目次

略号一覧 7
1. 医薬品への曝露 9
1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
1.1.1. 安全性評価に用いた試験の概略 9
1.1.1.1. 301 試験 13
1.1.1.2. 102 試験 13
1.1.1.3. 5574-01 試験 13
1.1.1.4. C201 試験 13
1.1.2. 安全性の評価方法 13
1.1.2.1. 有害事象 13
1.1.2.2. 評価方法 14
1.1.2.3. 解析方法 14
1.2. 全般的な曝露状況 15
1.2.1. 被験者の内訳 15
1.2.1.1. 301 試験 15
1.2.1.2. 102 試験 16
1.2.1.3. 5574-01 試験 16
1.2.1.4. C201 試験 16
1.2.2. 曝露 16
1.2.2.1. 301 試験 16
1.2.2.2. 102 試験 18
1.2.2.3. 5574-01 試験 19
1.2.2.4. C201 試験 19
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 19
1.3.1. 301 試験 19
1.3.2. 102 試験 19
1.3.3. 5574-01 試験 20
1.3.4. C201 試験 20
2. 有害事象 20
2.1. 有害事象の解析 20
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 21
2.1.1.1. 有害事象の概要 21
2.1.1.2. 有害事象 23
2.1.1.3. 治験薬と関連のある有害事象 27

2.1.1.4. グレード 3 以上の有害事象 31
2.1.2. 死亡 35
2.1.2.1. 301 試験 35
2.1.2.2. 102 試験 38
2.1.2.3. 5574-01 試験 38
2.1.2.4. C201 試験 38
2.1.3. 重篤な有害事象 38
2.1.3.1. 301 試験 38
2.1.3.2. 102 試験 41
2.1.3.3. 5574-01 試験 41
2.1.3.4. C201 試験 41
2.1.4. その他の重要な有害事象 41
2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 41
2.1.4.2. 治験薬の投与変更に至った有害事象 44
2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析 47
2.1.5.1. 特に注目すべき有害事象 47
2.1.5.2. 重症又は死亡に至った血液学的有害事象 53
2.1.5.3. 特定の有害事象の持続期間 54
2.1.6. 日本人での有害事象の概要 56
2.1.6.1. 301 試験 56
2.1.6.2. 102 試験 58
2.2. 個別有害事象の文章による説明 58
3. 臨床検査値の評価 59
3.1. 血液学的検査 59
3.1.1. 301 試験 59
3.1.2. 102 試験 60
3.1.3. 5574-01 試験 60
3.1.4. C201 試験 60
3.2. 血液生化学的検査 60
3.2.1. 301 試験 60
3.2.2. 102 試験 62
3.2.3. 5574-01 試験 62
3.2.4. C201 試験 62
3.3. 尿検査 62
3.3.1. 301 試験 62

3.3.2. 102 試験 62
3.3.3. 5574-01 試験 62
3.3.4. C201 試験 62
3.4. 血液凝固検査 62
3.4.1. 301 試験 62
3.4.2. 102 試験 62
3.4.3. 5574-01 試験 63
3.4.4. C201 試験 63
3.5. 薬物性肝障害 63
3.6. 免疫原性 63
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 63
4.1. バイタルサイン 63
4.1.1. 301 試験 63
4.1.2. 102 試験 63
4.1.3. 5574-01 試験 63
4.1.4. C201 試験 64
4.2. 心電図 64
4.2.1. QT 延長及びトルサード ド ポアントに関する検討 64
4.2.2. 301 試験 65
4.2.3. 102 試験 65
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 65
5.1. 内因性要因 65
5.1.1. 年齢 65
5.1.2. 性別 68
5.1.3. 人種 69
5.1.4. クレアチニンクリアランス 71
5.1.4.1. CrCl 別のレナリ ドミ ドと関連のある有害事象 72
5.2. 外因性要因 72
5.3. 薬物相互作用 72
5.4. 妊娠及び授乳時の使用 72
5.4.1. 妊娠 72
5.4.2. 授乳 73
5.4.3. 生殖能を有する女性及び男性 73
5.4.3.1. 妊娠検査 73
5.4.3.2. 避妊 73

5.5. 過量投与....73
5.6. 薬物乱用....74
5.7. 長期の安全性....74
5.8. 離脱症状及び反跳現象....74
5.9. 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....74
5.10. 安全性の曝露-反応解析....74
6. 市販後データ....75
7. 安全性の結論....75
8. 参考文献....76
9. 付録....77
9.1. 301 試験：全ての副作用（FL-SAF）....77
9.2. 301 試験：死亡に至った副作用（FL-SAF）....78
9.3. 301 試験：重篤な副作用（FL-SAF）....79
9.4. 301 試験：グレード別の副作用（FL-SAF）....80
9.5. 301 試験：副作用の発現までの期間及び最長持続期間の要約（FL-SAF）....87
9.6. 301 試験：副作用の持続期間の要約（FL-SAF）....92
9.7. 301 試験：重篤な AE（死亡を含む）の一覧（全体 SAF）....94
9.8. 102 試験：重篤な AE の一覧....142
9.9. 5574-01 試験：12.0 mg/kg コホートでの重篤な AE の一覧....143
9.10. C201 試験：重篤な AE（死亡を含む）の一覧....144
9.11. 301 試験：第 2 原発性悪性疾患関連事象の一覧（全体-SAF）....150

表一覧

Table 1: 安全性の評価又は忍容性の評価に用いた臨床試験の一覧....10
Table 2: 301 試験：本薬／プラセボへの曝露（FL-SAF）....17
Table 3: 301 試験：TEAE の概要（FL-SAF）....21
Table 4: 301 試験：TEAE の概要（全体-SAF）....22
Table 5: 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）....25
Table 6: 301 試験：いずれかの群で発現割合が 10%以上であった TEAE（全体-SAF）....26
Table 7: 301 試験：いずれかの群で発現割合が 5%以上であった本薬／プラセボと関連のある TEAE（FL-SAF）....28
Table 8: 301 試験：いずれかの群で発現割合が 5%以上であったレナリドミドと関連のある TEAE（FL-SAF）....29
Table 9: 301 試験：いずれかの群で発現割合が 5%以上であったリツキシマブと関連のある TEAE（FL-SAF）....30

Table 10: 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）.....32
Table 11: 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（全体-SAF）.....33
Table 12: 301 試験：死亡に至った TEAE（FL-SAF）.....36
Table 13: 301 試験：死亡に至った TEAE（全体-SAF）.....37
Table 14: 301 試験：いずれかの群で発現割合が 1%以上であった重篤な TEAE（FL-SAF）....39
Table 15: 301 試験：いずれかの群で発現割合が 1%以上であった重篤な TEAE（全体-SAF） 40
Table 16: 301 試験：いずれかの群で 2 例以上に発現した本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE（FL-SAF）.....42
Table 17: 301 試験：いずれかの群で 2 例以上に発現した本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE（全体-SAF）.....43
Table 18: 301 試験：いずれかの群で発現割合が 2%以上であった本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE（FL-SAF）.....45
Table 19: 301 試験：AESI（FL-SAF）.....48
Table 20: 301 試験：AESI（全体-SAF）.....48
Table 21: 301 試験：MedDRA CMQ で特定した第 2 原発性悪性疾患関連事象（FL-SAF）.....51
Table 22: 301 試験：MedDRA CMQ で特定した第 2 原発性悪性疾患関連事象（全体-SAF）...52
Table 23: 301 試験：TEAE の概要（日本人全体-SAF）.....57
Table 24: 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）.....59
Table 25: 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）.....61
Table 26: QT 延長が認められた被験者の一覧.....65
Table 27: 301 試験：年齢別（65 歳未満及び 65 歳以上）部分集団での TEAE の概要（FL-SAF）.....66
Table 28: 301 試験：年齢別（75 歳未満及び 75 歳以上）部分集団での TEAE の概要（FL-SAF）.....66
Table 29: 301 試験：年齢別（65 歳未満及び 65 歳以上）部分集団での TEAE の概要（全体-SAF）.....67
Table 30: 301 試験：年齢別（75 歳未満及び 75 歳以上）部分集団での TEAE の概要（全体-SAF）.....67
Table 31: 301 試験：性別部分集団での TEAE の概要（FL-SAF）.....68
Table 32: 301 試験：性別部分集団での TEAE の概要（全体-SAF）.....68
Table 33: 301 試験：人種別部分集団での TEAE の概要（FL-SAF）.....70
Table 34: 301 試験：人種別部分集団での TEAE の概要（全体-SAF）.....70
Table 35: 301 試験：CrCl 別部分集団での TEAE の概要（FL-SAF）.....71
Table 36: 301 試験：CrCl 別部分集団での TEAE の概要（全体-SAF）.....71

Table 37: 301 試験：CrCl 別部分集団でのレナリドミドと関連のある TEAE の概要（全体-SAF）.....72

略号一覧

略号	定義	
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家幹細胞移植
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
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
CrCl	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
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
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
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
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FMQ	Food and Drug Administration MedDRA query	－
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HLT	high level term	高位用語
IB	Investigator’s Brochure	治験薬概要書
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
iNHL	indolent non-Hodgkin’s lymphoma	低悪性度非ホジキンリンパ腫

略号	定義	
IV	intravenous(ly)	静脈内点滴
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma	粘膜関連リンパ組織
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
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NEC	Not elsewhere classified	他に分類されない
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	once daily	1 日 1 回
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
R^2	rituximab and lenalidomide	レナリドミドとリツキシマブ併用
R-CHOP	rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone/prednisolone	リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び prednisone 又はプレドニゾロン
RD	recommended dose	推奨用量
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 2 相臨床試験推奨用量
R/R	relapsed/refractory	再発又は難治性
SAF	safety analysis set / safety population	安全性解析対象集団
SD	stable disease	安定
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
STD	standard deviation	標準偏差
TdP	Torsades de pointes	トルサード ド ポアント
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1. 安全性評価に用いた試験の概略

再発又は難治性（R/R）の濾胞性リンパ腫（FL）に対するタファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）＋レナリドミドとリツキシマブ併用（R^2）の安全性は、国際共同第 3 相臨床試験の INCMOR 0208-301 試験（以下、301 試験）を用いて評価する。

本薬の臨床開発プログラムにおいて、R/R FL 患者を対象とした臨床試験及び本薬＋R^2 を用いた臨床試験は 301 試験以外に実施されておらず、対象疾患や併用薬剤の違いにより安全性プロファイルが異なる可能性が考えられることから、安全性の併合解析は行わず、試験ごとに安全性を評価する。

301 試験では、R/R FL 患者だけでなく、R/R 辺縁帯リンパ腫（MZL）患者を対象とした本薬＋R^2 の安全性も検討されたことから、本概要では 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の安全性も併せて評価する。

301 試験に用いた本薬の用法・用量である 12 mg/kg 静脈内点滴（IV）投与は、海外の R/R 慢性リンパ性白血病（CLL）又は R/R 小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者を対象にした XmAb5574-01 試験（以下、5574-01 試験）での本薬単剤療法の忍容性及び臨床推奨用量（RD）に基づいている。また、海外の MOR208C201 試験（以下、C201 試験）では R/R FL 患者及び R/R MZL 患者を含む B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）患者集団で本薬（12 mg/kg）単剤療法の安全性が検討されたため、この成績も参考にした。なお、R/R びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象にした MOR208C203 試験（以下、C203 試験）で本薬とレナリドミドを併用した際の奏効率が C201 試験での本薬単剤投与時の奏効率に比べて 2 倍高く、かつ安全性は管理可能であったことも 301 試験の計画にあたり参考とした。しかし、C203 試験は 301 試験の対象疾患並びに本薬及びレナリドミドの用法・用量とは異なることから、本申請では参考資料とした。301 試験への日本人被験者の追加には、国内 INCMOR 0208-102 試験（以下、102 試験）での忍容性及び安全性の検討結果を参考にした。以上のことから、301 試験及び評価資料とした 3 試験（102 試験、5574-01 試験及び C201 試験）の一覧を Table 1 に示す。

本概要では、主に安全性の評価資料である 301 試験の成績を提示し、補足的な情報として上述の 3 試験（102 試験、5574-01 試験及び C201 試験）の成績も提示する。301 試験及び 102 試験は実施中であり、本概要で示す結果のデータカットオフ日はそれぞれ 2024 年 2 月 23 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。5574-01 試験及び C201 試験は完了した。母集団薬物動態（PK）解析にのみ用いた MOR208C107 試験、MOR208C202 試験（以下、C202 試験）、MOR208C203 試験及び MOR208C205 試験のデザイン、方法及び安全性成績は【モジュール 2.7.6 MOR208C107 試験】、【モジュール 2.7.6 MOR208C202 試験】、【モジュール 2.7.6 MOR208C203 試験】及び【モジュール 2.7.6 MOR208C205 試験】に示す。

Table 1:　安全性の評価又は忍容性の評価に用いた臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験番号 開発相	試験デザイン 対象患者	登録例数／ 安全性評価対象例数	用法・用量 投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （データカットオフ日）	治験総括報告書の添付場所
安全性の評価試験							
評価	国際共同	INCMOR 0208-301 第 3 相	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同 1 種類以上の抗 CD20 抗体を含む全身療法による治療歴のある、R/R FL（グレード 1～3a）又は R/R MZL を有する患者	654 例／652 例 [a] 本薬＋R^{2}群： 326 例／327 例 [a] プラセボ＋R^{2}群： 328 例／325 例 うち日本人： 46 例／46 例 本薬＋R^{2}群： 24 例／24 例 プラセボ＋R^{2}群： 22 例／22 例	本薬＋レナリドミド+リツキシマブ（本薬＋R^{2}群）又は プラセボ＋レナリドミド+リツキシマブ（プラセボ＋R^{2}群）[b] 本薬 12 mg/kg 又はプラセボをサイクル 1～3 の投与 1、8、15 及び 22 日目、サイクル 4～12 の投与 1 及び 15 日目に IV 投与（1 サイクル 28 日） 本薬／プラセボの投与期間は、最大 12 サイクル（レナリドミドは最大 12 サイクル、リツキシマブは最大 5 サイクル）	実施中 中間報告書 （2024 年 2 月 23 日）	【モジュール 5.3.5.1】

資料区分	実施地域	試験番号 開発相	試験デザイン 対象患者	登録例数／ 安全性評価対象例数	用法・用量 投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （データカットオフ日）	治験総括報告書の添付場所
安全性の補足的な試験							
評価	国内	INCMOR 0208-102 第 1b/2 相	非盲検、多施設共同 以下の患者[c] パート 1：R/R NHL パート 2： R/R DLBCL（グループ 3 及び 4a）又は未治療の DLBCL（グループ 5）	パート 1 グループ 1： 6 例／6 例 パート 2 グループ 3： 6 例／6 例 グループ 4a： 6 例／6 例 グループ 5： 6 例／6 例	グループ 1：本薬単剤療法 グループ 3：本薬＋レナリドミド[d] グループ 4a：本薬＋パルサクリシブ[e] グループ 5：本薬＋レナリドミド＋R-CHOP[f] グループ 1 の本薬の開始用量は 12 mg/kg とし、グループ 3、4a 及び 5 ではグループ 1 で決定した RP2D（12 mg/kg）を用いて、以下のとおり IV 投与した。 グループ 1、3 及び 4a：本薬をサイクル 1～3 の投与 1、8、15 及び 22 日目、加えてサイクル 1 の投与 4 日目、サイクル 4 以降の投与 1 及び 15 日目に投与（1 サイクル 28 日） グループ 5：最大 6 サイクルで各サイクルの投与 1、8 及び 15 日目に投与（1 サイクル 21 日） 本薬の投与期間は、グループ 1、3 及び 4 では中止基準に該当せず、ベネフィットがあると考えられる限り投与を継続し、グループ 5 では最大 6 サイクル（18 週間）であった。	実施中 中間報告書 （第 1b 相： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	【モジュール 5.3.5.2】
評価	海外	XmAb5574-01 第 1 相	非盲検、反復投与、単群、用量漸増、多施設共同 R/R CLL 又は SLL を有する患者	12 mg/kg コホート： 16 例／16 例	本薬 0.3、1、3、6、9 及び 12 mg/kg を IV 投与 サイクル 1 の投与 1、4、8、15 及び 22 日目、サイクル 2 の投与 1、8、15 及び 22 日目に本薬を 9 回投与し、12 mg/kg コホートでは、任意で更に 4 回投与（サイクル 4、5、6 及び 7 の投与 1 日目）が可能（1 サイクル 28 日） 投与期間は、2 サイクル（8 週間）で、任意の継続投与期間（20 週間）を含めて 28 週間	完了 完全な報告書	【モジュール 5.3.3.2】

資料区分	実施地域	試験番号 開発相	試験デザイン 対象患者	登録例数／ 安全性評価対象例数	用法・用量 投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （データカットオフ日）	治験総括報告書の添付場所
評価	海外	MOR208C201 第 2a 相	非盲検、多施設共同 R/R B 細胞性 NHL を有する患者：FL、DLBCL、MCL 及び iNHL（例：MZL 及び MALT）	113 例／92 例	本薬 12 mg/kg を IV 投与 最初の 2 サイクルでは各サイクルの投与 1、8、15 及び 22 日目に投与し、サイクル 2 の投与 28 日目に SD 以上であった被験者は、更にサイクル 3（投与 1、8、15 及び 22 日目）の投与が可能であり、サイクル 3 終了時に PR 以上が持続していた被験者は本薬を 2 週間に 1 回又は月に 1 回で継続投与が可能（1 サイクル 28 日） 投与期間は 8 週間～12 週間で、継続（維持）投与した被験者は進行、治験責任（分担）医師の判断又は試験終了まで投与	完了 完全な報告書	【モジュール 5.3.5.2】

[a] プラセボ＋R2 群にランダム化された 1 例は、本薬を誤って投与されたため、SAF では本薬＋R2 群とした。

[b] レナリドミド（ジェネリック医薬品を含む）は開始用量 20 mg 又は 10 mg（添付文書に従いベースラインの CrCl に基づく）をサイクル 1～12 の投与 1～21 日目に QD 経口投与（ほぼ同時刻に投与）。リツキシマブ（バイオ後続品を含む）375 mg/m^2 をサイクル 1 の投与 1、8、15 及び 22 日目、サイクル 2～5 の投与 1 日目に IV 投与（本薬／プラセボの投与完了後に投与）。

[c] 本概要では、第 1b 相に該当するパート 1～3 のうち、データカットオフ時点で登録が完了していたグループ 1、3、4a 及び 5 の結果を提示する。パート 3（グループ 4b）は治験依頼者の決定により治験実施計画書改訂第 5 版以降は被験者の募集をしないこととした。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、パート 2 のグループ 2 及び第 2 相に該当するパート 4（グループ 6）は登録がされていない又は完了していなかったため、本概要では結果を提示しない。

[d] グループ 3：レナリドミド 25 mg（開始用量であり、用量調節を実施）を最大 12 サイクルで各サイクルの投与 1～21 日目に QD 経口投与（1 サイクル 28 日）。

[e] グループ 4a：パルサクリシブ 20 mg（開始用量）を投与 1 日目～56 日目に QD 経口投与、その後は中止基準に該当するまで 2.5 mg を QD 投与（用量調節可）。

[f] グループ 5：レナリドミド 25 mg（開始用量であり、用量調節を実施）を最大 6 サイクルで各サイクルの投与 1～10 日目に QD 経口投与（1 サイクル 21 日）。R-CHOP は各治験実施施設のガイドラインに従い最大 6 サイクル投与［リツキシマブ 375 mg/m^2、シクロホスファミド 750 mg/m^2、ドキソルビシン 50 mg/m^2、ビンクリスチン 1.4 mg/m^2（最大 2 mg）を IV 投与、プレドニゾロン 100 mg/日を経口投与］。

1.1.1.1. 301 試験

本試験のデザイン及び方法は、Table 1 及び【モジュール 2.7.3、2.1 項】に示す。

1.1.1.2. 102 試験

本試験では、NHL を有する日本人患者を対象に本薬の単剤療法及び併用療法の安全性及び忍容性を評価し、第 2 相臨床試験推奨用量（RP2D）を決定し、有効性及び PK を評価した。本試験は、第 1b 相に該当するパート 1～3（グループ 1～5）及び第 2 相に該当するパート 4（グループ 6）で構成された。グループ 1 の結果、RP2D は 12 mg/kg に決定した。なお、パート 3（グループ 4b）は治験依頼者の決定により治験実施計画書改訂第 5 版以降は被験者の募集をしないこととし、グループ 2 及びパート 4（第 2 相）のグループ 6 はデータカットオフ日（20■年▮月 ■日）時点で登録がされていない又は完了していなかったため、本概要ではこれらのグループの結果は提示せず、グループ 1、3、4a 及び 5 の結果を提示する。本試験のデザイン及び方法は、Table 1 及び【モジュール 2.7.6 INCMOR 0208-102 試験】に示す。

1.1.1.3. 5574-01 試験

本試験では、R/R の CLL 又は SLL 患者を対象に本薬単剤療法を評価した。本薬 0.3、1、3、6、9 及び 12 mg/kg（IV 投与）の用量段階を設け、最大耐量（MTD）／今後の試験の RD が決定される又は 12 mg/kg の用量に達するまで（いずれか早い時点まで）用量を漸増することとした。MTD 又は RD に達することなく 12 mg/kg まで増量された場合、RD は 12 mg/kg とすることとした。本試験の結果、MTD には到達せず、12 mg/kg の用量まで検討され、今後の試験の RD は 12 mg/kg に決定した。本概要では、申請用量である 12 mg/kg コホートの結果を提示する。本試験のデザイン及び方法は、Table 1 及び【モジュール 2.7.6 XmAb5574-01 試験】に示す。

1.1.1.4. C201 試験

本試験は、R/R B 細胞性 NHL 患者を対象に本薬単剤療法の有効性及び安全性を評価した。NHL のサブタイプである FL、DLBCL、マントル細胞リンパ腫（MCL）及びその他の低悪性度 NHL（iNHL）［例：MZL 及び粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫］を対象とした。本試験では、2 段階デザインを採用し、ステージ 1 のサイクル 2 又は 3 の終了後の各サブタイプでの最良効果に応じて、ステージ 2 に登録するサブタイプを決定し、被験者を登録した。本試験の結果、MCL 及び iNHL の被験者はステージ 2 には登録しなかった。本概要では B 細胞性 NHL 全体での結果を提示する。本試験のデザイン及び方法は、Table 1 及び【モジュール 2.7.6 MOR208C201 試験】に示す。

1.1.2. 安全性の評価方法

1.1.2.1. 有害事象

有害事象（AE）とは、治験薬使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（異常な検査所見を含む）、症状又は疾患（新規の疾患又は疾患の悪化）のことである。AE は国際医薬用語集（MedDRA）に従ってコード化した。MedDRA のバージョンは、301 試験及び 102 試験では v26.0、5574-01 試験では v13.1、C201 試験では v24.0 であった。また、重症度は、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）v5.0（301 試験及び 102 試験）又は v4.0（5574-01 試験及び C201 試験）に基づき、グレード 1～5 で分類し、CTCAE で分類されていない場合は以下の定義に基づき分類した。

- グレード 1：軽度、無症状又は軽度の症状、臨床的又は診断学的所見のみ、治療を要さない。

- グレード 2：中等度、軽微、局所的又は非侵襲的な治療を要する、年齢相応の日常生活動作に支障あり。
- グレード 3：高度又は医学的に意義があるが直ちに生命を脅かすことはない、入院又は入院期間の延長を要する、活動／動作制限、基本的日常生活動作に支障あり。
- グレード 4：生命を脅かす状態、緊急処置を要する。
- グレード 5：AE による死亡。

AE と治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師により、301 試験、102 試験及び C201 試験では「関連あり」又は「関連なし」で、5574-01 試験では「たぶん関連あり（probably related）」、「関連あるかもしれない（possibly related）」又は「関連なし」で評価された。5574-01 試験では、「たぶん関連あり（probably related）」及び「関連あるかもしれない（possibly related）」に分類された AE を治験薬と関連のある AE とした。因果関係が特定されなかった場合、その AE は治験薬と関連ありとして取り扱った。

301 試験及び 102 試験では、特に注目すべき AE（AESI）は 2 つの方法で特定した。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（eCRF）上での治験責任（分担）医師の評価に基づくものであった。本概要では、プログラムに基づく結果を提示する。301 試験の AESI は以下のカテゴリーとし、各カテゴリーに含めた基本語（PT）は【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Listing 2.7.13】に示す。

- 本薬／プラセボの AESI：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、腫瘍崩壊症候群関連事象
- レナリドミドの AESI：第 2 原発性悪性疾患

102 試験の本薬の AESI は、サイトカイン放出症候群、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、腫瘍崩壊症候群関連事象とし、各カテゴリーに含めた PT は【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 3】に示す。5574-01 試験では AESI は設定しなかった。C201 試験では、AESI は、グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象、サイトカイン放出症候群関連事象及び過剰投与（1 回の IV 投与で計画投与量の 110%を超えた場合と定義）とした。

1.1.2.2. 評価方法

安全性は、AE 並びに身体所見、バイタルサイン及び臨床検査により特定した臨床的に意義がある異常をモニタリングすることで評価した。評価項目及び評価時期は、各試験の治験実施計画書に示す【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Appendix 16.1.1】【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Appendix 16.1.1】【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR Appendix 16.1.1】【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Appendix 16.1.1】。

1.1.2.3. 解析方法

安全性解析対象集団（SAF）は、301 試験ではランダム化され、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、102 試験、5574-01 試験及び C201 試験では、試験治療（102 試験では本薬、レナリドミド、パルサクリシブ又は R-CHOP）を 1 回以上受けた全被験者とした。301 試験の最大の解析対象集団（FAS）は、ランダム化された全被験者と定義し、本試験の人口統計学的特性及びその他の特性の結果は FAS を用いて提示する。102 試験の FAS の定義は、SAF と同じであった。なお、本概要では、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。

安全性解析には、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、重篤な TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE、死亡に至った TEAE（これらは、因果関係を問わない TEAE 並びに本薬／プラセボ、レナリドミド又はリツキシマブと関連のある TEAE を含む）、本薬／プラセボ、レナリドミド又はリツキシマブの投与変更に至った TEAE（投与中断／投与延期／減量／投与なし又は投与スキップを含む）、本薬／プラセボ、レナリドミド又はリツキシマブの投与中止に至った TEAE、AESI、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図（ECG）の要約を含めた。TEAE は、MedDRA の器官別大分類（SOC）及び PT 別に要約した。

301 試験及び 102 試験では、TEAE は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 AE 又は投与前から存在していた事象が悪化した AE とした。ただし、102 試験では、治験実施計画書改訂第 3 版より前に登録した被験者は最終投与 30 日後までの追跡であった。5574-01 試験では、治験薬の初回投与後に初めて発現した AE 又は投与前から存在していた事象が悪化した AE とした（最終投与 12 週後まで追跡）。C201 試験では、治験薬の初回投与から治験薬の最終投与 30 日後までに初めて発現した AE 又は投与前から存在していた事象が悪化した AE とした。ただし、治験薬の最終投与 30 日後より後に発現又は悪化した AE が治験薬と関連あると判断された場合は TEAE とした。

301 試験では部分集団解析を実施した。本概要では、TEAE に関して以下の内因性因子を用いた部分集団解析の結果を提示する。

- 年齢：65 歳未満、65 歳以上、75 歳未満、75 歳以上
- 性別：男性、女性
- 人種：白人、アジア人、その他
- クレアチニンクリアランス（CrCl）：60 mL/分未満、60 mL/分以上

また、301 試験では日本人集団を用いた解析も実施した。本概要では、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」とし、全体-SAF の非日本人集団を「非日本人全体-SAF」と提示する。

301 試験の臨床検査値の評価では、測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を測定時点ごとに算出し、また、ベースライン値と投与後の最悪値のシフトテーブルを CTCAE グレード及び低値／基準範囲／高値（基準範囲に基づく）を用いて作成した。臨床検査値異常（ベースラインから悪化した異常を含む）のうち、治験責任（分担）医師が医学的及び科学的判定で臨床的に意義があると判断した場合（すなわち、基礎疾患の進行に関連しない場合）は AE とした。バイタルサインは、時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量、臨床的に注目すべき異常値及びアラート値などを用いて評価する。301 試験では、ECG の評価はスクリーニング時及び試験期間中に臨床的に必要な場合に実施した。

解析方法の詳細は、各試験の統計解析計画書に示す【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Appendix 16.1.9】【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Appendix 16.1.9】【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR Appendix 16.1.9】【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Appendix 16.1.9】。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. 被験者の内訳

1.2.1.1. 301 試験

被験者の内訳は【モジュール 2.7.3、3.1.1 項】に示す。ただし、プラセボ＋R^2群にランダム化された FL 被験者 1 例が誤って本薬を投与されたため、本被験者は SAF では本薬＋R^2群に含めた【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3】。また、プラセボ＋R^2群にランダム化された FL 被験者 2 例は試験治療を受けなかったため、SAF には含めなかった。したがって、全体-SAF は

652 例（R/R FL：546 例、R/R MZL：106 例）であり、内訳は本薬＋R^{2}群が 327 例、プラセボ＋R^{2}群が 325 例であった。

1.2.1.2. 102 試験

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法）では、6 例が本薬の投与を受け、うち 3 例が投与を中止した。中止理由はいずれも疾患進行であった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 4】。

グループ 3（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド）では、6 例が試験治療を受け、うち 5 例が試験治療を中止した。中止理由はいずれも疾患進行であった。

グループ 4a（R/R DLBCL、本薬＋パルサクリシブ）では、6 例が試験治療を受け、うち 4 例が試験治療を中止した。中止理由は疾患進行が 3 例、AE が 1 例であった。

グループ 5（未治療 DLBCL、本薬＋レナリドミド＋R-CHOP）では、6 例が試験治療を受け、5 例が試験治療を完了した。完了しなかった 1 例は、AE により試験治療を中止した。

1.2.1.3. 5574-01 試験

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法）では、16 例が本薬を投与され、うち 13 例（81.3%）が計画された 9 回の投与を受けた【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR Table 8】。

1.2.1.4. C201 試験

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法）で 113 例が登録され、このうち 92 例（81.4%）が本薬を投与された。113 例のうち 75 例（66.4%）が最初の 2 サイクルを完了し、50 例（44.2%）がサイクル 3 の投与を継続し、16 例（14.2%）が継続（維持）投与期に移行した。17 例（15.0%）が最初の 2 サイクルの完了前に投与を中止し、このうち 7 例の中止理由は疾患進行であった【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 6】【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Figure 1】。

1.2.2. 曝露

1.2.2.1. 301 試験

1.2.2.1.1. 本薬又はプラセボへの曝露

FL-SAF では、本薬／プラセボの投与期間の中央値は、本薬＋R^{2}群で 322.5 日（範囲：1～359 日）、プラセボ＋R^{2}群で 302.0 日（範囲：1～353 日）であった（Table 2）。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 12.0 サイクル（範囲：1～12 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／プラセボの IV 投与回数の中央値は、本薬＋R^{2}群で 25.5 回（範囲：1～30 回）、プラセボ＋R^{2}群で 25.0 回（範囲：1～30 回）であった。本薬／プラセボの投与期間の中央値は、本薬＋R^{2}群でプラセボ＋R^{2}群に比べてやや長かった。

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（範囲：3～360 mg/kg）及び 93.33%（範囲：2.2%～100.0%）であった。

Table 2: 301 試験：本薬／プラセボへの曝露（FL-SAF）

Variable	Tafasitamab+R^2 (N = 274)	Placebo+R^2 (N = 272)	Total (N = 546)
Total number of cycles[a]			
Mean (STD)	9.9 (3.15)	9.4 (3.33)	9.6 (3.25)
Median (min, max)	12.0 (1, 12)	11.0 (1, 12)	12.0 (1, 12)
Duration of treatment (days)[b]			
Mean (STD)	263.5 (90.75)	247.6 (95.13)	255.6 (93.21)
Median (min, max)	322.5 (1, 359)	302.0 (1, 353)	314.5 (1, 359)
Participants in each duration category, n (%)			
< 1 month	12 (4.4)	7 (2.6)	19 (3.5)
1 to < 3 months	14 (5.1)	22 (8.1)	36 (6.6)
3 to < 6 months	20 (7.3)	40 (14.7)	60 (11.0)
6 to < 9 months	54 (19.7)	59 (21.7)	113 (20.7)
9 to ≤ 12 months	174 (63.5)	144 (52.9)	318 (58.2)
Tafasitamab actual dose intensity (mg/kg)[c]			
n	273	NA	NA
Mean (STD)	277.8 (85.26)	NA	NA
Median (min, max)	312.0 (3, 360)	NA	NA
Tafasitamab relative dose intensity (%)[d]			
n	273	NA	NA
Mean (STD)	87.92 (13.657)	NA	NA
Median (min, max)	93.33 (2.2, 100.0)	NA	NA

[a] Total number of cycles is the number of cycles with at least 1 nonzero dose of tafasitamab/placebo.
[b] Duration of treatment was calculated as date of last dose of tafasitamab/placebo - date of first dose of tafasitamab/placebo + 1.
[c] Tafasitamab dose intensity was calculated using the following formula: for each participant, all doses per cycle were summed. Skipped doses were counted as 0 actual dose intensity for the particular visit. Dose was calculated as 12 mg × participant weight in kilograms on Day 1 of the cycle. Average was calculated for the treatment period per participant.
[d] Tafasitamab relative dose intensity was calculated for each participant by averaging tafasitamab dose / planned dose × delivered volume / start volume (%). Planned dose was calculated as 12 mg × participant weight in kilograms on Day 1 of the cycle.
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.1.1.1

本薬／プラセボへの曝露は、全体-SAF でも同様であり、本薬／プラセボの投与期間の中央値は、本薬＋R^{2}群［322.0 日（範囲：1～359 日）］でプラセボ＋R^{2}群［313.0 日（範囲：1～381 日）］に比べてやや長かった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.1.1.3】。

FL-SAF 及び全体-SAF での本薬／プラセボへの曝露の詳細は、【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、7.8.1 項】に示す。

1.2.2.1.2. レナリドミドへの曝露

FL-SAF では、本薬＋R^{2}群でのレナリドミドの投与期間の中央値は 323.0 日（範囲：1～366 日）、平均 1 日投与量の中央値は 12.8 mg（範囲：2～20 mg）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.1.3.1】。プラセボ＋R^{2}群では、レナリドミドの投与期間の中央値は 296.5 日（範囲：1～358 日）、平均 1 日投与量の中央値は 13.0 mg（範囲：1～20 mg）であった。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。レナリドミドの投与期間は、本薬＋R² 群でプラセボ＋R² 群に比べてやや長かった。

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＋R² 群ではそれぞれ 3247.5 mg（範囲：20～5040 mg）及び 85.71%（範囲：4.8%～171.4%）、プラセボ＋R² 群ではそれぞれ 3230.0 mg（範囲：20～5040 mg）及び 86.95%（範囲：4.8%～182.9%）であった。

レナリドミドへの曝露に関しては、開始用量を 20 mg とした被験者（本薬＋R² 群 231 例、プラセボ＋R² 群 217 例）と中等度の腎機能不全のため開始用量を 10 mg に減量した被験者（本薬＋R² 群 43 例、プラセボ＋R² 群 55 例）でも要約した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.1.3.1.1】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.1.3.2.1】。

レナリドミドの開始用量が通常の 20 mg とした被験者では、平均 1 日投与量の中央値は、本薬＋R² 群で 13.6 mg、プラセボ＋R² 群で 14.0 mg であり、用量強度はそれぞれ 3675.0 mg 及び 3480.0 mg であった。

レナリドミドの開始用量を 10 mg に減量した被験者では、平均 1 日投与量の中央値は、本薬＋R² 群で 7.2 mg、プラセボ＋R² 群で 7.1 mg であり、用量強度はそれぞれ 1630.0 mg 及び 1385.0 mg であった。

レナリドミドは、先発品又は当該国で既承認の後発医薬品のいずれかが使用された。

レナリドミドへの曝露は、全体-SAF でも同様であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.1.3.3】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.1.3.1.3】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.1.3.2.3】。

FL-SAF 及び全体-SAF での CrCl 別［60 mL/min 未満（計画開始用量 10 mg）及び 60 mL/min 以上（計画開始用量 20 mg）］のレナリドミドへの曝露状況の要約は【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.1.4.1】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.1.4.3】に示す。

1.2.2.1.3. リツキシマブへの曝露

FL-SAF では、本薬＋R² 群でのリツキシマブの投与期間の中央値は 113.0 日（範囲：1～197 日）、投与サイクル数の中央値は 5.0 サイクル（範囲：1～5 サイクル）、IV 投与回数の中央値は 8.0 回（範囲：1～8 回）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.1.2.1】。プラセボ＋R² 群では、リツキシマブの投与期間の中央値は 113.0 日（範囲：1～141 日）、投与サイクル数の中央値は 5.0 サイクル（範囲：1～5 サイクル）、IV 投与回数の中央値は 8.0 回（範囲：1～8 回）であった。リツキシマブへの曝露は両群で同様であった。

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＋R² 群ではそれぞれ 3000.0 mg/m²（範囲：375～3375 mg/m²）及び 100.00%（範囲：14.3%～150.0%）、プラセボ＋R² 群ではそれぞれ 3000.0 mg/m²（範囲：0～3375 mg/m²）及び 100.00%（範囲：0.0%～112.5%）であった。

リツキシマブは、先行品又はバイオ後続品が使用された。

リツキシマブへの曝露は、全体-SAF でも同様であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.1.2.3】。

1.2.2.2. 102 試験

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法、6 例）では、本薬の投与期間の中央値は 468.5 日（範囲：29～976 日）、本薬の投与サイクル数の中央値は 17.0 サイクル（範囲：2～35 サイクル）、本薬の IV 投与回数の中央値は 39.5 回（範囲：6～73 回）、本薬の用量強度及び相対用量強度の中央値は、それぞれ 472.8 mg/kg（範囲：72～873 mg/kg）及び 99.7%（範囲：100%～100%）であった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 9】。

グループ 3（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、6 例）では、本薬の投与期間の中央値は 102.5 日（範囲：15～686 日）、本薬の投与サイクル数の中央値は 4.0 サイクル（範囲：1～25 サイクル）、本薬の IV 投与回数の中央値は 15.0 回（範囲：4～55 回）、本薬の用量強度及び相対用量強度の中央値は、それぞれ 163.3 mg/kg（範囲：48～658 mg/kg）及び 100.3%（範囲：80%～102%）であった。

グループ 4a（R/R DLBCL、本薬＋パルサクリシブ、6 例）では、本薬の投与期間の中央値は 281.0 日（範囲：30～673 日）、本薬の投与サイクル数の中央値は 10.5 サイクル（範囲：2～24 サイクル）、本薬の IV 投与回数の中央値は 28.0 回（範囲：6～53 回）、本薬の用量強度及び相対用量強度の中央値は、それぞれ 336.8 mg/kg（範囲：73～637 mg/kg）及び 100.2%（範囲：100%～102%）であった。

グループ 5（未治療 DLBCL、本薬＋レナリドミド＋R-CHOP、6 例）では、本薬の投与期間の中央値は 119.5 日（範囲：71～120 日）、本薬の投与サイクル数の中央値は 6.0 サイクル（範囲：3～6 サイクル）、本薬の IV 投与回数の中央値は 17.5 回（範囲：7～18 回）、本薬の用量強度及び相対用量強度の中央値は、それぞれ 204.9 mg/kg（範囲：85～218 mg/kg）及び 100.7%（範囲：91%～101%）であった。

1.2.2.3. 5574-01 試験

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、本薬の IV 投与回数の中央値は 10.5 回（範囲：3.0～13.0 回）であった【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR Table 14.2.1】。

1.2.2.4. C201 試験

本試験（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、サイクル 3 の終了時までの治験薬への曝露に関して詳細を記録し、その後は投与日のみを記録した。本薬を投与された 92 例のうち、45 例（48.9%）が 12 回（3 サイクル分）の IV 投与を受け、21 例（22.8%）が 8 回（2 サイクル分）の IV 投与を受けた【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 20】。

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1. 301 試験

試験集団の詳細は【モジュール 2.7.3、3.1 項】に示す。FL-FAS では、ベースラインの被験者背景に本薬＋R^2群とプラセボ＋R^2群で臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。

被験者背景及びベースライン特性は全体-FAS でも同様であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.2.1.3】。

FL-FAS 及び全体-FAS での被験者背景、疾患特性、病歴、前治療薬及び併用薬の詳細は、【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、7.3 項】、【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、7.4 項】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、7.5 項】に示す。

1.3.2. 102 試験

本試験の被験者は全てアジア人（日本人）であり【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 5】、米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス（ECOG PS）は 0 又は 1 であった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 6】。

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法、6 例）では、年齢の中央値は 73.5 歳（範囲：6[redacted]～7[redacted]歳）、女性が 4 例であった。疾患の内訳は、FL が 2 例、DLBCL が 4 例であった。

グループ 3（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、6 例）では、年齢の中央値は 72.5 歳（範囲：6[redacted]～8[redacted]歳）、女性が 3 例であった。

グループ 4a（R/R DLBCL、本薬＋パルサクリシブ、6 例）では、年齢の中央値は 73.5 歳（範囲：5[redacted]～7[redacted]歳）、女性が 5 例であった。

グループ 5（未治療 DLBCL、本薬＋レナリドミド＋R-CHOP、6 例）では、年齢の中央値は 66.5 歳（範囲：6[redacted]～7[redacted]歳）、女性が 4 例であった。本グループには高悪性度 B 細胞リンパ腫の 1 例が含まれた。

前治療薬及び併用薬を【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR、7.5 項】に示す。

1.3.3. 5574-01 試験

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、年齢の中央値は 66 歳（範囲：4[redacted]～8[redacted]歳）、男性が 12 例（75.0%）で、全て白人であった。ECOG PS は、2 であった 1 例を除き全て 0 又は 1 であった【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR Table 14.1.4】。疾患の内訳は、CLL が 15 例（93.8%）、SLL が 1 例（6.3%）であった【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR Table 11】。

前治療歴を【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR、11.2.3 項】に、併用薬を【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR、12.5.5 項】示す。

1.3.4. C201 試験

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、年齢の中央値は 66.50 歳（範囲：35.0～90.0 歳）、男性が 56 例（60.9%）で、白人が 87 例（94.6%）であった【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 11】。ECOG PS は、2 であった 4 例を除き全て 0 又は 1 であった【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 12】。疾患の内訳は、FL が 34 例、DLBCL が 35 例、MCL が 12 例、その他の iNHL が 11 例であった。

前治療薬を【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 14.1.8.1】、併用薬を【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 14.1.8.2】、【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 14.1.8.3】及び【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 14.1.8.4】に示す。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

本薬＋R^{2}の安全性は、301 試験の R/R FL（546 例）又は R/R MZL（106 例）を有する被験者の結果に基づき解析した。また、安全性の補足的な情報として、102 試験では R/R NHL（本薬単剤療法）、R/R DLBCL（本薬＋レナリドミド）、R/R DLBCL（本薬＋パルサクリシブ）及び未治療 DLBCL（本薬＋レナリドミド＋R-CHOP）を有する被験者（各 6 例の計 24 例）、5574-01 試験では R/R CLL 又は SLL を有する被験者（本薬単剤療法、16 例）、C201 試験では R/R B 細胞性 NHL を有する被験者（本薬単剤療法、92 例）の安全性の結果も提示する。なお、4 試験とも、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（301 試験及び 5574-01 試験ではアセトアミノフェン）、抗ヒスタミン薬（5574-01 試験ではジフェンヒドラミン）及び副腎皮質ステロイド（5574-01 試験ではデキサメタゾン）を前投薬した後で行うこととした。前投薬は 102 試験、5574-01 試験及び C201 試験では、初回サイクルの 3 回の投与は必須とし、3 回の投与で注入に伴う反応を起こさなかった被験者では医師の判断によりその後の前投薬は任意とした。301 試験では、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。

2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1. 有害事象の概要

2.1.1.1.1. 301 試験

FL-SAF では、TEAE 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%）とほぼ全ての被験者で発現した（Table 3）。TEAE の概要に関して、各発現割合は両群でおおむね同様であったが、重篤な TEAE の発現割合は、本薬＋R^{2}群 36.1%（99 例）でプラセボ＋R^{2}群 31.6%（86 例）に比べて高かった。

FL-SAF での TEAE の概要は【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.1.1.1 項】に示す。

Table 3: 301 試験：TEAE の概要（FL-SAF）

Participants (n [%]) Who Had at Least 1	Tafasitamab+R^2 (N = 274)	Placebo+R^2 (N = 272)	Total (N = 546)
TEAE	272 (99.3)	270 (99.3)	542 (99.3)
Serious TEAE	99 (36.1)	86 (31.6)	185 (33.9)
Grade 3 or 4 TEAE	195 (71.2)	189 (69.5)	384 (70.3)
Fatal TEAE	6 (2.2)	6 (2.2)	12 (2.2)
Tafasitamab/placebo-related TEAE	202 (73.7)	179 (65.8)	381 (69.8)
Serious tafasitamab/placebo-related TEAE	29 (10.6)	32 (11.8)	61 (11.2)
Grade 3 or 4 tafasitamab/placebo-related TEAE	112 (40.9)	100 (36.8)	212 (38.8)
Fatal tafasitamab/placebo-related TEAE	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
Lenalidomide-related TEAE	245 (89.4)	237 (87.1)	482 (88.3)
Serious lenalidomide-related TEAE	35 (12.8)	38 (14.0)	73 (13.4)
Grade 3 or 4 lenalidomide-related TEAE	154 (56.2)	136 (50.0)	290 (53.1)
Fatal lenalidomide-related TEAE	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
Rituximab-related TEAE	173 (63.1)	162 (59.6)	335 (61.4)
Serious rituximab-related TEAE	17 (6.2)	24 (8.8)	41 (7.5)
Grade 3 or 4 rituximab-related TEAE	72 (26.3)	69 (25.4)	141 (25.8)
Fatal rituximab-related TEAE	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
TEAE leading to permanent discontinuation of tafasitamab/placebo	30 (10.9)	18 (6.6)	48 (8.8)
TEAE leading to permanent discontinuation of lenalidomide	39 (14.2)	31 (11.4)	70 (12.8)
TEAE leading to permanent discontinuation of rituximab	8 (2.9)	8 (2.9)	16 (2.9)
TEAE leading to dose delay or dose interruption of tafasitamab/placebo	203 (74.1)	190 (69.9)	393 (72.0)
TEAE leading to dose reduction, dose missed, or dose interruption of lenalidomide	210 (76.6)	197 (72.4)	407 (74.5)
TEAE leading to dose delay or dose interruption of rituximab	124 (45.3)	125 (46.0)	249 (45.6)

Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.1.1

全体-SAF では、TEAE は本薬＋R²群で 327 例中 325 例（99.4%）、プラセボ＋R²群で 325 例中 322 例（99.1%）に発現した（Table 4）。TEAE の概要に関して、各発現割合は両群でおおむね同様であった。ただし、重篤な TEAE 及び本薬／プラセボ又はレナリドミドの投与中止に至った TEAE の発現割合は本薬＋R²群でプラセボ＋R²群に比べて高く、重篤な TEAE の発現割合は 38.2%（125 例）及び 33.8%（110 例）、本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE の発現割合は 11.6%（38 例）及び 6.2%（20 例）、レナリドミドの投与中止に至った TEAE の発現割合は 15.3%（50 例）及び 10.8%（35 例）であった。

全体-SAF での TEAE の概要は【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.1.1.2 項】に示す。

Table 4: 301 試験：TEAE の概要（全体-SAF）

Participants (n [%]) Who Had at Least 1	**Tafasitamab+R² (N = 327)**	**Placebo+R² (N = 325)**	**Total (N = 652)**
TEAE	325 (99.4)	322 (99.1)	647 (99.2)
Serious TEAE	125 (38.2)	110 (33.8)	235 (36.0)
Grade 3 or 4 TEAE	238 (72.8)	229 (70.5)	467 (71.6)
Fatal TEAE	8 (2.4)	8 (2.5)	16 (2.5)
Tafasitamab/placebo-related TEAE	249 (76.1)	218 (67.1)	467 (71.6)
Serious tafasitamab/placebo-related TEAE	38 (11.6)	35 (10.8)	73 (11.2)
Grade 3 or 4 tafasitamab/placebo-related TEAE	142 (43.4)	125 (38.5)	267 (41.0)
Fatal tafasitamab/placebo-related TEAE	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.3)
Lenalidomide-related TEAE	293 (89.6)	281 (86.5)	574 (88.0)
Serious lenalidomide-related TEAE	46 (14.1)	49 (15.1)	95 (14.6)
Grade 3 or 4 lenalidomide-related TEAE	187 (57.2)	168 (51.7)	355 (54.4)
Fatal lenalidomide-related TEAE	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.3)
Rituximab-related TEAE	211 (64.5)	199 (61.2)	410 (62.9)
Serious rituximab-related TEAE	23 (7.0)	27 (8.3)	50 (7.7)
Grade 3 or 4 rituximab-related TEAE	94 (28.7)	89 (27.4)	183 (28.1)
Fatal rituximab-related TEAE	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
TEAE leading to permanent discontinuation of tafasitamab/placebo	38 (11.6)	20 (6.2)	58 (8.9)
TEAE leading to permanent discontinuation of lenalidomide	50 (15.3)	35 (10.8)	85 (13.0)
TEAE leading to permanent discontinuation of rituximab	12 (3.7)	10 (3.1)	22 (3.4)
TEAE leading to dose delay of tafasitamab/placebo	245 (74.9)	229 (70.5)	474 (72.7)
TEAE leading to dose reduction, dose missed, or interruption of lenalidomide	250 (76.5)	239 (73.5)	489 (75.0)
TEAE leading to dose delay or dose interruption of rituximab	152 (46.5)	152 (46.8)	304 (46.6)

Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.1.3

2.1.1.1.2. 102 試験

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法、6 例）では、全被験者に TEAE が発現した。本薬と関連のある TEAE は 4 例、グレード 3 以上の TEAE は 2 例に発現した。用量制限毒性（DLT）、死亡に至った TEAE、重篤な TEAE、本薬の投与中止、減量又は中断（投与中断及び次回の計画された投与の延期を含む）に至った TEAE は認められなかった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 14】。

グループ 3（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、6 例）では、全被験者に TEAE が発現した。DLT は 1 例、本薬と関連のある TEAE は 4 例、グレード 3 以上の TEAE は 5 例、重篤な TEAE は 2 例、本薬の投与中断に至った TEAE は 2 例に発現した。死亡に至った TEAE、本薬の投与中止又は減量に至った TEAE は認められなかった。

グループ 4a（R/R DLBCL、本薬＋パルサクリシブ、6 例）では、全被験者に TEAE が発現した。本薬と関連のある TEAE は 5 例、グレード 3 以上の TEAE は 4 例、重篤な TEAE は 1 例、本薬の投与中止に至った TEAE は 1 例、本薬の投与中断に至った TEAE は 4 例に発現した。DLT、死亡に至った TEAE 及び本薬の減量に至った TEAE は認められなかった。

グループ 5（未治療 DLBCL、本薬＋レナリドミド＋R-CHOP、6 例）では、全被験者に TEAE が発現した。DLT は 1 例、本薬と関連のある TEAE は 5 例、グレード 3 以上の TEAE は 6 例、重篤な TEAE は 1 例、本薬の投与中止に至った TEAE は 1 例、本薬の投与中断に至った TEAE は 3 例に発現した。死亡に至った TEAE 及び本薬の減量に至った TEAE は認められなかった。

2.1.1.1.3. 5574-01 試験

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、全被験者に TEAE が発現した。本薬と関連のある TEAE は 14 例（87.5%）、グレード 3 以上の TEAE は 8 例（50.0%）、重篤な TEAE は 5 例（31.3%）、本薬の投与中止に至った TEAE は 1 例（6.3%）、本薬の投与中断に至った TEAE は 11 例（68.8%）、本薬の投与減速に至った TEAE は 4 例（25.0%）、本薬の投与延期に至った TEAE は 6 例（37.5%）に発現した【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR Table 16】。試験期間中に死亡は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR Table 14.2.15】。

2.1.1.1.4. C201 試験

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、TEAE は 78 例（84.8%）、本薬と関連のある TEAE は 42 例（45.7%）、グレード 3 以上の TEAE は 40 例（43.5%）、死亡に至った TEAE は 9 例（9.8%）、重篤な TEAE は 30 例（32.6%）、本薬の投与中止に至った TEAE は 13 例（14.1%）、本薬の投与変更（投与延期又は投与中止）に至った TEAE は 36 例（39.1%）に発現した【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 22】【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 27】。ただし、死亡に至った TEAE が発現した 9 例のうち 8 例は MedDRA PT の疾患進行であった（2.1.2.4 項）。

2.1.1.2. 有害事象

2.1.1.2.1. 301 試験

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 5 に、全ての TEAE（SOC 及び PT 別）を【モジュール 2.7.6 INCMOR 0208-301 試験、APPENDIX 1】に示す。

TEAE 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%）に発現した。

本薬＋R^{2}群でプラセボ＋R^{2}群に比べて発現割合が 5%以上高かった 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）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.3.1】。プラセボ＋R^{2}群で本薬＋R^{2}群に比べて発現割合が 5%以上高かった TEAE は、末梢性浮腫のみで 12.9%（35 例）及び 7.3%（20 例）であった。

発現割合が 5%以上であった TEAE のうち、本薬＋R^{2}群でプラセボ＋R^{2}群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象は、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 肺炎で 5.5%（15 例）及び 1.8%（5 例）であった。発現割合が 5%以上であった TEAE のうち、プラセボ＋R^{2}群で本薬＋R^{2}群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象はなかった。

上述した比較の基準には合致しなかったが、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【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.2.1】。

FL-SAF での TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.1.2.1 項】に示す。

Table 5: 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.
Source: INCMOR 0208-301 CSR Tables 3.2.2.1 and 3.2.3.1

全体-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 6 に、全ての TEAE（SOC 及び PT 別）を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.2.3】に示す。

TEAE 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%）に発現した。

本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が 5%以上高かった 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）であった。プラセボ＋R^2 群で本薬＋R^2 群に比べて発現割合が 5%以上高かった TEAE は、末梢性浮腫のみで 13.5%（44 例）及び 7.6%（25 例）であった。

発現割合が 5%以上であった TEAE のうち、本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象は、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【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.3.3】。発現割合が 5%以上であった TEAE のうち、プラセボ＋R^2 群で本薬＋R^2 群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象はなかった。

上述した比較の基準には合致しなかったが、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。

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【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.2.3】。

全体-SAF での TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.1.2.2 項】に示す。

Table 6: 301 試験：いずれかの群で発現割合が 10%以上であった TEAE（全体-SAF）

MedDRA PT, n (%)	Tafasitamab+R[2] (N = 327)	Placebo+R[2] (N = 325)	Total (N = 652)
全ての TEAE	325 (99.4)	322 (99.1)	647 (99.2)
好中球減少症	164 (50.2)	155 (47.7)	319 (48.9)
下痢	123 (37.6)	101 (31.1)	224 (34.4)
COVID-19	104 (31.8)	78 (24.0)	182 (27.9)
便秘	90 (27.5)	81 (24.9)	171 (26.2)
発疹	72 (22.0)	71 (21.8)	143 (21.9)
疲労	68 (20.8)	53 (16.3)	121 (18.6)
咳嗽	62 (19.0)	55 (16.9)	117 (17.9)
発熱	62 (19.0)	56 (17.2)	118 (18.1)
悪心	59 (18.0)	47 (14.5)	106 (16.3)
貧血	55 (16.8)	47 (14.5)	102 (15.6)
筋痙縮	53 (16.2)	57 (17.5)	110 (16.9)
注入に伴う反応	52 (15.9)	49 (15.1)	101 (15.5)
そう痒症	51 (15.6)	38 (11.7)	89 (13.7)
血小板減少症	49 (15.0)	59 (18.2)	108 (16.6)
無力症	44 (13.5)	35 (10.8)	79 (12.1)
肺炎	38 (11.6)	29 (8.9)	67 (10.3)
食欲減退	36 (11.0)	31 (9.5)	67 (10.3)
頭痛	34 (10.4)	25 (7.7)	59 (9.0)
背部痛	33 (10.1)	18 (5.5)	51 (7.8)
上気道感染	29 (8.9)	36 (11.1)	65 (10.0)
低カリウム血症	27 (8.3)	41 (12.6)	68 (10.4)
腹痛	25 (7.6)	33 (10.2)	58 (8.9)
末梢性浮腫	25 (7.6)	44 (13.5)	69 (10.6)

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.
Source: INCMOR 0208-301 CSR Tables 3.2.2.3 and 3.2.3.3

2.1.1.2.2. 102 試験

全ての TEAE（SOC 及び PT 別）を【モジュール 2.7.6 INCMOR 0208-102 試験、APPENDIX 1】に示す。

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法、6 例）では、全被験者に TEAE が認められた。最も多く発現した TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加で各 2 例（33.3%）であった。

グループ 3（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、6 例）では、全被験者に TEAE が認められた。最も多く発現した TEAE は、食欲減退、下痢及び好中球数減少で各 3 例（50.0%）であった。

グループ 4a（R/R DLBCL、本薬＋パルサクリシブ、6 例）では、全被験者に TEAE が認められた。最も多く発現した TEAE は下痢 4 例（66.7%）であり、次いで好中球数減少 3 例（50.0%）であった。

グループ 5（未治療 DLBCL、本薬＋レナリドミド＋R-CHOP、6 例）では、全被験者に TEAE が認められた。最も多く発現した TEAE は、白血球数減少 6 例（100.0%）であり、次いで貧血及び好中球数減少で各 5 例（83.3%）であった。

2.1.1.2.3. 5574-01 試験

全ての TEAE（SOC 及び PT 別）を【モジュール 2.7.6 XmAb5574-01 試験、APPENDIX 1】に示す。

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、全被験者に TEAE が認められた。最も多く発現した TEAE は、注入に伴う反応関連事象（複数の PT を含む）11 例（68.8%）であり、次いで下痢、血小板減少症、不眠症及び筋痙縮で各 6 例（37.5%）であった。

2.1.1.2.4. C201 試験

全ての TEAE（SOC 及び PT 別）を【モジュール 2.7.6 MOR208C201 試験、APPENDIX 1】に示す。

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、TEAE は 78 例（84.8%）に発現した。最も多く発現した TEAE は、疾患進行、好中球減少症（好中球数減少を含む）及び注入に伴う反応で各 12 例（13.0%）であり、次いで上気道感染 11 例（12.0%）及び頭痛 10 例（10.9%）であった【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 24】。

2.1.1.3. 治験薬と関連のある有害事象

本概要では、治験薬と関連のある TEAE は、特に明記しない限り、治験責任（分担）医師の判断に基づく結果を示す。

2.1.1.3.1. 301 試験

2.1.1.3.1.1. 本薬／プラセボと関連のある有害事象

FL-SAF のいずれかの群で発現割合が 5%以上であった本薬／プラセボと関連のある TEAE（PT 別）を Table 7 に、全ての本薬／プラセボと関連のある TEAE（SOC 及び PT 別）を【モジュール 2.7.6 INCMOR 0208-301 試験、APPENDIX 2】に示す。

FL-SAF では、本薬／プラセボと関連のある TEAE は本薬＋R^2 群で 274 例中 202 例（73.7%）、プラセボ＋R^2 群で 272 例中 179 例（65.8%）に発現した。

本薬＋R2群でプラセボ＋R2群に比べて発現割合が5%以上高かった本薬／プラセボと関連のあるTEAEは、疲労のみでそれぞれ10.2%（28例）及び4.0%（11例）であった。プラセボ＋R2群で本薬＋R2群に比べて発現割合が5%以上高かった本薬／プラセボと関連のあるTEAEはなかった。

発現割合が5%以上であった本薬／プラセボと関連のあるTEAEのうち、本薬＋R2群でプラセボ＋R2群に比べて発現割合が2倍超高かった事象は、疲労10.2%（28例）及び4.0%（11例）、注入に伴う反応8.4%（23例）及び3.7%（10例）、COVID-19で5.5%（15例）及び2.6%（7例）であった。発現割合が5%以上であった本薬／プラセボと関連のあるTEAEのうち、プラセボ＋R2群で本薬＋R2群に比べて発現割合が2倍超高かった事象はなかった。

全体-SAFでの本薬／プラセボと関連のあるTEAEの結果は、FL-SAFと同様であった。FL-SAF及び全体-SAFでの本薬／プラセボと関連のあるTEAEの要約を【モジュール5.3.5.1、301試験CSR、10.1.4.1.1項】及び【モジュール5.3.5.1、301試験CSR、10.1.4.2.1項】に示す。

Table 7: 301試験：いずれかの群で発現割合が5%以上であった本薬／プラセボと関連のあるTEAE（FL-SAF）

MedDRA PT, n (%)	Tafasitamab+R2 (N = 274)	Placebo+R2 (N = 272)	Total (N = 546)
全ての本薬／プラセボと関連のあるTEAE	202 (73.7)	179 (65.8)	381 (69.8)
好中球減少症	90 (32.8)	78 (28.7)	168 (30.8)
疲労	28 (10.2)	11 (4.0)	39 (7.1)
血小板減少症	26 (9.5)	27 (9.9)	53 (9.7)
下痢	23 (8.4)	20 (7.4)	43 (7.9)
注入に伴う反応	23 (8.4)	10 (3.7)	33 (6.0)
発熱	20 (7.3)	15 (5.5)	35 (6.4)
便秘	19 (6.9)	13 (4.8)	32 (5.9)
貧血	17 (6.2)	17 (6.3)	34 (6.2)
好中球数減少	16 (5.8)	11 (4.0)	27 (4.9)
肺炎	16 (5.8)	9 (3.3)	25 (4.6)
COVID-19	15 (5.5)	7 (2.6)	22 (4.0)
悪心	14 (5.1)	14 (5.1)	28 (5.1)
発疹	14 (5.1)	15 (5.5)	29 (5.3)

Note 1: A treatment-related TEAE was defined as a TEAE considered to be related by the investigator or with a missing causality.
Note 2: Participants were counted once under each MedDRA PT.
Note 3: Preferred terms are listed in decreasing order of frequency by the tafasitamab+R2 group.
Source: INCMOR 0208-301 CSR Tables 3.2.9.1 and 3.2.12.1

2.1.1.3.1.2. レナリドミドと関連のある有害事象

FL-SAFのいずれかの群で発現割合が5%以上であったレナリドミドと関連のあるTEAE（PT別）をTable 8に、全てのレナリドミドと関連のあるTEAE（SOC及びPT別）を【モジュール2.7.6 INCMOR 0208-301試験、APPENDIX 3】に示す。

FL-SAF では、レナリドミドと関連のある TEAE は本薬＋R^{2}群で 274 例中 245 例（89.4%）、プラセボ＋R^{2}群で 272 例中 237 例（87.1%）に発現した。

本薬＋R^{2}群でプラセボ＋R^{2}群に比べて発現割合が 5%以上高かったレナリドミドと関連のある TEAE は、下痢 21.9%（60 例）及び 16.2%（44 例）、疲労 14.6%（40 例）及び 7.4%（20 例）、そう痒症 10.9%（30 例）及び 5.9%（16 例）であった。プラセボ＋R^{2}群で本薬＋R^{2}群に比べて発現割合が 5%以上高かったレナリドミドと関連のある TEAE はなかった。

発現割合が 5%以上であったレナリドミドと関連のある TEAE のうち、本薬＋R^{2}群でプラセボ＋R^{2}群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象は、COVID-19 のみで 5.5%（15 例）及び 1.1%（3 例）であった。発現割合が 5%以上であったレナリドミドと関連のある TEAE のうち、プラセボ＋R^{2}群で本薬＋R^{2}群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象はなかった。

全体-SAF でのレナリドミドと関連のある TEAE の結果は、FL-SAF と同様であった。FL-SAF 及び全体-SAF でのレナリドミドと関連のある TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.1.4.1.2 項】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.1.4.2.2 項】に示す。

Table 8: 301 試験：いずれかの群で発現割合が 5%以上であったレナリドミドと関連のある TEAE（FL-SAF）

MedDRA PT, n (%)	Tafasitamab+R^2 (N = 274)	Placebo+R^2 (N = 272)	Total (N = 546)
全てのレナリドミドと関連のある TEAE	245 (89.4)	237 (87.1)	482 (88.3)
好中球減少症	120 (43.8)	107 (39.3)	227 (41.6)
下痢	60 (21.9)	44 (16.2)	104 (19.0)
便秘	46 (16.8)	33 (12.1)	79 (14.5)
発疹	43 (15.7)	40 (14.7)	83 (15.2)
疲労	40 (14.6)	20 (7.4)	60 (11.0)
筋痙縮	32 (11.7)	25 (9.2)	57 (10.4)
血小板減少症	31 (11.3)	38 (14.0)	69 (12.6)
そう痒症	30 (10.9)	16 (5.9)	46 (8.4)
好中球数減少	23 (8.4)	19 (7.0)	42 (7.7)
貧血	21 (7.7)	21 (7.7)	42 (7.7)
発熱	21 (7.7)	11 (4.0)	32 (5.9)
悪心	20 (7.3)	21 (7.7)	41 (7.5)
無力症	18 (6.6)	17 (6.3)	35 (6.4)
COVID-19	15 (5.5)	3 (1.1)	18 (3.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (5.1)	12 (4.4)	26 (4.8)
低カリウム血症	7 (2.6)	14 (5.1)	21 (3.8)

Note 1: A treatment-related TEAE was defined as a TEAE considered to be related by the investigator or with a missing causality.
Note 2: Participants were counted once under each MedDRA PT.
Note 3: Preferred terms are listed in decreasing order of frequency by the tafasitamab+R^2 group.
Source: INCMOR 0208-301 CSR Tables 3.2.10.1 and 3.2.13.1

2.1.1.3.1.3. リツキシマブと関連のある有害事象

FL-SAF のいずれかの群で発現割合が 5%以上であったリツキシマブと関連のある TEAE（PT 別）を Table 9 に、全てのリツキシマブと関連のある TEAE（SOC 及び PT 別）を【モジュール 2.7.6 INCMOR 0208-301 試験、APPENDIX 4】に示す。

FL-SAF では、リツキシマブと関連のある TEAE は本薬＋R^2群で 274 例中 173 例（63.1%）、プラセボ＋R^2群で 272 例中 162 例（59.6%）に発現した。

本薬＋R^2群でプラセボ＋R^2群に比べて発現割合が 5%以上高かったリツキシマブと関連のある TEAE は、疲労のみで 8.0%（22 例）及び 2.6%（7 例）であった。プラセボ＋R^2群で本薬＋R^2群に比べて発現割合が 5%以上高かったリツキシマブと関連のある TEAE はなかった。

発現割合が 5%以上であったリツキシマブと関連のある TEAE のうち、本薬＋R^2群でプラセボ＋R^2群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象は、疲労のみで 8.0%（22 例）及び 2.6%（7 例）であった。発現割合が 5%以上であったリツキシマブと関連のある TEAE のうち、プラセボ＋R^2群で本薬＋R^2群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象はなかった。

全体-SAF でのリツキシマブと関連のある TEAE の結果は、FL-SAF と同様であった。FL-SAF 及び全体-SAF でのリツキシマブと関連のある TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.1.4.1.3 項】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.1.4.2.3 項】に示す。

Table 9: 301 試験：いずれかの群で発現割合が 5%以上であったリツキシマブと関連のある TEAE（FL-SAF）

MedDRA PT, n (%)	Tafasitamab+R^2 (N = 274)	Placebo+R^2 (N = 272)	Total (N = 546)
全てのリツキシマブと関連のある TEAE	173 (63.1)	162 (59.6)	335 (61.4)
好中球減少症	57 (20.8)	52 (19.1)	109 (20.0)
注入に伴う反応	23 (8.4)	36 (13.2)	59 (10.8)
疲労	22 (8.0)	7 (2.6)	29 (5.3)
下痢	14 (5.1)	10 (3.7)	24 (4.4)

Note 1: A treatment-related TEAE was defined as a TEAE considered to be related by the investigator or with a missing causality.
Note 2: Participants were counted once under each MedDRA PT.
Note 3: Preferred terms are listed in decreasing order of frequency by the tafasitamab+R^2 group.
Source: INCMOR 0208-301 CSR Tables 3.2.11.1 and 3.2.14.1

2.1.1.3.1.4. 副作用

治験依頼者の医学的判断に基づく副作用、死亡に至った副作用、重篤な副作用及びグレード別の副作用を 9.1 項、9.2 項、9.3 項及び 9.4 項に示す。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 9.5 項、持続期間の要約を 9.6 項に示す。

2.1.1.3.2. 102 試験

全ての本薬と関連のある TEAE（SOC 及び PT 別）を【モジュール 2.7.6 INCMOR 0208-102 試験、APPENDIX 2】に示す。

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法、6 例）では、本薬と関連のある TEAE は 4 例（66.7%）に発現した。2 例以上に発現した本薬と関連のある TEAE はリパーゼ増加のみで 2 例（33.3%）であった。

グループ 3（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、6 例）では、本薬と関連のある TEAE は 4 例（66.7%）に発現した。2 例以上に発現した本薬と関連のある TEAE は認められなかった。

グループ 4a（R/R DLBCL、本薬＋パルサクリシブ、6 例）では、本薬と関連のある TEAE は 5 例（83.3%）に発現した。2 例以上に発現した本薬と関連のある TEAE は、好中球数減少 3 例（50.0%）、サイトメガロウイルス感染及び血小板数減少で各 2 例（33.3%）であった。

グループ 5（未治療 DLBCL、本薬＋レナリドミド＋R-CHOP、6 例）では、本薬と関連のある TEAE は 5 例（83.3%）に発現した。2 例以上に発現した本薬と関連のある TEAE は、注入に伴う反応、リンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少で各 2 例（33.3%）であった。

2.1.1.3.3. 5574-01 試験

全ての本薬と関連のある TEAE（SOC 及び PT 別）を【モジュール 2.7.6 XmAb5574-01 試験、APPENDIX 2】に示す。

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、本薬と関連のある TEAE は 14 例（87.5%）に発現した。3 例以上に発現した本薬と関連のある TEAE は、注入に伴う反応関連事象（複数の PT を含む）11 例（68.8%）、血小板減少症 4 例（25.0%）及び好中球減少症 3 例（18.8%）であった。

2.1.1.3.4. C201 試験

全ての本薬と関連のある TEAE（SOC 及び PT 別）を【モジュール 2.7.6 MOR208C201 試験、APPENDIX 2】に示す。

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、本薬と関連のある TEAE は 42 例（45.7%）に発現した。最も多く発現した本薬と関連のある TEAE は、注入に伴う反応 12 例（13.0%）であり、次いで好中球減少症（好中球数減少を含む）8 例（8.7%）及び悪心 7 例（7.6%）であった【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 14.3.1.5.2.2】。

2.1.1.4. グレード 3 以上の有害事象

2.1.1.4.1. 301 試験

301 試験では、グレード 3 又は 4 の TEAE を本項に提示し、グレード 5 の死亡に至った TEAE は 2.1.2.1 項に示す。

2.1.1.4.1.1. 全てのグレード 3 又は 4 の有害事象

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%）に発現した（Table 10）。

グレード 3 又は 4 の TEAE で、発現割合の群間差が 5%以上の事象はなかった。

発現割合が 2%以上であったグレード 3 又は 4 の TEAE のうち、本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象は、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。発現割合が 2%以上であったグレード 3 又は 4 の TEAE のうち、プラセボ＋R^2 群で本薬＋R^2 群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象はなかった。

FL-SAF でのグレード 3 又は 4 の TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.1.3.1 項】に示す。

Table 10: 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.
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%）に発現した（Table 11）。

グレード 3 又は 4 の TEAE で、発現割合の群間差が 5%以上の事象はなかった。

発現割合が 2%以上であったグレード 3 又は 4 の TEAE のうち、本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象は、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。発現割合が 2%以上であったグレード 3 又は 4 の TEAE のうち、プラセボ＋R^2 群で本薬＋R^2 群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象は、発熱のみで 3.1%（10 例）及び 1.2%（4 例）であった。

全体-SAF でのグレード 3 又は 4 の TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.1.3.2 項】に示す。

Table 11: 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（全体-SAF）

MedDRA PT, n (%)	Tafasitamab+R^2 (N = 327)	Placebo+R^2 (N = 325)	Total (N = 652)
全てのグレード 3 又は 4 の TEAE	238 (72.8)	229 (70.5)	467 (71.6)
好中球減少症	137 (41.9)	129 (39.7)	266 (40.8)
肺炎 [a]	27 (8.3)	16 (4.9)	43 (6.6)
貧血	21 (6.4)	21 (6.5)	42 (6.4)
血小板減少症	21 (6.4)	29 (8.9)	50 (7.7)
COVID-19[b]	20 (6.1)	7 (2.2)	27 (4.1)
好中球数減少	17 (5.2)	21 (6.5)	38 (5.8)
COVID-19 肺炎	15 (4.6)	4 (1.2)	19 (2.9)
発熱性好中球減少症	14 (4.3)	11 (3.4)	25 (3.8)
急性腎障害	9 (2.8)	8 (2.5)	17 (2.6)
疲労	7 (2.1)	0 (0.0)	7 (1.1)
失神	7 (2.1)	2 (0.6)	9 (1.4)
発熱	4 (1.2)	10 (3.1)	14 (2.1)

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.
[a] The majority of the Grade 3 or 4 TEAEs of pneumonia were Grade 3: 26 participants (8.0%) in the tafasitamab+R^2 group and 15 participants (4.6%) in the placebo+R^2 group (モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.4.3). One participant had both a Grade 3 (included in this table) and a Grade 5 TEAE of pneumonia (モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Listing 2.7.1.1).
[b] All of the Grade 3 or 4 TEAEs of COVID-19 were Grade 3 (モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.4.3).
Source: INCMOR 0208-301 CSR Tables 3.2.5.3 and 3.2.6.3

2.1.1.4.1.2. 本薬／プラセボと関連のあるグレード 3 又は 4 の有害事象

FL-SAF では、本薬／プラセボと関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE は本薬＋R^2 群で 274 例中 112 例（40.9%）、プラセボ＋R^2 群で 272 例中 100 例（36.8%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.15.1】。

本薬／プラセボと関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE で、発現割合の群間差が 5%以上の事象はなかった。

発現割合が 2%以上であった本薬／プラセボと関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE のうち、本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象は、COVID-19 のみで 2.2%（6 例）及び 0.4%（1 例）であった。本薬／プラセボと関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE のうち、プラセボ＋R^2 群で本薬＋R^2 群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象はなかった。

2.1.1.4.1.3. レナリドミドと関連のあるグレード 3 又は 4 の有害事象

FL-SAF では、レナリドミドと関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE は本薬＋R^2 群で 274 例中 154 例（56.2%）、プラセボ＋R^2 群で 272 例中 136 例（50.0%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.17.1】。

レナリドミドと関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE で、発現割合の群間差が 5%以上の事象はなかった。

発現割合が 2%以上であったレナリドミドと関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE のうち、本薬＋R^2群でプラセボ＋R^2群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象は、COVID-19 のみで 2.9%（8 例）及び 0.4%（1 例）であった。レナリドミドと関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE のうち、プラセボ＋R^2群で本薬＋R^2群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象はなかった。

2.1.1.4.1.4. リツキシマブと関連のあるグレード 3 又は 4 の有害事象

FL-SAF では、リツキシマブと関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE は本薬＋R^2群で 274 例中 72 例（26.3%）、プラセボ＋R^2群で 272 例中 69 例（25.4%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.19.1】。

リツキシマブと関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE で、発現割合の群間差が 5%以上の事象はなかった。

発現割合が 2%以上であったリツキシマブと関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE のうち、発現割合の群間差が 2 倍超であった事象はなかった。

全体-SAF での本薬／プラセボ、レナリドミド又はリツキシマブと関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE の結果は、FL-SAF と同様であった。FL-SAF 及び全体-SAF での本薬／プラセボ、レナリドミド又はリツキシマブと関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.1.3.1 項】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.1.3.2 項】に示す。

2.1.1.4.2. 102 試験

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法、6 例）では、グレード 3 以上の TEAE は 2 例（33.3%）に発現し、内訳はリンパ球数減少及びリンパ球減少症で各 1 例（16.7%）であった。いずれも本薬との関連ありと判断された【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 16】【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 3.2.14.1.1】。

グループ 3（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、6 例）では、グレード 3 以上の TEAE は 5 例（83.3%）に発現し、2 例以上に発現した事象は好中球減少症及び好中球数減少で各 2 例（33.3%）であった。本薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE は好中球数減少 1 例であった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 3.2.14.1.3】。

グループ 4a（R/R DLBCL、本薬＋パルサクリシブ、6 例）では、グレード 3 以上の TEAE は 4 例（66.7%）に発現し、2 例以上に発現した事象は好中球数減少 2 例（33.3%）であった。本薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE は 3 例（50.0%）に発現し、内訳は好中球数減少が 2 例、好中球減少症、リンパ球数減少及び白血球数減少が各 1 例であった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 3.2.14.1.4】。

グループ 5（未治療 DLBCL、本薬＋レナリドミド＋R-CHOP、6 例）では、グレード 3 以上の TEAE は全被験者に発現し、最も多く発現した事象は貧血、好中球数減少及び白血球数減少で各 5 例（83.3%）であった。本薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE は 2 例（33.3%）に発現し、内訳はリンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少が各 2 例、発熱性好中球減少症が 1 例であった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 3.2.14.1.5】。

いずれのグループでもグレード 5 の TEAE は認められなかった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 3.2.4.1】【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 3.2.4.3】【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 3.2.4.4】【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 3.2.4.5】。

2.1.1.4.3. 5574-01 試験

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、グレード 3 以上の TEAE は 8 例（50.0%）に発現した。2 例以上に発現したグレード 3 以上の TEAE は、好中球減少症 4

例（25.0%）及び血小板減少症 3 例（18.8%）であり、その他の事象は各 1 例であった【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR Table 14.2.9】。グレード 5 の TEAE は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR Table 16】。本薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE は 4 例（25.0%）に発現した【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR Table 14.2.10】。

2.1.1.4.4. C201 試験

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、グレード 3 以上の TEAE は 40 例（43.5%）に発現した。最も多く発現したグレード 3 以上の TEAE は疾患進行 10 例（10.9%）であり、次いで好中球減少症（好中球数減少を含む）9 例（9.8%）、血小板減少症（血小板数減少を含む）4 例（4.3%）、貧血及び肺炎で各 3 例（3.3%）であった【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 27】。グレード 5 の TEAE は 9 例（9.8%）に発現し、このうち 8 例は疾患進行であり、残りの 1 例ではグレード 5 の心不全、肺炎及び呼吸不全が発現した【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 14.3.1.3.1】。本薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE は 10 例（10.9%）に発現した【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 14.3.1.15.1】。

2.1.2. 死亡

2.1.2.1. 301 試験

FL-SAF での試験期間中の全ての死亡及び死亡理由の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.38.1】に示す。疾患進行による死亡は、本薬＋R^2 群で 5 例（1.8%）、プラセボ＋R^2 群 17 例（6.3%）であり、本薬＋R^2 群で数値的に少なかった。全ての死亡の一覧を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Listing 2.6.1.1】に示す。

FL-SAF での死亡に至った TEAE を Table 12 に、死亡に至った AE を含む重篤な AE の一覧を 9.7 項（全体-SAF での一覧）に示す。

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＋R^2 群で 274 例中 6 例（2.2%）、プラセボ＋R^2 群で 272 例中 6 例（2.2%）であった。

本薬＋R^2 群で発現した SOC 別の死亡に至った TEAE は、「感染症および寄生虫症」3 例（1.1%）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」2 例（0.7%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」1 例（0.4%）であった。PT 別の死亡に至った TEAE では、COVID-19 が 2 例（0.7%）に発現し、その他の事象は各 1 例（0.4%）での発現であった。本薬＋R^2 群では、本薬、レナリドミド又はリツキシマブと関連のある死亡に至った TEAE は認められなかった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.16.1】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.18.1】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.20.1】。

プラセボ＋R^2 群で発現した SOC 別の死亡に至った TEAE は、「感染症および寄生虫症」5 例（1.8%）及び「心臓障害」1 例（0.4%）であった。PT 別の死亡に至った TEAE では、COVID-19 肺炎が 2 例（0.7%）に発現し、その他の事象は各 1 例（0.4%）での発現であった。プラセボ＋R^2 群では、プラセボと関連のある死亡に至った TEAE は 2 例（心不全及び敗血症）、レナリドミドと関連のある死亡に至った TEAE は 2 例（心不全及び敗血症）、リツキシマブと関連のある死亡に至った TEAE は 1 例（敗血症）に認められた【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.16.1】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.18.1】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.20.1】。一方、治験依頼者はこれらの事象はプラセボとの関連なしと判断した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、15 項】。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。

両群とも、死亡に至った TEAE のほとんどは SOC の「感染症および寄生虫症」であった。

FL-SAF での死亡に至った TEAE（治験薬と関連のある事象を含む）の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.1.1 項】に示す。

Table 12: 301 試験：死亡に至った TEAE（FL-SAF）

MedDRA SOC, n(%) PT, n (%)	Tafasitamab+R^2 (N = 274)	Placebo+R^2 (N = 272)	Total (N = 546)
全ての死亡に至った TEAE	6 (2.2)	6 (2.2)	12 (2.2)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
心不全	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
死亡	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (1.5)
気管支肺アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
COVID-19	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
COVID-19 肺炎	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
肺炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
胃腺癌	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
大腸のカルチノイド腫瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

Note: Participants were counted once under each MedDRA SOC and PT.
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.24.1

全体-SAF での試験期間中の全ての死亡及び死亡理由の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.38.3】に示す。

全体-SAF での死亡に至った TEAE を Table 13 に、死亡に至った AE を含む重篤な AE の一覧を 9.7 項に示す。

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＋R^{2}群で 327 例中 8 例（2.4%）、プラセボ＋R^{2}群で 325 例中 8 例（2.5%）であった。

本薬＋R^{2}群で発現した SOC 別の死亡に至った TEAE は、「感染症および寄生虫症」3 例（0.9%）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」2 例（0.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「神経系障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」各 1 例（0.3%）であった。PT 別の死亡に至った TEAE では、COVID-19 が 2 例（0.6%）に発現し、その他の事象は各 1 例（0.3%）での発現であった。

プラセボ＋R^{2}群で発現した SOC 別の死亡に至った TEAE は、「感染症および寄生虫症」5 例（1.5%）、「心臓障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「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）」各 1 例（0.3%）であった。PT 別の死亡に至った TEAE では、COVID-19 肺炎が 2 例（0.6%）に発現し、その他の事象は各 1 例（0.3%）での発現であった。

本薬＋R²群では、本薬、レナリドミド又はリツキシマブと関連のある死亡に至った TEAE は認められなかった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.16.3】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.18.3】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.20.3】。

プラセボ＋R²群では、プラセボと関連のある死亡に至った TEAE は 2 例（0.6%）に認められ、内訳は SOC「心臓障害」の心不全及び SOC「感染症および寄生虫症」の敗血症で各 1 例（0.3%）であった。レナリドミドと関連のある死亡に至った TEAE は 2 例（0.6%）に認められ、内訳は SOC「心臓障害」の心不全及び SOC「感染症および寄生虫症」の敗血症で各 1 例（0.3%）であった。リツキシマブと関連のある死亡に至った TEAE は 1 例（0.3%）に認められ、SOC「感染症および寄生虫症」の敗血症であった。

全体-SAF での死亡に至った TEAE（治験薬と関連のある事象を含む）の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.1.2 項】に示す。

Table 13: 301 試験：死亡に至った TEAE（全体-SAF）

MedDRA SOC, n (%) **PT, n (%)**	**Tafasitamab+R²** **(N = 327)**	**Placebo+R²** **(N = 325)**	**Total** **(N = 652)**
全ての死亡に至った TEAE	8 (2.4)	8 (2.5)	16 (2.5)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
心不全	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
死亡	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
多臓器機能不全症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	3 (0.9)	5 (1.5)	8 (1.2)
気管支肺アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
COVID-19	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
COVID-19 肺炎	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.3)
肺炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)
胃腺癌	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
大腸のカルチノイド腫瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
神経系障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
脳出血	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
肺出血	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)

Note: Participants were counted once under each MedDRA SOC and PT.
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.24.3

2.1.2.2. 102 試験

グループ 1、グループ 3、グループ 4a 及びグループ 5 のいずれでも死亡に至った TEAE は認められなかった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 14】。

2.1.2.3. 5574-01 試験

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、試験期間中に死亡は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR Table 14.2.15】。

2.1.2.4. C201 試験

死亡に至った AE を含む重篤な AE の一覧を 9.10 項に示す。

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、死亡に至った TEAE は 9 例（9.8%）に発現した。このうち 8 例は疾患進行であり、残りの 1 例は呼吸不全及び心不全を伴った重症の肺炎であった。いずれも本薬との関連なしと判断された。

2.1.3. 重篤な有害事象

2.1.3.1. 301 試験

2.1.3.1.1. 全ての重篤な有害事象

FL-SAF のいずれかの群で発現割合が 1%以上であった重篤な TEAE を Table 14 に、重篤な AE の一覧を 9.7 項（全体-SAF での一覧）に示す。

重篤な TEAE は本薬＋R^2 群で 274 例中 99 例（36.1%）、プラセボ＋R^2 群で 272 例中 86 例（31.6%）に発現し、これには全体で 12 例（2.2%）の死亡に至った TEAE が含まれた（2.1.2.1 項）。ほとんどの重篤な TEAE は各群 10 例未満での発現であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.8.1】。

本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が 2%以上高かった重篤な 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）であった。プラセボ＋R^2 群で本薬＋R^2 群に比べて発現割合が 2%以上高かった重篤な TEAE はなかった。

発現割合が 2%以上であった重篤な TEAE のうち、本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象は、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）であった。発現割合が 2%以上であった重篤な TEAE のうち、プラセボ＋R^2 群で本薬＋R^2 群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象はなかった。

FL-SAF での重篤な TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.2.1 項】に示す。

Table 14: 301 試験：いずれかの群で発現割合が 1%以上であった重篤な TEAE（FL-SAF）

MedDRA PT, n (%)	Tafasitamab+R^2 (N = 274)	Placebo+R^2 (N = 272)	Total (N = 546)
全ての重篤な TEAE	99 (36.1)	86 (31.6)	185 (33.9)
肺炎	21 (7.7)	13 (4.8)	34 (6.2)
COVID-19	19 (6.9)	7 (2.6)	26 (4.8)
COVID-19 肺炎	14 (5.1)	5 (1.8)	19 (3.5)
急性腎障害	8 (2.9)	4 (1.5)	12 (2.2)
発熱性好中球減少症	7 (2.6)	6 (2.2)	13 (2.4)
発熱	4 (1.5)	7 (2.6)	11 (2.0)
敗血症	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
好中球減少症	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
腹痛	0 (0.0)	5 (1.8)	5 (0.9)
下痢	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.5)

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.
Source: INCMOR 0208-301 CSR Tables 3.2.7.1 and 3.2.8.1

全体-SAF のいずれかの群で発現割合が 1%以上であった重篤な TEAE を Table 15 に、重篤な AE の一覧を 9.7 項に示す。

重篤な TEAE は本薬＋R^2 群で 327 例中 125 例（38.2%）、プラセボ＋R^2 群で 325 例中 110 例（33.8%）に発現し、これには全体で 16 例（2.5%）の死亡に至った TEAE が含まれた（2.1.2.1 項）。発現割合が 10%以上の重篤な TEAE はなかった。

本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が 2%以上高かった重篤な 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）であった。プラセボ＋R^2 群で本薬＋R^2 群に比べて発現割合が 2%以上高かった重篤な TEAE はなかった。

発現割合が 2%以上であった重篤な TEAE のうち、本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象は、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）であった。発現割合が 2%以上であった重篤な TEAE のうち、プラセボ＋R^2 群で本薬＋R^2 群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象はなかった。

全体-SAF での重篤な TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.2.2 項】に示す。

Table 15: 301 試験：いずれかの群で発現割合が 1%以上であった重篤な TEAE（全体-SAF）

MedDRA PT, n (%)	Tafasitamab+R^2 (N = 327)	Placebo+R^2 (N = 325)	Total (N = 652)
全ての重篤な TEAE	125 (38.2)	110 (33.8)	235 (36.0)
肺炎	25 (7.6)	15 (4.6)	40 (6.1)
COVID-19	21 (6.4)	8 (2.5)	29 (4.4)
COVID-19 肺炎	17 (5.2)	7 (2.2)	24 (3.7)
急性腎障害	9 (2.8)	6 (1.8)	15 (2.3)
発熱性好中球減少症	9 (2.8)	10 (3.1)	19 (2.9)
発熱	6 (1.8)	11 (3.4)	17 (2.6)
敗血症	4 (1.2)	5 (1.5)	9 (1.4)
腹痛	0 (0.0)	5 (1.5)	5 (0.8)

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.
Source: INCMOR 0208-301 CSR Tables 3.2.7.3 and 3.2.8.3

2.1.3.1.2. 本薬／プラセボと関連のある重篤な有害事象

FL-SAF で、本薬／プラセボと関連のある重篤な TEAE は本薬＋R^2 群で 274 例中 29 例（10.6%）、プラセボ＋R^2 群で 272 例中 32 例（11.8%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.21.1】。本薬／プラセボと関連のある重篤な TEAE で、発現割合の群間差が 2%以上の事象はなかった。

2.1.3.1.3. レナリドミドと関連のある重篤な有害事象

FL-SAF で、レナリドミドと関連のある重篤な TEAE は本薬＋R^2 群で 274 例中 35 例（12.8%）、プラセボ＋R^2 群で 272 例中 38 例（14.0%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.22.1】。

本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が 2%以上高かったレナリドミドと関連のある重篤な TEAE は、COVID-19 のみで 2.9%（8 例）及び 0.4%（1 例）であった。プラセボ＋R^2 群で本薬＋R^2 群に比べて発現割合が 2%以上高かったレナリドミドと関連のある重篤な TEAE はなかった。

2.1.3.1.4. リツキシマブと関連のある重篤な有害事象

FL-SAF で、リツキシマブと関連のある重篤な TEAE は本薬＋R^2 群で 274 例中 17 例（6.2%）、プラセボ＋R^2 群で 272 例中 24 例（8.8%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.23.1】。リツキシマブと関連のある重篤な 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 での本薬／プラセボ、レナリドミド又はリツキシマブと関連のある重篤な TEAE の結果は、FL-SAF と同様であった。FL-SAF 及び全体-SAF での本薬／プラセボ、レナリドミド又はリツキシマブと関連のある重篤な TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.2.1 項】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.2.2 項】に示す。

2.1.3.2. 102 試験

重篤な AE の一覧を 9.8 項に示す。

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法、6 例）では、重篤な TEAE は認められなかった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 21】。

グループ 3（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、6 例）では、重篤な TEAE は 2 例（33.3%）に発現し、内訳は COVID-19 及び肝障害で各 1 例（16.7%）であった。いずれも本薬との関連なしと判断された【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 3.2.15.1.3】。

グループ 4a（R/R DLBCL、本薬＋パルサクリシブ、6 例）では、重篤な TEAE は 1 例（16.7%）に発現し、下痢であった。本事象は本薬との関連なしと判断された【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 3.2.15.1.4】。

グループ 5（未治療 DLBCL、本薬＋レナリドミド＋R-CHOP、6 例）では、重篤な TEAE は 1 例（16.7%）に発現し、意識レベルの低下及び虚血性視神経症であった。いずれも本薬との関連なしと判断された【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 3.2.15.1.5】。

2.1.3.3. 5574-01 試験

12.0 mg/kg コホートでの重篤な AE の一覧を 9.9 項に示す。

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、重篤な TEAE は 5 例（31.3%）に発現し、内訳は細菌感染、発熱性好中球減少症、急性中耳炎、ヘモフィルス性肺炎、肺炎球菌性肺炎、副鼻腔炎及び腫瘍崩壊症候群で各 1 例（6.3%）であった【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR Table 14.2.12】。このうち、発熱性好中球減少症及び腫瘍崩壊症候群は本薬との関連ありと判断された【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR Table 14.2.13】。

2.1.3.4. C201 試験

重篤な AE の一覧を 9.10 項に示す。

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、重篤な TEAE は 30 例（32.6%）に発現した。最も多く発現した重篤な TEAE は、疾患進行 11 例（12.0%）であり、次いで肺炎 3 例（3.3%）、貧血及び帯状疱疹で各 2 例（2.2%）であった【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 14.3.1.8】。本薬と関連のある重篤な TEAE は 4 例（4.3%）に発現し、その内訳は骨髄異形成症候群、陰部帯状疱疹、注入に伴う反応（報告用語：呼吸困難）及び発熱性好中球減少症であった【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 14.3.1.16】。

2.1.4. その他の重要な有害事象

2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.4.1.1. 301 試験

2.1.4.1.1.1. 本薬／プラセボの投与中止に至った有害事象

FL-SAF では、本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE は本薬＋R^2 群で 274 例中 30 例（10.9%）、プラセボ＋R^2 群で 272 例中 18 例（6.6%）に発現した（Table 16）。

本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 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。プラセボ＋R^2 群で本薬＋R^2 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 はなかった。

FL-SAF での本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.3.1.1.1 項】に示す。

Table 16: 301 試験：いずれかの群で 2 例以上に発現した本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE（FL-SAF）

MedDRA SOC, n (%) PT, n (%)	Tafasitamab+R^2 (N = 274)	Placebo+R^2 (N = 272)	Total (N = 546)
全ての本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE	30 (10.9)	18 (6.6)	48 (8.8)
血液およびリンパ系障害	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (0.9)
血小板減少症	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.8)	0 (0.0)	5 (0.9)
発熱	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
感染症および寄生虫症	11 (4.0)	8 (2.9)	19 (3.5)
COVID-19	5 (1.8)	2 (0.7)	7 (1.3)
COVID-19 肺炎	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
肺炎	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
注入に伴う反応	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)

Note: Participants were counted once under each MedDRA SOC and PT.
Source: INCMOR 0208-301 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 は本薬＋R^{2}群で 327 例中 38 例（11.6%）、プラセボ＋R^{2}群で 325 例中 20 例（6.2%）に発現した（Table 17）。

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。

全体-SAF での本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.3.1.1.2 項】に示す。

Table 17: 301 試験：いずれかの群で 2 例以上に発現した本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE（全体-SAF）

MedDRA SOC, n (%) PT, n (%)	Tafasitamab+R^2 (N = 327)	Placebo+R^2 (N = 325)	Total (N = 652)
全ての本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE	38 (11.6)	20 (6.2)	58 (8.9)
血液およびリンパ系障害	4 (1.2)	2 (0.6)	6 (0.9)
血小板減少症	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.5)	0 (0.0)	5 (0.8)
発熱	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.5)
感染症および寄生虫症	14 (4.3)	9 (2.8)	23 (3.5)
COVID-19	5 (1.5)	2 (0.6)	7 (1.1)
COVID-19 肺炎	4 (1.2)	1 (0.3)	5 (0.8)
肺炎	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (0.6)
敗血症	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.2)	0 (0.0)	4 (0.6)
注入に伴う反応	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.5)

Note: Participants were counted once under each MedDRA SOC and PT.
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.28.3

2.1.4.1.1.2. レナリドミドの投与中止に至った有害事象

FL-SAF では、レナリドミドの投与中止に至った TEAE 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%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.29.1】。

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。

全体-SAF では、レナリドミドの投与中止に至った TEAE 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%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.29.3】。

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。

FL-SAF 及び全体-SAF でのレナリドミドの投与中止に至った TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.3.1.2.1 項】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.3.1.2.2 項】に示す。

2.1.4.1.1.3. リツキシマブの投与中止に至った有害事象

FL-SAF では、リツキシマブの投与中止に至った TEAE 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%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.30.1】。

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%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.30.3】。

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。

FL-SAF 及び全体-SAF でのリツキシマブの投与中止に至った TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.3.1.3.1 項】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.3.1.3.2 項】に示す。

2.1.4.1.2. 102 試験

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法、6 例）及びグループ 3（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、6 例）では、本薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 14】。

グループ 4a（R/R DLBCL、本薬＋パルサクリシブ、6 例）では、本薬の投与中止に至った TEAE は 1 例（16.7%）に認められ、皮膚炎であった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 3.2.17.1.4】。

グループ 5（未治療 DLBCL、本薬＋レナリドミド＋R-CHOP、6 例）では、本薬の投与中止に至った TEAE は 1 例（16.7%）に認められ、虚血性視神経症であった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 3.2.17.1.5】。

2.1.4.1.3. 5574-01 試験

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、本薬の投与中止に至った TEAE は 1 例（6.3%）に認められ、発熱性好中球減少症及び好中球減少症であった【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR Table 14.2.14】。

2.1.4.1.4. C201 試験

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、本薬の投与中止に至った TEAE は 13 例（14.1%）に発現した。最も多く発現した本薬の投与中止に至った TEAE は疾患進行 4 例（4.3%）であり、その他の事象は各 1 例（1.1%）での発現であった【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 14.3.1.6】。

2.1.4.2. 治験薬の投与変更に至った有害事象

2.1.4.2.1. 301 試験

投与変更のガイドラインは 301 試験の治験実施計画書 6.5 項【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、Appendix 16.1.1】に示す。

2.1.4.2.1.1. 本薬／プラセボの投与変更に至った有害事象

301 試験では、本薬／プラセボ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／プラセボの減量は認めず、2 日以内であれば本薬／プラセボの投与延期を認めた。3 日以上の投与延期が必要な場合には当該投与をスキップし、次回の規定時点に投与することとした。

FL-SAF では、本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE 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%）に発現した（Table 18）。

本薬＋R^{2}群でプラセボ＋R^{2}群に比べて発現割合が 5%以上高かった本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE は、注入に伴う反応のみで 7.7%（21 例）及び 1.5%（4 例）であった。プラセボ＋

R^2群で本薬＋R^2群に比べて発現割合が 5%以上高かった本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE はなかった。

Table 18: 301 試験：いずれかの群で発現割合が 2%以上であった本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE（FL-SAF）

MedDRA SOC, n (%) **PT, n (%)**	**Tafasitamab+R^2** **(N = 274)**	**Placebo+R^2** **(N = 272)**	**Total** **(N = 546)**
全ての本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE	203 (74.1)	190 (69.9)	393 (72.0)
血液およびリンパ系障害	101 (36.9)	92 (33.8)	193 (35.3)
貧血	4 (1.5)	6 (2.2)	10 (1.8)
発熱性好中球減少症	10 (3.6)	6 (2.2)	16 (2.9)
好中球減少症	89 (32.5)	80 (29.4)	169 (31.0)
血小板減少症	13 (4.7)	17 (6.3)	30 (5.5)
血液およびリンパ系障害	16 (5.8)	14 (5.1)	30 (5.5)
下痢	8 (2.9)	6 (2.2)	14 (2.6)
悪心	5 (1.8)	6 (2.2)	11 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (10.9)	23 (8.5)	53 (9.7)
疲労	8 (2.9)	0 (0.0)	8 (1.5)
発熱	14 (5.1)	11 (4.0)	25 (4.6)
感染症および寄生虫症	111 (40.5)	91 (33.5)	202 (37.0)
気管支炎	6 (2.2)	3 (1.1)	9 (1.6)
COVID-19	56 (20.4)	45 (16.5)	101 (18.5)
COVID-19 肺炎	9 (3.3)	3 (1.1)	12 (2.2)
インフルエンザ	6 (2.2)	5 (1.8)	11 (2.0)
肺炎	22 (8.0)	13 (4.8)	35 (6.4)
気道感染	9 (3.3)	5 (1.8)	14 (2.6)
上気道感染	8 (2.9)	2 (0.7)	10 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	27 (9.9)	7 (2.6)	34 (6.2)
注入に伴う反応	21 (7.7)	4 (1.5)	25 (4.6)
臨床検査	18 (6.6)	22 (8.1)	40 (7.3)
好中球数減少	13 (4.7)	15 (5.5)	28 (5.1)
腎および尿路障害	9 (3.3)	6 (2.2)	15 (2.7)
急性腎障害	6 (2.2)	3 (1.1)	9 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	14 (5.1)	10 (3.7)	24 (4.4)
発疹	8 (2.9)	4 (1.5)	12 (2.2)

Note 1: Participants were counted once under each MedDRA SOC and PT.
Note 2: For tafasitamab/placebo, dose modification included dose interruption, dose skipped, and dose delay. As per Protocol, dose reduction was not permitted for tafasitamab/placebo.
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.26.1

全体-SAF では、本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE は本薬＋R²群で 327 例中 245 例（74.9%）、プラセボ＋R²群で 325 例中 229 例（70.5%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.26.3】。

本薬＋R²群でプラセボ＋R²群に比べて発現割合が 5%以上高かった本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE は、注入に伴う反応のみで 7.3%（24 例）及び 1.2%（4 例）であった。プラセボ＋R²群で本薬＋R²群に比べて発現割合が 5%以上高かった本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE はなかった。

FL-SAF 及び全体-SAF での本薬／プラセボの投与変更に至った TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.3.2.1.1 項】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.3.2.1.2 項】に示す。

2.1.4.2.1.2. レナリドミドの投与変更に至った有害事象

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。

FL-SAF では、レナリドミドの投与変更に至った TEAE は本薬＋R²群で 274 例中 210 例（76.6%）、プラセボ＋R²群で 272 例中 197 例（72.4%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.25.1】。

本薬＋R²群でプラセボ＋R²群に比べて発現割合が 5%以上高かったレナリドミドの投与変更に至った TEAE は、COVID-19 のみで 19.3%（53 例）及び 13.6%（37 例）であった。プラセボ＋R²群で本薬＋R²群に比べて発現割合が 5%以上高かったレナリドミドの投与変更に至った TEAE はなかった。

全体-SAF では、レナリドミドの投与変更に至った TEAE は本薬＋R²群で 327 例中 250 例（76.5%）、プラセボ＋R²群で 325 例中 239 例（73.5%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.25.3】。

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。

FL-SAF 及び全体-SAF でのレナリドミドの投与変更に至った TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.3.2.2.1 項】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.3.2.2.2 項】に示す。

2.1.4.2.1.3. リツキシマブの投与変更に至った有害事象

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。治験実施計画書でリツキシマブの減量は認めなかった。

FL-SAF では、リツキシマブの投与変更に至った TEAE は本薬＋R²群で 274 例中 124 例（45.3%）、プラセボ＋R²群で 272 例中 125 例（46.0%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.27.1】。

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。

全体-SAF では、リツキシマブの投与変更に至った TEAE は本薬＋R²群で 327 例中 152 例（46.5%）、プラセボ＋R²群で 325 例中 152 例（46.8%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.27.3】。

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。

FL-SAF 及び全体-SAF でのリツキシマブの投与変更に至った TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.3.2.3.1 項】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.3.2.3.2 項】に示す。

2.1.4.2.2. 102 試験

102 試験では、本薬の中断（投与中断及び次回の計画された投与の延期を含む）及び減量に至った TEAE を提示する。本薬の減量に至った TEAE はいずれのグループでも認められなかった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 14】。

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法、6 例）では、本薬の中断に至った TEAE は認められなかった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 3.2.19.1.1】。

グループ 3（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、6 例）では、本薬の中断に至った TEAE は 2 例（33.3%）に発現し、内訳は好中球数減少 2 例（33.3%）、肝障害 1 例（16.7%）であった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 3.2.19.1.3】。

グループ 4a（R/R DLBCL、本薬＋パルサクリシブ、6 例）では、本薬の中断に至った TEAE は 4 例（66.7%）に発現し、内訳は下痢 2 例（33.3%）、COVID-19、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少及び皮膚炎で各 1 例（16.7%）であった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 3.2.19.1.4】。

グループ 5（未治療 DLBCL、本薬＋レナリドミド＋R-CHOP、6 例）では、本薬の中断に至った TEAE は 3 例（50.0%）に発現し、内訳は発熱性好中球減少症 3 例（50.0%）及び意識レベルの低下 1 例（16.7%）であった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR Table 3.2.19.1.5】。

2.1.4.2.3. 5574-01 試験

5574-01 試験では、本薬の投与中断、投与減速及び投与延期に至った TEAE を提示する。
12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、本薬の投与中断及び投与減速に至った TEAE はそれぞれ 11 例（68.8%）及び 4 例（25.0%）に発現し、いずれも注入に伴う反応であった。本薬の投与延期に至った TEAE は 6 例（37.5%）に認められ、最も多く発現した事象は血小板減少症 4 例（25.0%）であり、その他の事象はいずれも各 1 例（6.3%）であった【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR Table 14.2.14】。

2.1.4.2.4. C201 試験

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、本薬の投与変更（投与延期又は投与中止）に至った TEAE は 36 例（39.1%）に発現し、これには投与延期 26 例及び投与中止 13 例が含まれた【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR、12.2.1 項】。本薬の投与変更に至った TEAE の一覧を【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Listing 16.2.7.5.2】に示す。

2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1. 特に注目すべき有害事象

2.1.5.1.1. 301 試験

AESI の説明は 1.1.2.1 項に示した。

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 19）。最も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、いずれもグレード 3 であり、発現割合は本薬＋R^2 群で 5.8%（16 例）、プラセボ＋R^2 群で 2.6%（7 例）であった。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。

Table 19: 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.
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.33.1

全体-SAF では、AESI は本薬＋R^2 群で 327 例中 26 例（8.0%）、プラセボ＋R^2 群で 325 例中 15 例（4.6%）に発現した（Table 20）。最も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、いずれもグレード 3 であり、発現割合は本薬＋R^2 群で 6.1%（20 例）、プラセボ＋R^2 群で 2.8%（9 例）であった。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。

Table 20: 301 試験：AESI（全体-SAF）

AESI, n (%)	Tafasitamab+R^2 (N = 327)	Placebo+R^2 (N = 325)	Total (N = 652)
全ての AESI	26 (8.0)	15 (4.6)	41 (6.3)
サイトカイン放出症候群関連事象	4 (1.2)	4 (1.2)	8 (1.2)
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	20 (6.1)	9 (2.8)	29 (4.4)
進行性多巣性白質脳症	0 (0.0)	1 (0.3)	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 (0.6)	1 (0.3)	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.
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.33.3

FL-SAF 及び全体-SAF での AESI の要約をモジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.3.3.1 項及び 10.2.3.3.2 項に示す。

FL-SAF 及び全体-SAF での PT（eCRF）に基づく AESI を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.31.1】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.31.3】に示す。

AESI の叙述を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、15 項】に示す。

2.1.5.1.1.1. サイトカイン放出症候群関連事象

301 試験の FL-SAF では、サイトカイン放出症候群関連事象は本薬＋R^2 群で 274 例中 3 例（1.1%）、プラセボ＋R^2 群で 272 例中 3 例（1.1%）に発現した（Table 19）。

- 本薬＋R²群では、発現した事象はグレード 1（1 例）又はグレード 2（2 例）であった。事象発現までの期間の中央値は 1.0 日（範囲：1～13 日）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.34.1】。事象の最長持続期間の中央値は 1.0 日（範囲：1～2 日）であった。
- プラセボ＋R²群では、発現した事象はグレード 1（2 例）又はグレード 2（1 例）であった。事象発現までの期間の中央値は 4.0 日（範囲：1～6 日）であった。事象の最長持続期間の中央値は 3.0 日（範囲：2～7 日）であった。

全体-SAF では、サイトカイン放出症候群関連事象は本薬＋R²群で 327 例中 4 例（1.2%）、プラセボ＋R²群で 325 例中 4 例（1.2%）に発現した（Table 20）。

- 本薬＋R²群では、発現した事象はグレード 1（2 例）又はグレード 2（2 例）であった。事象発現までの期間の中央値は 1.0 日（範囲：1～13 日）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.34.3】。事象の最長持続期間の中央値は 1.0 日（範囲：1～2 日）であった。
- プラセボ＋R²群では、発現した事象はグレード 1（3 例）又はグレード 2（1 例）であった。事象発現までの期間の中央値は 2.5 日（範囲：1～6 日）であった。事象の最長持続期間の中央値は 5.0 日（範囲：2～16 日）であった。

サイトカイン放出症候群関連事象の発現は少なく、低グレードであり、投与中断及び支持療法［抗ヒスタミン薬及び／又はアセトアミノフェン又はメチルプレドニゾロン等（臨床的に必要な場合）］により管理可能であった。医療機関のガイドラインに従い、輸液、昇圧薬及び酸素が投与された。また、治験実施計画書に従い、回復後に前投薬を行って次回投与を実施できた（モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Appendix 16.1.1、治験実施計画書 6.5.2.2 項及び 6.6.1 項）。全体-SAF での AESI の一覧を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Listing 2.7.11.1】に示す。

2.1.5.1.1.2. B 型肝炎再活性化

301 試験では、B 型肝炎再活性化は FL-SAF 及び全体-SAF のいずれでも発現しなかった（Table 19、Table 20）。

2.1.5.1.1.3. グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象

301 試験の FL-SAF では、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%）に発現した（Table 19）。

- 本薬＋R²群では、発現した事象はいずれもグレード 3 であった。2 例以上に発現した PT は、発疹及び斑状丘疹状皮疹（各 3 例）並びに注入に伴う反応（2 例）であった。事象発現までの期間の中央値は 11.0 日（範囲：1～302 日）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.34.1】。事象の最長持続期間の中央値は 8.0 日（範囲：1～22 日）であった。
- プラセボ＋R²群では、発現した事象はいずれもグレード 3 であった。2 例以上に発現した PT はなかった。事象発現までの期間の中央値は 14.0 日（範囲：1～43 日）であった。事象の最長持続期間の中央値は 7.0 日（範囲：1～8 日）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%）に発現した（Table 20）。

- 本薬＋R²群では、発現した事象はいずれもグレード 3 であった。2 例以上に発現した PT は、注入に伴う反応、発疹及び斑状丘疹状皮疹（各 3 例）、過敏症及び紅斑性皮疹（各 2 例）であった。事象発現までの期間の中央値は 11.0 日（範囲：1～311 日）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.34.3】。事象の最長持続期間の中央値は 6.5 日（範囲：1～22 日）であった。

- プラセボ＋R²群では、発現した事象はいずれもグレード 3 であった。2 例以上に発現した PT は発疹（2 例）のみであった。事象発現までの期間の中央値は 14.0 日（範囲：1～142 日）であった。事象の最長持続期間の中央値は 7.0 日（範囲：1～40 日）であった。

全体として、グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象は、投与中断及び支持療法（抗ヒスタミン薬及び／又はアセトアミノフェン又はメチルプレドニゾロン等）により管理可能であった。少数の重症例に対しては、医療機関のガイドラインに従い、輸液、昇圧薬及び酸素が投与された（モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Appendix 16.1.1、治験実施計画書 6.5.2.2 項及び 6.6.1 項）。注入に伴う反応関連事象から回復した後、ほとんどの被験者は適切な予防により次の投与を受けることができた。全体-SAF での AESI の一覧を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Listing 2.7.11.1】に示す。

2.1.5.1.1.4. 進行性多巣性白質脳症

301 試験の FL-SAF では、進行性多巣性白質脳症は本薬＋R² 群では発現せず、プラセボ＋R² 群で 272 例中 1 例（0.4%）に発現した（Table 19）。発現した事象はグレード 3 であった。事象発現までの期間は 380 日、事象の持続期間は 36 日であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.34.1】。

全体-SAF では、進行性多巣性白質脳症は本薬＋R² 群では発現せず、プラセボ＋R² 群で 325 例中 1 例（0.3%）に発現し、FL-SAF で既述した被験者であった（Table 20）。

2.1.5.1.1.5. 第 2 原発性悪性疾患関連事象

301 試験では、第 2 原発性悪性疾患を eCRF 上での治験責任（分担）医師の判断及びプログラムにより特定した。AESI として事前に定義した PT の第 2 原発性悪性疾患は、いずれの群でも認められなかったことから、本項では第 2 原発性悪性疾患関連事象を MedDRA 個別対応検索式（CMQ）を用いてより包括的に特定した結果を記載する。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。SMQ の「骨髄異形成症候群」から選択した PT は、骨髄異形成症候群、骨髄異形成症候群の転化、分類不能な骨髄異形成症候群、芽球増加を伴う骨髄異形成症候群、多血球系異形成を伴う骨髄異形成症候群、環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群、単一血球系統の異形成を伴う骨髄異形成症候群、骨髄異形成症候群／骨髄増殖性腫瘍オーバーラップ症候群、骨髄系成熟停止及び骨髄様化生であった。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 AE 又は投与前から存在していた事象が悪化した AE）に該当しない事象も結果に含めた。

FL-SAF では、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 群でプラセボ＋R² 群に比べて高かった（Table 21）。

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。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（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）が回復、その他の 2 例（ホジキン病及び骨髄異形成症候群）が未回復であった（9.11 項）。

Table 21: 301 試験：MedDRA CMQ で特定した第 2 原発性悪性疾患関連事象（FL-SAF）

MedDRA PT, n (%)	Tafasitamab+R^2 (N = 274)	Placebo+R^2 (N = 272)	Total (N = 546)
全ての第 2 原発性悪性疾患関連事象	15 (5.5)	5 (1.8)	20 (3.7)
胃腺癌	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
基底細胞癌	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
乳癌	1 (0.4)[a]	0 (0.0)	1 (0.2)[a]
大腸のカルチノイド腫瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
結腸癌	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経膠芽細胞腫	1 (0.4)[a]	0 (0.0)	1 (0.2)[a]
ホジキン病	0 (0.0)	1 (0.4)[a]	1 (0.2)[a]
肺の悪性新生物	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
悪性黒色腫	1 (0.4)[a]	0 (0.0)	1 (0.2)[a]
骨髄異形成症候群	2 (0.7)[b]	1 (0.4)	3 (0.5)[b]
扁平上皮癌	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
皮膚有棘細胞癌	4 (1.5)[a]	1 (0.4)[a]	5 (0.9)[b]
移行上皮癌	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

[a] 1 例は TEAE ではなかった。
[b] 2 例は TEAE ではなかった。
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.90.1

全体-SAF では、第 2 原発性悪性疾患関連事象は本薬＋R^2 群で 327 例中 18 例（5.5%）、プラセボ＋R^2 群で 325 例中 8 例（2.5%）に発現し、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（Table 22）。

本薬＋R^2 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（9.11 項）。

プラセボ＋R^2 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（9.11 項）。

第 2 原発性悪性疾患関連事象を発現した被験者の詳細（年齢、前治療のライン数及び種類、関連する病歴を含む）は 9.11 項に示す。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。

Table 22: 301 試験：MedDRA CMQ で特定した第 2 原発性悪性疾患関連事象（全体-SAF）

MedDRA PT, n (%)	Tafasitamab+R^2 (N = 327)	Placebo+R^2 (N = 325)	Total (N = 652)
全ての第 2 原発性悪性疾患関連事象	18 (5.5)	8 (2.5)	26 (4.0)
胃腺癌	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
基底細胞癌	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
乳癌	1 (0.3)[a]	0 (0.0)	1 (0.2)[a]
大腸のカルチノイド腫瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
結腸癌	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経膠芽細胞腫	1 (0.3)[a]	0 (0.0)	1 (0.2)[a]
ホジキン病	0 (0.0)	1 (0.3)[a]	1 (0.2)[a]
肺腺癌	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
肺の悪性新生物	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.5)
悪性黒色腫	1 (0.3)[a]	0 (0.0)	1 (0.2)[a]
骨髄異形成症候群	2 (0.6)[b]	1 (0.3)	3 (0.5)[b]
前立腺癌	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
扁平上皮癌	3 (0.9)[c]	0 (0.0)	3 (0.5)
皮膚有棘細胞癌	4 (1.2)[a]	2 (0.6)[b]	6 (0.9)[d]
移行上皮癌	1 (0.3)	0 (0.0)[e]	1 (0.2)

[a] 1 例は TEAE ではなかった。
[b] 2 例は TEAE ではなかった。
[c] 扁平上皮癌を発現した 1 例で上皮内癌が 2 件認められた。
[d] 3 例は TEAE ではなかった。
[e] プラセボ＋R^2 群で移行上皮癌が 1 例に認めれたが、解析時に誤って除外された（本事象は 9.11 項に記載）。
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.90.3

2.1.5.1.1.6. 腫瘍崩壊症候群関連事象

301 試験の FL-SAF では、腫瘍崩壊症候群関連事象は本薬＋R^2 群で 274 例中 2 例（0.7%）、プラセボ＋R^2 群で 272 例中 1 例（0.4%）に発現した（Table 19）。

- 本薬＋R^2 群では、発現した事象はグレード 1（1 例）又はグレード 3（1 例）であった。事象発現までの期間はそれぞれ 15 日及び 71 日であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.34.1】。事象の持続期間はそれぞれ 1 日及び 8 日であった。
- プラセボ＋R^2 群では、発現した事象はグレード 3 であった。事象発現までの期間は 24 日、事象の持続期間は 14 日であった。

全体-SAF では、腫瘍崩壊症候群関連事象は全体で 652 例中 3 例（0.5%）に発現し、いずれも FL-SAF で既述した被験者であった（Table 20）。

全体として、腫瘍崩壊症候群関連事象は管理可能であり、リスクがある被験者にはアロプリノール、ラスブリカーゼ又は同等薬剤の予防投与及び水分補給を推奨した（モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Appendix 16.1.1、治験実施計画書 6.5.6.1 項）。腫瘍崩壊症候群関連事象から回復し

た後、被験者は次の投与を受けることができた。AESI の一覧を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Listing 2.7.11.1】に示す。

2.1.5.1.2. 102 試験

102 試験の本薬の AESI の説明は 1.1.2.1 項に示した。グループ 1、グループ 3、グループ 4a 及びグループ 5 のいずれでも、本薬の AESI は発現しなかった【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR、10.2.3.5.1 項】。

2.1.5.1.3. 5574-01 試験

5574-01 試験では、AESI は設定しなかった。

2.1.5.1.4. C201 試験

C201 試験の本薬の AESI の説明は 1.1.2.1 項に示した。

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、AESI は 3 例（3.3%）に発現した【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 14.3.1.9】。グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象は 1 例（グレード 4）に発現し、PT は注入に伴う反応（報告用語：呼吸困難）であり、重篤な事象であった【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 28】。サイトカイン放出症候群関連事象は 3 例（3.3%）に 4 件発現し、いずれも PT は注入に伴う反応であり、このうち 1 例は上述の報告用語が呼吸困難の事象であった【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 14.3.1.7.2】。過剰投与は認められなかった【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR Table 14.3.1.10】。

2.1.5.2. 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。

2.1.5.2.1. グレード 3 の血液学的有害事象

FL-SAF では、グレード 3 の血液学的 TEAE は本薬＋R^2 群で 274 例中 77 例（28.1%）、プラセボ＋R^2 群で 272 例中 61 例（22.4%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.35.1】。

本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が 2%以上高かったグレード 3 の血液学的 TEAE は、好中球減少症関連事象 24.5%（67 例）及び 17.3%（47 例）及び発熱性好中球減少症 2.9%（8 例）及び 1.1%（3 例）であった。プラセボ＋R^2 群で本薬＋R^2 群に比べて発現割合が 2%以上高かったグレード 3 の血液学的 TEAE はなかった。

グレード 3 の血液学的 TEAE のうち、本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象は、発熱性好中球減少症のみで 2.9%（8 例）及び 1.1%（3 例）であった。プラセボ＋R^2 群で本薬＋R^2 群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象はなかった。

グレード 3 又は 4 の好中球減少症関連事象は、回復まで投与変更及び／又は増殖因子の投与により管理可能であった。また、発熱性好中球減少症を発現した被験者は、医療機関のガイドライン及び治験実施計画書の推奨に従い、抗菌薬の予防投与を受けることとした（モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Appendix 16.1.1、治験実施計画書 6.5.5 項）。

全体-SAF では、グレード 3 の血液学的 TEAE は本薬＋R^2 群で 327 例中 89 例（27.2%）、プラセボ＋R^2 群で 325 例中 79 例（24.3%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.35.3】。

本薬＋R²群でプラセボ＋R²群に比べて発現割合が 2%以上高かったグレード 3 の血液学的 TEAE は、好中球減少症関連事象のみで 23.9%（78 例）及び 19.4%（63 例）であった。プラセボ＋R²群で本薬＋R²群に比べて発現割合が 2%以上高かったグレード 3 の血液学的 TEAE は、血小板減少症関連事象のみで 5.8%（19 例）及び 3.7%（12 例）であった。

グレード 3 の血液学的 TEAE で、発現割合の群間差が 2 倍超の事象はなかった。

2.1.5.2.2. グレード 4 の血液学的有害事象

FL-SAF では、グレード 4 の血液学的 TEAE は本薬＋R²群で 274 例中 51 例（18.6%）、プラセボ＋R²群で 272 例中 64 例（23.5%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.35.1】。

本薬＋R²群でプラセボ＋R²群に比べて発現割合が 2%以上高かったグレード 4 の血液学的 TEAE はなかった。プラセボ＋R²群で本薬＋R²群に比べて発現割合が 2%以上高かったグレード 4 の血液学的 TEAE は、好中球減少症関連事象のみで 20.2%（55 例）及び 15.3%（42 例）であった。

グレード 4 の血液学的 TEAE で、発現割合の群間差が 2 倍超の事象はなかった。

全体-SAF では、グレード 4 の血液学的 TEAE は本薬＋R²群で 327 例中 68 例（20.8%）、プラセボ＋R²群で 325 例中 78 例（24.0%）に発現した【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.35.3】。

本薬＋R²群でプラセボ＋R²群に比べて発現割合が 2%以上高かったグレード 4 の血液学的 TEAE はなかった。プラセボ＋R²群で本薬＋R²群に比べて発現割合が 2%以上高かったグレード 4 の血液学的 TEAE は、好中球減少症関連事象のみで 20.3%（66 例）及び 18.0%（59 例）であった。

グレード 4 の血液学的 TEAE で、発現割合の群間差が 2 倍超の事象はなかった。

2.1.5.2.3. 死亡に至った血液学的有害事象

FL-SAF 及び全体-SAF とも、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 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.36.3】。

FL-SAF 及び全体-SAF での重症又は死亡に至った血液学的 TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.3.4.1 項】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.3.4.2 項】に示す。

2.1.5.3. 特定の有害事象の持続期間

301 試験では、以下に示す特定の PT/CMQ の TEAE の持続期間を検討する。

- 好中球減少症関連事象（グレード 3 以上）：PT の好中球減少症、好中球数減少
- 血小板減少症関連事象（グレード 3 以上）：PT の血小板減少症、血小板数減少
- 感染症および寄生虫症（グレード 3 以上）：SOC の「感染症および寄生虫症」
- 感染性肺炎関連事象（グレード 3 以上）：SMQ コード 20000231、狭域
- 尿路感染関連事象（グレード 3 以上）：高位用語（HLT）の「膀胱感染および炎症」、「泌尿生殖器系感染および炎症 NEC」（NEC：他に分類されない）、「糸球体腎炎およびネフローゼ症候群」
- 敗血症関連事象（グレード 3 以上）：SMQ の敗血症及び無顆粒球症
- 発熱性好中球減少症（全グレード）：PT の発熱性好中球減少症
- 血栓塞栓関連事象（全グレード）：SMQ コード 2000081
- 血栓塞栓関連事象（グレード 3 以上）：SMQ コード 2000081

- 日和見感染関連事象（グレード 3 以上）：SMQ の日和見感染

FL-SAF 及び全体-SAF での PT/CMQ の持続期間の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.3.5.1 項】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.2.3.5.2 項】に示す。

FL-SAF での PT/CMQ の TEAE の持続期間（平均値及び中央値）を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.37.1】に示す。

本薬＋R^{2}群（274 例）で発現割合が 5%以上であった PT/CMQ の TEAE は、敗血症関連事象 47.4%（130 例）、好中球減少症関連事象 45.3%（124 例）、「感染症および寄生虫症」24.5%（67 例）、感染性肺炎関連事象 13.9%（38 例）、全グレードの血栓塞栓関連事象 8.8%（24 例）、血小板減少症関連事象 6.2%（17 例）であった。このうち、持続期間の中央値が最も長かったのは、全グレードの血栓塞栓関連事象で 85.0 日（範囲：3～422 日）であり、最も短かったのは、好中球減少症関連事象及び敗血症関連事象でいずれも 8.0 日（範囲：1～162 日）であった。

プラセボ＋R^{2}群（272 例）で発現割合が 5%以上であった PT/CMQ の TEAE は、敗血症関連事象 44.9%（122 例）、好中球減少症関連事象 43.8%（119 例）、「感染症および寄生虫症」16.9%（46 例）、感染性肺炎関連事象及び血小板減少症関連事象が各 8.5%（23 例）、全グレードの血栓塞栓関連事象 7.0%（19 例）であった。このうち、持続期間の中央値が最も長かったのは、血小板減少症関連事象で 15.0 日（範囲：1～162 日）であり、最も短かったのは、好中球減少症関連事象及び敗血症関連事象でいずれも 8.0 日（範囲：1～402 日）であった。

本薬＋R^{2}群でプラセボ＋R^{2}群に比べて持続期間の中央値が 2 倍超長かった PT/CMQ の TEAE は、全グレードの血栓塞栓関連事象でそれぞれ 85.0 日及び 13.5 日、グレード 3 以上の血栓塞栓関連事象でそれぞれ 27.0 日及び 9.0 日であった。

プラセボ＋R^{2}群で本薬＋R^{2}群に比べて持続期間の中央値が 2 倍超長かった PT/CMQ の TEAE はなかった。

全体-SAF での PT/CMQ の TEAE の持続期間（平均値及び中央値）を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.37.3】に示す。

本薬＋R^{2}群（327 例）で発現割合が 5%以上であった PT/CMQ の TEAE は、敗血症関連事象 48.9%（160 例）、好中球減少症関連事象 46.8%（153 例）、「感染症および寄生虫症」26.3%（86 例）、感染性肺炎関連事象 13.8%（45 例）、全グレードの血栓塞栓関連事象 8.0%（26 例）、血小板減少症関連事象 6.4%（21 例）であった。このうち、持続期間の中央値が最も長かったのは、全グレードの血栓塞栓関連事象で 66.0 日（範囲：3～422 日）であり、最も短かったのは、好中球減少症関連事象及び敗血症関連事象でいずれも 8.0 日（範囲：1～162 日）であった。

プラセボ＋R^{2}群（325 例）で発現割合が 5%以上であった PT/CMQ の TEAE は、敗血症関連事象 48.0%（156 例）、好中球減少症関連事象 45.5%（148 例）、「感染症および寄生虫症」18.2%（59 例）、血小板減少症関連事象 9.8%（32 例）、感染性肺炎関連事象 8.3%（27 例）、全グレードの血栓塞栓関連事象 7.7%（25 例）であった。このうち、持続期間の中央値が最も長かったのは、全グレードの血栓塞栓関連事象で 21.0 日（範囲：1～387 日）であり、最も短かったのは、好中球減少症関連事象及び敗血症関連事象でいずれも 8.0 日（範囲：1～402 日）であった。

本薬＋R^{2}群でプラセボ＋R^{2}群に比べて持続期間の中央値が 2 倍超長かった PT/CMQ の TEAE は、全グレードの血栓塞栓関連事象でそれぞれ 66.0 日及び 21.0 日、グレード 3 以上の血栓塞栓関連事象でそれぞれ 27.0 日及び 10.0 日であった。

プラセボ＋R²群で本薬＋R²群に比べて持続期間の中央値が 2 倍超長かった PT/CMQ の TEAE はなかった。

2.1.6. 日本人での有害事象の概要

本薬 12 mg/kg を投与した際の日本人での安全性を評価するため、R/R FL 又は MZL を有する被験者を対象に本薬＋R² 又はプラセボ＋R² を投与した 301 試験の日本人集団（46 例）及び R/R NHL、R/R DLBCL 又は未治療の DLBCL を有する日本人被験者を対象に本薬の単剤療法又は併用療法を実施した 102 試験（24 例）の結果を示す。また、301 試験の日本人集団での結果の詳細を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、ANNEX A】に示す。

2.1.6.1. 301 試験

日本人 46 例が本薬＋R²（24 例）又はプラセボ＋R²（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＋R² 群の 2 例が MZL であり、その他の被験者は全て FL であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.1.3.4】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.1.3.5】。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【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.1.1.5】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.1.2.5】【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.1.3.5】（1.2.2.1 項）。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＋R² 群で 303.0 日（範囲：100～324 日）、プラセボ＋R² 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＋R² 群で 11.5 サイクル（範囲：4～12 サイクル）、プラセボ＋R² 群で 11.0 サイクル（範囲：1～12 サイクル）であった。本薬／プラセボの IV 投与回数の中央値は本薬＋R² 群で 25.0 回（範囲：11～30 回）、プラセボ＋R² 群で 24.0 回（範囲：4～30 回）であった。本薬＋R² 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（範囲：132～360 mg/kg）及び 89.83%（範囲：68.4%～100.0%）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＋R² 群でプラセボ＋R² 群に比べて低かった。

日本人全体-FAS での年齢の中央値は 68.5 歳（範囲：4[redacted]～8[redacted] 歳）であり、65 歳以上及び 75 歳以上の被験者の割合はそれぞれ 63.0%（29/46 例）及び 28.3%（13/46 例）であった。女性の割合は 63.0%（29/46 例）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table A1】。被験者背景及びベースライン特性は、日本人全体-FAS と全体-FAS でおおむね同様であったが、65 歳以上及び 75 以上の被験者の割合は日本人全体-FAS で全体-FAS に比べて高かった（65 歳以上：63.0%及び 53.4%、75 歳以上：28.3%及び 20.8%）【FAS 全体：モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 1.2.1.3】。

日本人全体-SAF で発現した TEAE の概要を Table 23 に示す。

Table 23: 301 試験：TEAE の概要（日本人全体-SAF）

Participants (n [%]) Who Had at Least 1:	Tafasitamab+R^2 (N = 24)	Placebo+R^2 (N = 22)	Total (N = 46)
TEAE	24 (100.0)	22 (100.0)	46 (100.0)
Serious TEAE	3 (12.5)	7 (31.8)	10 (21.7)
Grade 3 or 4 TEAE	21 (87.5)	16 (72.7)	37 (80.4)
Fatal TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tafasitamab/placebo-related TEAE	19 (79.2)	13 (59.1)	32 (69.6)
Serious tafasitamab/placebo-related TEAE	0 (0.0)	3 (13.6)	3 (6.5)
Grade 3 or 4 tafasitamab/placebo-related TEAE	15 (62.5)	10 (45.5)	25 (54.3)
Fatal tafasitamab/placebo-related TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lenalidomide-related TEAE	24 (100.0)	20 (90.9)	44 (95.7)
Serious lenalidomide-related TEAE	1 (4.2)	4 (18.2)	5 (10.9)
Grade 3 or 4 lenalidomide-related TEAE	19 (79.2)	13 (59.1)	32 (69.6)
Fatal lenalidomide-related TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rituximab-related TEAE	19 (79.2)	10 (45.5)	29 (63.0)
Serious rituximab-related TEAE	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.2)
Grade 3 or 4 rituximab-related TEAE	9 (37.5)	4 (18.2)	13 (28.3)
Fatal rituximab-related TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAE leading to permanent discontinuation of tafasitamab/placebo	1 (4.2)	1 (4.5)	2 (4.3)
TEAE leading to permanent discontinuation of lenalidomide	1 (4.2)	3 (13.6)	4 (8.7)
TEAE leading to permanent discontinuation of rituximab	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.2)
TEAE leading to dose delay or dose interruption of tafasitamab/placebo	20 (83.3)	15 (68.2)	35 (76.1)
TEAE leading to dose reduction, dose missed, or dose interruption of lenalidomide	22 (91.7)	16 (72.7)	38 (82.6)
TEAE leading to dose delay or dose interruption of rituximab	14 (58.3)	11 (50.0)	25 (54.3)

Source: INCMOR 0208-301 CSR Table A8

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【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.64.3】。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【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.65.3】。

本薬＋R²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 10%以上低かった事象は、好中球減少症 33.3%（8/24 例）及び 51.5%（156/303 例）、下痢 16.7%（4/24 例）及び 39.3%（119/303 例）、COVID-19 で 0.0%（0/24 例）及び 34.3%（104/303 例）、疲労 4.2%（1/24 例）及び 22.1%（67/303 例）、咳嗽 4.2%（1/24 例）及び 20.1%（61/303 例）、発熱 8.3%（2/24 例）及び 19.8%（60/303 例）、貧血 4.2%（1/24 例）及び 17.8%（54/303 例）、血小板減少症 0.0%（0/24 例）及び 16.2%（49/303 例）、無力症 0.0%（0/24 例）及び 14.5%（44/303 例）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.64.3】。

本薬＋R²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 で非日本人全体-SAF に比べて発現割合が 10%以上低かった事象はなかった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.65.3】。

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＋R²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【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.8.5】。

本薬の投与中止に至った TEAE は、本薬＋R²群では 24 例中 1 例（4.2%）に発現し、下痢であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.28.5】。

本薬の投与変更に至った TEAE は、本薬＋R²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【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.26.5】。

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【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.33.5】。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【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.90.5】（9.11 項）。

2.1.6.2. 102 試験

日本で実施した 102 試験では、グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法）、グループ 3（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド）、グループ 4a（R/R DLBCL、本薬＋パルサクリシブ）及びグループ 5（未治療 DLBCL、本薬＋レナリドミド＋R-CHOP）の計 24 例（各グループ 6 例）で評価する。AE に関しては、2.1.1.1.2 項（TEAE の概要）、2.1.1.2.2 項（TEAE）、2.1.1.3.2 項（本薬と関連のある TEAE）、2.1.1.4.2 項（グレード 3 以上の TEAE）、2.1.3.2 項（重篤な TEAE）、2.1.4.1.2 項（本薬の投与中止に至った TEAE）、2.1.4.2.2 項（本薬の中断に至った TEAE）に示した。死亡に至った TEAE 及び本薬の AESI はいずれのグループでも認められなかった。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

301 試験、102 試験及び C201 試験では、死亡に至った TEAE、その他の重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び AESI の叙述を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、15 項】、【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR、15 項】及び【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR、14.3.3 項】に示す。なお、102 試験では、死亡に至った TEAE 及び本薬の AESI は発現しなかった。5574-01 試験では重篤な TEAE の叙述を【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR、12.3.2 項】に示す（死亡の発現はなし）。

3. 臨床検査値の評価

3.1. 血液学的検査

3.1.1. 301 試験

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】。

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を Table 24 及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.4.1.1 項】に示す。

血液学的検査パラメータのグレード（全グレード）が治験薬投与後に悪化した被験者の割合で、本薬＋R^{2}群（274 例）とプラセボ＋R^{2}群（272 例）の差が 5%を超えていたパラメータは、ヘモグロビン減少で 59.5%（163 例）及び 53.7%（146 例）、リンパ球数減少で 57.3%（157 例）及び 50.4%（137 例）であった。

全体としてグレード 3 又は 4 への変化が認められた被験者は少なかったが、好中球数は両群とも約半数がグレード 3 又は 4 への変化であった。

治験薬投与後にグレード 3 又は 4 に悪化した被験者の割合で、本薬＋R^{2}群（274 例）とプラセボ＋R^{2}群（272 例）の差が 5%を超えていたパラメータは、グレード 3 の好中球数でそれぞれ 28.5%（78 例）及び 19.5%（53 例）、グレード 4 の好中球数で 19.0%（52 例）及び 24.6%（67 例）、グレード 3 の白血球数減少で 19.0%（52 例）及び 13.6%（37 例）であった。

Table 24: 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）

Laboratory Parameter, n (%)	Tafasitamab+R^2 (N = 274)	Placebo+R^2 (N = 272)	Total (N = 546)
Neutrophils, any grade	205 (74.8)	193 (71.0)	398 (72.9)
Grade 3	78 (28.5)	53 (19.5)	131 (24.0)
Grade 4	52 (19.0)	67 (24.6)	119 (21.8)
Leukocytes (low direction), any grade	194 (70.8)	186 (68.4)	380 (69.6)
Grade 3	52 (19.0)	37 (13.6)	89 (16.3)
Grade 4	6 (2.2)	5 (1.8)	11 (2.0)
Hemoglobin (low direction), any grade	163 (59.5)	146 (53.7)	309 (56.6)
Grade 3	24 (8.8)	19 (7.0)	43 (7.9)
Lymphocytes (low direction), any grade	157 (57.3)	137 (50.4)	294 (53.8)
Grade 3	55 (20.1)	48 (17.6)	103 (18.9)
Grade 4	5 (1.8)	3 (1.1)	8 (1.5)
Platelets, any grade	110 (40.1)	116 (42.6)	226 (41.4)
Grade 3	11 (4.0)	12 (4.4)	23 (4.2)
Grade 4	11 (4.0)	11 (4.0)	22 (4.0)
Leukocytes (high direction), any grade	59 (21.5)	56 (20.6)	115 (21.1)
Lymphocytes (high direction), any grade	33 (12.0)	25 (9.2)	58 (10.6)
Grade 3	9 (3.3)	8 (2.9)	17 (3.1)
Hemoglobin (high direction), any grade	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)

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】。

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を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.3.3.4.3】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.4.1.2 項】に示す。

血液学的検査パラメータのグレード（全グレード）が治験薬投与後に悪化した被験者の割合で、本薬＋R^{2}群（327 例）とプラセボ＋R^{2}群（325 例）の差が 5%を超えていたのは、リンパ球数減少でそれぞれ 58.1%（190 例）及び 51.4%（167 例）であった。

全体としてグレード 3 又は 4 への変化が認められた被験者は少なかったが、好中球数は両群とも約半数がグレード 3 又は 4 への変化であった。

治験薬投与後にグレード 3 又は 4 に悪化した被験者の割合で、群間差が 5%を超えていたパラメータはなかった。

3.1.2. 102 試験

血液学的検査パラメータに関する結果を【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR、10.3.1 項】に示す。

3.1.3. 5574-01 試験

血液学的検査パラメータに関する結果を【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR、12.4.2 項】に示す。

3.1.4. C201 試験

血液学的検査パラメータに関する結果を【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR、12.4.2 項】に示す。

3.2. 血液生化学的検査

3.2.1. 301 試験

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】。

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を Table 25 及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.4.2.1 項】に示す。

血液生化学的検査パラメータのグレード（全グレード）が治験薬投与後に悪化した被験者の割合で、本薬＋R^{2}群（274 例）とプラセボ＋R^{2}群（272 例）の差が 5%を超えていたパラメータは、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加でそれぞれ 47.1%（129 例）及び 41.5%（113 例）、アルカリホスファターゼ（ALP）増加で 33.2%（91 例）及び 27.2%（74 例）であった。

グレード 3 又は 4 の検査値が認められた被験者は少なかった。

治験薬投与後にグレード 3 又は 4 に悪化した被験者の割合で、群間差が 5%を超えていたパラメータはなかった。

Table 25: 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)	Total (N = 546)
ALT (high direction), any grade	129 (47.1)	113 (41.5)	242 (44.3)
Grade 3	4 (1.5)	4 (1.5)	8 (1.5)
ALP (high direction), any grade	91 (33.2)	74 (27.2)	165 (30.2)
AST (high direction), any grade	80 (29.2)	86 (31.6)	166 (30.4)
Grade 3	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Creatinine (high direction), any grade	80 (29.2)	81 (29.8)	161 (29.5)
Grade 3	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (0.9)
Grade 4	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Glucose (low direction), any grade	75 (27.4)	76 (27.9)	151 (27.7)
Grade 4	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
LDH (high direction), any grade	72 (26.3)	79 (29.0)	151 (27.7)
Potassium (low direction), any grade	65 (23.7)	64 (23.5)	129 (23.6)
Grade 3	8 (2.9)	8 (2.9)	16 (2.9)
Grade 4	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Sodium (low direction), any grade	65 (23.7)	59 (21.7)	124 (22.7)
Grade 3	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
Grade 4	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Albumin (low direction), any grade	52 (19.0)	56 (20.6)	108 (19.8)
Grade 3	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Bilirubin (high direction), any grade	34 (12.4)	32 (11.8)	66 (12.1)
Grade 3	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Potassium (high direction), any grade	25 (9.1)	15 (5.5)	40 (7.3)
Grade 3	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Grade 4	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Sodium (high direction), any grade	16 (5.8)	20 (7.4)	36 (6.6)
Grade 3	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Grade 4	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

Note: Worst postbaseline laboratory value was the worst grade observed postbaseline for a given participant.
Note: 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】。

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を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.3.3.5.3】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.4.2.2 項】に示す。

血液生化学的検査パラメータのグレード（全グレード）が治験薬投与後に悪化した被験者の割合で、本薬＋R²群（327 例）とプラセボ＋R²群（325 例）の差が 5%を超えていたのは、ALT 増加でそれぞれ 46.2%（151 例）及び 40.6%（132 例）であった。

グレード 3 又は 4 の検査値が認められた被験者は少なかった。

治験薬投与後にグレード 3 又は 4 に悪化した被験者の割合で、群間差が 5%を超えていたパラメータはなかった。

3.2.2. 102 試験

血液生化学的検査パラメータに関する結果を【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR、10.3.2 項】に示す。

3.2.3. 5574-01 試験

血液生化学的検査パラメータに関する結果を【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR、12.4.2 項】に示す。

3.2.4. C201 試験

血液生化学的検査パラメータに関する結果を【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR、12.4.2 項】に示す。

3.3. 尿検査

3.3.1. 301 試験

尿検査パラメータに一貫した傾向及び臨床的に意味のある変化は経時的に認められなかった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.4.3 項】。

3.3.2. 102 試験

尿検査パラメータに関する結果を【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR、10.3.3 項】に示す。

3.3.3. 5574-01 試験

尿検査パラメータに関する結果を【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR、12.4.2 項】に示す。

3.3.4. C201 試験

尿検査パラメータに関する結果を【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR、12.4.2 項】に示す。

3.4. 血液凝固検査

3.4.1. 301 試験

概して、血液凝固検査パラメータのベースラインからの変化量の平均値は変動を認め、R/R FL 患者で予想される血液凝固プロファイルと一貫していた【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.4.4 項】。

3.4.2. 102 試験

血液凝固検査パラメータに関する結果を【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR、10.3.4 項】に示す。

3.4.3. 5574-01 試験

血液凝固検査パラメータに関する結果を【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR、12.4.2 項】に示す。

3.4.4. C201 試験

血液凝固検査パラメータに関する結果を【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR、12.4.2 項】に示す。

3.5. 薬物性肝障害

301 試験では、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 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.4.5.1 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。

3.6. 免疫原性

本薬の免疫原性について臨床的評価を行った。その詳細は【モジュール 2.7.2、4.1 項】に示す。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン

4.1.1. 301 試験

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び体重）はスクリーニング時及び投与期間中の複数の時点で測定した。

バイタルサインの臨床的に注目すべき異常に関する基準は統計解析計画書【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Appendix 16.1.9】に示す。臨床的に注目すべき異常値及びアラート値を一覧で示した。アラート値は、測定値が定義した範囲外であり、かつベースラインからの変化率が 25%を超えた値とした。

ほとんどの被験者で、バイタルサインはベースライン及び全ての評価時点で基準範囲であった。FL-SAF 及び全体-SAF とも、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 5.3.5.1、301 試験 CSR】、収縮期血圧：FL-SAF は Table 3.4.1.1、全体-SAF は Table 3.4.1.3、以下同順、拡張期血圧：Table 3.4.2.1 及び Table 3.4.2.3、脈拍数：Table 3.4.3.1 及び Table 3.4.3.3、呼吸数：Table 3.4.4.1 及び Table 3.4.4.3、体温：Table 3.4.5.1 及び Table 3.4.5.3、体重：Table 3.4.6.1 及び Table 3.4.6.3）。バイタルサインのアラート値は、試験期間を通して複数の評価時点で認められたが、臨床的に意味のある変化は認められなかった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.5.1 項】。

4.1.2. 102 試験

バイタルサインに関する結果を【モジュール 5.3.5.2、102 試験 CSR、10.4.1 項】に示す。

4.1.3. 5574-01 試験

バイタルサインに関する結果を【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR、12.5.1 項】に示す。

4.1.4. C201 試験

バイタルサインに関する結果を【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR、12.5 項】に示す。

4.2. 心電図

4.2.1. QT 延長及びトルサード ド ポアントに関する検討

本薬については QT/補正した QT 間隔（QTc）評価試験を行っていなかったため、欧米の初回申請（C203 試験に基づく R/R DLBCL を申請効能とする審査）時には QT 延長が AESI の 1 つとして検討された。トルサード ド ポアント（TdP）は、急激な心室性頻脈の形成であり、遺伝性及び後天性のいずれもありうる。いくつかの後天性の TdP では、無症候性カリウムチャネル異常に関連する遺伝的素因があると考えられている。ECG では、TdP は、多形性 QRS 波に伴う又は多形性 QRS 波が先行する。その他の ECG 変化として、QT 又は QTc の延長、顕著な U 波、T 波交互脈、異様な T 派異常及び long-short sequence などがある。TdP は、自然に消失しうるが、後天性の TdP は根本原因が補正されるまで再発することが多く、心室細動に進行することがある。臨床症状には、動悸、浮動性めまい、失神、まれに突然死がある。

医学的、倫理的な問題並びに本薬の標的分子、作用機序及び収集済みの前臨床データの科学的知見を十分に考慮した結果、医薬品規制調和国際会議（ICH）E14 ガイドラインに準拠した QT/QTc 評価試験による正式な評価は実施しなかった。その代わりとして、臨床試験では ECG データを綿密に収集するスケジュールを採用した。QT/QTc 評価試験を実施しない理由として、まず、本薬を投与される患者集団は、一般的に高齢で併存疾患を有していることが多く、QT 延長が知られている多くの併用薬を使用していることが挙げられる。これらの薬剤は、がん患者（特に進行性がん患者）の standard of care において重要であることから、これらの薬剤を使用している患者に対し、これらの併用薬による治療を拒むことは非倫理的である。2 つ目に、本薬の QT/QTc 評価試験を健康被験者で実施することも非倫理的である。3 つ目に、本薬が直接作用する標的分子は、B リンパ球の細胞に限定されており、非ヒト霊長類及びヒトのいずれの組織交差反応性試験でも心臓組織では確認されていないことが挙げられる。モノクローナル抗体は、human ether-a-go-go-related gene（hERG）チャネルの細胞外又は細胞内（細孔）領域と相互作用する可能性が極めて低いことから、標的とする結合特性に基づくと hERG チャネル活性を阻害する可能性は低い。さらに、モノクローナル抗体は分子サイズが大きく（140,000 Da）、細胞膜を通過できないことから、低分子薬物と異なり、hERG チャネルの不特定の内孔に到達し、遮断することは不可能である（Vargas et al 2008）。

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、MedDRA SMQ の「トルサード ド ポアント／QT 延長」（20000001）を用いて、QT 延長／TdP の可能性のある事象を確認した結果、10 例で 11 件が特定され、詳細が確認された（MAA file, D120_ISS_OCT20_Tables/Figures/Tab2.7.1.3 and Lis2.5.3）。「心電図 QTc 延長」が C203 試験で 1 例、C201 試験で 2 例に認められた。また、失神が 4 例（C203 試験で 3 例、C202 試験で 1 例）、意識消失が 1 例（C203 試験）に認められたが、確認の結果、いずれも QTc 延長又は TdP との関連はなかった。C203 試験では、心不全の病歴を有する 1 例で突然死が認められ、治験責任（分担）医師により不整脈及び／又は虚血性心疾患が原因とされた。C203 試験では、他の 1 例でグレード 4 の心肺停止が認められた。QTc 延長の ECG 所見が認められた上述の 3 例の一覧を Table 26 に示す。詳細を確認した結果、QTc 延長の ECG 所見が認められた被験者では、QTc 延長をもたらす因子として、心毒性のある化学療法による治療歴、心臓問題の既往歴、QT 延長を起こすことが知られている併用薬の使用、電解質異常を伴う下痢などが認められた。

C203 試験では、QTc が 480 ms を超えた又はベースラインから 60 ms 超の延長が認められた 23 例から収集した 176 の ECG を専門家レビューで解析した。いずれも、ECG は適切に測定され、正常な洞調律、心拍数及び QRS 間隔が認められた状況での真の QTc 延長［すなわち QTc 異常

（QTc が 480 ms 超）］ではなかった。このことから、本薬に関連する可能性のある QTc 延長及び ECG 異常は確認されなかった（MAA file, ISS ECG Assessment Report L-MIND）。同様に、C202 試験でも QTc 変化を評価した結果、QTc が延長する傾向は認められなかった（MAA file, ISS ECG Assessment Report B-ALL）。

Table 26: QT 延長が認められた被験者の一覧

Study	Age/Sex/Race	MedDRA Preferred Term	Toxicity [Serious]	Onset Day/Cycle [Duration]	Causality Tafasitamab LEN	Outcome/ Confounders
MOR208C201	50 代/M/White	心電図 QT 延長	Grade 2 [No]	D57/C3 [NR]	Not Suspected NA	Not resolved/ History of cardiotoxic chemotherapy
MOR208C201	80 代/M/White	心電図 QT 延長	Grade 1 [No]	D77/C3 [15]	Suspected[a] NA	Resolved/ History of bradycardia
MOR208C203	70 代/M/White	心電図 QT 延長	Grade 1 [No]	D15/C1 [40]	Not Suspected Suspected	Resolved/ Hypokalaemia and diarrhoea

C = cycle; D = day; F = female; ID = identification; M = male; NA = not applicable
[a] Even though causality per Investigator was suspected for tafasitamab, please note that the patient had a medical history of bradycardia, sinus node dysfunction, and syncope and medications patient took to treat these conditions are associated with QT prolongation.
Source: D120_ISS_OCT20 Listing 2.5.3

今回の申請で安全性の補足的な試験に含めた 5574-01 試験及び C201 試験の ECG に関する結果は、【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR、12.5.3 項】及び【モジュール 5.3.5.2、C201 試験 CSR、12.5 項】に示す。

4.2.2. 301 試験

ECG の評価は、スクリーニング時及び試験期間中に臨床的に必要な場合に実施した。全体として、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 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.5.2 項】。

4.2.3. 102 試験

ECG の評価は、グループ 1、3、4a 及び 5 では、スクリーニング時、サイクル 4 の投与 1 日目及び投与終了 90 日後に測定した。全体として、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 5.3.5.2、102 試験 CSR、10.4.2 項】。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1. 内因性要因

本項では、301 試験での本薬の安全性に対する内因性要因（年齢、性別、人種及び CrCl）の影響を評価する。

5.1.1. 年齢

FL-SAF では、65 歳未満の被験者は 546 例中 275 例（50.4%）であり、内訳は本薬＋R^2 群で 274 例中 137 例（50.0%）、プラセボ＋R^2 群で 272 例中 138 例（50.7%）、65 歳以上の被験者は 546 例中 271 例（49.6%）であり、内訳は本薬＋R^2 群で 274 例中 137 例（50.0%）、プラセボ＋R^2 群

で 272 例中 134 例（49.3%）であった。TEAE の種類は、65 歳未満集団と 65 歳以上集団の間、75 歳未満集団と 75 歳以上集団の間でおおむね同様であった。

FL-SAF の年齢別（65 歳未満及び 65 歳以上）での TEAE、重篤な TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE 及び死亡に至った TEAE の概要を Table 27 に示す。

重篤な TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE 及び死亡に至った TEAE の発現割合は、両群とも 65 歳以上集団で 65 歳未満集団に比べて高かった。重篤な TEAE の発現割合は、本薬＋R^2 群では 65 歳以上集団 38.7%（53/137 例）及び 65 歳未満集団 33.6%（46/137 例）（以下同順）、プラセボ＋R^2 群では 33.6%（45/134 例）及び 29.7%（41/138 例）であった。グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、本薬＋R^2 群では 75.9%（104/137 例）及び 66.4%（91/137 例）、プラセボ＋R^2 群では 74.6%（100/134 例）及び 64.5%（89/138 例）であった。死亡に至った TEAE の発現割合は、本薬＋R^2 群では 3.6%（5/137 例）及び 0.7%（1/137 例）、プラセボ＋R^2 群では 3.7%（5/134 例）及び 0.7%（1/138 例）であった。

Table 27: 301 試験：年齢別（65 歳未満及び 65 歳以上）部分集団での TEAE の概要（FL-SAF）

Participants (n [%]) Who Had at Least 1	Tafasitamab+R^2 (N = 274)		Placebo+R^2 (N = 272)		Total (N = 546)	
	< 65 Years (N = 137)	≥ 65 Years (N = 137)	< 65 Years (N = 138)	≥ 65 Years (N = 134)	< 65 Years (N = 275)	≥ 65 Years (N = 271)
TEAE	136 (99.3)	136 (99.3)	137 (99.3)	133 (99.3)	273 (99.3)	269 (99.3)
Serious TEAE	46 (33.6)	53 (38.7)	41 (29.7)	45 (33.6)	87 (31.6)	98 (36.2)
Grade 3 or 4 TEAE	91 (66.4)	104 (75.9)	89 (64.5)	100 (74.6)	180 (65.5)	204 (75.3)
Fatal TEAE	1 (0.7)	5 (3.6)	1 (0.7)	5 (3.7)	2 (0.7)	10 (3.7)

Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.39.1

FL-SAF の年齢別（75 歳未満及び 75 歳以上）での TEAE、重篤な TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE 及び死亡に至った TEAE の概要を Table 28 に示す。

75 歳未満集団（435 例）と 75 歳以上集団（107 例）で被験者数に差があったことから、TEAE の発現割合を比較することは困難であり、結果の解釈には留意する必要がある。本薬＋R^2 群では、重篤な TEAE 及びグレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合が 75 歳以上集団で 75 歳未満集団に比べて高かった。本薬＋R^2 群では、重篤な TEAE の発現割合は、75 歳以上集団 40.7%（22/54 例）及び 75 歳未満集団 35.0%（77/220 例）、グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、それぞれ 79.6%（43/54 例）及び 69.1%（152/220 例）であった。

Table 28: 301 試験：年齢別（75 歳未満及び 75 歳以上）部分集団での TEAE の概要（FL-SAF）

Participants (n [%]) Who Had at Least 1	Tafasitamab+R^2 (N = 274)		Placebo+R^2 (N = 272)		Total (N = 546)	
	< 75 Years (N = 220)	≥ 75 Years (N = 54)	< 75 Years (N = 218)	≥ 75 Years (N = 54)	< 75 Years (N = 438)	≥ 75 Years (N = 108)
TEAE	218 (99.1)	54 (100.0)	217 (99.5)	53 (98.1)	435 (99.3)	107 (99.1)
Serious TEAE	77 (35.0)	22 (40.7)	62 (28.4)	24 (44.4)	139 (31.7)	46 (42.6)
Grade 3 or 4 TEAE	152 (69.1)	43 (79.6)	149 (68.3)	40 (74.1)	301 (68.7)	83 (76.9)
Fatal TEAE	4 (1.8)	2 (3.7)	3 (1.4)	3 (5.6)	7 (1.6)	5 (4.6)

Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.73.1

全体-SAF の年齢別（65 歳未満及び 65 歳以上）での TEAE、重篤な TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE 及び死亡に至った TEAE の概要を Table 29 に示す。

重篤な TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE 及び死亡に至った TEAE の発現割合は、両群とも 65 歳以上集団で 65 未満集団に比べて高かった。重篤な TEAE の発現割合は、本薬＋R^2 群では 65 歳以上集団 41.8%（74/177 例）及び 65 歳未満集団 34.0%（51/150 例）（以下同順）、プラセボ＋R^2 群では 35.7%（61/171 例）及び 31.8%（49/154 例）であった。グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、本薬＋R^2 群では 78.0%（138/177 例）及び 66.7%（100/150 例）、プラセボ＋R^2 群では 74.3%（127/171 例）及び 66.2%（102/154 例）であった。死亡に至った TEAE の発現割合は、本薬＋R^2 群では 4.0%（7/177 例）及び 0.7%（1/150 例）、プラセボ＋R^2 群では 4.1%（7/171 例）及び 0.6%（1/154 例）であった。

Table 29: 301 試験：年齢別（65 歳未満及び 65 歳以上）部分集団での TEAE の概要（全体-SAF）

Participants (n [%]) Who Had at Least 1	Tafasitamab+R^2 (N = 327)		Placebo+R^2 (N = 325)		Total (N = 652)	
	< 65 Years (N = 150)	≥ 65 Years (N = 177)	< 65 Years (N = 154)	≥ 65 Years (N = 171)	< 65 Years (N = 304)	≥ 65 Years (N = 348)
TEAE	149 (99.3)	176 (99.4)	153 (99.4)	169 (98.8)	302 (99.3)	345 (99.1)
Serious TEAE	51 (34.0)	74 (41.8)	49 (31.8)	61 (35.7)	100 (32.9)	135 (38.8)
Grade 3 or 4 TEAE	100 (66.7)	138 (78.0)	102 (66.2)	127 (74.3)	202 (66.4)	265 (76.1)
Fatal TEAE	1 (0.7)	7 (4.0)	1 (0.6)	7 (4.1)	2 (0.7)	14 (4.0)

Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.39.3

全体-SAF の年齢別（75 歳未満及び 75 歳以上）での TEAE、重篤な TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE 及び死亡に至った TEAE の概要を Table 30 に示す。

75 歳未満集団（516 例）と 75 歳以上集団（136 例）で被験者数に差があったことから、TEAE の発現割合を比較することは困難であり、結果の解釈には留意する必要がある。75 歳未満集団では、重篤な TEAE の発現割合は、本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて高く、それぞれ 37.1%（96/259 例）及び 31.9%（82/257 例）であった。75 歳以上集団では、グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群に比べて高く、それぞれ 82.4%（56/68 例）及び 73.5%（50/68 例）であった。

FL-SAF 及び全体-SAF での年齢別の安全性の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.3.1.1 項】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.3.2.1 項】に示す。

Table 30: 301 試験：年齢別（75 歳未満及び 75 歳以上）部分集団での TEAE の概要（全体-SAF）

Participants (n [%]) Who Had at Least 1	Tafasitamab+R^2 (N = 327)		Placebo+R^2 (N = 325)		Total (N = 652)	
	< 75 Years (N = 259)	≥ 75 Years (N = 68)	< 75 Years (N = 257)	≥ 75 Years (N = 68)	< 75 Years (N = 516)	≥ 75 Years (N = 136)
TEAE	257 (99.2)	68 (100.0)	255 (99.2)	67 (98.5)	512 (99.2)	135 (99.3)
Serious TEAE	96 (37.1)	29 (42.6)	82 (31.9)	28 (41.2)	178 (34.5)	57 (41.9)
Grade 3 or 4 TEAE	182 (70.3)	56 (82.4)	179 (69.6)	50 (73.5)	361 (70.0)	106 (77.9)
Fatal TEAE	6 (2.3)	2 (2.9)	5 (1.9)	3 (4.4)	11 (2.1)	5 (3.7)

Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.73.3

5.1.2. 性別

FL-SAF では、男性被験者は 546 例中 298 例（54.6%）であり、内訳は本薬＋R^2群で 274 例中 151 例（55.1%）、プラセボ＋R^2群で 272 例中 147 例（54.0%）、女性被験者は 546 例中 248 例（45.4%）であり、内訳は本薬＋R^2群で 274 例中 123 例（44.9%）、プラセボ＋R^2群で 272 例中 125 例（46.0%）であった。

FL-SAF の性別（男性及び女性）での TEAE、重篤な TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE 及び死亡に至った TEAE の概要を Table 31 に示す。

女性集団では、重篤な TEAE の発現割合は本薬＋R^2群でプラセボ＋R^2群に比べて高く、それぞれ 36.6%（45/123 例）及び 28.8%（36/125 例）であった。グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、両群とも女性集団で男性集団に比べて高く、本薬＋R^2群では女性集団 73.2%（90/123 例）及び男性集団 69.5%（105/151 例）、プラセボ＋R^2群では 72.0%（90/125 例）及び 67.3%（99/147 例）であった。

Table 31: 301 試験：性別部分集団での TEAE の概要（FL-SAF）

Participants (n [%]) Who Had at Least 1	Tafasitamab+R^2 (N = 274)		Placebo+R^2 (N = 272)		Total (N = 546)	
	Male (N = 151)	Female (N = 123)	Male (N = 147)	Female (N = 125)	Male (N = 298)	Female (N = 248)
TEAE	149 (98.7)	123 (100.0)	145 (98.6)	125 (100.0)	294 (98.7)	248 (100.0)
Serious TEAE	54 (35.8)	45 (36.6)	50 (34.0)	36 (28.8)	104 (34.9)	81 (32.7)
Grade 3 or 4 TEAE	105 (69.5)	90 (73.2)	99 (67.3)	90 (72.0)	204 (68.5)	180 (72.6)
Fatal TEAE	2 (1.3)	4 (3.3)	4 (2.7)	2 (1.6)	6 (2.0)	6 (2.4)

Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.40.1

全体-SAF の性別（男性及び女性）での TEAE、重篤な TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE 及び死亡に至った TEAE の概要を Table 32 に示す。

女性集団では、重篤な TEAE の発現割合は、本薬＋R^2群でプラセボ＋R^2群に比べて高く、それぞれ 40.7%（61/150 例）及び 32.5%（49/151 例）であった。グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、両群とも女性集団で男性集団に比べて高く、本薬＋R^2群では女性集団 76.0%（114/150 例）及び男性集団 70.1%（124/177 例）、プラセボ＋R^2群では 74.2%（112/151 例）及び 67.2%（117/174 例）であった。

FL-SAF 及び全体-SAF での性別の安全性の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.3.1.2 項】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.3.2.2 項】に示す。

Table 32: 301 試験：性別部分集団での TEAE の概要（全体-SAF）

Participants (n [%]) Who Had at Least 1	Tafasitamab+R^2 (N = 327)		Placebo+R^2 (N = 325)		Total (N = 652)	
	Male (N = 177)	Female (N = 150)	Male (N = 174)	Female (N = 151)	Male (N = 351)	Female (N = 301)
TEAE	175 (98.9)	150 (100.0)	171 (98.3)	151 (100.0)	346 (98.6)	301 (100.0)
Serious TEAE	64 (36.2)	61 (40.7)	61 (35.1)	49 (32.5)	125 (35.6)	110 (36.5)
Grade 3 or 4 TEAE	124 (70.1)	114 (76.0)	117 (67.2)	112 (74.2)	241 (68.7)	226 (75.1)
Fatal TEAE	2 (1.1)	6 (4.0)	6 (3.4)	2 (1.3)	8 (2.3)	8 (2.7)

Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.40.3

5.1.3. 人種

FL-SAF では、ほとんどの被験者が白人 80.0%（437/546 例）であり、アジア人 15.0%（82/546 例）は白人に比べて少なく、黒人／アフリカ系アメリカ人を含むその他の人種 4.9%（27/546 例）は少なかった。

FL-SAF 及び全体-SAF の人種別（白人、アジア人及びその他）での TEAE、重篤な TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE 及び死亡に至った TEAE の概要を Table 33 及び Table 34 に示す。

人種間で被験者数に差があったことから、TEAE の発現割合を比較することは困難であり、結果の解釈には留意する必要がある。

FL-SAF 及び全体-SAF での人種別の安全性の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.3.1.3 項】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.3.2.3 項】に示す。

Table 33: 301 試験：人種別部分集団での TEAE の概要（FL-SAF）

Participants (n [%]) Who Had at Least 1	Tafasitamab+R[2] (N = 274)			Placebo+R[2] (N = 272)			Total (N = 546)		
	White (N = 220)	Asian (N = 40)	Other[a] (N = 14)	White (N = 217)	Asian (N = 42)	Other[a] (N = 13)	White (N = 437)	Asian (N = 82)	Other[a] (N = 27)
TEAE	218 (99.1)	40 (100.0)	14 (100.0)	215 (99.1)	42 (100.0)	13 (100.0)	433 (99.1)	82 (100.0)	27 (100.0)
Serious TEAE	86 (39.1)	9 (22.5)	4 (28.6)	73 (33.6)	11 (26.2)	2 (15.4)	159 (36.4)	20 (24.4)	6 (22.2)
Grade 3 or 4 TEAE	154 (70.0)	32 (80.0)	9 (64.3)	149 (68.7)	32 (76.2)	8 (61.5)	303 (69.3)	64 (78.0)	17 (63.0)
Fatal TEAE	5 (2.3)	0 (0.0)	1 (7.1)	6 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (2.5)	0 (0.0)	1 (3.7)

[a] Other races include Black or African American, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, American Indian or Alaska Native, not reported, and other.
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.41.1

Table 34: 301 試験：人種別部分集団での TEAE の概要（全体-SAF）

Participants (n [%]) Who Had at Least 1	Tafasitamab+R[2] (N = 327)			Placebo+R[2] (N = 325)			Total (N = 652)		
	White (N = 263)	Asian (N = 47)	Other[a] (N = 17)	White (N = 258)	Asian (N = 48)	Other[a] (N = 19)	White (N = 521)	Asian (N = 95)	Other[a] (N = 36)
TEAE	261 (99.2)	47 (100.0)	17 (100.0)	255 (98.8)	48 (100.0)	19 (100.0)	516 (99.0)	95 (100.0)	36 (100.0)
Serious TEAE	110 (41.8)	9 (19.1)	6 (35.3)	93 (36.0)	13 (27.1)	4 (21.1)	203 (39.0)	22 (23.2)	10 (27.8)
Grade 3 or 4 TEAE	190 (72.2)	36 (76.6)	12 (70.6)	180 (69.8)	37 (77.1)	12 (63.2)	370 (71.0)	73 (76.8)	24 (66.7)
Fatal TEAE	7 (2.7)	0 (0.0)	1 (5.9)	8 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.8)

[a] Other races include Black or African American, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, American Indian or Alaska Native, not reported, and other.
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.41.3

5.1.4. クレアチニンクリアランス

FL-SAF では、CrCl が 60 mL/min 未満が 19.0%（104/546 例）、CrCl が 60 mL/min 以上が 80.2%（438/546 例）であった。

FL-SAF の CrCl 別（60 mL/min 未満及び 60 mL/min 以上）での TEAE、重篤な TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE、死亡に至った TEAE 及び AESI の概要を Table 35 に示す。

CrCl 60 mL/min 未満集団と 60 mL/min 以上集団で被験者数に差があったことから、TEAE の発現割合を比較することは困難であり、結果の解釈には留意する必要がある。

Table 35: 301 試験：CrCl 別部分集団での TEAE の概要（FL-SAF）

Participants (n [%]) Who Had at Least 1	Tafasitamab+R[2] (N = 274)		Placebo+R[2] (N = 272)		Total (N = 546)	
	CrCl < 60 mL/min (N = 49)	CrCl ≥ 60 mL/min (N = 223)	CrCl < 60 mL/min (N = 55)	CrCl ≥ 60 mL/min (N = 215)	CrCl < 60 mL/min (N = 104)	CrCl ≥ 60 mL/min (N = 438)
TEAE	49 (100.0)	221 (99.1)	55 (100.0)	213 (99.1)	104 (100.0)	434 (99.1)
Serious TEAE	20 (40.8)	79 (35.4)	20 (36.4)	65 (30.2)	40 (38.5)	144 (32.9)
Grade 3 or 4 TEAE	37 (75.5)	156 (70.0)	47 (85.5)	140 (65.1)	84 (80.8)	296 (67.6)
Fatal TEAE	1 (2.0)	5 (2.2)	2 (3.6)	4 (1.9)	3 (2.9)	9 (2.1)
AESI (eCRF)	4 (8.2)	10 (4.5)	0 (0.0)	10 (4.7)	4 (3.8)	20 (4.6)

Source: INCMOR 0208-301 CSR Tables 3.2.42.1 and 3.2.62.1

全体-SAF の CrCl 別（60 mL/min 未満及び 60 mL/min 以上）での TEAE、重篤な TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE、死亡に至った TEAE 及び AESI の概要を Table 36 に示す。

CrCl 60 mL/min 未満集団（130 例）と 60 mL/min 未満集団（517 例）で被験者数に差があったことから、TEAE の発現割合を比較することは困難であり、結果の解釈には留意する必要がある。

FL-SAF 及び全体-SAF での CrCl 別の安全性の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.3.1.4 項】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.3.2.4 項】に示す。

全体として、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。

Table 36: 301 試験：CrCl 別部分集団での TEAE の概要（全体-SAF）

Participants (n [%]) Who Had at Least 1	Tafasitamab+R[2] (N = 327)		Placebo+R[2] (N = 325)		Total (N = 652)	
	CrCl < 60 mL/min (N = 60)	CrCl ≥ 60 mL/min (N = 265)	CrCl < 60 mL/min (N = 70)	CrCl ≥ 60 mL/min (N = 252)	CrCl < 60 mL/min (N = 130)	CrCl ≥ 60 mL/min (N = 517)
TEAE	60 (100.0)	263 (99.2)	70 (100.0)	249 (98.8)	130 (100.0)	512 (99.0)
Serious TEAE	27 (45.0)	98 (37.0)	27 (38.6)	82 (32.5)	54 (41.5)	180 (34.8)
Grade 3 or 4 TEAE	48 (80.0)	188 (70.9)	59 (84.3)	168 (66.7)	107 (82.3)	356 (68.9)
Fatal TEAE	2 (3.3)	6 (2.3)	2 (2.9)	6 (2.4)	4 (3.1)	12 (2.3)
AESI (eCRF)	7 (11.7)	14 (5.3)	2 (2.9)	11 (4.4)	9 (6.9)	25 (4.8)

Source: INCMOR 0208-301 CSR Tables 3.2.42.3 and 3.2.62.3

5.1.4.1. CrCl 別のレナリドミドと関連のある有害事象

CrCl 別でのレナリドミドと関連のある TEAE、レナリドミドの投与変更に至った TEAE 及びレナリドミドの投与中止に至った TEAE の概要に関して、FL-SAF の結果を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.59.1】、【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.60.1】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.2.61.1】に、全体-SAF の結果を Table 37 に示す。

全体-SAF の CrCl 60 mL/min 未満集団（130 例）と 60 mL/min 以上集団（517 例）で被験者数に差があったことから、レナリドミドと関連のある TEAE の発現割合を比較することは困難であり、結果の解釈には留意する必要がある。

FL-SAF 及び全体-SAF での CrCl 別のレナリドミドと関連のある TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.3.1.4.2 項】及び【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、10.3.2.4.2 項】に示す。

Table 37: 301 試験：CrCl 別部分集団でのレナリドミドと関連のある TEAE の概要（全体-SAF）

Participants (n [%]) Who Had at Least 1	Tafasitamab+R[2] (N = 327)		Placebo+R[2] (N = 325)		Total (N = 652)	
	CrCl < 60 mL/min (N = 60)	CrCl ≥ 60 mL/min (N = 265)	CrCl < 60 mL/min (N = 70)	CrCl ≥ 60 mL/min (N = 252)	CrCl < 60 mL/min (N = 130)	CrCl ≥ 60 mL/min (N = 517)
Lenalidomide-related TEAE	54 (90.0)	237 (89.4)	61 (87.1)	217 (86.1)	115 (88.5)	454 (87.8)
TEAE leading to lenalidomide dose modification	46 (76.7)	202 (76.2)	56 (80.0)	181 (71.8)	102 (78.5)	383 (74.1)
TEAE leading to discontinuation of lenalidomide	9 (15.0)	41 (15.5)	11 (15.7)	24 (9.5)	20 (15.4)	65 (12.6)

Source: INCMOR 0208-301 CSR Tables 3.2.59.3, 3.2.60.3, and 3.2.61.3

5.2. 外因性要因

母集団 PK 解析は【モジュール 2.7.2】に要約する。

5.3. 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母集団 PK 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。また、文献に基づく評価では、レナリドミドの PK に対する本薬の影響はないと考えられる（モジュール 2.7.2）。

5.4. 妊娠及び授乳時の使用

5.4.1. 妊娠

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、免疫グロブリン G（IgG）は胎盤を通過することが知られていることから、本薬が妊婦から発育中の胎児に移行し、本薬の作用機序に基づき胎児の B 細胞を枯渇させる可能性がある。

301 試験、102 試験、5574-01 試験及び C201 試験では、妊娠中の女性患者は試験の対象から除外し、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（301 試験で実施した妊娠検査及び避妊に関しては 5.4.3 項参照）。301 試験、102 試験及び C201 試験で、妊娠は報告されなかった。5574-01 試験では、12 週間追跡来院時に、男性被験者 1 例（12 mg/kg コホート）がパートナーの妊娠を報告した。本被験者の本薬最終投与はサイクル 7 の 1 日目であり、パートナーは健康児を出産した【モジュール 5.3.3.2、5574-01 試験 CSR、12.5.4 項】。

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（レブラミド® 2025）。また、リツキシマブの国内電子添文では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、妊娠する可能のある女性には、リツキシマブ投与中及び最終投与後 12 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明することとされている（リツキサン® 2024）。

5.4.2. 授乳

本薬又はその代謝物の乳汁中への移行については検討しておらず不明である。ただし、母体の IgG がヒト乳汁へ移行することが知られていることから、本薬を投与された女性の母乳を介し乳児に本薬の副作用が起こる可能性がある。

301 試験では、授乳中の女性患者は試験の対象から除外した。また、試験期間中及び治験薬の投与終了後 6 ヵ月間は授乳を行ってはならないとし、国内では更に治験薬／試験治療を受ける 90 日以上前に授乳を中止しなくてはならないと定めた。

なお、レナリドミドの国内電子添文では、授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させるとされている（レブラミド® 2025）。また、リツキシマブの国内電子添文では、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討するとされている。リツキシマブは母乳中に移行することが報告されている（リツキサン® 2024）。

5.4.3. 生殖能を有する女性及び男性

5.4.3.1. 妊娠検査

301 試験では、生殖能を有する女性の妊娠状況に関しては、スクリーニング時（治験薬の初回投与前 10～14 日間以内）及び投与 1 日目の初回投与前（レナリドミドの投与開始前 24 時間以内）の血清妊娠検査で陰性でなければならないと定め、試験期間中は定期的に検査を実施した。試験参加中に妊娠した女性被験者は治験薬の投与を中止しなければならないと定めた。

5.4.3.2. 避妊

本薬、レナリドミド及びリツキシマブは胎児に害を及ぼす可能性がある。301 試験では、生殖能を有する女性は、治験薬投与開始の少なくとも 4 週間前から、治験薬投与中、休薬中及び治験薬投与中止から少なくとも 180 日（6 ヵ月）間、異性間の性交を継続的に避けるか又は妊娠を避けるための適切な避妊法を用いることを定めた。また、生殖能を有する男性は、スクリーニング時から治験薬の最終投与後 180 日（6 ヵ月）間、精管切除術を受け成功している場合でもパートナーの妊娠を避けるために適切な予防策をとることとした。

5.5. 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（評価資料の 4 試験を含む）では、本薬は 12 mg/kg で投与された。301 試験では、本薬及びリツキシマブの過量投与は 1 回の IV 投与で計画用量の 120%を超えた場合と定義し、レナリドミド

の過量投与は計画用量を超えた場合と定義した。102 試験及び C201 試験での本薬の過量投与は、1 回の IV 投与で計画用量のそれぞれ 125%及び 110%を超えた場合と定義した（5574-01 試験では定義なし）。いずれの試験でも、過量投与の TEAE は認められなかった。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. 薬物乱用

301 試験、102 試験、5574-01 試験及び C201 試験のいずれでも MedDRA PT の薬物乱用の報告はなかった。

5.7. 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、全生存期間における追跡期間の中央値は 15.80 ヵ月（95%信頼区間：14.55～16.92）であった【モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 2.2.16.1】。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 5.3.5.1、301 試験 CSR Table 3.1.1.3】。

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、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】。安全性の懸念は新たに認められず、発現した TEAE は既知の安全性プロファイルと一貫していた。

日本で実施した 102 試験では、グループ 1、3、4a 及び 5 の本薬の投与期間の中央値は 102.5～468.5 日の範囲であり、サイクル数の中央値は 4.0～17.0 サイクルの範囲であった（各グループの詳細は 1.2.2.2 項）。

5.8. 離脱症状及び反跳現象

本薬、レナリドミド及びリツキシマブに関して離脱症状及び反跳現象は特定されていない。

5.9. 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）。

5.10. 安全性の曝露-反応解析

曝露-反応解析は【モジュール 2.7.2】に要約する。

6. 市販後データ

2020 年 7 月 31 日に米国において、本薬（販売名：MONJUVI）はレナリドミドとの併用で、自家幹細胞移植（ASCT）が不適格の R/R DLBCL を有する成人患者に対する治療薬として、迅速承認制度の下で初めて承認された。米国で承認された適応症は「MONJUVI is a CD19-directed cytolytic Ab indicated in combination with lenalidomide for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [DLBCL] not otherwise specified, including DLBCL arising from low grade lymphoma, and who are not eligible for autologous stem cell transplant [ASCT])」であった。欧州連合（EU）では、本薬（販売名：MINJUVI）は 2021 年 8 月 26 日に ASCT が不適格の R/R DLBCL を有する成人患者に対する治療薬として条件付き承認が得られ、同様に英国（2021 年 10 月 8 日）、ノルウェー（2021 年 8 月 26 日）、アイスランド（2021 年 9 月 6 日）、リヒテンシュタイン（2022 年 4 月 15 日）、カナダ（2021 年 8 月 19 日）及びスイス（2022 年 3 月 22 日）でも得られた。EU で承認された適応症は、「MINJUVI is indicated in combination with lenalidomide followed by MINJUVI monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [DLBCL] who are not eligible for autologous stem cell transplant [ASCT])」であった。この他、オーストラリア、バーレーン、ブラジル、香港、イスラエル、クウェート、オマーン、カタール、韓国、サウジアラビア及びアラブ首長国連邦でも、R/R DLBCL に対して本薬の承認が得られている。

承認から治験薬概要書（IB）のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの本薬の累積曝露量は約 [redacted] 人年である（IB）。現在までに得られた安全性データをレビューした結果、自発報告において重要な安全性情報及び安全性の懸念は新たに認められなかった。本薬のリスク-ベネフィットは依然として良好である。

Periodic Adverse Experience Report 又は定期的ベネフィット・リスク評価報告（収集期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を通して提出された、米国での本薬による事象のレビューでは、その収集期間中に自発報告において重要な安全性情報及び安全性の懸念は新たに認められなかった。

7. 安全性の結論

301 試験は、盲検化され、よく管理された試験であり、FL-SAF 及び全体-SAF のいずれも本薬＋R^2 の併用療法の安全性及び忍容性プロファイルは、プラセボ＋R^2 と同様であった。TEAE、治験薬と関連のある TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、両群で同様であり、重篤な TEAE 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。治験薬の投与中止又は投与変更に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE の発現割合は両群で同様であった。好中球減少症を除き、TEAE のほとんどは軽度から中等度であり、自然治癒するか、医療機関のガイドラインに従った用量変更、併用薬又は支持療法により管理可能であった。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 群でプラセボ＋R^2 に比べて高く（全体-SAF ではそれぞれ 6.1%及び 2.8%）、これは本薬＋R^2 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。

また、5574-01 試験で本薬の単剤療法の忍容性、C201 試験では本薬の単剤療法での安全性及び忍容性、102 試験では日本人被験者の単剤及び併用療法での安全性を確認した。

安全性プロファイルは、R/R DLBCL での本薬の既知の安全性プロファイル及び作用機序とおおむね一貫していた（MINJUVI 2024、MONJUVI 2024）。

301 試験での安全性及び忍容性は、R^2 に本薬を追加しても同様であった。ただし、重症の好中球減少症及び重症の感染症（COVID-19 及び肺炎など）の発現は増加しており、これ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。全体として、本試験の安

全性及び曝露データから、R/R FL 被験者での本薬＋R[2]併用療法の忍容性はおおむね良好であり、忍容可能かつ管理可能な安全性プロファイルであることが示された。

本薬 12 mg/kg を投与された日本人被験者は 301 試験（本薬＋R[2]）で 24 例、102 試験（本薬の単剤療法又は併用療法）で 24 例と少なかったため、結果の解釈には限界がある。301 試験では、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。また、102 試験でも懸念される安全性所見は認められなかった。

8. 参考文献

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.

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

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

Tafasitamab Investigator's Brochure. Wilmington, DE: Incyte Corporation.

Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluations of biologics. J Pharmacol Toxicol Methods. 2008;58(2):72-6.

リツキサン®点滴静注 100 mg/500 mg 添付文書. 第 12 版. 全薬工業株式会社. 2024 年 11 月改訂.

レブラミド®カプセル 2.5 mg/5 mg 添付文書. 第 4 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.

9. 付録

9.1. 301 試験：全ての副作用（FL-SAF）

ADR, n (%)	Tafasitamab+R[2] (N = 274)	Placebo+R[2] (N = 272)	Total (N = 546)
全ての副作用	267 (97.4)	259 (95.2)	526 (96.3)
血液およびリンパ系障害	169 (61.7)	163 (59.9)	332 (60.8)
貧血 [a]	40 (14.6)	36 (13.2)	76 (13.9)
発熱性好中球減少症	12 (4.4)	7 (2.6)	19 (3.5)
白血球減少症	7 (2.6)	7 (2.6)	14 (2.6)
好中球減少症 [b]	154 (56.2)	141 (51.8)	295 (54.0)
血小板減少症 [c]	43 (15.7)	50 (18.4)	93 (17.0)
胃腸障害	157 (57.3)	138 (50.7)	295 (54.0)
腹痛 [d]	32 (11.7)	47 (17.3)	79 (14.5)
便秘	80 (29.2)	67 (24.6)	147 (26.9)
下痢	103 (37.6)	77 (28.3)	180 (33.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	126 (46.0)	108 (39.7)	234 (42.9)
無力症 [e]	96 (35.0)	70 (25.7)	166 (30.4)
悪寒	13 (4.7)	13 (4.8)	26 (4.8)
発熱	52 (19.0)	44 (16.2)	96 (17.6)
感染症および寄生虫症	139 (50.7)	121 (44.5)	260 (47.6)
細菌感染 [f]	67 (24.5)	65 (23.9)	132 (24.2)
ウイルス感染 [g]	112 (40.9)	88 (32.4)	200 (36.6)
傷害、中毒および処置合併症	43 (15.7)	41 (15.1)	84 (15.4)
注入に伴う反応	43 (15.7)	41 (15.1)	84 (15.4)
臨床検査	20 (7.3)	21 (7.7)	41 (7.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (6.6)	20 (7.4)	38 (7.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (4.7)	13 (4.8)	26 (4.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
腫瘍崩壊症候群	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
神経系障害	27 (9.9)	18 (6.6)	45 (8.2)
頭痛	27 (9.9)	18 (6.6)	45 (8.2)
皮膚および皮膚系障害	100 (36.5)	86 (31.6)	186 (34.1)
発疹 [h]	100 (36.5)	86 (31.6)	186 (34.1)

ADR, n (%)	Tafasitamab+R[2] (N = 274)	Placebo+R[2] (N = 272)	Total (N = 546)
皮膚および皮下組織障害	44 (16.1)	28 (10.3)	72 (13.2)
そう痒症	44 (16.1)	28 (10.3)	72 (13.2)

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] 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。
[b] 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。
[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] 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。
[e] 無力症には、PT の無力症、倦怠感及び疲労を含めた。
[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 3.2.92.1

9.2. 301 試験：死亡に至った副作用（FL-SAF）

ADR, n (%)	Tafasitamab+R[2] (N = 274)	Placebo+R[2] (N = 272)	Total (N = 546)
全ての死亡に至った副作用	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
感染症および寄生虫症	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
細菌感染 [a]	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ウイルス感染 [b]	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)

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] 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）。
[b] 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）。
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.93.1

9.3. 301 試験：重篤な副作用（FL-SAF）

ADR, n (%)	Tafasitamab+R[2] (N = 274)	Placebo+R[2] (N = 272)	Total (N = 546)
全ての重篤な副作用	52 (19.0)	49 (18.0)	101 (18.5)
血液およびリンパ系障害	10 (3.6)	10 (3.7)	20 (3.7)
貧血 [a]	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
発熱性好中球減少症	7 (2.6)	6 (2.2)	13 (2.4)
好中球減少症 [b]	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
血小板減少症 [c]	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
胃腸障害	0 (0.0)	9 (3.3)	9 (1.6)
腹痛 [d]	0 (0.0)	6 (2.2)	6 (1.1)
下痢	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.5)	9 (3.3)	13 (2.4)
無力症 e	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
発熱	4 (1.5)	7 (2.6)	11 (2.0)
感染症および寄生虫症	40 (14.6)	28 (10.3)	68 (12.5)
細菌感染 [f]	7 (2.6)	16 (5.9)	23 (4.2)
ウイルス感染 [g]	34 (12.4)	14 (5.1)	48 (8.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
注入に伴う反応	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
神経系障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚および皮膚系障害	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
発疹 [h]	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)

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] 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。
[b] 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。
[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] 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。
[e] 無力症には、PT の無力症、倦怠感及び疲労を含めた。
[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 3.2.94.1

9.4. 301 試験：グレード別の副作用（FL-SAF）

ADR, n (%)	Tafasitamab+R[2] (N = 274)	Placebo+R[2] (N = 272)	Total (N = 546)
全ての副作用			
All Grade	267 (97.4)	259 (95.2)	526 (96.3)
Grade 1	29 (10.6)	31 (11.4)	60 (11.0)
Grade 2	77 (28.1)	74 (27.2)	151 (27.7)
Grade 3	108 (39.4)	85 (31.3)	193 (35.3)
Grade 4	51 (18.6)	66 (24.3)	117 (21.4)
Grade 3 and 4	159 (58.0)	151 (55.5)	310 (56.8)
Grade 3 above	161 (58.8)	154 (56.6)	315 (57.7)
Grade 5	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
血液およびリンパ系障害			
All Grade	169 (61.7)	163 (59.9)	332 (60.8)
Grade 1	13 (4.7)	13 (4.8)	26 (4.8)
Grade 2	25 (9.1)	21 (7.7)	46 (8.4)
Grade 3	80 (29.2)	65 (23.9)	145 (26.6)
Grade 4	51 (18.6)	64 (23.5)	115 (21.1)
Grade 3 and 4	131 (47.8)	129 (47.4)	260 (47.6)
Grade 3 above	131 (47.8)	129 (47.4)	260 (47.6)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血 [a]			
All Grade	40 (14.6)	36 (13.2)	76 (13.9)
Grade 1	16 (5.8)	10 (3.7)	26 (4.8)
Grade 2	12 (4.4)	10 (3.7)	22 (4.0)
Grade 3	12 (4.4)	16 (5.9)	28 (5.1)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 and 4	12 (4.4)	16 (5.9)	28 (5.1)
Grade 3 above	12 (4.4)	16 (5.9)	28 (5.1)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症			
All Grade	12 (4.4)	7 (2.6)	19 (3.5)
Grade 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 2	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 3	8 (2.9)	3 (1.1)	11 (2.0)
Grade 4	4 (1.5)	3 (1.1)	7 (1.3)
Grade 3 and 4	12 (4.4)	6 (2.2)	18 (3.3)
Grade 3 above	12 (4.4)	6 (2.2)	18 (3.3)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症			
All Grade	7 (2.6)	7 (2.6)	14 (2.6)
Grade 1	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
Grade 2	4 (1.5)	5 (1.8)	9 (1.6)
Grade 3	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ADR, n (%)	Tafasitamab+R[2] (N = 274)	Placebo+R[2] (N = 272)	Total (N = 546)
Grade 3 and 4	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 3 above	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症 [b]			
All Grade	154 (56.2)	141 (51.8)	295 (54.0)
Grade 1	8 (2.9)	5 (1.8)	13 (2.4)
Grade 2	22 (8.0)	17 (6.3)	39 (7.1)
Grade 3	76 (27.7)	60 (22.1)	136 (24.9)
Grade 4	48 (17.5)	59 (21.7)	107 (19.6)
Grade 3 and 4	124 (45.3)	119 (43.8)	243 (44.5)
Grade 3 above	124 (45.3)	119 (43.8)	243 (44.5)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症 [c]			
All Grade	43 (15.7)	50 (18.4)	93 (17.0)
Grade 1	18 (6.6)	15 (5.5)	33 (6.0)
Grade 2	8 (2.9)	12 (4.4)	20 (3.7)
Grade 3	11 (4.0)	15 (5.5)	26 (4.8)
Grade 4	6 (2.2)	8 (2.9)	14 (2.6)
Grade 3 and 4	17 (6.2)	23 (8.5)	40 (7.3)
Grade 3 above	17 (6.2)	23 (8.5)	40 (7.3)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害			
All Grade	157 (57.3)	138 (50.7)	295 (54.0)
Grade 1	98 (35.8)	91 (33.5)	189 (34.6)
Grade 2	55 (20.1)	36 (13.2)	91 (16.7)
Grade 3	4 (1.5)	10 (3.7)	14 (2.6)
Grade 4	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 3 and 4	4 (1.5)	11 (4.0)	15 (2.7)
Grade 3 above	4 (1.5)	11 (4.0)	15 (2.7)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛 [d]			
All Grade	32 (11.7)	47 (17.3)	79 (14.5)
Grade 1	27 (9.9)	33 (12.1)	60 (11.0)
Grade 2	5 (1.8)	8 (2.9)	13 (2.4)
Grade 3	0 (0.0)	5 (1.8)	5 (0.9)
Grade 4	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 3 and 4	0 (0.0)	6 (2.2)	6 (1.1)
Grade 3 above	0 (0.0)	6 (2.2)	6 (1.1)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘			
All Grade	80 (29.2)	67 (24.6)	147 (26.9)
Grade 1	56 (20.4)	50 (18.4)	106 (19.4)
Grade 2	22 (8.0)	17 (6.3)	39 (7.1)
Grade 3	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)

ADR, n (%)	Tafasitamab+R[2] (N = 274)	Placebo+R[2] (N = 272)	Total (N = 546)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 and 4	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
Grade 3 above	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢			
All Grade	103 (37.6)	77 (28.3)	180 (33.0)
Grade 1	67 (24.5)	55 (20.2)	122 (22.3)
Grade 2	34 (12.4)	17 (6.3)	51 (9.3)
Grade 3	2 (0.7)	5 (1.8)	7 (1.3)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 and 4	2 (0.7)	5 (1.8)	7 (1.3)
Grade 3 above	2 (0.7)	5 (1.8)	7 (1.3)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態			
All Grade	126 (46.0)	108 (39.7)	234 (42.9)
Grade 1	76 (27.7)	67 (24.6)	143 (26.2)
Grade 2	38 (13.9)	33 (12.1)	71 (13.0)
Grade 3	11 (4.0)	7 (2.6)	18 (3.3)
Grade 4	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 3 and 4	12 (4.4)	8 (2.9)	20 (3.7)
Grade 3 above	12 (4.4)	8 (2.9)	20 (3.7)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症 [e]			
All Grade	96 (35.0)	70 (25.7)	166 (30.4)
Grade 1	58 (21.2)	44 (16.2)	102 (18.7)
Grade 2	30 (10.9)	24 (8.8)	54 (9.9)
Grade 3	8 (2.9)	2 (0.7)	10 (1.8)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 and 4	8 (2.9)	2 (0.7)	10 (1.8)
Grade 3 above	8 (2.9)	2 (0.7)	10 (1.8)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒			
All Grade	13 (4.7)	13 (4.8)	26 (4.8)
Grade 1	12 (4.4)	11 (4.0)	23 (4.2)
Grade 2	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 and 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 above	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱			
All Grade	52 (19.0)	44 (16.2)	96 (17.6)
Grade 1	37 (13.5)	29 (10.7)	66 (12.1)
Grade 2	11 (4.0)	9 (3.3)	20 (3.7)

ADR, n (%)	Tafasitamab+R[2] (N = 274)	Placebo+R[2] (N = 272)	Total (N = 546)
Grade 3	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (1.5)
Grade 4	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 3 and 4	4 (1.5)	6 (2.2)	10 (1.8)
Grade 3 above	4 (1.5)	6 (2.2)	10 (1.8)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症			
All Grade	139 (50.7)	121 (44.5)	260 (47.6)
Grade 1	31 (11.3)	28 (10.3)	59 (10.8)
Grade 2	64 (23.4)	62 (22.8)	126 (23.1)
Grade 3	42 (15.3)	26 (9.6)	68 (12.5)
Grade 4	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 3 and 4	42 (15.3)	28 (10.3)	70 (12.8)
Grade 3 above	44 (16.1)	31 (11.4)	75 (13.7)
Grade 5	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
細菌感染 [f]			
All Grade	67 (24.5)	65 (23.9)	132 (24.2)
Grade 1	12 (4.4)	13 (4.8)	25 (4.6)
Grade 2	40 (14.6)	33 (12.1)	73 (13.4)
Grade 3	15 (5.5)	17 (6.3)	32 (5.9)
Grade 4	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 3 and 4	15 (5.5)	18 (6.6)	33 (6.0)
Grade 3 above	15 (5.5)	19 (7.0)	34 (6.2)
Grade 5	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ウイルス感染 [g]			
All Grade	112 (40.9)	88 (32.4)	200 (36.6)
Grade 1	32 (11.7)	30 (11.0)	62 (11.4)
Grade 2	48 (17.5)	44 (16.2)	92 (16.8)
Grade 3	30 (10.9)	11 (4.0)	41 (7.5)
Grade 4	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 3 and 4	30 (10.9)	12 (4.4)	42 (7.7)
Grade 3 above	32 (11.7)	14 (5.1)	46 (8.4)
Grade 5	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症			
All Grade	43 (15.7)	41 (15.1)	84 (15.4)
Grade 1	10 (3.6)	14 (5.1)	24 (4.4)
Grade 2	31 (11.3)	26 (9.6)	57 (10.4)
Grade 3	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 and 4	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Grade 3 above	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応			
All Grade	43 (15.7)	41 (15.1)	84 (15.4)
Grade 1	10 (3.6)	14 (5.1)	24 (4.4)

ADR, n (%)	Tafasitamab+R[2] (N = 274)	Placebo+R[2] (N = 272)	Total (N = 546)
Grade 2	31 (11.3)	26 (9.6)	57 (10.4)
Grade 3	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 and 4	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Grade 3 above	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査			
All Grade	20 (7.3)	21 (7.7)	41 (7.5)
Grade 1	12 (4.4)	11 (4.0)	23 (4.2)
Grade 2	6 (2.2)	8 (2.9)	14 (2.6)
Grade 3	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 and 4	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 3 above	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			
All Grade	18 (6.6)	20 (7.4)	38 (7.0)
Grade 1	10 (3.6)	12 (4.4)	22 (4.0)
Grade 2	6 (2.2)	6 (2.2)	12 (2.2)
Grade 3	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 and 4	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 3 above	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			
All Grade	13 (4.7)	13 (4.8)	26 (4.8)
Grade 1	10 (3.6)	9 (3.3)	19 (3.5)
Grade 2	2 (0.7)	4 (1.5)	6 (1.1)
Grade 3	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 and 4	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Grade 3 above	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	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）			
All Grade	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Grade 1	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 and 4	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 3 above	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ADR, n (%)	Tafasitamab+R[2] (N = 274)	Placebo+R[2] (N = 272)	Total (N = 546)
腫瘍崩壊症候群			
All Grade	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Grade 1	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 and 4	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 3 above	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害			
All Grade	27 (9.9)	18 (6.6)	45 (8.2)
Grade 1	18 (6.6)	17 (6.3)	35 (6.4)
Grade 2	8 (2.9)	1 (0.4)	9 (1.6)
Grade 3	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 and 4	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Grade 3 above	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛			
All Grade	27 (9.9)	18 (6.6)	45 (8.2)
Grade 1	18 (6.6)	17 (6.3)	35 (6.4)
Grade 2	8 (2.9)	1 (0.4)	9 (1.6)
Grade 3	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 and 4	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Grade 3 above	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮膚系障害			
All Grade	100 (36.5)	86 (31.6)	186 (34.1)
Grade 1	60 (21.9)	53 (19.5)	113 (20.7)
Grade 2	32 (11.7)	29 (10.7)	61 (11.2)
Grade 3	8 (2.9)	4 (1.5)	12 (2.2)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 and 4	8 (2.9)	4 (1.5)	12 (2.2)
Grade 3 above	8 (2.9)	4 (1.5)	12 (2.2)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹 [h]			
All Grade	100 (36.5)	86 (31.6)	186 (34.1)
Grade 1	60 (21.9)	53 (19.5)	113 (20.7)
Grade 2	32 (11.7)	29 (10.7)	61 (11.2)
Grade 3	8 (2.9)	4 (1.5)	12 (2.2)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 and 4	8 (2.9)	4 (1.5)	12 (2.2)
Grade 3 above	8 (2.9)	4 (1.5)	12 (2.2)

ADR, n (%)	Tafasitamab+R[2] (N = 274)	Placebo+R[2] (N = 272)	Total (N = 546)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害			
All Grade	44 (16.1)	28 (10.3)	72 (13.2)
Grade 1	31 (11.3)	20 (7.4)	51 (9.3)
Grade 2	12 (4.4)	8 (2.9)	20 (3.7)
Grade 3	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 and 4	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Grade 3 above	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症			
All Grade	44 (16.1)	28 (10.3)	72 (13.2)
Grade 1	31 (11.3)	20 (7.4)	51 (9.3)
Grade 2	12 (4.4)	8 (2.9)	20 (3.7)
Grade 3	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 and 4	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Grade 3 above	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	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] 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。
[b] 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。
[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] 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。
[e] 無力症には、PT の無力症、倦怠感及び疲労を含めた。
[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

9.5. 301 試験：副作用の発現までの期間及び最長持続期間の要約（FL-SAF）

ADR Variable	Tafasitamab+R[2] (N = 274)	Placebo+R[2] (N = 272)	Total (N = 546)
血液およびリンパ系障害			
Time to onset of first occurrence of Blood and lymphatic system disorders (Days)			
n of participants with at least 1 occurrence	169	163	332
Mean	75.8	81.9	78.8
STD	72.54	76.90	74.67
Min	1	1	1
Median	54.0	56.0	55.0
Max	338	381	381
Longest Duration of Blood and lymphatic system disorders (Days) [1]			
n of participants with at least 1 occurrence	166	158	324
Mean	47.9	49.3	48.6
STD	62.38	68.91	65.55
Min	2	3	2
Median	24.0	19.5	22.0
Max	346	384	384
The Kaplan-Meier estimate of median time to resolution/improvement [2]	24.00 (16.00, 29.00)	19.50 (15.00, 27.00)	
貧血 [a]			
Time to onset of first occurrence of Anemia (Days)			
n of participants with at least 1 occurrence	40	36	76
Mean	85.6	82.4	84.1
STD	88.80	85.42	86.65
Min	1	1	1
Median	35.5	50.0	43.5
Max	245	282	282
Longest Duration of Anemia (Days) [1]			
n of participants with at least 1 occurrence	36	34	70
Mean	66.9	54.9	61.1
STD	89.33	50.24	72.74
Min	1	1	1
Median	29.0	33.5	30.5
Max	346	197	346
The Kaplan-Meier estimate of median time to resolution/improvement [2]	29.00 (20.00, 43.00)	35.00 (20.00, 66.00)	
発熱性好中球減少症			
Time to onset of first occurrence of Febrile neutropenia (Days)			
n of participants with at least 1 occurrence	12	7	19
Mean	105.8	41.4	82.1
STD	98.53	29.84	85.12

ADR Variable	Tafasitamab+R[2] (N = 274)	Placebo+R[2] (N = 272)	Total (N = 546)
Min	3	11	3
Median	77.5	31.0	48.0
Max	304	81	304
Longest Duration of Febrile neutropenia (Days) [1]			
n of participants with at least 1 occurrence	12	7	19
Mean	5.8	5.4	5.7
STD	2.82	2.37	2.60
Min	1	2	1
Median	5.0	5.0	5.0
Max	10	10	10
The Kaplan-Meier estimate of median time to resolution/improvement [2]	5.00 (3.00, 9.00)	5.00 (2.00, 6.00)	
白血球減少症			
Time to onset of first occurrence of Leukopenia (Days)			
n of participants with at least 1 occurrence	7	7	14
Mean	150.0	69.7	109.9
STD	124.26	57.85	102.01
Min	7	6	6
Median	141.0	70.0	74.0
Max	311	183	311
Longest Duration of Leukopenia (Days) [1]			
n of participants with at least 1 occurrence	7	6	13
Mean	19.9	40.0	29.2
STD	16.45	71.22	48.56
Min	7	3	3
Median	14.0	14.5	14.0
Max	44	185	185
The Kaplan-Meier estimate of median time to resolution/improvement [2]	14.00 (7.00, 43.00)	14.50 (3.00, NE)	
好中球減少症 [b]			
Time to onset of first occurrence of Neutropenia (Days)			
n of participants with at least 1 occurrence	154	141	295
Mean	86.0	92.5	89.1
STD	73.83	80.43	76.99
Min	1	3	1
Median	57.0	64.0	60.0
Max	338	381	381
Longest Duration of Neutropenia (Days) [1]			
n of participants with at least 1 occurrence	153	138	291
Mean	34.9	34.4	34.7
STD	44.28	50.13	47.06
Min	2	3	2

ADR **Variable**	**Tafasitamab+R[2]** **(N = 274)**	**Placebo+R[2]** **(N = 272)**	**Total** **(N = 546)**
Median	16.0	15.0	15.0
Max	262	326	326
The Kaplan-Meier estimate of median time to resolution/improvement [2]	16.00 (15.00, 22.00)	15.00 (15.00, 18.00)	
血小板減少症 [c]			
Time to onset of first occurrence of Thrombocytopenia (Days)			
n of participants with at least 1 occurrence	43	50	93
Mean	73.0	85.0	79.5
STD	89.77	80.50	84.65
Min	1	1	1
Median	22.0	50.0	44.0
Max	324	305	324
Longest Duration of Thrombocytopenia (Days) [1]			
n of participants with at least 1 occurrence	41	50	91
Mean	40.9	60.2	51.5
STD	48.94	87.63	73.07
Min	3	4	3
Median	23.0	22.0	22.0
Max	281	384	384
The Kaplan-Meier estimate of median time to resolution/improvement [2]	23.00 (15.00, 39.00)	22.00 (15.00, 40.00)	
傷害、中毒および処置合併症			
Time to onset of first occurrence of Injury, poisoning and procedural complications (Days)			
n of participants with at least 1 occurrence	43	41	84
Mean	8.2	5.3	6.8
STD	41.60	18.56	32.31
Min	1	1	1
Median	1.0	1.0	1.0
Max	274	114	274
Longest Duration of Injury, poisoning and procedural complications (Days) [1]			
n of participants with at least 1 occurrence	43	41	84
Mean	1.2	1.3	1.3
STD	0.43	2.19	1.55
Min	1	1	1
Median	1.0	1.0	1.0
Max	3	15	15
The Kaplan-Meier estimate of median time to resolution/improvement [2]	1.00 (NE, NE)	1.00 (NE, NE)	
注入に伴う反応			
Time to onset of first occurrence of Infusion related reaction (Days)			
n of participants with at least 1 occurrence	43	41	84
Mean	8.2	5.3	6.8

ADR Variable	Tafasitamab+R^2 (N = 274)	Placebo+R^2 (N = 272)	Total (N = 546)
STD	41.60	18.56	32.31
Min	1	1	1
Median	1.0	1.0	1.0
Max	274	114	274
Longest Duration of Infusion related reaction (Days) [1]			
n of participants with at least 1 occurrence	43	41	84
Mean	1.2	1.3	1.3
STD	0.43	2.19	1.55
Min	1	1	1
Median	1.0	1.0	1.0
Max	3	15	15
The Kaplan-Meier estimate of median time to resolution/improvement [2]	1.00 (NE, NE)	1.00 (NE, NE)	
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）			
Time to onset of first occurrence of Neoplasms begnin malignant and unspecified incl cysts and polyps (Days)			
n of participants with at least 1 occurrence	2	1	3
Mean	43.0	24.0	36.7
STD	39.60		30.07
Min	15	24	15
Median	43.0	24.0	24.0
Max	71	24	71
Longest Duration of Neoplasms begnin malignant and unspecified incl cysts and polyps (Days) [1]			
n of participants with at least 1 occurrence	2	1	3
Mean	4.5	14.0	7.7
STD	4.95		6.51
Min	1	14	1
Median	4.5	14.0	8.0
Max	8	14	14
The Kaplan-Meier estimate of median time to resolution/improvement [2]	4.50 (1.00, NE)	14.00 (NE, NE)	
腫瘍崩壊症候群			
Time to onset of first occurrence of Tumor Lysis Syndrome (Days)			
n of participants with at least 1 occurrence	2	1	3
Mean	43.0	24.0	36.7
STD	39.60		30.07
Min	15	24	15
Median	43.0	24.0	24.0
Max	71	24	71
Longest Duration of Tumor Lysis Syndrome (Days) [1]			
n of participants with at least 1 occurrence	2	1	3

ADR **Variable**	**Tafasitamab+R²** **(N = 274)**	**Placebo+R²** **(N = 272)**	**Total** **(N = 546)**
Mean	4.5	14.0	7.7
STD	4.95		6.51
Min	1	14	1
Median	4.5	14.0	8.0
Max	8	14	14
The Kaplan-Meier estimate of median time to resolution/improvement [2]	4.50 (1.00, NE)	14.00 (NE, NE)	

ADR: adverse drug reaction, CI: confidence interval, NE: not evaluable

[1] The longest duration of an ADR is defined as the longest interval between the date of occurrence of an ADR and the date of resolution.

[2] Median resolution/improvement time was estimated using Kaplan-Meier. Median time to resolution/improvement CI was calculated with the Brookmeyer and Crowley method (log-log transformation). Resolution/Improvement are defined based on the investigator-defined outcome of the adverse event.

[a] 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。

[b] 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。

[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。

Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.99.1

9.6. 301 試験：副作用の持続期間の要約（FL-SAF）

ADR Variable	Tafasitamab+R[2] (N = 274)	Placebo+R[2] (N = 272)	Total (N = 546)
血液およびリンパ系障害			
N of participants with at least 1 occurrence	169 (61.7)	163 (59.9)	332 (60.8)
N of individual TEADR	628	515	1143
Mean	29.6	32.8	31.1
STD	56.37	57.10	56.70
Min	1	1	1
Median	14.0	15.0	15.0
Max	434	441	441
貧血 [a]			
N of participants with at least 1 occurrence	40 (14.6)	36 (13.2)	76 (13.9)
N of individual TEADR	70	60	130
Mean	60.4	54.3	57.6
STD	92.42	70.55	82.79
Min	1	1	1
Median	22.0	29.5	28.5
Max	409	441	441
発熱性好中球減少症			
N of participants with at least 1 occurrence	12 (4.4)	7 (2.6)	19 (3.5)
N of individual TEADR	12	8	20
Mean	5.8	6.0	5.9
STD	2.82	2.73	2.71
Min	1	2	1
Median	5.0	5.0	5.0
Max	10	10	10
白血球減少症			
N of participants with at least 1 occurrence	7 (2.6)	7 (2.6)	14 (2.6)
N of individual TEADR	15	11	26
Mean	13.5	43.4	26.1
STD	12.89	59.88	41.88
Min	2	3	2
Median	8.0	15.0	11.0
Max	44	185	185
好中球減少症 [b]			
N of participants with at least 1 occurrence	154 (56.2)	141 (51.8)	295 (54.0)
N of individual TEADR	427	359	786
Mean	23.3	24.7	23.9
STD	42.31	44.99	43.53
Min	1	1	1
Median	12.0	13.0	12.5
Max	433	402	433
血小板減少症 [c]			
N of participants with at least 1 occurrence	43 (15.7)	50 (18.4)	93 (17.0)
N of individual TEADR	104	77	181
Mean	40.1	55.1	46.5
STD	71.87	83.10	76.99
Min	2	1	1
Median	15.5	15.0	15.0
Max	434	384	434

ADR Variable	Tafasitamab+R[2] (N = 274)	Placebo+R[2] (N = 272)	Total (N = 546)
傷害、中毒および処置合併症			
N of participants with at least 1 occurrence	43 (15.7)	41 (15.1)	84 (15.4)
N of individual TEADR	50	49	99
Mean	1.2	1.3	1.2
STD	0.42	2.00	1.43
Min	1	1	1
Median	1.0	1.0	1.0
Max	3	15	15
注入に伴う反応			
N of participants with at least 1 occurrence	43 (15.7)	41 (15.1)	84 (15.4)
N of individual TEADR	50	49	99
Mean	1.2	1.3	1.2
STD	0.42	2.00	1.43
Min	1	1	1
Median	1.0	1.0	1.0
Max	3	15	15
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）			
N of participants with at least 1 occurrence	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
N of individual TEADR	2	1	3
Mean	4.5	14.0	7.7
STD	4.95		6.51
Min	1	14	1
Median	4.5	14.0	8.0
Max	8	14	14
腫瘍崩壊症候群			
N of participants with at least 1 occurrence	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
N of individual TEADR	2	1	3
Mean	4.5	14.0	7.7
STD	4.95		6.51
Min	1	14	1
Median	4.5	14.0	8.0
Max	8	14	14

ADR: adverse drug reaction, NE: not evaluable, TEADR: treatment-emergent adverse drug reaction
Note: TEADR duration is defined as the AE end date - AE start date + 1. Duration of ongoing AE is using the cutoff as the end date.
[a] 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。
[b] 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。
[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。
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.100.1

9.7. 301 試験：重篤な AE（死亡を含む）の一覧（全体 SAF）

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
本薬+R^2 群									
[redacted] (80 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (敗血症) [Sepsis]	7,49 (43)	4	Yes	No/ Drug Withdrawn	No/ Drug Withdrawn	No/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	血管障害 (塞栓症) [Thromboembolic Event]	418,460 (43)	3	Yes	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (40 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [Lung Infection]	283,286 (4)	3	Yes	Yes/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [Febrile Neutropenia]	38,43 (6)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		呼吸器、胸郭および縦隔障害 (呼吸困難) [Dyspnea]	181,182 (2)	2	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		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） (扁平上皮癌) [Squamous cell carcinoma]	Ongoing 317,	2	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [COVID19]	116,144 (29)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Drug Withdrawn	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19) [Covid 19]	303,324 (22)	3	Yes	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19) [COVID 19]	406,414 (9)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (70 代/F)	MZL	胃腸障害 (小腸閉塞) [Small Intestinal Obstruction]	364,368 (5)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	腎および尿路障害 (急性腎障害) [Acute Kidney Injury]	6,19 (14)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [BILATERAL PNEUMONIA]	136,143 (8)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	傷害、中毒および処置合併症 (転倒) [mechanical fall]	232,237 (6)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/M)	FL	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） (神経膠芽細胞腫) [left parietal brain space occupying lesion (Glioblastoma confirmed)]*	435,836 (402)	5	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Fatal
[redacted] (70 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (医療機器関連感染) [Right Knee total prothesis infection]	149,202 (54)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [worsening Covid-19 Infection]	43,46 (4)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	腎および尿路障害 (急性腎障害) [Worsening kidney injury]	11,16 (6)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	腎および尿路障害 (急性腎障害) [Acute renal failure]	8,15 (8)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Reduced	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		傷害、中毒および処置合併症 (骨盤骨折) [Complex fracture of the left hemipelvis]	127,277 (151)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [pneumonia]	131,176 (46)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	FL	腎および尿路障害 (急性腎障害) [acute renal failure]	63,93 (31)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [COVID-19 pneumonia]	93,122 (30)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	FL	一般・全身障害および投与部位の状態 (高体温症) [hyperthermia]	14,20 (7)	4	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (30 代/M)	MZL	免疫系障害 (過敏症) [Allergic reaction (itchy on scalp, facial edema, erythema on almost the whole body) due to probably to Lenalidomide.]	3,7 (5)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/F)	FL	免疫系障害 (血清病) [serum sickness]	20,22 (3)	3	Yes	Yes/ Drug Withdrawn	Yes/ Drug Withdrawn	No/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	血管障害 (深部静脈血栓症) [deep vein thrombosis, right leg, vena poplitea]	222,229 (8)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (60 代/F)	MZL	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [Pneumonitis in both lungs due to COVID-19]	190,197 (8)	2	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved With Sequelae
		免疫系障害 (低γグロブリン血症) [Worsening of hypogammaglubulinemia]	253,258 (6)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	皮膚および皮下組織障害 (小水疱性皮疹) [Non-desquamating, blistering rash]	9,12 (4)	1	Yes	Yes/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		肝胆道系障害 (胆管結石) [Choledocholithiasis]	247,259 (13)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	MZL	腎および尿路障害 (急性腎障害) [acute kidney injury]	7,9 (3)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (貧血) [Anaemia]	45,52 (8)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (インフルエンザ) [Influeza B]	192,206 (15)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	FL	血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [Febrile Neutropenia]	48,51 (4)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (パラインフルエンザウイルス感染) [Parainfluenza]	67,72 (6)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (50 代/F)	FL	神経系障害 (頭痛) [headache]	109,110 (2)	3	Yes	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	血液およびリンパ系障害 (好中球減少症) [Neutropenia]	83,92 (10)	4	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (好中球減少症) [Neutropenia]	111,120 (10)	4	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (好中球減少症) [Neutropenia]	Ongoing 244,	4	Yes	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Pneumonia]	253,275 (23)	4	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/M)	MZL	代謝および栄養障害 (脱水) [dehydration]*	-5,-3 (3)	2	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (尿路感染) [urinary tract infection]	174,184 (11)	3	Yes	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		臨床検査 (C-反応性蛋白増加) [increased CRP]	266,276 (11)	2	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [Covid pneumonia]	162,172 (11)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	Yes/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		感染症および寄生虫症 (COVID-19) [Non-resolving COVID-19 infection]	178,190 (13)	2	Yes	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	MZL	神経系障害 (失神) [Syncopes with loss of consciousness.]	6,7 (2)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Bilateral pneumonia]	235,242 (8)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	MZL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [COVID INFECTION]	70, ( )	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Unknown
		神経系障害 (脳出血) [cerebral hemorrhage]	116,117 (2)	5	Yes	No/ Drug Withdrawn	No/ Drug Withdrawn	No/ Drug Withdrawn	Fatal
[redacted] (80 代/F)	MZL	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [fever]	16,18 (3)	1	Yes	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (胃腸炎) [gastroenteritis]	25,39 (15)	2	Yes	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [Fever]	29,29 (1)	1	Yes	No/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (モラクセラ菌性肺炎) [Pneumonia (Moraxella catarrhalis)]	32,39 (8)	2	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (大腸菌性敗血症) [E.Coli sepsis]	127,148 (22)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Pneumonia]	277,284 (8)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (丹毒) [erysipelas infection]	311,316 (6)	3	Yes	Yes/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [Covid-19 infection]	127,154 (28)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19) [recurring covid infection]	184,198 (15)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	MZL	血液およびリンパ系障害 (貧血) [worsening anemia]*	-2,3 (5)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (上気道感染) [Upper respiratory tract infection]	213,220 (8)	3	Yes	Yes/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [COVID pneumonia]	111,118 (8)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved With Sequelae
		血管障害 (大静脈血栓症) [floating thrombus vena cava inferior]	352,353 (2)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [lung infection]	202,210 (9)	3	Yes	Yes/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (胃腸炎) [Gastroenteritis]	54,62 (9)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (80 代/M)	FL	傷害、中毒および処置合併症 (肋骨骨折) [Fractures in left costae IV-VIII due to fall]	137,148 (12)	3	Yes	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	傷害、中毒および処置合併症 (漿液腫) [Seroma]*	-14,3 (17)	1	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		傷害、中毒および処置合併症 (漿液腫) [worsening of seroma]	3,15 (13)	2	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (喉頭炎) [Laryngitis]	127,134 (8)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (喉頭炎) [Laryngitis]	209,212 (4)	1	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19) [covid infection]	256,260 (5)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		精神障害 (錯乱状態) [Confusion]	261,262 (2)	2	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (ニューモシスチス・イロベチイ肺炎) [Lung infection (pneumocystis jirovecci)]	204,222 (19)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Not Applicable	Yes/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (感染) [Unspecified infection]	6,16 (11)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [Worsening Covid-19 infection]	86,95 (10)	3	Yes	Yes/ Drug Withdrawn	Yes/ Drug Withdrawn	Yes/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [Bilateral pneumonia due to Covid-19]	102,120 (19)	3	Yes	Yes/ Drug Withdrawn	Yes/ Drug Withdrawn	Yes/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [COVID-pneumonia]	176,183 (8)	3	Yes	Yes/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (気道感染) [Respiratory infection]	191,197 (7)	3	Yes	Yes/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺塞栓症) [Pulmonary embolism]	85,169 (85)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [covid-19 pneumonia]	272,281 (10)	3	Yes	No/ Not Applicable, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved With Sequelae
[redacted] (50 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (気管支炎) [Acute bronchitis]	72,75 (4)	2	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		代謝および栄養障害 (低ナトリウム血症) [hyponatremia]	168,169 (2)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [febrile syndrome]	299,316 (18)	4	Yes	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (インフルエンザ) [influenza]	186,187 (2)	2	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (70 代/F)	MZL	感染症および寄生虫症 (気道感染) [Respiratory infection]	75,78 (4)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [COVID-19 pneumonia]	129,139 (11)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎球菌性肺炎) [PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA]	303,309 (7)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎球菌性肺炎) [streptoccocus pneumoniae neumonia]*	428,434 (7)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (上気道感染) [Upper respiratory infection]	215,220 (6)	3	Yes	Yes/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Lung infection]	236,240 (5)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	Yes/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Lung infection]	270,281 (12)	3	Yes	Yes/ Drug Withdrawn	Yes/ Not Applicable	Yes/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [Lung infection]	67,71 (5)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [LUNG INFECTION]	95,97 (3)	3	Yes	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [lung infection]	117,120 (4)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	Yes/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [Pneumonia COVid-19]	126,129 (4)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	Yes/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [LUNG INFECTION]	154,163 (10)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	Yes/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	MZL	感染症および寄生虫症 (エンテロバクター性菌血症) [BACTEREMIA DUE TO E. CLOACAE]	4,15 (12)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (ブドウ球菌性菌血症) [BACTEREMIA S. EPIDERMIDIS]	8,9 (2)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [FEBRILE NEUTROPENIA]	Ongoing 8,	4	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	Yes/ Drug Withdrawn	Not Recovered/ Not Resolved
		感染症および寄生虫症 (カンジダ感染) [Candidiasis due to C.parapsilosis]	Ongoing 28,	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
		呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺出血) [Bronchopulmonary hemorrhage]	64,64 (1)	5	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Fatal
[redacted] (60 代/M)	FL	血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [febrile Neutropenia]	8,16 (9)	4	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19) [Covid infection]	Ongoing 31,	3	Yes	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [Bilateral pneumonia with hemodynamic repercussion]	295,301 (7)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [pneumonia]	423,426 (4)	3	Yes	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [Febrile neutropenia with abdominal focus]	304,307 (4)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Not Applicable	Yes/ Dose Reduced	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [COVID-19 INFECTION]	4,8 (5)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	FL	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [fever]	8,13 (6)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		肝胆道系障害 (肝胆道系疾患) [Hepatobiliary disorder]	8,13 (6)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [Febrile neutropenia]	213,217 (5)	4	Yes	Yes/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Left pneumonia]	280,283 (4)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/F)	FL	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [fever]	247,253 (7)	3	Yes	No/ Drug Withdrawn	No/ Not Applicable	No/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	MZL	胃腸障害 (急性膵炎) [acute pancreatitis]	27,51 (25)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		感染症および寄生虫症 (水痘帯状疱疹性肺炎) [pneumonia due to varicella-Zoster virus]	31,51 (21)	4	Yes	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (菌血症) [Bacteremia]	261,284 (24)	2	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (皮膚感染) [Skin infection]	358,366 (9)	2	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	MZL	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） (扁平上皮癌) [Squamous cell carcinoma in situ G2 (Right scapula)]	35,35 (1)	2	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Unknown	Recovered/Resolved
		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） (扁平上皮癌) [Squamous cell carcinoma in situ G3 (Right cheek)]	Ongoing 35,	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovering/Resolving
		感染症および寄生虫症 (敗血症) [Sepsis]	69,71 (3)	3	Yes	No/ Drug Withdrawn	No/ Drug Withdrawn	No/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	MZL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [Lung infection]	61,64 (4)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	腎および尿路障害 (急性腎障害) [Acute Kidney Failure]*	-12,-11 (2)	2	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		神経系障害 (てんかん) [Epileptic crisis]	82,83 (2)	2	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		筋骨格系および結合組織障害 (背部痛) [Lumbar Pain]	168,227 (60)	2	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	胃腸障害 (腹膜腔出血) [PERITONEAL BLEEDING]*	-9,-5 (5)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [PNEUMONIA DUE TO COVID19 INFECTION]	40,58 (19)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [pneumonia due to covid 19]	62,79 (18)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Not Changed	No/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [NEUTROPENIA FEBRILE]	3,7 (5)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (水痘帯状疱疹ウイルス感染) [VARICELLA ZOSTER]	5,29 (25)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	MZL	心臓障害 (心房細動) [Permanent Atrial Fibrillation with rapid ventricular response]	58,61 (4)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Bilateral pneumonia]	92,97 (6)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (敗血症性ショック) [SEPTIC SHOCK]	138,162 (25)	4	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎球菌性肺炎) [PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA]	273,281 (9)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (70 代/M)	FL	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） (胃腺癌) [metastatic gastric adenocarcinoma]	151,197 (47)	5	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Fatal
[redacted] (50 代/F)	FL	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (呼吸不全) [RESPIRATORY INSUFFICIENCY]	208,224 (17)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	FL	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） (腫瘍フレア) [Tumor Flare Reaction]	9,17 (9)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		傷害、中毒および処置合併症 (注入に伴う反応) [INFUSION REACTION]	30,30 (1)	3	Yes	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (40 代/F)	FL	肝胆道系障害 (急性胆嚢炎) [Acute lithiasic cholecystitis]	148,150 (3)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺敗血症) [SEPSIS OF RESPIRATORY ORIGIN]	336,344 (9)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [COVID-19 INFECTION]	128,135 (8)	2	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (ロタウイルス胃腸炎) [ROTAVIRUS GASTROINTESTINAL INFECTION]	350,351 (2)	2	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [Neutropenic fever]	76,80 (5)	4	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		感染症および寄生虫症 (菌血症) [Bacteriemia]	192,206 (15)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	一般・全身障害および投与部位の状態 (死亡) [UNEXPECTED DEATH]	361,361 (1)	5	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Fatal
[redacted] (80 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [COVID-19 INFECTION]	191,208 (18)	3	Yes	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved With Sequelae
[redacted] (60 代/M)	MZL	感染症および寄生虫症 (細菌性敗血症) [bacterial sepsis]	309,324 (16)	2	Yes	Yes/ Drug Withdrawn	No/ Not Applicable	Yes/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/M)	MZL	感染症および寄生虫症 (クロストリジウム・ディフィシレ感染) [C.DIFICILES INTERITIS Bacterial infection]	15,28 (14)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (細菌性腹膜炎) [PERITONITHIS FROM S.GORDONII]	15,28 (14)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	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） (膀胱新生物) [Bladder neoplasm]	Ongoing 313,	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	No/ Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [COVID-19 pneumonia]	337,345 (9)	2	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [Pneumonia]	132,183 (52)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (60 代/F)	FL	心臓障害 (急性心筋梗塞) [ACUTE MYOCARDIAL INFARCT WITH ST ELEVATION]	50,64 (15)	4	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [Bilateral pneumonia]	107,114 (8)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [pneumonia]	157,168 (12)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	心臓障害 (心停止) [Asystole]	121,123 (3)	4	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [Pneumonia]	270,277 (8)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [COVID pneumoniae]	220,226 (7)	3	Yes	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved With Sequelae
[redacted] (70 代/F)	MZL	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） (肺腺癌) [ADENICARCINOMA ON LEFT LUNG - SECONDARY MALIGNANCY]	Ongoing 210,	3	Yes	No/ Drug Withdrawn	No/ Not Applicable	No/ Drug Withdrawn	Not Recovered/Not Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [pneumonia]	11,19 (9)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [covid infection complications]	155,164 (10)	5	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Fatal

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (60 代/M)	MZL	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） (肺の悪性新生物) [hospitalization for LUNG CANCER]	110,112 (3)	3	Yes	No/ Drug Withdrawn	No/ Drug Withdrawn	No/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved With Sequelae
		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） (肺の悪性新生物) [Lung Carcinoma]	Ongoing 171,	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (感染) [Infection of unknown origin]	Ongoing 8,	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Not Recovered/Not Resolved
		腎および尿路障害 (腎不全) [Renal failure]	99,176 (78)	4	Yes	No/ Drug Withdrawn	No/ Drug Withdrawn	No/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [Covid-19 infection]	399,425 (27)	5	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Fatal
[redacted] (60 代/F)	MZL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [worsening of SARS-COV-2 infection]	143,147 (5)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [Pneumonia]*	Ongoing -15,	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovering/Resolving
		感染症および寄生虫症 (敗血症) [Sepsis]	3,5 (3)	5	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Fatal
[redacted] (60 代/F)	MZL	血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [neutropenic fever]	78,91 (14)	4	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		感染症および寄生虫症 (乳房膿瘍) [Breast Abscess]	78,91 (14)	4	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [neutropenic fever]	117,119 (3)	4	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [Pneumonia due to COVID-19]	155,161 (7)	3	Yes	No/ Drug Withdrawn	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	MZL	感染症および寄生虫症 (蜂巣炎) [cellulitis]	93,95 (3)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		筋骨格系および結合組織障害 (関節炎) [Arthritis]	183,188 (6)	3	Yes	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		胃腸障害 (下痢) [diarrhea]*	391,412 (22)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae
		一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [fever]*	391,412 (22)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae
[redacted] (70 代/F)	FL	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (胸水) [Pleural effusion]	22,27 (6)	2	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		呼吸器、胸郭および縦隔障害 (胸水) [Pleural effusion]	48,58 (11)	2	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [Covid infection]	33,35 (3)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		感染症および寄生虫症 (COVID-19) [SARS-CoV2-Infection]	75,81 (7)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19) [SARS-CoV2-Infection]	100,105 (6)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [Lung infection]	3,11 (9)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		胃腸障害 (大腸炎) [Colitis]	16,21 (6)	2	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Lung infection]	225,228 (4)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (40 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [COVID-19 infection]	89,103 (15)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	傷害、中毒および処置合併症 (大腿骨頚部骨折) [Right femoral neck fracture after tripping]	240,250 (11)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved With Sequelae
[redacted] (70 代/M)	FL	腎および尿路障害 (急性腎障害) [acute kidney injury]	5,22 (18)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Reduced	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (敗血症) [Sepsis]	201,222 (22)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Reduced	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (創傷感染) [Wound infection]	318,342 (25)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (50 代/M)	MZL	血液およびリンパ系障害 (貧血) [anemia]	14,25 (12)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		一般・全身障害および投与部位の状態 (疲労) [FATIGUE]	14,54 (41)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (40 代/M)	FL	免疫系障害 (血球貪食性リンパ組織球症) [HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS]	205,212 (8)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/F)	MZL	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [COVID19 pneumonia]	89,99 (11)	3	Yes	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [COVID-19]	60,71 (12)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/F)	FL	血液およびリンパ系障害 (好中球減少症) [Neutropenia grade4]	14,21 (8)	4	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (好中球減少症) [Neutropenia]	210,225 (16)	4	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/F)	MZL	感染症および寄生虫症 (気道感染) [RESPIRATORY INFECTION]	153,157 (5)	2	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	FL	腎および尿路障害 (急性腎障害) [Acute Kidney Injury]	8,11 (4)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Pneumonia]	204,233 (30)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [Pneumonie]	267,274 (8)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Reduced	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	FL	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） (結腸癌) [Cecal cancer]	Ongoing 372,	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (感染性腸炎) [Enteritis infectious]	127,132 (6)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	FL	腎および尿路障害 (急性腎障害) [Acute Kidney Injury]	7,14 (8)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (蜂巣炎) [Cellulitis]	107,127 (21)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/F)	FL	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [Fever]	4,10 (7)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	筋骨格系および結合組織障害 (頚部痛) [Cervical neck pain - post discharge from PICC line insertion.]*	-5,-4 (2)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	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） (移行上皮癌) [Papillary urothelial carcinoma of the bladder]	92,92 (1)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (70 代/M)	MZL	感染症および寄生虫症 (下気道感染) [Lower respiratory tract infection]	344,345 (2)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		呼吸器、胸郭および縦隔障害 (呼吸困難) [dyspnea]	378,382 (5)	2	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [fever]	396,400 (5)	1	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (40 代/M)	FL	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (胸水) [Worsening Pleural effusion]	2,8 (7)	2	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		腎および尿路障害 (急性腎障害) [Acute kidney injury]	8,13 (6)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺臓炎) [Pneumonitis]	36,44 (9)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [Covid-19 pneumonia]	241,249 (9)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [Covid-19 Pneumonitis]	262,273 (12)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	皮膚および皮下組織障害 (斑状丘疹状皮疹) [Rash maculo-papular]	4,8 (5)	2	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [Community acquired pneumonia]	3,23 (21)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (70 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [Lung infection]	143,147 (5)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (貧血) [Anemia]	245,249 (5)	3	Yes	Yes/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19) [NEW covid 19 Infection]	245,250 (6)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (血小板減少症) [Thrombocytopenia]	245,265 (21)	3	Yes	Yes/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		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） (骨髄異形成症候群) [Myelodysplastic Syndrome]*	Ongoing 393,	4	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
		心臓障害 (うっ血性心不全) [Congestive Cardiac Failure]*	436,440 (5)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (急性肺水腫) [Acute pulmonary oedema]	6,10 (5)	4	Yes	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		心臓障害 (心筋梗塞) [LAD infarct]	6,18 (13)	3	Yes	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Community acquired pneumonia]	6,19 (14)	3	Yes	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		腎および尿路障害 (急性腎障害) [Acute kidney injury]*	270,283 (14)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (80 代/M)	FL	血管障害 (静脈塞栓症) [Venous Thromboembolism]	81,102 (22)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Yes/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/F)	FL	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） (大腸のカルチノイド腫瘍) [caecal adenocarcinoma]	181,303 (123)	5	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Fatal
[redacted] (60 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [Covid-19 positive]	421,424 (4)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	代謝および栄養障害 (高血糖) [Hyperglycemia]	97,102 (6)	4	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [covid -19]	322,332 (11)	3	Yes	No/ Drug Withdrawn	No/ Not Applicable	Yes/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [Covid-19 pnuemonia]	349,369 (21)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (40 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [Covid-19 infection]	85,89 (5)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Lung infection - Pneumonia]	129,141 (13)	3	Yes	Yes/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Pneumonia]	151,164 (14)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		呼吸器、胸郭および縦隔障害 (器質化肺炎) [Post COVID-19 organizing Pneumonia]	177,192 (16)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		感染症および寄生虫症 (COVID-19) [COVID-19 infection]	197,201 (5)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Pneumonia]	242,285 (44)	3	Yes	Yes/ Drug Withdrawn	No/ Not Applicable	Yes/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [COVID-19 pneumonia]	120,124 (5)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (虫垂炎) [Acute appendicitis]	248,256 (9)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		胃腸障害 (イレウス) [Ileus]	259,264 (6)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
プラセボ＋R^{2}群									
[redacted] (40 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (菌血症) [Bacteremia]*	-2,2 (4)	2	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		一般・全身障害および投与部位の状態 (非心臓性胸痛) [Non-Cardiac Chest Pain]*	-2,34 (36)	2	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	代謝および栄養障害 (腫瘍崩壊症候群) [Tumor Lysis Syndrome]	24,37 (14)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/F)	FL	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (無気肺) [Atelectasis]	42,46 (5)	4	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (40 代/M)	FL	血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [Neutropenic Fever]	11,15 (5)	4	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved With Sequelae
		感染症および寄生虫症 (尿路感染) [Acute urinary tract infections]	85,100 (16)	3	Yes	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	胃腸障害 (腹痛) [abdominal pain]	6,10 (5)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [Febrile Neutropenia]	27,31 (5)	4	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (前立腺膿瘍) [Prostate abscess]	47,76 (30)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	一般・全身障害および投与部位の状態 (全身性浮腫) [Anasarca]	2,8 (7)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [RUL pneumonia]	2,16 (15)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		腎および尿路障害 (急性腎障害) [acute kidney injury]	59,64 (6)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		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） (腫瘍フレア) [tumor flare]	Ongoing 59,	2	Yes	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
		呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺臓炎) [pneumonitis]	Ongoing 59,	2	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	胃腸障害 (胃腸出血) [gastrointestinal hemorrhage]*	-14,-11 (4)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		胃腸障害 (下腹部痛) [abdominal pain, right lower quadrant]	38,40 (3)	3	Yes	Yes/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (肺敗血症) [pneumosepsis]	38,52 (15)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		腎および尿路障害 (急性腎障害) [acute kidney injury]	38,52 (15)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/F)	MZL	神経系障害 (失神寸前の状態) [Vagal discomfort]	50,52 (3)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [FEBRILE NEUTROPENIA]	272,273 (2)	3	Yes	No/ Drug Withdrawn	No/ Not Applicable	Yes/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted] (40 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (敗血症) [Sepsis]	7,21 (15)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (ウイルス性上気道感染) [Viral upper respiratory infection]	98,99 (2)	4	Yes	Yes/ Drug Interrupted	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		感染症および寄生虫症 (ウイルス性上気道感染) [Viral upper respiratory infection]	100,106 (7)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		胃腸障害 (腹痛) [Abdominal pain]	109,110 (2)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	FL	代謝および栄養障害 (低アルブミン血症) [Hypoalbuminemia]	11,12 (2)	2	Yes	No/ Not Applicable, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (貧血) [anemia]	12,43 (32)	3	Yes	Yes/ Not Applicable, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Not Applicable, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (蓄膿) [pleural empyema]	24,43 (20)	3	Yes	No/ Not Applicable, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [covid infection]	111,117 (7)	2	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/F)	FL	血管障害 (リンパ浮腫) [lymphoedema in the leg]	8,29 (22)	2	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [Covid-19 Infection]	7,22 (16)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [fever]	25,30 (6)	2	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (30 代/M)	FL	肝胆道系障害 (肝脾腫大) [HEPATOSPLENOMEGALY]	3,13 (11)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		呼吸器、胸郭および縦隔障害 (胸水) [PLEURAL EFFUSIONS]	3,13 (11)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (好中球減少症) [Neutropenia]	20,29 (10)	4	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (好中球減少症) [Neutropenia]	57,58 (2)	4	Yes	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		呼吸器、胸郭および縦隔障害 (呼吸困難) [Dyspnoea]	260,269 (10)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/F)	FL	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [fever]	126,128 (3)	2	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [fever]	3,8 (6)	1	Yes	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/F)	FL	血管障害 (深部静脈血栓症) [deep vein thrombosis leg]	98,106 (9)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Not Changed	Yes/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
		胃腸障害 (腹痛) [acute abdominal pain]	187,188 (2)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	MZL	感染症および寄生虫症 (気道感染) [Respiratory infection]	240,253 (14)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/F)	FL	胃腸障害 (下痢) [Diarrhea]	112,116 (5)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Drug Withdrawn	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (80 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [Pneumonia]	15,34 (20)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		皮膚および皮下組織障害 (発疹) [rash]	Ongoing 43,	3	Yes	Yes/ Drug Withdrawn	No/ Drug Withdrawn	Yes/ Drug Withdrawn	Not Recovered/ Not Resolved
		神経系障害 (てんかん) [epileptic seizure]	44,52 (9)	4	Yes	Yes/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved With Sequelae
		感染症および寄生虫症 (気管支肺アスペルギルス症) [pulmonary aspergillose]	48,63 (16)	5	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Fatal
[redacted] (60 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (ブドウ球菌性菌血症) [S. aureus bacteremia]	153,170 (18)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	MZL	一般・全身障害および投与部位の状態 (倦怠感) [malaise]	378,380 (3)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [Covid-19-Pneumonia]	171,178 (8)	5	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Fatal
[redacted] (50 代/M)	FL	胃腸障害 (食中毒) [Food poisoning]	68,70 (3)	3	Yes	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [Febrile neutropenia]	81,85 (5)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	Yes/ Dose Interrupted	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (上気道感染) [Upper respiratory tract infection]*	-14,-12 (3)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (70 代/M)	FL	心臓障害 (急性心筋梗塞) [NSTEMI]	31,33 (3)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		呼吸器、胸郭および縦隔障害 (気胸) [Pneumothorax]	93,98 (6)	3	Yes	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (30 代/M)	FL	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [Fever of unknown orgin]	6,10 (5)	3	Yes	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	FL	一般・全身障害および投与部位の状態 (医療機器関連血栓症) [Catheter-related thrombosis]	215,226 (12)	2	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	FL	神経系障害 (頚腕症候群) [cervical syndrome]	19,21 (3)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	臨床検査 (肝機能検査値上昇) [increased liver function parameters]	99,118 (20)	4	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted] (40 代/M)	FL	肝胆道系障害 (門脈血栓症) [portal vein thrombosis]	255,260 (6)	2	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/F)	FL	心臓障害 (急性冠動脈症候群) [acute coronary syndrome]*	-21,-19 (3)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [Febrile neutropenia]	81,85 (5)	2	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19) [COVID 19 Infection]	311,315 (5)	2	Yes	No/ Drug Withdrawn	No/ Not Applicable	No/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (80 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [covid relaps]	59,80 (22)	2	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved With Sequelae
		精神障害 (錯乱状態) [confusion]	80,92 (13)	2	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [pneumonia]	63,86 (24)	3	Yes	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [worsening of pneumonia]	99,109 (11)	5	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Fatal
[redacted] (70 代/M)	MZL	血管障害 (塞栓症) [Thromboembolic event]	81,95 (15)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Yes/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [pneumonia]	98,119 (22)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (30 代/F)	FL	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [Fever]	70,71 (2)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	免疫系障害 (サイトカイン放出症候群) [Delayed CRS grade 1]	4,10 (7)	1	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		心臓障害 (洞結節機能不全) [Sick sinus syndrome]	14,21 (8)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [Pneumonia]	76,84 (9)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (70 代/F)	FL	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [Fever]*	-24,-19 (6)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae
[redacted] (70 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (腎盂腎炎) [Pyelonephritis]	216,226 (11)	3	Yes	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (下気道感染) [Chest infection]	238,253 (16)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (好中球減少症) [Neutropenia]	240,242 (3)	4	Yes	Yes/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Pneumonia]	259,266 (8)	3	Yes	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Not Applicable	Yes/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (ノロウイルス感染) [Norovirus infection]	134,140 (7)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (好中球減少症) [Neutropenia]	135,146 (12)	4	Yes	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Not Applicable	Yes/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved With Sequelae
		感染症および寄生虫症 (シュードモナス性敗血症) [Pseudomonas sepsis]	135,155 (21)	4	Yes	Yes/ Drug Withdrawn	Yes/ Not Applicable	Yes/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
		胃腸障害 (肛門潰瘍) [Ulcerating necrotic area in the perianal region]	145,288 (144)	4	Yes	Yes/ Not Applicable, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved With Sequelae
[redacted] (50 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [pneumonia bilateral grade 3]	5,12 (8)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [pneumonia bilateral grade 3]	85,95 (11)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		胃腸障害 (下痢) [diarrhea]	253,261 (9)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	MZL	感染症および寄生虫症 (蜂巣炎) [Cellulitis right lower limb]	257,271 (15)	3	Yes	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [febrile syndrome]	375,376 (2)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	血管障害 (低血圧) [Hypotension]	57,58 (2)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19) [Persistent COVID infection]	231,237 (7)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (進行性多巣性白質脳症) [Progressive multifocal leukoencephalopathy due to JC virus]	380,415 (36)	3	Yes	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Recovered/Resolved With Sequelae
[redacted] (60 代/M)	MZL	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [Febrile syndrome]	3,6 (4)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (気道感染) [Respiratory infection]	68,89 (22)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		呼吸器、胸郭および縦隔障害 (呼吸困難) [Dyspnea]*	330,331 (2)	1	Yes	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	FL	血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [Febrile neutropenia]	11,16 (6)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	Yes/ Dose Interrupted	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/F)	MZL	腎および尿路障害 (急性腎障害) [acute renal failure]	10,16 (7)	3	Yes	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	FL	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (胸水) [pleural effusion]	9,14 (6)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (気道感染) [repiratory infection by Haemophilus Influenzae]	49,55 (7)	3	Yes	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (ヘモフィルス性菌血症) [bacteremia with Haemophilus influenzae]	114,118 (5)	3	Yes	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (熱性感染症) [febrile infection syndrome]	405,407 (3)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	MZL	血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [NEUTROPENIC FEVER]	33,37 (5)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [Covid pneumonia]	246,251 (6)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (40 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [Right Lower Lobe Pneumonia]	8,14 (7)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Pneumonia]	91,114 (24)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	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） (基底細胞癌) [BASOCELLULAR SKIN CARCINOMA]	69,147 (79)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	FL	一般・全身障害および投与部位の状態 (無力症) [Asthenia]	49,53 (5)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Reduced	Recovered/Resolved
		血管障害 (低血圧) [Hypotension]	49,53 (5)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Reduced	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [Worsening Pneumoniae]	14,19 (6)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	血液およびリンパ系障害 (血小板減少症) [Thrombocytopenia]	8,19 (12)	4	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [Febrile neutropenia]	31,40 (10)	4	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [Febrile neutropenia]	59,68 (10)	4	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19) [COVID 19 INFECTION]	177,184 (8)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		感染症および寄生虫症 (COVID-19) [Persistent COVID 19 infection]	195,208 (14)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	MZL	血管障害 (高血圧クリーゼ) [HYPERTENSIVE CRISIS]	289,290 (2)	2	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [PNEUMONIAE]	43,51 (9)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [fever]	5,13 (9)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [Febrile syndrome probably related to Tafasitamab infusion or related to an infectious process]	16,22 (7)	1	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		代謝および栄養障害 (高カルシウム血症) [Hypercalcemia]	16,22 (7)	1	Yes	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [LINGULA PNEUMONIA]	330,337 (8)	2	Yes	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (肛門感染) [perianal infection]	128,134 (7)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved With Sequelae
[redacted] (80 代/M)	MZL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [SARS-COV2 INFECTION]*	-8,-3 (6)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (敗血症) [SEPSIS]	3,20 (18)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		傷害、中毒および処置合併症 (脾破裂) [intracapsular spleen rupture]	7,20 (14)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/F)	FL	傷害、中毒および処置合併症 (股関節部骨折) [LEFT HIP FRACTURE]	126,134 (9)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [PNEUMONIA COVID RELATED]	71,103 (33)	5	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Fatal
[redacted] (60 代/M)	FL	筋骨格系および結合組織障害 (筋肉痛) [RIGHT LOWER LIMB MYALGIAS]	117,135 (19)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	MZL	感染症および寄生虫症 (敗血症) [Sepsis]	43,60 (18)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		傷害、中毒および処置合併症 (硬膜下血腫) [Post-traumatic subdural hematoma]	141,151 (11)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	胃腸障害 (腹痛) [ABDOMINAL PAIN]	262,268 (7)	4	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	MZL	心臓障害 (急性冠動脈症候群) [Acute Coronary Syndrome without st elevation]	25,28 (4)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		心臓障害 (心筋心膜炎) [myopericarditis]	25,28 (4)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (70 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (尿路性敗血症) [uretereal sepsis]	297,311 (15)	3	Yes	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	FL	傷害、中毒および処置合併症 (肋骨骨折) [right ribs fractures]	60,141 (82)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	MZL	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [COVID-19 pneumonia]	224,256 (33)	2	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (尿路感染) [urinary tract infection]	354,364 (11)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		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） (前立腺癌) [Prostatic adenocarcinoma]	Ongoing 359,	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
[redacted] (80 代/M)	FL	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺塞栓症) [pulmonary thromboembolism]	19,24 (6)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	筋骨格系および結合組織障害 (関節炎) [arthritis of 2.-4. fingers on right hand]	23,33 (11)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	FL	心臓障害 (心房細動) [Atrial fibrillation]	295,309 (15)	4	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (異型肺炎) [atypic pneumonia]	294,308 (15)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		心臓障害 (心不全) [Heart Failure]	297,424 (128)	5	Yes	Yes/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	Yes/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	Fatal
[redacted] (70 代/M)	FL	腎および尿路障害 (腎不全) [renal failure]	197,203 (7)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	Yes/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (敗血症) [sepsis]	237,237 (1)	5	Yes	Yes/ Drug Withdrawn	Yes/ Not Applicable	Yes/ Drug Withdrawn	Fatal
[redacted] (30 代/F)	MZL	胃腸障害 (下痢) [Diarrhea]*	-15,-12 (4)	2	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [neutropenic fever]	176,179 (4)	3	Yes	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	MZL	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [FEVER]	Ongoing 19,	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	Yes/ Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved
		一般・全身障害および投与部位の状態 (多臓器機能不全症候群) [Multi-organ failure]	24,24 (1)	5	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	Fatal
[redacted] (60 代/M)	FL	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [fever]	191,193 (3)	2	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	一般・全身障害および投与部位の状態 (非心臓性胸痛) [non-cardiac chest pain]	7,31 (25)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		感染症および寄生虫症 (医療機器関連感染) [Catheter related infection]	22,31 (10)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19) [Infections and Infestations - other: COVID19 Infection]	93,100 (8)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	Yes/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/M)	FL	血管障害 (リンパ瘻) [lymphatic fistula left side]	1,9 (9)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (尿路感染) [Urinary tract infection]	6,14 (9)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		神経系障害 (認知障害) [Cognitive disturbance]	8,21 (14)	3	Yes	No/ Drug Withdrawn	No/ Drug Withdrawn	No/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	MZL	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） (肺の悪性新生物) [lung cancer]	328,832 (505)	5	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Dose Not Changed	Fatal
[redacted] (70 代/F)	MZL	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [COVID19 PNEUMONIA]	69,80 (12)	3	Yes	No/ Drug Withdrawn	No/ Drug Withdrawn	No/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	胃腸障害 (出血性腸炎) [hemorrhagic colitis]	160,175 (16)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [pneumonia]	306,320 (15)	3	Yes	No/ Drug Withdrawn, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	腎および尿路障害 (尿路結石) [worsening of urinary tract stones]	112,119 (8)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (70 代/F)	FL	腎および尿路障害 (急性腎障害) [Acute kidney injury]	16,99 (84)	4	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted	Yes/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved With Sequelae
[redacted] (70 代/F)	FL	臨床検査 (C-反応性蛋白増加) [CRP increase]	59,65 (7)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Pneumonia]	290,309 (20)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	FL	心臓障害 (不安定狭心症) [unstable angina pectoris]	9,16 (8)	4	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Interrupted	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		呼吸器、胸郭および縦隔障害 (器質化肺炎) [organized pneumonia]	183,223 (41)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [COUID-19 pneumonia]	258,280 (23)	3	Yes	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (80 代/F)	FL	傷害、中毒および処置合併症 (脊椎骨折) [Spinal fractures]	Ongoing 161,	2	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovering/Resolving
		一般・全身障害および投与部位の状態 (倦怠感) [Malaise]	258,273 (16)	1	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		代謝および栄養障害 (食欲減退) [Anorexia]	306,316 (11)	2	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		代謝および栄養障害 (食欲減退) [Anorexia]	331,375 (45)	2	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		代謝および栄養障害 (食欲減退) [Anorexia]*	413,417 (5)	2	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	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） (肺の悪性新生物) [Lung cancer]	Ongoing 84,	3	Yes	No/ Drug Withdrawn	No/ Drug Withdrawn	No/ Drug Withdrawn	Not Recovered/ Not Resolved
[redacted] (50 代/M)	FL	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺臓炎) [Bilateral Pneumonitis]*	-14,-1 (14)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/F)	FL	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） (骨髄異形成症候群) [Myelodysplastic syndromes secondary to lenalidomide and prior chemotherapy]	Ongoing 294,	4	Yes	No/ Drug Withdrawn	No/ Not Applicable	Yes/ Drug Withdrawn	Not Recovered/ Not Resolved
[redacted] (60 代/M)	MZL	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） (腫瘍フレア) [Tumour flare reaction]	7,16 (10)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺塞栓症) [Bilateral pulmonary embolism]	337,449 (113)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Yes/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (シュードモナス性皮膚感染) [pseudomonal nasal skin infection]	362,420 (59)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	MZL	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [Pyrexia of unknown origin]	12,15 (4)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19) [Covid-19 infection]	233,239 (7)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (60 代/F)	MZL	心臓障害 (心不全) [Cardiac failure]	15,28 (14)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (ウイルス性肺炎) [Rhinovirus Pneumonia]	83,97 (15)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		腎および尿路障害 (急性腎障害) [Acute Kidney Injury]	105,107 (3)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Reduced	Recovered/Resolved With Sequelae
		血液およびリンパ系障害 (貧血) [Anaemia]	260,261 (2)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (モラクセラ感染) [Moraxella bacteraemia]	285,300 (16)	3	Yes	Yes/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Not Changed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		血管障害 (末梢性虚血) [Right Foot Ischemia]	298,498 (201)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		血管障害 (末梢動脈閉塞) [Common Femoral Artery Focal Occlusion]	298,505 (208)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/F)	MZL	感染症および寄生虫症 (カンピロバクター胃腸炎) [Campylobacter Enteritis]	238,240 (3)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	胃腸障害 (下痢) [Diarrhoea]	6,7 (2)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Pneumonia]	277,280 (4)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Not Applicable	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		呼吸器、胸郭および縦隔障害 (気胸) [Pneumothorax]*	435,439 (5)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/F)	FL	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） (腫瘍フレア) [Tumor flare reaction]	9,12 (4)	2	Yes	No/ Drug Interrupted	Yes/ Dose Interrupted	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (蜂巣炎) [Cellulitis]	37,41 (5)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (創傷感染) [Bilateral lower leg wound infections]	65,68 (4)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (敗血症) [Sepsis]	80,88 (9)	2	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		心臓障害 (心筋梗塞) [Myocardial infarction]	104,107 (4)	4	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		精神障害 (不安) [Worsening of Anxiety]	120,131 (12)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (ブドウ球菌感染) [Device related infection-Staphylococcus aureus]	81,91 (11)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
		胃腸障害 (嘔吐) [Vomiting]	101,104 (4)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (30 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (アデノウイルス性肺炎) [Adenovirus pneumonia]	15,16 (2)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (感染による喘息増悪) [Infective exacerbation of asthma]	47,50 (4)	3	Yes	No/ Drug Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	感染症および寄生虫症 (肺炎球菌性肺炎) [Lung Infection- Streptococcus pneumoniae]	130,148 (19)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (60 代/M)	MZL	感染症および寄生虫症 (肺炎) [Lung infection]*	-4,1 (5)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺敗血症) [Respiratory Sepsis]	3,10 (8)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Recurrent/relapsing hypostatic pneumonia]	15,18 (4)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	No/ Dose Interrupted, Next Scheduled Dose Delayed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (肺炎) [Lung infection]	50,57 (8)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	血管障害 (深部静脈血栓症) [DVT right proximal cephalic vein]	21,31 (11)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (70 代/M)	FL	心臓障害 (急性心筋梗塞) [acute left M1 Infarct]	125,145 (21)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Participant Number (Age/Sex)	Lymphoma Type	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [Reported Term]	Start Day, End Day (Duration, Days)	Toxicity Grade	SAE	Tafasitamab Related/ Action Taken	Rituximab Related/ Action Taken	Lenalidomide Related/ Action Taken	Outcome
[redacted] (70 代/F)	FL	代謝および栄養障害 (高カルシウム血症) [hypercalcemia]	7,24 (18)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
		腎および尿路障害 (急性腎障害) [acute kidney injury]	9,13 (5)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/M)	MZL	血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [neutropenic fever]	249,255 (7)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	Yes/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (40 代/M)	FL	胃腸障害 (腹痛) [abdominal pain]	11,17 (7)	3	Yes	Yes/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		呼吸器、胸郭および縦隔障害 (呼吸困難) [Dyspnea]	11,17 (7)	3	Yes	Yes/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
[redacted] (40 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [Acute COVID-19 pneumonitis]	99,106 (8)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Dose Not Changed	No/ Dose Not Changed	Recovered/Resolved
		感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [Secondary COVID-19 pneumonitis]	119,134 (16)	3	Yes	No/ Dose Not Changed	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/F)	MZL	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [COVID-19 infection]*	-15,-12 (4)	3	Yes	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	No/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		代謝および栄養障害 (糖尿病性ケトアシドーシス) [Diabetic Ketoacidosis]	281,282 (2)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted] (50 代/F)	FL	感染症および寄生虫症 (虫垂炎) [acute appendicitis]	207,209 (3)	3	Yes	No/ Drug Interrupted	No/ Not Applicable	No/ Dose Interrupted	Recovered/Resolved

Note 1: An asterisk (*) after the AE term indicates an adverse event was not a treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version: 26.0
Source: INCMOR 0208-301 CSR Listing 2.7.2.1

9.8. 102 試験：重篤な AE の一覧

Participant (Age/Sex)	[MedDRA System Organ Class] Preferred Term (AE Reported Term)	Start Day, End Day (Duration)	CTC Grade (Serious)	Related to Tafasitamab / Lenalidomide/ Parsaclisib/ R-CHOP	Action Concerning Tafasitamab/ Lenalidomide/ Parsaclisib/ R-CHOP	Outcome	Tafa infusion interrupted	Tafa next scheduled dose delayed
Group 3								
[redacted] (60 代/M)	[感染症および寄生虫症] COVID-19 (COVID-19)	438,454 (17)	Grade 3 (Yes: Hospitalization)	No/ No/ No/ No	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED		
[redacted] (70 代/F)	[肝胆道系障害] 肝障害 (LIVER DISORDER)	19,32 (14)	Grade 4 (Yes: Significant Disability/Life Threatening)	No/ Yes/ No/ No	DRUG INTERRUPTED/ DRUG INTERRUPTED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED		Yes
Group 4a								
[redacted] (70 代/F)	[胃腸障害] 下痢 (DIARRHEA)	172,189 (18)	Grade 2 (Yes: Hospitalization)	No/ No/ Yes/ No	DRUG INTERRUPTED/ NA/ DRUG INTERRUPTED/ NA	RECOVERED/ RESOLVED		Yes
	[胃腸障害] 下痢 (DIARRHEA)	239,261 (23)	Grade 2 (Yes: Hospitalization)	No/ No/ Yes/ No	DRUG INTERRUPTED/ NA/ DRUG WITHDRAWN/ NA	RECOVERED/ RESOLVED		Yes
Group 5								
[redacted] (60 代/M)	[神経系障害] 意識レベルの低下 (DEPRESSED LEVEL OF CONSCIOUSNESS)	10,35 (26)	Grade 2 (Yes: Hospitalization)	No/ No/ No/ No	DRUG INTERRUPTED/ DRUG INTERRUPTED/ NA/ DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED		Yes
	[眼障害] 虚血性視神経症 (LEFT EYE ISCHEMIC OPTIC NEUROPATHY)	Ongoing 77,	Grade 4 (Yes: Significant Disability/Other Medically Important Event)	No/ No/ No/ No	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED		

Note 1: An asterisk (*) after the event term indicated that the adverse event was not treatment emergent.
Note 2: MedDRA version: 26.0
Note 3: TEAEs are defined as any adverse events either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after the first dose of study drug until 90 days after the last dose of study drug (participants enrolled before protocol amendment 3 were followed only 30 days after the last dose of study drug).
Source: INCMOR 0208 102 CSR Listings 2.7.3.3, 2.7.3.4, and 2.7.3.5

9.9. 5574-01 試験：12.0 mg/kg コホートでの重篤な AE の一覧

Subject ID	AE Term	Preferred Term	Onset Day	End Day	Severity Grade	Outcome	Relationship	Serious	Action Taken[a]
12.0 mg/kg コホート									
[redacted]	Pneumococcal Pneumonia	肺炎球菌性肺炎	140	152	3	Recovered	Not Related	Y	2
[redacted]	Worsening Sinusitis	副鼻腔炎	77	94	3	Recovered	Not Related	Y	2
	Otitis Media Acute Bilateral	急性中耳炎	91	94	3	Recovered	Not Related	Y	2
[redacted]	Febrile Neutropenia	発熱性好中球減少症	21	24	3	Recovered	Possibly Related	Y	2, 6
[redacted]	Tumor Lysis Syndrome	腫瘍崩壊症候群	2	5	3	Recovered	Probably Related	Y	2, 7
	Infection-Plesiomonas Shigelloides	細菌感染	207	212	3	Recovered	Not Related	Y	2
[redacted]	H. Influenzae Pneumonia	ヘモフィルス性肺炎	85	98	3	Recovered	Not Related	Y	2

Note: Study Day is calculated relative to the date of the first administration of study drug.
[a] 1 = None; 2 = Concomitant medication.; 3 = Non-drug therapy; 4 = Infusion paused; 5 = Rate of infusion reduced; 6 = Study drug permanently stopped; 7 = Study drug delayed
MedDRA Version: 13.1
Source: XmAb5574-01 CSR Listing 16.2.3

9.10. C201 試験：重篤な AE（死亡を含む）の一覧

Patient ID	NHL Subtype	AE Term as reported [Preferred Term]	Start date/ Start time/ Start study day	End date/ End time/ ongoing?	TEAE	Serious	Intensity	CTCAE Grade	Outcome	Causality	Infusion related	Cytokine release syndrome
[redacted]	FL	MYELODYSPLASTIC SYNDROM [骨髄異形成症候群]	[redacted]20[redacted] / - / 311	- / - / ONGOING	Y	Y	SEVERE	Grade 4: Life threatening or disabling	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	SUSPECTED	N	N
		RESPIRATORY INFECTION [気道感染]	[redacted]20[redacted] / - / 284	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	SEVERE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	DLBCL	DEGRADATION OF PERFORMANCE STATUS RELATED TO PROGRESSIVE DISEASE [疾患進行]	[redacted]20[redacted] / - / 36	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	SEVERE	Grade 4: Life threatening or disabling	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	OTHER INDOLENT NHL	DISEASE PROGRESSION WITH SYMPTOM OF PAIN [疾患進行]	[redacted]20[redacted] / - / 112	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	SEVERE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	OTHER INDOLENT NHL	BONE FRACTURE [骨折]	[redacted]20[redacted] / - / 98	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	SEVERE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	FL	ACUTE KIDNEY INJURY (PRE-RENAL) [急性腎障害]	[redacted]20[redacted] / 08:00 / 58	[redacted]20[redacted] / 09:40 / -	Y	Y	MODERATE	Grade 2: Moderate	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	MCL	PROGRESSIVE DISEASE [疾患進行]	[redacted]20[redacted] / 22:30 / 17	[redacted]20[redacted] / 22:30 / -	Y	Y	SEVERE	Grade 5: Death related to AE	FATAL	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	DLBCL	GENITAL HERPES ZOSTER [陰部帯状疱疹]	[redacted]20[redacted] / - / 12	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	SEVERE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	SUSPECTED	N	N

Patient ID	NHL Subtype	AE Term as reported [Preferred Term]	Start date/ Start time/ Start study day	End date/ End time/ ongoing?	TEAE	Serious	Intensity	CTCAE Grade	Outcome	Causality	Infusion related	Cytokine release syndrome
[redacted]	FL	PNEUMONIA (PSEUDOMONAS AERUGINOSA) [シュードモナス性肺炎]	[redacted]20[redacted] / - /	[redacted]20[redacted] / - / -		Y	MODERATE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	DLBCL	WORSENING OF ANAEMIA [貧血]	[redacted]20[redacted] / 09:53 / -16	[redacted]20[redacted] / 10:49 / -		Y	MODERATE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
		WORSENING OF ANAEMIA [貧血]	[redacted]20[redacted] / 09:37 / 63	[redacted]20[redacted] / 09:04 / -	Y	Y	MODERATE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	FL	DISEASE PROGRESSION (HYPOTENSIVE SHOCK) [疾患進行]	[redacted]20[redacted] / 12:00 / 70	[redacted]20[redacted] / 16:13 / -	Y	Y	SEVERE	Grade 5: Death related to AE	FATAL	NOT SUSPECTED	N	N
		DISEASE PROGRESSION WITH SYMPTOMS OF GI BLEEDING [疾患進行]	[redacted]20[redacted] / 16:00 / 43	[redacted]20[redacted] / 08:00 / -	Y	Y	SEVERE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
		GASTROINTESTINAL BLEEDING [胃腸出血]	[redacted]20[redacted] / 01:00 / 2	[redacted]20[redacted] / 08:30 / -	Y	Y	MODERATE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	DLBCL	URETEROLITHIASIS [尿管結石症]	[redacted]20[redacted]/ 09:30 / -11	[redacted]20[redacted] / 08:00 / -		Y	MODERATE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	DLBCL	BRONCHIAL INFECTION: PNEUMONIA [肺炎]	[redacted]20[redacted]/ - / 468	[redacted]20[redacted] / 15:11 / -	Y	Y	SEVERE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N

Patient ID	NHL Subtype	AE Term as reported [Preferred Term]	Start date/ Start time/ Start study day	End date/ End time/ ongoing?	TEAE	Serious	Intensity	CTCAE Grade	Outcome	Causality	Infusion related	Cytokine release syndrome
[redacted]	DLBCL	PNEUMONIA [肺炎]	[redacted]20[redacted] / 12:25 / 706	[redacted]20[redacted] / 15:39 / -	Y	Y	MODERATE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
		PNEUMONIA [肺炎]	[redacted]20[redacted] / - / 1240	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	MODERATE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
		PNEUMONIA [肺炎]	[redacted]20[redacted] / - / 1415	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	MODERATE	Grade 2: Moderate	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
		SKIN INFECTION: HERPES ZOSTER [帯状疱疹]	[redacted]20[redacted] / - / 350	[redacted]20[redacted] / 10:09 / -	Y	Y	SEVERE	Grade 2: Moderate	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	DLBCL	ANAEMIA [貧血]	[redacted]20[redacted] / 07:00 / -2	[redacted]20[redacted] / 10:45 / -		Y	MODERATE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
		ANAEMIA [貧血]	[redacted]20[redacted] / 09:20 / 65	[redacted]20[redacted] / 06:20 -	Y	Y	SEVERE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	DLBCL	EPIGASTRIC PAIN [上腹部痛]	[redacted]20[redacted] / 03:00 / 30	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	SEVERE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	DLBCL	DISEASE PROGRESSION (ABDOMINAL TENDERNESS) [疾患進行]	[redacted]20[redacted] / 09:00 / 13	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	SEVERE	Grade 5: Death related to AE	FATAL	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	FL	PERIPROTHESIC INFECTION ON LEFT HUMERUS [医療機器関連感染]	[redacted]20[redacted] / - / 2523	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	SEVERE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	NOT SUSPECTED	N	N

Patient ID	NHL Subtype	AE Term as reported [Preferred Term]	Start date/ Start time/ Start study day	End date/ End time/ ongoing?	TEAE	Serious	Intensity	CTCAE Grade	Outcome	Causality	Infusion related	Cytokine release syndrome
		PNEUMOCOCCAL INFECTION [肺炎球菌感染]	[redacted]20[redacted] / - / 2783	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	SEVERE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	DLBCL	DISEASE PROGRESSION, CARDIO RESPIRATORY FAILURE [疾患進行]	[redacted]20[redacted] / 12:48 / 48	[redacted]20[redacted] / 19:35 / -	Y	Y	SEVERE	Grade 5: Death related to AE	FATAL	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	DLBCL	CARDIAC FAILURE [心不全]	[redacted]20[redacted] / 21:40 / 23	[redacted]20[redacted] / 22:00 / -	Y	Y	SEVERE	Grade 5: Death related to AE	FATAL	NOT SUSPECTED	N	N
		RESPIRATORY INSUFFICIENCY [呼吸不全]	[redacted]20[redacted] / - / 23	[redacted]20[redacted] / 21:00 / -	Y	Y	SEVERE	Grade 5: Death related to AE	FATAL	NOT SUSPECTED	N	N
		SEVERE PNEUMONIA [肺炎]	[redacted]20[redacted] / - / 23	[redacted]20[redacted] / 21:00 / -	Y	Y	SEVERE	Grade 5: Death related to AE	FATAL	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	MCL	DISEASE PROGRESSION WITH SYPTOMS OF PAIN [疾患進行]	[redacted]20[redacted] / 21:00 71	[redacted]20[redacted] / 12:00 / -	Y	Y	SEVERE	Grade 5: Death related to AE	FATAL	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	FL	DYSPNEA (OXYGEN SATURATION 62%) [注入に伴う反応]	[redacted]20[redacted] / 11:00 / 1	[redacted]20[redacted] / 14:00 / -	Y	Y	SEVERE	Grade 4: Life threatening or disabling	RECOVERED/ RESOLVED	SUSPECTED	Y	Y
[redacted]	OTHER INDOLENT NHL	HERPES ZOSTER VIRUS REACTIVATION WITH SYMPTOM OF CUTANEOUS PAPULAR RASH [帯状疱疹]	[redacted]20[redacted] / - / 89	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	MODERATE	Grade 2: Moderate	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N

Patient ID	NHL Subtype	AE Term as reported [Preferred Term]	Start date/ Start time/ Start study day	End date/ End time/ ongoing?	TEAE	Serious	Intensity	CTCAE Grade	Outcome	Causality	Infusion related	Cytokine release syndrome
[redacted]	DLBCL	INFECTION (INFECTED WOUND OF THE RIGHT FOREARM) AFTER CAT BITE [咬傷感染]	[redacted]20[redacted] / - / 35	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	MODERATE	Grade 2: Moderate	RECOVERING/ RESOLVING	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	DLBCL	DISEASE PROGRESSION [疾患進行]	[redacted]20[redacted] / - / 37	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	SEVERE	Grade 5: Death related to AE	FATAL	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	DLBCL	DISEASE PROGRESSION WITH SYMPTOMS OF INTRAHEPATIC CHOLESTASIS [疾患進行]	[redacted]20[redacted] / - / 87	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	SEVERE	Grade 5: Death related to AE	FATAL	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	FL	DISEASE PROGRESSION-FEVER [疾患進行]	[redacted]20[redacted] / - / 18	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	MODERATE	Grade 2: Moderate	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	DLBCL	MALIGNANT INFILTRATION OF THE VERTEBRAE [骨癌]	[redacted]20[redacted] / 00:00 / 14	- / - / ONGOING	Y	Y	SEVERE	Grade 3: Severe	RECOVERING/ RESOLVING	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	DLBCL	NEUTROPENIC FEVER [発熱性好中球減少症]	[redacted]20[redacted] / 20:00 / 23	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	SEVERE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	SUSPECTED	N	N
[redacted]	DLBCL	COLITIS [大腸炎]	[redacted]20[redacted] / 17:00 / 36	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	MODERATE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N

Patient ID	NHL Subtype	AE Term as reported [Preferred Term]	Start date/ Start time/ Start study day	End date/ End time/ ongoing?	TEAE	Serious	Intensity	CTCAE Grade	Outcome	Causality	Infusion related	Cytokine release syndrome
[redacted]	DLBCL	DISEASE PROGRESSION WITH ASCITES AND SYMPTOMS OF SHORTNESS OF BREATH [疾患進行]	[redacted]20[redacted] / - / 26	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	SEVERE	Grade 5: Death related to AE	FATAL	NOT SUSPECTED	N	N
[redacted]	FL	ACUTE CHOLECYSTITIS [急性胆嚢炎]	[redacted]20[redacted] / - / 70	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	SEVERE	Grade 3: Severe	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N
		BLURRY VISION [霧視]	[redacted]20[redacted] / - / 1036	[redacted]20[redacted] / - / -	Y	Y	MODERATE	Grade 2: Moderate	RECOVERED/ RESOLVED	NOT SUSPECTED	N	N

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; Treatment emergent AEs are defined as AEs occurring or worsening after the start (date and time) of the first study treatment and up to 30 days after the last study treatment including all treatment cycles (treatment emergent period).
AEs are coded by using MedDRA version 24.0
Serious Categories include: Death, Life-Threatening, Requires/ Prolongs Hospitalization, Persistent/ Significant Disability/Incapacity, Congenital Anomaly/Birth Defect and Other Important Medical Event
Study day is the day of onset relative to the date of first dose of study medication.
Source: MOR208C201 CSR Listing 16.2.7.8

9.11. 301 試験：第 2 原発性悪性疾患関連事象の一覧（全体-SAF）

SPM	Treatment Group	Age	Prior Treatment Lines	Relevant Medical History	Study Treatment Disposition and Response Status	SPM Start Day	Outcome
Lymphoma type: FL							
大腸のカルチノイド腫瘍	Tafasitamab+R[2]	80 代	1 line (R-CHP)	NA	Received 22 tafasitamab infusions; discontinued due to SPM (Day 210)	181	Fatal
結腸癌	Tafasitamab+ R[2]	60 代	6 lines (CAMBO-VIP; AraC+MTX; CY+ETP; MTX+CY+VCR+PSL; mitoxantrone+R+VCR+ETP; parsaclisib)	NA	Completed 12 cycles (30 tafasitamab infusions), EOT with PR (Day 329)	372	Not recovered/ not resolved
胃腺癌	Tafasitamab+ R[2]	70 代	1 line (R-bendamustine+ R-maintenance)	NA	Received 10 tafasitamab infusions; discontinued due to PD (Day 126)	151	Fatal
扁平上皮癌	Tafasitamab+ R[2]	60 代	1 line (R-CHOP)	NA	Received 24 tafasitamab infusions; discontinued due to AE (Day 301)	317	Recovered/ resolved
扁平上皮癌	Tafasitamab+ R[2]	70 代	1 line (R-CHOP +R-maintenance)	NA	Completed 12 cycles (28 tafasitamab infusions), EOT with CR (Day 329)	154	Recovered/ resolved
皮膚有棘細胞癌	Tafasitamab+ R[2]	70 代	3 lines (R-bendamustine, R-ICE, R-CHOP)	NA	Completed 12 cycles (30 tafasitamab infusions), EOT with CR (Day 328)	249	Recovered/ resolved
皮膚有棘細胞癌 [a]	Tafasitamab+ R[2]	70 代	1 line (R-bendamustine)	Esophageal carcinoma, basal cell carcinoma, skin neoplasm excision (2 cases)	Completed 12 cycles (29 tafasitamab infusions), EOT with CR (Day 329)	230	Recovered/ resolved
移行上皮癌	Tafasitamab+ R[2]	60 代	2 lines (R-CHOP +R-maintenance, R-ICE)	NA	Received 27 tafasitamab infusions, EOT with PR (Day 329)	92	Recovered/ resolved
神経膠芽細胞腫 [b]	Tafasitamab+ R[2]	80 代	1 line (R-bendamustine)	Stroke, hypertension	Completed 12 cycles (28 tafasitamab infusions), EOT with CR (Day 338)	435	Fatal
骨髄異形成症候群 [a,b]	Tafasitamab+ R[2]	70 代	1 line (R-CVP +R-maintenance)	Skin neoplasm excision (3 cases)	Received 19 tafasitamab infusions; discontinued due to PD (Day 244)	393	Not recovered/ not resolved

SPM	Treatment Group	Age	Prior Treatment Lines	Relevant Medical History	Study Treatment Disposition and Response Status	SPM Start Day	Outcome
乳癌 [b]	Tafasitamab+ R[2]	60 代	2 lines (both R)	Adenocarcinoma	Completed 12 cycles (28 tafasitamab infusions), EOT with CR (Day 336)	800	Not recovered/ not resolved
悪性黒色腫 [b]	Tafasitamab+ R[2]	80 代	2 lines (both R-CVP + R-maintenance)	NA	Completed 12 cycles (29 tafasitamab infusions), EOT with CR (Day 330)	572	Recovered/ resolved
骨髄異形成症候群 [b]	Tafasitamab+ R[2]	70 代	3 lines (R-CHOP, R-ICE, R-DHAP)	NA	Received 14 tafasitamab infusions; discontinued due to AE (Day 122)	296	Not recovered/ not resolved
皮膚有棘細胞癌	Tafasitamab+ R[2]	80 代	1 line (R-CVP)	Prostate carcinoma, SCC resection	Completed 12 cycles (30 tafasitamab infusions) (Day 323)	320	Recovered/ resolved
皮膚有棘細胞癌	Tafasitamab+ R[2]	70 代	2 lines (R-CVP+R-maintenance, R-CHOP+R-maintenance)	BSC excision	Received 1 tafasitamab infusion; discontinued due to AE (Day 5)	417	Recovered/ resolved
基底細胞癌 [a]	Placebo+ R[2]	70 代	3 lines (R-CHOP, R-COP, R-bendamustine+R-maintenance)	Basocellular carcinoma surgery (3 cases)	Received 19 placebo infusions; discontinued due to PD (Day 182)	69	Recovered/ resolved
肺の悪性新生物	Placebo+ R[2]	70 代	1 line (R-CHOP +R-maintenance)	NA	Received 12 placebo infusions; discontinued due to SPM (Day 78)	84	Fatal
骨髄異形成症候群	Placebo+ R[2]	50 代	3 lines (R-COP +R-maintenance, R-ICE+ASCT, R-DHAP)	Anemia, thrombocytopenia	Received 27 placebo infusions; discontinued due to PD (Day 293)	294	Not recovered/ not resolved
ホジキン病 [b]	Placebo+ R[2]	60 代	1 line (R-CHOP+ASCT)	NA	Completed 12 cycles (30 placebo infusions), EOT with CR (Day 331)	515	Not recovered/ not resolved
皮膚有棘細胞癌 [b]	Placebo+ R[2]	70 代	2 lines (both R-CVP+R-maintenance)	BSC excision	Completed 12 cycles (25 placebo infusions), EOT with PR (Day 330)	428	Recovered/ resolved
Lymphoma type: MZL							
肺腺癌 [a,c]	Tafasitamab+ R[2]	70 代	1 line (R-CHOP)	Lung adenocarcinoma (resolved)	Received 19 tafasitamab infusions; discontinued due to SPM (Day 217)	210	Not recovered/ not resolved

SPM	Treatment Group	Age	Prior Treatment Lines	Relevant Medical History	Study Treatment Disposition and Response Status	SPM Start Day	Outcome
肺の悪性新生物 [c]	Tafasitamab+ R[2]	60 代	1 line (R-CHOP)	NA	Received 12 tafasitamab infusions; discontinued due to AE (Day 105)	171	Not recovered/ not resolved
扁平上皮癌	Tafasitamab+ R[2]	70 代	1 line (R-CHOP)	NA	Received 5 tafasitamab infusions; discontinued with SD and due to AE (Day 69)	35 (2 instances)	Recovered/ resolved
肺の悪性新生物 [c]	Placebo+ R[2]	70 代	1 line (R)	NA	Completed 12 cycles (26 placebo infusions), EOT with CR (Day 329)	328	Fatal
前立腺癌	Placebo+ R[2]	70 代	1 line (R-bendamustine)	NA	Completed 12 cycles (20 placebo infusions), EOT with SD (Day 336)	359	Not recovered/ not resolved
移行上皮癌 [a]	Placebo+ R[2]	70 代	2 lines (cyclophosphamide and R-bendamustine)	Bladder transitional cell carcinoma, transurethral bladder resection (5 cases)	Completed 12 cycles (28 placebo infusions), EOT with CR (Day 329)	329	Not recovered/ not resolved
皮膚有棘細胞癌 [b]	Placebo+ R[2]	60 代	1 line (R-CVP)	NA	Completed 12 cycles (30 placebo infusions), EOT with CR (Day 302)	842	Not recovered/ not resolved

AraC = cytarabine; CAMBO-VIP = cyclophosphamide, doxorubicin, methotrexate with leucovorin rescue, bleomycin, vincristine, etoposide, ifosfamide, and prednisolone; CR = complete response; CY= cyclophosphamide; ETP = etoposide; MTX = methotrexate; NA = not applicable; PD = progressive disease; PR = partial response; PSL = prednisolone; R-CHP = rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone/prednisolone; R-COP = rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone/prednisolone; R-CVP = cyclophosphamide, vincristine, and prednisone; R-DHAP = rituximab, dexamethasone, cytarabine, and cisplatin; R-ICE = rituximab, ifosfamide, carboplatin, and etoposide; SPM = second primary malignancy; VCR = vincristine

[a] These participants had pre-existing malignancies in their medical history while fulfilling the inclusion criteria as per Protocol.

[b] This AE was not a TEAE.

[c] Lung lesions were detected during screening. Refer to the full narrative in モジュール 5.3.5.1、301 試験 CSR、15 項.

Source: INCMOR 0208-301 CSR Listings 2.1.1.1, 2.4.4.1, 2.4.6.1, 2.5.1.1, 2.6.3.1, and 2.7.15.1

1. 2.7.1 で引用した参考文献

【モジュール 2.7.1、第 4 項】を参照のこと。

2. 2.7.2 で引用した参考文献

【モジュール 2.7.2、第 6 項】を参照のこと。

3. 2.7.3 で引用した参考文献

【モジュール 2.7.3、第 6 項】を参照のこと。

4. 2.7.4 で引用した参考文献

【モジュール 2.7.4、第 8 項】を参照のこと。

1. INCMOR 0208-301 試験（評価資料、モジュール 5.3.5.1）

試験の標題：グレード 1～3a の再発／難治性濾胞性リンパ腫又は再発／難治性辺縁帯リンパ腫を有する患者を対象に、Tafasitamab + レナリドミドとリツキシマブ併用療法及びレナリドミドとリツキシマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験

治験実施施設及び地域：全体 210 施設、濾胞性リンパ腫（FL）集団 199 施設及び辺縁帯リンパ腫（MZL）集団 65 施設（オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ノルウェー、ポーランド、韓国、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、トルコ、英国及び米国）

試験期間：2021 年 4 月 ■ 日～実施中（データカットオフ日：2024 年 2 月 23 日）

試験の相：第 3 相

目的

主要目的

- 再発又は難治性（R/R）FL 患者を対象に、タファシタマブ（遺伝子組換え）［Tafasitamab（以下、本薬）］＋レナリドミド［Lenalidomide（LEN）］とリツキシマブ併用（以下、R^2）の有効性とプラセボ＋R^2 の有効性を無増悪生存期間（PFS）により比較する。

主要な副次目的

- 全集団（FL 及び MZL 集団）を対象に、本薬＋R^2 とプラセボ＋R^2 の有効性を PFS により比較する。
- 本薬＋R^2 とプラセボ＋R^2 の有効性を、フルオロデオキシグルコース（FDG）集積が確認された FL（FDG 集積 FL）患者の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 集団の全生存期間（OS）により比較する。

試験デザイン

本試験は、R/R FL 及び R/R MZL 患者を対象に、本薬＋R^2 とプラセボ＋R^2 の有効性及び安全性を比較する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群、多施設共同、第 3 相試験である。

適格被験者を 1:1 の割合で本薬＋R^2（本薬＋R^2 群）又はプラセボ＋R^2（プラセボ＋R^2 群）にランダム化した。FL 患者は過去の治療ライン数、初回診断後 24 ヵ月以内の進行（POD24）及び抗 CD20 モノクローナル抗体製剤による前治療に対する不応性により層別化され、MZL 患者は過去の治療ライン数により層別化された。

治験薬は 28 日間を 1 サイクルとして、12 サイクル（本薬及び LEN）及び 5 サイクル（リツキシマブ）投与した。治験薬投与は、忍容不能な毒性の発現、進行（PD）、有効性の欠如又は同意撤回が認められた場合に中止した。

独立データモニタリング委員会は、併用療法の安全性のモニタリング及び評価を行った。さらに FL 集団において情報割合 20%時点での無益性の PFS 中間解析を評価した。

効果判定は、Lugano 分類（2014）による効果判定基準を用いて、コンピューター断層撮影（CT）、PET-CT（FDG 集積リンパ腫の場合）又は磁気共鳴画像法（MRI、CT が禁忌の場合）により撮影した画像の評価に基づいて治験責任（分担）医師が行い、独立判定委員会（IRC）チャーターに従い IRC によっても評価された。

安全性は、全ての有害事象並びに身体検査、バイタルサイン及び臨床検査により特定した臨床的に意義がある異常をモニタリングすることで評価し、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 第 5.0 版又はそれ以上の版を用いてグレード分類した。

被験者数（計画時及び解析時）

患者約 618 例（FL 患者 528 例及び MZL 患者 60～90 例）の登録を計画した。データカットオフ時点で、654 例（FL 患者 548 例及び MZL 患者 106 例）が組み入れられ、ランダム化された。そのうち、全例が有効性の解析対象となり、652 例（FL 患者 546 例及び MZL 患者 106 例）が安全性の解析対象となった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

1. グレード 1、2 若しくは 3a の FL が組織学的に確定している又は節性 MZL、脾性 MZL 若しくは節外性 MZL が組織学的に確定している患者（Swerdlow et al 2016）。
2. 妊娠やパートナーの妊娠を避ける意思がある患者。
3. 治験責任（分担）医師の判断により、血栓塞栓症に対して必須となっている適切な予防療法及び／又は治療（例：アスピリン 70～325 mg/日又は低分子量ヘパリン）を受けることができ、その意思がある患者。
4. 1 種類以上の抗 CD20 免疫療法又は化学免疫療法の全身治療歴がある患者。
5. 再発、難治性又は全身療法後の PD の記録がある患者。
6. 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が 0～2 の患者。

主な除外基準

1. 妊娠中又は授乳中の女性患者。
2. FL 及び MZL 以外の組織学的所見又は形質転換したリンパ腫の臨床所見がある患者。
3. 非血液悪性腫瘍歴を有する患者。
4. うっ血性心不全
5. C 型肝炎ウイルス検査が既知の陽性、慢性 B 型肝炎ウイルス感染検査が既知の陽性、ヒト免疫不全ウイルス感染の既往がある患者。
6. 活動性の全身性感染がある患者。
7. 中枢神経系リンパ腫病変が既知である患者。
8. サイクル 1 開始前の 28 日間に全身性の抗リンパ腫治療及び／又は治験治療を受けた患者。
9. リツキシマブと併用して LEN 投与を受けたことがある患者。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

本薬 12 mg/kg を、28 日間を 1 サイクルとして、サイクル 1～3 の投与 1、8、15 及び 22 日目並びにサイクル 4～12 の投与 1 及び 15 日目に静脈内点滴投与する。

リツキシマブ（バイオ後続品を含む）375 mg/m^2 を、28 日間を 1 サイクルとして、サイクル 1 の投与 1、8、15 及び 22 日目並びにサイクル 2～5 の投与 1 日目に IV 投与する。

LEN（ジェネリック医薬品を含む）20 mg を、28 日間を 1 サイクルとして、サイクル 1～12 の投与 1～21 日目の毎日ほぼ同じ時刻に、1 日 1 回、経口投与する。中等度の腎機能不全（クレアチ

ニンクリアランス値が 30 mL/分以上 60 mL/分未満）を有する被験者は同じスケジュールで開始用量を 10 mg/日に減量する。2 サイクル以降に LEN に関連するグレード 3 又は 4 の毒性が発現していない場合、各サイクルの投与 1～21 日目に 1 日 1 回 15 mg に増量できる。

個々の被験者の試験期間は、スクリーニング期（最長 28 日間）、投与期（28 日サイクルを最長 12 サイクル）及び追跡調査期（投与終了後最長 5 年間）に分けられる。各被験者での全参加期間は最長で約 6 年になる可能性がある。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

プラセボ（0.9%生理食塩水）を、28 日間を 1 サイクルとして、サイクル 1～3 の投与 1、8、15 及び 22 日目並びにサイクル 4～12 の投与 1 及び 15 日目に静脈内点滴投与する。

リツキシマブと LEN は上記のとおり。

評価項目

有効性

主要評価項目

- Lugano 分類（2014）（Cheson et al 2014）を用いて治験責任（分担）医師が評価する FL 集団での PFS［PFS はランダム化日から PD が最初に記録された時点又は死亡（死因を問わない）のいずれか早い方までの期間と定義］

主要な副次評価項目

- 治験責任（分担）医師が評価する全集団（FL 及び MZL 集団）での PFS
- FDG 集積 FL 集団での治験責任（分担）医師判定に基づく PET-CR 率（PET-CR は治験薬の投与開始後いずれかの時点で達成した代謝学的 CR と定義）
- FL 集団での OS（OS はランダム化から何らかの原因による死亡までの期間と定義）

安全性

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、臨床検査、バイタルサイン及び心電図

統計手法

被験者数の設定

本試験の主要目的は、FL 患者を対象に本薬＋R^2 による PFS［治験責任（分担）医師判定による］とプラセボ＋R^2 による PFS を比較し、統計学的有意差を検出することである。

以下の表に示す仮定に基づき、有意水準を 5%とした両側ログランク検定を用いて両投与群でのランダム化比を 1:1 とし、主要解析において 80%の検出力でハザード比（HR）0.65 を検出するために FL 集団で必要な PFS イベントは合計 174 件となる。R^2 の PFS 中央値を 27.8 ヵ月、登録期間を 21 ヵ月、PFS の追跡調査を 12 ヵ月、脱落率を 15%と仮定すると FL の評価可能患者 528 例をランダム化する必要がある。

主要評価項目	**FL 集団の PFS （治験責任（分担）医師判定による）**
本薬＋R[2] での PFS 中央値	42.8 ヵ月
プラセボ＋R[2] での PFS 中央値	27.8 ヵ月
ランダム化比	1:1
HR（仮定）	0.65
α（両側）	5%
検出力	80%
登録期間	21 ヵ月
PFS 追跡調査（最後の患者がランダム化されてから開始）	12 ヵ月
集積率	0.1 例／施設／月
主要解析時に必要な PFS イベント	174
合計患者数（脱落なし）	448
脱落率（仮定）	15%
ランダム化合計数	528

更に、最低 60 例、最大 90 例の MZL 患者を 2 つの投与群のうちのいずれかに 1:1 の割合でランダム化する。MZL の患者数は FL 及び MZL 患者の予測登録割合に基づくものとする。

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）にはランダム化された全被験者を採用し、人口統計学的特性、ベースライン特性、被験者の内訳及び全有効性データの解析の要約には FAS を用いた。安全性解析対象集団にはランダム化され、本薬／プラセボ、LEN 又はリツキシマブの投与を 1 回以上受けた全被験者を採用し、安全性解析は全て安全性解析対象集団を対象に実施した。

解析方法

有効性

治験責任（分担）医師判定による PFS の解析は FAS の FL 集団（主要評価項目）及び FAS の全集団（主要な副次評価項目）を対象に実施した。PET-CR 率は FAS の FDG 集積 FL 集団（主要な副次評価項目）を対象に実施した。OS の解析は FAS の FL 集団（主要な副次評価項目）を対象に実施した。PFS 及び OS の中央値及び 95%信頼区間（CI）はカプランマイヤー法を用いて推定し、層別ログランク検定を用いて両投与群を比較した。両投与群を比較した際の HR 及び 95% CI は、層別 Cox 比例ハザードモデルを使用して推定した。PET-CR 率及びその 95% CI は、Clopper-Pearson 法を用いて算出し、層別 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて両投与群を比較した。層別 CMH 検定から計算したオッズ比及びその 95% CI も提示した。

主要評価項目と 3 つの主要な副次評価項目は推測統計を用いて検定され、主要評価項目の解析はゲートキーパーとして用い、主要な副次評価項目は第一種過誤を制御するために以下の固定順序で検定された：FAS の全集団での治験責任（分担）医師判定による PFS、FDG 集積 FL 集団での治験責任（分担）医師判定による PET-CR 率、FAS の FL 集団での OS。主要評価項目［FAS の FL 集団での治験責任（分担）医師判定による PFS］、1 番目の主要な副次評価項目［FAS の全集団での治験責任（分担）医師判定による PFS］及び 2 番目の主要な副次評価項目［FAS の FDG 集積 FL 集団での治験責任（分担）医師判定による PET-CR 率］は、推測統計を用いて検定

を階層構造化して実施した。3 番目の主要な副次評価項目（FAS の FL 集団での OS）については、PFS の主要解析時に無益性の中間解析を実施し、最後の被験者が 5 年間の追跡調査を完了した時点で推測統計学的検定による最終解析を実施する予定である。

安全性

安全性データは記述的に要約し、一覧で示した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

FL 患者 548 例及び MZL 患者 106 例を含む、654 例の患者が登録され、ランダム化された。

FAS の FL 集団

- 全体として 548 例の FL 患者がランダム化され、その内訳は本薬＋R^{2}群 273 例、プラセボ＋R^{2}群 275 例であった。ランダム化された全ての FL 患者が FAS の FL 集団に採用された。
- このうち、治験薬の投与を受けた被験者は 546/548 例（99.6%）で、その内訳は本薬＋R^{2}群 273/273 例（100.0%）、プラセボ＋R^{2}群 273/275 例（99.3%）であった。
  - 安全性解析対象集団の FL 集団には、本薬＋R^{2}群 274/273 例（100.4%）及びプラセボ＋R^{2}群 272/275 例（98.9%）の被験者が採用された。FL 集団のうちプラセボ＋R^{2}群の被験者 2 例は治験薬の投与を受けなかったため、安全性解析対象集団に採用されなかった。プラセボ＋R^{2}群の被験者 1 例は誤って本薬の投与を受けたため、安全性解析対象集団の FL 集団のうち、本薬＋R^{2}群に採用された。
- 試験治療継続中の被験者は本薬＋R^{2}群では 51/273 例（18.7%）及びプラセボ＋R^{2}群では 42/275 例（15.3%）であり、試験治療を中止した被験者は本薬＋R^{2}群では 222/273 例（81.3%）及びプラセボ＋R^{2}群では 231/275 例（84.0%）であった。
  - 主な試験治療の中止理由は、投与完了（本薬＋R^{2}群 53.5%及びプラセボ＋R^{2}群 42.9%、以下同順）、PD（11.0%及び 30.5%）及び有害事象（8.8%及び 5.5%）であった。
  - 投与を完了した被験者の割合は、プラセボ＋R^{2}群と比べて本薬＋R^{2}群で高く、逆に、PD のために併用療法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。
- 試験を継続中の被験者は本薬＋R^{2}群では 244/273 例（89.4%）及びプラセボ＋R^{2}群では 229/275 例（83.3%）であり、試験を中止した被験者は本薬＋R^{2}群では 29/273 例（10.6%）及びプラセボ＋R^{2}群では 46/275 例（16.7%）であった。
  - 主な試験中止理由は、死亡（5.5%及び 8.0%）及び被験者からの要望（4.0%及び 6.9%）であった。
  - 試験中止の理由は投与群間で同様であった。
- 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。
  - 年齢中央値は、本薬＋R^{2}群が 64.0 歳（範囲：36～88 歳）及びプラセボ＋R^{2}群が 64.0 歳（範囲：31～85 歳）であった。
  - 被験者の約半数（49.8%及び 49.5%）が 65 歳以上であり、約 20%（19.8%及び 19.6%）が 75 歳以上であった。
  - 男性（54.9%及び 54.2%）と女性（45.1%及び 45.8%）の割合は同程度であった。

- 被験者の大半は白人（80.2%及び 79.6%）又はアジア人（14.7%及び 15.3%）で、ヒスパニック系又はラテン系以外（83.5%及び 82.2%）であった。

- ベースラインの疾患特性は投与群間で同様であった。
  - 試験登録時の Ann Arbor 病期分類は、被験者の大半（54.6%及び 58.9%）が IV 期であった。
  - 被験者の濾胞性リンパ腫国際予後指標スコアによるリスク分類は、高リスク（50.2%及び 54.5%）、中間リスク（28.9%及び 24.4%）又は低リスク（20.9%及び 20.7%）であった。
  - 選択基準に従って、被験者は再発病変を有するか（54.2%及び 59.6%）、直近の治療に難治性であった（38.1%及び 32.4%）。
  - 実施医療機関の FL との診断について、本薬＋R^2群の 93.8%及びプラセボ＋R^2群の 90.5%で中央病理判定でも確認された。
  - 大部分の被験者では、過去の全身抗がん治療ライン数が 1（53.8%及び 55.6%）又は 2（24.2%及び 25.8%）であった。
  - 大部分の被験者では、過去の全身抗 CD20 免疫療法ライン数が 1（61.5%及び 61.1%）又は 2（24.2%及び 25.5%）であった。
  - リツキシマブ抵抗性の被験者の割合は、本薬＋R^2群では 27.5%及びプラセボ＋R^2群では 24.4%であった。

<u>FAS の全集団</u>

- ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、FAS の全集団と FL 集団で同様であった。
- 全体として 654 例の FL 患者（548 例）及び MZL 患者（106 例）がランダム化され、その内訳は本薬＋R^2群 326 例、プラセボ＋R^2群 328 例であった。ランダム化された全ての患者が FAS に採用された。
- このうち、治験薬の投与を受けた被験者は 652/654 例（99.7%）で、その内訳は本薬＋R^2群 326/326 例（100.0%）、プラセボ＋R^2群 326/328 例（99.4%）であった。
  - 安全性解析対象集団には、本薬＋R^2群 327/326 例（100.3%）及びプラセボ＋R^2群 325/328 例（99.1%）の被験者が採用された。FL 集団のうちプラセボ＋R^2群の被験者 2 例は治験薬の投与を受けなかったため、安全性解析対象集団に採用されなかった。プラセボ＋R^2群の被験者 1 例は誤って本薬の投与を受けたため、安全性解析対象集団の本薬＋R^2群に採用された。
- 試験治療継続中の被験者は本薬＋R^2群では 51/326 例（15.6%）及びプラセボ＋R^2群では 42/328 例（12.8%）であり、試験治療を中止した被験者は本薬＋R^2群では 275/326 例（84.4%）及びプラセボ＋R^2群では 284/328 例（86.6%）であった。
  - 主な試験治療の中止理由は、投与完了（本薬＋R^2群 55.2%及びプラセボ＋R^2群 46.3%、以下同順）、PD（10.1%及び 28.0%）及び有害事象（10.1%及び 5.2%）であった。
  - 投与を完了した被験者の割合は、プラセボ＋R^2群と比べて本薬＋R^2群で高く、逆に、PD のために併用療法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。

- 試験を継続中の被験者は本薬＋R^{2}群では 283/326 例（86.8%）及びプラセボ＋R^{2}群では 275/328 例（83.8%）であり、試験を中止した被験者は本薬＋R^{2}群では 43/326 例（13.2%）及びプラセボ＋R^{2}群では 53/328 例（16.2%）であった。
  - 主な試験中止理由は、死亡（6.7%及び 7.0%）及び被験者からの要望（5.5%及び 7.3%）であった。
  - 試験中止の理由は投与群間で同様であった。
- 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。
  - 年齢中央値は、本薬＋R^{2}群が 66.0 歳（範囲：30～88 歳）及びプラセボ＋R^{2}群が 66.0 歳（範囲：29～87 歳）であった。
  - 被験者の約半数（54.0%及び 52.7%）が 65 歳以上であり、約 20%（20.9%及び 20.7%）が 75 歳以上であった。
  - 男性（54.0%及び 53.7%）と女性（46.0%及び 46.3%）の割合は同程度であった。
  - 被験者の大半は白人（80.4%及び 79.3%）又はアジア人（14.4%及び 14.6%）で、ヒスパニック系又はラテン系以外（83.7%及び 81.4%）であった。
- ベースラインの疾患特性は投与群間で同様であった。
  - 試験登録時の Ann Arbor 病期分類は、被験者の大半（55.5%及び 62.2%）が IV 期であった。
  - 選択基準に従って、被験者は再発病変を有するか（54.0%及び 59.1%）、直近の治療に難治性であった（41.4%及び 36.3%）。
  - 大部分の被験者では、過去の全身抗がん治療ライン数が 1（53.7 及び 55.5%）又は 2（23.3%及び 26.5%）であった。
  - 大部分の被験者では、過去の全身抗 CD20 免疫療法ライン数が 1（61.0%及び 61.6%）又は 2（23.9%及び 25.6%）であった。
  - リツキシマブ抵抗性の被験者の割合は、本薬＋R^{2}群では 41.1%及びプラセボ＋R^{2}群では 37.5%であった。

<u>曝露状況</u>

<u>安全性解析対象集団の FL 集団</u>

- 安全性解析対象集団の FL 集団では、試験治療への曝露期間はプラセボ＋R^{2}群と比較して本薬＋R^{2}群でわずかに長かったが、曝露量は投与群間でおおむね同等であった。
  - 本薬＋R^{2}群での本薬の投与期間の中央値は 322.5 日、投与サイクルの中央値は 12.0 サイクル、点滴投与回数の中央値は 25.5 回であった。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、投与サイクルの中央値は 11.0 サイクル、点滴投与回数の中央値は 25.0 回であった。
  - 本薬＋R^{2}群での本薬の actual dose intensity 及び relative dose intensity の中央値は、それぞれ 312.0 mg/kg 及び 93.33%であった。
  - 本薬＋R^{2}群での LEN の投与期間の中央値は 323.0 日、1 日平均投与量の中央値は 12.8 mg であった。プラセボ＋R^{2}群での LEN の投与期間の中央値は 296.5 日、1 日平均投与量の中央値は 13.0 mg であった。
  - 本薬＋R^{2}群での LEN の actual dose intensity 及び relative dose intensity の中央値は、それぞれ 3247.5 mg 及び 85.71%であった。プラセボ＋R^{2}群での LEN の

actual dose intensity 及び relative dose intensity の中央値は、それぞれ 3230.0 mg 及び 86.95%であった。

– 本薬＋R²群でのリツキシマブの投与期間の中央値は 113.0 日、投与サイクルの中央値は 5.0 サイクル、点滴投与回数の中央値は 8.0 回であった。プラセボ＋R²群でのリツキシマブの投与期間の中央値は 113.0 日、投与サイクルの中央値は 5.0 サイクル、点滴投与回数の中央値は 8.0 回であった。

– リツキシマブの actual dose intensity 及び relative dose intensity の中央値はいずれの投与群でも、それぞれ 3000.0 mg/m² 及び 100.00%であった。

<u>安全性解析対象集団の全集団（安全性解析対象集団の FL 集団＋MZL 集団）</u>

- 試験治療への曝露期間及び曝露量は、安全性解析対象集団の全集団と FL 集団で同様であった。
- 安全性解析対象集団の全集団では、試験治療への曝露期間はプラセボ＋R²群と比較して本薬＋R²群でわずかに長かったが、曝露量は投与群間でおおむね同等であった。
  – 本薬＋R²群での本薬の投与期間の中央値は 322.0 日、投与サイクルの中央値は 12.0 サイクル、点滴投与回数の中央値は 25.0 回であった。プラセボ＋R²群でのプラセボの投与期間の中央値は 313.0 日、投与サイクルの中央値は 12.0 サイクル、点滴投与回数の中央値は 25.0 回であった。
  – 本薬＋R²群での本薬の actual dose intensity 及び relative dose intensity の中央値は、それぞれ 300.0 mg/kg 及び 92.59%であった。
  – 本薬＋R²群での LEN の投与期間の中央値は 326.5 日、1 日平均投与量の中央値は 12.7 mg であった。プラセボ＋R²群での LEN の投与期間の中央値は 310.0 日、1 日平均投与量の中央値は 12.7 mg であった。
  – 本薬＋R²群での LEN の actual dose intensity 及び relative dose intensity の中央値は、それぞれ 3227.5 mg 及び 84.50%であった。プラセボ＋R²群での LEN の actual dose intensity 及び relative dose intensity の中央値は、それぞれ 3170.0 mg 及び 86.51%であった。
  – 本薬＋R²群でのリツキシマブの投与期間の中央値は 113.0 日、投与サイクルの中央値は 5.0 サイクル、点滴投与回数の中央値は 8.0 回であった。プラセボ＋R²群でのリツキシマブの投与期間の中央値は 113.0 日、投与サイクルの中央値は 5.0 サイクル、点滴投与回数の中央値は 8.0 回であった。
  – リツキシマブの actual dose intensity 及び relative dose intensity の中央値はいずれの投与群でも、それぞれ 3000.0 mg/m² 及び 100.00%であった。

<u>有効性</u>

- 本試験の主要目的は達成し、本薬を R²に追加することで、FAS の FL 集団で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた（HR：0.434、95% CI：0.324～0.580、p < 0.0001、層別化ログランク検定）。
  – PFS の中央値は、本薬＋R²群で 22.37 ヵ月［95% CI：19.22～推定不能（NE）］及びプラセボ＋R²群で 13.93 ヵ月（95% CI：11.53～16.39）であった。
  – 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。

– 主要評価項目の結果は頑健であり、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を用いた感度分析並びに想定したモデルの頑健性を確認するための別の統計解析及び打切りルールによって裏付けられた。

- 1 番目の主要な副次目的も達成し、本薬を R^2 に追加することで、FAS の全集団で顕著な PFS の延長が認められた（HR：0.500、95% CI：0.383～0.653、$p < 0.0001$、層別化ログランク検定）。

  – PFS の中央値は、本薬＋R^2 群で 23.95 ヵ月（95% CI：22.34～NE）及びプラセボ＋R^2 群で 16.39 ヵ月（95% CI：13.86～18.66）であった。

  – PFS の結果は FAS の全集団と FL 集団で同様であり、理由として、FAS の全集団の 83.8%が FL 集団、16.2%が MZL 集団であることが考えられた。

  – 1 番目の主要な副次評価項目の結果は頑健であり、PPS を用いた感度分析並びに想定したモデルの頑健性を確認するための別の統計解析及び打切りルールによって裏付けられた。

- 2 番目の主要な副次目的も達成し、本薬を R^2 に追加することで、FDG 集積 FL 集団で統計学的に有意な PET-CR 率の改善が認められた（オッズ比：1.5、95% CI：1.04～2.13、$p = 0.0286$、層別化 CMH 検定）。

  – ベースライン後に PET による評価を行った被験者での PET-CR 率は、本薬＋R^2 群で 49.4%（95% CI：43.06%～55.76%）及びプラセボ＋R^2 群で 39.8%（95% CI：33.70%～46.07%）であった。

- 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＋R^2 群ではプラセボ＋R^2 群に比べ OS に不利益がないことが示唆された。

  – OS の予備データでは、本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群と比較して生存期間が改善する傾向が示唆された（HR：0.587、95% CI：0.306～1.128）。

  – OS の中央値は、本薬＋R^2 群で未達（95% CI：27.93～NE）及びプラセボ＋R^2 群でも未達（95% CI：NE～NE）であった。

<u>安全性</u>

<u>安全性解析対象集団の FL 集団</u>

- グレードを問わない TEAE は、本薬＋R^2 群及びプラセボ＋R^2 群共に被験者の 99.3%に発現した。

  – 本薬＋R^2 群でプラセボ＋R^2 群より発現割合が高かった（5%以上の差）グレードを問わない TEAE は、下痢（本薬＋R^2 群 37.6% vs プラセボ＋R^2 群 28.3%、以下、同順）、COVID－19（31.4% vs 23.5%）、疲労（21.2% vs 15.8%）、そう痒症（16.1% vs 10.3%）、背部痛（11.3% vs 5.5%）、口腔咽頭痛（9.1% vs 3.7%）及び四肢痛（7.7% vs 2.6%）であった。

  – プラセボ＋R^2 群で本薬＋R^2 群より発現割合が高かった（5%以上の差）グレードを問わない TEAE は末梢性浮腫（7.3% vs 12.9%）のみであった。

- グレード 3 又は 4 の TEAE は、本薬＋R^2 群では被験者の 71.2%、プラセボ＋R^2 群では被験者の 69.5%に発現した。

  - 投与群間で発現割合に 5%以上の差があるグレード 3 又は 4 の TEAE は認められなかった。
  - いずれかの群で発現割合 5%以上のグレード 3 又は 4 の TEAE のうち、COVID－19（5.8% vs 2.2%）では、本薬＋R²群の発現割合がプラセボ＋R²群と比べて 2 倍以上であった。
- 死亡に至った TEAE は、本薬＋R²群では 6/274 例（2.2%）及びプラセボ＋R²群では 6/272 例（2.2%）の被験者に発現した。
  - COVID－19（本薬＋R²群の被験者 2 例）及び COVID－19 肺炎（プラセボ＋R²群の被験者 2 例）を除き、死亡に至った TEAE はいずれも 1 例にのみ発現した。
  - 死亡に至った TEAE のうち、プラセボ＋R²群で発現した 2 事象［心不全（本薬／プラセボ及び LEN）及び敗血症（本薬／プラセボ、LEN 及びリツキシマブ）］のみが、治験責任（分担）医師により試験治療と関連ありと判定された。
- 重篤な TEAE は、本薬＋R²群では被験者の 36.1%、プラセボ＋R²群では被験者の 31.6%に発現した。本薬＋R²群でプラセボ＋R²群より発現割合が高かった（2%以上の差）重篤な TEAE は、肺炎（7.7% vs 4.8%）、COVID－19（6.9% vs 2.6%）及び COVID－19 肺炎（5.1% vs 1.8%）であり、プラセボ＋R²群で本薬＋R²群より発現割合が高かった（2%以上の差）重篤な TEAE はなかった。
- 本薬又はプラセボの投与中止に至った TEAE は、本薬＋R²群では 30/274 例（10.9%）、プラセボ＋R²群では 18/272 例（6.6%）の被験者に発現した。本薬＋R²群でプラセボ＋R²群より発現割合が高かった（1%以上の差）本薬又はプラセボの投与中止に至った TEAE は、COVID－19（1.8% vs 0.7%）、COVID－19 肺炎（1.1% vs 0.0%）及び発熱（1.1% vs 0.0%）であり、プラセボ＋R²群で本薬＋R²群より発現割合が高かった（1%以上の差）本薬又はプラセボの投与中止に至った TEAE はなかった。
- 本薬又はプラセボの用量調整（投与延期又は休薬）に至った TEAE は、本薬＋R²群では 203/274 例（74.1%）、プラセボ＋R²群では 190/272 例（69.9%）の被験者に発現した。本薬＋R²群でプラセボ＋R²群より発現割合が高かった（5%以上の差）本薬又はプラセボの用量調整に至った TEAE は、注入に伴う反応（7.7% vs 1.5%）であり、プラセボ＋R²群で本薬＋R²群より発現割合が高かった（5%以上の差）本薬又はプラセボの用量調整に至った TEAE はなかった。
- グレードを問わない特に注目すべき有害事象（AESI）は、本薬＋R²群では 21/274 例（7.7%）、プラセボ＋R²群では 12/272 例（4.4%）の被験者に発現した。AESI の大部分はグレード 3 であり、グレード 3 の AESI の発現割合は本薬＋R²群では 6.2%、プラセボ＋R²群では 3.3%であった。発現割合が最も高かった AESI のカテゴリーはいずれの投与群でも注入に伴う反応（5.8% vs 2.6%）であり、注入に伴う反応の重症度は全てグレード 3 であった。
- 部分集団（年齢、性別、人種及びクレアチニンクリアランス値）間で、TEAE の発現割合に意義のある差は認められなかった。
- 血液学的検査値及び血液生化学検査値は本試験の被験者集団での予想と一致しており、投与群間でおおむね同等であった。
- バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある変動や傾向は認められなかった。

安全性解析対象集団の全集団（安全性解析対象集団の FL 集団＋MZL 集団）

- グレードを問わない TEAE は、本薬＋R² 群では 325/327 例（99.4%）、プラセボ＋R² 群では 322/325 例（99.1%）の被験者に発現した。本薬＋R² 群でプラセボ＋R² 群より発現割合が高かった（5%以上の差）グレードを問わない TEAE は、下痢（37.6% vs 31.1%）及び COVID－19（31.8% vs 24.0%）であり、プラセボ＋R² 群で本薬＋R² 群より発現割合が高かった（5%以上の差）グレードを問わない TEAE は末梢性浮腫（13.5% vs 7.6%）であった。
- グレード 3 又は 4 の TEAE は、本薬＋R² 群では被験者の 72.8%、プラセボ＋R² 群では被験者の 70.5%に発現した。投与群間で発現割合に 5%以上の差があるグレード 3 又は 4 の TEAE は認められなかった。グレード 3 又は 4 の COVID－19（6.1% vs 2.2%）、COVID－19 肺炎（4.6% vs 1.2%）、疲労（2.1% vs 0.0%）及び失神（2.1% vs 0.6%）では、本薬＋R² 群の発現割合がプラセボ＋R² 群と比べて 2 倍以上であった。プラセボ＋R² 群の発現割合が本薬＋R² 群と比べて 2 倍以上であったグレード 3 又は 4 の TEAE は発熱（3.1% vs 1.2%）のみであった。
- 死亡に至った TEAE は、本薬＋R² 群では 8/327 例（2.4%）、プラセボ＋R² 群では 8/325 例（2.5%）の被験者に発現した。死亡に至った TEAE の発現割合に、投与群間で意義のある差（1%以上の差）は認められなかった。
- 重篤な TEAE は、本薬＋R² 群では 125/327 例（38.2%）、プラセボ＋R² 群では 110/325 例（33.8%）の被験者に発現した。本薬＋R² 群でプラセボ＋R² 群より発現割合が高かった（2%以上の差）重篤な TEAE は、肺炎（7.6% vs 4.6%）、COVID－19（6.4% vs 2.5%）及び COVID－19 肺炎（5.2% vs 2.2%）であり、プラセボ＋R² 群で本薬＋R² 群より発現割合が高かった重篤な TEAE はなかった。
- 本薬又はプラセボの投与中止に至った TEAE は、本薬＋R² 群では 38/327 例（11.6%）、プラセボ＋R² 群では 20/325 例（6.2%）の被験者に発現した。本薬又はプラセボの投与中止に至った TEAE の発現割合に、投与群間で意義のある差（2%以上の差）は認められなかった。
- 本薬又はプラセボの用量調整に至った TEAE は、本薬＋R² 群では 245/327 例（74.9%）、プラセボ＋R² 群では 229/325 例（70.5%）の被験者に発現した。本薬＋R² 群でプラセボ＋R² 群より発現割合が高かった（5%以上の差）本薬又はプラセボの用量調整に至った TEAE は注入に伴う反応（7.3% vs 1.2%）であり、プラセボ＋R² 群で本薬＋R² 群より発現割合が高かった本薬又はプラセボの用量調整に至った TEAE はなかった。
- グレードを問わない AESI は、本薬＋R² 群では 26/327 例（8.0%）、プラセボ＋R² 群では 15/325 例（4.6%）の被験者に発現した。AESI の大部分はグレード 3 であり、グレード 3 の AESI の発現割合は本薬＋R² 群では 6.4%、プラセボ＋R² 群では 3.4%であった。発現割合が最も高かった AESI のカテゴリーはいずれの投与群でも注入に伴う反応（6.1% vs 2.8%）であり、注入に伴う反応の重症度は全てグレード 3 であった。
- 部分集団（年齢、性別、人種及びクレアチニンクリアランス値）間で、TEAE の発現割合に意義のある差は認められなかった。
- 血液学的検査値及び血液生化学検査値は本試験の被験者集団での予想と一致しており、投与群間でおおむね同等であった。
- バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある変動や傾向は認められなかった。

結論

本薬＋R^{2}併用療法はプラセボ＋R^{2}併用療法と比較して R/R FL 患者に対して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長を示し、POD24 及び抗 CD20 抗体 抵抗性の患者を含む部分集団で一貫した治療効果が認められた。本薬を R^{2}に追加することによる臨床的有益性は、奏効率（PET-CR 率及び ORR）及び奏効期間の改善並びに治験責任（分担）医師及び IRC による評価での一貫した治療効果によってさらに裏付けられた。無益性の中間解析によると、FL 患者では OS への不利益は認められなかった。予備的なデータではあるが、本薬を R^{2}に追加することで生存期間が改善する好ましい傾向が示唆された。

本薬＋R^{2}併用療法の忍容性は、R/R FL 患者及び R/R MZL 患者において概して良好で、許容可能で管理可能な安全性プロファイルを示した。COVID－19 や肺炎などのグレード 3 の感染症の発現割合がわずかに増加した以外は、本薬を R^{2}に追加することによる安全性及び忍容性の相違は認められなかった。少人数の MZL 集団で追跡調査期に起きた死亡数の不均衡は、併存疾患と原疾患の重症度に起因するものであった。

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

参考文献

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.

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.

APPENDIX 1. 全ての TEAE（安全性解析対象集団の FL 集団）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R²群 (N = 274)	プラセボ ＋R²群 (N = 272)	合計 (N = 546)
Number (%) of participants with any TEAE	272 (99.3)	270 (99.3)	542 (99.3)
血液およびリンパ系障害	159 (58.0)	155 (57.0)	314 (57.5)
貧血	39 (14.2)	36 (13.2)	75 (13.7)
骨髄浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
好酸球増加症	8 (2.9)	4 (1.5)	12 (2.2)
発熱性好中球減少症	12 (4.4)	7 (2.6)	19 (3.5)
顆粒球減少症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血液毒性	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肺門リンパ節腫脹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
低グロブリン血症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
白血球増加症	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
白血球減少症	7 (2.6)	7 (2.6)	14 (2.6)
リンパ節痛	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
リンパ節症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
縦隔リンパ節腫脹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
リンパ球増加症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
リンパ球減少症	6 (2.2)	8 (2.9)	14 (2.6)
単球増加症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
好中球減少症	133 (48.5)	123 (45.2)	256 (46.9)
好中球増加症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
汎血球減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
血小板減少症	37 (13.5)	42 (15.4)	79 (14.5)
血小板増加症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
心臓障害	19 (6.9)	22 (8.1)	41 (7.5)
急性心筋梗塞	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
狭心症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
不安定狭心症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
心房細動	1 (0.4)	4 (1.5)	5 (0.9)
心房粗動	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
心房頻脈	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
徐脈	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
心停止	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
心不全	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R^{2}群 (N = 274)	プラセボ ＋R^{2}群 (N = 272)	合計 (N = 546)
冠動脈疾患	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
心筋梗塞	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
動悸	4 (1.5)	5 (1.8)	9 (1.6)
右室機能不全	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
洞性徐脈	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
洞結節機能不全	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
洞性頻脈	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
上室性頻脈	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
頻脈	1 (0.4)	4 (1.5)	5 (0.9)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
第Ⅴ因子欠乏症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ジルベール症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
耳および迷路障害	13 (4.7)	14 (5.1)	27 (4.9)
耳介腫脹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
耳垢栓塞	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳閉	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
耳痛	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
耳そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳異常感覚	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
耳鳴	4 (1.5)	4 (1.5)	8 (1.5)
回転性めまい	4 (1.5)	4 (1.5)	8 (1.5)
頭位性回転性めまい	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
前庭障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
内分泌障害	9 (3.3)	10 (3.7)	19 (3.5)
副腎肥大	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
クッシング様症状	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
甲状腺機能低下症	7 (2.6)	6 (2.2)	13 (2.4)
原発性甲状腺機能低下症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
甲状腺障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
眼障害	23 (8.4)	25 (9.2)	48 (8.8)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
白内障	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (1.3)
ドライアイ	6 (2.2)	3 (1.1)	9 (1.6)
網膜上膜	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
眼球突出症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼脂	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
眼の障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼の炎症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
眼刺激	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
眼痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
眼瞼浮腫	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
フロッピー眼瞼症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
流涙増加	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
眼部不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
眼充血	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
眼窩周囲浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼窩周囲腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
羞明	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼内レンズ挿入眼	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
網膜剥離	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
ぶどう膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
霧視	5 (1.8)	4 (1.5)	9 (1.6)
視力障害	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
胃腸障害	185 (67.5)	166 (61.0)	351 (64.3)
腹部不快感	3 (1.1)	9 (3.3)	12 (2.2)
腹部膨満	10 (3.6)	9 (3.3)	19 (3.5)
腹部腫瘤	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腹痛	20 (7.3)	29 (10.7)	49 (9.0)
下腹部痛	2 (0.7)	4 (1.5)	6 (1.1)
上腹部痛	9 (3.3)	8 (2.9)	17 (3.1)
異常便	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肛門出血	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肛門潰瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口角口唇炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
アフタ性潰瘍	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
便習慣変化	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
慢性胃炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
大腸炎	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (0.9)
便秘	80 (29.2)	67 (24.6)	147 (26.9)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R^{2}群 (N = 274)	プラセボ ＋R^{2}群 (N = 272)	合計 (N = 546)
齲歯	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
歯不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
下痢	103 (37.6)	77 (28.3)	180 (33.0)
腸憩室	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
口内乾燥	12 (4.4)	4 (1.5)	16 (2.9)
消化不良	14 (5.1)	12 (4.4)	26 (4.8)
嚥下障害	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
出血性腸炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
心窩部不快感	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
おくび	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
変色便	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
軟便	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
鼓腸	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
食中毒	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胃障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
消化器痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸毒性	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	7 (2.6)	4 (1.5)	11 (2.0)
歯肉不快感	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
歯肉痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血便排泄	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
痔核	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
イレウス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口唇乾燥	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
口唇痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
弛緩歯	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
メレナ	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
悪心	49 (17.9)	38 (14.0)	87 (15.9)
嚥下痛	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
食道痛	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
食道炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口腔知覚不全	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口腔内痛	5 (1.8)	1 (0.4)	6 (1.1)
溢流性下痢	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口の錯感覚	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
骨盤底機能不全	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯周病	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口唇色素沈着	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肛門周囲痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
直腸炎	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
直腸出血	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
吐き戻し	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
唾液腺痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口内炎	9 (3.3)	7 (2.6)	16 (2.9)
舌腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
舌紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
舌浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
歯痛	4 (1.5)	3 (1.1)	7 (1.3)
嘔吐	19 (6.9)	14 (5.1)	33 (6.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	151 (55.1)	146 (53.7)	297 (54.4)
投与部位そう痒感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
医薬品副作用	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
適用部位刺激感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
無力症	36 (13.1)	28 (10.3)	64 (11.7)
萎縮	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腋窩痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
カテーテル留置部位発疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
胸部不快感	0 (0.0)	5 (1.8)	5 (0.9)
胸痛	4 (1.5)	4 (1.5)	8 (1.5)
悪寒	13 (4.7)	13 (4.8)	26 (4.8)
嚢胞	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
死亡	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
離開	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R^{2}群 (N = 274)	プラセボ ＋R^{2}群 (N = 272)	合計 (N = 546)
医療機器関連血栓症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
不快感	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
薬物不耐性	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
運動耐性低下	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
溢出	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
顔面浮腫	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
疲労	58 (21.2)	43 (15.8)	101 (18.5)
冷感	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
熱感	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
全身健康状態悪化	2 (0.7)	6 (2.2)	8 (1.5)
全身性浮腫	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
高体温症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
硬結	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	6 (2.2)	9 (3.3)	15 (2.7)
注入部位内出血	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
注入部位溢出	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
注射部位溢出	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位反応	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
滴下投与部位合併症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
局所反応	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
限局性浮腫	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
倦怠感	10 (3.6)	5 (1.8)	15 (2.7)
腫瘤	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
粘膜障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
粘膜の炎症	7 (2.6)	6 (2.2)	13 (2.4)
粘膜潰瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
非心臓性胸痛	4 (1.5)	5 (1.8)	9 (1.6)
浮腫	2 (0.7)	5 (1.8)	7 (1.3)
末梢性浮腫	20 (7.3)	35 (12.9)	55 (10.1)
疼痛	5 (1.8)	4 (1.5)	9 (1.6)
活動状態低下	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
末梢腫脹	5 (1.8)	6 (2.2)	11 (2.0)
発熱	52 (19.0)	44 (16.2)	96 (17.6)
異物感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
体温調節障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
口渇	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
潰瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肝胆道系障害	14 (5.1)	9 (3.3)	23 (4.2)
自己免疫性肝炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
胆管結石	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
硬化性胆管炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
胆嚢炎	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
急性胆嚢炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝機能異常	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
脂肪肝	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝胆道系疾患	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
肝脾腫大	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
高ビリルビン血症	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
高トランスアミナーゼ血症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
肝障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
門脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
免疫系障害	26 (9.5)	18 (6.6)	44 (8.1)
サイトカイン放出症候群	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
薬物過敏症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
過敏症	5 (1.8)	5 (1.8)	10 (1.8)
低γグロブリン血症	13 (4.7)	7 (2.6)	20 (3.7)
免疫反応	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
免疫不全症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
分類不能型免疫不全症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
季節性アレルギー	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血清病	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	187 (68.2)	182 (66.9)	369 (67.6)
腹部感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
ダニ皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肛門膿瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肛門感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
虫垂炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
アスペルギルス感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
異型肺炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
菌血症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
細気管支炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
気管支炎	12 (4.4)	9 (3.3)	21 (3.8)
気管支肺アスペルギルス症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
COVID－19	86 (31.4)	64 (23.5)	150 (27.5)
COVID－19 肺炎	15 (5.5)	5 (1.8)	20 (3.7)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
カンピロバクター感染	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
カンジダ感染	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
よう	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
カテーテル留置部位感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
蜂巣炎	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
子宮頚管炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
慢性副鼻腔炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
結膜炎	6 (2.2)	4 (1.5)	10 (1.8)
コロナウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
コリネバクテリウム感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
膀胱炎	4 (1.5)	3 (1.1)	7 (1.3)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
医療機器関連感染	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
憩室炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
耳感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳垂感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
蓄膿	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
感染性腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
精巣上体炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
紅色陰癬	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼感染	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
熱性感染症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
毛包炎	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R^{2}群 (N = 274)	プラセボ ＋R^{2}群 (N = 272)	合計 (N = 546)
真菌性足感染	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
皮膚真菌感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
せつ	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸炎	6 (2.2)	4 (1.5)	10 (1.8)
ロタウイルス胃腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
消化管感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
陰部ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
肛径部膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
ヘモフィルス性菌血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ヘモフィルス感染	5 (1.8)	2 (0.7)	7 (1.3)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
単純ヘルペス	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
単純ヘルペス再燃	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
帯状疱疹	4 (1.5)	2 (0.7)	6 (1.1)
帯状疱疹再燃	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
麦粒腫	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
感染性嚢腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染性皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
感染	4 (1.5)	4 (1.5)	8 (1.5)
感染による喘息増悪	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
インフルエンザ	15 (5.5)	9 (3.3)	24 (4.4)
喉頭炎	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
ウイルス性喉頭炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口唇感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
下気道感染	2 (0.7)	6 (2.2)	8 (1.5)
鼓膜炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
上咽頭炎	17 (6.2)	20 (7.4)	37 (6.8)
ノロウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
爪真菌症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口腔カンジダ症	6 (2.2)	3 (1.1)	9 (1.6)
口腔ヘルペス	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (0.9)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
外耳炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
中耳炎	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳下腺炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
会陰感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
歯周炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽頭炎	0 (0.0)	5 (1.8)	5 (0.9)
咽頭扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
肺炎	32 (11.7)	24 (8.8)	56 (10.3)
アデノウイルス性肺炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌性肺炎	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
肺炎球菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
急性 COVID－19 後症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
術後創感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
進行性多巣性白質脳症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
前立腺膿瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
シュードモナス性敗血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
シュードモナス感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肺敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
歯髄炎	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
RS ウイルス感染	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
気道感染	18 (6.6)	24 (8.8)	42 (7.7)
ウイルス性気道感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻炎	6 (2.2)	9 (3.3)	15 (2.7)
ライノウイルス感染	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
サルモネラ症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
敗血症	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (1.3)
副鼻腔炎	12 (4.4)	10 (3.7)	22 (4.0)
皮膚感染	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
軟部組織感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R^{2}群 (N = 274)	プラセボ ＋R^{2}群 (N = 272)	合計 (N = 546)
真菌性舌感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
扁桃炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
歯膿瘍	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
歯感染	6 (2.2)	1 (0.4)	7 (1.3)
上気道感染	25 (9.1)	29 (10.7)	54 (9.9)
尿路感染	20 (7.3)	17 (6.3)	37 (6.8)
尿路性敗血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
腟感染	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
ウイルス感染	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
ウイルス性上気道感染	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
外陰部腟カンジダ症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
外陰腟真菌感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
創傷感染	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	80 (29.2)	62 (22.8)	142 (26.0)
動物咬傷	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
足関節部骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
節足動物咬傷	5 (1.8)	0 (0.0)	5 (0.9)
節足動物刺傷	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
圧迫骨折	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
挫傷	12 (4.4)	3 (1.1)	15 (2.7)
上顆炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼外傷	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
顔面骨骨折	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
転倒	10 (3.6)	6 (2.2)	16 (2.9)
大腿骨頚部骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
足骨折	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
頭部損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
股関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
上腕骨骨折	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
切開部位痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
注入に伴う反応	43 (15.7)	41 (15.1)	84 (15.4)
関節損傷	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
靭帯捻挫	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
四肢損傷	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R^{2}群 (N = 274)	プラセボ ＋R^{2}群 (N = 272)	合計 (N = 546)
下肢骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腰椎骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
半月板損傷	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
筋損傷	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
筋断裂	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
骨盤骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
処置後甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ワクチン接種後症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
処置合併症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
処置による疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肋骨骨折	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
漿液腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚擦過傷	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
皮膚裂傷	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
脊椎圧迫骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
脊椎骨折	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮下血腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
滑膜断裂	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
腱断裂	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
熱傷	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯牙破折	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
外傷性血腫	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
上肢骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管確保合併症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
創傷	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
創離開	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
臨床検査	93 (33.9)	90 (33.1)	183 (33.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (6.6)	20 (7.4)	38 (7.0)
アルブミン・グロブリン比増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
アミラーゼ増加	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
抗リン脂質抗体	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (4.7)	13 (4.8)	26 (4.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (4.0)	2 (0.7)	13 (2.4)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R^{2}群 (N = 274)	プラセボ ＋R^{2}群 (N = 272)	合計 (N = 546)
血中ビリルビン増加	5 (1.8)	0 (0.0)	5 (0.9)
血中カルシウム減少	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中クロール増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.8)	6 (2.2)	11 (2.0)
血中クレアチニン増加	10 (3.6)	9 (3.3)	19 (3.5)
血中フィブリノゲン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中葉酸減少	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血中免疫グロブリン A 減少	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
血中免疫グロブリン G 減少	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
血中免疫グロブリン M 減少	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.5)
血中鉄減少	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (1.5)
血中マグネシウム増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血圧上昇	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
血中尿素増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中尿酸増加	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
C－反応性蛋白増加	9 (3.3)	11 (4.0)	20 (3.7)
コロナウイルス検査陽性	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
腎クレアチニン・クリアランス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
心電図 QT 延長	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
エンテロコッカス検査陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
フィブリン D ダイマー増加	4 (1.5)	4 (1.5)	8 (1.5)
フィブリノゲン分解産物増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (2.6)	7 (2.6)	14 (2.6)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ヘマトクリット減少	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
心拍数不整	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肝酵素上昇	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
打聴診音減弱	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
未熟顆粒球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
免疫グロブリン減少	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
国際標準比増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
リパーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
リンパ節触知	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
リンパ球数減少	7 (2.6)	2 (0.7)	9 (1.6)
リンパ球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
平均赤血球ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
単球数増加	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
骨髄球数増加	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
好中球数減少	23 (8.4)	19 (7.0)	42 (7.7)
便潜血陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
炭酸ガス分圧上昇	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血小板数減少	6 (2.2)	8 (2.9)	14 (2.6)
総蛋白減少	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
プロトロンビン時間延長	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
レスピロウイルス検査陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
トロンビン時間延長	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
トロポニン T 増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
ビタミン B12 増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
体重減少	13 (4.7)	14 (5.1)	27 (4.9)
体重増加	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
白血球数減少	14 (5.1)	14 (5.1)	28 (5.1)
代謝および栄養障害	69 (25.2)	80 (29.4)	149 (27.3)
食欲減退	27 (9.9)	24 (8.8)	51 (9.3)
脱水	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
糖尿病	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
脂質異常症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
葉酸欠乏	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
痛風	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
高アルブミン血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
高カルシウム血症	3 (1.1)	7 (2.6)	10 (1.8)
高クロール血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
高血糖	10 (3.6)	7 (2.6)	17 (3.1)
高カリウム血症	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
高ナトリウム血症	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
高リン血症	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
高尿酸血症	4 (1.5)	6 (2.2)	10 (1.8)
血液量増加症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
低アルブミン血症	0 (0.0)	6 (2.2)	6 (1.1)
低カルシウム血症	11 (4.0)	10 (3.7)	21 (3.8)
低カリウム血症	22 (8.0)	32 (11.8)	54 (9.9)
低マグネシウム血症	13 (4.7)	8 (2.9)	21 (3.8)
低ナトリウム血症	6 (2.2)	7 (2.6)	13 (2.4)
低リン血症	6 (2.2)	3 (1.1)	9 (1.6)
低蛋白血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
鉄欠乏	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
乳酸アシドーシス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
マグネシウム欠乏	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
腫瘍崩壊症候群	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
ビタミン B12 欠乏	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
ビタミン D 欠乏	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	109 (39.8)	102 (37.5)	211 (38.6)
関節痛	19 (6.9)	21 (7.7)	40 (7.3)
関節炎	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
背部痛	31 (11.3)	15 (5.5)	46 (8.4)
骨痛	7 (2.6)	4 (1.5)	11 (2.0)
滑液包炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
頚部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
デュプイトラン拘縮	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
外骨腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
側腹部痛	6 (2.2)	7 (2.6)	13 (2.4)
痛風性関節炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
大転子疼痛症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
鼠径部痛	6 (2.2)	0 (0.0)	6 (1.1)
高クレアチン血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
関節可動域低下	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
関節硬直	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
関節腫脹	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
四肢不快感	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
筋拘縮	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋痙縮	49 (17.9)	49 (18.0)	98 (17.9)
筋腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋力低下	5 (1.8)	6 (2.2)	11 (2.0)
筋骨格系胸痛	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
筋骨格不快感	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
筋骨格痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
筋骨格硬直	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
筋肉痛	15 (5.5)	13 (4.8)	28 (5.1)
筋膜疼痛症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
頚部痛	6 (2.2)	5 (1.8)	11 (2.0)
変形性関節症	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
骨減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
骨粗鬆症	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
四肢痛	21 (7.7)	7 (2.6)	28 (5.1)
顎痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
病的骨折	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
足底筋膜炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
仙骨痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
脊椎痛	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
滑液嚢腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
滑膜炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
腱炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
腱鞘炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
斜頚	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
弾発指	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
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）	12 (4.4)	13 (4.8)	25 (4.6)
胃腺癌	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
基底細胞癌	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
乳房の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
甲状腺の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
膀胱新生物	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
大腸のカルチノイド腫瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
結腸癌	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R^{2}群 (N = 274)	プラセボ ＋R^{2}群 (N = 272)	合計 (N = 546)
血管腫	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
骨髄異形成症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚の新生物	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
脂漏性角化症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
扁平上皮癌	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
皮膚有棘細胞癌	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
移行上皮癌	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腫瘍フレア	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
神経系障害	88 (32.1)	85 (31.3)	173 (31.7)
味覚消失	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
失書症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
アカシジア	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
健忘	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
失語症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
運動失調	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
前兆	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
平衡障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
灼熱感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
手根管症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
大脳萎縮	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
頚腕症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
認知障害	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
注意力障害	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
浮動性めまい	21 (7.7)	19 (7.0)	40 (7.3)
異常感覚	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
味覚不全	11 (4.0)	10 (3.7)	21 (3.8)
塞栓性脳卒中	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
てんかん	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
頭部不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
頭痛	27 (9.9)	18 (6.6)	45 (8.2)
知覚過敏	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
感覚鈍麻	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
筋緊張低下	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
企図振戦	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
嗜眠	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
記憶障害	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
片頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.5)
神経痛	2 (0.7)	4 (1.5)	6 (1.1)
末梢性ニューロパチー	13 (4.7)	6 (2.2)	19 (3.5)
眼性片頭痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
起立不耐性	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
錯感覚	13 (4.7)	9 (3.3)	22 (4.0)
末梢性運動ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (1.5)	6 (2.2)	10 (1.8)
多発ニューロパチー	2 (0.7)	4 (1.5)	6 (1.1)
失神寸前の状態	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
安静時振戦	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
下肢静止不能症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
坐骨神経痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
痙攣発作	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
傾眠	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
脊椎炎性脊髄症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
失神	4 (1.5)	2 (0.7)	6 (1.1)
味覚障害	2 (0.7)	4 (1.5)	6 (1.1)
振戦	8 (2.9)	5 (1.8)	13 (2.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
骨盤帯痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
製品の問題	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
医療機器機能不良	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
精神障害	34 (12.4)	32 (11.8)	66 (12.1)
激越	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
不安	6 (2.2)	3 (1.1)	9 (1.6)
無感情	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
錯乱状態	2 (0.7)	4 (1.5)	6 (1.1)
譫妄	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
抑うつ気分	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
うつ病	5 (1.8)	4 (1.5)	9 (1.6)
幻覚	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
幻視	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
不眠症	21 (7.7)	17 (6.3)	38 (7.0)
易刺激性	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
リビドー減退	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
気分変化	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経過敏	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
パニック発作	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
睡眠障害	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
腎および尿路障害	35 (12.8)	26 (9.6)	61 (11.2)
急性腎障害	9 (3.3)	6 (2.2)	15 (2.7)
尿路結石	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
着色尿	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
慢性腎臓病	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
排尿困難	5 (1.8)	6 (2.2)	11 (2.0)
糖尿	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血尿	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
水腎症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
緊張性膀胱	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
下部尿路症状	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
尿意切迫	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
中毒性腎症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
夜間頻尿	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (0.9)
頻尿	4 (1.5)	2 (0.7)	6 (1.1)
蛋白尿	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎不全	4 (1.5)	2 (0.7)	6 (1.1)
腎機能障害	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
尿道痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
尿失禁	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿閉	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
尿路閉塞	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	14 (5.1)	11 (4.0)	25 (4.6)
良性前立腺肥大症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
乳房痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
勃起不全	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
女性化乳房	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
重度月経出血	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
不規則月経	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
性器浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
骨盤痛	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
陰茎浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
陰茎痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
前立腺炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
精巣痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
精巣腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腟分泌物	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腟出血	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
外陰腟不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
外陰腟乾燥	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	112 (40.9)	98 (36.0)	210 (38.5)
急性肺水腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
アレルギー性咳嗽	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
失声症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
喘息	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
無気肺	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
気管支痙攣	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
カタル	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
慢性閉塞性肺疾患	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
咳嗽	52 (19.0)	47 (17.3)	99 (18.1)
発声障害	9 (3.3)	0 (0.0)	9 (1.6)
呼吸困難	18 (6.6)	25 (9.2)	43 (7.9)
労作性呼吸困難	7 (2.6)	5 (1.8)	12 (2.2)
鼻出血	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
しゃっくり	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
咽頭反射亢進	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
低酸素症	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
高粘稠性上気道分泌物	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
間質性肺疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肺障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
鼻閉	12 (4.4)	4 (1.5)	16 (2.9)
鼻部不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
夜間呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
器質化肺炎	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
口腔咽頭痛	25 (9.1)	10 (3.7)	35 (6.4)
副鼻腔不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
咽頭の炎症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
胸水	7 (2.6)	12 (4.4)	19 (3.5)
胸膜痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肺臓炎	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
気胸	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
湿性咳嗽	6 (2.2)	6 (2.2)	12 (2.2)
肺塞栓症	6 (2.2)	4 (1.5)	10 (1.8)
肺水腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肺中隔肥厚	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸異常	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸不全	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器症状	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
鼻漏	14 (5.1)	10 (3.7)	24 (4.4)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
副鼻腔障害	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
くしゃみ	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
頻呼吸	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
咽喉刺激感	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.5)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
上気道咳症候群	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (1.3)
喘鳴	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	152 (55.5)	125 (46.0)	277 (50.7)
脱毛症	2 (0.7)	4 (1.5)	6 (1.1)
血管浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚血管炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
頭部粃糠疹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚炎	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R²群 (N = 274)	プラセボ ＋R²群 (N = 272)	合計 (N = 546)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.4)	4 (1.5)	5 (0.9)
アレルギー性皮膚炎	4 (1.5)	4 (1.5)	8 (1.5)
接触皮膚炎	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
薬疹	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
皮膚乾燥	10 (3.6)	12 (4.4)	22 (4.0)
斑状出血	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
湿疹	5 (1.8)	5 (1.8)	10 (1.8)
貨幣状湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
紅斑	9 (3.3)	11 (4.0)	20 (3.7)
多形紅斑	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
結節性紅斑	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
毛質異常	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
男性型多毛症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
多汗症	10 (3.6)	5 (1.8)	15 (2.7)
過角化	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
陥入爪	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
間擦疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
硬化性苔癬	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
網状皮斑	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
斑	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
爪の障害	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
爪色素沈着	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
寝汗	8 (2.9)	6 (2.2)	14 (2.6)
皮膚疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
手掌紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
丘疹	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.5)
口囲皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
痒疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
そう痒症	44 (16.1)	28 (10.3)	72 (13.2)
アレルギー性そう痒症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
乾癬	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
紫斑	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
発疹	60 (21.9)	58 (21.3)	118 (21.6)
紅斑性皮疹	2 (0.7)	6 (2.2)	8 (1.5)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
斑状丘疹状皮疹	18 (6.6)	14 (5.1)	32 (5.9)
丘疹性皮疹	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
そう痒性皮疹	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
小水疱性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
酒さ	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
痂皮	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
敏感肌	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚変色	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
皮膚剥脱	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚色素過剰	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
皮膚色素減少	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚刺激	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚病変	7 (2.6)	5 (1.8)	12 (2.2)
皮膚反応	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
皮膚のつっぱり感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚熱感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
うっ滞性皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
中毒性皮疹	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
蕁麻疹	11 (4.0)	6 (2.2)	17 (3.1)
黄色皮膚	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
社会環境	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
日常活動における個人の自立の喪失	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
指切断	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血管障害	44 (16.1)	48 (17.6)	92 (16.8)
深部静脈血栓症	8 (2.9)	5 (1.8)	13 (2.4)
塞栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
静脈塞栓症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
潮紅	4 (1.5)	3 (1.1)	7 (1.3)
血腫	4 (1.5)	3 (1.1)	7 (1.3)
ほてり	4 (1.5)	0 (0.0)	4 (0.7)
高血圧	6 (2.2)	11 (4.0)	17 (3.1)
低血圧	14 (5.1)	13 (4.8)	27 (4.9)
リンパ瘻	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R^{2}群 (N = 274)	プラセボ ＋R^{2}群 (N = 272)	合計 (N = 546)
リンパ浮腫	0 (0.0)	4 (1.5)	4 (0.7)
起立性低血圧	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
末梢冷感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
末梢性虚血	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
末梢静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
末梢静脈疾患	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
静脈炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
レイノー現象	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
表在性静脈血栓症	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
血栓性静脈炎	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
血栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
静脈瘤性潰瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
大静脈血栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
静脈閉塞	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
静脈血栓症	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.5)

Note 1: TEAE is any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after the first dose of study treatment until 90 days after the last dose of study treatment.
Note 2: Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
MedDRA Version: 26.0
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.2.1

APPENDIX 2. 本薬又はプラセボと関連のある TEAE（安全性解析対象集団の FL 集団）

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
Number (%) of participants with any tafasitamab/placebo treatment-related TEAE	202 (73.7)	179 (65.8)	381 (69.8)
血液およびリンパ系障害	105 (38.3)	95 (34.9)	200 (36.6)
貧血	17 (6.2)	17 (6.3)	34 (6.2)
骨髄浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
好酸球増加症	4 (1.5)	0 (0.0)	4 (0.7)
発熱性好中球減少症	5 (1.8)	4 (1.5)	9 (1.6)
低グロブリン血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
白血球減少症	6 (2.2)	5 (1.8)	11 (2.0)
リンパ節痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
リンパ球減少症	2 (0.7)	7 (2.6)	9 (1.6)
好中球減少症	90 (32.8)	78 (28.7)	168 (30.8)
血小板減少症	26 (9.5)	27 (9.9)	53 (9.7)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
心不全	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
頻脈	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
回転性めまい	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
内分泌障害	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
原発性甲状腺機能低下症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼障害	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
ドライアイ	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
眼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼窩周囲浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
視力障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸障害	58 (21.2)	53 (19.5)	111 (20.3)
腹部膨満	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
腹痛	6 (2.2)	4 (1.5)	10 (1.8)
下腹部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
上腹部痛	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R^{2}群 (N = 274)	プラセボ ＋R^{2}群 (N = 272)	合計 (N = 546)
肛門潰瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
アフタ性潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
便習慣変化	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
便秘	19 (6.9)	13 (4.8)	32 (5.9)
下痢	23 (8.4)	20 (7.4)	43 (7.9)
口内乾燥	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
消化不良	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
出血性腸炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
軟便	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼓腸	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
消化器痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪心	14 (5.1)	14 (5.1)	28 (5.1)
嚥下痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
食道痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔内痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
歯周病	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口唇色素沈着	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
直腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
口内炎	4 (1.5)	4 (1.5)	8 (1.5)
歯痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
嘔吐	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	68 (24.8)	47 (17.3)	115 (21.1)
無力症	12 (4.4)	9 (3.3)	21 (3.8)
萎縮	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胸痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪寒	4 (1.5)	3 (1.1)	7 (1.3)
溢出	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
顔面浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
疲労	28 (10.2)	11 (4.0)	39 (7.1)
熱感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
全身健康状態悪化	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
注入部位溢出	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
倦怠感	7 (2.6)	0 (0.0)	7 (1.3)
腫瘤	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
粘膜障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
粘膜の炎症	4 (1.5)	3 (1.1)	7 (1.3)
浮腫	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.5)
末梢腫脹	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
発熱	20 (7.3)	15 (5.5)	35 (6.4)
肝胆道系障害	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
肝機能異常	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
高ビリルビン血症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
免疫系障害	14 (5.1)	10 (3.7)	24 (4.4)
サイトカイン放出症候群	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
過敏症	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
低γグロブリン血症	8 (2.9)	6 (2.2)	14 (2.6)
分類不能型免疫不全症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血清病	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	60 (21.9)	46 (16.9)	106 (19.4)
異型肺炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
菌血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
気管支炎	4 (1.5)	2 (0.7)	6 (1.1)
COVID－19	15 (5.5)	7 (2.6)	22 (4.0)
COVID－19 肺炎	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (0.9)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
カンピロバクター感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
カンジダ感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R^{2}群 (N = 274)	プラセボ ＋R^{2}群 (N = 272)	合計 (N = 546)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
毛包炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸炎	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
陰部ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
ヘモフィルス性菌血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
単純ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
単純ヘルペス再燃	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
帯状疱疹	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
帯状疱疹再燃	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
麦粒腫	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
感染	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
インフルエンザ	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
喉頭炎	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
口唇感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
下気道感染	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
上咽頭炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽頭炎	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.5)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肺炎	16 (5.8)	9 (3.3)	25 (4.6)
進行性多巣性白質脳症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
シュードモナス性敗血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
シュードモナス感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肺敗血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
気道感染	5 (1.8)	6 (2.2)	11 (2.0)
ライノウイルス感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
敗血症	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
副鼻腔炎	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (1.3)
皮膚感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
真菌性舌感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
歯感染	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
上気道感染	6 (2.2)	10 (3.7)	16 (2.9)
尿路感染	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	25 (9.1)	12 (4.4)	37 (6.8)
挫傷	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
注入に伴う反応	23 (8.4)	10 (3.7)	33 (6.0)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
臨床検査	41 (15.0)	37 (13.6)	78 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.3)	8 (2.9)	17 (3.1)
アミラーゼ増加	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.3)	2 (0.7)	11 (2.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.5)	0 (0.0)	4 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中クロール増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
血中免疫グロブリン A 減少	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血中免疫グロブリン G 減少	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
血中免疫グロブリン M 減少	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
血中尿素増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
C－反応性蛋白増加	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
腎クレアチニン・クリアランス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肝酵素上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
免疫グロブリン減少	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
リンパ球数減少	6 (2.2)	1 (0.4)	7 (1.3)
リンパ球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
単球数増加	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
骨髄球数増加	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
好中球数減少	16 (5.8)	11 (4.0)	27 (4.9)
血小板数減少	5 (1.8)	4 (1.5)	9 (1.6)
レスピロウイルス検査陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
体重減少	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
白血球数減少	10 (3.6)	8 (2.9)	18 (3.3)
代謝および栄養障害	18 (6.6)	20 (7.4)	38 (7.0)
食欲減退	7 (2.6)	4 (1.5)	11 (2.0)
痛風	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
高カルシウム血症	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
高カリウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
高リン血症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血液量増加症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
低アルブミン血症	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
低カルシウム血症	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
低カリウム血症	6 (2.2)	10 (3.7)	16 (2.9)
低マグネシウム血症	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
低ナトリウム血症	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
低リン血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
低蛋白血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	22 (8.0)	22 (8.1)	44 (8.1)
関節痛	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
関節炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
背部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
痛風性関節炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
大転子疼痛症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
鼠径部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
四肢不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋痙縮	13 (4.7)	12 (4.4)	25 (4.6)
筋力低下	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
筋肉痛	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (1.5)
頚部痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
四肢痛	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
弾発指	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬** **＋R²群** **(N = 274)**	**プラセボ** **＋R²群** **(N = 272)**	**合計** **(N = 546)**
腫瘍フレア	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
神経系障害	21 (7.7)	21 (7.7)	42 (7.7)
味覚消失	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
平衡障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
注意力障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
浮動性めまい	4 (1.5)	2 (0.7)	6 (1.1)
味覚不全	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (1.3)
てんかん	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
頭痛	10 (3.6)	5 (1.8)	15 (2.7)
感覚鈍麻	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
眼性片頭痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
錯感覚	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
多発ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
味覚障害	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
振戦	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
精神障害	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
不安	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
不眠症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	0 (0.0)	4 (1.5)	4 (0.7)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
排尿困難	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
下部尿路症状	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
腎不全	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
勃起不全	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
不規則月経	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
骨盤痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (8.4)	17 (6.3)	40 (7.3)
失声症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
咳嗽	9 (3.3)	9 (3.3)	18 (3.3)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
発声障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸困難	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
しゃっくり	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
低酸素症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
高粘稠性上気道分泌物	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
器質化肺炎	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
口腔咽頭痛	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (0.9)
胸水	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
肺臓炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
湿性咳嗽	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
肺塞栓症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
鼻漏	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
副鼻腔障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽喉刺激感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	43 (15.7)	40 (14.7)	83 (15.2)
脱毛症	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
薬疹	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
皮膚乾燥	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
斑状出血	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
湿疹	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
貨幣状湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
紅斑	4 (1.5)	2 (0.7)	6 (1.1)
男性型多毛症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
過角化	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
間擦疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
斑	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
そう痒症	11 (4.0)	9 (3.3)	20 (3.7)
乾癬	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
発疹	14 (5.1)	15 (5.5)	29 (5.3)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R^{2}群 (N = 274)	プラセボ ＋R^{2}群 (N = 272)	合計 (N = 546)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
そう痒性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
小水疱性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚変色	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚刺激	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚病変	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
蕁麻疹	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (0.9)
黄色皮膚	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	8 (2.9)	8 (2.9)	16 (2.9)
塞栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
潮紅	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
ほてり	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
低血圧	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
静脈炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血栓性静脈炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

Note 1: TEAE is any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after the first dose of study treatment until 90 days after the last dose of study treatment.
Note 2: Treatment-Related TEAEs: treatment-emergent adverse events judged as related by the investigator or with a missing causality.
Note 3: Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
MedDRA Version: 26.0
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.9.1

APPENDIX 3. LEN と関連のある TEAE（安全性解析対象集団の FL 集団）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R²群 (N = 274)	プラセボ ＋R²群 (N = 272)	合計 (N = 546)
Number (%) of participants with any lenalidomide treatment-related TEAE	245 (89.4)	237 (87.1)	482 (88.3)
血液およびリンパ系障害	133 (48.5)	130 (47.8)	263 (48.2)
貧血	21 (7.7)	21 (7.7)	42 (7.7)
骨髄浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
好酸球増加症	4 (1.5)	0 (0.0)	4 (0.7)
発熱性好中球減少症	9 (3.3)	6 (2.2)	15 (2.7)
顆粒球減少症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血液毒性	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
白血球減少症	7 (2.6)	5 (1.8)	12 (2.2)
リンパ節痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
リンパ球減少症	3 (1.1)	6 (2.2)	9 (1.6)
好中球減少症	120 (43.8)	107 (39.3)	227 (41.6)
汎血球減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
血小板減少症	31 (11.3)	38 (14.0)	69 (12.6)
血小板増加症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
心臓障害	0 (0.0)	4 (1.5)	4 (0.7)
不安定狭心症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
心不全	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
動悸	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
洞結節機能不全	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
頻脈	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ジルベール症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
耳および迷路障害	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
耳そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
回転性めまい	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
内分泌障害	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
甲状腺機能低下症	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
眼障害	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
ドライアイ	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
眼窩周囲浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
視力障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸障害	115 (42.0)	97 (35.7)	212 (38.8)
腹部不快感	2 (0.7)	6 (2.2)	8 (1.5)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R²群 (N = 274)	プラセボ ＋R²群 (N = 272)	合計 (N = 546)
腹部膨満	5 (1.8)	3 (1.1)	8 (1.5)
腹痛	8 (2.9)	8 (2.9)	16 (2.9)
下腹部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
上腹部痛	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
肛門潰瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
アフタ性潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
便習慣変化	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
大腸炎	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
便秘	46 (16.8)	33 (12.1)	79 (14.5)
下痢	60 (21.9)	44 (16.2)	104 (19.0)
口内乾燥	9 (3.3)	2 (0.7)	11 (2.0)
消化不良	4 (1.5)	6 (2.2)	10 (1.8)
出血性腸炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
軟便	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼓腸	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
消化器痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸毒性	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
歯肉潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
口唇乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪心	20 (7.3)	21 (7.7)	41 (7.5)
食道痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔内痛	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
歯周病	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口唇色素沈着	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
直腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
口内炎	6 (2.2)	6 (2.2)	12 (2.2)
舌腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
嘔吐	4 (1.5)	2 (0.7)	6 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	83 (30.3)	62 (22.8)	145 (26.6)
無力症	18 (6.6)	17 (6.3)	35 (6.4)
カテーテル留置部位発疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
胸痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪寒	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
顔面浮腫	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
疲労	40 (14.6)	20 (7.4)	60 (11.0)
熱感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R2群 (N = 274)	プラセボ ＋R2群 (N = 272)	合計 (N = 546)
全身健康状態悪化	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
インフルエンザ様疾患	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
注入部位溢出	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
倦怠感	6 (2.2)	2 (0.7)	8 (1.5)
腫瘤	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
粘膜障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
粘膜の炎症	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
浮腫	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
末梢性浮腫	3 (1.1)	6 (2.2)	9 (1.6)
疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
末梢腫脹	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
発熱	21 (7.7)	11 (4.0)	32 (5.9)
肝胆道系障害	4 (1.5)	7 (2.6)	11 (2.0)
自己免疫性肝炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝機能異常	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
肝胆道系疾患	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
高ビリルビン血症	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
門脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
免疫系障害	9 (3.3)	5 (1.8)	14 (2.6)
薬物過敏症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
過敏症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
低γグロブリン血症	6 (2.2)	3 (1.1)	9 (1.6)
分類不能型免疫不全症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血清病	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	60 (21.9)	50 (18.4)	110 (20.1)
肛門感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
異型肺炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
菌血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
気管支炎	5 (1.8)	2 (0.7)	7 (1.3)
COVID－19	15 (5.5)	3 (1.1)	18 (3.3)
COVID－19 肺炎	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (0.9)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
カンピロバクター感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
カンジダ感染	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
よう	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R2群 (N = 274)	プラセボ ＋R2群 (N = 272)	合計 (N = 546)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
毛包炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸炎	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
陰部ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
ヘモフィルス性菌血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ヘモフィルス感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
単純ヘルペス	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
単純ヘルペス再燃	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
帯状疱疹	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
帯状疱疹再燃	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
インフルエンザ	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
喉頭炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口唇感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
下気道感染	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
上咽頭炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
口腔ヘルペス	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
会陰感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
咽頭炎	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肺炎	13 (4.7)	8 (2.9)	21 (3.8)
進行性多巣性白質脳症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
シュードモナス性敗血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
シュードモナス感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肺敗血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
気道感染	5 (1.8)	6 (2.2)	11 (2.0)
ライノウイルス感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
敗血症	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.5)
副鼻腔炎	1 (0.4)	4 (1.5)	5 (0.9)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌性舌感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
歯感染	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
上気道感染	6 (2.2)	11 (4.0)	17 (3.1)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R²群 (N = 274)	プラセボ ＋R²群 (N = 272)	合計 (N = 546)
尿路感染	2 (0.7)	4 (1.5)	6 (1.1)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.7)	4 (1.5)	6 (1.1)
挫傷	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
注入に伴う反応	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.5)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
臨床検査	56 (20.4)	58 (21.3)	114 (20.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (5.1)	12 (4.4)	26 (4.8)
アミラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (4.0)	7 (2.6)	18 (3.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (2.2)	1 (0.4)	7 (1.3)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中クロール増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
血中クレアチニン増加	4 (1.5)	6 (2.2)	10 (1.8)
血中免疫グロブリン A 減少	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血中免疫グロブリン G 減少	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
血中免疫グロブリン M 減少	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.5)
血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血中尿素増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
C－反応性蛋白増加	1 (0.4)	4 (1.5)	5 (0.9)
腎クレアチニン・クリアランス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
心電図 QT 延長	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
フィブリン D ダイマー増加	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.8)	0 (0.0)	5 (0.9)
免疫グロブリン減少	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
リンパ球数減少	7 (2.6)	2 (0.7)	9 (1.6)
リンパ球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
単球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
好中球数減少	23 (8.4)	19 (7.0)	42 (7.7)
血小板数減少	5 (1.8)	7 (2.6)	12 (2.2)
レスピロウイルス検査陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
体重減少	5 (1.8)	5 (1.8)	10 (1.8)
白血球数減少	11 (4.0)	9 (3.3)	20 (3.7)
代謝および栄養障害	22 (8.0)	28 (10.3)	50 (9.2)
食欲減退	13 (4.7)	9 (3.3)	22 (4.0)
痛風	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R2群 (N = 274)	プラセボ ＋R2群 (N = 272)	合計 (N = 546)
高カルシウム血症	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
高カリウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
高リン血症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
高尿酸血症	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
低アルブミン血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
低カルシウム血症	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
低カリウム血症	7 (2.6)	14 (5.1)	21 (3.8)
低マグネシウム血症	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
低ナトリウム血症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
低蛋白血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	44 (16.1)	41 (15.1)	85 (15.6)
関節痛	4 (1.5)	4 (1.5)	8 (1.5)
関節炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
背部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
骨痛	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
側腹部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
痛風性関節炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
大転子疼痛症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
鼠径部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
高クレアチン血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
関節硬直	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
四肢不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋痙縮	32 (11.7)	25 (9.2)	57 (10.4)
筋力低下	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
筋骨格不快感	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
筋肉痛	5 (1.8)	7 (2.6)	12 (2.2)
頚部痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
四肢痛	4 (1.5)	3 (1.1)	7 (1.3)
滑膜炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
弾発指	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
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）	4 (1.5)	4 (1.5)	8 (1.5)
血管腫	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
骨髄異形成症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腫瘍フレア	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
神経系障害	42 (15.3)	37 (13.6)	79 (14.5)
味覚消失	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
注意力障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R2群 (N = 274)	プラセボ ＋R2群 (N = 272)	合計 (N = 546)
浮動性めまい	6 (2.2)	6 (2.2)	12 (2.2)
味覚不全	9 (3.3)	9 (3.3)	18 (3.3)
てんかん	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
頭痛	13 (4.7)	4 (1.5)	17 (3.1)
感覚鈍麻	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
筋緊張低下	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
神経痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	10 (3.6)	4 (1.5)	14 (2.6)
眼性片頭痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
錯感覚	6 (2.2)	3 (1.1)	9 (1.6)
末梢性運動ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
多発ニューロパチー	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
安静時振戦	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
味覚障害	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
振戦	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
骨盤帯痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神障害	4 (1.5)	7 (2.6)	11 (2.0)
不安	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
錯乱状態	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
うつ病	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
不眠症	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
パニック発作	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
腎および尿路障害	7 (2.6)	7 (2.6)	14 (2.6)
急性腎障害	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
慢性腎臓病	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
排尿困難	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
下部尿路症状	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
中毒性腎症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
夜間頻尿	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎不全	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
腎機能障害	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
尿閉	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
勃起不全	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
不規則月経	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (8.4)	19 (7.0)	42 (7.7)
失声症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R2群 (N = 274)	プラセボ ＋R2群 (N = 272)	合計 (N = 546)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
咳嗽	8 (2.9)	9 (3.3)	17 (3.1)
発声障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸困難	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
しゃっくり	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
低酸素症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
高粘稠性上気道分泌物	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
器質化肺炎	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
口腔咽頭痛	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
胸水	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
胸膜痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肺臓炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
湿性咳嗽	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
肺塞栓症	5 (1.8)	4 (1.5)	9 (1.6)
鼻漏	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
副鼻腔障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽喉刺激感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
上気道咳症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	97 (35.4)	79 (29.0)	176 (32.2)
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚血管炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.4)	4 (1.5)	5 (0.9)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	4 (1.5)	5 (0.9)
薬疹	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
皮膚乾燥	4 (1.5)	5 (1.8)	9 (1.6)
湿疹	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
紅斑	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (1.5)
多形紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
毛質異常	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
男性型多毛症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
多汗症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
過角化	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
間擦疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
斑	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
爪の障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
丘疹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
そう痒症	30 (10.9)	16 (5.9)	46 (8.4)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R2群 (N = 274)	プラセボ ＋R2群 (N = 272)	合計 (N = 546)
アレルギー性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
乾癬	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
発疹	43 (15.7)	40 (14.7)	83 (15.2)
紅斑性皮疹	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
斑状丘疹状皮疹	13 (4.7)	9 (3.3)	22 (4.0)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
そう痒性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
小水疱性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚変色	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚剥脱	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚刺激	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚病変	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
皮膚熱感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
中毒性皮疹	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
蕁麻疹	6 (2.2)	1 (0.4)	7 (1.3)
血管障害	12 (4.4)	15 (5.5)	27 (4.9)
深部静脈血栓症	7 (2.6)	4 (1.5)	11 (2.0)
塞栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
静脈塞栓症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
潮紅	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
低血圧	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.5)
リンパ浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
静脈炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
表在性静脈血栓症	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
血栓性静脈炎	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
大静脈血栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
静脈血栓症	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.5)

Note 1: TEAE is any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after the first dose of study treatment until 90 days after the last dose of study treatment.
Note 2: Treatment-Related TEAEs: treatment-emergent adverse events judged as related by the investigator or with a missing causality.
Note 3: Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
MedDRA Version: 26.0
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.10.1

APPENDIX 4. リツキシマブと関連のある TEAE（安全性解析対象集団の FL 集団）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R²群 (N = 274)	プラセボ ＋R²群 (N = 272)	合計 (N = 546)
Number (%) of participants with any rituximab treatment-related TEAE	173 (63.1)	162 (59.6)	335 (61.4)
血液およびリンパ系障害	70 (25.5)	63 (23.2)	133 (24.4)
貧血	7 (2.6)	8 (2.9)	15 (2.7)
骨髄浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
好酸球増加症	4 (1.5)	0 (0.0)	4 (0.7)
発熱性好中球減少症	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
低グロブリン血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
白血球減少症	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (1.3)
リンパ節痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
リンパ球減少症	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (1.3)
好中球減少症	57 (20.8)	52 (19.1)	109 (20.0)
血小板減少症	12 (4.4)	13 (4.8)	25 (4.6)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
頻脈	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
耳および迷路障害	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
耳介腫脹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
耳痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
耳鳴	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
回転性めまい	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼障害	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
ドライアイ	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
視力障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸障害	37 (13.5)	35 (12.9)	72 (13.2)
腹部膨満	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
腹痛	4 (1.5)	3 (1.1)	7 (1.3)
肛門潰瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
アフタ性潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
便習慣変化	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
便秘	13 (4.7)	10 (3.7)	23 (4.2)
下痢	14 (5.1)	10 (3.7)	24 (4.4)
口内乾燥	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
消化不良	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
軟便	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼓腸	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R2群 (N = 274)	プラセボ ＋R2群 (N = 272)	合計 (N = 546)
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪心	8 (2.9)	11 (4.0)	19 (3.5)
嚥下痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
食道痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
歯周病	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肛門周囲痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
直腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
口内炎	4 (1.5)	2 (0.7)	6 (1.1)
舌浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
歯痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
嘔吐	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	49 (17.9)	42 (15.4)	91 (16.7)
投与部位そう痒感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
医薬品副作用	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
無力症	10 (3.6)	8 (2.9)	18 (3.3)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
胸痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪寒	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (1.5)
顔面浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
疲労	22 (8.0)	7 (2.6)	29 (5.3)
冷感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
注入部位溢出	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
倦怠感	4 (1.5)	0 (0.0)	4 (0.7)
腫瘤	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
粘膜の炎症	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
浮腫	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
末梢腫脹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
発熱	13 (4.7)	13 (4.8)	26 (4.8)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肝胆道系障害	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
高ビリルビン血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
免疫系障害	14 (5.1)	13 (4.8)	27 (4.9)
サイトカイン放出症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
過敏症	4 (1.5)	5 (1.8)	9 (1.6)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R2群 (N = 274)	プラセボ ＋R2群 (N = 272)	合計 (N = 546)
低γグロブリン血症	8 (2.9)	6 (2.2)	14 (2.6)
分類不能型免疫不全症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血清病	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	43 (15.7)	30 (11.0)	73 (13.4)
気管支炎	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
COVID－19	12 (4.4)	3 (1.1)	15 (2.7)
COVID－19 肺炎	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
カンピロバクター感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
カンジダ感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
陰部ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ヘモフィルス性菌血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
単純ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
帯状疱疹再燃	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
インフルエンザ	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
喉頭炎	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
口唇感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
下気道感染	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽頭炎	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肺炎	7 (2.6)	6 (2.2)	13 (2.4)
進行性多巣性白質脳症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
シュードモナス性敗血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
肺敗血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
気道感染	1 (0.4)	4 (1.5)	5 (0.9)
ライノウイルス感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
敗血症	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
副鼻腔炎	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
皮膚感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
真菌性舌感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯感染	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R2群 (N = 274)	プラセボ ＋R2群 (N = 272)	合計 (N = 546)
上気道感染	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (1.3)
尿路感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	23 (8.4)	36 (13.2)	59 (10.8)
挫傷	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
注入に伴う反応	23 (8.4)	36 (13.2)	59 (10.8)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
臨床検査	34 (12.4)	28 (10.3)	62 (11.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.2)	5 (1.8)	11 (2.0)
アミラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
血中クロール増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
血中免疫グロブリンG減少	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
血中免疫グロブリンM減少	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
血中尿素増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
C－反応性蛋白増加	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
フィブリンDダイマー増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
免疫グロブリン減少	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
リンパ球数減少	7 (2.6)	1 (0.4)	8 (1.5)
リンパ球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
単球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
好中球数減少	13 (4.7)	8 (2.9)	21 (3.8)
血小板数減少	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
レスピロウイルス検査陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
体重減少	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
白血球数減少	5 (1.8)	7 (2.6)	12 (2.2)
代謝および栄養障害	8 (2.9)	14 (5.1)	22 (4.0)
食欲減退	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
痛風	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
高カルシウム血症	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
高リン血症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
血液量増加症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
低アルブミン血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
低カルシウム血症	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R2群 (N = 274)	プラセボ ＋R2群 (N = 272)	合計 (N = 546)
低カリウム血症	4 (1.5)	6 (2.2)	10 (1.8)
低マグネシウム血症	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
低リン血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
低蛋白血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	16 (5.8)	14 (5.1)	30 (5.5)
関節痛	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
関節炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
鼡径部痛	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
筋痙縮	9 (3.3)	7 (2.6)	16 (2.9)
筋力低下	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
筋肉痛	2 (0.7)	4 (1.5)	6 (1.1)
頚部痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
四肢痛	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
弾発指	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
腫瘍フレア	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
神経系障害	18 (6.6)	10 (3.7)	28 (5.1)
味覚消失	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
浮動性めまい	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
味覚不全	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
頭痛	10 (3.6)	2 (0.7)	12 (2.2)
感覚鈍麻	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)
錯感覚	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
失神	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
味覚障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
振戦	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
精神障害	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
不安	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
不眠症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	0 (0.0)	4 (1.5)	4 (0.7)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
排尿困難	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	本薬 ＋R^{2}群 (N = 274)	プラセボ ＋R^{2}群 (N = 272)	合計 (N = 546)
下部尿路症状	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
腎不全	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
勃起不全	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
不規則月経	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (4.4)	14 (5.1)	26 (4.8)
失声症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
咳嗽	5 (1.8)	6 (2.2)	11 (2.0)
呼吸困難	0 (0.0)	4 (1.5)	4 (0.7)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
低酸素症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
高粘稠性上気道分泌物	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
器質化肺炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
胸水	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
肺臓炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
湿性咳嗽	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肺塞栓症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻漏	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
咽喉刺激感	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
上気道咳症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	31 (11.3)	30 (11.0)	61 (11.2)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
薬疹	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
皮膚乾燥	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
紅斑	4 (1.5)	0 (0.0)	4 (0.7)
男性型多毛症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
多汗症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
斑	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
手掌紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
そう痒症	10 (3.6)	9 (3.3)	19 (3.5)
アレルギー性そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
発疹	9 (3.3)	12 (4.4)	21 (3.8)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
そう痒性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚病変	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**本薬＋R²群 (N = 274)**	**プラセボ＋R²群 (N = 272)**	**合計 (N = 546)**
皮膚反応	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
蕁麻疹	5 (1.8)	2 (0.7)	7 (1.3)
血管障害	7 (2.6)	5 (1.8)	12 (2.2)
塞栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
潮紅	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
ほてり	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
高血圧	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
低血圧	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)

Note 1: TEAE is any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after the first dose of study treatment until 90 days after the last dose of study treatment.
Note 2: Treatment-Related TEAEs: treatment-emergent adverse events judged as related by the investigator or with a missing causality.
Note 3: Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
MedDRA Version: 26.0
Source: INCMOR 0208-301 CSR Table 3.2.11.1

2. INCMOR 0208-102 試験（評価資料、モジュール 5.3.5.2）

試験の標題：非ホジキンリンパ腫を有する日本人患者を対象に、Tafasitamab 単剤療法、Tafasitamab とレナリドミドの併用療法、Tafasitamab と Parsaclisib の併用療法及び Tafasitamab とレナリドミドと R-CHOP の併用療法を検討する第 1b/2 相試験（J-MIND）

本 2.7.6 は本治験の第 1b 相のデータカットオフ時点（20■年▮月 ■日）での中間報告であり、P1b 相の本薬の単剤療法での忍容性を評価して RP2D を決定するパート 1、併用療法による安全性と忍容性と RP2D を決定するパート 2、及びパート 2 で決定された RP2D を用いた用量拡大群のパート 3 及び第 2 相に相当するパート 4 からなる。本項では、第 1b 相に該当するパート 1～3 のうち、データカットオフ時点で症例登録が完了していたグループ 1、3、4a 及び 5 に係る目的、方法及び結果のみを示した。パート 3 は治験依頼者の決定により治験実施計画書改訂第 5 版以降は被験者の募集をしないこととした。パート 2 のグループ 2 はカットオフ時点で症例が登録されておらず、パート 4 のグループ 6 は症例登録が完了していなかったため別途報告することとした。

治験実施施設及び地域：日本 20 施設（データカットオフ日 20■年▮月 ■日時点）

試験期間：2020 年 12 月 15 日～実施中（データカットオフ日：20■年▮月 ■日）

試験の相：第 1b/2 相

目的

主要目的

- パート 1：再発／難治性非ホジキンリンパ腫（R/R NHL）を有する日本人患者を対象にタファシタマブ（遺伝子組換え）［Tafasitamab（以下、本薬）］単剤療法（グループ 1）の安全性及び忍容性を評価し、第 2 相臨床試験推奨用量（RP2D）を決定する。
- パート 2：以下の安全性及び忍容性を評価し、RP2D を決定する。
  - 再発／難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（R/R DLBCL）を有する日本人患者を対象とした本薬とレナリドミド［Lenalidomide（LEN）］の併用療法（グループ 3）。
  - R/R DLBCL を有する日本人患者を対象とした本薬とパルサクリシブの併用療法（グループ 4a）。
  - 未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）を有する日本人患者を対象とした本薬と LEN とリツキシマブ、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プレドニゾロンからなる併用レジメン（R-CHOP）の併用療法（グループ 5）。

副次目的

- パート 1、パート 2：以下の薬物動態（PK）を評価する。
  - R/R NHL を有する日本人患者を対象とした本薬単剤療法（グループ 1）。
  - R/R DLBCL を有する日本人患者を対象とした本薬と LEN（グループ 3）又はパルサクリシブ（グループ 4a）の併用療法。
  - 未治療の DLBCL を有する日本人患者を対象とした本薬と LEN と R-CHOP の併用療法（グループ 5）。

探索的目的

- パート 2（グループ 3）：日本人患者を対象に本薬と LEN の併用療法の有効性を評価する。
- パート 1（グループ 1）及びパート 2（グループ 4a 及びグループ 5）：日本人患者を対象に、本薬単剤療法（グループ 1）、本薬とパルサクリシブ（グループ 4a）又は本薬と LEN と R-CHOP の併用療法（グループ 5）の有効性を評価する。
- パート 1、パート 2：日本人患者を対象に、本薬単剤療法（グループ 1）、本薬と LEN（グループ 3）、本薬とパルサクリシブ（グループ 4a）又は本薬と LEN と R-CHOP の併用療法（グループ 5）における本薬の免疫原性を評価する。

試験デザイン

INCMOR 0208-102 試験は、非ホジキンリンパ腫（NHL）を有する日本人患者を対象に本薬の単剤療法又は併用療法の安全性及び忍容性を評価し、RP2D を決定し、PK を評価することを目的に日本国内で実施される第 1b/2 相、非盲検、多施設共同臨床試験である。

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

本治験では 2 種類の投与サイクルを設定した。グループ 1、グループ 3 及びグループ 4a では 1 サイクルを 28 日、グループ 5 では 1 サイクルを 21 日とした。パート 1 のグループ 1 の登録は、3 例からなるコホートで順次検討することとした。体重に基づく RP2D を決定した後、パート 2 では 3 つのグループに並行して登録することとした。患者がベネフィットを受け続ける限り又は投与中止基準に該当するまでのいずれか早い方の時点まで、投与は継続することとした。投与期間が 2 年を超えるパート 1 の患者は、継続投与期間に移行することとした（グループ 1、グループ 3、グループ 4a）。

被験者数（計画時及び解析時）

グループ 1 では 6～12 例、グループ 3、4a 及び 5 では各グループで 6～18 例の登録を計画した。

データカットオフ時点で第 1b 相に組み入れられた 24 例（グループ 1、3、4a 及び 5 の各グループ 6 例）を安全性解析対象集団、PK 評価可能集団及び有効性解析対象集団とした。データカットオフ日時点で、グループ 2、4b の被験者は登録されていなかった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

以下の基準の全てに該当する患者のみ、本治験への参加に適格とした。

1. 同意説明文書（ICF）への署名時に 18 歳以上である日本人の男性又は女性。
2. 文書による ICF を理解する能力及びこれに署名する意思があり、全ての治験来院及び手順を遵守する患者。
3. **グループ 3、グループ 4a、グループ 5 のみ：**世界保健機関（WHO）血液腫瘍分類（2016）による以下の診断のうちいずれかを含む DLBCL を有することが生検により確

定診断された患者：DLBCL・非特定型（NOS）［胚中心 B 細胞（GCB）型、活性化 B 細胞（ABC）型を含む］。

4. **グループ 1 のみ**：NHL が生検により確定診断され、選択基準 3 に記載するサブタイプのいずれか又は WHO 血液腫瘍分類（2016）による以下の診断のいずれかを有する患者：FL（グレード 1、2 又は 3a）及び辺縁帯リンパ腫（MZL）（節性 MZL、節外性 MZL 又は脾 MZL）。
5. 患者は二次元的に測定可能な病変を 1 つ以上有していなければならない。

   グループ 3、グループ 4a 及びグループ 5 の患者のみ：患者は、スクリーニング時に最長径が 1.5 cm 以上、直交する最長径が 1.0 cm 以上の病変を 1 つ以上有していなければならず、病変は遅くとも投与時には陽電子放出断層撮影法で陽性であることが確認されていなければならない。
6. 米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータスが 0～2 の患者。
7. 患者はスクリーニング時に以下の臨床検査基準を満たしていなければならない。
   a. 好中球絶対数（ANC）が 1.5×10^9/L 以上（直近の骨髄穿刺及び骨髄生検で DLBCL による骨髄病変に伴う血液学的異常であることが確認された場合、ANC が 1.0×10^9/L 以上の患者を適格とする）。
   b. 血小板数が 75×10^9/L 以上（グループ 1 では、直近の骨髄穿刺及び骨髄生検で DLBCL による骨髄病変に伴う血液学的異常であることが確認された場合、血小板数が 50×10^9/L 以上の患者を適格とする）。
   c. 総血清ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍未満（ジルベール症候群又は記録されたリンパ腫による肝病変に伴うものを除く）。ジルベール症候群を有する患者又はリンパ腫による肝病変の記録を有する患者の場合、総ビリルビンが ULN の 5 倍以下であれば許容される。
   d. アラニントランスアミナーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 3 倍以下。肝病変の記録を有する場合、ULN の 5 倍未満。
   e. **グループ 1 のみ**：血清クレアチニンが ULN の 2.0 倍未満。

      グループ 3、グループ 4a、グループ 5 のみ：測定又は標準的な Cockcroft-Gault の式を用いて算出した血清クレアチニンクリアランスが 60 mL/分以上（グループ 4a のみ 40 mL/分以上）でなければならない。
8. **グループ 1 のみ**：患者は以下に該当しなければならない。
   a. 再発又は難治性の NHL を有する。
   b. NHL 治療として 1 ライン以上の全身療法歴を有する。治療歴には、CD20 標的療法［例：リツキシマブ（RTX）］が含まれていなければならず、他に有効な悪性腫瘍に対する標準治療がない（患者が拒否する場合や忍容性がない場合を含む）。
   c. 自家造血幹細胞移植（ASCT）が無効であった DLBCL を有する患者又は大量化学療法（HDC）及びその後の ASCT に現在適応でないと治験責任（分担）医師が判断した患者。ASCT の不適格の理由は患者の原データに記録されていなければならない。
9. **グループ 3 及びグループ 4a のみ**：患者は以下に該当しなければならない。
   a. 再発又は難治性の DLBCL を有する。

b. DLBCL 治療として 1 ライン以上 3 ライン以下の全身療法歴を有する。

DLBCL の治療歴には、CD20 標的療法（例：RTX）が含まれていなければならない。

c. ASCT が無効であった患者又は HDC 及びその後の ASCT に現在適応でないと治験責任（分担）医師が判断した DLBCL の患者。ASCT の不適格の理由は患者の原データに記録されていなければならない。

10. **グループ 5 のみ**：患者は以下に該当しなければならない。

a. 未治療の DLBCL を有する患者。

b. Ann Arbor 病期分類 III～IV。

c. 国際予後指標（IPI）で 3～5 又は年齢補正した IPI で 2～3（グループ 5 のみ）。

d. R-CHOP に適応である。

e. 心エコー検査において左室駆出率が≥50%である。

11. 以下の基準に基づく避妊の意思がある患者。

a. 妊娠させることが可能な男性患者は、スクリーニング時から治験薬の最終投与 90 日後まで、パートナーの妊娠を避けるために適切な予防策（99%以上確実な手段）をとることに同意しなければならず、この期間中は精子を提供してはならない。99%以上の効果がある許容される避妊法を患者に伝え、本人の理解を確認する。

b. 妊娠可能な女性（FCBP）は、スクリーニング時の血清妊娠検査で陰性でなければならず、スクリーニング時から治験薬の最終投与 90 日後まで、妊娠を避けるために適切な予防策（99%以上確実な手段）をとることに同意しなければならない。また、治験治療期間中は定期的な尿妊娠検査を受けることに同意しなければならない。更に、治験期間中及び治験薬の最終投与後 90 日間は授乳及び卵母細胞の提供を行ってはならない。99%以上の効果がある許容される避妊法を患者に伝え、本人の理解を確認する。

c. 妊娠不可能な女性患者（子宮摘出手術及び／若しくは両側卵巣摘出術により外科的に不妊となった女性又は 12 ヵ月以上無月経かつ 50 歳以上）は適格とする。

d. **グループ 3 及びグループ 5 のみ**：全ての患者がグローバル Pregnancy Prevention Plan に従わなければならない。

注：FCBP の定義及びその他の要件は治験実施計画書の Appendix に記載する。

12. 以下を満たしていると治験責任（分担）医師が判断した患者。

a. 治療に関する不遵守歴がなく、信頼できない及び／又は協力的でない可能性があるとみなされない。

b. 妊娠予防リスク管理計画の特別条件を遵守すべき理由を理解し、これについて文書による同意を提供できる。

<u>主な除外基準</u>

以下の基準のいずれかに該当する患者は本治験から除外することとした。

1. WHO 血液腫瘍分類（2016）による、その他の組織型のリンパ腫［例：縦隔（胸腺）原発大細胞型 B 細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、DLBCL と古典的ホジキンリンパ腫の中間的特徴を伴う B 細胞リンパ腫・分類不能型（グレーゾーンリンパ腫）、原発性体腔液リンパ腫、原発性皮膚 DLBCL・下肢型、血管内 B 細胞リンパ腫］を有する患者。

2. 以下を除く、非血液悪性腫瘍歴を有する患者。
    a. 根治目的で治療された悪性腫瘍で、スクリーニング前に 2 年を超えて存在する活動性疾患の所見がない。
    b. 適切に治療された悪性黒子黒色腫で現在疾患を示す所見がない又は適切に管理された非黒色腫性皮膚癌。
    c. 適切に治療された上皮内癌で現在疾患を示す所見がない。
3. 生命を脅かす心室性不整脈に対して継続的な維持療法を要するうっ血性心不全。
4. 以下に該当する患者。
    a. C 型肝炎検査［C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体血清学的検査］が既知の陽性及び HCV リボ核酸（RNA）検査が陽性である。
    b. 慢性 B 型肝炎ウイルス（HBV）感染検査が既知の陽性［B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性として定義］。
    c. ヒト免疫不全ウイルスによる活動性ウイルス感染の血清学的検査が既知の陽性又はその病歴を有する。
    d. スクリーニング時に既知の活動性の細菌、ウイルス、真菌、マイコバクテリア性又はその他の感染を有する。
    e. 既知の中枢神経系（CNS）リンパ腫病変を現病又は病歴として有する。
    f. 治験責任（分担）医師の判断により、治験への参加が不可能である又は患者が同意する能力を損なう可能性のある、臨床的に意義がある心血管、CNS 及び／又はその他の全身性疾患の病歴又は所見を有する。
    g. ガラクトース不耐症、ラップラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の稀な遺伝的疾患の病歴又は所見を有する。
    h. 間質性肺疾患の病歴又は所見を有する。
    i. 治験治療開始前の 21 日間に生ワクチンによるワクチン接種を受けた（注：治験治療期間中及び投与終了後少なくとも 6 ヵ月間は、生ワクチンによるワクチン接種を受けてはならない）。
    j. ICF 署名前の 30 日間に大手術を受けた。ICF 署名時に患者が回復している場合を除く。
    k. サイクル 1 開始前の 14 日間に抗がん剤治療及び／又は治験治療を受けた。注：ステロイドによる前治療はグループ 5 のみ認められる。
    l. **グループ 3、グループ 4a、グループ 5 のみ**：消化管異常を有する。経口治験薬を服用できず静脈内栄養を必要とする又は吸収に影響を及ぼす手術歴を含む。
    m. 妊娠又は授乳中である。
5. **グループ 3、グループ 5 のみ**：深部静脈血栓症／塞栓症、生命を脅かす血栓塞栓症、脳卒中若しくは既知の血栓形成傾向又は血栓塞栓症の発現リスクが高いと治験責任（分担）医師によって判断され、治療期間全体を通じて必要な場合、静脈血栓塞栓症の予防措置を講じることに同意しない／講じることができない患者。
6. **グループ 4a のみ**：治験薬投与前の 14 日間又は半減期の 5 倍の期間（いずれか期間が長い方）に強力なチトクロム P450　3A4 阻害剤又は誘導剤を含むいずれかの併用制限薬を使用している又は治験期間中に使用することが予測される患者。

7. **グループ 1、グループ 3 及びグループ 4a のみ**：以下に該当する患者。
    a. CD20 標的療法、化学療法、放射線療法、治験中の抗がん剤治療又はその他のリンパ腫特異的療法が投与 1 日目の投与前の 14 日間に中止されていない。
    b. 以前の治療による有害な毒性作用から十分に回復していないと治験責任（分担）医師が判断した。
    c. 過去に CD19 標的療法（例：CD19-CAR-T 療法、二重特異性抗体及び抗体薬物複合体を含むその他の CD19 mAb）による治療歴がある。
    d. **グループ 3 のみ**：過去に IMiDs（例：サリドマイド又は LEN）による治療歴がある。
    e. **グループ 4a のみ**：選択的 PI3Kδ 又は pan-PI3K 阻害剤（例：イデラリシブ、コパンリシブ、デュベリシブ等）及び／又はブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤（例：イブルチニブ）による治療歴を有する。
    f. 本薬、IMiDs 及び／又は治験薬に含有される賦形剤（クエン酸一水和物、ポリソルベート 20、クエン酸ナトリウム二水和物及びトレハロース二水和物）と類似の生物学的又は化学的組成を有する化合物に対する過敏症歴を有する。
    g. ICF 署名前の 3 ヵ月間に ASCT を受けた。ASCT の施行歴が 3 ヵ月以上前に遡る場合、治験登録前に完全な血液学的回復が認められなければならない。
    h. 同種造血幹細胞移植歴を有する。
    i. 他の抗がん剤治療又は治験治療を同時に受けている。
8. **グループ 5 のみ**：以下に該当する患者。
    a. 他の疾患の治療として骨髄の 25%以上が対象となった放射線療法歴又はアントラサイクリン療法歴を有する。
    b. R-CHOP に含まれる薬剤、LEN、本薬及び／又は治験薬若しくは R-CHOP に含有される賦形剤と類似の生物学的又は化学的組成を有する化合物に対する過敏症歴を有する又はこれらが禁忌である。
    c. R-CHOP の個々の薬剤のいずれかが禁忌である。
    d. サイクル 1 開始前の 30 日間に抗がん剤治療及び／又は治験治療を受けた患者。

治験薬及び投与方法

<u>被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号</u>

本薬は IV 投与した。グループ 1 の開始用量は 12 mg/kg とし、複数の用量制限毒性（DLT）が認められ必要と判断された場合には 9 mg/kg に漸減する計画とした。グループ 3、4a 及び 5 ではグループ 1 で決定した RP2D の用量を投与した。

グループ 1、3 及び 4a

本薬は 28 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1～3 では投与開始 1 日目、8 日目、15 日目、22 日目に投与した。また、サイクル 1 の投与開始 4 日目には負荷投与を実施した。サイクル 4 以降では、本薬の投与は中止基準に該当するまで投与 1 日目及び 15 日目に 2 週間に 1 回（Q2W）で投与した。

グループ 5

本薬は 21 日間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで投与開始 1 日目、8 日目及び 15 日目に投与した。

グループ 3 及び 5

LEN はカプセル剤を服用させた。開始用量は 25 mg を 1 日 1 回（QD）で投与し、毒性を管理するための用量調節を可能とした。LEN はグループ 3 では 12 サイクルまで各 28 日間を 1 サイクルとして投与開始 1 日目～21 日目まで服用させた。グループ 5 では 21 日間を 1 サイクルとして 6 サイクルまで投与開始 1 日目～10 日目まで服用させた。

パート 2 グループ 4a

パルサクリシブは錠剤を服用させた。開始用量は投与開始 1 日目から 56 日目までが 20 mg QD であり、その後は中止基準に該当するまで必要に応じて用量調整をして 2.5 mg QD を服用させた。

パート 2 グループ 5

R-CHOP は市販品を用いて、各医療機関のガイドラインの標準治療に従い 6 サイクルまで投与した。

各被験者の本薬の投与期間は中止基準に該当せず、ベネフィットがあると考えられる限りグループ 1、3 及び 4a では投与を継続し、グループ 5 では 18 週まで継続することとした。安全性追跡調査期間は 90（+14）日間であった。サイクル 6 の治療を完了し、進行以外の理由により中止したグループ 5 の未治療の DLBCL の被験者は 18 ヵ月後まで追跡することとした。

ロット番号は請求に応じて提供可能である。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず

評価項目

有効性

- パート 2 グループ 3 では、日本人患者を対象とした本薬と LEN の併用療法での以下の項目を評価する。
  - 奏効（OR）
  - 完全奏効（CR）／代謝的完全奏効（CMR）
  - 無増悪生存期間（PFS）
  - 奏効期間（DOR）
- パート 1（グループ 1）では、日本人患者を対象とした本薬の単剤療法での下記の項目を評価する。パート 2（グループ 4a 及びグループ 5）では、日本人患者を対象とした本薬とパルサクリシブの併用療法（グループ 4a）又は本薬、LEN と R-CHOP の併用療法（グループ 5）での下記の項目を評価する。
  - OR
  - CR
  - PFS
  - DOR

安全性

- パート 1：本薬単剤療法時の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び重症度並びに DLT の発現割合。

- パート 2：本薬と LEN、パルサクリシブ又は LEN と R-CHOP の併用療法時の TEAE の発現割合及び重症度並びに DLT の発現割合。

薬物動態

パート 1 及びパート 2：単剤療法時及び併用療法の一部として投与した時の本薬の PK 解析。異なる時点でのトラフ（投与前）及び C_{max} の記述統計量。

免疫原性

パート 1 及びパート 2 では、日本人患者を対象に本薬の単剤療法（グループ 1）、本薬と LEN の併用療法（グループ 3）、本薬とパルサクリシブの併用療法（グループ 4a）又は本薬、LEN と R-CHOP の併用療法（グループ 5）での本薬の免疫原性を評価した。

統計手法

被験者数の設定

本治験の用量設定パート（パート 1 及びパート 2）はベイズ最適区間（BOIN）手順に従って実施され、症例数は DLT の発現頻度及び最大耐量（MTD）到達前のコホート数によって変動する。パート 1 のグループ 1 では最大 12 例の評価可能な患者に投与し、パート 2 のグループ 3、グループ 4a、グループ 5 では最大 18 例の評価可能な患者に投与することとした。各グループの用量設定手順は、評価可能な患者 6 例以上に 1 つの用量レベルを投与後、DLT の観察データから用量の維持が示唆された場合又は最大評価可能患者数に到達した場合、中止とした。

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての患者とした。

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての患者とした。

DLT 評価可能集団は、DLT の発現を認めた以下に該当する患者が含まれる。

- グループ 1：最初のサイクル（28 日間）に本薬の投与を 4 回以上受けた患者。
- グループ 3：最初の 28 日間に LEN の投与を 21 回中 17 回以上かつ本薬の投与を 4 回以上受けた患者。
- グループ 4a：最初の 28 日間にパルサクリシブの投与を 28 回中 23 回以上かつ本薬の投与を 4 回以上受けた患者。
- グループ 5：最初の 21 日間に LEN の投与を 10 回中 8 回以上、本薬の投与を 3 回かつ R-CHOP の構成薬剤のうち 1 剤以上を投与された患者。
- 評価不能な場合、患者を代替登録することとした。

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、ベースライン後に治療効果判定を 1 回以上受けた FAS の患者とした。

PK 評価可能集団は、治験薬の投与を 1 回以上受け、本薬の血清中濃度が 1 回以上測定可能であった全ての患者とした。

免疫原性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受け、抗 tafasitamab 抗体が 1 回以上評価可能であった患者とした。

解析方法

有効性

- グループ 3

  独立判定委員会（IRC）が判定した ORR、完全奏効率（CRR）及び正確二項検定による 95%CI を要約する。ベースラインの疾患評価又は治験中の効果判定が適切に実

施できない患者はノンレスポンダーとみなし、ORR 及び CRR の算出の分母に含める。PFS は、進行又は死亡した全患者数及び打ち切りとなった全患者数を要約する。IRC が判定した PFS（中央値）のカプランマイヤー推定値及び 95%CI を要約する。DOR は、OR が認められた全患者数、進行又は死亡した全患者数及び打ち切りとなった全患者数を要約する。IRC が判定した DOR（中央値）のカプランマイヤー推定値及びその 95%CI を要約する。Lugano 分類に従って治験責任（分担）医師が判定した ORR、CRR、DOR と PFS は、上記と同様の方法で要約する。

グループ 3 で本薬と LEN の投与を受けた患者は、FAS に含まれる全ての患者が少なくとも 2 回のベースライン以降の腫瘍評価を受けた、進行が認められた、治験を中止した又は死亡した後に、ORR と CRR の有効性の解析により評価される。

- グループ 1、グループ 4a、グループ 5

  Lugano 分類に従って治験責任（分担）医師が判定した ORR、CRR、DOR 及び PFS は、グループ 3 と同様の方法で要約する。グループ 1、グループ 2（パート 1）及びグループ 4a は該当する場合、有効性の要約統計量の代わりに一覧表を用いる。

- 探索的解析

  次治療開始までの期間（中央値）のカプランマイヤー推定値及びその 95%CI を要約する。ORR、CRR、DOR 及び PFS は、IWG（International Working Group）のガイドラインに従って解析する。OR は、FAS を対象として集団レベルの要約として ORR を用いて解析する。CR/CMR は、FAS を対象として集団レベルの要約として CRR を用いて解析する。PFS は、FAS を対象として集団レベルの要約としてカプランマイヤー法により推定した生存期間（中央値）を用いて解析する。DOR は、FAS を対象として集団レベルの要約としてカプランマイヤー法により推定した生存期間（中央値）を用いて解析する。

安全性

パート 1 及びパート 2 の主要評価項目は DLT 観察期間中の DLT であり、DLT の解析は DLT 評価可能集団に基づいて行う。

薬物動態

本薬の血清中濃度を採取時点及び投与群別に記述統計量を用いて要約し、図示する。

免疫原性

抗 tafasitamab 抗体が発現した患者の絶対数及び割合の両方を示す。陽性であると確定された検体の抗 tafasitamab 抗体力価の半定量的測定の結果及び陽性であった患者の数及び割合を集計する。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

グループ 1：

6 例が登録された。本治験を完了した患者は 3 例（50.0%）であり、3 例（50.0%）はデータカットオフ時点で本薬の投与を継続し、治験参加を継続中である。3 例（50.0%）は進行により治験を中止した。性別は男性 2 例（33.3%）、女性 4 例（66.7%）であった。年齢（中央値）は 73.5 歳（範囲：6[redacted]～7[redacted] 歳）であった。全 6 例は R/R NHL の患者であり、内訳は FL2 例（33.3%）、DLBCL4 例（66.7%）であり、MZL の患者はいなかった。全ての患者が 1 回以上（最大 6 回）の全身治療を受けていた。FL 患者の 2 例のうち、1 例は LDH の ULN を超えていたが、2 例とも巨大腫瘤病変はなくベースラインの B 症状を認めなかった。DLBCL 患者 4 例のうち、1 例は LDH

が ULN を超えていたが、巨大腫瘤病変を有する患者は認められず、1 例はベースラインで B 症状を認めた。

グループ 3：

6 例が登録された。本治験を完了した患者は 3 例（50.0%）であり、次治療を優先するために中止した患者は 2 例（33.3%）であり、1 例（16.7%）はデータカットオフ時点で本薬の投与を継続し、治験参加を継続中である。進行により試験治療を中止した患者は 5 例（83.3%）であり、性別は男性 3 例（50.0%）、女性 3 例（50.0%）であり、年齢（中央値）は 72.5 歳（範囲：6[redacted]～8[redacted]歳）であった。全 6 例は R/R DLBCL 患者であり、全身化学療法の前治療（中央値）は 2 回（範囲：1～3 回）であった。6 例中 5 例は一次治療抵抗性であった。LDH の ULN を超えていた患者は 5 例（83.3%）であり、1 例（16.7%）は巨大腫瘤病変を有していた。ベースラインで B 症状の発熱があった患者は 1 例（16.7%）であり、他 5 例は B 症状を認めなかった。de novo の DLBCL 患者は 5 例（83.3%）であり、1 例（16.7%）は FL から形質転換をきたした DLBCL であった。

グループ 4a：

6 例が登録された。本治験を完了した患者は 2 例（33.3%）であり、中止した患者は 2 例（33.3%）であった。中止理由は追跡不能及び患者の同意撤回が各 1 例であった。2 例（33.3%）はデータカットオフ時点で本薬の投与を継続し、治験参加を継続中である。本薬の投与を中止した患者は 4 例（83.3%）であり、投与の中止理由は進行 3 例（50.0%）、有害事象 1 例（16.7%）であった。性別は男性 1 例（16.7%）、女性 5 例（83.3%）であり、年齢（中央値）は 73.5 歳（範囲：5[redacted]～7[redacted]歳）であった。全ての患者は R/R DLBCL であり、全身化学療法の前治療（中央値）は 2.5 回（範囲：1～3 回）であった。6 例中 3 例は一次治療抵抗性であった。LDH の ULN を超えていた患者は 2 例（33.3%）であり、巨大腫瘤病変を有した患者はいなかった。de novo の DLBCL 患者は 4 例（66.7%）であり、2 例は FL から形質転換をきたした DLBCL であった。

グループ 5：

6 例が登録された。本治験を完了した患者は 5 例（83.3%）であり、1 例（16.7%）は死亡のため本治験を中止した。予定された 6 サイクルの本薬の投与を完了した患者は 5 例（83.3%）であり、1 例は有害事象のために本薬の投与を中止した。当該患者は本薬の最終投与から 3 週後に進行のため死亡した。性別は男性 2 例（33.3%）、女性 4 例（66.7%）であり、年齢（中央値）は 66.5 歳（範囲：6[redacted]～7[redacted]歳）であった。全ての患者は未治療の DLBCL 又は高悪性度 B 細胞リンパ腫であった。全身化学療法の前治療歴がある患者はいなかった。全ての患者は LDH の ULN を超えており、巨大病変が認められた患者は 2 例であった。ベースラインで B 症状を認めた患者はいなかった。全ての患者は de novo リンパ腫であり、形質転換した患者はいなかった。

<u>曝露状況</u>

グループ 1：

本薬の曝露期間（中央値）は 468.5 日（範囲：29～976 日）、本薬の用量強度（中央値）は 472.8 mg/kg（範囲：72～873 mg/kg）であった。

グループ 3：

本薬の曝露期間（中央値）は 102.5 日（範囲：15～686 日）、本薬の用量強度（中央値）は 163.3 mg/kg（範囲：48～658 mg/kg）であった。

LEN の曝露期間（中央値）は 108.5 日（範囲：17～321 日）、LEN の平均 1 日投与量（中央値）は 19.1 mg（範囲：15～25 mg）であった。

グループ 4a：

本薬の曝露期間（中央値）は 281.0 日（範囲：30～673 日）、本薬の用量強度（中央値）は 336.8 mg/kg（範囲：73~637 mg/kg）であった。

パルサクリシブの曝露期間（中央値）は 241.0 日（範囲：35～338 日）であり、パルサクリシブの平均 1 日投与量（中央値）は、投与 1 日目から 56 日目までが 20.0 mg（範囲：20～20 mg）、投与 57 日目から投与終了までが 2.5 mg（範囲：1～3 mg）であった。

グループ 5：

本薬の曝露期間（中央値）は 119.5 日（範囲：71～120 日）、本薬の用量強度（中央値）は 204.9 mg/kg（範囲：85~218 mg/kg）であった。

LEN の曝露期間（中央値）は 114.5 日（範囲：66～115 日）であり、LEN の平均 1 日投与量（中央値）は 9.8 mg（範囲：8~13 mg）であった。

R-CHOP の曝露期間（中央値）は 106.0 日（範囲：57～106 日）であった。

薬物動態

日本人患者に本薬を LEN との併用療法で投与したときの曝露量は、日本人以外の患者における過去の試験で得られた曝露量と比較して大きな差は認められなかった。本薬と LEN、パルサクリシブ又は R-CHOP の併用療法は、本薬の PK に影響を及ぼさないと考えられた。

有効性

グループ 1：R/R NHL 患者を対象とした本薬の単剤療法

グループ 1 の ORR は 50.0%（95%CI：11.8～88.2）、CRR は 33.3%（95%CI：4.3～77.7）であった。FL 患者の 2 例は OR を認め、内訳は CR 及び PR が各 1 例であった。DLBCL 患者の 4 例中 1 例は CR を認めた。

グループ 1 で OR を認めた 3 例の DOR は中央値に達しなかった（95%CI：NE）。OR が 18 ヵ月以上持続する推定確率は 100.0%であった。FL 患者の OR を認めた 2 例の DOR は各 25.8 ヵ月及び 26.7 ヵ月であり、データカットオフ日の時点で OR が持続していた。DLBCL 患者の OR を認めた 1 例の DOR は 20.3 ヵ月であり、データカットオフ日の時点で持続していた。

グループ 1 の被験者の PFS は中央値に達しなかった（95%CI：1.25～NE）。進行がない状況での 18 ヵ月生存率は 50.0%と推定された。FL 患者 2 例の PFS は各 27.6 ヵ月及び 28.7 ヵ月であり、データカットオフ日の時点で継続していた。DLBCL 患者 4 例の PFS は 1.2～22.2 ヵ月であった。3 例が進行し、1 例は進行なくデータカットオフ日の時点で生存であった。

グループ 3：R/R DLBCL 患者を対象とした本薬と LEN の併用療法

グループ 3 の IRC による判定では、ORR33.3%（95%CI：4.3～77.7）及び CRR16.7%（95%CI：0.4～64.1）であった。治験責任（分担）医師による ORR 及び CRR の判定は、IRC による ORR 及び CRR の判定結果と同じであった。

グループ 3 の ORR2 例の DOR は中央値に達しなかった（95%CI：1.87～NE）。OR が 18 ヵ月以上持続する確率は推定されなかった。

グループ 3 の PFS 中央値は 3.70 ヵ月（95%CI：0.76、NE）であった。進行がない状況での 18 ヵ月生存率は推定されなかった。

グループ 4a：R/R DLBCL 患者を対象とした本薬とパルサクリシブの併用療法

グループ 4a の ORR は 83.3%（95%CI：35.9～99.6）、CRR は 16.7%（95%CI：0.4～64.1）であった。

グループ 4a の ORR5 例の DOR は中央値に達しなかった（95%CI：3.06～NE）。OR が 18 ヵ月以上持続する推定確率は 53.3%であった。

グループ 4a の PFS 中央値は 11.07 ヵ月（95%CI：1.15～NE）であった。進行がない状況での 18 ヵ月生存率は 44.4%と推定された。

グループ 5：未治療の DLBCL 患者を対象とした本薬、LEN 及び R-CHOP の併用療法

グループ 5 の ORR は 100.0%（95%CI：54.1～100.0）、CRR は 66.7%（95%CI：22.3～95.7）であった。

グループ 5 の ORR6 例の DOR 中央値は 13.60 ヵ月（95%CI：3.61～NE）であった。OR が 18 ヵ月以上持続する推定確率は 50.0%であった。

グループ 5 の PFS 中央値は 15.62 ヵ月（95%CI：4.04～NE）であった。進行がない状況での 18 ヵ月生存率は 50.0%と推定された。

安全性

グループ 1：R/R NHL 患者を対象とした本薬の単剤療法

DLT は発現しなかった。本薬の単剤療法の RP2D は、サイクル 1～3 では 12 mg/kg の週 1 回投与（QW：サイクル 1 の投与開始 4 日目に負荷投与）後に 12 mg/kg の Q2W 投与と決定した。

TEAE は 6 例全例（100.0%）に 1 件以上発現した。2 例（33.3%）に認められた TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加であった。3 例以上に発現した TEAE はなかった。

死亡に至った TEAE 及び重篤な TEAE は発現しなかった。本薬の減量、投与中断又は投与中止に至った TEAE は発現しなかった。処置薬の投与を要する TEAE は 4 例（66.7%）に発現した。

本薬に対する特に注目すべき有害事象（AESI）［サイトカイン放出症候群（CRS）、注入に伴う反応（IRR）、腫瘍崩壊症候群（TLS）、進行性多巣性白質脳症（PML）、B 型肝炎再活性化、二次原発悪性腫瘍等］は認めなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、臨床的に意味のある変化又は傾向は認められなかった。

グループ 3：R/R DLBCL 患者を対象とした本薬と LEN の併用療法

DLT は肝障害 1 件が認められた。本薬と LEN の併用療法の RP2D は、本薬をサイクル 1～3 で 12 mg/kg QW（サイクル 1 の投与開始 4 日目に負荷投与）投与後に 12 mg/kg Q2W 投与とし、LEN の 25 mg を投与開始 1 日目～21 日目まで連日投与し、投与期間は合計 12 サイクル（各 28 日間）に決定した。

TEAE は 6 例全例（100.0%）に発現した。3 例以上に認められた TEAE は、食欲減退、下痢、好中球数減少及び発疹の各 3 例（50.0%）であった。

死亡に至った TEAE は発現しなかった。重篤な TEAE（COVID-19 及び肝障害）は 2 例（33.3%）に認められた。本薬の減量及び投与中止に至った TEAE は発現しなかった。本薬の投与中断（予定していた次の投与を延期する）TEAE は 2 例（33.3%）に認められた。LEN の減量に至った TEAE は 2 例（33.3%）、LEN の投与中断に至った TEAE は 4 例（66.7%）に認められた。LEN の投与中止に至った TEAE は認められなかった。6 例全例（100.0%）に処置薬の投与を要する TEAE が発現した。

本薬に対する AESI（CRS、IRR、TLS、PML、B 型肝炎再活性化、二次原発悪性腫瘍等）は認められず、LEN に対する AESI（二次原発悪性腫瘍等）も認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、臨床的に意味のある変化又は傾向は認められなかった。

グループ 4a：R/R DLBCL 患者を対象とした本薬とパルサクリシブの併用療法

DLT は発現しなかった。本薬とパルサクリシブの併用療法の RP2D は、本薬をサイクル 1～3 で 12 mg/kg QW（サイクル 1 の投与開始 4 日目に負荷投与）投与後に、本薬 12 mg/kg Q2W 及び投与開始 1 日目～56 日目にパルサクリシブ 20 mg を QD、その後は 2.5 mg QD に決定した。

TEAE は 6 例全例（100.0%）に発現した。3 例以上に認められた TEAE は、下痢 4 例（66.7%）及び好中球数減少 3 例（50.0%）であった。

死亡に至った TEAE は発現しなかった。重篤な TEAE は 1 例（16.7%）に下痢 2 件が発現した。

本薬の減量に至った TEAE は発現しなかった。本薬の投与中断（予定していた次の投与の延期）至った TEAE は 4 例（66.7%）、投与中止に至った TEAE は 1 例（16.7%）に認められた。

パルサクリシブの減量に至った TEAE は 1 例（16.7%）、パルサクリシブの投与中断に至った TEAE は 3 例（50.0%）及び投与中止に至った TEAE は 3 例（50.0%）に認められた。

処置薬の投与を要する TEAE は 5 例（83.3%）に発現した。

本薬に対する AESI（CRS、IRR、TLS、PML、B 型肝炎再活性化、二次原発悪性腫瘍等）は認められなかった。パルサクリシブに対する AESI は 4 例（66.7%）に認められた。内訳は下痢 1 例（16.7%）、サイトメガロウイルス感染 2 例（33.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ULN の 5 倍以上）2 例（33.3%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ULN の 5 倍以上）1 例（16.7%）であった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、臨床的に意味のある変化又は傾向は認められなかった。

グループ 5：未治療の DLBCL 患者を対象とした本薬、LEN 及び R-CHOP の併用療法

DLT は発熱性好中球減少症の 1 件が認められた。本薬、LEN 及び R-CHOP の併用療法の RP2D は、R-CHOP の標準療法に、1 サイクルを 21 日間としてサイクル 1～6 に本薬を 12 mg/kg QW 及び LEN 25 mg を各サイクルの投与開始 1 日目～10 日目に連日投与と決定した。

TEAE は 6 例全例（100.0%）に発現した。3 例以上に認められた TEAE は、白血球数減少 6 例（100.0%）、貧血及び好中球数減少が各 5 例（83.3%）並びに脱毛症、背部痛、便秘、発熱性好中球減少症、リンパ球数減少、悪心及び血小板数減少が各 3 例（50.0%）であった。

死亡に至った TEAE は発現しなかった。重篤な TEAE は 1 例（16.7%）に、意識レベルの低下及び虚血性視神経症の各 1 件が発現した。

本薬の減量に至った TEAE は発現しなかった。本薬の投与中断（予定していた次投与の延期）に至った TEAE は 3 例（50.0%）、投与中止に至った TEAE は 1 例（16.7%）に認められた。

LEN の減量に至った TEAE は 4 例（66.7%）、投与中断に至った TEAE は 4 例（66.7%）、投与中止に至った TEAE は 1 例（16.7%）に認められた。

R-CHOP の減量至った TEAE は 2 例（33.3%）、投与中断に至った TEAE は 1 例（16.7%）に認められ、投与中止に至った TEAE は発現しなかった。

処置薬の投与を要する TEAE は 6 例全例（100.0%）に発現した。

本薬に対する AESI（CRS、IRR、TLS、PML、B 型肝炎再活性化、二次原発悪性腫瘍等）は認められなかった。LEN に対する AESI（二次原発悪性腫瘍等）も認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、臨床的に意味のある変化又は傾向は認められなかった。

結論

日本人患者を対象とした本薬の単剤療法、本薬と LEN の併用療法、本薬とパルサクリシブの併用療法、又は本薬、LEN 及び R-CHOP の併用療法の安全性及び PK の結果は、他の集団で実施した治験で認められた結果と概ね一致していた。有効性の評価項目では良好な結果を示した。ただし、本治験は被験者数が少ないことに留意すべきである。

APPENDIX 1. 全ての TEAE（安全性解析対象集団）

グループ 1

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Treatment Group Group 1 (N=6)
Number (%) of participants with any TEAE	6 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)
リンパ球減少症	1 (16.7)
血小板減少症	1 (16.7)
眼障害	1 (16.7)
結膜出血	1 (16.7)
胃腸障害	3 (50.0)
腹部不快感	1 (16.7)
便秘	1 (16.7)
歯周病	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)
倦怠感	1 (16.7)
末梢性浮腫	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)
膀胱炎	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)
注入に伴う反応	1 (16.7)
臨床検査	3 (50.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)
血中クレアチニン増加	1 (16.7)
リパーゼ増加	2 (33.3)
リンパ球数減少	1 (16.7)
酸素飽和度低下	1 (16.7)
白血球数減少	1 (16.7)
代謝および栄養障害	1 (16.7)
低カリウム血症	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3)
筋肉痛	1 (16.7)
関節周囲炎	1 (16.7)
神経系障害	1 (16.7)
傾眠	1 (16.7)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Treatment Group Group 1 (N=6)
腎および尿路障害	1 (16.7)
緊張性膀胱	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)
湿疹	1 (16.7)

Japanese participants with non-Hodgkin Lymphoma.
TEAE: new AE/worsening of event from first dose to 90 days (30 days till amend. 3) post last dose.
Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
MedDRA version: 26.0
Source: INCMOR 0208-102 CSR Table 3.2.2.1.

グループ 3

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Treatment Group Group 3 (N=6)
Number (%) of participants with any TEAE	6 (100.0)
血液およびリンパ系障害	5 (83.3)
貧血	2 (33.3)
低グロブリン血症	1 (16.7)
白血球減少症	1 (16.7)
好中球減少症	2 (33.3)
血小板減少症	2 (33.3)
胃腸障害	4 (66.7)
口角口唇炎	1 (16.7)
便秘	1 (16.7)
下痢	3 (50.0)
口内乾燥	1 (16.7)
悪心	2 (33.3)
口内炎	2 (33.3)
嘔吐	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)
倦怠感	1 (16.7)
発熱	1 (16.7)
肝胆道系障害	1 (16.7)
肝障害	1 (16.7)
免疫系障害	1 (16.7)
低γグロブリン血症	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	2 (33.3)
細菌感染	1 (16.7)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Treatment Group Group 3 (N=6)
COVID-19	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)
注入に伴う反応	1 (16.7)
臨床検査	5 (83.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)
心電図 QT 延長	1 (16.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)
リンパ球数減少	1 (16.7)
好中球数減少	3 (50.0)
血小板数減少	1 (16.7)
体重減少	2 (33.3)
白血球数減少	2 (33.3)
代謝および栄養障害	3 (50.0)
食欲減退	3 (50.0)
低カリウム血症	2 (33.3)
低マグネシウム血症	1 (16.7)
精神障害	1 (16.7)
譫妄	1 (16.7)
腎および尿路障害	1 (16.7)
血尿	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)
発声障害	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	4 (66.7)
発疹	3 (50.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (16.7)

Japanese participants with relapse/refractory DLBCL including primary refractory disease.
TEAE: new AE/worsening of event from first dose to 90 days (30 days till amend. 3) post last dose.
Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
MedDRA version: 26.0
Source: INCMOR 0208-102 CSR Table 3.2.2.3.

グループ 4a

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	**Treatment Group Group 4a (N=6)**
Number (%) of participants with any TEAE	6 (100.0)
血液およびリンパ系障害	2 (33.3)
貧血	1 (16.7)
好中球減少症	1 (16.7)
心臓障害	1 (16.7)
洞性頻脈	1 (16.7)
眼障害	1 (16.7)
アレルギー性結膜炎	1 (16.7)
胃腸障害	5 (83.3)
腹部不快感	2 (33.3)
齲歯	1 (16.7)
下痢	4 (66.7)
悪心	1 (16.7)
口内炎	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)
倦怠感	1 (16.7)
末梢性浮腫	1 (16.7)
発熱	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	4 (66.7)
COVID-19	1 (16.7)
細菌性結膜炎	1 (16.7)
サイトメガロウイルス感染	2 (33.3)
気管炎	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)
注入に伴う反応	1 (16.7)
臨床検査	4 (66.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)
リパーゼ増加	1 (16.7)
リンパ球数減少	1 (16.7)
好中球数減少	3 (50.0)
血小板数減少	2 (33.3)
白血球数減少	1 (16.7)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Treatment Group Group 4a (N=6)
代謝および栄養障害	1 (16.7)
高血糖	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3)
関節痛	1 (16.7)
頚部痛	1 (16.7)
腎および尿路障害	1 (16.7)
排尿困難	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)
低酸素症	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (50.0)
皮膚炎	1 (16.7)
そう痒症	1 (16.7)
発疹	1 (16.7)
老人性乾皮症	1 (16.7)

Japanese participants with relapse/refractory DLBCL.
TEAE: new AE/worsening of event from first dose to 90 days (30 days till amend. 3) post last dose.
Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
MedDRA version: 26.0
Source: INCMOR 0208-102 CSR Table 3.2.2.4.

グループ 5

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Treatment Group Group 5 (N=6)
Number (%) of participants with any TEAE	6 (100.0)
血液およびリンパ系障害	5 (83.3)
貧血	5 (83.3)
発熱性好中球減少症	3 (50.0)
好中球減少症	2 (33.3)
血小板減少症	1 (16.7)
心臓障害	1 (16.7)
心房細動	1 (16.7)
眼障害	1 (16.7)
虚血性視神経症	1 (16.7)
胃腸障害	6 (100.0)
腹部不快感	1 (16.7)
腹痛	1 (16.7)
便秘	3 (50.0)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Treatment Group Group 5 (N=6)
悪心	3 (50.0)
好中球減少性大腸炎	1 (16.7)
口内炎	1 (16.7)
嘔吐	2 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (66.7)
溢出	1 (16.7)
倦怠感	1 (16.7)
浮腫	2 (33.3)
発熱	2 (33.3)
免疫系障害	1 (16.7)
低γグロブリン血症	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (33.3)
注入に伴う反応	2 (33.3)
臨床検査	6 (100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)
アミラーゼ増加	1 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)
血中クレアチニン増加	2 (33.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)
リンパ球数減少	3 (50.0)
好中球数減少	5 (83.3)
血小板数減少	3 (50.0)
体重増加	1 (16.7)
白血球数減少	6 (100.0)
代謝および栄養障害	1 (16.7)
脱水	1 (16.7)
高カリウム血症	1 (16.7)
高ナトリウム血症	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	4 (66.7)
背部痛	3 (50.0)
筋力低下	1 (16.7)
神経系障害	5 (83.3)
意識レベルの低下	1 (16.7)
味覚不全	1 (16.7)
頭痛	2 (33.3)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Treatment Group Group 5 (N=6)
感覚鈍麻	2 (33.3)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (16.7)
精神障害	2 (33.3)
不眠症	2 (33.3)
生殖系および乳房障害	1 (16.7)
良性前立腺肥大症	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)
低酸素症	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	5 (83.3)
脱毛症	3 (50.0)
皮膚乾燥	1 (16.7)
発疹	1 (16.7)
蕁麻疹	1 (16.7)
血管障害	2 (33.3)
深部静脈血栓症	1 (16.7)
高血圧	1 (16.7)

Japanese participants with previously untreated DLBCL. Participants with HGBL are eligible.
TEAE: new AE/worsening of event from first dose to 90 days (30 days till amend. 3) post last dose.
Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
MedDRA version: 26.0
Source: INCMOR 0208-102 CSR Table 3.2.2.5.

APPENDIX 2. 本薬と関連のある TEAE（安全性解析対象集団）

グループ 1

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Treatment Group Group 1 (N=6)
Number (%) of participants with any Tafasitamab Treatment-Related TEAE	4 (66.7)
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)
リンパ球減少症	1 (16.7)
血小板減少症	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)
注入に伴う反応	1 (16.7)
臨床検査	3 (50.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)
血中クレアチニン増加	1 (16.7)
リパーゼ増加	2 (33.3)
リンパ球数減少	1 (16.7)
酸素飽和度低下	1 (16.7)
白血球数減少	1 (16.7)
代謝および栄養障害	1 (16.7)
低カリウム血症	1 (16.7)
腎および尿路障害	1 (16.7)
緊張性膀胱	1 (16.7)

Japanese participants with non-Hodgkin Lymphoma.
TEAE: new AE/worsening of event from first dose to 90 days (30 days till amend. 3) post last dose.
Participants were counted only once under each MedDRA preferred term.
MedDRA version: 26.0
Source: INCMOR 0208-102 CSR Table 3.2.10.1.

グループ 3

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Treatment Group Group 3 (N=6)
Number (%) of participants with any Tafasitamab Treatment-Related TEAE	4 (66.7)
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)
白血球減少症	1 (16.7)
好中球減少症	1 (16.7)
胃腸障害	1 (16.7)
口内乾燥	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)
倦怠感	1 (16.7)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Treatment Group Group 3 (N=6)
免疫系障害	1 (16.7)
低γグロブリン血症	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)
細菌感染	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)
注入に伴う反応	1 (16.7)
臨床検査	2 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)
好中球数減少	1 (16.7)
血小板数減少	1 (16.7)
白血球数減少	1 (16.7)
代謝および栄養障害	1 (16.7)
食欲減退	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)
発疹	1 (16.7)

Japanese participants with relapse/refractory DLBCL including primary refractory disease.
TEAE: new AE/worsening of event from first dose to 90 days (30 days till amend. 3) post last dose.
Participants were counted only once under each MedDRA preferred term.
MedDRA version: 26.0
Source: INCMOR 0208-102 CSR Table 3.2.10.3.

グループ 4a

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Treatment Group Group 4a (N=6)
Number (%) of participants with any Tafasitamab Treatment-Related TEAE	5 (83.3)
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)
好中球減少症	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	3 (50.0)
サイトメガロウイルス感染	2 (33.3)
気管炎	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)
注入に伴う反応	1 (16.7)
臨床検査	3 (50.0)
リンパ球数減少	1 (16.7)
好中球数減少	3 (50.0)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Treatment Group Group 4a (N=6)
血小板数減少	2 (33.3)
白血球数減少	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)
低酸素症	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)
皮膚炎	1 (16.7)

Japanese participants with relapse/refractory DLBCL.
TEAE: new AE/worsening of event from first dose to 90 days (30 days till amend. 3) post last dose.
Participants were counted only once under each MedDRA preferred term.
MedDRA version: 26.0
Source: INCMOR 0208-102 CSR Table 3.2.10.4.

グループ 5

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Treatment Group Group 5 (N=6)
Number (%) of participants with any Tafasitamab Treatment-Related TEAE	5 (83.3)
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)
発熱性好中球減少症	1 (16.7)
胃腸障害	1 (16.7)
便秘	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)
溢出	1 (16.7)
免疫系障害	1 (16.7)
低γグロブリン血症	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (33.3)
注入に伴う反応	2 (33.3)
臨床検査	3 (50.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)
リンパ球数減少	2 (33.3)
リンパ球数減少	2 (33.3)
白血球数減少	2 (33.3)

Japanese participants with previously untreated DLBCL.
TEAE: new AE/worsening of event from first dose to 90 days (30 days till amend. 3) post last dose.
Participants were counted only once under each MedDRA preferred term.
MedDRA version: 26.0
Source: INCMOR 0208-102 CSR Table 3.2.10.5.

3. XmAb5574-01 試験（評価資料、モジュール 5.3.3.2）

試験の標題：再発又は難治性慢性リンパ性白血病患者を対象に XmAb5574 の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相試験

本試験実施時の開発コード XmAb5574 は INCMOR 0208 に変更となった。本 2.7.6 は現在の開発コード INCMOR 0208 の医薬品一般的名称（日本名）であるタファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）を用いて記載する。

治験実施施設及び地域：3 施設（米国）

試験期間：2010 年 ■ 月 ■ 日～2013 年 1 月 ■ 日

試験の相：第 1 相

目的

主要目的

- 今後の臨床試験のために本薬の最大耐量（MTD）及び／又は推奨用量（RD）を特定する。
- 本薬を静脈内（IV）投与したときの安全性及び忍容性のプロファイルを評価する。
- 本薬を IV 投与したときの薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び免疫原性を評価する。

副次目的

- 本試験の患者集団での予備的な抗腫瘍活性を評価する。

探索的目的

- 本薬の安全性及び予備的有効性と投与前の CD19 B 細胞発現レベルとの関連性を評価する。
- 本薬の安全性及び予備的有効性と、ベースラインのナチュラルキラー（NK）細胞レベル及び一連の NK 細胞活性化マーカーの発現との関連性を評価する。
- 本薬により誘導される B 細胞シグナル伝達及び耐性因子の変化及び本薬の安全性及び予備的な抗腫瘍活性との関連性を評価する。
- ベースラインの免疫及びサイトカインの一塩基多型と、治療に対する反応性及び毒性との関連性を評価する。

試験デザイン

本試験は再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（CLL）又は小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者を対象とした本薬の多施設共同、非盲検、反復投与、単群の用量漸増試験である。用量漸増は、今後の試験のための MTD 及び／又は RD が決定される又は 12 mg/kg の用量に達するまでのいずれか早い時点まで継続することとした。被験者は 28 日間を 1 サイクルとして 2 サイクル（9 回）の投与を受け、サイクル 1 で用量制限毒性（DLT）を含む安全性を評価した。

用量漸増期間：

初期 accelerated 用量漸増フェーズでは 1 コホートで 1 例を登録し、治験薬と関連のある DLT 又は Grade 2 の毒性が認められなかった場合に次の用量段階に移行することとした。これらの所見が認められた場合には当該コホートに 2 例を追加し、当該コホート又は 3 mg/kg の用量コホートから 3 + 3 の標準的な用量漸増フェーズに移行することとした。MTD に達しなかった（すなわち

DLT が 3 例中 0 例の場合又は 6 例中 1 例のみに認められた）場合に次の用量コホートに移行することとした。

有効性はサイクル 2 の 1 日目の身体検査及び臨床検査評価、サイクル 2 の終了時の身体検査、臨床検査及びコンピュータ断層撮影（CT）検査により評価した。また、サイクル 2 を終了した後に CLL の次治療を受けなかった被験者は、サイクル 2 の終了から 4、8 及び 12 週後の身体検査並びに臨床検査（及びサイクル 2 の終了から 4 週後の CT 検査）により有効性を評価した。追跡調査は最終サイクル終了後 12 週間まで 4 週毎、又は治療が必要な進行（PD）となるまで実施した。

任意の継続投与期間：

サイクル 1 終了時の全ての安全性評価で、予定された最高用量のコホートである本薬の 12 mg/kg を投与した 5 例に DLT 又はその他の許容できない毒性が発現せず、サイクル 2 の投与完了後に PD 又は許容できない毒性が発現しなかった場合、28 日毎（サイクル 4、5、6 及び 7 の 1 日目）で 4 回の本薬の単回投与を受けることができることとした。

有効性はサイクル 4、5、6 及び 7 の各 1 日目、サイクル 7 の 28 日目、サイクル 7 を完了した後の 4、8 及び 12 週の身体検査及び臨床検査、サイクル 5 の 1 日目並びにサイクル 7 の 28 日目及びサイクル 7 を完了した 4 週間後の CT 検査により評価した。

被験者数（計画時及び解析時）

25～35 例の登録を計画し、27 例が登録及び解析対象となった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

以下の基準の全てを満たす患者を適格とした。

1. 疾患経過のいずれかの時点で、2008 年の CLL に関する国際ワークショップ（IWCLL 2008）ガイドライン又は世界保健機関ガイドラインに基づく CLL 又は SLL の診断基準を満たしている患者。
2. 18 歳以上の患者。
3. 治療施設で外来治療と追跡調査を受けることができる患者。
4. 治験薬の初回投与の 4 週間以上前に全ての CLL 治療（免疫抑制剤、抗腫瘍療法、ワクチン接種、免疫療法、化学療法、放射線療法等）を終了している患者。

主な除外基準

下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した。

1. 抗 CD19 抗体（例：MDX-1342）による治療歴を有する患者。
2. 6 ヵ月以内に同種幹細胞移植による治療歴のある患者又は活動性の移植片対宿主病を有する患者。
3. 活動性のリヒター症候群を有する患者。
4. ニューヨーク心臓協会（NYHA）の心機能分類でクラス III 又は IV と診断されている患者。
5. 過去 6 ヵ月以内に心筋梗塞又は脳卒中の既往のある患者。
6. 治療を必要とする活動性のウイルス性、細菌性又は全身性真菌感染症を有する患者。
7. HIV 又は C 型肝炎の陽性が判明している患者。

8. B 型肝炎ウイルスに感染していることが判明している患者、ワクチン接種又は免疫グロブリン（IVIG）の予防 IV 投与以外の理由で B 型肝炎コア抗体又は B 型肝炎表面抗体が陽性の患者。

治験薬及び投与方法

被験薬の用法及び用量、投与期間、ロット番号

被験者は本薬 0.3、1、3、6、9 及び 12 mg/kg の各用量を 2 時間かけて IV 投与された。

被験者はサイクル 1 の 1、4、8、15 及び 22 日目、サイクル 2 の 1、8、15 及び 22 日目に本薬を 9 回単回投与された。投与期間は 28 日間の 2 サイクルで完了とした。任意の継続投与期間には、被験者は更に 4 回の投与を受けることができ、サイクル 4、5、6 及び 7 の 1 日目（28 日間毎）に単回投与することにより追加で 20 週間投与できることとした（総投与期間は 28 週間）。

ロット番号は [redacted] 及び [redacted] であった。

対照薬の用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず

評価項目

有効性

予備的な抗腫瘍効果の解析は、奏効率（RR）［完全奏効（CR）+結節性部分奏効（nPR）+部分奏効（PR）］、病勢コントロール率（DCR）［CR + nPR + PR+安定（SD）］、無増悪期間（TTP）及び無増悪生存期間（PFS）を評価することとした。治療効果は IWCLL 2008 ガイドライン及び米国国立がん研究所の CLL ワーキンググループ（NCI-WG CLL）1996 ガイドラインに従って判定した。

薬力学

治療中の B リンパ球枯渇の特徴及び最終サイクル終了後 12 週時点での回復の程度を評価した。

薬物動態

PK パラメータは、本薬の最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（T_{max}）、分布（α）及び終末相（β）の半減期、0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{∞}）、クリアランス（CL）、中央コンパートメントの分布容積（V1）及び末梢コンパートメントの分布容積（V2）とした。

安全性

安全性の評価項目は、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査、尿検査、IVIG）、本薬に対するヒト抗ヒト抗体（HAHA）、バイタルサイン及び心電図（ECG）とした。

統計手法

被験者数の設定

本試験に組み入れる被験者数は、観察された安全性プロファイル（用量コホートあたりの被験者数及び MTD に到達するまでに必要な用量漸増の回数）により変動するが、MTD 又は RD の用量に 10 例まで認められる追加の被験者を含め、安全性評価可能な被験者約 25～35 例を計画された 6 つの用量コホートに組み入れる予定とした。

真の DLT の発現割合を 10%と仮定した場合、次用量コホートに移行する確率は 88.6%となる。真の DLT 発現割合が 50%の場合、増量の確率は 10.9%となる。

解析対象集団

有効性評価可能集団は本薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン後の評価を 1 回以上受けた被験者とした。安全性解析対象集団は本薬の投与を 1 回以上受けた被験者とした。PK/PD 解析対象集団は、PK/PD データを有する全被験者とした。

解析方法

有効性

RR 及び DCR は、二項分布に基づく正確な両側 95%信頼区間とともに来院別及びコホート別に要約した。最良総合効果［CR、骨髄の回復が不完全な完全寛解（CRi）、nPR、PR、SD 又は PD］はコホート別に要約した。併合コホートの最良総合効果の部分集団解析には、人口統計学的特性及びベースライン特性を用いた。TTP 及び PFS は、カプランマイヤー法を用いたコホート別及び全体で推定した。

薬物動態

PK パラメータは、濃度－時間プロファイルに 2-コンパートメントモデルを当てはめて求めた。0.3 及び 1 mg/kg コホートの各 1 例は当該モデルに適合しなかったが、他 25 例のプロファイルは当該モデルに適合した。用量比例性は、0.3 及び 1 mg/kg コホートを含む全てのコホートで評価した。

安全性

安全性の評価は TEAE、重篤な有害事象（SAE）及び DLT を要約した。コホート別及び来院別の臨床検査値、バイタルサイン及び ECG の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。血液学的検査では IWCLL 2008 ガイドライン、血液生化学検査及び凝固検査では NCI-CTCAE v 4.0 を用いて、本薬投与後に発現した Grade 3 以上の TEAE の発現割合をコホート別に集計した。TEAE の Grade の推移はコホート別に要約した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

27 例の被験者が登録され、全例が本薬の投与を受けた。そのうち 5 例は、PD 又は DLT のため本試験を中止した。7 例は PD（4 例）、被験者の判断（2 例）又は治験責任（分担）医師の判断（1 例）により 12 週間の追跡調査を中止した。

被験者の性別は男性 66.7%（27 例中 18 例）、人種は白人 96.3%（27 例中 26 例）、平均年齢は 64 歳（範囲：4[redacted]～8[redacted] 歳）であった。27 例中 25 例（92.6%）は CLL、2 例は SLL と診断され、初回診断からの期間の平均は 9.2 年（範囲：0.9～23.9 年）であった。前治療回数の平均は 4 レジメン（範囲：1～13 レジメン）であり、全ての被験者が CLL 歴のいずれかの時点で抗 CD20/B 細胞枯渇療法を受けていた。ベースライン時での IgVH 変異なし（IgVH 超変異が陰性）の被験者の割合は 89%（27 例中 24 例）、17p 欠損の割合は 37%（27 例中 10 例）であり、CLL の予後不良に関連するリスク因子の発現割合が高かった。

曝露状況

本薬の用量漸増は、治験実施計画書の計画に従って 12 mg/kg まで進めた。予定された 9 回全ての本薬の投与を受けた被験者は 27 例中 22 例（81.5%）、本薬の投与回数が 8 回以下であった 5 例の内訳は、PD 又は PD に関連する症状に基づく治験責任（分担）医師の判断による 3、6 及び 12 mg/kg コホートの各 1 例、DLT に該当した 12 mg/kg コホートの 1 例、TEAE のために投与されなかった 1 回を除き投与を完遂した 12 mg/kg コホートの 1 例であった。

12 mg/kg の継続投与期間に移行した被験者は 8 例であった。このうち 7 例は予定されていた 4 回の追加投与（合計 13 回の投与）を受け、1 例は軽度の PD のために別の臨床試験を選択したため 3 回の追加投与（合計 12 回の投与）後に中止した。

有効性

RR（IWCLL 2008 ガイドラインに基づく CT 検査の判定による任意の時点での最良効果）は全コホートで 29.6%（27 例中 PR8 例）、12 mg/kg コホートで 37.5%（16 例中 PR6 例）であった。6、9 及び 12 mg/kg のコホートの被験者に奏効が認められた。DCR は全コホートで 88.9%（27 例中 PR8 例、SD16 例）、12 mg/kg コホートで 93.8%（16 例中 PR6 例、SD9 例）であった。

RR（NCI-WG CLL 1996 ガイドラインに基づく身体検査の判定による任意の時点での最良効果）は全コホートで 66.7%（27 例中 PR18 例）、12 mg/kg コホートで 75%（16 例中 PR12 例）であった。3、6、9 及び 12 mg/kg コホートの被験者に奏効が認められた。DCR は全コホートで 100%（27 例中 PR18 例、SD9 例）、12 mg/kg コホートでも 100%（16 例中 PR12 例、SD4 例）であった。

PD（IWCLL 2008 ガイドラインに基づく）は全コホートで 18.5%（27 例中 5 例）、内訳は 0.3 mg/kg コホート、3 mg/kg コホート及び 6 mg/kg コホートで各 1 例（100%、33.3%及び 33.3%）、12 mg/kg コホートで 2 例（12.5%）であった。PD と判定される前に死亡した被験者はいなかった。1 mg/kg 以上のコホート及び対象集団全体では、TTP は中央値に達しなかった。12 mg/kg コホートの TTP 及び PFS が最も長かった。

PD（NCI-WG CLL 1996 ガイドラインに基づく）は全コホートで 29.6%（27 例中 8 例）、内訳は 0.3 mg/kg コホート、3 mg/kg コホート及び 6 mg/kg コホートで各 1 例（100%、33.3%及び 33.3%）、12 mg/kg コホートで 5 例（31.3%）であった。PD と判定される前に死亡した被験者はいなかった。12 mg/kg コホートの TTP 及び PFS が最も長かった。

薬力学

リンパ球絶対数の減少は 1 例を除く全被験者に認められ、リンパ球絶対数のベースラインからの減少（任意の時点での最良効果）の中央値は 90.8%（範囲：18%～99%）であった。

薬物動態

PK は 2 コンパートメントモデルを示していた。本薬の 3～12 mg/kg 投与での半減期の平均は 13.5 日（コホート別では 9.5～15.0 日）で、1～3 週間の投与間隔を支持するものであった。CL の平均は 7.04 mL/day/kg（コホート別では 6.54～7.19 mL/day/kg）であり、他のヒト化モノクローナル抗体で認められた値と同程度であった。本薬の 0.3～12 mg/kg 投与（全 6 コホート）では、AUC_{∞}は用量に比例して増加したが、C_{max}は用量比例を下回る増加であった。本薬の定常状態は 9 回目の投与時までに到達していると考えられた。

安全性

本試験の投与量は MTD に達しなかった。最高用量である 12 mg/kg の忍容性は概ね良好であり、今後の試験の RD と考えられた。DLT は 12 mg/kg コホートの 1 件のみであり、Grade 4 の好中球減少症が 14 日間持続した。当該被験者は発熱性好中球減少症の SAE も発現しており、唯一の TEAE による中止例であった。最も高頻度に認められた TEAE の注入に伴う反応（66.7%）は本薬の初回投与開始直後の投与中に発現し、治療により回復したため投与中止には至らなかった。臨床検査に関連した Grade 3 又は 4 の TEAE は、好中球減少症、血小板減少症、貧血及び AST 増加であった。これらの事象は概ね治療を必要とすることなく回復し、中止に至ることはなかった。バイタルサイン、身体検査又は ECG では、臨床的に意義のある所見は認められなかった。ECOG-PS 及び Rai grades に顕著な変化は認められなかった。

本試験の対象集団である再発又は難治性の CLL 及び SLL 患者を考慮すると、本試験中に発現した TEAE は予測可能なものであった。

HAHA 陽性は 27 例中 8 例であった。8 例の本薬の初回投与前に採取した HAHA 検体は陽性であり、本薬の投与開始後に HAHA 抗体価が有意に上昇した被験者はいなかった。サイクル 2 の 28

日目の IgG 濃度の変化量の中央値は 24 mg/dL であり、治療期間中にわずかに低下する傾向が認められた。

結論

本薬は高リスクで前治療の回数が多い CLL 患者を対象として、忍容性及び予備的な有効性の徴候を示し、本試験は CD19 陽性 B 細胞性悪性腫瘍を対象とした第 2 相試験への開発の継続が支持される結果であった。毒性のうち、特に感染性の毒性は中程度であり、本薬は CLL 治療において有効な他剤との併用が可能となる可能性がある。

APPENDIX 1. 全ての TEAE（安全性解析対象集団）

	本薬 用量コホート (mg/kg)						
MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	**0.3 (N=1)**	**1.0 (N=1)**	**3.0 (N=3)**	**6.0 (N=3)**	**9.0 (N=3)**	**12.0 (N=16)**	**Total (N=27)**
全 TEAE	1 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	16 (100%)	27 (100%)
血液およびリンパ系障害	1 (100%)	1 (100%)	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	9 (56.3%)	14 (51.9%)
貧血	1 (100%)	0	0	0	1 (33.3%)	5 (31.3%)	7 (25.9%)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
リンパ節痛	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
好中球減少症	1 (100%)	1 (100%)	0	1 (33.3%)	0	5 (31.3%)	8 (29.6%)
血小板減少症	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	6 (37.5%)	8 (29.6%)
心臓障害	0	0	0	0	0	2 (12.5%)	2 (7.4%)
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
動悸	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	2 (12.5%)	2 (7.4%)
耳痛	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
鼓膜穿孔	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
内分泌障害	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
眼障害	0	0	0	1 (33.3%)	0	4 (25.0%)	5 (18.5%)
結膜出血	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
流涙増加	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)
眼充血	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
強膜充血	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
霧視	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
胃腸障害	1 (100%)	1 (100%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	7 (43.8%)	13 (48.1%)
腹部膨満	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
腹痛	0	0	0	1 (33.3%)	0	2 (12.5%)	3 (11.1%)
アフタ性口内炎	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
便秘	0	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	2 (12.5%)	4 (14.8%)
下痢	1 (100%)	0	0	1 (33.3%)	0	6 (37.5%)	8 (29.6%)
憩室	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
舌痛	0	1 (100%)	0	0	0	0	1 (3.7%)
悪心	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
流涎過多	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
嘔吐	1 (100%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (100%)	1 (100%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	11 (68.8%)	18 (66.7%)
悪寒	1 (100%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (6.3%)	4 (14.8%)
早期満腹	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.7%)

	本薬 用量コホート (mg/kg)						
MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	**0.3 (N=1)**	**1.0 (N=1)**	**3.0 (N=3)**	**6.0 (N=3)**	**9.0 (N=3)**	**12.0 (N=16)**	**Total (N=27)**
疲労	1 (100%)	0	0	1 (33.3%)	0	1 (6.3%)	3 (11.1%)
注入に伴う反応	1 (100%)	1 (100%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	11 (68.8%)	18 (66.7%)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
疼痛	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
発熱	1 (100%)	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	2 (12.5%)	5 (18.5%)
免疫系障害	0	0	0	0	0	2 (12.5%)	2 (7.4%)
節足動物咬傷アレルギー	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
低γグロブリン血症	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
感染症および寄生虫症	1 (100%)	1 (100%)	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	11 (68.8%)	16 (59.3%)
顎膿瘍	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.7%)
細菌感染	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
気管支炎	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
歯肉感染	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.7%)
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
咬傷感染	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.7%)
鼻咽頭炎	1 (100%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
急性中耳炎	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
肺炎球菌性菌血症	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
ヘモフィルス性肺炎	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
クレブシエラ菌性肺炎	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
膿疱性皮疹	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.7%)
気道感染	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
上気道感染	0	1 (100%)	0	0	0	4 (25.0%)	5 (18.5%)
尿路感染	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
ウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
外陰腟真菌感染	1 (100%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (100%)	0	0	2 (66.7%)	5 (31.3%)	8 (29.6%)
節足動物咬傷	0	1 (100%)	0	0	2 (66.7%)	0	3 (11.1%)
頭部損傷	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
筋損傷	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
処置後不快感	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
サンバーン	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)

	本薬 用量コホート (mg/kg)						
MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	**0.3 (N=1)**	**1.0 (N=1)**	**3.0 (N=3)**	**6.0 (N=3)**	**9.0 (N=3)**	**12.0 (N=16)**	**Total (N=27)**
臨床検査	1 (100%)	0	3 (100%)	2 (66.7%)	0	6 (37.5%)	12 (44.4%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (66.7%)	2 (66.7%)	0	2 (12.5%)	6 (22.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (100%)	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	1 (6.3%)	5 (18.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.7%)
血中アミラーゼ増加	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.7%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)
INR 増加	0	0	0	0	0	3 (18.8%)	3 (11.1%)
リパーゼ増加	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)
代謝および栄養障害	1 (100%)	1 (100%)	2 (66.7%)	3 (100%)	1 (33.3%)	9 (56.3%)	17 (63.0%)
食欲減退	0	0	0	0	0	3 (18.8%)	3 (11.1%)
高血糖	1 (100%)	1 (100%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (6.3%)	5 (18.5%)
高リン酸塩血症	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
高尿酸血症	0	0	1 (33.3%)	0	0	2 (12.5%)	3 (11.1%)
低アルブミン血症	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	3 (18.8%)	6 (22.2%)
低カルシウム血症	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	3 (18.8%)	6 (22.2%)
低カリウム血症	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (6.3%)	3 (11.1%)
低ナトリウム血症	1 (100%)	0	0	0	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)
低リン酸血症	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (6.3%)	3 (11.1%)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (100%)	0	1 (33.3%)	0	10 (62.5%)	12 (44.4%)
関節痛	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
背部痛	0	1 (100%)	0	1 (33.3%)	0	2 (12.5%)	4 (14.8%)
筋痙縮	0	0	0	0	0	6 (37.5%)	6 (22.2%)
筋攣縮	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
筋肉痛	0	0	0	0	0	2 (12.5%)	2 (7.4%)
四肢痛	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	2 (12.5%)	2 (7.4%)
下垂体腫瘍	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
神経系障害	1 (100%)	1 (100%)	0	1 (33.3%)	0	5 (31.3%)	8 (29.6%)
浮動性めまい	1 (100%)	0	0	0	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)
頭痛	0	1 (100%)	0	0	0	4 (25.0%)	5 (18.5%)

	本薬 用量コホート (mg/kg)						
MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	**0.3 (N=1)**	**1.0 (N=1)**	**3.0 (N=3)**	**6.0 (N=3)**	**9.0 (N=3)**	**12.0 (N=16)**	**Total (N=27)**
錯感覚	1 (100%)	0	0	0	0	0	1 (3.7%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1 (33.3%)	0	3 (18.8%)	4 (14.8%)
精神障害	0	0	0	0	0	8 (50.0%)	8 (29.6%)
うつ病	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
不眠症	0	0	0	0	0	6 (37.5%)	6 (22.2%)
気分変化	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	4 (25.0%)	4 (14.8%)
排尿困難	0	0	0	0	0	2 (12.5%)	2 (7.4%)
血尿	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
頻尿	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	6 (37.5%)	6 (22.2%)
アレルギー性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
咳嗽	0	0	0	0	0	4 (25.0%)	4 (14.8%)
呼吸困難	0	0	0	0	0	2 (12.5%)	2 (7.4%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	2 (12.5%)	2 (7.4%)
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	2 (12.5%)	2 (7.4%)
喘鳴	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
皮膚および皮下組織障害	1 (100%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	5 (31.3%)	9 (33.3%)
ざ瘡	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.7%)
多汗症	0	0	0	0	0	2 (12.5%)	2 (7.4%)
点状出血	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
そう痒症	1 (100%)	0	0	0	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)
発疹	1 (100%)	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (12.5%)	5 (18.5%)
皮膚病変	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
血管障害	1 (100%)	0	0	0	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)
潮紅	1 (100%)	0	0	0	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)

MedDRA Version: 13.1
Source: モジュール 5.3.3.2、XmAb5574-01 CSR Table 14.2.7

APPENDIX 2.　本薬と関連のある TEAE（安全性解析対象集団）

	本薬 用量コホート (mg/kg)						
MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	**0.3 (N=1)**	**1.0 (N=1)**	**3.0 (N=3)**	**6.0 (N=3)**	**9.0 (N=3)**	**12.0 (N=16)**	**Total (N=27)**
全 TEAE	1 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	2 (66.7%)	14 (87.5%)	24 (88.9%)
血液およびリンパ系障害	1 (100%)	1 (100%)	0	0	1 (33.3%)	5 (31.3%)	8 (29.6%)
貧血	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.7%)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
リンパ節痛	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
好中球減少症	1 (100%)	1 (100%)	0	0	0	3 (18.8%)	5 (18.5%)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (33.3%)	4 (25.0%)	5 (18.5%)
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
動悸	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
眼障害	0	0	0	0	0	2 (12.5%)	2 (7.4%)
流涙増加	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
強膜充血	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
霧視	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
胃腸障害	0	0	0	1 (33.3%)	0	2 (12.5%)	3 (11.1%)
下痢	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)
悪心	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
流涎過多	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (100%)	1 (100%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	11 (68.8%)	18 (66.7%)
悪寒	1 (100%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	3 (11.1%)
疲労	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.7%)
注入に伴う反応	1 (100%)	1 (100%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	11 (68.8%)	18 (66.7%)
発熱	1 (100%)	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (6.3%)	4 (14.8%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	2 (12.5%)	2 (7.4%)
頭部損傷	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
処置後不快感	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
臨床検査	1 (100%)	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	4 (25.0%)	8 (29.6%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	2 (12.5%)	5 (18.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (100%)	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	1 (6.3%)	5 (18.5%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.7%)
リパーゼ増加	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (12.5%)	5 (18.5%)
食欲減退	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)

	本薬 用量コホート (mg/kg)						
MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	**0.3 (N=1)**	**1.0 (N=1)**	**3.0 (N=3)**	**6.0 (N=3)**	**9.0 (N=3)**	**12.0 (N=16)**	**Total (N=27)**
高血糖	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.7%)
高リン酸塩血症	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
高尿酸血症	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)
低アルブミン血症	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.7%)
低カルシウム血症	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
筋痙縮	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
神経系障害	0	0	0	1 (33.3%)	0	3 (18.8%)	4 (14.8%)
頭痛	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1 (33.3%)	0	2 (12.5%)	3 (11.1%)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
頻尿	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	2 (12.5%)	2 (7.4%)
点状出血	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
そう痒症	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
発疹	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (3.7%)
血管障害	1 (100%)	0	0	0	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)
潮紅	1 (100%)	0	0	0	0	1 (6.3%)	2 (7.4%)

本薬と関連のある TEAE は、治験責任（分担）医師が治験治療に関連している可能性がある、又はおそらく関連していると評価した TEAE である。
注入に伴う反応には以下を含む：顔面紅潮、悪心、嘔吐、発汗、硬直、悪寒、嘔吐、低血圧、胸部圧迫感、皮膚の蒼白／べっとり感、見当識障害、心拍数の増加／動悸、咳、鼻づまり、息切れ。
MedDRA Version: 13.1
Source: モジュール 5.3.3.2、XmAb5574-01 CSR Table 14.2.11.1

4. MOR208C201 試験（評価資料、モジュール 5.3.5.2）

試験の標題：再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした Fc 領域を最適化した抗 CD19 抗体である MOR00208 単剤投与の前期第 2 相、非盲検、多施設共同試験

本治験実施時の開発コード MOR00208 は INCMOR 0208 に変更となった。本 2.7.6 は現在の開発コード INCMOR 0208 の医薬品一般的名称（日本名）であるタファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）を用いて記載する。

治験実施施設及び地域：26 施設（イタリア 5 施設、スペイン 4 施設、ポーランド 4 施設、米国 4 施設、ベルギー3 施設、ドイツ 3 施設、ハンガリー3 施設）

試験期間：2013 年 4 月 23 日～2022 年 4 月 6 日

試験の相：前期第 2 相

目的

主要目的

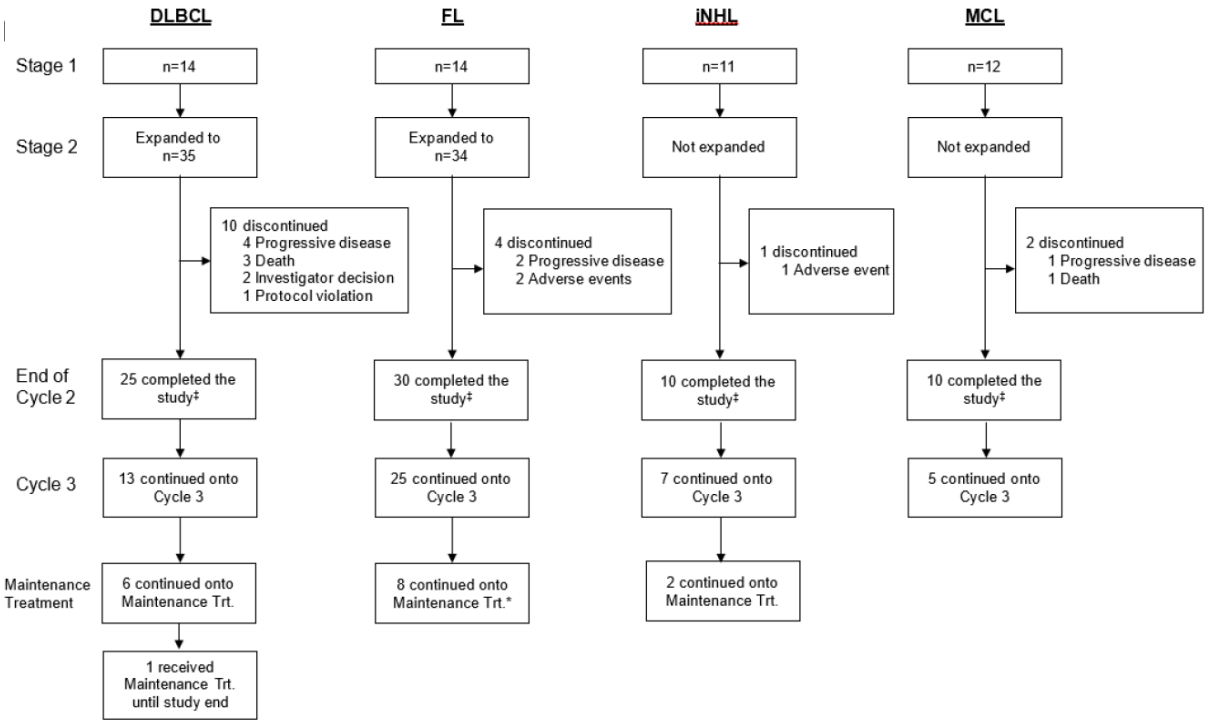
リツキシマブ（RTX）を含む 1 回以上の前治療歴を有する再発又は難治性（R/R）の成人非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象に本薬単剤の抗腫瘍活性を評価する。

副次目的

1. 奏効期間を評価する。
2. 本薬の安全性及び忍容性を評価する。
3. 本薬の潜在的な免疫原性を評価する。
4. R/R NHL 患者を対象に、本薬の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を評価する。

試験デザイン

本治験は、本薬の有効性及び安全性を評価する多施設共同の非盲検、前期第 2 相試験である。RTX を含む 1 種類以上の前治療歴を有する R/R の成人 NHL 患者約 40～120 例を登録する予定とした。本治験では濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）及びその他の低悪性度 NHL（iNHL）［例：辺縁帯リンパ腫（MZL）及び粘膜関連リンパ組織リンパ腫（MALT）］の 4 つの NHL サブタイプの患者を対象とした。本治験では 2 段階デザインを採用し、ステージ 1 のサイクル 2 又は 3 後の最良総合効果に応じて、ステージ 2 にさらにいずれかの NHL サブタイプを登録することとした。



‡最初の 2 サイクルの投与及びサイクル 2 終了時の評価を完了した患者を試験完了例とみなした。
* 1 例は遅れて維持療法に移行した。維持療法はサイクル 3 終了後の治療と定義した。

ステージ 1：

ステージ 1 は、NHL サブタイプ別に各 10 例（合計 40 例）以上に本薬 12 mg/kg を週 1 回 8 週間投与する計画とした。本薬を 8 週間又は 12 週間［後者は、8 週間後に安定（SD）以上が得られた患者にのみ適用］投与した後に有効性を評価した。ステージ 1 では、NHL サブタイプ別で、完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）以上の奏効が認められた患者が 2 例未満であった場合、無益と判断し当該コホートへの登録継続は中止することとした。NHL サブタイプ別に最良総合効果が CR 又は PR が 2 例以上認められた場合は、各サブタイプのコホートのステージ 2 に追加の患者を登録することとした。ステージ 1 で本薬を 8 週間投与した後に SD 以上が認められた患者は、さらに 4 週間投与することとした。

ステージ 2：

ステージ 2 は、ステージ 1 で効果が認められた各 NHL コホートに 20 例以上を追加で登録する計画とした。本薬を 8 週間投与した後に各 NHL コホートの奏効率（ORR）を評価した。ステージ 2 で本薬を 8 週間投与した後に SD 以上が認められた患者は、さらに 4 週間投与することとした。

継続（維持）投与期間：

サイクル 3 終了時に PR 以上を持続した（ステージ 1 又は 2 を問わない）患者は、進行まで本薬を継続して投与できることとし、本薬 12 mg/kg を隔週又は月 1 回で投与した。継続（維持）投与を実施する患者の適格性及び投与頻度は、治験責任（分担）医師と治験依頼者が個別に判断することとした。

治験期間は 8 週間から 12 週間とした。継続（維持）投与期間に移行した患者は進行が認められる、治験責任（分担）医師の判断又は治験が終了するまで本薬を投与した。本治験期間は全ての患者が治験終了時の来院を完了するまでとし、継続（維持）投与期間の反応性に応じて 30 ヵ月以上とした。

被験者数（計画時及び解析時）

試験全体で 120 例の組入れを予定し、113 例が登録され、うち 92 例が治験薬の投与を受けた。

ステージ 1 には FL14 例、DLBCL14 例、その他の iNHL11 例及び MCL12 例が組み入れられた。

ステージ 2 は FL34 例及び DLBCL35 例が組み入れられたが、その他の iNHL 及び MCL の組入れは行われなかった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

以下の基準に合致する患者を適格とした。

1. 18 歳以上の男性又は女性の患者。
2. Revised European American Lymphoma/World Health Organization（REAL/WHO）分類に基づき、以下の B 細胞リンパ腫の組織学的診断が確認されている患者。
   a. FL
   b. その他の iNHL（例：MZL 又は MALT）
   c. DLBCL
   d. MCL
3. RTX を含むレジメンを 1 回以上受けた後に進行している NHL 患者。
4. 磁気共鳴画像法（MRI）又は CT 検査で測定可能病変（1.5×1.5 cm 以上の病変を 1 つ以上有する場合と定義）が 1 つ以上認められる患者。

   例外：MCL 患者は、測定不能病変を有するが評価可能部位（骨髄、脾臓、末梢血、消化管）を有する患者を登録可能とした。
5. 自家幹細胞移植投与歴のある患者は、治験薬投与前に移植後 4 週間以上が経過し血液学的に完全に回復している患者。
6. 治験薬投与の 60 日以上前にモノクローナル抗体療法（RTX を除く）又は放射免疫療法投与を中止している患者。
7. スクリーニング来院前の少なくとも 14 日間は RTX の投与を受けておらず、RTX 投与後に効果がない又は進行が確認されている患者。
8. ベースライン時の［^{18}F］-フルオロデオキシグルコース-陽電子放出断層撮影（FDG-PET）検査［Cheson et al（2007）で定義された効果判定基準］が陽性の DLBCL 患者。
9. 3 ヵ月を超える生存が見込まれる患者。
10. 米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータスが 0～2 の患者。
11. スクリーニング時に以下の臨床検査値の基準を満たす患者。
    a. 好中球絶対数が 1.0×10^9/L 以上。
    b. 治験薬の初回投与前 10 日以内の輸血歴がなく、血小板数が 75×10^9/L 以上。
    c. ヘモグロビンが 8.0 g/dL 以上（輸血を受けていてもよい）。
    d. 血清クレアチニンが基準値上限（ULN）の 2 倍未満。
    e. 総ビリルビンが ULN の 2.0 倍以下。

f. アラニントランスアミナーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 2.5 倍以下。

12. 妊娠可能な女性の患者は、組入れ前に妊娠検査が陰性であることを確認し、二重バリア避妊法を使用する。試験期間中及び最終投与後 3 ヵ月間、又は子宮全摘出術及び／又は卵巣摘出術、卵管結紮術を受けていることが臨床的に確認されるまで、経口避妊薬とバリア避妊法を併用する。
13. 男性の患者は、妊娠可能な女性と性交渉のある場合に試験期間中及び最終投与後 3 ヵ月間、有効なバリア法による避妊を行わなければならない。
14. 全ての治験関連手順、薬剤使用及び評価を遵守することができる患者。
15. 同意説明文書の内容を理解し、書面による同意を行うことができ、治験実施計画書を遵守することができる患者。

主な除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本治験から除外した。

1. スクリーニング来院前 14 日以内に細胞傷害性化学療法、免疫療法、放射線療法又はその他のリンパ腫に対する治療を受けた患者、又は過去のリンパ腫に対する治療の副作用から回復していない患者。
2. スクリーニング来院前 28 日以内に治験薬の全身投与を受けた患者。
3. 抗 CD19 抗体又はフラグメントによる治療歴がある患者。
4. 過去に同種幹細胞移植を受けたことがある患者。
5. 治験薬に含まれる添加物に対する過敏症の既往又は疑いがある患者。
6. 臨床的に問題となる心血管疾患又は心不全、心筋症、既存の臨床的に意義がある不整脈、登録前 3 ヵ月以内の急性心筋梗塞、登録前 3 ヵ月以内の狭心症のある患者。
7. 肝炎の血清学的検査が陽性の患者。

   B 型肝炎（HBV）：血清検査で HBV 陽性［B 型肝炎表面抗原（HBsAg）又は総抗 B 型肝炎コア抗体（抗 HBc）が陽性と定義］の患者。抗 HBc 陽性の患者は、HBV DNA が検出されない場合に組入れ可能とした。

   C 型肝炎（HCV）：HCV RNA が陰性であることが確認されている場合を除く、HCV 血清学的検査が陽性［抗 HCV 抗体（抗 HCV）陽性と定義］の患者。
8. ヒト免疫不全ウイルス感染の既往を有する患者。
9. 治験薬投与前 4 週間以内に抗生物質の非経口投与による積極的治療を要する活動性の全身性感染症（ウイルス性、真菌性又は細菌性）を発症した患者。
10. コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg 以下）以外の免疫抑制剤の投与を受けている患者。
11. 治験薬の初回投与前 4 週間以内に大手術又は放射線療法を受けた患者。
12. 治験責任（分担）医師が治験薬投与の妨げになると判断した全身性疾患（心血管、腎臓、肝臓等）を有する患者。
13. 中枢神経系、髄膜疾患又は硬膜外疾患（脳転移を含む）の既往歴又は臨床所見を有する患者。

14. 過去 5 年以内に別の原発性悪性腫瘍に対する積極的治療／化学療法を受けた患者（ただし、非浸潤性乳管癌、悪性黒色腫以外の皮膚癌、治療を必要としない前立腺癌及び子宮頸部上皮内がんを除く）。
15. 妊娠若しくは授乳中の女性又は許容される避妊法を使用していない妊娠可能な女性患者。
16. 治療計画を遵守しなかったことがある患者又は信頼できない可能性がある及び／又は協力的でないと考えられる患者。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

本薬はインラインフィルターを使用して 12 mg/kg を点滴静注した。

患者は最大 2 サイクル、合計 8 回の投与を受けた。1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目に本薬を投与した。最初の 3 回の投与では前投薬を行った。

サイクル 2 の 28 日目に SD 以上が認められた患者は、サイクル 3 の 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目に本薬の投与ができることとした。PR 以上が持続した患者は、進行まで本薬を隔週又は月 1 回で投与した。治験期間は 8 週間から 12 週間とした。継続（維持）投与期間に移行した患者は進行が認められる、治験責任（分担）医師の判断又は治験が終了するまで本薬を投与した。治験期間は全ての患者が治験終了時の来院を完了するまでとし、継続（維持）投与期間の反応性に応じて 30 ヵ月以上とした。

バッチ／ロット番号：

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当なし。

評価項目

有効性

有効性の主要評価項目は、International Working Group の 2007 年の効果判定基準に基づく ORR（CR + PR）とした。有効性の副次評価項目は以下のとおりであった。

- SD 率
- 奏効期間（DoR）
- 無増悪期間（TTP）
- 無増悪生存期間（PFS）
- FcγRIIIa 多型及び FcγRIIa 多型で層別化した ORR の評価
- 中央判定に基づく ORR

安全性

有害事象（AE）、臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査及び抗タファシタマブ抗体）、バイタルサイン、心電図（ECG）の所見、身体検査の所見及び曝露状況に基づいて評価した。

薬物動態

ノンコンパートメント解析（NCA）を用いて、以下の PK パラメータを評価した。

初回投与時から推定されたパラメータ：

最高血清中濃度（C_{max}）、初回投与後の最終定量可能時点血清中濃度（C_{last}）、最高血清中濃度到達時間（T_{max}）、投与前のみかけのトラフ血清中濃度（C_{pd}）、0 時間から最終の定量可能な時点までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）

最終投与から推定したパラメータ：

見かけの終末相速度定数（λ_z）及び見かけの消失半減期（$t_{½}$）

PD

B 細胞、T 細胞及び NK 細胞集団の測定値のベースラインからの絶対変化量及び変化率。

免疫原性

抗タファシタマブ抗体及び半定量的（陽性確定サンプルの抗 MOR00208 抗体価の測定）抗タファシタマブ抗体評価が発現した患者数及び割合。

統計手法

被験者数の設定

本薬に反応しない NHL サブタイプの患者の曝露を最小限に抑えるため 2 段階デザインを用いた。ステージ 1 では、無益性を判断するための正式な被験者数の推定は行わず、特定の NHL サブタイプでの無益性を適切に判定するために必要な最小限の患者数（サブタイプ別に各 10 例）とし、試験全体ではステージ 1 での各サブタイプの反応性により、40 例から 120 例の患者を登録する予定とした。いずれの NHL サブタイプでも、PR 以上が 10 例中 2 例未満の場合は、当該 NHL サブタイプでの本薬の評価を中止することとした。本薬が有効であり真の ORR が 30%であった場合、特定の NHL サブタイプでステージ 1 の後に無益性のために中止する確率は 14.9%である。

ステージ 2 では奏効例が 2 例以上の NHL サブタイプにさらに 20 例を組み入れ、各サブタイプで合計 30 例とする計画とした。NHL の種類を問わず真の ORR を 30%と仮定し、実際に観察された奏効した患者数が期待される奏効例数である 9 例と一致すると仮定すると、30 例では ORR の 95% 信頼区間の下限値は 14.7%となる。なお、最大 80 例までの患者を奏効が見られた各サブタイプに同数組み入れる計画としたが、一部のコホートはステージ 1 後に無益性により中止される可能性があった。

解析対象集団

解析対象集団は以下のとおりに定義した。

- Intent-to-treat（ITT）集団：本薬の投与を 1 回以上受けた全ての患者。ベースライン後に NHL に対する奏効の評価がない患者は非奏効例とした。
- 安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての患者。
- PK 解析対象集団：定量可能な血清中タファシタマブ濃度が 1 回以上得られた全ての患者（PK パラメータはデータが許す限り算出した）。

本治験の ITT 集団と安全性解析対象集団は同一であった。

解析方法

有効性

本薬の ORR は、2 サイクル目又は 3 サイクル目の終了時又は追跡調査期間に PR 又は CR の基準を満たした患者（最良総合効果が PR 又は CR であった患者）の割合で評価した。割合を算出する分母は ITT 集団の患者総数に基づく。ベースライン後に NHL に対する奏効の評価がない患者は非奏効例とした。全ての有効性の副次的評価項目は、治験責任（分担）医師の効果判定及び

中央画像判定に基づいて 2 回実施した。TTP 及び PFS はカプランマイヤー法を用いて解析した。

安全性

安全性データは、AE の発現割合、臨床検査値異常の発現割合、ECG、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量を要約した。

PK

PK パラメータの推定は [redacted] を用いて行った。各規定時点の濃度及び測定又は算出した PK パラメータの記述統計量（平均値、標準偏差、%CV、中央値、最小値及び最大値）を示した。

PD

PD パラメータは、実測値、ベースラインからの絶対変化量及び変化率を来院別に要約した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本治験に組み入れられた被験者は 113 例であった。そのうち、92 例を ITT 集団及び安全性解析対象集団とした。PK 解析対象集団は 91 例であった。

ITT 集団の 92 例中 75 例（66.4%）は最初の 2 サイクルを完了し、50 例（44.2%）はサイクル 3 の投与を継続した。16 例（14.2%）は継続（維持）投与期間に移行し、1 例（0.9%）は試験終了まで投与を継続して合計で 200 週間の投与を受けた。最初の 2 サイクルの投与及びサイクル 2 終了時の評価を完了した被験者を治験完了例とした。

最初の 2 サイクルを完了する前に投与を中止した被験者は 92 例中 17 例（15.0%）であり、17 例中 7 例（41.2%）は進行のため本薬の投与を中止した。2 サイクル完了前に投与を中止した DLBCL 患者の割合は 41 例中 10 例（24.4%）であり、その他のサブタイプの患者の割合［MCL 患者 14 例中 2 例（14.3%）、FL 患者 36 例中 4 例（11.1%）、その他の iNHL 患者 11 例中 1 例（9.1%）］よりも高かった。サイクル 2 終了前に本薬の投与を中止した被験者のうち 15 例はサイクル 2 の投与及び評価を完了する前に試験を中止した。

ITT 集団 92 例の平均年齢は 65.6 歳（範囲：35～90 歳）であった。性別は男性 56 例（60.9%）、女性 36 例（39.1%）であった。NHL サブタイプ別では MCL で男性が多かった（12 例中 11 例、91.7%）が、その他のサブタイプでは性別に大きな違いはなかった。人種は白人が大半（87 例、94.6%）あった。初回診断からの期間の平均値（標準偏差）は、全体で 54.02 ヵ月（43.064 ヵ月）であり、DLBCL で最も短かった［25.64 ヵ月（22.067 ヵ月）］。スクリーニング時点でステージ IV の NHL の被験者は 92 例中 57 例（62.0%）であった。軽鎖制限が陰性の被験者は 92 例中 38 例（41.3%）であった。スクリーニング時の ECOG グレードが 0 の被験者は 56 例（60.9%）であった。

NHL の治療歴ありの被験者は 92 例（100.0%）であり全例に RTX を含む治療歴があった。3 レジメンを超える前治療を受けていた被験者は 28 例（30.4%）であった。過去の治療の内訳は手術歴なし 80 例（87.0%）、全身放射線療法歴なし 91 例（98.9%）、局所放射線療法歴なし 70 例（76.1%）であった。幹細胞移植歴ありの被験者は 13 例（14.1%）であった。

前治療レジメン数（中央値）は 2.50 レジメンであった。直近の前治療の最良総合効果で CR の被験者は 92 例中 33 例（35.9%）であった。RTX を含む最後の前治療の最良総合効果で CR の被験者は 92 例中 41 例（44.6%）であった。大半の被験者［92 例中 52 例（56.5%）］は、RTX を含む前治療無効又は奏効期間 6 ヵ月未満と定義されている RTX 抵抗性であった。直近の治療に対する奏効期間の中央値は 6 ヵ月であり、直近の治療に対する奏効期間が 6 ヵ月未満の被験者は 92 例中 35 例（38.0%）であった。

国際予後指標は DLBCL 患者の 10 例（28.6%）で high-intermediate リスク、MCL 患者の 7 例（58.3%）で MCL 国際予後指標の中等度リスクであった。FL 患者の 13 例（38.2%）は、濾胞性リンパ腫国際予後指標の中間リスク（2 点）であった。DLBCL 患者の 19 例（54.3%）及び MCL 患者の 9 例（75.0%）は高リスクであり、FL 患者の 23 例（67.6%）は低リスクであった。その他の iNHL 患者の予後指標は算出しなかった。

FcγRIIa の遺伝子型は、全体ではヘテロ接合体遺伝子型（範囲：36.4～50.0%）の割合が最も高く、次いで高親和性多型であったが、DLBCL 患者では低親和性多型遺伝子型の割合が最も高かった（34.3%）。FcγRIIIa 多型の解析では、FL 及び MCL 患者ではヘテロ接合体遺伝子型の割合が最も高く（各 35.3%及び 50.0%）、DLBCL 患者は高親和性多型遺伝子型が 48.6%であった。低親和性遺伝子型の患者は少なかった。

曝露状況

ITT 集団の 92 例のうち 75 例は本薬の 2 サイクルの投与を完了し、44 例（47.8%）がサイクル 3 の投与を継続し、16 例（17.4%）が継続（維持）投与に移行した。6 例（6.5%）が本薬の投与を継続しており、1 例が 200 週間の投与を受けて試験を完了した。最初の 2 サイクルの本薬の投与を受け、2 サイクル終了後の評価を完了した患者を完了例とした。

有効性

治験責任（分担）医師の評価：

試験全体の最良総合効果は、CR 又は PR22 例（23.9%）であり、内訳は CR6 例（6.5%）、PR16 例（17.4%）、SD31 例（33.7%）及び PD23 例（25.0%）であった。DLBCL 患者の ORR は 9 例（25.7%）であり、CR は 2 例（5.7%）であった。FL 及びその他の iNHL 患者の ORR は 13 例（28.9%）であり、CR は 4 例（8.9%）であった。

感度分析として行った評価可能集団（ベースライン後に治療効果判定を 1 回以上受けた患者と定義）の ORR は、DLBCL 患者 36.0%、FL 及びその他の iNHL 患者 31.7%であった。

DCR は DLBCL 患者 40.0%、FL 及びその他の iNHL 患者 73.3%であった。

DoR の中央値は全てのサブグループで 24.0 ヵ月であり、DLBCL 患者で 20.1 ヵ月、FL 患者で 24.0 ヵ月であった。iNHL 患者の DoR は中央値に達しなかった。

TTP の中央値は DLBCL 患者で 3.1 ヵ月、FL 及びその他の iNHL 患者で 6.6 ヵ月であった。

12 ヵ月時点の PFS は DLBCL 患者で 34.3%、FL 及びその他の iNHL 患者で 39.7%であり、PFS の中央値は DLBCL 患者で 2.7 ヵ月、FL 及びその他の iNHL 患者で 6.6 ヵ月であった。事後解析によると RTX 抵抗性患者と非抵抗性患者の PFS は同程度であった。ベースライン時の末梢血中 NK 細胞数が 100 cells/μL を上回っていた患者では、NK 細胞数が 100 cells/μL 未満の患者よりも PFS が長かった。

FcγRIIA/IIIA 親和性の異なる変異体は ORR に重要な影響を及ぼさないと考えられた。

中央判定：

全サブタイプでの ORR は 18.5%であり、CR は 6.5%であった。ORR の治験責任（分担）医師評価と中央判定の一致を解析した結果、一致した割合は 85.9%であった。

安全性

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）は 84.8%の被験者に発現した。

TEAE の 547 件のうち、大半の事象は軽度であった。主な TEAE は注入に伴う反応、疾患進行及び好中球減少症で各 13.0%、上気道感染 12.0%及び頭痛 10.9%に発現した。注入に伴う反応は 13.0%（12 例）に発現した。グレード 4 の重篤な注入に伴う反応は 1 例に発現し本薬の投与中止に至った。その他の注入に伴う反応はグレード 1 又は 2 であり、大半が初回の点滴中に認められ

た。グレード3以上のTEAEは43.5%（40例）に認められた。グレード別のTEAEは、グレード5が9.8%、グレード4が7.6%、グレード3が26.1%、グレード2が27.2%及びグレード1が14.1%に発現した。グレード3以上の主なAEは、疾患進行（10.9%）、好中球減少症（9.8%）、血小板減少症（4.3%）、貧血及び肺炎（各3.3%）であった。重篤なTEAEは32.6%（30例）に認められ、このうち本薬との因果関係ありと判断された重篤なTEAEは発熱性好中球減少症、陰部帯状疱疹、注入に伴う反応（呼吸困難）、骨髄異形成症候群は各1例（1.1%）に認められた。本治験中に死亡した被験者は9例（9.8%）であった。本薬との関連ありと判断された死亡に至った重篤なTEAEはなかった。本薬投与後に処置が必要となったTEAEは36例（39.1%）に発現した。このうち、本薬の1回以上の投与中断に至ったTEAEが発現した患者は26例（28.2%）、本薬の投与中止に至ったTEAEは13例（14.1%）に発現した。本薬の投与中止に至った主なTEAEは、疾患進行、血小板数減少及び呼吸困難であった。

本薬の投与中に抗タファシタマブ抗体価が上昇した患者は認められなかった。

PK

本薬はモノクローナル抗体で予測される典型的なPKプロファイルを示した。終末相消失半減期は、追跡期間中に十分な時間－濃度データが得られた12例の患者のデータを用いて14.8日と推定された。

初回投与時の本薬のC_{max}の平均値は263.1 μg/mLであった。T_{max}の平均値は5.8時間であった。この値は、初回投与を中断した被験者のT_{max}値に強く影響されている。AUC_{0-t}の平均値は21942.5 h*μg/mLであった。

PD

ベースライン時（サイクル1の1日目）のB細胞数は0～5725×10^6/L、中央値は59×10^6/L、平均値は340×10^6/Lであった。B細胞数の中央値はサイクル1の22日目で17×10^6/L、サイクル2の28日目で14×10^6/L、サイクル3の28日目に11×10^6/Lに減少した（相対的変化率の中央値は各-56%、-76%及び-80%）。DLBCL患者のB細胞数の中央値はサイクル1の1日目で29×10^6/L、サイクル1の22日目で19×10^6/L、サイクル2の28日目で13×10^6/L、サイクル3の28日目で29×10^6/Lであった（相対的変化率の中央値は各-36%、-59%及び-66%）。FL+iNHL患者のB細胞数の中央値はサイクル1の1日目で72×10^6/L、サイクル1の22日目で13×10^6/L、サイクル2の28日目で13×10^6/L、サイクル3の28日目で8×10^6/Lであった（相対的変化率の中央値は各-68%、-83%及び-90%）。

ベースライン時（サイクル1の1日目）のT細胞数は110～3659×10^6/L、中央値は761×10^6/L、平均値は982×10^6/Lであった。T細胞数の中央値はサイクル1の22日目で785×10^6/L、サイクル2の28日目で939×10^6/L、サイクル3の28日目で1055×10^6/Lに増加した（相対的変化率の中央値は各-2%、10%及び17%）。DLBCL患者のT細胞数の中央値はサイクル1の1日目で623×10^6/L、サイクル1の22日目で705×10^6/L、サイクル2の28日目で890×10^6/L、サイクル3の28日目で869×10^6/Lであった（相対的変化率の中央値は各+6%、+37%及び+22%）。FL+iNHL患者のT細胞数の中央値はサイクル1の1日目で955×10^6/L、サイクル1の2日目で819×10^6/L、サイクル2の28日目で939×10^6/L、サイクル3の28日目で1055×10^6/Lであった（相対的変化率の中央値は各-3%、8%及び14%）。

ベースライン時（サイクル1の1日目）のNK細胞数は20～719×10^6/L、中央値は166×10^6/L、平均値は186×10^6/Lであった。NK細胞数の中央値はサイクル1の22日目で134×10^6/Lに減少したが、サイクル2の28日目には185×10^6/Lに回復し、サイクル3の28日目で185×10^6/Lのまま変化しなかった（相対的変化率の中央値は各-13%、-2%及び-6%）。DLBCL患者のNK細胞数の中央値はサイクル1の1日目で139×10^6/L、サイクル1の22日目で134×10^6/L、サイクル2の28日目で205×10^6/L、サイクル3の28日目で191×10^6/Lであった（相対的変化率の中央値は各18%、33%及び2%）。FL+iNHL患者のNK細胞数の中央値はサイクル1の1日目で182×10^6/L、サイ

クル 1 の 22 日目で 166×10^6/L、サイクル 2 の 28 日目で 204×10^6/L、サイクル 3 の 28 日目で 160×10^6/L であった（相対的変化率の中央値は各-15%、-4%及び-5%）。

免疫原性

本薬投与前のベースライン時に抗タファシタマブ抗体が陽性の患者は 92 例中 5 例（5.4%）であったが、本薬の投与開始後に陽性となったのは 1 例の 1 回のみであった。本治験中に発現又は増強された抗タファシタマブ抗体は認められず、ADA 陽性 6 検体で認められた抗体価は 320 以下と低かった。

結論

本薬単剤療法は、RTX 抵抗性患者を含む R/R 高悪性度及び低悪性度 NHL 患者で持続的な奏効を示す有望な ORR を示した。これらのデータ並びに本薬の良好な安全性及び忍容性は、B 細胞性腫瘍患者を対象とした本薬の併用療法の更なる臨床開発を支持している。

参考文献

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-586.

APPENDIX 1. 全ての TEAE（安全性解析対象集団）

System organ Class Preferred Term	FL (N=34) n (%)		DLBCL (N=35) n (%)		MCL (N=12) n (%)		Other indolent NHL (N=11) n (%)		FL and Other indolent NHL (N=45) n (%)		Total (N=92) n (%)	
全ての有害事象	27 (79.4%)	182	32 (91.4%)	225	9 (75.0%)	55	10 (90.9%)	85	37 (82.2%)	267	78 (84.8%)	547
血液およびリンパ系障害	5 (14.7%)	9	12 (34.3%)	31	1 (8.3%)	5	1 (9.1%)	1	6 (13.3%)	10	19 (20.7%)	46
腹部リンパ節腫脹	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
無顆粒球症	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
貧血	2 (5.9%)	2	3 (8.6%)	3	0	0	0	0	2 (4.4%)	2	5 (5.4%)	5
発熱性好中球減少症	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
低色素性貧血	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
白血球減少症	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
リンパ節症	2 (5.9%)	4	3 (8.6%)	4	1 (8.3%)	1	0	0	2 (4.4%)	4	6 (6.5%)	9
好中球減少症	2 (5.9%)	2	5 (14.3%)	8	1 (8.3%)	1	1 (9.1%)	1	3 (6.7%)	3	9 (9.8%)	12
脾腫	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
血小板減少症	0	0	4 (11.4%)	12	1 (8.3%)	2	0	0	0	0	5 (5.4%)	14
心臓障害	0	0	4 (11.4%)	7	1 (8.3%)	1	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	6 (6.5%)	9
心房細動	0	0	2 (5.7%)	2	0	0	0	0	0	0	2 (2.2%)	2
左脚ブロック	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
心不全	0	0	2 (5.7%)	2	0	0	0	0	0	0	2 (2.2%)	2
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
動悸	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
心嚢液貯留	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
耳および迷路障害	0	0	2 (5.7%)	3	0	0	0	0	0	0	2 (2.2%)	3
耳不快感	0	0	1 (2.9%)	2	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	2

System organ Class Preferred Term	FL (N=34) n (%)		DLBCL (N=35) n (%)		MCL (N=12) n (%)		Other indolent NHL (N=11) n (%)		FL and Other indolent NHL (N=45) n (%)		Total (N=92) n (%)	
回転性めまい	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
眼障害	2 (5.9%)	2	0	0	0	0	0	0	2 (4.4%)	2	2 (2.2%)	2
白内障	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
霧視	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
胃腸障害	12 (35.3%)	27	13 (37.1%)	24	2 (16.7%)	4	8 (72.7%)	15	20 (44.4%)	42	35 (38.0%)	70
腹部不快感	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
腹部膨満	1 (2.9%)	1	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	1 (2.2%)	1	2 (2.2%)	2
腹部腫瘤	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
腹痛	1 (2.9%)	2	1 (2.9%)	2	1 (8.3%)	1	1 (9.1%)	1	2 (4.4%)	3	4 (4.3%)	6
下腹部痛	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
上腹部痛	1 (2.9%)	2	3 (8.6%)	5	0	0	0	0	1 (2.2%)	2	4 (4.3%)	7
アフタ性潰瘍	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
大腸炎	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
便秘	2 (5.9%)	2	2 (5.7%)	3	1 (8.3%)	1	1 (9.1%)	1	3 (6.7%)	3	6 (6.5%)	7
下痢	2 (5.9%)	2	5 (14.3%)	6	0	0	1 (9.1%)	1	3 (6.7%)	3	8 (8.7%)	9
消化不良	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	2 (2.2%)	2
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	2 (18.2%)	2	2 (4.4%)	2	2 (2.2%)	2
おくび	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
胃障害	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
胃腸出血	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
胃食道逆流疾患	1 (2.9%)	1	1 (2.9%)	2	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	2 (2.2%)	3
痔核	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
口腔内潰瘍形成	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1

System organ Class Preferred Term	FL (N=34) n (%)		DLBCL (N=35) n (%)		MCL (N=12) n (%)		Other indolent NHL (N=11) n (%)		FL and Other indolent NHL (N=45) n (%)		Total (N=92) n (%)	
悪心	4 (11.8%)	6	2 (5.7%)	2	0	0	3 (27.3%)	3	7 (15.6%)	9	9 (9.8%)	11
小腸閉塞	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
口内炎	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
舌苔	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
舌変色	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
舌不快感	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
歯痛	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	2	1 (2.2%)	2	1 (1.1%)	2
嘔吐	3 (8.8%)	3	0	0	0	0	0	0	3 (6.7%)	3	3 (3.3%)	3
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (29.4%)	26	16 (45.7%)	32	3 (25.0%)	7	5 (45.5%)	8	15 (33.3%)	34	34 (37.0%)	73
無力症	3 (8.8%)	5	3 (8.6%)	3	1 (8.3%)	1	0	0	3 (6.7%)	5	7 (7.6%)	9
腋窩痛	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
胸痛	0	0	1 (2.9%)	3	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	3
悪寒	1 (2.9%)	1	1 (2.9%)	1	0	0	1 (9.1%)	1	2 (4.4%)	2	3 (3.3%)	3
医療機器関連合併症	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
疾患進行	2 (5.9%)	4	6 (17.1%)	6	2 (16.7%)	2	2 (18.2%)	2	4 (8.9%)	6	12 (13.0%)	14
疲労	3 (8.8%)	5	3 (8.6%)	5	0	0	2 (18.2%)	2	5 (11.1%)	7	8 (8.7%)	12
埋込み部位疼痛	1 (2.9%)	2	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	2	1 (1.1%)	2
インフルエンザ様疾患	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
注入部位紅斑	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
限局性浮腫	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
浮腫	1 (2.9%)	1	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	1 (2.2%)	1	2 (2.2%)	2
末梢性浮腫	2 (5.9%)	2	5 (14.3%)	5	1 (8.3%)	2	0	0	2 (4.4%)	2	8 (8.7%)	9
疼痛	0	0	2 (5.7%)	3	0	0	0	0	0	0	2 (2.2%)	3

System organ Class Preferred Term	FL (N=34) n (%)		DLBCL (N=35) n (%)		MCL (N=12) n (%)		Other indolent NHL (N=11) n (%)		FL and Other indolent NHL (N=45) n (%)		Total (N=92) n (%)	
末梢腫脹	0	0	2 (5.7%)	3	0	0	0	0	0	0	2 (2.2%)	3
発熱	2 (5.9%)	2	1 (2.9%)	2	1 (8.3%)	1	1 (9.1%)	3	3 (6.7%)	5	5 (5.4%)	8
肝胆道系障害	1 (2.9%)	1	2 (5.7%)	2	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	3 (3.3%)	3
胆道閉塞	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
急性胆嚢炎	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
黄疸	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
免疫系障害	2 (5.9%)	2	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	2 (4.4%)	2	3 (3.3%)	3
過敏症	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
低γグロブリン血症	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
季節性アレルギー	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
感染症および寄生虫症	13 (38.2%)	22	13 (37.1%)	34	0	0	4 (36.4%)	11	17 (37.8%)	33	30 (32.6%)	67
気管支炎	1 (2.9%)	1	4 (11.4%)	5	0	0	1 (9.1%)	2	2 (4.4%)	3	6 (6.5%)	8
カンジダ感染	1 (2.9%)	3	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	3	1 (1.1%)	3
蜂巣炎	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
結膜炎	0	0	2 (5.7%)	2	0	0	0	0	0	0	2 (2.2%)	2
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
医療機器関連感染	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
陰部帯状疱疹	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
ヘモフィルス感染	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
帯状疱疹	0	0	2 (5.7%)	2	0	0	2 (18.2%)	2	2 (4.4%)	2	4 (4.3%)	4
咬傷感染	0	0	1 (2.9%)	2	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	2
下気道感染	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1

System organ Class Preferred Term	FL (N=34) n (%)		DLBCL (N=35) n (%)		MCL (N=12) n (%)		Other indolent NHL (N=11) n (%)		FL and Other indolent NHL (N=45) n (%)		Total (N=92) n (%)	
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
歯周炎	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
咽頭炎	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
肺炎球菌感染	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
肺炎	0	0	3 (8.6%)	5	0	0	0	0	0	0	3 (3.3%)	5
術後創感染	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
シュードモナス感染	1 (2.9%)	2	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	2	1 (1.1%)	2
膿疱性皮疹	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
気道感染	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
副鼻腔炎	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
皮膚感染	0	0	1 (2.9%)	3	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	3
細菌性扁桃炎	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
歯感染	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
気管炎	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
上気道感染	7 (20.6%)	9	4 (11.4%)	5	0	0	0	0	7 (15.6%)	9	11 (12.0%)	14
尿路感染	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
ウイルス感染	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (2.9%)	2	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	2
傷害、中毒および処置合併症	6 (17.6%)	7	9 (25.7%)	12	4 (33.3%)	4	3 (27.3%)	6	9 (20.0%)	13	22 (23.9%)	29
第 2 度熱傷	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
足骨折	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
骨折	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
注入に伴う反応	4 (11.8%)	5	4 (11.4%)	6	2 (16.7%)	2	2 (18.2%)	3	6 (13.3%)	8	12 (13.0%)	16

System organ Class Preferred Term	FL (N=34) n (%)		DLBCL (N=35) n (%)		MCL (N=12) n (%)		Other indolent NHL (N=11) n (%)		FL and Other indolent NHL (N=45) n (%)		Total (N=92) n (%)	
四肢損傷	0	0	1 (2.9%)	2	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	2 (2.2%)	3
腰椎骨折	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
肉離れ	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
処置による悪心	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
処置による嘔吐	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
外傷性関節炎	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
静脈損傷	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
臨床検査	6 (17.6%)	11	7 (20.0%)	9	1 (8.3%)	13	2 (18.2%)	4	8 (17.8%)	15	16 (17.4%)	37
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
細菌検査陽性	1 (2.9%)	2	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	2	1 (1.1%)	2
好塩基球数増加	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (2.9%)	2	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	2 (2.2%)	3
血中クレアチニン増加	1 (2.9%)	1	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	1 (2.2%)	1	2 (2.2%)	2
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	2	1 (2.2%)	2	1 (1.1%)	2
血中免疫グロブリン G 減少	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
血中リン減少	0	0	0	0	1 (8.3%)	2	0	0	0	0	1 (1.1%)	2
血圧上昇	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
呼吸音異常	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
心電図 QT 延長	0	0	2 (5.7%)	2	0	0	0	0	0	0	2 (2.2%)	2
真菌検査陽性	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1

System organ Class Preferred Term	FL (N=34) n (%)		DLBCL (N=35) n (%)		MCL (N=12) n (%)		Other indolent NHL (N=11) n (%)		FL and Other indolent NHL (N=45) n (%)		Total (N=92) n (%)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
リンパ球数増加	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
好中球数減少	1 (2.9%)	1	1 (2.9%)	1	1 (8.3%)	2	0	0	1 (2.2%)	1	3 (3.3%)	4
血小板数減少	2 (5.9%)	4	0	0	1 (8.3%)	2	1 (9.1%)	1	3 (6.7%)	5	4 (4.3%)	7
体重減少	1 (2.9%)	1	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	2 (2.2%)	2
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
白血球数増加	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
代謝および栄養障害	6 (17.6%)	14	6 (17.1%)	17	2 (16.7%)	3	1 (9.1%)	1	7 (15.6%)	15	15 (16.3%)	35
悪液質	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
食欲減退	1 (2.9%)	2	1 (2.9%)	1	0	0	1 (9.1%)	1	2 (4.4%)	3	3 (3.3%)	4
高血糖	1 (2.9%)	3	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	1 (2.2%)	3	2 (2.2%)	4
高カリウム血症	0	0	1 (2.9%)	2	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	2
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (8.3%)	2	0	0	0	0	1 (1.1%)	2
低カリウム血症	2 (5.9%)	4	2 (5.7%)	7	0	0	0	0	2 (4.4%)	4	4 (4.3%)	11
低マグネシウム血症	2 (5.9%)	4	1 (2.9%)	4	0	0	0	0	2 (4.4%)	4	3 (3.3%)	8
低蛋白血症	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
食欲亢進	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
筋骨格系および結合組織障害	5 (14.7%)	10	5 (14.3%)	5	5 (41.7%)	7	4 (36.4%)	7	9 (20.0%)	17	19 (20.7%)	29
関節痛	2 (5.9%)	2	0	0	1 (8.3%)	2	1 (9.1%)	1	3 (6.7%)	3	4 (4.3%)	5
関節炎	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
背部痛	2 (5.9%)	2	2 (5.7%)	2	1 (8.3%)	1	2 (18.2%)	2	4 (8.9%)	4	7 (7.6%)	7
骨痛	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1

System organ Class Preferred Term	FL (N=34) n (%)		DLBCL (N=35) n (%)		MCL (N=12) n (%)		Other indolent NHL (N=11) n (%)		FL and Other indolent NHL (N=45) n (%)		Total (N=92) n (%)	
外骨腫	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
尺骨部痛	0	0	1 (2.9%)	1	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	2 (2.2%)	2
椎間板障害	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
筋力低下	2 (5.9%)	2	0	0	0	0	0	0	2 (4.4%)	2	2 (2.2%)	2
四肢痛	1 (2.9%)	1	1 (2.9%)	1	1 (8.3%)	1	1 (9.1%)	1	2 (4.4%)	2	4 (4.3%)	4
関節周囲炎	1 (2.9%)	3	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	3
腱炎	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.9%)	1	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	2 (2.2%)	2
骨癌	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
骨髄異形成症候群	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
神経系障害	11 (32.4%)	16	8 (22.9%)	18	1 (8.3%)	1	5 (45.5%)	11	16 (35.6%)	27	25 (27.2%)	46
失語症	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
運動失調	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
認知症	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
注意力障害	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
浮動性めまい	4 (11.8%)	4	2 (5.7%)	3	0	0	3 (27.3%)	4	7 (15.6%)	8	9 (9.8%)	11
味覚不全	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
頭痛	3 (8.8%)	3	4 (11.4%)	7	1 (8.3%)	1	2 (18.2%)	4	5 (11.1%)	7	10 (10.9%)	15
知覚過敏	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
記憶障害	0	0	2 (5.7%)	2	0	0	0	0	0	0	2 (2.2%)	2
運動機能障害	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1

System organ Class Preferred Term	FL (N=34) n (%)		DLBCL (N=35) n (%)		MCL (N=12) n (%)		Other indolent NHL (N=11) n (%)		FL and Other indolent NHL (N=45) n (%)		Total (N=92) n (%)	
末梢性ニューロパチー	2 (5.9%)	2	0	0	0	0	0	0	2 (4.4%)	2	2 (2.2%)	2
錯感覚	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	2 (2.2%)	2
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
失神寸前の状態	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
傾眠	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	2 (4.4%)	2	2 (2.2%)	2
一過性脳虚血発作	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
振戦	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
精神障害	5 (14.7%)	6	3 (8.6%)	4	3 (25.0%)	3	0	0	5 (11.1%)	6	11 (12.0%)	13
不安	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
錯乱状態	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
うつ病	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
不眠症	4 (11.8%)	5	1 (2.9%)	1	2 (16.7%)	2	0	0	4 (8.9%)	5	7 (7.6%)	8
神経過敏	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
パニック発作	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
腎および尿路障害	2 (5.9%)	3	2 (5.7%)	2	0	0	1 (9.1%)	1	3 (6.7%)	4	5 (5.4%)	6
急性腎障害	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
着色尿	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
排尿困難	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
糖尿	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
尿閉	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
尿路痛	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
生殖系および乳房障害	1 (2.9%)	1	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	1 (2.2%)	1	2 (2.2%)	2
子宮内膜肥厚	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
勃起増強	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1

System organ Class Preferred Term	FL (N=34) n (%)		DLBCL (N=35) n (%)		MCL (N=12) n (%)		Other indolent NHL (N=11) n (%)		FL and Other indolent NHL (N=45) n (%)		Total (N=92) n (%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (26.5%)	15	11 (31.4%)	18	3 (25.0%)	3	5 (45.5%)	9	14 (31.1%)	24	28 (30.4%)	45
気管支痙攣	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
咳嗽	2 (5.9%)	3	4 (11.4%)	8	0	0	2 (18.2%)	3	4 (8.9%)	6	8 (8.7%)	14
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
発声障害	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
呼吸困難	0	0	4 (11.4%)	6	2 (16.7%)	2	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	7 (7.6%)	9
鼻閉	2 (5.9%)	2	0	0	0	0	0	0	2 (4.4%)	2	2 (2.2%)	2
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
口腔咽頭痛	2 (5.9%)	3	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	3 (6.7%)	4	3 (3.3%)	4
起坐呼吸	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
胸水	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
湿性咳嗽	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
ラ音	1 (2.9%)	3	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	3	1 (1.1%)	3
呼吸不全	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
鼻漏	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
喀痰増加	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
咽喉刺激感	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
喘鳴	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
皮膚および皮下組織障害	4 (11.8%)	7	3 (8.6%)	3	1 (8.3%)	1	3 (27.3%)	7	7 (15.6%)	14	11 (12.0%)	18
脱毛症	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
湿疹	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
多汗症	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	2	1 (2.2%)	2	1 (1.1%)	2
点状出血	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1

System organ Class Preferred Term	FL (N=34) n (%)		DLBCL (N=35) n (%)		MCL (N=12) n (%)		Other indolent NHL (N=11) n (%)		FL and Other indolent NHL (N=45) n (%)		Total (N=92) n (%)	
そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	3	1 (2.2%)	3	1 (1.1%)	3
発疹	1 (2.9%)	2	1 (2.9%)	1	0	0	2 (18.2%)	2	3 (6.7%)	4	4 (4.3%)	5
斑状丘疹状皮疹	2 (5.9%)	3	0	0	0	0	0	0	2 (4.4%)	3	2 (2.2%)	3
皮膚潰瘍	0	0	1 (2.9%)	1	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	2 (2.2%)	2
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	2	1 (2.2%)	2	1 (1.1%)	2
歯科インプラント埋込み	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
内固定除去	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
血管障害	2 (5.9%)	2	2 (5.7%)	2	2 (16.7%)	2	1 (9.1%)	1	3 (6.7%)	3	7 (7.6%)	7
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
ほてり	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
高血圧	0	0	2 (5.7%)	2	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	3 (3.3%)	3
低血圧	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
白衣性高血圧	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1

MedDRA version 24.0
1 つの基本語内で 2 件以上の TEAE を発現した患者は、その基本語に 1 例として計上する。
1 つの SOC に対して 1 件以上の TEAE を発現した患者は、その SOC に対して 1 件として計上する。
各投与群の 1 列目：該当する TEAE を発現した患者数（割合）、2 列目：TEAE の件数。
割合は患者数に基づく。
Source: モジュール 5.3.5.2、MOR208C201 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 2.　治験薬と関連のある TEAE（安全性解析対象集団）

System organ Class Preferred Term	FL (N=34) n (%)		DLBCL (N=35) n (%)		MCL (N=12) n (%)		Other indolent NHL (N=11) n (%)		FL and Other indolent NHL (N=45) n (%)		Total (N=92) n (%)	
全有害事象	16 (47.1%)	45	17 (48.6%)	42	3 (25.0%)	3	6 (54.5%)	16	22 (48.9%)	61	42 (45.7%)	106
血液およびリンパ系障害	3 (8.8%)	5	4 (11.4%)	9	0	0	1 (9.1%)	1	4 (8.9%)	6	8 (8.7%)	15
発熱性好中球減少症	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
低色素性貧血	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
リンパ節症	1 (2.9%)	3	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	3	1 (1.1%)	3
好中球減少症	2 (5.9%)	2	4 (11.4%)	4	0	0	1 (9.1%)	1	3 (6.7%)	3	7 (7.6%)	7
血小板減少症	0	0	1 (2.9%)	3	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	3
耳および迷路障害	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
回転性めまい	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
胃腸障害	5 (14.7%)	8	2 (5.7%)	2	0	0	3 (27.3%)	3	8 (17.8%)	11	10 (10.9%)	13
便秘	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
下痢	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
悪心	4 (11.8%)	5	1 (2.9%)	1	0	0	2 (18.2%)	2	6 (13.3%)	7	7 (7.6%)	8
口内炎	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
嘔吐	2 (5.9%)	2	0	0	0	0	0	0	2 (4.4%)	2	2 (2.2%)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (11.8%)	8	4 (11.4%)	4	0	0	1 (9.1%)	1	5 (11.1%)	9	9 (9.8%)	13
無力症	1 (2.9%)	2	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	1 (2.2%)	2	2 (2.2%)	3
悪寒	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
疲労	1 (2.9%)	3	1 (2.9%)	1	0	0	1 (9.1%)	1	2 (4.4%)	4	3 (3.3%)	5
インフルエンザ様疾患	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
末梢性浮腫	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1

System organ Class Preferred Term	FL (N=34) n (%)		DLBCL (N=35) n (%)		MCL (N=12) n (%)		Other indolent NHL (N=11) n (%)		FL and Other indolent NHL (N=45) n (%)		Total (N=92) n (%)	
末梢腫脹	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
発熱	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
免疫系障害	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
過敏症	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
感染症および寄生虫症	2 (5.9%)	2	5 (14.3%)	9	0	0	2 (18.2%)	3	4 (8.9%)	5	9 (9.8%)	14
気管支炎	0	0	2 (5.7%)	2	0	0	0	0	0	0	2 (2.2%)	2
陰部帯状疱疹	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
細菌性扁桃炎	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
気管炎	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
上気道感染	2 (5.9%)	2	1 (2.9%)	2	0	0	0	0	2 (4.4%)	2	3 (3.3%)	4
尿路感染	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
傷害、中毒および処置合併症	4 (11.8%)	5	4 (11.4%)	6	2 (16.7%)	2	2 (18.2%)	3	6 (13.3%)	8	12 (13.0%)	16
注入に伴う反応	4 (11.8%)	5	4 (11.4%)	6	2 (16.7%)	2	2 (18.2%)	3	6 (13.3%)	8	12 (13.0%)	16
臨床検査	4 (11.8%)	5	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	4 (8.9%)	5	5 (5.4%)	6
血中クレアチニン増加	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
血中免疫グロブリン G 減少	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
心電図 QT 延長	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
好中球数減少	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
血小板数減少	1 (2.9%)	2	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	2	1 (1.1%)	2
代謝および栄養障害	1 (2.9%)	1	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	2 (2.2%)	2

System organ Class Preferred Term	FL (N=34) n (%)		DLBCL (N=35) n (%)		MCL (N=12) n (%)		Other indolent NHL (N=11) n (%)		FL and Other indolent NHL (N=45) n (%)		Total (N=92) n (%)	
食欲減退	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
低マグネシウム血症	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
筋力低下	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
骨髄異形成症候群	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
神経系障害	1 (2.9%)	2	4 (11.4%)	6	0	0	2 (18.2%)	2	3 (6.7%)	4	7 (7.6%)	10
浮動性めまい	0	0	1 (2.9%)	2	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	2 (2.2%)	3
味覚不全	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
頭痛	1 (2.9%)	1	3 (8.6%)	3	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	4 (4.3%)	4
末梢性ニューロパチー	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
錯感覚	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
精神障害	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
不眠症	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
勃起増強	0	0	0	0	1 (8.3%)	1	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.9%)	1	1 (2.9%)	1	0	0	1 (9.1%)	1	2 (4.4%)	2	3 (3.3%)	3
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
呼吸困難	0	0	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
湿性咳嗽	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
皮膚および皮下組織障害	2 (5.9%)	4	1 (2.9%)	1	0	0	1 (9.1%)	2	3 (6.7%)	6	4 (4.3%)	7
脱毛症	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	2	1 (2.2%)	2	1 (1.1%)	2

System organ Class Preferred Term	FL (N=34) n (%)		DLBCL (N=35) n (%)		MCL (N=12) n (%)		Other indolent NHL (N=11) n (%)		FL and Other indolent NHL (N=45) n (%)		Total (N=92) n (%)	
発疹	1 (2.9%)	2	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	1 (2.2%)	2	2 (2.2%)	3
斑状丘疹状皮疹	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
血管障害	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1
低血圧	1 (2.9%)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1	1 (1.1%)	1

MedDRA version 24.0
1 つの基本語内で 2 件以上の TEAE を発現した患者は、その基本語に 1 例として計上する。
1 つの SOC に対して 1 件以上の TEAE を発現した患者は、その SOC に対して 1 件として計上する。
各投与群の 1 列目：該当する TEAE を発現した患者数（割合）、2 列目：TEAE の件数。
割合は患者数に基づく。
Source: モジュール 5.3.5.2、MOR208C201 CSR Table 14.3.1.5.2.1

5. MOR208C107 試験（参考資料、モジュール 5.3.3.2）

試験の標題：新たにびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と診断された患者を対象に、R-CHOP にタファシタマブを追加投与又は R-CHOP にタファシタマブ+レナリドミドを追加投与したときの安全性及び予備的有効性を評価する第 1b 相、非盲検、ランダム化試験（First-MIND 試験）

本試験実施時の開発コード MOR00208 は INCMOR 0208 に変更となった。本 2.7.6 は現在の開発コード INCMOR 0208 の医薬品一般的名称（日本名）であるタファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）を用いて記載する。

本 2.7.6 はデータカットオフ日 20■年▮月■日の最終報告書に基づいて作成した。

治験実施施設及び地域：34 施設。内訳は米国 8 施設、EU8 ヵ国 26 施設（オーストリア、ベルギー、チェコ、フランス、ドイツ、イタリア、ポルトガル及びスペイン）であった。

試験期間：2019 年 12 月 11 日～2022 年 8 月 10 日（最終被験者の最終来院日）

試験の相：第 1b 相

目的

主要目的

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（R-CHOP）に加えて本薬を投与した場合、並びに R-CHOP に加えて本薬+レナリドミド（LEN）を投与した場合の安全性及び忍容性を評価する。

主な副次的目的

R-CHOP に加えて本薬を投与した場合、及び R-CHOP に加えて本薬+LEN を投与した場合の有効性（Lugano 基準 2014 年に基づく）を評価する。

副次目的

1. R-CHOP に本薬を追加投与した場合、及び R-CHOP に本薬+LEN を追加投与した場合の長期安全性及び忍容性を評価する。
2. R-CHOP に本薬を追加投与した場合、及び R-CHOP に本薬+LEN を追加投与した場合の長期有効性を評価する。
3. 各投与群における本薬の薬物動態（PK）プロファイルを評価する。
4. 各投与群における本薬の潜在的な免疫原性を評価する。

探索的目的

1. 血中循環腫瘍デオキシリボ核酸（ctDNA）の連続評価により残存腫瘍量を評価する。
2. R-CHOP に加えて本薬を投与した場合、又は R-CHOP に加えて本薬+LEN を投与した場合の潜在的な分子マーカー又は細胞マーカーと有効性との関連性を評価する。

試験デザイン

本試験は、新たにびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）と診断された成人患者を対象に、R-CHOP に本薬を追加投与又は R-CHOP に本薬+LEN を追加投与したときの安全性及び予備的有効性を評価する第 1b 相試験の多施設共同、非盲検、ランダム化試験である。66 例がランダム化され、R-CHOP に本薬を追加投与する群（T+R-CHOP 群）又は R-CHOP に本薬及び LEN を追加投与する群（T+L+R-CHOP 群）に 1：1 の比率で割り付けられた。

スクリーニング期間は、同意説明文書（ICF）への署名日からランダム化割付け日までの最長 21 日間とした。投与期間は治験薬の初回投与（サイクル 1 の 1 日目）から開始し、21 日間を 1 サイクルとして最大 6 サイクルとした。投与終了（EOT）は、患者が開始した最後の投与サイクルの 21 日目と定義した。EOT 又は治験薬投与の早期中止来院は EOT の 6±2 週間後とし、EOT 来院後 18 ヵ月後に追跡調査期間を完了した。追跡調査期間中、試験終了（EOS）又は病勢進行（PD）若しくは再発まで約 3 ヵ月毎に臨床的腫瘍評価を行い、コンピュータ断層撮影（CT）検査を約 6 ヵ月毎に実施した。

試験デザインは safety run-in フェーズと main フェーズの 2 期から成る。

Safety run-in フェーズ：

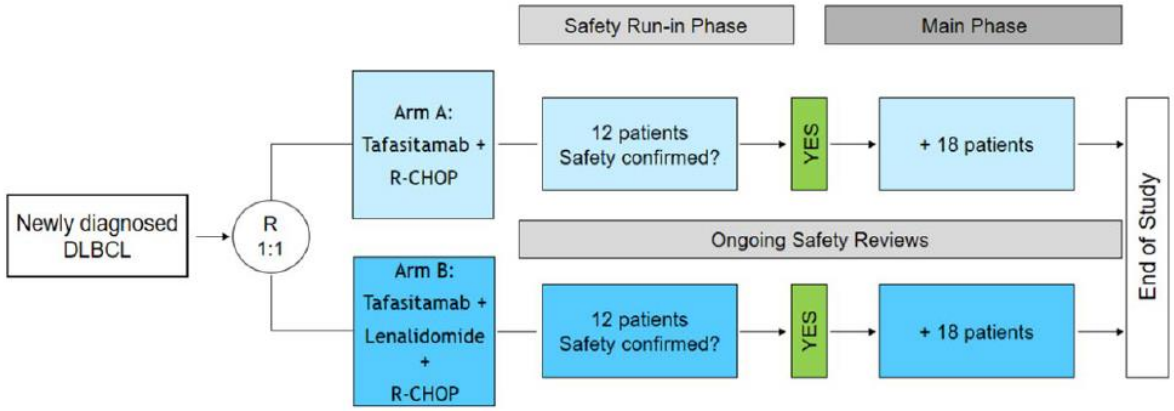
R-CHOP への本薬の追加及び R-CHOP への本薬+LEN の追加はこれまでの臨床試験で評価されていなかったため、各投与群 12 例の safety run-in フェーズを設けた。Safety run-in 期間中には、安全性委員会及び独立データ安全性モニタリング委員会（iDSMB）が定期的に安全性を評価した。

Main フェーズ：

Safety run-in フェーズ期間中には、いずれの群でも予測できない安全性シグナルは認められなかったため、各投与群への追加の被験者登録を継続した。治験実施計画書では 18 例を登録する予定であったが、21 例が登録された。

EOS：

全ての被験者が EOS 来院又は追跡調査期間の早期中止来院を完了した時点を EOS とした。安全性モニタリングは、定期的な治験依頼者の安全性レビュー会議により継続的に実施した。安全性データの詳細なレビュー及び中止基準のモニタリングは、治験依頼者の代表者及び少なくとも 2 名の治験責任（分担）医師の代表者で構成される安全性委員会、並びに規定の時点で安全性データをレビューした独立した血液専門医で構成される iDSMB によって実施した。



治験フローチャート：

被験者数（計画時及び解析時）

本試験では約 60 例をランダム化する予定であった。66 例（各投与群 33 例）を本試験の投与群にランダムに割り付けた。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

対象集団には未治療で新たに DLBCL と診断され、組織学的に確認された患者を含めた。

主な選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を選択した。

1. 年齢が 18 歳以上である。
2. 文書での同意を取得している。
3. 未治療で新たに診断され、組織学的に確認された DLBCL、非特定型（NOS）である。
4. レトロスペクティブな中央病理検査及び相関性試験用の腫瘍組織を本試験への参加の補助資料として提供することができる。
5. 測定可能病変を 1 つ以上有する。スクリーニング時に、病変の最大横径が 1.5 cm 以上かつ最大垂直径が 1.0cm 以上である。
6. 米国東海岸臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンス・ステータスが 0～2 の患者。
7. 国際予後指標（IPI）が 2～5 の患者。
8. R-CHOP の治療が適応となる患者。
9. 心エコー又は心臓マルチゲート収集法（MUGA）スキャンで評価した LVEF が 50%以上である。
10. スクリーニング時に十分な血液学的機能、肝機能及び腎機能を有する患者。
11. 以下の要件を満たす妊娠する可能性のある女性（FCBP）患者。
    a. 妊娠していないことが確認されている。
    b. 授乳及び卵子の提供を控える。
    c. 本試験期間中及び治験薬投与終了後に継続的な妊娠検査を受けることに同意する。
    d. 異性との性交渉を継続的に控える又は効果の高い避妊法を継続的に使用することに同意し遵守することができる。

       FCBP との性交渉がある男性患者の場合は、有効なバリア避妊法を継続して使用する。男性患者は、本試験参加中及び治験薬の最終投与後 3 ヵ月間、又は R-CHOP は各国のガイドラインのいずれか長い方の期間にわたって精子を提供してはならない。
    e. 血栓塞栓性事象の適切な予防及び／又は治療（アスピリン 70～325 mg／日又は低分子量ヘパリンなど）を受けることができ、その意思がある患者。

主な除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本試験の対象から除外した。

1. 世界保健機関のリンパ系腫瘍分類（2016 年）に基づくその他の組織型のリンパ腫［例：原発性縦隔（胸腺）大細胞型 B 細胞、既知のダブル又はトリプルヒットリンパ腫、バーキットリンパ腫］を有する患者。
2. 形質転換 NHL 及び／又は複合リンパ腫の所見がある。
3. 他の疾患に対する骨髄の 25%以上の放射線療法歴又はアントラサイクリン療法歴がある患者。
4. 非血液学的悪性腫瘍の既往歴を有する者。ただし、以下を除く。
    a. 治癒目的で治療された悪性腫瘍で、スクリーニング前 2 年を超えて活動性疾患のエビデンスがない。

b. 現在疾患のエビデンスがなく、適切に治療された悪性黒子型黒色腫又は適切にコントロールされた非黒色腫皮膚癌。

c. 現在疾患のエビデンスがない、適切に治療された上皮内癌。

5. 6ヵ月以内の心筋梗塞、又は生命を脅かす不整脈に対して継続的な維持療法を必要とするうっ血性心不全の既往歴がある患者。

6. 以下に該当する患者

a. C型肝炎検査陽性の患者。

b. 慢性B型肝炎ウイルス（HBV）感染の検査結果が陽性の患者。

c. ヒト免疫不全ウイルスによる活動性ウイルス感染の血清反応陽性が既知又は既往がある。

d. スクリーニング時に活動性の細菌感染、ウイルス感染、真菌感染、マイコバクテリア感染又はその他の感染が確認されている患者。

e. 中枢神経系（CNS）へのリンパ腫浸潤が確認されている患者。

f. 治験責任（分担）医師が本試験への参加を妨げる、又は同意する患者の能力を損なうと判断した臨床的に意義のある心血管疾患、CNS疾患及び／又はその他の全身性疾患の既往歴又はエビデンスを有する。

治験薬及び投与方法

投与期間は各サイクル21日間で6サイクルとし、全体の投与期間は約18週間であった。

被験薬（本薬）、用法及び用量、投与期間、ロット番号

21日間サイクルの投与1日目、8日目及び15日目に、本薬12 mg/kgを6サイクル静脈内投与した。本薬の減量は認められなかった。注入に伴う反応の予防薬（アセトアミノフェン、抗ヒスタミン薬及びグルココルチコステロイドの経口投与）は、禁忌でない限り本薬の各投与開始30～60分前に投与した。治験依頼者は市販のLEN10、15及び25 mg経口投与用カプセルを実施医療機関に提供した。本薬+LEN+R-CHOP群の被験者には、開始用量25 mgのLENを21日間サイクルの投与1～10日目に連日、6サイクル服用させた。毒性に対する用量変更は一段階を5 mgとし、10 mgまで可能とした。

ロット番号：

本薬（200 mg/バイアル）：[redacted]、[redacted]、[redacted]

LEN（10 mg）：[redacted]、[redacted]

LEN（15 mg）：[redacted]、[redacted]

LEN（25 mg）：[redacted]、[redacted]、[redacted]

併用薬（R-CHOP）、用法及び用量、投与期間

R-CHOPは本試験対象集団の標準治療であり、治験実施医療機関のガイドラインに従って投与した。21日間サイクルの投与1日目の本薬投与の約30分後に、リツキシマブ（375 mg/m^2）又は同等の既承認のバイオ後続品を静脈内投与した。また、リツキシマブ投与終了の約30分後にCHOP療法を投与した。CHOP療法は21日間サイクルの投与1日目に、シクロホスファミド（750 mg/m^2）、ドキソルビシン（50 mg/m^2）及びビンクリスチン［1.4 mg/m^2（最大用量2 mg）］をそれぞれ静脈内投与し、投与1～5日目にprednisone／プレドニゾロン（100 mg/日）を経口投与した。CHOP療法（prednisone／プレドニゾロン100 mg又は同等品、経口又は静脈内投与）の一部である投与1日目のステロイド投与は、本薬投与前に追加の前投薬として使用してもよいこととした。

評価項目

主要評価項目

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び重症度を評価する。

重要な副次評価項目

1. EOT 時の客観的奏効率（ORR）を評価する。
2. EOT 時の代謝的 PET 陰性完全奏効（CR）率を評価する。

副次評価項目

1. 追跡調査期の有害事象（AE）の発現割合及び重症度を評価する。
2.
   a. EOS までの最良 ORR を評価する。
   b. EOS までの代謝的 PET 陰性 CR 率を評価する。
   c. 12 ヵ月及び 24 ヵ月時点での無増悪生存期間（PFS）を評価する。
   d. 12 ヵ月及び 24 ヵ月時点での無イベント生存期間（EFS）を評価する。
   e. 次のリンパ腫治療までの期間（TTNT）を評価する。
   f. 12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の全生存期間（OS）を評価する。
3. 本薬の血清中濃度［各サイクルの 1 日目のトラフ濃度（C_{trough}）及び最高血清中濃度（C_{max}）］を評価する。
4. 抗タファシタマブ抗体が発現した被験者の数及び割合、並びに半定量的抗体価を評価する。

探索的評価項目

1. 来院別の ctDNA の記述統計量を評価する。
2. 以下のマーカーの評価項目との関連性を評価することがある。
   a. 評価項目
   - ORR
   - PFS

   b. マーカー：以下の分子及び／又は細胞マーカー。
   - 起源細胞。
   - 腫瘍細胞上の定量的及び半定量的 CD19 発現（診断的生検及び可能であれば進行／再発時）。
   - 腫瘍細胞上の定量的及び半定量的 CD20 発現（診断的生検及び可能であれば進行／再発時）。

統計手法

被験者数の設定

本試験は主に安全性を評価するために実施した第 1b 相試験であるため、症例数算出のための正式な統計的仮説検定は設定しなかった。

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）は、いずれかの投与群にランダム化割付けされた全ての被験者を含めた。安全性解析対象集団（SAF）は、いずれかの治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）は FAS の全ての被験者のうち、いずれかの治験薬の投与量が 0 ではなく、かつベースライン後に有効性評価が 1 回以上行われ、有効性解析に影響を及ぼすような治験実施計画書からの重大な逸脱は認められない被験者と定義した。PK 解析対象集団には本薬の投与を 1 回以上受け、かつ定量可能な血清中タファシタマブ濃度が 1 回以上得られた全ての被験者を含めた。免疫原性解析対象集団（IAS）には本薬の投与を 1 回以上受け、投与量が 0 ではなく、かつ有効な抗タファシタマブ抗体の評価を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。

解析方法

安全性

SAF を対象に安全性の解析を行った。全ての AE の記述統計量を示した。AE の要約表は 1 件以上発現した被験者の症例数及び発現割合、並びに ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 24.0 を用いて示し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）毎の事象の合計を投与群別に示した。バイタルサインは記述統計量を用いて投与群別に示し、臨床的に異議のある異常値を一覧にした。併用薬は、WHO Drug Global の辞書用語（2021 年 3 月作成）を用いてコーディングして投与群別に示した。臨床検査値の評価は記述統計量を示すとともに、スパゲッティ・プロット及びボックスプロットで結果を示した。

有効性

FAS 及び PPS を対象として、EOT 時の ORR 及び最良 ORR の解析を投与群別及び全体で示した。

1. EOT 時に CR／部分奏効（PR）／安定（SD）／PD／評価不能（NE）であった被験者の症例数及び割合。
2. EOS までの ORR に分類される被験者の症例数及び割合と 95%信頼区間（CI）（Clopper-Pearson 正確法を用いる）。
3. 本試験での EOS までの ORR としての最良効果が CR/PR/SD/PD/NE であった被験者の症例数及び割合。

EOT 時の ORR 及び最良の ORR 解析は、放射線学的効果判定を考慮した。奏効期間（DoR）、CR 期間（DoCR）、OS、TTNT 及び EFS の評価項目はカプラン・マイヤー解析を実施し、プロットを作成した。EOT 時に一次難治性（投与期間中に CR 又は PR が認められなかった患者、EOT 後 6 ヵ月以内に DLBCL により PD 又は死亡した患者、EOT 時に PD が認められた患者）であった被験者の症例数及び割合を求めた。

薬物動態

血清中濃度－時間プロファイルを用いて、各投与群及び全体の本薬の血清中濃度データを要約し記述統計量を算出した。

免疫原性

抗タファシタマブ抗体の発現割合について、各投与群別及び全体での記述統計量を要約した。

バイオマーカー

FAS の投与群別及び全体で各バイオマーカーの記述統計量を要約した。さらに、各投与群の各バイオマーカーのサブグループ別に EOT 時の ORR、EOS までの最良 ORR 及び PFS 評価項目との関係を Clopper-Pearson の正確法及びカプラン・マイヤー法を用いて解析した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

いずれかの投与群にランダム化された被験者は 66 例であり、内訳は T+R-CHOP 群 33 例、T+L+R-CHOP 群 33 例であった。いずれかの治験薬の投与を 1 回以上受け、FAS 及び SAF に含まれた被験者は 66 例であった。PPS に含まれた被験者は 56 例であり、内訳は T+R-CHOP 群 33 例中 29 例（87.9%）及び T+L+R-CHOP 群 33 例中 27 例（81.8%）であった。ランダム化された被験者のうち 10 例を PPS から除外した。理由は中央病理判定で DLBCL NOS が確認されなかった 66 例中 6 例（9.1%）、ベースライン後の有効性評価が行われなかった 1 例（1.5%）、有効性に影響を及ぼす重要な治験実施計画書からの逸脱 66 例中 3 例（4.5%）であった。ランダム化された被験者のうち、血清中タファシタマブ濃度が定量できなかった被験者及び有効な抗タファシタマブ抗体が治験期間を通して測定されなかった被験者は T+R-CHOP 群の 33 例中 1 例（3.0%）のみであり、PK 解析集団並びに IAS 解析集団から除外した。

FAS、SAF 及び PPS の人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群間で同様であった。PPS の人口統計学的特性は FAS 及び SAF と同様であった。人口統計学的特性及び病歴は投与群間で類似しており、性別（女性 57.6%、男性 42.4%）及び年齢の中央値（64.5 歳）も類似していた。両群のベースラインの疾患特性は進行期であり、Ann Arbor 病期の III 又は IV の被験者が 33 例中 31 例（93.9%）［内訳は T+R-CHOP 群 12 例中 8 例（66.7%）及び T+L+R-CHOP 群 11 例中 9 例（81.8%）、以下同順］であり、LDH 高値の被験者の割合［33 例中 23 例（69.7%）及び 33 例中 24 例（72.7%）］と一致していた。FAS の約半数に巨大病変が認められ［33 例中 14 例（42.4%）］及び 33 例中 15 例（45.5%）］、約半数に節外病変が複数認められた［33 例中 16 例（48.5%）及び 33 例中 15 例（45.5%）］。

曝露状況

ランダム化された 66 例中 52 例（78.8%）［T+R-CHOP 群 33 例中 27 例（81.8%）及び T+L+R-CHOP 群 33 例中 25 例（75.8%）、以下同順］は治験実施計画書に従って治験薬の投与を完了した。全ての治験薬投与を早期に中止した被験者は 6 例（9.1%）［33 例中 4 例（12.1%）及び 33 例中 2 例（6.1%）］であった。中止理由は AE3 例（4.5%）［2 例［6.1%］及び 1 例（3.0%）］及び被験者による同意撤回 3 例（4.5%）［2 例（6.1%）及び 1 例（3.0%）］であった。本試験開始から 21 日以内に治験薬の投与を中止した被験者は 4 例（6.1%）［各 33 例中 2 例（6.1%）］であった。少なくとも 1 つの治験薬投与を早期に中止した被験者は 8 例（12.1%）［33 例中 2 例（6.1%）及び 33 例中 6 例（18.2%）］であった。中止理由は、AE7 例（10.6%）［33 例中 2 例（6.1%）及び 33 例中 5 例（15.2%）］及び COVID-19 と診断されかつ検査で陽性 1 例（1.5%）［T+L+R-CHOP 群のみ 33 例中 1 例（3.0%）］であった。

安全性

本試験に登録された 66 例全例に TEAE が発現した。

TEAE の大半はグレード 1（T+R-CHOP 群 217 件/590 件及び T+L+R-CHOP 群 223 件/658 件、以下同順）又はグレード 2（205 件/590 件及び 197 件/658 件）であった。被験者の大半（81.8%及び 90.9%）にグレード 3 以上の TEAE が発現した。グレード 3 以上の血液毒性（好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症）の発現割合は、T+L+R-CHOP 群の方が T+R-CHOP 群よりも数値的に高かったが、グレード 3 以上の非血液毒性の発現割合は両投与群で同程度であった。グレード 3 以上の発熱性好中球減少症の発現割合は両投与群で同じ（18.2%）であり、大半の被験者が 14 日以内に回復した。グレード 3 以上の感染は T+R-CHOP 群 33 例中 2 例（6.1%）に認められたが、T+L+R-CHOP 群では発現しなかった。いずれかの投与群で 60%以上に発現した TEAE は好中球減少症［T+R-CHOP 群 33 例中 20 例（60.6%）及び T+L+R-CHOP 群 33 例中 28 例（84.8%）、以下同順］及び貧血［33 例中 17 例（51.5%）及び 33 例中 20 例（60.6%）］であり、多くがグレード 3 以上の TEAE であった。

治験責任（分担）医師により治験薬（本薬、LEN、R-CHOP のいずれかのみ、又はこれらの薬剤の組合わせ、以下同じ）との関連ありと判断された TEAE は T+L+R-CHOP 群 33 例中 32 例（97.0%）及び T+R-CHOP 群 33 例中 31 例（93.9%）、以下同順］であり、治験薬と関連ありグレード 3 以上の TEAE の発現割合は 33 例中 30 例（90.0%）及び 33 例中 24 例（72.7%）であり、治験薬と関連ありの TEAE 及び治験薬と関連ありのグレード 3 以上の TEAE の発現割合は、ともに T+L+R-CHOP 群の方が T+R-CHOP 群よりも高かった。SAE は各投与群の約半数の患者に発現し、発現割合は 33 例中 17 例（51.5%）及び 33 例中 14 例（42.4%）であった。発現割合の高かった重篤な有害事象（SAE）は、発熱性好中球減少症が各群 5 例（15.2%）、好中球減少症が各群 2 例（6.1%）であった。

治験責任（分担）医師により治験薬との関連ありと判断された SAE の発現割合は、各投与群で 33 例中 11 例（33.3%）であり同程度であった。本薬のみに関連する SAE を発現した被験者はいなかった。R-CHOP に関連する SAE の発現割合は、T+L+R-CHOP 群 33 例中 3 例（9.1%）より T+R-CHOP 群 33 例中 9 例（27.3%）で高かった。治験責任（分担）医師により LEN との関連性が否定できないと判断された SAE は T+L+R-CHOP 群で 2 例に発現した。

死亡した被験者は 66 例中 6 例（9.1%）であり、死因の内訳は SAE5 例（7.6%）及び PD1 例（1.5%）であった。死亡に至った SAE は T+R-CHOP 群 33 例中 2 例（6.1%）及び T+L+R-CHOP 群 33 例中 1 例（3.0%）に発現した。SAE により死亡した 5 例（7.6%）のうち、3 例（4.5%）は治験薬の投与期間中に死亡し（T+R-CHOP 群で尿路性敗血症及び敗血症、T+L+R-CHOP 群で SAE の COVID-19 肺炎）、2 例（3.0%）は追跡調査期間に死亡した（いずれも重篤な non-TEAE の COVID-19 肺炎で各投与群 1 例に発現）。追跡調査期間には PD による死亡が 1 例（1.5%）に発現した。

T+R-CHOP 群の 1 例（3.0%）では、本試験期間内に発現した特に注目すべき有害事象（AESI）として本薬投与後にグレード 3 の SAE の腫瘍崩壊症候群が発現した。本事象は治験責任（分担）医師により本薬及び R-CHOP との関連が疑われると判断された。治験薬の投与中止に至った TEAE は T+R-CHOP 群 33 例中 2 例（6.1%）及び T+L+R-CHOP 群 33 例中 1 例（3.0%）に発現した。本薬の休薬に至った TEAE は T+R-CHOP 群 33 例中 9 例（27.3%）及び T+L+R-CHOP 群 33 例中 7 例（21.2%）に発現した。

臨床検査値の評価では、いずれの投与群でも治験薬の安全性プロファイルに影響を及ぼす臨床的に意味のある安全性所見は認められなかった。

<u>有効性</u>

EOT 時の ORR は、T+R-CHOP 群及び T+L+R-CHOP 群でそれぞれ 75.8%（95%CI：57.7～88.9）及び 81.8%（95%CI：64.5～93.0）であった。全解析対象集団（FAS 及び PPS）を通じて ORR の結果は類似していた。EOT 時の ORR 及び全来院を通じた最良効果は T+L+R-CHOP 群の方が T+R-CHOP 群よりも高く、また、このことは DoR で T+L+R-CHOP 群で延長を示したことを含めて、DoR、DoCR、PFS 及び OS 率の一貫した結果によって裏付けられた。CR の割合は T+L+R-CHOP 群よりも T+R-CHOP 群が高かった。

EOS 時の 最良総合効果に基づく ORR は高く、92.4%（66 例中 61 例）［T+R-CHOP 群 90.9%（33 例中 30 例）及び T+L+R-CHOP 群 93.9%（33 例中 31 例）、以下同順］、CR 率は 77.3%（66 例中 51 例）［84.8%（33 例中 28 例）及び 69.7%（33 例中 23 例）］であった。EOS 時の腫瘍縮小効果は、T+L+R-CHOP 群よりも T+R-CHOP 群が高かった。PET/CT 又は PET/MRI による EOS までの CR 率は、84.8%（95%CI：68.1～94.9%）及び 69.7%（95%CI：51.3～84.4）であった。

PFS イベント（PD 又は原因を問わない死亡）は、T+R-CHOP 群 33 例中 8 例（24.2%）、T+L+R-CHOP 群 33 例中 7 例（21.2%）に発現した。PFS 中央値は未達であった。12 ヵ月時点の PFS 推定値は T+R-CHOP 群 83.1%（95%CI：64.0～92.6）及び T+L+R-CHOP 群 76.8%（95%CI：57.1～88.3）であり、24 ヵ月時点の PFS 推定値は T+R-CHOP 群 72.7%（95%CI：52.7～85.3）及び

T+L+R-CHOP 群 76.8%（95%CI：57.1～88.3）と同程度であった。PFS の結果は解析対象集団（FAS 及び PPS）間で類似していた。

EFS イベントは各投与群の 33 例中 10 例（30.3%）に発現した。EFS の中央値は未達であった。12 ヵ月時点の EFS 推定値は T+R-CHOP 群 77.4%（95%CI：58.4～88.5）及び T+L+R-CHOP 群 68.8%（95%CI：48.6～81.4）（以下同順）、24 ヵ月時点の EFS 推定値は 67.7%（95%CI：48.4～81.2）及び 68.8%（95%CI：48.6～81.4）であった。

OS イベントは T+R-CHOP 群 33 例中 4 例（12.1%）及び T+L+R-CHOP 群 33 例中 2 例（6.1%）に発現した。OS の中央値は未達であった。12 ヵ月及び 24 ヵ月時点での OS の推定値は、T+R-CHOP 群［12 ヵ月目及び 24 ヵ月目でそれぞれ 90.3%（95%CI：72.9～96.8）、以下同順］及び T+L+R-CHOP 群［それぞれ 93.8%（95%CI：77.3、98.4）］であった。OS の結果は解析対象集団（FAS 及び PPS）間で類似していた。

TTNT イベントは T+R-CHOP 群 33 例中 9 例（27.3%）及び T+L+R-CHOP 群 33 例中 10 例（30.3%）に発現し、投与群間で同程度であった。打ち切りとなった被験者は、T+R-CHOP 群 24 例中 22 例（91.7%）及び T+L+R-CHOP 群 23 例中 21 例（91.3%）（以下同順）であり、大半の被験者はイベントを発現することなく試験を完了した。12 ヵ月時点の TTNT 推定値は 77.4%（95%CI：58.4～88.5）及び 71.9%（95%CI：52.9～84.3）、24 ヵ月時点の TTNT 推定値は 71.0%（95%CI：51.6～83.7）及び 68.8%（95%CI：49.7～81.8）であった。

薬物動態

本薬の血清中濃度はサイクル 3 までに定常状態に達し、EOT 後に徐々に低下した。本薬の血清中濃度は投与群間で同程度であった。

免疫原性

抗薬物抗体（ADA）は 65 例中 1 例（1.5%）で検出され、抗タファシタマブ抗体の発現割合は低かった。抗タファシタマブ抗体の存在は本薬の PK に影響を及ぼさず、被験者の安全性及び有効性の結果に直接的な影響を及ぼさなかった。治験薬の投与により抗タファシタマブ抗体発現が誘導又は促進された被験者はいなかった。

バイオマーカー

B 細胞、T 細胞及びナチュラルキラー（NK）細胞数の中央値は、全てのサイクルの投与群間で同程度であった。来院日別の B 細胞、T 細胞及び NK 細胞数の中央値は、初回投与後（サイクル 1 の投与 8 日目）に 3 種類の細胞の全てが減少した。NK 細胞数及び T 細胞数は EOT までにベースライン値に回復したが、B 細胞数は低値又は検出不能のままであった。B 細胞数の減少は治験薬投与で予想されたとおりであり、追跡調査来院（投与中止 6 ヵ月後）までにベースライン値に回復する傾向が認められた。ORR とバイオマーカーの相関では、全体及び投与群別の ORR の結果は全てのバイオマーカーサブクラスで同様であった。全体及び投与群別では、いずれのバイオマーカーサブグループでも PFS の中央値に達せず、95%CI も求められなかった。

結論

本薬+R-CHOP 及び本薬+LEN+R-CHOP の治療法は新たに DLBCL と診断された未治療の成人患者にとって AE の負担が管理可能範囲内の安全な治療の選択肢であることが示された。本薬＋LEN の追加投与又は本薬単剤の追加投与は、標準治療の R-CHOP の投与を妨げなかった。臨床的な有効性の結果は予想された内容であり、いずれの治験薬にも治療の妨げとなる作用は認められなかった。これらの結果は新たに DLBCL と診断された患者を対象とした本薬+LEN+R-CHOP 併用療法の第 3 相の開発を支持するものである。

6. MOR208C202 試験（参考資料、モジュール 5.3.5.2）

試験の標題：MOR00208（ヒト化 Fc 改変抗 CD19 抗体）の再発及び難治性 B 細胞急性リンパ性白血病（B-ALL）患者を対象とした第 2a 相、単群、非盲検試験

本試験実施時の開発コード MOR00208 は INCMOR 0208 に変更となった。本 2.7.6 は現在の開発コード INCMOR 0208 の医薬品一般的名称（日本名）であるタファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）を用いて記載する。

治験実施施設及び地域：3 施設、米国

試験期間：2013 年 4 月 ■ 日～2015 年 3 月 ■ 日（最終の被験者来院日）

試験の相：第 2a 相

目的

主要目的

本薬の単剤静脈内（IV）投与時の抗腫瘍活性を評価する。

副次目的

1. 奏効期間を評価する。
2. 本薬の安全性及び忍容性を検討する。
3. 本薬の薬物動態（PK）、薬力学及び免疫原性の可能性を評価する。

試験デザイン

本試験は再発又は難治性 B-ALL の成人患者を対象として、本薬の有効性及び安全性を評価する多施設共同、単群、非盲検、第 2a 相試験である。再発又は難治性の B-ALL の患者 30 例の登録を計画した。本試験に組み入れた最初の 5 例は、サイクル 1 の 1 日目から 2 日目の手順が完了するまで、治験実施医療機関に一晩入院する必要があった。サイクル 1 及びサイクル 2 の期間中は、各サイクル 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目及びサイクル 1 の 4 日目の計 9 回投与することとした。各サイクルの終了後に疾患の状態を評価した［必要時、22 日目のコンピュータ断層撮影（CT）を用いて評価した］。継続投与では、4 週ごとに反応を評価した。

本薬の投与後の反応は、完全寛解（CR）、血球数回復が不完全な CR（CRi）、部分寛解（PR）又は進行（PD）に分類した。本薬のサイクル 2 の後に最大効果が PR となった場合、PD が認められない被験者ではさらに 2 サイクル（28 日間の各サイクルの 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目に投与）、合計で最大 4 サイクルを投与することができた。更なる改善が認められない場合は、4 サイクル後に本薬の投与を中止した。本薬の最良効果が CR 又は CRi（サイクル 2、3 又は 4 後）であった被験者は、PD まで最長 3 ヵ月間又は最大 6 回まで 2 週間ごとに本薬を投与することができることとした。本薬の最終投与から約 1 週間後に全ての被験者が試験終了（EOS）来院を実施した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時の被験者数は 30 例であり、30 例が登録された。本薬を投与した被験者は 22 例であった。本試験を中止した被験者は 16 例、完了した被験者は 6 例であった。Intent-to-treat（ITT）解析対象集団、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団はそれぞれ 22 例であった。本薬の単剤療法で得られた有効性データに基づき、本試験の登録は 22 例で早期の終了となった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

以下の全ての基準を満たす患者を適格とした。

1. フィラデルフィア染色体陰性 B-ALL の前治療歴があり、1 種類以上の前治療後に進行した患者。フィラデルフィア染色体陽性 B-ALL の患者は、1 種類以上のチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性又は不耐容の場合にのみ組み入れることができる。
2. 16 歳以上の男性又は女性の患者。患者が 18 歳未満の場合、親／後見人の文書による同意に加えて、当該患者がアセント文書の内容を理解し署名する能力がなければならない。
3. B-ALL の診断が組織学的に確定している患者。
4. B 細胞免疫表現型を有する混合表現型急性白血病患者。
5. 米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンス・ステータスが 2 以下の患者。
6. 総ビリルビンが 2.0 mg/dL 以下の患者。
7. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 2.5 倍以下の患者。
8. クレアチニンが 2.0 mg/dL 以下の患者。
9. 妊娠可能な女性の場合、登録前の妊娠検査が陰性であり、治験期間中及び最終投与後 3 ヵ月間にわたりダブルバリア避妊法を使用するか、経口避妊薬とバリア避妊薬を併用することが確認されている、又は臨床的に立証された子宮全摘出術、卵巣摘出術又は卵管結紮術を受けていることが確認されている。
10. 男性の場合、妊娠可能な女性と性的活動がある場合は、治験期間中及び最終投与後 3 ヵ月間は有効なバリア避妊法を使用する。
11. 同意説明文書の内容を理解して署名することができ、治験実施計画書を遵守する能力がある患者。

主な除外基準

以下のいずれかの基準に該当する場合、対象から除外することとした。

1. 抗 CD19 抗体又はフラグメントによる治療歴を有する患者。
2. 治験薬の初回投与前 4 週間以内に抗 CD20 療法を受けた患者。
3. 3 ヵ月以内に同種幹細胞移植を受けた患者又は活動性の移植片対宿主病を有する患者。
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。
5. ニューヨーク心臓協会の心機能分類が III 又は IV の患者。
6. 過去 6 ヵ月以内に脳卒中又は心筋梗塞の既往がある患者。
7. 過去にヒト免疫不全ウイルス検査（ELISA 法又はウエスタンブロット法）が陽性であった患者。
8. 肝炎の血清学的検査が陽性の患者。

B 型肝炎ウイルス（HBV）：B 型肝炎表面抗原（HbsAg）又は抗 B 型肝炎コア抗体（抗 Hbc）陽性と定義される B 型肝炎の血清学的検査陽性を有する患者。抗 Hbc 陽性の患者は、B 型肝炎ウイルス DNA が検出されない場合に組入れ可能とする。

C 型肝炎ウイルス（HCV）：C 型肝炎血清検査陽性の患者［HCV-RNA が陰性であることが確認された場合を除き、抗 C 型肝炎ウイルス抗体（抗 HCV）陽性と定義する］。

9. 積極的な非経口治療を必要とする活動性のウイルス性、細菌性又は全身性真菌感染症を有する患者。
10. 他の原発性悪性腫瘍に対して治療薬の投与／化学療法を受けている、又は過去 5 年以内に手術、放射線、化学療法を含む治療を受けた患者（ただし、非浸潤性乳管癌、非黒色腫皮膚癌、治療を必要としない前立腺癌及び非浸潤性子宮頸癌を除く）。
11. 妊娠中又は授乳中の患者。
12. 治験薬の初回投与前 4 週間以内に大手術又は放射線療法を受けた患者。

治験薬及び投与方法

被験薬（本薬）、用法及び用量、投与期間、ロット番号

本薬は、滅菌水で再溶解する凍結乾燥製剤として提供された。本薬 12 mg/kg は 0.9%塩化ナトリウム注射液を含有する 250 mL 点滴バッグに希釈して点滴静注投与した。PD を認めない被験者では 28 日間を 1 サイクルとして最大 4 サイクルを投与し、奏効が認められた被験者ではさらに 3 ヵ月間で最大 6 サイクル投与した。

ロット番号：[redacted] 及び [redacted]

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当なし。

評価項目

有効性

主要評価項目は奏効率（ORR）とし、本薬の投与期間中に評価された最良効果により形態学的 CR、CRi 又は PR と評価された被験者の割合と定義した。また、副次評価項目として奏効期間、血液学的再発までの期間（CR 又は CRi が最初に認められてから末梢血中に白血病芽球が再出現するまでの期間、又は骨髄中の芽球の割合が 5%超）、微小残存病変（MRD）及び alloSCT を受けた被験者数及び割合、FcγRIIa 及び FcγRIIIa 遺伝子多型により層別化した ORR を評価した。

安全性

有害事象（AE）の発現割合及び重症度、ベースライン時のリンパ芽球上の CD19 発現により層別化した AE を評価した。また、FcγRIIa 及び FcγRIIIa 遺伝子多型により層別化した AE を評価した。

薬物動態

最高血清中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（T_{max}）、0 時間から最終定量可能時点までの濃度曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）、投与前のみかけのトラフ血清中濃度（Cpd）を評価した。

免疫原性

抗タファシタマブ抗体を発現した被験者の数及び割合、並びに陽性が確認された検体の抗タファシタマブ抗体価を評価した。

薬力学

B 細胞、T 細胞及びナチュラルキラー（NK）細胞の測定値の絶対値及びベースラインからの変化率を評価した。

統計手法

被験者数の設定

本試験の主要目的は臨床的に意味のある ORR を推定することである。本薬の再発／難治性 ALL での臨床開発を進めるためには、単剤療法の ORR が 20%以上であることを示す必要があり、ORR が 20%の場合の 95%信頼区間（CI）は 5%～35%であり、真の ORR は 0 より大きいことが示される。

解析対象集団

本薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者を ITT 解析対象集団に含めた。ベースライン後の効果判定がない被験者は PD と定義して ITT 解析対象集団に含めた。

本薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン後の安全性評価を 1 回以上受けた全ての被験者を安全性解析対象集団に含めた。本薬の投与を 1 回以上受けたが、投与後の安全性データが得られなかった被験者は安全性解析対象集団から除外した。

定量可能な血清中濃度が 1 回以上測定された全ての被験者を PK 解析対象集団に含めた。

解析方法

有効性

ITT 集団を対象として、試験期間中のいずれかの時点で得られた最良効果に基づいて本薬の ORR を推定した。さらに、ORR に対する正確な 95%CI を求めた。副次評価項目では、連続データは要約統計量、カテゴリカルデータは頻度表を用いて記述的に解析し、必要に応じて平均値又は割合の 95%CI を示した。連続量の定量的変数の要約では、被験者数（欠測値のない値）、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値、第 1 四分位値及び第 3 四分位値を含めた。カテゴリカル変数、定性的変数の要約には、特定のカテゴリーに属する被験者の頻度及び割合を含めた。

安全性

安全性の解析の解析には、安全性解析対象集団を用いた。安全性データは、AE が認められた被験者の割合、臨床検査値異常の割合、並びに心電図、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量として要約した。

薬物動態

PK 解析対象集団の PK の要約を示した。PK パラメータは、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。

免疫原性

免疫原性の解析には、安全性解析対象集団を用いた。

薬力学

薬力学的評価項目の解析には ITT 解析対象集団を用いた。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の年齢（中央値）は 52 歳（範囲：1[redacted]～7[redacted] 歳）、性別は男性 12 例（54.5%）、女性 10 例（45.5%）であった。ALL の診断からの期間の平均値は 37.7 ヵ月（SD：69.77 ヵ月）、中央値は 13.0 ヵ月（範囲：1.7～322.5 ヵ月）であった。被験者の大半（68.2%）は前駆 B 細胞急性リンパ芽球性白血病であった。

曝露状況

全 22 例は少なくとも 1 回の本薬の投与を受け、ITT 解析対象集団、安全性解析集団、PK 解析対象集団に含まれた。

有効性

本薬単剤療法による客観的奏効は 22 例中 2 例（CR1 例、CRi1 例）に認められ、ORR は 9.1%（95%CI：1.1～29.2%）であった。本薬の投与開始後 1 週間以内には、末梢血中の B 細胞数及び芽球数が急速に減少した（評価可能例 13 例中 12 例）ことから、再発／難治性 B-ALL 患者の本薬単剤療法の臨床効果での初期徴候が認められた。しかし、末梢血中の B 細胞数及び芽球数減少は測定可能な臨床的ベネフィットには至らなかった。被験者の大部分が PD によりサイクル 1 中に投与を中止した。本試験では ORR が低かったため、奏効期間及び血液学的再発までの期間に関して意義のある結論を導き出すことはできなかった。奏効した被験者のうち 1 例は試験期間中の最終評価時に MRD 陰性と判定された。さらに 1 例は本薬単剤療法に奏効した後に同種骨髄移植を受けることができた。

安全性

本薬単剤療法は、再発／難治性の ALL 患者集団でおおむね安全であり、忍容性は良好と考えられた。本薬の安全性プロファイルは、過去の試験及び治験薬概要書に記載されている情報と一致していた。

注入に伴う反応は 22 例中 13 例（59%）及び疲労 22 例中 9 例（41%）に発現した。注入に伴う反応（大半がグレード 1 又は 2）は全て初回投与期間中に発現し、同日中に回復した。主な血液学的 AE は発熱性好中球減少症及び血小板減少症 22 例中 5 例（それぞれ 23%）であった。グレード 3 以上の主な TEAE は発熱性好中球減少症 22 例中 5 例（22.7%）であった。本薬との因果関係は大半で否定された。

本薬との関連ありと判定された重篤な副作用は 4 例（18%）に 5 件発現し、内訳は硬化性胆管炎、真菌感染、肺臓炎及び 2 件の腫瘍崩壊症候群であった。治験薬との関連ありの死亡は硬化性胆管炎の SAE の 1 件であり、当該症例は劇症肝不全により死亡した。本薬との因果関係は否定できないが、当該被験者は急性 A 型肝炎を発症し、以前に急性 GVHD が疑われていたことから肝不全に至る可能性があった。

バイタルサインの軽微な変化のみが認められた。臨床的に意義があると判定された ECG の結果はなかった。

薬物動態

本薬の 7 回目及び 9 回目投与前の推定定常状態における平均血清中トラフ濃度は、各約 177 μg/mL 及び約 198 μg/mL であった。定常状態での C_{max} の平均濃度は、7 回目及び 9 回目投与後で各約 457 μg/mL 及び約 443 μg/mL と推定された。

本薬の初回投与後における T_{max} の平均値は 4.46 時間であり、これは注入に伴う反応などにより初回投与を中断した被験者の T_{max} 値に強く影響を受けたと考えられた。本薬の初回投与時の C_{max} の平均濃度は約 306 μg/mL であった。

本試験ではノンコンパートメント解析を用いた終末相消失半減期、クリアランス及び $AUC_{0-\infty}$ の算出は計画せず、実施しなかった。

免疫原性

抗タファシタマブ抗体が検出された被験者はいなかった。

薬力学

末梢血中の B 細胞系細胞数は、B 細胞数及び未成熟 B リンパ芽球数の合計とした。B 細胞数は 97.5%（>660 細胞/μL）の基準範囲を超えており、末梢性疾患を示唆していた。末梢血中 B 細胞

数／リンパ芽球数の経時的な個別変化を比較するために、全ての評価時点の細胞はベースライン値（サイクル 1 の 1 日目）に対して標準化し、対象は 13 例であった。奏効した 1 例を含む 5 例ではサイクル 1 の 1 日目の測定値がなく、3 例ではサイクル 1 の 1 日目に測定可能な B 細胞数／リンパ芽球数が得られず、また、1 例ではサイクル 1 の 1 日目のみ B 細胞数／リンパ芽球数が得られた。

1 例を除く全ての被験者では、サイクル 1 の 1 日目からサイクル 1 の 15 日目までに末梢 B 細胞／リンパ芽球数の顕著な減少が認められ、これには末梢性疾患を有する 5 例が含まれた。相対的 B 細胞／リンパ芽球枯渇の中央値は、サイクル 1 の 8 日目に 91.8%に達した。奏効した 1 例の相対的 B 細胞／リンパ芽球枯渇の中央値はサイクル 1 の 1 日目で 715 細胞/μL、サイクル 1 の 8 日目で 27 細胞/μL であり、他の被験者と比較して顕著に急速かつ持続的な枯渇が認められた。奏効した 1 例では、サイクル 1 の 1 日目の値が欠測であったが、サイクル 1 の 8 日目で 9 細胞/μL 未満であり、その後の全ての評価でごくわずかな細胞数が認められた。

結論

本薬の忍容性はおおむね良好であり、安全性プロファイルは管理可能であった。再発／難治性 B-ALL の成人患者での臨床的有効性の初期徴候が認められた。本薬は当該患者集団を対象とした細胞毒性薬との併用療法の選択肢の一つとして継続して検討する必要がある。

7. MOR208C203 試験（参考資料、モジュール 5.3.5.2）

試験の標題：再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（R/R DLBCL）患者を対象にレナリドミドと MOR00208 の併用療法の安全性及び有効性を評価する第 2 相、単群、非盲検、多施設共同試験

本試験実施時の開発コード MOR00208 は INCMOR 0208 に変更となった。本 2.7.6 は現在の開発コード INCMOR 0208 の医薬品一般的名称（日本名）であるタファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）を用いて記載する。

本試験結果の報告書には、データカットオフ日 20■年■月■日の主解析報告書（及びその改訂版）、データカットオフ日 20■年■月■日の中間報告書、EU での承認審査に用いられたデータカットオフ日 20■年■月■日の中間報告書及びカットオフ日 2022 年 11 月 14 日の最終報告書がある。本 2.7.6 はデータカットオフ日 20■年■月■日の中間報告書及びデータカットオフ日 2022 年 11 月 14 日の最終報告書に基づいて作成した。

治験実施施設及び地域：56 施設、10 ヵ国

試験期間：2016 年 3 月 29 日～2022 年 11 月 14 日（最終のデータカットオフ日）

試験の相：第 2 相

目的

主要目的

R/R DLBCL の成人患者での奏効率（ORR）［ORR は完全奏効（CR）と部分奏効（PR）の合計とする］を指標として、レナリドミド［Lenalidomide（LEN）］と本薬の併用療法の効果を評価する。

副次目的

1. 病勢コントロール率（DCR）［DCR は CR、PR、安定（SD）の合計とする］を求める。
2. 奏効期間（DoR）を求める。
3. 無増悪生存期間（PFS）により LEN と本薬の併用療法の効果を評価する。
4. 全生存期間（OS）を求める。
5. 無増悪期間（TTP）を求める。
6. 次治療までの期間（TTNT）を求める。
7. 有害事象（AE）の発現割合及び重症度。LEN 併用時の本薬の安全性を評価する。
8. 本薬の免疫原性を評価する。
9. 本薬の薬物動態（PK）を評価する。
10. 本薬と LEN の併用投与を受けた国際予後指標（IPI）が「低リスク」、「低～中程度リスク」、「高～中程度リスク」及び「高リスク」の各コホートの患者を対象として、ORR、DCR、DoR、PFS、OS、TTP 及び TTNT を予備的に評価する。
11. 各被験者の本薬と LEN の投与後の TTP と直近の前治療の TTP を比較する。
12. 有効性パラメータと特定のバイオマーカー［例：ベースライン時の表面抗原分類（CD）19 の発現レベル、末梢ナチュラルキラー（NK）細胞数、全身性の FcγRIIIa 及び FcγRIIa 多型の状態］との相関を検討する。

試験デザイン

本試験は、DLBCL の治療のために投与された 1 種類以上 3 種類以下の全身療法後に再発した若しくは難治性を示した成人 DLBCL 患者又は自家造血幹細胞移植（ASCT）併用大量化学療法の候補ではないために治療選択肢を使い果たしたと判断された成人 DLBCL 患者を対象とした、LEN と本薬の併用療法の単群、多施設共同、非盲検の第 2 相試験である。本試験開始前の治療法には、抗 CD20 標的療法［例：リツキシマブ（RTX）］を含むことを必須とした。SD 以上の効果が認められた患者にはタファシタマブ又は LEN を最大 12 サイクル投与し、その後進行（PD）が認められるまで本薬を単剤投与することとした。

被験者数（計画時及び解析時）

本試験には 80 例を組み入れる予定であった。81 例が登録され、そのうち 80 例が本薬と LEN の両方の投与を受け、1 例が本薬のみの投与を受けた。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

1. 年齢が 18 歳以上である。
2. European American Lymphoma（改訂版）/World Health Organization（WHO）分類に基づき、他に特定されない DLBCL、T 細胞／組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫、高齢者のエプスタイン・バーウイルス（EBV）陽性 DLBCL（EBV 陽性 DLBCL）、グレード 3b の濾胞性リンパ腫又は DLBCL 構成要素を伴う複合リンパ腫であり DLBCL の再発と組織学的に確定診断されている。また、以前に低悪性度リンパ腫（例：濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、慢性リンパ性白血病などの緩慢性の病態）と診断され、DLBCL への組織学的形質転換が確認された後に DLBCL が再発した患者も適格とする。
3. 中央病理検査及び相関性試験用の新鮮腫瘍組織は、本試験参加のための付帯として提供されなければならない。
4. 以下を満たす患者。
    a. 治験実施計画書で定義された再発及び／又は難治性疾患である。
    b. 2 方向測定可能な病変部位が 1 つ以上ある。ベースライン時の病変の最大横径が 1.5cm 以上、直交する最大径が 1.0cm 以上である。病変は PET 検査で陽性である。
    c. DLBCL の治療として過去に 1～3 回の全身療法を受けており、そのうちの 1 回に CD20 標的療法（例：RTX）を含んでいる。
    d. 米国東海岸癌臨床グループ（ECOG）パフォーマンス・ステータスが 0～2 である。
5. 高齢、併存疾患、ASCT の実施不能又は拒否など（ただし、これらに限定されない）の理由で ASCT を含む集中的な救援療法を治験責任（分担）医師が不適格と判断した患者、又は受けることを望まない患者。
6. スクリーニング時に以下の臨床検査基準を満たす患者。
    a. 好中球絶対数が 1.5×10^9/L 以上。
    b. 血小板数が 90×10^9/L 以上。
    c. 血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 2.5 倍以下。ジルベール症候群又はリンパ腫による肝臓への浸潤が確認されている患者は、総ビリルビンが ULN の 5 倍以下であった場合に組入れ可能とする。

d. アラニントランスアミナーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアルカリホスファターゼ（AP）が ULN の 3 倍以下又は肝障害が確認されている場合は ULN の 5 倍未満。

e. 血清クレアチニンクリアランスの測定値又は標準的な Cockcroft-Gault 式による算出値のいずれかが 60 mL/分以上。

7. 妊娠可能な女性（FCBP）の場合、以下の要件を満たす患者。

a. スクリーニング時の血清妊娠検査及び治験薬投与開始前の医学的に管理された尿妊娠検査で陰性であり、妊娠していないことを確認している。

b. 試験期間中及び治験薬の最終投与後 3 ヵ月間、授乳及び血液又は卵母細胞の提供を控えている。妊娠する可能性のない女性の場合も献血の制限をしている。

c. 試験期間中及び治験薬投与終了後に継続的な妊娠検査を受けることに同意している。

d. ライフスタイルに合致する（月 1 回確認しなければならない）場合、異性との性交渉を継続しないことに同意している。又は試験期間中及び治験薬の最終投与後 3 ヵ月間中断することなく有効な避妊法を使用することに同意し、遵守できる。

8. FCBP と性交渉のある男性の場合、試験参加中及び治験薬の最終投与後 3 ヵ月間に中断なく有効なバリア避妊法を使用し、血液又は精子の提供を行わない。

9. 治験責任（分担）医師の判断により、以下の要件を満たす患者。

a. 血栓塞栓性事象に対する適切な予防及び／又は治療を受ける能力及び意思がある。

b. 治験の内容を理解し、書面による同意を提供し、治験に関連する全ての手順、薬剤の使用及び評価を遵守することができる。

c. 医療レジメンに関連したコンプライアンス不良歴がない、又は潜在的に信頼できない及び／又は非協力的とはみなされていない。

d. 妊娠防止リスク管理計画の特別な条件を遵守する理由を理解し、書面により承諾することができる。

<u>主な除外基準</u>

1. 以下に該当する患者。

a. 縦隔原発（胸腺）大細胞型 B 細胞リンパ腫又はバーキットリンパ腫を含むその他の組織型のリンパ腫

b. 初回治療不応の DLBCL

c. 蛍光 in situ ハイブリダイゼーションにより定義された BCL-2 及び／又は BCL-6 転座を伴う MYC の同時検出を特徴とする「ダブル／トリプルヒット」遺伝学的 DLBCL の既往を有する患者。

2. 投与 1 日目の投与前 14 日以内に以下の基準を満たす患者。

a. CD20 標的療法、化学療法、放射線療法、試験中の抗がん療法又はその他のリンパ腫特異的療法を中止していない。

b. 大きな手術を受けた、又は重大な外傷を負っている。

c. 生ワクチンを接種した。

d. 活動性の併発感染症に対する非経口抗菌療法の必要性がある。

3. 以下に該当する患者。

a. 治験責任（分担）医師が前治療の有害な毒性作用から十分に回復していないと判断している。

b. 過去に CD19 標的療法又は免疫調節薬（IMiD）による治療を受けたことがある（例：サリドマイド、LEN）。

c. 治験薬の処方に含まれる本薬、IMiD 及び／又は賦形剤と類似の生物学的又は化学的組成を有する化合物に対する過敏症の既往歴を有する。

d. 同意取得前 3 ヵ月以内に ASCT を受けた。同意取得前 3 ヵ月より前に ASCT 歴を有する患者は、本試験への登録前に完全な血液学的回復を示さなければならない。

e. 同種幹細胞移植を受けたことがある。

f. 深部静脈血栓症／塞栓症、生命を脅かす血栓塞栓症又は既知の血栓形成傾向の既往歴がある、又は治験責任（分担）医師により血栓塞栓症のリスクが高いと判断され、投与期間全体を通して静脈血栓塞栓症の予防投与を受ける意思がない／受けることができない。

g. 他の抗がん剤又は実験的治療を併用している。

4. DLBCL 以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者。ただし、スクリーニングの 5 年以上前から悪性腫瘍が認められていない場合を除く。

5. 以下に該当する患者。

a. B 型及び／又は C 型肝炎の血清学的検査が陽性である。

b. ヒト免疫不全ウイルスに対する血清学的検査の陽性が確認されている、又は活動性ウイルス感染の既往がある。

c. 中枢神経系（CNS）リンパ腫病変の現病歴又は既往歴がある。

本試験への参加を妨げる又は患者の同意能力を損なうと治験責任（分担）医師が判断した、臨床的に意義がある心血管、CNS 及び／又はその他の全身性疾患の既往歴又は所見を有する。

治験薬及び投与方法

両治験薬を併用投与する日には、本薬の投与前に LEN を併用投与した。

被験薬（本薬）、用法及び用量、投与期間、ロット番号

本薬は 12 mg/kg の用量で点滴静注した。最初の 3 サイクル（サイクル 1～3）では、各サイクルの投与 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目に本薬を投与した。また、サイクル 1 の投与 4 日目に負荷投与を行った。その後、本薬は 14 日毎の隔週で投与し、各サイクル（28 日間）の投与 1 日目及び 15 日目に投与した。本薬は PD、許容できない毒性又はその他の理由による中止のいずれか早い時点まで投与することとした。

ロット番号：[redacted]

併用薬（LEN）、用法及び用量、投与期間、ロット番号

LEN は、各サイクルの投与 1 日目～21 日目に開始用量 25 mg で連日経口投与し、合計で最大 12 サイクル投与した。LEN の用量は、臨床所見及び臨床検査所見に基づいて減量又は中止することとした。LEN は PD、許容できない毒性又はその他の理由による中止のいずれかが早い時点まで投与した。

ロット番号：[redacted]

評価項目

有効性

独立判定委員会（IRC）は、International Working Group のガイドライン改訂版（Cheson et al 2007）治療効果判定基準を用いて中央判定時に有効性評価項目を評価した。治験責任（分担）医師は、本基準に従って有効性を評価した。主要評価項目は、IRC 判定による ORR とした。副次評価項目は、治験責任（分担）医師による ORR、治験責任（分担）医師及び IRC による治療効果判定に基づく DCR、DoR、PFS、TTP、並びに OS 及び TTNT とした。

安全性

安全性及び忍容性は、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び重症度、臨床検査、身体検査、バイタルサイン及び 12 誘導安静時心電図（ECG）に基づいて評価した。臨床検査値異常及び TEAE のグレードは、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.0 版に従って判定した。

薬物動態

本薬の薬物動態評価は、スパースサンプリングによりベースライン時及び最長 24 サイクルの反復静脈内投与の前後の血清中薬物濃度を測定した。

免疫原性

免疫原性は、多段階試験法（スクリーニング、鑑別、特異性及び力価測定）を用いて最大 24 サイクル投与したときに採取した血清試料中の抗タファシタマブ抗体を評価した。

探索的評価項目

以下の項目のベースライン値からの変化量絶対値及び変化率を評価した。B 細胞、T 細胞及び NK 細胞。CD19、CD20、BCL2 及び BCL6 発現、NK 細胞上の CD16、ADCC 活性、起源細胞のサブタイピングのための遺伝子発現プロファイリング。FcγRIIIa 多型及び FcγRIIa 多型により層別化した AE 及び ORR。

統計手法

被験者数の設定

適切な症例数を決定するために、ORR が LEN の単剤療法による 20%から併用療法により 35%に改善すると仮定した。両側有意水準 5%、検出力 85%の正確二項検定を適用し、推定される被験者数は 73 例（nQuery Advisor 7.0 により算出）とした。脱落率を 10%と仮定すると、総症例数は約 80 例と推定される。観察された ORR が 32%であれば、過去に観察された転帰よりも LEN の単剤療法の転帰が統計的に優れていると結論づけることができる。

解析対象集団

本薬及び LEN の投与を 1 回以上受けた（両方の治験薬が少なくとも 1 回は投与されている）全ての被験者を最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS に含まれる全被験者のうち、治験実施計画書の重大な不遵守がない被験者の部分集団を 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）とした。ベースライン後に DLBCL の効果判定が全く行われなかった被験者又は治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者は、PPS から除外した。本薬又は LEN の治験薬を 1 回以上投与された全被験者を 安全性解析対象集団（SAF）とした。

解析方法

薬物動態

本薬の PK パラメータをノンコンパートメント解析に基づき算出し、記述統計量を用いて要約した。平均濃度（オリジナルスケール及び対数線形スケール）を図で示した。

有効性

主要評価項目は、IRC 判定による CR 及び PR（ORR は CR 及び PR の合計）の割合とした。有効性の主な解析は、本薬と LEN の両方の投与を受けた患者からなる FAS を対象とした。感度分析は治験責任（分担）医師の評価を用いた FAS 及び PPS を対象とした。また、ベースライン後の効果判定がない被験者又はベースライン後の判定が全て不明に分類された被験者を除いて感度分析を実施した。有効性の副次評価項目は、DCR、DoR、PFS、TTP［IRC 及び治験責任（分担）医師評価］、OS 及び TTNT とした。適切な統計量（離散変数の計数／割合、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値、連続変数の有効な観察数）を用いて、各解析対象集団の主要評価項目及び副次評価項目を記述的に解析した。特定の変数は P 値及び 95%信頼区間を示した。正式な統計的仮説検定は計画しなかった。本主要解析は最後の患者の登録から約 12 ヵ月後のデータカットオフ時の結果を用いた。

安全性

安全性の解析は本薬又は LEN を 1 回以上投与された患者で構成される SAF を用いた。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

スクリーニングは 156 例、そのうち登録に至った被験者は 81 例であった。FAS には登録された 81 例中 80 例（98.8%）、SAF には 81 例（100%）全例が含まれた。欧州医薬品庁（EMA）の要請に従い、有効性の解析は FAS 及び SAF を対象とした。

曝露状況

本薬及び LEN の投与を受けた被験者は 80 例（98.8%）、本薬の投与のみを受けた被験者は 1 例であった。両治験薬の併用投与期である 12 サイクルを完了した 30 例（37.0%）は本薬の単剤投与を継続した。併用投与期に発現した AE のため LEN を早期に中止した 4 例は本薬の投与を継続した。本薬の単剤投与を継続した 34 例のうち 8 例（9.9%）は試験終了まで本薬の単剤投与を継続した。

有効性

FAS80 例の IRC 評価結果を以下に示した。

ORR

CR	PR	SD	PD	Not evaluable	ORR
33/80 例（41.3%）	13/80 例（16.3%）	13/80 例（16.3%）	13/80 例（16.3%）	8/80 例（10%）	46/80 例（57.5%）

20■年■月■日のカットオフ日以降に、IRC による効果判定で 3 例の最良効果が PR から CR に変更された。変更理由は 3 人目の評価者による再判定が 2 例、奏効が深まったためが 1 例であった。IRC による効果判定で最良効果が CR から PR に変更された 2 例は、2 人目の評価者の再評価により効果判定が変更されたためであり、1 例は臨床での評価者による放射線学的効果のダウングレードによるものであった。

DoR

DoR は中央値に達しなかった（95%CI：33.8～NR）。PD 又は死亡ではなく最良効果が CR であった被験者の各時点でのカプランマイヤー推定値を以下に示した。

24 ヵ月時点	36 ヵ月時点	48 ヵ月～66 ヵ月
89.5%（95%CI：70.8～96.5）	85.5%（95%CI：65.5～94.3）	79.8%（95%CI：57.0～91.3）

PFS

PFS の追跡調査期間（中央値）は 45.6 ヵ月、PFS（中央値）は 11.6 ヵ月（95%CI：5.7～45.7）であった。PFS の各時点でのカプランマイヤー推定値を以下に示した。

24 ヵ月時点	36 ヵ月時点	48 ヵ月～66 ヵ月
44.4%（95%CI：32.2～55.8）	42.4%（95%CI：30.2～54.0）	37.2%（95%CI：24.9～49.5）

OS

OS の追跡調査期間（中央値）は 65.6 ヵ月であった。カプランマイヤー法により推定された OS（中央値）は 33.5 ヵ月（95%CI：18.3～NR）であった。ORR が PR の 13 例での OS のカプランマイヤー推定値（中央値）は 18.6 ヵ月（95%CI：8.6～45.5）であった。OS の各時点でのカプランマイヤー推定値を以下に示した。

24 ヵ月時点	36 ヵ月時点	48 ヵ月時点	54 ヵ月～72 ヵ月
57.2% （95%CI：45.1～67.5）	46.0% （95%CI：34.4～56.9）	41.7% （95%CI：30.3～52.7）	40.3% （95%CI：29.0～51.3）

2022 年 11 月 14 日のデータカットオフに基づく本結果は、過去に実施した有効性解析の結果と一致しており、長期の本薬単剤投与で認められた奏効の持続性が確認され、本試験対象集団に臨床的に意味のある生存のベネフィットを示した。本結果は現在治療選択肢が限られており、予後不良に直面している幹細胞移植に不適格な R/R DLBCL 患者での本薬と LEN の相乗効果を示唆している。

DLBCL 患者での各評価項目（ORR、CR 率、DoR 中央値、PFS 中央値、OS 中央値）の推定値は、治験責任（分担）医師の判定と中央病理判定で近似しており、主要有効性解析対象集団（FAS、80 例）に基づく有効性の結果の解釈に変更がないことが示唆された。また、奏効の持続性がさらに確認され、OS のベネフィットが得られた。特に CR を達成した患者は長期間の寛解を維持した。前治療に難治性であった患者を含め、本試験の対象である全ての患者サブグループで一貫した結果が認められた。初回の再発時、つまり 1 回の前治療後に本薬と LEN の併用投与を受けた患者では、顕著な治療ベネフィットが認められた。本薬を LEN と併用投与した後に PD が認められるまで本薬を単剤投与する治療法は、救援免疫化学療法に続いて大量化学療法や ASCT 又は CAR-T の治療などのより強力なレジメンが適応とならない可能性のある高齢及び合併症のある患者でも有益である。

<u>安全性及び忍容性</u>

SAF81 例を評価した。20■年■月■日のデータカットオフ時点から新たに 3 例が死亡し、いずれかの治験薬の投与中止に至った TEAE が新たに 3 例に発現した。投与期間中に死亡した患者は 8 例（9.9%）であった。そのうち 3 例（3.7%）の死因は TEAE（脳血管発作、突然死、呼吸不全）であり、いずれも治験薬との関連なしと判断された。5 例は投与期間中の疾患進行により死亡した。治療後の死亡のうち、疾患進行に関連した死亡は 27 例（33.3%）であった。大半の AE はグレード 1（948/1851 件）又はグレード 2（552/1851 件）であった。グレード 3 以上の主な血液学的 TEAE は、好中球減少症 39 例（48.1%）、血小板減少症 13 例（16.0%）、発熱性好中球減少症 10 例（12.3%）、白血球減少症 8 例（9.9%）及び貧血 6 例（7.4%）であった。最も多かった非血液学的 TEAE の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」の 59 例（72.8%）であり、そのうち 161/207 件（77.8%）はグレード 1 又はグレード 2 であった。「感染症および寄生虫症」の器官別大分類に分類される主な TEAE は尿路感染（CMQ の定義に基づく）の 15 例（18.5%）に発現した。CMQ に基づく発疹は 30 例（37.0%）、SMQ に基づく感染性肺炎は 11 例（13.6%）、CMQ に基づく敗血症は 4 例（4.9%）に発現した。

治験実施計画書に規定した注目すべき TEAE は 11 例（13.6%）15 件に発現した。これらの事象には、腫瘍フレア 3 例（3.7%）、二次悪性腫瘍である基底細胞癌、ボーエン病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性新生物、乳癌、肺腺癌、前立腺癌及び扁平上皮癌の各 1 例（1.2%）が含まれた。2 件の腫瘍フレアを除く全事象は重篤であった。グレード 3 以上の注入に伴う反応、腫瘍崩壊症候群又はサイトカイン放出症候群を発現した患者はいなかった。本試験期間中の過量投与は発現しなかった。注入に伴う反応は 5 例に発現し、全てグレード 1 であった。重篤な有害事象（SAE）は 47 例（58.0%）95 件に発現した。主な SAE の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」の 21 例（25.9%）であった。最も発現割合が高かったグレード 3 又はグレード 4 の治験薬投与後に発現した SAE は、肺炎 7 例（8.6%）及び発熱性好中球減少症 5 例（6.2%）であった。いずれかの治験薬の投与中止に至った TEAE は 23 例（28.4%）に発現した。このうち、LEN の投与中止に至った TEAE は 18 例（22.2%）、本薬の投与中止に至った TEAE は 16 例（19.8%）に発現した。

曝露患者・年（PYE）あたりの TEAE 件数は、本薬の単剤投与継続投与で低く（6.62 件／PYE）、本薬及び LEN の併用投与で高かった（31.42 件／PYE）。治験薬に対する PYE あたりの頻度で表した TEAE の発現割合は、併用投与期間と比較すると本薬の単剤継続投与期間で大幅に減少した。

臨床検査値では、併用投与期間又は本薬の単剤投与の継続投与期期間のいずれも、臨床的に意味のある安全性の所見は認めなかった。

<u>薬物動態</u>

本薬をサイクル 1 からサイクル 3 まで週 1 回投与し、サイクル 3 の投与 15 日目に測定した際の C_{max} の平均値は 455,635.0 ng/mL、トラフ濃度の平均値は 223,909.4 ng/mL であった。サイクル 4 以降に 2 週に 1 回の本薬の投与に変更した結果、本薬の血清中トラフ濃度の平均値はサイクル 7 の投与 1 日目で 114,661.5 ng/mL に低下した。本薬の 2 週に 1 回の投与を継続した結果、トラフ濃度はサイクル 13 からサイクル 23 まで上昇し、サイクル 23 の投与 1 日目の平均血清中トラフ濃度は 224,253.3 ng/mL であった。

<u>免疫原性</u>

本薬の初回投与前のサイクル 1 の投与 1 日目では、81 例中 2 例（2.5%）が抗タファシタマブ抗体陽性であった。本薬の投与開始後に抗タファシタマブ抗体が陽性となった被験者はいなかった。

探索的評価項目

ベースライン時の末梢血 NK 細胞数（中央値）は 119 細胞/μL（95%CI：79～159）であった。サイクル 1 の投与 22 日目以降に末梢血中の NK 細胞数（中央値）は着実に増加した。NK 細胞数のベースラインからの変化率（中央値）は、サイクル 1 の投与 8 日目で－19.38%（95%CI：－23.65～－0.64）、サイクル 8 の投与 15 日目で 67.50%（95%CI：20.77～110.37）であり、NK 細胞数（中央値）は 200（95%CI：123～258）細胞/μL に達した。

ベースライン時の B 細胞数（中央値）は 12 細胞/μL（95%CI：3～38）であった。B 細胞数は速やかに減少し、サイクル 1 の投与 8 日目でのベースラインからの変化率（中央値）は－96.91%（95%CI：－100.00～－93.86）であった。その後、各来院時には末梢血中の B 細胞数は更に減少し、ベースラインからの変化率（中央値）はサイクル 5 の投与 1 日目以降に－100%（95%CI：－100.00～－99.96）に低下した。サイクル 8 の投与 15 日目の B 細胞数（中央値）は 0 細胞/μL（95%CI：0）であった。

ベースライン時の T 細胞数（中央値）は 752 細胞/μL（95%CI：626～914）であった。サイクル 1 の投与 8 日目の T 細胞数（中央値）は 609 細胞/μL（95%CI：499～738）となった後、サイクル 2 の投与 1 日目に 905 細胞/μL（95%CI：749～1113）まで増加し、サイクル 8 の投与 15 日目に 740 細胞/μL（95%CI：525～1033）となった。

結論

長期追跡調査（試験の最終症例の登録から約 66 ヵ月後まで）の有効性及び安全性は、過去に実施された解析結果と一致していた。本結果は、治療選択肢が限られ、予後不良な幹細胞移植の適応とならない R/R DLBCL 患者の本薬及び LEN の相乗効果を示唆している。

DLBCL 患者での評価項目（ORR、CR 率、DoR 中央値、PFS 中央値及び OS 中央値）の推定値は、治験責任（分担）医師の判定と IRC 判定でほぼ同じであったことから、主要な有効性解析対象集団（FAS、80 例）に基づく有効性の結果の解釈に変更がないことが示唆された。また、長期間の奏効の持続が確認され、OS のベネフィットが得られた。特に CR を達成した患者は長期間の寛解を維持した。前治療に難治性であった患者を含む全ての患者サブグループで一貫した結果が認められた。初回の再発時に本薬及び LEN の投与を受けた患者では、顕著な治療のベネフィットが認められた。本薬及び LEN を併用投与した後に PD が認められるまで本薬を単剤投与する治療法は、救援免疫化学療法に続く ASCT 併用大量化学療法又は CAR-T 治療戦略などの、より強力な治療法が適応とならない可能性のある高齢及び合併症のある患者でも有益である。

本薬及び LEN の併用投与及び本薬の長期の単剤投与の忍容性はおおむね良好であった。毒性は B 細胞枯渇性モノクローナル抗体と LEN の併用後に LEN を中止した場合に予想されるものであり、管理可能であった。約 66 ヵ月の追跡調査期間中に、TEAE 及び SAE の臨床的に意味のある変化は認められなかった。20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフ以降に 3 例が死亡し、いずれかの治験薬の投与中止に至った TEAE が 3 例に発現した。TEAE の発現割合、頻度及び重症度は、併用療法期と比較して本薬単剤投与の継続投与期で大きく減少したことから、疾患進行まで本薬単剤投与の忍容性プロファイルは良好であった。

参考文献

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.

8. MOR208C205 試験（参考資料、モジュール 5.3.5.2）

試験の標題：ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤による治療歴のある再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（CLL）又は再発又は難治性（R/R）小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者を対象として MOR00208 とイデラリシブ又はベネトクラクスの併用投与の安全性及び予備的な有効性を評価する第 2 相、2 コホート、非盲検、多施設共同試験

本試験実施時の開発コード MOR00208 は INCMOR 0208 に変更となった。本 2.7.6 は現在の開発コード INCMOR 0208 開発の医薬品一般的名称（日本名）であるタファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）を用いて記載する。

治験実施施設及び地域：12 施設、6 ヵ国（オーストリア、ドイツ、イタリア、ポーランド、英国、米国）

試験期間：2016 年 ■ 月 ■ 日～2021 年 12 月 ■ 日

試験の相：第 2 相

目的

主要目的

本薬をイデラリシブ又はベネトクラクスと併用投与したときの安全性を検討する。

副次目的

1. 本薬の効果の質を評価する。
2. 本薬の免疫原性を評価する。
3. 本薬の薬物動態（PK）プロファイルを評価する。

探索的目的

1. 完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が認められた被験者の微小残存病変（MRD）を評価する。
2. 推定される予測バイオマーカーを探索する。
3. 予後因子を決定し、有効性パラメータと相関させる。

   注：本探索的目的は治験実施計画書の原文から引用したが、統計解析計画書では削除し、解析は実施しなかった。

試験デザイン

本試験は、BTK 阻害剤（イブルチニブ等）の単剤投与又は併用投与による前治療歴を有する R/R の CLL 又は SLL の成人患者を対象に、本薬とイデラリシブ又はベネトクラクスを併用投与する第 2 相、2 コホート、多施設共同、非盲検試験である。

コホート A（本薬及びイデラリシブ）又はコホート B（本薬及びベネトクラクス）で、最長 24 サイクルまで、又は病勢進行、忍容できない毒性、治験薬投与継続の同意撤回、死亡、治験責任（分担）医師の判断、若しくは試験の早期中止が認められるまで投与を継続した。本試験は主試験及び任意のバイオマーカーサブスタディで構成されている。

主試験では各コホートに safety run-in フェーズを設け、各併用投与群に 10 例～12 例を組み入れた。Safety run-in フェーズはコホート A では 1 サイクル以上、コホート B では 5 週間以上の併用投与を 10 例が完了した時点で、独立データモニタリング委員会（IDMC）が本薬の投与を受けた全ての被験者の安全性データを評価した後に終了した。コホート A では、これに加えて少な

くとも 1 サイクルの投与を完了した最初の 3 例の安全性データを評価した。コホート A の最初の 3 例は、1 例ずつ 48 時間以上間隔を空けて投与を順次開始した。IDMC による安全性評価及び肯定的な勧告後は、次の 7～9 例に並行して投与した。コホート B では、10～12 例の全例に対して 1 例ずつ 1 週間以上間隔を空けて投与を順次開始した。主試験を完了した被験者は、抗 CD19 療法（本薬）中止後の CD19 発現を検討するバイオマーカーサブスタディに任意で参加した。

被験者数（計画時及び解析時）

本試験は 20 例から約 24 例を登録する予定とし、24 例が登録された。バイオマーカーサブスタディには 8 例が参加し、内訳はコホート A が 3 例、コホート B が 5 例であった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

1. CLL 又は SLL：IWCLL 診断基準を満たす CLL 又は SLL の診断歴がある。リンパ節生検により SLL の診断が組織学的に確認されている。IWCLL ガイドラインに定義された治療の適応がある。
2. 以下の両方を満たす患者。
    a. BTK 阻害剤による治療中に再発又は抵抗性と認められた患者、又は当該治療に忍容性が認められなかった。
    b. 直近の抗がん剤治療として BTK 阻害剤による単剤療法又は併用療法を 1 ヵ月以上受けている。
3. 米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータスが 0～2 の患者。
4. 自家又は同種幹細胞移植の既往歴を有する患者は、完全な血液学的回復が認められている患者。
5. 十分な骨髄機能並びに十分な肝機能及び腎機能を有する患者。
6. 妊娠可能な女性は、極めて有効な避妊法を使用しなければならない。

主な除外基準

1. CLL/SLL 以外の非ホジキンリンパ腫、形質転換した CLL/SLL 又は Richter's 症候群、活動性かつコントロール不良の自己免疫性血球減少症の患者。
2. 本薬の投与 1 日目以前 5 日以内に BTK 阻害剤の投与を受けた患者。
3. 本薬の投与 1 日目以前 14 日以内に以下のいずれかに該当する患者。
    a. CD20 標的療法、化学療法、放射線療法、研究的抗癌療法又はその他のリンパ腫特異的治療を中止していない。
    b. Prednisone 換算で 20 mg/日を超える用量の全身性コルチコステロイドを使用した。ただし、急速に進行する疾患の徴候が認められる患者は除く。
    c. 生ワクチン接種を受けた（不活化インフルエンザワクチン又は肺炎球菌感染症に対するワクチン接種を除く）。

治験薬及び投与方法

被験薬（本薬、イデラリシブ及びベネトクラクス）の用法及び用量、投与期間、ロット番号

本薬：

本試験の最初の 3 ヵ月間は、28 日間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目に本薬の 12 mg/kg を点滴静注した。さらに、サイクル 1 の 4 日目に負荷投与を行っ

た。その後、本薬をサイクル 4 から 6 までは隔週（14 日ごと）で各サイクルの 1 日目及び 15 日目に投与し、サイクル 7 の 1 日目以降は月 1 回で各サイクルの 1 日目に投与した。

イデラリシブ：

被験者は、開始用量の 150 mg を 1 日 2 回で試験期間中に継続して服用した。

ベネトクラクス：

腫瘍崩壊症候群（TLS）のリスクを軽減するため、サイクル 1 の 8 日目から 7 日間はベネトクラクスを本薬 20 mg/日の用量で経口投与を開始し、その後サイクル 2 の 8 日目から推奨用量である 400 mg/日まで週 1 回漸増するスケジュール（1 日用量 50 mg、100 mg、200 mg）とした。被験者は入院中を除き、試験期間を通じてベネトクラクスを服用した。

本薬及びイデラリシブ又はベネトクラクスの投与は、24 サイクルまで、または治験責任（分担）医師の判断により 24 サイクル以上の期間、疾患進行、忍容できない毒性、治験薬の投与継続の同意撤回、死亡又は治験の早期中止が認められるまで継続した。主試験の試験期間は最長 5 年間とした。全ての被験者は有害事象（AE）、死亡、疾患進行、治験責任医師の判断、被験者による中止又はその他の理由のいずれかに該当することにより、治験終了までに治験薬の投与を中止した。

ロット番号：

本薬（12 mg/kg）	[redacted]、[redacted]、[redacted]
イデラリシブ（100 mg）	[redacted]、[redacted]
イデラリシブ（150 mg）	[redacted]、[redacted]、[redacted]
ベネトクラクス（10 mg）	[redacted]、[redacted]
ベネトクラクス（50 mg）	[redacted]、[redacted]
ベネトクラクス（100 mg）	[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当なし。

評価項目

有効性

CLL 患者の奏効率及び進行の判定には、CLL 患者に対する IWCLL の基準を用いたが、疾患進行の他の徴候又は症状が認められない治験薬と関連のあるリンパ球増加症（リンパ球増加症を伴う PR はコホート A のみに適用した）は PD としなかった。SLL 患者は、Lugano Classification criteria for SLL patients を用いて評価した。PR が認められた被験者は、末梢血（PB）及び骨髄（BM）（PB で MRD 陰性に達した場合）から採取した MRD 検査を用いて評価した。さらに、標準的な基準に従って CR を達成した患者は、IWCLL の記載に従い、MRD 検査及び骨髄穿刺／生検を用いて評価した。

薬物動態

試験期間中に本薬の PK プロファイルを検討した。

免疫原性

試験期間中に本薬の免疫原性（抗タファシタマブ抗体の分析）を評価した。

バイオマーカー

B 細胞、T 細胞及び NK 細胞集団の測定値のベースラインからの絶対変化量及び変化率、B 細胞上の CD19 発現、NK 細胞上の CD16 発現及び任意の FcγR 遺伝子型を含むバイオマーカーを試験期間中に検討した。

安全性

治験薬の安全性及び忍容性は、AE（発現割合及び重症度）、臨床検査による安全性評価、身体所見、B 症状、バイタルサイン、安静時 12 誘導心電図（ECG）及び ECOG パフォーマンスステータスに基づいて評価した。臨床検査値異常及び AE は、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.03 版以降に従ってグレードを判定した。IDMC は safety run-in フェーズを評価した。

統計手法

被験者数の設定

本試験の主要評価項目は、コホート A（本薬とイデラリシブの併用）及びコホート B（本薬とベネトクラクスの併用）の AE の発現割合及び重症度であり、記述的に解析した。各コホートに約 12 例を組み入れる予定とした。被験者数の正式な症例数の算出は行わず、正式な統計的仮説検定も計画しなかった。

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）には、コホート A で本薬の投与を 1 回以上受けた被験者及び／又はイデラリシブの投与を 1 回以上受けた被験者、及び／又はコホート B でベネトクラクスの投与を 1 回以上受けた被験者を含めた。FAS は副次評価項目である ORR の主要解析対象集団であった。FAS では intent-to-treat の原則に従って、登録されたコホートに基づいて解析を行った。

安全性解析対象集団（SAF）には、本薬の投与を 1 回以上受けた被験者及び／又はイデラリシブ若しくはベネトクラクスの投与を 1 回以上受けた被験者を含めた。SAF を対象とした解析は、実際に投与された治験薬に基づいて行った。主要評価項目である AE の発現割合及び重症度の解析に SAF を用いた。

PK 解析対象集団には、本薬の投与を 1 回以上受け、血清中タファシタマブ濃度が 1 回以上定量可能であった全ての被験者を含めた。

免疫原性解析対象集団には、抗タファシタマブ抗体の評価を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。追加の表及び一覧を提示する場合には、さらに 2 つの集団を定義した。「全ての患者」は同意を取得した全ての被験者とした。「全ての登録患者」集団には、いずれかの治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含めた。

解析方法

有効性

本試験で解析した唯一の有効性評価項目は最良 ORR であった。FAS を対象に ORR をコホート別に要約した。最良 ORR は、実施医療機関での評価に基づき、コホート A では治験期間中のいずれかの時点で CR、PR 又は PRL を達成した被験者の割合、コホート B では治験期間中のいずれかの時点で CR 又は PR を達成した被験者の割合と定義した。最良 ORR の算出では、患者が新たな抗腫瘍療法を開始した後の奏効の評価は考慮しなかった。奏効の評価（CR、PR 又は PRL、SD 及び PD）は、入手可能な各来院時の数及び割合を表にまとめた。奏効の評価の欠測又は評価不能な評価を考慮し、奏効が欠測した被験者は割合算出の分母に含めた。

薬物動態

試験期間中に本薬の PK プロファイルを検討した。

免疫原性

試験期間中に本薬の免疫原性（抗タファシタマブ抗体の分析）を評価した。

バイオマーカー

B 細胞、T 細胞及び NK 細胞集団の測定値のベースラインからの絶対変化量及び変化率を評価した。さらに試験期間中に、B 細胞上の CD19 発現、NK 細胞上の CD16 発現及び任意の FcγR 遺伝子型を検討した。

安全性

治験薬の安全性及び忍容性は、AE（発現割合及び重症度）、臨床検査による安全性評価、身体所見、B 症状、バイタルサイン、安静時 ECG 及び ECOG パフォーマンスステータスに基づいて評価した。臨床検査値異常及び AE は、NCI の CTCAE 第 4.03 版以降に従ってグレードを判定した。IDMC は safety run-in フェーズを評価した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

コホート A の 11 例（100.0%）及びコホート B の 13 例（100.0%）が FAS に含まれた。全体で、コホート A の 11 例（100.0%）及びコホート B の 12 例（92.3%）が PK 解析対象集団に含まれた。コホート B では、1 例（7.7%）の血清中タファシタマブ濃度が定量不能であったため、PK 解析対象集団から除外した。コホート A の 10 例（90.9%）及びコホート B の 13 例（100.0%）が免疫原性解析対象集団に含まれた。コホート A の 1 例（9.1%）は抗タファシタマブ抗体の評価を受けておらず、免疫原性解析対象集団から除外された。

コホート A に登録された 11 例（100.0%）は本薬及びイデラリシブの投与を受けた。コホート B に登録された 13 例中 11 例（84.6%）は本薬及びベネトクラクスの投与を受け、13 例中 2 例（15.4%）は本薬の投与を受けたが、ベネトクラクスの投与は受けなかった。これらの 2 例では、サイクル 1 の 1 日目の初回投与中に本薬の注入に伴う反応が発現して治験薬投与が永続的に中止されたため、ベネトクラクスは投与されなかった。全ての被験者は試験終了までに投与を中止した。

コホート A では、11 例中 8 例（72.7%）がサイクル 24 までに投与を中止し、3 例（27.3%）がサイクル 24 以降に投与を中止した。投与中止の理由は、AE3 例（27.3%）、死亡 2 例（18.2%）、疾患進行 5 例（45.5%）及び医師の判断 1 例（9.1%）であった。投与中止に至った AE は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、消化管腫瘍及び急性膵炎であった。1 例は疾患進行により死亡し、他 1 例は心不全により死亡した。

コホート B では、13 例中 9 例（69.2%）がサイクル 24 までに投与を中止し、4 例（30.8%）がサイクル 24 以降に投与を中止した。投与中止の主な理由は、AE3 例（23.1%）、疾患進行 3 例（23.1%）、被験者による中止 2 例（15.4%）、死亡 1 例（7.7%）及びその他の理由 3 例（23.1%）であった。投与中止に至った AE は注入に伴う反応 2 例（15.4%）及び下痢 1 例（7.7%）であった。1 例はカテーテル誘発性敗血症により死亡した。8 例（コホート A の 3 例、コホート B の 5 例）はサブスタディへの参加を希望した。

被験者は男性が 24 例中 16 例（66.7%）で、全 24 例が白人（100.0%）であった。平均年齢は 64.9 歳（標準偏差：8.52、範囲：5[redacted]~7[redacted]）であった。全被験者における体重の平均値は 79.19 kg（標準偏差：14.810、範囲：4[redacted].[redacted]～10[redacted].[redacted]）、全被験者における BMI の平均値は 27.14kg/m^2（標準偏差：4.040、範囲：18.8～37.3 kg/m^2）であった。

本試験に登録されたのは全員 CLL 患者であった。

CLL の初回診断からの期間の中央値は、コホート A で 94.72 ヵ月（範囲：43.93～295.52）、コホート B で 117.32 ヵ月（範囲：20.37～192.10）であった。

コホート A では、7 例（63.6%）が FcγRII 及び FcγIII に低親和性であり、2 例（18.2%）が FcγRII 及び FcγIII に高親和性であった。2 例（18.2%）の評価は欠測であった。

コホート B では、9 例（69.2%）が FcγRIII 低親和性、2 例（15.4%）が FcγRIII 高親和性であり、2 例（15.4%）の評価は欠測であった。6 例（46.2%）が FcγRII 低親和性、4 例（30.8%）が FcγRII 高親和性であり、3 例（23.1%）の評価は欠測であった。

曝露状況

コホート A では、本薬の compliance の中央値はサイクル 25 の 102.8%を除く全てのサイクルで 100%であった。イデラリシブの compliance の中央値はサイクル 16 の 96.6%を除く全てのサイクルで 100%であった。

コホート B では、本薬の compliance の中央値はサイクル 26 の 99.9%からサイクル 32 の 100.4%であった。ベネトクラクスの compliance の中央値はサイクル 12 の 98.2%からサイクル 18 の 101.7%であった。

各サイクルの本薬、イデラリシブ及びベネトクラクスの compliance は 80%超 120%以下と高かった。

有効性

最良総合効果（実施医療機関による評価-FAS）

	コホート A 本薬+イデラリシブ(N=11) n (%)	**コホート B 本薬 +ベネトクラクス(N=13) n (%)**
BOR		
CR	1 (9.1)	6 (46.2)
PR	9 (81.8)	4 (30.8)
PRL	0	0
SD	1 (9.1)	0
PD	0	0
その他	0	0
評価不能	0	0
評価なし	0	3 (23.1)
BORR[a]	10 (90.9)	10 (76.9)

BOR=Best Objective Response、N=FAS の被験者数、n=各カテゴリーの被験者数、PRL=リンパ球増加症を伴う部分奏効、BORR=最良 Objective Response Rate

注：割合は FAS の被験者数に基づいて算出した。

[a]：客観的奏効には、本薬+イデラリシブ群では CR、PR 及び PRL のカテゴリーが含まれ、本薬+ベネトクラクス群では CR 及び PR のカテゴリーが含まれた。

コホート A（本薬＋イデラリシブ）

FAS での治験責任（分担）医師の評価による客観的奏効率（ORR）は 90.9%であり、このうち 1 例（9.1%）は骨髄生検で確定された CR、9 例（81.8%）は PR であった。2 例が末梢血の MRD 陰性化、1 例が MRD（BM）陰性化を示した。MRD（BM）陰性化を示した 1 例の MRD（BM）陰性化までの期間は 23.95 ヵ月であった。本試験の観察期間の中央値は 9.9 ヵ月であった。

コホート B（本薬＋ベネトクラクス）

FAS での治験責任（分担）医師が評価した ORR は 76.9%であり、内訳は CR6 例（46.2%）、PR4 例（30.8%）であった。骨髄穿刺により CR は 4 例（30.8%）で確認された。7 例が MRD（PB）陰性化、2 例が MRD（BM）陰性化を示した。MRD（BM）陰性化を達成した 2 例の MRD（BM）陰性化までの期間は 10.81 ヵ月であった。本試験の観察期間の中央値は 22.4 ヵ月であった。

安全性

コホート A（本薬及びイデラリシブ）

AE は全例（100.0%）に発現し、内訳は貧血 7 例（63.6%、8 件）、咳嗽 6 例（54.5%、9 件）、呼吸困難 6 例（54.5%、7 件）、好中球減少症 5 例（45.5%、16 件）、発熱 5 例（45.5%、13 件）、下痢、注入に伴う反応がそれぞれ 5 例（45.5%、7 件）、血小板減少症 4 例（36.4%、4 件）及び尿路感染 4 例（36.4%、7 件）であった。

グレード 3 以上の主な血液学的 AE は、好中球減少症 5 例（45.5%）、貧血 3 例（27.3%）及び血小板減少症 3 例（27.3%）であった。グレード 3 以上の主な非血液学的 AE は、肺炎 3 例（27.3%）及びアミラーゼ増加 2 例（18.2%）であった。

本薬の投与中止に至った AE は、急性膵炎、発熱、トランスアミナーゼ上昇及び消化管間質性腫瘍がそれぞれ 1 例（9.1%、各 1 件）、投与中断に至った主な AE は、注入に伴う反応 5 例（45.5%、5 件）、好中球減少症 4 例（36.4%、8 件）、肺炎、上気道感染がそれぞれ 3 例（27.3%、各 3 件）並びにサイトメガロウイルス感染、発熱及び呼吸困難がそれぞれ 2 例（18.2%、各 2 件）に発現した。特に注目すべき有害事象（AESI）は、サイトメガロウイルス感染 2 例（18.2%、2 件）、過量投与、肝毒性及びトランスアミナーゼ上昇がそれぞれ 1 例（9.1%、各 1 件）に発現した。重篤な有害事象（SAE）は 8 例（72.7%、21 件）に発現した。主な SAE は肺炎 2 例（18.2%、4 件）であった。試験期間中に 2 例（18.2%）が死亡した。1 例（9.1%）は疾患進行により死亡し、1 例（9.1%）は心不全により死亡し、2 例ともに治験薬（本薬及びイデラリシブ）との関連ありと判断された。グレード 4 の SAE として急性膵炎が 1 例に発現し、治験薬（本薬及びイデラリシブ）との関連ありと判断された。治験薬との関連性が否定できなかったその他の SAE は、関節痛、肺炎及び心不全がそれぞれ 1 例（9.1%、各 1 件）であった。

IDMC は、臨床検査結果に基づき膵炎を発現する可能性のある被験者には早期にステロイドを使用することを推奨した。

コホート B（本薬及びベネトクラクス）

主な AE は、好中球減少症 5 例（45.5%、26 件）、注入に伴う反応 5 例（45.5%、7 件）、疲労 5 例（45.5%、6 件）、悪心 5 例（45.5%、8 件）、咳嗽 5 例（45.5%、6 件）、発熱 4 例（36.4%、6 件）、肺炎及び高尿酸血症がそれぞれ 4 例（36.4%、各 5 件）並びに血中乳酸脱水素酵素増加 4 例（36.4%、4 件）であった。

グレード 3 以上の主な血液学的 AE は、好中球減少症 6 例（46.2%）、貧血 1 例（7.7%）、血小板減少症 1 例（7.7%）及び白血球減少症 1 例（7.7%）であった。グレード 3 以上の主な非血液学的 AE は、低リン酸血症 4 例（30.8%）及び注入に伴う反応 2 例（15.4%）であった。

投与中止に至った AE は、注入に伴う反応 2 例（100.0%、2 件）並びに下痢及び気道感染 1 例（9.1%、各 1 件）であった。投与中断に至った主な AE は、注入に伴う反応 5 例（45.5%、7 件）、好中球減少症 3 例（27.3%、7 件）及び肺炎 2 例（18.2%、2 件）であった。

AESI は、注入に伴う反応 2 例（100.0%、2 件）及び腫瘍崩壊症候群 1 例（9.1%、1 件）であった。腫瘍崩壊症候群の SAE はベネトクラクスとの関連ありと判断された。

SAE は 9 例（69.2%）に 17 件発現した。最も高頻度に報告された治験薬投与後に発現した SAE は、発熱 3 例（27.3%、4 件）及び注入に伴う反応 2 例（100.0%、2 件）であった。

治験薬との関連が否定されなかったその他の SAE は、注入に伴う反応 2 例（15.4%）、骨痛、下痢、肺炎、発熱性好中球減少症及び発熱がそれぞれ 1 例（7.7%、各 1 件）に発現した。

薬物動態

全ての被験者で本薬の投与前及び投与終了（EOT）1 時間後に複数回のスパース PK サンプリングを実施した。コホート A 及び B ともに、本薬はモノクローナル抗体で予想される典型的な PK プロファイルを示した。

本薬の週 1 回の投与中（サイクル 1 の 4 日目の負荷投与を含む）の平均 C_{max} 及びトラフ濃度は、それぞれ約 509 μg/mL 及び約 294μg/mL まで累積した。サイクル 4～6 の隔週の投与時及びサイクル 7 以降の 4 週に 1 回の投与時の本薬の血清中トラフ濃度は、それぞれ約 200 μg/mL 及び約 50‐100 μg/mL であった。

バイオマーカー

FAS のベースラインバイオマーカー評価では、コホート A はベースライン時の CD16 分子数の平均値（標準偏差）が 98633（24366.2）molecules/細胞、NK 細胞数の平均値（標準偏差）が 298（276.4）細胞/μL であった。コホート B は、ベースライン時の CD16 分子数の平均値（標準偏差）が 90372（43473.8）molecules/細胞、NK 細胞数の平均値（標準偏差）が 133（117.1）細胞/μL であった。

FAS のバイオマーカーの測定値及びベースラインからの変化量では、コホート A はベースライン時の CD5 陽性 B 細胞上の CD19 分子数の平均値（標準偏差）が 16370（10127.6）molecules／細胞、CD5 陰性 B 細胞上の CD19 分子数の平均値（標準偏差）が 6858（4788.0）molecules／細胞であった。コホート B は、ベースライン時の CD5 陽性 B 細胞上の CD19 分子数の平均値（標準偏差）が 19800（12201.7）molecules／細胞、CD5 陰性 B 細胞上の CD19 分子数の平均値（標準偏差）が 16663（12367.9）molecules／細胞であった。

コホート A では、ベースライン時の末梢血中 T 細胞数の平均値（標準偏差）は 1984（1681.5）細胞/μL であった。末梢血中 T 細胞数の平均値（標準偏差）は C1D8 に 2255（1359.5）細胞/μL に増加した後、C4D15 に 1535（727.1）細胞/μL 以上に減少し、EOT 値は 2656（2999.8）細胞/μL であった。コホート B では、ベースライン時の末梢血中 T 細胞数の平均値（標準偏差）は 1161（1146.4）細胞/μL であった。末梢血中 T 細胞数の平均値（標準偏差）は、サイクル 1 の 8 日目に 1278（713.2）細胞/μL に増加した後、C2D15 に 780（686.1）細胞/μL、C4D15 に 1095（1171.8）細胞/μL となり、EOT 時には 900［655.7］細胞/μL であり最も低かった。

コホート A では、ベースライン時の末梢血中 NK 細胞数の平均値（標準偏差）は 298（276.4）細胞/μL であった。末梢血中の NK 細胞数の平均値（標準偏差）は、サイクル 2 の 1 日目に 83（103.5）細胞/μL に減少した後、サイクル 4 の 15 日目に 126（142.0）細胞/μL、EOT に 175（305.8）細胞/μL に増加した。コホート B では、ベースライン時の末梢血中 NK 細胞数の平均値（標準偏差）は 133（117.1）細胞/μL であった。末梢血中の NK 細胞数の平均値（標準偏差）は、サイクル 2 の 15 日目に 58（29.0）細胞/μL、サイクル 4 の 15 日目に 79（76.9）細胞/μL、EOT で 100（78.6）細胞/μL に達した。

免疫原性

本薬の初回投与前のベースライン時に 23 例中 2 例（8.7%）で抗タファシタマブ抗体が検出された。内訳はコホート A 及びコホート B の各 1 例であった。試験期間中には、23 例中 3 例（13.0%）に試験治療下で抗タファシタマブ抗体が発現し、内訳はコホート A で投与を受けた 3 例であったが、それぞれの相互の抗体価は 20 と低かった。コホート B では、投与期間中に抗タファシタマブ抗体が発現した被験者はいなかった。抗タファシタマブ抗体の存在は PK に影響を及ぼさず、被験者の安全性及び有効性の結果に直接的な影響を及ぼさなかった。

結論

コホート A（本薬及びイデラリシブ）

BTK 阻害剤による治療歴のある R/R の CLL 患者では、本薬とイデラリシブの併用投与の安全性並びに忍容性は良好であり、治験薬と関連のある SAE 及び投与中止に至った AE は少なかった。注入に伴う反応の発現件数は少なく、グレード 3 の AE は 1 件のみであった。大半の注入に伴う反応は本薬の初回投与中に発現して同日中に回復し、その後は再発しなかった。投与中断に至った AE の大半は回復し、投与が再開された。本薬とイデラリシブの併用投与により、多くの前治療歴を有しイブルチニブによる前治療が無効であった R/R の CLL 患者で、有望な抗腫瘍活性が得られた。2 例は MRD（PB）陰性、1 例は MRD（BM）陰性を示した。

骨髄生検により CR を確定した 1 例及び PR の 9 例を含む高い奏効率は、本薬及びイデラリシブにより CD19 及び PI3K 経路を同時に標的とすることで、臨床でのイブルチニブ抵抗性の患者で奏効を得ることができる可能性を示した。

コホート B（本薬及びベネトクラクス）

BTK 阻害剤による治療歴のある R/R の CLL 患者では、本薬とベネトクラクスの併用投与は安全で忍容性は良好であり、治験薬と関連のある SAE 及び投与中止に至った AE は少なかった。注入に伴う反応の発現件数は少なく、グレード 3 の AE は 2 件のみであった。大半の注入に伴う反応は初回投与中に発現して同日中に回復し、その後は再発しなかった。投与中断に至った AE の大半は回復して投与が再開された。

本薬とベネトクラクスの併用により有望な抗腫瘍効果が得られ、7 例は MRD（PB）陰性、2 例は MRD（BM）陰性を示した。骨髄穿刺により CR が確定した 4 例及び PR の 4 例を含む高い奏効率が示された。