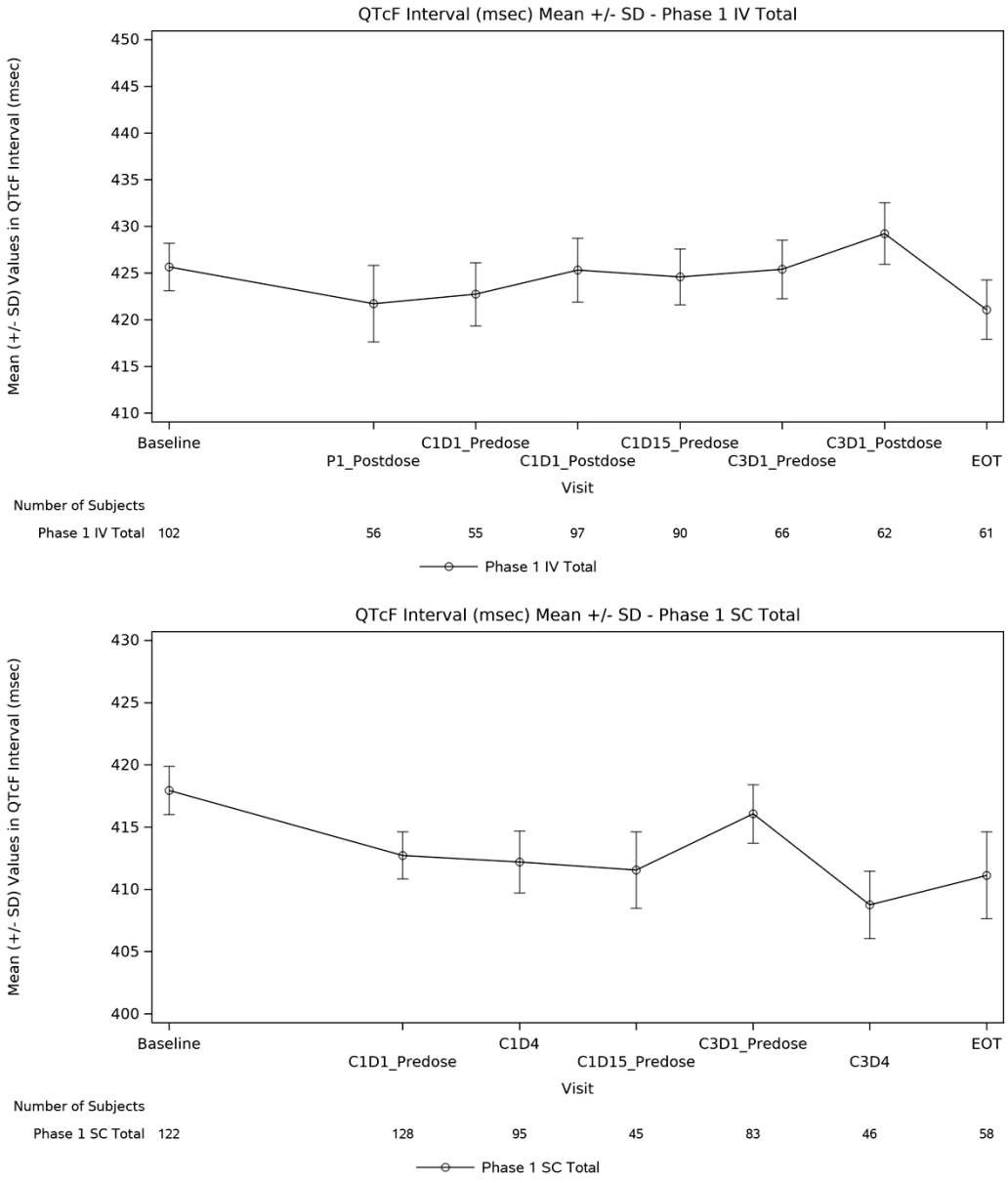
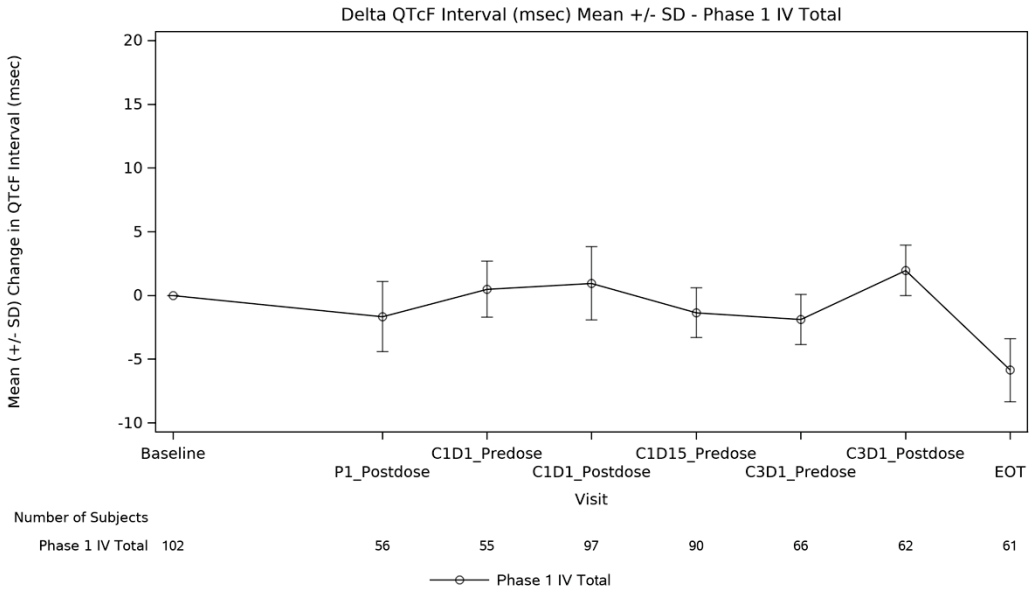
図 2.7.2-付録-19 平均 QTcF 値（±SD）の経時的変化（上図：IV 投与，下図：SC 投与）

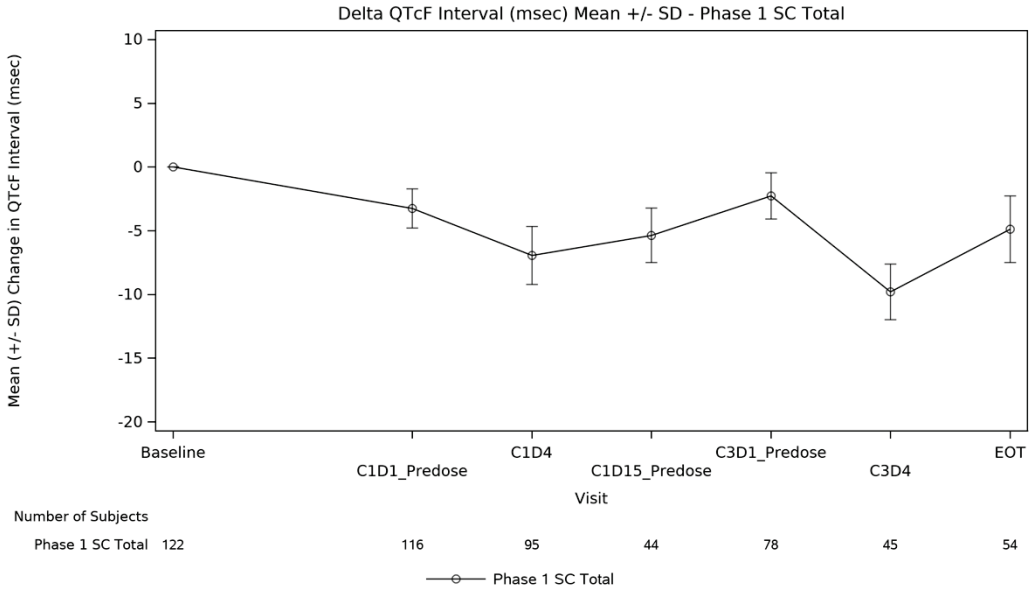


Key: C = cycle; D = day; EOT = end of treatment; IV = intravenous; QTcF = QTc interval values using Fridericia's correction; SC = subcutaneous
Note: IV total includes all IV treatment groups. SC total includes all SC treatment groups.

[GSFECG02APH1.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/GSFECG02APH1.SAS] 16MAR2023, 10:48

図 2.7.2-付録-20 平均ΔQTcF 値（±SD）の経時的変化（上図：IV 投与，下図：SC 投与）





Key: C = cycle; D = day; EOT = end of treatment; IV = intravenous; QTcF = QTc interval values using Fridericia's correction; SC = subcutaneous
Note: IV total includes all IV treatment groups. SC total includes all SC treatment groups.

[GSFECG02PH1.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/GSFECG02PH1.SAS] 16MAR2023, 10:48

表 2.7.2-付録-10 0.4 mg/kg QW SC 投与後の本薬血清中濃度（ng/ml）
（MMY1001 試験第 2 相日本人コホート）

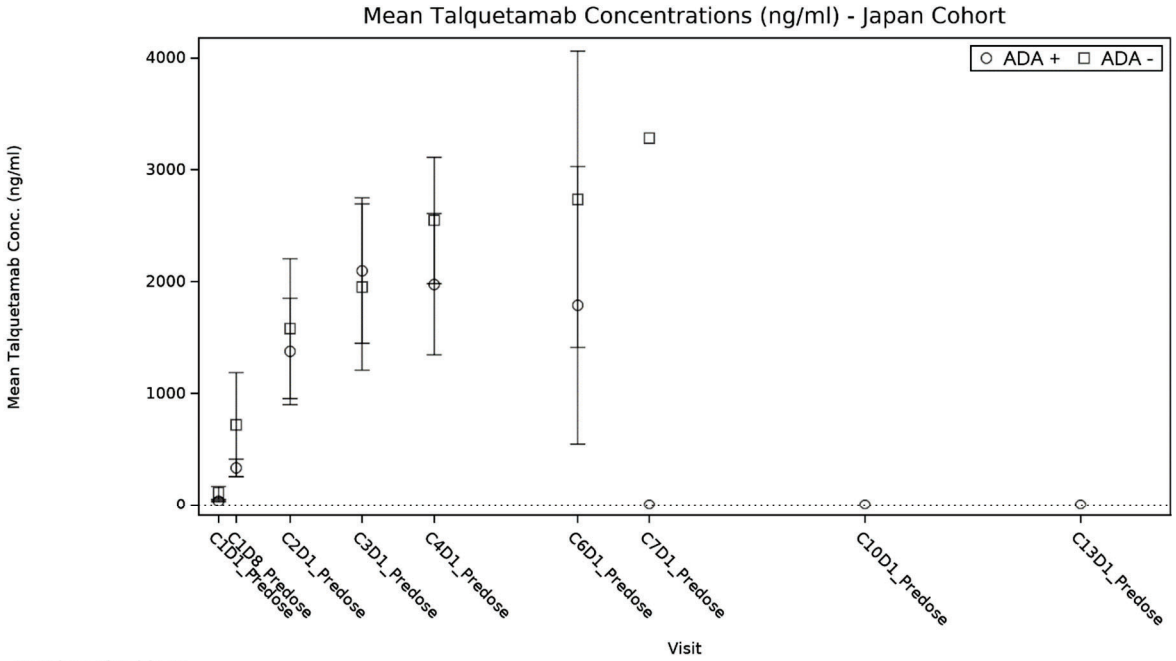
	Japan Cohort
Analysis set: Pharmacokinetics	
Evaluable	14
Step-up Dose 1 Predose	
N	12
Mean (SD)	BQL (NE)
Geometric mean	BQL
Median	BQL
Range	(BQL; BQL)
CV (%)	NE
Cycle 01 Day 1 Predose	
N	11
Mean (SD)	92.7 (58.5)
Geometric mean	78.5
Median	74.0
Range	(33.7; 211)
CV (%)	63.2%
Cycle 01 Day 8 Predose	
N	11
Mean (SD)	617 (429)
Geometric mean	524
Median	432
Range	(263; 1654)
CV (%)	69.6%
Cycle 02 Day 1 Predose	
N	10
Mean (SD)	1520 (565)
Geometric mean	1447
Median	1460
Range	(1087; 2931)
CV (%)	37.2%
Cycle 03 Day 1 Predose	
N	9
Mean (SD)	2000 (674)
Geometric mean	1903
Median	1870
Range	(1086; 3223)
CV (%)	33.7%
Cycle 04 Day 1 Predose	
N	8
Mean (SD)	2333 (620)
Geometric mean	2261
Median	2297
Range	(1500; 3311)
CV (%)	26.5%

	Japan Cohort
Cycle 06 Day 1 Predose	
N	5
Mean (SD)	2168 (1215)
Geometric mean	1750
Median	2140
Range	(411; 3672)
CV (%)	56.1%
Cycle 07 Day 1 Predose	
N	2
Mean (SD)	1641 (2321)
Geometric mean	28.6
Median	1641
Range	(BQL; 3282)
CV (%)	141.4%
Cycle 10 Day 1 Predose	
N	1
Mean (SD)	BQL (NE)
Geometric mean	BQL
Median	BQL
Range	(BQL; BQL)
CV (%)	NE
Cycle 13 Day 1 Predose	
N	1
Mean (SD)	BQL (NE)
Geometric mean	BQL
Median	BQL
Range	(BQL; BQL)
CV (%)	NE
End of Treatment	
N	6
Mean (SD)	424 (516)
Geometric mean	23.6
Median	226
Range	(BQL; 1139)
CV (%)	121.6%

Key: SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; BQL=Below quantifiable level; NE=Not evaluable
Note: Samples with a collection time out of defined windows are excluded.
Note: Pre-dose samples include those collected at the same time as start of injection.
Note: The Lower Limit of Quantification (LLOQ) for talquetamab is 0.5000 ng/ml.
Note: Geometric mean was calculated by using half of lowest quantifiable concentration in a sample (0.5000 ng/ml) in place of BQL values (i.e. 0.5*0.5000).
Note: When more than half (>50%) of the values at a single time point are BQL, mean and median values would be reported as BQL; standard deviation and coefficient of variation would be not reported (e.g. reported as “NE”); maximum and minimum values would be reported as observed (including BQL).
Note: Subjects who have had a dose change, dose skipped, or dosing frequency change are excluded from the population.

[TPKCONC01JPN.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_CSR_JAPAN/TPKCONC01JPN.SAS]
15JUL2024, 09:05

図 2.7.2-付録-21 ADA 陽性例，陰性例で層別化した，0.4 mg/kg QW SC 投与後の本薬血清中濃度—時間推移（MMY1001 試験第 2 相日本人コホート）



Number of Subjects									
ADA +	3	3	3	3	3	3	1	1	1
ADA -	8	8	7	6	5	2	1		

Key: ADA +=positive for treatment-emergent anti-drug antibody; ADA –=negative for treatment-emergent anti-drug antibody
Note: Upper and lower bars using standard deviation instead of standard error.
Note: Subjects who have had a dose change, dose skipped, or dosing frequency change are excluded from the population.

[GPKIR02JPN.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_CSR_JAPAN/GPKIR02JPN.SAS] 15JUL2024, 09:05

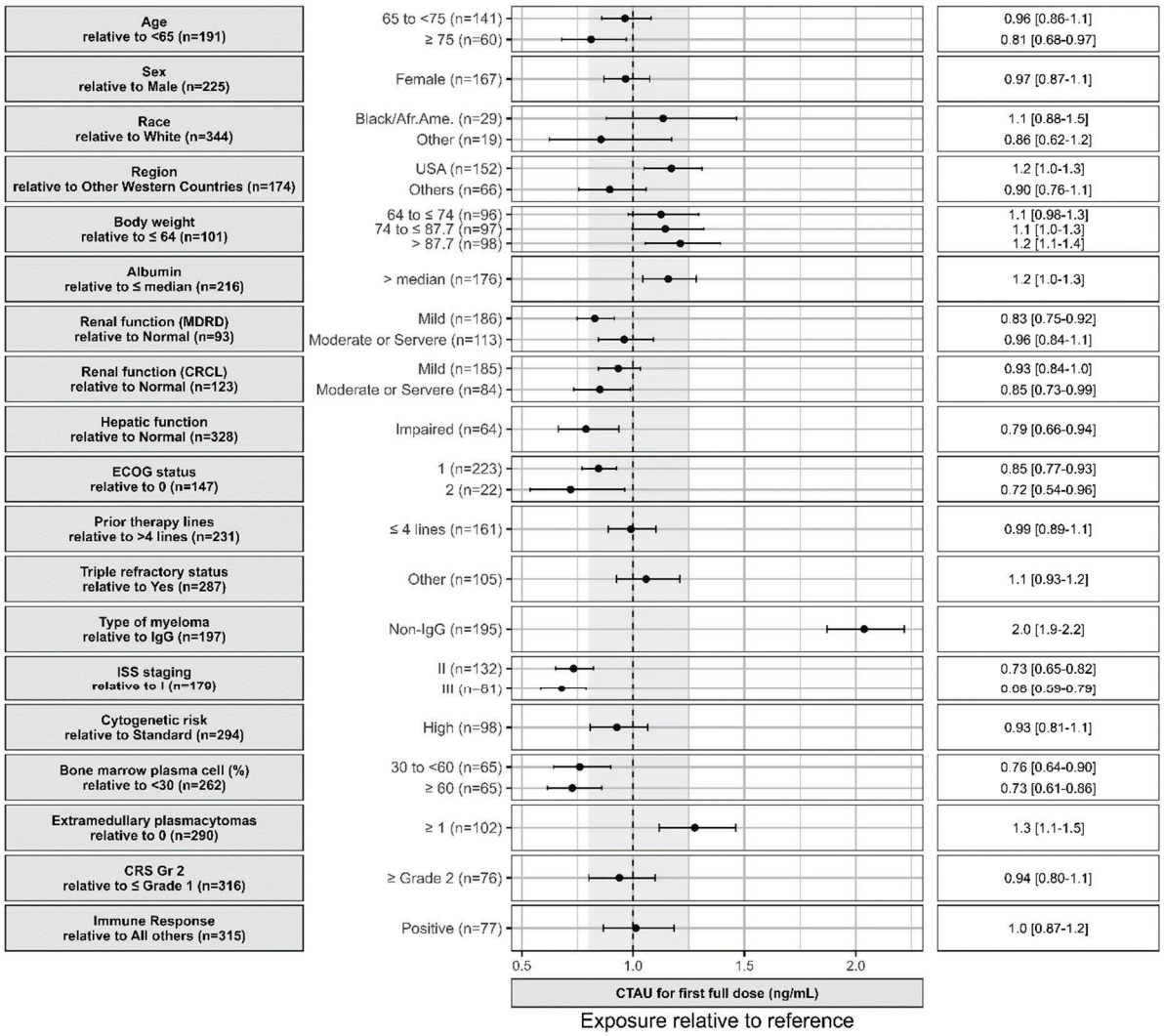
表 2.7.2-付録-11 Cycle 2 Day 1 の血清中 sBCMA のベースラインからの変化
（MMY1001 試験第 2 相日本人コホート）

	Japan Cohort
Analysis set: Pharmacokinetics Evaluable Analysis Set in the All Treated Analysis Set	36
sBCMA at C2D1	
N	31
Responders	28
Decrease at C2D1 from baseline	27 (96.4%)
Increase at C2D1 from baseline	1 (3.6%)
No change	0
Non-responders	3
Decrease at C2D1 from baseline	2 (66.7%)
Increase at C2D1 from baseline	1 (33.3%)
No change	0

Key: sBCMA=soluble BCMA; C2D1 = Cycle 2 Day 1
Note: Subjects with no baseline record have not been counted in change from baseline categories.

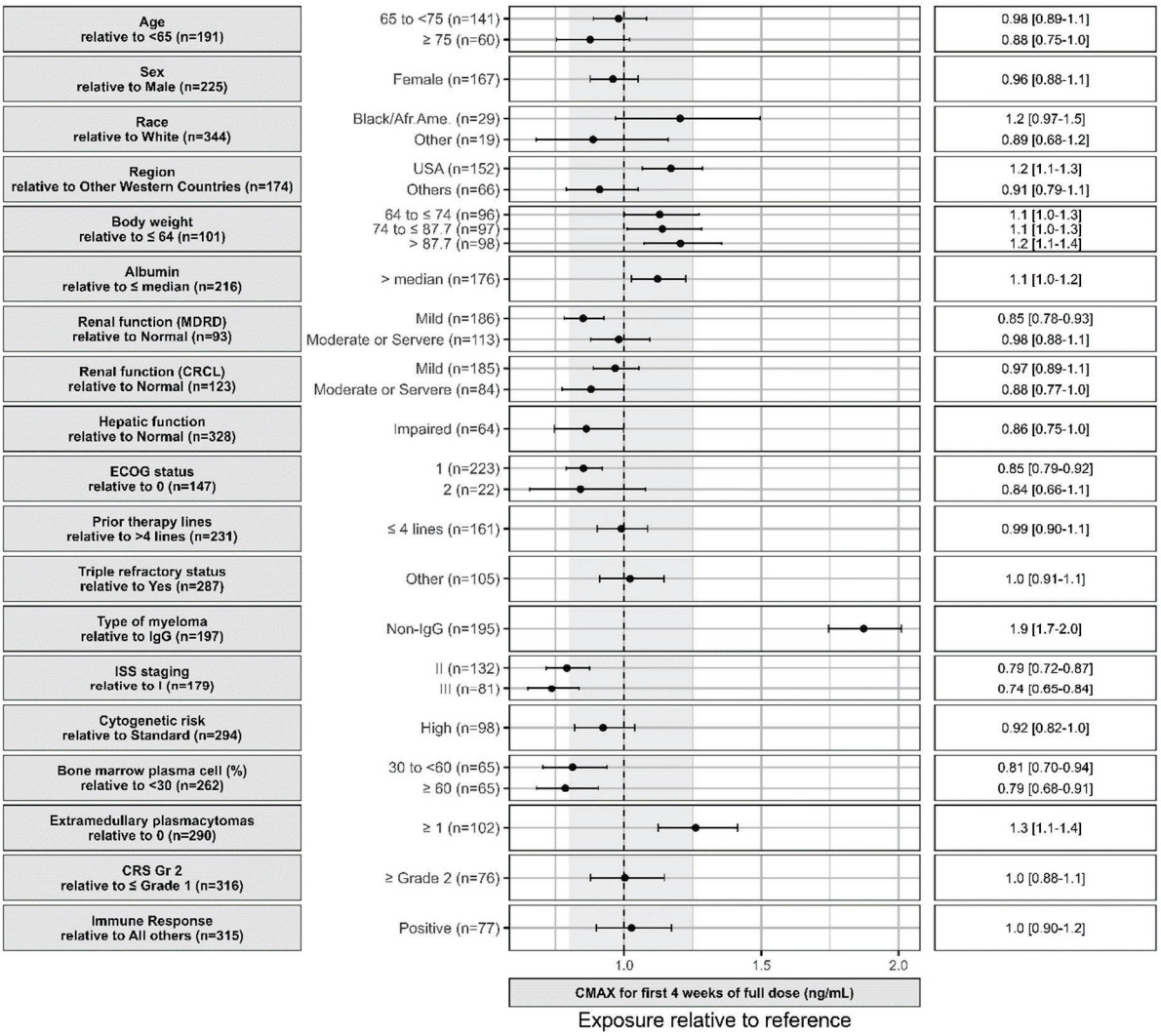
[TPKCONC03AJPN.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_CSR_JAPAN/TPKCONC03AJPN.SAS]
15JUL2024, 09:05

図 2.7.2-付録-22 本薬を 0.4 mg/kg QW SC で投与したときの定常状態トラフ濃度予測値（$C_{trough,1stdose}$）についての部分集団解析のフォレストプロット



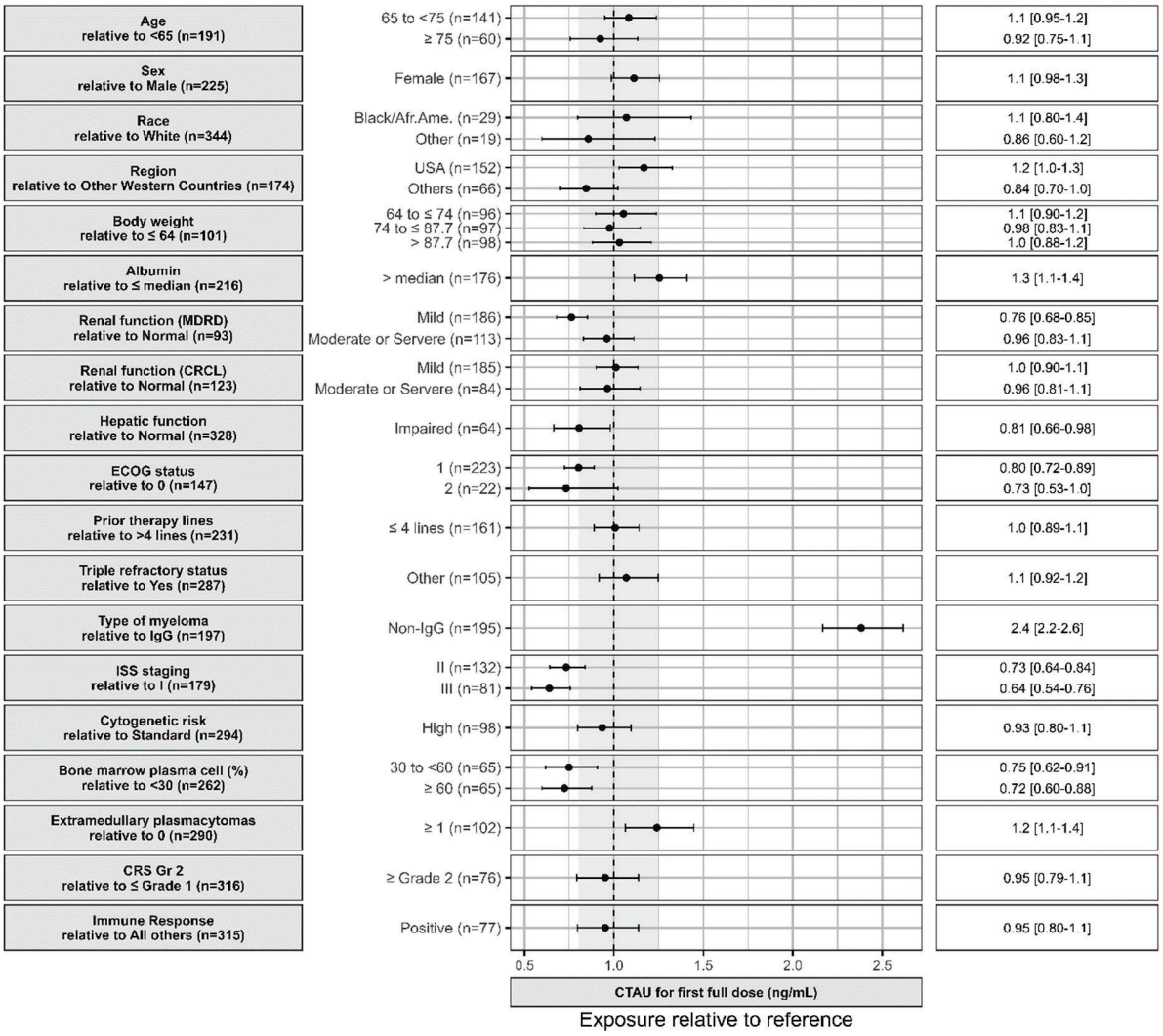
ADA=anti-drug antibody; Afr. Ame.=African American; CI=confidence interval; CRCL=creatinine clearance; CRS=cytokine release syndrome; CTAU=predicted trough concentration ($C_{trough,1stdose}$); ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Hepatic impaired=hepatic mild and moderate functions; IgG=immunoglobulin G; ISS=International Staging System; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease; Other (for race)=Asian+other races; QW=weekly; RP2D=recommended Phase 2 dose; SC=subcutaneous; USA=United States of America.
Note: Immune Response refers to those participants with at least 1 positive ADA measurement, all others refer to participants with all negative ADAs or missing. High cytogenetic risk refers to del17p, t(4;14), or t(14;16).
Solid circle represents geometric mean ratio and error bar represents 95% CI. Dashed line represents reference value of 1. The associated numeric values are shown in the right-hand column. The shaded grey area spans ratios of 0.8 and 1.25.
Analysis assumed all n=total 392 SC participants with posthoc pharmacokinetics parameters dosed at RP2D 0.4 mg/kg weekly SC with 2 step-up doses of 0.01, 0.06 mg/kg on Day -4 and -2 before the first full dose on Day 0.

図 2.7.2-付録-23 本薬を 0.4 mg/kg QW SC で投与したときの初回投与後 4 週間の C_{max} 予測値（$C_{max,4weeks}$）についての部分集団解析のフォレストプロット



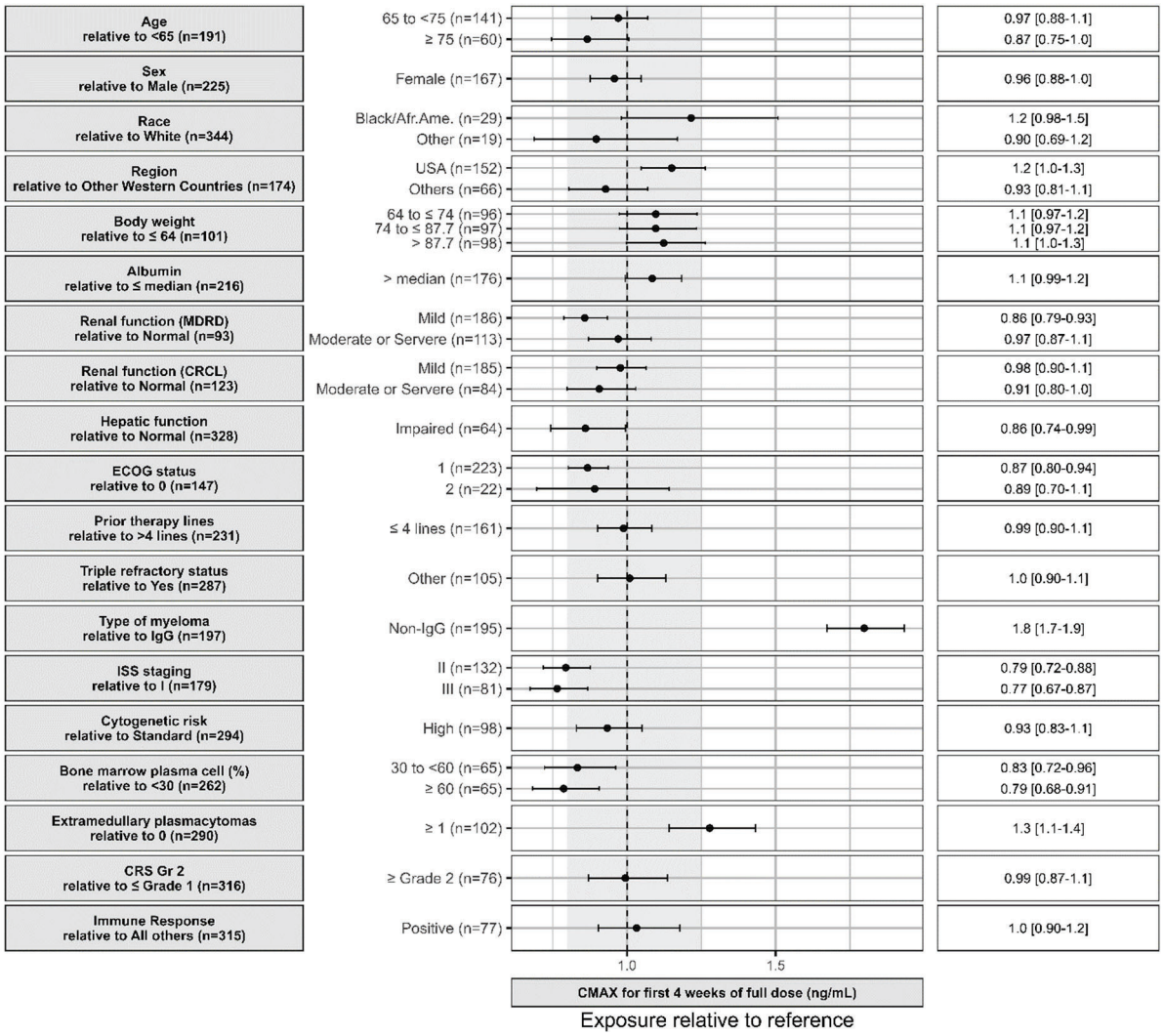
ADA=anti-drug antibody; Afr. Ame.=African American; CI=confidence interval; CMAX=predicted maximum concentration; $C_{max,4weeks}$=predicted maximum concentration over the first 4 weeks of treatment full; CRCL=creatinine clearance; CRS=cytokine release syndrome; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Hepatic impaired=hepatic mild and moderate functions; IgG=immunoglobulin G; ISS=International Staging System; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease; Other (for race)=Asian+other races; RP2D=recommended Phase 2 dose; SC=subcutaneous; USA=United States of America.
Note: Immune Response refers to those participants with at least 1 positive ADA measurement, all others refer to participants with all negative ADAs or missing. High cytogenetic risk refers to del17p, t(4;14), or t(14;16).
Solid circle represents geometric mean ratio and error bar represents 95% CI. Dashed line represents reference value of 1. The associated numeric values are shown in the right-hand column. The shaded grey area spans ratios of 0.8 and 1.25.
Analysis assumed all n=total 392 SC participants with posthoc pharmacokinetics parameters dosed at RP2D 0.4 mg/kg weekly SC with 2 step-up doses of 0.01, 0.06 mg/kg on Day -4 and -2 before the first full dose on Day 0.

図 2.7.2-付録-24 本薬を 0.8 mg/kg Q2W SC で投与したときの定常状態トラフ濃度予測値（$C_{trough,1stdose}$）についての部分集団解析のフォレストプロット



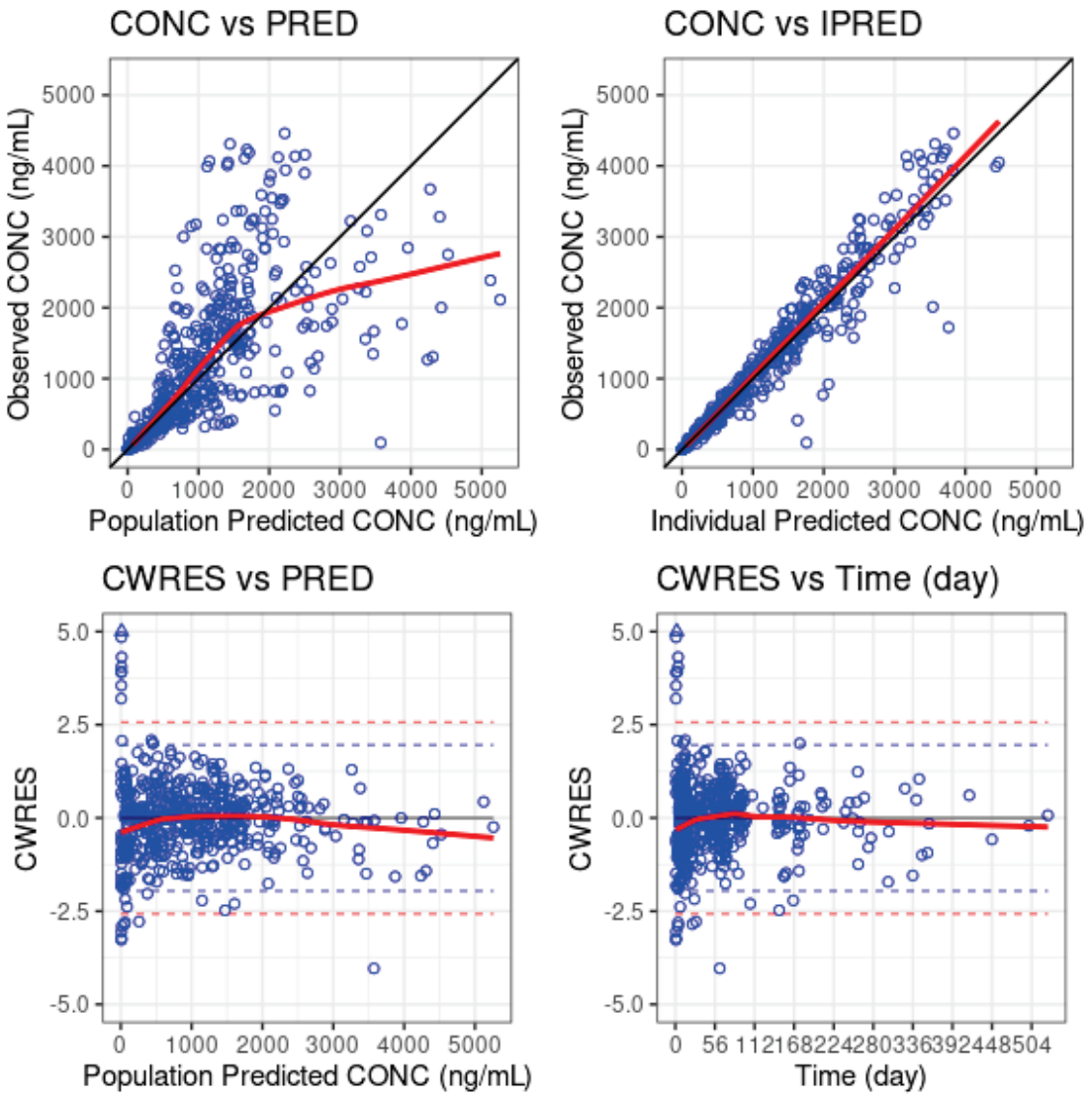
Afr.Ame.=African American; CI=confidence interval; CRCL=creatinine clearance; CRS=cytokine release syndrome; CTAU=predicted trough concentration; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Hepatic impaired=hepatic mild and moderate functions; IgG=immunoglobulin G; ISS=International Staging System; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease; Other (for race)=Asian+other races; PK=pharmacokinetic(s); QW=weekly; Q2W=every 2 weeks; RP2D=recommended Phase 2 dose; SC=subcutaneous; USA=United States of America.
Note: Immune Response refers to those participants with at least 1 positive ADA measurement, all others refer to participants with all negative ADAs or missing. Solid circle represents geometric mean ratio and error bar represents 95% CI. Dashed line represents reference value of 1. The associated numeric values are shown in the right-hand column. The shaded grey area spans ratios of 0.8 and 1.25.
Analysis assumed all n=total 392 SC participants with posthoc PK parameters dosed with RP2D 0.8 mg/kg Q2W SC with 3 step-up doses of 0.01, 0.06, and 0.3 mg/kg on Day -6, -4, and -2 before the first dose on Day 0.

図 2.7.2-付録-25 本薬を 0.8 mg/kg Q2W SC で投与したときの初回投与後 4 週間の C_{max} 予測値（$C_{max,4weeks}$）についての部分集団解析のフォレストプロット



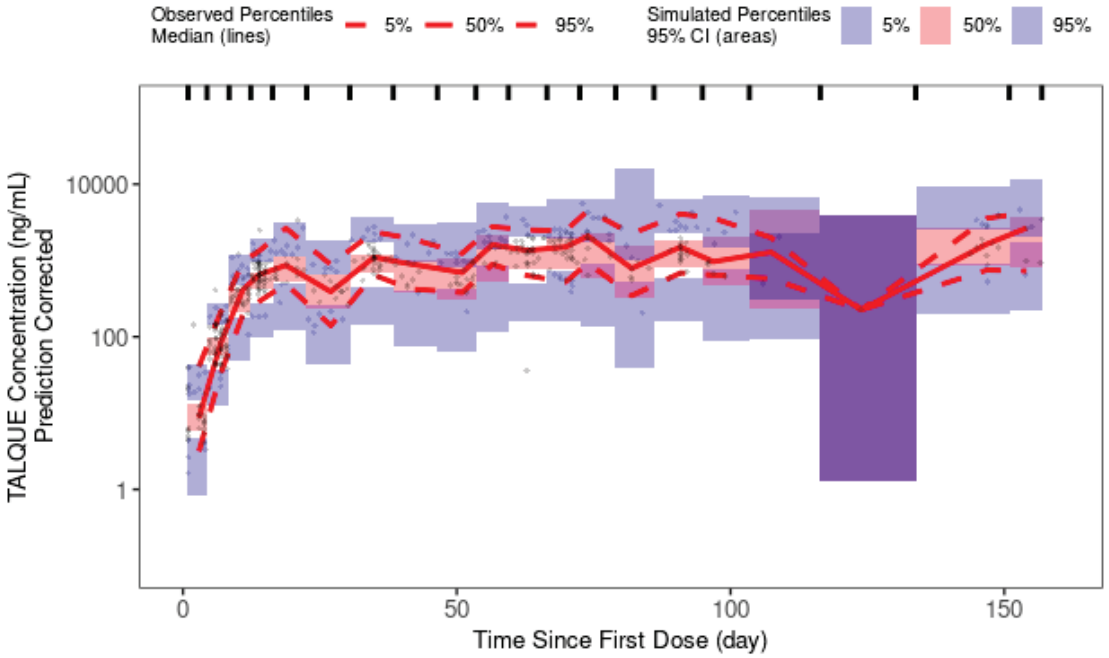
Afr.Ame.=African American; CI=confidence interval; C_{max}=predicted maximum concentration; CRCL=creatinine clearance; CRS=cytokine release syndrome; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Hepatic impaired=hepatic mild and moderate functions; IgG=immunoglobulin G; ISS=International Staging System; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease; Other (for race)=Asian+other races; PK=pharmacokinetic(s); QW=weekly; Q2W=every 2 weeks; RP2D=recommended Phase 2 dose; SC=subcutaneous; USA=United States of America.
Note: Immune Response refers to those participants with at least 1 positive ADA measurement, all others refer to participants with all negative ADAs or missing. Solid circle represents geometric mean ratio and error bar represents 95% CI. Dashed line represents reference value of 1. The associated numeric values are shown in the right-hand column. The shaded grey area spans ratios of 0.8 and 1.25.
Analysis assumed all n=total 392 SC participants with posthoc PK parameters dosed with RP2D 0.8 mg/kg Q2W SC with 3 step-up doses of 0.01, 0.06, and 0.3 mg/kg on Day -6, -4, and -2 before the first dose on Day 0.

図 2.7.2-付録-26 非日本人集団データで構築した最終 PPK モデルに基づいた
日本人集団の本薬の血清中濃度の Goodness-of-Fit plots



CONC=concentration; CWRES=conditional weighted residuals; GoF=goodness-of-fit; IPRED=individual predictions; lowess=locally weighted scatterplot smoothing (see below); popPK=population pharmacokinetic; PRED=population predictions.
Note: Units: Observations or predictions=ng/mL.
Note: The black or grey solid line is the line of identity or the zero line. The blue and red dashed lines are 95% and 99% probability limits, respectively and the red solid line is the lowess smoother. The blue circles are observations. The blue triangles are observations with CWRES>5.

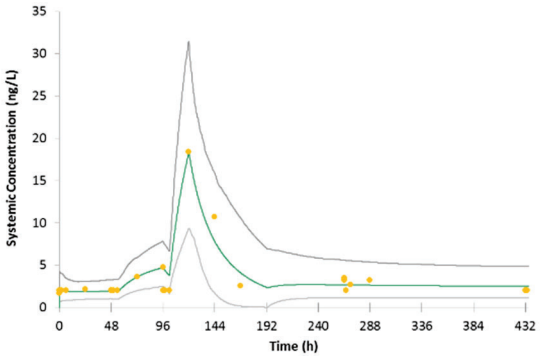
図 2.7.2-付録-27 最終 PPK モデルを用いた日本人集団データの対数 prediction corrected Visual Predictive Check



CI=confidence interval; pcVPC=prediction-corrected visual predictive check; popPK=population pharmacokinetic; TALQUE=talquetamab.
Note: The red solid and dashed lines represent the median and 5th and 95th percentiles of the observations. The shaded red and blue areas represent the 95% CI of the median and 5th and 95th percentiles predicted by the model, respectively. The black circles are observations.
Note: The purple area represents all the CIs overlap due to the sparse observed data.

図 2.7.2-付録-28 本薬を 0.4 mg/kg QW SC で投与時の血漿中 IL-6 の予測値（緑線：平均値，灰色線：90% CI）と MMY1001 試験の血清中 IL-6 の実測値（点）の比較
（A：血清中 IL-6 C_{max} の中央値，B：血清中 IL-6 C_{max} の個別値の最大値）

A.



B.

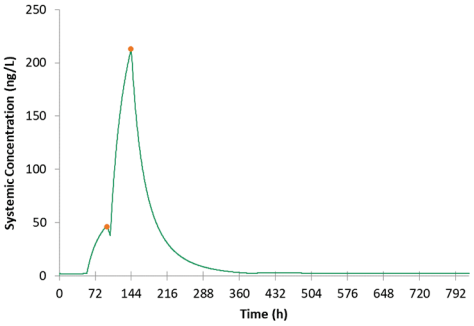
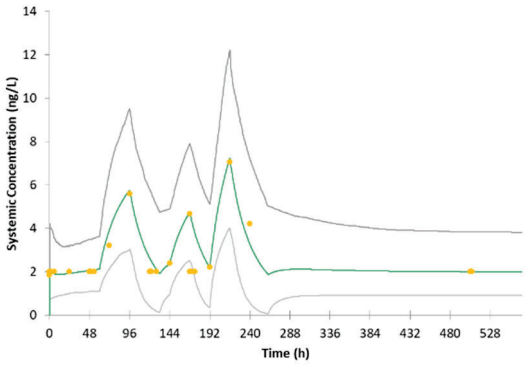


図 2.7.2-付録-29 本薬を 0.8 mg/kg Q2W SC で投与時の血漿中 IL-6 の予測値（緑線：平均値，灰色線：90% CI）と MMY1001 試験の血清中 IL-6 の実測値（点）の比較
（A：血清中 IL-6 C_{max} の中央値，B：血清中 IL-6 C_{max} の個別値の最大値）

A.



B.

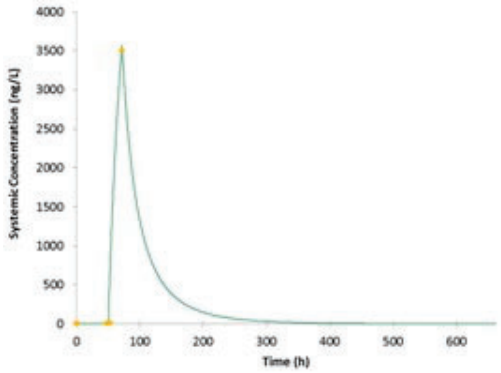


表 2.7.2-付録-12 MMY1001 試験 2 相日本人コホート（日本人）及びコホート A（非日本人）における 0.4 mg/kg QW SC 投与後の本薬の血清中濃度（ng/ml）

	Japan Cohort	Phase 2 Cohort A
Analysis set: Pharmacokinetics Evaluable	14	38
Step-up Dose 1 Predose		
N	12	27
Mean (SD)	BQL (NE)	BQL (NE)
Geometric mean	BQL	BQL
Median	BQL	BQL
Range	(BQL; BQL)	(BQL; BQL)
CV (%)	NE	NE
Cycle 01 Day 1 Predose		
N	11	27
Mean (SD)	92.7 (58.5)	118 (78.7)
Geometric mean	78.5	96.1
Median	74.0	90.1
Range	(33.7; 211)	(24.4; 330)
CV (%)	63.2%	66.7%
Cycle 01 Day 8 Predose		
N	11	29
Mean (SD)	617 (429)	684 (587)
Geometric mean	524	468
Median	432	510
Range	(263; 1654)	(27.8; 2663)
CV (%)	69.6%	85.8%
Cycle 02 Day 1 Predose		
N	10	24
Mean (SD)	1520 (565)	1938 (1362)
Geometric mean	1447	1576
Median	1460	1535
Range	(1087; 2931)	(432; 6559)
CV (%)	37.2%	70.3%
Cycle 03 Day 1 Predose		
N	9	20
Mean (SD)	2000 (674)	2321 (1938)
Geometric mean	1903	1684
Median	1870	1983
Range	(1086; 3223)	(47.4; 9304)
CV (%)	33.7%	83.5%
Cycle 04 Day 1 Predose		
N	8	19
Mean (SD)	2333 (620)	2487 (1117)
Geometric mean	2261	2200
Median	2297	2369
Range	(1500; 3311)	(596; 4349)
CV (%)	26.5%	44.9%

	Japan Cohort	Phase 2 Cohort A
Cycle 06 Day 1 Predose		
N	5	14
Mean (SD)	2168 (1215)	2948 (1070)
Geometric mean	1750	2713
Median	2140	3197
Range	(411; 3672)	(818; 4464)
CV (%)	56.1%	36.3%
Cycle 07 Day 1 Predose		
N	2	11
Mean (SD)	1641 (2321)	3875 (1391)
Geometric mean	28.6	3633
Median	1641	3790
Range	(BQL; 3282)	(1871; 5843)
CV (%)	141.4%	35.9%
Cycle 10 Day 1 Predose		
N	1	5
Mean (SD)	BQL (NE)	3128 (1085)
Geometric mean	BQL	2982
Median	BQL	2786
Range	(BQL; BQL)	(1885; 4736)
CV (%)	NE	34.7%
Cycle 13 Day 1 Predose		
N	1	3
Mean (SD)	BQL (NE)	2231 (645)
Geometric mean	BQL	2168
Median	BQL	2168
Range	(BQL; BQL)	(1619; 2905)
CV (%)	NE	28.9%
End of Treatment		
N	6	0
Mean (SD)	424 (516)	
Geometric mean	23.6	
Median	226	
Range	(BQL; 1139)	
CV (%)	121.6%	

Key: SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; BQL=Below quantifiable level; NE=Not evaluable
Note: Samples with a collection time out of defined windows are excluded.
Note: Pre-dose samples include those collected at the same time as start of injection.
Note: The Lower Limit of Quantification (LLOQ) for talquetamab is 0.5000 ng/ml.
Note: Geometric mean was calculated by using half of lowest quantifiable concentration in a sample (0.5000 ng/ml) in place of BQL values (i.e. 0.5*0.5000).
Note: When more than half (>50%) of the values at a single time point are BQL, mean and median values would be reported as BQL; standard deviation and coefficient of variation would be not reported (e.g. reported as “NE”); maximum and minimum values would be reported as observed (including BQL).
Note: Subjects who have had a dose change, dose skipped, or dosing frequency change are excluded from the population.

参考文献

Jiang, X., et al., Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model to Predict Disease-Mediated Therapeutic Protein-Drug Interactions: Modulation of Multiple Cytochrome P450 Enzymes by Interleukin-6. The AAPS journal, 2016. **18**(3): p. 767-776.

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性を評価した試験のデザイン 7
2.7.3.1.2 有効性の主な評価項目及び解析手法 8
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.3.2.1 MMY1001 試験 9
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.3.3.1 試験対象集団 10
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 14
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 30
2.7.3.3.4 有効性の更新データの概要 31
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 33
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 35

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
CAR-T	キメラ抗原受容体発現 T（細胞）（chimeric antigen receptor T (cell)）
CCO	クリニカルカットオフ（clinical cutoff）
CD	cluster of differentiation
CI	信頼区間（confidence interval）
CR	complete response
CRS	サイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome）
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
DOR	奏効期間（duration of response）
EC_{90}	90%効果濃度（90% maximal effective concentration）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 item
EQ-5D-5L	EuroQol Five Dimension 5 段階質問票（EuroQol Five Dimension Five Level Questionnaire）
ER	曝露－反応（exposure-response）
GPRC5D	G タンパク質共役受容体ファミリーC グループ 5 メンバーD（G protein-coupled receptor family C group 5 member D）
HLA	ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen）
IFN-γ	インターフェロンγ（interferon gamma）
Ig	免疫グロブリン（immunoglobulin）
IL	インターロイキン（interleukin）
IMiD	免疫調節薬（immunomodulatory drug）
IMWG	国際骨髄腫作業部会（International Myeloma Working Group）
IRC	独立評価委員会（Independent Review Committee）
ISS	国際病期分類（international staging system）
IV	静脈内（intravenous）
LAG-3	リンパ球活性化遺伝子-3（lymphocyte-activation gene-3）
LS	最小二乗（least square）
MCT	意味のある変化の閾値（meaningful change threshold）
MM	多発性骨髄腫（multiple myeloma）
MRD	微小残存病変（minimal residual disease）
NE	推定不能（not estimable）
ORR	全奏効率（overall response rate）
OS	全生存期間（overall survival）
PD	progressive disease
PD-1	プログラム細胞死 1（programmed death-1）
PFS	無増悪生存期間（progression-free survival）
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PI	プロテアソーム阻害薬（proteasome inhibitor）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PR	partial response
PRO	患者報告アウトカム（patient-reported outcome）
Q2W	2 週に 1 回（biweekly）
Q4W	4 週に 1 回（monthly）
QW	週 1 回（weekly）
R-ISS	revised international staging system
RP2D	第 2 相推奨用法・用量（recommended Phase 2 dose）
SC	皮下（subcutaneous）

略号又は略称	名称及び内容
sCR	stringent complete response
SD	標準偏差（standard deviation）
TIM-3	T 細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有タンパク質（T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein）
TNF-α	腫瘍壊死因子 α（tumor necrosis factor alpha）
TTR	奏効までの期間（time to response）
VAS	視覚的アナログスケール（visual analogue scale）
VGPR	very good partial response

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

再発又は難治性の MM に対するトアルクエタマブ（JNJ-64407564，以下本薬）単剤療法の有効性は，国際共同第 1/2 相試験（64407564MMY1001 試験，以下 MMY1001 試験）の結果に基づき評価した。本薬の有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。

MMY1001 試験の第 1 相は 2 つのパートからなり，いずれも海外で実施した。用量漸増パート（パート 1）で本薬の IV／SC 投与量を漸増し，用量拡大パート（パート 2）ではパート 1 で決定した推定 RP2D（step-up 投与後，0.405 mg/kg を QW SC 投与又は 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与）で更に被験者を組み入れ，安全性を評価した。第 2 相は海外及び日本で実施し，T 細胞リダイレクト療法（CAR-T 又は二重特異性抗体等）の治療歴の有無別に RP2D（step-up 投与後，0.4 mg/kg を QW SC 投与又は 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与）で投与したときの有効性を評価した（0.4 mg/kg の用量は，薬剤調製時の負担軽減及び用量調整過誤の防止のため，推定 RP2D の 0.405 mg/kg から変更した）。MMY1001 試験は複数の CCO で解析を実施し，海外で実施した第 1 相及び第 2 相（コホート A，B 及び C）の CCO は，主解析が 2022 年 5 月 16 日，追加解析が 2023 年 1 月 17 日であり，日本で実施した第 2 相（日本コホート）の CCO は 2024 年 5 月 6 日であった。海外で実施した第 1 相及び第 2 相では，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに本薬を初回投与された被験者を主解析及び追加解析の対象とした。

本 2.7.3 項では，主として以下の第 2 相コホート及び CCO 時点の解析結果に基づき有効性を評価した。

- コホート A（海外）：0.4 mg/kg QW SC 投与，T 細胞リダイレクト療法治療歴なし，2022 年 5 月 CCO
- コホート B（海外）：0.4 mg/kg QW SC 投与，T 細胞リダイレクト療法治療歴あり，2022 年 5 月 CCO（ORR の部分集団解析のみ，2023 年 1 月 CCO）
- コホート C（海外）：0.8 mg/kg Q2W SC 投与，T 細胞リダイレクト療法治療歴なし，2023 年 1 月 CCO（バイオマーカー評価のみ，2022 年 5 月 CCO）
- 日本コホート（日本）：0.4 mg/kg QW SC 投与，T 細胞リダイレクト療法治療歴なし，2024 年 5 月 CCO

また，コホートごとの評価では被験者数に限りがあることから，コホート A 及び C では第 1 相で同じ用量を SC 投与された T 細胞リダイレクト療法治療歴なしの集団のデータをそれぞれ追加した併合 RP2D の結果も評価した。T 細胞リダイレクト療法治療歴を有する被験者を組み入れたコホート B では 0.4 mg/kg QW SC 投与のみの検討であることを踏まえ，もう 1 つの RP2D である 0.8 mg/kg Q2W SC 投与も含めて評価するため，第 1 相で 0.405 mg/kg の QW SC 投与又は 0.8 mg/kg の Q2W SC 投与を受けた T 細胞リダイレクト療法治療歴ありの集団のデータを追加した併合 RP2D の結果も評価した。さらに，有効性の更新データとして，コホート A 及び B の 2023 年 1 月 CCO の結果を提示した（2.7.3.3.4）。

なお，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者を対象にした 64407564MMY1003 試験（以下 MMY1003 試験）で，日本人に対する本薬の予備的な有効性を評価した（2.7.3.4）。MMY1003 試験の結果の概要は【2.7.6.2】に示す。

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号／資料区分／実施地域／開発の相／CCO	対象患者	試験デザイン／評価項目	用法・用量／投与期間	被験者数（日本人被験者数）
64407564MMY1001 評価 海外及び日本 第 1/2 相 第 1 相並びに第 2 相コホート A，B 及び C 2022 年 5 月 16 日及び 2023 年 1 月 17 日 第 2 相日本コホート 2024 年 5 月 6 日	第 1 相 再発又は難治性の MM 患者 第 2 相 コホート A，C 及び日本コホート PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，CAR-T 又は二重特異性抗体等の T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない，再発又は難治性の MM 患者 コホート B PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，かつ CAR-T 又は二重特異性抗体等の T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する，再発又は難治性の MM 患者	First-in-human，非盲検，多施設共同 第 1 相パート 2 主要評価項目：安全性 副次評価項目：PK パラメータ及び薬力学マーカー，抗トアルクエタマブ抗体の発現及び活性，ORR 及び CBR，DOR，TTR，VGPR 以上／CR 以上／sCR の被験者の割合，PFS 第 2 相 主要評価項目：ORR 主な副次評価項目：DOR，VGPR 以上／CR 以上／sCR の被験者の割合，TTR，PFS，OS，MRD 陰性率，安全性，PK パラメータ，抗トアルクエタマブ抗体の発現及び活性，PRO	第 1 相パート 2（推定 RP2D） Step-up 投与後，0.405 mg/kg を QW SC 投与又は 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与 第 2 相（RP2D） コホート A，B 及び日本コホート Step-up 投与後，0.4 mg/kg を QW SC 投与 コホート C Step-up 投与後，0.8 mg/kg を Q2W SC 投与 疾患進行，許容できない毒性の発現，同意撤回，死亡又は治験終了まで継続	0.4 mg/kg QW SC 投与 第 1 相 RP2D 投与集団（0.405 mg/kg QW SC 投与）：21 例（0 例） 第 2 相コホート A：122 例（0 例） 0.8 mg/kg Q2W SC 投与 第 1 相 RP2D 投与集団（0.8 mg/kg Q2W SC 投与）：36 例（0 例） 第 2 相コホート C：109 例（0 例） T 細胞リダイレクト療法治療歴あり 第 1 相 RP2D 投与集団（0.405 mg/kg QW SC 投与）：9 例（0 例） 第 1 相 RP2D 投与集団（0.8 mg/kg Q2W SC 投与）：8 例（0 例） 第 2 相コホート B：34 例（0 例） 日本コホート 第 2 相日本コホート：36 例（36 例）

CAR-T：キメラ抗原受容体発現 T（細胞），CBR：臨床的有用率，CCO：クリニカルカットオフ，CD：cluster of differentiation，CR：complete response，DOR：奏効期間，IMiD：免疫調節薬，MM：多発性骨髄腫，MRD：微小残存病変，ORR：全奏効率，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間，PI：プロテアソーム阻害薬，PK：薬物動態，PRO：患者報告アウトカム，Q2W：2 週に 1 回，QW：週 1 回，RP2D：第 2 相推奨用法・用量，SC：皮下，sCR：stringent complete response，TTR：奏効までの期間，VGPR：very good partial response

2.7.3.1.1 有効性を評価した試験のデザイン

MMY1001 試験は，再発又は難治性の MM 患者を対象に，本薬の単剤療法の安全性，忍容性，PK，薬力学，免疫原性及び有効性を検討する，first-in-human，非盲検，多施設共同の第 1/2 相試験である。第 1 相はパート 1（用量漸増）及びパート 2（用量拡大），第 2 相（パート 3）は複数のコホートで構成された。

第 1 相パート 1 の用量漸増は，modified continual reassessment method に基づき，各用量での安全性，PK，薬力学及びその他のバイオマーカーデータを含む全データを用いて治験評価委員会が決定した。最初に本薬の Q2W IV 投与を 0.0005 mg/kg の用量で開始し，その後 0.001～0.00338 mg/kg に漸増した。治験評価委員会が本薬の Q2W IV 投与の安全性及び PK データを評価した後，QW IV 投与を開始し，0.0015～0.18 mg/kg の範囲で漸増した。また，本薬の QW SC 投与を 0.005 mg/kg の用量で開始し，その後 0.015～0.8 mg/kg に漸増した。さらに Q2W SC 投与では 0.8 及び 1.2 mg/kg，Q4W SC 投与では 1.6 mg/kg を評価した。パート 2 では，パート 1 の各用法・用量のデータに基づき決定した推定 RP2D（0.01 及び 0.06 mg/kg を step-up 投与後 0.405 mg/kg を QW SC 投与，又は 0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg を step-up 投与後 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与）の安全性及び予備的な抗腫瘍効果を評価した。

第 2 相（パート 3）では，第 1 相の安全性，有効性，PK 及び薬力学データから決定した RP2D（0.01 及び 0.06 mg/kg を step-up 投与後 0.4 mg/kg を QW SC 投与，又は 0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg を step-up 投与後 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与）を評価した。治療歴及び本薬の用法・用量に基づき以下のとおりコホート A，B，C 及び日本コホートを設定した。

- コホート A：PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，CAR-T 又は二重特異性抗体等の T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない，再発又は難治性の MM 患者を対象に本薬を 0.4 mg/kg で QW SC 投与
- コホート B：PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，かつ CAR-T 又は二重特異性抗体等の T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する，再発又は難治性の MM 患者を対象に本薬を 0.4 mg/kg で QW SC 投与
- コホート C：PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，CAR-T 又は二重特異性抗体等の T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない，再発又は難治性の MM 患者を対象に本薬を 0.8 mg/kg で Q2W SC 投与
- 日本コホート：PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，CAR-T 又は二重特異性抗体等の T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない，再発又は難治性の日本人 MM 患者を対象に本薬を 0.4 mg/kg で QW SC 投与

本薬投与は，疾患進行，許容できない毒性，同意撤回，死亡又は治験終了（最終被験者の初回投与から 2 年後，又は最終被験者の最終評価日のいずれか早い時点と定義）まで継続した。

2.7.3.1.2 有効性の主な評価項目及び解析手法

2.7.3.1.2.1 評価項目及び解析手法

本 2.7.3 項に示す有効性評価項目とその定義及び解析方法を表 2.7.3-2 に示す。MM 治療に対する治療効果は 2016 年 IMWG 治療効果判定規準（Kumar 2016）に基づき IRC が判定した結果を評価した。解析方法の詳細は，MMY1001 試験の統計解析計画書に記載した。

有効性の解析対象は，本薬の投与を 1 回以上受けた被験者集団とした。

表 2.7.3-2 各評価項目の定義及び解析方法（MMY1001 試験）

評価項目	定義	解析方法
主要評価項目		
ORR	PR 以上（PR，VGPR，CR 又は sCR）が認められた被験者の割合	ORR 及び両側 95% CI を算出した。また人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び前治療歴別の部分集団解析を実施し，Forest-plot で示した。
主な副次評価項目		
DOR	PR 以上が認められた被験者（奏効例）を対象に，最初に奏効が記録された日から PD が最初に記録された日又は死亡日（死因不問）のいずれか早い時点までの期間 CCO までに PD 又は死亡が認められなかった被験者は，評価可能な最終評価日で打ち切りとした。	分布を Kaplan-Meier 法で推定し，中央値及び 95% CI を算出した。
最良効果が VGPR 以上の被験者の割合	VGPR 以上（VGPR，CR 又は sCR）が認められた被験者の割合	VGPR 以上の割合及び正確な両側 95% CI を算出した。
最良効果が CR 以上の被験者の割合	CR 以上（CR 又は sCR）が認められた被験者の割合	CR 以上の割合及び正確な両側 95% CI を算出した。
最良効果が sCR の被験者の割合	sCR が認められた被験者の割合	sCR の割合及び正確な両側 95% CI を算出した。
MRD 陰性率	本薬の初回投与から PD 又は後治療開始までに閾値 10^{-5} の MRD 陰性状態を達成した被験者の割合	MRD 陰性率及び正確な両側 95% CI を算出した。
TTR	奏効例を対象に，本薬の初回投与日から以下を満たした最初の有効性評価までの期間 初回奏効：PR 以上の全基準 最良効果：PR 以上の最良効果の達成 VGPR 以上：VGPR 以上の全基準 CR 以上：CR 以上の全基準	初回奏効，最良効果，VGPR 以上及び CR 以上までの期間の要約統計量を算出した。
PFS	本薬の初回投与日から PD が最初に記録された日又は死亡日（死因不問）のいずれか早い時点までの期間 CCO までに PD 又は死亡が認められなかった被験者は，評価可能な最終評価日で打ち切りとした。	分布を Kaplan-Meier 法で推定し，中央値及び 95% CI を算出した。
OS	本薬の初回投与日から死亡日（死因不問）までの期間	分布を Kaplan-Meier 法で推定し，中央値及び 95% CI を算出した。

評価項目	定義	解析方法
PRO （第 2 相のみ）	EORTC-QLQ-C30，EQ-5D-5L 及び PGIS の PRO 尺度を用いた HRQoL（疾患関連症状，機能及び健康状態）の評価	EORTC-QLQ-C30 の各スケール，EQ-5D-5L の効用値及び VAS の各時点の値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。 また反復測定混合効果モデルを用いて各時点のベースラインからの変化量を算出した。さらに文献に基づく MCT 及び分布に基づく MCT による意味のある改善を示した被験者の割合をそれぞれ集計した。 PGIS の各時点の重症度ごとの被験者の割合を集計した。
バイオマーカーと治療反応性の相関	薬力学バイオマーカー（サイトカインプロファイリング，T 細胞活性）の評価	本薬の治療反応性との相関を図示した。

CCO：クリニカルカットオフ，CI：信頼区間，CR：complete response，DOR：奏効期間，EORTC-QLQ-C30：European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 item，EQ-5D-5L：EuroQol Five Dimension 5 段階質問票，HRQoL：健康関連の生活の質，MCT：意味のある変化の閾値，MRD：微小残存病変，ORR：全奏効率，OS：全生存期間，PD：progressive disease，PFS：無増悪生存期間，PGIS：Patient Global Impression of Severity，PR：partial response，PRO：患者報告アウトカム，sCR：stringent complete response，SD：標準偏差，TTR：奏効までの期間，VAS：視覚的アナログスケール，VGPR：very good partial response

2.7.3.1.2.2 仮説

MMY1001 試験の第 2 相の仮説は，アンメットメディカルニーズのある再発又は難治性の MM 患者を組み入れた 4 つのコホートのうち，1 つ以上のコホートにおいて，本薬が以下に示す抗骨髄腫活性を有し，有効性及び忍容可能な安全性を示すことであった。

- コホート A：本薬の投与は，有意な抗骨髄腫活性を示す（すなわち，コホート A における ORR の両側 95% CI の下限値が 30%を上回る）。
- コホート B：本薬の投与は，有意な抗骨髄腫活性を示す（すなわち，コホート B における ORR の両側 95% CI の下限値が 15%を上回る）。
- コホート C：本薬の投与は，有意な抗骨髄腫活性を示す（すなわち，コホート C における ORR の両側 95% CI の下限値が 30%を上回る）。
- 日本コホート：日本人集団に対する本薬の投与は，有意な抗骨髄腫活性を示す（すなわち，日本コホートにおける ORR の両側 95% CI の下限値が 30%を上回る）。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 MMY1001 試験

MMY1001 試験の結果は【2.7.6.1-1】及び【2.7.6.1-2】に要約し，有効性評価に用いたデータの結果詳細は 2.7.3.3 に示す。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

主たる有効性を評価した各集団の CCO 及び追跡期間は以下であった。

- 0.4 mg/kg QW SC 投与の主たる結果は 2022 年 5 月 CCO のデータを用いた。追跡期間の中央値（範囲）はコホート A が 10.81［0.5（被験者死亡）～14.2］カ月，併合 RP2D が 11.04［0.5（被験者死亡）～26.1］カ月であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIFU01RP2DCOHORTA）。
- 日本コホートの主たる結果は 2024 年 5 月 CCO のデータを用いた。追跡期間の中央値（範囲）は 9.23［0.6（被験者死亡）～20.6］カ月であった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSIFU01JPN）。
- 0.8 mg/kg Q2W SC 投与の主たる結果は 2023 年 1 月 CCO のデータを用いた。追跡期間の中央値（範囲）はコホート C が 12.29［0.2（被験者死亡）～15.5］カ月，併合 RP2D が 12.71［0.2（被験者死亡）～26.1］カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSIFU01RP2DCOHORTC）。
- T 細胞リダイレクト療法治療歴ありの主たる結果は 2022 年 5 月 CCO のデータを用いた。追跡期間の中央値（範囲）はコホート B が 6.97［1.0（被験者死亡）～15.3］カ月，併合 RP2D が 8.15［1.0（被験者死亡）～21.4］カ月であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIFU01COHORTB）。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A の 122 例のうち CCO 時点で試験を中止していた被験者は 31 例（25.4%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIDS01RP2DCOHORTA）。本薬投与を中止した被験者は 79 例（64.8%）であり，主な投与中止の理由は疾患進行（60 例，49.2%），有害事象（8 例，6.6%）及び治験担当医師の判断（6 例，4.9%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIDS02RP2DCOHORTA）。

併合 RP2D の 143 例のうち CCO 時点で試験を中止していた被験者は 40 例（28.0%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIDS01RP2DCOHORTA）。本薬投与を中止した被験者は 95 例（66.4%）であり，主な投与中止の理由は疾患進行（71 例，49.7%），治験担当医師の判断（9 例，6.3%）及び有害事象（8 例，5.6%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIDS02RP2DCOHORTA）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホートの 36 例のうち CCO 時点で試験を中止していた被験者は 12 例（33.3%）であった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSIDS01JPN）。本薬投与を中止した被験者は 16 例（44.4%）であり，主な投与中止の理由は疾患進行（5 例，13.9%），治験担当医師の判断（4 例，11.1%）及び死亡（3 例，8.3%）であった（5.3.5.2.1-3_CSR_Table 2）。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C の 109 例のうち CCO 時点で試験を中止していた被験者は 24 例（22.0%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSIDS01RP2DCOHORTC）。本薬投与を中止した被験者は 57 例（52.3%）であり，主な投与中止の理由は疾患進行（30 例，27.5%），有害事象（10 例，9.2%）及び治験担当医師の判断（8 例，7.3%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSIDS02RP2DCOHORTC）。

併合 RP2D の 145 例のうち CCO 時点で試験を中止していた被験者は 41 例（28.3%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSIDS01RP2DCOHORTC）。本薬投与を中止した被験者は 85 例（58.6%）で

あり，主な投与中止の理由は疾患進行（50 例，34.5%），有害事象及び治験担当医師の判断（各 12 例，8.3%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSIDS02RP2DCOHORTC）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B の 34 例のうち CCO 時点で試験を中止していた被験者は 7 例（20.6%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIDS01COHORTB）。本薬投与を中止した被験者は 13 例（38.2%）であり，主な投与中止の理由は疾患進行（9 例，26.5%）及び有害事象（2 例，5.9%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIDS02COHORTB）。

併合 RP2D の 51 例のうち CCO 時点で試験を中止していた被験者は 17 例（33.3%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIDS01COHORTB）。本薬投与を中止した被験者は 25 例（49.0%）であり，主な投与中止の理由は疾患進行（18 例，35.3%），有害事象及び治験担当医師の判断（各 3 例，5.9%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIDS02COHORTB）。

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）の年齢の中央値（範囲）は 67.0（47～86）歳で，75 歳以上の被験者は 19 例（15.6%）であった。男性は 65 例（53.3%）で，大部分が白人（112 例，91.8%）であった。ECOG performance status スコアが 1 の被験者が最も多かった（75 例，61.5%）（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 12）。骨髄腫の種類は IgG 型が最も多く（67 例，54.9%），測定可能病変を有していなかった被験者は 1 例（0.8%）であった。ISS 病期別では I 期が 51 例（41.8%），II 期が 47 例（38.5%），III 期が 24 例（19.7%）であった。MM と診断されてから初回投与までの期間の中央値（範囲）は 7.08（1.4～20.8）年で，ベースラインで髄外性形質細胞腫を有していた被験者は 24 例（19.7%）であった。細胞遺伝学的評価が可能な 113 例のうち，細胞遺伝学的に高リスクの遺伝子異常を 1 種類以上有していた被験者は 40 例（35.4%）であり，最も多い遺伝子異常は del(17p)（29 例，25.7%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 13）。

併合 RP2D（143 例）の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，コホート A とおおむね同様であった（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 12 及び Table 13）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）の年齢の中央値（範囲）は 70.5（46～81）歳で，75 歳以上の被験者は 11 例（30.6%）であった。男性は 20 例（55.6%）であった。ECOG performance status スコアが 0 の被験者が最も多かった（24 例，66.7%）（5.3.5.2.1-3_CSR_Table 3）。骨髄腫の種類は IgG 型が最も多く（21 例，58.3%），全例が測定可能病変を有していた。ISS 病期別では I 期が 18 例（50.0%），II 期が 14 例（38.9%），III 期が 4 例（11.1%）であった。MM と診断されてから初回投与までの期間の中央値（範囲）は 5.31（0.6～20.3）年で，ベースラインで髄外性形質細胞腫を有していた被験者は 2 例（5.6%）であった。細胞遺伝学的評価が可能な 33 例のうち，細胞遺伝学的に高リスクの遺伝子異常を 1 種類以上有していた被験者は 13 例（39.4%）であり，最も多い遺伝子異常は del(17p)（8 例，24.2%）であった（5.3.5.2.1-3_CSR_Table 4）。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）の年齢の中央値（範囲）は 67.0（38～82）歳で，75 歳以上の被験者は 27 例（24.8%）であった。男性は 67 例（61.5%）で，大部分が白人（95 例，87.2%）であった。ECOG performance status スコアが 1 の被験者が最も多かった（64 例，58.7%）（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 29）。骨髄腫の種類は IgG 型が最も多く（65 例，59.6%），全例が測定可能病変を有していた。ISS 病期別では I 期が 47 例（43.1%），II 期が 34 例（31.2%），III 期が 28 例（25.7%）であった。MM と診断されてから初回投与までの期間の中央値（範囲）は 6.45（1.1～25.4）年で，ベースラインで髄外性形質細胞腫を有していた被験者は 26 例（23.9%）であった。細胞遺伝学的評価が可能な 94 例のうち，細胞遺伝学的に高リスクの遺伝子異常を 1 種類以上有していた被験者は 31 例（33.0%）であり，最も多い遺伝子異常は del(17p)（21 例，22.3%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 30）。

併合 RP2D（145 例）の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，コホート C とおおむね同様であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 29 及び Table 30）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）の年齢の中央値（範囲）は 60.0（38～78）歳で，75 歳以上の被験者は 3 例（8.8%）であった。男性は 20 例（58.8%）で，大部分が白人（33 例，97.1%）であった。ECOG performance status スコアが 1 の被験者が最も多かった（18 例，52.9%）（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIDEM01COHORTB）。骨髄腫の種類は軽鎖型が最も多く（15 例，44.1%），全例が測定可能病変を有していた。ISS 病期別では I 期が 16 例（47.1%），II 期が 12 例（35.3%），III 期が 6 例（17.6%）であった。MM と診断されてから初回投与までの期間の中央値（範囲）は 7.03（2.1～15.5）年で，ベースラインで髄外性形質細胞腫を有していた被験者は 10 例（29.4%）であった。細胞遺伝学的評価が可能な 30 例のうち，細胞遺伝学的に高リスクの遺伝子異常を 1 種類以上有していた被験者は 14 例（46.7%）であり，最も多い遺伝子異常は del(17p)（11 例，36.7%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIDEM04COHORTB）。

併合 RP2D（51 例）の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，コホート B とおおむね同様であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIDEM01COHORTB 及び TSIDEM04COHORTB）。

2.7.3.3.1.3 MM に対する前治療及び前治療に対する治療抵抗性

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）の前治療ライン数の中央値（範囲）は 5.0（3～13）ラインであった。全例が triple-class exposed（PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療歴を有する）であり，そのうち penta-exposed（2 剤以上の PI，2 剤以上の IMiD 及び 1 剤以上の抗 CD38 抗体の治療歴を有する）の被験者は 88 例（72.1%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 14）。直近の前治療に対して治療抵抗性を示した被験者は 114 例（93.4%）であった。Triple-class refractory 及び penta-refractory の被験者は，それぞれ 91 例（74.6%）及び 37 例（30.3%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 15）。

併合 RP2D（143 例）の前治療及び前治療に対する治療抵抗性の状況は，コホート A とおおむね同様であった（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 14 及び Table 15）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）の前治療ライン数の中央値（範囲）は 3.5（3～13）ラインであった。全例が triple-class exposed であり，そのうち penta-exposed の被験者は 21 例（58.3%）であった（5.3.5.2.1-3_CSR_Table 5）。直近の前治療に対して治療抵抗性を示した被験者は 35 例（97.2%）であった。Triple-class refractory 及び penta-refractory の被験者は，それぞれ 25 例（69.4%）及び 8 例（22.2%）であった（5.3.5.2.1-3_CSR_Table 6）。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）の前治療ライン数の中央値（範囲）は 5.0（3～12）ラインであった。全例が triple-class exposed であり，そのうち penta-exposed の被験者は 77 例（70.6%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 31）。直近の前治療に対して治療抵抗性を示した被験者は 104 例（95.4%）であった。Triple-class refractory 及び penta-refractory の被験者は，それぞれ 75 例（68.8%）及び 27 例（24.8%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 32）。

併合 RP2D（145 例）の前治療及び前治療に対する治療抵抗性の状況は，コホート C とおおむね同様であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 31 及び Table 32）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）の前治療ライン数の中央値（範囲）は 6.0（3～15）ラインであった。全例が triple-class exposed であり，そのうち penta-exposed の被験者は 26 例（76.5%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSICM02COHORTB）。直近の前治療に対して治療抵抗性を示した被験者は 19 例（55.9%）であった。Triple-class refractory 及び penta-refractory の被験者は，それぞれ 27 例（79.4%）及び 16 例（47.1%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSICM03COHORTB）。

併合 RP2D（51 例）の前治療及び前治療に対する治療抵抗性の状況は，コホート B とおおむね同様であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSICM02COHORTB 及び TSICM03COHORTB）。

2.7.3.3.1.4 曝露状況

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）の本薬投与期間の中央値（範囲）は 7.129（0.03～12.65）カ月であった（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 16）。本薬の相対用量強度（step-up 投与含む）の中央値（範囲）は 84.95%（13.4%～100.4%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIEX05RP2DCOHORTA）。

併合 RP2D（143 例）の本薬投与期間の中央値（範囲）は 6.867（0.03～25.33）カ月であった（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 16）。本薬の相対用量強度（step-up 投与含む）の中央値（範囲）は 87.53%（13.4%～101.0%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIEX05RP2DCOHORTA）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）の本薬投与期間の中央値（範囲）は 6.374（0.03～20.57）カ月であった（5.3.5.2.1-3_CSR_Table 7）。本薬の相対用量強度（step-up 投与含む）の中央値（範囲）は 86.21%（14.7%～101.2%）であった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSIEX05JPN）。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）の本薬投与期間の中央値（範囲）は 9.101（0.03～14.85）カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 33）。本薬の相対用量強度（step-up 投与含む）の中央値（範囲）は 91.38%（2.7%～106.5%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSIEX05RP2DCOHORTC）。

併合 RP2D（145 例）の本薬投与期間の中央値（範囲）は 8.805（0.03～25.69）カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 33）。本薬の相対用量強度（step-up 投与含む）の中央値（範囲）は 93.03%（2.7%～106.5%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSIEX05RP2DCOHORTC）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）の本薬投与期間の中央値（範囲）は 2.924（0.16～15.21）カ月であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIEX02COHORTB）。本薬の相対用量強度（step-up 投与含む）の中央値（範囲）は 78.05%（26.6%～100.0%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIEX05COHORTB）。

併合 RP2D（51 例）の本薬投与期間の中央値（範囲）は 3.384（0.16～21.36）カ月であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIEX02COHORTB）。本薬の相対用量強度（step-up 投与含む）の中央値（範囲）は 86.29%（26.6%～102.3%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIEX05COHORTB）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 主要評価項目：全奏効率（ORR）

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A 及び併合 RP2D の IRC 判定に基づく最良効果の概要を表 2.7.3-3 に，併合 RP2D の各奏効例の治療効果を 5.3.5.2.1-1_CSR_Figure 14 に示す。

IRC 判定に基づく ORR はコホート A（122 例）で 73.0%（89 例，95% CI：64.2%，80.6%），併合 RP2D（143 例）で 72.7%（104 例，95% CI：64.7%，79.8%）であった。コホート A では ORR の 95% CI の下限値が，事前に設定した閾値奏効率の 30%を上回った。併合 RP2D の奏効例（104 例）の大部分は Cycle 2 開始までに奏効が認められ，時間経過とともに奏効が深くなった。

表 2.7.3-3 IRC 判定に基づく最良効果（MMY1001 試験，0.4 mg/kg QW SC 投与，2022 年 5 月 CCO）

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %
Analysis set: All Treated	21		122		143	
Response category						
Stringent complete response (sCR)	5 (23.8%)	(8.2%, 47.2%)	19 (15.6%)	(9.6%, 23.2%)	24 (16.8%)	(11.1%, 23.9%)
Complete response (CR)	2 (9.5%)	(1.2%, 30.4%)	15 (12.3%)	(7.0%, 19.5%)	17 (11.9%)	(7.1%, 18.4%)
Very good partial response (VGPR)	7 (33.3%)	(14.6%, 57.0%)	35 (28.7%)	(20.9%, 37.6%)	42 (29.4%)	(22.1%, 37.6%)
Partial response (PR)	1 (4.8%)	(0.1%, 23.8%)	20 (16.4%)	(10.3%, 24.2%)	21 (14.7%)	(9.3%, 21.6%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)	2 (1.6%)	(0.2%, 5.8%)	2 (1.4%)	(0.2%, 5.0%)
Stable disease (SD)	6 (28.6%)	(11.3%, 52.2%)	20 (16.4%)	(10.3%, 24.2%)	26 (18.2%)	(12.2%, 25.5%)
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)	6 (4.9%)	(1.8%, 10.4%)	6 (4.2%)	(1.6%, 8.9%)
Not evaluable	0	(NE, NE)	5 (4.1%)	(1.3%, 9.3%)	5 (3.5%)	(1.1%, 8.0%)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	15 (71.4%)	(47.8%, 88.7%)	89 (73.0%)	(64.2%, 80.6%)	104 (72.7%)	(64.7%, 79.8%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	14 (66.7%)	(43.0%, 85.4%)	69 (56.6%)	(47.3%, 65.5%)	83 (58.0%)	(49.5%, 66.2%)
CR or better (sCR + CR)	7 (33.3%)	(14.6%, 57.0%)	34 (27.9%)	(20.1%, 36.7%)	41 (28.7%)	(21.4%, 36.8%)

Key: CI = confidence interval; NE = not estimable; RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Exact 95% confidence intervals are provided.

[TEFRESP01RP2DCOHORTA.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/TEFRESP01RP2DCOHORTA.SAS] 20JUL2022, 12:11

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホートの IRC 判定に基づく最良効果の概要を表 2.7.3-4 に，各奏効例の治療効果を 5.3.5.2.1-3_CSR_Figure 3 に示す。

IRC 判定に基づく ORR は日本コホート（36 例）で 77.8%（28 例，95% CI：60.8%，89.9%）であり，95% CI の下限値が事前に設定した閾値奏効率の 30%を上回った。奏効例（28 例）の大部分は Cycle 2 開始までに奏効が認められ，時間経過とともに奏効が深くなった。

表 2.7.3-4 IRC 判定に基づく最良効果（MMY1001 試験，日本コホート，2024 年 5 月 CCO）

	Japan Cohort	
	n (%)	95% CI for %
Analysis set: All Treated	36	
Response category		
Stringent complete response (sCR)	14 (38.9%)	(23.1%, 56.5%)
Complete response (CR)	3 (8.3%)	(1.8%, 22.5%)
Very good partial response (VGPR)	9 (25.0%)	(12.1%, 42.2%)
Partial response (PR)	2 (5.6%)	(0.7%, 18.7%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)
Stable disease (SD)	5 (13.9%)	(4.7%, 29.5%)
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)
Not evaluable	3 (8.3%)	(1.8%, 22.5%)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	28 (77.8%)	(60.8%, 89.9%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	26 (72.2%)	(54.8%, 85.8%)
CR or better (sCR + CR)	17 (47.2%)	(30.4%, 64.5%)

Key: CI = confidence interval; NE = not estimable;
Note: Response was assessed by IRC, based on International Myeloma Working Group (IMWG) consensus criteria (2016).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Exact 95% confidence intervals are provided.

[TEFRESP01JPN.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_CSR_JAPAN/TEFRESP01JPN.SAS] 15JUL2024, 09:05

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C 及び併合 RP2D の IRC 判定に基づく最良効果の概要を表 2.7.3-5 に，併合 RP2D の各奏効例の治療効果を 5.3.5.2.1-2_CSR_Figure 19 に示す。

IRC 判定に基づく ORR はコホート C（109 例）で 72.5%（79 例，95% CI：63.1%，80.6%），併合 RP2D（145 例）で 71.7%（104 例，95% CI：63.7%，78.9%）であった。併合 RP2D の奏効例（104 例）の大部分は Cycle 2 開始までに奏効が認められ，時間経過とともに奏効が深くなった。なお，コホート C では 2022 年 5 月 CCO 時点の本薬投与期間は，中央値（範囲）で 3.253（0.03～6.80）カ月と短かったものの，IRC 判定に基づく ORR は 50.5%（55/109 例，95% CI：40.7%，60.2%）であり，95% CI の下限値が事前に設定した閾値奏効率の 30%を上回った（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 36 及び Table 41）。

表 2.7.3-5 IRC 判定に基づく最良効果（MMY1001 試験，0.8 mg/kg Q2W SC 投与，2023 年 1 月 CCO）

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %
Analysis set: All Treated	36		109		145	
Response category						
Stringent complete response (sCR)	9 (25.0%)	(12.1%, 42.2%)	34 (31.2%)	(22.7%, 40.8%)	43 (29.7%)	(22.4%, 37.8%)
Complete response (CR)	3 (8.3%)	(1.8%, 22.5%)	10 (9.2%)	(4.5%, 16.2%)	13 (9.0%)	(4.9%, 14.8%)
Very good partial response (VGPR)	8 (22.2%)	(10.1%, 39.2%)	24 (22.0%)	(14.6%, 31.0%)	32 (22.1%)	(15.6%, 29.7%)
Partial response (PR)	5 (13.9%)	(4.7%, 29.5%)	11 (10.1%)	(5.1%, 17.3%)	16 (11.0%)	(6.4%, 17.3%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
Stable disease (SD)	10 (27.8%)	(14.2%, 45.2%)	17 (15.6%)	(9.4%, 23.8%)	27 (18.6%)	(12.6%, 25.9%)
Progressive disease (PD)	1 (2.8%)	(0.1%, 14.5%)	8 (7.3%)	(3.2%, 14.0%)	9 (6.2%)	(2.9%, 11.5%)
Not evaluable	0	(NE, NE)	5 (4.6%)	(1.5%, 10.4%)	5 (3.4%)	(1.1%, 7.9%)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	25 (69.4%)	(51.9%, 83.7%)	79 (72.5%)	(63.1%, 80.6%)	104 (71.7%)	(63.7%, 78.9%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	20 (55.6%)	(38.1%, 72.1%)	68 (62.4%)	(52.6%, 71.5%)	88 (60.7%)	(52.2%, 68.7%)
CR or better (sCR + CR)	12 (33.3%)	(18.6%, 51.0%)	44 (40.4%)	(31.1%, 50.2%)	56 (38.6%)	(30.7%, 47.1%)

Key: CI = confidence interval; NE = not estimable; RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Exact 95% confidence intervals are provided.

[TEFRESP01RP2DCOHORTC.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TEFRESP01RP2DCOHORTC.SAS] 16MAR2023, 10:48

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B 及び併合 RP2D の IRC 判定に基づく最良効果の概要を表 2.7.3-6 に，併合 RP2D の各奏効例の治療効果を 5.3.5.2.1-1_CSR_GEFRESP05COHORTB に示す。

IRC 判定に基づく ORR はコホート B（34 例）で 64.7%（22 例，95% CI：46.5%，80.3%），併合 RP2D（51 例）で 58.8%（30 例，95% CI：44.2%，72.4%）であった。コホート B では ORR の 95% CI の下限値が，事前に設定した閾値奏効率の 15%を上回った。併合 RP2D の奏効例（30 例）の大部分は Cycle 2 開始までに奏効が認められ，時間経過とともに奏効が深くなった。

Confidential

表 2.7.3-6 IRC 判定に基づく最良効果（MMY1001 試験，T 細胞リダイレクト療法治療歴あり，2022 年 5 月 CCO）

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %
Analysis set: All Treated	9		34		8		51	
Response category								
Stringent complete response (sCR)	1 (11.1%)	(0.3%, 48.2%)	5 (14.7%)	(5.0%, 31.1%)	1 (12.5%)	(0.3%, 52.7%)	7 (13.7%)	(5.7%, 26.3%)
Complete response (CR)	0	(NE, NE)	4 (11.8%)	(3.3%, 27.5%)	0	(NE, NE)	4 (7.8%)	(2.2%, 18.9%)
Very good partial response (VGPR)	4 (44.4%)	(13.7%, 78.8%)	5 (14.7%)	(5.0%, 31.1%)	2 (25.0%)	(3.2%, 65.1%)	11 (21.6%)	(11.3%, 35.3%)
Partial response (PR)	0	(NE, NE)	8 (23.5%)	(10.7%, 41.2%)	0	(NE, NE)	8 (15.7%)	(7.0%, 28.6%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
Stable disease (SD)	3 (33.3%)	(7.5%, 70.1%)	8 (23.5%)	(10.7%, 41.2%)	5 (62.5%)	(24.5%, 91.5%)	16 (31.4%)	(19.1%, 45.9%)
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)	3 (8.8%)	(1.9%, 23.7%)	0	(NE, NE)	3 (5.9%)	(1.2%, 16.2%)
Not evaluable	1 (11.1%)	(0.3%, 48.2%)	1 (2.9%)	(0.1%, 15.3%)	0	(NE, NE)	2 (3.9%)	(0.5%, 13.5%)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	5 (55.6%)	(21.2%, 86.3%)	22 (64.7%)	(46.5%, 80.3%)	3 (37.5%)	(8.5%, 75.5%)	30 (58.8%)	(44.2%, 72.4%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	5 (55.6%)	(21.2%, 86.3%)	14 (41.2%)	(24.6%, 59.3%)	3 (37.5%)	(8.5%, 75.5%)	22 (43.1%)	(29.3%, 57.8%)
CR or better (sCR + CR)	1 (11.1%)	(0.3%, 48.2%)	9 (26.5%)	(12.9%, 44.4%)	1 (12.5%)	(0.3%, 52.7%)	11 (21.6%)	(11.3%, 35.3%)

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; CI = confidence interval; NE = not estimable; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Exact 95% confidence intervals are provided.

[TEFRESP01COHORTB.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/TEFRESP01COHORTB.SAS] 20JUL2022, 12:11

2.7.3.3.2.2 奏効期間（DOR）

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく奏効例（コホート A で 89 例，併合 RP2D で 104 例）の追跡期間の中央値（範囲）はコホート A で 10.97（3.4～14.2）カ月，併合 RP2D で 11.20（2.7～26.1）カ月であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIFU01B1RP2DCOHORTA）。IRC 判定に基づく DOR の中央値はコホート A で 8.3（95% CI：6.5，NE）カ月，併合 RP2D で 9.3（95% CI：6.6，20.2）カ月であった。奏効後 6 カ月及び 9 カ月時点で奏効を持続していた被験者の割合は，コホート A でそれぞれ 66.7%（95% CI：55.7%，75.5%）及び 48.2%（95% CI：37.1%，58.4%），併合 RP2D でそれぞれ 67.1%（95% CI：57.0%，75.4%）及び 50.1%（95% CI：39.8%，59.6%）と推定された（5.3.5.2.1-1_CSR_TEFDOR01RP2DCOHORTA 及び Figure 16）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく奏効例（日本コホートで 28 例）の追跡期間の中央値（範囲）は 9.46（3.6～20.6）カ月であった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSIFU01B1JPN）。CCO 時点では，日本コホートの IRC 判定に基づく DOR は中央値に達しなかった（95% CI：10.2 カ月，NE）。奏効後 6 カ月及び 9 カ月時点で奏効を持続していた被験者の割合は，いずれも 88.4%（95% CI：68.0%，96.1%）と推定された（5.3.5.2.1-3_CSR_TEFDOR01JPN 及び Figure 4）。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

IRC 判定に基づく奏効例（コホート C で 79 例，併合 RP2D で 104 例）の追跡期間の中央値（範囲）はコホート C で 12.32（4.8～15.5）カ月，併合 RP2D で 12.88（4.1～26.1）カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSIFU01B1RP2DCOHORTC）。CCO 時点では，コホート C 及び併合 RP2D のいずれも IRC 判定に基づく DOR は中央値に達しなかった（95% CI：NE，NE 及び 13.0 カ月，NE）。奏効後 6 カ月及び 9 カ月時点で奏効を持続していた被験者の割合は，コホート C でそれぞれ 87.1%（95% CI：77.3%，92.8%）及び 82.7%（95% CI：72.0%，89.6%），併合 RP2D でそれぞれ 82.2%（95% CI：73.2%，88.4%）及び 76.3%（95% CI：66.5%，83.7%）と推定された（5.3.5.2.1-2_CSR_TEFDOR01RP2DCOHORTC 及び Figure 21）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく奏効例（コホート B で 22 例，併合 RP2D で 30 例）の追跡期間の中央値（範囲）はコホート B で 7.49（2.5～15.3）カ月，併合 RP2D で 7.95（2.5～21.4）カ月であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIFU01B1COHORTB）。IRC 判定に基づく DOR の中央値はコホート B で未到達（95% CI：4.8 カ月，NE），併合 RP2D で 12.7（95% CI：4.8，NE）カ月であった。奏効後 6 カ月及び 9 カ月時点で奏効を持続していた被験者の割合は，コホート B でいずれも 73.1%（95% CI：41.8%，89.3%），併合 RP2D でそれぞれ 73.2%（95% CI：49.2%，87.2%）及び 61.0%（95% CI：30.0%，81.6%）と推定された（5.3.5.2.1-1_CSR_TEFDOR01COHORTB 及び GEFDOR01COHORTB）。

2.7.3.3.2.3 最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合は，コホート A（122 例）でそれぞれ 56.6%（69 例，95% CI：47.3%，65.5%），27.9%（34 例，95% CI：20.1%，36.7%）及び 15.6%（19 例，95% CI：9.6%，23.2%），併合 RP2D（143 例）でそれぞれ 58.0%（83 例，95% CI：49.5%，66.2%），28.7%（41 例，95% CI：21.4%，36.8%）及び 16.8%（24 例，95% CI：11.1%，23.9%）であった（表 2.7.3-3）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合は，日本コホート（36 例）でそれぞれ 72.2%（26 例，95% CI：54.8%，85.8%），47.2%（17 例，95% CI：30.4%，64.5%）及び 38.9%（14 例，95% CI：23.1%，56.5%）であった（表 2.7.3-4）。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

IRC 判定に基づく最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合は，コホート C（109 例）でそれぞれ 62.4%（68 例，95% CI：52.6%，71.5%），40.4%（44 例，95% CI：31.1%，50.2%）及び 31.2%（34 例，95% CI：22.7%，40.8%），併合 RP2D（145 例）でそれぞれ 60.7%（88 例，95% CI：52.2%，68.7%），38.6%（56 例，95% CI：30.7%，47.1%）及び 29.7%（43 例，95% CI：22.4%，37.8%）であった（表 2.7.3-5）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合は，コホート B（34 例）でそれぞれ 41.2%（14 例，95% CI：24.6%，59.3%），26.5%（9 例，95% CI：12.9%，44.4%）及び 14.7%（5 例，95% CI：5.0%，31.1%），併合 RP2D（51 例）でそれぞれ 43.1%（22 例，95% CI：29.3%，57.8%），21.6%（11 例，95% CI：11.3%，35.3%）及び 13.7%（7 例，95% CI：5.7%，26.3%）であった（表 2.7.3-6）。

2.7.3.3.2.4 微小残存病変（MRD）陰性率

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

10^{-5} 及び 10^{-6} 感度閾値での MRD 陰性率は，コホート A（122 例）でそれぞれ 32.8%（40 例，95% CI：24.6%，41.9%）及び 20.5%（25 例，95% CI：13.7%，28.7%），併合 RP2D（143 例）でそれぞれ 30.1%（43 例，95% CI：22.7%，38.3%）及び 18.9%（27 例，95% CI：12.8%，26.3%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 22）。IRC 判定に基づく最良効果で CR 以上を達成した被験者（コホート A で 34 例，併合 RP2D で 41 例）における 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率はコホート A で 52.9%（18 例，95% CI：35.1%，70.2%），併合 RP2D で 48.8%（20 例，95% CI：32.9%，64.9%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 23）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

10^{-5} 及び 10^{-6} 感度閾値での MRD 陰性率は，日本コホート（36 例）でそれぞれ 36.1%（13 例，95% CI：20.8%，53.8%）及び 16.7%（6 例，95% CI：6.4%，32.8%）であった（5.3.5.2.1-3_CSR_Table 13）。IRC 判定に基づく最良効果で CR 以上を達成した被験者（17 例）における

10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は 47.1%（8 例，95% CI：23.0%，72.2%）であった（5.3.5.2.1-3_CSR_TBMKMRD01CJPN）。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

10^{-5} 及び 10^{-6} 感度閾値での MRD 陰性率は，コホート C（109 例）でそれぞれ 36.7%（40 例，95% CI：27.7%，46.5%）及び 27.5%（30 例，95% CI：19.4%，36.9%），併合 RP2D（145 例）でそれぞれ 29.7%（43 例，95% CI：22.4%，37.8%）及び 20.7%（30 例，95% CI：14.4%，28.2%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 38）。IRC 判定に基づく最良効果で CR 以上を達成した被験者（コホート C で 44 例，併合 RP2D で 56 例）における 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率はコホート C で 47.7%（21 例，95% CI：32.5%，63.3%），併合 RP2D で 42.9%（24 例，95% CI：29.7%，56.8%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 39）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

10^{-5} 及び 10^{-6} 感度閾値での MRD 陰性率は，コホート B（34 例）でそれぞれ 8.8%（3 例，95% CI：1.9%，23.7%）及び 5.9%（2 例，95% CI：0.7%，19.7%），併合 RP2D（51 例）でそれぞれ 5.9%（3 例，95% CI：1.2%，16.2%）及び 3.9%（2 例，95% CI：0.5%，13.5%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TBMKMRD01ACOHORTB）。IRC 判定に基づく最良効果で CR 以上を達成した被験者（コホート B で 9 例，併合 RP2D で 11 例）における 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率はコホート B で 11.1%（1 例，95% CI：0.3%，48.2%），併合 RP2D で 9.1%（1 例，95% CI：0.2%，41.3%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TBMKMRD01CCOHORTB）。

2.7.3.3.2.5 奏効までの期間（TTR）

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく奏効例（コホート A で 89 例，併合 RP2D で 104 例）の初回奏効，最良効果，VGPR 以上及び CR 以上までの期間の中央値（範囲）は，コホート A でそれぞれ 1.15（0.2～5.0）カ月，2.10（1.1～10.4）カ月，1.58（0.2～6.2）カ月及び 2.10（1.1～10.4）カ月，併合 RP2D でそれぞれ 1.15（0.2～5.0）カ月，2.10（0.8～12.4）カ月，1.87（0.2～6.2）カ月及び 2.14（1.1～12.4）カ月であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TEFTTR01RP2DCOHORTA）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく奏効例（日本コホートで 28 例）の初回奏効，最良効果，VGPR 以上及び CR 以上までの期間の中央値（範囲）は，それぞれ 1.18（1.1～3.0）カ月，3.48（1.2～11.2）カ月，2.14（1.1～7.6）カ月及び 4.90（1.2～10.0）カ月であった（5.3.5.2.1-3_CSR_TEFTTR01JPN）。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

IRC 判定に基づく奏効例（コホート C で 79 例，併合 RP2D で 104 例）の初回奏効，最良効果，VGPR 以上及び CR 以上までの期間の中央値（範囲）は，コホート C でそれぞれ 1.28（0.2～9.2）カ月，3.29（0.3～12.9）カ月，2.38（0.3～12.7）カ月及び 5.36（1.3～12.2）カ月，併合 RP2D でそれぞれ 1.25（0.2～9.2）カ月，3.04（0.3～12.9）カ月，2.22（0.3～12.7）カ月及び 4.68（1.3～12.2）カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TEFTTR01RP2DCOHORTC）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく奏効例（コホート B で 22 例，併合 RP2D で 30 例）の初回奏効，最良効果，VGPR 以上及び CR 以上までの期間の中央値（範囲）は，コホート B でそれぞれ 1.12（0.2～2.1）カ月，2.02（1.1～12.2）カ月，1.20（1.0～4.3）カ月及び 2.10（1.0～5.8）カ月，併合 RP2D でそれぞれ 1.10（0.2～2.4）カ月，2.02（0.3～12.2）カ月，1.18（0.3～6.4）カ月及び 2.14（1.0～12.0）カ月であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TEFTTR01COHORTB）。

2.7.3.3.2.6 無増悪生存期間（PFS）

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく PFS の中央値はコホート A で 7.0（95% CI：5.7，9.1）カ月，併合 RP2D で 7.5（95% CI：5.7，9.2）カ月であった。投与開始から 6 カ月及び 9 カ月時点の PFS 率は，コホート A でそれぞれ 56.8%（95% CI：47.4%，65.2%）及び 42.0%（95% CI：33.0%，50.8%），併合 RP2D でそれぞれ 57.7%（95% CI：48.9%，65.5%）及び 43.3%（95% CI：34.9%，51.5%）と推定された（5.3.5.2.1-1_CSR_TEFPFS01RP2DCOHORTA 及び Figure 17）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく PFS の中央値は日本コホートで 15.5（95% CI：11.3，NE）カ月であった。投与開始から 6 カ月及び 9 カ月時点の PFS 率は，それぞれ 81.8%（95% CI：63.7%，91.4%）及び 77.0%（95% CI：56.9%，88.6%）と推定された（5.3.5.2.1-3_CSR_TEFPFS01JPN 及び Figure 5）。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

IRC 判定に基づく PFS の中央値はコホート C で未到達（95% CI：NE，NE），併合 RP2D で 14.2（95% CI：9.6，NE）カ月であった。投与開始から 6 カ月及び 9 カ月時点の PFS 率は，コホート C でそれぞれ 67.9%（95% CI：58.1%，75.9%）及び 63.8%（95% CI：53.8%，72.2%），併合 RP2D でそれぞれ 63.5%（95% CI：54.9%，70.9%）及び 58.9%（95% CI：50.2%，66.6%）と推定された（5.3.5.2.1-2_CSR_TEFPFS01RP2DCOHORTC 及び Figure 22）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく PFS の中央値はコホート B で未到達（95% CI：3.1 カ月，NE），併合 RP2D で 6.0（95% CI：3.4，NE）カ月であった。投与開始から 6 カ月及び 9 カ月時点の PFS 率は，コホート B でいずれも 53.0%（95% CI：30.4%，71.3%），併合 RP2D でいずれも 46.8%（95% CI：30.5%，61.5%）と推定された（5.3.5.2.1-1_CSR_TEFPFS01COHORTB 及び GEFPFS01COHORTB）。

2.7.3.3.2.7 全生存期間（OS）

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

CCO 時点では，コホート A 及び併合 RP2D のいずれも OS は中央値に達しなかった（95% CI：NE，NE）。投与開始から 6 カ月及び 9 カ月時点の全生存率は，コホート A でそれぞれ 87.6%（95% CI：80.2%，92.3%）及び 78.7%（95% CI：70.2%，85.1%），併合 RP2D でそれぞれ 88.5%（95% CI：81.9%，92.8%）及び 80.7%（95% CI：73.0%，86.5%）と推定された（5.3.5.2.1-1_CSR_TEFOS01RP2DCOHORTA 及び Figure 18）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

CCO 時点では，日本コホートの OS は中央値に達しなかった（95% CI：10.8 カ月，NE）。投与開始から 6 カ月及び 9 カ月時点の全生存率は，それぞれ 91.5%（95% CI：75.9%，97.2%）及び 84.1%（95% CI：65.5%，93.2%）と推定された（5.3.5.2.1-3_CSR_TEFOS01JPN 及び Figure 6）。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

CCO 時点では，コホート C 及び併合 RP2D のいずれも OS は中央値に達しなかった（95% CI：NE，NE 及び 20.1 カ月，NE）。投与開始から 6 カ月及び 9 カ月時点の全生存率は，コホート C でそれぞれ 86.2%（95% CI：78.1%，91.4%）及び 84.3%（95% CI：75.9%，89.9%），併合 RP2D でそれぞれ 85.2%（95% CI：78.2%，90.1%）及び 83.0%（95% CI：75.8%，88.3%）と推定された（5.3.5.2.1-2_CSR_TEFOS01RP2DCOHORTC 及び Figure 23）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

CCO 時点では，OS の中央値はコホート B で未到達（95% CI：5.6 カ月，NE），併合 RP2D で 11.6（95% CI：9.9，NE）カ月であった。投与開始から 6 カ月及び 9 カ月時点の全生存率は，コホート B でそれぞれ 73.5%（95% CI：49.5%，87.4%）及び 66.2%（95% CI：40.1%，83.0%），併合 RP2D でそれぞれ 77.4%（95% CI：60.8%，87.6%）及び 70.1%（95% CI：51.8%，82.5%）と推定された（5.3.5.2.1-1_CSR_TEFOS01COHORTB 及び GEFOS01COHORTB）。

2.7.3.3.2.8 患者報告アウトカム（PRO）

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

1) EORTC-QLQ-C30

コホート A（122 例）の EORTC-QLQ-C30 のコンプライアンスは，ベースラインでは 95.9%，Cycle 1 Day 1～Cycle 7 Day 1 では 78.3%～92.3%であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TPROQLQ01RP2DCOHORTA）。

各尺度の意味のある改善は，文献に基づく MCT としてベースラインからの 10 ポイント以上の改善（Cocks 2008）と定義した。Cycle 7 Day 1（投与開始後 6 カ月）までに，文献に基づく MCT でベースラインから意味のある改善が認められた尺度別の被験者の割合は，分布に基づく MCT（ベースライン値の SD の半分以上の改善）を用いた結果とおおむね同様であった。文献に基づく MCT でベースラインから Cycle 7 Day 1 までに意味のある改善が認められた被験者の割合は，全般的健康状態で最大 50.0%，身体機能で最大 38.9%，疲労で最大 69.9%，疼痛で最大 84.9%であった（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 24 及び TPROQLQ06ARP2DCOHORTA）。

ベースラインから Cycle 7 Day 1 までの変化量の平均値（SD）は，全般的健康状態では Cycle 1 Day 1 で-0.89（21.259）と低下傾向を示し，その後 Cycle 7 Day 1 まで 2.29（21.662）～13.94（21.625）と上昇傾向を示した。身体機能では Cycle 1 Day 1 で-1.73（18.708），Cycle 3 Day 1 で-2.44（18.401）と低下傾向を示し，その後 Cycle 5 Day 1 で 3.16（20.727），Cycle 7 Day 1 で 10.25（21.393）と上昇傾向を示した。疲労では Cycle 1 Day 1 で 1.83（26.953），Cycle 3 Day 1 で 2.01（25.533）と上昇傾向を示し，その後 Cycle 5 Day 1 で-4.62（24.880），Cycle 7 Day 1 で-7.41（25.084）と低下傾向を示した。疼痛では Cycle 1 Day 1 で-1.12（26.911）であり大きな変化は認

められなかったが，その後 Cycle 7 Day 1 まで-10.33（27.937）～-14.35（24.911）と低下傾向を示した（5.3.5.2.1-1_CSR_TPROQLQ02RP2DCOHORTA）。

反復測定混合効果モデルを用いた，EORTC-QLQ-C30 の主要な尺度の Cycle 7 Day 1 時点のベースラインからの変化量の LS 平均値は，全般的健康状態が 13.3（95% CI：8.83，17.81），身体機能が 8.5（95% CI：4.17，12.88），疲労が-8.4（95% CI：-14.12，-2.71），疼痛が-13.8（95% CI：-19.72，-7.79）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TPROQLQ05RP2DCOHORTA）。

2) EQ-5D-5L

コホート A（122 例）の EQ-5D-5L のコンプライアンスは，ベースラインでは 93.4%，Cycle 1 Day 1～Cycle 7 Day 1 では 75.4%～86.4%であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TPROEQ01RP2DCOHORTA）。

反復測定混合効果モデルを用いた，EQ-5D-5L VAS スコアの Cycle 7 Day 1 時点のベースラインからの変化量の LS 平均値は 9.6（95% CI：4.3，15）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TPROEQ05RP2DCOHORTA）。

VAS スコアの意味のある改善は，文献に基づく MCT としてベースラインからの 7 ポイント以上の改善（Pickard 2007）と定義した。Cycle 3 Day 1，Cycle 5 Day 1 及び Cycle 7 Day 1 の VAS スコアでは，文献に基づく MCT でベースラインから意味のある改善が認められた被験者の割合はそれぞれ 25.8%（23/89 例），31.9%（23/72 例）及び 32.7%（17/52 例）であり，分布に基づく MCT（ベースライン値の SD の半分以上の改善）を用いた結果とおおむね同様であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TPROEQ06RP2DCOHORTA 及び TPROEQ06ARP2DCOHORTA）。

3) PGIS

コホート A（122 例）の PGIS のコンプライアンスは，ベースラインでは 96.7%，Cycle 1 Day 1～Cycle 7 Day 1 では 79.7%～93.3%であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TPROPGIS01RP2DCOHORTA）。

PGIS の疾患重症度が「なし」又は「軽度」であった被験者の割合は，ベースラインでは 12.7%（15/118 例）であり，Cycle 3 Day 1，Cycle 5 Day 1 及び Cycle 7 Day 1 ではそれぞれ 29.9%（29/97 例），40.5%（30/74 例）及び 41.8%（23/55 例）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TPROPGIS03RP2DCOHORTA）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

1) EORTC-QLQ-C30

日本コホート（36 例）の EORTC-QLQ-C30 のコンプライアンスは，ベースラインでは 100.0%，Cycle 1 Day 1～Cycle 7 Day 1 では 97.1%～100.0%であった（5.3.5.2.1-3_CSR_TPROQLQ01JPN）。

Cycle 7 Day 1 までに，文献に基づく MCT でベースラインから意味のある改善が認められた尺度別の被験者の割合は，分布に基づく MCT を用いた結果とおおむね同様であった。文献に基づく MCT でベースラインから Cycle 7 Day 1 までに意味のある改善が認められた被験者の割合は，全般的健康状態で最大 38.5%，身体機能で最大 28.6%，疲労で最大 42.3%，疼痛で最大 38.5%であった（5.3.5.2.1-3_CSR_Table 14 及び TPROQLQ06AJPN）。

ベースラインから Cycle 7 Day 1 までの変化量の平均値（SD）は，全般的健康状態では Cycle 1 Day 1 で-0.25（26.800），Cycle 3 Day 1 で-1.39（20.886）と低下傾向を示し，その後 Cycle 5 Day 1 で 6.09（22.676），Cycle 7 Day 1 で 6.35（23.408）と上昇傾向を示した。身体機能では Cycle 1 Day 1 で-2.88（20.864），Cycle 3 Day 1 で-1.99（15.338）と低下傾向を示し，その後 Cycle 5 Day 1 で 2.99（14.415），Cycle 7 Day 1 で 6.35（11.828）と上昇傾向を示した。疲労では Cycle 1 Day 1 で 3.37（27.845），Cycle 3 Day 1 で 0.72（22.395）と上昇傾向を示し，その後 Cycle 5 Day 1 で-5.98（27.077），Cycle 7 Day 1 で-3.17（25.372）と低下傾向を示した。疼痛では Cycle 1 Day 1 で 4.55（33.663）と上昇傾向を示し，その後 Cycle 7 Day 1 まで-2.38（32.183）～-7.53（33.099）と低下傾向を示した（5.3.5.2.1-3_CSR_TPROQLQ02JPN）。

反復測定混合効果モデルを用いた，EORTC-QLQ-C30 の主要な尺度の Cycle 7 Day 1 時点のベースラインからの変化量の LS 平均値は，全般的健康状態が 5.5（95% CI：-2.5，13.43），身体機能が 3.7（95% CI：-2.83，10.14），疲労が-4（95% CI：-12.69，4.78），疼痛が-1.3（95% CI：-11.17，8.55）であった（5.3.5.2.1-3_CSR_TPROQLQ05JPN）。

2) EQ-5D-5L

日本コホート（36 例）の EQ-5D-5L のコンプライアンスは，ベースラインでは 100.0%，Cycle 1 Day 1～Cycle 7 Day 1 では 97.1%～100.0%であった（5.3.5.2.1-3_CSR_TPROEQ01JPN）。

反復測定混合効果モデルを用いた，EQ-5D-5L VAS スコアの Cycle 7 Day 1 時点のベースラインからの変化量の LS 平均値は-2.5（95% CI：-9.8，4.8）であった（5.3.5.2.1-3_CSR_TPROEQ05JPN）。

Cycle 3 Day 1，Cycle 5 Day 1 及び Cycle 7 Day 1 の VAS スコアでは，文献に基づく MCT でベースラインから意味のある改善が認められた被験者の割合はそれぞれ 35.5%（11/31 例），42.3%（11/26 例）及び 19.0%（4/21 例）であり，分布に基づく MCT を用いた結果とおおむね同様であった（5.3.5.2.1-3_CSR_TPROEQ06JPN 及び TPROEQ06AJPN）。

3) PGIS

日本コホート（36 例）の PGIS のコンプライアンスは，ベースラインでは 100.0%，Cycle 1 Day 1～Cycle 7 Day 1 では 97.1%～100.0%であった（5.3.5.2.1-3_CSR_TPROPGIS01JPN）。

PGIS の疾患重症度が「なし」又は「軽度」であった被験者の割合は，ベースラインでは 30.6%（11/36 例）であり，Cycle 3 Day 1，Cycle 5 Day 1 及び Cycle 7 Day 1 ではそれぞれ 48.4%（15/31 例），65.4%（17/26 例）及び 66.7%（14/21 例）であった（5.3.5.2.1-3_CSR_TPROPGIS03JPN）。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

1) EORTC-QLQ-C30

コホート C（109 例）の EORTC-QLQ-C30 のコンプライアンスは，ベースラインでは 97.2%，Cycle 1 Day 1～Cycle 7 Day 1 では 82.0%～90.9%であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TPROQLQ01RP2DCOHORTC）。

Cycle 7 Day 1 までに，文献に基づく MCT でベースラインから意味のある改善が認められた尺度別の被験者の割合は，分布に基づく MCT を用いた結果とおおむね同様であった。文献に基づく MCT でベースラインから Cycle 7 Day 1 までに意味のある改善が認められた被験者の割合は，

全般的健康状態で最大 33.3%，身体機能で最大 35.3%，疲労で最大 45.6%，疼痛で最大 42.6%であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 40 及び TPROQLQ06ARP2DCOHORTC）。

ベースラインから Cycle 7 Day 1 までの変化量の平均値（SD）は，全般的健康状態では Cycle 1 Day 1 で-4.41（24.505），Cycle 3 Day 1 で-1.39（23.736）と低下傾向を示し，その後 Cycle 5 Day 1 で 3.80（23.851），Cycle 7 Day 1 で 3.47（27.715）と上昇傾向を示した。身体機能では Cycle 1 Day 1 で-2.83（18.244）と低下傾向を示し，その後 Cycle 7 Day 1 まで 0.11（19.579）～4.44（19.864）と上昇傾向を示した。疲労では Cycle 1 Day 1 で 1.14（24.123），Cycle 3 Day 1 で 3.24（24.700）と上昇傾向を示し，その後 Cycle 5 Day 1 で-3.98（22.469），Cycle 7 Day 1 で-5.56（19.547）と低下傾向を示した。疼痛では Cycle 1 Day 1 で-0.56（24.676）であり大きな変化は認められなかったが，その後 Cycle 7 Day 1 まで-4.17（24.980）～-6.72（27.533）と低下傾向を示した（5.3.5.2.1-2_CSR_TPROQLQ02RP2DCOHORTC）。

反復測定混合効果モデルを用いた，EORTC-QLQ-C30 の主要な尺度の Cycle 7 Day 1 時点のベースラインからの変化量の LS 平均値は，全般的健康状態が 3.1（95% CI：-1.72，7.87），身体機能が 3.8（95% CI：-0.29，7.94），疲労が-5.5（95% CI：-10.36，-0.62），疼痛が-6.1（95% CI：-11.61，-0.68）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TPROQLQ05RP2DCOHORTC）。

2) EQ-5D-5L

コホート C（109 例）の EQ-5D-5L のコンプライアンスは，ベースラインでは 96.3%，Cycle 1 Day 1～Cycle 7 Day 1 では 80.9%～88.2%であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TPROEQ01RP2DCOHORTC）。

反復測定混合効果モデルを用いた，EQ-5D-5L VAS スコアの Cycle 7 Day 1 時点のベースラインからの変化量の LS 平均値は 4.8（95% CI：-0.1，9.7）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TPROEQ05RP2DCOHORTC）。

Cycle 3 Day 1，Cycle 5 Day 1 及び Cycle 7 Day 1 の VAS スコアでは，文献に基づく MCT でベースラインから意味のある改善が認められた被験者の割合はそれぞれ 16.9%（12/71 例），26.9%（18/67 例）及び 33.3%（19/57 例）であり，分布に基づく MCT を用いた結果とおおむね同様であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TPROEQ06RP2DCOHORTC 及び TPROEQ06ARP2DCOHORTC）。

3) PGIS

コホート C（109 例）の PGIS のコンプライアンスは，ベースラインでは 99.1%，Cycle 1 Day 1～Cycle 7 Day 1 では 84.3%～89.5%であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TPROPGIS01RP2DCOHORTC）。

PGIS の疾患重症度が「なし」又は「軽度」であった被験者の割合は，ベースラインでは 20.4%（22/108 例）であり，Cycle 3 Day 1，Cycle 5 Day 1 及び Cycle 7 Day 1 ではそれぞれ 40.0%（30/75 例），48.5%（33/68 例）及び 50.8%（30/59 例）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TPROPGIS03RP2DCOHORTC）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

1) EORTC-QLQ-C30

コホート B（34 例）の EORTC-QLQ-C30 のコンプライアンスは，ベースラインでは 91.2%，Cycle 1 Day 1～Cycle 7 Day 1 では 83.3%～88.9%であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TPROQLQ01COHORTB）。

Cycle 7 Day 1 までに，文献に基づく MCT でベースラインから意味のある改善が認められた尺度別の被験者の割合は，分布に基づく MCT を用いた結果とおおむね同様であった。文献に基づく MCT でベースラインから Cycle 7 Day 1 までに意味のある改善が認められた被験者の割合は，全般的健康状態で最大 40.0%，身体機能で最大 25.0%，疲労で最大 75.0%，疼痛で最大 80.0%であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TPROQLQ06COHORTB 及び TPROQLQ06ACOHORTB）。

ベースラインから Cycle 7 Day 1 までの変化量の平均値（SD）は，全般的健康状態では Cycle 1 Day 1 で-8.33（19.149）と低下傾向を示し，その後 Cycle 7 Day 1 まで 4.63（19.642）～15.28（23.814）と上昇傾向を示した。身体機能では Cycle 1 Day 1 から Cycle 5 Day 1 まで-1.05（8.093）～-2.50（10.040）と低下傾向を示し，その後 Cycle 7 Day 1 で 4.76（14.254）と上昇傾向を示した。疲労では Cycle 1 Day 1 から Cycle 5 Day 1 まで 2.34（22.704）～9.88（17.523）と上昇傾向を示し，その後 Cycle 7 Day 1 で-6.35（23.880）と低下傾向を示した。疼痛では Cycle 1 Day 1 で-2.47（28.384）であり大きな変化は認められなかったが，その後 Cycle 7 Day 1 まで-16.67（38.832）～-26.19（38.318）と低下傾向を示した（5.3.5.2.1-1_CSR_TPROQLQ02COHORTB）。

反復測定混合効果モデルを用いた，EORTC-QLQ-C30 の主要な尺度の Cycle 7 Day 1 時点のベースラインからの変化量の LS 平均値は，全般的健康状態が 12.1（95% CI：-1.21，25.37），身体機能が 3.5（95% CI：-5.26，12.24），疲労が-3.3（95% CI：-14.05，7.54），疼痛が-20（95% CI：-35.58，-4.38）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TPROQLQ05COHORTB）。

2) EQ-5D-5L

コホート B（34 例）の EQ-5D-5L のコンプライアンスは，ベースラインでは 91.2%，Cycle 1 Day 1～Cycle 7 Day 1 では 83.3%～88.9%であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TPROEQ01COHORTB）。

反復測定混合効果モデルを用いた，EQ-5D-5L VAS スコアの Cycle 7 Day 1 時点のベースラインからの変化量の LS 平均値は 19.6（95% CI：4.1，35.1）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TPROEQ05COHORTB）。

Cycle 3 Day 1，Cycle 5 Day 1 及び Cycle 7 Day 1 の VAS スコアでは，文献に基づく MCT でベースラインから意味のある改善が認められた被験者の割合はそれぞれ 35.0%（7/20 例），30.0%（3/10 例）及び 37.5%（3/8 例）であり，分布に基づく MCT を用いた結果とおおむね同様であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TPROEQ06COHORTB 及び TPROEQ06ACOHORTB）。

3) PGIS

コホート B（34 例）の PGIS のコンプライアンスは，ベースラインでは 91.2%，Cycle 1 Day 1～Cycle 7 Day 1 では 83.3%～88.9%であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TPROPGIS01COHORTB）。

PGIS の疾患重症度が「なし」又は「軽度」であった被験者の割合は，ベースラインでは 19.4%（6/31 例）であり，Cycle 3 Day 1，Cycle 5 Day 1 及び Cycle 7 Day 1 ではそれぞれ 55.0%（11/20

例），40.0%（4/10 例）及び 75.0%（6/8 例）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TPROPGIS03COHORTB）。

2.7.3.3.2.9 バイオマーカーと治療反応性の相関

(1) サイトカインと治療反応性の相関

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

本薬の投与後にサイトカイン誘導が認められた。治療効果と各サイトカイン（IL-6，IFN-γ，TNF-α，IL-10 又は可溶性 IL-2Rα）の最大変化率との間に統計学的に意味のある相関は認められなかったが，非奏効例と比較して奏効例で IL-10 及び可溶性 IL-2Rα が多く誘導される傾向がみられた（5.3.5.2.1-1_CSR_5.3.4.1）。

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

本薬の投与後にサイトカイン誘導が認められた。治療効果と各サイトカイン（IL-6，IFN-γ，TNF-α，IL-10 又は可溶性 IL-2Rα）の最大変化率との間に統計学的に意味のある相関は認められなかったが，非奏効例と比較して奏効例で IL-6，IFN-γ，IL-10 及び可溶性 IL-2Rα が多く誘導される傾向がみられた（5.3.5.2.1-3_CSR_5.4.4.1）。

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

本薬の投与後にサイトカイン誘導が認められた。治療効果と各サイトカイン（IL-6，IFN-γ，TNF-α，IL-10 又は可溶性 IL-2Rα）の最大変化率との間に統計学的に意味のある相関は認められなかったが，非奏効例と比較して奏効例で IL-10 及び可溶性 IL-2Rα が多く誘導される傾向がみられた（5.3.5.2.1-1_CSR_6.3.4.1）。

4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

本薬の投与後にサイトカイン誘導が認められた。治療効果と各サイトカイン（IL-6，IFN-γ，TNF-α，IL-10 又は可溶性 IL-2Rα）の最大変化率との間に統計学的に意味のある相関は認められなかったが，非奏効例と比較して奏効例で TNF-α が多く誘導される傾向がみられた（5.3.5.2.1-1_CSR_7.3.4.1）。

(2) T 細胞活性化と治療反応性の相関

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

本薬の投与後に T 細胞の活性化が認められた。治療効果と各 T 細胞活性化マーカー（CD4+ 又は CD8+ T 細胞上の CD25，CD38，HLA-DR，LAG-3，PD-1 又は TIM-3 の発現）の最大変化率との間に統計学的に意味のある相関は認められなかったが，非奏効例と比較して奏効例で CD38，LAG-3 及び TIM-3 が多く誘導される傾向がみられた（5.3.5.2.1-1_CSR_5.3.4.2）。

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

本薬の投与後に T 細胞の活性化が認められた。治療効果と各 T 細胞活性化マーカー（CD4+ 又は CD8+ T 細胞上の CD25，CD38，HLA-DR，LAG-3，PD-1 又は TIM-3 の発現）の最大変化率との間に統計学的に意味のある相関は認められなかったが，非奏効例と比較して奏効例で CD38，HLA-DR，LAG-3 及び TIM-3 が多く誘導される傾向がみられた（5.3.5.2.1-3_CSR_5.4.4.2）。

3）0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

本薬の投与後に T 細胞の活性化が認められた。治療効果と各 T 細胞活性化マーカー（CD4+ 又は CD8+ T 細胞上の CD25，CD38，HLA-DR，LAG-3，PD-1 又は TIM-3 の発現）の最大変化率との間に統計学的に意味のある相関は認められなかったが，非奏効例と比較して奏効例で LAG-3 及び TIM-3 が多く誘導される傾向がみられた（5.3.5.2.1-1_CSR_6.3.4.2）。

4）T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

本薬の投与後に T 細胞の活性化が認められた。治療効果と各 T 細胞活性化マーカー（CD4+ 又は CD8+ T 細胞上の CD25，CD38，HLA-DR，LAG-3，PD-1 又は TIM-3 の発現）の最大変化率との間に統計学的に意味のある相関は認められなかったが，非奏効例と比較して奏効例で CD38，LAG-3 及び TIM-3 が多く誘導される傾向がみられた（5.3.5.2.1-1_CSR_7.3.4.2）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO），0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）及び T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2023 年 1 月 CCO）の IRC 判定に基づく ORR に対し，事前に規定した人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び前治療歴（性別，年齢，ベースラインの腎機能，人種，ベースラインの ECOG performance status スコア，前治療ライン数，治療抵抗性の状況，自家造血幹細胞移植の治療歴，骨髄腫の種類，ベースラインの ISS 病期，ベースラインの R-ISS 病期，細胞遺伝学的なリスク，骨髄中形質細胞割合，ベースラインの腫瘍内 GPRC5D 発現量，ベースラインの髄外性形質細胞腫，抗体薬物複合体の治療歴）別に，部分集団解析を実施した。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A の ORR の部分集団解析では，一部の部分集団で被験者数が少なく解釈に限界があるものの，ベースラインに髄外性形質細胞腫を有する被験者を除く全ての部分集団で，IRC 判定に基づく ORR はおおむね一貫していた。併合 RP2D の ORR の部分集団解析の結果もコホート A と同様であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TEFRESP01CRP2DCOHORTA 及び GEFRESP02RP2DCOHORTA）。

(2) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C の ORR の部分集団解析では，一部の部分集団で被験者数が少なく解釈に限界があるものの，ベースラインに髄外性形質細胞腫を有する被験者を除くほぼ全ての部分集団で，IRC 判定に基づく ORR はおおむね一貫していた。併合 RP2D の ORR の部分集団解析の結果もコホート C と同様であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TEFRESP01CRP2DCOHORTC 及び GEFRESP02RP2DCOHORTC）。

(3) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2023 年 1 月 CCO）

コホート B の ORR の部分集団解析では，一部の部分集団で被験者数が少なく解釈に限界があるものの，全ての部分集団で，IRC 判定に基づく ORR はおおむね一貫していた。併合 RP2D の ORR の部分集団解析の結果では，ベースラインに髄外性形質細胞腫を有する被験者を除く全ての部分集団で，IRC 判定に基づく ORR はおおむね一貫していた（5.3.5.2.1-2_CSR_TEFRESP01CRP2DCOHORTB 及び GEFRESP02ACOHORTB）。

2.7.3.3.4 有効性の更新データの概要

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

2023 年 1 月 CCO のコホート A（122 例）及び併合 RP2D（143 例）の追跡期間の中央値（範囲）は，それぞれ 18.66［0.5（被験者死亡）～21.4］カ月及び 18.79［0.5（被験者死亡）～32.9］カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSIFU01RP2DCOHORTA）。本薬投与期間の中央値（範囲）はコホート A で 7.129（0.03～20.67）カ月，併合 RP2D で 6.867（0.03～32.92）カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 14）。

- IRC 判定に基づく ORR はコホート A で 74.6%（91 例，95% CI：65.9%，82.0%），併合 RP2D で 74.1%（106 例，95% CI：66.1%，81.1%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 18）。
- IRC 判定に基づく奏効例（コホート A で 91 例，併合 RP2D で 106 例）の追跡期間の中央値（範囲）はコホート A で 18.69（3.4～21.1）カ月，併合 RP2D で 18.86（2.7～32.9）カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSIFU01B1RP2DCOHORTA）。IRC 判定に基づく DOR の中央値はコホート A で 8.8（95% CI：6.5，12.7）カ月，併合 RP2D で 9.5（95% CI：6.7，13.3）カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TEFDOR01RP2DCOHORTA）。
- IRC 判定に基づく最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合は，コホート A でそれぞれ 58.2%（71 例，95% CI：48.9%，67.1%），33.6%（41 例，95% CI：25.3%，42.7%）及び 23.8%（29 例，95% CI：16.5%，32.3%），併合 RP2D でそれぞれ 59.4%（85 例，95% CI：50.9%，67.6%），33.6%（48 例，95% CI：25.9%，41.9%）及び 23.8%（34 例，95% CI：17.1%，31.6%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 18）。
- 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は，コホート A で 33.6%（41 例，95% CI：25.3%，42.7%），併合 RP2D で 30.8%（44 例，95% CI：23.3%，39.0%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 19）。IRC 判定に基づく最良効果で CR 以上を達成した被験者（コホート A で 41 例，併合 RP2D で 48 例）における 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率はコホート A で 58.5%（24 例，95% CI：42.1%，73.7%），併合 RP2D で 54.2%（26 例，95% CI：39.2%，68.6%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 20）。
- IRC 判定に基づく奏効例（コホート A で 91 例，併合 RP2D で 106 例）の初回奏効，最良効果，VGPR 以上及び CR 以上までの期間の中央値（範囲）は，コホート A でそれぞれ 1.15（0.2～10.9）カ月，2.10（1.1～12.7）カ月，1.58（0.2～10.9）カ月及び 2.20（1.1～12.2）カ月，併合 RP2D でそれぞれ 1.15（0.2～10.9）カ月，2.23（0.8～12.7）カ月，1.87（0.2～10.9）カ月及び 2.64（1.1～12.4）カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TEFTTR01RP2DCOHORTA）。
- IRC 判定に基づく PFS の中央値はコホート A で 7.5（95% CI：5.7，9.4）カ月，併合 RP2D で 7.5（95% CI：5.7，9.4）カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TEFPFS01RP2DCOHORTA）。
- CCO 時点では，コホート A 及び併合 RP2D のいずれも OS は中央値に達しなかった（95% CI：NE，NE 及び 25.6 カ月，NE）。9 カ月及び 12 カ月時点の全生存率は，コホート A でそれぞれ 79.1%（95% CI：70.7%，85.4%）及び 73.9%（95% CI：65.1%，80.9%），併

合 RP2D でそれぞれ 81.0%（95% CI：73.4%，86.7%）及び 76.4%（95% CI：68.3%，82.7%）と推定された（5.3.5.2.1-2_CSR_TEFOS01RP2DCOHORTA）。

- コホート A では，反復測定混合効果モデルを用いた，EORTC-QLQ-C30 の主要な尺度の Cycle 7 Day 1 時点のベースラインからの変化量の LS 平均値は，全般的健康状態が 12.2（95% CI：7.96，16.43），身体機能が 7.7（95% CI：3.53，11.91），疲労が-9.1（95% CI：-14.44，-3.66），疼痛が-13（95% CI：-18.82，-7.27）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TPROQLQ05RP2DCOHORTA）。反復測定混合効果モデルを用いた，EQ-5D-5L VAS スコアの Cycle 7 Day 1 時点のベースラインからの変化量の LS 平均値は 8.7（95% CI：3.6，13.7）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TPROEQ05RP2DCOHORTA）。PGIS の疾患重症度が「なし」又は「軽度」であった被験者の割合は，ベースラインでは 12.5%（15/120 例）であり，Cycle 7 Day 1 では 42.6%（23/54 例）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TPROPGIS03RP2DCOHORTA）。

(2) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2023 年 1 月 CCO）

2023 年 1 月 CCO のコホート B（34 例）及び併合 RP2D（51 例）の追跡期間の中央値（範囲）は，それぞれ 14.00［1.0（被験者死亡）～23.3］カ月及び 14.75［1.0（被験者死亡）～29.0］カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSIFU01COHORTB）。本薬投与期間の中央値（範囲）はコホート B で 5.733（0.43～21.09）カ月，併合 RP2D で 5.749（0.43～23.26）カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSIEX02COHORTB）。

- IRC 判定に基づく ORR はコホート B で 73.5%（25 例，95% CI：55.6%，87.1%），併合 RP2D で 64.7%（33 例，95% CI：50.1%，77.6%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 50）。
- IRC 判定に基づく奏効例（コホート B で 25 例，併合 RP2D で 33 例）の追跡期間の中央値（範囲）はコホート B で 14.00［4.9（被験者死亡）～23.3］カ月，併合 RP2D で 15.28［4.9（被験者死亡）～29.0］カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSIFU01B1COHORTB）。IRC 判定に基づく DOR の中央値はコホート B で 11.9（95% CI：3.7，NE）カ月，併合 RP2D で 11.9（95% CI：4.8，NE）カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TEFDOR01COHORTB）。
- IRC 判定に基づく最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合は，コホート B でそれぞれ 58.8%（20 例，95% CI：40.7%，75.4%），47.1%（16 例，95% CI：29.8%，64.9%）及び 38.2%（13 例，95% CI：22.2%，56.4%），併合 RP2D でそれぞれ 54.9%（28 例，95% CI：40.3%，68.9%），35.3%（18 例，95% CI：22.4%，49.9%）及び 29.4%（15 例，95% CI：17.5%，43.8%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 50）。
- 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は，コホート B で 26.5%（9 例，95% CI：12.9%，44.4%），併合 RP2D で 17.6%（9 例，95% CI：8.4%，30.9%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 51）。IRC 判定に基づく最良効果で CR 以上を達成した被験者（コホート B で 16 例，併合 RP2D で 18 例）における 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率はコホート B で 37.5%（6 例，95% CI：15.2%，64.6%），併合 RP2D で 33.3%（6 例，95% CI：13.3%，59.0%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 52）。

- IRC 判定に基づく奏効例（コホート B で 25 例，併合 RP2D で 33 例）の初回奏効，最良効果，VGPR 以上及び CR 以上までの期間の中央値（範囲）は，コホート B でそれぞれ 1.15（0.2～6.4）カ月，2.10（1.1～13.2）カ月，2.04（1.0～7.0）カ月及び 2.81（1.0～12.9）カ月，併合 RP2D でそれぞれ 1.12（0.2～6.4）カ月，2.10（0.3～13.2）カ月，1.46（0.3～7.0）カ月及び 2.81（1.0～12.9）カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TEFTTR01COHORTB）。
- IRC 判定に基づく PFS の中央値はコホート B で 6.8（95% CI：3.4，NE）カ月，併合 RP2D で 5.1（95% CI：3.4，12.3）カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TEFPFS01COHORTB）。
- CCO 時点では，コホート B 及び併合 RP2D のいずれも OS は中央値に達しなかった（95% CI：NE，NE 及び 11.6 カ月，NE）。9 カ月及び 12 カ月時点の全生存率は，コホート B でいずれも 70.6%（95% CI：52.2%，83.0%），併合 RP2D でそれぞれ 72.5%（95% CI：58.0%，82.7%）及び 62.9%（95% CI：47.5%，74.9%）と推定された（5.3.5.2.1-2_CSR_TEFOS01COHORTB）。
- コホート B では，反復測定混合効果モデルを用いた，EORTC-QLQ-C30 の主要な尺度の Cycle 7 Day 1 時点のベースラインからの変化量の LS 平均値は，全般的健康状態が 5.5（95% CI：-3.67，14.58），身体機能が 0.4（95% CI：-6.47，7.32），疲労が 2.3（95% CI：-6.06，10.76），疼痛が-18.9（95% CI：-29.71，-8.11）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TPROQLQ05COHORTB）。反復測定混合効果モデルを用いた，EQ-5D-5L VAS スコアの Cycle 7 Day 1 時点のベースラインからの変化量の LS 平均値は 8.5（95% CI：-1.9，18.8）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TPROEQ05COHORTB）。PGIS の疾患重症度が「なし」又は「軽度」であった被験者の割合は，ベースラインでは 19.4%（6/31 例）であり，Cycle 7 Day 1 では 80.0%（12/15 例）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TPROPGIS03COHORTB）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

MMY1001 試験の第 2 相では，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象に，本薬を RP2D（step-up 投与後，0.4 mg/kg を QW SC 投与又は 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与）で投与した。コホート A，B 及び日本コホートでは step-up 投与として本薬 0.01 及び 0.06 mg/kg を 2～4 日間隔で SC 投与し，その 2～4 日後に目標用量の 0.4 mg/kg を QW SC 投与した。0.4 mg/kg の投与は 28 日間を 1 サイクルとし，Day 1，8，15 及び 22 に SC 投与した。コホート C では step-up 投与として本薬 0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg を 2～4 日間隔で SC 投与し，その 2～4 日後に目標用量の 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与した。0.8 mg/kg の投与は 28 日間を 1 サイクルとし，Day 1 及び 15 に SC 投与した。

Step-up 投与の設定根拠

Step-up 投与の間隔及び step-up 投与と目標用量初回投与との間隔は，これらの期間で頻度高く認められる CRS の発現時期の中央値（2.0 日）を避けつつ，できる限り早く治療用量に到達するために 2～4 日と設定した。

Step-up 投与の各用量は，MMY1001 試験の第 1 相で検討した漸増用量に基づき設定した。Step-up 投与の初回用量は，Grade 2 以上の CRS が発現した場合，その用量より 1 段階以上低い用

量レベルを設定することとし，得られている安全性，PK 及び薬力学データ等に基づき治験評価委員会が決定した。その後の step-up 投与の用量は，以下を考慮して，得られている最新のデータに基づき治験評価委員会が決定した。

- 複数の step-up 投与を設定する場合，step-up 投与の初回用量は，3 例以上の評価可能な被験者において DLT 及び Grade 3 の CRS が発現していない用量とする。
- 複数の step-up 投与を設定する場合，step-up 投与の用量及びスケジュールは，得られたデータ及び累積曝露量－安全性評価に基づき設定する。
- 安全性，PK 及び薬力学データの結果を考慮して，step-up 投与又は投与スケジュールを変更する。

目標用量の設定根拠

第 1 相パート 1 の用量漸増は，modified continual reassessment method に基づき，各用量での安全性，PK，薬力学及びその他のバイオマーカーデータを含む全データを用いて治験評価委員会が決定した。投与経路は，IV 投与で検討を開始し，その後，SC 投与を QW 投与では 0.005～0.8 mg/kg，Q2W 投与では 0.8 及び 1.2 mg/kg，Q4W 投与では 1.6 mg/kg で評価した。第 1 相パート 2 では，PK，薬力学，安全性及び有効性に基づき推定 RP2D は 0.405 mg/kg QW SC 投与を選択し，その後，0.8 mg/kg Q2W SC 投与も選択した。当該レジメンの濃度－時間プロファイルは持続的であり，*ex vivo* 細胞傷害アッセイで特定された EC_{90} の最大値と同程度又はそれ以上の曝露量で維持された（5.3.5.2.1-1_CSR_4.5.1）。また薬力学データから T 細胞活性化，サイトカイン誘導及び T 細胞再分布が一貫して示された（5.3.5.2.1-1_CSR_4.5.2）。母集団薬物動態解析や ER 解析の結果は【2.7.2】に要約した。有効性では良好な ORR が認められた。投与後 1 カ月程度の早期から持続的な奏効が認められ，奏効例の大半は時間経過とともに奏効が深くなり VGPR 以上を達成した（5.3.5.2.1-1_CSR_TEFTTR03PH1，TEFDOR03PH1，GEFRESP05APH1 及び Table 8）。安全性では忍容性は良好であった（5.3.5.2.1-1_CSR_4.5.4）。

推定 RP2D より低用量の 0.135 mg/kg QW SC 投与では，治験担当医師判定に基づく奏効が半数に認められたものの，VGPR 以上の深い奏効が認められた被験者の割合は推定 RP2D と比較して低く，DOR（中央値）も短かった（5.3.5.2.1-1_CSR_TEFDOR03PH1 及び Table 8）。一方，高用量（0.8 mg/kg QW SC 投与及び 1.2 mg/kg Q2W SC 投与）では，用量増加による治療効果の大幅な増強は認められなかった。高用量では本薬を減量した被験者の割合が推定 RP2D と比較して高かった。減量の理由が有害事象であった被験者の割合も高用量で高く，多くが Cycle 1 又は 2 の投与早期に減量を必要とした（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIEX03PH1，Table 8 及び 4.1.6.2.1）。

第 2 相では，第 1 相の安全性，有効性，PK 及び薬力学データに基づき決定した RP2D（step-up 投与後，0.4 mg/kg を QW SC 投与又は 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与）を評価した。0.4 mg/kg の用量は，薬剤調製時の負担軽減及び用量調整過誤の防止のため，推定 RP2D の 0.405 mg/kg から変更した。また 0.4 mg/kg の用量については日本コホートを設定した。IRC 判定に基づく ORR は 0.4 mg/kg QW SC 投与でコホート A が 73.0%（95% CI：64.2%，80.6%），日本コホートが 77.8%（95% CI：60.8%，89.9%），0.8 mg/kg Q2W SC 投与（コホート C）で 72.5%（95% CI：63.1%，80.6%），T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（コホート B）で 64.7%（95% CI：46.5%，80.3%）であり，いずれのコホートも 95% CI の下限値が事前に設定した閾値奏効率（コホート

A，C 及び日本コホート：30%，コホート B：15%）を大きく上回り，RP2D の有効性が示された。投与後 1 カ月程度の早期から持続的な奏効が認められ，奏効例の大半は時間経過とともに奏効が深くなり VGPR 以上を達成した（2.7.3.3.2.1，2.7.3.3.2.2，2.7.3.3.2.3 及び 2.7.3.3.2.5）。またいずれのコホートも，安全性プロファイルは管理可能であった【2.7.4.2.1 及び 2.7.4.2.2】。

日本で実施した MMY1003 試験では，再発又は難治性の日本人 MM 患者に対する 0.135 mg/kg QW SC 投与，0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与で DLT は認められず，MMY1001 試験で選択された RP2D の日本人における忍容性が確認された【2.7.6.2】。また，本薬を SC 投与したときの PK に，明らかな国内外差はないと考えられた【2.7.2.3.5】。有効性では ORR が 0.4 mg/kg QW SC 投与で 60.0%（3/5 例，95% CI：14.7%，94.7%），0.8 mg/kg Q2W SC 投与で 83.3%（5/6 例，95% CI：35.9%，99.6%）であり【2.7.6.2】，MMY1001 試験の各コホートと同様の結果であった。安全性プロファイルは管理可能であり【2.7.6.2】，日本人特有の懸念は認められなかった。

これらの結果から，再発又は難治性の MM 患者において，当該 RP2D を本薬の推奨用法・用量とすることは妥当と判断した。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の効果の持続性は，DOR を指標として評価した。

MMY1001 試験の 0.4 mg/kg QW SC 投与では，2023 年 1 月 CCO 時点の IRC 判定に基づく奏効例の DOR の中央値は，コホート A が 8.8（95% CI：6.5，12.7）カ月，併合 RP2D が 9.5（95% CI：6.7，13.3）カ月であった（奏効例の追跡期間の中央値はそれぞれ 18.69 カ月，18.86 カ月）（2.7.3.3.4(1)）。日本コホートでは，2024 年 5 月 CCO 時点の IRC 判定に基づく奏効例の DOR は中央値に達しなかった（奏効例の追跡期間の中央値は 9.46 カ月）（2.7.3.3.2.2(2)）。0.8 mg/kg Q2W SC 投与では，2023 年 1 月 CCO 時点の IRC 判定に基づく奏効例の DOR は，コホート C 及び併合 RP2D のいずれも中央値に達しなかった（奏効例の追跡期間の中央値はそれぞれ 12.32 カ月，12.88 カ月）（2.7.3.3.2.2(3)）。T 細胞リダイレクト療法治療歴ありでは，2023 年 1 月 CCO 時点の IRC 判定に基づく奏効例の DOR の中央値は，コホート B が 11.9（95% CI：3.7，NE）カ月，併合 RP2D が 11.9（95% CI：4.8，NE）カ月であった（奏効例の追跡期間の中央値はそれぞれ 14.00 カ月，15.28 カ月）（2.7.3.3.4(2)）。

以上より，再発又は難治性の MM 患者において，本薬の治療効果は持続的であると考える。

参考文献

Cocks K, King MT, Velikova G, Fayers PM, Brown JM. Quality, interpretation and presentation of European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomized controlled trials. Eur J Cancer. 2008;44(13):1793-1798.

Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17(8):e328-e346.

Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70. Erratum in: Health Qual Life Outcomes. 2010;8:4.

目次

2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 5
2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 10
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 10
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.1.4 併用療法 10
2.7.4.1.4.1 コルチコステロイド 10
2.7.4.1.4.2 抗ウイルス薬 10
2.7.4.1.4.3 免疫グロブリン 11
2.7.4.1.4.4 輸血及び骨髄増殖因子 11
2.7.4.1.5 曝露状況 11
2.7.4.1.5.1 投与期間 11
2.7.4.1.5.2 投与調節 12
2.7.4.2 有害事象 14
2.7.4.2.1 有害事象の解析 14
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 14
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 18
2.7.4.2.1.3 死亡 26
2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象 29
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 30
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 32
2.7.4.2.2 長期投与時の安全性（2023 年 1 月 CCO） 65
2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明 67
2.7.4.3 臨床検査値の評価 67
2.7.4.3.1 血液学的検査 67
2.7.4.3.2 血液生化学検査 68
2.7.4.3.3 血液凝固検査 69
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 69
2.7.4.4.1 バイタルサイン 69
2.7.4.4.2 ECG 70
2.7.4.4.3 バイオマーカーと CRS の関連性 70
2.7.4.4.3.1 サイトカインと CRS 70
2.7.4.4.3.2 T 細胞活性化と CRS 71
2.7.4.4.4 非骨髄性免疫グロブリン 71

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 71
2.7.4.5.1 内因性要因 71
2.7.4.5.1.1 年齢 71
2.7.4.5.1.2 性別 73
2.7.4.5.1.3 人種 74
2.7.4.5.1.4 腎機能 75
2.7.4.5.1.5 肝機能 76
2.7.4.5.1.6 骨髄中形質細胞割合 77
2.7.4.5.2 外因性要因 79
2.7.4.5.3 薬物相互作用 79
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 79
2.7.4.5.5 過量投与 80
2.7.4.5.6 薬物乱用 80
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 80
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 80
2.7.4.6 市販後データ 80
2.7.4.7 付録 82

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
AECI	臨床的に注目すべき有害事象（adverse events of clinical interest）
AESI	特に注目すべき有害事象（adverse events of special interest）
ALT	アラニン アミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
ASTCT	米国移植細胞治療学会（American Society for Transplantation and Cellular Therapy）
ATC	解剖治療化学（Anatomical Therapeutic Chemical）
BiPAP	バイレベル気道陽圧（bilevel positive airway pressure）
CAR-T	キメラ抗原受容体発現 T（細胞）（chimeric antigen receptor T (cell)）
CCO	クリニカルカットオフ（clinical cutoff）
CD	cluster of differentiation
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019）
CR	complete response
CRS	サイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome）
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
CT	コンピュータ断層撮影（computed tomography）
CYP450	チトクローム P450（cytochrome P450）
ECG	心電図（electrocardiogram）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	推定糸球体濾過率（estimated glomerular filtration rate）
EU	欧州連合（European Union）
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony stimulating factor）
HLA	human leukocyte antigen
ICANS	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome）
ICE	免疫エフェクター細胞関連脳症（immune effector cell-associated encephalopathy）
IFN-γ	インターフェロンγ（interferon gamma）
Ig	免疫グロブリン（immunoglobulin）
IL	インターロイキン（interleukin）
IMiD	免疫調節薬（immunomodulatory drug）
INR	国際標準比（international normalization rate）
IRC	独立評価委員会（Independent Review Committee）
ISR	注射部位反応（injection-site reaction）
IV	静脈内（intravenous）
LAG-3	リンパ球活性化遺伝子-3（lymphocyte-activation gene-3）
LLT	下層語（lowest level term）
MedDRA	国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MM	多発性骨髄腫（multiple myeloma）
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant Staphylococcus aureus）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
PBPK	生理学的薬物速度論（physiologically based pharmacokinetics）
PD	progressive disease
PD-1	プログラム細胞死 1（programmed death-1）
PI	プロテアソーム阻害薬（proteasome inhibitor）
PK	薬物動態（pharmacokinetic(s)）
PRBC	濃厚赤血球（packed red blood cells）

略号又は略称	名称及び内容
PT	基本語（preferred term）
Q2W	2 週に 1 回（biweekly）
Q4W	4 週に 1 回（monthly）
QW	週 1 回（weekly）
RP2D	第 2 相推奨用法・用量（recommended Phase 2 dose）
sARR	投与に伴う全身性反応（systemic administration-related reaction）
SC	皮下（subcutaneous）
sCR	stringent complete response
SD	stable disease
SMQ	MedDRA 標準検索式（standardised MedDRA query）
SOC	器官別大分類（system organ class）
SpO_2	経皮的酸素飽和度（saturation of percutaneous oxygen）
TIM-3	T 細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有タンパク質（T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein）
TNF-α	腫瘍壊死因子 α（tumor necrosis factor alpha）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

再発又は難治性の MM に対するトアルクエタマブ（JNJ-64407564，以下本薬）単剤療法の安全性は，再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第 1/2 相試験（64407564MMY1001 試験，以下 MMY1001 試験）の結果に基づき評価した【2.7.3.1_表 2.7.3-1】。

MMY1001 試験は，本薬の単剤療法を検討する first-in-human，非盲検，多施設共同試験である。第 1 相（用量漸増／用量拡大）で本薬を複数の用量で漸増しながら IV 投与（0.0005 mg/kg Q2W～0.18 mg/kg QW）又は SC 投与（0.005 mg/kg QW～1.6 mg/kg Q4W）し，PK，薬力学，安全性及び有効性の結果に基づき，第 2 相における本薬単剤療法の RP2D を以下のとおり決定した。

- Step-up 投与後，0.4 mg/kg を QW SC 投与（コホート A 及び B，日本コホート）
- Step-up 投与後，0.8 mg/kg を Q2W SC 投与（コホート C）

PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者のコホートを対象とした第 2 相では，T 細胞リダイレクト療法（CAR-T 又は二重特異性抗体等）による治療歴の有無及び本薬の用法・用量に基づき設定したコホート別に RP2D の安全性を評価した。コホート A，C 及び日本コホートには T 細胞リダイレクト療法による治療歴のない患者を組み入れ，コホート B には T 細胞リダイレクト療法による治療歴のある患者を組み入れた。

同意取得後，本薬の初回投与前 28 日以内に全ての被験者の適格性をスクリーニングした。本薬は，疾患進行，許容できない毒性，同意撤回，死亡又は試験終了（最後の被験者の初回投与から 2 年後，又は最後の被験者が最終評価を完了した時点のいずれか早い方と定義）まで被験者に投与した【2.7.3.1_表 2.7.3-1】。

なお，日本人患者を対象に，MMY1001 試験で特定された本薬の RP2D の安全性及び忍容性を用量漸増により評価した 64407564MMY1003 試験の結果は【2.7.6.2】に記載した。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法

(1) 解析対象集団

安全性は，本薬を 1 回以上投与された被験者を対象に評価した。MMY1001 試験は複数の CCO で解析を実施し，海外で実施した第 1 相及び第 2 相（コホート A，B 及び C）の CCO は，主解析が 2022 年 5 月 16 日，追加解析が 2023 年 1 月 17 日であり，日本で実施した第 2 相（日本コホート）の CCO は 2024 年 5 月 6 日であった。海外で実施した第 1 相及び第 2 相では，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに本薬を初回投与された被験者を主解析及び追加解析の対象とした。

本 2.7.4 項では，MMY1001 試験で確立された本薬の RP2D（0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与）に関する安全性データを示す。0.4 mg/kg の用量は，第 1 相の推定 RP2D の 0.405 mg/kg から薬剤調製時の負担軽減及び用量調整過誤の防止のために変更した。本 2.7.4 項では，「0.4 mg/kg QW SC 投与」，「日本コホート」，「0.8 mg/kg Q2W SC 投与」及び「T 細胞リダイレクト療法治療歴あり」を下記の解析対象集団ごとに示す。

0.4 mg/kg QW SC 投与，2022 年 5 月 CCO

- コホート A（n=122）：第 2 相で 0.4 mg/kg QW SC 投与された，T 細胞リダイレクト療法治療歴のない被験者。
- 併合 RP2D（n=143）：第 1 相（n=21）又は第 2 相コホート A（n=122）のいずれかで 0.4 mg/kg QW SC 投与された，T 細胞リダイレクト療法治療歴のない全ての被験者。

日本コホート（36 例），2024 年 5 月 CCO

- 第 2 相で 0.4 mg/kg QW SC 投与された，T 細胞リダイレクト療法治療歴のない日本人被験者。

0.8 mg/kg Q2W SC 投与，2023 年 1 月 CCO

- コホート C（n=109）：第 2 相で 0.8 mg/kg Q2W SC 投与された，T 細胞リダイレクト療法治療歴のない被験者。
- 併合 RP2D（n=145）：第 1 相（n=36）又は第 2 相コホート C（n=109）のいずれかで 0.8 mg/kg Q2W SC 投与された，T 細胞リダイレクト療法治療歴のない全ての被験者。

T 細胞リダイレクト療法治療歴あり，2022 年 5 月 CCO

- コホート B（n=34）：第 2 相で 0.4 mg/kg QW SC 投与された，T 細胞リダイレクト療法治療歴を有する被験者。
- 併合 RP2D（n=51）：0.4 mg/kg QW SC 投与［第 1 相（n=9）又は第 2 相コホート B（n=34）のいずれか］又は 0.8 mg/kg Q2W SC 投与［第 1 相（n=8）］された，T 細胞リダイレクト療法治療歴を有する全ての被験者。

本 2.7.4 項で報告した全ての統計量は記述統計量であり，連続変数については例数，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値，カテゴリー変数については例数及び割合を用いて要約する。

(2) 有害事象

有害事象とは，試験中に医薬品（治験薬を含む）が投与された被験者に生じた，あらゆる好ましくない医療上のできごとと定義した。有害事象は，臨床検査の異常値を含む，新たな事象の発現，又はベースラインの病態と比較して重症度や頻度が悪化（増加）したもの，若しくは診断上の異常所見を含む。

本薬の安全性は，有害事象の発現割合及び重症度，臨床検査値，バイタルサイン，3 回連続 ECG（第 1 相のみ），身体所見（神経学的検査を含む），ICE ツール（第 2 相のみ）及び ECOG performance status の評価に基づいて評価した。

有害事象は，同意取得日から本薬の最終投与後 100 日以内（第 1 相）又は最終投与後 30 日以内（第 2 相），若しくは次の抗がん剤治療開始のいずれか早い方まで収集した。

有害事象は，海外コホートの主解析は MedDRA Version 24.1，追加解析は Version 25.0，日本コホートは Version 26.1 を用いてコード化した。特に記載のない限り，本文書に記載する有害事象は全て本薬投与後に発現したものであり，全ての有害事象を PT 別に示した。

有害事象の重症度は，CRS 及び ICANS を除き，NCI-CTCAE Version 4.03 に従って Grade 分類した。有害事象の重症度の判定基準は表 2.7.4-1 に示す。

有害事象と本薬との関連性を「ほぼ確実」（Very Likely）・「可能性大」（Probable）・「可能性小」（Possible）・「多分なし」（Doubtful）・「関連なし」（Not Related）の 5 段階で評価し，このうち「ほぼ確実」・「可能性大」・「可能性小」の有害事象を本薬と関連性がある有害事象とした。

(3) 死亡

死亡は，死亡日が本薬の投与開始から最終投与後 100 日以内（第 1 相）又は最終投与後 30 日以内（第 2 相），若しくは次の抗がん剤開始のいずれか早い方までとした。また，CCO 日までの転帰が死亡又は重症度が Grade 5 の事象も，主因別に例数を集計した。

死亡に至った有害事象は，有害事象発現日が本薬の投与開始から最終投与後 100 日以内（第 1 相）又は最終投与後 30 日以内（第 2 相），若しくは次の抗がん剤開始のいずれか早い方までの事象のうち，CCO 日までの転帰が死亡又は重症度が Grade 5 の事象を集計した。

(4) 特に注目すべき有害事象（AESI)

CRS 並びに「神経系有害事象」及び「神経毒性」を AESI とした。「神経系有害事象」は，本薬との関連性を問わず，神経系障害（SOC）及び精神障害（SOC）に分類される事象とした。「神経毒性」は治験担当医師により本薬と関連性があると判断された「神経系有害事象」のうち「味覚不全」（味覚不全，味覚消失，味覚減退及び味覚障害）を除いた事象で，ICANS も含むものとした。

CRS 及び「神経系有害事象」の重症度判定基準を表 2.7.4-1 に示す。第 1 相で報告された CRS の重症度は，Lee 2014 の改訂版 Grade 分類に従って治験担当医師が判定した。第 2 相で報告された CRS は，ASTCT コンセンサス（Lee 2019）に従って治験担当医師が判定した。RP2D を投与された全ての被験者を同じ基準で評価するため，第 1 相で RP2D を投与された被験者で報告された CRS を，ASTCT コンセンサスに従って治験依頼者がレトロスペクティブに評価した。また，最近承認された CAR-T 療法との毒性プロファイルの比較を可能にするため，第 2 相の被験者で報告された CRS の全ての事象を Lee 2014 の改訂版 Grade 分類に従って治験依頼者がレトロスペクティブに評価した。

表 2.7.4-1 有害事象の重症度判定基準の概要

Phase	CRS	Neurologic AEs and Neurotoxicity, Including ICANS	All Other AEs
1 (Part 1 and Part 2)	Lee 2014 criteria[a]	NCI-CTCAE Version 4.03[c]	NCI-CTCAE Version 4.03
2 (Part 3)	ASTCT Consensus Grading System[b]	Neurologic AEs, neurotoxicity, and symptoms of ICANS: NCI-CTCAE Version 4.03 ICANS: ASTCT Consensus Grading System	NCI-CTCAE Version 4.03

Key: AE=adverse event; ASTCT=American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS=cytokine release syndrome; ICANS=Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; NCI-CTAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; RP2D=recommended Phase 2 dose

a. CRS events were graded per Lee 2014 criteria by the investigator in Phase 1, but were re-evaluated by the sponsor per ASTCT during analysis for participants treated at RP2D in Phase 1 to allow comparability across both Phase 1 and Phase 2 of the study for the dose most relevant to the initial marketing application.
b. During data analysis, all events of CRS reported for participants treated Phase 2 were also re-evaluated by the sponsor per Lee 2014 criteria.
c. ICANS could not be formally identified or excluded for participants in Phase 1.

ASTCT コンセンサスに基づく ICANS の Grade 分類には ICE スコアの基準が含まれるが，その収集は第 2 相でのみ実施した。ASTCT コンセンサスに基づく ICANS の Grade 分類公表前に第 1 相を開始したため，第 1 相では ICANS の判定は実施しなかった。

事象の報告の重複を避けるため，CRS 及び ICANS の症状として報告された PT は有害事象の要約に含めず，それぞれ 2.7.4.2.1.6(1)1)項及び 2.7.4.2.1.6(1)2)c)項に別途記載する。

なお，「神経系有害事象」について，複数の MedDRA PT をまとめたグループ語（「脳症」，「感覚ニューロパチー」及び「運動機能障害」）別の集計も行った（表 2.7.4-2）。

表 2.7.4-2 「神経系有害事象」で評価したグループ語とそれを構成する PT

グループ語	構成する PT
「脳症」	錯乱状態，脳症，睡眠障害，傾眠，健忘，失語症，譫妄，失見当識，幻覚，嗜眠，記憶障害，激越，精神緩慢，落ち着きのなさ
「感覚ニューロパチー」	末梢性感覚ニューロパチー，坐骨神経痛，感覚鈍麻，神経痛，異常感覚
「運動機能障害」	振戦，書字障害

(5) 臨床的に注目すべき有害事象（AECI）

疾患状態としての MM は，血球減少症，低 γ グロブリン血症及び感染症のリスク増加を伴う。AECI として検討した項目及びその定義を以下に示す。

- sARR／ISR：第 1 相では，治験担当医師が注入に伴う反応と報告した事象のうち，治験依頼者が sARR 又は ISR と判定した事象。第 2 相では，治験依頼者が sARR 又は ISR と判定した事象。
- 「低 γ グロブリン血症」：PT が低 γ グロブリン血症，血中免疫グロブリン G 減少，低グロブリン血症に該当する事象，又は臨床検査でベースライン後の IgG 値が 500 mg/dL 未満となった場合。
- 「血球減少症」：
  - 「好中球減少症」：PT が無顆粒球症，発熱性好中球減少症，顆粒球数減少，顆粒球減少症，好中球減少症，好中球減少性感染，好中球減少性敗血症，好中球数異常，好中球数減少に該当する事象。
  - 「血小板減少症」：PT が巨核球減少，血小板数減少，血小板障害，血小板生成減少，血小板減少症に該当する事象。
  - 「リンパ球減少症」：PT が B リンパ球数減少，リンパ球数減少，リンパ球減少症，T リンパ球数減少に該当する事象。
  - 「貧血」：造血障害による血球減少症（SMQ）のうち造血障害による赤血球減少症（SMQ 狭域）に該当する事象，又は PT が貧血，大球性貧血，巨赤芽球性貧血，自己免疫性溶血性貧血に該当する事象。
- 「感染症」：SOC が「感染症および寄生虫症」に分類される事象。

- 「COVID-19」：PT が COVID-19，無症候性 COVID-19，COVID-19 の疑い，COVID-19 肺炎，SARS-CoV-2 検査陽性に該当する事象。
- 「日和見感染」：PT がアデノウイルス再活性化，B 型肝炎再活性化，アデノウイルス感染，アデノウイルス性肺炎，ヒトヘルペスウイルス 6 感染に該当する事象及び日和見感染（SMQ 狭域）。
- ヘルペスウイルス感染

- 「皮膚毒性」：「発疹以外の皮膚毒性」及び「発疹」を含む。「発疹以外の皮膚毒性」は，PT が皮膚剥脱，皮膚乾燥，そう痒症，手掌・足底発赤知覚不全症候群に該当する事象。「発疹」は，PT が発疹，斑状丘疹状皮疹，紅斑性皮疹，紅斑に該当する事象。
- 「爪毒性」：PT が爪変色，爪の障害，爪甲剥離症，爪甲脱落症，爪破損，爪ジストロフィー，爪毒性，爪線状隆起に該当する事象。
- 「口腔毒性」：「味覚不全」，口内乾燥及び食欲減退を含む。「味覚不全」は，PT が味覚不全，味覚消失，味覚障害，味覚減退に該当する事象。
- 体重減少
- 「腫瘍崩壊症候群」：SMQ 狭域の腫瘍崩壊症候群に該当する事象。
- 二次性悪性腫瘍：治験担当医師が二次性悪性腫瘍と判定した事象。
- 「免疫介在性有害事象」：PT が免疫介在性副作用，免疫性甲状腺機能亢進症，免疫性関節炎，免疫性甲状腺機能低下症，免疫介在性胆管炎，免疫性肺疾患，免疫性胆汁うっ滞，免疫性心筋炎，免疫性血球減少症，免疫性筋炎，免疫性脳炎，免疫性腎炎，免疫介在性脳症，免疫性ニューロパチー，免疫性内分泌障害，免疫性膵炎，免疫性腸炎，免疫性胃炎，免疫介在性腎障害，免疫介在性肝障害，免疫性甲状腺炎，免疫性肝炎，免疫性ぶどう膜炎に該当する事象。LLT が免疫性肺臓炎に該当する事象。

(6) 臨床検査値

試験期間中に測定した特定の血液学的検査（ヘモグロビン，白血球数及び白血球分画，好中球数，リンパ球数，血小板数），血液生化学検査（ナトリウム，カリウム，クロール，血中尿素窒素，クレアチニン，糖，AST，ALT，γ-グルタミルトランスフェラーゼ，総ビリルビン，アルカリホスファターゼ，乳酸脱水素酵素，尿酸，カルシウム及びアルブミン補正カルシウム，リン，アルブミン，総タンパク，マグネシウム，アミラーゼ，リパーゼ）及び凝固検査（プロトロンビン時間／INR，フィブリノゲン，活性化部分トロンボプラスチン時間）の各項目を NCI-CTCAE Version 4.03 に基づき判定し，最悪 Grade をコホート別に要約した。凝固検査は，目標用量の 2 回目投与（第 2 相）又は 3 回目投与（第 1 相）以降は臨床的に示唆された場合のみ実施した。

(7) その他の安全性評価項目

バイタルサインとして，本薬投与期間中の規定された時点で脈拍数，体温，呼吸数，収縮期血圧，拡張期血圧，酸素飽和度を測定し，臨床的に重要な異常値を示した被験者の割合を要約した。

12 誘導 ECG については，第 1 相では集中的な ECG モニタリングを実施した。第 2 相では，ECG はベースライン又は臨床的に必要な場合にのみ実施した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳の詳細は【2.7.3.3.1.1】に示す。追跡期間の中央値は以下のとおりであった。

- 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）：コホート A が 10.81 カ月，併合 RP2D が 11.04 カ月であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIFU01RP2DCOHORTA）。
- 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）：9.23 カ月であった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSIFU01JPN）。
- 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）：コホート C が 12.29 カ月，併合 RP2D が 12.71 カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSIFU01RP2DCOHORTC）。
- T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）：コホート B が 6.97 カ月，併合 RP2D が 8.15 カ月であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIFU01COHORTB）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を【2.7.3.3.1.2】に，MM に対する前治療及び前治療に対する治療抵抗性を【2.7.3.3.1.3】に示す。

2.7.4.1.4 併用療法

2.7.4.1.4.1 コルチコステロイド

全ての被験者（100.0%）が，治験実施計画書で step-up 投与及び Cycle 1 Day 1 の前投薬として規定していたコルチコステロイドの投与を受けた。前投薬以外でコルチコステロイドが投与された被験者は，コホート A（122 例）で 36 例（29.5%），日本コホート（36 例）で 6 例（16.7%），コホート C（109 例）で 18 例（16.5%），コホート B（34 例）で 12 例（35.3%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSICM05RP2DCOHORTA，TSICM05COHORTB，TSICM08RP2DCOHORTA，TSICM08COHORTB，5.3.5.2.1-2_CSR_TSICM05RP2DCOHORTC，TSICM08RP2DCOHORTC，5.3.5.2.1-3_CSR_TSICM08JPN，TSICM09JPN）。

2.7.4.1.4.2 抗ウイルス薬

予防的抗ウイルス薬は，コホート A（122 例）では 113 例（92.6%）に処方され，使用頻度の高かった抗ウイルス薬はアシクロビル（66 例，54.1%）及びバラシクロビル（46 例，37.7%）であった。

日本コホート（36 例）では，34 例（94.4%）に処方され，使用頻度の高かった抗ウイルス薬はアシクロビル（28 例，77.8%）及びバラシクロビル（8 例，22.2%）であった。

コホート C（109 例）では 88 例（80.7%）に処方され，使用頻度の高かった抗ウイルス薬はアシクロビル（81 例，74.3%）及びバラシクロビル（7 例，6.4%）であった。

コホート B（34 例）では 31 例（91.2%）に処方され，使用頻度の高かった抗ウイルス薬はアシクロビル（25 例，73.5%）及びバラシクロビル（7 例，20.6%）であった（5.3.5.2.1-

1_CSR_TSICM12RP2DCOHORTA，TSICM12COHORTB，5.3.5.2.1-2_CSR_TSICM12RP2DCOHORTC，5.3.5.2.1-3_CSR_TSICM12AJPN）。

2.7.4.1.4.3 免疫グロブリン

免疫グロブリンの IV 投与又は SC 投与の併用について ATC 分類に従って分類した。正常ヒト免疫グロブリンの投与を受けた被験者はコホート A（122 例）で 15 例（12.3%），日本コホート（36 例）で 17 例（47.2%），コホート C（109 例）で 6 例（5.5%），コホート B（34 例）で 2 例（5.9%）であった。免疫グロブリンの投与を受けた被験者はコホート A（122 例）で 11 例（9.0%），日本コホート（36 例）で 0 例，コホート C（109 例）で 8 例（7.3%），コホート B（34 例）で 6 例（17.6%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSICM01RP2DCOHORTA，TSICM01COHORTB，5.3.5.2.1-2_CSR_TSICM01RP2DCOHORTC，5.3.5.2.1-3_CSR_TSICM01JPN）。

2.7.4.1.4.4 輸血及び骨髄増殖因子

本薬投与期間中に血液製剤による輸血が必要であった被験者は，コホート A（122 例）で 37 例（30.3%），日本コホート（36 例）で 8 例（22.2%），コホート C（109 例）で 34 例（31.2%），コホート B（34 例）で 10 例（29.4%）であった。使用頻度の高かったものは PRBC［コホート A で 34 例（27.9%），日本コホートで 5 例（13.9%），コホート C で 31 例（28.4%），コホート B で 10 例（29.4%）］及び血小板［コホート A で 17 例（13.9%），日本コホートで 6 例（16.7%），コホート C で 10 例（9.2%），コホート B で 5 例（14.7%）］であった。

骨髄増殖因子の投与を受けた被験者は，コホート A で 26 例（21.3%），日本コホートで 6 例（16.7%），コホート C で 17 例（15.6%），コホート B で 9 例（26.5%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSITRSF02RP2DCOHORTA，TSITRSF02COHORTB，TSICM06ARP2DCOHORTA，TSICM06ACOHORTB，5.3.5.2.1-2_CSR_TSITRSF02RP2DCOHORTC，TSICM06ARP2DCOHORTC，5.3.5.2.1-3_CSR_TSITRSF02JPN，TSICM06AJPN）。

2.7.4.1.5 曝露状況

2.7.4.1.5.1 投与期間

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，投与期間の中央値（範囲）は 7.129（0.03～12.65）カ月，投与サイクルの中央値（範囲）は 8.0（1～14）サイクルであった。投与サイクルが 6 サイクル以上の被験者の割合は 63.1%，9 サイクル以上の被験者は 45.1%であった。相対用量強度（実際の投与量／処方用量）の中央値（範囲）は，Cycle 1 で 98.38%（23.8%～106.8%），Cycle 2 以降で 86.06%（22.0%～100.5%）であった。

併合 RP2D（143 例）では，投与期間の中央値（範囲）は 6.867（0.03～25.33）カ月，投与サイクルの中央値（範囲）は 8.0（1～30）サイクルであった。投与サイクルが 6 サイクル以上の被験者の割合は 62.2%，9 サイクル以上の被験者は 46.9%であった。相対用量強度の中央値（範囲）は，Cycle 1 で 98.48%（23.8%～106.8%），Cycle 2 以降で 88.02%（22.0%～100.5%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 16，TSIEX01RP2DCOHORTA，TSIEX05RP2DCOHORTA）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，投与期間の中央値（範囲）は 6.374（0.03～20.57）カ月，投与サイクルの中央値（範囲）は 7.5（1～22）サイクルであった。投与サイクルが 6 サイクル以上の被験者の割合は 66.7%，9 サイクル以上の被験者は 44.4%であった。相対用量強度の中央値（範囲）は，Cycle 1 で 94.28%（24.2%～107.8%），Cycle 2 以降で 88.11%（61.8%～101.5%）であった（5.3.5.2.1-3_CSR_Table 7，TSIEX01JPN，TSIEX05JPN）。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，投与期間の中央値（範囲）は 9.101（0.03～14.85）カ月，投与サイクルの中央値（範囲）は 10.0（1～16）サイクルであった。投与サイクルが 6 サイクル以上の被験者の割合は 65.1%，9 サイクル以上の被験者は 57.8%であった。相対用量強度の中央値（範囲）は，Cycle 1 で 99.63%（46.7%～111.1%），Cycle 2 以降で 91.92%（30.9%～108.8%）であった。

併合 RP2D（145 例）では，投与期間の中央値（範囲）は 8.805（0.03～25.69）カ月，投与サイクルの中央値（範囲）は 10.0（1～28）サイクルであった。投与サイクルが 6 サイクル以上の被験者の割合は 62.8%，9 サイクル以上の被験者は 53.1%であった。相対用量強度の中央値（範囲）は，Cycle 1 で 99.88%（46.7%～111.1%），Cycle 2 以降で 93.63%（30.9%～108.8%）であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 33，TSIEX01RP2DCOHORTC，TSIEX05RP2DCOHORTC）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，投与期間の中央値（範囲）は 2.924（0.16～15.21）カ月，投与サイクルの中央値（範囲）は 3.5（1～17）サイクルであった。投与サイクルが 6 サイクル以上の被験者の割合は 35.3%，9 サイクル以上の被験者は 20.6%であった。相対用量強度の中央値（範囲）は，Cycle 1 で 85.99%（23.7%～107.5%），Cycle 2 以降で 73.76%（24.0%～99.7%）であった。

併合 RP2D（51 例）では，投与期間の中央値（範囲）は 3.384（0.16～21.36）カ月，投与サイクルの中央値（範囲）は 4.0（1～30）サイクルであった。投与サイクルが 6 サイクル以上の被験者の割合は 45.1%，9 サイクル以上の被験者は 25.5%であった。相対用量強度の中央値（範囲）は，Cycle 1 で 98.89%（23.7%～107.5%），Cycle 2 以降で 86.16%（24.0%～102.6%）であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIEX02COHORTB，TSIEX01COHORTB，TSIEX05COHORTB）。

2.7.4.1.5.2 投与調節

必要に応じて，本薬の投与調節［減量（用量を減量又は投与間隔を延長）又は投与中断（サイクル内での投与延期又は投与スキップ）］及び投与サイクルの延期を実施した。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，減量した被験者は 15 例（12.3%）であり，その理由は 15 例全例が有害事象であった。投与サイクルを延期した被験者は 53 例（43.4%）であり，理由は有害事象が 45 例（36.9%），その他の理由が 16 例（13.1%）であった。投与を中断（投与延期又は投与スキップ）した被験者は 78 例（63.9%）［投与延期 13 例（10.7%），投与スキップ 74 例（60.7%）］であった。投与中断の理由は，有害事象が 69 例（56.6%）［投与延期 10 例（8.2%），投与スキ

ップ 64 例（52.5%）］，その他の理由が 25 例（20.5%）［投与延期 3 例（2.5%），投与スキップ 25 例（20.5%）］であった。

併合 RP2D（143 例）では，減量した被験者は 22 例（15.4%）であり，その理由は有害事象が 21 例（14.7%），その他の理由が 3 例（2.1%）であった。投与サイクルを延期した被験者は 65 例（45.5%）であり，理由は有害事象が 55 例（38.5%），その他の理由が 23 例（16.1%）であった。投与を中断した被験者は 96 例（67.1%）［投与延期 18 例（12.6%），投与スキップ 90 例（62.9%）］であった。投与中断の理由は，有害事象が 85 例（59.4%）［投与延期 12 例（8.4%），投与スキップ 78 例（54.5%）］，その他の理由が 32 例（22.4%）［投与延期 5 例（3.5%），投与スキップ 31 例（21.7%）］であった（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 17）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，減量した被験者はいなかった。投与サイクルを延期した被験者は 16 例（44.4%）であり，理由は有害事象が 13 例（36.1%），その他の理由が 3 例（8.3%）であった。投与を中断した被験者は 24 例（66.7%）［投与延期 7 例（19.4%），投与スキップ 20 例（55.6%）］であった。投与中断の理由は，有害事象が 22 例（61.1%）［投与延期 5 例（13.9%），投与スキップ 19 例（52.8%）］，その他の理由が 6 例（16.7%）［投与延期 2 例（5.6%），投与スキップ 4 例（11.1%）］であった（5.3.5.2.1-3_CSR_Table 8）。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，減量した被験者は 6 例（5.5%）であり，その理由は有害事象が 5 例（4.6%），その他の理由が 1 例（0.9%）であった。投与サイクルを延期した被験者は 57 例（52.3%）であり，理由は有害事象が 42 例（38.5%），その他の理由が 22 例（20.2%）であった。投与を中断した被験者は 57 例（52.3%）［投与延期 20 例（18.3%），投与スキップ 47 例（43.1%）］であった。投与中断の理由は，有害事象が 47 例（43.1%）［投与延期 15 例（13.8%），投与スキップ 39 例（35.8%）］，その他の理由が 16 例（14.7%）［投与延期 5 例（4.6%），投与スキップ 11 例（10.1%）］であった。

併合 RP2D（145 例）では，減量した被験者は 13 例（9.0%）であり，その理由は有害事象が 12 例（8.3%），その他の理由が 3 例（2.1%）であった。投与サイクルを延期した被験者は 75 例（51.7%）であり，理由は有害事象が 53 例（36.6%），その他の理由が 31 例（21.4%）であった。投与を中断した被験者は 77 例（53.1%）［投与延期 29 例（20.0%），投与スキップ 62 例（42.8%）］であった。投与中断の理由は，有害事象が 62 例（42.8%）［投与延期 23 例（15.9%），投与スキップ 49 例（33.8%）］，その他の理由が 25 例（17.2%）［投与延期 6 例（4.1%），投与スキップ 19 例（13.1%）］であった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 34）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，減量した被験者は 3 例（8.8%）であり，その理由は 3 例全例が有害事象であった。投与サイクルを延期した被験者は 16 例（47.1%）であり，理由は有害事象が 15 例（44.1%），その他の理由が 4 例（11.8%）であった。投与を中断した被験者は 20 例（58.8%）［全例が投与スキップ］であった。投与中断の理由は，有害事象が 17 例（50.0%），その他の理由が 5 例（14.7%）であった。

併合 RP2D（51 例）では，減量した被験者は 5 例（9.8%）であり，その理由は有害事象が 4 例（7.8%），その他の理由が 1 例（2.0%）であった。投与サイクルを延期した被験者は 25 例（49.0%）であり，理由は有害事象が 22 例（43.1%），その他の理由が 8 例（15.7%）であった。投与を中断した被験者は 29 例（56.9%）［投与延期 3 例（5.9%），投与スキップ 27 例（52.9%）］であった。投与中断の理由は，有害事象が 22 例（43.1%）［全例が投与スキップ］，その他の理由が 11 例（21.6%）［投与延期 3 例（5.9%），投与スキップ 9 例（17.6%）］であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSIEX03COHORTB）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象は 67 例（54.9%），Grade 3 又は 4 の有害事象は 92 例（75.4%），死亡に至った有害事象は 5 例（4.1%），本薬の投与中止に至った有害事象は 7 例（5.7%）に認められた。

併合 RP2D（143 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象は 75 例（52.4%），Grade 3 又は 4 の有害事象は 109 例（76.2%），死亡に至った有害事象は 5 例（3.5%），本薬の投与中止に至った有害事象は 7 例（4.9%）に認められた（表 2.7.4-3，5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE13BRP2DCOHORTA）。

表 2.7.4-3 有害事象の概要（MMY1001 試験，0.4 mg/kg QW SC 投与，2022 年 5 月 CCO）

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	21	122	143
Any TEAE	21 (100.0%)	122 (100.0%)	143 (100.0%)
Study drug-related[a]	21 (100.0%)	122 (100.0%)	143 (100.0%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	0	5 (4.1%)	5 (3.5%)
Grade 2	4 (19.0%)	25 (20.5%)	29 (20.3%)
Grade 3	8 (38.1%)	54 (44.3%)	62 (43.4%)
Grade 4	9 (42.9%)	33 (27.0%)	42 (29.4%)
Grade 5	0	5 (4.1%)	5 (3.5%)
Any serious TEAE	8 (38.1%)	67 (54.9%)	75 (52.4%)
Study drug-related[a]	3 (14.3%)	38 (31.1%)	41 (28.7%)
TEAE leading to discontinuation of study drug[b]	0	7 (5.7%)	7 (4.9%)
TEAE with outcome death[c]	0	5 (4.1%)	5 (3.5%)
Death due to COVID-19	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
COVID-19 TEAEs	4 (19.0%)	10 (8.2%)	14 (9.8%)
COVID-19 serious TEAEs	0	2 (1.6%)	2 (1.4%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS=cytokine release syndrome; ICANS= immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
[a] TEAEs related to study drug.
[b] Includes those subjects indicated as having discontinued treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.
[c] TEAE with outcome death on the AE eCRF page.
Note: Adverse events are graded according to the NCI-CTCAE Version 4.03, with the exception of ICANS and CRS. CRS was originally graded by Lee criteria (Lee et al 2014) in Phase 1 and by ASTCT consensus grading system (Lee et al 2019) in Phase 2, with conversion of grade in Phase 1 to ASTCT based on data in eCRF. Toxicity grade for CRS by ASTCT is presented in this table, for both Phase 1 and Phase 2. Toxicity grade for ICANS by ASTCT is also presented in this table.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE01RP2DCOHORTA.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/TSFAE01RP2DCOHORTA.SAS]
20JUL2022, 12:10

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象は 14 例（38.9%），Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は 26 例（72.2%），死亡に至った有害事象は 3 例（8.3%），本薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（2.8%）に認められた（表 2.7.4-4，5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE13BJPN）。

表 2.7.4-4 有害事象の概要（MMY1001 試験，日本コホート，2024 年 5 月 CCO）

	Japan Cohort
Analysis set: All Treated	36
Any TEAE	36 (100.0%)
Study drug-related[a]	36 (100.0%)
Maximum toxicity grade	
Grade 1	0
Grade 2	10 (27.8%)
Grade 3	13 (36.1%)
Grade 4	10 (27.8%)
Grade 5	3 (8.3%)
Any serious TEAE	14 (38.9%)
Study drug-related[a]	6 (16.7%)
TEAE leading to discontinuation of study drug[b]	1 (2.8%)
TEAE with outcome death[c]	3 (8.3%)
Death due to COVID-19	0
COVID-19 TEAEs	3 (8.3%)
COVID-19 serious TEAEs	0

	Japan Cohort

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS=cytokine release syndrome; ICANS= immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
[a] TEAEs related to study drug.
[b] Includes those subjects indicated as having discontinued treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.
[c] TEAE with outcome death on the AE eCRF page.
Note: Adverse events are graded according to the NCI-CTCAE Version 4.03, with the exception of ICANS and CRS. CRS was originally graded by ASTCT consensus grading system (Lee et al 2019) in Phase 2. Toxicity grade for CRS by ASTCT is presented in this table for Phase 2. Toxicity grade for ICANS by ASTCT is also presented in this table.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 30 days after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.
[TSFAE01JPN.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_CSR_JAPAN/TSFAE01JPN.SAS] 15JUL2024, 09:05

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象は 58 例（53.2%），Grade 3 又は 4 の有害事象は 83 例（76.1%），死亡に至った有害事象は 4 例（3.7%），本薬の投与中止に至った有害事象は 10 例（9.2%）に認められた。

併合 RP2D（145 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象は 70 例（48.3%），Grade 3 又は 4 の有害事象は 113 例（77.9%），死亡に至った有害事象は 6 例（4.1%），本薬の投与中止に至った有害事象は 12 例（8.3%）に認められた（表 2.7.4-5, 5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAE13BRP2DCOHORTC）。

表 2.7.4-5 有害事象の概要（MMY1001 試験，0.8 mg/kg Q2W SC 投与，2023 年 1 月 CCO）

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous		
	Phase 1	Phase 2 Cohort C	Total
Analysis set: All Treated	36	109	145
Any TEAE	36 (100.0%)	109 (100.0%)	145 (100.0%)
Study drug-related[a]	35 (97.2%)	107 (98.2%)	142 (97.9%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	1 (2.8%)	0	1 (0.7%)
Grade 2	5 (13.9%)	26 (23.9%)	31 (21.4%)
Grade 3	14 (38.9%)	43 (39.4%)	57 (39.3%)
Grade 4	14 (38.9%)	36 (33.0%)	50 (34.5%)
Grade 5	2 (5.6%)	4 (3.7%)	6 (4.1%)
Any serious TEAE	12 (33.3%)	58 (53.2%)	70 (48.3%)
Study drug-related[a]	6 (16.7%)	30 (27.5%)	36 (24.8%)
TEAE leading to discontinuation of study drug[b]	2 (5.6%)	10 (9.2%)	12 (8.3%)
TEAE with outcome death[c]	2 (5.6%)	4 (3.7%)	6 (4.1%)
Death due to COVID-19	0	1 (0.9%)	1 (0.7%)
COVID-19 TEAEs	6 (16.7%)	32 (29.4%)	38 (26.2%)
COVID-19 serious TEAEs	0	7 (6.4%)	7 (4.8%)

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous		
	Phase 1	Phase 2 Cohort C	Total

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS=cytokine release syndrome; ICANS= immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
[a] TEAEs related to study drug.
[b] Includes those subjects indicated as having discontinued treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.
[c] TEAE with outcome death on the AE eCRF page.
Note: Adverse events are graded according to the NCI-CTCAE Version 4.03, with the exception of ICANS and CRS. CRS was originally graded by Lee criteria (Lee et al 2014) in Phase 1 and by ASTCT consensus grading system (Lee et al 2019) in Phase 2, with conversion of grade in Phase 1 to ASTCT based on data in eCRF. Toxicity grade by ASTCT is presented in this table, for both Phase 1 and Phase 2 except for 1 subjects in Phase 1 who had one CRS event each, which could not be converted to ASTCT criteria and is therefore reported by Lee criteria. Toxicity grade for ICANS by ASTCT is also presented in this table.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE01RP2DCOHORTC.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TSFAE01RP2DCOHORTC.SAS] 15MAR2023, 14:05

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象は 17 例（50.0%），Grade 3 又は 4 の有害事象は 26 例（76.5%），死亡に至った有害事象は認められず，本薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（5.9%）に認められた。

併合 RP2D（51 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象は 27 例（52.9%），Grade 3 又は 4 の有害事象は 43 例（84.3%），死亡に至った有害事象は認められず，本薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（5.9%）に認められた（表 2.7.4-6，5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE13BCOHORTB）。

表 2.7.4-6 有害事象の概要（MMY1001 試験，T 細胞リダイレクト療法治療歴あり，2022 年 5 月 CCO）

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous		RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous	
	Phase 1	Phase 2 Cohort B	Phase 1	Total
Analysis set: All Treated	9	34	8	51
Any TEAE	9 (100.0%)	34 (100.0%)	8 (100.0%)	51 (100.0%)
Study drug-related[a]	9 (100.0%)	34 (100.0%)	8 (100.0%)	51 (100.0%)
Maximum toxicity grade				
Grade 1	0	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)
Grade 2	0	7 (20.6%)	0	7 (13.7%)
Grade 3	2 (22.2%)	15 (44.1%)	5 (62.5%)	22 (43.1%)
Grade 4	7 (77.8%)	11 (32.4%)	3 (37.5%)	21 (41.2%)
Grade 5	0	0	0	0
Any serious TEAE	5 (55.6%)	17 (50.0%)	5 (62.5%)	27 (52.9%)
Study drug-related[a]	2 (22.2%)	9 (26.5%)	2 (25.0%)	13 (25.5%)
TEAE leading to discontinuation of study drug[b]	1 (11.1%)	2 (5.9%)	0	3 (5.9%)
TEAE with outcome death[c]	0	0	0	0
Death due to COVID-19	0	0	0	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous		RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous	
	Phase 1	Phase 2 Cohort B	Phase 1	Total
COVID-19 TEAEs	1 (11.1%)	4 (11.8%)	0	5 (9.8%)
COVID-19 serious TEAEs	1 (11.1%)	0	0	1 (2.0%)

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
[a] TEAEs related to study drug.
[b] Includes those subjects indicated as having discontinued treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.
[c] TEAE with outcome death on the AE eCRF page.
Note: Adverse events are graded according to the NCI-CTCAE Version 4.03, with the exception of ICANS and CRS. CRS was originally graded by Lee criteria (Lee et al 2014) in Phase 1 and by ASTCT consensus grading system (Lee et al 2019) in Phase 2, with conversion of grade in Phase 1 to ASTCT based on data in eCRF. Toxicity grade by ASTCT is presented in this table, for both Phase 1 and Phase 2 except for 2 subjects in Phase 1 who had one CRS event each, which could not be converted to ASTCT criteria and are therefore reported by Lee criteria. Toxicity grade for ICANS by ASTCT is also presented in this table.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE01COHORTB.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/TSFAE01COHORTB.SAS] 01AUG2022, 17:22

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

(1) 全ての有害事象

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（96 例，78.7%），味覚不全（55 例，45.1%），貧血（52 例，42.6%），体重減少（49 例，40.2%），発熱（46 例，37.7%），無力症（36 例，29.5%），好中球減少症（35 例，28.7%），皮膚剥脱，口内乾燥及び血小板減少症（各 30 例，24.6%），リンパ球減少症（29 例，23.8%），味覚消失，発疹，下痢及び嚥下障害（各 27 例，22.1%），爪の障害及び疲労（各 26 例，21.3%），皮膚乾燥（25 例，20.5%）であった。発現割合が 10%以上であった有害事象を表 2.7.4-7 に示す。

併合 RP2D（143 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。

コホート A 及び併合 RP2D で認められた全ての有害事象は表 2.7.4-付録-1 に示す。

表 2.7.4-7 発現割合が 10%以上であった有害事象（MMY1001 試験，0.4 mg/kg QW SC 投与，2022 年 5 月 CCO）

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	21	122	143
Subjects with 1 or more TEAEs	21 (100.0%)	122 (100.0%)	143 (100.0%)
MedDRA system organ class / preferred term			
神経系障害	19 (90.5%)	103 (84.4%)	122 (85.3%)
味覚不全	14 (66.7%)	55 (45.1%)	69 (48.3%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
味覚消失	1 (4.8%)	27 (22.1%)	28 (19.6%)
頭痛	6 (28.6%)	20 (16.4%)	26 (18.2%)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	-	13 (10.7%)	-
皮膚および皮下組織障害	18 (85.7%)	98 (80.3%)	116 (81.1%)
皮膚剥脱	8 (38.1%)	30 (24.6%)	38 (26.6%)
皮膚乾燥	6 (28.6%)	25 (20.5%)	31 (21.7%)
爪の障害	5 (23.8%)	26 (21.3%)	31 (21.7%)
発疹	3 (14.3%)	27 (22.1%)	30 (21.0%)
そう痒症	7 (33.3%)	21 (17.2%)	28 (19.6%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (4.8%)	16 (13.1%)	17 (11.9%)
爪甲脱落症	3 (14.3%)	13 (10.7%)	16 (11.2%)
爪ジストロフィー	0	15 (12.3%)	15 (10.5%)
斑状丘疹状皮疹	4 (19.0%)	11 (9.0%)	15 (10.5%)
免疫系障害	17 (81.0%)	96 (78.7%)	113 (79.0%)
サイトカイン放出症候群	17 (81.0%)	96 (78.7%)	113 (79.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (66.7%)	95 (77.9%)	109 (76.2%)
発熱	7 (33.3%)	46 (37.7%)	53 (37.1%)
無力症	1 (4.8%)	36 (29.5%)	37 (25.9%)
疲労	6 (28.6%)	26 (21.3%)	32 (22.4%)
悪寒	1 (4.8%)	14 (11.5%)	15 (10.5%)
末梢性浮腫	5 (23.8%)	10 (8.2%)	15 (10.5%)
胃腸障害	15 (71.4%)	88 (72.1%)	103 (72.0%)
口内乾燥	6 (28.6%)	30 (24.6%)	36 (25.2%)
下痢	7 (33.3%)	27 (22.1%)	34 (23.8%)
嚥下障害	7 (33.3%)	27 (22.1%)	34 (23.8%)
悪心	7 (33.3%)	20 (16.4%)	27 (18.9%)
便秘	2 (9.5%)	20 (16.4%)	22 (15.4%)
口内炎	0	17 (13.9%)	17 (11.9%)
血液およびリンパ系障害	20 (95.2%)	77 (63.1%)	97 (67.8%)
貧血	12 (57.1%)	52 (42.6%)	64 (44.8%)
好中球減少症	14 (66.7%)	35 (28.7%)	49 (34.3%)
リンパ球減少症	11 (52.4%)	29 (23.8%)	40 (28.0%)
血小板減少症	9 (42.9%)	30 (24.6%)	39 (27.3%)
白血球減少症	9 (42.9%)	14 (11.5%)	23 (16.1%)
臨床検査	15 (71.4%)	69 (56.6%)	84 (58.7%)
体重減少	8 (38.1%)	49 (40.2%)	57 (39.9%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (28.6%)	10 (8.2%)	16 (11.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (23.8%)	10 (8.2%)	15 (10.5%)
筋骨格系および結合組織障害	15 (71.4%)	66 (54.1%)	81 (56.6%)
背部痛	4 (19.0%)	22 (18.0%)	26 (18.2%)
関節痛	6 (28.6%)	18 (14.8%)	24 (16.8%)
四肢痛	3 (14.3%)	15 (12.3%)	18 (12.6%)
代謝および栄養障害	16 (76.2%)	58 (47.5%)	74 (51.7%)
食欲減退	6 (28.6%)	19 (15.6%)	25 (17.5%)
低カリウム血症	4 (19.0%)	14 (11.5%)	18 (12.6%)
低リン血症	7 (33.3%)	10 (8.2%)	17 (11.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (52.4%)	45 (36.9%)	56 (39.2%)
咳嗽	5 (23.8%)	20 (16.4%)	25 (17.5%)
口腔咽頭痛	7 (33.3%)	8 (6.6%)	15 (10.5%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA version 24.1.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator, except for the ICANS for which percentages are calculated with the number of subjects in phase 2 in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.
Note: ICANs were only collected for phase 2.

[TSFAE02CRP2DCOHORTA.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/TSFAE02CRP2DCOHORTA.SAS]
20JUL2022, 12:10

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（27 例，75.0%），味覚不全（23 例，63.9%），発熱（17 例，47.2%），リンパ球減少症（16 例，44.4%），好中球減少症（14 例，38.9%），皮膚乾燥（12 例，33.3%），そう痒症，皮膚剥脱，貧血及び C-反応性蛋白増加（各 10 例，27.8%），血小板減少症（9 例，25.0%），発疹，悪心及び体重減少（各 8 例，22.2%）であった。発現割合が 10%以上であった有害事象を表 2.7.4-8 に示す。

日本コホートで認められた全ての有害事象は【2.7.6.1-2_表 2.7.6.1.2-1】に示す。

表 2.7.4-8 発現割合が 10%以上であった有害事象（MMY1001 試験，日本コホート，2024 年 5 月 CCO）

	Japan Cohort
Analysis set: All Treated	36
Subjects with 1 or more TEAEs	36 (100.0%)
MedDRA system organ class / preferred term	
皮膚および皮下組織障害	33 (91.7%)
皮膚乾燥	12 (33.3%)
そう痒症	10 (27.8%)
皮膚剥脱	10 (27.8%)
発疹	8 (22.2%)
脱毛症	5 (13.9%)
爪ジストロフィー	5 (13.9%)
爪線状隆起	4 (11.1%)
爪甲剥離症	4 (11.1%)
神経系障害	29 (80.6%)
味覚不全	23 (63.9%)
味覚障害	6 (16.7%)
頭痛	4 (11.1%)
免疫系障害	27 (75.0%)
サイトカイン放出症候群	27 (75.0%)
血液およびリンパ系障害	24 (66.7%)
リンパ球減少症	16 (44.4%)
好中球減少症	14 (38.9%)
貧血	10 (27.8%)
血小板減少症	9 (25.0%)
胃腸障害	23 (63.9%)
悪心	8 (22.2%)

	Japan Cohort
口内乾燥	7 (19.4%)
嚥下障害	6 (16.7%)
嘔吐	4 (11.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (63.9%)
発熱	17 (47.2%)
注射部位紅斑	7 (19.4%)
倦怠感	5 (13.9%)
感染症および寄生虫症	19 (52.8%)
肺炎	4 (11.1%)
筋骨格系および結合組織障害	16 (44.4%)
関節痛	5 (13.9%)
背部痛	5 (13.9%)
臨床検査	15 (41.7%)
C-反応性蛋白増加	10 (27.8%)
体重減少	8 (22.2%)
リパーゼ増加	5 (13.9%)
代謝および栄養障害	15 (41.7%)
食欲減退	6 (16.7%)
低カリウム血症	4 (11.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (38.9%)
口腔咽頭痛	5 (13.9%)
眼障害	8 (22.2%)
複視	4 (11.1%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA version 26.1.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Adverse events are reported until 30 days after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE02CJPN.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_CSR_JAPAN/TSFAE02CJPN.SAS] 15JUL2024, 09:05

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（79 例，72.5%），味覚不全（50 例，45.9%），貧血（48 例，44.0%），体重減少（43 例，39.4%），皮膚剥脱（41 例，37.6%），口内乾燥及び血小板減少症（各 36 例，33.0%），皮膚乾燥及び発熱（各 32 例，29.4%），下痢（31 例，28.4%），COVID-19（29 例，26.6%），味覚消失及び疲労（各 28 例，25.7%），好中球減少症（27 例，24.8%），食欲減退（26 例，23.9%），リンパ球減少症（25 例，22.9%），嚥下障害（24 例，22.0%），そう痒症（23 例，21.1%），爪の障害，低カリウム血症及び咳嗽（各 22 例，20.2%）であった。発現割合が 10%以上であった有害事象を表 2.7.4-9 に示す。

併合 RP2D（145 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。

コホート C 及び併合 RP2D で認められた全ての有害事象は【2.7.6.1-1_表 2.7.6.1.1-3】に示す。

表 2.7.4-9 発現割合が 10%以上であった有害事象（MMY1001 試験，0.8 mg/kg Q2W SC 投与，2023 年 1 月 CCO）

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous		
	Phase 1	Phase 2 Cohort C	Total
Analysis set: All Treated	36	109	145
Subjects with 1 or more TEAEs	36 (100.0%)	109 (100.0%)	145 (100.0%)
MedDRA system organ class / preferred term			
神経系障害	29 (80.6%)	91 (83.5%)	120 (82.8%)
味覚不全	21 (58.3%)	50 (45.9%)	71 (49.0%)
味覚消失	2 (5.6%)	28 (25.7%)	30 (20.7%)
頭痛	13 (36.1%)	17 (15.6%)	30 (20.7%)
浮動性めまい	6 (16.7%)	15 (13.8%)	21 (14.5%)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	-	12 (11.0%)	-
皮膚および皮下組織障害	30 (83.3%)	90 (82.6%)	120 (82.8%)
皮膚剥脱	17 (47.2%)	41 (37.6%)	58 (40.0%)
皮膚乾燥	16 (44.4%)	32 (29.4%)	48 (33.1%)
そう痒症	9 (25.0%)	23 (21.1%)	32 (22.1%)
爪の障害	9 (25.0%)	22 (20.2%)	31 (21.4%)
爪甲脱落症	4 (11.1%)	20 (18.3%)	24 (16.6%)
発疹	6 (16.7%)	15 (13.8%)	21 (14.5%)
脱毛症	5 (13.9%)	10 (9.2%)	15 (10.3%)
胃腸障害	29 (80.6%)	87 (79.8%)	116 (80.0%)
口内乾燥	22 (61.1%)	36 (33.0%)	58 (40.0%)
下痢	9 (25.0%)	31 (28.4%)	40 (27.6%)
嚥下障害	12 (33.3%)	24 (22.0%)	36 (24.8%)
便秘	6 (16.7%)	20 (18.3%)	26 (17.9%)
悪心	8 (22.2%)	18 (16.5%)	26 (17.9%)
嘔吐	6 (16.7%)	9 (8.3%)	15 (10.3%)
血液およびリンパ系障害	34 (94.4%)	75 (68.8%)	109 (75.2%)
貧血	18 (50.0%)	48 (44.0%)	66 (45.5%)
血小板減少症	7 (19.4%)	36 (33.0%)	43 (29.7%)
リンパ球減少症	17 (47.2%)	25 (22.9%)	42 (29.0%)
好中球減少症	14 (38.9%)	27 (24.8%)	41 (28.3%)
白血球減少症	9 (25.0%)	18 (16.5%)	27 (18.6%)
免疫系障害	30 (83.3%)	79 (72.5%)	109 (75.2%)
サイトカイン放出症候群	29 (80.6%)	79 (72.5%)	108 (74.5%)
代謝および栄養障害	30 (83.3%)	67 (61.5%)	97 (66.9%)
食欲減退	12 (33.3%)	26 (23.9%)	38 (26.2%)
低カリウム血症	8 (22.2%)	22 (20.2%)	30 (20.7%)
低リン血症	9 (25.0%)	13 (11.9%)	22 (15.2%)
低マグネシウム血症	3 (8.3%)	15 (13.8%)	18 (12.4%)
低ナトリウム血症	8 (22.2%)	9 (8.3%)	17 (11.7%)
低アルブミン血症	7 (19.4%)	8 (7.3%)	15 (10.3%)
感染症および寄生虫症	18 (50.0%)	78 (71.6%)	96 (66.2%)
COVID-19	5 (13.9%)	29 (26.6%)	34 (23.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (69.4%)	69 (63.3%)	94 (64.8%)
疲労	12 (33.3%)	28 (25.7%)	40 (27.6%)
発熱	8 (22.2%)	32 (29.4%)	40 (27.6%)
末梢性浮腫	2 (5.6%)	16 (14.7%)	18 (12.4%)
無力症	0	16 (14.7%)	16 (11.0%)
悪寒	4 (11.1%)	11 (10.1%)	15 (10.3%)
臨床検査	27 (75.0%)	64 (58.7%)	91 (62.8%)
体重減少	17 (47.2%)	43 (39.4%)	60 (41.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (30.6%)	8 (7.3%)	19 (13.1%)

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous		
	Phase 1	Phase 2 Cohort C	Total
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (33.3%)	7 (6.4%)	19 (13.1%)
血中クレアチニン増加	5 (13.9%)	10 (9.2%)	15 (10.3%)
C-反応性蛋白増加	2 (5.6%)	13 (11.9%)	15 (10.3%)
筋骨格系および結合組織障害	19 (52.8%)	49 (45.0%)	68 (46.9%)
背部痛	8 (22.2%)	20 (18.3%)	28 (19.3%)
関節痛	5 (13.9%)	20 (18.3%)	25 (17.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (47.2%)	45 (41.3%)	62 (42.8%)
咳嗽	6 (16.7%)	22 (20.2%)	28 (19.3%)
口腔咽頭痛	6 (16.7%)	14 (12.8%)	20 (13.8%)
精神障害	9 (25.0%)	25 (22.9%)	34 (23.4%)
不眠症	3 (8.3%)	13 (11.9%)	16 (11.0%)

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA version 25.0.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE02CRP2DCOHORTC.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TSFAE02CRP2DCOHORTC.SAS]
15MAR2023, 14:05

4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（27 例，79.4%），味覚不全（21 例，61.8%），口内乾燥（17 例，50.0%），皮膚剥脱（16 例，47.1%），好中球減少症（14 例，41.2%），貧血，血小板減少症及び疲労（各 12 例，35.3%），皮膚乾燥（11 例，32.4%），便秘及び体重減少（各 10 例，29.4%），そう痒症（9 例，26.5%），爪の障害及び咳嗽（各 8 例，23.5%），白血球減少症，発熱及び食欲減退（各 7 例，20.6%）であった。発現割合が 10%以上であった有害事象を表 2.7.4-10 に示す。

併合 RP2D（51 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。

コホート B 及び併合 RP2D で認められた全ての有害事象は表 2.7.4-付録-2 に示す。

表 2.7.4-10 発現割合が 10%以上であった有害事象（MMY1001 試験，T 細胞リダイレクト療法治療歴あり，2022 年 5 月 CCO）

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous		RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous	
	Phase 1	Phase 2 Cohort B	Phase 1	Total
Analysis set: All Treated	9	34	8	51
Subjects with 1 or more TEAEs	9 (100.0%)	34 (100.0%)	8 (100.0%)	51 (100.0%)
MedDRA system organ class / preferred term				
胃腸障害	7 (77.8%)	31 (91.2%)	8 (100.0%)	46 (90.2%)
口内乾燥	3 (33.3%)	17 (50.0%)	5 (62.5%)	25 (49.0%)
便秘	1 (11.1%)	10 (29.4%)	1 (12.5%)	12 (23.5%)
嚥下障害	5 (55.6%)	6 (17.6%)	1 (12.5%)	12 (23.5%)
悪心	2 (22.2%)	4 (11.8%)	2 (25.0%)	8 (15.7%)
口内炎	1 (11.1%)	5 (14.7%)	1 (12.5%)	7 (13.7%)
下痢	2 (22.2%)	4 (11.8%)	0	6 (11.8%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous		RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous	
	Phase 1	Phase 2 Cohort B	Phase 1	Total
嘔吐	2 (22.2%)	4 (11.8%)	0	6 (11.8%)
皮膚および皮下組織障害	7 (77.8%)	30 (88.2%)	7 (87.5%)	44 (86.3%)
皮膚剥脱	3 (33.3%)	16 (47.1%)	2 (25.0%)	21 (41.2%)
皮膚乾燥	2 (22.2%)	11 (32.4%)	3 (37.5%)	16 (31.4%)
そう痒症	3 (33.3%)	9 (26.5%)	3 (37.5%)	15 (29.4%)
爪の障害	4 (44.4%)	8 (23.5%)	1 (12.5%)	13 (25.5%)
発疹	5 (55.6%)	5 (14.7%)	0	10 (19.6%)
神経系障害	7 (77.8%)	28 (82.4%)	7 (87.5%)	42 (82.4%)
味覚不全	5 (55.6%)	21 (61.8%)	5 (62.5%)	31 (60.8%)
頭痛	2 (22.2%)	6 (17.6%)	0	8 (15.7%)
味覚消失	0	5 (14.7%)	1 (12.5%)	6 (11.8%)
免疫系障害	6 (66.7%)	27 (79.4%)	6 (75.0%)	39 (76.5%)
サイトカイン放出症候群	6 (66.7%)	27 (79.4%)	6 (75.0%)	39 (76.5%)
血液およびリンパ系障害	9 (100.0%)	22 (64.7%)	6 (75.0%)	37 (72.5%)
好中球減少症	6 (66.7%)	14 (41.2%)	5 (62.5%)	25 (49.0%)
貧血	5 (55.6%)	12 (35.3%)	5 (62.5%)	22 (43.1%)
血小板減少症	3 (33.3%)	12 (35.3%)	3 (37.5%)	18 (35.3%)
白血球減少症	4 (44.4%)	7 (20.6%)	1 (12.5%)	12 (23.5%)
リンパ球減少症	1 (11.1%)	6 (17.6%)	1 (12.5%)	8 (15.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (66.7%)	23 (67.6%)	8 (100.0%)	37 (72.5%)
疲労	4 (44.4%)	12 (35.3%)	3 (37.5%)	19 (37.3%)
発熱	4 (44.4%)	7 (20.6%)	2 (25.0%)	13 (25.5%)
悪寒	1 (11.1%)	4 (11.8%)	1 (12.5%)	6 (11.8%)
感染症および寄生虫症	4 (44.4%)	22 (64.7%)	6 (75.0%)	32 (62.7%)
尿路感染	1 (11.1%)	3 (8.8%)	2 (25.0%)	6 (11.8%)
代謝および栄養障害	5 (55.6%)	15 (44.1%)	6 (75.0%)	26 (51.0%)
食欲減退	1 (11.1%)	7 (20.6%)	2 (25.0%)	10 (19.6%)
低リン血症	1 (11.1%)	5 (14.7%)	2 (25.0%)	8 (15.7%)
低カリウム血症	1 (11.1%)	5 (14.7%)	0	6 (11.8%)
臨床検査	3 (33.3%)	17 (50.0%)	5 (62.5%)	25 (49.0%)
体重減少	1 (11.1%)	10 (29.4%)	4 (50.0%)	15 (29.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1%)	3 (8.8%)	3 (37.5%)	7 (13.7%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (33.3%)	16 (47.1%)	4 (50.0%)	23 (45.1%)
関節痛	3 (33.3%)	6 (17.6%)	1 (12.5%)	10 (19.6%)
四肢痛	1 (11.1%)	6 (17.6%)	1 (12.5%)	8 (15.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (33.3%)	19 (55.9%)	1 (12.5%)	23 (45.1%)
咳嗽	2 (22.2%)	8 (23.5%)	0	10 (19.6%)
呼吸困難	2 (22.2%)	5 (14.7%)	1 (12.5%)	8 (15.7%)
血管障害	1 (11.1%)	7 (20.6%)	1 (12.5%)	9 (17.6%)
低血圧	1 (11.1%)	4 (11.8%)	1 (12.5%)	6 (11.8%)

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS=cytokine release syndrome; ICANS= immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA version 24.1.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE02CCOHORTB.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/TSFAE02CCOHORTB.SAS] 20JUL2022, 12:10

(2) 本薬と関連性がある有害事象

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）の全例（100.0%）に本薬と関連性がある有害事象が認められた。発現割合が 20%以上であった本薬と関連性がある有害事象は，CRS（96 例，78.7%），味覚不全（53 例，43.4%），体重減少（44 例，36.1%），発熱（35 例，28.7%），皮膚剥脱及び貧血（各 30 例，24.6%），好中球減少症（28 例，23.0%），無力症（27 例，22.1%），爪の障害及び口内乾燥（各 26 例，21.3%），味覚消失（25 例，20.5%）であった。

併合 RP2D（143 例）の全例（100.0%）に本薬と関連性がある有害事象が認められた。

コホート A 及び併合 RP2D で認められた全ての本薬と関連性がある有害事象は表 2.7.4-付録-1 に示す。

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）の全例（100.0%）に本薬と関連性がある有害事象が認められた。発現割合が 20%以上であった本薬と関連性がある有害事象は，CRS（27 例，75.0%），味覚不全（23 例，63.9%），リンパ球減少症（15 例，41.7%），好中球減少症（12 例，33.3%），発熱（11 例，30.6%），そう痒症及び皮膚剥脱（各 10 例，27.8%），皮膚乾燥（9 例，25.0%）であった。

日本コホートで認められた全ての本薬と関連性がある有害事象は【2.7.6.1-2_表 2.7.6.1.2-1】に示す。

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，本薬と関連性がある有害事象は 107 例（98.2%）に認められた。発現割合が 20%以上であった本薬と関連性がある有害事象は，CRS（79 例，72.5%），味覚不全（49 例，45.0%），皮膚剥脱（40 例，36.7%），体重減少（37 例，33.9%），口内乾燥（34 例，31.2%），皮膚乾燥及び貧血（各 31 例，28.4%），味覚消失（27 例，24.8%），リンパ球減少症及び食欲減退（各 25 例，22.9%），血小板減少症（24 例，22.0%），疲労（22 例，20.2%）であった。

併合 RP2D（145 例）では，本薬と関連性がある有害事象は 142 例（97.9%）に認められた。

コホート C 及び併合 RP2D で認められた全ての本薬と関連性がある有害事象は【2.7.6.1-1_表 2.7.6.1.1-3】に示す。

4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）の全例（100.0%）に本薬と関連性がある有害事象が認められた。発現割合が 20%以上であった本薬と関連性がある有害事象は，CRS（27 例，79.4%），味覚不全（21 例，61.8%），口内乾燥（16 例，47.1%），皮膚剥脱（15 例，44.1%），好中球減少症（12 例，35.3%），皮膚乾燥（11 例，32.4%），血小板減少症及び疲労（各 10 例，29.4%），体重減少（9 例，26.5%），そう痒症及び爪の障害（各 8 例，23.5%），白血球減少症（7 例，20.6%）であった。

併合 RP2D（51 例）の全例（100.0%）に本薬と関連性がある有害事象が認められた。

コホート B 及び併合 RP2D で認められた全ての本薬と関連性がある有害事象は表 2.7.4-付録-2 に示す。

(3) Grade 3 又は 4 の有害事象

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象は 92 例（75.4%）に認められた。発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象は，貧血（38 例，31.1%），好中球減少症（32 例，26.2%），リンパ球減少症（26 例，21.3%），血小板減少症（25 例，20.5%）であった。

併合 RP2D（143 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象は 109 例（76.2%）に認められた。

コホート A 及び併合 RP2D で認められた全ての Grade 3 又は 4 の有害事象は 5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE13RP2DCOHORTA に示す。

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象は 26 例（72.2%）に認められた。発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象は，リンパ球減少症（16 例，44.4%），好中球減少症（10 例，27.8%），貧血（8 例，22.2%），血小板減少症（7 例，19.4%），リパーゼ増加及び低カリウム血症（各 4 例，11.1%）であった。

日本コホートで認められた全ての Grade 3 又は 4 の有害事象は 5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE13JPN に示す。

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象は 83 例（76.1%）に認められた。発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象は，貧血（30 例，27.5%），血小板減少症（23 例，21.1%），リンパ球減少症（22 例，20.2%），好中球減少症（21 例，19.3%），白血球減少症（11 例，10.1%）であった。

併合 RP2D（145 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象は 113 例（77.9%）に認められた。

コホート C 及び併合 RP2D で認められた全ての Grade 3 又は 4 の有害事象は 5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAE13RP2DCOHORTC に示す。

4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象は 26 例（76.5%）に認められた。発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症（14 例，41.2%），血小板減少症（10 例，29.4%），貧血（8 例，23.5%），リンパ球減少症（5 例，14.7%），白血球減少症（4 例，11.8%）であった。

併合 RP2D（51 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象は 43 例（84.3%）に認められた。

コホート B 及び併合 RP2D で認められた全ての Grade 3 又は 4 の有害事象は 5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE13COHORTB に示す。

2.7.4.2.1.3 死亡

(1) 死亡

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，本薬の投与開始から CCO までに 28 例（23.0%）が死亡した。死亡の主因の内訳は，有害事象が 6 例（4.9%），疾患進行が 16 例（13.1%），その他が 6 例

（4.9%）であった。本薬の最終投与後 30 日以内の死亡は 8 例（6.6%）であり，死亡の主因の内訳は，有害事象が 4 例（3.3%），疾患進行が 4 例（3.3%）であった。本薬の初回投与後 60 日以内の死亡は 7 例（5.7%）であり，死亡の主因の内訳は，有害事象が 3 例（2.5%），疾患進行が 4 例（3.3%）であった。

併合 RP2D（143 例）では，本薬の投与開始から CCO までに 30 例（21.0%）が死亡した。死亡の主因の内訳は，有害事象が 6 例（4.2%），疾患進行が 17 例（11.9%），その他が 7 例（4.9%）であった。本薬の最終投与後 30 日以内の死亡は 9 例（6.3%）であり，死亡の主因の内訳は，有害事象及び疾患進行が各 4 例（2.8%），その他が 1 例（0.7%）であった。本薬の初回投与後 60 日以内の死亡は 8 例（5.6%）であり，死亡の主因の内訳は，有害事象が 3 例（2.1%），疾患進行が 4 例（2.8%），その他が 1 例（0.7%）であった（表 2.7.4-付録-3，表 2.7.4-付録-4）。

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，本薬の投与開始から CCO までに 7 例（19.4%）が死亡した。死亡の主因の内訳は，有害事象及び疾患進行が各 3 例（8.3%），その他が 1 例（2.8%）であった。本薬の最終投与後 30 日以内の死亡は 3 例（8.3%）であり，死亡の主因はいずれも有害事象であった。本薬の初回投与後 60 日以内の死亡は 2 例（5.6%）であり，死亡の主因は，いずれも有害事象であった（表 2.7.4-付録-5，表 2.7.4-付録-6）。

死亡の主因が有害事象であった本薬の最終投与後 30 日以内の死亡である 3 例の詳細を以下に示す。

- 呼吸不全の 1 例

  Day 18，喀血（Grade 2，本薬と関連性なし）が認められた。Day 25，低酸素症を認め，胸部 CT にて左無気肺（Grade 2，本薬と関連性なし），左主気管支閉塞及び右肺のびまん性すりガラス陰影が認められた。感染を疑わせる所見はなく，MM による血小板減少症（Grade 4）が認められたことから，肺出血が原因と考えられた。治療を行うも改善を認めず，Day 29，死亡した。呼吸不全は本薬と関連性なしと判断された。

- 呼吸不全の 1 例

  本薬投与前より，非重篤な悪性胸水（Grade 2）が報告されており，経鼻カニューレによる酸素療法（2 L/分）を実施していた。Day 14，SpO_2 低下のために胸腔チューブを留置され，1000 mL の血性胸水が排出された。同日に，呼吸不全が出現し，胸部 X 線で肺水腫を認め，BiPAP の装着とともにステロイド治療が開始された。Day 15，肺水腫が増悪し，傾眠傾向，意識障害，血圧低下を認めた。Day 17，不整呼吸と徐脈を呈し，心肺停止に至り，同日死亡が確認された。主な死因は呼吸不全であった。治験担当医師は，胸水，肺水腫，呼吸不全の事象は本薬と関連性なしと判断した。被験者は酸素療法中に step-up 投与 1 を受けたが，これは除外基準#11「十分な酸素供給を維持するために酸素補給を必要とする肺疾患」（本薬の初回投与前のタイミングにも適用）に抵触し，治験実施計画書の重大な逸脱と判断された。

- 肺炎の 1 例

  本薬投与前より，被験者に低酸素症（Grade 2）が認められ，以下に記載した肺炎や肺塞栓症に対する支持療法も含め，断続的な酸素療法が Day 62 まで続けられた。Day 23，肺炎

（Grade 3，本薬と関連性あり）が認められた。Day 28，肺塞栓症（Grade 3，本薬と関連性なし）が報告された。Day 32，肺炎（Grade 3）が回復し，Day 34，本薬投与を再開した。Day 62，肺塞栓症（Grade 3）が回復した。Day 94，発熱と低酸素症を認め，胸部 CT にて両肺に浸潤影を認め，肺炎（Grade 3，本薬と関連性あり）と診断された。Day 106，胸部 CT にて間質影の悪化が認められ，間質性肺疾患（Grade 4，本薬と関連性なし）が報告された。治療を行うも改善せず，Day 112，肺炎及び間質性肺疾患により死亡した。死亡の主因は肺炎と判断され，本薬と関連性があると判断された。

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，本薬の投与開始から CCO までに 21 例（19.3%）が死亡した。死亡の主因の内訳は，有害事象が 4 例（3.7%），疾患進行が 15 例（13.8%），その他が 2 例（1.8%）であった。本薬の最終投与後 30 日以内の死亡は 8 例（7.3%）であり，死亡の主因の内訳は，有害事象が 3 例（2.8%），疾患進行が 5 例（4.6%）であった。本薬の初回投与後 60 日以内の死亡は 7 例（6.4%）であり，死亡の主因の内訳は，有害事象が 4 例（3.7%），疾患進行が 3 例（2.8%）であった。

併合 RP2D（145 例）では，本薬の投与開始から CCO までに 33 例（22.8%）が死亡した。死亡の主因の内訳は，有害事象が 5 例（3.4%），疾患進行が 25 例（17.2%），その他が 3 例（2.1%）であった。本薬の最終投与後 30 日以内の死亡は 9 例（6.2%）であり，死亡の主因の内訳は，有害事象が 4 例（2.8%），疾患進行が 5 例（3.4%）であった。本薬の初回投与後 60 日以内の死亡は 8 例（5.5%）であり，死亡の主因の内訳は，有害事象が 4 例（2.8%），疾患進行が 4 例（2.8%）であった（表 2.7.4-付録-7，表 2.7.4-付録-8）。

4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，本薬の投与開始から CCO までに 7 例（20.6%）が死亡した。死亡の主因の内訳は，有害事象が 1 例（2.9%），疾患進行が 6 例（17.6%）であった。併合 RP2D（51 例）では，本薬の投与開始から CCO までに 16 例（31.4%）が死亡した。死亡の主因の内訳は，有害事象が 1 例（2.0%），疾患進行が 15 例（29.4%）であった。コホート B（34 例）及び併合 RP2D（51 例）で，本薬の最終投与後 30 日以内並びに本薬の初回投与後 60 日以内の死亡はいずれも 1 例（コホート B：2.9%，併合 RP2D：2.0%）であり，死亡の主因はいずれも疾患進行であった（表 2.7.4-付録-9，表 2.7.4-付録-10）。

(2) 死亡に至った有害事象

本項では，死亡に至った有害事象を死亡の主因別に示す。

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，死亡に至った有害事象は 5 例（4.1%）に認められ，併合 RP2D（143 例）で認められた死亡に至った有害事象はコホート A と同じであった（5 例，3.5%）。いずれも本薬と関連性はなかった。死亡の主因別の死亡に至った有害事象（当該被験者の IRC 判定に基づく最良効果）を以下に示す。いずれも本薬の最終投与後 30 日以内の死亡であった（表 2.7.4-付録-11，表 2.7.4-付録-12）。

- 死亡の主因が疾患進行の事象：全身健康状態悪化（SD）

・ 死亡の主因が有害事象の事象：COVID-19 肺炎（CR），敗血症性ショック（SD），肺塞栓症（ベースライン後の疾患評価なし），真菌性敗血症（ベースライン後の疾患評価なし）

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，以下の死亡に至った有害事象（当該被験者の IRC 判定に基づく最良効果）が 3 例（8.3%）に認められた。3 例の死亡の主因はいずれも有害事象であった。3 例のうち 2 例は呼吸不全であり，いずれも本薬と関連性はなかった。残りの 1 例は肺炎であり，本薬と関連性ありと判断された。当該被験者では，Grade 5 の間質性肺疾患も同時に認められたが，こちらは本薬と関連性はないと判断された。いずれも本薬の最終投与後 30 日以内の死亡であった（表 2.7.4-付録-13，表 2.7.4-付録-14）。

・ 死亡の主因が有害事象の事象：呼吸不全（2 例，いずれもベースライン後の疾患評価なし），肺炎及び間質性肺疾患（同一被験者，sCR）

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では死亡に至った有害事象が 4 例（3.7%），併合 RP2D（145 例）では 6 例（4.1%）に認められた。いずれも本薬と関連性はなかった。死亡の主因別の死亡に至った有害事象（当該被験者の IRC 判定に基づく最良効果）を以下に示す。いずれも本薬の最終投与後 30 日以内の死亡であった（表 2.7.4-付録-15，表 2.7.4-付録-16）。

・ 死亡の主因が疾患進行の事象：呼吸不全（第 1 相）（SD），全身健康状態低下（PD）

・ 死亡の主因が有害事象の事象：脳底動脈閉塞（第 1 相）（SD），急性呼吸不全（ベースライン後の疾患評価なし），感染（ベースライン後の疾患評価なし），COVID-19 肺炎（ベースライン後の疾患評価なし）

4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B 及び併合 RP2D では，死亡に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4-付録-17）。

2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，重篤な有害事象は 67 例（54.9%）に認められた。発現割合が 2%以上であった重篤な有害事象は，CRS（23 例，18.9%），発熱（8 例，6.6%），ICANS（5 例，4.1%）及び肺炎（4 例，3.3%）であった。

併合 RP2D（143 例）では，重篤な有害事象は 75 例（52.4%）に認められた。

コホート A 及び併合 RP2D で認められた重篤な有害事象は表 2.7.4-付録-18 に示す。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，重篤な有害事象は 14 例（38.9%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は，発熱（3 例，8.3%），呼吸不全，肺炎，CRS，食欲減退及び背部痛（各 2 例，5.6%）であった。

日本コホートで認められた重篤な有害事象は表 2.7.4-付録-19，重篤な有害事象の一覧は表 2.7.4-付録-20 に示す。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，重篤な有害事象は 58 例（53.2%）に認められた。発現割合が 2%以上であった重篤な有害事象は，CRS（13 例，11.9%），発熱（6 例，5.5%），COVID-19（5 例，4.6%）及び ICANS（4 例，3.7%）であった。

併合 RP2D（145 例）では，重篤な有害事象は 70 例（48.3%）に認められた。

コホート C 及び併合 RP2D で認められた重篤な有害事象は表 2.7.4-付録-21 に示す。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，重篤な有害事象は 17 例（50.0%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は，CRS（5 例，14.7%），肺炎（2 例，5.9%）であった。

併合 RP2D（51 例）では，重篤な有害事象は 27 例（52.9%）に認められた。

コホート B 及び併合 RP2D で認められた重篤な有害事象は表 2.7.4-付録-22 に示す。

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

(1) 減量，投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象

必要に応じて，本薬の投与調節［減量（用量を減量又は投与間隔を延長）又は投与中断（サイクル内での投与延期又は投与スキップ）］及び投与サイクルの延期を実施した。

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，減量に至った有害事象は 15 例（12.3%）に認められた。発現割合が 2%以上であった減量に至った有害事象は，体重減少（5 例，4.1%）であった。投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は 83 例（68.0%）に認められた。発現割合が 5%以上であった投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は CRS（17 例，13.9%），発熱（13 例，10.7%），上気道感染（10 例，8.2%），COVID-19（8 例，6.6%）及び無力症（7 例，5.7%）であった。

併合 RP2D（143 例）では，減量に至った有害事象は 21 例（14.7%）に認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は 101 例（70.6%）に認められた（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE11BRP2DCOHORTA，TSFAE11RP2DCOHORTA）。

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，減量に至った有害事象は認められなかった。投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は 23 例（63.9%）に認められた。発現割合が 5%以上であった投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は，CRS 及び C-反応性蛋白増加（各 6 例，16.7%），COVID-19，インフルエンザ，倦怠感及び発熱（各 3 例，8.3%），上咽頭炎，肺炎及び上気道感染（各 2 例，5.6%）であった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE11BJPN，TSFAE11JPN）。

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，減量に至った有害事象は 5 例（4.6%）に認められた。発現割合が 2%以上であった減量に至った有害事象は認められなかった。投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は 64 例（58.7%）に認められた。発現割合が 5%以上であった投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は，COVID-19（21 例，19.3%），CRS（17 例，15.6%），発熱（9 例，8.3%）及び上気道感染（6 例，5.5%）であった。

併合 RP2D（145 例）では，減量に至った有害事象は 12 例（8.3%）に認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は 83 例（57.2%）に認められた（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAE11BRP2DCOHORTC，TSFAE11RP2DCOHORTC）。

4）T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，減量に至った有害事象は 3 例（8.8%）に認められた。発現割合が 2%以上であった減量に至った有害事象は，体重減少（2 例，5.9%），味覚不全，味覚消失，口内乾燥，悪寒，倦怠感及び筋肉痛（各 1 例，2.9%）であった。投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は 20 例（58.8%）に認められた。発現割合が 5%以上であった投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は，好中球減少症（6 例，17.6%），COVID-19（4 例，11.8%），血小板減少症，味覚不全及び口内炎（各 3 例，8.8%），気道感染，発熱，口内乾燥，CRS 及び体重減少（各 2 例，5.9%）であった。

併合 RP2D（51 例）では，減量に至った有害事象は 4 例（7.8%）に認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は 29 例（56.9%）に認められた（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE11BCOHORTB，TSFAE11COHORTB）。

(2) 投与中止に至った有害事象

1）0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，投与中止に至った有害事象は 7 例（5.7%）に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は，ICANS（2 例，1.6%）のみであった。本薬と関連性がある投与中止に至った有害事象は 6 例（4.9%）に認められ，その内訳は，ICANS（2 例，1.6%），大腸炎，経口毒性，無力症，粘膜の炎症，爪の障害，皮膚剥脱，肺炎及び体重減少（各 1 例，0.8%）であった。

併合 RP2D（143 例）で認められた投与中止に至った有害事象は，コホート A と同じであった（7 例，4.9%）（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 27，TSFAE06ARP2DCOHORTA）。

2）日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，投与中止に至った有害事象は 1 例（2.8%，ブドウ球菌性敗血症）に認められた。

投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 6[redacted]歳の男性であった。Day 2，CRS（Grade 1）が発現し，随伴症状は発熱（Grade 1）のみであった。CRS に対してトシリズマブを 5 回，さらにステロイド IV（トシリズマブ 4 及び 5 回目の時点及びトシリズマブ投与終了後）を投与したにもかかわらず回復せず，Day 6，感染を疑い血液培養を実施した。その結果，Day 7，グラム陽性菌が陽性と判明し，ブドウ球菌性敗血症（Grade 3）の発現が報告され，MRSA の治療を開始した。CRS（Grade 1）は同日回復したと報告された。その後，ブドウ球菌性敗血症により本薬の継続困難と治験担当医師に判断され，Day 22，投与を中止した。ブドウ球菌性敗血症は Day 30，Grade 2 に軽快，Day 44，回復した。ブドウ球菌性敗血症は本薬と関連性なしと判断された（5.3.5.2.1-3_CSR_Table 21，TSFAE06AJPN）。

3）0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，投与中止に至った有害事象は 10 例（9.2%）に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は，味覚不全（2 例，1.8%）のみであった。本薬と関連性がある投与中止に至った有害事象は 7 例（6.4%）に認められ，その内訳は，味覚不全（2 例，1.8%），運動失調，ICANS，全身性剥脱性皮膚炎，皮膚乾燥，無力症，CRS 及び体重減少（各 1 例，0.9%）であった。

併合 RP2D（145 例）では，投与中止に至った有害事象は 12 例（8.3%）に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は，味覚不全（2 例，1.4%）のみであった。本薬と関連性がある投与中止に至った有害事象は，コホート C と同じであった（7 例，4.8%）（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 43，TSFAE06ARP2DCOHORTC）。

4）T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，投与中止に至った有害事象は 2 例（5.9%）に認められ，いずれも本薬と関連性ありと判断された。その内訳は，膿疱性皮疹及び体重減少（各 1 例，2.9%）であった。

併合 RP2D（51 例）では，投与中止に至った有害事象は 3 例（5.9%）に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。本薬と関連性がある投与中止に至った有害事象は，コホート B と同じであった（2 例，3.9%）（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE06COHORTB，TSFAE06ACOHORTB）。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 特に注目すべき有害事象

1）サイトカイン放出症候群（CRS）

CRS の定義及び重症度判定の詳細は 2.7.4.1.1.2(4)項に示す。

a）0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，CRS が 96 例（78.7%）に認められた。ASTCT コンセンサスに基づく最悪 Grade は Grade 1 が 75 例（61.5%），Grade 2 が 18 例（14.8%），Grade 3 が 3 例（2.5%）であった。本薬の投与中止に至った CRS は認められなかった。

CRS に対する支持療法を受けた被験者は 89 例（73.0%）であった。支持療法としてトシリズマブが投与された被験者は 37 例（30.3%）であり，このうちトシリズマブを複数回投与された被験者は 5 例（4.1%），1 回の CRS の治療のためにトシリズマブを複数回投与された被験者は 3 例（2.5%）であった。

- トシリズマブは，Grade 1 の CRS が認められた被験者よりも Grade 2 又は 3 の CRS が認められた被験者で高頻度に使用された。
- トシリズマブ及びコルチコステロイドを併用した被験者は 3 例（2.5%）であり，発現した全ての CRS イベントのうち，トシリズマブとコルチコステロイドは 3.0%（5/165 件）で併用された。

・ トシリズマブを投与したCRSイベントのうち，再発が認められたCRSイベントは30.4%（14/46件）であったのに対し，トシリズマブを投与しなかったCRSイベントでは46.2%（55/119件）であった。

支持療法としてコルチコステロイドが投与された被験者は5例（4.1%）であった。昇圧薬が投与された被験者は2例（1.6%），アセトアミノフェンが投与された被験者は68例（55.7%），酸素が使用された被験者は8例（6.6%）であり，全例に低流量鼻カニューレが使用されていた。

初回のCRSは，大部分がstep-up投与期間（step-up投与1：30.3%，step-up投与2：40.2%）又は初回投与サイクル（Cycle 1 Day 1：4.9%）に認められた。CRSが複数回認められた被験者は41例（33.6%）であり，5例（4.1%）で重症度の悪化が認められた。重症度の悪化はstep-up投与中又はCycle 1で発現したCRSで認められ，その後各事象は消失した。以降のサイクルでCRSの重症度の悪化は認められなかった。

直近の本薬投与からCRS発現までの時間の中央値（範囲）は25.92（1.3～165.0）時間であり，CRSの92.2%は直近の本薬投与から48時間以内に発現し，CRSの持続時間の中央値（範囲）は14.50（0.5～221.6）時間であった。

ASTCTコンセンサスと一致して，CRSが認められた全ての被験者においてCRSの症状として発熱が認められた。発現割合が5%以上であったその他のCRSの症状は，低血圧（16例，13.1%），低酸素症（11例，9.0%）及び悪寒（10例，8.2%）であった。ほとんどのCRSの症状の最悪Gradeは Grade 1又は2であった。CRSの症状として，SOC「神経系障害」に該当する事象が認められた被験者は1例（0.8%，頭痛）であり，SOC「精神障害」の事象は認められなかった。Grade 3のCRSの症状は，発熱（7例，5.7%）及び低血圧（4例，3.3%）であった。Grade 4又は5のCRSの症状は認められなかった。

併合RP2D（143例）では，CRSが113例（79.0%）に認められた。ASTCTコンセンサスに基づく最悪Gradeが Grade 3のCRSは3例（2.1%）に認められ，Grade 4又は5のCRSは認められなかった。本薬の投与中止に至ったCRSは認められなかった。

CRSに対する支持療法を受けた被験者は106例（74.1%）であった。支持療法としてトシリズマブが投与された被験者は50例（35.0%）であり，このうちトシリズマブを複数回投与された被験者は6例（4.2%），1回のCRSの治療のためにトシリズマブを複数回投与された被験者は3例（2.1%）であった。第1相ではCRSが認められた17例中13例（76.5%）に，第2相ではCRSが認められた89例中37例（41.6%）にトシリズマブが投与された。第1相と第2相の違いは，主に本試験の各期間における各治験実施医療機関のCRS管理方法の違いによるものであった。

支持療法としてコルチコステロイドが使用された被験者は5例（3.5%）であった。

トシリズマブ及びコルチコステロイドを併用した被験者は3例（2.1%）であり，発現した全てのCRSイベントのうち，トシリズマブとコルチコステロイドは2.7%（5/188件）で併用された。

ASTCTコンセンサスと一致して，CRSが認められた全ての被験者においてCRSの症状として発熱が認められた。Grade 3のCRSの症状は，発熱（9例，6.3%）及び低血圧（4例，2.8%）であった。Grade 4又は5のCRSの症状は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 28, TSFAE24F3RP2DCOHORTA，TSFAE24F1RP2DCOHORTA，TSFAE24F2RP2DCOHORTA，

TSFAE18JRP2DCOHORTA，TSFAE18FRP2DCOHORTA，LSFAE07RP2DCOHORTA，TSFAE02ARP2DCOHORTA，TSFAE18ARP2DCOHORTA）。

b) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，CRS が 27 例（75.0%）に認められた。ASTCT コンセンサスに基づく最悪 Grade は Grade 1 が 21 例（58.3%），Grade 2 が 6 例（16.7%）であった。本薬の投与中止に至った CRS は認められなかった。

CRS に対する支持療法を受けた被験者は 26 例（72.2%）であった。支持療法としてトシリズマブが投与された被験者は 22 例（61.1%）であり，このうちトシリズマブを複数回投与された被験者は 6 例（16.7%），1 回の CRS の治療のためにトシリズマブを複数回投与された被験者は 2 例（5.6%）であった。

- トシリズマブは，Grade 1 の CRS が認められた被験者よりも Grade 2 の CRS が認められた被験者で高頻度に使用された。
- トシリズマブ及びコルチコステロイドを併用した被験者は 2 例（5.6%）であり，発現した全ての CRS イベントのうち，トシリズマブとコルチコステロイドは 4.7%（2/43 件）で併用された。
- トシリズマブを投与した CRS イベントのうち，再発が認められた CRS イベントは 28.6%（8/28 件）であったのに対し，トシリズマブを投与しなかった CRS イベントでは 53.3%（8/15 件）であった。

支持療法としてコルチコステロイドが投与された被験者は 2 例（5.6%）であった。IV 補液が使用された被験者は 9 例（25.0%），アセトアミノフェンが投与された被験者は 16 例（44.4%），酸素が使用された被験者は 2 例（5.6%）であり，いずれも低流量鼻カニューレが使用されていた。

初回の CRS は，大部分が step-up 投与期間（step-up 投与 1：38.9%，step-up 投与 2：25.0%）又は初回投与サイクル（Cycle 1 Day 1：5.6%）に認められた。CRS が複数回認められた被験者は 13 例（36.1%）であり，2 例（5.6%）で重症度の悪化が認められた。重症度の悪化は Cycle 1 又は Cycle 2 に発現した CRS で認められ，その後各事象は消失した。以降のサイクルで CRS の重症度の悪化は認められなかった。

直近の本薬投与から CRS 発現までの時間の中央値（範囲）は 30.500（16.00～72.62）時間であり，CRS の 88.4%は直近の本薬投与から 48 時間以内に発現し，CRS の持続時間の中央値（範囲）は 12.500（1.00～112.58）時間であった。

ASTCT コンセンサスと一致して，CRS が認められた全ての被験者において CRS の症状として発熱が認められた。発現割合が 5%以上であったその他の CRS の症状は，低血圧（4 例，11.1%）及び低酸素症（2 例，5.6%）であった。ほとんどの CRS の症状の最悪 Grade は Grade 1 又は 2 であった。CRS の症状として，SOC「神経系障害」に該当する事象が認められた被験者は 1 例（2.8%，頭痛）であり，SOC「精神障害」の事象は認められなかった。Grade 3 の CRS の症状は，高アミラーゼ血症（1 例，2.8%）であった。Grade 4 又は 5 の CRS の症状は認められなか

った（5.3.5.2.1-3_CSR_Table 22，TSFAE24F3JPN，TSFAE24F1JPN，TSFAE24F2JPN，TSFAE18JJPN，TSFAE18FJPN，LSFAE07JPN，TSFAE02AJPN，TSFAE18AJPN）。

c) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，CRS が 79 例（72.5%）に認められた。ASTCT コンセンサスに基づく最悪 Grade は Grade 1 が 61 例（56.0%），Grade 2 が 17 例（15.6%），Grade 3 が 1 例（0.9%）であった。本薬の投与中止に至った CRS は 1 例（0.9%，Grade 1）に認められた。

CRS に対する支持療法を受けた被験者は 74 例（67.9%）であった。支持療法としてトシリズマブが投与された被験者は 36 例（33.0%）であり，このうちトシリズマブを複数回投与された被験者は 2 例（1.8%），1 回の CRS の治療のためにトシリズマブを複数回投与された被験者は 2 例（1.8%）であった。

- トシリズマブは，Grade 1 の CRS が認められた被験者よりも Grade 2 又は 3 の CRS が認められた被験者で高頻度に使用された。
- トシリズマブ及びコルチコステロイドを併用した被験者は 3 例（2.8%）であり，発現した全ての CRS イベントのうち，トシリズマブとコルチコステロイドは 2.0%（3/147 件）で併用された。
- トシリズマブを投与した CRS イベントのうち，再発が認められた CRS イベントは 26.2%（11/42 件）であったのに対し，トシリズマブを投与しなかった CRS イベントでは 54.3%（57/105 件）であった。

支持療法としてコルチコステロイドが投与された被験者は 3 例（2.8%）であった。昇圧薬が投与された被験者は 1 例（0.9%），アセトアミノフェンが投与された被験者は 60 例（55.0%），酸素が使用された被験者は 8 例（7.3%）であり，全例に低流量鼻カニューレが使用されていた。

初回の CRS は，大部分が step-up 投与期間（step-up 投与 1：23.9%，step-up 投与 2：29.4%，step-up 投与 3：12.8%）又は初回投与サイクル（Cycle 1 Day 1：2.8%）に認められた。CRS が複数回認められた被験者は 39 例（35.8%）であり，5 例（4.6%）で重症度の悪化が認められた。重症度の悪化は step-up 投与中又は Cycle 1 に発現した CRS で認められ，その後各事象は消失した。以降のサイクルで CRS の重症度の悪化は認められなかった。

直近の本薬投与から CRS 発現までの時間の中央値（範囲）は 28.01（0.1～333.4）時間であり，CRS の 90.0%は直近の本薬投与から 48 時間以内に発現し，CRS の持続時間の中央値（範囲）は 17.98（0.0～621.8）時間であった。

ASTCT コンセンサスと一致して，CRS が認められたほとんどの被験者（78/79 例）において CRS の症状として発熱が認められた。発現割合が 5%以上であったその他の CRS の症状は，悪寒（14 例，12.8%），低血圧（13 例，11.9%），低酸素症（7 例，6.4%）及び頻脈（6 例，5.5%）であった。ほとんどの CRS の症状の最悪 Grade は Grade 1 又は 2 であった。CRS の症状として，SOC「神経系障害」に該当する事象が認められた被験者は 2 例（1.8%，全て頭痛）であり，SOC「精神障害」の事象は認められなかった。Grade 3 の CRS の症状は，発熱，低血圧，洞性頻脈，低酸素症，呼吸困難，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，凝血異常及び肝炎（各 1 例，

0.9%）であり，Grade 4 の CRS の症状は，低血圧及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 例，0.9%）であった。Grade 5 の CRS の症状は認められなかった。

併合 RP2D（145 例）では，CRS が 108 例（74.5%）に認められた。ASTCT コンセンサスに基づく最悪 Grade が Grade 3 の CRS は 1 例（0.7%）に認められ，Grade 4 又は 5 の CRS は認められなかった。本薬の投与中止に至った CRS は 1 例（0.7%，Grade 1）に認められたが，コホート C と同じ被験者であった。

CRS に対する支持療法を受けた被験者は 103 例（71.0%）であった。支持療法としてトシリズマブが投与された被験者は 55 例（37.9%）であり，このうちトシリズマブを複数回投与された被験者は 5 例（3.4%），1 回の CRS の治療のためにトシリズマブを複数回投与された被験者は 2 例（1.4%）であった。第 1 相では CRS が認められた 29 例中 19 例（65.5%），第 2 相では CRS が認められた 79 例中 36 例（45.6%）にトシリズマブが投与された。

支持療法としてコルチコステロイドが投与された被験者は 5 例（3.4%）であった。

トシリズマブ及びコルチコステロイドを併用した被験者は 5 例（3.4%）であり，発現した全ての CRS イベントのうち，トシリズマブとコルチコステロイドは 3.2%（6/189 件）で併用された。

ASTCT コンセンサスと一致して，CRS が認められほとんどの被験者（107/108 例）において CRS の症状として発熱が認められた。Grade 3 の CRS の症状は，発熱（2 例，1.4%），低血圧，洞性頻脈，低酸素症，呼吸困難，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，凝血異常及び肝炎（各 1 例，0.7%）であり，Grade 4 の CSR の症状は，低血圧及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 例，0.7%）であった。Grade 5 の CRS の症状は認められなかった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 44，TSFAE24F3RP2DCOHORTC，TSFAE24F1RP2DCOHORTC，TSFAE24F2RP2DCOHORTC，TSFAE18JRP2DCOHORTC，TSFAE18FRP2DCOHORTC，LSFAE07RP2DCOHORTC，TSFAE02ARP2DCOHORTC，TSFAE18ARP2DCOHORTC）。

d) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，CRS が 27 例（79.4%）に認められた。ASTCT コンセンサスに基づく最悪 Grade は Grade 1 が 19 例（55.9%），Grade 2 が 8 例（23.5%）であった。本薬の投与中止に至った CRS は認められなかった。

CRS に対する支持療法を受けた被験者は 27 例（79.4%）であった。支持療法としてトシリズマブが投与された被験者は 14 例（41.2%）であり，このうちトシリズマブを複数回投与された被験者は 3 例（8.8%），1 回の CRS の治療のためにトシリズマブを複数回投与された被験者はいなかった。

- トシリズマブは，Grade 1 の CRS が認められた被験者よりも Grade 2 の CRS が認められた被験者で高頻度に使用された。
- トシリズマブ及びコルチコステロイドを併用した被験者は 2 例（5.9%）であり，発現した全ての CRS イベントのうち，トシリズマブとコルチコステロイドは 5.4%（2/37 件）で併用された。

・ トシリズマブを投与したCRSイベントのうち，再発が認められたCRSイベントは23.5%（4/17件）であったのに対し，トシリズマブを投与しなかったCRSイベントでは30.0%（6/20件）であった。

支持療法としてコルチコステロイドが投与された被験者は6例（17.6%）であった。アセトアミノフェンが投与された被験者は24例（70.6%），酸素が使用された被験者は2例（5.9%）であり，全例に低流量鼻カニューレが使用されていた。

初回のCRSは，step-up投与期間（step-up投与1：26.5%，step-up投与2：26.5%）又は初回投与サイクル（Cycle 1 Day 1：26.5%）に認められた。CRSが複数回認められた被験者は8例（23.5%）であり，2例（5.9%）で重症度の悪化が認められた。重症度の悪化はstep-up投与中又はCycle 1に発現したCRSで認められ，その後各事象は消失した。以降のサイクルでCRSの重症度の悪化は認められなかった。

直近の本薬投与からCRS発現までの時間の中央値（範囲）は26.13（4.9～97.2）時間であり，CRSの91.4%は直近の本薬投与から48時間以内に発現し，CRSの持続時間の中央値（範囲）は20.58（0.9～71.5）時間であった。

ASTCTコンセンサスと一致して，CRSが認められた全ての被験者においてCRSの症状として発熱が認められた。発現割合が5%以上であったその他のCRSの症状は，悪寒及び低血圧（各6例，17.6%），頻脈（3例，8.8%），低酸素症及び頭痛（各2例，5.9%）であった。全てのCRSの症状の最悪Gradeは Grade 1又は2であった。CRSの症状として，SOC「神経系障害」に該当する事象が認められた被験者は2例（5.9%，全て頭痛）であり，SOC「精神障害」の事象は認められなかった。Grade 3以上のCRSの症状は認められなかった。

併合RP2D（51例）では，CRSが39例（76.5%）に認められた。ASTCTコンセンサスに基づく最悪Gradeが Grade 3以上のCRSは1例（2.0%）に認められ，Grade 4又は5のCRSは認められなかった。本薬の投与中止に至ったCRSは認められなかった。

CRSに対する支持療法を受けた被験者は39例（76.5%）であった。支持療法としてトシリズマブが投与された被験者は25例（49.0%）であり，このうちトシリズマブを複数回投与された被験者は5例（9.8%），1回のCRSの治療のためにトシリズマブを複数回投与された被験者は1例（2.0%）であった。第1相ではCRSが認められた12例中11例（91.7%）に，第2相ではCRSが認められた27例中14例（51.9%）にトシリズマブが投与された。

支持療法としてコルチコステロイドが使用された被験者は8例（15.7%）であった。

トシリズマブ及びコルチコステロイドを併用した被験者は4例（7.8%）であり，発現した全てのCRSイベントのうち，トシリズマブとコルチコステロイドは7.5%（4/53件）で併用された。

ASTCTコンセンサスと一致して，CRSが認められたほとんどの被験者（38/39例）においてCRSの症状として発熱が認められた。Grade 3のCRSの症状は，発熱，低血圧，高血圧及び低酸素症（各1例，2.0%）であった。Grade 4又はGrade 5のCRSの症状は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE18COHORTB，TSFAE24F3COHORTB，TSFAE24F1COHORTB，TSFAE24F2COHORTB，TSFAE18JCOHORTB，TSFAE18FCOHORTB，LSFAE07COHORTB，TSFAE02ACOHORTB，TSFAE18ACOHORTB）。

2) 「神経系有害事象」及び「神経毒性」

「神経系有害事象」，「神経毒性」及び ICANS の定義及び重症度判定は 2.7.4.1.1.2(4)項に示す。

a) 「神経系有害事象」

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）で，「神経系有害事象」（SOC「神経系障害」又は SOC「精神障害」）は 104 例（85.2%）に認められた。多く認められた「神経系有害事象」は「口腔毒性」であり，味覚不全（55 例，45.1%），味覚消失（27 例，22.1%）及び味覚障害（8 例，6.6%）等であった（「口腔毒性」については 2.7.4.2.1.6(2)8)参照）。発現割合が 5%以上であったその他の「神経系有害事象」は，頭痛（20 例，16.4%），ICANS（13 例，10.7%），不眠症（8 例，6.6%）及び浮動性めまい（7 例，5.7%）であった。グループ語における有害事象は，「脳症」（11 例，9.0%），「感覚ニューロパチー」（10 例，8.2%）及び「運動機能障害」（5 例，4.1%）が認められた。

Grade 3 の「神経系有害事象」は 6 例（4.9%）に認められた。2 例以上に認められた Grade 3 の「神経系有害事象」は ICANS（2 例，1.6%）であった。Grade 4 又は 5 の「神経系有害事象」は認められなかった。重篤な「神経系有害事象」は 9 例（7.4%）に認められ，その内訳は ICANS（5 例，4.1%），脳症，嗜眠，脊髄圧迫及び失神（各 1 例，0.8%）であった。

併合 RP2D（143 例）で，「神経系有害事象」は 123 例（86.0%）に認められた。Grade 3 の「神経系有害事象」は 7 例（4.9%）に認められ，Grade 4 又は 5 の「神経系有害事象」は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE24ARP2DCOHORTA，TSFAE07RP2DCOHORTA，TSFAE24DRP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）で，「神経系有害事象」は 30 例（83.3%）に認められた。多く認められた「神経系有害事象」は「口腔毒性」であり，味覚不全（23 例，63.9%）及び味覚障害（6 例，16.7%）であった。発現割合が 5%以上であったその他の「神経系有害事象」は，頭痛（4 例，11.1%），浮動性めまい及び不眠症（各 3 例，8.3%）であった。グループ語における有害事象は，「感覚ニューロパチー」（1 例，2.8%）が認められ，「脳症」及び「運動機能障害」は認められなかった。

Grade 3 以上の「神経系有害事象」及び重篤な「神経系有害事象」は認められなかった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE24AJPN，TSFAE07JPN，TSFAE24DJPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）で，「神経系有害事象」は 94 例（86.2%）に認められた。多く認められた「神経系有害事象」は「口腔毒性」であり，味覚不全（50 例，45.9%），味覚消失（28 例，25.7%）及び味覚障害（5 例，4.6%）等であった。発現割合が 5%以上であったその他の「神経系有害事象」は，頭痛（17 例，15.6%），浮動性めまい（15 例，13.8%），不眠症（13 例，11.9%），ICANS（12 例，11.0%），錯感覚（7 例，6.4%），不安（6 例，5.5%）であった。グル

ープ語における有害事象は，「脳症」（10 例，9.2%），「感覚ニューロパチー」（10 例，9.2%）及び「運動機能障害」（4 例，3.7%）が認められた。

Grade 3 又は 4 の「神経系有害事象」は 10 例（9.2%）に認められた。2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の「神経系有害事象」は ICANS（4 例，3.7%）及び失神（2 例，1.8%）であった。Grade 5 の「神経系有害事象」は認められなかった。重篤な「神経系有害事象」は 9 例（8.3%）に認められ，その内訳は ICANS（4 例，3.7%），失神，脳血管発作，運動失調，浮動性めまい及び眼振（各 1 例，0.9%）であった。

併合 RP2D（145 例）で，「神経系有害事象」は 124 例（85.5%）に認められた。Grade 3 又は 4 の「神経系有害事象」は 15 例（10.3%）に認められ，Grade 5 の「神経系有害事象」は 1 例（0.7%）に脳底動脈閉塞が認められた（詳細は 2.7.4.2.1.3(2)3)に示す）（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAE24ARP2DCOHORTC，TSFAE07RP2DCOHORTC，TSFAE24DRP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）で，「神経系有害事象」は 29 例（85.3%）に認められた。多く認められた「神経系有害事象」は「口腔毒性」であり，味覚不全（21 例，61.8%），味覚消失（5 例，14.7%）及び味覚障害（1 例，2.9%）であった。発現割合が 5%以上であったその他の「神経系有害事象」は，頭痛（6 例，17.6%），浮動性めまい及び不安（各 3 例，8.8%），不眠症（2 例，5.9%）であった。グループ語における有害事象は，「脳症」（3 例，8.8%）及び「感覚ニューロパチー」（1 例，2.9%）が認められ，「運動機能障害」は認められなかった。

Grade 3 の「神経系有害事象」は 1 例（2.9%）に失神が認められたのみであった。Grade 4 又は 5 の「神経系有害事象」は認められなかった。重篤な「神経系有害事象」は 3 例（8.8%）に認められ，その内訳は ICANS，パーキンソン病及び失神（各 1 例，2.9%）であった。

併合 RP2D（51 例）で，「神経系有害事象」は 43 例（84.3%）に認められた。Grade 3 の「神経系有害事象」は 1 例（2.0%）に認められ，Grade 4 又は 5 の「神経系有害事象」は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE24ACOHORTB，TSFAE07COHORTB，TSFAE24DCOHORTB）。

b) 「神経毒性」

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，「神経毒性」が 36 例（29.5%）に認められた。発現割合が 5%以上であった「神経毒性」は，ICANS（13 例，10.7%）及び頭痛（10 例，8.2%）であった。Grade 3 の「神経毒性」は 2 例（1.6%）に認められ，いずれも ICANS であった。Grade 4 又は 5 の「神経毒性」は認められなかった。重篤な「神経毒性」は 5 例（4.1%）に認められ，いずれも ICANS であった。

「神経毒性」は step-up 投与中，Cycle 1 及びその後の投与サイクルで認められた。直近の本薬投与から「神経毒性」発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0（1～11）日であった。CRS と同時に認められた（CRS の発現中又は消失後 7 日以内）「神経毒性」は 37.5%（24/64 件）であった。1 例で同日に複数の「神経毒性」が認められた。

「神経毒性」に対する支持療法を受けた被験者は 19 例（15.6%）であり，主にデキサメタゾン（5.7%），アセトアミノフェン（4.9%）又はトシリズマブ（3.3%）が用いられた。「神経毒性」の支持療法として anakinra が使用された被験者はいなかった。CCO までに回復した「神経毒

性」は 73.4%（47/64 件）であり，「神経毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 3.0（1～256）日であった。本薬の投与中止に至った「神経毒性」は 2 例（1.6%）に認められ，いずれも ICANS（Gade 2 及び 3，各 1 例）であった。

併合 RP2D（143 例）では，「神経毒性」が 42 例（29.4%）に認められた。Grade 3 の「神経毒性」は 2 例（1.4%）に認められ，Grade 4 又は 5 の「神経毒性」は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 29，TSFAE23RP2DCOHORTA，TSFAE23ARP2DCOHORTA，TSFAE23DRP2DCOHORTA，LSFAE09RP2DCOHORTA，TSICM11RP2DCOHORTA，TSFAE23CRP2DCOHORTA，LSFAE03RP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，「神経毒性」が 1 例（2.8%）に認められ，非重篤な Grade 2 の頭痛であった。当該事象は Cycle 1 Day 1 で認められ，直近の本薬投与から「神経毒性」発現までの期間は 2 日であり，CRS と同時に認められた（CRS の発現中又は消失後 7 日以内）。

当該事象に対する支持療法は用いられず，CCO までに回復し，持続期間は 2 日であった。当該事象により本薬の投与中止には至らなかった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE23FJPN，TSFAE23JPN，TSFAE23AJPN，TSFAE23DJPN，LSFAE09JPN，TSFAE23CJPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，「神経毒性」が 37 例（33.9%）に認められた。発現割合が 5%以上であった「神経毒性」は，ICANS（12 例，11.0%），頭痛（10 例，9.2%）及び浮動性めまい（8 例，7.3%）であった。Grade 3 又は 4 の「神経毒性」は 7 例（6.4%）に認められ，その内訳は ICANS（4 例，3.7%），頭痛，眼振及び不眠症（各 1 例，0.9%）であった。Grade 5 の「神経毒性」は認められなかった。重篤な「神経毒性」は 7 例（6.4%）に認められ，その内訳は ICANS（4 例，3.7%），運動失調，浮動性めまい及び眼振（各 1 例，0.9%）であった。

「神経毒性」は step-up 投与中，Cycle 1 及びその後の投与サイクルで認められた。直近の本薬投与から「神経毒性」発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0（1～28）日であった。CRS と同時に認められた（CRS の発現中又は消失後 7 日以内）「神経毒性」は 31.3%（20/64 件）であった。4 例で同日に複数の「神経毒性」が認められた。

「神経毒性」に対する支持療法を受けた被験者は 25 例（22.9%）であり，主にアセトアミノフェン（5.5%），トシリズマブ（4.6%）又はデキサメタゾン（3.7%）が用いられた。「神経毒性」の支持療法として anakinra が使用された被験者は 1 例（0.9%）であった。CCO までに回復した「神経毒性」は 59.4%（38/64 件）であり，「神経毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 4.0（1～133）日であった。本薬の投与中止に至った「神経毒性」は 2 例（1.8%）に認められ，運動失調（Grade 2）及び ICANS（Grade 2）が各 1 例であった。

併合 RP2D（145 例）では，「神経毒性」が 43 例（29.7%）に認められた。Grade 3 又は 4 の「神経毒性」は 7 例（4.8%）に認められ，Grade 5 の「神経毒性」は認められなかった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 45，TSFAE23RP2DCOHORTC，TSFAE23ARP2DCOHORTC，TSFAE23DRP2DCOHORTC，LSFAE09RP2DCOHORTC，TSICM11RP2DCOHORTC，TSFAE23CRP2DCOHORTC，LSFAE03RP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，「神経毒性」が 8 例（23.5%）に認められた。発現割合が 5%以上であった「神経毒性」は，頭痛（4 例，11.8%）であった。Grade 3 以上の「神経毒性」は認められなかった。重篤な「神経毒性」は，1 例（2.9%）で ICANS が認められた。

「神経毒性」は step-up 投与中，Cycle 1 及びその後の投与サイクルで認められた。直近の本薬投与から「神経毒性」発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0（1～6）日であった。CRS と同時に認められた（CRS の発現中又は消失後 7 日以内）「神経毒性」は 50.0%（6/12 件）であった。同日に複数の「神経毒性」が認められた被験者はいなかった。

「神経毒性」に対する支持療法を受けた被験者は 8 例（23.5%）であり，主にアセトアミノフェン（11.8%）が用いられた。「神経毒性」の支持療法として anakinra が使用された被験者はいなかった。CCO までに回復した「神経毒性」は 66.7%（8/12 件）であり，「神経毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 2.5（1～19）日であった。本薬の投与中止に至った「神経毒性」は認められなかった。

併合 RP2D（51 例）では，「神経毒性」が 10 例（19.6%）に認められた。Grade 3 以上の「神経毒性」は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE23FCOHORTB，TSFAE23COHORTB，TSFAE23ACOHORTB，TSFAE23DCOHORTB，LSFAE09COHORTB，TSICM11COHORTB，TSFAE23CCOHORTB）。

c) 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）

第 1 相では ICANS の判定は実施せず，第 2 相のみで評価した。

本申請の臨床データパッケージには含めていないが，MMY1001 試験中国コホートで死亡に至った ICANS が 1 例認められた。詳細は 5.3.5.4.2 に示す。

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，ICANS は 13 例（10.7%）に認められた。Grade 3 の ICANS は 2 例（1.6%）に認められ，Grade 4 又は 5 の ICANS は認められなかった。重篤な ICANS は 5 例（4.1%）に認められた。ICANS のほとんどは，step-up 投与中又は Cycle 1 の投与初期に認められた。Cycle 2 以降に ICANS が認められた被験者は 1 例のみであった。直近の本薬投与から ICANS 発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0（1～9）日で，ICANS の 70.0%は直近の本薬投与から 48 時間以内に認められた。CRS と同時に認められた（CRS の発現中又は消失後 7 日以内）ICANS は 66.7%（14/21 件）であった。ICANS が認められた被験者の大部分はコルチコステロイド（8 例，6.6%），デキサメタゾン（7 例，5.7%）又はトシリズマブ（3 例，2.5%）が投与された。

CCO までに回復した ICANS は 85.7%（18/21 件）であり，ICANS の持続期間の中央値（範囲）は 2.0（1～22）日であった。投与中止に至った ICANS は 2 例（1.6%，Grade 2 及び 3 の各 1 例）に認められた（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 30，TSFAE02BRP2DCOHORTA，LSFAE03RP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，ICANS は認められなかった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE22JPN，TSFAE02BJPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，ICANS は 12 例（11.0%）に認められた。Grade 3 の ICANS は 3 例（2.8%）に，Grade 4 の ICANS は 1 例（0.9%）に認められ，Grade 5 の ICANS は認められなかった。重篤な ICANS は 4 例（3.7%）に認められた。ICANS は全て，step-up 投与中又は Cycle 1 の投与初期に認められた。直近の本薬投与から ICANS 発現までの期間の中央値（範囲）は 3.0（2～16）日で，ICANS の 71.4%は直近の本薬投与から 48 時間以内に認められた。CRS と同時に認められた（CRS の発現中又は消失後 7 日以内）ICANS は 66.7%（10/15 件）であった。ICANS が認められた被験者の大部分はトシリズマブ（5 例，4.6%），コルチコステロイド又はデキサメタゾン（各 3 例，2.8%）が投与された。

CCO までに回復した ICANS は 80.0%（12/15 件）であり，ICANS の持続期間の中央値（範囲）は 1.0（1～9）日であった。投与中止に至った ICANS は 1 例（0.9%，Grade 2）に認められた（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 46，TSFAE02BRP2DCOHORTC，LSFAE03RP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，ICANS は 1 例（2.9%）に認められた。当該事象は Grade 1 の重篤な有害事象であった。本薬の投与中止に至った ICANS は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE22COHORTB，TSFAE02BCOHORTB）。

(2) 臨床的に注目すべき有害事象

1) 本薬投与に伴う全身性反応（sARR）

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，sARR は 5 例（4.1%）に認められた。2 例以上に認められた sARR は，発熱（3 例，2.5%）のみであった。直近の本薬投与から sARR 発現までの期間の中央値（範囲）は 3.0（1～4）日であり，sARR の持続期間の中央値（範囲）は 3.0（1～4）日であった。

併合 RP2D（143 例）では，sARR は 5 例（3.5%）に認められた（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE22BRP2DCOHORTA，TSFAE15RP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，sARR は認められなかった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE22BJPN，TSFAE15JPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，sARR は 3 例（2.8%）に認められた。2 例以上に認められた sARR はなかった。直近の本薬投与から sARR 発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0（1～4）日であり，sARR の持続期間の中央値（範囲）は 3.0（1～6）日であった。

併合 RP2D（145 例）では，sARR は 4 例（2.8%）に認められた（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAE22BRP2DCOHORTC，TSFAE15RP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，sARR は 2 例（5.9%）に認められた。2 例以上に認められた sARR は，発熱（2 例，5.9%）のみであった。直近の本薬投与から sARR 発現までの期間の中央値（範囲）は 1.0（1～2）日であり，sARR の持続期間の中央値（範囲）は 2.5（1～9）日であった。

併合 RP2D（51 例）では，sARR は 4 例（7.8%）に認められた（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE22BCOHORTB，TSFAE15COHORTB）。

2) 注射部位反応（ISR）

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，ISR は 17 例（13.9%）に認められた。2 例以上に認められた ISR は，注射部位紅斑（11 例，9.0%）及び注射部位発疹（4 例，3.3%）であった。直近の本薬投与から ISR 発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0（1～9）日であり，ISR の持続期間の中央値（範囲）は 10.0（1～155）日であった。

併合 RP2D（143 例）では，ISR は 19 例（13.3%）に認められた（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE22CRP2DCOHORTA，TSFAE15ARP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，ISR は 7 例（19.4%）に認められた。2 例以上に認められた ISR は，注射部位紅斑（7 例，19.4%）及び注射部位そう痒感（2 例，5.6%）であった。直近の本薬投与から ISR 発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0（1～4）日であり，ISR の持続期間の中央値（範囲）は 11.0（6～169）日であった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE22CJPN，TSFAE15AJPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，ISR は 10 例（9.2%）に認められた。2 例以上に認められた ISR は，注射部位紅斑（6 例，5.5%），注射部位反応及び注射部位発疹（各 2 例，1.8%）であった。直近の本薬投与から ISR 発現までの期間の中央値（範囲）は 1.0（1～3）日であり，ISR の持続期間の中央値（範囲）は 7.5（2～94）日であった。

併合 RP2D（145 例）では，ISR は 14 例（9.7%）に認められた（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAE22CRP2DCOHORTC，TSFAE15ARP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，ISR は 8 例（23.5%）に認められた。2 例以上に認められた ISR は，注射部位紅斑（4 例，11.8%）のみであった。直近の本薬投与から ISR 発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0（1～4）日であり，ISR の持続期間の中央値（範囲）は 7.0（2～32）日であった。

併合 RP2D（51 例）では，ISR は 11 例（21.6%）に認められた（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE22CCOHORTB，TSFAE15ACOHORTB）。

3) 「低γグロブリン血症」

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，臨床検査でベースライン後の IgG 値が 500 mg/dL 未満となった被験者は 75 例（61.5%）であった。「低γグロブリン血症」の有害事象は 3 例（2.5%）に認められた。「低γグロブリン血症」の最悪 Grade は Grade 1 又は Grade 2 であった。本薬と関連性がある低γグロブリン血症（PT）は Grade 1 の 1 例のみであった。重篤な「低γグロブリン血症」は認められなかった。投与中止に至った「低γグロブリン血症」は認められなかった。「低γグロブリン血症」による投与変更はなかった。本薬投与前又は投与後の任意の時点で免疫グロブリンを投与された被験者は 16 例（13.1%）であった。

併合 RP2D（143 例）では，臨床検査でベースライン後の IgG 値が 500 mg/dL 未満となった被験者は 92 例（64.3%）であった。「低γグロブリン血症」の有害事象は 4 例（2.8%）に認められた。「低γグロブリン血症」の最悪 Grade は Grade 1 又は Grade 2 であった。本薬の投与中止に至った「低γグロブリン血症」は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE28ARP2DCOHORTA，TSFAE28RP2DCOHORTA，LSFAE28RP2DCOHORTA，LSFAE01RP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，臨床検査でベースライン後の IgG 値が 500 mg/dL 未満となった被験者は 19 例（52.8%）であった。「低γグロブリン血症」の有害事象は 3 例（8.3%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の「低γグロブリン血症」が 1 例（2.8%）に認められ，Grade 4 又は 5 の「低γグロブリン血症」は認められなかった。低γグロブリン血症（PT）が認められた 3 例は，全て本薬と関連性があると判断された。重篤な「低γグロブリン血症」は認められなかった。投与中止に至った「低γグロブリン血症」は認められなかった。「低γグロブリン血症」による投与変更はなかった。本薬投与前又は投与後の任意の時点で免疫グロブリンを投与された被験者は 14 例（38.9%）であった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE28AJPN，TSFAE28JPN，LSFAE28JPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，臨床検査でベースライン後の IgG 値が 500 mg/dL 未満となった被験者は 70 例（64.2%）であった。「低γグロブリン血症」の有害事象は 5 例（4.6%）に認められた。「低γグロブリン血症」の最悪 Grade は Grade 1 又は Grade 2 であった。低γグロブリン血症（PT）が認められた 5 例は，全て本薬と関連性があると判断された。重篤な「低γグロブリン血症」は認められなかった。投与中止に至った「低γグロブリン血症」は認められなかった。「低γグロブリン血症」による投与変更はなかった。本薬投与前又は投与後の任意の時点で免疫グロブリンを投与された被験者は 11 例（10.1%）であった。

併合 RP2D（145 例）では，臨床検査でベースライン後の IgG 値が 500 mg/dL 未満となった被験者は 96 例（66.2%）であった。「低γグロブリン血症」の有害事象は 6 例（4.1%）に認められた。「低γグロブリン血症」の最悪 Grade は Grade 1 又は Grade 2 であった。本薬の投与中止に至った「低γグロブリン血症は認められなかった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAE28ARP2DCOHORTC，TSFAE28RP2DCOHORTC，LSFAE28RP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，臨床検査でベースライン後の IgG 値が 500 mg/dL 未満となった被験者は 20 例（58.8%）であった。「低γグロブリン血症」の有害事象は 1 例（2.9%）に認められた。この 1 例の最悪 Grade は Grade 1 であり，本薬と関連性がある非重篤の低γグロブリン血症（PT）で，当該事象により本薬の投与を中断した。本薬投与前又は投与後の任意の時点で免疫グロブリンを投与された被験者は 3 例（8.8%）であった。

併合 RP2D（51 例）では，臨床検査でベースライン後の IgG 値が 500 mg/dL 未満となった被験者は 34 例（66.7%）であった。「低γグロブリン血症」の有害事象は 1 例（2.0%）に認められたが，コホート B と同じ被験者であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE28ACOHORTB, TSFAE28COHORTB，LSFAE28COHORTB）。

4) 「血球減少症」

a) 「好中球減少症」

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，PT の好中球減少症が 35 例（28.7%），発熱性好中球減少症が 3 例（2.5%）に認められた。好中球減少症の多くは step-up 投与中又は Cycle 2 までに認められた。Grade 3 又は 4 の好中球減少症は 32 例（26.2%）に認められ，Grade 5 の好中球減少症は認められなかった。Grade 3 又は 4 の好中球減少症のうち，Cycle 3 以降に新たに認められた好中球減少症は 11 例（9.0%），1 週間以上持続した好中球減少症は 19 例（15.6%）であり，23 例（18.9%）が Grade 3 又は 4 の好中球減少症に対して G-CSF の投与を必要とした。Grade 3 又は 4 の好中球減少症の持続期間の中央値（範囲）は 7.0（1～30）日であった。投与サイクル延期又は投与調節に至った好中球減少症は 5 例（4.1%）に認められた。本薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった。

併合 RP2D（143 例）では，PT の好中球減少症が 49 例（34.3%），発熱性好中球減少症が 4 例（2.8%）に認められた。Grade 3 又は 4 の好中球減少症は 44 例（30.8%）に認められ，Grade 5 の好中球減少症は認められなかった。本薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE30RP2DCOHORTA，TSFAE30A1RP2DCOHORTA, TSFAE30CRP2DCOHORTA，TSFAE30DRP2DCOHORTA，TSFAE11RP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，PT の好中球減少症が 14 例（38.9%）に認められ，発熱性好中球減少症は認められなかった。好中球減少症の多くは step-up 投与中又は Cycle 2 までに認められた。Grade 3 又は 4 の好中球減少症は 10 例（27.8%）に認められ，Grade 5 の好中球減少症は認められなかった。Grade 3 又は 4 の好中球減少症のうち，Cycle 3 以降に新たに認められた好中球減少症は 2 例（5.6%），1 週間以上持続した好中球減少症は 7 例（19.4%）であり，4 例（11.1%）が Grade 3 又は 4 の好中球減少症に対して G-CSF の投与を必要とした。Grade 3 又は 4 の好中球減少症の持続期間の中央値（範囲）は 6.5（2～19）日であった。投与サイクル延期，投与調節又は投与中止に至った好中球減少症は認められなかった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE30JPN, TSFAE30A1JPN，TSFAE30CJPN，TSFAE30DJPN，TSFAE11JPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，PT の好中球減少症が 27 例（24.8%），発熱性好中球減少症が 1 例（0.9%）に認められた。好中球減少症の多くは step-up 投与中又は Cycle 2 までに認められた。Grade 3 又は 4 の好中球減少症は 21 例（19.3%）に認められ，Grade 5 の好中球減少症は認められなかった。Grade 3 又は 4 の好中球減少症のうち，Cycle 3 以降に新たに認められた好中球減少症は 6 例（5.5%），1 週間以上持続した好中球減少症は 14 例（12.8%）であり，15 例（13.8%）が Grade 3 又は 4 の好中球減少症に対して G-CSF の投与を必要とした。Grade 3 又は 4 の好中球減少症の持続期間の中央値（範囲）は 8.0（2～71）日であった。投与サイクル延期又は投与調節に至った好中球減少症は 3 例（2.8%）に認められた。本薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった。

併合 RP2D（145 例）では，PT の好中球減少症が 41 例（28.3%），発熱性好中球減少症が 1 例（0.7%）に認められた。Grade 3 又は 4 の好中球減少症は 32 例（22.1%）に認められ，Grade 5 の好中球減少症は認められなかった。本薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAE30RP2DCOHORTC，TSFAE30A1RP2DCOHORTC，TSFAE30CRP2DCOHORTC，TSFAE30DRP2DCOHORTC，TSFAE11RP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，PT の好中球減少症が 14 例（41.2%）に認められ，発熱性好中球減少症は認められなかった。好中球減少症はいずれも step-up 投与中又は Cycle 2 までに認められた。Grade 3 又は 4 の好中球減少症は 14 例（41.2%）に認められ，Grade 5 の好中球減少症は認められなかった。Grade 3 又は 4 の好中球減少症のうち，Cycle 3 以降に新たに認められた好中球減少症は 2 例（5.9%），1 週間以上持続した好中球減少症は 9 例（26.5%）であり，9 例（26.5%）が Grade 3 又は 4 の好中球減少症に対して G-CSF の投与を必要とした。Grade 3 又は 4 の好中球減少症の持続期間の中央値（範囲）は 6.0（1～29）日であった。投与サイクル延期又は投与調節に至った好中球減少症は 6 例（17.6%）に認められた。本薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった。

併合 RP2D（51 例）では，PT の好中球減少症が 25 例（49.0%），発熱性好中球減少症が 2 例（3.9%）に認められた。Grade 3 又は 4 の好中球減少症は 24 例（47.1%）に認められ，Grade 5 の好中球減少症は認められなかった。本薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE30COHORTB，TSFAE30A1COHORTB，TSFAE30CCOHORTB，TSFAE30DCOHORTB，TSFAE11COHORTB）。

b) 「血小板減少症」

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，PT の血小板減少症が 30 例（24.6%）に認められた。Grade 3 又は 4 の血小板減少症は 25 例（20.5%）に認められ，Grade 5 の血小板減少症は認められなかった。血小板減少症の多くは step-up 投与中又は Cycle 2 までに認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った血小板減少症は 4 例（3.3%）に認められた。本薬の投与中止に至った血小板減少症は認められなかった。

併合 RP2D（143 例）では，PT の血小板減少症が 39 例（27.3%）に認められた。Grade 3 又は 4 の血小板減少症は 29 例（20.3%）に認められ，Grade 5 の血小板減少症は認められなかった。本薬の投与中止に至った血小板減少症は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE30RP2DCOHORTA，TSFAE07RP2DCOHORTA，TSFAE30A3RP2DCOHORTA，TSFAE11RP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，PT の血小板減少症が 9 例（25.0%）に認められた。Grade 3 又は 4 の血小板減少症は 7 例（19.4%）に認められ，Grade 5 の血小板減少症は認められなかった。血小板減少症の多くは step-up 投与中又は Cycle 2 までに認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った血小板減少症は 1 例（2.8%）に認められた。本薬の投与中止に至った血小板減少症は認められなかった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE30JPN，TSFAE30A3JPN，TSFAE11JPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，PT の血小板減少症が 36 例（33.0%）に認められた。Grade 3 又は 4 の血小板減少症は 23 例（21.1%）に認められ，Grade 5 の血小板減少症は認められなかった。血小板減少症の多くは step-up 投与中又は Cycle 2 までに認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った血小板減少症は 2 例（1.8%）に認められた。本薬の投与中止に至った血小板減少症は認められなかった。

併合 RP2D（145 例）では，PT の血小板減少症が 43 例（29.7%）に認められた。Grade 3 又は 4 の血小板減少症は 27 例（18.6%）に認められ，Grade 5 の血小板減少症は認められなかった。本薬の投与中止に至った血小板減少症は認められなかった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAE30RP2DCOHORTC，TSFAE07RP2DCOHORTC，TSFAE30A3RP2DCOHORTC，TSFAE11RP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，PT の血小板減少症が 12 例（35.3%）に認められた。Gade 3 又は 4 の血小板減少症は 10 例（29.4%）に認められ，Grade 5 の血小板減少症は認められなかった。血小板減少症はいずれも step-up 投与中又は Cycle 2 までに認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った血小板減少症は 3 例（8.8%）に認められた。本薬の投与中止に至った血小板減少症は認められなかった。

併合 RP2D（51 例）では，PT の血小板減少症が 18 例（35.3%）に認められた。Grade 3 又は 4 の血小板減少症は 14 例（27.5%）に認められ，Grade 5 の血小板減少症は認められなかった。本薬の投与中止に至った血小板減少症は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE30COHORTB，TSFAE30A3COHORTB，TSFAE11COHORTB）。

c) 「リンパ球減少症」

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，PT のリンパ球減少症が 29 例（23.8%）に認められた。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症は 26 例（21.3%）に認められ，Grade 5 のリンパ球減少症は認められなかった。リンパ球減少症の多くは step-up 投与中又は Cycle 2 までに認められた。投与サイクル延期

又は投与調節に至ったリンパ球減少症は認められなかった。本薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった。

併合 RP2D（143 例）では，PT のリンパ球減少症が 40 例（28.0%）に認められた。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症は 37 例（25.9%）に認められ，Grade 5 のリンパ球減少症は認められなかった。本薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE30RP2DCOHORTA，TSFAE07RP2DCOHORTA，TSFAE30A4RP2DCOHORTA，TSFAE11RP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，PT のリンパ球減少症が 16 例（44.4%）に認められた。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症は 16 例（44.4%）に認められ，Grade 5 のリンパ球減少症は認められなかった。リンパ球減少症の多くは step-up 投与中又は Cycle 2 までに認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至ったリンパ球減少症は認められなかった。本薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE30JPN，TSFAE30A4JPN，TSFAE11JPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，PT のリンパ球減少症が 25 例（22.9%）に認められた。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症は 22 例（20.2%）に認められ，Grade 5 のリンパ球減少症は認められなかった。リンパ球減少症の多くは step-up 投与中又は Cycle 2 までに認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至ったリンパ球減少症は認められなかった。本薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった。

併合 RP2D（145 例）では，PT のリンパ球減少症が 42 例（29.0%）に認められた。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症は 39 例（26.9%）に認められ，Grade 5 のリンパ球減少症は認められなかった。本薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAE30RP2DCOHORTC，TSFAE30A4RP2DCOHORTC，TSFAE11RP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，PT のリンパ球減少症が 6 例（17.6%）に認められた。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症は 5 例（14.7%）に認められ，Grade 5 のリンパ球減少症は認められなかった。リンパ球減少症はいずれも step-up 投与中又は Cycle 4 までに認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至ったリンパ球減少症は認められなかった。本薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった。

併合 RP2D（51 例）では，PT のリンパ球減少症が 8 例（15.7%）に認められた。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症は 7 例（13.7%）に認められ，Grade 5 のリンパ球減少症は認められなかった。本薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE30COHORTB，TSFAE30A4COHORTB，TSFAE11COHORTB）。

d) 「貧血」

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，PT の貧血が 52 例（42.6%）に認められた。Grade 3 の貧血は 38 例（31.1%）に認められ，Grade 4 又は 5 の貧血は認められなかった。貧血の多くは step-up 投与中

又は Cycle 2 までに認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った貧血は 1 例（0.8%）に認められた。本薬の投与中止に至った貧血は認められなかった。

併合 RP2D（143 例）では，PT の貧血が 64 例（44.8%）に認められた。Grade 3 の貧血は 45 例（31.5%）に認められ，Grade 4 又は 5 の貧血は認められなかった。本薬の投与中止に至った貧血は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE30RP2DCOHORTA，TSFAE07RP2DCOHORTA，TSFAE30A2RP2DCOHORTA，TSFAE11RP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，PT の貧血が 10 例（27.8%）に認められた。Grade 3 の貧血は 8 例（22.2%）に認められ，Grade 4 又は 5 の貧血は認められなかった。貧血の半数は step-up 投与中又は Cycle 2 までに認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った貧血は認められなかった。本薬の投与中止に至った貧血は認められなかった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE30JPN，TSFAE07JPN，TSFAE30A2JPN，TSFAE11JPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，PT の貧血が 48 例（44.0%）に認められた。Grade 3 の貧血は 30 例（27.5%）に認められ，Grade 4 又は 5 の貧血は認められなかった。貧血の多くは step-up 投与中又は Cycle 2 までに認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った貧血は 2 例（1.8%）に認められた。本薬の投与中止に至った貧血は認められなかった。

併合 RP2D（145 例）では，PT の貧血が 66 例（45.5%）に認められた。Grade 3 の貧血は 40 例（27.6%）に認められ，Grade 4 又は 5 の貧血は認められなかった。本薬の投与中止に至った貧血は認められなかった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAE30RP2DCOHORTC，TSFAE07RP2DCOHORTC，TSFAE30A2RP2DCOHORTC，TSFAE11RP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，PT の貧血が 12 例（35.3%）に認められた。Grade 3 の貧血は 8 例（23.5%）に認められ，Grade 4 又は 5 の貧血は認められなかった。貧血はいずれも step-up 投与中又は Cycle 2 までに認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った貧血は 1 例（2.9%）に認められた。本薬の投与中止に至った貧血は認められなかった。

併合 RP2D（51 例）では，PT の貧血が 22 例（43.1%）に認められた。Grade 3 の貧血は 13 例（25.5%）に認められ，Grade 4 又は 5 の貧血は認められなかった。本薬の投与中止に至った貧血は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE30COHORTB，TSFAE07COHORTB，TSFAE30A2COHORTB，TSFAE11COHORTB）。

5) 「感染症」

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，「感染症」が 72 例（59.0%）に認められた。発現割合が 5%以上であった「感染症」は，上気道感染（13 例，10.7%），尿路感染（11 例，9.0%），COVID-19（9 例，7.4%），上咽頭炎（8 例，6.6%），肺炎及び気管支炎（各 7 例，5.7%）であった。最悪 Grade が Grade 3 又は 4 の「感染症」は 24 例（19.7%）に認められ，2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の「感染症」は，肺炎（5 例，4.1%），尿路感染及び敗血症（各 2 例，1.6%）であ

った。Grade 5 の「感染症」が 3 例（2.5%）に認められた（COVID-19 肺炎，真菌性敗血症及び敗血症性ショックの各 1 例）。重篤な「感染症」は 26 例（21.3%）に認められた。本薬の投与中止に至った「感染症」は 2 例（Grade 4 の真菌性敗血症及び Grade 3 の肺炎の各 1 例）に認められた。

併合 RP2D（143 例）では，「感染症」が 82 例（57.3%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 又は 4 の「感染症」は 24 例（16.8%）に認められた。Grade 5 の感染症が 3 例（2.1%）に，本薬の投与中止に至った「感染症」が 2 例（1.4%）に認められたが，全てコホート A と同じ被験者であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE31RP2DCOHORTA，TSFAE05RP2DCOHORTA，Table 27，LSFAE03RP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，「感染症」が 19 例（52.8%）に認められた。発現割合が 5%以上であった「感染症」は，肺炎（4 例，11.1%），インフルエンザ，上咽頭炎，COVID-19 及び上気道感染（各 3 例，8.3%），気管支炎及び口腔カンジダ症（各 2 例，5.6%）であった。最悪 Grade が Grade 3 又は 4 の「感染症」は 4 例（11.1%）に認められ，2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の「感染症」はなかった。Grade 5 の「感染症」が 1 例（2.8%）に認められた（肺炎）。重篤な「感染症」は 3 例（8.3%）に認められた。本薬の投与中止に至った「感染症」は 1 例（Grade 3 のブドウ球菌性敗血症）に認められた（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE31JPN，Table 21，表 2.7.4-付録-19，LSFAE03JPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，「感染症」が 78 例（71.6%）に認められた。発現割合が 5%以上であった「感染症」は，COVID-19（29 例，26.6%），上気道感染（11 例，10.1%），上咽頭炎（9 例，8.3%），肺炎（8 例，7.3%）であった。最悪 Grade が Grade 3 又は 4 の「感染症」は 20 例（18.3%）に認められ，2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の「感染症」は，COVID-19 及び肺炎（各 3 例，2.8%），蜂巣炎（2 例，1.8%）であった。Grade 5 の「感染症」が 2 例（1.8%）に認められた（COVID-19 肺炎及び感染の各 1 例）。重篤な「感染症」は 22 例（20.2%）に認められた。本薬の投与中止に至った「感染症」は認められなかった。

併合 RP2D（145 例）では，「感染症」が 96 例（66.2%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 又は 4 の「感染症」は 21 例（14.5%）に認められた。Grade 5 の感染症が 2 例（1.4%）に認められたが，コホート C と同じ被験者であった。本薬の投与中止に至った「感染症」は認められなかった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAE31RP2DCOHORTC，TSFAE05RP2DCOHORTC，Table 43，LSFAE03RP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，「感染症」が 22 例（64.7%）に認められた。発現割合が 5%以上であった「感染症」は，COVID-19 及び上気道感染（各 4 例，11.8%），尿路感染，肺炎，気道感染及びライノウイルス感染（各 3 例，8.8%），メタニューモウイルス感染及び歯肉炎（各 2 例，5.9%）であった。最悪 Grade が Grade 3 又は 4 の「感染症」は 7 例（20.6%）に認められ，2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の「感染症」は，肺炎（3 例，8.8%）であった。Grade 5 の「感染

症」は認められなかった。重篤な「感染症」は 5 例（14.7%）に認められた。本薬の投与中止に至った「感染症」は 1 例（Grade 3 の膿疱性皮疹）に認められた。

併合 RP2D（51 例）では，「感染症」が 32 例（62.7%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 又は 4 の「感染症」は 12 例（23.5%）に認められた。Grade 5 の感染症は認められなかった。本薬の投与中止に至った「感染症」は 1 例（2.0%）に認められたが，コホート B と同じ被験者であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE31COHORTB，TSFAE05COHORTB，TSFAE06COHORTB，LSFAE03COHORTB）。

a) 「COVID-19」

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，「COVID-19」は 10 例（8.2%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 及び Grade 5 の「COVID-19」が各 1 例に認められた。投与スキップに至った「COVID-19」は 4 例（3.3%）に認められた。本薬の投与中止に至った「COVID-19」は認められなかった。被験者の 63.9%（78 例）が COVID-19 のワクチンを接種していた。

併合 RP2D（143 例）では，「COVID-19」は 14 例（9.8%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 及び Grade 5 の「COVID-19」が各 1 例に認められた。本薬の投与中止に至った「COVID-19」は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_Table 31）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，「COVID-19」は 3 例（8.3%）に認められた。いずれも最悪 Grade は Grade 2 であった。投与スキップに至った「COVID-19」は 3 例（8.3%）に認められた。本薬の投与中止に至った「COVID-19」は認められなかった。被験者の 86.1%（31 例）が COVID-19 のワクチンを接種していた（5.3.5.2.1-3_CSR_Table 24）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，「COVID-19」は 32 例（29.4%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の「COVID-19」が 4 例（3.7%）に，Grade 5 の「COVID-19」が 1 例（0.9%）に認められた。投与スキップに至った「COVID-19」は 10 例（9.2%）に，投与延期に至った「COVID-19」は 4 例（3.7%）に認められた。本薬の投与中止に至った「COVID-19」は認められなかった。被験者の 74.3%（81 例）が COVID-19 のワクチンを接種していた。

併合 RP2D（145 例）では，「COVID-19」は 38 例（26.2%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の「COVID-19」が 4 例（2.8%）に，Grade 5 の「COVID-19」が 1 例（0.7%）に認められた。本薬の投与中止に至った「COVID-19」は認められなかった（5.3.5.2.1-2_CSR_Table 47）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，「COVID-19」は 4 例（11.8%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の「COVID-19」が 1 例（2.9%）に認められ，Grade 4 又は 5 の「COVID-19」は認められなかった。投与スキップに至った「COVID-19」は 1 例（2.9%）に認められた。本薬の投与中止に至った「COVID-19」は認められなかった。被験者の 61.8%（21 例）が COVID-19 のワクチンを接種していた。

併合 RP2D（51 例）では，「COVID-19」は 5 例（9.8%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の「COVID-19」が 2 例（3.9%）に認められ，Grade 4 又は 5 の「COVID-19」は認められなかった。本薬の投与中止に至った「COVID-19」は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE01_COVCOHORTB）。

b) 「日和見感染」

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，「日和見感染」は 4 例（3.3%）に認められ，その内訳は，食道カンジダ症（2 例，1.6%），真菌性敗血症及びウイルス性網膜炎（各 1 例，0.8%）であった。初回発現は全て step-up 投与中又は Cycle 4 までに認められた。投与中止及び死亡に至った「日和見感染」は 1 例（真菌性敗血症，Grade 5）に認められた。

併合 RP2D（143 例）では，「日和見感染」は 5 例（3.5%）に認められ，その内訳は，食道カンジダ症（2 例，1.4%），アデノウイルス感染，真菌性敗血症及びウイルス性網膜炎（各 1 例，0.7%）であった。投与中止及び死亡に至った「日和見感染」は 1 例に認められたが，コホート A と同じ被検者であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE19BRP2DCOHORTA，TSFAE19CRP2DCOHORTAPA，LSFAE25RP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，「日和見感染」は 1 例（2.8%，サイトメガロウイルス感染）に認められ，初回発現は Cycle 2 までに認められた。投与中止及び死亡に至った「日和見感染」は認められなかった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE19BJPN，TSFAE19CJPN，LSFAE25JPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，「日和見感染」は 7 例（6.4%）に認められ，その内訳は，食道カンジダ症（3 例，2.8%），サイトメガロウイルス感染，サイトメガロウイルス血症，ヘルペス眼感染及びヒトヘルペスウイルス 6 感染（各 1 例，0.9%）であった。初回発現の多くは Cycle 4 までに認められた。投与中止及び死亡に至った「日和見感染」は認められなかった。

併合 RP2D（145 例）では，「日和見感染」は 8 例（5.5%）に認められ，その内訳は，食道カンジダ症（3 例，2.1%），アデノウイルス感染，サイトメガロウイルス感染，サイトメガロウイルス血症，ヘルペス眼感染及びヒトヘルペスウイルス 6 感染（各 1 例，0.7%）であった。投与中止及び死亡に至った「日和見感染」は認められなかった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAE19BRP2DCOHORTC，TSFAE19CRP2DCOHORTAPC，LSFAE25RP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，「日和見感染」は認められなかった。

併合 RP2D（51 例）では，「日和見感染」は 3 例（5.9%）に認められ，その内訳は，アデノウイルス感染，播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染及び食道カンジダ症（各 1 例，2.0%）であった。投与中止及び死亡に至った「日和見感染」は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE19BCOHORTB，TSFAE19CCOHORTAPB，LSFAE25COHORTB）。

c) ヘルペスウイルス感染

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，口腔ヘルペスは認められなかったが，1 例（0.8%）に帯状疱疹が認められた。ほとんどの被験者は抗ウイルス薬の予防投与（111 例，91.0%）又は併用投与（113 例，92.6%）を受けていた。

併合 RP2D（143 例）では，口腔ヘルペスは認められなかったが，1 例（0.7%）に帯状疱疹が認められた（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE31RP2DCOHORTA，TSICM14RP2DCOHORTA，TSICM13RP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，口腔ヘルペスは認められなかったが，1 例（2.8%）に帯状疱疹が認められた。ほとんどの被験者は抗ウイルス薬の予防投与（アシクロビル：28 例，77.8%，バラシクロビル：8 例，22.2%）又は併用投与（34 例，94.4%）を受けていた（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE31JPN，TSICM12AJPN，TSICM13BJPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，ヘルペス眼感染，帯状疱疹，ヒトヘルペスウイルス 6 感染及び口腔ヘルペスが各 1 例（0.9%）に認められた。ほとんどの被験者は抗ウイルス薬の予防投与（88 例，80.7%）又は併用投与（95 例，87.2%）を受けていた。

併合 RP2D（145 例）では，ヘルペス眼感染，帯状疱疹，ヒトヘルペスウイルス 6 感染及び口腔ヘルペスが各 1 例（0.7%）に認められた（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAE31RP2DCOHORTC，TSICM14RP2DCOHORTC，TSICM13RP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，ヘルペス性皮膚炎，帯状疱疹及び口腔ヘルペスが各 1 例（2.9%）に認められた。ほとんどの被験者は抗ウイルス薬の予防投与（31 例，91.2%）又は併用投与（32 例，94.1%）を受けていた。

併合 RP2D（51 例）では，ヘルペス性皮膚炎，帯状疱疹及び口腔ヘルペスが各 1 例（2.0%）に認められた（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE31COHORTB，TSICM14COHORTB，TSICM13COHORTB）。

d) 「感染症」及び「好中球減少症」

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，「感染症」が認められた 72 例のうち，9 例（12.5%）が Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた。Grade 3 又は 4 の「感染症」が認められた 27 例のうち，4 例（14.8%）で Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた。

併合 RP2D（143 例）では，「感染症」が認められた 82 例のうち，10 例（12.2%）で「感染症」と Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた。Grade 3 又は 4 の「感染症」が認められた 27 例のうち，4 例（14.8%）で Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE40RP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，「感染症」が認められた 19 例のうち，Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた被験者は認められなかった。Grade 3 又は 4 の「感染症」が認められた 5 例のうち，Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた被験者は認められなかった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE40JPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，「感染症」が認められた 78 例のうち，3 例（3.8%）が Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた。Grade 3 又は 4 の「感染症」が認められた 22 例のうち，1 例（4.5%）で Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた。

併合 RP2D（145 例）では，「感染症」が認められた 96 例のうち，3 例（3.1%）で「感染症」と Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた。Grade 3 又は 4 の「感染症」が認められた 23 例のうち，1 例（4.3%）で Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAE40RP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，「感染症」が認められた 22 例のうち，6 例（27.3%）が Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた。Grade 3 又は 4 の「感染症」が認められた 7 例のうち，Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた被験者は認められなかった。

併合 RP2D（51 例）では，「感染症」が認められた 32 例のうち，9 例（28.1%）で「感染症」と Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた。Grade 3 又は 4 の「感染症」が認められた 12 例のうち，1 例（8.3%）で Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE40COHORTB）。

6) 「皮膚毒性」

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，「発疹以外の皮膚毒性」は 65 例（53.3%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 27.5（1～339）日であった。最悪 Grade は Grade 1（39 例，32.0%）又は Grade 2（26 例，21.3%）であった。支持療法が行われた被験者は 39 例（32.0%）であるが，5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。減量，投与延期及び投与スキップに至った「発疹以外の皮膚毒性」はそれぞれ 3 例（2.5%），1 例（0.8%）及び 5 例（4.1%）に認められた。CCO までに回復した「発疹以外の皮膚毒性」は 57.4%（62/108 件）であり，「発疹以外の皮膚毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 29.0（1～253）日であった。本薬の投与中止に至った皮膚剥脱（Grade 2）が 1 例（0.8%）に認められた。

コホート A で，「発疹」は 47 例（38.5%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0（1～265）日であった。最悪 Grade は，Grade 1（25 例，20.5%），Grade 2（20 例，16.4%）又は Grade 3（2 例，1.6%）であった。支持療法が行われた被験者は 34 例（27.9%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤は，局所製剤のステロイド（21 例，17.2%）及び白色ワセリン（7 例，5.7%），経口製剤のセチリジン（7 例，5.7%）であった。投与スキップ及び投与延期に至った「発疹」はそれぞれ 6 例（4.9%）及び 1 例（0.8%）に認められ，

減量に至った「発疹」は認められなかった。CCO までに回復した「発疹」は 86.9%（53/61 件）であり，「発疹」の持続期間の中央値（範囲）は 23.0（1～99）日であった。本薬の投与中止に至った「発疹」は認められなかった。

併合 RP2D（143 例）では，「発疹以外の皮膚毒性」は 80 例（55.9%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 以上の「発疹以外の皮膚毒性」は認められなかった。本薬の投与中止に至った皮膚剥脱（Grade 2）が 1 例（0.7%）に認められたが，コホート A と同じ被験者であった。

「発疹」は 56 例（39.2%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の「発疹」は 2 例（1.4%）に認められ，Grade 4 又は 5 の「発疹」は認められなかった。本薬の投与中止に至った「発疹」は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAECI02RP2DCOHORTA，TSFAECI05RP2DCOHORTA，LSFAE03RP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，「発疹以外の皮膚毒性」は 24 例（66.7%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 21.0（6～409）日であった。最悪 Grade は Grade 1（12 例，33.3%）又は Grade 2（12 例，33.3%）であった。支持療法が行われた被験者は 22 例（61.1%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤は，局所製剤のヘパリン類似物質（8 例，22.2%），ムコ多糖体多硫酸エステル（5 例，13.9%），白色ワセリン（4 例，11.1%），ヒドロコルチゾン酪酸エステル（3 例，8.3%），ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル及びジフェンヒドラミン（各 2 例，5.6%），経皮製剤のヘパリン類似物質（5 例，13.9%），ジフェンヒドラミン及びムコ多糖体多硫酸エステル（各 2 例，5.6%），経口製剤のフェキソフェナジン塩酸塩（4 例，11.1%）であった。投与スキップに至った「発疹以外の皮膚毒性」は 2 例（5.6%）に認められ，投与延期又は減量に至った「発疹以外の皮膚毒性」は認められなかった。CCO までに回復した「発疹以外の皮膚毒性」は 36.1%（13/36 件）であり，「発疹以外の皮膚毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 43.0（22～232）日であった。本薬の投与中止に至った「発疹以外の皮膚毒性」は認められなかった。

日本コホートで，「発疹」は 13 例（36.1%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0（1～282）日であった。最悪 Grade は，Grade 1（7 例，19.4%），Grade 2（5 例，13.9%）又は Grade 3（1 例，2.8%）であった。支持療法が行われた被験者は 12 例（33.3%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤は，局所製剤のステロイド（5 例，13.9%）及びヘパリン類似物質（3 例，8.3%）であった。投与スキップに至った「発疹」は 1 例（2.8%）に認められ，投与延期又は減量に至った「発疹」は認められなかった。CCO までに回復した「発疹」は 83.3%（15/18 件）であり，「発疹」の持続期間の中央値（範囲）は 31.0（6～260）日であった。本薬の投与中止に至った「発疹」は認められなかった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAECI02JPN，TSFAECI05JPN，LSFAE03JPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，「発疹以外の皮膚毒性」は 77 例（70.6%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 31.0（1～371）日であった。最悪 Grade は Grade 1（47 例，43.1%）又は Grade 2（30 例，27.5%）であった。支持療法が行われた被験者は 37 例（33.9%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤は局所製剤のクロベタゾールプロピオ

ン酸エステル（6 例，5.5%）であった。投与スキップに至った「発疹以外の皮膚毒性」は 1 例（0.9%）に認められ，投与延期又は減量に至った「発疹以外の皮膚毒性」は認められなかった。CCO までに回復した「発疹以外の皮膚毒性」は 59.0%（72/122 件）であり，「発疹以外の皮膚毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 34.5（1～268）日であった。本薬の投与中止に至った皮膚乾燥（Grade 1）が 1 例（0.9%）に認められた。なお（「発疹以外の皮膚毒性」以外に），本薬の投与中止に至った全身性剥脱性皮膚炎（Grade 2）が 1 例（0.9%）に認められた。

コホート C で，「発疹」は 29 例（26.6%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 22.0（1～379）日であった。最悪 Grade は，Grade 1（20 例，18.3%），Grade 2（8 例，7.3%）又は Grade 3（1 例，0.9%）であった。支持療法が行われた被験者は 20 例（18.3%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤は，局所ステロイド（14 例，12.8%）であった。投与スキップに至った「発疹」は 1 例（0.9%）に認められ，投与延期又は減量に至った「発疹」は認められなかった。CCO までに回復した「発疹」は 65.9%（27/41 件）であり，「発疹」の持続期間の中央値（範囲）は 32.0（1～174）日であった。本薬の投与中止に至った「発疹」は認められなかった。

併合 RP2D（145 例）では，「発疹以外の皮膚毒性」は 106 例（73.1%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の「発疹以外の皮膚毒性」は 1 例（0.7%）に認められ，Grade 4 又は 5 の「発疹以外の皮膚毒性」は認められなかった。本薬の投与中止に至った全身性剥脱性皮膚炎及び皮膚乾燥が各 1 例（0.7%）に認められたが，コホート C と同じ被験者であった。

「発疹」は 43 例（29.7%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の「発疹」は 8 例（5.5%）に認められ，Grade 4 又は 5 の「発疹」は認められなかった。本薬の投与中止に至った「発疹」は認められなかった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAECI02RP2DCOHORTC，TSFAECI05RP2DCOHORTC，LSFAE03RP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，「発疹以外の皮膚毒性」は 21 例（61.8%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 24.0（1～315）日であった。最悪 Grade は Grade 1（15 例，44.1%）又は Grade 2（6 例，17.6%）であった。支持療法が行われた被験者は 13 例（38.2%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤は，局所製剤のヒドロコルチゾン（3 例，8.8%），乳酸アンモニウム，ハロメタゾン一水和物，流動パラフィン，ワセリン及びトリクロサン（各 2 例，5.9%），経口製剤のロラタジン（2 例，5.9%），投与経路該当なしの尿素（2 例，5.9%）であった。投与スキップに至った「発疹以外の皮膚毒性」は 1 例（2.9%）に認められ，投与延期又は減量に至った「発疹以外の皮膚毒性」は認められなかった。CCO までに回復した「発疹以外の皮膚毒性」は 65.0%（26/40 件）であり，「発疹以外の皮膚毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 31.0（4～197）日であった。本薬の投与中止に至った「発疹以外の皮膚毒性」は認められなかった。

コホート B で，「発疹」は 10 例（29.4%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 22.0（1～334）日であった。最悪 Grade は，Grade 1（4 例，11.8%），Grade 2（5 例，14.7%）又は Grade 3（1 例，2.9%）であった。支持療法が行われた被験者は 9 例（26.5%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤は，局所ステロイド（3 例，8.8%）及び経

ロステロイド（2 例，5.9%）であった。投与スキップに至った「発疹」は 1 例（2.9%）に認められ，投与延期又は減量に至った「発疹」は認められなかった。CCO までに回復した「発疹」は 85.7%（12/14 件）であり，「発疹」の持続期間の中央値（範囲）は 12.5（4～72）日であった。本薬の投与中止に至った「発疹」は認められなかった。

併合 RP2D（51 例）では，「発疹以外の皮膚毒性」は 32 例（62.7%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 以上の「発疹以外の皮膚毒性」は認められなかった。本薬の投与中止に至った「発疹以外の皮膚毒性」は認められなかった。

「発疹」は 18 例（35.3%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の「発疹」は 2 例（3.9%）に認められ，Grade 4 又は 5 の「発疹」は認められなかった。本薬の投与中止に至った「発疹」は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAECI02COHORTB，TSFAECI05COHORTB，LSFAE03COHORTB）。

7) 「爪毒性」

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，「爪毒性」は 63 例（51.6%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 62.0（1～345）日であった。最悪 Grade は Grade 1（43 例，35.2%）又は Grade 2（20 例，16.4%）であった。支持療法が行われた被験者は 9 例（7.4%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。投与スキップ又は減量に至った「爪毒性」はいずれも 1 例（0.8%）に認められ，投与延期に至った「爪毒性」は認められなかった。CCO までに回復した「爪毒性」は 27.3%（21/77 件）であり，「爪毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 92.0（10～246）日であった。本薬の投与中止に至った「爪毒性」が 1 例（0.8%，Grade 1）に認められた。

併合 RP2D（143 例）では，「爪毒性」は 74 例（51.7%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 以上の「爪毒性」は認められなかった。本薬の投与中止に至った「爪毒性」が 1 例（0.7%）に認められたが，コホート A と同じ被験者であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAECI08RP2DCOHORTA，LSFAE03RP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，「爪毒性」は 22 例（61.1%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 54.0（13～203）日であった。最悪 Grade は Grade 1（20 例，55.6%）又は Grade 2（2 例，5.6%）であった。支持療法が行われた被験者は 3 例（8.3%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤はヘパリン類似物質（2 例，5.6%）であった。投与スキップ，投与延期又は減量に至った「爪毒性」は認められなかった。CCO までに回復した「爪毒性」は 30.4%（7/23 件）であり，「爪毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 109.0（8～267）日であった。本薬の投与中止に至った「爪毒性」は認められなかった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAECI08JPN，LSFAE03JPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，「爪毒性」は 60 例（55.0%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 64.0（1～402）日であった。最悪 Grade は Grade 1（51 例，

46.8%）又は Grade 2（9 例，8.3%）であった。支持療法が行われた被験者は 10 例（9.2%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。投与スキップ，投与延期又は減量に至った「爪毒性」は認められなかった。CCO までに回復した「爪毒性」は 26.4%（19/72 件）であり，「爪毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 71.0（14～239）日であった。本薬の投与中止に至った「爪毒性」は認められなかった。

併合 RP2D（145 例）では，「爪毒性」は 78 例（53.8%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 以上の「爪毒性」は認められなかった。本薬の投与中止に至った「爪毒性」は認められなかった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAECI08RP2DCOHORTC，LSFAE03RP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，「爪毒性」は 18 例（52.9%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 61.0（13～316）日であった。最悪 Grade は Grade 1（16 例，47.1%）又は Grade 2（2 例，5.9%）であった。支持療法が行われた被験者は 3 例（8.8%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。投与スキップ，投与延期又は減量に至った「爪毒性」は認められなかった。CCO までに回復した「爪毒性」は 13.6%（3/22 件）であり，「爪毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 133.0（7～198）日であった。本薬の投与中止に至った「爪毒性」は認められなかった。

併合 RP2D（51 例）では，「爪毒性」は 28 例（54.9%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 以上の「爪毒性」及び本薬の投与中止に至った「爪毒性」は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAECI08COHORTB，LSFAE03COHORTB）。

8) 「口腔毒性」

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，「味覚不全」は 85 例（69.7%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（48 例，39.3%）又は Grade 2（37 例，30.3%，NCI-CTCAE で考えられる最悪 Grade）であった。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 20.0（1～372）日であった。支持療法が行われた被験者は 15 例（12.3%）であるが，5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。本薬の投与中止又は投与延期に至った「味覚不全」は認められず，投与スキップ及び減量に至った「味覚不全」はいずれも 4 例（3.3%）に認められた。CCO までに回復した「味覚不全」は 41.0%（43/105 件）であり，「味覚不全」の持続期間の中央値（範囲）は 76.5（7～331）日であった。「味覚不全」が認められた 85 例のうち，口内乾燥及び食欲減退がそれぞれ 14 例（16.5%）及び 5 例（5.9%）に「味覚不全」と同時期に認められた（「味覚不全」の発現中又は消失日から 30 日以内）。

口内乾燥は 30 例（24.6%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（16 例，13.1%）又は Grade 2（14 例，11.5%）であった。NCI-CTCAE で考えられる最悪 Grade は 3 であった。支持療法が行われた被験者は 14 例（11.5%）であるが，5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。本薬の投与中止又は投与延期に至った口内乾燥は認められず，投与スキップに至った口内乾燥は 2 例（1.6%），減量に至った口内乾燥は 1 例（0.8%）に認められた。CCO までに回復した口内乾燥は 41.9%（13/31 件）であり，口内乾燥の持続期間の中央値（範囲）は 51.0（3～263）日であった。

食欲減退は 19 例（15.6%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（12 例，9.8%），Grade 2（6 例，4.9%）又は Grade 3（1 例，0.8%）であった。支持療法が行われた被験者は 4 例（3.3%）であった。本薬の投与中止又は投与延期に至った食欲減退は認められず，投与スキップ及び減量に至った食欲減退はいずれも 1 例（0.8%）に認められた。CCO までに回復した食欲減退は 55.0%（11/20 件）であり，食欲減退の持続期間の中央値（範囲）は 61.5（27～293）日であった。

嚥下障害は 27 例（22.1%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（16 例，13.1%）又は Grade 2（11 例，9.0%）であった。本薬の投与中止に至った嚥下障害は認められなかった。

口内炎は 17 例（13.9%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（4 例，3.3%），Grade 2（12 例，9.8%）又は Grade 3（1 例，0.8%）であった。本薬の投与中止に至った口内炎は認められなかった。

併合 RP2D（143 例）では，「味覚不全」は 101 例（70.6%）に認められた。本薬の投与中止に至った「味覚不全」は認められなかった。

口内乾燥は 36 例（25.2%）に認められた。本薬の投与中止に至った口内乾燥は認められなかった。

食欲減退は 25 例（17.5%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の食欲減退が 2 例（1.4%）に認められた。本薬の投与中止に至った食欲減退は認められなかった。

嚥下障害は 34 例（23.8%）に認められた。本薬の投与中止に至った嚥下障害は認められなかった。

口内炎は 17 例（11.9%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の口内炎は 1 例（0.7%）に認められた。本薬の投与中止に至った口内炎は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE07RP2DCOHORTA，TSFAECI07RP2DCOHORTA，TSFAECI04RP2DCOHORTA，TSFAECI03RP2DCOHORTA，Table 27，LSFAE03RP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，「味覚不全」は 29 例（80.6%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（14 例，38.9%）又は Grade 2（15 例，41.7%）であった。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 11.0（3～30）日であった。支持療法が行われた被験者は 12 例（33.3%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤は，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物（4 例，11.1%），酢酸亜鉛（3 例，8.3%），ベクロメタゾンプロピオン酸エステル，炭水化物，ミネラル，炭酸水素ナトリウム及びビタミン（各 2 例，5.6%）であった。本薬の投与中止，投与延期又は減量に至った「味覚不全」は認められず，投与スキップに至った「味覚不全」は 1 例（2.8%）に認められた。CCO までに回復した「味覚不全」は 20.7%（6/29 件）であり，「味覚不全」の持続期間の中央値（範囲）は 138.0（119～320）日であった。「味覚不全」が認められた 29 例のうち，口内乾燥が 2 例（6.9%）に「味覚不全」と同時期に認められた（「味覚不全」の発現中又は消失日から 30 日以内）。

口内乾燥は 7 例（19.4%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（4 例，11.1%）又は Grade 2（3 例，8.3%）であった。支持療法が行われた被験者は 4 例（11.1%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤は，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物（3 例，8.3%），セビメリン塩酸塩（2

例，5.6%）であった。本薬の投与中止，投与スキップ，投与延期又は減量に至った口内乾燥は認められなかった。CCO までに回復した口内乾燥は 42.9%（3/7 件）であり，口内乾燥の持続期間の中央値（範囲）は 78.0（33～115）日であった。

食欲減退は 6 例（16.7%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（3 例，8.3%）又は Grade 2（3 例，8.3%）であった。支持療法が行われた被験者は 3 例（8.3%）であった。本薬の投与中止，投与延期又は減量に至った食欲減退は認められず，投与スキップに至った食欲減退は 1 例（2.8%）に認められた。CCO までに回復した食欲減退は 33.3%（2/6 件）であり，食欲減退の持続期間の中央値（範囲）は 15.5（6～25）日であった。

嚥下障害は 6 例（16.7%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（5 例，13.9%）又は Grade 2（1 例，2.8%）であった。本薬の投与中止に至った嚥下障害は認められなかった。

口内炎は 3 例（8.3%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（1 例，2.8%）又は Grade 2（2 例，5.6%）であった。本薬の投与中止に至った口内炎は認められなかった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE07JPN，TSFAECI07JPN，TSFAECI04JPN，TSFAECI03JPN，Table 21，LSFAE03JPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，「味覚不全」は 79 例（72.5%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（45 例，41.3%）又は Grade 2（34 例，31.2%）であった。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0（1～443）日であった。支持療法が行われた被験者は 10 例（9.2%）であるが，5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。本薬の投与中止に至った「味覚不全」は 2 例（1.8%，いずれも Grade 2），投与スキップに至った「味覚不全」は 3 例（2.8%）に認められ，投与延期又は減量に至った「味覚不全」は認められなかった。CCO までに回復した「味覚不全」は 33.0%（30/91 件）であり，「味覚不全」の持続期間の中央値（範囲）は 98.0（15～387）日であった。「味覚不全」が認められた 79 例のうち，口内乾燥及び食欲減退がそれぞれ 9 例（11.4%）及び 8 例（10.1%）に「味覚不全」と同時期に認められた（「味覚不全」の発現中又は消失日から 30 日以内）。

口内乾燥は 36 例（33.0%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（24 例，22.0%）又は Grade 2（12 例，11.0%）であった。支持療法が行われた被験者は 11 例（10.1%）であるが，5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。本薬の投与中止，投与延期又は減量に至った口内乾燥は認められず，投与スキップに至った口内乾燥は 1 例（0.9%）に認められた。CCO までに回復した口内乾燥は 30.8%（12/39 件）であり，口内乾燥の持続期間の中央値（範囲）は 71.0（1～317）日であった。

食欲減退は 26 例（23.9%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（20 例，18.3%），Grade 2（5 例，4.6%）又は Grade 3（1 例，0.9%）であった。支持療法が行われた被験者は 7 例（6.4%）であった。本薬の投与中止，投与延期又は減量に至った食欲減退は認められず，投与スキップに至った食欲減退は 3 例（2.8%）に認められた。CCO までに回復した食欲減退は 38.5%（10/26 件）であり，食欲減退の持続期間の中央値（範囲）は 16.5（3～171）日であった。

嚥下障害は 24 例（22.0%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（13 例，11.9%），Grade 2（8 例，7.3%）又は Grade 3（3 例，2.8%）であった。本薬の投与中止に至った嚥下障害は認められなかった。

口内炎は 7 例（6.4%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（1 例，0.9%），Grade 2（5 例，4.6%）又は Grade 3（1 例，0.9%）であった。本薬の投与中止に至った口内炎は認められなかった。

併合 RP2D（145 例）では，「味覚不全」は 103 例（71.0%）に認められた。本薬の投与中止に至った「味覚不全」は 2 例（1.4%）に認められたが，コホート C と同じ被験者であった。

口内乾燥は 58 例（40.0%）に認められた。本薬の投与中止に至った口内乾燥は認められなかった。

食欲減退は 38 例（26.2%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の食欲減退が 2 例（1.4%）に認められた。

嚥下障害は 36 例（24.8%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の嚥下障害が 3 例（2.1%）に認められた。本薬の投与中止に至った嚥下障害は認められなかった。

口内炎は 8 例（5.5%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の口内炎が 1 例（0.7%）に認められた。本薬の投与中止に至った口内炎は認められなかった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAE07RP2DCOHORTC，TSFAECI07RP2DCOHORTC，TSFAECI04RP2DCOHORTC，TSFAECI03RP2DCOHORTC，Table 43，LSFAE03RP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，「味覚不全」は 26 例（76.5%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（18 例，52.9%）又は Grade 2（8 例，23.5%）であった。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 12.0（1～85）日であった。支持療法が行われた被験者は 3 例（8.8%）であるが，5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。本薬の投与中止又は投与延期に至った「味覚不全」は認められず，投与スキップに至った「味覚不全」は 3 例（8.8%），減量に至った「味覚不全」は 2 例（5.9%）に認められた。CCO までに回復した「味覚不全」は 14.8%（4/27 件）であり，「味覚不全」の持続期間の中央値（範囲）は 83.5（22～134）日であった。「味覚不全」が認められた 26 例のうち，口内乾燥及び食欲減退がそれぞれ 3 例（11.5%）及び 1 例（3.8%）に「味覚不全」と同時期に認められた（「味覚不全」の発現中又は消失日から 30 日以内）。

口内乾燥は 17 例（50.0%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（13 例，38.2%）又は Grade 2（4 例，11.8%）であった。支持療法が行われた被験者は 8 例（23.5%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤は，ソルビトール（3 例，8.8%），グリセロール，hyetellose，メチルパラベン，ポロクサマー，プロピレングリコール，プロピルパラベン，安息香酸ナトリウム，リン酸ナトリウム，リン酸水素ナトリウム，キシリトール及びピロカルピン（各 2 例，5.9%）であった。本薬の投与中止又は投与延期に至った口内乾燥は認められず，投与スキップ及び減量に至った口内乾燥はいずれも 1 例（2.9%）に認められた。CCO までに回復した口内乾燥は 31.6%（6/19 件）であり，口内乾燥の持続期間の中央値（範囲）は 52.0（9～368）日であった。

食欲減退は 7 例（20.6%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（4 例，11.8%）又は Grade 2（3 例，8.8%）であった。支持療法が行われた被験者は 1 例（2.9%）であった。本薬の投与中止，投与スキップ，投与延期又は減量に至った食欲減退は認められなかった。CCO までに回復した食欲減退は 14.3%（1/7 件）であり，食欲減退の持続期間は 6.0 日であった。

嚥下障害は 6 例（17.6%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（4 例，11.8%）又は Grade 2（2 例，5.9%）であった。本薬の投与中止に至った嚥下障害は認められなかった。

口内炎は 5 例（14.7%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（1 例，2.9%）又は Grade 2（4 例，11.8%）であった。本薬の投与中止に至った口内炎は認められなかった。

併合 RP2D（51 例）では，「味覚不全」は 39 例（76.5%）に認められた。本薬の投与中止に至った「味覚不全」は認められなかった。

口内乾燥は 25 例（49.0%）に認められた。本薬の投与中止に至った口内乾燥は認められなかった。

食欲減退は 10 例（19.6%）に認められた。本薬の投与中止に至った食欲減退は認められなかった。

嚥下障害は 12 例（23.5%）に認められた。本薬の投与中止に至った嚥下障害は認められなかった。

口内炎は 7 例（13.7%）に認められた。本薬の投与中止に至った口内炎は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE07COHORTB，TSFAECI07COHORTB，TSFAECI04COHORTB，TSFAECI03COHORTB，TSFAE06COHORTB，LSFAE03COHORTB）。

9）体重減少

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，体重減少は 49 例（40.2%）に認められた。最悪 Grade は，Grade 1（20 例，16.4%），Grade 2（26 例，21.3%）又は Grade 3（3 例，2.5%）であった。体重減少の多くは Cycle 2 以降に認められた。体重減少が認められた被験者のうち，9 例（18.4%）に「味覚不全」，3 例（6.1%）に口内乾燥，2 例（4.1%）に食欲減退が同時（又は体重減少の消失日から 30 日以内）に認められた。本薬の投与中止に至った体重減少は 1 例（0.8%，Grade 3）に，投与スキップに至った体重減少は 3 例（2.5%）に，減量に至った体重減少は 5 例（4.1%）に認められ，投与延期に至った体重減少は認められなかった。CCO までに回復した体重減少は 38.5%（20/52 件）であり，体重減少の持続期間の中央値（範囲）は 76.5（2～323）日であった。

併合 RP2D（143 例）では，体重減少は 57 例（39.9%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の体重減少は 3 例（2.1%）に認められた。本薬の投与中止に至った体重減少が 1 例（0.7%）に認められたが，コホート A と同じ被験者であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAECI06RP2DCOHORTA，LSFAE03RP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，体重減少は 8 例（22.2%）に認められた。最悪 Grade は，Grade 1（1 例，2.8%），Grade 2（4 例，11.1%）又は Grade 3（3 例，8.3%）であった。体重減少の多くは Cycle 2 以降に認められた。体重減少が認められた被験者のうち，各 1 例（12.5%）に「味覚不

全」，口内乾燥及び食欲減退が同時（又は体重減少の消失日から 30 日以内）に認められた。本薬の投与中止，投与スキップ，投与延期又は減量に至った体重減少は認められなかった。CCO までに回復した体重減少は 22.2%（2/9 件）であり，体重減少の持続期間の中央値（範囲）は 75.5（36～115）日であった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAECI06JPN，LSFAE03JPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，体重減少は 43 例（39.4%）に認められた。最悪 Grade は，Grade 1（13 例，11.9%），Grade 2（24 例，22.0%）又は Grade 3（6 例，5.5%）であった。体重減少の多くは Cycle 2 以降に認められた。体重減少が認められた被験者のうち，9 例（20.9%）に「味覚不全」，3 例（7.0%）に口内乾燥，3 例（7.0%）に食欲減退が同時（又は体重減少の消失日から 30 日以内）に認められた。本薬の投与中止に至った体重減少は 1 例（0.9%，Grade 3）に認められた。投与スキップ及び投与延期に至った体重減少は各 1 例（0.9%）に，減量に至った体重減少は 2 例（1.8%）に認められた。CCO までに回復した体重減少は 28.3%（13/46 件）であり，体重減少の持続期間の中央値（範囲）は 76.5（2～382）日であった。

併合 RP2D（145 例）では，体重減少は 60 例（41.4%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の体重減少が 8 例（5.5%）に認められた。本薬の投与中止に至った体重減少が 1 例（0.7%）に認められたが，コホート C と同じ被験者であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAECI06RP2DCOHORTC，LSFAE03RP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，体重減少は 10 例（29.4%）に認められた。最悪 Grade は，Grade 1 又は Grade 2（いずれも 5 例，14.7%）であった。体重減少の多くは Cycle 2 以降に認められた。体重減少が認められた被験者のうち，1 例（10.0%）に「味覚不全」，2 例（20.0%）に口内乾燥，1 例（10.0%）に食欲減退が同時（又は体重減少の消失日から 30 日以内）に認められた。本薬の投与中止に至った体重減少は 1 例（2.9%，Grade 2）に認められた。投与スキップに至った体重減少は 1 例（2.9%）に，減量に至った体重減少は 2 例（5.9%）に認められ，投与延期に至った体重減少は認められなかった。CCO までに回復した体重減少は 27.3%（3/11 件）であり，体重減少の持続期間の中央値（範囲）は 71.0（8～253）日であった。

併合 RP2D（51 例）では，体重減少は 15 例（29.4%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 以上の体重減少は認められなかった。本薬の投与中止に至った体重減少が 1 例（2.0%）に認められたが，コホート B と同じ被験者であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAECI06COHORTB，LSFAE03COHORTB）。

10)「腫瘍崩壊症候群」

0.4 mg/kg QW SC 投与，日本コホート及び T 細胞リダイレクト療法治療歴ありでは「腫瘍崩壊症候群」は認められなかった。

0.8 mg/kg Q2W SC 投与（コホート C）の 1 例に，本薬と関連性のある Grade 3 の「腫瘍崩壊症候群」が認められ，本薬投与を中断した。当該事象は初回 step-up 投与後の Day 3 に認められ，被験者は，本薬投与を再開しないまま Day 17 に原因不明の感染症（本薬と関連性なし）により死亡した（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE29RP2DCOHORTA，TSFAE29COHORTB，5.3.5.2.1-

2_TSFAE29RP2DCOHORTC，LSFAE23RP2DCOHORTC，LSFAE01RP2DCOHORTC，5.3.5.2.1-3_TSFAE29JPN）。

11) 二次性悪性腫瘍

個別症例の叙述は，各試験の CSR に示した。

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では基底細胞癌，皮膚有棘細胞癌及び肝新生物の二次性悪性腫瘍が各 1 例（0.8%）に認められ，併合 RP2D（143 例）ではこれらに加えて悪性黒色腫が 1 例（0.7%）に認められた。これらの事象は本薬と関連性はなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFSPM01RP2DCOHORTA，LSFSPM01RP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では二次性悪性腫瘍は認められなかった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFSPM01JPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では浸潤性乳管癌，基底細胞癌及び急性骨髄性白血病の二次性悪性腫瘍が各 1 例（0.9%）に認められ，併合 RP2D（145 例）ではこれらに加えて肝細胞癌が 1 例（0.7%）に認められた。これらの事象は本薬と関連性はなかった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFSPM01RP2DCOHORTC，LSFSPM01RP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）及び併合 RP2D（51 例）ではいずれも二次性悪性腫瘍は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFSPM01COHORTB）。

12)「免疫介在性有害事象」

① 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）で，「免疫介在性有害事象」（免疫性ニューロパチー）が 1 例（0.8%）に認められ，本薬と関連性があると判断された。

併合 RP2D（143 例）でも同じ 1 例（0.7%）のみの発現であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE33RP2DCOHORTA，TSFAE33ARP2DCOHORTA）。

② 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，「免疫介在性有害事象」は認められなかった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFAE33JPN，TSFAE33AJPN）。

③ 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）で，「免疫介在性有害事象」（免疫性ニューロパチー）が 1 例（0.9%）に認められ，本薬と関連性があると判断された。

併合 RP2D（145 例）でも同じ 1 例（0.7%）のみの発現であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFAE33RP2DCOHORTC，TSFAE33ARP2DCOHORTC）。

④ T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）で，「免疫介在性有害事象」（免疫性ニューロパチー）が 1 例（2.9%）に認められ，本薬と関連性があると判断された。

併合 RP2D（51 例）でも同じ 1 例（2.0%）のみの発現であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE33COHORTB，TSFAE33ACOHORTB）。

2.7.4.2.2 長期投与時の安全性（2023 年 1 月 CCO）

本薬の長期投与時の安全性について，MMY1001 試験の併合 RP2D の 2023 年 1 月 CCO 時点の結果を示す。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与

CCO 時点の併合 RP2D（143 例）の追跡期間の中央値（範囲）は 18.79［0.5（被験者死亡）～32.9］カ月であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSIFU01RP2DCOHORTA）。

複数の前治療歴を有する再発又は難治性 MM 患者を対象とした，本薬の単剤療法は，追加解析時点においても主解析時点と同様に予測可能で臨床的に管理可能な安全性プロファイルを示した。安全性プロファイルは，本薬の作用機序から想定されるリスクとおおむね一致しており，追加解析時点において新たな安全性の懸念は認められなかった。主な安全性の結果は以下のとおりであった。

- 全例（100.0%）に有害事象が認められた。有害事象による死亡及び本薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれも 5%未満であった。本薬と関連ありと判断された死亡に至った有害事象は認められなかった。全ての有害事象は【2.7.6.1-1_表 2.7.6.1.1-2】に示す。
- Grade 3 又は 4 の有害事象は 77.6%に認められた。最も多く認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は「血球減少症」（60.1%）であった。
- 発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（79.0%），味覚不全（50.3%），貧血（44.8%），体重減少（41.3%），発熱（39.2%），好中球減少症（35.0%），皮膚剥脱及びリンパ球減少症（各 28.0%），無力症及び血小板減少症（各 27.3%），口内乾燥（26.6%），下痢（25.2%），疲労（24.5%），嚥下障害（23.8%），皮膚乾燥及び爪の障害（各 22.4%），そう痒症及び発疹（各 21.7%），悪心（20.3%）であった。
- CRS の多くは step-up 投与中又は初回投与サイクル中に発現し，ほとんどが低 Grade であり，治験実施計画書に従った支持療法により回復した。投与サイクル延期又は投与調節（減量，投与延期又は投与スキップ）に至った CRS は 12.6%に認められ，本薬の投与中止に至った CRS は認められなかった。
- 「神経系有害事象」のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。「神経毒性」は 30.8%に認められ，多く認められた事象は ICANS（第 2 相のみで評価，10.7%）又は頭痛（9.1%）であった。本薬の投与中止に至った「神経毒性」は 2 例に認められ，いずれも ICANS であった。ICANS が認められた他の被験者は，通常，ステロイド薬又はトシリズマブによる治療後に本薬投与を再開した。

- 主な減量に至った有害事象は，体重減少（4.9%），味覚不全（3.5%），味覚消失及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 2.1%）であった。減量後，被験者の多くは本薬投与を継続した。これらの有害事象のうち，本薬の投与中止に至った有害事象は体重減少の 1 例のみであった。
- 「発疹以外の皮膚毒性」の発現割合は 55.9%，「爪毒性」の発現割合は 54.5%であり，いずれも Grade 1 又は 2 であった。「発疹」の発現割合は 39.9%であり，そのうちの 1.4%が Grade 3 であった。減量に至った「発疹以外の皮膚毒性」は 3.5%に，「爪毒性」及び「発疹」はそれぞれ 0.7%に認められた。本薬の投与中止に至った「発疹以外の皮膚毒性」は 2 例（いずれも皮膚剥脱）に認められ，投与中止に至った「爪毒性」及び「発疹」は認められなかった。
- sARR 及び ISR の発現割合は低く，全て Grade 1 又は 2 であり，本薬の減量又は投与中止に至った sARR 又は ISR は認められなかった。
- 「低γグロブリン血症」として，多くの被験者で臨床検査値のγグロブリンの低下が認められたが，「低γグロブリン血症」の有害事象が報告された被験者はほとんどおらず，免疫グロブリンによる治療を受けた被験者は少なかった。本薬の投与中止に至った「低γグロブリン血症」は認められなかった。
- 「血球減少症」は 67.8%に認められ，そのうち 60.1%が Grade 3 又は 4 であった。本薬の投与中止に至った「血球減少症」は認められなかった。
- 「感染症」は 58.7%に認められ，そのうちの 19.6%が Grade 3 又は 4 であった。「感染症」の主な事象［上気道感染症，COVID-19（ほとんどが低 Grade），上咽頭炎，尿路感染症，気管支炎，肺炎］，「日和見感染」又は死亡に至った「感染症」の発現割合，「好中球減少症」及び「感染症」が同時に発現した割合は低く，「感染症」の明確な安全性シグナルは認められなかった。

(2) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり

T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する再発又は難治性 MM 患者においても，本薬の単剤療法は予測可能で臨床的に管理可能な安全性プロファイルを示した。安全性プロファイルは，本薬の作用機序から想定されるリスクとおおむね一致しており，0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与の安全性とおおむね同様であった。

- 併合 RP2D（51 例）では，全例（100.0%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象は 29 例（56.9%）に認められ，Grade 3 又は 4 の有害事象は 46 例（90.2%）に認められた。死亡に至った有害事象は認められず，本薬の投与中止に至った有害事象は 4 例（7.8%）に認められた。全ての有害事象は【2.7.6.1-1_表 2.7.6.1.1-4】に示す。
- 発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（76.5%），味覚不全（60.8%），好中球減少症（54.9%），口内乾燥（51.0%），貧血（49.0%），皮膚剥脱及び疲労（各 45.1%），血小板減少症（37.3%），皮膚乾燥（33.3%），そう痒症，発熱及び咳嗽（各 31.4%），体重

減少（29.4%），爪の障害（27.5%），便秘，嚥下障害及び白血球減少症（各 23.5%），食欲減退（21.6%）であった。

2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明

死亡を含む重篤な有害事象に関する個別症例の叙述は，CSR に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（143 例）では，ベースラインからの血液学的検査値（平均値）の経時的変化はおおむね基準値範囲内で変動した。初回 step-up 投与及び投与サイクル初期の数回の投与では，検査値は低くなる傾向が認められた。投与サイクル後期については，症例数が少ないため，平均値の解釈に限界がある。血液学的検査値の最悪 Grade のベースラインからベースライン後の Grade の変化は，「血球減少症」の結果と同様であった（2.7.4.2.1.6(2)4)）（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFLAB01ARP2DCOHORTA，TSFLAB03RP2DCOHORTA）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，ベースラインからの血液学的検査値（平均値）の経時的変化はおおむね基準値範囲内で変動した。初回 step-up 投与及び投与サイクル初期の数回の投与では，検査値は低くなる傾向が認められた。投与サイクル後期については，症例数が少ないため，平均値の解釈に限界がある。血液学的検査値の最悪 Grade のベースラインからベースライン後の Grade の変化は，「血球減少症」の結果と同様であった（2.7.4.2.1.6(2)4)）（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFLAB01AJPN，TSFLAB01CJPN，TSFLAB03JPN）。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

併合 RP2D（145 例）では，ベースラインからの血液学的検査値（平均値）の経時的変化はおおむね基準値範囲内で変動した。初回 step-up 投与及び投与サイクル初期の数回の投与では，検査値は低くなる傾向が認められた。投与サイクル後期については，症例数が少ないため，平均値の解釈に限界がある。血液学的検査値の最悪 Grade のベースラインからベースライン後の Grade の変化は，「血球減少症」の結果と同様であった（2.7.4.2.1.6(2)4)）（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFLAB01ARP2DCOHORTC，TSFLAB03RP2DCOHORTC）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（51 例）では，ベースラインからの血液学的検査値（平均値）の経時的変化はおおむね基準値範囲内で変動した。初回 step-up 投与及び投与サイクル初期の数回の投与では，検査値は低くなる傾向が認められた。投与サイクル後期については，症例数が少ないため，平均値の解釈に限界がある。血液学的検査値の最悪 Grade のベースラインからベースライン後の Grade の変化は，「血球減少症」の結果と同様であった（2.7.4.2.1.6(2)4)）（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFLAB01ACOHORTB，TSFLAB03COHORTB）。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（143 例）では，ベースラインからの血液生化学検査値（平均値）の経時的変化はおおむね基準値範囲内で変動した。血液生化学検査値の最悪 Grade のベースラインからベースライン後の Grade の変化では，肝機能検査に関するものを含め，Grade 3 又は 4 の検査値異常はほとんど認められなかった。Hy's law 基準に合致した被験者は認められなかった。

Grade 3 又は 4 の有害事象としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が被験者の各 1.4%に認められた。これらの事象は，全て step-up 投与中又は Cycle 1 及び CRS 発現中（又は CRS 消失後 7 日以内）に認められた。Grade 3 又は 4 の血中アルカリホスファターゼ増加が被験者の 1.4%に，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 5.6%に認められた（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFLAB02ARP2DCOHORTA，TSFLAB03RP2DCOHORTA，TSFLAB02CRP2DCOHORTA，LSFLAB01RP2DCOHORTA，LSFAE06RP2DCOHORTA，LSFAE07RP2DCOHORTA，TSFAE13RP2DCOHORTA）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，ベースラインからの血液生化学検査値（平均値）の経時的変化はおおむね基準値範囲内で変動した。Hy's law 基準に合致した被験者は認められなかった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFLAB02AJPN，TSFLAB03JPN，TSFLAB02CJPN，LSFLAB01JPN，LSFLAB02JPN，LSFLAB03JPN）。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

併合 RP2D（145 例）では，ベースラインからの血液生化学検査値（平均値）の経時的変化はおおむね基準値範囲内で変動した。血液生化学検査値の最悪 Grade のベースラインからベースライン後の変化では，肝機能検査に関するものを含め，Grade 3 又は 4 の検査値異常はほとんど認められなかった。Hy's law 基準に合致した被験者は認められなかった。

Grade 3 又は 4 の有害事象としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が被験者の 2.8%に，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 2.1%に認められた。これらの事象は，3 例が step-up 投与中に，3 例が投与期間後期（80 日目，139 日目及び 226 日目）に認められた。これらの被験者は，いずれも step-up 投与中又は Cycle 1 期間中に CRS が認められた。Grade 3 又は 4 の血中アルカリホスファターゼ増加が被験者の 1.4%に，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 3.4%に認められた（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFLAB02ARP2DCOHORTC，TSFLAB03RP2DCOHORTC，TSFLAB02CRP2DCOHORTC，LSFLAB01RP2DCOHORTC，LSFAE06RP2DCOHORTC，LSFAE07RP2DCOHORTC，TSFAE13RP2DCOHORTC）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（51 例）では，ベースラインからの血液生化学検査値（平均値）の経時的変化はおおむね基準値範囲内で変動した。血液生化学検査値の最悪 Grade のベースラインからベースライン後の変化では，肝機能検査に関するものを含め，Grade 3 又は 4 の検査値異常はほとんど認められなかった。Hy's law 基準に合致した被験者は認められなかった。

Grade 3 又は 4 の有害事象としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が被験者の 3.9%に，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 2.0%に認められた。これらの事象は，全て step-up 投与中又は Cycle 1 期間中に認められた。これらの事象のうち 1 件を除き全て CRS 発現中（又は CRS 消失後 7 日以内）に認められた。Grade 3 又は 4 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 2.0%に認められた（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFLAB02ACOHORTB，TSFLAB03COHORTB，TSFLAB02CCOHORTB，LSFLAB01COHORTB，LSFAE06COHORTB，LSFAE07COHORTB，TSFAE13COHORTB）。

2.7.4.3.3 血液凝固検査

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（143 例）では，Grade 3 の INR 増加が 1 例に，フィブリノゲン減少が 4 例に認められた。ベースライン後のその他の全ての血液凝固検査項目の最悪 Grade は，Grade 1 又は 2 であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSILAB03ARP2DCOHORTA，TSFLAB03RP2DCOHORTA）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）の結果は 5.3.5.2.1-3_CSR_TSFLAB03JPN，LSFLAB03JPN に示す。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

併合 RP2D（145 例）では，Grade 3 又は 4 のフィブリノゲン減少が 5 例に認められた。ベースライン後のその他の全ての血液凝固検査項目の最悪 Grade は，Grade 1 又は 2 であった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSILAB03ARP2DCOHORTC，TSFLAB03RP2DCOHORTC）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（51 例）では，Grade 3 又は 4 のフィブリノゲン減少が 3 例に認められた。ベースライン後のその他の全ての血液凝固検査項目の最悪 Grade は，Grade 1 又は 2 であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSILAB03ACOHORTB，TSFLAB03COHORTB）。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（143 例）では，本薬投与直後のバイタルサイン値にわずかな変動が認められたが，臨床的に意味のある傾向は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFVIT02RP2DCOHORTA）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，本薬投与直後のバイタルサイン値にわずかな変動が認められたが，臨床的に意味のある傾向は認められなかった（5.3.5.2.1-3_CSR_TSFVIT01JPN，TSFVIT02JPN）。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

併合 RP2D（145 例）では，本薬投与直後のバイタルサイン値にわずかな変動が認められたが，臨床的に意味のある傾向は認められなかった（5.3.5.2.1-2_CSR_TSFVIT02RP2DCOHORTC）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（51 例）では，本薬投与直後のバイタルサイン値にわずかな変動が認められたが，臨床的に意味のある傾向は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFVIT02COHORTB）。

2.7.4.4.2 ECG

第 1 相では ECG モニタリングを実施した。第 2 相では，12 誘導 ECG はベースライン又は臨床的に必要な場合にのみ実施した。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（143 例）では，スクリーニング時には認められなかった臨床的に重要な異常が 2 例（心房細動及び洞性徐脈の各 1 例）に認められた（5.3.5.2.1-1_CSR_LSFECG01RP2DCOHORTA）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，スクリーニング時には認められなかった臨床的に重要な異常が 2 例（併存疾患としての心房細動が 1 例，CRS 関連の有害事象として 1 例）に認められた（5.3.5.2.1-3_CSR_LSFECG01JPN）。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

併合 RP2D（109 例）では，スクリーニング時には認められなかった臨床的に重要な異常が 8 例（洞性頻脈が 3 例，心房細動が 2 例，第一度房室ブロック，心停止，失神，呼吸困難及び心電図 T 波逆転が各 1 例）に認められた。洞性頻脈，呼吸困難及び心電図 T 波逆転は同一症例に認められた（5.3.5.2.1-2_CSR_LSFECG01RP2DCOHORTC）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（51 例）では，スクリーニング時には認められなかった臨床的に重要な異常が 3 例（徐脈，心房細動及び洞性頻脈が各 1 例）に認められた（5.3.5.2.1-1_CSR_LSFECG01COHORTB）。

2.7.4.4.3 バイオマーカーと CRS の関連性

2.7.4.4.3.1 サイトカインと CRS

CRS の発現割合又は最悪 Grade と IL-6，IFN-γ，TNF-α，IL-10 及び可溶性 IL-2Rα の最大変化率との間に統計学的に有意な関連性は認められなかったが，CRS の Grade が高いほど，0.4 mg/kg QW SC 投与の被験者では，IL-10，可溶性 IL-2Rα，IFN-γ，TNF-α 及び IL-6 濃度が高く，0.8 mg/kg Q2W SC 投与の被験者では IL-10，可溶性 IL-2Rα 及び IL-6 濃度が高い傾向が認められた。同様に，T 細胞リダイレクト療法治療歴がある被験者では，CRS の Grade が高いほど，IFN-γ，TNF-α，可溶性 IL-2Rα 及び IL-6 が高い傾向が認められた。

Grade 2 以上の CRS が認められた被験者の大半が，IL-6 を増加させることが示されているトシリズマブの投与を受けていたため，IL-6 に関する結果には交絡が生じた可能性が考えられる（Nishimoto 2008）。実際に，CRS が認められた被験者における IL-6 濃度は，トシリズマブを投与した被験者の方がトシリズマブを投与しなかった被験者よりも高かった（5.3.5.2.1-1_CSR）。

2.7.4.4.3.2 T 細胞活性化と CRS

CRS の発現割合又は最悪 Grade と CD8+又は CD4+T 細胞上の CD25，CD38，HLA-DR，LAG-3，PD-1 及び TIM-3 の発現量の最大変化率との間に，統計学的に有意な関連性は認められなかった。CRS の Grade が高いほど，0.4 mg/kg QW SC 投与の被験者では，CD4+又は CD8+T 細胞上の PD-1，TIM-3 及び LAG-3 の誘導が高い傾向が認められた。0.8 mg/kg Q2W SC 投与の被験者では，CD4+又は CD8+T 細胞上の活性化マーカーの誘導に有意な傾向は認められなかった。CRS の Grade が高いほど，T 細胞リダイレクト療法治療歴がある被験者の CD4+又は CD8+T 細胞上の CD25，CD38，PD-1，LAG-3 及び TIM-3 の誘導が高い傾向が認められた。

2.7.4.4.4 非骨髄性免疫グロブリン

0.4 mg/kg QW SC 投与，0.8 mg/kg Q2W SC 投与及び T 細胞リダイレクト療法治療歴がある被験者では，非骨髄性 IgG はベースラインから投与初期には減少し，その後わずかに段階的な増加が認められた。後半のサイクルでは被験者数が少ないため，非骨髄性 Ig 値の推移の解釈には限界がある。IgA 又は IgM に明らかな傾向は認められなかった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFLAB07RP2DCOHORTA，TSFLAB07COHORTB，5.3.5.2.1-2_CSR_TSFLAB07RP2DCOHORTC）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

日本コホートでは部分集団解析を実施していないため，本項の記載に日本コホートは含まれない。0.8 mg/kg Q2W SC 投与では，2023 年 1 月 CCO で部分集団解析を実施していないため，本項では 2022 年 5 月 CCO の解析結果を示す。なお，0.4 mg/kg QW SC 投与と 0.8 mg/kg Q2W SC 投与では追跡期間が異なるため，両者の比較には限界がある。

2.7.4.5.1.1 年齢

併合 RP2D での発現割合が 20%以上であった有害事象に関して，年齢区分による明確なパターンは認められなかったが，0.4 mg/kg QW SC 投与では，75 歳以上の被験者で，65 歳未満又は 65 歳以上 75 歳未満の被験者よりも ICANS の発現割合が高かった。

重篤な有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象は，0.8 mg/kg Q2W SC 投与と比較して 0.4 mg/kg QW SC 投与の高齢者で多く認められる傾向が認められた。

しかし，0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与における 75 歳以上の被験者が少なく（それぞれ 21 例及び 32 例），0.4 mg/kg QW SC 投与の方が追跡期間が長いことから，解釈には限界がある。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（143 例）では，年齢区分によらず全ての被験者（100.0%）に有害事象が認められた。

ICANS（第 2 相のみで評価）は，65 歳未満（52 例），65 歳以上 75 歳未満（51 例）及び 75 歳以上（19 例）の被験者で，それぞれ 3 例（5.8%），5 例（9.8%）及び 5 例（26.3%）に認められた。

65 歳未満（65 例），65 歳以上 75 歳未満（57 例）及び 75 歳以上（21 例）の被験者で，Grade 3 又は 4 の有害事象は，それぞれ 48 例（73.8%），43 例（75.4%）及び 18 例（85.7%）に発現し，多く認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は「血球減少症」［好中球減少症：それぞれ 24 例（36.9%），14 例（24.6%）及び 6 例（28.6%），貧血：それぞれ 17 例（26.2%），21 例（36.8%）及び 7 例（33.3%），リンパ球減少症：それぞれ 16 例（24.6%），16 例（28.1%）及び 5 例（23.8%）］であった。

重篤な有害事象は，それぞれ 30 例（46.2%），32 例（56.1%）及び 13 例（61.9%）に発現し，多く認められた重篤な有害事象は，CRS［それぞれ 13 例（20.0%），9 例（15.8%）及び 2 例（9.5%）］，「感染症および寄生虫症」［それぞれ 12 例（18.5%），8 例（14.0%）及び 6 例（28.6%）］であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE01SA2RP2DCOHORTA，TSFAE02SA2RP2DCOHORTA，TSFAE13SA2RP2DCOHORTA，TSFAE05SA2RP2DCOHORTA）。

(2) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（145 例）では，年齢区分によらず全ての被験者（100.0%）に有害事象が認められた。

ICANS（第 2 相のみで評価）は，65 歳未満（45 例），65 歳以上 75 歳未満（37 例）及び 75 歳以上（27 例）の被験者で，それぞれ 4 例（8.9%），4 例（10.8%）及び 3 例（11.1%）に認められた。

65 歳未満（63 例），65 歳以上 75 歳未満（50 例）及び 75 歳以上（32 例）の被験者で，Grade 3 又は 4 の有害事象は，それぞれ 46 例（73.0%），38 例（76.0%）及び 17 例（53.1%）に発現し，多く認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は「血球減少症」［好中球減少症：それぞれ 18 例（28.6%），9 例（18.0%）及び 5 例（15.6%），貧血：それぞれ 20 例（31.7%），11 例（22.0%）及び 5 例（15.6%），リンパ球減少症：それぞれ 15 例（23.8%），14 例（28.0%）及び 8 例（25.0%）］であった。

重篤な有害事象は，それぞれ 25 例（39.7%），22 例（44.0%）及び 12 例（37.5%）に発現し，多く認められた重篤な有害事象は，CRS［それぞれ 6 例（9.5%），5 例（10.0%）及び 3 例（9.4%）］，「感染症および寄生虫症」［それぞれ 4 例（6.3%），8 例（16.0%）及び 6 例（18.8%）］であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE01SA2RP2DCOHORTC，TSFAE02SA2RP2DCOHORTC，TSFAE13SA2RP2DCOHORTC，TSFAE05SA2RP2DCOHORTC）。

(3) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（51 例）では，年齢区分によらず全ての被験者（100.0%）に有害事象が認められた。

65 歳未満（33 例），65 歳以上 75 歳未満（14 例）及び 75 歳以上（4 例）の被験者で，Grade 3 又は 4 の有害事象は，それぞれ 29 例（87.9%），12 例（85.7%）及び 2 例（50.0%）に認められた。

重篤な有害事象は，それぞれ 20 例（60.6%），6 例（42.9%）及び 1 例（25.0%）に認められた（5.3.5.4_TSFAE01APART5OF7）。

2.7.4.5.1.2 性別

男性と女性の部分集団間で，有害事象の発現割合に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（143 例）では，性別によらず全ての被験者（100.0%）に有害事象が認められた。

ICANS（第 2 相のみで評価）は，男性（65 例）及び女性（57 例）の被験者で，それぞれ 6 例（9.2%）及び 7 例（12.3%）に認められた。

男性（78 例）及び女性（65 例）の被験者で，Grade 3 又は 4 の有害事象は，それぞれ 57 例（73.1%）及び 52 例（80.0%）に発現し，多く認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，「血球減少症」［好中球減少症：それぞれ 23 例（29.5%）及び 21 例（32.3%），貧血：それぞれ 21 例（26.9%）及び 24 例（36.9%），リンパ球減少症：それぞれ 20 例（25.6%）及び 17 例（26.2%）］であった。

重篤な有害事象は，それぞれ 36 例（46.2%）及び 39 例（60.0%）に発現し，多く認められた重篤な有害事象は，CRS［それぞれ 13 例（16.7%）及び 11 例（16.9%）］，「感染症および寄生虫症」［それぞれ 14 例（17.9%）及び 12 例（18.5%）］であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE01SBRP2DCOHORTA，TSFAE02SBRP2DCOHORTA，TSFAE13SBRP2DCOHORTA，TSFAE05SBRP2DCOHORTA）。

(2) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（145 例）では，性別によらず全ての被験者（100.0%）に有害事象が認められた。

ICANS（第 2 相のみで評価）は，男性（67 例）及び女性（42 例）の被験者で，それぞれ 6 例（9.0%）及び 5 例（11.9%）に認められた。

男性（83 例）及び女性（62 例）の被験者で，Grade 3 又は 4 の有害事象は，それぞれ 56 例（67.5%）及び 45 例（72.6%）に発現し，多く認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，「血球減少症」［好中球減少症：それぞれ 18 例（21.7%）及び 14 例（22.6%），貧血：それぞれ 19 例（22.9%）及び 17 例（27.4%），リンパ球減少症：それぞれ 19 例（22.9%）及び 18 例（29.0%）］であった。

重篤な有害事象は，それぞれ 36 例（43.4%）及び 23 例（37.1%）に発現し，多く認められた重篤な有害事象は，CRS［それぞれ 10 例（12.0%）及び 4 例（6.5%）］，「感染症および寄生虫症」［それぞれ 10 例（12.0%）及び 8 例（12.9%）］であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE01SBRP2DCOHORTC，TSFAE02SBRP2DCOHORTC，TSFAE13SBRP2DCOHORTC，TSFAE05SBRP2DCOHORTC）。

(3) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（51 例）では，性別によらず全ての被験者（100.0%）に有害事象が認められた。

男性（31 例）及び女性（20 例）の被験者で，Grade 3 又は 4 の有害事象は，それぞれ 24 例（77.4%）及び 19 例（95.0%）に認められた。

重篤な有害事象は，それぞれ 15 例（48.4%）及び 12 例（60.0%）に認められた（5.3.5.4_TSFAE01APART5OF7）。

2.7.4.5.1.3 人種

一部の有害事象発現割合は，黒人／アフリカ系アメリカ人及びその他の人種で高い傾向が認められた。ただし，白人以外の部分集団の被験者数が少ないため，解釈には限界がある。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（143 例）では，人種によらず全ての被験者（100.0%）に有害事象が認められた。

ICANS（第 2 相のみで評価）は，白人（112 例），黒人／アフリカ系アメリカ人（8 例）及びその他の人種（2 例）の被験者で，それぞれ 10 例（8.9%），3 例（37.5%）及び 0 例（0%）に認められた。

白人（128 例），黒人／アフリカ系アメリカ人（12 例）及びその他の人種（3 例）の被験者で，Grade 3 又は 4 の有害事象は，それぞれ 97 例（75.8%），10 例（83.3%）及び 2 例（66.7%）に発現し，多く認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は「血球減少症」［貧血：それぞれ 41 例（32.0%），4 例（33.3%）及び 0 例（0%），好中球減少症：それぞれ 37 例（28.9%），5 例（41.7%）及び 2 例（66.7%），リンパ球減少症：それぞれ 30 例（23.4%），5 例（41.7%）及び 2 例（66.7%）］であった。

重篤な有害事象は，それぞれ 67 例（52.3%），5 例（41.7%）及び 3 例（100.0%）に発現し，多く認められた重篤な有害事象は，CRS［それぞれ 22 例（17.2%），1 例（8.3%）及び 1 例（33.3%）］，「感染症および寄生虫症」［24 例（18.8%），1 例（8.3%）及び 1 例（33.3%）］であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE01SCRP2DCOHORTA，TSFAE02SCRP2DCOHORTA，TSFAE13SCRP2DCOHORTA，TSFAE05SCRP2DCOHORTA）。

(2) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（145 例）では，人種によらず全ての被験者（100.0%）に有害事象が認められた。

ICANS（第 2 相のみで評価）は，白人（95 例），黒人／アフリカ系アメリカ人（7 例）及びその他の人種（7 例）の被験者で，それぞれ 7 例（7.4%），4 例（57.1%）及び 0 例（0%）に認められた。

白人（125 例），黒人／アフリカ系アメリカ人（9 例）及びその他の人種（11 例）の被験者で，Grade 3 又は 4 の有害事象は，それぞれ 82 例（65.6%），8 例（88.9%）及び 11 例（100.0%）に発現し，多く認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は「血球減少症」［貧血：それぞれ 31 例（24.8%），4 例（44.4%）及び 1 例（9.1%），好中球減少症：それぞれ 25 例（20.0%），2 例（22.2%）及び 5 例（45.5%），リンパ球減少症：それぞれ 27 例（21.6%），4 例（44.4%）及び 6 例（54.5%）］であった。

重篤な有害事象は，それぞれ 48 例（38.4%），4 例（44.4%）及び 7 例（63.6%）に発現し，多く認められた重篤な有害事象は，CRS［それぞれ 12 例（9.6%），1 例（11.1%）及び 1 例

（9.1%）］，「感染症および寄生虫症」［14 例（11.2%），1 例（11.1%）及び 3 例（27.3%）］であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE01SCRP2DCOHORTC，TSFAE02SCRP2DCOHORTC，TSFAE13SCRP2DCOHORTC，TSFAE05SCRP2DCOHORTC）。

(3) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（51 例）では，人種によらず全ての被験者（100.0%）に有害事象が認められた。

白人（47 例），黒人／アフリカ系アメリカ人（3 例）及びその他の人種（1 例）の被験者で，Grade 3 又は 4 の有害事象は，それぞれ 39 例（83.0%），3 例（100.0%）及び 1 例（100.0%）に認められた。

重篤な有害事象は，それぞれ 24 例（51.1%），2 例（66.7%）及び 1 例（100.0%）に認められた（5.3.5.4_TSFAE01APART5OF7）。

2.7.4.5.1.4 腎機能

ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満，60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満及び 90 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者別に検討した際，全 Grade の有害事象発現割合に腎機能の区分間で明確なパターンは認められなかった。治験実施計画書に規定された試験の組入れ基準のため，ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者は組み入れられなかった（5.3.5.4_TSFAE01A）。一部の重篤な有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，腎機能が低い eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者で，0.4 mg/kg QW SC 投与の方が 0.8 mg/kg Q2W SC 投与よりも高い傾向が認められた。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（143 例）では，腎機能区分によらず全ての被験者（100.0%）に有害事象が認められた。

ICANS（第 2 相のみで評価）は，ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満（37 例），60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満（58 例）及び 90 mL/min/1.73 m^2 以上（27 例）の被験者で，それぞれ 5 例（13.5%），4 例（6.9%）及び 4 例（14.8%）に認められた。

ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満（40 例），60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満（72 例）及び 90 mL/min/1.73 m^2 以上（31 例）の被験者で，Grade 3 又は 4 の有害事象は，それぞれ 34 例（85.0%），53 例（73.6%）及び 22 例（71.0%）に発現し，多く認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は「血球減少症」［貧血：それぞれ 18 例（45.0%），19 例（26.4%）及び 8 例（25.8%），好中球減少症：それぞれ 13 例（32.5%），23 例（31.9%）及び 8 例（25.8%），リンパ球減少症：それぞれ 10 例（25.0%），22 例（30.6%）及び 5 例（16.1%）］であった。

重篤な有害事象は，それぞれ 25 例（62.5%），33 例（45.8%）及び 17 例（54.8%）に発現し，多く認められた重篤な有害事象は，CRS［それぞれ 6 例（15.0%），13 例（18.1%）及び 5 例（16.1%）］，「感染症および寄生虫症」［それぞれ 11 例（27.5%），10 例（13.9%）及び 5 例（16.1%）］であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE01SDRP2DCOHORTA，TSFAE02SDRP2DCOHORTA，TSFAE13SDRP2DCOHORTA，TSFAE05SDRP2DCOHORTA）。

(2) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（145 例）では，腎機能区分によらず全ての被験者（100.0%）に有害事象が認められた。

ICANS（第 2 相のみで評価）は，ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満（32 例），60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満（55 例）及び 90 mL/min/1.73 m^2 以上（22 例）の被験者で，それぞれ 6 例（18.8%），4 例（7.3%）及び 1 例（4.5%）に認められた。

ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満（45 例），60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満（68 例）及び 90 mL/min/1.73 m^2 以上（32 例）の被験者で，Grade 3 又は 4 の有害事象は，それぞれ 32 例（71.1%），44 例（64.7%）及び 25 例（78.1%）に発現し，多く認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は「血球減少症」［貧血：それぞれ 13 例（28.9%），16 例（23.5%）及び 7 例（21.9%），好中球減少症：それぞれ 7 例（15.6%），15 例（22.1%）及び 10 例（31.3%），リンパ球減少症：それぞれ 14 例（31.1%），15 例（22.1%）及び 8 例（25.0%）］であった。

重篤な有害事象は，それぞれ 17 例（37.8%），32 例（47.1%）及び 10 例（31.3%）に発現し，多く認められた重篤な有害事象は，CRS［それぞれ 4 例（8.9%），9 例（13.2%）及び 1 例（3.1%）］，「感染症および寄生虫症」［それぞれ 5 例（11.1%），10 例（14.7%）及び 3 例（9.4%）］であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE01SDRP2DCOHORTC，TSFAE02SDRP2DCOHORTC，TSFAE13SDRP2DCOHORTC，TSFAE05SDRP2DCOHORTC）。

(3) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（51 例）では，腎機能区分によらず全ての被験者（100.0%）に有害事象が認められた。

ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満（15 例），60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満（22 例）及び 90 mL/min/1.73 m^2 以上（14 例）の被験者で，Grade 3 又は 4 の有害事象は，それぞれ 13 例（86.7%），18 例（81.8%）及び 12 例（85.7%）に認められた。

重篤な有害事象は，それぞれ 6 例（40.0%），14 例（63.6%）及び 7 例（50.0%）に認められた（5.3.5.4_TSFAE01APART5OF7）。

2.7.4.5.1.5 肝機能

ベースラインで軽度又は中等度の肝機能障害が認められた被験者では Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高かったが，ベースラインで肝機能障害が認められた被験者数が比較的少なかったため［0.4 mg/kg QW SC 投与（23 例）及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（22 例）］，その解釈には限界がある（5.3.5.4_TSFAE01A）。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（143 例）では，肝機能区分によらず全ての被験者（100.0%）に有害事象が認められた。

ICANS（第 2 相のみで評価）は，ベースラインの肝機能が正常な被験者（104 例）及び肝機能障害を有する被験者（18 例）で，それぞれ 12 例（11.5%）及び 1 例（5.6%）に認められた。

ベースラインの肝機能が正常な被験者（120 例）及び肝機能障害を有する被験者（23 例）で，Grade 3 又は 4 の有害事象は，それぞれ 89 例（74.2%）及び 20 例（87.0%）に発現し，多く認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は「血球減少症」［貧血：それぞれ 35 例（29.2%）及び 10 例（43.5%），好中球減少症：それぞれ 36 例（30.0%）及び 8 例（34.8%），リンパ球減少症：それぞれ 29 例（24.2%）及び 8 例（34.8%）］であった。

重篤な有害事象は，それぞれ 61 例（50.8%）及び 14 例（60.9%）に発現し，多く認められた重篤な有害事象は，CRS［それぞれ 21 例（17.5%）及び 3 例（13.0%）］，「感染症および寄生虫症」［それぞれ 23 例（19.2%）及び 3 例（13.0%）］であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE01SERP2DCOHORTA，TSFAE02SERP2DCOHORTA，TSFAE13SERP2DCOHORTA，TSFAE05SERP2DCOHORTA）。

(2) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（144 例）では，肝機能区分によらず全ての被験者（100.0%）に有害事象が認められた。

ICANS（第 2 相のみで評価）は，ベースラインの肝機能が正常な被験者（91 例）及び肝機能障害を有する被験者（17 例）で，それぞれ 9 例（9.9%）及び 2 例（11.8%）に認められた。

ベースラインの肝機能が正常な被験者（122 例）及び肝機能障害を有する被験者（22 例）で，Grade 3 又は 4 の有害事象は，それぞれ 81 例（66.4%）及び 20 例（90.9%）に発現し，多く認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は「血球減少症」［貧血：それぞれ 28 例（23.0%）及び 8 例（36.4%），好中球減少症：それぞれ 25 例（20.5%）及び 7 例（31.8%），リンパ球減少症：それぞれ 31 例（25.4%）及び 6 例（27.3%）］であった。

重篤な有害事象は，それぞれ 46 例（37.7%）及び 13 例（59.1%）に発現し，多く認められた重篤な有害事象は，CRS［それぞれ 10 例（8.2%）及び 4 例（18.2%）］，「感染症および寄生虫症」［それぞれ 16 例（13.1%）及び 2 例（9.1%）］であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE01SERP2DCOHORTC，TSFAE02SERP2DCOHORTC，TSFAE13SERP2DCOHORTC，TSFAE05SERP2DCOHORTC）。

(3) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（51 例）では，肝機能区分によらず全ての被験者（100.0%）に有害事象が認められた。

ベースラインの肝機能が正常な被験者（42 例）及び肝機能障害を有する被験者（9 例）で，Grade 3 又は 4 の有害事象は，それぞれ 36 例（85.7%）及び 7 例（77.8%）に認められた。

重篤な有害事象はそれぞれ 22 例（52.4%）及び 5 例（55.6%）に認められた（5.3.5.4_TSFAE01APART5OF7）。

2.7.4.5.1.6 骨髄中形質細胞割合

ベースラインの骨髄形質細胞が 30%以下，30%超 60%未満及び 60%以上について検討した結果，全 Grade の有害事象，Grade 3 又は 4 の有害事象，又は重篤な有害事象の発現割合に，骨髄中形質細胞割合の区分間で明確なパターンは認められなかった。ただし，30%以上 60%未満及び 60%以上では被験者数が比較的少なかったため，解釈には限界がある（5.3.5.4_TSFAE01A）。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（138 例）では，ベースラインの骨髄中形質細胞割合によらず全ての被験者（100.0%）に有害事象が認められた。

ICANS（第 2 相のみで評価）は，ベースラインの骨髄中形質細胞が 30%以下（90 例），30%超 60%未満（14 例）及び 60%以上（14 例）の被験者で，それぞれ 10 例（11.1%），1 例（7.1%）及び 2 例（14.3%）に認められた。

ベースラインの骨髄中形質細胞が 30%以下（106 例），30%超 60%未満（15 例）及び 60%以上（17 例）の被験者で，Grade 3 又は 4 の有害事象は，それぞれ 80 例（75.5%），11 例（73.3%）及び 13 例（76.5%）に発現し，多く認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は「血球減少症」［貧血：それぞれ 28 例（26.4%），6 例（40.0%）及び 7 例（41.2%），好中球減少症：それぞれ 29 例（27.4%），4 例（26.7%）及び 7 例（41.2%），リンパ球減少症：それぞれ 28 例（26.4%），4 例（26.7%）及び 5 例（29.4%）］であった。

重篤な有害事象は，それぞれ 56 例（52.8%），8 例（53.3%）及び 7 例（41.2%）に発現し，多く認められた重篤な有害事象は，CRS［それぞれ 18 例（17.0%），2 例（13.3%）及び 3 例（17.6%）］，「感染症および寄生虫症」［それぞれ 22 例（20.8%），1 例（6.7%）及び 1 例（5.9%）］であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE01SGRP2DCOHORTA，TSFAE02SGRP2DCOHORTA，TSFAE13SGRP2DCOHORTA，TSFAE05SGRP2DCOHORTA）。

(2) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（145 例）では，ベースラインの骨髄中形質細胞割合によらず全ての被験者（100.0%）に有害事象が認められた。

ICANS（第 2 相のみで評価）は，ベースラインの骨髄中形質細胞が 30%以下（61 例），30%超 60%未満（19 例）及び 60%以上（27 例）の被験者で，それぞれ 5 例（8.2%），4 例（21.1%）及び 2 例（7.4%）に認められた。

ベースラインの骨髄中形質細胞が 30%以下（83 例），30%超 60%未満（26 例）及び 60%以上（32 例）の被験者で，Grade 3 又は 4 の有害事象は，それぞれ 56 例（67.5%），18 例（69.2%）及び 25 例（78.1%）に発現し，多く認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は「血球減少症」［貧血：それぞれ 17 例（20.5%），9 例（34.6%）及び 10 例（31.3%），好中球減少症：それぞれ 14 例（16.9%），6 例（23.1%）及び 11 例（34.4%），リンパ球減少症：それぞれ 24 例（28.9%），3 例（11.5%）及び 9 例（28.1%）］であった。

重篤な有害事象は，それぞれ 36 例（43.4%），9 例（34.6%）及び 13 例（40.6%）に発現し，多く認められた重篤な有害事象は，CRS［それぞれ 8 例（9.6%），1 例（3.8%）及び 4 例（12.5%）］，「感染症および寄生虫症」［それぞれ 9 例（10.8%），5 例（19.2%）及び 4 例（12.5%）］であった（5.3.5.2.1-1_CSR_TSFAE01SGRP2DCOHORTC，TSFAE02SGRP2DCOHORTC，TSFAE13SGRP2DCOHORTC，TSFAE05SGRP2DCOHORTC）。

(3) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

併合 RP2D（51 例）では，ベースラインの骨髄中形質細胞割合によらず全ての被験者（100.0%）に有害事象が認められた。

ベースラインの骨髄形質細胞が 30%以下（33 例），30%超 60%未満（6 例）及び 60%以上（7 例）の被験者で，Grade 3 又は 4 の有害事象は，それぞれ 27 例（81.8%），6 例（100.0%）及び 6 例（85.7%）に認められた。

重篤な有害事象は，それぞれ 16 例（48.5%），4 例（66.7%）及び 5 例（71.4%）に認められた（5.3.5.4_TSFAE01APART5OF7）。

2.7.4.5.2 外因性要因

安全性に対する外因性要因の影響は評価しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本薬と他の薬剤との相互作用を検討する非臨床試験及び臨床試験は実施していない。本薬は IgG4 モノクローナル抗体であり，内因性 IgG と同様に生体内の非特異的な異化経路を介して小ペプチド，さらにはアミノ酸レベルへと分解されるものと考えられる。本薬は CYP450 を介して代謝されないため，CYP450 の阻害剤又は誘導剤の影響は受けないと考えられる。また，本薬は抗体薬であり標的特異性が高いことから，CYP450 に直接影響を及ぼすことはないと考えられる。しかしながら，本薬の投与により放出されたサイトカインによって一過的に CYP450 の発現量が低下する可能性がある（Lee 2010）。MMY1001 試験の治験実施計画書では，CRS の管理に IL-6R 阻害薬（トシリズマブ等）の使用を推奨している。トシリズマブは，炎症性疾患により抑制された CYP450 濃度を回復させることが示されている（Lee 2010）。

MMY1001 試験で観察された血清中 IL-6 濃度の上昇に基づく PBPK 解析の結果，本薬の step-up 投与開始から目標用量の初回投与後 9 日目まで及び CRS の発現中並びに発現後に，薬物相互作用のリスクが最も高くなると予想された。上記を踏まえ，本薬の step-up 投与開始から目標用量の初回投与後 9 日目まで及び CRS の発現中並びに発現後は治療域が狭い CYP450 の基質となる併用薬を投与している患者では，毒性又は薬物濃度をモニタリングし，必要に応じて併用薬の用量を調節する必要がある【2.7.2.3.3.1】。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中の本薬使用のリスクを評価するヒト又は動物データは得られていない。動物を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。ヒト IgG は妊娠初期以降に胎盤を通過することが知られているため，本薬は母体から発育中の胎児に移行する可能性がある。発育中の胎児に対する影響は不明である。本薬がヒト又は動物の乳汁中に移行するか，又は乳汁産生に影響を及ぼすかは不明である。妊娠及び授乳中の女性は本薬を投与する試験の対象から除外され，試験中に妊娠又は授乳の報告はなかった。

授乳児に重篤な副作用が発現する可能性は不明であるため，本薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 3 カ月間は授乳しないよう患者に指導する。

受胎能に対する本薬の影響に関するデータは得られていない。動物試験では，雄雌の受胎能に対する本薬の影響は評価していない。

2.7.4.5.5 過量投与

過量投与に関するヒト又は動物のデータは得られていない。本薬の MTD は決定されていない。最高用量 1.2 mg/kg Q2W SC 投与又は 1.6 mg/kg Q4W SC 投与までの忍容性は確認されている。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本薬は，医療機関で医療提供者の管理下で投与されるため，薬物乱用は起こらないと考えられる。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

これまでの臨床試験では，離脱症状や反跳現象の症状は認められていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本薬の自動車運転及び機械操作に対する影響，並びに精神機能の障害を検討する臨床試験は実施していない。しかし，本薬の投与により，意識変容又は意識低下を引き起こす ICANS 及び錯乱状態が生じる可能性がある。本薬投与開始時の用量漸増（step-up 投与）期中及び step-up 投与期終了後 48 時間，並びに神経毒性が新たに認められた場合は症状が回復するまで，自動車の運転及び危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。

2.7.4.6 市販後データ

本薬は再発又は難治性の MM を適応として 2023 年 8 月 9 日に米国で承認された。本薬の国際誕生日（2023 年 8 月 9 日）から，Periodic Benefit Risk Evaluation Report / Periodic Safety Update Report のデータベースロック（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに報告された重篤及び非重篤な副作用疑いの事象の一覧を 5.3.6.1_Appendix 2.2 に示した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに，累計およそ 1,964 人に臨床試験で本薬が投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの累計出荷量（1,125,348 mg）に基づく市販後の本薬の推定曝露は QW 投与では 672 人年，Q2W 投与では 625 人年であった。市販後データから，本薬のベネフィットリスクプロファイルに影響を及ぼすような安全性及び有効性の新たなデータは得られていない。

参考文献

Lee JI, Zhang L, Men AY, et al. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications. Clin Pharmacokinet. 2010;49(5):295-310.

Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014;124(2):188-95.

Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurological toxicity associated with immune effector cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-38.

Nishimoto N, Terao K, Mima T, et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. Blood. 2008;112(10):3959-64.

2.7.4.7 付録

表 2.7.4-付録-1 TSFAE03RP2DCOHORTA： Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Relationship to Study Drug; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 400 ug/kg Weekly Subcutaneous)

表 2.7.4-付録-2 TSFAE03COHORTB： Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Relationship to Study Drug; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; T-cell Redirection Therapy)

表 2.7.4-付録-3 LSFDTH01RP2DCOHORTA： Listing of Deaths during Study; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 400 ug/kg Weekly Subcutaneous)

表 2.7.4-付録-4 TSFDTH01RP2DCOHORTA： Summary of Deaths and Cause of Death; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 400 ug/kg Weekly Subcutaneous)

表 2.7.4-付録-5 LSFDTH01JPN： Listing of Deaths during Study; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001 Japan Cohort)

表 2.7.4-付録-6 TSFDTH01JPN： Summary of Deaths and Cause of Death; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001 Japan Cohort)

表 2.7.4-付録-7 LSFDTH01RP2DCOHORTC： Listing of Deaths during Study; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous)

表 2.7.4-付録-8 TSFDTH01RP2DCOHORTC： Summary of Deaths and Cause of Death; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous)

表 2.7.4-付録-9 LSFDTH01COHORTB： Listing of Deaths during Study; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; T-cell Redirection Therapy)

表 2.7.4-付録-10 TSFDTH01COHORTB： Summary of Deaths and Cause of Death; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; T-cell Redirection Therapy)

表 2.7.4-付録-11 TSFAE14RP2DCOHORTA： Number of Subjects with a Treatment-emergent Adverse Events with Outcome of Death by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 400 ug/kg Weekly Subcutaneous)

表 2.7.4-付録-12 LSFAE04RP2DCOHORTA： Listing of Treatment-emergent Adverse Events with Outcome of Death; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 400 ug/kg Weekly Subcutaneous)

表 2.7.4-付録-13 TSFAE14JPN： Number of Subjects with a Treatment-emergent Adverse Events with Outcome of Death by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001 Japan Cohort)

表 2.7.4-付録-14 LSFAE04JPN： Listing of Treatment-emergent Adverse Events with Outcome of Death; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001 Japan Cohort)

表 2.7.4-付録-15 TSFAE14RP2DCOHORTC： Number of Subjects with a Treatment-emergent Adverse Events with Outcome of Death by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous)

表 2.7.4-付録-16 LSFAE04RP2DCOHORTC： Listing of Treatment-emergent Adverse Events with Outcome of Death; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous)

表 2.7.4-付録-17 TSFAE14COHORTB： Number of Subjects with a Treatment-emergent Adverse Events with Outcome of Death by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; T-cell Redirection Therapy)

表 2.7.4-付録-18 TSFAE05ARP2DCOHORTA： Number of Subjects with Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 400 ug/kg Weekly Subcutaneous)

表 2.7.4-付録-19 TSFAE05AJPN： Number of Subjects with Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001 Japan Cohort)

表 2.7.4-付録-20 LSFAE02JPN： Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001 Japan Cohort)

表 2.7.4-付録-21 TSFAE05ARP2DCOHORTC： Number of Subjects with Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous)

表 2.7.4-付録-22 TSFAE05ACOHORTB： Number of Subjects with Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; T-cell Redirection Therapy)

表 2.7.4-付録-23 TSFAE01_JPI_CXPIG3： Number of Subjects with Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001)

表 2.7.4-付録-24 TSFAE02B_JPI_CXPIG3： Number of Subjects with Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001)

表 2.7.4-付録-25 Q250423TSFAE01_JPI： Number of Subjects with Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001)

表 2.7.4-付録-1 TSFAE03RP2DCOHORTA： Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Relationship to Study Drug; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 400 ug/kg Weekly Subcutaneous)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: All Treated	21		122		143	
Subjects with 1 or more TEAEs	21 (100.0%)	21 (100.0%)	122 (100.0%)	122 (100.0%)	143 (100.0%)	143 (100.0%)
MedDRA system organ class / preferred term						
Nervous system disorders	19 (90.5%)	16 (76.2%)	103 (84.4%)	95 (77.9%)	122 (85.3%)	111 (77.6%)
Dysgeusia	14 (66.7%)	14 (66.7%)	55 (45.1%)	53 (43.4%)	69 (48.3%)	67 (46.9%)
Ageusia	1 (4.8%)	1 (4.8%)	27 (22.1%)	25 (20.5%)	28 (19.6%)	26 (18.2%)
Headache	6 (28.6%)	3 (14.3%)	20 (16.4%)	10 (8.2%)	26 (18.2%)	13 (9.1%)
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	-	-	13 (10.7%)	13 (10.7%)	-	-
Taste disorder	2 (9.5%)	2 (9.5%)	8 (6.6%)	8 (6.6%)	10 (7.0%)	10 (7.0%)
Dizziness	1 (4.8%)	0	7 (5.7%)	2 (1.6%)	8 (5.6%)	2 (1.4%)
Neuropathy peripheral	1 (4.8%)	0	5 (4.1%)	1 (0.8%)	6 (4.2%)	1 (0.7%)
Peripheral sensory neuropathy	2 (9.5%)	2 (9.5%)	3 (2.5%)	2 (1.6%)	5 (3.5%)	4 (2.8%)
Tremor	0	0	4 (3.3%)	1 (0.8%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)
Encephalopathy	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
Hypogeusia	0	0	3 (2.5%)	3 (2.5%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
Sciatica	0	0	3 (2.5%)	0	3 (2.1%)	0
Anosmia	1 (4.8%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	0
Hypoaesthesia	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Neuralgia	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Paraesthesia	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Somnolence	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Amnesia	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Aphasia	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Apraxia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Balance disorder	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Burning feet syndrome	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Carpal tunnel syndrome	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Dysaesthesia	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Dysgraphia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Hemiparesis	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hyperaesthesia	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Immune-mediated neuropathy	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Lethargy	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Migraine	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Parosmia	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Polyneuropathy	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Restless arm syndrome	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Restless legs syndrome	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Speech disorder	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Spinal cord compression	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Syncope	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	18 (85.7%)	18 (85.7%)	98 (80.3%)	93 (76.2%)	116 (81.1%)	111 (77.6%)
Skin exfoliation	8 (38.1%)	8 (38.1%)	30 (24.6%)	30 (24.6%)	38 (26.6%)	38 (26.6%)
Dry skin	6 (28.6%)	5 (23.8%)	25 (20.5%)	23 (18.9%)	31 (21.7%)	28 (19.6%)
Nail disorder	5 (23.8%)	3 (14.3%)	26 (21.3%)	26 (21.3%)	31 (21.7%)	29 (20.3%)
Rash	3 (14.3%)	2 (9.5%)	27 (22.1%)	21 (17.2%)	30 (21.0%)	23 (16.1%)
Pruritus	7 (33.3%)	6 (28.6%)	21 (17.2%)	15 (12.3%)	28 (19.6%)	21 (14.7%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (4.8%)	1 (4.8%)	16 (13.1%)	16 (13.1%)	17 (11.9%)	17 (11.9%)
Onychomadesis	3 (14.3%)	3 (14.3%)	13 (10.7%)	11 (9.0%)	16 (11.2%)	14 (9.8%)
Nail dystrophy	0	0	15 (12.3%)	15 (12.3%)	15 (10.5%)	15 (10.5%)
Rash maculo-papular	4 (19.0%)	4 (19.0%)	11 (9.0%)	11 (9.0%)	15 (10.5%)	15 (10.5%)
Alopecia	2 (9.5%)	2 (9.5%)	8 (6.6%)	7 (5.7%)	10 (7.0%)	9 (6.3%)
Erythema	1 (4.8%)	1 (4.8%)	8 (6.6%)	7 (5.7%)	9 (6.3%)	8 (5.6%)
Onychoclasis	2 (9.5%)	2 (9.5%)	5 (4.1%)	5 (4.1%)	7 (4.9%)	7 (4.9%)
Nail toxicity	0	0	6 (4.9%)	6 (4.9%)	6 (4.2%)	6 (4.2%)
Onycholysis	0	0	6 (4.9%)	6 (4.9%)	6 (4.2%)	6 (4.2%)
Rash erythematous	1 (4.8%)	1 (4.8%)	4 (3.3%)	4 (3.3%)	5 (3.5%)	5 (3.5%)
Nail discolouration	1 (4.8%)	1 (4.8%)	3 (2.5%)	3 (2.5%)	4 (2.8%)	4 (2.8%)
Nail ridging	2 (9.5%)	2 (9.5%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	4 (2.8%)	3 (2.1%)
Madarosis	0	0	3 (2.5%)	3 (2.5%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
Rash macular	0	0	3 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
Skin lesion	0	0	3 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
Eczema	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Hyperhidrosis	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Hyperkeratosis	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Intertrigo	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Macule	2 (9.5%)	0	0	0	2 (1.4%)	0
Nail hypertrophy	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Palmar erythema	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Urticaria	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Acne	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Dermatitis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Dermatitis contact	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Dermatitis exfoliative	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Dermatitis exfoliative generalised	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Eczema asteatotic	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hair texture abnormal	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hypohidrosis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Nail cuticle fissure	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Nail pitting	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Petechiae	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Plantar erythema	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Purpura	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Rash papular	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Rash pruritic	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Rash vesicular	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Sebaceous gland disorder	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Skin fissures	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Skin mass	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Stasis dermatitis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Immune system disorders	17 (81.0%)	17 (81.0%)	96 (78.7%)	96 (78.7%)	113 (79.0%)	113 (79.0%)
Cytokine release syndrome	17 (81.0%)	17 (81.0%)	96 (78.7%)	96 (78.7%)	113 (79.0%)	113 (79.0%)
Hypogammaglobulinaemia	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
Multisystem inflammatory syndrome	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
General disorders and administration site conditions	14 (66.7%)	10 (47.6%)	95 (77.9%)	76 (62.3%)	109 (76.2%)	86 (60.1%)
Pyrexia	7 (33.3%)	3 (14.3%)	46 (37.7%)	35 (28.7%)	53 (37.1%)	38 (26.6%)
Asthenia	1 (4.8%)	0	36 (29.5%)	27 (22.1%)	37 (25.9%)	27 (18.9%)
Fatigue	6 (28.6%)	6 (28.6%)	26 (21.3%)	19 (15.6%)	32 (22.4%)	25 (17.5%)
Chills	1 (4.8%)	0	14 (11.5%)	9 (7.4%)	15 (10.5%)	9 (6.3%)
Oedema peripheral	5 (23.8%)	0	10 (8.2%)	2 (1.6%)	15 (10.5%)	2 (1.4%)
Injection site erythema	2 (9.5%)	2 (9.5%)	11 (9.0%)	11 (9.0%)	13 (9.1%)	13 (9.1%)
Mucosal inflammation	0	0	13 (10.7%)	10 (8.2%)	13 (9.1%)	10 (7.0%)
Pain	2 (9.5%)	1 (4.8%)	6 (4.9%)	0	8 (5.6%)	1 (0.7%)
Injection site rash	0	0	4 (3.3%)	4 (3.3%)	4 (2.8%)	4 (2.8%)
Influenza like illness	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
Non-cardiac chest pain	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
Peripheral swelling	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	0	3 (2.1%)	0
Xerosis	0	0	3 (2.5%)	3 (2.5%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
General physical health deterioration	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Injection site pruritus	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Acute phase reaction	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Enanthema	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Feeling hot	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Gait disturbance	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Injection site discomfort	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Injection site plaque	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Malaise	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Mucosal disorder	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Mucosal dryness	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Mucosal toxicity	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Secretion discharge	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Gastrointestinal disorders	15 (71.4%)	12 (57.1%)	88 (72.1%)	71 (58.2%)	103 (72.0%)	83 (58.0%)
Dry mouth	6 (28.6%)	3 (14.3%)	30 (24.6%)	26 (21.3%)	36 (25.2%)	29 (20.3%)
Diarrhoea	7 (33.3%)	2 (9.5%)	27 (22.1%)	14 (11.5%)	34 (23.8%)	16 (11.2%)
Dysphagia	7 (33.3%)	7 (33.3%)	27 (22.1%)	23 (18.9%)	34 (23.8%)	30 (21.0%)
Nausea	7 (33.3%)	3 (14.3%)	20 (16.4%)	10 (8.2%)	27 (18.9%)	13 (9.1%)
Constipation	2 (9.5%)	0	20 (16.4%)	7 (5.7%)	22 (15.4%)	7 (4.9%)
Stomatitis	0	0	17 (13.9%)	14 (11.5%)	17 (11.9%)	14 (9.8%)
Vomiting	2 (9.5%)	0	9 (7.4%)	3 (2.5%)	11 (7.7%)	3 (2.1%)
Glossitis	0	0	9 (7.4%)	7 (5.7%)	9 (6.3%)	7 (4.9%)
Abdominal pain	4 (19.0%)	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	7 (4.9%)	1 (0.7%)
Toothache	2 (9.5%)	0	5 (4.1%)	3 (2.5%)	7 (4.9%)	3 (2.1%)
Abdominal pain upper	0	0	6 (4.9%)	2 (1.6%)	6 (4.2%)	2 (1.4%)
Gastrooesophageal reflux disease	3 (14.3%)	1 (4.8%)	3 (2.5%)	0	6 (4.2%)	1 (0.7%)
Cheilitis	0	0	4 (3.3%)	4 (3.3%)	4 (2.8%)	4 (2.8%)
Odynophagia	0	0	4 (3.3%)	3 (2.5%)	4 (2.8%)	3 (2.1%)
Dyspepsia	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
Melaena	0	0	3 (2.5%)	0	3 (2.1%)	0
Oesophagitis	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
Oral pain	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
Salivary hypersecretion	0	0	3 (2.5%)	3 (2.5%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
Abdominal pain lower	1 (4.8%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	0
Angular cheilitis	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Dental caries	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Flatulence	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Oral toxicity	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Tongue erythema	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Tongue oedema	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Abdominal distension	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Anal inflammation	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Anorectal disorder	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Aphthous ulcer	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Aptyalism	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Colitis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Enterocolitis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Gastritis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Gastrointestinal pain	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Gingival pain	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Glossodynia	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Haemorrhoids	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Hiatus hernia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Hypoaesthesia oral	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Inguinal hernia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Lip dry	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Lip swelling	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Mouth ulceration	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Oral dysaesthesia	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Periodontal disease	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Rectal prolapse	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Retching	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Swollen tongue	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Tongue dry	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Transient lingual papillitis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Blood and lymphatic system disorders	20 (95.2%)	18 (85.7%)	77 (63.1%)	57 (46.7%)	97 (67.8%)	75 (52.4%)
Anaemia	12 (57.1%)	6 (28.6%)	52 (42.6%)	30 (24.6%)	64 (44.8%)	36 (25.2%)
Neutropenia	14 (66.7%)	12 (57.1%)	35 (28.7%)	28 (23.0%)	49 (34.3%)	40 (28.0%)
Lymphopenia	11 (52.4%)	11 (52.4%)	29 (23.8%)	20 (16.4%)	40 (28.0%)	31 (21.7%)
Thrombocytopenia	9 (42.9%)	7 (33.3%)	30 (24.6%)	21 (17.2%)	39 (27.3%)	28 (19.6%)
Leukopenia	9 (42.9%)	7 (33.3%)	14 (11.5%)	12 (9.8%)	23 (16.1%)	19 (13.3%)
Febrile neutropenia	1 (4.8%)	0	3 (2.5%)	0	4 (2.8%)	0
Haemorrhagic disorder	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Disseminated intravascular coagulation	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hyperviscosity syndrome	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Hypofibrinogenaemia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Lymph node pain	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Lymphoid tissue hyperplasia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Myelocytosis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Neutrophilia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Investigations	15 (71.4%)	13 (61.9%)	69 (56.6%)	60 (49.2%)	84 (58.7%)	73 (51.0%)
Weight decreased	8 (38.1%)	8 (38.1%)	49 (40.2%)	44 (36.1%)	57 (39.9%)	52 (36.4%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Gamma-glutamyltransferase increased	6 (28.6%)	5 (23.8%)	10 (8.2%)	5 (4.1%)	16 (11.2%)	10 (7.0%)
Alanine aminotransferase increased	5 (23.8%)	4 (19.0%)	10 (8.2%)	7 (5.7%)	15 (10.5%)	11 (7.7%)
Blood alkaline phosphatase increased	4 (19.0%)	4 (19.0%)	8 (6.6%)	5 (4.1%)	12 (8.4%)	9 (6.3%)
C-reactive protein increased	0	0	12 (9.8%)	9 (7.4%)	12 (8.4%)	9 (6.3%)
Aspartate aminotransferase increased	3 (14.3%)	3 (14.3%)	6 (4.9%)	4 (3.3%)	9 (6.3%)	7 (4.9%)
Blood creatinine increased	2 (9.5%)	1 (4.8%)	4 (3.3%)	2 (1.6%)	6 (4.2%)	3 (2.1%)
Lipase increased	3 (14.3%)	1 (4.8%)	3 (2.5%)	2 (1.6%)	6 (4.2%)	3 (2.1%)
Blood urine present	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	0	3 (2.1%)	0
Interleukin level increased	0	0	3 (2.5%)	3 (2.5%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
Serum ferritin increased	0	0	3 (2.5%)	3 (2.5%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
Blood albumin decreased	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Blood phosphorus decreased	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Bacterial test positive	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Blood bicarbonate decreased	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Blood immunoglobulin G decreased	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Blood lactic acid increased	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Blood phosphorus increased	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
C-reactive protein abnormal	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Fibrin D dimer increased	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Fibrinolysis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
International normalised ratio increased	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Occult blood positive	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Oxygen saturation decreased	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Procalcitonin increased	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Sputum abnormal	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Infections and infestations	10 (47.6%)	5 (23.8%)	72 (59.0%)	35 (28.7%)	82 (57.3%)	40 (28.0%)
Upper respiratory tract infection	1 (4.8%)	0	13 (10.7%)	2 (1.6%)	14 (9.8%)	2 (1.4%)
COVID-19	4 (19.0%)	0	9 (7.4%)	0	13 (9.1%)	0
Urinary tract infection	1 (4.8%)	0	11 (9.0%)	1 (0.8%)	12 (8.4%)	1 (0.7%)
Pneumonia	2 (9.5%)	0	7 (5.7%)	3 (2.5%)	9 (6.3%)	3 (2.1%)
Bronchitis	1 (4.8%)	0	7 (5.7%)	4 (3.3%)	8 (5.6%)	4 (2.8%)
Nasopharyngitis	0	0	8 (6.6%)	2 (1.6%)	8 (5.6%)	2 (1.4%)
Oral candidiasis	2 (9.5%)	1 (4.8%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	5 (3.5%)	2 (1.4%)
Respiratory tract infection	1 (4.8%)	1 (4.8%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	4 (2.8%)	2 (1.4%)
Rhinovirus infection	2 (9.5%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)
Candida infection	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Gastroenteritis	0	0	3 (2.5%)	0	3 (2.1%)	0
Rhinitis	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
Sinusitis	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
Staphylococcal infection	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
Bacteraemia	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Bronchiolitis	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Cellulitis	1 (4.8%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	0
Conjunctivitis	1 (4.8%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	0
Device related infection	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Ear infection	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Escherichia urinary tract infection	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Fungal infection	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Gingivitis	1 (4.8%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	0
Oesophageal candidiasis	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Onychomycosis	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Parainfluenzae virus infection	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Pharyngitis	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Sepsis	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Adenovirus infection	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Anal abscess	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Bacterial prostatitis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Body tinea	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
COVID-19 pneumonia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Carbuncle	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Clostridium difficile infection	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Conjunctivitis viral	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Cystitis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Cystitis klebsiella	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Ear infection fungal	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Enterobacter bacteraemia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Escherichia pyelonephritis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Fungal sepsis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Gastroenteritis Escherichia coli	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Gastrointestinal infection	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Helicobacter gastritis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Herpes zoster	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Human ehrlichiosis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Implant site infection	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Infection	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Influenza	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0

EDMS-RIM-1185862
2.0,CURRENT,Latest Approved

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Klebsiella bacteraemia	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Laryngitis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Moraxella infection	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Oral fungal infection	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Oropharyngeal candidiasis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Otitis media	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Paronychia	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Pitted keratolysis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Rash pustular	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Renal abscess	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Respiratory syncytial virus bronchiolitis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Retinitis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Retinitis viral	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Septic shock	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Sialoadenitis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Staphylococcal sepsis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Streptococcal bacteraemia	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Tinea pedis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Tooth infection	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Urinary tract infection enterococcal	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Vestibular neuronitis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Viral infection	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Vulvovaginal mycotic infection	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	15 (71.4%)	2 (9.5%)	66 (54.1%)	20 (16.4%)	81 (56.6%)	22 (15.4%)
Back pain	4 (19.0%)	0	22 (18.0%)	3 (2.5%)	26 (18.2%)	3 (2.1%)
Arthralgia	6 (28.6%)	1 (4.8%)	18 (14.8%)	1 (0.8%)	24 (16.8%)	2 (1.4%)
Pain in extremity	3 (14.3%)	0	15 (12.3%)	5 (4.1%)	18 (12.6%)	5 (3.5%)
Bone pain	2 (9.5%)	0	12 (9.8%)	5 (4.1%)	14 (9.8%)	5 (3.5%)
Musculoskeletal chest pain	2 (9.5%)	0	10 (8.2%)	1 (0.8%)	12 (8.4%)	1 (0.7%)
Myalgia	1 (4.8%)	0	7 (5.7%)	2 (1.6%)	8 (5.6%)	2 (1.4%)
Pain in jaw	2 (9.5%)	2 (9.5%)	4 (3.3%)	3 (2.5%)	6 (4.2%)	5 (3.5%)
Neck pain	1 (4.8%)	0	3 (2.5%)	0	4 (2.8%)	0
Osteoarthritis	1 (4.8%)	0	3 (2.5%)	0	4 (2.8%)	0
Muscular weakness	2 (9.5%)	0	1 (0.8%)	0	3 (2.1%)	0
Pathological fracture	0	0	3 (2.5%)	0	3 (2.1%)	0
Muscle spasms	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Musculoskeletal stiffness	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Groin pain	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Intervertebral disc degeneration	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Joint swelling	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Muscle atrophy	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Sacral pain	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Spinal stenosis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Tendon pain	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Metabolism and nutrition disorders	16 (76.2%)	12 (57.1%)	58 (47.5%)	28 (23.0%)	74 (51.7%)	40 (28.0%)
Decreased appetite	6 (28.6%)	6 (28.6%)	19 (15.6%)	14 (11.5%)	25 (17.5%)	20 (14.0%)
Hypokalaemia	4 (19.0%)	3 (14.3%)	14 (11.5%)	4 (3.3%)	18 (12.6%)	7 (4.9%)
Hypophosphataemia	7 (33.3%)	3 (14.3%)	10 (8.2%)	2 (1.6%)	17 (11.9%)	5 (3.5%)
Hypomagnesaemia	3 (14.3%)	2 (9.5%)	10 (8.2%)	2 (1.6%)	13 (9.1%)	4 (2.8%)
Hyperamylasaemia	3 (14.3%)	3 (14.3%)	5 (4.1%)	3 (2.5%)	8 (5.6%)	6 (4.2%)
Hypercalcaemia	1 (4.8%)	0	7 (5.7%)	2 (1.6%)	8 (5.6%)	2 (1.4%)
Hyponatraemia	5 (23.8%)	5 (23.8%)	3 (2.5%)	2 (1.6%)	8 (5.6%)	7 (4.9%)
Hypocalcaemia	3 (14.3%)	1 (4.8%)	4 (3.3%)	2 (1.6%)	7 (4.9%)	3 (2.1%)
Hyperglycaemia	0	0	5 (4.1%)	3 (2.5%)	5 (3.5%)	3 (2.1%)
Hyperuricaemia	0	0	5 (4.1%)	3 (2.5%)	5 (3.5%)	3 (2.1%)
Hypoalbuminaemia	1 (4.8%)	1 (4.8%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)	5 (3.5%)	2 (1.4%)
Dehydration	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	0	3 (2.1%)	0
Iron deficiency	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
Vitamin D deficiency	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (1.6%)	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)
Hypermagnesaemia	1 (4.8%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	0
Hyperphosphataemia	2 (9.5%)	1 (4.8%)	0	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Malnutrition	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Electrolyte imbalance	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Fluid retention	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Gout	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Hypercholesterolaemia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Hyperkalaemia	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Hypernatraemia	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Type 2 diabetes mellitus	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (52.4%)	5 (23.8%)	45 (36.9%)	20 (16.4%)	56 (39.2%)	25 (17.5%)
Cough	5 (23.8%)	1 (4.8%)	20 (16.4%)	8 (6.6%)	25 (17.5%)	9 (6.3%)
Oropharyngeal pain	7 (33.3%)	3 (14.3%)	8 (6.6%)	2 (1.6%)	15 (10.5%)	5 (3.5%)
Dyspnoea	0	0	9 (7.4%)	4 (3.3%)	9 (6.3%)	4 (2.8%)
Epistaxis	0	0	8 (6.6%)	0	8 (5.6%)	0
Hypoxia	0	0	6 (4.9%)	2 (1.6%)	6 (4.2%)	2 (1.4%)
Nasal congestion	3 (14.3%)	2 (9.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (2.8%)	3 (2.1%)
Rhinorrhoea	0	0	4 (3.3%)	0	4 (2.8%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Dysphonia	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
Dry throat	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Nasal dryness	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Pleural effusion	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Sinus pain	2 (9.5%)	0	0	0	2 (1.4%)	0
Throat irritation	1 (4.8%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	0
Catarrh	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Dyspnoea exertional	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Haemoptysis	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hiccups	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Laryngeal inflammation	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Lung disorder	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Productive cough	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Pulmonary congestion	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Pulmonary embolism	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Pulmonary hypertension	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Rales	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Respiratory tract congestion	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Rhinitis allergic	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Rhonchi	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Sneezing	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Tachypnoea	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Wheezing	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Psychiatric disorders	6 (28.6%)	1 (4.8%)	21 (17.2%)	5 (4.1%)	27 (18.9%)	6 (4.2%)
Insomnia	2 (9.5%)	0	8 (6.6%)	2 (1.6%)	10 (7.0%)	2 (1.4%)
Depression	2 (9.5%)	0	2 (1.6%)	0	4 (2.8%)	0
Anxiety	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
Confusional state	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
Sleep disorder	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Delirium	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Depressed mood	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Depressive symptom	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Disorientation	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hallucination	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Libido decreased	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Major depression	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Mood altered	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Eye disorders	5 (23.8%)	4 (19.0%)	21 (17.2%)	10 (8.2%)	26 (18.2%)	14 (9.8%)
Dry eye	2 (9.5%)	2 (9.5%)	6 (4.9%)	6 (4.9%)	8 (5.6%)	8 (5.6%)
Cataract	1 (4.8%)	0	3 (2.5%)	0	4 (2.8%)	0
Lacrimation increased	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (1.6%)	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)
Diplopia	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Photophobia	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Vision blurred	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Blepharitis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Blindness	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Chalazion	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Keratitis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Ocular hyperaemia	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Periorbital oedema	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Retinal scar	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Retinal vascular disorder	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Visual acuity reduced	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Visual impairment	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (9.5%)	0	20 (16.4%)	2 (1.6%)	22 (15.4%)	2 (1.4%)
Fall	2 (9.5%)	0	5 (4.1%)	0	7 (4.9%)	0
Femur fracture	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Hand fracture	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Pelvic fracture	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Skin laceration	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Thoracic vertebral fracture	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Arthropod bite	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Contusion	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Face injury	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Fracture	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Hip fracture	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Humerus fracture	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Ilium fracture	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Joint dislocation	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Limb injury	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Periorbital haemorrhage	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Subdural haematoma	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Sunburn	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Tendon rupture	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Tibia fracture	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Tooth injury	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Vascular disorders	5 (23.8%)	1 (4.8%)	17 (13.9%)	7 (5.7%)	22 (15.4%)	8 (5.6%)
Hypotension	2 (9.5%)	0	8 (6.6%)	4 (3.3%)	10 (7.0%)	4 (2.8%)
Hypertension	2 (9.5%)	0	5 (4.1%)	1 (0.8%)	7 (4.9%)	1 (0.7%)
Hot flush	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
Orthostatic hypotension	1 (4.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Flushing	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Haematoma	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Pallor	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Renal and urinary disorders	2 (9.5%)	0	15 (12.3%)	3 (2.5%)	17 (11.9%)	3 (2.1%)
Acute kidney injury	0	0	4 (3.3%)	0	4 (2.8%)	0
Dysuria	1 (4.8%)	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)
Renal failure	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Urinary retention	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Chronic kidney disease	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Haematuria	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Micturition frequency decreased	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Nocturia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Oliguria	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Pollakiuria	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Renal impairment	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Urinary incontinence	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Urinary tract disorder	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Urinary tract pain	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Hepatobiliary disorders	3 (14.3%)	2 (9.5%)	11 (9.0%)	7 (5.7%)	14 (9.8%)	9 (6.3%)
Hepatic cytolysis	0	0	6 (4.9%)	5 (4.1%)	6 (4.2%)	5 (3.5%)
Cholestasis	0	0	5 (4.1%)	3 (2.5%)	5 (3.5%)	3 (2.1%)
Hyperbilirubinaemia	3 (14.3%)	2 (9.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (2.8%)	3 (2.1%)
Cholecystitis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Hypertransaminasaemia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Cardiac disorders	4 (19.0%)	1 (4.8%)	8 (6.6%)	2 (1.6%)	12 (8.4%)	3 (2.1%)
Tachycardia	3 (14.3%)	1 (4.8%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	5 (3.5%)	2 (1.4%)
Sinus bradycardia	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Angina pectoris	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Arrhythmia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Atrial fibrillation	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Atrial flutter	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Cardiac failure acute	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Myocardial infarction	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (4.8%)	0	9 (7.4%)	0	10 (7.0%)	0
Basal cell carcinoma	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Cancer pain	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Lipoma	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Malignant melanoma	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Malignant pleural effusion	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Neoplasm	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Seborrhoeic keratosis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Squamous cell carcinoma of skin	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Tumour pain	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Uterine leiomyoma	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Ear and labyrinth disorders	0	0	6 (4.9%)	3 (2.5%)	6 (4.2%)	3 (2.1%)
Tinnitus	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Vertigo	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Cerumen impaction	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Deafness	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Ear pain	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Reproductive system and breast disorders	0	0	6 (4.9%)	1 (0.8%)	6 (4.2%)	1 (0.7%)
Pelvic pain	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Benign prostatic hyperplasia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Penile erosion	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Prostatitis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Vaginal haemorrhage	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Surgical and medical procedures	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	0	3 (2.1%)	0
Hip arthroplasty	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Medical device change	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Vertebroplasty	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Uncoded	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Uncoded: NEUTROPHIL COUNT DECREASED	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS=cytokine release syndrome; ICANS= immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA version 24.1.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.
Note: ICANs were only collected for phase 2.

[TSFAE03RP2DCOHORTA.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/TSFAE03RP2DCOHORTA.SAS] 21JUL2022, 14:18

Confidential

表 2.7.4-付録-2 TSFAE03COHORTB： Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Relationship to Study Drug; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; T-cell Redirection Therapy)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: All Treated	9		34		8		51	
Subjects with 1 or more TEAEs	9 (100.0%)	9 (100.0%)	34 (100.0%)	34 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	51 (100.0%)	51 (100.0%)
MedDRA system organ class / preferred term								
Gastrointestinal disorders	7 (77.8%)	7 (77.8%)	31 (91.2%)	25 (73.5%)	8 (100.0%)	7 (87.5%)	46 (90.2%)	39 (76.5%)
Dry mouth	3 (33.3%)	3 (33.3%)	17 (50.0%)	16 (47.1%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	25 (49.0%)	24 (47.1%)
Constipation	1 (11.1%)	0	10 (29.4%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	0	12 (23.5%)	1 (2.0%)
Dysphagia	5 (55.6%)	5 (55.6%)	6 (17.6%)	5 (14.7%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	12 (23.5%)	11 (21.6%)
Nausea	2 (22.2%)	1 (11.1%)	4 (11.8%)	1 (2.9%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	8 (15.7%)	3 (5.9%)
Stomatitis	1 (11.1%)	1 (11.1%)	5 (14.7%)	5 (14.7%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	7 (13.7%)	7 (13.7%)
Diarrhoea	2 (22.2%)	0	4 (11.8%)	2 (5.9%)	0	0	6 (11.8%)	2 (3.9%)
Vomiting	2 (22.2%)	0	4 (11.8%)	2 (5.9%)	0	0	6 (11.8%)	2 (3.9%)
Oral pain	1 (11.1%)	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	3 (5.9%)	2 (3.9%)
Abdominal pain	0	0	2 (5.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
Oral mucosal erythema	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (3.9%)	2 (3.9%)
Anal haemorrhage	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Aphthous ulcer	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Barrett's oesophagus	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Cheilitis	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Dental caries	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Enamel anomaly	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Flatulence	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Glossodynia	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Lip blister	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Noninfective sialoadenitis	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Odynophagia	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Oral discomfort	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Oral dysaesthesia	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Oral mucosal exfoliation	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Oral toxicity	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Salivary hypersecretion	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Toothache	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (77.8%)	7 (77.8%)	30 (88.2%)	30 (88.2%)	7 (87.5%)	7 (87.5%)	44 (86.3%)	44 (86.3%)
Skin exfoliation	3 (33.3%)	3 (33.3%)	16 (47.1%)	15 (44.1%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	21 (41.2%)	20 (39.2%)
Dry skin	2 (22.2%)	2 (22.2%)	11 (32.4%)	11 (32.4%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	16 (31.4%)	16 (31.4%)
Pruritus	3 (33.3%)	2 (22.2%)	9 (26.5%)	8 (23.5%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	15 (29.4%)	13 (25.5%)
Nail disorder	4 (44.4%)	4 (44.4%)	8 (23.5%)	8 (23.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	13 (25.5%)	13 (25.5%)
Rash	5 (55.6%)	5 (55.6%)	5 (14.7%)	5 (14.7%)	0	0	10 (19.6%)	10 (19.6%)
Rash maculo-papular	1 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (8.8%)	2 (5.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	5 (9.8%)	4 (7.8%)
Alopecia	1 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0	0	4 (7.8%)	2 (3.9%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Erythema	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	4 (7.8%)	4 (7.8%)
Nail dystrophy	0	0	4 (11.8%)	4 (11.8%)	0	0	4 (7.8%)	4 (7.8%)
Onychoclasis	2 (22.2%)	2 (22.2%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	4 (7.8%)	4 (7.8%)
Dermatitis exfoliative	0	0	3 (8.8%)	3 (8.8%)	0	0	3 (5.9%)	3 (5.9%)
Nail discolouration	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	3 (5.9%)	3 (5.9%)
Nail ridging	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	3 (5.9%)	3 (5.9%)
Onychomadesis	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	3 (5.9%)	3 (5.9%)
Madarosis	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (3.9%)	2 (3.9%)
Onycholysis	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)
Petechiae	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
Diffuse alopecia	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Ecchymosis	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Eczema	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Exfoliative rash	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Hair growth rate abnormal	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Hyperkeratosis	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Koilonychia	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Photosensitivity reaction	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Rash erythematous	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Rash macular	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Rash papular	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Skin discolouration	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Skin fissures	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Skin hyperpigmentation	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Skin irritation	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Skin lesion	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Skin toxicity	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Nervous system disorders	7 (77.8%)	6 (66.7%)	28 (82.4%)	27 (79.4%)	7 (87.5%)	7 (87.5%)	42 (82.4%)	40 (78.4%)
Dysgeusia	5 (55.6%)	5 (55.6%)	21 (61.8%)	21 (61.8%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	31 (60.8%)	31 (60.8%)
Headache	2 (22.2%)	0	6 (17.6%)	4 (11.8%)	0	0	8 (15.7%)	4 (7.8%)
Ageusia	0	0	5 (14.7%)	5 (14.7%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	6 (11.8%)	6 (11.8%)
Dizziness	0	0	3 (8.8%)	0	1 (12.5%)	0	4 (7.8%)	0
Taste disorder	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	3 (5.9%)	3 (5.9%)
Dysarthria	1 (11.1%)	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
Somnolence	1 (11.1%)	0	1 (2.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
Amnesia	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Balance disorder	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	-	-	1 (2.9%)	1 (2.9%)	-	-	-	-
Immune-mediated neuropathy	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Monoparesis	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Ophthalmic migraine	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Paraesthesia	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Parkinson's disease	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Peripheral motor neuropathy	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Peripheral sensory neuropathy	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Syncope	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Tension headache	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Tremor	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Immune system disorders	6 (66.7%)	6 (66.7%)	27 (79.4%)	27 (79.4%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	39 (76.5%)	39 (76.5%)
Cytokine release syndrome	6 (66.7%)	6 (66.7%)	27 (79.4%)	27 (79.4%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	39 (76.5%)	39 (76.5%)
Graft versus host disease	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Hypogammaglobulinaemia	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Blood and lymphatic system disorders	9 (100.0%)	8 (88.9%)	22 (64.7%)	18 (52.9%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	37 (72.5%)	32 (62.7%)
Neutropenia	6 (66.7%)	6 (66.7%)	14 (41.2%)	12 (35.3%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	25 (49.0%)	23 (45.1%)
Anaemia	5 (55.6%)	3 (33.3%)	12 (35.3%)	6 (17.6%)	5 (62.5%)	4 (50.0%)	22 (43.1%)	13 (25.5%)
Thrombocytopenia	3 (33.3%)	2 (22.2%)	12 (35.3%)	10 (29.4%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	18 (35.3%)	15 (29.4%)
Leukopenia	4 (44.4%)	4 (44.4%)	7 (20.6%)	7 (20.6%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	12 (23.5%)	12 (23.5%)
Lymphopenia	1 (11.1%)	1 (11.1%)	6 (17.6%)	5 (14.7%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	8 (15.7%)	7 (13.7%)
Febrile neutropenia	0	0	0	0	2 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (3.9%)	1 (2.0%)
General disorders and administration site conditions	6 (66.7%)	4 (44.4%)	23 (67.6%)	18 (52.9%)	8 (100.0%)	5 (62.5%)	37 (72.5%)	27 (52.9%)
Fatigue	4 (44.4%)	1 (11.1%)	12 (35.3%)	10 (29.4%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	19 (37.3%)	14 (27.5%)
Pyrexia	4 (44.4%)	1 (11.1%)	7 (20.6%)	3 (8.8%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	13 (25.5%)	5 (9.8%)
Chills	1 (11.1%)	1 (11.1%)	4 (11.8%)	2 (5.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	6 (11.8%)	4 (7.8%)
Oedema peripheral	1 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (8.8%)	0	1 (12.5%)	0	5 (9.8%)	1 (2.0%)
Pain	1 (11.1%)	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	0	5 (9.8%)	1 (2.0%)
Injection site erythema	0	0	4 (11.8%)	3 (8.8%)	0	0	4 (7.8%)	3 (5.9%)
Injection site rash	3 (33.3%)	3 (33.3%)	0	0	0	0	3 (5.9%)	3 (5.9%)
Mucosal inflammation	0	0	3 (8.8%)	2 (5.9%)	0	0	3 (5.9%)	2 (3.9%)
Asthenia	1 (11.1%)	0	1 (2.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
Chest pain	0	0	1 (2.9%)	0	1 (12.5%)	0	2 (3.9%)	0
Injection site pruritus	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)
Peripheral swelling	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
Secretion discharge	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
Chest discomfort	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Cyst	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Gait disturbance	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
General physical health deterioration	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Injection site haemorrhage	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Injection site inflammation	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Injection site irritation	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Injection site reaction	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Malaise	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Mucosal dryness	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Non-cardiac chest pain	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Swelling	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Vaccination site pain	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Infections and infestations	4 (44.4%)	2 (22.2%)	22 (64.7%)	10 (29.4%)	6 (75.0%)	1 (12.5%)	32 (62.7%)	13 (25.5%)
Urinary tract infection	1 (11.1%)	0	3 (8.8%)	0	2 (25.0%)	0	6 (11.8%)	0
COVID-19	0	0	4 (11.8%)	0	0	0	4 (7.8%)	0
Rhinovirus infection	0	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	0	4 (7.8%)	1 (2.0%)
Upper respiratory tract infection	0	0	4 (11.8%)	2 (5.9%)	0	0	4 (7.8%)	2 (3.9%)
Pneumonia	0	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)
Respiratory tract infection	0	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)
Escherichia urinary tract infection	1 (11.1%)	0	1 (2.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
Fungal skin infection	0	0	1 (2.9%)	0	1 (12.5%)	0	2 (3.9%)	0
Gingivitis	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
Metapneumovirus infection	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)
Adenovirus infection	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Breast abscess	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
COVID-19 pneumonia	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Cellulitis	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Conjunctivitis	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Cystitis escherichia	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Disseminated varicella zoster virus infection	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Escherichia sepsis	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Folliculitis	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Fungal infection	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Gastroenteritis	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Gastroenteritis salmonella	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Herpes dermatitis	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Herpes zoster	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Influenza	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Laryngitis	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Nasopharyngitis	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Oesophageal candidiasis	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Oral candidiasis	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Oral herpes	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Parainfluenzae virus infection	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Pharyngitis	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Pitted keratolysis	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Pneumococcal sepsis	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Pyuria	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Rash pustular	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Skin infection	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Tinea pedis	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Urinary tract infection pseudomonal	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Vascular device infection	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Vulvovaginal mycotic infection	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Metabolism and nutrition disorders	5 (55.6%)	5 (55.6%)	15 (44.1%)	9 (26.5%)	6 (75.0%)	4 (50.0%)	26 (51.0%)	18 (35.3%)
Decreased appetite	1 (11.1%)	1 (11.1%)	7 (20.6%)	5 (14.7%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	10 (19.6%)	8 (15.7%)
Hypophosphataemia	1 (11.1%)	1 (11.1%)	5 (14.7%)	2 (5.9%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	8 (15.7%)	4 (7.8%)
Hypokalaemia	1 (11.1%)	0	5 (14.7%)	3 (8.8%)	0	0	6 (11.8%)	3 (5.9%)
Hypocalcaemia	1 (11.1%)	0	1 (2.9%)	0	2 (25.0%)	0	4 (7.8%)	0
Hypomagnesaemia	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	0	2 (25.0%)	0	4 (7.8%)	1 (2.0%)
Hyperamylasaemia	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	3 (5.9%)	2 (3.9%)
Hypercalcaemia	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (5.9%)	0	0	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)
Hypoalbuminaemia	2 (22.2%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	0	0	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)
Hyponatraemia	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)
Hyperuricaemia	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (3.9%)	2 (3.9%)
Failure to thrive	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Hyperglycaemia	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Investigations	3 (33.3%)	3 (33.3%)	17 (50.0%)	15 (44.1%)	5 (62.5%)	4 (50.0%)	25 (49.0%)	22 (43.1%)
Weight decreased	1 (11.1%)	1 (11.1%)	10 (29.4%)	9 (26.5%)	4 (50.0%)	3 (37.5%)	15 (29.4%)	13 (25.5%)
Alanine aminotransferase increased	1 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (8.8%)	3 (8.8%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	7 (13.7%)	6 (11.8%)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	3 (8.8%)	3 (8.8%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	5 (9.8%)	4 (7.8%)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	4 (11.8%)	3 (8.8%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	5 (9.8%)	4 (7.8%)
Blood alkaline phosphatase increased	0	0	3 (8.8%)	3 (8.8%)	1 (12.5%)	0	4 (7.8%)	3 (5.9%)
C-reactive protein increased	1 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (8.8%)	3 (8.8%)	0	0	4 (7.8%)	4 (7.8%)
Interleukin level increased	0	0	3 (8.8%)	3 (8.8%)	0	0	3 (5.9%)	3 (5.9%)
Lipase increased	2 (22.2%)	2 (22.2%)	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	3 (5.9%)	3 (5.9%)
Blood albumin decreased	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
Blood creatinine increased	0	0	1 (2.9%)	0	1 (12.5%)	0	2 (3.9%)	0
Activated partial thromboplastin time shortened	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Adjusted calcium increased	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Aspergillus test positive	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Blood fibrinogen increased	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Blood lactate dehydrogenase increased	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Blood phosphorus decreased	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Blood phosphorus increased	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Fibrin D dimer increased	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Haemoglobin decreased	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
International normalised ratio increased	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Liver function test abnormal	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Procalcitonin	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Procalcitonin increased	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Serum ferritin increased	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Transaminases increased	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (33.3%)	2 (22.2%)	16 (47.1%)	6 (17.6%)	4 (50.0%)	1 (12.5%)	23 (45.1%)	9 (17.6%)
Arthralgia	3 (33.3%)	1 (11.1%)	6 (17.6%)	3 (8.8%)	1 (12.5%)	0	10 (19.6%)	4 (7.8%)
Pain in extremity	1 (11.1%)	0	6 (17.6%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	8 (15.7%)	2 (3.9%)
Bone pain	1 (11.1%)	1 (11.1%)	4 (11.8%)	0	0	0	5 (9.8%)	1 (2.0%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Myalgia	2 (22.2%)	1 (11.1%)	3 (8.8%)	2 (5.9%)	0	0	5 (9.8%)	3 (5.9%)
Musculoskeletal chest pain	1 (11.1%)	0	2 (5.9%)	0	1 (12.5%)	0	4 (7.8%)	0
Back pain	0	0	1 (2.9%)	0	2 (25.0%)	1 (12.5%)	3 (5.9%)	1 (2.0%)
Neck pain	0	0	2 (5.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
Muscle spasms	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Muscular weakness	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Musculoskeletal stiffness	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Pain in jaw	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Sarcopenia	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Tendon pain	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Trismus	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (33.3%)	2 (22.2%)	19 (55.9%)	9 (26.5%)	1 (12.5%)	0	23 (45.1%)	11 (21.6%)
Cough	2 (22.2%)	0	8 (23.5%)	1 (2.9%)	0	0	10 (19.6%)	1 (2.0%)
Dyspnoea	2 (22.2%)	1 (11.1%)	5 (14.7%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	0	8 (15.7%)	2 (3.9%)
Dyspnoea exertional	1 (11.1%)	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0	0	4 (7.8%)	1 (2.0%)
Oropharyngeal pain	0	0	4 (11.8%)	2 (5.9%)	0	0	4 (7.8%)	2 (3.9%)
Nasal congestion	1 (11.1%)	0	2 (5.9%)	0	0	0	3 (5.9%)	0
Epistaxis	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
Hypoxia	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)
Pleural effusion	0	0	1 (2.9%)	0	1 (12.5%)	0	2 (3.9%)	0
Productive cough	1 (11.1%)	0	1 (2.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
Sinus congestion	0	0	2 (5.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
Bronchospasm	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Pharyngeal erythema	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Rales	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Respiratory failure	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Rhinorrhoea	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Tachypnoea	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Throat irritation	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	5 (55.6%)	1 (11.1%)	5 (14.7%)	1 (2.9%)	0	0	10 (19.6%)	2 (3.9%)
Fall	1 (11.1%)	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0	0	4 (7.8%)	1 (2.0%)
Contusion	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)
Arthropod bite	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Fibula fracture	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Head injury	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Humerus fracture	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Infusion related reaction	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Procedural pain	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Radiation skin injury	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Radius fracture	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Skin abrasion	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Skin laceration	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Thermal burn	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Thoracic vertebral fracture	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Psychiatric disorders	2 (22.2%)	0	6 (17.6%)	2 (5.9%)	1 (12.5%)	0	9 (17.6%)	2 (3.9%)
Anxiety	0	0	3 (8.8%)	0	0	0	3 (5.9%)	0
Depression	0	0	1 (2.9%)	0	1 (12.5%)	0	2 (3.9%)	0
Insomnia	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
Bradyphrenia	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Confusional state	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Panic attack	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Sleep disorder	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Vascular disorders	1 (11.1%)	1 (11.1%)	7 (20.6%)	3 (8.8%)	1 (12.5%)	0	9 (17.6%)	4 (7.8%)
Hypotension	1 (11.1%)	1 (11.1%)	4 (11.8%)	3 (8.8%)	1 (12.5%)	0	6 (11.8%)	4 (7.8%)
Hypertension	0	0	3 (8.8%)	0	0	0	3 (5.9%)	0
Haematoma	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Thrombophlebitis	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Renal and urinary disorders	2 (22.2%)	0	4 (11.8%)	0	2 (25.0%)	1 (12.5%)	8 (15.7%)	1 (2.0%)
Acute kidney injury	1 (11.1%)	0	1 (2.9%)	0	1 (12.5%)	0	3 (5.9%)	0
Dysuria	0	0	2 (5.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
Pollakiuria	1 (11.1%)	0	1 (2.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
Urinary retention	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Cardiac disorders	2 (22.2%)	2 (22.2%)	3 (8.8%)	0	1 (12.5%)	0	6 (11.8%)	2 (3.9%)
Sinus tachycardia	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
Tachycardia	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	1 (12.5%)	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
Atrial fibrillation	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Bradycardia	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Palpitations	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Eye disorders	1 (11.1%)	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	4 (7.8%)	2 (3.9%)
Vision blurred	1 (11.1%)	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
Dry eye	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Periorbital oedema	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Vitreous opacities	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	3 (8.8%)	0	1 (12.5%)	0	4 (7.8%)	0
Acrochordon	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Cancer pain	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Pleomorphic adenoma	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Skin papilloma	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Tumour associated fever	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Hepatobiliary disorders	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
Biliary dilatation	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Cholestasis	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Hyperbilirubinaemia	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Reproductive system and breast disorders	1 (11.1%)	0	0	0	1 (12.5%)	0	2 (3.9%)	0
Pelvic pain	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Vulvovaginal pruritus	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0

EDMS-RIM-1185862
2.0,CURRENT,Latest Approved

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Ear and labyrinth disorders	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Vertigo	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Endocrine disorders	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA version 24.1.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.
Note: ICANs were only collected for phase 2.

[TSFAE03COHORTB.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/TSFAE03COHORTB.SAS] 21JUL2022, 14:18

表 2.7.4-付録-3 LSFDTH01RP2DCOHORTA： Listing of Deaths during Study; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 400 ug/kg Weekly Subcutaneous)

Phase	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death	Relationship to Talquetamab	Death within 30 Days of Last Dose	Death within 30 Days of Last Dose without Subsequent Anticancer Therapy
Phase 1 RP2D	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M/WHITE	33.615 mg	48	319	[redacted]	367	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
		[redacted]	5[redacted]/F/WHITE	16.605 mg	26	24		50	OTHER (UNKNOWN)		Y	Y
Phase 2 Cohort A		[redacted]	4[redacted]/F/WHITE	22.8 mg	42	39		81	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
		[redacted]	7[redacted]/M/WHITE	27.6 mg	8	6		14	ADVERSE EVENT (Septic shock)	NOT RELATED	Y	Y
		[redacted]	4[redacted]/F/WHITE	20 mg	84	136		220	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
		[redacted]	6[redacted]/F/WHITE	20.8 mg	97	170		267	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
		[redacted]	4[redacted]/M/WHITE	24 mg	118	139		257	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
		[redacted]	7[redacted]/F/WHITE	23.6 mg	21	8		29	PROGRESSIVE DISEASE		Y	Y
		[redacted]	6[redacted]/M/WHITE	44.7 mg	5	19		24	PROGRESSIVE DISEASE		Y	Y
		[redacted]	5[redacted]/F/WHITE	20.8 mg	28	39		67	OTHER (SEPSIS WHICH OCCURED MORE THAN 30 DAYS AFTER END OF STUDY TREATMENT)		N	N
		[redacted]	7[redacted]/F/WHITE	0.48 mg	1	30		31	PROGRESSIVE DISEASE		Y	Y
		[redacted]	7[redacted]/F/WHITE	24 mg	113	64		177	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
		[redacted]	7[redacted]/F/WHITE	29.6 mg	64	130		194	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
		[redacted]	7[redacted]/M/WHITE	26 mg	97	161		258	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
		[redacted]	5[redacted]/F/WHITE	23 mg	64	218		282	OTHER (POST CAR-T CELL TREATMENT TOXICITY)		N	N

EDMS-RIM-1185862
2.0,CURRENT,Latest Approved

Phase	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death	Relationship to Talquetamab	Death within 30 Days of Last Dose	Death within 30 Days of Last Dose without Subsequent Anticancer Therapy
			7[redacted]/M/WHITE	3.7 mg	3	13		16	ADVERSE EVENT (Pulmonary embolism)	NOT RELATED	Y	Y
			7[redacted]/F/WHITE	20.4 mg	94	104		198	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			7[redacted]/F/WHITE	32.56 mg	19	140		159	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			5[redacted]/M/WHITE	22.4 mg	76	74		150	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			7[redacted]/F/WHITE	24 mg	139	182		321	OTHER (SEPTIC SHOCK)		N	N
			7[redacted]/M/WHITE	3.6 mg	4	19		23	ADVERSE EVENT (Fungal sepsis)	DOUBTFUL	Y	Y
			5[redacted]/F/WHITE	20 mg	130	75		205	ADVERSE EVENT (Hepatic neoplasm)	NOT RELATED	N	N
			5[redacted]/M/WHITE	3.6 mg	4	93		97	OTHER (MULTIPLE ORGAN FAILURE)		N	N
			6[redacted]/M/NOT REPORTED	29.2 mg	97	60		157	ADVERSE EVENT (Central nervous system haemorrhage)	NOT RELATED	N	N
			7[redacted]/F/WHITE	23.6 mg	181	26		207	ADVERSE EVENT (COVID-19 pneumonia)	NOT RELATED	Y	Y
			7[redacted]/M/WHITE	26 mg	125	157		282	OTHER (UNKNOWN)		N	N
			7[redacted]/M/WHITE	28.4 mg	58	109		167	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			6[redacted]/M/WHITE	40.5 mg	35	188		223	OTHER (PATIENT DEVELOPED ACUTE HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE DUE TO COVID-19 PNEUMONIAE WHILE ON ANOTHER STUDY DRUG [CEVOSTAMAB].)		N	N
			7[redacted]/M/WHITE	40 mg	50	11		61	PROGRESSIVE DISEASE		Y	Y

EDMS-RIM-1185862
2.0,CURRENT,Latest Approved

Phase	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death	Relationship to Talquetamab	Death within 30 Days of Last Dose	Death within 30 Days of Last Dose without Subsequent Anticancer Therapy
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/F/WHITE	24.8 mg	84	172	[redacted]	256	PROGRESSIVE DISEASE		N	N

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Study day of last dose is defined as date of last dose - date of first dose (first step-up dose) + 1.
[b] Days from last study agent administration to death = date of death - date of last study agent administration.
[c] Study day of death is defined as: date of death - date of first dose (first step-up dose) + 1.

[LSFDTH01RP2DCOHORTA.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/LSFDTH01RP2DCOHORTA.SAS] 20JUL2022, 04:57

表 2.7.4-付録-4 TSFDTH01RP2DCOHORTA： Summary of Deaths and Cause of Death; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 400 ug/kg Weekly Subcutaneous)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	21	122	143
Total number of subjects who died during study	2 (9.5%)	28 (23.0%)	30 (21.0%)
Primary cause of death			
Adverse event	0	6 (4.9%)	6 (4.2%)
Study drug related[a]	0	0	0
AE(s) unrelated	0	6 (4.9%)	6 (4.2%)
Adverse event - COVID-19	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Disease progression	1 (4.8%)	16 (13.1%)	17 (11.9%)
Other	1 (4.8%)	6 (4.9%)	7 (4.9%)
Other - COVID-19 related	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Total number of subjects who died within 30 days of last study treatment dose	1 (4.8%)	8 (6.6%)	9 (6.3%)
Primary cause of death			
Adverse event	0	4 (3.3%)	4 (2.8%)
Study drug related[a]	0	0	0
AE(s) unrelated	0	4 (3.3%)	4 (2.8%)
Adverse event - COVID-19	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Disease progression	0	4 (3.3%)	4 (2.8%)
Other	1 (4.8%)	0	1 (0.7%)
Other - COVID-19 related	0	0	0
Total number of subjects who died within 60 days of first study treatment dose	1 (4.8%)	7 (5.7%)	8 (5.6%)
Primary cause of death			
Adverse event	0	3 (2.5%)	3 (2.1%)
Study drug related[a]	0	0	0
AE(s) unrelated	0	3 (2.5%)	3 (2.1%)
Adverse event - COVID-19	0	0	0
Disease progression	0	4 (3.3%)	4 (2.8%)
Other	1 (4.8%)	0	1 (0.7%)
Other - COVID-19 related	0	0	0

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.

[TSFDTH01RP2DCOHORTA.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/TSFDTH01RP2DCOHORTA.SAS]
20JUL2022, 12:10

表 2.7.4-付録-5 LSFDTH01JPN： Listing of Deaths during Study; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001 Japan Cohort)

Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death	Relationship to Talquetamab	Death within 30 Days of Last Dose	Death within 30 Days of Last Dose without Subsequent Anticancer Therapy
[redacted]	[redacted]	7[redacted]/F/ASIAN	16 mg	148	180	[redacted]	328	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
	[redacted]	7[redacted]/M/ASIAN	20 mg	19	10		29	ADVERSE EVENT (Respiratory failure)	NOT RELATED	Y	Y
	[redacted]	6[redacted]/M/ASIAN	23.96 mg	69	395		464	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
	[redacted]	6[redacted]/M/ASIAN	0.7 mg	1	227		228	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
	[redacted]	7[redacted]/F/ASIAN	16 mg	99	87		186	OTHER (INFORMATION WAS NOT AVAILABLE.)		N	N
	[redacted]	7[redacted]/M/ASIAN	24 mg	90	22		112	ADVERSE EVENT (Pneumonia)	PROBABLE	Y	Y
	[redacted]	7[redacted]/F/ASIAN	12.8 mg	11	6		17	ADVERSE EVENT (Respiratory failure)	NOT RELATED	Y	Y

[a] Study day of last dose is defined as date of last dose - date of first dose (first step-up dose) + 1.
[b] Days from last study agent administration to death = date of death - date of last study agent administration.
[c] Study day of death is defined as: date of death - date of first dose (first step-up dose) + 1.

[LSFDTH01JPN.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_CSR_JAPAN/LSFDTH01JPN.SAS] 15JUL2024, 09:05

表 2.7.4-付録-6 TSFDTH01JPN： Summary of Deaths and Cause of Death; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001 Japan Cohort)

	Japan Cohort
Analysis set: All Treated	36
Total number of subjects who died during study	7 (19.4%)
Primary cause of death	
Adverse event	3 (8.3%)
Study drug related[a]	1 (2.8%)
AE(s) unrelated	2 (5.6%)
Adverse event - COVID-19	0
Disease progression	3 (8.3%)
Other	1 (2.8%)
Other - COVID-19 related	0
Total number of subjects who died within 30 days of last study treatment dose	3 (8.3%)
Primary cause of death	
Adverse event	3 (8.3%)
Study drug related[a]	1 (2.8%)
AE(s) unrelated	2 (5.6%)
Adverse event - COVID-19	0
Disease progression	0
Other	0
Other - COVID-19 related	0
Total number of subjects who died within 60 days of first study treatment dose	2 (5.6%)
Primary cause of death	
Adverse event	2 (5.6%)
Study drug related[a]	0
AE(s) unrelated	2 (5.6%)
Adverse event - COVID-19	0
Disease progression	0
Other	0
Other - COVID-19 related	0

[a] Related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.

[TSFDTH01JPN.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_CSR_JAPAN/TSFDTH01JPN.SAS] 15JUL2024, 09:05

表 2.7.4-付録-7 LSFDTH01RP2DCOHORTC： Listing of Deaths during Study; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous)

Phase	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death	Relationship to Talquetamab	Death within 30 Days of Last Dose	Death within 30 Days of Last Dose without Subsequent Anticancer Therapy
Phase 1 RP2D	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/F/WHITE	51.99 mg	120	161	[redacted]	281	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			7[redacted]/M/WHITE	45.68 mg	54	109		163	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			6[redacted]/F/WHITE	40 mg	109	62		171	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			5[redacted]/M/WHITE	64.8 mg	439	173		612	OTHER (COVID PNEUMONIA)		N	N
			6[redacted]/M/WHITE	60 mg	242	214		456	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			6[redacted]/F/WHITE	55.2 mg	204	75		279	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			6[redacted]/M/WHITE	72.8 mg	80	14		94	ADVERSE EVENT (Basilar artery occlusion)	NOT RELATED	Y	Y
			5[redacted]/M/WHITE	38.4 mg	21	139		160	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			7[redacted]/F/WHITE	77.6 mg	8	49		57	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			6[redacted]/F/WHITE	20.655 mg	175	199		374	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			6[redacted]/F/WHITE	58.4 mg	22	49		71	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			7[redacted]/F/WHITE	62.4 mg	105	142		247	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
Phase 2 Cohort C			6[redacted]/M/WHITE	3.8 mg	14	29		43	PROGRESSIVE DISEASE		Y	Y
			7[redacted]/F/WHITE	61.6 mg	52	40		92	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			4[redacted]/M/WHITE	56 mg	37	97		134	OTHER (SEPTIC SHOCK)		N	N
			5[redacted]/M/WHITE	56 mg	66	108		174	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			5[redacted]/F/WHITE	64 mg	23	75		98	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			4[redacted]/M/WHITE	56 mg	23	325		348	PROGRESSIVE DISEASE		N	N

Phase	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death	Relationship to Talquetamab	Death within 30 Days of Last Dose	Death within 30 Days of Last Dose without Subsequent Anticancer Therapy
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/F/WHITE	56 mg	107	45	[redacted]	152	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
		[redacted]	5[redacted]/M/WHITE	64 mg	167	79		246	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
		[redacted]	5[redacted]/M/WHITE	4.8 mg	3	2		5	ADVERSE EVENT (Acute respiratory failure)	NOT RELATED	Y	Y
		[redacted]	7[redacted]/F/WHITE	40 mg	113	35		148	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
		[redacted]	7[redacted]/F/WHITE	44.08 mg	149	90		239	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
		[redacted]	5[redacted]/M/WHITE	53.6 mg	8	33		41	ADVERSE EVENT (Sepsis)	NOT RELATED	N	N
		[redacted]	6[redacted]/M/WHITE	62.4 mg	319				PROGRESSIVE DISEASE		Y	Y
		[redacted]	6[redacted]/M/WHITE	0.87 mg	1	86		87	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
		[redacted]	6[redacted]/F/WHITE	0.7 mg	1	16		17	ADVERSE EVENT (Infection)	NOT RELATED	Y	Y
		[redacted]	6[redacted]/F/WHITE	56 mg	9	25		34	PROGRESSIVE DISEASE		Y	Y
		[redacted]	7[redacted]/F/BLACK OR AFRICAN AMERICAN	58 mg	117	215		332	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
		[redacted]	6[redacted]/M/WHITE	56.8 mg	13	10		23	PROGRESSIVE DISEASE		Y	Y
		[redacted]	6[redacted]/M/WHITE	69.6 mg	101	13		114	PROGRESSIVE DISEASE		Y	Y
		[redacted]	7[redacted]/F/NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	68 mg	8	22		30	ADVERSE EVENT (COVID-19 pneumonia)	NOT RELATED	Y	Y
		[redacted]	7[redacted]/M/WHITE	76 mg	176	145		321	OTHER (NATURAL CAUSES)		N	N

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose

[a] Study day of last dose is defined as date of last dose - date of first dose (first step-up dose) + 1.

[b] Days from last study agent administration to death = date of death - date of last study agent administration.

[c] Study day of death is defined as: date of death - date of first dose (first step-up dose) + 1.

表 2.7.4-付録-8 TSFDTH01RP2DCOHORTC： Summary of Deaths and Cause of Death; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous)

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous		
	Phase 1	Phase 2 Cohort C	Total
Analysis set: All Treated	36	109	145
Total number of subjects who died during study	12 (33.3%)	21 (19.3%)	33 (22.8%)
Primary cause of death			
Adverse event	1 (2.8%)	4 (3.7%)	5 (3.4%)
Study drug related[a]	0	0	0
AE(s) unrelated	1 (2.8%)	4 (3.7%)	5 (3.4%)
Adverse event - COVID-19	0	1 (0.9%)	1 (0.7%)
Disease progression	10 (27.8%)	15 (13.8%)	25 (17.2%)
Other	1 (2.8%)	2 (1.8%)	3 (2.1%)
Other - COVID-19 related	0	0	0
Total number of subjects who died within 30 days of last study treatment dose	1 (2.8%)	8 (7.3%)	9 (6.2%)
Primary cause of death			
Adverse event	1 (2.8%)	3 (2.8%)	4 (2.8%)
Study drug related[a]	0	0	0
AE(s) unrelated	1 (2.8%)	3 (2.8%)	4 (2.8%)
Adverse event - COVID-19	0	1 (0.9%)	1 (0.7%)
Disease progression	0	5 (4.6%)	5 (3.4%)
Other	0	0	0
Other - COVID-19 related	0	0	0
Total number of subjects who died within 60 days of first study treatment dose	1 (2.8%)	7 (6.4%)	8 (5.5%)
Primary cause of death			
Adverse event	0	4 (3.7%)	4 (2.8%)
Study drug related[a]	0	0	0
AE(s) unrelated	0	4 (3.7%)	4 (2.8%)
Adverse event - COVID-19	0	1 (0.9%)	1 (0.7%)
Disease progression	1 (2.8%)	3 (2.8%)	4 (2.8%)
Other	0	0	0
Other - COVID-19 related	0	0	0

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.

[TSFDTH01RP2DCOHORTC.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TSFDTH01RP2DCOHORTC.SAS]
15MAR2023, 14:05

表 2.7.4-付録-9 LSFDTH01COHORTB： Listing of Deaths during Study; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; T-cell Redirection Therapy)

Phase	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death	Relationship to Talquetamab	Death within 30 Days of Last Dose	Death within 30 Days of Last Dose without Subsequent Anticancer Therapy
Phase 1 400 ug/kg weekly			5[redacted]/M/WHITE	29.565 mg	126	292		418	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			5[redacted]/F/WHITE	23.895 mg	20				PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			6[redacted]/M/WHITE	30.375 mg	20	333		353	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			6[redacted]/F/WHITE	59.2 mg	190	110		300	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			6[redacted]/M/WHITE	35.154 mg	181	67		248	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			7[redacted]/M/WHITE	49.2075 mg	122	201		323	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
Phase 1 800 ug/kg biweekly			6[redacted]/F/ASIAN	58.4 mg	22	145		167	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			4[redacted]/M/BLACK OR AFRICAN AMERICAN	56.8 mg	93	229		322	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			5[redacted]/M/BLACK OR AFRICAN AMERICAN	58.4 mg	65	79		144	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
Phase 2 Cohort B			6[redacted]/M/WHITE	31.2 mg	14	16		30	PROGRESSIVE DISEASE		Y	N
			6[redacted]/F/WHITE	22 mg	175	56		231	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			5[redacted]/M/WHITE	24 mg	13	79		92	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			5[redacted]/F/WHITE	28 mg	87	83		170	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			5[redacted]/M/WHITE	33.2 mg	86	62		148	PROGRESSIVE DISEASE		N	N
			6[redacted]/F/WHITE	29.6 mg	66	36		102	ADVERSE EVENT (Respiratory failure)	NOT RELATED	N	N
			6[redacted]/M/WHITE	36.8 mg	35	107		142	PROGRESSIVE DISEASE		N	N

Phase	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death	Relationship to Talquetamab	Death within 30 Days of Last Dose	Death within 30 Days of Last Dose without Subsequent Anticancer Therapy

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Study day of last dose is defined as date of last dose - date of first dose + 1.
[b] Days from last study agent administration to death = date of death - date of last study agent administration.
[c] Study day of death is defined as: date of death - date of first dose (first step-up dose) + 1.

[LSFDTH01COHORTB.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/LSFDTH01COHORTB.SAS] 22JUL2022, 10:07

表 2.7.4-付録-10 TSFDTH01COHORTB： Summary of Deaths and Cause of Death; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; T-cell Redirection Therapy)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous		RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous	
	Phase 1	Phase 2 Cohort B	Phase 1	Total
Analysis set: All Treated	9	34	8	51
Total number of subjects who died during study	6 (66.7%)	7 (20.6%)	3 (37.5%)	16 (31.4%)
Primary cause of death				
Adverse event	0	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)
Study drug related[a]	0	0	0	0
AE(s) unrelated	0	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)
Adverse event - COVID-19	0	0	0	0
Disease progression	6 (66.7%)	6 (17.6%)	3 (37.5%)	15 (29.4%)
Other	0	0	0	0
Other - COVID-19 related	0	0	0	0
Total number of subjects who died within 30 days of last study treatment dose	0	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)
Primary cause of death				
Adverse event	0	0	0	0
Study drug related[a]	0	0	0	0
AE(s) unrelated	0	0	0	0
Adverse event - COVID-19	0	0	0	0
Disease progression	0	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)
Other	0	0	0	0
Other - COVID-19 related	0	0	0	0
Total number of subjects who died within 60 days of first study treatment dose	0	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)
Primary cause of death				
Adverse event	0	0	0	0
Study drug related[a]	0	0	0	0
AE(s) unrelated	0	0	0	0
Adverse event - COVID-19	0	0	0	0
Disease progression	0	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)
Other	0	0	0	0
Other - COVID-19 related	0	0	0	0

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.

[TSFDTH01COHORTB.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/TSFDTH01COHORTB.SAS] 20JUL2022, 12:11

表 2.7.4-付録-11 TSFAE14RP2DCOHORTA： Number of Subjects with a Treatment-emergent Adverse Events with Outcome of Death by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 400 ug/kg Weekly Subcutaneous)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: All Treated	21		122		143	
Total number of subjects with TEAE with outcome of death	0	0	5 (4.1%)	0	5 (3.5%)	0
MedDRA system organ class / preferred term						
Infections and infestations	0	0	3 (2.5%)	0	3 (2.1%)	0
COVID-19 pneumonia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Fungal sepsis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Septic shock	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
General disorders and administration site conditions	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
General physical health deterioration	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Pulmonary embolism	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS=cytokine release syndrome; ICANS= immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator. Adverse events are coded using MedDRA version 24.1.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE14RP2DCOHORTA.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/TSFAE14RP2DCOHORTA.SAS] 20JUL2022, 12:10

表 2.7.4-付録-12 LSFAE04RP2DCOHORTA： Listing of Treatment-emergent Adverse Events with Outcome of Death; All Treated Analysis Set

(Study 64407564MMY1001; 400 ug/kg Weekly Subcutaneous)

Phase	Site ID	Subject ID	Age (years) /Sex/Race	Day of Last Dose[a,b]	Onset Dose (mg)	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Talquetamab/ Cause of Death	Relationship to Talquetamab[c]
Phase 2 Cohort A	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M/WHITE	8	27.6	Septic shock/SEPTIC SHOCK	14	[redacted]	[redacted] 1	DRUG WITHDRAWN/ADVERSE EVENT	NOT RELATED
		[redacted]	7[redacted]/F/WHITE	1	0.48	General physical health deterioration/MAJOR GENERAL CONDITION DEGRADATION	31		[redacted] 1	NOT APPLICABLE/PROGRESSIVE DISEASE	NOT RELATED
		[redacted]	7[redacted]/M/WHITE	3	3.7	Pulmonary embolism/PULMONARY EMBOLISM	16		[redacted] 1	NOT APPLICABLE/ADVERSE EVENT	NOT RELATED
		[redacted]	7[redacted]/M/WHITE	4	3.6	Fungal sepsis/FUNGAL SEPSIS	23		[redacted] 1	NOT APPLICABLE/ADVERSE EVENT	DOUBTFUL
		[redacted]	7[redacted]/F/WHITE	181	23.6	COVID-19 pneumonia/COVID-SARS19 PNEUMONIA	207		[redacted] 1	DRUG WITHDRAWN/ADVERSE EVENT	NOT RELATED

Key: AE = adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome

[a] Day of last administration of study agent prior to AE onset.

[b] Day of last administration of study agent (prior to the AE) and Day of AE Onset are in reference to initial administration of talquetamab (first step-up dose).

[c] Relationship to talquetamab is assessed by the investigator.

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 24.1.

Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.

[LSFAE04RP2DCOHORTA.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/LSFAE04RP2DCOHORTA.SAS] 22JUL2022, 14:06

表 2.7.4-付録-13 TSFAE14JPN： Number of Subjects with a Treatment-emergent Adverse Events with Outcome of Death by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001 Japan Cohort)

	Japan Cohort	
	Total	Related
Analysis set: All Treated	36	
Total number of subjects with TEAE with outcome of death	3 (8.3%)	1 (2.8%)
MedDRA system organ class / preferred term		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (8.3%)	0
Respiratory failure	2 (5.6%)	0
Interstitial lung disease	1 (2.8%)	0
Infections and infestations	1 (2.8%)	1 (2.8%)
Pneumonia	1 (2.8%)	1 (2.8%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS=cytokine release syndrome; ICANS= immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator. Adverse events are coded using MedDRA version 26.1.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Adverse events are reported until 30 days after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE14JPN.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_CSR_JAPAN/TSFAE14JPN.SAS] 15JUL2024, 09:05

表 2.7.4-付録-14 LSFAE04JPN： Listing of Treatment-emergent Adverse Events with Outcome of Death; All Treated Analysis Set

(Study 64407564MMY1001 Japan Cohort)

Site ID	Subject ID	Age (years) /Sex/Race	Day of Last Dose[a,b]	Onset Dose (mg)	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Talquetamab/ Cause of Death	Relationship to Talquetamab[c]
[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M/ASIAN	19	20	Respiratory failure/RESPIRATORY FAILURE	29	[redacted]	[redacted]1	DRUG WITHDRAWN/ ADVERSE EVENT	NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted]/M/ASIAN	90	24	Interstitial lung disease/INTERSTITIAL PNEUMONIA	112		[redacted]1	DRUG WITHDRAWN/ ADVERSE EVENT	DOUBTFUL
			90	24	Pneumonia/INFECTIOUS PNEUMONIA	112		[redacted]1	DRUG WITHDRAWN/ ADVERSE EVENT	PROBABLE
	[redacted]	7[redacted]/F/ASIAN	11	12.8	Respiratory failure/RESPIRATORY FAILURESS	17		[redacted]1	DOSE NOT CHANGED/ ADVERSE EVENT	NOT RELATED

Key: AE = adverse event; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome

[a] Day of last administration of study agent prior to AE onset.

[b] Day of last administration of study agent (prior to the AE) and Day of AE Onset are in reference to initial administration of talquetamab (first step-up dose).

[c] Relationship to talquetamab is assessed by the investigator.

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 26.1.

Note: Adverse events are reported until 30 days after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.

[LSFAE04JPN.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_CSR_JAPAN/LSFAE04JPN.SAS] 15JUL2024, 09:05

表 2.7.4-付録-15 TSFAE14RP2DCOHORTC： Number of Subjects with a Treatment-emergent Adverse Events with Outcome of Death by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous)

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: All Treated	36		109		145	
Total number of subjects with TEAE with outcome of death	2 (5.6%)	0	4 (3.7%)	0	6 (4.1%)	0
MedDRA system organ class / preferred term						
Infections and infestations	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
COVID-19 pneumonia	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Infection	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	0
Acute respiratory failure	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Respiratory failure	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
General disorders and administration site conditions	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
General physical health deterioration	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Nervous system disorders	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Basilar artery occlusion	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS=cytokine release syndrome; ICANS= immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator. Adverse events are coded using MedDRA version 25.0.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE14RP2DCOHORTC.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TSFAE14RP2DCOHORTC.SAS] 15MAR2023, 14:05

表 2.7.4-付録-16 LSFAE04RP2DCOHORTC： Listing of Treatment-emergent Adverse Events with Outcome of Death; All Treated Analysis Set

(Study 64407564MMY1001; 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous)

Phase	Site ID	Subject ID	Age (years) /Sex/Race	Day of Last Dose[a,b]	Onset Dose (mg)	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Talquetamab/ Cause of Death	Relationship to Talquetamab[c]
Phase 1 RP2D	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/M/WHITE	80	72.8	Basilar artery occlusion/ACUTE BASILAR OCCLUSION	94	[redacted]	[redacted] 1	DRUG WITHDRAWN/ADVERSE EVENT	NOT RELATED
		[redacted]	7[redacted]/F/WHITE	8	77.6	Respiratory failure/RESPIRATORY FAILURE	57		[redacted] 1	NOT APPLICABLE/PROGRESSIVE DISEASE	NOT RELATED
Phase 2 Cohort C		[redacted]	5[redacted]/M/WHITE	3	4.8	Acute respiratory failure/ACUTE RESPIRATORY INSUFFICIENCY	5		[redacted] 1	DRUG WITHDRAWN/ADVERSE EVENT	NOT RELATED
		[redacted]	6[redacted]/F/WHITE	1	0.7	Infection/INFECTION OF UNKNOWN ETHIOLOGY	17		[redacted] 1	NOT APPLICABLE/ADVERSE EVENT	NOT RELATED
		[redacted]	6[redacted]/M/WHITE	13	56.8	General physical health deterioration/WORSENING OF GENERAL CONDITION DUE TO MULTIPLE MYELOMA	23		[redacted] 1	NOT APPLICABLE/PROGRESSIVE DISEASE	NOT RELATED
		[redacted]	7[redacted]/F/NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	8	68	COVID-19 pneumonia/LUNG INFECTION - COVID 19	30		[redacted] 1	DRUG WITHDRAWN/ADVERSE EVENT	NOT RELATED

Key: AE = adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome

[a] Day of last administration of study agent prior to AE onset.

[b] Day of last administration of study agent (prior to the AE) and Day of AE Onset are in reference to initial administration of talquetamab (first step-up dose).

[c] Relationship to talquetamab is assessed by the investigator.

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 25.0.

Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.

[LSFAE04RP2DCOHORTC.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/LSFAE04RP2DCOHORTC.SAS] 15MAR2023, 14:10

表 2.7.4-付録-17 TSFAE14COHORTB： Number of Subjects with a Treatment-emergent Adverse Events with Outcome of Death by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; T-cell Redirection Therapy)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: All Treated	9		34	0	8	0	51	0
Total number of subjects with TEAE with outcome of death	0	0	0	0	0	0	0	0
MedDRA system organ class / preferred term								
No data to report								

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS=cytokine release syndrome; ICANS= immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator. Adverse events are coded using MedDRA version 24.1.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE14COHORTB.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/TSFAE14COHORTB.SAS] 20JUL2022, 12:11

表 2.7.4-付録-18 TSFAE05ARP2DCOHORTA： Number of Subjects with Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 400 ug/kg Weekly Subcutaneous)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: All Treated	21		122		143	
Subjects with 1 or more serious TEAEs	8 (38.1%)	3 (14.3%)	67 (54.9%)	38 (31.1%)	75 (52.4%)	41 (28.7%)
MedDRA system organ class / preferred term						
Infections and infestations	0	0	26 (21.3%)	10 (8.2%)	26 (18.2%)	10 (7.0%)
Pneumonia	0	0	4 (3.3%)	1 (0.8%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)
Sepsis	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Urinary tract infection	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Bacteraemia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Bacterial prostatitis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
COVID-19	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
COVID-19 pneumonia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Enterobacter bacteraemia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Fungal sepsis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Gastroenteritis Escherichia coli	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Herpes zoster	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Human ehrlichiosis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Influenza	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Klebsiella bacteraemia	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Oesophageal candidiasis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Parainfluenzae virus infection	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Respiratory syncytial virus bronchiolitis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Retinitis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Rhinovirus infection	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Septic shock	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Staphylococcal infection	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Staphylococcal sepsis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Streptococcal bacteraemia	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Upper respiratory tract infection	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Immune system disorders	1 (4.8%)	1 (4.8%)	23 (18.9%)	23 (18.9%)	24 (16.8%)	24 (16.8%)
Cytokine release syndrome	1 (4.8%)	1 (4.8%)	23 (18.9%)	23 (18.9%)	24 (16.8%)	24 (16.8%)
General disorders and administration site conditions	1 (4.8%)	1 (4.8%)	10 (8.2%)	2 (1.6%)	11 (7.7%)	3 (2.1%)
Pyrexia	0	0	8 (6.6%)	1 (0.8%)	8 (5.6%)	1 (0.7%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Asthenia	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
General physical health deterioration	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Pain	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Nervous system disorders	1 (4.8%)	1 (4.8%)	9 (7.4%)	5 (4.1%)	10 (7.0%)	6 (4.2%)
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	-	-	5 (4.1%)	5 (4.1%)	-	-
Encephalopathy	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Lethargy	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Spinal cord compression	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Syncope	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Blood and lymphatic system disorders	1 (4.8%)	0	5 (4.1%)	1 (0.8%)	6 (4.2%)	1 (0.7%)
Febrile neutropenia	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	0	3 (2.1%)	0
Thrombocytopenia	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Anaemia	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	6 (4.9%)	0	6 (4.2%)	0
Fall	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Femur fracture	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Hand fracture	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Humerus fracture	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Pelvic fracture	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Subdural haematoma	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Gastrointestinal disorders	1 (4.8%)	0	4 (3.3%)	3 (2.5%)	5 (3.5%)	3 (2.1%)
Abdominal pain	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Colitis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Nausea	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Oesophagitis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Stomatitis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Toothache	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (4.8%)	0	4 (3.3%)	0	5 (3.5%)	0
Dyspnoea	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Epistaxis	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Oropharyngeal pain	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Pulmonary congestion	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Pulmonary embolism	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (4.8%)	0	3 (2.5%)	0	4 (2.8%)	0
Pathological fracture	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Arthralgia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Bone pain	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Metabolism and nutrition disorders	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	0	3 (2.1%)	0
Hypercalcaemia	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	0	3 (2.1%)	0
Renal and urinary disorders	0	0	3 (2.5%)	0	3 (2.1%)	0
Acute kidney injury	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Renal failure	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Urinary retention	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Surgical and medical procedures	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	0	3 (2.1%)	0
Hip arthroplasty	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Medical device change	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Vertebroplasty	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Cardiac disorders	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Atrial fibrillation	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Myocardial infarction	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Investigations	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
C-reactive protein increased	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
Cancer pain	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Uterine leiomyoma	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Hepatobiliary disorders	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Hypertransaminasaemia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Reproductive system and breast disorders	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Benign prostatic hyperplasia	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Rash maculo-papular	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA version 24.1.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.
Note: ICANs were only collected for phase 2.

[TSFAE05ARP2DCOHORTA.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/TSFAE05ARP2DCOHORTA.SAS] 20JUL2022, 12:10

表 2.7.4-付録-19 TSFAE05AJPN： Number of Subjects with Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001 Japan Cohort)

	Japan Cohort	
	Total	Related
Analysis set: All Treated	36	
Subjects with 1 or more serious TEAEs	14 (38.9%)	6 (16.7%)
MedDRA system organ class / preferred term		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (11.1%)	1 (2.8%)
Respiratory failure	2 (5.6%)	0
Hypoxia	1 (2.8%)	1 (2.8%)
Interstitial lung disease	1 (2.8%)	0
Pulmonary embolism	1 (2.8%)	0
General disorders and administration site conditions	3 (8.3%)	2 (5.6%)
Pyrexia	3 (8.3%)	2 (5.6%)
Infections and infestations	3 (8.3%)	2 (5.6%)
Pneumonia	2 (5.6%)	2 (5.6%)
Sepsis	1 (2.8%)	1 (2.8%)
Staphylococcal sepsis	1 (2.8%)	0
Immune system disorders	2 (5.6%)	2 (5.6%)
Cytokine release syndrome	2 (5.6%)	2 (5.6%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (5.6%)	2 (5.6%)
Decreased appetite	2 (5.6%)	2 (5.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (5.6%)	0
Back pain	2 (5.6%)	0
Ear and labyrinth disorders	1 (2.8%)	0
Vertigo positional	1 (2.8%)	0
Eye disorders	1 (2.8%)	0
Cataract	1 (2.8%)	0
Investigations	1 (2.8%)	0
C-reactive protein increased	1 (2.8%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (2.8%)	0
Cancer pain	1 (2.8%)	0
Renal and urinary disorders	1 (2.8%)	0
Renal impairment	1 (2.8%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (2.8%)	0
Rash	1 (2.8%)	0
Vascular disorders	1 (2.8%)	0
Extremity necrosis	1 (2.8%)	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA version 26.1.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 30 days after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE05AJPN.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_CSR_JAPAN/TSFAE05AJPN.SAS] 15JUL2024, 09:05

表 2.7.4-付録-20 LSFAE02JPN： Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001 Japan Cohort)

Site ID	Subject ID	Age (years) /Sex/Race	Day of Last Dose[a,b]	Onset Dose (mg)	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Talquetamab	Outcome	Toxicity Grade/ Relationship to Talquetamab[c]
[redacted]	[redacted]	7[redacted]F/ASIAN	36	16	Back pain/BACK PAIN	37	[redacted]	[redacted]8	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	3/NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted]M/ASIAN	19	20	Renal impairment/RENAL DYSFUNCTION	20			DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	2/NOT RELATED
			19	20	Respiratory failure/RESPIRATORY FAILURE	29		[redacted]1	DRUG WITHDRAWN	FATAL	5/NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted]F/ASIAN	27	20.36	Cytokine release syndrome/CYTOKINE RELEASE CYNDROME	29		[redacted]6	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	1/VERY LIKELY
	[redacted]	5[redacted]M/ASIAN	175	20	Cataract/WORSENING OF CATARACT	176		[redacted]2	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	3/NOT RELATED
			196	20	Cataract/WORSENING OF CATARACT	197		[redacted]2	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	3/NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted]M/ASIAN	281	36	Extremity necrosis/BILATERAL BLACK NECROSIS(INDEX, MIDDLE AND RING FINGERS)	292			DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	3/DOUBTFUL
	[redacted]	6[redacted]M/ASIAN	1	0.7	Cytokine release syndrome/CYTOKINE RELEASE SYNDROME	2		[redacted]6	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	1/PROBABLE
			1	0.7	Staphylococcal sepsis/SEPSIS MRSA	7		[redacted]24	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING	3/DOUBTFUL
	[redacted]	7[redacted]F/ASIAN	8	14.8	C-reactive protein increased/CRP INCREASED NOS	8		[redacted]9	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING	1/DOUBTFUL
	[redacted]	7[redacted]F/ASIAN	43	16	Pneumonia/PNEUMONIA	47		[redacted]25	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	2/POSSIBLE
			99	16	Hypoxia/HYPOXIA	101		[redacted]2	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	3/PROBABLE
			99	16	Pyrexia/FEVER	101		[redacted]1	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	2/PROBABLE
			99	16	Sepsis/SEPSIS	102		[redacted]27	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	4/PROBABLE
	[redacted]	7[redacted]M/ASIAN	20	28	Pneumonia/PNEUMONIA	23		[redacted]10	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	3/PROBABLE
			20	28	Pulmonary embolism/PULMONARY EMBOLISM	28		[redacted]35	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	3/NOT RELATED
			90	24	Pneumonia/INFECTIOUS PNEUMONIA	94		[redacted]19	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	3/PROBABLE

Site ID	Subject ID	Age (years) /Sex/Race	Day of Last Dose[a,b]	Onset Dose (mg)	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Talquetamab	Outcome	Toxicity Grade/ Relationship to Talquetamab[c]
[redacted]			90	24	Interstitial lung disease/INTERSTITIAL PNEUMONIA	112	[redacted]	[redacted]1	DRUG WITHDRAWN	FATAL	5/DOUBTFUL
			90	24	Pneumonia/INFECTIOUS PNEUMONIA	112		[redacted]1	DRUG WITHDRAWN	FATAL	5/PROBABLE
	[redacted]	7[redacted]/M/ASIAN	43	24	Pyrexia/FEVER	50		[redacted]8	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	2/DOUBTFUL
	[redacted]	7[redacted]/F/ASIAN	11	12.8	Respiratory failure/RESPIRATORY FAILURESS	17		[redacted]1	DOSE NOT CHANGED	FATAL	5/NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted]/M/ASIAN	5	4.2	Back pain/LOWER BACK PAIN	7			DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	1/NOT RELATED
			25	28	Decreased appetite/ANOREXIA	27			DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	2/POSSIBLE
	[redacted]	5[redacted]/M/ASIAN	9	28	Rash/RASH(BODY)	12		[redacted]69	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	2/NOT RELATED
			23	28	Decreased appetite/ANOREXIA	27		[redacted]25	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	1/POSSIBLE
			23	28	Vertigo positional/BENIGN PAROXYSMAL POSITIONAL VERTIGO	28		[redacted]4	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	2/NOT RELATED
			73	28	Pyrexia/FEVER	77		[redacted]33	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	2/POSSIBLE
			143	28	Pyrexia/FEVER	147		[redacted]2	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	2/POSSIBLE
	[redacted]	7[redacted]/M/ASIAN	156	22.4	Cancer pain/WORSENING CANCER PAIN	170		[redacted]4	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	3/NOT RELATED

Key: AE = adverse event; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
[a] Day of last administration of study agent prior to AE onset.
[b] Day of last administration of study agent (prior to the AE) and Day of AE Onset are in reference to initial administration of talquetamab (first step-up dose).
[c] Relationship to talquetamab is assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using MedDRA version 26.1.
Note: Adverse events are reported until 30 days after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.
Note: CRS was originally graded by ASTCT consensus grading system (Lee et al 2019).
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.

表 2.7.4-付録-21 TSFAE05ARP2DCOHORTC： Number of Subjects with Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous)

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: All Treated	36		109		145	
Subjects with 1 or more serious TEAEs	12 (33.3%)	6 (16.7%)	58 (53.2%)	30 (27.5%)	70 (48.3%)	36 (24.8%)
MedDRA system organ class / preferred term						
Infections and infestations	1 (2.8%)	1 (2.8%)	22 (20.2%)	7 (6.4%)	23 (15.9%)	8 (5.5%)
COVID-19	0	0	5 (4.6%)	1 (0.9%)	5 (3.4%)	1 (0.7%)
COVID-19 pneumonia	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
Infection	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Pneumonia	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Respiratory syncytial virus infection	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Adenovirus infection	1 (2.8%)	1 (2.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Bronchitis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Cellulitis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Cytomegalovirus viraemia	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Gastroenteritis viral	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Klebsiella sepsis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Large intestine infection	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Pseudomonal bacteraemia	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Salmonella sepsis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Septic shock	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Skin infection	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Spinal cord infection	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Staphylococcal bacteraemia	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Upper respiratory tract infection	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Immune system disorders	2 (5.6%)	2 (5.6%)	13 (11.9%)	13 (11.9%)	15 (10.3%)	15 (10.3%)
Cytokine release syndrome	2 (5.6%)	2 (5.6%)	13 (11.9%)	13 (11.9%)	15 (10.3%)	15 (10.3%)
Nervous system disorders	4 (11.1%)	0	9 (8.3%)	7 (6.4%)	13 (9.0%)	7 (4.8%)
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	-	-	4 (3.7%)	4 (3.7%)	-	-
Syncope	2 (5.6%)	0	1 (0.9%)	0	3 (2.1%)	0
Cerebrovascular accident	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	0
Ataxia	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Basilar artery occlusion	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Dizziness	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Nystagmus	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Spinal cord compression	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
General disorders and administration site conditions	1 (2.8%)	1 (2.8%)	7 (6.4%)	1 (0.9%)	8 (5.5%)	2 (1.4%)
Pyrexia	1 (2.8%)	1 (2.8%)	6 (5.5%)	1 (0.9%)	7 (4.8%)	2 (1.4%)
General physical health deterioration	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (8.3%)	1 (2.8%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	7 (4.8%)	2 (1.4%)
Back pain	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Bone pain	1 (2.8%)	1 (2.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Myalgia	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Osteolysis	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Pain in jaw	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Pathological fracture	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Spinal disorder	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (2.8%)	0	5 (4.6%)	0	6 (4.1%)	0
Fall	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Femur fracture	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Gastrostomy tube site complication	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Hip fracture	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Subdural haematoma	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Upper limb fracture	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (2.8%)	0	5 (4.6%)	1 (0.9%)	6 (4.1%)	1 (0.7%)
Dyspnoea	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Respiratory failure	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	0
Acute respiratory failure	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Laryngeal granuloma	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Gastrointestinal disorders	0	0	5 (4.6%)	0	5 (3.4%)	0
Diarrhoea	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Dysphagia	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Gastrointestinal haemorrhage	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Intestinal ischaemia	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Lower gastrointestinal haemorrhage	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Metabolism and nutrition disorders	4 (11.1%)	0	0	0	4 (2.8%)	0
Hypercalcaemia	2 (5.6%)	0	0	0	2 (1.4%)	0
Hyperamylasaemia	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Hypervolaemia	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Blood and lymphatic system disorders	0	0	3 (2.8%)	2 (1.8%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
Anaemia	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Febrile neutropenia	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Thrombocytopenia	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Cardiac disorders	2 (5.6%)	0	1 (0.9%)	0	3 (2.1%)	0
Atrial fibrillation	2 (5.6%)	0	0	0	2 (1.4%)	0
Cardiac arrest	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (2.8%)	0	2 (1.8%)	0	3 (2.1%)	0
Acute myeloid leukaemia	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Hepatocellular carcinoma	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Invasive ductal breast carcinoma	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Investigations	2 (5.6%)	1 (2.8%)	0	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Lipase increased	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Weight decreased	1 (2.8%)	1 (2.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Renal and urinary disorders	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
Acute kidney injury	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
Chronic kidney disease	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA version 25.0.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.
Note: ICANs were only collected for phase 2.

[TSFAE05ARP2DCOHORTC.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TSFAE05ARP2DCOHORTC.SAS] 15MAR2023, 14:04

表 2.7.4-付録-22 TSFAE05ACOHORTB： Number of Subjects with Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001; T-cell Redirection Therapy)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: All Treated	9		34		8		51	
Subjects with 1 or more serious TEAEs	5 (55.6%)	2 (22.2%)	17 (50.0%)	9 (26.5%)	5 (62.5%)	2 (25.0%)	27 (52.9%)	13 (25.5%)
MedDRA system organ class / preferred term								
Infections and infestations	2 (22.2%)	0	5 (14.7%)	3 (8.8%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	10 (19.6%)	4 (7.8%)
Pneumonia	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
COVID-19 pneumonia	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Disseminated varicella zoster virus infection	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Escherichia sepsis	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Escherichia urinary tract infection	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Metapneumovirus infection	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Pneumococcal sepsis	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Rash pustular	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Urinary tract infection	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Urinary tract infection pseudomonal	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Vascular device infection	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Immune system disorders	1 (11.1%)	1 (11.1%)	5 (14.7%)	5 (14.7%)	0	0	6 (11.8%)	6 (11.8%)
Cytokine release syndrome	1 (11.1%)	1 (11.1%)	5 (14.7%)	5 (14.7%)	0	0	6 (11.8%)	6 (11.8%)
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
General disorders and administration site conditions	1 (11.1%)	0	2 (5.9%)	0	1 (12.5%)	0	4 (7.8%)	0
Pyrexia	1 (11.1%)	0	0	0	1 (12.5%)	0	2 (3.9%)	0
Chills	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
Gait disturbance	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Pain	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Blood and lymphatic system disorders	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	3 (5.9%)	3 (5.9%)
Neutropenia	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	3 (5.9%)	3 (5.9%)
Leukopenia	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Nervous system disorders	0	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	-	-	1 (2.9%)	1 (2.9%)	-	-	-	-
Parkinson's disease	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Syncope	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Gastrointestinal disorders	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
Noninfective sialoadenitis	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Vomiting	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (11.1%)	0	1 (2.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
Head injury	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Thoracic vertebral fracture	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Cardiac disorders	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Atrial fibrillation	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Endocrine disorders	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Bone pain	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Cancer pain	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
Renal and urinary disorders	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Acute kidney injury	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Pleural effusion	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Rash maculo-papular	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.1.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.
Note: ICANs were only collected for phase 2.

[TSFAE05ACOHORTB.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/TSFAE05ACOHORTB.SAS] 20JUL2022, 12:11

表 2.7.4-付録-23 TSFAE01_JPI_CXPIG3： Number of Subjects with Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001)

	Global Cohort Prior TCR Naive RP2D:400ug/kg	Global Cohort Prior TCR Exposed RP2D:400ug/kg + 800ug/kg	Global Cohort Prior TCR Naive RP2D:800ug/kg	Japan Cohort Prior TCR Naive RP2D:400ug/kg
Analysis set: All Treated	143	51	145	36
Subjects collected ICANS	122	34	109	36
Subjects with 1 or more related TEAEs	143 (100.0%)	51 (100.0%)	142 (97.9%)	36 (100.0%)
MedDRA system organ class / preferred term				
免疫系障害	113 (79.0%)	39 (76.5%)	109 (75.2%)	27 (75.0%)
サイトカイン放出症候群	113 (79.0%)	39 (76.5%)	108 (74.5%)	27 (75.0%)
低ヶグロブリン血症	3 (2.1%)	2 (3.9%)	6 (4.1%)	3 (8.3%)
血球貪食性リンパ組織球症	0	1 (2.0%)	0	0
過敏症	0	1 (2.0%)	0	0
神経系障害	112 (78.3%)	40 (78.4%)	108 (74.5%)	29 (80.6%)
味覚不全	99 (69.2%)	39 (76.5%)	101 (69.7%)	29 (80.6%)
感覚ニューロパチー	15 (10.5%)	2 (3.9%)	7 (4.8%)	0
頭痛	13 (9.1%)	6 (11.8%)	13 (9.0%)	1 (2.8%)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	13 (10.7%)	1 (2.9%)	12 (11.0%)	0
脳症	8 (5.6%)	1 (2.0%)	4 (2.8%)	0
運動機能障害	7 (4.9%)	2 (3.9%)	7 (4.8%)	0
浮動性めまい	3 (2.1%)	0	10 (6.9%)	0
無嗅覚	1 (0.7%)	0	4 (2.8%)	0
灼熱感	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
不全片麻痺	1 (0.7%)	0	0	0
嗅覚錯誤	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.7%)	0	0	0
会話障害	1 (0.7%)	0	0	0
運動失調	0	0	1 (0.7%)	0
平衡障害	0	1 (2.0%)	0	0
ブレインフォグ	0	0	1 (0.7%)	0
不全単麻痺	0	1 (2.0%)	0	0
眼振	0	0	1 (0.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	111 (77.6%)	45 (88.2%)	112 (77.2%)	30 (83.3%)
爪の障害	77 (53.8%)	30 (58.8%)	76 (52.4%)	21 (58.3%)
発疹	56 (39.2%)	21 (41.2%)	43 (29.7%)	16 (44.4%)
皮膚障害	52 (36.4%)	24 (47.1%)	66 (45.5%)	14 (38.9%)
そう痒症	22 (15.4%)	14 (27.5%)	28 (19.3%)	10 (27.8%)
脱毛症	9 (6.3%)	2 (3.9%)	14 (9.7%)	5 (13.9%)
睫毛眉毛脱落症	3 (2.1%)	2 (3.9%)	3 (2.1%)	0
湿疹	2 (1.4%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0
過角化	2 (1.4%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0
皮膚病変	2 (1.4%)	1 (2.0%)	0	0
ざ瘡	1 (0.7%)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
毛質異常	1 (0.7%)	0	0	0
多汗症	1 (0.7%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0
乏汗症	1 (0.7%)	0	0	0
間擦疹	1 (0.7%)	0	0	0
手掌紅斑	1 (0.7%)	0	0	0
足底紅斑	1 (0.7%)	0	0	0
紫斑	1 (0.7%)	0	0	0

	Global Cohort Prior TCR Naive RP2D:400ug/kg	Global Cohort Prior TCR Exposed RP2D:400ug/kg + 800ug/kg	Global Cohort Prior TCR Naive RP2D:800ug/kg	Japan Cohort Prior TCR Naive RP2D:400ug/kg
皮膚灼熱感	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
血管浮腫	0	1 (2.0%)	0	0
無汗症	0	0	2 (1.4%)	0
水疱	0	0	2 (1.4%)	0
びまん性脱毛症	0	1 (2.0%)	0	0
斑状出血	0	1 (2.0%)	0	0
毛髪成長速度異常	0	1 (2.0%)	0	0
爪床圧痛	0	0	1 (0.7%)	0
寝汗	0	0	1 (0.7%)	0
点状出血	0	1 (2.0%)	0	0
光線過敏性反応	0	2 (3.9%)	0	0
皮膚色素過剰	0	1 (2.0%)	0	0
皮膚硬結	0	0	1 (0.7%)	0
皮膚刺激	0	1 (2.0%)	2 (1.4%)	0
皮膚臭異常	0	0	1 (0.7%)	0
皮膚毒性	0	1 (2.0%)	0	0
乾皮症	0	0	1 (0.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	98 (68.5%)	34 (66.7%)	97 (66.9%)	22 (61.1%)
疲労	55 (38.5%)	19 (37.3%)	40 (27.6%)	4 (11.1%)
発熱	39 (27.3%)	5 (9.8%)	27 (18.6%)	11 (30.6%)
乾燥症	36 (25.2%)	17 (33.3%)	52 (35.9%)	9 (25.0%)
注射部位反応	19 (13.3%)	9 (17.6%)	13 (9.0%)	7 (19.4%)
疼痛	15 (10.5%)	3 (5.9%)	6 (4.1%)	0
粘膜の炎症	10 (7.0%)	2 (3.9%)	6 (4.1%)	0
悪寒	9 (6.3%)	5 (9.8%)	9 (6.2%)	0
浮腫	3 (2.1%)	3 (5.9%)	6 (4.1%)	0
投与部位血腫	1 (0.7%)	0	0	0
粘膜疹	1 (0.7%)	0	0	0
全身健康状態悪化	1 (0.7%)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.7%)	1 (2.0%)	0	0
粘膜障害	1 (0.7%)	0	0	0
粘膜乾燥	1 (0.7%)	1 (2.0%)	0	0
粘膜毒性	1 (0.7%)	0	0	0
分泌物分泌	1 (0.7%)	1 (2.0%)	0	0
胃腸障害	88 (61.5%)	39 (76.5%)	94 (64.8%)	15 (41.7%)
口内乾燥	31 (21.7%)	24 (47.1%)	55 (37.9%)	6 (16.7%)
嚥下障害	30 (21.0%)	11 (21.6%)	33 (22.8%)	6 (16.7%)
口内炎	27 (18.9%)	11 (21.6%)	21 (14.5%)	1 (2.8%)
下痢	17 (11.9%)	2 (3.9%)	12 (8.3%)	0
悪心	15 (10.5%)	3 (5.9%)	18 (12.4%)	3 (8.3%)
便秘	8 (5.6%)	1 (2.0%)	6 (4.1%)	1 (2.8%)
口腔内痛	7 (4.9%)	2 (3.9%)	12 (8.3%)	0
消化不良	4 (2.8%)	0	1 (0.7%)	0
嘔吐	4 (2.8%)	2 (3.9%)	9 (6.2%)	2 (5.6%)
腹痛	3 (2.1%)	0	7 (4.8%)	0
嚥下痛	3 (2.1%)	1 (2.0%)	0	0
流涎過多	3 (2.1%)	1 (2.0%)	2 (1.4%)	0
口腔知覚不全	2 (1.4%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0
経口毒性	2 (1.4%)	1 (2.0%)	0	0
腹部膨満	1 (0.7%)	0	3 (2.1%)	0
肛門の炎症	1 (0.7%)	0	0	0
口角口唇炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
肛門直腸障害	1 (0.7%)	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.7%)	1 (2.0%)	0	0
唾液欠乏	1 (0.7%)	0	0	0
大腸炎	1 (0.7%)	0	0	0

	Global Cohort Prior TCR Naive RP2D:400ug/kg	Global Cohort Prior TCR Exposed RP2D:400ug/kg + 800ug/kg	Global Cohort Prior TCR Naive RP2D:800ug/kg	Japan Cohort Prior TCR Naive RP2D:400ug/kg
齲歯	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
腸炎	1 (0.7%)	0	0	0
胃炎	1 (0.7%)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.7%)	0	0	0
口唇乾燥	1 (0.7%)	0	0	0
転位歯	1 (0.7%)	0	0	0
食道炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
ひだ舌	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
レッチング	1 (0.7%)	0	0	0
腹部硬直	0	0	1 (0.7%)	0
バレット食道	0	1 (2.0%)	0	0
エナメル質異常	0	1 (2.0%)	0	0
口唇水疱	0	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0
非感染性唾液腺炎	0	1 (2.0%)	0	0
口腔粘膜剥脱	0	1 (2.0%)	0	0
舌苔	0	0	1 (0.7%)	0
血液およびリンパ系障害	76 (53.1%)	35 (68.6%)	89 (61.4%)	22 (61.1%)
好中球減少症	41 (28.7%)	25 (49.0%)	30 (20.7%)	12 (33.3%)
貧血	37 (25.9%)	16 (31.4%)	43 (29.7%)	4 (11.1%)
リンパ球減少症	31 (21.7%)	8 (15.7%)	41 (28.3%)	15 (41.7%)
血小板減少症	28 (19.6%)	16 (31.4%)	27 (18.6%)	7 (19.4%)
白血球減少症	19 (13.3%)	12 (23.5%)	25 (17.2%)	3 (8.3%)
播種性血管内凝固	1 (0.7%)	0	0	0
臨床検査	76 (53.1%)	22 (43.1%)	74 (51.0%)	11 (30.6%)
体重減少	55 (38.5%)	13 (25.5%)	52 (35.9%)	5 (13.9%)
トランスアミナーゼ上昇	12 (8.4%)	6 (11.8%)	19 (13.1%)	2 (5.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (7.0%)	4 (7.8%)	13 (9.0%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (6.3%)	3 (5.9%)	11 (7.6%)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	9 (6.3%)	4 (7.8%)	11 (7.6%)	5 (13.9%)
血中クレアチニン増加	3 (2.1%)	0	7 (4.8%)	1 (2.8%)
インターロイキン濃度増加	3 (2.1%)	3 (5.9%)	4 (2.8%)	0
リパーゼ増加	3 (2.1%)	3 (5.9%)	8 (5.5%)	2 (5.6%)
細菌検査陽性	1 (0.7%)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.7%)	0	4 (2.8%)	0
血中乳酸増加	1 (0.7%)	0	5 (3.4%)	0
Ｃ－反応性蛋白異常	1 (0.7%)	0	0	0
線維素溶解	1 (0.7%)	0	0	0
プロカルシトニン増加	1 (0.7%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	1 (2.0%)	0	0
補正カルシウム増加	0	1 (2.0%)	0	0
血中フィブリノゲン減少	0	0	1 (0.7%)	0
血中フィブリノゲン増加	0	1 (2.0%)	0	0
体温上昇	0	0	1 (0.7%)	0
フィブリンＤダイマー増加	0	1 (2.0%)	2 (1.4%)	0
ヘモグロビン減少	0	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0
国際標準比増加	0	1 (2.0%)	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.7%)	0
プロカルシトニン	0	1 (2.0%)	0	0
体重増加	0	0	1 (0.7%)	0
代謝および栄養障害	43 (30.1%)	19 (37.3%)	57 (39.3%)	7 (19.4%)
食欲減退	21 (14.7%)	9 (17.6%)	35 (24.1%)	5 (13.9%)
高アミラーゼ血症	7 (4.9%)	2 (3.9%)	3 (2.1%)	1 (2.8%)
低カリウム血症	7 (4.9%)	3 (5.9%)	8 (5.5%)	0
低ナトリウム血症	7 (4.9%)	1 (2.0%)	4 (2.8%)	0

	Global Cohort Prior TCR Naive RP2D:400ug/kg	Global Cohort Prior TCR Exposed RP2D:400ug/kg + 800ug/kg	Global Cohort Prior TCR Naive RP2D:800ug/kg	Japan Cohort Prior TCR Naive RP2D:400ug/kg
低リン血症	6 (4.2%)	4 (7.8%)	10 (6.9%)	1 (2.8%)
低アルブミン血症	4 (2.8%)	2 (3.9%)	6 (4.1%)	0
低マグネシウム血症	4 (2.8%)	1 (2.0%)	5 (3.4%)	0
高フェリチン血症	3 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0
高血糖	3 (2.1%)	0	1 (0.7%)	0
高尿酸血症	3 (2.1%)	2 (3.9%)	2 (1.4%)	1 (2.8%)
低カルシウム血症	3 (2.1%)	0	5 (3.4%)	0
高カルシウム血症	2 (1.4%)	1 (2.0%)	0	0
高リン血症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
栄養障害	1 (0.7%)	0	0	0
ビタミンD欠乏	1 (0.7%)	0	0	0
糖尿病	0	0	1 (0.7%)	0
発育不全	0	1 (2.0%)	0	0
高コレステロール血症	0	0	1 (0.7%)	0
高カリウム血症	0	0	3 (2.1%)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (0.7%)	0
感染症および寄生虫症	42 (29.4%)	17 (33.3%)	28 (19.3%)	10 (27.8%)
上気道感染	20 (14.0%)	8 (15.7%)	10 (6.9%)	3 (8.3%)
真菌感染	11 (7.7%)	3 (5.9%)	4 (2.8%)	0
細菌感染	6 (4.2%)	3 (5.9%)	4 (2.8%)	0
肺炎	4 (2.8%)	1 (2.0%)	4 (2.8%)	4 (11.1%)
ウイルス感染	4 (2.8%)	4 (7.8%)	4 (2.8%)	2 (5.6%)
敗血症	3 (2.1%)	0	1 (0.7%)	1 (2.8%)
感染	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
尿路感染	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
肛門膿瘍	1 (0.7%)	0	0	0
細菌性前立腺炎	1 (0.7%)	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.7%)	0	4 (2.8%)	0
医療機器関連感染	1 (0.7%)	0	0	0
耳感染	1 (0.7%)	0	0	0
クレブシエラ性菌血症	1 (0.7%)	0	0	0
中耳炎	1 (0.7%)	0	0	0
爪囲炎	1 (0.7%)	0	0	0
唾液腺炎	1 (0.7%)	0	0	0
細菌性尿路感染	1 (0.7%)	0	0	0
ガードネレラ菌性膣炎	1 (0.7%)	0	0	0
アデノウイルス感染	0	0	1 (0.7%)	0
結膜炎	0	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0
硬結性紅斑	0	0	0	1 (2.8%)
胃腸炎	0	0	1 (0.7%)	0
サルモネラ菌性胃腸炎	0	1 (2.0%)	0	0
歯肉炎	0	1 (2.0%)	0	0
プロテウス感染	0	0	1 (0.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (16.8%)	12 (23.5%)	16 (11.0%)	2 (5.6%)
咳嗽	10 (7.0%)	4 (7.8%)	11 (7.6%)	1 (2.8%)
呼吸困難	5 (3.5%)	3 (5.9%)	3 (2.1%)	0
鼻閉	3 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0
咽喉乾燥	2 (1.4%)	0	0	0
胸水	2 (1.4%)	0	0	0
喀血	1 (0.7%)	0	0	0
しゃっくり	1 (0.7%)	0	0	0
低酸素症	1 (0.7%)	2 (3.9%)	1 (0.7%)	1 (2.8%)
喉頭の炎症	1 (0.7%)	0	0	0
鼻乾燥	1 (0.7%)	0	0	0
咽頭腫脹	1 (0.7%)	0	0	0
ラ音	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
気道うっ血	1 (0.7%)	0	0	0

	Global Cohort Prior TCR Naive RP2D:400ug/kg	Global Cohort Prior TCR Exposed RP2D:400ug/kg + 800ug/kg	Global Cohort Prior TCR Naive RP2D:800ug/kg	Japan Cohort Prior TCR Naive RP2D:400ug/kg
誤嚥	0	0	1 (0.7%)	0
息詰まり感	0	0	1 (0.7%)	0
鼻出血	0	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0
咽頭紅斑	0	1 (2.0%)	0	0
肺臓炎	0	1 (2.0%)	0	0
肺うっ血	0	0	1 (0.7%)	0
鼻漏	0	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0
咽喉刺激感	0	1 (2.0%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	20 (14.0%)	8 (15.7%)	25 (17.2%)	2 (5.6%)
筋骨格痛	20 (14.0%)	8 (15.7%)	25 (17.2%)	2 (5.6%)
狭窄性腱鞘炎	0	0	1 (0.7%)	0
肝胆道系障害	9 (6.3%)	2 (3.9%)	4 (2.8%)	1 (2.8%)
肝細胞融解	5 (3.5%)	0	0	0
胆汁うっ滞	3 (2.1%)	0	0	0
高ビリルビン血症	3 (2.1%)	1 (2.0%)	4 (2.8%)	0
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (2.0%)	0	0
肝障害	0	0	0	1 (2.8%)
血管障害	9 (6.3%)	4 (7.8%)	10 (6.9%)	0
低血圧	4 (2.8%)	4 (7.8%)	5 (3.4%)	0
ほてり	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
高血圧	2 (1.4%)	0	6 (4.1%)	0
起立性低血圧	1 (0.7%)	0	0	0
眼障害	8 (5.6%)	1 (2.0%)	5 (3.4%)	4 (11.1%)
複視	2 (1.4%)	0	0	4 (11.1%)
羞明	2 (1.4%)	0	0	0
失明	1 (0.7%)	0	0	0
流涙増加	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	0
視力障害	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
眼球乾燥症	1 (0.7%)	0	0	0
白内障	0	0	1 (0.7%)	0
霧視	0	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0
精神障害	5 (3.5%)	1 (2.0%)	6 (4.1%)	0
不眠症	2 (1.4%)	1 (2.0%)	3 (2.1%)	0
不安	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
抑うつ気分	1 (0.7%)	0	0	0
リビドー減退	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
うつ病	0	0	1 (0.7%)	0
心臓障害	3 (2.1%)	2 (3.9%)	6 (4.1%)	0
頻脈	2 (1.4%)	1 (2.0%)	3 (2.1%)	0
心房細動	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
徐脈	0	0	1 (0.7%)	0
動悸	0	1 (2.0%)	0	0
洞性頻脈	0	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0
腎および尿路障害	3 (2.1%)	1 (2.0%)	3 (2.1%)	2 (5.6%)
排尿困難	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (2.8%)
血尿	1 (0.7%)	0	0	0
乏尿	1 (0.7%)	0	0	0
急性腎障害	0	0	1 (0.7%)	1 (2.8%)
尿閉	0	1 (2.0%)	0	0
尿路の炎症	0	0	1 (0.7%)	0
耳および迷路障害	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
耳垢栓塞	1 (0.7%)	0	0	0
耳鳴	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.4%)	2 (3.9%)	2 (1.4%)	0
眼窩周囲出血	1 (0.7%)	0	0	0
歯牙損傷	1 (0.7%)	0	0	0
挫傷	0	2 (3.9%)	1 (0.7%)	0

	Global Cohort Prior TCR Naive RP2D:400ug/kg	Global Cohort Prior TCR Exposed RP2D:400ug/kg + 800ug/kg	Global Cohort Prior TCR Naive RP2D:800ug/kg	Japan Cohort Prior TCR Naive RP2D:400ug/kg
転倒	0	1 (2.0%)	1 (0.7%)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
陰茎びらん	1 (0.7%)	0	0	0
外陰腟そう痒症	0	0	1 (0.7%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.7%)	0
包茎	0	0	1 (0.7%)	0

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: ICANS were only collected for MMY1001 Phase 2 (Cohort A, Cohort B, Cohort C, and Japan cohort). Denominators are based on number of subjects from MMY1001 Phase 2.
TCR: prior T-cell Redirection therapy
Cut-off date: 17 January 2023 (MMY1001 Global), 6 May 2024 (MMY1001 Japan)

[TSFAE01_JPI_CXPIG3.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_JNDA/TSFAE01_JPI_CXPIG3.SAS]
20SEP2024, 02:55

表 2.7.4-付録-24 TSFAE02B_JPI_CXPIG3： Number of Subjects with Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001)

	Prior T-cell redirection therapy naive + exposed population		
	RP2D:400ug/kg	RP2D:800ug/kg	
	Ph1 RP2D + Cohort A + Cohort B + Japan cohort	Ph1 RP2D + Cohort C	Total
Analysis set: All Treated	222	153	375
Subjects collected ICANS	192	109	301
Subjects with 1 or more related TEAEs	222 (100.0%)	150 (98.0%)	372 (99.2%)
MedDRA system organ class / preferred term			
皮膚および皮下組織障害	179 (80.6%)	119 (77.8%)	298 (79.5%)
爪の障害	125 (56.3%)	79 (51.6%)	204 (54.4%)
皮膚障害	88 (39.6%)	68 (44.4%)	156 (41.6%)
発疹	91 (41.0%)	45 (29.4%)	136 (36.3%)
そう痒症	43 (19.4%)	31 (20.3%)	74 (19.7%)
脱毛症	16 (7.2%)	14 (9.2%)	30 (8.0%)
睫毛眉毛脱落症	4 (1.8%)	4 (2.6%)	8 (2.1%)
湿疹	3 (1.4%)	1 (0.7%)	4 (1.1%)
過角化	3 (1.4%)	1 (0.7%)	4 (1.1%)
多汗症	2 (0.9%)	1 (0.7%)	3 (0.8%)
皮膚刺激	1 (0.5%)	2 (1.3%)	3 (0.8%)
皮膚病変	3 (1.4%)	0	3 (0.8%)
無汗症	0	2 (1.3%)	2 (0.5%)
水疱	0	2 (1.3%)	2 (0.5%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
光線過敏性反応	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
皮膚灼熱感	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
ざ瘡	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
血管浮腫	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
びまん性脱毛症	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
斑状出血	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
毛髪成長速度異常	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
毛質異常	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
乏汗症	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
間擦疹	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
爪床圧痛	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
寝汗	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
手掌紅斑	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
点状出血	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
足底紅斑	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
紫斑	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
皮膚色素過剰	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
皮膚硬結	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
皮膚臭異常	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
皮膚毒性	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
乾皮症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
神経系障害	174 (78.4%)	115 (75.2%)	289 (77.1%)
味覚不全	160 (72.1%)	108 (70.6%)	268 (71.5%)
頭痛	19 (8.6%)	14 (9.2%)	33 (8.8%)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	14 (7.3%)	12 (11.0%)	26 (8.6%)
感覚ニューロパチー	16 (7.2%)	8 (5.2%)	24 (6.4%)
運動機能障害	9 (4.1%)	7 (4.6%)	16 (4.3%)
浮動性めまい	3 (1.4%)	10 (6.5%)	13 (3.5%)

	Prior T-cell redirection therapy naive + exposed population		
	RP2D:400ug/kg	RP2D:800ug/kg	
	Ph1 RP2D + Cohort A + Cohort B + Japan cohort	Ph1 RP2D + Cohort C	Total
脳症	9 (4.1%)	4 (2.6%)	13 (3.5%)
無嗅覚	1 (0.5%)	4 (2.6%)	5 (1.3%)
灼熱感	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
嗅覚錯誤	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
運動失調	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
平衡障害	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
ブレインフォグ	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
不全片麻痺	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
不全単麻痺	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
眼振	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
会話障害	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
免疫系障害	173 (77.9%)	115 (75.2%)	288 (76.8%)
サイトカイン放出症候群	173 (77.9%)	114 (74.5%)	287 (76.5%)
低ヶグロブリン血症	8 (3.6%)	6 (3.9%)	14 (3.7%)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
過敏症	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	149 (67.1%)	102 (66.7%)	251 (66.9%)
疲労	75 (33.8%)	43 (28.1%)	118 (31.5%)
乾燥症	59 (26.6%)	55 (35.9%)	114 (30.4%)
発熱	54 (24.3%)	28 (18.3%)	82 (21.9%)
注射部位反応	35 (15.8%)	13 (8.5%)	48 (12.8%)
疼痛	18 (8.1%)	6 (3.9%)	24 (6.4%)
悪寒	13 (5.9%)	10 (6.5%)	23 (6.1%)
粘膜の炎症	12 (5.4%)	6 (3.9%)	18 (4.8%)
浮腫	5 (2.3%)	7 (4.6%)	12 (3.2%)
インフルエンザ様疾患	2 (0.9%)	0	2 (0.5%)
粘膜乾燥	2 (0.9%)	0	2 (0.5%)
分泌物分泌	2 (0.9%)	0	2 (0.5%)
投与部位血腫	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
粘膜疹	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
全身健康状態悪化	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
粘膜障害	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
粘膜毒性	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
胃腸障害	135 (60.8%)	101 (66.0%)	236 (62.9%)
口内乾燥	56 (25.2%)	60 (39.2%)	116 (30.9%)
嚥下障害	46 (20.7%)	34 (22.2%)	80 (21.3%)
口内炎	37 (16.7%)	23 (15.0%)	60 (16.0%)
悪心	20 (9.0%)	19 (12.4%)	39 (10.4%)
下痢	19 (8.6%)	12 (7.8%)	31 (8.3%)
口腔内痛	9 (4.1%)	12 (7.8%)	21 (5.6%)
嘔吐	8 (3.6%)	9 (5.9%)	17 (4.5%)
便秘	10 (4.5%)	6 (3.9%)	16 (4.3%)
腹痛	3 (1.4%)	7 (4.6%)	10 (2.7%)
流涎過多	4 (1.8%)	2 (1.3%)	6 (1.6%)
消化不良	4 (1.8%)	1 (0.7%)	5 (1.3%)
腹部膨満	1 (0.5%)	3 (2.0%)	4 (1.1%)
嚥下痛	4 (1.8%)	0	4 (1.1%)
口腔知覚不全	3 (1.4%)	1 (0.7%)	4 (1.1%)
経口毒性	3 (1.4%)	0	3 (0.8%)
口角口唇炎	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
アフタ性潰瘍	2 (0.9%)	0	2 (0.5%)
齲歯	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
口唇水疱	0	2 (1.3%)	2 (0.5%)
食道炎	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
ひだ舌	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)

	Prior T-cell redirection therapy naive + exposed population		
	RP2D:400ug/kg	RP2D:800ug/kg	
	Ph1 RP2D + Cohort A + Cohort B + Japan cohort	Ph1 RP2D + Cohort C	Total
腹部硬直	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
肛門の炎症	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
肛門直腸障害	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
唾液欠乏	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
バレット食道	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
大腸炎	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
エナメル質異常	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
腸炎	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
胃炎	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
口唇乾燥	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
転位歯	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
非感染性唾液腺炎	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
口腔粘膜剥脱	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
レッチング	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
舌苔	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
血液およびリンパ系障害	127 (57.2%)	95 (62.1%)	222 (59.2%)
好中球減少症	73 (32.9%)	35 (22.9%)	108 (28.8%)
貧血	53 (23.9%)	47 (30.7%)	100 (26.7%)
リンパ球減少症	53 (23.9%)	42 (27.5%)	95 (25.3%)
血小板減少症	48 (21.6%)	30 (19.6%)	78 (20.8%)
白血球減少症	33 (14.9%)	26 (17.0%)	59 (15.7%)
播種性血管内凝固	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
臨床検査	105 (47.3%)	78 (51.0%)	183 (48.8%)
体重減少	70 (31.5%)	55 (35.9%)	125 (33.3%)
トランスアミナーゼ上昇	18 (8.1%)	21 (13.7%)	39 (10.4%)
Ｃ－反応性蛋白増加	18 (8.1%)	11 (7.2%)	29 (7.7%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (5.9%)	14 (9.2%)	27 (7.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (5.4%)	11 (7.2%)	23 (6.1%)
リパーゼ増加	7 (3.2%)	9 (5.9%)	16 (4.3%)
血中クレアチニン増加	4 (1.8%)	7 (4.6%)	11 (2.9%)
インターロイキン濃度増加	6 (2.7%)	4 (2.6%)	10 (2.7%)
血中乳酸増加	1 (0.5%)	5 (3.3%)	6 (1.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5%)	4 (2.6%)	5 (1.3%)
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.5%)	2 (1.3%)	3 (0.8%)
プロカルシトニン増加	2 (0.9%)	1 (0.7%)	3 (0.8%)
ヘモグロビン減少	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
補正カルシウム増加	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
細菌検査陽性	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
血中フィブリノゲン減少	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
血中フィブリノゲン増加	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
体温上昇	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Ｃ－反応性蛋白異常	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
線維素溶解	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
国際標準比増加	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
プロカルシトニン	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
体重増加	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	65 (29.3%)	61 (39.9%)	126 (33.6%)
食欲減退	33 (14.9%)	37 (24.2%)	70 (18.7%)
低リン血症	10 (4.5%)	11 (7.2%)	21 (5.6%)
低カリウム血症	10 (4.5%)	8 (5.2%)	18 (4.8%)
高アミラーゼ血症	10 (4.5%)	3 (2.0%)	13 (3.5%)

	Prior T-cell redirection therapy naive + exposed population		
	RP2D:400ug/kg	RP2D:800ug/kg	
	Ph1 RP2D + Cohort A + Cohort B + Japan cohort	Ph1 RP2D + Cohort C	Total
低アルブミン血症	6 (2.7%)	6 (3.9%)	12 (3.2%)
低ナトリウム血症	8 (3.6%)	4 (2.6%)	12 (3.2%)
低マグネシウム血症	5 (2.3%)	5 (3.3%)	10 (2.7%)
高尿酸血症	5 (2.3%)	3 (2.0%)	8 (2.1%)
低カルシウム血症	3 (1.4%)	5 (3.3%)	8 (2.1%)
高フェリチン血症	4 (1.8%)	1 (0.7%)	5 (1.3%)
高血糖	3 (1.4%)	1 (0.7%)	4 (1.1%)
高カルシウム血症	3 (1.4%)	0	3 (0.8%)
高カリウム血症	0	3 (2.0%)	3 (0.8%)
高リン血症	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
糖尿病	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
発育不全	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
高コレステロール血症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
栄養障害	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
ビタミンＤ欠乏	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	68 (30.6%)	29 (19.0%)	97 (25.9%)
上気道感染	31 (14.0%)	10 (6.5%)	41 (10.9%)
真菌感染	14 (6.3%)	4 (2.6%)	18 (4.8%)
ウイルス感染	9 (4.1%)	5 (3.3%)	14 (3.7%)
細菌感染	9 (4.1%)	4 (2.6%)	13 (3.5%)
肺炎	9 (4.1%)	4 (2.6%)	13 (3.5%)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.5%)	4 (2.6%)	5 (1.3%)
敗血症	4 (1.8%)	1 (0.7%)	5 (1.3%)
感染	2 (0.9%)	1 (0.7%)	3 (0.8%)
尿路感染	2 (0.9%)	1 (0.7%)	3 (0.8%)
結膜炎	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
アデノウイルス感染	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
肛門膿瘍	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
細菌性前立腺炎	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
医療機器関連感染	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
耳感染	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
硬結性紅斑	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
胃腸炎	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
歯肉炎	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
クレブシエラ性菌血症	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
中耳炎	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
爪囲炎	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
プロテウス感染	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
唾液腺炎	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
細菌性尿路感染	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
ガードネレラ菌性膣炎	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	29 (13.1%)	26 (17.0%)	55 (14.7%)
筋骨格痛	29 (13.1%)	26 (17.0%)	55 (14.7%)
狭窄性腱鞘炎	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	38 (17.1%)	16 (10.5%)	54 (14.4%)
咳嗽	15 (6.8%)	11 (7.2%)	26 (6.9%)
呼吸困難	8 (3.6%)	3 (2.0%)	11 (2.9%)
低酸素症	4 (1.8%)	1 (0.7%)	5 (1.3%)
鼻閉	4 (1.8%)	1 (0.7%)	5 (1.3%)
咽喉乾燥	2 (0.9%)	0	2 (0.5%)
鼻出血	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
胸水	2 (0.9%)	0	2 (0.5%)
ラ音	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
鼻漏	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
誤嚥	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)

	Prior T-cell redirection therapy naive + exposed population		
	RP2D:400ug/kg	RP2D:800ug/kg	
	Ph1 RP2D + Cohort A + Cohort B + Japan cohort	Ph1 RP2D + Cohort C	Total
息詰まり感	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
喀血	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
しゃっくり	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
喉頭の炎症	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
鼻乾燥	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
咽頭紅斑	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
咽頭腫脹	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
肺臓炎	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
肺うっ血	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
気道うっ血	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
咽喉刺激感	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
血管障害	13 (5.9%)	10 (6.5%)	23 (6.1%)
低血圧	8 (3.6%)	5 (3.3%)	13 (3.5%)
高血圧	2 (0.9%)	6 (3.9%)	8 (2.1%)
ほてり	2 (0.9%)	1 (0.7%)	3 (0.8%)
起立性低血圧	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
眼障害	13 (5.9%)	5 (3.3%)	18 (4.8%)
複視	6 (2.7%)	0	6 (1.6%)
流涙増加	1 (0.5%)	2 (1.3%)	3 (0.8%)
羞明	2 (0.9%)	0	2 (0.5%)
霧視	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
視力障害	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
失明	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
白内障	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
眼球乾燥症	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
肝胆道系障害	12 (5.4%)	4 (2.6%)	16 (4.3%)
高ビリルビン血症	4 (1.8%)	4 (2.6%)	8 (2.1%)
肝細胞融解	5 (2.3%)	0	5 (1.3%)
胆汁うっ滞	3 (1.4%)	0	3 (0.8%)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
肝障害	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
精神障害	6 (2.7%)	6 (3.9%)	12 (3.2%)
不眠症	3 (1.4%)	3 (2.0%)	6 (1.6%)
不安	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
リビドー減退	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
抑うつ気分	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
うつ病	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
心臓障害	5 (2.3%)	6 (3.9%)	11 (2.9%)
頻脈	3 (1.4%)	3 (2.0%)	6 (1.6%)
心房細動	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
洞性頻脈	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
徐脈	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
動悸	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
腎および尿路障害	5 (2.3%)	4 (2.6%)	9 (2.4%)
排尿困難	2 (0.9%)	1 (0.7%)	3 (0.8%)
急性腎障害	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
血尿	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
乏尿	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
尿閉	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
尿路の炎症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.8%)	2 (1.3%)	6 (1.6%)
挫傷	2 (0.9%)	1 (0.7%)	3 (0.8%)
転倒	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
眼窩周囲出血	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
歯牙損傷	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
耳および迷路障害	2 (0.9%)	1 (0.7%)	3 (0.8%)
耳鳴	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)

	Prior T-cell redirection therapy naive + exposed population		
	RP2D:400ug/kg	RP2D:800ug/kg	
	Ph1 RP2D + Cohort A + Cohort B + Japan cohort	Ph1 RP2D + Cohort C	Total
耳垢栓塞	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
陰茎びらん	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
外陰腟そう痒症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
包茎	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: ICANS were only collected for MMY1001 Phase 2 (Cohort A, Cohort B, Cohort C, and Japan cohort). Denominators are based on number of subjects from MMY1001 Phase 2.
TCR: prior T-cell Redirection therapy
Cut-off date: 17 January 2023 (MMY1001 Global), 6 May 2024 (MMY1001 Japan)

[TSFAE02B_JPI_CXPIG3.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_JNDA/TSFAE02B_JPI_CXPIG3.SAS]
20SEP2024, 02:55

表 2.7.4-付録-25 Q250423TSFAE01_JPI: Number of Subjects with Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64407564MMY1001)

	Prior T-cell redirection therapy naive + exposed population				
	400ug/kg + 800ug/kg				
	Cohort A	Cohort B	Cohort C	Japan Cohort	Total
Analysis set: All Treated	122	34	109	36	301
Subjects with 1 or more related TEAEs	122 (100.0%)	34 (100.0%)	107 (98.2%)	36 (100.0%)	299 (99.3%)
MedDRA system organ class / preferred term					
皮膚および皮下組織障害	93 (76.2%)	31 (91.2%)	84 (77.1%)	30 (83.3%)	238 (79.1%)
爪の障害	68 (55.7%)	20 (58.8%)	58 (53.2%)	21 (58.3%)	167 (55.5%)
皮膚障害	43 (35.2%)	18 (52.9%)	50 (45.9%)	14 (38.9%)	125 (41.5%)
発疹	46 (37.7%)	13 (38.2%)	29 (26.6%)	16 (44.4%)	104 (34.6%)
そう痒症	16 (13.1%)	9 (26.5%)	21 (19.3%)	10 (27.8%)	56 (18.6%)
脱毛症	7 (5.7%)	1 (2.9%)	10 (9.2%)	5 (13.9%)	23 (7.6%)
睫毛眉毛脱落症	3 (2.5%)	0	3 (2.8%)	0	6 (2.0%)
湿疹	2 (1.6%)	0	1 (0.9%)	0	3 (1.0%)
過角化	2 (1.6%)	0	1 (0.9%)	0	3 (1.0%)
皮膚刺激	0	1 (2.9%)	2 (1.8%)	0	3 (1.0%)
無汗症	0	0	2 (1.8%)	0	2 (0.7%)
多汗症	1 (0.8%)	1 (2.9%)	0	0	2 (0.7%)
皮膚灼熱感	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.7%)
皮膚病変	2 (1.6%)	0	0	0	2 (0.7%)
ざ瘡	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
血管浮腫	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
水疱	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
びまん性脱毛症	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
毛髪成長速度異常	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
毛質異常	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
乏汗症	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
間擦疹	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
爪床圧痛	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
寝汗	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
手掌紅斑	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
光線過敏性反応	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
足底紅斑	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
皮膚硬結	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
皮膚臭異常	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
乾皮症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
神経系障害	95 (77.9%)	27 (79.4%)	84 (77.1%)	29 (80.6%)	235 (78.1%)
味覚不全	82 (67.2%)	26 (76.5%)	77 (70.6%)	29 (80.6%)	214 (71.1%)
頭痛	10 (8.2%)	5 (14.7%)	10 (9.2%)	1 (2.8%)	26 (8.6%)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	13 (10.7%)	1 (2.9%)	12 (11.0%)	0	26 (8.6%)
感覚ニューロパチー	13 (10.7%)	1 (2.9%)	7 (6.4%)	0	21 (7.0%)
浮動性めまい	3 (2.5%)	0	8 (7.3%)	0	11 (3.7%)
脳症	6 (4.9%)	1 (2.9%)	3 (2.8%)	0	10 (3.3%)
運動失調	0	2 (5.9%)	4 (3.7%)	0	6 (2.0%)
無嗅覚	1 (0.8%)	0	3 (2.8%)	0	4 (1.3%)
振戦	1 (0.8%)	0	2 (1.8%)	0	3 (1.0%)
灼熱感	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.7%)
嗅覚錯誤	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.7%)
ブレインフォグ	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
会話障害	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)

	Prior T-cell redirection therapy naive + exposed population				
	400ug/kg + 800ug/kg				
	Cohort A	Cohort B	Cohort C	Japan Cohort	Total
免疫系障害	96 (78.7%)	27 (79.4%)	79 (72.5%)	27 (75.0%)	229 (76.1%)
サイトカイン放出症候群	96 (78.7%)	27 (79.4%)	79 (72.5%)	27 (75.0%)	229 (76.1%)
低ヶグロブリン血症	2 (1.6%)	2 (5.9%)	5 (4.6%)	3 (8.3%)	12 (4.0%)
血球貪食性リンパ組織球症	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
過敏症	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	86 (70.5%)	25 (73.5%)	70 (64.2%)	22 (61.1%)	203 (67.4%)
疲労	49 (40.2%)	15 (44.1%)	30 (27.5%)	4 (11.1%)	98 (32.6%)
乾燥症	30 (24.6%)	12 (35.3%)	35 (32.1%)	9 (25.0%)	86 (28.6%)
発熱	36 (29.5%)	3 (8.8%)	20 (18.3%)	11 (30.6%)	70 (23.3%)
注射部位反応	17 (13.9%)	6 (17.6%)	10 (9.2%)	7 (19.4%)	40 (13.3%)
悪寒	9 (7.4%)	3 (8.8%)	6 (5.5%)	0	18 (6.0%)
疼痛	10 (8.2%)	2 (5.9%)	4 (3.7%)	0	16 (5.3%)
粘膜の炎症	10 (8.2%)	2 (5.9%)	3 (2.8%)	0	15 (5.0%)
浮腫	3 (2.5%)	1 (2.9%)	6 (5.5%)	0	10 (3.3%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.8%)	1 (2.9%)	0	0	2 (0.7%)
粘膜乾燥	1 (0.8%)	1 (2.9%)	0	0	2 (0.7%)
分泌物分泌	1 (0.8%)	1 (2.9%)	0	0	2 (0.7%)
投与部位血腫	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
粘膜疹	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
全身健康状態悪化	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
粘膜障害	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
粘膜毒性	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
胃腸障害	75 (61.5%)	25 (73.5%)	65 (59.6%)	15 (41.7%)	180 (59.8%)
口内乾燥	28 (23.0%)	16 (47.1%)	34 (31.2%)	6 (16.7%)	84 (27.9%)
嚥下障害	23 (18.9%)	5 (14.7%)	21 (19.3%)	6 (16.7%)	55 (18.3%)
口内炎	26 (21.3%)	8 (23.5%)	17 (15.6%)	1 (2.8%)	52 (17.3%)
悪心	12 (9.8%)	1 (2.9%)	14 (12.8%)	3 (8.3%)	30 (10.0%)
下痢	15 (12.3%)	2 (5.9%)	11 (10.1%)	0	28 (9.3%)
便秘	8 (6.6%)	1 (2.9%)	4 (3.7%)	1 (2.8%)	14 (4.7%)
口腔内痛	4 (3.3%)	2 (5.9%)	8 (7.3%)	0	14 (4.7%)
嘔吐	4 (3.3%)	2 (5.9%)	6 (5.5%)	2 (5.6%)	14 (4.7%)
腹痛	3 (2.5%)	0	5 (4.6%)	0	8 (2.7%)
流涎過多	3 (2.5%)	1 (2.9%)	2 (1.8%)	0	6 (2.0%)
腹部膨満	1 (0.8%)	0	3 (2.8%)	0	4 (1.3%)
消化不良	3 (2.5%)	0	1 (0.9%)	0	4 (1.3%)
嚥下痛	3 (2.5%)	1 (2.9%)	0	0	4 (1.3%)
経口毒性	2 (1.6%)	1 (2.9%)	0	0	3 (1.0%)
口角口唇炎	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.7%)
アフタ性潰瘍	1 (0.8%)	1 (2.9%)	0	0	2 (0.7%)
齲歯	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.7%)
食道炎	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.7%)
口腔知覚不全	2 (1.6%)	0	0	0	2 (0.7%)
腹部硬直	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
肛門の炎症	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肛門直腸障害	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
唾液欠乏	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
大腸炎	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
エナメル質異常	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
腸炎	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
胃炎	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
口唇水疱	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
口唇乾燥	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
転位歯	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
非感染性唾液腺炎	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
口腔粘膜剥脱	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
ひだ舌	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
レッチング	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)

	Prior T-cell redirection therapy naive + exposed population				
	400ug/kg + 800ug/kg				
	Cohort A	Cohort B	Cohort C	Japan Cohort	Total
舌苔	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
血液およびリンパ系障害	58 (47.5%)	21 (61.8%)	63 (57.8%)	22 (61.1%)	164 (54.5%)
好中球減少症	29 (23.8%)	14 (41.2%)	21 (19.3%)	12 (33.3%)	76 (25.2%)
貧血	31 (25.4%)	9 (26.5%)	31 (28.4%)	4 (11.1%)	75 (24.9%)
リンパ球減少症	20 (16.4%)	6 (17.6%)	25 (22.9%)	15 (41.7%)	66 (21.9%)
血小板減少症	21 (17.2%)	11 (32.4%)	24 (22.0%)	7 (19.4%)	63 (20.9%)
白血球減少症	12 (9.8%)	7 (20.6%)	17 (15.6%)	3 (8.3%)	39 (13.0%)
播種性血管内凝固	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
臨床検査	63 (51.6%)	15 (44.1%)	50 (45.9%)	11 (30.6%)	139 (46.2%)
体重減少	47 (38.5%)	9 (26.5%)	37 (33.9%)	5 (13.9%)	98 (32.6%)
Ｃ－反応性蛋白増加	9 (7.4%)	3 (8.8%)	9 (8.3%)	5 (13.9%)	26 (8.6%)
トランスアミナーゼ上昇	8 (6.6%)	3 (8.8%)	6 (5.5%)	2 (5.6%)	19 (6.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (4.1%)	3 (8.8%)	5 (4.6%)	0	13 (4.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (4.1%)	3 (8.8%)	3 (2.8%)	0	11 (3.7%)
インターロイキン濃度増加	3 (2.5%)	3 (8.8%)	4 (3.7%)	0	10 (3.3%)
血中クレアチニン増加	2 (1.6%)	0	5 (4.6%)	1 (2.8%)	8 (2.7%)
リパーゼ増加	2 (1.6%)	0	2 (1.8%)	2 (5.6%)	6 (2.0%)
血中乳酸増加	1 (0.8%)	0	3 (2.8%)	0	4 (1.3%)
フィブリンＤダイマー増加	0	1 (2.9%)	2 (1.8%)	0	3 (1.0%)
プロカルシトニン増加	1 (0.8%)	1 (2.9%)	1 (0.9%)	0	3 (1.0%)
ヘモグロビン減少	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.7%)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
補正カルシウム増加	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
細菌検査陽性	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
血中フィブリノゲン減少	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
血中フィブリノゲン増加	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
Ｃ－反応性蛋白異常	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
線維素溶解	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
国際標準比増加	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
プロカルシトニン	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
体重増加	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	31 (25.4%)	10 (29.4%)	39 (35.8%)	7 (19.4%)	87 (28.9%)
食欲減退	15 (12.3%)	6 (17.6%)	25 (22.9%)	5 (13.9%)	51 (16.9%)
低カリウム血症	4 (3.3%)	3 (8.8%)	6 (5.5%)	0	13 (4.3%)
低リン血症	3 (2.5%)	2 (5.9%)	5 (4.6%)	1 (2.8%)	11 (3.7%)
低アルブミン血症	3 (2.5%)	1 (2.9%)	5 (4.6%)	0	9 (3.0%)
高尿酸血症	3 (2.5%)	1 (2.9%)	2 (1.8%)	1 (2.8%)	7 (2.3%)
高アミラーゼ血症	3 (2.5%)	1 (2.9%)	1 (0.9%)	1 (2.8%)	6 (2.0%)
低マグネシウム血症	2 (1.6%)	0	4 (3.7%)	0	6 (2.0%)
低カルシウム血症	2 (1.6%)	0	3 (2.8%)	0	5 (1.7%)
低ナトリウム血症	2 (1.6%)	1 (2.9%)	2 (1.8%)	0	5 (1.7%)
高血糖	3 (2.5%)	0	1 (0.9%)	0	4 (1.3%)
高フェリチン血症	3 (2.5%)	0	0	0	3 (1.0%)
高カルシウム血症	2 (1.6%)	0	0	0	2 (0.7%)
糖尿病	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
高コレステロール血症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
高カリウム血症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
高リン血症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
栄養障害	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	38 (31.1%)	14 (41.2%)	24 (22.0%)	10 (27.8%)	86 (28.6%)
上気道感染	18 (14.8%)	8 (23.5%)	8 (7.3%)	3 (8.3%)	37 (12.3%)
真菌感染	9 (7.4%)	2 (5.9%)	4 (3.7%)	0	15 (5.0%)

	Prior T-cell redirection therapy naive + exposed population				
	400ug/kg + 800ug/kg				
	Cohort A	Cohort B	Cohort C	Japan Cohort	Total
肺炎	4 (3.3%)	1 (2.9%)	4 (3.7%)	4 (11.1%)	13 (4.3%)
ウイルス感染	4 (3.3%)	3 (8.8%)	4 (3.7%)	2 (5.6%)	13 (4.3%)
細菌感染	6 (4.9%)	2 (5.9%)	4 (3.7%)	0	12 (4.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.8%)	0	4 (3.7%)	0	5 (1.7%)
敗血症	3 (2.5%)	0	1 (0.9%)	1 (2.8%)	5 (1.7%)
感染	2 (1.6%)	0	1 (0.9%)	0	3 (1.0%)
尿路感染	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.7%)
肛門膿瘍	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
細菌性前立腺炎	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
結膜炎	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
医療機器関連感染	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
耳感染	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
硬結性紅斑	0	0	0	1 (2.8%)	1 (0.3%)
胃腸炎	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
サルモネラ菌性胃腸炎	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
歯肉炎	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
クレブシエラ性菌血症	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
中耳炎	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
爪囲炎	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
プロテウス感染	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
唾液腺炎	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
細菌性尿路感染	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
ガードネレラ菌性腟炎	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	22 (18.0%)	6 (17.6%)	20 (18.3%)	2 (5.6%)	50 (16.6%)
筋骨格痛	19 (15.6%)	5 (14.7%)	19 (17.4%)	2 (5.6%)	45 (15.0%)
筋痙縮	3 (2.5%)	0	0	0	3 (1.0%)
筋力低下	0	1 (2.9%)	2 (1.8%)	0	3 (1.0%)
狭窄性腱鞘炎	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (16.4%)	10 (29.4%)	13 (11.9%)	2 (5.6%)	45 (15.0%)
咳嗽	9 (7.4%)	4 (11.8%)	10 (9.2%)	1 (2.8%)	24 (8.0%)
呼吸困難	5 (4.1%)	2 (5.9%)	2 (1.8%)	0	9 (3.0%)
低酸素症	1 (0.8%)	2 (5.9%)	1 (0.9%)	1 (2.8%)	5 (1.7%)
発声障害	3 (2.5%)	0	0	0	3 (1.0%)
鼻出血	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.7%)
鼻閉	1 (0.8%)	1 (2.9%)	0	0	2 (0.7%)
胸水	2 (1.6%)	0	0	0	2 (0.7%)
ラ音	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.7%)
誤嚥	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
息詰まり感	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
咽喉乾燥	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
喉頭の炎症	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
鼻乾燥	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
咽頭紅斑	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
咽頭腫脹	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肺臓炎	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
肺うっ血	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
気道うっ血	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
鼻漏	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
血管障害	8 (6.6%)	3 (8.8%)	8 (7.3%)	0	19 (6.3%)
低血圧	4 (3.3%)	3 (8.8%)	3 (2.8%)	0	10 (3.3%)
高血圧	2 (1.6%)	0	5 (4.6%)	0	7 (2.3%)
ほてり	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.7%)
起立性低血圧	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
眼障害	6 (4.9%)	1 (2.9%)	3 (2.8%)	4 (11.1%)	14 (4.7%)
複視	2 (1.6%)	0	0	4 (11.1%)	6 (2.0%)
視力障害	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.7%)
失明	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
白内障	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)

	Prior T-cell redirection therapy naive + exposed population				
	400ug/kg + 800ug/kg				
	Cohort A	Cohort B	Cohort C	Japan Cohort	Total
流涙増加	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
羞明	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
霧視	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
眼球乾燥症	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
肝胆道系障害	7 (5.7%)	2 (5.9%)	1 (0.9%)	1 (2.8%)	11 (3.7%)
肝細胞融解	5 (4.1%)	0	0	0	5 (1.7%)
胆汁うっ滞	3 (2.5%)	0	0	0	3 (1.0%)
高ビリルビン血症	1 (0.8%)	1 (2.9%)	1 (0.9%)	0	3 (1.0%)
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
肝障害	0	0	0	1 (2.8%)	1 (0.3%)
精神障害	4 (3.3%)	1 (2.9%)	6 (5.5%)	0	11 (3.7%)
不眠症	2 (1.6%)	1 (2.9%)	3 (2.8%)	0	6 (2.0%)
不安	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.7%)
リビドー減退	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.7%)
錯乱状態	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
うつ病	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
腎および尿路障害	3 (2.5%)	0	3 (2.8%)	2 (5.6%)	8 (2.7%)
排尿困難	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	1 (2.8%)	3 (1.0%)
急性腎障害	0	0	1 (0.9%)	1 (2.8%)	2 (0.7%)
血尿	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
乏尿	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
尿路の炎症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
心臓障害	2 (1.6%)	0	5 (4.6%)	0	7 (2.3%)
頻脈	1 (0.8%)	0	3 (2.8%)	0	4 (1.3%)
心房細動	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.7%)
洞性頻脈	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.6%)	1 (2.9%)	1 (0.9%)	0	4 (1.3%)
挫傷	0	1 (2.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.7%)
転倒	0	1 (2.9%)	0	0	1 (0.3%)
眼窩周囲出血	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
歯牙損傷	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
耳および迷路障害	2 (1.6%)	0	1 (0.9%)	0	3 (1.0%)
耳鳴	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.7%)
耳垢栓塞	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.7%)
陰茎びらん	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.3%)
外陰腟そう痒症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
包茎	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: ICANs were only collected for MMY1001 Phase 2 (Cohort A, Cohort B, Cohort C, and Japan cohort). Denominators are based on number of subjects from MMY1001 Phase 2.
TCR: prior T-cell Redirection therapy
Cut-off date: 17 January 2023 (MMY1001 Global), 6 May 2024 (MMY1001 Japan)

[q250423tsfae01jpi.rtf] [jnj-64407564/mmy1001_p3/dbr_csr_japan/re_pmda_inquiry/q250423tsfae01jpi.sas] 13MAY2025, 00:23

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法：参考文献なし

2.7.2 臨床薬理試験：「参考文献」の項

2.7.3 臨床的有効性：「参考文献」の項

2.7.4 臨床的安全性：「参考文献」の項

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 2
全臨床試験一覧表 2
2.7.6.1 国際共同臨床第1/2相試験（64407564MMY1001，評価資料：5.3.5.2.1-1～5.3.5.2.1-3） 4
2.7.6.2 国内臨床第1相試験（64407564MMY1003，評価資料：5.3.5.2.2） 69

Confidential

2.7.6　個々の試験のまとめ

全臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所及び報告書の種類	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況
安全性 有効性 薬物動態 薬力学 免疫原性 （第 1/2 相）	64407564 MMY1001 試験	5.3.5.2.1-1 第 1 相並びに第 2 相コホート A，B 及び C の主解析 5.3.5.2.1-2 第 1 相並びに第 2 相コホート A，B 及び C の追加解析 5.3.5.2.1-3 第 2 相日本コホート	主要目的 ・パート 1（第 1 相用量漸増）：本薬の安全性を評価し，推定 RP2D を決定する。 ・パート 2（第 1 相用量拡大）：本薬を推定 RP2D で投与したときの安全性の特性を詳細に明らかにする。 ・パート 3（第 2 相）：本薬を RP2D で投与したときの有効性を評価する。 副次目的 第 1 相： ・本薬の薬物動態及び薬力学特性を明らかにする。 ・本薬の免疫原性を評価する。 ・パート 2：本薬を推定 RP2D で投与したときの予備的な抗腫瘍活性を評価する。 第 2 相： ・本薬の有効性を詳細に評価する。 ・MRD を評価する。 ・本薬の安全性及び忍容性を詳細に評価する。 ・本薬の薬物動態特性を明らかにする。 ・本薬の免疫原性を評価する。 ・本薬投与後の PRO を評価する。 ・高リスクの分子特性を有する部分集団における本薬の有効性を評価する。	First-in-human， 非盲検， 多施設共同	パート 1（第 1 相用量漸増） IV 投与：本薬 0.0005 mg/kg Q2W で開始後 0.001～0.00338 mg/kg Q2W 又は 0.0015～0.180 mg/kg QW に漸増 SC 投与：本薬 0.005 mg/kg QW で開始後 0.015～0.8 mg/kg QW に漸増，0.8 若しくは 1.2 mg/kg Q2W 又は 1.6 mg/kg Q4W 投与 パート 2（第 1 相用量拡大） 本薬 0.01 及び 0.06 mg/kg の step-up 投与後 0.405 mg/kg QW SC 投与，又は本薬 0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後 0.8 mg/kg Q2W SC 投与 パート 3（第 2 相） ・コホート A，B 及び日本コホート： 本薬 0.01 及び 0.06 mg/kg の step-up 投与後 0.4 mg/kg QW SC 投与 ・コホート C： 本薬 0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後 0.8 mg/kg Q2W SC 投与	全体：537 例 第 1 相 ・IV 投与：102 例 ・SC 投与：134 例 第 2 相 ・コホート A：122 例 ・コホート B：34 例 ・コホート C：109 例 ・日本コホート：36 例	第 1 相 再発又は難治性の MM 患者 第 2 相 ・コホート A，C 及び日本コホート PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，CAR-T 又は二重特異性抗体等の T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない，再発又は難治性の MM 患者 ・コホート B PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，かつ CAR-T 又は二重特異性抗体等の T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する，再発又は難治性の MM 患者	疾患進行，許容できない毒性の発現，同意撤回，死亡又は治験終了まで継続	実施中

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所及び報告書の種類	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況
安全性 有効性 薬物動態 薬力学 免疫原性 （第 1 相）	64407564MMY1003 試験	5.3.5.2.2	主要目的 ・再発又は難治性 MM を有する日本人患者を対象に 64407564MMY1001 試験で特定された本薬の RP2D の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的 ・本薬の薬物動態及び薬力学を評価する。 ・本薬の免疫原性を評価する。 ・本薬の予備的な抗腫瘍活性を評価する。	用量漸増， 非盲検， 多施設共同	・コホート 1： 本薬 0.01 及び 0.045 mg/kg の step-up 投与後 0.135 mg/kg QW SC 投与 ・コホート 2： 本薬 0.01 及び 0.06 mg/kg の step-up 投与後 0.4 mg/kg QW SC 投与 ・コホート 3： 本薬 0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後 0.8 mg/kg Q2W SC 投与	全体：15 例 ・コホート 1：4 例 ・コホート 2：5 例 ・コホート 3：6 例	PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者	投与中止基準である疾患進行，規定された毒性，同意撤回，他の抗悪性腫瘍治療の開始等のいずれかに該当するまで継続	実施中

CAR-T：キメラ抗原受容体発現 T 細胞，CD：cluster of differentiation，IMiD：免疫調節薬，IV：静脈内，MM：多発性骨髄腫，MRD：微小残存病変，PI：プロテアソーム阻害薬， PRO：患者報告アウトカム，Q2W：2 週に 1 回，Q4W：4 週に 1 回，QW：週 1 回，RP2D：第 2 相推奨用法・用量，SC：皮下

2.7.6.1 国際共同臨床第 1/2 相試験（64407564MMY1001，評価資料：5.3.5.2.1-1～5.3.5.2.1-3）

2.7.6.1.1 第 1 相並びに第 2 相コホート A，B 及び C（評価資料：5.3.5.2.1-1，5.3.5.2.1-2）

2.7.6.1.1.1 概要

(1) 計画

1) 治験の標題

再発又は難治性の多発性骨髄腫（MM）患者を対象としたヒト化 G タンパク質共役受容体ファミリーC グループ 5 メンバーD（GPRC5D）× cluster of differentiation（CD）3 二重特異性抗体トアルクエタマブ（以下，本薬）の第 1/2 相，first-in-human，非盲検，用量漸増試験

2) 治験実施医療機関

海外 53 施設

ベルギー（4 施設），フランス（6 施設），ドイツ（3 施設），イスラエル（5 施設），オランダ（2 施設），ポーランド（4 施設），韓国（5 施設），スペイン（11 施設）及び米国（13 施設）

3) 公表文献（引用文献）

Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. N Engl J Med. 2022;387(24):2232-2244.

Girgis S, Wang Lin SX, Pillarisetti K, et al. Effects of teclistamab and talquetamab on soluble BCMA levels in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Adv. 2023;7(4):644-648.

4) 治験実施期間

最初の被験者の同意取得日：2018 年 1 月 3 日

主解析のクリニカルカットオフ（CCO）日：2022 年 5 月 16 日

追加解析の CCO 日：2023 年 1 月 17 日

5) 開発の相

第 1/2 相

6) 目的

主要目的

- パート 1（第 1 相用量漸増）：本薬の安全性を評価し，推定第 2 相推奨用法・用量（RP2D）を決定する。
- パート 2（第 1 相用量拡大）：本薬を推定 RP2D で投与したときの安全性の特性を詳細に明らかにする。
- パート 3（第 2 相）：本薬を RP2D で投与したときの有効性を評価する。

副次目的

第 1 相：

・ 本薬の薬物動態（PK）及び薬力学特性を明らかにする。

・ 本薬の免疫原性を評価する。

・ パート 2：本薬を推定 RP2D で投与したときの予備的な抗腫瘍活性を評価する。

第 2 相：

・ 本薬の有効性を詳細に評価する。

・ 微小残存病変（MRD）を評価する。

・ 本薬の安全性及び忍容性を詳細に評価する。

・ 本薬の PK 特性を明らかにする。

・ 本薬の免疫原性を評価する。

・ 本薬投与後の患者報告アウトカム（PRO）を評価する。

・ 高リスクの分子特性を有する部分集団における本薬の有効性を評価する。

7) 治験方法

本試験は，再発又は難治性の MM 患者を対象に本薬の安全性及び抗腫瘍効果を検討する，first-in-human，第 1/2 相，非盲検，多施設共同試験である。第 1 相は用量漸増（パート 1）及び用量拡大（パート 2），第 2 相（パート 3）はアンメットメディカルニーズのある再発又は難治性の MM 患者に RP2D を投与する複数のコホートから構成された。

第 1 相では最初に本薬を 2 週に 1 回（Q2W）静脈内（IV）投与し，得られた安全性及び PK データを治験評価委員会が評価した後，週 1 回（QW）IV 投与を開始した。また本薬の皮下（SC）投与を QW，Q2W 及び 4 週に 1 回（Q4W）で開始した。第 1 相の各用法・用量のデータに基づき，RP2D は 0.4 mg/kg を QW SC 投与又は 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与とし，第 2 相で更に検討した。

第 1 相では，partial response（PR）以上を達成し 4 サイクル以上の投与を受けた被験者に対し，治験依頼者が承認した場合は QW 投与から Q2W 投与に変更することを可能とした。第 2 相のコホート A 及びコホート B では，6 カ月以上の complete response（CR）以上が認められた被験者に対し，治験依頼者が承認した場合は 0.4 mg/kg QW 投与から 0.8 mg/kg Q2W 投与に変更することを可能とした。

8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

第 1 相：パート 1 では，各用法・用量コホートに 1 例以上の組入れを計画した。パート 2 では，各用法・用量あたり最大 40 例に本薬を推定 RP2D で投与することとした。予定被験者数は第 1 相全体で約 260 例であるが，実際の被験者数は，用量制限毒性（DLT）の発現頻度や推定 RP2D の決定時期により決定されることとした。

第 2 相コホート A：約 120 例の組入れを計画した。当該被験者数は，本薬の全奏効率（ORR）が 45%以上であると仮定したとき，片側有意水準 0.025 の下で，ORR が 30%超であると明らかにできる検出力が約 90%以上となるように設定された。

第 2 相コホート B：帰無仮説を ORR 15%以下，対立仮説を ORR 35%以上と設定した 2 段階デザインに基づき被験者数を算出した。片側有意水準 0.025 の下で，検出力が 80%となる必要被験者数は，奏効評価可能例として 34 例と算出された。奏効評価不能例を 10%と想定し，目標被験者数を 38 例と設定した。なお，60 例以上，最大 100 例の組入れを計画することで，より精度の高い ORR を推定することとした。

第 2 相コホート C：約 100 例の組入れを計画した。当該被験者数は，本薬の ORR が 45%以上であると仮定したとき，片側有意水準 0.025 の下で，ORR が 30%超であると明らかにできる検出力が約 85%超となるように設定された。

解析時

計 501 例（第 1 相は IV 投与が 102 例，SC 投与が 134 例，第 2 相はコホート A が 122 例，コホート B が 34 例，コホート C が 109 例）

9) 診断及び主な組入れ基準

対象は，18 歳以上で，MM と確定診断され，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status スコアが第 1 相では 0 又は 1，第 2 相では 0～2 の患者とした。また測定可能病変を有し，第 1 相パート 2 及び第 2 相では，下記のいずれかであることとした。

- 血清中 M 蛋白量が 1.0 g/dL 以上又は尿中 M 蛋白量が 200 mg/24 時間以上である。
- 血清中又は尿中に測定可能な M 蛋白が認められない軽鎖型 MM では，血清中の免疫グロブリン（Ig）遊離軽鎖（FLC）が 10 mg/dL 以上かつ血清中 Ig FLC κ/λ 比が異常である。

第 2 相では，上記に加えてプロテアソーム阻害薬（PI），免疫調節薬（IMiD）及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有する患者とし，T 細胞リダイレクト療法［キメラ抗原受容体発現 T 細胞（CAR-T）又は二重特異性抗体等］の治療歴も有している場合はコホート B に，T 細胞リダイレクト療法の治療歴がない場合はコホート A 又は C に組み入れた。

10) 被験薬，用量及び投与方法

第 1 相パート 1（用量漸増）では，複数の用法・用量コホートで本薬を IV 又は SC 投与した。IV 投与は 0.0005 mg/kg を Q2W で開始し，その後 Q2W では 0.001～0.00338 mg/kg，QW では 0.0015～0.180 mg/kg に漸増した。IV 投与の多くで step-up 投与を実施した。SC 投与は 0.005 mg/kg を QW で開始し，その後 0.015～0.8 mg/kg に漸増した。また 0.8 又は 1.2 mg/kg を Q2W 投与，1.6 mg/kg を Q4W 投与した。全ての SC 投与で step-up 投与を実施した。

第 1 相パート 2（用量拡大）では，パート 1 の結果に基づき決定した下記の推定 RP2D を投与した。

- 21 日間を 1 サイクルとし，Day 1，8 及び 15 に 0.405 mg/kg を QW SC 投与（Cycle 1 Day 1 の前に 0.01 及び 0.06 mg/kg を step-up 投与）
- 28 日間を 1 サイクルとし，Day 1 及び 15 に 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与（Cycle 1 Day 1 の前に 0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg を step-up 投与）

第 2 相では，第 1 相の結果に基づき決定した 2 種類の RP2D を下記コホートの被験者に投与した。

- コホート A 及び B：28 日間を 1 サイクルとし，Day 1，8，15 及び 22 に 0.4 mg/kg を QW SC 投与（step-up 投与は 0.01 及び 0.06 mg/kg を 2～4 日間隔で投与し，目標用量 0.4 mg/kg QW 投与開始の 2～4 日前に完了）。0.4 mg/kg の用量は，薬剤調製時の負担軽減及び用量調整過誤の防止のため第 1 相パート 2 の推定 RP2D の 0.405 mg/kg から調整したものであり，本薬の曝露量は同程度であったため，以下，第 1 相パート 2 の用量も「0.4 mg/kg」と表記して結果を提示する。
- コホート C：28 日間を 1 サイクルとし，Day 1 及び 15 に 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与（step-up 投与は 0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg を 2～4 日間隔で投与し，目標用量 0.8 mg/kg Q2W 投与開始の 2～4 日前に完了）

11) 投与期間

本薬の投与は，疾患進行，許容できない毒性の発現，同意撤回，死亡又は治験終了まで継続した。

12) 評価基準及び評価項目

MM 治療に対する治療効果は，第 1 相では治験担当医師が評価した。第 1 相で RP2D を投与された集団及び第 2 相では 2016 年国際骨髄腫作業部会（IMWG）治療効果判定規準を用いることとし，独立評価委員会（IRC）判定を主要な評価，治験担当医師判定及びコンピュータ・アルゴリズムを用いた判定を副次的な評価とした。

安全性は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図（第 1 相では 3 回連続測定），身体所見，神経学的検査及び ECOG performance status を評価した。有害事象は治験担当医師が確認し，重症度を National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）Version 4.03 に基づき評価した。サイトカイン放出症候群（CRS）の重症度は，第 1 相では Lee らによる 2014 年改訂版 CRS Grade 分類，第 2 相では米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスの Grade 分類に基づき治験担当医師が評価した。さらに，治験依頼者によるレトロスペクティブな評価として，第 1 相で RP2D を投与された集団では ASTCT コンセンサスの Grade 分類，第 2 相では Lee らによる 2014 年改訂版 CRS Grade 分類に基づく重症度評価を実施した。

第 2 相では，免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を免疫エフェクター細胞関連脳症（ICE）スコア及び ASTCT コンセンサスの Grade 分類に従い評価した。第 1 相では，ICE 評価を実施しなかったため ICANS を評価しなかった。

本薬の PK，免疫原性（抗トアルクエタマブ抗体），薬力学マーカー，及び本薬に対する反応又は抵抗性を予測するバイオマーカーを評価するため，血液，血清及び骨髄検体を採取した。第 2 相では PRO 及び医療資源利用状況を収集した。

<u>第 1 相（パート 1 及びパート 2）</u>

パート 1（用量漸増）の主要評価項目は DLT の発現割合及び種類，パート 2（用量拡大）の主要評価項目は本薬の投与開始以降に発現した有害事象，重篤な有害事象及び臨床検査値異常の発現割合及び重症度とした。両パートの副次評価項目は，評価可能な被験者における PK パラメー

タ，薬力学パラメータ及び免疫原性であった。パート 2 で設定した有効性の副次評価項目は，第 2 相の有効性評価項目と同様であり，治験担当医師による判定を用いた。

第 2 相

第 2 相の主要評価項目は，IRC 判定に基づく ORR であり，2016 年 IMWG 治療効果判定規準に従い PR 以上を達成した被験者の割合と定義した。有効性の副次評価項目は，奏効期間（DOR），最良効果が very good partial response（VGPR）以上，CR 以上及び stringent CR（sCR）の被験者の割合，奏効までの期間，無増悪生存期間（PFS），全生存期間（OS），MRD 陰性率，及び細胞遺伝学的に高リスクの遺伝子異常を有する被験者における ORR とした。

13) 統計手法

第 1 相と第 2 相で得られたデータを別々に提示した。なお，2 種類の RP2D いずれかを投与された集団については，適切と判断された場合，第 1 相と第 2 相で得られたデータを併合して提示した。主解析は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに本薬の投与を開始した被験者を対象に，コホート A の 120 例目の被験者が本薬の初回投与を受けてから約 9 カ月経過した時点で実施する計画とした。

有効性及び安全性は全投与解析対象集団（本薬の投与を 1 回以上受けた被験者集団）を対象とした。有効性の主要評価項目である IRC 判定に基づく ORR は，点推定値及び正確な両側 95%信頼区間（CI）を推定した。また，DOR，PFS，OS 等の生存時間型の評価項目に対しては，Kaplan-Meier 法を用いて要約した。

(2) 主解析時（カットオフ日：2022 年 5 月 16 日，評価資料：5.3.5.2.1-1）

1) 結果

「0.4 mg/kg QW SC 投与」は，本試験で 0.4 mg/kg を QW SC 投与された T 細胞リダイレクト療法治療歴がない集団を示し，「併合 RP2D」は第 1 相の該当被験者と第 2 相コホート A の併合集団を示す。「0.8 mg/kg Q2W SC 投与」は，本試験で 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与された T 細胞リダイレクト療法治療歴がない集団を示し，「併合 RP2D」は第 1 相の該当被験者と第 2 相コホート C の併合集団を示す。「T 細胞リダイレクト療法治療歴あり」は，本試験で 0.4 mg/kg を QW SC 投与又は 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与された T 細胞リダイレクト療法治療歴がある集団を示し，「併合 RP2D」は第 1 相の該当被験者と第 2 相コホート B の併合集団を示す。

a) 対象集団

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに本薬の投与を開始した 501 例を有効性及び安全性の解析対象とした。501 例のうち，0.4 mg/kg QW SC 投与が 143 例（そのうち第 2 相コホート A が 122 例），0.8 mg/kg Q2W SC 投与が 145 例（そのうち第 2 相コホート C が 109 例），T 細胞リダイレクト療法治療歴ありが 51 例（そのうち第 2 相コホート B が 34 例）であった。残り 162 例は第 1 相で RP2D 以外の投与を受けた。

第 1 相及び第 2 相で 2 種類の RP2D いずれかを投与された集団では，全例が triple-class exposed（PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療歴を有する）であり，約 70%が penta-exposed（2 剤以上の PI，2 剤以上の IMiD 及び 1 剤以上の抗 CD38 抗体の治療歴を有する）の被験者であった。4 ライン以上の前治療歴を有する被験者の割合は 75%超であった。大部分が直近の前治療ラインに対して治療抵抗性を示し（T 細胞リダイレクト療法治療歴なしで 90%超，T 細胞リダイレクト療法治

療歴ありで約 60%），triple-class refractory（PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療に対し治療抵抗性を示す）の被験者の割合は約 70%～80%であった。

b) 薬物動態（PK）

第 1 相の IV 投与では，被験者の大部分が目標用量初回投与である Cycle 1 Day 1 の本薬投与後 2 時間までに最高血清中濃度（C_{max}）に達した。その後は減少し，消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は Cycle 1 で 2.1～4.9 日，Cycle 3 で 2.7～6.0 日であった。検討した全ての用量で，C_{max} 及び投与間隔内の血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{τ}）は用量にほぼ比例して増加した。第 1 相の SC 投与では，被験者の大部分は Cycle 1 Day 1 の本薬投与後約 2～7 日で C_{max} に達した。C_{max} 及び AUC_{τ} は用量にほぼ比例して増加した。Cycle 3 Day 1 時点の C_{max} の蓄積率の平均値は QW 投与で約 3.0～4.1，Q2W 投与で約 1.6～2.7 であり，AUC_{τ} の蓄積率の平均値は QW 投与で約 4.9～5.8，Q2W 投与で約 1.9～3.0 であった。

第 1 相で 0.4 mg/kg を QW SC 投与された集団の，Cycle 1 Day 1 の本薬投与時の最高血清中濃度到達時間（T_{max}）の範囲は約 1～8 日，C_{max} の平均値は 1568 ng/mL であった。Cycle 3 Day 1 時点の C_{max} 及び AUC_{τ} の蓄積率の平均値は，3.94 及び 4.50 であった。0.8 mg/kg を Q2W SC 投与された集団の Cycle 1 Day 1 の本薬投与時の T_{max} の範囲は約 2～14 日，C_{max} の平均値は 2507 ng/mL であった。Cycle 3 Day 1 時点の C_{max} 及び AUC_{τ} の蓄積率の平均値は，2.33 及び 2.17 であった。

第 1 相では，本薬の血清中濃度－時間プロファイルは，2 種類の推定 RP2D で同程度であった。推定 RP2D で投与した際の本薬の平均血清中トラフ濃度は，*ex vivo* 細胞傷害アッセイで特定された 90%効果濃度（EC_{90}）の最大値を上回る値で維持された。第 2 相では，RP2D で投与した際の本薬の血清中濃度は，T 細胞リダイレクト療法治療歴の有無によらず同程度であった。

c) 免疫原性

追加解析時の結果を参照（2.7.6.1.1.1(3)1)c)）。

d) 薬力学／バイオマーカー

第 1 相で本薬に対し深い奏効を示した被験者では，初回投与サイクルの IV 又は SC 投与後に可溶性 B 細胞成熟抗原が大きく減少した。0.02 mg/kg 以上の IV 投与又は 0.135 mg/kg 以上の SC 投与を受けた被験者では，本薬投与後にサイトカイン誘導，T 細胞活性化及び T 細胞再分配が認められた。IV 又は SC 投与を受けた被験者のいずれも，初回投与サイクル中に CD19+ B 細胞の意味のある変化は認められなかった。

0.4 mg/kg QW SC 投与では，本薬の投与後にサイトカイン誘導，T 細胞活性化及び T 細胞再分配が認められた。治療効果とインターロイキン（IL）-6，インターフェロン γ（IFN-γ），腫瘍壊死因子 α（TNF-α），IL-10 又は可溶性 IL-2Rα の最大変化率との間に統計学的に意味のある相関は認められなかったが，非奏効例と比較して奏効例で IL-10 及び可溶性 IL-2Rα が多く誘導される傾向がみられた。治療効果と CD4+ 又は CD8+ T 細胞上に発現した CD25，CD38，ヒト白血球抗原（HLA）-DR，リンパ球活性化遺伝子-3（LAG-3），プログラム細胞死 1（PD-1）又は T 細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有タンパク質（TIM-3）の最大変化率との間に統計学的に意味のある相関は認められなかったが，非奏効例と比較して奏効例で CD38，LAG-3 及び TIM-3 が多く誘導される傾向がみられた。初回投与サイクル中に CD19+ B 細胞の意味のある変化は認められなかった。

0.8 mg/kg Q2W SC 投与では，本薬の投与後にサイトカイン誘導，T 細胞活性化及び T 細胞再分配が認められた。治療効果と IL-6，IFN-γ，TNF-α，IL-10 又は可溶性 IL-2Rα の最大変化率との間に統計学的に意味のある相関は認められなかったが，非奏効例と比較して奏効例で IL-10 及び可溶性 IL-2Rα が多く誘導される傾向がみられた。治療効果と CD4+ 又は CD8+ T 細胞上に発現した CD25，CD38，HLA-DR，LAG-3，PD-1 又は TIM-3 の最大変化率との間に統計学的に意味のある相関は認められなかったが，非奏効例と比較して奏効例で LAG-3 及び TIM-3 が多く誘導される傾向がみられた。初回投与サイクル中に CD19+ B 細胞の意味のある変化は認められなかった。

T 細胞リダイレクト療法治療歴ありの結果も，0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与と同様であったが，被験者数が少ないため解釈には限界があった。

e) 有効性

第 1 相では，0.001 mg/kg 以上の Q2W IV 投与，0.045 mg/kg 以上の QW SC 投与で治療効果が認められ，推定 RP2D（0.4 mg/kg QW SC 投与又は 0.8 mg/kg Q2W SC 投与）まで治験担当医師判定に基づく ORR は高くなり，DOR の中央値も長くなった。推定 RP2D より高用量では，用量増加に伴う治療効果の増強は認められなかった。低用量（0.135 mg/kg QW SC 投与等）では有効性が認められたものの，VGPR 以上の深い奏効が認められた被験者の割合は推定 RP2D と比較して低く，DOR の中央値も短かった。これらの結果及び次項で述べる安全性の結果より，RP2D は 0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与を選択した。

0.4 mg/kg QW SC 投与の追跡期間の中央値は併合 RP2D で 11.04 カ月，コホート A で 10.81 カ月であった。IRC 判定に基づく ORR は高かった（併合 RP2D で 72.7%，コホート A で 73.0%）。部分集団解析では，4 ライン以上の前治療歴を有する集団や triple-class refractory の集団を含め，ほとんどの部分集団で ORR はおおむね一貫していた。奏効例の大部分は Cycle 2 開始までに奏効が認められ，時間経過とともに奏効が深くなった。最良効果が VGPR 以上及び CR 以上の被験者の割合は，併合 RP2D で 58.0%及び 28.7%，コホート A で 56.6%及び 27.9%であった。奏効例では，追跡期間が 9 カ月以上であった被験者の割合は併合 RP2D 及びコホート A のいずれも 79.8%であった。本薬投与による持続的な奏効が得られ，DOR の中央値は併合 RP2D で 9.3 カ月，コホート A で 8.3 カ月であり，奏効後 6 カ月及び 9 カ月時点で奏効を持続していた被験者の割合は，併合 RP2D で 67.1%及び 50.1%，コホート A で 66.7%及び 48.2%と推定された。10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は，併合 RP2D で 30.1%，コホート A で 32.8%であり，CR 以上を達成した被験者の 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は，併合 RP2D で 48.8%，コホート A で 52.9%であった。IRC 判定に基づく PFS の中央値は併合 RP2D で 7.5 カ月，コホート A で 7.0 カ月であった。OS は被験者の多くが生存しており CCO 時点で打ち切りとなり，データは mature ではなかった。有効性の結果は，第 1 相で 0.4 mg/kg を QW SC 投与された集団と第 2 相コホート A でおおむね同様であり，また IRC 判定，コンピュータ・アルゴリズムを用いた判定及び治験担当医師判定に基づく結果は同程度であった。

0.8 mg/kg Q2W SC 投与の追跡期間の中央値は併合 RP2D で 5.09 カ月，コホート C で 4.70 カ月であった。IRC 判定に基づく ORR は併合 RP2D で 55.2%，コホート C で 50.5%であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（CCO の 3 カ月以上前）までに本薬の投与を開始した 111 例（追跡期間の中央値は 5.88 カ月）の IRC 判定に基づく ORR は 65.8%であり，0.4 mg/kg QW SC 投与の部分集団で追跡期

間の中央値がほぼ同じ（6.00 カ月）であった被験者 112 例の ORR（68.8%）と同程度であった。有効性データは mature ではなかったものの，奏効が持続している傾向が示され，奏効後 6 カ月時点で奏効を持続していた被験者の割合は併合 RP2D で 78.5%，コホート C で推定不能，投与開始から 6 カ月時点の PFS 率は併合 RP2D で 58.5%，コホート C で 66.7%と推定された。

T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（追跡期間の中央値は併合 RP2D で 8.15 カ月，コホート B で 6.97 カ月）では，IRC 判定に基づく ORR は併合 RP2D で 58.8%，コホート B で 64.7%であった。

f) 患者報告アウトカム（PRO）

第 2 相で評価した疾患関連症状及び健康関連の生活の質は，step-up 投与のための入院後，ベースラインからわずかに悪化したが，その後の評価ではベースラインから全般的に改善した。全ての PRO 評価で一貫して，意味のある疼痛の軽減及び健康状態の改善が認められた。

g) 安全性

0.4 mg/kg QW SC 投与では，全例に有害事象が認められた。被験者の大部分（76.2%）が Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した。本薬の投与中止に至った有害事象は 4.9%，死亡に至った有害事象は 3.5%の被験者に認められた。本薬と関連性がある死亡に至った有害事象は認められなかった。発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（79.0%），味覚不全（48.3%），貧血（44.8%），体重減少（39.9%），発熱（37.1%），好中球減少症（34.3%），リンパ球減少症（28.0%），血小板減少症（27.3%），皮膚剥脱（26.6%），無力症（25.9%），口内乾燥（25.2%），下痢及び嚥下障害（各 23.8%），疲労（22.4%），皮膚乾燥及び爪の障害（各 21.7%），発疹（21.0%）であった。

0.8 mg/kg Q2W SC 投与では，全例に有害事象が認められた。被験者の大部分（69.7%）が Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した。本薬の投与中止に至った有害事象は 6.2%，死亡に至った有害事象は 4.1%の被験者に認められた。本薬と関連性がある死亡に至った有害事象は認められなかった。発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（72.4%），味覚不全（46.2%），貧血（39.3%），皮膚剥脱（37.2%），口内乾燥（36.6%），体重減少（32.4%），皮膚乾燥（29.7%），好中球減少症（28.3%），血小板減少症（26.9%），リンパ球減少症（26.2%），発熱（24.1%），嚥下障害（22.8%），下痢（22.1%），疲労及び食欲減退（各 20.0%）であった。

T 細胞リダイレクト療法治療歴ありでは，全例に有害事象が認められた。被験者の大部分（84.3%）が Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した。本薬の投与中止に至った有害事象は 5.9%の被験者に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（76.5%），味覚不全（60.8%），口内乾燥及び好中球減少症（各 49.0%），貧血（43.1%），皮膚剥脱（41.2%），疲労（37.3%），血小板減少症（35.3%），皮膚乾燥（31.4%），そう痒症及び体重減少（各 29.4%），爪の障害及び発熱（各 25.5%），便秘，嚥下障害及び白血球減少症（各 23.5%）であった。

CRS 及びリンパ球減少症は本薬の作用機序と一致していた。CRS は step-up 投与及び目標用量初回投与時に認められることが多く，大部分が低 Grade で，治験実施計画書で規定された支持療法等により消失した。「神経系有害事象」［本薬との関連性を問わず，神経系障害（器官別大分類［SOC］）及び精神障害（SOC）に分類される事象］の大部分は最悪 Grade が 1 又は 2 であっ

た。「神経毒性」（治験担当医師により本薬との関連性があると判断された「神経系有害事象」のうち，味覚不全，味覚消失，味覚減退，味覚障害を除いた事象）が認められた被験者の割合は，0.4 mg/kg QW SC 投与で 29.4%，0.8 mg/kg Q2W SC 投与で 24.8%であり，主に ICANS 及び頭痛が認められた。本薬の投与中止に至った「神経毒性」の発現割合は低く（0.4 mg/kg QW SC 投与で 1.4%，0.8 mg/kg Q2W SC 投与で 0.7%），全て ICANS の発現による投与中止であった。ICANS が認められたその他の被験者は，主にコルチコステロイド，デキサメタゾン又はトシリズマブによる治療後に本薬の投与を継続した。投与に伴う全身性反応（sARR）及び注射部位反応（ISR）が認められた被験者の割合は低く，大部分が低 Grade で，本薬の投与中止に至った事象はなかった。被験者の約半数に「発疹以外の皮膚毒性」（皮膚剥脱，皮膚乾燥，そう痒症，手掌・足底発赤知覚不全症候群）又は「爪毒性」（爪変色，爪の障害，爪甲剥離症，爪甲脱落症，爪破損，爪ジストロフィー，爪毒性，爪線状隆起）が認められたが，ほとんどは最悪 Grade が 1 又は 2 であった。第 1 相では，味覚不全，口内乾燥，嚥下障害，口腔咽頭痛及び皮膚剥脱の発現割合が用量の増加とともに高くなる傾向が認められたが，本薬の投与中止に至った事象はなかった。

h) 医療資源利用状況

第 2 相で本薬の投与を受けた被験者の大部分が何らかの診療（治験実施計画書で規定した手順，検査及び受診は除外する）を受けた（コホート A で 77.9%，コホート C で 63.3%，以下同順）。被験者が受けた診療の内訳は入院（58.2%，44.0%），救急外来受診（11.5%，12.8%）及び外来受診（50.0%，29.4%）であった。診療件数の大部分は有害事象による受診であった。

2) 結論

本試験の主解析の結果，本薬の単剤療法は複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に臨床的ベネフィットをもたらすことが示された。0.4 mg/kg QW SC 投与では ORR は 70%超であり，4 ライン以上の前治療歴を有する被験者及び triple-class refractory の被験者でも同程度の奏効が認められた。奏効は深く，持続的であった。0.8 mg/kg Q2W SC 投与及び T 細胞リダイレクト療法治療歴ありでも治療効果が認められた。CCO の 3 カ月以上前に 0.8 mg/kg Q2W SC 投与を開始した被験者の ORR は，0.4 mg/kg QW SC 投与の部分集団で追跡期間の中央値がほぼ同じであった被験者の ORR と同程度であり，患者及び医療従事者にとってより利便性の高い治療法となることが示唆された。

2 種類の RP2D はいずれも予測可能かつ臨床的に管理可能な安全性プロファイルを有していた。0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与の安全性の結果はおおむね同様であり，より高用量の SC 投与よりも忍容性が良好であった。PK 及び薬力学的評価により，RP2D の有用性が更に裏付けられた。

本試験の主解析で得られたデータより，前治療のライン数又は前治療に対する治療抵抗性の程度を問わず，主要な 3 クラスの治療薬（PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体）を含む治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する，本薬治療の良好なベネフィット・リスクバランスが認められた。

(3) 追加解析時（カットオフ日：2023 年 1 月 17 日，評価資料：5.3.5.2.1-2）

1) 結果

a) 対象集団

主解析と同じく，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに本薬の投与を開始した 501 例を有効性及び安全性の解析対象とした。

b) 薬物動態（PK）

主解析時の PK データからの更新はなかった。

c) 免疫原性

第 1 相で抗薬物抗体（ADA）評価が可能であった被験者のうち，ADA 陽性であった割合は，IV 投与で 14.1%，SC 投与で 24.8%であった。0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与で ADA 陽性であった被験者の割合は，34.1%及び 35.3%であった。ADA が本薬の PK 又は安全性（CRS，sARR，ISR）に及ぼす明らかな影響は認められず，また ADA 陽性例で有効性が減弱する傾向は認められなかった。

d) 薬力学／バイオマーカー

第 1 相で本薬に対し深い奏効を示した被験者では，主解析時と同様に初回投与サイクルの IV 又は SC 投与後に可溶性 B 細胞成熟抗原が大きく減少した。その他のバイオマーカー評価（T 細胞再分配及び B 細胞の変化等）では，主解析時のデータからの更新はなかった。

e) 有効性

第 1 相では，主解析時と同様に 0.001 mg/kg 以上の Q2W IV 投与，0.045 mg/kg 以上の QW SC 投与で治療効果が認められ，推定 RP2D（0.4 mg/kg QW SC 投与又は 0.8 mg/kg Q2W SC 投与）まで治験担当医師判定に基づく ORR は高くなり，DOR の中央値も長くなった。推定 RP2D より高用量では，用量増加に伴う治療効果の増強は認められなかった。低用量（0.135 mg/kg QW SC 投与等）では有効性が認められたものの，VGPR 以上の深い奏効が認められた被験者の割合は推定 RP2D と比較して低く，DOR の中央値も短かった。

0.4 mg/kg QW SC 投与の追跡期間の中央値は併合 RP2D で 18.79 カ月，コホート A で 18.66 カ月であった。IRC 判定に基づく ORR は主解析時と同様に高かった（併合 RP2D で 74.1%，コホート A で 74.6%）。部分集団解析では，4 ライン以上の前治療歴を有する集団や triple-class refractory の集団を含め，ほとんどの部分集団で ORR はおおむね一貫していた。奏効例の大部分は時間経過とともに奏効が深くなった。最良効果が VGPR 以上及び CR 以上の被験者の割合は，併合 RP2D で 59.4%及び 33.6%，コホート A で 58.2%及び 33.6%であった。奏効例では，追跡期間が 9 カ月以上であった被験者の割合は併合 RP2D で 87.7%，コホート A で 89.0%であった。本薬投与による持続的な奏効が得られ，DOR の中央値は併合 RP2D で 9.5 カ月，コホート A で 8.8 カ月であり，奏効後 6 カ月，9 カ月及び 12 カ月時点で奏効を持続していた被験者の割合は，併合 RP2D で 67.2%，51.5%及び 43.5%，コホート A で 66.8%，49.9%及び 41.9%と推定された。10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は，併合 RP2D で 30.8%，コホート A で 33.6%であり，CR 以上を達成した被験者の 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は，併合 RP2D で 54.2%，コホート A で 58.5%であった。IRC 判定に基づく PFS の中央値は併合 RP2D 及びコホート A のいずれも 7.5 カ月であった。OS

は被験者の多くが生存しており CCO 時点で打ち切りとなり，データは mature ではなかった。有効性の結果は，主解析時と同様に，第 1 相で 0.4 mg/kg を QW SC 投与された集団と第 2 相コホート A でおおむね同様であり，また IRC 判定，コンピュータ・アルゴリズムを用いた判定及び治験担当医師判定に基づく結果は同程度であった。

0.8 mg/kg Q2W SC 投与の追跡期間の中央値は併合 RP2D で 12.71 カ月，コホート C で 12.29 カ月であった。IRC 判定に基づく ORR は併合 RP2D で 71.7%，コホート C で 72.5%であり，主解析時よりも高かった。部分集団解析では，4 ライン以上の前治療歴を有する集団や triple-class refractory の集団を含め，ほとんどの部分集団で ORR はおおむね一貫していた。奏効例の大部分は Cycle 2 開始までに奏効が認められ，時間経過とともに奏効が深くなった。最良効果が VGPR 以上及び CR 以上の被験者の割合は，併合 RP2D で 60.7%及び 38.6%，コホート C で 62.4%及び 40.4%であった。奏効例では，追跡期間が 9 カ月以上であった被験者の割合は併合 RP2D で 88.5%，コホート C で 88.6%であった。本薬投与による持続的な奏効が得られ，併合 RP2D 及びコホート C のいずれも DOR は中央値に達しておらず，奏効後 6 カ月，9 カ月及び 12 カ月時点で奏効を持続していた被験者の割合は，併合 RP2D で 82.2%，76.3%及び 69.3%，コホート C で 87.1%，82.7%及び 80.0%と推定された。10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は，併合 RP2D で 29.7%，コホート C で 36.7%であり，CR 以上を達成した被験者の 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は，併合 RP2D で 42.9%，コホート C で 47.7%であった。IRC 判定に基づく PFS の中央値は併合 RP2D で 14.2 カ月，コホート C で未到達であり，データは mature ではなかった。OS は被験者の多くが生存しており CCO 時点で打ち切りとなり，データは mature ではなかった。

T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（追跡期間の中央値は併合 RP2D で 14.75 カ月，コホート B で 14.00 カ月）では，IRC 判定に基づく ORR は併合 RP2D で 64.7%，コホート B で 73.5%であった。

0.4 mg/kg QW SC 投与，0.8 mg/kg Q2W SC 投与及び T 細胞リダイレクト療法治療歴ありの有効性の結果の概要を表 2.7.6.1.1-1 に示す。

表 2.7.6.1.1-1 有効性の結果の概要（2023 年 1 月 CCO）

	0.4 mg/kg Weekly SC	0.8 mg/kg Q2W SC	Prior T Cell Redirection
Analysis set: All Treated	143	145	51
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)			
n (%)	106 (74.1%)	104 (71.7%)	33 (64.7%)
95% CI	(66.1%, 81.1%)	(63.7%, 78.9%)	(50.1%, 77.6%)
Response category, n (%)			
Stringent complete response (sCR)	34 (23.8%)	43 (29.7%)	15 (29.4%)
Complete response (CR)	14 (9.8%)	13 (9.0%)	3 (5.9%)
Very good partial response (VGPR)	37 (25.9%)	32 (22.1%)	10 (19.6%)
Partial response (PR)	21 (14.7%)	16 (11.0%)	5 (9.8%)
Follow-up, responders			
Median (Range), months	18.86 (2.7; 32.9)	12.88 (4.1; 26.1)	15.28 (4.9+; 29.0)
Duration of response (DOR)			
Median (95% CI), months	9.5 (6.7, 13.3)	NE (13.0, NE)	11.9 (4.8, NE)
12-month event-free rate % (95% CI)	43.5 (33.8, 52.8)	69.3 (57.8, 78.2)	48.2 (29.4, 64.7)
Follow-up, All Treated			
Median (Range), months	18.79 (0.5+; 32.9)	12.71 (0.2+; 26.1)	14.75 (1.0+; 29.0)
Progression-free survival (PFS)			
Median (95% CI), months	7.5 (5.7, 9.4)	14.2 (9.6, NE)	5.1 (3.4, 12.3)
12-month PFS rate % (95% CI)	34.9 (27.0, 42.9)	54.4 (45.3, 62.6)	38.1 (24.8, 51.2)

	0.4 mg/kg Weekly SC	0.8 mg/kg Q2W SC	Prior T Cell Redirection
Overall survival (OS)			
Median (95% CI), months	NE (25.6, NE)	NE (20.1, NE)	NE (11.6, NE)
12-month OS rate % (95% CI)	76.4 (68.3, 82.7)	77.4 (69.1, 83.7)	62.9 (47.5, 74.9)

Key: CI = confidence interval; NE = not estimable; Q2W = once every 2 weeks; SC = subcutaneous
+ Denotes subjects who died.
Overall response and response category based on Independent Review Committee assessment.

f) 患者報告アウトカム（PRO）

第 2 相で評価した疾患関連症状及び健康関連の生活の質は，step-up 投与のための入院後，ベースラインからわずかに悪化又は変化なしであったが，その後の評価ではベースラインから全般的に改善した。全ての PRO 評価で一貫して，意味のある疼痛の軽減及び健康状態の改善が認められた。

g) 安全性

0.4 mg/kg QW SC 投与では，全例に有害事象が認められた。被験者の大部分（77.6%）が Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した。本薬の投与中止に至った有害事象は 4.9%，死亡に至った有害事象は 3.5%の被験者に認められた。本薬と関連性がある死亡に至った有害事象は認められなかった。発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（79.0%），味覚不全（50.3%），貧血（44.8%），体重減少（41.3%），発熱（39.2%），好中球減少症（35.0%），皮膚剥脱及びリンパ球減少症（各 28.0%），無力症及び血小板減少症（各 27.3%），口内乾燥（26.6%），下痢（25.2%），疲労（24.5%），嚥下障害（23.8%），皮膚乾燥及び爪の障害（各 22.4%），そう痒症及び発疹（各 21.0%），悪心（20.3%）であった。

0.8 mg/kg Q2W SC 投与では，全例に有害事象が認められた。被験者の大部分（77.9%）が Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した。本薬の投与中止に至った有害事象は 8.3%，死亡に至った有害事象は 4.1%の被験者に認められた。本薬と関連性がある死亡に至った有害事象は認められなかった。発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（74.5%），味覚不全（49.0%），貧血（45.5%），体重減少（41.4%），皮膚剥脱及び口内乾燥（各 40.0%），皮膚乾燥（33.1%），血小板減少症（29.7%），リンパ球減少症（29.0%），好中球減少症（28.3%），下痢，疲労及び発熱（各 27.6%），食欲減退（26.2%），嚥下障害（24.8%），COVID-19（23.4%），そう痒症（22.1%），爪の障害（21.4%），味覚消失，頭痛及び低カリウム血症（各 20.7%）であった。

T 細胞リダイレクト療法治療歴ありでは，全例に有害事象が認められた。被験者の大部分（90.2%）が Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した。本薬の投与中止に至った有害事象は 7.8%の被験者に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（76.5%），味覚不全（60.8%），好中球減少症（54.9%），口内乾燥（51.0%），貧血（49.0%），皮膚剥脱及び疲労（各 45.1%），血小板減少症（37.3%），皮膚乾燥（33.3%），そう痒症，発熱及び咳嗽（各 31.4%），体重減少（29.4%），爪の障害（27.5%），便秘，嚥下障害及び白血球減少症（各 23.5%），食欲減退（21.6%）であった。

主解析時と同様に，CRS 及びリンパ球減少症は本薬の作用機序と一致していた。CRS は step-up 投与及び目標用量初回投与時に認められることが多く，大部分が低 Grade で，治験実施計画書で規定された支持療法等により消失した。「神経系有害事象」の大部分は最悪 Grade が 1 又

は 2 であった。「神経毒性」が認められた被験者の割合は，0.4 mg/kg QW SC 投与で 30.8%，0.8 mg/kg Q2W SC 投与で 29.7%であり，主に ICANS 及び頭痛が認められた。本薬の投与中止に至った「神経毒性」の発現割合は低く（0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与のいずれも 1.4%），多くが ICANS の発現による投与中止であった。ICANS が認められたその他の被験者は，主にコルチコステロイド，デキサメタゾン又はトシリズマブによる治療後に本薬の投与を継続した。sARR 及び ISR が認められた被験者の割合は低く，大部分が低 Grade で，本薬の投与中止に至った事象はなかった。被験者の半数以上に「発疹以外の皮膚毒性」又は「爪毒性」が認められたが，ほとんどは最悪 Grade が 1 又は 2 であった。第 1 相では，味覚不全，口内乾燥，嚥下障害，口腔咽頭痛及び皮膚剥脱の発現割合が用量の増加とともに高くなる傾向が認められたが，本薬の投与中止に至った事象はまれであった。

h) 医療資源利用状況

第 2 相で本薬の投与を受けた被験者の大部分が何らかの診療（治験実施計画書で規定した手順，検査及び受診は除外する）を受けた（コホート A で 82.0%，コホート C で 78.9%，以下同順）。被験者が受けた診療の内訳は入院（59.0%，54.1%），救急外来受診（13.1%，17.4%）及び外来受診（57.4%，47.7%）であった。診療件数の大部分は有害事象による受診であった。

2) 結論

本試験の追加解析の結果，本薬の単剤療法は複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に引き続き臨床的ベネフィットをもたらすことが示された。0.4 mg/kg QW SC 投与では ORR は 70%超であり，4 ライン以上の前治療歴を有する被験者及び triple-class refractory の被験者でも同程度の奏効が認められた。奏効は深く，持続的であった。より長期の追跡期間で認められた 0.8 mg/kg Q2W SC 投与の有効性は，0.4 mg/kg QW SC 投与の結果と同様であり，患者及び医療従事者にとってより利便性の高い治療法となることが再確認された。T 細胞リダイレクト療法治療歴ありでも同様の治療効果が認められた。

2 種類の RP2D はいずれも臨床的に管理可能で同程度の安全性プロファイルを有しており，追跡期間が 8 カ月間延長したことによる新たな安全性の懸念は認められなかった。0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与の安全性の結果はおおむね同様であり，より高用量の SC 投与よりも忍容性が良好であった。ADA が本薬の PK 又は安全性（CRS，sARR，ISR）に及ぼす明らかな影響は認められず，また ADA 陽性例で有効性が減弱する傾向は認められなかった。

本試験の追加解析で得られたデータより，前治療のライン数又は前治療に対する治療抵抗性の程度を問わず，主要な 3 クラスの治療薬（PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体）を含む治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する，本薬治療の良好なベネフィット・リスクバランスが引き続き認められた。

2.7.6.1.1.2 有害事象

2023 年 1 月 17 日の CCO 時点までに，0.4 mg/kg QW SC 投与，0.8 mg/kg Q2W SC 投与及び T 細胞リダイレクト療法治療歴ありで認められた全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象を，それぞれ表 2.7.6.1.1-2，表 2.7.6.1.1-3 及び表 2.7.6.1.1-4 に示す。

表 2.7.6.1.1-2 全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象（0.4 mg/kg QW SC 投与，2023 年 1 月 CCO）

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: All Treated	21		122		143	
Subjects with 1 or more TEAEs	21 (100.0%)	21 (100.0%)	122 (100.0%)	122 (100.0%)	143 (100.0%)	143 (100.0%)
MedDRA system organ class / preferred term						
神経系障害	19 (90.5%)	17 (81.0%)	103 (84.4%)	95 (77.9%)	122 (85.3%)	112 (78.3%)
味覚不全	15 (71.4%)	15 (71.4%)	57 (46.7%)	54 (44.3%)	72 (50.3%)	69 (48.3%)
味覚消失	1 (4.8%)	1 (4.8%)	27 (22.1%)	25 (20.5%)	28 (19.6%)	26 (18.2%)
頭痛	6 (28.6%)	3 (14.3%)	21 (17.2%)	10 (8.2%)	27 (18.9%)	13 (9.1%)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	-	-	13 (10.7%)	13 (10.7%)	-	-
浮動性めまい	1 (4.8%)	0	9 (7.4%)	2 (1.6%)	10 (7.0%)	2 (1.4%)
味覚障害	2 (9.5%)	2 (9.5%)	8 (6.6%)	8 (6.6%)	10 (7.0%)	10 (7.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (19.0%)	2 (9.5%)	5 (4.1%)	2 (1.6%)	9 (6.3%)	4 (2.8%)
末梢性ニューロパチー	0	0	5 (4.1%)	1 (0.8%)	5 (3.5%)	1 (0.7%)
錯感覚	0	0	4 (3.3%)	4 (3.3%)	4 (2.8%)	4 (2.8%)
坐骨神経痛	0	0	4 (3.3%)	0	4 (2.8%)	0
振戦	0	0	4 (3.3%)	1 (0.8%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)
無嗅覚	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
脳症	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
感覚鈍麻	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
味覚減退	0	0	3 (2.5%)	3 (2.5%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
傾眠	0	0	3 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
免疫性ニューロパチー	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
健忘	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
失語症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
失行症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
平衡障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
灼熱足症候群	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
灼熱感	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
手根管症候群	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
注意力障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
異常感覚	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
書字障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0

Confidential

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
不全片麻痺	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
知覚過敏	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
嗜眠	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
片頭痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
神経痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
嗅覚錯誤	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
上肢静止不能症候群	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
会話障害	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
脊髄圧迫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
失神	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	18 (85.7%)	18 (85.7%)	99 (81.1%)	94 (77.0%)	117 (81.8%)	112 (78.3%)
皮膚剥脱	8 (38.1%)	8 (38.1%)	32 (26.2%)	32 (26.2%)	40 (28.0%)	40 (28.0%)
皮膚乾燥	6 (28.6%)	5 (23.8%)	26 (21.3%)	24 (19.7%)	32 (22.4%)	29 (20.3%)
爪の障害	5 (23.8%)	3 (14.3%)	27 (22.1%)	27 (22.1%)	32 (22.4%)	30 (21.0%)
そう痒症	7 (33.3%)	6 (28.6%)	24 (19.7%)	16 (13.1%)	31 (21.7%)	22 (15.4%)
発疹	3 (14.3%)	2 (9.5%)	28 (23.0%)	22 (18.0%)	31 (21.7%)	24 (16.8%)
爪甲脱落症	3 (14.3%)	3 (14.3%)	16 (13.1%)	13 (10.7%)	19 (13.3%)	16 (11.2%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (4.8%)	1 (4.8%)	16 (13.1%)	16 (13.1%)	17 (11.9%)	17 (11.9%)
爪ジストロフィー	0	0	16 (13.1%)	16 (13.1%)	16 (11.2%)	16 (11.2%)
斑状丘疹状皮疹	4 (19.0%)	4 (19.0%)	11 (9.0%)	11 (9.0%)	15 (10.5%)	15 (10.5%)
脱毛症	2 (9.5%)	2 (9.5%)	8 (6.6%)	7 (5.7%)	10 (7.0%)	9 (6.3%)
紅斑	1 (4.8%)	1 (4.8%)	8 (6.6%)	8 (6.6%)	9 (6.3%)	9 (6.3%)
爪破損	2 (9.5%)	2 (9.5%)	6 (4.9%)	6 (4.9%)	8 (5.6%)	8 (5.6%)
爪甲剥離症	0	0	8 (6.6%)	8 (6.6%)	8 (5.6%)	8 (5.6%)
爪毒性	0	0	6 (4.9%)	6 (4.9%)	6 (4.2%)	6 (4.2%)
紅斑性皮疹	1 (4.8%)	1 (4.8%)	4 (3.3%)	4 (3.3%)	5 (3.5%)	5 (3.5%)
爪変色	1 (4.8%)	1 (4.8%)	3 (2.5%)	3 (2.5%)	4 (2.8%)	4 (2.8%)
爪線状隆起	2 (9.5%)	2 (9.5%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	4 (2.8%)	3 (2.1%)
睫毛眉毛脱落症	0	0	3 (2.5%)	3 (2.5%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
斑状皮疹	0	0	3 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
皮膚病変	0	0	3 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
湿疹	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
多汗症	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
過角化	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
間擦疹	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
斑	2 (9.5%)	0	0	0	2 (1.4%)	0
爪肥厚	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
手掌紅斑	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
小水疱性皮疹	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
蕁麻疹	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
ざ瘡	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
皮膚炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
接触皮膚炎	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
毛質異常	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
乏汗症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
爪上皮亀裂	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
爪甲点状凹窩	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
点状出血	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
足底紅斑	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
紫斑	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
丘疹性皮疹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
脂腺障害	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
皮膚灼熱感	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
皮膚亀裂	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
皮膚腫瘤	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
うっ滞性皮膚炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
毛細血管拡張症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
免疫系障害	17 (81.0%)	17 (81.0%)	97 (79.5%)	96 (78.7%)	114 (79.7%)	113 (79.0%)
サイトカイン放出症候群	17 (81.0%)	17 (81.0%)	96 (78.7%)	96 (78.7%)	113 (79.0%)	113 (79.0%)
低γグロブリン血症	1 (4.8%)	1 (4.8%)	4 (3.3%)	2 (1.6%)	5 (3.5%)	3 (2.1%)
化学物質アレルギー	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
多系統炎症性症候群	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (66.7%)	10 (47.6%)	96 (78.7%)	80 (65.6%)	110 (76.9%)	90 (62.9%)
発熱	7 (33.3%)	3 (14.3%)	49 (40.2%)	36 (29.5%)	56 (39.2%)	39 (27.3%)
無力症	1 (4.8%)	0	38 (31.1%)	31 (25.4%)	39 (27.3%)	31 (21.7%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
疲労	6 (28.6%)	6 (28.6%)	29 (23.8%)	22 (18.0%)	35 (24.5%)	28 (19.6%)
末梢性浮腫	5 (23.8%)	0	12 (9.8%)	3 (2.5%)	17 (11.9%)	3 (2.1%)
悪寒	1 (4.8%)	0	15 (12.3%)	9 (7.4%)	16 (11.2%)	9 (6.3%)
注射部位紅斑	2 (9.5%)	2 (9.5%)	11 (9.0%)	11 (9.0%)	13 (9.1%)	13 (9.1%)
粘膜の炎症	0	0	13 (10.7%)	10 (8.2%)	13 (9.1%)	10 (7.0%)
疼痛	2 (9.5%)	1 (4.8%)	7 (5.7%)	1 (0.8%)	9 (6.3%)	2 (1.4%)
注射部位発疹	0	0	4 (3.3%)	4 (3.3%)	4 (2.8%)	4 (2.8%)
インフルエンザ様疾患	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
非心臓性胸痛	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
末梢腫脹	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	0	3 (2.1%)	0
乾燥症	0	0	3 (2.5%)	3 (2.5%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
全身健康状態悪化	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
注射部位そう痒感	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
急性期反応	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
投与部位血腫	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
胸痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
粘膜疹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
熱感	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
歩行障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
注射部位不快感	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
注射部位局面	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
倦怠感	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
粘膜障害	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
粘膜乾燥	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
粘膜毒性	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
浮腫	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
分泌物分泌	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
胃腸障害	15 (71.4%)	12 (57.1%)	89 (73.0%)	74 (60.7%)	104 (72.7%)	86 (60.1%)
口内乾燥	6 (28.6%)	3 (14.3%)	32 (26.2%)	28 (23.0%)	38 (26.6%)	31 (21.7%)
下痢	7 (33.3%)	2 (9.5%)	29 (23.8%)	15 (12.3%)	36 (25.2%)	17 (11.9%)
嚥下障害	7 (33.3%)	7 (33.3%)	27 (22.1%)	23 (18.9%)	34 (23.8%)	30 (21.0%)
悪心	7 (33.3%)	3 (14.3%)	22 (18.0%)	12 (9.8%)	29 (20.3%)	15 (10.5%)
便秘	2 (9.5%)	0	21 (17.2%)	8 (6.6%)	23 (16.1%)	8 (5.6%)
口内炎	0	0	19 (15.6%)	16 (13.1%)	19 (13.3%)	16 (11.2%)
嘔吐	2 (9.5%)	0	10 (8.2%)	4 (3.3%)	12 (8.4%)	4 (2.8%)
舌炎	0	0	9 (7.4%)	7 (5.7%)	9 (6.3%)	7 (4.9%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
歯痛	2 (9.5%)	0	6 (4.9%)	3 (2.5%)	8 (5.6%)	3 (2.1%)
腹痛	4 (19.0%)	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	7 (4.9%)	1 (0.7%)
上腹部痛	0	0	7 (5.7%)	2 (1.6%)	7 (4.9%)	2 (1.4%)
胃食道逆流性疾患	3 (14.3%)	1 (4.8%)	3 (2.5%)	0	6 (4.2%)	1 (0.7%)
口唇炎	0	0	4 (3.3%)	4 (3.3%)	4 (2.8%)	4 (2.8%)
消化不良	1 (4.8%)	1 (4.8%)	3 (2.5%)	3 (2.5%)	4 (2.8%)	4 (2.8%)
嚥下痛	0	0	4 (3.3%)	3 (2.5%)	4 (2.8%)	3 (2.1%)
メレナ	0	0	3 (2.5%)	0	3 (2.1%)	0
食道炎	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
口腔内痛	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
流涎過多	0	0	3 (2.5%)	3 (2.5%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
下腹部痛	1 (4.8%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	0
口角口唇炎	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
齲歯	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
鼓腸	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
鼠径ヘルニア	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
口腔知覚不全	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
経口毒性	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
舌紅斑	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
舌浮腫	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
腹部膨満	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
肛門の炎症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
肛門直腸障害	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
アフタ性潰瘍	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
唾液欠乏	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
大腸炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
腸憩室	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
腸炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
胃炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
消化器痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
歯肉痛	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
舌痛	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
痔核	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
口唇乾燥	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
口唇腫脹	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
転位歯	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
口腔粘膜血腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
歯周病	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
ひだ舌	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
直腸脱	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
レッチング	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
舌腫脹	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
舌乾燥	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
一過性舌乳頭炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
血液およびリンパ系障害	20 (95.2%)	18 (85.7%)	77 (63.1%)	57 (46.7%)	97 (67.8%)	75 (52.4%)
貧血	12 (57.1%)	6 (28.6%)	52 (42.6%)	30 (24.6%)	64 (44.8%)	36 (25.2%)
好中球減少症	14 (66.7%)	12 (57.1%)	36 (29.5%)	29 (23.8%)	50 (35.0%)	41 (28.7%)
リンパ球減少症	11 (52.4%)	11 (52.4%)	29 (23.8%)	20 (16.4%)	40 (28.0%)	31 (21.7%)
血小板減少症	9 (42.9%)	7 (33.3%)	30 (24.6%)	21 (17.2%)	39 (27.3%)	28 (19.6%)
白血球減少症	9 (42.9%)	7 (33.3%)	14 (11.5%)	12 (9.8%)	23 (16.1%)	19 (13.3%)
発熱性好中球減少症	1 (4.8%)	0	3 (2.5%)	0	4 (2.8%)	0
出血性障害	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
播種性血管内凝固	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
過粘稠度症候群	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
低フィブリノゲン血症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
リンパ節痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
リンパ組織過形成	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
骨髄球増加症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
好中球増加症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
臨床検査	15 (71.4%)	13 (61.9%)	71 (58.2%)	63 (51.6%)	86 (60.1%)	76 (53.1%)
体重減少	8 (38.1%)	8 (38.1%)	51 (41.8%)	47 (38.5%)	59 (41.3%)	55 (38.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (23.8%)	4 (19.0%)	12 (9.8%)	8 (6.6%)	17 (11.9%)	12 (8.4%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (28.6%)	5 (23.8%)	11 (9.0%)	5 (4.1%)	17 (11.9%)	10 (7.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (19.0%)	4 (19.0%)	9 (7.4%)	5 (4.1%)	13 (9.1%)	9 (6.3%)
C－反応性蛋白増加	0	0	12 (9.8%)	9 (7.4%)	12 (8.4%)	9 (6.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (14.3%)	3 (14.3%)	7 (5.7%)	5 (4.1%)	10 (7.0%)	8 (5.6%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
血中クレアチニン増加	2 (9.5%)	1 (4.8%)	4 (3.3%)	2 (1.6%)	6 (4.2%)	3 (2.1%)
リパーゼ増加	3 (14.3%)	1 (4.8%)	3 (2.5%)	2 (1.6%)	6 (4.2%)	3 (2.1%)
尿中血陽性	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	0	3 (2.1%)	0
インターロイキン濃度増加	0	0	3 (2.5%)	3 (2.5%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
血中乳酸増加	1 (4.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
血中リン減少	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
細菌検査陽性	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
血中重炭酸塩減少	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
血中リン増加	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
Ｃ－反応性蛋白異常	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
フィブリンＤダイマー増加	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
線維素溶解	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
国際標準比増加	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
便潜血陽性	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
プロカルシトニン増加	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
前立腺特異性抗原増加	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
喀痰異常	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
感染症および寄生虫症	10 (47.6%)	5 (23.8%)	74 (60.7%)	38 (31.1%)	84 (58.7%)	43 (30.1%)
上気道感染	1 (4.8%)	0	17 (13.9%)	4 (3.3%)	18 (12.6%)	4 (2.8%)
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (19.0%)	0	11 (9.0%)	0	15 (10.5%)	0
上咽頭炎	0	0	14 (11.5%)	3 (2.5%)	14 (9.8%)	3 (2.1%)
尿路感染	2 (9.5%)	1 (4.8%)	12 (9.8%)	1 (0.8%)	14 (9.8%)	2 (1.4%)
気管支炎	1 (4.8%)	0	11 (9.0%)	6 (4.9%)	12 (8.4%)	6 (4.2%)
肺炎	2 (9.5%)	0	9 (7.4%)	4 (3.3%)	11 (7.7%)	4 (2.8%)
気道感染	1 (4.8%)	1 (4.8%)	5 (4.1%)	2 (1.6%)	6 (4.2%)	3 (2.1%)
胃腸炎	0	0	5 (4.1%)	0	5 (3.5%)	0
口腔カンジダ症	2 (9.5%)	1 (4.8%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	5 (3.5%)	2 (1.4%)
鼻炎	1 (4.8%)	0	3 (2.5%)	2 (1.6%)	4 (2.8%)	2 (1.4%)
ライノウイルス感染	2 (9.5%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)
カンジダ感染	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
結膜炎	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	0	3 (2.1%)	0
副鼻腔炎	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
ブドウ球菌感染	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
歯感染	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
菌血症	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
細気管支炎	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
蜂巣炎	1 (4.8%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	0
医療機器関連感染	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
耳感染	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
大腸菌性尿路感染	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
真菌感染	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
歯肉炎	1 (4.8%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	0
感染	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
食道カンジダ症	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
爪真菌症	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
咽頭炎	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
ＲＳウイルス感染	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
敗血症	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
ウイルス性上気道感染	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
アデノウイルス感染	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
肛門膿瘍	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
細菌性前立腺炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
細菌尿	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
体部白癬	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
よう	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
ウイルス性結膜炎	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
膀胱炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
クレブシエラ膀胱炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
真菌性耳感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
エンテロバクター性菌血症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
大腸菌性腎盂腎炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
真菌性足感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
真菌性敗血症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
大腸菌性胃腸炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
消化管感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
帯状疱疹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
ヒトのエールリッヒア症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
埋込み部位感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
インフルエンザ	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
クレブシエラ性菌血症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
喉頭炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
モラクセラ感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
口腔真菌感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
中咽頭カンジダ症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
中耳炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
爪囲炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
点状角質融解症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
膿疱性皮疹	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
直腸膿瘍	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
回帰熱	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
腎膿瘍	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
ＲＳウイルス細気管支炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
網膜炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
ウイルス性網膜炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
唾液腺炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
レンサ球菌性菌血症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
細菌性尿路感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
腸球菌性尿路感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
ガードネレラ菌性膣炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
前庭神経炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
ウイルス感染	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
外陰部膣カンジダ症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
外陰膣真菌感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	15 (71.4%)	2 (9.5%)	69 (56.6%)	24 (19.7%)	84 (58.7%)	26 (18.2%)
背部痛	4 (19.0%)	0	24 (19.7%)	3 (2.5%)	28 (19.6%)	3 (2.1%)
関節痛	5 (23.8%)	1 (4.8%)	22 (18.0%)	2 (1.6%)	27 (18.9%)	3 (2.1%)
四肢痛	3 (14.3%)	0	16 (13.1%)	5 (4.1%)	19 (13.3%)	5 (3.5%)
骨痛	2 (9.5%)	0	13 (10.7%)	5 (4.1%)	15 (10.5%)	5 (3.5%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
筋骨格系胸痛	2 (9.5%)	0	11 (9.0%)	2 (1.6%)	13 (9.1%)	2 (1.4%)
筋肉痛	1 (4.8%)	0	9 (7.4%)	5 (4.1%)	10 (7.0%)	5 (3.5%)
顎痛	2 (9.5%)	2 (9.5%)	4 (3.3%)	3 (2.5%)	6 (4.2%)	5 (3.5%)
筋痙縮	0	0	5 (4.1%)	3 (2.5%)	5 (3.5%)	3 (2.1%)
頚部痛	1 (4.8%)	0	4 (3.3%)	0	5 (3.5%)	0
筋力低下	2 (9.5%)	0	2 (1.6%)	0	4 (2.8%)	0
筋骨格硬直	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
変形性関節症	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	0	3 (2.1%)	0
病的骨折	0	0	3 (2.5%)	0	3 (2.1%)	0
関節炎	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
顔面非対称	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
側腹部痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
肋骨部痛	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
椎間板変性症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
関節腫脹	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
筋萎縮	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
筋緊張	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
筋骨格痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
仙骨痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
軟部組織腫瘤	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
腱痛	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
代謝および栄養障害	16 (76.2%)	12 (57.1%)	61 (50.0%)	31 (25.4%)	77 (53.8%)	43 (30.1%)
食欲減退	6 (28.6%)	6 (28.6%)	21 (17.2%)	15 (12.3%)	27 (18.9%)	21 (14.7%)
低カリウム血症	4 (19.0%)	3 (14.3%)	15 (12.3%)	4 (3.3%)	19 (13.3%)	7 (4.9%)
低リン血症	7 (33.3%)	3 (14.3%)	9 (7.4%)	2 (1.6%)	16 (11.2%)	5 (3.5%)
低マグネシウム血症	3 (14.3%)	2 (9.5%)	10 (8.2%)	2 (1.6%)	13 (9.1%)	4 (2.8%)
高アミラーゼ血症	4 (19.0%)	4 (19.0%)	5 (4.1%)	3 (2.5%)	9 (6.3%)	7 (4.9%)
高カルシウム血症	1 (4.8%)	0	7 (5.7%)	2 (1.6%)	8 (5.6%)	2 (1.4%)
低ナトリウム血症	5 (23.8%)	5 (23.8%)	3 (2.5%)	2 (1.6%)	8 (5.6%)	7 (4.9%)
低アルブミン血症	1 (4.8%)	1 (4.8%)	6 (4.9%)	3 (2.5%)	7 (4.9%)	4 (2.8%)
低カルシウム血症	3 (14.3%)	1 (4.8%)	4 (3.3%)	2 (1.6%)	7 (4.9%)	3 (2.1%)
高尿酸血症	0	0	6 (4.9%)	3 (2.5%)	6 (4.2%)	3 (2.1%)
高血糖	0	0	5 (4.1%)	3 (2.5%)	5 (3.5%)	3 (2.1%)
脱水	1 (4.8%)	0	3 (2.5%)	0	4 (2.8%)	0
高フェリチン血症	0	0	3 (2.5%)	3 (2.5%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
鉄欠乏	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
ビタミンD欠乏	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (1.6%)	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)
高マグネシウム血症	1 (4.8%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	0
高リン血症	2 (9.5%)	1 (4.8%)	0	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
栄養障害	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
電解質失調	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
体液貯留	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
痛風	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
高コレステロール血症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
高カリウム血症	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
高ナトリウム血症	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
２型糖尿病	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (52.4%)	5 (23.8%)	50 (41.0%)	22 (18.0%)	61 (42.7%)	27 (18.9%)
咳嗽	5 (23.8%)	1 (4.8%)	23 (18.9%)	9 (7.4%)	28 (19.6%)	10 (7.0%)
口腔咽頭痛	7 (33.3%)	3 (14.3%)	10 (8.2%)	4 (3.3%)	17 (11.9%)	7 (4.9%)
呼吸困難	0	0	9 (7.4%)	4 (3.3%)	9 (6.3%)	4 (2.8%)
鼻出血	0	0	9 (7.4%)	0	9 (6.3%)	0
低酸素症	0	0	6 (4.9%)	1 (0.8%)	6 (4.2%)	1 (0.7%)
鼻漏	0	0	6 (4.9%)	0	6 (4.2%)	0
発声障害	1 (4.8%)	0	4 (3.3%)	3 (2.5%)	5 (3.5%)	3 (2.1%)
鼻閉	3 (14.3%)	2 (9.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (2.8%)	3 (2.1%)
咽喉乾燥	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
鼻乾燥	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
胸水	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
湿性咳嗽	1 (4.8%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	0
副鼻腔痛	2 (9.5%)	0	0	0	2 (1.4%)	0
咽喉刺激感	1 (4.8%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	0
カタル	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
喀血	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
しゃっくり	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
喉頭の炎症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
肺障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
咽頭腫脹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
肺うっ血	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
肺塞栓症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
肺高血圧症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
ラ音	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
気道うっ血	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
低音性連続性ラ音	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
くしゃみ	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
頻呼吸	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
喘鳴	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
精神障害	5 (23.8%)	1 (4.8%)	25 (20.5%)	5 (4.1%)	30 (21.0%)	6 (4.2%)
不眠症	1 (4.8%)	0	10 (8.2%)	2 (1.6%)	11 (7.7%)	2 (1.4%)
うつ病	2 (9.5%)	0	2 (1.6%)	0	4 (2.8%)	0
不安	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
錯乱状態	1 (4.8%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
睡眠障害	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
譫妄	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
抑うつ気分	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
抑うつ症状	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
失見当識	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
幻覚	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
易刺激性	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
リビドー減退	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
大うつ病	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
気分変化	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
神経過敏	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
眼障害	5 (23.8%)	4 (19.0%)	22 (18.0%)	11 (9.0%)	27 (18.9%)	15 (10.5%)
ドライアイ	2 (9.5%)	2 (9.5%)	6 (4.9%)	6 (4.9%)	8 (5.6%)	8 (5.6%)
白内障	1 (4.8%)	0	3 (2.5%)	0	4 (2.8%)	0
流涙増加	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (1.6%)	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)
複視	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
羞明	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
霧視	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
眼球乾燥症	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
眼瞼炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
失明	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
霰粒腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
角膜炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
眼充血	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
眼窩周囲浮腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
網膜瘢痕	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
網膜血管障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
視力低下	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
視力障害	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (9.5%)	0	21 (17.2%)	2 (1.6%)	23 (16.1%)	2 (1.4%)
転倒	2 (9.5%)	0	5 (4.1%)	0	7 (4.9%)	0
大腿骨骨折	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
手骨折	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
四肢損傷	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
骨盤骨折	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
皮膚裂傷	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
胸椎骨折	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
節足動物咬傷	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
挫傷	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
顔面損傷	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
骨折	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
股関節部骨折	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
上腕骨骨折	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
腸骨骨折	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
関節脱臼	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
眼窩周囲出血	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
硬膜下血腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
サンバーン	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
腱断裂	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
脛骨骨折	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
歯牙損傷	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
血管障害	5 (23.8%)	1 (4.8%)	18 (14.8%)	8 (6.6%)	23 (16.1%)	9 (6.3%)
低血圧	2 (9.5%)	0	8 (6.6%)	4 (3.3%)	10 (7.0%)	4 (2.8%)
高血圧	2 (9.5%)	0	6 (4.9%)	2 (1.6%)	8 (5.6%)	2 (1.4%)
ほてり	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
起立性低血圧	1 (4.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
潮紅	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
血腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
蒼白	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
腎および尿路障害	2 (9.5%)	0	17 (13.9%)	3 (2.5%)	19 (13.3%)	3 (2.1%)
急性腎障害	0	0	5 (4.1%)	0	5 (3.5%)	0
排尿困難	1 (4.8%)	0	4 (3.3%)	1 (0.8%)	5 (3.5%)	1 (0.7%)
腎不全	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
尿閉	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
慢性腎臓病	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
血尿	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
排尿回数減少	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
夜間頻尿	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
乏尿	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
頻尿	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
腎機能障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
尿失禁	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
尿路障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
尿路痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
肝胆道系障害	3 (14.3%)	2 (9.5%)	11 (9.0%)	7 (5.7%)	14 (9.8%)	9 (6.3%)
肝細胞融解	0	0	6 (4.9%)	5 (4.1%)	6 (4.2%)	5 (3.5%)
胆汁うっ滞	0	0	5 (4.1%)	3 (2.5%)	5 (3.5%)	3 (2.1%)
高ビリルビン血症	3 (14.3%)	2 (9.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (2.8%)	3 (2.1%)
胆嚢炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
心臓障害	4 (19.0%)	1 (4.8%)	9 (7.4%)	2 (1.6%)	13 (9.1%)	3 (2.1%)
頻脈	3 (14.3%)	1 (4.8%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	6 (4.2%)	2 (1.4%)
洞性徐脈	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.4%)	0
狭心症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
不整脈	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
心房細動	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
心房粗動	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
急性心不全	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
心筋梗塞	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (4.8%)	0	12 (9.8%)	0	13 (9.1%)	0
基底細胞癌	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
良性新生物	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
ボーエン病	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
癌疼痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
結腸直腸腺腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
脂肪腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
悪性黒色腫	1 (4.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
悪性胸水	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
新生物	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
脂漏性角化症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
腫瘍疼痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
子宮平滑筋腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
耳および迷路障害	0	0	9 (7.4%)	3 (2.5%)	9 (6.3%)	3 (2.1%)
耳痛	0	0	3 (2.5%)	0	3 (2.1%)	0
耳鳴	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
回転性めまい	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
耳垢栓塞	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
難聴	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
生殖系および乳房障害	0	0	7 (5.7%)	1 (0.8%)	7 (4.9%)	1 (0.7%)
骨盤痛	0	0	3 (2.5%)	0	3 (2.1%)	0
良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
陰茎びらん	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
前立腺腫瘤	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
前立腺炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
腟出血	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
外科および内科処置	1 (4.8%)	0	3 (2.5%)	0	4 (2.8%)	0
股関節形成	1 (4.8%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.4%)	0
医療機器変更	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0
椎体形成術	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS=cytokine release syndrome; ICANS= immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA version 25.0.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.
Note: ICANs were only collected for phase 2.

[TSFAE03RP2DCOHORTA.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TSFAE03RP2DCOHORTA.SAS] 15MAR2023, 14:05

Confidential

表 2.7.6.1.1-3 全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象（0.8 mg/kg Q2W SC 投与，2023 年 1 月 CCO）

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: All Treated	36		109		145	
Subjects with 1 or more TEAEs	36 (100.0%)	35 (97.2%)	109 (100.0%)	107 (98.2%)	145 (100.0%)	142 (97.9%)
MedDRA system organ class / preferred term						
神経系障害	29 (80.6%)	24 (66.7%)	91 (83.5%)	84 (77.1%)	120 (82.8%)	108 (74.5%)
味覚不全	21 (58.3%)	21 (58.3%)	50 (45.9%)	49 (45.0%)	71 (49.0%)	70 (48.3%)
味覚消失	2 (5.6%)	2 (5.6%)	28 (25.7%)	27 (24.8%)	30 (20.7%)	29 (20.0%)
頭痛	13 (36.1%)	3 (8.3%)	17 (15.6%)	10 (9.2%)	30 (20.7%)	13 (9.0%)
浮動性めまい	6 (16.7%)	2 (5.6%)	15 (13.8%)	8 (7.3%)	21 (14.5%)	10 (6.9%)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	-	-	12 (11.0%)	12 (11.0%)	-	-
末梢性感覚ニューロパチー	3 (8.3%)	0	6 (5.5%)	3 (2.8%)	9 (6.2%)	3 (2.1%)
錯感覚	1 (2.8%)	0	7 (6.4%)	4 (3.7%)	8 (5.5%)	4 (2.8%)
味覚障害	1 (2.8%)	1 (2.8%)	5 (4.6%)	5 (4.6%)	6 (4.1%)	6 (4.1%)
失神	3 (8.3%)	0	2 (1.8%)	0	5 (3.4%)	0
無嗅覚	1 (2.8%)	1 (2.8%)	3 (2.8%)	3 (2.8%)	4 (2.8%)	4 (2.8%)
振戦	0	0	4 (3.7%)	2 (1.8%)	4 (2.8%)	2 (1.4%)
感覚鈍麻	1 (2.8%)	0	2 (1.8%)	0	3 (2.1%)	0
脳血管発作	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	0
構語障害	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
脳症	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
記憶障害	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
片頭痛	1 (2.8%)	1 (2.8%)	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
末梢性ニューロパチー	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
多発ニューロパチー	2 (5.6%)	0	0	0	2 (1.4%)	0
健忘	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
運動失調	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
平衡障害	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
脳底動脈閉塞	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
灼熱感	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
体位性めまい	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
測定障害	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
味覚減退	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)

Confidential

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
免疫性ニューロパチー	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
神経痛	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
眼振	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
嗅覚錯誤	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
坐骨神経痛	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
傾眠	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
脊髄圧迫	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
第６脳神経障害	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	30 (83.3%)	30 (83.3%)	90 (82.6%)	89 (81.7%)	120 (82.8%)	119 (82.1%)
皮膚剥脱	17 (47.2%)	16 (44.4%)	41 (37.6%)	40 (36.7%)	58 (40.0%)	56 (38.6%)
皮膚乾燥	16 (44.4%)	15 (41.7%)	32 (29.4%)	31 (28.4%)	48 (33.1%)	46 (31.7%)
そう痒症	9 (25.0%)	7 (19.4%)	23 (21.1%)	21 (19.3%)	32 (22.1%)	28 (19.3%)
爪の障害	9 (25.0%)	9 (25.0%)	22 (20.2%)	21 (19.3%)	31 (21.4%)	30 (20.7%)
爪甲脱落症	4 (11.1%)	3 (8.3%)	20 (18.3%)	19 (17.4%)	24 (16.6%)	22 (15.2%)
発疹	6 (16.7%)	6 (16.7%)	15 (13.8%)	13 (11.9%)	21 (14.5%)	19 (13.1%)
脱毛症	5 (13.9%)	4 (11.1%)	10 (9.2%)	10 (9.2%)	15 (10.3%)	14 (9.7%)
斑状丘疹状皮疹	8 (22.2%)	7 (19.4%)	6 (5.5%)	6 (5.5%)	14 (9.7%)	13 (9.0%)
紅斑	4 (11.1%)	4 (11.1%)	9 (8.3%)	8 (7.3%)	13 (9.0%)	12 (8.3%)
爪ジストロフィー	3 (8.3%)	3 (8.3%)	10 (9.2%)	10 (9.2%)	13 (9.0%)	13 (9.0%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (5.6%)	2 (5.6%)	10 (9.2%)	10 (9.2%)	12 (8.3%)	12 (8.3%)
爪線状隆起	6 (16.7%)	6 (16.7%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	8 (5.5%)	8 (5.5%)
爪破損	2 (5.6%)	2 (5.6%)	4 (3.7%)	4 (3.7%)	6 (4.1%)	6 (4.1%)
爪甲剥離症	0	0	6 (5.5%)	6 (5.5%)	6 (4.1%)	6 (4.1%)
点状出血	0	0	4 (3.7%)	0	4 (2.8%)	0
睫毛眉毛脱落症	0	0	3 (2.8%)	3 (2.8%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
皮膚亀裂	0	0	3 (2.8%)	3 (2.8%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
光線角化症	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	0
無汗症	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
水疱	1 (2.8%)	1 (2.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
湿疹	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
毛質異常	2 (5.6%)	0	0	0	2 (1.4%)	0
手皮膚炎	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
過角化	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
爪床障害	1 (2.8%)	1 (2.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
紅斑性皮疹	1 (2.8%)	1 (2.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
皮膚硬結	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
皮膚刺激	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
蕁麻疹	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
頭部粃糠疹	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
皮膚炎	1 (2.8%)	1 (2.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
紅斑毛細血管拡張性酒さ	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
多汗症	1 (2.8%)	1 (2.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
爪床圧痛	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
爪変色	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
爪肥厚	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
爪毒性	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
寝汗	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
掌蹠角皮症	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
丘疹性皮疹	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
皮膚灼熱感	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
皮膚臭異常	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
乾皮症	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
胃腸障害	29 (80.6%)	29 (80.6%)	87 (79.8%)	66 (60.6%)	116 (80.0%)	95 (65.5%)
口内乾燥	22 (61.1%)	21 (58.3%)	36 (33.0%)	34 (31.2%)	58 (40.0%)	55 (37.9%)
下痢	9 (25.0%)	1 (2.8%)	31 (28.4%)	11 (10.1%)	40 (27.6%)	12 (8.3%)
嚥下障害	12 (33.3%)	12 (33.3%)	24 (22.0%)	21 (19.3%)	36 (24.8%)	33 (22.8%)
便秘	6 (16.7%)	2 (5.6%)	20 (18.3%)	4 (3.7%)	26 (17.9%)	6 (4.1%)
悪心	8 (22.2%)	4 (11.1%)	18 (16.5%)	14 (12.8%)	26 (17.9%)	18 (12.4%)
嘔吐	6 (16.7%)	3 (8.3%)	9 (8.3%)	6 (5.5%)	15 (10.3%)	9 (6.2%)
腹痛	6 (16.7%)	2 (5.6%)	5 (4.6%)	2 (1.8%)	11 (7.6%)	4 (2.8%)
口内炎	1 (2.8%)	1 (2.8%)	7 (6.4%)	7 (6.4%)	8 (5.5%)	8 (5.5%)
上腹部痛	2 (5.6%)	0	3 (2.8%)	2 (1.8%)	5 (3.4%)	2 (1.4%)
消化不良	2 (5.6%)	0	3 (2.8%)	1 (0.9%)	5 (3.4%)	1 (0.7%)
舌炎	3 (8.3%)	3 (8.3%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	5 (3.4%)	5 (3.4%)
腹部膨満	1 (2.8%)	0	3 (2.8%)	3 (2.8%)	4 (2.8%)	3 (2.1%)
口腔内痛	0	0	4 (3.7%)	3 (2.8%)	4 (2.8%)	3 (2.1%)

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
歯痛	0	0	4 (3.7%)	0	4 (2.8%)	0
鼓腸	0	0	3 (2.8%)	0	3 (2.1%)	0
口腔粘膜紅斑	0	0	3 (2.8%)	2 (1.8%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
齲歯	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
舌痛	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
鼠径ヘルニア	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	0
食道炎	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
口腔障害	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
流涎過多	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
舌不快感	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
腹部不快感	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
下腹部痛	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
腹部硬直	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
裂肛	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
肛門出血	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
肛門潰瘍	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
口角口唇炎	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
口唇炎	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
十二指腸炎	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
胃腸出血	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
歯肉痛	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
歯肉腫脹	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
血便排泄	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
腸管虚血	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
口唇水疱	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
下部消化管出血	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
嚥下痛	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
口腔知覚不全	1 (2.8%)	1 (2.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
ひだ舌	1 (2.8%)	1 (2.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
直腸出血	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
亜イレウス	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
舌変色	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
舌紅斑	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
舌潰瘍	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
血液およびリンパ系障害	34 (94.4%)	26 (72.2%)	75 (68.8%)	63 (57.8%)	109 (75.2%)	89 (61.4%)
貧血	18 (50.0%)	12 (33.3%)	48 (44.0%)	31 (28.4%)	66 (45.5%)	43 (29.7%)

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
血小板減少症	7 (19.4%)	3 (8.3%)	36 (33.0%)	24 (22.0%)	43 (29.7%)	27 (18.6%)
リンパ球減少症	17 (47.2%)	16 (44.4%)	25 (22.9%)	25 (22.9%)	42 (29.0%)	41 (28.3%)
好中球減少症	14 (38.9%)	9 (25.0%)	27 (24.8%)	21 (19.3%)	41 (28.3%)	30 (20.7%)
白血球減少症	9 (25.0%)	8 (22.2%)	18 (16.5%)	17 (15.6%)	27 (18.6%)	25 (17.2%)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
過粘稠度症候群	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
血小板増加症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
免疫系障害	30 (83.3%)	30 (83.3%)	79 (72.5%)	79 (72.5%)	109 (75.2%)	109 (75.2%)
サイトカイン放出症候群	29 (80.6%)	29 (80.6%)	79 (72.5%)	79 (72.5%)	108 (74.5%)	108 (74.5%)
低γグロブリン血症	1 (2.8%)	1 (2.8%)	5 (4.6%)	5 (4.6%)	6 (4.1%)	6 (4.1%)
代謝および栄養障害	30 (83.3%)	18 (50.0%)	67 (61.5%)	41 (37.6%)	97 (66.9%)	59 (40.7%)
食欲減退	12 (33.3%)	10 (27.8%)	26 (23.9%)	25 (22.9%)	38 (26.2%)	35 (24.1%)
低カリウム血症	8 (22.2%)	2 (5.6%)	22 (20.2%)	6 (5.5%)	30 (20.7%)	8 (5.5%)
低リン血症	9 (25.0%)	5 (13.9%)	13 (11.9%)	5 (4.6%)	22 (15.2%)	10 (6.9%)
低マグネシウム血症	3 (8.3%)	1 (2.8%)	15 (13.8%)	4 (3.7%)	18 (12.4%)	5 (3.4%)
低ナトリウム血症	8 (22.2%)	2 (5.6%)	9 (8.3%)	2 (1.8%)	17 (11.7%)	4 (2.8%)
低アルブミン血症	7 (19.4%)	1 (2.8%)	8 (7.3%)	5 (4.6%)	15 (10.3%)	6 (4.1%)
低カルシウム血症	6 (16.7%)	2 (5.6%)	8 (7.3%)	3 (2.8%)	14 (9.7%)	5 (3.4%)
高尿酸血症	1 (2.8%)	0	9 (8.3%)	2 (1.8%)	10 (6.9%)	2 (1.4%)
高カルシウム血症	6 (16.7%)	0	2 (1.8%)	0	8 (5.5%)	0
高カリウム血症	2 (5.6%)	2 (5.6%)	5 (4.6%)	1 (0.9%)	7 (4.8%)	3 (2.1%)
高アミラーゼ血症	5 (13.9%)	2 (5.6%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	6 (4.1%)	3 (2.1%)
高血糖	2 (5.6%)	0	3 (2.8%)	1 (0.9%)	5 (3.4%)	1 (0.7%)
高リン血症	2 (5.6%)	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)
鉄欠乏	0	0	4 (3.7%)	1 (0.9%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)
脱水	0	0	3 (2.8%)	0	3 (2.1%)	0
高ナトリウム血症	1 (2.8%)	0	2 (1.8%)	0	3 (2.1%)	0
低血糖	2 (5.6%)	0	1 (0.9%)	0	3 (2.1%)	0
高マグネシウム血症	2 (5.6%)	0	0	0	2 (1.4%)	0
糖尿病	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
体液貯留	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
高コレステロール血症	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
高フェリチン血症	1 (2.8%)	1 (2.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
高脂血症	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
血液量増加症	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
乳酸アシドーシス	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
栄養障害	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
ビタミンD欠乏	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
感染症および寄生虫症	18 (50.0%)	4 (11.1%)	78 (71.6%)	24 (22.0%)	96 (66.2%)	28 (19.3%)
ＣＯＶＩＤ－１９	5 (13.9%)	0	29 (26.6%)	3 (2.8%)	34 (23.4%)	3 (2.1%)
上気道感染	2 (5.6%)	1 (2.8%)	11 (10.1%)	4 (3.7%)	13 (9.0%)	5 (3.4%)
上咽頭炎	1 (2.8%)	0	9 (8.3%)	2 (1.8%)	10 (6.9%)	2 (1.4%)
肺炎	1 (2.8%)	0	8 (7.3%)	4 (3.7%)	9 (6.2%)	4 (2.8%)
気管支炎	1 (2.8%)	0	5 (4.6%)	1 (0.9%)	6 (4.1%)	1 (0.7%)
ライノウイルス感染	3 (8.3%)	0	3 (2.8%)	0	6 (4.1%)	0
尿路感染	2 (5.6%)	0	4 (3.7%)	1 (0.9%)	6 (4.1%)	1 (0.7%)
口腔カンジダ症	0	0	4 (3.7%)	3 (2.8%)	4 (2.8%)	3 (2.1%)
咽頭炎	1 (2.8%)	1 (2.8%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)	4 (2.8%)	2 (1.4%)
気道感染	0	0	4 (3.7%)	0	4 (2.8%)	0
副鼻腔炎	0	0	4 (3.7%)	3 (2.8%)	4 (2.8%)	3 (2.1%)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (2.8%)	0	2 (1.8%)	0	3 (2.1%)	0
感染	0	0	3 (2.8%)	1 (0.9%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
食道カンジダ症	0	0	3 (2.8%)	0	3 (2.1%)	0
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
カンジダ感染	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
蜂巣炎	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
結膜炎	1 (2.8%)	1 (2.8%)	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
医療機器関連感染	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
大腸感染	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
ＲＳウイルス感染	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
皮膚感染	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
ブドウ球菌感染	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
扁桃炎	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
歯感染	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
ウイルス性上気道感染	1 (2.8%)	1 (2.8%)	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
アデノウイルス感染	1 (2.8%)	1 (2.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
カンピロバクター感染	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
シトロバクター感染	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
コロナウイルス感染	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
サイトメガロウイルス血症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
憩室炎	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
真菌感染	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
胃腸炎	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
ロタウイルス胃腸炎	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
性器カンジダ症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
ＨＣｏＶ－ＨＫＵ１感染	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
ヘルペス眼感染	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
帯状疱疹	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
ヒトヘルペスウイルス６感染	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
膿痂疹	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
クレブシエラ性敗血症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
粘膜感染	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
爪感染	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
ノロウイルス感染	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
爪真菌症	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
口腔真菌感染	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
中咽頭カンジダ症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
中耳炎	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
急性中耳炎	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
レンサ球菌性肺炎	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
プロテウス感染	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
シュードモナス性菌血症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
細菌性気道感染	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
鼻炎	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
サルモネラ性敗血症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
敗血症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
脊髄感染	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
歯膿瘍	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
ウイルス感染	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (69.4%)	20 (55.6%)	69 (63.3%)	46 (42.2%)	94 (64.8%)	66 (45.5%)
疲労	12 (33.3%)	10 (27.8%)	28 (25.7%)	22 (20.2%)	40 (27.6%)	32 (22.1%)
発熱	8 (22.2%)	7 (19.4%)	32 (29.4%)	20 (18.3%)	40 (27.6%)	27 (18.6%)
末梢性浮腫	2 (5.6%)	0	16 (14.7%)	4 (3.7%)	18 (12.4%)	4 (2.8%)
無力症	0	0	16 (14.7%)	9 (8.3%)	16 (11.0%)	9 (6.2%)
悪寒	4 (11.1%)	3 (8.3%)	11 (10.1%)	6 (5.5%)	15 (10.3%)	9 (6.2%)
注射部位紅斑	2 (5.6%)	2 (5.6%)	6 (5.5%)	6 (5.5%)	8 (5.5%)	8 (5.5%)
粘膜の炎症	3 (8.3%)	3 (8.3%)	3 (2.8%)	3 (2.8%)	6 (4.1%)	6 (4.1%)
非心臓性胸痛	1 (2.8%)	1 (2.8%)	3 (2.8%)	0	4 (2.8%)	1 (0.7%)
浮腫	0	0	4 (3.7%)	0	4 (2.8%)	0
注射部位発疹	1 (2.8%)	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
注射部位反応	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
疼痛	0	0	3 (2.8%)	1 (0.9%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
胸痛	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
歩行障害	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
全身健康状態悪化	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
倦怠感	2 (5.6%)	1 (2.8%)	0	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
末梢腫脹	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
カテーテル留置部位疼痛	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
顔面浮腫	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
脂肪組織増加	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
異常感	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
冷感	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
熱感	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
注入部位腫脹	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
注射部位そう痒感	1 (2.8%)	1 (2.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
穿刺部位疼痛	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
腫脹	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
乾燥症	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
臨床検査	27 (75.0%)	24 (66.7%)	64 (58.7%)	50 (45.9%)	91 (62.8%)	74 (51.0%)
体重減少	17 (47.2%)	15 (41.7%)	43 (39.4%)	37 (33.9%)	60 (41.4%)	52 (35.9%)

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (30.6%)	11 (30.6%)	8 (7.3%)	6 (5.5%)	19 (13.1%)	17 (11.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (33.3%)	11 (30.6%)	7 (6.4%)	5 (4.6%)	19 (13.1%)	16 (11.0%)
血中クレアチニン増加	5 (13.9%)	2 (5.6%)	10 (9.2%)	5 (4.6%)	15 (10.3%)	7 (4.8%)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (5.6%)	2 (5.6%)	13 (11.9%)	9 (8.3%)	15 (10.3%)	11 (7.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (25.0%)	8 (22.2%)	5 (4.6%)	3 (2.8%)	14 (9.7%)	11 (7.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (22.2%)	8 (22.2%)	6 (5.5%)	5 (4.6%)	14 (9.7%)	13 (9.0%)
リパーゼ増加	7 (19.4%)	6 (16.7%)	4 (3.7%)	2 (1.8%)	11 (7.6%)	8 (5.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (11.1%)	3 (8.3%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	6 (4.1%)	4 (2.8%)
血中乳酸増加	2 (5.6%)	2 (5.6%)	4 (3.7%)	3 (2.8%)	6 (4.1%)	5 (3.4%)
インターロイキン濃度増加	0	0	4 (3.7%)	4 (3.7%)	4 (2.8%)	4 (2.8%)
体温上昇	2 (5.6%)	1 (2.8%)	1 (0.9%)	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)
血中フィブリノゲン減少	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
フィブリンＤダイマー増加	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
血中鉄減少	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
血中リン増加	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
心雑音	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
心電図ＱＴ延長	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
心電図Ｔ波逆転	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
全身健康状態異常	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
糸球体濾過率減少	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
国際標準比増加	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
プロカルシトニン増加	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
体重増加	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
筋骨格系および結合組織障害	19 (52.8%)	6 (16.7%)	49 (45.0%)	21 (19.3%)	68 (46.9%)	27 (18.6%)
背部痛	8 (22.2%)	4 (11.1%)	20 (18.3%)	7 (6.4%)	28 (19.3%)	11 (7.6%)
関節痛	5 (13.9%)	0	20 (18.3%)	10 (9.2%)	25 (17.2%)	10 (6.9%)
四肢痛	7 (19.4%)	1 (2.8%)	6 (5.5%)	1 (0.9%)	13 (9.0%)	2 (1.4%)
骨痛	1 (2.8%)	1 (2.8%)	8 (7.3%)	3 (2.8%)	9 (6.2%)	4 (2.8%)
筋骨格系胸痛	3 (8.3%)	1 (2.8%)	6 (5.5%)	1 (0.9%)	9 (6.2%)	2 (1.4%)
筋肉痛	1 (2.8%)	0	8 (7.3%)	5 (4.6%)	9 (6.2%)	5 (3.4%)

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
筋力低下	2 (5.6%)	0	3 (2.8%)	2 (1.8%)	5 (3.4%)	2 (1.4%)
頚部痛	2 (5.6%)	0	1 (0.9%)	0	3 (2.1%)	0
顎痛	2 (5.6%)	1 (2.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
側腹部痛	1 (2.8%)	1 (2.8%)	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
鼡径部痛	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
関節炎	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
尾骨痛	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
椎間板障害	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
脊柱後弯症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
四肢不快感	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
筋肉疲労	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
筋痙縮	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
筋骨格痛	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
筋骨格硬直	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
変形性関節症	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
骨溶解	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
顎骨壊死	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
骨粗鬆症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
膝蓋大腿関節痛症候群	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
病的骨折	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
仙骨痛	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
シェーグレン症候群	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
脊椎障害	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
滑膜炎	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
狭窄性腱鞘炎	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (47.2%)	7 (19.4%)	45 (41.3%)	19 (17.4%)	62 (42.8%)	26 (17.9%)
咳嗽	6 (16.7%)	1 (2.8%)	22 (20.2%)	8 (7.3%)	28 (19.3%)	9 (6.2%)
口腔咽頭痛	6 (16.7%)	4 (11.1%)	14 (12.8%)	8 (7.3%)	20 (13.8%)	12 (8.3%)
呼吸困難	5 (13.9%)	1 (2.8%)	6 (5.5%)	2 (1.8%)	11 (7.6%)	3 (2.1%)
鼻漏	4 (11.1%)	1 (2.8%)	3 (2.8%)	0	7 (4.8%)	1 (0.7%)
鼻閉	2 (5.6%)	1 (2.8%)	4 (3.7%)	0	6 (4.1%)	1 (0.7%)
湿性咳嗽	2 (5.6%)	0	3 (2.8%)	2 (1.8%)	5 (3.4%)	2 (1.4%)
鼻出血	0	0	4 (3.7%)	1 (0.9%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)
低酸素症	1 (2.8%)	0	3 (2.8%)	1 (0.9%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)
胸水	1 (2.8%)	0	2 (1.8%)	0	3 (2.1%)	0

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
アレルギー性鼻炎	1 (2.8%)	0	2 (1.8%)	0	3 (2.1%)	0
副鼻腔うっ血	0	0	3 (2.8%)	0	3 (2.1%)	0
上気道咳症候群	0	0	3 (2.8%)	1 (0.9%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
急性呼吸不全	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
誤嚥	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
無気肺	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
発声障害	1 (2.8%)	1 (2.8%)	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
呼吸不全	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	0
喘鳴	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	0
カタル	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
息詰まり感	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
咽喉乾燥	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
労作性呼吸困難	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
喉頭肉芽腫	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
肺うっ血	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
肺塞栓症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
ラ音	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
気道うっ血	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
副鼻腔障害	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
副鼻腔痛	1 (2.8%)	1 (2.8%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症	8 (22.2%)	1 (2.8%)	26 (23.9%)	1 (0.9%)	34 (23.4%)	2 (1.4%)
転倒	4 (11.1%)	1 (2.8%)	4 (3.7%)	0	8 (5.5%)	1 (0.7%)
挫傷	0	0	3 (2.8%)	1 (0.9%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
肋骨骨折	0	0	3 (2.8%)	0	3 (2.1%)	0
皮膚裂傷	2 (5.6%)	0	1 (0.9%)	0	3 (2.1%)	0
処置による疼痛	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	0
皮膚擦過傷	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
歯牙破折	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
肛門損傷	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
動物咬傷	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
鎖骨骨折	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
大腿骨骨折	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
胃瘻管部合併症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
股関節部骨折	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
上腕骨骨折	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
関節損傷	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
口唇損傷	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
肉離れ	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
処置による頭痛	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
漿液腫	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
硬膜下血腫	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
サンバーン	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
腱断裂	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
熱傷	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
上肢骨折	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
創傷	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
精神障害	9 (25.0%)	1 (2.8%)	25 (22.9%)	6 (5.5%)	34 (23.4%)	7 (4.8%)
不眠症	3 (8.3%)	0	13 (11.9%)	3 (2.8%)	16 (11.0%)	3 (2.1%)
不安	2 (5.6%)	0	6 (5.5%)	1 (0.9%)	8 (5.5%)	1 (0.7%)
うつ病	1 (2.8%)	0	4 (3.7%)	1 (0.9%)	5 (3.4%)	1 (0.7%)
錯乱状態	2 (5.6%)	1 (2.8%)	1 (0.9%)	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)
失見当識	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
激越	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
歯ぎしり	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
リビドー減退	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
パニック障害	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
血管障害	5 (13.9%)	2 (5.6%)	24 (22.0%)	8 (7.3%)	29 (20.0%)	10 (6.9%)
低血圧	3 (8.3%)	2 (5.6%)	10 (9.2%)	3 (2.8%)	13 (9.0%)	5 (3.4%)
高血圧	1 (2.8%)	1 (2.8%)	11 (10.1%)	5 (4.6%)	12 (8.3%)	6 (4.1%)
塞栓症	1 (2.8%)	0	2 (1.8%)	0	3 (2.1%)	0
潮紅	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
ほてり	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
起立性低血圧	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
心臓障害	6 (16.7%)	1 (2.8%)	15 (13.8%)	5 (4.6%)	21 (14.5%)	6 (4.1%)
頻脈	1 (2.8%)	0	7 (6.4%)	3 (2.8%)	8 (5.5%)	3 (2.1%)
心房細動	2 (5.6%)	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)
徐脈	3 (8.3%)	1 (2.8%)	1 (0.9%)	0	4 (2.8%)	1 (0.7%)
洞性頻脈	1 (2.8%)	0	3 (2.8%)	1 (0.9%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
心停止	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
動悸	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
洞性徐脈	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
洞結節機能不全	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
腎および尿路障害	8 (22.2%)	0	13 (11.9%)	3 (2.8%)	21 (14.5%)	3 (2.1%)
急性腎障害	1 (2.8%)	0	4 (3.7%)	1 (0.9%)	5 (3.4%)	1 (0.7%)
腎機能障害	1 (2.8%)	0	2 (1.8%)	0	3 (2.1%)	0
尿失禁	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	0
尿閉	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	0
尿路結石	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
慢性腎臓病	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
排尿困難	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
水腎症	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
失禁	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
尿意切迫	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
頻尿	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
蛋白尿	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
尿路の炎症	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
眼障害	5 (13.9%)	3 (8.3%)	13 (11.9%)	6 (5.5%)	18 (12.4%)	9 (6.2%)
ドライアイ	2 (5.6%)	2 (5.6%)	4 (3.7%)	3 (2.8%)	6 (4.1%)	5 (3.4%)
霧視	2 (5.6%)	1 (2.8%)	3 (2.8%)	0	5 (3.4%)	1 (0.7%)
眼瞼炎	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	0
白内障	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
流涙増加	1 (2.8%)	1 (2.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
複視	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
眼痛	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
視力障害	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
耳および迷路障害	3 (8.3%)	0	5 (4.6%)	3 (2.8%)	8 (5.5%)	3 (2.1%)
耳痛	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
耳鳴	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
両耳難聴	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
片耳難聴	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
耳閉	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
聴力低下	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
回転性めまい	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.8%)	0	7 (6.4%)	0	8 (5.5%)	0

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
基底細胞癌	0	0	3 (2.8%)	0	3 (2.1%)	0
急性骨髄性白血病	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
皮膚血管腫	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
肝細胞癌	1 (2.8%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
浸潤性乳管癌	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
生殖系および乳房障害	1 (2.8%)	0	7 (6.4%)	1 (0.9%)	8 (5.5%)	1 (0.7%)
骨盤痛	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.4%)	0
精巣痛	1 (2.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.4%)	0
外陰腟そう痒症	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
女性化乳房	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
肝胆道系障害	3 (8.3%)	3 (8.3%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)	6 (4.1%)	4 (2.8%)
高ビリルビン血症	3 (8.3%)	3 (8.3%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)	6 (4.1%)	4 (2.8%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
包茎	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS=cytokine release syndrome; ICANS= immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA version 25.0.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.
Note: ICANs were only collected for phase 2.

[TSFAE03RP2DCOHORTC.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TSFAE03RP2DCOHORTC.SAS] 15MAR2023, 14:05

表 2.7.6.1.1-4 全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象（T 細胞リダイレクト療法治療歴あり，2023 年 1 月 CCO）

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: All Treated	9		34		8		51	
Subjects with 1 or more TEAEs	9 (100.0%)	9 (100.0%)	34 (100.0%)	34 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	51 (100.0%)	51 (100.0%)
MedDRA system organ class / preferred term								
胃腸障害	7 (77.8%)	7 (77.8%)	32 (94.1%)	25 (73.5%)	8 (100.0%)	7 (87.5%)	47 (92.2%)	39 (76.5%)
口内乾燥	3 (33.3%)	3 (33.3%)	18 (52.9%)	16 (47.1%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	26 (51.0%)	24 (47.1%)
便秘	1 (11.1%)	0	10 (29.4%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	0	12 (23.5%)	1 (2.0%)
嚥下障害	5 (55.6%)	5 (55.6%)	6 (17.6%)	5 (14.7%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	12 (23.5%)	11 (21.6%)
悪心	2 (22.2%)	1 (11.1%)	5 (14.7%)	1 (2.9%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	9 (17.6%)	3 (5.9%)
下痢	2 (22.2%)	0	5 (14.7%)	2 (5.9%)	1 (12.5%)	0	8 (15.7%)	2 (3.9%)
口内炎	1 (11.1%)	1 (11.1%)	5 (14.7%)	5 (14.7%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	7 (13.7%)	7 (13.7%)
嘔吐	2 (22.2%)	0	5 (14.7%)	2 (5.9%)	0	0	7 (13.7%)	2 (3.9%)
口腔内痛	1 (11.1%)	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	3 (5.9%)	2 (3.9%)
腹痛	0	0	2 (5.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
口腔粘膜紅斑	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (3.9%)	2 (3.9%)
上腹部痛	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
肛門出血	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
アフタ性潰瘍	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
バレット食道	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
口唇炎	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
齲歯	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
エナメル質異常	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
鼓腸	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
舌痛	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
口唇水疱	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
非感染性唾液腺炎	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
嚥下痛	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
口腔内不快感	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
口腔知覚不全	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
口腔粘膜剥脱	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
経口毒性	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
流涎過多	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
舌腫脹	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
舌紅斑	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
歯痛	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	7 (77.8%)	7 (77.8%)	31 (91.2%)	31 (91.2%)	7 (87.5%)	7 (87.5%)	45 (88.2%)	45 (88.2%)
皮膚剥脱	3 (33.3%)	3 (33.3%)	18 (52.9%)	17 (50.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	23 (45.1%)	22 (43.1%)

Confidential

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
皮膚乾燥	2 (22.2%)	2 (22.2%)	12 (35.3%)	12 (35.3%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	17 (33.3%)	17 (33.3%)
そう痒症	3 (33.3%)	2 (22.2%)	10 (29.4%)	9 (26.5%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	16 (31.4%)	14 (27.5%)
爪の障害	4 (44.4%)	4 (44.4%)	9 (26.5%)	9 (26.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	14 (27.5%)	14 (27.5%)
発疹	5 (55.6%)	5 (55.6%)	5 (14.7%)	5 (14.7%)	0	0	10 (19.6%)	10 (19.6%)
爪破損	2 (22.2%)	2 (22.2%)	3 (8.8%)	2 (5.9%)	0	0	5 (9.8%)	4 (7.8%)
斑状丘疹状皮疹	1 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (8.8%)	2 (5.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	5 (9.8%)	4 (7.8%)
脱毛症	1 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0	0	4 (7.8%)	2 (3.9%)
紅斑	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	4 (7.8%)	4 (7.8%)
爪ジストロフィー	0	0	4 (11.8%)	4 (11.8%)	0	0	4 (7.8%)	4 (7.8%)
爪甲脱落症	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	4 (7.8%)	4 (7.8%)
爪変色	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	3 (5.9%)	3 (5.9%)
爪線状隆起	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	3 (5.9%)	3 (5.9%)
爪甲剥離症	0	0	3 (8.8%)	2 (5.9%)	0	0	3 (5.9%)	2 (3.9%)
剥脱性皮膚炎	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)
多汗症	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
睫毛眉毛脱落症	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (3.9%)	2 (3.9%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)
点状出血	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
光線過敏性反応	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (3.9%)	2 (3.9%)
血管浮腫	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
びまん性脱毛症	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
斑状出血	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
湿疹	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
剥脱性発疹	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
毛髪成長速度異常	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
過角化	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
さじ状爪	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
紅斑性皮疹	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
斑状皮疹	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
丘疹性皮疹	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
皮膚変色	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
皮膚亀裂	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
皮膚色素過剰	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
皮膚刺激	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
皮膚病変	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
皮膚腫瘤	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
皮膚毒性	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (66.7%)	4 (44.4%)	30 (88.2%)	23 (67.6%)	8 (100.0%)	5 (62.5%)	44 (86.3%)	32 (62.7%)
疲労	4 (44.4%)	1 (11.1%)	16 (47.1%)	13 (38.2%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	23 (45.1%)	17 (33.3%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
発熱	4 (44.4%)	1 (11.1%)	10 (29.4%)	3 (8.8%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	16 (31.4%)	5 (9.8%)
悪寒	1 (11.1%)	1 (11.1%)	6 (17.6%)	3 (8.8%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	8 (15.7%)	5 (9.8%)
疼痛	1 (11.1%)	0	4 (11.8%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	0	6 (11.8%)	1 (2.0%)
無力症	1 (11.1%)	0	4 (11.8%)	2 (5.9%)	0	0	5 (9.8%)	2 (3.9%)
末梢性浮腫	1 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (8.8%)	0	1 (12.5%)	0	5 (9.8%)	1 (2.0%)
注射部位紅斑	0	0	4 (11.8%)	3 (8.8%)	0	0	4 (7.8%)	3 (5.9%)
注射部位発疹	3 (33.3%)	3 (33.3%)	0	0	0	0	3 (5.9%)	3 (5.9%)
粘膜の炎症	0	0	3 (8.8%)	2 (5.9%)	0	0	3 (5.9%)	2 (3.9%)
末梢腫脹	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	3 (5.9%)	2 (3.9%)
胸痛	0	0	1 (2.9%)	0	1 (12.5%)	0	2 (3.9%)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
注射部位そう痒感	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)
注射部位反応	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)
非心臓性胸痛	0	0	1 (2.9%)	0	1 (12.5%)	0	2 (3.9%)	0
分泌物分泌	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
腫脹	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
胸部不快感	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
嚢胞	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
不快感	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
歩行障害	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
全身健康状態悪化	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
注射部位出血	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
注射部位炎症	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
注射部位刺激感	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
倦怠感	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
粘膜乾燥	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
穿刺部位疼痛	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
圧痛	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
ワクチン接種部位疼痛	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
神経系障害	7 (77.8%)	6 (66.7%)	28 (82.4%)	27 (79.4%)	7 (87.5%)	7 (87.5%)	42 (82.4%)	40 (78.4%)
味覚不全	5 (55.6%)	5 (55.6%)	21 (61.8%)	21 (61.8%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	31 (60.8%)	31 (60.8%)
頭痛	2 (22.2%)	0	7 (20.6%)	4 (11.8%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	10 (19.6%)	5 (9.8%)
味覚消失	0	0	5 (14.7%)	5 (14.7%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	6 (11.8%)	6 (11.8%)
浮動性めまい	0	0	3 (8.8%)	0	1 (12.5%)	0	4 (7.8%)	0
味覚障害	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	3 (5.9%)	3 (5.9%)
構語障害	1 (11.1%)	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (2.9%)	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (3.9%)	1 (2.0%)
傾眠	1 (11.1%)	0	1 (2.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
健忘	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
平衡障害	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
注意力障害	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	-	-	1 (2.9%)	1 (2.9%)	-	-	-	-
免疫性ニューロパチー	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
不全単麻痺	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
眼性片頭痛	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
錯感覚	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
パーキンソン病	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
パーキンソニズム	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
下肢静止不能症候群	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
失神	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
緊張性頭痛	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
振戦	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
血液およびリンパ系障害	9 (100.0%)	8 (88.9%)	25 (73.5%)	21 (61.8%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	40 (78.4%)	35 (68.6%)
好中球減少症	6 (66.7%)	6 (66.7%)	17 (50.0%)	14 (41.2%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	28 (54.9%)	25 (49.0%)
貧血	5 (55.6%)	3 (33.3%)	15 (44.1%)	9 (26.5%)	5 (62.5%)	4 (50.0%)	25 (49.0%)	16 (31.4%)
血小板減少症	3 (33.3%)	2 (22.2%)	13 (38.2%)	11 (32.4%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	19 (37.3%)	16 (31.4%)
白血球減少症	4 (44.4%)	4 (44.4%)	7 (20.6%)	7 (20.6%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	12 (23.5%)	12 (23.5%)
リンパ球減少症	1 (11.1%)	1 (11.1%)	7 (20.6%)	6 (17.6%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	9 (17.6%)	8 (15.7%)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	2 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (3.9%)	1 (2.0%)
免疫系障害	6 (66.7%)	6 (66.7%)	27 (79.4%)	27 (79.4%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	39 (76.5%)	39 (76.5%)
サイトカイン放出症候群	6 (66.7%)	6 (66.7%)	27 (79.4%)	27 (79.4%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	39 (76.5%)	39 (76.5%)
低γグロブリン血症	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)
移植片対宿主病	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
血球貪食性リンパ組織球症	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
過敏症	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
感染症および寄生虫症	4 (44.4%)	2 (22.2%)	27 (79.4%)	14 (41.2%)	6 (75.0%)	1 (12.5%)	37 (72.5%)	17 (33.3%)
上気道感染	1 (11.1%)	0	8 (23.5%)	4 (11.8%)	0	0	9 (17.6%)	4 (7.8%)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	5 (14.7%)	0	1 (12.5%)	0	6 (11.8%)	0
尿路感染	1 (11.1%)	0	3 (8.8%)	0	2 (25.0%)	0	6 (11.8%)	0
ライノウイルス感染	0	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	0	4 (7.8%)	1 (2.0%)
結膜炎	0	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)
肺炎	0	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)
気道感染	0	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)
大腸菌性尿路感染	1 (11.1%)	0	1 (2.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
胃腸炎	0	0	2 (5.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
歯肉炎	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
メタニューモウイルス感染	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)
上咽頭炎	0	0	2 (5.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
口腔カンジダ症	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
口腔ヘルペス	0	0	2 (5.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
咽頭炎	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)
皮膚感染	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
アデノウイルス感染	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
乳房膿瘍	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
蜂巣炎	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
大腸菌性膀胱炎	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
大腸菌性敗血症	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
毛包炎	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
真菌性足感染	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
真菌感染	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
サルモネラ菌性胃腸炎	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
ヘルペス性皮膚炎	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
帯状疱疹	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
インフルエンザ	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
喉頭炎	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
下気道感染	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
食道カンジダ症	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
点状角質融解症	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
肺炎球菌性敗血症	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
インフルエンザ性肺炎	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
膿尿	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
膿疱性皮疹	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
副鼻腔炎	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
足部白癬	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
歯感染	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
シュードモナス性尿路感染	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
血管デバイス感染	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
代謝および栄養障害	5 (55.6%)	5 (55.6%)	18 (52.9%)	10 (29.4%)	6 (75.0%)	4 (50.0%)	29 (56.9%)	19 (37.3%)
食欲減退	1 (11.1%)	1 (11.1%)	8 (23.5%)	6 (17.6%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	11 (21.6%)	9 (17.6%)

Confidential

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
低リン血症	1 (11.1%)	1 (11.1%)	6 (17.6%)	2 (5.9%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	9 (17.6%)	4 (7.8%)
低カリウム血症	1 (11.1%)	0	5 (14.7%)	3 (8.8%)	0	0	6 (11.8%)	3 (5.9%)
低アルブミン血症	2 (22.2%)	1 (11.1%)	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0	0	5 (9.8%)	2 (3.9%)
高アミラーゼ血症	1 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0	0	4 (7.8%)	2 (3.9%)
低カルシウム血症	1 (11.1%)	0	1 (2.9%)	0	2 (25.0%)	0	4 (7.8%)	0
低マグネシウム血症	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	0	2 (25.0%)	0	4 (7.8%)	1 (2.0%)
高カルシウム血症	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (5.9%)	0	0	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)
高血糖	1 (11.1%)	0	2 (5.9%)	0	0	0	3 (5.9%)	0
低ナトリウム血症	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)
高尿酸血症	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (3.9%)	2 (3.9%)
発育不全	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
高フェリチン血症	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
高カリウム血症	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
高ナトリウム血症	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (33.3%)	2 (22.2%)	23 (67.6%)	12 (35.3%)	2 (25.0%)	0	28 (54.9%)	14 (27.5%)
咳嗽	2 (22.2%)	0	14 (41.2%)	3 (8.8%)	0	0	16 (31.4%)	3 (5.9%)
呼吸困難	2 (22.2%)	1 (11.1%)	7 (20.6%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	0	10 (19.6%)	2 (3.9%)
鼻閉	1 (11.1%)	0	5 (14.7%)	1 (2.9%)	0	0	6 (11.8%)	1 (2.0%)
口腔咽頭痛	0	0	5 (14.7%)	2 (5.9%)	0	0	5 (9.8%)	2 (3.9%)
労作性呼吸困難	1 (11.1%)	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0	0	4 (7.8%)	1 (2.0%)
湿性咳嗽	1 (11.1%)	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)
鼻出血	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
低酸素症	0	0	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	2 (3.9%)	2 (3.9%)
胸水	0	0	1 (2.9%)	0	1 (12.5%)	0	2 (3.9%)	0
鼻漏	0	0	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
副鼻腔うっ血	0	0	2 (5.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
気管支痙攣	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
咽頭紅斑	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
肺臓炎	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
ラ音	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
呼吸不全	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
頻呼吸	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
咽喉刺激感	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
上気道咳症候群	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
喘鳴	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
臨床検査	3 (33.3%)	3 (33.3%)	19 (55.9%)	15 (44.1%)	5 (62.5%)	4 (50.0%)	27 (52.9%)	22 (43.1%)
体重減少	1 (11.1%)	1 (11.1%)	10 (29.4%)	9 (26.5%)	4 (50.0%)	3 (37.5%)	15 (29.4%)	13 (25.5%)

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1%)	1 (11.1%)	5 (14.7%)	3 (8.8%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	9 (17.6%)	6 (11.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	5 (14.7%)	3 (8.8%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	7 (13.7%)	4 (7.8%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (11.8%)	3 (8.8%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	5 (9.8%)	4 (7.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	3 (8.8%)	3 (8.8%)	1 (12.5%)	0	4 (7.8%)	3 (5.9%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (8.8%)	3 (8.8%)	0	0	4 (7.8%)	4 (7.8%)
リパーゼ増加	2 (22.2%)	2 (22.2%)	1 (2.9%)	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	4 (7.8%)	3 (5.9%)
血中クレアチニン増加	0	0	2 (5.9%)	0	1 (12.5%)	0	3 (5.9%)	0
インターロイキン濃度増加	0	0	3 (8.8%)	3 (8.8%)	0	0	3 (5.9%)	3 (5.9%)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
補正カルシウム増加	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
アスペルギルス検査陽性	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
血中フィブリノゲン増加	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
血中鉄減少	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
血中リン減少	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
血中リン増加	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
フィブリンＤダイマー増加	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
国際標準比増加	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
肝機能検査異常	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
プロカルシトニン	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
プロカルシトニン増加	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (33.3%)	2 (22.2%)	20 (58.8%)	6 (17.6%)	4 (50.0%)	1 (12.5%)	27 (52.9%)	9 (17.6%)
関節痛	3 (33.3%)	1 (11.1%)	6 (17.6%)	3 (8.8%)	1 (12.5%)	0	10 (19.6%)	4 (7.8%)
四肢痛	1 (11.1%)	0	7 (20.6%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	9 (17.6%)	2 (3.9%)
背部痛	0	0	4 (11.8%)	0	2 (25.0%)	1 (12.5%)	6 (11.8%)	1 (2.0%)
骨痛	1 (11.1%)	1 (11.1%)	5 (14.7%)	0	0	0	6 (11.8%)	1 (2.0%)
筋骨格系胸痛	1 (11.1%)	0	3 (8.8%)	0	1 (12.5%)	0	5 (9.8%)	0
筋肉痛	2 (22.2%)	1 (11.1%)	3 (8.8%)	2 (5.9%)	0	0	5 (9.8%)	3 (5.9%)
筋痙縮	1 (11.1%)	0	2 (5.9%)	0	0	0	3 (5.9%)	0
頚部痛	0	0	2 (5.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
関節硬直	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
筋力低下	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
筋骨格痛	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
筋骨格硬直	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
顎痛	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
サルコペニア	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
腱痛	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
トリスムス	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.0%)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (55.6%)	1 (11.1%)	7 (20.6%)	1 (2.9%)	0	0	12 (23.5%)	2 (3.9%)
転倒	1 (11.1%)	0	4 (11.8%)	1 (2.9%)	0	0	5 (9.8%)	1 (2.0%)
挫傷	1 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (8.8%)	1 (2.9%)	0	0	4 (7.8%)	2 (3.9%)
節足動物咬傷	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
腓骨骨折	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
頭部損傷	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
上腕骨骨折	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
注入に伴う反応	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
処置による疼痛	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
放射線皮膚損傷	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
橈骨骨折	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
皮膚擦過傷	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
皮膚裂傷	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
熱傷	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
胸椎骨折	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
精神障害	2 (22.2%)	0	8 (23.5%)	2 (5.9%)	1 (12.5%)	0	11 (21.6%)	2 (3.9%)
不眠症	0	0	4 (11.8%)	1 (2.9%)	0	0	4 (7.8%)	1 (2.0%)
不安	0	0	3 (8.8%)	0	0	0	3 (5.9%)	0
うつ病	0	0	1 (2.9%)	0	1 (12.5%)	0	2 (3.9%)	0
激越	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
精神緩慢	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
錯乱状態	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
気分変化	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
パニック発作	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
睡眠障害	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
腎および尿路障害	2 (22.2%)	0	6 (17.6%)	0	2 (25.0%)	1 (12.5%)	10 (19.6%)	1 (2.0%)
急性腎障害	1 (11.1%)	0	2 (5.9%)	0	1 (12.5%)	0	4 (7.8%)	0
頻尿	1 (11.1%)	0	2 (5.9%)	0	0	0	3 (5.9%)	0
排尿困難	0	0	2 (5.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	0
尿閉	0	0	1 (2.9%)	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (3.9%)	1 (2.0%)
血管障害	1 (11.1%)	1 (11.1%)	7 (20.6%)	3 (8.8%)	1 (12.5%)	0	9 (17.6%)	4 (7.8%)
低血圧	1 (11.1%)	1 (11.1%)	4 (11.8%)	3 (8.8%)	1 (12.5%)	0	6 (11.8%)	4 (7.8%)
高血圧	0	0	3 (8.8%)	0	0	0	3 (5.9%)	0
血腫	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
血栓性静脈炎	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
心臓障害	2 (22.2%)	2 (22.2%)	4 (11.8%)	0	1 (12.5%)	0	7 (13.7%)	2 (3.9%)
頻脈	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	0	1 (12.5%)	0	3 (5.9%)	1 (2.0%)
洞性頻脈	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	0	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
心房細動	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
徐脈	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
動悸	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	6 (17.6%)	0	1 (12.5%)	0	7 (13.7%)	0
皮膚乳頭腫	0	0	1 (2.9%)	0	1 (12.5%)	0	2 (3.9%)	0
アクロコルドン	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
癌疼痛	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
骨髄異形成症候群	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
多形性腺腫	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
遠隔転移を伴う前立腺癌	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
腫瘍熱	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
眼障害	1 (11.1%)	0	3 (8.8%)	1 (2.9%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	5 (9.8%)	2 (3.9%)
霧視	1 (11.1%)	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	2 (3.9%)	1 (2.0%)
結膜出血	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
ドライアイ	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
眼痛	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
硝子体混濁	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
肝胆道系障害	0	0	3 (8.8%)	2 (5.9%)	0	0	3 (5.9%)	2 (3.9%)
胆管拡張	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
胆汁うっ滞	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
高ビリルビン血症	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
生殖系および乳房障害	1 (11.1%)	0	1 (2.9%)	0	1 (12.5%)	0	3 (5.9%)	0
骨盤痛	0	0	1 (2.9%)	0	1 (12.5%)	0	2 (3.9%)	0
外陰腟そう痒症	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
回転性めまい	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
内分泌障害	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
外科および内科処置	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
骨移植	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	1 (2.0%)	0

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA version 25.0.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.
Note: ICANs were only collected for phase 2.

[TSFAE03COHORTB.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TSFAE03COHORTB.SAS] 15MAR2023, 14:05

2.7.6.1.2　第 2 相日本コホート（評価資料：5.3.5.2.1-3）

2.7.6.1.2.1　概要

(1) 計画

1) 治験の標題

再発又は難治性の多発性骨髄腫（MM）患者を対象としたヒト化 G タンパク質共役受容体ファミリーC グループ 5 メンバーD（GPRC5D）× cluster of differentiation（CD）3 二重特異性抗体トアルクエタマブ（以下，本薬）の第 1/2 相，first-in-human，非盲検，用量漸増試験

2) 治験実施医療機関

国内 13 施設

3) 公表文献（引用文献）

Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. N Engl J Med. 2022;387(24):2232-2244.

Girgis S, Wang Lin SX, Pillarisetti K, et al. Effects of teclistamab and talquetamab on soluble BCMA levels in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Adv. 2023;7(4):644-648.

4) 治験実施期間

最初の被験者の同意取得日：2022 年 6 月 14 日

クリニカルカットオフ（CCO）日：2024 年 5 月 6 日

5) 開発の相

第 1/2 相

6) 目的

主要目的

- 本薬を第 2 相推奨用法・用量（RP2D）で投与したときの有効性を評価する。

副次目的

- 本薬の有効性を詳細に評価する。
- 微小残存病変（MRD）を評価する。
- 本薬の安全性及び忍容性を詳細に評価する。
- 本薬の薬物動態（PK）の特性を明らかにする。
- 本薬の免疫原性を評価する。
- 本薬投与後の患者報告アウトカム（PRO）を評価する。
- 高リスクの分子特性を有する部分集団における本薬の有効性を評価する。

7) 治験方法

本試験は，再発又は難治性 MM 患者を対象に本薬の安全性及び抗腫瘍効果を検討する，first in-human，第 1/2 相，非盲検，多施設共同試験である。第 1 相は用量漸増（パート 1）及び用量拡大

（パート 2），第 2 相（パート 3）はアンメットメディカルニーズのある再発又は難治性 MM 患者に RP2D を投与する複数のコホート（コホート A，コホート B，コホート C 及び日本コホート）から構成された。パート 3 の日本コホートには日本人患者のみを組み入れた。

日本コホートへの組入れは，国内試験である 64407564MMY1003 試験（以下，MMY1003 試験）で日本人被験者における本薬 0.4 mg/kg 週 1 回（QW）皮下（SC）投与の忍容性が確認された後に開始した。

日本コホート（0.4 mg/kg QW SC 投与）には，プロテアソーム阻害薬（PI），免疫調節薬（IMiD）及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，T 細胞リダイレクト療法［キメラ抗原受容体発現 T 細胞（CAR-T）又は二重特異性抗体等］の治療歴がない日本人 MM 患者を組み入れた。

8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

34 例の組入れを計画した。当該症例数は実施可能性に基づいて設定した。日本人 MM 患者における本薬の全奏効率（ORR）がコホート A と同じ（45%以上）であると仮定したとき，片側有意水準 0.025 の下で ORR が 30%を上回ると判定する検出力は約 33.8%以上であった。

解析時

36 例

9) 診断及び主な組入れ基準

日本コホートの対象は，18 歳以上で，MM と確定診断され，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status のスコアが 0～2 であることとした。測定可能病変［血清中 M 蛋白量が 1.0 g/dL 以上若しくは尿中 M 蛋白量が 200 mg/24 時間以上，又は血清中若しくは尿中に測定可能な M 蛋白が認められない軽鎖型 MM では，血清中の免疫グロブリン（Ig）遊離軽鎖（FLC）が 10 mg/dL 以上かつ血清中 Ig FLC κ/λ 比が異常］を有し，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有する患者を組み入れた。T 細胞リダイレクト療法（CD3 リダイレクト又は CAR-T 細胞療法など）に関連する Grade 3 以上のサイトカイン放出症候群（CRS）の既往歴を有する，又は GPRC5D 標的療法による治療歴がある患者は除外した。抗腫瘍療法として (1) 本薬の初回投与前 3 カ月以内の遺伝子改変養子免疫細胞療法（CAR-T，ナチュラルキラー細胞など），(2) 21 日又は 5 半減期（いずれか短い期間）以内の標的療法，エピジェネティック療法，治験薬又は侵襲的治験機器を用いた治療，(3) 21 日以内の MM に対するモノクローナル抗体による治療，(4) 21 日以内の細胞障害性療法，(5) 14 日以内の PI による治療，(6) 7 日以内の IMiD による治療，(7) 14 日以内の放射線療法（局所放射線による緩和療法としての放射線療法を除く）のいずれかの治療歴を有する患者も除外した。

10) 被験薬，用量及び投与方法

パート 3（第 2 相）では，パート 2 の結果に基づき決定した 2 種類の RP2D を被験者に投与した。日本コホートでは下記の用法・用量で本薬を投与した。

- Step-up 投与として 0.01 及び 0.06 mg/kg を 2～4 日間隔で SC 投与後，28 日間を 1 サイクルとして目標用量 0.4 mg/kg を QW SC 投与。Complete response（CR）以上の奏効が 6 カ月以

上認められ，治験依頼者が承認した場合，次のサイクルの開始時に 0.4 mg/kg の QW SC 投与から 0.8 mg/kg の隔週（Q2W）SC 投与に変更可能とした。

日本コホートでは，0.8 mg/kg の Q2W SC 投与への用法・用量変更は，MMY1003 試験で日本人被験者における本薬 0.8 mg/kg Q2W SC 投与の忍容性が確認された後に開始した。

11) 投与期間

本薬の投与は，疾患進行，許容できない毒性の発現，同意撤回，死亡又は治験終了まで継続した。

12) 評価基準及び評価項目

主要評価項目

- 独立評価委員会（IRC）判定に基づく，国際骨髄腫作業部会（IMWG）治療効果判定規準で定義された ORR［partial response（PR）以上］

副次評価項目

- 奏効期間（DOR），最良効果が IMWG 治療効果判定規準で定義される very good partial response（VGPR）以上／CR 以上／stringent CR（sCR），奏効までの期間（TTR），無増悪生存期間（PFS），全生存期間（OS）
- MRD 陰性率
- 有害事象，重篤な有害事象及び臨床検査値異常の発現及び重症度
- 母集団 PK 解析における PK パラメータ
- 抗トアルクエタマブ抗体の発現及び活性
- 全般的な健康関連の生活の質，症状及び機能のベースラインからの変化
- 高リスクの分子特性を有する被験者における ORR

MM 治療に対する治療効果は，2016 年 IMWG 治療効果判定規準を用いて，IRC 判定を主要な評価，治験担当医師判定及びコンピュータ・アルゴリズムを用いた判定を副次的な評価とした。

安全性は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図，身体所見，神経学的検査及び ECOG performance status を評価した。有害事象は治験担当医師が確認し，重症度を National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）Version 4.03 に基づき評価した。CRS 及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）は米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスの Grade 分類に従い評価した。

本薬の PK，免疫原性（抗トアルクエタマブ 抗体），薬力学マーカー，及び本薬に対する反応又は抵抗性を予測するバイオマーカーを評価するため，血液，血清及び骨髄検体を採取した。また，PRO 及び医療資源利用状況を収集した。

13) 統計手法

仮説

本試験では，日本コホートについて以下の仮説を評価した。

・ 日本人集団における本薬の投与は，有意な抗骨髄腫活性を示す［すなわち，日本人集団における ORR の両側 95%信頼区間（CI）の下限値が 30%を上回る］。

評価項目の解析

主要評価項目である ORR の解析は全投与解析対象集団（本薬の投与を 1 回以上受けた被験者集団）に基づき実施した。ベースライン後のデータがない被験者は非奏効例とみなした。後治療開始後の奏効は考慮しないこととした。日本コホートの ORR 及びその両側 95% CI を算出し，ORR の両側 95% CI の下限値が 30%を上回った場合に，ORR について本薬の統計学的有意性が示されたと判断した。日本コホートでは ORR の部分集団解析は行わなかった。

最良効果が VGPR 以上及び CR 以上の被験者の割合，MRD 陰性率，DOR，TTR，PFS，次の MM 治療までの期間（TTNT）及び OS の解析は ORR の解析と同時に実施した。DOR，PFS，TTNT 及び OS を含む生存時間型の評価項目については，Kaplan-Meier 法を用いて要約統計量を算出した。

安全性の解析は全投与解析対象集団に基づき実施した。安全性評価のためのベースライン値は，本薬の投与開始前かつ初回投与に最も近い時点に収集した値と定義した。安全性は，有害事象の発現割合，重症度及び種類，並びに身体所見，バイタルサイン及び臨床検査値の臨床的に重要な変化により評価した。本薬への曝露状況及び投与中止理由は集計表に示した。有害事象は器官別大分類（SOC），基本語，最悪 Grade 及び用量別に要約した。安全性の結果は，必要に応じて用量及び投与スケジュール別に要約した。

(2) 結果

1) 被験者の内訳

日本コホート（本薬 0.4 mg/kg QW SC 投与）に組み入れた 36 例全例を全投与解析対象集団に含めた。全投与解析対象集団 36 例のうち，CCO 時点で本薬による治療を継続していた被験者は 20 例（55.6%），本薬投与を中止していた被験者は 16 例（44.4%）であった。投与中止の理由は疾患進行（5 例，13.9%）が最も多く，次いで治験担当医師の判断（4 例，11.1%），死亡（3 例，8.3%），有害事象及び同意撤回（各 2 例，5.6%）であった。試験を中止した被験者は 12 例で，その理由は死亡（7 例，19.4%）及び同意撤回（5 例，13.9%）であった。CCO 時点で追跡調査期間の中央値（範囲）は 9.23［0.6（被験者死亡）～20.6］カ月であった。

2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性等

日本コホート（36 例）の年齢の中央値（範囲）は 70.5（46～81）歳で，男性が 20 例（55.6%），女性が 16 例（44.4%）であった。ECOG performance status のスコアは 0 が 24 例（66.7%），1 が 9 例（25.0%），2 が 3 例（8.3%）で，体重の中央値（範囲）は 54.35（33.0～92.2）kg であった。骨髄腫の種類は IgG 型（21 例，58.3%）が最も多かった。全例が 2016 年 IMWG 治療効果判定規準に基づく測定可能病変を有しており，「血清のみ」のサブタイプに属する被験者が最も多かった（19 例，52.8%）。国際病期分類（ISS）病期別では I 期が 18 例

（50.0%），II 期が 14 例（38.9%），III 期が 4 例（11.1%）であった。改訂 ISS 別では，当該データが得られた 35 例のうち I 期が 9 例（25.7%），II 期が 22 例（62.9%），III 期が 4 例（11.1%）であった。MM と診断されてから初回投与までの期間の中央値（範囲）は 5.31（0.6～20.3）年で，髄外性形質細胞腫を有していた被験者は 2 例（5.6%）であった。細胞遺伝学的評価が可能であった 33 例のうち 13 例（39.4%）が細胞遺伝学的に高リスクの遺伝子異常を 1 種類以上有しており，最も多い遺伝子異常は del（17p）（8 例，24.2%）であった。腫瘍に GPRC5D 発現が認められた被験者は 33 例で，GPRC5D 発現量の中央値（範囲）は 81.80%（16.5%～100.0%）であった。

前治療数の中央値（範囲）は 3.5（3～13）ラインであった。全例が triple-class exposed（PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療歴を有する）であり，そのうち 21 例（58.3%）は penta-exposed（2 剤以上の PI，2 剤以上の IMiD 及び 1 剤以上の抗 CD38 抗体の治療歴を有する）の被験者であった。自家幹細胞移植歴を有する被験者は 22 例（61.1%），放射線療法歴を有する被験者は 11 例（30.6%），がん関連の外科的処置歴を有する被験者は 1 例（2.8%）であった。全ての被験者が本薬の投与期間中に併用薬を使用した。

3）曝露状況

日本コホート（36 例）の本薬投与期間の中央値（範囲）は 6.374（0.03～20.57）カ月であった。Step-up 投与の用量強度の中央値（範囲）は，初回 step-up 投与で 10.04（9.0～10.8）μg/kg/日，2 回目 step-up 投与で 60.63（51.8～64.7）μg/kg/日であり，step-up 投与全体では 70.59（10.3～129.0）μg/kg/step-up 投与期間であった。RP2D で投与したときの用量強度の中央値（範囲）は，Cycle 1 で 381.59（195.2～431.0）μg/kg/週，Cycle 2 以降で 355.99（247.2～408.9）μg/kg/週，全投与サイクルで 360.89（204.1～422.8）μg/kg/週であった。投与回数の中央値（範囲）は 29（1.0～88.0）回であった。

全例が初回 step-up 投与を受け，34 例が 2 回目 step-up 投与を受けた。投与サイクル数の中央値（範囲）は 7.5（1～22）サイクルであり，3 サイクル以上が 31 例（86.1%），6 サイクル以上が 24 例（66.7%），18 サイクル以上が 3 例（8.3%）であった。

4）有効性

日本コホート（36 例）における追跡期間の中央値は全体で 9.23 カ月，奏効例で 9.46 カ月であった。IRC 判定に基づく ORR は 77.8%（28 例，95% CI：60.8%，89.9%）であった。初回奏効までの期間の中央値（範囲）は，1.18（1.1～3.0）カ月であり，奏効例の大部分で Cycle 2 開始までに奏効が認められ，時間経過とともに奏効が深くなった。最良効果が VGPR 以上の被験者の割合は 72.2%（26 例），CR 以上は 47.2%（17 例），sCR は 38.9%（14 例）であった。最良効果までの期間の中央値（範囲）は 3.48（1.2～11.2）カ月であった。10^{-5} 及び 10^{-6} 感度閾値での MRD 陰性率はそれぞれ 36.1%（13 例，95% CI：20.8%，53.8%）及び 16.7%（6 例，95% CI：6.4%，32.8%）であった。IRC 判定に基づく奏効が CR 以上であった 17 例における 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は 47.1%（8 例）であった。本薬投与による持続的な奏効が示され，DOR は中央値に達しておらず，IRC 判定に基づく奏効後 6 カ月及び 9 カ月時点で奏効を持続していた被験者の割合はいずれも 88.4%と推定された。PFS では被験者の 75.0%が打ち切りとなり，データは mature でなかった。また，OS も被験者の大部分が CCO 時点に打ち切りとなり，データは mature

でなかった。有効性の結果は，IRC，コンピュータ・アルゴリズム及び治験担当医師による評価で一貫していた。

PRO 評価では，Cycle 9 までに全般的健康状態及び身体機能の改善が認められた。また，経時的な疼痛の軽減及び食欲の改善，並びに全般的な疾患重症度の低下傾向も認められた。

5) 安全性

CCO 時点の安全性の結果から，複数の治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者で本薬の管理可能な安全性プロファイルが示された。日本コホート（36 例）の全例に有害事象が認められた。最悪 Grade は，Grade 2 が 10 例（27.8%），Grade 3 が 13 例（36.1%），Grade 4 が 10 例（27.8%），Grade 5 が 3 例（8.3%）であった。Grade 5 の有害事象（死亡に至った有害事象）の内訳は呼吸不全（2 例，5.6%），間質性肺疾患及び肺炎（各 1 例，2.8%）で，肺炎の 1 例は本薬と関連性がある事象であった。本薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（2.8%）に，「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）」（COVID-19，COVID-19 の疑い，COVID-19 肺炎，SARS-CoV-2 検査陽性）は 3 例（8.3%）に認められた。

CRS が 27 例（75.0%）に認められた。CRS（Grade 1 又は 2）は step-up 投与中及び目標用量初回投与時に多く認められ，治験実施計画書で規定された支持療法等により消失した。「神経系有害事象」［本薬との関連性を問わず，神経系障害（SOC）及び精神障害（SOC）に分類される事象］が 30 例（83.3%）で認められた。本薬との因果関係が「ほぼ確実」（very likely）と判断された非重篤な Grade 2 の「神経毒性」（治験担当医師により本薬との関連性があると判断された「神経系有害事象」のうち，味覚不全，味覚消失，味覚減退，味覚障害を除いた事象）が 1 例（2.8%，頭痛）に Cycle 1 Day 1 で認められた。ICANS は認められなかった。

投与に伴う全身性反応（sARR）が認められた被験者はいなかった。注射部位反応（ISR）が 7 例（19.4%）に認められ，その事象は注射部位紅斑（7 例，19.4%），注射部位そう痒感（2 例，5.6%）及び注射部位硬結（1 例，2.8%）であった。

「低γグロブリン血症」（低γグロブリン血症，血中免疫グロブリン G 減少，低グロブリン血症）が 3 例（8.3%）に認められた。

「血球減少症」（「好中球減少症」，「血小板減少症」，「リンパ球減少症」，「貧血」に該当する事象）が 24 例（66.7%）に認められ，その事象は好中球減少症（14 例，38.9%），血小板減少症（9 例，25.0%），リンパ球減少症（16 例，44.4%）及び貧血（10 例，27.8%）であった。これらは本試験の主な有害事象であり，その多くが step-up 投与又は Cycle 2 までに認められた。Grade 5 の「血球減少症」又は投与中止に至った「血球減少症」が認められた被験者はいなかった。

「感染症」［感染症および寄生虫症（SOC）に分類される事象］が 19 例（52.8%）に認められ，発現割合が 5%以上であった事象は，肺炎（4 例，11.1%），COVID-19，インフルエンザ，上咽頭炎，上気道感染（各 3 例，8.3%），気管支炎及び口腔カンジダ症（各 2 例，5.6%）であった。

「口腔毒性」［「味覚不全」（味覚不全，味覚消失，味覚減退，味覚障害）（29 例，80.6%），口内乾燥（7 例，19.4%），食欲減退（6 例，16.7%）］，「発疹」（発疹，斑状丘疹状皮疹，紅斑性皮疹，紅斑）（13 例，36.1%）及び「発疹以外の皮膚毒性」（皮膚剥脱，皮膚乾

燥，そう痒症，手掌・足底発赤知覚不全症候群）（24 例，66.7%），「爪毒性」（爪変色，爪の障害，爪甲剥離症，爪甲脱落症，爪破損，爪ジストロフィー，爪毒性，爪線状隆起）（22 例，61.1%）並びに体重減少（8 例，22.2%）は本薬の投与中止に至ることなく，支持療法等により管理可能であった。

「腫瘍崩壊症候群」，二次性悪性腫瘍又は「免疫介在性有害事象」は認められなかった。臨床検査の結果は，本薬の有害事象プロファイルと一致していた。

6) 薬物動態（PK）

日本コホート 36 例全例を PK 解析対象集団に含めた。そのうち，投与量の変更，投与スキップ又は投与間隔の変更がなかった 14 例を対象に，本薬のトラフ濃度（C_{trough}）を要約した。Cycle 1 Day 1 の目標用量初回投与以降の平均 C_{trough} は，*ex vivo* 細胞毒性アッセイで特定された 90%効果濃度（EC_{90}）の最大値を上回る値を維持した。

7) 薬力学

本薬投与後，Cycle 2 Day 1 までにベースラインからの可溶性 B 細胞成熟抗原（sBCMA）の減少が認められた被験者は，奏効例 28 例中 27 例（96.4%）及び非奏効例 3 例中 2 例（66.7%）であった。Cycle 4 Day 1 までにベースラインからの sBCMA の減少が認められた被験者は，奏効例 24 例中 24 例（100.0%）及び非奏効例 2 例中 2 例（100.0%）であった。

本薬の初回投与後，末梢血中の CD3+CD4+及び CD3+CD8+ T 細胞の減少により，T 細胞の再分布が認められた。

CRS の重症度と CD8+又は CD4+ T 細胞上に発現した CD25，CD38，ヒト白血球抗原（HLA）-DR，リンパ球活性化遺伝子-3（LAG-3），プログラム細胞死-1（PD-1）又は T 細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有タンパク質（TIM-3）の最大変化率との間に意味のある相関は認められなかった。

初回サイクル中は CD45+CD19+ B 細胞に意味のある変化は認められず，Cycle 3 開始時に増加が認められた。

8) 免疫原性

本薬投与後の抗薬物抗体（ADA）検体が 1 検体以上得られた被験者 34 例を免疫原性解析対象集団に含めた。そのうち，本薬の初回投与後 6 カ月以上及び 1 年以上の評価可能な ADA データが得られた被験者はそれぞれ 10 例及び 2 例であった。免疫原性解析対象集団 34 例のうち，ADA 陽性であった被験者は 14 例（41.2%）であった。

9) その他の結果

日本コホート 36 例のうち，何らかの診療を受けた被験者は 29 例（80.6%）であり，その主な内訳は外来受診が 21 例（58.3%），入院が 17 例（47.2%）であった。総診療件数は 124 件であり，そのうち 106 件（85.5%）は有害事象による受診であった。EuroQol Five Dimension 5 段階質問票（EQ-5D-5L）の効用値に，ベースラインから意味のある改善が経時的に認められた。

(3) 結論

日本コホートでは，複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する本薬 0.4 mg/kg QW SC 投与の ORR は 77.8%（95% CI：60.8%，89.9%）であった。95% CI の下限値が事前に設

定した閾値奏効率の 30%を上回った。日本コホートの ORR は，本試験の主解析 CCO 時点（2022 年 5 月 16 日）のコホート A の ORR 73.0%（95% CI：64.2%，80.6%）と同程度であった。このベネフィットは，深く持続的な奏効により更に裏付けられた。初回奏効までの期間の中央値は約 1.18 カ月と奏効は速やかに認められ，時間の経過とともに奏効が深くなった。最良効果が VGPR 以上であった被験者は 72.2%，CR 以上は 47.2%であった。最良効果までの期間の中央値は 3.48 カ月であった。奏効例の追跡期間の中央値は 9.46 カ月であり，奏効後 6 カ月及び 9 カ月時点で奏効を持続していた被験者の割合はいずれも 88.4%と推定された。

本薬投与の安全性プロファイルは管理可能であり，日本人 MM 患者で新たな安全性シグナルは認められなかった。日本コホートの安全性プロファイルは，本試験のコホート A と同様であった。最も発現割合の高かった有害事象は，CRS，味覚異常及び発熱であった。CRS の発現及び消失は速やかであり，ほとんどの事象は step-up 投与中から目標用量初回投与時に認められた。本薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（2.8%）に，死亡に至った有害事象は 3 例（8.3%）に認められた。日本人被験者で認められた本薬の PK 特性は，本試験のコホート A（日本人以外の被験者）で認められた本薬の PK 特性と同様であった。

本解析で得られたデータから，主要な 3 クラスの治療薬（PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体）を含む治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者に対する本薬投与の臨床的ベネフィット及び良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

2.7.6.1.2.2 有害事象

日本コホートで認められた全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.1.2-1 に示す。

表 2.7.6.1.2-1 全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象

	Japan Cohort	
	Total	Related
Analysis set: All Treated	36	
Subjects with 1 or more TEAEs	36 (100.0%)	36 (100.0%)
MedDRA system organ class / preferred term		
皮膚および皮下組織障害	33 (91.7%)	31 (86.1%)
皮膚乾燥	12 (33.3%)	9 (25.0%)
そう痒症	10 (27.8%)	10 (27.8%)
皮膚剥脱	10 (27.8%)	10 (27.8%)
発疹	8 (22.2%)	6 (16.7%)
脱毛症	5 (13.9%)	5 (13.9%)
爪ジストロフィー	5 (13.9%)	5 (13.9%)
爪線状隆起	4 (11.1%)	4 (11.1%)
爪甲剥離症	4 (11.1%)	3 (8.3%)
爪変色	3 (8.3%)	3 (8.3%)
爪甲脱落症	3 (8.3%)	3 (8.3%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (8.3%)	3 (8.3%)
剥脱性皮膚炎	2 (5.6%)	2 (5.6%)
表皮融解	2 (5.6%)	2 (5.6%)
紅斑	2 (5.6%)	1 (2.8%)
多形紅斑	2 (5.6%)	2 (5.6%)
爪の障害	2 (5.6%)	2 (5.6%)
爪破損	2 (5.6%)	2 (5.6%)
斑状丘疹状皮疹	2 (5.6%)	2 (5.6%)
褥瘡性潰瘍	1 (2.8%)	0
異汗性湿疹	1 (2.8%)	1 (2.8%)
湿疹	1 (2.8%)	0
皮下出血	1 (2.8%)	0
手皮膚炎	1 (2.8%)	1 (2.8%)
光線過敏性反応	1 (2.8%)	0
紅斑性皮疹	1 (2.8%)	1 (2.8%)
皮膚潰瘍	1 (2.8%)	1 (2.8%)
蕁麻疹	1 (2.8%)	1 (2.8%)
神経系障害	29 (80.6%)	29 (80.6%)
味覚不全	23 (63.9%)	23 (63.9%)
味覚障害	6 (16.7%)	6 (16.7%)
頭痛	4 (11.1%)	1 (2.8%)
浮動性めまい	3 (8.3%)	0
ヘルペス後神経痛	1 (2.8%)	0
坐骨神経痛	1 (2.8%)	0
緊張性頭痛	1 (2.8%)	0
免疫系障害	27 (75.0%)	27 (75.0%)
サイトカイン放出症候群	27 (75.0%)	27 (75.0%)
低γグロブリン血症	3 (8.3%)	3 (8.3%)
血液およびリンパ系障害	24 (66.7%)	22 (61.1%)
リンパ球減少症	16 (44.4%)	15 (41.7%)
好中球減少症	14 (38.9%)	12 (33.3%)
貧血	10 (27.8%)	4 (11.1%)
血小板減少症	9 (25.0%)	7 (19.4%)
白血球減少症	3 (8.3%)	3 (8.3%)
鉄欠乏性貧血	1 (2.8%)	0

	Japan Cohort	
	Total	Related
胃腸障害	23 (63.9%)	15 (41.7%)
悪心	8 (22.2%)	3 (8.3%)
口内乾燥	7 (19.4%)	6 (16.7%)
嚥下障害	6 (16.7%)	6 (16.7%)
嘔吐	4 (11.1%)	2 (5.6%)
便秘	3 (8.3%)	1 (2.8%)
齲歯	3 (8.3%)	0
下痢	3 (8.3%)	0
口内炎	3 (8.3%)	1 (2.8%)
腹痛	2 (5.6%)	0
肛門紅斑	1 (2.8%)	0
裂肛	1 (2.8%)	0
肛門の炎症	1 (2.8%)	0
口角口唇炎	1 (2.8%)	0
歯肉障害	1 (2.8%)	0
口腔内出血	1 (2.8%)	0
歯周病	1 (2.8%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (63.9%)	17 (47.2%)
発熱	17 (47.2%)	11 (30.6%)
注射部位紅斑	7 (19.4%)	7 (19.4%)
倦怠感	5 (13.9%)	4 (11.1%)
注射部位そう痒感	2 (5.6%)	2 (5.6%)
胸部不快感	1 (2.8%)	0
注射部位硬結	1 (2.8%)	1 (2.8%)
非心臓性胸痛	1 (2.8%)	0
末梢性浮腫	1 (2.8%)	0
感染症および寄生虫症	19 (52.8%)	10 (27.8%)
肺炎	4 (11.1%)	4 (11.1%)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (8.3%)	0
インフルエンザ	3 (8.3%)	0
上咽頭炎	3 (8.3%)	1 (2.8%)
上気道感染	3 (8.3%)	1 (2.8%)
気管支炎	2 (5.6%)	2 (5.6%)
口腔カンジダ症	2 (5.6%)	0
サイトメガロウイルス感染	1 (2.8%)	1 (2.8%)
爪の皮膚糸状菌症	1 (2.8%)	0
硬結性紅斑	1 (2.8%)	1 (2.8%)
歯肉炎	1 (2.8%)	0
帯状疱疹	1 (2.8%)	1 (2.8%)
中耳炎	1 (2.8%)	0
咽頭炎	1 (2.8%)	0
鼻炎	1 (2.8%)	0
敗血症	1 (2.8%)	1 (2.8%)
ブドウ球菌性敗血症	1 (2.8%)	0
気管炎	1 (2.8%)	0
筋骨格系および結合組織障害	16 (44.4%)	2 (5.6%)
関節痛	5 (13.9%)	1 (2.8%)
背部痛	5 (13.9%)	0
筋痙縮	2 (5.6%)	0
筋力低下	2 (5.6%)	0
関節炎	1 (2.8%)	0
筋骨格系胸痛	1 (2.8%)	1 (2.8%)
筋肉痛	1 (2.8%)	0
変形性関節症	1 (2.8%)	0
四肢痛	1 (2.8%)	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (2.8%)	0
変形性脊椎症	1 (2.8%)	0
脊柱管狭窄症	1 (2.8%)	0

	Japan Cohort	
	Total	Related
臨床検査	15 (41.7%)	11 (30.6%)
C－反応性蛋白増加	10 (27.8%)	5 (13.9%)
体重減少	8 (22.2%)	5 (13.9%)
リパーゼ増加	5 (13.9%)	2 (5.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.6%)	2 (5.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.6%)	2 (5.6%)
アスペルギルス検査陽性	1 (2.8%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.8%)	0
血中クレアチニン増加	1 (2.8%)	1 (2.8%)
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (2.8%)	0
代謝および栄養障害	15 (41.7%)	7 (19.4%)
食欲減退	6 (16.7%)	5 (13.9%)
低カリウム血症	4 (11.1%)	0
高アミラーゼ血症	2 (5.6%)	1 (2.8%)
高血糖	2 (5.6%)	0
低アルブミン血症	2 (5.6%)	0
低ナトリウム血症	2 (5.6%)	0
低リン血症	2 (5.6%)	1 (2.8%)
高カルシウム血症	1 (2.8%)	0
高カリウム血症	1 (2.8%)	0
高マグネシウム血症	1 (2.8%)	0
高ナトリウム血症	1 (2.8%)	0
高尿酸血症	1 (2.8%)	1 (2.8%)
鉄欠乏	1 (2.8%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (38.9%)	2 (5.6%)
口腔咽頭痛	5 (13.9%)	0
咳嗽	3 (8.3%)	1 (2.8%)
喀血	2 (5.6%)	0
低酸素症	2 (5.6%)	1 (2.8%)
鼻閉	2 (5.6%)	0
呼吸不全	2 (5.6%)	0
無気肺	1 (2.8%)	0
咽頭知覚不全	1 (2.8%)	0
鼻出血	1 (2.8%)	0
しゃっくり	1 (2.8%)	0
間質性肺疾患	1 (2.8%)	0
肺塞栓症	1 (2.8%)	0
肺水腫	1 (2.8%)	0
眼障害	8 (22.2%)	4 (11.1%)
複視	4 (11.1%)	4 (11.1%)
白内障	1 (2.8%)	0
結膜出血	1 (2.8%)	0
眼脂	1 (2.8%)	0
眼そう痒症	1 (2.8%)	0
眼充血	1 (2.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (19.4%)	0
転倒	3 (8.3%)	0
節足動物咬傷	1 (2.8%)	0
鼻部損傷	1 (2.8%)	0
処置による疼痛	1 (2.8%)	0
皮膚擦過傷	1 (2.8%)	0
脊椎圧迫骨折	1 (2.8%)	0
腎および尿路障害	5 (13.9%)	2 (5.6%)
急性腎障害	2 (5.6%)	1 (2.8%)
排尿困難	2 (5.6%)	1 (2.8%)
非感染性膀胱炎	1 (2.8%)	0
腎機能障害	1 (2.8%)	0
尿閉	1 (2.8%)	0

	Japan Cohort	
	Total	Related
精神障害	4 (11.1%)	0
不眠症	3 (8.3%)	0
うつ病	1 (2.8%)	0
血管障害	4 (11.1%)	0
低血圧	2 (5.6%)	0
四肢壊死	1 (2.8%)	0
潮紅	1 (2.8%)	0
耳および迷路障害	3 (8.3%)	0
外耳の炎症	1 (2.8%)	0
耳鳴	1 (2.8%)	0
回転性めまい	1 (2.8%)	0
頭位性回転性めまい	1 (2.8%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (5.6%)	0
癌疼痛	2 (5.6%)	0
心臓障害	1 (2.8%)	0
心房細動	1 (2.8%)	0
肝胆道系障害	1 (2.8%)	1 (2.8%)
肝障害	1 (2.8%)	1 (2.8%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS=cytokine release syndrome; ICANS= immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA version 26.1.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 30 days after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE03JPN.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_CSR_JAPAN/TSFAE03JPN.SAS] 15JUL2024, 09:05

2.7.6.2　国内臨床第 1 相試験（64407564MMY1003，評価資料：5.3.5.2.2）

2.7.6.2.1　概要

2.7.6.2.1.1　計画

(1) 治験の標題

再発又は難治性多発性骨髄腫（MM）を有する日本人患者を対象としたヒト化 G タンパク質共役受容体ファミリーC グループ 5 メンバーD（GPRC5D）× cluster of differentiation（CD）3 二重特異性抗体 JNJ-64407564（トアルクエタマブ，以下本薬）の第 1 相試験

(2) 治験実施医療機関

国内 6 施設

(3) 公表文献（引用文献）

該当なし

(4) 治験実施期間

2021 年 5 月 20 日（最初の被験者のスクリーニング日）～2024 年 2 月 9 日［クリニカルカットオフ（CCO）日］

(5) 開発の相

第 1 相

(6) 目的

主要目的

- 再発又は難治性 MM を有する日本人患者を対象に 64407564MMY1001 試験（以下，MMY1001 試験）で特定された本薬の第 2 相試験の推奨用法・用量（RP2D）の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- 本薬の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を評価する。
- 本薬の免疫原性を評価する。
- 本薬の予備的な抗腫瘍活性を評価する。

探索的目的

- 本薬の PK，PD［可溶性 B 細胞成熟抗原（sBCMA）を含む］，有害事象プロファイル及び臨床効果の関係を探索的に評価する。
- 微小残存病変（MRD）陰性及び complete response（CR）を評価する。
- 受容体占有率を評価する。

(7) 治験方法

本試験は，再発又は難治性 MM を有する日本人患者に本薬を投与したときの安全性，忍容性及び予備的有効性を評価する第 1 相，用量漸増，非盲検，多施設共同試験である。本試験の目的は，first-in-human 試験（MMY1001 試験）で特定された本薬の RP2D が，再発又は難治性 MM を有する日本人患者でも安全かつ忍容可能であるかを検討することであった。

本試験では，Bayesian Optimal Interval（BOIN）デザインを用いて，各用量で用量制限毒性（DLT）発現率を観察し，被験者の安全を確保するとともに，MMY1001 試験で特定された本薬の RP2D の日本人患者における安全性を確認した。

本試験は，スクリーニング期及び投与期の 2 期で構成された。投与期には 3 つのコホートを設け，コホート 1 では 0.135 mg/kg を週 1 回（QW），コホート 2 では 0.4 mg/kg を QW，コホート 3 では 0.8 mg/kg を 2 週に 1 回（Q2W），step-up 投与後の初回投与量（目標用量）として本薬を皮下（SC）投与した（各コホートで適切に step-up 投与を行った）。当初，投与期に設定していたコホートは 2 つ［コホート 1（0.135 mg/kg QW）及びコホート 2（0.4 mg/kg QW）］であったが，MMY1001 試験で 0.8 mg/kg Q2W が新たに RP2D として選択されたため，治験実施計画書改訂 3 で 3 つ目のコホートとしてコホート 3（0.8 mg/kg Q2W）を設けた。これらの 3 つのコホートは逐次的に実施した。最初にコホート 1（0.135 mg/kg QW）に被験者を組み入れ，日本人被験者における 0.135 mg/kg QW の忍容性が確認された後，コホート 2（0.4 mg/kg QW）への組入れを開始した。同様に，コホート 2 で日本人被験者における 0.4 mg/kg QW の忍容性が確認された後，コホート 3（0.8 mg/kg Q2W）への組入れを開始した。MMY1001 試験で，0.8 mg/kg Q2W の総曝露量，安全性及び有効性は，0.4 mg/kg QW と同様であると推定されたが，0.4 mg/kg QW の初回投与量が 0.8 mg/kg Q2W よりも低用量であることから，コホート 2 で 0.4 mg/kg QW の忍容性が確認された後にコホート 3（0.8 mg/kg Q2W）への組入れを開始することとした。

DLT 基準を満たす有害事象が発現した場合は，治験評価委員会（SET）は BOIN デザインに基づき，同じ用量レベルへの追加被験者の組入れ又は用量漸減を検討することとした。減量後の用量の忍容性が確認された場合は，減量前の用量に再度増量してもよいこととした。本試験では最大耐量の決定は必須としなかった。

被験者への本薬の投与は，投与中止条件のいずれかを満たすまで継続した。疾患評価は，治験担当医師が 2016 年国際骨髄腫作業部会（IMWG）治療効果判定規準を用いて実施した。DLT 評価期間は，初回 step-up 投与から Cycle 1 終了（Cycle 2 の初回投与直前）まで（コホート 1 及びコホート 2 では 28 日間以上，コホート 3 では 38 日間以上）と定義した。

本薬の安全性及び忍容性は，SET が総合的に評価した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

<u>計画時</u>

9 例以上（各用量コホート 3 例以上）

<u>解析時</u>

スクリーニング例：19 例，本薬投与例：15 例

(9) 診断及び主な組入れ基準

対象は，20 歳以上の日本人で，IMWG の診断規準に従い MM と確定診断されており，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status スコアが 0 又は 1 であることとした。測定可能病変［血清中 M 蛋白量が 1.0 g/dL 以上，尿中 M 蛋白量が 200 mg/24 時間以上，又は血清若しくは尿中に測定可能な M 蛋白が認められない軽鎖型 MM 患者の場合は血清中の免疫グロブリン（Ig）遊離軽鎖（FLC）が 10 mg/dL 以上かつ血清中 Ig FLC κ/λ 比が異常］を有し，再発若しくは難治性 MM に対して臨床的有用性が知られている確立された治療法に再発若しくは難治性である，又はそれら治療法に忍容でなく，治験担当医師が本薬による治療の候補者と判断した患者を組み入れた。前治療には，治療期間中の順序を問わずプロテアソーム阻害薬（PI），免疫調整薬（IMiD）及び抗 CD38 抗体が含まれていることとしたが，PI，IMiD 又は抗 CD38 抗体に忍容でない被験者も組入れ可能とした。T 細胞リダイレクト療法［CD3 リダイレクト又はキメラ抗原受容体発現 T（CAR-T）細胞療法など］に関連する Grade 3 のサイトカイン放出症候群（CRS）の既往歴，GPRC5D 標的療法による治療歴，治験実施計画書に規定された抗腫瘍療法の治療歴，又は幹細胞移植歴がある患者は除外した。

(10)被験薬，用量及び投与方法

3 つの目標用量を以下のとおりに段階的に投与した。

- コホート 1：本薬 0.01 mg/kg 及び 0.045 mg/kg を投与（step-up 投与）した後，21 日間を 1 サイクルとして，Day 1，8 及び 15 に目標用量の 0.135 mg/kg を QW SC 投与
- コホート 2：本薬 0.01 mg/kg 及び 0.06 mg/kg を投与（step-up 投与）した後，21 日間を 1 サイクルとして，Day 1，8 及び 15 に目標用量の 0.4 mg/kg を QW SC 投与
- コホート 3：本薬 0.01 mg/kg，0.06 mg/kg 及び 0.3 mg/kg を投与（step-up 投与）した後，28 日間を 1 サイクルとして，Day 1 及び 15 に目標用量の 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与

投与日に被験者の体重のベースラインからの変化量が 10%を超えた場合は，用量を再計算することとした。コホート 1 及びコホート 2 では 2 用量，コホート 3 では 3 用量の step-up 投与を設定し，投与間隔を 2～4 日として，コホート 1 及びコホート 2 では目標用量の初回投与の約 7 日前に，コホート 3 では約 10 日前に開始した。Step-up 投与の間隔又は step-up 投与と Cycle 1 Day 1 の投与との間隔の短縮が必要な場合には，治験担当医師は治験依頼者に連絡することとした。

(11)投与期間

本薬の投与は，投与中止基準である疾患進行，規定された毒性，同意撤回，他の抗悪性腫瘍治療の開始等のいずれかに該当するまで継続した。

(12)評価基準及び評価項目

<u>主要評価項目</u>

- DLT を含む有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度及び種類

<u>副次評価項目</u>

- PK パラメータ及び全身性サイトカイン濃度を含む PD マーカー
- 抗トアルクエタマブ抗体の発現割合

・ IMWG の MM 治療効果判定規準で定義される客観的奏効［partial response（PR）以上］，奏効期間（DOR）及び奏効までの期間

本薬の有効性評価では，2016 年 IMWG 治療効果判定規準に基づき，治験担当医師が疾患評価を行った。疾患評価に用いる末梢血及び 24 時間尿検体は中央検査機関で分析した。CR 以上の奏効評価に用いた骨髄検体は，治験実施医療機関で分析した。MRD 評価に用いた骨髄検体は，中央測定機関で分析した。また，疾患進行又は効果判定のための骨格検査を X 線撮影又はコンピュータ断層撮影（CT）スキャンにより治験実施医療機関で行った。

安全性は，注射部位反応などの有害事象，臨床検査値，心電図（ECG），バイタルサイン，身体所見［免疫エフェクター細胞関連脳症（ICE）評価を含む］，ECOG performance status スコアにより評価した。有害事象の重症度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）Version 5.0 に基づき評価したが，CRS 及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）は米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスのグレード分類に基づき評価した。

本薬の PK，受容体占有率，免疫原性（抗トアルクエタマブ抗体），バイオマーカー，PD マーカーを評価するため，血液，血清及び骨髄検体を採取した。

(13)統計手法

統計学的仮説

本試験では正式な仮説検定は計画しなかった。Target DLT 発現率を 28%として，本薬の安全かつ生物学的活性を有する用量を RP2D として特定することとした。

薬物動態の解析

PK 解析には PK 解析対象集団を用いた。各検体採取時点の本薬の血清中濃度及び PK パラメータを記述統計量を用いて用量別に要約した。本薬の平均血清中濃度－時間プロファイルを用量別にプロットし，個々の血清中濃度－時間プロファイルもプロットした。

免疫原性の解析

免疫原性解析対象集団を用いて，抗薬物抗体（ADA）の発現割合を要約した。ADA 陽性の被験者については，抗体価のピーク値と共に一覧表に示した。ADA 陽性の被験者の数及び割合をコホート別に要約した。また，ADA が本薬の PK に及ぼす影響も評価した。

受容体占有率の解析

受容体占有率解析対象集団を用いて，本薬の受容体占有率を一覧表に示した。

バイオマーカーの解析

末梢血及び腫瘍微小環境バイオマーカーの実測値及びベースラインからの変化量を，必要に応じて一覧表及び集計表で示し，プロットした。解析時には，被験者を用量別又は臨床反応別に分類した。

有効性の解析

有効性の解析には全投与解析対象集団を用いた。2016 年 IMWG 治療効果判定規準に基づき，治験担当医師により PR 以上を達成したと判定された被験者を奏効例，その割合を全奏効率（ORR）として要約し，各用量の ORR 及びその正確な両側 95%信頼区間（CI）を示した。DOR

の分布は Kaplan-Meier 法を用いて推定し，Kaplan-Meier 曲線で図示した。また，DOR の中央値及び 95% CI を示し，奏効後 6 カ月，9 カ月及び 12 カ月時点の奏効率も示した。

最良効果が CR 以上及び very good partial response（VGPR）以上の被験者の割合を ORR と同様に要約した。

初回奏効までの期間の記述統計量（例数，平均値，標準偏差，中央値，範囲）を示した。最良効果，CR 以上及び VGPR 以上までの期間も同様に要約した。

奏効のカテゴリー別でも要約し，試験期間中の奏効の変化を被験者ごとにスイマープロットで示した。また，奏効等の有効性パラメータを一覧表に示した。

MRD 陰性率を，閾値を 10^{-5} として記述的に要約し，閾値を 10^{-6} とした感度分析を実施した。

安全性の解析

DLT の解析には DLT 評価可能集団を用い，DLT を発現した被験者の数及び割合を要約した。また，DLT を発現した被験者を一覧表に示した。

その他の安全性の解析には全投与解析対象集団を用いた。安全性評価のためのベースライン値は，本薬の投与開始前かつ初回投与に最も近い時点に収集した値と定義した。安全性は，有害事象の発現割合，重症度及び種類，並びに身体所見，バイタルサイン及び臨床検査値の臨床的に重要な変化により評価した。本薬への曝露状況及び本薬の投与中止理由は集計表に示した。有害事象は器官別大分類（SOC），基本語，最悪 Grade 及び用量別に要約した。

2.7.6.2.1.2　結果

(1) 被験者の内訳

本試験には計 15 例が組み入れられ，コホート 1（0.135 mg/kg QW）で 4 例，コホート 2（0.4 mg/kg QW）で 5 例，コホート 3（0.8 mg/kg Q2W）で 6 例に本薬が投与された。

CCO 時点で計 14 例（93.3%）が本薬の投与を中止しており，その理由は疾患進行及びその他であった（各 7 例，46.7%）。コホート 3 の 1 例（6.7%）は試験を継続中であった。CCO 日までに試験を中止した被験者はいなかった。追跡期間の中央値（範囲）は 9.00（0.26～21.95）カ月であった。

15 例全例を全投与解析対象集団，PK 解析対象集団及び受容体占有率解析対象集団とした。DLT 評価可能集団及び免疫原性解析対象集団には 15 例中 14 例（93.3%）を含めた。

(2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性等

全投与解析対象集団 15 例の年齢の中央値（範囲）は 65.0（45～86）歳で，男性（8 例，53.3%）と女性（7 例，46.7%）の被験者数は同程度であった。体重の中央値（範囲）は 52.30（37.0～88.8）kg であった。ECOG performance status スコアは 0 が 11 例（73.3%），1 が 4 例（26.7%）であった。

全投与解析対象集団 15 例全例が triple-class exposed（PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療歴を有する）の被験者で，11 例（73.3%）が penta-exposed（2 剤以上の PI，2 剤以上の IMiD 及び 1 剤以上の抗 CD38 抗体の治療歴を有する）の被験者であった。大部分（11 例，73.3%）が直近の前治療ラインに対して治療抵抗性を示し，triple-class refractory（PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療に対し治療抵抗性を示す）及び penta-refractory（2 剤以上の PI，2 剤以上の IMiD 及び 1 剤以上の抗

CD38 抗体の治療に対し治療抵抗性を示す）の被験者は，それぞれ 12 例（80.0%）及び 6 例（40.0%）であった。

(3) 曝露状況

本薬の投与期間の中央値（範囲）は，コホート 1（0.135 mg/kg QW）で 4.78（1.4～9.7）カ月，コホート 2（0.4 mg/kg QW）で 9.49（0.0～20.8）カ月，コホート 3（0.8 mg/kg Q2W）で 8.28（5.1～17.4）カ月であった。投与サイクル数の中央値（範囲）は，コホート 1（0.135 mg/kg QW）で 7.0（2～13）サイクル，コホート 2（0.4 mg/kg QW）で 18.0（1～30）サイクル，コホート 3（0.8 mg/kg Q2W）で 9.5（6～19）サイクルであった。

(4) 有効性

全投与解析対象集団 15 例のうち 9 例が奏効を達成し，ORR は 60.0%であった。コホート 1（0.135 mg/kg QW）では 4 例中 1 例が奏効を達成し，ORR は 25.0%，最良効果は PR であった。コホート 2（0.4 mg/kg QW）では 5 例中 3 例が奏効を達成し，ORR は 60.0%，最良効果は CR が 1 例（20.0%），PR が 2 例（40.0%）であった。コホート 3（0.8 mg/kg Q2W）では 6 例中 5 例が奏効を達成し，ORR は 83.3%，最良効果は stringent CR（sCR）が 1 例（16.7%），VGPR が 2 例（33.3%），PR が 2 例（33.3%）であった。

奏効例 9 例の追跡期間の中央値（範囲）は 14.62（6.87～21.95）カ月であった。奏効後 6 カ月時点で奏効を持続していた被験者の割合は，コホート 1（0.135 mg/kg QW）及びコホート 2（0.4 mg/kg QW）で 100.0%，コホート 3（0.8 mg/kg Q2W）で 60.0%と推定された。各コホートの奏効後 9 カ月及び 12 カ月時点で奏効を持続していた被験者の割合は同じで，両時点ともにコホート 1（0.135 mg/kg QW）で 0.0%，コホート 2（0.4 mg/kg QW）で 66.7%，コホート 3（0.8 mg/kg Q2W）で 40.0%と推定された。

奏効例 9 例における奏効までの期間の中央値（範囲）は，初回奏効で 1.31（0.9～2.2）カ月，最良奏効で 2.23（0.9～13.0）カ月，VGPR 以上で 6.95（4.0～7.3）カ月，CR 以上で 12.88（12.8～13.0）カ月であった。

全投与解析対象集団 15 例のうち，コホート 3（0.8 mg/kg Q2W）の 1 例（6.7%）のみが感度閾値 10^{-5} での MRD 陰性を達成した。感度閾値 10^{-6} での MRD 陰性を達成した被験者はいなかった。

(5) 安全性

試験期間中に DLT は認められなかった。

全投与解析対象集団 15 例全例に有害事象（Grade を問わない）が認められ，被験者の大部分（14 例，93.3%）に Grade 3 又は 4 の有害事象が認められた。本薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。投与サイクル延期又は投与中断（サイクル内での投与延期又は投与スキップ）に至った有害事象が 15 例中 9 例（60.0%）に認められ，コホート別ではコホート 1（0.135 mg/kg QW）で 4 例中 1 例（25.0%），コホート 2（0.4 mg/kg QW）で 5 例中 3 例（60.0%），コホート 3（0.8 mg/kg Q2W）で 6 例中 5 例（83.3%）に認められた。減量に至った有害事象はいずれのコホートでも認められなかった。

発現割合が 20%以上であった有害事象は，好中球減少症（9 例，60.0%），リンパ球減少症（8 例，53.3%），発熱及び CRS（各 7 例，46.7%），貧血（6 例，40.0%），味覚減退（5 例，

33.3%），白血球減少症，注射部位紅斑，味覚不全，下痢，悪心，脱毛症及び皮膚剥脱（各 4 例，26.7%），並びに血小板減少症及び嚥下障害（各 3 例，20.0%）であった。本薬と関連性がある有害事象が 15 例中 10 例（66.7%）に認められた。重篤な有害事象が 2 例（13.3%）に認められ，コホート別ではコホート 1（0.135 mg/kg QW）で 4 例中 1 例（25.0%）（胃腸炎），コホート 2（0.4 mg/kg QW）で 5 例中 1 例（20.0%）（回転性めまい），コホート 3（0.8 mg/kg Q2W）で 0 例であった。

CRS が step-up 投与及び目標用量初回投与時に認められた。いずれも Grade 1 であり，治験実施計画書に従って支持療法により十分に管理され，投与中止には至らなかった。Grade 3 又は 4 の「神経系有害事象」［本薬との関連性を問わず，神経系障害（SOC）及び精神障害（SOC）に分類される事象］は認められなかった。「神経毒性」（治験担当医師が「関連あり」と判断した「神経系有害事象」のうち，味覚不全，味覚消失，味覚減退，味覚障害を除いた事象）は，コホート 3（0.8 mg/kg Q2W）の 1 例（6.7%）のみで認められた。試験期間中，ICANS は認められなかった。「発疹以外の皮膚毒性」（皮膚剥脱，皮膚乾燥，そう痒症，手掌・足底発赤知覚不全症候群）及び「爪毒性」（爪変色，爪の障害，爪甲剥離症，爪甲脱落症，爪破損，爪ジストロフィー，爪毒性，爪線状隆起）がそれぞれ 5 例（33.3%）及び 2 例（13.3%）に，「口腔毒性」として「味覚不全」（味覚消失，味覚不全，味覚減退，味覚障害）が 10 例（66.7%），口内乾燥及び食欲減退が各 1 例（6.7%）に認められ，その重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった。「味覚不全」及びその他の「口腔毒性」，「発疹以外の皮膚毒性」並びに「爪毒性」は，本薬の投与を調節することなく管理可能であった。体重減少はコホート 2（0.4 mg/kg QW）の 1 例（6.7%）のみで認められた。その重症度は Grade 3 で，治験担当医師により本薬と「関連なし」と判断された。

(6) 薬物動態（PK）

本薬の血清中濃度は，初回 step-up 投与後から全例で定量可能であった。Cycle 1 Day 1 の本薬投与後，本薬の平均血清中濃度は緩やかに上昇し，投与後 2～7 日で定常状態に達した。Cycle 3 Day 1 の本薬投与時は，投与後 1～5 日で最高血清中濃度に達したが，その変化は限定的であった。

コホート 1（0.135 mg/kg QW）及びコホート 2（0.4 mg/kg QW）における本薬の平均血清中濃度を比較すると，Cycle 1 Day 1 及び Cycle 3 Day 1 のいずれにおいても用量に比例して上昇した。コホート 2（0.4 mg/kg QW）とコホート 3（0.8 mg/kg Q2W）の比較では，本薬の平均血清中濃度は Cycle 1 Day 1 ではコホート 2（0.4 mg/kg QW）の方が高く，Cycle 3 Day 1 では両コホートで同程度であったが，コホート間で個別値の範囲はおおむね重なっていた。定常状態における平均トラフ濃度（C_{trough}）は，コホート 2（0.4 mg/kg QW）とコホート 3（0.8 mg/kg Q2W）で同程度であった。

(7) 薬力学（PD）

Cycle 2 Day 1 に sBCMA 評価が可能であった被験者は 13 例［コホート 1（0.135 mg/kg QW）：4 例，コホート 2（0.4 mg/kg QW）：3 例，コホート 3（0.8 mg/kg Q2W）：6 例］であった。Cycle 2 Day 1 までにベースラインからの sBCMA の減少が認められた被験者は，奏効例 9 例中 9 例（100.0%）及び非奏効例 4 例中 3 例（75.0%）であった。

Cycle 4 Day 1 に sBCMA 評価が可能であった被験者は 12 例［コホート 1（0.135 mg/kg QW）：3 例，コホート 2（0.4 mg/kg QW）：3 例，コホート 3（0.8 mg/kg Q2W）：6 例］であった。Cycle 4 Day 1 までにベースラインからの sBCMA の減少が認められた被験者は，奏効例 9 例中 9 例（100.0%）及び非奏効例 3 例中 2 例（66.7%）であった。

奏効が深いほど大幅な sBCMA の減少が認められた。

(8) 免疫原性

免疫原性解析対象集団 14 例のうち，ADA 陽性であった被験者は 9 例（64.3%）であった。ADA が本薬の PK に及ぼす影響は認められなかった。

2.7.6.2.1.3 結論

本試験では，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者に本薬を RP2D で投与したときの安全性及び忍容性が示された。本対象患者集団において本薬は予測可能かつ臨床的に管理可能な安全性プロファイルを有していた。安全性の結果は 3 つのコホートでおおむね同様であり，いずれのコホートでも DLT は認められなかった。また，明らかな用量依存性の毒性も認められなかった。

治験担当医師の判定による ORR は全体で 60.0%（9 例）であり，コホート別ではコホート 1（0.135 mg/kg QW）で 25.0%（1 例），コホート 2（0.4 mg/kg QW）で 60.0%（3 例），コホート 3（0.8 mg/kg Q2W）で 83.3%（5 例）であった。PK 及び PD の結果からも，多くの前治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者に対する本薬投与の妥当性が裏付けられた。免疫原性解析対象集団 14 例中 9 例が ADA 陽性を示した。ADA が本薬の PK に及ぼす影響は認められなかった。

本解析で得られたデータから，主要な 3 クラスの治療薬（PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体）を全て含む治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者に対する，本薬治療の良好なベネフィット・リスクプロファイルが認められた。

2.7.6.2.2 有害事象

全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象を，それぞれ表 2.7.6.2-1 及び表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-1 全ての有害事象

	135 ug/kg Weekly Subcutaneous		400 ug/kg Weekly Subcutaneous		800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous		Total	
	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4
Analysis set: All Treated	4		5		6		15	
Subjects with 1 or more TEAEs	4 (100.0%)	4 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)	15 (100.0%)	14 (93.3%)
System organ class Preferred term								
血液およびリンパ系障害	4 (100.0%)	4 (100.0%)	5 (100.0%)	4 (80.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	14 (93.3%)	13 (86.7%)
好中球減少症	2 (50.0%)	2 (50.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	9 (60.0%)	9 (60.0%)
リンパ球減少症	2 (50.0%)	2 (50.0%)	3 (60.0%)	3 (60.0%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	8 (53.3%)	8 (53.3%)
貧血	2 (50.0%)	2 (50.0%)	3 (60.0%)	2 (40.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	6 (40.0%)	5 (33.3%)
白血球減少症	1 (25.0%)	0	2 (40.0%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (26.7%)	2 (13.3%)
血小板減少症	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0%)	0	4 (80.0%)	0	5 (83.3%)	0	10 (66.7%)	0
発熱	1 (25.0%)	0	2 (40.0%)	0	4 (66.7%)	0	7 (46.7%)	0
注射部位紅斑	0	0	2 (40.0%)	0	2 (33.3%)	0	4 (26.7%)	0
倦怠感	0	0	2 (40.0%)	0	0	0	2 (13.3%)	0
注射部位熱感	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
神経系障害	3 (75.0%)	0	3 (60.0%)	0	4 (66.7%)	0	10 (66.7%)	0
味覚減退	2 (50.0%)	0	2 (40.0%)	0	1 (16.7%)	0	5 (33.3%)	0
味覚不全	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)	0	2 (33.3%)	0	4 (26.7%)	0
ジスキネジア	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
味覚障害	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
胃腸障害	1 (25.0%)	0	4 (80.0%)	0	4 (66.7%)	0	9 (60.0%)	0
下痢	0	0	2 (40.0%)	0	2 (33.3%)	0	4 (26.7%)	0
悪心	0	0	3 (60.0%)	0	1 (16.7%)	0	4 (26.7%)	0
嚥下障害	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	3 (20.0%)	0
嘔吐	0	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (13.3%)	0
腹痛	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
便秘	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
口内乾燥	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0

	135 ug/kg Weekly Subcutaneous		400 ug/kg Weekly Subcutaneous		800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous		Total	
	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4
過敏性腸症候群	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
口内炎	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0%)	0	3 (60.0%)	0	4 (66.7%)	0	9 (60.0%)	0
脱毛症	1 (25.0%)	0	0	0	3 (50.0%)	0	4 (26.7%)	0
皮膚剥脱	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)	0	2 (33.3%)	0	4 (26.7%)	0
湿疹	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	0	2 (13.3%)	0
爪の障害	0	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (13.3%)	0
水疱性皮膚炎	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
貨幣状湿疹	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
紅斑	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
手皮膚炎	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0
爪変色	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
爪甲脱落症	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
そう痒症	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
発疹	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
免疫系障害	0	0	2 (40.0%)	0	6 (100.0%)	0	8 (53.3%)	0
サイトカイン放出症候群	0	0	2 (40.0%)	0	5 (83.3%)	0	7 (46.7%)	0
低γグロブリン血症	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
感染症および寄生虫症	2 (50.0%)	1 (25.0%)	3 (60.0%)	0	3 (50.0%)	0	8 (53.3%)	1 (6.7%)
上気道感染	0	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (13.3%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
胃腸炎	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
帯状疱疹	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0
上咽頭炎	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
中耳炎	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
肺炎	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
足部白癬	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
代謝および栄養障害	2 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (20.0%)	0	2 (33.3%)	0	5 (33.3%)	1 (6.7%)
高血糖	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (20.0%)	0	0	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)
低亜鉛血症	0	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (13.3%)	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
高アンモニア血症	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0

	135 ug/kg Weekly Subcutaneous		400 ug/kg Weekly Subcutaneous		800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous		Total	
	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0%)	0	2 (40.0%)	0	1 (16.7%)	0	4 (26.7%)	0
関節痛	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
関節可動域低下	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
筋肉痛	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0
頚部痛	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
脊柱変形	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
耳および迷路障害	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	3 (20.0%)	0
耳鳴	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
鼓膜穿孔	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0
回転性めまい	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
臨床検査	0	0	2 (40.0%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0	3 (20.0%)	1 (6.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (13.3%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
リパーゼ増加	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
体重減少	0	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
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 (25.0%)	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	3 (20.0%)	0
癌疼痛	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
腫瘍熱	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0%)	0	2 (40.0%)	0	0	0	3 (20.0%)	0
しゃっくり	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
低酸素症	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
鼻漏	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
眼障害	0	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (13.3%)	0
結膜出血	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
複視	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
ドライアイ	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (13.3%)	0
爪裂離	0	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (13.3%)	0

	135 ug/kg Weekly Subcutaneous		400 ug/kg Weekly Subcutaneous		800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous		Total	
	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4
精神障害	0	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (13.3%)	0
不眠症	0	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (13.3%)	0
不安	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
右脚ブロック	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
内分泌障害	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0
悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
前立腺閉塞	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0

Key: TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Note: The event experienced by the subject with the maximum toxicity is used. If a subject has missing toxicity for a specific adverse event, the subject is only counted in the total column for that adverse event.
Note: Adverse events are graded according to the NCI-CTCAE Version 5.0, with the exception of immune effector cell-associated neurotoxicity (ICANS) and cytokine release syndrome (CRS), which were evaluated according to the ASTCT consensus grading system.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS along with other AEs, while the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages in the total columns and toxicity grade columns are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.

[tsfae02.rtf] [jnj-64407564/mmy1003/dbr_csr/re_csr/tsfae02.sas] 11APR2024, 05:16

表 2.7.6.2-2 本薬と関連性がある有害事象

	135 ug/kg Weekly Subcutaneous		400 ug/kg Weekly Subcutaneous		800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous		Total	
	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4
Analysis set: All Treated	4		5		6		15	
Subjects with 1 or more related TEAEs	4 (100.0%)	3 (75.0%)	5 (100.0%)	3 (60.0%)	6 (100.0%)	4 (66.7%)	15 (100.0%)	10 (66.7%)
System organ class Preferred term								
血液およびリンパ系障害	3 (75.0%)	3 (75.0%)	3 (60.0%)	3 (60.0%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	10 (66.7%)	10 (66.7%)
リンパ球減少症	2 (50.0%)	2 (50.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	7 (46.7%)	7 (46.7%)
好中球減少症	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	7 (46.7%)	7 (46.7%)
貧血	0	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
血小板減少症	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0%)	0	4 (80.0%)	0	5 (83.3%)	0	10 (66.7%)	0
発熱	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)	0	4 (66.7%)	0	6 (40.0%)	0
注射部位紅斑	0	0	2 (40.0%)	0	2 (33.3%)	0	4 (26.7%)	0
倦怠感	0	0	2 (40.0%)	0	0	0	2 (13.3%)	0
注射部位熱感	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
神経系障害	3 (75.0%)	0	3 (60.0%)	0	3 (50.0%)	0	9 (60.0%)	0
味覚減退	2 (50.0%)	0	2 (40.0%)	0	1 (16.7%)	0	5 (33.3%)	0
味覚不全	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)	0	2 (33.3%)	0	4 (26.7%)	0
免疫系障害	0	0	2 (40.0%)	0	6 (100.0%)	0	8 (53.3%)	0
サイトカイン放出症候群	0	0	2 (40.0%)	0	5 (83.3%)	0	7 (46.7%)	0
低γグロブリン血症	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0%)	0	2 (40.0%)	0	4 (66.7%)	0	8 (53.3%)	0
脱毛症	1 (25.0%)	0	0	0	3 (50.0%)	0	4 (26.7%)	0
皮膚剥脱	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)	0	2 (33.3%)	0	4 (26.7%)	0
爪の障害	0	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (13.3%)	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
湿疹	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0
紅斑	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
手皮膚炎	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0
爪変色	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
爪甲脱落症	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0

	135 ug/kg Weekly Subcutaneous		400 ug/kg Weekly Subcutaneous		800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous		Total	
	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4
胃腸障害	1 (25.0%)	0	2 (40.0%)	0	3 (50.0%)	0	6 (40.0%)	0
嚥下障害	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	3 (20.0%)	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
便秘	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
下痢	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
口内乾燥	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
臨床検査	0	0	2 (40.0%)	0	1 (16.7%)	0	3 (20.0%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (13.3%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
リパーゼ増加	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
眼障害	0	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (13.3%)	0
複視	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
ドライアイ	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (13.3%)	0
爪裂離	0	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (13.3%)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
回転性めまい	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
感染症および寄生虫症	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0
帯状疱疹	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0
精神障害	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
不眠症	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (6.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0
鼻漏	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (6.7%)	0

Key: TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
Note: Adverse events are graded according to the NCI-CTCAE Version 5.0, with the exception of immune effector cell-associated neurotoxicity (ICANS) and cytokine release syndrome (CRS), which were evaluated according to the ASTCT consensus grading system.
Note: The event experienced by the subject with the maximum toxicity is used. If a subject has missing toxicity for a specific adverse event, the subject is only counted in the total column for that adverse event.
Note: An AE is assessed by the investigator as related to study agent. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS along with other AEs, while the symptoms of CRS or ICANS are excluded. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.1.
Note: Percentages in the total columns and toxicity grade columns are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.