目次

1.　GCT3013-01 試験 7
1.1　試験の標題 7
1.2　実施医療機関 7
1.3　試験期間 7
1.4　開発相 7
1.5　目的 7
1.5.1　主要目的 7
1.5.2　副次目的 7
1.6　試験方法 8
1.7　目標被験者数（計画時） 10
1.8　対象疾患及び主な組入れ基準 10
1.8.1　主な選択基準 10
1.8.2　主な除外基準 13
1.9　治験薬、用法・用量、投与期間 14
1.10　評価項目 16
1.10.1　主要評価項目 16
1.10.2　副次評価項目 16
1.11　統計解析方法 17
1.11.1　解析対象集団 17
1.11.2　統計解析 17
1.12　試験成績［データカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日（薬物動態及び免疫原性）、2022 年 1 月 31 日（薬物動態及び免疫原性以外）］ 18
1.12.1　被験者の内訳 18
1.12.2　主な人口統計学的特性及び疾患特性 19
1.12.3　有効性の結果 21
1.12.4　薬物動態及び薬力学の結果 27
1.12.5　安全性の結果 28
2.　GCT3013-04 試験 42
2.1　試験の標題 42
2.2　実施医療機関 42
2.3　試験期間 42
2.4　開発相 42
2.5　目的 42
2.5.1　主要目的 42
2.5.2　副次目的 42
2.6　試験方法 43
2.7　目標被験者数（計画時） 45

2.8　対象疾患及び主な組入れ基準 45
2.8.1　主な選択基準［用量漸増パート及び用量拡大パート（単剤療法パート）］ 45
2.8.2　主な除外基準［用量漸増パート及び用量拡大パート（単剤療法パート）］ 46
2.9　治験薬、用法・用量、投与期間 47
2.10　評価項目 48
2.10.1　主要評価項目 48
2.10.2　副次評価項目 48
2.11　統計解析方法 49
2.11.1　解析対象集団 49
2.11.2　統計解析 49
2.12　試験成績［データカットオフ日：20■年■月■日（薬物動態及び免疫原性）、2022年1月31日（PK及び免疫原性以外）］ 50
2.12.1　被験者の内訳 50
2.12.2　主な人口統計学的特性及び疾患特性 50
2.12.3　有効性の結果 52
2.12.4　薬物動態及び薬力学の結果 55
2.12.5　安全性の結果 56
3.　付録 64
3.1　有害事象の集計表 64

図目次

Figure 1　試験デザイン（01試験） 8
Figure 2　試験デザイン［04試験、用量漸増パート及び用量拡大パート（単剤療法パート）］ 43

略語・略号一覧

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
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
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	-
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from zero to infinity	0 時間から無限大時間までの薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the concentration-time curve from zero to the last measurable concentration	0 時間から最終定量可能時点までの薬物濃度－時間曲線下面積
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BOR	best overall response	最良総合効果
BTKi	Bruton's tyrosine kinase inhibitor	ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete response	完全奏効
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
CV	coefficient of variation	変動係数
DEC	Dose Escalation Committee	用量漸増委員会
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
DOCR	duration of complete response	完全奏効期間
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過率
EQ-5D-3L	EuroQol 5 dimensions 3-level	EuroQol 質問票
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General	-
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma	-
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma Subscale	-
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース

略語・略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index	濾胞性リンパ腫国際予後指標
HDT	high dose therapy	大量化学療法
HGBCL	high grade B-cell lymphoma	高悪性度 B 細胞リンパ腫
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IFNγ	interferon gamma	インターフェロンγ
IL-6	interleukin-6	インターロイキン-6
IL-10	interleukin-10	インターロイキン-10
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
IPI	International Prognostic Index	国際予後指標
IRC	independent review committee	独立審査委員会
LYRIC	Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria	-
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
mBOIN	modified Bayesian Optimal Interval	-
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
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index	マントル細胞リンパ腫国際予後指標
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
mRES	modified response evaluable set	-
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NR	not reached	到達せず
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMBCL	primary mediastinal B-cell lymphoma	原発性縦隔 B 細胞リンパ腫
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	preferred term	基本語
OS	overall survival	全生存期間
QTcF	corrected QT interval by Fridericia's formula	Fridericia 法による補正 QT 間隔
RES	response evaluable set	-
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
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期

略語・略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高血中濃度到達時間
TNF-α	tumor necrosis factor-alpha	腫瘍壊死因子 α
TOI	Trial Outcome Index	-
TTCR	time to complete response	完全奏効までの期間
TTNT	time to next anti-lymphoma therapy	次の抗腫瘍療法までの期間
TTR	time to response	奏効までの期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VAS	visual analog scale	-
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WM	Waldenstrom macroglobulinemia	ワルデンシュトレームマクログロブリン血症

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.　GCT3013-01 試験

添付資料番号：5.3.5.2-1（**評価資料**）、5.3.5.2-2（**評価資料**）、5.3.5.4-1（**参考資料**）、5.3.5.4-3（**参考資料**）

1.1　試験の標題

A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial of GEN3013 in Patients with Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma

1.2　実施医療機関

用量漸増パート：10 施設（英国 4 施設、オランダ 3 施設、デンマーク 2 施設、スペイン 1 施設）

用量拡大パート：69 施設（米国 15 施設、オーストラリア 10 施設、韓国 9 施設、フランス 6 施設、スペイン 5 施設、オランダ 4 施設、ドイツ 4 施設、デンマーク 3 施設、英国 3 施設、ポーランド 3 施設、シンガポール 2 施設、カナダ 2 施設、イタリア 2 施設、スウェーデン 1 施設）

1.3　試験期間

試験開始日：2018 年 6 月 26 日

試験完了日：試験継続中のため該当せず

データカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日［薬物動態（pharmacokinetics、PK）及び免疫原性］、2022 年 1 月 31 日（PK 及び免疫原性以外）

1.4　開発相

第 I/II 相

1.5　目的

1.5.1　主要目的

用量漸増パート

- エプコリタマブの最大耐量（maximum tolerated dose、MTD）及び第 II 相試験推奨用量（recommended phase 2 dose、RP2D）を決定すること。

用量拡大パート

- Lugano 基準に基づくエプコリタマブの有効性を評価すること。

1.5.2　副次目的

用量漸増パート

- エプコリタマブの忍容性を確立すること。

- エプコリタマブ単回投与時及び反復投与時の PK プロファイルを確立すること。
- エプコリタマブの免疫原性を評価すること。
- エプコリタマブの抗リンパ腫活性を評価すること。

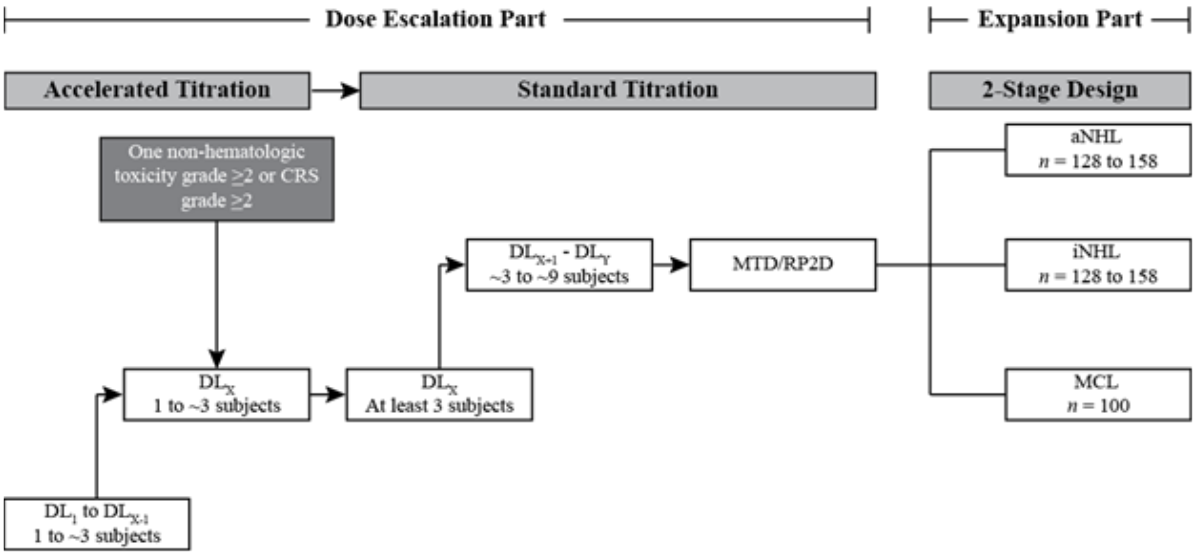
用量拡大パート

- Lugano 基準に基づくエプコリタマブの有効性を更に評価すること。
- Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria（LYRIC）に基づくエプコリタマブの有効性を評価すること。
- エプコリタマブの有効性を更に評価すること。
- 微小残存病変（minimal residual disease、MRD）を指標とし、エプコリタマブの有効性を評価すること。
- エプコリタマブの安全性及び忍容性を評価すること。
- エプコリタマブの PK 及び免疫原性を評価すること。
- リンパ腫症状に関連する患者報告アウトカム（patient-reported outcome、PRO）を評価すること。

1.6　試験方法

本試験は、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の 2 つのパートで構成される（Figure 1）。

Figure 1　試験デザイン（01 試験）



CRS = cytokine release syndrome; DL = dose level; X = the dose level where the trigger (grade 2 non-hematological toxicity etc.) is observed: switch from single subject cohort to 3 subject cohort; Y = the highest investigated dose level.

Source: 5.3.5.2-2 Figure 9-1

用量漸増パートには、迅速用量漸増パート及び標準用量漸増パートが含まれた。

迅速用量漸増パートでは、各用量段階の初期のコホートサイズを被験者 1 名とし、更なる PK／薬力学及びバイオマーカーのデータを得るために、最大 2 名を追加してコホートを拡大できることとした。また、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events、CTCAE）5.0 版で Grade 2 以上に該当する非血液毒性、又は American Society for Transplantation and Cellular Therapy（ASTCT）の Grade 分類（Lee et al, 2019）で Grade 2 以上に該当するサイトカイン放出症候群が認められた場合、該当コホートに 2 名を追加し、以降の用量レベルのコホートサイズを 3 名とした。

標準用量漸増パートでは、最初のコホートサイズを 3 名とした。用量制限毒性（dose limiting toxicity、DLT）評価期間（最初の Cycle の 28 日間）中に Grade 2 以上の毒性が 2 名に発現しなかった場合は、DLT 評価可能被験者数を 2 名のみとすることを許容した。また、追加で 1 名を組み入れることも許容し、各コホートの DLT 評価可能被験者数を 2～4 名とした。

用量漸増を、modified Bayesian Optimal Interval（mBOIN）デザインに従って行った。利用可能な全てのデータに基づき用量漸増を決定した。増量の程度は、迅速用量漸増で 1/2 log10（3.2 倍）以下、標準用量漸増で 100%（2 倍）以下とした。MTD を、DLT 発現割合が目標毒性レベル（30%）を下回る用量レベルのうち最高用量と定義した。利用可能な有効性及び安全性のデータの評価結果に基づき RP2D を決定した。なお、RP2D は MTD より低くなることも可とした。

用量拡大パートでは、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、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、及びマントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma、MCL）コホートの 3 つのコホートに並行して被験者を組み入れ、RP2D を投与した。用量拡大パートを、各コホートで 2 つのステージに分けて実施した。ステージ 1 では、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL）患者、Grade 1～3A の濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma、FL）患者、再発又は難治性 MCL 患者を組み入れた。ステージ 1 で得られた全奏効率（overall response rate、ORR）に基づく無益性の中間解析を実施した後に、ステージ 2 で DLBCL 患者、Grade 1～3A の FL 患者、再発又は難治性 MCL 患者を追加で組み入れた。さらに、aNHL 又は iNHL の他の病型を有する患者も組み入れた。

有効性は、画像所見、全身症状を含む身体所見、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status、及び MRD などに基づき評価した。なお、有効性のすべての評価は、病勢進行（progressive disease、PD）又は試験参加の同意撤回まで試験期間を通して実施した。試験期間中、画像所見の評価ではスクリーニング時の病勢評価に使用したものと同じ画像診断方法［フルオロデオキシグルコース（fluorodeoxyglucose、FDG）ポジトロン断層撮影（positron emission tomography、PET）-CT スキャン、FDG PET-CT スキャンが利用不可能な場合は CT／磁気共鳴映像法（magnetic resonance imaging、MRI）及び FDG PET］を用いて効果を判定した。

安全性及び忍容性は、有害事象、DLT、臨床検査値、入院、サイトカイン測定値に基づき評価した。有害事象を、治験薬との因果関係を問わず、治験薬の投与と時間的に関連して発現したあらゆる医学的に好ましくない事象と定義した。用量漸増パートでは、同意取得日から治験薬最終投与 4 週間後（安全性フォローアップ来院）までに発現した有害事象を報告することとした。用量拡大パートでは、治験薬初回投与から最終投与 60 日後（安全性フォローアップ来院）までの

全ての有害事象を報告することとした。有害事象を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities、MedDRA）24.1 版を用いて読み替え、米国国立がん研究所（National Cancer Institute、NCI）CTCAE 5.0 版に基づきサイトカイン放出症候群、臨床的腫瘍崩壊症候群（clinical tumor lysis syndrome、CTLS）、及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を除く有害事象の Grade を分類した。なお、有害事象名の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を用いた。

特に注目すべき有害事象には、サイトカイン放出症候群、神経学的事象、及び CTLS を設定した。なお、神経学的事象は、用量漸増パートでは治験責任医師が判断した神経学的症状に該当する事象、用量拡大パートでは免疫エフェクター細胞関連神経症候群［基本語（preferred term、PT）］をそれぞれ神経学的事象として集計した。

1.7 目標被験者数（計画時）

用量漸増パート：全体で最大 70 名
用量拡大パート：全体で最大 416 名

- aNHL コホート 128～158 名
- iNHL コホート 128～158 名
- MCL コホート 100 名

1.8 対象疾患及び主な組入れ基準

1.8.1 主な選択基準

用量漸増パート

- 18 歳以上の患者。
- WHO 分類第 4 版（2008 年）又は WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）の CD20 陽性成熟 B 細胞性リンパ腫であることが文書で確認された患者。
  - DLBCL（de novo 又は組織学的形質転換）
  - 高悪性度 B 細胞リンパ腫（high grade B-cell lymphoma、HGBCL）
  - 原発性縦隔 B 細胞リンパ腫（primary mediastinal B-cell lymphoma、PMBCL）
  - FL
  - MCL
  - 小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma、SLL）
  - 辺縁帯リンパ腫（marginal zone lymphoma、MZL）（節性、節外性又は粘膜関連）
- 抗 CD20 モノクローナル抗体（monoclonal antibody、mAb）（リツキシマブなど）による治療（化学療法との併用を含む）を受けた後に再発、進行性、若しくは難治性疾患が認められた患者又は自家幹細胞レスキューを受けた後に再発が認められた患者。
  - 全ての標準治療で疲弊が認められた患者又は全ての標準治療に対して不適格であった患者。

- インドレントリンパ腫患者（FL、MZL、又は SLL）の場合、症状又は疾病負荷に基づき治療開始が必要な患者。

- CT 又は MRI で、長径が 1.5 cm 超及び短径が 1.0 cm 超の境界が明瞭な病変や結節が 2 つ以上、又は長径が 2.0 cm 超及び短径が 1.0 cm 以上の境界が明瞭な病変や結節が 1 つ認められた患者で、かつベースライン時の FDG PET で認められた陽性病変が、CT 又は MRI で特定した解剖学的腫瘍部位と一致する患者。
- 非結合型抗 CD20 抗体の最終投与からエプコリタマブの初回投与まで 4 週間以上が経過した患者。
- 放射標識抗体又は毒素結合型抗体の最終投与からエプコリタマブの初回投与まで 12 週間以上が経過した患者。
- 治験薬であるモノクローナル抗体、化学療法剤、又は他の抗癌剤の最終投与からエプコリタマブの初回投与まで 4 週間以上が経過した患者。

用量拡大パート

- 18 歳以上の患者。
- aNHL コホート
  - 代表的な病理報告に基づき、WHO 分類第 4 版（2008 年）又は WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）の CD20 陽性成熟 B 細胞性リンパ腫であることが文書で確認された患者。
    - DLBCL［de novo 又は全てのインドレント病型からの組織学的形質転換（Richter 形質変換を含む)］: ダブルヒット又はトリプルヒット DLBCL［WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）で MYC 及び BCL2 と BCL6 のいずれか又は両方の遺伝子再構成を有する HGBCL］を含めた。その他のダブルヒット及びトリプルヒットリンパ腫は不適格とした。
    - その他の aNHL（ステージ 2 で組み入れた）: PMBCL、HGBCL、及び Grade 3B の FL（FL3B）。
  - 再発又は難治性疾患を有し、かつ前治療として 2 つ以上の全身抗腫瘍療法（1 つ以上の抗 CD20 mAb 含有療法を含む）が実施された患者。なお、再発性疾患は、直近の治療完了から再発までの期間が 6 ヵ月以上のものと定義し、難治性疾患は、治療中又は直近の治療完了後 6 ヵ月以内（6 ヵ月未満）に進行が認められたものと定義した。
  - 自家造血幹細胞移植（autologous stem cell transplantation、ASCT）が失敗した患者、又は ASCT が不適格（年齢、ECOG performance status、合併症、又は前治療による効果が不十分）である患者。
- iNHL コホート
  - 代表的な病理報告に基づき、WHO 分類第 4 版（2008 年）又は WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）の CD20 陽性成熟 B 細胞性リンパ腫であることが文書で確認された患者。
    - 初回診断で組織学的に確認され、かつ臨床的又は病理学的な形質転換を伴わない Grade 1～3A の FL
    - MZL（節性、節外性、及び脾性）

- SLL
- 再発又は難治性疾患を有し、かつ前治療として 2 つ以上の全身抗腫瘍療法（1 つ以上の抗 CD20 mAb 含有療法を含む）が実施された患者。なお、再発性疾患は、直近の治療完了から再発までの期間が 6 ヵ月以上のものと定義し、難治性疾患は、治療中又は直近の治療完了後 6 ヵ月以内（6 ヵ月未満）に進行が認められたものと定義した。
- アルキル化剤又はレナリドミドによる前治療を受けた患者。
- 直近の前治療で再発又は難治性が認められた患者。なお、リンパ腫に対する前治療は、2 ヵ月以上の単剤療法、連続する 2 Cycle 以上の併用療法、ASCT、免疫調節療法、又は放射免疫療法のいずれかと定義した。

- MCL コホート
  - 代表的な病理報告［サイクリン D1 過剰発現又は t（11;14）転座の存在］に基づき、WHO 分類第 4 版（2008 年）又は WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）の CD20 陽性 MCL であることが文書で確認された患者。
  - 治療が必要なステージ II～IV の患者。
  - 前治療として 2 つ以上の全身抗腫瘍療法（1 つ以上の抗 CD20 mAb 含有療法を含む）が実施された患者。
  - ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤（Bruton's tyrosine kinase inhibitor、BTKi）による前治療を受け、かつ BTKi で進行（再発又は難治性）又は不耐容が認められた患者。
  - 直近の前治療で再発又は難治性が認められた患者。なお、再発性疾患は、直近の治療完了から再発までの期間が 6 ヵ月以上のものと定義し、難治性疾患は、治療中又は直近の治療完了後 6 ヵ月以内（6 ヵ月未満）に進行が認められたものと定義した。
  - スクリーニング期間に BTKi によるブリッジング療法が実施され、かつブリッジング療法の実施からエプコリタマブの初回投与までの期間が 2 週間を超える場合、エプコリタマブの初回投与前にベースラインの疾患状態を評価するため、スクリーニング期間に繰り返し PET-CT 及び骨髄穿刺／生検（必要に応じて）が実施可能である患者。
- 測定可能病変
  - FDG の取り込みが強いリンパ腫：CT 又は MRI で、長径が 1.5 cm 超及び短径が 1.0 cm 超の境界が明瞭な病変や結節が 2 つ以上、又は長径が 2.0 cm 超及び短径が 1.0 cm 以上の境界が明瞭な病変や結節が 1 つ認められた患者で、かつ FDG PET で認められた陽性病変が、CT 又は MRI で特定した解剖学的腫瘍部位と一致する患者。
  - FDG の取り込みが強くないリンパ腫：CT 又は MRI で、長径が 1.5 cm 超及び短径が 1.0 cm 超の境界が明瞭な病変や結節が 2 つ以上、又は長径が 2.0 cm 超及び短径が 1.0 cm 以上の境界が明瞭な病変や結節が 1 つ認められた患者。
- 抗腫瘍剤による前治療からの期間が以下の基準を満たす患者。
  - 治験薬以外の全身化学療法剤の場合、最終投与から 4 週間以上が経過した患者。
  - 治験薬以外のその他の抗腫瘍剤（抗 CD20 mAb 又は BTKi を除く）の場合、最終投与から 4 週間以上又は半減期の 5 倍以上の期間のいずれか短い期間が経過した患者。

- 治験薬の場合、最終投与から半減期の 5 倍以上の期間が経過した患者。ただし、キメラ抗原受容体 T 細胞（chimeric antigen receptor T-cell、CAR-T）療法の場合、エプコリタマブの初回投与まで 30 日超が経過した患者。

1.8.2　主な除外基準

用量漸増パート

- スクリーニング時に脳 MRI/CT 及び腰椎穿刺（臨床的に必要な場合）で原発性の中枢神経系（central nervous system、CNS）リンパ腫又はリンパ腫による既知の CNS 病変が確認された患者。
- 悪性腫瘍の既往歴又は現病歴を有する患者。ただし、以下を有する患者は組入れ可能とした。
  - ステージ IB 以下の子宮頚癌
  - 非浸潤性の基底細胞癌又は有棘細胞癌
  - 非浸潤性の表在性膀胱癌
  - 現在の前立腺特異抗原濃度が 0.1 ng/mL 未満の前立腺癌
  - 完全奏効（complete response、CR）期間が 2 年を超える治癒可能癌
- AST 又は ALT が基準値上限（upper limit of normal、ULN）の 3 倍超である患者。
- 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超である患者。
- 推定糸球体濾過率（estimated glomerular filtration rate、eGFR）が 45 mL/min/1.73 m^2 未満である患者。
- 臨床的に重要な心臓疾患を有する患者。
- 慢性的な感染性疾患を合併する患者。
- 免疫抑制に至る疾患を有する患者又は免疫抑制に至る治療を受けている患者。
- 治療を要する発作性疾患を有する患者。
- CD3 及び CD20 を標的とする二重特異性抗体（治験薬）による前治療が実施された患者。
- エプコリタマブ初回投与前 30 日以内に前治療として CAR-T 療法が実施された患者。
- エプコリタマブ初回投与前 100 日以内に ASCT が実施された患者、又は同種造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation、HSCT）若しくは臓器移植が実施された患者。

用量拡大パート

- スクリーニング時に脳 MRI/CT 及び腰椎穿刺（臨床的に必要な場合）で原発性の CNS リンパ腫又はリンパ腫による既知の CNS 病変が確認された患者。
- 悪性腫瘍の既往歴又は現病歴を有する患者。ただし、以下を有する場合は例外的に組入れ可能とした。
  - ステージ IB 以下の子宮頚癌
  - 非浸潤性の基底細胞癌又は有棘細胞癌
  - 非浸潤性の表在性膀胱癌
  - 現在の前立腺特異抗原濃度が 0.1 ng/mL 未満の前立腺癌

- 完全奏効期間（duration of complete response、DOCR）が 2 年を超える治癒可能癌

- AST 又は ALT が ULN の 3 倍超である患者。
- 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超である患者。ただし、ジルベール症候群によるビリルビン上昇又は肝臓以外の原因によるビリルビン上昇の場合は組入れ可能とした。
- eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満である患者。
- 臨床的に重要な心臓疾患を有する患者。
- 慢性的な感染性疾患を合併する患者。
- 免疫抑制に至る疾患を有する患者又は免疫抑制に至る治療を受けている患者。
- 治療を要する発作性疾患を有する患者。
- CD3 及び CD20 を標的とする二重特異性抗体（治験薬）による前治療が実施された患者。
- エプコリタマブ初回投与前 30 日以内に前治療として CAR-T 療法が実施された患者。
- エプコリタマブ初回投与前 100 日以内に ASCT が実施された患者、又は同種 HSCT 若しくは臓器移植が実施された患者。

1.9　治験薬、用法・用量、投与期間

用法・用量

エプコリタマブは注射用濃縮液として提供され、希釈液を用いて投与用に調製した。

4 週間（28 日間）を 1 Cycle とし、用量漸増パートと用量拡大パートでそれぞれ以下のとおりエプコリタマブを皮下投与した。

- 用量漸増パート
  - Cycle 1 及び 2：　Day 1、8、15、及び 22（週 1 回）
  - Cycle 3～6：　Day 1 及び 15（2 週ごと）
  - Cycle 7 以降：　Day 1（4 週ごと）
- 用量拡大パート（RP2D を投与）
  - Cycle 1～3：　Day 1、8、15、及び 22（週 1 回）
  - Cycle 4～9：　Day 1 及び 15（2 週ごと）
  - Cycle 10 以降：　Day 1（4 週ごと）

プライミングドーズ

初回用量を、その後の用量より低く設定し、増量の程度は 1.6 項に示すとおりとした。データモニタリング委員会（Data Monitoring Committee、DMC）は、利用可能な全てのデータ（臨床、安全性、PK、及びサイトカインのデータなど）を慎重にモニタリングした後、新たに認められた安全性データ（DLT を含む）を評価し、次の用量レベルについて安全性委員会に勧告を行った。さらに、DMC 及び安全性委員会は以下を勧告した。

- プライミングドーズの増量を並行評価コホートで評価する。並行評価コホートでは、最初に新たなプライミングドーズを検討した後、DMC 及び安全性委員会が既に安全とみなしたフルドーズを検討する。これは、プライミングドーズ漸増の中止基準に基づき、新たなプライミングドーズが安全であるとみなされるまで継続する。すなわち、並行評価コホート

で Grade 2 のサイトカイン放出症候群が 6 名中 2 名に認められた場合、又は Grade 3 若しくは 4 のサイトカイン放出症候群が認められた場合、プライミングドーズの更なる漸増を中止する。この基準に基づき安全であるとみなされたプライミングドーズを、DMC 及び安全性委員会の勧告に従って増量し（最大 2 倍まで）、次に検討する新たなフルドーズレベルのコホートに投与することが可能である。この目的は、前投薬計画の使用と関連する可能性のある初回のプライミングドーズを確立し、継続的に漸増するフルドーズとの増量ギャップを補うことである。

- 低い用量レベル若しくは反復用量レベル又はフルドーズの漸減で、プライミングドーズとフルドーズとの間に増量ギャップがある場合、必要に応じて中間ドーズを追加する。

継続中の本試験の用量漸増パートから得られたデータに基づき、用量拡大パートでは、固定のプライミングドーズとして 0.16 mg、固定の中間ドーズとして 0.8 mg、固定のフルドーズとして 48 mg を投与した。

- プライミングドーズとして 0.16 mg を 6 名の被験者に投与し、中間ドーズとして 0.8 mg を 9 名の被験者に投与し、DMC 及び安全性委員会によってこれらの被験者での安全性が認められた。
- 現在までに、3 名の被験者がフルドーズとして 48 mg を投与され、DLT 評価期間を完了した。これらの被験者で DLT は発現せず、DMC 及び安全性委員会によって安全性が認められた。

再プライミング

エプコリタマブの投与間隔が 6 週間を超える場合、治験依頼者の医学責任者又は指名者に連絡し、エプコリタマブの投与継続を協議することとした。治験依頼者の医学責任者又は指名者がエプコリタマブの投与再開を承認した場合、プライミングドーズ又は中間ドーズで再開する必要があるか、投与休止時に適用されていた投与スケジュールを再開する前に週 1 回のフルドーズでの投与を追加する必要があるかを含め、投与再開の選択肢を検討することとした。プライミングドーズ又は中間ドーズで投与再開する場合、適切な投与期間内でフルドーズを再投与したときにサイトカイン放出症候群が Grade 1 以下になるまで、副腎皮質ステロイドをサイトカイン放出症候群の予防薬として 4 日間連続投与することとした。

前投薬

エプコリタマブの 1～4 回目投与の 30～120 分前に、前投薬として副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤、及び解熱剤を必須とした。その後のエプコリタマブ投与時の前投薬は任意とした。

エプコリタマブの投与前及び投与後ともに、副腎皮質ステロイドは静脈内投与又は経口投与のいずれも可能とし、推奨用量又は同等用量を投与した。

投与期間

用量漸増パートでは、PD が認められるまで投与を継続した。

用量拡大パートでは、PD 若しくは許容できない毒性が認められるまで、又は試験終了時まで投与を継続した。

1.10 評価項目

1.10.1 主要評価項目

用量漸増パート

- DLT
- 有害事象

用量拡大パート

- Lugano 基準に基づき独立審査委員会（independent review committee、IRC）が判定した ORR

1.10.2 副次評価項目

用量漸増パート

- サイトカイン測定値
- 臨床検査値：血液学的検査及び血液生化学的検査。なお、T 細胞及び B 細胞の絶対数、並びに T 細胞活性及び疲弊マーカーに対する免疫表現型解析を含む。
- PK パラメーター：クリアランス、分布容積、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}、t_{max}、投与前値、及び $t_{1/2}$
- エプコリタマブの免疫原性
- 抗リンパ腫活性：全身症状の消失、腫瘍サイズの減少、客観的最良奏効［ORR：CR 及び部分奏効（partial response、PR）］
- 奏効期間（duration of response、DOR）
- 無増悪生存期間（progression-free survival、PFS）
- 次の抗腫瘍療法までの期間（time to next anti-lymphoma therapy、TTNT）
- 全生存期間（overall survival、OS）

用量拡大パート

- Lugano 基準に基づき IRC が判定した DOR、CR 率、DOCR、PFS、奏効までの期間（time to response、TTR）、及び完全奏効までの期間（time to complete response、TTCR）
- LYRIC に基づき IRC が判定した ORR、CR 率、PFS、DOR、DOCR、TTR、及び TTCR
- OS
- TTNT
- MRD 陰性率

- 安全性：有害事象、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査。なお、T 細胞及び B 細胞の絶対数、並びに T 細胞活性及び疲弊マーカーに対する免疫表現型解析を含む。）、入院、サイトカイン測定値
- PK パラメーター：クリアランス、分布容積、C_{max}、t_{max}、トラフ濃度、及び $t_{1/2}$
- エプコリタマブに対する抗薬物抗体（anti-drug antibody、ADA）の発現割合
- Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma（FACT-Lym）で評価したリンパ腫症状の変化

1.11　統計解析方法

1.11.1　解析対象集団

解析対象集団を以下のとおり定義した。

- 最大の解析対象集団（full analysis set、FAS）：治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者。
- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者とし、FAS と同一とした。
- 免疫原性解析対象集団：FAS のうち、ベースライン時に評価可能な 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 つ以上得られた被験者。

1.11.2　統計解析

本試験の主要解析は、aNHL コホート及び iNHL コホートでは最終被験者の初回投与から約 9 ヵ月後、MCL コホートでは最終被験者の初回投与から約 6 ヵ月後に実施した。

解析結果を用量漸増パート及び用量拡大パートごとに示し、用量漸増パートではフルドーズごと、用量拡大パートでは、aNHL、iNHL、及び MCL コホートごとに示した。

特記しない限り、aNHL コホートの解析は、DLBCL 患者、その他の病型の患者、及び aNHL に該当する全患者を対象とした。DLBCL 患者には、DLBCL（de novo 又は iNHL からの組織学的形質転換を含む）、ダブルヒット又はトリプルヒット DLBCL［WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）で MYC 及び BCL2 と BCL6 のいずれか又は両方の遺伝子再構成を有する HGBCL］を含めた。その他の病型の患者には、PMBCL、HGBCL（ダブルヒット又はトリプルヒットのいずれにも該当しない）、及び FL3B を含めた。

特記しない限り、iNHL コホートの解析は、Grade 1～3A の FL 患者、その他の病型の患者、及び iNHL に該当する全患者を対象とした。FL 患者には、初回診断で組織学的に確認され、かつ臨床的又は病理学的な形質転換を伴わない Grade 1、2、3A 又は Grade 不明の FL を含めた。その他の病型の患者には、MZL 又は SLL を含めた。

MCL コホートの解析は、MCL 患者を対象とした。

有効性の主要解析は FAS を対象に実施し、感度分析は per-protocol 解析対象集団、response evaluable set（RES）、及び modified response evaluable set（mRES）を対象に実施した。

本試験で、統計学的仮説検定を計画しなかった。

データは、度数分布表（カテゴリカル変数）及び記述統計量（連続変数）を用いて要約した。カテゴリカル変数は、各カテゴリーでの該当被験者数と割合を示した。連続変数は、該当被験者

数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値により要約した。必要に応じて、25 及び 75 パーセント点を示した。イベントまでの時間データは Kaplan-Meier 法を用いて、中央値、25 及び 75 パーセント点を示し、イベント又は打ち切りが報告された被験者数と割合を示した。95%信頼区間（confidence interval、CI）は、両対数変換を用いた Brookmeyer and Crowley 法から算出した。必要に応じてランドマーク解析による event-free 率も 95%CI と共に示した。

1.12　試験成績［データカットオフ日：20■年■月■日（薬物動態及び免疫原性）、2022 年 1 月 31 日（薬物動態及び免疫原性以外）］

1.12.1　被験者の内訳

1.12.1.1　用量漸増パート

データカットオフ日時点で、68 名がエプコリタマブのフルドーズ（0.0128～60 mg）を投与されていた。68 名中 60 名（88.2%）が投与を中止し、主な投与中止理由は PD［51 名（75.0%）］及び新たな抗腫瘍療法の開始［6 名（8.8%）］であった。1 名が有害事象（COVID-19 肺炎）により投与を中止したが、本事象は治験薬との因果関係が否定された。その他の投与中止理由は、死亡が 1 名、医師の判断が 1 名であった。データカットオフ日時点で、8 名（11.8%）がエプコリタマブの投与を継続中であった。48 名（70.6%）が試験を中止しており、試験中止理由はいずれも死亡であった。

1.12.1.2　用量拡大パート

1.12.1.2.1　aNHL コホート

データカットオフ日時点で、aNHL コホートでは 157 名がエプコリタマブを投与されていた。157 名のうち、51 名（32.5%）が投与継続中であり、106 名（67.5%）が投与を中止していた。投与中止理由は PD［83 名（52.9%）］が最も多く、次いで有害事象［11 名（7.0%）］、移植への移行［7 名（4.5%）］であった。また、69 名（43.9%）が試験を中止しており、試験中止理由は死亡［58 名（36.9%）］が最も多かった。

1.12.1.2.2　iNHL コホート

データカットオフ日時点で、iNHL コホートでは 105 名がエプコリタマブを投与されていた。105 名のうち、67 名（63.8%）が投与継続中であり、38 名（36.2%）が投与を中止していた。投与中止理由は PD［20 名（19.0%）］が最も多かった。また、14 名（13.3%）が試験を中止しており、試験中止理由は死亡［13 名（12.4%）］が最も多かった。

1.12.1.2.3　MCL コホート

データカットオフ日時点で、MCL コホートでは 37 名がエプコリタマブを投与されていた。37 名のうち、24 名（64.9%）が投与継続中であり、13 名（35.1%）が投与を中止していた。投与中

止理由はPD［9名（24.3%）］が最も多かった。また、8名（21.6%）が試験を中止しており、試験中止理由は死亡［5名（13.5%）］及び試験参加の同意撤回［3名（8.1%）］であった。

1.12.2　主な人口統計学的特性及び疾患特性

1.12.2.1　用量漸増パート

FAS（68名）では、被験者の過半数が男性（66.2%）であった。年齢の中央値（範囲）は67.5歳（21～84歳）であった。白人の割合が97.1%、ヒスパニック系又はラテン系民族の割合が11.8%であった。ベースラインのECOG performance statusは、大部分の被験者で0（51.5%）又は1（42.6%）であった。組入れ時にDLBCLを有していた被験者の割合は67.6%であり、内訳はde novoが42.6%、組織学的形質転換が25.0%であった。

リンパ腫の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（範囲）は29.7ヵ月（5.9～330ヵ月）であり、直近で難治性又は再発が認められた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1.5ヵ月（0.3～81.7ヵ月）であった。57名（83.8%）が直近の全身療法に抵抗性を示した。大部分の被験者は、スクリーニング時のAnn Arbor分類がステージIII［16名（23.5%）］又はステージIVE［37名（54.4%）］であり、国際予後指標（International Prognostic Index、IPI）が3以上であった被験者は24名（35.3%）であった。

リンパ腫に対する前治療レジメン数の中央値（範囲）は3.0（1～17）であった。前治療として、26名（38.2%）が放射線療法、11名（16.2%）がASCT、6名（8.8%）がCAR-T療法を受けていた。39名（57.4%）が一次治療に難治性を示し（一次治療で効果が認められない又は一次治療完了後6ヵ月以内に再発）、46名（67.6%）がリンパ腫に対する連続2レジメン以上の前治療に難治性を示した。57名（83.8%）が直近の前治療に難治性を示し、60名（88.2%）が直近の抗CD20療法に難治性を示した。

1.12.2.2　用量拡大パート

1.12.2.2.1　aNHLコホート

FAS（157名）では、被験者の過半数が男性（59.9%）であった。年齢の中央値（範囲）は64.0歳（20～83歳）であった。白人の割合が61.1%、アジア人の割合が19.1%であった。なお、国別のデータ保護法によって15.3%の被験者で人種が報告されなかった。ベースラインのECOG performance statusは、大部分の被験者で0（47.1%）又は1（49.7%）であった。

病型別の内訳は、DLBCL患者が139名（de novoが69.8%、組織学的形質転換が28.8%、不明が1.4%）、その他の病型の患者が18名（HGBCL患者が9名、FL3B患者が5名、PMBCL患者が4名）であった。

リンパ腫の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（範囲）は1.6年（0.0～28.4年）であった。スクリーニング時に97名（61.8%）でAnn Arbor分類がステージIVであり、82名（52.2%）でIPIが3以上であった。

リンパ腫に対する前治療レジメン数の中央値（範囲）は3.0（2～11）であった。前治療として、64名（40.8%）が放射線療法、31名（19.7%）がASCT、61名（38.9%）がCAR-T療法を受

けていた。96 名（61.1%）が一次治療に難治性を示し、119 名（75.8%）がリンパ腫に対する連続 2 レジメン以上の前治療に難治性を示した。130 名（82.8%）が直近の前治療に難治性を示した。

1.12.2.2.2　iNHL コホート

FAS（105 名）では、被験者の過半数が男性（61.9%）であった。年齢の中央値（範囲）は 68.0 歳（39～86 歳）であった。被験者の過半数が白人（72.4%）であった。ベースラインの ECOG performance status は、大部分の被験者で 0（54.3%）又は 1（40.0%）であった。

病型別の内訳は、Grade 1～3A の FL 患者が 92 名、その他の病型（MZL、SLL、DLBCL）の患者が 13 名であった。

リンパ腫の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（範囲）は 6.6 年（0.0～35.0 年）であった。被験者の過半数はスクリーニング時の Ann Arbor 分類がステージ IV［68 名（64.8%）］であり、濾胞性リンパ腫国際予後指標（Follicular Lymphoma International Prognostic Index、FLIPI）が 3 以上であった被験者は 37 名（35.2%）であった。

リンパ腫に対する前治療レジメン数の中央値（範囲）は 3.0（1～9）であった。前治療として、30 名（28.6%）が放射線療法、18 名（17.1%）が ASCT、6 名（5.7%）が CAR-T 療法を受けていた。51 名（48.6%）が一次治療に難治性を示し、52 名（49.5%）がリンパ腫に対する連続 2 レジメン以上の前治療に難治性を示した。71 名（67.6%）が直近の前治療に難治性を示した。

1.12.2.2.3　MCL コホート

FAS（37 名）では、被験者の過半数が男性（73.0%）であった。年齢の中央値（範囲）は 69.0 歳（44～86 歳）であった。被験者の過半数が白人（62.2%）であった。ベースラインの ECOG performance status は、大部分の被験者で 0（35.1%）又は 1（56.8%）であった。

リンパ腫の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（範囲）は 4.5 年（0.7～20.4 年）であった。28 名（75.7%）で、スクリーニング時の Ann Arbor 分類がステージ IV であった。マントル細胞リンパ腫国際予後指標（Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index、MIPI）が 4～5 であった被験者は 20 名（54.1%）、6～11 であった被験者は 7 名（18.9%）であった。

リンパ腫に対する前治療レジメン数の中央値（範囲）は 4.0（2～10）であった。前治療として、11 名（29.7%）が放射線療法、8 名（21.6%）が ASCT、10 名（27.0%）が CAR-T 療法を受けていた。20 名（54.1%）が一次治療に難治性を示し、31 名（83.8%）がリンパ腫に対する連続 2 レジメン以上の前治療に難治性を示した。33 名（89.2%）が直近の前治療に難治性を示した。

1.12.3　有効性の結果

1.12.3.1　ORR

1.12.3.1.1　用量漸増パート

RP2D（48 mg）を投与された 12 名での Lugano 基準に基づく ORR（95%CI）は 66.7%（34.9～90.1%）であった。最良総合効果（best overall response、BOR）は、CR が 3 名（25.0%）、PR が 5 名（41.7%）であった。

1.12.3.1.2　用量拡大パート

1.12.3.1.2.1　aNHL コホート

FAS（157 名）での Lugano 基準に基づく ORR（95%CI）は 63.1%（55.0～70.6%）であった。BOR は、CR が 61 名（38.9%）、PR が 38 名（24.2%）であった。

DLBCL 患者（139 名）での Lugano 基準に基づく ORR（95%CI）は 61.9%（53.3～70.0%）であった。BOR は、CR が 54 名（38.8%）、PR が 32 名（23.0%）であった。

その他の病型の患者（18 名）の結果は、全体集団及び DLBCL 患者の結果と同様であった。

1.12.3.1.2.1.1　部分集団解析

いずれの部分集団でも全体の結果と一貫した効果が確認された。主な部分集団別の ORR（95%CI）を以下に示す。

- 75 歳以上の被験者（29 名）：72%（53～87%）
- 抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 4 以上の被験者（61 名）：61%（47～73%）
- 一次治療に難治性を示した被験者（96 名）：55%（45～65%）
- CAR-T 療法による前治療歴がある被験者（61 名）：54%（41～67%）
- CAR-T 療法による前治療歴がない被験者（96 名）：69%（58～78%）
- CAR-T 療法による前治療に難治性を示した被験者（46 名）：46%（31～61%）

DLBCL 患者の部分集団別の ORR は、DLBCL 患者全体の ORR と同程度であった。主な部分集団別の ORR（95%CI）を以下に示す。

- 75 歳以上の被験者（29 名）：72%（53～87%）
- 抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 4 以上の被験者（51 名）：61%（46～74%）
- 一次治療に難治性を示した被験者（82 名）：54%（42～65%）
- CAR-T 療法による前治療歴がある被験者（53 名）：53%（39～67%）
- CAR-T 療法による前治療歴がない被験者（86 名）：67%（56～77%）
- CAR-T 療法による前治療に難治性を示した被験者（39 名）：44%（28～60%）

1.12.3.1.2.2　iNHL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

1.12.3.1.2.3　MCL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

1.12.3.2　CR 率

1.12.3.2.1　用量漸増パート

RP2D（48 mg）を投与された 12 名での Lugano 基準に基づく CR 率（95%CI）は 25.0%（5.5～57.2%）であった。

1.12.3.2.2　用量拡大パート

1.12.3.2.2.1　aNHL コホート

FAS（157 名）での Lugano 基準に基づく CR 率（95%CI）は 38.9%（31.2～46.9%）であった。

DLBCL 患者（139 名）での Lugano 基準に基づく CR 率（95%CI）は 38.8%（30.7～47.5%）であった。

その他の病型の患者（18 名）の結果は、全体集団及び DLBCL 患者の結果と同様であった。

1.12.3.2.2.1.1　部分集団解析

いずれの部分集団でも全体の結果と一貫した効果が確認された。主な部分集団別の CR 率（95%CI）を以下に示す。

- 75 歳以上の被験者（29 名）：48%（29～67%）
- 抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 4 以上の被験者（61 名）：41%（29～54%）
- 一次治療に難治性を示した被験者（96 名）：30%（21～40%）
- CAR-T 療法による前治療歴がある被験者（61 名）：34%（23～48%）
- CAR-T 療法による前治療歴がない被験者（96 名）：42%（32～52%）
- CAR-T 療法による前治療に難治性を示した被験者（46 名）：28%（16～43%）

DLBCL 患者の部分集団別の CR 率は、DLBCL 患者全体の CR 率と同程度であった。主な部分集団別の CR 率（95%CI）を以下に示す。

- 75 歳以上の被験者（29 名）：48%（29～67%）
- 抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 4 以上の被験者（51 名）：41%（28～56%）
- 一次治療に難治性を示した被験者（82 名）：30%（21～42%）
- CAR-T 療法による前治療歴がある被験者（53 名）：34%（22～48%）
- CAR-T 療法による前治療歴がない被験者（86 名）：42%（31～53%）
- CAR-T 療法による前治療に難治性を示した被験者（39 名）：28%（15～45%）

1.12.3.2.2.2　iNHL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

1.12.3.2.2.3　MCL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

1.12.3.3　DOR

1.12.3.3.1　用量漸増パート

RP2D（48 mg）を投与された 12 名のうち、8 名で奏効（CR 又は PR）が得られた。8 名中 5 名（41.7%）にイベント（PD 又は死亡）が発現し、3 名（25.0%）が打ち切りとなった。追跡期間の中央値（範囲）は 12.4 ヵ月（1～21 ヵ月）であり、DOR の中央値（95%CI）は 6.0 ヵ月（1.3～NR ヵ月）であった。

1.12.3.3.2　用量拡大パート

1.12.3.3.2.1　aNHL コホート

FAS（157 名）のうち、99 名で奏効（CR 又は PR）、61 名で CR が得られた。追跡期間の中央値（範囲）は 10.7 ヵ月（0.3～17.9 ヵ月）であり、DOR の中央値（95%CI）は 12.0 ヵ月（6.6～NR ヵ月）であった。奏効が持続していた被験者の割合は、3 ヵ月時点で 74.6%、6 ヵ月時点で 62.2%、9 ヵ月時点で 60.6%と推定された。CR が得られた被験者では、DOR の中央値（95%CI）は NR ヵ月（12.0～NR ヵ月）であった。奏効が持続していた被験者の割合は、3 ヵ月時点で 98.3%、6 ヵ月時点で 88.7%、9 ヵ月時点で 88.7%と推定された。

DLBCL 患者（139 名）のうち、86 名で奏効（CR 又は PR）、54 名で CR が得られた。追跡期間の中央値（範囲）は 11.0 ヵ月（0.3～17.9 ヵ月）であり、DOR の中央値（95%CI）は 12.0 ヵ月（6.6～NR ヵ月）であった。奏効が持続していた被験者の割合は、3 ヵ月時点で 75.8%、6 ヵ月時点で 63.3%、9 ヵ月時点で 61.6%と推定された。CR が得られた被験者では、DOR の中央値（95%CI）は NR ヵ月（12.0～NR ヵ月）であった。奏効が持続していた被験者の割合は、3 ヵ月時点で 98.1%、6 ヵ月時点で 87.8%、9 ヵ月時点で 87.8%と推定された。

その他の病型の患者（18 名）の結果は、全体集団及び DLBCL 患者の結果と同様であった。

1.12.3.3.2.2　iNHL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

1.12.3.3.2.3　MCL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

1.12.3.4　DOCR

1.12.3.4.1　用量漸増パート

本パートでは評価しなかった。

1.12.3.4.2　用量拡大パート

1.12.3.4.2.1　aNHL コホート

FAS（157 名）での DOCR の中央値（95%CI）は 12.0 ヵ月（9.7～NR ヵ月）であった。CR が持続していた被験者の割合は、3 ヵ月時点で 96.0%、6 ヵ月時点で 86.3%、9 ヵ月時点で 86.3%と推定された。

DLBCL 患者（139 名）での DOCR の中央値（95%CI）は 12.0 ヵ月（9.7～NR ヵ月）であった。CR が持続していた被験者の割合は、3 ヵ月時点で 95.7%、6 ヵ月時点で 85.3%、9 ヵ月時点で 85.3%と推定された。

その他の病型の患者（18 名）の結果は、全体集団及び DLBCL 患者の結果と同様であった。

1.12.3.4.2.2　iNHL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

1.12.3.4.2.3　MCL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

1.12.3.5　PFS

1.12.3.5.1　用量漸増パート

RP2D（48 mg）を投与された 12 名のうち、9 名（75.0%）にイベント（PD 又は死亡）が発現し、3 名（25.0%）が打ち切りとなった。PFS の中央値（95%CI）は 2.8 ヵ月（1.0～11.8 ヵ月）であった。

1.12.3.5.2　用量拡大パート

1.12.3.5.2.1　aNHL コホート

FAS（157 名）での PFS の中央値（95%CI）は 4.4 ヵ月（3.0～7.9 ヵ月）であった。BOR 別の PFS の中央値（95%CI）は、CR が得られた被験者で NR ヵ月（14.5～NR ヵ月）、PR が得られた被験者で 4.0 ヵ月（3.0～4.6 ヵ月）、非奏効例で 1.2 ヵ月（1.1～1.4 ヵ月）であった。非奏効例と比べて PR が得られた被験者で PFS は長かった。

DLBCL 患者（139 名）での PFS の中央値（95%CI）は 4.4 ヵ月（3.0～8.2 ヵ月）であった。

その他の病型の患者（18 名）の結果は、全体集団及び DLBCL 患者の結果と同様であった。

1.12.3.5.2.2　iNHL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

1.12.3.5.2.3　MCL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

1.12.3.6　OS

1.12.3.6.1　用量漸増パート

RP2D（48 mg）を投与された 12 名のうち、8 名（66.7%）が死亡し、4 名（33.3%）が打ち切りとなった。OS の中央値（95%CI）は 12.4 ヵ月（1.0～NR ヵ月）であった。

1.12.3.6.2　用量拡大パート

1.12.3.6.2.1　aNHL コホート

FAS（157 名）での OS の中央値（95%CI）は NR ヵ月（11.3～NR ヵ月）であった。生存率は、6 ヵ月時点で 70.6%、9 ヵ月時点で 63.9%、12 ヵ月時点で 56.9%と推定された。

DLBCL 患者（139 名）での OS の中央値（95%CI）は NR ヵ月（11.3～NR ヵ月）であった。生存率は、6 ヵ月時点で 70.6%、9 ヵ月時点で 63.4%、12 ヵ月時点で 56.1%と推定された。

その他の病型の患者（18 名）の結果は、全体集団及び DLBCL 患者の結果と同様であった。

1.12.3.6.2.2　iNHL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

1.12.3.6.2.3　MCL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

1.12.3.7　TTR 及び TTCR

1.12.3.7.1　用量漸増パート

本パートでは評価しなかった。

1.12.3.7.2　用量拡大パート

1.12.3.7.2.1　aNHL コホート

FAS（157 名）での TTR の中央値（範囲）は 1.4 ヵ月（1.0～8.4 ヵ月）であり、TTCR の中央値（範囲）は 2.7 ヵ月（1.2～11.1 ヵ月）であった。

DLBCL 患者（139 名）での TTR の中央値（範囲）は 1.4 ヵ月（1.0～8.4 ヵ月）であり、TTCR の中央値（範囲）は 2.7 ヵ月（1.2～11.1 ヵ月）であった。

その他の病型の患者（18 名）の結果は、全体集団及び DLBCL 患者の結果と同様であった。

1.12.3.7.2.2　iNHL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

1.12.3.7.2.3　MCL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

1.12.3.8　TTNT

1.12.3.8.1　用量漸増パート

RP2D（48 mg）を投与された 12 名のうち、9 名（75.0%）にイベント（次の抗腫瘍療法又は死亡）が発現し、3 名（25.0%）が打ち切りとなった。TTNT の中央値（95%CI）は 3.8 ヵ月（1.0～13.5 ヵ月）であった。

1.12.3.8.2　用量拡大パート

1.12.3.8.2.1　aNHL コホート

FAS（157 名）での TTNT の中央値（95%CI）は 7.4 ヵ月（5.9～10.8 ヵ月）であった。

DLBCL 患者（139 名）での TTNT の中央値（95%CI）は 8.2 ヵ月（6.0～13.9 ヵ月）であった。

その他の病型の患者（18 名）の結果は、全体集団及び DLBCL 患者の結果と同様であった。

1.12.3.8.2.2　iNHL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

1.12.3.8.2.3　MCL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

1.12.3.9　FACT-Lym で評価したリンパ腫症状の変化

1.12.3.9.1　用量漸増パート

本パートでは評価しなかった。

1.12.3.9.2　用量拡大パート

1.12.3.9.2.1　aNHL コホート

FACT-Lym で評価した 6 つの症状［P2（体痛）、BRM3（発熱）、ES3（寝汗）、GP1（活力喪失）、BMT6（易疲労）、C2（体重減少）］は、リンパ腫の代表的な症状であることから、これらの症状のベースラインからの変化を副次評価項目として評価した。全集団及び DLBCL 患者のい

ずれでも、FACT-Lym で評価した 6 つの症状（体痛、発熱、寝汗、活力喪失、易疲労、体重減少）の全てが Cycle 2 の Day 1 から Cycle 13 の Day 1 に顕著に改善した。

さらに、探索的評価項目として、FACT-Lym のサブスケール［Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma Subscale（FACT-LymS）、Trial Outcome Index（TOI）、Functional Assessment of Cancer Therapy – General（FACT-G）、FACT-Lym Total Score］、EuroQol 質問票（EuroQol 5 dimensions 3-level、EQ-5D-3L）、及び visual analog scale（VAS）を用いて PRO を評価した。

これらの結果から、FACT-LymS 及び VAS で臨床的に重要と判断される最小の差を上回る改善が認められた。PRO で定量的な改善傾向が認められたことに加え、エプコリタマブ投与による症状の改善及び満足度を報告した 20 名での定性的な問診結果から、エプコリタマブによる治療は忍容であり、利便性が高いことが示された。

1.12.3.9.2.2　iNHL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

1.12.3.9.2.3　MCL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

1.12.4　薬物動態及び薬力学の結果

1.12.4.1　用量漸増パート

PK

Cycle 1 の Day 22 にエプコリタマブ 48 mg を投与したときの PK パラメーターの幾何平均値［変動係数（coefficient of variation、CV）］は、C_{max} が 3993.25 µg/L（69.22%）、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 1432730 µg·h/L（61.03%）、$AUC_{0\text{-}last}$ が 506467.3 µg·h/L（50.66%）、$t_{1/2}$ が 178.14 h（56.69%）であった。

薬力学

エプコリタマブ投与後に、B 細胞の急速かつ持続的な減少、T 細胞の増殖及び活性化、並びにサイトカイン［インターフェロンγ（interferon gamma、IFNγ）、インターロイキン-6（Interleukin-6、IL-6）、腫瘍壊死因子 α（tumor necrosis factor-alpha、TNF-α）］の一過性の上昇が認められた。IFNγ、IL-6、及び TNF-α の一過性の上昇は、エプコリタマブのフルドーズ初回投与後に最も大きく、その後の投与では一過性の上昇はわずかであった。

1.12.4.2　用量拡大パート

1.12.4.2.1　aNHL コホート

PK

エプコリタマブの PK は DLBCL 患者とその他の病型の患者で同様であった。

薬力学

B 細胞は、エプコリタマブの初回投与（フルドーズ）後に速やかに減少し、その減少は投与期間中持続した。

T 細胞数は、エプコリタマブの初回フルドーズ投与後に最低値となり、その後ベースライン付近まで回復した。

IFNγ、IL-6、IL-10、及び TNF-α の濃度は、エプコリタマブのプライミングドーズ（Cycle 1 の Day 1）及び中間ドーズ（Cycle 1 の Day 8）投与後にはほとんど上昇せず、初回フルドーズ（Cycle 1 の Day 15）投与後に最高値となった。

1.12.4.2.2 iNHL コホート

PK

本コホートでの PK の結果については[2.7.2-2.1.2.2 項]を参照のこと。

薬力学

IFNγ、IL-6、IL-10、及び TNF-α の濃度は、エプコリタマブのフルドーズ初回投与から 24 時間後（Cycle 1 の Day 16）に最高値となった。

1.12.4.2.3 MCL コホート

PK

本コホートでの PK の結果については[2.7.2-2.1.2.2 項]を参照のこと。

薬力学

IFNγ、IL-6、IL-10、及び TNF-α の濃度は、エプコリタマブのフルドーズ初回投与から 24 時間後（Cycle 1 の Day 16）に最高値となった。

1.12.5 安全性の結果

1.12.5.1 用量制限毒性（用量漸増パート）

用量漸増パートで DLT は認められず、MTD は決定されなかった。

1.12.5.2 曝露状況

1.12.5.2.1 用量漸増パート

安全性解析対象集団（68 名）で、エプコリタマブの曝露期間の中央値（範囲）は 2.6 ヵ月（0～27 ヵ月）であった。

1.12.5.2.2　用量拡大パート

1.12.5.2.2.1　aNHL コホート

安全性解析対象集団（157 名）で、エプコリタマブの曝露期間の中央値（範囲）は 4.1 ヵ月（0～18 ヵ月）であった。

DLBCL 患者（139 名）での曝露期間の中央値（範囲）も 4.1 ヵ月（0～18 ヵ月）であり、その他の病型の患者（18 名）での曝露期間の中央値（範囲）は 3.8 ヵ月（0～12 ヵ月）であった。

1.12.5.2.2.2　iNHL コホート

安全性解析対象集団（105 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（0～16 ヵ月）であった。

1.12.5.2.2.3　MCL コホート

安全性解析対象集団（37 名）で、エプコリタマブの曝露期間の中央値（範囲）は 1.2 ヵ月（0～9 ヵ月）であった。

1.12.5.3　有害事象

1.12.5.3.1　用量漸増パート

データカットオフ日までに、全被験者（68 名）に有害事象が発現した。発現割合が 20%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［40 名（58.8%）］、注射部位反応［33 名（48.5%）］、疲労［32 名（47.1%）］、発熱［20 名（29.4%）］、下痢［18 名（26.5%）］、悪心及び好中球減少症［各 16 名（23.5%）］、並びに貧血［15 名（22.1%）］であった。

52 名（76.5%）に Grade 3 以上の有害事象が発現した。発現割合が 10%以上であった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症［14 名（20.6%）］、肺炎、低リン血症、及び悪性新生物進行［各 10 名（14.7%）］、並びに貧血［8 名（11.8%）］であった。

1.12.5.3.2　用量拡大パート

1.12.5.3.2.1　aNHL コホート

安全性解析対象集団（157 名）のうち 156 名（99.4%）に有害事象が発現した。発現割合が 20%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［78 名（49.7%）］、発熱［37 名（23.6%）］、疲労［36 名（22.9%）］、好中球減少症［34 名（21.7%）］、及び下痢［32 名（20.4%）］であった。

93 名（59.2%）に Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した。発現割合が 5%以上であった事象は、好中球減少症［23 名（14.6%）］、貧血［16 名（10.2%）］、好中球数減少［10 名（6.4%）］、及び血小板減少症［9 名（5.7%）］であった。

DLBCL 患者（139 名）では、138 名（99.3%）に有害事象が発現した。発現割合が 20%以上であった事象はサイトカイン放出症候群［68 名（48.9%）］、疲労［33 名（23.7%）］、発熱及び好中球減少症［各 32 名（23.0%）］、並びに注射部位反応、下痢、及び悪心［各 29 名（20.9%）］で

あった。Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した被験者は 83 名（59.7%）であった。発現割合が 5%以上であった事象は、好中球減少症［22 名（15.8%）］、貧血［16 名（11.5%）］、血小板減少症［8 名（5.8%）］、及び好中球数減少［7 名（5.0%）］であった。

その他の病型の患者（18 名）では、全被験者（100%）に有害事象が発現した。発現割合が 20%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［10 名（55.6%）］、発熱［5 名（27.8%）］、及び頭痛［4 名（22.2%）］であった。Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した被験者は 10 名（55.6%）であった。2 名以上に発現した事象は好中球数減少［3 名（16.7%）］であった。

1.12.5.3.2.2　iNHL コホート

安全性解析対象集団（105 名）のうち 102 名（97.1%）に有害事象が発現した。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［70 名（66.7%）］、注射部位反応［38 名（36.2%）］、疲労［34 名（32.4%）］、発熱［27 名（25.7%）］、下痢［24 名（22.9%）］、好中球減少症［22 名（21.0%）］、頭痛［19 名（18.1%）］、悪心及び呼吸困難［各 16 名（15.2%）］、咳嗽及び貧血［各 13 名（12.4%）］、便秘［12 名（11.4%）］、並びに注射部位紅斑、尿路感染、及び末梢性浮腫［各 11 名（10.5%）］であった。

62 名（59.0%）に Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した。発現割合が 10%以上であった事象は、好中球減少症［17 名（16.2%）］であった。

1.12.5.3.2.3　MCL コホート

安全性解析対象集団（37 名）のうち 35 名（94.6%）に有害事象が発現した。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［20 名（54.1%）］、疲労［10 名（27.0%）］、発熱［9 名（24.3%）］、好中球減少症［7 名（18.9%）］、貧血及び便秘［各 6 名（16.2%）］、悪心及び血小板数減少［各 5 名（13.5%）］、並びに下痢、血小板減少症、食欲減退、及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群［各 4 名（10.8%）］であった。

25 名（67.6%）に Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した。発現割合が 10%以上であった事象は、好中球減少症［7 名（18.9%）］、血小板数減少［5 名（13.5%）］、並びに貧血、血小板減少症、及びサイトカイン放出症候群［各 4 名（10.8%）］であった。

1.12.5.4　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

1.12.5.4.1　用量漸増パート

68 名中 65 名（95.6%）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。発現割合が 20%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［40 名（58.8%）］、注射部位反応［33 名（48.5%）］、疲労［21 名（30.9%）］及び好中球減少症［15 名（22.1%）］であった。サイトカイン放出症候群はいずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象とされた。

31 名（45.6%）に、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 の有害事象は、低リン血症及び好中球減少症［各 7 名（10.3%）］、貧血［4 名（5.9%）］、疲労、血小板減少症、CD4 リンパ球減少、低カリ

ウム血症、及び神経学的症状［各 2 名（2.9%）］、並びにリンパ球減少症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、好中球数減少、腫瘍崩壊症候群、及び気道感染が［各 1 名（1.5%）］であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 4 の有害事象は、好中球減少症［5 名（7.4%）］、並びに血小板減少症、リンパ球減少症、リンパ球数減少、及び低リン血症［各 1 名（1.5%）］であった。

1.12.5.4.2　用量拡大パート

1.12.5.4.2.1　aNHL コホート

157 名中 130 名（82.8%）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。発現割合が 20%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［78 名（49.7%）］であった。サイトカイン放出症候群はいずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された。

42 名（26.8%）に治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した。発現割合が 2%以上であった事象は、好中球減少症［17 名（10.8%）］、好中球数減少［6 名（3.8%）］、及びサイトカイン放出症候群［4 名（2.5%）］であった。

DLBCL 患者 139 名では、115 名（82.7%）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。発現割合が 20%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［68 名（48.9%）］及び注射部位反応［29 名（20.9%）］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 の有害事象が発現した被験者は 38 名（27.3%）であった。発現割合が 2%以上であった事象は好中球減少症［16 名（11.5%）］、好中球数減少及びサイトカイン放出症候群［各 4 名（2.9%）］、並びに貧血［3 名（2.2%）］であった。

その他の病型の患者 18 名では、15 名（83.3%）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。発現割合が 20%以上であった事象はサイトカイン放出症候群［10 名（55.6%）］及び発熱［4 名（22.2%）］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 の有害事象が発現した被験者は 4 名（22.2%）であった。内訳は、好中球数減少［2 名（11.1%）］、好中球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［各 1 名（5.6%）］であった。

1.12.5.4.2.2　iNHL コホート

105 名中 97 名（92.4%）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。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［70 名（66.7%）］、注射部位反応［37 名（35.2%）］、疲労［21 名（20.0%）］、好中球減少症［19 名（18.1%）］、及び発熱［15 名（14.3%）］であった。サイトカイン放出症候群はいずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された。

39 名（37.1%）に、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した。内訳は、好中球減少症［15 名（14.3%）］、好中球数減少［7 名（6.7%）］、リンパ球減少症［5 名（4.8%）］、血小板減少症及びリンパ球数減少［各 4 名（3.8%）］、貧血、白血球減少症、及びサイトカイン放出症候群［各 3 名（2.9%）］、C-反応性蛋白増加及び発熱［各 2 名（1.9%）］、並びにニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、サイトメガロウイルス感染、サ

イトメガロウイルス感染再燃、感染性胸水、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、CD4 リンパ球減少、トランスアミナーゼ上昇、白血球数減少、2 型糖尿病、栄養障害、無力症、倦怠感、成人多臓器炎症症候群、小腸炎、及び胆汁うっ滞［各 1 名（1.0%）］であった（[5.3.5.4-1 Table 14.3.1.10.1]）。

1.12.5.4.2.3　MCL コホート

37 名中 30 名（81.1%）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。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［20 名（54.1%）］並びに疲労及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群［各 4 名（10.8%）］であった。サイトカイン放出症候群はいずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された。

15 名（40.5%）に、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した。内訳は、サイトカイン放出症候群［4 名（10.8%）］、好中球減少症及び血小板数減少［各 3 名（8.1%）］、血小板減少症［2 名（5.4%）］、並びに白血球減少症、敗血症、好中球数減少、低ナトリウム血症、多臓器機能不全症候群、頭痛、及び急性腎障害［各 1 名（2.7%）］であった（[5.3.5.4-3 Table 14.3.1.10.1]）。

1.12.5.5　死亡

1.12.5.5.1　用量漸増パート

68 名中 13 名（19.1%）に死亡に至った有害事象が報告された。内訳は、悪性新生物進行［10 名（14.7%）］が最も多く、次いで、安楽死（PD 時）、全身健康状態悪化（PD 時）、及び COVID-19 肺炎［各 1 名（1.5%）］であった。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。

1.12.5.5.2　用量拡大パート

1.12.5.5.2.1　aNHL コホート

157 名中 9 名（5.7%）に死亡に至った有害事象が報告された。全て DLBCL 患者に発現し、事象の内訳は、PD に伴う有害事象が 4 名、COVID-19 が 2 名、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、進行性多巣性白質脳症、及び心筋梗塞が各 1 名であった。2 名以上に報告された死亡に至った有害事象は COVID-19［2 名（1.3%）］のみであった。また、1 名に発現した免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群のみが、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

1.12.5.5.2.2　iNHL コホート

105 名中 6 名（5.7%）に死亡に至った有害事象が報告された。器官別大分類（system organ class、SOC）別では「感染症および寄生虫症」［4 名（3.8%）］が最も多く、その内訳は、壊死性筋膜炎、COVID-19 肺炎、肺炎、及び敗血症性ショック［各 1 名（1.0%）］であった。その他の

死亡に至った有害事象は、リンパ腫の転化及び肺陰影［各 1 名（1.0%）］であった。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。

1.12.5.5.2.3　MCL コホート

37 名中 1 名（2.7%）に死亡に至った有害事象（誤嚥性肺炎）が報告された。本事象は、治験薬との因果関係が否定された。

1.12.5.6　重篤な有害事象

1.12.5.6.1　用量漸増パート

68 名中 45 名（66.2%）に重篤な有害事象が発現した。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［20 名（29.4%）］、肺炎及び悪性新生物進行［各 10 名（14.7%）］であった。

24 名（35.3%）に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現した。内訳は、サイトカイン放出症候群［20 名（29.4%）］が最も多く、次いで、神経学的症状［3 名（4.4%）］及び気道感染［1 名（1.5%）］であった。

1.12.5.6.2　用量拡大パート

1.12.5.6.2.1　aNHL コホート

157 名中 89 名（56.7%）に重篤な有害事象が発現した。発現割合が 2%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［46 名（29.3%）］、胸水［7 名（4.5%）］、並びに敗血症、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、発熱性好中球減少症、及び発熱［各 4 名（2.5%）］であった。

55 名（35.0%）に治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現した。発現割合が 2%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［46 名（29.3%）］及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群［4 名（2.5%）］であった。

DLBCL 患者 139 名では、80 名（57.6%）に重篤な有害事象が発現した。発現割合が 2%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［40 名（28.8%）］、胸水［5 名（3.6%）］、敗血症、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、発熱性好中球減少症、及び発熱［各 4 名（2.9%）］、並びに COVID-19 及び肺炎［各 3 名（2.2%）］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が発現した被験者は 49 名（35.3%）であり、発現割合が 2%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［40 名（28.8%）］及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群［4 名（2.9%）］であった。

その他の病型の患者 18 名では、9 名（50.0%）に重篤な有害事象が発現した。2 名以上に発現した事象は、サイトカイン放出症候群［6 名（33.3%）］及び胸水［2 名（11.1%）］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が発現した被験者は 6 名（33.3%）であった。2 名以上に発現した事象はサイトカイン放出症候群［6 名（33.3%）］であった。

1.12.5.6.2.2　iNHL コホート

105 名中 70 名（66.7%）に重篤な有害事象が発現した。発現割合が最も高かった事象はサイトカイン放出症候群［53 名（50.5%）］であり、次いで発熱［5 名（4.8%）］、COVID-19、肺炎、及び 2 型糖尿病［各 4 名（3.8%）］、並びに COVID-19 肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群［各 3 名（2.9%）］であった。

55 名（52.4%）に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現した。発現割合が最も高かった事象はサイトカイン放出症候群［53 名（50.5%）］であり、次いで免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群［3 名（2.9%）］であった。

1.12.5.6.2.3　MCL コホート

37 名中 24 名（64.9%）に重篤な有害事象が発現した。発現割合が最も高かった事象はサイトカイン放出症候群［12 名（32.4%）］であり、次いで胸水［2 名（5.4%）］であった。

14 名（37.8%）に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現した。発現割合が最も高かった事象はサイトカイン放出症候群［12 名（32.4%）］であった。

1.12.5.7　投与中止、休止、遅延に至った有害事象

1.12.5.7.1　用量漸増パート

68 名中 11 名（16.2%）に投与中止に至った有害事象が発現し、33 名（48.5%）に投与遅延／投与休止に至った有害事象が発現した。投与中止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。

1.12.5.7.2　用量拡大パート

1.12.5.7.2.1　aNHL コホート

157 名中 12 名（7.6%）に投与中止に至った有害事象が発現した。このうち 3 名（全て DLBCL 患者）に認められた事象［免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（死亡に至った有害事象）、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、サイトカイン放出症候群］が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

54 名（34.4%）に投与遅延／投与休止に至った有害事象が発現し、27 名（17.2%）に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が発現した。

DLBCL 患者 139 名では、11 名（7.9%）に投与中止に至った有害事象が発現した。投与遅延／投与休止に至った有害事象は 46 名（33.1%）に発現し、このうち 22 名（15.8%）に発現した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。

その他の病型の患者 18 名では、1 名（5.6%）に投与中止に至った有害事象が発現した。投与遅延／投与休止に至った有害事象は 8 名（44.4%）に発現し、このうち 5 名（27.8%）に発現した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。

1.12.5.7.2.2　iNHL コホート

105 名中 6 名（5.7%）に投与中止に至った有害事象が発現した。このうち 1 名に認められた小腸炎が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。54 名（51.4%）に投与遅延／投与休止に至った有害事象が発現し、29 名（27.6%）に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が発現した。

1.12.5.7.2.3　MCL コホート

37 名中 3 名（8.1%）に投与中止に至った有害事象が発現した。このうち 1 名に認められた多臓器機能不全症候群及びサイトカイン放出症候群、並びに他の 1 名に認められた敗血症が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。12 名（32.4%）に投与遅延／投与休止に至った有害事象が発現し、4 名（10.8%）に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が発現した。

1.12.5.8　特に注目すべき有害事象

1.12.5.8.1　サイトカイン放出症候群

1.12.5.8.1.1　用量漸増パート

68 名中 40 名（58.8%）にサイトカイン放出症候群が発現した。いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。重症度別では、Grade 1 及び Grade 2 が各 20 名（29.4%）であり、Grade 3 以上の事象は報告されなかった。エプコリタマブの用量の増加に伴うサイトカイン放出症候群の発現割合及び Grade の悪化は認められなかった。

10%以上の被験者に発現した当該事象に特徴的な症状は、発熱［40 名（58.8%）］、低血圧［16 名（23.5%）］、低酸素症［12 名（17.6%）］、頻脈［10 名（14.7%）］、及び悪寒［7 名（10.3%）］であった。

サイトカイン放出症候群が報告された 40 名のうち、17 名がトシリズマブの投与を受け、8 名が副腎皮質ステロイドの投与を受けた。

1.12.5.8.1.2　用量拡大パート

1.12.5.8.1.2.1　aNHL コホート

157 名中 78 名（49.7%）にサイトカイン放出症候群が発現した。いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。重症度別では、Grade 1 が 50 名（31.8%）、Grade 2 が 24 名（15.3%）、Grade 3 が 4 名（2.5%）であり、Grade 4 以上の事象は認められなかった。投与中止に至った事象が DLBCL 患者 1 名（0.6%）に認められ、重症度は Grade 1 であった。当該事象に特徴的な症状として、発熱が 77 名（49.0%）、低血圧が 24 名（15.3%）、低酸素症が 13 名（8.3%）、その他の症状が 15 名（9.6%）に認められた。サイトカイン放出症候群が報告された 78 名のうち 22 名がトシリズマブの投与を受け、16 名が副腎皮質ステロイドの投与を受けた。

DLBCL 患者 139 名では、68 名（48.9%）にサイトカイン放出症候群が発現した。重症度別では、Grade 1 が 43 名（30.9%）、Grade 2 が 21 名（15.1%）、Grade 3 が 4 名（2.9%）であり、Grade 4 以上の事象は認められなかった。当該事象に特徴的な症状として、発熱が 67 名（48.2%）、低血圧が 22 名（15.8%）、低酸素症が 12 名（8.6%）、その他の症状が 14 名（10.1%）に認められた。サイトカイン放出症候群が報告された 68 名のうち 19 名がトシリズマブの投与を受け、13 名が副腎皮質ステロイドの投与を受けた。

その他の病型の患者 18 名では、10 名（55.6%）にサイトカイン放出症候群が発現した。重症度別では、Grade 1 が 7 名（38.9%）、Grade 2 が 3 名（16.7%）であり、Grade 3 の事象は認められなかった。当該事象に特徴的な症状として、発熱が 10 名（55.6%）、低血圧が 2 名（11.1%）、低酸素症が 1 名（5.6%）、その他の症状が 1 名（5.6%）に認められた。サイトカイン放出症候群が報告された 10 名のうち 3 名がトシリズマブの投与を受け、3 名が副腎皮質ステロイドの投与を受けた。

1.12.5.8.1.2.2　iNHL コホート

105 名中 70 名（66.7%）にサイトカイン放出症候群が発現した。いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。重症度別では、Grade 1 が 37 名（35.2%）、Grade 2 が 30 名（28.6%）、Grade 3 が 3 名（2.9%）であった。Grade 4 以上の事象及び投与中止に至った事象は報告されなかった。当該事象に特徴的な症状として、発熱が 70 名（66.7%）、低血圧が 26 名（24.8%）、低酸素症が 11 名（10.5%）、その他の症状が 29 名（27.6%）に認められた。サイトカイン放出症候群が報告された 70 名のうち、26 名がトシリズマブの投与を受け、13 名が副腎皮質ステロイドの投与を受けた。

1.12.5.8.1.2.3　MCL コホート

37 名中 20 名（54.1%）にサイトカイン放出症候群が発現した。いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。重症度別では、Grade 1 が 10 名（27.0%）、Grade 2 が 6 名（16.2%）、Grade 3 が 3 名（8.1%）、Grade 4 が 1 名（2.7%）であった。当該事象に特徴的な症状として、発熱が 20 名（54.1%）、低血圧が 8 名（21.6%）、低酸素症が 5 名（13.5%）、その他の症状が 7 名（18.9%）に認められた。サイトカイン放出症候群が報告された 20 名のうち、10 名がトシリズマブの投与を受け、6 名が副腎皮質ステロイドの投与を受け、1 名がその他の抗サイトカイン療法を受けた。

1.12.5.8.2　神経学的事象

用量漸増パートでは CTCAE グレードに基づき神経学的事象を評価した。用量拡大パートでは免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を評価した。

1.12.5.8.2.1　用量漸増パート

免疫介在性神経毒性に該当すると治験責任医師が判断した神経学的事象が、68 名中 4 名（5.9%）に発現した。神経学的事象の内訳（PT）は、失書症、過眠症、痙攣発作、意識レベルの低下、書字障害、振戦、及び錯乱状態であった。これらのうち、過眠症、意識レベルの低下、及び錯乱状態が Grade 3 であった。

1.12.5.8.2.2　用量拡大パート

1.12.5.8.2.2.1　aNHL コホート

157 名中 10 名（6.4%）に免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が発現した。重症度別では、Grade 1 が 7 名（4.5%）、Grade 2 が 2 名（1.3%）、Grade 5（死亡に至った事象）が 1 名（0.6%）であった。投与遅延／投与休止に至った事象が DLBCL 患者 3 名（1.9%）に、投与中止に至った事象が DLBCL 患者 1 名（0.6%）に発現した。

DLBCL 患者 139 名では、9 名（6.5%）に免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が発現した。重症度別では、Grade 1 が 6 名（4.3%）、Grade 2 が 2 名（1.4%）、Grade 5（死亡に至った事象）が 1 名（0.7%）であった。

その他の病型の患者 18 名では 1 名（5.6%）に免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が発現し、重症度は Grade 1 であった。

1.12.5.8.2.2.2　iNHL コホート

105 名中 8 名（7.6%）に免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が発現した。重症度別では、Grade 1 が 5 名（4.8%）、Grade 2 が 3 名（2.9%）であった。Grade 3 以上の事象は報告されなかった。投与遅延／投与休止に至った事象が 2 名（1.9%）に発現したが、投与中止に至った事象が発現した被験者はいなかった。

1.12.5.8.2.2.3　MCL コホート

37 名中 4 名（10.8%）に免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が発現した。重症度別では、Grade 1 が 3 名（8.1%）、Grade 2 が 1 名（2.7%）であった。Grade 3 以上の事象は報告されなかった。

1.12.5.8.3　CTLS

1.12.5.8.3.1　用量漸増パート

68 名中 1 名（1.5%）に、治験薬との因果関係が否定できない CTLS が発現した。本事象は PMBCL 患者で PD 時に発現した。なお、本被験者に、その他の有害事象として血中クレアチニン増加及び急性腎障害が発現した。

1.12.5.8.3.2　用量拡大パート

1.12.5.8.3.2.1　aNHL コホート

157 名中 2 名（1.3%）に CTLS が発現した。2 名とも DLBCL 患者であり、いずれの事象も Grade 3 かつ治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

1.12.5.8.3.2.2　iNHL コホート

CTLS が発現した被験者はいなかった。

1.12.5.8.3.2.3　MCL コホート

37 名中 2 名（5.4%）に Grade 1 の CTLS が発現した。いずれも投与開始後 8 週間以内に発現し、消失した。

1.12.5.9　臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体的所見、及びその他の安全性に関連する所見

1.12.5.9.1　臨床検査値

1.12.5.9.1.1　用量漸増パート

臨床検査値の経時推移に、特記すべき変動は認められなかった。

1.12.5.9.1.2　用量拡大パート

1.12.5.9.1.2.1　aNHL コホート

安全性解析対象集団（157 名）で、Grade 4 の血液学的検査値異常として、好中球数低値が 20 名（13.5%）、リンパ球数低値が 58 名（39.7%）、血小板数低値が 10 名（6.5%）に認められた。

DLBCL 患者 139 名では、Grade 4 の血液学的検査値異常として、好中球数低値が 19 名（14.5%）、リンパ球数低値が 51 名（39.5%）、血小板数低値が 9 名（6.6%）に認められた。

その他の病型の患者 18 名では、Grade 4 の血液学的検査値異常として、好中球数低値が 1 名（5.9%）、リンパ球数低値が 7 名（41.2%）、血小板数低値が 1 名（5.9%）に認められた。

また、Grade 4 の血液生化学的検査値異常として、AST 高値、総ビリルビン高値、カリウム高値、及びカリウム低値が DLBCL 患者（139 名）のうち各 1 名（0.7%）に認められた。その他の血液生化学的検査値異常は全て Grade 1 から Grade 3 であった。

1.12.5.9.1.2.2　iNHL コホート

安全性解析対象集団（105 名）で、Grade 4 の血液学的検査値異常として、リンパ球数低値が 45 名（47.4%）、好中球数低値が 14 名（14.3%）、血小板数低値が 3 名（3.0%）に認められた。また、Grade 4 の血液生化学的検査値異常として、AST 高値、マグネシウム低値、及びカリウム低

値が各 1 名（1.0%）に認められた。その他の血液生化学的検査値異常は全て Grade 1 から Grade 3 であった。

1.12.5.9.1.2.3　MCL コホート

安全性解析対象集団（37 名）で、Grade 4 の血液学的検査値異常として、好中球数低値が 3 名（8.6%）、リンパ球数低値が 18 名（60.0%）、血小板数低値が 2 名（5.7%）に認められた。血液生化学的検査値異常は全て Grade 1 から Grade 3 であった。投与期間中の肝機能異常（総ビリルビンが ULN の 2 倍超）が 4 名（10.8%）に認められた。

1.12.5.9.2　その他の安全性評価項目

1.12.5.9.2.1　用量漸増パート

安全性解析対象集団（68 名）のうち、心電図異常が 59 名（86.8%）に認められた。治験薬の投与開始以降に Fridericia 法による補正 QT 間隔（corrected QT interval by Fridericia's formula、QTcF）が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は 10 名（14.7%）、480 msec 超 500 msec 以下であった被験者は 1 名（1.5%）であった。QTcF が 500 msec 超であった被験者はいなかった。その他の安全性評価項目に特記すべき傾向は認められなかった。

1.12.5.9.2.2　用量拡大パート

1.12.5.9.2.2.1　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 155 名のうち 8 名（5.2%）に臨床的に重要な心電図異常が、107 名（69.0%）に臨床的に重要でない心電図異常が認められた。

治験薬の投与開始以降に QTcF の評価結果が得られた 94 名のうち、QTcF が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は 17 名（18.1%）、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 延長症候群の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。

DLBCL 患者では、治験薬の投与開始以降に心電図の評価結果が得られた 137 名のうち 5 名（3.6%）に臨床的に重要な心電図異常が、95 名（69.3%）に臨床的に重要でない心電図異常が認められた。治験薬の投与開始以降に QTcF の評価結果が得られた 85 名のうち、QTcF が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は 15 名（17.6%）、QTcF が 480 msec 超 500 msec 以下であった被験者は 4 名（4.7%）、500 msec 超であった被験者は 3 名（3.5%）であった。

その他の病型の患者では、治験薬の投与開始以降に心電図の評価結果が得られた 18 名のうち 3 名（16.7%）に臨床的に重要な心電図異常が、12 名（66.7%）に臨床的に重要でない心電図異常が認められた。治験薬の投与開始以降に QTcF の評価結果が得られた 9 名のうち、QTcF が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は 2 名（22.2%）であり、QTcF が 480 msec 超であった被験者はいなかった。

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。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。

その他の安全性評価項目に特記すべき傾向は認められなかった。

1.12.5.9.2.2.2　iNHL 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 103 名のうち 3 名（2.9%）に臨床的に重要な心電図異常が、63 名（61.2%）に臨床的に重要でない心電図異常が認められた。

治験薬の投与開始以降に QTcF の評価結果が得られた 52 名のうち、QTcF が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は 11 名（21.2%）、480 msec 超 500 msec 以下であった被験者は 1 名（1.9%）、500 msec 超であった被験者は 3 名（5.8%）であった。

その他の安全性評価項目に特記すべき傾向は認められなかった。

1.12.5.9.2.2.3　MCL 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 36 名のうち 2 名（5.6%）に臨床的に重要な心電図異常が、25 名（69.4%）に臨床的に重要でない心電図異常が認められた。

治験薬の投与開始以降に QTcF の評価結果が得られた 18 名のうち、QTcF が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は 2 名（11.1%）、480 msec 超 500 msec 以下であった被験者は 1 名（5.6%）、500 msec 超であった被験者は 1 名（5.6%）であった。

その他の安全性評価項目に特記すべき傾向は認められなかった。

1.12.5.10 ADA

1.12.5.10.1 用量漸増パート

免疫原性解析対象集団（66 名）のうち、12 名（18.2%）が ADA 陽性であった。ADA 陽性が確認された 12 名のうち、2 名（3%）で力価が 1 以上であった（エプコリタマブ 3 mg 及び 12 mg を投与された被験者が各 1 名）。エプコリタマブの用量と ADA 陽性率との間に明らかな関連は認められなかった。

1.12.5.10.2 用量拡大パート

1.12.5.10.2.1 aNHL コホート

免疫原性解析対象集団（148 名）のうち 4 名（2.7%）が ADA 陽性であり、全て DLBCL 患者であった。このうち 1 名のみが力価 1 以上であった。

1.12.5.10.2.2 iNHL コホート

免疫原性解析対象集団（80 名）のうち、3 名（3.8%）が ADA 陽性であり、力価はいずれの被験者でも 1 未満であった。

1.12.5.10.2.3 MCL コホート

免疫原性解析対象集団（18 名）のうち、1 名（5.6%）が ADA 陽性であり、力価は 1 未満であった。

2.　GCT3013-04 試験

添付資料番号：5.3.5.2-3（評価資料）、5.3.5.4-2（参考資料）

2.1　試験の標題

Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3×CD20) in Japanese Subjects With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL) - A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial With Expansion Cohorts

2.2　実施医療機関

用量漸増パート：6 施設（日本）
用量拡大パート［エプコリタマブ単剤療法パート（以後、単剤療法パート）］：15 施設（日本）

2.3　試験期間

試験開始日：2020 年 8 月 20 日
試験完了日：試験継続中のため該当せず
データカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日［薬物動態（pharmacokinetics、PK）及び免疫原性］、2022 年 1 月 31 日（PK 及び免疫原性以外）

2.4　開発相

第 I/II 相

2.5　目的

2.5.1　主要目的

用量漸増パート

- エプコリタマブの最大耐量（maximum tolerated dose、MTD）及び第 II 相試験推奨用量（recommended phase 2 dose、RP2D）を決定すること

用量拡大パート（単剤療法パート）

- Lugano 基準に基づき判定したリンパ腫に対するエプコリタマブの有効性を評価すること

2.5.2　副次目的

用量漸増パート

- エプコリタマブの忍容性を確立すること
- エプコリタマブ単回投与時及び反復投与時の PK プロファイルを確立すること
- エプコリタマブの免疫原性を評価すること

- Lugano 基準に基づき判定したリンパ腫に対するエプコリタマブの予備的有効性を評価すること
- Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria（LYRIC）に基づき判定したリンパ腫に対するエプコリタマブの予備的有効性を評価すること
- リンパ腫に対するエプコリタマブの予備的有効性を評価すること

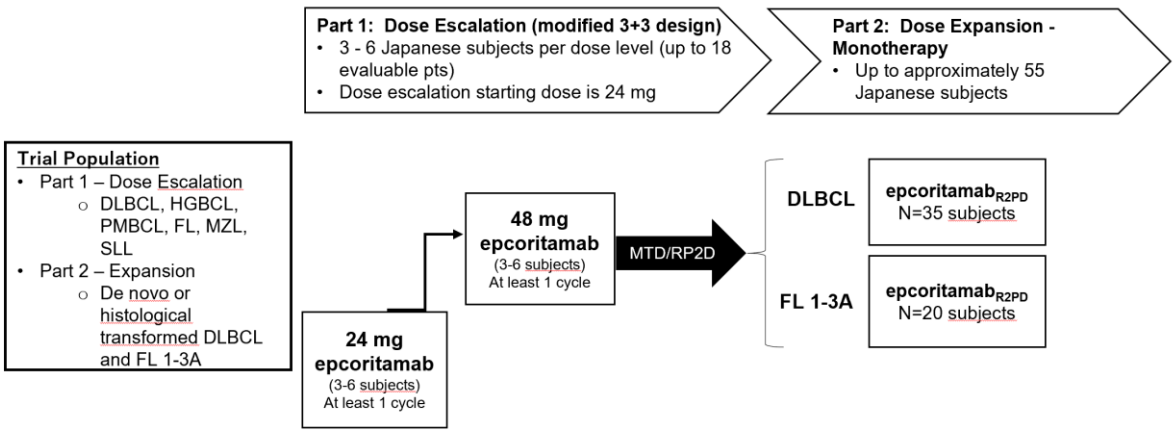
用量拡大パート（単剤療法パート）

- Lugano 基準に基づき判定したリンパ腫に対するエプコリタマブの有効性を更に評価すること
- LYRIC に基づき判定したリンパ腫に対するエプコリタマブの有効性を更に評価すること
- リンパ腫に対するエプコリタマブの有効性を更に評価すること
- エプコリタマブの安全性及び忍容性を評価すること
- エプコリタマブの PK 及び免疫原性を評価すること
- エプコリタマブの予備的な抗腫瘍活性を更に評価すること

2.6　試験方法

本試験は、日本人の再発又は難治性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin lymphoma、B-NHL）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、国内試験であり、パート 1（用量漸増パート）とパート 2（用量拡大パート）の 2 つのパートで構成される（Figure 2）。用量拡大パートは、更に単剤療法パートと併用療法パートで構成される。本申請資料には用量漸増パート及び用量拡大パートのびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL）コホート（単剤療法パート）での主要解析結果、並びに用量拡大パートの濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma、FL）コホート（単剤療法パート）での安全性解析結果を含めた。

Figure 2　試験デザイン［04 試験、用量漸増パート及び用量拡大パート（単剤療法パート）］



Abbreviations: DLBCL=diffuse large B cell lymphoma; FL=follicular lymphoma; HGBCL=high grade B-cell lymphoma; MTD=maximum tolerated dose; MZL=marginal zone lymphoma; PMBCL=primary mediastinal B cell lymphoma; R2PD=recommended phase 2 dose; SLL=small lymphocytic lymphoma

Note: The Expansion Part of the trial includes the monotherapy and combination therapy parts. The combination part is not shown in the figure. In the GCT3013-04 trial protocol, the Monotherapy Expansion Part is referred to as Treatment Arm 1, while combination therapies are being tested in Treatment Arms 2 to 5. Results from the combination therapy part will be reported separately.

Note: Interim results from the FL (ie, iNHL) cohort of the Monotherapy Expansion Part are presented in a separate synoptic report.

Source: 5.3.5.2-3 Figure 9-1

用量漸増パートでは、3+3 デザインを変更した漸増ルールに従い、エプコリタマブの用量を漸増し、MTD 及び RP2D を決定した。被験者 3 名で構成されるコホートに被験者を順次組み入れた。用量漸増パートの初回フルドーズを 24 mg とし、少なくとも 2 段階のフルドーズを評価した。Cycle 1（Day 1 のエプコリタマブ投与後 28 日間）を用量制限毒性（dose limiting toxicity、DLT）評価期間とし、被験者を入院下で DLT のモニタリングを行った。DLT 評価が不可能な被験者に代わり、他の被験者を組み入れることを許容した。全被験者が DLT 評価期間を完了した後、用量漸増委員会（Dose Escalation Committee、DEC）が利用可能な全てのデータを評価し、次の用量レベルを提言した。DEC の提言を治験依頼者安全性委員会（Sponsor Safety Committee、SSC）がレビューし、次の用量レベルを決定した。なお、RP2D も、DEC 及び SSC による審査プロセスで同様に決定された。MTD は、最大 1/3 の被験者に DLT が発現したフルドーズ段階と定義した。なお、RP2D は MTD より低くなることも可とした。RP2D を決定した後、用量拡大パートに被験者の組入れを開始した。

用量拡大パートでは、DLBCL コホート及び FL コホートに被験者を組み入れ、単剤（単剤療法パート）又は他剤との併用（併用療法パート）でエプコリタマブを RP2D で投与したときの忍容性、安全性、及びリンパ腫に対する予備的な有効性を評価した。

有効性は、画像所見、全身症状を含む身体所見、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status、及び微小残存病変（minimal residual disease、MRD）などに基づき評価した。試験期間中、画像所見の評価では、スクリーニング時の病勢評価に使用したものと同じ画像診断方法［フルオロデオキシグルコース（fluorodeoxyglucose、FDG）ポジトロン断層撮影（positron emission tomography、PET）-CT スキャン、PET-CT スキャンが利用不可能な場合は CT／磁気共鳴映像法（magnetic resonance imaging、MRI）及び FDG PET)］を用いて効果を判定した。

安全性及び忍容性は、有害事象、DLT、臨床検査値、サイトカイン測定値に基づき評価した。有害事象を、治験薬との因果関係を問わず、治験薬の投与と時間的に関連して発現したあらゆる医学的に好ましくない事象と定義した。いずれのパートも、治験薬初回投与から最終投与 60 日後、被験者による同意撤回、新たな抗癌療法の開始、又は被験者の死亡のいずれか早い時点までの全ての有害事象を報告することとした。有害事象を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities、MedDRA）24.1 版を用いて読み替え、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）を除く有害事象の Grade を分類した。なお、有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を用いた。

特に注目すべき有害事象には、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、及び CTLS を設定した。

2.7　目標被験者数（計画時）

用量漸増パート：全体で最大 18 名

用量拡大パート（単剤療法パート）：全体で最小 55 名

- DLBCL コホート 35 名
- FL コホート 20 名

2.8　対象疾患及び主な組入れ基準

2.8.1　主な選択基準［用量漸増パート及び用量拡大パート（単剤療法パート）］

- 20 歳以上の患者。
- アジア人種かつ日本民族の患者。
- WHO 分類第 4 版（2008 年）又は WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）の成熟 B 細胞リンパ腫であることが文書で確認された患者。
  - 用量漸増パート：DLBCL（de novo 又は組織学的形質転換）、高悪性度 B 細胞リンパ腫（high grade B-cell lymphoma、HGBCL）、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫（primary mediastinal B-cell lymphoma、PMBCL）、FL、辺縁帯リンパ腫（marginal zone lymphoma、MZL）（節性、粘膜関連リンパ組織型節外性、又は脾性）、又は小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma、SLL）
  - 用量拡大パート（単剤療法パート）：
    - DLBCL NOS：慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia、CLL）及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症（Waldenstrom macroglobulinemia、WM）を除く、インドレントリンパ腫からの組織学的形質転換を含む DLBCL［WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）］
    - ダブルヒット又はトリプルヒット DLBCL［WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）で MYC 及び BCL2 と BCL6 のいずれか又は両方の遺伝子再構成を有する HGBCL］
    - 臨床的又は組織学的形質転換を伴わない Grade 1～3A の FL（初回診断）
- 再発又は難治性疾患を有し、かつ前治療として、1 つ以上の抗 CD20 モノクローナル抗体（monoclonal antibody、mAb）含有療法を含む 2 つ以上の全身抗腫瘍療法の施行歴を有する患者。なお、再発性疾患とは、直近の治療完了から再発までの期間が 6 ヵ月以上のものと定義し、難治性疾患とは、治療中又は治療完了後 6 ヵ月以内（6 ヵ月未満）で病勢進行（progressive disease、PD）が認められたものと定義した。
- 大量化学療法（high dose therapy、HDT）／自家造血幹細胞移植（autologous stem cell transplantation、ASCT）に不適な DLBCL 患者の場合、年齢、ECOG performance status、合併症、又は前治療による効果が不十分と判断された患者。

- インドレントリンパ腫患者（FL Grade 1～3A、MZL、SLL）の場合、症状又は疾病負荷に基づき治療開始が必要となる活動性疾患を有する患者。
- 病理報告に基づき代表的（前回又は今回の）腫瘍生検で CD20 陽性である患者。
- 測定可能病変：
  - FDG の取り込みが強いリンパ腫：CT 又は MRI で、長径が 1.5 cm 超及び短径が 1.0 cm 超の境界が明瞭な病変や結節が 2 つ以上、又は長径が 2.0 cm 超及び短径が 1.0 cm 以上の境界が明瞭な病変や結節が 1 つ認められた患者で、かつ FDG PET の陽性病変が CT 又は MRI で特定した解剖学的腫瘍部位と一致する患者。
  - FDG の取り込みが強くないリンパ腫：CT 又は MRI で、長径が 1.5 cm 超及び短径が 1.0 cm 超の境界が明瞭な病変や結節が 2 つ以上、又は長径が 2.0 cm 超及び短径が 1.0 cm 以上の境界が明瞭な病変や結節が 1 つ認められた患者。
- 抗腫瘍剤による前治療からの期間が以下の基準を満たす患者。
  - 治験薬以外の全身化学療法剤の場合、最終投与から 4 週間以上の期間が経過した患者。
  - 治験薬以外のその他の抗腫瘍剤（抗 CD20 mAb を除く）の場合、最終投与から 4 週間以上又は半減期の 5 倍以上の期間のいずれか短い期間が経過した患者。
  - 治験薬の場合、最終投与から半減期の 5 倍以上の期間が経過した患者。ただし、キメラ抗原受容体 T 細胞（chimeric antigen receptor T-cell、CAR-T）療法の場合、エプコリタマブの初回投与まで 100 日超が経過した患者。

2.8.2　主な除外基準［用量漸増パート及び用量拡大パート（単剤療法パート）］

- スクリーニング時に脳 MRI/CT で原発性の中枢神経系（central nervous system、CNS）リンパ腫又はリンパ腫による既知の CNS 病変が確認された患者。
- 個人の選択又は社会的な問題などにより、HDT/ASCT に不適格な患者。
- 悪性腫瘍の既往歴又は現病歴を有する患者。ただし、以下を有する患者は組入れ可能とした。
  - ステージ IB 以下の子宮頚癌
  - 非浸潤性の基底細胞癌又は有棘細胞癌
  - 非浸潤性の表在性膀胱癌
  - 現在の前立腺特異抗原濃度が 0.1 ng/mL 未満の前立腺癌
  - 完全奏効（complete response、CR）期間が 2 年を超える治癒可能癌
- 進行性多巣性白質脳症の確定診断を受けたことのある患者。
- AST 又は ALT が基準値上限（upper limit of normal、ULN）の 3 倍超である患者。
- 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超である患者。
- 推定糸球体濾過率（estimated glomerular filtration rate、eGFR）が 45 mL/min/1.73 m^2 未満である患者。
- 臨床的に重要な心臓疾患を有する患者。
- ベースライン時に細菌、ウイルス、又は真菌の急性感染が確認された患者。

- 免疫抑制に至る疾患を有する患者又は免疫抑制に至る治療を受けている患者。
- 治療を要する発作性疾患を有する患者。
- エプコリタマブ初回投与前 100 日以内に ASCT 治療が実施された患者。
- 同種幹細胞移植による前治療が実施された患者。
- 実質臓器移植による前治療が実施された患者。
- CD3 及び CD20 を標的とする二重特異性抗体（治験薬）による前治療が実施された患者。
- エプコリタマブ初回投与前 100 日以内に前治療として CAR-T 療法が実施された患者。
- 慢性的な感染性疾患を合併する患者。

2.9　治験薬、用法・用量、投与期間

用法・用量［用量漸増パート及び用量拡大パート（単剤療法パート）］

エプコリタマブは注射用濃縮液として提供され、希釈液を用いて投与用に調製した。

4 週間（28 日間）を 1 Cycle とし、以下のとおりエプコリタマブを皮下投与した。

- Cycle 1～3： Day 1、8、15、及び 22（週 1 回）
- Cycle 4～9： Day 1 及び 15（2 週ごと）
- Cycle 10 以降： Day 1（4 週ごと）

なお、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（0.80 mg）、Day 15、Day 22、及び後続の Cycle にフルドーズを投与した。

再プライミング

再プライミング Cycle は、以下に該当する基準で投与を延期した被験者に実施した。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 週間ごとに投与した。

- Cycle 1 の Day 8 投与を 1 日超延期した場合（Cycle 1 の Day 8 投与を Day 1 投与 8 日後より後に実施する場合）
- Cycle 1 の Day 15 投与を 7 日超延期した場合（Cycle 1 の Day 15 投与を Day 8 投与 14 日後より後に実施する場合）
- Cycle 1 の Day 22 以降は、直近での投与と予定された次回投与との間隔が 6 週間を超える場合

なお、再プライミング Cycle 中、エプコリタマブをフルドーズで投与したときにサイトカイン放出症候群が Grade 1 以下になるまで、エプコリタマブの各用量の投与開始時に副腎皮質ステロイドをサイトカイン放出症候群の予防薬として 4 日間連続投与することとした。

再プライミング Cycle の完了後、予定された次 Cycle（投与を延期した Cycle の次の Cycle）の Day 1 から投与を再開した。

前投薬及びサイトカイン放出症候群の予防薬

Cycle 1 では、前投薬として抗ヒスタミン剤及び解熱剤、並びにサイトカイン放出症候群の予防薬として副腎皮質ステロイドを必須とした。

Cycle 1 でエプコリタマブの各用量を投与するとき、副腎皮質ステロイドを 4 日間連続投与した。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とき、エプコリタマブを投与してもサイトカイン放出症候群が認められなくなるまで、予防薬として副腎皮質ステロイドの 4 日間連続投与を継続した。副腎皮質ステロイドは静脈内投与又は経口投与のいずれも可能とし、推奨用量又は同等用量を投与した。

Cycle 2 以降、抗ヒスタミン剤及び解熱剤の投与は任意とした。

投与期間

用量漸増パート及び用量拡大パートのいずれも被験者が投与中止基準に該当するまで投与を継続した。

2.10　評価項目

2.10.1　主要評価項目

用量漸増パート

- DLT
- 有害事象

用量拡大パート（単剤療法パート）

- Lugano 基準に基づき独立審査委員会（independent review committee、IRC）が判定した全奏効率（overall response rate、ORR）

2.10.2　副次評価項目

用量漸増パート

- サイトカイン測定値
- 臨床検査値：血液学的検査及び血液生化学的検査
- PK パラメーター：クリアランス、分布容積、$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$、C_{max}、t_{max}、投与前値、及び $t_{1/2}$
- エプコリタマブに対する抗薬物抗体（anti-drug antibody、ADA）の発現割合
- Lugano 基準に基づき治験責任医師が判定した ORR、CR 率、奏効期間（duration of response、DOR）、及び無増悪生存期間（progression-free survival、PFS）
- LYRIC に基づき判定した ORR、CR 率、DOR、及び PFS
- 次の抗腫瘍療法までの期間（time to next anti-lymphoma therapy、TTNT）
- 全生存期間（overall survival、OS）

用量拡大パート（単剤療法パート）

- Lugano 基準に基づき IRC が判定した CR 率、DOR、PFS、完全奏効期間（duration of complete response、DOCR）、完全奏効までの期間（time to complete response、TTCR）、及び奏効までの期間（time to response、TTR）
- LYRIC に基づき IRC が判定した ORR、CR 率、DOR、PFS、DOCR、TTCR、及び TTR
- TTNT
- OS
- 安全性：有害事象、臨床検査値、サイトカイン測定値
- PK パラメーター：クリアランス、分布容積、$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$、C_{max}、t_{max}、投与前値、及び $t_{1/2}$
- エプコリタマブに対する ADA の発現割合
- MRD 陰性率及び MRD 陰性期間

2.11　統計解析方法

2.11.1　解析対象集団

解析対象集団を以下のとおり定義した。

- 最大の解析対象集団（full analysis set、FAS）：治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者。
- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者。
- 免疫原性解析対象集団：FAS のうち、ベースライン時に評価可能な 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 点以上得られた被験者。

2.11.2　統計解析

本試験の主要解析は、用量拡大パートの DLBCL コホート及び FL コホート別に、各コホートでの最終被験者の初回投与から約 6 ヵ月後に実施した。解析結果を、用量漸増パート及び用量拡大パートごとに示した。データは、用量漸増パートではフルドーズごと及び全体で示し、用量拡大パートではコホート別に示した。

有効性の主要解析は FAS を対象に実施し、感度解析は per-protocol 解析対象集団、response evaluable set（RES）、及び modified response evaluable set（mRES）を対象に実施した。

本試験では、統計学的仮説検定を計画しなかった。

データは、度数分布表（カテゴリカル変数）及び記述統計量（連続変数）を用いて要約した。カテゴリカル変数は、各カテゴリーでの該当被験者数と割合を示した。連続変数は、該当被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値により要約した。必要に応じて、25 及び 75 パーセント点を示した。イベントまでの時間データは Kaplan-Meier 法を用いて、中央値、25 及び 75 パーセント点を示し、イベント又は打ち切りが報告された被験者数と割合を示した。95%信頼区間（confidence interval、CI）は、両対数変換を用いた Brookmeyer and Crowley 法から算出した。必要に応じてランドマーク解析による event-free 率も 95% CI と共に示した。

2.12　試験成績［データカットオフ日：20■年■月■日（薬物動態及び免疫原性）、2022 年 1 月 31 日（PK 及び免疫原性以外）］

2.12.1　被験者の内訳

2.12.1.1　用量漸増パート

データカットオフ日時点で、9 名がエプコリタマブを投与されていた。9 名のうち、4 名（44.4%）がエプコリタマブの投与を継続中であり、5 名（55.6%）が投与を中止していた。投与中止理由は 5 名とも PD であった。4 名（44.4%）が試験を中止しており、試験中止理由はいずれも死亡であった。

2.12.1.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.1.2.1　DLBCL コホート

データカットオフ日時点で、36 名がエプコリタマブを投与されていた。36 名のうち、22 名（61.1%）が投与を中止し、主な投与中止理由は PD［20 名（55.6%）］であった。2 名（5.6%）が有害事象（慢性骨髄単球性白血病、膵癌）により投与を中止し、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。データカットオフ日時点で、14 名（38.9%）がエプコリタマブの投与を継続中であった。13 名（36.1%）が試験を中止しており、試験中止理由はいずれも死亡であった。

2.12.1.2.2　FL コホート

データカットオフ日時点で、21 名がエプコリタマブを投与されていた。21 名のうち、14 名（66.7%）がエプコリタマブの投与を継続中であり、7 名（33.3%）が投与を中止していた。主な投与中止理由は PD［6 名（28.6%）］であった。試験を中止した被験者はいなかった。

2.12.2　主な人口統計学的特性及び疾患特性

2.12.2.1　用量漸増パート

FAS（9 名）では、被験者の大部分が男性（88.9%）であった。年齢の中央値（範囲）は 64.0 歳（42～74 歳）であった。全ての被験者がアジア人種で日本人であった。ベースラインの ECOG performance status は、全ての被験者で 0（55.6%）又は 1（44.4%）であった。病型別の内訳は、DLBCL 患者が 7 名（77.8%）（全て de novo）、HGBCL 及び FL 患者が各 1 名（11.1%）であった。

リンパ腫の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（範囲）は 1.854 年（0.88～6.38 年）であった。スクリーニング時に Ann Arbor 分類がステージ IV であった被験者は 6 名（66.7%）、国際予後指標（international Prognostic Index、IPI）が 3 以上であった被験者は 4 名（44.4%）であった。

リンパ腫に対する前治療レジメン数の中央値（範囲）は 3.0（2～5）であった。前治療として、4 名（44.4%）が放射線療法、2 名（22.2%）が CAR-T 療法、1 名（11.1%）が ASCT を受けていた。6 名（66.7%）が一次治療に難治性を示し（一次治療で効果が認められない又は一次治

療完了後 6 ヵ月以内に再発）、8 名（88.9%）がリンパ腫に対する連続 2 レジメン以上の前治療に難治性を示した。全ての被験者が直近の前治療に難治性を示した。

2.12.2.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.2.2.1　DLBCL コホート

FAS（36 名）では、男性が 47.2%、女性が 52.8%であった。年齢の中央値（範囲）は 68.5 歳（44～89 歳）であった。全ての被験者がアジア人種で日本人であった。ベースラインの ECOG performance status は、大部分の被験者で 0（58.3%）又は 1（36.1%）であった。被験者は全て DLBCL 患者であり、そのうち de novo が 30 名（83.3%）、組織学的形質転換が 6 名（16.7%）であった。

リンパ腫の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（範囲）は 2.177 年（0.33～16.12 年）であった。スクリーニング時に Ann Arbor 分類がステージ IV であった被験者は 18 名（50.0%）、IPI が 3 以上であった被験者は 23 名（63.9%）であった。

リンパ腫に対する前治療レジメン数の中央値（範囲）は 3.0（2～8）であった。前治療として、14 名（38.9%）が放射線療法、7 名（19.4%）が ASCT を受けており、CAR-T 療法を受けていた被験者はいなかった。20 名（55.6%）が一次治療に難治性を示し、21 名（58.3%）がリンパ腫に対する連続 2 レジメン以上の前治療に難治性を示した。大部分の被験者［29 名（80.6%）］が直近の前治療に難治性を示した。

2.12.2.2.2　FL コホート

FAS（21 名）では、男性が 52.4%、女性が 47.6%であった。年齢の中央値（範囲）は 65.0 歳（58～75 歳）であった。全ての被験者がアジア人種で日本人であった。ベースラインの ECOG performance status は、全ての被験者で 0（95.2%）又は 1（4.8%）であった。全て FL 患者であり、内訳は Grade 1 が 3 名（14.3%）、Grade 2 が 10 名（47.6%）、Grade 3A が 8 名（38.1%）であった。

リンパ腫の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（範囲）は 8.397 年（2.12～20.03 年）であった。スクリーニング時に Ann Arbor 分類がステージ IV であった被験者は 10 名（47.6%）、濾胞性リンパ腫国際予後指標（Follicular Lymphoma International Prognostic Index、FLIPI）が 3 以上であった被験者は 10 名（47.6%）であった。

リンパ腫に対する前治療レジメン数の中央値（範囲）は 4.0（2～10）であった。前治療として、2 名（9.5%）が放射線療法、4 名（19.0%）が ASCT を受けており、CAR-T 療法を受けていた被験者はいなかった。6 名（28.6%）が一次治療に難治性を示し、8 名（38.1%）がリンパ腫に対する連続 2 レジメン以上の前治療に難治性を示した。11 名（52.4%）が直近の前治療に難治性を示した。

2.12.3　有効性の結果

2.12.3.1　ORR

2.12.3.1.1　用量漸増パート

FAS（9 名）での Lugano 基準に基づき治験責任医師が判定した ORR（95%CI）は 55.6%（21.2～86.3%）であった。最良総合効果（best overall response、BOR）は、CR が 4 名（44.4%）、部分奏効（partial response、PR）が 1 名（11.1%）であった。

2.12.3.1.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.3.1.2.1　DLBCL コホート

FAS（36 名）での Lugano 基準に基づき IRC が判定した ORR（95%CI）は 55.6%（38.1～72.1%）であった。BOR は、CR が 16 名（44.4%）、PR が 4 名（11.1%）であった。

2.12.3.1.2.1.1　部分集団解析

ORR は部分集団間でおおむね同程度であった。主な部分集団別の ORR（95%CI）を以下に示す。

- 65 歳以上 75 歳未満の被験者（18 名）：44%（21.5～69.2%）
- 抗腫瘍療法による前治療レジメン数が 4 以上の被験者（11 名）：45%（16.7～76.6%）
- 一次治療に難治性を示した被験者（20 名）：35%（15.4～59.2%）
- 直近の抗 CD20 療法からエプコリタマブの初回投与までの期間の中央値が 4.19 ヵ月未満であった被験者（18 名）：28%（9.7～53.5%）

2.12.3.1.2.2　FL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

2.12.3.2　CR 率

2.12.3.2.1　用量漸増パート

FAS（9 名）での Lugano 基準に基づき治験責任医師が判定した CR 率（95%CI）は 44.4%（13.7～78.8%）であった。

2.12.3.2.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.3.2.2.1　DLBCL コホート

FAS（36 名）での Lugano 基準に基づき IRC が判定した CR 率（95%CI）は 44.4%（27.9～61.9%）であった。

2.12.3.2.2.2　FL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

2.12.3.3　DOR

2.12.3.3.1　用量漸増パート

FAS（9 名）のうち、5 名で奏効（CR 又は PR）が得られた。5 名のうち、1 名（20.0%）にイベント（PD 又は死亡）が発現し、4 名（80.0%）が打ち切りとなった。エプコリタマブの投与期間の中央値（範囲）は 4.2 ヵ月（1～17 ヵ月）であった。DOR の中央値（95%CI）は NR ヵ月（1.4～NR ヵ月）であった。奏効が持続していた被験者の割合は、3 ヵ月時点、6 ヵ月時点、9 ヵ月時点、及び 12 ヵ月時点でいずれも 80.0%と推定された。

2.12.3.3.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.3.3.2.1　DLBCL コホート

FAS（36 名）のうち、20 名で奏効（CR 又は PR）、16 名で CR が得られた。追跡期間の中央値（範囲）は 8.4 ヵ月（1.5～12.0 ヵ月）であり、DOR の中央値（95%CI）は NR ヵ月（4.2～NR ヵ月）であった。奏効が持続していた被験者の割合は、3 ヵ月時点で 85.0%、6 ヵ月時点で 69.3%、9 ヵ月時点で 59.4%と推定された。CR が得られた被験者では、DOR の中央値（95%CI）は NR ヵ月（4.2～NR ヵ月）であった。奏効が持続していた被験者の割合は、3 ヵ月時点で 81.3%、6 ヵ月時点で 61.9%、9 ヵ月時点で 61.9%と推定された。

2.12.3.3.2.2　FL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

2.12.3.4　DOCR

2.12.3.4.1　用量漸増パート

本パートでは評価しなかった。

2.12.3.4.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.3.4.2.1　DLBCL コホート

FAS（36 名）での DOCR の中央値（95%CI）は NR ヵ月（2.6～NR ヵ月）であった。CR が持続していた被験者の割合は、3 ヵ月時点で 71.5%、6 ヵ月時点で 59.6%、9 ヵ月時点で 59.6%と推定された。

2.12.3.4.2.2　FL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

2.12.3.5　PFS

2.12.3.5.1　用量漸増パート

本パートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

2.12.3.5.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.3.5.2.1　DLBCL コホート

FAS（36 名）での PFS の中央値（95%CI）は 4.1 ヵ月（1.2～NR ヵ月）であった。BOR 別の PFS の中央値（95%CI）は、CR が得られた被験者で NR ヵ月（5.3～NR ヵ月）、PR が得られた被験者で NR ヵ月（8.1～NR ヵ月）、非奏効例で 1.2 ヵ月（0.8～1.2 ヵ月）であった。

2.12.3.5.2.2　FL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

2.12.3.6　OS

2.12.3.6.1　用量漸増パート

本パートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

2.12.3.6.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.3.6.2.1　DLBCL コホート

FAS（36 名）での OS の中央値（95%CI）は NR ヵ月（8.1～NR ヵ月）であった。生存率は、6 ヵ月時点で 70.7%、9 ヵ月時点で 59.8%と推定された。

2.12.3.6.2.2　FL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

2.12.3.7　TTR 及び TTCR

2.12.3.7.1　用量漸増パート

本パートでは評価しなかった。

2.12.3.7.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.3.7.2.1　DLBCL コホート

FAS（36 名）での Lugano 基準に基づき IRC が判定した TTR の中央値（範囲）は 1.4 ヵ月（1.1～2.6 ヵ月）であり、TTCR の中央値（範囲）は 2.6 ヵ月（1.3～5.5 ヵ月）であった。

2.12.3.7.2.2　FL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

2.12.3.8　TTNT

2.12.3.8.1　用量漸増パート

本パートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

2.12.3.8.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.3.8.2.1　DLBCL コホート

FAS（36 名）での TTNT の中央値（95%CI）は 5.8 ヵ月（3.0～NR ヵ月）であった。

2.12.3.8.2.2　FL コホート

本コホートでの評価結果は本申請資料には含まれない。

2.12.4　薬物動態及び薬力学の結果

2.12.4.1　用量漸増パート

PK

日本人被験者にエプコリタマブを皮下投与したときの吸収は遅く（生物学的製剤の典型的な特徴）、t_{max} の幾何平均値が約 95 h であった。C_{max} は、24 mg から 48 mg への増量に伴い、ほぼ用量比例的に上昇した（約 2.5 倍）。$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ も、24 mg から 48 mg への増量に伴い、ほぼ用量比例的に上昇した（それぞれ約 2.6 倍及び約 2.2 倍）。

薬力学

エプコリタマブ投与後に、サイトカイン［インターフェロン γ（interferon gamma、IFNγ）、インターロイキン-6（interleukin-6、IL-6）、インターロイキン-10（interleukin-10、IL-10）、腫瘍壊死因子 α（tumor necrosis factor-alpha、TNF-α）］の一過性の上昇が認められた。これら測定値は、Cycle 1 Day 15 のフルドーズ（24 mg 又は 48 mg）初回投与後に最も上昇し、その後の投与では上昇はわずかであった。

2.12.4.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.4.2.1　DLBCL コホート

PK

エプコリタマブ 48 mg（フルドーズ）を投与したときの血漿中エプコリタマブ濃度は用量漸増パートの結果と一貫していた。

薬力学

エプコリタマブ投与後に、サイトカイン（IFNγ、IL-6、IL-10、TNF-α）の一過性の上昇が認められた。IFNγ、IL-6、IL-10、TNF-α の一過性の上昇はエプコリタマブのフルドーズ初回投与後に最も大きく、その後の投与では一過性の上昇はわずかであった。

2.12.4.2.2　FL コホート

PK

本コホートでの PK の結果については[2.7.2-2.1.3.3 項]を参照のこと。

薬力学

エプコリタマブ投与後に、サイトカイン（IFNγ、IL-6、IL-10、TNF-α）の一過性の上昇が認められた。IFNγ、IL-6、IL-10、TNF-α の一過性の上昇はエプコリタマブのフルドーズ初回投与後に最も大きく、その後の投与では一過性の上昇はわずかであった。

2.12.5　安全性の結果

2.12.5.1　用量制限毒性（用量漸増パート）

用量漸増パートで DLT は認められず、MTD は決定されなかった。

2.12.5.2　曝露状況

2.12.5.2.1　用量漸増パート

安全性解析対象集団（9 名）で、エプコリタマブの曝露期間の中央値（範囲）は 4.2 ヵ月（1～17 ヵ月）であった。

2.12.5.2.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.5.2.2.1　DLBCL コホート

安全性解析対象集団（36 名）で、エプコリタマブの曝露期間の中央値（範囲）は 5.0 ヵ月（0～12 ヵ月）であった。

2.12.5.2.2.2　FL コホート

安全性解析対象集団（21 名）で、エプコリタマブの曝露期間の中央値（範囲）は 5.6 ヵ月（1～11 ヵ月）であった。

2.12.5.3　有害事象

2.12.5.3.1　用量漸増パート

安全性解析対象集団（9 名）の全被験者に有害事象が発現した。発現割合が 30%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［8 名（88.9%）］、注射部位紅斑［5 名（55.6%）］、血小板数減少、悪心、及び貧血［各 4 名（44.4%）］、並びに注射部位反応、好中球数減少、及び白血球数減少［各 3 名（33.3%）］であった。

7 名（77.8%）に Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した。発現割合が 30%以上であった事象は、好中球数減少及び白血球数減少［各 3 名（33.3%）］であった。

2.12.5.3.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.5.3.2.1　DLBCL コホート

安全性解析対象集団（36 名）の全被験者に有害事象が発現した。発現割合が 20%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［30 名（83.3%）］、注射部位反応［21 名（58.3%）］、好中球数減少［13 名（36.1%）］、低カリウム血症［10 名（27.8%）］、リンパ球数減少［9 名（25.0%）］、並びに血小板数減少及び食欲減退［各 8 名（22.2%）］であった。

31 名（86.1%）に Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した。発現割合が 10%以上であった事象は、好中球数減少［13 名（36.1%）］、リンパ球数減少［9 名（25.0%）］、低カリウム血症［6 名（16.7%）］、並びに血小板数減少及び白血球数減少［各 5 名（13.9%）］であった。

2.12.5.3.2.2　FL コホート

安全性解析対象集団（21 名）の全被験者に有害事象が発現した。発現割合が 25%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［19 名（90.5%）］、注射部位反応［14 名（66.7%）］、発疹［8 名（38.1%）］、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［各 6 名（28.6%）］であった。

13 名（61.9%）に Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した。発現割合が 10%以上であった事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び好中球数減少［各 4 名（19.0%）］、並びにリンパ球数減少［3 名（14.3%）］であった。

2.12.5.4　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

2.12.5.4.1　用量漸増パート

全被験者（9 名）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。発現割合が 30%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［8 名（88.9%）］、注射部位紅斑［5 名（55.6%）］、貧血［4 名（44.4%）］、並びに注射部位反応、好中球数減少、白血球数減少、及び悪心［各 3 名（33.3%）］であった。

6 名（66.7%）に治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した。その内訳は、好中球数減少及び白血球数減少［各 3 名（33.3%）］、リンパ球数減少及び貧血

［各 2 名（22.2%）］、並びに血小板数減少、サイトカイン放出症候群、腫瘍崩壊症候群、及び斑状丘疹状皮疹［各 1 名（11.1%）］であった。

2.12.5.4.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.5.4.2.1　DLBCL コホート

全被験者（36 名）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。発現割合が 30%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［30 名（83.3%）］、注射部位反応［21 名（58.3%）］、及び好中球数減少［11 名（30.6%）］であった。

31 名（86.1%）に治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した。その内訳は、好中球数減少［10 名（27.8%）］、リンパ球数減少［7 名（19.4%）］、血小板数減少［4 名（11.1%）］、白血球数減少、低カリウム血症、及びサイトカイン放出症候群［各 3 名（8.3%）］、並びに尿路感染、肛門直腸感染、気管支炎、帯状疱疹、肺炎、貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、血小板減少症、及び発疹［各 1 名（2.8%）］であった。

2.12.5.4.2.2　FL コホート

全被験者（21 名）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。発現割合が 25%以上であった事象は、サイトカイン放出症候群［19 名（90.5%）］、注射部位反応［14 名（66.7%）］、及び発疹［6 名（28.6%）］であった。

11 名（52.4%）に治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した。その内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［4 名（19.0%）］、好中球数減少及びリンパ球数減少［各 3 名（14.3%）］、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、帯状疱疹、サイトカイン放出症候群、及び斑状丘疹状皮疹［各 1 名（4.8%）］であった。

2.12.5.5　死亡

2.12.5.5.1　用量漸増パート

死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.12.5.5.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.5.5.2.1　DLBCL コホート

死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.12.5.5.2.2　FL コホート

死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.12.5.6　重篤な有害事象

2.12.5.6.1　用量漸増パート

9 名のうち、1 名（11.1%）に重篤な有害事象（サイトカイン放出症候群及び意識レベルの低下）が発現した。サイトカイン放出症候群は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

2.12.5.6.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.5.6.2.1　DLBCL コホート

36 名のうち、15 名（41.7%）に重篤な有害事象が発現した。2 名以上に発現した重篤な有害事象はサイトカイン放出症候群［7 名（19.4%）］であった。

12 名（33.3%）に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現した。発現割合が最も高かった事象はサイトカイン放出症候群［7 名（19.4%）］であり、他の事象を発現した被験者数はいずれも 1 名（2.8%）であった。

2.12.5.6.2.2　FL コホート

21 名のうち、9 名（42.9%）に重篤な有害事象が発現した。2 名以上に発現した重篤な有害事象はサイトカイン放出症候群［5 名（23.8%）］であった。

7 名（33.3%）に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現した。発現割合が最も高かった事象はサイトカイン放出症候群［5 名（23.8%）］であり、他の事象を発現した被験者数はいずれも 1 名（4.8%）であった。

2.12.5.7　投与中止、休止、遅延に至った有害事象

2.12.5.7.1　用量漸増パート

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

9 名のうち、1 名（11.1%）に投与遅延に至った有害事象（好中球数減少）が発現し、投与が 1 日遅延となった。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。

2.12.5.7.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.5.7.2.1　DLBCL コホート

36 名のうち、2 名（5.6%）に投与中止に至った有害事象（慢性骨髄単球性白血病及び膵癌）が発現した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

15 名（41.7%）に投与遅延に至った有害事象が発現した。このうち 14 名（38.9%）に発現した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。

2.12.5.7.2.2　FL コホート

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

21 名のうち、7 名（33.3%）に投与遅延に至った有害事象が発現した。このうち 4 名（19.0%）に発現した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。

2.12.5.8　特に注目すべき有害事象

2.12.5.8.1　サイトカイン放出症候群

2.12.5.8.1.1　用量漸増パート

9 名のうち、8 名（88.9%）にサイトカイン放出症候群が発現した。いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。重症度別では、Grade 1 が 5 名（55.6%）、Grade 2 が 2 名（22.2%）、Grade 3 が 1 名（11.1%）であった。Grade 4 以上の事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

当該事象に特徴的な症状として、発熱が 8 名（88.9%）、低血圧が 2 名（22.2%）、低酸素症が 2 名（22.2%）、その他の症状が 1 名（11.1%）に認められた。

サイトカイン放出症候群が報告された 8 名のうち、2 名がトシリズマブの投与を受け、1 名が副腎皮質ステロイドの投与を受けた。

2.12.5.8.1.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.5.8.1.2.1　DLBCL コホート

36 名のうち、30 名（83.3%）にサイトカイン放出症候群が発現した。いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。重症度別では、Grade 1 が 18 名（50.0%）、Grade 2 が 9 名（25.0%）、Grade 3 が 3 名（8.3%）であった。Grade 4 以上の事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

当該事象に特徴的な症状として、発熱が 30 名（83.3%）、低血圧が 10 名（27.8%）、低酸素症が 6 名（16.7%）、その他の症状が 4 名（11.1%）に認められた。

サイトカイン放出症候群が報告された 30 名のうち、10 名がトシリズマブの投与を受け、14 名が副腎皮質ステロイドの投与を受けた。

2.12.5.8.1.2.2　FL コホート

21 名のうち、19 名（90.5%）にサイトカイン放出症候群が発現した。いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。重症度別では、Grade 1 が 14 名（66.7%）、Grade 2 が 4 名（19.0%）、Grade 3 が 1 名（4.8%）であった。Grade 4 以上の事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

当該事象に特徴的な症状として、発熱が 19 名（90.5%）、低血圧が 4 名（19.0%）、低酸素症が 3 名（14.3%）、その他の症状が 2 名（9.5%）に認められた。

サイトカイン放出症候群が報告された 19 名のうち、6 名がトシリズマブの投与を受け、8 名が副腎皮質ステロイドの投与を受けた。

2.12.5.8.2　免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

2.12.5.8.2.1　用量漸増パート

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は認められなかった。

2.12.5.8.2.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.5.8.2.2.1　DLBCL コホート

36 名のうち、1 名（2.8%）に免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が発現した。本事象は重篤かつ治験薬との因果関係が否定できないと判断された。重症度は Grade 1 であった。エプコリタマブ初回投与 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、その 2 日後に加療により消失した。

2.12.5.8.2.2.2　FL コホート

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は認められなかった。

2.12.5.8.3　臨床的腫瘍崩壊症候群

2.12.5.8.3.1　用量漸増パート

9 名のうち、1 名（11.1%）に CTLS が発現した。本被験者では、プライミングドーズ投与後に Grade 2 の CTLS（2 日間持続）、中間ドーズ投与後に Grade 3 の CTLS（3 日間持続）、初回フルドーズ投与後に Grade 2 の CTLS（2 日間持続）が発現した。いずれの CTLS も治験薬との因果関係が否定できないと判断され、加療により消失した。

2.12.5.8.3.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.5.8.3.2.1　DLBCL コホート

CTLS は認められなかった。

2.12.5.8.3.2.2　FL コホート

CTLS は認められなかった。

2.12.5.9　臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体的所見、及びその他の安全性に関連する所見

2.12.5.9.1　臨床検査値

2.12.5.9.1.1　用量漸増パート

安全性解析対象集団（9 名）で、Grade 4 の血液学的検査値異常として、好中球数低値が 1 名（11.1%）、リンパ球数低値が 5 名（55.6%）、血小板数低値が 1 名（11.1%）に認められた。

Grade 4 の血液生化学的検査値異常は認められなかった。

2.12.5.9.1.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.5.9.1.2.1　DLBCL コホート

安全性解析対象集団（36 名）で、Grade 4 の血液学的検査値異常として、好中球数低値が 7 名（19.4%）、リンパ球数低値が 22 名（61.1%）に認められた。

Grade 4 の血液生化学的検査値異常は認められなかった。

2.12.5.9.1.2.2　FL コホート

安全性解析対象集団（21 名）で、Grade 4 の血液学的検査値異常として、好中球数低値が 4 名（19.0%）、リンパ球数低値が 11 名（52.4%）に認められた。

また、Grade 4 の血液生化学的検査値異常として、ALT 高値が 1 名（4.8%）に認められた。

2.12.5.9.2　その他の安全性評価項目

2.12.5.9.2.1　用量漸増パート

安全性解析対象集団（9 名）のうち、臨床的に重要な心電図異常が 2 名（22.2%）、臨床的に重要でない心電図異常が 7 名（77.8%）に認められた。治験薬の投与開始以降に Fridericia 法による補正 QT 間隔（corrected QT interval by Fridericia's formula、QTcF）の評価結果が得られた 3 名のうち、QTcF が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は 1 名（33.3%）であった。QTcF が 480 msec 超であった被験者はいなかった。

その他の安全性評価項目に特記すべき傾向は認められなかった。

2.12.5.9.2.2　用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.5.9.2.2.1　DLBCL コホート

安全性解析対象集団（36 名）のうち、心電図異常が 18 名（50.0%）に認められた。

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。

その他の安全性評価項目に特記すべき傾向は認められなかった。

2.12.5.9.2.2.2　FL コホート

安全性解析対象集団（21 名）のうち、心電図異常が 8 名（38.1%）に認められた。

治験薬の投与開始以降に QTcF の評価結果が得られた 21 名のうち、QTcF が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は 1 名（4.8%）であった。QTcF が 480 msec 超であった被験者はいなかった。

その他の安全性評価項目に特記すべき傾向は認められなかった。

2.12.5.10 ADA

2.12.5.10.1 用量漸増パート

免疫原性解析対象集団（9 名）のうち 1 名（11.1%）がエプコリタマブ投与開始後に ADA 陽性となり、力価は 1 以上であった（最大 3）。本被験者は Cycle 1 Day 22 から Cycle 2 Day 22 まで一時的に ADA 陽性となり、その後の全ての評価時点で ADA 陰性であった。

2.12.5.10.2 用量拡大パート（単剤療法パート）

2.12.5.10.2.1 DLBCL コホート

免疫原性解析対象集団（35 名）のうち 1 名（2.9%）がエプコリタマブ投与開始後に ADA 陽性となり、力価は 1 未満であった。本被験者は Cycle 6 Day 15 のみで ADA 陽性となり、その後は全ての評価時点で ADA 陰性であった。また、ベースライン時に ADA 陽性（力価 1 未満）であった 1 名（2.9%）が Cycle 2 Day 22 まで ADA 陽性（力価 1 未満）であったが、その後の全ての評価時点で ADA 陰性であった。

2.12.5.10.2.2 FL コホート

免疫原性解析対象集団（19 名）のうち 1 名（5.3%）がエプコリタマブ投与開始後に ADA 陽性となり、最大力価は 2 であった。本被験者は Cycle 1 Day 22 及び Cycle 2 Day 1 で ADA 陽性となったが、その後の全ての評価時点で ADA 陰性であった。

3. 付録

3.1　有害事象の集計表

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）］の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の集計表を示す。

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
Subjects with at least one TEAE	1 (100%)	2 (100%)	4 (100%)	2 (100%)	7 (100%)	68 (100%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (100%)	1 (50.0%)	4 (100%)	2 (100%)	6 (85.7%)	59 (86.8%)
注射部位反応	1 (100%)	1 (50.0%)	2 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (28.6%)	33 (48.5%)
疲労	0	0	2 (50.0%)	0	3 (42.9%)	32 (47.1%)
発熱	0	1 (50.0%)	2 (50.0%)	0	4 (57.1%)	20 (29.4%)
末梢性浮腫	0	0	1 (25.0%)	1 (50.0%)	0	13 (19.1%)
倦怠感	0	0	0	0	0	4 (5.9%)
胸痛	0	0	0	0	0	3 (4.4%)
悪寒	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
粘膜の炎症	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
圧痛	0	0	0	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
Subjects with at least one TEAE	5 (100%)	6 (100%)	9 (100%)	7 (100%)	10 (100%)	68 (100%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (80.0%)	5 (83.3%)	7 (77.8%)	7 (100%)	9 (90.0%)	59 (86.8%)
注射部位反応	0	3 (50.0%)	3 (33.3%)	7 (100%)	4 (40.0%)	33 (48.5%)
疲労	3 (60.0%)	4 (66.7%)	5 (55.6%)	2 (28.6%)	6 (60.0%)	32 (47.1%)
発熱	2 (40.0%)	1 (16.7%)	3 (33.3%)	1 (14.3%)	4 (40.0%)	20 (29.4%)
末梢性浮腫	0	0	2 (22.2%)	3 (42.9%)	3 (30.0%)	13 (19.1%)
倦怠感	0	0	1 (11.1%)	1 (14.3%)	0	4 (5.9%)
胸痛	0	0	0	0	2 (20.0%)	3 (4.4%)
悪寒	0	0	1 (11.1%)	0	1 (10.0%)	2 (2.9%)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
粘膜の炎症	1 (20.0%)	0	1 (11.1%)	0	0	2 (2.9%)
圧痛	1 (20.0%)	0	0	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
Subjects with at least one TEAE	12 (100%)	3 (100%)	68 (100%)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (83.3%)	3 (100%)	59 (86.8%)
注射部位反応	7 (58.3%)	2 (66.7%)	33 (48.5%)
疲労	5 (41.7%)	2 (66.7%)	32 (47.1%)
発熱	1 (8.3%)	1 (33.3%)	20 (29.4%)
末梢性浮腫	3 (25.0%)	0	13 (19.1%)
倦怠感	2 (16.7%)	0	4 (5.9%)
胸痛	0	1 (33.3%)	3 (4.4%)
悪寒	0	0	2 (2.9%)
インフルエンザ様疾患	0	2 (66.7%)	2 (2.9%)
注射部位紅斑	2 (16.7%)	0	2 (2.9%)
粘膜の炎症	0	0	2 (2.9%)
圧痛	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
Subjects with at least one TEAE	36 (100%)	7 (100%)	10 (100%)	12 (100%)	3 (100%)	68 (100%)
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (83.3%)	7 (100%)	9 (90.0%)	10 (83.3%)	3 (100%)	59 (86.8%)
注射部位反応	13 (36.1%)	7 (100%)	4 (40.0%)	7 (58.3%)	2 (66.7%)	33 (48.5%)
疲労	17 (47.2%)	2 (28.6%)	6 (60.0%)	5 (41.7%)	2 (66.7%)	32 (47.1%)
発熱	13 (36.1%)	1 (14.3%)	4 (40.0%)	1 (8.3%)	1 (33.3%)	20 (29.4%)
末梢性浮腫	4 (11.1%)	3 (42.9%)	3 (30.0%)	3 (25.0%)	0	13 (19.1%)
倦怠感	1 (2.8%)	1 (14.3%)	0	2 (16.7%)	0	4 (5.9%)
胸痛	0	0	2 (20.0%)	0	1 (33.3%)	3 (4.4%)
悪寒	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	0	0	2 (2.9%)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	2 (66.7%)	2 (2.9%)
注射部位紅斑	0	0	0	2 (16.7%)	0	2 (2.9%)
粘膜の炎症	2 (5.6%)	0	0	0	0	2 (2.9%)
圧痛	1 (2.8%)	0	0	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
一般・全身障害および投与部位の状態 (continued)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
無力症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
腋窩痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
カテーテル留置部位内出血	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
冷感	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
熱感	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
全身健康状態悪化	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
注射部位そう痒感	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)
医療機器使用部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
末梢腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
顔面腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
潰瘍	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
胃腸障害	1 (100%)	1 (50.0%)	4 (100%)	0	5 (71.4%)	51 (75.0%)
下痢	0	0	2 (50.0%)	0	3 (42.9%)	18 (26.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
一般・全身障害および投与部位の状態 (continued)	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
無力症	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
腋窩痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
カテーテル留置部位内出血	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)
冷感	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
熱感	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
全身健康状態悪化	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
医療機器使用部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
末梢腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
顔面腫脹	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
潰瘍	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
胃腸障害	5 (100%)	5 (83.3%)	8 (88.9%)	5 (71.4%)	7 (70.0%)	51 (75.0%)
下痢	1 (20.0%)	0	3 (33.3%)	3 (42.9%)	3 (30.0%)	18 (26.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	Full Dose 60 mg (N=3)	Total (N=68)
一般・全身障害および投与部位の状態 (continued)	0	0	1 (1.5%)
無力症	0	0	1 (1.5%)
腋窩痛	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
カテーテル留置部位内出血	0	0	1 (1.5%)
カテーテル留置部位腫脹	0	0	1 (1.5%)
冷感	0	0	1 (1.5%)
熱感	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
全身健康状態悪化	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
注射部位そう痒感	0	0	1 (1.5%)
医療機器使用部位疼痛	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
末梢腫脹	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
顔面腫脹	0	0	1 (1.5%)
潰瘍	0	0	1 (1.5%)
胃腸障害	8 (66.7%)	2 (66.7%)	51 (75.0%)
下痢	2 (16.7%)	1 (33.3%)	18 (26.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
一般・全身障害および投与部位の状態 (continued)	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
無力症	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
腋窩痛	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
カテーテル留置部位内出血	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
カテーテル留置部位腫脹	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
冷感	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
熱感	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
全身健康状態悪化	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
注射部位そう痒感	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
医療機器使用部位疼痛	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
末梢腫脹	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
顔面腫脹	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
潰瘍	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
胃腸障害	29 (80.6%)	5 (71.4%)	7 (70.0%)	8 (66.7%)	2 (66.7%)	51 (75.0%)
下痢	9 (25.0%)	3 (42.9%)	3 (30.0%)	2 (16.7%)	1 (33.3%)	18 (26.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
胃腸障害 (continued)	0	0	2 (50.0%)	0	1 (14.3%)	16 (23.5%)
悪心	0	0	2 (50.0%)	0	1 (14.3%)	16 (23.5%)
便秘	0	1 (50.0%)	1 (25.0%)	0	1 (14.3%)	13 (19.1%)
腹痛	0	0	0	0	0	11 (16.2%)
嘔吐	1 (100%)	0	1 (25.0%)	0	0	8 (11.8%)
上腹部痛	0	0	1 (25.0%)	0	1 (14.3%)	4 (5.9%)
口内乾燥	0	0	1 (25.0%)	0	0	4 (5.9%)
口内炎	0	0	0	0	1 (14.3%)	4 (5.9%)
消化不良	0	0	0	0	0	3 (4.4%)
腹部膨満	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
腹部脂肪エプロン	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
腹部圧痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
肛門失禁	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
歯垢	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
胃腸障害 (continued)	0	2 (33.3%)	1 (11.1%)	4 (57.1%)	2 (20.0%)	16 (23.5%)
悪心	0	2 (33.3%)	1 (11.1%)	4 (57.1%)	2 (20.0%)	16 (23.5%)
便秘	3 (60.0%)	2 (33.3%)	2 (22.2%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	13 (19.1%)
腹痛	1 (20.0%)	3 (50.0%)	3 (33.3%)	1 (14.3%)	0	11 (16.2%)
嘔吐	1 (20.0%)	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (14.3%)	0	8 (11.8%)
上腹部痛	0	0	0	1 (14.3%)	1 (10.0%)	4 (5.9%)
口内乾燥	0	0	1 (11.1%)	0	0	4 (5.9%)
口内炎	1 (20.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	4 (5.9%)
消化不良	1 (20.0%)	0	0	0	2 (20.0%)	3 (4.4%)
腹部膨満	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	0	2 (2.9%)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (11.1%)	0	1 (10.0%)	2 (2.9%)
腹部脂肪エプロン	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
腹部圧痛	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
肛門失禁	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
歯垢	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
十二指腸潰瘍	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
胃腸障害 (continued)	3 (25.0%)	1 (33.3%)	16 (23.5%)
悪心	3 (25.0%)	1 (33.3%)	16 (23.5%)
便秘	0	0	13 (19.1%)
腹痛	1 (8.3%)	2 (66.7%)	11 (16.2%)
嘔吐	1 (8.3%)	1 (33.3%)	8 (11.8%)
上腹部痛	0	0	4 (5.9%)
口内乾燥	2 (16.7%)	0	4 (5.9%)
口内炎	1 (8.3%)	0	4 (5.9%)
消化不良	0	0	3 (4.4%)
腹部膨満	0	0	2 (2.9%)
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (2.9%)
腹部脂肪エプロン	0	0	1 (1.5%)
腹部圧痛	0	0	1 (1.5%)
肛門失禁	0	0	1 (1.5%)
歯垢	0	0	1 (1.5%)
十二指腸潰瘍	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
胃腸障害 (continued)	6 (16.7%)	4 (57.1%)	2 (20.0%)	3 (25.0%)	1 (33.3%)	16 (23.5%)
悪心	6 (16.7%)	4 (57.1%)	2 (20.0%)	3 (25.0%)	1 (33.3%)	16 (23.5%)
便秘	10 (27.8%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	0	0	13 (19.1%)
腹痛	7 (19.4%)	1 (14.3%)	0	1 (8.3%)	2 (66.7%)	11 (16.2%)
嘔吐	5 (13.9%)	1 (14.3%)	0	1 (8.3%)	1 (33.3%)	8 (11.8%)
上腹部痛	2 (5.6%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	0	0	4 (5.9%)
口内乾燥	2 (5.6%)	0	0	2 (16.7%)	0	4 (5.9%)
口内炎	2 (5.6%)	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)	0	4 (5.9%)
消化不良	1 (2.8%)	0	2 (20.0%)	0	0	3 (4.4%)
腹部膨満	2 (5.6%)	0	0	0	0	2 (2.9%)
口腔内潰瘍形成	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	0	0	2 (2.9%)
腹部脂肪エプロン	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
腹部圧痛	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
肛門失禁	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
歯垢	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
十二指腸潰瘍	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
胃腸障害 (continued)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
嚥下障害	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
痔核	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
口腔内出血	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
口腔内痛	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)
直腸出血	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
後腹膜出血	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
歯痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
感染症および寄生虫症	1 (100%)	0	3 (75.0%)	0	1 (14.3%)	44 (64.7%)
肺炎	0	0	2 (50.0%)	0	0	12 (17.6%)
上気道感染	0	0	1 (25.0%)	0	0	9 (13.2%)
尿路感染	0	0	0	0	1 (14.3%)	9 (13.2%)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	5 (7.4%)
感染	0	0	0	0	1 (14.3%)	3 (4.4%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
胃腸障害 (continued)	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
嚥下障害	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
痔核	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
口腔内出血	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
口腔知覚不全	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
口腔内痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
直腸出血	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (1.5%)
後腹膜出血	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
歯痛	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
感染症および寄生虫症	4 (80.0%)	5 (83.3%)	7 (77.8%)	6 (85.7%)	8 (80.0%)	44 (64.7%)
肺炎	1 (20.0%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	12 (17.6%)
上気道感染	1 (20.0%)	2 (33.3%)	2 (22.2%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	9 (13.2%)
尿路感染	0	1 (16.7%)	2 (22.2%)	2 (28.6%)	2 (20.0%)	9 (13.2%)
口腔カンジダ症	0	0	3 (33.3%)	0	0	5 (7.4%)
感染	0	1 (16.7%)	0	0	0	3 (4.4%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	Full Dose 60 mg (N=3)	Full Dose Total (N=68)
胃腸障害 (continued)	0	0	1 (1.5%)
嚥下障害	0	0	1 (1.5%)
痔核	0	0	1 (1.5%)
口腔内出血	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
口腔知覚不全	0	0	1 (1.5%)
口腔内痛	0	0	1 (1.5%)
直腸出血	0	0	1 (1.5%)
後腹膜出血	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
歯痛	0	0	1 (1.5%)
感染症および寄生虫症	8 (66.7%)	1 (33.3%)	44 (64.7%)
肺炎	1 (8.3%)	1 (33.3%)	12 (17.6%)
上気道感染	0	0	9 (13.2%)
尿路感染	1 (8.3%)	0	9 (13.2%)
口腔カンジダ症	2 (16.7%)	0	5 (7.4%)
感染	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
胃腸障害 (continued)	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
嚥下障害	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
痔核	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
口腔内出血	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
口腔知覚不全	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
口腔内痛	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
直腸出血	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
後腹膜出血	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
歯痛	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
感染症および寄生虫症	21 (58.3%)	6 (85.7%)	8 (80.0%)	8 (66.7%)	1 (33.3%)	44 (64.7%)
肺炎	8 (22.2%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	1 (8.3%)	1 (33.3%)	12 (17.6%)
上気道感染	6 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	0	0	9 (13.2%)
尿路感染	4 (11.1%)	2 (28.6%)	2 (20.0%)	1 (8.3%)	0	9 (13.2%)
口腔カンジダ症	3 (8.3%)	0	0	2 (16.7%)	0	5 (7.4%)
感染	2 (5.6%)	0	0	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
感染症および寄生虫症 (continued)	0	0	0	0	0	3 (4.4%)
気道感染	0	0	0	0	0	3 (4.4%)
ライノウイルス感染	0	0	1 (25.0%)	0	0	3 (4.4%)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
眼感染	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
上咽頭炎	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
皮膚感染	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
菌血症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
カンジダ性亀頭炎	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
乳房蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
肺炎球菌性気管支炎	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
感染症および寄生虫症 (continued)	0	0	1 (11.1%)	0	1 (10.0%)	3 (4.4%)
気道感染	0	0	1 (11.1%)	0	1 (10.0%)	3 (4.4%)
ライノウイルス感染	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	0	3 (4.4%)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.9%)
眼感染	0	0	1 (11.1%)	0	1 (10.0%)	2 (2.9%)
皮膚真菌感染	0	0	1 (11.1%)	0	0	2 (2.9%)
インフルエンザ	0	1 (16.7%)	0	0	1 (10.0%)	2 (2.9%)
上咽頭炎	0	0	1 (11.1%)	1 (14.3%)	0	2 (2.9%)
皮膚感染	1 (20.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.9%)
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.9%)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
菌血症	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)
カンジダ性亀頭炎	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
乳房蜂巣炎	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (1.5%)
肺炎球菌性気管支炎	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
感染症および寄生虫症 (continued)	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
気道感染	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
ライノウイルス感染	0	0	3 (4.4%)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
眼感染	0	0	2 (2.9%)
皮膚真菌感染	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
インフルエンザ	0	0	2 (2.9%)
上咽頭炎	0	0	2 (2.9%)
皮膚感染	0	0	2 (2.9%)
ブドウ球菌感染	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
ブドウ球菌皮膚感染	2 (16.7%)	0	2 (2.9%)
菌血症	0	0	1 (1.5%)
カンジダ性亀頭炎	0	0	1 (1.5%)
乳房蜂巣炎	0	0	1 (1.5%)
肺炎球菌性気管支炎	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
感染症および寄生虫症 (continued)	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
気道感染	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
ライノウイルス感染	3 (8.3%)	0	0	0	0	3 (4.4%)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
眼感染	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	0	0	2 (2.9%)
皮膚真菌感染	1 (2.8%)	0	0	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
インフルエンザ	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	0	0	2 (2.9%)
上咽頭炎	1 (2.8%)	1 (14.3%)	0	0	0	2 (2.9%)
皮膚感染	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	0	0	2 (2.9%)
ブドウ球菌感染	0	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	2 (16.7%)	0	2 (2.9%)
菌血症	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
カンジダ性亀頭炎	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
乳房蜂巣炎	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
肺炎球菌性気管支炎	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
感染症および寄生虫症 (continued)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
結膜炎	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
エプスタイン・バーウイルス感染再燃	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
毛包炎	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
真菌感染	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
帯状疱疹	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
帯状疱疹再燃	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
下気道感染	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
爪真菌症	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
感染症および寄生虫症 (continued)	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
結膜炎	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
膀胱炎	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
エプスタイン・バーウイルス感染再燃	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
毛包炎	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
真菌感染	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
単純ヘルペス	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
帯状疱疹再燃	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)
下気道感染	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
爪真菌症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
感染症および寄生虫症 (continued)	0	0	1 (1.5%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (1.5%)
結膜炎	0	0	1 (1.5%)
膀胱炎	0	0	1 (1.5%)
爪の皮膚糸状菌症	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
エプスタイン・バーウイルス感染再燃	0	0	1 (1.5%)
毛包炎	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
真菌感染	0	0	1 (1.5%)
胃腸炎	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
単純ヘルペス	0	0	1 (1.5%)
帯状疱疹	0	0	1 (1.5%)
帯状疱疹再燃	0	0	1 (1.5%)
感染性皮膚潰瘍	0	0	1 (1.5%)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	0	1 (1.5%)
下気道感染	0	0	1 (1.5%)
爪真菌症	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
感染症および寄生虫症 (continued)	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
結膜炎	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
膀胱炎	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
エプスタイン・バーウイルス感染再燃	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
毛包炎	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
真菌感染	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
胃腸炎	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
単純ヘルペス	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
帯状疱疹	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
帯状疱疹再燃	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
感染性皮膚潰瘍	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
下気道感染	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
爪真菌症	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
感染症および寄生虫症 (continued)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
口腔真菌感染	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
口腔感染	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)
シュードモナス感染	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
鼻炎	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
血管デバイス感染	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
ウイルス感染	1 (100%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
創傷感染	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
免疫系障害	0	0	3 (75.0%)	0	4 (57.1%)	41 (60.3%)
サイトカイン放出症候群	0	0	3 (75.0%)	0	4 (57.1%)	40 (58.8%)
低γグロブリン血症	0	0	0	0	0	3 (4.4%)
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
感染症および寄生虫症 (continued)	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
口腔真菌感染	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
口腔感染	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
シュードモナス感染	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (1.5%)
鼻炎	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
血管デバイス感染	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
ウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
創傷感染	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
免疫系障害	3 (60.0%)	2 (33.3%)	6 (66.7%)	4 (57.1%)	8 (80.0%)	41 (60.3%)
サイトカイン放出症候群	3 (60.0%)	2 (33.3%)	6 (66.7%)	4 (57.1%)	8 (80.0%)	40 (58.8%)
低γグロブリン血症	0	0	0	0	1 (10.0%)	3 (4.4%)
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
感染症および寄生虫症 (continued)	0	0	1 (1.5%)
口腔真菌感染	0	0	1 (1.5%)
口腔ヘルペス	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
口腔感染	0	0	1 (1.5%)
シュードモナス感染	0	0	1 (1.5%)
鼻炎	0	0	1 (1.5%)
ブドウ球菌性菌血症	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
血管デバイス感染	0	0	1 (1.5%)
ウイルス感染	0	0	1 (1.5%)
創傷感染	0	0	1 (1.5%)
免疫系障害	9 (75.0%)	2 (66.7%)	41 (60.3%)
サイトカイン放出症候群	8 (66.7%)	2 (66.7%)	40 (58.8%)
低γグロブリン血症	1 (8.3%)	1 (33.3%)	3 (4.4%)
季節性アレルギー	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
感染症および寄生虫症 (continued)	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
口腔真菌感染	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
口腔感染	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
シュードモナス感染	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
鼻炎	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
血管デバイス感染	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
ウイルス感染	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
創傷感染	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
免疫系障害	18 (50.0%)	4 (57.1%)	8 (80.0%)	9 (75.0%)	2 (66.7%)	41 (60.3%)
サイトカイン放出症候群	18 (50.0%)	4 (57.1%)	8 (80.0%)	8 (66.7%)	2 (66.7%)	40 (58.8%)
低γグロブリン血症	0	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)	1 (33.3%)	3 (4.4%)
季節性アレルギー	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
代謝および栄養障害	0	0	2 (50.0%)	1 (50.0%)	4 (57.1%)	37 (54.4%)
低リン血症	0	0	1 (25.0%)	0	2 (28.6%)	13 (19.1%)
低カリウム血症	0	0	1 (25.0%)	0	2 (28.6%)	12 (17.6%)
高血糖	0	0	0	0	1 (14.3%)	10 (14.7%)
食欲減退	0	0	0	1 (50.0%)	0	4 (5.9%)
高カリウム血症	0	0	1 (25.0%)	0	0	3 (4.4%)
低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	3 (4.4%)
高リン血症	0	0	1 (25.0%)	0	0	2 (2.9%)
高尿酸血症	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
アルカローシス	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
脱水	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
体液貯留	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
高カルシウム血症	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
代謝および栄養障害	4 (80.0%)	1 (16.7%)	6 (66.7%)	4 (57.1%)	4 (40.0%)	37 (54.4%)
低リン血症	0	0	1 (11.1%)	2 (28.6%)	1 (10.0%)	13 (19.1%)
低カリウム血症	2 (40.0%)	0	1 (11.1%)	2 (28.6%)	1 (10.0%)	12 (17.6%)
高血糖	0	1 (16.7%)	3 (33.3%)	1 (14.3%)	0	10 (14.7%)
食欲減退	1 (20.0%)	0	2 (22.2%)	0	0	4 (5.9%)
高カリウム血症	0	0	0	0	2 (20.0%)	3 (4.4%)
低マグネシウム血症	2 (40.0%)	0	1 (11.1%)	0	0	3 (4.4%)
高リン血症	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
高尿酸血症	0	0	0	1 (14.3%)	1 (10.0%)	2 (2.9%)
低ナトリウム血症	0	0	1 (11.1%)	0	1 (10.0%)	2 (2.9%)
アルカローシス	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
脱水	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
体液貯留	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
高カルシウム血症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
代謝および栄養障害	9 (75.0%)	2 (66.7%)	37 (54.4%)
低リン血症	5 (41.7%)	1 (33.3%)	13 (19.1%)
低カリウム血症	3 (25.0%)	0	12 (17.6%)
高血糖	4 (33.3%)	0	10 (14.7%)
食欲減退	0	0	4 (5.9%)
高カリウム血症	0	0	3 (4.4%)
低マグネシウム血症	0	0	3 (4.4%)
高リン血症	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
高尿酸血症	0	0	2 (2.9%)
低ナトリウム血症	0	0	2 (2.9%)
アルカローシス	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
脱水	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
体液貯留	0	0	1 (1.5%)
高カルシウム血症	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
代謝および栄養障害	18 (50.0%)	4 (57.1%)	4 (40.0%)	9 (75.0%)	2 (66.7%)	37 (54.4%)
低リン血症	4 (11.1%)	2 (28.6%)	1 (10.0%)	5 (41.7%)	1 (33.3%)	13 (19.1%)
低カリウム血症	6 (16.7%)	2 (28.6%)	1 (10.0%)	3 (25.0%)	0	12 (17.6%)
高血糖	5 (13.9%)	1 (14.3%)	0	4 (33.3%)	0	10 (14.7%)
食欲減退	4 (11.1%)	0	0	0	0	4 (5.9%)
高カリウム血症	1 (2.8%)	0	2 (20.0%)	0	0	3 (4.4%)
低マグネシウム血症	3 (8.3%)	0	0	0	0	3 (4.4%)
高リン血症	1 (2.8%)	0	0	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
高尿酸血症	0	1 (14.3%)	1 (10.0%)	0	0	2 (2.9%)
低ナトリウム血症	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	0	0	2 (2.9%)
アルカローシス	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
脱水	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
体液貯留	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
高カルシウム血症	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
代謝および栄養障害 (continued)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
鉄欠乏	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
臨床検査	0	1 (50.0%)	2 (50.0%)	0	5 (71.4%)	33 (48.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (50.0%)	1 (25.0%)	0	3 (42.9%)	12 (17.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (50.0%)	0	2 (28.6%)	9 (13.2%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	7 (10.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	2 (28.6%)	6 (8.8%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (25.0%)	0	1 (14.3%)	6 (8.8%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1 (14.3%)	4 (5.9%)
体重減少	0	0	0	0	1 (14.3%)	3 (4.4%)
呼吸音異常	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
ＣＤ４リンパ球減少	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
リンパ球数減少	0	0	0	0	1 (14.3%)	2 (2.9%)
血小板数減少	0	0	0	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
代謝および栄養障害 (continued)	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)
鉄欠乏	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
臨床検査	1 (20.0%)	1 (16.7%)	5 (55.6%)	5 (71.4%)	5 (50.0%)	33 (48.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (33.3%)	2 (28.6%)	2 (20.0%)	12 (17.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (33.3%)	2 (28.6%)	0	9 (13.2%)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (11.1%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	7 (10.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (14.3%)	0	6 (8.8%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	0	6 (8.8%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (11.1%)	0	0	4 (5.9%)
体重減少	1 (20.0%)	0	0	1 (14.3%)	0	3 (4.4%)
呼吸音異常	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.9%)
ＣＤ４リンパ球減少	0	0	1 (11.1%)	0	0	2 (2.9%)
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
血小板数減少	0	0	1 (11.1%)	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	Full Dose 60 mg (N=3)	Total (N=68)
代謝および栄養障害 (continued)	0	0	1 (1.5%)
鉄欠乏	0	0	1 (1.5%)
腫瘍崩壊症候群	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
臨床検査	7 (58.3%)	1 (33.3%)	33 (48.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	12 (17.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	9 (13.2%)
血中クレアチニン増加	3 (25.0%)	0	7 (10.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (8.3%)	0	6 (8.8%)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (16.7%)	0	6 (8.8%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (8.3%)	1 (33.3%)	4 (5.9%)
体重減少	0	0	3 (4.4%)
呼吸音異常	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
ＣＤ４リンパ球減少	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
リンパ球数減少	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
血小板数減少	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
代謝および栄養障害 (continued)	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
鉄欠乏	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
臨床検査	15 (41.7%)	5 (71.4%)	5 (50.0%)	7 (58.3%)	1 (33.3%)	33 (48.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (22.2%)	2 (28.6%)	2 (20.0%)	0	0	12 (17.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (19.4%)	2 (28.6%)	0	0	0	9 (13.2%)
血中クレアチニン増加	1 (2.8%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	3 (25.0%)	0	7 (10.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (11.1%)	1 (14.3%)	0	1 (8.3%)	0	6 (8.8%)
Ｃ－反応性蛋白増加	4 (11.1%)	0	0	2 (16.7%)	0	6 (8.8%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (5.6%)	0	0	1 (8.3%)	1 (33.3%)	4 (5.9%)
体重減少	2 (5.6%)	1 (14.3%)	0	0	0	3 (4.4%)
呼吸音異常	0	0	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
ＣＤ４リンパ球減少	1 (2.8%)	0	0	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
リンパ球数減少	1 (2.8%)	0	0	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
血小板数減少	1 (2.8%)	0	0	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
臨床検査 (continued)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
血中免疫グロブリンG減少	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
血中マグネシウム減少	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
心電図ＳＴ部分下降	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
心電図異常Ｔ波	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
好中球数減少	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
好中球数増加	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
体重増加	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
白血球数増加	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
尿中白血球陽性	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (1.5%)
血液およびリンパ系障害	1 (100%)	0	3 (75.0%)	0	3 (42.9%)	32 (47.1%)
好中球減少症	0	0	1 (25.0%)	0	2 (28.6%)	16 (23.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
臨床検査 (continued)	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
血中免疫グロブリンG減少	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
血中マグネシウム減少	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
心電図ＳＴ部分下降	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
心電図異常Ｔ波	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
好中球数減少	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
好中球数増加	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
体重増加	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)
白血球数増加	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
尿中白血球陽性	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
血液およびリンパ系障害	4 (80.0%)	3 (50.0%)	4 (44.4%)	4 (57.1%)	4 (40.0%)	32 (47.1%)
好中球減少症	2 (40.0%)	2 (33.3%)	1 (11.1%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	16 (23.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
臨床検査 (continued)	0	0	1 (1.5%)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.5%)
血中免疫グロブリンG減少	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
血中マグネシウム減少	0	0	1 (1.5%)
心電図ＱＴ延長	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
心電図ＳＴ部分下降	0	0	1 (1.5%)
心電図異常Ｔ波	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
好中球数減少	0	0	1 (1.5%)
好中球数増加	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
体重増加	0	0	1 (1.5%)
白血球数増加	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
尿中白血球陽性	0	0	1 (1.5%)
血液およびリンパ系障害	4 (33.3%)	2 (66.7%)	32 (47.1%)
好中球減少症	4 (33.3%)	1 (33.3%)	16 (23.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
臨床検査 (continued)	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
血中ビリルビン増加	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
血中免疫グロブリンG減少	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
血中マグネシウム減少	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
心電図ＳＴ部分下降	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
心電図異常Ｔ波	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
好中球数減少	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
好中球数増加	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
体重増加	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
白血球数増加	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
尿中白血球陽性	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
血液およびリンパ系障害	18 (50.0%)	4 (57.1%)	4 (40.0%)	4 (33.3%)	2 (66.7%)	32 (47.1%)
好中球減少症	8 (22.2%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	4 (33.3%)	1 (33.3%)	16 (23.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
血液およびリンパ系障害 (continued)	0	0	2 (50.0%)	0	1 (14.3%)	15 (22.1%)
貧血	0	0	2 (50.0%)	0	1 (14.3%)	15 (22.1%)
血小板減少症	1 (100%)	0	0	0	0	10 (14.7%)
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	3 (4.4%)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
網状赤血球増加症	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)
神経系障害	1 (100%)	0	1 (25.0%)	0	5 (71.4%)	32 (47.1%)
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (14.3%)	10 (14.7%)
頭痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	6 (8.8%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	1 (14.3%)	5 (7.4%)
神経学的症状	0	0	0	0	1 (14.3%)	4 (5.9%)
異常感覚	0	0	0	0	1 (14.3%)	2 (2.9%)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
傾眠	1 (100%)	0	1 (25.0%)	0	0	2 (2.9%)
健忘	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
血液およびリンパ系障害 (continued)	3 (60.0%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	15 (22.1%)
貧血	3 (60.0%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	15 (22.1%)
血小板減少症	2 (40.0%)	0	2 (22.2%)	2 (28.6%)	1 (10.0%)	10 (14.7%)
リンパ球減少症	1 (20.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	3 (4.4%)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (11.1%)	1 (14.3%)	0	2 (2.9%)
網状赤血球増加症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
神経系障害	2 (40.0%)	3 (50.0%)	5 (55.6%)	5 (71.4%)	4 (40.0%)	32 (47.1%)
浮動性めまい	0	0	2 (22.2%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	10 (14.7%)
頭痛	1 (20.0%)	0	2 (22.2%)	1 (14.3%)	0	6 (8.8%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (20.0%)	0	0	2 (28.6%)	0	5 (7.4%)
神経学的症状	0	0	0	2 (28.6%)	1 (10.0%)	4 (5.9%)
異常感覚	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.9%)
失神寸前の状態	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	0	2 (2.9%)
傾眠	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
健忘	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
血液およびリンパ系障害 (continued)	2 (16.7%)	1 (33.3%)	15 (22.1%)
貧血	2 (16.7%)	1 (33.3%)	15 (22.1%)
血小板減少症	1 (8.3%)	1 (33.3%)	10 (14.7%)
リンパ球減少症	0	1 (33.3%)	3 (4.4%)
鉄欠乏性貧血	0	0	2 (2.9%)
網状赤血球増加症	0	0	1 (1.5%)
神経系障害	5 (41.7%)	1 (33.3%)	32 (47.1%)
浮動性めまい	3 (25.0%)	1 (33.3%)	10 (14.7%)
頭痛	0	1 (33.3%)	6 (8.8%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (8.3%)	0	5 (7.4%)
神経学的症状	0	0	4 (5.9%)
異常感覚	0	0	2 (2.9%)
失神寸前の状態	0	0	2 (2.9%)
傾眠	0	0	2 (2.9%)
健忘	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
血液およびリンパ系障害 (continued)	9 (25.0%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	2 (16.7%)	1 (33.3%)	15 (22.1%)
貧血	9 (25.0%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	2 (16.7%)	1 (33.3%)	15 (22.1%)
血小板減少症	5 (13.9%)	2 (28.6%)	1 (10.0%)	1 (8.3%)	1 (33.3%)	10 (14.7%)
リンパ球減少症	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	3 (4.4%)
鉄欠乏性貧血	1 (2.8%)	1 (14.3%)	0	0	0	2 (2.9%)
網状赤血球増加症	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
神経系障害	17 (47.2%)	5 (71.4%)	4 (40.0%)	5 (41.7%)	1 (33.3%)	32 (47.1%)
浮動性めまい	3 (8.3%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	3 (25.0%)	1 (33.3%)	10 (14.7%)
頭痛	4 (11.1%)	1 (14.3%)	0	0	1 (33.3%)	6 (8.8%)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (5.6%)	2 (28.6%)	0	1 (8.3%)	0	5 (7.4%)
神経学的症状	1 (2.8%)	2 (28.6%)	1 (10.0%)	0	0	4 (5.9%)
異常感覚	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	0	0	2 (2.9%)
失神寸前の状態	2 (5.6%)	0	0	0	0	2 (2.9%)
傾眠	2 (5.6%)	0	0	0	0	2 (2.9%)
健忘	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
神経系障害 (continued)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
体位性めまい	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
味覚不全	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)
顔面神経障害	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
知覚過敏	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)
嗜眠	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
片頭痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
神経痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
痙攣発作	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (1.5%)
三叉神経障害	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (25.0%)	0	5 (71.4%)	31 (45.6%)
呼吸困難	0	0	1 (25.0%)	0	2 (28.6%)	13 (19.1%)
咳嗽	0	0	0	0	1 (14.3%)	10 (14.7%)
胸水	0	0	0	0	1 (14.3%)	4 (5.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
神経系障害 (continued)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
体位性めまい	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
味覚不全	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
顔面神経障害	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
知覚過敏	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
嗜眠	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (1.5%)
片頭痛	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
神経痛	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (1.5%)
ヘルペス後神経痛	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
痙攣発作	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
三叉神経障害	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (40.0%)	4 (66.7%)	6 (66.7%)	2 (28.6%)	4 (40.0%)	31 (45.6%)
呼吸困難	1 (20.0%)	2 (33.3%)	2 (22.2%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	13 (19.1%)
咳嗽	1 (20.0%)	1 (16.7%)	3 (33.3%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	10 (14.7%)
胸水	0	1 (16.7%)	0	0	1 (10.0%)	4 (5.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
神経系障害 (continued)	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
体位性めまい	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
味覚不全	0	0	1 (1.5%)
顔面神経障害	0	0	1 (1.5%)
知覚過敏	0	0	1 (1.5%)
嗜眠	0	0	1 (1.5%)
片頭痛	0	0	1 (1.5%)
神経痛	0	0	1 (1.5%)
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (1.5%)
痙攣発作	0	0	1 (1.5%)
三叉神経障害	0	0	1 (1.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (50.0%)	1 (33.3%)	31 (45.6%)
呼吸困難	2 (16.7%)	0	13 (19.1%)
咳嗽	2 (16.7%)	0	10 (14.7%)
胸水	1 (8.3%)	0	4 (5.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
神経系障害 (continued)	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
体位性めまい	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
味覚不全	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
顔面神経障害	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
知覚過敏	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
嗜眠	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
片頭痛	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
神経痛	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
ヘルペス後神経痛	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
痙攣発作	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
三叉神経障害	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (50.0%)	2 (28.6%)	4 (40.0%)	6 (50.0%)	1 (33.3%)	31 (45.6%)
呼吸困難	8 (22.2%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	2 (16.7%)	0	13 (19.1%)
咳嗽	6 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	2 (16.7%)	0	10 (14.7%)
胸水	2 (5.6%)	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)	0	4 (5.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
発声障害	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
湿性咳嗽	0	0	0	0	1 (14.3%)	2 (2.9%)
鼻漏	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
喘息	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (1.5%)
無気肺	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
カタル	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
肺気腫	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
鼻出血	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
過換気	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
肺浸潤	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)
鼻乾燥	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
胸膜痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)	1 (20.0%)	0	1 (11.1%)	0	0	2 (2.9%)
発声障害	1 (20.0%)	0	1 (11.1%)	0	0	2 (2.9%)
湿性咳嗽	0	1 (16.7%)	0	0	0	2 (2.9%)
鼻漏	0	0	0	1 (14.3%)	1 (10.0%)	2 (2.9%)
喘息	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
無気肺	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
カタル	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
労作性呼吸困難	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
肺気腫	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
鼻出血	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
過換気	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
肺浸潤	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
鼻乾燥	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
胸膜痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	Full Dose 60 mg (N=3)	Total (N=68)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)	0	0	2 (2.9%)
発声障害	0	0	2 (2.9%)
湿性咳嗽	0	0	2 (2.9%)
鼻漏	0	0	2 (2.9%)
喘息	0	0	1 (1.5%)
無気肺	0	0	1 (1.5%)
カタル	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
慢性閉塞性肺疾患	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
労作性呼吸困難	0	0	1 (1.5%)
肺気腫	0	0	1 (1.5%)
鼻出血	0	0	1 (1.5%)
過換気	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
肺浸潤	0	0	1 (1.5%)
鼻乾燥	0	0	1 (1.5%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (1.5%)
胸膜痛	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)	2 (5.6%)	0	0	0	0	2 (2.9%)
発声障害	2 (5.6%)	0	0	0	0	2 (2.9%)
湿性咳嗽	2 (5.6%)	0	0	0	0	2 (2.9%)
鼻漏	0	1 (14.3%)	1 (10.0%)	0	0	2 (2.9%)
喘息	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
無気肺	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
カタル	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
労作性呼吸困難	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
肺気腫	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
鼻出血	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
過換気	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
肺浸潤	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
鼻乾燥	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
胸膜痛	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
肺うっ血	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
肺塞栓症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
肺高血圧症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
肺水腫	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
頻呼吸	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
咽喉病変	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (50.0%)	0	2 (28.6%)	29 (42.6%)
背部痛	0	0	1 (25.0%)	0	1 (14.3%)	13 (19.1%)
関節痛	0	0	0	0	0	6 (8.8%)
筋肉痛	0	0	2 (50.0%)	0	0	4 (5.9%)
四肢痛	0	0	0	0	0	4 (5.9%)
筋痙縮	0	0	0	0	1 (14.3%)	3 (4.4%)
筋力低下	0	0	0	0	0	3 (4.4%)
頚部痛	0	0	0	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
肺うっ血	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
肺塞栓症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
肺高血圧症	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
肺水腫	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
頻呼吸	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
咽喉病変	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (40.0%)	4 (66.7%)	6 (66.7%)	2 (28.6%)	5 (50.0%)	29 (42.6%)
背部痛	0	3 (50.0%)	2 (22.2%)	2 (28.6%)	1 (10.0%)	13 (19.1%)
関節痛	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	6 (8.8%)
筋肉痛	0	0	0	0	1 (10.0%)	4 (5.9%)
四肢痛	1 (20.0%)	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	0	4 (5.9%)
筋痙縮	0	0	0	0	1 (10.0%)	3 (4.4%)
筋力低下	0	0	1 (11.1%)	0	1 (10.0%)	3 (4.4%)
頚部痛	0	0	2 (22.2%)	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)	0	0	1 (1.5%)
肺うっ血	0	0	1 (1.5%)
肺塞栓症	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
肺高血圧症	0	0	1 (1.5%)
肺水腫	0	0	1 (1.5%)
頻呼吸	0	0	1 (1.5%)
咽喉病変	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (33.3%)	2 (66.7%)	29 (42.6%)
背部痛	2 (16.7%)	1 (33.3%)	13 (19.1%)
関節痛	0	0	6 (8.8%)
筋肉痛	0	1 (33.3%)	4 (5.9%)
四肢痛	1 (8.3%)	0	4 (5.9%)
筋痙縮	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
筋力低下	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
頚部痛	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (continued)	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
肺うっ血	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
肺塞栓症	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
肺高血圧症	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
肺水腫	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
頻呼吸	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
咽喉病変	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
筋骨格系および結合組織障害	16 (44.4%)	2 (28.6%)	5 (50.0%)	4 (33.3%)	2 (66.7%)	29 (42.6%)
背部痛	7 (19.4%)	2 (28.6%)	1 (10.0%)	2 (16.7%)	1 (33.3%)	13 (19.1%)
関節痛	4 (11.1%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	0	0	6 (8.8%)
筋肉痛	2 (5.6%)	0	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	4 (5.9%)
四肢痛	3 (8.3%)	0	0	1 (8.3%)	0	4 (5.9%)
筋痙縮	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
筋力低下	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
頚部痛	2 (5.6%)	0	0	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
筋骨格系および結合組織障害 (continued)	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
変形性関節症	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
骨痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
軟骨疾患	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
尾骨痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
側腹部痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
骨折痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
尾径部痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
関節腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (1.5%)
顎痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
仙骨痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
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）	0	0	2 (50.0%)	1 (50.0%)	3 (42.9%)	23 (33.8%)
悪性新生物進行	0	0	1 (25.0%)	1 (50.0%)	1 (14.3%)	10 (14.7%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
筋骨格系および結合組織障害 (continued)	1 (20.0%)	0	0	0	0	2 (2.9%)
変形性関節症	1 (20.0%)	0	0	0	0	2 (2.9%)
骨痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
軟骨疾患	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
尾骨痛	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
側腹部痛	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
骨折痛	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
肢径部痛	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
関節腫脹	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
筋骨格系胸痛	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (1.5%)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
顎痛	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
仙骨痛	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
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 (20.0%)	2 (33.3%)	2 (22.2%)	3 (42.9%)	3 (30.0%)	23 (33.8%)
悪性新生物進行	0	2 (33.3%)	1 (11.1%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	10 (14.7%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	Full Dose 60 mg (N=3)	Total (N=68)
筋骨格系および結合組織障害 (continued)	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
変形性関節症	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
骨痛	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
軟骨疾患	0	0	1 (1.5%)
尾骨痛	0	0	1 (1.5%)
側腹部痛	0	0	1 (1.5%)
骨折痛	0	0	1 (1.5%)
肢径部痛	0	0	1 (1.5%)
関節腫脹	0	0	1 (1.5%)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (1.5%)
筋骨格痛	0	0	1 (1.5%)
顎痛	0	0	1 (1.5%)
仙骨痛	0	0	1 (1.5%)
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）	5 (41.7%)	1 (33.3%)	23 (33.8%)
悪性新生物進行	1 (8.3%)	0	10 (14.7%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
筋骨格系および結合組織障害 (continued)	1 (2.8%)	0	0	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
変形性関節症	1 (2.8%)	0	0	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
骨痛	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
軟骨疾患	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
尾骨痛	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
側腹部痛	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
骨折痛	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
肢径部痛	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
関節腫脹	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
筋骨格系胸痛	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
筋骨格痛	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
顎痛	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
仙骨痛	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
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）	11 (30.6%)	3 (42.9%)	3 (30.0%)	5 (41.7%)	1 (33.3%)	23 (33.8%)
悪性新生物進行	6 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	1 (8.3%)	0	10 (14.7%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
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） (continued)	0	0	0	0	1 (14.3%)	3 (4.4%)
癌疼痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	3 (4.4%)
腫瘍疼痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	3 (4.4%)
皮膚の新生物	0	0	1 (25.0%)	0	0	2 (2.9%)
腫瘍フレア	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
良性新生物	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
腫瘍熱	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (25.0%)	0	2 (28.6%)	18 (26.5%)
発疹	0	0	0	0	1 (14.3%)	9 (13.2%)
寝汗	0	0	0	0	0	3 (4.4%)
そう痒症	0	0	0	0	0	3 (4.4%)
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (14.3%)	2 (2.9%)
湿疹	0	0	0	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
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) (continued)	1 (20.0%)	0	0	0	0	3 (4.4%)
癌疼痛	1 (20.0%)	0	0	0	0	3 (4.4%)
腫瘍疼痛	0	0	0	1 (14.3%)	0	3 (4.4%)
皮膚の新生物	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
腫瘍フレア	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.9%)
良性新生物	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
腫瘍熱	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
皮膚および皮下組織障害	1 (20.0%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)	2 (28.6%)	4 (40.0%)	18 (26.5%)
発疹	1 (20.0%)	2 (33.3%)	1 (11.1%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	9 (13.2%)
寝汗	0	1 (16.7%)	0	0	1 (10.0%)	3 (4.4%)
そう痒症	0	0	1 (11.1%)	0	2 (20.0%)	3 (4.4%)
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.9%)
湿疹	0	0	1 (11.1%)	1 (14.3%)	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
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） (continued)	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
癌疼痛	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
腫瘍疼痛	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
皮膚の新生物	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
腫瘍フレア	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
良性新生物	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (1.5%)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
腫瘍熱	0	0	1 (1.5%)
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3%)	2 (66.7%)	18 (26.5%)
発疹	1 (8.3%)	0	9 (13.2%)
寝汗	0	1 (33.3%)	3 (4.4%)
そう痒症	0	0	3 (4.4%)
皮膚乾燥	0	0	2 (2.9%)
湿疹	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
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) (continued)	2 (5.6%)	0	0	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
癌疼痛	2 (5.6%)	0	0	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
腫瘍疼痛	1 (2.8%)	1 (14.3%)	0	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
皮膚の新生物	1 (2.8%)	0	0	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
腫瘍フレア	0	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
良性新生物	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
皮膚乳頭腫	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
腫瘍熱	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
皮膚および皮下組織障害	9 (25.0%)	2 (28.6%)	4 (40.0%)	1 (8.3%)	2 (66.7%)	18 (26.5%)
発疹	5 (13.9%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	1 (8.3%)	0	9 (13.2%)
寝汗	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	3 (4.4%)
そう痒症	1 (2.8%)	0	2 (20.0%)	0	0	3 (4.4%)
皮膚乾燥	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	0	0	2 (2.9%)
湿疹	1 (2.8%)	1 (14.3%)	0	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
皮膚および皮下組織障害 (continued)	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
紅斑	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
多汗症	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
皮膚病変	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
光線角化症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
斑状出血	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
爪成長異常	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
皮膚変色	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
皮膚障害	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
皮膚剥脱	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
皮膚および皮下組織障害 (continued)	0	0	0	1 (14.3%)	0	2 (2.9%)
紅斑	0	0	0	1 (14.3%)	0	2 (2.9%)
多汗症	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.9%)
皮膚病変	0	0	1 (11.1%)	0	0	2 (2.9%)
光線角化症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
斑状出血	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
爪成長異常	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
丘疹性皮疹	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (1.5%)
そう痒性皮疹	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
皮膚変色	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
皮膚障害	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	Full Dose 60 mg (N=3)	Full Dose Total (N=68)
皮膚および皮下組織障害 (continued)	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
紅斑	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
多汗症	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
皮膚病変	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
光線角化症	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (1.5%)
斑状出血	0	0	1 (1.5%)
爪成長異常	0	0	1 (1.5%)
皮膚疼痛	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
丘疹性皮疹	0	0	1 (1.5%)
そう痒性皮疹	0	0	1 (1.5%)
皮膚変色	0	0	1 (1.5%)
皮膚障害	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
皮膚剥脱	0	0	1 (1.5%)
皮膚潰瘍	0	0	1 (1.5%)
うっ滞性皮膚炎	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
皮膚および皮下組織障害 (continued)	0	1 (14.3%)	0	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
紅斑	0	1 (14.3%)	0	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
多汗症	0	0	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
皮膚病変	1 (2.8%)	0	0	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
光線角化症	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
斑状出血	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
爪成長異常	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
丘疹性皮疹	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
そう痒性皮疹	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
皮膚変色	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
皮膚障害	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
皮膚剥脱	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
皮膚潰瘍	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
うっ滞性皮膚炎	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
血管障害	0	0	0	0	0	16 (23.5%)
低血圧	0	0	0	0	0	8 (11.8%)
ほてり	0	0	0	0	0	3 (4.4%)
潮紅	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
高血圧	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
リンパ浮腫	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
血腫	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
表在性静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
心臓障害	0	0	1 (25.0%)	0	1 (14.3%)	12 (17.6%)
頻脈	0	0	0	0	1 (14.3%)	6 (8.8%)
心房細動	0	0	0	0	0	3 (4.4%)
心不全	0	0	0	0	0	3 (4.4%)
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
血管障害	1 (20.0%)	3 (50.0%)	4 (44.4%)	2 (28.6%)	3 (30.0%)	16 (23.5%)
低血圧	0	2 (33.3%)	3 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (10.0%)	8 (11.8%)
ほてり	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	0	3 (4.4%)
潮紅	0	0	0	0	2 (20.0%)	2 (2.9%)
高血圧	0	0	1 (11.1%)	0	0	2 (2.9%)
リンパ浮腫	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0	0	0	2 (2.9%)
血腫	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
表在性静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
心臓障害	1 (20.0%)	1 (16.7%)	3 (33.3%)	0	3 (30.0%)	12 (17.6%)
頻脈	1 (20.0%)	0	3 (33.3%)	0	1 (10.0%)	6 (8.8%)
心房細動	0	1 (16.7%)	0	0	1 (10.0%)	3 (4.4%)
心不全	0	1 (16.7%)	0	0	1 (10.0%)	3 (4.4%)
急性冠動脈症候群	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	Full Dose 60 mg (N=3)	Total (N=68)
血管障害	3 (25.0%)	0	16 (23.5%)
低血圧	0	0	8 (11.8%)
ほてり	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
潮紅	0	0	2 (2.9%)
高血圧	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
リンパ浮腫	0	0	2 (2.9%)
血腫	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
表在性静脈血栓症	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
心臓障害	2 (16.7%)	0	12 (17.6%)
頻脈	0	0	6 (8.8%)
心房細動	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
心不全	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
急性冠動脈症候群	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
血管障害	8 (22.2%)	2 (28.6%)	3 (30.0%)	3 (25.0%)	0	16 (23.5%)
低血圧	5 (13.9%)	2 (28.6%)	1 (10.0%)	0	0	8 (11.8%)
ほてり	2 (5.6%)	0	0	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
潮紅	0	0	2 (20.0%)	0	0	2 (2.9%)
高血圧	1 (2.8%)	0	0	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
リンパ浮腫	2 (5.6%)	0	0	0	0	2 (2.9%)
血腫	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
表在性静脈血栓症	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
心臓障害	7 (19.4%)	0	3 (30.0%)	2 (16.7%)	0	12 (17.6%)
頻脈	5 (13.9%)	0	1 (10.0%)	0	0	6 (8.8%)
心房細動	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
心不全	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
急性冠動脈症候群	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
心臓障害 (continued)	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)
狭心症	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)
冠動脈疾患	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
精神障害	0	0	0	0	1 (14.3%)	12 (17.6%)
不眠症	0	0	0	0	1 (14.3%)	5 (7.4%)
錯乱状態	0	0	0	0	0	3 (4.4%)
激越	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
不安	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
譫妄	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
うつ病	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
眼障害	0	0	0	0	2 (28.6%)	11 (16.2%)
流涙増加	0	0	0	0	1 (14.3%)	2 (2.9%)
霧視	0	0	0	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
心臓障害 (continued)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
狭心症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
冠動脈疾患	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (1.5%)
精神障害	2 (40.0%)	2 (33.3%)	1 (11.1%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	12 (17.6%)
不眠症	0	1 (16.7%)	0	0	0	5 (7.4%)
錯乱状態	1 (20.0%)	0	1 (11.1%)	1 (14.3%)	0	3 (4.4%)
激越	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
不安	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
譫妄	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (1.5%)
うつ病	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
眼障害	0	3 (50.0%)	0	1 (14.3%)	2 (20.0%)	11 (16.2%)
流涙増加	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.9%)
霧視	0	0	0	1 (14.3%)	1 (10.0%)	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
心臓障害 (continued)	0	0	1 (1.5%)
狭心症	0	0	1 (1.5%)
冠動脈疾患	0	0	1 (1.5%)
精神障害	3 (25.0%)	1 (33.3%)	12 (17.6%)
不眠症	3 (25.0%)	0	5 (7.4%)
錯乱状態	0	0	3 (4.4%)
激越	0	0	1 (1.5%)
不安	0	0	1 (1.5%)
譫妄	0	0	1 (1.5%)
うつ病	0	0	1 (1.5%)
落ち着きのなさ	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
眼障害	2 (16.7%)	1 (33.3%)	11 (16.2%)
流涙増加	0	0	2 (2.9%)
霧視	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
心臓障害 (continued)	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
狭心症	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
冠動脈疾患	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
精神障害	6 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	3 (25.0%)	1 (33.3%)	12 (17.6%)
不眠症	2 (5.6%)	0	0	3 (25.0%)	0	5 (7.4%)
錯乱状態	2 (5.6%)	1 (14.3%)	0	0	0	3 (4.4%)
激越	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
不安	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
譫妄	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
うつ病	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
眼障害	5 (13.9%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	2 (16.7%)	1 (33.3%)	11 (16.2%)
流涙増加	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	0	0	2 (2.9%)
霧視	0	1 (14.3%)	1 (10.0%)	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
眼障害 (continued)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
結膜出血	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
ドライアイ	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
眼血腫	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
非感染性結膜炎	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
眼窩周囲腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
瞳孔不同	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (1.5%)
眼瞼腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (50.0%)	0	0	0	8 (11.8%)
挫傷	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
転倒	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
誤用量投与	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
眼障害 (continued)	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (1.5%)
結膜出血	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (1.5%)
ドライアイ	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
眼血腫	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (1.5%)
非感染性結膜炎	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
眼窩周囲腫脹	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (1.5%)
瞳孔不同	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
眼瞼腫脹	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (1.5%)
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0	1 (14.3%)	1 (10.0%)	8 (11.8%)
挫傷	0	1 (16.7%)	0	0	0	2 (2.9%)
転倒	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (1.5%)
誤用量投与	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	Full Dose 60 mg (N=3)	Total (N=68)
眼障害 (continued)	0	0	1 (1.5%)
結膜出血	0	0	1 (1.5%)
ドライアイ	0	0	1 (1.5%)
眼血腫	0	0	1 (1.5%)
非感染性結膜炎	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
眼窩周囲浮腫	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
眼窩周囲腫脹	0	0	1 (1.5%)
瞳孔不同	0	0	1 (1.5%)
眼瞼腫脹	0	0	1 (1.5%)
硝子体浮遊物	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (8.3%)	2 (66.7%)	8 (11.8%)
挫傷	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
転倒	0	0	1 (1.5%)
誤用量投与	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
注入に伴う反応	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
眼障害 (continued)	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
結膜出血	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
ドライアイ	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
眼血腫	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
非感染性結膜炎	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
眼窩周囲腫脹	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
瞳孔不同	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
眼瞼腫脹	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
硝子体浮遊物	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (8.3%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	1 (8.3%)	2 (66.7%)	8 (11.8%)
挫傷	1 (2.8%)	0	0	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
転倒	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
誤用量投与	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
注入に伴う反応	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
傷害、中毒および処置合併症 (continued)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
腰椎骨折	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
過量投与	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
処置後発熱	0	1 (50.0%)	0	0	0	1 (1.5%)
処置による疼痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
製品調製過誤	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
肋骨骨折	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
瘢痕	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
輸血反応	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
創傷	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (14.3%)	7 (10.3%)
急性腎障害	0	0	0	0	0	3 (4.4%)
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (14.3%)	3 (4.4%)
糖尿	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
血尿	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
傷害、中毒および処置合併症 (continued)	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
腰椎骨折	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
過量投与	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)
処置後発熱	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
処置による疼痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
製品調製過誤	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
瘢痕	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
輸血反応	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
創傷	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
腎および尿路障害	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	1 (10.0%)	7 (10.3%)
急性腎障害	0	0	0	0	1 (10.0%)	3 (4.4%)
夜間頻尿	0	0	1 (11.1%)	0	0	3 (4.4%)
糖尿	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
血尿	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
傷害、中毒および処置合併症 (continued)	0	0	1 (1.5%)
腰椎骨折	0	0	1 (1.5%)
過量投与	0	0	1 (1.5%)
処置後発熱	0	0	1 (1.5%)
処置による疼痛	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
製品調製過誤	0	0	1 (1.5%)
肋骨骨折	0	0	1 (1.5%)
瘢痕	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
輸血反応	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
創傷	0	0	1 (1.5%)
腎および尿路障害	3 (25.0%)	0	7 (10.3%)
急性腎障害	2 (16.7%)	0	3 (4.4%)
夜間頻尿	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
糖尿	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
血尿	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
傷害、中毒および処置合併症 (continued)	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
腰椎骨折	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
過量投与	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
処置後発熱	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
処置による疼痛	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
製品調製過誤	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
肋骨骨折	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
瘢痕	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
輸血反応	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
創傷	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
腎および尿路障害	3 (8.3%)	0	1 (10.0%)	3 (25.0%)	0	7 (10.3%)
急性腎障害	0	0	1 (10.0%)	2 (16.7%)	0	3 (4.4%)
夜間頻尿	2 (5.6%)	0	0	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
糖尿	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
血尿	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
腎および尿路障害 (continued)	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (1.5%)
蛋白尿	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (1.5%)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
耳鳴	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
外科および内科処置	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (1.5%)
安楽死	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
腎および尿路障害 (continued)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
蛋白尿	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (14.3%)	1 (10.0%)	2 (2.9%)
耳鳴	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)
外科および内科処置	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
安楽死	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
腎および尿路障害 (continued)	0	0	1 (1.5%)
蛋白尿	0	0	1 (1.5%)
耳および迷路障害	0	0	2 (2.9%)
耳鳴	0	0	1 (1.5%)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (1.5%)
外科および内科処置	0	0	1 (1.5%)
安楽死	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 1 Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
腎および尿路障害 (continued)	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
蛋白尿	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
耳および迷路障害	0	1 (14.3%)	1 (10.0%)	0	0	2 (2.9%)
耳鳴	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
頭位性回転性めまい	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
外科および内科処置	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
安楽死	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
Subjects with at least one TEAE related to GEN3013	1 (100%)	1 (50.0%)	4 (100%)	1 (50.0%)	7 (100%)	65 (95.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (100%)	1 (50.0%)	3 (75.0%)	1 (50.0%)	5 (71.4%)	45 (66.2%)
注射部位反応	1 (100%)	1 (50.0%)	2 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (28.6%)	33 (48.5%)
疲労	0	0	1 (25.0%)	0	3 (42.9%)	21 (30.9%)
発熱	0	0	0	0	3 (42.9%)	8 (11.8%)
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
倦怠感	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
圧痛	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
胸痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
悪寒	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
冷感	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
注射部位そう痒感	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
Subjects with at least one TEAE related to GEN3013	4 (80.0%)	6 (100%)	9 (100%)	7 (100%)	10 (100%)	65 (95.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (40.0%)	3 (50.0%)	5 (55.6%)	7 (100%)	7 (70.0%)	45 (66.2%)
注射部位反応	0	3 (50.0%)	3 (33.3%)	7 (100%)	4 (40.0%)	33 (48.5%)
疲労	1 (20.0%)	2 (33.3%)	4 (44.4%)	1 (14.3%)	3 (30.0%)	21 (30.9%)
発熱	1 (20.0%)	0	1 (11.1%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	8 (11.8%)
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
倦怠感	0	0	1 (11.1%)	1 (14.3%)	0	2 (2.9%)
圧痛	1 (20.0%)	0	0	0	0	2 (2.9%)
胸痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
悪寒	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
冷感	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
Subjects with at least one TEAE related to GEN3013	12 (100%)	3 (100%)	65 (95.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (58.3%)	3 (100%)	45 (66.2%)
注射部位反応	7 (58.3%)	2 (66.7%)	33 (48.5%)
疲労	4 (33.3%)	2 (66.7%)	21 (30.9%)
発熱	0	0	8 (11.8%)
注射部位紅斑	2 (16.7%)	0	2 (2.9%)
倦怠感	0	0	2 (2.9%)
圧痛	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
胸痛	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
悪寒	0	0	1 (1.5%)
冷感	0	0	1 (1.5%)
注射部位そう痒感	0	0	1 (1.5%)
末梢性浮腫	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
Subjects with at least one TEAE related to GEN3013	33 (91.7%)	7 (100%)	10 (100%)	12 (100%)	3 (100%)	65 (95.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (58.3%)	7 (100%)	7 (70.0%)	7 (58.3%)	3 (100%)	45 (66.2%)
注射部位反応	13 (36.1%)	7 (100%)	4 (40.0%)	7 (58.3%)	2 (66.7%)	33 (48.5%)
疲労	11 (30.6%)	1 (14.3%)	3 (30.0%)	4 (33.3%)	2 (66.7%)	21 (30.9%)
発熱	5 (13.9%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	0	0	8 (11.8%)
注射部位紅斑	0	0	0	2 (16.7%)	0	2 (2.9%)
倦怠感	1 (2.8%)	1 (14.3%)	0	0	0	2 (2.9%)
圧痛	1 (2.8%)	0	0	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
胸痛	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.5%)
悪寒	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
冷感	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
注射部位そう痒感	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
末梢性浮腫	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
免疫系障害	0	0	3 (75.0%)	0	4 (57.1%)	40 (58.8%)
サイトカイン放出症候群	0	0	3 (75.0%)	0	4 (57.1%)	40 (58.8%)
低γグロブリン血症	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (50.0%)	0	3 (42.9%)	23 (33.8%)
好中球減少症	0	0	1 (25.0%)	0	2 (28.6%)	15 (22.1%)
貧血	0	0	1 (25.0%)	0	1 (14.3%)	7 (10.3%)
血小板減少症	0	0	0	0	0	4 (5.9%)
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	3 (4.4%)
胃腸障害	1 (100%)	0	3 (75.0%)	0	4 (57.1%)	21 (30.9%)
下痢	0	0	1 (25.0%)	0	3 (42.9%)	8 (11.8%)
悪心	0	0	0	0	0	7 (10.3%)
嘔吐	1 (100%)	0	0	0	0	4 (5.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
免疫系障害	3 (60.0%)	2 (33.3%)	6 (66.7%)	4 (57.1%)	8 (80.0%)	40 (58.8%)
サイトカイン放出症候群	3 (60.0%)	2 (33.3%)	6 (66.7%)	4 (57.1%)	8 (80.0%)	40 (58.8%)
低ヶグロブリン血症	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
血液およびリンパ系障害	4 (80.0%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)	2 (28.6%)	3 (30.0%)	23 (33.8%)
好中球減少症	2 (40.0%)	2 (33.3%)	1 (11.1%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	15 (22.1%)
貧血	1 (20.0%)	0	2 (22.2%)	1 (14.3%)	0	7 (10.3%)
血小板減少症	1 (20.0%)	0	1 (11.1%)	1 (14.3%)	0	4 (5.9%)
リンパ球減少症	1 (20.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	3 (4.4%)
胃腸障害	1 (20.0%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)	2 (28.6%)	3 (30.0%)	21 (30.9%)
下痢	0	0	2 (22.2%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	8 (11.8%)
悪心	0	2 (33.3%)	1 (11.1%)	2 (28.6%)	0	7 (10.3%)
嘔吐	1 (20.0%)	0	1 (11.1%)	0	0	4 (5.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
免疫系障害	8 (66.7%)	2 (66.7%)	40 (58.8%)
サイトカイン放出症候群	8 (66.7%)	2 (66.7%)	40 (58.8%)
低γグロブリン血症	1 (8.3%)	1 (33.3%)	2 (2.9%)
血液およびリンパ系障害	3 (25.0%)	1 (33.3%)	23 (33.8%)
好中球減少症	3 (25.0%)	1 (33.3%)	15 (22.1%)
貧血	1 (8.3%)	0	7 (10.3%)
血小板減少症	1 (8.3%)	0	4 (5.9%)
リンパ球減少症	0	1 (33.3%)	3 (4.4%)
胃腸障害	2 (16.7%)	0	21 (30.9%)
下痢	0	0	8 (11.8%)
悪心	2 (16.7%)	0	7 (10.3%)
嘔吐	1 (8.3%)	0	4 (5.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
免疫系障害	18 (50.0%)	4 (57.1%)	8 (80.0%)	8 (66.7%)	2 (66.7%)	40 (58.8%)
サイトカイン放出症候群	18 (50.0%)	4 (57.1%)	8 (80.0%)	8 (66.7%)	2 (66.7%)	40 (58.8%)
低ッグロブリン血症	0	0	0	1 (8.3%)	1 (33.3%)	2 (2.9%)
血液およびリンパ系障害	14 (38.9%)	2 (28.6%)	3 (30.0%)	3 (25.0%)	1 (33.3%)	23 (33.8%)
好中球減少症	8 (22.2%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	3 (25.0%)	1 (33.3%)	15 (22.1%)
貧血	5 (13.9%)	1 (14.3%)	0	1 (8.3%)	0	7 (10.3%)
血小板減少症	2 (5.6%)	1 (14.3%)	0	1 (8.3%)	0	4 (5.9%)
リンパ球減少症	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	3 (4.4%)
胃腸障害	14 (38.9%)	2 (28.6%)	3 (30.0%)	2 (16.7%)	0	21 (30.9%)
下痢	6 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	0	0	8 (11.8%)
悪心	3 (8.3%)	2 (28.6%)	0	2 (16.7%)	0	7 (10.3%)
嘔吐	3 (8.3%)	0	0	1 (8.3%)	0	4 (5.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
胃腸障害 (continued)	0	0	1 (25.0%)	0	0	2 (2.9%)
上腹部痛	0	0	1 (25.0%)	0	0	2 (2.9%)
口内乾燥	0	0	1 (25.0%)	0	0	2 (2.9%)
腹部膨満	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
腹痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
便秘	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
消化不良	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
口内炎	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (1.5%)
臨床検査	0	0	1 (25.0%)	0	3 (42.9%)	16 (23.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (25.0%)	0	1 (14.3%)	5 (7.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (25.0%)	0	1 (14.3%)	5 (7.4%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (25.0%)	0	0	3 (4.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
ＣＤ４リンパ球減少	0	0	0	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
胃腸障害 (continued)	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.9%)
上腹部痛	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.9%)
口内乾燥	0	0	1 (11.1%)	0	0	2 (2.9%)
腹部膨満	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
腹痛	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
便秘	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)
消化不良	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
口内炎	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
臨床検査	1 (20.0%)	1 (16.7%)	3 (33.3%)	2 (28.6%)	1 (10.0%)	16 (23.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (11.1%)	2 (28.6%)	0	5 (7.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (11.1%)	2 (28.6%)	0	5 (7.4%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (11.1%)	0	0	3 (4.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (16.7%)	0	1 (14.3%)	0	2 (2.9%)
ＣＤ４リンパ球減少	0	0	1 (11.1%)	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
胃腸障害 (continued)	0	0	2 (2.9%)
上腹部痛	0	0	2 (2.9%)
口内乾燥	0	0	2 (2.9%)
腹部膨満	0	0	1 (1.5%)
腹痛	0	0	1 (1.5%)
便秘	0	0	1 (1.5%)
消化不良	0	0	1 (1.5%)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (1.5%)
口内炎	0	0	1 (1.5%)
臨床検査	3 (25.0%)	1 (33.3%)	16 (23.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	5 (7.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	5 (7.4%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (2.9%)
ＣＤ４リンパ球減少	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
胃腸障害 (continued)	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	0	0	2 (2.9%)
上腹部痛	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	0	0	2 (2.9%)
口内乾燥	2 (5.6%)	0	0	0	0	2 (2.9%)
腹部膨満	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
腹痛	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
便秘	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
消化不良	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
口内炎	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
臨床検査	9 (25.0%)	2 (28.6%)	1 (10.0%)	3 (25.0%)	1 (33.3%)	16 (23.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.3%)	2 (28.6%)	0	0	0	5 (7.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.3%)	2 (28.6%)	0	0	0	5 (7.4%)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (5.6%)	0	0	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.8%)	1 (14.3%)	0	0	0	2 (2.9%)
ＣＤ４リンパ球減少	1 (2.8%)	0	0	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
臨床検査 (continued)	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
血小板数減少	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (1.5%)
心電図ＳＴ部分下降	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
リンパ球数減少	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (1.5%)
好中球数減少	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
体重減少	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
代謝および栄養障害	0	0	2 (50.0%)	0	3 (42.9%)	16 (23.5%)
低リン血症	0	0	1 (25.0%)	0	2 (28.6%)	9 (13.2%)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (14.3%)	3 (4.4%)
高カリウム血症	0	0	1 (25.0%)	0	0	2 (2.9%)
高リン血症	0	0	1 (25.0%)	0	0	2 (2.9%)
脱水	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
高カルシウム血症	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
臨床検査 (continued)	0	0	1 (11.1%)	0	0	2 (2.9%)
血小板数減少	0	0	1 (11.1%)	0	0	2 (2.9%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
心電図ＳＴ部分下降	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
好中球数減少	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
体重減少	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (11.1%)	1 (14.3%)	3 (30.0%)	16 (23.5%)
低リン血症	0	0	1 (11.1%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	9 (13.2%)
低カリウム血症	0	0	0	1 (14.3%)	1 (10.0%)	3 (4.4%)
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.9%)
高リン血症	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
脱水	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
高カルシウム血症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
臨床検査 (continued)	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
血小板数減少	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
血中クレアチニン増加	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (1.5%)
心電図ＳＴ部分下降	0	0	1 (1.5%)
リンパ球数減少	0	0	1 (1.5%)
好中球数減少	0	0	1 (1.5%)
体重減少	0	0	1 (1.5%)
代謝および栄養障害	5 (41.7%)	1 (33.3%)	16 (23.5%)
低リン血症	3 (25.0%)	0	9 (13.2%)
低カリウム血症	0	0	3 (4.4%)
高カリウム血症	0	0	2 (2.9%)
高リン血症	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
脱水	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
高カルシウム血症	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
臨床検査 (continued)	1 (2.8%)	0	0	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
血小板数減少	1 (2.8%)	0	0	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
心電図ＳＴ部分下降	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
リンパ球数減少	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
好中球数減少	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
体重減少	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
代謝および栄養障害	6 (16.7%)	1 (14.3%)	3 (30.0%)	5 (41.7%)	1 (33.3%)	16 (23.5%)
低リン血症	4 (11.1%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	3 (25.0%)	0	9 (13.2%)
低カリウム血症	1 (2.8%)	1 (14.3%)	1 (10.0%)	0	0	3 (4.4%)
高カリウム血症	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	0	0	2 (2.9%)
高リン血症	1 (2.8%)	0	0	0	1 (33.3%)	2 (2.9%)
脱水	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
高カルシウム血症	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
代謝および栄養障害 (continued)	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (1.5%)
高血糖	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (1.5%)
高尿酸血症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
神経系障害	0	0	1 (25.0%)	0	2 (28.6%)	12 (17.6%)
神経学的症状	0	0	0	0	1 (14.3%)	4 (5.9%)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
異常感覚	0	0	0	0	1 (14.3%)	2 (2.9%)
味覚不全	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)
頭痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
三叉神経障害	0	0	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
代謝および栄養障害 (continued)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
高血糖	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
高尿酸血症	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
神経系障害	0	1 (16.7%)	0	5 (71.4%)	3 (30.0%)	12 (17.6%)
神経学的症状	0	0	0	2 (28.6%)	1 (10.0%)	4 (5.9%)
浮動性めまい	0	0	0	1 (14.3%)	1 (10.0%)	2 (2.9%)
異常感覚	0	0	0	0	1 (10.0%)	2 (2.9%)
味覚不全	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
頭痛	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)
失神寸前の状態	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (1.5%)
三叉神経障害	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
代謝および栄養障害 (continued)	0	0	1 (1.5%)
高血糖	0	0	1 (1.5%)
高尿酸血症	0	0	1 (1.5%)
腫瘍崩壊症候群	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
神経系障害	0	0	12 (17.6%)
神経学的症状	0	0	4 (5.9%)
浮動性めまい	0	0	2 (2.9%)
異常感覚	0	0	2 (2.9%)
味覚不全	0	0	1 (1.5%)
頭痛	0	0	1 (1.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (1.5%)
失神寸前の状態	0	0	1 (1.5%)
三叉神経障害	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
代謝および栄養障害 (continued)	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
高血糖	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
高尿酸血症	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (8.3%)	0	1 (1.5%)
神経系障害	4 (11.1%)	5 (71.4%)	3 (30.0%)	0	0	12 (17.6%)
神経学的症状	1 (2.8%)	2 (28.6%)	1 (10.0%)	0	0	4 (5.9%)
浮動性めまい	0	1 (14.3%)	1 (10.0%)	0	0	2 (2.9%)
異常感覚	1 (2.8%)	0	1 (10.0%)	0	0	2 (2.9%)
味覚不全	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
頭痛	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
失神寸前の状態	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
三叉神経障害	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (1.5%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	Total (N=68)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (25.0%)	0	0	10 (14.7%)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	3 (4.4%)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
感染	0	0	0	0	0	2 (2.9%)
眼感染	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
帯状疱疹再燃	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
口腔感染	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)
気道感染	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
鼻炎	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (1.5%)
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
尿路感染	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (25.0%)	0	1 (14.3%)	8 (11.8%)
関節痛	0	0	0	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	1.5 mg (N=5)	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	Total (N=68)
感染症および寄生虫症	0	1 (16.7%)	4 (44.4%)	0	2 (20.0%)	10 (14.7%)
口腔カンジダ症	0	0	2 (22.2%)	0	0	3 (4.4%)
皮膚真菌感染	0	0	1 (11.1%)	0	0	2 (2.9%)
感染	0	1 (16.7%)	0	0	0	2 (2.9%)
眼感染	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
帯状疱疹再燃	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
口腔感染	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
気道感染	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
鼻炎	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
上気道感染	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (1.5%)
尿路感染	0	0	1 (11.1%)	0	0	1 (1.5%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7%)	2 (22.2%)	0	1 (10.0%)	8 (11.8%)
関節痛	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose 48 mg (N=12)	 60 mg (N=3)	 Total (N=68)
感染症および寄生虫症	2 (16.7%)	0	10 (14.7%)
口腔カンジダ症	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
皮膚真菌感染	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
感染	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
眼感染	0	0	1 (1.5%)
帯状疱疹再燃	0	0	1 (1.5%)
口腔感染	0	0	1 (1.5%)
気道感染	0	0	1 (1.5%)
鼻炎	0	0	1 (1.5%)
上気道感染	0	0	1 (1.5%)
尿路感染	0	0	1 (1.5%)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (66.7%)	8 (11.8%)
関節痛	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1

Table 2 GEN3013 Related Treatment Emergent Adverse Events by SOC and PT

Dose Escalation Part - GEN3013 - Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Full Dose					
	<=6 mg (N=36)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=12)	60 mg (N=3)	Total (N=68)
感染症および寄生虫症	6 (16.7%)	0	2 (20.0%)	2 (16.7%)	0	10 (14.7%)
口腔カンジダ症	2 (5.6%)	0	0	1 (8.3%)	0	3 (4.4%)
皮膚真菌感染	1 (2.8%)	0	0	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
感染	1 (2.8%)	0	0	1 (8.3%)	0	2 (2.9%)
眼感染	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
帯状疱疹再燃	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
口腔感染	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
気道感染	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
鼻炎	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
上気道感染	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.5%)
尿路感染	1 (2.8%)	0	0	0	0	1 (1.5%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (13.9%)	0	1 (10.0%)	0	2 (66.7%)	8 (11.8%)
関節痛	2 (5.6%)	0	0	0	0	2 (2.9%)

Percentages are calculated based on number of subjects in safety set.
Drug relationship, action taken and severity are not collected for Adverse Events of Special Interest.
Cytokine Release Syndrome and on-treatment Clinical Tumor Lysis Syndrome were considered to be related to treatment.
Note: Multiple adverse events with same TEAE are only counted the one with maximum toxicity grade, if available, for each patient.
MedDRA version 24.1