目次

略号一覧 6
1. 製品開発の根拠 10
1.1. 申請する適応症 10
1.2. 背景 10
1.2.1. びまん性大細胞型リンパ腫 10
1.2.2. 治療法 11
1.2.2.1. 初発 DLBCL に対する治療 11
1.2.2.2. R/R DLBCL に対する治療 12
1.3. アンメット・メディカル・ニーズ 13
1.4. R/R DLBCL に対する本薬とレナリドミド併用療法の科学的根拠 14
1.5. 規制当局からの助言 14
1.6. 臨床開発プログラム 15
2. 生物薬剤学に関する概括評価 18
3. 臨床薬理に関する概括評価 18
3.1. ヒトにおける薬物動態 18
3.2. DLBCL 患者における曝露-反応関係 19
3.3. 薬力学 20
3.4. 免疫原性 20
4. 有効性の概括評価 20
4.1. 試験デザイン 20
4.1.1. 102 試験グループ 6 20
4.1.2. C203 試験 23
4.2. 試験対象集団 23
4.2.1. 102 試験グループ 6 23
4.2.2. C203 試験 23
4.3. 統計手法 24
4.4. 有効性の結果 24
4.4.1. 主要評価項目：ORR 24
4.4.1.1. 102 試験グループ 6 24
4.4.1.2. C203 試験 26
4.4.1.3. 主要評価項目の評価に関する補足 27
4.4.2. 主要な副次評価項目 31
4.4.2.1. CR 率 31
4.4.2.2. DoR 31

4.4.2.3. PFS 41
4.4.2.4. OS 42
4.4.3. 探索的評価項目 44
4.4.3.1. DCR 44
4.4.3.2. TTNT 44
4.5. 部分集団における有効性 44
4.6. 有効性の結論 45
5. 安全性の概括評価 46
5.1. 安全性評価対象集団及び解析 46
5.2. 曝露状況 46
5.2.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6） 46
5.2.2. C203 試験 46
5.3. 有害事象 47
5.3.1. 比較的よく見られる有害事象 48
5.3.1.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6） 48
5.3.1.2. C203 試験 49
5.3.2. グレード 3 以上の有害事象 51
5.3.2.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6） 51
5.3.2.2. C203 試験 51
5.3.3. 死亡を含む重篤な有害事象 52
5.3.3.1. 死亡に至った有害事象 52
5.3.3.2. 重篤な有害事象 52
5.3.4. その他の重要な有害事象 53
5.3.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 53
5.3.4.2. 治験薬の投与変更に至った有害事象 53
5.3.4.3. 特に注目すべき有害事象 54
5.3.4.4. 重症又は死亡に至った血液学的有害事象 56
5.3.5. 日本人での有害事象の概要 56
5.4. 臨床検査、バイタルサイン及び心電図 56
5.4.1. 臨床検査 56
5.4.1.1. 血液学的検査及び血液凝固検査 56
5.4.1.2. 血液生化学的検査 57
5.4.2. バイタルサイン 57
5.4.2.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6） 57
5.4.2.2. C203 試験 57
5.4.3. 心電図 58

5.4.3.1. QT 延長及びトルサード ド ポアントに関する検討....58
5.4.3.2. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）....58
5.5. 免疫原性....58
5.6. 特別な患者集団及び状況下における安全性....58
5.6.1. 部分集団解析....58
5.6.1.1. 年齢....58
5.6.1.2. 性別....59
5.6.1.3. 腎機能障害を有する患者....59
5.6.1.4. 肝機能障害を有する患者....60
5.6.2. 薬物相互作用....60
5.6.3. 妊娠及び授乳時の使用....60
5.6.4. 長期の安全性....60
5.6.5. 過量投与....61
5.6.6. 薬物乱用....61
5.6.7. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害....61
5.7. 安全性の曝露-反応解析....61
5.8. 安全性の結論....61
6. ベネフィットとリスクに関する結論....62
6.1. 治療の背景....62
6.1.1. 疾患又は症状....62
6.1.2. 現行の治療....62
6.2. ベネフィット....63
6.3. リスク....64
6.3.1. 骨髄抑制....65
6.3.2. 臨床的に重要な感染症....65
6.3.3. 注入に伴う反応....66
6.3.4. 腫瘍崩壊症候群....66
6.3.5. 進行性多巣性白質脳症....66
6.3.6. 結論....66
6.4. ベネフィット・リスク評価....67
7. 参考文献....67

表一覧

Table 1: 102 試験グループ 6 及び C203 試験：有効性の評価項目 21
Table 2: 102 試験グループ 6：Lugano 分類による効果判定基準に基づく IRC 判定による ORR（FAS） 25
Table 3: C203 試験：IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定による ORR（最終解析、FAS） 26
Table 4: 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）：TEAE の概要（SAF） 47
Table 5: C203 試験：TEAE の概要（最終解析、SAF） 48
Table 6: 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）：発現割合が 10%以上であった TEAE（SAF） 49
Table 7: C203 試験：発現割合が 10%以上であった TEAE（最終解析、SAF） 50
Table 8: C203 試験：3 例以上に発現したグレード 3 以上の TEAE（最終解析、SAF） 51
Table 9: C203 試験：AESI（最終解析、SAF） 55

図一覧

Figure 1: 102 試験グループ 6：Waterfall Plot of Best Percent Change from Baseline in Tumor Size per IRC Cheson 2007 (FAS) 27
Figure 2: 102 試験グループ 6：Waterfall Plot of Best Percent Change from Baseline in Tumor Size per IRC Lugano (FAS) 27
Figure 3: C203 試験：Waterfall Plot of Best Percent Change from Baseline in Tumor Size per IRC Cheson 2007 (初回解析 FAS) 28
Figure 4: C203 試験：Waterfall Plot of Best Percent Change from Baseline in Tumor Size per IRC Cheson 2007 (最終解析 FAS) 29
Figure 5: 102 試験グループ 6：Spider Plot of Percent Change from Baseline in Tumor Size per IRC Cheson 2007 (FAS) 29
Figure 6: 102 試験グループ 6：Spider Plot of Percent Change from Baseline in Tumor Size per IRC Lugano (FAS) 30
Figure 7: C203 試験：Spider Plot of Percent Change from Baseline in Tumor Size per IRC Cheson 2007 (初回解析 FAS) 30
Figure 8: C203 試験：Spider Plot of Percent Change from Baseline in Tumor Size per IRC Cheson 2007 (最終解析 FAS) 31
Figure 9: 102 試験グループ 6：Lugano 分類による効果判定基準に基づく IRC 判定による DoR のカプランマイヤー曲線（FAS） 32
Figure 10: C203 試験：IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定による DoR のカプランマイヤー曲線（最終解析、FAS） 33
Figure 11: 102 試験グループ 6：Swimmer Plot of The Duration of Treatment and Response Assessments per IRC Cheson 2007 (FAS) 33
Figure 12: 102 試験グループ 6：Swimmer Plot of The Duration of Treatment and Response Assessments per IRC Lugano (FAS) 34

Figure 13: C203 試験：Swimmer Plot of The Duration of Treatment and Response Assessments per IRC Cheson 2007 (初回解析 FAS) 35
Figure 14: C203 試験：Swimmer Plot of The Duration of Treatment and Response Assessments per IRC Cheson 2007 (最終解析 FAS) 36
Figure 15: 102 試験グループ 6：Swimmer Plot of The Duration of Treatment and Duration of Response per IRC Cheson 2007 (FAS) 37
Figure 16: 102 試験グループ 6：Swimmer Plot of The Duration of Treatment and Duration of Response per IRC Lugano (FAS) 38
Figure 17: C203 試験：Swimmer Plot of The Duration of Treatment and Duration of Response per IRC Cheson 2007 (初回解析 FAS) 39
Figure 18: C203 試験：Swimmer Plot of The Duration of Treatment and Duration of Response per IRC Cheson 2007 (最終解析 FAS) 40
Figure 19: 102 試験グループ 6：Lugano 分類による効果判定基準に基づく IRC 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FAS） 41
Figure 20: C203 試験：IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（最終解析、FAS） 42
Figure 21: 102 試験グループ 6：OS のカプランマイヤー曲線（FAS） 43
Figure 22: C203 試験：OS のカプランマイヤー曲線（最終解析、FAS） 43

略号一覧

略号	定義	
ABC	activated B-cell	活性化 B 細胞
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody-dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Axi-Cel	axicabtagene ciloleucel	アキシカブタゲン シロルユーセル
B-ALL	b-cell acute lymphoblastic leukemia	B 細胞性急性リンパ性白血病
B-NHL	b-cell non-hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BR	bendamustine + rituximab	ベンダムスチン＋リツキシマブ療法
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
CHASE	cyclophosphamide + ara-c + steroid + etoposide	シクロホスファミド＋シタラビン＋ステロイド＋エトポシド療法
CHOP	cyclophosphamide + hydroxydaunorubicin (doxorubicin) + oncovin (vincristine) + prednisone/prednisolone	シクロホスファミド＋ドキソルビシン（ハイドロキシダウノルビシン）＋ビンクリスチン（オンコビン）＋プレドニゾン／プレドニゾロン療法
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CMR	complete metabolic response	代謝学的完全奏効
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DA-EPOCH-R	dose-adjusted etoposide + prednisone + vincristine + cyclophosphamide + doxorubicin + rituximab	投与量調整型エトポシド＋プレドニゾン＋ビンクリスチン＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋リツキシマブ療法

略号	定義	
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DHAP	dexamethasone + high-dose ara-c + cisplatin	デキサメタゾン＋シタラビン＋シスプラチン療法
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DoR	duration of response	奏効期間
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス
EOT	end of treatment	投与終了
E-R	exposure–response	曝露–反応
ESHAP	etoposide + solu-medrol (methylprednisolone) + ara-c + cisplatin	エトポシド＋メチルプレドニゾロン＋シタラビン＋シスプラチン療法
EU CHMP	european union committee for medicinal products for human use	欧州連合ヒト用医薬品委員会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GCB	germinal center B-cell	胚中心 B 細胞
GDP	gemcitabine + dexamethasone + cisplatin	ゲムシタビン＋デキサメタゾン＋シスプラチン療法
HDC/ASCT	high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植併用大量化学療法
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
ICE	ifosfamide + carboplatin + etoposide	イホスファミド＋カルボプラチン＋エトポシド療法
ICH	international council for harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IPI	International Prognostic Index	国際予後指標
IRC	independent review committee	独立判定委員会
IV	intravenous(ly)	静脈内点滴
IWG	International Working Group	－
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LEN	lenalidomide	レナリドミド
Liso-Cel	lisocabtagene maraleucel	リソカブタゲン マラルユーセル
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体

略号	定義	
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
MINE	mesna + mitoxantrone + ifosfamide + etoposide	メスナ＋イホスファミド＋ミトキサントロン＋エトポシド療法
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NE	not estimable/not evaluable	推定不能／評価不能
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NR	not reached	未達
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PMR	partial metabolic response	代謝学的部分奏効
PO	po (per os) / oral(ly)	経口
Pola-BR	polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab	ポラツズマブベドチン＋ベンダムスチン＋リツキシマブ療法
Pola-R-CHP	polatuzumab vedotin + rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + prednisone	ポラツズマブ ベドチン＋リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋プレドニゾン療法
popPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	推奨用語
QD	once daily	1 日 1 回
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
RTX	rituximab	リツキシマブ
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	stable disease	安定
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫

略号	定義	
SOC	system organ class	系統別分類
STD	standard deviation	標準偏差
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
Tisa-Cel	tisagen lecleucel	チサゲンレクルユーセル
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TTNT	time to next treatment	次治療までの期間
TTP	time to progression	無増悪期間
TTR	time to response	奏効までの期間

1. 製品開発の根拠

タファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、ヒト化表面抗原分類 (CD) 19 標的細胞傷害性モノクローナル抗体（mAb）であり、免疫グロブリン G (IgG) 1 及び 2 ハイブリッド Fc ドメインを含み、抗体の Fc 媒介機能を修飾するために 2 つのアミノ酸置換が施されている（MONJUVI 2025）。CD19 は B 細胞受容体（BCR）の共受容体であり、正常及び悪性 B 細胞の成熟過程を通じて発現している。また、造血器腫瘍細胞の表面にも存在する。CD19 は BCR の共刺激受容体として機能し、BCR シグナル伝達を介して B 細胞の生存、発生、活性化及び増殖を促進する（Otero and Rickert 2003、Sato et al 1997、Tedder et al 1994、Uckun and Ledbetter 1988）。本薬は CD19 抗原に結合すると、アポトーシス及び免疫エフェクター機構［抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）］を介して B 細胞を枯渇させる。したがって、CD19 はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）を含む B 細胞悪性腫瘍の治療において重要な治療標的となる。

DLBCL 患者の治療においては、CD20 を標的とする抗体リツキシマブ（RTX）が極めて重要な要素である。しかしながら、標的抗原 CD20 の発現のばらつき（発現低下や欠失）が治療成績に影響を与える可能性がある。特に後方の治療ラインにおいては、CD20 の発現低下や欠失が CD20 標的療法に対する抵抗性の一因となることが示唆されている。未治療の DLBCL 患者を対象とした研究では、細胞表面の CD20 発現が低い、あるいは完全に消失している症例が 16～42%に認められ（Johnson et al 2009、Boltežar et al 2018、Choi et al 2016）、CD20 発現が低い未治療 DLBCL 患者の 81%では CD19 発現が高いことが報告されている（Johnson et al 2009）。再発又は難治性（R/R）DLBCL においては、既に RTX 治療を受けた後に CD20 発現が低下あるいは消失している可能性が高く、R/R DLBCL 患者の 11～60%で CD20 の完全消失が認められている（Kennedy et al 2002、Chu et al 2002、Maeshima et al 2009、Hiraga et al 2009、Wada et al 2009、Rasheed et al 2018）。しかしながら、CD20 の発現が低下していても CD19 の発現は維持されていることが示されている（Hiraga et al 2009）。

これらの知見は、CD20 を含む既存の治療で治癒に至らなかった患者において、CD19 を CD20 に代わる標的とすることの強い根拠を示すものである。DLBCL においては、CD19 が広範かつ均一に発現しており、CD20 標的薬による治療後も CD19 の発現が維持される。本薬を他の DLBCL に有効な薬剤と併用することで、R/R DLBCL における RTX 抵抗性を克服し、臨床転帰を改善できる可能性があると考えられる。

本薬は、上記に述べたように、Fc 領域に改変を加えることで ADCC 活性等を増強した抗体であり、レナリドミドの免疫調整作用との相乗効果による高い抗腫瘍効果が期待される。

本薬は、レナリドミドとの併用療法により R/R DLBCL 患者に新たな治療の選択肢を提供することを目的として開発され、米国をはじめとする海外で R/R DLBCL を適応症として承認されている（MONJUVI 2025）。また、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（R/R FL）に対して、本薬とレナリドミド及び RTX との併用療法が 2025 年に米国、日本及び欧州で承認された。DLBCL に対するさらなる治療の開発も進行中である。

1.1. 申請する適応症

本申請資料は、本薬の再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する製造販売承認申請を行うことを目的としている。

1.2. 背景

1.2.1. びまん性大細胞型リンパ腫

DLBCL は、非ホジキンリンパ腫（NHL）の中で最も頻度が高いサブタイプであり、NHL 全体の 30～40%を占める（Garg et al 2022、Siegel et al 2020、Chihara et al 2022、Thandra et al 2021、

Ohmachi 2025）。通常、DLBCL の罹患率は加齢とともに上昇することが知られており、男性では女性よりも約 1.4～1.7 倍高いとされている。また、アジア人集団においては今なお罹患率が増加傾向にあることが報告されている（Wang et al 2023）。

厚生労働省令和 2 年度患者調査によれば本邦において NHL の総患者数は約 12.7 千人（厚生労働省 2020a）、DLBCL の総患者数は 2.8 万人（厚生労働省 2020b）と推計されている。病院ベースの登録データでは、日本の悪性リンパ腫に占める DLBCL の割合は約 36%とされており（Muto et al 2018）、この割合を 2020 年の悪性リンパ腫全体の最新の推定有病者数（12.6 万人：Nguyen 2023）に適用すると、全国の DLBCL 患者数はおおよそ 2.8 万～4.5 万人と推計される。

DLBCL はアグレッシブなリンパ腫であり、未治療の場合、患者の予後は極めて不良となる。現行の治療法では、新規に診断された患者の約 50%が治癒可能である。DLBCL において最も一般的に用いられるリスク評価ツールは国際予後指標（IPI）であり、再発や治癒不達成のリスクを予測するものである（Shipp et al 1993）。IPI は初回診断時に決定され、年齢、病期、乳酸脱水素酵素（LDH）値、米国東海岸臨床試験グループ・パフォーマンスステータス（ECOG PS）、及び節外病変の有無に基づいて評価される。DLBCL は、FL や辺縁帯リンパ腫（MZL）などの低悪性度（インドレント）リンパ腫を背景に発症（形質転換）することもあり、この場合の治療に関しては de novo DLBCL と同様に扱われるが、治療成績は de novo DLBCL と比較してやや劣る傾向にある（Lossos et al 2011、Guirguis et al 2014）。

DLBCL におけるその他の予後因子は、分子サブタイプ［胚中心 B 細胞（GCB）型及び活性化 B 細胞（ABC）型］（Nowakowski et al 2015、Hans et al 2004、Lenz et al 2008）、MYC、BCL2、ENO3 遺伝子の発現（Carreras et al 2020）、TP53 の欠失又は変異（Tessoulin et al 2017）、異常なマイクロ RNA 発現（Ting et al 2019）等が報告されている。「double-expression」（MYC と BCL2 タンパク質の過剰発現）、「double-hit」（MYC と BCL2 又は BCL6 の二重転座）、「triple-hit」（MYC、BCL2 及び BCL6 における染色体異常）を示す DLBCL は、特に予後不良と関連している（Carreras et al 2020、Xia and Zhang 2020、Rosenthal and Younes 2017）。

DLBCL は初回治療で寛解に至る患者が多い一方で進行が速く、適切な治療が行われない場合は生命に関わる侵襲的な疾患である。難治例や再発例は近年の分子標的治療や細胞療法の進歩にもかかわらず、依然として予後不良であり、新規治療の開発が必要とされている。

1.2.2.　治療法

1.2.2.1.　初発 DLBCL に対する治療

初発進行期 DLBCL 患者に対する標準治療は、RTX と CHOP（シクロホスファミド＋ドキソルビシン（ハイドロキシダウノルビシン）＋ビンクリスチン（オンコビン）＋プレドニゾン／プレドニゾロン）併用化学療法を 6～8 サイクル施行する免疫化学療法（R-CHOP）である。RTX の追加により CHOP 化学療法の成績は大きく向上したものの、R-CHOP 療法による 1 次治療だけではなお約半数の患者が治癒に至らない（Coiffier et al 2002、Coiffier and Sarkozy 2016、Sehn and Gascoyne 2015）。

R-CHOP 療法 6 コース（＋R 単独療法 2 コース）とポラツズマブ ベドチン併用 R-CHP（リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋プレドニゾロン／プレドニゾン）（Pola-R-CHP）療法 6 コース（＋R 単独療法 2 コース）を比較した臨床試験では、18～80 歳で IPI スコアが 2 以上の未治療 DLBCL 患者を対象としており、2 年無増悪生存期間（PFS）率は R-CHOP 療法群 70.2% vs. Pola-R-CHP 療法群 76.7%であり、Pola-R-CHP 療法群が R-CHOP 療法群を有意に上回っていたことが 2021 年に報告された。全生存期間（OS）では両群に差は認められなかったものの、Pola-R-CHP 療法によって増悪又は再発、死亡、次治療といったイベントが 25%減ったことが示された（Tilly et al 2022）。

以上より、国内ガイドラインでは、初発進行期 DLBCL に対しては 3 週間間隔の R-CHOP 療法 6～8 コースが標準治療として推奨されており、IPI スコアが 2 以上の 18～80 歳の患者に対しては、Pola-R-CHP 療法 6 コース（＋R 単独療法 2 コース）も標準治療の一つとして推奨されている（日本血液学会 2024）。

初発進行期 DLBCL に対する R-CHOP 療法及び Pola-R-CHP 療法（IPI スコアが 2 以上）は、NCCN ガイドラインでも category 1 として推奨されている（NCCN 2025）。

また、初発進行期 DLBCL に対する R-CHOP 療法は、ESMO 治療ガイドラインでも推奨されている（Tilly et al 2015）。

1.2.2.2.　R/R DLBCL に対する治療

1 次治療としての R-CHOP 療法に対して、約 20%の患者は抵抗性（1 次治療不応）であり、また約 30%の DLBCL 患者は R-CHOP 療法で完全寛解（CR）を達成しても再発を来す（Coiffier and Sarkozy 2016、Sehn and Gascoyne 2015）。

国内ガイドラインでは、R/R DLBCL に対しては、救援化学療法により奏効（CR，部分奏効（PR））が得られ、年齢を含めた検討で適応があると判断される場合には自家造血幹細胞移植併用大量化学療法（HDC/ASCT）を実施することが標準治療として推奨される（日本血液学会 2024）。しかし、日本の実臨床においては、年齢、併存疾患、治療抵抗性といった要因により、HDC/ASCT の適応となる患者の割合は限定的であり、ASCT を受けられなかった患者の 3 年 OS は 21.4%と非常に不良であることが報告されている（Yamasaki et al 2025、Fuji et al 2021）。海外においても、再発時に HDC/ASCT の適応となる患者は約半数に過ぎないことが報告されており（Wästerlid et al 2022）、高齢や合併症のため大量化学療法に耐えられない患者や、救援療法に不応で ASCT に到達できない患者では、予後中央値は 1 年未満ときわめて不良である（Crump et al 2017）。

1 次治療不応又は 1 次治療による CR 後 1 年以内に再発した患者に対してはアキシカブタゲン シロルユーセル（Axi-Cel）又はリソカブタゲン マラルユーセル（Liso-Cel）などのキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法（CAR-T 細胞療法）が、救援療法で奏効が得られない場合を含めた HDC/ASCT の適応がない、又は HDC/ASCT 後に再発した患者に対しては、Axi-Cel，Liso-Cel 及びチサゲンレクルユーセル（Tisa-Cel）といった CAR-T 細胞療法が治療選択肢の一つとなる（日本血液学会 2024）。これら 3 剤はいずれも、本薬と同様に CD19 抗原を標的とするものである。

R/R DLBCL に対する救援化学療法として、DHAP 療法（デキサメタゾン＋シタラビン＋シスプラチン療法）（＋RTX）、（RTX-）ESHAP 療法（エトポシド＋メチルプレドニゾロン＋シタラビン＋シスプラチン療法）、（RTX-）ICE 療法（イホスファミド＋カルボプラチン＋エトポシド療法）、CHASE（-RTX）療法（シクロホスファミド＋シタラビン＋ステロイド＋エトポシド療法）、Dose adjusted（DA）-EPOCH（-RTX）療法（（投与量調整型）エトポシド＋プレドニゾン＋ビンクリスチン＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン（＋リツキシマブ）療法）、MINE 療法（メスナ＋イホスファミド＋ミトキサントロン＋エトポシド療法）、GDP 療法（ゲムシタビン＋デキサメタゾン＋シスプラチン療法）が、HDC/ASCT の適応がない場合には BR 療法（ベンダムスチン+リツキシマブ療法）、Pola-BR 療法（ポラツズマブベドチン＋ベンダムスチン＋リツキシマブ療法）が選択されるが、現時点で各レジメンの優劣は明らかではない（日本血液学会 2024）。

CD3 及び CD20 を認識する二重特異性抗体であるエプコリタマブは、抗 CD20 mAb 製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した DLBCL 患者に対して 2023 年 9 月に日本で承認され、ガイドライン上推奨されている（日本血液学会 2024）。

NCCN ガイドライン Version 2（2025）では、R/R DLBCL 患者に対する治療選択は、ASCT の適応及び治療歴に応じて推奨が異なっている。1 次治療不応又は 1 次治療後 1 年以内の再発例で

CAR-T 細胞療法の適応がある患者には、ブリッジング療法後の Axi-Cel 及び Liso-Cel が 2 次治療の選択肢として推奨されている。CAR-T 療法非適応例に対しては、本薬＋レナリドミド、ポラツズマブ±ベンダムスチン±RTX、エプコリタマブあるいはグロフィタマブ+GemOx 及びポラツズマブ+モスネツズマブが推奨されている。1 次治療から 1 年以降に再発した患者に対しては、ICE±RTX、DHAP±RTX あるいは R-GDP±RTX などの救援化学療法後の ASCT が標準的治療とされているが、ASCT 非適応例に対する有効な選択肢として本薬＋レナリドミド、Liso-cel、エプコリタマブあるいはグロフィタマブ+GemOx 療法、Pola±BR±RTX 及び Pola+モスネツズマブが位置付けられている（NCCN 2025）。

なお、最新の ESMO ガイドラインは 2015 年に作成され、R/R DLBCL における Pola-BR や CAR-T 細胞療法、二重特異性抗体療法の使用に関する推奨事項は含まれていない（Tilly et al 2015）。

1.3. アンメット・メディカル・ニーズ

R/R DLBCL に対する化学療法の成績は依然として不良である。NHL を対象とした国際共同後ろ向きコホート試験である SCHOLAR-1 では、救援化学療法後の客観的奏効率（ORR）は 26%、CR は 7%、OS の中央値は 6.3 か月にとどまることが報告されている（Crump et al 2017）。HDC/ASCT 不適格症例や治療抵抗例では有効な選択肢が乏しく、長期生存の改善には至っていない。

また、R/R DLBCL 患者の多くは高齢で併存疾患を抱えていることが多く、HDC/ASCT を伴う強化療法のみならず、一般的な救援化学療法も適応困難となる場合がある（Wästerlid et al 2022、Allen et al 2020、Hamlin et al 2014）。従って、患者の状態に左右されず導入可能な、良好な安全性プロファイルかつ優れた有効性が期待できる治療法が強く求められている。

現在、R/R DLBCL に対する 2 次治療として、Pola-BR 療法が承認されている。一方で、2022 年には、初発 DLBCL に対する 1 次治療として、Pola-R-CHP 療法が日本で承認され、現在では標準治療の一つとして推奨されている（日本血液学会 2024）。今後 1 次治療における Pola-R-CHP 療法の使用が広がるにつれ、再発時に同一抗体薬剤複合体を含む Pola-BR を再導入することの臨床的意義は不明確となる可能性がある。このため、Pola-R-CHP 療法後の再発患者に対する新たな治療選択肢の確立、すなわち代替レジメンの開発が望まれている。

近年、2 次治療もしくは 3 次以降の治療として、CAR-T 細胞療法やエプコリタマブなど新たな治療法が登場したものの、なお幾つか課題が指摘されている。

CAR-T 細胞療法の製造には、アフェレーシスされた患者自身の白血球を用いるため、治療決定から治療開始までを速やかに実施できない。白血球のアフェレーシスから CAR-T 細胞投与日までの総所要日数（Vein-to-vein time; V2VT）は、30～48 日間（中央値）と報告されており（Locke et al 2025）、その間の病勢をコントロールする目的でブリッジング化学療法が必要となる。しかし、このブリッジング化学療法の毒性や病勢進行のため CAR-T 細胞療法を受けられずに脱落する患者も存在する。そのため、ブリッジング目的にも使用可能で、低毒性かつ有効性を期待できる新たな治療選択肢が望まれている（Bhaskar et al 2024）。さらに、CAR-T 細胞療法実施予定の患者の 10～30%は製造工程での問題やその他の理由により、CAR-T 細胞療法を受けられなかったと報告されている（Schuster et al 2019、Locke et al 2019、Abramson et al 2020）。加えて、CAR-T 細胞療法の最適使用推進ガイドラインには、投与後の緊急時に対応するため ICU 等が確保されていることや、移植等の高度な専門性を有することが求められている。

国内で CAR-T 細胞療法を実施できる医療施設は、2025 年 6 月時点で Tisa-Cel が 50 施設、Liso-Cel が 47 施設、Axi-Cel が 68 施設と限られている（Gilead Sciences 2025、Novartis Pharma 2025, Bristol-Myers Squibb 2025）。

CAR-T 細胞療法及びエプコリタマブ投与においては、サイトカイン放出症候群（CRS）や免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）が重要な特定されたリスクとされており、緊急時対応が可能な医療機関で実施されることとされている。そのため、全ての患者に適用でき

る治療とは言い難い状況である（Epkinly 2024、Lee et al 2019、Neelapu et al 2018）。また、一部の CAR-T 細胞療法やエプコリタマブは、3 次治療以降にのみ使用可能であるため、R/R DLBCL の 2 次治療での新たな選択肢の登場が医療現場で望まれている。

R/R DLBCL 患者に対する治療成績は改善されつつあるものの、疾患の制御に優れ長期的な奏効が達成できる、ベネフィット・リスクバランスに優れた、新たな 2 次治療以降の選択肢に対する高い医療ニーズが依然として存在している。

1.4. R/R DLBCL に対する本薬とレナリドミド併用療法の科学的根拠

レナリドミドは小分子薬であり、直接的な細胞傷害活性と免疫調節活性の両方を有する。DLBCL の治療薬としては承認されていないが、複数の臨床研究において DLBCL に対する有効性が示されている（Czuczman et al 2017、Witzig et al 2011、Wiernik et al 2008、Wang et al 2013、Zinzani et al 2011、Nowakowski et al 2015、Vitolo et al 2014、Nowakowski et al 2019）。

レナリドミドは NHL 細胞の増殖を阻害し、アポトーシスを増加させる作用を有し、$CD4^+$及び$CD8^+$ T 細胞を刺激し、Th1 型細胞性免疫を増強するとともに、制御性 T 細胞を抑制することが報告されている（Gribben et al 2015）。レナリドミドはナチュラルキラー（NK）細胞の活性を刺激し（Borhani et al 2017）、NK 細胞数を増加させることも示されている（Kotla et al 2009、Gribben et al 2015）。Obinutuzumab とレナリドミドの併用療法を受けた DLBCL 及びマントル細胞リンパ腫（MCL）患者を対象とした研究では、NK 細胞の成熟度と活性化が増強された表現型がみられることが報告されている（Vo et al 2017）。患者由来慢性リンパ性白血病（CLL）細胞を用いた ex vivo 実験では、レナリドミドがマクロファージの腫瘍抑制的 M1 表現型を促進することが示唆されている（Fiorcari et al 2015）。さらに、抗 CD38 mAb MOR202 との併用では、レナリドミドが同抗体の ADCP 活性を増強することが報告されている（Busch et al 2018）。また、レナリドミドは腫瘍微小環境において抗血管新生作用を示し、内皮細胞の遊走を抑制することで腫瘍増殖を抑える可能性がある（McDaniel et al 2012）。

本薬とレナリドミドの併用療法は、単剤療法に比べて in vitro 及び in vivo の前臨床モデルにおいて、より強い抗白血病及び抗リンパ腫活性を示すことが確認されている。両薬剤はともに直接的な細胞傷害活性によりリンパ腫細胞を死滅させるが、レナリドミドは NK 細胞を刺激して細胞数を増加させる作用を有する。NK 細胞は本薬による ADCC において重要なエフェクター細胞集団であるため、レナリドミドが NK 細胞の活性と数を増強することで、本薬による ADCC を介した腫瘍細胞殺傷能が一層高まることが期待されている。

実際に、Awan ら（2010）は、レナリドミドによる免疫エフェクター細胞の調節が本薬の NK 細胞依存性 ADCC を増強し、単剤治療と比較してがん細胞の殺傷が増大することを示している。さらに、ヒトリンパ腫のキメラ移植モデルにおいて、本薬とレナリドミドの併用は、いずれかの単剤投与に比べて生存期間を延長する結果が得られている（初回申請時提出資料 m4.2.1.1/MOR208P009）。

本薬及びレナリドミドは相補的な作用機序を有しており、DLBCL 細胞に対して協調的に効果を発揮する。本薬とレナリドミドの免疫療法的併用は化学療法を含まないレジメンであり、多くの DLBCL 治療で用いられる標準的治療の選択肢とは異なる作用機序と安全性プロファイルを有していると考えられる。

1.5. 規制当局からの助言

本申請では、R/R DLBCL を対象に本薬とレナリドミドを併用した際の有効性及び安全性を検討する国内第 2 相試験 INCMOR0208-102（以下、102 試験）第 2 相部分（以下、グループ 6）及び国際共同第 2 相試験 MOR208C203 試験（以下、C203 試験）を、本薬の有効性及び安全性を評価

する上で重要な試験として位置づけた。これら 2 試験に関する規制当局との協議及び相談の経緯を以下に示す。

C203 試験の治験実施計画書は、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州連合ヒト用医薬品委員会（EU CHMP）の助言を踏まえて作成され、2016 年 3 月 29 日から試験が開始された。

レナリドミドとの併用による R/R DLBCL の治療を効能・効果とする米国での承認申請は、C203 試験の主要な有効性及び安全性データ（カットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）に基づいて行い、2020 年 7 月 31 日に迅速承認された。

レナリドミドとの併用による R/R DLBCL の治療を効能・効果とする欧州での承認申請は、2020 年 4 月に、C203 試験の主要な有効性及び安全性データ（カットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）に加え、フォローアップデータ（カットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）に基づいて提出された。さらに、20■ 年 ■ 月 ■ 日までのデータも EMA の審査過程で提出され、2021 年 8 月 26 日に条件付きで承認された。

国内では、20■ 年 ■ 月 ■ 日に医薬品医療機器総合機構（機構）との医薬品■■■■■■■■相談を実施し、■■■■■■■■

MOR208C201 試験（以下、C201 試験）及び MOR208C202 試験（以下、C202 試験）の CSR を、本薬単剤投与時の安全性及び忍容性の評価、ならびに本薬の用法・用量設定のための参考資料として提出する。

102 試験グループ 6 では、標準的な薬物動態（PK）解析を実施し C203 試験の結果と比較し、海外被験者との人種差を考慮した。また、これまでの母集団薬物動態（PopPK）解析※結果及び、102 試験グループ 6 の PK データによる PopPK モデルの外部バリデーション結果を提出する。

※既存の PopPK のモデル構築には、以下の 8 つの臨床試験データを使用した。

5574-01 試験、C201 試験、C202 試験、C203 試験、102 試験（第 1b 相部分；グループ 1, 3, 4a 及び 5）、MOR208C107 試験（以下、C107 試験）、MOR208C205 試験（以下、C205 試験）及び INCMOR0208-301 試験（以下、301 試験）【m2.7.2/3.2 項】。

また、5574-01 試験、C201 試験及び C203 試験に参加した被験者を対象に、曝露-反応（E-R）解析を実施した【m5.3.3.5-4/MOR208L035】。

本薬の薬力学に関して、本薬の米国での初回申請（申請効能・効果は R/R DLBCL）時に提出された、C203 試験、C201 試験、5547-01 試験、C202 試験及び C205 試験の臨床薬理報告書【m5.3.3.5-5/MOR208L038】を参考として含めた。本薬の免疫原性は、各試験での本薬投与後の抗薬物抗体（ADA）の発現状況及び ADA の PK に及ぼす影響の評価結果を示した。

全ての試験は医薬品の臨床試験の実施の基準及びヘルシンキ宣言に起源を有する倫理的諸原則を遵守して行われ、医薬品開発に関する医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドラインに従っている。治験依頼者及び開発業務受託機関は、全ての試験について治験実施計画書及びその手順を遵守し、厳重に管理している。

本申請における申請データパッケージ

実施地域・相 試験名	区分	対象	症例数 （例）	用法・用量 投与期間	主な 評価項目	資料の 位置づけ
国内第 1b/2 相 INCMOR0208-102 試験 （J-MIND 試験）	評価	パート 1 グループ 1: R/R NHL	パート 1 グループ 1: 6（DLBCL 4）	グループ 1：本薬単剤療法 用量：グループ 1 の本薬の開始用量は 12 mg/kg とした。本薬は以下のとおり静脈内点滴（IV）投与した。 用法：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）した。 本薬の投与期間：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た。	忍容性、安全性、PK、ADA	単剤投与時の PK、用量設定根拠
		パート 2 グループ 3：HDC/ASCT の適応とならない R/R DLBCL	6	本薬＋レナリドミド 用量：グループ 1 で決定した第 2 相臨床試験推奨用量（RP2D）（12 mg/kg）を用いた。 用法、投与期間：グループ 1 と同じ。レナリドミド 25 mg 1 日 1 回（QD）を 1～12 サイクル目の 1～21 日目に、PO 投与した。	忍容性、安全性、PK、ADA	併用投与時の PK、用量設定根拠
		パート 4 グループ 6：HDC/ASCT の適応とならない R/R DLBCL	42	本薬＋レナリドミド 用量：グループ 3 で確定した本薬＋レナリドミドの RP2D（本薬 12 mg/kg）を用いた。本薬は上述のとおり IV 投与した。 用法、投与期間：グループ 3 と同じ	有効性、安全性、PK、ADA	ブリッジング試験

実施地域・相 試験名	区分	対象	症例数 （例）	用法・用量 投与期間	主な 評価項目	資料の 位置づけ
海外第 2 相 MOR208C203 試験 (L-MIND 試験)	評価	HDC/ASCT の適応とならない R/R DLBCL	81	28 日間を 1 サイクルとし、本薬 12 mg/kg を、最初のサイクルは 1、4、8、15 及び 22 日目に、2 及び 3 サイクル目は 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）、4 サイクル目以降は 2 週間間隔で 2 回（1 及び 15 日目）に IV 投与。レナリドミド 25 mg QD を 1～12 サイクル目の 1～21 日目に、PO 投与した。	有効性、安全性、PK、ADA	有効性及び安全性の評価の上で重要な試験
海外レトロスペクティブ試験 MOR208C206 試験（RE-MIND 試験）	参考	C203 試験の被験者と 1:1 のマッチングを行った、レナリドミド単剤による治療を受けた R/R DLBCL 患者	490 例／152 例（MAS25）	レナリドミド 25 mg QD を PO 投与（開始用量の 5、10、15 又は 20 mg への減量は許容された）	有効性	レナリドミド単剤投与時の有効性。本薬の上乗せ効果の根拠
海外レトロスペクティブ試験 MOR208C213 試験（RE-MIND2 試験）	参考	C203 試験の被験者と 1:1 のマッチングを行った、HDC/ASCT の適応とならない BR, R-GemOx, Pola-BR, R^2 及び CAR-T による治療を受けた R/R DLBCL 患者	3454 例／152 例 (MAS_Pool) 150 例 (MAS_BR) 148 例 (MAS_R-GemOx)	NCCN 及び ESMO ガイドラインに則した一般的な全身療法 ・全身療法併合コホート ・BR コホート ・R-GemOx コホート ・R^2 コホート ・CAR-T コホート ・Pola-BR コホート ・PIX コホート	有効性	同様の対象集団における一般的な全身療法施行時の有効性との比較による本薬＋レナリドミドの有効性の根拠
海外第 1 相 X mab5574-01 試験	参考	R/R CLL、R/R 小リンパ球性リンパ腫（SLL）	27	1 サイクルを 28 日間として、本薬 0.3～12 mg/kg を最初のサイクルは 1、4、8、15 及び 22 日目に、2 サイクル目は 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）IV 投与した。	安全性、PK、ADA	単剤投与時の PK の線形性、popPK 及び曝露―反応解析
海外第 2a 相 MOR208C201 試験	参考	R/R B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）	92 (DLBCL 35)	1 サイクルを 28 日間として、本薬 12 mg/kg を 1 週間間隔で IV 投与した。	有効性、安全性、PK、ADA	単剤投与時の有効性及び安全性
海外第 2a 相 MOR208C202 試験	参考	R/R B 細胞性急性リンパ性白血病（B-ALL）	22	1 サイクルを 28 日間として、本薬 0.3～12 mg/kg を最初のサイクルは 1、4、8、15 及び 22 日目に、2 サイクル目は 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）IV 投与した。	安全性、PK、ADA	popPK モデルの構築
母集団薬物動態解析 （報告書番号 CPP-24.05.1, CPP-24.05.2） 及び 102 試験グループ 6 の外部バリデーション（報告書番号 CPP-25.36.1）	参考	R/R CLL、R/R SLL、R/R B-NHL、R/R B-ALL、R/R FL、R/R MZL 及び新規診断未治療 DLBCL	664	popPK: 301 試験、102 試験（グループ 1, 3, 4a 及び 5）、5574-01 試験、C201 試験、C203 試験、C202 試験、C107 試験及び C205 試験 外部バリデーション: 102 試験グループ 6	PK	PopPK
E-R 解析 MOR208L035	参考	R/R CLL、R/R SLL、R/R B-NHL、R/R DLBCL	200	C203 試験、201 試験、5574-01 試験	曝露―反応関係	E-R 解析
薬力学解析 （報告書番号 MOR208L038）	参考	R/R DLBCL、R/R FL、R/R iNHL、R/R MCL、R/R CLL、R/R SLL、R/R B-ALL	246	5574-01 試験、C201 試験、C203 試験、C202 試験及び C205 試験	B 細胞の枯渇	薬力学

2. 生物薬剤学に関する概括評価

本薬の市販用製剤は 1 バイアル中に本薬 200 mg を含有する無菌の凍結乾燥品である。外国人を対象とした主要な臨床試験である C203 試験では CMC2 及び CMC4 工程による製剤、並びに日本人を対象とした 102 試験では CMC4 工程による製剤を使用した。CMC4 は、海外で市販の製剤／工程としても使用され、実生産工程 CMC4-YX による国内市販製剤との同等性／同質性が確認されている（初回申請時提出資料 m2.3.P/2.2.2 項）。

本薬の臨床開発プログラムを通して、血清中本薬濃度及び ADA は、十分な感度、精度及び真度を有するバリデートされた分析法を用いて評価された。本薬は静脈内点滴（IV 投与）用のヒト化 mAb であるため、バイオアベイラビリティ、生物学的同等性及び食事の影響を評価する生物薬剤学試験は実施していない。血清中本薬濃度及び ADA の生物学的分析法の概要については【m2.7.1】を参照のこと。

3. 臨床薬理に関する概括評価

本薬の PK、薬力学及び免疫原性を 8 つの臨床試験（主たる臨床試験である C203 試験及び 102 試験に加えて、5574-01 試験、C201 試験、C202 試験、C205 試験、301 試験及び C107 試験）で評価した。本薬の主要な PK 特性の評価は 8 試験の 659 例から得られた本薬の血清中濃度を用いた PopPK 解析によって評価した後、102 試験のグループ 6 から得られた 41 例の日本人 R/R DLBCL 患者のデータを併合して日本人 R/R DLBCL 患者における PK の民族間差を評価した。有効性及び安全性に関する E-R 解析には、3 つの臨床試験（5574-01 試験、C201 試験及び C203 試験）から得られたデータを用いた。

本薬の標的分子は B リンパ球系細胞に限定されており、心臓組織では同定されていない。本薬が QT/QTc 間隔の変化を誘発する可能性を示すエビデンスはないことから、ICH E14 Q&A (R3)（2015）に従って、本薬の Thorough QT 試験は実施しなかった。しかしながら、本薬の全ての臨床試験において心電図（ECG）検査を実施し、ECG 波形に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。臨床試験で実施した QT/QTc 評価に関する詳細は、【m2.7.4】に記載する。

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

3.1. ヒトにおける薬物動態

R/R CLL／SLL、R/R NHL（DLBCL、FL、MZL を含む）、未治療 DLBCL 又は R/R ALL を対象にした 8 つの臨床試験で本薬を投与され、PK の評価が可能であった 659 例のデータを用いて、本薬の PopPK 解析を実施した。その概要を【m2.7.2/3.2 項】に示す。IV 投与後の本薬の PK は、中心コンパートメントからの時間依存的な消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより、適切に記述できた。主要な PK パラメータの母集団推定値は、それぞれ 0.441 L/day（初回投与時のクリアランス）、5.14 L（中心コンパートメントの分布容積）、0.866 L/day（コンパートメント間のクリアランス）及び 3.16 L（末梢コンパートメントの分布容積）であった。消失相の半減期の推定値は 14.1 日、定常状態での総分布容積の推定値は 8.30 L であった。730 日（初回投与開始から 2 年）後のクリアランスは 0.29 L/day と推定された。体重、アルブミン、クレアチニンクリア

ランス（CrCL）、性別、人種及び病型の影響は、本薬のクリアランス又は中心コンパートメントの分布容積に対して統計学的に有意であり、最終モデルにこれらの共変量が含まれたが、E-R解析の結果からそれらの影響は臨床的に重要ではないと考えられた。年齢、腫瘍サイズ、リンパ球絶対数、LDH 及びレナリドミドの併用投与は、本薬の PK の有意な共変量ではなかった。腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験は実施していないが、CrCL、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、γ-グルタミルトランスフェラーゼなどの腎臓及び肝臓に関連する血清パラメータは、本薬の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

さらに、102 試験グループ 6 の日本人被験者 41 例から得られた PK データを用いてグループ 6 以外の 659 例のデータで構築した popPK モデルから個別推定値を算出し、モデルへの当てはまりを確認した。その結果、過去の PopPK モデルは 102 試験のグループ 6 の血清中濃度を適切に記述すると考えられ、日本人 DLBCL 患者における個々の事後 PK パラメータ推定値を用いて各種曝露量を予測した。102 試験のグループ 3 及び 6 から得られた日本人 DLBCL 患者 47 例の曝露量推定値を C203 試験の外国人 DLBCL 患者 80 例の推定値と比較した結果、日本人被験者の曝露量は外国人被験者よりも高い傾向が認められたが、これらの差異は日本人被験者の体格が外国人よりも小さくクリアランスや分布容積が小さいことに起因すると考えられた。また、日本人における曝露量の分布範囲は外国人集団で認められた分布範囲内であることから、その差異は臨床的に重要ではないと考えられた。

3.2. DLBCL 患者における曝露-反応関係

本薬の臨床的有効性における曝露-反応関係を評価するため、3 つの臨床試験（5574-01 試験、C201 試験及び C203 試験）から得られたデータを個別に解析した【m5.3.3.5/MOR208L035】。臨床評価項目に関して、ORR については単変量ロジスティック回帰、PFS については層別カプランマイヤー解析をそれぞれ用いて本薬の曝露量との相関を検討した。5574-01 試験（R/R CLL/SLL 患者）及び C201 試験（R/R NHL/DLBCL 患者）のデータを用いた曝露-反応解析の結果、統計学的有意な曝露-反応関係が認められ、本薬の曝露量が高いほど最良 ORR が上昇し、PFS 中央値が延長することが示された。レナリドミドとの併用データ（C203 試験）を用いた解析において、本薬の曝露量と ORR もしくは PFS との間に統計学的有意な相関関係は認められなかったが、ORR は本薬単剤投与時（5574-01 及び C201）と比較して約 2 倍増加した。この臨床的有効性の上昇は、レナリドミドを介した NK 細胞の活性化によるものと考えられた。これらの結果から、本薬単剤投与時において本薬の曝露量が増加しても、レナリドミドと併用したときのように ORR が高くなる可能性は低いと考えられた。C203 試験で実施したように、レナリドミドと併用投与する本薬の投与頻度を当初の Q1W から 3 サイクル後に Q2W に変更したところ、PFS に対する顕著な影響は認められなかった。以上の結果から、R/R DLBCL 患者に本薬 12 mg/kg をレナリドミドと併用して Q1W で 3 サイクル投与し、その後 Q2W で投与することは、適切かつ有効な投与計画と考えられた。

臨床的安全性に関する曝露-反応関係の評価では、R/R NHL 患者［C201 試験（R/R DLBCL 患者を含む）］及び R/R DLBCL 患者（C203 試験）の本薬曝露量と治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）発現割合の関連性を評価した。個々の曝露量指標を曝露量の四分位に分割し、TEAE、特に注目すべき有害事象（AESI）及びグレード 3 以上の好中球減少症の発現割合を比較評価した。これらの安全性パラメータの発現割合を系統別分類（SOC）/ 推奨用語（PT）別及び本薬曝露量指標別に要約した。さらに、曝露パラメータの四分位値を独立変数、TEAE 発現の有無を二値変数とした単変量ロジスティック回帰を実施した。AESI のほとんどで、曝露量の増大に伴うリスクの上昇は認められなかったが、C203 試験データを用いた解析ではアナフィラキシー反応、腫瘍フレア反応、非アレルギー性の発疹/皮膚反応、下痢及び好中球減少症について、明らかな曝露-反応関係が認められた。しかしながら、曝露量の四分位値の上昇に関連した TEAE のリスク比の上昇はわずかで、曝露量の四分位値あたりの被験者数は少なかった。いくつかの TEAE については、曝露量の増加に伴う TEAE の発現割合低下が認められた。以上の結果

より、本薬の曝露量の増加に伴う TEAE の発現割合の明らかな上昇は認められず、このことはロジスティック回帰分析でも確認された。

3.3. 薬力学

B 細胞に発現している CD19 を標的とする本薬は、細胞傷害作用を介し末梢 B 細胞の枯渇を引き起こすことが知られていることから、臨床試験において本薬投与前、投与期間中、投与終了（EOT）後の末梢 B 細胞数に関するデータを収集した。いずれの試験でも本薬投与により末梢 B 細胞数が大幅に減少した。ほとんどの試験において、最も早い評価時点（サイクル 1 の投与 8 日目）で既に B 細胞の大幅な枯渇が認められ、EOT まで持続した。最大減少率は概してベースラインから-95%を超えた。詳細は【m2.7.2/3.4 項】に示した。

3.4. 免疫原性

これまでの臨床試験 8 試験から得られた検体において本薬の血清中濃度データ及び ADA のいずれも評価可能であった 700 例のうち、本薬投与期間中に ADA 陽性と判定されたのは 25 例（3.6%）のみであった。25 例のうち 18 例では本薬投与開始前に ADA が既に認められていた。本薬の PK に対する ADA の影響の可能性を検討するため、ADA 陽性被験者の個別の濃度-時間推移を、ADA 陰性被験者の個別の濃度範囲と比較した結果、ADA 陽性であった被験者の濃度は ADA 陰性被験者の濃度範囲に含まれ、ADA 陽性による本薬の PK への影響はないと考えられた。

4. 有効性の概括評価

本項では評価資料とした 102 試験の第 2 相部分（パート 4、グループ 6）及び C203 試験の結果に基づいて、R/R DLBCL 患者に対する本薬とレナリドミドの併用療法の有効性を評価した。

102 試験グループ 6 は、HDC/ASCT の適応のない日本人 R/R DLBCL 患者を対象とし、本薬とレナリドミドの併用療法の有効性、安全性及び忍容性、PK 並びに免疫原性を評価する、非盲検、単群、多施設共同試験として実施した。102 試験グループ 6 の主な試験デザインは、米国、欧州及びその他の地域で R/R DLBCL の治療薬として本薬とレナリドミドの併用療法が承認される根拠となった C203 試験と同様である。102 試験グループ 6 では最終被験者の登録から 6 ヵ月の追跡調査データに基づく結果を提示した。

C203 試験では、最終の被験者が登録されてから約 12 ヵ月後をデータカットオフ日として初回解析を実施した。その後、2 回の中間解析を実施し、最終の被験者が登録されてから 5.5 年の追跡調査を行い、最終解析を実施した。本項では主に最終解析の結果に基づいて本薬とレナリドミドの併用療法の有効性を評価した。

4.1. 試験デザイン

4.1.1. 102 試験グループ 6

102 試験は、NHL を有する日本人患者を対象とし、本薬の単剤療法又は併用療法の有効性、安全性及び忍容性、PK 並びに免疫原性を評価し、第 2 相臨床試験推奨用量（RP2D）を決定することを目的として国内で実施中の第 1b/2 相、非盲検、多施設共同試験である。

102 試験は 4 つのパートより構成され、パート 1～3 は第 1b 相、パート 4 は第 2 相に相当する。パート 1 では本薬の単剤療法の、パート 2 では併用療法の忍容性を評価して RP2D を決定した。パート 3 は治験依頼者の決定により実施しなかった。第 2 相部分であるパート 4（グループ 6）では、パート 2 グループ 3 で決定した RP2D を用いて、日本人 R/R DLBCL 患者に対する本薬と

レナリドミドの併用療法の有効性、安全性及び忍容性を評価した。102 試験の試験デザインを【m2.7.3/Figure 1】に記載した。

102 試験グループ 6 は、海外で先行する C203 試験を参考とし、DLBCL に対する 1～3 ラインの全身療法歴［抗 CD20 抗体療法（例：リツキシマブ）を少なくとも 1 回含む］を有し、HDC/ASCT の適応のない 18 歳以上の日本人 R/R DLBCL 患者を対象とし、本薬とレナリドミドの併用療法の有効性、安全性及び忍容性、PK 並びに免疫原性を評価する、非盲検、単群、多施設共同試験として実施した。

本薬及びレナリドミドは 28 日間を 1 サイクルとして最大 12 サイクル投与し、その後、本薬投与によるベネフィットが継続し、中止基準に該当しない限り本薬を単剤で継続投与した。本薬は、12 mg/kg の用量を、サイクル 1～3 の投与 1、8、15 及び 22 日目（サイクル 1 の投与 4 日目の負荷投与を含む）並びにサイクル 4 以降の投与 1 及び 15 日目に IV 投与した。レナリドミドは、25 mg を開始用量とし、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（QD）、経口（PO）投与した。102 試験グループ 6 では中等度の腎機能障害（CrCL 値が 30 mL/分以上 60 mL/分未満）を有する被験者も登録対象とし、当該被験者は同じスケジュールでレナリドミドの開始用量を 10 mg/日とした。

悪性リンパ腫の効果判定基準として、102 試験グループ 6 では Lugano 分類による効果判定基準（Cheson et al 2014）を、C203 試験では International Working Group（IWG）の改訂版効果判定基準（Cheson et al 2007）を主要評価に用いた。その他の有効性の評価項目は 102 試験グループ 6 及び C203 試験で同様であった。102 試験グループ 6 では、探索的に IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく評価も実施した。

102 試験グループ 6 及び C203 試験の有効性の評価項目を Table 1 に示す。なお、表中では 102 試験グループ 6 の主要、副次及び探索評価項目に合わせて C203 試験の評価項目を横並びで提示している。

Table 1:　102 試験グループ 6 及び C203 試験：有効性の評価項目

102 試験グループ 6	C203 試験
主要評価項目	
独立判定委員会（IRC）判定による奏効率（ORR）	
Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づき IRC が行う判定により、最良総合効果が CR 若しくは代謝学的完全奏効（CMR）又は PR 若しくは代謝学的部分奏効（PMR）と判定された被験者の割合。	IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づき IRC が行う判定により、最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合。
副次評価項目	
治験責任（分担）医師判定による ORR	
Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づき治験責任（分担）医師が行う判定により、最良総合効果が CR 若しくは CMR 又は PR 若しくは PMR と判定された被験者の割合。	IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づき治験責任（分担）医師が行う判定により、最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合。 主要評価項目の感度分析として実施した。
IRC 判定による CR/CMR 率	
Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づき IRC が行う判定により、最良総合効果が CR 又は CMR と判定された被験者の割合。	設定なし。

102 試験グループ 6	C203 試験
IRC 判定による奏効期間（DoR）	
Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づき IRC が行う判定により、腫瘍縮小効果（CR/CMR 又は PR/PMR）が認められた被験者を対象として、初めて腫瘍縮小効果（CR/CMR 又は PR/PMR）が認められた日から、進行（PD）が最初に記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間。 DoR の打切りは PFS の打切りと同じアルコリズムに従った。	IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づき IRC が行う判定により、腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者を対象として、初めて腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた日から、PD が最初に記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間。 DoR の打切りは PFS の打切りと同じアルコリズムに従った。
IRC 判定による無増悪生存期間（PFS）	
治験薬（本薬又はレナリドミド）が最初に投与された日から、Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づき IRC が行う判定により PD が最初に記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。カットオフ時点で被験者が生存し無増悪であった場合、PFS は最終の腫瘍評価日で打切りとした。 PFS の打切りは FDA ガイダンス（FDA 2015、FDA 2018）に基づき、統計解析計画書（SAP）の Table 7 に概説したアルゴリズムに従った。 【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6) Appendix 16.1.9, Section 7.4.3】	治験薬（本薬又はレナリドミド）が最初に投与された日から、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づき IRC が行う判定により、PD が最初に記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。カットオフ時点で被験者が生存し無増悪であった場合、PFS は最終の腫瘍評価日で打切りとした。 PFS の打切りは、SAP の Table 13 概説したアルゴリズムに従った。【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0 Appendix 16.1.9 (SAP Ver 2.0-Addendum Ver 6.0), Section 10.2.4】
全生存期間（OS）	
治験薬（本薬又はレナリドミド）が最初に投与された日から、原因を問わない死亡日までの期間。	治験薬（本薬又はレナリドミド）が最初に投与された日から、原因を問わない死亡日までの期間。
無増悪期間（TTP）	
評価項目として設定なし。	治験薬（本薬又はレナリドミド）が最初に投与された日から、PD が記録された日又はリンパ腫による死亡日のいずれか早い方までの期間。 カットオフ日、リンパ腫に対する次治療の開始日又はリンパ腫以外の原因による死亡日までに TTP イベントが観察されなかった場合、TTP は最終の腫瘍評価日で打切りとした。
探索的評価項目	
IRC 判定による病勢コントロール率（DCR）	
Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づき IRC が行う判定により、最良総合効果が CR/CMR、PR/PMR 又は安定（SD）と判定された被験者の割合。	IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づき IRC が行う判定により、最良総合効果が CR、PR 又は SD と判定された被験者の割合。 本項目は副次評価項目とした。
次治療までの期間（TTNT）	
治験薬（本薬又はレナリドミド）が最初に投与された日から、リンパ腫に対する次治療の開始日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間。 カットオフ時点でリンパ腫に対する次治療の開始又は死亡が報告されていない被験者の場合、TTNT は最終の生存確認日で打切りとした。	治験薬（本薬又はレナリドミド）が最初に投与された日から、リンパ腫に対する次治療の開始日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間。 リンパ腫に対する次治療の開始が報告されていない被験者の場合、TTNT は最終の生存確認日で打切りとした。 本項目は副次評価項目とした。
IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づき IRC が行う判定による ORR、CR 率、DoR 及び PFS 本項目は C203 試験と比較するために設定した。	−

4.1.2. C203 試験

C203 試験は、DLBCL に対する 1～3 ラインの全身療法歴［抗 CD20 抗体療法（例：リツキシマブ）を少なくとも 1 回含む］を有し、HDC/ASCT の適応のない成人 R/R DLBCL 患者を対象とし、本薬とレナリドミドの併用療法の有効性及び安全性を評価することを目的として海外で実施した非盲検、単群、多施設共同試験である。

本薬及びレナリドミドは 28 日間を 1 サイクルとして最大 12 サイクル投与し、腫瘍縮小効果が SD 以上と判定された被験者は、その後、疾患進行、忍容できない毒性の発現又はその他の理由による投与中止まで、本薬を単剤で継続投与した。本薬は、12 mg/kg の用量を、サイクル 1～3 の投与 1、8、15 及び 22 日目（サイクル 1 の投与 4 日目の負荷投与を含む）並びにサイクル 4 以降の投与 1 及び 15 日目に IV 投与した。レナリドミドは、25 mg を開始用量とし、サイクル 1～12 の投与 1～21 日目に、QD、PO 投与した。レナリドミドの用量は、臨床所見及び臨床検査所見に基づいて減量又は中止した。

C203 試験の有効性の主要及び副次評価項目等は Table 1 に記載した。

4.2. 試験対象集団

いずれの試験も DLBCL に対する 1～3 ラインの全身療法歴［抗 CD20 抗体療法（例：リツキシマブ）を少なくとも 1 回含む］を有し、HDC/ASCT の適応のない 18 歳以上の R/R DLBCL 患者を試験対象集団とした。

102 試験グループ 6 及び C203 試験の主な選択基準は【m2.7.3/1.2.1.1 項】に、選択基準及び除外基準の詳細は治験実施計画書及び CSR に記載した。

4.2.1. 102 試験グループ 6

国内の 18 施設で 42 例の患者がグループ 6 に登録された。本薬及びレナリドミドの投与をそれぞれ 1 回以上受けた全例を最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団（SAF）とした。FAS のうち、重要な治験実施計画書からの逸脱がなく、ベースライン後の腫瘍評価を 1 回以上受けた 39 例を治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）とした。

カットオフ時点で、FAS のうち、17/42 例（40.5%）が治験薬の投与を継続中であり、25/42 例（59.5%）が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止の理由は、疾患進行［21/42 例（50.0%）］が最も多かった。42 例中 9 例（21.4%）が試験を中止し、中止理由は死亡［7/42 例（16.7%）］及び被験者による同意撤回［2/42 例（4.8%）］であった。

FAS の全例が日本人であり、約半数［23/42 例（54.8%）］が女性であった。大部分の被験者［32/42 例（76.2%）］は ECOG PS が 0 であった。年齢の平均値［標準偏差（STD）］は 72.5 歳（6.38）であり、90.5%（38/42 例）は 65 歳以上であった。

ベースラインの疾患特性は、適応対象となる R/R DLBCL の患者集団を代表するものであり、76.2%（32/42 例）は Ann Arbor 病期分類が III 又は IV 期、54.8%（23/42 例）は IPI スコアが 3（高中間リスク）又は 4 若しくは 5（高リスク）、全被験者が少なくとも 1 回はリツキシマブを含む DLBCL に対する全身療法歴を有していた。

4.2.2. C203 試験

登録された被験者 81 例のうち、本薬のみを投与された 1 例（1.2%）を除き、本薬及びレナリドミドの投与を受けた 80 例（98.8%）を FAS とした。重要な治験実施計画書からの逸脱等の理由で 10 例を FAS から除外し、70/81 例（86.4%）を PPS とした。本薬又はレナリドミドの投与を 1 回以上受けた全被験者（81 例）を SAF とした。

登録された被験者（81 例）のうち、30 例（37.0%）はサイクル 1～12 の併用療法を完了し、4 例（4.9%）は併用療法を完了する前にレナリドミドの投与を中止した。これら 34/81 例（42.0%）がサイクル 13 に移行し、本薬の単剤療法を受けた。

最終解析時点で、サイクル 13 に移行した 34 例のうち、26/81 例（32.1%）が本薬の投与を中止した。中止理由の内訳は、疾患進行又は再発が 10/81 例（12.3%）、被験者による同意撤回及び TEAE が各 6/81 例（7.4%）並びに治験責任（分担）医師の判断が 4/81 例（4.9%）であった。30 日安全性追跡調査来院終了後に生存追跡調査期に移行した被験者 40/81 例（49.4%）のうち、29/81 例（35.8%）は生存追跡調査を中止した。生存追跡調査を中止した理由は主に死亡［26/29 例（89.7%）］であった。

SAF の過半数が男性［44/81 例（54.3%）］、ほとんどが白人［72/81 例（88.9%）］であった。ECOG PS が 0、1 及び 2 の被験者は、それぞれ 29/81 例（35.8%）、45/81 例（55.6%）及び 7/81 例（8.6%）であった。ベースライン時の年齢は 71.6%（58/81 例）が 65 歳以上であり、中央値は 72.0 歳（範囲：4[redacted]～8[redacted] 歳）であった。

ベースラインの疾患特性は、適応対象となる R/R DLBCL の患者集団を代表するものであった。被験者の 75.3%（61/81 例）は Ann Arbor 病期分類が III 又は IV 期であり、50.6%（41/81 例）は IPI スコアが 3（高中間リスク）又は 4 若しくは 5（高リスク）であったことから、登録された被験者の多くは予後不良であると考えられた。全被験者が DLBCL に対する 1 回以上の全身療法歴を有し、そのうち少なくとも 1 回は抗 CD20 抗体（リツキシマブ又はオビヌツズマブ）を含む治療であった。

4.3. 統計手法

主要及び副次評価項目等の解析に関する詳細は【m2.7.3/1.3.1 項】及び統計解析計画書（SAP）に記載した。【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6) Appendix 16.1.9】【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0 Appendix 16.1.9】

4.4. 有効性の結果

本項で記載する有効性の結果は、102 試験グループ 6 では最終被験者の登録から 6 ヵ月の追跡調査データに基づく主要解析の結果を、C203 試験では特に記載のない限り、5.5 年の追跡調査を経て実施した最終解析の結果を提示した。各カットオフ日時点のカプランマイヤー法で推定した OS の追跡期間（中央値）は、102 試験グループ 6 で 12.39 ヵ月（90% CI: 9.03, 17.48）及び C203 試験で 65.6 ヵ月（95% CI: 59.9, 70.3）であった。

腫瘍縮小効果は、102 試験グループ 6 の主要解析では Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づき IRC が判定し、C203 試験の主要解析では IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づき IRC が判定した。特に明記しない限り、102 試験グループ 6 及び C203 試験の有効性の解析は FAS を対象に実施した。

4.4.1. 主要評価項目：ORR

4.4.1.1. 102 試験グループ 6

Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づく IRC 判定により、最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者はそれぞれ 19/42 例（45.2%）及び 11/42 例（26.2%）であり、ORR は 71.4%［30/42 例、90% CI：57.9%, 82.6%］であった。本薬又はレナリドミドが最初に投与された日から初めて腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた日までの期間の平均値（STD）は 2.64 ヵ月（1.82）であった。

Table 2:　102 試験グループ 6：Lugano 分類による効果判定基準に基づく IRC 判定による ORR（FAS）

Variable	Group 6 (N = 42)
Best overall response[a], n (%)	
Complete response	19 (45.2)
Partial response	11 (26.2)
Stable disease	6 (14.3)
Progressive disease	6 (14.3)
Objective response rate[b], n (%)	30 (71.4)
90% CI[c]	57.9, 82.6
95% CI[c]	55.4, 84.3
Complete response rate, n (%)	19 (45.2)
90% CI[c]	32.0, 59.0
95% CI[c]	29.8, 61.3
Disease control rate[d], n (%)	36 (85.7)
90% CI[c]	73.7, 93.6
95% CI[c]	71.5, 94.6

Abbreviations: N =Number of patients in FAS; n = Number of patients in each category.
[a] Best response prior to the first disease progression. Responses after new antilymphoma therapy were excluded.
[b] Participants with best overall response of CR or PR.
[c] Confidence intervals were calculated based on the exact method for binomial distributions.
[d] Participants with best overall response of CR, PR, or SD.
Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Table 2.1.1.6

ベースラインで中等度の腎機能障害を有する被験者（5 例、11.9%）の Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づく IRC 判定による最良総合効果の内訳は、CR が 2 例、PR が 1 例及び SD が 2 例であり、ORR は 60.0%（3/5 例）であった。

4.4.1.1.1.　主要評価項目に関連する評価項目

PPS を対象とした感度分析、治験責任（分担）医師判定による副次評価項目及び IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による探索的評価項目の解析結果は、いずれも主要解析の結果と一貫していた。

PPS（39 例）での感度分析の結果、同基準に基づく IRC 判定による ORR は 69.2%（27/39 例、90% CI: 55.0%, 81.2%）であり、最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者はそれぞれ 16/39 例（41.0%）及び 11/39 例（28.2%）であった。

Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づく治験責任（分担）医師判定による ORR は 69.0%（29/42 例、90% CI: 55.4%, 80.6%）であり、最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者はそれぞれ 17/42 例（40.5%）及び 12/42 例（28.6%）であった。

IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による ORR は 69.0%（29/42 例、90% CI: 55.4%, 80.6%、95% CI: 52.9%, 82.4%）であり、最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者はそれぞれ 19/42 例（45.2%）及び 10/42 例（23.8%）であった。
【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.1.2.6】

【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6),Table 2.2.4.6】【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.1.6】

4.4.1.2. C203 試験

C203 試験の有効性は、実施医療機関の DLBCL 診断に基づく FAS（80 例）で実施した最終解析時点の結果を本項に示し、初回解析から最終解析までの異なるカットオフ日のデータに基づく有効性の結果の概要を【m2.7.3/Table 13】に記載した。

最終解析時点で、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定により最良総合効果判定が CR 又は PR であった被験者はそれぞれ 33/80 例（41.3%）及び 13/80 例（16.3%）であり、ORR は 57.5%（46/80 例、95% CI: 45.9%, 68.5%）であった（Table 3）。腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者では、治験薬（本薬又はレナリドミド）が最初に投与された日から初めて腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた日までの期間の中央値は 2.00 ヵ月（範囲：1.7～16.8 ヵ月）であり、初めて CR が認められた日までの期間の中央値は 8.10 ヵ月（範囲：1.7～64.9 ヵ月）であった。

最終解析時点で、感度分析の 1 つであった治験責任（分担）医師判定による ORR は 65.0%（52/80 例、95% CI: 53.5%, 75.3%）であり、IRC 判定と治験責任（分担）医師判定の最良総合効果の一致率は、評価できなかった被験者も含めた FAS 全体で 78.8%（63/80 例）であった。【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.2.1.4】

Table 3: C203 試験：IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定による ORR（最終解析、FAS）

Variable	Tafasitamab + LEN (N = 80) n (%)
Best Objective Response	
Complete response [95% CI] [b]	33 (41.3) [30.4, 52.8]
Partial response [95% CI] [b]	13 (16.3) [8.9, 26.2]
Stable disease	13 (16.3)
Progressive disease	13 (16.3)
Not evaluable	8 (10.0)
Best Objective Response Rate [a]	
Responders [95% CI] [b]	46 (57.5) [45.9, 68.5]
Reason for having not evaluable status	
No valid post-baseline response assessment	8 (10.0)

Abbreviations: N = Number of patients in FAS; n = Number of patients in each category.
Percentages were based on the number of patients in FAS, N.
[a] The best ORR was defined as the proportion of patients with CR or PR as best response achieved at any time during the study.
[b] Using two-sided 95% Clopper-Pearson exact method based on binomial distribution.
Source: MOR208C203 Addendum 4.0 CSR Table 14.2.1.1.1

なお、後に中央病理組織学的検査により判明した、遺伝子再構成（double-hit 又は triple-hit）が認められた高悪性度 BCL を有する 2 例の IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による最良総合効果は CR 及び PR が各 1 例であった。

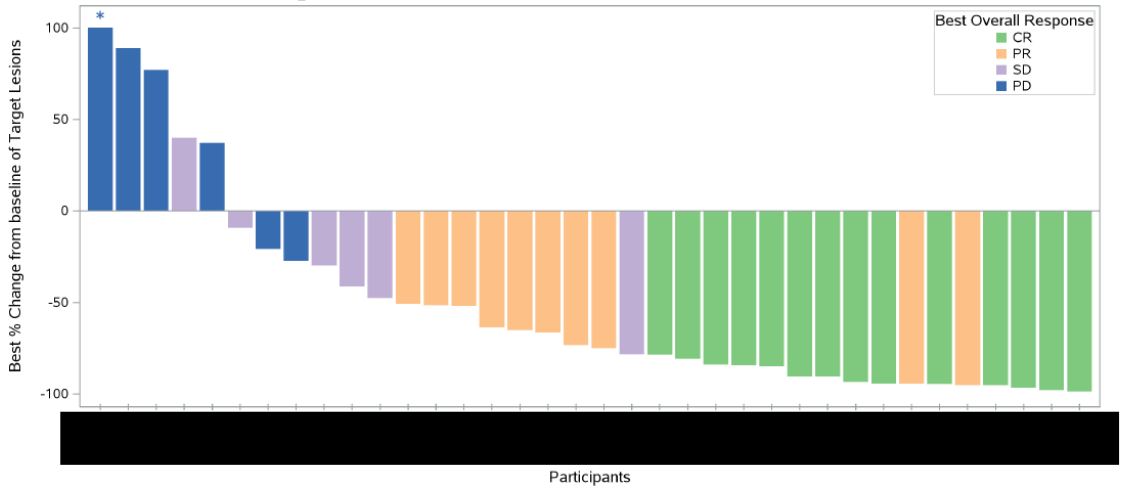
4.4.1.3. 主要評価項目の評価に関する補足

4.4.1.3.1. 腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率（Waterfall Plot）

4.4.1.3.1.1. 102 試験グループ 6

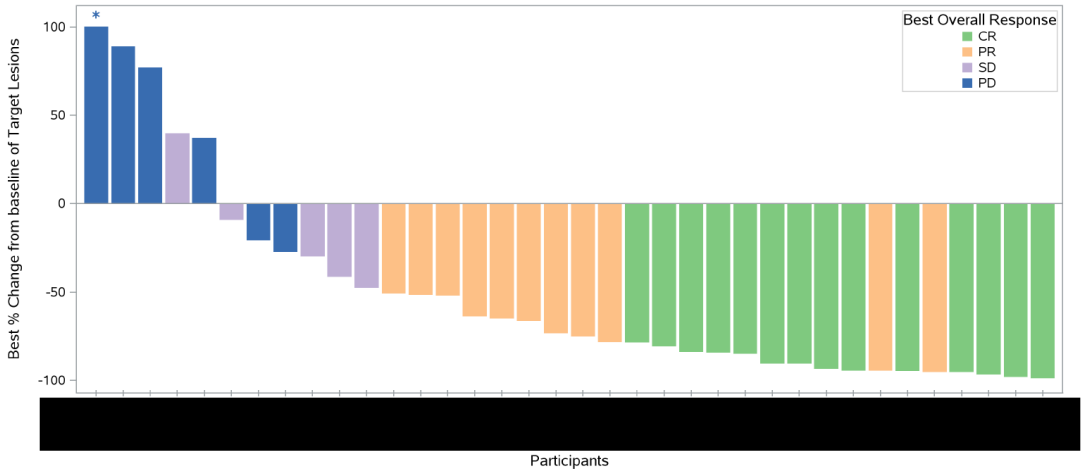
102 試験グループ 6 の FAS 42 例中、腫瘍サイズ評価の対象となった 36 例の腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率を Figure 1（Cheson 2007）及び Figure 2（Lugano 分類）に示した。FAS 42 例中 6 例は治験責任（分担）医師によりベースライン時に標的病変ありと評価されたが、定義された標的病変下限サイズに満たないため IRC により非標的病変のみと判断された。当該被験者は腫瘍サイズ評価対象から除外した。

Figure 1: **102 試験グループ 6：Waterfall Plot of Best Percent Change from Baseline in Tumor Size per IRC Cheson 2007 (FAS)**



Note 1: Data cutoff: Study 102([redacted]20[redacted])
Note 2: Best percent change from baseline refers to the maximum reduction in the size of the target lesion when compared with its baseline measurement.
Note 3: * Participant [redacted] had percentage change from baseline 125.6%.

Figure 2: **102 試験グループ 6：Waterfall Plot of Best Percent Change from Baseline in Tumor Size per IRC Lugano (FAS)**



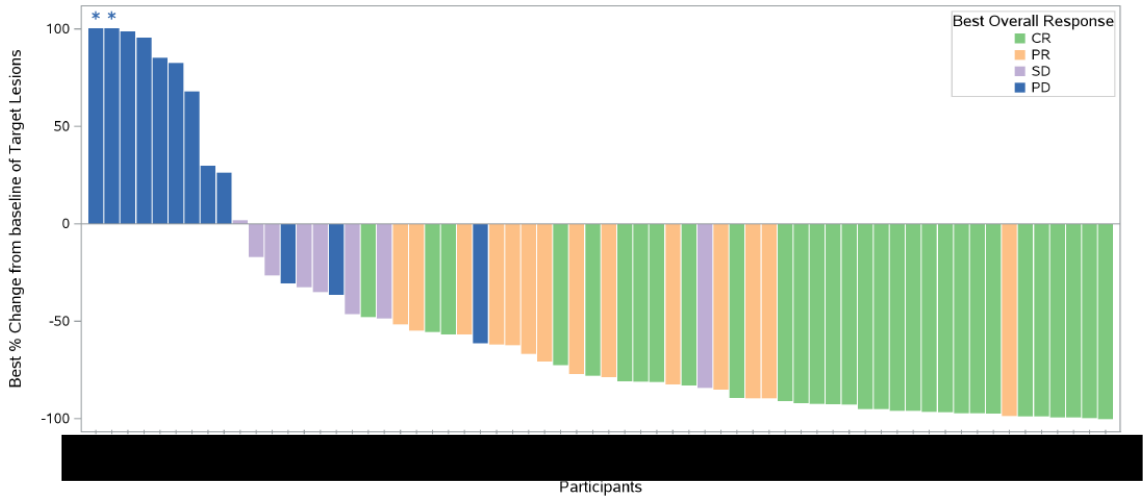
Note 1: Data cutoff: Study 102([redacted]20[redacted])
Note 2: Best percent change from baseline refers to the maximum reduction in the size of the target lesion when compared with its baseline measurement.
Note 3: * Participant [redacted] had percentage change from baseline 125.6%.

4.4.1.3.1.2. C203 試験

C203 試験の腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率について、初回解析（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び最終解析（カットオフ日：2022 年 11 月 14 日）の結果をそれぞれ Figure 3（初回解析）及び Figure 4（最終解析）に提示する。初回解析は FAS 80 例中 64 例、最終解析では FAS 80 例中 65 例が腫瘍サイズ評価対象となった。各解析時で腫瘍サイズ評価対象から除外された 16 例及び 15 例の理由の内訳は以下に示した【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0 Listing 16.2.6.4.1、Listing 16.2.10.7、Listing 16.2.1.1】。

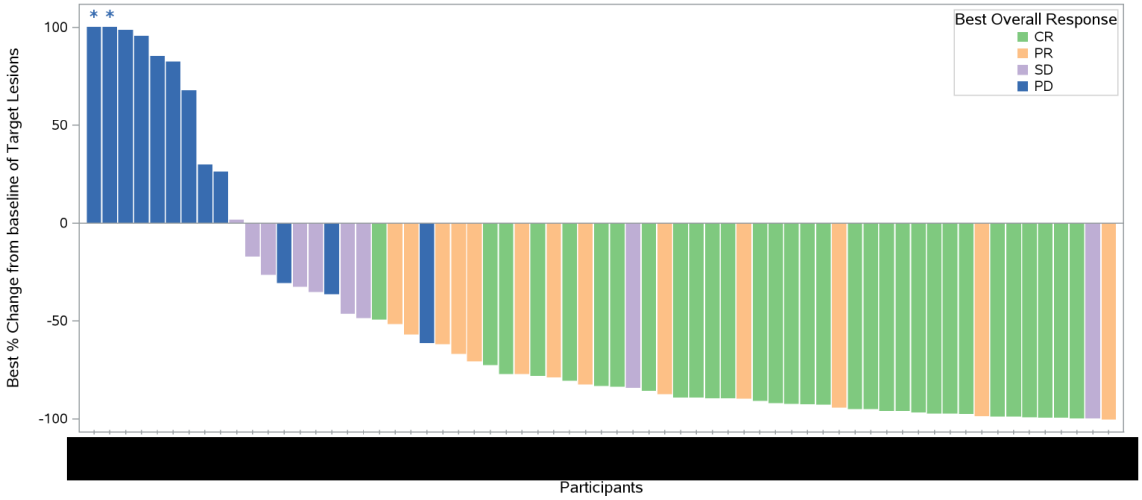
- AE：5 例（肺炎、突然死、認知障害、呼吸不全による死亡、進行性多巣性白質脳症の悪化、各 1 例）
- IRC 判定で標的病変の測定が不能と判断：5 例
- 画像評価前の PD 中止：2 例
- 被験者の意思による中止：1 例
- ベースラインの画像情報無し：1 例
- IRC 判定の段階で採用すべき読影結果が特定されなかった：初回解析 2 例、最終解析 1 例

Figure 3: **C203 試験：Waterfall Plot of Best Percent Change from Baseline in Tumor Size per IRC Cheson 2007 (初回解析 FAS)**



Note 1: Data cutoff: [redacted]20[redacted]
Note 2: Best percent change from baseline refers to the maximum reduction in the size of the target lesion when compared with its baseline measurement.
Note 3: * Participant [redacted], [redacted] had percentage change from baseline 287.3%, 122.6%.

Figure 4: **C203 試験：Waterfall Plot of Best Percent Change from Baseline in Tumor Size per IRC Cheson 2007 (最終解析 FAS)**



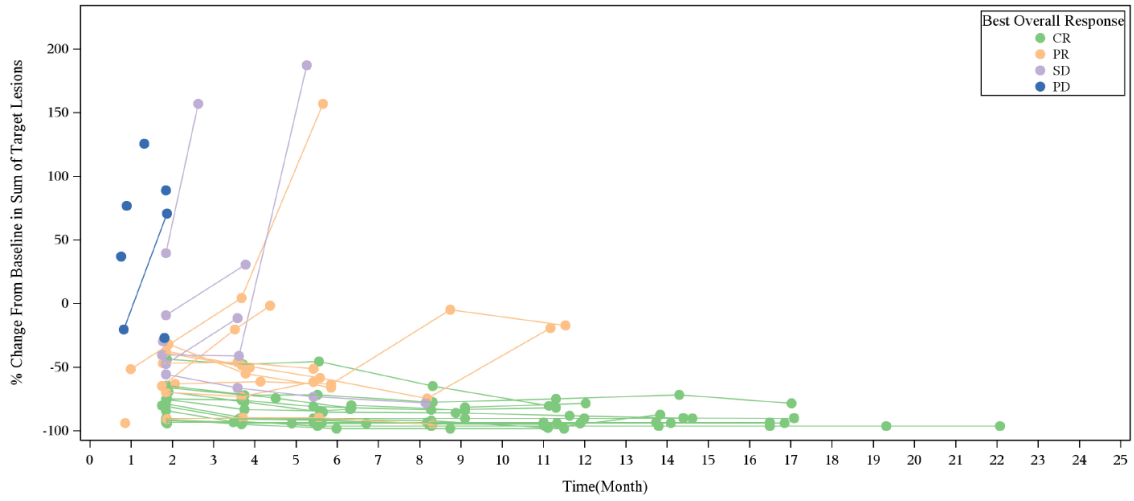
Note 1: Data cutoff: 14NOV2022
Note 2: Best percent change from baseline refers to the maximum reduction in the size of the target lesion when compared with its baseline measurement.
Note 3: * Participants [redacted], [redacted] had percentage change from baseline 287.3%, 122.6%.

4.4.1.3.2. 腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの変化率の推移（Spider Plot）

4.4.1.3.2.1. 102 試験グループ 6

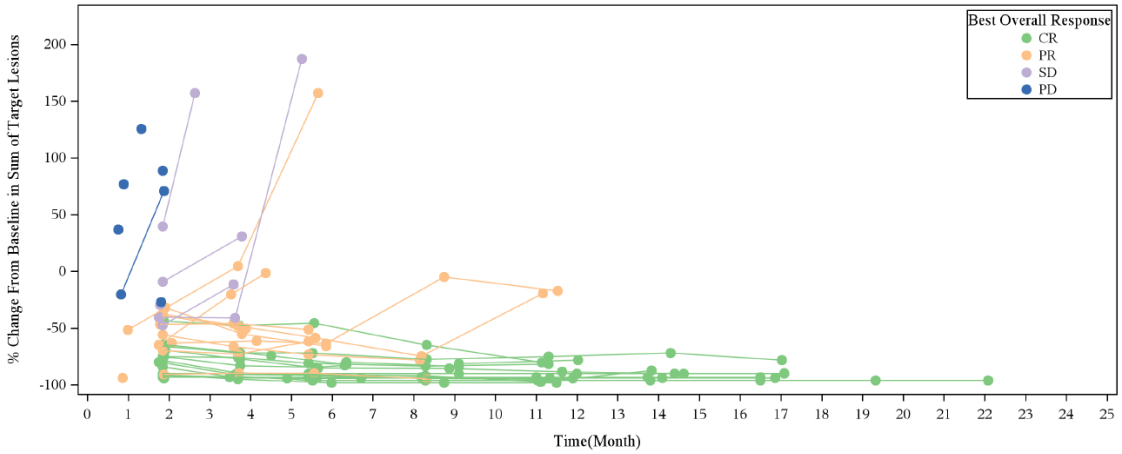
102 試験グループ 6 の FAS 42 例中、腫瘍サイズ評価の対象となった 36 例のベースラインからの腫瘍サイズ（二方向積和）変化率の推移を Figure 5（Cheson 2007）及び Figure 6（Lugano 分類）に示した。

Figure 5: **102 試験グループ 6：Spider Plot of Percent Change from Baseline in Tumor Size per IRC Cheson 2007 (FAS)**



Note 1: Data cutoff: Study 102([redacted]20[redacted])
Note 2: Percent change from baseline is for the target lesion when compared with its baseline measurement.

Figure 6:　102 試験グループ 6：Spider Plot of Percent Change from Baseline in Tumor Size per IRC Lugano (FAS)

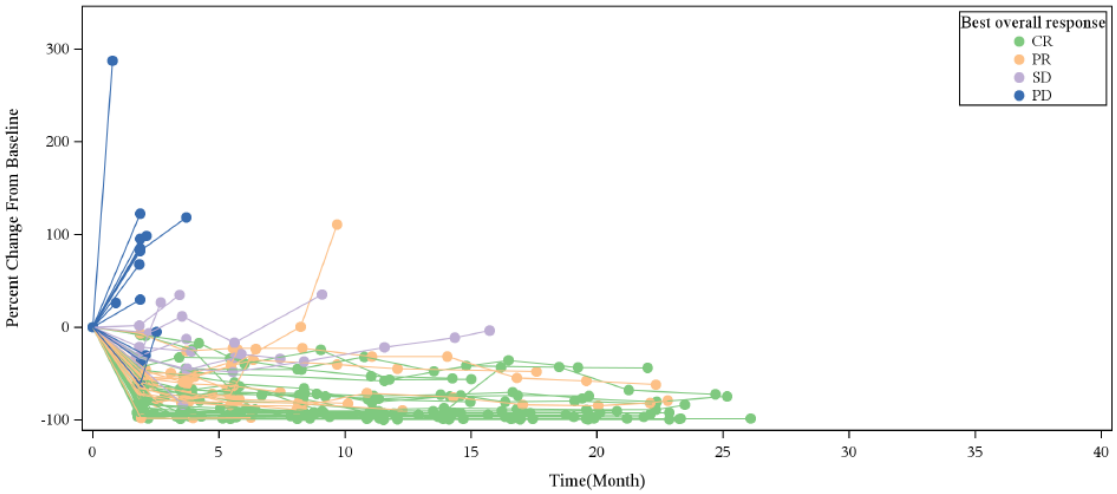


Note 1: Data cutoff: Study 102([redacted]20[redacted])
Note 2: Percent change from baseline is for the target lesion when compared with its baseline measurement.

4.4.1.3.2.2.　C203 試験

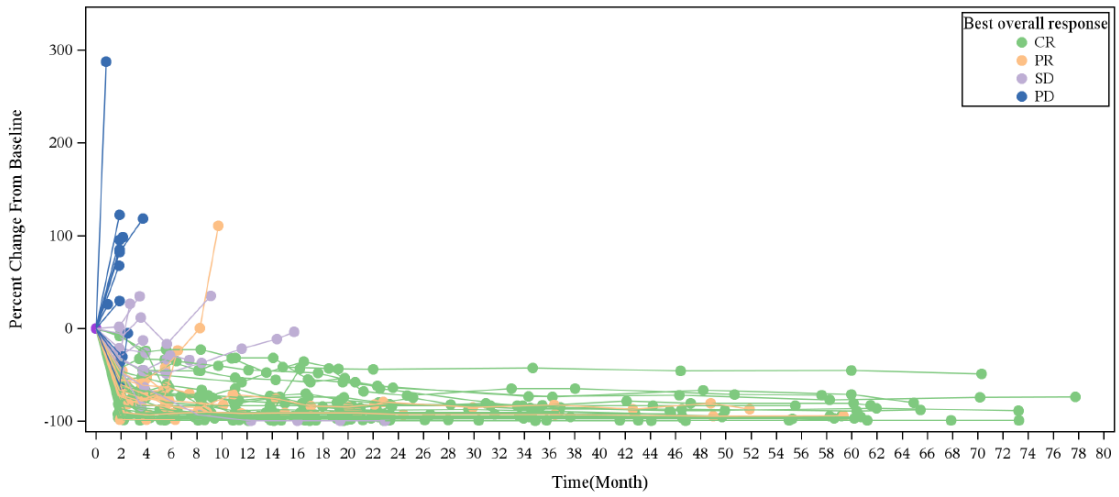
C203 試験の腫瘍サイズ評価の対象となった初回解析 FAS 80 例中 64 例及び最終解析の FAS 80 例中 65 例のベースラインからの腫瘍サイズ（二方向積和）変化率の推移をそれぞれ Figure 7（初回解析）及び Figure 8（最終解析）に示した。

Figure 7:　C203 試験：Spider Plot of Percent Change from Baseline in Tumor Size per IRC Cheson 2007 (初回解析 FAS)



Note 1: Data cutoff: [redacted]20[redacted]
Note 2: Percent change from baseline is for the target lesion when compared with its baseline measurement.

Figure 8:　C203 試験：Spider Plot of Percent Change from Baseline in Tumor Size per IRC Cheson 2007 (最終解析 FAS)



Note 1: Data cutoff: 14NOV2022
Note 2: Percent change from baseline is for the target lesion when compared with its baseline measurement.

4.4.2.　主要な副次評価項目

4.4.2.1.　CR 率

4.4.2.1.1.　102 試験グループ 6

Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づく IRC 判定による CR 率は、45.2%（19/42 例、90% CI：32.0%, 59.0%）であった（Table 2）。

4.4.2.1.2.　C203 試験

最終解析時点で、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による CR 率は、41.3%（33/80 例、95% CI: 30.4%, 52.8%）であった（Table 3）。

4.4.2.2.　DoR

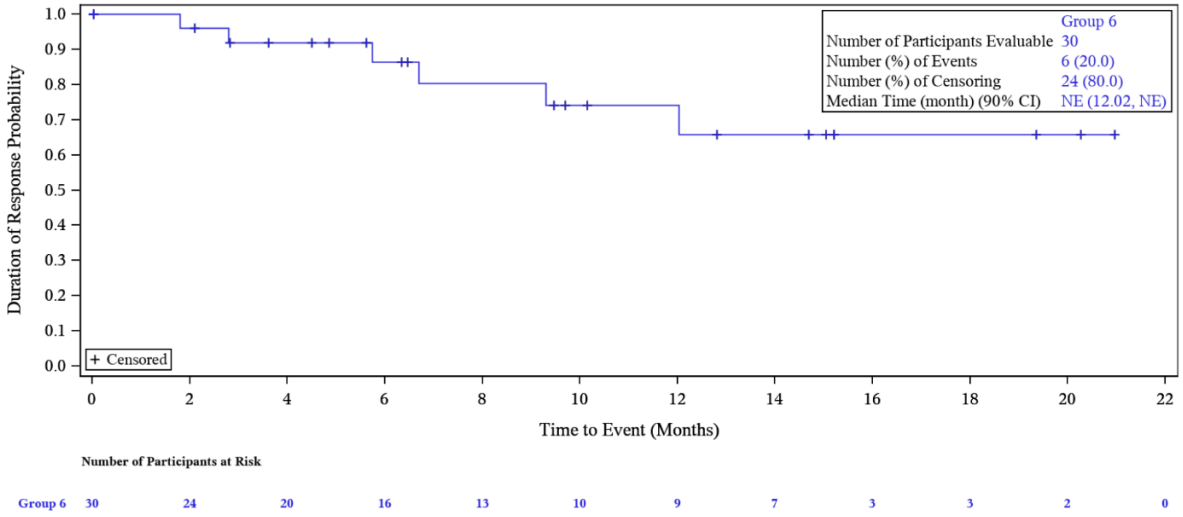
4.4.2.2.1.　102 試験グループ 6

カプランマイヤー法で推定した IRC 判定による DoR の中央値（ヵ月）は、未達［90% CI: 12.02, 推定不能（NE）］であり、12 ヵ月 DoR 率は 74.1%（90% CI: 52.6%, 86.9%）であった（Figure 9）。DoR の評価は、Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づく IRC 判定により、腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者 30 例を対象に実施した。そのうち、DoR イベントが認められた被験者は 6/30 例（20.0%）であり、認められた DoR イベントは全て PD であった。打切りとなった被験者は 24/30 例（80.0%）であり、打切り理由の内訳は試験継続が 18/30 例（60.0%）、リンパ腫に対する次治療開始が 5/30 例（16.7%）及び試験中止が 1/30 例（3.3%）であった。

同基準に基づく治験責任（分担）医師判定による追加解析の結果及び IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による探索的評価項目の解析結果は、いずれも主要解析の結果と一貫していた。

IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による DoR の中央値（ヵ月）は、腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者 29 例で未達（90% CI: 12.02, NE、95% CI: 9.30, NE）であり、12 ヵ月 DoR 率は 73.5%（90% CI: 51.9%, 86.6%、95% CI: 46.8%, 88.3%）であった。

Figure 9:　102 試験グループ 6：Lugano 分類による効果判定基準に基づく IRC 判定による DoR のカプランマイヤー曲線（FAS）



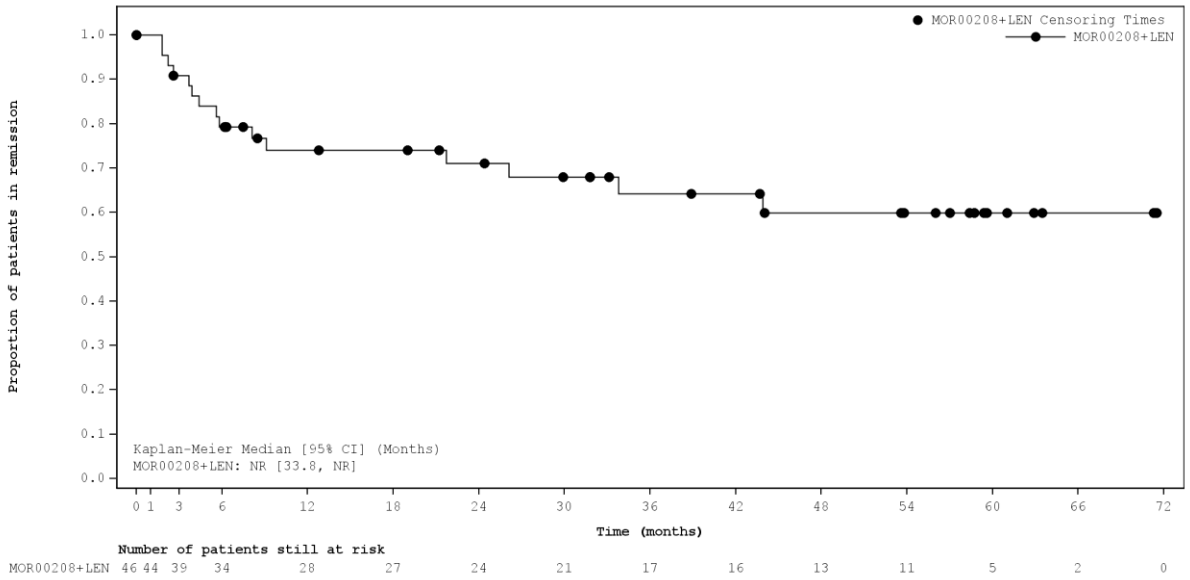
Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Figure 4.2.6.2.1

4.4.2.2.2.　C203 試験

DoR の評価は、FAS のうち IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定により、腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者 46/80 例（57.5%）を対象に実施した。

最終解析時点で、カプランマイヤー法で推定した IRC 判定による DoR の中央値（ヵ月）は未達（95% CI: 33.8, NE）であった。カプランマイヤー曲線では、治験薬（本薬又はレナリドミド）が最初に投与された日から 42 ヵ月以降、PD が認められず生存している被験者の割合が一定であり、腫瘍縮小効果が長期間持続していることが示された。DoR 率は、48 ヵ月から 66 ヵ月まで 59.9%（95% CI: 41.5%, 74.3%）で一定であった。DoR イベント（PD 又は死亡）が認められた被験者は 15/46 例（32.6%）であり、DoR イベントの内訳は PD が 12/46 例（26.1%）及び死亡が 3/46 例（6.5%）であった。打切りとなった被験者は 31/46 例（67.4%）であった。

Figure 10: **C203 試験：IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定による DoR のカプランマイヤー曲線（最終解析、FAS）**



Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Figure 14.2.4.1.1

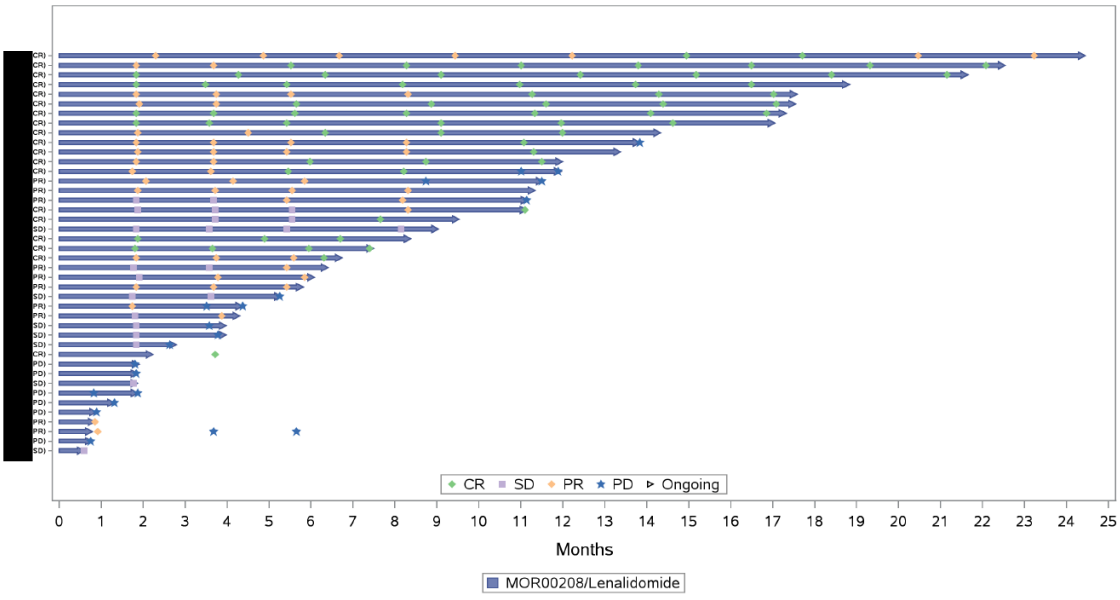
4.4.2.2.3. DoR 評価に関連する補足

4.4.2.2.3.1. 本薬の投与継続期間及び有効性の効果判定結果（Swimmer Plot）

102 試験グループ 6

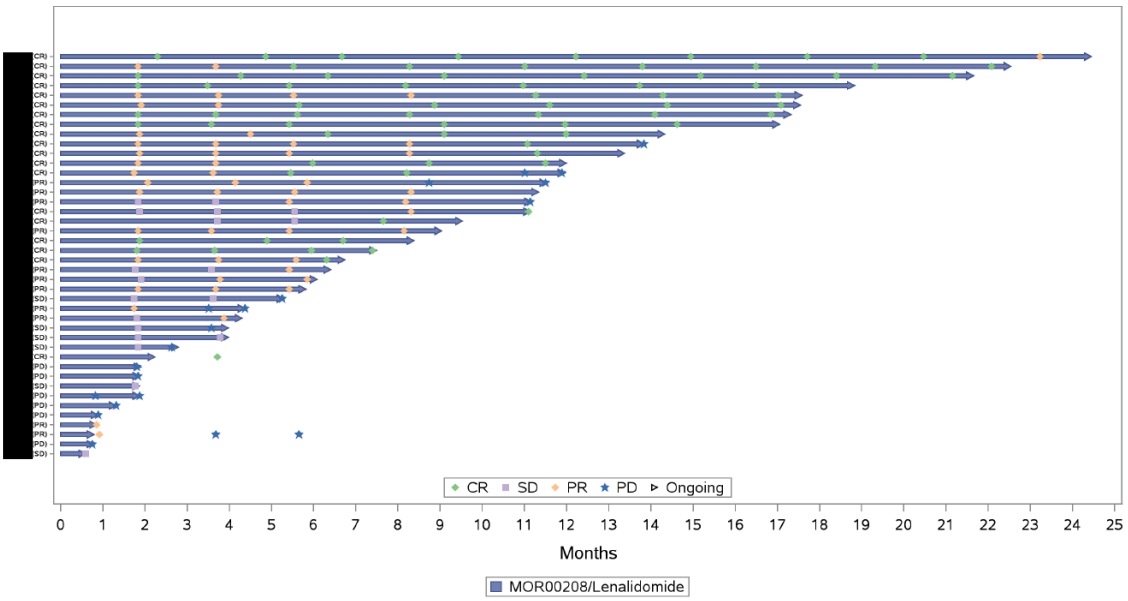
102 試験グループ 6 の FAS 42 例の投与継続期間及び有効性の効果判定結果を Figure 11（Cheson 2007）及び Figure 12（Lugano 分類）に示した。

Figure 11: **102 試験グループ 6：Swimmer Plot of The Duration of Treatment and Response Assessments per IRC Cheson 2007 (FAS)**



Note 1: Data cutoff: Study 102([redacted]20[redacted])

Figure 12:　102 試験グループ 6：Swimmer Plot of The Duration of Treatment and Response Assessments per IRC Lugano (FAS)

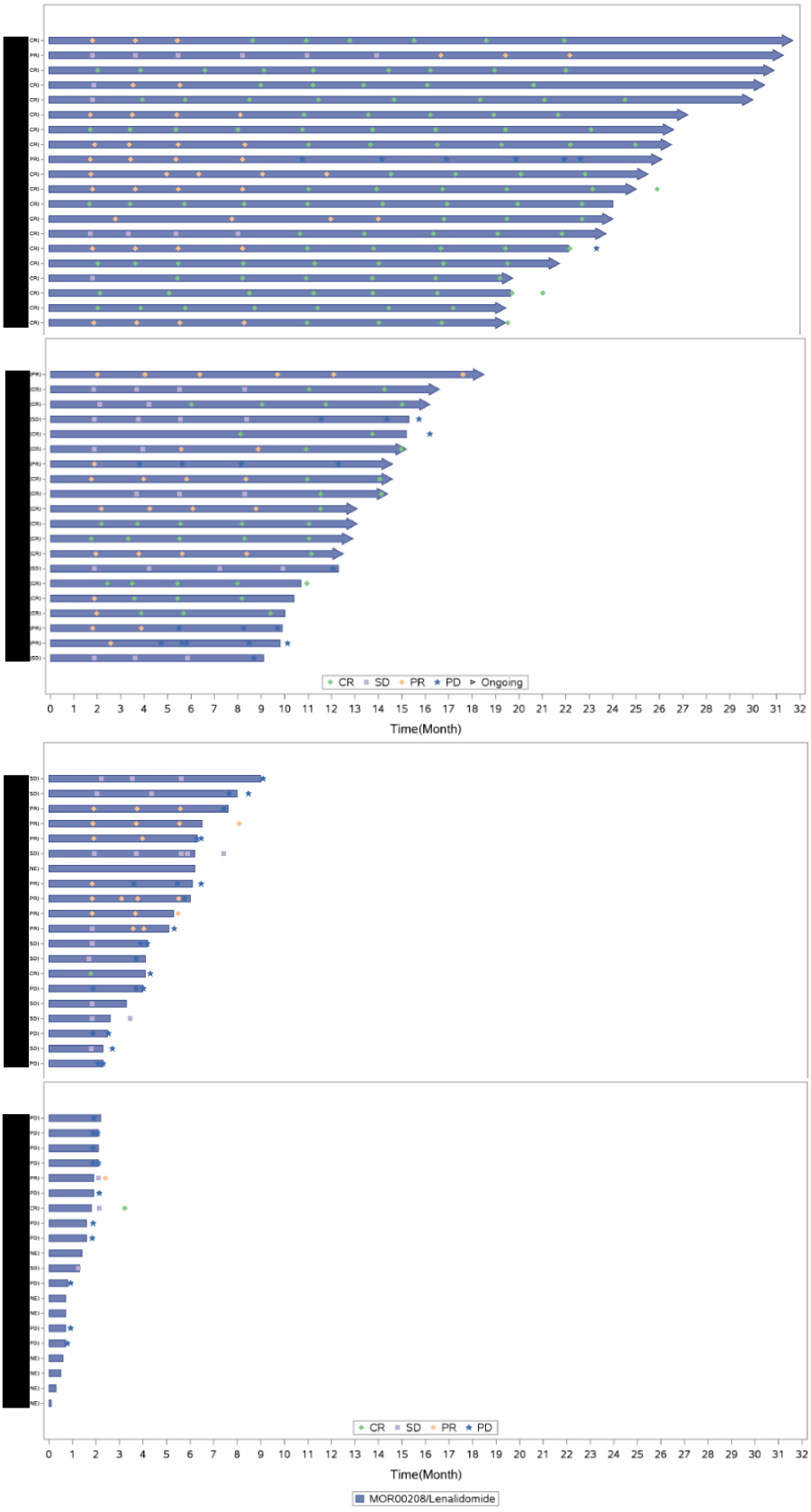


Note 1: Data cutoff: Study 102([redacted]20[redacted])

C203 試験

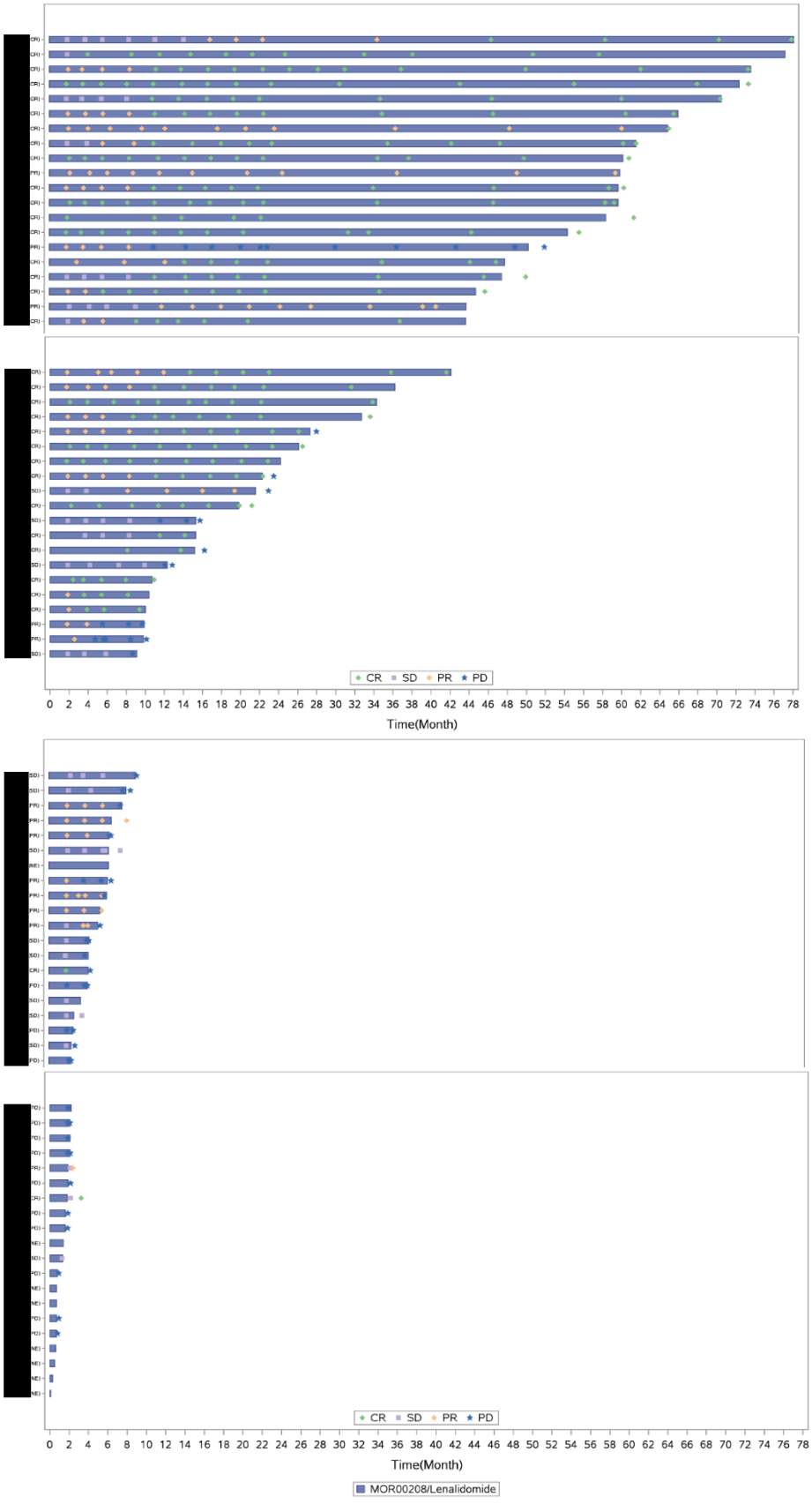
C203 試験の FAS 80 例の投与継続期間及び有効性の効果判定結果を初回解析及び最終解析それぞれ Figure 13（初回解析）及び Figure 14（最終解析）に示した。

Figure 13: **C203 試験：Swimmer Plot of The Duration of Treatment and Response Assessments per IRC Cheson 2007 (初回解析 FAS)**



Note 1: Data cutoff: [redacted]20[redacted]
Note 2: All participants had end of treatment, EOT.

Figure 14: **C203 試験：Swimmer Plot of The Duration of Treatment and Response Assessments per IRC Cheson 2007 (最終解析 FAS)**



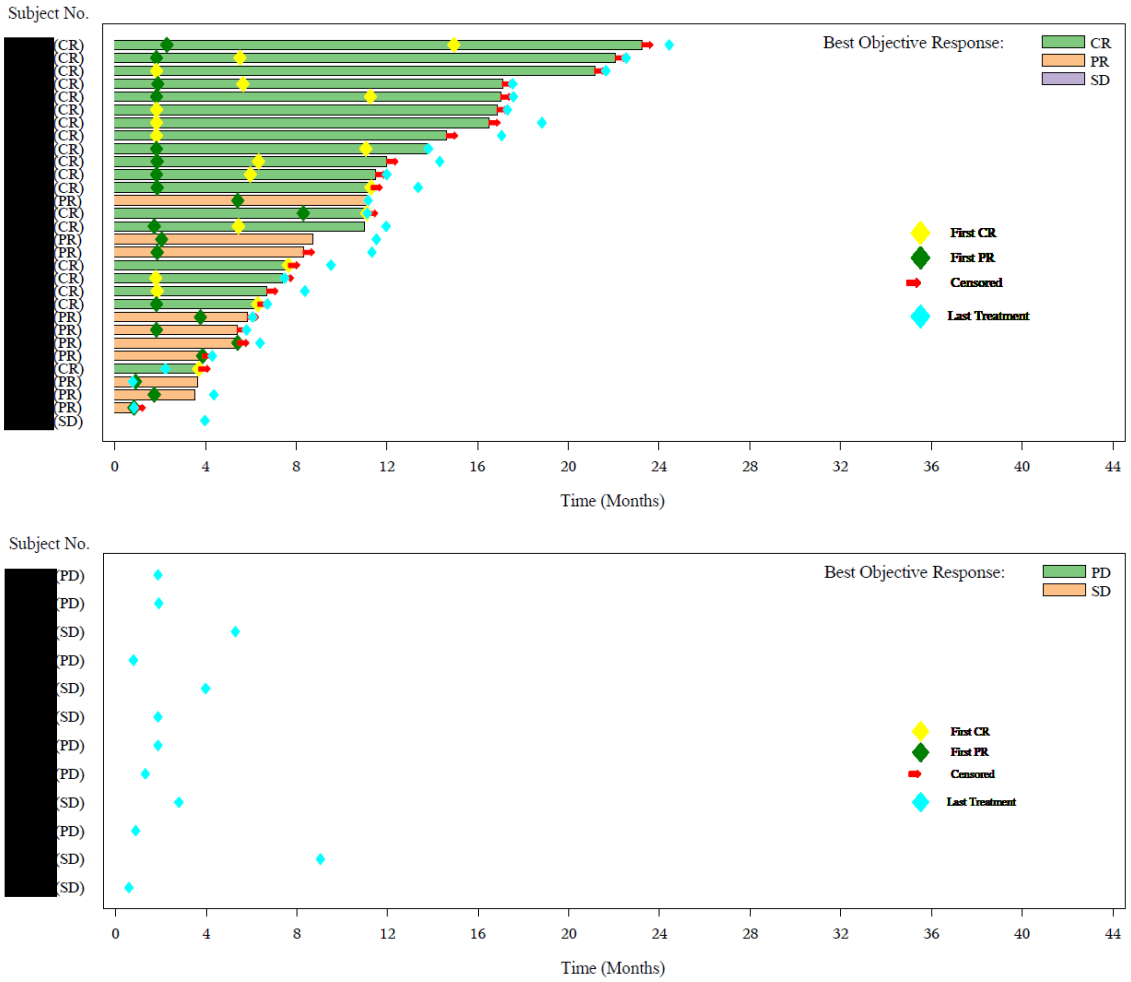
Note 1: Data cutoff: 14NOV2022
Note 2: All participants had end of treatment, EOT.

4.4.2.2.3.2. 投与継続期間及び DoR（Swimmer Plot）

102 試験グループ 6

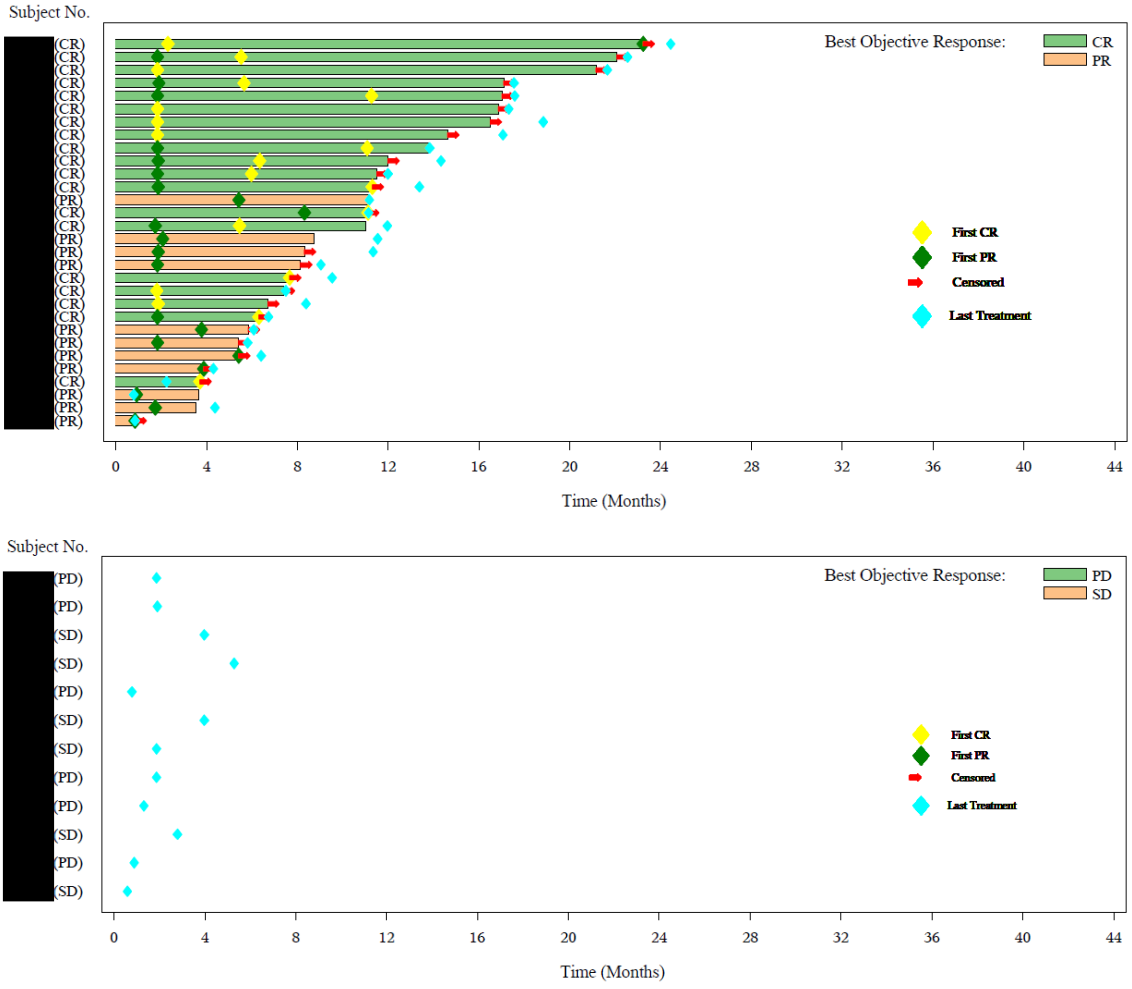
102 試験グループ 6 の FAS 42 例の投与継続期間及び奏効例の DoR を Figure 15（Cheson 2007）及び Figure 16（Lugano 分類）**に示した。**

Figure 15:　102 試験グループ 6：Swimmer Plot of The Duration of Treatment and Duration of Response per IRC Cheson 2007 (FAS)



Note 1: Data cutoff: Study 102([redacted]20[redacted])
Note 2: For participants who achieved a CR or PR, the bar started from the first dose administration of tafasitamab until the date of the loss of response or the censoring date.

Figure 16:　102 試験グループ 6：Swimmer Plot of The Duration of Treatment and Duration of Response per IRC Lugano (FAS)

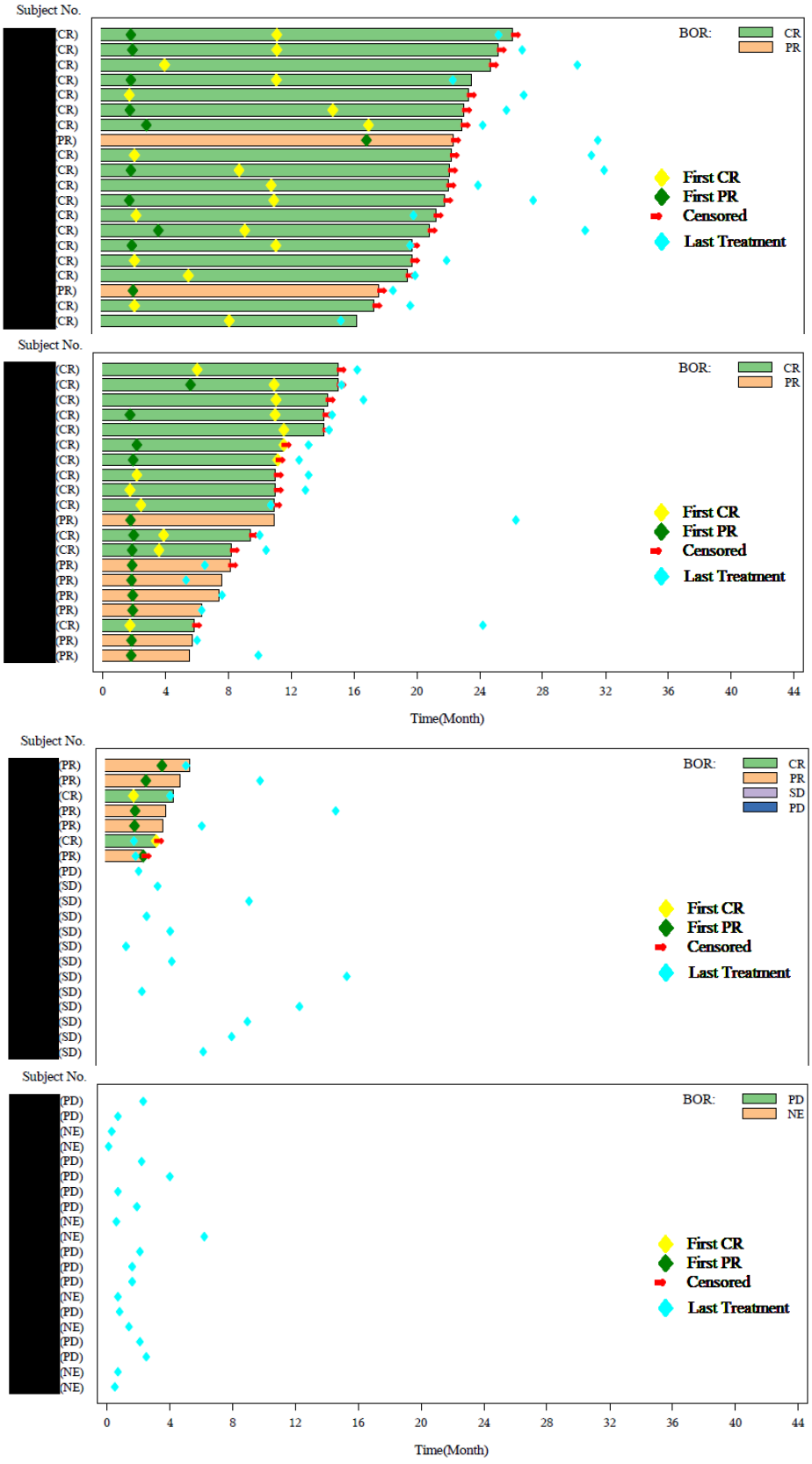


Note 1: Data cutoff: Study 102([redacted]20[redacted])
Note 2: For participants who achieved a CR or PR, the bar started from the first dose administration of tafasitamab until the date of the loss of response or the censoring date.

C203 試験

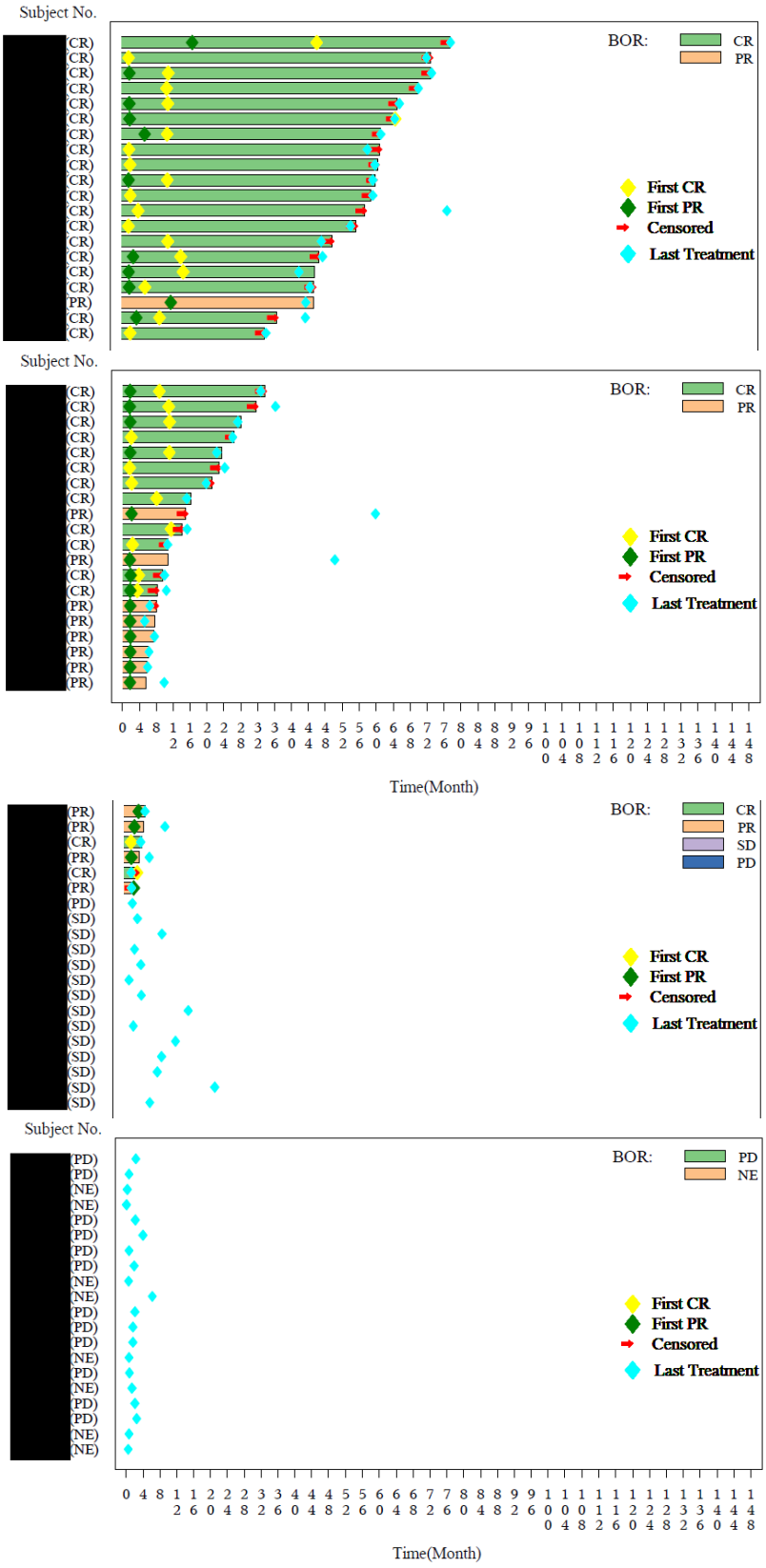
C203 試験の FAS 80 例の投与継続期間及び奏効例の DoR を初回解析及び最終解析それぞれ Figure 17（初回解析）及び Figure 18（最終解析）に示した。

Figure 17: **C203 試験：Swimmer Plot of The Duration of Treatment and Duration of Response per IRC Cheson 2007 (初回解析 FAS)**



Abbreviations: BOR = Best Overall Response.
Note 1: Data cutoff: [redacted]20[redacted]
Note 2: For participants who achieved a CR or PR, the bar started from the first dose administration of tafasitamab until the date of the loss of response or the censoring date.

Figure 18: **C203 試験：Swimmer Plot of The Duration of Treatment and Duration of Response per IRC Cheson 2007 (最終解析 FAS)**



Abbreviations: BOR = Best Overall Response.
Note 1: Data cutoff: 14NOV2022
Note 2: For participants who achieved a CR or PR, the bar started from the first dose administration of tafasitamab until the date of the loss of response or the censoring date.

4.4.2.3. PFS

4.4.2.3.1. 102 試験グループ 6

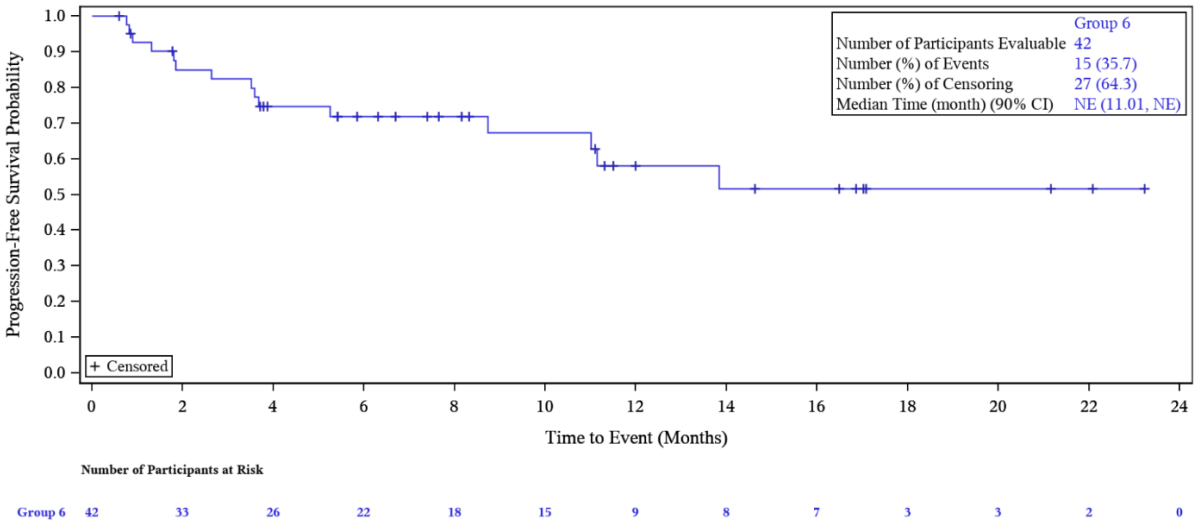
PFS の追跡期間の中央値は 11.10 ヵ月（90% CI: 7.39, 14.62）であった。カプランマイヤー法で推定した IRC 判定による PFS の中央値（ヵ月）は未達（90% CI: 11.01, NE）であり、12 ヵ月 PFS 率は 58.0%（90% CI: 41.4%, 71.4%）であった。FAS のうち、Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づく IRC 判定により、PFS イベントが認められた被験者は 15/42 例（35.7%）であり、PFS イベントの内訳は全て PD であった。打切りとなった被験者は 27/42 例（64.3%）であり、打切り理由の内訳は試験継続が 18/42 例（42.9%）、リンパ腫に対する次治療開始が 8/42 例（19.0%）及び試験中止が 1/42 例（2.4%）であった。

PPS での PFS の追跡期間の中央値は 14.62 ヵ月（90% CI: 8.31, 17.02）であった。PPS（39 例）を解析対象とし、リンパ腫に対する次治療開始も PFS イベントに加えた感度分析の結果、カプランマイヤー法で推定した IRC 判定による PFS の中央値は 8.74 ヵ月（90% CI: 3.78, 13.83）であった。被験者 23/39 例（59.0%）に PFS イベントが発現し、その内訳は PD が 15/39 例（38.5%）及びリンパ腫に対する次治療開始が 8/39 例（20.5%）であった。

同基準に基づく治験責任（分担）医師判定による追加解析の結果及び IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による探索的評価項目の解析結果は、いずれも主要解析の結果と一貫していた。

IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による PFS の中央値は 13.83 ヵ月（90% CI: 8.74, NE、95% CI: 8.74, NE）であり、12 ヵ月 PFS 率は 55.9%（90% CI: 39.7%, 69.4%、95% CI: 36.4%, 71.6%）であった。

Figure 19:　102 試験グループ 6：Lugano 分類による効果判定基準に基づく IRC 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FAS）



Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Figure 4.2.6.1.1

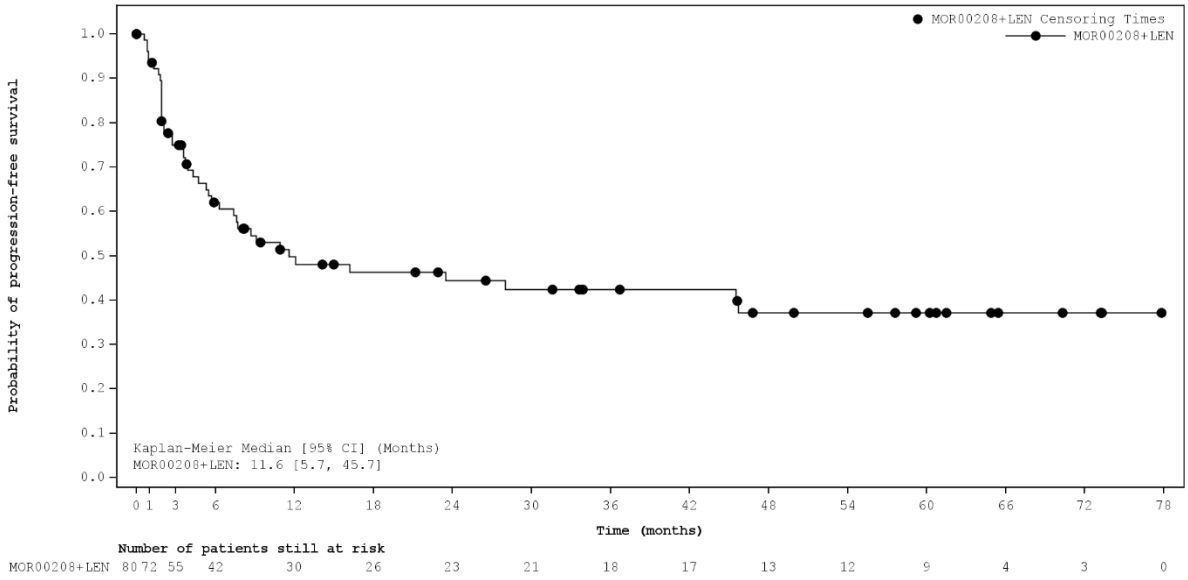
4.4.2.3.2. C203 試験

最終解析時点で、PFS の追跡期間の中央値は 45.6 ヵ月（95% CI: 22.9, 57.6）であり、カプランマイヤー法で推定した IRC 判定による PFS の中央値は 11.6 ヵ月（95% CI: 5.7, 45.7）であった。DoR と同様に、治験薬（本薬又はレナリドミド）が最初に投与された日から 42 ヵ月を超えた時点でカプランマイヤー曲線はプラトーとなり、PFS 率は 48 ヵ月から 66 ヵ月まで 37.2%（95% CI: 24.9%, 49.5%）で一定であった。IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定

による PD 又は死亡は 42/80 例（52.5%）であり、PFS イベントの内訳は PD が 33/80 例（41.3%）及び死亡が 9/80 例（11.3%）であった。打切りとなった被験者は 38/80 例（47.5%）であり、打切り理由の内訳はイベントなしの試験中止が 20/80 例（25.0%）、リンパ腫に対する次治療開始が 13/80 例（16.3%）、腫瘍評価を 2 回以上欠測した後の PFS イベント発現が 3/80 例（3.8%）及び評価不能（NE）が 2/80 例（2.5%）であった。

最終解析時点で、感度分析の 1 つであった治験責任（分担）医師判定による PFS の追跡期間の中央値は 56.4 ヵ月（95% CI: 33.6, 61.5）であり、PFS の中央値は 9.1 ヵ月（95% CI: 5.5, 45.5）であった。IRC 判定と治験責任（分担）医師判定の一致率は高く、PFS イベント発現例及び打切り例の 91.3%（73/80 例）で一致していた。

Figure 20:　C203 試験：IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（最終解析、FAS）



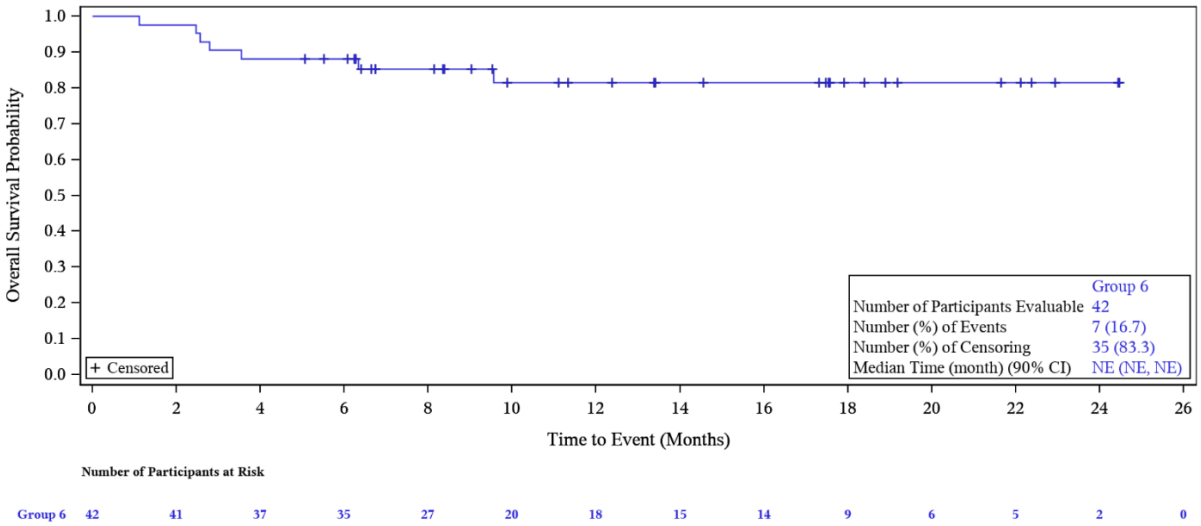
Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Figure 14.2.3.1.1.1

4.4.2.4.　OS

4.4.2.4.1.　102 試験グループ 6

OS の追跡期間の中央値は 12.39 ヵ月（90% CI: 9.03, 17.48）であった。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値（ヵ月）は未達（90% CI: NE, NE）であり、12、18 及び 24 ヵ月 OS 率はいずれも 81.5%（90% CI: 67.8%, 89.8%）であった。FAS のうち 7/42 例（16.7%）が死亡し、生存していた 35/42 例（83.3%）は打切りとした。【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.2.3.6】

Figure 21:　102 試験グループ 6：OS のカプランマイヤー曲線（FAS）

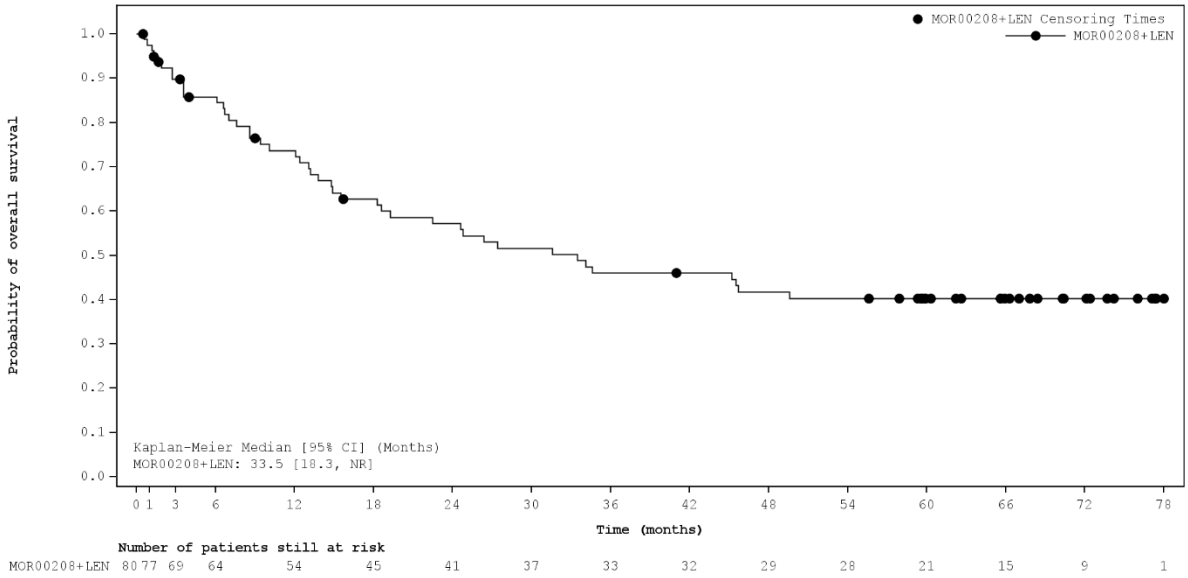


Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Figure 4.2.6.3.1

4.4.2.4.2.　C203 試験

最終解析時点で、OS の追跡期間の中央値は 65.6 ヵ月（95% CI: 59.9, 70.3）であった。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は 33.5 ヵ月（95% CI: 18.3, NE）であった。DoR と同様に、治験薬（本薬又はレナリドミド）が最初に投与された日から 42 ヵ月を超えた時点でカプランマイヤー曲線はプラトーとなり、OS 率は 54 ヵ月から 72 ヵ月まで 40.3%（95% CI: 29.0%, 51.3%）で一定であった。死亡した被験者は 44/80 例（55.0%）であり、打切りとなった被験者は 36/80 例（45.0%）であった。

Figure 22:　C203 試験：OS のカプランマイヤー曲線（最終解析、FAS）



In case the median or the respective confidence limits were not calculable by the Kaplan-Meier method, NR was displayed instead.
Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Figure 14.2.5.1.1

4.4.3. 探索的評価項目

4.4.3.1. DCR

4.4.3.1.1. 102 試験グループ 6

Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づく IRC 判定により、最良総合効果が CR、PR 又は SD と判定された被験者は、それぞれ 19/42 例（45.2%）、11/42 例（26.2%）及び 6/42 例（14.3%）であり、DCR は 85.7%（36/42 例、90% CI: 73.7%, 93.6%）であった（Table 2）。

同基準に基づく治験責任（分担）医師判定による追加解析の結果及び IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による解析結果は、いずれも主要解析の結果と一貫していた。

IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による DCR は 85.7%（36/42 例、90% CI: 73.7%, 93.6%、95% CI: 71.5%, 94.6%）であり、最良総合効果が CR、PR 又は SD と判定された被験者はそれぞれ 19/42 例（45.2%）、10/42 例（23.8%）及び 7/42 例（16.7%）であった。

4.4.3.1.2. C203 試験

最終解析時点で、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定により最良総合効果が CR、PR 又は SD と判定された被験者はそれぞれ 33/80 例（41.3%）、13/80 例（16.3%）及び 13/80 例（16.3%）であり、DCR は 73.8%（59/80 例）であった（Table 3）。

4.4.3.2. TTNT

4.4.3.2.1. 102 試験グループ 6

カプランマイヤー法で推定した次治療までの期間（TTNT）の中央値は 11.99 ヵ月（90% CI: 6.24, NE）であった。FAS のうち、TTNT イベントが認められた被験者は 22/42 例（52.4%）であり、TTNT イベントの内訳は次治療の開始が 15/42 例（35.7%）、次治療の開始後に死亡が 5/42 例（11.9%）及び死亡が 2/42 例（4.8%）であった。打切りとなった被験者は 20/42 例（47.6%）であった。【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.7.6】

4.4.3.2.2. C203 試験

最終解析時点で、カプランマイヤー法で推定した TTNT の中央値は 12.5 ヵ月（95% CI: 7.3, 28.0）であった。リンパ腫に対する次治療を開始した被験者又は死亡した被験者は 55/80 例（68.8%）であり、TTNT イベントの内訳は次治療の開始が 36/80 例（45.0%）及び死亡が 19/80 例（23.8%）であった。打切りとなった被験者は 25/80 例（31.3%）であった。【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.2.7.1】

4.5. 部分集団における有効性

102 試験グループ 6 の ORR、CR 率及び PFS 並びに C203 試験の ORR、PFS、DoR 及び OS では、部分集団解析を実施した。ただし、被験者数が少ない部分集団での解析結果は、慎重に解釈する必要がある。

102 試験グループ 6 の FAS（42 例）のうち被験者数が 10 例以上の部分集団では、Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づく IRC 判定による ORR は各部分集団で同程度であり、FAS 全体の結果とおおむね一貫していた。被験者数が 10 例以上になる因子別の部分集団のうち、IPI スコア、前治療ライン数、直近治療抵抗性及びベースラインの LDH 値別の部分集団で

は、予後不良の被験者と比べて、病状が軽度の被験者で ORR が高い傾向が認められた。被験者数が 9 例以下の部分集団では、CI が大きく、解析結果の解釈は困難であった。

IRC 判定による ORR の部分集団解析の結果は、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく場合と、Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づく場合で一貫していた。

C203 試験の FAS（80 例）のうち被験者数が 10 例以上の部分集団では、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による ORR は各部分集団で同程度であり、FAS 全体の結果と一貫していた。IPI スコア及び前治療ライン数別の部分集団では、予後不良の被験者と比べて、病状が軽度の被験者で ORR が高い傾向が認められたが、CI は重なっていた。被験者数が 9 例以下の部分集団では、CI が大きく、解析結果の解釈は困難であった。

いずれの試験でも、ORR 以外の評価項目の部分集団解析では、ORR の部分集団解析と同様の傾向が認められた。

4.6. 有効性の結論

102 試験の第 2 相部分（パート 4 グループ 6）の目的は、HDC/ASCT の適応のない日本人 R/R DLBCL 患者を対象として、本薬とレナリドミドの併用療法の有効性、安全性及び忍容性を評価することであった。Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づき、IRC が判定した ORR は 71.4%であり、適応対象となる患者集団での本併用療法の臨床的有効性が示された。

102 試験グループ 6 では、被験者の 45.2%は最良総合効果が CR と判定され、DCR は 85.7%であった。最終被験者登録から 6 ヵ月のデータカットオフ時点の PFS の追跡期間（中央値：11.10 ヵ月）におけるカプランマイヤー法で推定した IRC 判定による DoR 及び PFS の中央値はいずれも未達であった。FAS（42 例）のうち 7 例（16.7%）が死亡し、生存していた 35 例（83.3%）は打切りとなり、カプランマイヤー法で推定した OS の中央値も未達であった。IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づき、IRC が判定した有効性の結果（ORR 69.0%、CR 率 45.2%、DCR 85.7%、DoR 未達、PFS 13.83 ヵ月）は、Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）に基づく IRC 判定の結果と同様であった。さらに、被験者の 47.6%（20/42 例）はデータカットオフ時点でリンパ腫に対する次治療を受けておらず、カプランマイヤー法で推定した TTNT の中央値は 11.99 ヵ月であった。

C203 試験の腫瘍縮小効果（ORR 57.5%、CR 率 41.3%、DCR 73.8%）は持続的であり、約 5.5 年の長期生存追跡期間をもって実施された最終解析時点で、DoR の中央値は未達、PFS の中央値は 11.6 ヵ月（PFS の追跡期間の中央値：45.6 ヵ月）、OS の中央値は 33.5 ヵ月（OS の追跡期間の中央値：65.6 ヵ月）であった。C203 試験では、R/R DLBCL 患者に対する本薬とレナリドミドの併用療法の腫瘍縮小効果が長期間持続することが示された。

102 試験グループ 6 で示された有効性の結果は、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づき、IRC が判定した C203 試験で得られた結果と一貫し、R/R DLBCL 患者に対する本薬とレナリドミドの併用療法の臨床的有用性は日本人でも同様であることが示唆された。

以上より、重篤で生命を脅かす病態に直面している HDC/ASCT 不適応の R/R DLBCL 患者に対する本薬とレナリドミドの併用療法の高い腫瘍縮小効果及びそれに伴う生存ベネフィットが示された。

5. 安全性の概括評価

5.1. 安全性評価対象集団及び解析

安全性の概括評価では、本薬とレナリドミドの併用療法の安全性は、安全性の評価資料である国内第 1b/2 相の 102 試験の第 2 相部分（グループ 6、42 例）及び海外第 2 相の C203 試験（81 例）の R/R DLBCL を有する被験者（計 123 例）の結果に基づき評価する。安全性データは試験ごとに主に以下のデータを提示し、部分集団解析を除き統合解析は実施しなかった。

- 102 試験の第 2 相部分（グループ 6）：実施中の試験であり、主要解析のデータカットオフ日（全被験者の追跡期間が 6 ヵ月以上）である 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の結果。
- C203 試験：5.5 年に渡る長期追跡期間を完了した試験であり、最終解析のデータカットオフ日である 2022 年 11 月 14 日時点での結果。

本薬単剤療法試験の結果は【m2.7.4】に示す。

5.2. 曝露状況

SAF は、試験治療（本薬又はレナリドミド）を 1 回以上受けた全被験者とした。

5.2.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6 では、42 例が本薬の投与を受け、データカットオフ時点で 17 例（40.5%）が投与を継続、25 例（59.5%）が投与を中止していた。最も多かった投与の中止理由は疾患進行［21 例（50.%）］であった【m2.7.4/1.2.1.1 項】。

データカットオフ時点で本薬の投与期間の中央値は 205.0 日（範囲：1～723 日）、本薬の投与サイクル数の中央値は 8.0 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 21.0 回（範囲：1～56 回）であった【m2.7.4/1.2.2.1 項】。

グループ 6 のみ、中等度の腎機能障害（CrCL：30 mL/分以上 60 mL/分未満）の被験者を組入れ可能とした。腎機能正常の被験者 37 例（レナリドミドの開始用量は 25 mg QD）では、レナリドミドの投与期間の中央値は 162.0 日（範囲：14～357 日）であった。15 例がレナリドミドを減量し、その内訳は 1 又は 2 段階減量が 9 例、3 又は 4 段階減量が 6 例であった。中等度の腎機能障害の被験者 5 例（レナリドミドの開始用量は 10 mg QD）では、レナリドミドの投与期間の中央値は 106.0 日（範囲：14～205 日）であった。1 例がレナリドミドを 5 mg に減量し、1 例がレナリドミドを 15 mg に増量した。

5.2.2. C203 試験

C203 試験には 81 例が登録された。本薬のみを投与された 1 例を除き、80 例（98.8%）が本薬及びレナリドミドを投与された。81 例のうち 30 例（37.0%）が本薬＋レナリドミド併用療法期（12 サイクル）を完了した。両薬剤を投与され、サイクル 12 の完了前に本薬及び／又はレナリドミドの投与を中止した被験者の内訳は、本薬のみ中止が 1 例、両薬剤を中止が 45 例、レナリドミドのみ中止が 4 例であった。レナリドミドのみの投与を中止した 4 例は本薬単剤療法を継続したことから、サイクル 12 の後に本薬単剤療法を継続した被験者は 34/81 例（42.0%）であった。最終解析データカットオフ時点で 26/81 例（32.1%）が本薬の投与を中止し、8/81 例（9.9%）が本試験の終了まで本薬の投与を継続した。試験期間を通して、最も多かった本薬の投与の中止理由は疾患進行／再発であった【m2.7.4/1.2.1.2 項】。

最終解析データカットオフ時点では、本薬の投与期間の中央値は 35.00 週（範囲：1.0～341.1 週）、レナリドミドの投与期間の中央値は 27.0 週（範囲：0.4～54.3 週）であった。12 サイクル

を完了した被験者は本薬が 32 例（39.5%）、レナリドミドが 30 例（37.0%）であった。レナリドミドを減量した被験者は 37 例（45.7%）であり、内訳は 1 段階減量（20 mg 投与）が 19 例、2 段階減量（15 mg 投与）が 12 例、3 段階減量（10 mg 投与）が 3 例、4 段階減量（5 mg 投与）が 3 例であった。併用療法（又はレナリドミド）の投与期間の中央値は 6.210 ヵ月（範囲：0.10～12.48 ヵ月）、本薬単剤療法（レナリドミドの投与中止後）の投与期間の中央値は 13.930 ヵ月（範囲：0.23～67.19 ヵ月）であった。全体で本薬の IV 投与回数の中央値は 23.0 回（範囲：1～170 回）であった【m2.7.4/1.2.2.2 項】。

5.3. 有害事象

有害事象（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、102 試験（第 2 相部分）で v27.1、C203 試験で v25.1（最終解析）であった。また、重症度は、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 v5.0（102 試験）又は v4.0（C203 試験）に基づいた。102 試験及び C203 試験では、注入に伴う反応を軽減させるため、本薬の投与は、解熱鎮痛薬、抗ヒスタミン薬及び副腎皮質ステロイドを前投薬した後で行うこととした。これらの前投薬は、初回サイクルの 3 回の投与では必須とし、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。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。

102 試験（グループ 6）及び C203 試験の TEAE の概要をそれぞれ Table 4 及び Table 5 に示す。

Table 4:　102 試験（第 2 相部分：グループ 6）：TEAE の概要（SAF）

Variable, n (%)	Group 6 (Tafasitamab + Lenalidomide) (N = 42)
Participants who had a TEAE	41 (97.6)
Participants who had a tafasitamab-related TEAE	34 (81.0)
Participants who had a lenalidomide-related TEAE	39 (92.9)
Participants who had a fatal TEAE	0 (0.0)
Participants who had serious TEAE	6 (14.3)
Participants who had a tafasitamab-related serious TEAE	5 (11.9)
Participants who had a lenalidomide-related serious TEAE	4 (9.5)
Participants who had a TEAE ≥ Grade 3 TEAE	27 (64.3)
Participants who had a tafasitamab-related TEAE ≥ Grade 3 TEAE	15 (35.7)
Participants who had a lenalidomide-related TEAE ≥ Grade 3 TEAE	25 (59.5)
Participants who had a TEAE leading to tafasitamab discontinuation	3 (7.1)
Participants who had a TEAE leading to tafasitamab dose interruption	27 (64.3)
Participants who had a TEAE leading to lenalidomide discontinuation	10 (23.8)
Participants who had a TEAE leading to lenalidomide dose reduction	16 (38.1)
Participants who had a TEAE leading to lenalidomide dose interruption	22 (52.4)

Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Table 3.2.1.6

Table 5:　C203 試験：TEAE の概要（最終解析、SAF）

	Tafasitamab + Lenalidomide (N = 81)
Number of Patients with	**n (%)**
TEAEs (all grades)	81 (100)
TEAEs Grade 3 or Grade 4	
Grade 3	32 (39.5)
Grade 4	33 (40.7)
Treatment-emergent SAEs	47 (58.0)
Treatment-emergent SAEs of Grade 5	5 (6.2)
Treatment-emergent SAEs suspected to be related to any study drug	18 (22.2)
Treatment-emergent SAEs suspected to be related to tafasitamab	15 (18.5)
Treatment-emergent SAEs suspected to be related to lenalidomide	15 (18.5)
Treatment-emergent SAEs suspected to be related to tafasitamab and lenalidomide	12 (14.8)
TEAEs suspected to be related to any study drug	68 (84.0)
TEAEs suspected to be related to tafasitamab	59 (72.8)
TEAEs suspected to be related to lenalidomide	65 (80.2)
TEAEs suspected to be related to tafasitamab and lenalidomide	51 (63.0)
TEAEs suspected to be related to tafasitamab with Grade 3 or 4	37 (45.7)
TEAEs suspected to be related to lenalidomide with Grade 3 or 4	46 (56.8)
TEAEs suspected to be related to tafasitamab and lenalidomide with Grade 3 or 4	33 (40.7)
TEAEs suspected to be related to any study drug with Grade 3 or 4	46 (56.8)
AESIs	14 (17.3)
Treatment-emergent infusion related reactions with Grade ≥3	0
TEAEs leading to discontinuation of tafasitamab	16 (19.8)
TEAEs leading to discontinuation of lenalidomide	18 (22.2)
TEAEs leading to discontinuation of tafasitamab and lenalidomide	10 (12.3)
TEAEs leading to discontinuation of any study drug	23 (28.4)

Abbreviations: SAE = serious adverse event
TEAEs were defined as any AE reported in the following time interval (including the lower and upper limits): date of first administration of study treatment; date of last administration of study treatment + 30 days or after 30 days follow-up period, only if they were considered to be related to the study drug by the investigator.
a A patient is counted only once for the higher toxicity.
Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Table 14.3.1.4 and Table 14.3.1.25

5.3.1.　比較的よく見られる有害事象

5.3.1.1.　102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（42 例）では、データカットオフ時点で TEAE は 41 例（97.6%）に認められた。器官別大分類（SOC）別で発現割合が高かった TEAE は、「皮膚および皮下組織障害」29 例（69.0%）、「胃腸障害」22 例（52.4%）及び「臨床検査」21 例（50.0%）であった【m2.7.4/2.1.1.2.1 項】。基本語（PT）別で発現割合が 20%以上の TEAE は、下痢 15 例（35.7%）、好中球減少症 13 例（31.0%）、便秘及び好中球数減少が各 11 例（26.2%）であった（Table 6）。

Table 6:　102 試験（第 2 相部分：グループ 6）：発現割合が 10%以上であった TEAE（SAF）

MedDRA PT, n (%)	Group 6 (Tafasitamab + Lenalidomide) (N = 42)
TEAE を発現した被験者	41 (97.6%)
下痢	15 (35.7)
好中球減少症	13 (31.0)
便秘	11 (26.2)
好中球数減少	11 (26.2)
筋痙縮	8 (19.0)
斑状丘疹状皮疹	8 (19.0)
COVID–19	7 (16.7)
発疹	7 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (14.3)
味覚不全	6 (14.3)
湿疹	6 (14.3)
血小板数減少	6 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (11.9)
白血球減少症	5 (11.9)
発熱	5 (11.9)

Note: Participants were counted once under each MedDRA PT.
Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Table 3.2.3.6

治験薬と関連のある有害事象

グループ 6（42 例）では、データカットオフ時点で本薬と関連のある TEAE は 34 例（81.0%）に発現した。SOC 別で発現割合が高かった本薬と関連のある TEAE は、「臨床検査」13 例（31.0%）及び「血液およびリンパ系障害」10 例（23.8%）であった【m2.7.4/2.1.1.3.1 項】。PT 別で発現割合が 10%以上の本薬と関連のある TEAE は、好中球数減少 8 例（19.0%）、血小板数減少 6 例（14.3%）及び好中球減少症 5 例（11.9%）であった【m2.7.4/Table 7】。

レナリドミドと関連のある TEAE は 39 例（92.9%）に発現した。SOC 別で発現割合が高かったレナリドミドと関連のある TEAE は、「皮膚および皮下組織障害」26 例（61.9%）、「血液およびリンパ系障害」19 例（45.2%）及び「臨床検査」15 例（35.7%）であった。PT 別で発現割合が 10%以上のレナリドミドと関連のある TEAE は、好中球減少症 13 例（31.0%）、好中球数減少 11 例（26.2%）、斑状丘疹状皮疹 8 例（19.0%）、便秘及び発疹が各 7 例（16.7%）、血小板数減少及び味覚不全が各 6 例（14.3%）並びに下痢 5 例（11.9%）であった。

5.3.1.2.　C203 試験

C203 試験（81 例）では、TEAE は全被験者に認められた。SOC 別で発現割合が高かった TEAE は、「感染症および寄生虫症」59 例（72.8%）、「胃腸障害」54 例（66.7%）、「血液およびリンパ系障害」52 例（64.2%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」49 例（60.5%）であった【m2.7.4/2.1.1.2.2 項】。PT 別で発現割合が 20%以上の TEAE は、好中球減少症 40 例（49.4%）、貧血及び下痢が各 30 例（37.0%）、咳嗽 24 例（29.6%）、血小板減少症 23 例（28.4%）、無力症 21 例（25.9%）、末梢性浮腫 20 例（24.7%）、発熱 19 例（23.5%）及び食欲減退 18 例（22.2%）であった（Table 7）。

Table 7:　C203 試験：発現割合が 10%以上であった TEAE（最終解析、SAF）

MedDRA PT, n (%)	Tafasitamab + Lenalidomide (N = 81)
TEAE を発現した被験者	81 (100)
好中球減少症	40 (49.4)
貧血	30 (37.0)
下痢	30 (37.0)
咳嗽	24 (29.6)
血小板減少症	23 (28.4)
無力症	21 (25.9)
末梢性浮腫	20 (24.7)
発熱	19 (23.5)
食欲減退	18 (22.2)
背部痛	16 (19.8)
便秘	15 (18.5)
低カリウム血症	15 (18.5)
疲労	14 (17.3)
気管支炎	13 (16.0)
悪心	12 (14.8)
嘔吐	12 (14.8)
筋痙縮	12 (14.8)
尿路感染	11 (13.6)
呼吸困難	11 (13.6)
肺炎	10 (12.3)
白血球減少症	10 (12.3)
発熱性好中球減少症	10 (12.3)
気道感染	9 (11.1)
C–反応性蛋白増加	9 (11.1)

Note: TEAEs were defined as any AE reported in the following time interval (including the lower and upper limits): date of first administration of study treatment; date of last administration of study treatment + 30 days, or if they were considered to be related to the study drug by the investigator.
A patient with more than 1 TEAE within a PT was counted once for that PT.
Source: MOR208C203 Addendum 4 Table 14.3.1.1 and Table 14.3.1.42

治験薬と関連のある有害事象

C203 試験（81 例）で本薬と関連のある TEAE は 59 例（72.8%）に発現した。SOC 別で発現割合が高かった本薬と関連のある TEAE は、「血液およびリンパ系障害」35 例（43.2%）、「感染症および寄生虫症」22 例（27.2%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」21 例（25.9%）であった【m2.7.4/2.1.1.3.2 項】。PT 別で発現割合が 10%以上の本薬と関連のある TEAE は、好中球減少症 28 例（34.6%）、貧血 13 例（16.0%）、発熱 10 例（12.3%）及び血小板減少症 9 例（11.1%）であった【m2.7.4/Table 8】。

レナリドミドと関連のある TEAE は 65 例（80.2%）に発現した。SOC 別で発現割合が高かったレナリドミドと関連のある TEAE は、「血液およびリンパ系障害」42 例（51.9%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」22 例（27.2%）及び「胃腸障害」21 例（25.9%）であった。PT 別で発現割合が 10%以上のレナリドミドと関連のある TEAE は、好中球減少症 36 例（44.4%）、血小板減少症 19 例（23.5%）、貧血 18 例（22.2%）、下痢 11 例（13.6%）及び白血球減少症 9 例（11.1%）であった。

5.3.2.　グレード 3 以上の有害事象

5.3.2.1.　102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（42 例）では、データカットオフ時点でグレード 3 以上の TEAE は 27 例（64.3%）に発現し、全ての TEAE はグレード 3 又は 4 であった。SOC 別で発現割合が高かったグレード 3 以上の TEAE は、「血液およびリンパ系障害」15 例（35.7%）及び「臨床検査」9 例（21.4%）であった。PT 別で 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 10 例（23.8%）、好中球数減少 6 例（14.3%）、リンパ球減少症 3 例（7.1%）、貧血、多形紅斑、白血球減少症及び斑状丘疹状皮疹が各 2 例（4.8%）であった【m2.7.4/2.1.1.4.1 項】。

5.3.2.2.　C203 試験

C203 試験（81 例）では、グレード 3 以上の TEAE は 66 例（81.5%）に発現し、最悪のグレードがグレード 3 は 31 例（38.3%）、グレード 4 は 30 例（37.0%）、グレード 5 は 5 例（6.2%）であった。SOC 別で発現割合が高かったグレード 3 以上の TEAE は、「血液およびリンパ系障害」45 例（55.6%）及び「感染症および寄生虫症」29 例（35.8%）であった（Table 8）。PT 別で発現割合が 10%以上のグレード 3 以上の TEAE は、好中球減少症 39 例（48.1%）、血小板減少症 13 例（16.0%）及び発熱性好中球減少症 10 例（12.3%）であった。

Table 8:　C203 試験：3 例以上に発現したグレード 3 以上の TEAE（最終解析、SAF）

MedDRA SOC, n (%) **PT, n (%)**	**Tafasitamab + Lenalidomide** **(N = 81)**
グレード 3 以上の TEAE を発現した被験者	66 (81.5)
血液およびリンパ系障害	45 (55.6)
好中球減少症	39 (48.1)
血小板減少症	13 (16.0)
発熱性好中球減少症	10 (12.3)
白血球減少症	8 (9.9)
貧血	6 (7.4)
感染症および寄生虫症	29 (35.8)
肺炎	8 (9.9)
COVID–19	3 (3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (11.1)
肺塞栓症	4 (4.9)
心臓障害	8 (9.9)
心房細動	3 (3.7)
代謝および栄養障害	8 (9.9)
低カリウム血症	5 (6.2)

MedDRA SOC, n (%) PT, n (%)	Tafasitamab + Lenalidomide (N = 81)
筋骨格系および結合組織障害	7 (8.6)
背部痛	3 (3.7)
皮膚および皮下組織障害	7 (8.6)
アレルギー性皮膚炎	3 (3.7)
血管障害	5 (6.2)
高血圧	3 (3.7)

Note: Treatment-emergent AEs are defined as any adverse event reported in the following time interval (including the lower and upper limits): date of first administration of study treatment; date of last administration of study treatment + 30 days, or if they are considered to be related to the study drug.
A patient with more than one TEAE within a PT is counted once for that PT.
A patient with more than one TEAE within a SOC is counted once for that SOC.
A patient is counted only once for the maximum toxicity under each SOC and PT.
Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Table 14.3.1.3

5.3.3.　死亡を含む重篤な有害事象

102 試験及び C203 試験で発現した死亡に至った TEAE（C203 試験のみ発現）及び重篤な TEAE の叙述の参照先は【m2.7.4/2.2 項】に示す。

5.3.3.1.　死亡に至った有害事象

5.3.3.1.1.　102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（42 例）では、データカットオフ時点で死亡に至った TEAE は認められなかった（Table 4）。

5.3.3.1.2.　C203 試験

C203 試験（81 例）では、死亡に至った TEAE（試験治療の開始から終了 30 日後までに発現）は 5 例（6.2%）で報告され、その内訳は COVID-19、進行性多巣性白質脳症、突然死、脳血管発作及び呼吸不全が各 1 例（1.2%）であった。死亡に至った TEAE はいずれも試験治療と関連なしと判断された。進行性多巣性白質脳症（悪化）により死亡した 1 例は、進行性多巣性白質脳症（グレード 2）の病歴を有していた。既存の疲労、複数回の転倒、錯乱、左側筋力低下及び全身筋力低下の症状の経時的な悪化のため、投与 9 日目に進行性多巣性白質脳症の悪化が報告され、最終投与から 68 日後に死亡した【m2.7.4/2.1.2.2 項】。

試験治療終了 30 日より後に発現した死亡に至った AE が 7 例で報告され、そのうち 1 例は試験治療の中止から 2 年以上経過した生存追跡調査中に急性骨髄性白血病の診断の下、死亡した。当該被験者は、疾患進行のため試験治療を中止した後に次治療を開始していた。

5.3.3.2.　重篤な有害事象

5.3.3.2.1.　102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（42 例）では、データカットオフ時点で重篤な TEAE は 6 例（14.3%）に発現し、内訳は COVID-19 が 2 例（4.8%）、貧血、心房細動、胆石症、帯状疱疹、肺炎及び痙攣発作が各 1 例（2.4%）であった。貧血、帯状疱疹、肺炎及び痙攣発作は、本薬及びレナリドミドとの関連ありと判断され、COVID-19 の 1 例は本薬との関連ありと判断された【m2.7.4/2.1.3.1 項】。

5.3.3.2.2. C203 試験

C203 試験（81 例）では、重篤な TEAE は 47 例（58.0%）に発現した。SOC 別で最も発現割合が高かった重篤な TEAE は「感染症および寄生虫症」25 例（30.9%）であった【m2.7.4/Table 10】。2 例以上に発現した重篤な TEAE は、肺炎 7 例（8.6%）、発熱性好中球減少症 5 例（6.2%）、肺塞栓症及び COVID-19 が各 3 例（3.7%）、基底細胞癌、扁平上皮癌、呼吸困難、気管支炎、下気道感染、心房細動及びうっ血性心不全が各 2 例（2.5%）であった。本薬と関連のある重篤な TEAE は、15 例（18.5%）に発現し、2 例以上に発現した事象は発熱性好中球減少症 4 例（4.9%）、肺炎 3 例（3.7%）及び気管支炎 2 例（2.5%）であった。レナリドミドと関連のある重篤な TEAE は、15 例（18.5%）に発現し、2 例以上に発現した事象は発熱性好中球減少症 4 例（4.9%）、肺炎、肺塞栓症及び気管支炎が各 2 例（2.5%）であった【m2.7.4/2.1.3.2 項】。

5.3.4. その他の重要な有害事象

5.3.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

102 試験及び C203 試験で発現した治験薬の投与中止に至った TEAE の叙述の参照先は【m2.7.4/2.2 項】に示す。

5.3.4.1.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（42 例）では、データカットオフ時点で本薬の投与中止に至った TEAE は 3 例（7.1%）に認められ、内訳はアナフィラキシー反応、COVID-19 及び間質性肺疾患が各 1 例（2.4%）であった【m2.7.4/2.1.4.1.1 項】。

レナリドミドの投与中止に至った TEAE は 10 例（23.8%）に認められ、内訳は好中球減少症 2 例（4.8%）、COVID-19、好中球数減少、筋痙縮、末梢性ニューロパチー、間質性肺疾患、多形紅斑、そう痒症、紅斑性皮疹及び斑状丘疹状皮疹が各 1 例（2.4%）であった。

5.3.4.1.2. C203 試験

C203 試験（81 例）では、本薬の投与中止に至った TEAE は 16 例（19.8%）に発現し、SOC「感染症および寄生虫症」の事象が最も多かった［6 例（7.4%）］。PT 別で 2 例以上に発現した本薬の投与中止に至った TEAE は、COVID-19 のみで 2 例（2.5%）であった【m2.7.4/Table 11】。

レナリドミドの投与中止に至った TEAE は 18 例（22.2%）に発現し、SOC の「血液およびリンパ系障害」及び「感染症および寄生虫症」の事象が多かった［各 4 例（4.9%）］。PT 別で 2 例以上に発現したレナリドミドの投与中止に至った TEAE は好中球減少症のみで 3 例（3.7%）であった【m2.7.4/2.1.4.1.2 項】。

5.3.4.2. 治験薬の投与変更に至った有害事象

5.3.4.2.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（42 例）では、データカットオフ時点で本薬の投与中断に至った TEAE は 27 例（64.3%）に認められた。2 例以上に発現した本薬の投与中断に至った TEAE は、好中球減少症及び COVID-19 が各 7 例（16.7%）、好中球数減少 4 例（9.5%）、発熱、上咽頭炎、注入に伴う反応及び C-反応性蛋白増加が各 2 例（4.8%）であった【m2.7.4/2.1.4.2.1 項】。

レナリドミドの投与中断に至った TEAE は 22 例（52.4%）に認められ、最も多く発現した事象は COVID-19、好中球減少症及び好中球数減少で各 4 例（9.5%）であった。レナリドミドの減量に至った TEAE は 16 例（38.1%）に認められ、最も多く発現した事象は好中球減少症 5 例（11.9%）及び好中球数減少 3 例（7.1%）であった。

5.3.4.2.2. C203 試験

C203 試験（81 例）では、本薬の投与中断に至った TEAE は 55 例（67.9%）に発現し、SOC の「血液およびリンパ系障害」及び「感染症および寄生虫症」の事象が多かった［それぞれ 34 例（42.0%）及び 25 例（30.9%）］。PT 別で発現割合が 3%以上の本薬の投与中断に至った TEAE は、好中球減少症 29 例（35.8%）、気管支炎及び肺炎が各 6 例（7.4%）、発熱性好中球減少症、血小板減少症及び発熱が各 4 例（4.9%）、COVID-19 及び注入に伴う反応が各 3 例（3.7%）であった【m2.7.4/2.1.4.2.2 項】。

レナリドミドの投与中断に至った TEAE は 47 例（58.0%）に発現し、SOC の「血液およびリンパ系障害」及び「感染症および寄生虫症」の事象が多かった［それぞれ 30 例（37.0%）及び 15 例（18.5%）］。PT 別で最も多く発現した事象は好中球減少症 24 例（29.6%）であった。レナリドミドの減量に至った TEAE は 12 例（14.8%）に認められ、2 例以上に発現した事象は好中球減少症のみで 5 例（6.2%）であった。

5.3.4.3. 特に注目すべき有害事象

102 試験の AESI は、サイトカイン放出症候群、B 型肝炎再活性化、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及びグレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象とした。C203 試験の AESI は、腫瘍フレア、腫瘍崩壊症候群、第 2 原発性悪性疾患関連事象、サイトカイン放出症候群、過量投与（1 回の IV 投与で計画投与量の 120%を超えた場合と定義）並びにグレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象及び治験薬に対するアレルギー反応とした【m2.7.4/1.1.2.1 項】。

5.3.4.3.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（42 例）では、データカットオフ時点で AESI は 7 例（16.7%）に認められた。いずれもグレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象であり、サイトカイン放出症候群、B 型肝炎再活性化、進行性多巣性白質脳症、第 2 原発性悪性疾患及び腫瘍崩壊症候群関連事象は認められなかった。

グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象の内訳は、多形紅斑及び斑状丘疹状皮疹が各 2 例（4.8%）、アナフィラキシー反応、そう痒症及び発疹が各 1 例（2.4%）であった。いずれの事象もグレード 3 の非重篤で、転帰は回復又は軽快であった。アナフィラキシー反応は本薬と関連ありと判断され、本薬の投与中止に至った。その他の事象は、注入に伴う反応関連事象として事前に定義されたが、いずれもレナリドミド（PO 投与）と関連ありと判断された。各事象の発現日及びレナリドミドの投与変更に関しては【m2.7.4/2.1.5.1.1 項】に示す。

5.3.4.3.2. C203 試験

C203 試験（81 例）では、治験実施計画書で定義した AESI は 14 例（17.3%）に認められた（Table 9）。発現した AESI は、腫瘍フレア、第 2 原発性悪性疾患関連事象及びグレード 3 以上の治験薬に対するアレルギー反応に分類して、以下に要約する。腫瘍崩壊症候群、サイトカイン放出症候群、過量投与及びグレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象は認められなかった【m2.7.4/2.1.5.1.2 項】。

Table 9:　C203 試験：AESI（最終解析、SAF）

MedDRA SOC, n (%) PT, n (%)	Tafasitamab + Lenalidomide (N = 81)
全ての AESI	14 (17.3)
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）	11 (13.6)
基底細胞癌	3 (3.7)
腫瘍フレア	3 (3.7)
ボーエン病	1 (1.2)
乳癌	1 (1.2)
肺腺癌	1 (1.2)
骨髄異形成症候群	1 (1.2)
骨髄増殖性新生物	1 (1.2)
前立腺癌	1 (1.2)
扁平上皮癌	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.7)
アレルギー性皮膚炎	3 (3.7)

Note: Treatment-emergent AEs are defined as any adverse event reported in the following time interval (including the lower and upper limits): date of first administration of study treatment; date of last administration of study treatment + 30 days, or if they are considered to be related to the study drug.
A patient with more than one TEAE within a PT is counted once for that PT.
A patient with more than one TEAE within a SOC is counted once for that SOC.
Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Table 14.3.1.23

腫瘍フレア

腫瘍フレアは 3/81 例（3.7%）に認められ、いずれもサイクル 1 での発現であった。グレードの内訳はグレード 1、2 及び 3 が各 1 例であった。グレード 3 の 1 例（重篤）で本薬及びレナリドミドとの関連あり、2 例（非重篤）でレナリドミドとの関連ありと判断された。転帰は、グレード 1 又は 2 の 2 例が回復、グレード 3 の 1 例が回復（後遺症あり）であった。

第 2 原発性悪性疾患関連事象

第 2 原発性悪性疾患関連事象の内訳は、基底細胞癌が 3/81 例（3.7%）、ボーエン病、乳癌、肺腺癌、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性新生物、前立腺癌及び扁平上皮癌が各 1/81 例（1.2%）であった。本薬のみと関連ありの事象は基底細胞癌（1 例）、本薬及びレナリドミドとの関連ありの事象は骨髄異形成症候群及び前立腺癌（各 1 例）、レナリドミドのみと関連ありの事象は基底細胞癌、ボーエン病、乳癌及び扁平上皮癌（各 1 例）であった。前立腺癌は本薬の投与中止に至った。転帰は、乳癌、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性新生物及び前立腺癌が未回復、その他の事象は回復であった。各事象の発現日及びレナリドミドの投与変更に関しては【m2.7.4/2.1.5.1.2.2 項】に示す。

グレード 3 以上の治験薬に対するアレルギー反応

グレード 3 以上の治験薬に対するアレルギー反応の内訳は、アレルギー性皮膚炎が 3/81 例（3.7%）であった。投与 13、16 及び 55 日目に発現し、いずれもグレード 3 で非重篤であった。投与 55 日目に発現した事象は、本薬及びレナリドミドとの関連ありと判断され、両薬剤の投与中止に至り、転帰は回復（後遺症あり）であった。その他の 2 例では、いずれもレナリドミドとの関連ありと判断され、レナリドミドの投与中断に至り（本薬の投与変更はなし）、転帰は回復であった。

その他

C203 試験の治験実施計画書では AESI として定義していなかったが、102 試験のグループ 6 で定義した AESI に該当する事象として、進行性多巣性白質脳症及び B 型肝炎再活性化が各 1/81 例（1.2%）に発現した。進行性多巣性白質脳症は死亡に至った TEAE であった（5.3.3.1 項）。B 型肝炎再活性化は、投与 358 日目に発現し（グレード 2、非重篤）、本薬と関連ありと判断され、転帰は軽快であった。本薬の投与変更はなかった（レナリドミド投与中止後の事象）【m2.7.4/2.1.5.1.2.4 項】。

5.3.4.4.　重症又は死亡に至った血液学的有害事象

本項では、グレード 3 以上の血液学的 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。

5.3.4.4.1.　102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（42 例）では、データカットオフ時点でグレード 3 の血液学的 TEAE は、好中球減少症及び好中球数減少が各 4 例（9.5%）、血小板減少症及び血小板数減少が各 1 例（2.4%）に発現した。グレード 4 の血液学的 TEAE は、好中球減少症が 6 例（14.3%）、好中球数減少が 2 例（4.8%）に発現した。グレード 3 の発熱性好中球減少症、グレード 4 の発熱性好中球減少症、血小板減少症及び血小板数減少、並びにグレード 5 の血液学的 TEAE は認められなかった。グレード 3 以上の血液学的 TEAE で本薬の投与中止に至った事象はなかった【m2.7.4/2.1.5.2.1 項】。

5.3.4.4.2.　C203 試験

C203 試験（81 例）では、グレード 3 の血液学的 TEAE は、好中球減少症 18 例（22.2%）、血小板減少症 9 例（11.1%）、発熱性好中球減少症 8 例（9.9%）、好中球数減少及び血小板数減少が各 1 例（1.2%）に発現した。グレード 4 の血液学的 TEAE は、好中球減少症 21 例（25.9%）、血小板減少症 4 例（4.9%）、発熱性好中球減少症 2 例（2.5%）に発現した。グレード 4 の好中球数減少及び血小板数減少、並びにグレード 5 の血液学的 TEAE は認められなかった。グレード 3 以上血液学的 TEAE で本薬の投与中止に至った事象は、グレード 4 の血小板減少症 1 例のみであった【m2.7.4/2.1.5.2.2 項】。

5.3.5.　日本人での有害事象の概要

本申請の安全性評価に用いた試験のうち、日本人被験者を含む試験は国内 102 試験のみであった。

5.4.　臨床検査、バイタルサイン及び心電図

5.4.1.　臨床検査

5.4.1.1.　血液学的検査及び血液凝固検査

本薬は骨髄抑制（好中球減少症、血小板減少症及び貧血を含む）を引き起こす可能性がある。102 試験及び C203 試験での血液学的検査の結果は予測の範囲内であった。

5.4.1.1.1.　102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（42 例）では、データカットオフ時点で血液学的検査パラメータの治験薬投与後の変化は、多くがグレード 1 又は 2 への変化であった。治験薬投与後にグレード 3 に悪化したパラメータは、好中球数減少及びリンパ球数減少で各 9 例（21.4%）、白血球数減少で 7 例

（16.7%）、ヘモグロビン減少で 5 例（11.9%）、血小板数減少で 2 例（4.8%）であった。治験薬投与後にグレード 4 に悪化したパラメータは、好中球数減少で 8 例（19.0%）、リンパ球数減少及び血小板数減少で各 2 例（4.8%）、白血球数減少で 1 例（2.4%）であった【m2.7.4/Table 13】。

血液凝固検査値は、多くの被験者でベースライン及び試験期間を通して基準範囲であった。血液凝固検査値の変化は少なく、ベースライン後にグレード 3 に変化した被験者はいなかった【m2.7.4/3.1.1 項】。

5.4.1.1.2. C203 試験

C203 試験（81 例）では、血液学的検査値がベースライン後にグレード 3 であった被験者が多かったパラメータは、好中球数 12 例（14.8%）、リンパ球数 11 例（13.6%）及び白血球数 10 例（12.3%）であり、その他のパラメータは 2 例（2.5%）以下であった。ベースライン後にグレード 4 が認められたパラメータは、好中球数で 4 例（4.9%）、リンパ球数及び血小板数で各 2 例（2.5%）、白血球数で 1 例（1.2%）であった【m2.7.4/Table 14】。

血液凝固検査パラメータのグレードのベースラインからの変化は、多くの被験者でグレード 1 又は 2 への変化であった（グレード 4 はベースライン及びベースライン後のいずれでも認められなかった）【m2.7.4/3.1.2 項】。

5.4.1.2. 血液生化学的検査

5.4.1.2.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（42 例）では、データカットオフ時点で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。治験薬投与後にグレード 3 に悪化したパラメータは、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、カリウム（減少）及びリパーゼで各 2 例（4.8%）であった。治験薬投与後にグレード 4 に悪化したパラメータはなかった【m2.7.4/Table 15】。臨床検査値が Hy’s law の基準に合致した被験者はいなかった【m2.7.4/3.2.1 項】。

5.4.1.2.2. C203 試験

C203 試験（81 例）では、血液生化学的検査値がベースライン後にグレード 3 であった被験者が多かったパラメータは、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、グルコース及びリン酸で各 4 例（4.9%）であり、その他のパラメータはいずれも 2 例（2.5%）以下であった。ベースライン後にグレード 4 が認められたパラメータは尿酸のみで 5 例（6.2%）であった【m2.7.4/Table 16】。

5.4.2. バイタルサイン

5.4.2.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6 では、データカットオフ時点でバイタルサインは多くの被験者でベースライン及びベースライン後の全ての時点で基準範囲であった。バイタルサインの変化に明らかな傾向は認められなかった。血圧、脈拍数及び酸素飽和度ではアラート値（基準範囲外かつベースラインから 25%超の変化）は少なく、おおむね一過性であった【m2.7.4/4.1.1 項】。

5.4.2.2. C203 試験

C203 試験では、臨床的に意義のある異常と判断されたバイタルサインが認められた被験者は少なかった【m2.7.4/4.1.2 項】。

5.4.3.　心電図

5.4.3.1.　QT 延長及びトルサード ド ポアントに関する検討

欧米での本薬の初回申請時に、5547-01 試験（27 例）、C201 試験（92 例）、C202 試験（22 例）及び C203 試験（81 例）の安全性成績（データカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）について、QT 延長／トルサード ド ポアントの可能性のある事象を確認した結果、「QTc 延長」が C203 試験で 1 例、C201 試験で 2 例に認められた。医学的レビューの結果、これらの被験者では QTc 延長をもたらす因子が認められた【m2.7.4/4.2.1 項】。

5.4.3.2.　102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6 では、ECG の評価はスクリーニング時及び EOT 時に測定（投与期間中は必要に応じて測定）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【m2.7.4/4.2.2 項】。

5.5.　免疫原性

本薬の免疫原性は 3.4 項に要約した。

5.6.　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.6.1.　部分集団解析

102 試験では安全性の部分集団解析は実施しなかった。C203 試験で発現した TEAE、グレード 3 以上の TEAE 及び重篤な TEAE を内因性要因別（年齢及び性別）に解析した。なお、これらの内因性要因では、本薬＋レナリドミド併用療法期（両薬剤を投与された 80 例）の結果（治療開始からレナリドミドの最終投与 30 日後までに発現した事象）を提示する。結論として、年齢及び性別で臨床的に意味のある差は認められなかった。

また、本薬＋レナリドミド併用療法（C203 試験）及び本薬単剤療法（統合解析）の安全性を腎機能障害及び肝機能障害の有無別に解析した。

本項では、主に統合解析したデータ（C203 試験を含む）に基づく結果を記載する（データカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）。また、腎機能低下を有する被験者の安全性では、102 試験に登録された中等度の腎機能障害を有する被験者 5 例での安全性所見も記載する。

5.6.1.1.　年齢

C203 試験で本薬＋レナリドミド併用療法を受けた被験者 80 例のうち、65 歳超は 55 例（68.8%）であった【m2.7.4/5.1.1.1 項】。

併用療法期に TEAE は 65 歳以下集団で全 25 例（100%）、65 歳超集団で 54/55 例（98.2%）に発現した。血液学的 TEAE 及び SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現割合は、両集団で同様であった。65 歳以下集団と比べて 65 歳超集団で発現割合が 10%以上高かった TEAE は、下痢、腹痛、無力症、末梢性浮腫、食欲減退、背部痛、低カリウム血症及び低マグネシウム血症であった。

グレード 3 以上の TEAE は、65 歳以下集団で 18/25 例（72.0%）、65 歳超集団で 43/55 例（78.2%）に発現した。グレード 3 以上の好中球減少症、血小板減少症及び SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は両集団で同様であった。

重篤な TEAE は、65 歳以下集団で 9/25 例（36.0%）、65 歳超集団で 26/55 例（47.3%）に発現した。重篤な好中球減少症及び血小板減少症はいずれの集団でも発現せず、SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は両集団で同様であった。重篤な TEAE の発現割合の差は、SOC「心臓障

害」及び「神経系障害」の発現割合が 65 歳以下集団と比べて 65 歳超集団で高かったことによるものであった。

年齢カテゴリー「75 歳以下及び 75 歳超」の結果は【m2.7.4/5.1.1.2 項】に示す。

5.6.1.2.　性別

C203 試験で本薬＋レナリドミド併用療法を受けた被験者 80 例のうち、男性は 43 例（53.8%）、女性は 37 例（46.2%）であった【m2.7.4/5.1.2 項】。

全体として、併用療法期での TEAE の発現割合は男性集団と女性集団で同様であった。TEAE は、男性集団で全 43 例（100%）、女性集団で 36/37 例（97.3%）に発現した。血液学的 TEAE の好中球減少症、貧血、血小板減少症及び白血球減少症の発現割合は、両集団で同様であった。非血液学的 TEAE のうち、注入に伴う反応の発現割合は両集団で同様であった。女性集団で発現割合が 10%以上高かった非血液学的 TEAE は、無力症、悪心及び嘔吐であった。男性集団で発現割合が 10%以上高かった非血液学的 TEAE は、便秘、筋痙縮、背部痛及び血中クレアチニン増加であった。

グレード 3 以上の TEAE は、男性集団で 35/43 例（81.4%）、女性集団で 26/37 例（70.3%）に発現した。グレード 3 以上の好中球減少症、血小板減少症及び SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は両集団で同様であった。

重篤な TEAE は、男性集団で 21/43 例（48.8%）、女性集団で 14/37 例（37.8%）に発現した。重篤な好中球減少症及び血小板減少症はいずれの集団でも発現せず、SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は両集団で同様であった。

5.6.1.3.　腎機能障害を有する患者

5.6.1.3.1.　102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6 では、中等度の腎機能障害（30 mL/分以上 60 mL/分未満）の被験者 5 例が登録され、データカットオフ時点で全被験者に TEAE が発現した。腎機能に関連する TEAE は認められなかった。グレード 3 以上の TEAE は、好酸球増加症、COVID-19、食欲減退及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が同一の 1 例、アナフィラキシー反応、血小板減少症及び貧血が同一の 1 例、好中球数減少が 1 例に発現した。うち、グレード 4 の TEAE は COVID-19 及び好中球数減少であり、COVID-19 は重篤な TEAE として報告された【m2.7.4/5.1.3.1 項】。

クレアチニンの異常値（高値）は 5 例中 4 例に認められたが、いずれもグレード 1 又は 2 であり、TEAE として PT の血中クレアチニン増加が報告された被験者はいなかった。

5.6.1.3.2.　C203 試験及び本薬単剤療法の試験

治験実施計画書に従い、腎疾患の病歴を有する患者及び重度の腎機能障害を有する患者は本薬の臨床試験から除外した。C203 試験及び本薬単剤療法の試験（5574-01 試験、C201 試験及び C202 試験の統合）の計 222 例（C203 試験：81 例、本薬単剤療法の試験：141 例）において、臨床検査値及び病歴をレトロスペクティブに検討し、ベースライン時に軽度から中等度の腎機能障害を有していた可能性のある被験者を特定した【m2.7.4/5.1.3.2 項】。

腎機能障害を有する集団（46 例）と腎機能障害を有さない集団（176 例）で TEAE のパターンは類似していた。腎機能障害を有する集団で、TEAE の発現割合及び重症度が上昇する傾向は認められず、また特定の TEAE が増加する傾向も認められなかった。結論として、腎機能障害を有すると考えられる被験者での本薬の安全性プロファイルで、腎機能正常被験者と比べて異なる又は悪化する傾向は示されなかった。

5.6.1.4. 肝機能障害を有する患者

治験実施計画書に従い、肝疾患の病歴を有する患者及び重度の肝機能障害を有する患者は本薬の臨床試験から除外した。C203 試験及び本薬単剤療法の試験（5574-01 試験、C201 試験及び C202 試験の統合）の計 222 例（C203 試験：81 例、本薬単剤療法の試験：141 例）において臨床検査値及び病歴をレトロスペクティブに検討し、ベースライン時に軽度から中等度の肝機能障害を有していた可能性のある被験者を特定した【m2.7.4/5.1.4 項】。

肝機能障害を有する集団（20 例）と肝機能障害を有さない集団（202 例）で TEAE のパターンは類似していた。肝機能障害を有する集団で、TEAE の発現割合が上昇する傾向は認められず、また特定の TEAE が増加する傾向も認められなかった。肝機能障害と推定された被験者数が少なかったため、報告された事象数が少なく、グレードに関して肝機能障害を有さない集団との比較をすることはできなかった。結論として、肝機能障害を有すると考えられる被験者での本薬の安全性プロファイルで、肝機能正常被験者と比べて異なる又は悪化する傾向は示されなかった。

5.6.2. 薬物相互作用

正式な本薬の薬物間相互作用試験は実施していない。レナリドミドが本薬の PK に及ぼす潜在的な影響を母集団 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（3 項）。

5.6.3. 妊娠及び授乳時の使用

本薬は催奇形性又は胚・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生殖発生毒性試験は実施されておらず、妊婦への本薬の投与に関して、本薬に関連するリスクを確認したデータはない。ただし、本薬の作用機序に基づくと、本薬を妊婦に投与した場合、本薬が胎児の B 細胞を枯渇させる可能性がある（MONJUVI 2025）。102 試験及び C203 試験では、妊娠中及び授乳中の女性患者は試験の対象から除外した。また、生殖能を有する患者では、治験実施計画書に定めた避妊を行う意思があることを選択基準の 1 つとして設定した。

なお、レナリドミドは、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への使用は禁忌である。授乳中の女性へのレナリドミドの投与に関しては当該医薬品の電子添付文書（以下、電子添文）の記載に従う必要がある（レブラミド® 2025）。

5.6.4. 長期の安全性

C203 試験の中間解析（データカットオフ日：20■年■月■日）で本薬の投与期間が 12 サイクルを超えていた被験者 34 例において、サイクル 1～12、サイクル 13～24 及びサイクル 25 以降の TEAE をもとに長期安全性を評価した。本薬の投与期間が 12 サイクル超の被験者 34 例のうち 28 例が 24 サイクルを超えていた。TEAE は、本薬＋レナリドミド併用投与中（サイクル 1～12）で 97.1%、本薬単剤投与中のサイクル 13～24 で 76.5%、サイクル 25 以降では 82.1%で報告された。本薬単剤投与中で TEAE の発現割合が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であり、サイクル 13～24 では 44.1%に発現し、当該 SOC で発現割合が最も高かった TEAE（PT）は上咽頭炎（11.8%）、次いで気管支炎（8.8%）であった。本薬単剤投与中では、好中球減少症はサイクル 13～24 で 23.5%、サイクル 25 以降で 21.4%に発現した。

なお、5.5 年の追跡調査をもとに実施した最終解析では、レナリドミド併用を含めた全投与期間で SOC「感染症および寄生虫症」は 72.8%で報告され、当該 SOC で発現割合が 10%以上の TEAE（PT）は、気管支炎（16.0%）、尿路感染（13.6%）、肺炎（12.3%）及び気道感染（11.1%）であった。SOC「血液およびリンパ系障害」は 64.2%で報告され、好中球減少症（49.4%）は TEAE 全体で最も発現割合が高かった【m2.7.4/5.6 項】。

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。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。

5.6.5. 過量投与

ヒト臨床試験において、本薬の過量投与の経験は極めて限られている。ほとんどの臨床試験では、本薬は 12 mg/kg で投与された。102 試験及び C203 試験で過量投与の 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。

5.6.6. 薬物乱用

102 試験及び C203 試験で MedDRA PT の薬物乱用の報告はなかった。

5.6.7. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

レナリドミドでの自動車運転に関しては、当該医薬品の電子添文に従う（レブラミド® 2025）。

5.7. 安全性の曝露-反応解析

本薬への曝露と安全性評価項目の関連を解析した（3.2 項）。

5.8. 安全性の結論

102 試験の第 2 相部分（グループ 6）では、日本人の R/R DLBCL を有する被験者 42 例で本薬 12 mg/kg とレナリドミド併用療法の安全性を検討した。データカットオフ時点でほぼ全被験者（97.6%）に TEAE が発現し、本薬と関連のある TEAE は 81.0%に認められた。最も発現割合が高かった本薬と関連のある TEAE は好中球数減少であった。死亡に至った TEAE はなく、重篤な TEAE は 14.3%、グレード 3 以上の TEAE は 64.3%、本薬の投与中止に至った TEAE は 7.1%に認められ、発現した AESI はいずれもグレード 3 の注入に伴う反応関連事象（16.7%）であった。

海外で R/R DLBCL を有する被験者 81 例を対象として実施した C203 試験では、本薬 12 mg/kg とレナリドミド併用療法の安全性を 5.5 年に渡る長期追跡調査で評価した。全被験者（100%）に TEAE が発現し、本薬と関連のある TEAE は 72.8%に認められた。最も発現割合が高かった本薬と関連のある TEAE は好中球減少症であった。死亡に至った TEAE は 6.2%、重篤な TEAE は 58.0%、グレード 3 以上の TEAE は 81.5%、本薬の投与中止に至った TEAE は 19.8%に認められた。

102 試験の第 2 相部分（グループ 6）で認められた安全性の所見は C203 試験で認められたものと同様であり、主な TEAE である好中球減少症／好中球数減少を含め、TEAE は管理可能であった。日本人の R/R DLBCL を有する被験者 42 例における本薬 12 mg/kg とレナリドミド併用療法の忍容性はおおむね良好であり、安全性に懸念は認められなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

6.1.1. 疾患又は症状

DLBCL は、NHL の中で最も頻度の高いサブタイプであり、NHL 全体の約 30～40%を占める。DLBCL の発症率は加齢とともに上昇し、アジア人を含む集団でも増加傾向が報告されている（1.2.1 項）。DLBCL は一般に、週又は月単位で進行する高悪性度リンパ腫に分類され、発熱、寝汗、体重減少などの B 症状に加え、急速に増大する腫瘤による圧迫症状を呈することが多い（Armitage et al 2017）。特にアグレッシブな症例では、迅速な治療介入が求められるものの、既存治療の ORR は十分とは言えず、有効な治療選択肢が限られている（Shankland et al 2012）。

6.1.2. 現行の治療

DLBCL に対する現行の治療については初発 DLBCL に対する治療を含め、1.2.2 項に詳細を記載した。

R/R DLBCL に対しては、救援化学療法により奏効が得られ、適応がある場合には HDC/ASCT が標準治療として推奨される。しかしながら、日本の実臨床においては、年齢、併存疾患、治療抵抗性といった要因により、HDC/ASCT が適応となる患者の割合は限定的である。

HDC/ASCT 非適応例に対する治療として、救援化学療法や BR 療法、Pola-BR 療法等が選択肢として挙げられるが、各レジメン間の優劣は明確にされていない。さらに近年、Pola-R-CHP 療法が初発 DLBCL の 1 次治療として普及してきたことにより、再発時に同一薬剤を含む Pola-BR 療法を再導入する臨床的意義は不明瞭である。また、国際共同後ろ向きコホート試験である SCHOLAR-1 試験では、救援化学療法後の ORR は 26%、CR 率は 7%、OS 中央値は 6.3 か月にとどまると報告されている（1.2.2.1 項）。

アンメット・メディカル・ニーズとして、R/R DLBCL 患者の多くは高齢で複数の併存疾患を抱えていることを考慮すると、患者の状態に左右されず導入可能な、良好な安全性プロファイルかつ優れた有効性が期待できる治療法が強く求められている。

近年、2 次治療もしくは 3 次以降の治療として、CAR-T 細胞療法やエプコリタマブなど新たな治療法が承認され、治療成績も向上してきている。一方で、一部の CAR-T 細胞療法やエプコリタマブは、現状 3 次治療以降にのみ使用可能であるため、R/R DLBCL の 2 次治療で使用可能な治療選択肢は依然として限定的である。また、CAR-T 細胞療法は治療アクセスの制約や治療到達までの時間、さらには CRS や ICANS などの重篤な毒性の課題が存在し、万人に適用できる治療とは言い難い状況である。加えて、CAR-T 細胞療法は製造に時間を要するため、治療開始までにブリッジング化学療法が必要となるが、その毒性や病勢進行により治療を受ける前に脱落する患者も一定数存在する。そのため、ブリッジング目的にも使用可能で、低毒性かつ有効性を期待できる新たな治療選択肢が望まれている。

これらの現行の治療法は、一部の患者には有効であるものの、特に ASCT や CAR-T 細胞療法の適応とならない高齢者や、腎機能障害、複数の併存疾患においては、導入・継続が困難である。その結果、有効性と忍容性の両立が可能な治療選択肢は依然として限られているのが現状である（1.3 項）。

このような背景を踏まえ、現行治療では対応が困難な患者集団に対しても、迅速かつ高い腫瘍縮小効果を得られ、さらにその効果が長期にわたり持続し、良好な安全性を兼ね備える新たな治療選択肢が求められている。

6.2. ベネフィット

本薬は CD19 を標的とし、Fc 領域の改変によって ADCC 活性を増強した抗体である。これに免疫調整作用を有するレナリドミドを併用することで、CD20 低発現や抗 CD20 抗体治療に抵抗性を示す R/R DLBCL 患者に対しても、高い抗腫瘍効果が期待される。本薬+レナリドミド併用療法は、前項に記載したアンメット・メディカル・ニーズに対して、新たな治療選択肢となる可能性を有している。以下に、そのベネフィットを支持する臨床試験成績及び考察を示す。

102 試験グループ 6 及び C203 試験の結果から、本薬+レナリドミド併用療法は ASCT の適応とならない R/R DLBCL 患者に対して高い有効性が認められた。

102 試験グループ 6 では、主要評価項目である IRC 判定（Lugano 分類）による ORR は 71.4%（95% CI: 55.4%, 84.3%）、CR 率は 45.2%、DCR は 85.7%、奏効までの期間（TTR）平均値は 2.64 ヵ月と迅速かつ高い腫瘍縮小効果が得られることが示された。カプランマイヤー法で推定した IRC 判定（Lugano 分類）による DoR 及び PFS（追跡期間中央値 11.10 ヵ月）、OS（追跡期間中央値 12.39 ヵ月）の中央値はいずれも未達であった。同様に、IRC 判定（IWG 効果判定基準）においても、ORR 69.0%、CR 率 45.2%、DCR 85.7%、DoR 中央値 未達、PFS 中央値 13.83 ヵ月が示されており、上述の Lugano 分類による結果と整合していた。さらに、被験者の 47.6%（20/42 例）はデータカットオフ時点でリンパ腫に対する次治療を受けておらず、カプランマイヤー法で推定した TTNT の中央値は 11.99 ヵ月であった【m2.7.3/2.1.2.項】。

C203 試験においても、IRC 判定（IWG 効果判定基準）による ORR は 57.5%、CR 率は 41.3%、DCR は 73.8%、TTR 中央値は 2.0 ヵ月であり、102 試験グループ 6 の IRC 判定（IWG 効果判定基準）結果と同様に迅速かつ高い奏効が示されている。さらに、C203 試験は最終解析（約 5.5 年の長期生存追跡）で、DOR 中央値は未達、PFS 中央値は 11.6 ヵ月（追跡期間中央値 45.6 ヵ月）、OS 中央値は 33.5 ヵ月（追跡期間中央値 65.6 ヵ月）であり、各指標のカプランマイヤー曲線は、42 ヵ月を超えた時点でプラトーとなり、本薬+ レナリドミド併用療法による有効性が長期にわたり持続することが確認された【m2.7.3/2.2.2.項】。

R/R DLBCL に対する 2 次治療又は 3 次治療では、奏効の有無と生存期間は相関し、特に CR を達成した患者は予後が良好である（Van Den Nest et al 2016、Gisselbrecht et al 2010）。C203 試験の最終解析においても、CR を達成した被験者の OS 中央値は未達（95% CI: NE, NE）であったのに対し、PR にとどまった被験者では OS 中央値は 18.6 ヵ月であったことから、本薬+ レナリドミド併用療法においても、CR 達成が長期生存に寄与する可能性が示唆された。

102 試験グループ 6 及び C203 試験では、ORR や PFS 等に関する部分集団解析が実施され、被験者数が 10 例以上の部分集団では FAS 全体と同様の傾向が認められた。一部の因子（IPI スコア、前治療ライン数、LDH 値、治療抵抗性）においては ORR に数値的な差が認められたが、被験者数が少なく CI が広いため、結果の解釈には慎重を要する。また、IRC 判定において Lugano 分類と IWG 効果判定基準の結果は整合しており、ORR 以外の評価項目でも両試験を通じて一貫した傾向が示された。さらに、102 試験グループ 6 では、少数だが中等度の腎機能障害を有する症例でも有効性が示唆されており、本薬+レナリドミド併用療法は R/R DLBCL に対して幅広い患者層に適応可能な治療選択肢となる可能性がある。なお、102 試験グループ 6 における年齢平均値は 72.5 歳、C203 試験では同じく 72 歳で、65 歳以上の割合はそれぞれ 90.5%、71.6%であり、いずれも大半が高齢者であった。これらの結果から、本薬+ 療法は高齢者に対しても良好な忍容性及び有効性を示す治療選択肢であると考えられる【m2.7.3/2.1.2.項】【m2.7.3/2.2.2.項】。

本薬+レナリドミド併用療法は、海外において R/R DLBCL の治療として既に承認されており、国際的な治療アルゴリズムにも組み込まれている（Nastoupil et al 2023）。本アルゴリズムでは、本薬+レナリドミド併用療法は、1 次治療終了後 12 ヵ月を超えて再発した患者で、ASCT 及び CAR-T 細胞療法の適応とならない高齢者又は集学的治療の導入が困難な患者に対する 2 次治療として推奨されている。この推奨の根拠として、C203 試験及び C206 試験での本薬+レナリドミド併用療法の高い ORR 及び良好な生存期間を示したことが挙げられている。さらに、本薬+

レナリドミド併用療法後の CD19 抗原の喪失や変異はほとんど報告されておらず、本薬の使用が後続の CAR-T 細胞療法の効果を妨げる懸念は低いとされており、実臨床において治療シーケンスの柔軟性を確保できる点も本薬+レナリドミド併用療法の臨床的なベネフィットの一つとされている。加えて、3 次治療以降においても、本薬+レナリドミド併用療法は、CAR-T 細胞療法へのアクセスが困難な患者や、強力な多剤併用化学療法が導入できない高齢・脆弱な患者集団に対して、有効性と安全性の両面から推奨されている。入院を必要とせず外来診療でも導入可能な点や、骨髄抑制などの重篤な毒性が比較的少ないことから、こうした患者集団において臨床的有用性の高い治療選択肢として位置づけられている。

さらに、C203 試験の被験者とベースラインの共変量をマッチングさせた実臨床データに基づき有効性の比較検討を行った後向きコホート研究（C213 試験）において、本薬+レナリドミド併用療法の有効性が pola-BR 療法や CAR-T 療法と同等以上である可能性が示唆された。具体的には、pola-BR コホートの OS 中央値が 7.2 ヵ月であったのに対して本薬+レナリドミド併用療法コホートでは 20.1 ヵ月であった（HR: 0.441, p=0.034）。さらに CAR-T 細胞療法との比較でも、OS や PFS に統計的有意差はなかったものの、DoR においては本薬+レナリドミド併用療法が優れた持続効果を示した（DoR 中央値：26.1 ヵ月 vs. 5.9 ヵ月）。比較対象群との共変量調整によりベースラインバランスが確保された集団で得られたこれらの結果は、実臨床における有用性を強く支持するエビデンスであると考える（Nowakowski et al 2023）【m2.7.3/2.3.2.4.】。

以上のことから、本薬+ レナリドミド併用療法は、特に ASCT 及び CAR-T 細胞療法の適応とならない R/R DLBCL 患者における 2 次治療として、従来の治療と比較して有効性及びその持続性に優れている可能性が示唆される。また 3 次以降の治療としても、CAR-T 細胞療法の適応とならない又はアクセス困難な患者、高齢者や全身状態の不良な患者などを含む集団に対し、外来診療で導入可能かつ安全性プロファイルに優れた治療法として臨床的意義が高い治療選択肢と位置付けられる。

このように、本薬+レナリドミド併用療法は、ASCT 非適応の R/R DLBCL 患者が直面するアンメット・メディカル・ニーズに対して、高い有効性と良好な忍容性、安全性を兼ね備えた、新たな治療選択肢の一つのなると考えられる。

6.3.　リスク

本薬+レナリドミド併用療法の安全性は、日本国内で実施された 102 試験グループ 6 の 42 例及び海外で実施された C203 試験の 81 例を対象に評価した。

102 試験グループ 6 の全被験者の追跡期間が 6 ヵ月以上となった時点で実施した解析において、本薬の投与中止に至った TEAE は 7.1%であり、主な AESI は注入に伴うグレード 3 の反応関連事象（16.7%）であった。死亡に至った TEAE は報告されていない。C203 試験では、5.5 年に渡る長期追跡調査の結果から、本薬＋レナリドミド併用療法の長期の安全性を評価した。重篤な TEAE は 58.0%、グレード 3 以上の TEAE は 81.5%に認められた。また、死亡に至った TEAE は 6.2%であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

102 試験グループ 6 でみられた安全性の所見は C203 試験で見られたものと同様であり、主な TEAE である好中球減少症/好中球数減少を含め、TEAE は適切な支持療法、予防投与及び休薬により管理可能であった。C203 試験における部分集団解析では、年齢、性別の違いによる明らかな違いは認められなかった。

総じて、日本人の R/R DLBCL を有する被験者に対する本薬＋レナリドミド併用療法に対する忍容性は良好であり、安全性上の懸念は認められなかった。

PK に関しては、102 試験に参加した日本人被験者の本薬の曝露量は、概して外国人被験者で観察された曝露量の範囲内であり、日本人 DLBCL 被験者の本薬血清中濃度は、C203 試験における外国人 DLBCL 被験者と類似していた。

レナリドミドの服薬率は 102 試験グループ 6 及び C203 試験ともに高く、中等度の腎機能障害を有する被験者においても良好な服薬率であり忍容可能な安全性プロファイルであった。日本人被験者では、外国人被験者と比べて忍容性及び安全性に明らかな違いは認められなかった。

102 試験グループ 6 及び C203 試験では、ADA が発現した被験者の割合は全体的に低く、本薬投与前から ADA を有する被験者では本薬投与により ADA 検出は増強されなかった。ADA 陽性であった被験者の本薬の血清中濃度は ADA 陰性被験者の濃度範囲内であり、ADA の存在は、本薬の PK に明らかな影響を及ぼさないと考えられた。これらの結果から、PK の観点でも本薬とレナリドミドの併用投与が R/R DLBCL 患者において良好なベネフィット-リスクプロファイルを有することが支持された。

本薬の CCDS（2025）の Warning and Precautions に取り上げられている、骨髄抑制、臨床的に重要な感染症、注入に伴う反応、腫瘍崩壊症候群、進行性多巣性白質脳症について、以下に記載した【m1.6/CCDS】。

6.3.1. 骨髄抑制

本薬は、好中球減少症、血小板減少症、貧血を含む重篤又は重度の骨髄抑制を引き起こす可能性がある（MONJUVI 2025）。

102 試験グループ 6 では、グレード 3 の血液学的 TEAE として好中球減少症及び好中球数減少が各 4 例（9.5%）、血小板減少症及び血小板数減少が各 1 例（2.4%）発現したが、発熱性好中球減少症は認められなかった。グレード 4 では、好中球減少症が 6 例（14.3%）、好中球数減少が 2 例（4.8%）に発現し、発熱性好中球減少症、血小板減少症及び血小板数減少は認められなかった。グレード 5 の血液学的 TEAE は発現しておらず、本薬の投与中止に至ったグレード 3 以上の血液学的 TEAE も認められなかった。

C203 試験では、グレード 3 の血液学的 TEAE として、好中球減少症が 18 例（22.2%）、血小板減少症が 9 例（11.1%）、発熱性好中球減少症が 8 例（9.9%）に発現し、好中球数減少及び血小板数減少は各 1 例（1.2%）に認められた。グレード 4 では、好中球減少症が 21 例（25.9%）、血小板減少症が 4 例（4.9%）、発熱性好中球減少症が 2 例（2.5%）に発現し、好中球数減少及び血小板数減少は認められなかった。グレード 5 の血液学的 TEAE は発現せず、本薬の投与中止に至ったのは、グレード 4 の血小板減少症 1 例のみであった。

いずれの試験においても、血液学的 TEAE により本薬の投与中止に至った被験者はわずかであり、支持療法や用量調整により管理可能であった。

6.3.2. 臨床的に重要な感染症

感染症は本薬を含む B 細胞除去療法で既知の懸念事項であり、本薬の特定されたリスクである。臨床的に重症な感染症のリスクを最小限に抑えるために、本薬を投与される患者は感染症の徴候及び症状を慎重にモニタリングし、適切な管理が実施されるべきである（MONJUVI 2025）。

102 試験グループ 6 では、SOC 別で「感染症および寄生虫症」に分類された本薬と関連のある TEAE は 7 例（16.7%）であったが、大部分は低グレードであり、グレード 3 は帯状疱疹及び肺炎が各 1 例の計 2 例（4.8%）、グレード 4 は COVID-19 の 1 例（2.4%）であった。そのうちの COVID-19 を発症した 1 例は、本薬の投与中止に至っている【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 3.2.11.1.6】。

C203 試験では、5.5 年の追跡調査をもとに実施した最終解析において、レナリドミド併用を含めた全投与期間を通して「感染症および寄生虫症」は 81 例中 59 例（72.8%）で報告された。グレード 3 以上は 29 例（35.8%）であり、肺炎 8 例（9.9 %）、COVID-19 3 例（3.7 %）が報告された。COVID-19 が発現した 1 例では死亡に至った TEAE として報告されていた（本薬と因果関係なし）。

6.3.3. 注入に伴う反応

本薬に関連する注入に伴う反応が報告されており、ほとんどは 1 又は 2 サイクル目に発生している（MONJUVI 2025）。102 試験及び C203 試験では、本薬の投与に際し、初回 3 回では前投薬が必須とされ、初回 3 回の注入時に本薬に対する本薬に関連する注入に伴う反応を認めなかった患者については、その後の投与に対する前投薬は任意とされた（102 試験治験実施計画書 6.1 項、C203 試験治験実施計画書 6.4 項）。102 試験では、グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象は 7 例（16.7%）に認められ、その内訳は、多形紅斑及び斑状丘疹状皮疹が各 2 例（4.8%）、アナフィラキシー反応、そう痒症及び発疹が各 1 例（2.4%）であった。いずれの事象もグレード 3 の非重篤で、転帰は回復又は軽快であり、アナフィラキシー反応を除き、本薬との関連はないと判断された【m2.7.4/2.1.5.1.1.】。C203 試験では、グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象は報告されなかった。以上より、本薬に関連する注入に伴う反応は、解熱鎮痛薬、抗ヒスタミン薬及び副腎皮質ステロイドによる事前投与を適切に実施することで十分に管理可能であった。

6.3.4. 腫瘍崩壊症候群

5574-01 試験及び C202 試験では DLBCL でないリンパ腫患者の本薬の治療中に腫瘍崩壊症候群（TLS）が観察されたが、102 試験グループ 6 及び C203 試験では TLS は発現しなかった。102 試験では、TLS のリスクが高い被験者には予防措置を講じることが推奨されていた。このことから、TLS のリスクが増加する可能性がある、腫瘍量が多く、増殖能の高い腫瘍を有する患者でも、治療開始前に適切な予防措置を講じることで管理可能であると考える。

6.3.5. 進行性多巣性白質脳症

進行性多巣性白質脳症（PML）は、レナリドミドの副作用として報告されており（レブラミド® 2025）、レナリドミドと併用して用いられる本薬においても重要な潜在的リスクとされる。102 試験グループ 6 では PML は認められなかった。C203 試験では PML による死亡例が 1 例報告されている。当該被験者は治験開始前からグレード 2 の PML の病歴を有しており、最終的に PML の悪化により死亡した【m2.7.4/2.1.2.2 項】。

上記のように、本薬+ レナリドミド併用療法では、投与期間中に PML の発現が報告されているため、新規又は悪化した神経学的症状、もしくは PML を示唆する兆候がないかを注意深く観察する必要がある。また、PML は、レナリドミドの副作用として報告されており（レブラミド® 2025）、レナリドミドと併用して用いられる本薬においても重要な潜在的リスクとして設定した。しかしながら、上記内容を踏まえ、本薬+レナリドミド併用療法に伴い発現する PML は、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識及び経験を持つ医療従事者が症状に応じ治療することで、管理可能であると考える。

6.3.6. 結論

本薬+レナリドミド併用療法は、ASCT の適応とならない R/R DLBCL 患者において、良好な忍容性を示し、日本人患者を対象とした 102 試験においても、C203 試験と同等の安全性プロファイルが確認された。C203 試験の長期フォローアップにおいても、TEAE の種類、件数、重症度に臨床的に意味のある変化は認められず、安全性プロファイルの変化はなかった。

本薬では、骨髄抑制、臨床的に重要な感染症、注入に伴う反応、TLS 及び PML が発現する懸念が認められている。しかしながら、予防措置を含む適切な対応をすることにより管理可能であると考える。

これらの結果から、本治療法は、日本人においても良好な忍容性及び安全性と管理可能なリスクプロファイルを有し、実臨床への導入が可能であると判断される。

6.4. ベネフィット・リスク評価

DLBCL は進行性の悪性疾患であり、高齢者（中央値が 70 歳超）に多く見られるが、どの年齢層でも発症する可能性がある。DLBCL の患者集団では併存疾患を有することが一般的であり、R/R DLBCL 患者の多くは、HDC/ASCT 又は CAR-T 細胞療法には適さないとされている。こうした患者に対する有効な代替治療は限られており、予後は不良なのが現状である。

102 試験グループ 6 の日本人集団では、本薬+ レナリドミド併用療法の IRC 判定（Lugano 分類）による ORR は 71.4%［IRC 判定（IWG 効果判定基準）の ORR は 69.0%］と報告されており、全体的に忍容可能かつ管理可能な安全性プロファイルが認められた。奏効した被験者の大半は持続的な奏効が得られており、臨床的に意義のある結果であった。安全性の所見は、C203 試験で報告されたものと同様であり、主な TEAE である好中球減少症/好中球数減少を含め、TEAE は管理可能であった。日本人集団において新たな安全性のシグナルは認められなかった。

これらの日本人患者に関する知見は、C203 試験の結果によってさらに裏付けられている。C203 試験では 本薬+ レナリドミド併用療法により IRC 判定（IWG 効果判定基準）の ORR は 57.5%と報告されている。さらに、この腫瘍縮小効果が長期間持続すること、ならびに良好な忍容性及び安全性を支持する長期の追跡調査の結果が報告されている。

102 試験グループ 6 及び C203 験における一貫した有効性の結果及び C203 試験の長期追跡データは、R/R DLBCL における本薬+レナリドミド併用療法の良好なベネフィット・リスクプロファイルをさらに支持するものである。

また、本薬+レナリドミド併用療法は海外（米国、欧州）において既に承認され、NCCN ガイドラインや実臨床の治療アルゴリズムの中で、ASCT 非適応の R/R DLBCL に対して推奨されている。

総じて、本薬+レナリドミド併用療法は、外来で導入可能かつ化学療法を伴わない治療選択肢として、優れたベネフィット・リスクバランスを示しており、ASCT 不適応の R/R DLBCL 患者において、より広範な患者層に適応可能な治療法となり得ると考えられる。

7. 参考文献

Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet. 2020;396:839–852.

Allen P. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: current approaches. Curr Oncol Rep. 2020;22:114.

Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2017;390(10091):298–310.

Awan FT, Lapalombella R, Trotta R, et al. CD19 targeting of chronic lymphocytic leukemia with a novel Fc-domain-engineered monoclonal antibody. Blood. 2010 Feb 11;115(6):1204–1213.

Bhaskar ST, Dholaria B, Savani BN, et al. The evolving role of bridging therapy during CAR-T therapy. Clin Hematol Int. 2024 Jul 16;6(3):9–16.

Boltežar L, Prevodnik VK, Perme MP, Gašljević G, Novaković BJ. Comparison of the algorithms classifying the ABC and GCB subtypes in diffuse large B-cell lymphoma. Oncol Lett 2018;15:6903-6912.

Borhani K, Bamdad T, Hashempour T. Low Dose of Lenalidomide Enhances NK Cell Activity: Possible Implication as an Adjuvant. Iran J Immunol 2017;14(2):151-158.

Bristol-Myers Squibb. ブレヤンジ治療施設. Accessed July 02, 2025. https://www.car-t.jp/treatment-center

Busch L, Mougiakakos D, Büttner-Herold M, et al. Lenalidomide enhances MOR202-dependent macrophage-mediated effector functions via the vitamin D pathway. Leukemia. 2018 Nov;32(11):2445–2458.

Carreras J, Hamoudi R, Nakamura N. Artificial Intelligence Analysis of Gene Expression Data Predicted the Prognosis of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Tokai J Exp Clin Med 2020;45(1):37-48.

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

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579–586.

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;32:3059–3068.

Chihara D, Johnston K, Bolatova T, et al. An epidemiological model to estimate the prevalence of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022;22(12):e1092–e1099.

Choi CH, Park YH, Lim JH, et al. Prognostic implication of semi-quantitative immunohistochemical assessment of CD20 expression in diffuse large B-cell lymphoma. J Pathol Transl Med 2016;50:96-103.

Chu PG, Chen YY, Molina A, Arber DA, Weiss LM. Recurrent B-cell neoplasms after Rituximab therapy: an immunophenotypic and genotypic study. Leuk Lymphoma 2002;43: 2335-2341.

Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002;346(4):235-242.

Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure—what to do? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016 (1):366-378.

Crump M, Neelapu S, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017;130:1800–1808.

Czuczman MS, Trněný M, Davies A, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice. Clin Cancer Res. 2017;23:4127-4137.

Epkinly (epcoritamab-bysp) [US prescribing information]. Genmab US, Inc.; March 2024. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761324s003lbl.pdf

Fiorcari S, Martinelli S, Bulgarelli J, et al. Lenalidomide interferes with tumor-promoting properties of nurse-like cells in chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2015 Feb;100(2):253–262.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics. 2015.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2018.

Fuji S, Kida S, Nakata K, et al. Analysis of real-world data in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma who received salvage chemotherapy in the rituximab era. Ann Hematol. 2021;100:2253–2260.

Garg M, Takyar J, Dhawan A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a structured literature review of the epidemiology, treatment guidelines, and real-world treatment patterns. Blood. 2022;140(Suppl 1):12106–12107.

Gilead Sciences. イエスカルタ治療施設. Accessed July 02, 2025. https://www.g-station-plus.com/ta/car-t/yescarta/treatment/treatment_facility?utm_source=chatgpt.com

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010 Sep 20;28(27):4184–4190.

Gribben JG, Fowler N, Morschhauser F. Mechanisms of action of lenalidomide in B-cell non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2015 Sep 1;33(25):2803–2811.

Guirguis HR, Cheung MC, Piliotis E, et al. Survival of patients with transformed lymphoma in the rituximab era. Ann Hematol. 2014 Jun;93(6):1007–1014.

Hamlin PA, Satram-Hoang S, Reyes C, et al. Treatment patterns and comparative effectiveness in elderly diffuse large B-cell lymphoma patients: a SEER-Medicare analysis. Oncologist. 2014;19:1249–1257.

Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004 Jan 1;103(1):275–282.

Hiraga J, Tomita A, Sugimoto T, et al. Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance. Blood. 2009 May 14;113(20):4885–4893.

Johnson NA, Boyle M, Bashashati A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: reduced CD20 expression is associated with an inferior survival. Blood. 2009 Apr 16;113(16):3773–3780.

Kennedy GA, Tey SK, Cobcroft R, et al. Incidence and nature of CD20-negative relapses following rituximab therapy in aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective review. Br J Haematol. 2002 Nov;119(2):412–416.

Kotla V, Goel S, Nischal S, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. J Hematol Oncol. 2009 Aug 12;2:36.

Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Apr;25(4):625–638.

Lenz G, Wright GW, Emre NC, et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Sep 9;105(36):13520–13525.

Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. Lancet Oncol. 2019;20:31–42.

Locke FL, Siddiqi T, Jacobson CA, et al. Impact of vein-to-vein time in patients with R/R LBCL treated with axicabtagene ciloleucel. Blood Adv. 2025;9(11):2663–2676.

Lossos IS, Gascoyne RD. Transformation of follicular lymphoma. Best Pract Res Clin Haematol. 2011 Jun;24(2):147–163.

Maeshima AM, Taniguchi H, Nomoto J, et al. Histological and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin's lymphoma after rituximab therapy. Cancer Sci. 2009 Jan;100(1):54–61.

McDaniel JM, Pinilla-Ibarz J, Epling-Burnette PK. Molecular action of lenalidomide in lymphocytes and hematologic malignancies. Adv Hematol. 2012;2012:513702.

MONJUVI (tafasitamab-cxix) [prescribing information]. Incyte Corporation; June 2025.

Muto R, Miyoshi H, Sato K, et al. Epidemiology and secular trends of malignant lymphoma in Japan: analysis of 9426 cases according to the World Health Organization classification. Cancer Med. 2018 Nov;7(11):5843–5858.

Nastoupil LJ, Bartlett NL. Navigating the evolving treatment landscape of diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2023 Feb 1;41(4):903–913.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-cell lymphomas, version 2.2025 — February 10, 2025.

Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15:47–62.

Nguyen PT, Hori M, Matsuda T, Katanoda K. Cancer prevalence projections in Japan and decomposition analysis of changes in cancer burden, 2020–2050: a statistical modelling study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2023 Dec 1;32(12):1756–1770.

Novartis Pharma. キムリア治療提供可能施設. Accessed July 02, 2025. https://www.pro.novartis.com/jp-ja/products/kymriah/medical_institution

Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non–germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study. J Clin Oncol. 2015;33:251–257.

Nowakowski GS, Hong F, Scott DW, et al. Addition of lenalidomide to R-CHOP (R2CHOP) improves outcomes in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): first report of ECOG-ACRIN1412, a randomized phase 2 US intergroup study of R2CHOP vs R-CHOP. Hematol Oncol. 2019;37(S2):37–38.

Nowakowski GS, Yoon DH, Mondello P, et al. RE-MIND2: comparative effectiveness of tafasitamab plus lenalidomide versus polatuzumab vedotin/bendamustine/rituximab (pola-BR), CAR-T therapies, and lenalidomide/rituximab (R2) based on real-world data in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Ann Hematol. 2023 Jul;102(7):1773-1787. Erratum in: Ann Hematol. 2023 Sep;102(9):2643-2644.

Ohmachi K. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2023: II. Lymphoma. Int J Hematol. 2025 Jul;122(1):3–16.

Otero DC and Rickert RC. CD19 function in early and late B cell development. II. CD19 facilitates the pro-B/pre-B transition. J Immunol 2003;171:5921–5930.

Rasheed AA, Samad A, Raheem A, et al. CD20 expression and effects on outcome of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma after treatment with rituximab. Asian Pac J Cancer Prev. 2018 Feb 26;19(2):331–335.

Rosenthal A, Younes A. High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma. Blood Rev. 2017 Mar;31(2):37–42.

Sato S, Steeber DA, Jansen PJ, Tedder TF. CD19 expression levels regulate B lymphocyte development: human CD19 restores normal function in mice lacking endogenous CD19. J Immunol 1997;158:4662-4669.

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2019;380:45–56.

Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. Blood. 2015;125(1):22–32.

Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2012;380(9844):848-857.

Shipp MA, Harrington DP. International NHL Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993;329(14):987-994.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7–30.

Tedder TF, Zhou LJ Engel P. The CD19/CD21 signal transduction complex of B lymphocytes. Immunol Today 1994;15:437-442.

Tessoulin B, Eveillard M, Lok A, et al. p53 dysregulation in B-cell malignancies: more than a single gene in the pathway to hell. Blood Rev. 2017 Jul;31(4):251–259.

Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. Med Sci (Basel). 2021;9(1):5.

Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26(Suppl 5):v116–v125.

Tilly H, Morschhauser F, Sehn NH, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(4):351–363.

Ting CY, Liew SM, Price A, et al. Clinical significance of aberrant microRNAs expression in predicting disease relapse/refractoriness to treatment in diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Dec;144:102818.

Uckun FM, Ledbetter JA. Immunobiologic differences between normal and leukemic human B-cell precursors. Proc Natl Acad Sci USA. 1988;85:8603-8607.

Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcomes of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2016 Jan;51(1):51–57.

Vitolo U, Chiappella A, Franceschetti S, et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014 Jun;15(7):730–737.

Vo DN, Alexia C, Allende-Vega N, et al. NK cell activation and recovery of NK cell subsets in lymphoma patients after obinutuzumab and lenalidomide treatment. Oncoimmunology. 2017 Dec 20;7(4):e1409322.

Wada N, Kohara M, Ogawa H, et al. Change of CD20 expression in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: a study of the Osaka Lymphoma Study Group. Case Rep Oncol. 2009 Oct 21;2(3):194–202.

Wang S. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. Semin Hematol. 2023 Nov;60:255–266.

Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. Leukemia. 2013;27(9):1902–1909.

Wästerlid T, Murphy S, Villa D, El-Galaly TC. Diffuse large B-cell lymphoma among the elderly: a narrative review of current knowledge and future perspectives. Ann Lymphoma. 2022;6:6.

Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2008;26:4952–4957.

Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2011;22:1622–1627.

Xia Y, Zhang X. The spectrum of MYC alterations in diffuse large B-cell lymphoma. Acta Haematol. 2020 Feb 19:1–9.

Yamasaki S, Mizuno S, Yoshifuji K, et al. Autologous stem cell transplantation from 2011 to 2022 in Japanese patients aged ≥65 years with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Ann Hematol. 2025;104. Epub ahead of print

Zinzani PL, Pellegrini C, Gandolfi L, et al. Combination of lenalidomide and rituximab in elderly patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase 2 trial. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011;11:462–466.

一般社団法人 日本血液学会（編）. 造血器腫瘍診療ガイドライン 第 3.1 版（2024 年版）、第 II 章 リンパ腫、5 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified：DLBCL，NOS）金原出版, 2024（Accessed on Jul 1, 2025. http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_5.html#soron）

厚生労働省 令和 2 年（2020 年）患者調査 確定数　全国編　閲覧第４－１表　推計患者数，性・年齢階級（５歳）× 傷病小分類 × 施設の種類・入院－外来の種別別（総数）. 2020a（Accessed on July 14, 2025. https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004002503）

厚生労働省 令和 2 年（2020 年）患者調査 確定数　全国編　閲覧第１１９表　総患者数，傷病基本分類別 . 2020b（Accessed on July 14, 2025. https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004002720）

レブラミド®カプセル 2.5 mg/5 mg 添付文書. 第 6 版, ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社, 2025 年 6 月改訂.