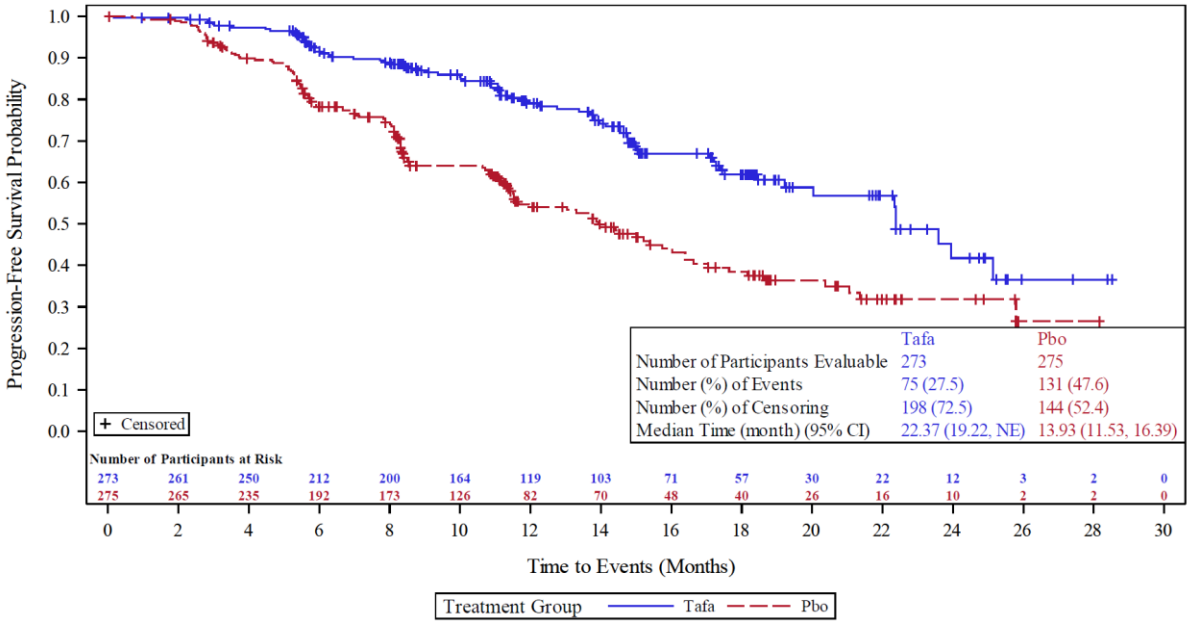
PFS の主要解析の結果は、感度分析の結果によって裏付けられた【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR 9.1.2 項】。

Table 8: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS（FL-FAS）

項目	本薬＋R^2 (N = 273)	プラセボ＋R^2 (N = 275)
イベント発現例数、n (%)	75 (27.5)	131 (47.6)
PD	67 (24.5)	124 (45.1)
死亡	8 (2.9)	7 (2.5)
打切り例数、n (%)	198 (72.5)	144 (52.4)
ベースライン後の腫瘍評価欠測	6 (2.2)	6 (2.2)
試験を継続中	174 (63.7)	121 (44.0)
試験中止	5 (1.8)	3 (1.1)
リンパ腫に対する次治療の開始	13 (4.8)	13 (4.7)
腫瘍評価を 2 回以上欠測した後に死亡又は PD を認めた	0 (0.0)	1 (0.4)
PFS の中央値（ヵ月）(95% CI)[a]	22.37 (19.22, NE)	13.93 (11.53, 16.39)
カプランマイヤー法で推定した PFS 率（%）(95% CI)		
6 ヵ月	92.4 (88.3, 95.1)	78.2 (72.7, 82.7)
12 ヵ月	79.0 (72.8, 84.0)	54.0 (47.1, 60.5)
18 ヵ月	61.9 (53.4, 69.3)	38.5 (30.8, 46.1)
2 年	41.7 (28.4, 54.6)	31.8 (23.6, 40.2)
P 値（層別ログランク検定）[b]	< 0.0001	
HR（層別 Cox モデル）(95% CI)[c]	0.434 (0.324, 0.580)	

[a] PFS の中央値はカプランマイヤー法を用いて推定した。両側 95% CI は Brookmeyer and Crowley 法（Brookmeyer and Crowley 1982）を用い、log-log 変換して算出した。
[b] 層情報はランダム化に用いられた IRT から得られたデータに基づいている。
[c] 層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、投与群間の HR を推定した。
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 2.1.1.1

Figure 2: **301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FL-FAS）**

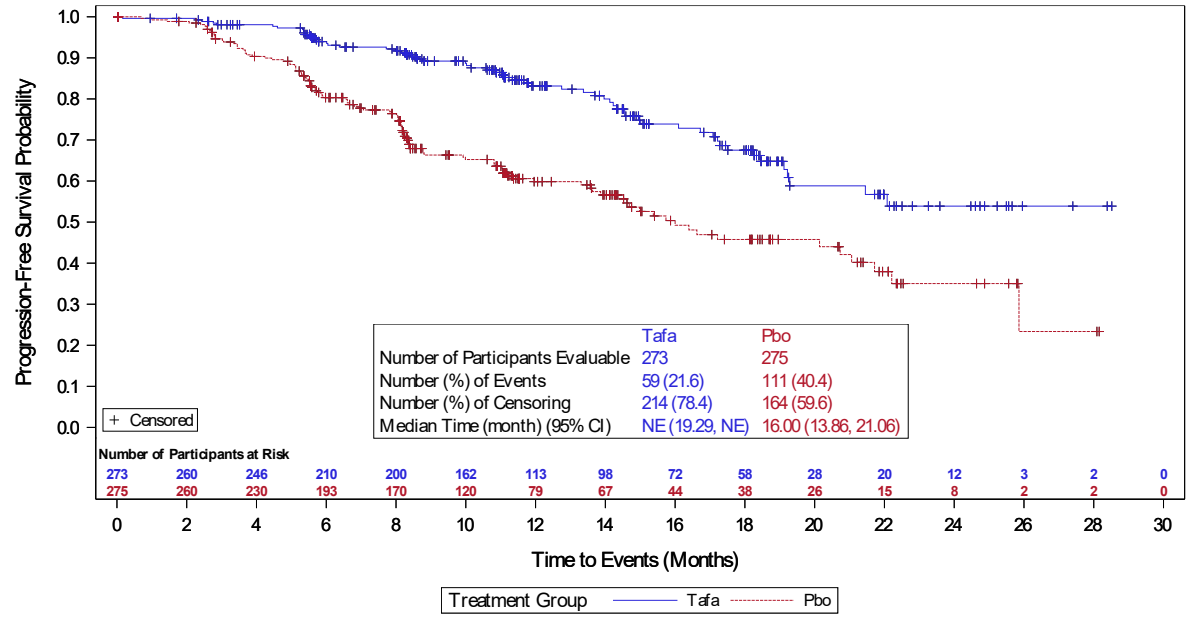


Source: INCMOR 0208-301 CSR Figure 4.1.1

3.2.1.1. IRC 判定による PFS（FL-FAS）

PFS の IRC 判定による解析結果は、PFS の主要解析の結果とおおむね一致していた。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋R^2 群で未達（95% CI：19.29～NE）及びプラセボ＋R^2 群で 16.00 ヵ月（95% CI：13.86～21.06）であり、本薬＋R^2 群で長かった（HR：0.407、95% CI：0.294～0.563）。データカットオフ時点で PD と判定された被験者は、本薬＋R^2 群で 51/273 例（18.7%）及びプラセボ＋R^2 群で 103/275 例（37.5%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.1.2.1】。

Figure 3: **301 試験：IRC 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FL-FAS）**



Source: INCMOR 0208-301 CSR Figure 4.10.1

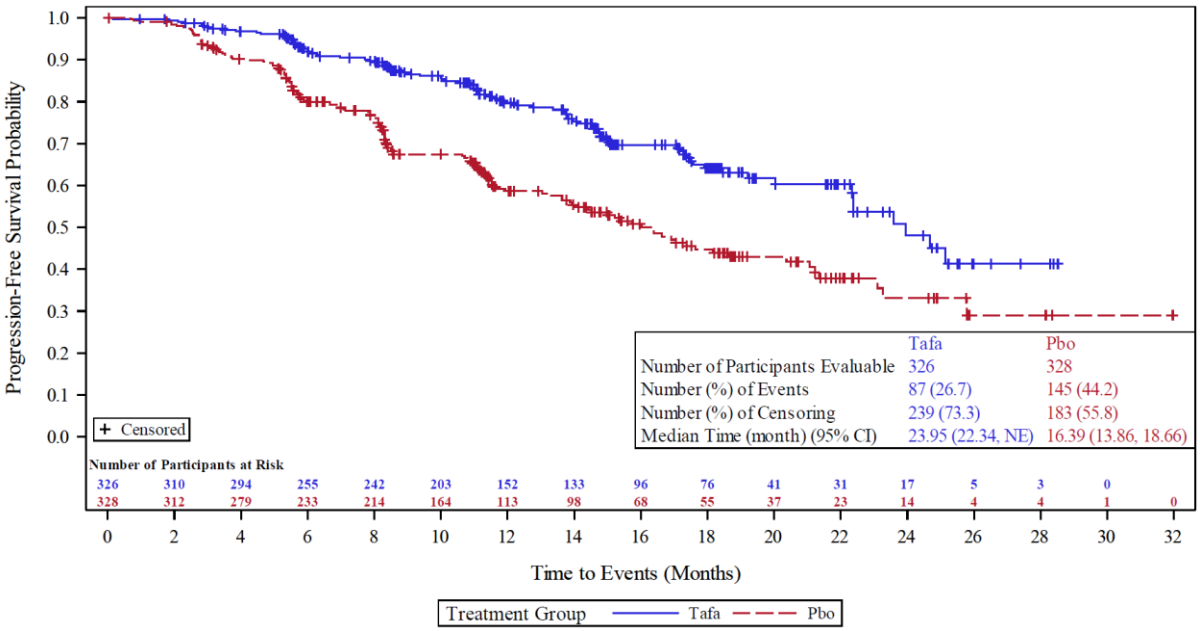
3.2.2. 主要な副次評価項目

3.2.2.1. 治験責任（分担）医師判定による PFS（全体-FAS）

治験責任（分担）医師判定による PFS の解析結果は、全体-FAS と FL-FAS で一致していた。カプランマイヤー法で推定した全体-FAS での PFS の中央値は、本薬＋R^2群で 23.95 ヵ月（95% CI：22.34～NE）及びプラセボ＋R^2群で 16.39 ヵ月（95% CI：13.86～18.66）であり、本薬＋R^2群で統計学的に有意に長かった（HR：0.500、95% CI：0.383～0.653、p < 0.0001、層別ログランク検定）【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.1.1.3】。

IRC 判定による PFS の解析結果は、治験責任（分担）医師判定による解析結果と一致していた。IRC 判定による全体-FAS での PFS の中央値は、本薬＋R^2群で未達（95% CI：22.08～NE）及びプラセボ＋R^2群で 20.73 ヵ月（95% CI：15.38～23.10）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.1.2.3】。

Figure 4: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（全体-FAS）



Source: INCMOR 0208-301 CSR Figure 4.1.3

3.2.2.2. 治験責任（分担）医師判定による PET-CR 率（FDG 集積 FL-FAS）

FDG 集積 FL-FAS では、プラセボ＋R^2群と比較して、本薬＋R^2群で統計学的に有意な PET-CR 率の改善が認められた（オッズ比：1.5、95% CI：1.04～2.13、p = 0.0286、層別化 CMH 検定）。ベースライン後に PET による評価を行った被験者での PET-CR 率は、本薬＋R^2群で 49.4%（95% CI：43.06%～55.76%）及びプラセボ＋R^2群で 39.8%（95% CI：33.70%～46.07%）であった。

治験責任（分担）医師判定による PET-CR 率の解析結果は、FDG 集積全体-FAS と FDG 集積 FL-FAS で同様であった。ベースライン後に PET による評価を行った全体-FAS の被験者での PET-CR 率は、本薬＋R^2群で 50.7%（95% CI：44.78%～56.58%）及びプラセボ＋R^2群で 41.3%（95% CI：35.60%～47.17%）であった（オッズ比：1.5、95% CI：1.06～2.03、p = 0.0221、層別化 CMH 検定）【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.1.3】。

Table 9: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PET-CR 率（FDG 集積 FL-FAS）

項目	本薬＋R² (N = 251)	プラセボ＋R² (N = 254)
ベースライン後に PET による評価を行った被験者、n (%)[a]	201 (80.1)	205 (80.7)
PET に基づく最良代謝学的奏効、n (%)		
CMR	124 (49.4)	101 (39.8)
PMR	37 (14.7)	39 (15.4)
代謝学的奏効なし／SD	19 (7.6)	12 (4.7)
PMD	19 (7.6)	51 (20.1)
PD 確定後又はリンパ腫に対する次治療を受けた後に実施された PET スキャン	2 (0.8)	2 (0.8)
未評価	50 (19.9)	49 (19.3)
PET-CR 率 (95% CI)[b,c]	49.4 (43.06, 55.76)	39.8 (33.70, 46.07)
オッズ比（層別化 CMH 検定）(95% CI)[d]	1.5 (1.04, 2.13)	
P 値（層別化 CMH 検定）	0.0286	

[a] 被験者の割合は、ベースライン時に PET スキャンが陽性（Deauville スコア 4 又は 5 と定義）であった被験者に基づいて算出した。

[b] PET-CR 率は、ベースライン時に PET スキャンが陽性であった被験者のうち、治験薬の投与開始後いずれかの時点で Lugano 分類による効果判定基準に基づく CMR を達成した被験者の割合と定義した。ベースライン後に PET による評価を実施しなかった被験者又は CMR を達成しなかった被験者は、非 CR レスポンダーと分類した。

[c] 95% CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

[d] 層情報はランダム化に用いられた IRT から得られたデータに基づいている。

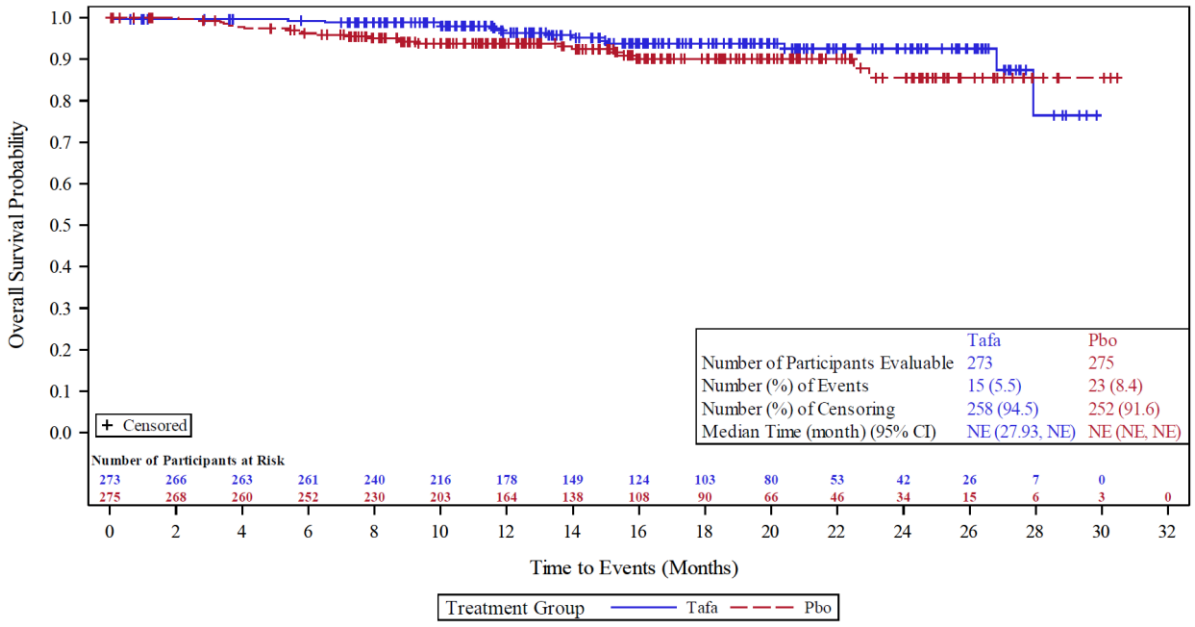
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 2.2.1.1

3.2.2.3. OS（FL-FAS）

データカットオフ時点で死亡した FL-FAS の被験者（548 例）は、本薬＋R² 群で 15/273 例（5.5%）及びプラセボ＋R² 群で 23/275 例（8.4%）であり、OS のデータは immature である。OS に関する無益性の中間解析の結果、事前に規定された拘束性のない無益性の境界（HR > 1.24）に達しなかったため、本薬＋R² 群ではプラセボ＋R² 群に比べ OS に不利益がないことが示唆された。データカットオフ時点で、カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、本薬＋R² 群で未達（95% CI：27.93～NE）及びプラセボ＋R² 群でも未達（95% CI：NE～NE）であった。カプランマイヤー法で推定した 18 ヵ月及び 2 年 OS 率は、本薬＋R² 群ではそれぞれ 93.8%（95% CI：89.1%～96.5%）及び 92.5%（95% CI：87.0%～95.8%）、プラセボ＋R² 群ではそれぞれ 90.1%（95% CI：84.8%～93.6%）及び 85.5%（95% CI：76.2%～91.4%）であった。OS の追跡期間の中央値は、本薬＋R² 群で 15.80 ヵ月（95% CI：14.55～16.92）及びプラセボ＋R² 群で 14.62 ヵ月（95% CI：13.04～15.93）であった。OS の予備データでは、本薬＋R² 群でプラセボ＋R² 群と比較して生存期間が改善する傾向が示唆された（HR：0.587、95% CI：0.306～1.128）【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.3.1】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.16.1】。

OS の解析結果は、全体-FAS と FL-FAS で同様であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Figure 4.2.3】。

Figure 5:　　301 試験：OS のカプランマイヤー曲線（FL-FAS）



Source: INCMOR 0208-301 CSR Figure 4.2.1

3.2.3.　　その他の副次評価項目

3.2.3.1.　　MRD 陰性率

FL-FAS では、EOT 時点の末梢血での MRD 陰性率は、本薬＋R^{2}群で 26.3%（95% CI：15.54%～39.66%）、プラセボ＋R^{2}群で 18.2%（95% CI：9.76%～29.61%）であった（オッズ比：1.4、95% CI：0.61～3.33、p = 0.4093、層別化 CMH 検定）。MRD の状況を骨髄と末梢血の間で比較する感度分析を実施したが、検体の採取に制約があったため、結論は導き出せなかった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.7.1】。

全体-FAS では、EOT 時点の末梢血での MRD 陰性率は、本薬＋R^{2}群で 21.6%（95% CI：12.89%～32.72%）、プラセボ＋R^{2}群で 15.1%（95% CI：8.30%～24.46%）であった（オッズ比：1.5、95% CI：0.69～3.47、p = 0.2874、層別化 CMH 検定）【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.5.3】。

Table 10: 301 試験：末梢血の MRD 陰性率（FL-FAS のうち、MRD の評価が可能な被験者）

項目	本薬＋R² (N = 57)	プラセボ＋R² (N = 66)
EOT 時点の末梢血で MRD の評価が行われた被験者、n (%)[a]	29 (50.9)	33 (50.0)
EOT 時点の末梢血での MRD の状況、n (%)		
陰性[b]	15 (26.3)	12 (18.2)
陽性	9 (15.8)	20 (30.3)
NE	5 (8.8)	1 (1.5)
未評価	28 (49.1)	33 (50.0)
EOT 時点の MRD 陰性率（%）(95% CI)[c,d]	26.3 (15.54, 39.66)	18.2 (9.76, 29.61)
オッズ比（層別化 CMH 検定）(95% CI)[e]	1.4 (0.61, 3.33)	
P 値（層別化 CMH 検定）	0.4093	

[a] 被験者の割合は、サイクル 1 の投与 1 日目の末梢血液検体でクローン性が確認された、本薬／プラセボ、レナリドミド又はリツキシマブの投与を 1 回以上受けた被験者に基づいて算出した。
[b] MRD 陰性の閾値は 10^{-5} 細胞以下とした。
[c] MRD 陰性率は、MRD の評価が可能な被験者のうち、EOT 時点の末梢血で MRD 陰性の結果が得られた被験者の割合と定義した。ベースライン後に MRD の評価を実施しなかった被験者又は MRD 陰性の結果が得られなかった被験者は、非 MRD 陰性と分類した。
[d] 95% CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。
[e] 層情報はランダム化に用いられた IRT から得られたデータに基づいている。
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 2.2.5.1

3.2.3.2. ORR

FL-FAS（548 例）では、治験責任（分担）医師判定による ORR はプラセボ＋R² 群と比較して本薬＋R² 群で良好であった（オッズ比：2.0、95% CI：1.30～3.02、p = 0.0014、層別化 CMH 検定）。ORR は、本薬＋R² 群で 83.5%（95% CI：78.57%～87.72%）及びプラセボ＋R² 群で 72.4%（95% CI：66.67%～77.56%）であった。客観的腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者［本薬＋R² 群：228/273 例（83.5%）、プラセボ＋R² 群：199/275 例（74.2%）］では、ランダム化された日から初めて客観的腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた日までの期間の中央値は、本薬＋R² 群で 2.83 ヵ月（範囲：1.0～10.9 ヵ月）及びプラセボ＋R² 群で 2.83 ヵ月（範囲：1.9～11.4 ヵ月）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.3.5.1】。

IRC 判定による ORR の結果は、治験責任（分担）医師判定による結果と一貫していた（一致率：79.5%）。IRC 判定による ORR は、本薬＋R² 群で 85.7%（95% CI：80.99%～89.64%）及びプラセボ＋R² 群で 73.5%（95% CI：67.82%～78.58%）であった（オッズ比：2.2、95% CI：1.43～3.43、p = 0.0003、層別化 CMH 検定）。治験責任（分担）医師判定と IRC 判定で ORR の結果が一致しない被験者の叙述はモジュール 5.3.5.3 に記載した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.14.1】。

ORR の解析結果は、全体-FAS と FL-FAS で同様であった。全体-FAS での治験責任（分担）医師判定による ORR は、本薬＋R² 群で 82.8%（95% CI：78.28%～86.76%）及びプラセボ＋R² 群で 72.0%（95% CI：66.75%～76.75%）であった（オッズ比：1.9、95% CI：1.29～2.74、p = 0.0009、層別化 CMH 検定）【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.8.3】。

Table 11: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による最良総合効果及び ORR（FL-FAS）

項目	本薬＋R² (N = 273)		プラセボ＋R² (N = 275)	
	治験責任（分担）医師判定	IRC 判定	治験責任（分担）医師判定	IRC 判定
Lugano 分類に基づく最良総合効果、n (%)				
CR	142 (52.0)	143 (52.4)	112 (40.7)	120 (43.6)
PR	86 (31.5)	91 (33.3)	87 (31.6)	82 (29.8)
SD	28 (10.3)	24 (8.8)	46 (16.7)	41 (14.9)
PD	7 (2.6)	5 (1.8)	20 (7.3)	18 (6.5)
NE	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
未評価	8 (2.9)	8 (2.9)	10 (3.6)	14 (5.1)
ORR[a] (95% CI)[b]	83.5 (78.57, 87.72)	85.7 (80.99, 89.64)	72.4 (66.67, 77.56)	73.5 67.82, 78.58)
オッズ比（層別化 CMH 検定）[c] (95% CI)				
治験責任（分担）医師判定	2.0 (1.30, 3.02)			
IRC 判定	2.2 (1.43, 3.43)			
P 値（層別化 CMH 検定）				
治験責任（分担）医師判定	0.0014			
IRC 判定	0.0003			

[a] ORR は、最初の PD 確定前又はリンパ腫に対する次治療を受ける前の試験中のいずれかの時点で、Lugano 分類による効果判定基準（Cheson et al 2014）に基づく最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合と定義した。

[b] 95% CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

[c] 層情報はランダム化に用いられた IRT から得られたデータに基づいている。

Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 2.2.8.1 and Table 2.2.9.1

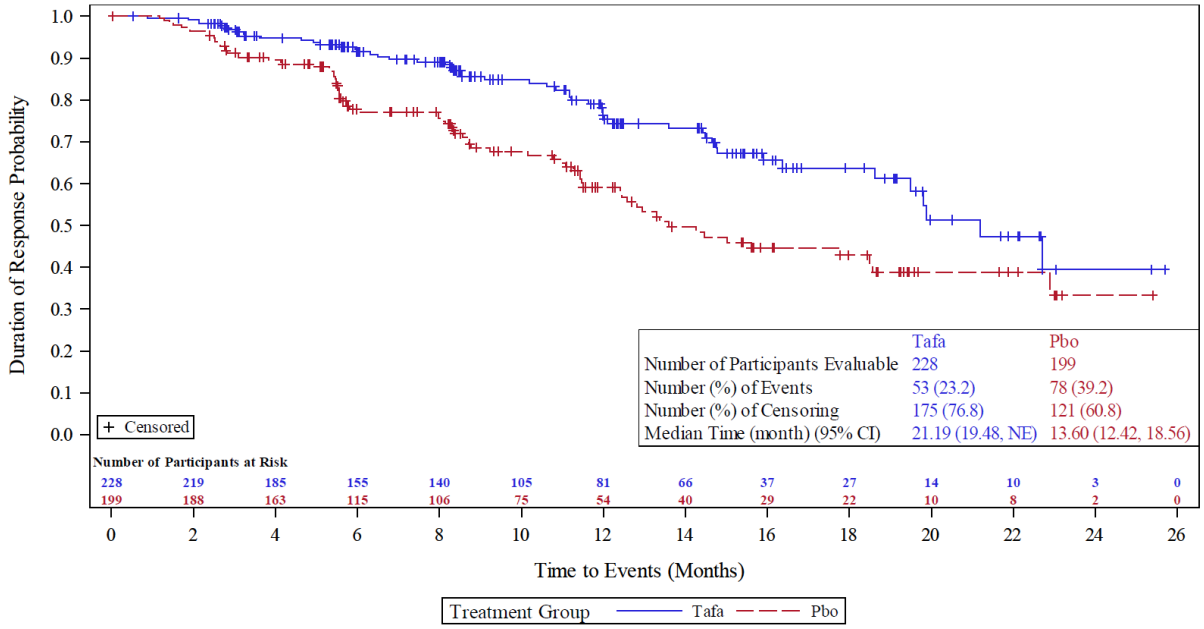
3.2.3.3. DoR

FL-FAS では、プラセボ＋R² 群と比較して本薬＋R² 群で持続的な腫瘍縮小効果が認められた。客観的腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者での、カプランマイヤー法で推定した DoR［治験責任（分担）医師判定］の中央値は、本薬＋R² 群で 21.19 ヵ月（95% CI：19.48～NE）及びプラセボ＋R² 群で 13.60 ヵ月（95% CI：12.42～18.56）であった（HR：0.473、95% CI：0.330～0.678、p < 0.0001、層別ログランク検定）【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.11.1】。

DoR の解析結果は、全体-FAS と FL-FAS で同様であった。全体-FAS では、カプランマイヤー法で推定した DoR［治験責任（分担）医師判定］の中央値は、本薬＋R² 群で 22.24 ヵ月（95% CI：19.81～NE）及びプラセボ＋R² 群で 17.77 ヵ月（95% CI：13.37～19.88）であった（HR：0.550、95% CI：0.397～0.763、p = 0.0003、層別ログランク検定）【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.11.3】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Figure 4.3.3】。

FL-FAS では、IRC 判定による DoR の結果は、治験責任（分担）医師判定による結果と一貫していた。カプランマイヤー法で推定した DoR（IRC 判定）の中央値は、本薬＋R² 群で未達（95% CI：19.02～NE）及びプラセボ＋R² 群で 18.23 ヵ月（95% CI：12.94～NE）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.12.1】。

Figure 6: **301 試験：治験責任（分担）医師判定による DoR のカプランマイヤー曲線（FL-FAS）**



Source: INCMOR 0208-301 CSR Figure 4.3.1

3.2.4. QoL

EORTC QLQ-C30、EQ-5D-5L 及び FACT-Lym を用いて評価した QoL の結果に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR 9.3.7 項）。

3.2.5. 次治療までの期間（探索的評価項目）

FL-FAS の被験者（548 例）のうち、リンパ腫に対する次治療を開始した被験者の割合は、本薬＋R^2 群で 36/273 例（13.2%）及びプラセボ＋R^2 群で 78/275 例（28.4%）であり、本薬＋R^2 群で低かった（HR：0.447、95% CI：0.314～0.638、$p < 0.0001$、層別ログランク検定）。カプランマイヤー法で推定した次治療までの期間の中央値は、本薬＋R^2 群で未達（95% CI：NE～NE）及びプラセボ＋R^2 群で 28.81 ヵ月（95% CI：20.73～NE）であった（モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.3.1.1）。

リンパ腫に対する次治療を開始した被験者［本薬＋R^2 群：36/273 例（13.2%）及びプラセボ＋R^2 群：78/275 例（28.4%）、以下同順］のうち、1 種類の次治療を受けた被験者が最も多かった［27/273 例（9.9%）及び 59/275 例（21.5%）］。次治療として用いられたリンパ腫に対する治療のうち多かったレジメンは、キメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）療法［8/273 例（2.9%）及び 10/275 例（3.6%）］、R＋ベンダムスチン療法［2/273 例（0.7%）及び 15/275 例（5.5%）］及び R-CHOP 療法［2/273 例（0.7%）及び 7/275 例（2.5%）］であった。CAR-T 療法を含むレジメンとしては、シクロホスファミド、ビンクリスチン及び prednisone 又はプレドニゾロン＋CAR-T 療法［1/273 例（0.4%）及び 0/275 例（0.0%）］及び CAR-T 療法（薬剤不明）［4/273 例（1.5%）及び 3/275 例（1.1%）］も報告された（モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.3.3.1）。

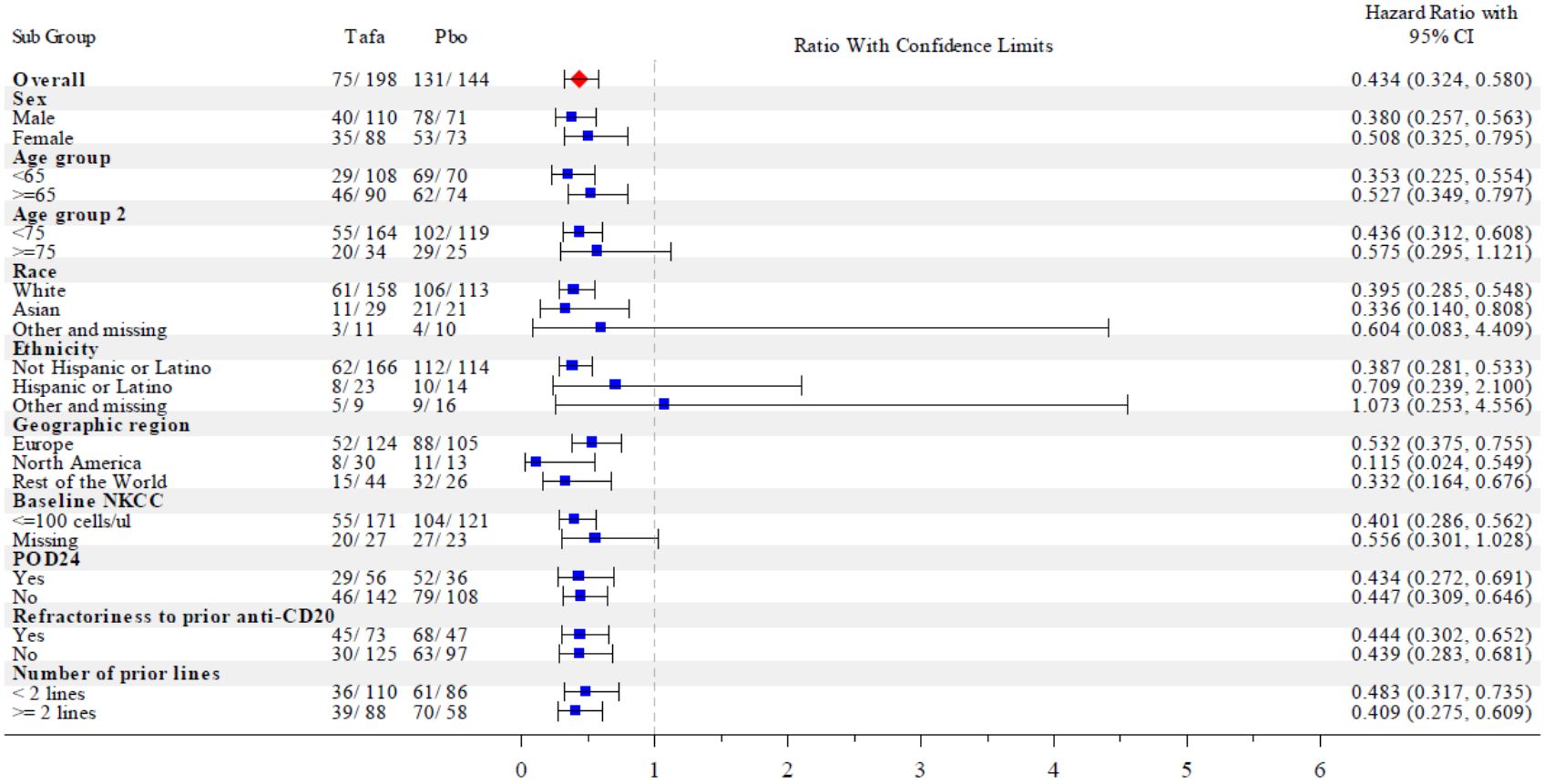
3.3. 部分集団における有効性

3.3.1. 治験責任（分担）医師判定による PFS

本薬＋R² の治療効果は、FL-FAS の部分集団を通じて一貫して認められた。本薬を R² に追加した場合のベネフィットは、プラセボ＋R² との比較で部分集団に関わらず明らかであったが、被験者数が少ない部分集団での結果の解釈には注意が必要である。層別因子（POD24、抗 CD20 抗体抵抗性、前治療ライン数）については以下に詳述する。

治験責任（分担）医師判定による PFS の部分集団解析結果（Table 2.90.1.1）及び ORR の部分集団解析結果（Table 90.2.2.9.1）を付録に示した。

Figure 7:　301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS の部分集団解析結果（FL-FAS）

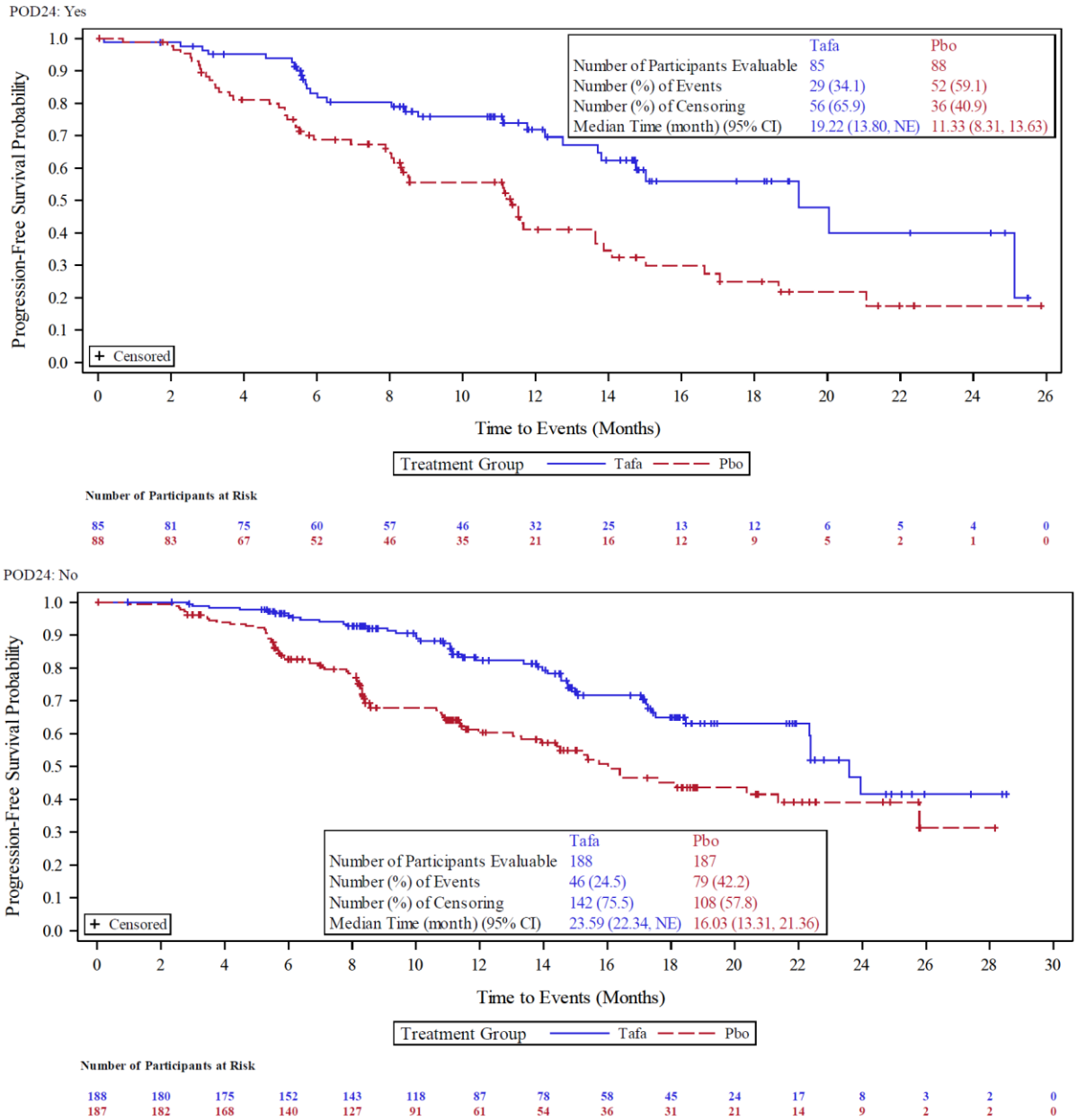


注 1：Sub Group の右の Tafa 及び Pbo の列は、それぞれ本薬＋R²群とプラセボ＋R²群でのイベント発現例数／打切り例数を表している。
注 2：層別因子（POD24、抗 CD20 抗体抵抗性、前治療ライン数）に関しては電子症例報告書のデータにより分類した。
Source: INCMOR 0208-301 CSR Figure 4.4.1

3.3.1.1. POD24 状況別の PFS

本薬を R² に追加した場合のベネフィットは、POD24 か否かに関わらず同様であり、プラセボ＋R² と比較して本薬＋R² の臨床的有用性が認められた。早期進行例（POD24：あり）では、カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋R² 群で 19.22 ヵ月（95% CI：13.80～NE）及びプラセボ＋R² 群で 11.33 ヵ月（95% CI：8.31～13.63）であり、本薬＋R² 群で長かった（HR：0.434、95% CI：0.272～0.691）。進行が遅い被験者（POD24：なし）では、カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋R² 群で 23.59 ヵ月（95% CI：22.34～NE）及びプラセボ＋R² 群で 16.03 ヵ月（95% CI：13.31～21.36）であり、本薬＋R² 群で長かった（HR：0.447、95% CI：0.309～0.646）【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.90.1.1】。

Figure 8: **301 試験：POD24 状況別の治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FL-FAS）**

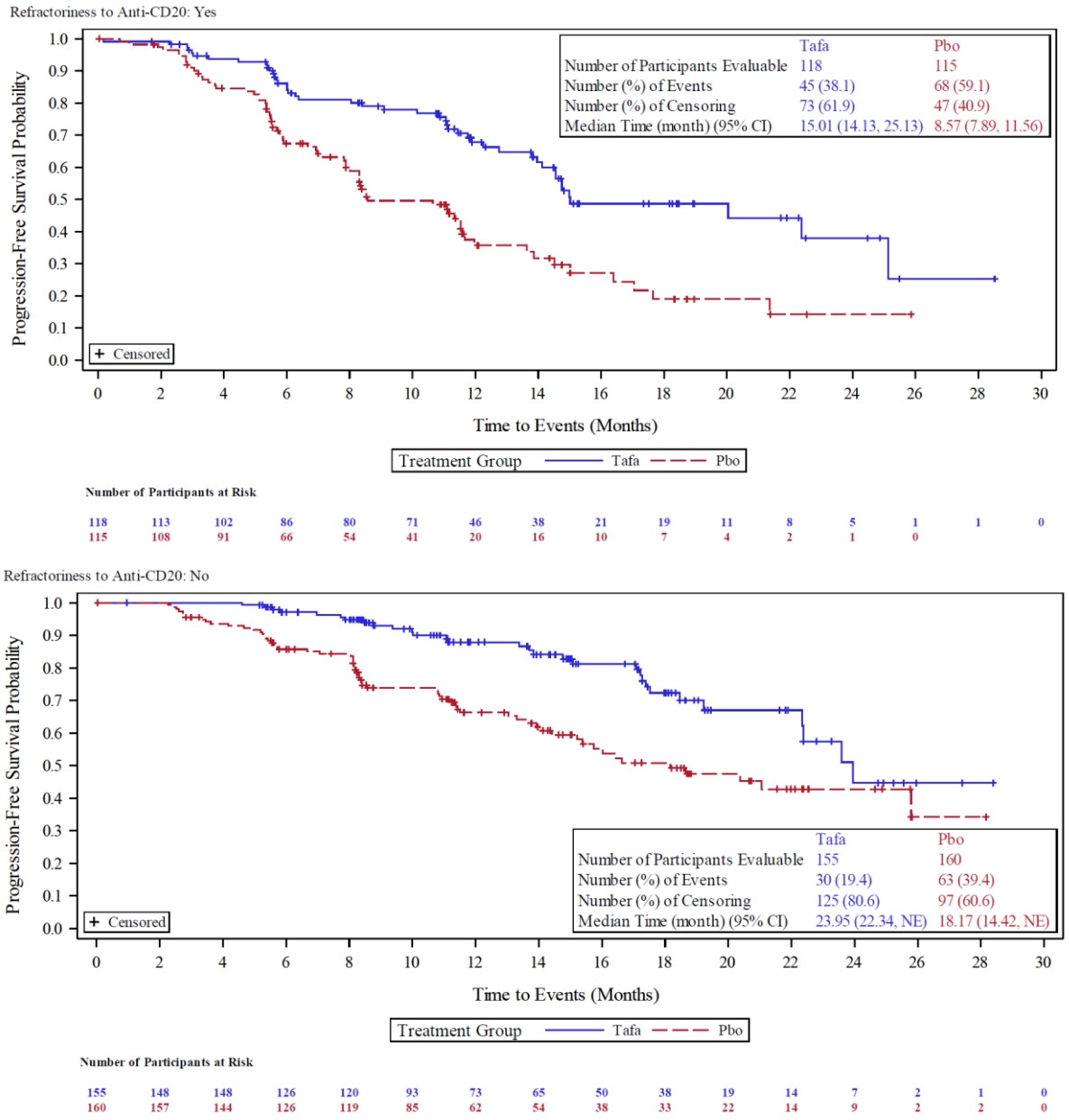


Source: INCMOR 0208-301 CSR Figure 4.8.3.1

3.3.1.2. 抗 CD20 抗体抵抗性別の PFS

本薬を R^2 に追加した場合のベネフィットは、抗 CD20 抗体抵抗性に関わらず同様であり、プラセボ＋R^2 と比較して本薬＋R^2 の臨床的有用性が認められた。抗 CD20 抗体抵抗性の被験者では、カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋R^2 群で 15.01 ヵ月（95% CI：14.13～25.13）及びプラセボ＋R^2 群で 8.57 ヵ月（95% CI：7.89～11.56）であり、本薬＋R^2 群で長かった（HR：0.444、95% CI：0.302～0.652）。抗 CD20 抗体抵抗性でない被験者では、カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋R^2 群で 23.95 ヵ月（95% CI：22.34～NE）及びプラセボ＋R^2 群で 18.17 ヵ月（95% CI：14.42～NE）であり、本薬＋R^2 群で長かった（HR：0.439、95% CI：0.283～0.681）【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.90.1.1】。

Figure 9: 301 試験：抗 CD20 抗体抵抗性別の治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FL-FAS）

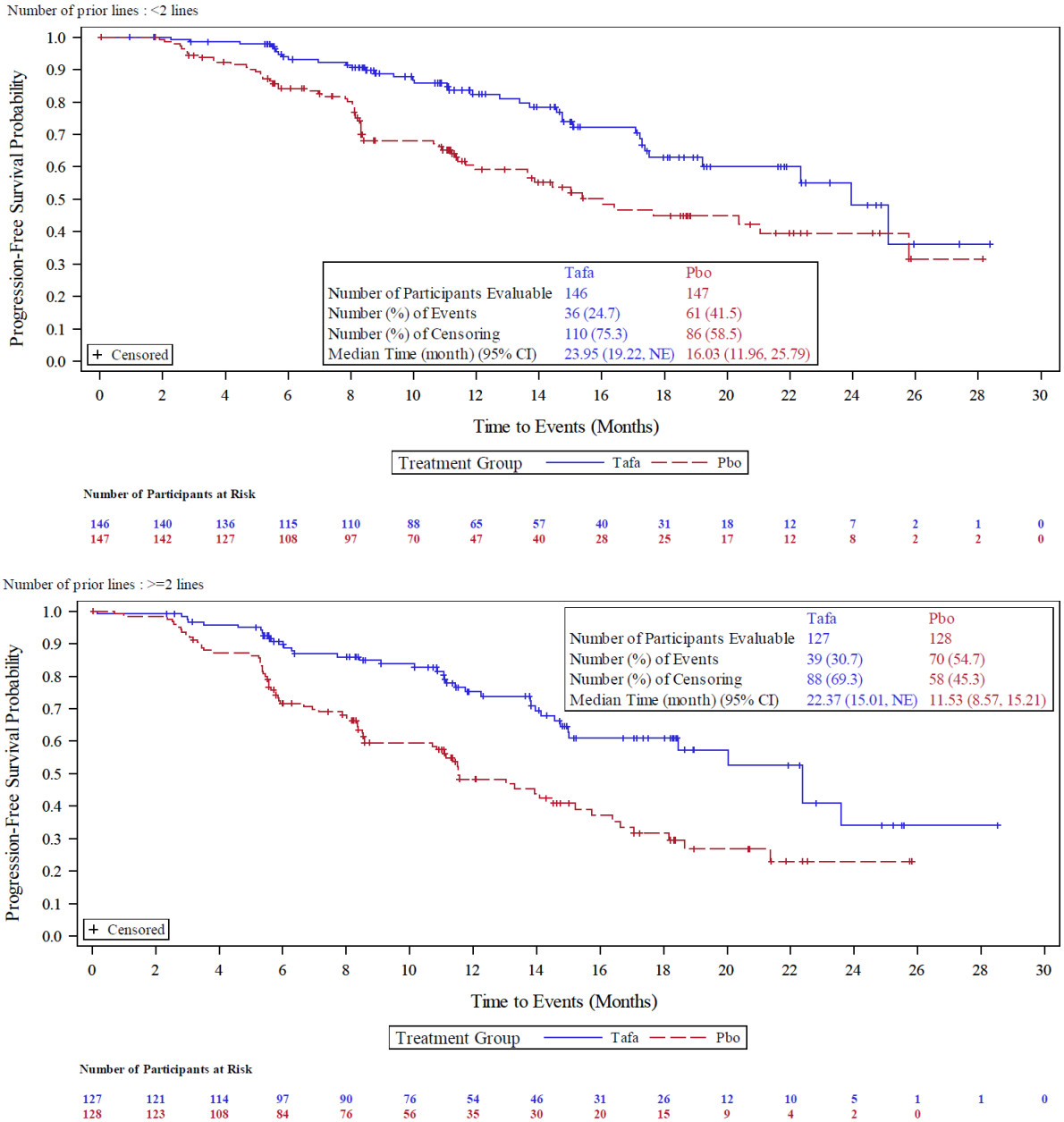


Source: INCMOR 0208-301 CSR Figure 4.8.4.1

3.3.1.3. 前治療ライン数別の PFS

本薬を R² に追加した場合のベネフィットは、前治療ライン数に関わらず同様であり、プラセボ＋R² と比較して本薬＋R² の臨床的有用性が認められた。前治療ライン数が 2 未満の被験者では、カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋R² 群で 23.95 ヵ月（95% CI：19.22～NE）及びプラセボ＋R² 群で 16.03 ヵ月（95% CI：11.96～25.79）であり、本薬＋R² 群で長かった（HR：0.483、95% CI：0.317～0.735）。前治療ライン数が 2 以上の被験者では、カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋R² 群で 22.37 ヵ月（95% CI：15.01～NE）及びプラセボ＋R² 群で 11.53 ヵ月（95% CI：8.57～15.21）であり、本薬＋R² 群で長かった（HR：0.409、95% CI：0.275～0.609）【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.90.1.1】。

Figure 10: 301 試験：前治療ライン数別の治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FL-FAS）



Source: INCMOR 0208-301 CSR Figure 4.8.2.1

3.3.2. 301 試験の日本人被験者

PFS 及び OS の追跡期間の中央値は FL-FAS と比べて日本人 FL-FAS で短かったが、これは日本人 FL-FAS では各追跡期間の中央値が本薬＋R^{2}群でプラセボ＋R^{2}群と比較して短かったことによる［PFS（本薬＋R^{2}群 11.10 vs プラセボ＋R^{2}群 14.29 ヵ月）、OS（本薬＋R^{2}群 11.89 vs プラセボ＋R^{2}群 15.54 ヵ月）］（3.2.1 項及び 3.2.2.3 項）【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.16.4】。

3.3.2.1. PFS

日本人 FL-FAS では、カプランマイヤー法で推定した治験責任（分担）医師判定による PFS の中央値は、本薬＋R^{2}群で未達（95% CI：9.36～NE）及びプラセボ＋R^{2}群で 15.21 ヵ月（95% CI：8.57～NE）であった（HR：0.856、95%CI：0.301～2.435、非層別解析）【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.1.1.4】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.1.3.4】。IRC 判定による PFS の中央値は、本薬＋R^{2}群で未達（95% CI：10.87～NE）及びプラセボ＋R^{2}群で 14.52 ヵ月（95% CI：8.38～NE）であった（HR：0.412、95% CI：0.131～1.299、非層別解析）【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.1.2.4】。

日本人全体-FAS では、カプランマイヤー法で推定した治験責任（分担）医師判定による PFS の中央値は、本薬＋R^{2}群で未達（95% CI：9.36～NE）及びプラセボ＋R^{2}群で 15.21 ヵ月（95% CI：8.57～NE）であった（HR：0.700、95% CI：0.248～1.978、非層別解析）【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.1.1.5】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.1.3.5】。

本試験は、日本人集団での有効性の差を検出するための検出力を有していなかった。日本人集団での治験責任（分担）医師判定による PFS の解析結果は、日本人被験者数が限られているため CI が大きいこと、追跡期間が短く観察されたイベント数がわずかであること、非比例ハザードによる HR 推定値の信頼性が低い可能性があることから、慎重に解釈する必要がある。

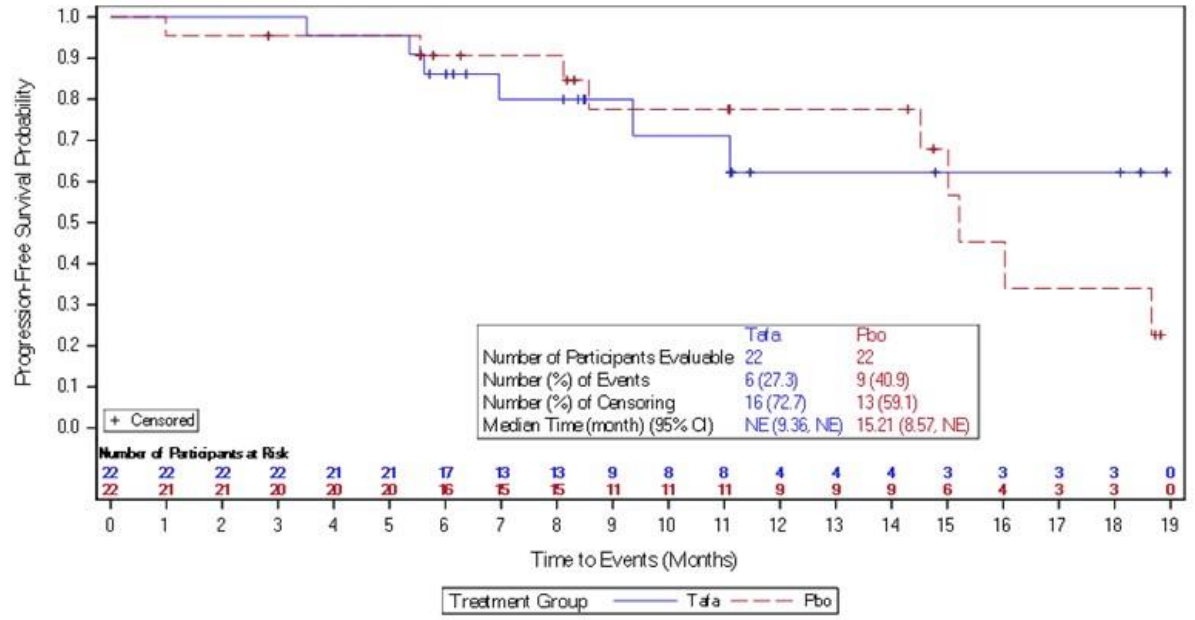
しかしながら、感度分析で求めた日本人 FL-FAS（日本人 FL 患者集団）における RMST の差の点推定値は、治験責任（分担）医師による判定では 0.0718 ヵ月（p=0.795、境界時間：6.4 ヵ月）、IRC 判定では 0.5027 ヵ月（p=0.2403、境界時間：8.1 ヵ月）と、いずれの評価においても本薬 + R^2 群では、プラセボ + R^{2}群に比べ明らかな延長傾向が認められた。日本人 FL 患者集団の治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線では明らかな延長傾向はみられなかったが、RMST の差による評価結果や、IRC 評価に基づく PFS のカプランマイヤー曲線では、本薬 + R^{2}群においてプラセボ + R^{2}群に比べ明らかな延長傾向が認められた。これらを総合すると、日本人 FL 患者集団でも FL 全体患者集団と同様に本薬 + R^2 群で PFS の延長傾向は保持されたと考える。

Table 12: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS（日本人 FL-FAS 及び日本人全体-FAS）

項目	日本人 FL-FAS		日本人全体-FAS	
	本薬＋R² (N = 22)	**プラセボ＋R² (N = 22)**	**本薬＋R² (N = 24)**	**プラセボ＋R² (N = 22)**
イベント発現例数、n (%)	6 (27.3)	9 (40.9)	6 (25.0)	9 (40.9)
PD	6 (27.3)	9 (40.9)	6 (25.0)	9 (40.9)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
打切り例数、n (%)	16 (72.7)	13 (59.1)	18 (75.0)	13 (59.1)
試験を継続中	15 (68.2)	12 (54.5)	17 (70.8)	12 (54.5)
リンパ腫に対する次治療の開始	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.2)	1 (4.5)
PFS の中央値（ヵ月）(95% CI)[a]	NE (9.36, NE)	15.21 (8.57, NE)	NE (9.36, NE)	15.21 (8.57, NE)
カプランマイヤー法で推定した PFS 率（%）(95% CI)				
6 ヵ月	86.1 (62.9, 95.3)	90.7 (67.6, 97.6)	87.3 (65.6, 95.7)	90.7 (67.6, 97.6)
12 ヵ月	62.2 (32.1, 82.0)	77.6 (49.8, 91.2)	67.0 (39.0, 84.3)	77.6 (49.8, 91.2)
18 ヵ月	62.2 (32.1, 82.0)	33.9 (8.7, 62.0)	67.0 (39.0, 84.3)	33.9 (8.7, 62.0)
2 年	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P 値（非層別ログランク検定）	0.7702		0.4988	
HR（非層別 Cox モデル）(95% CI)[b]	0.856 (0.301, 2.435)		0.700 (0.248, 1.978)	

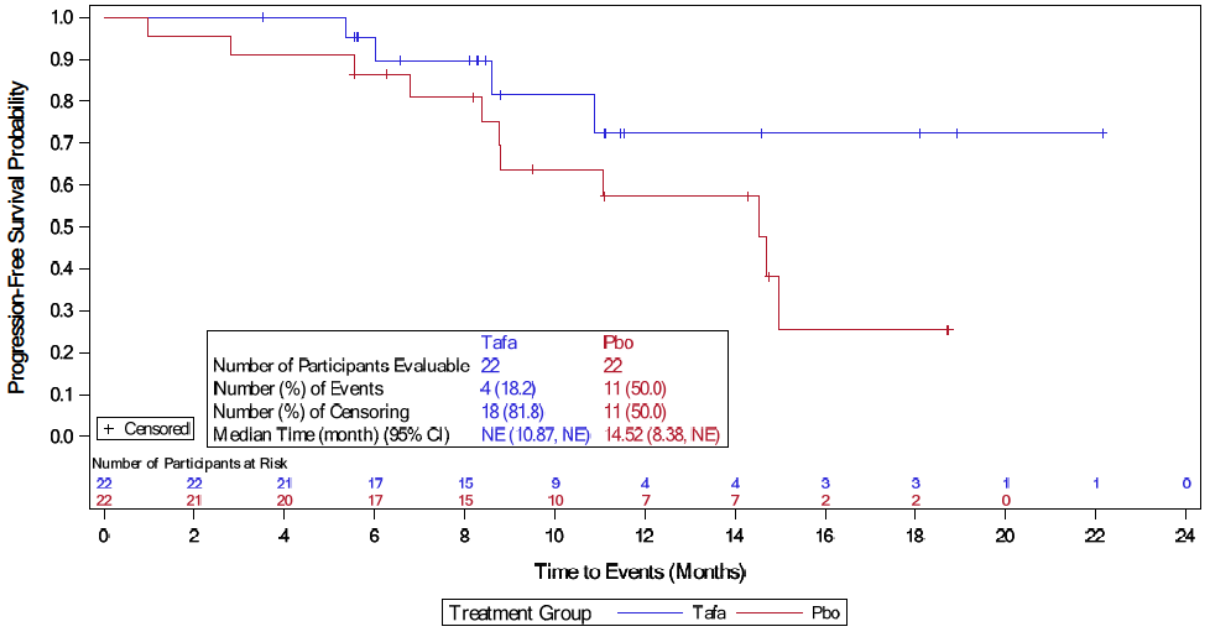
[a] PFS の中央値はカプランマイヤー法を用いて推定した。両側 95% CI は Brookmeyer and Crowley 法（Brookmeyer and Crowley 1982）を用い、log-log 変換して算出した。
[b] 非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、投与群間の未調整の HR を算出した。
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 2.1.1.4, Table 2.1.1.5, Table 2.1.3.4 and Table 2.1.3.5

Figure 11: **301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（日本人 FL-FAS）**



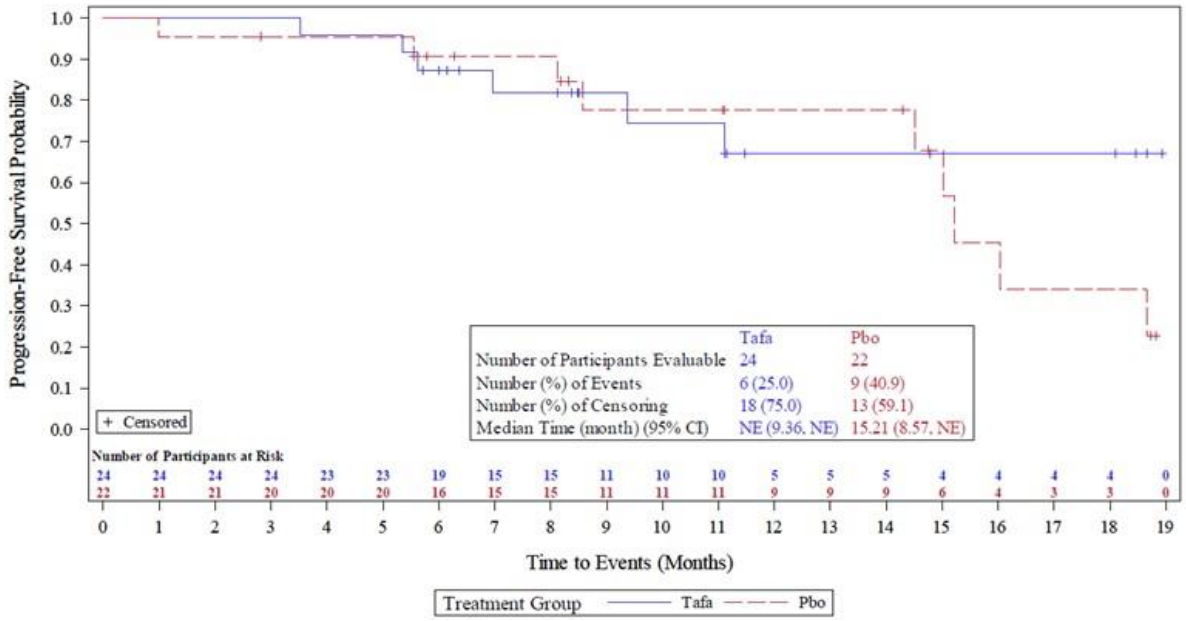
Source: INCMOR 0208-301 CSR Figure 4.1.4

Figure 12: **301 試験：IRC 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（日本人 FL-FAS）**



Source: INCMOR0208-301 post-hoc analysis, Figure 4.10.1

Figure 13: **301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（日本人全体-FAS）**



Source: INCMOR 0208-301 CSR Figure 4.1.5

3.3.2.2. PET-CR 率及び ORR

FDG 集積日本人 FL-FAS では、プラセボ＋R² 群と比較して、本薬＋R² 群で PET-CR 率が低かった（オッズ比：0.3、95% CI：0.06～1.28）。ベースライン後に PET による評価を行った被験者での PET-CR 率は、本薬＋R² 群で 23.8%（95% CI：8.22%～47.17%）及びプラセボ＋R² 群で 50.0%（95% CI：27.20%～72.80%）であった。

治験責任（分担）医師判定による PET-CR 率の解析結果は、FDG 集積日本人全体-FAS と FDG 集積日本人 FL-FAS で同様であった。ベースライン後に PET による評価を行った FDG 集積日本人全体-FAS での PET-CR 率は、本薬＋R² 群で 27.3%（95% CI：10.73%～50.22%）及びプラセボ＋R² 群で 50.0%（95% CI：27.20%～72.80%）であった（オッズ比：0.4、95% CI：0.10～1.34）。

ORR の結果も PET-CR 率の結果と同様であり、日本人 FL-FAS では、治験責任（分担）医師判定による ORR はプラセボ＋R² 群と比較して本薬＋R² 群で低かった（オッズ比：0.1、95% CI：0.01～2.44）。ORR は、本薬＋R² 群で 77.3%（95% CI：54.63%～92.18%）及びプラセボ＋R² 群で 86.4%（95% CI：65.09%～97.09%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.8.4】。日本人全体-FAS でも日本人 FL-FAS と同様の結果であった（オッズ比：0.6、95% CI：0.13～2.86）【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.8.5】。日本人 FL-FAS 及び日本人全体-FAS での IRC 判定による ORR の結果は、治験責任（分担）医師判定による結果と同様であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.9.4】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.9.5】。

PET-CR 率及び ORR がプラセボ＋R² 群と比較して本薬＋R² 群で低かった理由として、本薬＋R² 群ではプラセボ＋R² 群と比較して、奏効の効果判定に影響を及ぼす可能性のある患者背景因子を有する患者が多く登録されたことが考えられた。

301 試験の対象患者において、奏効の効果判定に影響を及ぼす可能性のある背景因子として、GELF 規準該当（高腫瘍量）、FLIPI スコア High、直近治療に対する抵抗性、POD24 該当、2 ライン以上の前治療、直近治療終了日から 12 カ月以内の投与開始が考えられる。このうち、301

試験の日本人 FL 患者集団において、本薬＋R²群とプラセボ＋R²群で該当患者の割合に 10%以上の差異が認められた背景因子は以下の 3 因子であった。

- GELF 規準該当［本薬＋R²群で 15 例（68.2%）、プラセボ＋R²群で 10 例（45.5%）］
- FLIPI スコア High［本薬＋R²群で 14 例（63.6%）、プラセボ＋R²群で 11 例（50.0%）］
- 直近治療に対する抵抗性［本薬＋R²群で 8 例（36.4%）、プラセボ＋R²群で 5 例（22.7%）］

日本人 FL 患者集団の本薬＋R²群では、プラセボ＋R²群と比較して GELF 規準該当例は 1.5 倍多く、FLIPI スコア High 及び直近治療抵抗性がそれぞれ 1.3 倍及び 1.6 倍多く割り付けられていた。さらに、日本人 FL 患者集団では、当該 3 因子を重複して有する患者を 7 例認め、全例が本薬＋R²群に割り付けられていた。また、日本人 FL 患者集団では GELF 規準非該当患者（低腫瘍量）が両群合わせて 19 例含まれていたが、このうち PET-CR 評価可能な 15 例中 11 例が CMR、4 例が PMR であった。奏効評価では GELF 規準非該当の全例が CR 又は PR であった。GELF 基準非該当かつ PET 評価対象の 11 例のうち 8 例がプラセボ＋R²投与群、3 例が本薬＋R²群であり、GELF 基準非該当かつ奏効評価対象の 19 例のうち 12 例がプラセボ＋R²群、7 例が本薬＋R²群であった。

なお、外国人 FL 集団では、これら 3 因子を有する患者は、本薬＋R²群及びプラセボ＋R²群それぞれ 49 例割り付けられ、日本人集団で見られた不均衡はなかった。奏効率は本薬＋R²群で 79.6%（95%CI：65.66-89.86）、プラセボ＋R²群で 63.3%（95%CI：48.29-76.58）であった。本薬群で良好な奏効率を示したものの、全体集団 FL-FAS で得られた奏効率［本薬＋R²群で 83.5%（95% CI：78.57-87.72）及びプラセボ＋R²群で 72.4%（95% CI：66.67-77.56）］と比較し総じて低値であった。

また、3 因子を有する外国人 FL 集団は、PET 評価可能例として本薬＋R²群及びプラセボ＋R²群それぞれ 46 例及び 45 例が割付られ、PET-CR 率は本薬/R²投与群で 43.5%（95%CI：28.93-58.89）、プラセボ＋R²群で 22.2%（95%CI：11.20-37.09）であった。全体集団 FL-FAS で得られた PET-CR 率［本薬＋R²群で 49.4%（95% CI：43.06-55.76）及びプラセボ＋R²群で 39.8%（95% CI：33.70-46.07）］と比較すると、前述した奏効率と同様の傾向であった。

これら背景因子は、日本人 FL 患者集団及び外国人 FL 患者集団のいずれの群でも、一貫して奏効率及び PET-CR 率を低下させていた。

さらに、日本人 FL 患者集団は各投与群 22 例と極めて少数であるため、点推定値が特定の背景因子を持つ被験者のわずかな偏在に左右されやすく、推定誤差が大きく、95%CI が広範にわたることが不可避である。日本人 FL 患者集団における点推定値の振れは、症例数が少ないことに起因する統計的不確実性の範囲内であり、301 試験の FL 全体患者集団で得られた治療効果との一貫性を否定するものではない。

以上より、日本人 FL 患者集団でみられた PET-CR 率及び奏効率の逆転（本薬 + R²群における点推定値がプラセボ + R²群の点推定値を下回る現象）は、リスク因子を有する症例の偏在と小規模解析ゆえの統計的不確実性に起因するものであり、本薬の追加投与による真の治療効果を否定するものではないと考えられた。

Table 13: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PET-CR 率（FDG 集積日本人 FL-FAS 及び FDG 集積日本人全体-FAS）

項目	FDG 集積日本人 FL-FAS		FDG 集積日本人全体-FAS	
	本薬＋R² (N = 21)	プラセボ＋R² (N = 20)	本薬＋R² (N = 22)	プラセボ＋R² (N = 20)
ベースライン後に PET による評価を行った被験者、n (%)[a]	15 (71.4)	16 (80.0)	16 (72.7)	16 (80.0)
PET に基づく最良代謝学的奏効、n (%)				
CMR	5 (23.8)	10 (50.0)	6 (27.3)	10 (50.0)
PMR	5 (23.8)	4 (20.0)	5 (22.7)	4 (20.0)
代謝学的奏効なし／SD	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
PMD	4 (19.0)	2 (10.0)	4 (18.2)	2 (10.0)
NE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PD 確定後又はリンパ腫に対する次治療を受けた後に実施された PET スキャン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未評価	6 (28.6)	4 (20.0)	6 (27.3)	4 (20.0)
PET-CR 率 (95% CI)[b,c]	23.8 (8.22, 47.17)	50.0 (27.20, 72.80)	27.3 (10.73, 50.22)	50.0 (27.20, 72.80)
オッズ比（層別化 CMH 検定）(95% CI)[d]	0.3 (0.06, 1.28)		0.4 (0.10, 1.34)	
P 値（層別化 CMH 検定）	0.0909		0.1317	

[a] 被験者の割合は、ベースライン時に PET スキャンが陽性（Deauville スコア 4 又は 5 と定義）であった被験者に基づいて算出した。

[b] PET-CR 率は、ベースライン時に PET スキャンが陽性であった被験者のうち、治験薬の投与開始後いずれかの時点で Lugano 分類による効果判定基準に基づく CMR を達成した被験者の割合と定義した。ベースライン後に PET による評価を実施しなかった被験者又は CMR を達成しなかった被験者は、非 CR レスポンダーと分類した。

[c] 95% CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

[d] 層情報はランダム化に用いられた IRT から得られたデータに基づいている。

Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 2.2.1.4 and Table 2.2.1.5

3.3.2.3. OS

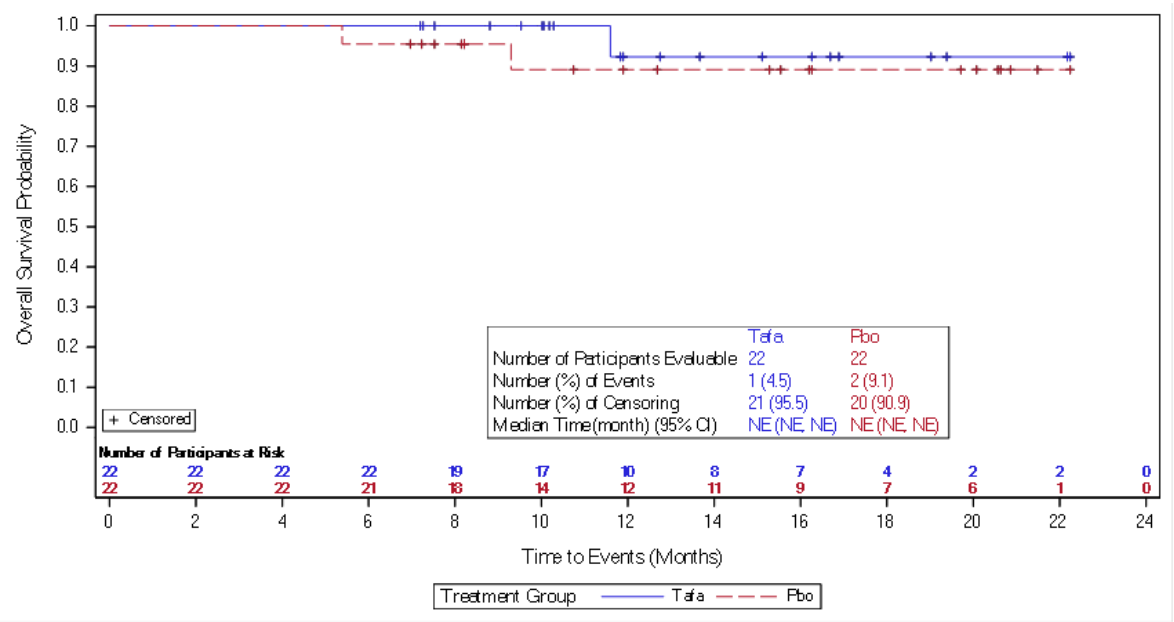
データカットオフ時点で、日本人全体-FAS（46 例）で死亡した被験者は、本薬＋R²群で 1/24 例（4.2%）及びプラセボ＋R²群で 2/22 例（9.1%）と少なく、OS の解析結果の正確な解釈は困難であった。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、本薬＋R²群で未達（95% CI：NE～NE）及びプラセボ＋R²群でも未達（95% CI：NE～NE）であった（HR：0.409、95% CI：0.037～4.524）。日本人 FL-FAS でも日本人全体-FAS と同様の傾向が認められた（HR：0.474、95% CI：0.040～5.681）。

Table 14: 301 試験：OS（日本人 FL-FAS 及び日本人全体-FAS）

項目	日本人 FL-FAS		日本人全体-FAS	
	本薬＋R² (N = 22)	**プラセボ＋R² (N = 22)**	**本薬＋R² (N = 24)**	**プラセボ＋R² (N = 22)**
死亡例数、n (%)	1 (4.5)	2 (9.1)	1 (4.2)	2 (9.1)
打切り例数、n (%)	21 (95.5)	20 (90.9)	23 (95.8)	20 (90.9)
最終生存確認	21 (95.5)	20 (90.9)	23 (95.8)	20 (90.9)
試験中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
OS の中央値（ヵ月）(95% CI)[a]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
カプランマイヤー法で推定した OS 率（%）(95% CI)				
6 ヵ月	100.0 (100.0, 100.0)	95.5 (71.9, 99.3)	100.0 (100.0, 100.0)	95.5 (71.9, 99.3)
12 ヵ月	92.3 (56.6, 98.9)	89.1 (62.2, 97.2)	93.3 (61.3, 99.0)	89.1 (62.2, 97.2)
18 ヵ月	92.3 (56.6, 98.9)	89.1 (62.2, 97.2)	93.3 (61.3, 99.0)	89.1 (62.2, 97.2)
2 年	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P 値（層別ログランク検定）	0.5485		0.4511	
HR（層別 Cox モデル）(95% CI)[b]	0.474 (0.040, 5.681)		0.409 (0.037, 4.524)	

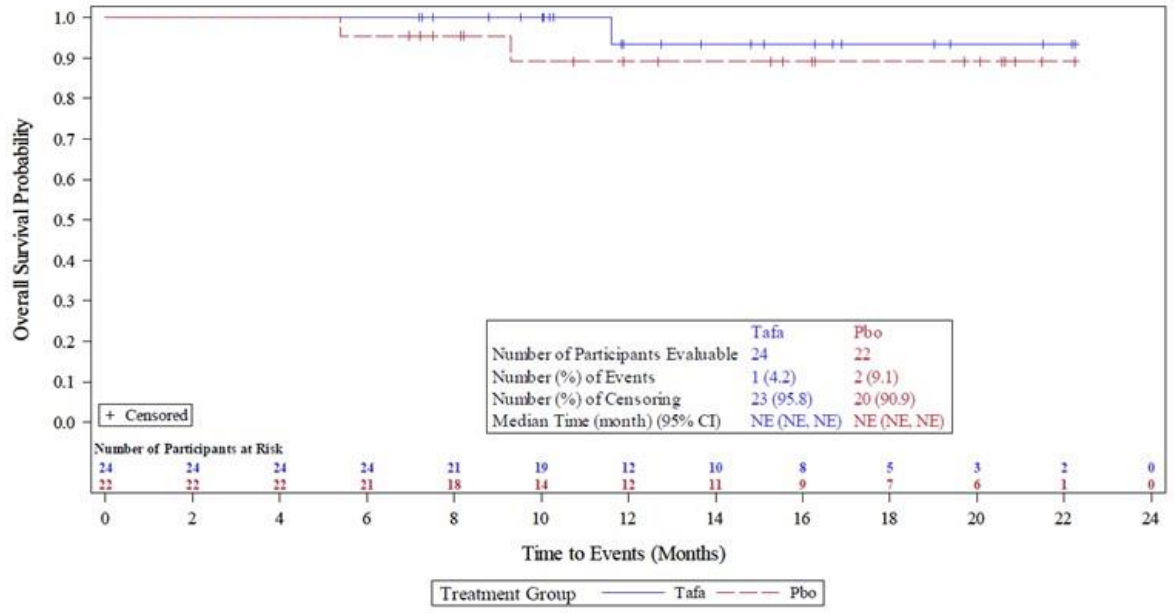
[a] OS の中央値はカプランマイヤー法を用いて推定した。OS の中央値の CI は Brookmeyer and Crowley 法（Brookmeyer and Crowley 1982）を用い、log-log 変換して算出した。
[b] 層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、投与群間の HR を推定した。
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 2.2.3.4 and Table 2.2.3.5

Figure 14: 301 試験：OS のカプランマイヤー曲線（日本人 FL-FAS）



Source: INCMOR0208-301 post-hoc analysis, KM/F_4_11_1_KM_OS_JPFL

Figure 15: 301 試験：OS のカプランマイヤー曲線（日本人全体-FAS）



Source: INCMOR 0208-301 CSR Figure 4.2.5

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

第 3 相の 301 試験での本薬の用量 12 mg/kg（体重）は、2 つの先行する臨床試験の結果に基づき選択された。R/R の慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫患者を対象とした第 1 相、用量漸増試験（XmAb5574-01 試験、以下 5574-01 試験）では、本薬 0.3～12 mg/kg を 28 日間を 1 サイクルとして、サイクル 1 の 1、4、8、15 及び 22 日目、サイクル 2 の 1、8、15 及び 22 日目に本薬単剤を静脈内点滴（IV）投与したときの忍容性について検討した。開始用量 0.3 mg/kg は、カニクイザルを用いた単回投与毒性試験及び 8 週間反復投与毒性試験において 0.3～50 mg/kg まで検討したときの無毒性量が> 50 mg/kg であったことからそのヒト等価用量 > 16.1 mg/kg の 1/50 未満、体重あたりの投与量での比較でも 1/150 未満、投与間隔及び投与回数の違いを勘案した総曝露量での比較でも 1/70 未満になるように設定した。その結果、5574-01 試験で検討した用量レベル（0.3～12 mg/kg）では最大耐量に到達しなかったため、検討された最高用量（12 mg/kg を週 1 回）が後続の試験の推奨用量として選択された。この用量レベルを用い、R/R NHL を対象とした本薬の単剤療法による第 2a 相、非盲検、非対照、多段階試験（MOR208C201 試験、以下 C201 試験）で、本薬単剤投与時の有効性及び安全性を検討した。C201 試験では、本薬 12 mg/kg を 28 日間を 1 サイクルとして 2 サイクル 1 週間間隔で IV 投与し、病勢進行が認められない場合には更に 1 サイクルの投与を行い、サイクル 3 終了時で PR 以上が持続した場合には、その後は治験責任（分担）医師の判断により本薬 12 mg/kg を 2 週間又は 4 週間間隔投与を行うことにした。その結果、R/R NHL 患者での本薬 12 mg/kg 投与の忍容性及び安全性は良好で、R/R FL、DLBCL 及び MZL を含む FL 以外のインドレントリンパ腫患者で有望な有効性が示された。

なお、R/R DLBCL 患者を対象としたレナリドミドとの併用療法による第 2 相、非盲検、非対照試験（MOR208C203 試験、以下 C203 試験）が実施され、28 日間を 1 サイクルとして本薬 12 mg/kg をサイクル 1 の 1、4、8、15 及び 22 日目、サイクル 2 及び 3 は 1 週間間隔で、サイクル 4 以降は 2 週間間隔で IV 投与し、レナリドミド 25 mg 1 日 1 回をサイクル 1～12 の 1 サイクル 1～21 日目まで経口（PO）投与した結果、安全性は管理可能で、ORR は C201 試験の本薬単独投与時に比べ約 2 倍に上昇した。これらの結果に基づき、本薬 12 mg/kg とレナリドミドの併用は、R/R DLBCL の治療薬として FDA 及び EMA により承認された（MINJUVI 2024、MONJUVI 2024）。

国内で実施した R/R NHL を対象にした第 1b/2 相、非盲検、多施設共同臨床試験（INCMOR 0208-102 試験、以下 102 試験）では、C203 試験と同じ用法・用量を用いた本薬単独投与（グループ 1）及び本薬とレナリドミドとの併用投与（グループ 3）並びに本薬 12 mg/kg を 21 日間を 1 サイクルとして 6 サイクルまで 1 週間間隔でレナリドミド（25 mg 1 日 1 回を 6 サイクルまで各サイクルの 1～10 日目まで PO 投与）及び R-CHOP（6 サイクルまで各サイクルの 1～5 日目に実施）と併用投与（グループ 5）した結果、日本人における本薬 12 mg/kg の忍容性及び安全性が確認された。海外臨床試験で使用された用法・用量は日本人患者においても忍容可能で、薬物動態及び安全性に明らかな人種差は認められないと考えられたことから、日本人 R/R FL 及び MZL 患者で別途本薬と R^2 の併用時の用量設定試験を行うことなく、301 試験に参加可能と考えられた。

301 試験でのレナリドミド及びリツキシマブの投与レジメンは、米国では治療歴のある FL 又は MZL を有する成人患者の治療（REVLIMID 2023）、欧州連合では治療歴のある FL（グレード 1～3a）を有する成人患者の治療（REVLIMID 2024）及び日本では R/R の FL 及び MZL 患者の治療（レブラミド® 2023）としてレナリドミドの承認に用いられた治療レジメンと同じである。

301 試験の有効性の主要解析の結果は、インドレントリンパ腫患者の治療に対する推奨用量として、R^2 と本薬 12 mg/kg の併用を支持していた。FL-FAS では、有効性の評価項目全体にわたって臨床的有用性が示され、統計学的に有意な PFS 中央値の延長（HR：0.434、95% CI：0.324～0.580、p < 0.0001、層別ログランク検定）及び PET-CR 率の改善（オッズ比：1.5、95% CI：1.04～2.13）が認められた。この治療効果は、POD24 状況別、抗 CD20 抗体抵抗性別、前治療ライン数別等の部分集団を通じて一貫して認められた（3.3 項）。ORR（本薬＋R^2 群：83.5%）、DoR

（本薬＋R^{2}群での中央値：21.19 ヵ月）及び次治療までの期間（本薬＋R^{2}群での中央値：未達）を含むその他の評価項目の解析結果より、301 試験での本薬＋R^{2}治療レジメンに対する奏効の深さと持続期間が示された。

母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析により、本薬 12 mg/kg と R^{2}の併用療法の推奨用量レジメンが裏付けられた【モジュール 2.7.2】。

5. 効果の持続、耐薬性

301 試験の試験デザインは、有効性を長期的に評価できるものであった。データカットオフ時点で、FL-FAS の本薬＋R^{2}群の被験者 273 例全例が治験薬の投与を受け、そのうち 174/273 例（63.7%）は PFS イベントが観察されず、試験を継続中であり、PFS は打切りとされた。本薬＋R^{2}群では、カプランマイヤー法で推定した DoR の中央値は、FL-FAS で 21.19 ヵ月（95% CI：19.48～NE）及び MZL 集団で未達（95% CI：22.24～NE）であり、これらの集団での本薬＋R^{2}投与の長期的有用性を示している。

本薬＋R^{2}療法の腫瘍縮小効果は、日本人 FL-FAS と FL-FAS で同程度であった。CR 又は PR と判定された本薬＋R^{2}群の被験者のうち、データカットオフ時点で PFS イベント（PD 又は死亡）が観察されず、試験を継続中の被験者は、日本人 FL-FAS で 15/17 例（88.2%）及び FL-FAS で 166/228 例（72.8%）であった。カプランマイヤー法で推定した DoR の中央値及び 12 ヵ月 DoR 率は、日本人 FL-FAS でそれぞれ未達（95% CI：6.51～NE）及び 72.9%（95% CI：27.6%～92.5%）、FL-FAS でそれぞれ 21.19 ヵ月（95% CI：19.48～NE）及び 76.3%（95% CI：68.4%～82.4%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.11.1】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.11.4】。

FL-FAS での DoR の層別化 Cox ハザードモデルを用い推定した HR は 0.473（95%CI: 0.330, 0.678, p < 0.0001）で、日本人 FL 患者集団の非層別化 Cox ハザードモデルを用い算出した未調整 HR は 0.317（95%CI: 0.067, 1.499, p=0.1264）であった。サンプルサイズが小さく統計学的有意差には至らなかったが、日本人 FL 患者集団においても同様に本薬 + R^{2}群のプラセボ + R^{2}群に対する奏効の持続期間延長が期待される傾向を示した。

入手可能なデータから、R/R FL 及び R/R MZL 患者に対する本薬＋R^{2}療法の腫瘍縮小効果は、治療抵抗性の発現なしに長期間持続することが示唆された。

6. 参考文献

Brookmeyer R, Crowley J. A confidence interval for the median survival time. Biometrics 1982;38:29-41.

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-68.

Dave SS, Wright G, Tan B, et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. N Engl J Med 2004;351:2159-69.

Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021;32:298-308.

European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1 2012.

Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol 2009;27:4555-62.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics. 2015.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2018.

Gribben JG. Implications of the tumor microenvironment on survival and disease response in follicular lymphoma. Curr Opin Oncol 2010;22:424-30.

Klein JP, Moeschberger ML. Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data. Springer-Verlag; 1997.

Lagrue K, Carisey A, Morgan DJ, et al. Lenalidomide augments actin remodeling and lowers NK-cell activation thresholds. Blood 2015;126:50-60.

Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. J Clin Oncol 2019;37:1188-99.

MINJUVI (tafasitamab) [summary of product characteristics]. Incyte Biosciences Distribution BV; July 2024.

MONJUVI (tafasitamab) [prescribing information]. Incyte Corporation; May 2024.

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: B Cell Lymphomas Version 2.2025. 2025.

Pott C, Wellnitz D, Ladetto M. Minimal residual disease in follicular lymphoma. Ann Lymphoma 2021;5:32.

Ramsay AG, Clear AJ, Kelly G, et al. Follicular lymphoma cells induce T-cell immunologic synapse dysfunction that can be repaired with lenalidomide: implications for the tumor microenvironment and immunotherapy. Blood 2009;114:4713-20.

REVLIMID (lenalidomide) [prescribing information]. Celgene; March 2023.

REVLIMID (lenalidomide) [summary of product characteristics]. Celgene; January 2024.

Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. Oncogene 2003;22:7359-68.

Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004;104:1258-65.

Terui Y, Mishima Y, Sugimura N, et al. Identification of CD20 C-terminal deletion mutations associated with loss of CD20 expression in non-Hodgkin's lymphoma. Clin Cancer Res 2009;15:2523-30.

Wu L, Adams M, Carter T, et al. Lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20+ tumor cells. Clin Cancer Res 2008;14:4650-7.

Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020;31:17-29.

レブラミド®カプセル 2.5mg/5mg 添付文書. 第 5 版, ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社, 2025 年 2 月改訂.

7. 付録

7.1. 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS の部分集団解析結果（FL-FAS）

部分集団	本薬＋R^2 (N = 273)		プラセボ＋R^2 (N = 275)		HR (95% CI)
	被験者数／イベント数	PFS の中央値 (95% CI)	被験者数／イベント数	PFS の中央値 (95% CI)	
性別					
男性	150/ 40	22.34 (17.51, NE)	149/ 78	11.96 (10.84, 16.39)	0.380 (0.257, 0.563)
女性	123/ 35	23.59 (20.04, NE)	126/ 53	15.21 (11.53, 18.66)	0.508 (0.325, 0.795)
年齢層					
65 歳未満	137/ 29	NE (19.22, NE)	139/ 69	11.96 (11.14, 16.39)	0.353 (0.225, 0.554)
65 歳以上	136/ 46	20.04 (15.01, 23.59)	136/ 62	15.01 (11.40, 20.37)	0.527 (0.349, 0.797)
75 歳未満	219/ 55	23.59 (22.34, NE)	221/ 102	14.42 (11.53, 17.05)	0.436 (0.312, 0.608)
75 歳以上	54/ 20	15.01 (13.37, NE)	54/ 29	13.04 (8.57, 15.38)	0.575 (0.295, 1.121)
人種					
白人	219/ 61	22.37 (18.46, NE)	219/ 106	13.04 (11.20, 16.39)	0.395 (0.285, 0.548)
アジア人	40/ 11	25.13 (17.08, NE)	42/ 21	14.52 (8.57, 16.03)	0.336 (0.140, 0.808)
その他及び未報告	14/ 3	NE (6.01, NE)	14/ 4	NE (8.31, NE)	0.604 (0.083, 4.409)
民族					
ヒスパニック系又はラテン系以外	228/ 62	22.37 (19.22, NE)	226/ 112	13.63 (11.14, 15.38)	0.387 (0.281, 0.533)
ヒスパニック系又はラテン系	31/ 8	NE (13.80, NE)	24/ 10	16.39 (11.33, NE)	0.709 (0.239, 2.100)
その他及び未報告	14/ 5	23.95 (6.01, NE)	25/ 9	25.79 (11.40, NE)	1.073 (0.253, 4.556)
地域					
欧州	176/ 52	22.37 (17.22, NE)	193/ 88	13.86 (11.40, 17.64)	0.532 (0.375, 0.755)
北米	38/ 8	23.95 (17.51, NE)	24/ 11	10.81 (8.11, NE)	0.115 (0.024, 0.549)
ROW	59/ 15	25.13 (17.28, NE)	58/ 32	14.42 (8.54, 16.03)	0.332 (0.164, 0.676)

部分集団	本薬＋R² (N = 273)		プラセボ＋R² (N = 275)		HR (95% CI)
	被験者数／イベント数	PFS の中央値 (95% CI)	被験者数／イベント数	PFS の中央値 (95% CI)	
ベースラインのナチュラルキラー細胞数					
100 細胞/μL 以下	226/ 55	22.34 (18.46, NE)	225/ 104	13.93 (11.50, 15.74)	0.401 (0.286, 0.562)
欠測	47/ 20		50/ 27		
POD24[a]					
あり	85/ 29	19.22 (13.80, NE)	88/ 52	11.33 (8.31, 13.63)	0.434 (0.272, 0.691)
なし	188/ 46	23.59 (22.34, NE)	187/ 79	16.03 (13.31, 21.36)	0.447 (0.309, 0.646)
抗 CD20 抗体抵抗性 [a]					
あり	118/ 45	15.01 (14.13, 25.13)	115/ 68	8.57 (7.89, 11.56)	0.444 (0.302, 0.652)
なし	155/ 30	23.95 (22.34, NE)	160/ 63	18.17 (14.42, NE)	0.439 (0.283, 0.681)
前治療ライン数 [a]					
2 未満	146/ 36	23.95 (19.22, NE)	147/ 61	16.03 (11.96, 25.79)	0.483 (0.317, 0.735)
2 以上	127/ 39	22.37 (15.01, NE)	128/ 70	11.53 (8.57, 15.21)	0.409 (0.275, 0.609)
EOT 時点の末梢血での MRD の状況 [b]					
陰性	15/ 3	23.59 (22.37, NE)	12/ 5	16.39 (8.51, NE)	0.226 (0.020, 2.534)
陽性	9/ 5	11.86 (3.52, NE)	20/ 18	8.05 (5.29, 11.37)	0.894 (0.249, 3.207)
リツキシマブの薬剤名					
バイオシミラー（Truxima）	234/ 64	23.59 (19.22, NE)	240/ 116	13.63 (11.40, 16.39)	0.425 (0.311, 0.581)
バイオシミラー（薬剤不明）	24/ 6	22.34 (17.51, NE)	16/ 8	15.01 (5.68, NE)	0.291 (0.072, 1.178)
先行品	15/ 5	11.10 (6.97, NE)	17/ 7	18.66 (8.41, NE)	1.527 (0.375, 6.225)
欠測	0/ 0		2/ 0		

[a] 層別因子（POD24、抗 CD20 抗体抵抗性、前治療ライン数）に関しては電子症例報告書のデータにより分類した。
[b] MRD 陰性率の閾値を 10^{-5} 細胞とし、10^{-5} 細胞未満の場合を MRD 陰性とした。
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 2.90.1.1

7.2. 301 試験：治験責任（分担）医師判定による ORR の部分集団解析結果（FL-FAS）

部分集団	本薬＋R^2 (N = 273)		プラセボ＋R^2 (N = 275)		CMH 検定による オッズ比 (95% CI)
	被験者数	ORR[a] (95% CI)[b]	被験者数	ORR[a] (95% CI)[b]	
性別					
男性	150	84.0 (77.14, 89.47)	149	71.8 (63.87, 78.87)	2.5 (1.35, 4.53)
女性	123	82.9 (75.09, 89.11)	126	73.0 (64.38, 80.53)	1.7 (0.89, 3.08)
年齢層					
65 歳未満	137	81.0 (73.44, 87.21)	139	69.1 (60.67, 76.62)	1.8 (1.02, 3.26)
65 歳以上	136	86.0 (79.05, 91.37)	136	75.7 (67.64, 82.67)	2.4 (1.21, 4.61)
75 歳未満	219	84.5 (78.99, 89.00)	221	71.5 (65.05, 77.35)	2.1 (1.32, 3.42)
75 歳以上	54	79.6 (66.47, 89.37)	54	75.9 (62.36, 86.51)	2.3 (0.76, 6.83)
人種					
白人	219	83.1 (77.47, 87.82)	219	70.8 (64.27, 76.71)	2.1 (1.34, 3.44)
アジア人	40	80.0 (64.35, 90.95)	42	78.6 (63.19, 89.70)	0.9 (0.26, 2.81)
その他及び未報告	14	100.0 (76.84, 100.00)	14	78.6 (49.20, 95.34)	NE (NE, NE)
民族					
ヒスパニック系又はラテン系以外	228	82.0 (76.41, 86.78)	226	71.7 (65.33, 77.46)	1.8 (1.16, 2.92)
ヒスパニック系又はラテン系	31	90.3 (74.25, 97.96)	24	66.7 (44.68, 84.37)	4.2 (0.93, 19.24)
その他及び未報告	14	92.9 (66.13, 99.82)	25	84.0 (63.92, 95.46)	NE (NE, NE)
地域					
欧州	176	83.5 (77.20, 88.68)	193	71.5 (64.58, 77.75)	2.1 (1.25, 3.54)
北米	38	78.9 (62.68, 90.45)	24	75.0 (53.29, 90.23)	1.4 (0.31, 6.13)
ROW	59	86.4 (75.02, 93.96)	58	74.1 (60.96, 84.74)	2.0 (0.74, 5.48)
ベースラインのナチュラルキラー細胞数					
100 細胞/μL 以下	226	84.1 (78.64, 88.59)	225	75.1 (68.93, 80.62)	1.8 (1.12, 2.94)
欠測	47		50		

部分集団	本薬＋R2 (N = 273)		プラセボ＋R2 (N = 275)		CMH 検定による オッズ比 (95% CI)
	被験者数	ORR[a] (95% CI)[b]	被験者数	ORR[a] (95% CI)[b]	
POD24[c]					
あり	85	76.5 (66.03, 85.00)	88	62.5 (51.53, 72.60)	2.0 (1.00, 3.87)
なし	188	86.7 (81.00, 91.21)	187	77.0 (70.30, 82.83)	2.0 (1.16, 3.49)
抗 CD20 抗体抵抗性 [c]					
あり	118	74.6 (65.74, 82.14)	115	61.7 (52.21, 70.65)	1.8 (1.02, 3.14)
なし	155	90.3 (84.54, 94.48)	160	80.0 (72.96, 85.90)	2.3 (1.19, 4.46)
前治療ライン数 [c]					
2 未満	146	86.3 (79.64, 91.43)	147	73.5 (65.56, 80.40)	2.3 (1.22, 4.14)
2 以上	127	80.3 (72.33, 86.84)	128	71.1 (62.42, 78.76)	1.8 (0.97, 3.23)

[a] ORR は、最初の PD 確定前又はリンパ腫に対する次治療を受ける前の試験中のいずれかの時点で、Lugano 分類による効果判定基準（Cheson et al 2014）に基づく最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合と定義した。

[b] 95% CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

[c] 層別因子（POD24、抗 CD20 抗体抵抗性、前治療ライン数）に関しては電子症例報告書のデータにより分類した。

Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 90.2.2.9.1