目次

1.　医薬品への曝露 9
1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概略 9
1.1.2　安全性の評価方法 13
1.2　全般的な曝露状況 17
1.2.1　エプコリタマブの曝露 17
1.2.2　被験者の内訳 20
1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 21

2.　有害事象 26
2.1　有害事象の解析 26
2.1.1　比較的よく見られる有害事象 31
2.1.2　死亡 38
2.1.3　重篤な有害事象 41
2.1.4　その他の重要な有害事象 43
2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 47
2.1.6　安全性に関するその他の事項 65
2.2　個別有害事象の文章による説明 90

3.　臨床検査値の評価 90
3.1　血液生化学的検査 90
3.1.1　薬剤性肝機能検査値異常 92
3.2　血液学的検査及び凝固検査 93

4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 96
4.1　バイタルサイン 96
4.2　心電図 96
4.2.1　臨床的な解析 96
4.2.2　QTc 間隔に対する薬物動態/薬力学解析 97
4.3　免疫原性 98
4.3.1　ADA 98

5.　特別な患者集団及び状況下における安全性 99
5.1　内因性要因 99
5.1.1　年齢 99
5.1.2　性別 103
5.1.3　人種 106
5.1.4　ベースラインの体重 110
5.1.5　ベースラインの腎機能 113
5.1.6　ベースラインの肝機能 117

5.1.7　Ann Arbor 分類 121
5.2　外因性要因 125
5.2.1　地域 125
5.2.2　抗腫瘍療法歴 129
5.2.3　CAR-T 療法による前治療歴 132
5.3　薬物相互作用 135
5.4　妊婦及び授乳時の投与 135
5.5　過量投与 136
5.6　薬物乱用 136
5.7　離脱症状及び反跳現象 136
5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響 136
6.　市販後データ 136
7.　参考文献 137
8.　付録 138
8.1　サイトカイン放出症候群の管理 138
8.1.1　前投薬及びエプコリタマブ投与後の予防投与 138
8.1.2　サイトカイン放出症候群の Grade 分類及び管理 147
8.1.3　プライミングドーズ及び中間ドーズ 155
8.1.4　サイトカイン放出症候群の観察のための計画入院 155
8.2　付録表 156

表

Table 1　安全性評価に使用した臨床試験の一覧 10
Table 2　安全性に関するその他の事項の定義 15
Table 3　エプコリタマブへの曝露状況（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団） 18
Table 4　被験者の内訳（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団） 21
Table 5　人口統計学的特性（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団） 22
Table 6　ベースラインの疾患特性（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団） 24
Table 7　有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団） 27
Table 8　有害事象の概要－発現時期別（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団） 29
Table 9　有害事象（いずれかの群で発現割合が 10%以上）（01 試験及び 04 試験、 48 mg 安全性解析対象集団） 32
Table 10　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの群で発現割合が 10%以上）（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団） 34
Table 11　Grade 3 又は Grade 4 の有害事象及び死亡に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 10%以上）（01 試験及び 04 試験、 48 mg 安全性解析対象集団） 36

Table 12　治験薬との因果関係が否定できないGrade 3又はGrade 4の有害事象及び死亡に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が5%以上）（01試験及び04試験、48 mg安全性解析対象集団）.....37
Table 13　全ての死亡の要約（01試験及び04試験、48 mg安全性解析対象集団）.....38
Table 14　死亡に至った有害事象（01試験及び04試験、48 mg安全性解析対象集団）.....41
Table 15　重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合が5%以上）（01試験及び04試験、48 mg安全性解析対象集団）.....42
Table 16　治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合が5%以上）（01試験及び04試験、48 mg安全性解析対象集団）.....43
Table 17　投与遅延／投与休止に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が5%以上）（01試験及び04試験、48 mg安全性解析対象集団）.....44
Table 18　治験薬との因果関係が否定できない投与遅延／投与休止に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が5%以上）（01試験及び04試験、48 mg安全性解析対象集団）.....44
Table 19　投与中止に至った有害事象（01試験及び04試験、48 mg安全性解析対象集団）.46
Table 20　治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象（01試験及び04試験、48 mg安全性解析対象集団）.....47
Table 21　被験者ごとのサイトカイン放出症候群の発現状況（01試験及び04試験、48 mg安全性解析対象集団のうちサイトカイン放出症候群を発現した被験者）.....50
Table 22　被験者ごとのサイトカイン放出症候群の発現状況－投与時期別（01試験及び04試験、LBCL群、48 mg安全性解析対象集団のうちサイトカイン放出症候群を発現した被験者）.....51
Table 23　件数ごとのサイトカイン放出症候群の発現状況（01試験及び04試験、48 mg安全性解析対象集団）.....55
Table 24　件数ごとのサイトカイン放出症候群の発現状況－投与時期別（01試験及び04試験、LBCL群、48 mg安全性解析対象集団）.....56
Table 25　サイトカイン放出症候群の治療に使用した併用薬（いずれかの群で5%以上）（01試験及び04試験、48 mg安全性解析対象集団のうちサイトカイン放出症候群を発現した被験者）.....59
Table 26　サイトカイン放出症候群の治療に使用した併用薬（いずれかの群で5%以上）－発現時期別（01試験及び04試験、LBCL群、48 mg安全性解析対象集団のうちサイトカイン放出症候群を発現した被験者）.....60
Table 27　免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現状況（01試験及び04試験、48 mg安全性解析対象集団）.....64
Table 28　免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の治療に使用した併用薬（いずれかの群で1%以上）（01試験及び04試験、48 mg安全性解析対象集団）.....65
Table 29　神経学的事象（Topp）（いずれかの群で2名以上）（01試験及び04試験、48 mg安全性解析対象集団）.....68

Table 30　神経学的事象（広域）（いずれかの群で 2 名以上）（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）..... 69
Table 31　神経学的事象（Topp）（いずれかの期間で 2 名以上）－発現時期別（01 試験及び 04 試験、LBCL 群、48 mg 安全性解析対象集団）..... 71
Table 32　神経学的事象（広域）（いずれかの期間で 2 名以上）－発現時期別（01 試験及び 04 試験、LBCL 群、48 mg 安全性解析対象集団）..... 72
Table 33　感染症の発現状況（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）..... 74
Table 34　感染症（いずれかの期間に 2 名以上）－発現時期別（01 試験及び 04 試験、LBCL 群、48 mg 安全性解析対象集団）..... 76
Table 35　Grade 3 又は Grade 4 の感染症（いずれかの群で発現割合が 1%以上）（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）..... 78
Table 36　重篤な感染症（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）..... 79
Table 37　死亡に至った感染症（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）..... 81
Table 38　注射部位反応の発現状況（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）..... 83
Table 39　注射部位反応（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）..... 84
Table 40　注射部位反応－発現時期別（01 試験及び 04 試験、LBCL 群、48 mg 安全性解析対象集団）..... 85
Table 41　好中球減少症（group term）及び発熱性好中球減少症の発現状況 （01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）..... 87
Table 42　血球減少－発現時期別（01 試験及び 04 試験、LBCL 群、48 mg 安全性解析対象集団）..... 89
Table 43　CTCAE Grade がベースラインから悪化した血液生化学的検査項目 （01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）..... 91
Table 44　肝機能検査値異常の発現状況（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）..... 93
Table 45　CTCAE Grade がベースラインから悪化した血液学的検査項目及び凝固検査項目（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）..... 95
Table 46　ADA 評価結果（01 試験及び 04 試験、48 mg 免疫原性解析対象集団）..... 99
Table 47　年齢別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）... 101
Table 48　性別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）..... 104
Table 49　人種別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）... 108
Table 50　ベースラインの体重別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）..... 111
Table 51　ベースラインの腎機能別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）..... 115
Table 52　ベースラインの肝機能別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）..... 119
Table 53　Ann Arbor 分類別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）..... 123

Table 54　地域別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）... 127
Table 55　抗腫瘍療法による前治療レジメン数別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）... 130
Table 56　CAR-T 療法による前治療歴の有無別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）... 133
Table 57　副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤、及び解熱剤（いずれも前投薬）の投与スケジュール（01 試験）... 141
Table 58　副腎皮質ステロイド（前投薬及び予防投与）の投与スケジュール（01 試験）... 142
Table 59　前投薬及び予防投与のスケジュール（04 試験）... 145
Table 60　サイトカイン放出症候群の管理ガイダンス（01 試験治験実施計画書改訂 7、 第 9.0 版、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）... 150
Table 61　サイトカイン放出症候群の Grade 分類（04 試験治験実施計画書改訂 3、第 4.0 版）... 151
Table 62　サイトカイン放出症候群の管理ガイダンス（04 試験治験実施計画書改訂 3、第 4.0 版）... 152

図

Figure 1　投与レジメン（01 試験及び 04 試験）... 17
Figure 2　サイトカイン放出症候群の管理アルゴリズム（01 試験治験実施計画書、第 2.0 版、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）... 147
Figure 3　サイトカイン放出症候群の管理アルゴリズム（01 試験治験実施計画書改訂 3、 第 5.0 版、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）... 148
Figure 4　サイトカイン放出症候群の管理アルゴリズム（01 試験治験実施計画書改訂 4、 第 6.0 版、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）... 149

略語

略語・略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aNHL	aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma	アグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASBMT	American Society of Blood and Bone Marrow Transplantation	-
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy	-
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical	解剖治療化学
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CARTOX	CAR-T-cell-therapy-associated toxicity	-
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSR	clinical study report	総括報告書
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTLS	clinical tumor lysis syndrome	臨床的腫瘍崩壊症候群
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GCSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HGBCL	high grade B-cell lymphoma	高悪性度 B 細胞リンパ腫
ICH	International Council for Harmonisation of Technical	医薬品規制調和国際会議

略語・略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
	Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	
ICU	Intensive care unit	集中治療室
IL-1	Interleukin-1	インターロイキン-1
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン-6
IL-6R	Interleukin-6 receptor	抗インターロイキン-6 受容体
iNHL	indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma	インドレント B 細胞性非ホジキンリンパ腫
INR	international normalized ratio	国際標準比
IRC	independent review committee	独立審査委員会
LBCL	large B cell lymphoma	大細胞型 B 細胞リンパ腫
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NTI	narrow therapeutic index	狭い治療指数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMBCL	primary mediastinal B-cell lymphoma	原発性縦隔 B 細胞リンパ腫
PT	preferred term	基本語
QTcF	corrected QT interval by Fridericia’s formula	Fridericia 法による補正 QT 間隔
RP2D	recommended phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SOC	system organ class	器官別大分類
SSC	Sponsor Safety Committee	治験依頼者安全性委員会
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高血中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限

用語の定義一覧

用語	定義
試験の表記	本書では治験実施計画書番号を以下の略称記載とした。 01 試験：GCT3013-01 試験 04 試験：GCT3013-04 試験
薬剤名の表記	本書では薬剤名は一般名（JAN）をカタカナで記載した。なお、エプコリタマブ（遺伝子組換え）は、本書ではエプコリタマブと略称記載とした。

1. 医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本概要では、2 つ以上の全身抗腫瘍療法による前治療歴のある再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（large B cell lymphoma、LBCL）を有する成人患者を対象にエプコリタマブをプライミングドーズ（0.16 mg）、中間ドーズ（0.8 mg）、フルドーズ（48 mg）と段階的に増量して投与したときのエプコリタマブ単剤療法の安全性評価結果を示す。

1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概略

本申請で安全性評価に使用した臨床試験の概略を Table 1 に示す。

- GCT3013-01 試験（01 試験）：再発性、進行性、又は難治性の B 細胞性リンパ腫を有する患者を対象とした初回ヒト投与、海外第 I/II 相非盲検試験
- GCT3013-04 試験（04 試験）：再発又は難治性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin lymphoma、B-NHL）を有する日本人患者を対象とした国内第 I/II 相非盲検試験

いずれの試験も本申請時点で継続中であり、本概要には主な安全性評価結果としてデータカットオフ日（2022 年 1 月 31 日）時点の結果を示す。なお、いずれの試験も ICH GCP 及び該当する法・規制を遵守して実施されている。

Table 1　安全性評価に使用した臨床試験の一覧

試験番号	試験の相	試験の概略	対象集団	投与被験者数	用量（フルドーズ）	資料区分	試験の進行状況	データカットオフ日
GCT3013-01	I/II	エプコリタマブの安全性を評価する、初回ヒト投与、非盲検試験（用量漸増パート及び用量拡大パートを含む）	外国人 再発性、進行性、又は難治性の B 細胞性リンパ腫患者	用量漸増パート：68 名 48 mg 投与[a]：12 名 LBCL 患者：10 名 DLBCL 患者：9 名	用量漸増 0.0128～60 mg	評価	継続中	2022 年 1 月 31 日
				用量拡大パート（aNHL コホート）[b] LBCL 患者：157 名 DLBCL 患者：139 名 HGBCL 患者：9 名 PMBCL 患者：4 名 FL3B 患者：5 名	48 mg	評価		
				用量拡大パート（iNHL コホート）[c] iNHL 患者：105 名 Grade 1～3A の FL 患者：92 名 MZL 患者：9 名 SLL 患者：3 名 本コホートに誤って組み入れられた DLBCL 患者：1 名	48 mg	参考		
				用量拡大パート（MCL コホート） MCL 患者：37 名	48 mg	参考		
GCT3013-04	I/II	エプコリタマブの安全性及び予備的有効性を評価する非盲検試験（用量漸増パート及び用量拡大パートを含む）	日本人 再発又は難治性の B-NHL 患者	用量漸増パート：9 名 48 mg 投与[a]：6 名 LBCL 患者：5 名 DLBCL 患者：4 名	24 及び 48 mg	評価	継続中	2022 年 1 月 31 日
				用量拡大パート（DLBCL コホート） DLBCL 患者：36 名	48 mg	評価		
				用量拡大パート（FL コホート） Grade 1～3A の FL 患者：21 名	48 mg	参考		

a.　48 mg フルドーズ投与に割り付けられ、エプコリタマブを 1 回以上投与された全被験者

b.　aNHL コホートは、LBCL 患者（DLBCL、HGBCL、PMBCL、及び FL3B 患者）を含む
c.　iNHL コホートは、Grade 1～3A の FL 患者、MZL 患者、及び SLL 患者を含む

（1） 01 試験

01 試験は、2 つ以上の全身抗腫瘍療法による治療歴のある再発性、進行性、又は難治性の B 細胞性リンパ腫を有する 18 歳以上の患者を対象にエプコリタマブを皮下投与する第 I/II 相非盲検試験であり、用量漸増パート及び用量拡大パートから構成された。01 試験は本申請時点で継続中である。サイトカイン放出症候群のリスクを軽減するため、プライミングドーズ及び中間ドーズを設定した。

用量漸増パートでは、プライミングドーズ 0.004～0.16 mg、中間ドーズ 0.25～1.6 mg、フルドーズ 0.0128～60 mg の用量レベルを検討し、エプコリタマブの用量制限毒性（dose limiting toxicity、DLT）及び第 II 相試験推奨用量（recommended phase 2 dose、RP2D）を検討した。28 日間を 1 Cycle として、Cycle 1 及び 2 は週 1 回、Cycle 3～6 は 2 週ごと、Cycle 7 以降は 4 週ごとにエプコリタマブを皮下投与した。用量漸増パートのデータ並びに予備的な母集団薬物動態解析、薬物動態（pharmacokinetics、PK）／薬力学解析、曝露－反応解析、及び曝露－安全性解析の結果に基づき、用量拡大パートで評価する RP2D を決定した。

用量拡大パートは 3 つのコホートから構成され、アグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫（aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma、aNHL）コホートにびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL）患者、高悪性度 B 細胞リンパ腫（high grade B-cell lymphoma、HGBCL）患者、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫（primary mediastinal B-cell lymphoma、PMBCL）患者、及び濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma、FL）3B 患者を含む LBCL 患者、インドレント B 細胞性非ホジキンリンパ腫（indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma、iNHL）コホートに Grade 1～3A の FL 患者、辺縁帯リンパ腫（marginal zone lymphoma、MZL）患者、及び小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma、SLL）患者、マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma、MCL）コホートに MCL 患者を組み入れた。用量漸増パートで決定した RP2D に基づき、用量拡大パートでは Cycle 1 の Day 1 にプライミングドーズ（0.16 mg）、Cycle 1 の Day 8 に中間ドーズ（0.8 mg）、Cycle 1 の Day 15 以降にフルドーズ（48 mg）を投与した。28 日間を 1 Cycle として Cycle 1～3 は週 1 回、Cycle 4～9 は 2 週ごと、Cycle 10 以降は 4 週ごとにエプコリタマブを皮下投与した。

いずれのパートでも最初の 4 回の投与では、エプコリタマブ投与 30～120 分前に副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤、及び解熱剤を投与し、エプコリタマブ投与 3 日後まで副腎皮質ステロイドを投与した。また、サイトカイン放出症候群に対する支持療法として、生理食塩液、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤、解熱剤、昇圧剤、酸素療法、陽圧換気、又は抗インターロイキン-6 受容体（Interleukin-6 receptor、IL-6R）抗体（トシリズマブなど）による治療を可とした。

なお、データカットオフ日時点で、用量拡大パートの aNHL コホートへの組入れは完了しており、iNHL 及び MCL コホートへの組入れは継続中である。

（2） 04 試験

04 試験は、2 つ以上の全身抗腫瘍療法による治療歴のある再発又は難治性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin lymphoma、B-NHL）を有する 20 歳以上の日本人患者を対象にエプコリタマブを皮下投与する第 I/II 相非盲検試験であり、用量漸増パート及び用量拡大パート

から構成された。04 試験は本申請時点で継続中である。サイトカイン放出症候群のリスクを軽減するため、プライミングドーズ及び中間ドーズを設定した。

用量漸増パートでは、プライミングドーズを 0.16 mg、中間ドーズを 0.8 mg として、フルドーズを 24 mg 又は 48 mg の用量レベルを評価し、DLT 及び RP2D を検討した。

用量拡大パートには DLBCL コホートに DLBCL 患者、FL コホートに FL 患者を組み入れた。用量漸増パートで得られた RP2D に基づき、Cycle 1 の Day 1 にプライミングドーズ（0.16 mg）、Cycle 1 の Day 8 に中間ドーズ（0.8 mg）、Cycle 1 の Day 15 以降にフルドーズ（48 mg）を投与した。

用量漸増パートと用量拡大パートのいずれでも 28 日間を 1 Cycle として Cycle 1～3 は週 1 回、Cycle 4～9 は 2 週ごと、Cycle 10 以降は 4 週ごとにエプコリタマブを皮下投与した。

いずれのパートでも最初の 4 回の投与では、エプコリタマブ投与 30～120 分前に副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤、及び解熱剤を投与し、エプコリタマブ投与 3 日後まで副腎皮質ステロイドを投与した。また、サイトカイン放出症候群に対する支持療法として、生理食塩液、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤、解熱剤、昇圧剤、酸素療法、陽圧換気、又は抗 IL-6R 抗体、抗インターロイキン-6（Interleukin-6、IL-6）抗体、若しくは抗インターロイキン-1（Interleukin-1、IL-1）抗体（トシリズマブ、siltuximab、anakinra など）による治療を可とした。

なお、データカットオフ日時点で、用量拡大パートの DLBCL コホート及び FL コホートへの組入れは完了している。

1.1.2　安全性の評価方法

1.1.2.1　解析対象集団

以下の解析対象集団を用いて、併合解析別に安全性を評価した。

- 48 mg 安全性解析対象集団：用量漸増パート又は用量拡大パートでエプコリタマブ 48 mg（フルドーズ）の投与に割り付けられ、エプコリタマブを 1 回以上投与された全ての被験者。
- 48 mg 免疫原性解析対象集団：48 mg 安全性解析対象集団のうち、ベースライン時に評価可能な抗薬物抗体（anti-drug antibody、ADA）検体が得られ、かつ投与期間中に評価可能な ADA 検体が 1 つ以上得られた全ての被験者。

1.1.2.2　併合解析

海外第 I/II 相試験（01 試験）の用量漸増パート及び用量拡大パート（aNHL コホート、iNHL コホート、及び MCL コホート）、国内第 I/II 相試験（04 試験）の用量漸増パート及び用量拡大パート（DLBCL コホート及び FL コホート）をそれぞれ試験ごとに併合し、エプコリタマブの安全性を評価した。なお、01 試験及び 04 試験の試験デザイン及び安全性の評価時期は同様であった。

各試験の併合解析を以下に示す。

- 01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

- LBCL 群：DLBCL（de novo 又は組織学的形質転換）、PMBCL、HGBCL、FL3B の被験者
- 全 B-NHL 群：LBCL、iNHL（Grade 1～3A の FL、SLL、MZL を含む）、MCL の被験者

- 04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）
  - LBCL 群：DLBCL（de novo 又は組織学的形質転換）及び HGBCL の被験者
  - 全 B-NHL 群：LBCL 及び FL の被験者

1.1.2.3　有害事象

試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現被験者数及び割合を要約した。有害事象を、治験薬初回投与から最終投与 60 日後（01 試験の用量漸増パートでは 28 日後）又は新たな抗腫瘍療法の開始のいずれか早い時点までに発現した又は増悪した事象と定義した。ただし、以下の場合は有害事象又は重篤な有害事象として扱わなかった。

- 基礎疾患で予想されるパターンと明らかに一致する病勢進行又は死亡は有害事象として扱わなかった。
- 基礎疾患である腫瘍の進行のみを理由とする入院は重篤な有害事象として扱わなかった。ただし、01 試験の用量漸増パートでは、病勢進行の臨床症状に起因する入院及び死亡は重篤な有害事象として扱った。
- 非侵襲的及び侵襲的な手技による診断及び治療（手術など）は有害事象として扱わなかった。ただし、予定外の手技が実施された病状が有害事象の定義を満たす場合、その病状を有害事象として扱った。

各有害事象を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities、MedDRA）24.1 版を用いて器官別大分類（system organ class、SOC）及び基本語（preferred term、PT）にコード化した。有害事象名の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version、MedDRA/J）を用いた。特記しない限り、同一被験者に同一の SOC 又は PT に該当する有害事象が複数回発現した場合、各 SOC 及び PT で 1 回のみ集計した。

有害事象の重症度を米国国立がん研究所（National Cancer Institute、NCI）有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events、CTCAE）5.0 版に基づき判定した。ただし、特に注目すべき有害事象であるサイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、及び臨床的腫瘍崩壊症候群（clinical tumor lysis syndrome、CTLS）については各試験の規定に従って判定した。

各有害事象と治験薬との因果関係を治験責任医師が判断し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を要約した。

1.1.2.4　特に注目すべき有害事象

二重特異性抗体として T 細胞の活性化に関与するエプコリタマブの作用機序に基づき、サイトカイン放出症候群、CTLS、及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を特に注目すべき有害事象と定義した。サイトカイン放出症候群は American Society for Transplantation and Cellular

Therapy（ASTCT）コンセンサス（Lee et al, 2019）、CTLS は Cairo-Bishop（Coiffier et al, 2008）に基づき Grade を分類した。免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は、01 試験の用量漸増パートでは、CAR-T-cell-therapy-associated toxicity（CARTOX）-10 スケール（Neelapu et al, 2017）に従って神経学的評価を実施し、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群に近似する免疫介在性神経症状の Grade を CTCAE に基づき分類した。01 試験の用量拡大パート及び 04 試験では、ASTCT コンセンサス（Lee et al, 2019）に基づき Grade を分類した。

特に注目すべき有害事象の定義を以下に示す。

- サイトカイン放出症候群：サイトカイン放出症候群（PT）に該当する事象
- CTLS：腫瘍崩壊症候群（PT）に該当する事象。このうちクレアチニン濃度上昇、発作、若しくは不整脈を伴った場合、又は死に至った場合に CTLS と判断した。
- 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群：免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（PT）に該当する事象

また、安全性に関するその他の事項として、神経学的事象、感染症、注射部位反応、及び血球減少を要約した。これらの事象の定義を Table 2 に示す。

Table 2　安全性に関するその他の事項の定義

安全性に関するその他の事項	定義
神経学的事象（Topp et al, 2015 の定義）	以下の HLGT に該当する事象 - 脳神経障害（新生物を除く） - 譫妄（錯乱を含む） - 思考障害および認知障害 - 脳症 - 精神的機能障害 - 運動障害（パーキンソニズムを含む） - 神経学的障害 NEC - 神経筋障害 - 行動に現れるパーソナリティ障害 - 精神医学的障害 NEC - 発作（亜型を含む）
神経学的事象（広域）	SOC「神経系障害」又は SOC「精神障害」に該当する事象。ただし、HLGT「睡眠障害」及び HLGT「末梢性ニューロパチー」を除く。
感染症	SOC「感染症および寄生虫症」に該当するすべての PT。 このうち重篤と判断された PT を重篤な感染症と定義した。
注射部位反応	HLT「注射部位反応」に該当する事象。ただし、injection site joint という用語を含む PT を除く。
血球減少	以下に該当する事象 - 好中球減少症（group term）：好中球減少症（PT）及び好中球数減少（PT） - 発熱性好中球減少症：発熱性好中球減少症（PT） - 血小板減少症：SMQ（狭域検索）「造血障害による血小板減少症」 - 貧血（group term）：貧血（PT）、赤血球数減少（PT）、ヘモグロビン減少（PT）、血清フェリチン減少（PT）、ヘマトクリット減少（PT）

略語：HLGT = 高位グループ用語; HLT = 高位語; SMQ = MedDRA 標準検索式.

1.1.2.5　臨床検査値の評価

臨床検査値を CTCAE 5.0 版に基づき分類し、併合データセット別に CTCAE Grade（治験薬投与開始後の最悪値）及びシフトテーブルを示した。

血液生化学的検査項目としてアルブミン（低値）、ALT（高値）、AST（高値）、アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase、ALP）（高値）、カルシウム（高値及び低値）、マグネシウム（高値及び低値）、ナトリウム（低値）、クレアチニン（高値）、総ビリルビン（高値）、尿酸（上昇）、及びカリウム（高値及び低値）を評価した。

また、以下の肝機能検査値異常を要約した。

- AST 又は ALT が基準値上限（upper limit of normal、ULN）の 3 倍超、5 倍超、10 倍超、及び 20 倍超
- 総ビリルビンが ULN の 2 倍超
- AST 又は ALT が ULN の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超（1 日以内又は 30 日以内に同時に認められた場合）
- AST 又は ALT が ULN の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超

血液学的検査項目としてヘモグロビン（低値）、好中球絶対数（低値）、リンパ球絶対数（高値及び低値）、及び血小板数（低値）を評価した。

凝固検査項目として国際標準比（international normalized ratio、INR）（増加）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time、APTT）（延長）を評価した。

1.1.2.6　心電図

心電図は、正常、臨床的に重要でない心電図異常、及び臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者数及び割合を試験ごとに評価時点別に要約した。

また、各評価時点の Fridericia 法による補正 QT 間隔（corrected QT interval by Fridericia's formula、QTcF）は、カテゴリー別（450 ms 以下、450 ms 超 480 ms 以下、480 ms 超 500 ms 以下、及び 500 ms 超）の被験者数及び割合を要約した。

1.1.2.7　部分集団解析

以下の部分集団別に有害事象を評価した。

- 年齢（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 人種（白人、アジア人、その他の人種）
- ベースラインの体重（65 kg 未満、65 kg 以上 85 kg 未満、85 kg 以上）
- ベースラインの腎機能（正常腎機能、軽度の腎機能障害、中等度の腎機能障害、重度の腎機能障害）

  ベースラインのクレアチニンクリアランス（creatinine clearance、CrCL）に基づき、正常腎機能（CrCL が 90 mL/min 以上）、軽度の腎機能障害（CrCL が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）、中等度の腎機能障害（CrCL が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）、重度の腎機能障害（CrCL が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）に分類した。

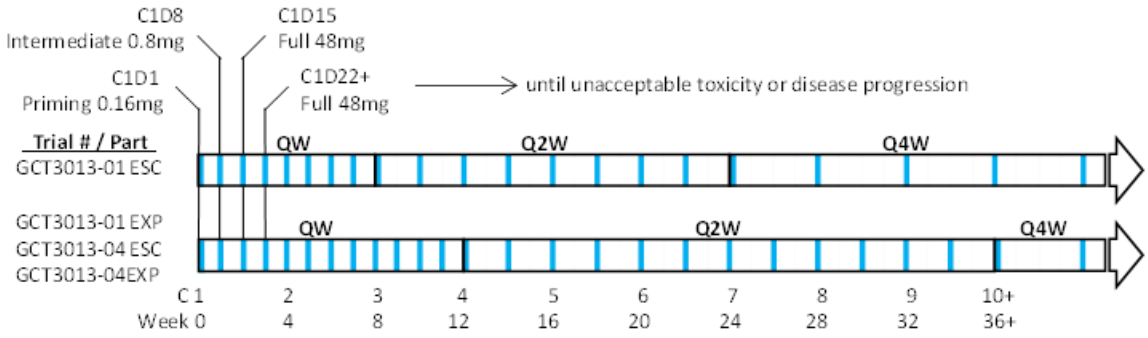
- ベースラインの肝機能（正常肝機能、軽度の肝機能障害、中等度の肝機能障害、重度の肝機能障害）
  ベースラインの肝機能検査値に基づき、正常肝機能（総ビリルビン及び AST が ULN 以下）、軽度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN 以下、かつ AST が ULN 超）、中等度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超 3 倍以下）、重度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 3 倍超）に分類した。
- Ann Arbor 分類（ステージ I/II、III/IV）
- 地域（北米、欧州、アジア、その他の地域）
- 抗腫瘍療法の前治療レジメン数（3 以下、3 超）
- キメラ抗原受容体 T 細胞（chimeric antigen receptor T-cell、CAR-T）療法による前治療歴（あり、なし）

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　エプコリタマブの曝露

Figure 1 に示すとおり、4 週間（28 日間）を 1 Cycle とし、01 試験の用量漸増パートでは Cycle 1 及び 2 は週 1 回、Cycle 3～6 は 2 週ごと、Cycle 7 以降は 4 週ごとに、01 試験の用量拡大パート並びに 04 試験の用量漸増パート及び用量拡大パートでは Cycle 1～3 は週 1 回、Cycle 4～9 は 2 週ごと、Cycle 10 以降は 4 週ごとにエプコリタマブを皮下投与した。サイトカイン放出症候群のリスクを軽減するため、Cycle 1 の Day 1 にプライミングドーズ（0.16 mg）、Day 8 に中間ドーズ（0.8 mg）を投与し、Day 15 以降にフルドーズ（48 mg）を投与した。

Figure 1　投与レジメン（01 試験及び 04 試験）



Abbreviations: C = Cycle (28 days); D = Day; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; QW = every week (Days 1, 8, 15, and 22); Q2W = every 2 weeks (Days 1 and 15); Q4W = every 4 weeks (Day 1); SC = subcutaneous
Note: Vertical blue lines indicate days of SC epcoritamab administration.

被験者レベルでのエプコリタマブの減量は不可とした。エプコリタマブの投与が一定期間を超えて遅延した場合、再プライミングを必須とした。再プライミング Cycle では、プライミングドーズ（1 回）、中間ドーズ（1 回）、フルドーズ（2 回）を 1 週ごとに投与した。

エプコリタマブへの曝露状況を Table 3 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、エプコリタマブの曝露期間の中央値（範囲）は 3.7 ヵ月（0～20 ヵ月）、投与サイクル数の中央値（範囲）は 5.0 回（1～22 回）であった。被験者の大部分（69.5%）が 3 サイクル以上の投与を受けた。各 Cycle の投与を開始した被験者は、Cycle 4（3 ヵ月間以上投与）が 99 名（59.3%）、Cycle 7（約 6 ヵ月間投与）が 69 名（41.3%）、Cycle 10（約 9 ヵ月間投与）が 53 名（31.7%）、Cycle 13（約 12 ヵ月間投与）が 30 名（18.0%）であった。投与継続中の被験者は 53 名（31.7%）であった（Table 4）。

週 1 回、2 週ごと、及び 4 週ごとの投与スケジュールで相対用量強度の中央値はいずれも 100.0%であった。167 名中 62 名（37.1%）の投与が遅延し、遅延理由の内訳は有害事象が 46 名（27.5%）、その他（COVID-19 管理措置など）が 20 名（12.0%）であった。投与遅延によるエプコリタマブの再プライミングを要した被験者はいなかった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、エプコリタマブの曝露期間の中央値（範囲）は 4.9 ヵ月（0～15 ヵ月）、投与サイクル数の中央値（範囲）は 5.0 回（1～17 回）であった。被験者の大部分（70.7%）が 3 サイクル以上の投与を受けた。各 Cycle の投与を開始した被験者は、Cycle 4（3 ヵ月間以上投与）が 25 名（61.0%）、Cycle 7（約 6 ヵ月間投与）が 17 名（41.5%）、Cycle 10（約 9 ヵ月間投与）が 8 名（19.5%）、Cycle 13（約 12 ヵ月間投与）が 7 名（17.1%）であった。投与継続中の被験者は 16 名（39.0%）であった（Table 4）。

週 1 回及び 2 週ごと投与スケジュールで相対用量強度の中央値はいずれも 100.0%、4 週ごとの投与スケジュールで 99.6%であった。41 名中 15 名（36.6%）の投与が遅延し、遅延理由の内訳は有害事象が 14 名（34.1%）、その他が 1 名（2.4%）であった。1 名（2.4%）が投与遅延によるエプコリタマブの再プライミングを要した。本被験者は尿路感染の再発により Cycle 1 の Day 22 の投与が約 4 週間遅延したため、エプコリタマブの再プライミングを要した（5.3.5.2-3 Section 10.2.7）。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で、エプコリタマブへの曝露状況に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群のエプコリタマブへの曝露状況に試験間で大きな違いは認められなかった。

Table 3　エプコリタマブへの曝露状況（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Number of Cycles Initiated, n (%)				
1	167 (100.0%)	311 (100.0%)	41 (100.0%)	63 (100.0%)
2	143 (85.6%)	264 (84.9%)	37 (90.2%)	58 (92.1%)
3	116 (69.5%)	217 (69.8%)	29 (70.7%)	49 (77.8%)
4	99 (59.3%)	176 (56.6%)	25 (61.0%)	44 (69.8%)
5	88 (52.7%)	149 (47.9%)	22 (53.7%)	40 (63.5%)

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
6	75 (44.9%)	126 (40.5%)	19 (46.3%)	32 (50.8%)
7	69 (41.3%)	114 (36.7%)	17 (41.5%)	29 (46.0%)
8	62 (37.1%)	95 (30.5%)	16 (39.0%)	26 (41.3%)
9	59 (35.3%)	84 (27.0%)	12 (29.3%)	20 (31.7%)
10	53 (31.7%)	73 (23.5%)	8 (19.5%)	14 (22.2%)
11	44 (26.3%)	60 (19.3%)	8 (19.5%)	13 (20.6%)
12	38 (22.8%)	48 (15.4%)	7 (17.1%)	9 (14.3%)
13[a]	30 (18.0%)	37 (11.9%)	7 (17.1%)	8 (12.7%)
18	4 (2.4%)	5 (1.6%)	0	0
N	167	311	41	63
Mean (SD)	6.7 (5.37)	6.0 (4.80)	6.2 (4.57)	6.6 (4.30)
Median	5.0	4.0	5.0	6.0
Min, Max	1, 22	1, 22	1, 17	1, 17
Duration of treatment (months)[a]				
N	167	311	41	63
Mean (SD)	5.6 (4.87)	5.0 (4.38)	5.3 (4.17)	5.6 (3.92)
Median	3.7	3.5	4.9	5.1
Min, Max	0, 20	0, 20	0, 15	0, 15
Number of subjects who received initial intermediate dose, n (%)	163 (97.6%)	300 (96.5%)	40 (97.6%)	62 (98.4%)
Number of subjects who received initial full dose, n (%)	156 (93.4%)	290 (93.2%)	40 (97.6%)	62 (98.4%)
Relative Dose Intensity (%)[b]				
QW				
n	156	290	40	62
Mean (SD)	96.0 (8.40)	94.5 (10.23)	95.9 (8.63)	95.7 (8.80)
Median	100.0	100.0	100.0	98.6
Min, Max	50, 104	37, 104	65, 104	57, 104
< 50%	0	2 (0.7%)	0	0
50 - < 70%	4 (2.6%)	11 (3.8%)	1 (2.5%)	2 (3.2%)
70 - < 90%	18 (11.5%)	42 (14.5%)	5 (12.5%)	8 (12.9%)
90 - < 110%	134 (85.9%)	235 (81.0%)	34 (85.0%)	52 (83.9%)
≥ 110%	0	0	0	0
Q2W				
n	101	180	25	44
Mean (SD)	98.6 (3.74)	97.9 (6.89)	98.2 (3.63)	98.2 (4.47)
Median	100.0	100.0	100.0	100.0
Min, Max	77, 102	33, 112	86, 101	80, 102
< 50%	0	1 (0.6%)	0	0
50 - < 70%	0	0	0	0
70 - < 90%	3 (3.0%)	10 (5.6%)	1 (4.0%)	3 (6.8%)
90 - < 110%	98 (97.0%)	168 (93.3%)	24 (96.0%)	41 (93.2%)
≥ 110%	0	1 (0.6%)	0	0
Q4W				
n	53	73	8	14
Mean (SD)	99.2 (3.60)	99.1 (3.64)	98.1 (2.78)	98.8 (2.23)
Median	100.0	100.0	99.6	100.0
Min, Max	80, 103	80, 105	93, 100	93, 100
< 50%	0	0	0	0
50 - < 70%	0	0	0	0
70 - < 90%	2 (3.8%)	3 (4.1%)	0	0
90 - < 110%	51 (96.2%)	70 (95.9%)	8 (100.0%)	14 (100.0%)
≥ 110%	0	0	0	0

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Number of Subjects experiencing dose delay, n (%)	62 (37.1%)	130 (41.8%)	15 (36.6%)	22 (34.9%)
Reason for dose delay[c]				
Adverse Event	46 (27.5%)	103 (33.1%)	14 (34.1%)	21 (33.3%)
Other[d]	20 (12.0%)	40 (12.9%)	1 (2.4%)	2 (3.2%)
Number of subjects with re-priming[e], n (%)	0	2 (0.6%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)

Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; Max = maximum; Min = minimum; Q2W = once every 2 weeks; Q4W = once every 4 weeks; QW = once weekly; SD = standard deviation.

Note: Percentages calculated based on N. Percentages in relative dose intensity part calculated based on number of subjects in the corresponding cycle.

Note: Cycles 14 to 22 are provided in the source table.

a. Duration of treatment calculated as last dose date - first dose date +1

b. Actual dose intensity is calculated as actual dose administered on and after 1st full dose divided by duration of dosing period in 28-day cycle. Relative dose intensity is calculated as actual dose intensity divided by planned full dose intensity in the analysis period. The dosing schedule is QW for cycle 1-3 (cycle 1-2 for GCT3013-01 ESC), Q2W for cycle 4-9 (cycle 3-7 for GCT3013-01 ESC), and Q4W for cycle 10+ (cycle 7+ for GCT3013-01 ESC).

c. Subjects may experience multiple dose delays.

d. Includes subjects who have dose delay due to COVID-19 control measure.

e. Re-priming refers to at least one administration of priming dose after receiving full dose of 48 mg for cytokine release syndrome (CRS mitigation) or other reasons.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 2.1.jctd

1.2.2　被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）のうち 53 名（31.7%）がエプコリタマブの投与を継続していた。114 名（68.3%）が投与を中止し、投与中止理由は病勢進行［87 名（52.1%）］、有害事象［12 名（7.2%）］、移植実施の決定［7 名（4.2%）］、被験者の同意撤回［4 名（2.4%）］、その他の理由（医師の判断、新たな抗腫瘍療法の開始、CAR-T 療法開始前のブリッジング療法）［3 名（1.8%）］、及び死亡［1 名（0.6%）］であった。死亡によって投与を中止した 1 名では、死亡に至った有害事象として全身健康状態悪化が発現した。本事象は病勢進行に伴って発現し、治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.2-1 Listing 16.2.1.2, Listing 16.2.7.4）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）のうち 16 名（39.0%）がエプコリタマブの投与を継続していた。25 名（61.0%）が投与を中止し、投与中止理由は病勢進行［23 名（56.1%）］及び有害事象［2 名（4.9%）］であった。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で被験者の内訳に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群の被験者の内訳に試験間で大きな違いは認められなかった。

Table 4　被験者の内訳（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

Number of Subjects, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Treated Subjects				
Ongoing trial treatment	53 (31.7%)	144 (46.3%)	16 (39.0%)	31 (49.2%)
Discontinued study treatment	114 (68.3%)	167 (53.7%)	25 (61.0%)	32 (50.8%)
Primary reason for study treatment discontinuation				
Progressive disease[a]	87 (52.1%)	118 (37.9%)	23 (56.1%)	29 (46.0%)
Clinical progression	14 (8.4%)	20 (6.4%)	7 (17.1%)	8 (12.7%)
Disease progression according to response criteria[b]	73 (43.7%)	98 (31.5%)	16 (39.0%)	21 (33.3%)
Adverse event	12 (7.2%)	17 (5.5%)	2 (4.9%)	2 (3.2%)
Death	1 (0.6%)	5 (1.6%)	0	0
Withdrawal by subject	4 (2.4%)	8 (2.6%)	0	1 (1.6%)
Decision to proceed with transplant	7 (4.2%)	12 (3.9%)	0	0
Other	3 (1.8%)	7 (2.3%)	0	0
Subjects remain on trial	91 (54.5%)	212 (68.2%)	26 (63.4%)	48 (76.2%)
Discontinued from trial	76 (45.5%)	99 (31.8%)	15 (36.6%)	15 (23.8%)
Primary reason for trial discontinuation				
Death	65 (38.9%)	84 (27.0%)	15 (36.6%)	15 (23.8%)
Lost to follow-up	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Sponsor decision	0	0	0	0
Subject withdrew consent from the trial	10 (6.0%)	13 (4.2%)	0	0
Other	0	1 (0.3%)	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part.

Note: Percentages calculated based on N.

a. Progressive disease includes both clinical progression and documented radiographic disease progression.

b. Subjects from GCT3013-01 escalation part are included in this sub-category.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 1.1.jctd

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性を Table 5 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）では、年齢の中央値（範囲）は 65.0 歳（20～83 歳）であった。男性が 62.3%、女性が 37.7%であった。地域の内訳は欧州が 55.7%、アジアが 16.2%、北米が 15.0%、その他が 13.2%であった。人種の内訳は白人が 63.5%、アジア人が 18.0%、不明が 14.4%、その他が 4.2%であった。体重の内訳は 55 kg 未満が 9.6%、55 kg 以上 65 kg 未満が 22.8%、65 kg 以上

85 kg 未満が 41.3%、85 kg 以上が 26.3%であった。ベースラインの Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status は大部分の被験者で 0（47.9%）又は 1（49.1%）であった。ベースライン時に軽度及び中等度の腎機能障害を有していた被験者の割合はそれぞれ 41.3%及び 15.0%、軽度及び中等度の肝機能障害を有していた被験者の割合はそれぞれ 18.0%及び 0.6%であった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）では、年齢の中央値（範囲）は 68.0 歳（42～89 歳）であった。男性が 51.2%、女性が 48.8%であった。全被験者が日本人であった。体重の内訳は 55 kg 未満が 53.7%、55 kg 以上 65 kg 未満が 22.0%、65 kg 以上 85 kg 未満が 22.0%、85 kg 以上が 2.4%であった。ベースラインの ECOG performance status は大部分の被験者で 0（56.1%）又は 1（39.0%）であった。ベースライン時に軽度及び中等度の腎機能障害を有していた被験者の割合はそれぞれ 51.2%及び 31.7%、軽度及び中等度の肝機能障害を有していた被験者の割合はそれぞれ 12.2%及び 0%であった。

01 試験の LBCL 群では被験者の過半数が白人であったのに対し、04 試験の LBCL 群では全被験者が日本人であった。また、01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群では女性、65 歳以上の被験者、及びベースライン時に腎機能障害を有していた被験者の割合が高く、ベースラインの体重が低かった。それ以外の人口統計学的特性に 01 試験と 04 試験の LBCL 群間で大きな違いは認められなかった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

Table 5　人口統計学的特性（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Age at informed consent (years)				
N	167	311	41	63
Mean (SD)	62.3 (13.76)	63.9 (12.84)	67.2 (9.74)	66.5 (8.45)
Median	65.0	67.0	68.0	66.0
Min, Max	20, 83	20, 86	42, 89	42, 89
< 65 years, n (%)	83 (49.7%)	135 (43.4%)	13 (31.7%)	22 (34.9%)
65 to < 75 years, n (%)	53 (31.7%)	113 (36.3%)	20 (48.8%)	31 (49.2%)
≥ 75 years, n (%)	31 (18.6%)	63 (20.3%)	8 (19.5%)	10 (15.9%)
Sex (at birth), n (%)				
Male	104 (62.3%)	198 (63.7%)	21 (51.2%)	33 (52.4%)
Female	63 (37.7%)	113 (36.3%)	20 (48.8%)	30 (47.6%)
Race, n (%)				
White	106 (63.5%)	207 (66.6%)	0	0
Asian	30 (18.0%)	48 (15.4%)	41 (100.0%)	63 (100.0%)
Other	7 (4.2%)	12 (3.9%)	0	0
Not Reported	24 (14.4%)	44 (14.1%)	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	2 (1.2%)	4 (1.3%)	0	0
Not Hispanic or Latino	32 (19.2%)	57 (18.3%)	41 (100.0%)	63 (100.0%)
Not Reported	133 (79.6%)	250 (80.4%)	0	0

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Region, n (%)				
North America	25 (15.0%)	53 (17.0%)	0	0
Europe	93 (55.7%)	180 (57.9%)	0	0
Asia	27 (16.2%)	43 (13.8%)	41 (100.0%)	63 (100.0%)
Other	22 (13.2%)	35 (11.3%)	0	0
Weight (kg) at Baseline				
N	167	311	41	63
Mean (SD)	74.1 (16.72)	75.9 (17.12)	57.5 (11.50)	58.6 (11.70)
Median	72.0	73.8	54.7	55.0
Min, Max	39, 144	39, 144	39, 87	39, 96
< 55 kg	16 (9.6%)	27 (8.7%)	22 (53.7%)	30 (47.6%)
55-< 65 kg	38 (22.8%)	63 (20.3%)	9 (22.0%)	15 (23.8%)
65-< 85 kg	69 (41.3%)	133 (42.8%)	9 (22.0%)	16 (25.4%)
≥ 85 kg	44 (26.3%)	88 (28.3%)	1 (2.4%)	2 (3.2%)
ECOG Performance Status, n (%)				
0	80 (47.9%)	152 (48.9%)	23 (56.1%)	44 (69.8%)
1	82 (49.1%)	145 (46.6%)	16 (39.0%)	17 (27.0%)
2	5 (3.0%)	14 (4.5%)	2 (4.9%)	2 (3.2%)
Baseline renal function (CrCL mL/min), n (%)				
Normal (≥ 90)	70 (41.9%)	125 (40.2%)	7 (17.1%)	10 (15.9%)
Mildly impaired (60 - < 90)	69 (41.3%)	129 (41.5%)	21 (51.2%)	32 (50.8%)
Moderately impaired (30 - < 60)	25 (15.0%)	51 (16.4%)	13 (31.7%)	21 (33.3%)
Severe impaired (15 - < 30)	0	0	0	0
Missing	3 (1.8%)	6 (1.9%)	0	0
Baseline hepatic function per NCI criteria, n (%)				
Normal	132 (79.0%)	252 (81.0%)	36 (87.8%)	57 (90.5%)
Mild dysfunction	30 (18.0%)	52 (16.7%)	5 (12.2%)	6 (9.5%)
Moderate dysfunction	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Severe dysfunction	0	0	0	0
Unknown	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Missing	3 (1.8%)	5 (1.6%)	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; Max = maximum, Min =minimum; SD = standard deviation; US = United States.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: For GCT3013-01 study, ethnicity is only collected for subjects enrolled in US.

Baseline renal function calculated based on estimate creatine clearance using the Cockcroft Gault method.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 1.2.jctd

ベースラインの疾患特性を Table 6 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）では、試験登録時の病型の内訳は DLBCL が 148 名（88.6%）、その他の病型が 19 名（11.4%）であり、その他の病型には HGBCL（9 名）、PMBCL（5 名）、及び FL3B（5 名）が含まれた（5.3.5.2-2 Table 14.1.1.3, 5.3.5.2-1 Table 14.1.5）。103 名（61.7%）が Ann Arbor 分類のステージ IV であり、117 名（70.1%）が 3 レジメン以上の抗腫瘍療法の前治療歴を有してい

た。初回診断からエプコリタマブの初回投与までの期間の中央値は 1.6 年であった。前治療として、65 名（38.9%）が CAR-T 療法、33 名（19.8%）が自家造血幹細胞移植（autologous stem cell transplantation、ASCT）療法を受けていた。直近の抗腫瘍療法、抗 CD20 療法、及び CAR-T 療法の終了時点からエプコリタマブの初回投与までの期間の中央値（範囲）はそれぞれ 2.6 ヵ月（0～153 ヵ月）、5.1 ヵ月（1～153 ヵ月）、及び 5.5 ヵ月（2～31 ヵ月）であった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）では、試験登録時の病型の内訳は DLBCL が 40 名（97.6%）、その他の病型（HGBCL）が 1 名（2.4%）であった（5.3.5.2-3 Table 14.1.1.3.a, Table 14.1.1.3.b）。22 名（53.7%）が Ann Arbor 分類のステージ IV であり、24 名（58.5%）が 3 レジメン以上の抗腫瘍療法の前治療歴を有していた。初回診断からエプコリタマブの初回投与までの期間の中央値は 1.9 年であった。前治療として、2 名（4.9%）が CAR-T 療法、8 名（19.5%）が ASCT 療法を受けていた。直近の抗腫瘍療法、抗 CD20 療法、及び CAR-T 療法の終了時点からエプコリタマブの初回投与までの期間の中央値（範囲）はそれぞれ 2.7 ヵ月（0～39 ヵ月）、4.3 ヵ月（0～40 ヵ月）、及び 6.4 ヵ月（6～7 ヵ月）であった。

01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群では CAR-T 療法歴の割合が低かった。それ以外のベースラインの疾患特性に LBCL 群間で大きな違いは認められなかった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。また、全 B-NHL 群には CAR-T 療法が一般的ではない患者（MCL 患者、iNHL 患者など）が含まれたため、両試験で LBCL 群と比べて全 B-NHL 群の CAR-T 療法歴の割合は低かった。

Table 6　ベースラインの疾患特性（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Disease Type at Study Entry, n (%)				
DLBCL	148 (88.6%)	148 (47.6%)	40 (97.6%)	40 (63.5%)
Other subtype of LBCL	19 (11.4%)	19 (6.1%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
FL[a]	0	93 (29.9%)	0	22 (34.9%)
Other subtype of iNHL	0	13 (4.2%)	0	0
MCL	0	38 (12.2%)	0	0
Time from initial diagnosis to 1st dose[b] (years)				
N	167	311	41	63
Mean (SD)	3.1 (4.24)	5.4 (5.98)	4.3 (4.74)	5.7 (5.11)
Median	1.6	2.9	1.9	3.5
Min, Max	0.0, 28.4	0.0, 35.0	0.3, 16.1	0.3, 20.0
Ann Arbor Staging, n (%)				
Stage I	6 (3.6%)	8 (2.6%)	2 (4.9%)	2 (3.2%)
Stage IE	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0
Stage II	29 (17.4%)	39 (12.5%)	6 (14.6%)	10 (15.9%)
Stage IIE	6 (3.6%)	6 (1.9%)	0	0
Stage III	20 (12.0%)	49 (15.8%)	10 (24.4%)	17 (27.0%)

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Stage IIIE	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (2.4%)	2 (3.2%)
Stage IIIS	1 (0.6%)	4 (1.3%)	0	0
Stage IIIE, S	0	0	0	0
Stage IV	103 (61.7%)	201 (64.6%)	22 (53.7%)	32 (50.8%)
IPI, n (%)				
0-2	60 (35.9%)	60 (19.3%)	15 (36.6%)	15 (23.8%)
≥ 3	86 (51.5%)	86 (27.7%)	25 (61.0%)	25 (39.7%)
Unknown	2 (1.2%)	2 (0.6%)	0	0
Not Applicable	19 (11.4%)	163 (52.4%)	1 (2.4%)	23 (36.5%)
Presence of Constitutional Symptoms, n (%)				
Any Constitutional Symptom	25 (15.0%)	45 (14.5%)	3 (7.3%)	4 (6.3%)
Night Sweats	16 (9.6%)	34 (10.9%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
Weight Loss (> 10% over last 6 mo)	4 (2.4%)	10 (3.2%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
Fever	7 (4.2%)	8 (2.6%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
Extreme Fatigue	6 (3.6%)	11 (3.5%)	0	1 (1.6%)
Number of prior lines of anti-lymphoma therapy, n (%)				
1	2 (1.2%)	3 (1.0%)	0	0
2	48 (28.7%)	88 (28.3%)	17 (41.5%)	25 (39.7%)
3	50 (29.9%)	94 (30.2%)	10 (24.4%)	12 (19.0%)
≥ 4	67 (40.1%)	126 (40.5%)	14 (34.1%)	26 (41.3%)
Prior CAR-T, n (%)	65 (38.9%)	81 (26.0%)	2 (4.9%)	2 (3.2%)
Prior ASCT, n (%)	33 (19.8%)	59 (19.0%)	8 (19.5%)	12 (19.0%)
Time from end of last-line anti-lymphoma therapy to 1st dose (months)				
N	167	311	41	63
Mean (SD)	6.2 (14.21)	8.5 (16.64)	7.2 (10.44)	10.2 (14.12)
Median	2.6	2.9	2.7	3.8
Min, Max	0, 153	0, 153	0, 39	0, 68
Time from end of last anti-CD20 containing therapy to 1st dose (months)				
N	167	311	41	63
Mean (SD)	9.8 (16.44)	15.2 (22.49)	10.1 (11.50)	15.6 (20.12)
Median	5.1	6.6	4.3	6.3
Min, Max	1, 153	0, 153	0, 40	0, 111
Time from end of last CAR-T therapy to 1st dose (months)				
N	65	81	2	2
Mean (SD)	7.7 (6.01)	8.9 (8.57)	6.4 (0.19)	6.4 (0.19)
Median	5.5	6.2	6.4	6.4
Min, Max	2, 31	2, 56	6, 7	6, 7

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; IPI = International Prognostic Index; Max = maximum; Min =minimum; SD = standard deviation.

Note: Percentages calculated based on N.

a. Includes all FL subjects from GCT3013-01 escalation since histologic grade was not collected for this portion of the study.

b. Time from diagnosis of disease recorded at time of study entry.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 1.3.jctd

2. 有害事象

2.1　有害事象の解析

有害事象の概要を Table 7 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、有害事象は 166 名（99.4%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない事象は 140 名（83.8%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は 105 名（62.9%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は 47 名（28.1%）に発現した。重篤な有害事象は 97 名（58.1%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 61 名（36.5%）に発現した。

死亡に至った有害事象は 12 名（7.2%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（1 名）のみであった（2.1.2.2 項）。投与中止に至った有害事象は 13 名（7.8%）、投与遅延／投与休止に至った有害事象は 60 名（35.9%）に発現した。サイトカイン放出症候群は 84 名（50.3%）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は 10 名（6.0%）、CTLS は 2 名（1.2%）に発現した。Grade 3 以上のサイトカイン放出症候群は 4 名（2.4%）、Grade 3 以上の免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は 1 名（0.6%）、Grade 3 以上の CTLS は 2 名（1.2%）に発現した。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、有害事象は 41 名（100.0%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない事象も 41 名（100.0%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は 36 名（87.8%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は 32 名（78.0%）に発現した。重篤な有害事象は 16 名（39.0%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 13 名（31.7%）に発現した。

死亡に至った有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 2 名（4.9%）、投与遅延／投与休止に至った有害事象は 16 名（39.0%）に発現した。サイトカイン放出症候群は 35 名（85.4%）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は 1 名（2.4%）、CTLS は 1 名（2.4%）に発現した。Grade 3 以上のサイトカイン放出症候群は 4 名（9.8%）、Grade 3 以上の CTLS は 1 名（2.4%）に発現した。

01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群で発現割合が 10%以上高かった有害事象のカテゴリーは、治験薬との因果関係が否定できない事象（01 試験で 83.8%、04 試験で 100.0%、以後同順）、Grade 3 以上の事象（62.9%、87.8%）、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の事象（28.1%、78.0%）、Grade 4 の事象（18.6%、46.3%）、及びサイトカイン放出症候群（50.3%、85.4%）であった。01 試験と 04 試験の LBCL 群間で、その他のカテゴリーの発現割合に大きな違いは認められなかった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

Table 7　有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

Number of Subjects, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Number of Subjects with ≥ 1:				
TEAE	166 (99.4%)	305 (98.1%)	41 (100.0%)	63 (100.0%)
Related TEAE	140 (83.8%)	269 (86.5%)	41 (100.0%)	63 (100.0%)
≥ Grade 3 TEAE	105 (62.9%)	198 (63.7%)	36 (87.8%)	50 (79.4%)
≥ Grade 3 related TEAE	47 (28.1%)	102 (32.8%)	32 (78.0%)	43 (68.3%)
TEAE by worst toxicity grade				
1	20 (12.0%)	31 (10.0%)	1 (2.4%)	3 (4.8%)
2	41 (24.6%)	76 (24.4%)	4 (9.8%)	10 (15.9%)
3	62 (37.1%)	118 (37.9%)	17 (41.5%)	26 (41.3%)
4	31 (18.6%)	61 (19.6%)	19 (46.3%)	24 (38.1%)
5	12 (7.2%)	19 (6.1%)	0	0
Serious TEAE	97 (58.1%)	193 (62.1%)	16 (39.0%)	25 (39.7%)
Serious Related TEAE	61 (36.5%)	131 (42.1%)	13 (31.7%)	20 (31.7%)
TEAE leading to treatment discontinuation	13 (7.8%)	22 (7.1%)	2 (4.9%)	2 (3.2%)
TEAE leading to dose delay/interruption	60 (35.9%)	128 (41.2%)	16 (39.0%)	23 (36.5%)
Fatal TEAE[a]	12 (7.2%)	19 (6.1%)	0	0
Fatal related TEAE	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
AESI				
CRS				
All grade	84 (50.3%)	176 (56.6%)	35 (85.4%)	54 (85.7%)
≥ Grade 3	4 (2.4%)	11 (3.5%)	4 (9.8%)	5 (7.9%)
ICANS				
All grade	10 (6.0%)	22 (7.1%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
≥ Grade 3	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
CTLS				
All grade	2 (1.2%)	4 (1.3%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
≥ Grade 3	2 (1.2%)	2 (0.6%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and CTCAE v5.0, and are counted only once per category. ICANS is graded according to Lee et al, 2019, CRS as per Lee et al, 2019, and CTLS according to Cairo-Bishop (Coiffier et al, 2008).

a. 4 of the subjects in R/R LBCL of GCT3013-01 study reported are also reported by investigator with primary cause of death as disease progression.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 3.1.jctd

有害事象を発現時期別に解析した結果を Table 8 に示す。各解析期間とその期間の投与スケジュールを以下に示す。

- Week 8 まで：最初の 2 Cycle の期間であり、01 試験及び 04 試験の用量漸増パート及び用量拡大パートで同じ投与レジメンで投与した。Cycle 1 の Day 1 にプライミングドーズ 0.16 mg（01 試験の用量漸増パートの 3 名では 0.08 mg）を 1 回、Cycle 1 の Day 8 に中間

ドーズ 0.8 mg を 1 回、Cycle 1 の Day 15 以降にフルドーズ 48 mg を 6 回（週 1 回）投与した。

- Week 8～Week 12：01 試験の用量漸増パートではフルドーズを 2 回（2 週ごと）、01 試験の用量拡大パート並びに 04 試験の用量漸増パート及び用量拡大パートではフルドーズを 4 回（週 1 回）投与した。
- Week 12～Week 36：01 試験の用量漸増パートではフルドーズを 9 回（Week 12～Week 24 に 2 週ごと、Week 24～Week 36 に 4 週ごと）、01 試験の用量拡大パート並びに 04 試験の用量漸増パート及び用量拡大パートではフルドーズを 12 回（Week 12～Week 36 に 2 週ごと）投与した。
- Week 36 以降：いずれの試験のいずれのパートでもフルドーズを 4 週ごとに投与した。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）では、全有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象、及び重篤な有害事象は Week 8 までに最も多く発現した。特に注目すべき有害事象も大部分が初期に認められ、サイトカイン放出症候群を発現した 84 名中 3 名、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を発現した 10 名中 1 名のみで Week 8 より後に発現し、CTLS を発現した 2 名ではいずれも Week 8 までに発現した。Grade 3 以上の特に注目すべき有害事象はいずれも Week 8 までに発現した。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）では、全有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象、及び重篤な有害事象の発現割合は Week 8 までの期間で高かった。特に注目すべき有害事象も大部分が初期に認められ、サイトカイン放出症候群を発現した 35 名中 2 名のみで Week 8 より後に発現し、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を発現した 1 名及び CTLS を発現した 1 名ではいずれも Week 8 までに発現した。Grade 3 以上の特に注目すべき有害事象はいずれも Week 8 までに発現した。

01 試験と 04 試験の LBCL 群のいずれでも、有害事象の大部分は Week 8 までに発現し、発現傾向に大きな違いは認められなかった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

Table 8　有害事象の概要－発現時期別（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

Number of Subjects, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)								GCT3013-04 (ESC+EXP)							
	LBCL				ALL B-NHL				LBCL				ALL B-NHL			
	Week ≤ 8 (N=167)	Week 8 - ≤ 12 (N=120)	Week 12 - ≤ 36 (N=104)	Week 36 + (N=53)	Week ≤ 8 (N=311)	Week 8 - ≤ 12 (N=225)	Week 12 - ≤ 36 (N=189)	Week 36 + (N=77)	Week ≤ 8 (N=41)	Week 8 - ≤ 12 (N=29)	Week 12 - ≤ 36 (N=27)	Week 36 + (N=9)	Week ≤ 8 (N=63)	Week 8 - ≤ 12 (N=50)	Week 12 - ≤ 36 (N=46)	Week 36 + (N=15)
Number of Subjects with ≥ 1:																
TEAE	164 (98.2%)	79 (65.8%)	85 (81.7%)	34 (64.2%)	302 (97.1%)	152 (67.6%)	149 (78.8%)	50 (64.9%)	41 (100.0%)	23 (79.3%)	24 (88.9%)	7 (77.8%)	63 (100.0%)	32 (64.0%)	35 (76.1%)	10 (66.7%)
Related TEAE	136 (81.4%)	45 (37.5%)	45 (43.3%)	11 (20.8%)	263 (84.6%)	95 (42.2%)	90 (47.6%)	18 (23.4%)	41 (100.0%)	19 (65.5%)	20 (74.1%)	7 (77.8%)	63 (100.0%)	26 (52.0%)	27 (58.7%)	10 (66.7%)
≥ Grade 3 TEAE	87 (52.1%)	22 (18.3%)	27 (26.0%)	12 (22.6%)	167 (53.7%)	42 (18.7%)	49 (25.9%)	19 (24.7%)	28 (68.3%)	4 (13.8%)	14 (51.9%)	3 (33.3%)	39 (61.9%)	8 (16.0%)	18 (39.1%)	4 (26.7%)
≥ Grade 3 related TEAE	35 (21.0%)	8 (6.7%)	11 (10.6%)	1 (1.9%)	77 (24.8%)	19 (8.4%)	25 (13.2%)	3 (3.9%)	24 (58.5%)	4 (13.8%)	9 (33.3%)	3 (33.3%)	33 (52.4%)	7 (14.0%)	11 (23.9%)	3 (20.0%)
TEAE by worst toxicity grade																
1	31 (18.6%)	38 (31.7%)	31 (29.8%)	13 (24.5%)	45 (14.5%)	68 (30.2%)	50 (26.5%)	15 (19.5%)	2 (4.9%)	11 (37.9%)	9 (33.3%)	1 (11.1%)	4 (6.3%)	15 (30.0%)	16 (34.8%)	2 (13.3%)
2	46 (27.5%)	19 (15.8%)	27 (26.0%)	9 (17.0%)	90 (28.9%)	42 (18.7%)	50 (26.5%)	16 (20.8%)	11 (26.8%)	8 (27.6%)	1 (3.7%)	3 (33.3%)	20 (31.7%)	9 (18.0%)	1 (2.2%)	4 (26.7%)
3	55 (32.9%)	18 (15.0%)	18 (17.3%)	9 (17.0%)	107 (34.4%)	33 (14.7%)	32 (16.9%)	14 (18.2%)	14 (34.1%)	4 (13.8%)	9 (33.3%)	2 (22.2%)	22 (34.9%)	6 (12.0%)	12 (26.1%)	3 (20.0%)
4	21 (12.6%)	4 (3.3%)	8 (7.7%)	3 (5.7%)	45 (14.5%)	8 (3.6%)	15 (7.9%)	4 (5.2%)	14 (34.1%)	0	5 (18.5%)	1 (11.1%)	17 (27.0%)	2 (4.0%)	6 (13.0%)	1 (6.7%)
5	11 (6.6%)	0	1 (1.0%)	0	15 (4.8%)	1 (0.4%)	2 (1.1%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAE	89 (53.3%)	13 (10.8%)	15 (14.4%)	8 (15.1%)	177 (56.9%)	24 (10.7%)	27 (14.3%)	13 (16.9%)	11 (26.8%)	2 (6.9%)	6 (22.2%)	0	17 (27.0%)	2 (4.0%)	9 (19.6%)	0
Serious Related TEAE	60 (35.9%)	4 (3.3%)	1 (1.0%)	0	128 (41.2%)	9 (4.0%)	6 (3.2%)	0	10 (24.4%)	2 (6.9%)	2 (7.4%)	0	16 (25.4%)	2 (4.0%)	3 (6.5%)	0
TEAE leading to treatment discontinuation	8 (4.8%)	3 (2.5%)	2 (1.9%)	1 (1.9%)	13 (4.2%)	3 (1.3%)	4 (2.1%)	3 (3.9%)	0	0	2 (7.4%)	0	0	0	2 (4.3%)	0
TEAE leading to dose delay/interruption	41 (24.6%)	10 (8.3%)	15 (14.4%)	6 (11.3%)	91 (29.3%)	26 (11.6%)	34 (18.0%)	11 (14.3%)	10 (24.4%)	2 (6.9%)	6 (22.2%)	2 (22.2%)	15 (23.8%)	4 (8.0%)	8 (17.4%)	3 (20.0%)

Number of Subjects, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)								GCT3013-04 (ESC+EXP)							
	LBCL				ALL B-NHL				LBCL				ALL B-NHL			
	Week ≤ 8 (N=167)	Week 8 - ≤ 12 (N=120)	Week 12 - ≤ 36 (N=104)	Week 36 + (N=53)	Week ≤ 8 (N=311)	Week 8 - ≤ 12 (N=225)	Week 12 - ≤ 36 (N=189)	Week 36 + (N=77)	Week ≤ 8 (N=41)	Week 8 - ≤ 12 (N=29)	Week 12 - ≤ 36 (N=27)	Week 36 + (N=9)	Week ≤ 8 (N=63)	Week 8 - ≤ 12 (N=50)	Week 12 - ≤ 36 (N=46)	Week 36 + (N=15)
Fatal TEAE[a]	11 (6.6%)	0	1 (1.0%)	0	15 (4.8%)	1 (0.4%)	2 (1.1%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatal related TEAE	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AESI																
CRS																
All grade	84 (50.3%)	2 (1.7%)	1 (1.0%)	0	175 (56.3%)	5 (2.2%)	2 (1.1%)	0	35 (85.4%)	1 (3.4%)	1 (3.7%)	0	54 (85.7%)	1 (2.0%)	1 (2.2%)	0
≥ Grade 3	4 (2.4%)	0	0	0	11 (3.5%)	0	0	0	4 (9.8%)	0	0	0	5 (7.9%)	0	0	0
ICANS																
All grade	9 (5.4%)	0	1 (1.0%)	0	20 (6.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
≥ Grade 3	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CTLS																
All grade	2 (1.2%)	0	0	0	4 (1.3%)	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0
≥ Grade 3	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on number of subjects treated or having TEAE reported in the analysis period.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and CTCAE v5.0, and are counted only once per category. ICANS is graded according to Lee et al, 2019, CRS as per Lee et al, 2019, and CTLS according to Cairo-Bishop (Coiffier et al, 2008).

a. 4 of the subjects in R/R LBCL of GCT3013-01 study reported are also reported by investigator with primary cause of death as disease progression.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 3.2.jctd

2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1　有害事象

有害事象（いずれかの群で発現割合が 10%以上）を Table 9 に示す。全有害事象及び発現時期別の全有害事象を 5.3.5.3-1 Table 3.3.jctd 及び Table 3.4.jctd に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で発現割合が 10%以上であった有害事象は、サイトカイン放出症候群［84 名（50.3%）］、疲労［41 名（24.6%）］、発熱［38 名（22.8%）］、注射部位反応及び好中球減少症［各 37 名（22.2%）］、悪心［34 名（20.4%）］、下痢［33 名（19.8%）］、貧血［30 名（18.0%）］、腹痛［23 名（13.8%）］、血小板減少症［22 名（13.2%）］、頭痛［21 名（12.6%）］、便秘及び嘔吐［各 20 名（12.0%）］、食欲減退及び末梢性浮腫［各 19 名（11.4%）］、並びに不眠症及び背部痛［各 18 名（10.8%）］であった。

発現時期別では大部分の SOC の発現割合が Week 8 までの期間に最も高かった。SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は、Week 8 までに 26.9%、Week 12～Week 36 に 28.8%、Week 36 以降に 28.3%であり、いずれの期間でも同程度であった（5.3.5.3-1 Table 3.4.jctd）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で発現割合が 10%以上であった有害事象は、サイトカイン放出症候群［35 名（85.4%）］、注射部位反応［22 名（53.7%）］、好中球数減少［15 名（36.6%）］、低カリウム血症［12 名（29.3%）］、リンパ球数減少［11 名（26.8%）］、血小板数減少及び白血球数減少［各 10 名（24.4%）］、悪心及び食欲減退［各 9 名（22.0%）］、発疹及び倦怠感［各 8 名（19.5%）］、貧血［7 名（17.1%）］、便秘、注射部位紅斑、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［各 6 名（14.6%）］、並びに下痢、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び低アルブミン血症［各 5 名（12.2%）］であった。

発現時期別では大部分の SOC の発現割合が Week 8 までの期間に最も高かった。SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は、Week 8 までに 22.0%、Week 12～Week 36 に 37.0%、Week 36 以降に 22.2%であった（5.3.5.3-1 Table 3.4.jctd）。

01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、サイトカイン放出症候群［01 試験で 50.3%、04 試験で 85.4%（以後同順）］、注射部位反応（22.2%、53.7%）、好中球数減少（6.0%、36.6%）、リンパ球数減少（2.4%、26.8%）、白血球数減少（1.2%、24.4%）、血小板数減少（1.8%、24.4%）、低カリウム血症（8.4%、29.3%）、倦怠感（3.0%、19.5%）、発疹（6.0%、19.5%）、及び食欲減退（11.4%、22.0%）であった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

Table 9　有害事象（いずれかの群で発現割合が 10%以上）（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with ≥ 1 TEAE	166 (99.4%)	305 (98.1%)	41 (100.0%)	63 (100.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	109 (65.3%)	212 (68.2%)	34 (82.9%)	50 (79.4%)
疲労	41 (24.6%)	85 (27.3%)	0	0
発熱	38 (22.8%)	74 (23.8%)	4 (9.8%)	8 (12.7%)
注射部位反応	37 (22.2%)	79 (25.4%)	22 (53.7%)	37 (58.7%)
末梢性浮腫	19 (11.4%)	32 (10.3%)	0	1 (1.6%)
注射部位紅斑	14 (8.4%)	27 (8.7%)	6 (14.6%)	7 (11.1%)
倦怠感	5 (3.0%)	9 (2.9%)	8 (19.5%)	12 (19.0%)
胃腸障害	105 (62.9%)	178 (57.2%)	25 (61.0%)	37 (58.7%)
悪心	34 (20.4%)	55 (17.7%)	9 (22.0%)	11 (17.5%)
下痢	33 (19.8%)	62 (19.9%)	5 (12.2%)	7 (11.1%)
腹痛	23 (13.8%)	33 (10.6%)	2 (4.9%)	2 (3.2%)
嘔吐	20 (12.0%)	29 (9.3%)	4 (9.8%)	5 (7.9%)
便秘	20 (12.0%)	38 (12.2%)	6 (14.6%)	11 (17.5%)
免疫系障害	87 (52.1%)	180 (57.9%)	35 (85.4%)	54 (85.7%)
サイトカイン放出症候群	84 (50.3%)	176 (56.6%)	35 (85.4%)	54 (85.7%)
血液およびリンパ系障害	68 (40.7%)	123 (39.5%)	12 (29.3%)	13 (20.6%)
好中球減少症	37 (22.2%)	67 (21.5%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
貧血	30 (18.0%)	49 (15.8%)	7 (17.1%)	7 (11.1%)
血小板減少症	22 (13.2%)	34 (10.9%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
代謝および栄養障害	63 (37.7%)	113 (36.3%)	23 (56.1%)	32 (50.8%)
食欲減退	19 (11.4%)	30 (9.6%)	9 (22.0%)	11 (17.5%)
低カリウム血症	14 (8.4%)	23 (7.4%)	12 (29.3%)	14 (22.2%)
低アルブミン血症	4 (2.4%)	5 (1.6%)	5 (12.2%)	6 (9.5%)
筋骨格系および結合組織障害	62 (37.1%)	104 (33.4%)	8 (19.5%)	13 (20.6%)
背部痛	18 (10.8%)	27 (8.7%)	3 (7.3%)	5 (7.9%)
神経系障害	57 (34.1%)	114 (36.7%)	10 (24.4%)	14 (22.2%)
頭痛	21 (12.6%)	43 (13.8%)	3 (7.3%)	4 (6.3%)
臨床検査	54 (32.3%)	105 (33.8%)	30 (73.2%)	41 (65.1%)
好中球数減少	10 (6.0%)	20 (6.4%)	15 (36.6%)	20 (31.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (5.4%)	18 (5.8%)	6 (14.6%)	12 (19.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.6%)	11 (3.5%)	5 (12.2%)	11 (17.5%)
リンパ球数減少	4 (2.4%)	10 (3.2%)	11 (26.8%)	14 (22.2%)
血小板数減少	3 (1.8%)	15 (4.8%)	10 (24.4%)	10 (15.9%)
白血球数減少	2 (1.2%)	3 (1.0%)	10 (24.4%)	11 (17.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	47 (28.1%)	91 (29.3%)	8 (19.5%)	13 (20.6%)
呼吸困難	13 (7.8%)	31 (10.0%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	44 (26.3%)	93 (29.9%)	22 (53.7%)	38 (60.3%)
発疹	10 (6.0%)	20 (6.4%)	8 (19.5%)	16 (25.4%)
精神障害	28 (16.8%)	55 (17.7%)	7 (17.1%)	14 (22.2%)
不眠症	18 (10.8%)	30 (9.6%)	4 (9.8%)	9 (14.3%)

Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on number of subjects in Safety Analysis Set.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term, at the highest recorded severity. ICANS is graded according to Lee et al, 2019, CRS as per Lee et al, 2019, and CTLS according to Cairo-Bishop (Coiffier et al, 2008). All other events are graded according to CTCAE v5.0.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 14.3.1.5.4.jctd_ja

2.1.1.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの群で発現割合が 10%以上）を Table 10 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 140 名（83.8%）に発現した。発現割合が 10%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［84 名（50.3%）］、注射部位反応［37 名（22.2%）］、好中球減少症［30 名（18.0%）］、疲労［25 名（15.0%）］、及び発熱［19 名（11.4%）］であった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 41 名（100.0%）に発現した。発現割合が 10%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［35 名（85.4%）］、注射部位反応［22 名（53.7%）］、好中球数減少［13 名（31.7%）］、リンパ球数減少［9 名（22.0%）］、発疹、食欲減退、血小板数減少、及び白血球数減少［各 8 名（19.5%）］、注射部位紅斑、倦怠感、及び低カリウム血症［各 6 名（14.6%）］、貧血及び低アルブミン血症［各 5 名（12.2%）］であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群で発現割合が 10%以上高かった事象は、サイトカイン放出症候群［01 試験で 50.3%、04 試験で 85.4%（以後同順）］、注射部位反応（22.2%、53.7%）、好中球数減少（3.6%、31.7%）、リンパ球数減少（0.6%、22.0%）、白血球数減少（0%、19.5%）、血小板数減少（1.2%、19.5%）、食欲減退（1.8%、19.5%）、発疹（4.2%、19.5%）、倦怠感（0.6%、14.6%）、低カリウム血症（0.6%、14.6%）、及び低アルブミン血症（0.6%、12.2%）であった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

Table 10　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの群で発現割合が10%以上）（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with ≥ 1 TEAE	140 (83.8%)	269 (86.5%)	41 (100.0%)	63 (100.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	77 (46.1%)	155 (49.8%)	30 (73.2%)	46 (73.0%)
疲労	25 (15.0%)	50 (16.1%)	0	0
発熱	19 (11.4%)	36 (11.6%)	3 (7.3%)	4 (6.3%)
注射部位反応	37 (22.2%)	78 (25.1%)	22 (53.7%)	37 (58.7%)
注射部位紅斑	14 (8.4%)	26 (8.4%)	6 (14.6%)	7 (11.1%)
倦怠感	1 (0.6%)	4 (1.3%)	6 (14.6%)	8 (12.7%)
免疫系障害	84 (50.3%)	177 (56.9%)	35 (85.4%)	54 (85.7%)
サイトカイン放出症候群	84 (50.3%)	176 (56.6%)	35 (85.4%)	54 (85.7%)
血液およびリンパ系障害	45 (26.9%)	83 (26.7%)	10 (24.4%)	10 (15.9%)
好中球減少症	30 (18.0%)	53 (17.0%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
貧血	10 (6.0%)	18 (5.8%)	5 (12.2%)	5 (7.9%)
代謝および栄養障害	15 (9.0%)	30 (9.6%)	16 (39.0%)	20 (31.7%)
食欲減退	3 (1.8%)	10 (3.2%)	8 (19.5%)	9 (14.3%)
低カリウム血症	1 (0.6%)	2 (0.6%)	6 (14.6%)	6 (9.5%)
低アルブミン血症	1 (0.6%)	1 (0.3%)	5 (12.2%)	6 (9.5%)
臨床検査	22 (13.2%)	56 (18.0%)	26 (63.4%)	35 (55.6%)
好中球数減少	6 (3.6%)	15 (4.8%)	13 (31.7%)	17 (27.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.0%)	12 (3.9%)	2 (4.9%)	7 (11.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.4%)	8 (2.6%)	2 (4.9%)	7 (11.1%)
リンパ球数減少	1 (0.6%)	5 (1.6%)	9 (22.0%)	12 (19.0%)
血小板数減少	2 (1.2%)	11 (3.5%)	8 (19.5%)	8 (12.7%)
白血球数減少	0	1 (0.3%)	8 (19.5%)	9 (14.3%)
皮膚および皮下組織障害	21 (12.6%)	46 (14.8%)	14 (34.1%)	26 (41.3%)
発疹	7 (4.2%)	9 (2.9%)	8 (19.5%)	14 (22.2%)

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 3.3.jctd_ja

2.1.1.3　Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 又は Grade 4 の有害事象及び死亡に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 10%以上）を Table 11、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の有害事象及び死亡に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）を Table 12 に示す。重症度（最悪 Grade）別の有害事象を 5.3.5.3-1 Table 3.6.jctd に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、Grade 3 以上の有害事象は 105 名（62.9%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は 47 名（28.1%）に発現した（Table 7）。発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は Grade 4 の事象は好中球減少症［26 名（15.6%）］及び貧血［17 名（10.2%）］であった。発現割合が 10%以上であった治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の事象は好中球減少症［19 名（11.4%）］のみであった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、Grade 3 以上の有害事象は 36 名（87.8%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は 32 名（78.0%）に発現した（Table 7）。発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は好中球数減少［15 名（36.6%）］、リンパ球数減少［11 名（26.8%）］、白血球数減少［8 名（19.5%）］、血小板数減少［7 名（17.1%）］、低カリウム血症［6 名（14.6%）］、及び貧血［5 名（12.2%）］であった。発現割合が 10%以上であった治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の事象は好中球数減少［12 名（29.3%）］、リンパ球数減少［9 名（22.0%）］、白血球数減少［6 名（14.6%）］、及び血小板数減少［5 名（12.2%）］であった。

Grade 3 又は Grade 4 の有害事象のうち、01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群で発現割合が 10%以上高かった事象は、好中球数減少［01 試験で 6.0%、04 試験で 36.6%（以後同順）］、リンパ球数減少（2.4%、26.8%）、白血球数減少（1.2%、19.5%）、血小板数減少（1.2%、17.1%）、及び低カリウム血症（0.6%、14.6%）であった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

Table 11　Grade 3 又は Grade 4 の有害事象及び死亡に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 10%以上）（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)				GCT3013-04 (ESC+EXP)			
	LBCL (N=167)		ALL B-NHL (N=311)		LBCL (N=41)		ALL B-NHL (N=63)	
	Grade 3-4	Fatal	Grade 3-4	Fatal	Grade 3-4	Fatal	Grade 3-4	Fatal
Subjects with ≥ 1 TEAE	100 (59.9%)	12 (7.2%)	189 (60.8%)	19 (6.1%)	36 (87.8%)	0	50 (79.4%)	0
血液およびリンパ系障害	46 (27.5%)	0	89 (28.6%)	0	7 (17.1%)	0	8 (12.7%)	0
好中球減少症	26 (15.6%)	0	51 (16.4%)	0	1 (2.4%)	0	1 (1.6%)	0
貧血	17 (10.2%)	0	27 (8.7%)	0	5 (12.2%)	0	5 (7.9%)	0
代謝および栄養障害	14 (8.4%)	0	31 (10.0%)	0	7 (17.1%)	0	9 (14.3%)	0
低カリウム血症	1 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0	6 (14.6%)	0	7 (11.1%)	0
臨床検査	22 (13.2%)	0	50 (16.1%)	0	25 (61.0%)	0	33 (52.4%)	0
好中球数減少	10 (6.0%)	0	18 (5.8%)	0	15 (36.6%)	0	19 (30.2%)	0
リンパ球数減少	4 (2.4%)	0	10 (3.2%)	0	11 (26.8%)	0	14 (22.2%)	0
血小板数減少	2 (1.2%)	0	9 (2.9%)	0	7 (17.1%)	0	7 (11.1%)	0
白血球数減少	2 (1.2%)	0	3 (1.0%)	0	8 (19.5%)	0	8 (12.7%)	0

Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on number of subjects in Safety Analysis Set.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term, at the highest recorded severity. ICANS events are graded according to Lee et al, 2019, CRS as per Lee et al, 2019, and CTLS according to Cairo-Bishop (Coiffier et al, 2008). All other events are graded according to CTCAE v5.0.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 14.3.1.5.4.jctd_ja

Table 12　治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の有害事象及び死亡に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）
（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)				GCT3013-04 (ESC+EXP)			
	LBCL (N=167)		ALL B-NHL (N=311)		LBCL (N=41)		ALL B-NHL (N=63)	
	Grade 3-4	Fatal	Grade 3-4	Fatal	Grade 3-4	Fatal	Grade 3-4	Fatal
Subjects with ≥ 1 TEAE	47 (28.1%)	1 (0.6%)	102 (32.8%)	1 (0.3%)	32 (78.0%)	0	43 (68.3%)	0
血液およびリンパ系障害	27 (16.2%)	0	56 (18.0%)	0	5 (12.2%)	0	5 (7.9%)	0
好中球減少症	19 (11.4%)	0	38 (12.2%)	0	1 (2.4%)	0	1 (1.6%)	0
貧血	4 (2.4%)	0	7 (2.3%)	0	3 (7.3%)	0	3 (4.8%)	0
臨床検査	8 (4.8%)	0	29 (9.3%)	0	22 (53.7%)	0	30 (47.6%)	0
好中球数減少	6 (3.6%)	0	14 (4.5%)	0	12 (29.3%)	0	15 (23.8%)	0
リンパ球数減少	1 (0.6%)	0	5 (1.6%)	0	9 (22.0%)	0	12 (19.0%)	0
白血球数減少	0	0	1 (0.3%)	0	6 (14.6%)	0	6 (9.5%)	0
血小板数減少	1 (0.6%)	0	5 (1.6%)	0	5 (12.2%)	0	5 (7.9%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	4 (6.3%)	0
代謝および栄養障害	5 (3.0%)	0	8 (2.6%)	0	4 (9.8%)	0	4 (6.3%)	0
低カリウム血症	0	0	0	0	3 (7.3%)	0	3 (4.8%)	0
免疫系障害	4 (2.4%)	0	12 (3.9%)	0	4 (9.8%)	0	5 (7.9%)	0
サイトカイン放出症候群	4 (2.4%)	0	11 (3.5%)	0	4 (9.8%)	0	5 (7.9%)	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 3.11.jctd_ja, Table 3.12.jctd_ja

2.1.2　死亡

2.1.2.1　全ての死亡

全ての死亡の要約を Table 13 に示す。01 試験の死亡の叙述を 5.3.5.2-1 Section 14.3.3（用量漸増パート）、5.3.5.2-2 Section 14.3.3［用量拡大パート（aNHL コホート）］、5.3.5.4-1 Section 14.3.3［用量拡大パート（iNHL コホート）］、5.3.5.4-3 Section 14.3.3［用量拡大パート（MCL コホート）］に、04 試験の死亡の叙述を 5.3.5.2-3 Section 14.3.3［用量漸増パート及び用量拡大パート（DLBCL コホート）］、5.3.5.4-2 Section 14.3.3［用量拡大パート（FL コホート）］に記載した。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）のうち 68 名（40.7%）が死亡した。治験薬初回投与から最終投与 60 日後までに 37 名（22.2%）、追跡調査期間中に 31 名（18.6%）が死亡した。最も多い死因は病勢進行［54 名（32.3%）］であった。7 名（4.2%）が有害事象によって死亡し、このうち 5 名（COVID-19 肺炎、COVID-19、肝毒性、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、心筋梗塞）が治験薬初回投与から最終投与 60 日後までに、2 名（進行性多巣性白質脳症、COVID-19）が追跡調査期間中に死亡した（5.3.5.2-1 Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.7.6、5.3.5.2-2 Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.7.9）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）のうち 15 名（36.6%）が死亡した。治験薬初回投与から最終投与 60 日後までに 5 名（12.2%）、追跡調査期間中に 10 名（24.4%）が死亡した。死亡した全被験者の死因が病勢進行であり、有害事象による死亡は認められなかった。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で死亡の割合に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群の死亡の割合に試験間で大きな違いは認められなかった。

Table 13　全ての死亡の要約（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
Number of subjects, n (%)	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Deaths	68 (40.7%)	87 (28.0%)	15 (36.6%)	15 (23.8%)
Primary Cause of Death				
Disease Progression	54 (32.3%)	63 (20.3%)	15 (36.6%)	15 (23.8%)
Adverse Event[a]	7 (4.2%)	15 (4.8%)	0	0
Other	6 (3.6%)	8 (2.6%)	0	0
Unknown	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Deaths within 60 days of first dose	24 (14.4%)	31 (10.0%)	3 (7.3%)	3 (4.8%)
Primary Cause of Death				
Disease Progression	19 (11.4%)	22 (7.1%)	3 (7.3%)	3 (4.8%)
Adverse Event	5 (3.0%)	8 (2.6%)	0	0
Other	0	1 (0.3%)	0	0
Unknown	0	0	0	0

Number of subjects, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Deaths within 60 days of last dose	37 (22.2%)	51 (16.4%)	5 (12.2%)	5 (7.9%)
Primary Cause of Death				
Disease Progression	30 (18.0%)	35 (11.3%)	5 (12.2%)	5 (7.9%)
Adverse Event	5 (3.0%)	13 (4.2%)	0	0
Other	2 (1.2%)	3 (1.0%)	0	0
Unknown	0	0	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part.

Note: Percentages calculated based on N.

a. Primary cause of death due to adverse event; not all subjects with fatal TEAEs had adverse event listed as a primary cause of death.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 3.17.jctd

2.1.2.2　死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象を Table 14 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、死亡に至った有害事象は 12 名（用量漸増パートで 3 名、用量拡大パートで 9 名）に発現した。2 名以上に発現した事象は COVID-19 及び全身健康状態悪化［各 2 名（1.2%）］であり、その他の事象はそれぞれ 1 名に発現した。死亡に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない事象は免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（1 名）のみであった。治験薬初回投与から最終投与 60 日後までに有害事象によって死亡した 5 名（COVID-19 肺炎、COVID-19、肝毒性、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、及び心筋梗塞による死亡が各 1 名）の叙述の要約を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]（COVID-19 肺炎）：本被験者は 7[redacted] 歳男性の DLBCL 患者であった。関連する病歴に筋骨格系胸痛があった。本被験者はエプコリタマブを 2 回投与され、Day 8 に最終投与（中間ドーズ 0.8 mg）を受けた。Day 18 に発熱及び咳嗽を発現し、Day 23 に COVID-19 検査陽性であり、COVID-19 肺炎と診断された。感染症のためエプコリタマブの投与を中止した。Day 35 に酸素療法を受けるために入院し、Day 40 に退院したが、呼吸状態が悪化し、Day 46 に再入院した。Day 51 に COVID-19 肺炎の悪化のため死亡した。
- 被験者番号 [redacted]（COVID-19）：本被験者は 6[redacted] 歳男性の DLBCL 患者であった。関連する進行中の病歴に呼吸困難（Grade 2）があり、関連する投薬歴は報告されていない。Day 20（最終投与 5 日後）に COVID-19 のため挿管され、Day 34 に死亡した。
- 被験者番号 [redacted]（肝毒性）：本被験者は 7[redacted] 歳男性の DLBCL 患者であった。関連する病歴に 2 型糖尿病、高血圧、及び高コレステロール血症があり、いずれも進行中であった。本被験者はエプコリタマブを 2 回（いずれも 0.16 mg）投与された（2 回目の投与が遅延したため、2 回目もプライミングドーズを投与された）。エプコリタマブの最終投与と同日の Day 14 に肝毒性が発現し、腹痛、高ビリルビン血症、及びトランスアミナイティスを

呈した。肝毒性は、リンパ腫の進行による肝リンパ球浸潤に続発した事象であった。肝毒性は悪化し、Day 21 に本被験者は死亡した。

- 被験者番号 [redacted]（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群）：本被験者は 7[redacted] 歳女性の DLBCL 患者であった。関連する病歴に高脂血症（Grade 1）、2 型糖尿病（Grade 2）、高血圧（Grade 1）、及び錯感覚（Grade 1）があった。関連する投薬歴にプレガバリン、ヒトインスリン注射、メトホルミン／サキサグリプチン、パンクレアチン／simethicone／ウルソデオキシコール酸、スルファメトキサゾール、及びトリメトプリムがあった。Day 10 に Grade 3 の膵炎と診断された。Day 12［2 回目（かつ最終）の投与（中間ドーズ 0.8 mg）4 日後］に免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が発現し、デキサメタゾンによる治療を開始した。脳波検査で非痙攣性てんかん重積状態であることが示され、抗てんかん薬が追加投与された。脳の磁気共鳴映像法（magnetic resonance imaging、MRI）で多巣性脳血管虚血（Grade 1、治験薬との因果関係は否定された）が示された。Day 17 に免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は Grade 4 に悪化した。本被験者は発熱を伴う高血圧を呈し、Grade 1 のサイトカイン放出症候群と診断され、トシリズマブを投与された。メチルプレドニゾロン及びフェノバルビタールも投与された。Day 18 に本被験者は昏睡状態になり、ICU に移送されトシリズマブを再投与された。サイトカイン放出症候群は発現から 4 日後に消失した。CT スキャンで膵炎の改善の可能性が示されたが、新たに血小板数減少（Grade 3）を伴う脾臓梗塞が示された。本被験者の精神状態は悪化を辿り、Day 25 に死亡した。本被験者は、Lugano 基準に基づき独立審査委員会（independent review committee、IRC）によって病勢進行と評価された（Day 6～Day 24）（5.3.5.2-2 Listing 16.2.6.2）。
- 被験者番号 [redacted]（心筋梗塞）：本被験者は 6[redacted] 歳男性の DLBCL 患者であった。関連する病歴に脳血管発作、2 型糖尿病、血中コレステロール増加、心血管障害、高血圧、血管狭窄、完全房室ブロック、徐脈、頻呼吸、及び心臓ペースメーカー挿入があった。関連する投薬歴にアスピリン、アムロジピンベシル酸塩、アトルバスタチン、クロピドグレル硫酸塩、グリメピリド、glipizide、及びメトプロロール酒石酸塩があった。Day 10［最終投与（中間ドーズ 0.8 mg）2 日後］に心筋梗塞が発現し、同日に被験者は死亡した。

全 B-NHL 群（311 名）では、死亡に至った有害事象は LBCL 群の 12 名に加え、7 名（用量拡大パートの iNHL 患者 6 名、MCL 患者 1 名）に発現した。これら 7 名に発現した死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）及び全 B-NHL 群（63 名）のいずれも死亡に至った有害事象は認められなかった。

Table 14　死亡に至った有害事象（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with ≥ 1 fatal TEAE	12 (　7.2%)	19 (　6.1%)	0	0
感染症および寄生虫症	4 (　2.4%)	9 (　2.9%)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (　1.2%)	2 (　0.6%)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (　0.6%)	2 (　0.6%)	0	0
進行性多巣性白質脳症	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
壊死性筋膜炎	0	1 (　0.3%)	0	0
肺炎	0	1 (　0.3%)	0	0
誤嚥性肺炎	0	1 (　0.3%)	0	0
敗血症性ショック	0	1 (　0.3%)	0	0
神経系障害	2 (　1.2%)	2 (　0.6%)	0	0
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
意識消失	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (　1.2%)	2 (　0.6%)	0	0
全身健康状態悪化	2 (　1.2%)	2 (　0.6%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (　0.6%)	2 (　0.6%)	0	0
悪性新生物進行	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
リンパ腫の転化	0	1 (　0.3%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (　0.6%)	2 (　0.6%)	0	0
肺塞栓症	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
肺陰影	0	1 (　0.3%)	0	0
心臓障害	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
心筋梗塞	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
肝胆道系障害	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
肝毒性	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 3.12.jctd_ja

2.1.3　重篤な有害事象

重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）を Table 15 に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）を Table 16 に示す。重症度別の重篤な有害事象を 5.3.5.3-1 Table 3.14.jctd に示す。01 試験の重篤な有害事象の叙述を 5.3.5.2-1 Section 14.3.3（用量漸増パート）、5.3.5.2-2 Section 14.3.3［用量拡大パート（aNHL コホート）］、5.3.5.4-1 Section 14.3.3［用量拡大パート（iNHL コホート）］、5.3.5.4-3 Section 14.3.3［用量拡大パート（MCL コホート）］に、04 試験の重篤な有害事象の叙述を 5.3.5.2-3 Section 14.3.3

［用量漸増パート及び用量拡大パート（DLBCL コホート）］、5.3.5.4-2 Section 14.3.3［用量拡大パート（FL コホート）］に記載した。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、重篤な有害事象は 97 名（58.1%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 61 名（36.5%）に発現した。発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象はサイトカイン放出症候群［52 名（31.1%）］であった。発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象もサイトカイン放出症候群［52 名（31.1%）］であった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、重篤な有害事象は 16 名（39.0%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 13 名（31.7%）に発現した。発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象はサイトカイン放出症候群［8 名（19.5%）］であった。発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象もサイトカイン放出症候群［8 名（19.5%）］であった。

重篤な有害事象の発現割合は 04 試験の LBCL 群と比べて 01 試験の LBCL 群で高かったが、認められた重篤な有害事象の種類に大きな違いは認められなかった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

Table 15　重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with at ≥ 1 Serious TEAE	97 (58.1%)	193 (62.1%)	16 (39.0%)	25 (39.7%)
免疫系障害	52 (31.1%)	118 (37.9%)	8 (19.5%)	13 (20.6%)
サイトカイン放出症候群	52 (31.1%)	118 (37.9%)	8 (19.5%)	13 (20.6%)

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 3.13.jctd_ja

Table 16　治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合が5%以上）（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with at ≥1 Serious TEAE	61 (36.5%)	131 (42.1%)	13 (31.7%)	20 (31.7%)
免疫系障害	52 (31.1%)	118 (37.9%)	8 (19.5%)	13 (20.6%)
サイトカイン放出症候群	52 (31.1%)	118 (37.9%)	8 (19.5%)	13 (20.6%)

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 3.13.jctd_ja

2.1.4　その他の重要な有害事象

2.1.4.1　投与の遅延又は休止に至った有害事象

投与遅延／投与休止に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）を Table 17 に、治験薬との因果関係を否定できない投与遅延／投与休止に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）を Table 18 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、投与遅延／投与休止に至った有害事象は 60 名（35.9%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない投与遅延／投与休止に至った有害事象は 29 名（17.4%）に発現した。発現割合が 5%以上であった投与遅延／投与休止に至った有害事象はサイトカイン放出症候群［12 名（7.2%）］であった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、投与遅延／投与休止に至った有害事象は 16 名（39.0%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない投与遅延／投与休止に至った有害事象は 15 名（36.6%）に発現した。発現割合が 5%以上であった投与遅延／投与休止に至った有害事象は好中球数減少［4 名（9.8%）］、サイトカイン放出症候群［3 名（7.3%）］であった。

01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群では投与遅延／投与休止に至った有害事象として好中球数減少の発現割合が高かったことを除き、事象の種類及び発現割合は試験間で同様であった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。血球減少の詳細については 2.1.6.4 項に示す。

Table 17　投与遅延／投与休止に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with ≥ 1 TEAE leading to dose delay/interruption	60 (35.9%)	128 (41.2%)	16 (39.0%)	23 (36.5%)
免疫系障害	12 (　7.2%)	23 (　7.4%)	3 (　7.3%)	6 (　9.5%)
サイトカイン放出症候群	12 (　7.2%)	23 (　7.4%)	3 (　7.3%)	6 (　9.5%)
臨床検査	5 (　3.0%)	14 (　4.5%)	7 (17.1%)	8 (12.7%)
好中球数減少	0	1 (　0.3%)	4 (　9.8%)	4 (　6.3%)

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

TEAEs with action taken of dose interruption or dose delay are included in the analysis.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 3.9.jctd_ja

Table 18　治験薬との因果関係が否定できない投与遅延／投与休止に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with ≥ 1 TEAE leading to dose delay/interruption	29 (17.4%)	63 (20.3%)	15 (36.6%)	19 (30.2%)
免疫系障害	12 (　7.2%)	23 (　7.4%)	3 (　7.3%)	6 (　9.5%)
サイトカイン放出症候群	12 (　7.2%)	23 (　7.4%)	3 (　7.3%)	6 (　9.5%)
臨床検査	2 (　1.2%)	6 (　1.9%)	7 (17.1%)	8 (12.7%)
好中球数減少	0	0	4 (　9.8%)	4 (　6.3%)

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

TEAEs with action taken of dose interruption or dose delay are included in the analysis.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 3.9.jctd_ja

2.1.4.2　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を Table 19 に、治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象を Table 20 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、投与中止に至った有害事象は 13 名（7.8%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象は 3 名（1.8%）に発現した。2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は COVID-19、COVID-19 肺炎、及び骨髄異形成症候群［各 2 名

（1.2%）］であった。治験薬との因果関係が否定できない事象はサイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、ステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症［各 1 名（0.6%）］であった。このうち免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は死亡に至った有害事象であり、叙述の要約を 2.1.2.2 項に示した。治験薬との因果関係が否定できない事象が発現した残りの 2 名の叙述の要約を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]（ステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症）：本被験者は 5[redacted] 歳男性の DLBCL 患者であった。関連する病歴にうつ病、不眠症、失明、神経痛、虚血性視神経症、ステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症（Grade 1）、及び悪心があった。関連する投薬歴にベンラファキシン、アミトリプチリン、oxazepam、クロピドグレル硫酸塩／アスピリン、ブリモニジン酒石酸塩／チモロールマレイン酸塩、及びアロプリノールがあった。ステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症は Day 78（最終投与 13 日後）に発現した。錯乱、短期記憶喪失、頭痛（前頭部及び右側拍動性）、左寄りの平行障害／運動失調、嗜眠、喚語困難、左側の脱力、知覚低下（顔／腕／足）、及び左腕の振戦が認められた。ステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症は重症度が Grade 3 であり、治療を要し、データカットオフ日時点で未消失であった。
- 被験者番号 [redacted]（サイトカイン放出症候群）：本被験者は 7[redacted] 歳女性の DLBCL 患者であった。関連する病歴に心房細動、CD4 リンパ球減少、疲労（Grade 1）、低血圧、及び貧血があった。関連する投薬歴にアスピリン及び免疫グロブリンがあった。サイトカイン放出症候群は Day 116（最終投与 10 日後）に発熱を伴い発現した。重症度は Grade 1 であり、治療（塩化ナトリウム及びトシリズマブの静脈内投与）を要し、本事象は翌日に消失した。なお、本被験者は中止に至った本事象の発現前に Grade 1 又は Grade 2 のサイトカイン放出症候群を複数回発現した。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、投与中止に至った有害事象は 2 名（4.9%）に発現した。投与中止に至った有害事象は慢性骨髄単球性白血病及び膵癌が各 1 名（2.4%）であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で投与中止に至った有害事象の種類及び発現割合に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群の投与中止に至った有害事象の種類及び発現割合に試験間で大きな違いは認められなかった。

Table 19　投与中止に至った有害事象（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with at ≥1 TEAE leading to dose discontinuation	13 (　7.8%)	22 (　7.1%)	2 (　4.9%)	2 (　3.2%)
感染症および寄生虫症	5 (　3.0%)	9 (　2.9%)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	2 (　1.2%)	3 (　1.0%)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (　1.2%)	2 (　0.6%)	0	0
進行性多巣性白質脳症	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
敗血症	0	1 (　0.3%)	0	0
肺炎	0	1 (　0.3%)	0	0
敗血症性ショック	0	1 (　0.3%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (　1.8%)	4 (　1.3%)	2 (　4.9%)	2 (　3.2%)
骨髄異形成症候群	2 (　1.2%)	2 (　0.6%)	0	0
肺新生物	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
慢性骨髄単球性白血病	0	0	1 (　2.4%)	1 (　1.6%)
膵癌	0	0	1 (　2.4%)	1 (　1.6%)
血管免疫芽球性Ｔ細胞性リンパ腫	0	1 (　0.3%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (　1.2%)	3 (　1.0%)	0	0
疲労	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
全身健康状態悪化	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
多臓器機能不全症候群	0	1 (　0.3%)	0	0
神経系障害	2 (　1.2%)	2 (　0.6%)	0	0
ステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
免疫系障害	1 (　0.6%)	2 (　0.6%)	0	0
サイトカイン放出症候群	1 (　0.6%)	2 (　0.6%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (　0.6%)	2 (　0.6%)	0	0
胸水	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
呼吸困難	0	1 (　0.3%)	0	0
胃腸障害	0	2 (　0.6%)	0	0
小腸炎	0	1 (　0.3%)	0	0
下痢	0	1 (　0.3%)	0	0
耳および迷路障害	0	1 (　0.3%)	0	0
難聴	0	1 (　0.3%)	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 3.10.jctd_ja

Table 20　治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象
（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with at ≥1 TEAE leading to dose discontinuation	3 (　1.8%)	6 (　1.9%)	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (　0.3%)	0	0
敗血症	0	1 (　0.3%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (　0.3%)	0	0
多臓器機能不全症候群	0	1 (　0.3%)	0	0
神経系障害	2 (　1.2%)	2 (　0.6%)	0	0
ステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)	0	0
免疫系障害	1 (　0.6%)	2 (　0.6%)	0	0
サイトカイン放出症候群	1 (　0.6%)	2 (　0.6%)	0	0
胃腸障害	0	1 (　0.3%)	0	0
小腸炎	0	1 (　0.3%)	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 3.10.jctd_ja

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1　サイトカイン放出症候群

サイトカイン放出症候群は、T 細胞の活性化などの免疫療法でよく見られる毒性である。免疫系活性化後にサイトカインが放出されることで症状が引き起こされ、発熱、悪心、疲労、頭痛、低酸素症、頻脈、及び低血圧などが見られる（Lee et al, 2019）。

サイトカイン放出症候群の予想されるリスクを考慮して、01 試験及び 04 試験でサイトカイン放出症候群の発現割合及び重症度を最小化するための予防措置を講じた。サイトカイン放出症候群の管理、前投薬、副腎皮質ステロイドの予防投与、入院、及び観察に関するガイドラインの要約を 8.1 項に示す。

サイトカイン放出症候群の各症状は、特に注目すべき有害事象のフォームで報告され、別途有害事象としては集計されなかった。

2.1.5.1.1　発現被験者数による集計

発現被験者数による集計では、サイトカイン放出症候群を複数回発現した被験者は 1 回（最悪 Grade）のみ集計した。全期間及び投与時期（プライミングドーズ投与後、中間ドーズ投与後、

初回のフルドーズ投与後、2 回目のフルドーズ投与後、及び 3 回目のフルドーズ投与以降）別のサイトカイン放出症候群の発現状況を Table 21 及び Table 22 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、サイトカイン放出症候群は 84 名（50.3%）に発現した（Table 7）。重症度別では、サイトカイン放出症候群を発現した被験者 84 名中、52 名（61.9%）が Grade 1、28 名（33.3%）が Grade 2、4 名（4.8%）が Grade 3 であり、Grade 4 以上の事象は報告されなかった。症状として、発熱が 83 名（98.8%）、低血圧が 26 名（31.0%）、低酸素症が 16 名（19.0%）に認められた（Table 21）。

投与時期別では、初回のフルドーズ（48 mg）投与（Cycle 1 の Day 15）後にサイトカイン放出症候群が 68 名（81.9%）と最も多く認められ、次いで中間ドーズ（0.8 mg）投与（Cycle 1 の Day 8）後に 21 名（25.0%）、プライミングドーズ（0.16 mg）投与（Cycle 1 の Day 1）後に 11 名（13.1%）に認められた。2 回目のフルドーズ投与（Cycle 1 の Day 22）後は 7 名（8.9%）、3 回目のフルドーズ投与（Cycle 2 の Day 1）以降は 4 名（5.3%）のみに認められた。

サイトカイン放出症候群によって投与遅延／投与休止に至った被験者は 12 名（14.3%）、投与中止に至った被験者は 1 名（1.2%）であった。投与を中止した 1 名は以前にもサイトカイン放出症候群を複数回発現しており、病勢進行の過程で Grade 1 のサイトカイン放出症候群（Day 116）と Grade 3 の疲労を発現し、治験薬の投与を中止した（2.1.4.2 項）。

サイトカイン放出症候群に対して 77 名（91.7%）が併用薬を投与され（Table 25）、トシリズマブを投与した被験者が 25 名（29.8%）、副腎皮質ステロイド（予防投与を除く）を投与した被験者が 18 名（21.4%）であった。サイトカイン放出症候群を管理するための併用薬については、2.1.5.1.3 項に詳述する。

初回のサイトカイン放出症候群発現までの期間の中央値（範囲）は 16.0 日（1～55 日）であり、おおむね初回のフルドーズ投与後に発現した。プライミングドーズ、中間ドーズ、並びに初回、2 回目、及び 3 回目以降のフルドーズの各投与から発現までの期間の中央値（範囲）はそれぞれ 17.2 時間（4～105 時間）、70.7 時間（2～213 時間）、19.9 時間（4～126 時間）、81.0 時間（19～86 時間）、及び 73.9 時間（33～118 時間）であった。

データカットオフ日時点で、84 名中 83 名（98.8%）がサイトカイン放出症候群から回復しており、回復までの期間の中央値（範囲）は 3.0 日（1～27 日）であった。残りの 1 名は死亡し、死亡時点でサイトカイン放出症候群は未消失であった（5.3.5.2-2 Listing 16.2.7.6）。未消失の 1 名の叙述の要約を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]：本被験者は 4[redacted] 歳男性の DLBCL 患者であった。Day 22（2 回目のフルドーズ）の投与 4 日後に、本被験者は Grade 2 のサイトカイン放出症候群と診断された。本被験者は酸素療法を受け、アセトアミノフェン、セフェピム塩酸塩、電解質輸液、ノルアドレナリン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、ナプロキセン、ヒドロコルチゾン、トシリズマブ、テイコプラニン、及び propacetamol hydrochloride を投与された（5.3.5.2-2 Listing 16.2.5.2）。最終投与［Cycle 2 の Day 1（3 回目

のフルドーズ)］17 日後、病勢進行のため死亡した。死亡時点でサイトカイン放出症候群は未消失であった。サイトカイン放出症候群のためにエプコリタマブの投与を遅延した。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、サイトカイン放出症候群は 35 名（85.4%）に発現した（Table 7）。重症度別では、サイトカイン放出症候群を 1 回以上発現した被験者 35 名中、20 名（57.1%）が Grade 1、11 名（31.4%）が Grade 2、4 名（11.4%）が Grade 3 であり、Grade 4 以上の事象は報告されなかった。症状として、発熱が全被験者（35 名）に認められ、低血圧が 12 名（34.3%）、低酸素症が 8 名（22.9%）に認められた（Table 21）。

投与時期別では、初回のフルドーズ（48 mg）投与（Cycle 1 の Day 15）後にサイトカイン放出症候群が 28 名（82.4%）と最も多く認められ、次いで中間ドーズ（0.8 mg）投与（Cycle 1 の Day 8）後に 11 名（32.4%）、プライミングドーズ（0.16 mg）投与（Cycle 1 の Day 1）後に 9 名（25.7%）に認められた。2 回目のフルドーズ投与（Cycle 1 の Day 22）後は 8 名（25.0%）、3 回目フルドーズ投与（Cycle 2 の Day 1）以降は 5 名（16.1%）に認められた。

サイトカイン放出症候群によって投与遅延／投与休止に至った被験者は 3 名（8.6%）であり、投与中止に至った被験者はいなかった。

サイトカイン放出症候群に対して 32 名（91.4%）が併用薬を投与され（Table 25）、トシリズマブを投与した被験者が 12 名（34.3%）、副腎皮質ステロイド（予防投与を除く）を投与した被験者が 15 名（42.9%）であった。サイトカイン放出症候群を管理するための併用薬については、2.1.5.1.3 項に詳述する。

初回のサイトカイン放出症候群発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0 日（2～28 日）であり、おおむね初回のフルドーズ投与後に発現した。プライミングドーズ、中間ドーズ、並びに初回、2 回目、及び 3 回目以降のフルドーズの各投与から発現までの期間の中央値（範囲）はそれぞれ 21.6 時間（13～133 時間）、37.5 時間（9～133 時間）、20.4 時間（9～115 時間）、111.2 時間（83～133 時間）、及び 12.3 時間（1～85 時間）であった。

データカットオフ日時点で、全 35 名がサイトカイン放出症候群から回復しており、回復までの期間の中央値（範囲）は 6.0 日（1～21 日）であった。

01 試験と 04 試験のいずれの LBCL 群でも大部分のサイトカイン放出症候群は Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の事象は両試験で各 4 名に認められ、発現割合に大きな違いは認められなかった。投与時期別の発現割合は試験間で同程度であった。発現したサイトカイン放出症候群に対して副腎皮質ステロイドを投与された被験者の割合は 01 試験と比べて 04 試験で高かったが、トシリズマブを投与された被験者の割合は試験間で同程度であった（Table 25）。サイトカイン放出症候群によって治験薬の投与遅延／投与休止を要した被験者の割合は試験間で同程度であり、投与中止に至った被験者は 01 試験で 1 名認められ、04 試験では認められなかった。サイトカイン放出症候群の初回発現までの期間及び回復までの期間に試験間で大きな違いはなかった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

Table 21　被験者ごとのサイトカイン放出症候群の発現状況（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団のうちサイトカイン放出症候群を発現した被験者）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=84)	ALL B-NHL (N=176)	LBCL (N=35)	ALL B-NHL (N=54)
Subjects with ≥ 1 CRS event, n (%)	84 (100.0%)	176 (100.0%)	35 (100.0%)	54 (100.0%)
Grade 1	52 (61.9%)	101 (57.4%)	20 (57.1%)	34 (63.0%)
Grade 2	28 (33.3%)	64 (36.4%)	11 (31.4%)	15 (27.8%)
Grade 3	4 (4.8%)	10 (5.7%)	4 (11.4%)	5 (9.3%)
Grade 4	0	1 (0.6%)	0	0
Occurrence of any CRS Signs and Symptoms, n (%)	84 (100.0%)	176 (100.0%)	35 (100.0%)	54 (100.0%)
Fever	83 (98.8%)	175 (99.4%)	35 (100.0%)	54 (100.0%)
Hypotension	26 (31.0%)	60 (34.1%)	12 (34.3%)	16 (29.6%)
Hypoxia	16 (19.0%)	32 (18.2%)	8 (22.9%)	11 (20.4%)
Other	19 (22.6%)	56 (31.8%)	5 (14.3%)	7 (13.0%)
Subject with CRS , n (%)				
Treated with anti-cytokine therapy	25 (29.8%)	63 (35.8%)	12 (34.3%)	18 (33.3%)
Tocilizumab	25 (29.8%)	62 (35.2%)	12 (34.3%)	18 (33.3%)
Other anti-cytokine	0	1 (0.6%)	0	0
Treated with corticosteroid for CRS	18 (21.4%)	37 (21.0%)	15 (42.9%)	23 (42.6%)
Leading to dose delay/interruption	12 (14.3%)	23 (13.1%)	3 (8.6%)	6 (11.1%)
Leading to treatment discontinuation	1 (1.2%)	2 (1.1%)	0	0
Time to first CRS onset (days)				
n	84	176	35	54
Mean (SD)	14.5 (7.37)	14.4 (8.51)	12.3 (6.33)	11.6 (6.80)
Median	16.0	16.0	15.0	15.0
Min, Max	1, 55	1, 59	2, 28	1, 28
Time to CRS resolution (days)				
Subjects with resolved CRS[a]	83 (98.8%)	174 (98.9%)	35 (100.0%)	54 (100.0%)
Mean (SD)[b]	3.5 (3.47)	3.7 (3.95)	5.8 (4.36)	5.7 (5.66)
Median	3.0	3.0	6.0	5.0
Min, Max	1, 27	1, 31	1, 21	1, 36

Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

Note: CRS events are graded according to Lee et al, 2019.

a. Percentage calculated based on subjects with at least 1 CRS event.

b. Based on longest recorded CRS duration in subjects with > 1 CRS event.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 5.1.1.jctd

Table 22　被験者ごとのサイトカイン放出症候群の発現状況－投与時期別（01 試験及び 04 試験、LBCL 群、48 mg 安全性解析対象集団のうちサイトカイン放出症候群を発現した被験者）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)					GCT3013-04 (ESC+EXP)				
	Priming (N=84)	Intermediate (N=84)	First Full (N=83)	Second Full (N=79)	Third Full and after (N=75)	Priming (N=35)	Intermediate (N=34)	First Full (N=34)	Second Full (N=32)	Third Full and after (N=31)
Subjects with ≥ 1 CRS event, n (%)	11 (13.1%)	21 (25.0%)	68 (81.9%)	7 (8.9%)	4 (5.3%)	9 (25.7%)	11 (32.4%)	28 (82.4%)	8 (25.0%)	5 (16.1%)
Grade 1	8 (9.5%)	17 (20.2%)	42 (50.6%)	5 (6.3%)	2 (2.7%)	4 (11.4%)	7 (20.6%)	20 (58.8%)	7 (21.9%)	3 (9.7%)
Grade 2	3 (3.6%)	4 (4.8%)	22 (26.5%)	2 (2.5%)	2 (2.7%)	4 (11.4%)	3 (8.8%)	6 (17.6%)	1 (3.1%)	2 (6.5%)
Grade 3	0	0	4 (4.8%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	2 (5.9%)	0	0
Occurrence of any CRS Signs and Symptoms, n (%)	11 (13.1%)	21 (25.0%)	68 (81.9%)	7 (8.9%)	4 (5.3%)	9 (25.7%)	11 (32.4%)	28 (82.4%)	8 (25.0%)	5 (16.1%)
Fever	10 (11.9%)	20 (23.8%)	68 (81.9%)	7 (8.9%)	4 (5.3%)	8 (22.9%)	10 (29.4%)	28 (82.4%)	8 (25.0%)	4 (12.9%)
Hypotension	2 (2.4%)	4 (4.8%)	19 (22.9%)	2 (2.5%)	2 (2.7%)	2 (5.7%)	4 (11.8%)	6 (17.6%)	1 (3.1%)	2 (6.5%)
Hypoxia	2 (2.4%)	4 (4.8%)	11 (13.3%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)	3 (8.6%)	2 (5.9%)	5 (14.7%)	0	0
Other	2 (2.4%)	7 (8.3%)	13 (15.7%)	1 (1.3%)	0	2 (5.7%)	1 (2.9%)	3 (8.8%)	0	0
Subject with CRS, n (%)										
Treated with anti-cytokine therapy	1 (1.2%)	5 (6.0%)	19 (22.9%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)	3 (8.6%)	5 (14.7%)	6 (17.6%)	0	0
Tocilizumab	1 (1.2%)	5 (6.0%)	19 (22.9%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)	3 (8.6%)	5 (14.7%)	6 (17.6%)	0	0
Other anti-cytokine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Treated with corticosteroid for CRS	1 (1.2%)	3 (3.6%)	14 (16.9%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (5.7%)	2 (5.9%)	10 (29.4%)	3 (9.4%)	2 (6.5%)
Leading to dose delay/interruption	0	1 (1.2%)	8 (9.6%)	2 (2.5%)	3 (4.0%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (3.1%)	0
Leading to treatment discontinuation	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
Time from most recent dosing (hours)										
n	11	21	68	7	4	9	11	28	8	5
Mean (SD)[a]	25.5 (27.58)	65.9 (48.47)	30.1 (28.64)	57.9 (31.84)	74.8 (46.27)	49.4 (48.70)	60.1 (44.56)	29.2 (28.31)	110.5 (15.31)	23.0 (34.83)
Median	17.2	70.7	19.9	81.0	73.9	21.6	37.5	20.4	111.2	12.3
Min, Max	4, 105	2, 213	4, 126	19, 86	33, 118	13, 133	9, 133	9, 115	83, 133	1, 85

	GCT3013-01 (ESC+EXP)					GCT3013-04 (ESC+EXP)				
	Priming (N=84)	Intermediate (N=84)	First Full (N=83)	Second Full (N=79)	Third Full and after (N=75)	Priming (N=35)	Intermediate (N=34)	First Full (N=34)	Second Full (N=32)	Third Full and after (N=31)
Time to CRS resolution (hours)										
Subjects with resolved CRS[b]	11 (100.0%)	21 (100.0%)	68 (100.0%)	5 (71.4%)	4 (100.0%)	9 (100.0%)	11 (100.0%)	28 (100.0%)	8 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean (SD)[c]	30.6 (20.91)	62.2 (79.91)	63.0 (84.90)	66.3 (57.64)	135.0 (117.41)	130.7 (171.32)	94.4 (103.70)	94.4 (72.58)	47.5 (45.45)	57.9 (52.35)
Median	28.0	48.0	48.0	72.0	121.9	72.0	48.0	76.1	28.6	25.5
Min, Max	1, 72	2, 360	3, 648	2, 150	24, 272	3, 501	3, 278	1, 302	12, 148	24, 144

Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

Note: CRS events are graded according to Lee et al, 2019. Percentages are based on number of treated subjects in the analysis period. For partial CRS onset time, time to CRS onset will be imputed as minimum of 12 hours and time to T23:59 if CRS onset date fall on the same date as the most recent dosing date, or CRS onset time would be imputed as T00:00 if later than the most recent dosing date. For CRS resolution time, CRS onset and resolution time would be imputed as T00:00 and T23:59, respectively, if time component is missing.

a. Based on the first CRS in subjects with >1 CRS event within the dosing period.

b. Percentage calculated based on subjects with at least 1 CRS event within the dosing period.

c. Based on longest recorded CRS duration in subjects with >1 CRS event within the dosing period.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 5.2.1.jctd

2.1.5.1.2　発現件数による集計

発現件数による解析では、被験者に発現した全てのサイトカイン放出症候群を集計した。全期間及び投与時期（プライミングドーズ投与後、中間ドーズ投与後、初回のフルドーズ投与後、2回目のフルドーズ投与後、及び3回目のフルドーズ投与以降）別のサイトカイン放出症候群の発現状況を Table 23 及び Table 24 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、サイトカイン放出症候群は 84 名に計 123 件発現した。被験者あたりの発現件数は 84 名中 56 名（66.7%）が 1 件、20 名（23.8%）が 2 件、6 名（7.1%）が 3 件、1 名（1.2%）が 4 件、1 名（1.2%）が 5 件であった。重症度別では、123 件中 84 件（68.3%）が Grade 1、35 件（28.5%）が Grade 2、4 件（3.3%）が Grade 3 であった。症状として、121 件（98.4%）に発熱、30 件（24.4%）に低血圧、21 件（17.1%）に低酸素症が認められた。

投与時期別では、初回のフルドーズ（48 mg）投与（Cycle 1 の Day 15）後にサイトカイン放出症候群が 68 名 74 件と最も多く認められ、次いで中間ドーズ（0.8 mg）投与（Cycle 1 の Day 8）後に 21 名 21 件、プライミングドーズ（0.16 mg）投与（Cycle 1 の Day 1）後に 11 名 12 件、2 回目のフルドーズ投与（Cycle 1 の Day 22）後に 7 名 8 件に認められた。ほぼ全てのサイトカイン放出症候群が最初の Cycle に発現し、3 回目のフルドーズ投与（Cycle 2 の Day 1）以降は 4 名 8 件に認められた。

投与遅延／投与休止に至ったサイトカイン放出症候群は 14 件（11.4%）、投与中止に至った事象は 1 件（0.8%）であった。

サイトカイン放出症候群に対してトシリズマブを使用した件数は 31 件（25.2%）、副腎皮質ステロイドを使用した件数は 20 件（16.3%）であった。

直近の投与からサイトカイン放出症候群発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0 日（1～11 日）であった。プライミングドーズ、中間ドーズ、並びに初回、2 回目、及び 3 回目以降のフルドーズの各投与から発現までの期間の中央値（範囲）はそれぞれ 19.1 時間（4～108 時間）、70.7 時間（2～213 時間）、20.6 時間（4～161 時間）、81.0 時間（19～171 時間）、及び 58.4 時間（1～239 時間）であった。

データカットオフ日時点で、123 件中 121 件（98.4%）のサイトカイン放出症候群は消失しており、回復までの期間の中央値（範囲）は 2.0 日（1～27 日）であった。未消失の 2 件のうち 1 件は、病勢進行のため死亡し、死亡時にサイトカイン放出症候群が未消失であった 1 名に認められた事象であった（2.1.5.1.1 項）。残りの 1 件を発現した被験者の叙述の要約を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]：本被験者は 5[redacted] 歳女性の DLBCL 患者であった。本被験者では 2 件のサイトカイン放出症候群が発現した。Cycle 1 の Day 15 の初回のフルドーズ投与 11 時間後に低酸素症及び発熱の症状を伴う Grade 3 の重篤なサイトカイン放出症候群が発現した。本被験者は酸素吸入及び propacetamol、ピペラシリン／タゾバクタム、ハロペリドール、メロペネム、イブプロフェン、ノルアドレナリン、バソプレシンの静脈内投与を受けた。Day 18 にトシリズマブを投与された。Day 19 に本事象は消失した。本事象によって Cycle 1 の Day 22 の投与を Day 36 に遅延した。Cycle 1 の Day 22 の投与から約 20 時間後、低酸素

症及び発熱の症状を伴う Grade 2 のサイトカイン放出症候群が発現した。本被験者は酸素吸入を受けた。本事象は病勢進行の過程で発現し、本事象に対する追加の処置は行われなかった。Day 46 に病勢進行のため本被験者は死亡した。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、サイトカイン放出症候群は 35 名に計 69 件発現した。被験者あたりの発現件数は 35 名中 18 名（51.4%）が 1 件、5 名（14.3%）が 2 件、9 名（25.7%）が 3 件、1 名（2.9%）が 4 件、2 名（5.7%）が 5 件であった。重症度別では、69 件中 47 件（68.1%）が Grade 1、18 件（26.1%）が Grade 2、4 件（5.8%）が Grade 3 であった。症状として、66 件（95.7%）に発熱、15 件（21.7%）に低血圧、12 件（17.4%）に低酸素症が認められた。

投与時期別では、初回のフルドーズ（48 mg）投与（Cycle 1 の Day 15）後にサイトカイン放出症候群が 28 名 31 件と最も多く認められ、次いで中間ドーズ（0.8 mg）投与（Cycle 1 の Day 8）後に 11 名 12 件、プライミングドーズ（0.16 mg）投与（Cycle 1 の Day 1）後に 9 名 10 件、2 回目のフルドーズ投与（Cycle 1 の Day 22）後に 8 名 8 件に認められた。大部分のサイトカイン放出症候群が最初の Cycle に発現し、3 回目のフルドーズ投与（Cycle 2 の Day 1）以降は 5 名 8 件に認められた。

投与遅延／投与休止に至ったサイトカイン放出症候群は 4 件（5.8%）、投与中止に至った事象はなかった。

サイトカイン放出症候群に対してトシリズマブを使用した件数は 15 件（21.7%）、副腎皮質ステロイドを使用した件数は 21 件（30.4%）であった。

直近の投与からサイトカイン放出症候群発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0 日（1～7 日）であった。プライミングドーズ、中間ドーズ、並びに初回、2 回目、及び 3 回目以降のフルドーズの各投与から発現までの期間の中央値（範囲）はそれぞれ 23.9 時間（13～147 時間）、54.8 時間（9～133 時間）、21.0 時間（9～115 時間）、111.2 時間（83～133 時間）、及び 12.9 時間（1～85 時間）であった。

データカットオフ日時点で、全 69 件のサイトカイン放出症候群が消失しており、回復までの期間の中央値（範囲）は 3.0 日（1～21 日）であった。

01 試験と 04 試験のいずれの LBCL 群でも、大部分のサイトカイン放出症候群は Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の事象は両試験で各 4 件認められ、発現件数の割合に大きな違いは認められなかった。投与時期別の発現件数の割合は試験間で同程度であった。副腎皮質ステロイドによって治療したサイトカイン放出症候群の件数の割合は 01 試験と比べて 04 試験で高かったが、トシリズマブによって治療したサイトカイン放出症候群の件数は試験間で同程度であった。投与遅延／投与休止に至ったサイトカイン放出症候群の発現件数の割合は両試験で同程度であった。投与中止に至ったサイトカイン放出症候群は 01 試験で 1 件認められ、04 試験では認められなかった。サイトカイン放出症候群の発現までの期間及び回復までの期間に両試験で大きな違いはなかった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

発現件数による解析結果は発現被験者数による解析結果と同様の傾向が認められた。

Table 23　件数ごとのサイトカイン放出症候群の発現状況（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with ≥ 1 CRS event	84	176	35	54
Number of episodes per subject[a], n (%)				
1 event	56 (66.7%)	114 (64.8%)	18 (51.4%)	26 (48.1%)
2 events	20 (23.8%)	38 (21.6%)	5 (14.3%)	12 (22.2%)
3 events	6 (7.1%)	16 (9.1%)	9 (25.7%)	12 (22.2%)
4 events	1 (1.2%)	6 (3.4%)	1 (2.9%)	2 (3.7%)
5 events	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (5.7%)	2 (3.7%)
6 events	0	1 (0.6%)	0	0
Number of CRS events, n (%)	123	273	69	104
Grade 1	84 (68.3%)	176 (64.5%)	47 (68.1%)	76 (73.1%)
Grade 2	35 (28.5%)	86 (31.5%)	18 (26.1%)	23 (22.1%)
Grade 3	4 (3.3%)	10 (3.7%)	4 (5.8%)	5 (4.8%)
Grade 4	0	1 (0.4%)	0	0
Occurrence of any CRS Signs and Symptoms, n (%)	123 (100.0%)	273 (100.0%)	69 (100.0%)	104 (100.0%)
Fever	121 (98.4%)	270 (98.9%)	66 (95.7%)	101 (97.1%)
Hypotension	30 (24.4%)	72 (26.4%)	15 (21.7%)	19 (18.3%)
Hypoxia	21 (17.1%)	42 (15.4%)	12 (17.4%)	16 (15.4%)
Other	24 (19.5%)	72 (26.4%)	6 (8.7%)	8 (7.7%)
CRS event, n (%)				
Treated with anti-cytokine therapy	31 (25.2%)	78 (28.6%)	15 (21.7%)	22 (21.2%)
Tocilizumab	31 (25.2%)	77 (28.2%)	15 (21.7%)	22 (21.2%)
Other anti-cytokine	0	1 (0.4%)	0	0
Treated with corticosteroid for CRS	20 (16.3%)	45 (16.5%)	21 (30.4%)	31 (29.8%)
Leading to dose delay/interruption	14 (11.4%)	27 (9.9%)	4 (5.8%)	7 (6.7%)
Leading to treatment discontinuation	1 (0.8%)	2 (0.7%)	0	0
Time to CRS onset from most recent dosing (days)				
n	123	273	69	104
Mean (SD)	3.1 (1.89)	2.9 (2.04)	3.3 (1.84)	3.2 (1.80)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 11	1, 12	1, 7	1, 7
Time to CRS Resolution (days)				
Resolved CRS, n (%)	121 (98.4%)	268 (98.2%)	69 (100.0%)	104 (100.0%)
Mean (SD)	3.1 (3.14)	3.2 (3.45)	4.0 (3.71)	4.0 (4.54)
Median	2.0	2.0	3.0	2.0
Min, Max	1, 27	1, 31	1, 21	1, 36

Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

Note: CRS events are graded according to Lee et al, 2019.

a. Percentage calculated based on number of subjects with at least one CRS event. Other percentages are calculated based on number of CRS events in the analysis group.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 5.3.jctd

Table 24　件数ごとのサイトカイン放出症候群の発現状況－投与時期別（01 試験及び 04 試験、LBCL 群、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)					GCT3013-04 (ESC+EXP)				
	Priming (N=167)	Intermediate (N=163)	First Full (N=156)	Second Full (N=151)	Third Full and after (N=143)	Priming (N=41)	Intermediate (N=40)	First Full (N=40)	Second Full (N=38)	Third Full and after (N=37)
Subjects with ≥ 1 CRS event	11	21	68	7	4	9	11	28	8	5
Number of episodes per subject[a], n (%)										
1 event	10 (90.9%)	21 (100.0%)	62 (91.2%)	6 (85.7%)	2 (50.0%)	8 (88.9%)	10 (90.9%)	25 (89.3%)	8 (100.0%)	2 (40.0%)
2 events	1 (9.1%)	0	6 (8.8%)	1 (14.3%)	1 (25.0%)	1 (11.1%)	1 (9.1%)	3 (10.7%)	0	3 (60.0%)
3 events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4 events	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0
Number of CRS events, n (%)	12	21	74	8	8	10	12	31	8	8
Grade 1	9 (75.0%)	17 (81.0%)	47 (63.5%)	6 (75.0%)	5 (62.5%)	5 (50.0%)	8 (66.7%)	21 (67.7%)	7 (87.5%)	6 (75.0%)
Grade 2	3 (25.0%)	4 (19.0%)	23 (31.1%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)	4 (40.0%)	3 (25.0%)	8 (25.8%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)
Grade 3	0	0	4 (5.4%)	0	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)	2 (6.5%)	0	0
Occurrence of any CRS Signs and Symptoms, n (%)	12 (100.0%)	21 (100.0%)	74 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)	31 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)
Fever	11 (91.7%)	20 (95.2%)	74 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	9 (90.0%)	11 (91.7%)	31 (100.0%)	8 (100.0%)	7 (87.5%)
Hypotension	2 (16.7%)	4 (19.0%)	19 (25.7%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)	2 (20.0%)	4 (33.3%)	6 (19.4%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)
Hypoxia	2 (16.7%)	4 (19.0%)	12 (16.2%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	3 (30.0%)	2 (16.7%)	7 (22.6%)	0	0
Other	2 (16.7%)	7 (33.3%)	14 (18.9%)	1 (12.5%)	0	2 (20.0%)	1 (8.3%)	3 (9.7%)	0	0
CRS events, n (%)										
Treated with anti-cytokine therapy	1 (8.3%)	5 (23.8%)	20 (27.0%)	1 (12.5%)	4 (50.0%)	3 (30.0%)	5 (41.7%)	7 (22.6%)	0	0
Tocilizumab use	1 (8.3%)	5 (23.8%)	20 (27.0%)	1 (12.5%)	4 (50.0%)	3 (30.0%)	5 (41.7%)	7 (22.6%)	0	0
Other anti-cytokine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Treated with corticosteroid for CRS	1 (8.3%)	3 (14.3%)	14 (18.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (20.0%)	2 (16.7%)	11 (35.5%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)
Leading to dose delay/interruption	0	1 (4.8%)	8 (10.8%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)	1 (10.0%)	1 (8.3%)	1 (3.2%)	1 (12.5%)	0

	GCT3013-01 (ESC+EXP)					GCT3013-04 (ESC+EXP)				
	Priming (N=167)	Intermediate (N=163)	First Full (N=156)	Second Full (N=151)	Third Full and after (N=143)	Priming (N=41)	Intermediate (N=40)	First Full (N=40)	Second Full (N=38)	Third Full and after (N=37)
Leading to treatment discontinuation	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	0
Time from most recent dosing (hours)										
n	12	21	74	8	8	10	12	31	8	8
Mean (SD)	32.3 (35.43)	65.9 (48.47)	36.0 (35.08)	72.0 (49.68)	78.7 (78.33)	59.2 (55.33)	62.9 (43.57)	34.5 (32.01)	110.5 (15.31)	30.8 (34.55)
Median	19.1	70.7	20.6	81.0	58.4	23.9	54.8	21.0	111.2	12.9
Min, Max	4, 108	2, 213	4, 161	19, 171	1, 239	13, 147	9, 133	9, 115	83, 133	1, 85
Time to CRS resolution (hours)										
Resolved CRS	12 (100.0%)	21 (100.0%)	74 (100.0%)	6 (75.0%)	8 (100.0%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)	31 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)
Mean (SD)	30.2 (20.00)	62.2 (79.91)	59.6 (82.25)	67.2 (51.61)	77.9 (98.36)	121.3 (164.22)	88.2 (101.21)	89.1 (70.90)	47.5 (45.45)	49.2 (41.83)
Median	26.7	48.0	48.0	72.0	28.3	64.6	36.0	70.2	28.6	29.0
Min, Max	1, 72	2, 360	3, 648	2, 150	10, 272	3, 501	3, 278	1, 302	12, 148	24, 144

Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

Note: CRS events are graded according to Lee et al, 2019. For partial CRS onset time, time to CRS onset will be imputed as minimum of 12 hours and time to T23:59 if CRS onset date fall on the same date as the most recent dosing date, or CRS onset time would be imputed as T00:00 if later than the most recent dosing date. For CRS resolution time, CRS onset and resolution time would be imputed as T00:00 and T23:59 if time component is missing.

a. Percentage calculated based on number of subjects with at least one CRS event. Other percentages are calculated based on number of CRS events in the analysis group.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 5.4.jctd

2.1.5.1.3　併用薬

サイトカイン放出症候群の治療にはトシリズマブ及び副腎皮質ステロイドに加えて解熱剤、抗生物質、静脈内輸液などを使用した。サイトカイン放出症候群の治療に使用した併用薬（いずれかの群で 5%以上の被験者に投与）を解剖治療化学（Anatomical Therapeutic Chemical、ATC）分類レベル 2 及び一般名別に Table 25 に、サイトカイン放出症候群の発現時期別に Table 26 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群でサイトカイン放出症候群を発現した被験者（84 名）のうち、77 名（91.7%）がサイトカイン放出症候群の治療に併用薬を使用した。最も多く使用された併用薬はアセトアミノフェン（paracetamol）［54 名（64.3%）］であり、次いでトシリズマブ［25 名（29.8%）］、塩化ナトリウム［16 名（19.0%）］、ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム、デキサメタゾン、及び酸素［各 11 名（13.1%）］であった。Week 8 までの期間での投与が最も多かった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群でサイトカイン放出症候群を発現した被験者（35 名）のうち、32 名（91.4%）がサイトカイン放出症候群の治療に併用薬を使用した。最も多く使用された併用薬はアセトアミノフェン（paracetamol）［30 名（85.7%）］であり、次いでトシリズマブ［12 名（34.3%）］、酸素［8 名（22.9%）］、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム［7 名（20.0%）］であった。Week 8 までの期間での投与が最も多かった。

01 試験の LBCL 群と比べて、04 試験の LBCL 群で鎮痛剤（01 試験で 69.0%、04 試験で 85.7%、以後同順）及び副腎皮質ステロイド（21.4%、42.9%）を使用した被験者の割合が高く、抗菌剤（35.7%、14.3%）を使用した被験者の割合が低かった。併用薬の使用時期は 01 試験と 04 試験の LBCL 群間で同様であった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた（5.3.5.3-1 Table 2.4.1.jctd）。

Table 25　サイトカイン放出症候群の治療に使用した併用薬（いずれかの群で 5%以上）（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団のうちサイトカイン放出症候群を発現した被験者）

ATC Level 2 Generic Name	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=84)	ALL B-NHL (N=176)	LBCL (N=35)	ALL B-NHL (N=54)
Subjects with ≥ 1 concomitant medication, n (%)	77 (91.7%)	163 (92.6%)	32 (91.4%)	48 (88.9%)
Analgesics	58 (69.0%)	134 (76.1%)	30 (85.7%)	44 (81.5%)
Paracetamol	54 (64.3%)	125 (71.0%)	30 (85.7%)	44 (81.5%)
Propacetamol hydrochloride	5 (6.0%)	7 (4.0%)	0	0
Antibacterials for systemic use	30 (35.7%)	66 (37.5%)	5 (14.3%)	8 (14.8%)
Piperacillin sodium;tazobactam sodium	11 (13.1%)	30 (17.0%)	0	0
Meropenem	5 (6.0%)	9 (5.1%)	3 (8.6%)	3 (5.6%)
Cefepime hydrochloride	4 (4.8%)	6 (3.4%)	2 (5.7%)	4 (7.4%)
Immunosuppressants	25 (29.8%)	63 (35.8%)	12 (34.3%)	18 (33.3%)
Tocilizumab	25 (29.8%)	62 (35.2%)	12 (34.3%)	18 (33.3%)
Blood substitutes and perfusion solutions	22 (26.2%)	61 (34.7%)	17 (48.6%)	25 (46.3%)
Sodium chloride	16 (19.0%)	46 (26.1%)	4 (11.4%)	7 (13.0%)
Solutions affecting the electrolyte balance	8 (9.5%)	22 (12.5%)	0	0
Calcium chloride dihydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate	1 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (11.4%)	5 (9.3%)
Carbohydrates nos;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate	0	0	4 (11.4%)	5 (9.3%)
Glucose;sodium chloride;sodium lactate	0	0	4 (11.4%)	5 (9.3%)
Calcium chloride dihydrate;potassium chloride;sodium acetate trihydrate;sodium chloride	0	0	3 (8.6%)	5 (9.3%)
Corticosteroids for systemic use	18 (21.4%)	38 (21.6%)	15 (42.9%)	23 (42.6%)
Dexamethasone	11 (13.1%)	20 (11.4%)	2 (5.7%)	4 (7.4%)
Prednisolone	3 (3.6%)	11 (6.3%)	4 (11.4%)	5 (9.3%)
Hydrocortisone sodium succinate	1 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (11.4%)	6 (11.1%)
Methylprednisolone sodium succinate	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (2.9%)	3 (5.6%)
Dexamethasone sodium phosphate	0	0	7 (20.0%)	9 (16.7%)
All other therapeutic products	11 (13.1%)	33 (18.8%)	8 (22.9%)	10 (18.5%)
Oxygen	11 (13.1%)	33 (18.8%)	8 (22.9%)	10 (18.5%)
Cardiac therapy	4 (4.8%)	11 (6.3%)	4 (11.4%)	5 (9.3%)
Norepinephrine	4 (4.8%)	10 (5.7%)	4 (11.4%)	4 (7.4%)

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part.

Note: Percentages calculated based on N.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 2.3.1.jctd

Table 26　サイトカイン放出症候群の治療に使用した併用薬（いずれかの群で 5%以上）ー発現時期別（01 試験及び 04 試験、LBCL 群、48 mg 安全性解析対象集団のうちサイトカイン放出症候群を発現した被験者）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)				GCT3013-04 (ESC+EXP)			
	Week ≤ 8 (N=84)	Week 8 - ≤ 12 (N=67)	Week 12 - ≤ 36 (N=55)	Week 36+ (N=22)	Week ≤ 8 (N=35)	Week 8 - ≤ 12 (N=24)	Week 12 - ≤ 36 (N=22)	Week 36+ (N=7)
Subjects with ≥ 1 concomitant medication, n (%)	77 (91.7%)	2 (3.0%)	1 (1.8%)	0	32 (91.4%)	1 (4.2%)	1 (4.5%)	0
Analgesics	58 (69.0%)	1 (1.5%)	0	0	30 (85.7%)	1 (4.2%)	1 (4.5%)	0
Paracetamol	54 (64.3%)	1 (1.5%)	0	0	30 (85.7%)	1 (4.2%)	1 (4.5%)	0
Propacetamol hydrochloride	5 (6.0%)	0	0	0	0	0	0	0
Antibacterials for systemic use	29 (34.5%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	0	5 (14.3%)	0	0	0
Piperacillin sodium;tazobactam sodium	10 (11.9%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	0	0	0	0	0
Meropenem	5 (6.0%)	0	0	0	3 (8.6%)	0	0	0
Cefepime hydrochloride	4 (4.8%)	0	0	0	2 (5.7%)	0	0	0
Immunosuppressants	25 (29.8%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	0	12 (34.3%)	0	0	0
Tocilizumab	25 (29.8%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	0	12 (34.3%)	0	0	0
Blood substitutes and perfusion solutions	22 (26.2%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	0	17 (48.6%)	0	0	0
Sodium chloride	16 (19.0%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	0	4 (11.4%)	0	0	0
Solutions affecting the electrolyte balance	8 (9.5%)	0	0	0	0	0	0	0
Calcium chloride dihydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate	1 (1.2%)	0	0	0	4 (11.4%)	0	0	0
Carbohydrates nos;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate	0	0	0	0	4 (11.4%)	0	0	0
Glucose;sodium chloride;sodium lactate	0	0	0	0	4 (11.4%)	0	0	0
Calcium chloride dihydrate;potassium chloride;sodium acetate trihydrate;sodium chloride	0	0	0	0	3 (8.6%)	0	0	0

	GCT3013-01 (ESC+EXP)				GCT3013-04 (ESC+EXP)			
	Week ≤ 8 (N=84)	Week 8 - ≤ 12 (N=67)	Week 12 - ≤ 36 (N=55)	Week 36+ (N=22)	Week ≤ 8 (N=35)	Week 8 - ≤ 12 (N=24)	Week 12 - ≤ 36 (N=22)	Week 36+ (N=7)
Corticosteroids for systemic use	17 (20.2%)	1 (1.5%)	0	0	15 (42.9%)	0	0	0
Dexamethasone	11 (13.1%)	0	0	0	2 (5.7%)	0	0	0
Prednisolone	3 (3.6%)	0	0	0	4 (11.4%)	0	0	0
Hydrocortisone sodium succinate	1 (1.2%)	0	0	0	4 (11.4%)	0	0	0
Dexamethasone sodium phosphate	0	0	0	0	7 (20.0%)	0	0	0
All other therapeutic products	10 (11.9%)	0	1 (1.8%)	0	8 (22.9%)	0	0	0
Oxygen	10 (11.9%)	0	1 (1.8%)	0	8 (22.9%)	0	0	0
Cardiac therapy	4 (4.8%)	0	0	0	4 (11.4%)	0	0	0
Norepinephrine	4 (4.8%)	0	0	0	4 (11.4%)	0	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on number of subjects treated or having TEAE reported in the analysis period.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 2.4.1.jctd

サイトカイン放出症候群の発現割合は 01 試験と比べて 04 試験で高かったが、サイトカイン放出症候群を発現した被験者のうち、当該事象の Grade 別及び症状別の発現割合及び発現時期は試験間で同様であり、併用薬を使用した被験者の割合、併用薬の種類、及び使用時期に試験間で大きな違いはなかった。

以上より、01 試験と比べて 04 試験でサイトカイン放出症候群の発現割合は高かったものの、エプコリタマブの投与継続に大きな問題はなかった。

2.1.5.2　CTLS

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、腫瘍崩壊症候群（PT）は 3 名（1.8%）に発現し、全ての事象が治験薬との因果関係は否定できないと判断された（5.3.5.3-1 Table 3.3.jctd）。2 名（1.2%）に発現した腫瘍崩壊症候群が CTLS と判断され、いずれも Grade 3 以上であった（5.3.5.3-1 Table 3.1.jctd）。CTLS を発現した 2 名はいずれも病勢進行のため死亡した。いずれの被験者でも CTLS は病勢進行の過程で発現し、被験者の死亡時点で未消失であった。CTLS が発現した 2 名の叙述の要約を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]：本被験者は用量拡大パートの aNHL コホートに組み入れられた 4[redacted] 歳男性の DLBCL 患者であった。関連する病歴に頻脈及び発熱があり、関連する投薬歴にフロセミドがあった。Day 8［直近のプライミングドーズ（0.16 mg）投与（Cycle 1 の Day 1）7 日後］に、本被験者は Grade 2 の CTLS と診断された。本事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本被験者は Day 8 に副腎皮質ステロイドのデキサメタゾンを前投薬され、エプコリタマブの中間ドーズ（0.8 mg）を投与された（最終投与）。Day 10 に副腎皮質ステロイドのデキサメタゾンを予防投与された。同日、CTLS が Grade 3 へ悪化したため、本被験者はマンニトールを静脈内投与された。Day 11 に本事象は Grade 3 の代謝性アシドーシスと診断され、Day 12 に本事象は Grade 4 へ悪化した。Day 13 に本被験者は病勢進行のため死亡した。死亡時点で CTLS は未消失であった。CTLS によるエプコリタマブの投与の変更はなかった。
- 被験者番号 [redacted]：本被験者は用量拡大パートの aNHL コホートに組み入れられた 4[redacted] 歳男性の DLBCL 患者であった。関連する病歴に食欲減退、発熱、及び胸水があり、関連する投薬歴にシプロフロキサシン塩酸塩、セフォペラゾンナトリウム／スルバクタムナトリウム、及びトラマドール塩酸塩があった。Day 33［直近かつ最終の投与（Day 30 の 2 回目のフルドーズ）3 日後］に、本被験者は Grade 1 の CTLS と診断され、20%マンニトールを静脈内投与された。Day 27 から Grade 2 のサイトカイン放出症候群も併発していた。Day 34 に CTLS は Grade 2 へ悪化し、20%マンニトールを静脈内投与された。Day 36 に CT スキャンにより病勢進行が確認された。Day 37 に CTLS は Grade 3 へ更に悪化した。本被験者の血中尿素窒素値は 104.1 mg/dL、クレアチニン値は 3.89 mg/dL の高値であった。本被験者は ICU に移送され、持続的腎代替療法を受けた。CTLS は Day 38 に Grade 2 へ、Day 46 に Grade 1 へ改善した。Day 44 に臨床的増悪が確認された。Day 47 に本被験者はバ

ソプレシンを投与された。同日、病勢進行のため死亡した。死亡時点で CTLS は未消失であった。CTLS によるエプコリタマブの投与の変更はなかった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、腫瘍崩壊症候群（PT）は 1 名（2.4%）に発現し、本事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された（5.3.5.3-1 Table 3.3.jctd）。本事象は CTLS と判断され、Grade 3 であった（5.3.5.2-3 Listing 16.2.7.6.a）。本被験者の叙述の要約を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]：本被験者は用量漸増パートに組み入れられた 4[redacted]歳男性の HGBCL 患者であった。関連する継続中の病歴に発熱、血小板数減少、貧血、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、末梢性感覚ニューロパチー、低アルブミン血症、及び慢性腎臓病があり、関連する投薬歴にロキソプロフェンナトリウム及びミロガバリンベシル酸塩があった。エプコリタマブのプライミングドーズ（0.16 mg）を投与した Cycle 1 の Day 1 に、本被験者は Grade 2 の CTLS と診断され、フェブキソスタットを投与された。Day 2 に CTLS は消失した。Day 2 に Grade 2 のサイトカイン放出症候群が発現し、Day 22 に消失した。Day 14［2 回目の投与（中間ドーズ 0.8 mg）6 日後］に、本被験者は Grade 3 の CTLS と診断され、フェブキソスタット及びアセトアミノフェンを投与された。Day 15 に初回のフルドーズ（48 mg）を投与された。CTLS は Day 18 に Grade 2 へ改善し、Day 19 に消失した。Day 27 に本被験者は病勢進行のため死亡した。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で、CTLS の発現割合に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群の CTLS の発現割合に試験間で大きな違いは認められなかった。

2.1.5.3　免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は、内在性又は注入された免疫エフェクター細胞（T 細胞を含む）の活性化又は関与を誘導する免疫療法後に見られ、中枢神経系（central nervous system、CNS）に関連する病理学的過程を特徴とする疾患である。症状が進行すると、失語症、意識レベルの変化、認知能力の低下、運動低下、痙攣発作及び脳浮腫が発現する可能性がある（Lee et al, 2019）。

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現状況を Table 27 に示す。免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の治療に使用した併用薬（いずれかの群で 1%以上の被験者に投与）を ATC 分類及び一般名別に Table 28 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は 10 名（6.0%）に発現し、全ての事象が治験薬との因果関係が否定できないと判断された（5.3.5.3-1 Table 3.3.jctd）。7 名は同時期にサイトカイン放出症候群も発現していた。重症度別では、Grade 1 が 7 名（4.2%）、Grade 2 が 2 名（1.2%）、Grade 5 が 1 名（0.6%）であり、Grade 3 又は Grade 4 は認められなかった。投与遅延／投与休止に至った被験者は 3 名（1.8%）、投与中止に至った被験者は

1 名（0.6%）であった。投与中止に至った 1 名は死亡した。本被験者の叙述の要約を 2.1.2.2 項に示した。

初回の免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群発現までの期間の中央値（範囲）は 16.5 日（8～141 日）であった。10 名のうち Grade 5 の事象が発現した 1 名を除く 9 名（90%）が、支持療法、投与遅延／投与休止、又はデキサメタゾン若しくは他の治療（Table 28）によって回復した。回復までの期間の中央値（範囲）は 5.0 日（1～9 日）であった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は 1 名（2.4%）に発現した。本事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断され（5.3.5.3-1 Table 3.3.jctd）、重症度は Grade 1 であった。

初回の免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群発現までの期間は 5 日であった。本被験者は治療によって回復し、回復までの期間は 3 日であった。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現割合に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群の免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現割合に試験間で大きな違いは認められなかった。

Table 27　免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現状況（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with ≥ 1 ICANS event, n (%)	10 (6.0%)	22 (7.1%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
Grade 1	7 (4.2%)	15 (4.8%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
Grade 2	2 (1.2%)	6 (1.9%)	0	0
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Worst On-treatment ICE score, n (%)				
10	3 (1.8%)	4 (1.3%)	0	0
7-9	5 (3.0%)	13 (4.2%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
3-6	1 (0.6%)	4 (1.3%)	0	0
0-2	0	0	0	0
Missing	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Subjects with ICANS event, n (%)				
Leading to dose delay/interruption	3 (1.8%)	5 (1.6%)	0	0
Leading to treatment discontinuation	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Time to first ICANS onset (days)				
n	10	22	1	1
Mean (SD)	29.0 (39.60)	26.6 (28.85)	5.0 (NE)	5.0 (NE)
Median	16.5	16.5	5.0	5.0
Min, Max	8, 141	8, 141	5, 5	5, 5
Time to ICANS Resolution (days)				
Subjects with resolved ICANS[a]	9 (90.0%)	21 (95.5%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)
Mean (SD)[b]	5.0 (3.77)	3.7 (3.13)	3.0 (NE)	3.0 (NE)
Median	5.0	2.0	3.0	3.0
Min, Max	1, 9	1, 9	3, 3	3, 3

Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ICE = immune effector cell-associated encephalopathy; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

Note: ICANS events are graded according to Lee et al, 2019.

a. Percentage calculated based on subjects with at least 1 ICANS event.

b. Based on longest recorded CRS duration in subjects with > 1 ICANS event.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 5.5.jctd

Table 28　免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の治療に使用した併用薬（いずれかの群で1%以上）（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

Number of subjects (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with ≥1 concomitant medication	6 (　3.6%)	14 (　4.5%)	1 (　2.4%)	1 (　1.6%)
Corticosteroids for systemic use	4 (　2.4%)	9 (　2.9%)	1 (　2.4%)	1 (　1.6%)
Dexamethasone	4 (　2.4%)	8 (　2.6%)	0	0
Dexamethasone sodium phosphate	0	0	1 (　2.4%)	1 (　1.6%)
Antiepileptics	2 (　1.2%)	5 (　1.6%)	0	0
Levetiracetam	2 (　1.2%)	5 (　1.6%)	0	0
Immunosuppressants	1 (　0.6%)	3 (　1.0%)	1 (　2.4%)	1 (　1.6%)
Tocilizumab	1 (　0.6%)	3 (　1.0%)	1 (　2.4%)	1 (　1.6%)

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part.

Note: Percentages calculated based on N.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 2.5.jctd

2.1.6　安全性に関するその他の事項

2.1.6.1　神経学的事象

Table 2 の定義に基づき、神経学的事象［Topp et al, 2015 の定義（以下、Topp）］及び神経学的事象（広域）（いずれかの群で 2 名以上に発現）をそれぞれ Table 29 及び Table 30 に示す。神経学的事象（Topp）及び神経学的事象（広域）を発現時期別（いずれかの期間で 2 名以上に発現）にそれぞれ Table 31 及び Table 32 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、神経学的事象（Topp）は 43 名（25.7%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない神経学的事象（Topp）は 17 名（10.2%）に発現した。2%以上の被験者に発現した事象（PT）は免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群［10 名（6.0%）］、浮動性めまい［9 名（5.4%）］、並びに錯感覚及び振戦［各 6 名（3.6%）］であった。大部分の事象の重症度が Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 以上の事象は、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（Grade 5）、意識消失（Grade 5）、顔面麻痺（Grade 3）、及び譫妄（Grade 3）が各 1 名に認められた（5.3.5.3-1 Table 3.6.jctd）。免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（Grade 5）を除き、Grade 3 以上の事象は治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.3-1 Table 3.8.jctd）。神経学的事象（Topp）の大部分が Week 8 までに発現した。

LBCL 群（167 名）で、神経学的事象（広域）は 59 名（35.3%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない神経学的事象（広域）は 24 名（14.4%）に発現した。2%以上の被験者に発現した事象（PT）は頭痛［21 名（12.6%）］、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群［10 名（6.0%）］、浮動性めまい［9 名（5.4%）］、錯感覚及び振戦［各 6 名（3.6%）］、並びに不安［4 名（2.4%）］であった。大部分の事象の重症度が Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 以上の事象は、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（Grade 5）、意識消失（Grade 5）、頭痛（Grade 3）、ステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症（Grade 3）、顔面麻痺（Grade 3）、水頭症（Grade 3）、脊髄圧迫（Grade 3）、及び譫妄（Grade 3）が各 1 名に認められた（5.3.5.3-1 Table 3.6.jctd）。免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（Grade 5）及びステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症（Grade 3）を除き、Grade 3 以上の事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.3-1 Table 3.8.jctd）。神経学的事象（広域）の大部分が Week 8 までに発現した。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、神経学的事象（Topp）は 8 名（19.5%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない神経学的事象（Topp）は 3 名（7.3%）に発現した。2 名以上に発現した事象（PT）はなかった。大部分の事象の重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 以上の事象は、意識レベルの低下（Grade 3）が 1 名に認められた（5.3.5.3-1 Table 3.6.jctd）。本事象は治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.3-1 Table 3.8.jctd）。神経学的事象（Topp）の大部分が Week 8 までに発現した。

LBCL 群（41 名）で、神経学的事象（広域）は 12 名（29.3%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない神経学的事象（広域）は 3 名（7.3%）に発現した。2 名以上の被験者に発現した事象（PT）は頭痛［3 名（7.3%）］であった。大部分の事象の重症度が Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 以上の事象は、意識レベルの低下（Grade 3）及び不安（Grade 3）が各 1 名に認められた（5.3.5.3-1 Table 3.6.jctd）。Grade 3 以上の事象は治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.3-1 Table 3.8.jctd）。神経学的事象（広域）の大部分が Week 8 までに発現した。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で、神経学的事象（Topp 及び広域）の発現割合、種類、及び発現時期に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群の神経学的事象（Topp 及び広域）の発現割合、種類、及び発現時期に試験間で大きな違いは認められなかった。

Table 29　神経学的事象（Topp）（いずれかの群で 2 名以上）（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP) LBCL (N=167)		GCT3013-01 (ESC+EXP) ALL B-NHL (N=311)		GCT3013-04 (ESC+EXP) LBCL (N=41)		GCT3013-04 (ESC+EXP) ALL B-NHL (N=63)	
	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Subjects with ≥ 1 neurologic toxicity event	43 (25.7%)	17 (10.2%)	89 (28.6%)	42 (13.5%)	8 (19.5%)	3 (　7.3%)	13 (20.6%)	6 (　9.5%)
神経系障害	40 (24.0%)	16 (　9.6%)	80 (25.7%)	40 (12.9%)	7 (17.1%)	3 (　7.3%)	11 (17.5%)	5 (　7.9%)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	10 (　6.0%)	10 (　6.0%)	22 (　7.1%)	22 (　7.1%)	1 (　2.4%)	1 (　2.4%)	1 (　1.6%)	1 (　1.6%)
浮動性めまい	9 (　5.4%)	0	23 (　7.4%)	6 (　1.9%)	0	0	1 (　1.6%)	1 (　1.6%)
錯感覚	6 (　3.6%)	1 (　0.6%)	12 (　3.9%)	4 (　1.3%)	0	0	0	0
振戦	6 (　3.6%)	2 (　1.2%)	9 (　2.9%)	5 (　1.6%)	0	0	0	0
感覚鈍麻	3 (　1.8%)	0	4 (　1.3%)	0	1 (　2.4%)	0	2 (　3.2%)	1 (　1.6%)
嗜眠	3 (　1.8%)	2 (　1.2%)	6 (　1.9%)	3 (　1.0%)	0	0	0	0
失神	2 (　1.2%)	1 (　0.6%)	3 (　1.0%)	1 (　0.3%)	0	0	1 (　1.6%)	0
記憶障害	2 (　1.2%)	1 (　0.6%)	3 (　1.0%)	1 (　0.3%)	0	0	0	0
味覚不全	1 (　0.6%)	0	2 (　0.6%)	0	1 (　2.4%)	1 (　2.4%)	1 (　1.6%)	1 (　1.6%)
神経痛	1 (　0.6%)	1 (　0.6%)	2 (　0.6%)	2 (　0.6%)	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (　0.3%)	0	1 (　2.4%)	0	2 (　3.2%)	0
傾眠	0	0	0	0	1 (　2.4%)	0	2 (　3.2%)	0
精神障害	5 (　3.0%)	1 (　0.6%)	14 (　4.5%)	3 (　1.0%)	2 (　4.9%)	0	3 (　4.8%)	1 (　1.6%)
精神状態変化	3 (　1.8%)	1 (　0.6%)	4 (　1.3%)	1 (　0.3%)	0	0	0	0
譫妄	1 (　0.6%)	0	2 (　0.6%)	0	1 (　2.4%)	0	1 (　1.6%)	0
錯乱状態	1 (　0.6%)	0	6 (　1.9%)	2 (　0.6%)	0	0	0	0
幻覚	0	0	2 (　0.6%)	0	1 (　2.4%)	0	2 (　3.2%)	1 (　1.6%)

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Note: Include neurologic toxicity events defined by Topp et al, 2015.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 5.7.jctd_ja

Table 30　神経学的事象（広域）（いずれかの群で 2 名以上）（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP) LBCL (N=167)		GCT3013-01 (ESC+EXP) ALL B-NHL (N=311)		GCT3013-04 (ESC+EXP) LBCL (N=41)		GCT3013-04 (ESC+EXP) ALL B-NHL (N=63)	
	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Subjects with ≥ 1 neurologic toxicity event	59 (35.3%)	24 (14.4%)	123 (39.5%)	55 (17.7%)	12 (29.3%)	3 (7.3%)	18 (28.6%)	7 (11.1%)
神経系障害	52 (31.1%)	23 (13.8%)	107 (34.4%)	52 (16.7%)	10 (24.4%)	3 (7.3%)	14 (22.2%)	5 (7.9%)
頭痛	21 (12.6%)	9 (5.4%)	43 (13.8%)	18 (5.8%)	3 (7.3%)	0	4 (6.3%)	0
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	10 (6.0%)	10 (6.0%)	22 (7.1%)	22 (7.1%)	1 (2.4%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
浮動性めまい	9 (5.4%)	0	23 (7.4%)	6 (1.9%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
錯感覚	6 (3.6%)	1 (0.6%)	12 (3.9%)	4 (1.3%)	0	0	0	0
振戦	6 (3.6%)	2 (1.2%)	9 (2.9%)	5 (1.6%)	0	0	0	0
感覚鈍麻	3 (1.8%)	0	4 (1.3%)	0	1 (2.4%)	0	2 (3.2%)	1 (1.6%)
嗜眠	3 (1.8%)	2 (1.2%)	6 (1.9%)	3 (1.0%)	0	0	0	0
失神	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	1 (1.6%)	0
記憶障害	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
味覚不全	1 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0	1 (2.4%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
神経痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0
坐骨神経痛	1 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (0.3%)	0	1 (2.4%)	0	2 (3.2%)	0
傾眠	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	2 (3.2%)	0
精神障害	12 (7.2%)	1 (0.6%)	30 (9.6%)	5 (1.6%)	3 (7.3%)	0	5 (7.9%)	2 (3.2%)
不安	4 (2.4%)	0	5 (1.6%)	0	1 (2.4%)	0	1 (1.6%)	0
精神状態変化	3 (1.8%)	1 (0.6%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
うつ病	2 (1.2%)	0	5 (1.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
激越	1 (0.6%)	0	4 (1.3%)	0	1 (2.4%)	0	2 (3.2%)	1 (1.6%)
譫妄	1 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0	1 (2.4%)	0	1 (1.6%)	0
錯乱状態	1 (0.6%)	0	6 (1.9%)	2 (0.6%)	0	0	0	0
感情的苦悩	1 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
幻覚	0	0	2 (0.6%)	0	1 (2.4%)	0	2 (3.2%)	1 (1.6%)

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP) LBCL (N=167)		GCT3013-01 (ESC+EXP) ALL B-NHL (N=311)		GCT3013-04 (ESC+EXP) LBCL (N=41)		GCT3013-04 (ESC+EXP) ALL B-NHL (N=63)	
	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
易刺激性	0	0	2 (　0.6%)	0	0	0	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Note: Include all TEAEs classified as SOC of nervous system disorders or psychiatric disorders excluding high-level group terms of sleep disorders and disturbances, and peripheral neuropathies.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 5.6.jctd_ja

Table 31　神経学的事象（Topp）（いずれかの期間で 2 名以上）－発現時期別（01 試験及び 04 試験、LBCL 群、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)								GCT3013-04 (ESC+EXP)							
	Week ≤ 8 (N=167)		Week 8 - ≤ 12 (N=120)		Week 12 - ≤ 36 (N=104)		Week 36+ (N=53)		Week ≤ 8 (N=41)		Week 8 - ≤ 12 (N=29)		Week 12 - ≤ 36 (N=27)		Week 36+ (N=9)	
System Organ Class Preferred Term, n (%)	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Subjects with ≥ 1 neurologic toxicity event	33 (19.8%)	16 (9.6%)	4 (3.3%)	0	10 (9.6%)	2 (1.9%)	2 (3.8%)	0	5 (12.2%)	2 (4.9%)	1 (3.4%)	0	2 (7.4%)	1 (3.7%)	0	0
神経系障害	30 (18.0%)	15 (9.0%)	4 (3.3%)	0	10 (9.6%)	2 (1.9%)	2 (3.8%)	0	4 (9.8%)	2 (4.9%)	1 (3.4%)	0	2 (7.4%)	1 (3.7%)	0	0
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	9 (5.4%)	9 (5.4%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	8 (4.8%)	0	0	0	2 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	5 (3.0%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚	4 (2.4%)	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	3 (1.8%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.6%)	0	0	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0
精神障害	4 (2.4%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	2 (4.9%)	0	0	0	0	0	0	0
精神状態変化	3 (1.8%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on number of subjects treated or having TEAE reported in the analysis period.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Note: Include neurologic toxicity events defined by Topp et al, 2015.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 5.9.jctd_ja

Table 32　神経学的事象（広域）（いずれかの期間で 2 名以上）－発現時期別（01 試験及び 04 試験、LBCL 群、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)								GCT3013-04 (ESC+EXP)							
	Week ≤ 8 (N=167)		Week 8 - ≤ 12 (N=120)		Week 12 - ≤ 36 (N=104)		Week 36+ (N=53)		Week ≤ 8 (N=41)		Week 8 - ≤ 12 (N=29)		Week 12 - ≤ 36 (N=27)		Week 36+ (N=9)	
System Organ Class Preferred Term, n (%)	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Subjects with ≥ 1 neurologic toxicity event	50 (29.9%)	22 (13.2%)	10 (8.3%)	1 (0.8%)	13 (12.5%)	2 (1.9%)	3 (5.7%)	0	8 (19.5%)	2 (4.9%)	2 (6.9%)	0	2 (7.4%)	1 (3.7%)	0	0
神経系障害	43 (25.7%)	21 (12.6%)	8 (6.7%)	1 (0.8%)	12 (11.5%)	2 (1.9%)	3 (5.7%)	0	6 (14.6%)	2 (4.9%)	2 (6.9%)	0	2 (7.4%)	1 (3.7%)	0	0
頭痛	17 (10.2%)	9 (5.4%)	4 (3.3%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	2 (4.9%)	0	1 (3.4%)	0	0	0	0	0
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	9 (5.4%)	9 (5.4%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	8 (4.8%)	0	0	0	2 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	5 (3.0%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚	4 (2.4%)	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	3 (1.8%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.6%)	0	0	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	0	0
精神障害	9 (5.4%)	1 (0.6%)	3 (2.5%)	0	2 (1.9%)	0	0	0	3 (7.3%)	0	0	0	0	0	0	0
不安	3 (1.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0
精神状態変化	3 (1.8%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on number of subjects treated or having TEAE reported in the analysis period.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Note: Include all TEAEs classified as SOC of nervous system disorders or psychiatric disorders excluding high-level group terms of sleep disorders and disturbances, and peripheral neuropathies.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 5.8.jctd_ja

2.1.6.2　感染症

二重特異性抗体は血球減少症の発現に関与しており、好中球減少症及びリンパ球減少症は感染症のリスク因子として確立されている。二重特異性抗体は免疫グロブリンの減少にも関与しており、低γグロブリン血症は感染症のリスクの上昇に関与している（Longhitano, 2021）。

Table 2 の定義に基づき、感染症の概要を Table 33 に示す。感染症を発現時期別（いずれかの期間で 2 名以上に発現）に Table 34 に示す。Grade 3 又は Grade 4 の感染症（いずれかの群で発現割合が 1%以上）を Table 35 に、重篤な感染症を Table 36 に、死亡に至った感染症を Table 37 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、感染症は 77 名（46.1%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない感染症は 14 名（8.4%）に発現した。Grade 3 又は Grade 4 の感染症は 24 名（14.4%）に、重篤な感染症は 27 名（16.2%）に発現した。死亡に至った感染症は 4 名（2.4%）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った感染症は 5 名（3.0%）に、投与遅延／投与休止に至った感染症は 22 名（13.2%）に発現した。

発現時期別の感染症の発現割合は、Week 8 までが 26.9%、Week 8～Week 12 が 6.7%、Week 12～Week 36 が 28.8%、Week 36 以降が 28.3%であった。Week 8 まで、Week 12～Week 36、Week 36 以降の各期間の発現割合は同程度であった。

2%以上の被験者に発現した事象（PT）は尿路感染及び肺炎［各 9 名（5.4%）］、COVID-19［8 名（4.8%）］、口腔カンジダ症及び上気道感染［各 6 名（3.6%）］、並びに敗血症及び蜂巣炎［各 4 名（2.4%）］であった。1%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない事象は口腔カンジダ症［3 名（1.8%）］並びに上気道感染及び口腔ヘルペス［各 2 名（1.2%）］であった（5.3.5.3-1 Table 3.3.jctd）。

2 名以上に発現した Grade 3 又は Grade 4 の事象（PT）は COVID-19 及び敗血症［各 4 名（2.4%）］、肺炎及び蜂巣炎［各 3 名（1.8%）］、並びに COVID-19 肺炎、敗血症性ショック、及び上気道感染［各 2 名（1.2%）］であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の事象は敗血症及び上気道感染［各 1 名（0.6%）］であった。

2 名以上に発現した重篤な事象（PT）は肺炎及び敗血症［各 4 名（2.4%）］、COVID-19、COVID-19 肺炎、及び蜂巣炎［各 3 名（1.8%）］、並びに敗血症性ショック、上気道感染、及び菌血症［各 2 名（1.2%）］であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な事象は敗血症、上気道感染、及び口腔ヘルペス［各 1 名（0.6%）］であった。

死亡に至った事象（PT）は COVID-19［2 名（1.2%）］並びに COVID-19 肺炎及び進行性多巣性白質脳症［各 1 名（0.6%）］であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、感染症は 17 名（41.5%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない感染症は 10 名（24.4%）に発現した。Grade 3 又は Grade 4 の感染症は 7 名（17.1%）に、重篤

な感染症は 6 名（14.6%）に発現した。死亡に至った感染症及び投与中止に至った感染症は認められなかった。投与遅延／投与休止に至った感染症は 6 名（14.6%）に発現した。

発現時期別の感染症の発現割合は、Week 8 までが 22.0%、Week 8～Week 12 が 13.8%、Week 12～Week 36 が 37.0%、Week 36 以降が 22.2%であった。

2 名以上に発現した事象（PT）は尿路感染［4 名（9.8%）］並びに肺炎、単純ヘルペス、及び気管支炎［各 2 名（4.9%）］であった。2 名以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない事象は尿路感染、肺炎、単純ヘルペス、及び気管支炎［各 2 名（4.9%）］であった（5.3.5.3-1 Table 3.3.jctd）。

2 名以上に発現した Grade 3 又は Grade 4 の事象（PT）は尿路感染［2 名（4.9%）］であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の事象は肺炎、尿路感染、帯状疱疹、気管支炎、及び肛門直腸感染［各 1 名（2.4%）］であった。

重篤な事象（PT）は肺炎、帯状疱疹、尿路感染、気管支炎、肛門直腸感染、及びサイトメガロウイルス性腸炎［各 1 名（2.4%）］であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な事象は肺炎、帯状疱疹、尿路感染、気管支炎、及び肛門直腸感染［各 1 名（2.4%）］であった。

死亡に至った事象は認められなかった。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で、感染症の発現割合、種類、及び発現時期に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群の感染症の発現割合、種類、及び発現時期に試験間で大きな違いは認められなかった。

Table 33　感染症の発現状況（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
Number of Subjects, n (%)	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Number of Subjects with ≥ 1 infection:				
TEAE	77 (46.1%)	151 (48.6%)	17 (41.5%)	23 (36.5%)
Related TEAE	14 (8.4%)	30 (9.6%)	10 (24.4%)	13 (20.6%)
Grade 3 or 4 TEAE	24 (14.4%)	53 (17.0%)	7 (17.1%)	9 (14.3%)
Grade 3 or 4 related TEAE	2 (1.2%)	7 (2.3%)	5 (12.2%)	6 (9.5%)
TEAE by worst toxicity grade				
1	12 (7.2%)	22 (7.1%)	2 (4.9%)	3 (4.8%)
2	37 (22.2%)	70 (22.5%)	8 (19.5%)	11 (17.5%)
3	22 (13.2%)	47 (15.1%)	7 (17.1%)	9 (14.3%)
4	2 (1.2%)	3 (1.0%)	0	0
5	4 (2.4%)	9 (2.9%)	0	0
Serious TEAE	27 (16.2%)	62 (19.9%)	6 (14.6%)	8 (12.7%)
Serious Related TEAE	2 (1.2%)	9 (2.9%)	5 (12.2%)	6 (9.5%)
TEAE leading to treatment discontinuation	5 (3.0%)	9 (2.9%)	0	0
TEAE leading to dose delay/interruption	22 (13.2%)	54 (17.4%)	6 (14.6%)	9 (14.3%)
Fatal TEAE	4 (2.4%)	9 (2.9%)	0	0
Fatal related TEAE	0	0	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.
Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term. All events are graded according to CTCAE v5.0.

Note: Include all TEAEs with system organ class of infections and infestations.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 3.3.jctd (TEAE), Table 3.11.jctd (Grade 3 or 4 TEAEs), Table 3.6.jctd (by grade), Table 3.9.jctd (dose delay/interruption), Table 3.10.jctd (treatment discontinuation), Table 3.12.jctd (fatal), Table 3.13.jctd (serious TEAEs)

Table 34　感染症（いずれかの期間に 2 名以上）－発現時期別（01 試験及び 04 試験、LBCL 群、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)								GCT3013-04 (ESC+EXP)							
	Week ≤ 8 (N=167)		Week 8 - ≤ 12 (N=120)		Week 12 - ≤ 36 (N=104)		Week 36+ (N=53)		Week ≤ 8 (N=41)		Week 8 - ≤ 12 (N=29)		Week 12 - ≤ 36 (N=27)		Week 36+ (N=9)	
Preferred Term, n (%)	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Subjects with ≥ 1 infection	45 (26.9%)	7 (4.2%)	8 (6.7%)	1 (0.8%)	30 (28.8%)	5 (4.8%)	15 (28.3%)	2 (3.8%)	9 (22.0%)	5 (12.2%)	4 (13.8%)	3 (10.3%)	10 (37.0%)	6 (22.2%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)
肺炎	6 (3.6%)	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0	0	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0	0
口腔カンジダ症	5 (3.0%)	3 (1.8%)	0	0	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	4 (2.4%)	0	1 (0.8%)	0	5 (4.8%)	0	1 (1.9%)	0	4 (9.8%)	2 (4.9%)	0	0	1 (3.7%)	0	0	0
敗血症	4 (2.4%)	1 (0.6%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (1.8%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	4 (7.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
菌血症	2 (1.2%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	2 (1.2%)	0	0	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0	4 (3.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	2 (3.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	2 (3.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.6%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0	0	2 (7.4%)	2 (7.4%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)
気管支炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)	2 (7.4%)	2 (7.4%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on number of subjects treated or having TEAE reported in the analysis period.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Note: Include all TEAEs with system organ class of infections and infestations.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 5.15.jctd_ja

Table 35　Grade 3 又は Grade 4 の感染症（いずれかの群で発現割合が 1%以上）（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)				GCT3013-04 (ESC+EXP)			
	LBCL (N=167)		ALL B-NHL (N=311)		LBCL (N=41)		ALL B-NHL (N=63)	
Preferred Term, n (%)	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Subjects with ≥1 Grade 3 or 4 infection	24 (14.4%)	2 (1.2%)	53 (17.0%)	7 (2.3%)	7 (17.1%)	5 (12.2%)	9 (14.3%)	6 (9.5%)
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (2.4%)	0	7 (2.3%)	0	0	0	0	0
敗血症	4 (2.4%)	1 (0.6%)	5 (1.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0
肺炎	3 (1.8%)	0	6 (1.9%)	1 (0.3%)	1 (2.4%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
蜂巣炎	3 (1.8%)	0	3 (1.0%)	0	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	2 (1.2%)	0	4 (1.3%)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	2 (1.2%)	0	3 (1.0%)	0	0	0	0	0
上気道感染	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.6%)	0	3 (1.0%)	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	4 (1.3%)	0	2 (4.9%)	1 (2.4%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)
帯状疱疹	0	0	2 (0.6%)	0	1 (2.4%)	1 (2.4%)	2 (3.2%)	2 (3.2%)
気管支炎	0	0	1 (0.3%)	0	1 (2.4%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
肛門直腸感染	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
サイトメガロウイルス性腸炎	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (1.6%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
細菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Note: Include all TEAEs with system organ class of infections and infestations.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 3.11.jctd_ja

Table 36　重篤な感染症（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)				GCT3013-04 (ESC+EXP)			
	LBCL (N=167)		ALL B-NHL (N=311)		LBCL (N=41)		ALL B-NHL (N=63)	
Preferred Term, n (%)	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Subjects with ≥1 serious infection	27 (16.2%)	2 (1.2%)	62 (19.9%)	9 (2.9%)	6 (14.6%)	5 (12.2%)	8 (12.7%)	6 (9.5%)
肺炎	4 (2.4%)	0	8 (2.6%)	2 (0.6%)	1 (2.4%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
敗血症	4 (2.4%)	1 (0.6%)	5 (1.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (1.8%)	0	7 (2.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	3 (1.8%)	0	7 (2.3%)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	3 (1.8%)	0	3 (1.0%)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	2 (1.2%)	0	4 (1.3%)	0	0	0	0	0
上気道感染	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
菌血症	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.6%)	0	3 (1.0%)	0	1 (2.4%)	1 (2.4%)	2 (3.2%)	2 (3.2%)
尿路感染	1 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0	1 (2.4%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.6%)	0	3 (1.0%)	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
細菌性腎盂腎炎	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
進行性多巣性白質脳症	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
気道感染	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ライノウイルス感染	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
唾液腺炎	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
シュードモナス性尿路感染	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	1 (0.3%)	0	1 (2.4%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
肛門直腸感染	0	0	0	0	1 (2.4%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
サイトメガロウイルス性腸炎	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (1.6%)	0

Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)				GCT3013-04 (ESC+EXP)			
	LBCL (N=167)		ALL B-NHL (N=311)		LBCL (N=41)		ALL B-NHL (N=63)	
	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染再燃	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
感染性胸水	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
蓄膿	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
感染による気管支拡張症の増悪	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
限局性感染	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
髄膜炎	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
細菌性上気道感染	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
腸球菌性尿路感染	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Note: Include all TEAEs with system organ class of infections and infestations.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 3.13.jctd_ja

Table 37　死亡に至った感染症（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)				GCT3013-04 (ESC+EXP)			
	LBCL (N=167)		ALL B-NHL (N=311)		LBCL (N=41)		ALL B-NHL (N=63)	
Preferred Term, n (%)	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Subjects with ≥1 fatal infection	4 (2.4%)	0	9 (2.9%)	0	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0
進行性多巣性白質脳症	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Note: Include all TEAEs with system organ class of infections and infestations.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 3.12.jctd_ja

2.1.6.3　注射部位反応

Table 2 の定義に基づき、注射部位反応の発現状況及び PT 別の注射部位反応を Table 38 及び Table 39 に示す。注射部位反応を発現期間別に Table 40 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、注射部位反応は 50 名（29.9%）に発現した。重症度は全て Grade 1［47 名（28.1%）］又は Grade 2［3 名（1.8%）］であった。初回の注射部位反応発現までの期間の中央値（範囲）は 22.5 日（1～255 日）、回復までの期間の中央値（範囲）は 11.5 日（1～252 日）であった。1%以上の被験者に発現した事象（PT）は注射部位反応［37 名（22.2%）］、注射部位紅斑［14 名（8.4%）］、注射部位そう痒感及び注射部位疼痛［各 4 名（2.4%）］、並びに注射部位発疹、注射部位炎症、及び注射部位肥厚［各 2 名（1.2%）］であった。発現時期別の発現割合は Week 8 までが 26.9%、Week 8～Week 12 が 19.2%、Week 12～Week 36 が 15.4%、Week 36 以降が 5.7%であった。

167 名中 11 名（6.6%）が注射部位反応に対する治療を要し、ほとんどの被験者が副腎皮質ステロイド又は抗ヒスタミン剤を投与された。注射部位反応による投与遅延はなかった。11 名のうち 1 名を除く被験者で注射部位反応は消失した。未消失であった 1 名は Cycle 1 の Day 16 に Grade 1 の事象（右下腹部）、Cycle 1 の Day 23 に Grade 1 の事象（左下腹部）を発現し、ロラタジン 10 mg の投与を開始した。本被験者はエプコリタマブの投与を継続し、データカットオフ日時点で Cycle 11 の投与期間中であった（5.3.5.2-2 Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.5.2, Listing 16.2.7.1）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、注射部位反応は 28 名（68.3%）に発現した。重症度は全て Grade 1［26 名（63.4%）］又は Grade 2［2 名（4.9%）］であり、Grade 3 以上の事象は認められなかった。初回の注射部位反応発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0 日（1～100 日）、回復までの期間の中央値（範囲）は 16.0 日（3～345 日）であった。1%以上の被験者に発現した事象（PT）は注射部位反応［22 名（53.7%）］及び注射部位紅斑［6 名（14.6%）］であった。発現時期別の発現割合は Week 8 までが 65.9%、Week 8～Week 12 が 37.9%、Week 12～Week 36 が 37.0%、Week 36 以降が 44.4%であった。

41 名中 5 名（12.2%）が注射部位反応に対する治療を要し、副腎皮質ステロイド又は抗ヒスタミン剤を投与された。注射部位反応による投与遅延はなかった。全 5 名で注射部位反応は消失した（5.3.5.2-3 Listing 16.2.5.2.a, Listing 16.2.5.2.b, Listing 16.2.7.1.a, Listing 16.2.7.1.b）。

01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群で注射部位反応（PT）の発現割合が高かったが、全ての事象の重症度が Grade 1 又は Grade 2 であり（5.3.5.3-1 Table 3.6.jctd）、ほとんどの被験者で注射部位反応（PT）は無処置で消失した。注射部位反応に該当するその他の事象の発現割合に試験間で大きな違いは認められなかった。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

Table 38　注射部位反応の発現状況（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Number of episodes per subject[a], n (%)				
1 event	22 (44.0%)	50 (46.7%)	11 (39.3%)	18 (41.9%)
2 events	8 (16.0%)	14 (13.1%)	4 (14.3%)	5 (11.6%)
3 events	5 (10.0%)	13 (12.1%)	1 (3.6%)	2 (4.7%)
4 events	3 (6.0%)	6 (5.6%)	0	1 (2.3%)
≥ 5 events	12 (24.0%)	24 (22.4%)	12 (42.9%)	17 (39.5%)
Subjects with ≥ 1 injection site reaction, n (%)	50 (29.9%)	107 (34.4%)	28 (68.3%)	43 (68.3%)
Grade 1	47 (28.1%)	86 (27.7%)	26 (63.4%)	41 (65.1%)
Grade 2	3 (1.8%)	21 (6.8%)	2 (4.9%)	2 (3.2%)
Grade 3	0	0	0	0
Subjects with ≥ 1 injection site reaction with treatment required, n (%)	11 (6.6%)	35 (11.3%)	5 (12.2%)	13 (20.6%)
Time to first injection site reaction onset (days)				
n	50	107	28	43
Mean (SD)	28.5 (37.68)	28.2 (34.52)	11.3 (21.58)	10.4 (19.62)
Median	22.5	24.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 255	1, 255	1, 100	1, 100
Time to resolution of injection site reaction (days)				
Subjects with resolved event[a]	48 (96.0%)	98 (91.6%)	25 (89.3%)	37 (86.0%)
Mean (SD)[b]	28.6 (49.79)	24.3 (37.56)	37.8 (69.05)	33.6 (58.16)
Median	11.5	13.0	16.0	16.0
Min, Max	1, 252	1, 252	3, 345	3, 345

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Multiple injection site reaction events with overlapping or adjacent event intervals will be collapsed into single event, and the collapsed event will start from the earliest onset and end with the latest resolution time among overlapped events.

Note: Include all TEAEs with high level term of injection site reactions except for those coded with preferred terms of joint reaction.

a. Percentage calculated based on subjects with at least 1 injection site reaction event.

b. Based on longest duration recorded injection site reaction in subjects with multiple collapsed events.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 5.11.jctd

Table 39　注射部位反応（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP) LBCL (N=167)		GCT3013-01 (ESC+EXP) ALL B-NHL (N=311)		GCT3013-04 (ESC+EXP) LBCL (N=41)		GCT3013-04 (ESC+EXP) ALL B-NHL (N=63)	
	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Subjects with ≥ 1 TEAE with sponsor-selected injection site reaction	50 (29.9%)	50 (29.9%)	107 (34.4%)	107 (34.4%)	28 (68.3%)	28 (68.3%)	43 (68.3%)	43 (68.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	50 (29.9%)	50 (29.9%)	107 (34.4%)	107 (34.4%)	28 (68.3%)	28 (68.3%)	43 (68.3%)	43 (68.3%)
注射部位反応	37 (22.2%)	37 (22.2%)	79 (25.4%)	78 (25.1%)	22 (53.7%)	22 (53.7%)	37 (58.7%)	37 (58.7%)
注射部位紅斑	14 (8.4%)	14 (8.4%)	27 (8.7%)	26 (8.4%)	6 (14.6%)	6 (14.6%)	7 (11.1%)	7 (11.1%)
注射部位そう痒感	4 (2.4%)	4 (2.4%)	7 (2.3%)	7 (2.3%)	0	0	0	0
注射部位疼痛	4 (2.4%)	4 (2.4%)	6 (1.9%)	6 (1.9%)	0	0	0	0
注射部位発疹	2 (1.2%)	2 (1.2%)	10 (3.2%)	10 (3.2%)	0	0	0	0
注射部位炎症	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	0	0	0	0
注射部位肥厚	2 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0
注射部位内出血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
注射部位腫瘤	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
注射部位腫脹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
注射部位蕁麻疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
注射部位浮腫	0	0	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Note: Include all TEAEs with high level term of injection site reactions except for those coded with preferred terms of joint reaction.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 5.10.jctd_ja

Table 40　注射部位反応－発現時期別（01 試験及び 04 試験、LBCL 群、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)								GCT3013-04 (ESC+EXP)							
	Week ≤ 8 (N=167)		Week 8 - ≤ 12 (N=120)		Week 12 - ≤ 36 (N=104)		Week 36+ (N=53)		Week ≤ 8 (N=41)		Week 8 - ≤ 12 (N=29)		Week 12 - ≤ 36 (N=27)		Week 36+ (N=9)	
System Organ Class Preferred Term, n (%)	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Subjects with ≥ 1 injection site reaction	45 (26.9%)	45 (26.9%)	23 (19.2%)	23 (19.2%)	16 (15.4%)	16 (15.4%)	3 (5.7%)	3 (5.7%)	27 (65.9%)	27 (65.9%)	11 (37.9%)	11 (37.9%)	10 (37.0%)	10 (37.0%)	4 (44.4%)	4 (44.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	45 (26.9%)	45 (26.9%)	23 (19.2%)	23 (19.2%)	16 (15.4%)	16 (15.4%)	3 (5.7%)	3 (5.7%)	27 (65.9%)	27 (65.9%)	11 (37.9%)	11 (37.9%)	10 (37.0%)	10 (37.0%)	4 (44.4%)	4 (44.4%)
注射部位反応	33 (19.8%)	33 (19.8%)	17 (14.2%)	17 (14.2%)	14 (13.5%)	14 (13.5%)	3 (5.7%)	3 (5.7%)	21 (51.2%)	21 (51.2%)	6 (20.7%)	6 (20.7%)	7 (25.9%)	7 (25.9%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)
注射部位紅斑	14 (8.4%)	14 (8.4%)	3 (2.5%)	3 (2.5%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	6 (14.6%)	6 (14.6%)	5 (17.2%)	5 (17.2%)	3 (11.1%)	3 (11.1%)	3 (33.3%)	3 (33.3%)
注射部位疼痛	3 (1.8%)	3 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位そう痒感	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位炎症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位発疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位肥厚	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位内出血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位腫瘤	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位腫脹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位蕁麻疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on number of subjects treated or having TEAE reported in the analysis period.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term.

Note: Include all TEAEs with high level term of injection site reactions except for those coded with preferred terms of joint reaction.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 5.12.jctd_ja

2.1.6.4　血球減少

Table 2 の定義に基づき、好中球減少症（group term）及び発熱性好中球減少症の発現状況を Table 41 に示す。好中球減少症（group term）及び発熱性好中球減少症を発現時期別に Table 42 に示す。なお、血球減少のうち、本項では好中球減少症（group term）及び発熱性好中球減少症の結果を中心に述べる。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、好中球減少症（group term）は 47 名（28.1%）に発現し、Grade 3 又は Grade 4 の好中球減少症（group term）は 36 名に発現した。

25 名（15.0%）に顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony stimulating factor、GCSF）が投与された。データカットオフ日時点で、25 名中 3 名を除き、好中球減少症（group term）が消失していた。好中球減少症（group term）が未消失であった 3 名はいずれも Cycle 11 以降の投与を継続中で、好中球減少症（group term）に対してフィルグラスチムの投与が行われていた（5.3.5.2-2 Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.5.2, Listing 16.2.7.1）。

7 名（4.2%）で好中球減少症（group term）によってエプコリタマブの投与が遅延した（5.3.5.3-1 Table 3.9.jctd）。このうち 5 名には好中球減少症（group term）に対する治療が行われ、他の 2 名ではエプコリタマブの投与遅延のみであった。全 7 名で好中球減少症（group term）は消失した（5.3.5.2-2 Listing 16.2.7.1）。

発熱性好中球減少症（PT）は、LBCL 群（167 名）の 4 名（2.4%）に発現し、重症度別では Grade 3 が 3 名（1.8%）、Grade 4 が 1 名（0.6%）であった。いずれの事象も GCSF の投与後に消失した（5.3.5.2-2 Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.5.2）。

発現時期別では、好中球減少症（PT）、好中球数減少（PT）、及び発熱性好中球減少症（PT）の合計発現割合を示した。その結果、Week 8 までが 15.6%、Week 8～Week 12 が 12.5%、Week 12～Week 36 が 18.3%、Week 36 以降が 7.5%であり、Week 12 以降も 10%を超えていた。一方、血小板減少症（PT）、血小板数減少（PT）、及び貧血（PT）の発現時期別の発現割合は Week 8 以降に減少し、Week 36 以降の発現は認められなかった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、好中球減少症（group term）は 16 名（39.0%）に発現し、Grade 3 の好中球減少症（group term）は 9 名（22.0%）、Grade 4 の好中球減少症（group term）は 7 名（17.1%）に発現した。12 名（29.3%）に GCSF が投与された。5 名（12.2%）で好中球減少症（group term）によってエプコリタマブの投与が遅延した（5.3.5.3-1 Table 3.9.jctd）。5 名中 4 名に好中球減少症（group term）に対する治療が行われた。全 5 名で好中球減少症（group term）は消失した（5.3.5.2-3 Listing 16.2.7.1.a, Listing 16.2.7.1.b）。

発熱性好中球減少症（PT）は、LBCL 群（41 名）の 1 名（2.4%）に発現し、重症度は Grade 3 であった。本事象は GCSF の投与後に消失した（5.3.5.2-3 Listing 16.2.7.1.b, Listing 16.2.5.2.b）。

発現時期別では、好中球減少症（PT）、好中球数減少（PT）、及び発熱性好中球減少症（PT）の合計発現割合を示した。その結果、Week 8 までが 22.0%、Week 8～Week 12 が 13.8%、

Week 12～Week 36 が 33.3%、Week 36 以降が 44.4%であり、いずれの期間でも 10%を超えていた。一方、血小板減少症（PT）、血小板数減少（PT）、及び貧血（PT）の発現時期別の発現割合は Week 8 以降に減少し、Week 36 以降の発現は認められなかった。

01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群で好中球減少症（group term）の発現割合が高かったが、発熱性好中球減少症（PT）の発現割合は試験間で同程度であった。好中球数、リンパ球数、及び白血球数の減少に起因して発現する可能性のある感染症（2.1.6.2 項）及び発熱性好中球減少症の発現割合に試験間で大きな違いは認められなかった。また、04 試験では血小板数の減少と関連する有害事象である紫斑、点状出血、粘膜出血なども認められなかった（5.3.5.3-1 Table 3.3.jctd）。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

Table 41　好中球減少症（group term）及び発熱性好中球減少症の発現状況
（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
Number of subjects, n (%)	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with ≥ 1 event of neutropenia or febrile neutropenia[a]	48 (28.7%)	86 (27.7%)	17 (41.5%)	22 (34.9%)
Grade 1	5 (3.0%)	6 (1.9%)	0	0
Grade 2	6 (3.6%)	11 (3.5%)	0	1 (1.6%)
Grade 3	20 (12.0%)	34 (10.9%)	10 (24.4%)	11 (17.5%)
Grade 4	17 (10.2%)	35 (11.3%)	7 (17.1%)	10 (15.9%)
Grade 5	0	0	0	0
Number of episodes per subject[b]				
1 event	30 (62.5%)	51 (59.3%)	7 (41.2%)	9 (40.9%)
2 events	9 (18.8%)	18 (20.9%)	2 (11.8%)	4 (18.2%)
3 events	4 (8.3%)	10 (11.6%)	3 (17.6%)	4 (18.2%)
4 events	4 (8.3%)	5 (5.8%)	2 (11.8%)	2 (9.1%)
≥ 5 events	1 (2.1%)	2 (2.3%)	3 (17.6%)	3 (13.6%)
Subjects with GCSF treatment required	28 (16.8%)	56 (18.0%)	13 (31.7%)	17 (27.0%)
Subjects with ≥ 1 event of neutropenia[c]	47 (28.1%)	85 (27.3%)	16 (39.0%)	21 (33.3%)
Grade 1	5 (3.0%)	6 (1.9%)	0	0
Grade 2	6 (3.6%)	11 (3.5%)	0	1 (1.6%)
Grade 3	19 (11.4%)	33 (10.6%)	9 (22.0%)	10 (15.9%)
Grade 4	17 (10.2%)	35 (11.3%)	7 (17.1%)	10 (15.9%)
Grade 5	0	0	0	0
Number of episodes per subject[b]				
1 event	31 (66.0%)	53 (62.4%)	6 (37.5%)	9 (42.9%)
2 events	7 (14.9%)	15 (17.6%)	2 (12.5%)	3 (14.3%)
3 events	5 (10.6%)	11 (12.9%)	3 (18.8%)	4 (19.0%)
≥ 4 events	4 (8.5%)	6 (7.1%)	5 (31.3%)	5 (23.8%)
Subjects with GCSF treatment required	25 (15.0%)	53 (17.0%)	12 (29.3%)	16 (25.4%)

Number of subjects, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Subjects with ≥ 1 event of febrile neutropenia	4 (2.4%)	5 (1.6%)	1 (2.4%)	2 (3.2%)
Grade 1	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0
Grade 3	3 (1.8%)	4 (1.3%)	1 (2.4%)	2 (3.2%)
Grade 4	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Grade 5	0	0	0	0
Number of episodes per subject[b]				
1 event	4 (100.0%)	5 (100.0%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)
2 events	0	0	0	0
3 events	0	0	0	0
≥ 4 events	0	0	0	0
Subjects with GCSF treatment required	4 (2.4%)	5 (1.6%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; TEAE = treatment emergent adverse event.

a. Include TEAEs of neutropenia, neutrophil count decreased, and febrile neutropenia.

b. Percentage calculated based on number of subjects with at least 1 event in the analysis.

c. Include TEAEs of neutropenia and neutrophil counts decreased.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 5.13.jctd

Table 42　血球減少ー発現時期別（01 試験及び 04 試験、LBCL 群、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)								GCT3013-04 (ESC+EXP)							
	Week ≤ 8 (N=167)		Week 8 - ≤ 12 (N=120)		Week 12 - ≤ 36 (N=104)		Week 36+ (N=53)		Week ≤ 8 (N=41)		Week 8 - ≤ 12 (N=29)		Week 12 - ≤ 36 (N=27)		Week 36+ (N=9)	
Preferred Term, n (%)	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Subjects with ≥ 1 neutropenia event	26 (15.6%)	17 (10.2%)	15 (12.5%)	11 (9.2%)	19 (18.3%)	15 (14.4%)	4 (7.5%)	2 (3.8%)	9 (22.0%)	8 (19.5%)	4 (13.8%)	3 (10.3%)	9 (33.3%)	8 (29.6%)	4 (44.4%)	4 (44.4%)
好中球減少症	17 (10.2%)	12 (7.2%)	12 (10.0%)	9 (7.5%)	15 (14.4%)	13 (12.5%)	3 (5.7%)	2 (3.8%)	0	0	0	0	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0	0
好中球数減少	7 (4.2%)	5 (3.0%)	2 (1.7%)	1 (0.8%)	4 (3.8%)	2 (1.9%)	1 (1.9%)	0	8 (19.5%)	7 (17.1%)	4 (13.8%)	3 (10.3%)	8 (29.6%)	7 (25.9%)	4 (44.4%)	4 (44.4%)
発熱性好中球減少症	2 (1.2%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0
Subjects with ≥ 1 thrombocytopenia event	23 (13.8%)	9 (5.4%)	0	0	3 (2.9%)	2 (1.9%)	0	0	10 (24.4%)	8 (19.5%)	1 (3.4%)	1 (3.4%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0	0
血小板減少症	20 (12.0%)	7 (4.2%)	0	0	3 (2.9%)	2 (1.9%)	0	0	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	3 (1.8%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	9 (22.0%)	7 (17.1%)	1 (3.4%)	1 (3.4%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0	0
Subjects with ≥ 1 anaemia event	30 (18.0%)	10 (6.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	5 (4.8%)	4 (3.8%)	0	0	7 (17.1%)	5 (12.2%)	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0	0	0	0
貧血	30 (18.0%)	10 (6.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (3.8%)	3 (2.9%)	0	0	7 (17.1%)	5 (12.2%)	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0	0	0	0
血清フェリチン減少	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; SMQ = Standardised MedDRA Queries; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on number of subjects treated or having TEAE reported in the analysis period.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and CTCAE v5.0, and are counted only once per category.

Note: Include all TEAEs of neutropenia (PTs of neutropenia, neutrophil count decreased, and febrile neutropenia), thrombocytopenia (SMQ of haematopoietic thrombocytopenia narrow search), and anemia (PTs of anaemia, red blood cell count decreased, haemoglobin decreased, serum ferritin decreased, and haematocrit decreased).

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-2 Table 5.14.jctd_ja

2.2　個別有害事象の文章による説明

エプコリタマブの安全性評価に用いた臨床試験の個別症例の詳細を各試験の総括報告書（clinical study report、CSR）に記載した。

01 試験の死亡及び重篤な有害事象の叙述を 5.3.5.2-1 Section 14.3.3（用量漸増パート）、5.3.5.2-2 Section 14.3.3［用量拡大パート（aNHL コホート）］、5.3.5.4-1 Section 14.3.3［用量拡大パート（iNHL コホート）］、5.3.5.4-3 Section 14.3.3［用量拡大パート（MCL コホート）］に、04 試験の死亡及び重篤な有害事象の叙述を 5.3.5.2-3 Section 14.3.3［用量漸増パート及び用量拡大パート（DLBCL コホート）］、5.3.5.4-2 Section 14.3.3［用量拡大パート（FL コホート）］に記載した。

3. 臨床検査値の評価

3.1　血液生化学的検査

CTCAE Grade がベースラインから悪化した血液生化学的検査項目を Table 43 に示す。血液生化学的検査値のシフトテーブルを 5.3.5.3-1 Table 6.4.jctd に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、CTCAE Grade がベースラインから悪化した肝機能検査項目（高値）を以下に示す。

- ALT（高値）：162 名中 72 名（44.4%）に悪化が認められ、8 名（4.9%）が Grade 3 であった。Grade 4 の ALT（高値）は認められなかった。
- AST（高値）：161 名中 74 名（46.0%）に悪化が認められ、6 名（3.7%）が Grade 3、1 名（0.6%）が Grade 4 であった。
- ALP（高値）：162 名中 51 名（31.5%）に悪化が認められ、2 名（1.2%）が Grade 3 であった。Grade 4 の ALP（高値）は認められなかった。
- 総ビリルビン（高値）：162 名中 22 名（13.6%）に悪化が認められ、4 名（2.5%）が Grade 3、1 名（0.6%）が Grade 4 であった。

最も多く認められた Grade 3 又は Grade 4 の電解質異常はカリウム（低値）であり、162 名中 7 名（4.3%）が Grade 3、1 名（0.6%）が Grade 4 であった。いずれの被験者もベースラインの Grade は 0 又は 1 であった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、CTCAE Grade がベースラインから悪化した肝機能検査項目（高値）を以下に示す。

- ALT（高値）：41 名中 18 名（43.9%）に悪化が認められ、2 名（4.9%）が Grade 3 であった。Grade 4 の ALT（高値）は認められなかった。
- AST（高値）：41 名中 21 名（51.2%）に悪化が認められ、1 名（2.4%）が Grade 3 であった。Grade 4 の AST（高値）は認められなかった。

- ALP（高値）：41 名中 14 名（34.1%）に悪化が認められ、1 名（2.4%）が Grade 3 であった。Grade 4 の ALP（高値）は認められなかった。
- 総ビリルビン（高値）：41 名中 5 名（12.2%）に悪化が認められた。Grade 3 及び Grade 4 の総ビリルビン（高値）は認められなかった。

最も多く認められた Grade 3 又は Grade 4 の電解質異常はカリウム（低値）であり、41 名中 6 名（14.6%）が Grade 3 であった。Grade 4 のカリウム（低値）は認められなかった。いずれの被験者もベースラインの Grade は 0 又は 1 であった。

01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群でカリウム（低値）の発現割合が高かったことに関連して、低カリウム血症の有害事象の発現割合が高かったものの（01 試験で 8.4%、04 試験で 29.3%）（2.1.1.1 項）、いずれの試験でも低カリウム血症による投与中止は認められなかった（Table 19）。低カリウム血症による投与遅延／投与休止は 01 試験の LBCL 群で 1 名に認められたが、04 試験では認められなかった（5.3.5.3-1 Table 3.9.jctd）。また、低カリウム血症に起因して発現する可能性がある心臓障害又は心電図異常の発現割合に試験間で大きな違いは認められなかった（5.3.5.2-1 Listing 16.2.7.1、5.3.5.2-2 Listing 16.2.7.1、5.3.5.2-3 Listing 16.2.7.1.a, Listing 16.2.7.1.b）。両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

Table 43　CTCAE Grade がベースラインから悪化した血液生化学的検査項目
（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
CTCAE Grade, n (%)	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Albumin (Hypo), N	161	297	41	63
All Grades	109 (67.7%)	186 (62.6%)	30 (73.2%)	49 (77.8%)
Grade 3	3 (1.9%)	5 (1.7%)	2 (4.9%)	2 (3.2%)
Grade 4	0	0	0	0
Alanine Aminotransferase (Hyper), N	162	298	41	63
All Grades	72 (44.4%)	127 (42.6%)	18 (43.9%)	35 (55.6%)
Grade 3	8 (4.9%)	16 (5.4%)	2 (4.9%)	5 (7.9%)
Grade 4	0	0	0	1 (1.6%)
Aspartate Transaminase (Hyper), N	161	297	41	63
All Grades	74 (46.0%)	126 (42.4%)	21 (51.2%)	34 (54.0%)
Grade 3	6 (3.7%)	10 (3.4%)	1 (2.4%)	2 (3.2%)
Grade 4	1 (0.6%)	2 (0.7%)	0	0
Alkaline Phosphatase (Hyper) , N	162	298	41	63
All Grades	51 (31.5%)	89 (29.9%)	14 (34.1%)	20 (31.7%)
Grade 3	2 (1.2%)	2 (0.7%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
Grade 4	0	0	0	0
Calcium (hyper), N	49	79	17	28
All Grades	9 (18.4%)	12 (15.2%)	4 (23.5%)	4 (14.3%)
Grade 3	1 (2.0%)	1 (1.3%)	0	0
Grade 4	0	0	0	0

CTCAE Grade, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Calcium (Hypo), N	49	79	17	28
All Grades	4 (8.2%)	10 (12.7%)	1 (5.9%)	5 (17.9%)
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Magnesium (Hyper), N	158	294	41	63
All Grades	18 (11.4%)	29 (9.9%)	10 (24.4%)	14 (22.2%)
Grade 3	4 (2.5%)	5 (1.7%)	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Magnesium (Hypo), N	158	294	41	63
All Grades	49 (31.0%)	78 (26.5%)	12 (29.3%)	16 (25.4%)
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	1 (0.3%)	0	0
Sodium (Hypo), N	162	298	41	63
All Grades	92 (56.8%)	162 (54.4%)	28 (68.3%)	39 (61.9%)
Grade 3	4 (2.5%)	6 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
Grade 4	0	0	0	0
Creatinine (Hyper), N	162	297	41	63
All Grades	40 (24.7%)	69 (23.2%)	17 (41.5%)	24 (38.1%)
Grade 3	6 (3.7%)	7 (2.4%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
Grade 4	0	0	0	0
Total Bilirubin (Hyper), N	162	298	41	63
All Grades	22 (13.6%)	64 (21.5%)	5 (12.2%)	9 (14.3%)
Grade 3	4 (2.5%)	10 (3.4%)	0	0
Grade 4	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Uric Acid (elevated), N	160	296	41	63
All Grades	26 (16.3%)	40 (13.5%)	11 (26.8%)	14 (22.2%)
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Potassium (Hyper), N	162	298	41	63
All Grades	37 (22.8%)	59 (19.8%)	16 (39.0%)	24 (38.1%)
Grade 3	2 (1.2%)	5 (1.7%)	1 (2.4%)	2 (3.2%)
Grade 4	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
Potassium (Hypo), N	162	298	41	63
All Grades	55 (34.0%)	85 (28.5%)	16 (39.0%)	22 (34.9%)
Grade 3	7 (4.3%)	9 (3.0%)	6 (14.6%)	7 (11.1%)
Grade 4	1 (0.6%)	2 (0.7%)	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part.

Note: Percentages are calculated based on n (number of subjects with baseline and at least one on-treatment lab value).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 6.2.jctd

3.1.1　薬剤性肝機能検査値異常

肝機能検査値異常の発現状況を Table 44 に示す。Hy's Law 基準（薬剤性肝障害）は（1）ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、（2）総ビリルビンが ULN の 2 倍超、（3）胆汁うっ滞（ALP が ULN の 2 倍超）の初期所見がない、かつ（4）ALT、及び総ビリルビンの上昇にウイルス性肝炎などの他の要因がない場合と定義された。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）では、エプコリタマブの投与後 30 日以内に AST 又は ALT が ULN の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超が認められた被験者は 5 名（3.0%）であり、このうち 4 名（2.4%）でエプコリタマブの投与後 1 日以内に認められた。5 名のうち 3 名は病勢進行の過程で肝機能検査値上昇が認められ、病勢進行（2 名）又は病勢進行による肝毒性（1 名）のため死亡した。その他の 2 名の肝機能検査値上昇は一過性であり、併発していた胆管炎（1 名）又は肝障害（1 名）とともに消失した。当該 2 名はデータカットオフ日時点で投与を継続していた。肝毒性、肝障害、及び胆管炎は治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.2-2 Listing 16.2.3.1, Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.7.9, Listing 16.2.8.2）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、AST 又は ALT が ULN の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超を示した被験者はいなかった。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で肝機能検査値異常の発現割合に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群の肝機能検査値異常の発現割合にも大きな違いは認められなかった。

薬剤性肝障害を示唆するエビデンスは認められなかった。

Table 44　肝機能検査値異常の発現状況（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
Number of Subjects (%)	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
ALT or AST > 3 × ULN	24 (14.4%)	42 (13.5%)	8 (19.5%)	13 (20.6%)
ALT or AST > 5 × ULN	11 (6.6%)	21 (6.8%)	2 (4.9%)	6 (9.5%)
ALT or AST > 10 × ULN	6 (3.6%)	9 (2.9%)	1 (2.4%)	2 (3.2%)
ALT or AST > 20 × ULN	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	1 (1.6%)
Total Bilirubin > 2 × ULN	6 (3.6%)	16 (5.1%)	0	1 (1.6%)
Concurrent (1 day) ALT or AST > 3 × ULN and total bilirubin > 2 × ULN	4 (2.4%)	7 (2.3%)	0	0
Concurrent (30 days) ALT or AST > 3 × ULN and total bilirubin > 2 × ULN	5 (3.0%)	9 (2.9%)	0	0
ALT or AST > 3 × ULN and total bilirubin > 2 × ULN	5 (3.0%)	9 (2.9%)	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part.

Note: Percentages are calculated based on N.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 6.5.jctd

3.2　血液学的検査及び凝固検査

01 試験及び 04 試験ではヘモグロビン値が 9 g/dL（5.6 mmol/L）以上（輸血の有無を問わない）（01 試験のみ）、好中球絶対数が 1.0× 10^9 /L 以上、リンパ球数が 5 × 10^9 /L 未満、及び血小板

数が 50×10^9 /L 以上の被験者を組み入れた。なお、骨髄病変の場合は増殖因子による支持療法を可とした。

CTCAE Grade がベースラインから悪化した血液学的検査項目及び凝固検査項目を Table 45 に示す。血液学的検査値及び凝固検査値のシフトテーブルを 5.3.5.3-1 Table 6.3.jctd に示す。

（1） 血液学的検査

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、CTCAE Grade がベースラインから悪化した血液学的検査項目を以下に示す。

- ヘモグロビン（低値）: 163 名中 101 名（62.0%）に悪化が認められ、21 名（12.9%）が Grade 3 であった。Grade 4 のヘモグロビン（低値）は認められなかった。
- 好中球絶対数（低値）: 158 名中 77 名（48.7%）に悪化が認められ、28 名（17.7%）が Grade 3、21 名（13.3%）が Grade 4 であった。
- リンパ球絶対数（低値）: 156 名中 136 名（87.2%）に悪化が認められ、59 名（37.8%）が Grade 3、63 名（40.4%）が Grade 4 であった。
- 血小板数（低値）: 163 名中 80 名（49.1%）に悪化が認められ、10 名（6.1%）が Grade 3、11 名（6.7%）が Grade 4 であった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、CTCAE Grade がベースラインから悪化した血液学的検査項目を以下に示す。

- ヘモグロビン（低値）: 41 名中 23 名（56.1%）に悪化が認められ、9 名（22.0%）が Grade 3 であった。Grade 4 のヘモグロビン（低値）は認められなかった。
- 好中球絶対数（低値）: 41 名中 28 名（68.3%）に悪化が認められ、12 名（29.3%）が Grade 3、8 名（19.5%）が Grade 4 であった。
- リンパ球絶対数（低値）: 41 名中 36 名（87.8%）に悪化が認められ、8 名（19.5%）が Grade 3、26 名（63.4%）が Grade 4 であった。
- 血小板数（低値）: 41 名中 31 名（75.6%）に悪化が認められ、8 名（19.5%）が Grade 3、1 名（2.4%）が Grade 4 であった。

01 試験と 04 試験のいずれの LBCL 群でもリンパ球絶対数（低値）が最も多く認められた。これは抗腫瘍療法歴の影響によるものと考えられる。Grade 3 のリンパ球絶対数（高値）はほとんど認められなかった（各群で 1%未満）。01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群で好中球絶対数（低値）及び血小板数（低値）を示した被験者の割合が高かった。

血液学的検査値異常に関する有害事象（SOC「臨床検査」）のうち、01 試験の LBCL 群と比べて 04 試験の LBCL 群で発現割合が 10%以上高かった事象は好中球数減少（01 試験で 6.0%、04 試験で 36.6%、以後同順）、リンパ球数減少（2.4%、26.8%）、白血球数減少（1.2%、24.4%）、及び血小板数減少（1.8%、24.4%）であった（5.3.5.3-1 Table 3.3.jctd）。

両試験の全 B-NHL 群間でも同様の傾向が認められた。

（2） 凝固検査

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で、CTCAE Grade がベースラインから悪化した凝固検査項目を以下に示す。

- INR（増加）：155 名中 27 名（17.4%）に悪化が認められ、1 名（0.6%）が Grade 3 であった。Grade 4 の INR（増加）は認められなかった。
- APTT（延長）：116 名中 28 名（24.1%）に悪化が認められ、2 名（1.7%）が Grade 3 であった。Grade 4 の APTT（延長）は認められなかった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で、CTCAE Grade がベースラインから悪化した凝固検査項目を以下に示す。

- INR（増加）：41 名中 4 名（9.8%）に悪化が認められた。Grade 3 及び Grade 4 の INR（増加）は認められなかった。
- APTT（延長）：41 名中 8 名（19.5%）に悪化が認められた。Grade 3 及び Grade 4 の APTT（延長）は認められなかった。

01 試験と 04 試験の LBCL 群間で、凝固検査値異常の発現割合に大きな違いは認められなかった。同様に、全 B-NHL 群の凝固検査値異常の発現割合に試験間で大きな違いは認められなかった。

Table 45　CTCAE Grade がベースラインから悪化した血液学的検査項目及び凝固検査項目（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

CTCAE Grade, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Hemoglobin (Hypo), N	163	299	41	63
All Grades	101 (62.0%)	180 (60.2%)	23 (56.1%)	35 (55.6%)
Grade 3	21 (12.9%)	37 (12.4%)	9 (22.0%)	9 (14.3%)
Grade 4	0	0	0	0
Absolute Neutrophils Count (Hypo), N	158	293	41	63
All Grades	77 (48.7%)	133 (45.4%)	28 (68.3%)	45 (71.4%)
Grade 3	28 (17.7%)	44 (15.0%)	12 (29.3%)	16 (25.4%)
Grade 4	21 (13.3%)	38 (13.0%)	8 (19.5%)	12 (19.0%)
Absolute Lymphocytes Count (Hyper), N	156	283	41	63
All Grades	10 (6.4%)	17 (6.0%)	3 (7.3%)	4 (6.3%)
Grade 3	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	0
Grade 4	0	0	0	0

CTCAE Grade, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=167)	ALL B-NHL (N=311)	LBCL (N=41)	ALL B-NHL (N=63)
Absolute Lymphocytes Count (Hypo), N	156	283	41	63
All Grades	136 (87.2%)	249 (88.0%)	36 (87.8%)	54 (85.7%)
Grade 3	59 (37.8%)	94 (33.2%)	8 (19.5%)	15 (23.8%)
Grade 4	63 (40.4%)	127 (44.9%)	26 (63.4%)	37 (58.7%)
Platelets (Hypo), N	163	299	41	63
All Grades	80 (49.1%)	143 (47.8%)	31 (75.6%)	39 (61.9%)
Grade 3	10 (6.1%)	22 (7.4%)	8 (19.5%)	8 (12.7%)
Grade 4	11 (6.7%)	16 (5.4%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
International Normalized Ratio (elevated), N	155	287	41	63
All Grades	27 (17.4%)	54 (18.8%)	4 (9.8%)	4 (6.3%)
Grade 3	1 (0.6%)	3 (1.0%)	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Activated Partial Thromboplastin Time (elevated), N	116	221	41	63
All Grades	28 (24.1%)	47 (21.3%)	8 (19.5%)	8 (12.7%)
Grade 3	2 (1.7%)	4 (1.8%)	0	0
Grade 4	0	0	0	0

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part.

Note: Percentages are calculated based on n (number of subjects with baseline and at least one on-treatment lab value).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 6.1.jctd

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

4.1　バイタルサイン

バイタルサインの併合解析は実施しなかった。各試験のバイタルサインの評価結果を各 CSR に示した（5.3.5.2-1 Section 12.4.1、5.3.5.2-2 Section 12.3.1、5.3.5.4-1 Section 7.6.3.1、5.3.5.4-3 Section 7.6.3.1、5.3.5.2-3 Section 12.1.4.1, Section 12.2.3.1、5.3.5.4-2 Section 7.6.3.1）。

01 試験及び 04 試験で、臨床的に意味のあるバイタルサイン異常は認められなかった。

4.2　心電図

4.2.1　臨床的な解析

心電図評価の併合解析は実施しなかった。01 試験の用量拡大パート（aNHL コホート）及び 04 試験の用量拡大パート（DLBCL コホート）の心電図評価結果（5.3.5.2-2 Section 12.3.2、5.3.5.2-3 Section 12.2.3.2）を以下に示す。その他の心電図評価結果を各 CSR に示した（5.3.5.2-1 Section 12.4.3、5.3.5.4-1 Section 7.6.3.2、5.3.5.4-3 Section 7.6.3.2、5.3.5.2-3 Section 12.1.4.2、5.3.5.4-2 Section 7.6.3.2）。

01 試験の用量拡大パート（aNHL コホート）

- 治験薬の投与開始以降に心電図の評価結果が得られた LBCL 患者 155 名のうち 8 名（5.2%）に臨床的に重要な心電図異常が認められたが、注目すべき異常はほとんどなかった（5.3.5.2-2 Listing 16.2.8.4）。
- 治験薬の投与開始以降に QTcF の評価結果が得られた LBCL 患者 94 名のうち、QTcF が 480 msec 超 500 msec 以下であった被験者は 4 名（4.3%）、500 msec 超であった被験者は 3 名（3.2%）であった。500 msec 超であった被験者のうち 1 名では QT 延長症候群が有害事象として報告されたが、治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.2-2 Listing 16.2.7.1）。
- aNHL コホート 157 名中 24 名（15.3%）に SOC「心臓障害」に該当する有害事象が発現した。頻脈［8 名（5.1%）］が最も多く、次いで洞性頻脈［5 名（3.2%）］であった。その他の事象の発現割合は 2%未満であった（5.3.5.2-2 Table 14.3.1.2.1）。
- 治験薬との因果関係が否定できない SOC「心臓障害」に該当する有害事象は 5 名（3.2%）に発現し、内訳は頻脈及び洞性頻脈が各 2 名（1.3%）、洞性徐脈が 1 名（0.6%）であった（5.3.5.2-2 Table 14.3.1.2.1）。

04 試験の用量拡大パート（DLBCL コホート）

- 治験薬の投与開始以降に心電図の評価結果が得られた DLBCL 患者 36 名のうち 18 名（50.0%）に心電図異常が認められたが、注目すべき異常はなかった（5.3.5.2-3 Listing 16.2.8.4.b）。
- 治験薬の投与開始以降に QTcF の評価結果が得られた 36 名のうち、QTcF が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は 2 名（5.6%）、480 msec 超 500 msec 以下であった被験者は 2 名（5.6%）であった。QTcF が 500 msec 超であった被験者はいなかった（5.3.5.2-3 Table 14.3.4.10.b）。
- DLBCL コホート 36 名中 1 名（2.8%）に SOC「心臓障害」に該当する有害事象（洞性頻脈）が発現した。本事象と治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.2-3 Table 14.3.1.2.1.b）。

01 試験及び 04 試験でエプコリタマブに関連する特記すべき心電図異常は認められず、エプコリタマブが心臓の再分極に及ぼす臨床的に重要な作用はないことが示された。

4.2.2　QTc 間隔に対する薬物動態/薬力学解析

健康被験者へのエプコリタマブ投与や被験者への治療用量を超える用量のエプコリタマブ投与が不可能であるため、Thorough QT 試験は実施されなかった。エプコリタマブは抗体薬であり、分子サイズが大きくヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（human ether-à-go-go related gene、hERG）チャネルを直接阻害しないと考えられること、膜貫通型タンパク質である CD20 及び CD3 の細胞外エピトープに対する特異性が高いことから、心臓の再分極に直接影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

- QTcF データ及び PK／薬力学解析結果から、エプコリタマブが QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）に影響を及ぼさないことが示された。申請投与レジメン（週 1 回投

与）投与時の推定 C_{max} の算術平均値 11.7 µg/mL での QTcF 延長は 0.76 msec であり、片側 95%信頼区間の上限値は 3.40 msec と予測された（5.3.3.5-2 Table 14）。

- エプコリタマブの PK とΔQTcF との間に関連性がないこと、エプコリタマブが QTcF に影響を及ぼす生物学的機序を有していないこと、エプコリタマブが心臓の再分極に臨床的に重要な影響を及ぼさず、臨床的に意味のある心臓障害に関連する有害事象を引き起こさなかったことから（5.3.5.2-1 Section 12.4.3、5.3.5.2-2 Section 12.3.2、5.3.5.4-1 Section 7.6.3.2、5.3.5.4-3 Section 7.6.3.2、5.3.5.2-3 Section 12.1.4.2, Section 12.2.3.2、5.3.5.4-2 Section 7.6.3.2）、エプコリタマブは QT 延長を引き起こさないと考えられる。

心電図の評価及び QTcF の PK／薬力学解析の詳細を[2.7.2-3.4 項]に示す。

4.3　免疫原性

ADA は 01 試験と 04 試験で異なる分析法を用いて測定した。ADA 測定法の詳細を各試験の CSR に示した（5.3.5.2-1 Section 9.5.5.3, 5.3.5.2-2 Section 9.5.5.3, 5.3.5.4-1 Section 6.6.5, 5.3.5.4-3 Section 6.6.5, 5.3.5.2-3 Section 9.5.5.1, 5.3.5.4-2 Section 6.6.5）。

4.3.1　ADA

48 mg 免疫原性解析対象集団での ADA 評価結果を Table 46 に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（158 名）のうち、4 名（2.5%）がベースライン時に ADA 陽性であった。エプコリタマブ投与開始後に ADA 陽性となった被験者は 4 名（2.5%）であり、力価が 1 以上であった被験者は 1 名（0.6%）のみであり、力価は 2（全ての希釈倍率を考慮して 1:320）であった。免疫原性のリスクが低く、エプコリタマブに対する ADA 陽性の発現割合が低かったことから、現時点で中和抗体を評価していない（5.3.5.2-2 Section 11.2.6）。

ADA がベースライン時に陰性でエプコリタマブ投与開始後に陽性となった 4 名のうち、2 名は病勢進行のため最初の 2 Cycle 中にエプコリタマブの投与を中止した。残りの 2 名は 10 Cycle を超えて投与を継続しており、ADA が安全性に影響を及ぼさないことが示唆された。

04 試験の併合解析（用量漸増パート ＋ 用量拡大パート）

LBCL 群（40 名）のうち、1 名（2.5%）がベースライン時に ADA 陽性であった。エプコリタマブ投与後に ADA 陽性となった被験者は 1 名（2.5%）であり、力価は 1 未満であった。ADA 陽性は一過性であり、本被験者はデータカットオフ日時点で投与を継続していた（5.3.5.2-3 Section 11.2.2.4）。

Table 46　ADA 評価結果（01 試験及び 04 試験、48 mg 免疫原性解析対象集団）

Number of subjects, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)		GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL (N=158)	ALL B-NHL (N=258)	LBCL (N=40)	ALL B-NHL (N=60)
Baseline ADA positive	4 (　2.5%)	9 (　3.5%)	1 (　2.5%)	1 (　1.7%)
On-treatment ADA status				
Positive	4 (　2.5%)	8 (　3.1%)	1 (　2.5%)	2 (　3.3%)
Negative	150 (94.9%)	241 (93.4%)	38 (95.0%)	57 (95.0%)
Indeterminate	4 (　2.5%)	9 (　3.5%)	1 (　2.5%)	1 (　1.7%)
Titer out of on-treatment ADA positive sample[a]				
< 1	3 (　1.9%)	7 (　2.7%)	1 (　2.5%)	1 (　1.7%)
≥ 1	1 (　0.6%)	1 (　0.4%)	0	1 (　1.7%)

Abbreviations: ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part.

Note: Percentages calculated based on number of subjects in Immunogenicity analysis set.

Note: For on-treatment results, a subject is considered ADA positive if either 1) ADA is negative at baseline and at least one on-treatment result is positive 2) positive at baseline and at least one positive on-treatment result with a titer higher than baseline.

a.　The highest titer value will be summarized for subjects with on-treatment positive ADA sample(s).

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 7.1.jctd

いずれの試験でもエプコリタマブに対する ADA の発現割合は低く、ADA 陽性の被験者の力価は低かった。ADA 陽性の被験者数が少なかったため、ADA が安全性に及ぼす影響に関して解析を実施することは困難であったものの、ADA 陽性の被験者数が少なかったことからエプコリタマブの免疫原性リスクは低いことが示唆された。また、アレルギー（食物、ヨウ素、及び季節性アレルギーを除く）及びアナフィラキシーを発現した被験者は認められなかった（5.3.5.3-1 Table 3.3.jctd）。

免疫原性の詳細な解析結果を[2.7.2-4.1 項]に示す。免疫原性が PK に意味のある影響を及ぼすことは示唆されなかった。

5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

年齢、性別、人種、ベースラインの体重、ベースラインの腎機能、ベースラインの肝機能、及び Ann Arbor 分類別に安全性を評価した。

5.1.1　年齢

年齢別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）の有害事象の概要を Table 47 に示す。年齢別の有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象をそれぞれ 5.3.5.3-1 Table 4.2.jctd、Table 4.3.jctd、Table 4.4.jctd に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）では、被験者の年齢の中央値（範囲）は 65.0 歳（20～83 歳）であり、65 歳未満が 83 名（49.7%）、65 歳以上 75 歳未満が 53 名（31.7%）、75 歳以上が 31 名（18.6%）であった（Table 5）。有害事象のカテゴリー（全有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、投与遅延／投与休止に至った有害事象、死亡に至った有害事象）及び特に注目すべき有害事象（サイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、CTLS）の発現割合及び重症度に年齢別で大きな違いは認められなかった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）では、被験者の年齢の中央値（範囲）は 68.0 歳（42～89 歳）であり、65 歳未満が 13 名（31.7%）、65 歳以上 75 歳未満が 20 名（48.8%）、75 歳以上が 8 名（19.5%）であった（Table 5）。各部分集団の被験者数が少ないため結果の解釈に限界があるものの、有害事象のカテゴリー及び特に注目すべき有害事象の発現割合及び重症度に年齢別で大きな違いは認められなかった。

01 試験及び 04 試験の LBCL 群で有害事象の発現割合に年齢別で大きな違いは認められなかった。同様の傾向が 01 試験及び 04 試験の全 B-NHL 群で認められた。

Table 47　年齢別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

Number of Subjects ≥ 1, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)						GCT3013-04 (ESC+EXP)					
	LBCL			ALL B-NHL			LBCL			ALL B-NHL		
	< 65 years (N=83)	65 to < 75 years (N=53)	≥ 75 years (N=31)	< 65 years (N=135)	65 to < 75 years (N=113)	≥ 75 years (N=63)	< 65 years (N=13)	65 to < 75 years (N=20)	≥ 75 years (N=8)	< 65 years (N=22)	65 to < 75 years (N=31)	≥ 75 years (N=10)
TEAE	83 (100.0%)	52 (98.1%)	31 (100.0%)	133 (98.5%)	109 (96.5%)	63 (100.0%)	13 (100.0%)	20 (100.0%)	8 (100.0%)	22 (100.0%)	31 (100.0%)	10 (100.0%)
Related TEAE	69 (83.1%)	43 (81.1%)	28 (90.3%)	114 (84.4%)	95 (84.1%)	60 (95.2%)	13 (100.0%)	20 (100.0%)	8 (100.0%)	22 (100.0%)	31 (100.0%)	10 (100.0%)
≥ Grade 3 TEAE	57 (68.7%)	30 (56.6%)	18 (58.1%)	88 (65.2%)	67 (59.3%)	43 (68.3%)	12 (92.3%)	16 (80.0%)	8 (100.0%)	18 (81.8%)	22 (71.0%)	10 (100.0%)
≥ Grade 3 related TEAE	26 (31.3%)	14 (26.4%)	7 (22.6%)	43 (31.9%)	37 (32.7%)	22 (34.9%)	12 (92.3%)	13 (65.0%)	7 (87.5%)	17 (77.3%)	18 (58.1%)	8 (80.0%)
TEAE by worst toxicity grade												
1	10 (12.0%)	6 (11.3%)	4 (12.9%)	14 (10.4%)	11 (9.7%)	6 (9.5%)	1 (7.7%)	0	0	1 (4.5%)	2 (6.5%)	0
2	16 (19.3%)	16 (30.2%)	9 (29.0%)	31 (23.0%)	31 (27.4%)	14 (22.2%)	0	4 (20.0%)	0	3 (13.6%)	7 (22.6%)	0
3	29 (34.9%)	19 (35.8%)	14 (45.2%)	47 (34.8%)	38 (33.6%)	33 (52.4%)	3 (23.1%)	10 (50.0%)	4 (50.0%)	8 (36.4%)	12 (38.7%)	6 (60.0%)
4	22 (26.5%)	6 (11.3%)	3 (9.7%)	34 (25.2%)	21 (18.6%)	6 (9.5%)	9 (69.2%)	6 (30.0%)	4 (50.0%)	10 (45.5%)	10 (32.3%)	4 (40.0%)
5	6 (7.2%)	5 (9.4%)	1 (3.2%)	7 (5.2%)	8 (7.1%)	4 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
Serious TEAE	51 (61.4%)	28 (52.8%)	18 (58.1%)	82 (60.7%)	68 (60.2%)	43 (68.3%)	6 (46.2%)	6 (30.0%)	4 (50.0%)	10 (45.5%)	10 (32.3%)	5 (50.0%)
Serious Related TEAE	32 (38.6%)	18 (34.0%)	11 (35.5%)	55 (40.7%)	48 (42.5%)	28 (44.4%)	6 (46.2%)	4 (20.0%)	3 (37.5%)	10 (45.5%)	7 (22.6%)	3 (30.0%)
TEAE leading to treatment discontinuation	6 (7.2%)	5 (9.4%)	2 (6.5%)	7 (5.2%)	9 (8.0%)	6 (9.5%)	0	0	2 (25.0%)	0	0	2 (20.0%)
TEAE leading to dose delay/interruption	32 (38.6%)	16 (30.2%)	12 (38.7%)	58 (43.0%)	41 (36.3%)	29 (46.0%)	6 (46.2%)	6 (30.0%)	4 (50.0%)	10 (45.5%)	8 (25.8%)	5 (50.0%)

Number of Subjects ≥ 1, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)						GCT3013-04 (ESC+EXP)					
	LBCL			ALL B-NHL			LBCL			ALL B-NHL		
	< 65 years (N=83)	65 to < 75 years (N=53)	≥ 75 years (N=31)	< 65 years (N=135)	65 to < 75 years (N=113)	≥ 75 years (N=63)	< 65 years (N=13)	65 to < 75 years (N=20)	≥ 75 years (N=8)	< 65 years (N=22)	65 to < 75 years (N=31)	≥ 75 years (N=10)
Fatal TEAE[a]	6 (7.2%)	5 (9.4%)	1 (3.2%)	7 (5.2%)	8 (7.1%)	4 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
Fatal related TEAE	0	1 (1.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
AESI												
CRS												
All grade	39 (47.0%)	31 (58.5%)	14 (45.2%)	71 (52.6%)	69 (61.1%)	36 (57.1%)	13 (100.0%)	17 (85.0%)	5 (62.5%)	20 (90.9%)	27 (87.1%)	7 (70.0%)
≥ Grade 3	3 (3.6%)	0	1 (3.2%)	6 (4.4%)	3 (2.7%)	2 (3.2%)	2 (15.4%)	0	2 (25.0%)	3 (13.6%)	0	2 (20.0%)
ICANS												
All grade	5 (6.0%)	3 (5.7%)	2 (6.5%)	8 (5.9%)	10 (8.8%)	4 (6.3%)	0	0	1 (12.5%)	0	0	1 (10.0%)
≥ Grade 3	0	1 (1.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
CTLS												
All grade	2 (2.4%)	0	0	3 (2.2%)	1 (0.9%)	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.5%)	0	0
≥ Grade 3	2 (2.4%)	0	0	2 (1.5%)	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.5%)	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term, at the highest recorded severity. ICANS events are graded according to Lee et al, 2019, CRS events as per Lee et al, 2019, and CTLS according to Cairo-Bishop (Coiffier et al, 2008). All other events are graded according to CTCAE v5.0.

a. 4 of the subjects in R/R LBCL of GCT3013-01 study reported are also reported by investigator with primary cause of death as disease progression.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 4.1.jctd

5.1.2　性別

性別（女性、男性）の有害事象の概要を Table 48 に示す。性別の有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象をそれぞれ 5.3.5.3-1 Table 4.6.jctd、Table 4.7.jctd、Table 4.8.jctd に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）では、女性の割合［63 名（37.7%）］が男性［104 名（62.3%）］と比べて低かった（Table 5）。全有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び投与遅延／投与休止に至った有害事象の発現割合及び重症度に性別で大きな違いは認められなかった。なお、CTLS は男性［2 名（1.9%）］にのみ発現した。

性別で発現割合の差が 5%以上であった有害事象のカテゴリー又は特に注目すべき有害事象を以下に示す。

- 死亡に至った有害事象：女性が 1 名（1.6%）、男性が 11 名（10.6%）（以後同順）
- サイトカイン放出症候群：38 名（60.3%）、46 名（44.2%）
- 重篤なサイトカイン放出症候群：25 名（39.7%）、27 名（26.0%）（5.3.5.3-1 Table 4.7.jctd）
- Grade 3 又は Grade 4 のサイトカイン放出症候群：4 名（6.3%）、0 名（0%）（5.3.5.3-1 Table 4.8.jctd）
- 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群：6 名（9.5%）、4 名（3.8%）

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）では、女性［20 名（48.8%）］と男性［21 名（51.2%）］の割合が同程度であった（Table 5）。各部分集団の被験者数が少ないため結果の解釈に限界があるものの、全有害事象の発現割合及び重症度に性別で大きな違いは認められなかった。なお、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群及び CTLS は男性［各 1 名（4.8%）］にのみ発現した。

性別で発現割合の差が 5%以上であった有害事象のカテゴリー又は特に注目すべき有害事象を以下に示す。

- 重篤な有害事象：女性 10 名（50.0%）、男性 6 名（28.6%）（以後同順）
- 投与中止に至った有害事象：0 名（0%）、2 名（9.5%）
- 投与遅延／投与休止に至った有害事象：9 名（45.0%）、7 名（33.3%）
- サイトカイン放出症候群：18 名（90.0%）、17 名（81.0%）
- Grade 3 又は Grade 4 のサイトカイン放出症候群：1 名（5.0%）、3 名（14.3%）（5.3.5.3-1 Table 4.8.jctd）

01 試験及び 04 試験の LBCL 群でサイトカイン放出症候群の発現割合は男性に比べて女性で高い傾向が認められたものの、両試験の LBCL 群でその他の有害事象の発現割合に性別で大きな違いは認められなかった。同様の傾向が 01 試験及び 04 試験の全 B-NHL 群で認められた。

Table 48　性別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

Number of Subjects ≥ 1, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)				GCT3013-04 (ESC+EXP)			
	LBCL		ALL B-NHL		LBCL		ALL B-NHL	
	Female (N=63)	Male (N=104)	Female (N=113)	Male (N=198)	Female (N=20)	Male (N=21)	Female (N=30)	Male (N=33)
TEAE	63 (100.0%)	103 (99.0%)	112 (99.1%)	193 (97.5%)	20 (100.0%)	21 (100.0%)	30 (100.0%)	33 (100.0%)
Related TEAE	56 (88.9%)	84 (80.8%)	99 (87.6%)	170 (85.9%)	20 (100.0%)	21 (100.0%)	30 (100.0%)	33 (100.0%)
≥ Grade 3 TEAE	38 (60.3%)	67 (64.4%)	67 (59.3%)	131 (66.2%)	18 (90.0%)	18 (85.7%)	24 (80.0%)	26 (78.8%)
≥ Grade 3 related TEAE	19 (30.2%)	28 (26.9%)	33 (29.2%)	69 (34.8%)	17 (85.0%)	15 (71.4%)	22 (73.3%)	21 (63.6%)
TEAE by worst toxicity grade								
1	5 (7.9%)	15 (14.4%)	11 (9.7%)	20 (10.1%)	1 (5.0%)	0	2 (6.7%)	1 (3.0%)
2	20 (31.7%)	21 (20.2%)	34 (30.1%)	42 (21.2%)	1 (5.0%)	3 (14.3%)	4 (13.3%)	6 (18.2%)
3	20 (31.7%)	42 (40.4%)	34 (30.1%)	84 (42.4%)	9 (45.0%)	8 (38.1%)	12 (40.0%)	14 (42.4%)
4	17 (27.0%)	14 (13.5%)	28 (24.8%)	33 (16.7%)	9 (45.0%)	10 (47.6%)	12 (40.0%)	12 (36.4%)
5	1 (1.6%)	11 (10.6%)	5 (4.4%)	14 (7.1%)	0	0	0	0
Serious TEAE	38 (60.3%)	59 (56.7%)	69 (61.1%)	124 (62.6%)	10 (50.0%)	6 (28.6%)	12 (40.0%)	13 (39.4%)
Serious Related TEAE	29 (46.0%)	32 (30.8%)	48 (42.5%)	83 (41.9%)	8 (40.0%)	5 (23.8%)	10 (33.3%)	10 (30.3%)
TEAE leading to treatment discontinuation	4 (6.3%)	9 (8.7%)	6 (5.3%)	16 (8.1%)	0	2 (9.5%)	0	2 (6.1%)
TEAE leading to dose delay/interruption	23 (36.5%)	37 (35.6%)	43 (38.1%)	85 (42.9%)	9 (45.0%)	7 (33.3%)	12 (40.0%)	11 (33.3%)
Fatal TEAE[a]	1 (1.6%)	11 (10.6%)	5 (4.4%)	14 (7.1%)	0	0	0	0
Fatal related TEAE	1 (1.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
AESI								
CRS								
All grade	38 (60.3%)	46 (44.2%)	66 (58.4%)	110 (55.6%)	18 (90.0%)	17 (81.0%)	27 (90.0%)	27 (81.8%)
≥ Grade 3	4 (6.3%)	0	5 (4.4%)	6 (3.0%)	1 (5.0%)	3 (14.3%)	1 (3.3%)	4 (12.1%)
ICANS								
All grade	6 (9.5%)	4 (3.8%)	10 (8.8%)	12 (6.1%)	0	1 (4.8%)	0	1 (3.0%)
≥ Grade 3	1 (1.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
CTLS								
All grade	0	2 (1.9%)	0	4 (2.0%)	0	1 (4.8%)	0	1 (3.0%)
≥ Grade 3	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)	0	1 (4.8%)	0	1 (3.0%)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term, at the highest recorded severity. ICANS events are graded according to Lee et al, 2019, CRS events as per Lee et al, 2019, and CTLS according to Cairo-Bishop (Coiffier et al, 2008). All other events are graded according to CTCAE v5.0.

a.　4 of the subjects in R/R LBCL of GCT3013-01 study reported are also reported by investigator with primary cause of death as disease progression.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 4.5.jctd

5.1.3　人種

人種［白人、アジア人、その他の人種（不明を含む）］別の有害事象の概要を Table 49 に示す。人種別の有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象をそれぞれ 5.3.5.3-1 Table 4.10.jctd、Table 4.11.jctd、Table 4.12.jctd に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で人種別の被験者は、白人が 106 名（63.5%）、アジア人が 30 名（18.0%）、その他の人種が 31 名（18.6%）であった（Table 5）。以下に示した一部の有害事象のカテゴリー及び特に注目すべき有害事象の発現割合に人種別で違いが認められたものの、その他の有害事象の発現割合及び重症度に人種別で大きな違いは認められなかった。

- 重篤な有害事象の発現割合は、アジア人［15 名（50.0%）］及びその他の人種［15 名（48.4%）］と比べて白人［67 名（62.3%）］で高かった。
- サイトカイン放出症候群の発現割合は、白人［55 名（51.9%）］及びその他の人種［10 名（32.3%）］と比べてアジア人［19 名（63.3%）］で高かった。
- 重篤なサイトカイン放出症候群は、白人で 34 名（32.1%）、その他の人種で 9 名（29.0%）、アジア人で 9 名（30.0%）に発現し、発現割合に大きな違いは認められなかった（5.3.5.3-1 Table 4.11.jctd）。
- Grade 3 のサイトカイン放出症候群は、白人で 3 名（2.8%）、その他の人種で 0 名（0%）、アジア人で 1 名（3.3%）に発現し、その発現割合に白人とアジア人で大きな違いはなかった（5.3.5.3-1 Table 3.6.jctd, Table 4.12.jctd）。
- いずれの人種でも Grade 4 のサイトカイン放出症候群は認められなかった（5.3.5.3-1 Table 3.6.jctd）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）の被験者はいずれも日本人であった（Table 5）。

- 重篤な有害事象は 16 名（39.0%）に発現した。
- サイトカイン放出症候群は 35 名（85.4%）に発現した。
- 重篤なサイトカイン放出症候群は 8 名（19.5%）に発現した（5.3.5.3-1 Table 4.11.jctd）。
- Grade 3 のサイトカイン放出症候群は 4 名（9.8%）に発現した（5.3.5.3-1 Table 3.6.jctd, Table 4.12.jctd）。
- Grade 4 のサイトカイン放出症候群は認められなかった（5.3.5.3-1 Table 3.6.jctd）。

01 試験の LBCL 群で、サイトカイン放出症候群の発現割合はアジア人で最も高かったが、Grade 3 のサイトカイン放出症候群の発現割合はアジア人と白人で同程度であった。また、いずれの人種でも Grade 4 のサイトカイン放出症候群は認められなかった。重篤なサイトカイン放出症候群の発現割合に人種間で大きな違いは認められなかった。なお、曝露－安全性解析の結果からも、エプコリタマブの PK とサイトカイン放出症候群（全 Grade 及び Grade 2 以上）の発現割

合に明らかな関連性は認められなかった（[2.7.2-3.3.2 項]）。その他の有害事象の発現割合に人種間で大きな違いは認められなかった。同様の傾向が 01 試験の全 B-NHL 群で認められた。

Table 49　人種別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

Number of Subjects ≥ 1, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)						GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL			ALL B-NHL			LBCL	ALL B-NHL
	White (N=106)	Asian (N=30)	Other (N=31)	White (N=207)	Asian (N=48)	Other (N=56)	Asian (N=41)	Asian (N=63)
TEAE	106 (100.0%)	29 (96.7%)	31 (100.0%)	202 (97.6%)	47 (97.9%)	56 (100.0%)	41 (100.0%)	63 (100.0%)
Related TEAE	90 (84.9%)	26 (86.7%)	24 (77.4%)	183 (88.4%)	41 (85.4%)	45 (80.4%)	41 (100.0%)	63 (100.0%)
≥ Grade 3 TEAE	73 (68.9%)	14 (46.7%)	18 (58.1%)	138 (66.7%)	24 (50.0%)	36 (64.3%)	36 (87.8%)	50 (79.4%)
≥ Grade 3 related TEAE	31 (29.2%)	9 (30.0%)	7 (22.6%)	73 (35.3%)	15 (31.3%)	14 (25.0%)	32 (78.0%)	43 (68.3%)
TEAE by worst toxicity grade								
1	11 (10.4%)	3 (10.0%)	6 (19.4%)	18 (8.7%)	4 (8.3%)	9 (16.1%)	1 (2.4%)	3 (4.8%)
2	22 (20.8%)	12 (40.0%)	7 (22.6%)	46 (22.2%)	19 (39.6%)	11 (19.6%)	4 (9.8%)	10 (15.9%)
3	43 (40.6%)	8 (26.7%)	11 (35.5%)	83 (40.1%)	13 (27.1%)	22 (39.3%)	17 (41.5%)	26 (41.3%)
4	21 (19.8%)	5 (16.7%)	5 (16.1%)	42 (20.3%)	9 (18.8%)	10 (17.9%)	19 (46.3%)	24 (38.1%)
5	9 (8.5%)	1 (3.3%)	2 (6.5%)	13 (6.3%)	2 (4.2%)	4 (7.1%)	0	0
Serious TEAE	67 (63.2%)	15 (50.0%)	15 (48.4%)	136 (65.7%)	24 (50.0%)	33 (58.9%)	16 (39.0%)	25 (39.7%)
Serious Related TEAE	40 (37.7%)	11 (36.7%)	10 (32.3%)	91 (44.0%)	18 (37.5%)	22 (39.3%)	13 (31.7%)	20 (31.7%)
TEAE leading to treatment discontinuation	8 (7.5%)	1 (3.3%)	4 (12.9%)	16 (7.7%)	1 (2.1%)	5 (8.9%)	2 (4.9%)	2 (3.2%)
TEAE leading to dose delay/interruption	44 (41.5%)	8 (26.7%)	8 (25.8%)	92 (44.4%)	15 (31.3%)	21 (37.5%)	16 (39.0%)	23 (36.5%)
Fatal TEAE[a]	9 (8.5%)	1 (3.3%)	2 (6.5%)	13 (6.3%)	2 (4.2%)	4 (7.1%)	0	0
Fatal related TEAE	0	1 (3.3%)	0	0	1 (2.1%)	0	0	0
AESI								
CRS								
All grade	55 (51.9%)	19 (63.3%)	10 (32.3%)	118 (57.0%)	34 (70.8%)	24 (42.9%)	35 (85.4%)	54 (85.7%)
≥ Grade 3	3 (2.8%)	1 (3.3%)	0	8 (3.9%)	3 (6.3%)	0	4 (9.8%)	5 (7.9%)
ICANS								
All grade	8 (7.5%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	17 (8.2%)	1 (2.1%)	4 (7.1%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
≥ Grade 3	0	1 (3.3%)	0	0	1 (2.1%)	0	0	0
CTLS								
All grade	0	2 (6.7%)	0	1 (0.5%)	3 (6.3%)	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
≥ Grade 3	0	2 (6.7%)	0	0	2 (4.2%)	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term, at the highest recorded severity. ICANS events are graded according to Lee et al, 2019, CRS events as per Lee et al, 2019, and CTLS according to Cairo-Bishop (Coiffier et al, 2008). All other events are graded according to CTCAE v5.0.

Note: The other column also includes subjects for which the race is not reported.

a.　4 of the subjects in R/R LBCL of GCT3013-01 study reported are also reported by investigator with primary cause of death as disease progression.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 4.9.jctd

5.1.4　ベースラインの体重

ベースラインの体重（65 kg 未満、65 kg 以上 85 kg 未満、85 kg 以上）別の有害事象の概要を Table 50 に示す。ベースラインの体重別の有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象をそれぞれ 5.3.5.3-1 Table 4.18.jctd、Table 4.19.jctd、Table 4.20.jctd に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）でベースラインの体重別の被験者は、65 kg 未満が 54 名（32.3%）、65 kg 以上 85 kg 未満が 69 名（41.3%）、85 kg 以上が 44 名（26.3%）であった（Table 5）。

有害事象のカテゴリー及び特に注目すべき有害事象の発現割合及び重症度に体重別で大きな違いは認められなかった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）でベースラインの体重別の被験者は、65 kg 未満が 31 名（75.6%）、65 kg 以上 85 kg 未満が 9 名（22.0%）、85 kg 以上が 1 名（2.4%）であった（Table 5）。04 試験では 65 kg 以上の部分集団の被験者数が少なかったため結果の解釈に限界があるものの、有害事象のカテゴリー及び特に注目すべき有害事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、CTLS）の発現割合及び重症度に体重別で大きな違いは認められなかった。

01 試験の LBCL 群で、サイトカイン放出症候群の発現割合に体重別で一定の傾向が認められなかったが、04 試験では低体重の被験者でサイトカイン放出症候群の発現割合が高い傾向が認められた。したがって、01 試験及び 04 試験の LBCL 群で一貫した傾向は認められず、サイトカイン放出症候群の発現割合に体重別で一定の傾向は認められなかった。両試験の LBCL 群でその他の有害事象の発現割合に体重別で大きな違いは認められなかった。同様の傾向が 01 試験及び 04 試験の全 B-NHL 群で認められた。

Table 50　ベースラインの体重別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

Number of Subjects ≥ 1, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)						GCT3013-04 (ESC+EXP)					
	LBCL			ALL B-NHL			LBCL			ALL B-NHL		
	< 65 kg (N=54)	65 to < 85 kg (N=69)	≥ 85 kg (N=44)	< 65 kg (N=90)	65 to < 85 kg (N=133)	≥ 85 kg (N=88)	< 65 kg (N=31)	65 to < 85 kg (N=9)	≥ 85 kg (N=1)	< 65 kg (N=45)	65 to < 85 kg (N=16)	≥ 85 kg (N=2)
TEAE	54 (100.0%)	69 (100.0%)	43 (97.7%)	90 (100.0%)	132 (99.2%)	83 (94.3%)	31 (100.0%)	9 (100.0%)	1 (100.0%)	45 (100.0%)	16 (100.0%)	2 (100.0%)
Related TEAE	47 (87.0%)	59 (85.5%)	34 (77.3%)	76 (84.4%)	120 (90.2%)	73 (83.0%)	31 (100.0%)	9 (100.0%)	1 (100.0%)	45 (100.0%)	16 (100.0%)	2 (100.0%)
≥ Grade 3 TEAE	34 (63.0%)	47 (68.1%)	24 (54.5%)	55 (61.1%)	89 (66.9%)	54 (61.4%)	28 (90.3%)	7 (77.8%)	1 (100.0%)	37 (82.2%)	12 (75.0%)	1 (50.0%)
≥ Grade 3 related TEAE	15 (27.8%)	19 (27.5%)	13 (29.5%)	28 (31.1%)	47 (35.3%)	27 (30.7%)	25 (80.6%)	6 (66.7%)	1 (100.0%)	32 (71.1%)	10 (62.5%)	1 (50.0%)
TEAE by worst toxicity grade												
1	1 (1.9%)	12 (17.4%)	7 (15.9%)	4 (4.4%)	18 (13.5%)	9 (10.2%)	1 (3.2%)	0	0	2 (4.4%)	0	1 (50.0%)
2	19 (35.2%)	10 (14.5%)	12 (27.3%)	31 (34.4%)	25 (18.8%)	20 (22.7%)	2 (6.5%)	2 (22.2%)	0	6 (13.3%)	4 (25.0%)	0
3	23 (42.6%)	25 (36.2%)	14 (31.8%)	32 (35.6%)	52 (39.1%)	34 (38.6%)	14 (45.2%)	3 (33.3%)	0	20 (44.4%)	6 (37.5%)	0
4	8 (14.8%)	16 (23.2%)	7 (15.9%)	17 (18.9%)	29 (21.8%)	15 (17.0%)	14 (45.2%)	4 (44.4%)	1 (100.0%)	17 (37.8%)	6 (37.5%)	1 (50.0%)
5	3 (5.6%)	6 (8.7%)	3 (6.8%)	6 (6.7%)	8 (6.0%)	5 (5.7%)	0	0	0	0	0	0
Serious TEAE	29 (53.7%)	47 (68.1%)	21 (47.7%)	51 (56.7%)	94 (70.7%)	48 (54.5%)	12 (38.7%)	3 (33.3%)	1 (100.0%)	16 (35.6%)	8 (50.0%)	1 (50.0%)
Serious Related TEAE	18 (33.3%)	26 (37.7%)	17 (38.6%)	33 (36.7%)	63 (47.4%)	35 (39.8%)	10 (32.3%)	2 (22.2%)	1 (100.0%)	13 (28.9%)	6 (37.5%)	1 (50.0%)
TEAE leading to treatment discontinuation	3 (5.6%)	7 (10.1%)	3 (6.8%)	5 (5.6%)	10 (7.5%)	7 (8.0%)	2 (6.5%)	0	0	2 (4.4%)	0	0
TEAE leading to dose delay/interruption	19 (35.2%)	28 (40.6%)	13 (29.5%)	32 (35.6%)	58 (43.6%)	38 (43.2%)	11 (35.5%)	4 (44.4%)	1 (100.0%)	16 (35.6%)	6 (37.5%)	1 (50.0%)

Number of Subjects ≥ 1, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)						GCT3013-04 (ESC+EXP)					
	LBCL			ALL B-NHL			LBCL			ALL B-NHL		
	< 65 kg (N=54)	65 to < 85 kg (N=69)	≥ 85 kg (N=44)	< 65 kg (N=90)	65 to < 85 kg (N=133)	≥ 85 kg (N=88)	< 65 kg (N=31)	65 to < 85 kg (N=9)	≥ 85 kg (N=1)	< 65 kg (N=45)	65 to < 85 kg (N=16)	≥ 85 kg (N=2)
Fatal TEAE[a]	3 (5.6%)	6 (8.7%)	3 (6.8%)	6 (6.7%)	8 (6.0%)	5 (5.7%)	0	0	0	0	0	0
Fatal related TEAE	0	1 (1.4%)	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
AESI												
CRS												
All grade	27 (50.0%)	38 (55.1%)	19 (43.2%)	48 (53.3%)	85 (63.9%)	43 (48.9%)	27 (87.1%)	7 (77.8%)	1 (100.0%)	39 (86.7%)	13 (81.3%)	2 (100.0%)
≥ Grade 3	2 (3.7%)	1 (1.4%)	1 (2.3%)	5 (5.6%)	4 (3.0%)	2 (2.3%)	3 (9.7%)	1 (11.1%)	0	4 (8.9%)	1 (6.3%)	0
ICANS												
All grade	3 (5.6%)	6 (8.7%)	1 (2.3%)	4 (4.4%)	14 (10.5%)	4 (4.5%)	0	1 (11.1%)	0	0	1 (6.3%)	0
≥ Grade 3	0	1 (1.4%)	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
CTLS												
All grade	0	2 (2.9%)	0	1 (1.1%)	2 (1.5%)	1 (1.1%)	1 (3.2%)	0	0	1 (2.2%)	0	0
≥ Grade 3	0	2 (2.9%)	0	0	2 (1.5%)	0	1 (3.2%)	0	0	1 (2.2%)	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term, at the highest recorded severity. ICANS events are graded according to Lee et al, 2019, CRS events as per Lee et al, 2019, and CTLS according to Cairo-Bishop (Coiffier et al, 2008). All other events are graded according to CTCAE v5.0.

a. 4 of the subjects in R/R LBCL of GCT3013-01 study reported are also reported by investigator with primary cause of death as disease progression.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 4.17.jctd

5.1.5　ベースラインの腎機能

ベースラインの腎機能別の有害事象の概要を Table 51 に示す。ベースラインの腎機能別の有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象をそれぞれ 5.3.5.3-1 Table 4.30.jctd、Table 4.31.jctd、Table 4.32.jctd に示す。

重度の腎機能障害を有する被験者を対象としたエプコリタマブの試験は実施されていない。01 試験及び 04 試験でベースライン時に重度の腎機能障害を有していた被験者はいなかった。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）でベースラインの腎機能別の被験者は、正常腎機能が 70 名（41.9%）、軽度の腎機能障害が 69 名（41.3%）、中等度の腎機能障害が 25 名（15.0%）であった（Table 5）。全有害事象、投与中止に至った有害事象、投与遅延／投与休止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、及び CTLS の発現割合及び重症度にベースラインの腎機能別で大きな違いは認められなかった。

ベースラインの腎機能別で発現割合の差（正常腎機能と軽度の腎機能障害との差又は軽度の腎機能障害と中等度の腎機能障害との差）が 5%以上であった有害事象のカテゴリー又は特に注目すべき有害事象を以下に示す。

- 重篤な有害事象：正常腎機能が 37 名（52.9%）、軽度の腎機能障害が 42 名（60.9%）、中等度の腎機能障害が 17 名（68.0%）（以後同順）
- サイトカイン放出症候群：31 名（44.3%）、38 名（55.1%）、15 名（60.0%）
- 重篤なサイトカイン放出症候群：20 名（28.6%）、22 名（31.9%）、10 名（40.0%）（5.3.5.3-1 Table 4.31.jctd）

なお、Grade 3 又は Grade 4 のサイトカイン放出症候群は、3 名（4.3%）、1 名（1.4%）、及び 0 名（0%）に発現し（5.3.5.3-1 Table 4.32.jctd）、発現割合に腎機能別で大きな違いは認められなかった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）でベースラインの腎機能別の被験者は、正常腎機能が 7 名（17.1%）、軽度の腎機能障害が 21 名（51.2%）、中等度の腎機能障害が 13 名（31.7%）であった（Table 5）。各部分集団の被験者数が少ないため結果の解釈に限界があるものの、全有害事象、投与中止に至った有害事象、投与遅延／投与休止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、及び CTLS の発現割合及び重症度にベースラインの腎機能別で大きな違いは認められなかった。

ベースラインの腎機能別で発現割合の差（正常腎機能と軽度の腎機能障害との差又は軽度の腎機能障害と中等度の腎機能障害との差）が 5%以上であった有害事象のカテゴリー又は特に注目すべき有害事象を以下に示す。

- 重篤な有害事象：正常腎機能が 2 名（28.6%）、軽度の腎機能障害が 8 名（38.1%）、中等度の腎機能障害が 6 名（46.2%）（以後同順）
- サイトカイン放出症候群：7 名（100.0%）、18 名（85.7%）、10 名（76.9%）

- 重篤なサイトカイン放出症候群：2 名（28.6%）、4 名（19.0%）、2 名（15.4%）（5.3.5.3-1 Table 4.31.jctd）
- Grade 3 又は Grade 4 のサイトカイン放出症候群：0 名（0%）、2 名（9.5%）、2 名（15.4%）（5.3.5.3-1 Table 4.32.jctd）

01 試験の LBCL 群では、腎機能の低下とともに、サイトカイン放出症候群の発現割合が高い傾向が認められた。Grade 3 又は Grade 4 のサイトカイン放出症候群の発現割合に腎機能別で大きな違いは認められなかった。一方、04 試験の LBCL 群では、腎機能の低下とともにサイトカイン放出症候群の発現割合が低くなる傾向が認められた。したがって、01 試験及び 04 試験の LBCL 群で一貫した傾向は認められず、サイトカイン放出症候群の発現割合に腎機能別で一定の傾向は認められなかった。両試験の LBCL 群でその他の有害事象の発現割合に腎機能別で大きな違いは認められなかった。同様の傾向が 01 試験及び 04 試験の全 B-NHL 群で認められた。

Table 51　ベースラインの腎機能別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

Number of Subjects ≥ 1, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)						GCT3013-04 (ESC+EXP)					
	LBCL			ALL B-NHL			LBCL			ALL B-NHL		
	Normal (N=70)	Mildly Impaired (N=69)	Moderately Impaired (N=25)	Normal (N=125)	Mildly Impaired (N=129)	Moderately Impaired (N=51)	Normal (N=7)	Mildly Impaired (N=21)	Moderately Impaired (N=13)	Normal (N=10)	Mildly Impaired (N=32)	Moderately Impaired (N=21)
TEAE	70 (100.0%)	68 (98.6%)	25 (100.0%)	122 (97.6%)	126 (97.7%)	51 (100.0%)	7 (100.0%)	21 (100.0%)	13 (100.0%)	10 (100.0%)	32 (100.0%)	21 (100.0%)
Related TEAE	56 (80.0%)	58 (84.1%)	23 (92.0%)	105 (84.0%)	111 (86.0%)	47 (92.2%)	7 (100.0%)	21 (100.0%)	13 (100.0%)	10 (100.0%)	32 (100.0%)	21 (100.0%)
≥ Grade 3 TEAE	47 (67.1%)	43 (62.3%)	13 (52.0%)	85 (68.0%)	83 (64.3%)	25 (49.0%)	6 (85.7%)	17 (81.0%)	13 (100.0%)	8 (80.0%)	26 (81.3%)	16 (76.2%)
≥ Grade 3 related TEAE	21 (30.0%)	20 (29.0%)	5 (20.0%)	38 (30.4%)	50 (38.8%)	11 (21.6%)	5 (71.4%)	15 (71.4%)	12 (92.3%)	7 (70.0%)	22 (68.8%)	14 (66.7%)
TEAE by worst toxicity grade												
1	10 (14.3%)	8 (11.6%)	2 (8.0%)	13 (10.4%)	12 (9.3%)	6 (11.8%)	1 (14.3%)	0	0	1 (10.0%)	1 (3.1%)	1 (4.8%)
2	13 (18.6%)	17 (24.6%)	10 (40.0%)	24 (19.2%)	31 (24.0%)	20 (39.2%)	0	4 (19.0%)	0	1 (10.0%)	5 (15.6%)	4 (19.0%)
3	28 (40.0%)	22 (31.9%)	11 (44.0%)	55 (44.0%)	43 (33.3%)	19 (37.3%)	2 (28.6%)	9 (42.9%)	6 (46.2%)	4 (40.0%)	14 (43.8%)	8 (38.1%)
4	17 (24.3%)	12 (17.4%)	1 (4.0%)	27 (21.6%)	27 (20.9%)	3 (5.9%)	4 (57.1%)	8 (38.1%)	7 (53.8%)	4 (40.0%)	12 (37.5%)	8 (38.1%)
5	2 (2.9%)	9 (13.0%)	1 (4.0%)	3 (2.4%)	13 (10.1%)	3 (5.9%)	0	0	0	0	0	0
Serious TEAE	37 (52.9%)	42 (60.9%)	17 (68.0%)	74 (59.2%)	85 (65.9%)	33 (64.7%)	2 (28.6%)	8 (38.1%)	6 (46.2%)	4 (40.0%)	13 (40.6%)	8 (38.1%)
Serious Related TEAE	24 (34.3%)	26 (37.7%)	11 (44.0%)	50 (40.0%)	58 (45.0%)	23 (45.1%)	2 (28.6%)	6 (28.6%)	5 (38.5%)	4 (40.0%)	9 (28.1%)	7 (33.3%)
TEAE leading to treatment discontinuation	5 (7.1%)	7 (10.1%)	1 (4.0%)	9 (7.2%)	11 (8.5%)	2 (3.9%)	0	0	2 (15.4%)	0	0	2 (9.5%)
TEAE leading to dose delay/interruption	24 (34.3%)	26 (37.7%)	10 (40.0%)	53 (42.4%)	54 (41.9%)	20 (39.2%)	3 (42.9%)	8 (38.1%)	5 (38.5%)	5 (50.0%)	11 (34.4%)	7 (33.3%)
Fatal TEAE[a]	2 (2.9%)	9 (13.0%)	1 (4.0%)	3 (2.4%)	13 (10.1%)	3 (5.9%)	0	0	0	0	0	0
Fatal related TEAE	0	1 (1.4%)	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
AESI												
CRS												
All grade	31 (44.3%)	38 (55.1%)	15 (60.0%)	64 (51.2%)	78 (60.5%)	33 (64.7%)	7 (100.0%)	18 (85.7%)	10 (76.9%)	10 (100.0%)	27 (84.4%)	17 (81.0%)
≥ Grade 3	3 (4.3%)	1 (1.4%)	0	5 (4.0%)	6 (4.7%)	0	0	2 (9.5%)	2 (15.4%)	1 (10.0%)	2 (6.3%)	2 (9.5%)
ICANS												
All grade	2 (2.9%)	7 (10.1%)	1 (4.0%)	7 (5.6%)	13 (10.1%)	2 (3.9%)	0	1 (4.8%)	0	0	1 (3.1%)	0
≥ Grade 3	0	1 (1.4%)	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0
CTLS												
All grade	2 (2.9%)	0	0	3 (2.4%)	0	1 (2.0%)	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.8%)
≥ Grade 3	2 (2.9%)	0	0	2 (1.6%)	0	0	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.8%)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and CTCAE v5.0, and are counted only once per category. ICANS events are graded according to Lee et al, 2019, CRS events as per Lee et al, 2019, and CTLS according to Cairo-Bishop (Coiffier et al, 2008). All other events are graded according to CTCAE v5.0.

a.　4 of the subjects in R/R LBCL of GCT3013-01 study reported are also reported by investigator with primary cause of death as disease progression.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 4.29.jctd

5.1.6　ベースラインの肝機能

ベースラインの肝機能別の有害事象の概要を Table 52 に示す。ベースラインの肝機能別の有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象をそれぞれ 5.3.5.3-1 Table 4.34.jctd、Table 4.35.jctd、Table 4.36.jctd に示す。

重度の肝機能障害を有する被験者を対象としたエプコリタマブの試験は実施されておらず、01 試験及び 04 試験でベースライン時に重度の肝機能障害を有していた被験者はいなかった。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）でベースラインの肝機能別の被験者は、正常肝機能が 132 名（79.0%）、軽度の肝機能障害が 30 名（18.0%）、中等度の肝機能障害が 1 名（0.6%）であった（Table 5）。軽度の肝機能障害を有する被験者数が少なかったため結果の解釈には注意が必要であるが、重篤な有害事象、投与遅延／投与休止に至った有害事象、サイトカイン放出症候群、及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現割合は、肝機能が正常な被験者と比べて軽度の肝機能障害を有する被験者で高い傾向があった。なお、CTLS は肝機能が正常な被験者にのみ認められた［2 名（1.5%）］。

肝機能別で発現割合の差（正常肝機能と軽度の肝機能障害との差）が 5%以上であった有害事象のカテゴリー又は特に注目すべき有害事象を以下に示す。

- 重篤な有害事象：正常肝機能が 76 名（57.6%）、軽度肝機能障害が 19 名（63.3%）、中等度肝機能障害が 0 名（0%）（以後同順）
- 投与遅延／投与休止に至った有害事象：46 名（34.8%）、13 名（43.3%）、0 名（0%）
- 死亡に至った有害事象：11 名（8.3%）、1 名（3.3%）、0 名（0%）
- サイトカイン放出症候群：65 名（49.2%）、18 名（60.0%）、0 名（0%）
- Grade 3 又は Grade 4 のサイトカイン放出症候群：1 名（0.8%）、3 名（10.0%）、0 名（0%）（5.3.5.3-1 Table 4.36.jctd）
- 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群：6 名（4.5%）、4 名（13.3%）、0 名（0%）

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）でベースラインの肝機能別の被験者は、正常肝機能が 36 名（87.8%）、軽度の肝機能障害が 5 名（12.2%）であり、中等度の肝機能障害を有する被験者はいなかった（Table 5）。軽度の肝機能障害を有する被験者数が少なかったため結果の解釈に限界があるものの、重篤な有害事象及びサイトカイン放出症候群の発現割合は肝機能が正常な被験者と比べて軽度の肝機能障害を有する被験者で高い傾向があった。

肝機能別で発現割合の差が 5%以上であった有害事象のカテゴリー又は特に注目すべき有害事象を以下に示す。

- Grade 3 以上の有害事象：正常肝機能が 32 名（88.9%）、軽度肝機能障害が 4 名（80.0%）（以後同順）
- 重篤な有害事象： 13 名（36.1%）、3 名（60.0%）
- 投与中止に至った有害事象：2 名（5.6%）、0 名（0%）

- サイトカイン放出症候群：30 名（83.3%）、5 名（100.0%）
- 重篤なサイトカイン放出症候群：5 名（13.9%）、3 名（60.0%）（5.3.5.3-1 Table 4.35.jctd）
- Grade 3 又は Grade 4 のサイトカイン放出症候群：4 名（11.1%）、0 名（0%）（5.3.5.3-1 Table 4.36.jctd）
- CTLS：0 名（0%）、1 名（20.0%）

両試験の LBCL 群で、肝機能の低下とともに、サイトカイン放出症候群の発現割合が高くなる傾向が認められたが、Grade 3 又は Grade 4 のサイトカイン放出症候群の発現割合に一定の傾向は認められなかった。

両試験の LBCL 群で、重篤な有害事象の発現割合が軽度の肝機能障害を有する被験者で高い傾向が認められたが、肝機能障害を有する被験者で原疾患の重症度が高かったことが起因している可能性もあり、結果の解釈は困難である。両試験の LBCL 群でその他の有害事象の発現割合に肝機能別で大きな違いは認められなかった。同様の傾向が 01 試験及び 04 試験の全 B-NHL 群で認められた。

Table 52　ベースラインの肝機能別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

Number of Subjects ≥ 1, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)								GCT3013-04 (ESC+EXP)							
	LBCL				ALL B-NHL				LBCL				ALL B-NHL			
	Normal (N=132)	Mild Dysfunction (N=30)	Moderate Dysfunction (N=1)	Unknown (N=1)	Normal (N=252)	Mild Dysfunction (N=52)	Moderate Dysfunction (N=1)	Unknown (N=1)	Normal (N=36)	Mild Dysfunction (N=5)	Moderate Dysfunction (N=0)	Unknown (N=0)	Normal (N=57)	Mild Dysfunction (N=6)	Moderate Dysfunction (N=0)	Unknown (N=0)
TEAE	131 (99.2%)	30 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	246 (97.6%)	52 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	36 (100.0%)	5 (100.0%)	0	0	57 (100.0%)	6 (100.0%)	0	0
Related TEAE	109 (82.6%)	26 (86.7%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	214 (84.9%)	48 (92.3%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	36 (100.0%)	5 (100.0%)	0	0	57 (100.0%)	6 (100.0%)	0	0
≥ Grade 3 TEAE	83 (62.9%)	18 (60.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	158 (62.7%)	34 (65.4%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	32 (88.9%)	4 (80.0%)	0	0	45 (78.9%)	5 (83.3%)	0	0
≥ Grade 3 related TEAE	37 (28.0%)	8 (26.7%)	0	1 (100.0%)	78 (31.0%)	20 (38.5%)	0	1 (100.0%)	29 (80.6%)	3 (60.0%)	0	0	39 (68.4%)	4 (66.7%)	0	0
TEAE by worst toxicity grade																
1	14 (10.6%)	6 (20.0%)	0	0	23 (9.1%)	8 (15.4%)	0	0	1 (2.8%)	0	0	0	3 (5.3%)	0	0	0
2	34 (25.8%)	6 (20.0%)	0	0	65 (25.8%)	10 (19.2%)	0	0	3 (8.3%)	1 (20.0%)	0	0	9 (15.8%)	1 (16.7%)	0	0
3	47 (35.6%)	12 (40.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	94 (37.3%)	21 (40.4%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	15 (41.7%)	2 (40.0%)	0	0	23 (40.4%)	3 (50.0%)	0	0
4	25 (18.9%)	5 (16.7%)	0	0	46 (18.3%)	12 (23.1%)	0	0	17 (47.2%)	2 (40.0%)	0	0	22 (38.6%)	2 (33.3%)	0	0
5	11 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	18 (7.1%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAE	76 (57.6%)	19 (63.3%)	0	1 (100.0%)	155 (61.5%)	36 (69.2%)	0	1 (100.0%)	13 (36.1%)	3 (60.0%)	0	0	22 (38.6%)	3 (50.0%)	0	0
Serious Related TEAE	48 (36.4%)	12 (40.0%)	0	1 (100.0%)	104 (41.3%)	26 (50.0%)	0	1 (100.0%)	10 (27.8%)	3 (60.0%)	0	0	17 (29.8%)	3 (50.0%)	0	0
TEAE leading to treatment discontinuation	10 (7.6%)	3 (10.0%)	0	0	18 (7.1%)	4 (7.7%)	0	0	2 (5.6%)	0	0	0	2 (3.5%)	0	0	0
TEAE leading to dose delay/interruption	46 (34.8%)	13 (43.3%)	0	1 (100.0%)	101 (40.1%)	25 (48.1%)	0	1 (100.0%)	14 (38.9%)	2 (40.0%)	0	0	21 (36.8%)	2 (33.3%)	0	0
Fatal TEAE[a]	11 (8.3%)	1 (3.3%)	0	0	18 (7.1%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatal related TEAE	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Number of Subjects ≥ 1, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)								GCT3013-04 (ESC+EXP)							
	LBCL				ALL B-NHL				LBCL				ALL B-NHL			
	Normal (N=132)	Mild Dysfunction (N=30)	Moderate Dysfunction (N=1)	Unknown (N=1)	Normal (N=252)	Mild Dysfunction (N=52)	Moderate Dysfunction (N=1)	Unknown (N=1)	Normal (N=36)	Mild Dysfunction (N=5)	Moderate Dysfunction (N=0)	Unknown (N=0)	Normal (N=57)	Mild Dysfunction (N=6)	Moderate Dysfunction (N=0)	Unknown (N=0)
AESI																
CRS																
All grade	65 (49.2%)	18 (60.0%)	0	1 (100.0%)	139 (55.2%)	36 (69.2%)	0	1 (100.0%)	30 (83.3%)	5 (100.0%)	0	0	49 (86.0%)	5 (83.3%)	0	0
≥ Grade 3	1 (0.8%)	3 (10.0%)	0	0	6 (2.4%)	5 (9.6%)	0	0	4 (11.1%)	0	0	0	5 (8.8%)	0	0	0
ICANS																
All grade	6 (4.5%)	4 (13.3%)	0	0	15 (6.0%)	7 (13.5%)	0	0	1 (2.8%)	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0
≥ Grade 3	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CTLS																
All grade	2 (1.5%)	0	0	0	4 (1.6%)	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	0
≥ Grade 3	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and CTCAE v5.0, and are counted only once per category. ICANS events are graded according to Lee et al, 2019, CRS events as per Lee et al, 2019, and CTLS according to Cairo-Bishop (Coiffier et al, 2008). All other events are graded according to CTCAE v5.0.

a. 4 of the subjects in R/R LBCL of GCT3013-01 study reported are also reported by investigator with primary cause of death as disease progression.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 4.33.jctd

5.1.7　Ann Arbor 分類

Ann Arbor 分類（ステージ I/II、III/IV）別の有害事象の概要を Table 53 に示す。Ann Arbor 分類別の有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象をそれぞれ 5.3.5.3-1 Table 4.38.jctd、Table 4.39.jctd、Table 4.40.jctd に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）では、ベースラインの Ann Arbor 分類がステージ III/IV の被験者数［125 名（74.9%）］はステージ I/II の被験者数［42 名（25.1%）］の約 3 倍であった。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、投与遅延／投与休止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、サイトカイン放出症候群、及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現割合は、ステージ I/II の被験者と比べてステージ III/IV の被験者で高い傾向が認められた。

Ann Arbor 分類別で発現割合の差が 5%以上であった有害事象のカテゴリー又は特に注目すべき有害事象を以下に示す。

- Grade 3 以上の有害事象：ステージ I/II が 24 名（57.1%）、ステージ III/IV が 81 名（64.8%）（以後同順）
- 重篤な有害事象：18 名（42.9%）、79 名（63.2%）
- 投与中止に至った有害事象：1 名（2.4%）、12 名（9.6%）
- 投与遅延／投与休止に至った有害事象：13 名（31.0%）、47 名（37.6%）
- 死亡に至った有害事象：1 名（2.4%）、11 名（8.8%）
- サイトカイン放出症候群：18 名（42.9%）、66 名（52.8%）
- 重篤なサイトカイン放出症候群：10 名（23.8%）、42 名（33.6%）（5.3.5.3-1 Table 4.39.jctd）
- 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群：0 名（0%）、10 名（8.0%）

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）では、ベースラインの Ann Arbor 分類がステージ III/IV の被験者数［33 名（80.5%）］がステージ I/II の被験者数［8 名（19.5%）］の約 4 倍であった。ステージ I/II の被験者数が少ないため結果の解釈に限界はあるが、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び投与遅延／投与休止に至った有害事象の発現割合は、ステージ I/II の被験者と比べてステージ III/IV の被験者で高い傾向が認められた。なお、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群及び CTLS はステージ III/IV の被験者にのみ認められた［1 名（3.0%）］。

Ann Arbor 分類別で発現割合の差が 5%以上であった有害事象のカテゴリー又は特に注目すべき有害事象を以下に示す。

- Grade 3 以上の有害事象：ステージ I/II で 5 名（62.5%）、ステージ III/IV で 31 名（93.9%）（以後同順）
- 重篤な有害事象：2 名（25.0%）、14 名（42.4%）
- 投与中止に至った有害事象：0 名（0%）、2 名（6.1%）
- 投与遅延／投与休止に至った有害事象：2 名（25.0%）、14 名（42.4%）

01 試験の LBCL 群では、サイトカイン放出症候群の発現割合はステージ I/II の被験者と比べてステージ III/IV の被験者でやや高い傾向が認められたが、04 試験ではサイトカイン放出症候群の発現割合に Ann Arbor 分類別で一定の傾向が認められなかった。したがって、01 試験及び 04 試験の LBCL 群で一貫した傾向は認められず、サイトカイン放出症候群の発現割合に Ann Arbor 分類別で一定の傾向は認められなかった。

両試験の LBCL 群で、いくつかの有害事象のカテゴリーの発現割合がステージ III/IV の被験者でやや高い傾向が認められたが、ベースライン時にステージ III/IV であった被験者が多く、原疾患の重症度が高かったことから、結果の解釈は困難である。両試験の LBCL 群でその他の有害事象の発現割合に Ann Arbor 分類別で大きな違いは認められなかった。同様の傾向が 01 試験及び 04 試験の全 B-NHL 群で認められた。

Table 53　Ann Arbor 分類別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

Number of Subjects ≥ 1, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)				GCT3013-04 (ESC+EXP)			
	LBCL		ALL B-NHL		LBCL		ALL B-NHL	
	I/II (N=42)	III/IV (N=125)	I/II (N=55)	III/IV (N=256)	I/II (N=8)	III/IV (N=33)	I/II (N=12)	III/IV (N=51)
TEAE	42 (100.0%)	124 (99.2%)	55 (100.0%)	250 (97.7%)	8 (100.0%)	33 (100.0%)	12 (100.0%)	51 (100.0%)
Related TEAE	38 (90.5%)	102 (81.6%)	51 (92.7%)	218 (85.2%)	8 (100.0%)	33 (100.0%)	12 (100.0%)	51 (100.0%)
≥ Grade 3 TEAE	24 (57.1%)	81 (64.8%)	31 (56.4%)	167 (65.2%)	5 (62.5%)	31 (93.9%)	9 (75.0%)	41 (80.4%)
≥ Grade 3 related TEAE	10 (23.8%)	37 (29.6%)	13 (23.6%)	89 (34.8%)	4 (50.0%)	28 (84.8%)	7 (58.3%)	36 (70.6%)
TEAE by worst toxicity grade								
1	4 (9.5%)	16 (12.8%)	6 (10.9%)	25 (9.8%)	1 (12.5%)	0	1 (8.3%)	2 (3.9%)
2	14 (33.3%)	27 (21.6%)	18 (32.7%)	58 (22.7%)	2 (25.0%)	2 (6.1%)	2 (16.7%)	8 (15.7%)
3	17 (40.5%)	45 (36.0%)	22 (40.0%)	96 (37.5%)	2 (25.0%)	15 (45.5%)	5 (41.7%)	21 (41.2%)
4	6 (14.3%)	25 (20.0%)	8 (14.5%)	53 (20.7%)	3 (37.5%)	16 (48.5%)	4 (33.3%)	20 (39.2%)
5	1 (2.4%)	11 (8.8%)	1 (1.8%)	18 (7.0%)	0	0	0	0
Serious TEAE	18 (42.9%)	79 (63.2%)	25 (45.5%)	168 (65.6%)	2 (25.0%)	14 (42.4%)	4 (33.3%)	21 (41.2%)
Serious Related TEAE	11 (26.2%)	50 (40.0%)	16 (29.1%)	115 (44.9%)	1 (12.5%)	12 (36.4%)	3 (25.0%)	17 (33.3%)
TEAE leading to treatment discontinuation	1 (2.4%)	12 (9.6%)	2 (3.6%)	20 (7.8%)	0	2 (6.1%)	0	2 (3.9%)
TEAE leading to dose delay/interruption	13 (31.0%)	47 (37.6%)	18 (32.7%)	110 (43.0%)	2 (25.0%)	14 (42.4%)	3 (25.0%)	20 (39.2%)
Fatal TEAE[a]	1 (2.4%)	11 (8.8%)	1 (1.8%)	18 (7.0%)	0	0	0	0
Fatal related TEAE	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
AESI								
CRS								
All grade	18 (42.9%)	66 (52.8%)	26 (47.3%)	150 (58.6%)	7 (87.5%)	28 (84.8%)	11 (91.7%)	43 (84.3%)
≥ Grade 3	0	4 (3.2%)	0	11 (4.3%)	0	4 (12.1%)	0	5 (9.8%)
ICANS								
All grade	0	10 (8.0%)	0	22 (8.6%)	0	1 (3.0%)	0	1 (2.0%)
≥ Grade 3	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
CTLS								
All grade	1 (2.4%)	1 (0.8%)	1 (1.8%)	3 (1.2%)	0	1 (3.0%)	0	1 (2.0%)
≥ Grade 3	1 (2.4%)	1 (0.8%)	1 (1.8%)	1 (0.4%)	0	1 (3.0%)	0	1 (2.0%)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term. ICANS events are graded according to Lee et al, 2019, CRS events as per Lee et al, 2019, and CTLS according to Cairo-Bishop (Coiffier et al, 2008). All other events are graded according to CTCAE v5.0.

a.　4 of the subjects in R/R LBCL of GCT3013-01 study reported are also reported by investigator with primary cause of death as disease progression.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 4.37.jctd

5.2　外因性要因

地域、抗腫瘍療法の前治療レジメン数、及び CAR-T 療法による前治療歴別に安全性を評価した。

5.2.1　地域

地域（北米、欧州、アジア、その他の地域）別の有害事象の概要を Table 54 に示す。地域別の有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象をそれぞれ 5.3.5.3-1 Table 4.14.jctd、Table 4.15.jctd、Table 4.16.jctd に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）では、北米、欧州、アジア、及びその他の地域の被験者がそれぞれ 25 名（15.0%）、93 名（55.7%）、27 名（16.2%）、22 名（13.2%）であった（Table 5）。

以下に示した一部の有害事象のカテゴリー及び特に注目すべき有害事象の発現割合に地域別で違いが認められたものの、その他の有害事象の発現割合に地域別で大きな違いは認められなかった。

- Grade 3 以上の有害事象の発現割合は欧州［62 名（66.7%）］、北米［15 名（60.0%）］、及びその他の地域［15 名（68.2%）］と比べてアジア［13 名（48.1%）］で 10%以上低かった。
- 重篤な有害事象の発現割合は欧州［57 名（61.3%）］及びその他の地域［13 名（59.1%）］と比べてアジア［13 名（48.1%）］で 10%以上低かった。
- 投与遅延／投与休止に至った有害事象の発現割合は欧州で最も高く［41 名（44.1%）］、次いでその他の地域［8 名（36.4%）］、アジア［7 名（25.9%）］、北米［4 名（16.0%）］の順に高かった。
- サイトカイン放出症候群の発現割合は欧州［45 名（48.4%）］及び北米［11 名（44.0%）］と比べてアジア［16 名（59.3%）］で 10%以上高かった。
- 重篤なサイトカイン放出症候群の発現割合はその他の地域で最も高く［9 名（40.9%）］、次いで欧州［31 名（33.3%）］、アジア［7 名（25.9%）］、北米［5 名（20.0%）］の順に高かった（5.3.5.3-1 Table 4.15.jctd）。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

04 試験は日本でのみ実施された（LBCL 群 41 名）（Table 5）。

- Grade 3 以上の有害事象は、36 名（87.8%）に発現した。
- 重篤な有害事象は、16 名（39.0%）に発現した。
- 投与遅延／投与休止に至った有害事象は、16 名（39.0%）に発現した。
- サイトカイン放出症候群は、35 名（85.4%）に発現した。
- 重篤なサイトカイン放出症候群は、8 名（19.5%）に発現した（5.3.5.3-1 Table 4.15.jctd）。

01 試験の LBCL 群で、一部の有害事象のカテゴリー及び特に注目すべき有害事象の発現割合に地域別で違いが認められたものの、その他の有害事象の発現割合に地域別で大きな違いは認められなかった。同様の傾向が 01 試験の全 B-NHL 群で認められた。

Table 54　地域別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

	GCT3013-01 (ESC+EXP)								GCT3013-04 (ESC+EXP)	
	LBCL				ALL B-NHL				LBCL	ALL B-NHL
Number of Subjects ≥ 1, n (%)	North America (N=25)	Europe (N=93)	Asia (N=27)	Other (N=22)	North America (N=53)	Europe (N=180)	Asia (N=43)	Other (N=35)	Asia (N=41)	Asia (N=63)
TEAE	25 (100.0%)	93 (100.0%)	26 (96.3%)	22 (100.0%)	50 (94.3%)	178 (98.9%)	42 (97.7%)	35 (100.0%)	41 (100.0%)	63 (100.0%)
Related TEAE	21 (84.0%)	76 (81.7%)	23 (85.2%)	20 (90.9%)	45 (84.9%)	155 (86.1%)	36 (83.7%)	33 (94.3%)	41 (100.0%)	63 (100.0%)
≥ Grade 3 TEAE	15 (60.0%)	62 (66.7%)	13 (48.1%)	15 (68.2%)	30 (56.6%)	119 (66.1%)	23 (53.5%)	26 (74.3%)	36 (87.8%)	50 (79.4%)
≥ Grade 3 related TEAE	6 (24.0%)	27 (29.0%)	8 (29.6%)	6 (27.3%)	14 (26.4%)	60 (33.3%)	14 (32.6%)	14 (40.0%)	32 (78.0%)	43 (68.3%)
TEAE by worst toxicity grade										
1	3 (12.0%)	13 (14.0%)	3 (11.1%)	1 (4.5%)	7 (13.2%)	19 (10.6%)	4 (9.3%)	1 (2.9%)	1 (2.4%)	3 (4.8%)
2	7 (28.0%)	18 (19.4%)	10 (37.0%)	6 (27.3%)	13 (24.5%)	40 (22.2%)	15 (34.9%)	8 (22.9%)	4 (9.8%)	10 (15.9%)
3	11 (44.0%)	33 (35.5%)	7 (25.9%)	11 (50.0%)	20 (37.7%)	69 (38.3%)	12 (27.9%)	17 (48.6%)	17 (41.5%)	26 (41.3%)
4	3 (12.0%)	20 (21.5%)	5 (18.5%)	3 (13.6%)	8 (15.1%)	36 (20.0%)	9 (20.9%)	8 (22.9%)	19 (46.3%)	24 (38.1%)
5	1 (4.0%)	9 (9.7%)	1 (3.7%)	1 (4.5%)	2 (3.8%)	14 (7.8%)	2 (4.7%)	1 (2.9%)	0	0
Serious TEAE	14 (56.0%)	57 (61.3%)	13 (48.1%)	13 (59.1%)	30 (56.6%)	121 (67.2%)	20 (46.5%)	22 (62.9%)	16 (39.0%)	25 (39.7%)
Serious Related TEAE	6 (24.0%)	37 (39.8%)	9 (33.3%)	9 (40.9%)	17 (32.1%)	85 (47.2%)	14 (32.6%)	15 (42.9%)	13 (31.7%)	20 (31.7%)
TEAE leading to treatment discontinuation	1 (4.0%)	9 (9.7%)	1 (3.7%)	2 (9.1%)	6 (11.3%)	13 (7.2%)	1 (2.3%)	2 (5.7%)	2 (4.9%)	2 (3.2%)
TEAE leading to dose delay/interruption	4 (16.0%)	41 (44.1%)	7 (25.9%)	8 (36.4%)	11 (20.8%)	90 (50.0%)	14 (32.6%)	13 (37.1%)	16 (39.0%)	23 (36.5%)
Fatal TEAE[a]	1 (4.0%)	9 (9.7%)	1 (3.7%)	1 (4.5%)	2 (3.8%)	14 (7.8%)	2 (4.7%)	1 (2.9%)	0	0
Fatal related TEAE	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0
AESI										
CRS										
All grade	11 (44.0%)	45 (48.4%)	16 (59.3%)	12 (54.5%)	25 (47.2%)	102 (56.7%)	29 (67.4%)	20 (57.1%)	35 (85.4%)	54 (85.7%)
≥ Grade 3	0	2 (2.2%)	1 (3.7%)	1 (4.5%)	1 (1.9%)	5 (2.8%)	3 (7.0%)	2 (5.7%)	4 (9.8%)	5 (7.9%)
ICANS										
All grade	2 (8.0%)	6 (6.5%)	1 (3.7%)	1 (4.5%)	4 (7.5%)	13 (7.2%)	1 (2.3%)	4 (11.4%)	1 (2.4%)	1 (1.6%)
≥ Grade 3	0	0	1 (3.7%)	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0
CTLS										
All grade	0	0	2 (7.4%)	0	1 (1.9%)	0	3 (7.0%)	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
≥ Grade 3	0	0	2 (7.4%)	0	0	0	2 (4.7%)	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and are counted only once per system organ class and only once per preferred term, at the highest recorded severity. ICANS events are graded according to Lee et al, 2019, CRS events as per Lee et al, 2019, and CTLS according to Cairo-Bishop (Coiffier et al, 2008). All other events are graded according to CTCAE v5.0.

a. 4 of the subjects in R/R LBCL of GCT3013-01 study reported are also reported by investigator with primary cause of death as disease progression.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 4.13.jctd

5.2.2　抗腫瘍療法歴

抗腫瘍療法による前治療レジメン数（3 以下、3 超）別の有害事象の概要を Table 55 に示す。抗腫瘍療法による前治療レジメン数別の有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象をそれぞれ 5.3.5.3-1 Table 4.22.jctd、Table 4.23.jctd、Table 4.24.jctd に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）で抗腫瘍療法による前治療レジメン数別の被験者は、3 以下が 100 名（59.9%）、3 超が 67 名（40.1%）であった。全有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、投与遅延／投与休止に至った有害事象、サイトカイン放出症候群、及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現割合及び重症度に抗腫瘍療法による前治療レジメン数別で大きな違いは認められなかった。なお、CTLS は抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 3 以下の被験者にのみ認められた［2 名（2.0%）］。

抗腫瘍療法による前治療レジメン数別で発現割合の差が 5%以上であった有害事象のカテゴリーを以下に示す。

- 死亡に至った有害事象：抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 3 以下で 5 名（5.0%）、3 超で 7 名（10.4%）

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で抗腫瘍療法による前治療レジメン数別の被験者は、3 以下が 27 名（65.9%）、3 超が 14 名（34.1%）であった。全有害事象及びサイトカイン放出症候群の発現割合に抗腫瘍療法による前治療レジメン数別で大きな違いは認められなかった。なお、CTLS は抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 3 以下の被験者にのみ認められた［1 名（3.7%）］。

抗腫瘍療法による前治療レジメン数別で発現割合の差が 5%以上であった有害事象のカテゴリーを以下に示す。

- Grade 3 以上の有害事象：抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 3 以下で 23 名（85.2%）、3 超で 13 名（92.9%）（以後同順）
- 重篤な有害事象：11 名（40.7%）、5 名（35.7%）
- 投与中止に至った有害事象：2 名（7.4%）、0 名（0%）
- 投与遅延／投与休止に至った有害事象：10 名（37.0%）、6 名（42.9%）
- 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群：0 名（0%）、1 名（7.1%）

01 試験及び 04 試験の LBCL 群で一部の有害事象のカテゴリーの発現割合に抗腫瘍療法による前治療レジメン数別で違いが認められたものの、一貫した傾向は認められなかった。同様の傾向が 01 試験及び 04 試験の全 B-NHL 群で認められた。

Table 55　抗腫瘍療法による前治療レジメン数別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

Number of Subjects ≥ 1, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)				GCT3013-04 (ESC+EXP)			
	LBCL		ALL B-NHL		LBCL		ALL B-NHL	
	≤ 3 (N=100)	> 3 (N=67)	≤ 3 (N=185)	> 3 (N=126)	≤ 3 (N=27)	> 3 (N=14)	≤ 3 (N=37)	> 3 (N=26)
TEAE	99 (99.0%)	67 (100.0%)	182 (98.4%)	123 (97.6%)	27 (100.0%)	14 (100.0%)	37 (100.0%)	26 (100.0%)
Related TEAE	84 (84.0%)	56 (83.6%)	165 (89.2%)	104 (82.5%)	27 (100.0%)	14 (100.0%)	37 (100.0%)	26 (100.0%)
≥ Grade 3 TEAE	63 (63.0%)	42 (62.7%)	112 (60.5%)	86 (68.3%)	23 (85.2%)	13 (92.9%)	28 (75.7%)	22 (84.6%)
≥ Grade 3 related TEAE	28 (28.0%)	19 (28.4%)	61 (33.0%)	41 (32.5%)	19 (70.4%)	13 (92.9%)	24 (64.9%)	19 (73.1%)
TEAE by worst toxicity grade								
1	10 (10.0%)	10 (14.9%)	19 (10.3%)	12 (9.5%)	1 (3.7%)	0	3 (8.1%)	0
2	26 (26.0%)	15 (22.4%)	51 (27.6%)	25 (19.8%)	3 (11.1%)	1 (7.1%)	6 (16.2%)	4 (15.4%)
3	40 (40.0%)	22 (32.8%)	67 (36.2%)	51 (40.5%)	15 (55.6%)	2 (14.3%)	18 (48.6%)	8 (30.8%)
4	18 (18.0%)	13 (19.4%)	36 (19.5%)	25 (19.8%)	8 (29.6%)	11 (78.6%)	10 (27.0%)	14 (53.8%)
5	5 (5.0%)	7 (10.4%)	9 (4.9%)	10 (7.9%)	0	0	0	0
Serious TEAE	60 (60.0%)	37 (55.2%)	118 (63.8%)	75 (59.5%)	11 (40.7%)	5 (35.7%)	16 (43.2%)	9 (34.6%)
Serious Related TEAE	38 (38.0%)	23 (34.3%)	86 (46.5%)	45 (35.7%)	8 (29.6%)	5 (35.7%)	12 (32.4%)	8 (30.8%)
TEAE leading to treatment discontinuation	6 (6.0%)	7 (10.4%)	12 (6.5%)	10 (7.9%)	2 (7.4%)	0	2 (5.4%)	0
TEAE leading to dose delay/interruption	36 (36.0%)	24 (35.8%)	77 (41.6%)	51 (40.5%)	10 (37.0%)	6 (42.9%)	13 (35.1%)	10 (38.5%)
Fatal TEAE[a]	5 (5.0%)	7 (10.4%)	9 (4.9%)	10 (7.9%)	0	0	0	0
Fatal related TEAE	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
AESI								
CRS								
All grade	52 (52.0%)	32 (47.8%)	118 (63.8%)	58 (46.0%)	23 (85.2%)	12 (85.7%)	33 (89.2%)	21 (80.8%)
≥ Grade 3	2 (2.0%)	2 (3.0%)	8 (4.3%)	3 (2.4%)	1 (3.7%)	3 (21.4%)	2 (5.4%)	3 (11.5%)
ICANS								
All grade	7 (7.0%)	3 (4.5%)	15 (8.1%)	7 (5.6%)	0	1 (7.1%)	0	1 (3.8%)
≥ Grade 3	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
CTLS								
All grade	2 (2.0%)	0	4 (2.2%)	0	1 (3.7%)	0	1 (2.7%)	0
≥ Grade 3	2 (2.0%)	0	2 (1.1%)	0	1 (3.7%)	0	1 (2.7%)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and CTCAE v5.0, and are counted only once per category. ICANS events are graded according to Lee et al, 2019, CRS events as per Lee et al, 2019, and CTLS according to Cairo-Bishop (Coiffier et al, 2008). All other events are graded according to CTCAE v5.0.

a.　4 of the subjects in R/R LBCL of GCT3013-01 study reported are also reported by investigator with primary cause of death as disease progression.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 4.21.jctd

5.2.3　CAR-T 療法による前治療歴

CAR-T 療法による前治療歴の有無別の有害事象の概要を Table 56 に示す。CAR-T 療法による前治療歴の有無別の有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象をそれぞれ 5.3.5.3-1 Table 4.26.jctd、Table 4.27.jctd、Table 4.28.jctd に示す。

01 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（167 名）では、65 名（38.9%）が CAR-T 療法による前治療歴を有していた（Table 6）。全有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現割合及び重症度に CAR-T 療法による前治療歴の有無（以下、それぞれ CAR-T 治療歴あり、CAR-T 治療歴なし）別で大きな違いは認められなかった。なお、CTLS は CAR-T 治療歴なしの被験者にのみ認められた［2 名（2.0%）］。

CAR-T 療法による前治療歴の有無別で発現割合の差が 5%以上であった有害事象のカテゴリー又は特に注目すべき有害事象を以下に示す。

- 重篤な有害事象：CAR-T 治療歴ありの被験者が 34 名（52.3%）、CAR-T 治療歴なしの被験者が 63 名（61.8%）（以後同順）
- 投与遅延／投与休止に至った有害事象：20 名（30.8%）、40 名（39.2%）
- サイトカイン放出症候群：24 名（36.9%）、60 名（58.8%）
- 重篤なサイトカイン放出症候群：16 名（24.6%）、36 名（35.3%）（5.3.5.3-1 Table 4.27.jctd）

なお、Grade 3 又は Grade 4 のサイトカイン放出症候群は、CAR-T 治療歴ありの被験者 1 名（1.5%）及び CAR-T 治療歴なしの被験者 3 名（2.9%）に発現し（5.3.5.3-1 Table 4.28.jctd）、発現割合に CAR-T 療法による前治療歴の有無別で大きな違いは認められなかった。

04 試験の併合解析（用量漸増パート + 用量拡大パート）

LBCL 群（41 名）で CAR-T 治療歴ありの被験者は 2 名（4.9%）のみであったことから（Table 6）、結果の解釈は困難である。

01 試験の LBCL 群で、一部の有害事象のカテゴリー及び特に注目すべき有害事象の発現割合に CAR-T 療法による前治療歴の有無別で違いが認められたものの、その他の有害事象の発現割合に CAR-T 療法による前治療歴の有無別で大きな違いは認められなかった。同様の傾向が 01 試験の全 B-NHL 群で認められた。

Table 56　CAR-T 療法による前治療歴の有無別の有害事象の概要（01 試験及び 04 試験、48 mg 安全性解析対象集団）

Number of Subjects ≥ 1, n (%)	GCT3013-01 (ESC+EXP)				GCT3013-04 (ESC+EXP)			
	LBCL		ALL B-NHL		LBCL		ALL B-NHL	
	Yes (N=65)	No (N=102)	Yes (N=81)	No (N=230)	Yes (N=2)	No (N=39)	Yes (N=2)	No (N=61)
TEAE	65 (100.0%)	101 (99.0%)	81 (100.0%)	224 (97.4%)	2 (100.0%)	39 (100.0%)	2 (100.0%)	61 (100.0%)
Related TEAE	54 (83.1%)	86 (84.3%)	65 (80.2%)	204 (88.7%)	2 (100.0%)	39 (100.0%)	2 (100.0%)	61 (100.0%)
≥ Grade 3 TEAE	41 (63.1%)	64 (62.7%)	53 (65.4%)	145 (63.0%)	2 (100.0%)	34 (87.2%)	2 (100.0%)	48 (78.7%)
≥ Grade 3 related TEAE	20 (30.8%)	27 (26.5%)	24 (29.6%)	78 (33.9%)	2 (100.0%)	30 (76.9%)	2 (100.0%)	41 (67.2%)
TEAE by worst toxicity grade								
1	14 (21.5%)	6 (5.9%)	15 (18.5%)	16 (7.0%)	0	1 (2.6%)	0	3 (4.9%)
2	10 (15.4%)	31 (30.4%)	13 (16.0%)	63 (27.4%)	0	4 (10.3%)	0	10 (16.4%)
3	21 (32.3%)	41 (40.2%)	31 (38.3%)	87 (37.8%)	0	17 (43.6%)	0	26 (42.6%)
4	16 (24.6%)	15 (14.7%)	17 (21.0%)	44 (19.1%)	2 (100.0%)	17 (43.6%)	2 (100.0%)	22 (36.1%)
5	4 (6.2%)	8 (7.8%)	5 (6.2%)	14 (6.1%)	0	0	0	0
Serious TEAE	34 (52.3%)	63 (61.8%)	47 (58.0%)	146 (63.5%)	0	16 (41.0%)	0	25 (41.0%)
Serious Related TEAE	18 (27.7%)	43 (42.2%)	24 (29.6%)	107 (46.5%)	0	13 (33.3%)	0	20 (32.8%)
TEAE leading to treatment discontinuation	5 (7.7%)	8 (7.8%)	5 (6.2%)	17 (7.4%)	0	2 (5.1%)	0	2 (3.3%)
TEAE leading to dose delay/interruption	20 (30.8%)	40 (39.2%)	27 (33.3%)	101 (43.9%)	1 (50.0%)	15 (38.5%)	1 (50.0%)	22 (36.1%)
Fatal TEAE[a]	4 (6.2%)	8 (7.8%)	5 (6.2%)	14 (6.1%)	0	0	0	0
Fatal related TEAE	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
AESI								
CRS								
All grade	24 (36.9%)	60 (58.8%)	30 (37.0%)	146 (63.5%)	2 (100.0%)	33 (84.6%)	2 (100.0%)	52 (85.2%)
≥ Grade 3	1 (1.5%)	3 (2.9%)	2 (2.5%)	9 (3.9%)	1 (50.0%)	3 (7.7%)	1 (50.0%)	4 (6.6%)
ICANS								
All grade	3 (4.6%)	7 (6.9%)	3 (3.7%)	19 (8.3%)	0	1 (2.6%)	0	1 (1.6%)
≥ Grade 3	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
CTLS								
All grade	0	2 (2.0%)	0	4 (1.7%)	0	1 (2.6%)	0	1 (1.6%)
≥ Grade 3	0	2 (2.0%)	0	2 (0.9%)	0	1 (2.6%)	0	1 (1.6%)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; CRS = cytokine release syndrome; ESC = dose escalation part; EXP = dose expansion part; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Percentages calculated based on N.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v24.1 and CTCAE v5.0, and are counted only once per category. ICANS events are graded according to Lee et al, 2019, CRS events as per Lee et al, 2019, and CTLS according to Cairo-Bishop (Coiffier et al, 2008). All other events are graded according to CTCAE v5.0.

a.　4 of the subjects in R/R LBCL of GCT3013-01 study reported are also reported by investigator with primary cause of death as disease progression.

Data Cutoff: 31JAN2022

Source: 5.3.5.3-1 Table 4.25.jctd

5.3　薬物相互作用

エプコリタマブ投与は一過性にサイトカイン放出を引き起こすため、チトクローム P450（cytochrome P450、CYP）酵素活性を抑制する可能性が潜在的にある。探索的な安全性解析として、01 試験及び 04 試験でフルドーズ 48 mg を投与され、サイトカイン放出症候群の発現からサイトカイン放出症候群の回復後 2 週間以内に狭い治療指数（narrow therapeutic index、NTI）の薬剤を併用投与された被験者に発現した Grade 3 又は Grade 4 の有害事象を評価した。NTI の薬剤には、カルバマゼピン、シクロスポリン、ジゴキシン、divalproex sodium、エベロリムス、レボチロキシン、リオチロニン、フェニトイン、シロリムス、テオフィリン、ワルファリン、バルプロ酸ナトリウム、タクロリムス、valproic acid、及び rapamycin が含まれた。

以下を考慮すると、薬物相互作用のリスクは低いと考えられた。

- エプコリタマブ投与後に炎症性サイトカイン濃度が一時的に上昇し、大部分が初回フルドーズ投与後 24 時間でピークに達した（IL-6 のピーク濃度の中央値は 21.5 pg/mL）。以降の投与では、ベースラインからの上昇は軽微であった（[2.7.2-2.2.2.1.3 項]）。
- 初回のフルドーズ投与（48 mg、Cycle 1 の Day 15）後にサイトカイン放出症候群のリスクが最も高かったことから、初回のフルドーズ投与後に薬物間相互作用のリスクが最も高い。
- 01 試験及び 04 試験でサイトカイン放出症候群の発現からサイトカイン放出症候群の回復後 2 週間以内に NTI の薬剤を併用投与された被験者は 4 名であった。4 名中 2 名が DLBCL 患者（いずれの被験者も 01 試験）であり、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象［リンパ球減少症（Grade 3）及び血小板減少症（Grade 4）が 1 名、低血圧（Grade 3）及びサイトカイン放出症候群（Grade 3）が 1 名］が認められた。
- 限られたデータではあるものの、サイトカイン放出症候群発現からサイトカイン放出症候群回復後 2 週間以内に NTI の薬剤を併用投与された被験者と全体集団（48 mg 安全性解析対象集団）との間で Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合に差があることは示されなかった（[2.7.2-4.2 項]）。

サイトカイン放出のピークに対応した薬物間相互作用試験の実施は困難であること、各被験者のサイトカイン上昇の程度にばらつきが見られることから、エプコリタマブ投与後のサイトカイン放出に起因する薬物相互作用を評価する臨床試験は実施が困難と判断した。

5.4　妊婦及び授乳時の投与

エプコリタマブは胎児性 Fc 受容体（neonatal Fc receptor、FcRn）に結合することによって、母体から胎児に移行する可能性がある。エプコリタマブの胎児への曝露は有害作用を引き起こす可能性があり、子宮内でエプコリタマブに曝露した乳児に B 細胞リンパ球減少症や正常な免疫応答の変化が見られる可能性がある。

エプコリタマブのヒト乳汁中への分泌及び乳汁産生への影響は検討されていない。免疫グロブリン G は乳汁中に存在することが知られているため、授乳による移行を介したエプコリタマブの新生児への曝露は起こりうる。

妊娠可能な被験者を対象としたエプコリタマブの評価は実施されていない。臨床試験で妊婦又は授乳婦にエプコリタマブを投与した報告はなく、妊娠中又は授乳中のエプコリタマブの使用に関する臨床データは得られていない。

妊娠可能な女性はエプコリタマブの投与期間中及び最終投与後 4 ヵ月間は有効な避妊法を実施すること、授乳中の女性は治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することとする。

抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関する ICH S9 ガイドラインに従い、エプコリタマブの受胎能及び初期胚発生に関する試験は実施されなかった。

5.5　過量投与

エプコリタマブのすべての皮下投与は、訓練を受けた治験スタッフによって治験実施医療機関で実施された。2022 年 1 月 31 日のデータカットオフ日時点で、4 件の投薬過誤があり、このうち 3 件では治験実施計画書で規定された用量（プライミングドーズ又は中間ドーズ）を 10%以上上回る用量が投与された。01 試験及び 04 試験の用量拡大パートでエプコリタマブ 48 mg の投与を受けた被験者で過量投与は報告されなかった。過量投与を受けた 3 名中、1 名が悪寒及び頭痛（全て非重篤）を発現したが、処置を必要としなかった。

01 試験の用量漸増パートでは、3 名の被験者が計画されたフルドーズである 60 mg を投与されたが、予測できない有害作用は認められなかった。

5.6　薬物乱用

エプコリタマブは注射用濃縮液及び注射液として販売される予定であり、医療従事者により皮下投与される。薬物乱用の可能性は低い。

5.7　離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象は該当しない。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械操作に及ぼすエプコリタマブの影響を評価する試験は実施されていない。免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群として意識レベルの変化、痙攣発作等があらわれることがあるので、エプコリタマブ投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させることとする。

6.　市販後データ

エプコリタマブは、米国で「EPKINLY is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified, including DLBCL arising from indolent lymphoma, and high-grade B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy.」を効能・効果として 2023 年 5 月 19 日に迅速承認を取得し、今後販売される予定である。

7. 参考文献

Coiffier, B., Altman, A., Pui, C. H., Younes, A., and Cairo, M. S. (2008). Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol 26, 2767-2778.

Lee, D. W., Gardner, R., Porter, D. L., Louis, C. U., Ahmed, N., Jensen, M., Grupp, S. A., and Mackall, C. L. (2014). Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 124, 188-195.

Lee, D. W., Santomasso, B. D., Locke, F. L., Ghobadi, A., Turtle, C. J., Brudno, J. N., Maus, M. V., Park, J. H., Mead, E., Pavletic, S., et al. (2019). ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant 25, 625-638.

Lehmberg, K., Nichols, K. E., Henter, J. I., Girschikofsky, M., Greenwood, T., Jordan, M., Kumar, A., Minkov, M., La Rosée, P., and Weitzman, S. (2015). Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. Haematologica 100, 997-1004.

Longhitano, A. P., Slavin, M. A., Harrison, S. J., and Teh, B. W. (2021). Bispecific antibody therapy, its use and risks for infection: Bridging the knowledge gap. Blood Rev 49, 100810.

Neelapu, S. S., Tummala, S., Kebriaei, P., Wierda, W., Gutierrez, C., Locke, F. L., Komanduri, K. V., Lin, Y., Jain, N., Daver, N., et al. (2017). Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol.

Topp, M. S., Gokbuget, N., Stein, A. S., Zugmaier, G., O'Brien, S., Bargou, R. C., Dombret, H., Fielding, A. K., Heffner, L., Larson, R. A., et al. (2015). Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 16, 57-66.

Varadarajan I, Kindwall-Keller TL, Lee DW. Management of cytokine release syndrome. In: Chimeric antigen receptor T-cell therapies for cancer (Chapter 5). Elsevier 2020.

8. 付録

8.1　サイトカイン放出症候群の管理

エプコリタマブはT細胞の活性化に関与するため、01試験の開始当初から特に注目すべき有害事象としてサイトカイン放出症候群が考えられた［01試験治験実施計画書4.2項（5.3.5.2-1 Appendix 16.1.1）］。しかし、T細胞の活性化に関与する二重特異性抗体による治療を受けた被験者で見られたサイトカイン放出症候群のリスクを予測できるデータは限定的であり、主に急性リンパ芽球性白血病患者でのデータであった。01試験の試験期間中、重度のサイトカイン放出症候群のリスクを最小限に抑えるため、以下の予防措置を講じた。

- 適格基準を慎重に検討した上で、サイトカイン放出症候群の症状（低血圧など）に忍容性があると考えられる軽度又は中等度の臓器機能障害を有する患者を組み入れることとした。重度のサイトカイン放出症候群が発現する可能性が高いと考えられる患者（スクリーニング時に循環血中のリンパ球数が多い患者など）を除外した。
- サイトカイン放出症候群の発現割合又は重症度を軽減させるために前投薬及びエプコリタマブ投与後の予防投与を行った。
- プライミングドーズ（初回フルドーズより低用量）及び中間ドーズ（プライミングドーズより高用量でフルドーズより低用量）を設定した。
- エプコリタマブ投与後にサイトカイン放出症候群の徴候を慎重に観察した（C_{max}に到達するまでの計画入院の期間を含む）。
- 試験期間中にサイトカイン放出症候群を発現した被験者を対象として、サイトカイン放出症候群の管理及び治療アルゴリズムに関する推奨ガイダンスを治験実施計画書に示した。
- 01試験の結果を踏まえ、04試験（2020年8月に日本で開始）でも01試験に準じた予防措置を講じた。

治験実施計画書及び治験薬概要書（初版及びデータカットオフ日までの各改訂を含む）に基づく01試験及び04試験でのサイトカイン放出症候群の管理及びGrade分類を以下に示す。

8.1.1　前投薬及びエプコリタマブ投与後の予防投与

（1）01試験

治験実施計画書初版では、エプコリタマブの最初の4回の投与で、投与30～120分前に副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤、及び解熱剤を投与（前投薬）することとした［01試験治験実施計画書第2.0版（20■年■月■日付）Table 6-1（5.3.5.2-1 Appendix 16.1.1）］。5回目以降の投与では、前投薬及び予防投与を任意とした。前投薬及び予防投与の投与スケジュールの詳細を01試験治験実施計画書に示した。

データモニタリング委員会（Data Monitoring Committee、DMC）及び治験依頼者安全性委員会（Sponsor Safety Committee、SSC）は、利用可能な全データを慎重に評価した上で、フルドーズの漸増を考慮して、サイトカイン放出症候群のリスクを軽減するために副腎皮質ステロイドを3日間（エプコリタマブ投与前、投与1日後、及び投与2日後）連続投与するよう副腎皮質ステロイドの投薬計画を改訂することを勧告した［5.3.5.2-1 Appendix 16.1.9 SSC Memo（20■年■月■日付）］。この勧告は、用量漸増パートのコホート3でプライミングドーズ0.04 mg及びフルドー

ズ 0.12 mg を投与された被験者で Grade 2 のサイトカイン放出症候群が認められたことに基づくものであった。改訂された副腎皮質ステロイドの投薬計画（3 日間投与）は、エプコリタマブのプライミングドーズの投与からサイトカイン放出症候群の初回発現までの期間の中央値が約 3 日間であること、エプコリタマブ皮下投与時の t_{max} が 3～4 日であることに準じている。したがって、C_{max} に到達している期間に副腎皮質ステロイドを適切に投与するために、初回及び 2 回目のエプコリタマブ投与では投与 1～3 日目（エプコリタマブ投与前、投与 1 日後、及び投与 2 日後）に副腎皮質ステロイドを投与することとした。初回又は 2 回目のエプコリタマブ投与後に Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群が発現した被験者は 3 回目のエプコリタマブ投与 1～3 日目に副腎皮質ステロイドを連続投与することとし、Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群が発現しなかった被験者は 3 回目及び 4 回目のエプコリタマブ投与後に副腎皮質ステロイドの連続投与を不要（エプコリタマブ投与日の副腎皮質ステロイド単回投与の前投薬は必要）とした。DMC 及び SSC の勧告に従い、治験実施計画書改訂 3（第 5.0 版、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）でこれらの副腎皮質ステロイド投薬計画を改訂した。

エプコリタマブの初回及び 2 回目のフルドーズ投与後に Grade 2 のサイトカイン放出症候群が認められたこと、フルドーズが漸増されること、コホート 6 で中間ドーズ（1.5 mg）が導入されていたことから、コホート 7（プライミングドーズ 0.04 mg、中間ドーズ 0.5 mg、フルドーズ 3 mg）からサイトカイン放出症候群のリスクの更なる軽減策を実施した。このため、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に副腎皮質ステロイドの投薬計画を改訂し［5.3.5.2-1 Appendix 16.1.9 SSC Memo（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）］、最初の 4 回のエプコリタマブ投与（Cycle 1）で 3 日間（エプコリタマブ投与前、投与 1 日後、及び投与 2 日後）の副腎皮質ステロイドを投与することとした。本改訂は、DMC 及び SSC によって 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に承認された［5.3.5.2-1 Appendix 16.1.9 DMC Meeting Minutes（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）及び SSC Meeting Minutes（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）］。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、DMC 及び SSC はガイダンスを更に改訂し、4 回目のエプコリタマブ投与（Cycle 1 の Day 22）後に Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群が発現した被験者は以降のエプコリタマブ投与後に Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群が発現しなくなるまで、Cycle 2 以降も副腎皮質ステロイドの 3 日間（エプコリタマブ投与前、投与 1 日後、及び投与 2 日後）の連続投与を継続することを勧告した［5.3.5.2-1 Appendix 16.1.9 SSC Memo（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）］。さらに、用量漸増パート及び用量拡大パートのいずれでも、サイトカイン放出症候群による症状の重症度を軽減するために、3 回目及び 4 回目のエプコリタマブ投与の前投薬である副腎皮質ステロイドの用量をプレドニゾロン 100 mg 静脈内投与（又は相当量）に増量することとした。治験実施計画書改訂 5（第 7.0 版、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）でこれらの副腎皮質ステロイド投薬計画を改訂した。

治験実施計画書改訂 6（第 8.0 版、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）では、副腎皮質ステロイドの投与日数を延長し、最初の 4 回のエプコリタマブ投与（Cycle 1）後に連続 4 日間（エプコリタマブ投与前及び投与 1～3 日後）投与することとした。4 回目のエプコリタマブ投与（Cycle 1 の Day 22）後に Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群が発現した被験者は、Cycle 2 ではサイトカイン放出症候群が消失するまで副腎皮質ステロイドの連続投与を継続することとした。用量漸増パートのデータによると、サイトカイン放出症候群の大部分はエプコリタマブ投与後 72 時間以降に発現しており、これはエプコリタマブの皮下投与時の t_{max} が 3～4 日であることと相関していた。

また、治験責任医師の評価に基づき、高用量のステロイド投与によって起こりうる副作用を軽減するために、副腎皮質ステロイドの 1 日用量を 100 mg から 80 mg に減量することを可とした。

治験実施計画書改訂 7（第 9.0 版、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）では、4 回目のエプコリタマブ投与後に Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群が発現した被験者は、エプコリタマブ投与後に Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群が認められなくなるまで、各エプコリタマブ投与時の副腎皮質ステロイドの投与を継続することとした。

01 試験（データカットオフ日まで）での副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤、及び解熱剤（いずれも前投薬）の投与スケジュールを Table 57 に、副腎皮質ステロイド（前投薬及び予防投与）の投与スケジュールを Table 58 に示す。

Table 57　副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤、及び解熱剤（いずれも前投薬）の投与スケジュール（01 試験）

Epcoritamab Dose	Medication	Protocol GCT3013-01 Amendment Number (Date)			
		Up to Amendment 4 (Ver 6, [redacted] 20[redacted])	Amendment 5 (Ver 7, [redacted] 20[redacted])	Amendment 6 (Ver 8, [redacted] 20[redacted])	Amendment 7 (Ver 9, [redacted] 20[redacted])
1st (priming dose) C1D1	Corticosteroid	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
	Antihistamine	Diphenhydramine 50 mg IV/PO	Diphenhydramine 50 mg IV/PO	Diphenhydramine 50 mg IV/PO	Diphenhydramine 50 mg IV/PO
	Antipyretic	Paracetamol 650-1000 mg[c]	Paracetamol 650-1000 mg[c]	Paracetamol 650-1000 mg[c]	Paracetamol 650-1000 mg[c]
2nd (intermed-iate dose) C1D8	Corticosteroid	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
	Antihistamine	Diphenhydramine 50 mg IV/PO	Diphenhydramine 50 mg IV/PO	Diphenhydramine 50 mg IV/PO	Diphenhydramine 50 mg IV/PO
	Antipyretic	Paracetamol 650-1000 mg[c]	Paracetamol 650-1000 mg[c]	Paracetamol 650-1000 mg[c]	Paracetamol 650-1000 mg[c]
3rd (full dose) C1D15	Corticosteroid	Prednisolone ≥ 50 mg IV[a,b]	Prednisolone ≥ 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
	Antihistamine	Diphenhydramine 50 mg IV/PO	Diphenhydramine 50 mg IV/PO	Diphenhydramine 50 mg IV/PO	Diphenhydramine 50 mg IV/PO
	Antipyretic	Paracetamol 650-1000 mg[c]	Paracetamol 650-1000 mg[c]	Paracetamol 650-1000 mg[c]	Paracetamol 650-1000 mg[c]
4th (full dose) C1D22	Corticosteroid	Prednisolone ≥ 25 mg IV[a,b]	Prednisolone ≥ 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
	Antihistamine	Diphenhydramine 50 mg IV/PO	Diphenhydramine 50 mg IV/PO	Diphenhydramine 50 mg IV/PO	Diphenhydramine 50 mg IV/PO
	Antipyretic	Paracetamol 650-1000 mg[c]	Paracetamol 650-1000 mg[c]	Paracetamol 650-1000 mg[c]	Paracetamol 650-1000 mg[c]
≥ 5th (full dose) C2D1 and thereafter	Corticosteroid	Optional	If CRS > grade 1 occurred following the 4th epcoritamab administration, prednisolone ≥100 mg IV[a] continued until subsequent epcoritamab administration for which CRS > grade 1 did not occur	If CRS ≥ grade 2 occurred following the 4th epcoritamab administration, prednisolone 100 mg IV[a] continued until subsequent epcoritamab administration for which no CRS occurred	If CRS ≥ grade 2 occurred following the 4th epcoritamab administration, prednisolone 100 mg IV[a] continued until subsequent epcoritamab administration for which CRS ≥ grade 2 did not occur
	Antihistamine	Optional	Optional	Optional	Optional
	Antipyretic	Optional	Optional	Optional	Optional

Abbreviations: C = Cycle; CRS = cytokine release syndrome; D = Day; IV = intravenous; paracetamol = acetaminophen; PO = oral; Ver = version.

Note: Premedication was administered 0.5 to 2 h prior to epcoritamab administration (corticosteroid, antihistamine, and antipyretic).

a. Or equivalent, including oral dose. See GCT3013-01 Protocol [5.3.5.2-1 Appendix 16.1.1] Appendix 3 for equivalent steroid dosing. Starting with Amendment 03 (Version 5.0, dated [redacted] 20[redacted]), corticosteroid administration was also given for consecutive days after epcoritamab administration for additional CRS prophylaxis. Starting with Amendment 06 (Version 8.0, dated [redacted] 20[redacted]), based on the investigator's evaluation, the corticosteroid daily dose requirement may have been reduced from 100 mg to 80 mg to mitigate possible side effects from high-dose steroid administration.

b. If the epcoritamab administration has been well tolerated with or without limited (grade ≤ 1) signs of CRS after the previous administration.

c. Paracetamol (acetaminophen) by oral administration or equivalent antipyretic at the discretion of the investigator.

Table 58　副腎皮質ステロイド（前投薬及び予防投与）の投与スケジュール（01 試験）

		Protocol GCT3013-01 Amendment Number (Date)				
Epcoritamab Dose	Cycle/ Day	Up to Amendment 2 (Ver 4, [redacted] 20[redacted])	Amendment 3 (Ver 5, [redacted] 20[redacted])	Amendment 5 (Ver 7, [redacted] 20[redacted])	Amendment 6 (Ver 8, [redacted] 20[redacted])	Amendment 7 (Ver 9, [redacted] 20[redacted])
1st (priming dose)	C1D1	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
	C1D2	-	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
	C1D3	-	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
	C1D4	-	-	-	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
2nd (intermediate dose)	C1D8	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
	C1D9	-	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
	C1D10	-	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
	C1D11	-	-	-	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
3rd (full dose)	C1D15	Prednisolone ≥ 50 mg IV[a,b]	Prednisolone ≥ 50 mg IV[a,b]	Prednisolone ≥ 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
	C1D16	-	Prednisolone ≥ 50 mg IV[a,b] if grade >1 CRS after first 2 epcoritamab administrations	Prednisolone ≥ 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
	C1D17	-	Prednisolone ≥ 50 mg IV[a,b] if grade >1 CRS after first 2 epcoritamab administrations	Prednisolone ≥ 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
	C1D18	-	-	-	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
4th (full dose)	C1D22	Prednisolone ≥ 25mg IV[a,b]	Prednisolone ≥ 25mg IV[a,b]	Prednisolone ≥ 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
	C1D23	-	Prednisolone ≥ 25mg IV[a,b] if grade >1 CRS after first 2 epcoritamab administrations	Prednisolone ≥ 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
	C1D24	-	Prednisolone ≥ 25 mg IV[a,b] if grade >1 CRS after first 2 epcoritamab administrations	Prednisolone ≥ 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]
	C1D25	-	-	-	Prednisolone 100 mg IV[a]	Prednisolone 100 mg IV[a]

		Protocol GCT3013-01 Amendment Number (Date)				
Epcoritamab Dose	Cycle/ Day	Up to Amendment 2 (Ver 4, [redacted])	Amendment 3 (Ver 5, [redacted])	Amendment 5 (Ver 7, [redacted])	Amendment 6 (Ver 8, [redacted])	Amendment 7 (Ver 9, [redacted])
5th (full dose)	C2D1	Optional	Optional	If CRS > grade 1 occurred following the 4th epcoritamab administration, prednisolone ≥100 mg IV[a] premedication/prophylaxis (D1, D2, D3) continued until subsequent epcoritamab administration for which CRS > grade 1 did not occur.	If CRS ≥ grade 2 occurred following the 4th epcoritamab administration, prednisolone 100 mg IV[a] premedication/prophylaxis (D1, D2, D3, D4) continued until subsequent epcoritamab administration for which no CRS occurred.	If CRS ≥ grade 2 occurred following the 4th epcoritamab administration, prednisolone 100 mg IV[a] premedication/prophylaxis (D1, D2, D3, D4) continued until subsequent epcoritamab administration for which CRS ≥grade 2 did not occur.

Abbreviations: C = Cycle; CRS = cytokine release syndrome; D = Day; IV = intravenous; paracetamol = acetaminophen; PO = oral; Ver = Version.

Note: Premedication was administered 0.5 to 2 h prior to epcoritamab administration.

a. Or equivalent, including oral dose. See GCT3013-01 Protocol [5.3.5.2-1 Appendix 16.1.1] Appendix 3 for equivalent steroid dosing. Starting with Amendment 06 (Version 8.0, dated [redacted]), based on the investigator's evaluation, the corticosteroid daily dose requirement may have been reduced from 100 mg to 80 mg to mitigate possible side effects from high-dose steroid administration.

b. If the epcoritamab administration has been well tolerated with or without limited (grade ≤ 1) signs of CRS after the previous administration.

(2) 04 試験

治験実施計画書初版（第 1.0 版、20■ 年 ■ 月 ■ 日付）で、エプコリタマブの最初の 4 回の投与では投与 30～120 分前に副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤、及び解熱剤を投与することとした。サイトカイン放出症候群の症状の重症度を軽減するため、Cycle 1 のエプコリタマブの各投与で副腎皮質ステロイドを予防投与（4 日間）することとした。エプコリタマブの 4 回目の投与後に Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群が発現した被験者は、Cycle 2 ではエプコリタマブ投与後のサイトカイン放出症候群が軽快するまで、各エプコリタマブ投与時の副腎皮質ステロイドの予防投与を継続することとした。副腎皮質ステロイドは、推奨用量又は同等量を静脈内又は経口のいずれかで投与された。

治験実施計画書改訂 2（第 3.0 版、20■ 年 ■ 月 ■ 日付）では、4 回目のエプコリタマブ投与後に Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群が発現した被験者は、エプコリタマブ投与後に Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群が認められなくなるまで、各エプコリタマブ投与時の副腎皮質ステロイドの予防投与を継続することとした。

治験実施計画書改訂 3（第 4.0 版、20■ 年 ■ 月 ■ 日付）では、4 回目のエプコリタマブ投与後に Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群が発現した被験者は、エプコリタマブ投与後に Grade を問わずサイトカイン放出症候群が認められなくなるまで、各エプコリタマブ投与時の副腎皮質ステロイドの予防投与を継続することとした。

04 試験（データカットオフ日まで）での前投薬（抗ヒスタミン剤及び解熱剤）及び予防投与（副腎皮質ステロイド）の投与スケジュールを Table 59 に示す。

Table 59　前投薬及び予防投与のスケジュール（04 試験）

			CRS prophylaxis	Premedication	
			Corticosteroids	Antihistamines	Antipyretics
Cycle 1	1st epcoritamab administration (priming dose)	Day 01[a]	Prednisolone 100 mg IV (or equivalent including oral dose)	Diphenhydramine 50 mg IV or oral (PO) (or equivalent)	Acetaminophen 650 to 1000 mg PO (or equivalent)
		Day 02	Prednisolone 100 mg IV (or equivalent including oral dose)		
		Day 03	Prednisolone 100 mg IV (or equivalent including oral dose)		
		Day 04	Prednisolone 100 mg IV (or equivalent including oral dose)		
	2nd epcoritamab administration (intermediate dose)	Day 08 [a]	Prednisolone 100 mg IV (or equivalent including oral dose)	Diphenhydramine 50 mg IV or oral (PO) (or equivalent)	Acetaminophen 650 to 1000 mg PO (or equivalent)
		Day 09	Prednisolone 100 mg IV (or equivalent including oral dose)		
		Day 10	Prednisolone 100 mg IV (or equivalent including oral dose)		
		Day 11	Prednisolone 100 mg IV (or equivalent including oral dose)		
	3rd epcoritamab administration (1st full dose)	Day 15 [a]	Prednisolone 100 mg IV (or equivalent including oral dose)	Diphenhydramine 50 mg IV or oral (PO) (or equivalent)	Acetaminophen 650 to 1000 mg PO (or equivalent)
		Day 16	Prednisolone 100 mg IV (or equivalent including oral dose)		
		Day 17	Prednisolone 100 mg IV (or equivalent including oral dose)		
		Day 18	Prednisolone 100 mg IV (or equivalent including oral dose)		
	4th epcoritamab administration (2nd full dose)	Day 22 [a]	Prednisolone 100 mg IV (or equivalent including oral dose)	Diphenhydramine 50 mg IV or oral (PO) (or equivalent)	Acetaminophen 650 to 1000 mg PO (or equivalent)
		Day 23	Prednisolone 100 mg IV (or equivalent including oral dose)		
		Day 24	Prednisolone 100 mg IV (or equivalent including oral dose)		
		Day 25	Prednisolone 100 mg IV (or equivalent including oral dose)		

			CRS prophylaxis	Premedication	
			Corticosteroids	Antihistamines	Antipyretics
Cycle 2	5th epcoritamab administration (3rd full dose)	Day 29 [a]	If CRS ≥ grade 2 occurs following the 4th epcoritamab administration, 4-day consecutive corticosteroids must be repeated for CRS prophylaxis with each epcoritamab dose until 1 full dose is administered without subsequent occurrence of CRS of any grade.	Optional, based on prior occurrence of injection site reaction.	Optional, based on prior occurrence of injection site reaction.
		Day 30			
		Day 31			
		Day 32			

Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome; IV = intravenous, PO = oral.

Note: If epcoritamab dose is administered more than 24 h after the start of SOC agents, administer the premedication prior to epcoritamab dose and continue corticosteroid prophylaxis for 3 days following the epcoritamab administration.

a. 30 minutes to 2 hours prior to administration of epcoritamab.

Source: 5.3.5.2-3 Appendix 16.1.1 GCT3013-04 Protocol Table 6-1

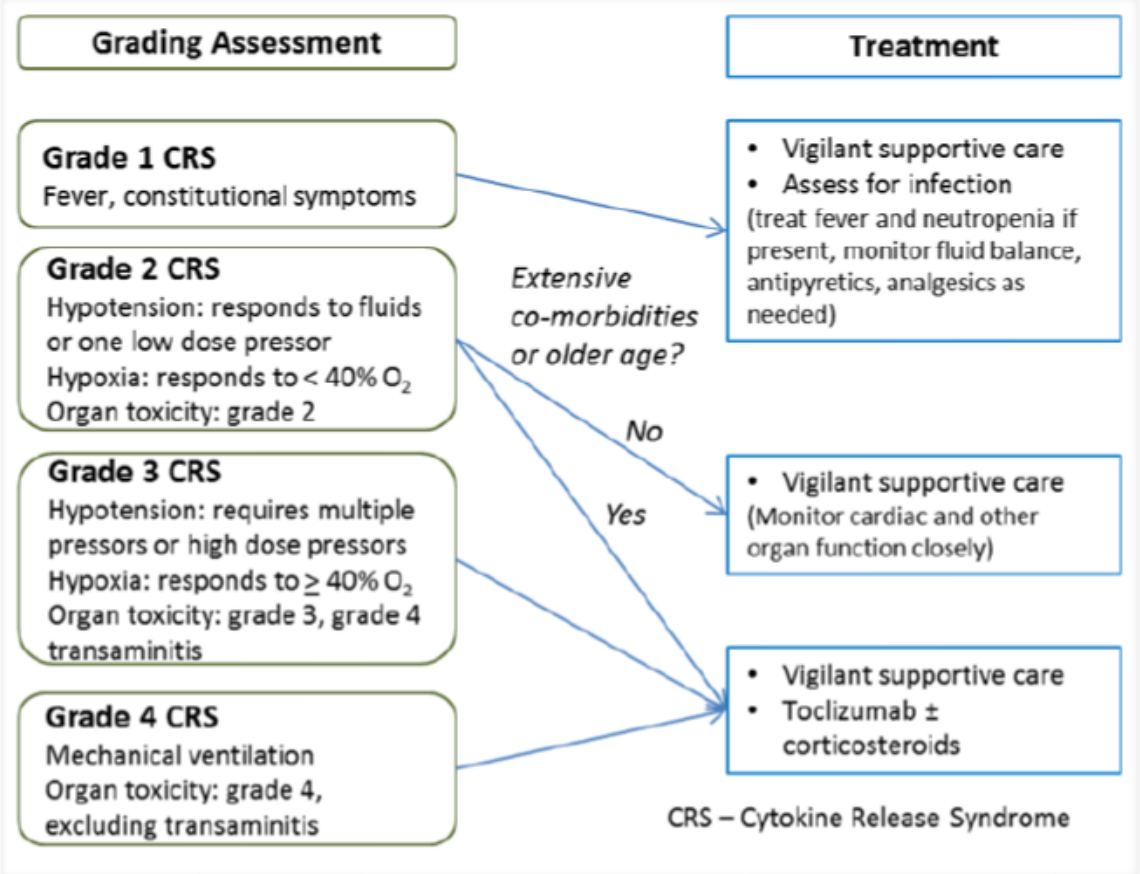
8.1.2　サイトカイン放出症候群の Grade 分類及び管理

（1） 01 試験

01 試験の組入れ開始時点（治験実施計画書第 2.0 版、20■ 年 ■ 月 ■ 日付）では、Lee et al, 2014 に基づきサイトカイン放出症候群の Grade 分類及び管理アルゴリズムを規定した。Figure 2 及び国内のガイドラインに従い、サイトカイン放出症候群の治療として以下の支持療法を行うこととした（支持療法はこれらに限定されない）。

- 生理食塩液の点滴
- 副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤、解熱剤の全身投与
- 血圧補助（昇圧剤）
- 陽圧換気
- IL-6 に対するモノクローナル抗体（トシリズマブなど）の投与

Figure 2　サイトカイン放出症候群の管理アルゴリズム（01 試験治験実施計画書、第 2.0 版、20■ 年 ■ 月 ■ 日付）

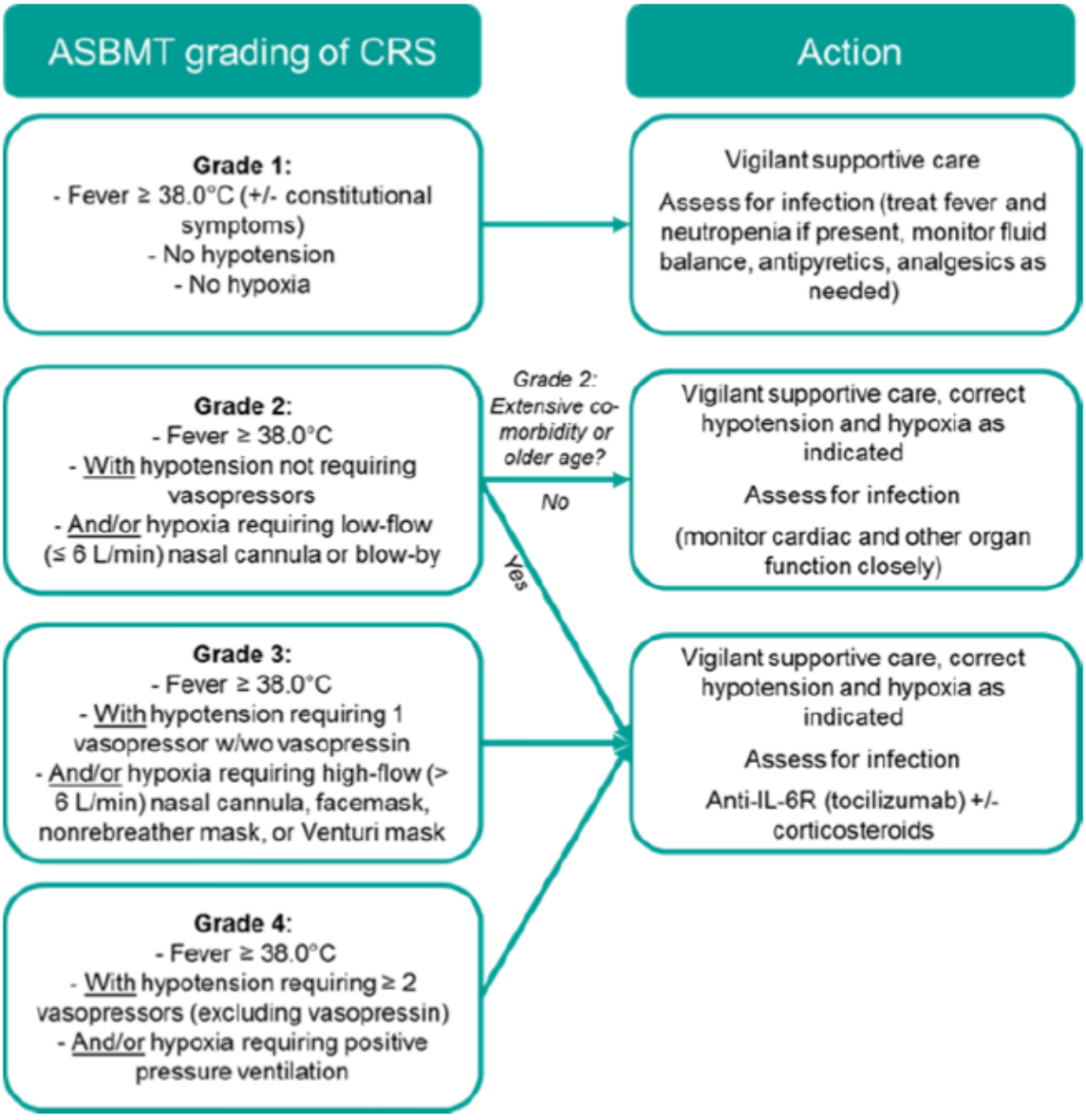


Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome.
Source: GCT3013-01 Protocol Version 2.0 (■■■ 20■) Figure 6-1 in 5.3.5.2-1 Appendix 16.1.1. (Lee et al, 2014)

治験実施計画書改訂 3（第 5.0 版、20■ 年 ■ 月 ■ 日付）で、American Society of Blood and Bone Marrow Transplantation（ASBMT）のサイトカイン放出症候群の Grade 分類（Lee et al,

2019）に基づきサイトカイン放出症候群の Grade 分類及び管理アルゴリズムを改訂した（Figure 3）。低血圧及び低酸素症に加え、免疫エフェクター細胞関連のサイトカイン放出症候群の特徴的な症状である発熱を重症度や必要な治療の決定因子に含めた。

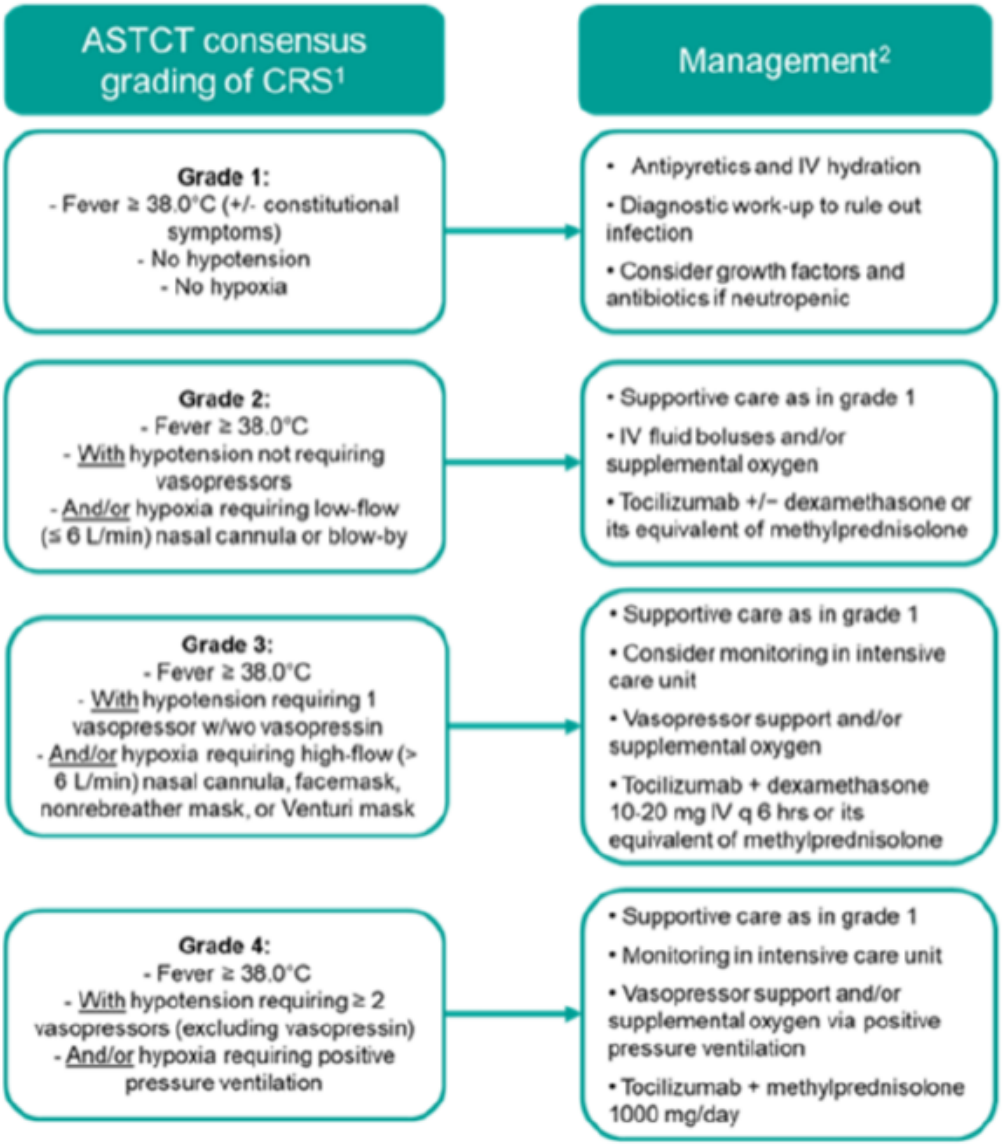
Figure 3　サイトカイン放出症候群の管理アルゴリズム（01 試験治験実施計画書改訂 3、第 5.0 版、20■ 年 ■ 月 ■ 日付）



Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome.
Source: GCT3013-01 Protocol Amendment 03, Version 5.0 (dated ■■■ 20■) Figure 6-1 in 5.3.5.2-1 Appendix 16.1.1. (Lee et al, 2019)

治験実施計画書改訂 4（第 6.0 版、20■ 年 ■ 月 ■ 日付）で、更新された ASTCT コンセンサスによるサイトカイン放出症候群の Grade 分類に則り、当該管理アルゴリズムを改訂した（Figure 4）。

Figure 4　サイトカイン放出症候群の管理アルゴリズム（01 試験治験実施計画書改訂 4、第 6.0 版、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）



[1] Lee DW et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25:625-38.

[2] Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. Hematol Oncol 2019; 37 Suppl 1:48-52.

Abbreviations: CRS = cytokine release syndrome; IV = intraveneous.
Source: GCT3013-01 Protocol Amendment 04, Version 6.0 (dated [redacted] 20[redacted]) Figure 6-1 in 5.3.5.2-1 Appendix 16.1.1. (Lee et al, 2019)

治験実施計画書改訂 7（第 9.0 版、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）では、サイトカイン放出症候群の管理ガイダンスを改訂し、サイトカイン放出症候群の Grade 分類に基づく症状の重症度による管理を明確にした（Table 60）。

Table 60　サイトカイン放出症候群の管理ガイダンス（01 試験治験実施計画書改訂 7、第 9.0 版、20■ 年 ■ 月 ■ 日付）

CRS grade	Management
1	Fever: Patients with a new fever should be admitted to the hospital if not already. Investigate for infection and rapidly start broad-spectrum antibiotics. Continuation of antibiotic therapy is recommended until potential neutropenia resolves. Constitutional symptoms may be helped by NSAIDs. Tocilizumab: No[a]. Steroids: No.
2	Fever: As per grade 1. Hypotension: Immediate clinical evaluation and intervention is warranted. At the first confirmed decrease ≥20% from baseline systolic, diastolic or mean arterial pressure or evidence of worsening perfusion, administer an IV fluid bolus (20 mL/kg up to 1 L). Consider a vasopressor and administer no later than after the 3rd IV fluid bolus due the vasodilatation and capillary leak associated with CRS. Hypoxia: Consider X-ray or CT-scan if hypoxic and/or tachypneic. Administer oxygen by low-flow nasal cannula (≤ 6 L/min) or blow-by. Tocilizumab: No[a] (yes, if the patient has comorbidities[b]). Steroids: No (consider, if the patient has comorbidities[c]).
3	Fever: As per grade 1. Hypotension: Immediate clinical evaluation and intervention is warranted. Administer a vasopressor (norepinephrine), with or without vasopressin, as most patients with CRS have peripheral vasodilation. Hypoxia: Administer oxygen by high-flow nasal cannula (> 6 L/min), facemask, non-breather mask, or Venturi mask. Tocilizumab: Yes[b]. Steroids: Consider[c].
4	Fever: As per grade 1. Hypotension: Immediate clinical evaluation and intervention is warranted. Administer at least 2 vasopressors, with or without vasopressin, as most patients with CRS have peripheral vasodilation. Hypoxia: Positive pressure (eg, CPAP, BiPAP, intubation, and mechanical ventilation). Tocilizumab: Yes[b]. Steroids: Yes[c].

Abbreviations: BiPAP = bilevel positive airway pressure; CT = computed tomography; CPAP = continuous positive airway pressure; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; IV = intravenous; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs.

a. Consider intervening earlier in specific cases. For example, an elderly patient with prolonged fever (> 72 hours) or very high fever (> 40.5°C/104.9°F) may not tolerate the resulting sinus tachycardia as well as a younger patient, so tocilizumab may be indicated.

b. Tocilizumab (anti-IL-6R) remains the only first-line anticytokine therapy approved for CRS. If there is no improvement in symptoms within 6 hours, or if the patient starts to deteriorate after initial improvement, a second dose of tocilizumab should be administered along with a dose of corticosteroids. For patients being refractory to tocilizumab (3 administrations), additional anticytokine therapy such as siltuximab (anti-IL-6) or anakinra (anti-IL-1R) may be considered. However, such use is entirely anecdotal and, as such, is entirely at the discretion of the treating physician.

c. Consider dexamethasone over methylprednisolone due to improved CNS penetration even in absence of neurotoxicity, as high-grade CRS is correlated with risk of concurrent or subsequent ICANS. If concurrent ICANS is observed, dexamethasone should be preferred.

Source: GCT3013-01 Protocol Amendment 07, Version 9.0 (dated ■■■ 20■) Appendix 13 in 5.3.5.2-1 Appendix 16.1.1. (Varadarajan et al, 2020)

（2）　04 試験

治験実施計画書初版（第 1.0 版、20■ 年 ■ 月 ■ 日付）で ASTCT ガイドライン（Lee et al, 2019）に基づきサイトカイン放出症候群の Grade 分類及び管理ガイダンスを規定した。国内のガ

イドラインに従い、サイトカイン放出症候群の治療として以下の支持療法を行うこととした（支持療法はこれらに限定されない）。

- 生理食塩液の点滴
- 副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤、解熱剤の全身投与
- 血圧補助（昇圧剤）
- 陽圧換気
- IL-6R、IL-6 に対するモノクローナル抗体の投与

サイトカイン放出症候群の Grade 分類及び管理ガイダンスを Table 61 及び Table 62 に示す。

Table 61　**サイトカイン放出症候群の Grade 分類（04 試験治験実施計画書改訂 3、第 4.0 版）**

CRS パラメーター	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
発熱 [a]	≥ 38.0°C	≥ 38.0°C	≥ 38.0°C	≥ 38.0°C	CRS による死亡（他の原因がこの転帰に至る主な要因でない場合）
低血圧を伴う [b]	なし	昇圧剤を要さない	1 種類の昇圧剤（バソプレシン併用可）を要する	2 種類以上の昇圧剤（バソプレシンを除く）を要する	
低酸素症 [b] を伴う／伴わない	なし	低流速（≤ 6 L/分）の経鼻酸素又は吹き流し（blow-by）を要する	高流速（> 6 L/分）の経鼻酸素、フェイスマスク、非再呼吸マスク又はベンチュリマスクを要する	陽圧換気 [c]（例：CPAP、BiPAP、挿管及び機械的換気）を要する	

略語：BiPAP = 二相式気道陽圧; CPAP = 持続的気道陽圧; CRS = サイトカイン放出症候群.

注：CRS に伴う臓器毒性又は全身症状が CTCAE によって Grade 分類することができるが、CRS の重症度分類には影響しない。

a. 発熱はその他の原因が考えられない体温 38.0°C 以上と定義され、全身症状（例：筋肉痛、関節痛、倦怠感）の有無は問わない。解熱剤投与、抗サイトカイン療法及び／又は副腎皮質ステロイド投与を受けている CRS 患者の場合は、その後の CRS の重症度判定で発熱のパラメーターは不要である。この場合、CRS の重症度分類は低血圧及び／又は低酸素症に基づいて行う。

b. CRS の重症度分類はより重度の事象（すなわち、その他の原因が考えられない低血圧又は低酸素症）に基づき行われる。例えば、体温 39.5°C、1 種類の昇圧剤を要する低血圧及び低流速の経鼻酸素を要する低酸素症の被験者は Grade 3 の CRS に分類される。血圧測定では収縮期血圧及び平均動脈圧のどちらでもよい。具体的な限界値は必要とされないが、低血圧は年齢及び被験者個人のベースライン値（すなわち、当該被験者において任意の環境で予測される正常値未満の血圧）を考慮に入れて個別に判定すること。

c. 低酸素症のない被験者に対する神経障害（開放気道のみ）の可能性を考慮した挿管又は処置のための挿管は、定義上は Grade 4 の CRS でない。

Source: GCT3013-04 Protocol Amendment 03, Version 4.0 (dated [redacted] 20[redacted]) Appendix 6 in 5.3.5.2-3 Appendix 16.1.1 (Lee et al, 2019)

Table 62　サイトカイン放出症候群の管理ガイダンス（04 試験治験実施計画書改訂 3、第 4.0 版）

CRS Grade[a]	支持療法	抗サイトカイン療法[b]	糖質コルチコイド
Grade 1	CRS が回復するまでエプコリタマブ投与を中断する。 医療専門家による対面評価を行う。CRS 管理経験のある施設やセンターでの実施が望ましい。 感染症の有無を調べ、速やかに広域抗生物質の投与を開始する。発熱及び好中球減少症が回復するまで抗生物質投与を継続することが推奨される。 施設の標準療法に基づき支持療法を行う（解熱剤及び静注水分補給など） 神経学的状態の綿密な観察を行う。	高齢、高腫瘍量、循環腫瘍細胞、解熱剤で回復しない発熱などの特定の状況下では、抗サイトカイン療法[d]を検討する。 注：ICANS を合併している場合は、トシリズマブの代替薬（siltuximab や anakinra など）を使用する。	デキサメタゾン 10～20 mg/日（又は同等量）を投与開始してよい。 注：ICANS を合併している場合は、副腎皮質ステロイドの投与開始が強く推奨される。
Grade 2	CRS が回復するまでエプコリタマブ投与を中断する。 医療専門家による対面評価を行う。CRS 管理経験のある施設やセンターでの実施が望ましい。 感染症の有無を調べ、速やかに広域抗生物質の投与を開始する。発熱及び好中球減少症が回復するまで抗生物質投与の継続が推奨される。 心電図遠隔測定及びパルスオキシメトリを必要に応じて継続する。 低血圧の場合は、0.5～1.0 L の等張液で補液急速静注する。必要に応じて酸素補給を行う。	抗サイトカイン療法[d]が推奨される。 最初の抗サイトカイン療法で効果がなかった場合は、副腎皮質ステロイドを投与開始／増量し、別の抗サイトカイン療法を検討する。 注：ICANS を合併している場合は、トシリズマブの代替薬（siltuximab や anakinra など）を使用する。	デキサメタゾン 10～20 mg/日（又は同等量）の投与開始を考慮する。 注：ICANS を合併している場合は、副腎皮質ステロイドの投与開始が強く推奨される。

CRS Grade[a]	支持療法	抗サイトカイン療法[b]	糖質コルチコイド
Grade 3	CRS が回復するまでエプコリタマブ投与を中断する。 医療専門家による対面評価を行う。CRS 管理経験のある施設やセンターでの実施が望ましい。 感染症の有無を調べ、速やかに広域抗生物質の投与を開始する。発熱及び好中球減少症が回復するまで抗生物質投与の継続が推奨される。 ICU で管理する。 昇圧剤及び／又は酸素補給。 心エコーの実施を検討する。 必要に応じて補液静注を行う。	抗サイトカイン療法[d]が推奨される。 最初の抗サイトカイン療法で効果がなかった場合は、副腎皮質ステロイドを投与開始／増量し、別の抗サイトカイン療法を検討する。 注：ICANS を合併している場合は、トシリズマブの代替薬（siltuximab や anakinra など）を使用する。	デキサメタゾンを投与する（例：6 時間ごとに 10～20 mg IV）。効果がない場合は、メチルプレドニゾロン 1000 mg/日を開始する。
Grade 4	エプコリタマブ投与を中止する。 医療専門家による対面評価を行う。CRS 管理経験のある施設やセンターでの実施が望ましい。 感染症の有無を調べ、速やかに広域抗生物質の投与を開始する。発熱及び好中球減少症が回復するまで抗生物質投与の継続が推奨される。 ICU で管理する。 機械的換気及び／又は腎代替療法を要する場合がある。 必要に応じて昇圧剤を投与する。 必要に応じて補液静注を行う。 MAS/HLH[c]発現の可能性を検討し評価する（フィブリノーゲンやトリグリセリド値の観察など）。	抗サイトカイン療法[d]が推奨される。 最初の抗サイトカイン療法で効果がなかった場合は、副腎皮質ステロイドを投与開始／増量し、別の抗サイトカイン療法を検討する。 注：ICANS を合併している場合は、トシリズマブの代替薬（siltuximab や anakinra など）を使用する。	デキサメタゾンを投与する（例：6 時間ごとに 10～20 mg IV）。効果がない場合は、メチルプレドニゾロン 1000 mg/日を開始する。

CRS Grade[a]	支持療法	抗サイトカイン療法[b]	糖質コルチコイド
MAS/HLH	しばしば生命を脅かす重症症状を呈するため、集中的な支持療法を要する。 広域抗ウイルス薬、抗菌薬、抗真菌薬予防療法及び治療を適宜開始すること。異常な免疫系の活性化を惹起する刺激が発生しないよう、トリガー（特に感染）を取り除くことが重要である。	一次療法：トシリズマブによる IL-6R 遮断など（CRS 管理でトシリズマブを投与していない場合）。原因にかかわらず、MAS/HLH の初期治療として糖質コルチコイドも推奨される（Grade 4 の CRS に対する推奨療法に従うこと）。 二次療法：トシリズマブ及び副腎皮質ステロイドで効果が見られない重度 CRS の場合は、anakinra の投与を考慮する。anakinra は CRS が回復するまで 100 mg で皮下投与する。 より重度の MAS/HLH、特に CRS 及び／又は神経毒性を合併している場合は、anakinra を 100～200 mg 又はより高用量（最大 8 mg/kg/日まで）で 1 日 2 回（12 時間ごと）皮下投与し、CRS 及び併発するその他の T 細胞毒性（anakinra 投与により効果が期待できる神経毒性や MAS/HLH など）が回復するまで継続する。 CRS を伴い、臨床経過の進行が急速である場合は、anakinra を一次療法とすること。	

略語：CRS＝サイトカイン放出症候群; ICANS＝免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群; IV＝静脈内投与; MAS/HLH＝マクロファージ活性化症候群／血球貪食性リンパ組織球症.

a. 引用元：Lee et al, 2019

b. 製品の詳細については、トシリズマブ、siltuximab 又は anakinra の地域の添付文書を参照のこと。

c. トシリズマブ及び副腎皮質ステロイドで効果が見られない重度 CRS の場合は、anakinra の投与を考慮する（Lehmberg et al, 2015）。

d. 推奨される抗サイトカイン療法：

- トシリズマブ 8 mg/kg を 1 時間かけて IV 投与する（1 回 800 mg を超えないこと）。8 時間以上経過後にトシリズマブを適宜再投与する（24 時間で最大 2 回まで）。
- siltuximab 11 mg/kg を 1 時間かけて IV 投与する。投与は 1 回のみとする。
- anakinra 100 mg/日を 1 日 1 回皮下投与する。
  - より重度の CRS、特に MAS/HLH 及び／又は神経毒性を合併している場合は、anakinra を 100～200 mg で 1 日 2 回（12 時間ごと）皮下投与し、CRS 及び併発するその他の T 細胞毒性（anakinra 投与により効果が期待できる神経毒性や MAS/HLH など）が回復するまで継続する。

Source: GCT3013-04 Protocol Amendment 03, Version 4.0 (dated [redacted] 20[redacted]) Appendix 6 in 5.3.5.2-3 Appendix 16.1.1

8.1.3　プライミングドーズ及び中間ドーズ

（1） 01 試験

試験開始当初から、被験者は Cycle 1 の Day 1 にプライミングドーズの投与を受けた。プライミングドーズは、用量漸増コホートで投与されるフルドーズよりも低い用量で投与する計画であった。治験実施計画書改訂 3（第 5.0 版、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）に対する規制当局の助言に基づき、治験実施計画書改訂 4（第 6.0 版、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）ではプライミングドーズの増量に関するガイダンスが追加された。プライミングドーズ（0.04 mg）とフルドーズ（1.5 mg 以上）との間の用量ギャップを埋めること、副腎皮質ステロイドの前投薬により Grade 2 のサイトカイン放出症候群の発現割合が低くなることを考慮して、プライミングドーズをコホートで並行評価し、増量した。当該コホートで増量したプライミングドーズを検討した後、DMC 及び SSC が安全と判断したフルドーズを投与することとした。プライミングドーズの用量漸増の中止基準に基づき、今後の組入れに適切なプライミングドーズが決定されるまで、本手順を継続した。

また、プライミングドーズとフルドーズとの間の用量ギャップが増加したため、中間ドーズが追加された。そのため、用量漸増パートのコホート 6（フルドーズ 1.5 mg）から、中間ドーズ（プライミングドーズより高用量でフルドーズより低用量）を設定した。用量漸増パートで投与されたプライミングドーズ、中間ドーズ、及びフルドーズを 5.3.5.2-1 Table 9-2 に示した。

用量漸増パートのフルドーズ 48 mg 投与時に DLT が認められなかったことから、用量拡大パートでは、プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、フルドーズ 48 mg の固定レジメンを検討した。

（2） 04 試験

01 試験の結果に基づき、用量漸増パートでプライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、フルドーズ 24 mg 及び 48 mg の忍容性を確認後、01 試験と同様に用量拡大パートでプライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、フルドーズ 48 mg の固定レジメンで更なる有効性及び安全性を評価した。

8.1.4　サイトカイン放出症候群の観察のための計画入院

（1） 01 試験

被験者に発現した有害事象を慎重に観察した（エプコリタマブ投与後の計画入院を含む）。試験開始時から治験実施計画書改訂 5（第 7.0 版、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）まで、用量漸増パートで、被験者は初回及び 2 回目のエプコリタマブ投与後 72 時間以上、3 回目（初回フルドーズ）及び 4 回目（2 回目のフルドーズ）の投与後 24 時間以上入院した。なお、本計画入院は重篤な有害事象として報告しないこととした。入院期間中、バイタルサインの測定、並びに臨床検査パラメーター、サイトカイン、PK、及び薬力学の評価のための採血が行われた。治験責任医師の判断で追加又は入院の延長も可とした。

用量漸増パートでサイトカイン放出症候群の発現割合、重症度、Cycle 1 のエプコリタマブのプライミングドーズ、中間ドーズ、及びフルドーズ投与からサイトカイン放出症候群の発現までの期間を評価した結果、サイトカイン放出症候群の大部分はエプコリタマブ投与後 72 時間以降

に発現した。したがって、用量拡大パートへの組入れ開始前に、治験実施計画書改訂 6（第 8.0 版、20■ 年 ■月 ■日付）で用量拡大パートでの入院要件を緩和し、3 回目（初回フルドーズ）のエプコリタマブ投与後 24 時間のみ入院することとした。

(2) 04 試験

用量漸増パートでは、被験者を十分に観察するため、DLT 評価期間中（Cycle 1 の Day 1 の投与前から Cycle 1 の Day 28 まで）入院することとした。本期間には最初の 4 回のエプコリタマブ投与が含まれる。なお、本計画入院は重篤な有害事象として報告しないこととした。治験責任医師の判断で追加又は入院の延長も可とした。用量拡大パートでは、Cycle 1 の Day 15 の 3 回目（初回フルドーズ）のエプコリタマブ投与前から投与 24 時間後以降まで入院することとした。

8.2　付録表

本項では、01 試験［用量漸増パート、用量拡大パート（aNHL コホート、iNHL コホート、MCL コホート）］及び 04 試験［用量漸増パート、用量拡大パート（DLBCL コホート、FL コホート）］の死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の一覧を示す。

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=0.0128 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Sponsor ID	AE Term	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	AE Start Date/ Day	AE End Date/ Day	Treatment Emergent Analysis Flag	SAE?	Analysis Causality	Grade
[redacted]	NLD F 5[redacted]	6	PROGRESSIVE DISEASE	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 129	[redacted]20[redacted] -/ 129		Y	NOT RELATED	5

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=0.0128 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Analysis Acn Taken with Study Trt	Outcome of Adverse Event	Grade 1 Change/ Date Time	Grade 2 Change/ Date Time	Grade 3 Change/ Date Time	Grade 4 Change/ Date Time	Grade 5 Change/ Date Time	Grade 6 Change/ Date Time	Grade 7 Change/ Date Time	Grade 8 Change/ Date Time	Grade 9 Change/ Date Time
[redacted]	NLD F 5[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=0.0128 mg - ESCALATION		
Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Treatment Start Date/ End Date
[redacted]	NLD F 5[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=0.04 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Sponsor ID	AE Term	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	AE Start Date/ Day	AE End Date/ Day	Treatment Emergent Analysis Flag	SAE?	Analysis Causality	Grade
[redacted]	NLD M 4[redacted]	5	PROGRESSIVE DISEASE	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 30	[redacted]20[redacted] -/ 30		Y	NOT RELATED	5

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=0.04 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Analysis Acn Taken with Study Trt	Outcome of Adverse Event	Grade 1 Change/ Date Time	Grade 2 Change/ Date Time	Grade 3 Change/ Date Time	Grade 4 Change/ Date Time	Grade 5 Change/ Date Time	Grade 6 Change/ Date Time	Grade 7 Change/ Date Time	Grade 8 Change/ Date Time	Grade 9 Change/ Date Time
[redacted]	NLD M 4[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=0.04 mg - ESCALATION		
Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Treatment Start Date/ End Date
[redacted]	NLD M 4[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=0.12 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Sponsor ID	AE Term	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	AE Start Date/ Day	AE End Date/ Day	Treatment Emergent Analysis Flag	SAE?	Analysis Causality	Grade
[redacted]	NLD F 7[redacted]	16	PROGRESSIVE DISEASE	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 22	[redacted]20[redacted] -/ 27	Y	Y	NOT RELATED	5
[redacted]	NLD M 6[redacted]	17	DISEASE PROGRESSION	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 102	[redacted]20[redacted] -/ 102		Y	NOT RELATED	5

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=0.12 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Analysis Acn Taken with Study Trt	Outcome of Adverse Event	Grade 1 Change/ Date Time	Grade 2 Change/ Date Time	Grade 3 Change/ Date Time	Grade 4 Change/ Date Time	Grade 5 Change/ Date Time	Grade 6 Change/ Date Time	Grade 7 Change/ Date Time	Grade 8 Change/ Date Time	Grade 9 Change/ Date Time
[redacted]	NLD F 7[redacted]	DRUG WITHDRAWN	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	NLD M 6[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Treatment Start Date/ End Date
Dose leve=0.12 mg - ESCALATION		
[redacted]	NLD F 7[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]
[redacted]	NLD M 6[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=0.38 mg - ESCALATION

Site ID-Subject ID-Patient ID	Country Gender Age	Sponsor ID	AE Term	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	AE Start Date/Day	AE End Date/Day	Treatment Emergent Analysis Flag	SAE?	Analysis Causality	Grade
[redacted]	NLD M 6[redacted]	4	PROGRESSIVE DISEASE	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 106	[redacted]20[redacted] -/ 106		Y	NOT RELATED	5
[redacted]	GBR M 5[redacted]	3	PROGRESSIVE DISEASE	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 23	[redacted]20[redacted] -/ 130	Y	Y	NOT RELATED	5

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=0.38 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Analysis Acn Taken with Study Trt	Outcome of Adverse Event	Grade 1 Change/ Date Time	Grade 2 Change/ Date Time	Grade 3 Change/ Date Time	Grade 4 Change/ Date Time	Grade 5 Change/ Date Time	Grade 6 Change/ Date Time	Grade 7 Change/ Date Time	Grade 8 Change/ Date Time	Grade 9 Change/ Date Time
[redacted]	NLD M 6[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	GBR M 5[redacted]	DRUG WITHDRAWN	FATAL	5/ [redacted]20[redacted]	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Treatment Start Date/ End Date
Dose leve=0.38 mg - ESCALATION		
[redacted]	NLD M 6[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 20[redacted]
[redacted]	GBR M 5[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 20[redacted]

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=0.76 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Sponsor ID	AE Term	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	AE Start Date/ Day	AE End Date/ Day	Treatment Emergent Analysis Flag	SAE?	Analysis Causality	Grade
[redacted]	DNK M 2[redacted]	11	PROGRESSION DISEASE DUE TO LYMPHOMA	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 83	[redacted]20[redacted] -/ 83		Y	NOT RELATED	5
[redacted]	NLD M 6[redacted]	8	EUTHANASIA	外科および内科処置	安楽死	[redacted]20[redacted] -/ 44	[redacted]20[redacted] -/ 44	Y	Y	NOT RELATED	5
[redacted]	NLD M 5[redacted]	16	DISEASE PROGRESSION	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 49	[redacted]20[redacted] -/ 49	Y	Y	NOT RELATED	5

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=0.76 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Analysis Acn Taken with Study Trt	Outcome of Adverse Event	Grade 1 Change/ Date Time	Grade 2 Change/ Date Time	Grade 3 Change/ Date Time	Grade 4 Change/ Date Time	Grade 5 Change/ Date Time	Grade 6 Change/ Date Time	Grade 7 Change/ Date Time	Grade 8 Change/ Date Time	Grade 9 Change/ Date Time
[redacted]	DNK M 2[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	NLD M 6[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	NLD M 5[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Treatment Start Date/ End Date
Dose leve=0.76 mg - ESCALATION		
[redacted]	DNK M 2[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]
[redacted]	NLD M 6[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]
[redacted]	NLD M 5[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=1.5 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Sponsor ID	AE Term	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	AE Start Date/ Day	AE End Date/ Day	Treatment Emergent Analysis Flag	SAE?	Analysis Causality	Grade
[redacted]	DNK M 4[redacted]	29	DISEASE PROGRESSION	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 77	[redacted]20[redacted] -/ 77		Y	NOT RELATED	5
[redacted]	NLD M 7[redacted]	8	DISEASE PROGRESSION	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 81	[redacted]20[redacted] -/ 81		Y	NOT RELATED	5
[redacted]	GBR M 6[redacted]	7	DISEASE PROGRESSION	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 45	[redacted]20[redacted] -/ 45		Y	NOT RELATED	5
[redacted]	GBR M 7[redacted]	16	DISEASE PROGRESSION	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 114	[redacted]20[redacted] -/ 119		Y	NOT RELATED	5
[redacted]	GBR M 5[redacted]	18	PROGRESSIVE DISEASE	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 144	[redacted]20[redacted] -/ 144		Y	NOT RELATED	5

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=1.5 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Analysis Acn Taken with Study Trt	Outcome of Adverse Event	Grade 1 Change/ Date Time	Grade 2 Change/ Date Time	Grade 3 Change/ Date Time	Grade 4 Change/ Date Time	Grade 5 Change/ Date Time	Grade 6 Change/ Date Time	Grade 7 Change/ Date Time	Grade 8 Change/ Date Time	Grade 9 Change/ Date Time
[redacted]	DNK M 4[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	NLD M 7[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	GBR M 6[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	GBR M 7[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	GBR M 5[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=1.5 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Treatment Start Date/ End Date
[redacted]	DNK M 4[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 20[redacted]
[redacted]	NLD M 7[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 20[redacted]
[redacted]	GBR M 6[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 20[redacted]
[redacted]	GBR M 7[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 20[redacted]
[redacted]	GBR M 5[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 20[redacted]

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=3 mg - ESCALATION

Site ID-Subject ID-Patient ID	Country Gender Age	Sponsor ID	AE Term	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	AE Start Date/Day	AE End Date/Day	Treatment Emergent Analysis Flag	SAE?	Analysis Causality	Grade
[redacted]	GBR M 7[redacted]	20	DISEASE PROGRESSION	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 129	[redacted]20[redacted] -/ 163	Y	Y	NOT RELATED	5
[redacted]	GBR M 7[redacted]	11	PROGRESSIVE DISEASE	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 29	[redacted]20[redacted] -/ 87	Y	Y	NOT RELATED	5

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=3 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Analysis Acn Taken with Study Trt	Outcome of Adverse Event	Grade 1 Change/ Date Time	Grade 2 Change/ Date Time	Grade 3 Change/ Date Time	Grade 4 Change/ Date Time	Grade 5 Change/ Date Time	Grade 6 Change/ Date Time	Grade 7 Change/ Date Time	Grade 8 Change/ Date Time	Grade 9 Change/ Date Time
[redacted]	GBR M 7[redacted]	DRUG WITHDRAWN	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	GBR M 7[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Treatment Start Date/ End Date
Dose leve=3 mg - ESCALATION		
[redacted]	GBR M 7[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]
[redacted]	GBR M 7[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=6 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Sponsor ID	AE Term	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	AE Start Date/ Day	AE End Date/ Day	Treatment Emergent Analysis Flag	SAE?	Analysis Causality	Grade
[redacted]	DNK M 5[redacted]	6	DISEASE PROGRESSION	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] 07:30/ 7	[redacted]20[redacted] 07:30/ 7	Y	Y	NOT RELATED	5
[redacted]	NLD M 7[redacted]	27	DISEASE PROGRESSION	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 63	[redacted]20[redacted] -/ 63		Y	NOT RELATED	5
[redacted]	GBR M 6[redacted]	9	PROGRESSIVE DISEASE	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 67	[redacted]20[redacted] -/ 67		Y	NOT RELATED	5

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=6 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Analysis Acn Taken with Study Trt	Outcome of Adverse Event	Grade 1 Change/ Date Time	Grade 2 Change/ Date Time	Grade 3 Change/ Date Time	Grade 4 Change/ Date Time	Grade 5 Change/ Date Time	Grade 6 Change/ Date Time	Grade 7 Change/ Date Time	Grade 8 Change/ Date Time	Grade 9 Change/ Date Time
[redacted]	DNK M 5[redacted]	DRUG WITHDRAWN	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	NLD M 7[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	GBR M 6[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=6 mg - ESCALATION		
Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Treatment Start Date/ End Date
[redacted]	DNK M 5[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]
[redacted]	NLD M 7[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]
[redacted]	GBR M 6[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=12 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Sponsor ID	AE Term	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	AE Start Date/ Day	AE End Date/ Day	Treatment Emergent Analysis Flag	SAE?	Analysis Causality	Grade
[redacted]	NLD F 7[redacted]	15	DISEASE PROGRESSION	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 43	[redacted]20[redacted] -/ 43	Y	Y	NOT RELATED	5

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=12 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Analysis Acn Taken with Study Trt	Outcome of Adverse Event	Grade 1 Change/ Date Time	Grade 2 Change/ Date Time	Grade 3 Change/ Date Time	Grade 4 Change/ Date Time	Grade 5 Change/ Date Time	Grade 6 Change/ Date Time	Grade 7 Change/ Date Time	Grade 8 Change/ Date Time	Grade 9 Change/ Date Time
[redacted]	NLD F 7[redacted]	DRUG WITHDRAWN	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=12 mg - ESCALATION		
Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Treatment Start Date/ End Date
[redacted]	NLD F 7[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=24 mg - ESCALATION

Site ID-Subject ID-Patient ID	Country Gender Age	Sponsor ID	AE Term	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	AE Start Date/Day	AE End Date/Day	Treatment Emergent Analysis Flag	SAE?	Analysis Causality	Grade
[redacted]	ESP F 7[redacted]	4	DISEASE PROGRESSION	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 37	[redacted]20[redacted] -/ 50	Y	Y	NOT RELATED	5
[redacted]	GBR F 6[redacted]	15	DISEASE PROGRESSION	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 49	[redacted]20[redacted] -/ 62	Y	Y	NOT RELATED	5

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=24 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Analysis Acn Taken with Study Trt	Outcome of Adverse Event	Grade 1 Change/ Date Time	Grade 2 Change/ Date Time	Grade 3 Change/ Date Time	Grade 4 Change/ Date Time	Grade 5 Change/ Date Time	Grade 6 Change/ Date Time	Grade 7 Change/ Date Time	Grade 8 Change/ Date Time	Grade 9 Change/ Date Time
[redacted]	ESP F 7[redacted]	DRUG WITHDRAWN	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	GBR F 6[redacted]	DRUG WITHDRAWN	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Treatment Start Date/ End Date
Dose leve=24 mg - ESCALATION		
[redacted]	ESP F 7[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]
[redacted]	GBR F 6[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=48 mg - ESCALATION

Site ID-Subject ID-Patient ID	Country Gender Age	Sponsor ID	AE Term	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	AE Start Date/Day	AE End Date/Day	Treatment Emergent Analysis Flag	SAE?	Analysis Causality	Grade
[redacted]	DNK M 8[redacted]	5	IMPAIRED GENERAL CONDITION	一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態悪化	[redacted]20[redacted] -/ 18	[redacted]20[redacted] -/ 23	Y	Y	NOT RELATED	5
[redacted]	ESP M 2[redacted]	10	DISEASE PROGRESSION	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 31	[redacted]20[redacted] -/ 31	Y	Y	NOT RELATED	5
[redacted]	GBR M 7[redacted]	1	LUNG INFECTION（COVID－19）	感染症および寄生虫症	COVID－19肺炎	[redacted]20[redacted] -/ 18	[redacted]20[redacted] -/ 51	Y	Y	NOT RELATED	5

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Dose leve=48 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Analysis Acn Taken with Study Trt	Outcome of Adverse Event	Grade 1 Change/ Date Time	Grade 2 Change/ Date Time	Grade 3 Change/ Date Time	Grade 4 Change/ Date Time	Grade 5 Change/ Date Time	Grade 6 Change/ Date Time	Grade 7 Change/ Date Time	Grade 8 Change/ Date Time	Grade 9 Change/ Date Time
[redacted]	DNK M 8[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	ESP M 2[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	GBR M 7[redacted]	DRUG WITHDRAWN	FATAL	2/[redacted]20[redacted]	3/[redacted]20[redacted]	2/[redacted]20[redacted]	3/[redacted]20[redacted]	5/[redacted]20[redacted]	-	-	-	-

Table 63 Fatal Adverse Events(Grade 5 AE)

Protocol: GCT3013-01
Safety Set

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Treatment Start Date/ End Date
Dose leve=48 mg - ESCALATION		
[redacted]	DNK M 8[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]
[redacted]	ESP M 2[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]
[redacted]	GBR M 7[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]

Fatal Adverse Events
GCT3013-01 Expansion Part - Subjects in aNHL cohort - Safety Analysis Set

Subject ID (Age/Sex/Race/Dx) [a]	Onset Date/Time Resolution Date/Time (Study Day)	Most Recent Dose Date/Time (Days since dose)/ Duration (Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Relationship/ Type [b]/ AESI	Toxicity Grade/ Action Taken	Treatment Required/ Outcome	Cause of Death
[redacted] (6[redacted]/M/W/D)	[redacted] 20[redacted] (5)/ [redacted] 20[redacted] (25)	[redacted] 20[redacted]:13:55 (5)/ 21	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM#	NOT RELATED/ SAE [F, H]/ N	Grade 5 (3)/ DOSE NOT CHANGED	Y/ FATAL	DISEASE PROGRESSION
[redacted] (7[redacted]/M/W/D)	[redacted] 20[redacted] (14)/ [redacted] 20[redacted] (21)	[redacted] 20[redacted]:20:07 (1)/ 8	肝胆道系障害/ 肝毒性/ HEPATHOTOXICITY#	NOT RELATED/ SAE [F, H]/ N	Grade 5 (3)/ NOT APPLICABLE	Y/ FATAL	ADVERSE EVENT
[redacted] (6[redacted]/M/N/D)	[redacted] 20[redacted] (20)/ [redacted] 20[redacted] (34)	[redacted] 20[redacted]:15:45 (6)/ 15	感染症および寄生虫症/ ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID 19 INFECTION#	NOT RELATED/ SAE [F, H]/ N	Grade 5 (3)/ DRUG WITHDRAWN	Y/ FATAL	ADVERSE EVENT

*=Pre-treatment event, $=post-treatment events, #=on-treatment events onset in Week <=8.
Note: Events are classified using MedDRA v24.1, and graded using CTCAE v5.0, ICANS as per Lee et al 2019, ASTCT grading for CRS as per Lee et al 2019, or CTLS as per Cairo-Bishop in Coiffier et al 2008.
Note: Initial toxicity grade displayed in the parenthesis for AEs with toxicity grade change.
[a] Age in years. Sex=[M]ale, [F]emale, or [U]ndifferentiated. Race= [W]hite, [B]lack or African American, [A]sian Indian/ Chinese/ Japanese/ Malay/ Asian Other, [O]ther/ American Indian or Alaska Native/ Native Hawaiian or Other Pacific Islander, [N]ot reported. Diagnosis at screening =[D]LBCL, [H]GBCL, [P]MBCL, [F]L 3B.
[b] SAE criteria: [F]atal, [L]ife-threatening, Inpatient [H]ospitalization or prolongation of existing hospitalization, persistent or significant [D]isability/incapacity, [C]ongenital anomaly or birth defeat, and [O]ther.

Fatal Adverse Events
GCT3013-01 Expansion Part - Subjects in aNHL cohort - Safety Analysis Set

Subject ID (Age/Sex/Race/Dx) [a]	Onset Date/Time Resolution Date/Time (Study Day)	Most Recent Dose Date/Time (Days since dose)/ Duration (Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Relationship/ Type [b]/ AESI	Toxicity Grade/ Action Taken	Treatment Required/ Outcome	Cause of Death
[redacted] (5[redacted]/M/N/D)	[redacted]20[redacted] (13)/ [redacted]20[redacted] (137)	[redacted]20[redacted]:15:15 (6)/ 125	感染症および寄生虫症/ 進行性多巣性白質脳症/ PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY#	NOT RELATED/ SAE [F, H]/ N	Grade 5 (2)/ DRUG WITHDRAWN	N/ FATAL	ADVERSE EVENT
[redacted] (7[redacted]/F/A/D)	[redacted]20[redacted]:12:00 (12)/ [redacted]20[redacted]:05:26 (25)	[redacted]20[redacted]:10:43 (5)/ 14	神経系障害/ 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群/ IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED NEUROTOXICITY SYNDROME(ICANS)#	RELATED/ SAE [F, H]/ Y	Grade 5 (1)/ DRUG WITHDRAWN	Y/ FATAL	ADVERSE EVENT
[redacted] (6[redacted]/M/W/D)	[redacted]20[redacted] (32)/ [redacted]20[redacted] (32)	[redacted]20[redacted]:11:35 (4)/ 1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身健康状態悪化/ SIGNS/SYMPTOMS OF CLINICAL PROGRESSION THAT WAS FATAL (GENERAL PHYSIXAL HEALTH DETORIATION)#	NOT RELATED/ SAE [F, L]/ N	Grade 5/ DRUG WITHDRAWN	N/ FATAL	DISEASE PROGRESSION

*=Pre-treatment event, $=post-treatment events, #=on-treatment events onset in Week <=8.
Note: Events are classified using MedDRA v24.1, and graded using CTCAE v5.0, ICANS as per Lee et al 2019, ASTCT grading for CRS as per Lee et al 2019, or CTLS as per Cairo-Bishop in Coiffier et al 2008.
Note: Initial toxicity grade displayed in the parenthesis for AEs with toxicity grade change.
[a] Age in years. Sex=[M]ale, [F]emale, or [U]ndifferentiated. Race= [W]hite, [B]lack or African American, [A]sian Indian/ Chinese/ Japanese/ Malay/ Asian Other, [O]ther/ American Indian or Alaska Native/ Native Hawaiian or Other Pacific Islander, [N]ot reported. Diagnosis at screening =[D]LBCL, [H]GBCL, [P]MBCL, [F]L 3B.
[b] SAE criteria: [F]atal, [L]ife-threatening, Inpatient [H]ospitalization or prolongation of existing hospitalization, persistent or significant [D]isability/incapacity, [C]ongenital anomaly or birth defeat, and [O]ther.

Fatal Adverse Events
GCT3013-01 Expansion Part - Subjects in aNHL cohort - Safety Analysis Set

Subject ID (Age/Sex/Race/Dx) [a]	Onset Date/Time Resolution Date/Time (Study Day)	Most Recent Dose Date/Time (Days since dose)/ Duration (Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Relationship/ Type [b]/ AESI	Toxicity Grade/ Action Taken	Treatment Required/ Outcome	Cause of Death
[redacted] (5[redacted]/M/W/D)	[redacted]20[redacted]:13:45 (119)/ [redacted]20[redacted]:13:45 (119)	[redacted]20[redacted]:13:30 (35)/ 1	神経系障害/ 意識消失/ NEUROLOGICAL DECLINE (LOST OF CONSCIOUSNESS)	NOT RELATED/ SAE [F, H]/ N	Grade 5/ NOT APPLICABLE	N/ FATAL	OTHER
[redacted] (5[redacted]/M/W/D)	[redacted]20[redacted]:11:03 (29)/ 24NOV2020 (79)	[redacted]20[redacted]:14:39 (15)/ 51	感染症および寄生虫症/ ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19#	NOT RELATED/ SAE [F, L, H]/ N	Grade 5 (3)/ DOSE DELAYED	Y/ FATAL	ADVERSE EVENT
[redacted] (6[redacted]/M/W/D)	[redacted]20[redacted] (10)/ [redacted]20[redacted] (10)	[redacted]20[redacted]:11:11 (3)/ 1	心臓障害/ 心筋梗塞/ MYOCARDIAL INFARCTION#	NOT RELATED/ SAE [F, L, H, D]/ N	Grade 5/ NOT APPLICABLE	Y/ FATAL	ADVERSE EVENT

*=Pre-treatment event, $=post-treatment events, #=on-treatment events onset in Week <=8.
Note: Events are classified using MedDRA v24.1, and graded using CTCAE v5.0, ICANS as per Lee et al 2019, ASTCT grading for CRS as per Lee et al 2019, or CTLS as per Cairo-Bishop in Coiffier et al 2008.
Note: Initial toxicity grade displayed in the parenthesis for AEs with toxicity grade change.
[a] Age in years. Sex=[M]ale, [F]emale, or [U]ndifferentiated. Race= [W]hite, [B]lack or African American, [A]sian Indian/ Chinese/ Japanese/ Malay/ Asian Other, [O]ther/ American Indian or Alaska Native/ Native Hawaiian or Other Pacific Islander, [N]ot reported. Diagnosis at screening =[D]LBCL, [H]GBCL, [P]MBCL, [F]L 3B.
[b] SAE criteria: [F]atal, [L]ife-threatening, Inpatient [H]ospitalization or prolongation of existing hospitalization, persistent or significant [D]isability/incapacity, [C]ongenital anomaly or birth defeat, and [O]ther.

Fatal Adverse Events
GCT3013-01 Expansion Part - Subjects in iNHL cohort - Safety Analysis Set

Subject ID (Age/Sex/Race/Dx) [a]	Onset Date/Time Resolution Date/Time (Study Day)	Most Recent Dose Date/Time (Days since dose)/ Duration (Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Relationship/ Type [b]/ AESI	Toxicity Grade/ Action Taken	Treatment Required/ Outcome
[redacted] (5[redacted]/F/W/F)	[redacted]20[redacted] (4)/ [redacted]20[redacted] (7)	[redacted]20[redacted]:15:54 (4)/ 4	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ PNEUMONIA#	NOT RELATED/ SAE [F, L, H, O]/ N	Grade 5 (3)/ DRUG WITHDRAWN	Y/ FATAL
[redacted] (6[redacted]/F/O/F)	[redacted]20[redacted] (39)/ [redacted]20[redacted] (63)	[redacted]20[redacted]:14:50 (4)/ 25	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ リンパ腫の転化/ NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL, CYST AND POLYPS) -- TRANSFORMATION FL IN DLBL --#	NOT RELATED/ SAE [F, O]/ N	Grade 5 (3)/ NOT APPLICABLE	Y/ FATAL
[redacted] (8[redacted]/M/W/S)	[redacted]20[redacted]:11:40 (77)/ [redacted]20[redacted] (78)	[redacted]20[redacted]:12:00 (32)/ 2	感染症および寄生虫症/ 壊死性筋膜炎/ NECROTIZING FASCIITIS	NOT RELATED/ SAE [F, L, H]/ N	Grade 5 (4)/ NOT APPLICABLE	Y/ FATAL
[redacted] (6[redacted]/F/W/F)	[redacted]20[redacted] (126)/ [redacted]20[redacted] (154)	[redacted]20[redacted]:14:15 (28)/ 29	感染症および寄生虫症/ 敗血症/ SEPSIS$	NOT RELATED/ SAE [F, H]/ N	Grade 5 (3)/ NOT APPLICABLE	N/ FATAL

*=Pre-treatment event, $=post-treatment events, #=on-treatment events onset in Week <=8.
Note: Events are classified using MedDRA v24.1, and graded using CTCAE v5.0, ICANS as per Lee et al 2019, ASTCT grading for CRS as per Lee et al 2019, or CTLS as per Cairo-Bishop in Coiffier et al 2008.
Note: Initial toxicity grade displayed in the parenthesis for AEs with toxicity grade change.
[a] Age in years. Sex=[M]ale, [F]emale, or [U]ndifferentiated. Race= [W]hite, [B]lack or African American, [A]sian Indian/ Chinese/ Japanese/ Malay/ Asian Other, [O]ther/ American Indian or Alaska Native/ Native Hawaiian or Other Pacific Islander, [N]ot reported. Diagnosis at screening =[F]L 1-3A, [M]ZL, [S]LL, [H]GBCL, [D]LBCL.
[b] SAE criteria: [F]atal, [L]ife-threatening, Inpatient [H]ospitalization or prolongation of existing hospitalization, persistent or significant [D]isability/incapacity, [C]ongenital anomaly or birth defeat, and [O]ther.

Fatal Adverse Events
GCT3013-01 Expansion Part - Subjects in iNHL cohort - Safety Analysis Set

Subject ID (Age/Sex/Race/Dx) [a]	Onset Date/Time Resolution Date/Time (Study Day)	Most Recent Dose Date/Time (Days since dose)/ Duration (Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Relationship/ Type [b]/ AESI	Toxicity Grade/ Action Taken	Treatment Required/ Outcome
[redacted] (7[redacted]/M/W/F)	[redacted]20[redacted] (144)/ [redacted]20[redacted] (144)	[redacted]20[redacted]:11:00 (33)/ 1	感染症および寄生虫症/ 敗血症性ショック/ SEPTIC SHOCK	NOT RELATED/ SAE [F, L]/ N	Grade 5/ DRUG WITHDRAWN	Y/ FATAL
[redacted] (7[redacted]/F/N/F)	[redacted]20[redacted] (276)/ [redacted]20[redacted] (289)	[redacted]20[redacted]:13:40 (2)/ 14	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺陰影/ DIFFUSE PNEUMOPATHY	NOT RELATED/ SAE [F, L, H]/ N	Grade 5 (4)/ NOT APPLICABLE	Y/ FATAL
[redacted] (8[redacted]/M/W/F)	[redacted]20[redacted] (43)/ [redacted]20[redacted]:05:24 (54)	[redacted]20[redacted]:12:20 (8)/ 12	感染症および寄生虫症/ ＣＯＶＩＤ－１９肺炎/ COVID-19 PNEUMONIA#	NOT RELATED/ SAE [F, L, H, D]/ N	Grade 5 (2)/ NOT APPLICABLE	Y/ FATAL

*=Pre-treatment event, $=post-treatment events, #=on-treatment events onset in Week <=8.
Note: Events are classified using MedDRA v24.1, and graded using CTCAE v5.0, ICANS as per Lee et al 2019, ASTCT grading for CRS as per Lee et al 2019, or CTLS as per Cairo-Bishop in Coiffier et al 2008.
Note: Initial toxicity grade displayed in the parenthesis for AEs with toxicity grade change.
[a] Age in years. Sex=[M]ale, [F]emale, or [U]ndifferentiated. Race= [W]hite, [B]lack or African American, [A]sian Indian/ Chinese/ Japanese/ Malay/ Asian Other, [O]ther/ American Indian or Alaska Native/ Native Hawaiian or Other Pacific Islander, [N]ot reported. Diagnosis at screening =[F]L 1-3A, [M]ZL, [S]LL, [H]GBCL, [D]LBCL.
[b] SAE criteria: [F]atal, [L]ife-threatening, Inpatient [H]ospitalization or prolongation of existing hospitalization, persistent or significant [D]isability/incapacity, [C]ongenital anomaly or birth defeat, and [O]ther.

Fatal Adverse Events
GCT3013-01 Expansion Part - Subjects in MCL cohort - Safety Analysis Set

Subject ID (Age/Sex/Race/Dx) [a]	Onset Date/Time Resolution Date/Time (Study Day)	Most Recent Dose Date/Time (Days since dose)/ Duration (Day)	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Relationship/ Type [b]/ AESI	Toxicity Grade/ Action Taken	Treatment Required/ Outcome
[redacted] (6[redacted]/F/A/M)	[redacted]20[redacted]:06:21 (5)/ [redacted]20[redacted] (8)	[redacted]20[redacted]:17:35 (5)/ 4	感染症および寄生虫症/ 誤嚥性肺炎/ ASPIRATION PNEUMONIA#	NOT RELATED/ SAE [F, L, H]/ N	Grade 5 (3)/ DOSE NOT CHANGED	Y/ FATAL

*=Pre-treatment event, $=post-treatment events, #=on-treatment events onset in Week <=8.
Note: Events are classified using MedDRA v24.1, and graded using CTCAE v5.0, ICANS as per Lee et al 2019, ASTCT grading for CRS as per Lee et al 2019, or CTLS as per Cairo-Bishop in Coiffier et al 2008.
Note: Initial toxicity grade displayed in the parenthesis for AEs with toxicity grade change.
[a] Age in years. Sex=[M]ale, [F]emale, or [U]ndifferentiated. Race= [W]hite, [B]lack or African American, [A]sian Indian/ Chinese/ Japanese/ Malay/ Asian Other, [O]ther/ American Indian or Alaska Native/ Native Hawaiian or Other Pacific Islander, [N]ot reported. Diagnosis at screening =[M]CL.
[b] SAE criteria: [F]atal, [L]ife-threatening, Inpatient [H]ospitalization or prolongation of existing hospitalization, persistent or significant [D]isability/incapacity, [C]ongenital anomaly or birth defeat, and [O]ther.

Table 67 Serious Adverse Events

Protocol: GCT3013-01
Safety Set.

Dose leve=0.0128 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Spons or ID	AE Term	Body System or Organ Class	Dictionary- Derived Term	AE Start Date/ Day	AE End Date/ Day	Treatment Emergent Analysis Flag	Analysis Causality	Grade
[redacted]	NLD F 5[redacted]	6	PROGRESSIVE DISEASE	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 129	[redacted]20[redacted] -/ 129		NOT RELATED	5

Table 67 Serious Adverse Events

Protocol: GCT3013-01
Safety Set.

Dose leve=0.0128 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Analysis Acn Taken with Study Trt	Outcome of Adverse Event	Grade 1 Change/ Date Time	Grade 2 Change/ Date Time	Grade 3 Change/ Date Time	Grade 4 Change/ Date Time	Grade 5 Change/ Date Time	Grade 6 Change/ Date Time	Grade 7 Change/ Date Time	Grade 8 Change/ Date Time	Grade 9 Change/ Date Time
[redacted]	NLD F 5[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 67 Serious Adverse Events

Protocol: GCT3013-01
Safety Set.

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Treatment Start Date/ End Date
[redacted]	NLD F [redacted]	[redacted]

Dose leve=0.0128 mg - ESCALATION

Table 67 Serious Adverse Events

Protocol: GCT3013-01
Safety Set.

Dose leve=0.04 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Sponsor ID	AE Term	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	AE Start Date/ Day	AE End Date/ Day	Treatment Emergent Analysis Flag	Analysis Causality	Grade
[redacted]	NLD M 4[redacted]	1	PAIN: DUE TO GROWING BONE LESION (LYMPHOMA)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	腫瘍疼痛	[redacted]20[redacted] -/ -6			NOT RELATED	3
		4	FEVER DUE TO NEPHROSTOMY REPLAMCEMENT	傷害、中毒および処置合併症	処置後発熱	[redacted]20[redacted] 02:10/ 20	[redacted]20[redacted] -/ 21	Y	NOT RELATED	3
		5	PROGRESSIVE DISEASE	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 30	[redacted]20[redacted] -/ 30		NOT RELATED	5

Table 67 Serious Adverse Events

Protocol: GCT3013-01
Safety Set.

Dose leve=0.04 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Analysis Acn Taken with Study Trt	Outcome of Adverse Event	Grade 1 Change/ Date Time	Grade 2 Change/ Date Time	Grade 3 Change/ Date Time	Grade 4 Change/ Date Time	Grade 5 Change/ Date Time	Grade 6 Change/ Date Time	Grade 7 Change/ Date Time	Grade 8 Change/ Date Time	Grade 9 Change/ Date Time
[redacted]	NLD M 4[redacted]	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 67 Serious Adverse Events

Protocol: GCT3013-01
Safety Set.

Dose leve=0.04 mg - ESCALATION		
Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Treatment Start Date/ End Date
[redacted]	NLD M 4[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]
		[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]
		[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]

Table 67 Serious Adverse Events

Protocol: GCT3013-01
Safety Set.

Dose leve=0.12 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Sponsor ID	AE Term	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	AE Start Date/ Day	AE End Date/ Day	Treatment Emergent Analysis Flag	Analysis Causality	Grade
[redacted]	DNK M 7[redacted]	2	CYTOKINE RELEASE SYNDROME	免疫系障害	サイトカイン放出症候群	[redacted]20[redacted] 13:45/ 11	[redacted]20[redacted] 11:10/ 12	Y	RELATED	1
		14	FEVER	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted]20[redacted] 13:45/ 11	[redacted]20[redacted] 18:40/ 11	Y	RELATED	1
		15	UPPER AIRWAY INFECTION	感染症および寄生虫症	上気道感染	[redacted]20[redacted] 14:47/ 11	[redacted]20[redacted] 09:00/ 15	Y	NOT RELATED	2
		21	FEVER	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted]20[redacted] 18:35/ 25	[redacted]20[redacted] 13:18/ 26	Y	NOT RELATED	2
		26	PNEUMONIA	感染症および寄生虫症	肺炎	[redacted]20[redacted] 12:00/ 76	[redacted]20[redacted] 10:30/ 84	Y	NOT RELATED	3
		32	TACHYCARDIA	心臓障害	頻脈	[redacted]20[redacted] 13:45/ 11	[redacted]20[redacted] 11:08/ 12	Y	RELATED	1

Table 67 Serious Adverse Events

Protocol: GCT3013-01
Safety Set.

Dose leve=0.12 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Analysis Acn Taken with Study Trt	Outcome of Adverse Event	Grade 1 Change/ Date Time	Grade 2 Change/ Date Time	Grade 3 Change/ Date Time	Grade 4 Change/ Date Time	Grade 5 Change/ Date Time	Grade 6 Change/ Date Time	Grade 7 Change/ Date Time	Grade 8 Change/ Date Time	Grade 9 Change/ Date Time
[redacted]	DNK M 7[redacted]	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 67 Serious Adverse Events

Protocol: GCT3013-01
Safety Set.

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Treatment Start Date/ End Date
[redacted]	DNK M 7[redacted]	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]
		[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]
		[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]
		[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]
		[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]
		[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]

Dose leve=0.12 mg - ESCALATION

Table 67 Serious Adverse Events

Protocol: GCT3013-01
Safety Set.

Dose leve=0.12 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Sponsor ID	AE Term	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	AE Start Date/ Day	AE End Date/ Day	Treatment Emergent Analysis Flag	Analysis Causality	Grade
[redacted]	NLD F 7[redacted]	16	PROGRESSIVE DISEASE	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 22	[redacted]20[redacted] -/ 27	Y	NOT RELATED	5
[redacted]	NLD M 6[redacted]	17	DISEASE PROGRESSION	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 102	[redacted]20[redacted] -/ 102		NOT RELATED	5
		8	PULMONARY INFECTION	感染症および寄生虫症	肺炎	[redacted]20[redacted] -/ 17	[redacted]20[redacted] -/ 32	Y	NOT RELATED	3

Table 67 Serious Adverse Events

Protocol: GCT3013-01
Safety Set.

Dose leve=0.12 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Analysis Acn Taken with Study Trt	Outcome of Adverse Event	Grade 1 Change/ Date Time	Grade 2 Change/ Date Time	Grade 3 Change/ Date Time	Grade 4 Change/ Date Time	Grade 5 Change/ Date Time	Grade 6 Change/ Date Time	Grade 7 Change/ Date Time	Grade 8 Change/ Date Time	Grade 9 Change/ Date Time
[redacted]	NLD F 7[redacted]	DRUG WITHDRAWN	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	NLD M 6[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	2/[redacted]20[redacted]	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 67 Serious Adverse Events

Protocol: GCT3013-01
Safety Set.

Dose leve=0.12 mg - ESCALATION		
Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Treatment Start Date/ End Date
[redacted]	NLD F 7[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 20[redacted]
[redacted]	NLD M 6[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 20[redacted]
		[redacted]20[redacted]/ 20[redacted]

Table 67 Serious Adverse Events

Protocol: GCT3013-01
Safety Set.

Dose leve=0.38 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Sponsor ID	AE Term	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	AE Start Date/ Day	AE End Date/ Day	Treatment Emergent Analysis Flag	Analysis Causality	Grade
[redacted]	NLD M 6[redacted]	4	PROGRESSIVE DISEASE	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 106	[redacted]20[redacted] -/ 106		NOT RELATED	5
[redacted]	GBR M 5[redacted]	1	HYPOXIA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	低酸素症	[redacted]20[redacted] 10:00/ -7	[redacted]20[redacted] -/ 10		NOT RELATED	3
		3	PROGRESSIVE DISEASE	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	[redacted]20[redacted] -/ 23	[redacted]20[redacted] -/ 130	Y	NOT RELATED	5

Table 67 Serious Adverse Events

Protocol: GCT3013-01
Safety Set.

Dose leve=0.38 mg - ESCALATION

Site ID- Subject ID- Patient ID	Country Gender Age	Analysis Acn Taken with Study Trt	Outcome of Adverse Event	Grade 1 Change/ Date Time	Grade 2 Change/ Date Time	Grade 3 Change/ Date Time	Grade 4 Change/ Date Time	Grade 5 Change/ Date Time	Grade 6 Change/ Date Time	Grade 7 Change/ Date Time	Grade 8 Change/ Date Time	Grade 9 Change/ Date Time
[redacted]	NLD M 6[redacted]	NOT APPLICABLE	FATAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	GBR M 5[redacted]	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	2/ [redacted]20[redacted]	-	-	-	-	-	-	-	-
		DRUG WITHDRAWN	FATAL	5/ [redacted]20[redacted]	-	-	-	-	-	-	-	-