目次

略号一覧 5
1. 製品開発の根拠 9
1.1. 申請する適応症 9
1.2. 背景 9
1.2.1. 濾胞性リンパ腫 9
1.2.2. 治療法 10
1.2.2.1. 一次治療 10
1.2.2.2. R/R FL に対する治療 11
1.2.2.3. R/R FL に対するレナリドミドとリツキシマブの併用療法 12
1.3. アンメット・メディカル・ニーズ 12
1.4. R/R FL に対する本薬と R^2 併用療法の科学的根拠 13
1.5. 規制当局からの助言 13
1.6. 臨床開発プログラム 14
2. 生物薬剤学に関する概括評価 17
3. 臨床薬理に関する概括評価 17
3.1. ヒトにおける薬物動態 17
3.2. FL 患者における曝露-反応関係 18
3.3. 薬力学 18
3.4. 免疫原性 19
4. 有効性の概括評価 19
4.1. 301 試験の試験対象集団 20
4.1.1. 試験対象集団 20
4.1.2. ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性並びに前治療薬（FL-FAS） 20
4.1.3. 日本人被験者 21
4.1.3.1. 試験対象集団 21
4.1.3.2. ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性並びに前治療薬（日本人 FL FAS） 22
4.2. 試験デザイン 22
4.3. 統計手法 23
4.4. 有効性の結果 23
4.4.1. 主要評価項目 23
4.4.1.1. 治験責任（分担）医師判定による PFS（FL-FAS） 23
4.4.1.2. 主要評価項目に関連する評価項目 25
4.4.2. 主要な副次評価項目 30
4.4.2.1. 治験責任（分担）医師判定による PFS（全体-FAS） 30

4.4.2.2. 治験責任（分担）医師判定による PET-CR 率（FDG 集積 FL-FAS） 30
4.4.2.3. OS（FL-FAS） 31
4.4.3. その他の副次評価項目 31
4.4.3.1. MRD 陰性率 31
4.4.3.2. ORR 31
4.4.3.3. DoR 32
4.4.3.4. QoL 32
4.4.4. 探索的評価項目 32
4.4.4.1. 次治療までの期間 32
4.4.4.2. 組織学的形質転換率 32
4.5. 曝露-反応解析 33
4.6. 有効性の結論 33
5. 安全性の概括評価 34
5.1. 安全性評価対象集団及び評価 34
5.2. 曝露状況 35
5.3. 有害事象 36
5.3.1. 比較的よく見られる有害事象 36
5.3.2. グレード 3 又は 4 の有害事象 38
5.3.3. 死亡を含む重篤な有害事象 39
5.3.3.1. 死亡に至った有害事象 39
5.3.3.2. 重篤な有害事象 39
5.3.4. その他の重要な有害事象 40
5.3.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 40
5.3.4.2. 治験薬の投与変更に至った有害事象 42
5.3.4.3. 特に注目すべき有害事象 44
5.3.4.4. 重症又は死亡に至った血液学的有害事象 46
5.3.5. 副作用 47
5.3.6. 日本人での有害事象の概要 49
5.4. 臨床検査、バイタルサイン及び心電図 50
5.4.1. 血液学的検査 50
5.4.2. 血液生化学的検査 51
5.4.2.1. Potential Hy’s Law 52
5.4.3. バイタルサイン 52
5.4.4. 心電図 53
5.4.4.1. QT 延長及びトルサード ド ポアントに関する検討 53
5.4.4.2. 301 試験 53

5.5. 免疫原性....53
5.6. 特別な患者集団及び状況下における安全性....53
5.6.1. 部分集団解析....53
5.6.2. 薬物相互作用....53
5.6.3. 妊娠及び授乳時の使用....53
5.6.4. 長期の安全性....54
5.6.5. 過量投与....54
5.6.6. 薬物乱用....54
5.6.7. 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....54
5.7. 安全性の曝露-反応解析....54
5.8. 安全性に基づく推奨用量....55
5.9. 安全性の結論....55
6. ベネフィットとリスクに関する結論....58
6.1. 治療の背景....58
6.1.1. FL....58
6.1.2. R/R FL の治療....58
6.2. ベネフィット....58
6.3. リスク....59
6.3.1. 骨髄抑制....60
6.3.2. 臨床的に重症な感染症....60
6.3.3. 注入に伴う反応....61
6.3.4. 腫瘍崩壊症候群....61
6.3.5. 進行性多巣性白質脳症....61
6.3.6. 結論....61
6.4. ベネフィット・リスク評価....61
7. 参考文献....62

表一覧

Table 1: 本申請における申請データパッケージ....15
Table 2: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS（FL-FAS）....24
Table 3: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS（日本人 FL-FAS 及び日本人全体-FAS）....28
Table 4: 301 試験：いずれかの群で発現割合が 10%以上であった TEAE（FL-SAF）....37
Table 5: 301 試験：いずれかの群で発現割合が 2%以上であったグレード 3 又は 4 の TEAE（FL-SAF）....38
Table 6: 301 試験：AESI（FL-SAF）....44

Table 7: 301 試験：全ての副作用（FL-SAF）.....48
Table 8: 301 試験：血液学的検査パラメータのグレードが治験薬投与後に悪化した被験者の要約（FL-SAF）.....50
Table 9: 301 試験：血液生化学的検査パラメータのグレードが治験薬投与後に悪化した被験者の要約（FL-SAF）.....52

図一覧

Figure 1: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FL-FAS）.....24
Figure 2: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS の部分集団解析結果（FL-FAS）.26
Figure 3: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（日本人 FL-FAS）.....29
Figure 4: 301 試験：IRC 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（日本人 FL-FAS）.....29
Figure 5: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（日本人全体-FAS）.....30

略号一覧

略号	定義	
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody-dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCT	autologous stem cell transplant	自家造血幹細胞移植
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
B-ALL	B-cell acute lymphoblastic leukemia	B 細胞急性リンパ芽球性白血病
BCR	B cell receptor	B 細胞受容体
BLA	Biologic License Application	生物学的製剤承認申請
B-NHL	B-cell non-Hodgkin's lymphoma	B 細胞非ホジキンリンパ腫
BR	bendamustine-rituximab	リツキシマブ＋ベンダムスチン
CAR-T	chimeric antigen receptor T cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
CHMP	Committee for Human Medicinal Products	ヒト用医薬品委員会
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone/prednisolone	シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋prednisone/プレドニゾロン
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CMQ	customized MedDRA query	MedDRA 個別対応検索式
C_{min}	concentration-minimum observed plasma concentration	トラフ濃度
CrCl	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CR	complete response	完全奏効
CRR	complete response rate	完全寛解率
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準

略号	定義	
CVP	cyclophosphamide, vincristine, prednisone/prednisolone	シクロホスファミド＋ビンクリスチン＋prednisone/プレドニゾロン
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DoR	duration of response	奏効期間
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス
EOT	end of treatment	投与終了
E-R	exposure-response	曝露－反応
EU	European Union	欧州連合
EZH	Enhancer of Zeste Homolog 2	エンハンサー・オブ・ゼスト・ホモログ 2
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index	濾胞性リンパ腫国際予後指標
FLU	Fludarabine	フルダラビン
FMQ	Food and Drug Administration MedDRA query	米国食品医薬品局 MedDRA 検索式
GB	Obinutuzumab plus Bendamustine	オビヌツズマブ（G）＋ベンダムスチン
G-CHOP	Obinutuzumab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone/prednisolone	オビヌツズマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び prednisone/プレドニゾロンからなる併用療法
G-CVP	Obinutuzumab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone/prednisolone	オビヌツズマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、prednisone/プレドニゾロン
GELF	Groupe d’ Etude des Lymphomes Folliculaires	－
HDC/ASCT	high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植併用大量化学療法
HR	hazard ratio	ハザード比
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議

略号	定義	
iNHL	indolent non-Hodgkin's lymphoma	低悪性度非ホジキンリンパ腫
IRC	independent review committee	独立判定委員会
IRT	Interactive Response Technology	－
IV	intravenous(ly)	静脈内点滴
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がん情報ネットワーク
NE	not evaluable	評価不能
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NKCC	natural killer cell count	ナチュラルキラー細胞数
NR	not reached	未到達
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影法
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
POD24	progression of disease within 24 months after initial diagnosis	初回診断後 24 ヵ月以内の進行
PopPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
QD	once daily	1 日 1 回
QoL	quality of life	生活の質
QW	once weekly	1 週間に 1 回
Q2W	every 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	every 4 weeks	4 週間に 1 回
R	rituximab	リツキシマブ

略号	定義	
R^2	lenalidomide + rituximab	レナリドミド+リツキシマブ
R-CHOP	rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone/prednisolone	リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び prednisone/プレドニゾロン
R/R	relapsed/refractory	再発又は難治性
SAF	safety analysis set / safety population	安全性解析対象集団
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results	－
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象

1. 製品開発の根拠

タファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、ヒト化表面抗原分類（CD）19 標的細胞傷害性モノクローナル抗体（mAb）であり、IgG1 及び 2 ハイブリッド Fc ドメインを含み抗体の Fc 媒介機能を修飾するために 2 つのアミノ酸置換が施されている（MONJUVI 2024）。CD19 は B 細胞受容体（BCR）の共受容体であり、正常及び悪性 B 細胞の成熟過程を通じて発現している。また、造血器腫瘍細胞の表面にも存在する。CD19 は BCR の共刺激受容体として機能し、BCR シグナル伝達を介して B 細胞の生存、発生、活性化及び増殖を促進する（Otero and Rickert 2003、Sato et al 1997、Tedder et al 1994、Uckun and Ledbetter 1988）。タファシタマブは CD19 抗原に結合すると、アポトーシス及び免疫エフェクター機構［抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）］を介して B 細胞を枯渇させる。したがって、CD19 は濾胞性リンパ腫（以下、FL）を含む B 細胞悪性腫瘍の治療において重要な治療標的となる。

さらに、タファシタマブは抗 CD20 抗体療法に奏効しなかった患者に対する代替治療選択肢となる。CD19 は B 細胞系譜全体（前駆 B 細胞を含む）で CD20 よりも広範に発現しているため、より広い標的となり得る。また、抗 CD20 抗体療法に対する抵抗性や再発を克服する可能性がある。そのため、FL において有効性が示されている他のレジメンとタファシタマブを併用することにより、抗 CD20 抗体療法後に再発した患者の臨床転帰を改善できる可能性がある。

本薬とレナリドミドの併用療法は、再発及び難治性（R/R）びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下、DLBCL）の治療薬として米国をはじめとする海外で承認されており（MONJUVI 2024）、B 細胞悪性腫瘍の治療開発が進められている。第 3 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験の（INCMOR 0208-301、以下、301 試験）は、R/R FL 又は R/R 辺縁帯リンパ腫（以下、MZL）に対するタファシタマブ＋レナリドミド＋リツキシマブ（以下、本薬＋R^2）併用療法の有効性をレナリドミド＋リツキシマブ（以下、R^2）単独療法と比較評価する目的で実施され、主要な結果が得られている。

1.1. 申請する適応症

本申請資料は、タファシタマブ（遺伝子組み換え）（以下、本薬）の再発又は難治性の FL に対する製造販売承認申請を行うことを目的としている。

1.2. 背景

1.2.1. 濾胞性リンパ腫

FL は低悪性度非ホジキンリンパ腫（iNHL）の最も一般的なサブタイプであり、成人非ホジキンリンパ腫（NHL）症例の約 20%～25%を占める（Kanters et al 2023、Smith and Salles 2022、Swerdlow et al 2016）。通常、初期治療に反応するが、時間の経過とともに再発することが多く、根治不能と考えられている（Dreyling et al 2021、NCCN 2025）。さらに、DLBCL 又は高悪性度 B 細胞リンパ腫への組織学的形質転換のリスクがあり、その発生率は年間 2%～3%と推定され、一般にこれらの臨床転帰は不良である（Al-Tourah et al 2008、Conconi et al 2012、Freedman and Jacobsen 2020、Link et al 2013）。生存率は、年齢、併存疾患又は既往歴、診断時の病期、初期治療に対する反応などの因子によって異なり、FL の全生存率は 5 年時点で約 80%～90%、10 年時点で約 75%である。主な死因はリンパ腫であり、10 年後の累積発生率は 10.3%である。その他の死因は、治療に関連する死亡（3.0%）、その他の悪性腫瘍（2.9%）、その他の原因（2.2%）及び原因不明（3.0%）であった（Sarkozy et al 2018）。

FL 患者の約 85%で t（14;18）（q32;q21）染色体転座又はバリアントを認め、この染色体異常がアポトーシスを阻害する蛋白ファミリーの 1 つである BCL-2 蛋白の過剰発現を引き起こす

（Relander et al 2010）。FL の腫瘍性リンパ球は CD19、CD20、CD22 及び CD79a などの汎 B 細胞抗原及び胚中心マーカー（CD10 及び BCL-6 を含む）を発現している。

厚生労働省の令和 2 年度患者調査では国内の FL の総患者数は 19,000 人と推計されている（厚生労働省 2020）。

FL は組織学的には主に中心細胞と中心芽細胞の混合で構成されている。また、FL は免疫組織化学法を用いて 40 倍強拡大で観察した 10 個の腫瘍性濾胞での大型の形質転換細胞数に基づき、一般的に 3 段階のグレードに分類される（Freedman 2014）。グレード 3 はさらに、中心細胞が残存するグレード 3a 及び中心芽細胞シートで構成されて中心細胞を欠くグレード 3b に分類される（Freedman and Jacobsen 2020）。グレード 3a の FL の治療方針は、グレード 1 及び 2 と同様であるが、グレード 3b はより悪性度が高いと考えられており、DLBCL と同様の治療が推奨されている（Dreyling et al 2021、NCCN 2025）。

FL 患者は通常、無痛性のびまん性リンパ節腫脹を呈して骨髄病変及び脾腫を伴うことが多いが、その他の節外病変を伴うことは少ない（Freedman 2014、Relander et al 2010）。FL 患者の約 10%が B 症状（発熱、大量の寝汗及び／又は 6 ヵ月間で 10%の体重減少）を呈する。FL の発症時には、多くの場合に複数のリンパ節や肝臓及び脾臓に及ぶ病変が広範囲に認められる。

1.2.2. 治療法

FL の臨床経過は様々であり、無症候性の患者に対する積極的経過観察から症候性の患者に対する免疫化学療法、免疫療法又は分子標的薬による治療まで治療の選択肢は多岐にわたる。

R/R FL 患者の治療成績は近年著しく改善しており、ベンダムスチン、CHOP（シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋prednisone/プレドニゾロン）又は CVP（シクロホスファミド＋ビンクリスチン＋prednisone/プレドニゾロン）などの基幹となる化学療法に抗 CD20 抗体療法（リツキシマブ又はオビヌツズマブ］を追加し、その後、抗 CD20 抗体維持療法を 2 年間実施することが一般的である（Dreyling et al 2021、Monga et al 2019、NCCN 2025、O'Nions and Townsend 2019）。

1.2.2.1. 一次治療

国内ガイドラインでは、未治療の進行期 FL の患者の一部では、診断後ただちに治療を開始せず、FL による臓器障害や症状をきたすまで無治療で経過観察を行う watchful waiting がしばしば選択される。個々の患者での治療開始（あるいは watchful waiting が妥当と判断される）規準としては、GELF（Groupe d' Etude des Lymphomes Folliculaires）等による腫瘍量の評価が多く用いられる。高腫瘍量の初発進行期 FL では、抗 CD20 抗体（リツキシマブ又はオビヌツズマブ）併用化学療法を行うことが推奨され、ドキソルビシンを含まない併用化学療法［R-CVP 療法、BR 療法（リツキシマブ＋ベンダムスチン）、G-CVP 療法（オビヌツズマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、prednisone/プレドニゾロン）、GB 療法（オビヌツズマブ＋ベンダムスチン）など］、ドキソルビシンを含む併用化学療法［R-CHOP 療法（リツキシマブ＋CHOP）、G-CHOP 療法（オビヌツズマブ＋CHOP）など］が主な治療選択肢となる。しかし、現在のところ抗 CD20 抗体と併用する化学療法の選択についてのコンセンサスはない。高腫瘍量の初発進行期 FL では、抗 CD20 抗体併用化学療法により奏効が得られた場合、抗 CD20 抗体維持療法が選択肢となる。リツキシマブ維持療法により、経過観察の場合と比較して無増悪生存期間（PFS）が延長することが示されている（日本血液学会 2024）。

全米総合がん情報ネットワーク（NCCN）治療ガイドラインでは、FL に対する一次全身療法として抗 CD20 抗体（リツキシマブ又はオビヌツズマブ）による免疫療法及び化学療法が推奨されており、多くの場合、その後最長 2 年間の抗 CD20 抗体維持療法が行われる（NCCN 2025）。推奨レジメンはベンダムスチン、CHOP 若しくは CVP とリツキシマブ又はオビヌツズマブとの併用（Czuczman et al 2004、Flinn et al 2014、Hiddemann et al 2005、Marcus et al 2017、Rummel et al

2013）、R² 併用療法（Fowler et al 2014、Martin et al 2017、Morschhauser et al 2018、Morschhauser et al 2022）であり、低腫瘍量の FL 患者又は他の推奨レジメンに忍容性がないと予想される FL 患者に対してはリツキシマブ単剤投与が推奨されている（Ardeshna et al 2014、Colombat et al 2001、Hainsworth et al 2002、Kahl et al 2021、Martinelli et al 2010）。

1.2.2.2. R/R FL に対する治療

R/R FL 患者に対する標準的な治療法は確立されておらず、二次治療の選択肢として一次治療で推奨されるレジメンに加えて複数の治療選択肢が挙げられる（Dreyling et al 2021）。治療レジメンの選択は、前治療の種類、奏効期間（DoR）、病変の広がり、組織学的形質転換の有無及び患者の併存疾患に基づき決定される。

国内ガイドラインでは、再発時抗 CD20 抗体抵抗性でない場合にはリツキシマブ単剤療法又は抗 CD20 抗体併用化学療法が推奨される。また再発 FL 患者に対する治療選択肢として、無治療経過観察（無症状かつ低腫瘍量の場合）、R²、ベンダムスチン単剤あるいはリツキシマブ又はオビヌツズマブとの併用、フルダラビン（FLU）単剤あるいは R+FLU、R-CHOP 療法（先行治療がアントラサイクリンを含まないレジメンの場合）、キメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）療法（チサゲンレクルユーセル）、放射線療法、RI 標識抗体療法（イブリツモマブチウキセタン）、EZH2 変異陽性 FL に対してタゼメトスタットが記載されている。この他に、高リスクの若年 FL 患者に対しては自家造血幹細胞移植併用大量化学療法（HDC/ASCT）も考慮すべき治療選択肢とされている。複数の治療選択肢はあるがその優劣は明らかではない（日本血液学会 2024）。なお、国内ガイドラインにはまだ反映されていないが、2024 年 8 月に CAR-T 療法のリソカブタゲン マラルユーセルの承認効能・効果にグレード 1、2、3A の R/R FL が追加され、R/R FL の二次治療以降に使用できるようになった。さらに 2025 年 2 月にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）、2025 年 3 月にはモスネツズマブ（遺伝子組換え）が、三次治療以降のグレード 1、2、3A の FL に対して使用できるようになった。

NCCN ガイドライン（NCCN 2025）で推奨される二次治療 には、ベンダムスチン（Sehn et al 2016）、CHOP 又は CVP とリツキシマブ又はオビヌツズマブとの併用及び R² がある（Leonard et al 2015、Leonard et al 2019、Leonard et al 2022）（1.2.2.3 項）。2025 年 2 月のガイドライン改訂では、2024 年 12 月の米国血液学会（ASH 2024）で発表された 301 試験の結果に基づき、本薬 +R² 併用療法が抗 CD20 抗体を含む治療を受けた R/R FL 患者に対する二次治療の推奨レジメンに追加された。その他の選択肢としては、レナリドミド + オビヌツズマブ、抗 CD20 抗体療法の適応とならない患者に対するレナリドミド単剤又はリツキシマブもしくはオビヌツズマブ単剤がある。これらの推奨レジメンに忍容性がないと予想される高齢の患者などでは、リツキシマブ単剤（Ghielmini et al 2004、McLaughlin et al 1998）又はタゼメトスタットが治療の選択肢となる（Morschhauser et al 2020）。また、シクロホスファミドとリツキシマブの併用又は単剤療法も選択肢に含まれる。リツキシマブ又はオビヌツズマブを含むレジメンの後に、任意のリツキシマブによる維持療法、リツキシマブに抵抗性を有する場合はオビヌツズマブによる維持療法、又は地固め療法として、大量化学療法後に ASCT を実施することも治療選択肢となり得る。

三次治療以降の全身療法は、過去に投与されていない一次治療又は二次治療レジメンに加えて、エプコリタマブ（遺伝子組換え）又はモスネツズマブ（遺伝子組換え）を含む二重特異性抗体療法（Bartlett et al 2022、Budde et al 2022、Linton et al 2023）又はアキシカブタゲンシロルユーセル、リソカブタゲン マラルユーセル又はチサゲンレクルユーセルを含む CAR-T 療法（Fowler et al 2022、Jacobson et al 2022、Morschhauser et al 2024）がある。さらに、EZH 阻害薬のタゼメトスタット又はブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬のザヌブルチニブとオビヌツズマブの併用（Zinzani et al 2023）が推奨され（NCCN 2025）一部の患者では地固め療法として ASCT も推奨されている。

以上より、国内外における R/R FL の治療体系に大きな差異はないと考えられる。

なお、本薬と R² 併用療法は、三次治療以降でもその他の推奨レジメンとして NCCN ガイドラインに追加されている。

1.2.2.3. R/R FL に対するレナリドミドとリツキシマブの併用療法

R² は、AUGMENT 試験（Leonard et al 2019）の結果に基づき、2019 年に米国では R/R FL 及び MZL に対する治療として、欧州連合（EU）では R/R FL に対する治療として承認され、日本では 2020 年に米国と同じく R/R FL 及び MZL の効能・効果で承認された。AUGMENT 試験（ClinicalTrials.gov ID：NCT01938001）では、リツキシマブ単剤療法が適切と判断された R/R FL 及び R/R MZL 患者での R² 併用療法の有効性及び安全性をリツキシマブ+プラセボと比較した。本試験は 1 レジメン以上の前治療歴及び 2 回以上のリツキシマブ投与歴を有する R/R 又は進行疾患を有する患者を適格としたが、リツキシマブ抵抗性の患者は対象から除外した。本試験では、R² 群で治験責任（分担）医師の評価による PFS の有意な延長が認められ、ハザード比（HR）は 0.51［95%信頼区間（CI）：0.38～0.69］、推定 PFS 中央値は R² 群で 25.3 ヵ月（95%CI：21.2～NR）、リツキシマブ+プラセボ群で 14.3 ヵ月（95%CI：12.4～17.7）であった。有害事象はリツキシマブ+プラセボ群よりも R² 併用療法群の発現割合が高かったが、主にグレード 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合が高かったことによるものであり、用量調節及び増殖因子の使用により良好に管理された。

5 年間の追跡結果（追跡期間の中央値 65.9 ヵ月）は上述の主解析結果と一貫しており、治験責任（分担）医師の評価による PFS の中央値は R² 併用療法群で 27.6 ヵ月、R+プラセボ群で 14.3 ヵ月であった（Leonard et al 2022）。全生存期間（OS）はいずれの群でも中央値に達しなかったが、R² 併用療法群では R+プラセボ群と比較して改善が認められた（HR：0.59、95%CI：0.37～0.95、p=0.0285）。5 年 OS 率は R² 併用療法群で 83.2%（95%CI：76.3～88.3）及びリツキシマブ+プラセボ群で 77.3%（95%CI：70.1～83.1）であった。安全性プロファイルは主解析時と変わらなかった。

R/R 低悪性度リンパ腫［FL、マントル細胞リンパ腫（MCL）又は MZL］患者を対象に、R² の有効性及び安全性を検討する第 3b 相試験［MAGNIFY 試験（ClinicalTrials.gov ID：NCT01996865）］が実施された。本試験では、R² はグレード 1～3a の R/R FL 及び MZL 患者で有効かつ忍容可能な安全性プロファイルを示し、本試験の結果は AUGUMENT 試験の結果を支持するものであった（Lansigan et al 2022）。

日本国内の R/R FL に対する複数の治療選択肢の優劣は明らかではないものの、R² 併用療法はレナリドミドによる腫瘍微小環境を介した免疫賦活作用により効果を示すと想定され、細胞傷害性抗がん薬を含まない chemo-free regimen としての有用性が期待されている（古林 他 2021）。

1.3. アンメット・メディカル・ニーズ

Surveillance Epidemiology and End Results（SEER）データベースに基づく FL の 5 年相対生存率は 80%～90%の範囲であり、リツキシマブ治療の導入以降に改善している（Cerhan 2020）。10 年間の累積死亡リスクは 10.3%であり、治療関連死亡を含めると 13.3%に増加する。FL の 10 年間の累積死亡リスクに影響を及ぼす主な予後不良因子として、診断後 24 ヵ月以内の進行及び再発、又は再治療のイベント（24 ヵ月以内のイベントあり 36.1% vs イベントなし 6.7%）及びアグレッシブ リンパ腫への形質転換（形質転換あり 45.9% vs 形質転換なし 8.1%）が挙げられる。

殆どの FL 患者は、初回治療で奏効が得られた後、再発に至る。このうち約 20%が抗 CD20 抗体併用療法による初回治療開始後 24 ヵ月以内に進行した（POD24）患者である（Casulo et al 2015）。POD24 の患者は予後不良であり、POD24 に該当しない患者と比較して OS が著しく短い（5 年生存率：POD24 に該当 50% vs 非該当 90%）。

包括的な系統的文献レビュー及びメタアナリシスでは、少なくとも 2 レジメン以上の全身療法を受けた R/R FL 患者における医療上のアンメットニーズが検討された（Kanters et al 2023）。前治

療には、抗 CD20 抗体及びアルキル化剤の併用又は単独使用が含まれる。治療歴が増加するにつれて 24 ヵ月の OS 率は低下し、2 回以上の全身療法を受けた患者では 66.5%、3 回以上の全身療法を受けた患者では 59.5%と著しく短縮した。また、治療を受けた患者の約 3 分の 1 が 24 ヵ月以内に原疾患により死亡することが報告されている。

2 回以上の全身療法を受けた患者の全奏効率（ORR）は 58.47%（95%CI：51.13～65.62）、完全寛解率（CRR）は 19.63%（95%CI：15.02～24.68）と低～中程度であり、PFS 中央値も 9.78 ヵ月（95%CI：9.01～10.63）と短い。これらの結果は、R/R FL 患者での未充足の高い医療ニーズを示しており、新規治療が必要とされている。

R/R FL 患者に対する治療選択肢は改善されつつあるものの、より優れた疾患制御及び長期的な寛解の達成や無治療及び無毒性期間を提供する新たな治療選択肢に対する高い医療ニーズが依然として存在している。

1.4. R/R FL に対する本薬と R² 併用療法の科学的根拠

R/R FL に対する化学療法剤を含まない免疫調節療法である R² 併用療法を実施する根拠は、リンパ腫と腫瘍微小環境との相互作用が FL の進行及び治療抵抗性に重要な役割を果たしているという観察結果に基づいている。この観察は、FL の病態での宿主免疫応答の障害の重要性を示唆している（Dave et al 2004、Federico et al 2009、Gribben 2010、Ramsay et al 2009、Solal-Céligny et al 2004）。FL に対する免疫応答は疾患の発症に影響を及ぼし、免疫細胞の亜集団は悪性細胞の増殖や生存を促進又は抑制する。レナリドミドは非臨床試験で腫瘍浸潤リンパ球の応答を回復させ（Ramsay et al 2009）、末梢血中のナチュラルキラー細胞数（NKCC）及び NK 細胞株に対する機能を増加、増強することを示し（Wu et al 2008）、リツキシマブにレナリドミドを併用すると FL 細胞に対する ADCC 作用、ADCP 作用、免疫シナプス形成及び直接細胞傷害作用が増強された（Lagrue et al 2015、Leonard et al 2019、Ramsay et al 2009、Wu et al 2008）。

一方、FcγRIIIa 158F 及び FcγRIIa 131R アロタイプを持つ FL 患者では、リツキシマブ単剤治療後の ORR が低く、PFS も短いと報告されている（Weng and Levy 2003）が、本薬は FcγRIIIa 158F 及び FcγRIIa 131R に対して、Fc 改変の最適化が行われていない抗 CD19-IgG1 のそれぞれ 130 倍及び 11 倍の高い結合性を示し、in vivo でも ADCC 及び ADCP 活性を介した抗腫瘍効果や延命効果を示した（Horton et al 2008）。NK 細胞の活性及び数を増強、増加させ、ADCC の重要なエフェクター細胞プールの増強をもたらす免疫調整薬レナリドミドと本薬の併用療法は、in vitro 及び in vivo で本薬の抗腫瘍効果の増強を示し、統計学的に有意な生存期間の延長を認めた【モジュール 2.6.2、1.7 項及び 1.10 項】。さらに、アグレッシブリンパ腫の in vitro 及び in vivo モデルでは、本薬とリツキシマブの併用療法は CD19 又は CD20 のいずれか一方のみを標的とする場合と比較して相乗効果を示した（Patra-Kneuer et al 2023）。

以上より、本薬と R² の併用療法は、特に抗 CD20 抗体抵抗性疾患を有する患者の予後をさらに改善する可能性がある。また、一般的に化学療法を含まない治療選択肢は、患者にとってより忍容性の高い治療を提供し、高齢者や脆弱な患者又は従来の強力な化学療法に不耐である患者にとって重要な治療選択肢となり得る。

1.5. 規制当局からの助言

本申請では、R/R FL 及び R/R MZL を対象に本薬と R² を併用した際の有効性及び安全性を検討する国際共同第 3 相試験である 301 試験を本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験として位置づけ、301 試験を中心に評価を行った。301 試験の治験実施計画書は、アメリカ食品医薬品局（FDA）及び EU ヒト用医薬品委員会（CHMP）の助言を受けた結果を踏まえて作成され、2021 年 4 月から試験が開始された。

国内では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談（#[redacted]）を実施し、[redacted]

[redacted]について助言を受けた（議事録【モジュール 1.13】）。

R[2] との併用による R/R FL の治療を効能・効果とする米国での承認申請は、2024 年 2 月 23 日をカットオフとした 301 試験の主要な有効性及び安全性データに基づいて行われた。申請に際しては FDA との [redacted] 及び 20[redacted] 年 [redacted] 月に得られた FDA の [redacted] を踏まえて、[redacted]を行った。申請者は、上記の機構相談の結果及び FDA の [redacted] を踏まえ、[redacted]を行うこととした。

1.6. 臨床開発プログラム

本申請資料には以下の臨床試験データが含まれる（Table 1）。301 試験及び INCMOR 0208-102 試験（以下、102 試験）には、日本人被験者が含まれている。これら 2 試験は現在も進行中であり、301 試験は 2024 年 2 月 23 日をカットオフ日とする主要解析結果に基づく治験総括報告書（CSR）、102 試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をカットオフとする第 1b 相のみの CSR を提出する。なお、これらの 2 試験に加えて海外で実施された XmAb5574-01 試験（以下、5574-01 試験）及び MOR208C201 試験（以下、C201 試験）の CSR を 301 試験での本薬の用法・用量設定の参考とした評価資料として提出する。

301 試験では標準的な薬物動態解析を実施せず、母集団薬物動態（PopPK）解析を実施した。その結果を踏まえて 301 試験での曝露-反応（E-R）解析を行った。これらの解析報告書と PopPK のモデル構築に用いた評価資料以外の 4 つの海外臨床試験［MOR208C203 試験（以下、C203 試験）、MOR208C202 試験（以下、C202 試験）、MOR208C107 試験（以下、C107 試験）及び MOR208C205 試験（以下、C205 試験）］の CSR を参考資料として提出する。

薬力学は、301 試験での本薬投与後の B 細胞数の変化により評価した。参考として、本薬の米国での初回申請（申請効能・効果は R/R DLBCL）時に提出された、C203 試験、C201 試験、5547-01 試験、C202 試験及び C205 試験の臨床薬理報告書も参考として含めた。本薬の免疫原性は、各試験での本薬投与後の抗薬物抗体（ADA）の発現状況及び ADA の薬物動態（PK）に及ぼす影響の評価結果を示した。

全ての試験は医薬品の臨床試験の実施の基準及びヘルシンキ宣言に起源を有する倫理的諸原則を遵守して行われ、医薬品開発に関する医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドラインに従っている。治験依頼者及び開発業務受託機関は、全ての試験について治験実施計画書及びその手順を遵守し、厳重に管理している。なお、301 試験への被験者の登録は、感染力の強い COVID-19 株が流行し、ワクチン及び治療（参加国により異なる）が利用可能であった 2021 年に開始された。

本申請における臨床試験の要約を【モジュール 5.2】に示す。

Table 1:　本申請における申請データパッケージ

実施地域、相 試験名	区分	対象患者	症例数 （例）	用法・用量	主な 評価項目	資料の 位置づけ
国際共同第 3 相 301 試験	評価	①R/R FL 及び②R/R MZL	①548 ②106	1 サイクルを 28 日間として、レナリドミド及びリツキシマブとの併用下で、本薬 12 mg/kg 又はプラセボを 1～3 サイクル目は QW、4～12 サイクル目は Q2W で点滴静注。 レナリドミドは 12 サイクル終了まで 20 mg（CrCl が 30 mL/分以上 60 mL/分未満の患者は 10 mg）を各サイクルの 1～21 日目に QD で経口投与。 リツキシマブは 375 mg/m^2 を 1 サイクル目は QW、2～5 サイクル目は Q4W で点滴静注。	有効性 安全性、 PK、ADA	有効性及び安全性の検証的試験
国内第 1b/2 相 102 試験 （20■年■月■日をカットオフ日とする Phase 1b 部分のみの CSR）	評価	Group 1: R/R NHL	6	1 サイクルを 28 日間として、本薬 12 mg/kg を 1 サイクル目は 1、4、8、15 及び 22 日目、2～3 サイクル目は QW、4 サイクル目以降は、Q2W で点滴静注	忍容性、 安全性、 PK、ADA	単剤投与時の PK、日本人での用量設定根拠、PopPK
		Group 3: R/R DLBCL	6	1 サイクルを 28 日間として、レナリドミドとの併用下で本薬 12 mg/kg を 1 サイクル目は 1、4、8、15 及び 22 日目、2～3 サイクル目は QW、4 サイクル目以降は Q2W で点滴静注。レナリドミドは 25 mg を 1～12 サイクルの 1～21 日目に QD で経口投与。		PopPK モデルの構築
		Group 5:未治療 DLBCL	6	1 サイクルを 21 日間として、レナリドミド及び R-CHOP との併用下で、本薬 12 mg/kg を QW で 1～6 サイクル目に点滴静注。 レナリドミドは 21 日間を 1 サイクルとし、6 サイクル終了まで各サイクルの 1～10 日目に 25mg を経口投与。R-CHOP は 6 サイクル終了まで各サイクルの 1～5 日目に実施。		
		Group 4a: Group 3 と同じ	6	パルサクリシブ塩酸塩との併用		
海外第 1 相 5574-01 試験	評価	R/R CLL、R/R SLL	27	1 サイクルを 28 日間として、本薬 0.3～12 mg/kg を 1 サイクル目は 1、4、8、15 及び 22 日目、2 サイクル目は QW で点滴静注	安全性、 忍容性、 PK、ADA	1 回投与量の設定根拠、PopPK モデルの構築
海外第 2a 相 C201 試験	評価	R/R B-NHL	92 (FL 34)	1 サイクルを 28 日間として、本薬 12 mg/kg を 1 ～3 サイクル目は QW で、 4 サイクル目以降は Q2W 又は Q4Wで点滴静注	安全性、 PK、ADA	PopPK モデルの構築

実施地域、相 試験名	区分	対象患者	症例数 （例）	用法・用量	主な 評価項目	資料の 位置づけ
海外第 2 相 C203 試験	参考	R/R DLBCL	81	1 サイクルを 28 日間として、レナリドミドとの併用下で本薬 12 mg/kg を 1 サイクル目は 1、4、8、15 及び 22 日目、2～3 サイクル目は QW、4 サイクル目以降は Q2W で点滴静注。レナリドミドは 25 mg を 1～12 サイクルの 1～21 日目に QD で経口投与。	有効性、安全性、PK、ADA	PopPK モデルの構築
海外第 2a 相 C202 試験	参考	R/R B-ALL	22	1 サイクルを 28 日間として、本薬 12 mg/kg を、1 サイクル目は 1、4、8、15 及び 22 日目に、2 サイクル目は QW で点滴静注	安全性、PK、ADA	PopPK モデルの構築
海外第 1b 相 C107 試験	参考	新規診断未治療 DLBCL	66 （R-CHOP + 本薬+レナリドミド群 33 例、R-CHOP+本薬群 33 例）	R-CHOP+本薬+ レナリドミド群: R-CHOP 及びレナリドミドとの併用下で 21 日間を 1 サイクルとし、6 サイクル終了まで本薬 12 mg/kg を QW で点滴静注する。レナリドミドは 21 日間を 1 サイクルとし、6 サイクル終了まで各サイクルの 1～10 日目に 1 日 25 mg を経口投与。	有効性、安全性、PK、ADA	PopPK モデルの構築
海外第 2 相 C205 試験	参考	R/R CLL、R/R SLL	24 （コホート A 11 例、コホート B 13 例）	1 サイクルを 28 日間として、イデラリシブ又はベネトクラクスとの併用下で、本薬 12 mg/kg を 1 サイクル目は 1、4、8、15 及び 22 日目、2～3 サイクル目は QW、4～6 サイクル目は Q2W、7～24 サイクル目は Q4W で点滴静注。	有効性、安全性、PK、ADA	PopPK モデルの構築
母集団薬物動態解析 （報告書番号 CPP-24.05）	参考	R/R CLL、R/R SLL、R/R B-NHL、R/R B-ALL、R/R FL、R/R MZL 及び新規診断未治療 DLBCL	664	301 試験、102 試験、5574-01 試験、C201 試験、C203 試験、C202 試験、C107 試験及び C205 試験のとおり。	PK	PopPK
E-R 解析 （報告書番号 CPP-24.09.2）	参考	R/R FL、R/R MZL	326	301 試験のとおり	E-R 解析	E-R 解析
薬力学解析 （報告書番号 MOR208L038）	参考	R/R DLBCL、R/R FL、R/R iNHL、R/R MCL、R/R CLL、R/R B-ALL	246	5574-01 試験、C201 試験、C203 試験、C202 試験及び C205 試験。	B 細胞の枯渇	薬力学

2. 生物薬剤学に関する概括評価

タファシタマブの市販用製剤は 1 バイアル中にタファシタマブ 200 mg を含有する無菌の凍結乾燥品である。主要な臨床試験である 301 試験では、CMC4 工程で製造された製剤を使用し、当該製剤は実生産工程 CMC4-YX による国内市販用製剤と同等性／同質性が確認されている【モジュール 2.3.P、2.2.2 項】【モジュール 2.3.P、2.3.2 項】。

本薬の臨床開発プログラムを通して、血清中タファシタマブ濃度及び ADA は、十分な感度、精度及び真度を有するバリデートされた分析法を用いて評価された。本薬は静脈内点滴（IV 投与）用のヒト化 mAb であるため、バイオアベイラビリティ、生物学的同等性及び食事の影響を評価する生物薬剤学試験は実施していない。血清中タファシタマブ濃度及び ADA の生物学的分析法の概要については【モジュール 2.7.1】を参照のこと。

3. 臨床薬理に関する概括評価

本薬の PK、薬力学及び免疫原性を 8 つの臨床試験（主たる臨床試験である 301 試験に加えて、C203 試験、5574-01 試験、C201 試験、C202 試験、C205 試験、102 試験及び C107 試験）で評価した。本薬の主要な PK 特性の評価は 8 試験の 659 例から得られた本薬の血清中濃度を用いた PopPK 解析によって評価した。有効性及び安全性に関する E-R 解析には、301 試験の評価可能な被験者全例（R/R FL 又は MZL 患者を含む）のデータを含めた。

タファシタマブの標的分子は B リンパ球系細胞に限定されており、心臓組織では同定されていない。タファシタマブが QT/QTc 間隔の変化を誘発する可能性を示すエビデンスはないことから、ICH E14 Q&A(R3)（ICH 2015）に従って、本薬の Thorough QT 試験は実施しなかった。しかしながら、本薬の全ての臨床試験において心電図（ECG）検査を実施し、ECG 波形に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。臨床試験で実施した QT/QTc 評価に関する詳細は、【モジュール 2.7.4】に記載する。

本薬は mAb であるため、in vitro 薬物代謝試験及び in vitro 薬物間相互作用試験は実施しなかった。タファシタマブは広範な肝代謝を受けないため、薬物間相互作用を検討するための臨床薬理試験は実施しなかった。レナリドミドは腎濾過を介して 90%超が未代謝のまま排泄されることが報告されており、第 1 相又は第 2 相代謝を受けない（Chen et al 2012）。したがって、レナリドミドの PK に対するタファシタマブとレナリドミドとの薬物間相互作用のリスクはないと予想され、各臨床試験においてレナリドミドの PK は評価されていない。一方、レナリドミドがタファシタマブの PK に及ぼす潜在的な影響を、PopPK 解析の共変量解析で評価したところ、タファシタマブの PK に対するレナリドミド併用の影響は認められなかった。

3.1. ヒトにおける薬物動態

R/R 慢性リンパ性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）、R/R NHL（DLBCL、FL、MZL を含む）、未治療 DLBCL 又は R/R ALL を対象にした 8 つの臨床試験でタファシタマブを投与され、PK の評価が可能であった 659 例のデータを用いて、タファシタマブの PopPK 解析を実施した。その概要を【モジュール 2.7.2、3.2 項】に示す。IV 投与後のタファシタマブの PK は、中心コンパートメントからの時間依存的な消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより、適切に記述できた。主要な PK パラメータの母集団推定値は、それぞれ 0.441 L/day（初回投与時のクリアランス）、5.14 L（中心コンパートメントの分布容積）、0.866 L/day（コンパートメント間のクリアランス）及び 3.16 L（末梢コンパートメントの分布容積）であった。消失相の半減期の推定値は 14.1 日、定常状態での総分布容積の推定値は 8.30 L であった。730 日（初回投与開始から 2 年）後のクリアランスは 0.29 L/day と推定された。体重、アルブミン、CrCL、性別、人種及び病型の影響は、タファシタマブのクリアランス又は中心コンパートメントの分布容積に対して統計学的に有意であり、最終モデルにこれらの共変量が含まれたが、E-R 解析の結果か

らそれらの影響は臨床的に重要ではないと考えられた。年齢、腫瘍サイズ、リンパ球絶対数、乳酸脱水素酵素（LDH）及びレナリドミドの併用投与は、タファシタマブの PK の有意な共変量ではなかった。腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験は実施していないが、CrCL、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、γ-グルタミルトランスフェラーゼなどの腎臓及び肝臓に関連する血清パラメータは、タファシタマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

日本人被験者（102 試験 24 例及び 301 試験 24 例の合計 48 例）の曝露量は、概して日本人以外／白人の被験者で観察された曝露量の範囲内であり、301 試験の被験者集団では、日本人と日本人以外／白人の被験者で曝露量は同程度であった。

3.2. FL 患者における曝露-反応関係

301 試験に登録された被験者から得られた有効性及び安全性評価項目について、PopPK の最終モデルから推定した各種曝露量との相関関係を評価した結果、曝露量が高いほど PFS が延長される傾向が認められ、これは主に曝露量の最低四分位群で認められた低い有効性に起因した。トラフ濃度の四分位ごとのカプランマイヤープロットで有意な関連性は示されなかったが、サイクル 1 もしくは最初の 2 サイクルにおける血清中濃度-時間曲線下面積（AUC28 及び AUC56）ごとのカプランマイヤープロットでは曝露量の最低四分位の乖離が認められたのに対し、他の 3 つの曝露量の四分位では重なっていた。この傾向が統計学的に有意であったのは、全体集団における AUC56 と PFS の関係のみであった（$\alpha = 0.001$）。FL 集団における PFS については、一次治療抵抗性であることが AUC56 より強力な予測因子であることから、この共変量を組み入れた後、E-R 関係は有意ではなくなった。

発現割合が 10%を超える安全性評価項目についての E-R 解析の結果、感染症及び寄生虫症を除く全ての安全性評価項目について、曝露量との逆相関の傾向が認められた。しかし、この傾向が統計学的に有意であったのは、本薬の用量調節に至った治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）のみであり、TEAE の発現割合が高かった被験者において本薬の用量を調節した結果、曝露量が低くなった可能性が考えられた。安全性評価項目の生存時間解析は、タファシタマブの用量調節に至った TEAE 及びグレード 3 以上の TEAE の初回発現と AUC56 との間に有意な関係があることがわかった。グレード 3 以上の TEAE については、曝露量の影響に加えて年齢が有意な共変量であった。E-R 解析から曝露量の上昇に伴う TEAE の発現割合の上昇は認められなかったことから、12 mg/kg の用量で得られる曝露量範囲では TEAE のリスクが上昇せず、安全性プロファイルは忍容可能であると結論付けられた。

日本人の部分集団解析は、被験者数が少ないことを考慮し、探索的に日本人と日本人以外を重ね書きすることで実施したが、いずれも例数が限定されていたことから E-R 関係の民族間差について結論を導くことはできなかった。

3.3. 薬力学

B 細胞に発現している CD19 を標的とするタファシタマブは、細胞傷害作用を介し末梢 B 細胞の枯渇を引き起こすことが知られていることから、臨床試験においてタファシタマブ投与前、投与期間中、投与終了（EOT）後の末梢 B 細胞数に関するデータを収集した。いずれの試験でも本薬投与により末梢 B 細胞数が大幅に減少した。ほとんどの試験において、最も早い評価時点（サイクル 1 の投与 8 日目）で既に B 細胞の大幅な枯渇が認められ、EOT まで持続した。最大減少率は概してベースラインから-95%を超えた。詳細は【モジュール 2.7.2、3.4 項】に示した。

3.4. 免疫原性

これまでの臨床試験 8 試験から得られた検体においてタファシタマブの血清中濃度データ及び ADA のいずれも評価可能であった 659 例のうち、タファシタマブ投与期間中に ADA 陽性と判定されたのは 24 例（3.6%）のみであった。24 例のうち 18 例ではタファシタマブ投与開始前に ADA が既に認められていた。タファシタマブの PK に対する ADA の影響の可能性を検討するため、ADA 陽性被験者の個別の濃度-時間推移を、ADA 陰性被験者の個別の濃度範囲と比較した結果、ADA 陽性であった被験者の濃度は ADA 陰性被験者の濃度範囲に含まれ、ADA 陽性によるタファシタマブの PK への影響はないと考えられた。

4. 有効性の概括評価

301 試験のデータから、抗 CD20 抗体を含む全身療法を少なくとも 1 回受けたことのある R/R FL 患者に対して、PFS 及びその他の評価項目を指標として、R^2 に本薬を追加した併用療法（以下、本薬＋R^2）がプラセボと R^2 の併用療法（以下、プラセボ＋R^2）よりも優れていることが示された。本試験への患者の登録は、R/R FL 患者 548 例及び R/R MZL 患者 106 例を含む 654 例のランダム化をもって完了した。全体で 652 例の被験者が治験薬の投与を 1 回以上受け、そのうち 546 例が R/R FL 被験者であった。本試験は実施中である。試験の詳細は【モジュール 2.7.3、2 項】に記載した。

ランダム化された R/R FL 被験者全 548 例を含む、最大の解析対象集団（FAS）の FL 集団（以下、FL-FAS）を主要な有効性の解析対象集団とし、割り付けられた投与群に基づいて解析した。有効性解析のデータカットオフ日は 2024 年 2 月 23 日であり、この時点で治験責任（分担）医師判定による PFS イベントが FL-FAS で 190 件発生していた。

主要評価項目は、FL-FAS での治験責任（分担）医師判定による PFS であった。PFS は、ランダム化された日から Lugano 分類による効果判定基準（Cheson et al 2014）により進行（PD）が最初に記録された日又は死亡（死因を問わない）のいずれか早い方までの期間と定義した。主要な副次評価項目には、FAS の全集団（FL 及び MZL 集団を含む）（以下、全体-FAS）での治験責任（分担）医師判定による PFS、フルオロデオキシグルコース（FDG）集積が確認された FAS の FL 集団（FDG 集積 FL-FAS）での治験責任（分担）医師判定による陽電子放出断層撮影法（PET）に基づく完全奏効（CR）（PET-CR）率及び FL-FAS での OS が含まれた。治験責任（分担）医師が評価した PFS を主要評価項目及び主要な副次評価項目に用い、その他の副次評価項目については独立判定委員会（IRC）が評価した PFS を用いた。その他の副次評価項目には、FDG 集積が確認された全集団（以下、FDG 集積全体-FAS）での治験責任（分担）医師判定による PET-CR 率、全体-FAS での OS、微小残存病変（MRD）陰性率、Lugano 分類による効果判定基準 に基づく治験責任（分担）医師判定及び IRC 判定による ORR 及び DoR 並びに生活の質（QoL）が含まれ、いずれも FL-FAS 及び全体-FAS を解析対象とした。

主要な副次的評価項目は FAS の MZL 集団（以下、MZL-FAS）も解析対象としたが、本試験は MZL-FAS での投与群間の差を検出するための検出力を有していなかった。MZL-FAS では、本薬＋R^2 での奏効率（PET-CR 率及び ORR）がプラセボ＋R^2 と比べて数値的に高く、良好な治療効果が示唆されたが、明らかな PFS のベネフィットは認められなかった。そのため、本概括評価では FL-FAS での有効性に重点を置いて示す。

301 試験の有効性データから、R/R FL 患者に対して、本薬＋R^2 はプラセボ＋R^2 と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長並びに奏効率（PET-CR 率及び ORR）及び DoR の改善を示し、OS 及び QoL への不利益は認められなかった。主要解析の結果は、R/R FL に対する本薬と R^2 の併用療法の有効性を示している。

4.1. 301 試験の試験対象集団

4.1.1. 試験対象集団

組織学的に R/R FL（グレード 1、2、3a）又は R/R MZL（節性、脾性、節外性）が確定され、リンパ腫細胞に CD19 及び CD20 が発現していることが確認された 18 歳以上の男女の患者を 301 試験への登録に適格とした。被験者はリツキシマブ単剤療法又は化学療法とリツキシマブ若しくはオビヌツズマブによる免疫療法の併用療法（維持療法の有無は問わない）など 1 種類以上の抗 CD20 抗体を含む免疫療法又は化学免疫療法の全身治療歴を有した。治験実施計画書で定義された試験対象集団の適格基準は、本薬＋R^{2}による治療を受ける予定の R/R FL 患者を代表するものであった【モジュール 2.7.3、2 項】。

FL-FAS には、本薬＋R^{2}群（273 例）又はプラセボ＋R^{2}群（275 例）にランダム化された FL 患者 548 例が含まれた。このうち、治験薬の投与を受けた被験者は 546 例（99.6%）で、その内訳は本薬＋R^{2}群 273 例（100.0%）、プラセボ＋R^{2}群 273 例（99.3%）であった。データカットオフ時点で試験治療を継続している被験者の割合は、投与群間で同程度であった（本薬＋R^{2}群 18.7% vs プラセボ＋R^{2}群 15.3%、以下同順）。疾患進行のために試験治療を中止した被験者の割合は、プラセボ＋R^{2}群と比べて本薬＋R^{2}群で低かった（11.0% vs 30.5%）。最も多かった試験中止の理由は、いずれの投与群でも死亡であった（5.5% vs 8.0%）。被験者の内訳は全体-FAS と FL-FAS で同様であった。データカットオフ日（2024 年 2 月 23 日）は、主要解析において 80%の検出力で HR 0.65 を検出するために必要な 174 件の PFS イベントが解析されるように、治験責任（分担）医師判定による PFS イベントが FL-FAS で 190 件発生した時点で選択された。被験者の登録は完了し、試験は実施中である【モジュール 2.7.3、3.1.1 項】。

主要な有効性の解析対象集団の人口統計学的特性は、本薬＋R^{2}の併用療法の対象となる 2 次治療以降の治療介入が必要な FL 集団の人口統計学的特性と一致し（4.1.2 項）、男性（54.6%）が女性（45.4%）よりわずかに多く、年齢の中央値は 64.0 歳で、65 歳以上（49.6%）及び 75 歳以上（19.7%）の被験者がかなりの割合を占めていた。本試験は国際共同試験であり、FL-FAS の被験者の大半は欧州（67.3%）、次いで欧州及び北米を除くその他の地域（アジアを含む）（21.4%）で登録された。

ベースラインの疾患特性は治験実施計画書の適格基準を反映したものであった。原疾患の特性は両投与群で均衡が取れており、その他のベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね同様であった【モジュール 2.7.3、3.1.3 項】。

4.1.2. ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性並びに前治療薬（FL-FAS）

FL-FAS（548 例）では、年齢の中央値は、本薬＋R^{2}群が 64.0 歳（範囲：36～88 歳）及びプラセボ＋R^{2}群が 64.0 歳（範囲：31～85 歳）であった。被験者の約半数（本薬＋R^{2}群 49.8% vs プラセボ＋R^{2}群 49.5%、以下同順）が 65 歳以上であった。男性（54.9% vs 54.2%）が女性（45.1% vs 45.8%）よりわずかに多かった。被験者の大半は白人（80.2% vs 79.6%）又はアジア人（14.7% vs 15.3%）で、ヒスパニック系又はラテン系以外（83.5% vs 82.2%）であった。スクリーニング時の米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス（ECOG PS）は全ての被験者で 0～2 であった。ベースラインの人口統計学的特性は投与群間で同様であった【モジュール 2.7.3、3.1.2 項】。

FL-FAS では、FL の病期がグレード 1 の被験者は 20.4%（22.3% vs 18.5%）、グレード 2 の被験者は 53.6%（52.0% vs 55.3%）及びグレード 3a の被験者は 25.2%（24.5% vs 25.8%）であった。全ての被験者は 1 種類以上の前治療歴を有し、全身抗癌療法歴が 1 ラインの被験者は 54.7%（53.8% vs 55.6%）、2 ラインの被験者は 25.0%（24.2% vs 25.8%）であり、残りの被験者は 3 ライン以上の全身抗癌療法歴を有していた。被験者の全身抗癌療法歴は 1～10 ライン（1～7 ライ

ン vs 1～10 ライン）であった。FL-FAS 全体で 10%超の被験者に用いられた前治療レジメンは、R-CHOP 療法＋リツキシマブ維持療法（28.6% vs 27.3%）、R-CHOP 療法（22.0% vs 25.8%）、R-ベンダムスチン療法（22.0% vs 21.5%）、リツキシマブ単剤療法（17.9% vs 16.4%）及びリツキシマブ-ベンダムスチン療法＋リツキシマブ維持療法（13.2% vs 11.3%）であった。ベースライン時点で、被験者 215/548 例（39.2%）はリツキシマブに抵抗性であり（41.0% vs 37.5%）、被験者 298/548 例（54.4%）はリツキシマブ治療後に再発した（52.4% vs 56.4%）【モジュール 2.7.3、3.1.4 項】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR 7.5.1.1 項】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.3.2.1】。

Interactive Response Technology（IRT）による層別因子には、POD24［あり（39.9% vs 40.0%）、なし（60.1% vs 60.0%）］、抗 CD20 抗体抵抗性［あり（34.4% vs 34.2%）、なし（65.6% vs 65.8%）］及び前治療ライン数［2 未満（51.6% vs 52.0%）、2 以上（48.4% vs 48.0%）］が含まれた。予後不良である POD24 に該当する被験者の割合は、過去に報告された免疫調節療法又は化学療法後の再発例での割合 20%（Casulo et al 2015）と比べ、301 試験では 2 倍であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.6.1.1】。

試験登録時、約半数（56.8%）の被験者では Ann Arbor 病期分類が IV 期であり（54.6% vs 58.9%）、約 1/4（24.6%）の被験者では Ann Arbor 病期分類が III 期であった（26.4% vs 22.9%）。約半数（52.4%）の被験者では濾胞性リンパ腫国際予後指標（FLIPI）-1 スコアによるリスク分類が高リスクであり（50.2% vs 54.5%）、被験者の大部分（82.8%）では少なくとも 1 つの GELF 規準に該当していた（81.3% vs 84.4%）。大部分の被験者は再発病変（54.2% vs 59.6%）又は直近の前治療に抵抗性の病変（41.0% vs 35.3%）を有していた。ベースラインの疾患特性は投与群間で同様であった（モジュール 2.7.3、3.1.3 項）。

データカットオフ時点で、被験者の 82.7%は試験治療を中止し（81.3% vs 84.0%）、主な試験治療の中止理由は投与完了（53.5% vs 42.9%）、疾患進行（11.0% vs 30.5%）及び有害事象（8.8% vs 5.5%）であった【モジュール 2.7.3、3.1.1 項】。

本薬＋R^{2}群での本薬の投与期間の中央値は 322.5 日（範囲：1～359 日）、投与サイクルの中央値は 12.0 サイクル（範囲：1～12 サイクル）であった。プラセボ＋R^{2}群でのプラセボの投与期間の中央値は 302.0 日（範囲：1～353 日）、投与サイクルの中央値は 11.0 サイクル（範囲：1～12 サイクル）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR 7.8.1.1 項】。

4.1.3. 日本人被験者

4.1.3.1. 試験対象集団

日本人患者が 46 例（FL 患者 44 例及び MZL 患者 2 例）登録され、全例がランダム化された（以下、日本人全体-FAS）。その内訳は本薬＋R^{2}群 24 例、プラセボ＋R^{2}群 22 例であった。ランダム化された日本人被験者 46 例のうち、MZL 患者 2 例を除く FL 患者（以下、日本人 FL-FAS）44 例の内訳は、本薬＋R^{2}群 22 例及びプラセボ＋R^{2}群 22 例であり、全例が治験薬の投与を受けた。データカットオフ時点で試験治療を継続している被験者の割合は本薬＋R^{2}群の方が高かった（36.4% vs 22.7%）。疾患進行のために試験治療を中止した被験者の割合は、投与群間で同程度であった（22.7% vs 18.2%）。被験者の内訳は日本人全体-FAS と日本人 FL-FAS で同様であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.1.3.5】。

試験治療を継続している被験者の割合は、日本人 FL-FAS で 13/44 例（29.5%）及び FL-FAS で 93/548 例（17.0%）であり、日本人 FL-FAS の方が高かった。これは 301 試験への患者の登録開始が他国と比べて日本では遅かったためと考えられる（モジュール 2.7.3、3.1.1 項）。

4.1.3.2. ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性並びに前治療薬（日本人 FL FAS）

ベースラインの人口統計学的特性は日本人 FL-FAS（44 例）と FL-FAS（548 例）でおおむね同様であったが、高齢な被験者の割合及び体重の中央値に顕著な差が認められた。65 歳以上及び 75 歳以上の被験者の割合は、日本人 FL-FAS でそれぞれ 27/44 例（61.4%）及び 13/44 例（29.5%）、FL-FAS でそれぞれ 272/548 例（49.6%）及び 108/548 例（19.7%）であり、日本人 FL-FAS の方が高かった。体重の中央値は、日本人 FL-FAS で 53.70 kg（範囲：3[redacted]～12[redacted] kg）及び FL-FAS で 76.25 kg（範囲：37.2～199.0 kg）であり、日本人 FL-FAS の方が軽かった。日本人 FL-FAS（44 例）のベースラインの人口統計学的特性は投与群間で同様であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.2.1.1】【モジュール 2.7.3、3.1.2 項】。

ベースラインの疾患特性は日本人 FL-FAS（44 例）と FL-FAS（548 例）でおおむね同様であったが、FL の初回診断からの期間、GELF 規準による評価及び B 症状の有無に顕著な差が認められた。FL の初回診断からの期間の中央値は、日本人 FL-FAS で 7.3 年（範囲：1～29 年）及び FL-FAS で 5.3 年（範囲：0～34 年）であり、日本人 FL-FAS の方が長かった。少なくとも 1 つの GELF 規準に該当した被験者の割合は、日本人 FL-FAS で 25/44 例（56.8%）及び FL-FAS で 454/548 例（82.8%）であり、日本人 FL-FAS の方が低かった。B 症状を有する被験者の割合は、日本人 FL-FAS で 2/44 例（4.5%）及び FL-FAS で 130/548 例（23.7%）であり、日本人 FL-FAS の方が低かった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.3.1.1】【モジュール 2.7.3、3.1.3 項】。

日本人 FL-FAS のベースラインの疾患特性では、予後不良及び前治療に抵抗性の被験者の割合が本薬＋R^{2}群でプラセボ＋R^{2}群と比べて高いことが示唆された。FLIPI スコアによる高リスクの被験者（63.6% vs 50.0%）、少なくとも 1 つの GELF 規準に該当した被験者（68.2% vs 45.5%）、B 症状を有する被験者（9.1% vs 0.0%）及び直近の前治療に抵抗性の病変を有していた被験者（41.0% vs 35.3%）の割合は、プラセボ＋R^{2}群と比較して本薬＋R^{2}群で高かった（モジュール 2.7.3、3.1.3 項）。

日本人 FL-FAS では、大部分の被験者は 1 ライン（54.5% vs 54.5%）、2 ライン（27.3% vs 27.3%）又は 3 ライン（9.1% vs 13.6%）の抗 CD20 免疫療法を含む治療を試験開始前に受けた。リツキシマブに抵抗性であった被験者の割合は、プラセボ＋R^{2}群と比較して本薬＋R^{2}群で高かった（27.3% vs 18.2%）。日本人 FL-FAS 全体で 20%超の被験者に用いられた前治療レジメンは、R-CHOP 療法（36.4% vs 40.9%）、リツキシマブ単剤療法（45.5% vs 22.7%）、リツキシマブ-ベンダムスチン療法（27.3% vs 36.4%）及び R-CHOP＋リツキシマブ維持療法（27.3% vs 27.3%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.3.2.4】【モジュール 2.7.3、3.1.4.1 項】。

4.2. 試験デザイン

301 試験は一般的な並行群間試験であり、R/R FL 及び R/R MZL 患者をそれぞれ別々に 1:1 の割合で本薬＋R^{2}群又はプラセボ＋R^{2}群にランダム化した。IRT による層別因子には、FL 集団では POD24（あり又はなし）、抗 CD20 抗体抵抗性（あり又はなし）及び前治療ライン数（2 未満又は 2 以上）が含まれ、MZL 集団では前治療ライン数（2 未満又は 2 以上）が含まれた。さらに、各投与群の被験者の安全性データは、独立データモニタリング委員会により、非盲検下で継続的なモニタリング及び比較が行われた。安全性の評価項目は明確に定義され、安全性プロファイルが既知の併用療法である本薬＋R^{2}の効果を評価するのに適切な安全性解析であった【モジュール 2.7.3、2.1 項】。

4.3. 統計手法

主要評価項目、主要な副次評価項目及びその他の副次評価項目の詳細については、【モジュール 2.7.3、1.2.3 項】及び統計解析計画書に記載した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Appendix 16.1.9】。

4.4. 有効性の結果

301 試験の FL-FAS での結果は良好であり、主要評価項目である治験責任（分担）医師判定による PFS で本薬＋R^2 のプラセボ＋R^2 に対する優越性が示された。主要な副次評価項目については、全体-FAS での治験責任（分担）医師判定による PFS の結果は主要評価項目の結果と同様であり、FDG 集積 FL-FAS での治験責任（分担）医師判定による PET-CR 率はプラセボ＋R^2 と比較して本薬＋R^2 で良好であった。また、ORR 及び DoR を含むその他の副次評価項目では、治験責任（分担）医師判定及び IRC 判定のいずれの評価によっても、プラセボ＋R^2 と比べて本薬＋R^2 の有効性は良好であり、QoL の結果は両投与群で同様であった。本薬＋R^2 ではプラセボ＋R^2 と比べ OS に不利益は認められず、OS の予備データでは、本薬＋R^2 はプラセボ＋R^2 よりも生存期間を改善する傾向が示された。

4.4.1. 主要評価項目

4.4.1.1. 治験責任（分担）医師判定による PFS（FL-FAS）

R/R FL 被験者に対し本薬＋R^2 はプラセボ＋R^2 と比較して優れた PFS を示し、301 試験の主要目的は達成された。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋R^2 群で 22.37 ヵ月［95% CI：19.22～評価不能（NE）］及びプラセボ＋R^2 群で 13.93 ヵ月（95% CI：11.53～16.39）であり、本薬＋R^2 群で統計学的に有意に長かった（HR：0.434、95% CI：0.324～0.580、$p < 0.0001$、層別ログランク検定）。データカットオフ時点の PFS の追跡期間中央値は、本薬＋R^2 群で 14.32 ヵ月（95% CI：11.83～14.95）及びプラセボ＋R^2 群で 14.13 ヵ月（95% CI：11.53～15.01）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.16.1】。

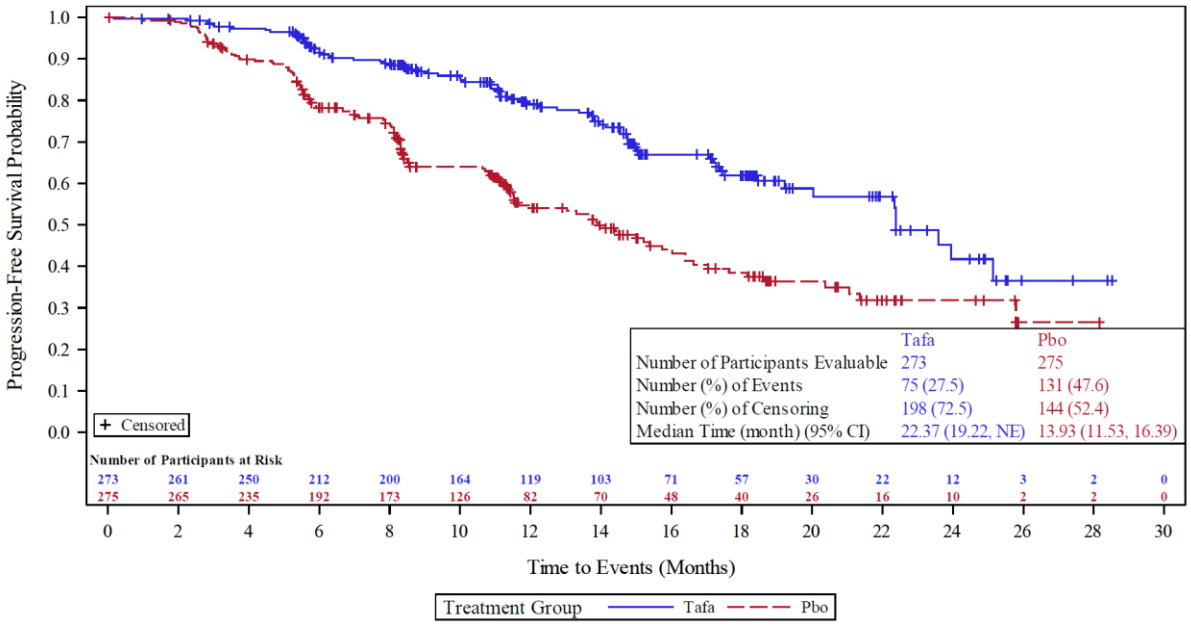
カプランマイヤー曲線に示されているように、明確な治療効果は投与開始 4 ヵ月で明らかになり、少なくとも 2 年間は維持された。カプランマイヤー法で推定した 18 ヵ月 PFS 率は、本薬＋R^2 群で 61.9%（95% CI：53.4%～69.3%）及びプラセボ＋R^2 群で 38.5%（95% CI：30.8%～46.1%）であり、本薬＋R^2 群で高かった。

Table 2:　301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS（FL-FAS）

項目	本薬＋R² (N = 273)	プラセボ＋R² (N = 275)
イベント発現例数、n (%)	75 (27.5)	131 (47.6)
PD	67 (24.5)	124 (45.1)
死亡	8 (2.9)	7 (2.5)
打切り例数、n (%)	198 (72.5)	144 (52.4)
ベースライン後の腫瘍評価欠測	6 (2.2)	6 (2.2)
試験を継続中	174 (63.7)	121 (44.0)
試験中止	5 (1.8)	3 (1.1)
リンパ腫に対する次治療の開始	13 (4.8)	13 (4.7)
腫瘍評価を 2 回以上欠測した後に死亡又は PD を認めた	0 (0.0)	1 (0.4)
PFS の中央値（ヵ月）(95% CI)[a]	22.37 (19.22, NE)	13.93 (11.53, 16.39)
カプランマイヤー法で推定した PFS 率（%）(95% CI)		
6 ヵ月	92.4 (88.3, 95.1)	78.2 (72.7, 82.7)
12 ヵ月	79.0 (72.8, 84.0)	54.0 (47.1, 60.5)
18 ヵ月	61.9 (53.4, 69.3)	38.5 (30.8, 46.1)
2 年	41.7 (28.4, 54.6)	31.8 (23.6, 40.2)
P 値（層別ログランク検定）[b]	< 0.0001	
HR（層別 Cox モデル）(95% CI)[c]	0.434 (0.324, 0.580)	

[a] PFS の中央値はカプランマイヤー法を用いて推定した。両側 95% CI は Brookmeyer and Crowley 法（Brookmeyer and Crowley 1982）を用い、log-log 変換して算出した（Klein and Moeschberger 1997）。
[b] 層情報はランダム化に用いられた IRT から得られたデータに基づいている。
[c] 層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、投与群間の HR を推定した。
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 2.1.1.1

Figure 1:　301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FL-FAS）



Source: INCMOR 0208-301 CSR Figure 4.1.1

4.4.1.2. 主要評価項目に関連する評価項目

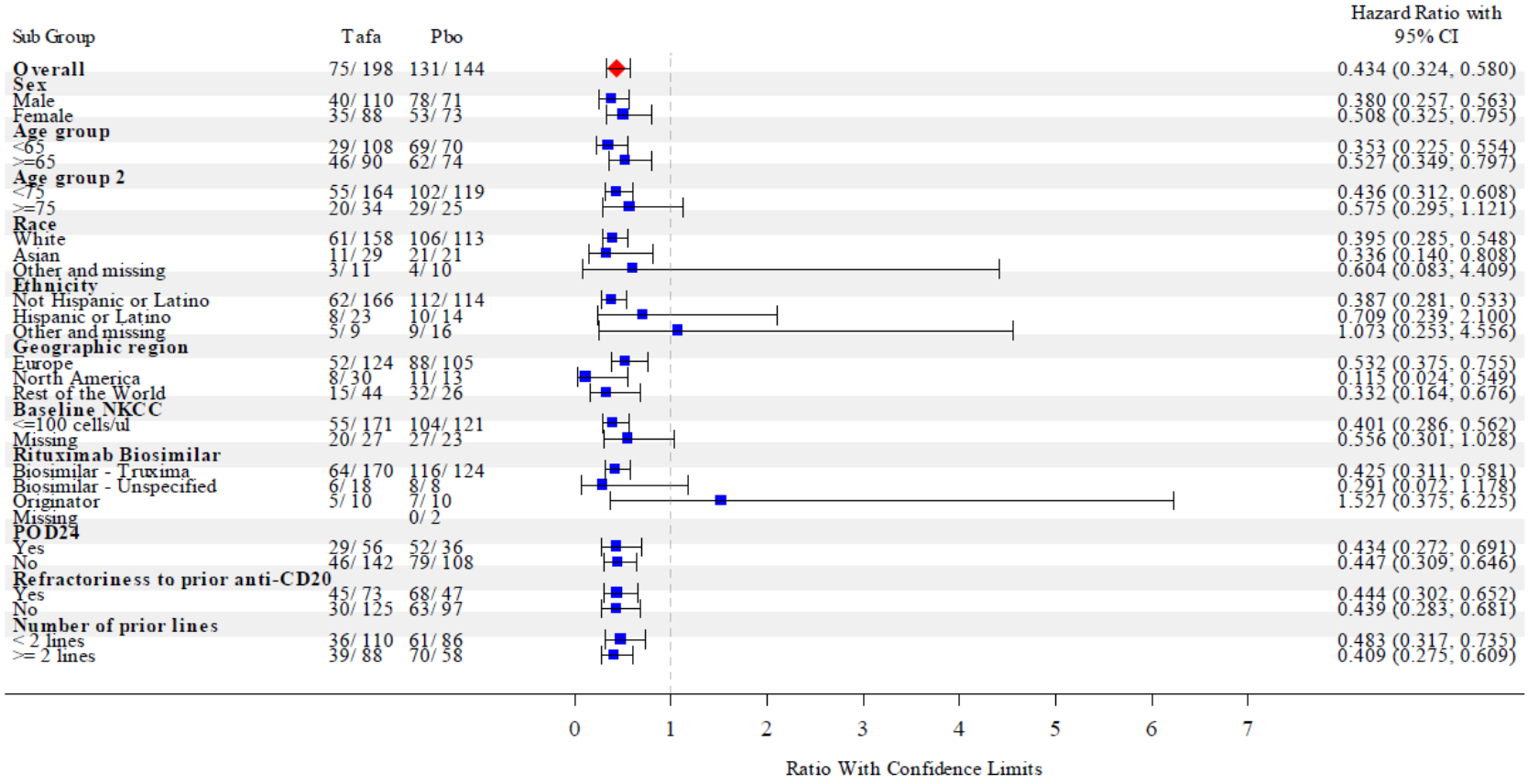
4.4.1.2.1. IRC 判定による PFS（FL-FAS）

PFS の IRC 判定による解析結果は、PFS の主要解析の結果とおおむね一致していた。カプランマイヤー法で推定した IRC 判定による PFS の中央値は、本薬＋R^2群で未達（95% CI：19.29～NE）及びプラセボ＋R^2群で 16.00 ヵ月（95% CI：13.86～21.06）であり、本薬＋R^2群で長かった（HR：0.407、95% CI：0.294～0.563、$p < 0.0001$、層別ログランク検定）。治験責任（分担）医師判定と IRC 判定で PD の評価が一致しない被験者の叙述はモジュール 5.3.5.3 に記載した【モジュール 2.7.3、3.2.1.1 項】。

4.4.1.2.2. 治験責任（分担）医師判定による PFS の部分集団解析（FL-FAS）

PFS の部分集団解析は、性別、年齢層、人種、民族、地域、ベースラインの NKCC、リツキシマブの薬剤名、POD24、抗 CD20 抗体抵抗性、前治療ライン数及び MRD の状況に基づき実施した。本薬＋R^2の治療効果は、R/R FL 被験者のいずれの部分集団でも一貫して認められた。特に、早期進行例（POD24：あり、HR：0.434、95% CI：0.272～0.691）及び抗 CD20 抗体抵抗性の被験者（HR：0.444、95% CI：0.302～0.652）でも本薬＋R^2の治療効果は維持されていたが、カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値はこれらの部分集団で FL-FAS と比べて短かった。人種別、民族別及びリツキシマブの薬剤名別の部分集団では、被験者数が少なく 95% CI の幅が広いため、結果の解釈には注意が必要である【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR 9.6.1 項】【モジュール 2.7.3、3.3.1 項】。

Figure 2:　　301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS の部分集団解析結果（FL-FAS）



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

4.4.1.2.2.1. 治験責任（分担）医師判定による PFS の部分集団解析（日本人 FL-FAS 及び日本人全体-FAS）

PFS の追跡期間の中央値は FL-FAS と比べて日本人 FL-FAS で短かった。FL-FAS での PFS の追跡期間の中央値は、本薬＋R^2群で 14.32 ヵ月（95% CI：11.83～14.95）及びプラセボ＋R^2群で 14.13 ヵ月（95% CI：11.53～15.01）であった。日本人 FL-FAS での PFS の追跡期間の中央値は、本薬＋R^2群で 11.10 ヵ月（95% CI：6.37～14.78）及びプラセボ＋R^2群で 14.29 ヵ月（95% CI：8.18～NE）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.16.1】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.16.4】。

日本人 FL-FAS では、カプランマイヤー法で推定した治験責任（分担）医師判定による PFS の中央値は、本薬＋R^2群で未達（95% CI：9.36～NE）及びプラセボ＋R^2群で 15.21 ヵ月（95% CI：8.57～NE）であった（HR：0.856、95% CI：0.301～2.435、非層別解析）。また、IRC 判定による PFS の中央値は、本薬＋R^2群で未達（95% CI：10.87～NE）及びプラセボ＋R^2群で 14.52 ヵ月（95% CI：8.38～NE）であった（HR：0.412、95% CI：0.131～1.299、非層別解析）。日本人全体-FAS では、カプランマイヤー法で推定した治験責任（分担）医師判定による PFS の中央値は、本薬＋R^2群で未達（95% CI：9.36～NE）及びプラセボ＋R^2群で 15.21 ヵ月（95% CI：8.57～NE）であった（HR：0.700、95% CI：0.248～1.978）。

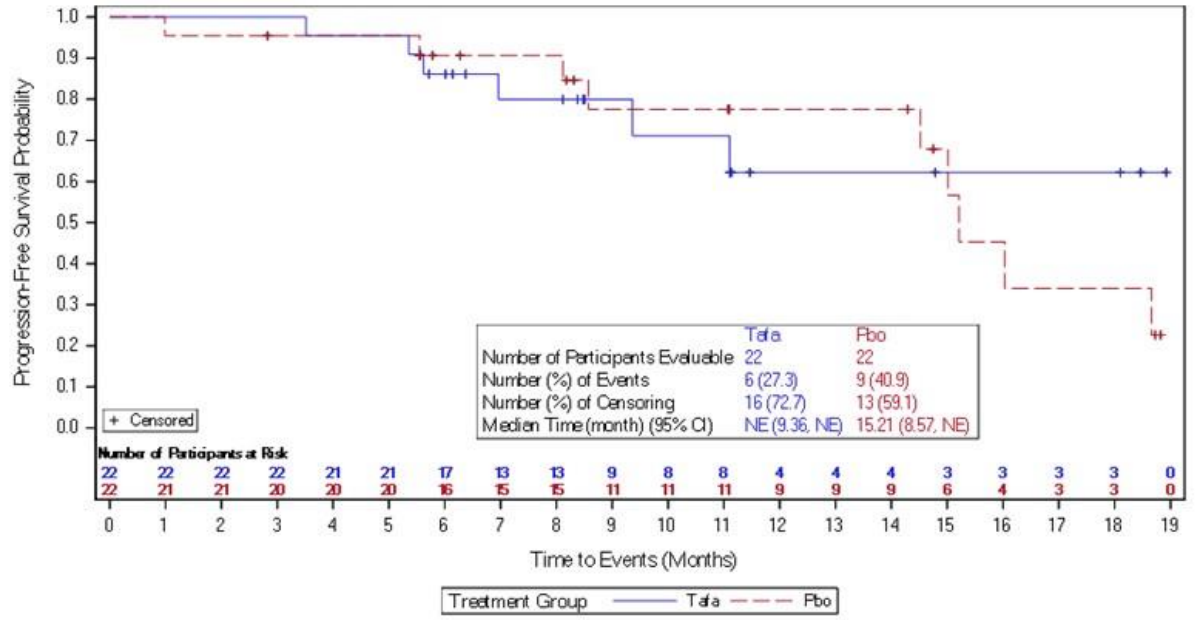
301 試験は日本人集団での投与群間の有効性の差を検出するための検出力を有していなかった。日本人集団での PFS の解析結果は、日本人被験者数が限られているため CI が大きいこと、追跡期間が短く観察されたイベント数がわずかであること、非比例ハザードによる HR 推定値の信頼性が低い可能性があることから、慎重に解釈する必要がある。これらを総合的に見ると、日本人集団と試験全体集団の間で治験責任（分担）医師判定による PFS の類似性は否定されるものではない【モジュール 2.7.3、3.3.2.1 項】。

Table 3: 301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS（日本人 FL-FAS 及び日本人全体-FAS）

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

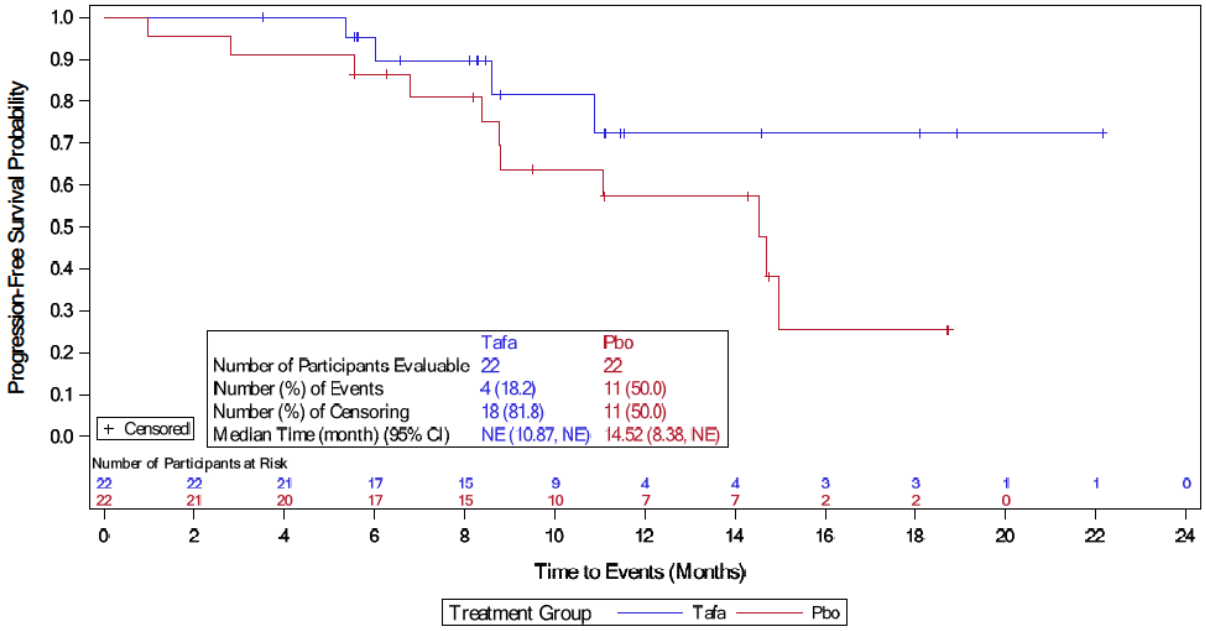
[a] PFS の中央値はカプランマイヤー法を用いて推定した。両側 95% CI は Brookmeyer and Crowley 法（Brookmeyer and Crowley 1982）を用い、log-log 変換して算出した。
[b] 非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、投与群間の未調整の HR を算出した。
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 2.1.1.4, Table 2.1.1.5, Table 2.1.3.4 and Table 2.1.3.5

Figure 3: **301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（日本人 FL-FAS）**



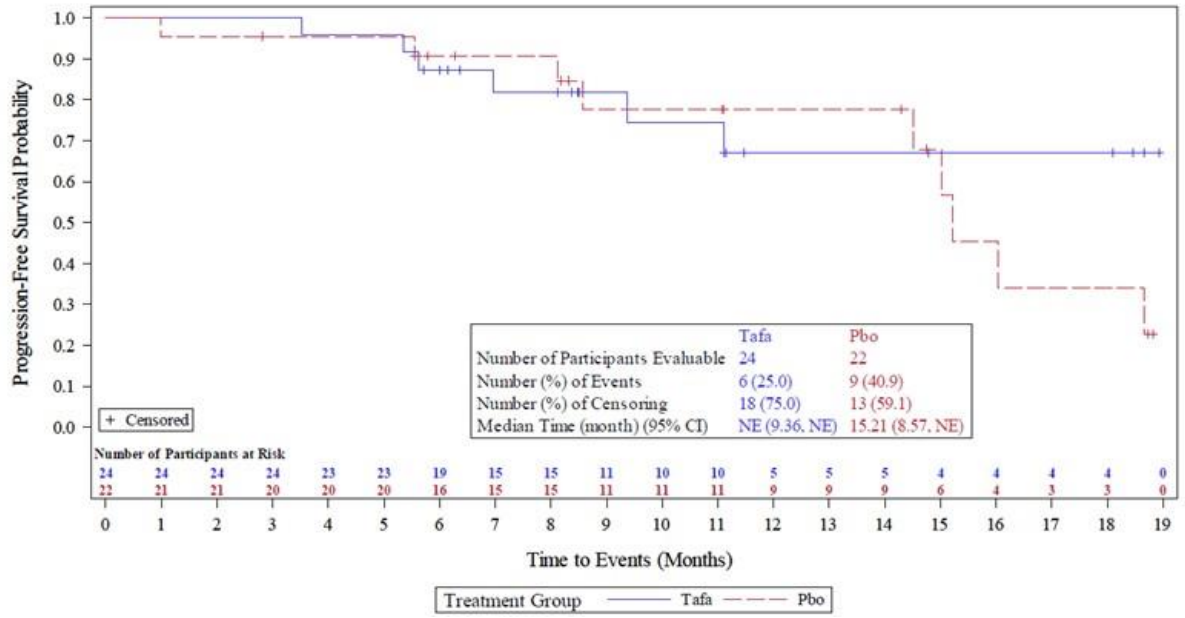
Source: INCMOR 0208-301 CSR Figure 4.1.4

Figure 4: **301 試験：IRC 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（日本人 FL-FAS）**



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

Figure 5: **301 試験：治験責任（分担）医師判定による PFS のカプランマイヤー曲線（日本人全体-FAS）**



Source: INCMOR 0208-301 CSR Figure 4.1.5

4.4.2. 主要な副次評価項目

4.4.2.1. 治験責任（分担）医師判定による PFS（全体-FAS）

全体-FAS でも FL-FAS と同様に、本薬＋R² はプラセボ＋R² と比較して、治験責任（分担）医師判定で優れた PFS を示し、301 試験の主要な副次評価項目である全体-FAS での治験責任（分担）医師判定による PFS は達成された。カプランマイヤー法で推定した全体-FAS での PFS の中央値は、本薬＋R² 群で 23.95 ヵ月（95% CI：22.34～NE）及びプラセボ＋R² 群で 16.39 ヵ月（95% CI：13.86～18.66）であり、本薬＋R² 群で統計学的に有意に長かった（HR：0.500、95% CI：0.383～0.653、p < 0.0001、層別ログランク検定）【モジュール 2.7.3、3.2.2.1 項】。

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

FDG 集積 FL-FAS では、プラセボ＋R² 群と比較して、本薬＋R² 群で統計学的に有意な PET-CR 率の改善が認められ（オッズ比：1.5、95% CI：1.04～2.13、p = 0.0286、層別化 CMH 検定）、301 試験の主要な副次評価項目である FDG 集積 FL-FAS での治験責任（分担）医師判定による PET-CR 率は達成された。ベースライン後に PET による評価を行った被験者での PET-CR 率は、本薬＋R² 群で 49.4%（95% CI：43.06%～55.76%）及びプラセボ＋R² 群で 39.8%（95% CI：33.70%～46.07%）であった【モジュール 2.7.3、3.2.2.2 項】。

4.4.2.2.1. 治験責任（分担）医師判定による PET-CR 率の部分集団解析（FDG 集積日本人 FL-FAS）

FDG 集積が確認された日本人 FL-FAS（以下、FDG 集積日本人 FL-FAS）では、プラセボ＋R² 群と比較して、本薬＋R² 群で PET-CR 率が低かった（オッズ比：0.3、95% CI：0.06～1.28）。ベースライン後に PET による評価を行った被験者での PET-CR 率は、本薬＋R² 群で 23.8%（95% CI：8.22%～47.17%）及びプラセボ＋R² 群で 50.0%（95% CI：27.20%～72.80%）であった。PET-CR 率がプラセボ＋R² 群と比較して本薬＋R² 群で低かった理由として、FLIPI スコア High、直近治療抵抗性及び GELF 規準該当のリスク因子を併せ持つ患者が本薬＋R² 群にのみ含

まれたことに加え、GELF 規準非該当（低腫瘍量）の患者がプラセボ＋R²群に偏って割り付けられたことによりプラセボ＋R²群で高い PET-CR 率が得られたことによるものと考えられた。（4.1.3.2 項）【モジュール 2.7.3、3.1.3 項】【モジュール 2.7.3、3.1.4.1 項】【モジュール 2.7.3、3.3.2.2 項】。

4.4.2.3. OS（FL-FAS）

データカットオフ時点で死亡した FL-FAS（548 例）の被験者は、本薬＋R²群で 15/273 例（5.5%）及びプラセボ＋R²群で 23/275 例（8.4%）であり、十分な OS データは得られていない。OS に関する無益性の中間解析の結果、事前に規定された拘束性のない無益性の境界（HR > 1.24）に達しなかったため、本薬＋R²群ではプラセボ＋R²群に比べ OS に不利益がないことが示唆された【モジュール 2.7.3、3.2.2.3 項】。

カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、いずれの投与群でも未達であった。OS の追跡期間の中央値は、本薬＋R²群で 15.80 ヵ月（95% CI：14.55～16.92）及びプラセボ＋R²群で 14.62 ヵ月（95% CI：13.04～15.93）であった。OS の予備データでは、本薬＋R²群でプラセボ＋R²群と比較して生存期間が延長する傾向が示唆された（HR：0.587、95% CI：0.306～1.128）。OS の最終解析は、最後の被験者が 5 年間の追跡調査を完了した時点で実施する予定である。

4.4.2.3.1. OS の部分集団解析（日本人 FL-FAS）

データカットオフ時点で死亡した日本人 FL-FAS（44 例）の被験者は、本薬＋R²群で 1/22 例（4.5%）及びプラセボ＋R²群で 2/22 例（9.1%）と少なく、OS の解析結果の正確な解釈は困難であった。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、本薬＋R²群で未達（95% CI：NE～NE）及びプラセボ＋R²群でも未達（95% CI：NE～NE）であった（HR：0.474、95% CI：0.040～5.681）。日本人全体-FAS でも日本人 FL-FAS と同様の傾向が認められた（HR：0.409、95% CI：0.037～4.524）【モジュール 2.7.3、3.3.2.3 項】。

4.4.3. その他の副次評価項目

4.4.3.1. MRD 陰性率

FL-FAS（548 例）のうち、本薬＋R²群の被験者 57/273 例及びプラセボ＋R²群の被験者 66/275 例では MRD の評価が可能であった。EOT 時点の末梢血での MRD 陰性率は、本薬＋R²群で 26.3%（15/57 例、95% CI：15.54%～39.66%）及びプラセボ＋R²群で 18.2%（12/66 例、95% CI：9.76%～29.61%）であった（オッズ比：1.4、95% CI：0.61～3.33）【モジュール 2.7.3、3.2.3.1 項】。

4.4.3.2. ORR

FL-FAS（548 例）では、治験責任（分担）医師判定による ORR はプラセボ＋R²群と比較して本薬＋R²群で良好であった。治験責任（分担）医師判定による ORR は、本薬＋R²群で 83.5%（95% CI：78.57%～87.72%）及びプラセボ＋R²群で 72.4%（95% CI：66.67%～77.56%）であった（オッズ比：2.0、95% CI：1.30～3.02）。本薬＋R²群での良好な ORR は、CR と判定された被験者の割合の高さに起因し、本薬＋R²群で 142/273 例（52.0%）及びプラセボ＋R²群で 112/275 例（40.7%）であった【モジュール 2.7.3、3.2.3.2 項】。

IRC 判定による ORR の結果は、治験責任（分担）医師判定による結果と一貫していた。各判定による ORR の一致率は 79.5%であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.9.1】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.14.1】。

4.4.3.3. DoR

FL-FAS（548 例）では、プラセボ＋R^{2}群と比較して本薬＋R^{2}群で持続的な腫瘍縮小効果が認められた。客観的腫瘍縮小効果（CR 又は部分奏効）が認められた被験者での、カプランマイヤー法で推定した DoR［治験責任（分担）医師判定］の中央値は、本薬＋R^{2}群で 21.19 ヵ月（95% CI：19.48～NE）及びプラセボ＋R^{2}群で 13.60 ヵ月（95% CI：12.42～18.56）であった（HR：0.473、95% CI：0.330～0.678）【モジュール 2.7.3、3.2.3.3 項】。

カプランマイヤー法で推定した 18 ヵ月 DoR 率は、本薬＋R^{2}群で 63.7%（95% CI：53.4%～72.2%）及びプラセボ＋R^{2}群で 42.9%（95% CI：33.1%～52.4%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.11.1】。

IRC 判定による DoR の結果は、治験責任（分担）医師判定による結果と一貫していた【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.12.1】。

日本人 FL 患者集団の本薬 + R2 群（n = 22）では 12 ヵ月 DoR 率 72.9 %（95%CI：27.6-92.5）、DoR 中央値は未到達（95 %CI：6.51–NE）、プラセボ + R^{2}群（n=22）では、12 ヵ月 DoR 率 67.5%（95%CI：32.8-87.0）DoR 中央値 12.58 ヵ月（95% CI：6.01-15.61）と推定された。日本人 FL 患者集団は観察期間が短いため中央値は未到達であるものの、カプランマイヤー曲線は外国人 FL 患者集団及び FL 全体患者集団と同様であり、信頼区間は FL 全体集団の中央値 21.19 ヵ月を包含した。サンプルサイズが小さく統計学的有意差には至らなかったが、日本人 FL 患者集団においても本薬 + R^{2}群で奏効の持続期間延長が期待される傾向を示した。

4.4.3.4. QoL

FL-FAS 及び全体-FAS では、EORTC QLQ-C30、EQ-5D-5L 及び FACT-Lym を用いて評価した QoL の結果は、本薬＋R^{2}群とプラセボ＋R^{2}群でおおむね同様であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR 9.3.7 項】。

4.4.4. 探索的評価項目

4.4.4.1. 次治療までの期間

FL-FAS（548 例）では、リンパ腫に対する次治療を開始した被験者の割合は、本薬＋R^{2}群で 36/273 例（13.2%）及びプラセボ＋R^{2}群で 78/275 例（28.4%）であり、本薬＋R^{2}群で低かった（HR：0.447、95% CI：0.314～0.638）。カプランマイヤー法で推定した次治療までの期間の中央値は、本薬＋R^{2}群で未達（95% CI：NE～NE）及びプラセボ＋R^{2}群で 28.81 ヵ月（95% CI：20.73～NE）であった【モジュール 2.7.3、3.2.5 項】。

リンパ腫に対する次治療を開始した被験者（本薬＋R^{2}群 13.2% vs プラセボ＋R^{2}群 28.4%、以下同順）のうち、1 種類の次治療を受けた被験者が最も多かった（9.9% vs 21.5%）。多く用いられた次治療のレジメンは、CAR-T 療法（2.9% vs 3.6%）、R-ベンダムスチン療法（0.7% vs 5.5%）及び R-CHOP 療法（0.7% vs 2.5%）であった。CAR-T 療法を含むレジメンとしては、CVP＋CAR-T 療法（0.4% vs 0.0%）及び CAR-T 療法（薬剤不明）（1.5% vs 1.1%）も報告された。

4.4.4.2. 組織学的形質転換率

FL-FAS では、FL の悪性度のより高い組織型への組織学的形質転換率の低さによっても本薬＋R^{2}のベネフィットが示された。FL の悪性度のより高い組織型への組織学的形質転換率は、本薬＋R^{2}群で 0.0%（95% CI：0.00%～1.34%）及びプラセボ＋R^{2}群で 3.3%（95% CI：1.51%～6.12%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.3.4.1】。

4.5. 曝露-反応解析

本薬＋R²の推奨用量に関する考察は【モジュール 2.7.3、4 項】に記載した。

PopPK 解析及び E-R 解析により、R/R FL 患者に対して、レナリドミド 20 mg［28 日間を 1 サイクルとして、投与 1～21 日目に 1 日 1 回（QD）経口投与］及びリツキシマブ 375 mg/m²（28 日間を 1 サイクルとして、サイクル 1 の投与 1、8、15 及び 22 日目並びにサイクル 2～5 の投与 1 日目に静脈内投与）と併用する際の本薬の推奨用量は 12 mg/kg（28 日間を 1 サイクルとして、サイクル 1～3 の投与 1、8、15 及び 22 日目並びにサイクル 4～12 の投与 1 及び 15 日目に IV 投与）であることが支持された【モジュール 2.7.2】。

4.6. 有効性の結論

FL-FAS では、本薬＋R²はプラセボ＋R²と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS［治験責任（分担）医師判定］の延長を示した（HR：0.434、95% CI：0.324～0.580、p < 0.0001、層別ログランク検定）。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋R²群で 22.37 ヵ月（95% CI：19.22～NE）及びプラセボ＋R²群で 13.93 ヵ月（95% CI：11.53～16.39）であった。明確な治療効果は投与開始 4 ヵ月で明らかになり、少なくとも 2 年間は維持された。カプランマイヤー法で推定した 18 ヵ月 PFS 率は、本薬＋R²群で 61.9%（95% CI：53.4%～69.3%）及びプラセボ＋R²群で 38.5%（95% CI：30.8%～46.1%）であり、本薬＋R²群で高かった。

FL-FAS では、IRC 判定による PFS の解析結果は、主要評価項目である治験責任（分担）医師判定による PFS の解析結果を支持していた（HR：0.407、95% CI：0.294～0.563）。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋R²群で未達（95% CI：19.29～NE）及びプラセボ＋R²群で 16.00 ヵ月（95% CI：13.86～21.06）であり、本薬＋R²群で長かった。

治験責任（分担）医師判定による PFS で示された本薬＋R²を支持する解析結果は、R/R FL 被験者のいずれの部分集団（性別、年齢層、人種、民族、地域、ベースラインの NKCC、リツキシマブの薬剤名、POD24、抗 CD20 抗体抵抗性、前治療ライン数及び MRD の状況別に解析）でも一貫して認められた。特に、早期進行例（POD24：あり、HR：0.434、95% CI：0.272～0.691）及び抗 CD20 抗体抵抗性の被験者（HR：0.444、95% CI：0.302～0.652）でも本薬＋R²の治療効果は維持されていた。

PFS の追跡期間の中央値は FL-FAS と比べて日本人 FL-FAS で短かったが、これは日本人 FL-FAS の本薬＋R²群では PFS の追跡期間が他の投与群と比較して短かったことに起因する。PFS の追跡期間の中央値は、FL-FAS の本薬＋R²群で 14.32 ヵ月（95% CI：11.83～14.95）及びプラセボ＋R²群で 14.13 ヵ月（95% CI：11.53～15.01）であり、日本人 FL-FAS の本薬＋R²群で 11.10 ヵ月（95% CI：6.37～14.78）及びプラセボ＋R²群で 14.29 ヵ月（95% CI：8.18～NE）であった。

日本人 FL-FAS では、カプランマイヤー法で推定した治験責任（分担）医師判定による PFS の中央値は、本薬＋R²群で未達（95% CI：9.36～NE）及びプラセボ＋R²群で 15.21 ヵ月（95% CI：8.57～NE）であった（HR：0.856、95% CI：0.301～2.435、非層別解析）。日本人集団での PFS の解析結果は、日本人被験者数が限られているため CI が大きいこと、追跡期間が短く観察されたイベント数がわずかであること、非比例ハザードによる HR 推定値の信頼性が低い可能性があることから、慎重に解釈する必要があるが、総合的に見ると、日本人集団と試験全体集団の間で治験責任（分担）医師判定による PFS の類似性を否定するものではないと考えられた。

主要な副次評価項目である、全体-FAS での治験責任（分担）医師判定による PFS でも、本薬＋R²はプラセボ＋R²と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS［治験責任（分担）医師判定］の延長を示した（HR：0.500、95% CI：0.383～0.653、p < 0.0001、層別ログランク検

定）。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋R² 群で 23.95 ヵ月（95% CI：22.34～NE）及びプラセボ＋R² 群で 16.39 ヵ月（95% CI：13.86～18.66）であった。

また、主要な副次評価項目の FDG 集積 FL-FAS での治験責任（分担）医師判定による PET-CR 率では、本薬＋R² はプラセボ＋R² と比較して統計学的に有意な PET-CR 率の改善を示した（オッズ比：1.5、95% CI：1.04～2.13、p = 0.0286、層別化 CMH 検定）。ベースライン後に PET による評価を行った被験者での PET-CR 率は、本薬＋R² 群で 49.4%（95% CI：43.06%～55.76%）及びプラセボ＋R² 群で 39.8%（95% CI：33.70%～46.07%）であった。

FDG 集積日本人 FL-FAS では、プラセボ＋R² 群と比較して、本薬＋R² 群で PET-CR 率が低かった（オッズ比：0.3、95% CI：0.06～1.28）。ベースライン後に PET による評価を行った被験者での PET-CR 率は、本薬＋R² 群で 23.8%（95% CI：8.22%～47.17%）及びプラセボ＋R² 群で 50.0%（95% CI：27.20%～72.80%）であった。PET-CR 率がプラセボ＋R² 群と比較して本薬＋R² 群で低かった理由として、特定のリスク因子を有する症例の偏在［本薬＋R² にのみ GELF 規準該当、FLIPI スコア High 及び前治療抵抗性の 3 因子を有する患者が登録され、プラセボ＋R² 群では GELF 規準非該当（低腫瘍量）患者が多く割り付けられたこと］と、各投与群とも 22 例という小規模解析ゆえの統計的不確実性に起因するものが考えられた。

FL-FAS では、OS に関する無益性の中間解析の結果、本薬＋R² 群ではプラセボ＋R² 群に比べ OS に不利益がないことが示された。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、いずれの投与群でも未達であった。OS の追跡期間の中央値は、本薬＋R² 群で 15.80 ヵ月（95% CI：14.55～16.92）及びプラセボ＋R² 群で 14.62 ヵ月（95% CI：13.04～15.93）であった。OS の予備データでは、本薬＋R² 群ではプラセボ＋R² 群に比べ生存期間が延長する傾向が示唆された。

データカットオフ時点で死亡した日本人 FL-FAS（44 例）の被験者は、本薬＋R² 群で 1/22 例（4.5%）及びプラセボ＋R² 群で 2/22 例（9.1%）と少なく、OS の解析結果の正確な解釈は困難であった。

FL-FAS での MRD 陰性率、ORR 及び DoR を含むその他の副次評価項目では、本薬＋R² はプラセボ＋R² と比較して良好な有効性を示し、主要評価項目の結果を支持した。したがって、本薬＋R² はプラセボ＋R² と比べて大きなベネフィットを示した。

R/R FL 被験者に対して EORTC QLQ-C30、EQ-5D-5L 及び FACT-Lym を用いて評価した QoL の結果は、本薬＋R² とプラセボ＋R² でおおむね同様であった。

本薬＋R² 群でプラセボ＋R² 群よりも優れた有効性が示されたこと並びに母集団 PK 解析及び E-R 解析により、R/R FL 患者に対する推奨レジメンは、本薬 12 mg/kg を 1 週間に 1 回（QW）（サイクル 1～3）及び 2 週間に 1 回（Q2W）（サイクル 4～12）IV 投与、レナリドミド 20 mg を QD で経口投与（投与 1～21 日目）及びリツキシマブ 375 mg/m² を QW（サイクル 1）及び 4 週間に 1 回（Q4W）（サイクル 2～5）静脈内投与であることが支持された。

5. 安全性の概括評価

5.1. 安全性評価対象集団及び評価

R/R FL に対する本薬＋R² の安全性は、国際共同第 3 相臨床試験の 301 試験を用いて評価する。301 試験は実施中であり、安全性解析のデータカットオフ日は 2024 年 2 月 23 日であった。本試験では、R/R FL 患者だけでなく、R/R MZL 患者を対象とした本薬＋R² の安全性も検討されたことから、安全性の概括評価では R/R FL 患者集団に加えて、R/R MZL 患者を含めた試験全体でも評価する。安全性の補足的な試験である 5574-01 試験、C201 試験及び 102 試験の結果は【モジュール 2.7.4】に示す。

5.2. 曝露状況

301 試験の安全性解析対象集団（SAF）は、ランダム化され、本薬若しくはプラセボ、レナリドミド又はリツキシマブの投与を 1 回以上受けた全被験者とした。安全性の概括評価では、301 試験の FL 集団及び全集団での解析対象集団は、SAF をそれぞれ「FL-SAF」及び「全体-SAF」、FAS をそれぞれ「FL-FAS」及び「全体-FAS」と提示する。

プラセボ＋R^2群にランダム化されたが誤って本薬を投与された FL 被験者 1 例は SAF では本薬＋R^2群に含め、プラセボ＋R^2群にランダム化されたが試験治療を受けなかった FL 被験者 2 例を SAF から除外した結果、FL-SAF は 546 例（本薬＋R^2群 274 例、プラセボ＋R^2群 272 例）、全体-SAF は 652 例（本薬＋R^2群 327 例、プラセボ＋R^2群 325 例）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3】。試験集団の人口統計学的特性及びその他の特性は【モジュール 2.7.3、3.1 項】に示す。

データカットオフ日（2024 年 2 月 23 日）時点では、93 例（FL-FAS の 17.0%、全体-FAS の 14.2%）が試験治療を継続していた【モジュール 2.7.3、Table 2】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.1.3.3】。

FL-SAF では、本薬／プラセボの投与期間及び投与サイクル数の中央値は、本薬＋R^2群で 322.5 日（範囲：1～359 日）及び 12.0 サイクル（範囲：1～12 サイクル）、プラセボ＋R^2群で 302.0 日（範囲：1～353 日）及び 11.0 サイクル（範囲：1～12 サイクル）であり、本薬＋R^2群でプラセボ＋R^2群に比べてやや長かった【モジュール 2.7.4、1.2.2.1.1 項】。本薬／プラセボを 9 ヵ月以上投与された被験者の割合は、本薬＋R^2群で 63.5%（174/274 例）、プラセボ＋R^2群で 52.9%（144/272 例）であり、本薬＋R^2群でプラセボ＋R^2群に比べて高かった。本薬＋R^2群での本薬の用量強度及び相対用量強度の中央値は、それぞれ 312.0 mg/kg 及び 93.33%であった。本薬／プラセボへの曝露は、全体-SAF でも同様であった。

FL-SAF では、レナリドミドの投与期間の中央値は、本薬＋R^2群で 323.0 日（範囲：1～366 日）、プラセボ＋R^2群で 296.5 日（範囲：1～358 日）であり、本薬＋R^2群でプラセボ＋R^2群に比べてやや長かった【モジュール 2.7.4、1.2.2.1.2 項】。レナリドミドを 9 ヵ月以上投与された被験者の割合は、本薬＋R^2群で 61.3%（168/274 例）、プラセボ＋R^2群で 51.8%（141/272 例）であり、本薬＋R^2群でプラセボ＋R^2群に比べて高かった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.1.3.1】。レナリドミドの平均 1 日投与量の中央値は、本薬＋R^2群（12.8 mg）とプラセボ＋R^2群（13.0 mg）で同様であり、98 例（本薬＋R^2群 43 例、プラセボ＋R^2群 55 例）は CrCl が低かったため開始用量を 10 mg に減量された。なお、平均 1 日投与量はレナリドミドの投与期間（レナリドミドの初回投与日から最終投与日までの期間）に基づき算出した。レナリドミドの用量強度及び相対用量強度の中央値は、本薬＋R^2群ではそれぞれ 3247.5 mg 及び 85.71%、プラセボ＋R^2群ではそれぞれ 3230.0 mg 及び 86.95%であり、両群で同様であった。レナリドミドへの曝露は、全体-SAF でも同様であった。

FL-SAF では、リツキシマブの投与期間の中央値は、本薬＋R^2群で 113.0 日（範囲：1～197 日）、プラセボ＋R^2群で 113.0 日（範囲：1～141 日）であり、両群で同様であった【モジュール 2.7.4、1.2.2.1.3 項】。リツキシマブを 3 ヵ月以上投与された被験者の割合は、本薬＋R^2群で 82.8%（227/274 例）、プラセボ＋R^2群で 81.6%（222/272 例）であり、両群で同様であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.1.2.1】。リツキシマブの用量強度及び相対用量強度の中央値は、本薬＋R^2群ではそれぞれ 3000.0 mg/m^2 及び 100.00%、プラセボ＋R^2群ではそれぞれ 3000.0 mg/m^2 及び 100.00%であり、同じであった。リツキシマブへの曝露は、全体-SAF でも同様であった。

5.3. 有害事象

301 試験では、注入に伴う反応を軽減させるため、本薬（又はプラセボ）の投与は、解熱鎮痛薬（アセトアミノフェン）、抗ヒスタミン薬及び副腎皮質ステロイドを前投薬した後で行うこととした。初回サイクルの間は前投薬を必須とし、初回サイクルでグレード 2 以上の注入に伴う反応又はグレード 1 以上のサイトカイン放出症候群を認めなかった被験者ではその後の前投薬は任意とした。また、レナリドミド投与により血栓リスクが高くなるため、静脈血栓塞栓症の予防も行った。

5.3.1. 比較的よく見られる有害事象

301 試験の TEAE の詳細は、【モジュール 2.7.4、2.1.1.2.1 項】に示す。

FL-SAF のいずれかの群で発現割合が 10%以上であった TEAE（PT 別）を Table 4 に、全ての TEAE［器官別大分類（SOC）及び PT 別］を【モジュール 2.7.6 INCMOR 0208-301 試験、APPENDIX 1】に示す。

FL-SAF では、TEAE は全体で 546 例中 542 例（99.3%）とほぼ全ての被験者に発現し、内訳は本薬＋R^2 群で 274 例中 272 例（99.3%）、プラセボ＋R^2 群で 272 例中 270 例（99.3%）であった。

本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が高かった TEAE（5%以上高かった TEAE 又は発現割合 5%以上の TEAE のうち発現割合が 2 倍超高かった TEAE）は、下痢 37.6%（103 例）及び 28.3%（77 例）、COVID-19 で 31.4%（86 例）及び 23.5%（64 例）、疲労 21.2%（58 例）及び 15.8%（43 例）、そう痒症 16.1%（44 例）及び 10.3%（28 例）、背部痛 11.3%（31 例）及び 5.5%（15 例）、口腔咽頭痛 9.1%（25 例）及び 3.7%（10 例）、四肢痛 7.7%（21 例）及び 2.6%（7 例）、COVID-19 肺炎 5.5%（15 例）及び 1.8%（5 例）であった。

その他、本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が高かった臨床的に取り上げるべき TEAE は、肺炎 11.7%（32 例）及び 8.8%（24 例）、末梢性ニューロパチー4.7%（13 例）及び 2.2%（6 例）、低γグロブリン血症 4.7%（13 例）及び 2.6%（7 例）、発熱性好中球減少症 4.4%（12 例）及び 2.6%（7 例）、血中アルカリホスファターゼ増加 4.0%（11 例）及び 0.7%（2 例）、リンパ球数減少 2.6%（7 例）及び 0.7%（2 例）、歯感染 2.2%（6 例）及び 0.4%（1 例）であった。

レナリドミドの既知の毒性である血栓関連事象及び腎毒性の発現割合はいずれも低く（それぞれ 3%未満及び 4%未満）、群間で同様であった。

Table 4: 301 試験：いずれかの群で発現割合が 10%以上であった TEAE（FL-SAF）

MedDRA PT, n (%)	Tafasitamab+R^2 (N = 274)	Placebo+R^2 (N = 272)	Total (N = 546)
全ての TEAE	272 (99.3)	270 (99.3)	542 (99.3)
好中球減少症	133 (48.5)	123 (45.2)	256 (46.9)
下痢	103 (37.6)	77 (28.3)	180 (33.0)
COVID-19	86 (31.4)	64 (23.5)	150 (27.5)
便秘	80 (29.2)	67 (24.6)	147 (26.9)
発疹	60 (21.9)	58 (21.3)	118 (21.6)
疲労	58 (21.2)	43 (15.8)	101 (18.5)
咳嗽	52 (19.0)	47 (17.3)	99 (18.1)
発熱	52 (19.0)	44 (16.2)	96 (17.6)
筋痙縮	49 (17.9)	49 (18.0)	98 (17.9)
悪心	49 (17.9)	38 (14.0)	87 (15.9)
そう痒症	44 (16.1)	28 (10.3)	72 (13.2)
注入に伴う反応	43 (15.7)	41 (15.1)	84 (15.4)
貧血	39 (14.2)	36 (13.2)	75 (13.7)
血小板減少症	37 (13.5)	42 (15.4)	79 (14.5)
無力症	36 (13.1)	28 (10.3)	64 (11.7)
肺炎	32 (11.7)	24 (8.8)	56 (10.3)
背部痛	31 (11.3)	15 (5.5)	46 (8.4)
上気道感染	25 (9.1)	29 (10.7)	54 (9.9)
低カリウム血症	22 (8.0)	32 (11.8)	54 (9.9)
腹痛	20 (7.3)	29 (10.7)	49 (9.0)
末梢性浮腫	20 (7.3)	35 (12.9)	55 (10.1)

Note 1: Participants were counted once under each MedDRA PT.
Note 2: Preferred terms are listed in decreasing order of frequency by the tafasitamab+R^2 group.
MedDRA Version: 26.0
Source: INCMOR 0208-301 CSR Tables 3.2.2.1 and 3.2.3.1

全体-SAF では、TEAE は全体で 652 例中 647 例（99.2%）に発現し、内訳は本薬＋R^{2}群で 327 例中 325 例（99.4%）、プラセボ＋R^{2}群で 325 例中 322 例（99.1%）であった。

本薬＋R^{2}群又はプラセボ＋R^{2}群で発現割合が 20%以上であった TEAE は、好中球減少症 50.2%（164 例）及び 47.7%（155 例）、下痢 37.6%（123 例）及び 31.1%（101 例）、COVID-19 で 31.8%（104 例）及び 24.0%（78 例）、便秘 27.5%（90 例）及び 24.9%（81 例）、発疹 22.0%（72 例）及び 21.8%（71 例）、疲労 20.8%（68 例）及び 16.3%（53 例）であった。

本薬＋R^{2}群でプラセボ＋R^{2}群に比べて発現割合が高かった TEAE（5%以上高かった TEAE 又は発現割合 5%以上の TEAE のうち発現割合が 2 倍超高かった TEAE）は、下痢 37.6%（123 例）及び 31.1%（101 例）、COVID-19 で 31.8%（104 例）及び 24.0%（78 例）、口腔咽頭痛 8.9%（29

例）及び 4.3%（14 例）、四肢痛 7.0%（23 例）及び 3.4%（11 例）、COVID-19 肺炎 5.5%（18 例）及び 2.2%（7 例）であった。

その他、本薬＋R^{2}群でプラセボ＋R^{2}群に比べて発現割合が高かった臨床的に取り上げるべき TEAE は、血中アルカリホスファターゼ増加 3.7%（12 例）及び 0.9%（3 例）、胃腸炎 2.4%（8 例）及び 1.2%（4 例）、歯感染 2.1%（7 例）及び 0.3%（1 例）、ヘモフィルス感染 2.1%（7 例）及び 0.6%（2 例）であった。

5.3.2. グレード 3 又は 4 の有害事象

301 試験でのグレード 3 又は 4 の TEAE の結果を本項に提示し、グレード 5 の死亡に至った TEAE の結果は 5.3.3.1 項に示す。グレード 3 又は 4 の TEAE の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.1.4.1 項】に示す。

FL-SAF のいずれかの群で発現割合が 2%以上であったグレード 3 又は 4 の TEAE を Table 5 に示す。

FL-SAF では、グレード 3 又は 4 の TEAE は、本薬＋R^{2}群で 274 例中 195 例（71.2%）、プラセボ＋R^{2}群で 272 例中 189 例（69.5%）に発現し、発現割合は両群で同様であった。

本薬＋R^{2}群でプラセボ＋R^{2}群に比べて発現割合が高かったグレード 3 又は 4 の TEAE（5%以上高かった TEAE 又は発現割合 2%以上の TEAE のうち発現割合が 2 倍超高かった TEAE）は、COVID-19 で 5.8%（16 例）及び 2.2%（6 例）、COVID-19 肺炎 4.7%（13 例）及び 1.1%（3 例）であった。

Table 5: 301 試験：いずれかの群で発現割合が 2%以上であったグレード 3 又は 4 の TEAE（FL-SAF）

MedDRA PT, n (%)	Tafasitamab+R^2 (N = 274)	Placebo+R^2 (N = 272)	Total (N = 546)
全てのグレード 3 又は 4 の TEAE	195 (71.2)	189 (69.5)	384 (70.3)
好中球減少症	109 (39.8)	102 (37.5)	211 (38.6)
肺炎	23 (8.4)	14 (5.1)	37 (6.8)
血小板減少症	17 (6.2)	20 (7.4)	37 (6.8)
COVID-19	16 (5.8)	6 (2.2)	22 (4.0)
好中球数減少	16 (5.8)	18 (6.6)	34 (6.2)
COVID-19 肺炎	13 (4.7)	3 (1.1)	16 (2.9)
貧血	12 (4.4)	16 (5.9)	28 (5.1)
発熱性好中球減少症	12 (4.4)	6 (2.2)	18 (3.3)
急性腎障害	8 (2.9)	6 (2.2)	14 (2.6)
発熱	4 (1.5)	6 (2.2)	10 (1.8)

Note 1: Participants were counted once under each MedDRA PT.
Note 2: Preferred terms are listed in decreasing order of frequency by the tafasitamab+R^2 group.
MedDRA Version: 26.0
Source: INCMOR 0208-301 CSR Tables 3.2.5.1 and 3.2.6.1

全体-SAF では、グレード 3 又は 4 の TEAE は全体で 652 例中 467 例（71.6%）に発現し、内訳は本薬＋R^{2}群で 327 例中 238 例（72.8%）、プラセボ＋R^{2}で 325 例中 229 例（70.5%）であった。

本薬＋R²群又はプラセボ＋R²群で発現割合が 5%以上であったグレード 3 又は 4 の TEAE は、好中球減少症 41.9%（137 例）及び 39.7%（129 例）、肺炎 8.3%（27 例）及び 4.9%（16 例）、貧血 6.4%（21 例）及び 6.5%（21 例）、血小板減少症 6.4%（21 例）及び 8.9%（29 例）、COVID-19 で 6.1%（20 例）及び 2.2%（7 例）、好中球数減少5.2%（17 例）及び 6.5%（21 例）であった。

本薬＋R²群でプラセボ＋R²群に比べて発現割合が高かったグレード 3 又は 4 の TEAE（5%以上高かった TEAE 又は発現割合 2%以上の TEAE のうち発現割合が 2 倍超高かった TEAE）は、COVID-19 で 6.1%（20 例）及び 2.2%（7 例）、COVID-19 肺炎 4.6%（15 例）及び 1.2%（4 例）、疲労 2.1%（7 例）及び 0.0%（0 例）、失神 2.1%（7 例）及び 0.6%（2 例）であった。

5.3.3. 死亡を含む重篤な有害事象

301 試験での死亡に至った TEAE 及び重篤な TEAE の叙述の参照先は【モジュール 2.7.4、2.2 項】に示す。

5.3.3.1. 死亡に至った有害事象

301 試験の死亡に至った TEAE の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.2.1 項】に示す。

FL-SAF では、死亡に至った TEAE は全体で 546 例中 12 例（2.2%）に発現し、内訳は本薬＋R² 群で 274 例中 6 例（2.2%）、プラセボ＋R²群で 272 例中 6 例（2.2%）であった。

本薬＋R²群では、死亡に至った TEAE は 6 例に発現し、内訳は COVID-19 が 2 例、死亡、敗血症、胃腺癌及び大腸のカルチノイド腫瘍が各 1 例であった。プラセボ＋R²群では、死亡に至った TEAE は 6 例に発現し、内訳は COVID-19 肺炎が 2 例、心不全、気管支肺アスペルギルス症、肺炎及び敗血症が各 1 例であった。死亡に至った TEAE の発現割合及び種類に両群で意味のある差は認められなかった。死亡に至った TEAE のほとんどは、試験集団又は試験実施時期に発生した COVID-19 パンデミックで予測される併発疾患／併存疾患と一致していた。

このうち、治験責任（分担）医師により、試験治療との関連があると判断された死亡に至った TEAE は、プラセボ＋R²群の 2 例（心不全及び敗血症）で認められた。心不全はプラセボ及びレナリドミドと関連あり、敗血症はプラセボ、レナリドミド及びリツキシマブと関連ありと判断された。一方、治験依頼者はいずれの事象もプラセボとの関連なしと判断した。心不全は、併用投与したレナリドミド、併発した肺炎及び COVID-19 の影響が考えられた。敗血症の原因としては、基礎疾患である FL、それに伴う免疫抑制状態及び併用投与したレナリドミドの影響も考えられた。死亡に至った TEAE は、R/R FL 患者のプロファイル（がんの存在下で起こりうる日和見感染及びその他の併発疾患など）と一致していた。

全体-SAF では、死亡に至った TEAE は全体で 652 例中 16 例（2.5%）に発現し、内訳は本薬＋R² 群で 327 例中 8 例（2.4%）、プラセボ＋R²群で 325 例中 8 例（2.5%）であった。

全体-SAF での死亡に至った TEAE は、FL-SAF で発現した被験者以外では、本薬＋R²群で 2 例（脳出血及び肺出血が各 1 例）、プラセボ＋R²群で 2 例（多臓器機能不全症候群及び肺の悪性新生物が各 1 例）に認められた。治験責任（分担）医師により、いずれも試験治療と関連なしと判断された。

5.3.3.2. 重篤な有害事象

301 試験の重篤な TEAE の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.3.1 項】に示す。

FL-SAF では、重篤な TEAE（上述の死亡に至った TEAE を含む）は全体で 546 例中 185 例（33.9%）に発現し、内訳は本薬＋R²群で 274 例中 99 例（36.1%）、プラセボ＋R²群で 272 例中 86 例（31.6%）であった。

本薬＋R²群又はプラセボ＋R²群で発現割合が 2%超であった重篤な TEAE は、肺炎 7.7%（21 例）及び 4.8%（13 例）、COVID-19 で 6.9%（19 例）及び 2.6%（7 例）、COVID-19 肺炎 5.1%（14 例）及び 1.8%（5 例）、急性腎障害 2.9%（8 例）及び 1.5%（4 例）、発熱性好中球減少症 2.6%（7 例）及び 2.2%（6 例）、発熱 1.5%（4 例）及び 2.6%（7 例）であった。

重篤な TEAE の発現割合は両群で同様であったが、肺炎、COVID-19 及び COVID-19 肺炎の発現割合は本薬＋R² 群でプラセボ＋R² 群に比べて高かった。

全体-SAF では、重篤な TEAE（上述の死亡に至った TEAE を含む）は全体で 652 例中 235 例（36.0%）に発現し、内訳は本薬＋R² 群で 327 例中 125 例（38.2%）、プラセボ＋R² 群で 325 例中 110 例（33.8%）であった。

本薬＋R² 群又はプラセボ＋R² 群で発現割合が 2%超であった重篤な TEAE は、肺炎 7.6%（25 例）及び 4.6%（15 例）、COVID-19 で 6.4%（21 例）及び 2.5%（8 例）、COVID-19 肺炎 5.2%（17 例）及び 2.2%（7 例）、急性腎障害 2.8%（9 例）及び 1.8%（6 例）、発熱性好中球減少症 2.8%（9 例）及び 3.1%（10 例）、発熱 1.8%（6 例）及び 3.4%（11 例）であった。

重篤な TEAE の発現割合は両群で同様であったが、肺炎、COVID-19 及び COVID-19 肺炎の発現割合は本薬＋R² 群でプラセボ＋R² 群に比べて高かった。

5.3.4. その他の重要な有害事象

5.3.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

301 試験での治験薬の投与中止に至った TEAE の叙述の参照先は【モジュール 2.7.4、2.2 項】に示す。

5.3.4.1.1. 本薬／プラセボの投与中止に至った有害事象

301 試験の本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.4.1.1.1 項】に示す。

FL-SAF では、本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE は全体で 546 例中 48 例（8.8%）に発現し、内訳は本薬＋R² 群で 274 例中 30 例（10.9%）、プラセボ＋R² 群で 272 例中 18 例（6.6%）であった。

本薬＋R² 群又はプラセボ＋R² 群で 2 例（0.7%）以上に発現した本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE は、COVID-19 で 1.8%（5 例）及び 0.7%（2 例）、肺炎 1.1%（3 例）及び 0.4%（1 例）、COVID-19 肺炎 1.1%（3 例）及び 0.0%（0 例）、発熱 1.1%（3 例）及び 0.0%（0 例）、血小板減少症 0.7%（2 例）及び 0.4%（1 例）、注入に伴う反応 0.7%（2 例）及び 0.0%（0 例）であった。

本薬＋R² 群でプラセボ＋R² 群に比べて発現割合が 1%以上高かった本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE は、COVID-19 で 1.8%（5 例）及び 0.7%（2 例）、COVID-19 肺炎 1.1%（3 例）及び 0.0%（0 例）、発熱 1.1%（3 例）及び 0.0%（0 例）であった。

本薬／プラセボの投与中止に至った好中球減少症の発現割合は、両群とも 0.4%（1 例）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.28.1】。

全体-SAF では、本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE は全体で 652 例中 58 例（8.9%）に発現し、内訳は本薬＋R² 群で 327 例中 38 例（11.6%）、プラセボ＋R² 群で 325 例中 20 例（6.2%）であった。

本薬＋R² 群又はプラセボ＋R² 群で 2 例（0.6%）以上に発現した本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE は、COVID-19 で 1.5%（5 例）及び 0.6%（2 例）、COVID-19 肺炎 1.2%（4 例）及び 0.3%（1 例）、肺炎 0.9%（3 例）及び 0.3%（1 例）、発熱 0.9%（3 例）及び 0.0%（0 例）、注入

に伴う反応 0.9%（3 例）及び 0.0%（0 例）、敗血症 0.6%（2 例）及び 0.3%（1 例）、血小板減少症 0.6%（2 例）及び 0.3%（1 例）であった。

本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE で、発現割合の群間差が 1%以上の事象はなかった。

本薬／プラセボの投与中止に至った好中球減少症の発現割合は、両群とも 0.3%（1 例）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.28.3】。

5.3.4.1.2. レナリドミドの投与中止に至った有害事象

301 試験のレナリドミドの投与中止に至った TEAE の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.4.1.1.2 項】に示す。

FL-SAF では、レナリドミドの投与中止に至った TEAE は全体で 546 例中 70 例（12.8%）に発現し、内訳は本薬＋R^2 群で 274 例中 39 例（14.2%）、プラセボ＋R^2 群で 272 例中 31 例（11.4%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.29.1】。

本薬＋R^2 群又はプラセボ＋R^2 群で 3 例（1.1%）以上に発現したレナリドミドの投与中止に至った TEAE は、COVID-19 で 1.8%（5 例）及び 1.1%（3 例）、好中球減少症 1.1%（3 例）及び 1.1%（3 例）、肺炎 1.1%（3 例）及び 0.4%（1 例）、肺塞栓症 1.1%（3 例）及び 0.4%（1 例）、COVID-19 肺炎 1.1%（3 例）及び 0.0%（0 例）、疲労 1.1%（3 例）及び 0.0%（0 例）、発熱 1.1%（3 例）及び 0.0%（0 例）、斑状丘疹状皮疹 1.1%（3 例）及び 0.0%（0 例）であった。

レナリドミドの投与中止に至った TEAE で、発現割合の群間差が 2%以上の事象はなかった。

レナリドミドの投与中止に至った好中球減少症の発現割合は、両群とも 1.1%（3 例）であった。

全体-SAF では、レナリドミドの投与中止に至った TEAE は全体で 652 例中 85 例（13.0%）に発現し、内訳は本薬＋R^2 群で 327 例中 50 例（15.3%）、プラセボ＋R^2 群で 325 例中 35 例（10.8%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.29.3】。

本薬＋R^2 群又はプラセボ＋R^2 群で 3 例（0.9%）以上に発現したレナリドミドの投与中止に至った TEAE は、COVID-19 で 1.5%（5 例）及び 0.9%（3 例）、好中球減少症 1.5%（5 例）及び 0.9%（3 例）、肺塞栓症 1.2%（4 例）及び 0.3%（1 例）、COVID-19 肺炎 0.9%（3 例）及び 0.3%（1 例）、肺炎 0.9%（3 例）及び 0.3%（1 例）、疲労 0.9%（3 例）及び 0.0%（0 例）、発熱 0.9%（3 例）及び 0.0%（0 例）、斑状丘疹状皮疹 0.9%（3 例）及び 0.0%（0 例）であった。

レナリドミドの投与中止に至った TEAE で、発現割合の群間差が 2%以上の事象はなかった。

レナリドミドの投与中止に至った好中球減少症の発現割合は全体で 1.2%（8 例）であり、内訳は本薬＋R^2 群で 1.5%（5 例）、プラセボ＋R^2 群で 0.9%（3 例）であった。

5.3.4.1.3. リツキシマブの投与中止に至った有害事象

301 試験のリツキシマブの投与中止に至った TEAE の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.4.1.1.3 項】に示す。

FL-SAF では、リツキシマブの投与中止に至った TEAE は全体で 546 例中 16 例（2.9%）に発現し、内訳は本薬＋R^2 群で 274 例中 8 例（2.9%）、プラセボ＋R^2 群で 272 例中 8 例（2.9%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.30.1】。

本薬＋R^2 群又はプラセボ＋R^2 群で 2 例（0.7%）以上に発現したリツキシマブの投与中止に至った TEAE は、COVID-19 で 0.7%（2 例）及び 0.0%（0 例）であり、その他の事象は各 1 例であった。

リツキシマブの投与中止に至った TEAE で、発現割合の群間差が 2%以上の事象はなかった。

全体-SAF では、リツキシマブの投与中止に至った TEAE は全体で 652 例中 22 例（3.4%）に発現し、内訳は本薬＋R^2 群で 327 例中 12 例（3.7%）、プラセボ＋R^2 群で 325 例中 10 例（3.1%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.30.3】。

本薬＋R^2 群又はプラセボ＋R^2 群で 2 例（0.6%）以上に発現したリツキシマブの投与中止に至った TEAE は、COVID-19 で 0.6%（2 例）及び 0.0%（0 例）、COVID-19 肺炎 0.6%（2 例）及び 0.3%（1 例）、敗血症 0.6%（2 例）及び 0.0%（0 例）であり、その他の事象は各群で各 1 例以下であった。

リツキシマブの投与中止に至った TEAE で、発現割合の群間差が 2%以上の事象はなかった。

5.3.4.2. 治験薬の投与変更に至った有害事象

301 試験の投与変更のガイドラインは、治験実施計画書 6.5 項【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、Appendix 16.1.1】に示す。本薬／プラセボ及びリツキシマブの投与変更には投与中断、投与延期及び投与スキップを含めた。治験実施計画書で本薬／プラセボ及びリツキシマブの減量は認めなかった。レナリドミドの投与変更には投与中断、投与なし及び減量を含めた。

5.3.4.2.1. 本薬／プラセボの投与変更に至った有害事象

301 試験の本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.4.2.1.1 項】に示す。

FL-SAF では、本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE は全体で 546 例中 393 例（72.0%）に発現し、内訳は本薬＋R^2 群で 274 例中 203 例（74.1%）、プラセボ＋R^2 群で 272 例中 190 例（69.9%）であった。

本薬＋R^2 群又はプラセボ＋R^2 群で発現割合が 5%超であった本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE は、好中球減少症 32.5%（89 例）及び 29.4%（80 例）、COVID-19 で 20.4%（56 例）及び 16.5%（45 例）、肺炎 8.0%（22 例）及び 4.8%（13 例）、注入に伴う反応 7.7%（21 例）及び 1.5%（4 例）、血小板減少症 4.7%（13 例）及び 6.3%（17 例）、好中球数減少 4.7%（13 例）及び 5.5%（15 例）、発熱 5.1%（14 例）及び 4.0%（11 例）であった。

本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE のうち、注入に伴う反応は本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が高かったが、それ以外の事象では臨床的に問題のある差は認められなかった。

301 試験は、COVID-19 パンデミックの期間に実施されており、COVID-19 の発現は本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE に影響を与えた一因であった（発現割合は全体で 72.0%に対し、COVID-19 で 18.5%）。

全体-SAF では、本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE は全体で 652 例中 474 例（72.7%）に発現し、内訳は本薬＋R^2 群で 327 例中 245 例（74.9%）、プラセボ＋R^2 群で 325 例中 229 例（70.5%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.26.3】。

本薬＋R^2 群又はプラセボ＋R^2 群で発現割合が 5%超であった本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE は、好中球減少症 34.9%（114 例）及び 30.5%（99 例）、COVID-19 で 21.1%（69 例）及び 16.3%（53 例）、肺炎 8.6%（28 例）及び 4.9%（16 例）、注入に伴う反応 7.3%（24 例）及び 1.2%（4 例）、血小板減少症 4.6%（15 例）及び 7.4%（24 例）、好中球数減少 4.3%（14 例）及び 5.2%（17 例）であった。

本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE のうち、注入に伴う反応は本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が高かったが、それ以外の事象では臨床的に問題のある差は認められなかった。

301 試験は、COVID-19 パンデミックの期間に実施されており、COVID-19 の発現は本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE に影響を与えた一因であった（発現割合は全体で 72.7%に対し、COVID-19 で 18.7%）。

5.3.4.2.2. レナリドミドの投与変更に至った有害事象

301 試験のレナリドミドの投与変更に至った TEAE の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.4.2.1.2 項】に示す。

FL-SAF では、レナリドミドの投与変更に至った TEAE は全体で 546 例中 407 例（74.5%）に発現し、内訳は本薬＋R^{2}群で 274 例中 210 例（76.6%）、プラセボ＋R^{2}群で 272 例中 197 例（72.4%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.25.1】。

本薬＋R^{2}群又はプラセボ＋R^{2}群で発現割合が 5%以上であったレナリドミドの投与変更に至った TEAE は、好中球減少症 32.8%（90 例）及び 33.1%（90 例）、COVID-19 で 19.3%（53 例）及び 13.6%（37 例）、肺炎 7.3%（20 例）及び 4.8%（13 例）、発疹 6.2%（17 例）及び 5.1%（14 例）、血小板減少症 5.8%（16 例）及び 8.1%（22 例）、発熱 5.5%（15 例）及び 2.9%（8 例）、好中球数減少 5.1%（14 例）及び 5.9%（16 例）であった。

レナリドミドの投与変更に至った TEAE のうち、COVID-19 は本薬＋R^{2}群でプラセボ＋R^{2}群に比べて発現割合が高かったが、それ以外の事象では臨床的に問題のある差は認められなかった。

301 試験は、COVID-19 パンデミックの期間に実施されており、COVID-19 の発現はレナリドミドの投与変更に至った TEAE に影響を与えた一因であった（発現割合は全体で 74.5%に対し、COVID-19 で 16.5%）。

全体-SAF では、レナリドミドの投与変更に至った TEAE は全体で 652 例中 489 例（75.0%）に発現し、内訳は本薬＋R^{2}群で 327 例中 250 例（76.5%）、プラセボ＋R^{2}群で 325 例中 239 例（73.5%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.25.3】。

本薬＋R^{2}群又はプラセボ＋R^{2}群で発現割合が 5%以上であったレナリドミドの投与変更に至った TEAE は、好中球減少症 35.8%（117 例）及び 33.8%（110 例）、COVID-19 で 19.0%（62 例）及び 14.2%（46 例）、肺炎 7.3%（24 例）及び 4.6%（15 例）、発熱 5.8%（19 例）及び 4.0%（13 例）、血小板減少症 5.5%（18 例）及び 9.2%（30 例）、発疹 5.5%（18 例）及び 5.8%（19 例）、下痢 5.2%（17 例）及び 5.2%（17 例）、好中球数減少 4.6%（15 例）及び 5.5%（18 例）であった。

レナリドミドの投与変更に至った TEAE で、発現割合の群間差が 5%以上の事象はなかった。

301 試験は、COVID-19 パンデミックの期間に実施されており、COVID-19 の発現はレナリドミドの投与変更に至った TEAE に影響を与えた一因であった（発現割合は全体で 75.0%に対し、COVID-19 で 16.6%）。

5.3.4.2.3. リツキシマブの投与変更に至った有害事象

301 試験のリツキシマブの投与変更に至った TEAE の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.4.2.1.3 項】に示す。

FL-SAF では、リツキシマブの投与変更に至った TEAE は全体で 546 例中 249 例（45.6%）に発現し、内訳は本薬＋R^{2}群で 274 例中 124 例（45.3%）、プラセボ＋R^{2}群で 272 例中 125 例（46.0%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.27.1】。

本薬＋R^{2}群又はプラセボ＋R^{2}群で発現割合が 5%以上であったリツキシマブの投与変更に至った TEAE は、好中球減少症 14.2%（39 例）及び 11.8%（32 例）、注入に伴う反応 6.9%（19 例）及び 10.3%（28 例）、COVID-19 で 6.6%（18 例）及び 2.9%（8 例）であった。

リツキシマブの投与変更に至った TEAE で、発現割合の群間差が 5%以上の事象はなかった。

301 試験は、COVID-19 パンデミックの期間に実施されており、COVID-19 の発現はリツキシマブの投与変更に至った TEAE に影響を与えた一因であった（発現割合は全体で 45.6%に対し、COVID-19 で 4.8%）。

全体-SAF では、リツキシマブの投与変更に至った TEAE は全体で 652 例中 304 例（46.6%）に発現し、内訳は本薬＋R^2群で 327 例中 152 例（46.5%）、プラセボ＋R^2群で 325 例中 152 例（46.8%）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.27.3】。

本薬＋R^2群又はプラセボ＋R^2群で発現割合が 5%以上であったリツキシマブの投与変更に至った TEAE は、好中球減少症 15.6%（51 例）及び 13.5%（44 例）、COVID-19 で 7.0%（23 例）及び 3.4%（11 例）、注入に伴う反応 6.1%（20 例）及び 10.5%（34 例）であった。

リツキシマブの投与変更に至った TEAE で、発現割合の群間差が 5%以上の事象はなかった。

301 試験は、COVID-19 パンデミックの期間に実施されており、COVID-19 の発現はリツキシマブの投与変更に至った TEAE に影響を与えた一因であった（発現割合は全体で 46.6%に対し、COVID-19 で 5.2%）。

5.3.4.3. 特に注目すべき有害事象

301 試験の特に注目すべき有害事象（AESI）は、本薬ではサイトカイン放出症候群関連事象、B 型肝炎再活性化、グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象、進行性多巣性白質脳症、第 2 原発性悪性疾患及び腫瘍崩壊症候群関連事象であり、レナリドミドでは第 2 原発性悪性疾患とした。AESI は 2 つの方法で特定し、1 つ目はプログラムに基づくもの、2 つ目は電子症例報告書に基づくものであった【モジュール 2.7.4、1.1.2.1 項】。本概括評価では、プログラムに基づき特定した AESI について検討する。

FL-SAF では、AESI は本薬＋R^2群で 274 例中 21 例（7.7%）、プラセボ＋R^2群で 272 例中 12 例（4.4%）に発現した（Table 6）。本薬＋R^2群でプラセボ＋R^2群に比べて発現割合が高かった AESI は、グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象であった。サイトカイン放出症候群関連事象、進行性多巣性白質脳症及び腫瘍崩壊症候群関連事象の発現割合は両群で同様であり、B 型肝炎再活性化及び第 2 原発性悪性疾患（AESI として事前に規定した PT）を発現した被験者はいなかった。グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象及び MedDRA 個別対応検索式（CMQ）を用いて特定した第 2 原発性悪性疾患関連事象については 5.3.4.3.1 項以降で詳述する。AESI の結果の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1 項】に示す。

Table 6: 301 試験：AESI（FL-SAF）

AESI, n (%)	**Tafasitamab+R^2 (N = 274)**	**Placebo+R^2 (N = 272)**	**Total (N = 546)**
全ての AESI	21 (7.7)	12 (4.4)	33 (6.0)
サイトカイン放出症候群関連事象	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
B 型肝炎再活性化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象	16 (5.8)	7 (2.6)	23 (4.2)
進行性多巣性白質脳症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
第 2 原発性悪性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群関連事象	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)

Note: For PTs pertaining to the AESI categories, refer to モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Listing 2.7.13.
MedDRA Version: 26.0
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.33.1

全体-SAF では、AESI は本薬＋R2 群で 327 例中 26 例（8.0%）、プラセボ＋R2 群で 325 例中 15 例（4.6%）に発現した【モジュール 2.7.4、Table 20】。

本薬＋R2 群でプラセボ＋R2 群に比べて発現割合が高かった AESI は、グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象であった。サイトカイン放出症候群関連事象、進行性多巣性白質脳症及び腫瘍崩壊症候群関連事象の発現割合は両群で同様であり、B 型肝炎再活性化及び第 2 原発性悪性疾患（PT）を発現した被験者はいなかった。グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象及び CMQ を用いて特定した第 2 原発性悪性疾患関連事象については 5.3.4.3.1 項以降で詳述する。

5.3.4.3.1. 注入に伴う反応関連事象

FL-SAF では、グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象は AESI で発現割合が最も高かった。グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象は、本薬＋R2 群で 274 例中 16 例（5.8%）、プラセボ＋R2 群で 272 例中 7 例（2.6%）に発現し、発現割合は本薬＋R2 群でプラセボ＋R2 群に比べて高かった。いずれの事象もグレード 3 であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.33.1】。

グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象のうち、本薬＋R2 群又はプラセボ＋R2 群で 2 例（0.7%）以上に発現した事象（PT）は、注入に伴う反応 0.7%（2 例）及び 0.4%（1 例）、発疹 1.1%（3 例）及び 0.4%（1 例）、斑状丘疹状皮疹 1.1%（3 例）及び 0.4%（1 例）であり、その他の事象は各群で各 1 例以下であった。

全体-SAF では、グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象は AESI で発現割合が最も高かった。グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象は本薬＋R2 群で 327 例中 20 例（6.1%）、プラセボ＋R2 群で 325 例中 9 例（2.8%）に発現し、発現割合は本薬＋R2 群でプラセボ＋R2 群に比べて高かった。いずれの事象もグレード 3 であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.33.3】。

グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象のうち、本薬＋R2 群又はプラセボ＋R2 群で 2 例（0.6%）以上に発現した事象（PT）は、注入に伴う反応 0.9%（3 例）及び 0.3%（1 例）、発疹 0.9%（3 例）及び 0.6%（2 例）、斑状丘疹状皮疹 0.9%（3 例）及び 0.3%（1 例）、過敏症 0.6%（2 例）及び 0.3%（1 例）、紅斑性皮疹 0.6%（2 例）及び 0.3%（1 例）であり、その他の事象は各群で各 1 例以下であった。

5.3.4.3.2. 第 2 原発性悪性疾患関連事象

第 2 原発性悪性疾患（PT）を発現した被験者はいなかったことから、第 2 原発性悪性疾患関連事象を MedDRA CMQ を用いてより包括的に特定した。医学的レビューに基づき、CMQ には MedDRA 標準検索式（SMQ）の「血液学的悪性腫瘍」及び「非血液学的悪性腫瘍」並びに SMQ の「骨髄異形成症候群」から選択した PT を含めた。なお、本項では TEAE（治験薬の初回投与から最終投与 90 日後までに初めて発現した有害事象又は投与前から存在していた事象が悪化した有害事象）に該当しない事象も結果に含めた。CMQ で特定した第 2 原発性悪性疾患関連事象の結果に関する詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1.5 項】に示す。

FL-SAF では、CMQ で特定した第 2 原発性悪性疾患関連事象は、本薬＋R2 群で 274 例中 15 例（5.5%）、プラセボ＋R2 群で 272 例中 5 例（1.8%）に発現し、発現割合は本薬＋R2 群の方が高かった。

本薬＋R2 群では、第 2 原発性悪性疾患関連事象は 15 例に認められ、最も多かった PT は皮膚有棘細胞癌（4 例）であり、次いで骨髄異形成症候群及び扁平上皮癌（各 2 例）であった。その他の事象は各 1 例での発現であった（胃腺癌、乳癌、大腸のカルチノイド腫瘍、結腸癌、神経膠芽細胞腫、悪性黒色腫及び移行上皮癌）。転帰は、3 例（神経膠芽細胞腫、胃腺癌及び大腸のカルチノイド腫瘍が各 1 例）が死亡、8 例（皮膚有棘細胞癌 4 例、扁平上皮癌 2 例、移行上皮癌及び悪性黒色腫が各 1 例）が回復、その他の事象が未回復であった【モジュール 2.7.4、9.11 項】。

プラセボ＋R²群では、第 2 原発性悪性疾患関連事象は 5 例に認められ、PT は基底細胞癌、ホジキン病、肺の悪性新生物、骨髄異形成症候群及び皮膚有棘細胞癌が各 1 例であった。転帰は、1 例（肺の悪性新生物）が死亡、2 例（基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌が各 1 例）が回復、その他の 2 例（ホジキン病及び骨髄異形成症候群が各 1 例）が未回復であった【モジュール 2.7.4、9.11 項】。

全体-SAF では、CMQ で特定した第 2 原発性悪性疾患関連事象は、本薬＋R² 群で 327 例中 18 例（5.5%）、プラセボ＋R² 群で 325 例中 8 例（2.5%）に発現し、発現割合は本薬＋R² 群の方が高かった【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1.5 項】。

本薬＋R² 群では、FL-SAF で既述した被験者に加え、肺腺癌、肺の悪性新生物及び扁平上皮癌が各 1 例に発現した。扁平上皮癌を発現した被験者では、上皮内癌が 2 件認められた。転帰は、扁平上皮癌（1 例 2 件）が回復、肺腺癌及び肺の悪性新生物が未回復であった（モジュール 2.7.4、9.11 項）。

プラセボ＋R² 群では、FL-SAF で既述した被験者に加え、肺の悪性新生物、前立腺癌及び皮膚有棘細胞癌が各 1 例に発現した。転帰は、肺の悪性新生物が死亡、前立腺癌及び皮膚有棘細胞癌が未回復であった（モジュール 2.7.4、9.11 項）。

第 2 原発性悪性疾患の既知のリスク因子は加齢及び過去のがん治療の種類（例：化学療法、放射線）である。概して、301 試験での第 2 原発性悪性疾患関連事象の発現割合は、FL 患者集団で予測される範囲内［追跡期間（中央値）71 ヵ月での累積発現率は 11.06%（Giri et al 2017）］であると考えられる。

5.3.4.4. 重症又は死亡に至った血液学的有害事象

301 試験では、グレード 3、グレード 4 及び死亡に至った血液学的 TEAE について検討した。血液学的 TEAE は、SOC「血液およびリンパ系障害」の PT である好中球減少症、発熱性好中球減少症及び血小板減少症並びに SOC「臨床検査」の PT である好中球数減少及び血小板数減少とした。

FL-SAF では、グレード 3 の血液学的 TEAE は本薬＋R² 群 274 例中 77 例（28.1%）、プラセボ＋R² 群 272 例中 61 例（22.4%）、グレード 4 の血液学的 TEAE は 274 例中 51 例（18.6%）及び 272 例中 64 例（23.5%）に発現し、発現割合は両群で同様であった。死亡に至った血液学的 TEAE はいずれの群でも認められなかった【モジュール 2.7.4、2.1.5.2 項】。

グレード 3 又は 4 の好中球減少症（PT）の発現割合は、本薬＋R² 群 39.8%（109 例）、プラセボ＋R² 群 37.5%（102 例）で同様であった【モジュール 2.7.4、Table 10】。一方、グレード別の発現割合は、グレード 3 では本薬＋R² 群の方が高く［本薬＋R² 群 24.5%（67 例）、プラセボ＋R² 群 17.3%（47 例）］、グレード 4 ではプラセボ＋R² 群の方が高かった［本薬＋R² 群 15.3%（42 例）、プラセボ＋R² 群 20.2%（55 例）］【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.35.1】。発熱性好中球減少症（PT）の発現割合は、グレード 3 では本薬＋R² 群の方が高く［本薬＋R² 群 2.9%（8 例）、プラセボ＋R² 群 1.1%（3 例）］、グレード 4 では同様であった［本薬＋R² 群 1.5%（4 例）、プラセボ＋R² 群 1.1%（3 例）］。血小板減少症（PT）の発現割合は、いずれのグレードも両群で同様であった［グレード 3：本薬＋R² 群 4.0%（11 例）、プラセボ＋R² 群 4.8%（13 例）、グレード 4：2.2%（6 例）及び 2.6%（7 例）］。

全体-SAF では、グレード 3 の血液学的 TEAE は本薬＋R² 群 327 例中 89 例（27.2%）、プラセボ＋R² 群 325 例中 79 例（24.3%）、グレード 4 の血液学的 TEAE は 327 例中 68 例（20.8%）及び 325 例中 78 例（24.0%）に発現し、発現割合は両群で同様であった。死亡に至った血液学的 TEAE はいずれの群でも認められなかった【モジュール 2.7.4、2.1.5.2 項】。

グレード 3 又は 4 の好中球減少症（PT）の発現割合は、本薬＋R² 群で 41.9%（137 例）、プラセボ＋R² 群で 39.7%（129 例）で同様であった【モジュール 2.7.4、Table 11】。また、グレード別の発現割合は、いずれのグレードも両群で同様であった［グレード 3：本薬＋R² 群 23.9%（78

例）、プラセボ＋R² 群 19.4%（63 例）、グレード 4：18.0%（59 例）及び 20.3%（66 例）］【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.35.3】。発熱性好中球減少症（PT）の発現割合は、グレード 3 では同様であり［本薬＋R² 群 2.4%（8 例）、プラセボ＋R² 群 2.5%（8 例）］、グレード 4 では本薬＋R² 群の方が高かった［本薬＋R² 群 1.8%（6 例）、プラセボ＋R² 群 0.9%（3 例）］。血小板減少症（PT）の発現割合は、いずれのグレードも両群で同様であった［グレード 3：本薬＋R² 群で 3.7%（12 例）、プラセボ＋R² 群で 5.8%（19 例）、グレード 4：2.8%（9 例）及び 3.1%（10 例）］。

5.3.5. 副作用

本薬を R² と併用したときの副作用は、各 TEAE と治療との因果関係の合理的可能性について治験依頼者が医学的に評価し、特定した。発現割合に関係なく、全ての TEAE（注入に伴う反応、グレード 3 以上の TEAE、重篤な TEAE、死亡に至った TEAE、投与中止に至った TEAE、投与延期などの投与変更に至った TEAE を含む）及び臨床検査値異常を評価した。R/R FL 又は R/R MZL を有する被験者における本薬＋R² との因果関係が妥当であるかを決定する際には、以下の要因を考慮した。

- 報告の頻度
- 本薬＋R² とプラセボ＋R² での TEAE の発現割合
- 本薬の作用機序及び Fc 強化ヒト化 CD19 mAb の既知の作用からみた生物学的妥当性
- 本薬への曝露の時期と事象の発現時期との関連性
- 臨床経過の評価（医学的介入を含む）
- 試験対象集団（併存疾患、前治療／併用治療を含む）

FL-SAF で本薬を R² と併用したときの副作用（全グレード及びグレード 3 又は 4）を投与群別（本薬＋R² 群及びプラセボ＋R² 群）に Table 7 に示す。各グループ化用語に含めた PT を Listing 2.7.16.1 に示す。なお、本文中ではグループ化用語の事象名は「」内に示す。

FL-SAF で、死亡に至った副作用は本薬＋R² 群で 274 例中 2 例（0.7%）、プラセボ＋R² 群で 272 例中 3 例（1.1%）に発現した。発現した副作用は、本薬＋R² 群では「ウイルス感染」2 例（0.7%）（PT はいずれも COVID-19）であり、プラセボ＋R² 群では「ウイルス感染」2 例（0.7%）（PT はいずれも COVID-19 肺炎）及び「細菌感染」1 例（0.4%）（PT は気管支肺アスペルギルス症）であった【モジュール 2.7.4、9.2 項】。

重篤な副作用は、本薬＋R² 群で 274 例中 52 例（19.0%）、プラセボ＋R² 群で 272 例中 49 例（18.0%）に発現した。本薬＋R² 群で発現割合が最も高かった重篤な副作用は「ウイルス感染」12.4%（34 例）であり、次いで発熱性好中球減少症及び「細菌感染」各 2.6%（7 例）であった。これらの副作用のプラセボ＋R² 群での発現割合は、「ウイルス感染」では 5.1%（14 例）であり、本薬＋R² 群の方が高く、発熱性好中球減少症及び「細菌感染」はそれぞれ 2.2%（6 例）及び 5.9%（16 例）であり、本薬＋R² 群と同様又は本薬＋R² 群の方が低かった。その他の重篤な副作用の発現割合は、本薬＋R² 群とプラセボ＋R² 群で同様又は本薬＋R² 群の方が低かった【モジュール 2.7.4、9.3 項】。

FL-SAF での副作用を【モジュール 2.7.4、9.1 項】、グレード別の副作用を【モジュール 2.7.4、9.4 項】、本薬／プラセボの投与中止に至った副作用を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.95.1】、本薬／プラセボの投与変更に至った副作用を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.96.1】に示す。また、一部の副作用に関して、発現までの期間及び最長持続期間の要約を【モジュール 2.7.4、9.5 項】、持続期間の要約を【モジュール 2.7.4、9.6 項】に示す。副作用の注入に伴う反応に関する要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.101.1】に示す。全体-SAF での死亡に至った副作用の一覧を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Listing 2.7.17.1】に示す。

Table 7: 301 試験：全ての副作用（FL-SAF）

副作用, n (%)	Tafasitamab+R[2] (N = 274)		Placebo+R[2] (N = 272)	
	All Grades	Grades 3-4	All Grades	Grades 3-4
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症 [a]	154 (56.2)	124 (45.3)	141 (51.8)	119 (43.8)
貧血 [b]	40 (14.6)	12 (4.4)	36 (13.2)	16 (5.9)
血小板減少症 [c]	43 (15.7)	17 (6.2)	50 (18.4)	23 (8.5)
白血球減少症	7 (2.6)	1 (0.4)	7 (2.6)	2 (0.7)
発熱性好中球減少症	12 (4.4)	12 (4.4)	7 (2.6)	6 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症 [d]	96 (35.0)	8 (2.9)	70 (25.7)	2 (0.7)
悪寒	13 (4.7)	0 (0.0)	13 (4.8)	0 (0.0)
発熱	52 (19.0)	4 (1.5)	44 (16.2)	6 (2.2)
胃腸障害				
下痢	103 (37.6)	2 (0.7)	77 (28.3)	5 (1.8)
便秘	80 (29.2)	2 (0.7)	67 (24.6)	0 (0.0)
腹痛 [e]	32 (11.7)	0 (0.0)	47 (17.3)	6 (2.2)
感染症および寄生虫症				
細菌感染 [f]	67 (24.5)	15 (5.5)	65 (23.9)	18 (6.6)
ウイルス感染 [g]	112 (40.9)	30 (10.9)	88 (32.4)	12 (4.4)
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	43 (15.7)	2 (0.7)	41 (15.1)	1 (0.4)
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (6.6)	2 (0.7)	20 (7.4)	2 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (4.7)	1 (0.4)	13 (4.8)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
腫瘍崩壊症候群	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
神経系障害				
頭痛	27 (9.9)	1 (0.4)	18 (6.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害				
発疹 [h]	100 (36.5)	8 (2.9)	86 (31.6)	4 (1.5)
そう痒症	44 (16.1)	1 (0.4)	28 (10.3)	0 (0.0)

ADR: adverse drug reaction

Note 1: Participants were counted once under each group term and PT.

Note 2: ADRs were identified using predefined PTs (モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Listing 2.7.16.1) and coded using MedDRA v26.0.

[a] 好中球減少症には、PT の好中球減少症及び好中球数減少を含めた。

[b] 貧血には、PT の貧血、赤血球減少症、赤血球数減少、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少を含めた。

[c] 血小板減少症には、PT の血小板減少症及び血小板数減少を含めた。

[d] 無力症には、PT の無力症、倦怠感及び疲労を含めた。

[e] 腹痛には、PT の腹痛、腹部圧痛、腹部不快感、消化器痛、下腹部痛及び上腹部痛を含めた。

[f] 細菌感染には、FMQ の「細菌感染」を含めた（モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Listing 2.7.16.1）。

[g] ウイルス感染には、FMQ の「ウイルス感染」を含めた（モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Listing 2.7.16.1）。

[h] 発疹には、PT の発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、斑水疱性皮疹、剥脱性発疹、小水疱性皮疹、蕁麻疹、蕁麻疹性皮膚炎、血管炎性皮疹及び紅斑を含めた。

Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.98.1

全体-SAF での副作用を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.92.3】、グレード別の副作用を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.98.3】、重篤な副作用を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.94.3】、死亡に至った副作用を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.93.3】、本薬／プラセボの投与中止に至った副作用を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.95.3】、本薬／プラセボの投与変更に至った副作用を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.96.3】に示す。また、一部の副作用に関して、発現までの期間及び最長持続期間の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.99.3】、持続期間の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.100.3】に示す。副作用の注入に伴う反応に関する要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.101.3】に示す。

5.3.6. 日本人での有害事象の概要

本項では 301 試験の日本人集団（46 例）での結果を示す。全体-FAS 及び全体-SAF の日本人集団をそれぞれ「日本人全体-FAS」及び「日本人全体-SAF」、全体-SAF の非日本人集団を「非日本人全体-SAF」と提示する。301 試験の日本人での安全性の結果の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.6.1 項】に示す。

日本人 46 例が本薬＋R^2（24 例）又はプラセボ＋R^2（22 例）を投与され、日本人全体-FAS 及び日本人全体-SAF とされた。このうち、本薬＋R^{2}群の 2 例が MZL であり、その他の被験者は全て FL であった。安全性の結果は、MZL 被験者 2 例を含めた日本人全体-SAF での結果を示す。

本薬／プラセボ、レナリドミド及びリツキシマブへの曝露は、日本人全体-SAF と全体-SAF でおおむね同様であった。ただし、本薬／プラセボ及びレナリドミドの投与期間は日本人全体-SAF で全体-SAF に比べて短く、これは日本での登録開始が遅かったためであった。日本人全体-SAF での本薬／プラセボの投与期間の中央値は、本薬＋R^{2}群で 303.0 日（範囲：100～324 日）、プラセボ＋R^{2}群で 287.5 日（範囲：22～327 日）であった。本薬／プラセボの投与サイクル数の中央値は本薬＋R^{2}群で 11.5 サイクル（範囲：4～12 サイクル）、プラセボ＋R^{2}群で 11.0 サイクル（範囲：1～12 サイクル）であった。本薬＋R^{2}群での本薬の用量強度及び相対用量強度の中央値は、それぞれ 300.0 mg/kg 及び 89.83%であった。本薬／プラセボ及びリツキシマブへの曝露は群間で同様であったが、レナリドミドへの曝露は本薬＋R^{2}群でプラセボ＋R^{2}群に比べて低かった。

全体として、安全性プロファイルに日本人全体-SAF と非日本人全体-SAF で臨床的に意味のある差は認められなかった。

本薬＋R^{2}群で発現した TEAE のうち、日本人全体-SAF で非日本人全体-SAF に比べて発現割合が高かった事象は、好中球数減少 54.2%（13/24 例）及び 3.6%（11/303 例）、発疹 37.5%（9/24 例）及び 20.8%（63/303 例）、注入に伴う反応 25.0%（6/24 例）及び 15.2%（46/303 例）、白血球数減少 20.8%（5/24 例）及び 3.6%（11/303 例）、湿疹 16.7%（4/24 例）及び 1.0%（3/303 例）であった。

本薬＋R^{2}群で発現したグレード 3 又は 4 の TEAE のうち、日本人全体-SAF で非日本全体-SAF に比べて発現割合が 10%以上高かった事象は、好中球数減少のみで 50.0%（12/24 例）及び 1.7%（5/303 例）であった。

日本人全体-SAF で死亡に至った TEAE は認められなかった。

日本人全体-SAF では、重篤な TEAE は、本薬＋R^{2}群では 24 例中 3 例（12.5%）に発現し、内訳は結腸癌、感染性腸炎及び肺炎で各 1 例であった。

本薬の投与中止に至った TEAE は、本薬＋R^{2}群では 24 例中 1 例（4.2%）に発現し、下痢であった。本薬の投与変更に至った TEAE は、本薬＋R^{2}群では 24 例中 20 例（83.3%）に発現し、3 例以上に発現した事象は好中球数減少 9 例（37.5%）、好中球減少症 8 例（33.3%）及び発疹 3 例（12.5%）であった。

AESI は、本薬＋R2 群では 24 例中 1 例（4.2%）に発現した。発現した事象は、グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象であり、PT はそう痒症（グレード 3）であった。第 2 原発性悪性疾患（PT）を発現した被験者はいなかったが、CMQ で特定した第 2 原発性悪性疾患関連事象は、本薬＋R2 群で 24 例中 1 例（4.2%）に発現し、結腸癌であった。

5.4. 臨床検査、バイタルサイン及び心電図

5.4.1. 血液学的検査

本薬は重篤又は高度の骨髄抑制（好中球減少症、血小板減少症及び貧血を含む）を引き起こす可能性がある。301 試験では、血液学的検査パラメータのベースラインからの変化量及び有害事象共通用語規準（CTCAE）のグレードの変化の傾向に各パラメータで違いが認められ、これは予測されたものであった（例：本薬の B 細胞に対する作用）。

FL-SAF では、血液学的検査パラメータの治験薬投与後の変化は、ほとんどがグレード 1 又は 2 への変化であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.3.3.1.1】。グレードの変化が最も多く認められたパラメータは好中球数であり、両群とも約半数がグレード 3 又は 4 への変化であった（Table 8）。

本薬＋R2 群（274 例）又はプラセボ＋R2 群（272 例）で血液学的検査パラメータのグレードが治験薬投与後に悪化した被験者の割合が高かったのは、好中球数 74.8%（205 例）及び 71.0%（19 例）、白血球数減少 70.8%（194 例）及び 68.4%（186 例）、ヘモグロビン減少 59.5%（163 例）及び 53.7%（146 例）、リンパ球数減少 57.3%（157 例）及び 50.4%（137 例）であった。

血液学的検査パラメータのグレードが治験薬投与後に悪化した被験者の割合で、本薬＋R2 群とプラセボ＋R2 群の差が 5%を超えていたパラメータは、ヘモグロビン減少 59.5%（163 例）及び 53.7%（146 例）、リンパ球数減少 57.3%（157 例）及び 50.4%（137 例）であった。

本薬＋R2 群で血液学的検査パラメータのグレードが治験薬投与後にグレード 3 又は 4 に悪化した被験者は、好中球数でグレード 3 が 78 例、グレード 4 が 52 例、リンパ球数減少でグレード 3 が 55 例、グレード 4 が 5 例、白血球数減少でグレード 3 が 52 例、グレード 4 が 6 例、ヘモグロビン減少でグレード 3 が 24 例、血小板数でグレード 3 が 11 例、グレード 4 が 11 例（うち 1 例はベースライン時にグレード 3）、リンパ球数増加でグレード 3 が 9 例であった【モジュール 2.7.4、Table 24】（モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.3.3.1.1）。プラセボ＋R2 群でも本薬＋R2 群とおおむね同様の結果であった。

Table 8: 301 試験：血液学的検査パラメータのグレードが治験薬投与後に悪化した被験者の要約（FL-SAF）

	Tafasitamab+R2 (N = 274)		Placebo+R2 (N = 272)	
Laboratory Parameter, n (%)	**All Grade**	**Grade 3-4**	**All Grade**	**Grade 3-4**
Neutrophils	205 (74.8)	130 (47.5)	193 (71.0)	120 (44.1)
Leukocytes decreased	194 (70.8)	58 (21.2)	186 (68.4)	42 (15.4)
Hemoglobin decreased	163 (59.5)	24 (8.8)	146 (53.7)	19 (7.0)
Lymphocytes decreased	157 (57.3)	60 (21.9)	137 (50.4)	51 (18.7)
Platelets	110 (40.1)	22 (8.0)	116 (42.6)	23 (8.4)
Leukocytes increased	59 (21.5)	0 (0.0)	56 (20.6)	0 (0.0)
Lymphocytes increased	33 (12.0)	9 (3.3)	25 (9.2)	8 (2.9)
Hemoglobin increased	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Worst postbaseline laboratory value was the worst grade observed postbaseline for a given participant.
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.3.3.4.1

全体-SAF では、血液学的検査パラメータの治験薬投与後の変化は、ほとんどがグレード 1 又は 2 への変化であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.3.3.1.3】。グレードの変化が最も多く認められたパラメータは好中球数であり、両群とも約半数がグレード 3 又は 4 への変化であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.3.3.4.3】。

本薬＋R^{2}群（327 例）又はプラセボ＋R^{2}群（325 例）で血液学的検査パラメータのグレードが治験薬投与後に悪化した被験者の割合が高かったのは、好中球数 73.7%（241 例）及び 72.3%（235 例）、白血球数減少 70.9%（232 例）及び 68.3%（222 例）、ヘモグロビン減少 56.3%（184 例）及び 53.8%（175 例）、リンパ球数減少 58.1%（190 例）及び 51.4%（167 例）であった。

血液学的検査パラメータのグレードが治験薬投与後に悪化した被験者の割合で、本薬＋R^{2}群とプラセボ＋R^{2}群の差が 5%を超えていたのは、リンパ球数減少 58.1%（190 例）及び 51.4%（167 例）であった。

本薬＋R^{2}群で血液学的検査パラメータのグレードが治験薬投与後にグレード 3 又は 4 に悪化した被験者は、好中球数でグレード 3 が 90 例、グレード 4 が 68 例、リンパ球数減少でグレード 3 が 69 例、グレード 4 が 8 例、白血球数減少でグレード 3 が 62 例、グレード 4 が 9 例、ヘモグロビン減少でグレード 3 が 29 例、血小板数でグレード 3 が 13 例、グレード 4 が 13 例（うち 2 例はベースライン時にグレード 3）、リンパ球数増加でグレード 3 が 11 例であった（モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.3.3.1.3 及び Table 3.3.3.4.3）。プラセボ＋R^{2}群でも本薬＋R^{2}群と同様の結果であった。

5.4.2. 血液生化学的検査

FL-SAF では、血液生化学的検査パラメータの治験薬投与後の変化は、ほとんどがグレード 1 又は 2 への変化であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.3.3.2.1】。グレード 3 又は 4 の変化が認められた被験者は少なかった（Table 9）。

本薬＋R^{2}群（274 例）又はプラセボ＋R^{2}群（272 例）で血液生化学的検査パラメータのグレードが治験薬投与後に悪化した被験者の割合が高かったのは、ALT 増加 47.1%（129 例）及び 41.5%（113 例）、ALP 増加 33.2%（91 例）及び 27.2%（74 例）、AST 増加 29.2%（80 例）及び 31.6%（86 例）、クレアチニン増加 29.2%（80 例）及び 29.8%（81 例）、グルコース減少 27.4%（75 例）及び 27.9%（76 例）、LDH 増加 26.3%（72 例）及び 29.0%（79 例）であった。

血液生化学的検査パラメータのグレードが治験薬投与後に悪化した被験者の割合で、本薬＋R^{2}群とプラセボ＋R^{2}群の差が 5%を超えていたパラメータは、ALT 増加 47.1%（129 例）及び 41.5%（113 例）、ALP 増加 33.2%（91 例）及び 27.2%（74 例）であった。

Table 9: 301 試験：血液生化学的検査パラメータのグレードが治験薬投与後に悪化した被験者の要約（FL-SAF）

Laboratory Parameter, n (%)	Tafasitamab+R^2 (N = 274)		Placebo+R^2 (N = 272)	
	All Grade	Grade 3-4	All Grade	Grade 3-4
ALT increased	129 (47.1)	4 (1.5)	113 (41.5)	4 (1.5)
ALP increased	91 (33.2)	0 (0.0)	74 (27.2)	0 (0.0)
AST increased	80 (29.2)	0 (0.0)	86 (31.6)	1 (0.4)
Creatinine increased	80 (29.2)	4 (1.5)	81 (29.8)	2 (0.7)
Glucose decreased	75 (27.4)	1 (0.4)	76 (27.9)	3 (1.1)
LDH increased	72 (26.3)	0 (0.0)	79 (29.0)	0 (0.0)
Potassium decreased	65 (23.7)	9 (3.3)	64 (23.5)	8 (2.9)
Sodium decreased	65 (23.7)	4 (1.5)	59 (21.7)	2 (0.7)
Albumin decreased	52 (19.0)	0 (0.0)	56 (20.6)	1 (0.4)
Bilirubin increased	34 (12.4)	2 (0.7)	32 (11.8)	2 (0.7)
Potassium increased	25 (9.1)	2 (0.7)	15 (5.5)	0 (0.0)
Sodium increased	16 (5.8)	3 (1.1)	20 (7.4)	1 (0.4)

Note 1: Worst postbaseline laboratory value was the worst grade observed postbaseline for a given participant.
Note 2: For each parameter, 1 participant in each treatment group had no postbaseline values.
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.3.3.5.1

全体-SAF では、血液生化学的検査パラメータの治験薬投与後の変化は、ほとんどがグレード 1 又は 2 への変化であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.3.3.2.3】。グレード 3 又は 4 の変化が認められた被験者は少なかった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.3.3.5.3】。

本薬＋R^{2}群（327 例）又はプラセボ＋R^{2}群（325 例）で血液生化学的検査パラメータのグレードが治験薬投与後に悪化した被験者の割合が高かったのは、ALT 増加 46.2%（151 例）及び 40.6%（132 例）、ALP 増加 33.9%（111 例）及び 29.8%（97 例）、AST 増加 29.1%（95 例）及び 30.5%（99 例）、クレアチニン増加 26.9%（88 例）及び 30.8%（100 例）、グルコース減少 29.1%（95 例）及び 28.0%（91 例）、LDH 増加 27.2%（89 例）及び 28.3%（92 例）であった。

血液生化学的検査パラメータのグレードが治験薬投与後に悪化した被験者の割合で、本薬＋R^{2}群とプラセボ＋R^{2}群の差が 5%を超えていたのは、ALT 増加のみで 46.2%（151 例）及び 40.6%（132 例）であった。

5.4.2.1. Potential Hy's Law

301 試験の FL-SAF 及び全体-SAF では、本薬＋R^{2}群の FL 被験者 1 例で薬物性肝障害の可能性のある事象が認められたが【モジュール 2.7.4、3.5 項】、医学的レビューの結果、Hy's law の基準には合致しておらず、他の病因として胆汁うっ滞が考えられた。本被験者の叙述を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、15 項】に示す。

5.4.3. バイタルサイン

301 試験の FL-SAF 及び全体-SAF では、バイタルサインの変化はおおむね小さく、臨床的に意味のある傾向は認められなかった【モジュール 2.7.4、4.1.1 項】。

5.4.4. 心電図

5.4.4.1. QT 延長及びトルサード ド ポアントに関する検討

欧米での本薬の初回申請時に、5547-01 試験（27 例）、C201 試験（92 例）、C202 試験（22 例）及び C203 試験（81 例）の安全性成績について、QT 延長／トルサード ド ポアントの可能性のある事象を確認した結果、「QTc 延長」が C203 試験で 1 例、C201 試験で 2 例に認められた。医学的レビューの結果、これらの被験者では QTc 延長をもたらす因子が認められた【モジュール 2.7.4、4.2.1 項】。

5.4.4.2. 301 試験

FL-SAF 及び全体-SAF では、治験薬投与後の ECG 異常所見は少なく、ECG に関する安全性シグナルは認められなかった【モジュール 2.7.4、4.2.2 項】。

5.5. 免疫原性

本薬の免疫原性に関する詳細は【モジュール 2.7.2、4.1 項】に記載し、3 項に要約した。

5.6. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.6.1. 部分集団解析

本項では、301 試験で R^2 と併用したときの本薬の安全性に対する内因性要因（人口統計学的特性の年齢、性別及び人種並びにベースライン特性の CrCl）の影響を検討し、包括的なリスク評価を行う【モジュール 2.7.4、5.1 項】。これらの部分集団内で、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。CrCl 別の部分集団解析の結果、CrCl が低い被験者では、腎機能不全を管理するためレナリドミドの開始用量を電子化された添付文書（以下、電子添文）（レブラミド® 2025）に従い減量することが適切であると考えられた。

これらの結果は、PopPK 及び安全性の E-R 解析の結果と一致しており、本薬の PK 及び安全性に及ぼす患者背景（共変量）の影響は臨床的に重要ではないことが示された。また、PopPK 解析の結果、CrCl は本薬の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された【モジュール 2.7.2】。

5.6.2. 薬物相互作用

正式な本薬の薬物間相互作用試験は実施していない。レナリドミドが本薬の PK に及ぼす潜在的な影響を PopPK 解析の共変量解析で評価したところ、本薬の PK に対するレナリドミド併用の影響は認められなかった（モジュール 2.7.2）。

5.6.3. 妊娠及び授乳時の使用

催奇形性又は胚・胎児死亡を引き起こすことが知られているレナリドミドと併用投与されることから、本薬の生殖発生毒性試験は実施されておらず、妊婦への本薬の投与に関して、本薬に関連するリスクを確認したデータはない。ただし、本薬の作用機序に基づくと、本薬を妊婦に投与した場合、本薬が胎児の B 細胞を枯渇させる可能性がある（MONJUVI 2024）。301 試験では、妊娠中及び授乳中の女性患者は試験の対象から除外した。また、生殖能を有する患者では、治験実施計画書に定めた避妊を行う意思があることを選択基準の 1 つとして設定した。そのため、301 試験で妊娠は報告されなかった。

なお、レナリドミドは、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への使用は禁忌である。授乳中の女性へのレナリドミドの投与、妊婦、妊娠している可能性のある女性及び授乳中の女性へ

のリツキシマブの投与に関しては各医薬品の電子添文の記載に従う必要がある（レブラミド® 2025、リツキサン® 2024）。

5.6.4. 長期の安全性

R/R FL 被験者での本薬＋R^2 の長期安全性の評価には、301 試験のデータを用いることとした。本試験のデザインは、R/R FL 被験者での本薬＋R^2 の長期安全性の評価が可能と考える。データカットオフ日（2024 年 2 月 23 日）時点で、OS における追跡期間の中央値は 15.80 ヵ月（95%CI：14.55～16.92）であった。全体-SAF の本薬＋R^2 群での投与期間の中央値は 322.0 日（範囲：1～359 日）であり、サイクル数の中央値は 12 サイクル（範囲：1～12 サイクル）であった【モジュール 2.7.4、5.7 項】。

C203 試験（参考資料）での R/R DLBCL 被験者の長期安全性データから、約 5 年の長期追跡期間後に、本薬＋レナリドミドの併用療法及びその後の本薬単剤療法の忍容性はおおむね良好であることが示された【モジュール 5.3.5.2、C203 試験 CSR Addendum 4.0】。本薬＋レナリドミドの併用療法時に発現した TEAE は、本薬単剤療法の安全性プロファイルを反映しており、本試験期間中の単剤療法及び併用療法で新たな安全性シグナルは特定されなかった【モジュール 5.3.5.2、C203 試験 CSR】。

5.6.5. 過量投与

ヒト臨床試験において、本薬の過量投与の経験は極めて限られている。ほとんどの臨床試験では、本薬は 12 mg/kg で投与された。なお、本薬の R/R DLBCL 患者を対象とした臨床開発において、本薬の投与レジメンを改変し、投与頻度を減らしてより高用量（24 mg/kg 及び 30 mg/kg）でレナリドミドと併用する試験（MOR208C115 試験）が進行中である。

301 試験で過量投与の TEAE は認められなかった。

301 試験では、本薬、リツキシマブ及び／又はレナリドミドの過量投与が疑われた場合、治験依頼者は特定の治療は推奨しなかった。本薬、リツキシマブ及び／又はレナリドミドの過量投与が認められ治療を要する場合、対症療法（血液製剤輸血、増殖因子、抗生物質、制吐薬及び鎮痛薬を含むがこれらに限定されない）を治験責任（分担）医師の判断に従い実施することが可能であった。

5.6.6. 薬物乱用

301 試験で MedDRA PT の薬物乱用の報告はなかった。

5.6.7. 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はない又は無視できる程度である。ただし、本薬を投与された患者で疲労が報告されており、自動車運転及び機械操作の際にはこのことに留意する必要がある。

リツキシマブ及びレナリドミドでの自動車運転に関しては、各医薬品の電子添文に従う（リツキサン® 2024、レブラミド® 2025）。

5.7. 安全性の曝露-反応解析

本薬への曝露と安全性評価項目の関連を解析した（3 項）【モジュール 2.7.2】。本薬への曝露と安全性の関連を 301 試験のデータを用いて評価した。安全性の E-R 解析に用いた本薬の曝露パラメータは、構築した PopPK モデルを用いて推定した。

5.8. 安全性に基づく推奨用量

本薬と R^2 の併用は、第 2 相臨床試験推奨用量である 12 mg/kg で評価した。本用量は、本薬の単剤療法及び併用療法を用いた完了試験及び継続中の試験のほとんどで使用されている。301 試験の安全性データから、R/R FL を有する成人被験者に R^2 との併用で投与したときの本薬 12 mg/kg の忍容性は良好であることが示された。構築した安全性の E-R 解析モデルにより R/R FL を有する成人被験者での安全性アウトカムを適切に予測することができた。

PopPK 及び安全性の E-R 解析に基づく推奨用量の総合的な検討は【モジュール 2.7.2】に示す。

5.9. 安全性の結論

本薬を R^2 と併用したときの安全性は、301 試験の FL-SAF 546 例を主要解析として評価した。試験治療を 1 回以上受け、本薬+R^2 群として解析された R/R FL 被験者は 274 例であった。274 例の解析対象集団は、潜在的に重要な事象を特定するのに十分な集団である。被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、予定している治療対象集団を反映していた。したがって、本申請で示した本薬＋R^2 の安全性は、診療現場に適応可能であると考える。

301 試験の FL-SAF での安全性解析の結果を以下に示す。

- 本薬＋R^2 の安全性プロファイルは忍容可能であり、投与中止に至った TEAE の発現割合が低かったことから、毒性は管理可能であると考えられた。また、本薬＋R^2 の安全性プロファイルは、各薬剤の安全性プロファイル及び R/R FL 患者で認められるものと一致していた。
- TEAE はほぼ全ての被験者で発現した（本薬＋R^2 群及びプラセボ＋R^2 群とも 99.3%）。本薬＋R^2 群又はプラセボ＋R^2 群で発現割合が 20%以上と、最もよく見られた TEAE は、好中球減少症（48.5%及び 45.2%）、下痢（37.6%及び 28.3%）、COVID-19（31.4%及び 23.5%）、便秘（29.2%及び 24.6%）、発疹（21.9%及び 21.3%）及び疲労（21.2%及び 15.8%）であった。
  - 比較的よく見られ、本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が高かった TEAE は、下痢（37.6%及び 28.3%）、COVID-19（31.4%及び 23.5%）、疲労（21.2%及び 15.8%）、そう痒症（16.1%及び 10.3%）、背部痛（11.3%及び 5.5%）であった。
  - その他、本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が高かった臨床的に取り上げるべき TEAE は、肺炎（11.7%及び 8.8%）、口腔咽頭痛（9.1%及び 3.7%）、四肢痛（7.7%及び 2.6%）、COVID-19 肺炎（5.5%及び 1.8%）、末梢性ニューロパチー（4.7%及び 2.2%）、低 γ グロブリン血症（4.7%及び 2.6%）、発熱性好中球減少症（4.4%及び 2.6%）、血中アルカリホスファターゼ増加（4.0%及び 0.7%）、リンパ球数減少（2.6%及び 0.7%）及び歯感染（2.2%及び 0.4%）であった。
- 本薬＋R^2 群で最もよく見られ、かつプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が高かった TEAE（好中球減少症、下痢、便秘、発疹及び疲労を含む）は、本薬の既知の安全性プロファイルと一致し、mAb 及びそれによる B 細胞の枯渇から予測されるものであった。加えて、COVID-19、肺炎、口腔咽頭痛及び COVID-19 肺炎も、本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が高かった TEAE であった。
  - 好中球数減少及び血小板数減少もよく認められたが、その割合は本薬＋R^2 群とプラセボ＋R^2 群で同様であった。これらの臨床検査値異常が TEAE と判断されることは少なく、おおむね可逆的であった。臨床検査値異常に関連した TEAE で投与中止を要する割合は低かったことから、リスクは管理可能であったと考える。

- グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、本薬＋R² 群（71.2%）とプラセボ＋R² 群（69.5%）で同様であった。最も発現割合が高かったグレード 3 又は 4 の TEAE は好中球減少症であり、発現割合は本薬＋R² 群（39.8%）とプラセボ＋R² 群（37.5%）で同様であった。
  - 本薬＋R² 群でプラセボ＋R² 群に比べて発現割合が高かったグレード 3 又は 4 の TEAE（5%以上高かった TEAE 又は発現割合 2%以上の TEAE のうち発現割合が 2 倍超高かった TEAE）は、COVID-19（5.8%及び 2.2%）及び COVID-19 肺炎（4.7%及び 1.1%）であった。
  - これらの多くは問題なく管理され、被験者は試験治療を継続することが可能であった。
  - 本薬＋R² 群でグレード 3 の感染症が多かったことは、本薬を追加することで免疫抑制作用が増大したことを示している可能性がある。
- 死亡を含む重篤な TEAE の発現割合は、本薬＋R² 群（36.1%）でプラセボ＋R² 群（31.6%）に比べて高かった。
  - 死亡に至った TEAE の発現割合は両群とも低かった（いずれも 2.2%）。2 例（プラセボ＋R² 群で心不全及び敗血症が各 1 例）を除き、死亡に至った TEAE は治験責任（分担）医師により試験治療と関連なしと判断された。
  - 本薬＋R² 群でプラセボ＋R² 群に比べて発現割合が 2%超高かった重篤な TEAE は、肺炎（7.7%及び 4.8%）、COVID-19（6.9%及び 2.6%）及び COVID-19 肺炎（5.1%及び 1.8%）であった。
- 本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE の発現割合は、本薬＋R² 群（10.9%）でプラセボ＋R² 群（6.6%）に比べて高かった。
  - 本薬＋R² 群又はプラセボ＋R² 群で 2 例（0.7%）以上に発現した本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE は、COVID-19（1.8%及び 0.7%）、肺炎（1.1%及び 0.4%）、COVID-19 肺炎（1.1%及び 0.0%）、発熱（1.1%及び 0.0%）、血小板減少症（0.7%及び 0.4%）及び注入に伴う反応（0.7%及び 0.0%）であった。
- レナリドミド又はリツキシマブの投与中止に至った TEAE の発現割合は、本薬＋R² 群（14.2%及び 2.9%）とプラセボ＋R² 群（11.4%及び 2.9%）で同様であった。
  - レナリドミド又はリツキシマブの投与中止に至った TEAE の種類に群間で意味のある差は認められず、R² に本薬を追加しても R² の管理への影響はないことが示唆された。
- 本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE の発現割合は、本薬＋R² 群（74.1%）でプラセボ＋R² 群（69.9%）に比べて高かった。
  - 本薬＋R² 群又はプラセボ＋R² 群で発現割合が 5%超であった本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE は、好中球減少症（32.5%及び 29.4%）、COVID-19（20.4%及び 16.5%）、肺炎（8.0%及び 4.8%）、注入に伴う反応（7.7%及び 1.5%）、血小板減少症（4.7%及び 6.3%）、好中球数減少（4.7%及び 5.5%）及び発熱（5.1%及び 4.0%）であった。
  - 本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE のうち、注入に伴う反応は本薬＋R² 群でプラセボ＋R² 群に比べて発現割合が高く、これは本薬＋R² 群では生物学的製剤の IV 投与が 2 回になったことと一致している。
  - COVID-19 及びそれに関連する可能性のある事象（肺炎など）の発現は本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE に影響を与えた一因であった。

- レナリドミド又はリツキシマブの投与変更に至った TEAE の発現割合は、本薬＋R^2群で 76.6%及び 45.3%、プラセボ＋R^2群で 72.4%及び 46.0%であった。
  - 本薬＋R^2群又はプラセボ＋R^2群で発現割合が 5%以上であったレナリドミドの投与変更に至った TEAE は、好中球減少症（32.8%及び 33.1%）、COVID-19（19.3%及び 13.6%）、肺炎（7.3%及び 4.8%）、発疹（6.2%及び 5.1%）、血小板減少症（5.8%及び 8.1%）、発熱（5.5%及び 2.9%）及び好中球数減少（5.1%及び 5.9%）であった。
  - 本薬＋R^2群又はプラセボ＋R^2群で発現割合が 5%以上であったリツキシマブの投与変更に至った TEAE は、好中球減少症（14.2%及び 11.8%）、注入に伴う反応（6.9%及び 10.3%）及び COVID-19（6.6%及び 2.9%）であった。
  - レナリドミド又はリツキシマブの投与変更に至った TEAE の発現割合は両群で同様であったが、レナリドミドの投与変更に至った COVID-19 の発現割合は本薬＋R^2群でプラセボ＋R^2群に比べて高かった。
  - COVID-19 及びそれに関連する可能性のある事象（肺炎など）の発現はレナリドミド又はリツキシマブの投与変更に至った TEAE に影響を与えた一因であった。
- AESI のうち、グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象及び第 2 原発性悪性疾患関連事象の発現割合は、本薬＋R^2群でプラセボ＋R^2群に比べて高かった。
  - グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象の発現割合は、本薬＋R^2群（5.8%）でプラセボ＋R^2群（2.6%）に比べて高かった。いずれの事象もグレード 3 であった。グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象は、投与の一時中断、投与速度を下げて再開及び／又は支持療法により、おおむね管理可能であった。
  - AESI として事前に規定した PT の第 2 原発性悪性疾患を発現した被験者はいなかった。CMQ を用いて特定した第 2 原発性悪性疾患関連事象（TEAE に該当しない事象を含む）の発現割合は、本薬＋R^2群で 5.5%、プラセボ＋R^2群で 1.8%であった。概して、第 2 原発性悪性疾患関連事象の発現割合は、FL 患者集団で予測される範囲内であると考えられる。
- 臨床検査、バイタルサイン及び ECG で臨床的に意味のある群間差は認められなかった。
- 全ての部分集団（年齢、人種、性別及び腎機能障害を含む）で本薬＋R^2の忍容性はおおむね良好であった。
- R^2との併用で、本薬 12 mg/kg を安全に 2～2.5 時間かけて IV 投与することが可能であった。

全体-SAF の被験者の多くが FL-SAF に含まれたことから、全体-SAF での安全性の結果は FL-SAF とおおむね同様であった。

301 試験での安全性の結果は、R/R FL 患者集団及び各薬剤の既知の安全性プロファイルとおおむね一貫していたことから、R/R FL 患者への治療に本薬と R^2の併用療法を用いることが支持された。

301 試験の日本人集団で本薬と R^2の併用療法を受けた被験者は 24 例と少なかったため、結果の解釈には限界があるが、安全性プロファイルに日本人集団と非日本人集団で臨床的に意味のある差は認められなかったことから、本薬＋R^2併用療法の忍容性は日本人でもおおむね良好であり、管理可能であることが示唆された。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

6.1.1. FL

FL は低悪性度 NHL の最も一般的なサブタイプであり、NHL 症例の約 20%を占める。国内の FL の総患者数は 19,000 人と推計されている（厚生労働省 2020）。病理組織学的には、グレード 1、2、3a、3b に分類されるが、グレード 3b は通常アグレッシブリンパ腫として治療される。FL 患者は初回治療に反応するが、時間の経過とともに再発することが多く、FL は根治不能と考えられている（Dreyling et al 2021、NCCN 2025）。さらに、FL はアグレッシブで生命を脅かすリンパ腫である DLBCL に移行する可能性がある（1.2.1 項）。

POD24 は FL 患者の予後不良因子であり、R/R FL 患者の約 20%が POD24 に該当する。POD24 の患者は POD24 非該当の患者と比較して OS が著しく短く、5 年 OS 率はそれぞれ 50%及び 90%である（Casulo et al 2015）。5,225 例が登録された 13 件の臨床試験に基づく大規模な併合解析では、POD24 該当患者における生存率が低いことが確認された。ランドマーク解析では、5 年 OS 率は POD24 に該当する患者で 71.2%、該当しない患者で 93%であった（Casulo et al 2022）。

6.1.2. R/R FL の治療

R/R FL に対する治療の選択肢は、疾患の臨床経過に応じて積極的経過観察から化学免疫療法、免疫療法又は分子標的薬の使用まで多岐にわたる（1.2.2 項）。R/R FL 患者に対する標準的な治療アプローチはなく、通常、前治療の種類、前治療の DoR 及び患者の併存疾患に基づいて治療が選択される。しかし、メタアナリシスでは、治療ラインが増加する毎に 24 ヵ月 OS 率及び PFS 率、奏効率が低下することが明らかとなっており（Kanters et al 2023）、また、前治療の増加に伴い発現する毒性も課題となる。したがって、より優れた疾患制御及び長期的な寛解、無毒性期間を提供する新たな治療選択肢が求められている。

6.2. ベネフィット

301 試験の主解析で得られた有効性の結果では、R/R FL 患者を対象として本薬 + R^2 併用療法は、プラセボ + R^2 併用療法よりも治験責任（分担）医師が評価した PFS において優れており、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した（本薬 + R^2 群：22.37 ヵ月、プラセボ + R^2 群：13.93 ヵ月、HR：0.434、95% CI：0.324～0.580）。治療効果による PFS の改善は投与 4 ヵ月後に明らかとなり、2 年間以上持続した。18 ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ 61.9%及び 38.5%であった。主要評価項目である PFS で示された有効性は、IRC の評価に基づく PFS によって裏付けられており（HR：0.407、95% CI：0.294～0.563）、両評価で一貫して PFS の改善が示された。IRC 評価に基づく PFS の中央値は、両投与群で治験責任（分担）医師の評価と比較してわずかに長かった（本薬 + R^2 群：未到達、プラセボ + R^2 群：16.00 ヵ月）。治験責任（分担）医師評価と IRC 評価で治療効果が一貫していることは、301 試験が盲検性を適切に維持し、治験責任（分担）医師の評価バイアスを最小化できていたことを裏付けている。治験責任（分担）医師と IRC 判定の奏効評価の全体的な一致率は 79.5%であり、IRC による判定結果は治験責任（分担）医師による判定結果をおおむね支持した。

PFS の改善は、主要な副次評価項目である治験責任（分担）医師評価による FDG 集積 FL 集団の PET-CR 率が統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示したことと関連している。この臨床的ベネフィットは、MRD 陰性率の上昇、治験責任（分担）医師及び IRC 評価による ORR の上昇、治験責任（分担）医師及び IRC 評価による DoR の延長、次治療開始までの期間の延長といった追加的な有効性評価項目によって裏付けられた。以上の結果より、本薬と R^2 の併用療法はプラセボ + R^2 と比較し、全ての評価項目で一貫して優れた臨床的ベネフィットを示した。

さらに、PET-CR を達成した患者は PET 陽性であった患者と比較して PFS が長い傾向にあり、治療転帰のより良い予後因子となる可能性があることから、PET-CR 率の改善は臨床的に意義があると考えられる（Dupuis et al. 2012、Le Dortz et al 2010、Trotman et al 2011）。

POD24 を有する患者でも、本薬 + R^2 群はプラセボ + R^2 群と比較して臨床的ベネフィットを示した（HR：0.434、95% CI：0.272～0.691）ことは重要な点である。POD24 は予後不良の指標とされており（Casulo et al 2015、Casulo et al 2022）、本データは、本薬と R^2 の併用療法がレナリドミドをベースとした治療レジメンが限られており、HDC/ASCT 又は臨床試験が治療選択肢となる POD24 患者のアンメットニーズに対応することを支持するものである（NCCN 2025）。

また、抗 CD20 抗体抵抗性の患者では、プラセボ + R^2 群と比較して本薬 + R^2 群の臨床的ベネフィットが維持された（HR：0.444、95% CI：0.302～0.652）。これらの結果は、FL 患者の治療として、B 細胞除去療法の追加標的として CD19 を追加することの有用性を支持するものである。

NCCN が推奨する二次治療の一つとして R^2 療法が挙げられており、その根拠は AUGMENT 試験に基づいている。同試験では、リツキシマブに対して抵抗性を有さない被験者を対象に、R^2 療法とリツキシマブ単剤療法を比較検討した（Leonard et al 2019、NCCN 2025）。一方、301 試験では、プラセボ＋R^2 群でも、AUGMENT 試験の除外基準に該当する抗 CD20 抗体療法に対する抵抗性を有する被験者を含む高リスクの集団が登録されていた。

301 試験と AUGMENT 試験の R^2 治療群に登録された被験者背景を比較すると、301 試験では AUGMENT 試験と比較して予後不良因子を有する被験者の割合が高かった。具体的には、疾患 Stage IV（301 試験のプラセボ＋R^2 群：59% vs AUGMENT 試験の R^2 群：30%、以下同順）、年齢 65 歳以上（50% vs 42%）、FLIPI 高リスク（55% vs 37%）、B 症状有（24% vs 8%）、直前治療に対する抵抗性（35% vs 18%）、GELF 基準に基づく高腫瘍量（84% vs 52%）といった臨床的特徴が認められた。これらの集団特性の相違により、異なる試験間での直接比較は困難であり、301 試験での R^2 療法の PFS の中央値が AUGMENT 試験に基づく想定（25.3 ヵ月、95% CI：21.2～NE）よりも短く観察された（13.93 ヵ月、95% CI：11.53～16.39）ことの要因となり得る。

301 試験の結果は、比較的高リスクの集団において有意な治療効果を示していることは重要な点であり、これらの特徴は臨床現場で実際に治療を受ける患者により近いと考えられる。

6.3. リスク

本薬と R^2 併用療法の安全性評価は、301 試験に登録された FL を有する 546 例（FL-SAF 集団）を対象として実施した。本解析では、これまでに特定されていない新たな重要なリスクは認められなかった。本試験では安全性を包括的に評価するのに十分な症例数を登録した。

本申請において提示された安全性データは、本薬と R^2 併用療法が忍容可能であり、予測可能かつ管理可能な安全性プロファイルを有することを示している。グレード 3 及び 4 の好中球減少症を除き、大部分の TEAE は非重篤かつグレード 1 又は 2 であり、一過性又は用量調節や予防措置及び施設のガイドラインに基づく支持療法により管理可能であった。本薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、本薬 + R^2 群で 10.9%及びプラセボ + R^2 群で 6.6%であり、本薬 + R^2 併用療法が R^2 療法と同様の忍容性を有することを示唆している。さらに、レナリドミドの投与中止に至った TEAE は本薬 + R^2 群及びプラセボ + R^2 群で各 14.2% vs 11.4%及びリツキシマブ投与中止に至った TEAE は各 2.9%であり、発現割合が同様であることから、本薬の追加が R^2 の治療継続に影響を与えないことが示唆される。

部分集団解析の結果では、年齢、性別、人種、ベースラインのクレアチニンクリアランスなどの人口統計学的及びベースラインの特性は、本薬 + R^2 併用療法の安全性プロファイルに影響を及ぼさないことが示された。また、治療群間で臨床的に意味のある臨床検査値、バイタルサイン、ECG の差異は認められなかった。

さらに、301 試験において本薬投与後の ADA の発現割合は低く、PK、有効性、安全性への影響は認められなかった。

6.3.1. 骨髄抑制

本薬は、好中球減少症、血小板減少症、貧血を含む重篤又は重度の骨髄抑制を引き起こす可能性がある（MONJUVI 2024）。

血液学的 TEAE（発熱性好中球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好中球数減少及び血小板数減少）のグレード 3、グレード 4 及び致死的イベントの全体的な TEAE の発現割合は、本薬 + R^2 群（グレード 3：28.1%、グレード 4：18.6%、致死的イベント：0%、以下同順）とプラセボ + R^2 群（22.4%、23.5%、 0%）で類似していた。ただし、グレード 3 及びグレード 4 の好中球減少症及び発熱性好中球減少症の発現割合には若干の差異が認められた。

本薬 + R^2 群及びプラセボ + R^2 群の間で、グレード 3 及びグレード 4 の好中球減少症の全体的な発現割合は、それぞれ 39.8%及び 37.5%と同様であったものの、本薬 + R^2 群ではグレード 3 の好中球減少症の発現割合が高く（本薬 + R^2 群：24.5% vs プラセボ + R^2 群：17.3%、以下同順）、プラセボ + R^2 群ではグレード 4 の好中球減少症の発現割合が高かった（15.3% vs 20.2%）。好中球減少症により本薬の投与が中止された被験者は 0.4%（0.4% vs 0.4%）、レナリドミドの投与が中止された被験者は 1.1%（1.1% vs 1.1%）であった。発熱性好中球減少症の発現割合は全体的に低く、本薬 + R^2 群の方がプラセボ + R^2 群よりもやや高かった（2.9% vs 1.1%）。一方、グレード 4 の発熱性好中球減少症の発現割合は両治療群間で類似していた（1.5% vs 1.1%）。グレード 3 の血小板減少症（4.0% vs 4.8%）及びグレード 4 の血小板減少症（2.2% vs 2.6%）の TEAE 発現割合は、両治療群で類似していた。

重度の好中球減少症の大半は、用量調節及び顆粒球コロニー刺激因子による支持療法により管理可能であり回復した。また、発熱性好中球減少症は支持療法により管理可能であった。

6.3.2. 臨床的に重症な感染症

感染症は本薬投与中に高頻度で観察された。大部分の事象は低グレードで回復したが、一部は重症であった。臨床的に重症な感染症は、B 細胞除去療法で既知の懸念事項であり、本薬の特定されたリスクである。臨床的に重症な感染症のリスクを最小限に抑えるために、本薬を投与される患者は感染症の徴候及び症状を慎重にモニタリングし、適切な管理が実施されるべきである（MONJUVI 2024）。301 試験は、COVID-19 感染症が世界的に流行した期間に実施された。

SOC の感染症及び寄生虫症に分類されるグレード 3 又は 4 の TEAE の全体的な発現割合は、本薬 + R^2 群の方がプラセボ + R^2 群よりも高かった（23.7% vs 15.8%）（301 試験 CSR Table 3.2.5.1）。本 SOC で最も多く報告されたグレード 3 又は 4 の TEAE は、肺炎（本薬 + R^2 群：8.4% vs プラセボ + R^2 群：5.1%、以下同順）、COVID-19（5.8% vs 2.2%）、COVID-19 肺炎（4.7% vs 1.1%）であり、その他の事象は各治療群で 3 例以下（1.1%以下）であった（301 試験 CSR Table 3.2.5.1）。COVID-19 関連の感染症は頻繁に発生したが、適切な治療により管理され、本薬又はプラセボの中止や死亡に至った症例は少数であった。感染症及び寄生虫症に分類される TEAE（4.0% vs 2.9%）のうち、最も多く報告された本薬又はプラセボの中止に至った TEAE は、COVID-19（1.8% vs 0.7%）、COVID-19 肺炎（1.1% vs 0.0%）及び肺炎（1.1% vs 0.4%）であった（301 試験 CSR Table 3.2.28.1）。また、死亡に至った TEAE の発現割合は 1.1% vs 1.8%であり、内訳は COVID-19（0.7% vs 0.0%）、COVID-19 肺炎（0.0% vs 0.7%）、敗血症（0.4% vs 0.4%）、肺炎（0.0% vs 0.4%）及び気管支肺アスペルギルス症（0.0% vs 0.4%）であった（301 試験 CSR Table 3.2.24.1）。感染症及び寄生虫症に分類される TEAE の増加は、主に COVID-19 関連感染症の増加に起因すると考えられ、本薬の免疫抑制作用の影響を反映している可能性がある。

本薬の TEAE には、感染症及び寄生虫症に分類される 2 つの集約用語（ウイルス感染症及び細菌感染症）が含まれる。ウイルス感染症のグレード 3 又は 4 の全体的な発現割合は、本薬 + R^2 群の方がプラセボ + R^2 群よりも高かった（10.9% vs 4.4%）。致死的なウイルス感染症の発現割合は両群で低く（0.7% vs 0.7%）、本薬/プラセボの中止に至ったウイルス感染症も少なかった（2.6% vs 0.7%）（301 試験 CSR Table 3.2.93.1 及び Table 3.2.95.1）。細菌感染症グレード 3 又は 4 の全体的な発現割合は、本薬 + R^2 群とプラセボ + R^2 群で同様であった（5.5% vs 6.6%）。致死的な細菌感染症の発現割合は低く（0.0% vs 0.4%）、細菌感染症による本薬/プラセボの中止は稀であった（0.0% vs 0.7%）（301 試験 CSR Table 3.2.93.1 及び Table 3.2.95.1）。

重症感染症は、休薬、抗生物質投与及び支持療法により管理され、また、殆どの患者は回復後に試験治療を再開、継続した。

6.3.3. 注入に伴う反応

C203 試験において、本薬に関連する注入に伴う反応が報告されており、ほとんどは 1 又は 2 サイクル目に発生している（MONJUVI 2024）。301 試験では、本薬/プラセボの投与に際し、初回サイクルでは前投薬が必須とされ、その後、サイクル 1 において本薬又はプラセボに対するグレード 2 以上の注入に伴う反応又はグレード 1 以上のサイトカイン放出症候群を発現しなかった被験者に対しては、前投薬の使用が任意とされた（301 試験治験実施計画書 6.6.6 項）。グレード 3 以上の注入に伴う反応は 4.2%に発生し（本薬 + R^2 群：5.8%、プラセボ + R^2 群：2.6%）、全例がグレード 3 であった。これらの大部分は治療の中止を要しなかった。また、サイトカイン放出症候群は各群の 1.1%の被験者に発生し、全例が軽度（グレード 1 又は 2）であり、治療中止を要した症例はなかった。

6.3.4. 腫瘍崩壊症候群

DLBCL 患者では、本薬の治療中に腫瘍崩壊症候群が観察されている（MONJUVI 2024）。ただし、FL 患者での腫瘍崩壊症候群のリスクは一般的に低いとされる。301 試験では 3 例の腫瘍崩壊症候群が報告されており、本薬 + R^2 群でグレード 1 及びグレード 3 の腫瘍崩壊症候群が各 1 例（0.7%）、プラセボ + R^2 群でグレード 3 の腫瘍崩壊症候群が 1 例（0.4%）であった。いずれの TEAE も治療中止を要しなかった【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1.6 項】。

6.3.5. 進行性多巣性白質脳症

進行性多巣性白質脳症は、レナリドミド及びリツキシマブの副作用として報告されており（レブラミド® 2025、リツキサン® 2024）、これらと併用して用いられる本薬においても重要な潜在的リスクとされる。進行性多巣性白質脳症の TEAE は、プラセボ + R^2 群の 1 例に認められた。本事象はグレード 3、重篤であり、発症までの期間は 380 日、持続期間は 36 日であった（301 試験 CSR Table 3.2.34.1）。

6.3.6. 結論

リスク分析は、TEAE の評価、臨床検査、バイタルサインの評価及び ECG の測定結果に加え、本薬の作用機序に関連するリスク、非臨床データ及び文献レビューに基づいて実施された。リスク評価の結論として、本薬と R^2 の併用に伴うリスクは、本薬（MONJUVI 2024）及び R^2（レブラミド® 2025、リツキサン® 2024）で既知のリスクと一致するものであった。

6.4. ベネフィット・リスク評価

301 試験は、R/R FL 患者を対象に PFS を評価するための二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験である。本試験の主解析（2024 年 2 月 23 日時点のデータカットオフ）では、本薬と R^2 の併用療法は、R^2 療法と比較して、PFS 及び PET-CR 率で優れた有効性を示し、許容可能で管理可能

な安全性プロファイルを有することが確認された。本薬と R^2 の併用療法は、R/R FL 患者に対する臨床的に有意かつ有効な治療選択肢となることが示唆された。

本薬を R^2 に追加することによる臨床的ベネフィットは、カプランマイヤー推定値による PFS 中央値の統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善（HR：0.434、95% CI：0.324～0.580、$p < 0.0001$）及び PET-CR 率（オッズ比：1.5、95% CI：1.04～2.13）によって示された。予後不良とされる POD24 を有する患者、抗 CD20 抗体療法に対して難治性であった患者及び 2 レジメン以上の前治療歴を有する患者を含む部分集団でも一貫した治療効果が認められた。さらに、ORR 及び DoR の改善が治験責任（分担）医師の評価により支持され、PFS、ORR、DoR の有効性の結果が IRC の評価と整合していたことも、臨床的なベネフィットを裏付けるものである。また、OS に関する中間解析では、本薬の追加による OS への悪影響は認められず、本薬と R^2 の併用療法による生存率改善の傾向が示唆された。

安全性では、R/R FL 患者での本薬と R^2 の併用療法の忍容性はおおむね良好であり、安全性プロファイルは、本薬とレナリドミドの併用療法が R/R DLBCL で示した既知の安全性プロファイルとおおむね一致していた（MONJUVI 2024）。TEAE の発生割合、グレード 3 又は 4 の TEAE、重篤な TEAE、致死的 TEAE 及び試験治療中止に至った TEAE の発生割合は、本薬を追加しても R^2 療法と同様であった。TEAE のうち、好中球減少症を除くほとんどの事象は軽度から中等度であり、用量調節や予防措置及び施設のガイドラインに基づく支持療法により管理可能であった。重度の好中球減少症及び COVID-19 や肺炎などの重篤又は重症の感染症の発生割合は本薬の追加により増加した。

これらの有効性及び安全性データは、R/R FL を適応症とする本薬の承認を支持するものである。

当該適応症に対する推奨レジメンは、本薬 12 mg/kg、レナリドミド 20 mg/日及びリツキシマブ 375 mg/m^2 の併用であり、副作用に対する投与量調整のガイダンスは、医療用医薬品添付文書（案）に記載する。

以上を踏まえ、301 試験の結果は、本薬と R^2 の併用療法は R^2 療法と比較して有意な有効性を示し、管理可能な安全性プロファイルを示したことから、FL 患者に対する治療選択肢となることを支持するものである。

7. 参考文献

Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:5165-9.

Ardeshna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:424-35.

Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, et al. Mosunetuzumab monotherapy demonstrates durable efficacy with a manageable safety profile in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma who received ≥2 prior therapies: updated results from a pivotal phase II study. Blood 2022;140(suppl 1):1467-70 [abstr].

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

Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2022;23:1055-65.

Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study [published correction appears in J Clin Oncol 2016;34:1430]. J Clin Oncol 2015;33:2516-22.

Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. Blood 2022;139:1684-93.

Cerhan JR. Epidemiology of follicular lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 2020;34:631-646.

Chen N, Wen L, Lau H, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of (14) C-lenalidomide following oral administration in healthy male subjects. Cancer Chemother Pharmacol 2012;69:789-797.

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

Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. Blood 2001;97:101-6.

Conconi A, Ponzio C, Lobetti-Bodoni C, et al. Incidence, risk factors and outcome of histological transformation in follicular lymphoma. Br J Haematol 2012;157:188-96.

Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlfein J, Grillo-López AJ. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up [published correction appears in J Clin Oncol 2005;23:248]. J Clin Oncol 2004;22:4711-6.

Dave SS, Wright G, Tan B, et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. N Engl J Med 2004;351:2159-2169.

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

Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, et al. Impact of [^{18}F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. J Clin Oncol 2012;30:4317-22.

Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. J Clin Oncol 2009;27:4555-62.

Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood 2014;123:2944-52.

Fowler NH, Davis RE, Rawal S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2014;15:1311-8.

Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med 2022;28:325-32.

Freedman A. Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management. Am J Hematol 2014;89:429-36.

Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. Am J Hematol 2020;95:316-27.

Ghielmini M, Schmitz SH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. Blood 2004;103:4416-23.

Giri S, Bhatt VR, Verma V et al. Risk of second primary malignancies in patients with follicular lymphoma: a United States population-based study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017;17:569-74.

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

Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA III, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:4261-7.

Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2005;106:3725-32.

Horton HM, Bernett MJ, Pong E, et al. Potent in vitro and in vivo activity of an Fc-engineered anti-CD19 monoclonal antibody against lymphoma and leukemia. Cancer Res. 2008 Oct 1;68(19):8049-57.

Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2022;23:91-103.

Kahl BS, Hong F, Peterson C, et al. Long term follow up of the Resort Study (E4402): a randomized phase III study comparing two different rituximab dosing strategies for low tumor burden follicular lymphoma. Blood 2021;138(suppl 1):815-7 [abstr 623].

Kanters S, Ball G, Kahl B, et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. BMC Cancer 2023;23:74.

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

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

Lansigan F, Andorsky DJ, Coleman M, et al. MAGNIFY Phase 3b study of lenalidomide + rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: complete induction phase analysis. Hemasphere 2022;6:1043-4 [abstr P1156].

Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, et al. Diagnostic and prognostic impact of ^{18}F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:2307-14.

Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). J Clin Oncol 2015;33:3635-40.

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

Leonard JP, Trneny M, Offner F, et al. Five-year results and overall survival update from the phase 3 randomized study AUGMENT: lenalidomide plus rituximab (R2) vs rituximab plus placebo in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. Blood 2022;140(suppl 1):561-3 [abstr].

Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/Mayo Clinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. J Clin Oncol 2013;31:3272-8.

Linton K, Jurczak W, Lugtenburg P, et al. Epcoritamab SC monotherapy leads to deep and durable responses in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: first data disclosure from the Epcore NHL-1 follicular lymphoma dose-expansion cohort. Blood 2023;142(suppl 1):1655-7 [abstr 623].

Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. N Engl J Med 2017;377:1331-44.

Martin P, Jung SH, Pitcher B, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). Ann Oncol 2017;28:2806-12.

Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. J Clin Oncol 2010;28:4480-4.

McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998;16:2825-33.

Monga N, Nastoupil L, Garside J, et al. Burden of illness of follicular lymphoma and marginal zone lymphoma. Ann Hematol 2019;98:175-83.

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

Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. Nat Med 2024;30:2199-207.

Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. N Engl J Med 2018;379:934-47.

Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P, et al. Six-year results from RELEVANCE: lenalidomide plus rituximab (R^2) versus rituximab-chemotherapy followed by rituximab maintenance in untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2022;40:3239-45.

Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020;21:1433-42.

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

O'Nions J, Townsend W. The role of obinutuzumab in the management of follicular lymphoma. Future Oncol 2019;15:3565-78.

Otero DC, Rickert RC. CD19 function in early and late B cell development. II. CD19 facilitates the pro-B/pre-B transition. J Immunol 2003;171:5921-30.

Patra-Kneuer M, Chang G, Xu W, et al. Activity of tafasitamab in combination with rituximab in subtypes of aggressive lymphoma. Front Immunol 2023;14:1220558.

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

Relander T, Johnson NA, Farinha P, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD. Prognostic factors in follicular lymphoma. J Clin Oncol 2010;28:2902-13.

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013;381:1203-10.

Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, et al. Cause of death in follicular lymphoma in the first decade of the rituximab era: a pooled analysis of French and US cohorts. J Clin Oncol 2018;37:144-52.

Sato S, Steeber DA, Jansen PJ, Tedder TF. CD19 expression levels regulate B lymphocyte development: human CD19 restores normal function in mice lacking endogenous CD19. J Immunol 1997;158:4662-9.

Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:1081-93.

Smith SM, Salles G. Indolent lymphomas: introduction to a series highlighting progress and ongoing challenges. Haematologica 2022;107:4-6.

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

Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: NHL – Follicular Lymphoma. Accessed December 2, 2024. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/follicular.html

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127:2375-90.

Tedder TF, Zhou LJ, Engel P. The CD19/CD21 signal transduction complex of B lymphocytes. Immunol Today 1994;15:437-42.

Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al. Positron emission tomography–computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. J Clin Oncol 2011;29:3194-200.

Uckun FM, Ledbetter JA. Immunobiologic differences between normal and leukemic human B-cell precursors. Proc Natl Acad Sci U S A 1988;85:8603-7.

Weng WK and Levy R. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2003 Nov 1;21(21):3940-7.

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

Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, et al. ROSEWOOD: A phase II randomized study of zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. J Clin Oncol 2023;41:5107-17.

リツキサン®点滴静注 100mg/500mg（リツキシマブ）添付文書、第 12 版、中外製薬株式会社、2024 年 11 月改訂

レブラミド®カプセル 2.5mg/5mg（レナリドミド水和物）添付文書、第 5 版、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、2025 年 2 月改訂

古林勉、黒田純也. トピック IV. 濾胞性リンパ腫の病態・診断・治療、日本内科学会雑誌、2021; 110(7) 1411-7

厚生労働省 令和 2 年（2020 年）患者調査 確定数 全国編 閲覧第 119 表 総患者数，傷病基本分類別. 2020.（Accessed on May 15, 2024. https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&cycle=7&toukei=00450022&tstat=000001031167&tclass1=000001166809&tclass2=000001166811&tclass3=000001166812&tclass4=000001166814&cycle_facet=tclass1%3Atclass2%3Atclass3%3Atclass4&tclass5val=0&stat_infid=000032212145）

一般社団法人 日本血液学会（編）. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2024 年版、第 II 章　リンパ腫、1 濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma：FL）金原出版, 2024（Accessed on Mar11, 2025. http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_1.html#soron）